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）

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

ムンディファーマ株式会社

目次

1　背景及び概観 6

1.1　製剤開発の経緯 7

1.2　製剤特性 11

1.3　分析法の概観 11

2　個々の試験結果の要約 15

3　全試験を通しての結果の比較と解析 16

4　付録 17

4.1　個々の生体試料分析法 17

4.1.1　ヒト血漿及び尿中 PDX ジアステレオマー濃度分析法のバリデーション（PDX-K-05014-U 試験） 17

4.1.2　冷蔵保存したときのヒト全血中 PDX ジアステレオマーの安定性評価（PDX-K-06025-U 試験） 18

4.1.3　ヒト血漿中 PDX ジアステレオマー濃度分析法のバリデーション（PDX-K-09074-U 試験） 19

4.1.4　ヒト尿中 PDX ジアステレオマー濃度分析法のバリデーション（PDX-K-09076-U 試験） 20

4.1.5　ヒト肝細胞懸濁液中 PDX ジアステレオマー濃度分析法のバリデーション（PDX-K-06026-U 試験） 21

4.1.6　ヒト肝ミクロソーム懸濁液及び被験物質溶液中 PDX ジアステレオマー濃度分析法のバリデーション（PDX-K-06024-U 試験） 22

4.1.7　ヒト血漿中ドセタキセル濃度分析法のバリデーション（PDX-K-06027-U 試験） 24

表目次

表 2.7.1 - 1　臨床試験で用いられたプララトレキサート製剤ロットの要約.....9

表 2.7.1 - 2　分析法バリデーション試験の概要.....12

表 2.7.1 - 3　ヒト血漿中 PDX ジアステレオマー濃度分析法のバリデーション試験結果（PDX-K-05014-U 試験）.....18

表 2.7.1 - 4　ヒト尿中 PDX ジアステレオマー濃度分析法のバリデーション試験結果（PDX-K-05014-U 試験）.....18

表 2.7.1 - 5　ヒト血漿中 PDX ジアステレオマー濃度分析法のバリデーション試験結果（PDX-K-09074-U 試験）.....20

表 2.7.1 - 6　ヒト尿中 PDX ジアステレオマー濃度分析法のバリデーション試験結果（PDX-K-09076-U 試験）.....21

表 2.7.1 - 7　ヒト肝細胞懸濁液中 PDX ジアステレオマー濃度分析法のバリデーション試験結果（PDX-K-06026-U 試験）.....22

表 2.7.1 - 8　ヒト肝ミクロソーム懸濁液中 PDX ジアステレオマー濃度分析法のバリデーション試験結果（PDX-K-06024-U 試験）.....23

表 2.7.1 - 9　ヒト肝ミクロソーム試験の対照被験物質溶液中 PDX ジアステレオマー濃度分析法のバリデーション試験結果（PDX-K-06024-U 試験）.....23

表 2.7.1 - 10 ヒト肝細胞試験の対照被験物質溶液中 PDX ジアステレオマー濃度分析法のバリデーション試験結果（PDX-K-06024-U 試験）.....23

表 2.7.1 - 11 ヒト血漿中ドセタキセル濃度分析法のバリデーション試験結果（PDX-K-06027-U 試験）.....24

図目次

図 2.7.1 - 1　プララトレキサートの化学構造式.....6

略号一覧

略号	日本語	英語
[redacted]	-	[redacted]
[redacted]	-	[redacted]
BCS	生物薬剤学分類システム	Biopharmaceutics Classification System
C10	炭素 10 位	Carbon 10
C19	炭素 19 位	Carbon 19
HCl	塩酸	Hydrochloric acid
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	High-performance liquid chromatography
IMP	治験薬	Investigational medicinal product
ISO	国際標準化機構	International Organization for Standardization
LC/MS/MS	高速液体クロマトグラフィー・タンデムマススペクトロメトリー	High-performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry
LLOQ	定量下限	Lower limit of quantitation
[redacted]	-	[redacted]
MTX	メトトレキサート	Methotrexate
NA	該当せず	Not applicable
NaCl	塩化ナトリウム	Sodium chloride
NaOH	水酸化ナトリウム	Sodium hydroxide
[redacted]	-	[redacted]
PTCL	末梢性 T 細胞リンパ腫	Peripheral T-cell lymphoma
r	相関係数	Correlation coefficient
r^2	決定係数	Determination coefficient
RE	相対誤差	Relative error
RSD	相対標準偏差	Relative standard deviation
SPE	固相抽出	Solid-phase extraction
[redacted]	-	[redacted]

1　背景及び概観

プララトレキサートは抗悪性腫瘍作用を有する葉酸アナログであり，ジヒドロ葉酸還元酵素阻害作用によって葉酸代謝を阻害する。プララトレキサート注射剤（20 mg/mL）は，再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）の治療を目的として，初回治療以降に再発又は増悪が認められた成人患者に静脈内投与される。

プララトレキサート注射剤（20 mg/mL）の推奨用法・用量は，30 mg/m^2 を週 1 回，3～5 分かけて 6 週連続静脈内投与した後 1 週休薬し，7 週間を 1 サイクルとして投与される。

プララトレキサートは，炭素 10 位（C10）及び炭素 19 位（C19）に不斉中心を有する（図 2.7.1 - 1）。原薬は，C10 の不斉中心での *R*-ジアステレオマーと *S*-ジアステレオマーをほぼ等量で含むラセミ体, かつ C19 の不斉中心で[redacted]が *S*-ジアステレオマーとなるように製造されている（第 3.2.S.3.1 項）。プララトレキサートの C10 の各ジアステレオマーの名称は以下のとおりである。

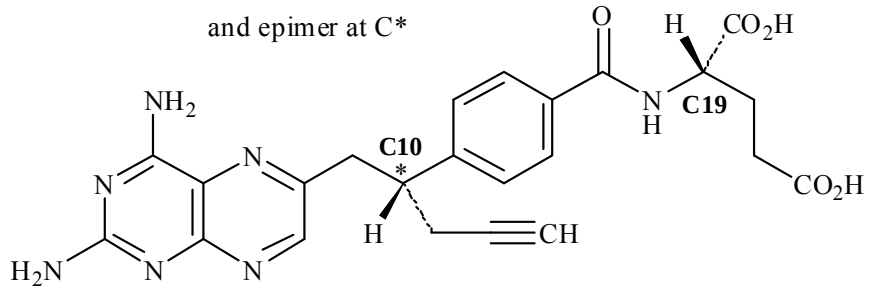
- PDX-10a（*S*-ジアステレオマー）

化学名：(2*S*)-2-[[4-[(1***S***)-1-[(2,4-diaminopteridin-6-yl)methyl]but-3-ynyl]benzoyl]amino]pentanedioic acid)

- PDX-10b（*R*-ジアステレオマー）

化学名：(2*S*)-2-[[4-[(1***R***)-1-[(2,4-diaminopteridin-6-yl)methyl]but-3-ynyl]benzoyl]amino]pentanedioic acid)

図 2.7.1 - 1　　プララトレキサートの化学構造式



(2*S*)-2-[[4-[(1*RS*)-1-[(2,4-diaminopteridin-6-yl)methyl]but-3-ynyl]benzoyl]amino]pentanedioic acid)
分子量：477.47，分子式：$C_{23}H_{23}N_7O_5$
C10 の *R* 及び *S*-ジアステレオマーの 1：1 混合物

C10 のジアステレオマーの組成は 50%ずつになるよう厳密に制御されており，その誤差は[redacted]以内である。非臨床毒性試験及び臨床プログラムを実施するにあたって規定されたジアステレオマーの組成は，原薬及び製剤の市販用バッチでも保証されるように適切に制御される。さらに，固体状態（原薬）又は液体状態（製剤）で，これらのジアステレオマーは相互変換しないことが示された（第 3.2.S.3.1 項）。

1.1　製剤開発の経緯

プララトレキサート注射剤（20 mg/mL）の市販製剤は，プララトレキサートと構造が類似した活性物質であるメトトレキサート（MTX）の注射剤の市販製剤と類似している。プララトレキサート注射剤（20 mg/mL）は防腐剤を含まず，無菌，等張及び非発熱性の透明な黄色液体で，1 回使用分が 2 mL のガラスバイアルで静脈内投与用として供給される。1 mL あたり，プララトレキサート 20 mg，等張（280～300 mOsm）にするために 0.6%塩化ナトリウム（NaCl），pH を 7.5～8.5 に維持するために十分量の水酸化ナトリウム（NaOH），及び必要に応じて塩酸（HCl）が含まれている（第 2.3.P.2.2 項）。

[redacted]における初期の臨床開発では，治験薬（IMP）の製剤で[redacted]が用いられた。また，[redacted]による幾つかの初期の第 I 相及び第 II 相試験では 10 mg/mL のプララトレキサート溶液が用いられた。以上の 2 点の例外を除き，プララトレキサート注射剤の製剤は臨床開発及び商業開発を通じて変わらなかった。市販製剤（第 3.2.P.1 項）は，臨床開発を通じて主に用いられた IMP と同じ成分，組成及び濃度である。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）で用いられた製剤と市販製剤で異なる点は，バイアルサイズと充填容積のみである。PDX-008 試験で用いられた IMP はプララトレキサート注射剤（20 mg/mL）5 mL を 5 mL のガラスバイアルに充填して供給された。一方，国内試験（PDX-JP1 試験）及び市販製剤ではプララトレキサート注射剤（20 mg/mL）1 mL を 2 mL のガラスバイアルに充填して供給される。

プララトレキサート注射剤（20 mg/mL）は，無菌容器中で pH 調製された無菌水にプララトレキサートを溶解し，製造された。1 mol/L の NaOH 及び／又は 1 mol/L の HCl（必要に応じて）による pH 調製後に，望ましい浸透圧にするために NaCl を添加した。溶液は[redacted]のプレフィルターで浄化し，二連続の[redacted]膜フィルターによるろ過により滅菌した。ろ液は国際標準化機構（ISO）のクラス 5 環境で無菌的に封入され，ストッパーで封をして，シールで封入し，冷蔵・遮光条件下で保存された。

臨床開発期間に，プララトレキサート注射剤の IMP は[redacted]の製剤製造施設，すなわち[redacted]米国[redacted]米国[redacted]ドイツ[redacted]で生産された。商業生産の開発は[redacted]米国[redacted]で行われた。市販用製剤は[redacted]で製造される。プララトレキサートの原薬は計[redacted]の原薬供給業者，すなわち[redacted]米国[redacted]米国[redacted]デンマーク[redacted]米国[redacted]並びに市販製剤で用いる原薬の供給者である[redacted]フィンランド[redacted]で製造された。開発期間中に原薬及び製剤の製造工程に軽微な変更があったが，静脈内投与用の注射剤としての特性に影響を及ぼすものではないと考えられた。

臨床試験で用いられたプララトレキサート注射剤の IMP のロット及びその原薬バッチの一覧を表 2.7.1 - 1 に示した。[redacted]により初期の開発期間中に製造された製剤ロットは，薬局で調合さ

れた。[redacted] の個々のロットに関しては，製造日，ロットサイズ，バイアル容積に関する情報が入手できなかったが，ロット番号は製造日に関係していると推測される。

表 2.7.1 - 1　　臨床試験で用いられたプララトレキサート製剤ロットの要約

製剤						原薬	
製造業者	ロット番号	製造日	ロットサイズ（L）	充填容積（mL）	臨床試験	製造業者	ロット番号
[redacted]	32388	不明	薬局で調合されたバッチは，それぞれロットサイズ及び充填容積が異なる		PDX-99-083	[redacted]	DZ-II-93
	041701，062601 092801，110901 011402，012502 021402，030802 042902，080102 082902，091702 121002，021903 022503，031003 031203，031803 032003，040103 042903，081903					[redacted]	BM-02G-151 BM-02G-154 BM-02G-191 BM-02G-193 BM-02G-195 BM-02G-196 BM-02G-197
	092801，110901 011402，012502 021402，030802 042902，080102 091702				PDX-01-014		
[redacted]	050I0304	20[redacted] 年 3 月	10	18	PDX-99-083 PDX-02-078 PDX-007	[redacted]	57571
	005I0105	20[redacted] 年 1 月	10	18	PDX-02-078 PDX-007		
	252I1205	20[redacted] 年 12 月	10	18	PDX-02-078 PDX-007	[redacted]	58186
	131I0606	20[redacted] 年 1 月	7	5	PDX-008		
	174I0706	20[redacted] 年 7 月	10	5	PDX-02-078 PDX-008 PDX-009		

表 2.7.1 - 1　　臨床試験で用いられたプララトレキサート製剤ロットの要約（続き）

製剤						原薬	
製造業者	ロット番号	製造日	ロットサイズ（L）	充填容積（mL）	臨床試験	製造業者	ロット番号
[redacted]	045I0307	20[redacted] 年 3 月	13	18	PDX-02-078 PDX-007	[redacted]	58186
	097I0607	20[redacted] 年 6 月	8.5	5	PDX-008 PDX-009		
	046I0308	20[redacted] 年 3 月	10	5	PDX-008 PDX-009	[redacted]	09070074
	104I0608	20[redacted] 年 6 月	35	18	PDX-016		
	164I1108	20[redacted] 年 11 月	38	18	PDX-019	[redacted]	09070060 09080056
[redacted]	9K002U	20[redacted] 年 11 月	45	2	PDX-016 PDX-019	[redacted]	9090017
	1K004T	20[redacted] 年 11 月	45	2	PDX-017	[redacted]	1331361
	1K004W	20[redacted] 年 11 月	45	2	PDX-017	[redacted]	1331361
	2C005A	20[redacted] 年 3 月	35	1	PDX-JP1	[redacted]	1331361 1331500
	4A006A	20[redacted] 年 1 月	35	1	PDX-JP1	[redacted]	1331500

a [redacted] による初期の臨床試験で使用するために，[redacted] の薬局で調剤された製剤については，どの原薬が用いられたかは不明である。

[redacted]

1.2　製剤特性

本剤は単純な水性処方の静脈内投与用の液体で，臨床開発期間に著しい処方変更もなかったため，*in vitro* 及び *in vivo* 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に関する記載はない。

1.3　分析法の概観

[redacted] がプララトレキサートを導入する前に [redacted] が主導した試験では光学分割しない分析法が用いられたが（第 2.7.2.1.2 項），すべてのピボタル非臨床及び臨床薬物動態試験ではバリデートされたキラル分析法が用いられたため，本項では光学分割しない分析法については記載しない。各ジアステレオマー（PDX-10a 及び PDX-10b）を定量するために，ヒト血漿及び尿中分析法（PDX-K-05014-U 試験，第 5.3.1.4.1 項），ヒト血漿中分析法（PDX-K-09074-U 試験，第 5.3.1.4.2 項），ヒト尿中分析法（PDX-K-09076-U 試験，第 5.3.1.4.3 項），ヒト肝細胞懸濁液中分析法（PDX-K-06026-U 試験，第 5.3.1.4.4 項）並びにヒト肝ミクロソーム懸濁液中分析法（PDX-K-06024-U 試験，第 5.3.1.4.5 項）が開発及びバリデートされた。*In vitro* 試験では培養過程が分解を引き起こす可能性があるため，肝細胞又は肝ミクロソームを含まない培養液抽出物中の各ジアステレオマーの分析法もバリデートした（PDX-K-06024-U 試験）。各ジアステレオマーを定量するために，試料をキラル高速液体クロマトグラフィー（HPLC）カラムに注入し，高速液体クロマトグラフィー・タンデムマススペクトロメトリー（LC/MS/MS）で定量する。いずれのジアステレオマーも血漿及び尿中濃度の定量下限（LLOQ）は 0.5 ng/mL，ヒト肝細胞及び肝ミクロソーム懸濁液中の LLOQ は 100 ng/mL であった。また，ヒト血漿中ドセタキセル濃度分析法も開発及びバリデートされた（PDX-K-06027-U 試験，第 5.3.1.4.6 項）。分析法バリデーション試験の概要を表 2.7.1 - 2 に示す。個々の分析法バリデーション試験結果の詳細は本項，第 4.1 章に記載した。

表 2.7.1 - 2　　分析法バリデーション試験の概要

報告書番号 添付場所	PDX-K-05014-U 第 5.3.1.4.1 項				PDX-K-09074-U 第 5.3.1.4.2 項	
分析対象物質	PDX-10a		PDX-10b		PDX-10a	PDX-10b
内標準物質	MTX		MTX		[$^{13}C_5$]-PDX	[$^{13}C_5$]-PDX
マトリックス	血漿	尿	血漿	尿	血漿	血漿
当該分析法を用いた試験	PDX-008 PDX-007 PDX-99-083	PDX-008 PDX-007	PDX-008 PDX-007 PDX-99-083	PDX-008 PDX-007	PDX-016 PDX-019 PDX-JP1	PDX-016 PDX-019 PDX-JP1
方法	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
選択性	有り	有り	有り	有り	有り	有り
相関係数	≥0.9967	≥0.9966	≥0.9973	≥0.9970	NA	NA
決定係数	NA	NA	NA	NA	≥0.9953	≥0.9971
定量範囲（ng/mL）	0.5～1000	0.5～1000	0.5～1000	0.5～1000	0.500～1000	0.500～1000
定量下限（ng/mL）	0.5	0.5	0.5	0.5	0.500	0.500
日内精度（%RSD）	3.7～14	2.0～12	2.6～14	1.9～14	0.2～13.4	0.4～13.9
日内真度（%RE）	−2.7～11	−8.3～13	−4.7～13	−11～13	−12.0～14.7	−8.7～13.3
日間精度（%RSD）	6.8～12	8.9～12	8.2～12	7.8～12	4.4～12.3	3.6～10.2
日間真度（%RE）	0～5.7	0～1.3	−2.0～4.0	−4.7～6.3	−4.1～0.7	−4.7～2.0

表 2.7.1 - 2　　分析法バリデーション試験の概要（続き）

報告書番号 添付場所	PDX-K-09076-U 第 5.3.1.4.3 項		PDX-K-06026-U 第 5.3.1.4.4 項		PDX-K-06024-U 第 5.3.1.4.5 項		
分析対象物質	PDX-10a	PDX-10b	PDX-10a	PDX-10b	PDX-10a		
内標準物質	[$^{13}C_5$]-PDX	[$^{13}C_5$]-PDX	MTX	MTX	MTX		
マトリックス	尿	尿	肝細胞懸濁液	肝細胞懸濁液	肝ミクロソーム 懸濁液	肝ミクロソーム試験用 対照被験物質溶液	肝細胞試験用 対照被験物質溶液
当該分析法を用いた試験	PDX-JP1	PDX-JP1	PDX-K-07030-U	PDX-K-07030-U	PDX-K-07030-U	PDX-K-07030-U	PDX-K-07030-U
方法	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
選択性	有り	有り	有り	有り	有り	有り	有り
相関係数	NA	NA	≥0.9962	≥0.9973	≥0.9947	0.9989	0.9982
決定係数	≥0.9962	≥0.9967	NA	NA	NA	NA	NA
定量範囲 （ng/mL）	0.500～1000	0.500～1000	100～15000	100～15000	100～15000	12.5～1000	100～15000
定量下限 （ng/mL）	0.500	0.500	100	100	100	NA	NA
日内精度 （%RSD）	0.4～12.3	0.3～13.4	4.0～15	4.0～13	5.0～15	2.8～5.3	3.2～7.0
日内真度（%RE）	−9.3～11.5	−12.0～10.4	−14～5.7	−3.9～14	−1.2～14	−3.1～−2.4	6.7～12
日間精度 （%RSD）	4.1～6.0	4.3～8.0	7.6～13	6.7～12	8.8～12	NA	NA
日間真度（%RE）	−0.7～4.4	0.1～3.7	−7.9～1.3	3.5～9.7	4.0～8.7	NA	NA

表 2.7.1 - 2　　分析法バリデーション試験の概要（続き）

報告書番号 添付場所	PDX-K-06024-U 第 5.3.1.4.5 項			PDX-K-06027-U 第 5.3.1.4.6 項
分析対象物質	PDX-10b			ドセタキセル
内標準物質	MTX			NA
マトリックス	肝ミクロソーム 懸濁液	肝ミクロソーム試験用 対照被験物質溶液	肝細胞試験用 対照被験物質溶液	血漿
当該分析法を用いた試験	PDX-K-07030-U	PDX-K-07030-U	PDX-K-07030-U	PDX-99-083
方法	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
選択性	有り	有り	有り	有り
相関係数	≥0.9959	0.9986	0.9981	≥0.9974
定量範囲 （ng/mL）	100～15000	12.5～1000	100～15000	2～3000
定量下限 （ng/mL）	100	NA	NA	5
日内精度 （%RSD）	3.7～15	3.8～5.8	2.9～6.3	3.9～14
日内真度（%RE）	−0.1～12	−6.9～−6.5	11～15	−10～7.5
日間精度 （%RSD）	7.1～11	NA	NA	6.8～12
日間真度（%RE）	2.5～8.3	NA	NA	−9.3～−1.2

NA：該当せず，RE：相対誤差，RSD：相対標準偏差

2　個々の試験結果の要約

プララトレキサート注射剤（20 mg/mL）は静脈内投与されるため，生物薬剤学分類システム（BCS），バイオアベイラビリティ，生物学的同等性又は食事の影響に関するデータはない。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

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。純度及びスループットの向上のために開発過程で原薬及び製剤製造工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く，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 3.2.S.2.6 項及び第 3.2.P.2.2.1 項）。

4　付録

4.1　個々の生体試料分析法

4.1.1　ヒト血漿及び尿中 PDX ジアステレオマー濃度分析法のバリデーション（PDX-K-05014-U 試験）

本試験では，ヒト血漿及び尿試料中のプララトレキサートの C10 のジアステレオマー（PDX-10a 及び PDX-10b）の定量のための分析法をバリデートした。また，−20°C で 12 ヵ月保存までのヒト血漿及び尿試料中の各ジアステレオマーの安定性を決定した（第 5.3.1.4.1 項）。本分析法では，C18 固相抽出（SPE）カートリッジを用いて血漿又は尿試料からジアステレオマーを抽出した後，塩化アセチルを用いて誘導体化した。誘導化した抽出液 30 µL を Chiralpak AD（250 mm×4.6 mm）HPLC カラムに注入した。当初は，0〜20 分でエタノールを 100%，20〜35 分でメタノールを 100%，35〜40 分でエタノールを 100%といったグラジエント条件で分離した。その後，頑健性を向上させるために，移動相に 0.05%トリエチルアミンを含むエタノール／メタノール混液（70：30）を用いたアイソクラティック条件に変更し，ドセタキセルの干渉の評価及び 3 ヵ月を超える安定性を評価した。PDX-10a 及び PDX-10b のプリカーサーイオンとして *m/z* 506，そのプロダクトイオンとして *m/z* 175，及び内標準物質（MTX）のプリカーサーイオンとして *m/z* 483，そのプロダクトイオンとして *m/z* 308 をモニターした。トリプル四重極型質量分析計の多重反応モニタリングで分析した。

各ジアステレオマーは十分に分離され，血漿及び尿試料由来の内因性の干渉だけでなく，ドセタキセル及び内標準物質である MTX による干渉からも十分に分離された。マトリックス効果は 75 ng/mL で認められなかった。すべての日内及び日間の真度並びに精度は，事前に設定された許容基準（15%以内）を満たした（血漿及び尿の結果をそれぞれ表 2.7.1 - 3 及び表 2.7.1 - 4 に示す）。血漿試料中及び尿試料中のいずれのジアステレオマーも 0.5〜1000 ng/mL の範囲でレスポンス値は直線的に増加した。それぞれのマトリックスにおいて各ジアステレオマーの $1/x^2$ を重み付けた二次曲線が算出された。すべての標準曲線の相関係数（r）は 0.9966 以上であった。各ジアステレオマーの LLOQ はいずれのマトリックスでも 0.5 ng/mL であった。血漿からの回収率の平均値は，PDX-10a 及び PDX-10b でそれぞれ 32%及び 36%であった。尿からの回収率は少し高く，PDX-10a 及び PDX-10b でそれぞれ 43%及び 49%であった。安定性は，いずれのジアステレオマーにおいても，標準原液（メタノール溶液）では 5°C で少なくとも 13 ヵ月間，血漿及び尿試料の凍結融解では 3 回まで，抽出前の血漿及び尿試料中では室温下で少なくとも 24 時間，前処理後試料では室温下で少なくとも 5 日間は安定であった。血漿試料及び尿試料を−20°C で保存した時，少なくとも 12 ヵ月は安定であった。

表 2.7.1 - 3　　ヒト血漿中 PDX ジアステレオマー濃度分析法のバリデーション試験結果（PDX-K-05014-U 試験）

	PDX-10a 理論濃度 (ng/mL)			PDX-10b 理論濃度 (ng/mL)		
	1.50	75.0	750	1.50	75.0	750
日内精度（%RSD）	5.4～8.1	8.9～14	3.7～12	2.6～12	6.5～14	3.6～11
日内真度（%RE）	−2.7～2.7	0.7～8	−0.7～11	−4.7～4.0	−2.3～13	−1.5～11
日間精度（%RSD）	6.8	12	10	8.2	12	9.4
日間真度（%RE）	0	2.7	5.7	−2.0	4.0	3.7

引用元：PDX-K-05014-U 試験報告書（5.3.1.4.1）　Table 3 及び Table 4

表 2.7.1 - 4　　ヒト尿中 PDX ジアステレオマー濃度分析法のバリデーション試験結果（PDX-K-05014-U 試験）

	PDX-10a 理論濃度 (ng/mL)			PDX-10b 理論濃度 (ng/mL)		
	1.50	75.0	750	1.50	75.0	750
日内精度（%RSD）	2.0～12	2.6～11	6.8～11	1.9～12	2.2～14	3.1～12
日内真度（%RE）	−6.7～13	−8.3～10	−1.9～5.5	−11～4.0	−7.5～13	2.8～8.9
日間精度（%RSD）	12	10	8.9	10	12	7.8
日間真度（%RE）	1.3	0	0.8	−4.7	1.3	6.3

引用元：PDX-K-05014-U 試験報告書（5.3.1.4.1）　Table 5 及び Table 6

4.1.2　冷蔵保存したときのヒト全血中 PDX ジアステレオマーの安定性評価（PDX-K-06025-U 試験）

本試験では，冷蔵保存したときのヒト全血中におけるプララトレキサートの C10 のジアステレオマー（PDX-10a 及び PDX-10b）の安定性を評価した（第 5.3.1.4.7 項）。最長保存期間を決定するにあたり，プララトレキサートをスパイクした全血試料（10～10000 ng/mL）と，速やかに遠心分離して得られた血漿試料を同じ期間保存して比較した。なお，先行して実施された試験で，プララトレキサートは冷蔵保存したときに血漿中で少なくとも 4 日間安定であることが示されていた。許容基準は，各ジアステレオマーのピークエリアの平均値及びピークエリア比（分析対象物質／内標準物質）の平均値と，血漿試料で得られた値との差が 10%以内であることとした。

2 時間及び 10 時間保存後の試料では許容基準を満たした。16 時間保存後の試料ではわずかな低下が生じ，ピークエリア及びピークエリア比は同条件で保存した血漿試料と比べて 11%～19%低

下した。24 時間，48 時間及び 72 時間保存後，すべての試料で低下は顕著であり，ピークエリア及びピークエリア比は著しく低下した。したがって，冷蔵保存でのヒト全血中の PDX-10a 及び PDX-10b の安定性は 10 時間まで許容された。

4.1.3　ヒト血漿中 PDX ジアステレオマー濃度分析法のバリデーション（PDX-K-09074-U 試験）

本試験では，ヒト血漿試料中のプララトレキサートの C10 のジアステレオマー（PDX-10a 及び PDX-10b）の定量のための分析法をバリデートした（第 5.3.1.4.2 項）。本分析法では，SPE カートリッジを用いて血漿試料からジアステレオマーを抽出した後，Chiralpak AD-3（100 mm×4.6 mm）HPLC カラムに注入した。移動相に 5 mmol/L ギ酸アンモニウムを含むエタノール／メタノール混液（82：18）を用いたアイソクラティック条件で分離した。PDX-10a 及び PDX-10b のプリカーサーイオンとして *m/z* 506，そのプロダクトイオンとして *m/z* 175，及び内標準物質（[$^{13}C_5$]-PDX）のプリカーサーイオンとして *m/z* 511，そのプロダクトイオンとして *m/z* 175 をモニターし，多重反応モニタリングで分析した。

PDX-10a，PDX-10b 及び内標準物質の保持時間で，有意な妨害ピークは認められなかった。PDX-10a，PDX-10b 及び内標準物質のいずれにおいてもマトリックス効果は認められなかった。すべての日内及び日間の真度並びに精度は，事前に設定された許容基準（15%以内）を満たした（表 2.7.1 - 5）。いずれのジアステレオマーも 0.500～1000 ng/mL の範囲でレスポンス値は直線的に増加した。いずれのジアステレオマーでも $1/x^2$ を重み付けた二次曲線が算出され，すべての標準曲線の決定係数（r^2）は 0.9953 以上であった。いずれのジアステレオマーの LLOQ も 0.500 ng/mL であった。希釈再現性では，血漿試料をブランク血漿で 20 倍希釈することの妥当性が示された。ゲムシタビン又はベキサロテンをスパイクした試料でも，真度及び精度は，事前に設定された許容基準を満たした。血漿からの回収率の平均値は，PDX-10a 及び PDX-10b でそれぞれ 42.8%～48.9%及び 43.2%～47.6%であった。安定性は，いずれのジアステレオマーにおいても，血漿試料では凍結融解で 3 回まで，室温下保存で 121 時間，前処理後試料では 4°C 又は 10°C でそれぞれ 73 時間及び 93 時間，標準原液は冷蔵保存で約 14 日間，室温で約 20 時間安定であった。血漿試料を−20°C 又は−70°C で保存した時，それぞれ 776 日間及び 751 日間安定であった。また，有意なキャリーオーバーは認められなかった。

表 2.7.1 - 5　　ヒト血漿中 PDX ジアステレオマー濃度分析法のバリデーション試験結果（PDX-K-09074-U 試験）

	PDX-10a 理論濃度 (ng/mL)			PDX-10b 理論濃度 (ng/mL)		
	1.50	75.0	750	1.50	75.0	750
日内精度（%RSD）	1.2～13.4	0.4～11.7	0.2～5.3	0.8～13.9	0.4～11.4	0.8～4.9
日内真度（%RE）	−12.0～14.7	−5.7～6.3	−7.6～2.7	−4.7～13.3	−5.3～6.0	−8.7～2.9
日間精度（%RSD）	12.3	6.5	4.4	10.2	6.3	3.6
日間真度（%RE）	0.7	−0.9	−4.1	2.0	−1.5	−4.7

引用元：PDX-K-09074-U 試験報告書（5.3.1.4.2）　Table 5 及び Table 6

4.1.4　ヒト尿中 PDX ジアステレオマー濃度分析法のバリデーション（PDX-K-09076-U 試験）

本試験では，ヒト尿試料中のプララトレキサートの C10 のジアステレオマー（PDX-10a 及び PDX-10b）の定量のための分析法をバリデートした（第 5.3.1.4.3 項）。本分析法では，SPE カートリッジを用いて尿試料からジアステレオマーを抽出した後，Chiralpak AD-3（100 mm×4.6 mm）HPLC カラムに注入した。移動相に 5 mmol/L ギ酸アンモニウムを含むエタノール／メタノール混液（82：18）を用いたアイソクラティック条件で分離した。PDX-10a 及び PDX-10b のプリカーサーイオンとして *m/z* 506，そのプロダクトイオンとして *m/z* 175，及び内標準物質（[$^{13}C_5$]-PDX）のプリカーサーイオンとして *m/z* 511，そのプロダクトイオンとして *m/z* 175 をモニターし，多重反応モニタリングで分析した。

PDX-10a，PDX-10b 及び内標準物質の保持時間で，有意な妨害ピークは認められなかった。PDX-10a，PDX-10b 及び内標準物質のいずれにおいてもマトリックス効果は認められなかった。すべての日内及び日間の真度並びに精度は，事前に設定された許容基準（15%以内）を満たした（表 2.7.1 - 6）。いずれのジアステレオマーも 0.500～1000 ng/mL の範囲でレスポンス値は直線的に増加した。いずれのジアステレオマーでも $1/x^2$ を重み付けた二次曲線が算出され，すべての標準曲線の r^2 は 0.9962 以上であった。いずれのジアステレオマーの LLOQ も 0.500 ng/mL であった。希釈再現性では，尿試料をブランク尿で 500 倍希釈することの妥当性が示された。尿からの回収率の平均値は，PDX-10a 及び PDX-10b でそれぞれ 39.9%～47.7%及び 39.9%～48.9%であった。安定性は，いずれのジアステレオマーにおいても，尿試料では凍結融解は 3 回まで，室温下保存で 17 時間，前処理後試料では 8°C で 138 時間，標準原液は冷蔵保存で約 45 日間，室温で 20 時間まで安定であった。尿試料を−20°C 又は−70°C で保存した時，それぞれ 736 日間及び 413 日間安定であった。また，有意なキャリーオーバーは認められなかった。

表 2.7.1 - 6　　ヒト尿中 PDX ジアステレオマー濃度分析法のバリデーション試験結果（PDX-K-09076-U 試験）

	PDX-10a 理論濃度 (ng/mL)			PDX-10b 理論濃度 (ng/mL)		
	1.50	75.0	750	1.50	75.0	750
日内精度（%RSD）	1.4～12.3	0.8～3.4	0.4～2.6	2.3～13.4	0.6～3.0	0.3～2.6
日内真度（%RE）	−9.3～6.7	−1.2～11.5	−7.1～6.7	−12.0～10.0	−1.7～10.4	−6.3～7.7
日間精度（%RSD）	6.0	4.1	5.2	8.0	4.3	5.0
日間真度（%RE）	2.0	4.4	−0.7	1.3	3.7	0.1

引用元：PDX-K-09076-U 試験報告書（5.3.1.4.3）　Table 5 及び Table 6

4.1.5　ヒト肝細胞懸濁液中 PDX ジアステレオマー濃度分析法のバリデーション（PDX-K-06026-U 試験）

ヒト血漿中で懸濁された市販のヒト肝細胞懸濁液中のプララトレキサートの C10 のジアステレオマー（PDX-10a 及び PDX-10b）の定量のための分析法をバリデートした（第 5.3.1.4.4 項）。本分析法は，ヒト血漿試料及びヒト尿試料中のジアステレオマーの定量のための分析法（PDX-K-05014-U 試験）を基に開発され，基本的にはそれと同じである。

各ジアステレオマーは十分に分離され，ヒト肝細胞由来の内因性の干渉だけでなく，内標準物質である MTX による干渉からも十分に分離された。マトリックス効果は 3000 ng/mL で認められなかった。すべての日内及び日間の真度並びに精度は，事前に設定された許容基準（15%以内）を満たした（表 2.7.1 - 7）。肝細胞懸濁液においていずれのジアステレオマーも 100～15000 ng/mL の範囲でレスポンス値は直線的に増加した。各ジアステレオマーで $1/x^2$ を重み付けた二次曲線が算出され，すべての標準曲線の r は 0.9962 以上であった。LLOQ はいずれのジアステレオマーも 100 ng/mL であった。肝細胞懸濁液からの回収率の平均値は，PDX-10a 及び PDX-10b でそれぞれ 23%及び 22%であった。安定性は，いずれのジアステレオマーにおいても，標準原液（リン酸緩衝生理食塩水溶液）では冷蔵保存で少なくとも 115 日間，肝細胞懸濁液試料の凍結融解では 3 回まで，抽出前の室温下保存では少なくとも 24 時間，前処理後試料では 4℃ 条件下で少なくとも 5 日間は安定であった。肝細胞懸濁液試料を−20℃ で保存した時，いずれのジアステレオマーも少なくとも 78 日間は安定であった。

表 2.7.1 - 7　　ヒト肝細胞懸濁液中 PDX ジアステレオマー濃度分析法のバリデーション試験結果（PDX-K-06026-U 試験）

	PDX-10a 理論濃度 (ng/mL)			PDX-10b 理論濃度 (ng/mL)		
	300	3000	12000	300	3000	12000
日内精度（%RSD）	4.0～11	6.3～11	8.8～15	4.0～9.7	5.3～8.6	6.1～13
日内真度（%RE）	−1.0～5.7	−9.5～−2.9	−14～−0.5	5.3～14	2.5～8.1	−3.9～12
日間精度（%RSD）	7.6	8.3	13	7.2	6.7	12
日間真度（%RE）	1.3	−5.7	−7.9	9.7	5.9	3.5

引用元：PDX-K-06026-U 試験報告書（5.3.1.4.4）　Table 1

4.1.6　ヒト肝ミクロソーム懸濁液及び被験物質溶液中 PDX ジアステレオマー濃度分析法のバリデーション（PDX-K-06024-U 試験）

以下の 3 種類の試料中のプララトレキサートの C10 のジアステレオマー（PDX-10a 及び PDX-10b）の定量のための分析法をバリデートした（第 5.3.1.4.5 項）。

- ヒト血漿中に懸濁された市販のヒト肝ミクロソーム懸濁液
- ミクロソーム試験での対照被験物質溶液［ミクロソームを含まない 0.62%NaCl 水溶液（pH8.0），調製方法は PDX-K-06019-U（第 5.3.1.4.8 項）参照］
- 肝細胞試験での対照被験物質溶液［肝細胞を含まない MEM/F12 培地，調製方法は PDX-K-06019-U（第 5.3.1.4.8 項）参照］

被験物質溶液中ジアステレオマーの分析法バリデーションでは，*in vitro* 試験中のジアステレオマーの調製精度及び溶液中安定性も確認した。本分析法は，ヒト血漿試料及びヒト尿試料中のジアステレオマーの定量のための分析法（PDX-K-05014-U 試験）を基に開発され，基本的にはそれと同じである。

ミクロソーム懸濁液及びミクロソーム試験の対照被験物質溶液中において，各ジアステレオマーは十分に分離され，ヒト肝ミクロソーム由来の内因性の干渉だけでなく，内標準物質である MTX による干渉からも十分に分離された。肝細胞試験の対照被験物質溶液中の選択性は評価しなかった。マトリックス効果は 3000 ng/mL で認められなかった。ミクロソーム懸濁液では，すべての日内及び日間の真度並びに精度は，事前に設定された許容基準（15%以内）の基準を満たした（表 2.7.1 - 8）。いずれの対照被験物質溶液でも，すべての日内の真度及び精度は事前に設定された許容基準を満たした（表 2.7.1 - 9 及び表 2.7.1 - 10）。いずれのジアステレオマーも，ミクロソーム懸濁液及び肝細胞試験の対照被験物質溶液では 100～15000 ng/mL の範囲でレスポンス値は直線的に増加した。ミクロソーム試験の対照被験物質溶液中では 12.5～1000 ng/mL の範囲でレスポンス値は直線的に増加した。それぞれのマトリックスにおいて各ジアステレオマーの $1/x^2$ を重み付けた二次曲線が算出され，すべての標準曲線の r は 0.9947 以上であった。ミクロソーム懸濁液で

は，いずれのジアステレオマーの LLOQ も 100 ng/mL であった。ミクロソーム懸濁液からの回収率の平均値は，PDX-10a 及び PDX-10b でそれぞれ 21%及び 20%であった。安定性は，いずれのジアステレオマーにおいても，ミクロソーム懸濁液試料の凍結融解では 3 回まで，抽出前のミクロソーム懸濁液試料中では室温下で少なくとも 24 時間，ミクロソーム試験の対照被験物質溶液及び肝細胞試験の対照被験物質溶液中では室温下でそれぞれ少なくとも 5 日間及び 6 日間，ミクロソーム懸濁液の前処理後試料では 4°C で少なくとも 4 日間は安定であった。ミクロソーム懸濁液，ミクロソーム試験の対照被験物質溶液，肝細胞試験の対照被験物質溶液を−20°C で保存した時，それぞれ 84 日間，67 日間及び 100 日間は安定であった。

表 2.7.1 - 8　　ヒト肝ミクロソーム懸濁液中 PDX ジアステレオマー濃度分析法のバリデーション試験結果（PDX-K-06024-U 試験）

	PDX-10a 理論濃度 (ng/mL)			PDX-10b 理論濃度 (ng/mL)		
	300	3000	12000	300	3000	12000
日内精度（%RSD）	7.3～8.8	5.0～15	7.2～15	4.6～8.3	3.7～15	5.5～15
日内真度（%RE）	2.3～14	1.3～10	−1.2～9.8	2.0～12	1.3～10	−0.1～7.4
日間精度（%RSD）	8.8	11	12	7.5	9.8	11
日間真度（%RE）	8.7	7.1	4.0	8.3	5.3	2.5

引用元：PDX-K-06024-U 試験報告書（5.3.1.4.5）　Table 1

表 2.7.1 - 9　　ヒト肝ミクロソーム試験の対照被験物質溶液中 PDX ジアステレオマー濃度分析法のバリデーション試験結果（PDX-K-06024-U 試験）

	PDX-10a 理論濃度 (ng/mL)		PDX-10b 理論濃度 (ng/mL)	
	239000	2390000	239000	2390000
日内精度（%RSD）	2.8	5.3	3.8	5.8
日内真度（%RE）	−3.1	−2.4	−6.5	−6.9

引用元：PDX-K-06024-U 試験報告書（5.3.1.4.5）　Table 3

表 2.7.1 - 10　　ヒト肝細胞試験の対照被験物質溶液中 PDX ジアステレオマー濃度分析法のバリデーション試験結果（PDX-K-06024-U 試験）

	PDX-10a 理論濃度 (ng/mL)		PDX-10b 理論濃度 (ng/mL)	
	4780	47800	4780	47800
日内精度（%RSD）	3.2	7.0	2.9	6.3
日内真度（%RE）	12	6.7	15	11

引用元：PDX-K-06024-U 試験報告書（5.3.1.4.5）　Table 4

4.1.7　ヒト血漿中ドセタキセル濃度分析法のバリデーション（PDX-K-06027-U 試験）

本試験では，ヒト血漿中のドセタキセルの定量のための分析法をバリデートした（第 5.3.1.4.6 項）。本分析法では，除タンパク法を用いて血漿試料からドセタキセルを抽出した後，ThermoHypersil Aquasil C18（100 mm×2 mm）HPLC カラムに注入した。移動相に 0.2%酢酸を含有するアセトニトリル／水混液（50：50）を用いたアイソクラティック条件で分離した。ドセタキセルのプリカーサーイオンとして *m/z* 808.3, そのプロダクトイオンとして *m/z* 527.2 をモニターした。トリプル四重極型質量分析計の多重反応モニタリングで分析した。

ドセタキセルの保持時間で有意な干渉は認められず，本法は選択性を有していた。マトリックス効果は 300 ng/mL で認められなかった。すべての日内及び日間の真度並びに精度は，事前に設定された許容基準（15%以内）を満たした（表 2.7.1 - 11）。2～3000 ng/mL の範囲でレスポンス値は直線的に増加した。$1/x^2$ を重み付けた二次曲線が算出され，すべての標準曲線の r は 0.9974 以上であった。LLOQ は 5 ng/mL であった。回収率の平均値は 81%であった。標準原液［アセトニトリル／水混液（50：50）］は 5°C で少なくとも 3 ヵ月は安定であった。血漿試料の凍結融解は 4 回まで安定であった。さらに, 抽出前の血漿試料では室温下で少なくとも 8 時間は安定であった。前処理後試料では室温下で少なくとも 3 日間は安定であった。血漿試料を−20°C で保存した時, 少なくとも 13.5 ヵ月は安定であった。

表 2.7.1 - 11　　ヒト血漿中ドセタキセル濃度分析法のバリデーション試験結果
（PDX-K-06027-U 試験）

	ドセタキセル 理論濃度 (ng/mL)		
	15	300	2000
日内精度（%RSD）	3.9～14	8.4～13	4.6～11
日内真度（%RE）	−8.4～5.1	−7.1～7.5	−10～−7.4
日間精度（%RSD）	10	12	6.8
日間真度（%RE）	−2.0	−1.2	−9.3

引用元：PDX-K-06027-U 試験報告書（5.3.1.4.6）　Table 2

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）

2.7.2　臨床薬理試験

ムンディファーマ株式会社

目次

1　背景及び概観 12

1.1　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概要 13

1.2　臨床薬理試験の概要 15

1.3　PPK 解析の概要 16

2　個々の試験結果の要約 17

2.1　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 17

2.1.1　血漿タンパク結合率 17

2.1.2　血球移行率 17

2.1.3　*in vitro* 代謝試験 17

2.1.4　タンパク結合を介した薬物相互作用 18

2.2　臨床薬理試験 22

2.3　日本人再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした第 I/II 相臨床試験（PDX-JP1 試験）［評価資料］（第 5.3.5.2.1 項） 27

2.3.1　試験の目的及びデザイン 27

2.3.2　結果 27

2.3.3　結論 30

2.4　再発又は難治性の PTCL 患者を対象にしたビタミン B_{12} 及び葉酸補給投与下での非盲検多施設共同第 II 相試験（PDX-008 試験）［評価資料］（第 5.3.5.2.2 項） 30

2.4.1　試験の目的及びデザイン 30

2.4.2　結果 31

2.4.3　結論 34

2.5　外国人進行癌患者を対象としたマスバランス試験（PDX-016 試験）［参考資料］（第 5.3.3.2.2 項） 35

2.5.1　結果 35

2.5.2　結論 38

2.6　治療歴のある進行 NSCLC を対象にしたビタミン B_{12} 及び葉酸補給投与下での第 I 相試験（PDX-007 試験）［参考資料］（第 5.3.3.2.1 項） 38

2.6.1 試験の目的及びデザイン....38
2.6.2 結果....39
2.6.3 結論....46
2.7 進行癌患者を対象にしたプララトレキサートとタキサン系薬剤（パクリタキセル又はドセタキセル）併用療法の第 I 相試験（PDX-99-083 試験）［参考資料］（第 5.3.3.4.1 項）....47
2.7.1 試験の目的及びデザイン....47
2.7.2 結果....48
2.7.3 結論....50
2.8 進行固形癌患者を対象にしたプロベネシドを併用する第 I 相試験（PDX-01-014 試験）［参考資料］（第 5.3.3.4.2 項）....50
2.8.1 試験の目的及びデザイン....50
2.8.2 結果....51
2.8.3 結論....51
2.9 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リンパ腫・骨髄腫の患者を対象にした第 I 相試験（PDX-019 試験）［参考資料］（第 5.3.3.3.1 項）....52
2.9.1 試験の目的及びデザイン....52
2.9.2 結果....52
2.9.3 結論....54
2.10 PPK 解析（第 5.3.3.5.1 項）....54
2.10.1 モデル構築過程及び最終モデル....56
3 全試験を通しての結果の比較と解析....62
3.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験....62
3.1.1 血漿タンパク結合率....62
3.1.2 代謝....62
3.1.3 薬物間相互作用....63
3.2 薬物動態特性....63
3.2.1 吸収及び分布....63
3.2.2 代謝....64

3.2.3 排泄.....65
3.3 単回及び反復投与後の薬物動態.....65
3.4 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.....67
3.4.1 人種差.....67
3.4.2 性差.....71
3.4.3 年齢.....71
3.4.4 腎機能障害の影響.....71
3.4.5 肝機能障害の影響.....71
3.5 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.....71
3.5.1 食事の影響.....71
3.5.2 薬物動態学的薬物相互作用.....71
3.6 薬力学.....72

表目次

表 2.7.2 - 1　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 14

表 2.7.2 - 2　臨床薬物動態／薬力学試験の概要 23

表 2.7.2 - 3　日本人再発又は難治性の PTCL 患者でのプララトレキサート 30 mg/m^2 静脈内投与後の薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団，平均値±標準偏差，範囲）（PDX-JP1 試験） 29

表 2.7.2 - 4　日本人再発又は難治性の PTCL 患者でのプララトレキサート 30 mg/m^2 静脈内投与後の尿中排泄パラメータ（薬物動態解析集団，平均値±標準偏差）（PDX-JP1 試験） 30

表 2.7.2 - 5　外国人 PTCL 患者でのプララトレキサート 30 mg/m^2 静脈内投与後の 薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団，平均値，変動係数及び範囲）（PDX-008 試験） 33

表 2.7.2 - 6　外国人 PTCL 患者でのプララトレキサート 30 mg/m^2 静脈内投与後の 尿中排泄パラメータ（薬物動態解析集団，平均値及び変動係数）（PDX-008 試験） 34

表 2.7.2 - 7　外国人進行癌患者での ^{14}C-プララトレキサート静脈内投与後の放射能及び未変化体の薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団，平均値及び変動係数）（PDX-016 試験） 36

表 2.7.2 - 8　外国人進行癌患者での ^{14}C-プララトレキサート静脈内投与後の生体試料中排泄率（薬物動態解析集団，平均値及び変動係数）（PDX-016 試験） 36

表 2.7.2 - 9　外国人 NSCLC 患者でのプララトレキサート静脈内投与後及び持続静脈内投与後の PDX-10a の薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団，平均値及び変動係数）（PDX-007 試験） 43

表 2.7.2 - 10 外国人 NSCLC 患者でのプララトレキサート静脈内投与後及び持続静脈内投与後の PDX-10b の薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団，平均値及び変動係数）（PDX-007 試験） 44

表 2.7.2 - 11 外国人 NSCLC 患者でのプララトレキサート静脈内投与後及び持続静脈内投与後の PDX-10a の尿中排泄パラメータ（薬物動態解析集団，平均値及び変動係数）（PDX-007 試験） 45

表 2.7.2 - 12 外国人 NSCLC 患者でのプララトレキサート静脈内投与後及び持続静脈内投与後の PDX-10b の尿中排泄パラメータ（薬物動態解析集団，平均値及び変動係数）（PDX-007 試験） 45

表 2.7.2 - 13 PDX-10a 及び PDX-10b の CL_{tot} の用量依存性及び投与時間依存性（PDX-007 試験） 46

表 2.7.2 - 14 外国人癌患者でのプララトレキサート 120 mg/m^2 静脈内投与後にドセタキセル 35 mg/m^2 を静脈内投与した時の薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団，平均値及び変動係数）（PDX-99-083 試験） 50

表 2.7.2 - 15 プロベネシドの用量漸増に伴うプララトレキサートの薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団，平均値及び標準偏差）（PDX-01-014 試験）.....51

表 2.7.2 - 16 腎機能正常患者及び腎機能障害患者でのプララトレキサート静脈内投与後の PDX-10a の薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団，平均値及び標準偏差）（PDX-019 試験）.....53

表 2.7.2 - 17 腎機能正常患者及び腎機能障害患者でのプララトレキサート静脈内投与後の PDX-10b の薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団，平均値及び標準偏差）（PDX-019 試験）.....53

表 2.7.2 - 18 腎機能正常患者及び腎機能障害患者でのプララトレキサート静脈内投与後の PDX-10a の尿中排泄パラメータ（薬物動態解析集団，平均値及び標準偏差）（PDX-019 試験）.....54

表 2.7.2 - 19 腎機能正常患者及び腎機能障害患者でのプララトレキサート静脈内投与後の PDX-10b の尿中排泄パラメータ（薬物動態解析集団，平均値及び標準偏差）（PDX-019 試験）.....54

表 2.7.2 - 20 PPK 解析に含めたデータ.....55

表 2.7.2 - 21 最終モデルで得られた PPK パラメータ推定値（PDX-10a）.....58

表 2.7.2 - 22 最終モデルで得られた PPK パラメータ推定値（PDX-10b）.....59

表 2.7.2 - 23 最終モデルの POSTHOC パラメータの要約.....60

表 2.7.2 - 24 最終モデルの共変量に関する感度分析.....61

表 2.7.2 - 25 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（C1D1）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）.....68

表 2.7.2 - 26 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（C1D6）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）.....68

表 2.7.2 - 27 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（C1D1）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）.....69

表 2.7.2 - 28 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（C1D6）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）.....69

図目次

図 2.7.2 - 1　プララトレキサートの構造式 12

図 2.7.2 - 2　日本人再発又は難治性の PTCL 患者でのプララトレキサート 30 mg/m^2 静脈内投与後の血漿中 PDX-10a 濃度推移（薬物動態解析集団，平均値＋標準偏差）（PDX-JP1 試験） 28

図 2.7.2 - 3　日本人再発又は難治性の PTCL 患者でのプララトレキサート 30 mg/m^2 静脈内投与後の血漿中 PDX-10b 濃度推移（薬物動態解析集団，平均値＋標準偏差）（PDX-JP1 試験） 29

図 2.7.2 - 4　外国人 PTCL 患者でのプララトレキサート静脈内投与後の血漿中 PDX-10a 及び PDX-10b 濃度推移（薬物動態解析集団，平均値±標準偏差）（PDX-008 試験） 32

図 2.7.2 - 5　外国人進行癌患者での ^{14}C-プララトレキサート静脈内投与後の血漿中濃度推移 （薬物動態解析集団，平均値±標準偏差）（PDX-016 試験） 37

図 2.7.2 - 6　外国人進行癌患者での ^{14}C-プララトレキサート静脈内投与後の累積尿中排泄量 （薬物動態解析集団，平均値±標準偏差）（PDX-016 試験） 37

図 2.7.2 - 7　外国人進行癌患者での ^{14}C-プララトレキサート静脈内投与後の 各生体試料中排泄率（薬物動態解析集団，平均値±標準偏差）（PDX-016 試験） 38

図 2.7.2 - 8　外国人 NSCLC 患者でのプララトレキサート 150～325 mg/m^2 静脈内投与後の血漿中 PDX-10a 濃度推移（薬物動態解析集団，平均値±標準偏差）（PDX-007 試験） 41

図 2.7.2 - 9　外国人 NSCLC 患者でのプララトレキサート 150～325 mg/m^2 静脈内投与後の血漿中 PDX-10b 濃度推移（薬物動態解析集団，平均値±標準偏差）（PDX-007 試験） 41

図 2.7.2 - 10 外国人 NSCLC 患者でのプララトレキサート 190 及び 230 mg/m^2 持続静脈内投与後の血漿中 PDX-10a 濃度推移（薬物動態解析集団，平均値±標準偏差）（PDX-007 試験） 42

図 2.7.2 - 11 外国人 NSCLC 患者でのプララトレキサート 190 及び 230 mg/m^2 持続静脈内投与後の血漿中 PDX-10b 濃度推移（薬物動態解析集団，平均値±標準偏差）（PDX-007 試験） 42

図 2.7.2 - 12 外国人癌患者でのプララトレキサート 120 mg/m^2 静脈内投与後にドセタキセル 35 mg/m^2 を静脈内投与した時の血漿中 PDX-10a 濃度推移（薬物動態解析集団，平均値±標準偏差）（PDX-99-083 試験） 49

図 2.7.2 - 13 外国人癌患者でのプララトレキサート 120 mg/m^2 静脈内投与後にドセタキセル 35 mg/m^2 を静脈内投与した時の血漿中 PDX-10b 濃度推移（薬物動態解析集団，平均値±標準偏差）（PDX-99-083 試験） 49

図 2.7.2 - 14 日本人再発又は難治性の PTCL 患者でのプララトレキサート 30 mg/m^2 静脈内投与後の薬物動態パラメータ （薬物動態解析集団，平均値±標準偏差）（PDX-JP1 試験） 66

図 2.7.2 - 15 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 静脈内投与後の薬物動態パラメータ（C_{max} 及び AUC_{inf}）（薬物動態解析集団）（PDX-JP1 試験及び PDX-008 試験） 70

略号一覧

略号	日本語	英語
AGE	年齢	Age
ALT（GPT）	アラニン･アミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）	Alanine aminotransferase (Glutamate pyruvate transaminase)
AST（GOT）	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 (Glutamate oxaloacetate transaminase)
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積	Area under the plasma concentration-time curve
AUC_{extra}	AUC_{inf} における外挿部分	Extrapolated area under the plasma concentration-time curve
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
AUC_{last}	時間 0 から最終測定可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last measurable concentration
BCRP	乳癌耐性タンパク質	Breast cancer resistance protein
BMI	体格指数	Body mass index
BSA	体表面積	Body surface area
BUN	血中尿素窒素	Blood urea nitrogen
Caco-2	ヒト結腸癌由来	Caco-2
C10	炭素 10 位	Carbon 10
C19	炭素 19 位	Carbon 19
C1D1	第 1 サイクルの投与 1 回目	Cycle 1, Day1
C1D6	第 1 サイクルの投与 6 回目	Cycle 1, Day6
C2D6	サイクル 2 の投与 6 回目	Cycle 2, Day6
CRCL	クレアチニンクリアランス推定値	Estimated creatinine clearance
CL_{Crea}, CCR	クレアチニンクリアランス	Creatinine clearance
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
$CL_{tot,}$ CL	全身クリアランス	Total clearance
C_{max}	最高血漿中濃度	Maximum plasma concentration
CHO	チャイニーズハムスター卵巣	Chinese hamster ovary
CYP	シトクロム P450	Cytochrome P450
DHFR	ジヒドロ葉酸還元酵素	Dihydrofolate reductase
DLT	用量制限毒性	Dose-limiting toxicity
ECOG PS	－	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

略号一覧（続き）

略号	日本語	英語
eGFR	推算糸球体濾過量	Estimated glemerular filtration rate
f_e	尿中未変化体排泄率	Percent of forodesine dose excreted unchanged in urine
FOCE-INTER	個体間変動と個体内変動の相互作用を考慮した条件付き一次近似	First order conditional estimation with interaction
fu	非結合型分率	Unbound fraction
GSH	グルタチオン	Glutathione
hERG	カリウムイオンチャネル遺伝子	Human Ether-a-go-go Related Gene
HEK293	ヒト胎児由来腎臓	Human embryonal kidney
IBW	理想体重	Ideal body weight
IC_{50}	50%阻害濃度	Half maximum inhibitory concentration
Ki	阻害定数	Inhibition constant
K_m	ミカエリスメンテン定数	Michaelis-Menten constant
LC/MS/MS	高速液体クロマトグラフィー・タンデムマススペクトロメトリー	High performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry
LLOQ	定量下限	Lower limit of quantitation
λz	みかけの消失速度定数	Apparent elimination rate constant
MAO	モノアミンオキシダーゼ	Monoamine oxidase
MgAMP	アデノシン一リン酸マグネシウム	Adenosine monophosphate
MgATP	アデノシン三リン酸マグネシウム	Adenosine triphosphate
MDCK	イヌ腎臓尿細管上皮細胞由来	Madin-Darby canine kidney
MRP	多剤耐性関連タンパク質	Multidrug resistance associated protein
MRT	平均体内滞留時間	Systemic mean residence time
[redacted]	[redacted]	[redacted]
MTD	最大耐量	Maximum tolerable dose
MTX	メトトレキサート	Methotrexate
NA	該当せず	Not applicable
NADPH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
ND	算出せず	Not determined
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
PAPS	3'-ホスホアデノシン-5'-ホスホ硫酸	3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate
P-gp	P-糖タンパク質	P-glycoprotein
PPK	母集団薬物動態	Population pharmacokinetic

略号一覧（続き）

略号	日本語	英語
PTCL	末梢性 T 細胞リンパ腫	Peripheral T-cell lymphoma
REAL	－	Revised European American Lymphoma
rGFR	腎機能低下のカテゴリー（順序尺度）	Rank of glomerular filtration rate
SAEM	SAEM 法	Stochastic approximation expectation maximization method
S_{Crea}	血清クレアチニン	Serum creatinine
SEX	性別	Sex
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間	Time to reach maximum plasma drug concentration
$t_{1/2}$	消失半減期	Elimination half life
$t_{1/2}^{term}$	終末相消失半減期	Terminal phase elimination half life
TBIL	総ビリルビン	Total bilirubin
Vd_{ss}	定常状態での分布容積	Volume of distribution at steady state
U	尿中未変化体排泄量	total amount that is ultimately excreted unchanged in urine
UDPGA	ウリジン 5'-二リン酸-グルクロン酸	Uridine 5'-diphosphoric acid P2-β-D-glucopyranuronosyl ester
WGT	体重	Weight
WHO	世界保健機関	World Health Organization

1　背景及び概観

プララトレキサート
（(2*S*)-2-[[4-[(1RS)-1-[(2,4-diaminopteridin-6-yl)methyl]but-3-ynyl]benzoyl]amino]pentanedioic acid）は，メトトレキサートの構造類似体である。プララトレキサートは葉酸類似体であり，ジヒドロ葉酸還元酵素（DHFR）を阻害して葉酸代謝を抑制することによって細胞障害作用を発揮するため，多様な癌の治療に有用であると考えられている（第 2.6.2.2 項）。

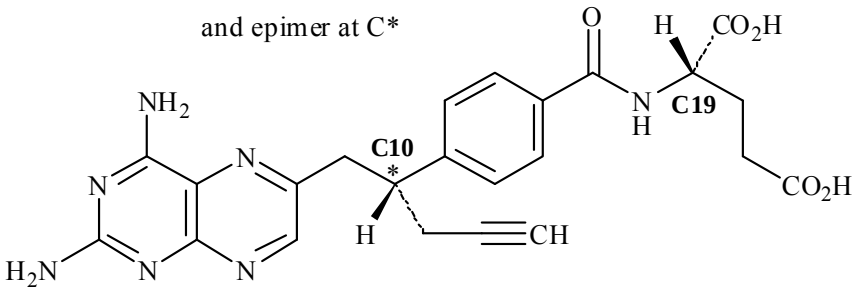
プララトレキサートは，末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）に対する治療薬であり，ビタミン B_{12} 及び葉酸の補給下で，1 回 30 mg/m^2 を 1 サイクル 7 週間で（週 1 回 6 週間投与し，1 週間休薬）静脈内投与する。副作用が発現した場合，用量を 20 mg/m^2 に減量しても良い。なお，間欠投与で定常状態の血漿中濃度を維持することは想定していない。

プララトレキサートは，炭素 10 位（C10）と炭素 19 位（C19）に不斉中心を有する（図 2.7.2 - 1）。プララトレキサートは，C10 を不斉中心とする *R*-ジアステレオマーと *S*-ジアステレオマーが約 1 : 1 の比率で存在するラセミ混合物である（C19 の不斉中心においては[redacted]が S-ジアステレオマーである）。C10 での 2 種類のジアステレオマーは以下のとおりである。

PDX-10a［*S*-ジアステレオマー］:
(2*S*)-2-[[4-[(1*S*)-1-[(2,4-diaminopteridin-6-yl)methyl]but-3-ynyl]benzoyl]amino]pentanedioic acid

PDX-10b［*R*-ジアステレオマー］:
(2*S*)-2-[[4-[(1*R*)-1-[(2,4-diaminopteridin-6-yl)methyl]but-3-ynyl]benzoyl]amino]pentanedioic acid

図 2.7.2 - 1　プララトレキサートの構造式



(2*S*)-2-[[4-[(1*RS*)-1-[(2,4-diaminopteridin-6-yl)methyl]but-3-ynyl]benzoyl]amino]pentanedioic acid
Molecular weight: 477.47, Molecular formula: $C_{23}H_{23}N_7O_5$
1:1 mixture of diastereomers at C10

本項では，ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験（本項，第 2.1 章），日本人再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした第 I/II 相試験（PDX-JP1 試験），外国人癌患者を対象にしたマスバランス試験（PDX-016 試験），進行癌患者を対象にしたタキサン系薬剤（パクリタキセル又はドセタキセル）との併用試験（PDX-99-083 試験），非小細胞肺癌（NSCLC）患者を対象にした第 I 相試験（PDX-007 試験），進行固形癌患者でのプロベネシドとの併用試験（PDX-01-014 試験），腎機能障害患者を対象にした第 I 相試験（PDX-019 試験）及び再発又は難治性の PTCL 患者を対象にした第 II 相試験

（PDX-008 試験）で得られた薬物動態の結果を要約した（本項，第 2.2 章）。これらの試験でのヒト血漿中及び尿中のプララトレキサートの各ジアステレオマー（PDX-10a 及び PDX-10b）を定量するための分析法が開発され，バリデートされた（第 2.7.1.2 項）。

ノンコンパートメント解析については本項，第 3.2 章で，また母集団薬物動態（PPK）解析のデータについては本項，第 2.10 章で考察するが，各ジアステレオマーの薬物動態プロファイルはすべての試験で概ね一致した。

1.1　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概要

ヒト生体試料を用いてプララトレキサートの血漿タンパク結合率, *in vitro* 代謝, シトクロム P450（CYP）アイソザイムの阻害又は誘導作用，P-糖タンパク質（P-gp）を含む各トランスポーターの基質及び阻害活性の評価を行った。これらのヒト生体試料を用いたプララトレキサートの薬物動態に関する試験については，非臨床薬物動態試験の概要文及び概要表（第 2.6.4 項及び第 2.6.5 項）に示している。ヒト生体試料を用いた関連試験の概要を表 2.7.2 - 1 に示す。個々の *in vitro* 試験の結果の要約を本項，第 2.1 章に示す。

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。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（本項，第 2.1.1 章）。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。プララトレキサートの血球移行率は 4%未満であり，ほとんど血球に移行しないと考えられた（本項，第 2.1.2 章）。

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，CYP 発現系及びモノアミンオキシダーゼ（MAO）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は広範な代謝を受けないことが示唆された（本項，第 2.1.3 章）。

プララトレキサートは，PDX-008 試験でみられた最高血漿中濃度［約 46 µmol/L（平均約 13 µmol/L）, 本項, 第 3.2 章］を上回る最大 100 µmol/L までの濃度で, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1 及び CYP3A4 を阻害しなかった。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（本項，第 2.1.4.2 章）。

プララトレキサートは，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），有機アニオントラ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。プララトレキサートは OATP1B3 の基質であり, 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（本項，第 2.1.4.3 章）。

表 2.7.2 - 1　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

試験番号	試験内容
タンパク結合率	
PDX-K-06029-U	ヒト血漿タンパク結合率（平衡透析法）
PDX-K-08066-U	ヒト血漿タンパク結合率（限外濾過法）
PDX-K-07043-U	タンパク結合を介した薬物相互作用（平衡透析法）
PDX-K-07049-U	タンパク結合を介した薬物相互作用（限外濾過法）
代謝	
PDX-K-06028-U	ヒト肝ミクロソームでインキュベート後の LC/MS/MS を用いた代謝物の探索
PDX-K-07030-U	ヒト肝細胞及びヒト肝ミクロソーム中代謝安定性
PDX-K-08061-U	ヒト S9 分画を用いた代謝プロファイリング
PDX-K-08062-U	CYP 発現系及び特異的阻害剤を用いた CYP 分子種の同定
CYP 阻害／誘導作用	
PDX-K-07032-U	ヒト肝ミクロソームでの CYP450 阻害
PDX-K-07033-U	CYP450 発現系を用いた阻害試験
PDX-K-07044-U	CYP2C19 に対する K_i 算出
PDX-K-08060-U	CYP1A2，CYP3A4 及び CYP2C19 に対する誘導作用
PDX-K-10089-U	CYP2B6 に対する IC_{50} 値算出
PDX-K-11090-U	CYP2C19 に対する IC_{50} 値シフトによる時間依存的阻害の評価
トランスポーター	
PDX-K-08059-U	P-gp の基質／阻害剤となる可能性の評価
PDX-K-10078-U	排泄トランスポーターの基質／阻害剤となる可能性の評価
PDX-K-10080-U	OATP1B1 の基質／阻害剤となる可能性の評価
PDX-K-10081-U	排泄トランスポーターの基質／阻害剤となる可能性の評価
PDX-K-11084-U	OAT1，OAT3，OCT2 及び OATP1B3 に対する IC_{50} 値算出
PDX-K-11088-U	OAT1，OAT3，OCT2 及び OATP1B3 の速度論パラメータの算出
その他	
PDX-K-08067-U	血球移行率

CYP = Cytochrome P450; LC/MS/MS = liquid chromatography – tandem mass spectrometry, Ki = inhibition constant; IC_{50} = half maximum inhibitory concentration; P-gp = P-glycoprotein; OAT = Organic anion transporter; OATP = Organic anion transporting polypeptide; OCT = Organic cation transporter

1.2　臨床薬理試験の概要

プララトレキサートは細胞障害作用を有する抗癌剤であるため，健康志願者を対象にした試験は実施していない。また，肝機能障害のある患者を対象とした試験，薬物間相互作用試験は実施していない。

本項では，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 I/II 相試験），外国人進行 NSCLC 患者を対象にした PDX-007 試験，外国人進行癌患者を対象にした PDX-99-083 試験（以上第 I 相試験），再発又は難治性の PTCL 患者を対象にした PDX-008 試験（第 II 相試験）で得られたプララトレキサートの各ジアステレオマー（PDX-10a 及び PDX-10b）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 I 相試験），外国人進行固形癌患者を対象としたタキサン系薬剤（パクリタキセル又はドセタキセル）との併用試験（PDX-99-083 試験），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 I 相試験）及び進行固形癌患者を対象にした腎機能試験（PDX-019 試験，第 I 相試験）の結果について記載した。これらの薬物動態データは，PDX-99-083 試験以外ではプララトレキサートの各ジアステレオマーを定量する上で十分にバリデートされた分析法によって得られたものである。なお，[redacted]（[redacted]；米国）の主導で実施された過去の試験で用いられた分析法はバリデーションが不十分であり，また各ジアステレオマーの分離定量が行われていない。

日本人再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした第 I/II 相試験で，プララトレキサートの各ジアステレオマーの薬物動態を検討した。さらに第 I 相及び第 II 相の 3 試験（PDX-008 試験, PDX-007 試験及び PDX-99-083 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集団とした。同集団の大多数では，尿中排泄を評価するための採尿も投与後 72 時間まで実施した。PDX-JP1 試験，PDX-019 試験，PDX-007 試験, PDX-008 試験及び PDX-099-083 試験を対象とした PPK 解析の全解析対象集団（202 例）には，薬物動態解析用の血漿採取回数が少ない患者も含めた（本項，第 1.3 章）。プララトレキサートは，主に 3～5 分のボーラス静脈内投与としたが，PDX-007 試験では 60 分の持続静脈内投与についても評価した。本試験ではビタミン B_{12} 及び葉酸の補給投与下で，プララトレキサートを 30～325 mg/m^2 で週 1 回又は隔週 1 回患者に投与した。

プララトレキサートの各ジアステレオマーの血漿中及び尿中の濃度の定量は，各ジアステレオマーの定量下限（LLOQ）を 0.5 ng/mL として，液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法（LC/MS/MS 法）で実施した（第 2.7.1.2.1 項）。血漿中濃度推移及び尿中排泄率のプロファイルから，ノンコンパートメント解析により薬物動態パラメータを算出した。単回投与及び反復投与後の曝露量を比較して，プララトレキサートの蓄積性を評価した。全身クリアランス（CL_{tot}）を投与量間で比較して，用量依存性を評価した。薬物動態の共変量である可能性があるため，人口統計値並びに Cockcroft-Gault 式で算出したクレアチニンクリアランス（CL_{Crea}）（CL_{Crea}^{CG}）を含めた臨床検査値を共変量として評価した。以下に試験の概要を示す。

外国人患者でのノンコンパートメント解析では，上記の第 I 相及び第 II 相の 3 臨床試験の 54 例のデータを用いて併合共変量解析を実施した。最終的な薬物動態解析対象集団では，52%（28/54

例）が女性，48%（26/54 例）が男性であった。人種については，82%（44/54 例）が白人，15%（8/54 例）が黒人，2%（1/54 例）がアジア人，2%（1/54 例）が不明であった。年齢は 22～77 歳（平均 60 歳），体重は 43～127 kg（平均 77 kg），CL_{Crea}^{CG} は 53～130 mL/min（平均 89 mL/min）であり，大多数が高齢者，体重は「正常」で，軽度の腎機能障害を有することが示されたものの，ばらつきは大きかった。ノンコンパートメント解析の結果を，本項，第 3.2 章に示す。

1.3　PPK 解析の概要

癌患者にプララトレキサートを投与したときの PPK 解析を実施し，プララトレキサートの各ジアステレオマー（PDX-10a 及び PDX-10b）の薬物動態における共変量の影響を検討した。最終的な PPK データセットは，本項，第 1.2 章で述べた第 I 相，第 I/II 相及び第 II 相の臨床試験のデータから成る。また，これらの第 I 相，第 I/II 相及び第 II 相の臨床試験には，単回及び反復投与後のデータが含まれている。

PPK 解析対象集団（202 例）では，122 例（約 60%）が男性，80 例（約 40%）が女性であり，年齢は 21～85 歳，体重は 38.7～158 kg であった。同解析対象集団に含まれる日本人は 25 例（約 12%）であった。PPK 解析の方法及び結果の詳細を本項，第 2.10 章に示す。

2　個々の試験結果の要約

2.1　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

2.1.1　血漿タンパク結合率

^{14}C-プララトレキサートの血漿タンパク結合率を平衡透析法で評価したところ，70 µmol/L 及び 17 µmol/L で 69.2%及び 62.7%であり，プララトレキサートの血漿タンパク結合率は中等度であると考えられた。（PDX-K-06029-U 試験，第 4.2.2.3.3 項）。

また，プララトレキサートの血漿タンパク結合率を限外濾過法で評価した。プララトレキサートの血漿タンパク結合率は 84～88%と中等度であり，濃度依存性はみられなかった。プララトレキサートのタンパク結合率は 5～100 µg/mL（10～210 µmol/L）の濃度で一定であり，結合部位の飽和はみられなかった。また，プララトレキサートは主にヒト血清アルブミンに結合すると考えられた。プララトレキサートのヒト血清アルブミンへの結合率は 91.8 ± 0.96%であった（PDX-K-08066-U 試験，第 4.2.2.3.4 項）。

2.1.2　血球移行率

ヒト全血にプララトレキサートが 5，25，100 µg/mL（約 10～209 µmol/L，臨床での血漿中濃度範囲及びそれを上回る濃度）になるように添加し，37°C でインキュベーションした。プララトレキサートの血球移行率は 4%未満であり，ほとんど血球に移行しないと考えられた（PDX-K-08066-U 試験，第 4.2.2.3.4 項）。

2.1.3　*in vitro* 代謝試験

S9 分画にプララトレキサートを 2 µmol/L になるように添加し，ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（NADPH），ウリジン 5'-二リン酸-グルクロン酸（UDPGA），3'-ホスホアデノシン-5'-ホスホ硫酸（PAPS），グルタチオン（GSH）の存在下，37°C でインキュベートした。60 分間インキュベート後のプララトレキサートの残存率は 96.2 ± 1.4%であり，プララトレキサートがヒト S9 分画中で安定であることが示された。（PDX-K-08061-U 試験，第 4.2.2.4.1 項）。

また，ヒト肝細胞及びヒト肝ミクロソームとインキュベートしたときのプララトレキサートの各ジアステレオマー（PDX-10a 及び PDX-10b）の消失について，キラル特異的 LC/MS/MS 法を用いて検討した。PDX-008 試験では，プララトレキサートの最高血漿中濃度の平均値及び最高値は，それぞれ約 13 及び 46 µmol/L である（本項，第 3.2 章）。プララトレキサートをヒト肝細胞又はヒト肝ミクロソームに 10 及び 100 µmol/L になるように添加し 37°C でインキュベートした。なお，別の試験では，プララトレキサートは 200 µmol/L 以下の濃度でヒト肝細胞に有害な影響を与えなかったことが示されている（PDX-K-06020-U 試験，第 4.2.1.1.5 項）。肝ミクロソーム及び肝細胞での 120 分又は 240 分インキュベート後のプララトレキサートの減少率は 15%以内であったことから，プララトレキサートは肝臓での第 1 相代謝を受けないと考えられた。（PDX-K-07030-U 試験，第 4.2.2.4.2 項）。

ヒト肝ミクロソームにプララトレキサート（100 µmol/L）を添加し，37°C で 120 分間インキュベートした。試料中の代謝物を LC/MS/MS 法で探索したが，プララトレキサートの代謝物と考えられるフラグメントイオンは検出されなかったことから，プララトレキサートは代謝を受けないと考えられた（PDX-K-06028-U 試験，第 4.2.2.4.3 項）

ヒト肝ミクロソームにプララトレキサート及び各 CYP 特異的阻害剤を添加して，37°C で 60 分間インキュベートした。いずれの特異的阻害剤添加時においても，プララトレキサートの残存率は 93～110%であり，プララトレキサートはヒト肝ミクロソーム中で安定であることが示唆された。また，ヒト CYP 及び MAO 発現系を用いて，プララトレキサートの代謝安定性を検討した。いずれの発現系でも，60 分間インキュベート後の試料中プララトレキサート濃度は初濃度と同程度であり，MAO-B とのインキュベーションの 1 サンプルで低濃度であったが，これは測定によるばらつきであると考えられた。以上の結果から，プララトレキサートは検討したヒト発現系で安定であり，これら分子種の関与はないか少ないと考えられた（PDX-K-08062-U 試験，第 4.2.2.4.4 項）。

2.1.4　タンパク結合を介した薬物相互作用

プララトレキサートのタンパク結合を介した薬物相互作用について平衡透析法及び限外濾過法で検討した。

PDX-K-06029-U 試験で得られた結果と同様に，^{14}C-プララトレキサート単剤でのヒト血漿タンパク結合率は約 67%であった。他剤併用下での ^{14}C-プララトレキサートのタンパク結合率は 56～67%であった。プララトレキサートの解離率は，アルブミンの結合部位 I に結合するフェニトイン及びワルファリンで最も低かった（3%未満）。アルブミンの結合部位 II に結合するセフトリアキソンでは，解離率はプララトレキサート濃度 70 及び 350 µg/mL でそれぞれ 5%及び 11%であった。アルブミンの結合部位 III に結合するジゴキシンでは，プララトレキサートの解離率は 2 及び 10 ng/mL で約 9%であった。主に α1-酸性糖タンパクに結合し，アルブミンに結合する割合の低いジソピラミドでは，プララトレキサートの解離率は 10 及び 50 µmol/L で 8～10%であった。アルブミン，α1-酸性糖タンパク，リポタンパクに結合するプロプラノロールでは，プララトレキサートの解離率は 40 及び 200 g/mL でそれぞれ 5%及び 10%であった。いずれの基準化合物の存在下においても，プララトレキサートのヒト血漿タンパク結合部位からの顕著な解離はみられなかった（PDX-K-07043-U 試験，第 4.2.2.6.1 項）。

また，他剤のヒト血漿タンパク結合に対するプララトレキサートの影響を限外濾過法で評価した。プララトレキサート濃度は想定される臨床での上限濃度（32 µg/mL）及び上限濃度より 5 倍高濃度（160 µg/mL）とした。本試験では，フェニトイン及びワルファリン（アルブミン結合部位 I），イブプロフェン（アルブミン結合部位 II），ジゴキシン（アルブミン結合部位 III），プロプラノロール（α1-酸性糖タンパク，アルブミン，リポタンパク），ジソピラミド（α1-酸性糖タンパク，アルブミン）の 6 種類の薬剤を臨床的に意味のある濃度で検討した。プララトレキサート存在下での血漿タンパク結合部位からの解離率は，6 種類すべての基準化合物で非常に小さかった（2%以下）ことから，治療濃度のプララトレキサートが他剤を血漿タンパクから解離させ，その薬剤の非結合分画濃度に臨床上の重大な上昇を引き起こす可能性は低いと考えられた（PDX-K-07049-U 試験，第 4.2.2.6.2 項）。

2.1.4.1　　CYP 阻害作用

ヒト肝ミクロソームを用いて，プララトレキサート（20，50，100 μmol/L）の CYP1A2，CYP2A6，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1 に対する阻害作用について検討した。CYP1A2，CYP2A6，CYP2C9，CYP2D6，CYP2E1 については，濃度依存的な阻害はみられなかったが，CYP2C19 を濃度依存的に阻害した。プララトレキサート 50 μmol/L 以上で CYP2C19 を阻害した（PDX-K-07032-U 試験，第 4.2.2.6.3 項）。PDX-008 試験でみられた最高血漿中濃度（C_{max}）の最高値［約 46 μmol/L（C_{max} 平均値：約 13 μmol/L），本項，第 3.2 章］を上回る濃度で，プララトレキサートによる CYP1A2，CYP2A6，CYP2C9，CYP2D6，CYP2E1 の阻害はみられなかった。

CYP450 発現系を用いて，プララトレキサート（100 μmol/L）の CYP1A2，CYP2A6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1，CYP3A4 に対する阻害作用について検討した。CYP1A2，CYP2C8，CYP2C9，CYP3A4 について，濃度依存的阻害はみられなかったが，CYP2C19 を濃度依存的に阻害した。プララトレキサート 100 μmol/L で CYP2C19 を 53%阻害した（PDX-K-07033-U 試験，第 4.2.2.6.4 項）。PDX-008 試験でみられたプララトレキサートの C_{max} の最高値［約 46 μmol/L（C_{max} 平均値：約 13 μmol/L），本項，第 3.2 章］を上回る濃度で，プララトレキサートによる CYP1A2，CYPP2C8，CYP2C9，CYP3A4 の阻害はみられなかった。

ヒト肝ミクロソームを用いて，プララトレキサートの CYP2C19 に対する阻害活性を評価した。混合モデル又は非競合モデルのいずれにおいても，プララトレキサートは CYP2C19 を阻害したが，阻害定数（K_i）値はそれぞれ 1142 μmol/L（545.3 μg/mL），2063 μmol/L（985.0 μg/mL）であり，1 mmol/L を上回った。PDX-008 試験でみられた C_{max} は 46 μmol/L であったこと（本項，第 3.2 章）を踏まえると，［C_{max}］/K_i 比は 0.05 より小さくなるため，プララトレキサートが *in vivo* で CYP2C19 を阻害する可能性は低いと考えられた（PDX-K-07033-U 試験，第 4.2.2.6.4 項）。

CYP2B6 に対するプララトレキサートの IC_{50} 値は 5000 μmol/L を上回ったことから，CYP2B6 に対するプララトレキサートの阻害作用は非常に弱いことが示唆された（PDX-K-11089-U 試験，第 4.2.2.6.7 項）。

ヒト肝ミクロソームを用いて，プララトレキサートの時間依存的阻害を検討した。CYP2C19 に対するプララトレキサートの IC_{50} 値は，NADPH の非存在下で 4681 μmol/L，NADPH の存在下で 3556 μmol/L であった。IC_{50} 値の違いは 1.3 倍と小さく，プララトレキサートが CYP2C19 の時間依存的阻害薬である可能性は低いことが示唆された。また，CYP2C19 に対するプララトレキサートの IC_{50} 値は高かったことから（可逆的及び不可逆的なインキュベーション条件下ともに 3500 μmol/L 超），プララトレキサートの CYP2C19 阻害作用は非常に弱いことが示唆された（PDX-K-11090-U 試験，第 4.2.2.6.6 項）。

2.1.4.2　　誘導作用

プララトレキサートの CYP1A2，CYP3A4，CYP2C19 に対する誘導作用を検討した。検討した濃度では，プララトレキサートによるヒト肝細胞の障害作用はみられなかった。PDX-008 試験（本項，第 2.4 章）でみられた C_{max} の最高値である約 46 μmol/L（C_{max} 平均値：約 13 μmol/L）を上回る 50 μmol/L までの濃度で，プララトレキサートは検討したいずれの CYP450 も誘導しなかった

ことから，プララトレキサートは CYP450 の誘導薬ではないと考えられる（PDX-K-08060-U 試験，第 4.2.2.6.8 項）。

プララトレキサートは，主要な臨床試験である PDX-008 試験でみられた血漿中濃度あるいはそれに近い濃度で，CYP450 アイソザイムを大きく阻害又は誘発しないと考えられる。したがって，本申請で想定される臨床適応で用いられる用量において，プララトレキサートが他剤の CYP450 による代謝に影響を与える可能性は低いことが示唆された。

2.1.4.3　トランスポーターに関する試験

2.1.4.3.1　P-gp

プララトレキサートが P-gp の基質／阻害剤であるか否かを検討するために 2 種類の異なる細胞を用いて双方向の輸送実験を行った。プララトレキサートは 600 µmol/L まで，P-gp を発現させたイヌ腎臓尿細管上皮細胞由来（MDCK-MDR1）細胞，非発現 MDCK（MDCK-WT）細胞及びヒト結腸癌由来（Caco-2）細胞に影響を与えなかった。

プララトレキサートが P-gp の基質として作用するか否かについて， MDCK-MDR1 及び MDCK 細胞を用いて，5，50 及び 500 µmol/L の濃度で評価した。MDCK-MDR1 細胞系でのプララトレキサートの輸送比は，検討したすべての濃度で 2 を下回ったことから，プララトレキサートが P-gp の基質である可能性は低いと考えられた。

プララトレキサートが P-gp の阻害剤であるか否かについて，Caco-2 細胞を用いたプララトレキサート（500 µmol/L）のジゴキシンの排出輸送に対する作用の評価により検討した。Caco-2 細胞では，プララトレキサート 500 µmol/L ではジゴキシンの排出輸送に対する顕著な阻害はみられなかった。これらの試験によって，プララトレキサートは，PDX-008 試験でみられた C_{max} の最高値［約 46 µmol/L（C_{max} 平均値：約 13 µmol/L），本項，第 3.2 章］を大幅に上回る濃度でも，P-gp の基質／阻害剤でないことが示唆された（PDX-K-08059-U 試験，第 4.2.2.6.9 項）。

2.1.4.3.2　BCRP，MRP2，MRP3

プララトレキサートが BCRP，MRP2，MRP3 の基質／阻害剤であるか否かについて検討した。BCRP，MRP2 又は MRP3 を発現させた膜ベシクルに[^{14}C]-プララトレキサートを 1 及び 10 µmol/L となるように添加した後，アデノシン三リン酸マグネシウム（MgATP）又はアデノシン一リン酸マグネシウム（MgAMP）の存在下，37°C で最長 10 分までインキュベートし，プララトレキサートの取り込みを評価した。MRP2 及び MRP3 ではグルタチオン（最終濃度 2 mmol/L）も添加した。また，BCRP の基質であるメトトレキサート（MTX），並びに MRP2 及び MRP3 の基質である estradiol-17β-glucronide に対するプララトレキサートの阻害作用を検討した。各膜ベシクルにプララトレキサート（0.3，1，3，10，30 及び 100 µmol/L）及び estradiol-17β-glucronide（50 µmol/L），MgAMP 又は MgATP を添加し，37°C でインキュベートした。MRP2 及び MRP3 ではグルタチオン（最終濃度 2 mmol/L）も添加した。BCRP，MRP2，MRP3 の輸送比（ATP 依存性輸送／AMP 依存性輸送）は，プララトレキサート 10 µmol/L でそれぞれ 2.88，2.86，7.61 であった。プララトレキサート 0.3～100 µmol/L で，BCRP に対する阻害はみられなかった。一方，プララトレキサー

トは MRP2 及び MRP3 による輸送を阻害し，IC_{50} 値はそれぞれ 43.5 µmol/L 及び 0.3 µmol/L 未満であった。輸送比が 2 を上回ったため，プララトレキサートは BCRP，MRP2，MRP3 の基質である可能性が示唆された。また，プララトレキサートは BCRP の阻害剤ではないが，MRP2 の中等度の阻害剤（IC_{50} 値 43.5 µmol/L）及び MRP3 の強力な阻害剤であると考えられた（IC_{50} 値 0.3 µmol/L 未満）。（PDX-K-10078-U 試験，第 4.2.2.6.10 項）。

さらに，別の試験でもプララトレキサートが BCRP，MRP2，MRP3 の基質／阻害剤であるか否かについて検討した。

膜ベシクルにプララトレキサート（0.3, 1, 3, 10, 30 及び 100 µmol/L）及び estradiol-17β-glucronide（50 µmol/L），MgAMP 又は MgATP を添加し，37°C でインキュベートした。MRP2 及び MRP3 ではグルタチオン（最終濃度 2 mmol/L）も添加した。プララトレキサートは BCRP に対する中等度～弱い親和性を有する基質であり，K_m 値及び V_{max} 値はそれぞれ 552.7 µmol/L 及び 601.4 pmol/min/mg であった。BCRP 阻害剤存在下では，BCRP が介するプララトレキサートの輸送はやや阻害されたが，検討した濃度での阻害率は 19.6%以下であった。

プララトレキサートは MRP2 に対して弱い親和性を有する基質であり，K_m 値及び V_{max} 値は，それぞれ $1.19x10^8$ µmol/L 及び $5.75x10^7$ pmol/min/mg であった。このプララトレキサートの低親和性の輸送は，MRP2 阻害剤（MK-571）の存在下で強力に阻害され，MK-571 100 µmol/L での阻害率は 100%であった。プララトレキサートは MRP3 の中等度～弱い基質であり，K_m 値及び V_{max} 値はそれぞれ 195.7 µmol/L 及び 493.6 pmol/min/mg であった。MRP3 によるプララトレキサートの輸送は，MRP3 阻害剤（estrone-3-sulfate）の存在下で強力に阻害され，estrone-3-sulfate 200 µmol/L での阻害率は 100%であった。取込み輸送比（ATP/AMP）が 2 倍を上回ることを考慮すると，プララトレキサートは BCRP，MRP2，MRP3 の介する輸送の弱～中等度の基質であることが示唆される。また，同試験結果から，MRP2 又は MRP3 阻害剤の存在下で，プララトレキサートの輸送が阻害されることが示された（PDX-K-10081-U 試験，第 4.2.2.6.11 項）。

2.1.4.3.3　　OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT2

プララトレキサートが OATP1B1 の基質／阻害剤であるか否かを検討した。OATP1B1 を発現させたヒト胎児由来腎臓（HEK293-OATP1B1）細胞及び非発現（HEK293-WT）細胞に[^{14}C]-プララトレキサートを 10 µmol/L になるように添加した後，37°C で最長 16 分までインキュベートし，プララトレキサートの取り込みを評価した。プララトレキサートの HEK293-OATP1B1 に対する取り込みは WT よりも高く，OATP1B1 の基質であると考えられた。また，HEK293-OATP1B1 に[^{14}C]-プララトレキサート（0.03～100 µmol/L）を添加し，37°C で 4 分間インキュベートした。プララトレキサートの K_m 値及び V_{max} 値は 123 µmol/L 及び 4.73 pmol/min/mg であった。また，プララトレキサートは 100 µmol/L で estradiol-17β-glucronide の取り込みを約 35%阻害したことから OATP1B1 に対する弱い阻害剤であると考えられた。（PDX-K-10080-U 試験，第 4.2.2.6.12 項）。

プララトレキサートが OATP1B3，OAT1，OAT3 及び OCT2 の基質であるか否かを検討した。チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞に OATP1B3 発現させた細胞（CHO-OATP1B3）及び OAT1，OAT3 又は OCT2 を発現させた MDCKII 細胞に[^{14}C]-プララトレキサート（0.3～100 µmol/L）を添加し，37°C で 5 分間インキュベート後の取り込みを評価した。プララトレキサートは OAT1，OAT3

及び OCT2 に対して濃度依存的な取り込みを示さず，これらの基質ではないと考えられた。プララトレキサートは OATP1B3 では濃度依存的な取り込みを示し，K_m 値及び V_{max} 値は 62.2 µmol/L 及び 181 pmol/min/cm^2 であった（PDX-K-11088-U 試験，第 4.2.2.6.13 項）。

さらに，CHO-OATP1B3 細胞及び OAT1，OAT3 又は OCT2 を発現させた MDCKII 細胞に各トランスポーターの基質（OATP1B3：[^{3}H]-bromosulfophtalein，OAT1：[^{3}H]-*p*-aminohippurate，OAT3：[^{3}H]-estrone-3-sulfate，OCT2：[^{14}C]-metformin）及びプララトレキサート（0.3～100 µmol/L）を添加し，37°C で 5 分間インキュベート後の取り込みを評価した。（PDX-K-11084-U 試験，第 4.2.2.6.14 項）。プララトレキサートは OAT1，OAT3，OCT2 及び OATP1B3 に対して 0.3～100 µmol/L で濃度依存的な阻害を示さず，IC_{50} 値は 100 µmol/L 超と考えられた。

2.2　臨床薬理試験

ヒト生体試料中プララトレキサート濃度測定は，[redacted] が実施した PDX-01-014 試験ではキラル非特異的方法，その他の第 I 相及び第 II 相試験ではキラル特異的 LC/MS/MS 法で実施された。薬物動態データが得られた臨床試験の一覧を表 2.7.2 - 2 に示す。

表 2.7.2 - 2　臨床薬物動態／薬力学試験の概要

試験番号 添付場所 評価／参考	試験の目的	試験デザイン	用法・用量	被験物質 ロット番号	対象 投与被験者数
日本人での薬物動態試験					
PDX-JP1 第 5.3.5.2.1 項 評価	日本人での薬物動態及び安全性の評価	非盲検 非無作為化 単群	1 サイクル 7 週間（週 1 回で 6 週間投与し，1 週間休薬） 第 I 相 30 mg/m^2 静脈内投与 第 II 相 30 mg/m^2 静脈内投与	20 mg/mL 注射液： 2C005A, 4A006A	日本人再発又は難治性の PTCL 患者 総計 25 例 第 I 相：3 例 第 II 相：22 例
外国人での薬物動態試験					
PDX-008 第 5.3.5.2.2 項 評価	再発又は難治性の PTCL 患者での有効性，薬物動態及び安全性の評価	非盲検 非無作為化 単群 多施設国際共同	1 回 30 mg/m^2 をビタミン B_{12} 及び葉酸補給下で，1 サイクル 7 週間で静脈内投与（週 1 回 6 週間投与し，1 週間休薬）	131I0606, 174I0706, 097I0607, 046I0308	再発又は難治性の PTCL 患者 総計 111 例
PDX-016 第 5.3.3.2.2 項 参考	進行癌患者でのマスバランス，安全性及び忍容性の評価	非盲検 非無作為化 単群 単施設	ステージ I：225 mg（^{14}C-プララトレキサート 50 µCi を含む）を単回投与 ステージ II：150 mg/m^2 を隔週静脈内投与 いずれもビタミン B_{12} 及び葉酸補給下で投与	20 mg/mL 注射液： 104I0608 9K002U 標識体： 1933-1933-09-001	外国人進行癌患者 総計 6 例

表 2.7.2 - 2　臨床薬物動態／薬力学試験の概要（続き）

試験番号 添付場所 評価／参考	試験の目的	試験デザイン	用法・用量	被験物質 ロット番号	対象 投与被験者数
PDX-007 第 5.3.3.2.1 項 参考	治療歴のある進行 NSCLC 患者での薬物動態，最大耐量，安全性及び忍容性の評価	非盲検 非無作為化 単群 多施設	グループ A 150 mg/m^2，190 mg/m^2，230 mg/m^2，270 mg/m^2，325 mg/m^2 いずれも 3～5 分で隔週静脈内投与 グループ B 190 mg/m^2 及び 230 mg/m^2 を 60 分で隔週静脈内投与 いずれもビタミン B_{12} 及び葉酸補給下で投与	005I0105， 045I0307， 050I0304， 252I1205	治療歴のある進行 NSCLC 患者 総計 39 例

表 2.7.2 - 2　臨床薬物動態／薬力学試験の概要（続き）

試験番号 添付場所 評価／参考	試験の目的	試験デザイン	用法・用量	被験物質 ロット番号	対象 投与被験者数
PDX-99-083 第 5.3.3.4.1 項 参考	進行癌患者でのタキサン系薬剤（パクリタキセル又はドセタキセル）併用療法	非盲検 用量漸増 単施設	1 回 110 mg/m^2 をビタミン B_{12} 及び葉酸補給下で, 1 サイクル 4 週間で隔週静脈内投与。2 週間ごとに 1 又は 2 日目にパクリタキセル 175 mg/m^2 を持続静脈内投与 1 回 110 mg/m^2 をビタミン B_{12} 及び葉酸補給下で, 1 サイクル 4 週間で隔週静脈内投与。1，8 及び 15 日目にドセタキセル 35 又は 50 mg/m^2 を持続静脈内投与	32388[redacted]， 041701，062601， 092801，110901， 011402，012502， 021402，030802， 042902，080102， 082902，091702， 121002，021903， 022503，031003， 031203，031803， 032003，040103， 042903，081903 [redacted]， 050I0304 [redacted]	進行癌患者 総計 48 例
PDX-01-014 第 5.3.3.4.2 項 参考	進行固形癌患者でのプロベネシドとの併用による効果が得られる投与量及び投与スケジュールの確立，忍容性，薬物動態の評価	非盲検 多施設	プララトレキサート 40 mg/m^2，プロベネシド 70 mg/m^2 として, 1 サイクルを 4 週間として隔週静脈内投与。プララトレキサートの投与前にプロベネシドを投与	092801，110901， 011402，012502， 021402，030802， 042902，080102， 091702 [redacted]	進行固形癌患者 総計 17 例

表 2.7.2 - 2　臨床薬物動態／薬力学試験の概要（続き）

試験番号 添付場所 評価／参考	試験の目的	試験デザイン	用法・用量	被験物質 ロット番号	対象 投与被験者数
内因性要因の検討					
PDX-019 第 5.3.3.3.1 項 参考	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リンパ腫・骨髄腫の患者での推奨用量，薬物動態及び安全性の評価	非盲検 非無作為化	コホート A：腎機能正常：30 mg/m^2 コホート B：軽度腎機能障害：30 mg/m^2 コホート C：中等度腎機能障害：30 mg/m^2 コホート D：高度腎機能障害：15 mg/m^2	164I1108, 9K002U	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リンパ腫・骨髄腫の患者 総計 27 例

2.3　日本人再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした第 I/II 相臨床試験（PDX-JP1 試験）［評価資料］（第 5.3.5.2.1 項）

2.3.1　試験の目的及びデザイン

本試験は，日本人再発又は難治性の PTCL 患者を対象にした非盲検，単群，非無作為化他施設共同，第 I/II 相試験であり，ビタミン B_{12} 及び葉酸補給下でのプララトレキサート静脈内投与時の薬物動態，安全性及び忍容性を評価し，推奨用法及び用量の決定を目的に実施した。

患者は，世界保健機関（WHO）の疾患分類第 4 版に基づき，組織学的に PTCL が確認された患者であった。主な登録基準及び除外基準には，好中球絶対数 1,000/μL 以上，血小板数 100,000/μL 以上，アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）正常上限値の 2.5 倍未満（リンパ腫の肝浸潤が認められる患者では，正常上限値の 5 倍未満），血清総ビリルビン 1.5 mg/dL 以下，CL_{crea} が 50 mL/min 以上，適切な避妊が可能な女性等があった。総計 25 例（第 I 相：3 例，第 II 相：22 例）の日本人患者が試験に登録された。

初回投与前の 7 日間に体表面積を測定し，第 I 相部分のコホート 1 ではプララトレキサートを，1 回 30 mg/m^2 を 1 サイクル 7 週間で（週 1 回 6 週間投与し，1 週間休薬）静脈内投与した。なお，治験計画書では，コホート 2 で 20 mg/m^2 投与を実施する予定であったが，コホート 1 で用量制限毒性（DLT）が認められなかったため，コホート 2 は実施しなかった。第 II 相部分ではプララトレキサートを 1 回 30 mg/m^2 で静脈内投与した。なお，副作用が発現した患者は，用量を 20 mg/m^2 に減量することとした。ビタミン B_{12} は 1 mg の用量で 8～10 週間毎に筋肉内投与し，葉酸は 1～1.25 mg の用量で連日経口投与した。

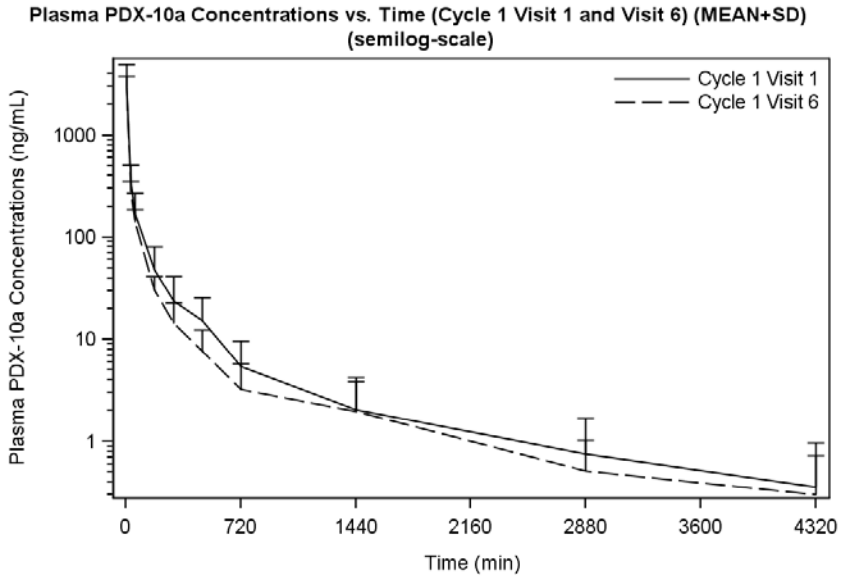
血漿中プララトレキサートの各ジアステレオマー（PDX-10a 及び PDX-10b）濃度測定用の採血は，頻回採血を行う患者群と少数回採血を行う患者群に分けて実施した。頻回採血及び少数回採血ともに第 1 サイクルの Visit 1［投与 1 回目（C1D1）］，第 1 サイクルの Visit 6［投与 6 回目（C1D6）］に実施した。頻回採血ではいずれの採血日ともに投与前（0），投与終了時，投与 30 分，1，3，5，8，12，24，48 及び 72 時間後に採取した。少数回採血では投与前（0），投与終了時，投与 8 時間及び 72 時間後に採取した。また，頻回採血を行う群では C1D1 の投与前（0）にスポット尿を，投与後 0～24 時間，24～48 時間，48～72 時間の蓄積尿を採取した。

2.3.2　結果

静脈内投与後の両ジアステレオマーともに，第 1 サイクルの Visit 1 では投与終了直後に最大濃度に達し，その後速やかに減少した。PDX-10a の C_{max}（平均値 ± 標準偏差，以下同様）は，第 1 サイクル Visit 1 で 2945 ± 2035 ng/mL，Visit 6 で 2729 ± 1093 ng/mL であった。また，PDX-10b の C_{max} はそれぞれ 3888 ± 2094 ng/mL 及び 3754 ± 985.9 ng/mL であった。PDX-10a 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}）は，第 1 サイクルの Visit 1 では 94500 ± 68300 ng/mL･min ，Visit 6 では 75600 ± 27500 ng/mL･min であった。また，最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）は Visit 1 及び Visit 6 ともに 6 ± 2 min であった。分布相消失半減期は 12 ± 4 min 及び 10 ± 2 min，終末相消失半減期（$t_{1/2}^{term}$）は 1198 ± 954 min 及び 1398 ± 855 min であった。

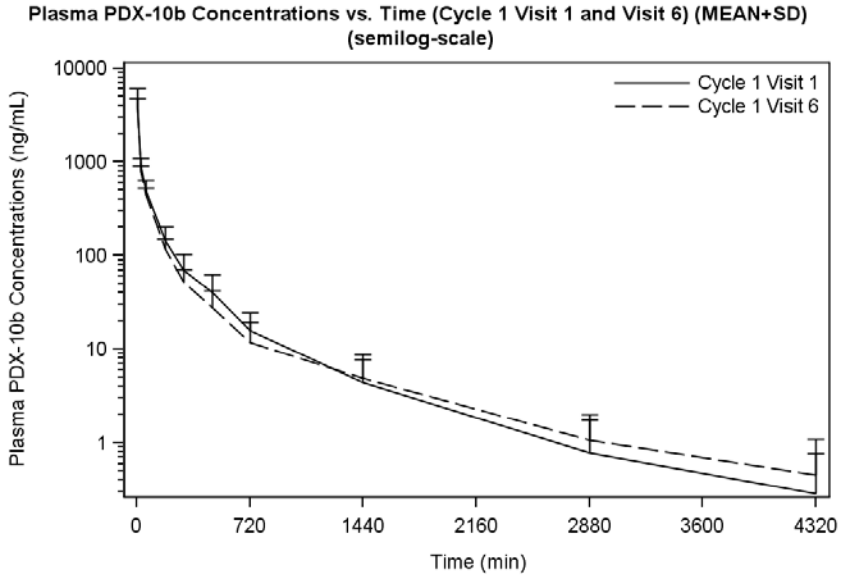
PDX-10b の AUC_{inf} は，第 1 サイクルの Visit 1 では 178000 ± 78100 ng･min/mL，Visit 6 では 156000 ± 30600 ng/mL･min であり，PDX-10a の約 2 倍を示した。また，t_{max} は Visit 1 及び Visit 6 で 11 ± 11 min 及び 6 ± 2 min であった。分布相消失半減期は 20 ± 15 min 及び 14 ± 1 min，$t_{1/2}^{term}$ は 718 ± 435 min 及び 1006 ± 503 min であった。PDX-10a 及び PDX-10b のいずれも，反復投与後（第 1 サイクル Visit 6）の各薬物動態パラメータの平均値及び範囲（最小値～最大値）は，概ね初回投与時（第 1 サイクル Visit 6）の各薬物動態パラメータの値の範囲内であり，顕著な上昇がみられなかったことから，本剤は反復投与による蓄積性はないと考えられた。未変化体の投与量に対する尿中排泄率（fe）は，PDX-10a においては投与後 0～24 時間で 21.2 ± 9.31%dose，24～48 時間で 0.558 ± 0.244%dose 及び 48～72 時間で 0.187 ± 0.118%dose であった。また，PDX-10b においては，28.9 ± 12.2%dose，0.711 ± 0.235%dose 及び 0.184 ± 0.0851%dose であった。

図 2.7.2 - 2　日本人再発又は難治性の PTCL 患者でのプララトレキサート 30 mg/m^2 静脈内投与後の血漿中 PDX-10a 濃度推移（薬物動態解析集団，平均値＋標準偏差）
（PDX-JP1 試験）



引用元：PDX-JP1 試験（5.3.5.2.1）治験総括報告書　付録 16.1.9　薬物動態解析報告書　Figure 1-5

図 2.7.2 - 3　日本人再発又は難治性の PTCL 患者でのプララトレキサート 30 mg/m^2 静脈内投与後の血漿中 PDX-10b 濃度推移（薬物動態解析集団，平均値＋標準偏差）（PDX-JP1 試験）



引用元：PDX-JP1 試験（5.3.5.2.1）治験総括報告書　付録 16.1.9　薬物動態解析報告書　Figure 1-6

表 2.7.2 - 3　日本人再発又は難治性の PTCL 患者でのプララトレキサート 30 mg/m^2 静脈内投与後の薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団，平均値±標準偏差，範囲）（PDX-JP1 試験）

	PDX-10a		PDX-10b	
Cycle, Visit	Cycle 1, Visit 1	Cycle 1, Visit 6	Cycle 1, Visit 1	Cycle 1, Visit 6
n	6	5	6	5
C_{max} (ng/mL)	2945 ± 2035 (628.3, 6531)	2729 ± 1093 (1731, 4144)	3888 ± 2094 (868.6, 7190)	3754 ± 985.9 (2552, 5213)
t_{max} (min)[1)]	6 (4, 9)	6 (5, 9)	11 (4, 33)	6 (5, 9)
AUC_{inf} (ng/mL· min)	94500 ± 68300 (47700, 228000)	75600 ± 27500 (48000, 108000)	178000 ± 78100 (115000, 324000)	156000 ± 30600 (111000, 186000)
MRT (min)	253 ± 214 (57.9, 651)	235 ± 167 (49.5, 417)	180 ± 70.8 (111, 291)	211 ± 132 (107, 393)
CL_{tot} (mL/min)	367 ± 170 (110, 587)	379 ± 115 (260, 521)	166 ± 59.6 (77.2, 244)	173 ± 32.6 (150, 226)
Vd_{ss} (L)	102 ± 138 (24.4, 382)	83.1 ± 58.2 (25.8, 164)	30.0 ± 20.1 (18.0, 70.8)	34.6 ± 18.4 (17.5, 60.9)
$t_{1/2}^{term}$ (min)	1198 ± 954 (175, 2410)	1398 ± 855 (184, 2355)	718 ± 435 (284, 1221)	1006 ± 503 (409, 1550)
分布相消失半減期 (min)	12 ± 4 (7, 19)	10 ± 2 (7, 13)	20 ± 15 (11, 50)	14 ± 1 (13, 16)

1)：t_{max} の値は平均値 (最小値，最大値) で示す
(　)内は最小値，最大値
引用元：PDX-JP1 試験（5.3.5.2.1）治験総括報告書　表 11.5-1，表 11.5-2 並びに付録 16.1.9　薬物動態解析報告書 Table 3-1-1，Table 3-1-2，Table 3-2-1 及び Table 3-2-2

表 2.7.2 - 4　日本人再発又は難治性の PTCL 患者でのプララトレキサート 30 mg/m^2 静脈内投与後の尿中排泄パラメータ（薬物動態解析集団，平均値±標準偏差）（PDX-JP1 試験）

パラメータ	PDX-10a	PDX-10b
0～24 時間の排泄率（%dose）	21.2 ± 9.31	28.9 ± 12.2
24～48 時間の排泄率（%dose）	0.558 ± 0.244	0.711 ± 0.235
48～72 時間の排泄率（%dose）	0.187 ± 0.118	0.184 ± 0.0851
72 時間までの尿中累積排泄率（%dose）	21.9 ± 9.23	29.8 ± 12.1
CL_{ren}（mL/min）	74.7 ± 38.9	49.1 ± 26.0
CL_{nonren}（mL/min）	292 ± 157	117 ± 53.4

引用元：PDX-JP1 試験（5.3.5.2.1）治験総括報告書　付録 16.1.9　薬物動態解析報告書　Table 4-1-1, Table 4-1-2, Table 4-2-1 及び Table 4-2-2

2.3.3　結論

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 では投与終了直後に最高濃度に達し，その後速やかに減少した。分布相消失半減期は両ジアステレオマーともに 10～20 min であった。Visit 6 の各薬物動態パラメータの平均値及び範囲は概ね Visit 1 の値の範囲内であり，反復投与による蓄積性は認められなかった。

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 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。

プララトレキサート静脈内投与後，両ジアステレオマーともに投与後 24 時間以内に投与量の 20～30%程度が尿中に排泄されることが示された。

2.4　再発又は難治性の PTCL 患者を対象にしたビタミン B_{12} 及び葉酸補給投与下での非盲検多施設共同第 II 相試験（PDX-008 試験）［評価資料］（第 5.3.5.2.2 項）

2.4.1　試験の目的及びデザイン

本試験は，再発又は難治性の PTCL 患者を対象にした非盲検，非無作為化，単群，多施設共同第 II 相試験であり，ビタミン B_{12} 及び葉酸補給下でのプララトレキサート静脈内投与時の薬物動態及び安全性の評価を目的に実施した。

患者は，Revised European American Lymphoma（REAL）分類を更新した WHO の疾患分類に基づき，組織学的／細胞学的に PTCL が確認された患者であった。主な登録基準及び除外基準には，好中球絶対数 1,000/μL 以上，血小板数 100,000/μL 以上，ALT 及び AST 正常上限値の 2.5 倍以下（リンパ腫肝転移の記録がある患者では，正常上限値の 5 倍未満），血清総ビリルビン 1.5 mg/dL 以下，血清クレアチニン（S_{Crea}）1.5 mg/dL 以下（S_{Crea} が 1.5 mg/dL を超える患者では，CL_{Crea}^{CG} 50 mL/min 以上），医学的に許容可能な避妊法を行うか又は外科的不妊術を施行済の女性等があった。総計 111 例の患者が試験に登録された。

初回投与前の 7 日間に体表面積を測定し，1 回 30 mg/m^2 を 1 サイクル 7 週間で（週 1 回 6 週間投与し，1 週間休薬）静脈内投与した。なお，副作用が発現した患者は，用量を 20 mg/m^2 に減量

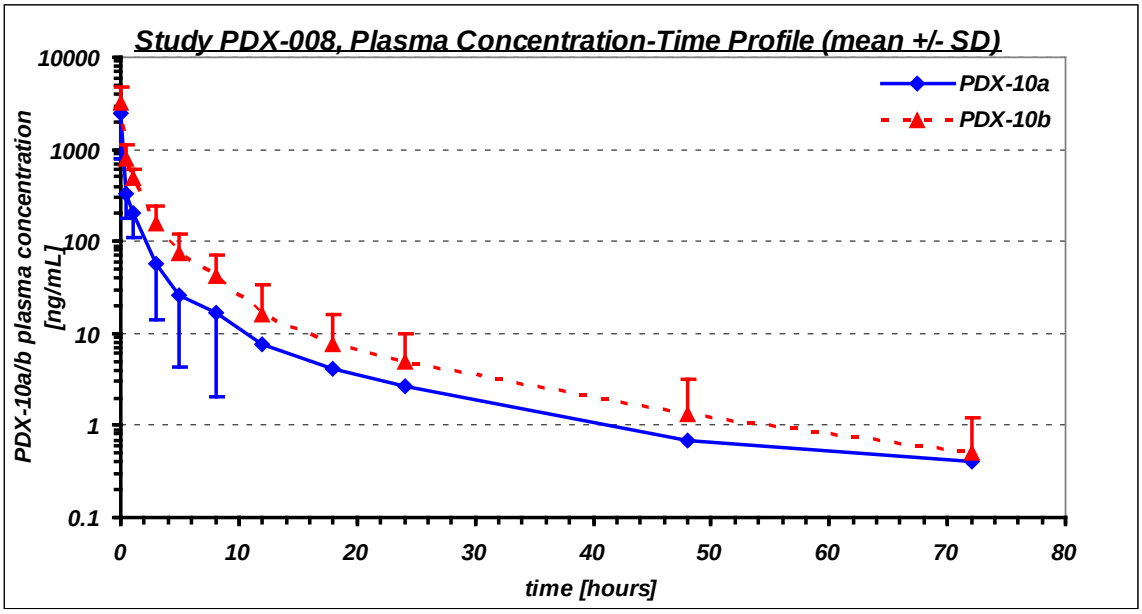
することとした。ビタミン B_{12} は 1 mg の用量で 8～10 週間毎に筋肉内投与し，葉酸は 1～1.25 mg の用量で連日経口投与した。治験実施計画書に規定された基準（疾患進行，治療に関連する副作用等）に至るまで，患者にプララトレキサートを投与した。

血漿中プララトレキサートの各ジアステレオマー（PDX-10a 及び PDX-10b）濃度測定用の採血は，経時採血としては C1D1（10 例），C1D6（5 例）及びサイクル 2 の投与 6 回目（C2D6，1 例）に実施した。いずれの採血日ともに投与前（0），投与終了時，投与 30 分，1，3，5，8，12，18，24，48 及び 72 時間後に採取した。また，C1D2 の投与前にも採血した。さらに，少数回採血として C1D1 及び C1D6 の投与前（0），投与直後，投与 8 及び 72 時間後に採血した。C1D1 でのみ，投与前及び投与後 0～12 時間，12～24 時間，24～48 時間，48～72 時間に蓄積尿を採取した。

2.4.2　結果

静脈内投与後の両ジアステレオマーは全身に分布した後，多相性の消失過程を経て緩やかな終末相に至り，投与 72 時間後には，大多数の患者で血漿中濃度が LLOQ（0.5 ng/mL）を下回った（図 2.7.2 - 4）。血漿中濃度推移が多相性の消失を示すことは，他の葉酸拮抗薬でも報告されている（Kris 1988）。血漿中濃度推移は両ジアステレオマーで類似していたが，多くの時点で血漿中濃度は PDX-10a より PDX-10b の方が約 50～100%高かった。血漿中濃度の初期の速やかな低下は，プララトレキサートが腎臓及び腎外の機序によって体内から排出されることを，緩やかな終末相は，プララトレキサートが脱グルタミル化を経て細胞内から排出されること，及び／又は腸肝循環を受ける可能性があることを示している。

図 2.7.2 - 4　外国人 PTCL 患者でのプララトレキサート静脈内投与後の血漿中 PDX-10a 及び PDX-10b 濃度推移（薬物動態解析集団，平均値±標準偏差）（PDX-008 試験）



引用元：Integrated-PK-report（5.3.5.3.1）　Figure 2a

AUC_{inf} における外挿部分（AUC_{extra}）は，PDX-10a 及び PDX-10b でそれぞれ 2.4%（0.2～6.5%）及び 0.8%（0.2～1.8%）と少なく，これは AUC_{inf}，すなわち CL_{tot} に占める終末相の割合が非常に小さいことを示唆する。CL_{tot}，定常状態での分布容積（Vd_{ss}），$t_{1/2}^{term}$ の平均値（変動係数）は，PDX-10a では 417 mL/min（62%），105 L（75%），1078 min（120%），PDX-10b では 191 mL/min（38%），37 L（53%），714 min（62%）であった。これらの結果から，プララトレキサートの両ジアステレオマーについて，CL_{tot} は比較的緩慢で，Vd_{ss} は中等度，$t_{1/2}^{term}$ は比較的長いことが示唆された（表 2.7.2 - 5）。また，両ジアステレオマーについて，個体間のばらつきが大きいこと，さらに CL_{tot} 及び Vd_{ss} は PDX-10b の方が小さいが，$t_{1/2}^{term}$ はほぼ同様であることが明らかとなった。

表 2.7.2 - 5　外国人 PTCL 患者でのプララトレキサート 30 mg/m^2 静脈内投与後の薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団，平均値，変動係数及び範囲）（PDX-008 試験）

	PDX-10a		PDX-10b	
Cycle, Visit	Cycle 1, Visit 1	Cycle 1, Visit 6	Cycle 1, Visit 1	Cycle 1, Visit 6
n	10	5	10	5
C_{max} (ng/mL)	2478 (68%) ［456, 5406］	1433 (61%) ［382, 2638］	3337 (41%) ［1574, 5704］	2528 (46%) ［860, 3849］
t_{max} (min)[1)]	9 ［3, 33］	6 ［5, 7］	9 ［3, 33］	6 ［5, 7］
AUC_{inf} (ng/mL· min)	93900 (55%) ［32702, 195078］	54640 (21%) ［41604, 70716］	173954 (41%) ［82562, 337522］	129108 (32%) ［98251, 195388］
CL_{tot} (mL/min)	417 (62%) ［154, 901］	549 (21%) ［416, 724］	191 (38%) ［89, 334］	241 (27%) ［143, 299］
Vd_{ss} (L)	105 (75%) ［6, 239］	177 (92%) ［29, 422］	37 (53%) ［10, 81］	49 (68%) ［26, 103］
$t_{1/2}^{term}$ (min)	1078 (120%) ［153, 4348］	899 (77%) ［179, 1869］	714 (62%) ［235, 1358］	616 (59%) ［310, 1240］

1)：t_{max} の値は平均値［最小値，最大値］で示す
（　）内は変動係数，［　］内は最小値，最大値
引用元：Integrated-PK-report（5.3.5.3.1）　Table 1a 及び Table 1b（一部再集計）

両ジアステレオマーは未変化体のまま尿中に排泄され，f_e の平均値（変動係数）は，PDX-10a 及び PDX-10b でそれぞれ 31%（47%）及び 38%（45%）であった（表 2.7.2 - 6）。腎クリアランス（CL_{ren}）及び腎外クリアランス（CL_{nonren}）の平均値（変動係数）は，PDX-10a でそれぞれ 119 mL/min（68%）及び 251 mL/min（60%），PDX-10b でそれぞれ 70 mL/min（61%）及び 110 mL/min（44%）であった。CL_{ren}/CL_{Crea}^{CG} 比の平均値は，PDX-10a 及び PDX-10b でそれぞれ約 1.4 及び約 0.8 であり，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た（血漿タンパク結合率を約 67%，すなわち非結合型分率（f_u）を約 0.33 と仮定して算出）。CL_{nonren} がすべて肝代謝／胆汁排泄によるものであると仮定すると，プララトレキサートの両ジアステレオマーは肝抽出比が低い薬剤と考えられる。*In vitro* 代謝試験（本項，第 2.1 章）では，プララトレキサートの酸化代謝物は認められておらず，また CL_{nonren} は主に胆汁排泄であることが示唆されている。これらの知見はさらにラットを用いたマスバランス試験でも裏付けられており，^{14}C-プララトレキサート由来放射能のうち 44～66%が糞中に排泄された（第 2.6.4.6.1 項）。なお，ここでも，CL_{ren} 及び CL_{nonren} は PDX-10a より PDX-10b の方が小さかった。また，消失半減期（$t_{1/2}$）は，尿中排泄データから算出した $t_{1/2}$ と血漿中濃度プロファイルから算出した $t_{1/2}$ はほぼ同様であった。

CL_{tot} 及び Vd_{ss} を体重又は体表面積で標準化しても，個体間のばらつきは小さくならなかったことから，体格はこれらの薬物動態特性の重要な共変量ではないことが示唆された。一方，CL_{Crea}^{CG} で標準化した CL_{tot} では，変動係数が PDX-10a 及び PDX-10b でそれぞれ 62%から 40%及び 38%か

ら 26%に改善した。CL_{ren} の CL_{tot} に占める割合から，プララトレキサートは約 34%が腎排泄を受けると考えられ，プララトレキサートの消失には腎機能が重要な共変量であることが示唆された。

両ジアステレオマーともに，各薬物動態パラメータの反復投与後（C1D6）の平均値及び範囲（最小値～最大値）は，概ね初回投与時（C1D1）の値の範囲内であり，顕著な上昇がみられなかったことから，週 1 回投与スケジュールでのプララトレキサートの蓄積性は少ないことが示され，$t_{1/2}^{term}$ が 24 時間以内であることと一致した。

表 2.7.2 - 6　外国人 PTCL 患者でのプララトレキサート 30 mg/m^2 静脈内投与後の尿中排泄パラメータ（薬物動態解析集団，平均値及び変動係数）（PDX-008 試験）

	n	72 時間までの尿中累積排泄量（mg）	72 時間までの尿中累積排泄率（%）	CL_{ren}（mL/min）	CL_{nonren}（mL/min）	$t_{1/2}^{term}$（min）	CL_{ren}/CL_{crea}^{CG}
PDX-10a	8	9.0 (49%)	31 (47%)	119 (68%)	251 (60%)	718 (34%)[1)]	1.38 (54%)
PDX-10b	6	10.9 (44%)	38 (45%)	70 (61%)	110 (44%)	613 (26%)	0.83 (52%)

1)：n = 7
（　）内は変動係数
引用元：Integrated-PK-report（5.3.5.3.1）　Table 1a 及び Table 1b

2.4.3　結論

薬物動態特性にやや立体選択性がみられ，CL_{tot} 及び Vd_{ss} は PDX-10b と比べて PDX-10a に対する選択性が高かった。その結果，$t_{1/2}^{term}$ はほぼ同様で，血漿中濃度の低下は両ジアステレオマーで同様のプロファイルを示す一方，血漿中濃度は常に PDX-10a より PDX-10b の方が高かった。この立体選択性の理由は不明であるが，血漿タンパク結合率の違い（Vd_{ss} と CL_{tot} の違いの両方を説明できる），組織分布の違い，及び／又は腎臓や肝臓での薬物輸送の違いによるものであると考えられる。

なお，患者に関する共変量を検討すると，薬物動態解析対象集団は明らかに男性（男性 7 例，女性 3 例）及び白人（白人 6 例，黒人 3 例，人種不明 1 例）が多かった。年齢は 24～75 歳（平均 52 歳），体重は 55～123 kg（平均 85 kg），体表面積は 1.5～2.4 m^2（平均 2.0 m^2），スクリーニング時の S_{Crea} は 0.8～1.7 mg/dL（平均 1.2 mg/dL），CL_{Crea}^{CG} は 53～130 mL/min（平均 87 mL/min）であり，これらの共変量におけるばらつきが大きかったことが示された。ただし，上記のとおり CL_{tot} で重要な共変量は CL_{Crea}^{CG} のみである。検査値に関する共変量は，患者番号 109 でヘマトクリット値及びヘモグロビン値が下限値付近であり，血清トランスアミナーゼ値がわずかに高値であったことを除くと，概ね正常範囲内であった。

2.5　外国人進行癌患者を対象としたマスバランス試験（PDX-016 試験）［参考資料］（第 5.3.3.2.2 項）

本試験は，外国人進行癌患者を対象にした非盲検，非無作為化，単群，第 I 相試験であり，プララトレキサート投与後の消失プロファイル，安全性及びに忍容性の評価を目的に実施した。本試験のステージ I でプララトレキサートのマスバランスを評価した。

患者は Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG PS）が 1 以下で，進行固形癌又は非ホジキンリンパ腫で再発又は治癒不能な患者であった。主な登録基準及び除外基準には，好中球絶対数 1,000/μL 以上，血小板数 100,000/μL 以上，AST 正常上限値の 2.5 倍以下，血清総ビリルビン 1.5 mg/dL 以下，S_{Crea} 1.5 mg/dL 以下（S_{Crea} が 1.5 mg/dL を超える患者では，CL_{Crea}^{CG} 50 mL/min 以上）であった。総計 6 例（男性 3 名，女性 3 名）の患者が試験に登録された。

プララトレキサートのマスバランスを評価するステージ I では，ビタミン B_{12} 及び葉酸の補給下，プララトレキサート 225 mg［50 μCi（すなわち 1.85MBq）の ^{14}C-プララトレキサートを含む］を固定用量として静脈内投与した。

マスバランス評価のための生体試料の採取は，ステージ I の C1D1 に実施した。投与前（0），投与終了時，投与 15，30，60 分後，1.5，2，4，6，9，13，20，31，43，61，72，96，120 及び 144 時間後に血液を採取した。また，投与前（0）及び投与後 0～1，1～3，3～5，5～7，7～11，11～15，15～25，25～37，37～49，49～73，73～96，96～120，120～144，144～168 時間の尿試料を採取した。糞試料は投与前及び投与後 7 日まで採取した。さらに投与前（0），投与 1，8，16 及び 24 時間後の呼気をシンチレーションバイアルに採取した。その他生体試料として，汗，涙，唾液，うがい液も採取した。

生体試料中の放射能は液体シンチレーションで，血漿中及び尿中プララトレキサートの各ジアステレオマー（PDX-10a 及び PDX-10b）濃度は LC/MS/MS にて測定した。

2.5.1　結果

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，放射能は投与 7 日目まで検出され，$t_{1/2}^{term}$ は 77.3 時間であった（表 2.7.2 - 7 及び図 2.7.2 - 5）。その結果，血漿中放射能の AUC_{inf} は未変化体に比べて 10 倍高かった。これは，循環血中に消失の遅い代謝物が存在することを示唆している。

各生体試料への放射能総回収率は 74%であった（表 2.7.2 - 8）。尿中排泄率は放射能（32%）と未変化体（39%）で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（表 2.7.2 - 8，図 2.7.2 - 6 及び図 2.7.2 - 7）。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。未変化体の CL_{ren} 及び CL_{nonren} は 140 mL/min 及び 247 mL/min で Vd_{ss} は 47 L であった。

表 2.7.2 - 7　外国人進行癌患者での ^{14}C-プララトレキサート静脈内投与後の放射能及び未変化体の薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団，平均値及び変動係数）
（PDX-016 試験）

	標識体	未変化体
n	6	6
C_{max} (ng/mL)	17730 (47%)	23670 (66%)
t_{max} (min)[1)]	9 (5，15)	9 (5，15)
AUC_{inf} (ng/mL· min)	6544905 (39%)	716623 (24%)
AUC_{extra} (%)	31.3 (28%)	ND
MRT (min)	7261 (22%)	121 (40%)
CL_{tot} (mL/min)	40 (50%)	387 (31%)
Vd_{ss} (L)	269 (24%)	47 (54%)
$t_{1/2}^{term}$ (min)	4638 (19%)	782 (29%)

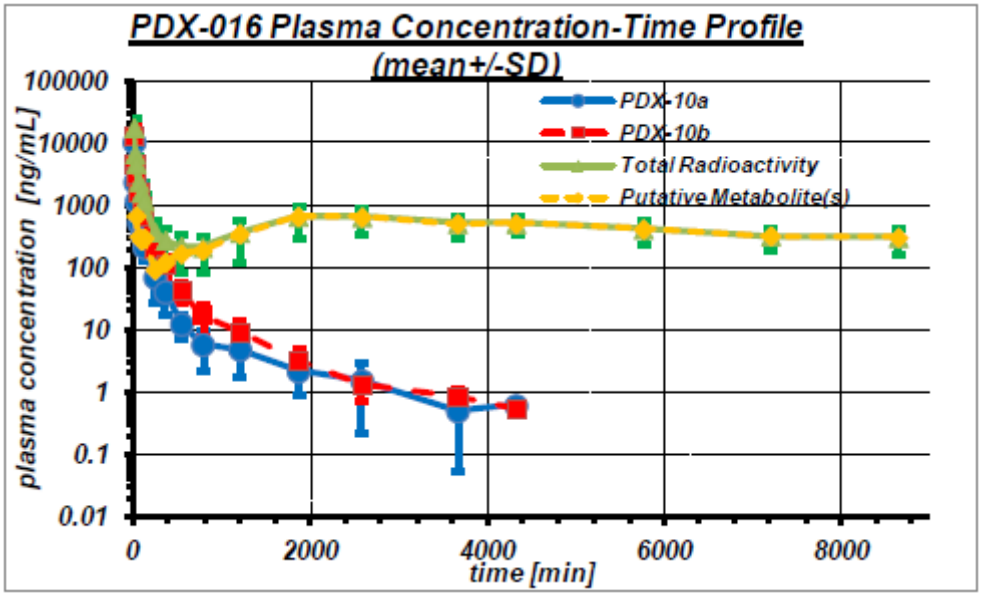
1)：t_{max} の値は平均値（最小値，最大値）で示す
（ ）内は変動係数
ND =算出せず
引用元：PDX-016 試験（5.3.3.2.2）治験総括報告書　Table 3a 及び Table 2c

表 2.7.2 - 8　外国人進行癌患者での ^{14}C-プララトレキサート静脈内投与後の生体試料中排泄率（薬物動態解析集団，平均値及び変動係数）（PDX-016 試験）

	尿 1)		糞 1)		呼気	総回収率
	未変化体	標識体	未変化体	標識体	標識体	標識体
n	6	6	NA	5	4	5
平均値	39% (28%)	32% (27%)	NA	34% (88%)	10% (94%)	74% (35%)

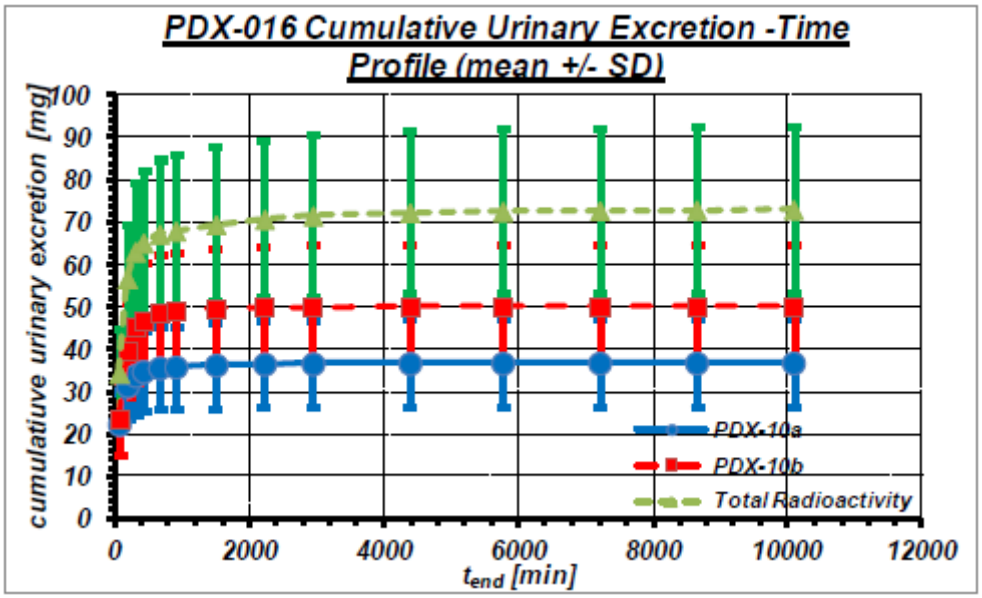
1)　投与 114 時間後までの累積
（ ）内は変動係数，NA = 該当せず
引用元：PDX-016 試験（5.3.3.2.2）治験総括報告書　Table 1

図 2.7.2 - 5　外国人進行癌患者での ^{14}C-プララトレキサート静脈内投与後の血漿中濃度推移（薬物動態解析集団，平均値±標準偏差）（PDX-016 試験）



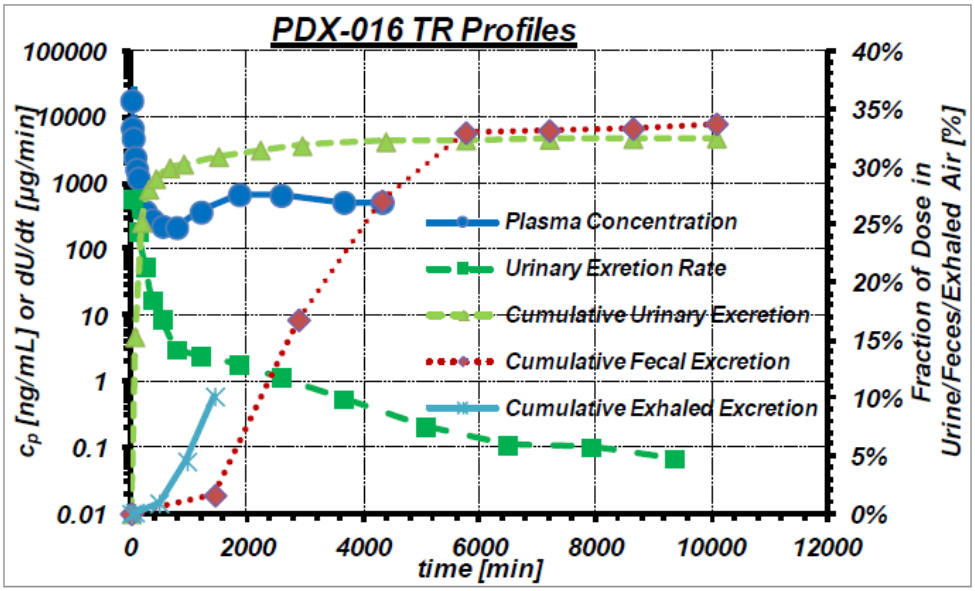
引用元：PDX-016 試験（5.3.3.2.2）治験総括報告書　Figure 1

図 2.7.2 - 6　外国人進行癌患者での ^{14}C-プララトレキサート静脈内投与後の累積尿中排泄量（薬物動態解析集団，平均値±標準偏差）（PDX-016 試験）



引用元：PDX-016 試験（5.3.3.2.2）治験総括報告書　Figure 2a

図 2.7.2 - 7　外国人進行癌患者での ^{14}C-プララトレキサート静脈内投与後の
各生体試料中排泄率（薬物動態解析集団，平均値±標準偏差）（PDX-016 試験）



TR = total radioactivity
引用元：PDX-016 試験（5.3.3.2.2）治験総括報告書　Figure 7a

2.5.2　結論

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。

2.6　治療歴のある進行 NSCLC を対象にしたビタミン B_{12} 及び葉酸補給投与下での第 I 相試験（PDX-007 試験）［参考資料］（第 5.3.3.2.1 項）

2.6.1　試験の目的及びデザイン

本試験は，治療歴のある進行 NSCLC 患者を対象にした非盲検，用量漸増，第 I 相試験であり，ビタミン B_{12} 及び葉酸補給下でのプララトレキサート静脈内投与時の薬物動態，最大耐量，安全性及び忍容性の評価を目的に実施した。

患者はステージ IIIB 又は IV の NSCLC の患者であった。主な登録基準及び除外基準には，好中球絶対数が 2,400/µL 以上，血清 ALT/AST が正常上限値の 3 倍未満，血清総ビリルビンが 1.0 mg/dL 以下，S_{Crea} が 1.2 mg/dL 以下，CL_{Crea}^{CG} が 50 mL/min/1.7 m^2 以上で医学的に許容可能な避妊法を行うか又は外科的不妊術を施行済の女性等があった。

プララトレキサートを 150～325 mg/m^2 で，3～5 分又は 60 分かけて隔週静脈内投与した。初回投与前の 7 日間に体表面積を測定した。1 サイクルを 4 週間として，各サイクルで 2 回（隔週 1

回）プララトレキサートを投与した。ビタミン B_{12} 1 mg を 8～10 週間毎に筋肉内投与し，葉酸 1 mg を連日経口投与した。

A 群の最初のコホートの患者には，プララトレキサートを 150 mg/m^2 で，隔週 1 回 3～5 分かけてボーラス静脈内投与した。後続のコホートでは，治験実施計画書で規定した DLT が発現するまで，最大 325 mg/m^2 まで漸増した。治験実施計画書の規定に従い，同試験での最大耐量は 270 mg/m^2 隔週 1 回投与とした。270 mg/m^2 隔週 1 回での投与例を増やし，同用量での有効性及び安全性を評価するため，270 mg/m^2 のコホートを拡大してさらに 10 例を登録し，同用量で投与した患者を合計 16 例とした。この拡大コホートにおいて最大耐量で投与した評価可能な患者合計 16 例から得られたデータから，第 1 サイクルでは 5 例でグレード 3 の粘膜炎が，別の 3 例でグレード 2 の粘膜炎が発現したことが明らかになった。そのため，治験実施計画書を改訂し，230 mg/m^2 から 40 mg/m^2 ずつ用量を漸減，及び／又はプララトレキサートの投与時間を延長する治療群 B への登録を可能にし，190 mg/m^2 の 1 時間静注まで，忍容性がより良好なレジメンを検討した。

血漿中プララトレキサートの各ジアステレオマー（PDX-10a 及び PDX-10b）濃度測定用の採血は C1D1 後にのみ実施した。プララトレキサートの投与前（0），投与終了時，投与 5，10，20 及び 30 分後，1，2，3，4.5，6，8，24，48 及び 72 時間後に採取した。また，投与前及び投与後 0～12 時間，12～24 時間，24～48 時間，48～72 時間に蓄積尿を採取した。各コホートのプララトレキサート投与量及び患者数は，以下のとおりであった。

A 群：3～5 分で静脈内投与
150 mg/m^2（1 例），190 mg/m^2（3 例），230 mg/m^2［6 例（うち薬物動態評価対象は 5 例）］，270 mg/m^2（16 例），
325 mg/m^2（3 例），
B 群：60 分で静脈内投与
230 mg/m^2（5 例），190 mg/m^2（5 例）

また，本試験では，190 mg/m^2 及び 230 mg/m^2（3～5 分又は 60 分の静脈内投与）を投与された患者のうち 14 例について QTc 間隔を評価した。

2.6.2　結果

A 群及び B 群で 190 mg/m^2 投与を実施しているが，各コホートの例数が少なく，投与時間の比較はできない。190 mg/m^2 を隔週 1 回 60 分で投与したときにも DLT はみられたが，同試験のほかのコホートでみられたものよりグレードが低かった（2 例ともグレード 2 の粘膜炎）ことから，同用量を第 II 相試験での推奨用量とした。

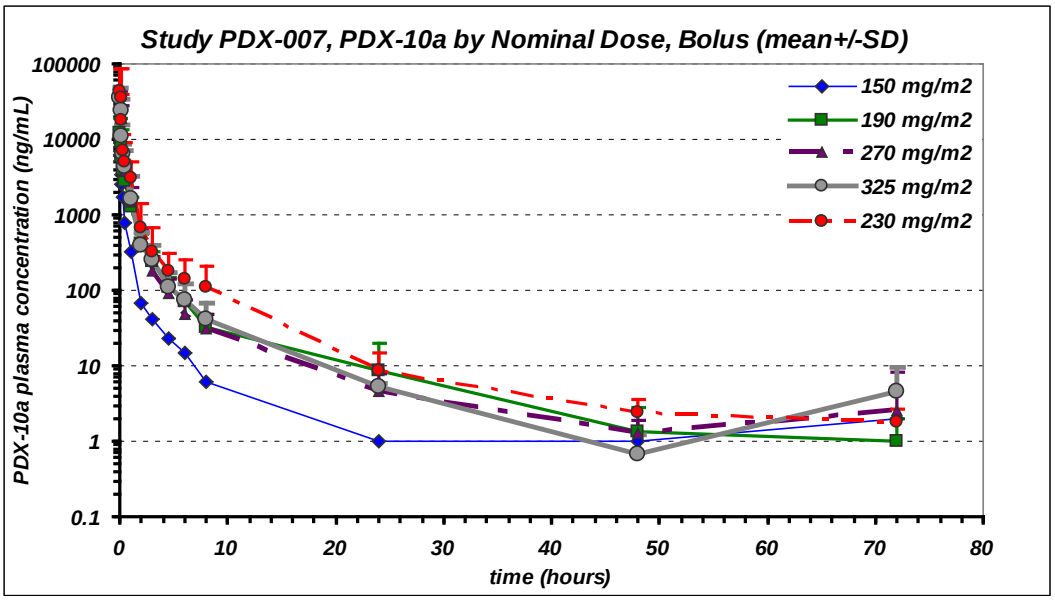
プララトレキサートの両ジアステレオマーは全身に分布した後，多相性の消失過程を経て，緩やかな終末相に至った。一部の患者で投与 48 及び 72 時間後に血漿中濃度が定量下限値（0.5 ng/mL）を下回ったため，48～72 時間後にみかけ上血漿中濃度が上昇しているようにみえる（図 2.7.2 - 8 及び図 2.7.2 - 9）。血漿中濃度推移は両ジアステレオマーでほぼ同様であったが，PDX-008 試験と同様に，多くの時点で血漿中濃度は PDX-10a より PDX-10b の方が高かった。60 分での静脈内投

与レジメンでは顕著な多相性の消失はみられなかったが，これは 60 分かけて投与している間に薬物濃度が平衡状態に達したためと考えられる（図 2.7.2 - 10 及び図 2.7.2 - 11）。個体間のばらつきが大きく，各用量の患者数も異なったが，150～325 mg/m^2 で両ジアステレオマーに用量比例性がみられた。CL_{tot} に個体間のばらつきが大きかったこと，また各用量での例数が少なくかつ不均一であったことを考慮すると，CL_{tot} が用量依存的に変化するのか，またボーラス投与と持続投与との間に CL_{tot} に関して相違があったのかについては結論を導き出すことはできない（表 2.7.2 - 13）。

終末相を外挿したノンコンパートメント解析による AUC_{inf} 推定値の精度は極めて高く，AUC_{extra} は，PDX-10a 及び PDX-10b でわずか 0.1～7.0%及び 0.04～3.7%であった。このことは，AUC_{inf}，すなわち CL_{tot} に占める終末相の割合が非常に小さいことを示唆していた。用量／レジメン（38 例）を問わず，CL_{tot}，Vd_{ss}，$t_{1/2}^{term}$ の平均値（変動係数）は，PDX-10a では 496 mL/min（58%），112 L（131%），1,423 min（115%），PDX-10b では 226 mL/min（46%），38 L（85%），1137 min（92%）であった（表 2.7.2 - 9 及び表 2.7.2 - 10）。本試験でのプララトレキサートの投与量は高く，患者集団も異なっていたが，薬物動態特性は PDX-008 試験と同様であった。

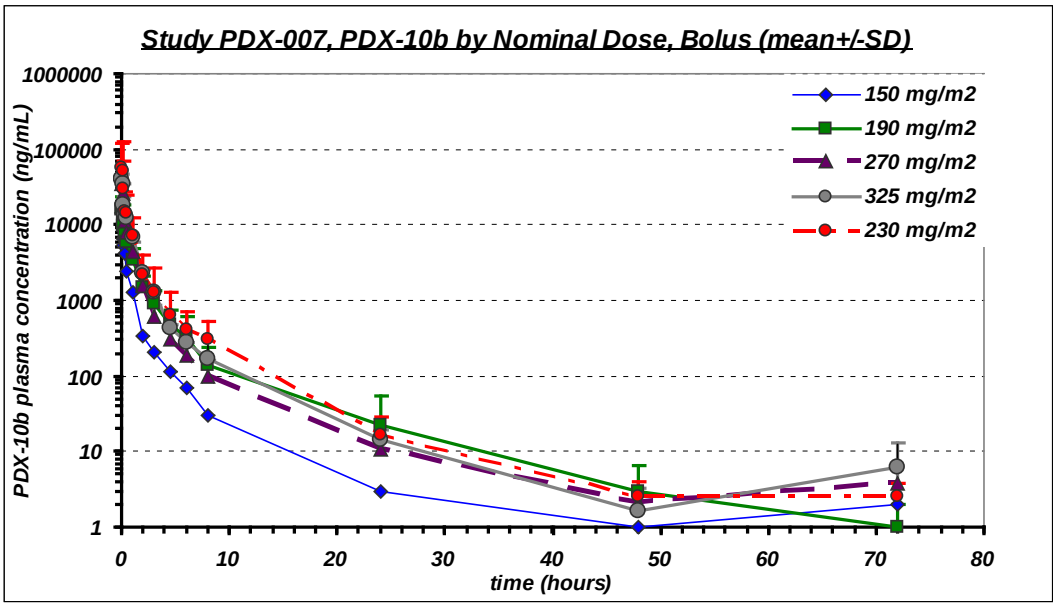
QTc 間隔の評価では，QTc 間隔が，不整脈リスクが懸念される閾値である 500 msec を超えた被験者はいなかった。また，QTc 間隔が 470 msec を超えた被験者も認められず，QTc 間隔の絶対値として 450 msec を超えた被験者は 1 例のみであった。QTc 間隔の変化の絶対値が，ベースラインと比較して 30 msec を上回って延長した被験者はいなかった。全コホートを併合した QTc 間隔のデータから，投与前からの平均変化量の両側 90%信頼区間は，投与終了時が 4.9（2.0～7.8），投与 1 時間後が 4.2（0.9～7.5），投与 3 時間後が 1.5（−1.3～4.4），投与 6 時間後が 0.8（−1.6～3.2）と，すべての信頼区間の上限値が 10 msec 未満であったため，10 msec 以上の平均変化が生じる可能性は除外された。心臓伝導では，心拍数，PR 間隔又は QRS 間隔に大きな変化はなかった。また，QT 間隔の最大変化量又は平均変化量と，C_{max} 又は AUC_{inf} との相関もなかった。これらのデータは，プララトレキサートが心臓の再分極を著しく遅延させる可能性は少ないことを示唆している。

図 2.7.2 - 8　外国人 NSCLC 患者でのプララトレキサート 150～325 mg/m^2 静脈内投与後の血漿中 PDX-10a 濃度推移（薬物動態解析集団，平均値±標準偏差）（PDX-007 試験）



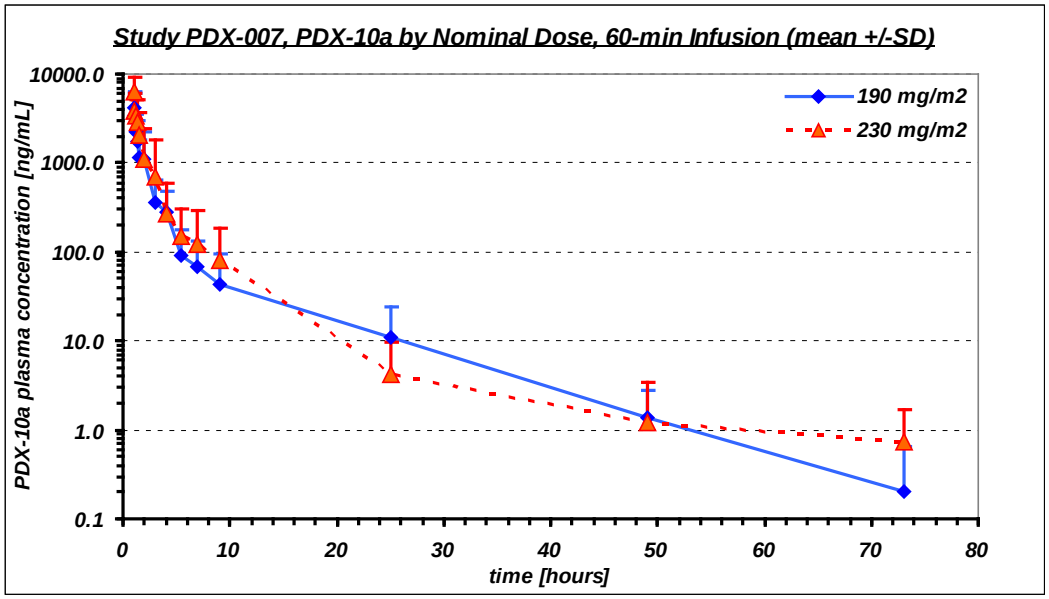
引用元：Integrated-PK-report（5.3.5.3.1）　Figure 4a

図 2.7.2 - 9　外国人 NSCLC 患者でのプララトレキサート 150～325 mg/m^2 静脈内投与後の血漿中 PDX-10b 濃度推移（薬物動態解析集団，平均値±標準偏差）（PDX-007 試験）



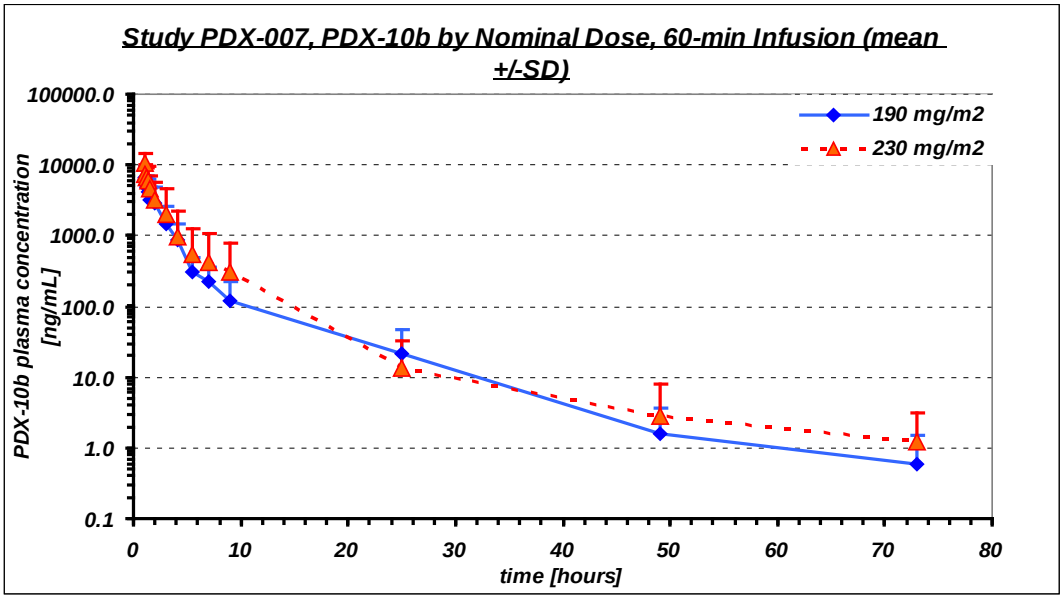
引用元：Integrated-PK-report（5.3.5.3.1）　Figure 4c

図 2.7.2 - 10　外国人 NSCLC 患者でのプララトレキサート 190 及び 230 mg/m^2 持続静脈内投与後の血漿中 PDX-10a 濃度推移（薬物動態解析集団，平均値±標準偏差）
（PDX-007 試験）



引用元：Integrated-PK-report（5.3.5.3.1）　Figure 5a

図 2.7.2 - 11　外国人 NSCLC 患者でのプララトレキサート 190 及び 230 mg/m^2 持続静脈内投与後の血漿中 PDX-10b 濃度推移（薬物動態解析集団，平均値±標準偏差）
（PDX-007 試験）



引用元：Integrated-PK-report（5.3.5.3.1）　Figure 5c

表 2.7.2 - 9　外国人 NSCLC 患者でのプララトレキサート静脈内投与後及び持続静脈内投与後の PDX-10a の薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団，平均値及び変動係数）
（PDX-007 試験）

投与量 (mg/m^2)	静脈内投与（3～5 分）					持続静脈内投与（60 分）	
	150	190	230	270	325	190	230
n	1	3	5	16	3	5	5
C_{max} (ng/mL)	10494	12133 (54%)	44732 (101%)	29527 (45%)	30007 (69%)	4061 (53%)	6358 (45%)
t_{max} (min)[1)]	5	5 (5, 5)	6 (5, 8)	5 (3, 10)	8 (5, 13)	73 (60, 120)	60 (60, 60)
AUC_{inf} (ng/mL· min)	164628	391866 (26%)	971307 (77%)	615244 (34%)	643748 (63%)	351789 (55%)	550680 (68%)
AUC_{extra} (%)	5.7	1.4 (54%)	1.0 (136%)	0.9 (184%)	3.8 (86%)	0.6 (93%)	0.3 (48%)
MRT (min)	621	180 (59%)	216 (79%)	150 (113%)	632 (96%)	161 (47%)	137 (39%)
CL_{tot} (mL/min)	843	475 (29%)	328 (54%)	436 (39%)	705 (77%)	701 (72%)	474 (46%)
Vd_{ss} (L)	523	90 (73%)	88 (105%)	74 (152%)	328 (95%)	90 (43%)	83 (90%)
$t_{1/2}^{term}$ (min)	3235	931 (86%)	1998 (84%)	1311 (68%)	4120 (105%)	480 (64%)	460 (55%)

1)：t_{max} の値は平均値（最小値，最大値）で示す
（　）内は変動係数
引用元：Integrated-PK-report（5.3.5.3.1）　Table 2b

表 2.7.2 - 10 外国人 NSCLC 患者でのプララトレキサート静脈内投与後及び持続静脈内投与後の PDX-10b の薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団，平均値及び変動係数）
（PDX-007 試験）

投与量 (mg/m^2)	静脈内投与（3～5 分）					持続静脈内投与（60 分）	
	150	190	230	270	325	190	230
n	1	3	5	16	3	5	5
C_{max} (ng/mL)	14325	16008 (46%)	61439 (113%)	34523 (36%)	36148 (53%)	6710 (44%)	10834 (32%)
t_{max} (min)[1)]	5	6 (5, 8)	6 (5, 8)	6 (3, 10)	8 (5, 13)	73 (60, 120)	60 (60, 60)
AUC_{inf} (ng/mL· min)	387339	8982525 (41%)	1978234 (74%)	1177097 (30%)	1523451 (49%)	848896 (53%)	1302908 (74%)
AUC_{extra} (%)	3.7	0.2 (71%)	0.8 (168%)	0.4 (137%)	0.6 (63%)	0.2 (28%)	0.2 (74%)
MRT (min)	527	169 (42%)	208 (73%)	127 (36%)	156 (26%)	182 (28%)	165 (43%)
CL_{tot} (mL/min)	358	226 (48%)	155 (52%)	222 (33%)	243 (52%)	277 (62%)	218 (55%)
Vd_{ss} (L)	189	36 (41%)	38 (103%)	29 (57%)	35 (33%)	44 (37%)	31 (47%)
$t_{1/2}^{term}$ (min)	4925	806 (43%)	1884 (95%)	1062 (46%)	1278 (55%)	490 (44%)	630 (107%)

1)：t_{max} の値は平均値（最小値，最大値）で示す
（　）内は変動係数
引用元：Integrated-PK-report（5.3.5.3.1）　Table 2d

表 2.7.2 - 11　外国人 NSCLC 患者でのプララトレキサート静脈内投与後及び持続静脈内投与後の PDX-10a の尿中排泄パラメータ（薬物動態解析集団，平均値及び変動係数）
（PDX-007 試験）

投与量 (mg/m^2)		n	尿中累積排泄量 (mg)	尿中累積排泄率 (%)	CL_{ren} (mL/min)	CL_{nonren} (mL/min)	$t_{1/2}^{term}$ (min)
静脈内投与（3～5 分）	150	1	27.5	20	167	676	602
	190	1	27.1	15	61	337	641
	230	4	64.8 (29%)	30 (29%)	113 (55%)	256 (51%)	893 (102%)
	270	16	58.1 (58%)	24 (53%)	110 (80%)	326 (33%)	645 (50%)
	325	2	62.7 (38%)	23 (38%)	218 (111%)	577 (86%)	470 (68%)
持続静脈内投与（60 分）	190	4	47.3 (41%)	27 (34%)	150 (51%)	526 (97%)	566 (21%)
	230	5	61.5 (45%)	30 (38%)	142 (67%)	332 (50%)	647 (41%)

（ ）内は変動係数
引用元：Integrated-PK-report（5.3.5.3.1）　Table 2b

表 2.7.2 - 12　外国人 NSCLC 患者でのプララトレキサート静脈内投与後及び持続静脈内投与後の PDX-10b の尿中排泄パラメータ（薬物動態解析集団，平均値及び変動係数）
（PDX-007 試験）

投与量 (mg/m^2)		n	尿中累積排泄量 (mg)	尿中累積排泄率 (%)	CL_{ren} (mL/min)	CL_{nonren} (mL/min)	$t_{1/2}^{term}$ (min)
静脈内投与（3～5 分）	150	1	37.2	27	96	262	511
	190	1	41.6	24	43	137	637
	230	4	85.8 (27%)	40 (27%)	69 (54%)	103 (52%)	895 (86%)
	270	16	75.3 (56%)	31 (51%)	72 (70%)	150 (33%)	544 (53%)
	325	2	96.0 (37%)	36 (37%)	101 (95%)	149 (54%)	411 (62%)
持続静脈内投与（60 分）	190	4	63.0 (37%)	36 (30%)	76 (38%)	171 (91%)	477 (16)
	230	5	75.7 (36%)	38 (34%)	76 (60%)	142 (65%)	542 (38%)

（ ）内は変動係数
引用元：Integrated-PK-report（5.3.5.3.1）　Table 2d

表 2.7.2 - 13　PDX-10a 及び PDX-10b の CL_{tot} の用量依存性及び投与時間依存性（PDX-007 試験）

投与量 (mg/m^2)	CL_{tot}（変動係数，n），PDX-10a		CL_{tot}（変動係数，n），PDX-10b	
	静脈内投与（3～5 分）	持続静脈内投与（60 分）	静脈内投与（3～5 分）	持続静脈内投与（60 分）
150	843 (n = 1)	ND	358 (n = 1)	NA
190	475 (29%, n = 3)	701 (72%, n = 5)	226 (48%, n = 3)	277 (62%, n = 5)
230	328 (54%, n = 5)	474 (45%, n = 5)	155 (52%, n = 5)	219 (55%, n = 5)
270	439 (39%, n = 16)	ND	224 (34%, n = 16)	NA
325	705 (77%, n = 3)	ND	243 (52%, n = 3)	NA

NA = 該当せず
引用元：Integrated-PK-report（5.3.5.3.1）　Table 2b 及び Table 2d

両ジアステレオマーは未変化体のまま尿中に排泄され，f_e（変動係数）は，PDX-10a 及び PDX-10b でそれぞれ 25%（43%）及び 33%（40%）であった。CL_{ren} 及び CL_{nonren} の平均値（変動係数）は，PDX-10a でそれぞれ 127 mL/min（73%）及び 369 mL/min（63%），PDX-10b でそれぞれ 74 mL/min（61%）及び 149 mL/min（51%）であった（表 2.7.2 - 11 及び表 2.7.2 - 12）。本試験でのプララトレキサートの投与量は高く，患者集団も異なっていたが，PDX-008 試験の結果と類似していた。

PDX-008 試験と同様に，CL_{tot} 及び Vd_{ss} を体重又は体表面積で標準化しても，個体間のばらつきは大幅に小さくはならなかったことから，体格はこれらの薬物動態の重要な共変量ではないことが示唆された。一方，PDX-008 試験での知見とは異なり，CL_{Crea}^{CG} で CL_{tot} を標準化しても，各ジアステレオマーの変動係数は変わらなかった。CL_{ren}/CL_{Crea}^{CG} 比の平均値は，PDX-10a 及び PDX-10b でそれぞれ約 1.4 及び約 0.8 であり，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た。

なお，2 例（患者番号 21 及び 23，両例ともプララトレキサート 230 mg/m^2 をボーラス投与）について，採尿期間を通して尿量は正常で，正常な腎機能がみられた（それぞれ CL_{Crea}^{CG} 130 及び 75 mL/min）にもかかわらず，両ジアステレオマーの尿中排泄量が非常に低かった（PDX-10a 及び PDX-10b でそれぞれ 2%未満及び 3%未満）。この結果から，プララトレキサートの腎排泄に遺伝薬理学的因子及び／又は環境的因子（薬物間相互作用等）が関与している可能性が示唆された。しかし，CL_{ren} の値が小さくても CL_{nonren} で相殺され，CL_{tot} は同投与量群のほかの患者と同様であり，全身曝露量が高くなることはなかった。

2.6.3　結論

PDX-008 試験と同様に，薬物動態特性にやや立体選択性がみられ，CL_{tot} 及び Vd_{ss} で PDX-10b と比べて PDX-10a の選択性が高かった。その結果，PDX-008 試験と比べると本試験では用量が高く，患者集団も異なっていたが，$t_{1/2}^{term}$ はほぼ同様で，血漿中濃度推移は両ジアステレオマーで同様である一方，血漿中濃度は常に PDX-10a より PDX-10b の方が高かった。

CL_{tot} が PDX-008 試験と PDX-007 試験でほぼ同様であったことから，薬物動態が明確な用量比例性を示す用量範囲は 30～325 mg/m^2 と考えられる。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 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。

患者に関する共変量を検討すると，薬物動態解析対象集団は，性別には大きな差はなく（男性 16 例，女性 22 例），人種は白人が多かった（白人 34 例，黒人 4 例）。年齢は 40～77 歳（平均 61 歳），体重は 43～127 kg（平均 75 kg），体表面積は 1.4～2.5 m^2（平均 1.8 m^2），スクリーニング時の S_{Crea} は 0.5～1.6 mg/dL（平均 1.0 mg/dL），CL_{Crea}^{CG} は 59～130 mL/分（平均 89 mL/min）であり，これらの共変量のばらつきの大きさは，PDX-008 試験とほぼ同様であった。ただし，これらの共変量では，薬物動態における個体間ばらつきを説明することはできなかった。検査値マーカーには軽微な異常以外みられなかった。

QTc 間隔の検討では，プララトレキサートが心臓の再分極を著しく遅延させる可能性は少ないことが示唆された。

2.7　進行癌患者を対象にしたプララトレキサートとタキサン系薬剤（パクリタキセル又はドセタキセル）併用療法の第 I 相試験（PDX-99-083 試験）[参考資料]（第 5.3.3.4.1 項）

2.7.1　試験の目的及びデザイン

本試験は，進行固形癌患者を対象にプララトレキサートとタキサン系薬剤（パクリタキセル又はドセタキセル）との併用療法を評価する，非盲検，単施設，用量漸増第 I 相試験であった（Azzoli 2007）。

患者はタキサン系薬剤の投与を受けたことのある治癒不能な固形癌患者であり，ほかにも多様な治療歴を有していた。主な登録基準及び除外基準には，白血球数 4,000/μL 以上，血清 AST 正常上限値の 1.5 倍以下，血清ビリルビン 1.0 mg/dL 以下，S_{Crea} 1.5 mg/dL 以下，CL_{Crea}^{CG} 50 mL/min/1.7 m^2 以上，医学的に許容可能な避妊法を行うか又は外科的不妊術を施行済の女性等があった。

プララトレキサートを 80～140 mg/m^2 で，3～5 分かけて静脈内投与した。薬物動態解析集団に含まれる 6 例には，プララトレキサート 120 mg/m^2 静脈内投与直後にドセタキセル（35 mg/m^2）を 60 分かけて投与した（毒性発現により，同試験の後半ではパクリタキセルは使用されなかった）。初回投与前の 7 日間に体表面積を測定した。隔週 1 回，プララトレキサート+ドセタキセルを投与した。ビタミン B_{12} 1 mg を 8～10 週間毎に筋肉内投与し，葉酸 1 mg を連日経口投与した。

薬物動態解析用の血漿試料は，1 回目の投与（1 日目）及び 2 回目の投与（15 日目）後に採取した。1 日目には，プララトレキサートの静脈内投与前（0），投与 5，10，20 及び 30 分後，1，2，3，4.5，6，24 及び 48 時間後に血漿試料を採取した。15 日目には，プララトレキサートの静脈内投与前（0），投与 5，10，20 及び 30 分後，1，2，3，4.5 及び 6 時間後に血漿試料を採取した。採尿は行わなかった。

2.7.2　結果

本試験では，合計 48 例に少なくとも 1 回プララトレキサートを投与し，これらの患者を有効性及び安全性の解析対象集団とした。患者の大多数（27/48 例）が男性で，人種は大多数（41/48 例）がヒスパニック系でない白人であった。ほぼすべて（46/48 例）の患者が肺癌を有していた。プララトレキサート 120 mg/m^2+ドセタキセル 35 mg/m^2 を投与した 6 例の薬物動態解析を行ったところ，プララトレキサートの両ジアステレオマーは全身に分布した後，多相性の消失を示した。PDX-008 試験及び PDX-007 試験でみられた緩やかな終末相は，本試験での採血時点が少なかったため，明確には確認されなかった（図 2.7.2 - 12 及び図 2.7.2 - 13）。

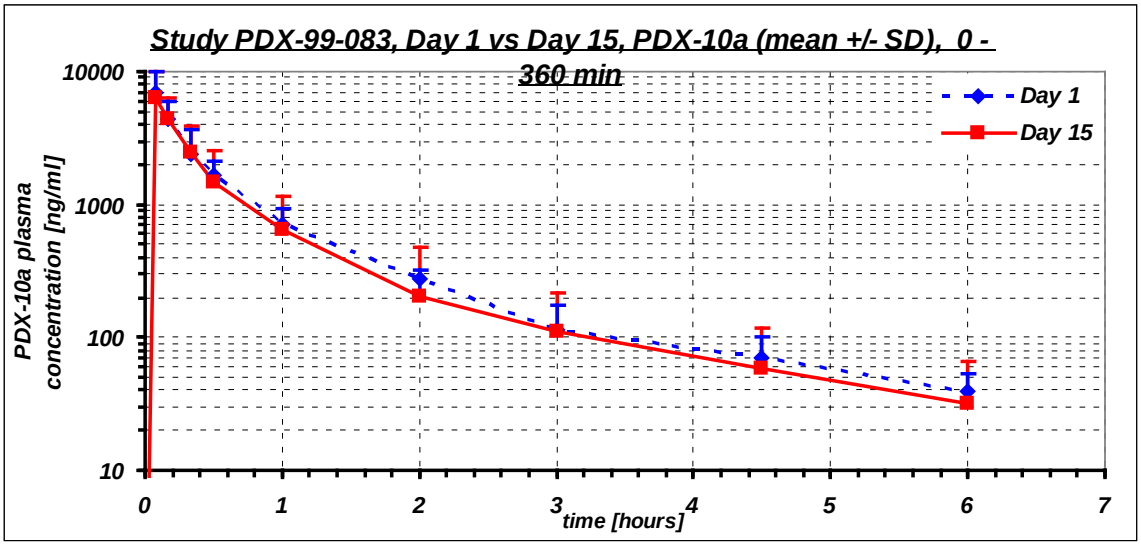
血漿中濃度推移はプララトレキサートの両ジアステレオマー（PDX-10a 及び PDX-10b）でほぼ同様であったが，多くの時点で血漿中濃度は PDX-10a より PDX-10b の方が高かった。その結果，各ジアステレオマーの薬物動態特性にわずかに立体選択性がみられ，PDX-10b/PDX-10a 比［平均値（変動係数）］は，CL_{tot} で 0.39（30%），Vd_{ss} で 0.45（23%），$t_{1/2}^{term}$ で 1.00（38%）であった。これらの値は PDX-008 試験及び PDX-007 試験での値とほぼ同様であったことから，CL_{tot} と Vd_{ss} において PDX-10b より PDX-10a の方が，選択性が高いことが示された。その結果，$t_{1/2}^{term}$ はほぼ同様で，血漿中濃度推移は両ジアステレオマーで同様である一方，血漿中濃度は常に PDX-10a より PDX-10b の方が高かった。

血漿中濃度の個体間のばらつきは大きかったが，1 日目と 15 日目の投与 360 分後までの血漿濃度推移は同様であり，隔週 1 回投与ではプララトレキサートに蓄積性はないことが示された。

1 日目の CL_{tot}，Vd_{ss}，$t_{1/2}^{term}$ の平均値（変動係数）は，PDX-10a では 615 mL/min（48%），65 L（51%），419 min（28%），PDX-10b では 217 mL/min（33%），26 L（40%），383 min（13%）であった。PDX-007 試験及び PDX-008 試験で見られた値と比べて，CL_{tot} はやや大きく，Vd_{ss} は小さく，$t_{1/2}^{term}$ は短かった（表 2.7.2 - 14）。これはおそらく，血漿採取時間が短かったことによるものであると考えられる。以上の結果から，ドセタキセル（35 mg/m^2）を併用しても，プララトレキサートの両ジアステレオマーの薬物動態に薬物間相互作用は生じないことが示唆された。

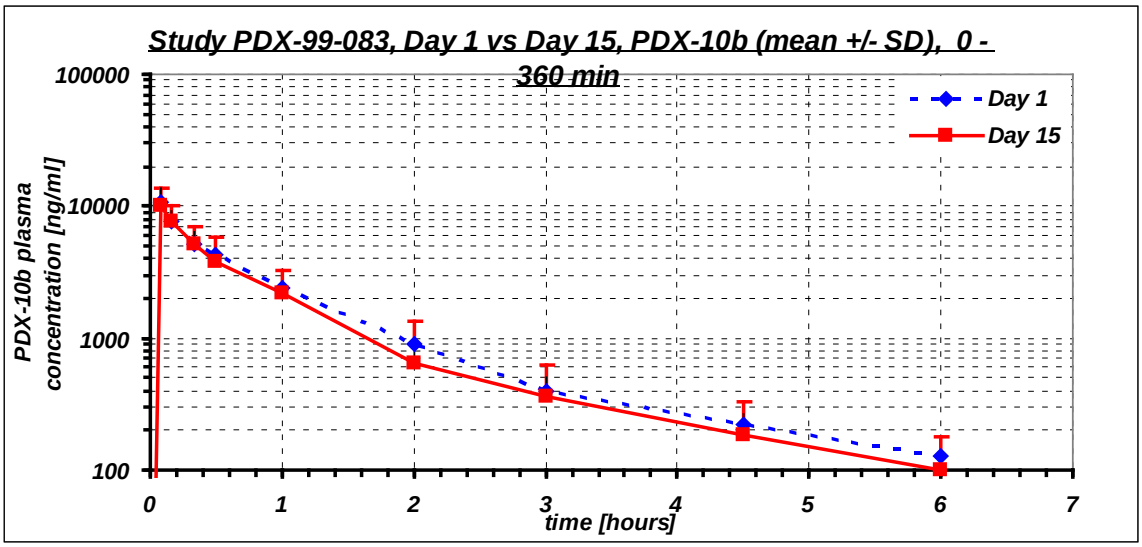
なお，CL_{tot} 及び Vd_{ss} を体重又は体表面積で標準化しても，個体間のばらつきへの影響は少なく，体格はこれらの薬物動態特性の重要な共変量ではないことが示唆された。PDX-008 試験と同様に，CL_{Crea}^{CG} で CL_{tot} を標準化すると，各ジアステレオマーの変動係数が改善した（PDX-10a で 48%から 45%，PDX-10b で 33%から 19%改善）。

図 2.7.2 - 12　外国人癌患者でのプララトレキサート 120 mg/m^2 静脈内投与後にドセタキセル 35 mg/m^2 を静脈内投与した時の血漿中 PDX-10a 濃度推移
（薬物動態解析集団，平均値±標準偏差）（PDX-99-083 試験）



引用元：Integrated-PK-report（5.3.5.3.1）　Figure 6a

図 2.7.2 - 13　外国人癌患者でのプララトレキサート 120 mg/m^2 静脈内投与後にドセタキセル 35 mg/m^2 を静脈内投与した時の血漿中 PDX-10b 濃度推移
（薬物動態解析集団，平均値±標準偏差）（PDX-99-083 試験）



引用元：Integrated-PK-report（5.3.5.3.1）　Figure 6b

表 2.7.2 - 14 外国人癌患者でのプララトレキサート 120 mg/m^2 静脈内投与後にドセタキセル 35 mg/m^2 を静脈内投与した時の薬物動態パラメータ
（薬物動態解析集団，平均値及び変動係数）（PDX-99-083 試験）

	PDX-10a		PDX-10b	
Visit	1	15	1	15
n	6	6	6	6
C_{max} (ng/mL)	7034 (42%)	6040 (54%)	10733 (27%)	9575 (35%)
t_{max} (min)[1)]	8 (8, 8)	9 (8, 13)	8 (8, 8)	9 (8, 13%)
AUC_{inf} (ng/mL・min)	225382 (53%)	184974 (45%)	556663 (35%)	442150 (22%)
AUC_{extra} (%)	0.4 (57%)	2.4 (78%)	0.2 (48%)	2.9 (40%)
MRT (min)	109 (32%)	58 (30%)	121 (15%)	74 (17%)
CL_{tot} (mL/min)	615 (48%)	696 (42%)	217 (33%)	255 (20%)
Vd_{ss} (L)	65 (51%)	38 (35%)	26 (40%)	19 (24%)
$t_{1/2}^{term}$ (min)	419 (28%)	95 (31%)	383 (13%)	89 (15%)

1)：t_{max} の値は平均値（最小値，最大値）で示す
（　）内は変動係数
引用元：Integrated-PK-report（5.3.5.3.1）　Table 3a, Table 3b

2.7.3　結論

本試験で得られた薬物動態パラメータは，PDX-007 試験及び PDX-008 試験で得られたものとほぼ同様であったことから，プララトレキサートの投与に続けてドセタキセルを投与しても，プララトレキサートの各ジアステレオマーの血漿中プロファイルは概ね変化しないと考えられる。

患者に関する共変量を検討すると，例数は少ないが（6 例），薬物動態解析対象集団は，性別に差はなく（男性 3 例，女性 3 例），人種は白人が多かった（白人 4 例，黒人 1 例，アジア人 1 例）。年齢は 37～76 歳（平均 62 歳），体重は 47～101 kg（平均 75 kg），体表面積は 1.5～2.1 m^2（平均 1.8 m^2），スクリーニング時の S_{Crea} は 0.5～1.3 mg/dL（平均 0.9 mg/dL），CL_{Crea}^{CG} は 60～130 mL/min（平均 91 mL/min）であり，これらの共変量のばらつきの大きさは PDX-008 試験及び PDX-007 試験のものとほぼ同様であった。ただし，これら薬物動態の共変量では，個体間のばらつきを説明することはできなかった。検査値マーカーには軽微な異常以外みられなかった。

2.8　進行固形癌患者を対象にしたプロベネシドを併用する第 I 相試験（PDX-01-014 試験）［参考資料］（第 5.3.3.4.2 項）

2.8.1　試験の目的及びデザイン

本試験は，進行固形癌患者を対象にプララトレキサート+プロベネシドを隔週静脈内投与し，最大耐用量（MTD）を検討する非盲検単施設用量漸増試験であった（Fury 2005）。プララトレキサートは，使用中の静脈ラインのサイドアームから直接静脈内投与した。開始用量は，プララトレキサート 40 mg/m^2，プロベネシド 70 mg/m^2 として，1 サイクルを 4 週間として隔週 1 回静脈内投

与した。プララトレキサート投与の 10 分前に，プロベネシドを静脈内投与した。プララトレキサートの用量は 40 mg/m^2 に固定し，プロベネシドの用量は 140 mg/m^2 から 233 mg/m^2 へ漸増した。

初回投与（1 日目）の投与前並びに投与終了時（0），投与 5，10，20，30 及び 60 分後，2，3，4.5，6，8，24，30 及び 48 時間後に採取した。また，2 回目の投与日（15 日目）では，投与前を除き 1 日目と同じ時点で採血した。抗凝固剤にはヘパリンを用いた。キラル非特異的 HPLC で分析し，血漿中プララトレキサート濃度を算出した。同試験では，患者にビタミン B_{12} 及び葉酸の補給投与を行わなかった。

2.8.2　結果

PK の結果を含めた詳細な試験結果の要約は，PDX-01-014 試験の治験総括報告書及び Fury *et al.*（Fury 2005）に示す。本試験には 17 例が登録された（男性 8 例，女性 9 例）。年齢の中央値は 59 歳（範囲 33～80 歳），大多数の患者（59%，10/17 例）が NSCLC であった。血液試料は 1 回目の投与（第 1 サイクルの 1 日目）では全 17 例から，2 回目の投与（第 1 サイクルの 15 日目又は 22 日目）では 13 例から得られた。プロベネシドの用量漸増に伴い $t_{1/2}$ の平均値は延長し，血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）の平均値が増大した。プロベネシドの用量が 70 mg/m^2 から 233 mg/m^2 に増加すると，$t_{1/2}$ は 1.8 時間から 3.4 時間に延長し，プララトレキサートのラセミ体の AUC は 27% 増大した（表 2.7.2 - 15）。

プララトレキサートの C_{max} の平均値とプロベネシドの用量との間に，明確な相関関係は認められなかった。なお，検討した用量を問わず，プララトレキサートの薬物動態データにおける患者間のばらつきが大きかった。

表 2.7.2 - 15　プロベネシドの用量漸増に伴うプララトレキサートの薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団，平均値及び標準偏差）（PDX-01-014 試験）

コホート (mg/m^2 pralatrexate/mg/m^2 probenecid)	AUC(μg/mL•h)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max} (μg/mL)
40/70	4.9 (0.3)	1.8 (0.6)	4.9 (1.7)
40/140	5.4 (1.4)	2.4 (1.6)	4.7 (1.0)
40/233	6.2 (1.8)	3.4 (1.8)	6.7 (3.8)
All	5.5 (1.4)	2.5 (1.6)	5.3 (2.3)

引用元：PDX-01-014（5.3.3.4.2）　Table 7.1

2.8.3　結論

メトトレキサートで報告されているように，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ラセミ体の CL_{tot} は小さくなり，それに伴って曝露量は大きくなり，$t_{1/2}$ が延長した。

2.9　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リンパ腫・骨髄腫の患者を対象にした第 I 相試験（PDX-019 試験）［参考資料］（第 5.3.3.3.1 項）

2.9.1　試験の目的及びデザイン

本試験は，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リンパ腫・骨髄腫の患者を対象とした非盲検，第 I 相試験であり，30 mg/m^2（高度腎機能障害患者では 15 mg/m^2）静脈内投与時の薬物動態に対する種々の程度の腎機能障害による影響の検討を主要目的に薬物動態，薬力学及び安全性の評価を実施した。

スクリーニング時の推算糸球体濾過量（eGFR）に基づく腎機能障害の程度により 4 つのコホートを設定した。

コホート A：腎機能正常，eGFR：90 mL/min/1.73 m^2 以上
コホート B：軽度腎機能障害，eGFR：60 mL/min/1.73 m^2 以上 90 mL/min/1.73 m^2 未満
コホート C：中等度腎機能障害，eGFR：30 mL/min/1.73 m^2 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満
コホート D：高度腎機能障害，eGFR：15 mL/min/1.73 m^2 以上 30 mL/min/1.73 m^2 未満

eGFR によって評価した腎機能が正常又は軽度～高度腎機能障害のいずれかを持つ 18 歳以上の外国人男性及び女性被験者，総計 27 例（計画時各コホート 6 例）が試験に登録された。しかし，異常な曝露を示した 2 名については薬物動態の解析から除外した。各コホートの症例数はコホート A で 6 例，コホート B で 7 例，コホート C で 6 例，コホート D で 6 例であった。投与量はコホート A～コホート C で 30 mg/m^2，コホート D で 15 mg/m^2 とした。

採血は，第 1 サイクルの投与 1 日目の投与前（0），投与直後，投与 0.5，1，3，6，10，16，24，30，42，48，54，66 及び 72 時間後に採取した。尿検体は，投与前並びに投与後 0～2 時間，2～4 時間，4～8 時間，8～12 時間，12～24 時間，12～24 時間，24～36 時間，36～48 時間，48～60 時間，60～72 時間に採取した。

2.9.2　結果

プララトレキサートの各ジアステレオマー（PDX-10a 及び PDX10b）の血漿中濃度は他の試験と同様の推移を示し，PDX-10b の曝露は PDX-10 の約 2 倍であった（表 2.7.2 - 16 及び表 2.7.2 - 17）。PDX-10a 及び PDX-10b の AUC_{inf} は全コホートを通じて類似していた。すなわち，15 mg/m^2 を投与した高度腎機能障害患者（コホート D）と 30 mg/m^2 を投与した腎機能正常患者（コホート A）の AUC_{inf} は，ばらつきも含めて類似していた。コホート B 及びコホート C での AUC_{inf} は若干高い値を示したが，ばらつきも大きかった。コホート B 及びコホート C で高い値を示した原因として，これらのコホートに胆道疾患など腎機能障害以外の障害によるものと考えられる。また，コホート B 及びコホート C でのばらつきが高かった要因としては各コホートに含まれる男女比及び人種の違いによると推察される。

腎機能の低下とともに fe は低下し，コホート A の PDX-10a で 55%，PDX-10b で 66%，コホート D の PDX-10a で 14%，PDX-10b で 20%であった。また，腎機能の低下とともに CL_{ren} は減少したが，CL_{nonren} 及び Vd_{ss} への影響はみられなかった（表 2.7.2 - 18 及び表 2.7.2 - 19）。

表 2.7.2 - 16 腎機能正常患者及び腎機能障害患者でのプララトレキサート静脈内投与後の PDX-10a の薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団，平均値及び標準偏差）（PDX-019 試験）

	コホート A n=6	コホート B n=7	コホート C n=6	コホート D n=6
C_{max} (ng/mL)	2365 (1247)	2976 (2145)	2805 (460)	1672 (814)
t_{max} (min)[1)]	9 (4, 30)	8 (3, 30)	5 (3, 6)	4 (3, 5)
AUC_{inf} (ng/mL· min)	99786 (28197)	126002 (56997)	117958 (69576)	87830 (29490)
AUC_{extra} (%)	3.1 (4.1)	1.6 (1.7)	1.6 (1.3)	6.2 (8.9)
CL_{tot} (mL/min)	293 (99)	245 (81)	302 (119)	173 (53)
Vd_{ss} (L)	123 (79)	89 (44)	76 (29)	170 (170)
MRT (min)	419 (296)	365 (166)	276 (131)	932 (900)
$t_{1/2}^{term}$ (min)	1312 (459)	1376 (739)	1413 (827)	1591 (830)

1)：t_{max} の値は平均値（最小値，最大値）で示す
引用元：PDX-019（5.3.3.3.1）治験総括報告書 Final PK Analysis Report　Table 2a，Table 2b，Table 2c 及び Table 2d

表 2.7.2 - 17 腎機能正常患者及び腎機能障害患者でのプララトレキサート静脈内投与後の PDX-10b の薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団，平均値及び標準偏差）（PDX-019 試験）

	コホート A n=6	コホート B n=7	コホート C n=6	コホート D n=6
C_{max} (ng/mL)	2942 (1193)	3664 (2022)	3228 (644)	1915 (856)
t_{max} (min)[1)]	9 (4, 30)	8 (3, 30)	5 (3, 6)	4 (3, 5)
AUC_{inf} (ng/mL· min)	164871 (35807)	238252 (80060)	214821 (93576)	179136 (63066)
AUC_{extra} (%)	1.9 (3.3)	1.1 (1.2)	0.6 (0.3)	4.1 (6.7)
CL_{tot} (mL/min)	171 (43)	122 (28)	154 (50)	88 (30)
Vd_{ss} (L)	55 (46)	35 (9)	37 (10)	78 (77)
MRT (min)	324 (264)	298 (118)	258 (78)	821 (691)
$t_{1/2}^{term}$ (min)	967 (557)	1072 (415)	704 (378)	1310 (884)

1)：t_{max} の値は平均値（最小値，最大値）で示す
引用元：PDX-019（5.3.3.3.1）治験総括報告書 Final PK Analysis Report　Table 3a，Table 3b，Table 3c 及び Table 3d

表 2.7.2 - 18 腎機能正常患者及び腎機能障害患者でのプララトレキサート静脈内投与後の PDX-10a の尿中排泄パラメータ（薬物動態解析集団，平均値及び標準偏差）（PDX-019 試験）

	コホート A n=6	コホート B n=7	コホート C n=6	コホート D n=6
U (mg)	14.8 (5.7)	8.5 (4.5)	8.1 (7.2)	2.0 (1.2)
fe (%)	55 (23)	30 (14)	27 (24)	14 (10)
CL_{ren} (mL/min)	164 (71)	74 (43)	63 (23)	22 (10)
CL_{nonren} (mL/min)	146 (82)	171 (63)	239 (125)	152 (56)
$t_{1/2}^{term}$ (min)	828 (215)	1460 (980)	824 (170)	1750 (1017)

U = 尿中未変化体排泄量
引用元：PDX-019（5.3.3.3.1）治験総括報告書 Final PK Analysis Report　Table 2a，Table 2b，Table 2c 及び Table 2d

表 2.7.2 - 19 腎機能正常患者及び腎機能障害患者でのプララトレキサート静脈内投与後の PDX-10b の尿中排泄パラメータ（薬物動態解析集団，平均値及び標準偏差）（PDX-019 試験）

	コホート A n=6	コホート B n=7	コホート C n=6	コホート D n=6
U (mg)	17.5 (5.4)	11.5 (5.7)	10.9 (6.9)	2.7 (1.7)
fe (%)	65 (19)	40 (18)	37 (23)	20 (13)
CL_{ren} (mL/min)	111 (40)	51 (32)	49 (13)	15 (7)
CL_{nonren} (mL/min)	65 (41)	70 (20)	105 (54)	70 (36)
$t_{1/2}^{term}$ (min)	708 (158)	1129 (509)	708 (216)	1105 (427)

U = 尿中未変化体排泄量
引用元：PDX-019（5.3.3.3.1）治験総括報告書 Final PK Analysis Report　Table 3a，Table 3b，Table 3c 及び Table 3d

2.9.3　結論

PDX-10a 及び PDX-10b の AUC_{inf} は腎機能障害の程度によって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。

2.10 PPK 解析（第 5.3.3.5.1 項）

PPK 解析は，以下の 5 試験の被験者を対象とし，薬物動態に及ぼす要因の検討を行った（表 2.7.2 - 20）。被験者 202 例（男性 122 例，女性 80 例）より得られた血漿中プララトレキサート濃度データ（採血点数は PDX-10a：1624 点，PDX-10b：1638 点）を利用して，非線形混合効果モデルによる PPK 解析を行った。

表 2.7.2 - 20 PPK 解析に含めたデータ

No	地域	治験実施 計画書番号	主要目的	対照	投与経路及び用法用量	測定法 （LLOQ）
1	国内	PDX-JP1	第 I 相：安全性，忍容性，PK 第 II 相：有効性，安全性，PK	再発又は難治性の PTCL 患者	30 mg/m^2 を週 1 回，6 週間連続投与後，1 週間休薬。	LC/MS/MS (0.5 ng/mL 又は 1.0 ng/mL)
2	海外	PDX-019	腎機能低下時の PK	再発又は難治性の進行固形癌又は進行リンパ腫・骨髄腫の患者で，腎機能障害を有する患者	週 1 回，コホートごとに決められた用量（30 又は 15mg/m^2）を 3～5 分間かけて静脈内投与。 7 週間を 1 サイクルとし，6 週連続投与した後，1 週休薬。	LC/MS/MS (0.5 ng/mL)
3	海外	PDX-007	安全性，忍容性，PK	NSCLC 患者	4 週間を 1 サイクルとし，2 週ごとに静脈内投与（150 mg/m^2～325 mg/m^2）。	LC/MS/MS (0.5 ng/mL)
4	海外	PDX-008	有効性，安全性，PK	再発又は難治性の PTCL 患者	30 mg/m^2 を週 1 回，6 週間連続投与後，1 週間休薬。	LC/MS/MS (0.5 ng/mL)
5	海外	PDX-99-083	タキサン系薬剤併用時の至適用量，安全性，有効性	進行癌患者	ドセタキセル併用： ・42 例：2 週ごとに 1 日目にプララトレキサート（60～140 mg/m^2）を静脈内投与。2 週ごとに 1 又は 2 日目に，もしくは 4 週ごとに 1，8 及び 15 日目に，ドセタキセル（50 又は 35 mg/m^2）を投与。 ・試験期間中，途中からビタミン B_{12} 及び葉酸を補充。 パクリタキセル併用： ・6 例：2 週ごとに，1 日目にプララトレキサート（60～110 mg/m^2 を用量漸増）を静脈内投与し，1 又は 2 日目にパクリタキセル 175 mg/m^2 を投与。	LC/MS/MS (0.5 ng/mL)

引用元：Pralatrexate（PDX）に関する母集団薬物動態報告書（5.3.3.5.1）　表 2-1

2.10.1　モデル構築過程及び最終モデル

線形コンパートメントモデルを用いてモデルを探索し，基本モデルを構築した。プララトレキサートの 2 つのジアステレオマー（PDX-10a 及び PDX-10b）のコンパートメント数は 2-コンパートメントモデル及び 3-コンパートメントモデルを検討し，さらに 2-コンパートメントモデルに胆汁排泄に相当する排泄パラメータ（CL2）を追加したモデルについても検討した。それぞれのモデルにおいて，各薬物動態パラメータの個体間変動の有無及び個体内残差変動モデル（指数誤差モデル又は混合誤差モデル）を検討した。

パラメータ推定のアルゴリズムは，個体間変動と個体内変動の相互作用を考慮した条件付き一次近似法（FOCE-INTER）及び SAEM 法（SAEM-I）を用いた。最終モデル候補の妥当性及び予測性能については，prediction-corrected visual predictive check を行い，母集団予測値で補正した薬物濃度実測値とモデルによる予測値の分布とを比較し，また，正確性及び頑健性についてはブートストラップによるバリデーションを実施した。

各薬物動態パラメータに組み込む共変量候補は以下の通りであった。

定量的変数 : 体重（WGT），理想体重（IBW），体表面積（BSA），体格指数（BMI），年齢（AGE），クレアチニンクリアランス推定値（CRCL），総ビリルビン（TBIL），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［AST（GOT）］，アラニン・アミノトランスフェラーゼ［ALT（GPT）］，推算糸球体濾過量（eGFR）

定性的変数 : 性別（SEX），国内／国外（日本／日本以外），試験デザイン［頻回採血／少数回採血（FLDGN），初回投与又は 2 回目以降の投与（TIME120）］，腎機能低下の程度（PDX-019 試験はデータセット中の値を用い，PDX-007 試験，PDX-008 試験，PDX-99-083 試験，PDX-JP1 試験では eGFR を計算し，カテゴリー変数とした）

最終モデルとして PDX-10a 及び PDX-10b ともに 3 コンパートメントモデルで, すべてのパラメータ（CL，V1，Q2，V2，Q3 及び V3）に個体間変動を考慮したモデルとした。ただし，V3 の個体間変動は初回投与時と 2 回目以降の投与で異なる個体間変動をもつモデルとした。個体内変動の誤差モデルは指数誤差モデルとした。血漿中プララトレキサート濃度の最終モデルの式を以下に示した。

<PDX-10a>

$CL=15.96*\exp(-0.115*(rGFR-1.00))*(1+0.288*SEX)*(IBW/62.4)^{0.75}*\exp(\eta_{CLi})$

；Male SEX=0, Female SEX=1

$Q2=8.75*\exp(0.114*(rGFR-1.00))*(1+0.192*TIME120)*(IBW/62.4)^{0.75}*\exp(\eta_{Q2i})$

；TIME>=120　TIME120=1，TIME<120　TIME120=0

$Q3=2.27*\exp(-0.008*(AST-24.00))*(IBW/62.4)^{0.75}*\exp(\eta_{Q3i})$

$V1=7.69*\exp(0.004*(IBW-62.4))*\exp(\eta_{V1i})$

$V2=14.1*(IBW/62.4)*\exp(\eta_{V2i})$

$V3=94.7*(IBW/62.4)*\exp(\eta_{V3i})$　；TIME>=120 $\eta_{v3}=\eta_{V3com}+\eta_{V3IOV-2}$, TIME<120$\eta_{v3}=\eta_{V3com}+\eta_{V3IOV-1}$

<PDX-10b>

$CL=8.49*\exp(-0.129*(rGFR-1.00))*(1+0.287*SEX)*(IBW/62.4)^{0.75}*\exp(\eta_{CLi})$

；Male SEX=0, Female SEX=1

$Q2=6.38*\exp(0.222*(rGFR-1.00))*(1+0.024*TIME120)*(IBW/62.4)^{0.75}*\exp(\eta_{Q2i})$

；TIME>=120　TIME120=1，TIME<120　TIME120=0

$Q3=0.72*\exp(-0.003*(AST-24.00))*(IBW/62.4)^{0.75}*\exp(\eta_{Q3i})$

$V1=6.90*\exp(0.007*(IBW-62.4))*\exp(\eta_{V1i})$

$V2=11.2*(IBW/62.4)*\exp(\eta_{V2i})$

$V3=25.6*(IBW/62.4)*\exp(\eta_{V3i})$　；TIME>=120 $\eta_{v3}=\eta_{V3com}+\eta_{V3IOV-2}$, TIME<120$\eta_{v3}=\eta_{V3com}+\eta_{V3IOV-1}$

CL，Q2 及び Q3 は$(IBW/62.4)^{0.75}$，V2 と V3 は$(IBW/62.4)^{1.0}$とべき乗を固定したアロメトリックスケールを適用した構造に，薬物動態に影響する共変量として，CL に腎機能の程度及び性別が，Q2 に腎機能の程度及び初回投与と 2 回目以降投与の区別変数が，Q3 に AST が，V1 に IBW が組み込まれた。

最終モデルから得られた PPK パラメータ推定値を表 2.7.2 - 21 及び表 2.7.2 - 22 に示した。また，最終モデルの POSTHOC パラメータの要約統計量を表 2.7.2 - 23 に，最終モデルの共変量に関する感度分析を表 2.7.2 - 24 に示した。

CL は腎機能の低下により小さくなり，腎機能の高度低下［30> eGFR，腎機能低下のカテゴリー（rGFR）=3］と正常又は高値（eGFR >=90，rGFR=0）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%減少する結果であった。また，Q2 は腎機能の低下により若干大きくなり，初回投与時より 2 回目以降の投与で大きくなる傾向が認められた。さらに，CL は男性より女性の方が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（表 2.7.2 - 24）。Q3 は AST が高くなるほど若干低くなる傾向がみられ，AST が異常値を示す場合は，1 症例ではあるが，AST が平均の場合と比較すると PDX-10a の Q3 が 50%以上低下する症例もあった（表 2.7.2 - 24）。しかし，終末相の血中濃度としてはごく低濃度な部分への寄与であり，肝機能障害の臨床的な影響は

少ないと考えられる。V1 は IBW が高くなるほど若干大きくなる傾向が認められた。PDX-10a 及び PDX-10b のいずれも同様の傾向であった。

表 2.7.2 - 21 最終モデルで得られた PPK パラメータ推定値（PDX-10a）

パラメータ				推定値	±	標準誤差	95%信頼区間（推定値±1.96×標準誤差）		CV(%)
固定効果									
CL		θ_1	L/h	15.96	±	0.8137	14.36	～ 17.55	－
V1		θ_2	L	7.69	±	0.429	6.85	～ 8.53	－
Q2		θ_3	L/h	8.75	±	0.751	7.28	～ 10.23	－
V2		θ_4	L	14.1	±	1.228	11.7	～ 16.5	－
Q3		θ_5	L/h	2.27	±	0.201	1.88	～ 2.67	－
V3		θ_6	L	94.7	±	2.674	89.5	～ 99.9	－
共変量の効果									
CL: SEX		θ_7	男性=1, 女性=($1+\theta_7$)	0.288	±	0.082	0.128	～ 0.448	－
CL: rGFR		θ_8	EXP(θ_8*(rGFR - 1.00))	-0.115	±	0.039	-0.191	～ -0.040	－
Q2: rGFR		θ_{12}	EXP(θ_{12}*(rGFR - 1.00))	0.114	±	0.089	-0.061	～ 0.288	－
Q2: TIME120		θ_9	初回投与=1, 2回目以降の投与=($1+\theta_9$)	0.192	±	0.117	-0.038	～ 0.421	－
Q3: AST		θ_{10}	EXP(θ_{10}*(AST - 24.00))	-0.008	±	0.007	-0.021	～ 0.005	－
V1: IBW		θ_{11}	EXP(θ_{11}*(IBW-62.40))	0.004	±	0.005	-0.005	～ 0.014	－
個体間変動分散									
ω^2_{CL}		ω_{11}		0.186	±	0.0247	0.138	～ 0.235	43.2
ω^2_{V1}		ω_{22}		0.268	±	0.0491	0.172	～ 0.364	51.8
ω^2_{Q2}		ω_{33}		0.124	±	0.070	-0.014	～ 0.262	35.2
ω^2_{V2}		ω_{44}		0.306	±	0.0895	0.131	～ 0.482	55.3
ω^2_{Q3}		ω_{55}		0.374	±	0.087	0.204	～ 0.545	61.2
ω^2_{V3}	Time<=120	$\omega_{66}+\omega_{77}$							
	Time>120	$\omega_{66}+\omega_{88}$							
		ω_{66}		0.001	±	0.0011	-0.002	～ 0.003	2.3
		ω_{77}		0.591	±	0.174	0.25013	～ 0.93162	76.9
		ω_{88}		0.0001	±	0.0002	-0.0003	～ 0.000	0.9
個体内変動分散									
σ^2_1		σ_{11}		0.120	±	0.00688	0.1061	～ 0.0068	34.6

V1: volume of distribution in the central compartment, V2 and V3: volume of distribution in the peripheral compartment
CL: clearance, Q2 and Q3: intercompartmental clearance
※V3 の個体間変動は，120 時間未満（初回投与），120 時間以上（2 回目以降）で場合分け（IOV）した。
※CL,Q2,Q3 は$(IBW/62.4)^{0.75}$, V2,V3 は(IBW/62.4)を母集団推定値に乗じている。IBW の共変量推定（θ 11）は V1 に限定した。
引用元：Pralatrexate（PDX）に関する母集団薬物動態報告書（5.3.3.5.1）　表 8-31

表 2.7.2 - 22 最終モデルで得られた PPK パラメータ推定値（PDX-10b）

パラメータ				推定値	±	標準誤差	95%信頼区間（推定値±1.96×標準誤差）			CV(%)
固定効果										
CL		θ_1	L/h	8.49	±	0.4001	7.71	～	9.28	－
V1		θ_2	L	6.90	±	0.321	6.27	～	7.53	－
Q2		θ_3	L/h	6.38	±	0.784	4.84	～	7.92	－
V2		θ_4	L	11.2	±	0.932	9.4	～	13.1	－
Q3		θ_5	L/h	0.72	±	0.077	0.57	～	0.87	－
V3		θ_6	L	25.6	±	2.470	20.7	～	30.4	－
共変量の効果										
CL: SEX		θ_7	男性=1, 女性=$(1+\theta_7)$	0.287	±	0.082	0.127	～	0.447	－
CL: rGFR		θ_8	EXP(θ_8*(rGFR - 1.00))	-0.129	±	0.044	-0.215	～	-0.043	－
Q2: rGFR		θ_{12}	EXP(θ_{12}*(rGFR - 1.00))	0.222	±	0.132	-0.036	～	0.481	－
Q2: TIME120		θ_9	初回投与=1, 2回目以降の投与=$(1+\theta_9)$	0.024	±	0.125	-0.221	～	0.269	－
Q3: AST		θ_{10}	EXP(θ_{10}*(AST - 24.00))	-0.003	±	0.007	-0.017	～	0.012	－
V1: IBW		θ_{11}	EXP(θ_{11}*(IBW-62.40))	0.007	±	0.004	-0.001	～	0.014	－
個体間変動分散										
ω^2_{CL}		ω_{11}		0.166	±	0.0161	0.135	～	0.198	40.8
ω^2_{V1}		ω_{22}		0.173	±	0.0298	0.115	～	0.231	41.6
ω^2_{Q2}		ω_{33}		0.353	±	0.103	0.152	～	0.554	59.4
ω^2_{V2}		ω_{44}		0.254	±	0.0583	0.139	～	0.368	50.4
ω^2_{Q3}		ω_{55}		0.402	±	0.126	0.155	～	0.648	63.4
ω^2_{V3}	Time<=120	$\omega_{66}+\omega_{77}$								
	Time>120	$\omega_{66}+\omega_{88}$								
		ω_{66}		0.085	±	0.0902	-0.091	～	0.262	29.2
		ω_{77}		0.603	±	0.216	0.18085	～	1.02606	77.7
		ω_{88}		0.0013	±	0.0029	-0.0044	～	0.007	3.6
個体内変動分散										
σ^2_1		σ_{11}		0.0847	±	0.00365	0.0776	～	0.0919	29.1

V1: volume of distribution in the central compartment, V2 and V3: volume of distribution in the peripheral compartment
CL: clearance, Q2 and Q3: intercompartmental clearance
※V3 の個体間変動は，120 時間未満（初回投与），120 時間以上（2 回目以降）で場合分け（IOV）した。
※CL,Q2,Q3 は(IBW/62.4)0.75, V2,V3 は(IBW/62.4)を母集団推定値に乗じている。IBW の共変量推定（θ 11）は V1 に限定した。
引用元：Pralatrexate（PDX）に関する母集団薬物動態報告書（5.3.3.5.1）　表 8-33

表 2.7.2 - 23 最終モデルの POSTHOC パラメータの要約

pralatrexate(PDX-10a)			CL(L/h)		V1(L)		Q2(L/h)		V2(L)		Q3(L/h)		V3(L)	
		N	MEAN	S.D.	MEAN	S.D.	MEAN	S.D.	MEAN	S.D.	MEAN	S.D.	MEAN	S.D.
全体		202	19.98	8.48	8.79	3.66	8.79	1.85	14.32	5.41	2.36	1.41	98.89	64.11
試験	PDX-JP1	25	17.35	6.46	8.44	3.56	7.66	1.30	13.78	3.46	2.20	0.62	86.55	67.54
	PDX-019	26	16.66	5.98	7.53	2.48	10.13	2.45	19.93	8.00	3.60	2.71	77.91	46.41
	PDX-007	39	28.00	9.03	9.31	3.59	8.34	2.10	11.10	4.22	1.68	0.98	97.73	60.56
	PDX-008	106	17.63	5.86	8.74	3.75	8.87	1.47	14.31	4.39	2.38	1.03	107.14	68.22
	PDX-99-083	6	34.88	13.85	13.33	4.11	9.19	1.62	13.55	3.69	1.77	0.43	102.84	49.11
性別	男性	122	19.93	7.45	9.01	3.70	9.43	1.76	15.58	5.75	2.57	1.63	113.75	74.02
	女性	80	20.06	9.89	8.46	3.58	7.82	1.54	12.41	4.22	2.05	0.92	76.21	34.68
腎機能低下の程度	Normal	78	20.76	8.08	9.25	4.24	8.25	1.51	13.72	4.52	2.44	1.27	102.39	82.24
	Mild	89	20.28	8.29	8.69	3.34	8.63	1.53	14.04	4.81	2.16	1.02	93.38	48.47
	Moderate	29	18.79	9.97	8.43	2.98	10.15	2.39	15.06	5.74	2.15	1.08	105.60	51.37
	Severe	6	11.24	2.79	6.14	1.32	11.53	2.13	22.76	13.26	5.35	4.36	102.58	62.59

pralatrexate(PDX-10b)			CL(L/h)		V1(L)		Q2(L/h)		V2(L)		Q3(L/h)		V3(L)	
		N	MEAN	S.D.	MEAN	S.D.	MEAN	S.D.	MEAN	S.D.	MEAN	S.D.	MEAN	S.D.
全体		202	10.64	3.94	7.46	2.39	6.92	2.65	11.31	5.26	0.79	0.41	26.25	27.65
試験	PDX-JP1	25	9.06	2.94	6.67	1.97	5.39	1.12	10.30	2.27	0.75	0.29	20.45	6.01
	PDX-019	26	8.72	3.19	7.47	2.04	9.29	4.03	17.49	10.23	1.17	0.55	21.63	15.62
	PDX-007	39	14.14	4.81	7.89	2.51	7.25	3.05	8.62	3.26	0.60	0.32	19.48	13.08
	PDX-008	106	9.98	2.99	7.34	2.41	6.66	1.89	11.22	3.11	0.80	0.38	31.64	35.62
	PDX-99-083	6	14.61	3.57	10.10	2.61	5.52	1.84	8.02	2.75	0.49	0.12	19.03	9.67
性別	男性	122	10.78	3.51	7.73	2.41	7.50	2.82	12.42	5.69	0.86	0.46	30.24	34.00
	女性	80	10.44	4.53	7.05	2.31	6.03	2.09	9.63	4.02	0.69	0.31	20.16	10.64
腎機能低下の程度	Normal	78	11.30	3.57	7.62	2.68	5.99	2.11	10.71	3.19	0.81	0.47	28.94	41.18
	Mild	89	10.71	3.85	7.39	2.16	6.74	1.89	10.81	3.52	0.73	0.29	24.80	13.64
	Moderate	29	9.74	4.63	7.24	2.34	8.93	2.90	11.23	4.71	0.82	0.44	22.61	9.10
	Severe	6	5.47	1.55	7.54	2.40	11.85	6.05	26.94	17.64	1.37	0.68	30.19	25.43

引用元：Pralatrexate（PDX）に関する母集団薬物動態報告書（5.3.3.5.1）　表 8-35

表 2.7.2 - 24 最終モデルの共変量に関する感度分析

PDX-10a								
	男性; IBW=68.4				女性; IBW=52.4			
	rGFR=0 正常または高値	rGFR=1 軽度低下	rGFR=2 中等度低下	rGFR=3 高度低下	rGFR=0 正常または高値	rGFR=1 軽度低下	rGFR=2 中等度低下	rGFR=3 高度低下
CL (L/h)	19.18	17.10	15.24	13.58	20.23	18.03	16.07	14.33
	初回投与; TIME120=0				2回目以降投与; TIME120=1			
	rGFR=0 正常または高値	rGFR=1 軽度低下	rGFR=2 中等度低下	rGFR=3 高度低下	rGFR=0 正常または高値	rGFR=1 軽度低下	rGFR=2 中等度低下	rGFR=3 高度低下
Q2 (L/h)	7.81	8.75	9.81	10.99	9.31	10.43	11.69	13.10
	AST	平均値	Min	25%点	中央値	75%点	Max	
Q3 (L/h)		2.19	2.56	2.36	2.27	2.11	0.75	
	IBW	平均値	Min	25%点	中央値	75%点	Max	
V1 (L)		7.68	6.68	7.45	7.69	7.91	8.80	

PDX-10b								
	男性; IBW=68.4				女性; IBW=52.4			
	rGFR=0 正常または高値	rGFR=1 軽度低下	rGFR=2 中等度低下	rGFR=3 高度低下	rGFR=0 正常または高値	rGFR=1 軽度低下	rGFR=2 中等度低下	rGFR=3 高度低下
CL (L/h)	10.35	9.10	7.99	7.03	10.90	9.59	8.43	7.41
	初回投与; TIME120=0				2回目以降投与; TIME120=1			
	rGFR=0 正常または高値	rGFR=1 軽度低下	rGFR=2 中等度低下	rGFR=3 高度低下	rGFR=0 正常または高値	rGFR=1 軽度低下	rGFR=2 中等度低下	rGFR=3 高度低下
Q2 (L/h)	5.11	6.38	7.97	9.95	5.23	6.53	8.16	10.18
	AST	平均値	Min	25%点	中央値	75%点	Max	
Q3 (L/h)		0.71	0.75	0.73	0.72	0.70	0.48	
	IBW	平均値	Min	25%点	中央値	75%点	Max	
V1 (L)		6.88	5.39	6.53	6.90	7.26	8.73	

引用元：Pralatrexate（PDX）に関する母集団薬物動態報告書（5.3.3.5.1）　表 8-36

3　全試験を通しての結果の比較と解析

本項は，プララトレキサートの臨床薬理について述べたすべての関連データを統合した項である。したがって，本項には，「非臨床薬物動態試験の概要文」（第 2.6.4 項）から抜粋したデータも記載した。

プララトレキサートの造血器腫瘍及び固形癌への適応について，第 I 相試験及び第 II 相試験で検討した。プララトレキサートは，造血器腫瘍患者を対象とした試験では，10～45 mg/m^2 で 3～5 分かけて週 1 回静脈内投与した。一方，固形癌患者を対象とした試験では，より高投与量である 150～325 mg/m^2 で 3～5 分かけて隔週 1 回静脈内投与した。本申請の適応症である再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした臨床試験では，1 サイクルを 7 週間として週 1 回，30 mg/m^2 で 6 週間静脈内投与し，次いで 1 週間休薬した。なお，一定の副作用が発現した場合，20 mg/m^2 に減量して良いこととした。すべての患者に，ビタミン B_{12} 及び葉酸を補給投与した。なお，薬力学に関する評価は行わなかった。

3.1　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

3.1.1　血漿タンパク結合率

プララトレキサートのヒト血漿タンパク結合率は約 67～86%であり，中等度であることが確認されている（本項，第 2.1.1 章）。また，プララトレキサートが血漿中で結合する主なタンパク質の 1 つはアルブミンであることが確認された。血漿タンパク結合の検討はラセミ体であるプララトレキサートを用いて実施したため，各ジアステレオマー（PDX-10a 及び PDX-10b）の血漿タンパク結合率は検討していない。ヒトでは，PDX-10a より PDX-10b の方が CL_{ren}，CL_{nonren} 及び Vd_{ss} は約 50%小さく，そのため，全身曝露量は約 2 倍になる。この立体選択性の原因は不明であるが，各ジアステレオマーの血漿タンパク結合率の違い，組織分布の違い，及び／又は腎臓や肝臓での輸送の違いによるものであると考えられる。*In vitro* 細胞障害アッセイでの薬理活性は両ジアステレオマーで同等であったことから（第 2.6.2.6.1 項），両ジアステレオマー間に見られた薬物動態の違いに臨床上の重要性はないと考えられる。

3.1.2　代謝

ヒトの生体試料を用いた 4 試験で，プララトレキサートの代謝安定性を評価した（本項，第 2.1.3 章）。ヒト肝細胞及びヒト肝ミクロソームを用いたインキュベートで，プララトレキサート又はプララトレキサートの各ジアステレオマーの消失について評価した。また，ヒト肝 S9 分画を用いてプララトレキサートの一次代謝及び二次代謝での安定性を評価した。さらに，ヒト肝ミクロソーム及びヒト CYP450 発現系で，プララトレキサートの代謝安定性を確認した。いずれの試験においてもプララトレキサートの代謝はほとんどみられなかったため，プララトレキサートはヒトで肝代謝を受けないと考えられる。一方，構造が類似している葉酸類似体であるメトトレキサートとエダトレキサートでは，ヒトを含む多様な動物種の肝細胞とのインキュベートで，7 位が水酸化された代謝物の生成がみられている（Fabre 1985；Fanucchi 1987；Kitamura 1999）。

3.1.3　薬物間相互作用

プララトレキサートのヒト血漿タンパク結合率を検討する試験で，フェニトイン，ワルファリン，セフトリアキソン，ジゴキシン，プロプラノロール，ジソピラミドの存在下で，これら薬剤とプララトレキサートの間でタンパク結合の置換はみられなかった。また，プララトレキサートの存在下で，フェニトイン，ワルファリン，イブプロフェン，ジゴキシン，プロプラノロール，ジソピラミドの各血漿タンパク結合部位からの解離はみられなかった。これらの結果から，プララトレキサート投与後に血漿タンパク結合の置換による薬物相互作用が生じる可能性は低いことが示唆される（本項，第 2.1.4 章）。

プララトレキサートは，ヒト肝細胞，肝ミクロソーム，S9 分画で代謝を受けなかった（本項，第 2.1.3 章）。また，プララトレキサートによる CYP1A2，CYP2A6，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1，CYP3A4 に対する阻害，CYP1A2，CYP3A4，CYP2C19 に対する誘導作用はみられていない（本項，第 2.1.4.1 章及び本項，第 2.1.4.2 章）。したがって，プララトレキサートが CYP450 に関する相互作用によって他剤の代謝に影響を与える可能性は低い。

プララトレキサートは，P-gp，OCT2，OAT1，OAT3 の基質ではなく，BCRP，OATP1B1，MRP2，MRP3 に対して軽度～中等度の親和性をもつ基質であり，OATP1B3 に対して高い親和性をもつ基質であることが示された。プララトレキサートは，P-gp，BCRP，OCT2，OAT1，OAT3 及び OATP1B3 に阻害作用をほとんど示さなかったが，OATP1B1（100 μmol/L で阻害率 35%）及び MRP2（IC_{50} 値 43.5 μmol/L）に弱い阻害作用を，MRP3（IC_{50} 値 0.3 μmol/L 未満）に強力な阻害作用を示した（本項，第 2.1.4.3 章）。これらの結果に対する臨床における薬物間相互作用の重要性は不明であるが，プララトレキサートは MRP3 に強力な阻害活性を有するため，エトポシド，テニポシド，メトトレキサート等の MRP3 の基質を併用する際には注意を要する。

3.2　薬物動態特性

3.2.1　吸収及び分布

PDX-JP1 試験で，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 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。Visit 6 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 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（本項，第 2.3 章）。

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。これらの試験では，キラル特異的 LC/MS/MS 法で PDX-10a 及び PDX-10b を分離定量した。また，これらの試験では，プララトレキサートを 3～5 分ボーラス投与又は 60 分間持続投与した。単回投与又は週 1 回／隔週 1 回反復投与（6 週間以内）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。すべてのレジメンで，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最終的に 54 例から成り，PDX-008 試験の再発又は難治性の PTCL 患者が 10 例，PDX-007 試験の進行 NSCLC 患者が 38 例，PDX-99-083 試験でドセタキセルと併用投与した治癒不能な固形癌患者が 6 例であった。PK 解析対象集団は主に白人（白人 44 例，黒人 8 例，アジア人 1 例，人種不明 1 例）であり，男女比はほぼ同様（男性 26 例，女性 28 例）であった。年齢（平均値）は 27～77 歳（60 歳），体重（平均値）は 43～127 kg（77 kg），CL_{Crea}^{CG} 推定値（平均値）は 53～130 mL/min（89 mL/min）であった。また，スクリーニング時の肝機能マーカー及び赤血球マーカーは，概ね正常範囲内であった。

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深部の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おそらく腎排泄及び胆汁排泄によるものである。

PDX-008 試験の全薬物動態解析対象集団（薬物動態解析用試料の採取回数を問わない）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，患者番号 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，f_e は約 34%（PDX-10a 及び PDX-10b の平均値，本項，第 2.4 章）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。また，CL_{ren} と CL_{cre}^{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た。また，CL_{nonren} から，プララトレキサートは肝抽出比が低い薬剤であることが示唆された。患者におけるプララトレキサートの CL_{tot} には腎排泄が相対的に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。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，$t_{1/2}^{term}$ 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。

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（表 2.7.2 - 9 及び表 2.7.2 - 10）。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（表 2.7.2 - 13）。

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（本項，第 2.3 章）。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（本項，第 2.4 章）。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（30> eGFR）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 それぞれ 29.2%及び 32.1%減少した。プララトレキサートの尿中排泄率は，構造が類似した 10-デアザアミノプテリン葉酸アナログであるエダトレキサートでの報告と合致する。エダトレキサートの臨床試験では，投与量の 13～55%（平均値 33%）が未変化体のまま尿中に排泄された（Kris 1988）が，これはプララトレキサートでみられた値とほぼ同様である。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。

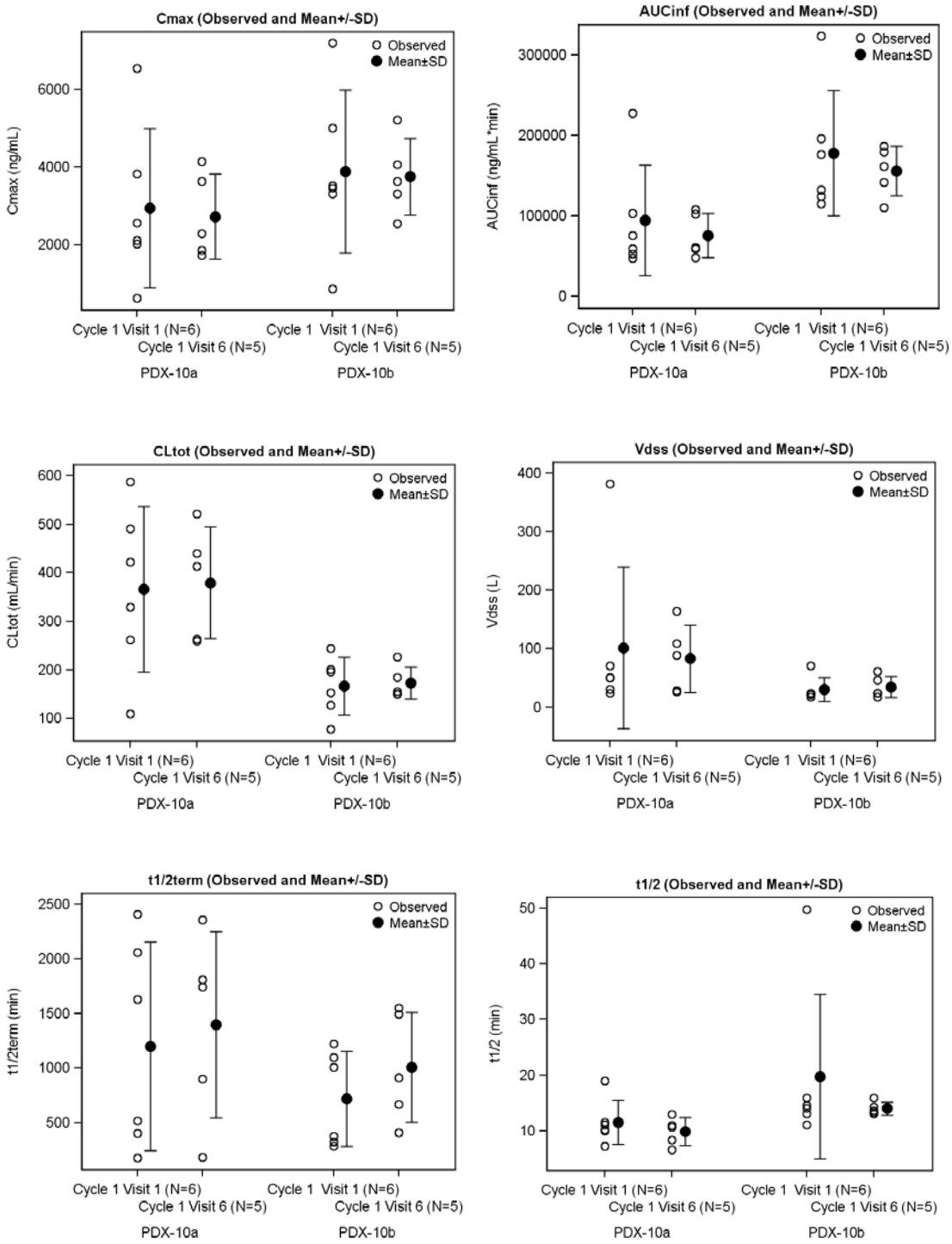
3.3　単回及び反復投与後の薬物動態

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 分ボーラス静注と 60 分静注との間に顕著な PK の違いはみられなかった（想定される C_{max} 及び t_{max} の変化を除く）（本項，第 2.6 章）。

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 6 回目の薬物動態パラメータを表 2.7.2 - 3 及び図 2.7.2 - 14 に示す。

投与 1 回目と 6 回目の各薬物動態パラメータに顕著な差はみられず，6 回目の値の範囲（最小値～最大値）がおおよそ投与 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。

図 2.7.2 - 14 日本人再発又は難治性の PTCL 患者でのプララトレキサート 30 mg/m^2 静脈内投与後の薬物動態パラメータ
（薬物動態解析集団，平均値±標準偏差）（PDX-JP1 試験）



引用元：PDX-JP1 試験（5.3.5.2.1）治験総括報告書　図 11.5-3

3.4　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

3.4.1　人種差

日本人再発又は難治性の PTCL 患者（PDX-JP1 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（C1D1）及び反復投与後（C1D6）の薬物動態パラメータを表 2.7.2 - 25～表 2.7.2 - 28 に，薬物動態パラメータのうち C_{max} 及び AUC_{inf} の散布図を図 2.7.2 - 15 に示す。PDX-10a 及び PDX-10b ともに，それぞれ各薬物動態パラメータの範囲は試験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結果，人種は重要な共変量とは判定されなかった。PDX-JP1 試験及び PDX-008 試験は，PDX-10a と PDX-10b ともに最終モデルの薬物動態パラメータの POSTHOC パラメータが非常に類似しており，共通の試験デザインと投与量を用いた場合は日本人と日本人以外の薬物動態パラメータも類似することが示唆された。なお，PPK 解析対象集団（202 例）は，日本人が約 12%，日本人以外の人種が約 88%であった。

表 2.7.2 - 25 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（C1D1）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（5.3.5.2.1）治験総括報告書　表 11.5-1，Integrated-PK-report（5.3.5.3.1）　Table 1a

表 2.7.2 - 26 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（C1D6）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（5.3.5.2.1）治験総括報告書　表 11.5-1，Integrated-PK-report（5.3.5.3.1）　Table 1a（一部再集計）

表 2.7.2 - 27 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（C1D1）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

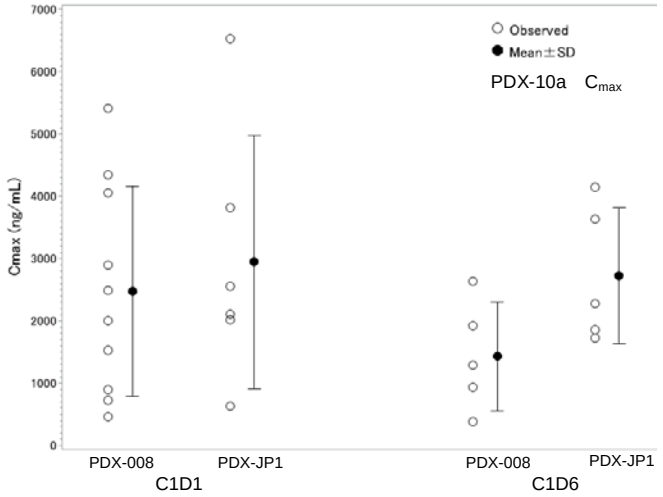
引用元：PDX-JP1 試験（5.3.5.2.1）治験総括報告書　表 11.5-2，Integrated-PK-report（5.3.5.3.1）　Table 1b

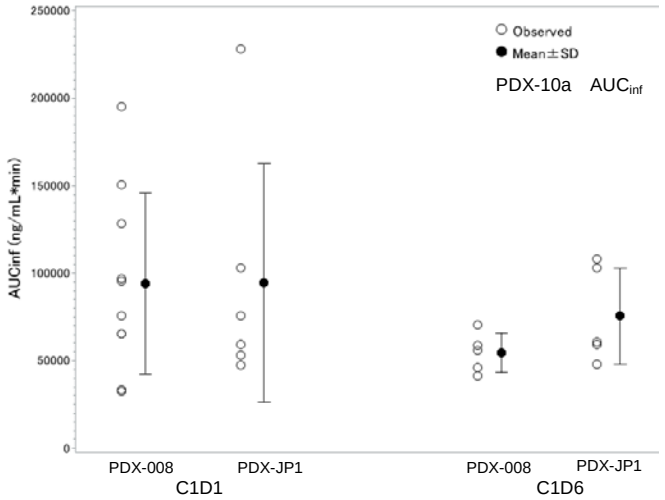
表 2.7.2 - 28 日本人及び外国人患者でのプララトレキサート 30 mg/m^2 反復静脈内投与後（C1D6）の PDX-10b の薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団）（PDX-JP1 試験及び PDX-008 試験）

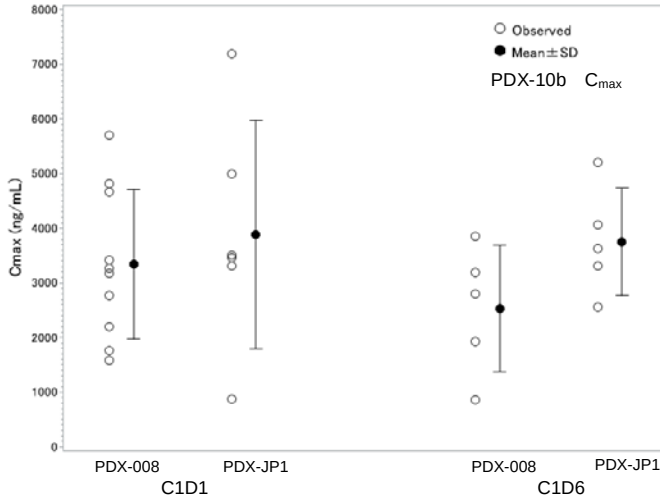
	日本人（PDX-JP1 試験） N=5						外国人（PDX-008 試験） N=5					
	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (min)	AUC_{inf} (ng/mL･min)	CL_{tot} (mL/min)	Vd_{ss} (L)	$t_{1/2}^{term}$ (min)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (min)	AUC_{inf} (ng/mL･min)	CL_{tot} (mL/min)	Vd_{ss} (L)	$t_{1/2}^{term}$ (min)
平均値	3754	6	156000	173	34.6	1006	2528	6	129108	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

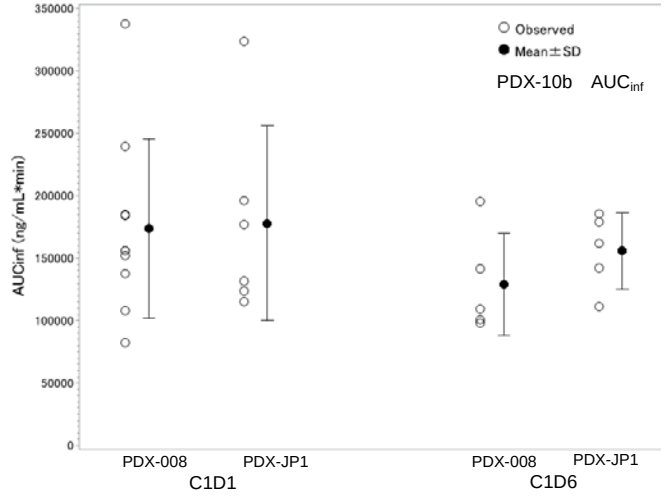
引用元：PDX-JP1 試験（5.3.5.2.1）治験総括報告書　表 11.5-2，Integrated-PK-report（5.3.5.3.1）　Table 1b（一部再集計）

図 2.7.2 - 15 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 静脈内投与後の薬物動態パラメータ（C_{max} 及び AUC_{inf}）（薬物動態解析集団）
（PDX-JP1 試験及び PDX-008 試験）









3.4.2　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。（本項，第 2.10 章）。

3.4.3　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。

3.4.4　腎機能障害の影響

腎機能が低下した癌患者を対象にした試験（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って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。

なお，本項で述べたプララトレキサートの臨床試験（PDX-019 試験以外）では，除外基準により，高度な腎機能障害を有する患者［S_{Crea} と CL_{Crea} を基準とした］は登録されなかった。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（本項，第 2.9 章），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。

3.4.5　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［標準的な肝機能検査値を基準とした］は登録されなかった。PPK 解析では 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（本項，第 2.10 章）。

3.5　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

3.5.1　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。

3.5.2　薬物動態学的薬物相互作用

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は, 投与量の約 1/3 が未変化体のまま尿中に排泄される（本項, 第 3.2.3 章）。尿酸排泄薬であるプロベネシドを併用すると，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）。また，*in vitro* 試験では，プロベネシドの存在下，メトトレキサートに曝露させた L1210 白血病細胞で，メトトレキサートの細胞内濃度の上昇がみられ，これはおそらくメトトレキサートの細胞からの排出が阻害されたためと考えられた（Sirotnak 1981）。*In vitro* 及び *in vivo* の腫瘍モデルでのプロベネシド存在下での処理で，プララトレキサートの抗腫瘍活性が増強されたことから，プロベネシドはプララトレキサートの細胞内濃度も上昇させることが示唆された（Sirotnak 2000）。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, 本項，第 2.8 章）が，[redacted] によって実施された（Fury 2005）。メトトレキサートで報告されているように，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，$t_{1/2}$ は延長した。

国際多施設共同試験（PDX-008 試験）で対象にした多様な治療歴を有する再発又は難治性の PTCL 患者での併用療法は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，これらの薬剤との間で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。したがって，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，トリメトプリム・スルファメトキサゾール，プロベネシド，利尿薬等）との併用では，プララトレキサートの CL_{tot} が変化する可能性を考慮する必要がある。

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について検討した（本項，第 2.7 章）。血漿薬物動態を解析した例数は少なかった（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重大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。

3.6　薬力学

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）。*In vitro* 試験における心血管系の安全性評価で，プララトレキサートは，臨床でみられた C_{max} を大幅に上回る濃度で，ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子（hERG）を阻害しないこと，及びイヌプルキンエ線維活動電位に影響を与えないことが示された。イヌを用いた *in vivo* 試験で，プララトレキサートは血圧（収縮期圧，拡張期圧，平均動脈圧），心拍数，体温，心電図パラメータ（心拍数，及び PR，QRS，RR，QT/QTc 間隔）に影響を与えないことが明らかになった。PDX-007

試験で評価可能な NSCLC 患者 14 例のサブグループを対象に QTc の評価を行った。患者に，プララトレキサートを 190 又は 230 mg/m^2 の用量で 3～5 分又は 60 分かけて静脈内投与した。スクリーニング時，ベースライン時（プララトレキサート投与直前），投与終了時，投与 1，3 及び 6 時間後に，プララトレキサートの薬物動態解析用の血漿採取と併せて 12 誘導心電図を測定した。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（本項，第 2.4 章）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（本項，第 3.4.1 章）。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る。

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.
- Azzoli C.G., Krug L.M., Gomez J., Miller V.A., Kris M.G., Ginsberg M.S., Henry R., Jones J., Tyson L., Dunne M., Pizzo B., Farmer A., Venkatraman E., Steffen R. & Sirotnak F.M. A phase 1 study of pralatrexate in combination with paclitaxel or docetaxel in patients with advanced solid tumors. Clin Cancer Res 2007;13:2692-8.
- Fabre G, Fabre I, Gewirtz DA, et al. Characteristics of the formation and membrane transport of 7-hydroxymethotrexate in freshly isolated rabbit hepatocytes. Cancer Res
- 1985;45(3):1086-91.
- Fanucchi MP, Kinahan JJ, Samuels LL, et al. Toxicity, elimination, and metabolism of 10-ethyl-10-deazaaminopterin in rats and dogs. Cancer Res 1987;47(9):2334-9.
- 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.
- Kitamura S, Sugihara K, Nakatani K, et al. Variation of hepatic methotrexate 7- hydroxylase activity in animals and humans. IUBMB Life 1999;48(6):607-11.
- Kris MG, Kinahan JJ, Gralla RJ, et al. Phase I trial and clinical pharmacological evaluation of 10-ethyl-10- deazaaminopterin in adult patients with advanced cancer. Cancer Res 1988;48(19):5573-9.
- Sirotnak FM, Moccio DM, Hancock CH, et al. Improved methotrexate therapy of murine tumors obtained by probenecid-mediated pharmacological modulation at the level of membrane transport. Cancer Res 1981;41(10):3944-9.
- Sirotnak FM, Wendel HG, Bornmann WG, et al. Co-administration of probenecid, an inhibitor of a cMOAT/MRP-like plasma membrane ATPase, greatly enhanced the efficacy of a new 10-deazaaminopterin against human solid tumors in vivo. Clin Cancer Res 2000;6(9):3705-12.

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）

2.7.3　臨床的有効性

ムンディファーマ株式会社

目次

1　背景及び概観 6
1.1　総合有効性評価計画 7
1.1.1　有効性試験の概要－治験のデザイン 9
2　個々の試験結果の要約 15
2.1　海外第 I/II 相試験（PDX-02-078 試験） 15
2.2　海外第 II 相試験（PDX-008 試験） 16
2.3　国内第 I/II 相試験（PDX-JP1 試験） 18
3　全試験を通しての結果の比較と解析 20
3.1　試験対象集団 20
3.2　全有効性試験結果の比較検討 29
3.2.1　有効性主要評価項目（IWC1999 規準での中央判定による奏効割合） 29
3.2.2　副次評価項目 31
3.2.3　外国臨床成績の日本人患者集団への外挿 46
3.3　部分集団における結果の比較 47
4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 52
5　効果の持続，耐薬性 54
参考文献 55

表目次

表 2.7.3 - 1　有効性評価に用いた臨床試験の状況及び投与患者数 7

表 2.7.3 - 2　有効性評価に用いた臨床試験一覧 8

表 2.7.3 - 3　PDX-02-078 試験における奏効例 13 例の治療効果の詳細 15

表 2.7.3 - 4　プララトレキサートによる奏効を維持したまま幹細胞移植に進んだ被験者（PDX-008 試験） 18

表 2.7.3 - 5　主な被験者選択基準（PDX-008 試験及び PDX-JP1 試験） 20

表 2.7.3 - 6　REAL/WHO 分類上の病型と PDX-008 試験対象病型及び PDX-JP1 試験対象病型の対比 21

表 2.7.3 - 7　被験者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 （PDX-008 試験，有効性解析対象集団） 24

表 2.7.3 - 8　被験者背景（PDX-JP1 試験，FAS） 26

表 2.7.3 - 9　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） 29

表 2.7.3 - 10 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） 30

表 2.7.3 - 11 再発又は難治性の PTCL に対する新規薬剤の単独投与時の奏効割合 31

表 2.7.3 - 12 PTCL の先行治療での無増悪生存期間及び奏効割合との比較：有効性解析対象集団　3 レジメン以上の先行治療を受けていた被験者 37

表 2.7.3 - 13 PTCL の先行治療での無増悪生存期間及び奏効割合との比較：有効性解析対象集団　2 レジメン以上の先行治療を受けていた被験者 38

表 2.7.3 - 14 直近の先行治療での無増悪生存期間及び奏効割合との比較 : 有効性解析対象集団 38

表 2.7.3 - 15 腫瘍効果別の生存期間の解析の概要（PDX-008 試験） 41

表 2.7.3 - 16 背景因子による奏効割合の層別解析 （PDX-008 試験，IWC1999 規準での中央判定に基づく，有効性解析対象集団） 48

表 2.7.3 - 17 背景因子による奏効割合の層別解析 （PDX-JP1 試験，IWC1999 規準での中央判定に基づく，有効性解析対象集団） 50

図目次

図 2.7.3 - 1　標的病変の二方向積和のベースラインからの最大縮小率（PDX-008 試験）.....32

図 2.7.3 - 2　標的病変の最大縮小率（PDX-JP1 試験）.....33

図 2.7.3 - 3　IWC1999 規準での中央判定に基づく奏効期間の Kaplan-Meier 推定値（PDX-008 試験）.....34

図 2.7.3 - 4　第 II 相部分の IWC1999 規準での中央判定に基づく奏効期間（PDX-JP1 試験）.....35

図 2.7.3 - 5　IWC1999 規準での中央判定に基づく無増悪生存期間の Kaplan-Meier 推定値.....36

図 2.7.3 - 6　第 II 相部分の IWC1999 規準での中央判定に基づく無増悪生存期間（PDX-JP1 試験）.....39

図 2.7.3 - 7　全生存期間の Kaplan-Meier 推定値.....40

図 2.7.3 - 8　IWC1999 規準での中央判定に基づく腫瘍効果別の生存期間 : ランドマーク解析（PDX-008 試験）.....42

図 2.7.3 - 9　治験責任医師による腫瘍効果別の生存期間 : ランドマーク解析（PDX-008 試験）.....43

図 2.7.3 - 10 全生存時間（PDX-JP1 試験）.....44

図 2.7.3 - 11 第 I 相と第 II 相の合計の IWC1999 規準での中央判定に基づく奏効例と非奏効例での OS の比較（PDX-JP1 試験）.....45

略号一覧

記号	日本語	英語
ALCL	未分化大細胞型リンパ腫	Anaplastic large cell lymphoma
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積	Area under the plasma concentration-time curve
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, and prednisone
Cmax	最高血漿中濃度	Maximum plasma concentration
CR	完全奏効	Complete response
Cru	不確定完全奏効	Complete response unconfirmed
CT	－	Computed tomography
DLT	用量制限毒性	Dose-limiting toxicity
ECOG PS	－	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
eGFR	推算糸球体濾過量	Estimated glemerular filtration rate
FAS	最大の解析対象集団	Full analysis set
FDA	米国食品医薬品局	Food and Drug Administration
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
IWC	－	International Workshop Criteria
MMA	メチルマロン酸	Methylmalonic acid
MTD	最大耐量	Maximum tolerated dose
NA	評価せず	Not assessed
NCCN	－	National Comprehensive Cancer Network
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
PR	部分奏効	Partial response
PTCL	末梢性 T 細胞リンパ腫	Peripheral T-cell lymphoma
REAL	－	Revised European American Lymphoma
RFC-1	還元型葉酸キャリア-1	Reduced folate carrier-1
SAP	統計解析計画書	Statistical analysis plan
SD	病勢安定	Stable disease
SPD	二方向積和	Sum of the products of the greatest diameters
UE	評価不可能	Unevaluable
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　背景及び概観

T 細胞リンパ腫は，非ホジキンリンパ腫のうち T 細胞由来の多種多様な病型の総称であり，新たに診断される全非ホジキンリンパ腫患者の約 10%～15%を占める。末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）は最もよくみられる T 細胞リンパ腫である。PTCL の多くの病型は，通常最初に多剤併用化学療法で治療される。しかしながら，効果があったとしても効果持続期間が短い傾向にあり，患者はしばしば一般的に使用される治療法に抵抗性を示す。PTCL の有病率が低いため，再発又は難治性の PTCL に対する最適な治療選択肢を具体的に検討した試験は少ない。実施された試験は，単独施設での少数の患者を対象とした試験である場合が多く，一貫性のある方法で有効性を評価していない。国内で再発又は難治性の PTCL に承認されている薬物として，ブレンツキシマブ ベドチンが再発又は難治性の CD30 陽性の未分化大細胞型リンパ腫（ALCL）に対する適応を，また，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 陽性の PTCL に対する適応を取得しているが，明確に確立された標準的な治療はない。このため，再発又は難治性の PTCL 患者は，現在もなお有効な治療選択肢を必要としている。

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アナログの代謝阻害剤であり，炭素 10 位での *S*-ジアステレオマー（PDX-10a）と *R*-ジアステレオマー（PDX-10b）をほぼ等量に含むラセミ体である。*in vitro* 試験で，プララトレキサートはメトトレキサートに比べて癌細胞株パネルに対する細胞障害性が向上した。プララトレキサートの細胞内取り込みはメトトレキサートと同様，還元型葉酸キャリア-1（RFC-1）タンパク質を介して進むと考えられる。RFC-1 は，還元型葉酸の細胞内取込みに関与する膜タンパク質である。このキャリアタンパク質は，細胞分裂のプリン及びピリミジンヌクレオチドの需要に対応させるため，増殖が活発な細胞に還元型天然葉酸を効率的に輸送するよう進化した。プララトレキサートは，還元型天然葉酸のポリグルタミン酸化に関与する酵素であるホリルポリグルタミン酸合成酵素により細胞内でポリグルタミン酸化を受ける。このため，プララトレキサートは天然葉酸のポリグルタミン酸化の競合的拮抗薬としても作用していると考えられる。さらに，本剤へのグルタミン酸残基の付加により細胞内滞留時間が延長し，その結果，悪性腫瘍細胞での薬物作用がより持続すると考えられている（Sirotnak 1984; Sirotnak 1987）。

プララトレキサートの臨床開発は，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.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患者を対象とした第 I/II 相試験（PDX-02-078 試験）により，リンパ増殖性腫瘍患者，特に T 細胞リンパ腫の患者で抗腫瘍効果を示す可能性があることが示唆された。

続いて実施された海外ピボタル試験（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安全性及び有効性を検討するための第 II 相，単一群，非盲検，多施設共同試験であった。被験者にはプララトレキサートを投与すると共にビタミン B_{12} 及び葉酸を補充した。プララトレキサート 30 mg/m^2 を週 1 回，3～5 分か

けて 6 週連続静脈内投与し，その後 1 週間の休薬期間を設けた 1 サイクル 7 週（6/7 週）の投与スケジュールであった。

2009 年 9 月 24 日，米国食品医薬品局（FDA）は，主に PDX-008 試験に基づき，再発又は難治性の PTCL の治療薬としてプララトレキサートを迅速承認した。PDX-008 試験は FDA の Special Protocol Assessment 手順下で実施された。

PDX-008 試験成績を受けて，国内では，日本人再発又は難治性の PTCL 患者を対象に第 I/II 相試験（PDX-JP1 試験）を計画した。PDX-JP1 試験は日本人患者に初めてプララトレキサートを投与する試験であったことから，ビタミン B_{12} 及び葉酸を補充しながらプララトレキサートを投与した際の安全性及び忍容性を確認し，推奨用法・用量を決定する第 I 相部分（薬物動態評価を含む）と，第 I 相部分で決定された推奨用法・用量での有効性，安全性及び薬物動態を評価する第 II 相部分で構成された単一群，非盲検，多施設共同試験であった。第 I 相部分での検討用量は，30 mg/m^2（コホート 1）又は 20 mg/m^2（コホート 2）の 2 段階とし，各コホートとも 6/7 週の投与スケジュールとした。第 I 相部分のコホート 1 で，用量制限毒性（DLT）評価対象例 3 例において DLT 評価期間中に DLT が発現しなかったことから，30 mg/m^2 6/7 週を推奨用法・用量とし，第 II 相部分へ移行した。PDX-JP1 試験での有効性評価は，PDX-008 試験と同様に「Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas（Cheson 1999）」［International Workshop Criteria（IWC）1999 規準］に基づく効果判定規準を用いた。

1.1　総合有効性評価計画

表 2.7.3 - 1 に，本申請資料の有効性評価に用いた臨床試験の状況及び投与患者数を示す。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 例を組み入れた海外第 I/II 相試験であり，本試験の予備的解析から，プララトレキサートを投与された T 細胞リンパ腫患者において，良好な治療反応性の徴候が明確になった。また，本試験成績よりプララトレキサートの推奨用法・用量を決定した。PDX-JP1 試験及び PDX-008 試験は，再発又は難治性の PTCL に対する有効性を主張する際の主要な根拠データである。

表 2.7.3 - 1　　有効性評価に用いた臨床試験の状況及び投与患者数

試験番号	実施地域	対象疾患	試験の状況	被験者数	評価／参考資料
PDX-JP1	日本	再発又は難治性の PTCL	進行中	25	評価資料
PDX-008	欧米	再発又は難治性の PTCL	完了	111	評価資料
PDX-02-078	米国	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	完了	72	参考資料

上記の臨床試験 3 試験について，デザイン，目的，被験者集団，投与方法，被験者数の概要を表 2.7.3 - 2 に示す。

表 2.7.3 - 2　　有効性評価に用いた臨床試験一覧

試験の相 試験番号 実施地域 （第 5 部の項番号）	試験期間 （進行状況） 総登録数/ 登録目標数	試験の 目的	試験対象	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬投与方法 投与経路	投与期間	男性/女性 年齢の中央値 （範囲）	資料区分
第 I/II 相 PDX-JP1 国内 （第 5.3.5.2.1 項）	20[redacted]- 20[redacted]* （進行中） 45/26	安全性 有効性 薬物動態	再発又は難治性の PTCL	非無作為化, 非盲検，非対照	第 I 相部分 コホート 1：30mg/m^2/週：6/7 週静脈内投与 コホート 2：20mg/m^2/週：6/7 週静脈内投与 第 II 相部分 30mg/m^2/週：6/7 週静脈内投与 （ビタミン B_{12}，葉酸補充下）	治験実施計画書にあらかじめ規定された中止基準に適合しない限り, 投与を継続	17/8 71.0 歳 （42-83 歳）	評価資料
第 II 相 PDX-008 海外 （第 5.3.5.2.2 項）	2006/8/24- 20[redacted]* （完了） 115/100	安全性 有効性 薬物動態	再発又は難治性の PTCL	非無作為化, 非盲検，非対照	30mg/m^2/週：6/7 週静脈内投与 （ビタミン B_{12}，葉酸補充下）	治験実施計画書にあらかじめ規定された中止基準に適合しない限り, 投与を継続	76/35 59.0 歳 （21-85 歳）	評価資料
第 I/II 相 PDX-02-078 海外 （第 5.3.5.4.1 項）	20[redacted]- 20[redacted] （完了） 72/72	安全性 有効性 薬物動態	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	非無作為化, 非盲検，非対照	第 II 相部分 135mg/m^2/週：隔週（1/2 週投与）静脈内 2 週ごとに 15mg/m^{2}ずつ増量 第 I 相部分 30mg/m^2/週：3/4 週静脈内投与 30mg/m^2/週：6/7 週静脈内投与 45mg/m^2/週：6/7 週静脈内投与 （ビタミン B_{12}，葉酸補充下）	治験実施計画書にあらかじめ規定された中止基準に適合しない限り, 投与を継続	44/28 56.5 歳 （20-80 歳）	参考資料

* データカットオフ日

1.1.1　有効性試験の概要－治験のデザイン

1.1.1.1　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を対象にした第 I/II 相試験であった。主要な目的は，プララトレキサートの有効性を判定し，有害事象と薬物動態の関連性を明らかにし，ビタミン B_{12} 及び葉酸補充下でのプララトレキサートの週 1 回の投与スケジュールを最適化することであった。PDX-02-078 試験の治験総括報告書は第 5.3.5.4.1 項に示した。

本試験の治験実施計画書初版でのプララトレキサート開始用量は 135 mg/m^2 の隔週投与であり，個々の被験者において用量漸増を行う予定であった。しかしこの用量では，ホモシステイン（Hcy）及びメチルマロン酸（MMA）の濃度がそれぞれ 10 µmol/L 及び 200 nmol/L を超える被験者において，当初の予想よりも多くの Grade 3 又は Grade 4 の口内炎が発現した。また，触知可能な病変を有する被験者の多くで投与 7 日目までに顕著な腫瘍縮小が認められたが，投与 15 日目までに再びベースライン値まで増殖した（細胞質分裂不全が示唆された）。そのため，治験実施計画書を改訂し，各被験者で用量漸増を行う第 I/II 相試験とした。すなわち，週 1 回 30 mg/m^2 を 3 週連続投与後 1 週休薬する 1 サイクル 4 週（3/4 週）の投与を開始用量とし，その後，投与回数及び用量を漸増することとした。なお，治験実施計画書改訂前の用法・用量（135 mg/m^2 の隔週投与）で細胞質分裂不全が認められたことから，より投与頻度の高い週 1 回のスケジュールを採用した。これは，代謝拮抗薬に関する確立された理論，すなわち，治療効果を高めるには最高血漿中濃度（C_{max}）ではなく曝露量としての血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）が大きいことが重要であることと一致する。治験実施計画書の改訂では，Hcy 及び MMA を正常化させるため，またビタミン補充によって高用量プララトレキサートへの忍容性が改善されるか否かを評価するため，ビタミン B_{12} 及び葉酸を補充することとした。45 mg/m^2/週の 6/7 週投与で DLT が生じたため，最大耐量（MTD）は，30 mg/m^2/週の 6/7 週投与と判定した。

1.1.1.2　海外第 II 相試験（PDX-008 試験）

本試験は，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の評価を目的とした，第 II 相，単一群，非盲検，国際多施設共同試験であった。PDX-008 試験の治験総括報告書は第 5.3.5.2.2 項に示した。

1)　試験の対象

本試験には組織学的又は細胞学的に Revised European American Lymphoma（REAL）分類を更新した世界保健機関（WHO）分類（REAL/WHO 分類）により以下の PTCL であることが確認され，1 レジメン以上の抗悪性腫瘍剤による治療歴を有する 18 歳以上の再発又は難治性の患者を対象とした。主な被験者選択基準については本項，第 3.1 章の表 2.7.3 - 5 に示した。

- T/NK 細胞白血病／リンパ腫

- 成人 T 細胞白血病／リンパ腫（ヒト T 細胞白血病ウイルス［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

2)　プララトレキサートの投与スケジュール

プララトレキサートの投与は，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。治験実施計画書では，あらかじめ規定された有害事象が発現した場合は，投与量を 20 mg/m^2/週に減量することが認められていた。

ビタミン剤（ビタミン B_{12} 及び葉酸）は MMA 及び Hcy 測定用採血後に以下の基準に従って投与を開始した。

- スクリーニング時の MMA が 200 nmol/L 超又は Hcy が 10 μmol/L 超の場合，プララトレキサート初回投与（第 1 サイクル Dose 1）の 10 日以上前にビタミン剤の投与を開始する
- スクリーニング時の MMA 及び Hcy が正常範囲内である場合，ビタミン剤の事前投与なしに，プララトレキサートを直ぐに投与開始してよい

ビタミン B_{12} は，1 mg を 8～10 週ごとに筋肉内投与した。葉酸は 1.0～1.25 mg を 1 日 1 回経口投与した。プララトレキサートを投与中止した場合，ビタミン B_{12} 及び葉酸はプララトレキサートの最終投与後最低 1 ヵ月後又は医師が定める期間（最終投与後 1 ヵ月以上）投与することとした。

3)　有効性評価項目

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，無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）であった。治療を実施しない状態で客観的な抗腫瘍効果が得られることは極めて稀であるため，造血器腫瘍を対象とした第 II 相単一群試験では，奏効割合は奏効期間と共に，抗腫瘍効果の有効な尺度として認められている（Johnson 2003 ; Mann 2007 ; Cohen 2008）。

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。ベースラインの評価結果を入手した後，偶数サイクル（第 2，4，6，8 サイクル等）の開始前 7 日以内，すなわち奇数サイクル（第 1，3，5，7 サイクル等）の最終週に有効性評価を行うこととした。探索的解析を目的とし，ベースライン及び有効性評価来院時に，ポジトロン断層撮影スキャンのデータも収集した。本試験では，PET 評価を用いて IWC1999 規準を補強した有効性評価規準

（IWC+PET 規準）を定めた。これらの独立中央判定による有効性評価に加え，治療を行った治験責任医師による有効性評価を収集した。

プララトレキサートを投与中止した場合，被験者は最終投与後 35 日（±5 日）に安全性追跡調査の来院を行うこととした。また，被験者は，病勢進行（PD）と判定されるか，T 細胞リンパ腫に対する後治療が開始されるまで，安全性追跡調査来院後 3 ヵ月（±2 週間）ごとに定期的な追跡調査来院も行うこととした。PD と判定された時点又は T 細胞リンパ腫に対する後治療が開始された時点で定期的な追跡調査来院は不要とし，プララトレキサートの初回投与から 2 年間，6 ヵ月ごとに生存確認及び T 細胞リンパ腫に対する後治療について追跡調査を行うこととした。

事前に定めた解析計画を，治験実施計画書［PDX-008 試験の治験総括報告書（第 5.3.5.2.2 項）の Section 16.1.1］及び統計解析計画書（SAP）［PDX-008 の治験総括報告書（第 5.3.5.2.2 項）の Section 16.1.9］に示す。

4)　有効性解析方法

有効性評価項目の解析は，有効性解析対象集団を対象に実施した。有効性解析対象集団は，プララトレキサートを少なくとも 1 回投与され，主要な選択基準，すなわち「独立した中央病理判定により，本試験の対象と定めた PTCL の病型に該当することが病理組織学的に確認されている」に適合した被験者とした。中央判定により PTCL の病理診断がなされなかった被験者は，有効性解析対象集団から除外した。

有効性の主要評価項目である奏効割合は，奏効が得られた被験者数［完全奏効（CR）＋不確定完全奏効（Cru）＋部分奏効（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。

奏効期間は，最初に奏効（CR，CRu，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 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算出した。PD 若しくは死亡前に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。Kaplan-Meier 法を使用して奏効期間を推定した（Kaplan 1958）。

PFS は，プララトレキサート投与開始日から，原因を問わず有効性評価が最初に PD 又は死亡となった時点までの日数（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 法を用いて算出した。PD に至る前に幹細胞移植を含む後治療を受けた被験者については，後治療開始前に得た最後の有効性評価時点で打ち切った。PD に至ることなく生存していた被験者及び PD に至る前に治験参加同意を撤回した被験者については，最後の有効性評価時点又はプララトレキサート投与開始日のいずれか遅い方で打ち切った。治験参加同意を撤回せず PD に至る前に投与中止した被験者については，可能な限り疾患の状態及び生存確認の追跡調査を行い，PD が認められなかった場合は最後の有効性評価時点又は後治療開始時点のいずれか早い時点で打ち切った。ベースラインより後の有効性評価が得られなかった被験者については，プララトレキサート投与開始日で打ち切った。

OS は，プララトレキサート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。追跡調査への協力を含め，治験参加同意を撤回した被験者については，撤回の日で打ち切った。治験参加同意を撤回せずにプララトレキサートを投与中止した被験者については，可能な限り生存確認の追跡調査を行った。

5)　被験者数の設定根拠

本試験では 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。

1.1.1.3　　国内第 I/II 相試験（PDX-JP1 試験）

本試験は，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。PDX-JP1 試験の治験総括報告書は第 5.3.5.2.1 項に示した。

1)　試験の対象

本試験には病変の生検病理診断にて組織学的に PTCL と診断された患者を対象とした。なお，本治験では，WHO 分類第 4 版における成熟 T 細胞・NK 細胞腫瘍のうち，以下に該当するものを PTCL と定義した。主な被験者選択基準については本項，第 3.1 章の表 2.7.3 - 5 に示した。

- 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した。

2)　プララトレキサートの投与スケジュール

プララトレキサートの投与は，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とした。用量は第 I 相部分のコホート 1 では 1 回あたり 30 mg/m^2，コホート 2 では 1 回あたり 20 mg/m^2 とした。推奨用法・用量が 30 mg/m^2 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，治験実施計画書では，あらかじめ規定された有害事象が発現した場合は，投与量を 20 mg/m^2/週に減量することが認められていた。

ビタミン補充投与（ビタミン B_{12} 及び葉酸）はプララトレキサート初回投与の 10 日以上前から開始することとした。ビタミン B_{12} は 1 mg を 8～10 週ごとに筋肉内投与した。葉酸は 1.0～1.25 mg を 1 日 1 回経口投与した。プララトレキサートの投与中止後も最終投与後 30 日間は葉酸投与を継続することとした。

3)　有効性評価項目

本試験の有効性の主要評価項目は客観的奏効割合（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。有効性評価は，奇数サイクル（第 1，3，5，7 サイクル等）の Visit 7 から次の偶数サイクル（第 2，4，6，8 サイクル等）の Visit 1 までの間，すなわち奇数サイクルの最終週に実施することとした。なお，この評価時期の設定は PDX-008 試験と同じである。

副次評価項目として，治験責任／分担医師の Computed tomography（CT）画像評価に基づく ORR に加え，PET/CT 画像評価に基づく ORR（画像評価委員会評価及び治験責任／分担医師による評価）を設定した。これには，「Revised Response Criteria for Malignant Lymphomas（Cheson 2007）」（IWC2007 規準）に基づく効果判定規準を用いた。なお，PDX-008 試験で探索的解析を目的として定めた「PET 評価を用いて IWC1999 規準を補強した有効性評価規準」（IWC+PET 規準）は IWC2007 規準とは異なる（PET 陽性の場合，IWC2007 規準で奏効と判定されるには標的病変の二方向積和（SPD）が 50%以上縮小していなければならないが，IWC+PET 規準では 50%以上の縮小が認められなくても奏効と判断されるケースがある）。

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，プララトレキサート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た。奏効到達時間は，プララトレキサートによる奏効（CR，CRu 又は PR）が初めて得られた時点の該当サイクルを各奏効例で算出した。これらの Time to Event の解析には，画像評価委員会による CT 画像評価及び PET/CT 画像評価に基づく効果判定をそれぞれ用いた。

プララトレキサート投与中止後，被験者は最終投与後 30 日（±7 日）に安全性追跡調査来院を行うこととした。また，プララトレキサートが投与された全被験者について，投与開始後 2 年間，6 ヵ月ごとを目安に生存確認及び後治療の調査を行うこととした。

事前に定めた解析計画の詳細を，治験実施計画書［PDX-JP1 試験の治験総括報告書（第 5.3.5.2.1 項）の付録 16.1.1］及び SAP［PDX-JP1 試験の治験総括報告書（第 5.3.5.2.1 項）の付録 16.1.9］に示す。

4)　有効性解析手法

有効性評価項目の解析は，最大の解析対象集団（FAS）を対象に実施した。FAS は主要な登録規準を満たす被験者集団から，プララトレキサートを 1 回も投与されていない被験者及びプララ

トレキサート投与後の有効性データが全くない被験者を除いた集団とした（用語は異なるが，PDX-008 試験の「有効性解析対象集団」と同義である）。

ORR は，PDX-008 試験と同様に，規定の効果判定規準を用いた客観的総合効果の最良総合効果が，奏効（CR，CRu 又は PR）と評価された被験者数の有効性解析対象集団に占める割合とした。真の ORR が閾値奏効割合（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%）。

OS，PFS，奏効期間及び投与持続期間については，Kaplan-Meier 法により time-to-event 解析を行った。

5)　被験者数の設定根拠

【第 I 相部分の設定根拠】

日本人再発又は難治性の PTCL 患者に本剤を投与した際の安全性および忍容性を確認することを目的として，「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」を参考に traditional 3+3 design を採用し，各コホート 3～6 例と設定した。

【第 II 相部分の設定根拠】

PDX-008 試験の主要解析結果，すなわち奏効割合 29%（95%信頼区間；21%～39%）に基づき，本治験での α エラーを 0.1（片側），β エラーを 0.2 と設定し，本剤の期待奏効割合（p_1）を 30%と想定した。

また，海外で実施された再発又は難治性の PTCL に対する他の抗悪性腫瘍剤の試験（評価対象例数：10 例以上）結果より，どの薬剤も少なくとも 10%程度は奏効が期待されることから，本剤の閾値奏効割合（p_0）を 10%に設定した。

単段階デザインにおいて帰無仮説 $H_0: p=p_0$ versus 対立仮説 $H_1: p=p_1>p_0$ （ただし，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は最低 18 例となる。

これに評価除外症例が発生する可能性を考慮し，登録目標症例数を 20 例と設定した。

2　個々の試験結果の要約

2.1　海外第 I/II 相試験（PDX-02-078 試験）

第 5.3.5.4.1 項

本試験は，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を対象とした第 I/II 相試験であった。

本試験には，計 72 例が試験に組み入れられ，プララトレキサートの投与を受けた。

このうち，治験実施計画書改訂前の第 II 相試験には 16 例が組み入れられ，改訂後の第 I/II 相試験には 56 例が組み入れられた（第 I 相部分：17 例，第 II 相部分 39 例）。

被験者構成は，男性 44 例（61%）及び女性 28 例（39%）であり，平均年齢は 54.1 歳（範囲 20～80 歳）であった。大多数の被験者は白人（45 例，63%）であった。「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%）及び「Richter's トランスフォーメーション」を有する被験者が 1 例（1%）であった。

治験実施計画書に基づき有効性評価対象とした被験者（第 2 サイクル完了例）は 39 例で，治験責任医師の評価により 13 例に奏効が認められ（6 例が CR，1 例が CRu，6 例が PR），奏効割合は 33%であった。15 例が病勢安定（SD），11 例が PD と判定された。奏効が認められた 13 例のうち，12 例は T 細胞リンパ腫患者，1 例は B 細胞リンパ腫患者であった。奏効が得られた被験者 13 例の奏効期間の中央値は 5 ヵ月であり，その範囲は 1 ヵ月未満から 18 ヵ月であった。奏効が得られた被験者 13 例の奏効期間，プララトレキサートの最良治療効果及び先行治療の最良治療効果を被験者別に表 2.7.3 - 3 に示す。

なお，本試験でプララトレキサートが投与された T 細胞リンパ腫患者 36 例のうち，有効性評価可能とされた被験者は 20 例であり，治験責任医師の評価に基づいた T 細胞リンパ腫での奏効割合は 60%（12/20 例）であった。

表 2.7.3 - 3　　PDX-02-078 試験における奏効例 13 例の治療効果の詳細

被験者番号	投与群（用量/スケジュール）	病型分類	プララトレキサートの最良効果	奏効期間	先行治療での最良効果
019	30 mg/m^2, 3/4 weeks	Precursor T-lymphoblastic leukemia/lymphoma	CRu	9 months	CR
022	30 mg/m^2, 3/4 weeks	Adult T-cell lymphoma/leukemia (HTLV1+)	CR	18 months	Response missing
023	30 mg/m^2, 6/7 weeks	Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma	CR	8 months	Response missing

被験者番号	投与群（用量/スケジュール）	病型分類	プララトレキサートの最良効果	奏効期間	先行治療での最良効果
036	45 mg/m^2, 6/7 weeks	Anaplastic large-cell lymphoma, T-/null cell, primary cutaneous type	CR	11 months	CR
118	45 mg/m^2, 6/7 weeks	Blastic NK lymphoma	CR	2 months	CR
038	30 mg/m^2, 6/7 weeks	Angioimmunoblastic T-cell lymphoma	PR	1 month*	CRu
039	30 mg/m^2, 6/7 weeks	PTCL-NOS	PR	6 months	Response missing
041	30 mg/m^2, 6/7 weeks	Enteropathy-type T-cell lymphoma	PR	3 months	CR
042	30 mg/m^2, 6/7 weeks	Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma	CR	7+ months**	Response missing
045	30 mg/m^2, 6/7 weeks	Angioimmunoblastic T-cell lymphoma	PR	5 months	No prior treatment
047	30 mg/m^2, 6/7 weeks	Diffuse large B-cell lymphoma	PR	2 months	No prior treatment
054	30 mg/m^2, 6/7 weeks	Mycosis fungoides	PR	2 months	Response missing
061	30 mg/m^2, 6/7 weeks	PTCL-unspecified	CR	3 months	No prior treatment

*被験者は PR を示したが責任医師の判断でプララトレキサートの投与を中止した
**CR を示した被験者
引用元：PDX-02-078 試験　治験総括報告書（5.3.5.4.1）　Table 11.3

2.2　海外第 II 相試験（PDX-008 試験）

第 5.3.5.2.2 項

本試験は，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安全性及び有効性を評価するためにデザインされた，国際共同，多施設共同，単一群，非盲検，第 II 相試験であった。

本試験には，115 例が組み入れられ，111 例の被験者がプララトレキサートを 1 回以上投与された。投与例 111 例のうち，2 例の被験者が中央判定の病理組織学的診断により評価不能と考えられ，有効性解析対象集団から除外された。有効性解析対象集団に含めた被験者数は 109 例であった。

PTCL の罹患率は男性の方が高いという報告（Rodriguez-Abreu 2008）と一致して，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。大多数の被験者が白人（79 例，72%）であり，2 例以上認められた他の人種は，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，被験者の 64%が 65 歳未満であった。PTCL の病型分類としては，「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 版の PTCL に含まれる病型であった。

主要解析（IWC1999 規準を用いた独立中央判定）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。奏効例の内訳は 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。

有効性解析対象集団 109 例のうち 69 例（63%）は直近の先行治療に対し不応又は奏効が確認されていない症例であった。この 69 例のうち 17 例（17/69 例，25%）でプララトレキサートによる奏効が認められた（IWC1999 規準を用いた独立中央判定）。また，有効性解析対象集団 109 例のうち 26 例（24%）は，本試験参加前に受けたいずれの先行治療に対しても不応又は奏効が確認されていない症例であった。この 26 例のうち 5 例（5/26 例，19%）でプララトレキサートによる奏効が認められた（IWC1999 規準を用いた独立中央判定）。

IWC1999 規準を用いた独立中央判定による奏効例 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。このうち 14 例は 6 ヵ月を超えて奏効が持続した。有効性解析対象集団 109 例の PFS の中央値は 106 日（95%信頼区間：51～146 日）であった。また，PFS の範囲は 1～726 日であった。OS の中央値は 14.5 ヵ月（95%信頼区間：10.6～22.5 ヵ月）で，その範囲は 1.0～24.1 ヵ月であった。

奏効例 32 例のうち 4 例がプララトレキサートによる奏効を維持したまま幹細胞移植へと進んだ。この 4 例の被験者の詳細を表 2.7.3 - 4 に示す。データカットオフ以前に最後の連絡をとった時点では，4 例とも幹細胞移植以外の後治療は受けておらず，効果が持続していることが示唆された。予後不良な PTCL の治療において，奏効をもたらし幹細胞移植につなげることは臨床上意味があり，本剤のベネフィットを示す結果と言える。

表 2.7.3 - 4　　プララトレキサートによる奏効を維持したまま幹細胞移植に進んだ被験者（PDX-008 試験）

被験者番号	病型	年齢（歳）	IWC1999 規準でのプララトレキサートの最良効果	幹細胞移植	先行治療	先行治療による効果
010	ALCL	2[redacted]	CR	自家	CHOP x 2 cycles DHAP x 1 cycle ICE x 2 cycles 1 FRT LEFT AXILLA (RT)	PD PR SD SD
049	PTCL-U	6[redacted]	PR	同種	CHOP x 6 cycles	PD
059	ALCL	3[redacted]	CR	同種	CHOP x 8 cycles DICE x 2 cycles BVAC Auto SCT	CR NA CR
067	PTCL-U	6[redacted]	CR	自家	CHOP x 6 cycles	CR

ALCL, ALK+= 未分化大細胞型リンパ腫，ALK 陽性; PTCL-U = 末梢性 T 細胞リンパ腫，非特定型
CHOP = cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone; DHAP = dexamethasone, cytarabine, cisplatin; ICE = ifosfamide, carboplatin, etoposide; RT = radiation therapy; DICE = dexamethasone, ifosfamide, cisplatin, etoposide; BVAC Auto SCT = carmustine, etoposide, cytarabine, cyclophosphamide followed by autologous stem cell transplant
NA = not assessed;
引用元：PDX-008 試験　治験総括報告書（5.3.5.2.2）　Table 11.8, Listing 16.2.4.1, 16.2.4.3, 16.2.4.6, 16.2.4.7, 16.2.9.5

2.3　国内第 I/II 相試験（PDX-JP1 試験）

第 5.3.5.2.1 項

第 I 相部分では 5 例の患者から同意を取得し，そのうち 3 例がプララトレキサートの投与を受け，DLT 評価の対象となった。DLT 評価期間中に DLT は認められず，投与中止例もいなかったことを受け，第 I 相（コホート 1）の 30 mg/m^2 6/7 週投与を推奨用法・用量とし，第 II 相部分へと移行した。また，これら 3 例全例を FAS に含めた。

第 II 相部分では 40 例の被験者から同意を取得し，このうち 18 例がスクリーニング除外となり，22 例にプララトレキサートを投与した。この 22 例のうち，病理組織判定委員会により PTCL に該当しないと診断された 2 例を除く 20 例が，FAS 及び治験実施計画書に適合した解析対象集団にそれぞれ採用された。なお，有効性の解析は特に断りのない限り FAS を対象集団とした。

第 I 相部分の FAS に含めた被験者 3 例はすべて男性（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。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。

第 II 相部分の FAS に含めた被験者 20 例の性別の内訳は，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。

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），及び「未分化大細胞型リンパ腫，ALK 陰性」が 5.0%（1/20 例）であった。

第 II 相部分の画像評価委員会の CT 画像評価に基づく 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）。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。

また，第 I 相部分及び第 II 相部分を合計した画像評価委員会の CT 画像評価に基づく ORR は 47.8%（11/23 例）（90%信頼区間：29.6%～66.5%）であった。

第 II 相部分の画像評価委員会の CT 画像評価に基づく奏効例 9 例における，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。奏効持続率は奏効後 148 日時点で 57.1%であった。第 I 相部分及び第 II 相部分を合わせた奏効例 11 例における奏効期間の中央値も未達であり，範囲は 1～503 日であった。奏効持続率は奏効後 148 日時点で 58.3%あった。

第 II 相の FAS 20 例における画像評価委員会の CT 画像評価に基づく PFS の中央値（95%信頼区間）は 150.0 日（43.0～183.0 日）であった。また，第 I 相部分と第 II 相部分の FAS 23 例における PFS の中央値（95%信頼区間）は 169.0 日（43.0～－日）であった。

第 I 相部分と第 II 相部分の FAS に含めた被験者 23 例における 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。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

本項では，再発又は難治性の PTCL 患者におけるプララトレキサートの有効性を評価した主要試験である海外第 II 相試験（PDX-008 試験）及び国内第 I/II 相試験（PDX-JP1 試験）に焦点をあてて記載する。なお，個々の試験結果の要約では治験総括報告書に合わせ，有効性の主要評価項目を，PDX-008 試験では「IWC1999 規準を用いた独立中央判定による奏効割合」，PDX-JP1 試験では「画像評価委員会の CT 画像評価に基づく ORR（客観的奏効割合）」という表現を用いているが，いずれも独立した中央判定委員会にて IWC1999 規準を用いて判定されたものであることから，本項以降では「IWC1999 規準での中央判定による奏効割合」という表現で統一する。

3.1　試験対象集団

PDX-008 試験及び PDX-JP1 試験の主な被験者選択基準を表 2.7.3 - 5 に示す。

表 2.7.3 - 5　　主な被験者選択基準（PDX-008 試験及び PDX-JP1 試験）

PDX-008 試験	PDX-JP1 試験
1) 組織学的又は細胞学的に REAL/WHO 分類により以下の PTCL であることが確認された者。 a. T/NK 細胞白血病／リンパ腫 b. 成人 T 細胞白血病／リンパ腫（HTLV-1 陽性） c. 血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫 d. 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） e. 未分化大細胞型リンパ腫（全身発症型） f. 末梢性 T 細胞リンパ腫，非特定型 g. T/NK 細胞リンパ腫，鼻型 h. 腸管症型 T 細胞リンパ腫 i. 肝脾 T 細胞リンパ腫 j. 節外性末梢性 T/NK 細胞リンパ腫，非特定型 k. 皮下脂肪組織炎様 T 細胞リンパ腫 l. 形質転換菌状息肉症	1) 病変の生検病理診断にて組織学的に末梢性T細胞リンパ腫と診断された患者。なお，本治験では，WHO 分類第 4 版における成熟 T 細胞・NK 細胞腫瘍のうち，以下に該当するものを末梢性 T 細胞リンパ腫と定義する（病理組織判定のための組織標本の提供を必須とする）。 ・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* *本治験実施計画書では，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する。
2) 1 つ以上の前治療後の病勢進行が記録されている者。ただし，先行治療に治験薬又は生物製剤の経験がなくてもよいこととした。また，直近の先行治療後に明確な病勢進行を有していることとした。最初の診断後又は再発後に 1 回以上の生検を実施し PTCL の診断が確認されていること。さらに，先行治療で発現した毒性から回復していること。FDA が承認したモノクローナル抗体治療を受けた患者についても治療後に病勢進行となった場合は時期に関係なく組入れ可能とした。	2) 1 レジメン以上の抗悪性腫瘍剤（全身性副腎皮質ステロイド剤はレジメン数に含めない）による治療歴を有する再発または難治性患者。
3) Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG PS）が 2 以下である者。	3) 治験薬投与開始前 3 日以内に評価された ECOG PS が 0～2 である患者。
4) 18 歳以上である者	4) 同意取得時の年齢が 20 歳以上の日本人患者。
5) 以下の基準に適合した造血能，肝機能及び腎機能を有する者。 好中球絶対数（ANC）1000/μL 以上，血小板数 100,000/μL 以上（スクリーニング前及び第 1 サイクルの第 1 回投与前 3 日以内の両方），総ビリルビン 1.5 mg/dL 以下，AST（sGOT）及び ALT（sGPT）が正常値上限の 2.5 倍未満（肝臓にリンパ腫病変がある場合は正常値上限の 5 倍未満),	5) 十分な肝機能を有する患者［治験薬投与開始前 3 日以内に実施された臨床検査結果において，以下の規準をすべて満たす者］。 ・AST：施設基準値上限の 2.5 倍未満（リンパ腫の肝浸潤が認められる場合には 5 倍未満） ・ALT：施設基準値上限の 2.5 倍未満（リンパ腫の肝浸潤

PDX-008 試験	PDX-JP1 試験
クレアチニン値 1.5 mg/dL 以下（クレアチニン値が 1.5 mg/dL 超である場合はクレアチニンクリアランス計算値が 50 mL／分以上であること）	が認められる場合には 5 倍未満） ・総ビリルビン：1.5 mg/dL 以下 6) 十分な腎機能を有する患者［治験薬投与開始前 3 日以内に実施された臨床検査結果において，実測値（24 時間法，体表面積補正なし）または Cockcroft-Gault の推定式に基づくクレアチニンクリアランスが 50 mL/min 以上］。

PDX-008 試験と PDX-JP1 試験の主な被験者選択基準での相違点は，病型診断基準の違いであった。他の選択基準については，大きく異ならなかった。

PDX-008 試験では REAL/WHO 分類に基づいて病型を指定した。一方，PDX-JP1 試験では WHO 分類第 4 版での成熟 T 細胞・NK 細胞腫瘍のうち表 2.7.3 - 5 に示した 9 病型を PTCL として試験の対象とした。

表 2.7.3 - 6 に REAL/WHO 分類上の病型と PDX-008 試験対象病型及び PDX-JP1 試験対象病型の対比を示す。

表 2.7.3 - 6　REAL/WHO 分類上の病型と PDX-008 試験対象病型及び PDX-JP1 試験対象病型の対比

Mature T cell and NK Cell Neoplasms（REAL/WHO 分類）	PDX-008 試験の対象病型	PDX-JP1 試験の対象病型
T cell prolymphocytic leukemia	－	－
T cell large granular lymphocytic leukemia	－	－
Aggressive NK cell leukemia	－	－
Adult T cell leukemia/lymphoma	Adult T cell lymphoma /leukemia	－
Extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type	T/NK-cell- nasal	節外性 NK/T 細胞リンパ腫，鼻型
Enteropathy-type T cell lymphoma	Enteropathy-type intestinal lymphoma	腸管症関連 T 細胞リンパ腫
Hepatosplenic T cell lymphoma	Hepatosplenic T-cell lymphoma	肝脾 T 細胞リンパ腫
Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma	Subcutaneous panniculitis T-cell lymphoma	皮下脂肪組織炎様 T 細胞リンパ腫
Blastic NK cell lymphoma	Blastic NK lymphoma (with skin, lymph node, or visceral involvement)	－
Mycosis fungoides	Transformed mycosis fungoides	形質転換菌状息肉症
Sezary syndrome	－	－
Primary cutaneous CD30-positive T cell lymphoproliferative disorders - Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma - Lymphomatoid papulosis -Borderline lesions	－	－
Angioimmunoblastic T cell lymphoma	Angioimmunoblastic T-cell	血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫

Mature T cell and NK Cell Neoplasms（REAL/WHO 分類）	PDX-008 試験の対象病型	PDX-JP1 試験の対象病型
	lymphoma	
Peripheral T cell lymphoma, unspecified	Peripheral T cell lymphoma, unspecified	末梢性 T 細胞リンパ腫，NOS
Anaplastic large cell lymphoma	Anaplastic large cell lymphoma, primary systemic type	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
－	T/NK-cell leukemia/ lymphoma	－
－	Extranodal peripheral T/NK-cell lymphoma- unspecified	－

PDX-008 試験の対象となった病型のうち，「T/NK 細胞白血病／リンパ腫（T/NK-cell leukemia/ lymphoma）」及び「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）」は REAL/WHO 分類に定義されていない病型名であるが，PTCL が多様な疾患群であるため必ずしも病理組織学的に明確に区別されないことを考慮し，便宜的に設けたカテゴリである。これは，当時 PDX-008 試験は再発又は難治性の PTCL 患者 100 例以上を対象とした世界初の大規模国際共同治験であり，病理組織学的判断が困難であるものの，全身化学療法を要する患者の組入れを可能にするために設定されたものであった。

PDX-008 試験では対象病型に含まれていたが PDX-JP1 試験では対象としなかった 4 病型について以下に記述する。

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
- 本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）

上述のとおり PDX-008 試験で便宜的に設けられた病型であり，REAL/WHO 分類及び WHO 分類第 4 版のいずれにおいても明記された病型ではないため 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 試験の対象とはしなかった。

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 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，対象とした病型の 2 試験間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試験の有効性解析対象集団に含めた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。

1)　海外第 II 相試験（PDX-008 試験）

PDX-008 で有効性解析対象集団に含めた被験者 109 例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を表 2.7.3 - 7 に示す。

被験者の性別の内訳は男性 74 例（68%），女性 35 例（32%）であった。大多数の被験者が白人（79 例，72%）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。患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），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。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。

表 2.7.3 - 7　　被験者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
（PDX-008 試験，有効性解析対象集団）

背景因子	区分	N=109 例（%）
性別	男	74 (68)
	女	35 (32)
人種 例（%）	白人	79 (72)
	黒人	13 (12)
	アジア人	6 (6)
	ヒスパニック	9 (8)
	その他	1 (<1)
	不明	1 (<1)
年齢（歳）	65 歳未満	70 (64)
	65 歳以上	39 (36)
	中央値	59.0
	平均値	57.9
	標準偏差	14
	範囲	21 − 85
体重（kg）	平均値	77.3
	標準偏差	18.2
	範囲	48.7 − 158.0
身長（cm）	平均値	169.0
	標準偏差	10.4
	範囲	132.1 − 203.2
	データ欠損（例）	1
先行治療歴レジメン数 （全身療法）	1	23 (21)
	2	29 (27)
	3	23 (21)
	4	14 (13)
	5 以上	20 (18)
	中央値	3.0
	範囲	1 − 11
直近の先行治療 による治療効果	CR	20 (18)
	PR	20 (18)
	SD	14 (13)
	PD	43 (39)
	NA	12 (11)
病型分類（中央診断）	末梢性 T 細胞リンパ腫, 非特定型	59 (54)
	未分化大細胞型リンパ腫（全身発症型）	17 (16)
	血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫	13 (12)
	形質転換菌状息肉症	12 (11)
	芽球性 NK 細胞リンパ腫	4 (4)
	T/NK 細胞リンパ腫, 鼻型	2 (2)

背景因子	区分	N=109 例（%）
	節外性末梢性 T/NK 細胞リンパ腫，非特定型	1 (<1)
	成人 T 細胞白血病／リンパ腫	1 (<1)
ECOG PS （ベースライン時）	0	42 (39)
	1	49 (45)
	2	18 (17)

引用元：PDX-008 試験　治験総括報告書（5.3.5.2.2）　Table 14.1.2, Table 14.1.4.2

2)　国内第 I/II 相試験（PDX-JP1 試験）

PDX-JP1 試験で有効性解析対象集団（本試験では FAS）に含めた被験者の被験者背景を表 2.7.3 - 8 に示す。

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）及び「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。

表 2.7.3 - 8　　被験者背景（PDX-JP1 試験，FAS）

背景因子	区分	第 I 相 例数(%)	第 II 相 例数(%)	合計 (第 I 相＋第 II 相) 例数(%)
対象例数	―	3	20	23
性別	男	3 (100.0)	13 (65.0)	16 (69.6)
	女	0 (　0.0)	7 (35.0)	7 (30.4)
年齢 [歳]	65 未満(＜65)	3 (100.0)	4 (20.0)	7 (30.4)
	65 以上(65≦)	0 (　0.0)	16 (80.0)	16 (69.6)
	例数	3	20	23
	平均値	58.0	68.8	67.3
	標準偏差	5.3	11.0	11.0
	最小値	54	42	42
	最大値	64	83	83
	中央値	56.0	71.0	70.0
身長 [cm]	例数	3	20	23
	平均値	168.77	158.94	160.22
	標準偏差	3.90	10.89	10.74
	最小値	164.3	139.3	139.3
	最大値	171.5	176.8	176.8
	中央値	170.50	160.05	160.50
体重 [kg] (投与開始時)	例数	3	20	23
	平均値	69.03	54.31	56.23
	標準偏差	4.79	8.09	9.19
	最小値	65.6	38.7	38.7
	最大値	74.5	70.9	74.5
	中央値	67.00	55.55	56.30
体表面積 [㎡] (投与開始時)	例数	3	20	23
	平均値	1.790	1.547	1.578
	標準偏差	0.075	0.163	0.175
	最小値	1.72	1.26	1.26
	最大値	1.87	1.87	1.87
	中央値	1.780	1.540	1.600
先行治療歴 (抗悪性腫瘍剤) レジメン数 (副腎皮質ステロイド単独治療は含めず)	1	0 (　0.0)	4 (20.0)	4 (17.4)
	2	0 (　0.0)	7 (35.0)	7 (30.4)
	3	0 (　0.0)	2 (10.0)	2 (　8.7)
	4 以上	3 (100.0)	7 (35.0)	10 (43.5)
	最小値	5	1	1

背景因子	区分	第 I 相 例数(%)	第 II 相 例数(%)	合計 (第 I 相＋第 II 相) 例数(%)
	最大値	8	8	8
	中央値	6.0	2.0	3.0
直近の抗悪性腫瘍剤による治療効果	CR	1 (33.3)	6 (30.0)	7 (30.4)
	CRu	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	PR	0 (0.0)	3 (15.0)	3 (13.0)
	SD	1 (33.3)	5 (25.0)	6 (26.1)
	PD	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (4.3)
	UE/NE	1 (33.3)	5 (25.0)	6 (26.1)
先行治療歴 (抗悪性腫瘍剤) レジメン名 (重複集計)	化学療法	3 (100.0)	20 (100.0)	23 (100.0)
	モノクローナル抗体	2 (66.7)	3 (15.0)	5 (21.7)
	副腎皮質ステロイド	2 (66.7)	6 (30.0)	8 (34.8)
	自家造血幹細胞移植	0 (0.0)	2 (10.0)	2 (8.7)
	その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
先行治療歴 (放射線)	無	3 (100.0)	16 (80.0)	19 (82.6)
	有	0 (0.0)	4 (20.0)	4 (17.4)
先行治療歴 (その他)	無	3 (100.0)	19 (95.0)	22 (95.7)
	有	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (4.3)
病型分類 (中央診断)	末梢性 T 細胞リンパ腫，NOS	2 (66.7)	10 (50.0)	12 (52.2)
	血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫	0 (0.0)	9 (45.0)	9 (39.1)
	未分化大細胞型リンパ腫，ALK 陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	未分化大細胞型リンパ腫，ALK 陰性	1 (33.3)	1 (5.0)	2 (8.7)
	節外性 NK/T 細胞リンパ腫，鼻型	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腸管症関連 T 細胞リンパ腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肝脾 T 細胞リンパ腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮下脂肪組織炎様 T 細胞リンパ腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	形質転換菌状息肉症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
病型分類(施設診断)	末梢性 T 細胞リンパ腫，NOS	1 (33.3)	10 (50.0)	11 (47.8)
	血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫	1 (33.3)	7 (35.0)	8 (34.8)
	未分化大細胞型リンパ腫，ALK 陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	未分化大細胞型リンパ腫，ALK 陰性	1 (33.3)	3 (15.0)	4 (17.4)
	節外性 NK/T 細胞リンパ腫，鼻型	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腸管症関連 T 細胞リンパ腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肝脾 T 細胞リンパ腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮下脂肪組織炎様 T 細胞リンパ腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	形質転換菌状息肉症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
病期分類 (Ann Arbor 分類) (形質転換菌状息肉症以外)	Stage I	0 (0.0)	2 (10.0)	2 (8.7)
	Stage II	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Stage III	2 (66.7)	9 (45.0)	11 (47.8)

背景因子	区分	第 I 相 例数(%)	第 II 相 例数(%)	合計 (第 I 相＋第 II 相) 例数(%)
	Stage IV	1 (33.3)	9 (45.0)	10 (43.5)
ECOG PS (投与開始時)	0	1 (33.3)	10 (50.0)	11 (47.8)
	1	2 (66.7)	10 (50.0)	12 (52.2)
	2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
既往歴の有無	無	2 (66.7)	8 (40.0)	10 (43.5)
	有	1 (33.3)	12 (60.0)	13 (56.5)
合併症の有無	無	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	有	3 (100.0)	20 (100.0)	23 (100.0)
クレアチニンクリアランス [mL/min] (投与開始時)	例数	3	20	23
	平均値	83.333	74.749	75.869
	標準偏差	2.495	19.309	18.202
	最小値	80.50	50.30	50.30
	最大値	85.20	112.20	112.20
	中央値	84.300	71.250	72.300
LDH [U/L] (投与開始時)	例数	3	20	23
	平均値	242.3	862.1	781.3
	標準偏差	50.3	2633.3	2456.5
	最小値	200	169	169
	最大値	298	12041	12041
	中央値	229.0	236.5	233.0
標的病変の最大腫瘍径 [cm] (画像評価委員会判定) (スクリーニング)	例数	3	20	23
	平均値	3.9163	3.3366	3.4122
	標準偏差	1.2490	1.9018	1.8181
	最小値	2.519	1.644	1.644
	最大値	4.924	9.931	9.931
	中央値	4.3060	2.9005	3.0300
SPD [cm^2] (画像評価委員会判定) (スクリーニング)	例数	3	20	23
	平均値	39.100	26.137	27.828
	標準偏差	27.653	34.525	33.450
	最小値	8.11	1.38	1.38
	最大値	61.26	159.86	159.86
	中央値	47.930	20.210	21.230

引用元：PDX-JP1 試験　治験総括報告書（5.3.5.2.1）　表 14.1-1

3)　PDX-008 試験及び PDX-JP1 試験の結果の異同

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：52%）。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。

3.2　全有効性試験結果の比較検討

3.2.1　有効性主要評価項目（IWC1999 規準での中央判定による奏効割合）

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 2.7.3 - 9）。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 2.7.3 - 9　　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

有効性解析対象集団に含めた被験者 109 例における，先行治療歴（全身療法）のレジメン数の中央値（範囲）は 3.0 レジメン（1～11 レジメン）であり，20 例（18%）は 5 レジメン以上の先行治療歴を有していた（表 2.7.3 - 7）。先行治療としては，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）が最も多く使用されており，76 例（70%）で CHOP 療法の治療歴があった［PDX-008 試験　治験総括報告書（第 5.3.5.2.2 項）Table 14.2.3 IWC

Assessment]。有効性解析対象集団 109 例中 69 例（63%）は，直近の先行治療に対し不応又は奏効が確認されていない症例であったが，このうち 17 例（17/69 例，25%）でプララトレキサートによる奏効が認められた。有効性解析対象集団 109 例中 26 例（24%）は，本試験参加前に受けたいずれの先行治療に対しても不応又は奏効が確認されていない症例であったが，このうち 5 例（5/26 例，19%）でプララトレキサートによる奏効が認められた。

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を表 2.7.3 - 10 に示した。

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）。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 2.7.3 - 10　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）

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

3)　PDX-008 試験及び PDX-JP1 試験の結果の異同

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%信頼区間の下限値から，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（表 2.7.3 - 11），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，当時本邦で使用可能であった多剤併用化学療法による，再発又は難治性の PTCL に対する有効性を示した臨床試験結果等は確認できず，PDX-JP1 試験の閾値奏効割合の検討にあたり，参考とすべき確立された再発又は難治性の PTCL の既存治療は存在しなかった。

表 2.7.3 - 11　再発又は難治性の PTCL に対する新規薬剤の単独投与時の奏効割合

薬剤名	被験者数	有効性結果	
		奏効割合［95%信頼区間］	CR+CRu / PR
プララトレキサート（PDX-008 試験）	109 例	29%　［21%；39%］	11% / 18%
Romidepsin（ISTODAX）	130 例	25%　［18%；34%］	15% / 11%
Gemcitabine（Zinzani 2010）	20 例	55%　［32%；77%］	30% / 25%
Denileukin diftitox（Dang 2007）	27 例	48%　［29%；68%］	22% / 26%
Alemtuzuma（Enblad 2004）	14 例	36%　［13%；65%］	21% / 14%
Belinostat（Pohlman 2009）	20 例	25%　［9%；49%］	10% / 15%
Lenalidomide（Dueck 2009）	23 例	30%　［13%；53%］	0% / 30%

なお，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，国内試験である PDX-JP1 試験に，国際共同試験として欧米の多施設が参加した PDX-008 試験規模の被験者数を組み入れることは困難であった。また，米国では，医療ニーズが高いにもかかわらず再発又は難治性の PTCL を適応とした既承認薬がないという状況下で，当該疾患患者を対象とした臨床試験としては最大規模（登録例数 115 例）の PDX-008 試験が実施され，当該試験成績等に基づき FDA より迅速承認を受けた。このように対象となる患者数が限られていること及びプララトレキサートの有効性及び安全性が当該領域としては大規模な海外臨床試験により示唆されていることを考慮し，PDX-JP1 試験では 90%信頼区間を用いた。

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。

3.2.2　副次評価項目

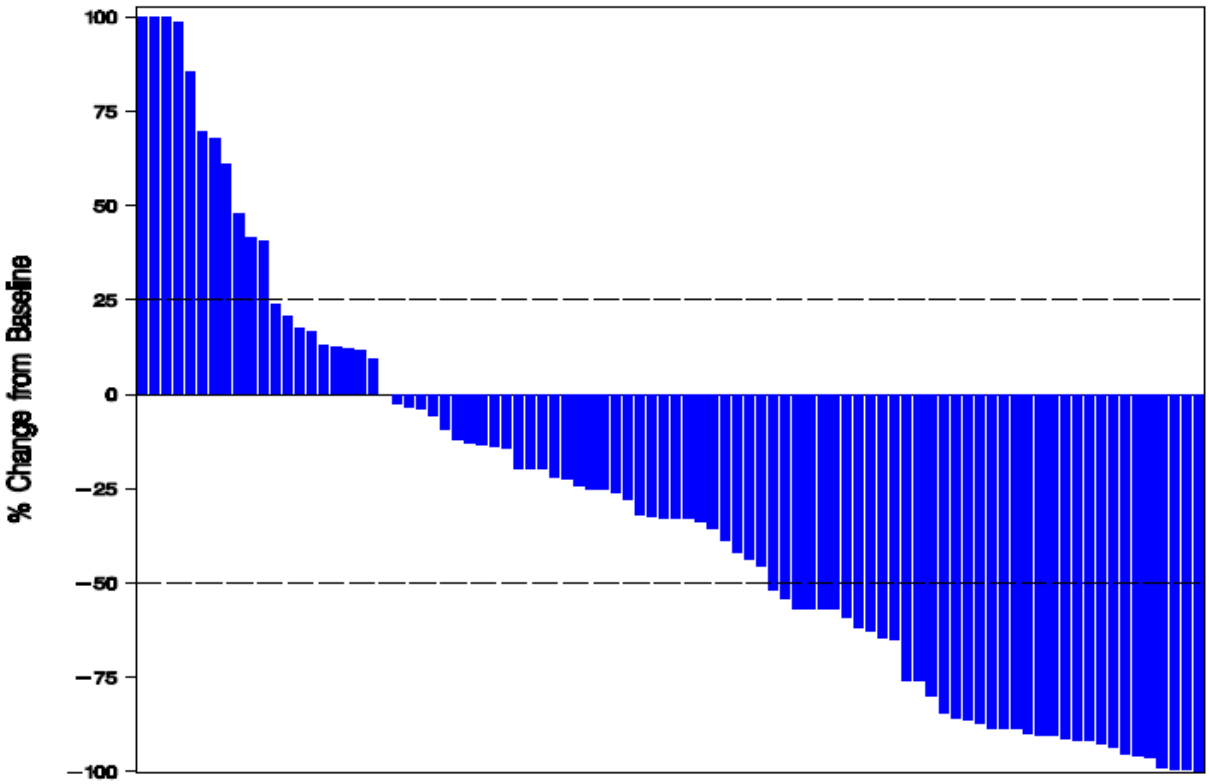
3.2.2.1　被験者ごとの標的病変の最大縮小率

1)　海外第 II 相試験（PDX-008 試験）

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，SPD のベースラインからの最大縮小率を図 2.7.3 - 1 に示した。有効性解析対象集団 109 例のうち 88 例（81%）が対象となった。大半の被験者（76%，67/88 例）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。本解析の対象外となった 21 例の被験者のうち，6 例が PD，2 例が評価不可能（UE）と判定され，残りの 13 例ではベースラインより後の有効性評価結果が得られなかった。

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（ただし，標的病変の SPD の最大縮小率が奏効の基準［縮小率 50%以上］に達していても，新病変が発現していれば治療効果は PD と判定されるため，必ずしも奏効例の数とは一致しない）。標的病変の SPD がベースライン時と比較して増大した被験者は 20 例（18%）であり，1 例はベースラインから不変であった。

図 2.7.3 - 1　　標的病変の二方向積和のベースラインからの最大縮小率（PDX-008 試験）



引用元：PDX-008 試験　治験総括報告書（5.3.5.2.2）　Figure 11.1

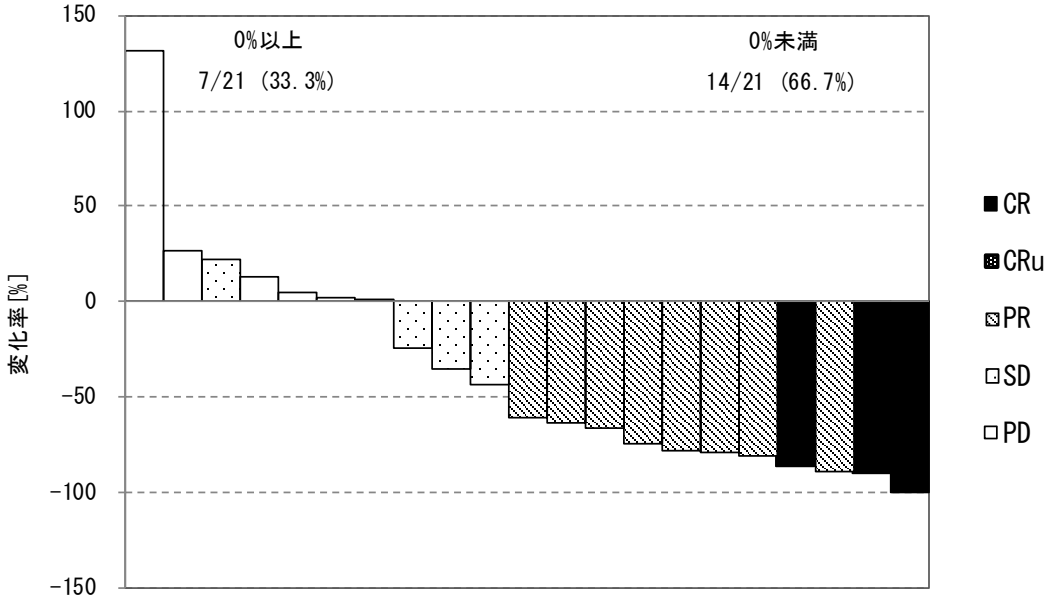
2)　国内第 I/II 相試験（PDX-JP1 試験）

IWC1999 規準での中央判定による各症例の標的病変の最大縮小率を図 2.7.3 - 2 に示した。

第 I 相部分と第 II 相部分を合計した最大縮小率の Waterfall Plot より，変化率が 0%未満，すなわち標的病変の SPD が縮小した症例の割合は 66.7%（14/21 例）であった。一方，変化率が 0%以上，すなわち標的病変の SPD が増大した症例の割合は 33.3%（7/21 例）であった。

図 2.7.3 - 2　　標的病変の最大縮小率（PDX-JP1 試験）

FAS
合計（第Ⅰ相＋第Ⅱ相）



※CR～PDは最良総合効果（画像評価委員会によるCT画像評価結果に基づく）
※症例算出の割合には，第I相と第II相を合計したFAS 23例のうち，治験薬投与開始後のCT画像が存在しない第II相の2例を除く21例を対象とした。

引用元：PDX-JP1 試験　治験総括報告書（5.3.5.2.1）　図 11.4-9

3)　PDX-008 試験及び PDX-JP1 試験の結果の異同

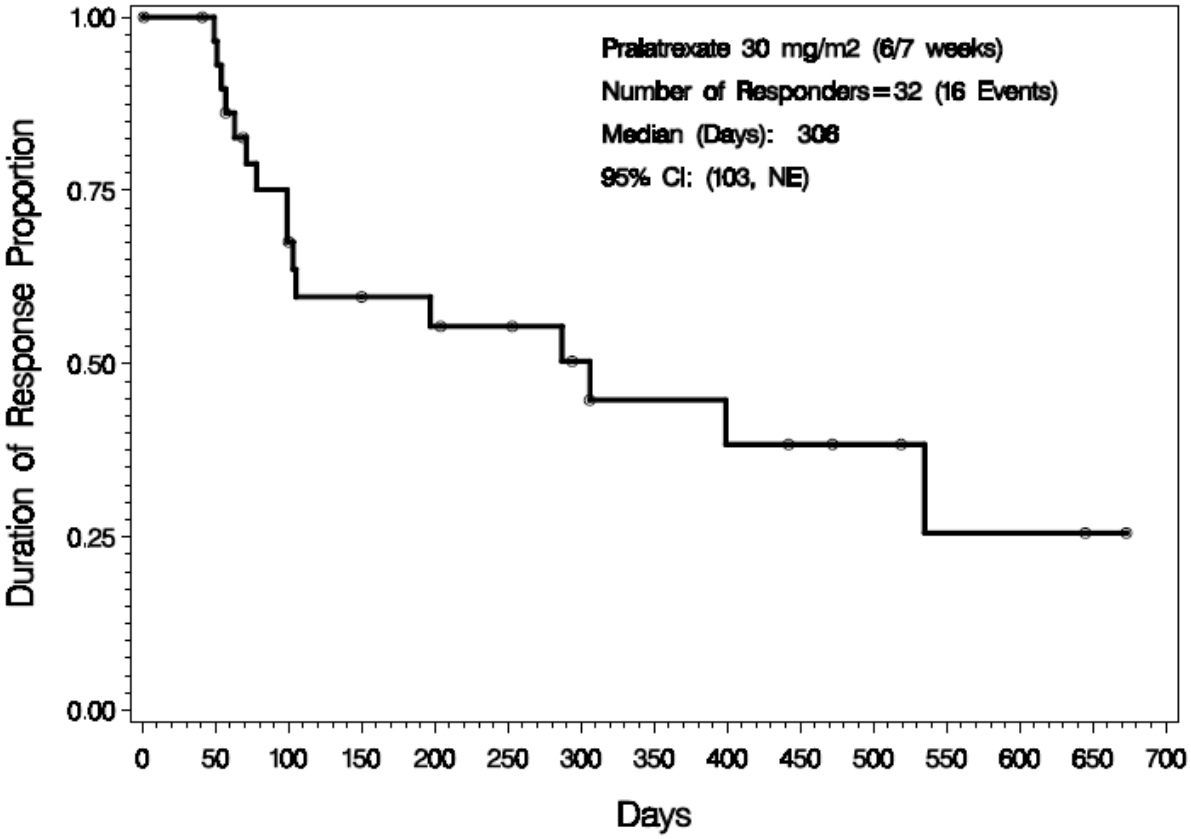
標的病変の縮小が認められた被験者の割合はいずれの試験も同程度（PDX-008 試験：76%，PDX-JP1 試験：66.7%）であり，両試験の結果は類似していた。

3.2.2.2　　奏効期間

1)　海外第 II 相試験（PDX-008 試験）

図 2.7.3 - 3 に，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期間を示す。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。

図 2.7.3 - 3　　IWC1999 規準での中央判定に基づく奏効期間の Kaplan-Meier 推定値（PDX-008 試験）



引用元：PDX-008 試験　治験総括報告書（5.3.5.2.2）　Figure 11.2

2)　国内第 I/II 相試験（PDX-JP1 試験）

Kaplan-Meier 法で算出した，第 II 相部分の IWC1999 規準での中央判定に基づく奏効期間（Duration of Response）を図 2.7.3 - 4 に示す。

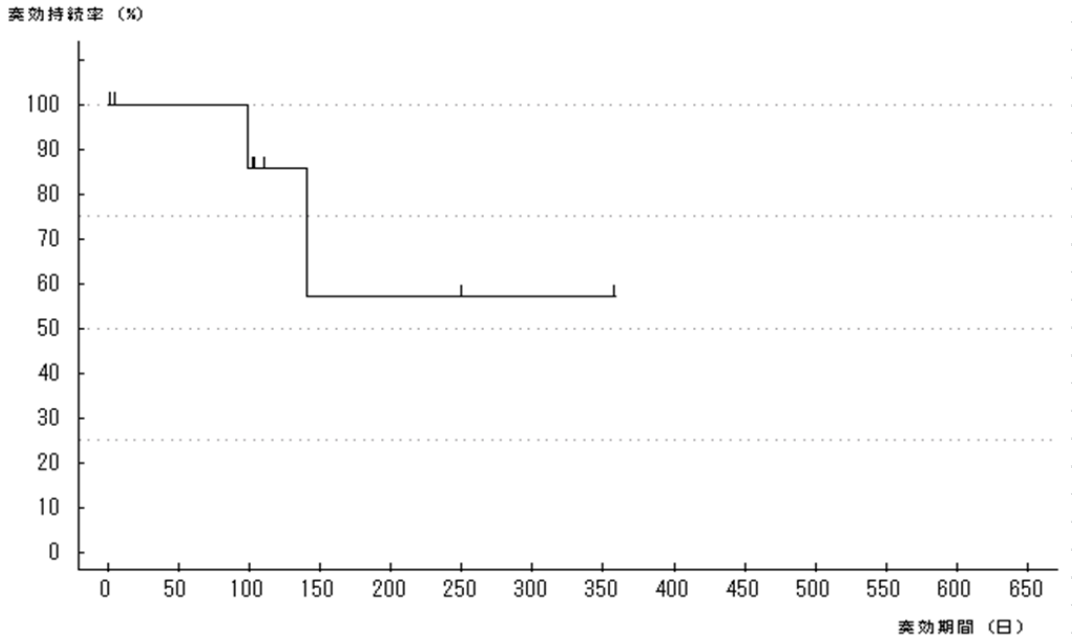
第 II 相部分の奏効例 9 例における奏効期間の中央値はデータカットオフ時点で未達であり，範囲は 1～358 日であった。また，奏効持続率は奏効後 148 日時点で 57.1%であった。

第 I 相部分と第 II 相部分を合計した奏効例 11 例における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，奏効持続率は奏効後 148 日時点で 58.3%であった。

図 2.7.3 - 4　　第 II 相部分の IWC1999 規準での中央判定に基づく奏効期間（PDX-JP1 試験）

FAS
第Ⅱ相

項目	推定値	95% 信頼区間
75%奏効期間（日）	141.0	99.0　～　－
50%奏効期間（日）	－	141.0　～　－
25%奏効期間（日）	－	141.0　～　－



奏効期間	At risk	奏効持続率
1	8	100.0
50	7	100.0
99	6	85.7
148	2	57.1
197	2	57.1
246	2	57.1
295	1	57.1
344	1	57.1
393	0	－

引用元：PDX-JP1 試験　治験総括報告書（5.3.5.2.1）　図 11.4-5

3)　PDX-008 試験及び PDX-JP1 試験の結果の異同

PDX-008 試験での奏効期間の中央値は 306 日であり，範囲は 1～673 日であった。また，奏効例 32 例のうち 14 例は 6 ヵ月を超えて奏効が持続した。PDX-JP1 試験での奏効期間の中央値は，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 例のいずれにおいてもデータカットオフ時点で未達であり，奏効期間の範囲は 1～358 日及び 1～503 日であった。また，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。いずれの試験においても一定の奏効期間が認められた。

3.2.2.3　　無増悪生存期間

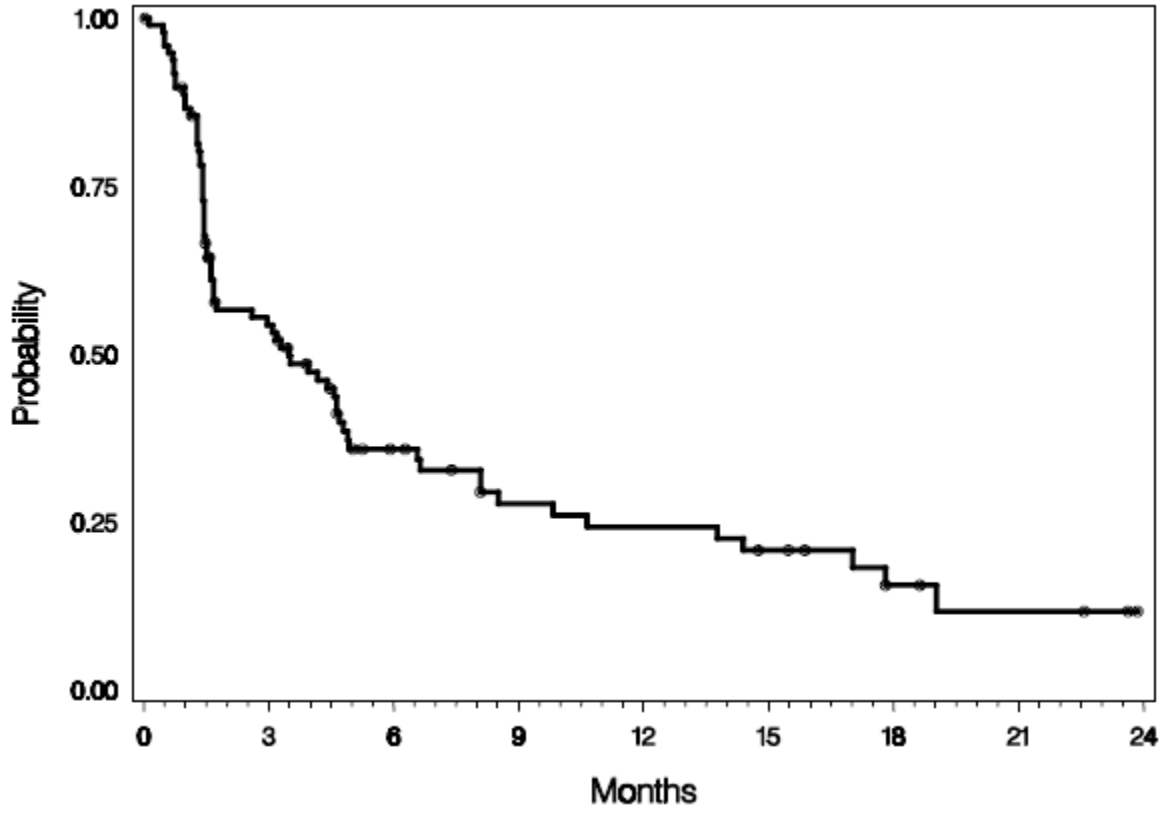
1)　海外第 II 相試験（PDX-008 試験）

図 2.7.3 - 5 に，IWC1999 規準での中央判定に基づき，Kaplan-Meier 法により推定した PFS を示す。PFS の算出については, SAP［PDX-008 試験　治験総括報告書（第 5.3.5.2.2 項）の Section 16.1.9, SAP Section 5.3.5.1）に記載している。

有効性解析対象集団 109 例のうち，39 例（36%）は PFS 評価では打ち切り例とした。その内訳は，データカットオフ日の時点で PD ではなかった 5 例（5%），PD の評価前に他の抗癌剤療法を受けた 26 例（24%），効果に関する追跡調査を中止した 4 例（4%）及び幹細胞移植を実施された 4 例（4%）であった。これ以外の被験者 70 例（64%）では PD（63 例，58%）又は死亡（7 例，6%）が認められた。

IWC1999 規準での中央判定による奏効に基づき，Kaplan-Meier 法により推定した 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。

図 2.7.3 - 5　　IWC1999 規準での中央判定に基づく無増悪生存期間の Kaplan-Meier 推定値



引用元：PDX-008 試験　治験総括報告書（5.3.5.2.2）　Figure11.4

PTCL の先行治療による無増悪生存期間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 *et al*., 2006; Schein *et al*.,

1975; Sehouli *et al*., 2002)。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。

先行治療歴（全身療法）のレジメン数により，「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），「2 レジメン以上の先行治療歴（全身療法）を有する被験者」（86 例），「1 レジメン以上の先行治療歴（全身療法）を有する被験者」（有効性解析対象集団 109 例全例）を解析対象として設定し，それぞれの集団におけるプララトレキサート及び各先行治療による奏効割合及び PFS 中央値（95%信頼区間）を算出した。なお，先行治療による治療効果及び PFS については本試験で定めた中央判定が実施されていないため，治験責任医師による評価を利用した。当該解析方法については，PDX-008 試験の治験総括報告書（第 5.3.5.2.2 項）の追加の解析報告書で説明している。

「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）の結果を表 2.7.3 - 12 に，「2 レジメン以上の先行治療歴（全身療法）を有する被験者」（86 例）の結果を表 2.7.3 - 13 に，「1 レジメン以上の先行治療歴（全身療法）を有する被験者」（有効性解析対象集団 109 例全例）の結果を表 2.7.3 - 14 に示す。

「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）では，「3 つ前の先行治療」，「2 つ前の先行治療」，「直近の先行治療」の順，すなわちより後の段階で受けた治療ほど PFS は短くなり，奏効割合の低下がみられた。しかし，この傾向はプララトレキサート投与時には逆転し，直近の先行治療に比べて PFS の改善及び奏効割合の上昇が示された（表 2.7.3 - 12)。

表 2.7.3 - 12　PTCL の先行治療での無増悪生存期間及び奏効割合との比較：有効性解析対象集団　3 レジメン以上の先行治療を受けていた被験者

治療	例	PFS		奏効割合
		中央値（日）	95%信頼区間	
PDX	57	134.00	(51.00, 162.00)	40
直近の先行治療	57	95.00	(72.00, 136.00)	30
2 つ前の先行治療	57	140.00	(75.00, 208.00)	33
3 つ前の先行治療	57	213.5	(122, 280)	56

PDX: プララトレキサート
引用元：PDX-008 試験 Additional Efficacy Analyses（5.3.5.2.2）Table 1.1

「2 レジメン以上の先行治療歴（全身療法）を有する被験者」（86 例）でも，「2 つ前の先行治療」よりも「直近の先行治療」のほうが PFS は短く，奏効割合は低下したが，この傾向はプララトレキサート投与時には逆転した（表 2.7.3 - 13)。

表 2.7.3 - 13　PTCL の先行治療での無増悪生存期間及び奏効割合との比較：有効性解析対象集団　2 レジメン以上の先行治療を受けていた被験者

治療	例	PFS		奏効割合
		中央値（日）	95%信頼区間	
PDX	86	119.00	(77.00, 146.00)	40
直近の先行治療	86	89.50	(72.00, 123.00)	29
2 つ前の先行治療	86	144.00	(91.00, 188.00)	38

PDX: プララトレキサート
引用元： PDX-008 試験 Additional Efficacy Analyses（5.3.5.2.2）Table 1.2

「1 レジメン以上の先行治療歴（全身療法）を有する被験者」（有効性解析対象集団 109 例全例）では，直近の先行治療と比較して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たが，奏効割合に変化はみられなかった（表 2.7.3 - 14）。

表 2.7.3 - 14　直近の先行治療での無増悪生存期間及び奏効割合との比較：有効性解析対象集団

治療	例	PFS		奏効割合
		中央値（日）	95%信頼区間	
PDX	109	121.00	(77.00, 148.00)	39
直近の先行治療	109	114.00	(89.00, 151.00)	38

PDX: プララトレキサート
引用元： PDX-008 試験 Additional Efficacy Analyses（5.3.5.2.2）Table 1.3

2)　国内第 I/II 相試験（PDX-JP1 試験）

Kaplan-Meier 法で算出した，第 II 相部分の IWC1999 規準での中央判定に基づく PFS を図 2.7.3 - 6 に示す。

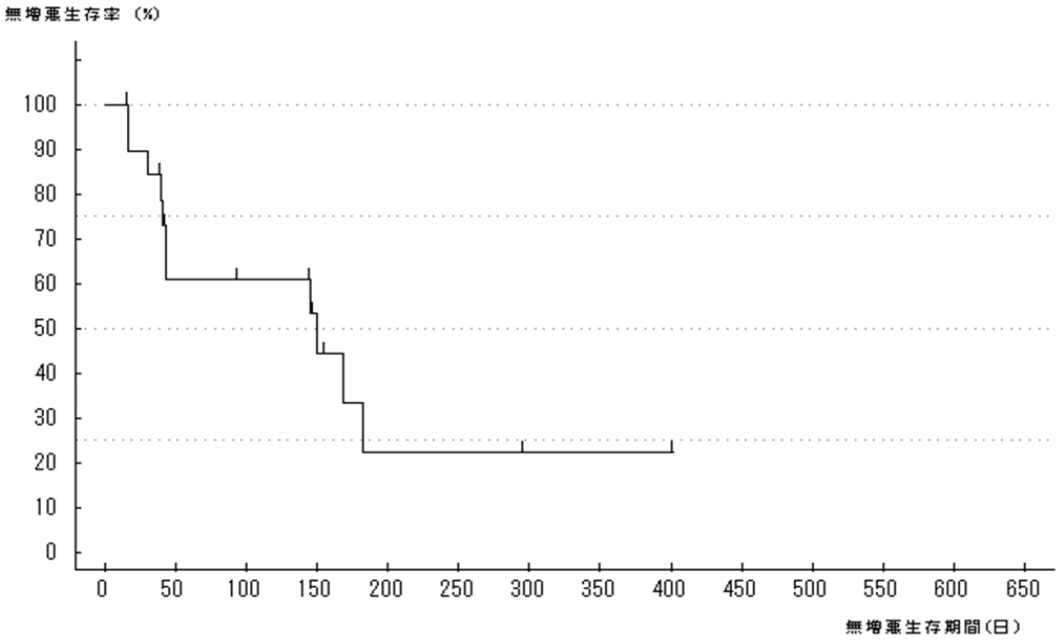
第 II 相部分の FAS 20 例における PFS の中央値（95%信頼区間）は 150.0 日（43.0～183.0 日）であった。

第 I 相部分と第 II 相部分の FAS 23 例における PFS の中央値（95%信頼区間）は 169.0 日（43.0～－日）であった。

図 2.7.3 - 6　　第 II 相部分の IWC1999 規準での中央判定に基づく無増悪生存期間（PDX-JP1 試験）

FAS
第 II 相

項目	推定値	95% 信頼区間
75%無増悪生存期間（日）	41.0	30.0 ～ 150.0
50%無増悪生存期間（日）	150.0	43.0 ～ 183.0
25%無増悪生存期間（日）	183.0	150.0 ～ －



引用元：PDX-JP1 試験　治験総括報告書（5.3.5.2.1）　図 11.4-2

3)　PDX-008 試験及び PDX-JP1 試験の結果の異同

PDX-008 試験での PFS の中央値は 106 日（3.5 ヵ月）であった。PDX-JP1 試験での PFS の中央値は 150.0 日（第 II 相部分）及び 169.0 日（第 I 相部分と第 II 相部分の合計）であり，PDX-008 試験と比較して長かった。

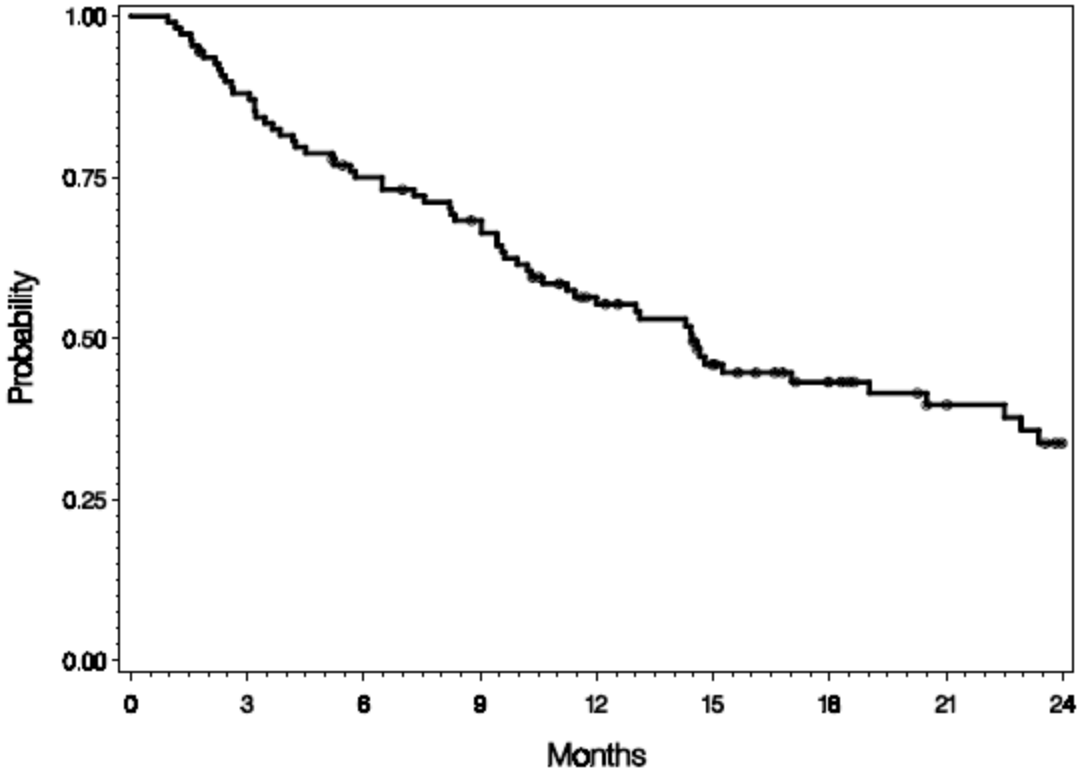
3.2.2.4　　全生存期間

1)　海外第 II 相試験（PDX-008 試験）

Kaplan-Meier 法で推定した OS を図 2.7.3 - 7 に示す。OS の算出については，SAP［PDX-008 試験　治験総括報告書（第 5.3.5.2.2 項）の Section 16.1.9］に記載している。

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。データカットオフ日の時点で生存していた被験者 47 例（43%）はその時点で OS の集計を打ち切った。被験者 62 例（57%）が死亡し，その大半（52/62 例，84%）は病勢進行による死亡であった。

図 2.7.3 - 7　　全生存期間の Kaplan-Meier 推定値



引用元：PDX-008 試験　治験総括報告書（5.3.5.2.2）　Figure 11.5

奏効と生存期間の関連性

奏効と生存期間の関連性について，各被験者の経時的な状況を示す単一の時間依存共変量を用いた Cox モデル及びランドマーク法にて検討した。

各被験者の経時的な状況を示す単一の時間依存共変量を用いた Cox モデルでは，最初に全被験者を非奏効例として分類し，一度奏効（CR 又は PR）を示した被験者はその後のすべての時点で奏効例に分類した。最終的に，最良治療効果に基づき有効性解析対象集団全例を奏効例又は非奏効例に分類した。死亡が認められた各時点で，奏効例の非奏効例に対する相対死亡リスク（ハザード比）を算出した。

ランドマーク法では，組入れ後の 1 時点，すなわちランドマークを選択し，その時点で生存している全被験者を奏効例又は非奏効例のいずれかに分類した。本解析に選択したランドマークは，第 1 サイクルの終了時点，具体的には Day 53 とした。これをランドマークとして選択した理由は，最初の有効性評価，すなわち第 1 サイクル完了時の有効性評価時期と一致しており，評価が実施された全被験者で Day 53 より前に評価が得られたためであった。Day 53 前に死亡するか，有効性評価が得られなかった被験者は本解析から除外した。これらの解析結果を表 2.7.3 - 15，図 2.7.3 - 8 及び図 2.7.3 - 9 に示す。

Cox モデルを用いた手法では，プララトレキサート投与後のいずれかの時点で奏効が認められた被験者で，死亡リスクが中央判定では 44%，治験責任医師判定では 56%低下した。ランドマーク法では，プララトレキサートが投与され第 1 サイクル中に奏効となった被験者で，死亡リスク

は中央判定では 31%，治験責任医師判定では 49%の低下が認められた。さらに治験責任医師の評価では，Cox モデルを用いた手法及びランドマーク法のいずれにおいても，すなわち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，奏効例の非奏効例に対する死亡リスクは低く，生存期間の延長との強い関係が示唆された。

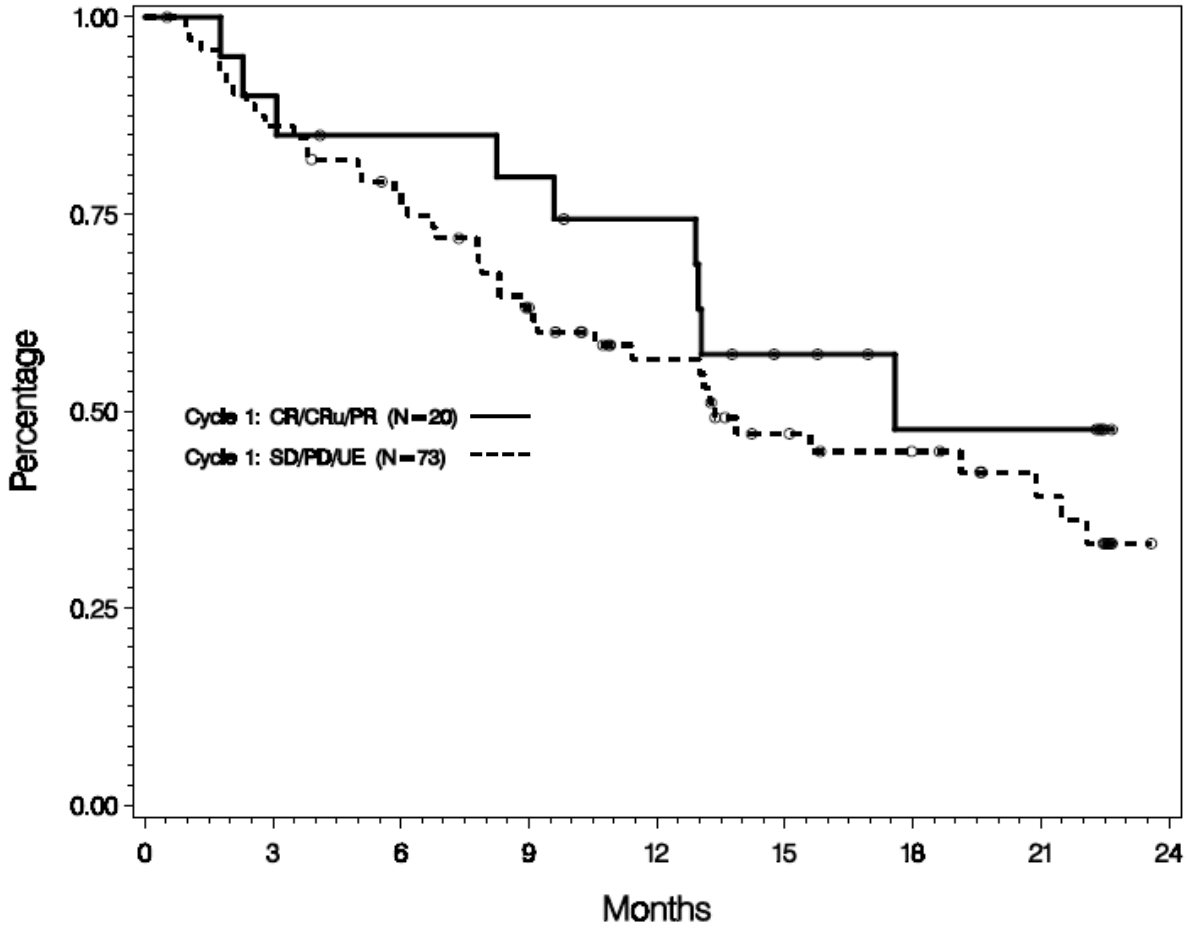
以上より，いずれの解析も，中央判定及び治験責任医師判定の両方で，奏効例の非奏効例に対する相対死亡リスクは低かった。

表 2.7.3 - 15　腫瘍効果別の生存期間の解析の概要（PDX-008 試験）

評価方法	解析手法	解析対象例数（奏効例数）	HR（95%信頼区間）	*P 値*
中央判定	Landmark at cycle 1[a]	93 (20)	0.69 (0.33, 1.43)	*0.32*
	Time- dependent covariate	109 (32)	0.56 (0.30, 1.05)	*0.07*
責任医師判定	Landmark at cycle 1[a]	91 (32)	0.51 (0.28, 0.95)	*0.03*
	Time- dependent covariate	109 (43)	0.44 (0.25, 0.78)	*< 0.01*
IWC + PET を用いた中央判定	Landmark at cycle 1[a]	75 (18)	1.06 (0.51, 2.17)	*0.88*
	Time- dependent covariate	109 (28)	0.56 (0.29, 1.06)	*0.08*

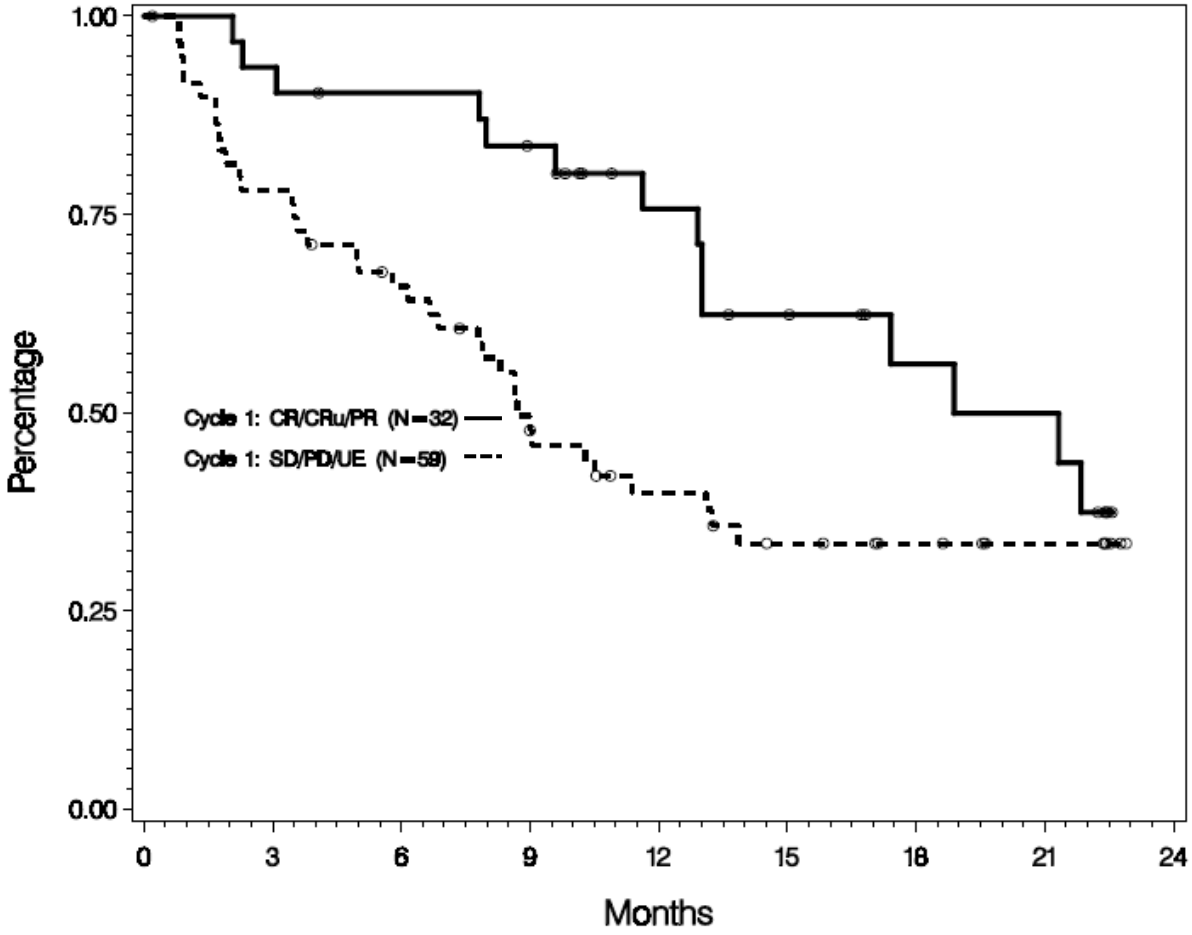
[a]Day 53 以前の死亡例又は有効性評価が得られなかった被験者は除外した
HR = ハザード比; IWC = International Workshop Criteria; PET = positron emission tomography
引用元：PDX-008 試験　治験総括報告書（5.3.5.2.2）　Table11.10

図 2.7.3 - 8　　IWC1999 規準での中央判定に基づく腫瘍効果別の生存期間：ランドマーク解析（PDX-008 試験）



引用元：PDX-008 試験　治験総括報告書（5.3.5.2.2）　Figure11.6

図 2.7.3 - 9　　治験責任医師による腫瘍効果別の生存期間：ランドマーク解析（PDX-008 試験）



引用元：PDX-008 試験　治験総括報告書（5.3.5.2.2）　Figure11.7

2)　国内第 I/II 相試験（PDX-JP1 試験）

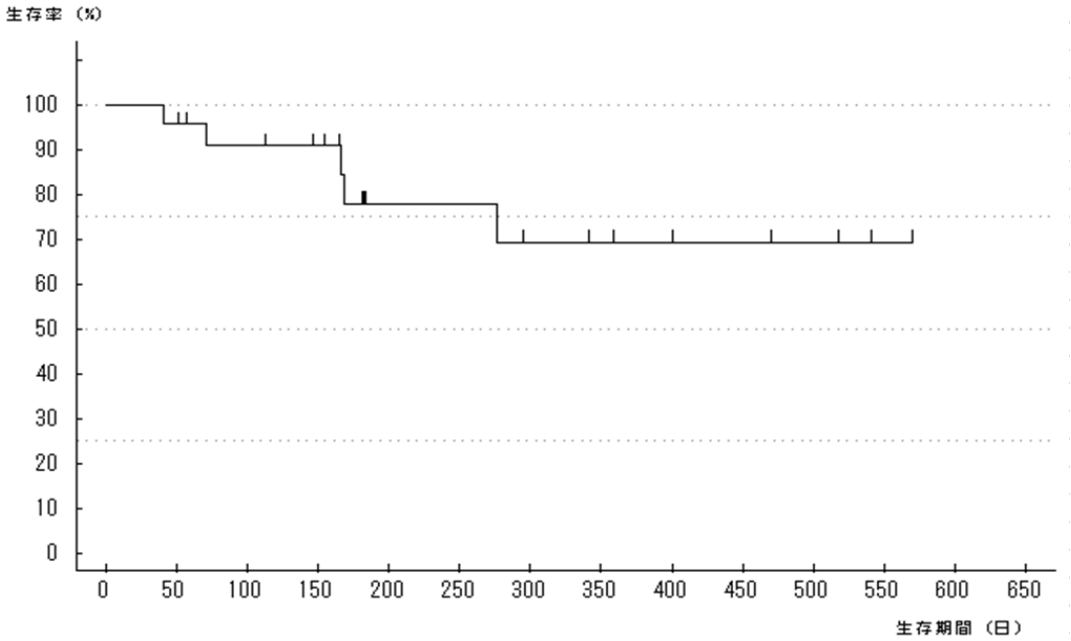
Kaplan-Meier 法で算出した第 I 相と第 II 相の FAS 23 例における OS を図 2.7.3 - 10 に示す。

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。

図 2.7.3 - 10　　全生存時間（PDX-JP1 試験）

FAS
合計(第Ⅰ相＋第Ⅱ相)

項目	推定値	95% 信頼区間
75%生存（日）	277.0	166.0　～　－
50%生存（日）	－	277.0　～　－
25%生存（日）	－	－　～　－



投与開始後日数	At risk	生存率
1	23	100.0
50	22	95.7
99	18	90.9
148	16	90.9
197	9	77.9
246	9	77.9
295	7	69.2
344	6	69.2
393	5	69.2
442	4	69.2
491	3	69.2
540	2	69.2
589	0	－

引用元：PDX-JP1 試験　治験総括報告書（5.3.5.2.1）　図 11.4-1

IWC1999 規準での中央判定に基づく客観的奏効例と非奏効例の OS の関係

IWC1999 規準での中央判定に基づく客観的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。また，客観的奏効例と非奏効例の OS について，Cox 回帰によるハザード比とその信頼区間を算出した（図 2.7.3 - 11）。

第 I 相と第 II 相を合計した客観的奏効例 11 例における OS の中央値は，データカットオフ時点で未達であった。一方，非奏効例 12 例における OS の中央値は 277.0 日（95%信頼区間：166.0～－日）であった。非奏効例を基準としたハザード比（奏効／非奏効）は 0.000（95%信頼区間：0.000

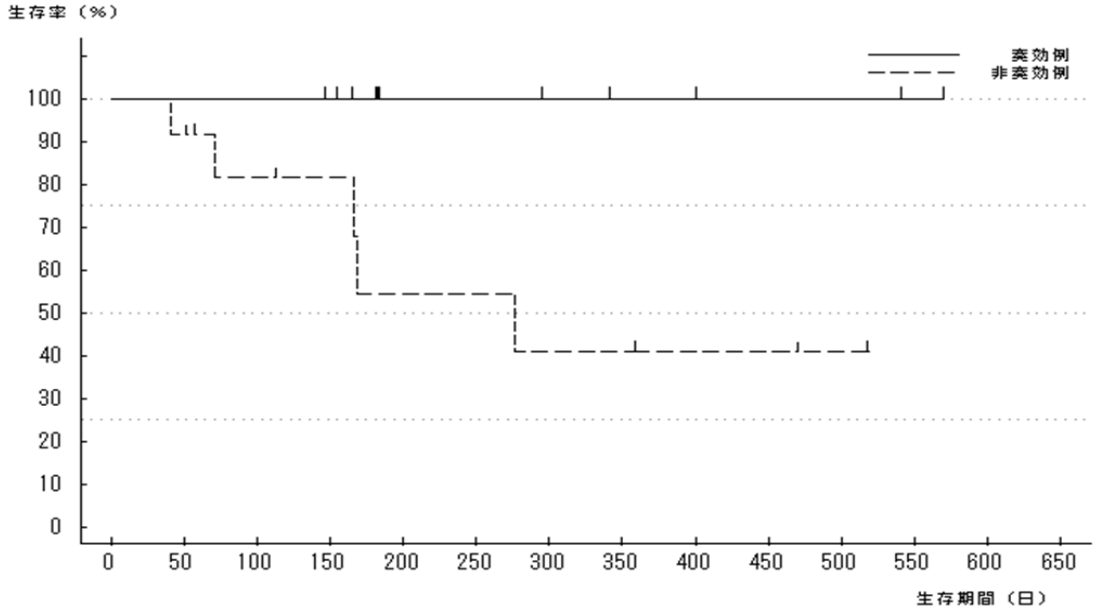
～－) であり, プララトレキサート投与後のいずれかの時点で客観的奏効が認められた被験者の, 非奏効例に対する相対死亡リスクは著しく低かった。

図 2.7.3 - 11　第 I 相と第 II 相の合計の IWC1999 規準での中央判定に基づく奏効例と非奏効例での OS の比較（PDX-JP1 試験）

FAS
合計(第Ⅰ相＋第Ⅱ相)

	50%生存（日）		ハザード比	
	推定値	95% 信頼区間	ハザード比	95% 信頼区間
客観的奏効	－	－ ～ －	0.000	0.000 ～ －
非奏効	277.0	166.0 ～ －		

※客観的奏効は画像評価委員会によるCT画像評価に基づく



引用元：PDX-JP1 試験　治験総括報告書（5.3.5.2.1）　図 11.4-7

3)　PDX-008 試験及び PDX-JP1 試験の結果の異同

PDX-008 試験での OS の中央値は 14.5 ヵ月間であった。PDX-JP1 試験では 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。いずれの試験においても一定の生存期間が認められた。

IWC1999 規準での中央判定に基づく奏効と生存期間との関係について，PDX-008 試験では Cox モデル及びランドマーク法を用いて解析を実施した結果，いずれの解析でも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。

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, 非奏効例での OS の中央値が 277.0 日であったのに対し，奏効例での OS の中央値は未達であり，奏効例での推定生存期間が長いことが示唆された。また，Cox 回帰により非奏効例を基準としたハザード比（奏効／非奏効）を算出した結果, プララトレキサート投与後のいずれかの時点で客観的奏効が認められた被験者の，非奏効例に対する相対死亡リスクは著しく低かった。

PDX-008 試験と PDX-JP1 試験では一部解析手法が異なるものの，両試験の結果から，本剤により奏効が認められた場合は死亡リスクが低下すること，及び本剤による奏効がその後の生存期間に寄与している可能性が示唆された。

3.2.3　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。

1) 日本人患者と外国人患者で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) 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

1)　日本人患者と外国人患者での薬物動態が類似していること

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）で得られた第 1 サイクルの初回投与後の PDX-10a 及び PDX-10b の薬物動態パラメータはほぼ同様の値を示した（第 2.7.2.3.4.1 項）。

また，国内第 I/II 相試験（PDX-JP1 試験）並びに海外で実施された第 I 相試験（PDX-007 試験，PDX-019 試験，PDX-99-083 試験）及び第 II 相試験（PDX-008 試験）から得られたデータを用いた母集団薬物動態解析においても人種が重要な変量とは判定されず，試験デザインと投与量が類似している場合は，日本人と日本人以外の薬物動態パラメータは非常に類似していることが示唆された（第 5.3.3.5 項）。

以上のことから，日本人患者と外国人患者でのプララトレキサートの薬物動態は類似していることが示されている。

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

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 ガイドラインによる 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最も推奨されており，標準療法は確立していない。同様に日本血液学会の造血器腫瘍診療ガイドラインでも，「未分化大細胞型リンパ腫，ALK 陽性」に対しては CHOP 療法が推奨されているものの，「末梢性 T 細胞リンパ腫，非特定型」，「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」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。

NCCN のガイドラインでは，二次治療で臨床試験に次いで推奨される治療として，本剤のほかに 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。このうち，国内で承認を受けている薬剤は，再発又は難治性の CD30 陽性の未分化大細胞型リンパ腫を適応としたブレンツキシマブ ベドチンのみである。これとは別に NCCN ガ

イドラインには掲載されていない薬剤としては，抗 CCR4 抗体のモガムリズマブが，再発又は難治性の CCR4 陽性の PTCL を適応として承認されている。

当該疾患患者の予後は不良であり，利用可能な薬剤治療により奏効を示してもその後再発を繰り返し，病勢が進行することから，新たな治療の選択肢が切望されている状況は国内外で変わるものではなく，同様の医療状況下にあると思われる。

3)　有効性及び安全性評価の根拠となる国内外で実施した試験（PDX-JP1 試験及び PDX-008 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

国内第 I/II 相試験である PDX-JP1 試験は，海外第 II 相試験である PDX-008 試験の成績の利用を前提に計画したため，対象患者集団，試験デザイン及び評価方法の根幹は一致している。本項，第 3.1 章及び第 3.2.1 章に記載したとおり PDX-JP1 試験と PDX-008 試験の対象患者集団，試験デザイン及び評価方法には一部差異があるものの，いずれも再発又は難治性の PTCL に対するプララトレキサートの評価結果の解釈に影響を及ぼすようなものではなく，両試験の結果も一貫していた。

以上のことから，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，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る。

3.3　部分集団における結果の比較

1)　海外第 II 相試験（PDX-008 試験）

年齢別（65 歳未満 vs. 65 歳以上），人種別（白人 vs. 非白人），性別で IWC1999 規準での中央判定による奏効割合を検討した。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。背景因子別の IWC1999 規準での中央判定による奏効割合を表 2.7.3 - 16 に示す。

性別，人種別の部分集団では，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 IWC1999 規準での中央判定による奏効割合がわずかに高かった（33% vs. 27%）。病型別による IWC1999 規準での中央判定による奏効割合は，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が，これは血管免疫芽球性 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 1 レジメン（CHOP 療法）の被験者では 47%（7/15 例）と高い奏効割合を示した。

表 2.7.3 - 16　背景因子による奏効割合の層別解析

（PDX-008 試験，IWC1999 規準での中央判定に基づく，有効性解析対象集団）

背景因子	区分	対象例数	奏効例数	(%)	95%信頼区間
対象		109	32	(29)	(21, 39)
性別	男	74	22	(30)	(20, 41)
	女	35	10	(29)	(15, 46)
年齢（歳）	65 歳未満	70	19	(27)	(17, 39)
	65 歳以上	39	13	(33)	(19, 50)
人種	白人	79	23	(29)	(19, 40)
	白人以外	30	9	(30)	(15, 49)
先行治療歴レジメン数（全身療法）	1	23	8	(35)	(16, 57)
	2	29	7	(24)	(10, 44)
	3 以上	57	17	(30)	(18, 43)
先行治療歴レジメン数及び CHOP 療法歴の有無	1 レジメン（CHOP 療法）	15	7	(47)	(21, 73)
	1 レジメン（CHOP 療法以外）	8	1	(12)	(0, 53)
	2 レジメン以上（CHOP 療法歴あり）	61	15	(25)	(14, 37)
	2 レジメン以上（CHOP 療法歴なし）	25	9	(36)	(18, 57)
病型分類（中央診断）	末梢性 T 細胞リンパ腫，非特定型	59	19	(32)	(21, 46)
	血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫	13	1	(8)	(0, 36)
	未分化大細胞型リンパ腫（全身発症型）	17	6	(35)	(14, 62)
	形質転換菌状息肉症	12	3	(25)	(5, 57)
	その他	8	3	(38)	(9, 76)
	芽球性 NK 細胞リンパ腫	4	1		
	T/NK 細胞リンパ腫，鼻型	2	2		
	節外性末梢性 T/NK 細胞リンパ腫，非特定型	1	0		
	成人 T 細胞白血病／リンパ腫	1	0		
直近の先行治療による治療効果	CR/PR	40	15	(38)	(23, 54)
	SD/PD	57	14	(25)	(14, 38)
	NA	12	3	(25)	(5, 57)

NA；情報未入手
引用元：PDX-008 試験　治験総括報告書（5.3.5.2.2）　Table 14.2.3 (IWC Assessment)

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。IWC1999 規準での中央判定による奏効割合を表 2.7.3 - 17 に示す。

限られた検討症例数ではあるが，中央判定による奏効割合では，年齢「65 歳未満」で 71.4%（5/7 例），先行治療歴（抗悪性腫瘍剤）レジメン数「1」で 75.0%（3/4 例），直近の抗悪性腫瘍剤による治療効果「CR/CRu/PR」で 60.0%（6/10 例），ECOG PS（投与開始時）「0」で 72.7%（8/11 例）と高い傾向を示した。一方，年齢「65 歳以上」で 37.5%（6/16 例），先行治療歴（抗悪性腫瘍剤）レジメン数「4 以上」で 30.0%（3/10 例），直近の抗悪性腫瘍剤による治療効果「SD/PD」で 42.9%

（3/7 例），病期分類（Ann Arbor 分類）「Stage III」で 63.6%（7/11 例），「Stage IV」で 30.0%（3/10 例），LDH（投与開始時）「施設基準値上限超」で 72.7%（8/11 例）と，予後不良又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。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。

表 2.7.3 - 17　背景因子による奏効割合の層別解析

（PDX-JP1 試験，IWC1999 規準での中央判定に基づく，有効性解析対象集団）

FAS
合計(第Ⅰ相＋第Ⅱ相)

背景因子	区分	対象例数	客観的奏効（ORR）		
			例数	割合(%)	90% 信頼区間
対象例数		23	11	47.8	29.6 ～ 66.5
性別	男	16	8	50.0	27.9 ～ 72.1
	女	7	3	42.9	12.9 ～ 77.5
年齢［歳］	65未満(＜65)	7	5	71.4	34.1 ～ 94.7
	65以上(65≦)	16	6	37.5	17.8 ～ 60.9
先行治療歴（抗悪性腫瘍剤）レジメン数(副腎皮質ステロイド単独治療は含めず)	1	4	3	75.0	24.9 ～ 98.7
	2	7	4	57.1	22.5 ～ 87.1
	3	2	1	50.0	2.5 ～ 97.5
	4以上	10	3	30.0	8.7 ～ 60.7
直近の抗悪性腫瘍剤による治療効果	CR/CRu/PR	10	6	60.0	30.4 ～ 85.0
	SD/PD	7	3	42.9	12.9 ～ 77.5
	UE/NE	6	2	33.3	6.3 ～ 72.9
病型分類(中央診断)	末梢性T細胞性リンパ腫, NOS	12	6	50.0	24.5 ～ 75.5
	血管免疫芽球性T細胞性リンパ腫	9	4	44.4	16.9 ～ 74.9
	未分化大細胞型リンパ腫, ALK陽性	0	－	－	－ ～ －
	未分化大細胞型リンパ腫, ALK陰性	2	1	50.0	2.5 ～ 97.5
	節外性NK/T細胞リンパ腫, 鼻型	0	－	－	－ ～ －
	腸管症関連T細胞リンパ腫	0	－	－	－ ～ －
	肝脾T細胞リンパ腫	0	－	－	－ ～ －
	皮下脂肪組織炎様T細胞リンパ腫	0	－	－	－ ～ －
	形質転換菌状息肉症	0	－	－	－ ～ －
	その他	0	－	－	－ ～ －
病期分類(Ann Arbor分類)(形質転換菌状息肉症以外)	Stage Ⅰ	2	1	50.0	2.5 ～ 97.5
	Stage II	0	－	－	－ ～ －
	Stage III	11	7	63.6	35.0 ～ 86.5
	Stage IV	10	3	30.0	8.7 ～ 60.7
ECOG PS(投与開始時)	0	11	8	72.7	43.6 ～ 92.1
	1	12	3	25.0	7.2 ～ 52.7
	2	0	－	－	－ ～ －
LDH［U/L］(投与開始時)	施設基準値上限以下	12	3	25.0	7.2 ～ 52.7
	施設基準値上限超	11	8	72.7	43.6 ～ 92.1
標的病変の最大腫瘍径［cm］(画像評価委員会判定)(スクリーニング)	≦3.0	11	6	54.5	27.1 ～ 80.0
	3.0＜ ≦5.0	10	5	50.0	22.2 ～ 77.8
	5.0＜	2	0	0.0	0.0 ～ 77.6
SPD［cm^2］(画像評価委員会判定)(スクリーニング)	≦20.0	11	5	45.5	20.0 ～ 72.9
	20.0＜	12	6	50.0	24.5 ～ 75.5

引用元：PDX-JP1 試験　治験総括報告書（5.3.5.2.1）　表 11.4-9

3)　PDX-008 試験及び PDX-JP1 試験の結果の異同

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，予後不良又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る。PDX-008 試験では先行治療歴レジメン数が 1 レジメン（CHOP 療法）の被験者で 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。

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「血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫」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　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

悪性リンパ腫患者に対するプララトレキサートの推奨用法・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（非小細胞肺癌）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。
- Hcy 及び 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たことから，治験実施計画書が改訂され，第 I 相試験として，さらに①30 mg/m^2/週の 3/4 週間投与，②30 mg/m^2/週の 6/7 週間投与，③45 mg/m^2/週の 6/7 週間投与の 3 種類の用法・用量が検討された。

その結果，③45 mg/m^2/週の 6/7 週間投与で複数の DLT が発現したため，②30 mg/m^2/週の 6/7 週間投与が推奨用法・用量と決定され，この用量を用いた海外第 II 相試験（PDX-008 試験）が実施された。PDX-008 試験では，当該用法・用量により再発又は難治性の PTCL に対し，本剤の有効性及び安全性が示された。

なお，PDX-008 試験で 30 mg/m^2/週の 6/7 週間投与を開始した 111 例のうち，有害事象によりプララトレキサートの投与を中止した被験者は 26 例（23%）であった。プララトレキサート投与の中止に至った有害事象で 2 例以上に見られた事象は粘膜の炎症（7 例），血小板減少症（4 例）及び好中球減少症（2 例）であった。また，減量した被験者は 35 例（31.5%）で，主な減量理由は粘膜の炎症（口内炎，食道炎，咽頭の炎症，粘膜の炎症）で 25 例であった。投与サイクル数の中央値（範囲）は 2.0 サイクル（1～14 サイクル），平均値は 3.0 サイクルであった。総投与可能回数 1826 投与のうち 1231 投与（67%）は 30 mg/m^2/週投与，326 投与（18%）は 20 mg/m^2/週投与，残る 269 投与（15%）が非投与であった。

PDX-008 試験では IWC1999 規準での中央判定による奏効例 32 例のうち，18 例（全被験者の 16%，奏効例の 56%）は投与期間を通じて用量が 30 mg/m^2 で一定であったが，14 例（全被験者の 13%，奏効例の 44%）では投与中のある時点で 20 mg/m^2 に減量された。これらの被験者は 20 mg/m^2 への減量にかかわらずプララトレキサートによる奏効を得た。減量した 14 例中 8 例では，減量と同時又は減量後に最初の奏効が得られた。残りの 6 例では奏効を得た後に減量した。これらの結果から，治験実施計画書に定めた用量変更基準に従ってプララトレキサートの減量又は投与中断を行っても，本剤による奏効に有害な影響を及ぼさなかったことが示された。

以上の海外試験の結果を受け，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 週間投与より投与を開始し，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）。

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）に発現した。治験薬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）。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。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。第I相部分と第II相部分を合わせたときのプララトレキサート投与の最大サイクルの中央値（範囲）は2.0サイクル（1～11サイクル），平均値は3.4サイクルであった。

以上のとおり，国内外で実施された再発又は難治性のPTCL患者を対象とした試験で，プララトレキサートの30 mg/m^2/週の6/7週間投与は，他に確立した標準治療がない当該患者集団で臨床上意味のある有効性を示し，忍容性が良好であったことから，プララトレキサートの用法・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。

また，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を対象とした海外臨床試験（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って大きな影響を受けないことが確認された。高度腎機能障害患者［推算糸球体濾過量（eGFR）15 mL/min/1.73 m^{2}以上30 mL/min/1.73 m^{2}未満］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（eGFR≧90 mL/min/1.73 m^2）に30 mg/m^{2}で投与した時と同様のAUC_{inf}が得られた。

この結果に基づき2016年5月にプララトレキサートの米国添付文書が改訂され，高度腎機能障害（eGFRが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}とする旨の記載が追加された。

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患者でのプララトレキサート投与の経験はない。

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）に対する推奨用量を15 mg/m^{2}とする予定である。

5　効果の持続，耐薬性

再発又は難治性の PTCL はしばしば治療抵抗性を示し，また治療が奏効してもいずれ増悪する進行性の予後不良な疾患である。このような疾患背景から，再発又は難治性の PTCL 患者において長期間にわたる効果の持続や耐薬性の検討は極めて困難である。

PDX-008 試験では, IWC1999 規準での中央判定に基づく奏効例 32 例の奏効期間の中央値は 306 日（10.1 ヵ月）で，その範囲は 1～673 日であった。このうち 14 例は 6 ヵ月を超えて奏効が持続した。また，PDX-JP1 試験の IWC1999 規準での中央判定に基づく奏効例（第 II 相部分：9 例，第 I 相部分と第 II 相部分の合計：11 例）の奏効期間の中央値は，データカットオフ時点でいずれも未達であり，奏効期間の範囲は 1～358 日及び 1～503 日であった。また，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。

以上より，プララトレキサートにより奏効が得られた再発又は難治性の PTCL 被験者において，その治療効果は一定期間持続することが示された。両試験の結果からは，当該疾患患者でのプララトレキサートの経時的な効果の減弱を示唆する傾向は見られなかった。

参考文献

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Cohen MH, Johnson JR, Justice R, et al. FDA drug approval summary: nelarabine (Arranon) for the treatment of T-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma. Oncologist. 2008 Jun;13(6):709-14.
- Dang NH, Pro B, Hagemeister FB, et al. Phase II trial of denileukin diftitox for relapsed/refractory T-cell non-Hodgkin lymphoma. Br J Haematol. 2007; 136:439-47.
- Dueck GS, Chua N, Prasad A, et al. Activity of lenalidomide in phase II trial for T-cell lymphoma: Report on the first 24 cases. J Clin Oncol.2009; 27:8524.
- Enblad G, Hagberg H, Erlanson M, et al. A pilot study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) therapy for patients with relapsed or chemotherapy-refractory peripheral T-cell lymphomas. Blood. 2004;103:2920-4.
- Johnson JR, Williams G, Pazdur R. End points and United States Food and Drug Administration approval of oncology drugs. J Clin Oncol. 2003 Apr 1;21(7):1404-11.
- Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. J Amer Stat Assoc 1958; 53, 457-81.
- Mann BS, Johnson JR, Cohen MH, et al. FDA Approval Summary: Vorinostat for Treatment of Advanced Primary Cutaneous T-Cell Lymphoma. Oncologist. 2007 Oct;12(10):1247-52.
- Package insert for ISTODAX® (romidepsin)
- Pohlman B, Advani R, Duvic M, et al. Final results of a phase II trial of belinostat (PXD101) in patients with recurrent or refractory peripheral or cutaneous T-cell lymphoma. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). 2009;114:Abstract 920.
- Rodriguez-Abreu D, Filho VB, Zucca E. Peripheral T-cell lymphomas, unspecified (or not otherwise specified): a review. Hematol Oncol. 2008 Mar;26(1):8-20.
- 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.
- 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.

- Sirotnak FM, DeGraw JI, Moccio DM, Samuels LL, Goutas LJ. New Folate Analogs of the 10-Deaza-Aminopterin Series. Basis for Structural Design and Biochemical and Pharmacologic Properties. Cancer Chemother Pharmacol. 1984;12(1):18-25.
- Sirotnak FM, Schmid FA, Samuels LL, DeGraw JI. 10-Ethyl-10-Deaza-Aminopterin: Structural Design and Biochemical, Pharmacologic, and Antitumor Properties. NCI Monogr. 1987;5:127-31.
- Zinzani PL, Venturini F, Stefoni V, et al. Gemcitabine as single agent in pretreated T-cell lymphoma patients: evaluation of the long-term outcome. Ann Oncol. 2010;21:860-3.
- 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.

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）

2.7.4　臨床的安全性

ムンディファーマ株式会社

目次

1 医薬品への曝露 7
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 7
1.1.1 安全性の評価計画 7
1.1.2 安全性評価 10
1.2 全般的な曝露状況 15
1.2.1 海外第 II 相試験（PDX-008 試験） 15
1.2.2 国内第 I/II 相試験（PDX-JP1 試験） 16
1.3 治療対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 18
1.3.1 海外第 II 相試験（PDX-008 試験） 18
1.3.2 国内第 I/II 相試験（PDX-JP1 試験） 20
2 有害事象 24
2.1 有害事象の解析 24
2.1.1 比較的よく見られる有害事象 24
2.1.2 死亡 29
2.1.3 その他の重篤な有害事象 29
2.1.4 その他の重要な有害事象 34
2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 38
2.2 個別有害事象の文章による説明 49
3 臨床検査値の評価 50
3.1 血液学的検査値 50
3.2 血液生化学検査値 51
3.3 血漿中ホモシステイン（Hcy）濃度及び血漿中メチルマロン酸（MMA）濃度 53
4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 54
4.1 バイタルサイン 54
4.2 身体的所見 54
4.3 心電図及び QTc 間隔への潜在的影響 54

5　特別な患者集団及び状況下における安全性 57
5.1　内因性要因 57
5.1.1　年齢，性別，人種 57
5.1.2　腎機能障害を有する患者での検討 61
5.1.3　肝機能障害を有する患者での検討 65
5.1.4　小児 65
5.2　外因性要因 65
5.3　薬物相互作用 65
5.3.1　シトクロム P450 アイソザイム 66
5.3.2　トランスポーター系 66
5.3.3　タンパク結合の置換 66
5.3.4　腎クリアランス 66
5.3.5　そのほかの相互作用 67
5.4　妊娠及び授乳時の使用 67
5.5　過量投与 67
5.6　薬物乱用 67
5.7　離脱症状及び反跳現象 68
5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 68
6　市販後データ 69
参考文献 84
7　付録 85

表目次

表 2.7.4 - 1　安全性評価に用いた臨床試験一覧 8

表 2.7.4 - 2　安全性の評価資料に含めた臨床試験での安全性評価方法 10

表 2.7.4 - 3　NCI-CTCAE に記載がない有害事象の重症度判定規準 13

表 2.7.4 - 4　類似有害事象のグループ化規準（PDX-008 試験） 13

表 2.7.4 - 5　用量制限毒性の規定（PDX-02-078 試験及び PDX-JP1 試験） 14

表 2.7.4 - 6　プララトレキサートの曝露状況（PDX-008 試験） 15

表 2.7.4 - 7　プララトレキサートの曝露状況（PDX-JP1 試験） 17

表 2.7.4 - 8　被験者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 （PDX-008 試験，安全性解析対象集団） 18

表 2.7.4 - 9　被験者背景（PDX-JP1 試験） 21

表 2.7.4 - 10 発現頻度が 10%以上の有害事象（PDX-008 試験, 類似事象を再区分した集計） 24

表 2.7.4 - 11 発現頻度が 10%以上の副作用の重症度別発現状況 （PDX-008 試験，類似事象を再区分した集計） 26

表 2.7.4 - 12 発現頻度が 10%以上の有害事象の発現状況 （PDX-JP1 試験，類似事象を再区分した集計） 27

表 2.7.4 - 13 発現頻度が 10%以上の副作用の重症度別発現状況 （PDX-JP1 試験，類似事象を再区分した集計） 28

表 2.7.4 - 14 重篤な有害事象の発現状況（PDX-008 試験，類似事象を再区分した集計） 30

表 2.7.4 - 15 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集計） 32

表 2.7.4 - 16 重篤な有害事象の発現状況（PDX-JP1 試験） 33

表 2.7.4 - 17 重篤な副作用の発現状況（PDX-JP1 試験） 34

表 2.7.4 - 18 投与中止に至った有害事象の発現状況（PDX-008 試験） 34

表 2.7.4 - 19 減量に至った有害事象の発現状況（PDX-008 試験，類似事象を再区分した集計） 35

表 2.7.4 - 20 投与中断に至った有害事象の発現状況（PDX-008 試験，類似事象を再区分した集計） 36

表 2.7.4 - 21 投与中止に至った有害事象の発現状況（PDX-JP1 試験） 37

表 2.7.4 - 22 減量に至った有害事象の発現状況（PDX-JP1 試験） 37

表 2.7.4 - 23 投与中断に至った有害事象の発現状況（PDX-JP1 試験）.....38

表 2.7.4 - 24 皮膚および皮下組織障害の有害事象発現状況（PDX-008 試験）.....40

表 2.7.4 - 25 皮膚および皮下組織障害の副作用発現状況（PDX-008 試験）.....41

表 2.7.4 - 26 皮膚および皮下組織障害の有害事象発現状況（PDX-JP1 試験）.....43

表 2.7.4 - 27 皮膚および皮下組織障害の副作用発現状況（PDX-JP1 試験）.....43

表 2.7.4 - 28 Allos 社が実施した臨床試験で認められた重要な皮膚関連有害事象一覧.....45

表 2.7.4 - 29 血液学的検査値の投与前後の重症度に関するシフトテーブル （PDX-008 試験，安全性解析対象集団）.....50

表 2.7.4 - 30 臨床的に重要な血液学的検査値異常（PDX-008 試験）.....51

表 2.7.4 - 31 血液生化学検査値の投与前後の重症度に関するシフトテーブル （PDX-008 試験，安全性解析対象集団）.....52

表 2.7.4 - 32 臨床的に重要な血液生化学検査値異常（PDX-008 試験）.....53

表 2.7.4 - 33 有害事象発現状況－年齢別－（PDX-008 試験，類似事象を再区分した集計）.....58

表 2.7.4 - 34 有害事象発現状況－性別－（PDX-008 試験，類似事象を再区分した集計）.....60

表 2.7.4 - 35 安全性評価の概要（PDX-019 試験，安全性解析対象集団）.....63

表 2.7.4 - 36 全体で 2 例以上の被験者に発現した TEAE（PDX-019 試験，安全性解析対象集団）.....64

表 2.7.4 - 37 海外市販後での有害事象発現状況［報告期（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び累計期間（2009 年 9 月 24 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）］.....70

表 2.7.4 - 38 有害事象発現状況－年齢別－（PDX-JP1 試験　第 I 相部分＋第 II 相部分）（安全性解析対象集団）.....85

表 2.7.4 - 39 有害事象発現状況－性別－（PDX-JP1 試験　第 I 相部分＋第 II 相部分）（安全性解析対象集団）.....90

略号一覧

記号	日本語	英語
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）	Alanine aminotransaminase
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 aminotransaminase
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, and prednisone
C_{max}	最高血漿中濃度	Maximum plasma concentration
CR	完全奏効	Complete response
CTCAE	-	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	シトクロム P450	Cytochrome P450
DLT	用量制限毒性	Dose-limiting toxicity
ECOG PS	-	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
eGFR	推算糸球体濾過量	Estimated glemerular filtration rate
Hcy	ホモシステイン	Homocysteine
ICH	日米 EU 医薬品規制調和国際会議	The International Conference on Harmonisation
LLT	下層語	Lowest Level Term
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
NCI	-	National Cancer Institute
NSCLC	非小細胞肺癌	Non-small cell lung cancer
PD	病勢進行	Progressive disease
PT	基本語	Preferred Term
P-gp	P-糖タンパク質	P-glycoprotein
PR	部分奏効	Partial response
PTCL	末梢性 T 細胞リンパ腫	Peripheral T-cell lymphoma
SD	病勢安定	Stable disease
SOC	器官別大分類	System Organ Class
TEAE	治験薬初回投与以後に発現した有害事象	Treatment-emergent adverse event
UE/NE	評価不可能／評価不能	Unevaluable/Not evaluable

1　医薬品への曝露

1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1　安全性の評価計画

表 2.7.4 - 1 に，本申請資料の安全性評価に含めた試験の状況に関する概要を示す。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末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）患者を対象とした国内第 I/II 相試験（PDX-JP1 試験）及び海外第 II 相試験（PDX-008 試験）の安全性データを主に用いて検討した。

PTCL 患者にプララトレキサートを投与した他の試験としては，初回治療として 6 サイクル以上の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（CHOP）療法（又は CHOP 類似療法）を完了し，客観的奏効が得られた初発 PTCL 患者を対象に，プララトレキサート維持療法群（投与量：30 mg/m^2 を週 1 回 3 週間投与した後 1 週間休薬する 1 サイクル 4 週間の投与を繰り返した）と無治療経過観察群を比較し，プララトレキサートの安全性及び有効性を検討した海外第 III 相試験（PDX-017 試験，参考資料）があるが，本試験は被験者登録が困難であったことから 21 例を組み入れた段階で試験が中止された。当該試験の安全性データは本資料では補足データとして適宜使用した。当該試験の安全性に関する結果の概要は，第 2.7.6 項に示した。

また，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合計 72 例を組み入れた海外第 I/II 相試験（PDX-02-078 試験，参考資料）の安全性データについても本資料では補足データとして適宜使用した。当該試験の安全性に関する結果の概要は，第 2.7.6 項に示した。

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，参考資料）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，参考資料）から得られた安全性データを参考資料として含めた。

表 2.7.4 - 1　　安全性評価に用いた臨床試験一覧

試験の相 試験番号 実施地域 （第 5 部の項番号）	試験期間 （進行状況） 総登録数/ 登録目標数	試験の 目的	試験対象	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬投与方法 投与経路	投与期間	男性/女性 年齢の中央値 （範囲）	資料区分
第 I/II 相 PDX-JP1 国内 （第 5.3.5.2.1 項）	20[redacted]- 20[redacted]* （進行中） 45/26	安全性 有効性 薬物動態	再発又は難治性の PTCL	非無作為化，非盲検，非対照	第 I 相部分 コホート 1：30mg/m^2/週：6/7 週静脈内投与 コホート 2：20mg/m^2/週：6/7 週静脈内投与 第 II 相部分 30mg/m^2/週：6/7 週静脈内投与 （ビタミン B_{12}，葉酸補充下）	治験実施計画書にあらかじめ規定された中止基準に適合しない限り，投与を継続	17/8 71.0 歳 （42-83 歳）	評価資料
第 II 相 PDX-008 海外 （第 5.3.5.2.2 項）	2006/8/24- 20[redacted]* （完了） 115/100	安全性 有効性 薬物動態	再発又は難治性の PTCL	非無作為化，非盲検，非対照	30mg/m^2/週：6/7 週静脈内投与 （ビタミン B_{12}，葉酸補充下）	治験実施計画書にあらかじめ規定された中止基準に適合しない限り，投与を継続	76/35 59.0 歳 （21-85 歳）	評価資料
第 I 相 PDX-007 海外 （第 5.3.3.2.1 項）	20[redacted]- 20[redacted]* （完了） 48/－	安全性 薬物動態 QT/QT_C 間隔に及ぼす影響	治療歴を有する進行非小細胞肺癌	非無作為化，非盲検，非対照	＜グループ A＞ コホート 1：150mg/m^2/週：隔週静脈内投与 2 週ごとに 40mg/m^2 ずつ増量（最大 270mg/m^2/週）（1 サイクル 4 週） コホート 2：270mg/m^2/週：隔週静脈内投与 2 週ごとに 20%ずつ増量（最大 325mg/m^2/週）（1 サイクル 4 週） ＜グループ B＞ ・第 1 コホート：230mg/m^2：隔週静脈内投与（1 サイクル 4 週） ・第 2 コホート：230mg/m^2：隔週静脈内投与），40mg/m^2 ずつ減量（1 サイクル 4 週） （ビタミン B_{12}，葉酸補充下）	治験実施計画書にあらかじめ規定された中止基準に適合しない限り，投与を継続	16/23 62.0 歳 （40-77 歳）	参考資料
第 I 相 PDX-019 海外 （第 5.3.3.3.1 項）	20[redacted]- 20[redacted] （完了） 29/24	腎機能障害患者での 安全性 薬物動態	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リンパ腫・骨髄腫の患者	非無作為化，非盲検，非対照	コホート A～C（腎機能正常～中等度の腎機能障害を有する被験者） 30mg/m^2/週：6/7 週静脈内投与 （ビタミン B_{12}，葉酸補充下） コホート D（高度な腎機能障害を有する被験者） 15mg/m^2/週：6/7 週静脈内投与	治験実施計画書にあらかじめ規定された中止基準に適合しない限り，投与を継続	14/13 62.0 歳 （38-76 歳）	参考資料

2.7.4　臨床的安全性
プララトレキサート

試験の相 試験番号 実施地域 （第 5 部の項番号）	試験期間 （進行状況） 総登録数/ 登録目標数	試験の 目的	試験対象	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬投与方法 投与経路	投与期間	男性/女性 年齢の中央値 （範囲）	資料区分
第 I/II 相 PDX-02-078 海外 （第 5.3.5.4.1 項）	20[redacted] 20[redacted] （完了） 72/72	安全性 有効性 薬物動態	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	非無作為化，非盲検，非対照	第 II 相部分 135mg/m^2/週：隔週（1/2 週投与）静脈内 30mg/m^2/週：6/7 週静脈内投与 270mg/m^2/週：2/4 週静脈内投与 第 I 相部分 30mg/m^2/週：3/4 週静脈内投与 30mg/m^2/週：6/7 週静脈内投与 45mg/m^2/週：6/7 週静脈内投与 （ビタミン B_{12}，葉酸補充下）	治験実施計画書にあらかじめ規定された中止基準に適合しない限り，投与を継続	44/28 56.5 歳 （20-80 歳）	参考資料
第 III 相 PDX-017 海外 （第 5.3.5.4.2 項）	20[redacted] 20[redacted] （試験中止**） 21/549	安全性 有効性	初発 PTCL	無作為化，非盲検，経過観察群対照	プララトレキサート投与群： 30mg/m^2/週：3/4 週静脈内投与 （ビタミン B_{12}，葉酸補充下） 経過観察群： 投与なし	治験実施計画書にあらかじめ規定された中止基準に適合しない限り，投与を継続	6/8 72 歳 （51-83 歳） 7/0 61 歳 （44-83 歳）	参考資料

* 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を中止

1.1.2　安全性評価

安全性の評価資料に含めた海外第 II 相試験（PDX-008 試験）及び国内第 I/II 相試験（PDX-JP1 試験）での安全性評価方法を表 2.7.4 - 2 に示す。

表 2.7.4 - 2　　安全性の評価資料に含めた臨床試験での安全性評価方法

	海外第 II 相試験（PDX-008 試験）	国内第 I/II 相試験（PDX-JP1 試験）
治験薬の投与量・投与方法	30mg/m^2/週：6/7 週静脈内投与 （ビタミン B_{12}，葉酸補充下）	第 I 相部分（ビタミン B_{12}，葉酸補充下） コホート 1：30mg/m^2/週：6/7 週静脈内投与 コホート 2：20mg/m^2/週：6/7 週静脈内投与 第 II 相部分（ビタミン B_{12}，葉酸補充下） 30mg/m^2/週：6/7 週静脈内投与
安全性解析対象集団	治験薬が少なくとも 1 回以上投与されたすべての被験者集団	少なくとも 1 回治験薬が投与されたすべての被験者集団
安全性評価項目	有害事象及び重篤な有害事象，臨床検査（血液学的検査，生化学検査，尿検査），バイタルサイン及び体重，12 誘導心電図，Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG PS），血漿中ホモシステイン濃度（Hcy），血漿中メチルマロン酸濃度（MMA）	有害事象及び重篤な有害事象，臨床検査（血液学的検査，生化学検査，尿検査），バイタルサイン及び体重，12 誘導心電図，身体検査（問診），ECOG PS，血漿中ホモシステイン（Hcy）濃度，血漿中メチルマロン酸（MMA）濃度
有害事象の定義	被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上の事象を有害事象とし，治験薬との因果関係の有無は問わないこととした。有害事象として以下が該当するものとした。 ・医薬品（治験薬を含む）が投与された際に起こる，あらゆる好ましくない，若しくは意図しない徴候（臨床検査値異常変動を含む），症状，又は病気のことであり，当該医薬品との因果関係の有無は問わない。 ・新たに発現した疾患又は既発の合併症の悪化 ・治験実施計画書で規定していない臨床検査やその他の検査結果の悪化で，症状の発現，投与の変更，又は治験薬の中止に至った場合。 ・ベースラインでは認められなかった間欠的な疾患（頭痛など）の再発 なお，病勢の進行については有害事象と扱わないこととし，病勢の進行に伴う徴候と症状の発現及び症状の悪化は有害事象とすることとした。	被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上の事象を有害事象といい，治験薬との因果関係の有無は問わないこととした。有害事象として以下が該当するものとした。 ・医薬品（治験薬を含む）が投与された際に起こる，あらゆる好ましくない，若しくは意図しない徴候（臨床検査値異常変動を含む），症状，又は病気のことであり，当該医薬品との因果関係の有無は問わない。 ・新たに発現した疾患又は既発の合併症の悪化 ・治験実施計画書で規定していない臨床検査やその他の検査結果の悪化で，症状の発現，投与の変更，又は治験薬の中止に至った場合。 なお，病勢の進行及び ECOG PS の悪化は有害事象と扱わないこととし，それに伴う徴候と病状の発現及び病状の悪化を有害事象とすることとした。また，粘膜炎（口腔）は治験薬投与開始後に重症度の変化が確認された場合，別の有害事象として取り扱うこととした。
有害事象とする変動の定義	臨床検査 以下に該当する臨床検査値異常： ・治療を必要とした場合 ・治験責任医師／分担医師により臨床上重要であると判断された異常値	診察（自覚症状，他覚所見），バイタルサイン，体重 「新たな異常の発現」若しくは「NCI-CTCAE ver.3.0 の重症度の悪化」が確認された場合。 血圧，脈拍数及び体重については，ベースライン（投与前値）と比較した検査値の変化について，治験責任／分担医師が臨床的に意義のある変動と判断した場合 臨床検査 治験薬の休薬／中止を必要とした場合，特別な治療を必要とした場合，又は治験責任／分担医師が臨床的に意義のある変動と判断した場合 心電図検査 ベースライン（投与前値）と比較した治験開始後の検査値の変化について，治験責任／分担医師が臨床的に意義のある変動と判断した場合
有害事象の重症度判	National Cancer Institute（NCI）- Common	NCI-CTCAE ver.3.0-JCOG/JSCO（2007 年 3 月 8 日）

	海外第 II 相試験（PDX-008 試験）	国内第 I/II 相試験（PDX-JP1 試験）
定	Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）ver.3.0 を用いて評価。	を用いて評価。 NCI-CTCAE に記載がない有害事象は， 表 2.7.4 - 3 の基準を用いて判断。
有害事象の治験薬との因果関係判定	関連なし 治験薬投与との時間的関連性が否定できる。又は明らかな他の原因がある。 関連あるかもしれない 治験薬の投与との時間的関連性が認められる又は治験薬の反応性として知られているパターンに準拠する事象であるが，被験者の臨床状態，治療介入又は併用薬投与などの他の要因により発現し得る事象 多分関連あり 治験薬の投与との時間的関連性が認められる又は治験薬の反応性として知られているパターンに準拠する事象であるが，被験者の臨床状態，治療介入又は併用薬投与などの他の要因によるものと合理的に説明できない事象 明らかに関連あり 治験薬の投与との時間的関連性が認められる又は治験薬の反応性として知られているパターンに準拠する事象であるが，被験者の臨床状態，治療介入又は併用薬投与などの他の要因によるものと合理的に説明できない事象。加えて治験薬投与直後の発現，治験薬投与中止により回復，治験薬再投与時の再発現又は投与部位の陽性反応に該当する場合	関連なし 治験薬投与との時間的関連性が否定できる。あるいは明らかな他の原因（原疾患・合併症，生物学的理由，その他）がある。 関連あり 上記以外のもの。
副作用の定義	本試験では，治験責任／分担医師により因果関係が「関連あるかもしれない」「多分関連あり」「明らかに関連あり」のいずれかに評価された有害事象（すなわち「関連なし」と評価されたものを除くすべての事象）とした。	治験薬投与後に発現した有害事象のうち，治験責任／分担医師により「関連あり」と判定された有害事象を副作用とした。
重篤な有害事象の定義	重篤な有害事象とは，因果関係にかかわらず，被験者に発現したあらゆる好ましくない医療上の出来事のうち，以下のものとした： (1) 死に至るもの (2) 生命を脅かすもの（被験者は，有害事象が発現した時点で死亡する危険性があった。その事象がより重篤なものであった又は継続していた場合，死に至っていたかもしれないということを意味するものではない。） (3) 治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの（後治療のための入院は除く） (4) 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの (5) 先天異常・先天性欠損をきたすもの（治験薬の投与を受けた被験者の子供において） (6) その他の医学的に重要な状態と判断される事象又は反応	重篤な有害事象とは，因果関係にかかわらず，被験者に発現した有害事象のうち，重篤性が以下の基準に合致する事象とした： (1) 死亡 (2) 死亡につながるおそれのある症例 (3) 治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされる症例 (4) 障害 (5) 障害につながるおそれのある症例 (6) (1)から(5)に掲げる症例に準じて重篤である症例 (7) 後世代における先天性の疾病又は異常
有害事象の収集期間	同意取得から治験薬最終投与後 30 日目の調査及び検査が終了するまで	同意取得から治験薬最終投与後 30 日目の調査及び検査が終了するまで
有害事象の追跡期間	すべての有害事象及び重要な臨床検査値異常は日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）-Good Clinical Practice 及び他の規制（US Code of Federal Regulations）に基づき追跡調査を実施	その事象が回復する，事象や症状が安定化し治験責任／分担医師が追跡不要と判断する，あるいは原疾患に対する新たな治療（後治療）が開始されるまでのいずれか早い日まで。 重篤な有害事象については，後治療の有無にかかわらず，回復するまで又は事象や症状が安定化し，治験責任／分担医師が追跡不要と判断するまで
有害事象の集計方法	治験薬投与開始後に発現した有害事象を集計対象	治験薬投与開始後に発現した症状及び症候

	海外第 II 相試験（PDX-008 試験）	国内第 I/II 相試験（PDX-JP1 試験）
	とした。 集計は ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 11.0 の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）を用いて行った。 件数集計は事象発現及び Grade 悪化を集計単位とした。 有害事象の分析では，類似事象を再区分した際の集計も実施した。本資料では，当該集計結果を主に用いた。各区分に含めた有害事象の基本語を表 2.7.4 - 4 に示す。 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）及び白血球減少症（Grouped）	（treatment-emergent signs and symptoms）を分析した。 症例報告書に記入された有害事象の記述（報告用語）を MedDRA/J ver. 18.1 辞書を用いてその下層語（LLT）に読み替えた。LLT が帰属する PT 及び SOC を集計単位として有害事象を分析した。 有害事象の分析では，PDX-008 試験と同様に類似事象を読み替えた。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。なお，本資料では，当該集計結果を主に用いた。
臨床検査値の評価方法	NCI-CTCAE ver. 3.0 による Grade 判定が可能なものについて，投与前後の Grade のシフトテーブルを作成した。投与後値は投与後の最大 Grade を用いた。	計量データについて，検査時期ごとに測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。定性データについて，検査時期ごとに各カテゴリの頻度集計を行った。散布図及び検査値をカテゴリ化したシフトテーブルを作成することにより，個々の被験者内での変化を検討した。
他の安全性評価項目の評価方法	バイタルサイン及び体重 検査時期ごとに記述統計量を算出した。また，被験者ごとの推移図及び投与前後の散布図を作成した。 12 誘導心電図 新たな異常所見の有無について，コホートごとに頻度と割合を示した。 ECOG PS 投与前後のシフトテーブルを作成した。投与後の値は最悪値を用いた。 血漿中 Hcy 濃度，血漿中 MMA 濃度 プララトレキサート投与開始時の血漿中 Hcy 濃度及び血漿中 MMA 濃度の分類別に特定の有害事象の発現頻度を要約した。	バイタルサイン及び体重 検査時期ごとに測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。平均値±標準偏差の推移グラフを作成した。 12 誘導心電図 計量データについて，検査時期ごとに測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。治験薬投与後に新たに認められた心電図の各所見について，その所見が新たに認められた被験者数と発現頻度を集計した。正異判定（臨床的に意義のある所見がある場合に異常と判定する）の治験薬投与前後の変化についてシフトテーブルを作成した。 ECOG PS 治験薬投与前後のシフトテーブルを作成した。 血漿中 Hcy 濃度，血漿中 MMA 濃度 血漿中 Hcy 濃度及び血漿中 MMA 濃度の推移について記述統計量を算出した。 粘膜炎（口腔）の grade 別（0～4）に各被験者の血漿中 Hcy 濃度及び血漿中 MMA 濃度をプロットした。

表 2.7.4 - 3　　NCI-CTCAE に記載がない有害事象の重症度判定規準

Grade 1	軽度の有害事象	軽度；治療を要さない；症状がない画像所見異常／検査値異常
Grade 2	中等度の有害事象	最低限の治療／局所的治療／非侵襲的治療を要する。
Grade 3	高度の有害事象	入院や侵襲的治療／IVR／輸血／治療的内視鏡／手術などを要する顕著な症状を有する。
Grade 4	生命を脅かす，または活動不能／動作不能となる有害事象	急性で生命を脅かす代謝性／心血管系の合併症など。集中治療や緊急処置（緊急 IVR／治療的内視鏡／手術など）を要する。
Grade 5	有害事象による死亡	

引用元：PDX-JP1 試験　治験総括報告書（5.3.5.2.1）　9.5.1.3 章

表 2.7.4 - 4　　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

海外第 I/II 相試験（PDX-02-078 試験）及び国内第 I/II 相試験（PDX-JP1 試験）での用量制限毒性（DLT）規定の比較及び PDX-JP1 試験での PDX-02-078 試験の規定からの変更理由を表 2.7.4 - 5 に示す。

表 2.7.4 - 5　　用量制限毒性の規定（PDX-02-078 試験及び PDX-JP1 試験）

PDX-02-078 試験	PDX-JP1 試験 （下線部：PDX-02-078 試験と異なる箇所）	変更理由
Grade 3 又は Grade 4 の非血液毒性	Grade 3 又は Grade 4 の非血液毒性	－
積極的治療ではコントロールできない，投与から 10 日を超えて継続する悪心，嘔吐，下痢	7 日間以上継続する Grade 3 の悪心，嘔吐，下痢。 Grade 4 の悪心，嘔吐，下痢	悪心，嘔吐，下痢の重症度の定義を明確化するために変更した。継続期間に関しては，本剤の投与間隔が週 1 回であることを考慮して変更した。
Grade 3 の発熱性好中球減少症，または Grade 4 の好中球減少症	Grade 3 の発熱性好中球減少症又は 7 日間以上継続する Grade 4 の好中球数減少	Grade 4 の好中球数減少でも感染を伴わないことが頻繁にあり，Grade 4 の好中球数減少が 1 回認められたのみで忍容不能と判断することはないという臨床医の意見を踏まえて変更した。
Grade 4 の血小板減少症	7 日間以上継続する Grade 4 の血小板数減少（血小板輸血を実施した場合を含む）	Grade 4 の血小板数減少が 1 回認められたのみで忍容不能と判断することはないという臨床医の意見を踏まえて変更した。ただし，血小板輸血を必要とした場合は継続期間にかかわらず DLT と取り扱うこととした。
3 週間以上継続する DLT 以外の毒性	－	Grade 1～2 の軽度の副作用であれば 3 週間以上継続する場合であっても本剤の継続投与に問題はないと判断し，規定に含めなかった。
1 サイクル*で，投与回数が 1/3 を超えて投与できない場合	1 サイクルに規定される投与回数の 1/3 を超える投与中断が必要な毒性	－

*: 30 mg/m^2，3/4 週間の投与を受けた被験者の場合，2 サイクル終了（8 週間）までを DLT 評価期間とした。

1.2　全般的な曝露状況

1.2.1　海外第 II 相試験（PDX-008 試験）

プララトレキサートの曝露状況の要約を表 2.7.4 - 6 に示した。

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 3.0±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。

表 2.7.4 - 6　　プララトレキサートの曝露状況（PDX-008 試験）

項目	区分	30 mg/m^2/週　6/7 週投与
対象例数	―	111
投与サイクル数（サイクル）	中央値	2.0
	平均値	3.0
	標準偏差	3.0
	範囲	1 – 14
総投与回数（回）	中央値	7.0
	平均値	14.0
	標準偏差	16.5
	範囲	1 – 74
総投与量（mg/m^2）	中央値	207.9
	平均値	384.0
	標準偏差	447.4
	範囲	26.7 – 2108.8
開始したサイクル数［例（%）］	第 1 サイクル	47 (42)
	第 2 サイクル	21 (19)
	第 3 サイクル	19 (17)
	第 4 サイクル	7 (6)
	第 5 サイクル	1 (<1)
	第 6 サイクル	4 (4)
	第 7 サイクル	2 (2)
	第 8 サイクル	1 (<1)
	第 9 サイクル	2 (2)
	第 10 サイクル	2 (2)
	第 12 サイクル	2 (2)
	第 14 サイクル	2 (2)
投与期間（日）	平均値	121
	中央値	70
	範囲	1 – 696

項目	区分	30 mg/m²/週　6/7 週投与
第 1 サイクルでの投与回数（回）	中央値	5.0
	平均値	4.3
	標準偏差	1.5
	範囲	1 – 6
第 1 サイクルでの投与量（mg/m²）	中央値	131.3
	平均値	125.1
	標準偏差	45.6
	範囲	26.7 – 184.4

引用元：PDX-008 試験　治験総括報告書（5.3.5.2.2）　Table14.3.5.1

1.2.2　国内第 I/II 相試験（PDX-JP1 試験）

プララトレキサートの曝露状況の要約を表 2.7.4 - 7 に示した。

第 I 相部分での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 8.3±2.5，8.0（6～11），総投与回数は 37.7±10.0 回，34.0 回（30～49 回），総投与量は 1100.0±249.8 mg/m²，1020.0 mg/m²（900～1380 mg/m²），投与期間は 392.0±138.1 日，347.0 日（282～547 日）であった。平均投与量の区分では「20 mg/m² 超 30 mg/m² 以下」が 3/3 例（100.0%），投薬率は 80.37±14.66%，74.20%（69.8～97.1%）であった。

第 II 相部分での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 2.7±2.6，1.0（1～9），総投与回数は 11.3±13.8 回，4.0 回（1～48 回），総投与量は 315.9±406.0 mg/m²，120.0 mg/m²（30～1440 mg/m²），投与期間は 112.4±122.8 日，49.0 日（12～445 日）であった。平均投与量の区分別では「10 mg/m² 超 20 mg/m² 以下」が 14/22 例（63.6%）及び「20 mg/m² 超 30 mg/m² 以下」が 8/22 例（36.4%），投薬率は 71.34±17.07%，66.70%（50.0～100.0%）であった。

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/m²，160.0 mg/m²（30～1440 mg/m²），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/m² 超 20 mg/m² 以下」が 14/25 例（56.0%）及び「20 mg/m² 超 30 mg/m² 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。

表 2.7.4 - 7　　プララトレキサートの曝露状況（PDX-JP1 試験）

安全性解析対象集団

項目	区分	第Ⅰ相 例数(%)	第Ⅱ相 例数(%)	合計 (第Ⅰ相＋第Ⅱ相) 例数(%)
対象例数	－	3	22	25
到達した最大サイクル	例数	3	22	25
	平均値	8.3	2.7	3.4
	標準偏差	2.5	2.6	3.1
	最小値	6	1	1
	最大値	11	9	11
	中央値	8.0	1.0	2.0
開始したサイクル数 (累積)	第1サイクル	3 (100.0)	22 (100.0)	25 (100.0)
	第2サイクル	3 (100.0)	10 (45.5)	13 (52.0)
	第3サイクル	3 (100.0)	8 (36.4)	11 (44.0)
	第4サイクル	3 (100.0)	6 (27.3)	9 (36.0)
	第5サイクル	3 (100.0)	3 (13.6)	6 (24.0)
	第6サイクル	3 (100.0)	3 (13.6)	6 (24.0)
	第7サイクル以降	2 (66.7)	3 (13.6)	5 (20.0)
総投与回数(回)	例数	3	22	25
	平均値	37.7	11.3	14.5
	標準偏差	10.0	13.8	15.9
	最小値	30	1	1
	最大値	49	48	49
	中央値	34.0	4.0	7.0
総投与量(mg/m^2)	例数	3	22	25
	平均値	1100.0	315.9	410.0
	標準偏差	249.8	406.0	465.9
	最小値	900	30	30
	最大値	1380	1440	1440
	中央値	1020.0	120.0	160.0
投与期間(日)	例数	3	22	25
	平均値	392.0	112.4	145.9
	標準偏差	138.1	122.8	152.9
	最小値	282	12	12
	最大値	547	445	547
	中央値	347.0	49.0	81.0
平均投与量区分 (mg/m^2/回)	10 mg/m^{2}以下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	10 mg/m^{2}超 20 mg/m^{2}以下	0 (0.0)	14 (63.6)	14 (56.0)
	20 mg/m^{2}超 30 mg/m^{2}以下	3 (100.0)	8 (36.4)	11 (44.0)
投薬率(%)	例数	3	22	25
	平均値	80.37	71.34	72.42
	標準偏差	14.66	17.07	16.79
	最小値	69.8	50.0	50.0
	最大値	97.1	100.0	100.0
	中央値	74.20	66.70	66.70

引用元：PDX-JP1 試験　治験総括報告書（5.3.5.2.1）　表 12.1-1

1.3　治療対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1　海外第 II 相試験（PDX-008 試験）

PDX-008 で安全性解析対象集団に含めた被験者 111 例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を表 2.7.4 - 8 に示した。被験者の性別の内訳は男性 76 例（68%），女性 35 例（32%）であった。大多数の被験者が白人（80 例，72%）であり，そのほかに 2 例以上認められた人種は，黒人 14 例（13%），ヒスパニック系 9 例（8%），及びアジア人 6 例（5%）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，被験者の 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%（23/111 例），2 レジメンが 27%（30/111 例），3 レジメンが 21%（23/111 例），4 レジメンが 13%（14/111 例），5 レジメン以上が 19%（21/111 例）であり，レジメン数の中央値（範囲）は 3.0（1～12）であった。直近の全身療法による治療効果は，完全奏効（CR）が 19%（21/111 例），部分奏効（PR）が 18%（20/111 例），病勢安定（SD）が 14%（15/111 例），病勢進行（PD）が 39%（43/111 例）及び情報なし（NA）が 11%（12/111 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（53%），未分化大細胞型リンパ腫（全身発症型）が 17 例（15%），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%（43/111 例），1 が 44%（49/111 例）及び 2 が 17%（19/111 例）であった。全例（111 例）が既往歴ありであった。

表 2.7.4 - 8　被験者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
（PDX-008 試験，安全性解析対象集団）

背景因子	区分	N=111 例（%）
性別	男	76 (68)
	女	35 (32)
人種 例（%）	白人	80 (72)
	黒人	14 (13)
	アジア人	6 (5)
	ヒスパニック	9 (8)
	その他	1 (< 1)
	不明	1 (< 1)

背景因子	区分	N=111 例（%）
年齢（歳）	65 歳未満	71 (64)
	65 歳以上	40 (36)
	中央値	59.0
	平均値	57.7
	標準偏差	15
	範囲	21-85
体重（kg）	平均値	77.3
	標準偏差	18.0
	範囲	48.7-158.0
身長（cm）	平均値	169.2
	標準偏差	10.4
	範囲	132.1-203.2
	データ欠損（例）	1
先行治療歴レジメン数（全身療法）	1	23 (21)
	2	30 (27)
	3	23 (21)
	4	14 (13)
	5 以上	21 (19)
	中央値	3.0
	範囲	1 - 12
直近の先行全身治療による治療効果	CR	21 (19)
	PR	20 (18)
	SD	15 (14)
	PD	43 (39)
	NA	12 (11)
病型分類（中央診断）	末梢性 T 細胞リンパ腫，非特定型	59 (53)
	未分化大細胞型リンパ腫（全身発症型）	17 (15)
	血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫	13 (12)
	形質転換菌状息肉症	12 (11)
	芽球性 NK 細胞リンパ腫	4 (4)
	その他	2 (2)
	T/NK 細胞リンパ腫，鼻型	2 (2)
	節外性末梢性 T/NK 細胞リンパ腫，非特定型	1 (<1)
	成人 T 細胞白血病／リンパ腫	1 (<1)
ECOG PS（ベースライン時）	0	43 (39)
	1	49 (44)
	2	19 (17)

引用元：PDX-008 試験　治験総括報告書（5.3.5.2.2）　Table 11.1, Table 11.2, Table 14.1.4.1

1.3.2　国内第 I/II 相試験（PDX-JP1 試験）

安全性解析対象集団での被験者背景を表 2.7.4 - 9 に示す。

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 63.6%（14/22 例）及び女性が 36.4%（8/22 例）であった。年齢（平均値±標準偏差，以下同様）は 69.2±10.5 歳，体重（投与開始時）は 54.50±7.73 kg，体表面積（投与開始時）は 1.549±0.158 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 18.2%（4/22 例），2 レジメンが 36.4%（8/22 例），3 レジメンが 9.1%（2/22 例）及び 4 レジメン以上が 36.4%（8/22 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%（22/22 例），モノクローナル抗体が 13.6%（3/22 例），副腎皮質ステロイド単独治療が 27.3%（6/22 例）及び自家造血幹細胞移植が 9.1%（2/22 例）であった。直近の抗悪性腫瘍剤による治療効果は，CR が 31.8%（7/22 例），PR が 13.6%（3/22 例），SD が 22.7%（5/22 例），PD が 9.1%（2/22 例）及び UE/NE が 22.7%（5/22 例）であった。先行治療歴（放射線）は有が 18.2%（4/22 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 45.5%（10/22 例），「血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫」が 40.9%（9/22 例），「未分化大細胞型リンパ腫，ALK 陰性」が 4.5%（1/22 例）及び「その他」が 9.1%（2/22 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 9.1%（2/22 例），Stage II はなく，Stage III 及び Stage IV が各 45.5%（10/22 例）であった。ECOG PS（投与開始時）は，0 及び 1 が各 50.0%（11/22 例）であった。既往歴及び合併症は，有がそれぞれ 63.6%（14/22 例）及び 100.0%（22/22 例）であった。

第 I 相部分と第 II 相部分の合計で，合併症はすべての被験者に認められた（100.0%，25/25 例）。多くみられた合併症は，便秘及び末梢性ニューロパチーが各 32.0%（8/25 例），高血圧及び不眠症が各 28.0%（7/25 例），貧血及び高尿酸血症が各 24.0%（6/25 例），齲歯及び高脂血症が各 20.0%（5/25 例）であった。

表 2.7.4 - 9　被験者背景（PDX-JP1 試験）

安全性解析対象集団

背景因子	区分	第Ⅰ相 例数(%)	第Ⅱ相 例数(%)	合計(第Ⅰ相 ＋第Ⅱ相) 例数(%)
対象例数	－	3	22	25
性別	男	3 (100.0)	14 (63.6)	17 (68.0)
	女	0 (0.0)	8 (36.4)	8 (32.0)
年齢［歳］	65未満(＜65)	3 (100.0)	4 (18.2)	7 (28.0)
	65以上(65≦)	0 (0.0)	18 (81.8)	18 (72.0)
	例数	3	22	25
	平均値	58.0	69.2	67.8
	標準偏差	5.3	10.5	10.6
	最小値	54	42	42
	最大値	64	83	83
	中央値	56.0	71.5	71.0
身長［cm］	例数	3	22	25
	平均値	168.77	159.05	160.22
	標準偏差	3.90	10.87	10.72
	最小値	164.3	139.3	139.3
	最大値	171.5	176.8	176.8
	中央値	170.50	160.05	160.50
体重［kg］ (投与開始時)	例数	3	22	25
	平均値	69.03	54.50	56.24
	標準偏差	4.79	7.73	8.80
	最小値	65.6	38.7	38.7
	最大値	74.5	70.9	74.5
	中央値	67.00	55.65	56.30
体表面積［㎡］ (投与開始時)	例数	3	22	25
	平均値	1.790	1.549	1.578
	標準偏差	0.075	0.158	0.170
	最小値	1.72	1.26	1.26
	最大値	1.87	1.87	1.87
	中央値	1.780	1.540	1.600
先行治療歴（抗悪性腫瘍剤） レジメン数 (副腎皮質ステロイド単独治療は含めず)	1	0 (0.0)	4 (18.2)	4 (16.0)
	2	0 (0.0)	8 (36.4)	8 (32.0)
	3	0 (0.0)	2 (9.1)	2 (8.0)
	4以上	3 (100.0)	8 (36.4)	11 (44.0)
	最小値	5	1	1
	最大値	8	8	8
	中央値	6.0	2.0	3.0
直近の抗悪性腫瘍剤による治療効果	CR	1 (33.3)	7 (31.8)	8 (32.0)
	CRu	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	PR	0 (0.0)	3 (13.6)	3 (12.0)
	SD	1 (33.3)	5 (22.7)	6 (24.0)
	PD	0 (0.0)	2 (9.1)	2 (8.0)
	UE/NE	1 (33.3)	5 (22.7)	6 (24.0)

表 2.7.4 - 9　被験者背景（PDX-JP1 試験）（続き）

安全性解析対象集団

背景因子	区分	第Ⅰ相 例数(%)	第Ⅱ相 例数(%)	合計(第Ⅰ相＋第Ⅱ相) 例数(%)
先行治療歴（抗悪性腫瘍剤）レジメン名（重複集計）	化学療法	3 (100.0)	22 (100.0)	25 (100.0)
	モノクローナル抗体	2 (66.7)	3 (13.6)	5 (20.0)
	副腎皮質ステロイド	2 (66.7)	6 (27.3)	8 (32.0)
	自家造血幹細胞移植	0 (0.0)	2 (9.1)	2 (8.0)
	その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
先行治療歴（放射線）	無	3 (100.0)	18 (81.8)	21 (84.0)
	有	0 (0.0)	4 (18.2)	4 (16.0)
先行治療歴（その他）	無	3 (100.0)	21 (95.5)	24 (96.0)
	有	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.0)
病型分類 (中央診断)	末梢性T細胞性リンパ腫, NOS	2 (66.7)	10 (45.5)	12 (48.0)
	血管免疫芽球性T細胞性リンパ腫	0 (0.0)	9 (40.9)	9 (36.0)
	未分化大細胞型リンパ腫, ALK陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	未分化大細胞型リンパ腫, ALK陰性	1 (33.3)	1 (4.5)	2 (8.0)
	節外性NK/T細胞リンパ腫, 鼻型	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腸管症関連T細胞リンパ腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肝脾T細胞リンパ腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮下脂肪組織炎様T細胞リンパ腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	形質転換菌状息肉症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	その他	0 (0.0)	2 (9.1)	2 (8.0)
病型分類 (施設診断)	末梢性T細胞性リンパ腫, NOS	1 (33.3)	11 (50.0)	12 (48.0)
	血管免疫芽球性T細胞性リンパ腫	1 (33.3)	7 (31.8)	8 (32.0)
	未分化大細胞型リンパ腫, ALK陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	未分化大細胞型リンパ腫, ALK陰性	1 (33.3)	3 (13.6)	4 (16.0)
	節外性NK/T細胞リンパ腫, 鼻型	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.0)
	腸管症関連T細胞リンパ腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肝脾T細胞リンパ腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮下脂肪組織炎様T細胞リンパ腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	形質転換菌状息肉症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
病期分類 (Ann Arbor分類) (形質転換菌状息肉症以外)	Stage I	0 (0.0)	2 (9.1)	2 (8.0)
	Stage II	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Stage III	2 (66.7)	10 (45.5)	12 (48.0)
	Stage IV	1 (33.3)	10 (45.5)	11 (44.0)
ECOG PS (投与開始時)	0	1 (33.3)	11 (50.0)	12 (48.0)
	1	2 (66.7)	11 (50.0)	13 (52.0)
	2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4 - 9　　被験者背景（PDX-JP1 試験）（続き）

安全性解析対象集団

背景因子	区分	第Ⅰ相 例数(%)	第Ⅱ相 例数(%)	合計(第Ⅰ相 ＋第Ⅱ相) 例数(%)
既往歴の有無	無	2　(66.7)	8　(36.4)	10　(40.0)
	有	1　(33.3)	14　(63.6)	15　(60.0)
合併症の有無	無	0　(0.0)	0　(0.0)	0　(0.0)
	有	3　(100.0)	22　(100.0)	25　(100.0)
クレアチニンクリアランス [mL/min] (投与開始時)	例数	3	22	25
	平均値	83.333	73.117	74.343
	標準偏差	2.495	19.189	18.281
	最小値	80.50	50.30	50.30
	最大値	85.20	112.20	112.20
	中央値	84.300	69.250	71.600
LDH [U/L] (投与開始時)	例数	3	22	25
	平均値	242.3	809.1	741.1
	標準偏差	50.3	2510.7	2356.1
	最小値	200	169	169
	最大値	298	12041	12041
	中央値	229.0	236.5	233.0
標的病変の最大腫瘍径 [cm] (画像評価委員会判定) (スクリーニング)	例数	3	22	25
	平均値	3.9163	3.3405	3.4096
	標準偏差	1.2490	1.8091	1.7407
	最小値	2.519	1.644	1.644
	最大値	4.924	9.931	9.931
	中央値	4.3060	3.1280	3.2260
SPD [cm^2] (画像評価委員会判定) (スクリーニング)	例数	3	22	25
	平均値	39.100	24.662	26.395
	標準偏差	27.653	33.185	32.407
	最小値	8.11	1.38	1.38
	最大値	61.26	159.86	159.86
	中央値	47.930	14.630	19.190

引用元：PDX-JP1 試験　治験総括報告書（5.3.5.2.1）　表 11.2-1

2　有害事象

2.1　有害事象の解析

2.1.1　比較的よく見られる有害事象

2.1.1.1　海外第 II 相試験（PDX-008 試験）

1)　比較的よく見られる有害事象

被験者の 10%以上で発現した有害事象（類似事象を再区分した集計）を表 2.7.4 - 10 に示す。

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。

表 2.7.4 - 10　発現頻度が 10%以上の有害事象（PDX-008 試験，類似事象を再区分した集計）

	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	5　(5)	24　(22)	47　(42)	35　(32)	111　(100)
粘膜の炎症（Grouped）	23　(21)	32　(29)	20　(18)	4　(4)	79　(71)
悪心	28　(25)	14　(13)	4　(4)	0　(0)	46　(41)
血小板減少症（Grouped）	1　(1)	8　(7)	15　(14)	21　(19)	45　(41)
疲労	19　(17)	13　(12)	6　(5)	2　(2)	40　(36)
貧血（Grouped）	3　(3)	15　(14)	18　(16)	2　(2)	38　(34)
便秘	28　(25)	10　(9)	0　(0)	0　(0)	38　(34)
発熱	27　(24)	9　(8)	1　(1)	1　(1)	38　(34)
浮腫（Grouped）	21　(19)	12　(11)	1　(1)	0　(0)	34　(31)
咳嗽	27　(24)	4　(4)	1　(1)	0　(0)	32　(29)
鼻出血	27　(24)	2　(2)	0　(0)	0　(0)	29　(26)
好中球減少症（Grouped）	0　(0)	4　(4)	15　(14)	9　(8)	28　(25)

	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　(%)
嘔吐	18　(16)	8　(7)	2　(2)	0　(0)	28　(25)
下痢	13　(12)	10　(9)	2　(2)	0　(0)	25　(23)
呼吸困難	10　(9)	3　(3)	8　(7)	0　(0)	21　(19)
食欲不振（Grouped）	14　(13)	1　(1)	3　(3)	0　(0)	18　(16)
低カリウム血症（Grouped）	10　(9)	3　(3)	4　(4)	1　(1)	18　(16)
発疹	11　(10)	6　(5)	0　(0)	0　(0)	17　(15)
そう痒症（Grouped）	7　(6)	7　(6)	2　(2)	0　(0)	16　(14)
咽喉頭疼痛	13　(12)	1　(1)	1　(1)	0　(0)	15　(14)
背部痛	5　(5)	6　(5)	3　(3)	0　(0)	14　(13)
肝機能検査異常（Grouped）	3　(3)	5　(5)	6　(5)	0　(0)	14　(13)
腹痛	5　(5)	4　(4)	4　(4)	0　(0)	13　(12)
頭痛	11　(10)	2　(2)	0　(0)	0　(0)	13　(12)
四肢痛	9　(8)	4　(4)	0　(0)	0　(0)	13　(12)
無力症	5　(5)	5　(5)	2　(2)	0　(0)	12　(11)
白血球減少症（Grouped）	2　(2)	2　(2)	4　(4)	4　(4)	12　(11)
寝汗	9　(8)	3　(3)	0　(0)	0　(0)	12　(11)
上気道感染	7　(6)	4　(4)	1　(1)	0　(0)	12　(11)
消化不良（Grouped）	8　(7)	3　(3)	0　(0)	0　(0)	11　(10)
副鼻腔炎	3　(3)	7　(6)	1　(1)	0　(0)	11　(10)
頻脈	10　(9)	1　(1)	0　(0)	0　(0)	11　(10)

MedDRA ver. 11.0
引用元：PDX-008 試験　治験総括報告書（5.3.5.2.2）　Table 12.4

2)　比較的よく見られる副作用

因果関係が否定されなかった有害事象を副作用とし，10%以上の被験者で発現した副作用（類似事象を再区分した集計）を表 2.7.4 - 11 に示す。

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。

表 2.7.4 - 11　発現頻度が 10%以上の副作用の重症度別発現状況
（PDX-008 試験，類似事象を再区分した集計）

	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	11　(10)	24　(22)	42　(38)	29　(26)	106　(95)
粘膜の炎症（Grouped）	21　(19)	31　(28)	20　(18)	4　(4)	76　(68)
血小板減少症（Grouped）	1　(1)	8　(7)	16　(14)	19　(17)	44　(40)
悪心	21　(19)	12　(11)	4　(4)	0　(0)	37　(33)
貧血（Grouped）	3　(3)	16　(14)	15　(14)	2　(2)	36　(32)
疲労	16　(14)	11　(10)	5　(5)	1　(1)	33　(30)
好中球減少症（Grouped）	0　(0)	3　(3)	16　(14)	8　(7)	27　(24)
鼻出血	24　(22)	2　(2)	0　(0)	0　(0)	26　(23)
便秘	17　(15)	6　(5)	0　(0)	0　(0)	23　(21)
嘔吐	15　(14)	6　(5)	2　(2)	0　(0)	23　(21)
発熱	17　(15)	4　(4)	0　(0)	0　(0)	21　(19)
浮腫（Grouped）	13　(12)	7　(6)	0　(0)	0　(0)	20　(18)
下痢	12　(11)	6　(5)	1　(1)	0　(0)	19　(17)
食欲不振（Grouped）	10　(9)	1　(1)	2　(2)	0　(0)	13　(12)
肝機能検査異常（Grouped）	3　(3)	4　(4)	6　(5)	0　(0)	13　(12)
白血球減少症（Grouped）	2　(2)	2　(2)	4　(4)	4　(4)	12　(11)
発疹	10　(9)	2　(2)	0　(0)	0　(0)	12　(11)
呼吸困難	8　(7)	0　(0)	3　(3)	0　(0)	11　(10)
低カリウム血症（Grouped）	9　(8)	2　(2)	0　(0)	0　(0)	11　(10)

MedDRA ver. 11.0
引用元：PDX-008 試験　治験総括報告書（5.3.5.2.2）　Table 14.3.1.3.4

2.1.1.2　国内第 I/II 相試験（PDX-JP1 試験）

1)　比較的よく見られる有害事象

被験者の 10%以上で発現した有害事象（類似事象を再区分した集計）を表 2.7.4 - 12 に示す。

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。

表 2.7.4 - 12　発現頻度が 10%以上の有害事象の発現状況
（PDX-JP1 試験，類似事象を再区分した集計）

	安全性解析対象集団 (25 例)					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	合計
	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
発現例数	0 (0.0)	1 (4.0)	14 (56.0)	9 (36.0)	1 (4.0)	25 (100.0)
粘膜の炎症（Grouped）	4 (16.0)	13 (52.0)	5 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	22 (88.0)
血小板減少症（Grouped）	3 (12.0)	4 (16.0)	8 (32.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	17 (68.0)
肝機能検査異常（Grouped）	4 (16.0)	9 (36.0)	3 (12.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (64.0)
貧血（Grouped）	4 (16.0)	6 (24.0)	4 (16.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	15 (60.0)
リンパ球減少症（Grouped）	1 (4.0)	0 (0.0)	6 (24.0)	7 (28.0)	0 (0.0)	14 (56.0)
好中球減少症（Grouped）	0 (0.0)	5 (20.0)	4 (16.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	11 (44.0)
白血球減少症（Grouped）	1 (4.0)	3 (12.0)	5 (20.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	11 (44.0)
発熱	11 (44.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (44.0)
倦怠感	4 (16.0)	5 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (36.0)
鼻咽頭炎	8 (32.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (36.0)
悪心	5 (20.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (28.0)
発疹	6 (24.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (28.0)
嘔吐	5 (20.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (28.0)
下痢	4 (16.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (24.0)
低カリウム血症（Grouped）	2 (8.0)	0 (0.0)	3 (12.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	6 (24.0)
不眠症	6 (24.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (24.0)
浮腫（Grouped）	3 (12.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (20.0)
食欲減退（Grouped）	3 (12.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (16.0)
頭痛	4 (16.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (16.0)
味覚異常	3 (12.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (16.0)
高カリウム血症	3 (12.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (12.0)
鼻出血	3 (12.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (12.0)
便秘	3 (12.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (12.0)
蜂巣炎	0 (0.0)	3 (12.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (12.0)

MedDRA ver. 18.1
引用元：PDX-JP1 試験　治験総括報告書（5.3.5.2.1）　表 14.4.1-2.2 有害事象(TEAE)

2)　比較的よく見られる副作用

因果関係が否定されなかった有害事象を副作用とし，10%以上の被験者で発現した副作用（類似事象を再区分した集計）を表 2.7.4 - 13 に示す。

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）並びに「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。

表 2.7.4 - 13　発現頻度が 10%以上の副作用の重症度別発現状況
（PDX-JP1 試験，類似事象を再区分した集計）

	安全性解析対象集団 (25 例)					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	合計
	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
発現例数	0 (0.0)	2 (8.0)	15 (60.0)	8 (32.0)	0 (0.0)	25 (100.0)
粘膜の炎症（Grouped）	4 (16.0)	12 (48.0)	5 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	21 (84.0)
肝機能検査異常（Grouped）	4 (16.0)	9 (36.0)	3 (12.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (64.0)
血小板減少症（Grouped）	2 (8.0)	4 (16.0)	8 (32.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	16 (64.0)
貧血（Grouped）	4 (16.0)	6 (24.0)	4 (16.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	15 (60.0)
リンパ球減少症（Grouped）	1 (4.0)	0 (0.0)	5 (20.0)	7 (28.0)	0 (0.0)	13 (52.0)
好中球減少症（Grouped）	0 (0.0)	5 (20.0)	4 (16.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	11 (44.0)
白血球減少症（Grouped）	1 (4.0)	3 (12.0)	5 (20.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	11 (44.0)
発熱	7 (28.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (28.0)
鼻咽頭炎	7 (28.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (28.0)
悪心	4 (16.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (24.0)
倦怠感	2 (8.0)	4 (16.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (24.0)
発疹	4 (16.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (20.0)
頭痛	4 (16.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (16.0)
嘔吐	3 (12.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (16.0)
下痢	1 (4.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (12.0)
食欲減退（Grouped）	2 (8.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (12.0)
鼻出血	3 (12.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (12.0)

	安全性解析対象集団					
	(25 例)					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	合計
	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
味覚異常	2 (8.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (12.0)

MedDRA ver. 18.1
引用元：PDX-JP1 試験　治験総括報告書（5.3.5.2.1）　表 14.4.1-2.2 副作用

2.1.2　死亡

2.1.2.1　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。

2.1.2.2　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。

2.1.3　その他の重篤な有害事象

2.1.3.1　海外第 II 相試験（PDX-008 試験）

1)　重篤な有害事象

プララトレキサート投与期間中又は最終投与後 30 日以内に発現した重篤な有害事象（類似事象を再区分した集計）の発現状況を表 2.7.4 - 14 に示す。

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。

表 2.7.4 - 14　重篤な有害事象の発現状況（PDX-008 試験，類似事象を再区分した集計）

	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)	7　(6)	24　(22)	18　(16)	50　(45)
発熱	2　(2)	5　(5)	0　(0)	1　(1)	8　(7)
粘膜の炎症（Grouped）	0　(0)	0　(0)	4　(4)	2　(2)	6　(5)
発熱性好中球減少症	0　(0)	0　(0)	5　(5)	0　(0)	5　(5)
敗血症	0　(0)	1　(1)	2　(2)	2　(2)	5　(5)
脱水	0　(0)	2　(2)	2　(2)	0　(0)	4　(4)
呼吸困難	0　(0)	0　(0)	4　(4)	0　(0)	4　(4)
帯状疱疹	0　(0)	0　(0)	3　(3)	0　(0)	3　(3)
好中球減少症（Grouped）	0　(0)	1　(1)	1　(1)	1　(1)	3　(3)
肺炎	0　(0)	1　(1)	1　(1)	1　(1)	3　(3)
血小板減少症（Grouped）	0　(0)	0　(0)	0　(0)	3　(3)	3　(3)
腹痛	0　(0)	1　(1)	1　(1)	0　(0)	2　(2)
脳梗塞	0　(0)	0　(0)	2　(2)	0　(0)	2　(2)
疲労	0　(0)	0　(0)	1　(1)	1　(1)	2　(2)
低血圧	0　(0)	0　(0)	2　(2)	0　(0)	2　(2)
急性腎不全	0　(0)	0　(0)	1　(1)	1　(1)	2　(2)
皮膚潰瘍	1　(1)	1　(1)	0　(0)	0　(0)	2　(2)
尿路感染	0　(0)	0　(0)	2　(2)	0　(0)	2　(2)
心房細動	0　(0)	0　(0)	1　(1)	0　(0)	1　(1)
胆管癌	0　(0)	0　(0)	0　(0)	1　(1)	1　(1)
カンジダ症	0　(0)	1　(1)	0　(0)	0　(0)	1　(1)
心肺停止	0　(0)	0　(0)	0　(0)	1　(1)	1　(1)
頚動脈洞症候群	0　(0)	1　(1)	0　(0)	0　(0)	1　(1)
カテーテル留置部位感染	0　(0)	0　(0)	1　(1)	0　(0)	1　(1)
急性胆嚢炎	0　(0)	0　(0)	1　(1)	0　(0)	1　(1)
痙攣	0　(0)	0　(0)	1　(1)	0　(0)	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)
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)
高カルシウム血症	0　(0)	0　(0)	0　(0)	1　(1)	1　(1)
低マグネシウム血症	0　(0)	0　(0)	0　(0)	1　(1)	1　(1)
抗利尿ホルモン不適合分泌	0　(0)	0　(0)	0　(0)	1　(1)	1　(1)
感染	0　(0)	0　(0)	1　(1)	0　(0)	1　(1)
虚血性脳卒中	0　(0)	0　(0)	0　(0)	1　(1)	1　(1)
リンパ節痛	0　(0)	1　(1)	0　(0)	0　(0)	1　(1)
悪心	0　(0)	1　(1)	0　(0)	0　(0)	1　(1)

	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　(%)
胃閉塞	0　(0)	0　(0)	1　(1)	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)
心嚢液貯留	0　(0)	0　(0)	0　(0)	1　(1)	1　(1)
肺臓炎	0　(0)	1　(1)	0　(0)	0　(0)	1　(1)
結腸直腸ポリープ	1　(1)	0　(0)	0　(0)	0　(0)	1　(1)
肺塞栓症	0　(0)	0　(0)	0　(0)	1　(1)	1　(1)
敗血症性ショック	0　(0)	0　(0)	0　(0)	1　(1)	1　(1)
副鼻腔炎	0　(0)	0　(0)	1　(1)	0　(0)	1　(1)
鎖骨下静脈血栓症	0　(0)	0　(0)	1　(1)	0　(0)	1　(1)
上大静脈閉塞	0　(0)	0　(0)	1　(1)	0　(0)	1　(1)
腫瘍熱	0　(0)	1　(1)	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)
心室性頻脈	0　(0)	0　(0)	1　(1)	0　(0)	1　(1)
嘔吐	0　(0)	0　(0)	1　(1)	0　(0)	1　(1)
創傷感染	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 14.3.2.1.3

2)　重篤な副作用

プララトレキサート投与期間中又は最終投与後 30 日以内に発現した重篤な副作用（類似事象を再区分した集計）の発現状況を表 2.7.4 - 15 に示す。

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。

表 2.7.4 - 15　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集計）

	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

2.1.3.2　国内第 I/II 相試験（PDX-JP1 試験）

1)　重篤な有害事象

第 I 相部分及び第 II 相部分で発現した重篤な有害事象の発現状況を表 2.7.4 - 16 に示す。

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。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）。

表 2.7.4 - 16　重篤な有害事象の発現状況（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(%)
発現例数	1 (33.3)	11 (50.0)	12 (48.0)
感染症および寄生虫症	1 (33.3)	4 (18.2)	5 (20.0)
腹膜炎	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.0)
肺炎	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)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.0)
脱水	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.0)
神経系障害	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.0)
不全対麻痺	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.0)
呼吸不全	0 (0.0)	1 (4.5)	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)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.0)
背部痛	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 12.3-1

2)　重篤な副作用

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 2.7.4 - 17 に示す。

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。

表 2.7.4 - 17　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

2.1.4　その他の重要な有害事象

2.1.4.1　海外第 II 相試験（PDX-008 試験）

1)　投与中止に至った有害事象

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の発現状況を表 2.7.4 - 18 に示す。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。

表 2.7.4 - 18　投与中止に至った有害事象の発現状況（PDX-008 試験）

基本語	安全性解析対象集団 （111 例）	
	発現例数	被験者番号
粘膜の炎症	7	022, 039, 041, 042, 071, 091, 102
血小板減少症	4	008, 037, 081, 083
好中球減少症	2	006, 064
サイトメガロウイルス性大腸炎	1	036
腎不全	1	106
発熱	1	070
肝機能検査異常	1	010
胆管癌	1	040
心肺停止	1	048

基本語	安全性解析対象集団 （111 例）	
	発現例数	被験者番号
悪心	1	094
疼痛	1	072
肺塞栓症	1	057
肺炎	1	085
肺臓炎	1	060
蕁麻疹	1	088
血栓症	1	019

MedDRA ver. 11.0
引用元：PDX-008 試験　治験総括報告書（5.3.5.2.2）　Table 12.7

2)　減量に至った有害事象

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（類似事象を再区分した集計）の発現状況を表 2.7.4 - 19 に示す。

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 1～2 例の発現であった。

表 2.7.4 - 19　減量に至った有害事象の発現状況（PDX-008 試験，類似事象を再区分した集計）

基本語	安全性解析対象集団 （111 例）
	例　(%)
発現例数	35　(32)
粘膜の炎症（Grouped）	25　(23)
肝機能検査異常（Grouped）	2　(2)
血小板減少症（Grouped）	2　(2)
疲労	2　(2)
帯状疱疹	1　(<1)
白血球減少症（Grouped）	1　(<1)
好中球減少症（Grouped）	1　(<1)
そう痒性皮疹	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 12.2

3)　投与中断に至った有害事象

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。2 例以上の被験者で発現した投与中断に至った有害事象（類似事象を再区分した集計）の発現状況を表 2.7.4 - 20 に示す。

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。

表 2.7.4 - 20　投与中断に至った有害事象の発現状況（PDX-008 試験，類似事象を再区分した集計）

基本語	安全性解析対象集団 （111 例）
	例　(%)
発現例数	76　(68)
粘膜の炎症（Grouped）	46　(41)
血小板減少症（Grouped）	28　(25)
好中球減少症（Grouped）	14　(13)
上気道感染	4　(4)
無力症	3　(3)
発熱性好中球減少症	3　(3)
肝機能検査異常（Grouped）	3　(3)
カンジダ症	2　(2)
脱水	2　(2)
下痢	2　(2)
疲労	2　(2)
低血圧	2　(2)
肺炎	2　(2)
発熱	2　(2)
敗血症	2　(2)

MedDRA ver. 11.0
引用元：PDX-008 試験　治験総括報告書（5.3.5.2.2）　Table 12.1

2.1.4.2　国内第 I/II 相試験（PDX-JP1 試験）

1)　投与中止に至った有害事象

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（表 2.7.4 - 21）。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）。

表 2.7.4 - 21　投与中止に至った有害事象の発現状況（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 (%)
発現例数	1 (33.3)	5 (22.7)	6 (24.0)
感染症および寄生虫症	1 (33.3)	2 (9.1)	3 (12.0)
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)	1 (4.5)	1 (4.0)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.0)
発熱性好中球減少症	0 (0.0)	1 (4.5)	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 12.3-3

2)　減量に至った有害事象

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（表 2.7.4 - 22）。

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。

表 2.7.4 - 22　減量に至った有害事象の発現状況（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 (%)
発現例数	1 (33.3)	6 (27.3)	7 (28.0)
胃腸障害	1 (33.3)	5 (22.7)	6 (24.0)
口内炎	1 (33.3)	5 (22.7)	6 (24.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.0)
皮膚潰瘍	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 12.3-4

3)　投与中断に至った有害事象

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（表 2.7.4 - 23）。

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。

表 2.7.4 - 23　投与中断に至った有害事象の発現状況（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	2 (66.7)	20 (90.9)	22 (88.0)
感染症および寄生虫症	1 (33.3)	5 (22.7)	6 (24.0)
感染	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (4.0)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	2 (9.1)	2 (8.0)
腹膜炎	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.0)
皮膚感染	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.0)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.0)
血液およびリンパ系障害	2 (66.7)	6 (27.3)	8 (32.0)
発熱性好中球減少症	0 (0.0)	2 (9.1)	2 (8.0)
白血球減少症	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.0)
好中球減少症	0 (0.0)	4 (18.2)	4 (16.0)
血小板減少症	2 (66.7)	3 (13.6)	5 (20.0)
精神障害	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.0)
うつ病	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.0)
胃腸障害	2 (66.7)	12 (54.5)	14 (56.0)
悪心	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (4.0)
口内炎	2 (66.7)	12 (54.5)	14 (56.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	3 (13.6)	3 (12.0)
薬疹	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.0)
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.0)
皮膚潰瘍	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (66.7)	1 (4.5)	3 (12.0)
倦怠感	2 (66.7)	1 (4.5)	3 (12.0)
臨床検査	1 (33.3)	5 (22.7)	6 (24.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (4.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (4.0)
リンパ球数減少	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.0)
好中球数減少	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.0)
血小板数減少	0 (0.0)	4 (18.2)	4 (16.0)

MedDRA ver. 18.1
引用元：PDX-JP1 試験　治験総括報告書（5.3.5.2.1）　表 12.3-5

2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

2.1.5.1　　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（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（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（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（表 2.7.4 - 12）。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（表 2.7.4 - 13）。

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, 52.0%），「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。

2.1.5.2　　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（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，各事象の発現頻度の引用元：PDX-008 試験　治験総括報告書（第 5.3.5.2.2 項）　Table 14.3.1.1.3］。「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%，表 2.7.4 - 11）。

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（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，各事象の発現頻度の引用元：PDX-JP1 試験　治験総括報告書（第 5.3.5.2.1 項）　表 14.4.1-1］。「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%，表 2.7.4 - 13）。

2.1.5.3　　皮膚反応

1)　海外第 II 相試験（PDX-008 試験）

器官別大分類（SOC）の「皮膚および皮下組織障害」に分類される有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.4 - 24 及び表 2.7.4 - 25 に示す。

「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）。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（複数の事象を発現した被験者あり）。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。

表 2.7.4 - 24　皮膚および皮下組織障害の有害事象発現状況（PDX-008 試験）

器官別大分類 基本語	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　(%)
皮膚および皮下組織障害	36　(32)	28　(25)	7　(6)	0　(0)	71　(64)
発疹	11　(10)	6　(5)	0　(0)	0　(0)	17　(15)
そう痒症	7　(6)	7　(6)	2　(2)	0　(0)	16　(14)
寝汗	9　(8)	3　(3)	0　(0)	0　(0)	12　(11)
皮膚潰瘍	4　(4)	3　(3)	2　(2)	0　(0)	9　(8)
皮膚病変	3　(3)	4　(4)	1　(1)	0　(0)	8　(7)
水疱	3　(3)	3　(3)	0　(0)	0　(0)	6　(5)
皮膚乾燥	5　(5)	0　(0)	0　(0)	0　(0)	5　(5)
紅斑	2　(2)	3　(3)	0　(0)	0　(0)	5　(5)
脱毛症	4　(4)	0　(0)	0　(0)	0　(0)	4　(4)
眼窩周囲浮腫	2　(2)	2　(2)	0　(0)	0　(0)	4　(4)
紅斑性皮疹	1　(1)	2　(2)	1　(1)	0　(0)	4　(4)
全身性皮疹	3　(3)	1　(1)	0　(0)	0　(0)	4　(4)
点状出血	3　(3)	0　(0)	0　(0)	0　(0)	3　(3)
そう痒性皮疹	1　(1)	1　(1)	1　(1)	0　(0)	3　(3)
蕁麻疹	2　(2)	0　(0)	1　(1)	0　(0)	3　(3)
皮膚疼痛	0　(0)	2　(2)	0　(0)	0　(0)	2　(2)
陰茎潰瘍形成	1　(1)	1　(1)	0　(0)	0　(0)	2　(2)
丘疹	2　(2)	0　(0)	0　(0)	0　(0)	2　(2)

器官別大分類 基本語	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　(%)
皮膚障害	2　(2)	0　(0)	0　(0)	0　(0)	2　(2)
接触性皮膚炎	1　(1)	0　(0)	0　(0)	0　(0)	1　(1)
斑状出血	1　(1)	0　(0)	0　(0)	0　(0)	1　(1)
湿疹	0　(0)	1　(1)	0　(0)	0　(0)	1　(1)
全身紅斑	1　(1)	0　(0)	0　(0)	0　(0)	1　(1)
多汗症	1　(1)	0　(0)	0　(0)	0　(0)	1　(1)
神経皮膚炎	1　(1)	0　(0)	0　(0)	0　(0)	1　(1)
全身性そう痒症	1　(1)	0　(0)	0　(0)	0　(0)	1　(1)
斑状皮疹	1　(1)	0　(0)	0　(0)	0　(0)	1　(1)
斑状丘疹状皮疹	1　(1)	0　(0)	0　(0)	0　(0)	1　(1)
痂皮	1　(1)	0　(0)	0　(0)	0　(0)	1　(1)
瘢痕	1　(1)	0　(0)	0　(0)	0　(0)	1　(1)
皮膚剥脱	0　(0)	1　(1)	0　(0)	0　(0)	1　(1)
皮膚出血	1　(1)	0　(0)	0　(0)	0　(0)	1　(1)
皮膚毒性	0　(0)	1　(1)	0　(0)	0　(0)	1　(1)
顔面腫脹	1　(1)	0　(0)	0　(0)	0　(0)	1　(1)
黄色皮膚	1　(1)	0　(0)	0　(0)	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. 3.1.1.1 改編

表 2.7.4 - 25　皮膚および皮下組織障害の副作用発現状況（PDX-008 試験）

器官別大分類 基本語	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　(%)
皮膚および皮下組織障害	23　(21)	11　(10)	6　(5)	0　(0)	40　(36)
発疹	10　(9)	2　(2)	0　(0)	0　(0)	12　(11)
そう痒症	4　(4)	3　(3)	1　(1)	0　(0)	8　(7)
皮膚潰瘍	3　(3)	1　(1)	2　(2)	0　(0)	6　(5)
脱毛症	4　(4)	0　(0)	0　(0)	0　(0)	4　(4)
水疱	2　(2)	2　(2)	0　(0)	0　(0)	4　(4)
皮膚病変	1　(1)	2　(2)	1　(1)	0　(0)	4　(4)
皮膚乾燥	3　(3)	0　(0)	0　(0)	0　(0)	3　(3)
眼窩周囲浮腫	1　(1)	2　(2)	0　(0)	0　(0)	3　(3)
点状出血	3　(3)	0　(0)	0　(0)	0　(0)	3　(3)
蕁麻疹	2　(2)	0　(0)	1　(1)	0　(0)	3　(3)

器官別大分類 基本語	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　(%)
紅斑	2　(2)	0　(0)	0　(0)	0　(0)	2　(2)
全身性皮疹	2　(2)	0　(0)	0　(0)	0　(0)	2　(2)
斑状出血	1　(1)	0　(0)	0　(0)	0　(0)	1　(1)
全身紅斑	1　(1)	0　(0)	0　(0)	0　(0)	1　(1)
寝汗	1　(1)	0　(0)	0　(0)	0　(0)	1　(1)
皮膚疼痛	0　(0)	1　(1)	0　(0)	0　(0)	1　(1)
陰茎潰瘍形成	0　(0)	1　(1)	0　(0)	0　(0)	1　(1)
紅斑性皮疹	0　(0)	0　(0)	1　(1)	0　(0)	1　(1)
斑状皮疹	1　(1)	0　(0)	0　(0)	0　(0)	1　(1)
斑状丘疹状皮疹	1　(1)	0　(0)	0　(0)	0　(0)	1　(1)
丘疹	1　(1)	0　(0)	0　(0)	0　(0)	1　(1)
そう痒性皮疹	0　(0)	0　(0)	1　(1)	0　(0)	1　(1)
痂皮	1　(1)	0　(0)	0　(0)	0　(0)	1　(1)
皮膚障害	1　(1)	0　(0)	0　(0)	0　(0)	1　(1)
皮膚剥脱	0　(0)	1　(1)	0　(0)	0　(0)	1　(1)
皮膚出血	1　(1)	0　(0)	0　(0)	0　(0)	1　(1)
皮膚毒性	0　(0)	1　(1)	0　(0)	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 14.3.1.3.1 改編

2)　国内第 I/II 相試験（PDX-JP1 試験）

SOC の「皮膚および皮下組織障害」に分類される有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.4 - 26 及び表 2.7.4 - 27 に示す。

「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。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。

表 2.7.4 - 26　皮膚および皮下組織障害の有害事象発現状況（PDX-JP1 試験）

	安全性解析対象集団 (25 例)					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計
	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
皮膚および皮下組織障害	8 (32.0)	3 (12.0)	3 (12.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (56.0)
発疹	6 (24.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (28.0)
脱毛症	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
薬疹	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
皮膚乾燥	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
そう痒症	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
ざ瘡	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
ざ瘡様皮膚炎	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
水疱性皮膚炎	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
接触性皮膚炎	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
皮膚疼痛	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
皮膚色素過剰	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
皮膚潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
乾皮症	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	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 14.4.1-2.1 有害事象(TEAE) 改編

表 2.7.4 - 27　皮膚および皮下組織障害の副作用発現状況（PDX-JP1 試験）

	安全性解析対象集団 (25 例)					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	計
	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
皮膚および皮下組織障害	5 (20.0)	2 (8.0)	3 (12.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (40.0)
発疹	4 (16.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (20.0)
脱毛症	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
ざ瘡様皮膚炎	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
薬疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
皮膚色素過剰	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
皮膚潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	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 14.4.1-2.1 副作用 改編

3)　海外臨床試験での重篤な皮膚関連有害事象報告（第 5.3.5.3.2 項）

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点までに，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 例の被験者がプララトレキサートの投与を 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 SOC 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は，その大半が軽度～中等度の重症度であった［Grade 1～2：319 例（46%），Grade 3～5：27 例（4%）］。プララトレキサートと因果関係ありと判定され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。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」（各 32 例，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 社が実施した臨床試験で認められた重要な皮膚関連有害事象を表 2.7.4 - 28 に示す。なお，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。重要な皮膚関連有害事象は 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。

表 2.7.4 - 28　Allos 社が実施した臨床試験で認められた重要な皮膚関連有害事象一覧

被験者番号	年齢/性別	病型	有害事象		Grade	因果関係	転帰，投与中止／継続	発現日	
			日本語訳	報告用語（英語）				年月日	投与開始後日数（月数）
リンパ腫を対象とした臨床試験									
PDX-02-078 試験：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プララトレキサート単独投与第 I/II 相試験									
013	2[redacted] 歳/女性	ホジキンリンパ腫	斑状丘疹状皮疹	Maculopapular rash	2	関連あるかもしれない	回復，投与中止	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	6 日
			口内炎	Stomatitis	3	明らかに関連あり			
			発熱性好中球減少症	Febrile neutropenia	3	明らかに関連あり			
023	2[redacted] 歳/男性	皮下脂肪識脂肪識炎様 T 細胞リンパ腫	創傷治療	Wound treatment	不明	関連なし	退院，投与継続	20[redacted] 年[redacted] 月	3 ヵ月
			紅斑	Erythema	2	関連なし			
032	4[redacted] 歳/女性	成人 T 細胞白血病／リンパ腫（HTLV-1 陽性）	剥脱性発疹	Exfoliative rash	5	関連あるかもしれない	死亡	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	13 日
			発熱性好中球減少症	Febrile neutropenia	4	多分関連あり			
			感染	Infection	4	関連なし			
106	7[redacted] 歳/男性	縦隔（胸腺）大細胞性 B 細胞リンパ腫	多形紅斑	Erythema multiforme	3	多分関連あり	退院，投与中止	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	18 日
			蜂巣炎	Cellulitis	3	関連あるかもしれない			
			血尿	Hematuria	3	関連なし			
113	3[redacted] 歳/男性	成人 T 細胞白血病／リンパ腫（HTLV-1 陽性）	腫瘍崩壊症候群	Tumour lysis syndrome	3	明らかに関連あり	回復，投与継続	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	3 日
			皮膚びらん	Skin erosions	不明	不明			
117	5[redacted] 歳/女性	成人 T 細胞白血病／リンパ腫（HTLV-1 陽性）	多形紅斑	Erythema multiforme	2	明らかに関連あり	退院，投与中止	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	0 日（開始日）
			高カルシウム血症	Hypercalcemia	4	関連なし			
			粘膜炎	Mucositis	3	明らかに関連あり			
PDX-008 試験：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単独投与第 II 相試験									
007	5[redacted] 歳/男性	未分化大細胞型リンパ腫（全身発症型）	擦過傷（皮膚潰瘍）	Excoriation (Skin ulcer)	1	多分関連あり	退院，投与継続	2006 年 10 月 19 日	22 日
063	2[redacted] 歳/男性	形質転換菌状息肉症	皮膚潰瘍形成	Skin ulceration	2	関連なし	退院，投与中止	2007 年 10 月 4 日	30 日
			疾患進行	Disease progression	2	関連なし			

2.7.4　臨床的安全性
プララトレキサート

被験者番号	年齢/性別	病型	有害事象		Grade	因果関係	転帰，投与中止／継続	発現日	
			日本語訳	報告用語（英語）				年月日	投与開始後日数（月数）
PDX-009 試験：再発又は難治性のリンパ腫患者でのプララトレキサート及びゲムシタビン併用投与第 I/IIa 相試験									
231	7[redacted] 歳/男性	びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	斑状丘疹状皮疹	Rash maculopapular	2	関連あるかもしれない	退院，投与継続	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	3 日
			発熱	Pyrexia	2	関連あるかもしれない			
322	4[redacted] 歳/女性	形質転換菌状息肉症	疼痛	Pain	3	明らかに関連あり	死亡	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	4 日
			全身落屑	Whole body desquamation	5	明らかに関連あり			
			血液量減少症	Hypovolaemia	4	明らかに関連あり			
			電解質失調	Electrolyte imbalance	4	明らかに関連あり			
PDX-010 試験：再発又は難治性の皮膚 T 細胞リンパ腫患者でのプララトレキサート単独投与第 I 相試験									
008	7[redacted] 歳/女性	セザリー症候群	紅皮症	Erythroderma	2	関連なし	退院，投与継続	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	25 日
047	6[redacted] 歳/男性	セザリー症候群	紅斑	Erythema	3	明らかに関連あり	投与中止	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	6 日
			鼠径部痛	Groin pain	3	明らかに関連あり			
049	7[redacted] 歳/女性	菌状息肉症	剥脱性発疹	Exfoliative rash	3	明らかに関連あり	投与中断	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	12 日
			広汎性皮膚潰瘍	Extensive skin ulcers	3	明らかに関連あり			
固形腫瘍を対象とした臨床試験									
PDX-99-053 試験：進行非小細胞肺癌患者でのプララトレキサート単独投与第 II 相試験									
038	7[redacted] 歳/女性	非小細胞肺癌	口内炎	Stomatitis	4	明らかに関連あり	回復，投与中止	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	4 日
			細菌感染	Bacterial infection	不明	明らかに関連あり			
			発疹	Rash	不明	不明			

2.7.4　臨床的安全性
プララトレキサート

被験者番号	年齢/性別	病型	有害事象		Grade	因果関係	転帰，投与中止／継続	発現日	
			日本語訳	報告用語（英語）				年月日	投与開始後日数（月数）
PDX-011 試験：再発又は難治性の膀胱移行上皮癌患者でのプララトレキサート単独投与第 II 相試験									
1032	7[redacted] 歳/男性	移行上皮癌	そう痒性皮疹	Pruritic rash	2	多分関連あり	回復，投与減量	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	7 日
			口腔粘膜炎	Oral mucositis	2	明らかに関連あり			
			腹水	Ascites	3	関連あるかもしれない			
			蜂巣炎	Cellulitis	2	多分関連あり			
1137	6[redacted] 歳/男性	移行上皮癌	中毒疹	Toxiderma	3	明らかに関連あり	投与中止	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	5 日
			粘膜炎	Mucositis	3	明らかに関連あり			
			腎機能不全	Renal insufficiency	1	多分関連あり			
1177	5[redacted] 歳/男性	移行上皮癌	好中球減少症	Neutropenia	4	明らかに関連あり	投与中止	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	7 日
			粘膜炎	Mucositis	3	明らかに関連あり			
			中毒疹	Toxiderma	3	明らかに関連あり			
			血小板減少症	Thrombocytopenia	3	明らかに関連あり			

引用元：Overseas CTD M274 Clinical Summary Safety Addendum　（5.3.5.3.2）　Table 9 改編

2.1.5.4　　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（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%，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（表 2.7.4 - 12）。「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（表 2.7.4 - 13）。

2.1.5.5　　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%）の被験者に発現した。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）

PDX-02-078 試験（海外第 I/II 相試験）では，「腫瘍崩壊症候群」が 2 例の被験者で認められた。プララトレキサート 45 mg/m^2 6/7 週投与群で Grade 3 が 1 例（1/11 例，9%），270 mg/m^2 2/4 週投与群で Grade 3 が 1 例（1/15 例，7%）に発現した。このうち，270 mg/m^2 2/4 週投与群の 1 例ではプララトレキサート初回投与後 3 日に発現し，重篤な有害事象として報告された。治験責任医師は因果関係を「明らかに関連あり」と判定した。45 mg/m^2 6/7 週投与群の 1 例ではプララトレキサートとの因果関係は否定された。

2.2　個別有害事象の文章による説明

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）での死亡例及びその他の重篤な有害事象発現例の叙述は第 2.7.6.3 項に含めた。

参考資料に含めた海外臨床試験での死亡例及びその他の重篤な有害事象発現例の叙述は各治験総括報告書に記載されている。

PDX-007 試験	治験総括報告書（第 5.3.3.2.1 項）	Section 14.3.3
PDX-019 試験	治験総括報告書（第 5.3.3.3.1 項）	Section 14.3.3
PDX-02-078	治験総括報告書（第 5.3.3.2.1 項）	Section 14.3.3
PDX-017	報告書は要約形式であるため，叙述の記載は含まれていない。	

3　臨床検査値の評価

3.1　血液学的検査値

1)　海外第 II 相試験（PDX-008 試験）

ベースライン時の正常値が，プララトレキサート最終投与後 30 日の安全性追跡調査来院までに異常値となった臨床検査値で最も多かったのは血液学的検査値の低下であった。各血液学的検査値の重症度（NCI-CTCAE ver. 3.0 に基づく）に関するプララトレキサート投与前後のシフトテーブルを表 2.7.4 - 29 に示す。

表 2.7.4 - 29　血液学的検査値の投与前後の重症度に関するシフトテーブル
（PDX-008 試験，安全性解析対象集団）

臨床検査項目	ベースライン時の重症度	投与後の最大重症度 例（%）						計
		欠測例	0	1	2	3	4	
血小板数	欠測例	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	0	0 (0)	30 (27)	25 (23)	6 (5)	7 (6)	12 (11)	80 (72)
	1	0 (0)	0 (0)	3 (3)	5 (5)	10 (9)	11 (10)	29 (26)
	2	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)
	3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	計	0 (0)	30 (27)	28 (25)	11 (10)	17 (15)	25 (23)	111 (100)
好中球数	欠測例	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
	0	0 (0)	50 (45)	7 (6)	16 (14)	17 (15)	7 (6)	97 (87)
	1	0 (0)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	4 (4)
	2	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	3 (3)	2 (2)	7 (6)
	3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
	4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	計	0 (0)	53 (48)	7 (6)	20 (18)	21 (19)	10 (9)	111 (100)
白血球数	欠測例	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	0	0 (0)	38 (34)	21 (19)	18 (16)	8 (7)	5 (5)	90 (81)
	1	0 (0)	2 (2)	1 (1)	4 (4)	6 (5)	2 (2)	15 (14)
	2	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	3 (3)	5 (5)
	3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
	4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	計	0 (0)	41 (37)	22 (20)	22 (20)	16 (14)	10 (9)	111 (100)
ヘモグロビン	欠測例	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	0	0 (0)	7 (6)	19 (17)	8 (7)	3 (3)	0 (0)	37 (33)
	1	0 (0)	0 (0)	30 (27)	21 (19)	6 (5)	1 (1)	58 (52)
	2	0 (0)	0 (0)	0 (0)	9 (8)	7 (6)	0 (0)	16 (14)
	3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	計	0 (0)	7 (6)	49 (44)	38 (34)	16 (14)	1 (1)	111 (100)

引用元：PDX-008 試験　治験総括報告書（5.3.5.2.2）　Table 14.4.1.

臨床的に重要な血液学的検査値異常（NCI-CTCAE ver. 3.0 で Grade 2 以上かつベースライン時から Grade が 1 以上増悪）の発現状況を表 2.7.4 - 30 に示す。

顕著にみられたものは血小板数減少であった（53 例，48%）。本項，第 2.1.4.1 章で述べたとおり，投与中止に至った血小板減少症は安全性解析対象集団 111 例中 4 例であった（表 2.7.4 - 18）。その他，好中球数減少が 49 例（43%），白血球数減少が 47 例（42%），ヘモグロビン低下が 46 例（41%）で認められた。

表 2.7.4 - 30　臨床的に重要な血液学的検査値異常（PDX-008 試験）

	安全性解析対象集団（111 例）	
臨床検査項目	例	(%)
ヘモグロビン低下	46	(41)
好中球数減少	49	(43)
血小板数減少	53	(48)
白血球数減少	47	(42)

引用元：PDX-008 試験　治験実施計画書（5.3.5.2.2）　Table 12.8 改編

2)　国内第 I/II 相試験（PDX-JP1 試験）

安全性解析対象集団 25 例における，血液学的検査値の測定値（平均値）のプララトレキサート投与前（第 1 サイクル Visit 1，ベースライン）からの推移は，白血球数，赤血球数，ヘモグロビン量，ヘマトクリット値，血小板数及び好中球数において，第 1 サイクル Visit 4 までの間に減少傾向がみられたが，その後は一定の範囲を保った。その他の検査項目に特記すべき変化はなかった。

有害事象として報告された臨床検査値異常（SOC で「臨床検査」に該当する有害事象）のうち，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象及び減量に至った有害事象に該当するものはなかった。投与中断に至った臨床検査値異常が 6 例（24.0%）に認められた。これらのうち血液学的検査値に該当する事象は「血小板数減少」（4 例，16.0%）並びに「リンパ球数減少」及び「好中球数減少」が各 1 例（4.0%）に認められた（表 2.7.4 - 23）。

3.2　血液生化学検査値

1)　海外第 II 相試験（PDX-008 試験）

ベースライン時の正常値が，プララトレキサート最終投与後 30 日の安全性追跡調査来院までに異常値となった臨床検査値として，血液生化学検査値の上昇も報告されており，中でも肝機能検査値の上昇が多く発現した。各血液生化学検査値の重症度（NCI-CTCAE ver. 3.0 に基づく）に関するプララトレキサート投与前後のシフトテーブルを表 2.7.4 - 31 に示す。

表 2.7.4 - 31　血液生化学検査値の投与前後の重症度に関するシフトテーブル
（PDX-008 試験，安全性解析対象集団）

臨床検査項目	ベースライン時の重症度	投与後の最大重症度 例（%）						計
		欠測例	0	1	2	3	4	
ALT	欠測例	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
	0	0 (0)	54 (49)	31 (28)	9 (8)	4 (4)	0 (0)	98 (88)
	1	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)	3 (3)	0 (0)	7 (6)
	2	0 (0)	0 (0)	1 (1)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	4 (4)
	3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	計	2 (2)	54 (49)	34 (31)	14 (13)	7 (6)	0 (0)	111 (100)
AST	欠測例	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
	0	0 (0)	51 (46)	27 (24)	5 (5)	6 (5)	0 (0)	89 (80)
	1	0 (0)	0 (0)	10 (9)	6 (5)	1 (1)	0 (0)	17 (15)
	2	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	3 (3)
	3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	計	2 (2)	51 (46)	38 (34)	12 (11)	8 (7)	0 (0)	111 (100)
総ビリルビン	欠測例	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (3)
	0	0 (0)	80 (72)	14 (13)	7 (6)	1 (1)	1 (1)	103 (93)
	1	0 (0)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	4 (4)
	2	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
	4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	計	2 (2)	84 (76)	14 (13)	7 (6)	3 (3)	1 (1)	111 (100)
クレアチニン	欠測例	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	0	0 (0)	79 (71)	17 (15)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	98 (88)
	1	0 (0)	2 (2)	8 (7)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	11 (10)
	2	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	計	1 (1)	81 (73)	25 (23)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	111 (100)

引用元：PDX-008 試験　治験総括報告書（5.3.5.2.2）　Table 14.4.1.

臨床的に重要な血液生化学検査値異常（NCI-CTCAE ver. 3.0 で Grade 2 以上かつベースライン時から Grade が 1 以上増悪）の発現状況を表 2.7.4 - 32 に示す。

アラニンアミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ，ALT）上昇及び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）上昇がそれぞれ 18 例（16%）及び 19 例（17%）の被験者で認められ，同一被験者で両方の異常値を示すことが多かった。総ビリルビン上昇が 10 例（9%）で認められ，このうち 5 例（被験者 005，008，040，048，070）が 2.5 mg/dL を超える値を示した。被験者 040 は胆管癌と診断され，試験を中止した。クレアチニン上昇が 3 例（3%）で認められ，このうち 2 例（被験者 077，

106）は試験期間中に腎不全を発現した。被験者 077 は PD によりプララトレキサート投与を中止し，被験者 106 は腎不全によりプララトレキサート投与を中止した。

表 2.7.4 - 32　臨床的に重要な血液生化学検査値異常（PDX-008 試験）

	安全性解析対象集団（111 例）	
臨床検査項目	例	(%)
ALT 上昇	18	(16)
AST 上昇	19	(17)
総ビリルビン上昇	10	(9)
クレアチニン上昇	3	(3)

引用元：PDX-008 試験　治験実施計画書（5.3.5.2.2）　Table 12.8 改編

2)　国内第 I/II 相試験（PDX-JP1 試験）

安全性解析対象集団 25 例における，血液生化学検査値の測定値（平均値）のプララトレキサート投与前からの推移は，AST 及び ALT に上昇の傾向が，LDH，ALP，尿酸及びトリグリセリドに低下の傾向がみられた。その他の検査項目に特記すべき変化はなかった。

本項，第 3.1 章で述べたとおり，有害事象として報告された臨床検査値異常のうち，投与中断に至った有害事象が 6 例（24.0%）に認められた。これらのうち血液生化学検査値に該当する事象は「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」及び「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」が各 1 例（4.0%）に認められた（表 2.7.4 - 23）。

3.3　血漿中ホモシステイン（Hcy）濃度及び血漿中メチルマロン酸（MMA）濃度

1)　海外第 II 相試験（PDX-008 試験）

PDX-008 試験では，ビタミン B_{12} 及び葉酸の投与時期を決定する目的で，プララトレキサート投与開始前に血漿中 MMA 濃度及び血漿中 Hcy 濃度を測定した。その後は，Grade 3 以上の粘膜炎発現時に測定したのみで，定期的には検査しなかった。

プララトレキサート投与開始前の血漿中 MMA 濃度及び血漿中 Hcy 濃度と，粘膜の炎症の発現頻度に特に相関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，有害事象発現状況との相関を検討する目的で，血漿中 MMA 濃度及び血漿中 Hcy 濃度を測定した。測定時期は，スクリーニング時，第 1～3 サイクルの Visit 4 及び Visit 7 とした。

安全性解析対象集団 25 例における血漿中 MMA 濃度（平均値±標準偏差，以下同様）は，スクリーニング時は 10.18±4.35 µmol/L でその後経時的に低下し，第 3 サイクル Visit 7 では 8.98±2.49 µmol/L であった。また，血漿中 Hcy 濃度は，スクリーニング時は 0.182±0.074 µmol/L，第 3 サイクル Visit 7 では 0.180±0.096 µmol/L で，投与期間を通じて大きな変化はなかった。

血漿中 MMA 濃度及び血漿中 Hcy 濃度と，有害事象の口内炎の重症度の相関を検討したが，明確な傾向は認められなかった。

4　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

4.1　バイタルサイン

1)　海外第 II 相試験（PDX-008 試験）

ベースライン時の被験者の体重の範囲は 48.7～158.0 kg であった。有害事象として「体重減少」が発現した被験者は 8 例（7%）であり，このうち 6 例はプララトレキサートと関連ありとされた。

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，血圧（収縮期／拡張期）及び体重がプララトレキサート投与前に比べ投与期間中にやや上昇／増加傾向を示し，体温がやや低下傾向を示した。脈拍数に特記すべき変化はなかった。

4.2　身体的所見

1)　海外第 II 相試験（PDX-008 試験）

PDX-008 試験では ECOG-PS の集計は実施されず，被験者ごとの推移が一覧表にまとめられている［PDX-008 試験　治験実施計画書（第 5.3.5.2.2 項）　Listing 16.2.9.3］

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，ECOG PS がプララトレキサート投与前に比べ投与後に 2 段階以上悪化したのは，投与期間中では第 1 サイクル Visit 4 及び第 2 サイクル Visit 5 で各 1 例であった。また，プララトレキサート投与中止時及び最終投与 30 日後に 2 段階以上の悪化が散見された。

4.3　心電図及び QTc 間隔への潜在的影響

1)　海外臨床試験（PDX-008 試験及び PDX-007 試験）

PDX-008 試験では，プララトレキサート投与開始前 21 日以内に心電図が測定された。被験者ごとの心電図の結果は，PDX-008 試験　治験総括報告書（第 5.3.5.2.2 項）の Listing 16.2.4.4 に示している。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，おそらく左心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，左脚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。Allos 社への死亡又はその他の重篤な有害事象の報告の中で，心電図測定結果が含まれているものはなかった。ただし，3 例の重篤な有害事象の報告に，心エコー像が掲載されていた［PDX-008 試験　治験総括報告書（第 5.3.5.2.2 項）Section 14.3.3］。

進行非小細胞肺癌患者（NSCLC）を対象として実施された海外第 I 相試験（PDX-007 試験，参考資料，第 5.3.3.2.1 項）では，3～5 分又は 1 時間で 190 mg/m^2 又は 230 mg/m^2 のプララトレキサートを隔週投与された 14 例の評価可能被験者を対象に，QT/QTc 評価が実施された

［Electrocardiographic Effects of Pralatrexate (PDX-007):Cardiac Safety Report（第 5.3.4.2 項）］。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。12 誘導心電図は，スクリーニング時，ベースライン時（プララトレキサート投与直前）での 2 回の 3 連続測定，並びに投与終了時及び終了後 1，3 及び 6 時間での 3 連続測定を実施した。さらに，その後は各奇数サイクルの初回投与時の投与前及び投与終了後 30 分以内に各 1 回測定した。

これらの測定点は，高速液体クロマトグラフィー法を用いて評価された初期のプララトレキサートの薬物動態プロファイル［終末相の消失半減期：2～12 時間（Krug 2000），消失半減期の平均値：8 時間］に基づいて設定した。また，心再分極は最高血漿薬物濃度到達時点（T_{max}）で最も起こりやすいと予想し，設定した。なお，PDX-007 試験の最終的な薬物動態の結果によると，平均終末相半減期の延長がみられた（プララトレキサートの 2 つのジアステレオマーについて，PDX-10a は 24 時間，PDX-10b は 19 時間）。これは，分析法の変更（より頑健で定量下限の低い分析法）に一部起因するが，終末相におけるプララトレキサートの血漿中濃度（PDX-10a + PDX-10b）が極めて低いため（190 mg/m^2 投与後 6 時間で約 353 ng/mL），終末相の濃度が総薬物曝露量に及ぼす影響は小さい。

プララトレキサートは，再発又は難治性の PTCL 等の高悪性度リンパ腫患者に使用することを目的としているため，比較対照としてプラセボを投与することは非倫理的であると考えられる。さらに，プララトレキサートは細胞傷害性であるため，通常クロスオーバーデザインに必要とされる病状安定性の条件が当てはまらない。そのため，ICH E14 ガイダンス「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価」において推奨されている解析手法をすべて実施することはできなかった。PDX-007 試験では，プララトレキサート投与前であるベースライン時からの QTc 間隔の変化を用いてプララトレキサート投与による QTc へ及ぼす影響を解析した。

全体として，QTcF の変化によって評価した場合，心再分極に及ぼすプララトレキサートの影響は，無視できる程度にすぎないことが示された。カテゴリ化された不整脈リスクの閾値に関しては，Bazett 又は Fridericia のいずれの補正式を用いた場合も，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。心伝導に関しては，心拍数，PR 間隔，又は QRS 時間に大きな変化は認められなかった。プララトレキサート投与後における QTc 間隔の変化の最大値又は平均値と最高血漿中濃度（C_{max}）値又は無限大まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）値との間に，相関性は認められなかった。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，最高用量で再分極をわずかに遅延させたが（230 mg/m^2 の 3～5 分投与群で，

投与前からの QTcF 間隔の平均変化が 6.1 msec），その影響の大きさは臨床的に重要ではないと考えられた。

以上の結果に基づき，プララトレキサートは心毒性を引き起こさないと考えられることから，更なる心電図検討試験は計画されていない。

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　特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1　内因性要因

5.1.1　年齢，性別，人種

1)　海外第 II 相試験（PDX-008 試験）

PDX-008 試験に組み入れられた被験者での年齢（65 歳未満／65 歳以上）別有害事象発現状況（類似事象を再区分した集計）を表 2.7.4 - 33 に，性別有害事象発現状況（類似事象を再区分した集計）を表 2.7.4 - 34 に示す。

有害事象の発現頻度は，各年齢層（65 歳未満及び 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%）及び「鼻出血」（38% vs 20%）のみであった［「鼻出血」の発現頻度の引用元：PDX-008 試験　治験総括報告書（第 5.3.5.2.2 項）　Table 14.3.1.5.9 及び Table 14.3.1.5.10］。

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（Grouped）」（男性：33% vs　女性：57%）及び「貧血（Grouped）」（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。

表 2.7.4 - 33　有害事象発現状況－年齢別－（PDX-008 試験，類似事象を再区分した集計）

年齢別 （安全性解析対象例数）	65 歳未満 （71 例）	65 歳以上 （40 例）
有害事象	**例　（%）**	**例　（%）**
粘膜の炎症（Grouped）	45　(63)	34　(85)
口内炎	43　(61)	33　(83)
粘膜の炎症	4　(6)	6　(15)
咽頭の炎症	3　(4)	0
食道炎	2　(3)	0
肛門の炎症	1　(1)	0
亀頭包皮炎	1　(1)	1　(3)
歯肉炎	0	1　(3)
口腔内潰瘍形成	0	1　(3)
食道炎	0	1　(3)
口腔粘膜紅斑	0	1　(3)
咽頭の炎症	0	1　(3)
咽頭炎	0	1　(3)
血小板減少症（Grouped）	26　(37)	19　(48)
血小板減少症	20　(28)	14　(35)
血小板数減少	7　(10)	6　(15)
貧血（Grouped）	24　(34)	14　(35)
貧血	20　(28)	12　(30)
ヘモグロビン減少	5　(7)	4　(10)
浮腫（Grouped）	20　(28)	14　(35)
末梢性浮腫	20　(28)	11　(28)
浮腫	0	2　(5)
圧痕浮腫	0	1　(3)
好中球減少症（Grouped）	16　(23)	12　(30)
好中球減少症	13　(18)	9　(23)
好中球数減少	3　(4)	3　(8)
食欲不振（Grouped）	12　(17)	6　(15)
食欲不振	6　(8)	3　(8)
食欲減退	6　(8)	3　(8)
低カリウム血症（Grouped）	12　(17)	6　(15)
低カリウム血症	12　(17)	5　(13)
血中カリウム減少	0	1　(3)
肝機能検査異常（Grouped）	11　(15)	3　(8)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	8　(11)	2　(5)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ	3　(4)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	3　(4)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3　(4)	2　(5)
肝機能検査異常	1　(1)	0

年齢別 （安全性解析対象例数）	65 歳未満 （71 例）	65 歳以上 （40 例）
トランスアミナーゼ上昇	0	1　(3)
そう痒症（Grouped）	8　(11)	8　(20)
そう痒症	8　(11)	8　(20)
白血球減少症（Grouped）	7　(10)	5　(13)
白血球数減少	4　(6)	3　(8)
白血球減少症	3　(4)	2　(5)
消化不良（Grouped）	6　(8)	5　(13)
胃食道逆流性疾患	3　(4)	4　(10)
消化不良	2　(3)	2　(5)
胃炎	2　(3)	0
口内乾燥（Grouped）	4　(6)	1　(3)
口内乾燥	3　(4)	0
咽喉乾燥	2　(3)	0
口唇乾燥	1　(1)	1　(3)
嚥下痛（Grouped）	1　(1)	1　(3)
食道痛	1　(1)	0
嚥下痛	0	1　(3)

MedDRA ver. 11.0
引用元：PDX-008 試験　治験総括報告書（5.3.5.2.2）　Table 14.3.1.5.3, Table 14.3.1.5.4 改編

表 2.7.4 - 34　有害事象発現状況－性別－（PDX-008 試験，類似事象を再区分した集計）

性別 （安全性解析対象例数）	男性 （76 例）	女性 （35 例）
有害事象	例　(%)	例　(%)
粘膜の炎症（Grouped）	52　(68)	27　(77)
口内炎	49　(64)	27　(77)
粘膜の炎症	7　(9)	3　(9)
亀頭包皮炎	2　(3)	0
食道炎	2　(3)	0
咽頭の炎症	2　(3)	2　(6)
肛門の炎症	1　(1)	0
口腔粘膜紅斑	1　(1)	0
歯肉炎	0	1　(3)
口腔内潰瘍形成	0	1　(3)
食道炎	0	1　(3)
咽頭炎	0	1　(3)
血小板減少症（Grouped）	25　(33)	20　(57)
血小板減少症	18　(24)	16　(46)
血小板数減少	9　(12)	4　(11)
貧血（Grouped）	22　(29)	16　(46)
貧血	19　(25)	13　(37)
ヘモグロビン減少	5　(7)	4　(11)
浮腫（Grouped）	21　(28)	13　(37)
末梢性浮腫	19　(25)	12　(34)
浮腫	2　(3)	0
圧痕浮腫	0	1　(3)
好中球減少症（Grouped）	17　(22)	11　(31)
好中球減少症	15　(20)	7　(20)
好中球数減少	2　(3)	4　(11)
食欲不振（Grouped）	14　(18)	4　(11)
食欲減退	8　(11)	1　(3)
食欲不振	6　(8)	3　(9)
低カリウム血症（Grouped）	11　(14)	7　(20)
低カリウム血症	11　(14)	6　(17)
血中カリウム減少	0　(0)	1　(3)
そう痒症（Grouped）	9　(12)	7　(20)
そう痒症	9　(12)	7　(20)
肝機能検査異常（Grouped）	8　(11)	6　(17)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	5　(7)	5　(14)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ	3　(4)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	3　(4)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2　(3)	3　(9)

性別 （安全性解析対象例数） 有害事象	男性 （76 例） 例　(%)	女性 （35 例） 例　(%)
肝機能検査異常	1　(1)	0
トランスアミナーゼ上昇	0	1　(3)
白血球減少症（Grouped）	7　(9)	5　(14)
白血球減少症	4　(5)	1　(3)
白血球数減少	3　(4)	4　(11)
消化不良（Grouped）	6　(8)	5　(14)
胃食道逆流性疾患	3　(4)	4　(11)
消化不良	2　(3)	2　(6)
胃炎	2　(3)	0
口内乾燥（Grouped）	4　(5)	1　(3)
口内乾燥	3　(4)	0
咽喉乾燥	2　(3)	0
口唇乾燥	1　(1)	1　(3)
嚥下痛（Grouped）	1　(1)	1　(3)
食道痛	1　(1)	0
嚥下痛	0	1　(3)

MedDRA ver. 11.0
引用元：PDX-008 試験　治験総括報告書（5.3.5.2.2）　Table 14.3.1.5.1, Table 14.3.1.5.2 改編

2)　国内第 I/II 相試験（PDX-JP1 試験）

PDX-JP1 試験での年齢別（65 歳未満／65 歳以上）及び性別の各層別検討結果を本項，第 7 章「付録」の表 2.7.4 - 38 及び表 2.7.4 - 39 に示す。

65 歳未満と 65 歳以上のいずれかの層別区分で発現率が 30%以上である有害事象のうち，層別区分間で発現率に 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。

男性と女性のいずれかの層別区分で発現率が 30%以上である有害事象のうち，男女間で発現率に 2 倍以上の違いがみられた有害事象は，「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。

5.1.2　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，参考資料，第 5.3.3.3.1 項）の成績にて検討した。

本試験には，スクリーニングした患者を推算糸球体濾過量（eGFR）の値に基づく腎機能の状態により，以下のコホートに各 6 例ずつ組入れる計画であった。

コホート A（腎機能正常患者）　　：eGFR が 90 mL/min/1.73 m^2 以上
コホート B（軽度腎機能障害患者）：eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 以上 90 mL/min/1.73 m^2 未満
コホート C（中等度腎機能障害患者）：eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満
コホート D（高度腎機能障害患者）：eGFR が 15 mL/min/1.73 m^2 以上 30 mL/min/1.73 m^2 未満

プララトレキサートは開始用量として 30 mg/m^2（コホート A～C）又は 15 mg/m^2（コホート D）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，コホート A～C では 20 mg/m^2 まで，コホート D では 10 mg/m^2 まで減量可能とした。

本試験には 29 例の患者が組み入れられ，そのうち 27 例（コホート A : 6 例，コホート B : 9 例，コホート C : 6 例及びコホート D : 6 例）が 1 回以上のプララトレキサート投与を受け，安全性解析対象集団に組み入れられた。

有害事象発現状況の概要を表 2.7.4 - 35 に示す。また，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）のうち，全体で 2 例以上の被験者に発現した事象を表 2.7.4 - 36 に示す。

全被験者（27 例）が 1 件以上の TEAE を発現し，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（他の集団の発現頻度：0～1 例，17%以下）。主な副作用は，「口内炎」（23 例，85%），「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プララトレキサート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コホートで 50%を超えており，高度腎機能障害患者（コホート D）では 6 例全例で Grade 3 又は Grade 4 の TEAE が発現したが，発現する事象自体は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%）であり，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。5 例の内訳は，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。このうち，腎機能正常患者の死亡例 1 例（被験者番号 106）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。腎機能正常患者で有害事象により投与中止したのは 1 例（1/6 例，17%）であり，腎機能障害患者（軽度：4/9 例［44%］，中等度：4/6 例［67%］，高度：2/6 例［33%］）と比較して少なかった。全体では「口内炎」によるプララトレキサート投与中止が最も多かった（4 例，15%）。

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 を投与したときと有害事象の発現状況は大きく異ならなかった。また，本試験で発現した TEAE は，プララトレキサートの他の臨床試験で認められた事象と同様であった。

表 2.7.4 - 35　安全性評価の概要（PDX-019 試験，安全性解析対象集団）

有害事象の分類	腎機能				計（27 例）
	正常（6 例）	軽度障害（9 例）	中等度障害（6 例）	高度障害（6 例）	
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），例（%）	6 (100)	9 (100)	6 (100)	6 (100)	27 (100)
Grade 3 又は 4 の TEAE	4 (67)	8 (89)	5 (83)	6 (100)	23 (85)
PDX と関連のある TEAE	6 (100)	9 (100)	5 (83)	5 (83)	25 (93)
PDX と関連のある Grade 3 又は 4 の TEAE	4 (67)	7 (78)	3 (50)	5 (83)	19 (70)
重篤な有害事象，例（%）	4 (67)	5 (56)	4 (67)	4 (67)	17 (63)
PDX と関連のある重篤な有害事象	3 (50)	3 (33)	2 (33)	4 (67)	12 (44)
死亡，例（%）	4 (67)	2 (22)	0	0	6 (22)
重篤な有害事象による死亡（Grade 5）	4 (67)	2 (22)	0	0	6 (22)
PDX と関連のある重篤な有害事象による死亡	1 (17)	0	0	0	1 (4)
有害事象による中止，例（%）	1 (17)	4 (44)	4 (67)	2 (33)	11 (41)
TEAE による中止	1 (17)	4 (44)	4 (67)	2 (33)	11 (41)
PDX と関連のある TEAE による中止	0	2 (22)	2 (33)	2 (33)	6 (22)
重篤な有害事象による中止	1 (17)	4 (44)	3 (50)	1 (17)	9 (33)
PDX と関連のある重篤な有害事象による中止	0	2 (22)	1 (17)	1 (17)	4 (15)

PDX：プララトレキサート
引用元：PDX-019 試験　治験総括報告書（5.3.3.3.1）　Table 18

表 2.7.4 - 36　全体で 2 例以上の被験者に発現した TEAE（PDX-019 試験, 安全性解析対象集団）

基本語	腎機能				計（27 例）
	正常	軽度障害	中等度障害	高度障害	
	（6 例）	（9 例）	（6 例）	（6 例）	
有害事象発現例	6 (100)	9 (100)	6 (100)	6 (100)	27 (100)
血液およびリンパ系障害	4 (67)	5 (56)	4 (67)	5 (83)	18 (67)
貧血	4 (67)	5 (56)	3 (50)	4 (67)	16 (59)
白血球減少症	1 (17)	4 (44)	0	0	5 (19)
好中球減少症	0	1 (11)	1 (17)	3 (50)	5 (19)
血小板減少症	1 (17)	0	1 (17)	3 (50)	5 (19)
胃腸障害	6 (100)	9 (100)	6 (100)	6 (100)	27 (100)
口内炎	5 (83)	9 (100)	5 (83)	5 (83)	24 (89)
悪心	3 (50)	6 (67)	4 (67)	3 (50)	16 (59)
便秘	1 (17)	4 (44)	3 (50)	1 (17)	9 (33)
下痢	3 (50)	5 (56)	0	0	8 (30)
腹痛	2 (33)	4 (44)	0	0	6 (22)
嘔吐	2 (33)	2 (22)	1 (17)	1 (17)	6 (22)
腹水	1 (17)	3 (33)	0	0	4 (15)
口腔内痛	0	0	1 (17)	2 (33)	3 (11)
腹部膨満	0	2 (22)	0	0	2 (7)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (100)	7 (78)	4 (67)	4 (67)	21 (78)
疲労	2 (33)	6 (67)	3 (50)	1 (17)	12 (44)
末梢性浮腫	3 (50)	3 (33)	1 (17)	1 (17)	8 (30)
疾患進行	2 (33)	3 (33)	0	0	5 (19)
発熱	1 (17)	1 (11)	0	3 (50)	5 (19)
無力症	2 (33)	1 (11)	1 (17)	0	4 (15)
疼痛	1 (17)	2 (22)	0	0	3 (11)
感染症および寄生虫症	0	5 (56)	5 (83)	3 (50)	13 (48)
蜂巣炎	0	2 (22)	1 (17)	0	3 (11)
臨床検査	4 (67)	4 (44)	3 (50)	3 (50)	14 (52)
血小板数減少	2 (33)	1 (11)	1 (17)	0	4 (15)
白血球数減少	0	0	1 (17)	2 (33)	3 (11)
代謝および栄養障害	3 (50)	4 (44)	3 (50)	4 (67)	14 (52)
食欲不振	2 (33)	2 (22)	1 (17)	2 (33)	7 (26)
低カリウム血症	2 (33)	1 (11)	0	2 (33)	5 (19)
低マグネシウム血症	1 (17)	2 (22)	1 (17)	1 (17)	5 (19)
過小食	0	3 (33)	1 (17)	0	4 (15)
低アルブミン血症	1 (17)	2 (22)	0	0	3 (11)
脱水	0	2 (22)	0	0	2 (7)
筋骨格系および結合組織障害	2 (33)	3 (33)	2 (33)	2 (33)	9 (33)
背部痛	1 (17)	0	2 (33)	0	3 (11)

基本語	腎機能				計（27 例）
	正常	軽度障害	中等度障害	高度障害	
	（6 例）	（9 例）	（6 例）	（6 例）	
筋骨格系胸痛	0	0	0	2 (33)	2 (7)
筋肉痛	0	2 (22)	0	0	2 (7)
精神障害	1 (17)	1 (11)	1 (17)	0	3 (11)
不安	1 (17)	1 (11)	0	0	2 (7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (100)	7 (78)	5 (83)	2 (33)	20 (74)
呼吸困難	3 (50)	4 (44)	3 (50)	0	10 (37)
咳嗽	1 (17)	3 (33)	2 (33)	1 (17)	7 (26)
鼻出血	2 (33)	2 (22)	2 (33)	1 (17)	7 (26)
口腔咽頭痛	0	0	2 (33)	1 (17)	3 (11)
胸水	0	1 (11)	2 (33)	0	3 (11)
皮膚および皮下組織障害	2 (33)	5 (56)	2 (33)	1 (17)	10 (37)
脱毛症	0	3 (33)	0	0	3 (11)
皮膚潰瘍	1 (17)	2 (22)	0	0	3 (11)

引用元：PDX-019 試験　治験総括報告書（5.3.3.3.1）　Table 19

5.1.3　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されていない。

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。

5.1.4　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。

5.2　外因性要因

5.3　薬物相互作用

プララトレキサートと他剤との薬物動態的薬物間相互作用について，正式な臨床評価は実施されていない。ただし，第 I 相試験（PDX-01-014 試験，参考資料）において，尿酸排泄薬プロベネ

シドの併用がプララトレキサートの薬物動態に及ぼす影響を検討した。プロベネシドは，メトトレキサートのクリアランスを遅延させ，その結果として曝露量を増加させることが明らかになっている。プララトレキサートの第 I 相試験において，プロベネシドの用量を漸増させて併用したところ，プララトレキサートのクリアランスが遅延し，それに応じた曝露量の増加が認められた（第 2.7.2.2.8 項）。

さらに，血漿中タンパク結合の置換，潜在的な一次及び二次シトクロム P450（CYP）代謝，並びに P-糖タンパク質（P-gp）介在輸送に及ぼす影響によって生じる薬物間相互作用の可能性を評価するため，ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験が実施された。これらについて以下に要約し，更に第 2.7.2 項に述べた。

5.3.1　シトクロム P450 アイソザイム

プララトレキサートは，*in vitro* において，肝 CYP アイソザイムによる一次代謝又は肝グルクロニダーゼによる二次代謝をあまり受けない（第 2.7.2.3.1.2 項）。*In vitro* 試験から，プララトレキサートは，臨床的に意味のある濃度において，肝臓の一次及び二次酵素の濃度又は活性を誘導又は阻害する可能性が低いことが示された（第 2.7.2.2.1.4 項）。

5.3.2　トランスポーター系

MDR1-MDCK 及び Caco-2 細胞系を用いた *in vitro* 試験において，プララトレキサートは P-gp 介在輸送の基質ではなく，また P-gp 介在輸送を阻害しないことから，プララトレキサートは，P-gp 介在性メカニズムを介した P-gp 基質の生体内動態阻害を引き起こさないことが示唆される（第 2.7.2.2.1.4.3 項）。

5.3.3　タンパク結合の置換

プララトレキサートのヒト血漿タンパクへの結合率は約 67%であったが，フェニトイン，ワルファリン，セフトリアキソン，ジゴキシン，プロプラノロール，及びジソピラミドの存在下で，血漿タンパク結合部位からのプララトレキサートの顕著な解離は認められなかった（第 2.7.2.2.1.4 項）。また，プララトレキサートの存在下において，フェニトイン，ワルファリン，イブプロフェン，ジゴキシン，プロプラノロール，及びジソピラミドのそれぞれの血漿タンパク結合部位からの顕著な解離は認められなかった（第 2.7.2.2.1.4 項）。以上の結果を総合すると，プララトレキサートによって血漿タンパク結合部位の置換による薬物相互作用が生じる可能性は低いことが示唆される。

5.3.4　腎クリアランス

プララトレキサートの全身クリアランスには腎排泄が大きく関与するため（PDX-008 試験：PDX-10a が 31%，PDX-10b が 38%，PDX-JP1 試験：PDX-10a が 21.9%，PDX-10b が 29.8%），同様に腎排泄が主となる薬物（NSAID，トリメトプリム／スルファメトキサゾールなど）を併用した場合に，プララトレキサートのクリアランスが遅延するおそれがある（第 2.7.2.3.5.2 項）。

5.3.5　そのほかの相互作用

プララトレキサートは静脈内投与するため，食事と薬物の相互作用はない。

5.4　妊娠及び授乳時の使用

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。

5.5　過量投与

これまで，処方量よりも多くのプララトレキサートが投与された臨床経験はない。プララトレキサートの投与経路は静脈内注入のみであり，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投与後に，ロイコボリンを投与することによって毒性を軽減したという決定的な経験はない。しかし，プララトレキサートの作用機序に基づき，メトトレキサート過量投与時の推奨事項と同様に，葉酸（ロイコボリン）の迅速な投与を検討すべきである。

5.6　薬物乱用

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。

5.7　離脱症状及び反跳現象

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。

5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

非臨床試験の概括評価（第 2.4.5 項）において考察したように，薬理試験及び毒性試験におけるプララトレキサートの評価から，プララトレキサートは中枢神経系機能に対して，直接的な用量制限作用を示さないことが明らかになった。Sprague-Dawley ラットを用いた神経毒性試験において，プララトレキサートを 25 mg/kg まで単回急速静注したところ，神経毒性を示す有害徴候は生じなかった。一連の機能観察及び自発運動活性データから判定した各投与群における神経行動及び機能の完全性は，投与前，投与後 5 分及び 24 時間の時点で，対照群と同程度であった。ラット脳灌流試験によって，プララトレキサートは血液脳関門をほとんど通過しないことが示された。

臨床又は非臨床において，プララトレキサートが中枢神経系機能の変化に大きな影響を及ぼすという所見は認められていない。自動車の運転能又は機器の操作能に対するプララトレキサートの影響を検討する試験は実施されていないが，疲労，特に高度の疲労が発現した場合，これらの能力が損なわれるおそれがある。患者に対して，疲労が認められた場合には自動車の運転や機器の操作を行わないよう，助言すべきである。

6　市販後データ

海外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 名である。

2009 年 9 月 24 日（米国承認日）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。報告された重篤な副作用を表 2.7.4 - 37 に示す。

表 2.7.4 - 37　海外市販後での有害事象発現状況［報告期（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び累計期間（2009 年 9 月 24 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）］

器官別大分類 MedDRA ver. 18.0	基本語 MedDRA ver. 18.0	自発報告（全世界の所轄官庁への報告，文献報告を含む）[a]				自発報告	非介入的市販後試験及び他の依頼に基づく非自発的な情報源[b]	
		重篤		非重篤			重篤	
		本報告期	累計	本報告期	累計	総累計	本報告期	累計
感染症および寄生虫症	膿瘍	0	0	0	1	1	0	0
	菌血症	0	0	0	0	0	0	1
	気管支炎	0	0	0	1	1	0	0
	カンジダ感染	0	1	0	0	1	0	0
	カテーテル留置部位蜂巣炎	0	0	0	1	1	0	0
	蜂巣炎	0	1	0	1	2	0	0
	クロストリジウム感染	0	0	0	0	0	0	1
	クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	1	0	0	1	0	0
	結膜炎	0	0	0	1	1	0	0
	サイトメガロウイルス感染	0	0	0	0	0	1	1
	腸球菌感染	0	0	0	0	0	1	1
	大腸菌性敗血症	1	1	0	0	1	0	0
	毛包炎	0	0	0	1	1	0	0
	真菌血症	0	0	0	1	1	0	0
	真菌性気管炎	0	0	0	0	0	1	1
	胃腸炎	0	0	0	0	0	1	1
	ヘリコバクター感染	0	1	0	0	1	0	0
	C型肝炎	0	1	0	0	1	0	0

器官別大分類 MedDRA ver. 18.0	基本語 MedDRA ver. 18.0	自発報告（全世界の所轄官庁への報告，文献報告を含む）[a]				自発報告	非介入的市販後試験及び他の依頼に基づく非自発的な情報源 [b]	
		重篤		非重篤			重篤	
		本報告期	累計	本報告期	累計	総累計	本報告期	累計
	ヘルペスウイルス感染	0	0	0	1	1	0	0
	帯状疱疹	0	0	0	2	2	0	0
	感染	0	1	0	1	2	0	1
	肺感染	0	2	0	0	2	0	2
	口腔カンジダ症	1	1	0	0	1	0	0
	腹膜炎	0	0	0	0	0	1	1
	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	0	0	0	1	1
	肺炎	0	2	0	0	2	0	0
	敗血症	2	4	0	1	5	1	9
	敗血症性ショック	0	2	0	0	2	0	0
	副鼻腔炎	0	0	0	1	1	0	0
	皮膚感染	0	0	0	1	1	0	1
	ブドウ球菌性敗血症	0	1	0	0	1	0	0
	レンサ球菌性菌血症	1	1	0	0	1	0	0
	上気道感染	0	1	0	0	1	0	0
	尿路感染	1	1	0	1	2	0	0
	水痘帯状疱疹ウイルス感染	0	0	0	0	0	0	1
	細菌性創感染	0	1	0	0	1	0	0
小計 [d]		6	23	0	15	38	7	22

2.7.4　臨床的安全性
プララトレキサート

器官別大分類 MedDRA ver. 18.0	基本語 MedDRA ver. 18.0	自発報告（全世界の所轄官庁への報告，文献報告を含む）[a]				自発報告	非介入的市販後試験及び他の依頼に基づく非自発的な情報源[b]	
		重篤		非重篤			重篤	
		本報告期	累計	本報告期	累計	総累計	本報告期	累計
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性新生物進行	0	5	0	1	6	0	0
	菌状息肉症	0	1	0	0	1	0	0
	甲状腺新生物	0	1	0	0	1	0	0
小計[d]		0	7	0	1	8	0	0
血液およびリンパ系障害	貧血	4	4	0	0	4	1	5
	凝血異常	0	0	0	1	1	0	0
	血球減少症	0	1	0	0	1	0	0
	播種性血管内凝固	0	1	0	0	1	0	0
	発熱性好中球減少症	1	6	0	1	7	2	8
	貪食細胞性組織球症	0	1	0	0	1	0	0
	白血球減少症	1	2	0	0	2	0	0
	リンパ節症	0	0	0	1	1	0	0
	好中球減少症	1	6	0	3	9	1	3
	汎血球減少症	2	4	0	0	4	1	2
	脾腫	0	1	0	0	1	0	0
	血小板減少症	4	9	0	3	12	1	3
小計[d]		13	35	0	9	44	6	21

2.7.4　臨床的安全性
プララトレキサート

器官別大分類 MedDRA ver. 18.0	基本語 MedDRA ver. 18.0	自発報告（全世界の所轄官庁への報告，文献報告を含む）[a]				自発報告	非介入的市販後試験及び他の依頼に基づく非自発的な情報源 [b]	
		重篤		非重篤			重篤	
		本報告期	累計	本報告期	累計	総累計	本報告期	累計
免疫系障害	アナフィラキシー反応	0	0	0	0	0	0	1
	過敏症	0	0	0	1	1	0	1
小計 [d]		0	0	0	1	1	0	2
代謝および栄養障害	食欲減退	0	0	0	1	1	0	0
	脱水	0	3	0	0	3	2	8
	高カルシウム血症	0	0	0	0	0	0	1
	高血糖	0	0	0	1	1	0	1
	高カリウム血症	0	0	0	1	1	0	1
	高リン酸塩血症	0	0	0	1	1	0	0
	高尿酸血症	0	0	0	1	1	0	0
	低アルブミン血症	1	1	0	0	1	0	0
	低カルシウム血症	0	0	0	1	1	0	0
	低カリウム血症	0	0	0	0	0	0	1
	低ナトリウム血症	0	0	0	0	0	1	3
	栄養障害	1	1	0	0	1	0	0
	代謝性アシドーシス	0	1	0	0	1	0	0
	腫瘍崩壊症候群	1	1	0	1	2	0	0
小計 [d]		3	7	0	7	14	3	15

器官別大分類 MedDRA ver. 18.0	基本語 MedDRA ver. 18.0	自発報告（全世界の所轄官庁への報告，文献報告を含む）[a]				自発報告	非介入的市販後試験及び他の依頼に基づく非自発的な情報源[b]	
		重篤		非重篤			重篤	
		本報告期	累計	本報告期	累計	総累計	本報告期	累計
精神障害	激越	0	1	0	0	1	0	0
	錯乱状態	0	1	0	0	1	0	0
小計[d]		0	2	0	0	2	0	0
神経系障害	失声症	0	0	0	1	1	0	0
	意識レベルの低下	0	1	0	0	1	0	0
	脳症	0	1	0	0	1	0	1
	頭蓋内出血	0	0	0	0	0	0	1
	頭痛	0	0	0	0	0	0	1
	頭蓋内血腫	0	0	0	0	0	1	1
	神経痛	0	0	0	1	1	0	0
	錯感覚	0	0	1	1	1	0	0
	不全対麻痺	0	0	0	0	0	1	1
小計[d]		0	2	1	3	5	2	5
心臓障害	不整脈	0	1	0	0	1	0	0
	心房細動	0	1	0	0	1	0	0
	心筋炎	0	0	0	0	0	0	1
	洞性頻脈	0	0	0	0	0	0	1
	頻脈	0	0	0	0	0	1	1
	心室性期外収縮	0	1	0	0	1	0	0

器官別大分類 MedDRA ver. 18.0	基本語 MedDRA ver. 18.0	自発報告（全世界の所轄官庁への報告，文献報告を含む）[a]				自発報告	非介入的市販後試験及び他の依頼に基づく非自発的な情報源 [b]	
		重篤		非重篤			重篤	
		本報告期	累計	本報告期	累計	総累計	本報告期	累計
小計 [d]		0	3	0	0	3	1	3
血管障害	動脈破裂	0	1	0	0	1	0	0
	深部静脈血栓症	0	1	0	0	1	0	2
	塞栓症	0	0	0	0	0	0	2
	出血	0	1	0	0	1	0	0
	高血圧	0	0	0	0	0	0	1
	低血圧	0	0	0	1	1	2	3
	血栓症	0	0	0	0	0	0	1
小計 [d]		0	3	0	3	6	2	9
呼吸器、胸郭および縦隔障害	急性呼吸窮迫症候群	0	2	0	0	2	0	1
	咳嗽	0	0	0	1	1	0	1
	呼吸困難	0	2	0	4	6	0	4
	鼻出血	0	1	0	1	2	0	0
	低酸素症	0	1	0	0	1	0	1
	鼻乾燥	0	0	0	1	1	0	0
	鼻粘膜障害	0	0	0	1	1	0	0
	口腔咽頭痛	0	1	0	1	2	0	0
	胸水	0	1	1	2	3	0	0
	肺臓炎	0	2	0	0	2	0	0

器官別大分類 MedDRA ver. 18.0	基本語 MedDRA ver. 18.0	自発報告（全世界の所轄官庁への報告，文献報告を含む）[a]				自発報告	非介入的市販後試験及び他の依頼に基づく非自発的な情報源 [b]	
		重篤		非重篤			重篤	
		本報告期	累計	本報告期	累計	総累計	本報告期	累計
	湿性咳嗽	0	0	0	0	0	0	1
	肺塞栓症	0	0	0	0	0	0	4
	肺水腫	0	0	0	0	0	0	1
	肺血栓症	0	0	0	0	0	0	1
	呼吸窮迫	0	0	0	0	0	0	1
	呼吸不全	0	3	0	0	3	2	4
	上気道性喘鳴	0	0	0	0	0	0	2
小計 [d]		0	13	1	11	24	2	21
胃腸障害	腹部膨満	0	0	0	0	0	0	1
	腹痛	0	2	0	0	2	1	4
	上腹部痛	0	0	0	1	1	0	0
	腹水	0	1	0	0	1	0	0
	便秘	0	1	0	1	2	1	3
	下痢	0	2	0	3	5	0	1
	消化不良	0	0	0	0	0	0	1
	嚥下障害	0	1	0	1	2	0	0
	小腸炎	0	1	0	0	1	0	0
	胃潰瘍	0	1	0	0	1	0	0
	舌痛	0	0	0	1	1	0	0
	吐血	0	1	0	0	1	0	0

器官別大分類 MedDRA ver. 18.0	基本語 MedDRA ver. 18.0	自発報告（全世界の所轄官庁への報告，文献報告を含む）[a]				自発報告	非介入的市販後試験及び他の依頼に基づく非自発的な情報源 [b]	
		重篤		非重篤			重篤	
		本報告期	累計	本報告期	累計	総累計	本報告期	累計
	腸管虚血	0	1	0	0	1	0	0
	口腔内潰瘍形成	0	0	0	1	1	0	0
	悪心	0	1	0	4	5	1	3
	食道炎	0	0	0	0	0	1	2
	口腔内痛	0	0	0	1	1	0	0
	小腸閉塞	0	0	0	0	0	1	4
	口内炎	1	7	2	18	25	1	4
	嘔吐	0	1	0	2	3	1	4
小計 [d]		1	20	2	33	53	7	27
肝胆道系障害	肝不全	0	2	0	0	2	1	1
	黄疸	1	1	0	0	1	0	0
小計 [d]		1	3	0	0	3	1	1
皮膚および皮下組織障害	水疱	0	1	0	7	8	0	0
	皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1
	ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	1	1	0	0
	水疱性皮膚炎	0	1	0	0	1	0	0
	薬疹	0	0	0	0	0	1	1
	皮膚乾燥	0	0	0	2	2	0	0
	紅斑	0	2	1	5	7	0	0

器官別大分類 MedDRA ver. 18.0	基本語 MedDRA ver. 18.0	自発報告（全世界の所轄官庁への報告，文献報告を含む）[a]				自発報告	非介入的市販後試験及び他の依頼に基づく非自発的な情報源 [b]	
		重篤		非重篤			重篤	
		本報告期	累計	本報告期	累計	総累計	本報告期	累計
	全身紅斑	0	0	0	1	1	0	0
	多汗症	0	0	0	1	1	0	0
	手掌・足底発赤知覚不全症候群	1	1	0	1	2	0	0
	そう痒症	0	1	0	4	5	0	0
	全身性そう痒症	1	1	0	0	1	0	0
	発疹	0	3	0	11	14	0	0
	全身性皮疹	0	0	0	1	1	0	0
	斑状丘疹状皮疹	0	1	0	1	2	0	0
	そう痒性皮疹	0	0	0	1	1	0	0
	皮膚灼熱感	0	1	0	2	3	0	0
	皮膚障害	0	1	0	0	1	0	0
	皮膚剥脱	0	2	0	5	7	0	0
	皮膚出血	0	0	0	1	1	0	0
	皮膚病変	0	0	1	2	2	0	0
	皮膚腫瘤	0	0	0	1	1	0	0
	皮膚壊死	0	2	0	3	5	0	0
	皮膚反応	0	2	0	1	3	0	0
	皮膚潰瘍	0	3	0	4	7	0	0
	スティーブンス・ジョンソン症候群	1	1	0	0	1	0	0
	中毒性表皮壊死融解症	0	4	0	0	4	0	0
	蕁麻疹	1	1	0	0	1	0	0

2.7.4　臨床的安全性
プララトレキサート

器官別大分類 MedDRA ver. 18.0	基本語 MedDRA ver. 18.0	自発報告（全世界の所轄官庁への報告，文献報告を含む）[a]				自発報告	非介入的市販後試験及び他の依頼に基づく非自発的な情報源 [b]	
		重篤		非重篤			重篤	
		本報告期	累計	本報告期	累計	総累計	本報告期	累計
小計 [d]		4	28	2	55	83	1	2
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	0	0	0	1	1	0	0
	背部痛	0	0	0	1	1	1	1
	単径部痛	0	1	0	0	1	0	0
	関節腫脹	0	0	0	1	1	0	0
	筋痙縮	0	0	0	1	1	0	0
	筋力低下	0	0	0	0	0	0	1
	筋骨格系胸痛	0	0	0	0	0	0	1
	四肢痛	0	1	1	4	5	0	0
	滑液嚢腫	0	0	0	0	0	0	1
小計 [d]		0	2	1	8	10	1	4
腎および尿路障害	急性腎不全	0	0	0	1	1	0	3
	血尿	0	0	0	1	1	0	0
	蛋白尿	0	0	0	1	1	0	0
	腎不全	0	2	0	0	2	0	0
	腎機能障害	0	1	0	0	1	1	1
	腎尿細管壊死	0	1	0	0	1	0	0
小計 [d]		0	4	0	3	7	1	4

2.7.4　臨床的安全性
プララトレキサート

器官別大分類 MedDRA ver. 18.0	基本語 MedDRA ver. 18.0	自発報告（全世界の所轄官庁への報告，文献報告を含む）[a]				自発報告	非介入的市販後試験及び他の依頼に基づく非自発的な情報源 [b]	
		重篤		非重篤			重篤	
		本報告期	累計	本報告期	累計	総累計	本報告期	累計
一般・全身障害および	無力症	0	0	0	1	1	0	0
	胸痛	0	1	0	1	2	0	0
	悪寒	0	0	0	1	1	0	0
	死亡	0	7	0	0	7	3	5
	疾患進行	1	22	0	6	28	2	5
	薬効欠如	0	1	0	4	5	0	0
	薬物不耐性	0	0	0	1	1	0	0
	顔面浮腫	0	0	0	1	1	0	0
	顔面痛	0	0	0	1	1	0	0
	疲労	1	2	2	6	8	0	0
	歩行障害	0	0	1	1	1	0	0
	治癒不良	0	1	0	0	1	0	0
	粘膜の炎症	4	25	2	29	54	2	6
	非心臓性胸痛	0	0	0	0	0	0	1
	末梢性浮腫	0	0	0	4	4	0	1
	疼痛	0	0	1	1	1	0	0
	末梢腫脹	0	0	1	1	1	0	0
	発熱	0	4	1	6	10	2	6
小計 [d]		6	63	8	64	127	9	24

器官別大分類 MedDRA ver. 18.0	基本語 MedDRA ver. 18.0	自発報告（全世界の所轄官庁への報告，文献報告を含む）[a]				自発報告	非介入的市販後試験及び他の依頼に基づく非自発的な情報源 [b]	
		重篤		非重篤			重篤	
		本報告期	累計	本報告期	累計	総累計	本報告期	累計
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ	0	0	0	0	0	0	1
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	0	0	0	0	0	0	1
	血中アルカリホスファターゼ	0	0	0	0	0	0	1
	血中ビリルビン	0	0	0	0	0	0	1
	血中ビリルビン増加	0	2	0	2	4	0	0
	血中クレアチニン増加	0	0	0	0	0	0	1
	血中カリウム減少	0	1	0	0	1	0	0
	血圧上昇	0	1	0	0	1	0	0
	血中尿酸増加	0	0	0	1	1	0	0
	ヘモグロビン減少	0	0	0	1	1	0	0
	肝酵素上昇	0	2	0	1	3	0	0
	国際標準比増加	0	0	0	1	1	0	0
	肝機能検査異常	0	0	0	2	2	0	0
	好中球数減少	0	0	0	2	2	0	1
	血小板数減少	1	2	0	3	5	0	2
	血小板数増加	0	0	0	1	1	0	0
	赤血球数減少	0	0	0	3	3	0	0
	トランスアミナーゼ上昇	1	2	0	0	2	0	0
	トロポニンＩ	0	0	0	0	0	0	1
	尿量減少	0	0	0	0	0	0	1
	白血球数減少	0	0	0	3	3	0	1

2.7.4　臨床的安全性
プララトレキサート

器官別大分類 MedDRA ver. 18.0	基本語 MedDRA ver. 18.0	自発報告（全世界の所轄官庁への報告，文献報告を含む）[a]				自発報告	非介入的市販後試験及び他の依頼に基づく非自発的な情報源 [b]	
		重篤		非重篤			重篤	
		本報告期	累計	本報告期	累計	総累計	本報告期	累計
小計 [d]		2	10	0	20	30	0	11
傷害、中毒および処置合併症	口腔熱傷	0	0	0	1	1	0	0
	薬剤誤投与	0	0	1	1	1	0	0
	擦過傷	0	1	0	0	1	0	0
	頭部損傷	1	1	0	0	1	0	1
	誤った投与経路	0	0	0	1	1	0	0
	投薬過誤	0	0	0	1	1	0	0
	神経損傷	0	1	0	0	1	0	0
	リコール現象	0	2	0	0	2	0	0
	皮膚擦過傷	0	1	0	1	2	0	0
	各種物質毒性	0	0	0	2	2	0	0
小計 [d]		1	6	1	7	13	0	1
外科および内科処置	胆道ドレナージ	0	0	0	0	0	0	1
	入院	0	1	0	0	1	0	0
小計 [d]		0	1	0	0	1	0	1
計		37	232	16	240	472	43	173

2.7.4　臨床的安全性
プララトレキサート

a) 自発報告，全世界での所轄官庁及び公表文献での報告事象を含めた
b) その他の試験（医師主導試験及び協力会社が実施した試験を含む）で方向された事象を含む
c) 一報告に異なる事象（基本語）が複数含まれている場合又は異なる器官別大分類の事象が含まれている場合は該当する事象又は器官別大分類に重複してカウントしている
d) 小計は器官別大分類での報告例数での小計であり，器官別大分類に含まれる事象の報告例数ではない

引用元：2nd Periodic Benefit-Risk Evaluation Report for Folotyn® (Pralatrexate Injection) Reporting Period: [redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted] （5.3.6.1）Appendix 6 Table 2

参考文献

- Krug LM, Ng KK, Kris MG, et al. Phase I and pharmacokinetic study of 10-propargyl-10-deazaaminopterin, a new antifolate. Clin Cancer Res. 2000 Sep;6(9):3493-8.

7　付録

表 2.7.4 - 38　有害事象発現状況－年齢別－（PDX-JP1 試験　第 I 相部分＋第 II 相部分）（安全性解析対象集団）

	年齢	
	65 未満(<65)	65 以上(65≦)
	(7 例)	(18 例)
	例数(%)	例数(%)
発現例数	7 (100.0)	18 (100.0)
感染症および寄生虫症	5 (71.4)	13 (72.2)
肛門白癬	0 (0.0)	1 (5.6)
蜂巣炎	1 (14.3)	2 (11.1)
感染性皮膚炎	0 (0.0)	1 (5.6)
歯肉炎	2 (28.6)	1 (5.6)
単純ヘルペス	0 (0.0)	1 (5.6)
麦粒腫	2 (28.6)	0 (0.0)
感染	1 (14.3)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	3 (42.9)	6 (33.3)
口腔カンジダ症	0 (0.0)	2 (11.1)
急性中耳炎	0 (0.0)	1 (5.6)
歯周炎	0 (0.0)	1 (5.6)
腹膜炎	0 (0.0)	1 (5.6)
咽頭炎	0 (0.0)	1 (5.6)
肺炎	0 (0.0)	1 (5.6)
敗血症	1 (14.3)	0 (0.0)
皮膚感染	1 (14.3)	1 (5.6)
白癬感染	0 (0.0)	1 (5.6)
口腔ヘルペス	1 (14.3)	1 (5.6)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (14.3)	1 (5.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (14.3)	1 (5.6)
腫瘍疼痛	0 (0.0)	1 (5.6)
肛門性器疣贅	1 (14.3)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	6 (85.7)	14 (77.8)
貧血	1 (14.3)	13 (72.2)
播種性血管内凝固	0 (0.0)	1 (5.6)
好酸球増加症	0 (0.0)	1 (5.6)
発熱性好中球減少症	0 (0.0)	2 (11.1)
白血球減少症	1 (14.3)	5 (27.8)
リンパ球減少症	4 (57.1)	8 (44.4)
好中球減少症	3 (42.9)	6 (33.3)

	年齢	
	65 未満(<65)	65 以上(65≦)
	(7 例)	(18 例)
	例数(%)	例数(%)
血小板減少症	4 (57.1)	6 (33.3)
代謝および栄養障害	4 (57.1)	9 (50.0)
脱水	0 (0.0)	1 (5.6)
糖尿病	0 (0.0)	2 (11.1)
高コレステロール血症	0 (0.0)	1 (5.6)
高カリウム血症	0 (0.0)	3 (16.7)
高トリグリセリド血症	0 (0.0)	1 (5.6)
高尿酸血症	0 (0.0)	1 (5.6)
低アルブミン血症	1 (14.3)	1 (5.6)
低血糖	0 (0.0)	2 (11.1)
低カリウム血症	2 (28.6)	4 (22.2)
低ナトリウム血症	0 (0.0)	1 (5.6)
低リン酸血症	0 (0.0)	1 (5.6)
低蛋白血症	0 (0.0)	1 (5.6)
食欲減退	1 (14.3)	3 (16.7)
精神障害	3 (42.9)	5 (27.8)
譫妄	0 (0.0)	1 (5.6)
うつ病	0 (0.0)	1 (5.6)
不眠症	3 (42.9)	3 (16.7)
神経系障害	3 (42.9)	6 (33.3)
味覚異常	2 (28.6)	2 (11.1)
頭痛	1 (14.3)	3 (16.7)
神経痛	1 (14.3)	0 (0.0)
不全対麻痺	0 (0.0)	1 (5.6)
眼障害	0 (0.0)	1 (5.6)
流涙増加	0 (0.0)	1 (5.6)
血管障害	0 (0.0)	1 (5.6)
低血圧	0 (0.0)	1 (5.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (57.1)	4 (22.2)
咳嗽	1 (14.3)	0 (0.0)
発声障害	1 (14.3)	0 (0.0)
鼻出血	2 (28.6)	1 (5.6)
しゃっくり	1 (14.3)	0 (0.0)
低酸素症	1 (14.3)	1 (5.6)
鼻の炎症	1 (14.3)	0 (0.0)
呼吸不全	0 (0.0)	1 (5.6)

	年齢	
	65 未満(<65)	65 以上(65≦)
	(7 例)	(18 例)
	例数(%)	例数(%)
睡眠時無呼吸症候群	0 (0.0)	1 (5.6)
上気道の炎症	0 (0.0)	1 (5.6)
胃腸障害	7 (100.0)	18 (100.0)
腹部不快感	0 (0.0)	1 (5.6)
腹部膨満	1 (14.3)	1 (5.6)
上腹部痛	0 (0.0)	1 (5.6)
口角口唇炎	1 (14.3)	0 (0.0)
肛門直腸障害	0 (0.0)	1 (5.6)
口唇炎	0 (0.0)	1 (5.6)
便秘	0 (0.0)	3 (16.7)
齲歯	1 (14.3)	0 (0.0)
下痢	2 (28.6)	4 (22.2)
胃食道逆流性疾患	1 (14.3)	0 (0.0)
口唇乾燥	0 (0.0)	2 (11.1)
口腔内潰瘍形成	0 (0.0)	1 (5.6)
悪心	3 (42.9)	4 (22.2)
口内炎	6 (85.7)	15 (83.3)
嘔吐	3 (42.9)	4 (22.2)
肛門の炎症	1 (14.3)	0 (0.0)
心窩部不快感	1 (14.3)	0 (0.0)
口の感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (5.6)
軟便	1 (14.3)	0 (0.0)
肝胆道系障害	1 (14.3)	1 (5.6)
肝機能異常	1 (14.3)	1 (5.6)
皮膚および皮下組織障害	4 (57.1)	10 (55.6)
ざ瘡	1 (14.3)	0 (0.0)
脱毛症	1 (14.3)	1 (5.6)
ざ瘡様皮膚炎	1 (14.3)	0 (0.0)
水疱性皮膚炎	0 (0.0)	1 (5.6)
接触性皮膚炎	0 (0.0)	1 (5.6)
薬疹	0 (0.0)	2 (11.1)
皮膚乾燥	0 (0.0)	2 (11.1)
皮膚疼痛	1 (14.3)	0 (0.0)
そう痒症	1 (14.3)	1 (5.6)
発疹	3 (42.9)	4 (22.2)
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	1 (5.6)

	年齢	
	65 未満(<65)	65 以上(65≦)
	(7 例)	(18 例)
	例数(%)	例数(%)
皮膚色素過剰	1 (14.3)	0 (0.0)
皮膚潰瘍	0 (0.0)	1 (5.6)
乾皮症	0 (0.0)	1 (5.6)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	2 (11.1)
関節痛	0 (0.0)	1 (5.6)
背部痛	0 (0.0)	1 (5.6)
筋肉痛	0 (0.0)	1 (5.6)
四肢痛	0 (0.0)	1 (5.6)
椎間板障害	0 (0.0)	1 (5.6)
腎および尿路障害	2 (28.6)	2 (11.1)
頻尿	1 (14.3)	0 (0.0)
膀胱障害	0 (0.0)	1 (5.6)
腎機能障害	1 (14.3)	1 (5.6)
生殖系および乳房障害	2 (28.6)	0 (0.0)
亀頭包皮炎	1 (14.3)	0 (0.0)
精巣痛	1 (14.3)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (71.4)	12 (66.7)
胸痛	1 (14.3)	1 (5.6)
不快感	0 (0.0)	1 (5.6)
疲労	0 (0.0)	2 (11.1)
注射部位反応	2 (28.6)	0 (0.0)
倦怠感	4 (57.1)	5 (27.8)
浮腫	2 (28.6)	0 (0.0)
末梢性浮腫	0 (0.0)	3 (16.7)
疼痛	1 (14.3)	0 (0.0)
発熱	2 (28.6)	9 (50.0)
末梢腫脹	1 (14.3)	0 (0.0)
臨床検査	5 (71.4)	16 (88.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (57.1)	11 (61.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (42.9)	7 (38.9)
血中アルブミン減少	0 (0.0)	1 (5.6)
血中クレアチニン増加	1 (14.3)	0 (0.0)
血中ブドウ糖増加	1 (14.3)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (14.3)	0 (0.0)
血圧上昇	1 (14.3)	0 (0.0)
血中尿素増加	0 (0.0)	1 (5.6)

	年齢	
	65 未満(<65)	65 以上(65≦)
	(7 例)	(18 例)
	例数(%)	例数(%)
血中尿酸増加	0 (0.0)	2 (11.1)
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (14.3)	0 (0.0)
フィブリンＤダイマー増加	0 (0.0)	1 (5.6)
フィブリン分解産物増加	0 (0.0)	1 (5.6)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (14.3)	0 (0.0)
ヘモグロビン減少	1 (14.3)	0 (0.0)
肝機能検査異常	0 (0.0)	1 (5.6)
リンパ球数減少	0 (0.0)	2 (11.1)
好中球数減少	0 (0.0)	2 (11.1)
血小板数減少	2 (28.6)	6 (33.3)
体重減少	0 (0.0)	2 (11.1)
体重増加	1 (14.3)	1 (5.6)
白血球数減少	0 (0.0)	5 (27.8)
白血球数増加	0 (0.0)	1 (5.6)
傷害、中毒および処置合併症	1 (14.3)	6 (33.3)
節足動物刺傷	0 (0.0)	1 (5.6)
圧迫骨折	0 (0.0)	1 (5.6)
擦過傷	0 (0.0)	1 (5.6)
創傷	0 (0.0)	1 (5.6)
熱傷	0 (0.0)	1 (5.6)
歯牙破折	1 (14.3)	1 (5.6)
放射線皮膚損傷	0 (0.0)	1 (5.6)
皮膚創傷	0 (0.0)	1 (5.6)

引用元：PDX-JP1 試験　治験総括報告書（5.3.5.2.1）　表 14.4.1-5

表 2.7.4 - 39　有害事象発現状況－性別－（PDX-JP1 試験　第 I 相部分＋第 II 相部分）
（安全性解析対象集団）

	性別	
	男性	女性
	(17 例)	(8 例)
	例数(%)	例数(%)
発現例数	17 (100.0)	8 (100.0)
感染症および寄生虫症	11 (64.7)	7 (87.5)
肛門白癬	1 (5.9)	0 (0.0)
蜂巣炎	3 (17.6)	0 (0.0)
感染性皮膚炎	0 (0.0)	1 (12.5)
歯肉炎	3 (17.6)	0 (0.0)
単純ヘルペス	1 (5.9)	0 (0.0)
麦粒腫	2 (11.8)	0 (0.0)
感染	1 (5.9)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	6 (35.3)	3 (37.5)
口腔カンジダ症	0 (0.0)	2 (25.0)
急性中耳炎	1 (5.9)	0 (0.0)
歯周炎	0 (0.0)	1 (12.5)
腹膜炎	1 (5.9)	0 (0.0)
咽頭炎	1 (5.9)	0 (0.0)
肺炎	1 (5.9)	0 (0.0)
敗血症	1 (5.9)	0 (0.0)
皮膚感染	1 (5.9)	1 (12.5)
白癬感染	1 (5.9)	0 (0.0)
口腔ヘルペス	2 (11.8)	0 (0.0)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (5.9)	1 (12.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (11.8)	0 (0.0)
腫瘍疼痛	1 (5.9)	0 (0.0)
肛門性器疣贅	1 (5.9)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	15 (88.2)	5 (62.5)
貧血	10 (58.8)	4 (50.0)
播種性血管内凝固	0 (0.0)	1 (12.5)
好酸球増加症	0 (0.0)	1 (12.5)
発熱性好中球減少症	1 (5.9)	1 (12.5)
白血球減少症	3 (17.6)	3 (37.5)
リンパ球減少症	8 (47.1)	4 (50.0)
好中球減少症	6 (35.3)	3 (37.5)
血小板減少症	8 (47.1)	2 (25.0)
代謝および栄養障害	9 (52.9)	4 (50.0)

	性別	
	男性	女性
	(17 例)	(8 例)
	例数(%)	例数(%)
脱水	1 (5.9)	0 (0.0)
糖尿病	1 (5.9)	1 (12.5)
高コレステロール血症	0 (0.0)	1 (12.5)
高カリウム血症	3 (17.6)	0 (0.0)
高トリグリセリド血症	0 (0.0)	1 (12.5)
高尿酸血症	1 (5.9)	0 (0.0)
低アルブミン血症	2 (11.8)	0 (0.0)
低血糖	1 (5.9)	1 (12.5)
低カリウム血症	3 (17.6)	3 (37.5)
低ナトリウム血症	0 (0.0)	1 (12.5)
低リン酸血症	0 (0.0)	1 (12.5)
低蛋白血症	0 (0.0)	1 (12.5)
食欲減退	2 (11.8)	2 (25.0)
精神障害	5 (29.4)	3 (37.5)
譫妄	0 (0.0)	1 (12.5)
うつ病	0 (0.0)	1 (12.5)
不眠症	5 (29.4)	1 (12.5)
神経系障害	3 (17.6)	6 (75.0)
味覚異常	2 (11.8)	2 (25.0)
頭痛	1 (5.9)	3 (37.5)
神経痛	1 (5.9)	0 (0.0)
不全対麻痺	0 (0.0)	1 (12.5)
眼障害	0 (0.0)	1 (12.5)
流涙増加	0 (0.0)	1 (12.5)
血管障害	0 (0.0)	1 (12.5)
低血圧	0 (0.0)	1 (12.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (41.2)	1 (12.5)
咳嗽	1 (5.9)	0 (0.0)
発声障害	1 (5.9)	0 (0.0)
鼻出血	3 (17.6)	0 (0.0)
しゃっくり	1 (5.9)	0 (0.0)
低酸素症	2 (11.8)	0 (0.0)
鼻の炎症	1 (5.9)	0 (0.0)
呼吸不全	1 (5.9)	0 (0.0)
睡眠時無呼吸症候群	0 (0.0)	1 (12.5)
上気道の炎症	0 (0.0)	1 (12.5)

	性別	
	男性	女性
	(17 例)	(8 例)
	例数(%)	例数(%)
胃腸障害	17　(100.0)	8　(100.0)
腹部不快感	1　(　5.9)	0　(　0.0)
腹部膨満	2　(11.8)	0　(　0.0)
上腹部痛	1　(　5.9)	0　(　0.0)
口角口唇炎	1　(　5.9)	0　(　0.0)
肛門直腸障害	0　(　0.0)	1　(12.5)
口唇炎	1　(　5.9)	0　(　0.0)
便秘	2　(11.8)	1　(12.5)
齲歯	1　(　5.9)	0　(　0.0)
下痢	5　(29.4)	1　(12.5)
胃食道逆流性疾患	1　(　5.9)	0　(　0.0)
口唇乾燥	1　(　5.9)	1　(12.5)
口腔内潰瘍形成	1　(　5.9)	0　(　0.0)
悪心	4　(23.5)	3　(37.5)
口内炎	14　(82.4)	7　(87.5)
嘔吐	5　(29.4)	2　(25.0)
肛門の炎症	1　(　5.9)	0　(　0.0)
心窩部不快感	1　(　5.9)	0　(　0.0)
口の感覚鈍麻	0　(　0.0)	1　(12.5)
軟便	1　(　5.9)	0　(　0.0)
肝胆道系障害	1　(　5.9)	1　(12.5)
肝機能異常	1　(　5.9)	1　(12.5)
皮膚および皮下組織障害	11　(64.7)	3　(37.5)
ざ瘡	1　(　5.9)	0　(　0.0)
脱毛症	1　(　5.9)	1　(12.5)
ざ瘡様皮膚炎	1　(　5.9)	0　(　0.0)
水疱性皮膚炎	1　(　5.9)	0　(　0.0)
接触性皮膚炎	0　(　0.0)	1　(12.5)
薬疹	2　(11.8)	0　(　0.0)
皮膚乾燥	1　(　5.9)	1　(12.5)
皮膚疼痛	1　(　5.9)	0　(　0.0)
そう痒症	1　(　5.9)	1　(12.5)
発疹	6　(35.3)	1　(12.5)
斑状丘疹状皮疹	1　(　5.9)	0　(　0.0)
皮膚色素過剰	1　(　5.9)	0　(　0.0)
皮膚潰瘍	0　(　0.0)	1　(12.5)

	性別	
	男性	女性
	(17 例)	(8 例)
	例数(%)	例数(%)
乾皮症	0 (0.0)	1 (12.5)
筋骨格系および結合組織障害	2 (11.8)	0 (0.0)
関節痛	1 (5.9)	0 (0.0)
背部痛	1 (5.9)	0 (0.0)
筋肉痛	1 (5.9)	0 (0.0)
四肢痛	1 (5.9)	0 (0.0)
椎間板障害	1 (5.9)	0 (0.0)
腎および尿路障害	3 (17.6)	1 (12.5)
頻尿	1 (5.9)	0 (0.0)
膀胱障害	0 (0.0)	1 (12.5)
腎機能障害	2 (11.8)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	2 (11.8)	0 (0.0)
亀頭包皮炎	1 (5.9)	0 (0.0)
精巣痛	1 (5.9)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (82.4)	3 (37.5)
胸痛	2 (11.8)	0 (0.0)
不快感	1 (5.9)	0 (0.0)
疲労	1 (5.9)	1 (12.5)
注射部位反応	2 (11.8)	0 (0.0)
倦怠感	7 (41.2)	2 (25.0)
浮腫	2 (11.8)	0 (0.0)
末梢性浮腫	3 (17.6)	0 (0.0)
疼痛	1 (5.9)	0 (0.0)
発熱	9 (52.9)	2 (25.0)
末梢腫脹	1 (5.9)	0 (0.0)
臨床検査	15 (88.2)	6 (75.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10 (58.8)	5 (62.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (47.1)	2 (25.0)
血中アルブミン減少	1 (5.9)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	1 (5.9)	0 (0.0)
血中ブドウ糖増加	1 (5.9)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (5.9)	0 (0.0)
血圧上昇	1 (5.9)	0 (0.0)
血中尿素増加	1 (5.9)	0 (0.0)
血中尿酸増加	2 (11.8)	0 (0.0)
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (5.9)	0 (0.0)

	性別	
	男性	女性
	(17 例)	(8 例)
	例数(%)	例数(%)
フィブリンDダイマー増加	0 (0.0)	1 (12.5)
フィブリン分解産物増加	0 (0.0)	1 (12.5)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (5.9)	0 (0.0)
ヘモグロビン減少	1 (5.9)	0 (0.0)
肝機能検査異常	1 (5.9)	0 (0.0)
リンパ球数減少	1 (5.9)	1 (12.5)
好中球数減少	2 (11.8)	0 (0.0)
血小板数減少	6 (35.3)	2 (25.0)
体重減少	2 (11.8)	0 (0.0)
体重増加	2 (11.8)	0 (0.0)
白血球数減少	4 (23.5)	1 (12.5)
白血球数増加	1 (5.9)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	5 (29.4)	2 (25.0)
節足動物刺傷	1 (5.9)	0 (0.0)
圧迫骨折	1 (5.9)	0 (0.0)
擦過傷	1 (5.9)	0 (0.0)
創傷	0 (0.0)	1 (12.5)
熱傷	0 (0.0)	1 (12.5)
歯牙破折	1 (5.9)	1 (12.5)
放射線皮膚損傷	1 (5.9)	0 (0.0)
皮膚創傷	0 (0.0)	1 (12.5)

引用元：PDX-JP1 試験　治験総括報告書（5.3.5.2.1）　表 14.4.1-5

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）

2.7.5　参考文献

ムンディファーマ株式会社

目次

1　生物薬剤学試験及び関連する分析法（第 2.7.1 項）.....3

2　臨床薬理試験（第 2.7.2 項）.....4

3　臨床的有効性（第 2.7.3 項）.....5

4　臨床的安全性（第 2.7.4 項）.....6

1　生物薬剤学試験及び関連する分析法（第 2.7.1 項）

該当なし。

2　臨床薬理試験（第 2.7.2 項）

著者、表題、掲載誌など	資料番号
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
Azzoli C.G., Krug L.M., Gomez J., Miller V.A., Kris M.G., Ginsberg M.S., Henry R., Jones J., Tyson L., Dunne M., Pizzo B., Farmer A., Venkatraman E., Steffen R. & Sirotnak F.M. A phase 1 study of pralatrexate in combination with paclitaxel or docetaxel in patients with advanced solid tumors. Clin Cancer Res 2007;13:2692-8.	第 5.4.4 項
Fabre G, Fabre I, Gewirtz DA, et al. Characteristics of the formation and membrane transport of 7-hydroxymethotrexate in freshly isolated rabbit hepatocytes. Cancer Res 1985;45(3):1086-91.	第 5.4.13 項
Fanucchi MP, Kinahan JJ, Samuels LL, et al. Toxicity, elimination, and metabolism of 10-ethyl-10-deazaaminopterin in rats and dogs. Cancer Res 1987;47(9):2334-9.	第 5.4.14 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
Kitamura S, Sugihara K, Nakatani K, et al. Variation of hepatic methotrexate 7-hydroxylase activity in animals and humans. IUBMB Life 1999;48(6):607-11.	第 5.4.20 項
Kris MG, Kinahan JJ, Gralla RJ, et al. Phase I trial and clinical pharmacological evaluation of 10-ethyl-10- deazaaminopterin in adult patients with advanced cancer. Cancer Res 1988;48(19):5573-9.	第 5.4.21 項
Sirotnak FM, Moccio DM, Hancock CH, et al. Improved methotrexate therapy of murine tumors obtained by probenecid-mediated pharmacological modulation at the level of membrane transport. Cancer Res 1981;41(10):3944-9.	第 5.4.37 項
Sirotnak FM, Wendel HG, Bornmann WG, et al. Co-administration of probenecid, an inhibitor of a cMOAT/MRP-like plasma membrane ATPase, greatly enhanced the efficacy of a new 10- deazaaminopterin against human solid tumors in vivo. Clin Cancer Res 2000;6(9):3705-12.	第 5.4.39 項

3　臨床的有効性（第 2.7.3 項）

著者、表題、掲載誌など	資料番号
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
Cohen MH, Johnson JR, Justice R, et al. FDA drug approval summary: nelarabine (Arranon) for the treatment of T-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma. Oncologist. 2008 Jun;13(6):709-14.	第 5.4.9 項
Dang NH, Pro B, Hagemeister FB, et al. Phase II trial of denileukin diftitox for relapsed/refractory T-cell non-Hodgkin lymphoma. Br J Haematol. 2007; 136:439-47.	第 5.4.10 項
Dueck GS, Chua N, Prasad A, et al. Activity of lenalidomide in phase II trial for T-cell lymphoma: Report on the first 24 cases. J Clin Oncol.2009; 27:8524.	第 5.4.11 項
Enblad G, Hagberg H, Erlanson M, et al. A pilot study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) therapy for patients with relapsed or chemotherapy-refractory peripheral T-cell lymphomas. Blood. 2004;103:2920-4.	第 5.4.12 項
Johnson JR, Williams G, Pazdur R. End points and United States Food and Drug Administration approval of oncology drugs. J Clin Oncol. 2003 Apr 1;21(7):1404-11.	第 5.4.18 項
Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. J Amer Stat Assoc 1958; 53, 457-81.	第 5.4.19 項
Mann BS, Johnson JR, Cohen MH, et al. FDA Approval Summary: Vorinostat for Treatment of Advanced Primary Cutaneous T-Cell Lymphoma. Oncologist. 2007 Oct;12(10):1247-52.	第 5.4.25 項
Package insert for ISTODAX® (romidepsin)	第 5.4.28 項
Pohlman B, Advani R, Duvic M, et al. Final results of a phase II trial of belinostat (PXD101) in patients with recurrent or refractory peripheral or cutaneous T-cell lymphoma. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). 2009;114:Abstract 920.	第 5.4.29 項
Rodriguez-Abreu D, Filho VB, Zucca E. Peripheral T-cell lymphomas, unspecified (or not otherwise specified): a review. Hematol Oncol. 2008 Mar;26(1):8-20.	第 5.4.30 項
Sirotnak FM, DeGraw JI, Moccio DM, Samuels LL, Goutas LJ. New Folate Analogs of the 10-Deaza-Aminopterin Series. Basis for Structural Design and Biochemical and Pharmacologic Properties. Cancer Chemother Pharmacol. 1984;12(1):18-25.	第 5.4.36 項
Sirotnak FM, Schmid FA, Samuels LL, DeGraw JI. 10-Ethyl-10-Deaza-Aminopterin: Structural Design and Biochemical, Pharmacologic, and Antitumor Properties. NCI Monogr. 1987;5:127-31.	第 5.4.38 項
Zinzani PL, Venturini F, Stefoni V, et al. Gemcitabine as single agent in pretreated T-cell lymphoma patients: evaluation of the long-term outcome. Ann Oncol. 2010;21:860-3.	第 5.4.43 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

4　臨床的安全性（第 2.7.4 項）

著者、表題、掲載誌など	資料番号
Krug LM, Ng KK, Kris MG, et al. Phase I and pharmacokinetic study of 10-propargyl-10-deazaaminopterin, a new antifolate. Clin Cancer Res. 2000 Sep;6(9):3493-8.	第 5.4.22 項

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）

2.7.6　個々の試験のまとめ

ムンディファーマ株式会社

目次

1　臨床試験の一覧表 11
2　個々の試験の概要 15
2.1　評価資料に含めた臨床試験 15
2.1.1　国内第 I/II 相臨床試験（PDX-JP1 試験）［評価資料］（第 5.3.5.2.1 項） 15
2.1.2　海外第 II 相臨床試験（PDX-008 試験）［評価資料］（第 5.3.5.2.2 項） 65
2.2　参考資料に含めた臨床試験 102
2.2.1　海外第 I 相臨床試験（PDX-007 試験）［参考資料］（第 5.3.3.2.1 項） 102
2.2.2　海外第 I 相臨床試験（PDX-99-083 試験）［参考資料］（第 5.3.3.4.1 項） 113
2.2.3　海外第 I 相臨床試験（PDX-01-014 試験）［参考資料］（第 5.3.3.4.2 項） 121
2.2.4　海外第 I 相臨床試験（PDX-016 試験）［参考資料］（第 5.3.3.2.2 項） 128
2.2.5　海外第 III 相臨床試験（PDX-017 試験）［参考資料］（第 5.3.5.4.1 項） 141
2.2.6　海外第 I 相臨床試験（PDX-019 試験）［参考資料］（第 5.3.3.3.1 項） 159
2.2.7　海外第 I/II 相臨床試験（PDX-02-078 試験）［参考資料］（第 5.3.5.4.1 項） 176
3　死亡例及び重篤な有害事象の個別症例の詳細［評価資料］ 188
3.1　国内第 I/II 相臨床試験（PDX-JP1 試験）（第 5.3.5.2.1 項） 188
3.1.1　死亡例の個別症例の詳細 188
3.1.2　その他の重篤な有害事象症例の詳細 190
3.2　海外第 II 相臨床試験（PDX-008 試験）（第 5.3.5.2.2 項） 209
3.2.1　死亡例の個別症例の詳細 209
3.2.3　その他の重篤な有害事象症例の詳細 218

表目次

表 2.7.6 - 1　臨床試験一覧 12

表 2.7.6 - 2　試験方法の概略（PDX-JP1 試験） 15

表 2.7.6 - 3　治験スケジュール（第 I 相） 26

表 2.7.6 - 4　治験スケジュール（第 II 相，頻回採血法による薬物動態解析対象例） 27

表 2.7.6 - 5　治験スケジュール（第 II 相，少数回採血法による薬物動態解析対象例） 28

表 2.7.6 - 6　スクリーニング時中止症例の中止理由（PDX-JP1 試験） 30

表 2.7.6 - 7　治験薬投与開始後中止症例の中止理由（PDX-JP1 試験） 31

表 2.7.6 - 8　被験者背景（PDX-JP1 試験） 33

表 2.7.6 - 9　第 II 相部分の画像評価委員会の CT 画像評価に基づく客観的奏効割合（PDX-JP1 試験） 36

表 2.7.6 - 10 第 I 相部分と第 II 相部分の合計の画像評価委員会の CT 画像評価に基づく ORR（PDX-JP1 試験） 36

表 2.7.6 - 11 第 II 相部分の画像評価委員会の CT 画像評価に基づく ORR の感度分析（PDX-JP1 試験） 36

表 2.7.6 - 12 第 II 相部分の治験責任／分担医師の CT 画像評価に基づく ORR （PDX-JP1 試験） 37

表 2.7.6 - 13 第 II 相部分の画像評価委員会の PET/CT 画像評価に基づく ORR （PDX-JP1 試験） 37

表 2.7.6 - 14 第 II 相の画像評価委員会の CT 画像評価に基づく奏効到達期間 （PDX-JP1 試験） 40

表 2.7.6 - 15 背景因子による ORR の層別解析（画像評価委員会の CT 画像評価に基づく）（PDX-JP1 試験） 43

表 2.7.6 - 16 血漿中 PDX-10a：薬物動態パラメータの要約統計量（PDX-JP1 試験） 48

表 2.7.6 - 17 血漿中 PDX-10b：薬物動態パラメータの要約統計量（PDX-JP1 試験） 49

表 2.7.6 - 18 治験薬の投与サイクル及び投与量等の要約（PDX-JP1 試験） 51

表 2.7.6 - 19 投与中断・治験薬の減量の状況（PDX-JP1 試験） 52

表 2.7.6 - 20 有害事象発現状況の要約（PDX-JP1 試験） 53

表 2.7.6 - 21 発現頻度 10%以上の有害事象の発現状況（PDX-JP1 試験，安全性解析対象集団） 54

表 2.7.6 - 22 類似事象を再区分した場合の有害事象発現状況 （PDX-JP1 試験，第 I 相+第 II 相，発現頻度が 10%以上）.....55

表 2.7.6 - 23 副作用発現状況（PDX-JP1 試験，安全性解析対象集団）.....56

表 2.7.6 - 24 重篤な有害事象の発現状況（PDX-JP1 試験）.....60

表 2.7.6 - 25 重篤な副作用の発現状況（PDX-JP1 試験）.....61

表 2.7.6 - 26 投与中止に至った有害事象の発現状況（PDX-JP1 試験）.....62

表 2.7.6 - 27 減量に至った有害事象の発現状況（PDX-JP1 試験）.....62

表 2.7.6 - 28 投与中断に至った有害事象の発現状況（PDX-JP1 試験）.....63

表 2.7.6 - 29 試験方法の概略（PDX-008 試験）.....65

表 2.7.6 - 30 被験者の内訳（PDX-008 試験）.....75

表 2.7.6 - 31 被験者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 （PDX-008 試験，安全性解析対象集団））.....76

表 2.7.6 - 32 IWC1999 規準を用いた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）.....78

表 2.7.6 - 33 IWC+PET 画像評価を用いた中央判定に基づく最良治療効果の概要 （PDX-008 試験，有効性解析対象集団）.....78

表 2.7.6 - 34 IWC1999 規準を用いた治験責任医師の判定に基づく最良治療効果の概要 （PDX-008 試験，有効性解析対象集団）.....79

表 2.7.6 - 35 背景因子による奏効割合の層別解析 （PDX-008 試験，IWC1999 規準での中央判定に基づく，有効性解析対象集団）.....80

表 2.7.6 - 36 腫瘍効果別の生存期間の解析の概要（PDX-008 試験）.....84

表 2.7.6 - 37 プララトレキサート 30 mg/m^2 静脈内投与後の薬物動態パラメータ （薬物動態解析集団，平均値及び変動係数）（PDX-008 試験）.....87

表 2.7.6 - 38 プララトレキサートの曝露状況（PDX-008 試験，安全性解析対象集団）.....87

表 2.7.6 - 39 投与中断，治験薬の減量の状況（PDX-008 試験）.....89

表 2.7.6 - 40 有害事象発現状況の要約（PDX-008 試験）.....90

表 2.7.6 - 41 発現頻度 10%以上の有害事象の発現状況（PDX-008 試験，安全性解析対象集団）.....91

表 2.7.6 - 42 発現頻度が 10%以上の有害事象（類似事象を再区分した場合）（PDX-008 試験，安全性解析対象集団）.....92

表 2.7.6 - 43 発現頻度 10%以上の副作用の発現状況（PDX-008 試験, 安全性解析対象集団）
.....94

表 2.7.6 - 44 重篤な有害事象の発現状況（PDX-008 試験，類似事象を再区分した場合）.....95

表 2.7.6 - 45 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）.....97

表 2.7.6 - 46 投与中止に至った有害事象の発現状況（PDX-008 試験）.....98

表 2.7.6 - 47 減量に至った有害事象の発現状況（PDX-008 試験）.....99

表 2.7.6 - 48 投与中断に至った有害事象の発現状況（PDX-008 試験）.....100

表 2.7.6 - 49 臨床的に重要な臨床検査値異常（PDX-008 試験，安全性解析対象集団）.....101

表 2.7.6 - 50 試験方法の概略（PDX-007 試験）.....102

表 2.7.6 - 51 試験方法の概略（PDX-99-083 試験）.....113

表 2.7.6 - 52 試験方法の概略（PDX-01-014 試験）.....121

表 2.7.6 - 53 プロベネシドの用量漸増に伴うプララトレキサートの薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団，平均値及び標準偏差）（PDX-01-014 試験）.....126

表 2.7.6 - 54 試験方法の概略（PDX-016 試験）.....128

表 2.7.6 - 55 被験者の内訳（PDX-016 試験）.....132

表 2.7.6 - 56 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（PDX-016 試験）.....132

表 2.7.6 - 57 外国人進行性癌患者での ^{14}C-プララトレキサート静脈内投与後の生体試料中排泄率（薬物動態解析集団，平均値及び変動係数）（PDX-016 試験）.....133

表 2.7.6 - 58 外国人進行性癌患者での ^{14}C-プララトレキサート静脈内投与後の放射能及び未変化体の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団，平均値及び変動係数）　（PDX-016 試験）.....134

表 2.7.6 - 59 有害事象発現状況（PDX-016 試験）.....136

表 2.7.6 - 60 因果関係が否定されなかった有害事象発現状況（PDX-016 試験）.....138

表 2.7.6 - 61 試験方法の概略（PDX-017 試験）.....141

表 2.7.6 - 62 TEAE 発現状況（PDX-017 試験）.....148

表 2.7.6 - 63 副作用発現状況（PDX-017 試験）.....152

表 2.7.6 - 64 重篤な TEAE 発現状況（PDX-017 試験）.....155

表 2.7.6 - 65 重要な TEAE 発現状況（PDX-017 試験）.....156

表 2.7.6 - 66 試験方法の概略（PDX-019 試験）.....159

表 2.7.6 - 67 有害事象発現状況（PDX-019 試験）.....165

表 2.7.6 - 68 副作用発現状況（PDX-019 試験）.....170

表 2.7.6 - 69 腎機能正常患者及び腎機能障害患者でのプララトレキサート静脈内投与後の PDX-10a の血漿中薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団，平均値及び標準偏差）（PDX-019 試験）.....173

表 2.7.6 - 70 腎機能正常患者及び腎機能障害患者でのプララトレキサート静脈内投与後の PDX-10b の血漿中薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団，平均値及び標準偏差）（PDX-019 試験）.....173

表 2.7.6 - 71 腎機能正常患者及び腎機能障害患者でのプララトレキサート静脈内投与後の PDX-10a の尿中排泄パラメータ（薬物動態解析対象集団，平均値及び標準偏差）　（PDX-019 試験）.....174

表 2.7.6 - 72 腎機能正常患者及び腎機能障害患者でのプララトレキサート静脈内投与後の PDX-10b の尿中排泄パラメータ（薬物動態解析対象集団，平均値及び標準偏差）　（PDX-019 試験）.....174

表 2.7.6 - 73 試験方法の概略（PDX-02-078 試験）.....176

表 2.7.6 - 74 人口統計学的特性（PDX-02-078 試験，安全性解析対象集団）.....181

表 2.7.6 - 75 病理組織学的分類（PDX-02-078 試験，安全性解析対象集団）.....182

表 2.7.6 - 76 PDX-02-078 試験における奏効例 13 例の治療効果の詳細.....183

表 2.7.6 - 77 第 I 相部分での用量制限毒性（PDX-02-078 試験，組入れ例）.....184

表 2.7.6 - 78 有害事象発現状況（10%以上の被験者で発現した事象，PDX-02-078 試験）.....185

図目次

図 2.7.6 - 1　被験者の内訳（PDX-JP1 試験）.....29

図 2.7.6 - 2　全生存時間（PDX-JP1 試験）.....38

図 2.7.6 - 3　第 II 相部分の画像評価委員会の CT 画像評価に基づく無増悪生存期間（PFS）（PDX-JP1 試験）.....39

図 2.7.6 - 4　第 II 相部分の投与持続期間（PDX-JP1 試験）.....40

図 2.7.6 - 5　第 II 相部分の画像評価委員会の CT 画像評価に基づく奏効期間　（PDX-JP1 試験）.....41

図 2.7.6 - 6　第 I 相と第 II 相の合計の画像評価委員会の CT 画像評価に基づく客観的奏効例と非奏効例での OS の比較（PDX-JP1 試験）.....44

図 2.7.6 - 7　標的病変の最大縮小率（PDX-JP1 試験）.....45

図 2.7.6 - 8　標的病変の縮小率の推移（PDX-JP1 試験）.....46

図 2.7.6 - 9　血漿中 PDX-10a 濃度推移（PDX-JP1 試験，薬物動態解析対象集団）.....47

図 2.7.6 - 10 血漿中 PDX-10b 濃度推移（PDX-JP1 試験，薬物動態解析対象集団）.....47

図 2.7.6 - 11 IWC1999 規準での中央判定に基づく奏効期間の Kaplan-Meier 推定値（PDX-008 試験，有効性解析対象集団）.....81

図 2.7.6 - 12 IWC1999 規準での中央判定に基づく無増悪生存期間の Kaplan-Meier 推定値（PDX-008 試験，有効性解析対象集団）.....82

図 2.7.6 - 13 全生存期間の Kaplan-Meier 推定値.....83

図 2.7.6 - 14 IWC1999 規準での中央判定に基づく腫瘍効果別の生存期間 : ランドマーク解析（PDX-008 試験）.....84

図 2.7.6 - 15 治験責任医師による腫瘍効果別の生存期間 : ランドマーク解析（PDX-008 試験）.....85

図 2.7.6 - 16 血漿中 PDX-10a 及び PDX-10b 濃度推移（薬物動態解析集団，平均値±標準偏差）（PDX-008 試験）.....86

図 2.7.6 - 17 プララトレキサートのジアステレオマー（PDX-10a と PDX-10b の合計）の血漿中濃度及び尿中排泄率の推移（PDX-016 試験）.....133

図 2.7.6 - 18 放射能の血漿中濃度，尿中排泄及び糞中排泄の推移（PDX-016 試験）.....135

略号一覧

記号	日本語	英語
ALCL	未分化大細胞型リンパ腫	Anaplastic large cell lymphoma
ALT（GPT）	アラニン・アミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）	Alanine aminotransferase
AST（GOT）	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
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積	Area under the plasma concentration-time curve
$AUC_{0\text{-}24}$	投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中薬物濃度－時間曲線下面積	AUC from time = 0 to 24
AUC_{extra}	AUC_{inf} における外挿部分	Extrapolated area under the plasma concentration-time curve
AUC_{inf}	投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中薬物濃度－時間曲線下面積	AUC from time = 0 to infinity
AUC_{last}	投与後 0 時間から濃度定量可能最終時点までの血漿中薬物濃度－時間曲線下面積	AUC from time 0 to the last quantifiable time point
BCRP	乳癌耐性タンパク質	Breast cancer resistance protein
BMI	体格指数	Body mass index
BSA	体表面積	Body surface area
BUN	血中尿素窒素	Blood urea nitrogen
C1D1	サイクル 1 の投与 1 回目	Cycle 1, Day1
C1D6	サイクル 1 の投与 6 回目	Cycle 1, Day6
C2D6	サイクル 2 の投与 6 回目	Cycle 2, Day16
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, and prednisone
CL_{Crea}, CCR	クレアチニンクリアランス	Creatinine clearance
CL_{Crea}^{CG}	Cockcroft-Gault 式で算出した CLCrea	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}，CL	全身クリアランス	Total clearance
C_{max}	最高血漿中濃度	Maximum plasma concentration
C_{min}	血漿中トラフ濃度	Trough plasma concentration
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 細胞性リンパ腫	Cutaneous T-cell lymphoma
DHFR	ジヒドロ葉酸還元酵素	Dihydrofolate reductase
DLT	用量制限毒性	Dose-limiting toxicity
ECOG PS	-	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
eGFR	推算糸球体濾過量	Estimated glemerular filtration rate
FAS	最大の解析対象集団	Full analysis set
f_e	未変化体の投与量に対する尿中排泄率	Percent of forodesine dose excreted unchanged in

		urine
fu	非結合型分率	Unbound fraction
Hcy	ホモシステイン	Homocysteine
HR	ハザード比	Hazard ratio
IC_{50}	50%阻害濃度	Half maximum inhibitory concentration
ICH	医薬品規制調和国際会議	The International Conference on Harmonisation
Ki	阻害定数	Inhibition constant
Km	ミカエリスメンテン定数	Michaelis-Menten constant
LC/MS/MS	高速液体クロマトグラフィー・タンデムマススペクトロメトリー	High performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry
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
MRT	平均体内滞留時間	Systemic mean residence time
[redacted]	[redacted]	[redacted]
MTD	最大耐量	Maximum tolerated dose
MTX	メトトレキサート	Methotrexate
NA	該当せず	Not applicable
NCI	-	National Cancer Institute
ND	算出せず	Not determined
NHL	非ホジキンリンパ腫	non-Hodgkin's lymphoma
NSCLC	非小細胞肺癌	Non-small cell lung cancer
ORR	客観的奏効割合	Objective response rate
OS	全生存期間	Overall survival
PAPS	3'-ホスホアデノシン-5'-ホスホ硫酸	3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate
PCR	ポリメラーゼ連鎖反応	Polymerase chain reaction
PD	病勢進行	Progressive disease
PET	ポジトロン放出断層撮影	Positive emission tomography
PFS	無増悪生存期間	Progression free survival
PR	部分奏効	Partial response
PTCL	末梢性 T 細胞リンパ腫	Peripheral T-cell lymphoma
REAL	ー	Revised European American Lymphoma
SAP	統計解析計画書	Statistical analysis plan
SCrea	血清クレアチニン	Serum creatinine
SD	病勢安定	Stable disease
SPD	二方向積和	Sum of the products of the greatest diameters
$t_{1/2}$	消失半減期	Elimination Half-Life
$t_{1/2}^{term}$	終末相消失半減期	Half-life associated with the terminal phase
$t_{1/2}^{term, urine}$	終末相尿中半減期	Urinary half-life associated with the terminal phase
TEAE	試験実施下で発現した有害事象	Treatment-emergent adverse event
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間	Time to reach maximum plasma drug concentration
U	尿中未変化体排泄量	total amount that is ultimately excreted unchanged in urine
UDPGA	ウリジン 5'-二リン酸-グルクロン酸	Uridine 5'-diphosphoric acid P2-β -D-glucopyranuronosyl ester

UE	評価不可能	Unevaluable
Vd_{ss}	定常状態の分布容積	Volume of distribution at steady state
WGT	体重	Weight
WHO	世界保健機関	World Health Organization

1　臨床試験の一覧表

表 2.7.6 - 1　臨床試験一覧

試験の相 試験番号 実施地域 （第 5 部の項番号）	試験期間 （進行状況） 総登録数/ 登録目標数	試験の 目的	試験対象	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬投与方法 投与経路	投与期間	男性/女性 年齢の中央値 （範囲）	資料区分
第 I/II 相 PDX-JP1 国内 （第 5.3.5.2.1 項）	20[redacted]- 20[redacted]* （進行中） 25/26	安全性 有効性 薬物動態	再発又は難治性の PTCL	非無作為化，非盲検，非対照	第 I 相部分 コホート 1：30mg/m^2/週：6/7 週静脈内投与 コホート 2：20mg/m^2/週：6/7 週静脈内投与 第 II 相部分 30mg/m^2/週：6/7 週静脈内投与 （ビタミン B_{12}，葉酸補充下）	治験実施計画書にあらかじめ規定された中止基準に適合しない限り，投与を継続	17/8 71.0 歳 （42-83 歳）	評価資料
第 II 相 PDX-008 海外 （第 5.3.5.2.2 項）	2006/8/24- 20[redacted]* （完了） 115/100	安全性 有効性 薬物動態	再発/難治性の PTCL	非無作為化，非盲検，非対照	30mg/m^2/週：6/7 週静脈内投与 （ビタミン B_{12}，葉酸補充下）	治験実施計画書にあらかじめ規定された中止基準に適合しない限り，投与を継続	76/35 59.0 歳 （21-85 歳）	評価資料
第 I 相 PDX-007 海外 （第 5.3.3.2.1 項）	20[redacted]- 20[redacted]* （完了） 48/－	安全性 薬物動態 QT/QT_C 間隔に及ぼす影響	治療歴を有する進行非小細胞肺癌	非無作為化，非盲検，非対照	＜グループ A＞ コホート 1：150mg/m^2/週：隔週静脈内投与 2 週ごとに 40mg/m^2 ずつ増量（最大 270mg/m^2/週）（1 サイクル 4 週） コホート 2：270mg/m^2/週：隔週静脈内投与 2 週ごとに 20%ずつ増量（最大 325mg/m^2/週）（1 サイクル 4 週） ＜グループ B＞ ・第 1 コホート：230mg/m^2：隔週静脈内投与（1 サイクル 4 週） ・第 2 コホート：230mg/m^2：隔週静脈内投与），40mg/m^2 ずつ減量（1 サイクル 4 週） （ビタミン B_{12}，葉酸補充下）	治験実施計画書にあらかじめ規定された中止基準に適合しない限り，投与を継続	16/23 62.0 歳 （40-77 歳）	参考資料

2.7.6　個々の試験のまとめ
プララトレキサート

試験の相 試験番号 実施地域 （第 5 部の項番号）	試験期間 （進行状況） 総登録数/ 登録目標数	試験の 目的	試験対象	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬投与方法 投与経路	投与期間	男性/女性 年齢の中央値 （範囲）	資料区分
第 I 相 PDX-99-083 海外 （第 5.3.3.4.1 項）	19[redacted]- 20[redacted] （完了） 48/60	安全性 薬物動態 薬物相互作用（タキサン）	進行癌	非無作為化，非盲検，非対照	プララトレキサートを隔週 1 日目又は 2 日目に投与した後，パクリタキセル 175 mg/m^2 を静脈内投与（投与時間 3 時間）した。被験者は重篤な過敏反応を防ぐため，デキサメダゾン，ジフェンヒドラミン及びラニチジンを前投与した。 プララトレキサートを隔週 1 日目又は 2 日目（又は 4 週間毎の 1，8 及び 15 日目）に投与した後，ドセタキセル 35 mg/m^2 又は 50 mg/m^2 を静脈内投与（投与時間 1 時間）した。被験者は体液鬱滞の発生率と重症度を下げるため，デキサメタゾンを前投与した。	治験実施計画書にあらかじめ規定された中止基準に適合しない限り，投与を継続	27/21 58.7 歳*** （43-77 歳）	参考資料
第 I 相 PDX-01-014 海外 （第 5.3.3.4.2 項）	20[redacted]- 20[redacted] （完了） 17/(35-40)	安全性 薬物動態 薬物相互作用（プロベネシド）	進行固形腫瘍	非無作為化，非盲検，非対照	最初の投与量は，プララトレキサート 40 mg/m^2 とプロベネシド 70 mg/m^2 を併用し，隔週（1 サイクル 4 週間）静脈内投与した。プロベネシド漸増投与後（70～233mg/m^2），DLT が発現するまでプララトレキサート 10 mg/m^2 ずつ漸増した。	治験実施計画書にあらかじめ規定された中止基準に適合しない限り，投与を継続	8/9 58.6 歳*** (33 - 80 歳)	参考資料
第 I 相 PDX-016 海外 （第 5.3.3.2.2 項）	20[redacted]- 20[redacted] （完了） 6/6	安全性 薬物動態 （マスバランス）	進行癌	非無作為化，非盲検，非対照	Pralatrexate 静脈注射（3～5 分間） ・初回用量：^{14}C で放射線標識された pralatrexate を 225mg（対表面積 1.5m^2 として，150mg/m^2） ・2 回目以降：2 週ごとに投与（1 サイクル：4 週）50mg/m^2/週から投与開始。毒性が認められた場合，120mg/m^2/週あるいは 100 mg/m^2/週まで減量可能。	治験実施計画書にあらかじめ規定された中止基準に適合しない限り，投与を継続	3/3 59.0 歳 （56-66 歳）	参考資料
第 I 相 PDX-019 海外 （第 5.3.3.3.1 項）	20[redacted]- 20[redacted] （完了） 29/24	腎機能障害患者での 安全性 薬物動態	各重症度の腎機能障害を有する再発・難治性の進行固形癌又は進行リンパ腫・骨髄腫の患者	非無作為化，非盲検，非対照	コホート A～C（腎機能正常～中等度の腎機能障害を有する被験者） 30mg/m^2/週：6/7 週静脈内投与 （ビタミン B_{12}，葉酸補充下） コホート D（高度な腎機能障害を有する被験者） 15mg/m^2/週：6/7 週静脈内投与	治験実施計画書にあらかじめ規定された中止基準に適合しない限り，投与を継続	14/13 62.0 歳 （38-76 歳）	参考資料

2.7.6　個々の試験のまとめ
プララトレキサート

試験の相 試験番号 実施地域 （第 5 部の項番号）	試験期間 （進行状況） 総登録数/ 登録目標数	試験の 目的	試験対象	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬投与方法 投与経路	投与期間	男性/女性 年齢の中央値 （範囲）	資料区分
第 I/II 相 PDX-02-078 海外 （第 5.3.5.4.1.項）	20[redacted]- 20[redacted] （完了） 72/72	安全性 有効性 薬物動態	再発・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	非無作為化，非盲検，非対照	第 II 相部分 135mg/m^2/週：隔週（1/2 週投与）静脈内 30mg/m^2/週：6/7 週静脈内投与 270mg/m^2/週：2/4 週静脈内投与 第 I 相部分 30mg/m^2/週：3/4 週静脈内投与 30mg/m^2/週：6/7 週静脈内投与 45mg/m^2/週：6/7 週静脈内投与 （ビタミン B_{12}，葉酸補充下）	治験実施計画書にあらかじめ規定された中止基準に適合しない限り，投与を継続	44/28 56.5 歳 （20-80 歳）	参考資料
第 III 相 PDX-017 海外 （第 5.3.5.4.2 項）	20[redacted]- 20[redacted] （試験中止**） 21/549	安全性 有効性	初発 PTCL	無作為化，非盲検，経過観察群対照	プララトレキサート投与群： 30mg/m^2/週：3/4 週静脈内投与 （ビタミン B_{12}，葉酸補充下） 経過観察群： 投与なし	治験実施計画書にあらかじめ規定された中止基準に適合しない限り，投与を継続	6/8 72 歳 （51-83 歳） 7/0 61 歳 （44-83 歳）	参考資料

* 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投与群 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。
***: 平均値

2　個々の試験の概要

2.1　評価資料に含めた臨床試験

2.1.1　　国内第 I/II 相臨床試験（PDX-JP1 試験）［評価資料］（第 5.3.5.2.1 項）

2.1.1.1　　試験方法

国内第 I/II 相臨床試験（PDX-JP1 試験）の試験方法を表 2.7.6 - 2 に示した。

表 2.7.6 - 2　　試験方法の概略（PDX-JP1 試験）

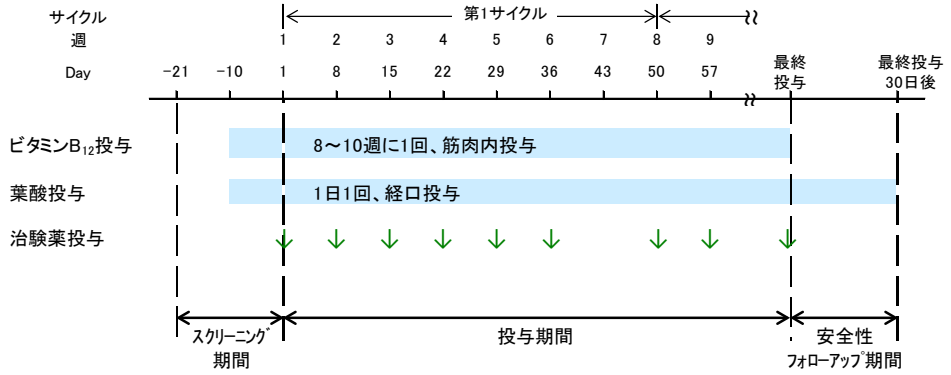
項目	内容
試験の課題	日本人再発又は難治性末梢性 T 細胞リンパ腫患者を対象とした PDX の第 I/II 相臨床試験
試験の目的	第 I 相部分 日本人再発・難治性末梢性 T 細胞リンパ腫患者を対象とし，ビタミン B_{12} 及び葉酸を補充しながらプララトレキサートを投与した際の安全性及び忍容性を確認し，推奨用法・用量を決定する。また，薬物動態についても評価する。 第 II 相部分 第 I 相部分で決定された推奨用法・用量における有効性，安全性及び薬物動態を評価する。なお，有効性の主要評価項目は客観的奏効割合（ORR）とする。
治験デザイン	非盲検，単群，非無作為化，多施設共同，第 I/II 相臨床試験
治験方法	プララトレキサートを静脈内に週 1 回，6 週連続投与した後，1 週休薬した。7 週を 1 サイクルとし，投与を繰り返した。 本治験は第 I 相部分と第 II 相部分からなり，各相はスクリーニング期間，投与期間及び安全性フォローアップ期間で構成した。 ・スクリーニング期間：同意取得から治験薬投与開始まで（最短 10 日間，最長 21 日間） ・投与期間：治験薬投与開始から投与中止規準に該当するまで ・安全性フォローアップ期間：治験薬の最終投与から 30 日間 

表 2.7.6 - 2　試験方法の概略（PDX-JP1 試験）

項目	内容
治験方法 （続き）	第 I 相部分 以下の規定に従い，効果安全性評価委員会と協議の上，被験者のデータに基づき推奨用法・用量を決定した。検討用量は 30 mg/m^2 または 20 mg/m^2 の 2 段階とし，各コホートとも 6/7 週投与とした。推奨用法・用量が 30 mg/m^2 6/7 週となった場合，第 II 相部分に移行した。

検討用法・用量	DLT 発現例数	手順
コホート 1 30 mg/m^2 6/7 週	0/3	30 mg/m^2 6/7 週を推奨用法・用量とし，第 II 相部分に移行 （コホート 2 には移行しない）
	1/3 or 2/3	被験者 3 例を追加登録し，以下の規定に従い第 II 相部分移行の可否を判断 ・DLT 発現例数が 1/6 または 2/6 となった場合，30 mg/m^2 6/7 週を推奨用法・用量とし第 II 相部分に移行（コホート 2 には移行しない） ・DLT 発現例数が≧3/6 となった場合，コホート 2 に移行
	3/3	コホート 2 に移行
コホート 2 20 mg/m^2 6/7 週	0/3	20 mg/m^2 6/7 週を推奨用法・用量とし，第 II 相部分には移行しない
	1/3 or 2/3	被験者 3 例を追加登録し，以下の規定に従う ・DLT 発現例数が 1/6 または 2/6 となった場合，20 mg/m^2 6/7 週を推奨用法・用量とし，第 II 相部分には移行しない ・DLT 発現例数が≧3/6 となった場合，第 II 相部分には移行しない
	3/3	第 II 相部分には移行しない

用量制限毒性（DLT）評価期間は治験薬投与開始から 7 週間とした。DLT は DLT 評価期間中に発現し，治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象のうち，以下の規定に該当するものとした。DLT が発現した場合，被験者への治験薬投与を中止した。

・Grade 3/4 の非血液毒性（悪心，嘔吐，下痢を除く）

・7 日間以上継続する Grade 3 の悪心，嘔吐，下痢。Grade 4 の悪心，嘔吐，下痢

・Grade 3 以上の発熱性好中球減少症，または 7 日間以上継続する Grade 4 の好中球数減少

・7 日間以上継続する Grade 4 の血小板数減少（血小板輸血を実施した場合も含む）

・治験薬の投与中断が 3 回以上必要な有害事象

DLT 評価期間完了後も治験薬の投与を継続する場合は，被験者の自由意思による文書同意を必要とした。治験薬の投与を中止した被験者は安全性フォローアップ期間へと移行した。

表 2.7.6 - 2　試験方法の概略（PDX-JP1 試験）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>治験方法
（続き）</td><td>
第 II 相部分
有効性評価対象例として 20 例（第 I 相部分登録例を含まない）を目標に被験者を登録した。
治験期間中，安全性及び有効性の評価を行った。以下に示す治験薬投与中止規準に該当するまで治験薬の継続投与を可能とし，安全性及び有効性の評価を継続した。治験薬の投与を中止した被験者は安全性フォローアップ期間へと移行した。
＜治験薬投与中止規準＞
・病勢進行（PD）が認められた場合
・T 細胞リンパ腫に対する新たな治療を開始する場合
・DLT が発現した場合
・最低用量（20 mg/m^2）において忍容不能な有害事象が発現した場合
・治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象により，3 Visit 連続* して治験薬の投与を中断した場合
*：同一の有害事象とは限らない
・併用禁止の薬剤を使用または非薬物療法を実施した場合
・被験者が妊娠した場合
・被験者が同意を撤回した場合
・治験責任／分担医師が被験者の治験継続が不適切と判断した場合
＜治験薬投与中断・減量規準＞
各サイクルの Visit 1～Visit 6 の調査及び検査にて，被験者が以下に示す規準に該当した場合，治験薬の投与を中断した。次 Visit の調査及び検査にて回復が確認された場合，治験薬の投与を再開した。各サイクルの Visit 7 は治験薬を投与せず，必ず休薬した。
治験薬投与再開時の用量は以下の規準に従った。20 mg/m^2 に減量した場合，その後の増量は行わなかった。
粘膜炎（口腔）
<table>
<tr><th>重症度</th><th>治験薬の処置</th><th>Grade 1 以下に回復後の
投与再開用量</th></tr>
<tr><td>Grade 2</td><td>投与中断</td><td>投与中断前の用量</td></tr>
<tr><td>Grade 2（再発）</td><td>投与中断
(20 mg/m^2 の場合は投与中止)</td><td>20 mg/m^2</td></tr>
<tr><td>Grade 3</td><td>投与中断
(20 mg/m^2 の場合は投与中止)</td><td>20 mg/m^2</td></tr>
<tr><td>Grade 4</td><td>投与中止</td><td></td></tr>
</table>
粘膜炎（口腔）以外の非血液毒性
<table>
<tr><th>重症度</th><th>治験薬の処置</th><th>Grade 2 以下に回復後の
投与再開用量</th></tr>
<tr><td>Grade 3</td><td>投与中断
(20 mg/m^2 の場合は投与中止)</td><td>20 mg/m^2</td></tr>
<tr><td>Grade 4</td><td>投与中止</td><td></td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

表 2.7.6 - 2　試験方法の概略（PDX-JP1 試験）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>治験方法
（続き）</td><td>
血小板数減少
<table>
<tr><th colspan="2">血小板数</th><th>治験薬の処置</th><th>≥ 50,000 /μL に回復後の
投与再開用量</th></tr>
<tr><td rowspan="3">< 50,000 /μL</td><td>1 Visit</td><td>投与中断</td><td>中断前の用量</td></tr>
<tr><td>2 Visit 連続</td><td>投与中断
(20 mg/m^2 の場合は投与中止)</td><td>20 mg/m^2</td></tr>
<tr><td>3 Visit 連続</td><td>投与中止</td><td></td></tr>
</table>
好中球数減少
<table>
<tr><th colspan="2">好中球数</th><th>治験薬の処置</th><th>≥ 1000 /μL に回復後の
投与再開用量</th></tr>
<tr><td rowspan="2">500-1000 /μL
(発熱[*1] なし)</td><td>1 Visit または
2 Visit 連続</td><td>投与中断</td><td>中断前の用量</td></tr>
<tr><td>3 Visit 連続</td><td>投与中止</td><td></td></tr>
<tr><td rowspan="3">500-1000 /μL
(発熱[*1] あり)
または
< 500/μL</td><td>1 Visit</td><td>投与中断
G-CSF 療法[*2]</td><td>中断前の用量
(G-CSF 療法を併用して)</td></tr>
<tr><td>2 Visit 連続</td><td>投与中断
G-CSF 療法[*2]
(20 mg/m^2 の場合は投与中止)</td><td>20 mg/m^2
(G-CSF 療法を併用して)</td></tr>
<tr><td>3 Visit 連続</td><td>投与中止</td><td></td></tr>
</table>
*1：発熱は≥ 38.5°C とする。
*2：G-CSF 療法は ASCO ガイドラインを参考とする。

ただし，好中球数 500-1000 /μL（発熱あり）または好中球数< 500 /μL が再発した場合，以下の規準を用いることとした。
<table>
<tr><th colspan="2">好中球数</th><th>治験薬の処置</th><th>≥ 1000 /μL に回復後の
投与再開用量</th></tr>
<tr><td rowspan="2">500-1000 /μL
(発熱[*1] あり)
または
< 500 /μL</td><td>1 Visit または
2 Visit 連続</td><td>投与中断
G-CSF 療法[*2]
(20 mg/m^2 の場合は投与中止)</td><td>20 mg/m^2
(G-CSF 療法を併用して)</td></tr>
<tr><td>3 Visit 連続</td><td>投与中止</td><td></td></tr>
</table>
*1：発熱は≥ 38.5°C とする。
*2：G-CSF 療法は ASCO ガイドラインを参考とする。

また，好中球数 500-1000 /μL（発熱あり）または好中球数< 500 /μL が再々発した場合，直ちに投与中止とすることとした。
なお，上記の規準に該当しない場合でも，治験責任／分担医師の判断により，有害事象の処置のために治験薬の投与を中断することを許容することとした。
</td></tr>
</table>

表 2.7.6 - 2　試験方法の概略（PDX-JP1 試験）

項目	内容
組入れ基準	＜ビタミン補充投与＞ 治験薬投与開始の 10 日以上前からビタミン補充投与を開始した。治験薬の投与を中止した場合，最終投与後 30 日間は葉酸投与を継続することとした。 ・ビタミン B_{12} ビタミン B_{12} 1 mg を 8～10 週に 1 回，筋肉内投与した。 参考：メチコバール注（500 μg/mL） ・葉酸 葉酸 1.0～1.25 mg を 1 日 1 回経口服用するように指示した。服用後 15 分間以内に被験者が嘔吐した場合は, 同日のうちに同一量を再度服用するように指示することとした。 参考：パンビタン末（1 g 中 0.5 mg の葉酸を含有） 対象：日本人再発・難治性末梢性 T 細胞リンパ腫患者 被験者より文書同意を取得した後，一次登録を行った。被験者が以下に示す選択規準を満たし，除外規準に抵触しないことを確認し，二次登録を行った。 <u>選択基準</u> 以下のすべての項目を満たす被験者を本治験の対象とした。 1)　同意取得時の年齢が 20 歳以上の日本人患者。 2)　病変の生検病理診断にて組織学的に末梢性 T 細胞リンパ腫と診断された患者。なお，本治験では，WHO 分類第 4 版における成熟 T 細胞・NK 細胞腫瘍のうち，以下に該当するものを末梢性 T 細胞リンパ腫と定義する（病理組織判定のための標本の提供を必須とする）。 ・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 細胞性リンパ腫，NOS ・血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫 ・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* *本治験実施計画書では，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する。 3)　1 レジメン以上の抗悪性腫瘍剤（全身性副腎皮質ステロイド剤はレジメン数に含めない）による治療歴を有する再発または難治性患者。 4)　スクリーニング期間中，あるいは同意取得前 14 日以内に実施された CT 計測で，直交する 2 方向で明確に測定でき，かつ長径が 1.5cm を超える腫大リンパ節または節外性腫瘤病変を有する患者。 5)　同意取得時より 3 ヵ月以上の生存が期待できる患者。 6)　治験薬投与開始前 3 日以内に評価された ECOG PS が 0～2 である患者。

表 2.7.6 - 2　試験方法の概略（PDX-JP1 試験）

項目	内容
組入れ基準（続き）	7) 十分な造血能を有する患者[同意取得後 3 日以内及び治験薬投与開始前 3 日以内にそれぞれ実施された臨床検査結果において，以下の規準をすべて満たす者]。 ・好中球数：1,000 /μL 以上（ただし，採血前 14 日以内に G-CSF を実施していないこと） ・血小板数：100,000 /μL 以上（ただし，採血前 14 日以内に輸血を実施していないこと） 8) 十分な肝機能を有する患者[治験薬投与開始前 3 日以内に実施された臨床検査結果において，以下の規準をすべて満たす者]。 ・AST：施設基準値上限の 2.5 倍未満（リンパ腫の肝浸潤が認められる場合には 5 倍未満） ・ALT：施設基準値上限の 2.5 倍未満（リンパ腫の肝浸潤が認められる場合には 5 倍未満） ・総ビリルビン：1.5 mg/dL 以下 9) 十分な腎機能を有する患者[治験薬投与開始前 3 日以内に実施された臨床検査結果において，実測値（24 時間法，体表面積補正なし）または Cockcroft-Gault の推定式に基づくクレアチニンクリアランスが 50 mL/min 以上]。 10) 治験開始に先立ち本人から文書同意が得られている患者。 11) 規定の入院が可能な患者（頻回採血法による薬物動態解析対象例）。 <u>主な除外基準</u> 以下の項目のいずれかに抵触する被験者を本治験の対象から除外した。 1) 治験薬投与開始前 21 日以内に化学療法剤もしくは高用量（プレドニゾロン換算 10 mg/日相当量を超える）の全身性副腎皮質ステロイド剤の投与を受けた，または治験期間中に上述の薬剤及びその他の抗悪性腫瘍剤の併用を予定している患者。ただし，治験薬投与開始の 21 日以前から一定の用法・用量で低用量（プレドニゾロン換算 10 mg/日相当量以下）の全身性副腎皮質ステロイド剤，局所または鼻腔内投与の副腎皮質ステロイド剤が投与され，腫瘍の縮小が認められない場合に限り，その治療を治験薬投与中止まで継続することができる。 2) 治験薬投与開始前 21 日以内に放射線療法，光線療法，電子線療法を受けた患者。 3) 治験薬投与開始前 28 日以内に他の治験薬の投与を受けた患者。 4) 治験薬投与開始前 100 日以内に何らかの抗体療法の投与を受けた患者。 5) 同種造血幹細胞移植歴がある患者。または治験薬投与開始前 100 日以内に自家造血幹細胞移植を実施した患者。 6) 同意取得前 14 日以内に全身麻酔あるいは人工呼吸器を必要とする手術を受けた患者。 7) 脳転移または中枢神経系病変を有する，または既往歴のある患者。 8) 活動性の重複がんを有する患者。または過去 5 年以内に末梢性 T 細胞リンパ腫以外の悪性新生物の既往のある患者。ただし，皮膚の基底細胞癌，扁平上皮細胞癌，子宮頸部粘膜内癌については同意取得時に治癒と判断されていれば一次登録可能とする。 9) 重度な心血管系疾患を有する患者[同意取得前 6 ヵ月以内に心筋梗塞または狭心症を発現した患者，NYHA 分類 III/IV（治験実施計画書：資料 1 を参照）の患者，治療を必要とする不整脈を有する患者など]。

表 2.7.6 - 2　試験方法の概略（PDX-JP1 試験）

項目	内容
組入れ基準（続き）	10) 降圧剤の投与にもかかわらずコントロール不良の高血圧患者。 11) インスリン投与にもかかわらずコントロール不良の糖尿病患者。 12) スクリーニング期間中，あるいは同意取得前 28 日以内に実施された免疫学的検査において，HBs 抗原，HCV 抗体または HIV 抗体のいずれかが陽性を示す患者。もしくは HBs 抗体または HBc 抗体が陽性で，かつ HBV-DNA 定量検査が検出感度以上の患者。 13) スクリーニング期間中に実施された免疫学的検査において，CMV 抗原（アンチジェネミア法）陽性を示す患者。 14) 抗菌薬，抗真菌薬，抗ウイルス薬の静脈内投与による治療が必要な感染症を有する患者。 15) 間質性肺炎，肺線維症を有する患者，または十分な肺機能がないと判断される患者［スクリーニング期間中に実施された肺機能検査結果において，動脈血酸素飽和度（SpO_2）が 90%未満］。 16) 妊婦，授乳中の女性，または妊娠の可能性のある女性（閉経前あるいは閉経後 1 年未満の女性が対象の場合，スクリーニング期間中に実施された妊娠検査が陽性）の患者。もしくは，男性または妊娠可能な女性で同意時から最終投与後 2 ヵ月までの間，適切な避妊をする意思のない患者。避妊方法は，日本で承認／認証されている医薬品または医療機器（コンドーム，経口避妊剤，子宮内避妊用具など）の使用を推奨する。 なお，授乳中の女性が，治験薬投与開始後の授乳中止及び治験薬投与中止後の授乳再開不可について説明を受けた上で，本治験への参加に文書同意した場合に限り，一次登録可能とする。 17) 過去にプララトレキサートの投与を受けた患者。 18) 過敏症などの理由によりビタミン B12 または葉酸を投与できない患者。 19) その他治験責任医師または治験分担医師が本治験の実施が困難であると判断した患者。
症例数	被験者数（計画時及び解析時）： 計画時：最大 26 例（登録目標症例） 第 I 相部分登録予定例数：3～12 例（各コホート 3～6 例） 第 II 相部分登録予定例数：20 例 解析時： 安全性解析対象集団（SP）：第 I 相 3 例，第 II 相 22 例，合計（第 I 相＋第 II 相）25 例 DLT 評価対象：第 I 相 3 例 最大の解析対象集団（FAS）：第 I 相 3 例，第 II 相 20 例，合計（第 I 相＋第 II 相）23 例 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：第 II 相 20 例
治験薬	プララトレキサート注射剤 含量：プララトレキサートとして 20 mg 含有／1 mL

表 2.7.6 - 2　試験方法の概略（PDX-JP1 試験）

項目	内容
用法・用量	プララトレキサートを静脈内に週 1 回，6 週連続投与した後，1 週休薬（6/7 週）した。7 週を 1 サイクルとし，投与を繰り返した。用量は以下のとおりとした。 第 I 相部分 コホート 1：プララトレキサートとして 1 回あたり 30 mg/m^2 コホート 2：プララトレキサートとして 1 回あたり 20 mg/m^2 第 II 相部分 プララトレキサートとして 1 回あたり 30 mg/m^2 ＜ビタミン補充投与＞ 治験薬投与開始の 10 日以上前からビタミン補充投与を開始した。治験薬の投与を中止した場合，最終投与後 30 日間は葉酸投与を継続することとした。 ・ビタミン B_{12} ビタミン B_{12} 1 mg を 8～10 週に 1 回，筋肉内投与した。 参考：メチコバール注（500 μg/mL） ・葉酸 葉酸 1.0～1.25 mg を 1 日 1 回経口服用するように指示した。服用後 15 分間以内に被験者が嘔吐した場合は，同日のうちに同一量を再度服用するように指示することとした。 参考：パンビタン末（1 g 中 0.5 mg の葉酸を含有）
投与期間	治験薬投与開始から投与中止規準に該当するまで。
検査・観察項目	第 I 相部分の治験スケジュール，第 II 相部分の頻回採血法による薬物動態解析対象例の治験スケジュール及び少数回採血法による薬物動態解析対象例の治験スケジュールをそれぞれ，表 2.7.6 - 3，表 2.7.6 - 4 及び表 2.7.6 - 5 に示した。

表 2.7.6 - 2　試験方法の概略（PDX-JP1 試験）

項目	内容
評価項目	安全性 有害事象（重症度は NCI-CTCAE Ver. 3.0 を用いて評価），臨床検査値（血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査），血漿中 Hcy 濃度及び血漿中 MMA 濃度，バイタルサイン，12 誘導心電図，身体的検査（問診），ECOG PS 薬物動態 血漿中及び尿中プララトレキサート濃度については液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC/MS/MS）法により測定した。 有効性 プララトレキサートの有効性評価のために，骨髄検査，血液検査，PET/CT，内視鏡検査，生検，身体所見（皮膚病変／肝腫大／脾腫／腎腫大の確認）などを実施した。 効果判定には，「Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas」（IWC1999 規準）に基づく効果判定規準を用いた。また，副次的に「Revised Response Criteria for Malignant Lymphomas (Cheson BD, 2007)」（IWC2007 規準）に基づく効果判定規準を用いた。 ＜主要評価項目＞ IWC1999 規準を用いた画像評価委員会の CT 画像評価に基づく ORR ＜副次評価項目＞ IWC1999 規準を用いた治験責任／分担医師の CT 画像評価に基づく ORR IWC2007 規準を用いた画像評価委員会の PET/CT 画像評価及び治験責任／分担医師の PET/CT 画像評価に基づく ORR 全生存期間（OS） 無増悪生存期間（PFS） 投与持続期間（Time to Treatment Failure） 奏効期間（Duration of Response）

表 2.7.6 - 2　試験方法の概略（PDX-JP1 試験）

項目	内容
解析方法	解析対象集団 1)　最大の解析対象集団（FAS） 主要な登録規準（適格規準）を満たす被験者集団から，治験薬投与を 1 回も受けていない被験者及び治験薬投与後の有効性データが全くない被験者を除いた集団。有効性評価の主たる解析対象集団。 2)　治験実施計画書に適合した対象集団（PPS） FAS のうち，重大な治験実施計画書違反のない被験者集団。 3)　安全性解析対象集団（SP） 1 回以上治験薬が投与されたすべての被験者集団。 4)　薬物動態解析対象集団 治験薬が投与され，少なくとも 1 点以上，血漿中プララトレキサート濃度データが得られた被験者集団。 有効性 1)　主要評価項目 主要解析 IWC1999 規準を用いた画像評価委員会の CT 画像評価に基づく ORR： FAS を対象として本剤の真の ORR が閾値奏効割合（10%）以下であるか否かを有意水準片側 10%で検定した。 主要解析の感度分析 PPS を対象として上記と同様の解析を実施して結論の頑健性を評価した。 2)　副次評価項目 IWC1999 規準を用いた治験責任／分担医師の CT 画像評価に基づく ORR，IWC2007 規準を用いた画像評価委員会の PET/CT 画像評価及び治験責任／分担医師の PET/CT 画像評価に基づく ORR について FAS を対象に主要解析と同様の解析を実施した。 OS，PFS，投与持続期間及び奏効期間について Kaplan-Meier 法により time-to-event 解析を行った。 安全性 SP を対象集団とした。 1)　有害事象 本治験では同意取得から治験薬投与中止後 30 日目までに発現した有害事象を収集した。これらの事象のうち，治験薬初回投与以後に発現した症状及び症候（treatment-emergent AE）を分析した。 また，収集されたすべての有害事象を treatment-emergent AE と non-treatment-emergent AE に分けてそれぞれについて有害事象一覧を作成した。 報告された有害事象を MedDRA/J 辞書を用いてその下層語（LLT）に読み替えた。LLT が帰属する基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）を集計単位として有害事象を分析した。Treatment-emergent AE のうち治験薬との因果関係が否定できないものを副作用とした。 Treatment-emergent AE の各事象について発現症例数と発現割合を求めた。加えて治験薬との因果関係別及び重症度別についても同様の分析を行った。死亡例，その他の重篤な有害事象の一覧表を作成した。

表 2.7.6 - 2　試験方法の概略（PDX-JP1 試験）

項目	内容
解析方法 （続き）	2)　臨床検査 計量データについて，検査時期ごとに測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。定性データについて，検査時期ごとに各カテゴリの頻度集計を行った。散布図及び検査値をカテゴリ化したシフトテーブルを作成することにより，個々の被験者内での変化を検討した。 3)　血漿中 Hcy 濃度及び血漿中 MMA 濃度 検査時期ごとに測定値と有害事象発現状況の相関を検討した。 4)　バイタルサイン 検査時期ごとに測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。散布図を作成することにより，個々の被験者内での変化を検討した。 5)　心電図 正異判定（臨床的に意義のある所見がある場合に異常と判定する）の治験薬投与前後の変化についてシフトテーブルを作成した。 6)　その他の評価項目 EOCG PS の治験薬投与前後のシフトテーブルを作成した。 薬物動態 薬物動態解析対象集団の血漿中プララトレキサート濃度の薬物動態パラメータ（C_{max}，AUC 等）を算出した。 尿中プララトレキサート濃度より尿中未変化体排泄率（f_e）を算出した。
公表論文	未定
治験実施施設	国立研究開発法人　国立がん研究センター中央病院 他　合計 12 施設
治験期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最初の被験者の同意取得日）～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（データカットオフ日）

表 2.7.6 - 3 治験スケジュール（第 I 相）

		1サイクル								
週	−3〜−1	1	2	3	4	5	6	7	治験薬投与中止時	最終投与30日後
Day	−21〜−1	1	8	15	22	29	36	43		
Visit	スクリーニング	1	2	3	4	5	6	7		
許容範囲（日）		±2[A]	±2[B]	±2[B]	±2	±2	±2	±2	+7	+7
文書同意取得	×	×[C]								
被験者登録	×	×[D]								
適格性確認	×									
既往歴・合併症・先行治療歴・病型病期分類	×									
入院期間		←第1サイクル, Day1−15→				←第1サイクル, V6から4日間→				
併用治療の調査	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
有害事象の調査	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
バイタルサイン（収縮期および拡張期血圧，脈拍数，体温）		×	×	×	×	×	×	×	×	×
身長	×									
体重[E]		×	×	×	×	×	×	×	×	×
ECOG PS		×[F]	×	×	×	×	×	×	×	×
身体的検査（問診）	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
PET/CT検査	×[G]							×[I,J]	×[L,M]	
身体所見（皮膚病変/肝腫大/脾腫/腎腫大の確認）	×							×[I]	×[L]	
骨髄検査	×[H]							×[I,K]	×[L]	
内視鏡検査および生検（消化管病変を有する場合）	×[H]							×[I,K]	×[L]	
皮膚病変の医学写真撮影（皮膚病変を有する場合）	×							×[I]	×[L]	
胸部X線	×									
心電図検査（12誘導心電図）	×								×	×[N]
肺機能検査（パルスオキシメーター）	×									
血液学的検査	×[O]	×[F]	×	×	×	×	×	×	×	×
血液生化学検査および尿検査		×[D,F,P]	×[D]	×[D]	×	×[D]	×[D]	×	×	×
HBs抗原，HBc抗体，HBs抗体，HCV抗体，HIV抗体	×[H]									
HBV-DNA定量（HBc抗体またはHBs抗体陽性の場合）	×	×[Q]							×	×
CMV抗原測定（アンチジェネミア法）	×									
妊娠検査（尿検査，閉経前/閉経後1年未満の女性の場合）	×								×	
HcyおよびMMA濃度	×				×[R]			×[R]	×[R]	
ビタミンB_{12}投与[S]	←→									
葉酸の交付および服用状況調査[T]	←→									→（最終投与30日後）
治験薬投与		×	×	×	×	×	×			
血漿中pralatrexate濃度検討用採血		×[U]					×[U]			
尿中pralatrexate濃度検討用採尿		×[V]								
病理組織標本提出		×[W]								

A. 第1サイクルは許容日なし，第2サイクルの許容日は+2
B. 第1サイクルは許容日なし
C. 第2サイクルVisit 1までに，継続投与について被験者の意思を確認する。
D. 第1サイクルのみ実施
E. 各サイクルVisit 1に測定された体重を用いてBSAを算出
F. 第1サイクルは治験薬投与前3日以内に実施
G. 同意取得前14日以内の検査結果を使用可能
H. 同意取得前28日以内の検査結果を使用可能
I. 奇数サイクルのみ実施。次サイクルVisit 1前日までを許容日とする。
J. 第5サイクル以降，PET検査は効果の確定および病勢の進行を確認するため必要に応じて実施
K. 効果の確定および病勢の進行を確認するため必要に応じて実施
L. 前回の有効性評価から10週間経過している場合，または効果の確定および病勢の進行を確認するために必要な場合に実施
M. PET検査は効果の確定および病勢の進行を確認するため必要に応じて実施
N. 治験薬投与中止時検査で異常が認められた場合のみ実施
O. 同意取得後3日以内に実施
P. クレアチニンクリアランスを実測値（24時間法，BSA補正なし）またはCockcroft-Gaultの式に基づき算出
Q. 第2サイクルから実施
R. 第1〜3サイクルのみ実施
S. 8〜10週に1回，筋肉内投与；治験薬投与開始の10日以上前から最終投与時まで
T. 1日1回経口投与；治験薬投与開始の10日以上前から最終投与後30日目まで
U. 第1サイクルのみ実施；治験薬投与前，投与終了時，投与後30分，1，3，5，8，12，24，48および72時間
V. 第1サイクルのみ実施；治験薬投与前，投与後0〜24，24〜48，48〜72時間
W. 二次登録後，速やかに提出

引用元：PDX-JP1 試験（5.3.5.2.1）CSR 表 9.5-1

表 2.7.6 - 4 治験スケジュール（第 II 相，頻回採血法による薬物動態解析対象例）

		1サイクル								
週	-3～-1	1	2	3	4	5	6	7	治験薬投与中止時	最終投与30日後
Day	-21～-1	1	8	15	22	29	36	43		
Visit	スクリーニング	1	2	3	4	5	6	7		
許容範囲（日）		±2[A]	±2	±2	±2	±2	±2	±2	+7	+7
文書同意取得	×									
被験者登録	×	×[B]								
適格性確認	×									
既往歴・合併症・先行治療歴・病型病期分類	×									
入院期間		←第1サイクル, Day1-4→				←第1サイクル, V6から4日間→				
併用治療の調査	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
有害事象の調査	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
バイタルサイン（収縮期および拡張期血圧，脈拍数，体温）		×	×	×	×	×	×	×	×	×
身長	×									
体重[C]		×	×	×	×	×	×	×	×	×
ECOG PS		×[D]	×	×	×	×	×	×	×	×
身体的検査（問診）	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
PET/CT検査	×[E]							×[G,H]	×[J,K]	
身体所見（皮膚病変/肝腫大/脾腫/腎腫大の確認）	×							×[G]	×[J]	
骨髄検査	×[F]							×[G,I]	×[J]	
内視鏡検査および生検（消化管病変を有する場合）	×[F]							×[G,I]	×[J]	
皮膚病変の医学写真撮影（皮膚病変を有する場合）	×							×[G]	×[J]	
胸部X線	×									
心電図検査（12誘導心電図）	×								×	×[L]
肺機能検査（パルスオキシメーター）	×									
血液学的検査	×[M]	×[D]	×	×	×	×	×	×	×	×
血液生化学検査および尿検査		×[B,D,N]	×[B]	×[B]	×	×[B]	×[B]	×	×	×
HBs抗原，HBc抗体，HBs抗体，HCV抗体，HIV抗体	×[F]									
HBV-DNA定量（HBc抗体またはHBs抗体陽性の場合）	×	×[O]							×	×
CMV抗原測定（アンチジェネミア法）	×									
妊娠検査（尿検査，閉経前/閉経後1年未満の女性の場合）	×								×	
HcyおよびMMA濃度	×				×[P]			×[P]	×[P]	
ビタミンB_{12}投与[Q]	←―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――		
葉酸の交付および服用状況調査[R]	←―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――	―――→
治験薬投与		×	×	×	×	×	×			
血漿中pralatrexate濃度検討用採血		×[S]					×[S]			
尿中pralatrexate濃度検討用採尿		×[T]								
病理組織標本提出		×[U]								

A. 第1サイクルは許容日なし，第2サイクルの許容日は+2
B. 第1サイクルのみ実施
C. 各サイクルVisit 1に測定された体重を用いてBSAを算出
D. 第1サイクルは治験薬投与前3日以内に実施
E. 同意取得前14日以内の検査結果を使用可能
F. 同意取得前28日以内の検査結果を使用可能
G. 奇数サイクルのみ実施。次サイクルVisit 1前日までを許容日とする。
H. 第5サイクル以降，PET検査は効果の確定および病勢の進行を確認するため必要に応じて実施
I. 効果の確定および病勢の進行を確認するため必要に応じて実施
J. 前回の有効性評価から10週間経過している場合，または効果の確定および病勢の進行を確認するために必要な場合に実施
K. PET検査は効果の確定および病勢の進行を確認するため必要に応じて実施
L. 治験薬投与中止時検査で異常が認められた場合のみ実施
M. 同意取得後3日以内に実施
N. クレアチニンクリアランスを実測値（24時間法，BSA補正なし）またはCockcroft-Gaultの式に基づき算出
O. 第2サイクルから実施
P. 第1～3サイクルのみ実施
Q. 8～10週に1回，筋肉内投与；治験薬投与開始の10日以上前から最終投与時まで
R. 1日1回経口投与；治験薬投与開始の10日以上前から最終投与後30日目まで
S. 第1サイクルのみ実施；治験薬投与前，投与終了時，投与後30分，1，3，5，8，12，24，48および72時間
T. 第1サイクルのみ実施；治験薬投与前，投与後0～24，24～48，48～72時間
U. 二次登録後，速やかに提出

引用元：PDX-JP1 試験（5.3.5.2.1）CSR 表 9.5-2

表 2.7.6 - 5 治験スケジュール（第 II 相，少数回採血法による薬物動態解析対象例）

		1サイクル								
週	−3〜−1	1	2	3	4	5	6	7	治験薬投与中止時	最終投与30日後
Day	−21〜−1	1	8	15	22	29	36	43		
Visit	スクリーニング	1	2	3	4	5	6	7		
許容範囲（日）		±2[A]	±2	±2	±2	±2	±2	±2	+7	+7
文書同意取得	×									
被験者登録	×	×[B]								
適格性確認	×									
既往歴・合併症・先行治療歴・病型病期分類	×									
併用治療の調査	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
有害事象の調査	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
バイタルサイン（収縮期および拡張期血圧，脈拍数，体温）		×	×	×	×	×	×	×	×	×
身長	×									
体重[C]		×	×	×	×	×	×	×	×	×
ECOG PS		×[D]	×	×	×	×	×	×	×	×
身体的検査（問診）	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
PET/CT検査	×[E]							×[G,H]	×[J,K]	
身体所見（皮膚病変/肝腫大/脾腫/腎腫大の確認）	×							×[G]	×[J]	
骨髄検査	×[F]							×[G,I]	×[J]	
内視鏡検査および生検（消化管病変を有する場合）	×[F]							×[G,I]	×[J]	
皮膚病変の医学写真撮影（皮膚病変を有する場合）	×							×[G]	×[J]	
胸部X線	×									
心電図検査（12誘導心電図）	×								×	×[L]
肺機能検査（パルスオキシメーター）	×									
血液学的検査	×[M]	×[D]	×	×	×	×	×	×	×	×
血液生化学検査および尿検査		×[B,D,N]	×[B]	×[B]	×	×[B]	×[B]	×	×	×
HBs抗原，HBc抗体，HBs抗体，HCV抗体，HIV抗体	×[F]									
HBV-DNA定量（HBc抗体またはHBs抗体陽性の場合）	×	×[O]							×	×
CMV抗原測定（アンチジェネミア法）	×									
妊娠検査（尿検査，閉経前/閉経後1年未満の女性の場合）	×								×	
HcyおよびMMA濃度	×				×[P]			×[P]	×[P]	
ビタミンB_{12}投与[Q]	←	—	—	—	—	—	—	→		
葉酸の交付および服用状況調査[R]	←	—	—	—	—	—	—	—	—	→
治験薬投与		×	×	×	×	×	×			
血漿中pralatrexate濃度検討用採血		×[S]					×[S]			
病理組織標本提出		×[T]								

A. 第1サイクルは許容日なし，第2サイクルの許容日は+2
B. 第1サイクルのみ実施
C. 各サイクルVisit 1に測定された体重を用いてBSAを算出
D. 第1サイクルは治験薬投与前3日以内に実施
E. 同意取得前14日以内の検査結果を使用可能
F. 同意取得前28日以内の検査結果を使用可能
G. 奇数サイクルのみ実施。次サイクルVisit 1前日までを許容日とする。
H. 第5サイクル以降，PET検査は効果の確定および病勢の進行を確認するため必要に応じて実施
I. 効果の確定および病勢の進行を確認するため必要に応じて実施
J. 前回の有効性評価から10週間経過している場合，または効果の確定および病勢の進行を確認するために必要な場合に実施
K. PET検査は効果の確定および病勢の進行を確認するため必要に応じて実施
L. 治験薬投与中止時検査で異常が認められた場合のみ実施
M. 同意取得後3日以内に実施
N. クレアチニンクリアランスを実測値（24時間法，BSA補正なし）またはCockcroft-Gaultの式に基づき算出
O. 第2サイクルから実施
P. 第1〜3サイクルのみ実施
Q. 8〜10週に1回，筋肉内投与；治験薬投与開始の10日以上前から最終投与時まで
R. 1日1回経口投与；治験薬投与開始の10日以上前から最終投与後30日目まで
S. 第1サイクルのみ実施；治験薬投与前，投与終了時，投与後8および72時間
T. 二次登録後，速やかに提出

引用元：PDX-JP1 試験（5.3.5.2.1）CSR 表 9.5-3

2.1.1.2　　試験成績

2.1.1.2.1　　被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6 - 1, スクリーニング時及び治験薬投与開始後の中止症例の中止理由を表 2.7.6 - 6 及び表 2.7.6 - 7 に示した。

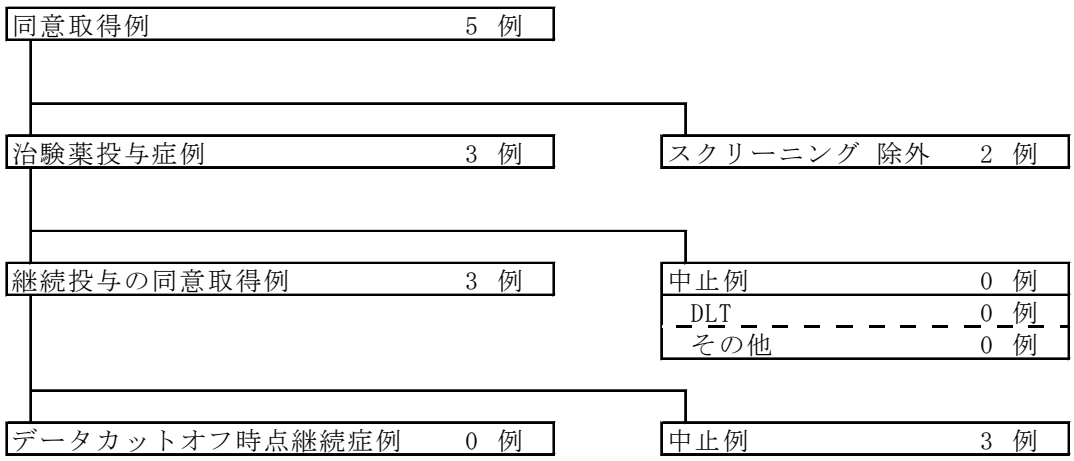
第 I 相部分では 5 例の被験者から同意を取得し, このうち 2 例がスクリーニング除外となった。3 例に治験薬を投与し，3 例全例が DLT 評価対象となった。DLT 評価期間中に DLT は発現せず中止例はなかったことを受け，第 I 相（コホート 1）の 30 mg/m^2 6/7 週を推奨用法・用量とし，第 II 相部分への移行を決定した。3 例全例より DLT 評価期間後の継続投与の同意を取得した。

データカットオフ時点までに 3 例全例が投与を中止し，中止理由は「PD が認められた」が 2 例,「最低用量（20 mg/m^2）において忍容不能な有害事象が発現した」が 1 例であった。

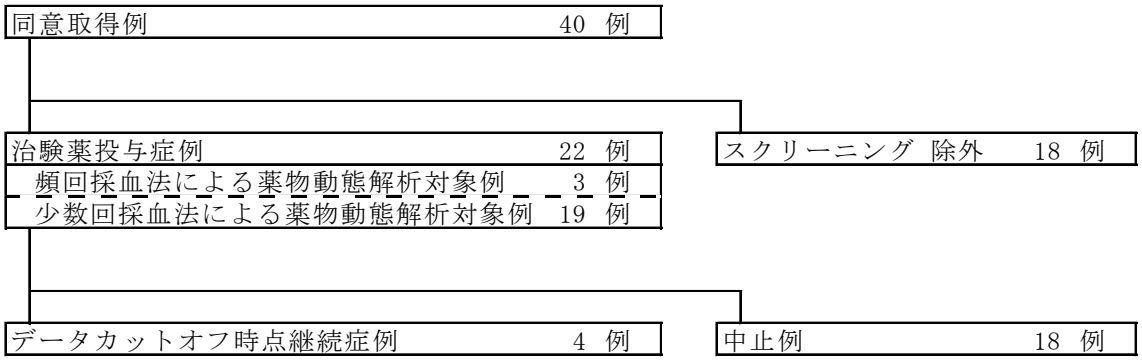
第 II 相部分では 40 例の被験者から同意を取得し, このうち 18 例がスクリーニング除外となり, 22 例に治験薬を投与した。

データカットオフ時点までに投与を中止した症例は 18 例で, 投与継続中の症例は 4 例であった。中止理由で最も多かったのは「PD が認められた」で 10 例，次いで「治験責任／分担医師が被験者の治験継続が不適切と判断した」が 5 例,「T 細胞リンパ腫に対する新たな治療を開始する」,「最低用量（20 mg/m^2）において忍容不能な有害事象が発現した」及び「治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象により，3Visit 連続して治験薬の投与を中断した」が各 1 例であった。

図 2.7.6 - 1　被験者の内訳（PDX-JP1 試験）



第Ⅱ相登録 同意取得例



引用元：PDX-JP1 試験（5.3.5.2.1）CSR　図 10.1 1

表 2.7.6 - 6　スクリーニング時中止症例の中止理由（PDX-JP1 試験）

同意取得例

		第Ⅰ相	第Ⅱ相	合計 （第Ⅰ相＋第Ⅱ相）
		N=5	N=40	N=45
中止	無	3 (60.0)	22 (55.0)	25 (55.6)
	有	2 (40.0)	18 (45.0)	20 (44.4)
中止理由	選択基準を満たさなかった	1	4	5
	除外基準に抵触した	0	8	8
	被験者が同意を撤回した	1	0	1
	治験薬投与開始前に忍容不能な有害事象が発現した	0	0	0
	治験責任／分担医師が本治療の実施が困難であると判断した	0	6	6
	治験全体が中止または中断した	0	0	0

※中止理由が複数ある場合は，重複集計とする。

引用元：PDX-JP1 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 10.1 1

表 2.7.6 - 7　治験薬投与開始後中止症例の中止理由（PDX-JP1 試験）

治験薬投与症例

		第Ⅰ相	第Ⅱ相	合計（第Ⅰ相＋第Ⅱ相）
		N=3	N=22	N=25
中止	無	0（ 0.0）	4（ 18.2）	4（ 16.0）
	有	3（100.0）	18（ 81.8）	21（ 84.0）
中止理由	PDが認められた	2	10	12
	T細胞リンパ腫に対する新たな治療を開始する	0	1	1
	DLTが発現した	0	0	0
	最低用量(20mg/m^2)において忍容不能な有害事象が発現した	1	1	2
	治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象により，3Visit連続して治験薬の投与を中断	0	1	1
	併用禁止の薬剤を使用または非薬物療法を実施した	0	0	0
	被験者が妊娠した	0	0	0
	被験者が同意を撤回した	0	0	0
	治験責任/分担医師が被験者の治験継続が不適切と判断した	0	5	5
	治験全体が中止または中断した	0	0	0

※中止理由が複数ある場合は，重複集計とする。

引用元：PDX-JP1 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 10.1 2

2.1.1.2.2　　人口統計学的特性

安全性解析対象集団を対象とした人口統計学的データ及び他の基準値の特性を表 2.7.6 - 8 に示した。

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 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，病勢安定（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 細胞性リンパ腫，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 63.6%（14/22 例）及び女性が 36.4%（8/22 例）であった。年齢（平均値±標準偏差，以下同様）は 69.2±10.5 歳，体重（投与開始時）は 54.50±7.73 kg，体表面

積（投与開始時）は 1.549±0.158 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 が 18.2%（4/22 例），2 が 36.4%（8/22 例），3 が 9.1%（2/22 例）及び 4 以上が 36.4%（8/22 例）であった。同じくレジメン名（重複集計）は，化学療法が 100.0%（22/22 例），モノクローナル抗体が 13.6%（3/22 例），副腎皮質ステロイド単独治療が 27.3%（6/22 例）及び自家造血幹細胞移植が 9.1%（2/22 例）であった。なお，自家造血幹細胞移植歴を有した 2 例（被験者番号 JP1-[redacted]-07 及び JP1-[redacted]-01）のうち，1 例（被験者番号 JP1-[redacted]-01）は移植後約 4 ヵ月の再発例であった。直近の抗悪性腫瘍剤による治療効果は，CR が 31.8%（7/22 例），PR が 13.6%（3/22 例），SD が 22.7%（5/22 例），PD が 9.1%（2/22 例）及び UE/NE が 22.7%（5/22 例）であった。先行治療歴（放射線）は有が 18.2%（4/22 例）であった。

病型分類（中央診断）は，「末梢性 T 細胞性リンパ腫，NOS」が 45.5%（10/22 例），「血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫」が 40.9%（9/22 例），「未分化大細胞型リンパ腫，ALK 陰性」が 4.5%（1/22 例）及び「その他」が 9.1%（2/22 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 9.1%（2/22 例），Stage II はなく，Stage III 及び Stage IV が各 45.5%（10/22 例）であった。ECOG PS（投与開始時）は，0 及び 1 が各 50.0%（11/22 例）であった。既往歴及び合併症は，有がそれぞれ 63.6%（14/22 例）及び 100.0%（22/22 例）であった。

第 I 相部分と第 II 相部分の合計で，合併症はすべての被験者 100.0%（25/25 例）に認められた。多くみられた合併症は，便秘及び末梢性ニューロパチーが各 32.0%（8/25 例），高血圧及び不眠症が各 28.0%（7/25 例），貧血及び高尿酸血症が各 24.0%（6/25 例），齲歯及び高脂血症が各 20.0%（5/25 例）であった。

表 2.7.6 - 8 被験者背景（PDX-JP1 試験）

安全性解析対象集団

背景因子	区分	第Ⅰ相 例数(%)	第Ⅱ相 例数(%)	合計(第Ⅰ相＋第Ⅱ相) 例数(%)
対象例数	－	3	22	25
性別	男	3 (100.0)	14 (63.6)	17 (68.0)
	女	0 (0.0)	8 (36.4)	8 (32.0)
年齢［歳］	65未満(＜65)	3 (100.0)	4 (18.2)	7 (28.0)
	65以上(65≦)	0 (0.0)	18 (81.8)	18 (72.0)
	例数	3	22	25
	平均値	58.0	69.2	67.8
	標準偏差	5.3	10.5	10.6
	最小値	54	42	42
	最大値	64	83	83
	中央値	56.0	71.5	71.0
身長［cm］	例数	3	22	25
	平均値	168.77	159.05	160.22
	標準偏差	3.90	10.87	10.72
	最小値	164.3	139.3	139.3
	最大値	171.5	176.8	176.8
	中央値	170.50	160.05	160.50
体重［kg］ (投与開始時)	例数	3	22	25
	平均値	69.03	54.50	56.24
	標準偏差	4.79	7.73	8.80
	最小値	65.6	38.7	38.7
	最大値	74.5	70.9	74.5
	中央値	67.00	55.65	56.30
体表面積［㎡］ (投与開始時)	例数	3	22	25
	平均値	1.790	1.549	1.578
	標準偏差	0.075	0.158	0.170
	最小値	1.72	1.26	1.26
	最大値	1.87	1.87	1.87
	中央値	1.780	1.540	1.600
先行治療歴（抗悪性腫瘍剤）レジメン数 (副腎皮質ステロイド単独治療は含めず)	1	0 (0.0)	4 (18.2)	4 (16.0)
	2	0 (0.0)	8 (36.4)	8 (32.0)
	3	0 (0.0)	2 (9.1)	2 (8.0)
	4以上	3 (100.0)	8 (36.4)	11 (44.0)
	最小値	5	1	1
	最大値	8	8	8
	中央値	6.0	2.0	3.0
直近の抗悪性腫瘍剤による治療効果	CR	1 (33.3)	7 (31.8)	8 (32.0)
	CRu	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	PR	0 (0.0)	3 (13.6)	3 (12.0)
	SD	1 (33.3)	5 (22.7)	6 (24.0)
	PD	0 (0.0)	2 (9.1)	2 (8.0)
	UE/NE	1 (33.3)	5 (22.7)	6 (24.0)

安全性解析対象集団

背景因子	区分	第Ⅰ相 例数(%)	第Ⅱ相 例数(%)	合計(第Ⅰ相 ＋第Ⅱ相) 例数(%)
先行治療歴（抗悪性腫瘍剤） レジメン名（重複集計）	化学療法	3 (100.0)	22 (100.0)	25 (100.0)
	モノクローナル抗体	2 (66.7)	3 (13.6)	5 (20.0)
	副腎皮質ステロイド	2 (66.7)	6 (27.3)	8 (32.0)
	自家造血幹細胞移植	0 (0.0)	2 (9.1)	2 (8.0)
	その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
先行治療歴（放射線）	無	3 (100.0)	18 (81.8)	21 (84.0)
	有	0 (0.0)	4 (18.2)	4 (16.0)
先行治療歴（その他）	無	3 (100.0)	21 (95.5)	24 (96.0)
	有	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.0)
病型分類 (中央診断)	末梢性T細胞性リンパ腫, NOS	2 (66.7)	10 (45.5)	12 (48.0)
	血管免疫芽球性T細胞性リンパ腫	0 (0.0)	9 (40.9)	9 (36.0)
	未分化大細胞型リンパ腫, ALK陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	未分化大細胞型リンパ腫, ALK陰性	1 (33.3)	1 (4.5)	2 (8.0)
	節外性NK/T細胞リンパ腫, 鼻型	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腸管症関連T細胞リンパ腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肝脾T細胞リンパ腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮下脂肪組織炎様T細胞リンパ腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	形質転換菌状息肉症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	その他	0 (0.0)	2 (9.1)	2 (8.0)
病型分類 (施設診断)	末梢性T細胞性リンパ腫, NOS	1 (33.3)	11 (50.0)	12 (48.0)
	血管免疫芽球性T細胞性リンパ腫	1 (33.3)	7 (31.8)	8 (32.0)
	未分化大細胞型リンパ腫, ALK陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	未分化大細胞型リンパ腫, ALK陰性	1 (33.3)	3 (13.6)	4 (16.0)
	節外性NK/T細胞リンパ腫, 鼻型	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.0)
	腸管症関連T細胞リンパ腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肝脾T細胞リンパ腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮下脂肪組織炎様T細胞リンパ腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	形質転換菌状息肉症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
病期分類 (Ann Arbor分類) (形質転換菌状息肉症以外)	Stage I	0 (0.0)	2 (9.1)	2 (8.0)
	Stage II	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Stage III	2 (66.7)	10 (45.5)	12 (48.0)
	Stage IV	1 (33.3)	10 (45.5)	11 (44.0)
ECOG PS (投与開始時)	0	1 (33.3)	11 (50.0)	12 (48.0)
	1	2 (66.7)	11 (50.0)	13 (52.0)
	2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

安全性解析対象集団

背景因子	区分	第Ⅰ相 例数(%)	第Ⅱ相 例数(%)	合計(第Ⅰ相 ＋第Ⅱ相) 例数(%)
既往歴の有無	無	2　(66.7)	8　(36.4)	10　(40.0)
	有	1　(33.3)	14　(63.6)	15　(60.0)
合併症の有無	無	0　(0.0)	0　(0.0)	0　(0.0)
	有	3　(100.0)	22　(100.0)	25　(100.0)
クレアチニンクリアランス [mL/min] (投与開始時)	例数	3	22	25
	平均値	83.333	73.117	74.343
	標準偏差	2.495	19.189	18.281
	最小値	80.50	50.30	50.30
	最大値	85.20	112.20	112.20
	中央値	84.300	69.250	71.600
LDH [U/L] (投与開始時)	例数	3	22	25
	平均値	242.3	809.1	741.1
	標準偏差	50.3	2510.7	2356.1
	最小値	200	169	169
	最大値	298	12041	12041
	中央値	229.0	236.5	233.0
標的病変の最大腫瘍径 [cm] (画像評価委員会判定) (スクリーニング)	例数	3	22	25
	平均値	3.9163	3.3405	3.4096
	標準偏差	1.2490	1.8091	1.7407
	最小値	2.519	1.644	1.644
	最大値	4.924	9.931	9.931
	中央値	4.3060	3.1280	3.2260
SPD [cm^2] (画像評価委員会判定) (スクリーニング)	例数	3	22	25
	平均値	39.100	24.662	26.395
	標準偏差	27.653	33.185	32.407
	最小値	8.11	1.38	1.38
	最大値	61.26	159.86	159.86
	中央値	47.930	14.630	19.190

引用元：PDX-JP1 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 11.2 1

2.1.1.2.3　　有効性

主要評価項目

1)　画像評価委員会の CT 画像評価に基づく ORR

第 II 相部分の画像評価委員会の CT 画像評価に基づく ORR を表 2.7.6 - 9 に示した。

ORR は 45.0%（9/20 例）（90%信頼区間：25.9～65.3%）であり，二項検定により帰無仮説（ORR ≤ 10%）が棄却され，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）。

表 2.7.6 - 9　第 II 相部分の画像評価委員会の CT 画像評価に基づく客観的奏効割合
（PDX-JP1 試験）

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（5.3.5.2.1）CSR　表 11.4 1

第 I 相部分と第 II 相部分の合計の画像評価委員会の CT 画像評価に基づく ORR（副次解析）を表 2.7.6 - 10 に示した。ORR は 47.8%（11/23 例）（90%信頼区間：29.6～66.5%）であった。

表 2.7.6 - 10 第 I 相部分と第 II 相部分の合計の画像評価委員会の CT 画像評価に基づく ORR
（PDX-JP1 試験）

FAS
合計(第Ⅰ相＋第Ⅱ相)

対象例数	CR （%）	CRu(%)	PR （%）	SD （%）	PD/RD （%）	NE （%）
23	3 （ 13.0)	0 （ 0.0)	8 （ 34.8)	5 （ 21.7)	7 （ 30.4)	0 （ 0.0)

客観的奏効(ORR)割合	
ORR （%）	90% 信頼区間
11 （ 47.8)	29.6 ～ 66.5

ORR:一度でもCR, CRuまたはPRと評価された被験者
引用元：PDX-JP1 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 11.4 2

主要解析の感度分析として実施した PPS を対象とした第 II 相部分の画像評価委員会の CT 画像評価に基づく ORR を表 2.7.6 - 11 に示した。PPS を対象とした第 II 相の ORR は 45.0%（9/20 例）（90%信頼区間：25.9～65.3%）であり，二項検定により帰無仮説（ORR ≤ 10%）が棄却され，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）。

表 2.7.6 - 11 第 II 相部分の画像評価委員会の CT 画像評価に基づく ORR の感度分析
（PDX-JP1 試験）

PPS
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（5.3.5.2.1）CSR　表 11.4 3

副次評価項目

1)　治験責任／分担医師の CT 画像評価に基づく ORR

治験責任／分担医師の CT 画像評価に基づく ORR を表 2.7.6 - 12 に示した。

第 II 相部分の ORR は 45.0%（9/20 例）（90%信頼区間：25.9～65.3%）であった。第 I 相部分と第 II 相部分の合計の ORR は 52.2%（12/23 例）（90%信頼区間：33.5～70.4%）であった。

表 2.7.6 - 12 第 II 相部分の治験責任／分担医師の CT 画像評価に基づく ORR
（PDX-JP1 試験）

FAS
第 II 相

対象例数	CR （%）	CRu（%）	PR （%）	SD （%）	PD/RD （%）	NE （%）
20	1 （ 5.0）	1 （ 5.0）	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
9 （ 45.0）	25.9 ～ 65.3

ORR：一度でもCR，CRuまたはPRと評価された被験者
引用元：PDX-JP1 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 11.4 4

2)　画像評価委員会の PET/CT 画像評価に基づく ORR

画像評価委員会の PET/CT 画像評価に基づく ORR を表 2.7.6 - 13 に示した。

第 II 相部分の ORR は 45.0%（9/20 例）（90%信頼区間：25.9～65.3%）であった。第 I 相部分と第 II 相部分の合計の ORR は 47.8%（11/23 例）（90%信頼区間：29.6～66.5%）であった。

表 2.7.6 - 13 第 II 相部分の画像評価委員会の PET/CT 画像評価に基づく ORR
（PDX-JP1 試験）

FAS
第 II 相

対象例数	CR （%）	PR （%）	SD （%）	PD/RD （%）	UE （%）
20	2 （ 10.0）	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
9 （ 45.0）	25.9 ～ 65.3

ORR：一度でもCRまたはPRと評価された被験者
引用元：PDX-JP1 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 11.4 5

3)　全生存時間（OS）

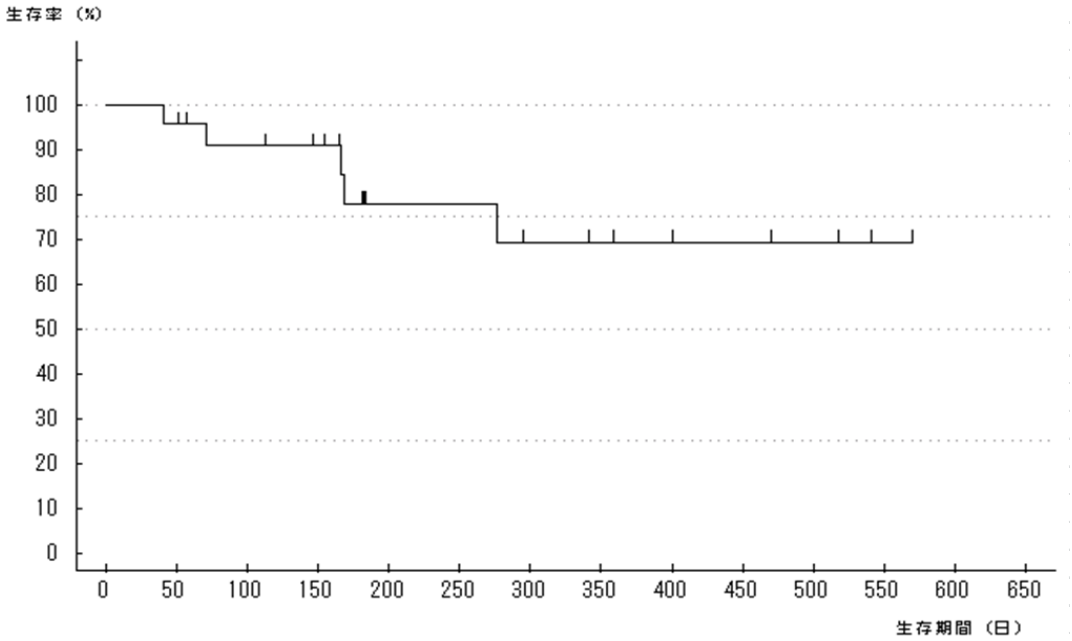
Kaplan-Meier 法で算出した第 I 相部分と第 II 相部分の合計の全生存時間（OS）を図 2.7.6 - 2 に示した。

OS の中央値は未達であった。また，生存率は治験薬投与開始後 295 日時点で 69.2%であった。

図 2.7.6 - 2　全生存時間（PDX-JP1 試験）

FAS
合計(第Ⅰ相＋第Ⅱ相)

項目	推定値	95% 信頼区間
75%生存（日）	277.0	166.0　～　－
50%生存（日）	－	277.0　～　－
25%生存（日）	－	－　～　－



投与開始後日数	At risk	生存率
1	23	100.0
50	22	95.7
99	18	90.9
148	16	90.9
197	9	77.9
246	9	77.9
295	7	69.2
344	6	69.2
393	5	69.2
442	4	69.2
491	3	69.2
540	2	69.2
589	0	－

引用元：PDX-JP1 試験（5.3.5.2.1）CSR　図 11.4 1

4)　画像評価委員会の CT 画像評価に基づく無増悪生存期間（PFS）

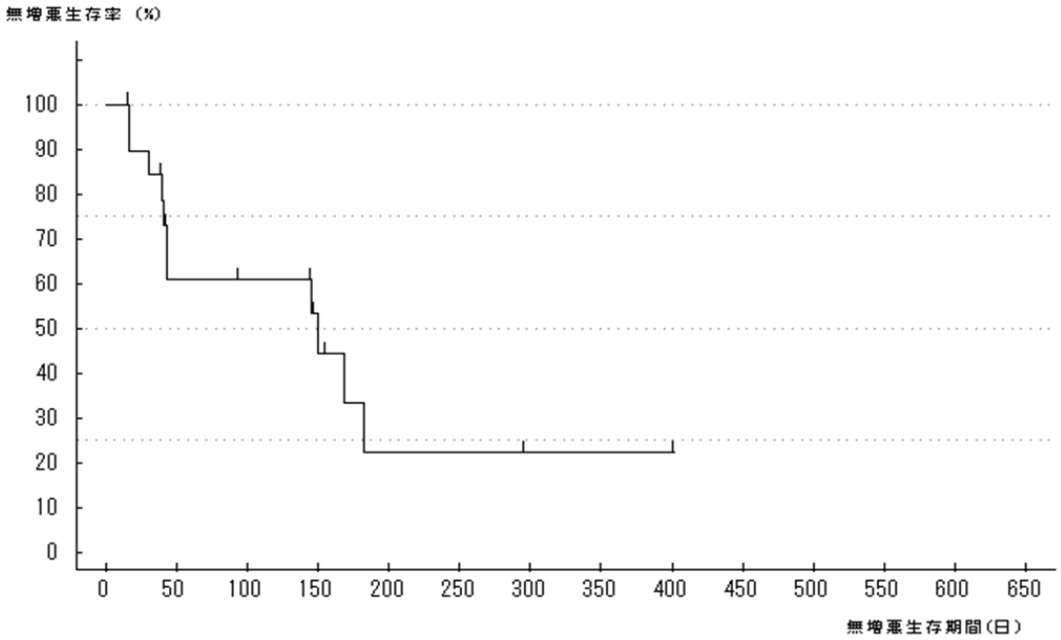
Kaplan-Meier 法で算出した, 画像評価委員会の CT 画像評価に基づく PFS ををを図 2.7.6 - 3 に示した。

第 II 相部分の PFS の中央値（95%信頼区間）は 150.0 日（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 PFS の中央値（95%信頼区間）は 169.0 日（43.0～－日）であった。

図 2.7.6 - 3　第 II 相部分の画像評価委員会の CT 画像評価に基づく無増悪生存期間（PFS）（PDX-JP1 試験）

FAS
第 II 相

項目	推定値	95% 信頼区間
75%無増悪生存期間（日）	41.0	30.0 ～ 150.0
50%無増悪生存期間（日）	150.0	43.0 ～ 183.0
25%無増悪生存期間（日）	183.0	150.0 ～ －



引用元：PDX-JP1 試験（5.3.5.2.1）CSR　図 11.4 2

5)　投与持続期間［Time to Treatment Failure（TTF）］

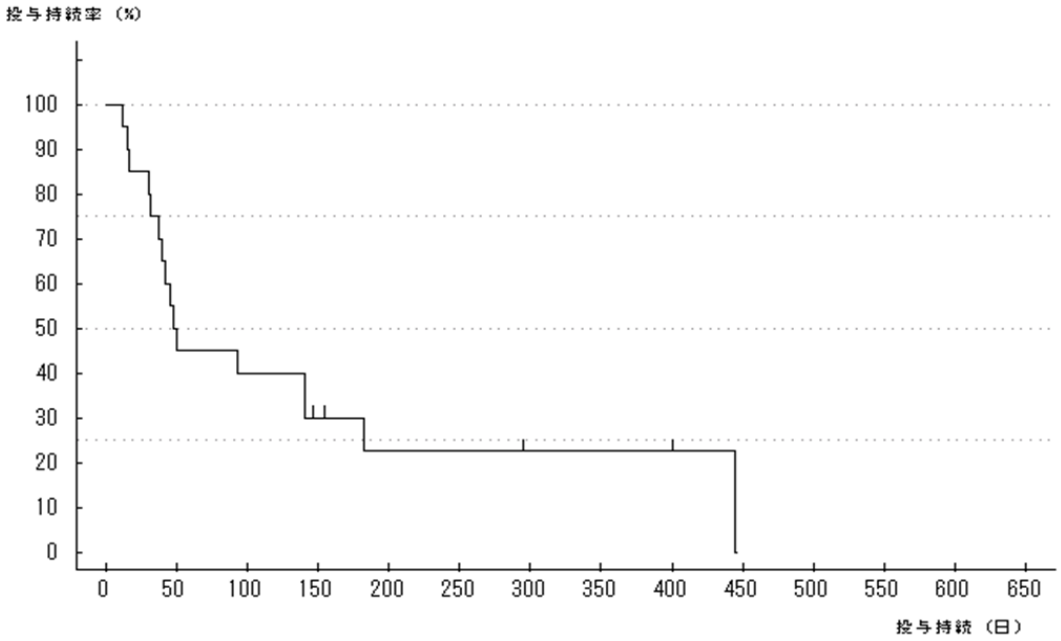
Kaplan-Meier 法で算出した投与持続期間［Time to Treatment Failure（TTF）］を図 2.7.6 - 4 に示した。

第 II 相部分の TTF の中央値（95%信頼区間）は 49.0 日（37.0～183.0 日）であった。第 I 相部分と第 II 相部分を合計した TTF の中央値（95%信頼区間）は 93.0 日（42.0～282.0 日）であった。

図 2.7.6 - 4　第 II 相部分の投与持続期間（PDX-JP1 試験）

FAS
第Ⅱ相

項目	推定値	95% 信頼区間
75%投与持続（日）	34.5	17.0 ～ 48.0
50%投与持続（日）	49.0	37.0 ～ 183.0
25%投与持続（日）	183.0	50.0 ～ 445.0



引用元：PDX-JP1 試験（5.3.5.2.1）CSR　図 11.4 4

6)　画像評価委員会の CT 画像評価に基づく奏効到達期間（Time to Response）

画像評価委員会の CT 画像評価に基づく奏効到達期間を表 2.7.6 - 14 に示した。

第 II 相部分の奏効例は 9 例で，いずれも第 1 サイクルで奏効となった。第 I 相部分と第 II 相部分を合計した奏効例は 11 例で，第 1 サイクルで 10 例，第 3 サイクルで 1 例が奏効となった。

表 2.7.6 - 14 第 II 相の画像評価委員会の CT 画像評価に基づく奏効到達期間（PDX-JP1 試験）

FAS

奏効となったサイクル	第Ⅱ相例数
奏効例数	9
第1サイクル	9
第3サイクル	0

引用元：PDX-JP1 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 11.4 7

7)　画像評価委員会の CT 画像評価に基づく奏効期間（Duration of Response）

Kaplan-Meier 法で算出した，画像評価委員会の CT 画像評価に基づく奏効期間（Duration of Response）を図 2.7.6 - 5 に示した。

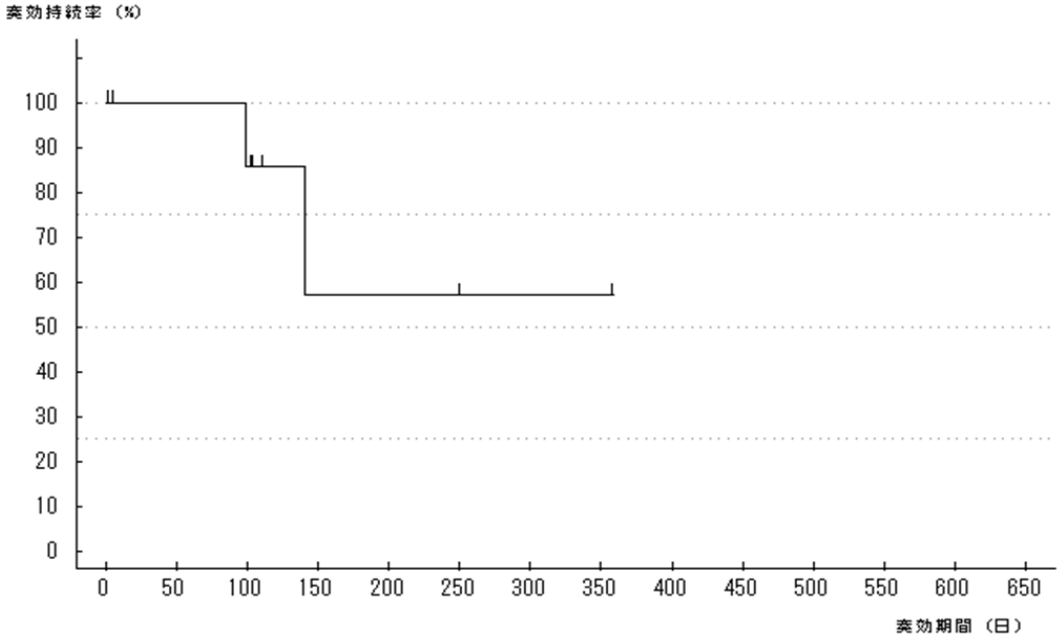
第 II 相部分の奏効期間の中央値は未達であった。第 I 相と第 II 相を合計した奏効期間の中央値も未達であった。

第 II 相部分の奏効持続率は奏効後 148 日時点で 57.1%であった。第 I 相部分と第 II 相部分を合計した奏効持続率は奏効後 148 日時点で 58.3%あった。

図 2.7.6 - 5　第 II 相部分の画像評価委員会の CT 画像評価に基づく奏効期間（PDX-JP1 試験）

FAS
第Ⅱ相

項目	推定値	95% 信頼区間
75%奏効期間（日）	141.0	99.0　～　－
50%奏効期間（日）	－	141.0　～　－
25%奏効期間（日）	－	141.0　～　－



奏効期間	At risk	奏効持続率
1	8	100.0
50	7	100.0
99	6	85.7
148	2	57.1
197	2	57.1
246	2	57.1
295	1	57.1
344	1	57.1
393	0	－

引用元：PDX-JP1 試験（5.3.5.2.1）CSR　図 11.4 5

8)　背景因子による ORR の層別解析

第 I 相部分と第 II 相部分を合計した ORR の背景因子による層別解析を行った。背景因子別の画像評価委員会の CT 画像評価に基づく ORR を表 2.7.6 - 15 に示した。

限られた検討症例数ではあるが，画像評価委員会の CT 画像評価に基づく ORR では，年齢「65 歳未満」で 71.4%（5/7 例），先行治療歴（抗悪性腫瘍剤）レジメン数「1」で 75.0%（3/4 例），直

近の抗悪性腫瘍剤による治療効果「CR/CRu/PR」で 60.0%（6/10 例），ECOG PS（投与開始時）「0」で 72.7%（8/11 例）と高い傾向を示した。一方，年齢「65 歳以上」で 37.5%（6/16 例），先行治療歴（抗悪性腫瘍剤）レジメン数「4 以上」で 30.0%（3/10 例），直近の抗悪性腫瘍剤による治療効果「SD/PD」で 42.9%（3/7 例），病期分類（Ann Arbor 分類）「Stage III」で 63.6%（7/11 例），「Stage IV」で 30.0%（3/10 例），LDH（投与開始時）「施設基準値上限超」で 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 ORR が示された。

病型分類（中央診断）「末梢性 T 細胞性リンパ腫，NOS」，「血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫」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 ORR（44.4～50.0%）であった。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 以下」「20.0 cm^2 超」の ORR（45.5～50.0%）も同じ傾向を示した。

表 2.7.6 - 15 背景因子による ORR の層別解析（画像評価委員会の CT 画像評価に基づく）（PDX-JP1 試験）

FAS
合計(第Ⅰ相＋第Ⅱ相)

背景因子	区分	対象例数	客観的奏効（ORR）		
			例数	割合(%)	90% 信頼区間
対象例数		23	11	47.8	29.6 ～ 66.5
性別	男	16	8	50.0	27.9 ～ 72.1
	女	7	3	42.9	12.9 ～ 77.5
年齢［歳］	65未満(＜65)	7	5	71.4	34.1 ～ 94.7
	65以上(65≦)	16	6	37.5	17.8 ～ 60.9
先行治療歴（抗悪性腫瘍剤）レジメン数(副腎皮質ステロイド単独治療は含めず)	1	4	3	75.0	24.9 ～ 98.7
	2	7	4	57.1	22.5 ～ 87.1
	3	2	1	50.0	2.5 ～ 97.5
	4以上	10	3	30.0	8.7 ～ 60.7
直近の抗悪性腫瘍剤による治療効果	CR/CRu/PR	10	6	60.0	30.4 ～ 85.0
	SD/PD	7	3	42.9	12.9 ～ 77.5
	UE/NE	6	2	33.3	6.3 ～ 72.9
病型分類(中央診断)	末梢性T細胞性リンパ腫, NOS	12	6	50.0	24.5 ～ 75.5
	血管免疫芽球性T細胞性リンパ腫	9	4	44.4	16.9 ～ 74.9
	未分化大細胞型リンパ腫, ALK陽性	0	－	－	－ ～ －
	未分化大細胞型リンパ腫, ALK陰性	2	1	50.0	2.5 ～ 97.5
	節外性NK/T細胞リンパ腫, 鼻型	0	－	－	－ ～ －
	腸管症関連T細胞リンパ腫	0	－	－	－ ～ －
	肝脾T細胞リンパ腫	0	－	－	－ ～ －
	皮下脂肪組織炎様T細胞リンパ腫	0	－	－	－ ～ －
	形質転換菌状息肉症	0	－	－	－ ～ －
	その他	0	－	－	－ ～ －
病期分類(Ann Arbor分類)(形質転換菌状息肉症以外)	Stage Ⅰ	2	1	50.0	2.5 ～ 97.5
	Stage Ⅱ	0	－	－	－ ～ －
	Stage Ⅲ	11	7	63.6	35.0 ～ 86.5
	Stage Ⅳ	10	3	30.0	8.7 ～ 60.7
ECOG PS(投与開始時)	0	11	8	72.7	43.6 ～ 92.1
	1	12	3	25.0	7.2 ～ 52.7
	2	0	－	－	－ ～ －
LDH［U/L］(投与開始時)	施設基準値上限以下	12	3	25.0	7.2 ～ 52.7
	施設基準値上限超	11	8	72.7	43.6 ～ 92.1
標的病変の最大腫瘍径［cm］(画像評価委員会判定)(スクリーニング)	≦3.0	11	6	54.5	27.1 ～ 80.0
	3.0＜ ≦5.0	10	5	50.0	22.2 ～ 77.8
	5.0＜	2	0	0.0	0.0 ～ 77.6
SPD［cm^2］(画像評価委員会判定)(スクリーニング)	≦20.0	11	5	45.5	20.0 ～ 72.9
	20.0＜	12	6	50.0	24.5 ～ 75.5

引用元：PDX-JP1 試験（5.3.5.2.1）CSR 表 11.4 9

9)　画像評価委員会の CT 画像評価に基づく客観的奏効例と非奏効例の OS の比較

画像評価委員会の CT 画像評価に基づく客観的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。また，奏効例と非奏効例の OS について，Cox 回帰によるハザード比とその信頼区間を算出した。その結果を図 2.7.6 - 6 に示す。

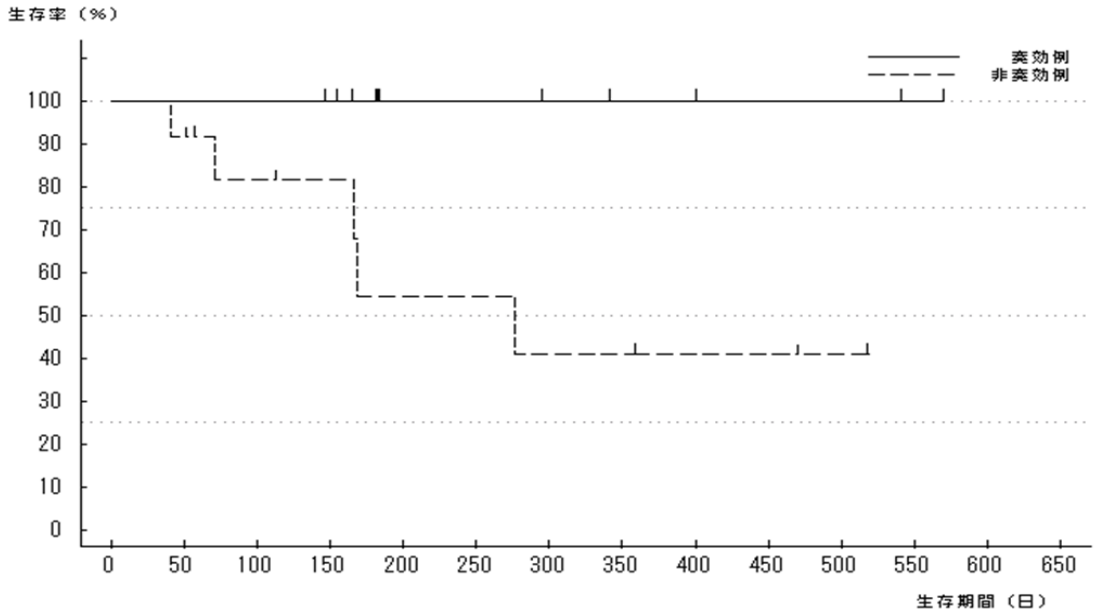
第 I 相部分と第 II 相部分を合計した客観的奏効例の OS の中央値は未達であった。一方，非奏効例の OS の中央値は 277.0 日（95%信頼区間：166.0～－日）であった。非奏効例を基準としたハザード比（奏効／非奏効）は 0.000（95%信頼区間：0.000～－）であった。

図 2.7.6 - 6　第 I 相と第 II 相の合計の画像評価委員会の CT 画像評価に基づく客観的奏効例と非奏効例での OS の比較（PDX-JP1 試験）

FAS
合計（第Ⅰ相＋第Ⅱ相）

	50%生存（日）		ハザード比	
	推定値	95% 信頼区間	ハザード比	95% 信頼区間
客観的奏効	－	－ ～ －	0.000	0.000 ～ －
非奏効	277.0	166.0 ～ －		

※客観的奏効は画像評価委員会によるCT画像評価に基づく



引用元：PDX-JP1 試験（5.3.5.2.1）CSR　図 11.4 7

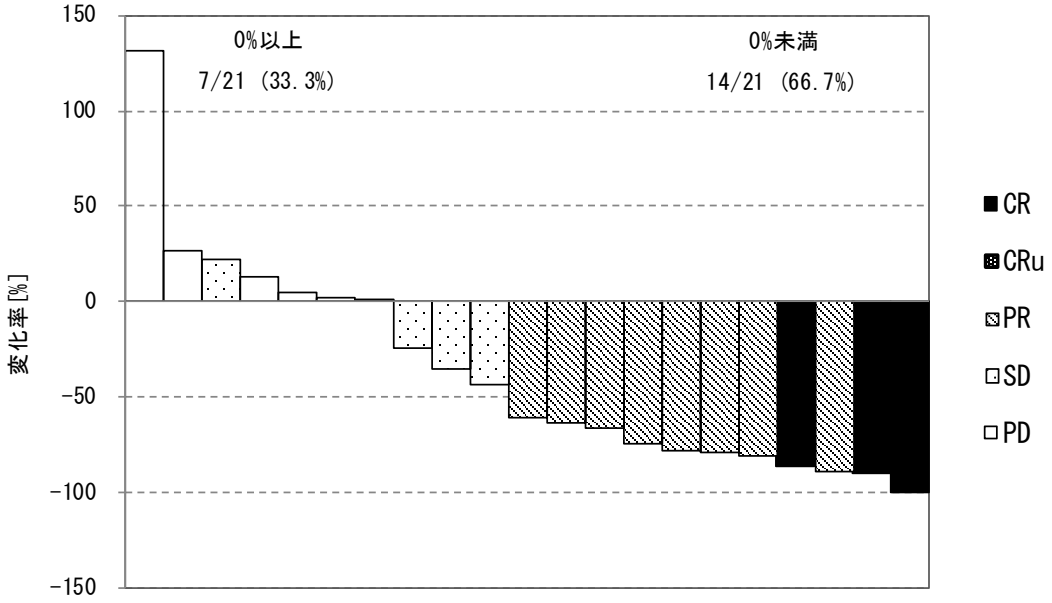
10)　標的病変の最大縮小率

画像評価委員会による CT 画像評価に基づく，各症例の標的病変の最大縮小率を算出し，Waterfall Plot を作成した。標的病変の縮小率は，スクリーニング時の標的病変の SPD をベースラインとして算出した。最大縮小率を図 2.7.6 - 7 に示した。

第 I 相部分と第 II 相部分を合計した最大縮小率の Waterfall Plot より，変化率が 0%未満，すなわち標的病変の SPD が縮小した症例の割合は 66.7%（14/21 例）であった。一方，変化率が 0%以上，すなわち標的病変の SPD が増大した症例の割合は 33.3%（7/21 例）であった。

図 2.7.6 - 7　標的病変の最大縮小率（PDX-JP1 試験）

FAS
合計（第Ⅰ相＋第Ⅱ相）



※CR～PDは最良総合効果（画像評価委員会によるCT画像評価結果に基づく）
※症例算出の割合には，第I相と第II相を合計したFAS 23例のうち，治験薬投与開始後のCT画像が存在しない第II相の2例を除く21例を対象とした。

引用元：PDX-JP1 試験（5.3.5.2.1）CSR　図 11.4 9

11)　標的病変の縮小率の推移

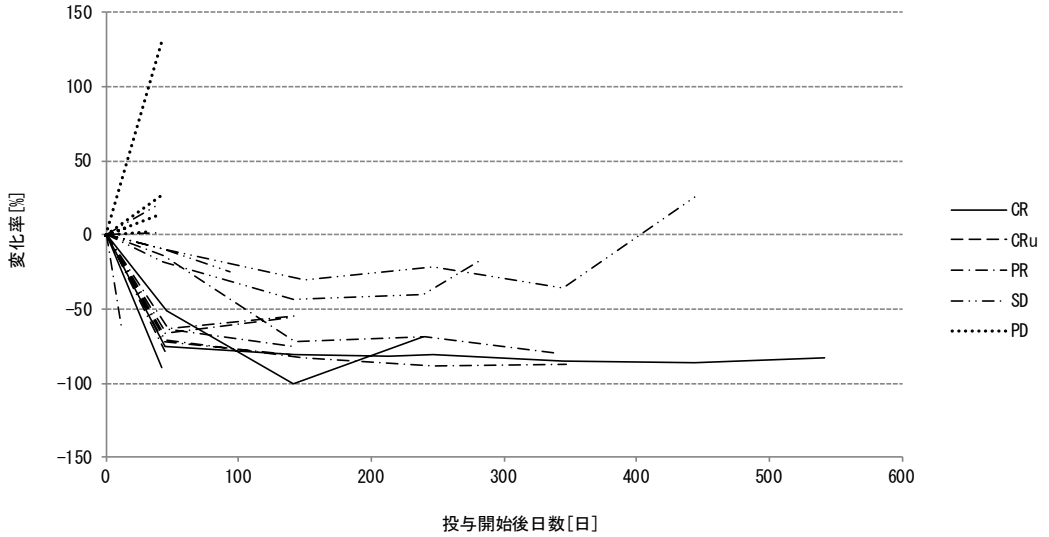
画像評価委員会による CT 画像評価に基づく，各症例の標的病変の縮小率を時期別に算出し，縮小率の推移図（Spider plot）を作成した。標的病変の縮小率を図 2.7.6 - 8 に示した。

第 I 相部分と第 II 相部分の合計の最良総合効果（CR，CRu，PR，SD，PD）と，標的病変の縮小率との関係は以下のとおりであった。

CR 及び PR の症例の多くは第 1 サイクル終了までに 50%を超える病変の縮小がみられ，一定期間その状態が保たれた。SD の症例の一部では第 1 サイクル終了までに病変の増大がみられたが，他の症例では投与開始後に病変が徐々に縮小し，一定期間その状態が保たれた。PD と判定された症例では第 1 サイクル終了までに病変の増大がみられた。なお，CRu の症例はいなかった。

図 2.7.6 - 8　標的病変の縮小率の推移（PDX-JP1 試験）

FAS
合計（第Ⅰ相＋第Ⅱ相）



※CR～PDは最良総合効果（画像評価委員会によるCT画像評価に基づく）
※第I相と第II相を合計したFAS 23例のうち，治験薬投与開始後のCT画像が存在しない第II相の2例を除く21例を対象とした。

引用元：PDX-JP1 試験（5.3.5.2.1）CSR　図 11.4 10

2.1.1.2.4　　薬物動態

薬物動態解析対象集団には，第 I 相部分及び第 II 相部分で治験薬が投与された 25 例全例が採用された。そのうち，頻回採血法による薬物動態解析対象例（Full Pharmacokinetics）は 6 例であった。

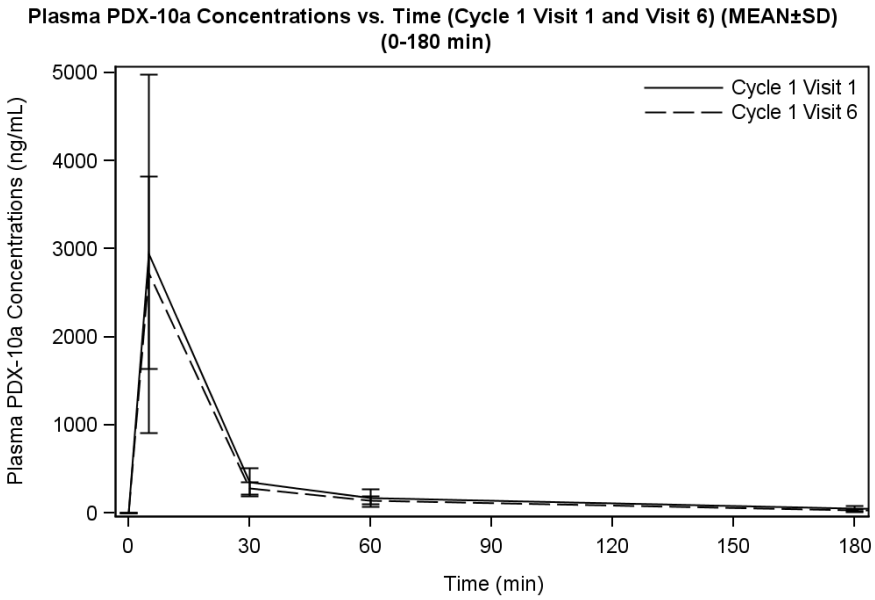
なお，プララトレキサートは 10 位の炭素でのジアステレオマー（*RS* 配置）が 1 対 1 で含まれるラセミ混合体であるため，プララトレキサート-10a（PDX-10a）（S-ジアステレオマー）及びプララトレキサート-10b（PDX-10b）（R-ジアステレオマー）の濃度をそれぞれ測定した。

1)　血漿中プララトレキサート濃度の推移

血漿中 PDX-10a 濃度推移及び血漿中 PDX-10b 濃度推移を図 2.7.6 - 9 及び図 2.7.6 - 10 に示した。

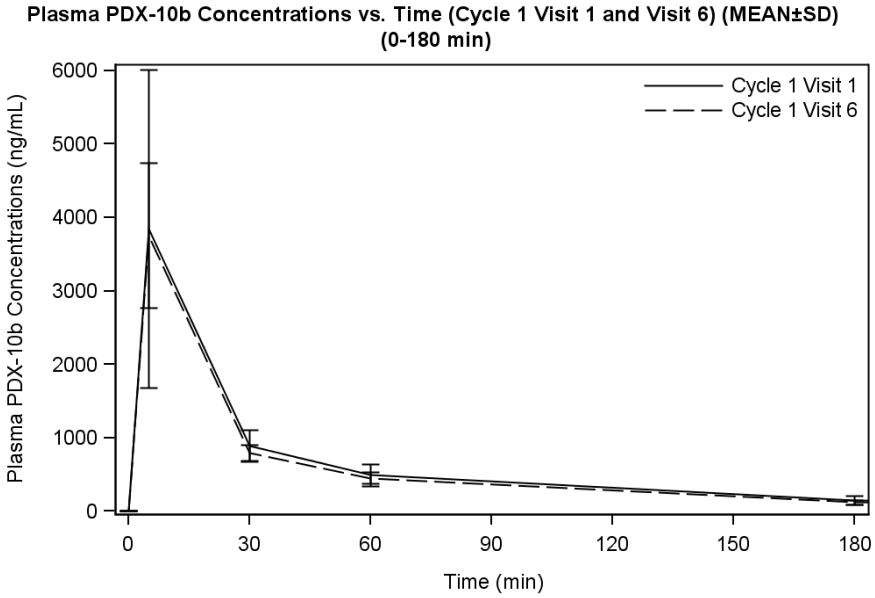
PDX-10a の C_{max}（平均値±標準偏差, 以下同様）は, 第 1 サイクルの Visit 1 では 2945±2035 ng/mL 及び Visit 6 では 2729±1093 ng/mL（以下同順）であった。PDX-10b の C_{max} は，3888±2094 ng/mL 及び 3754±985.9 ng/mL であった。

図 2.7.6 - 9　血漿中 PDX-10a 濃度推移（PDX-JP1 試験，薬物動態解析対象集団）



引用元：PDX-JP1 試験（5.3.5.2.1）CSR　図 11.5 1

図 2.7.6 - 10 血漿中 PDX-10b 濃度推移（PDX-JP1 試験，薬物動態解析対象集団）



引用元：PDX-JP1 試験（5.3.5.2.1）CSR　図 11.5 2

2)　血漿中プララトレキサートの薬物動態パラメータ

血漿中 PDX-10a 及び血漿中 PDX-10b につき，薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.6 - 16 及び表 2.7.6 - 17 に示した。

PDX-10a の投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中薬物濃度－時間曲線下面積（AUC_{inf}）（平均値±標準偏差，以下同様）は，第 1 サイクルの Visit 1 では 94500±68300 ng/mL･min 及び Visit 6 では 75600±27500 ng/mL･min（以下同順）であった。また，最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）は 6

±2 min 及び 6±2 min，消失半減期（$t_{1/2}$）は 12±4 min 及び 10±2 min，終末相消失半減期（$t_{1/2}^{term}$）は 1198±954 min 及び 1398±855 min であった。

PDX-10b の AUC_{inf}（平均値±標準偏差，以下同様）は，第 1 サイクルの Visit 1 では 178000±78100 ng/mL･min 及び Visit 6 では 156000±30600 ng/mL･min（以下同順）であった。また，t_{max} は 11±11 min 及び 6±2 min，$t_{1/2}$ は 20±15 min 及び 14±1 min，$t_{1/2}^{term}$ は 718±435 min 及び 1006±503 min であった。

表 2.7.6 - 16 血漿中 PDX-10a：薬物動態パラメータの要約統計量（PDX-JP1 試験）

Population: Pharmacokinetics (Subjects for full PK Analysis)

(Cycle 1 Visit 1)

	Plasma PDX-10a PK Parameters						
	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (min)	AUC_{inf} (ng/mL･min)	CL_{tot} (mL/min)	Vd_{ss} (L)	$t_{1/2}^{term}$ (min)	$t_{1/2}$* (min)
N	6	6	6	6	6	6	6
Mean	2945	6	94500	367	102	1198	12
SD	2035	2	68300	170	138	954	4
CV%	69.1	31.5	72.3	46.4	136.2	79.6	34.4
Minimum	628.3	4	47700	110	24.4	175	7
Median	2335	7	67600	375	51.0	1071	11
Maximum	6531	9	228000	587	382	2410	19

(Cycle 1 Visit 6)

	Plasma PDX-10a PK Parameters						
	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (min)	AUC_{inf} (ng/mL･min)	CL_{tot} (mL/min)	Vd_{ss} (L)	$t_{1/2}^{term}$ (min)	$t_{1/2}$* (min)
N	5	5	5	5	5	5	5
Mean	2729	6	75600	379	83.1	1398	10
SD	1093	2	27500	115	58.2	855	2
CV%	40.0	30.5	36.4	30.2	70.0	61.2	25.1
Minimum	1731	5	48000	260	25.8	184	7
Median	2285	5	60600	413	88.6	1744	11
Maximum	4144	9	108000	521	164	2355	13

PDX-10a PK parameters are calculated using dataset removed data points of which PDX-10a concentration is <LLOQ (= 0.5 ng/mL or 1.0 ng/mL)

*: $t_{1/2}$ estimated from plasma concentration - time profiles by 2-compartment PK method (0-720 min)

引用元：PDX-JP1 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 11.5 1

表 2.7.6 - 17 血漿中 PDX-10b：薬物動態パラメータの要約統計量（PDX-JP1 試験）

Population: Pharmacokinetics (Subjects for full PK Analysis)

(Cycle 1 Visit 1)

	Plasma PDX-10b PK Parameters						
	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (min)	AUC_{inf} (ng/mL･min)	CL_{tot} (mL/min)	Vd_{ss} (L)	$t_{1/2}^{term}$ (min)	$t_{1/2}$* (min)
N	6	6	6	6	6	6	6
Mean	3888	11	178000	166	30.0	718	20
SD	2094	11	78100	59.6	20.1	435	15
CV%	53.8	99.1	43.9	35.8	67.1	60.6	75.0
Minimum	868.6	4	115000	77.2	18.0	284	11
Median	3485	7	155000	175	22.9	690	14
Maximum	7190	33	324000	244	70.8	1221	50

(Cycle 1 Visit 6)

	Plasma PDX-10b PK Parameters						
	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (min)	AUC_{inf} (ng/mL･min)	CL_{tot} (mL/min)	Vd_{ss} (L)	$t_{1/2}^{term}$ (min)	$t_{1/2}$* (min)
N	5	5	5	5	5	5	5
Mean	3754	6	156000	173	34.6	1006	14
SD	985.9	2	30600	32.6	18.4	503	1
CV%	26.3	30.5	19.7	18.9	53.1	50.0	8.2
Minimum	2552	5	111000	150	17.5	409	13
Median	3628	5	162000	155	24.2	912	14
Maximum	5213	9	186000	226	60.9	1550	16

PDX-10b PK parameters are calculated using dataset removed data points of which PDX-10b concentration is <LLOQ (= 0.5 ng/mL or 1.0 ng/mL)

*: $t_{1/2}$ estimated from plasma concentration - time profiles by 2-compartment PK method (0-720 min)

引用元：PDX-JP1 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 11.5 2

3)　プララトレキサートの投与量に対する尿中未変化体排泄率（f_e）

PDX-10a の投与量に対する f_e（平均値±標準偏差，以下同様）は，治験薬投与後 0～1440 min（0～24 hr）で 21.2±9.31 %dose，1440～2880 min（24～48 hr）で 0.558±0.244 % of dose 及び 2880～4320 min（48～72 hr）では 0.187±0.118 % of dose（以下同順）であった。また，PDX-10b の f_e は，28.9±12.2 % of dose，0.711±0.235 % of dose 及び 0.184±0.0851 % of dose であった。

4)　尿中プララトレキサートの薬物動態パラメータ

PDX-10a の Ae_{72hr} は 5.68±2.41 mg，fe_{72hr} は 21.9±9.23 % of dose，CL_{ren} は 74.7±38.9 mL/min 及び CL_{nonren} は 292±157 mL/min であった。PDX-10b の Ae_{72hr} は 7.71±3.16 mg，f_{e72hr} は 29.8±12.1 % of dose，CL_{ren} は 49.1±26.0 mL/min 及び CL_{nonren} は 117±53.4 mL/min であった。

2.1.1.2.5　　治療の遵守状況の測定

安全性解析対象集団を対象として治験薬の投与状況を表 2.7.6 - 18 に示した。

第 I 相部分での，到達した治験薬投与の最大サイクル［平均値±標準偏差，中央値（最小値～最大値），以下同様］は 8.3±2.5，8.0（6～11），総投与回数は 37.7±10.0 回，34.0 回（30～49 回），

総投与量は 1100.0±249.8 mg/m^2，1020.0 mg/m^2（900～1380 mg/m^2），投与期間は 392.0±138.1 日，347.0 日（282～547 日）であった。平均投与量の区分別では「20 mg/m^2 超 30 mg/m^2 以下」が 3/3 例（100.0%），投薬率は 80.37±14.66%，74.20%（69.8～97.1%）であった。

第 II 相部分での，到達した治験薬投与の最大サイクル［平均値±標準偏差，中央値（最小値～最大値），以下同様］は 2.7±2.6，1.0（1～9），総投与回数は 11.3±13.8 回，4.0 回（1～48 回），総投与量は 315.9±406.0 mg/m^2，120.0 mg/m^2（30～1440 mg/m^2），投与期間は 112.4±122.8 日，49.0 日（12～445 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 14/22 例（63.6%）及び「20 mg/m^2 超 30 mg/m^2 以下」が 8/22 例（36.4%），投薬率は 71.34±17.07%，66.70%（50.0～100.0%）であった。

第 I 相部分と第 II 相部分の合計では，到達した治験薬投与の最大サイクル［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。

表 2.7.6 - 18 治験薬の投与サイクル及び投与量等の要約（PDX-JP1 試験）

安全性解析対象集団

項目	区分	第Ⅰ相 例数(%)	第Ⅱ相 例数(%)	合計 (第Ⅰ相＋第Ⅱ相) 例数(%)
対象例数	－	3	22	25
到達した最大サイクル	例数	3	22	25
	平均値	8.3	2.7	3.4
	標準偏差	2.5	2.6	3.1
	最小値	6	1	1
	最大値	11	9	11
	中央値	8.0	1.0	2.0
開始したサイクル数 (累積)	第1サイクル	3 (100.0)	22 (100.0)	25 (100.0)
	第2サイクル	3 (100.0)	10 (45.5)	13 (52.0)
	第3サイクル	3 (100.0)	8 (36.4)	11 (44.0)
	第4サイクル	3 (100.0)	6 (27.3)	9 (36.0)
	第5サイクル	3 (100.0)	3 (13.6)	6 (24.0)
	第6サイクル	3 (100.0)	3 (13.6)	6 (24.0)
	第7サイクル以降	2 (66.7)	3 (13.6)	5 (20.0)
総投与回数(回)	例数	3	22	25
	平均値	37.7	11.3	14.5
	標準偏差	10.0	13.8	15.9
	最小値	30	1	1
	最大値	49	48	49
	中央値	34.0	4.0	7.0
総投与量(mg/m^2)	例数	3	22	25
	平均値	1100.0	315.9	410.0
	標準偏差	249.8	406.0	465.9
	最小値	900	30	30
	最大値	1380	1440	1440
	中央値	1020.0	120.0	160.0
投与期間(日)	例数	3	22	25
	平均値	392.0	112.4	145.9
	標準偏差	138.1	122.8	152.9
	最小値	282	12	12
	最大値	547	445	547
	中央値	347.0	49.0	81.0
平均投与量区分 (mg/m^2/回)	10 mg/m^{2}以下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	10 mg/m^{2}超 20 mg/m^{2}以下	0 (0.0)	14 (63.6)	14 (56.0)
	20 mg/m^{2}超 30 mg/m^{2}以下	3 (100.0)	8 (36.4)	11 (44.0)
投薬率(%)	例数	3	22	25
	平均値	80.37	71.34	72.42
	標準偏差	14.66	17.07	16.79
	最小値	69.8	50.0	50.0
	最大値	97.1	100.0	100.0
	中央値	74.20	66.70	66.70

引用元：PDX-JP1 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 12.1 1

治験薬減量・投与中断

投与中断，治験薬の減量が 1 回以上発生した例数と割合を表 2.7.6 - 19 に示した。

第 I 相部分では，100.0%（3/3 例）の被験者が投与を中断し，その理由は「有害事象」が 2 例及び「その他」が 3 例であった（重複集計）。減量（30 mg/m^2 より 20 mg/m^2 に変更，以下同様）した被験者は 33.3%（1/3 例）で，理由は「有害事象」であった。

第 II 相部分では，90.9%（20/22 例）の被験者が投与を中断し，その理由は「有害事象」が 20 例及び「その他」が 1 例であった（重複集計）。減量した被験者は 27.3%（6/22 例）で，理由はいずれも「有害事象」であった。

表 2.7.6 - 19 投与中断・治験薬の減量の状況（PDX-JP1 試験）

安全性解析対象集団

	第Ⅰ相 例数(%)	第Ⅱ相 例数(%)	合計 (第Ⅰ相＋第Ⅱ相) 例数(%)
対象例数	3	22	25
投与中断(例数)	3 (100.0)	20 (90.9)	23 (92.0)
有害事象(例数)	2	20	22
その他(例数)	3	1	4
減量(例数)	1 (33.3)	6 (27.3)	7 (28.0)
有害事象(例数)	1	6	7
その他(例数)	0	0	0

※投与中断・減量理由が複数ある場合は，重複集計とする

引用元：PDX-JP1 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 12.1 2

2.1.1.2.6　　安全性

1)　有害事象発現状況

有害事象発現状況の要約を表 2.7.6 - 20 に示した。

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。

表 2.7.6 - 20 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) 例数(%)	第Ⅱ相 (22例) 例数(%)	合計 (第Ⅰ相＋第Ⅱ相) (25例) 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（5.3.5.2.1）CSR　表 12.2 1

2)　DLT の評価

DLT 評価対象の 3 例はいずれも DLT 評価期間中に DLT を発現しなかった。この結果を受け，第 I 相部分（コホート 1）の 30 mg/m^2 6/7 週を推奨用法・用量とし，第 II 相部分への移行を決定した。第 I 相部分のコホート 2（20 mg/m^2 6/7 週）は実施しなかった。

3)　有害事象

有害事象の発現状況を表 2.7.6 - 21 に示した。

第 I 相部分と第 II 相部分の合計で，器官別大分類別の発現頻度 40%以上の有害事象は，「胃腸障害」が 100.0%（25/25 例），「臨床検査」が 84.0%（21/25 例），「血液およびリンパ系障害」が 80.0%（20/25 例），「感染症および寄生虫症」が 72.0%（18/25 例），「一般・全身障害および投与部位の状態」が 68.0%（17/25 例），「皮膚および皮下組織障害」が 56.0%（14/25 例）及び「代謝および栄養障害」が 52.0%（13/25 例）であった。

基本語別で発現頻度 30%以上の有害事象は，「口内炎」が 84.0%（21/25 例），「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」が 60.0%（15/25 例），「貧血」が 56.0%（14/25 例），「リンパ球減少症」が 48.0%（12/25 例），「発熱」が 44.0%（11/25 例），「血小板減少症」及び「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」が各 40.0%（10/25 例），「鼻咽頭炎」，「好中球減少症」及び「倦怠感」が各 36.0%（9/25 例），「血小板数減少」が 32.0%（8/25 例）であった。

表 2.7.6 - 21 発現頻度 10%以上の有害事象の発現状況（PDX-JP1 試験，安全性解析対象集団）

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	3 (100.0)	22 (100.0)	25 (100.0)
感染症および寄生虫症	3 (100.0)	15 (68.2)	18 (72.0)
蜂巣炎	1 (33.3)	2 (9.1)	3 (12.0)
歯肉炎	1 (33.3)	2 (9.1)	3 (12.0)
鼻咽頭炎	2 (66.7)	7 (31.8)	9 (36.0)
血液およびリンパ系障害	3 (100.0)	17 (77.3)	20 (80.0)
貧血	0 (0.0)	14 (63.6)	14 (56.0)
白血球減少症	1 (33.3)	5 (22.7)	6 (24.0)
リンパ球減少症	2 (66.7)	10 (45.5)	12 (48.0)
好中球減少症	2 (66.7)	7 (31.8)	9 (36.0)
血小板減少症	3 (100.0)	7 (31.8)	10 (40.0)
代謝および栄養障害	2 (66.7)	11 (50.0)	13 (52.0)
高カリウム血症	0 (0.0)	3 (13.6)	3 (12.0)
低カリウム血症	1 (33.3)	5 (22.7)	6 (24.0)
食欲減退	0 (0.0)	4 (18.2)	4 (16.0)
精神障害	2 (66.7)	6 (27.3)	8 (32.0)
不眠症	2 (66.7)	4 (18.2)	6 (24.0)
神経系障害	2 (66.7)	7 (31.8)	9 (36.0)
味覚異常	1 (33.3)	3 (13.6)	4 (16.0)
頭痛	1 (33.3)	3 (13.6)	4 (16.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (100.0)	5 (22.7)	8 (32.0)
鼻出血	2 (66.7)	1 (4.5)	3 (12.0)
胃腸障害	3 (100.0)	22 (100.0)	25 (100.0)
便秘	0 (0.0)	3 (13.6)	3 (12.0)
下痢	1 (33.3)	5 (22.7)	6 (24.0)
悪心	2 (66.7)	5 (22.7)	7 (28.0)
口内炎	3 (100.0)	18 (81.8)	21 (84.0)
嘔吐	1 (33.3)	6 (27.3)	7 (28.0)
皮膚および皮下組織障害	3 (100.0)	11 (50.0)	14 (56.0)
発疹	2 (66.7)	5 (22.7)	7 (28.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (100.0)	14 (63.6)	17 (68.0)
倦怠感	3 (100.0)	6 (27.3)	9 (36.0)
末梢性浮腫	0 (0.0)	3 (13.6)	3 (12.0)
発熱	2 (66.7)	9 (40.9)	11 (44.0)
臨床検査	3 (100.0)	18 (81.8)	21 (84.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (100.0)	12 (54.5)	15 (60.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (66.7)	8 (36.4)	10 (40.0)
血小板数減少	1 (33.3)	7 (31.8)	8 (32.0)
白血球数減少	0 (0.0)	5 (22.7)	5 (20.0)

MedDRA ver. 18.1

引用元：PDX-JP1 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 12.2 2

また，類似事象を読み替え対応表に基づき再区分し，第 I 相部分と第 II 相部分の合計を集計した場合の有害事象発現状況（発現頻度が 10%以上）を表 2.7.6 - 22 に示した。

発現頻度 30%以上の有害事象は，「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）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（類似事象を再区分した場合）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［PDX-JP1 試験　治験総括報告書（第 5.3.5.2.1 項）　表 14.4.1-2.2］。

表 2.7.6 - 22 類似事象を再区分した場合の有害事象発現状況

（PDX-JP1 試験，第 I 相+第 II 相，発現頻度が 10%以上）

	安全性解析対象集団 (25 例)					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	合計
	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
発現例数	0 (0.0)	1 (4.0)	14 (56.0)	9 (36.0)	1 (4.0)	25 (100.0)
粘膜の炎症（Grouped）	4 (16.0)	13 (52.0)	5 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	22 (88.0)
血小板減少症（Grouped）	3 (12.0)	4 (16.0)	8 (32.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	17 (68.0)
肝機能検査異常（Grouped）	4 (16.0)	9 (36.0)	3 (12.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (64.0)
貧血（Grouped）	4 (16.0)	6 (24.0)	4 (16.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	15 (60.0)
リンパ球減少症（Grouped）	1 (4.0)	0 (0.0)	6 (24.0)	7 (28.0)	0 (0.0)	14 (56.0)
好中球減少症（Grouped）	0 (0.0)	5 (20.0)	4 (16.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	11 (44.0)
白血球減少症（Grouped）	1 (4.0)	3 (12.0)	5 (20.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	11 (44.0)
発熱	11 (44.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (44.0)
倦怠感	4 (16.0)	5 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (36.0)
鼻咽頭炎	8 (32.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (36.0)
悪心	5 (20.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (28.0)
発疹	6 (24.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (28.0)
嘔吐	5 (20.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (28.0)
下痢	4 (16.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (24.0)
低カリウム血症（Grouped）	2 (8.0)	0 (0.0)	3 (12.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	6 (24.0)
不眠症	6 (24.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (24.0)
浮腫（Grouped）	3 (12.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (20.0)
食欲減退（Grouped）	3 (12.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (16.0)
頭痛	4 (16.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (16.0)
味覚異常	3 (12.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (16.0)
高カリウム血症	3 (12.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (12.0)

	安全性解析対象集団 (25 例)					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	合計
	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
鼻出血	3 (12.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (12.0)
便秘	3 (12.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (12.0)
蜂巣炎	0 (0.0)	3 (12.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (12.0)

MedDRA ver. 18.1
引用元：PDX-JP1 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 14.4.1-2.2 改編

4)　副作用

副作用の発現状況を表 2.7.6 - 23 に示した。

副作用は全症例 100.0%（25/25 例）に発現した。

第 I 相部分と第 II 相部分の合計で, 器官別大分類別の発現頻度 40%以上の副作用は,「胃腸障害」が 92.0%（23/25 例),「臨床検査」が 84.0%（21/25 例),「血液およびリンパ系障害」が 80.0%（20/25 例),「感染症および寄生虫症」が 56.0%（14/25 例),「一般・全身障害および投与部位の状態」が 48.0%（12/25 例）及び「皮膚および皮下組織障害」が 40.0%（10/25 例）であった。

基本語別で発現頻度 30%以上の副作用は,「口内炎」が 84.0%（21/25 例),「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」が 60.0%（15/25 例),「貧血」が 56.0%（14/25 例),「リンパ球減少症」が 44.0%（11/25 例),「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」が 40.0%（10/25 例),「好中球減少症」及び「血小板減少症」が各 36.0%（9/25 例),「血小板数減少」が 32.0%（8/25 例）であった。

表 2.7.6 - 23 副作用発現状況（PDX-JP1 試験，安全性解析対象集団）

	安全性解析対象集団 (25 例)					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	合計
	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
発現例数	0 (0.0)	2 (8.0)	15 (60.0)	8 (32.0)	0 (0.0)	25 (100.0)
感染症および寄生虫症	7 (28.0)	3 (12.0)	4 (16.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (56.0)
肛門白癬	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
蜂巣炎	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
歯肉炎	2 (8.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (12.0)
単純ヘルペス	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
麦粒腫	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
感染	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
鼻咽頭炎	7 (28.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (28.0)
口腔カンジダ症	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
急性中耳炎	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
腹膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)

	安全性解析対象集団 (25 例)					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	合計
	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
皮膚感染	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
白癬感染	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
口腔ヘルペス	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
肛門性器疣贅	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
血液およびリンパ系障害	3 (12.0)	3 (12.0)	8 (32.0)	6 (24.0)	0 (0.0)	20 (80.0)
貧血	4 (16.0)	5 (20.0)	4 (16.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	14 (56.0)
好酸球増加症	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
発熱性好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
白血球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (16.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	6 (24.0)
リンパ球減少症	1 (4.0)	0 (0.0)	4 (16.0)	6 (24.0)	0 (0.0)	11 (44.0)
好中球減少症	0 (0.0)	4 (16.0)	4 (16.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	9 (36.0)
血小板減少症	2 (8.0)	3 (12.0)	2 (8.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	9 (36.0)
代謝および栄養障害	2 (8.0)	2 (8.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	6 (24.0)
高カリウム血症	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
高尿酸血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
低アルブミン血症	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
低カリウム血症	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
食欲減退	2 (8.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (12.0)
精神障害	3 (12.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (12.0)
うつ病	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
不眠症	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
神経系障害	6 (24.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (28.0)
味覚異常	2 (8.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (12.0)
頭痛	4 (16.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (16.0)
眼障害	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
流涙増加	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	5 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (20.0)
咳嗽	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
発声障害	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
鼻出血	3 (12.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (12.0)
鼻の炎症	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
上気道の炎症	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
胃腸障害	5 (20.0)	13 (52.0)	5 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	23 (92.0)
腹部不快感	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
腹部膨満	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
上腹部痛	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
口角口唇炎	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)

	安全性解析対象集団 (25 例)					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	合計
	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
口唇炎	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
便秘	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
齲歯	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
下痢	1 (4.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (12.0)
胃食道逆流性疾患	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
口唇乾燥	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
悪心	4 (16.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (24.0)
口内炎	5 (20.0)	11 (44.0)	5 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	21 (84.0)
嘔吐	3 (12.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (16.0)
肛門の炎症	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
心窩部不快感	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
口の感覚鈍麻	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
軟便	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
肝胆道系障害	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
肝機能異常	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
皮膚および皮下組織障害	5 (20.0)	2 (8.0)	3 (12.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (40.0)
脱毛症	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
ざ瘡様皮膚炎	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
薬疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
発疹	4 (16.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (20.0)
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
皮膚色素過剰	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
皮膚潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
四肢痛	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
腎および尿路障害	1 (4.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
頻尿	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
腎機能障害	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
生殖系および乳房障害	1 (4.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
亀頭包皮炎	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
精巣痛	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (24.0)	6 (24.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (48.0)
胸痛	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
疲労	1 (4.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
注射部位反応	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
倦怠感	2 (8.0)	4 (16.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (24.0)
浮腫	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
末梢性浮腫	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
発熱	7 (28.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (28.0)
臨床検査	5 (20.0)	7 (28.0)	7 (28.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	21 (84.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ	5 (20.0)	8 (32.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (60.0)

	安全性解析対象集団 (25 例)					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	合計
	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
増加						
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (20.0)	3 (12.0)	2 (　8.0)	0 (　0.0)	0 (　0.0)	10 (40.0)
血中クレアチニン増加	1 (　4.0)	0 (　0.0)	0 (　0.0)	0 (　0.0)	0 (　0.0)	1 (　4.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (　4.0)	0 (　0.0)	0 (　0.0)	0 (　0.0)	0 (　0.0)	1 (　4.0)
血圧上昇	0 (　0.0)	1 (　4.0)	0 (　0.0)	0 (　0.0)	0 (　0.0)	1 (　4.0)
ヘモグロビン減少	0 (　0.0)	1 (　4.0)	0 (　0.0)	0 (　0.0)	0 (　0.0)	1 (　4.0)
肝機能検査異常	0 (　0.0)	1 (　4.0)	0 (　0.0)	0 (　0.0)	0 (　0.0)	1 (　4.0)
リンパ球数減少	0 (　0.0)	0 (　0.0)	1 (　4.0)	1 (　4.0)	0 (　0.0)	2 (　8.0)
好中球数減少	0 (　0.0)	1 (　4.0)	0 (　0.0)	1 (　4.0)	0 (　0.0)	2 (　8.0)
血小板数減少	0 (　0.0)	2 (　8.0)	6 (24.0)	0 (　0.0)	0 (　0.0)	8 (32.0)
体重減少	2 (　8.0)	0 (　0.0)	0 (　0.0)	0 (　0.0)	0 (　0.0)	2 (　8.0)
体重増加	1 (　4.0)	1 (　4.0)	0 (　0.0)	0 (　0.0)	0 (　0.0)	2 (　8.0)
白血球数減少	1 (　4.0)	3 (12.0)	1 (　4.0)	0 (　0.0)	0 (　0.0)	5 (20.0)
白血球数増加	1 (　4.0)	0 (　0.0)	0 (　0.0)	0 (　0.0)	0 (　0.0)	1 (　4.0)

引用元：PDX-JP1 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 14.4.1-2.1

5)　死亡

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。

6)　その他の重篤な有害事象

第 I 相部分及び第 II 相部分で発現した重篤な有害事象の発現状況を表 2.7.6 - 24 に示す。

重篤な有害事象は，第 I 相部分で 1 例（33.3%），第 II 相部分で 11 例（50.0%），第 I 相部分と第 II 相部分の合計では 12 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。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 相部分で 1 例，第 II 相部分で 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）。

表 2.7.6 - 24 重篤な有害事象の発現状況（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)	11 (50.0)	12 (48.0)
感染症および寄生虫症	1 (33.3)	4 (18.2)	5 (20.0)
腹膜炎	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.0)
肺炎	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)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.0)
脱水	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.0)
神経系障害	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.0)
不全対麻痺	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.0)
呼吸不全	0 (0.0)	1 (4.5)	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)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.0)
背部痛	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)

引用元：PDX-JP1 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 12.3-1

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 2.7.6 - 25 に示す。

重篤な副作用は，第 I 相部分で 1 例（33.3%），第 II 相部分では 7 例（31.8%），第 I 相部分と第 II 相部分の合計で 8 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。

表 2.7.6 - 25 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）

引用元：PDX-JP1 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 12.3-2

7)　その他の重要な有害事象

投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は，第 I 相部分で 1 例（33.3%）に 1 件，第 II 相部分では 5 例（22.7%）に 6 件発現した（表 2.7.6 - 26）。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）。

表 2.7.6 - 26 投与中止に至った有害事象の発現状況（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)	5 (22.7)	6 (24.0)
感染症および寄生虫症	1 (33.3)	2 (9.1)	3 (12.0)
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)	1 (4.5)	1 (4.0)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.0)
発熱性好中球減少症	0 (0.0)	1 (4.5)	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)

引用元：PDX-JP1 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 12.3-3

減量に至った有害事象

減量に至った有害事象は，第 I 相部分で 1 例（33.3%）に 1 件，第 II 相部分では 6 例（27.3%）に 6 件発現した（表 2.7.6 - 27）。

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。

表 2.7.6 - 27 減量に至った有害事象の発現状況（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)	6 (27.3)	7 (28.0)
胃腸障害	1 (33.3)	5 (22.7)	6 (24.0)
口内炎	1 (33.3)	5 (22.7)	6 (24.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.0)
皮膚潰瘍	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.0)

MedDRA ver. 18.1
引用元：PDX-JP1 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 12.3-4

投与中断に至った有害事象

投与中断に至った有害事象は，第 I 相部分で 2 例（66.7%），第 II 相部分では 20 例（90.9%）に発現した（表 2.7.6 - 28）。

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 例，56.0%）であり，次いで「血小板減少症」（5 例，20%），「好中球減少症」及び「血小板数減少」（4 例，16.0%），「倦怠感」（3 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。

表 2.7.6 - 28 投与中断に至った有害事象の発現状況（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(%)
発現例数	2 (66.7)	20 (90.9)	22 (88.0)
感染症および寄生虫症	1 (33.3)	5 (22.7)	6 (24.0)
感染	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (4.0)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	2 (9.1)	2 (8.0)
腹膜炎	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.0)
皮膚感染	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.0)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.0)
血液およびリンパ系障害	2 (66.7)	6 (27.3)	8 (32.0)
発熱性好中球減少症	0 (0.0)	2 (9.1)	2 (8.0)
白血球減少症	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.0)
好中球減少症	0 (0.0)	4 (18.2)	4 (16.0)
血小板減少症	2 (66.7)	3 (13.6)	5 (20.0)
精神障害	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.0)
うつ病	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.0)
胃腸障害	2 (66.7)	12 (54.5)	14 (56.0)
悪心	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (4.0)
口内炎	2 (66.7)	12 (54.5)	14 (56.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	3 (13.6)	3 (12.0)
薬疹	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.0)
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.0)
皮膚潰瘍	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (66.7)	1 (4.5)	3 (12.0)
倦怠感	2 (66.7)	1 (4.5)	3 (12.0)
臨床検査	1 (33.3)	5 (22.7)	6 (24.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (4.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (4.0)
リンパ球数減少	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.0)
好中球数減少	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (4.0)
血小板数減少	0 (0.0)	4 (18.2)	4 (16.0)

MedDRA ver. 18.1
引用元：PDX-JP1 試験（5.3.5.2.1）CSR　表 12.3-5

8)　臨床検査値

第 I 相部分と第 II 相部分の合計で，血液学的検査値の測定値（平均値）のプララトレキサート投与前（第 1 サイクル Visit 1，ベースライン）からの推移は，白血球数，赤血球数，ヘモグロビン量，ヘマトクリット値，血小板数及び好中球数において，第 1 サイクル Visit 4 までの間に減少傾向がみられたが，その後は一定の範囲を保った。その他の検査項目に特記すべき変化はなかった。

有害事象として報告された臨床検査値異常（SOC で「臨床検査」に該当する有害事象）のうち，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかったが，投与中断に至った有害事象が 6 例（24.0%）に認められた。これらのうち血液学的検査値に該当す

る事象は「血小板数減少」（4 例，16.0%）並びに「リンパ球数減少」及び「好中球数減少」が各 1 例（4.0%）に認められた。

第 I 相部分と第 II 相部分の合計で，血液生化学検査値の測定値（平均値）のプララトレキサート投与前からの推移は，AST 及び ALT に上昇の傾向が，LDH，ALP，尿酸及びトリグリセリドに低下の傾向がみられた。その他の検査項目に特記すべき変化はなかった。

9)　その他の安全性評価項目

血漿中ホモシステイン（Hcy）濃度及び血漿中メチルマロン酸（MMA）濃度

第 I 相部分と第 II 相部分の合計で，血漿中 Hcy 濃度（平均値±標準偏差，以下同様）は，スクリーニング時は 10.18±4.35 μmol/L でその後経時的に低下し，第 3 サイクル Visit 7 では 8.98±2.49 μmol/L であった。

また，血漿中 MMA 濃度は，スクリーニング時は 0.182±0.074 μmol/L，第 3 サイクル Visit 7 では 0.180±0.096 μmol/L で，投与期間を通じて大きな変化はなかった。

バイタルサイン・身体所見・心電図

第 I 相部分と第 II 相部分の合計で，血圧（収縮期／拡張期）及び体重がプララトレキサート投与前に比べ投与期間中にやや上昇／増加傾向を示し，体温がやや低下傾向を示した。脈拍数に特記すべき変化はなかった。

第 I 相部分と第 II 相部分の合計で，ECOG PS がプララトレキサート投与前に比べ投与後に 2 段階以上悪化したのは，プララトレキサートの投与期間中では第 1 サイクル Visit 4 及び第 2 サイクル Visit 5 で各 1 例であった。また，プララトレキサート投与中止時及び最終投与 30 日後に 2 段階以上の悪化が散見された。

第 I 相部分と第 II 相部分の合計で，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。

2.1.1.3　　結論

日本人再発・難治性 PTCL 患者に対して，ビタミン B_{12} および葉酸を補充しながらプララトレキサート 30 mg/m^2 を 6/7 週投与した際の顕著な奏効が示され，進行が早く予後不良な本疾患において有望な治療選択肢の 1 つであることが示唆された。また，忍容性は概ね良好であり，管理可能な安全性プロファイルが示された。

以上より，再発・難治性 PTCL 治療薬として，プララトレキサートにはリスクを上回るベネフィットがあると判断する。

2.1.2　海外第 II 相臨床試験（PDX-008 試験）［評価資料］（第 5.3.5.2.2 項）

2.1.2.1　試験方法

海外第 II 相臨床試験（PDX-008 試験）の試験方法を表 2.7.6 - 29 に示した。

表 2.7.6 - 29　試験方法の概略（PDX-008 試験）

項目	内容
試験の課題	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
試験の目的	主要目的 ・再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫患者（PTCL）に対するプララトレキサートのビタミン B_{12} 及び葉酸補充下での有効性を検討する。 副次目的 ・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ビタミン B_{12} 及び葉酸補充下での安全性及び薬物動態を検討する。
治験デザイン	第 II 相，単一群，非無作為化，多施設国際共同，オープン試験
治験方法	本試験は再発又は難治性の PTCL 患者に対するプララトレキサートのビタミン B_{12} 及び葉酸補充下での有効性，安全性及び薬物動態を検討する第 II 相，単一群，非無作為化，多施設共同，オープン試験である。 プララトレキサートの投与サイクルは 7 週間であり，1 週間に 1 回プララトレキサートを 3～5 分かけて静脈内に投与する 6 週間の連続投与期間とその後 1 週間の休薬期間で構成される。 独立データモニタリング委員会は，最初の 10 例がサイクル 1 を完了した時点，Stage 1 完了時（被験者 35 例がサイクル 1 を完了）及び被験者約 65 例がサイクル 1 完了した時点に試験実施下で発現した有害事象の発現頻度及び程度を要約した報告書のレビューを実施した。本試験では Simon の 2 段階デザインを採用した。Stage 1 に組み入れられた最後の被験者での投与後の反応性評価を最低 1 評価実施した段階で解析を実施した。当該デザインでは Stage 1 完了時に被験者 35 例中 4 例以上が奏効例（完全奏効，不確定完全奏効又は部分奏効）であることが明確に確認されるまで Stage 2 へ被験者を組入れないこととした。Stage 2 へは評価可能な被験者 65 例以上を追加で組入れることとした。奏効率の 95%信頼区間により奏効率が 15%以下であることを棄却するためには，評価可能な被験者 100 例中 23 例以上が奏効例となる必要がある。

表 2.7.6 - 29　試験方法の概略（PDX-008 試験）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>治験方法
（続き）</td><td>＜治験薬投与中断・減量規準＞
毒性によるプララトレキサートの 20 mg/m^2 までの減量は可とし，以下の規準に従った。
血液毒性
<table>
<tr><th>血液学的検査値</th><th>プララトレキサート投与の処置</th></tr>
<tr><td>投与日の好中球数 1000/μL 以上かつ血小板数 50000/μL 以上である場合</td><td>用量変更なし</td></tr>
<tr><td>投与日の好中球数が 1000/μL 未満で発熱を伴わない場合</td><td>その週のプララトレキサートの投与を中断する。
好中球数が Grade 2 以下に回復した場合に，プララトレキサートの用量を変更せずに再開する。</td></tr>
<tr><td>投与日の血小板数が 50000/μL 未満である場合</td><td>投与日の 2 日以内の血小板数が Grade 2 以下である場合は直前の用量を投与。血小板数が 50000/μL 未満である場合はその週のプララトレキサートの週の投与を中断する。</td></tr>
<tr><td>血小板数が Grade 4（25000/μL 未満）である場合</td><td>血小板数が連続又は同一サイクル内で 2 回 25000/μL 未満である場合は，プララトレキサートの用量を 20 mg/m^2 に減量する。
プララトレキサート 20 mg/m^2 投与時に血小板数が連続又は同一サイクル内で 2 回 25000/μL 未満である場合は, プララトレキサートの投与を中止する。</td></tr>
<tr><td>抗生剤投与を要する発熱（38.1°C 以上）を伴い Grade 3 の好中球減少症（好中球数 500/μL 以上 1000/μL 未満）を発現した場合
又は
Grade 4 の好中球減少症（好中球数 500/μL 未満）である場合</td><td>当該週のプララトレキサートの投与を中断する。実施医療機関の基準に従ったサイトカイン療法を実施する。好中球数が Grade 2 以下に回復した場合はサイトカイン療法併用下でプララトレキサート 30 mg/m^2 を再開する。
好中球数減少症が連続又は同一サイクル内で再発した場合はプララトレキサートの用量を 20 mg/m^2 に減量する。必要に応じてサイトカイン療法を実施する。サイトカイン療法併用下かつプララトレキサート 20 mg/m^2 投与時に再発した場合はプララトレキサートの投与を中止する。</td></tr>
</table>
粘膜炎
<table>
<tr><th>粘膜炎の Grade</th><th>プララトレキサート投与の処置</th></tr>
<tr><td>投与日に Grade 2 の粘膜炎が発現している場合</td><td>その週のプララトレキサートの投与を中断する。
粘膜炎が Grade 1 以下に回復した場合に，プララトレキサートの用量を変更せずに再開する。
再発した場合はプララトレキサートの用量を 20 mg/m^2 に減量する。</td></tr>
<tr><td>Grade 3 以上の粘膜炎が発現している場合</td><td>その週のプララトレキサートの投与を中断する。
投与開始前の MMA 及び Hcy 濃度を測定する。
Grade 1 以下に回復した場合はプララトレキサートの用量を 20 mg/m^2 に減量して再開する。</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

表 2.7.6 - 29　試験方法の概略（PDX-008 試験）

項目	内容
治験方法 （続き）	粘膜炎以外の非血液毒性 <table><tr><td>投与日の Grade</td><td>プララトレキサート投与の処置</td></tr><tr><td>Grade 2 以下</td><td>用量変更なし</td></tr><tr><td>Grade 3</td><td>その週のプララトレキサートの投与を中断する。 Grade 2 以下に回復した場合に，プララトレキサートの用量を 20 mg/m^2 に減量して再開する。</td></tr><tr><td>Grade 4</td><td>プララトレキサートの投与を中止する。</td></tr></table>
組入れ基準	主な選択基準 1) 組織学的又は細胞学的に世界保健機構（WHO）の Revised European American Lymphoma（REAL）分類により以下の PTCL であることが確認された者。 a. T/NK 細胞性白血病／リンパ腫 b. 成人 T 細胞白血病／リンパ腫（ヒト T 細胞白血病ウイルス陽性） c. 血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫 d. 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） e. 未分化大細胞リンパ腫（全身発症型） f. 末梢性 T 細胞リンパ腫，非特定型 g. T/NK 細胞リンパ腫，鼻型 h. 腸管症型 T 細胞リンパ腫 i. 肝脾 T 細胞リンパ腫 j. 節外性末梢性 T/NK 細胞リンパ腫，非特定型 k. 皮下脂肪組織炎様 T 細胞リンパ腫 l. 形質転換菌状息肉症 2) 1 レジメン以上の先行治療後に病勢進行が記録されている者。ただし，先行治療が治験薬又は生物学的製剤のみの治療歴である者を除く。また，直近の先行治療後に明確な病勢進行を有していることとした。最初の診断後又は再発後に 1 回以上の生検を実施し PTCL の診断が確認されていること。さらに，先行治療で発現した毒性から回復していること。米国食品医薬品局（FDA）が承認したモノクローナル抗体治療を受けた患者についても治療後に病勢進行となった場合は時期に関係なく組入れ可能とした。 3) Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）パフォーマンスステータスが 2 以下である者。 4) 18 歳以上である者 5) 以下の基準に適合した造血能，肝機能及び腎機能を有する者。 好中球絶対数（ANC）1000/μL 以上，血小板数 100,000/μL 以上（スクリーニング前及びサイクル 1 の初回投与前 3 日以内の両方），総ビリルビン 1.5 mg/dL 以下，AST（sGOT）及び ALT（sGPT）が正常値上限の 2.5 倍未満（肝臓にリンパ腫病変がある場合は）正常値上限の 5 倍未満，クレアチニン値 1.5 mg/dL 以下（1.5 mg/dL 超である場合はクレアチニンクリアランス計算値が 50 mL／分以上であること）

表 2.7.6 - 29　試験方法の概略（PDX-008 試験）

項目	内容
組入れ基準（続き）	6)　妊娠可能な女性は治験薬投与開始時から最終投与後 30 日まで医学的に受け入れられている避妊法を実践することに同意し，初回の治験薬投与前 14 日以内に妊娠検査が陰性であること。ただし，閉経後 1 年以上（12 ヵ月超）又は不妊手術を受けた女性はその限りではない。 7)　不妊手術を受けていない男性は治験薬投与開始時から最終投与後 90 日まで医学的に受け入れられている避妊法を実践することに同意すること。 8)　文書により同意する者。 9)　過去にプララトレキサートの投与を受けたことがある者，同種幹細胞移植を受けた者，他の活動性悪性腫瘍を合併している者，他の重篤な病状を有する者，妊婦又は授乳婦（妊娠可能な女性の場合）若しくは先行治療後の休薬期間の条件に合致しない者は不適格となる。
症例数	計画時：100 例 解析時：115 例（組入れ）。計 111 例がプララトレキサートの投与を 1 回以上受け，安全性解析対象集団に含められた。有効性解析対象例は 109 例であった。
治験薬	プララトレキサート注射剤は，無菌かつ非発熱性の澄明な黄色の水溶液で，1 mL 中にプララトレキサート原薬を 20 mg 含有する。本剤は，十分な量の NaCl を含有する等張液である。本剤の pH は，主に水酸化ナトリウムと必要に応じて塩酸を使用し，7.5～8.5 に調整され，維持されている。
用法・用量	7 週間を 1 サイクルとし，プララトレキサート 30 mg/m^2 を週 1 回，6 週連続投与した後，1 週休薬する。 ＜ビタミン補充投与＞ 被験者のスクリーニング時の血中メチルマロン酸（MMA）及びホモシステイン（Hcy）を測定後，以下の規準に従ってビタミン剤の投与を開始した。 • MMA 濃度が 200 nmol/L 超及び／又は Hcy 濃度が 10 μmol/L 超である場合，プララトレキサートの第 1 サイクルの Dose 1 の 10 日以上前からビタミン剤の投与を開始することとした。 • MMA 及び Hcy 濃度が正常範囲である場合，プララトレキサート投与を直ちに開始してもよいこととした。 ビタミン B_{12} 1 mg は 8～10 週に 1 回，筋肉内投与し，葉酸 1.0～1.25 mg は 1 日 1 回経口投与することとした。プララトレキサートの投与を中止した場合，少なくとも最終投与後 1 ヵ月はビタミン投与を継続した。

表 2.7.6 - 29　試験方法の概略（PDX-008 試験）

項目	内容
投与期間	以下いずれかに該当するまで，プララトレキサートの投与を継続することとした。 ・病勢進行 ・T 細胞リンパ腫に対する放射線療法の開始又は全身性化学療法／生物学的製剤療法の開始 ・本試験で認められている最低用量（20 mg/m^2/週）の投与に忍容不能な有害事象の発現 ・プララトレキサートに関連する有害事象により 3 回連続して投与中断する場合 ・プララトレキサートの投与間隔が 3 週を超える場合 ・試験の参加に支障を来すような有害事象，併発疾患，状態又は処置合併症が発現した場合 ・同意の撤回 ・被験者の死亡 ・治験責任医師の判断 ・治験依頼者の判断 ・プララトレキサート投与が 24 ヵ月に達した場合

表 2.7.6 - 29　試験方法の概略（PDX-008 試験）

項目	内容
検査・観察項目	

		サイクル 1				以降のサイクル			追跡調査			
Visit	サイクル 1 Dose 1 の 21 日前	Dose 1 の 10 日前	Dose 1 の 21, 48, 72 時間前	2～6 週	3 及び 6 週	Dose 1 の 7 日前	Dose 1	2～6 週	早期中止時	安全性追跡調査	通常の追跡調査	生存又は次の治療
適格性・同意	X											
既往歴・手術歴	X											
組織病理学の記録	X[1]											
一方向骨髄生検・穿刺	X[2]					X			X	X	X	
CT（胸部，頸部，腹部，骨盤）	X					X			X	X	X	
CT（上記以外の病変部）	X[3]					X[3]			X[3]	X[3]	X[3]	
PET(頭蓋骨低～大腿中央)	X[2]					X			X	X	X	
皮膚病変の写真（計測用定規付）	X[3]					X[3]			X[3]	X[3]	X[3]	
先行治療歴及び治療効果	X											
投薬記録		X		X			X	X	X	X		
ベースライン時の症状		X										
有害事象／因果関係		X		X			X	X	X	X[4]	X[4]	X[4]
ECOG-PS	X				X	X[5]			X	X		
身体所見	X				X	X[5]			X	X		
身長（cm）		X[6]										
体重（kg）		X[6]				X						

略号：CT: Computed tomography, CNAP: 胸部，頸部，腹部，骨盤部, PET: Positron Emission Tomography, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status,

1　T 細胞リンパ腫の最初の診断や再発時の腫瘍生検を含む
2　初回投与前 28 日以内
3　該当する場合に実施
4　次の治療を実施した時のみ
5　第 1 サイクルの 3 週のみ
6　第 1 サイクルの初回投与前 7 日以内に実施

引用元：PDX-008 試験（5.3.5.2.2）CSR　Table 9.4

表 2.7.6 - 29　試験方法の概略（PDX-008 試験）

項目	内容

		サイクル 1				以降のサイクル			追跡調査			
Visit	サイクル 1 Dose 1 の 21 日前	Dose 1 の 10 日前	Dose 1 の 21, 48, 72 時間前	2～6 週	3 及び 6 週	Dose 1 の 7 日前	Dose 1	2～6 週	早期中止時	安全性追跡調査	通常の追跡調査	生存又は次の治療
体表面積		X[7]				X						
ビタミン B_{12} 投与 [8]		X[8]		X[8]			X[8]	X[8]				
葉酸投与 [9]		X[9]										
葉酸用患者日記確認		X		X			X	X	X	X		
PDX 投与 [10]		X		X			X	X				
胸部 X 線	X											
12 誘導心電図	X											
血液学的検査 [11]	X	X[11]		X			X	X	X	X		
生化学検査 [11, 12, 13]	X	X[11]		X		X[12]	X	X[13]	X	X		
赤血球内葉酸値	X			X[14]			X[14]	X[14]				
Hcy・MMA	X											
血清 β-hCG 妊娠検査 [15]	X[15]											
PDX 血中 PK		X	X	X	X[16]							
PDX 尿中 PK		X	X									
病理検査用生検（オプション）	X								X			
次の T 細胞リンパ腫治療										X	X	X
死亡日												X

略号 : PDX: プララトレキサート, Hcy: ホモシステイン, MMA:メチルマロン酸, β-hCG: ヒト絨毛性ゴナドトロピン-β,

7　第 1 サイクル初回投与前 7 日以内に実施
8　ビタミン B_{12} 投与: 1 mg 筋肉内（8～10 週毎）
9　葉酸投与: 1 日 0.3～15 mg（経口）
10 プララトレキサート投与 : 3～5 分かけて静脈内投与
11 血液生化学検査（LDH を含む）は第 1 サイクルの初回投与前 3 日以内に実施。血液学的検査は第 1 サイクルの初回投与前 1 日以内に実施
12 LDH は一定のサイクルで測定
13 血液生化学検査用採血は各サイクルの 4 回目の投与前に実施
14 Hcy 及び MMA 測定用採血は被験者が Grade 3 以上の粘膜炎を発現した場合に実施
15 妊娠可能な女性に対しプララトレキサートの予定投与前 14 日以内に実施
16 第 1 サイクルの Week 6 のみ
引用元：PDX-008 試験（5.3.5.2.2）CSR　Table 9.4

表 2.7.6 - 29　試験方法の概略（PDX-008 試験）

項目	内容
評価項目	安全性 有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査），バイタルサイン及び体重，12 誘導心電図，身体的検査（問診），ECOG PS 薬物動態 血漿中 PDX-10a 濃度，血漿中 PDX-10b 濃度 有効性 ＜主要評価項目＞ 「Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin’s Lymphomas（Cheson BD, 1999）」（IWC1999 規準）を用いた中央判定に基づく奏効割合 ＜副次評価項目＞ IWC1999 規準を用いた治験責任医師の判定に基づく奏効割合 IWC+PET 画像評価を用いた中央判定に基づく奏効割合 IWC+PET 画像評価を用いた治験責任医師の判定に基づく奏効割合 全生存期間（OS） 無増悪生存期間（PFS） 投与持続期間 奏効期間（Duration of Response）
解析方法	解析対象集団 1)　有効性解析対象集団 主要な適格規準 1 を満たす被験者集団から，治験薬投与を 1 回も受けていない被験者及び治験薬投与後の有効性データが全くない被験者を除いた集団。 2)　安全性解析対象集団 1 回以上治験薬が投与されたすべての被験者集団。 3)　薬物動態解析対象集団 治験薬が投与され，少なくとも 1 点以上，血漿中プララトレキサート濃度データが得られた被験者集団。 解析手法 有効性 1)　主要解析 IWC1999 規準を用いた中央判定に基づく奏効割合： 有効性解析対象集団を対象として本剤の真の奏効割合が閾値奏効割合（15%）以下であるか否かを有意水準 5%で検定した。 2)　副次評価項目 OS，PFS 及び奏効期間について Kaplan-Meier 法により time-to-event 解析を行った。

表 2.7.6 - 29　試験方法の概略（PDX-008 試験）

項目	内容
解析方法 （続き）	3)　探索的評価 奏効と生存期間の関連性について，各被験者の経時的な状況を示す単一の時間依存共変量を用いた Cox モデル及びランドマーク法にて検討した。 各被験者の経時的な状況を示す単一の時間依存共変量を用いた Cox モデルでは，最初に全被験者を非奏効例として分類し，ある被験者が奏効を示すと，その被験者は奏効例に移行し，その後のすべての時点で奏効例に分類される。死亡が認められた各時点で，最良治療効果が CR 又は PR であった被験者の，そうでなかった被験者に対する相対死亡リスク［ハザード比（HR）］を算出した。 ランドマーク法では，組入れ後の 1 時点，すなわちランドマークを選択し，その時点で生存している全被験者を奏効例又は非奏効例のいずれかに分類した。本解析に選択したランドマークは，第 1 サイクルの終了時点，具体的には Day 53 とした。これをランドマークとして選択した理由は，最初の有効性評価，すなわち第 1 サイクル完了時の有効性評価時期と一致しており，評価が実施された全被験者で Day 53 より前に評価が得られたためであった。Day 53 前に死亡するか，有効性評価が得られなかった被験者は，解析から除外した。 <u>安全性</u> 安全性解析対象集団を対象集団とした。 1)　有害事象 有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）ver. 11.0 の基本語及び器官別大分類を用いて集計した。有害事象の分析では，類似事象を再区分した際の集計も実施した。 2)　臨床検査値 NCI-CTCAE ver. 3.0 による Grade 判定が可能なものについて，投与前後の Grade のシフトテーブルを作成した。投与後値は投与後の最大 Grade を用いた。 3)　バイタルサイン及び体重 検査時期ごとに記述統計量を算出した。また，被験者ごとの推移図及び投与前後の散布図を作成した。 4)　心電図 新たな異常所見の有無について，頻度と割合を示した。 5)　ECOG PS 投与前後のシフトテーブルを作成した。投与後の値は最悪値を用いた。 6)　血漿中 Hcy 濃度，血漿中 MMA 濃度 プララトレキサート投与開始時の血漿中 Hcy 濃度及び血漿中 MMA 濃度の分類別に特定の有害事象の発現頻度を要約した。 <u>薬物動態</u> 薬物動態解析対象集団の血漿中プララトレキサート濃度の薬物動態パラメータ（C_{max}，AUC 等）を算出した。 尿中プララトレキサート濃度より尿中未変化体排泄率を算出した。

表 2.7.6 - 29　試験方法の概略（PDX-008 試験）

項目	内容
公表論文	O'Connor OA, Pro B, Pinter-Brown L, et al. PROPEL: A multi-center, phase 2, open-label study of pralatrexate (PDX) with vitamin B_{12} and folic acid supplementation in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma (abstract 261). Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2008;112(11):103. O'Connor O, Pro B, Pinter-Brown L, et al. PROPEL: Results of the pivotal, multicenter, phase II study of pralatrexate in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma (PTCL). (abstract 8561). J of Clin Oncol; Proceedings of the 2009 American Society of Clinical Oncology 45th Annual Meeting 2009;27(15s):449s Savage KJ, Shustov AR, Goy A, et al. pralatrexate induces responses in patients with highly refractory peripheral T-cell lymphoma (PTCL) (abstract 1678). Proceedings of the American Society of Hematology (ASH) 51st Annual Meeting. Blood 2009;114(22):669. Pro B, Coiffier B, Horwitz SM, et al. Correlation between baseline methylmalonic acid status and mucositis severity in the PROPEL study: implications for vitamin prophylaxis (abstract 1681). Proceedings of the American Society of Hematology (ASH) 51st Annual Meeting. Blood 2009;114(22):670. Pinter-Brown L, Horwitz SM, Pro B, et al. Safety and management of pralatrexate treatment in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma (PTCL) (abstract 1675). Proceedings of the American Society of Hematology (ASH) 51st Annual Meeting. Blood 2009;114(22):668. Popplewell L, Pro B, Jacobson E, et al. Stem cell transplant (SCT) and pralatrexate therapy: outcome of patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma who received SCT prior to or following pralatrexate therapy. Proceedings of the American Society of Hematology (ASH) 51st Annual Meeting. Blood 2009;114(22):668.
治験実施施設	米国，カナダ，欧州の 35 施設（被験者組入れた施設は 25 施設）。
治験期間	2006 年 8 月 24 日（最初の被験者組入れ日）～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（データカットオフ日）

2.1.2.2　試験成績

2.1.2.2.1　被験者の内訳

本試験には 115 例の患者が組み入れられた。このうち 4 例はプララトレキサートの投与が実施されず，すべての解析から除外された（2 例は実施施設での病理診断により評価不能とされた。1 例は B 細胞リンパ腫を発現したため投与しなかった。残る 1 例はプララトレキサート投与開始前に病勢進行となった）。

2 例の被験者が中央病理判定により評価不能とされ，プララトレキサートの投与を受けたが有効性解析対象集団から除外された。

プララトレキサートの投与を中止した被験者の内訳を表 2.7.6 - 30 に示した。

プララトレキサート投与の中止理由は，病勢の進行によるものが一番多く，安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団でそれぞれ，65 例（59%）及び 64 例（59%）であった。安全性解析対象集団のうち 26 例（23%）が有害事象により中止した。中止例では生存確認に関しては中止後も追跡調査した。

8 例（7%）の被験者が治験責任医師の判断によりプララトレキサートの投与を中止した。これらのうち，幹細胞移植の実施による中止が 4 例，ステロイド併用による中止（ステロイドの併用

は予め中止理由となっていた）が 2 例であった。他の 1 例は病勢安定であったが，幹細胞移植の適用とはならなかった。残る 1 例は中止理由の情報が得られなかった。

6 例（5%）は被験者の判断でプララトレキサートの投与を中止したが，理由の情報は得られなかった。

表 2.7.6 - 30 被験者の内訳（PDX-008 試験）

	安全性解析対象集団 （111 例） 例（%）	有効性解析対象集団 （109 例） 例（%）
投与中止例	107 (96)	105 (96)
中止理由		
病勢進行	65 (59)	64 (59)
有害事象	26 (23)	26 (24)
治験責任医師の判断	8 (7)	8 (7)
被験者の判断	6 (5)	6 (6)
その他	1 (< 1)	1 (< 1)
試験終了例	83 (75)	82 (75)
終了理由		
死亡	63 (57)	62 (57)
追跡調査完了	15 (14)	15 (14)
その他	2 (2)	2 (2)
追跡不能	2 (2)	2 (2)
同意の撤回	1 (< 1)	1 (< 1)

引用元：PDX-008 試験（5.3.5.2.2）CSR　Table 10.1

2.1.2.2.2　人口統計学的特性

安全性解析対象集団に含めた被験者 111 例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を表 2.7.6 - 31 に示した。

被験者の性別の内訳は男性 76 例(68%)，女性 35 例(32%)であった。大多数の被験者 80 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 14 例（13%），ヒスパニック系 9 例（8%），及びアジア人 6 例（5%）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，被験者の 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 23 例 (21%)，2 レジメンが 30 例 (27%)，3 レジメンが 23 例（21%），4 レジメンが 14 例（13%），5 レジメン以上が 21 例（19%）であり，レジメン数の中央値（範囲）は 3.0（1～12）であった。直近の全身療法による治療効果は，完全奏効（CR）が 21 例（19%），部分奏効（PR）が 20 例（18%），病勢安定（SD）が 15 例（14%），病勢進行（PD）が 43 例（39%）及び情報なし（NA）が 12 例（11%）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（53%），未分化大細胞型リンパ腫（全身発症型）が 17 例（15%），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 分類での PTCL に含まれる病型であった。Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG PS）（投与開始時）は，0 が 43 例（39%），1 が 49 例（44%）及び 2 が 19 例（17%）であった。全例（111 例）が既往歴ありであった。

表 2.7.6 - 31 被験者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
（PDX-008 試験，安全性解析対象集団））

背景因子	区分	N=111 例（%）
性別	男	76 (68)
	女	35 (32)
人種 例（%）	白人	80 (72)
	黒人	14 (13)
	アジア人	6 (5)
	ヒスパニック	9 (8)
	その他	1 (< 1)
	不明	1 (< 1)
年齢（歳）	65 歳未満	71 (64)
	65 歳以上	40 (36)
	中央値	59.0
	平均値	57.7
	標準偏差	15
	範囲	21-85
体重（kg）	平均値	77.3
	標準偏差	18.0
	範囲	48.7-158.0
身長（cm）	平均値	169.2
	標準偏差	10.4
	範囲	132.1-203.2
	データ欠損（例）	1
先行治療歴レジメン数 （全身療法）	1	23 (21)
	2	30 (27)
	3	23 (21)
	4	14 (13)
	5 以上	21 (19)
	中央値	3.0
	範囲	1 - 12
直近の先行全身治療による治療効果	CR	21 (19)
	PR	20 (18)
	SD	15 (14)

背景因子	区分	N=111 例（%）
	PD	43 (39)
	NA	12 (11)
病型分類（中央診断）	末梢性 T 細胞リンパ腫，非特定型	59 (53)
	未分化大細胞型リンパ腫（全身発症型）	17 (15)
	血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫	13 (12)
	形質転換菌状息肉症	12 (11)
	芽球性 NK 細胞リンパ腫	4 (4)
	その他	2 (2)
	T/NK 細胞リンパ腫，鼻型	2 (2)
	節外性末梢性 T/NK 細胞リンパ腫，非特定	1 (<1)
	成人 T 細胞白血病／リンパ腫	1 (<1)
ECOG PS （ベースライン時）	0	43 (39)
	1	49 (44)
	2	19 (17)

引用元：PDX-008 試験（5.3.5.2.2）CSR　Table 11.1, Table 11.2, Table 14.1.4.1

2.1.2.2.3　　有効性

主要評価項目

1)　IWC1999 規準を用いた中央判定による最良治療効果

IWC1999 規準を用いた中央判定による最良治療効果の概要を表 2.7.6 - 32 に示す。

IWC1999 規準での中央判定による奏効割合は 29%（32/109 例），95%信頼区間は 21%～39%であり，95%信頼区間の下限が帰無仮説とした 15%を上回り，帰無仮説は棄却された。被験者 11 例（10%）が CR に，1 例が CRu に，20 例（18%）が PR と判定された。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，大半の奏効例（n = 20，奏効例の 63%）は第 1 サイクル中に奏効を示した。

表 2.7.6 - 32 IWC1999 規準を用いた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（5.3.5.2.2）CSR　Table 11.6

副次評価項目

1)　IWC+PET 画像評価を用いた中央判定に基づく最良治療効果

IWC+PET 画像評価を用いた中央判定に基づく最良治療効果を表 2.7.6 - 33 に示す。

IWC+PET 画像評価を用いた中央判定に基づく奏効割合は 26%（28/109 例）であった。被験者 15 例（14%）が CR に，13 例（12%）が PR と判定された。SD と判定された被験者は 18 例（17%）であった。

表 2.7.6 - 33 IWC+PET 画像評価を用いた中央判定に基づく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)
IWC+PET 画像評価を用いた中央判定による最良治療効果	CR+CRu+PR	28	(26)	(18, 35)
	CR	15	(14)	
	PR	13	(12)	
	SD	18	(17)	
	PD	31	(28)	
	UE	18	(17)	
	Missing: off-treatment in cycle 1	14	(13)	

UE＝ 判定不能
引用元：PDX-008 試験（5.3.5.2.2）CSR　Table 11.6

2)　IWC1999 規準を用いた治験責任医師の判定に基づく最良治療効果

IWC1999 規準を用いた治験責任医師の判定に基づく最良治療効果を表 2.7.6 - 34 に示す。

IWC1999 規準を用いた治験責任医師の判定に基づく奏効割合は 39%（43/109 例）であった。被験者 17 例（16%）が CR に，3 例（3%）が CRu，23 例（21%）が PR と判定された。SD と判定された被験者は 21 例（19%）であった。

表 2.7.6 - 34 IWC1999 規準を用いた治験責任医師の判定に基づく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 規準を用いた治験責任医師の判定に基づく最良治療効果	CR+CRu+PR	43	(39)	(30, 49)
	CR	17	(16)	
	CRu	3	(3)	
	PR	23	(21)	
	SD	21	(19)	
	PD	40	(37)	
	UE: off-treatment in cycle 1	5	(5)	

UE = 評価不可能
引用元：PDX-008 試験（5.3.5.2.2）CSR　Table 11.6

年齢別（65 歳未満 vs. 65 歳以上），人種別（白人 vs. 非白人），性別で IWC1999 規準での中央判定による奏効割合を検討した。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。背景因子別の IWC1999 規準での中央判定による奏効割合を表 2.7.6 - 35 に示す。

性別，人種別の部分集団では，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 IWC1999 規準での中央判定による奏効割合がわずかに高かった（33% vs. 27%）。病型別による IWC1999 規準での中央判定による奏効割合は，血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫以外は病型間で同様であったが，これは血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫の被験者が少数（n = 13）しか組入れられず，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。

表 2.7.6 - 35 背景因子による奏効割合の層別解析

（PDX-008 試験，IWC1999 規準での中央判定に基づく，有効性解析対象集団）

背景因子	区分	対象例数	奏効例数	(%)	95%信頼区間
対象		109	32	(29)	(21, 39)
性別	男	74	22	(30)	(20, 41)
	女	35	10	(29)	(15, 46)
年齢（歳）	65 歳未満	70	19	(27)	(17, 39)
	65 歳以上	39	13	(33)	(19, 50)
人種	白人	79	23	(29)	(19, 40)
	白人以外	30	9	(30)	(15, 49)
先行治療歴レジメン数	1	23	8	(35)	(16, 57)
	2	29	7	(24)	(10, 44)
	3 以上	57	17	(30)	(18, 43)
病型分類（中央診断）	PTCL 非特定型	59	19	(32)	(21, 46)
	血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫	13	1	(8)	(0, 36)
	未分化大細胞型リンパ腫（原発性全身型）	17	6	(35)	(14, 62)
	形質転換菌状息肉症	12	3	(25)	(5, 57)
	その他	8	3	(38)	(9, 76)
直近の先行全身治療による治療効果	CR/PR	40	15	(38)	(23, 54)
	SD/PD	57	14	(25)	(14, 38)
	NA	12	3	(25)	(5, 57)

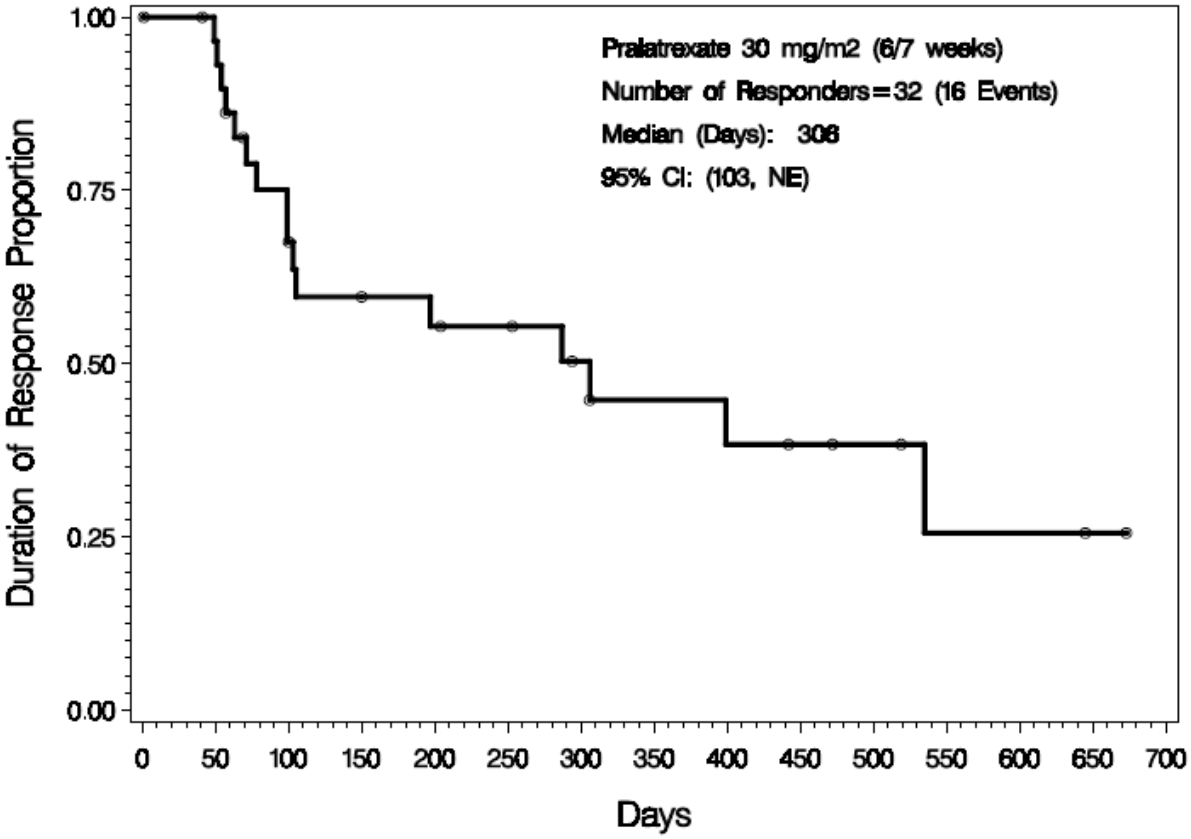
引用元：PDX-008 試験（5.3.5.2.2）CSR　Table 14.2.3 (IWC Assessment)

3)　奏効期間

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期間を図 2.7.6 - 11 に示した。

奏効例 32 例の奏効期間の中央値は 306 日（10.1 ヵ月）であり，その 95%信頼区間は 103 日～推定不能，範囲は 1～673 日であった。

図 2.7.6 - 11　IWC1999 規準での中央判定に基づく奏効期間の Kaplan-Meier 推定値
（PDX-008 試験，有効性解析対象集団）



引用元：PDX-008 試験（5.3.5.2.2）CSR　Figure 11.2

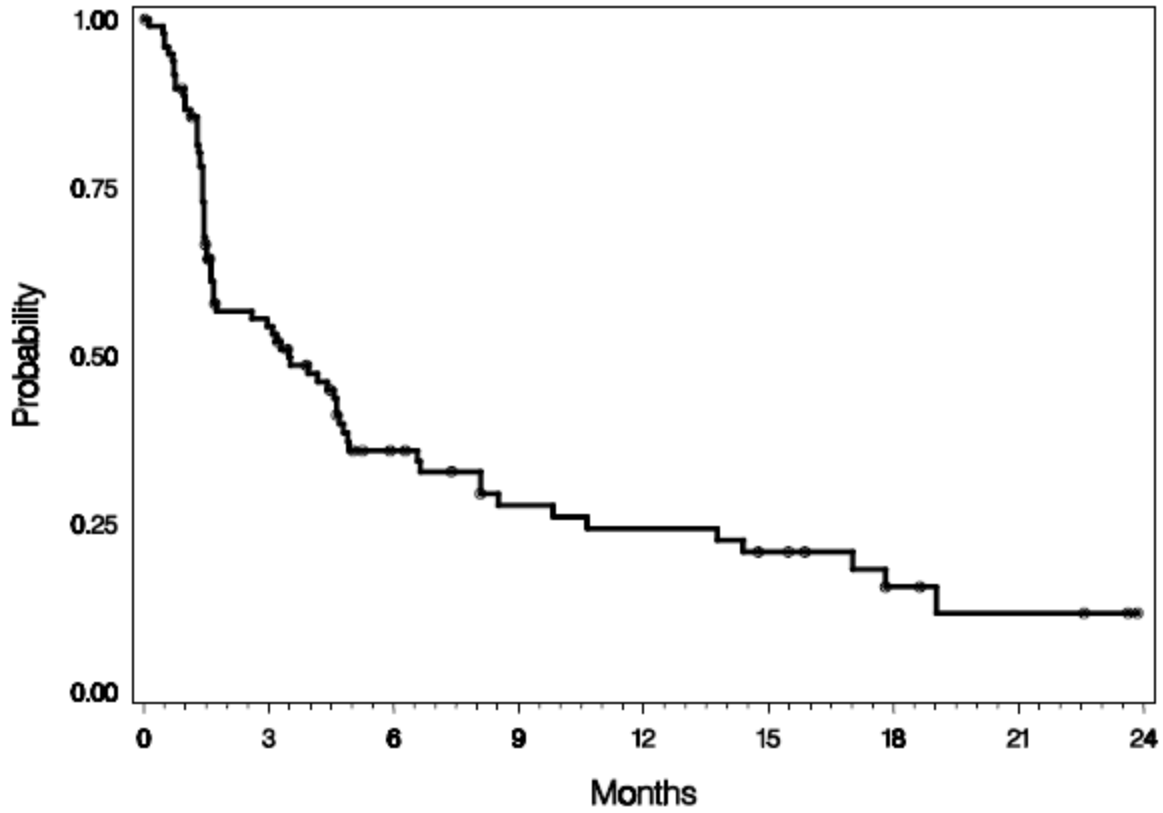
4)　無増悪生存期間（PFS）

IWC1999 規準での中央判定に基づき, Kaplan-Meier 法により推定した PFS を図 2.7.6 - 12 に示す。

有効性解析対象集団 109 例のうち 39 例（36%）は，データカットオフ日の時点で PD ではなかった 5 例（5%），PD の評価前に他の抗癌剤療法を受けた 26 例（24%），効果に関する追跡調査を中止した 4 例（4%）及び移植を実施された 4 例（4%）であり，PFS 評価では打ち切り例とした。被験者 70 例（64%）で PD（n = 63，58%）又は死亡（n = 7，6%）を認めた。

IWC1999 規準での中央判定による奏効に基づき，Kaplan-Meier 法により推定した PFS の中央値は 106 日（3.5 ヵ月）であり，その 95%信頼区間は 51～146 日，範囲は 1～726 日であった。

図 2.7.6 - 12 IWC1999 規準での中央判定に基づく無増悪生存期間の Kaplan-Meier 推定値
（PDX-008 試験，有効性解析対象集団）



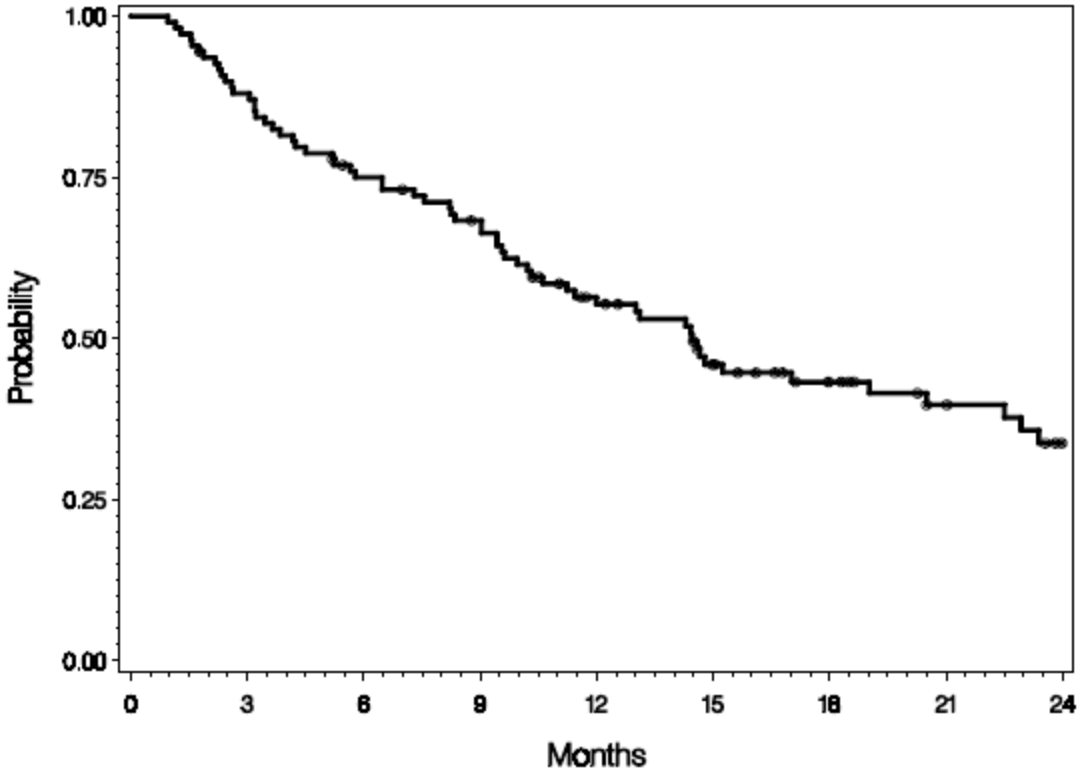
引用元：PDX-008 試験（5.3.5.2.2）CSR　Figure11.4

5)　全生存期間（OS）

Kaplan-Meier 法で推定した OS を図 2.7.6 - 13 に示した。

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。データカットオフ日の時点で生存していた被験者 47 例（43%）では，その時点で OS の集計を打ち切った。被験者 62 例（57%）が死亡し，その大半（52/62 例，84%）は病勢進行による死亡であった。

図 2.7.6 - 13 全生存期間の Kaplan-Meier 推定値



引用元：PDX-008 試験（5.3.5.2.2）CSR　Figure 11.5

奏効割合と生存期間の相関関係

奏効と生存期間の関連性を 2 種類の手法を用いて解析した。

最初の手法では，有効性解析対象集団全例を最良治療効果に基づき奏効例（CR 又は PR）と非奏効例に分類し，Cox モデルを用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（HR）］を算出した。2 番目の手法ではランドマーク法を用い，第 1 サイクル終了時点（具体的には Day 53）で生存している全被験者を奏効例又は非奏効例に分類し，奏効例の非奏効例に対する相対死亡リスク［ハザード比（HR）］を算出した。Day 53 前に死亡するか，有効性評価が得られなかった被験者は，解析から除外した。これらの解析結果を表 2.7.6 - 36，図 2.7.6 - 14 及び図 2.7.6 - 15 に示す。

最初の手法では，プララトレキサート投与後にいずれかの時点で奏効となった被験者で，死亡リスクが中央判定では 44%，治験責任医師判定では 56%低下が認められた。ランドマーク法では，プララトレキサートが投与され第 1 サイクル中に奏効となった被験者で，死亡リスクは中央判定では 31%，治験責任医師判定では 49%低下が認められた。さらに治験責任医師の評価では，プララトレキサートによる第 1 サイクルでの奏効は生存期間の延長と強く相関していた。

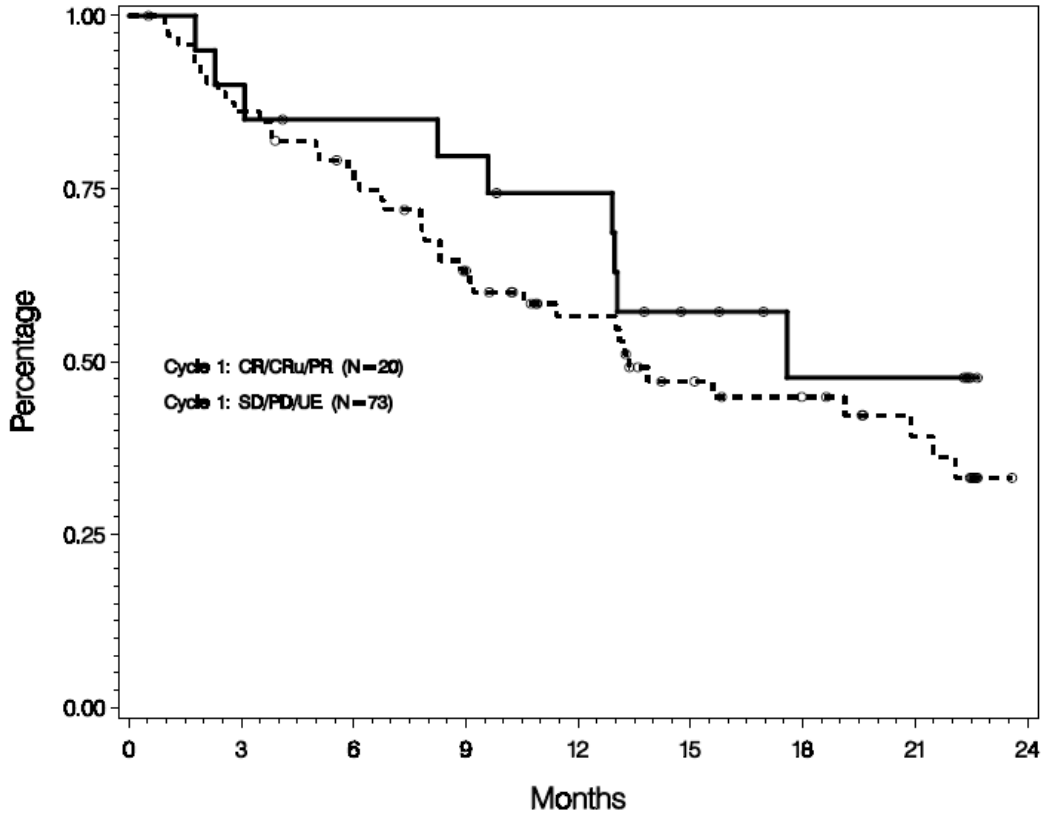
いずれの解析も，中央判定及び治験責任医師判定のどちらでも，奏効例の非奏効例に対する相対死亡リスクは低かった。

表 2.7.6 - 36 腫瘍効果別の生存期間の解析の概要（PDX-008 試験）

評価方法	解析手法	解析対象例数（奏効例数）	HR（95%信頼区間）	*P 値*
中央判定	Landmark at cycle 1[a]	93 (20)	0.69 (0.33, 1.43)	*0.32*
	Time- dependent covariate	109 (32)	0.56 (0.30, 1.05)	*0.07*
責任医師判定	Landmark at cycle 1[a]	91 (32)	0.51 (0.28, 0.95)	*0.03*
	Time- dependent covariate	109 (43)	0.44 (0.25, 0.78)	*< 0.01*
IWC + PET を用いた中央判定	Landmark at cycle 1[a]	75 (18)	1.06 (0.51, 2.17)	*0.88*
	Time- dependent covariate	109 (28)	0.56 (0.29, 1.06)	*0.08*

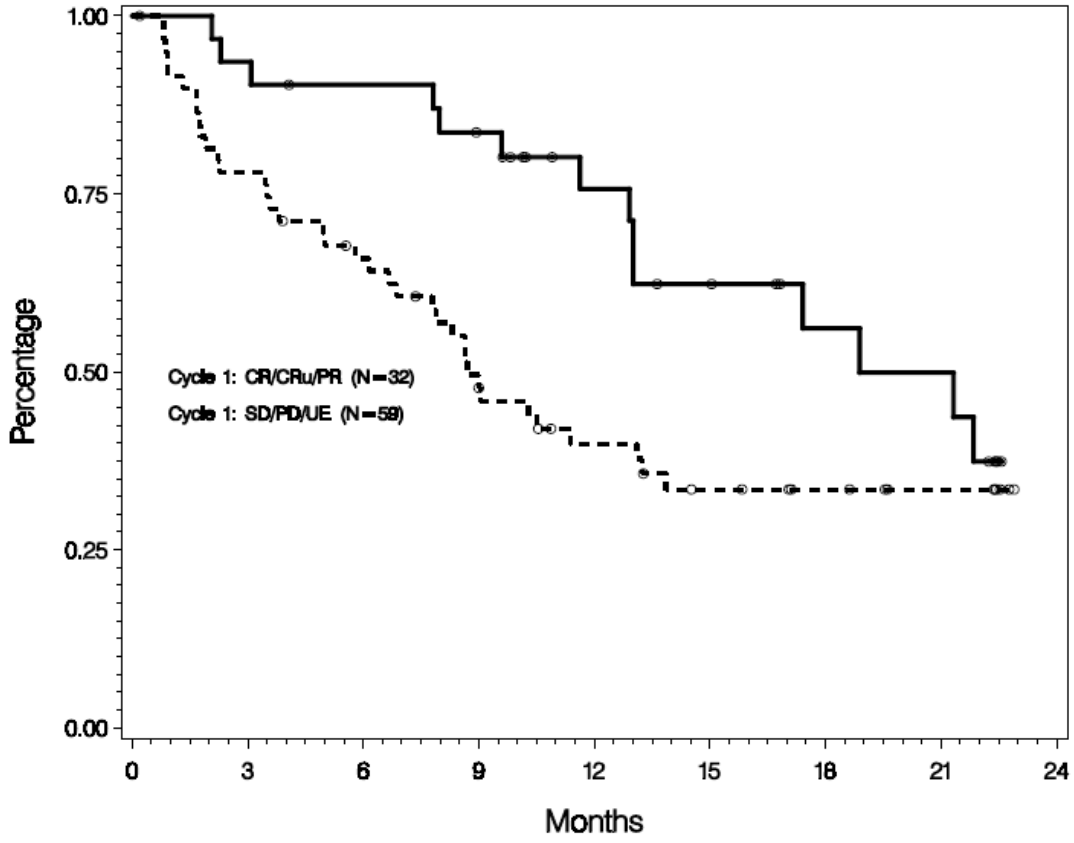
[a]Day 53 以前の死亡例又は有効性評価が得られなかった被験者は除外した
HR = ハザード比; IWC = International Workshop Criteria; PET = positron emission tomography
引用元：PDX-008 試験（5.3.5.2.2）CSR　Table11.10

図 2.7.6 - 14 IWC1999 規準での中央判定に基づく腫瘍効果別の生存期間：ランドマーク解析（PDX-008 試験）



引用元：PDX-008 試験（5.3.5.2.2）CSR　Figure11.6

図 2.7.6 - 15 治験責任医師による腫瘍効果別の生存期間：ランドマーク解析（PDX-008 試験）



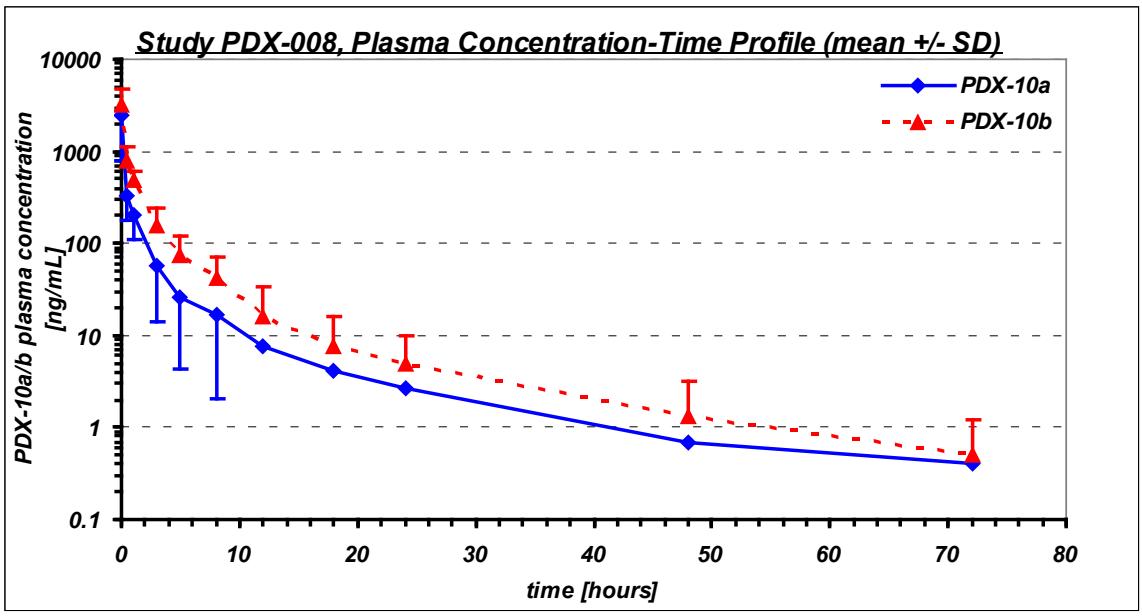
引用元：PDX-008 試験（5.3.5.2.2）CSR　Figure11.7

2.1.2.2.4　　薬物動態

静脈内投与後の両ジアステレオマーは全身に分布した後，多相性の消失過程を経て緩やかな終末相に至り，投与 72 時間後には，大多数の患者で血漿中濃度が定量下限値（0.5 ng/mL）を下回った（図 2.7.6 - 16）。

血漿中濃度推移は両ジアステレオマーで類似していたが，多くの時点で血漿中濃度は PDX-10a より PDX-10b の方が約 50%～100%高かった。

図 2.7.6 - 16 血漿中 PDX-10a 及び PDX-10b 濃度推移（薬物動態解析集団，平均値±標準偏差）
（PDX-008 試験）



引用元：Integrated-PK-report（5.3.5.3.1）　Figure 2a

投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中薬物濃度－時間曲線下面積（AUC_{inf}）の外挿部分の平均値は，PDX-10a 及び PDX-10b でそれぞれ 2.4%（範囲：0.2%～6.5%）及び 0.8%（範囲：0.2%～1.8%）と少なく，これは AUC_{inf}，すなわち全身クリアランス（CL_{tot}）に占める終末相の割合が非常に小さいことを示唆している。CL_{tot}，定常状態での分布容積（Vd_{ss}），$t_{1/2}^{term}$ の平均値（変動係数）は，PDX-10a では 417 mL/min（62%），105 L（75%），1078 min（120%），PDX-10b では 191 mL/min（38%），37 L（53%），714 min（62%）であった。これらの結果から，プララトレキサートの両ジアステレオマーについて，CL_{tot} は比較的緩慢で，Vd_{ss} は中等度，$t_{1/2}^{term}$ は比較的長いことが示唆された（表 2.7.6 - 37）。また，両ジアステレオマーについて，個体間のばらつきが大きいこと，さらに CL_{tot} 及び Vd_{ss} は PDX-10b の方が小さいが，$t_{1/2}^{term}$ はほぼ同様であることが明らかとなった。

表 2.7.6 - 37 プララトレキサート 30 mg/m^2 静脈内投与後の薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団，平均値及び変動係数）（PDX-008 試験）

	PDX-10a		PDX-10b	
Visit	1	6	1	6
n	10	6	10	6
C_{max} (ng/mL)	2478 (68%)	2009 (80%)	3337 (41%)	2954 (50%)
t_{max} (min)[1)]	9 (3, 33)	6 (5, 7)	9 (3, 33)	6 (5, 7)
AUC_{inf} (ng/mL· min)	93900 (55%)	69571 (55%)	173954 (41%)	141984 (34%)
AUC_{extra} (%)	2.4 (87%)	3.9 (107%)	0.8 (54%)	1.3 (113%)
MRT (min)	288 (85%)	331 (69%)	212 (52%)	218 (48%)
CL_{tot} (mL/min)	417 (62%)	495 (34%)	191 (38%)	227 (30%)
Vd_{ss} (L)	105 (75%)	162 (92%)	37 (53%)	48 (63%)
$t_{1/2}^{term}$ (min)	1078 (120%)	986 (67%)	714 (62%)	660 (51%)

1)：t_{max} の値は平均値（最小値，最大値）で示す
（　）内は変動係数
引用元：Integrated-PK-report（5.3.5.3.1）　Table 1a 及び Table 1b

2.1.2.2.5　　治療の遵守状況の測定

プララトレキサートの曝露状況の要約を表 2.7.6 - 38 に示した。

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 3.0±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。また，総投与可能回数 1826 投与のうち 1231 投与（67%）は 30 mg/m^2/週投与，326 投与（18%）は 20 mg/m^2/週投与，残る 269 投与（15%）のみが非投与であった。

表 2.7.6 - 38 プララトレキサートの曝露状況（PDX-008 試験，安全性解析対象集団）

項目	区分	30 mg/m^2/週　6/7 週投与
対象例数	―	111
投与サイクル数（サイクル）	中央値	2.0
	平均値	3.0
	標準偏差	3.0
	範囲	1 – 14
総投与回数（回）	中央値	7.0
	平均値	14.0
	標準偏差	16.5
	範囲	1 – 74

項目	区分	30 mg/m^2/週　6/7 週投与
総投与量（mg/m^2）	中央値	207.9
	平均値	384.0
	標準偏差	447.4
	範囲	26.7 – 2108.8
投与最終サイクル［例（%）］	第 1 サイクル	47 (42)
	第 2 サイクル	21 (19)
	第 3 サイクル	19 (17)
	第 4 サイクル	7 (6)
	第 5 サイクル	1 (<1)
	第 6 サイクル	4 (4)
	第 7 サイクル	2 (2)
	第 8 サイクル	1 (<1)
	第 9 サイクル	2 (2)
	第 10 サイクル	2 (2)
	第 12 サイクル	2 (2)
	第 14 サイクル	3 (3)
投与期間（日）	平均値	121
	中央値	70
	範囲	1 – 696
第 1 サイクルでの投与回数（回）	中央値	5.0
	平均値	4.3
	標準偏差	1.5
	範囲	1 – 6
第 1 サイクルでの総投与量（mg/m^2）	中央値	131.3
	平均値	125.1
	標準偏差	45.6
	範囲	26.7 – 184.4

引用元：PDX-008 試験（5.3.5.2.2）CSR　Table14.3.5.1

治験薬減量・投与中断

投与中断，治験薬の減量が 1 回以上発生した例数と割合を表 2.7.6 - 39 に示した。

有害事象発現により投与中断を実施した被験者は 76 例（68%）で，主な投与中断理由は「粘膜の炎症（Grouped）」（46 例，41%），「血小板減少症（Grouped）」（28 例，25%）であった。

有害事象発現により投与量を 20 mg/m^2 に減量した被験者数は 35 例（32%）で，主な減量理由は「粘膜の炎症（Grouped）」（25 例，23%）であった。

表 2.7.6 - 39 投与中断，治験薬の減量の状況（PDX-008 試験）

	安全性解析対象集団 （111 例）
投与中断を実施した被験者数［例（%）］	76 (68%)
投与量を減量した被験者数［例（%）］	35 (32%)

引用元：PDX-008 試験（5.3.5.2.2）CSR　Table 12.1，Table 12.2

2.1.2.2.6　　安全性

1)　有害事象発現状況

有害事象発現状況の要約を表 2.7.6 - 40 に示した。

有害事象は 111 例全例（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は Grade 3 であった被験者がもっとも多く，46 例（41%）であった。次いで，Grade 4 が 35 例（32%），Grade 2 が 22 例（20%）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は 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。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。

表 2.7.6 - 40 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悪 Grade	
Grade 1	5　(5)
Grade 2	22　(20)
Grade 3	46　(41)
Grade 4	35　(32)
発現した副作用の最悪 Grade	
Grade 1	11　(10)
Grade 2	24　(22)
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（5.3.5.2.2）CSR　Table 12.3
*：データカットオフ日以降に情報が得られた 1 例は含まれていない

2)　有害事象

基本語別で発現頻度が 10%以上の有害事象の発現状況を表 2.7.6 - 41 に示した。

有害事象は全例（100%）に発現した。器官別大分類別の発現頻度 40%以上の有害事象は，「胃腸障害」が 88%（98/111 例），「全身障害および投与局所様態」が 77%（85/111 例），「呼吸器，胸郭および縦隔障害」が 68%（75/111 例），「皮膚および皮下組織障害」が 64%（71/111 例），「感染症および寄生虫症」が 56%（62/111 例），「血液およびリンパ系障害」が 51%（57/111 例）及び「筋骨格系および結合組織障害」が 45%（50/111 例）であった。

基本語別で発現頻度が 30%以上の有害事象は「口内炎」が 68%（76/111 例），「悪心」が 41%（46/111 例），「疲労」が 36%（40/111 例），「便秘」及び「発熱」が各 34%（38/111 例）並びに「血小板減少症」が 31%（34/111 例）であった。

表 2.7.6 - 41 発現頻度 10%以上の有害事象の発現状況（PDX-008 試験，安全性解析対象集団）

	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	5 (5)	24 (22)	47 (42)	35 (32)	111 (100)
胃腸障害	26 (23)	41 (37)	27 (24)	4 (4)	98 (88)
口内炎	22 (20)	32 (29)	18 (16)	4 (4)	76 (68)
悪心	28 (25)	14 (13)	4 (4)	0 (0)	46 (41)
便秘	28 (25)	10 (9)	0 (0)	0 (0)	38 (34)
嘔吐	18 (16)	8 (7)	2 (2)	0 (0)	28 (25)
下痢	13 (12)	10 (9)	2 (2)	0 (0)	25 (23)
腹痛	5 (5)	4 (4)	4 (4)	0 (0)	13 (12)
全身障害および投与局所様態	41 (37)	26 (23)	14 (13)	4 (4)	85 (77)
疲労	19 (17)	13 (12)	6 (5)	2 (2)	40 (36)
発熱	27 (24)	9 (8)	1 (1)	1 (1)	38 (34)
末梢性浮腫	21 (19)	10 (9)	0 (0)	0 (0)	31 (28)
無力症	5 (5)	5 (5)	2 (2)	0 (0)	12 (11)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	50 (45)	9 (8)	15 (14)	1 (1)	75 (68)
咳嗽	27 (24)	4 (4)	1 (1)	0 (0)	32 (29)
鼻出血	27 (24)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	29 (26)
呼吸困難	10 (9)	3 (3)	8 (7)	0 (0)	21 (19)
咽喉頭疼痛	13 (12)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	15 (14)
皮膚および皮下組織障害	36 (32)	28 (25)	7 (6)	0 (0)	71 (64)
発疹	11 (10)	6 (5)	0 (0)	0 (0)	17 (15)
そう痒症	7 (6)	7 (6)	2 (2)	0 (0)	16 (14)
寝汗	9 (8)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	12 (11)
感染症および寄生虫症	17 (15)	23 (21)	18 (16)	4 (4)	62 (56)
上気道感染	7 (6)	4 (4)	1 (1)	0 (0)	12 (11)
副鼻腔炎	3 (3)	7 (6)	1 (1)	0 (0)	11 (10)
血液およびリンパ系障害	5 (5)	10 (9)	21 (19)	21 (19)	57 (51)
血小板減少症	0 (0)	5 (5)	13 (12)	16 (14)	34 (31)
貧血	1 (1)	14 (13)	16 (14)	1 (1)	32 (29)
好中球減少症	0 (0)	3 (3)	11 (10)	8 (7)	22 (20)
筋骨格系および結合組織障害	26 (23)	18 (16)	6 (5)	0 (0)	50 (45)
背部痛	5 (5)	6 (5)	3 (3)	0 (0)	14 (13)
四肢痛	9 (8)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	13 (12)
臨床検査	7 (6)	14 (13)	12 (11)	9 (8)	42 (38)
血小板数減少	1 (1)	3 (3)	4 (4)	5 (5)	13 (12)
代謝および栄養障害	20 (18)	10 (9)	7 (6)	4 (4)	41 (37)
低カリウム血症	9 (8)	3 (3)	4 (4)	1 (1)	17 (15)

	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 (%)
神経系障害	22 (20)	7 (6)	5 (5)	1 (1)	35 (32)
頭痛	11 (10)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	13 (12)
心臓障害	11 (10)	1 (1)	2 (2)	2 (2)	16 (14)
頻脈	10 (9)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	11 (10)

MedDRA ver. 11.0
引用元：PDX-008 試験（5.3.5.2.2）CSR　Table 14.3.1.1.1

また，類似事象を読み替え対応表に基づき再区分し集計した場合の，発現頻度が 10%以上の有害事象の発現状況を表 2.7.6 - 42 に示した。

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），「血小板減少症（Grouped）」が 41%（45/111），「疲労」が 36%（40/111），「貧血（Grouped）」が 34%（38/111），「便秘」が 34%（38/111），「発熱」が 34%（38/111），「浮腫（Grouped）」が 31%（34/111），「咳嗽」が 29%（32/111），「鼻出血」が 26%（29/111）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（類似事象を再区分した場合）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（類似事象を再区分した場合）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。

表 2.7.6 - 42 発現頻度が 10%以上の有害事象（類似事象を再区分した場合）（PDX-008 試験，安全性解析対象集団）

	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	5　(5)	24　(22)	47　(42)	35　(32)	111　(100)
粘膜の炎症（Grouped）	23　(21)	32　(29)	20　(18)	4　(4)	79　(71)
悪心	28　(25)	14　(13)	4　(4)	0　(0)	46　(41)
血小板減少症（Grouped）	1　(1)	8　(7)	15　(14)	21　(19)	45　(41)
疲労	19　(17)	13　(12)	6　(5)	2　(2)	40　(36)
貧血（Grouped）	3　(3)	15　(14)	18　(16)	2　(2)	38　(34)
便秘	28　(25)	10　(9)	0　(0)	0　(0)	38　(34)
発熱	27　(24)	9　(8)	1　(1)	1　(1)	38　(34)
浮腫（Grouped）	21　(19)	12　(11)	1　(1)	0　(0)	34　(31)

	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　(%)
咳嗽	27　(24)	4　(4)	1　(1)	0　(0)	32　(29)
鼻出血	27　(24)	2　(2)	0　(0)	0　(0)	29　(26)
好中球減少症（Grouped）	0　(0)	4　(4)	15　(14)	9　(8)	28　(25)
嘔吐	18　(16)	8　(7)	2　(2)	0　(0)	28　(25)
下痢	13　(12)	10　(9)	2　(2)	0　(0)	25　(23)
呼吸困難	10　(9)	3　(3)	8　(7)	0　(0)	21　(19)
食欲不振（Grouped）	14　(13)	1　(1)	3　(3)	0　(0)	18　(16)
低カリウム血症（Grouped）	10　(9)	3　(3)	4　(4)	1　(1)	18　(16)
発疹	11　(10)	6　(5)	0　(0)	0　(0)	17　(15)
そう痒症（Grouped）	7　(6)	7　(6)	2　(2)	0　(0)	16　(14)
咽喉頭疼痛	13　(12)	1　(1)	1　(1)	0　(0)	15　(14)
背部痛	5　(5)	6　(5)	3　(3)	0　(0)	14　(13)
肝機能検査異常（Grouped）	3　(3)	5　(5)	6　(5)	0　(0)	14　(13)
腹痛	5　(5)	4　(4)	4　(4)	0　(0)	13　(12)
頭痛	11　(10)	2　(2)	0　(0)	0　(0)	13　(12)
四肢痛	9　(8)	4　(4)	0　(0)	0　(0)	13　(12)
無力症	5　(5)	5　(5)	2　(2)	0　(0)	12　(11)
白血球減少症（Grouped）	2　(2)	2　(2)	4　(4)	4　(4)	12　(11)
寝汗	9　(8)	3　(3)	0　(0)	0　(0)	12　(11)
上気道感染	7　(6)	4　(4)	1　(1)	0　(0)	12　(11)
消化不良（Grouped）	8　(7)	3　(3)	0　(0)	0　(0)	11　(10)
副鼻腔炎	3　(3)	7　(6)	1　(1)	0　(0)	11　(10)
頻脈	10　(9)	1　(1)	0　(0)	0　(0)	11　(10)

MedDRA ver. 11.0
引用元：PDX-008 試験（5.3.5.2.2）CSR　Table 12.4

3)　副作用

基本語別で発現頻度 10%以上の副作用の発現状況を表 2.7.6 - 43 に示した。

副作用は 106 例（95%）に発現した。

器官別大分類別の発現頻度 40%以上の副作用は，「胃腸障害」が 81%（90/111 例），「全身障害および投与局所様態」が 53%（59/111 例），「呼吸器，胸郭および縦隔障害」が 48%（53/111 例）及び「血液およびリンパ系障害」が 47%（52/111 例）であった。

基本語別で発現頻度 30%以上の副作用は，「口内炎」が 67%（74/111 例），「悪心」が 33%（37/111 例）並びに「疲労」及び「血小板減少症」が各 30%（33/111 例）であった。

表 2.7.6 - 43 発現頻度 10%以上の副作用の発現状況（PDX-008 試験，安全性解析対象集団）

	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	11 (10)	24 (22)	42 (38)	29 (26)	106 (95)
胃腸障害	22 (20)	42 (38)	22 (20)	4 (4)	90 (81)
口内炎	20 (18)	32 (29)	18 (16)	4 (4)	74 (67)
悪心	21 (19)	12 (11)	4 (4)	0 (0)	37 (33)
便秘	17 (15)	6 (5)	0 (0)	0 (0)	23 (21)
嘔吐	15 (14)	6 (5)	2 (2)	0 (0)	23 (21)
下痢	12 (11)	6 (5)	1 (1)	0 (0)	19 (17)
全身障害および投与局所様態	27 (24)	20 (18)	10 (9)	2 (2)	59 (53)
疲労	16 (14)	11 (10)	5 (5)	1 (1)	33 (30)
発熱	17 (15)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	21 (19)
末梢性浮腫	13 (12)	7 (6)	0 (0)	0 (0)	20 (18)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	39 (35)	8 (7)	5 (5)	1 (1)	53 (48)
鼻出血	24 (22)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	26 (23)
呼吸困難	8 (7)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	11 (10)
血液およびリンパ系障害	3 (3)	8 (7)	22 (20)	19 (17)	52 (47)
血小板減少症	0 (0)	5 (5)	13 (12)	15 (14)	33 (30)
貧血	1 (1)	15 (14)	13 (12)	1 (1)	30 (27)
好中球減少症	0 (0)	2 (2)	12 (11)	7 (6)	21 (19)
皮膚および皮下組織障害	23 (21)	11 (10)	6 (5)	0 (0)	40 (36)
発疹	10 (9)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	12 (11)
臨床検査	6 (5)	11 (10)	12 (11)	7 (6)	36 (32)
血小板数減少	1 (1)	3 (3)	4 (4)	4 (4)	12 (11)

MedDRA ver. 11.0
引用元：PDX-008 試験（5.3.5.2.2）CSR　Table 14.3.1.3.1

4)　死亡

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)　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象（類似事象を再区分した場合）の発現状況を表 2.7.6 - 44 に示した。

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。

表 2.7.6 - 44 重篤な有害事象の発現状況（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)	7　(6)	24　(22)	18　(16)	50　(45)
発熱	2　(2)	5　(5)	0　(0)	1　(1)	8　(7)
粘膜の炎症（Grouped）	0　(0)	0　(0)	4　(4)	2　(2)	6　(5)
発熱性好中球減少症	0　(0)	0　(0)	5　(5)	0　(0)	5　(5)
敗血症	0　(0)	1　(1)	2　(2)	2　(2)	5　(5)
脱水	0　(0)	2　(2)	2　(2)	0　(0)	4　(4)
呼吸困難	0　(0)	0　(0)	4　(4)	0　(0)	4　(4)
帯状疱疹	0　(0)	0　(0)	3　(3)	0　(0)	3　(3)
好中球減少症（Grouped）	0　(0)	1　(1)	1　(1)	1　(1)	3　(3)
肺炎	0　(0)	1　(1)	1　(1)	1　(1)	3　(3)
血小板減少症（Grouped）	0　(0)	0　(0)	0　(0)	3　(3)	3　(3)
腹痛	0　(0)	1　(1)	1　(1)	0　(0)	2　(2)
脳梗塞	0　(0)	0　(0)	2　(2)	0　(0)	2　(2)
疲労	0　(0)	0　(0)	1　(1)	1　(1)	2　(2)
低血圧	0　(0)	0　(0)	2　(2)	0　(0)	2　(2)
急性腎不全	0　(0)	0　(0)	1　(1)	1　(1)	2　(2)
皮膚潰瘍	1　(1)	1　(1)	0　(0)	0　(0)	2　(2)
尿路感染	0　(0)	0　(0)	2　(2)	0　(0)	2　(2)
心房細動	0　(0)	0　(0)	1　(1)	0　(0)	1　(1)
胆管癌	0　(0)	0　(0)	0　(0)	1　(1)	1　(1)
カンジダ症	0　(0)	1　(1)	0　(0)	0　(0)	1　(1)
心肺停止	0　(0)	0　(0)	0　(0)	1　(1)	1　(1)
頚動脈洞症候群	0　(0)	1　(1)	0　(0)	0　(0)	1　(1)
カテーテル留置部位感染	0　(0)	0　(0)	1　(1)	0　(0)	1　(1)
急性胆嚢炎	0　(0)	0　(0)	1　(1)	0　(0)	1　(1)
痙攣	0　(0)	0　(0)	1　(1)	0　(0)	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)
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)

	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　(%)
高カルシウム血症	0　(0)	0　(0)	0　(0)	1　(1)	1　(1)
低マグネシウム血症	0　(0)	0　(0)	0　(0)	1　(1)	1　(1)
抗利尿ホルモン不適合分泌	0　(0)	0　(0)	0　(0)	1　(1)	1　(1)
感染	0　(0)	0　(0)	1　(1)	0　(0)	1　(1)
虚血性脳卒中	0　(0)	0　(0)	0　(0)	1　(1)	1　(1)
リンパ節痛	0　(0)	1　(1)	0　(0)	0　(0)	1　(1)
悪心	0　(0)	1　(1)	0　(0)	0　(0)	1　(1)
胃閉塞	0　(0)	0　(0)	1　(1)	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)
心嚢液貯留	0　(0)	0　(0)	0　(0)	1　(1)	1　(1)
肺臓炎	0　(0)	1　(1)	0　(0)	0　(0)	1　(1)
結腸直腸ポリープ	1　(1)	0　(0)	0　(0)	0　(0)	1　(1)
肺塞栓症	0　(0)	0　(0)	0　(0)	1　(1)	1　(1)
敗血症性ショック	0　(0)	0　(0)	0　(0)	1　(1)	1　(1)
副鼻腔炎	0　(0)	0　(0)	1　(1)	0　(0)	1　(1)
鎖骨下静脈血栓症	0　(0)	0　(0)	1　(1)	0　(0)	1　(1)
上大静脈閉塞	0　(0)	0　(0)	1　(1)	0　(0)	1　(1)
腫瘍熱	0　(0)	1　(1)	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)
心室性頻脈	0　(0)	0　(0)	1　(1)	0　(0)	1　(1)
嘔吐	0　(0)	0　(0)	1　(1)	0　(0)	1　(1)
創傷感染	0　(0)	0　(0)	1　(1)	0　(0)	1　(1)

MedDRA ver. 11.0
引用元：PDX-008 試験（5.3.5.2.2）CSR　Table 14.3.2.1.3

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 2.7.6 - 45 に示した。

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。

表 2.7.6 - 45 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（5.3.5.2.2）CSR　Table 14.3.2.1.6

6)　その他の重要な有害事象

投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の発現状況を表 2.7.6 - 46 に示した。

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。

表 2.7.6 - 46 投与中止に至った有害事象の発現状況（PDX-008 試験）

基本語	安全性解析対象集団（111 例）	
	発現例数	被験者番号
粘膜の炎症	7	022, 039, 041, 042, 071, 091, 102
血小板減少症	4	008, 037, 081, 083
好中球減少症	2	006, 064
サイトメガロウイルス性大腸炎	1	036
腎不全	1	106
発熱	1	070
肝機能検査異常	1	010
胆管癌	1	040
心肺停止	1	048
悪心	1	094
疼痛	1	072
肺塞栓症	1	057
肺炎	1	085
肺臓炎	1	060
蕁麻疹	1	088
血栓症	1	019

MedDRA ver. 11.0
引用元：PDX-008 試験（5.3.5.2.2）CSR　Table 12.7

減量に至った有害事象

減量に至った有害事象の発現状況を表 2.7.6 - 47 に示す。

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。

表 2.7.6 - 47 減量に至った有害事象の発現状況（PDX-008 試験）

基本語	安全性解析対象集団 （111 例）
	例　(%)
発現例数	35　(32)
粘膜の炎症（Grouped）	25　(23)
肝機能検査異常（Grouped）	2　(2)
血小板減少症（Grouped）	2　(2)
疲労	2　(2)
帯状疱疹	1　(<1)
白血球減少症（Grouped）	1　(<1)
好中球減少症（Grouped）	1　(<1)
そう痒性皮疹	1　(<1)

MedDRA ver. 11.0
引用元：PDX-008 試験（5.3.5.2.2）CSR　Table 12.2

投与中断に至った有害事象

2 例以上の被験者で発現した投与中断に至った有害事象の発現状況を表 2.7.6 - 48 に示す。

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。

表 2.7.6 - 48 投与中断に至った有害事象の発現状況（PDX-008 試験）

基本語	安全性解析対象集団（111 例）
	例　(%)
発現例数	76　(68)
粘膜の炎症（Grouped）	46　(41)
血小板減少症（Grouped）	28　(25)
好中球減少症（Grouped）	14　(13)
上気道感染	4　(4)
無力症	3　(3)
発熱性好中球減少症	3　(3)
肝機能検査異常（Grouped）	3　(3)
カンジダ症	2　(2)
脱水	2　(2)
下痢	2　(2)
疲労	2　(2)
低血圧	2　(2)
肺炎	2　(2)
発熱	2　(2)
敗血症	2　(2)

MedDRA ver. 11.0
引用元：PDX-008 試験（5.3.5.2.2）CSR　Table 12.1

7)　臨床検査値

臨床的に重要な臨床検査値異常（NCI-CTCAE Ver. 3.0 で Grade 2 以上，かつベースライン値から 1 以上 Grade が悪化）を表 2.7.6 - 49 に示した。

表 2.7.6 - 49 臨床的に重要な臨床検査値異常（PDX-008 試験，安全性解析対象集団）

	安全性解析対象集団 （111 例）
臨床検査値異常	例 (%)
血液生化学検査	
ALT 高値	18 (16)
AST 高値	19 (17)
総ビリルビン高値	10 (9)
クレアチニン高値	3 (3)
血液学的検査	
ヘモグロビン低値	46 (41)
好中球数低値	49 (43)
血小板数低値	53 (48)
白血球数低値	47 (42)

引用元：PDX-008 試験　（5.3.5.2.2）CSR　Table 12.8.

8)　その他の安全性評価項目

2 例（> 2%）の被験者で，スクリーニング時に治験責任医師が重要であると判断した心電図異常が認められた。被験者 019 は洞性頻脈を有しており，おそらく左心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，左脚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。Allos 社への死亡又はその他の重篤な有害事象の報告の中で，心電図測定結果が含まれているものはなかった。ただし，3 例の重篤な有害事象の報告に，心エコー像が掲載されていた。

2.1.2.3　　結論

再発又は難治性 PTCL 患者に対し，ビタミン B_{12} 及び葉酸補充下でプララトレキサート 30 mg/m^2 を 6/7 週投与した際，IWC1999 規準での中央判定による奏効割合は 29%（32/109 例），95%信頼区間は 21%～39%であり，95%信頼区間の下限が帰無仮説とした 15%を上回り，帰無仮説は棄却された。進行が早く予後不良な本疾患において有望な治療選択肢の 1 つであることが示唆された。

また，忍容性は概ね良好であり，管理可能な安全性プロファイルが示された。

2.2　参考資料に含めた臨床試験

2.2.1　　海外第 I 相臨床試験（PDX-007 試験）［参考資料］（第 5.3.3.2.1 項）

2.2.1.1　　試験方法

海外第 I 相臨床試験の試験方法を表 2.7.6 - 50 に示した。

表 2.7.6 - 50　試験方法の概略（PDX-007 試験）

項目	内容
試験の課題	前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
試験の目的	・進行非小細胞肺癌（NSCLC）患者にビタミン B_{12} 及び葉酸を併用補充した際のプララトレキサート用量漸増に対する安全性及び忍容性を評価する。 ・NSCLC 患者にビタミン B_{12} 及び葉酸を併用補充した際のプララトレキサート最大耐量（MTD）を決定する。 ・NSCLC 患者にビタミン B_{12} 及び葉酸を併用補充した際のプララトレキサートの薬物動態プロファイルを検討する。
治験デザイン	第 I 相，単一群，非無作為化，非盲検，多施設共同試験
治験方法	本試験は，前治療歴のある NSCLC 患者（ステージ IIIB～IV）にビタミン B_{12} 及び葉酸を併用補充した際のプララトレキサートの MTD を決定するための第 I 相，単一群，非無作為化，非盲検化，多施設共同試験であった。 被験者は MTD が決定するまで，投与群 A に登録された。投与群 A において MTD を決定した後，そのコホートへ評価可能例を合計 16 例まで拡大して組み入れた。プララトレキサートに対する安全性及び忍容性のさらなる評価を行うため，投与群 B で追加投与コホート（MTD よりも低い 1 用量以上）を評価した。被験者には，1 サイクルを 4 週間（投与延期があった場合には 6 週間）として，2 回（隔週 1 回）投与した。各投与群では，次の投与量の登録が始まるまでに，低用量群での第 1 サイクルを完了させ，評価することとした。 投与群 A で登録された被験者にみられた毒性の種類，重症度及び持続時間に基づき，投与群 B の開始用量は MTD よりも 1 段階低い用量とした。投与群 A の安全性評価は，投与群 B への登録開始前に完了することとした。プララトレキサートの MTD を決定するため，用量制限毒性（DLT）は以下のとおり定義した。

表 2.7.6 - 50　試験方法の概略（PDX-007 試験）

項目	内容
治験方法 （続き）	投与群 A： • Grade 3 以上のプララトレキサートに関連する血液学的有害事象（7 日間以上継続する貧血又はフィルグラスチム又はペグフィルグラスチムによる治療を必要とする貧血を除く） • Grade 3 以上の発熱性好中球減少症 • Grade 3 以上の治療に関連する非血液毒性（悪心及び嘔吐は除く） • 2 週間以上の投与延期を要する毒性 投与群 B で追加された DLT： • Grade 2 以上の粘膜炎 本試験の投与群 A では加速漸増デザインの変法が用いられた。投与群 A における最初のコホートは，プララトレキサート 150 mg/m^2 を隔週 1 回投与し，各コホート 40 mg/m^2 ずつ，270 mg/m^2 まで漸増投与することとした。後続コホートは，治験実施計画書に規定された DLT を発現するまでコホートごとに，プララトレキサートを 20%ずつ増量して投与することとした。 投与群 B の開始用量は 230 mg/m^2（3～5 分間の静脈内投与）とし，最初は 6 例を登録することとした。用量コホートは，DLT を発現した被験者が 33%未満の場合は 10 例まで追加して組み入れることとし, 33%を上回る場合は次の用量コホートに進んだ。後続コホートは，DLT を発現した被験者が 33%未満となるまで 40 mg/m^2 ずつ漸減した投与量（190 mg/m^2）を 3～5 分間又は 1 時間静脈内投与した。

表 2.7.6 - 50　試験方法の概略（PDX-007 試験）

項目	内容
組入れ基準	主な選択基準 1)　組織学的又は細胞学的に NSCLC（ステージ IIIB 又は IV）と診断された患者。 2)　化学療法，放射線療法及び外科手術により，治癒する可能性がない者。 3)　前治療の毒性作用から回復し，少なくとも以下に示す療法を以下に定めた期間受けていないない者： ・登録前の 2 週間以内に脊髄を含む領域への放射線療法 ・登録前の 2 週間以内に化学療法 ・登録前の 1 週間以内にエルロチニブ又はゲフィチニブ投与 4)　過去の化学療法が 1 レジメン以上である者。 5)　Karnofsky Performance Status（KPS）が 70 以上の者。 6)　年齢 18 歳以上の者。 7)　登録から 3 ヵ月以上の生存が期待できる者。 8)　以下に定義する適切な血液学，肝臓及び腎臓の機能を有する者； 好中球数：≥2,400/μL，ヘモグロビン： 10 g/dL 以上，血小板数：160,000/μL 以上，総ビリルビン：1.0 mg/dL 以下，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST），アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）：基準範囲上限値の 3 倍を超えない，クレアチニン：1.2 mg/dL 以下，クレアチニンクリアランス：50 ml/min/ 1.7m^2 以上 9)　妊娠可能な女性の場合，治験期間中及び少なくとも治験終了後 30 日までは，医学的に受け入れられている避妊法を実施する旨同意すること。また，プララトレキサート投与開始前 14 日以内の血清妊娠検査が陰性である者［閉経後 1 年以上（12 ヵ月間無月経）又は避妊手術を受けている場合を除く］。 10)　避妊手術を受けていない男性は，治験期間中及び治験終了後 90 日以上は，医学的に受け入れられている避妊法を実施する旨同意すること。 11)　文書による同意が得られた者。 主な除外基準 1)　これまでにプララトレキサート投与を受けたことがある者。 2)　他の活動性の悪性腫瘍を併発している者。 3)　臨床的に重要な胸水や腹水，Grade 3 又は 4 の浮腫がある又は以前に肺切除術を行った者。 4)　症候性の中枢神経系（CNS）への転移又は他の重篤な疾患を有する者。 5)　前治療（複数可）を受けた後，最低休薬期間を満たしていない者。
症例数	計画時:投与群 A の各コホートに MTD が発現するまで 1～6 例の評価可能な NSCLC 被験者を登録することとした。MTD が発現した場合，そのコホートは評価可能例が計 16 例となるまで拡大して組み入れた。 投与群 B の各コホートには，6～10 例が評価可能例となるよう計画した。投与群 A で既にプララトレキサートを投与されていた被験者は，投与群 B での対応するコホートの一部として解析対象集団に含めることとした。用量コホートでは，DLT を発現した被験者が 33%未満となるまで，順次被験者登録を実施した。 解析時：合計 48 例が本試験の投与群 A 及び B に登録された。プララトレキサートを 1 回以上投与された 39 例が安全性解析対象集団となった。このうち，38 例が評価可能で（プララトレキサートのフルサイクルを投与），PK 解析対象集団に含まれた。

表 2.7.6 - 50　試験方法の概略（PDX-007 試験）

項目	内容
治験薬	プララトレキサートは生理食塩液の静脈内投与ラインで投与された。 ロット番号：005I0105，045I0307，050I0304 及び 252I1205
用法・用量	投与群 A の被験者：本試験の投与群 A では加速漸増デザインの変法が用いられた。投与群 A における最初のコホートは，プララトレキサート 150 mg/m^2 を隔週 1 回投与し，コホートごとに 40 mg/m^2 ずつ， 270 mg/m^2 まで漸増投与した。その後，治験実施計画書で定義された DLT を発現するまで，各コホート 20%ずつ増量したプララトレキサートを投与した。 投与群 B の被験者：投与群 B の投与開始用量は 230 mg/m^2（3～5 分間の静脈内投与）とした。後続コホートは，DLT を発現した被験者が 33%未満となるまで，同用量による静脈内投与時間の延長（1 時間），又は用量を 40 mg/m^2 ずつ減量した投与量の 3～5 分間静脈内投与のいずれかを交互に実施した。
投与期間	被験者は投与量決定のため，ビタミン補充下でプララトレキサートを 1 サイクル投与した。1 サイクルは，プララトレキサートの 2 回目投与終了時（追跡調査期間を含む）までとした。有害事象による最大 2 週間の投与延期は，第 1 サイクルで認めた。後続サイクルの実施は，治験責任医師の裁量で行われた。 プララトレキサートの投与は，被験者に以下のいずれかが見られるまで継続された： ・病勢進行（PD）が認められた場合 ・臨床的に重大な有害事象の発現 ・2 段階以上のプララトレキサート漸減に至る毒性発現 ・NSCLC に対する新たな全身療法の開始 ・被験者の参加を妨げるような併発疾患，症状又は手技上の合併症の発現 ・被験者の同意撤回 ・治験責任医師の判断 ・治験依頼者の判断

表 2.7.6 - 50　試験方法の概略（PDX-007 試験）

項目	内容
検査・観察項目	

試験期間	スクリーニング	治験開始期		サイクル 1				追跡調査来院	後続サイクル	安全性最終追跡調査
評価	(-14)	ビタミン投与 (-7)	PDX 1 回目投与 (1)	投与後 24，48，72 時間	1 回目投与後 7 日	PDX 2 回目投与 (14)	2 回目投与後 7 日			
適格性の確認	X									
既往歴	X									
有害事象		X[f)]	X[g)]	X[g)]	X[g)]	X[g)]	X[g)]	X[g)]	X[g)]	X[g)]
KPS	X									
身体所見		X				X		X		
バイタルサイン		X	X[h)]			X[h)]		X		
体表面積		X								
ビタミン B_{12} 投与[a)]		X	X		X	X	X		X	
葉酸投与[b)]		X	X	X	X	X	X	X	X	
プララトレキサート投与[c)]			X			X			X	
CT スキャン	X									
心電図	X[i)]		X[j)]						X[k)]	
血液学的検査	X		X		X	X	X	X	X	X
生化学検査	X		X			X		X	X	X
赤血球葉酸			X[l)]							
ホモシステイン／MMA			X[l)]	X				X		
血清 β-hCG 妊娠検査	X[m)]									
尿検査	X							X		
PK 検討用血液検体[d)]			X	X		X				
PK 検討用尿検体[e)]			X	X						
病理検討用腫瘍組織			X[n)]							

略号：KPS= Karnofsky Performance Status，PDX=プララトレキサート，MMA=メチルマロン酸

a) ビタミン B_{12} 1 mg を週 1 回（8～10 週間ごと）筋肉注射で投与し，遅くともプララトレキサート投与の 7 日前に投与を開始し，プララトレキサートの投与を中止するまで継続する。

b) 葉酸 1 mg を 1 日 1 回経口投与し，遅くともプララトレキサート投与の 7 日前に投与を開始し，プララトレキサート投与を中止するまで継続する。

c) コホートによって，プララトレキサートを 3～5 分又は 1 時間の投与時間で静脈内投与する。

表 2.7.6 - 50　試験方法の概略（PDX-007 試験）

項目	内容
	d) サイクル 1（プララトレキサート 1 回目の投与）：投与前，プララトレキサート投与終了時，プララトレキサート投与終了後 5，10，20，30，60 分並びに 2，3，4.5，6，8，24，48，72 時間。 サイクル 1（プララトレキサート 2 回目の投与）：投与前，プララトレキサート投与終了後 5，20 分。 e) サイクル 1 の Day 1 のみ，プララトレキサートの投与前，投与後 0～12，12～24，24～48，48～72 時間後の蓄尿を実施した。 f) 試験の手順に関連する有害事象を記録する（該当する場合）。 g) すべての有害事象及び転帰を記録する。 h) バイタルサイン：投与前及びプララトレキサート投与後 1 時間（±15 分間）の心拍数（HP），呼吸数（RR），血圧（BP），体温 i) 1 回の心電図測定 j) プララトレキサート投与終了時，プララトレキサート投与終了後 60 分，3 時間，6 時間後の 3 回連続の心電図測定 k) プララトレキサート投与前，プララトレキサート投与後 30 分以内の 1 回の心電図測定 l) Day −7 前 5 日以内の赤血球葉酸量，ホモシステイン量，MMA 量 m) 妊娠可能な女性を対象にプララトレキサート投与開始前 14 日以内に実施 n) 登録後の 6 週間以内に中央検査機関に腫瘍組織を送付（可能な場合） 引用元：PDX-007 試験（5.3.3.2.1）CSR　Table 9.4 改編
評価項目	<u>安全性</u> 身体検査，バイタルサイン，心電図（ECG），臨床検査値，有害事象 投与量決定の評価対象とするため，被験者は，DLT を発現しない限りは，フルサイクルでプララトレキサートを投与することとした。第 1 サイクル実施中に DLT 以外の理由で本試験を中止した場合，被験者を入れ替えた。 <u>薬物動態</u> 最高血漿中濃度（C_{max}），最高血漿中濃度到達時間（t_{max}），投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中薬物濃度－時間曲線下面積（AUC_{inf}），AUC_{inf} における外挿部分（AUC_{extra}），全身クリアランス（CL_{tot}），定常状態での分布容積（V_{dss}），終末相消失半減期（$t_{1/2}^{term}$），平均滞留時間（MRT），尿中半減期（$t_{1/2}^{urine}$），尿中未変化体排泄量（U），尿中未変化体排泄率（fe），腎クリアランス（CL_{ren}）及び腎外クリアランス（CL_{nonren}）
解析方法	<u>解析対象集団</u> 1)　安全性解析対象集団 プララトレキサートが 1 回以上投与されたすべての被験者集団。 2)　薬物動態解析対象集団 プララトレキサートが投与され，薬物動態の評価に十分な検体が得られた被験者集団。

表 2.7.6 - 50 試験方法の概略（PDX-007 試験）

項目	内容
解析方法 （続き）	解析手法 1) 安全性 投与群ごとにすべての有害事象の要約表を作成した。発現頻度は，基本語及び器官別大分類ごとに要約した。重篤な有害事象，死亡，中止に至った有害事象の要約表についても作成した。重症度，治験責任医師により判断されたプララトレキサートとの因果関係，持続期間及び事象の転帰についても記録された。 有害事象は NCI-CTCAE ver. 3.0 を用いて Grade を評価した。 心電図 QTc 評価は，投与量 190 又は 230 mg/m^2 を 3～5 分間又は 1 時間かけて投与された被験者の部分集団で行われた。心電図記録は，血漿薬物動態測定と同時に各時点（第 1 サイクル 1 のプララトレキサート投与前、投与終了時、投与終了後 1、3、6 時間）で 3 回ずつ行い、評価した。 2) 薬物動態 プララトレキサート蓄積性は，反復投与での曝露量を単回投与での曝露量と比較することで評価した。用量依存性は，プララトレキサートラセミ混合体の様々な用量での全身クリアランス（CL_{tot}）及び定常状態の分布容積（V_{dss}）を比較することで評価した。
公表論文	Azzoli C, Krug L, Miller V, et al. Phase I study of the antifolate pralatrexate given with vitamin B12 and folic acid supplementation in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) (abstract 13006). J Clin Oncol, ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1. 2007;25 (18S). James LP, Azzoli CG, Krug LM, et al. Phase I study of the antifolate pralatrexate given with vitamin B12 and folic acid supplementation in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) (abstract A143). Proceedings of AACR-NCI-EORTC International Conference Molecular Targets and Cancer Therapeutics: Discovery, Biology, and Clinical Applications October 22-26, 2007:111.
治験実施施設	2 施設
治験期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（登録開始）～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（データベースカットオフ）

2.2.1.2 試験成績

2.2.1.2.1 被験者の内訳

本試験には 2 施設から 48 例が組み入れられた。

組み入れられた 48 例のうち 39 例がプララトレキサートを 1 回以上投与され，安全性解析対象集団となった。治験薬投与開始前に治験を中止した被験者は 9 例で，4 例（被験者番号 002，005，009 及び 014）が同意撤回，4 例（被験者番号 007，035，040 及び 048）が治験責任医師による中止の判断，1 例（被験者番号 004 は，血小板異常のため投与することはなかったが，有害事象として症例記録に記録された）が有害事象による中止であった。全体で 46 例が本試験を中止し，データカットオフ時点で 2 例（被験者番号 021 及び 030）の被験者がプララトレキサートの投与を継続中であった。組み入れられた 48 例のうち，多くのの被験者（28 例）が PD のため試験を中止した。また，試験を中止した 7 例は有害事象のため，5 例は同意の撤回，4 例は治験責任医師によ

る判断，1 例は 2 段階以上の減量に至った AE が発現したため、試験実施計画書の規定に基づく中止，1 例（被験者番号 043）は死亡による中止であった。

2.2.1.2.2　　人口統計学的特性

プララトレキサートの投与を受けた 39 例の人口統計学的特性を要約すると，男性は 16 例（41%），女性は 23 例（59%），平均年齢 61.3 歳（範囲 40～77 歳）であり，被験者の大半は白人（34 例，87%），その他は黒人であった。

2.2.1.2.3　　治療の遵守状況の測定

投与期間の平均値は 150 mg/m^2 投与群で 1.4 ヵ月，190 mg/m^2 投与群で 1.8 ヵ月，230 mg/m^2 投与群で 2.8 ヵ月，270 mg/m^2 投与群で 3.5 ヵ月，325 mg/m^2 投与群で 1.8 ヵ月であった（データカットオフ時点）。230 mg/m^2（3～5 分間投与）コホートの 1 例及び 270 mg/m^2（3～5 分投与）コホートの 1 例の計 2 例がデータカットオフ時点で投与を継続していた。各投与群（150 mg/m^2, 190 mg/m^2, 230 mg/m^2，270 mg/m^2 及び 325 mg/m^2 投与群）の平均投与回数は，それぞれ 4.0，4.4，6.7，7.5 及び 4.7 回であった。開始サイクル数の最大値は 150 mg/m^2，190 mg/m^2，230 mg/m^2，270 mg/m^2 及び 325 mg/m^2 投与群でぞれぞれ，2，7，15，16 及び 4 回であった。

17 例の被験者が有害事象により減量を実施した。これらのうち 14 例［190 mg/m^2（3～5 分間投与）コホートの 2 例，190 mg/m^2（1 時間投与）コホートの 3 例，230 mg/m^2（1 時間投与）コホートの 1 例，270 mg/m^2 コホートの 6 例，325 mg/m^2 コホートの 2 例］は「粘膜炎」により減量した。230 mg/m^2（3～5 分間投与）コホートの 1 例は「疲労」，270 mg/m^2 コホートの 1 例は「手足症候群」，270 mg/m^2 コホートの 1 例は「ALT 値高値」により減量を実施した。

2.2.1.2.4　　薬物動態

プララトレキサートの両ジアステレオマーは，多相性の消失過程を経て，終末相は緩徐であった。血漿中 PDX-10b 濃度はサンプリング期間を通じて血漿中 PDX-10a 濃度を上回った。個体間のばらつきが大きく，各用量の患者数も異なったが，150～325 mg/m^2 で両ジアステレオマーに用量比例性がみられた。

1 時間の静脈内投与でも多相性の消失過程を示したが，3～5 分間の静脈内投与と比較すると明確ではなかった。すべての投与量／レジメン（38 例）で CL_{tot}，V_{dss} 及び $t_{1/2}^{term}$ の平均値（変動係数）は，PDX-10a についてはそれぞれ 496 mL/min（58%），112 L（131%）及び 1,423 分（115%）であった。PDX-10b についてはそれぞれ 226 mL/min（46%），38 L（85%）及び 1,137 分（92%）であった。

両ジアステレオマーは，未変化体のまま尿中に排泄され，f_e（変動係数）は，PDX-10a 及び PDX-10b でそれぞれ 25%（43%）及び 33%（40%）であった。CL_{ren} 及び CL_{nonren} の平均値（変動係数）は，PDX-10a で 127 mL/min（73%）及び 369 mL/min（63%），PDX-10b で 74 mL/min（61%）及び 149 mL/min（51%）であった。

2.2.1.2.5　　有効性

症例記録では有効性反応データは収集されなかったが，2007 年にの AACR/NCI/ EORTC で暫定的予備的な有効性データを示した治験責任医師により，有効性が評価公表された。予備的な有効性データでは，2 例で客観的奏効が示唆された。

2.2.1.2.6　　安全性

投与群 A の 270 mg/m^2 コホートでは 6 例中 1 例に DLT が発現し，325 mg/m^2 コホートでは 3 例中 2 例に DLT が発現したことから，投与群 A の MTD は 270 mg/m^2 であった。MTD コホート（270 mg/m^2）へ 10 例の被験者を追加登録後，10 例中 5 例で DLT が発現した。投与群 A の MTD（270 mg/m^2）の拡大コホート（評価可能な合計 16 例）では，サイクル 1 期間中に 5 例で Grade 3 の粘膜炎が，さらに別の 3 例で Grade 2 の粘膜炎が発現した。

投与群 B のコホートはプララトレキサートの更なる安全性及び忍容性を評価するため，投与群 A で決定した MTD より低い用量で投与を開始した。投与群 B の開始用量は 230 mg/m^2 であった。後続コホートは，投与時間を 1 時間に延長するか 40mg/m^2 減量して短時間投与するかを繰り返して、最終的に 190mg/m^2 の 1 時間投与まで実施した。この用量コホート（190 mg/m^2，1 時間の静脈内投与）では，5 例中 2 例で DLT である Grade 2 の粘膜炎が発現した。190 mg/m^2 用量（隔週で 4 週間，1 時間の静脈内投与）でみられた DLT は，本試験の他のコホートでみられた DLT よりも低い Grade であった（Grade 3 の粘膜炎に比べて Grade 2 の粘膜炎）。

本試験における有害事象プロファイルは既に実施された試験から予想されるプララトレキサートの有害事象プロファイルと一致した。本試験では有害事象により計 17 例（44%）の被験者が用量を漸減した。主な投与量の変更は，粘膜炎のためであった。

190 mg/m^2 投与群の 1 例以外のすべての被験者は，1 件以上の有害事象を発現した。類似した事象を再区分したところ，報告された有害事象で最も多かったのは粘膜の炎症（31 例，79%），疲労（26 例，7%），悪心（17 例，44%），鼻出血（11 例，28%），呼吸困難（9 例，23%）及び嘔吐（9 例，23%）であったが，これらの多くは Grade 1 又は 2 の重症度であった。因果関係にかかわらず，最も多く報告された Grade 3 又は 4 の有害事象は，口内炎（10 例，26%），疲労（7 例，18%）及び粘膜の炎症（5 例，13%）であった。

大半の被験者（37 例，95%）で，プララトレキサートとの因果関係が「関連あるかもしれない」，「多分関連あり」又は「関連あり」と判断された有害事象を 1 件以上発現した。プララトレキサートとの因果関係が否定されなかった有害事象（副作用）で最も多かったものは口内炎（27 例，69%），疲労（26 例，67%），悪心（15 例，38%），粘膜の炎症（9 例，23%）及び鼻出血（10 例，26%）であった。

被験者 1 例がプララトレキサートの最終投与後 30 日以内に PD のため死亡した。

試験期間中又はプララトレキサートの最終投与日から 30 日以内に重篤な有害事象を発現した被験者は 8 例（21%）であった。重篤な有害事象は，口内炎（4 例，10%），粘膜の炎症（2 例，5%），非心臓性胸痛（1 例，3%），肺炎（1 例，3%）及び頭痛（1 例，3%）であった。有害事象のためプララトレキサートの投与が中止となった被験者は 8 例（21%）であった。中止理由となった有

害事象は，口内炎（7 例，18%），粘膜の炎症（1 例，3%），痙攣（1 例，3%）及び発疹（1 例，3%）であった。

3～5 分又は 1 時間かけて 190 又は 230 mg/m^2 投与した 14 例の被験者を対象に集中的な心電図 QTc 評価を実施した。プララトレキサートは，心再分極にわずかな影響のみを示し，QTc 間隔について，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 が 470 msec を超えた被験者も認められず，QTcF 間隔絶対値が 450 msec を超えた被験者は 1 例のみであった。QTcF のベースライン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。QTcF のベースライン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 時間における投与前からの QTcF 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，すべての信頼区間上限は 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。心伝導に関しては，心拍数，PR 間隔又は QRS 時間に大きな変化は認められなかった。投与後における QTc 間隔の変化の最大値又は平均値と C_{max} 値又は AUC 値との間に，相関性は認められなかった。

QTc データから，プララトレキサートは心再分極を顕著に遅延させる可能性は低いことが示唆された。

2.2.1.3　　結論

薬物動態：

薬物動態解析の結果は，用量 150～325 mg/m^2 の範囲内で，両ジアステレオマーに明らかな用量比例的な単回投与時の薬物動態が見られたことと矛盾はなかった。また，静脈内投与時間を 1 時間に延長しても，両ジアステレオマーの薬物動態が投与速度に依存しないことと一致して，CL_{tot} 又は Vd_{ss} に著しい変化はなかった。3～5 分間の静脈内投与と 1 時間の静脈内投与の曝露での違いは．予想された C_{max} 及び最高濃度到達時間（T_{max}）のみであった。

安全性：

投与群 A の 270 mg/m^2 コホートでは 6 例中 1 例に DLT が発現し，325 mg/m^2 コホートでは 3 例中 2 例に DLT が発現したことから，投与群 A の MTD は 270 mg/m^2 であった。その後，このコホートでの DLT は 6 例中 1 例であった。MTD コホートへの 10 例追加登録後，追加した 10 例中 5 例に DLT が発現した。投与群 A の MTD（270 mg/m^2）の拡大コホート（評価可能な合計 16 例）では，サイクル 1 期間中に 5 例の Grade 3 の粘膜炎が，さらに別の 3 例で Grade 2 の粘膜炎が発現した。

投与群 B のコホートは，プララトレキサートの更なる安全性及び忍容性を評価するため，投与群 A で決定した MTD よりも 1 段階低い用量で試験を開始した。投与群 B の投与量は 230 mg/m^2 であった。後続コホートは，投与時間を 1 時間に延長するか 40mg/m^2 減量して短時間投与するかを繰り返して、最終的に 190mg/m^2 の 1 時間投与まで実施した。この用量コホート（190 mg/m^2，1 時間の静脈内投与）では，5 例中 2 例に DLT である Grade 2 の粘膜炎が発現した。一段階低い用量コホート（150 mg/m^2，2～3 分間の静脈内投与）は，本試験では実施されなかった。150mg/m^2 は本試験での開始用量でもあり、ビタミン補充なしで実施した PDX-97-006 試験の結果に基づく第

II 相試験の推奨用量として確立された用量でもあることから，本試験で 150mg/m^2 投与に立ち返る必要はなかった。

投与量 190 mg/m^2 での投与時間の比較は各コホートの被験者数が少なく，実施できなかった。

投与量 190 mg/m^2（隔週 1 回で 4 週間，1 時間の静脈内投与）で DLT が発現したが，これらの DLT は本試験の他のコホートでみられた DLT よりも低い Grade であった（2 例とも Grade 2 の粘膜炎）。

プララトレキサートには最高用量でわずかな再分極遅延がみられたが，臨床上重要な影響を示さなかった。

2.2.2　海外第 I 相臨床試験（PDX-99-083 試験）［参考資料］（第 5.3.3.4.1 項）

2.2.2.1　試験方法

海外第 I 相臨床試験（PDX-99-083 試験）の試験方法を表 2.7.6 - 51 に示した。

表 2.7.6 - 51　試験方法の概略（PDX-99-083 試験）

項目	内容
試験の課題	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 10-Propargyl-10-Deazaaminopterin（PDX）の第 I 相試験
試験の目的	主要目的 ・今後実施する第 II 相試験のため，タキサン（パクリタキセル又はドセタキセル）を併用した際のプララトレキサートの至適用量及び毒性プロファイルを検討すること。 副次目的 ・タキサンを併用した際のプララトレキサートの有効性を検討すること。 ・病理検体でポリメラーゼ連鎖反応（PCR）法により測定された還元型葉酸キャリアー（RFC-1），葉酸ポリグルタミン酸シンテターゼ（FPGS）及び葉酸ポリグルタミン酸ヒドロラーゼ（FPGH）レベルが，タキサンを併用したプララトレキサートの反応性マーカーとなっているかを検討すること。 ・プララトレキサートとタキサンを併用した際の赤血球葉酸量，メチルマロン酸（MMA）量及び／又はホモシステイン量と粘膜炎／口内炎の発現に相関性があるかを判断すること。 ・プララトレキサート＋ドセタキセルの併用療法が両薬剤の PK に与える影響を検討する。
治験デザイン	第 I 相，非無作為化，単一施設，用量漸増試験
治験方法	本試験は，成人進行癌患者を対象としたプララトレキサートとタキサン（パクリタキセル又はドセタキセル）の併用を評価する非無作為化，単一施設，用量漸増試験であった。今後実施する第 II 相試験のため，毒性プロファイルに基づき各タキサン併用薬での至適用量を決定することとした。各用量段階で，すべての被験者が DLT を発現することなく，1 サイクル以上の投与（4 週間以上で 2 回のプララトレキサートを投与）を完了後に，プララトレキサートの用量を漸増することとした。 3 例の被験者が各併用投与群に登録され，DLT が発現しなかった場合は，次の高用量群に被験者 3 例を登録することとした。3 例中 1 例に DLT が発現した場合は，その用量コホートの被験者を 6 例に拡大することとした。2 例に DLT が発現した場合には最大耐量に達したとみなすこととした。 DLT は以下のとおり定義した： • 米国，NCI-CTCAE Ver. 2.0 に基づく，Grade 3 の非血液毒性（悪心，嘔吐を除く） • Grade 4 の血液毒性又は発熱性好中球減少症 • 2 週間を超える投与延期を要する Grade 3 の血液毒性 • プララトレキサート又はタキサンの投与量漸減を要する口内炎

表 2.7.6 - 51　試験方法の概略（PDX-99-083 試験）

項目	内容
組入れ基準	主な選択基準 1)　病理担当医によって診断された固形腫瘍の病理学的証拠をもつ者。 2)　化学療法，放射線療法及び外科手術により，治癒する可能性がない者。 3)　パクリタキセル又はドセタキセルによる治療が可能な腫瘍タイプの者。 4)　年齢 18 歳以上の者。 5)　Karnofsky Performance Status（KPS）が 70 以上の者。 6)　事前に規定した以下の臨床検査値の範囲内にある者。 白血球数（WBC）: 4,000/μL 以上，血小板数 : 160000/μL 以上，総ビリルビン : 1.0 mg/dL 以下，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）: 基準範囲上限値の 1.5 倍以下，アルカリホスファターゼ : 基準範囲上限値の 5 倍以下，クレアチニン : 1.5 mg/dL 以下又はクレアチニンクリアランス : 50 mL/min/1.7 m^2 以上 7)　試験登録 3 週間以上前に化学療法を完了している者。 8)　試験登録 3 週間以上前に脊髄を含む領域への放射線療法を完了している者。 9)　治療時や追跡調査時の来院が可能である者。 10)　IRB が承認した同意文書による同意が得られた者。 主な除外基準 1)　妊婦，授乳中の女性，有効な避妊を実施していない妊娠可能な女性，若しくは有効な避妊を実施していない男性。 2)　臨床的に重要な胸水，腹水，Grade 3 又は 4 の浮腫を有する者。 3)　全肺摘出術の既往歴を有する者。 4)　Grade 2 以上の末梢性ニューロパチーを有する者。 5)　転移性疾患に対して葉酸代謝拮抗剤による前治療を受けた者。 6)　転移性疾患に対してパクリタキセルによる前治療を受けた者は，プララトレキサート＋パクリタキセルの併用投与に不適格とした。転移性疾患に対してドセタキセルによる前治療を受けた者は，プララトレキサート＋ドセタキセルの併用投与に不適格とした。葉酸代謝拮抗剤又はタキサンが手術の前後で使用した場合，試験登録 6 ヵ月以上前に治療が完了している者。 7)　症候性又はコントロール不良の脳又は軟膜病変を有する者（中枢神経系疾患の臨床上の疑いがある場合を除き，画像診断は必要としない）。ただし，神経学的に安定した既治療の脳転移例は組入れ可とした。また，ステロイドを使用している者は用量を一定にすることとした。 8)　治療の必要な不安定な心疾患やコントロール不良の活動性感染症のような他の重篤な疾患又は病状を有する者。
症例数	計 48 例 計画時 60 例，合計 48 例の被験者が登録され，解析の対象となった。

表 2.7.6 - 51　試験方法の概略（PDX-99-083 試験）

項目	内容
治験薬	プララトレキサートは 1 日目に 3～5 分間かけて静脈内に投与された。プララトレキサートの初回用量は，110 mg/m^2 を 1 サイクル 4 週間で隔週投与した（ビタミン併用なし）。プララトレキサートに関連する有害事象を最小限にするために治験実施計画書を改定し，化学療法（プララトレキサート＋パクリタキセル又はドセタキセルの併用投与）の投与開始前 7～14 日に葉酸（1 mg を 1 日 1 回連日経口投与）及びビタミン B_{12}（1 mg を 1 日 1 回，9 週ごとに筋肉注射で投与）を投与した。ビタミン B_{12} 補充下でのプララトレキサート開始用量は，80 mg/m^2 であった。最大耐量（MTD）が得られるまで 80 mg/m^2 から 20 mg/m^2 ずつ用量漸増した。 ロット番号： [redacted]：32388 [redacted]：081903，041701，062601，092801，110901，011402，012502，021402，030802，042902，080102，082902，091702，121002，021903，022503，031003，031203，031803，032003，040103，042903 [redacted]：050I0304
用法・用量	プララトレキサート投与後，パクリタキセル 175 mg/m^2 を隔週 1 日目又は 2 日目に静脈内に投与した（投与時間 3 時間）。被験者は重度の過敏反応を抑えるため，デキサメダゾン，ジフェンヒドラミン及びラニチジンを事前に投与した。試験期間中，パクリタキセルは市販品を用いた。 プララトレキサート投与後，ドセタキセル 35 mg/m^2 又は 50 mg/m^2 を隔週 1 日目又は 2 日目（又は 4 週ごとの 1，8 及び 15 日目）に静脈内に投与した（投与時間 1 時間）。被験者は過敏反応の程度を抑え，体液貯留の発現の低下と発現した場合はその程度を抑える目的で，デキサメタゾンを事前に投与した。試験期間中，ドセタキセルは市販品を使用した。
投与期間	各サイクルは 4 週間以上の期間にプララトレキサートを 2 回投与した。1 サイクルの期間は，何らかの理由でプララトレキサートの投与延期により変更可能とした。 プララトレキサートの投与は，以下に示したいずれかの事象に合致するまで継続した： ・病勢進行（PD）が認められた場合 ・忍容不能な毒性発現 ・試験期間中の放射線治療又は他の化学療法薬の投与 ・同意撤回 ・試験の継続により，治験責任医師の評価に影響を及ぼし，被験者に過度のリスクが生じる恐れがある場合

表 2.7.6 - 51　試験方法の概略（PDX-99-083 試験）

項目	内容
検査・観察項目	

評価項目	ビタミン B_{12}, 葉酸の投与前	プララトレキサートの投与前	サイクル 1				サイクル 2（及びそれ以降）			
週			1	2	3	4	5	6	7	8
プララトレキサートの投与 a)			X		X		X		X	
パクリタキセル又はドセタキセル投与 b)			X		X		X		X	
既往歴	X			X	X	X	X		X	
身体所見	X	X		X	X	X	X		X	
有害事象	X	X		X	X	X	X		X	
KPS	X	X		X	X	X	X		X	
バイタルサイン	X	X		X	X	X	X		X	
全血算（白血球数, 白血球分画，血小板数）	X	X		X	X	X	X		X	
赤血球葉酸量	X	X								
ホモシステイン	X	X					X			
MMA	X	X					X			
安全性臨床検査 c)	X						X			
血清妊娠検査 d)	X									
薬物動態検討用採血 e)			X		X					
胸部 X 線	X									
CT スキャン f)	X						X			

略号：KPS= Karnofsky performance status

a) 被験者は化学療法の投与開始前 7～14 日にビタミン補充投与を開始することとした。:(1) 葉酸:1 mg 連日経口投与，(2) ビタミン B_{12}：1 mg を 2 サイクル毎（8-10 週毎）筋肉注射で投与した。

b) パクリタキセル投与前夜にデキサメタゾン 20 mg を経口投与することとした。
パクリタキセル投与当日の朝，パクりタキセル投与前にジフェンヒドラミン 50 mg を静脈内投与し，パクリタキセル投与直前にラニチジン 50 mg を静脈内投与することとした。
ドセタキセル投与前日の夕方からデキサメタゾン 8 mg を 1 日 2 回（合計 3 回）経口投与することした。

c) ALP，AST，総ビリルビン，血清クレアチニンを含む。

d) 妊娠する可能性のある女性。

e) PK 検討用血液の採取：サイクル 1 の 1，2，3 及び 15 日目に採取することとした。

f) 疾病状態に応じてベースライン時，初回サイクル後，その後は 2 サイクルごとに必要な時点で実施した。

引用元：PDX 99-083 試験（5.3.3.4.1）CSR　Table 5.2 改編

表 2.7.6 - 51　試験方法の概略（PDX-99-083 試験）

項目	内容
評価項目	安全性 既往歴，身体所見，KPS，有害事象（NCI CTCAE Ver. 2.0 に従って Grade 分類），バイタルサイン，体重及び毒性／症状評価，白血球数及び血小板数分画を含めた全血球計算，ALP，AST，総ビリルビン，血清クレアチニン ホモシステイン及び MMA 量 CT スキャン又は他の画像診断 薬物動態 最高血漿中濃度（C_{max}），最高血漿中濃度到達時間（t_{max}），投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中薬物濃度－時間曲線下面積（AUC_{inf}），AUC_{inf} における外挿部分（AUC_{extra}），全身クリアランス（CL_{tot}），定常状態での分布容積（Vd_{ss}），終末相消失半減期（$t_{1/2}^{term}$），平均滞留時間（MRT），尿中半減期（$t_{1/2}^{urine}$），尿中未変化体排泄量（U），尿中未変化体排泄率（fe），腎クリアランス（CL_{ren}）及び腎外クリアランス（CL_{nonren}） 有効性 客観的奏効 薬力学 病理検体でのポリメラーゼ連鎖反応（PCR）法
解析方法	解析対象集団 1)　安全性解析対象集団 プララトレキサートが 1 回以上投与されたすべての被験者集団。 2)　薬物動態解析対象集団 プララトレキサートが投与され，薬物動態の評価に十分な検体が得られた被験者集団。 3)　有効性解析対象集団 プララトレキサートが投与され，有効性の評価に十分な検体が得られた被験者集団。 4)　薬力学解析対象集団 プララトレキサートが投与され，薬力学の評価に十分な検体が得られた被験者集団。

表 2.7.6 - 51 試験方法の概略（PDX-99-083 試験）

項目	内容
解析方法 （続き）	解析手法 1) 安全性 既往歴，身体所見，KPS，バイタルサイン及び有害事象（NCI CTCAE Ver. 2.0 に従って Grade 分類）は，第 1 サイクルの毎週及びその後の投与日に記録した。 2) 薬物動態 プララトレキサート蓄積性は，反復投与と単回投与での暴露量を比較することで評価した。用量依存性は，プララトレキサートラセミ混合体の様々な用量での全身クリアランス（CL_{tot}）及び定常状態の分布容積（V_{dss}）を比較することで評価した。 3) 有効性 CT スキャン又は他の画像診断は，被験者の疾病状態を理解するために必要な場合，ベースライン時，初回サイクル後，次いで 2 回のサイクル後の必要な時点で実施した。 4) 薬力学 逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）法を利用して標的となる遺伝子発現バイオマーカーの定量を実施した。標的となる遺伝子発現は，バリデートされたプライマー及び蛍光プローブを用いて定量化した。β–アクチンを内部照射したデルタサイクル閾値（CT）法を用いて，各組織サンプル中のバイオマーカーを相対定量した。
公表論文	Azzoli CG, Krug LM, Gomez J, et al: A phase 1 study of pralatrexate in combination with paclitaxel or docetaxel in patients with advanced solid tumors. Clin Cancer Res 2007;13(9):2692-8. Azzoli CG, Krug LM, Miller VA, et al: Phase 1 study of 10-propargyl-10-deazaaminopterin (PDX) plus docetaxel or paclitaxel in patients with advanced cancer (abstract A182) from AACR-NCI-EORTC International Conference on “Molecular Targets and Cancer Therapeutics”. Clin Cancer Res 2003;9(16 Pt 2):6114s. Gomez J, Azzoli C, Krug L, et al: Phase 1 study of 10-propargyl-10-deazaaminopterin (PDX, pralatrexate) plus docetaxel in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) (abstract P-486). Presented at the 11th World Conference on Lung Cancer. Lung Cancer 2005;49(suppl 2):s244-5.
治験実施施設	米国 1 施設
治験期間	19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最初の被験者の同意取得日）～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最終被験者の終了日）

2.2.2.2 試験成績

2.2.2.2.1 被験者の内訳

本試験において，プララトレキサートを 1 回以上投与された合計 48 例の被験者が，安全性解析対象集団となった。大半の被験者（48 例中 33 例）が病勢進行のため試験を中止した。また，9 例が有害事象のため，6 例が他の理由により試験を中止した。

2.2.2.2.2 人口統計学的特性

プララトレキサートを 1 回以上投与された 48 例が安全性解析対象集団となった。被験者の大半は男性（48 例中 27 例）で，大多数が非ヒスパニック系の白人（48 例中 41 例）であった。ほとん

どすべての被験者が肺癌（48 例中 46 例）であったが，1 例は胃癌，1 例は原発不明癌であった。大半の被験者（48 例中 33 例）は，他の化学療法レジメンによる治療歴があり，3 分の 1 以上の被験者（48 例中 20 例）に放射線による治療歴があった。

2.2.2.2.3　　安全性

投与量変更（用量減量，投薬のスキップ）の理由で最も多く報告された有害事象は，口内炎（ビタミン補充なし：14 例中 6 例，ビタミン補充あり：34 例中 11 例）及び白血球障害（ビタミン補充なし：14 例中 5 例，ビタミン補充あり：34 例中 14 例）であった。ビタミン補充なしの被験者でプララトレキサートに関連した有害事象で最も多く報告されたものは，ヘモグロビン減少，白血球障害，口内炎，悪心，好中球数減少，脱毛症，疲労であった。ビタミン補充ありの被験者でプララトレキサートに関連した有害事象で最も多く報告されたものは，ヘモグロビン減少，白血球障害，口内炎，好中球減少及び脱毛症であった。

重篤な有害事象を発現した被験者は 16 例で，最も多く報告されたものは呼吸困難及び肺炎（いずれの有害事象ともプララトレキサートと関連なし），並びに口内炎（プララトレキサートと関連あり）であった。プララトレキサートの最終投与後 30 日以内に死亡した被験者はいなかった。有害事象のため，治験中止に至った被験者は 9 例であった。

DLT のためプララトレキサートの初回用量 110 mg/m^2 を 90 mg/m^2 へ減量した後，プララトレキサート＋パクリタキセルを併用した 3 例中 2 例で DLT を発現したため，この組み合わせの併用投与についてこれ以上検討しなかった。プララトレキサートとドセタキセル併用での減量例（プララトレキサート 60 mg/m^2＋ドセタキセル 35 mg/m^2）5 例中 1 例で DLT が発現したため，投与レジメンに葉酸及びビタミン B_{12} 補充を追加した。ビタミン補充下ではプララトレキサートの用量を 80 mg/m^2 から 140 mg/m^2 へ漸増し，その後ドセタキセルの用量の漸増を実施した。また，プララトレキサートとドセタキセル両剤は安全に同日投与可能であった。

更なる用量漸増によりプララトレキサート 120 mg/m^2 投与サイクルでの 1，8 及び 15 日目にドセタキセルを 35 mg/m^2 投与するレジメンの忍容性が示唆されたが，プララトレキサート 140 mg/m^2 投与サイクルでは 8 日目のドセタキセル併用時に 5 例中 2 例で忍容性がみられなかった。このため，MTD と第 II 相試験での推奨用量の決定にはプララトレキサート＋ドセタキセル併用レジメンでは 1 サイクル 2 回にドセタキセルの投与回数を減ずる必要があった。

追加毒性データ収集と治験実施計画書に従った臨床反応の探索的検討のため，8 例がプララトレキサート 120 mg/m^2（1 及び 15 日目）とドセタキセル 35 mg/m^2（1，8 及び 15 日目）の投与群に追加登録された。しかしながら，この投与群で忍容不能な毒性が発現したため，次の段階の低用量群（プララトレキサート 120 mg/m^2＋ドセタキセル 35 mg/m^2：1 及び 15 日目）に追加被験者が登録された。この用量群（プララトレキサート 120 mg/m^2＋ドセタキセル 35 mg/m^2，1 及び 15 日目）では，DLT が発現せず，追加被験者の 6 例に投与され，当該レジメンが最大耐量となり，第 II 相試験推奨用量となった。

2.2.2.2.4　　薬物動態

プララトレキサートの 2 種のジアステレオマー（PDX-10a 及び PDX-10b）は，別々に分析した。

1 日目と 15 日目の両ジアステレオマーの血漿中濃度データは類似しており，1 回目と 2 回目投与の間でプララトレキサート及びドセタキセルのいずれの血漿中濃度の傾向にも明らかな違いはなく，薬物の蓄積はないことが示された。

2.2.2.2.5　　有効性

1 例の被験者（被験者 005，ビタミン補充なし，プララトレキサート 90 mg/m^2＋パクリタキセル 175 mg/m^2 群）で部分奏効（PR），32 例（ビタミン補充なし：10 例，ビタミン併用あり：22 例）で病勢安定（SD）と判定された。

2.2.2.2.6　　薬力学

7 例の被験者［ビタミン補充なし 3 例（プララトレキサート 110 mg/m^2＋パクリタキセル 175 mg/m^2 投与群：1 例，プララトレキサート 60 mg/m^2＋ドセタキセル 35 mg/m^2 投与群：2 例），ビタミン補充あり 4 例（最大耐量群：3 例，最大耐量より高用量群：1 例］）の腫瘍検体から 6 種のバイオマーカー［RFC-1，FPGS，dihydrofolate reductase（DHFR），thymidylate synthase（TS），glycinamide ribonucleotide formyltransferase（GARFT）及び gamma-glutamyl hydrolase（GGH 又は FPGH）］が検討された。対照組織サンプルでみられたバイオマーカーの発現と比較して本試験ではバイオマーカーの過剰又は過少発現はみられなかった。正常肺組織が得られず，当該解析対象例 7 例ではプララトレキサートへの反応性がみられなかったことから，本解析及びプララトレキサートへの反応性を予測し得る各バイオマーカーの遺伝子発現に関する有用な情報は限られていた。

2.2.2.3　　結論

本試験のプララトレキサート＋パクリタキセルのコホートは，用量制限毒性（口内炎）及びパクリタキセルに関連したニューロパチーのために最初の 2 用量で中止された。プララトレキサート＋ドセタキセル（1 サイクル 4 週間で隔週 2 日間の投与）の投与は，プララトレキサート 70 mg/m^2＋ドセタキセル 50 mg/m^2 で Grade 3 の疲労及び Grade 3 の下痢のため用量が制限された。しかしながら，ビタミンを補充する改訂投与レジメンにより高用量のプララトレキサートの投与が可能となった。最大耐量及びビタミン補充下でのプララトレキサート＋ドセタキセルの第 II 相試験での推奨用量は，プララトレキサート 120 mg/m^2 及びドセタキセル 35 mg/m^2 の隔週同日投与であった。治療効果は 1 例の被験者（最大耐量未満でのビタミン補充なし）で PR，他の 32 例の被験者で SD と判定された。

2.2.3　　海外第 I 相臨床試験（PDX-01-014 試験）［参考資料］（第 5.3.3.4.2 項）

2.2.3.1　　試験方法

海外第 I 相臨床試験（PDX-01-014 試験）の試験方法を表 2.7.6 - 52 に示した。

表 2.7.6 - 52　試験方法の概略（PDX-01-014 試験）

項目	内容
試験の課題	成人進行固形腫瘍患者を対象としたプロベネシドを併用した際のプララトレキサートの第 I 相薬理試験
試験の目的	・癌患者にプララトレキサートとプロベネシド併用して隔週投与した際の生物学的効果を確実にもたらす忍容量及び投与スケジュールを確立する。 ・軽度～中等度の毒性を示す投与量で，測定／評価可能な指標を有する患者を対象に治療活性のエビデンスを探索する。 ・毒性作用の特徴を明らかにし，それらを軽減する方法を探索する。 ・臨床薬理試験を実施し，血中及び尿中のプララトレキサート及びその代謝物濃度を測定する。初回用量時の血漿中プロベネシド濃度及びそのプララトレキサートの薬物動態へ及ぼす影響を検討する。
治験デザイン	非盲検，単一施設，用量漸増試験
治験方法	本試験は，病理学的に癌患者と診断された患者を対象に，プララトレキサート及びプロベネシドを隔週静脈内に併用投与するときの最大耐量を検討する非盲検単一施設用量漸増試験であった。 初回投与量は，プララトレキサート 40 mg/m^2，プロベネシド 70 mg/m^2 とした。プロベネシドは，プララトレキサート投与の 10 分前に，静脈内投与された。プララトレキサートの投与量は，初回から第 6 回投与まで 40 mg/m^2 で固定し，その間プロベネシドは 70→140→233→350→490→550 mg/m^2 に漸増する計画とした。その後，プララトレキサートの投与量を 40→50→60 mg/m^2（7 回目，8 回目投与コホート）に漸増することとした。 DLT は以下のとおり定義した： ・Grade 3 の非血液毒性（悪心及び嘔吐は除く） ・Grade 4 の血液毒性又は発熱性好中球減少症 ・2 週間以上の投与延期を要する Grade 3 の血液毒性 ・プララトレキサートの減量を要する粘膜炎 ・Grade 4 の非血液毒性

表 2.7.6 - 52　試験方法の概略（PDX-01-014 試験）

項目	内容
組入れ基準	主な選択基準 1)　病理学的に固形腫瘍の所見を有する者。 2)　標準的な化学療法，放射線療法及び外科手術により，治癒する可能性がなく，一次治療が奏効しなかった者（有効な一次治療がない場合，被験者登録を可能とした）。 3)　Karnofsky performance status（KPS）が 70 以上の者。 4)　年齢 18 歳以上の者。 5)　試験登録前 3 週間以内に骨髄を含む領域への放射線療法，化学療法（マイトマイシン C，ニトロソウレアについては 4 週間以内）を受けていない者（規定した期間より前にこれらの療法を受けた者は，先行治療による毒性効果から回復していること）。 6)　以下の臨床検査値の範囲内にある者。 白血球数：4,000/mm^3 以上，血小板数：160,000/mm^3 以上，Hb：10 g/mm^3 超，総ビリルビン：1.5 mg/dL 以下，AST/SGOT 又は ALT/SGPT：基準範囲上限値の 2 倍を超えない，アルカリホスファターゼ：基準範囲上限値の 5 倍を超えない，クレアチニン：≦ 1.2 mg/dL 又はクレアチニンクリアランス：≧ 60 mL/min/1.7 m^2（体表面積）以上 7)　血清及び赤血球葉酸量及びホモシステイン量が基準範囲の下限を下回らない者。 8)　治験期間中及び治験終了後 6 ヵ月間，有効な避妊を実施する者（妊娠する可能性がある場合）。治験期間中，妊婦又は授乳中でない女性。 9)　本試験の試験の内容を理解し，同意が得られた者。 10)　既治療又は臨床的に安定している脳転移患者は登録可能とした。 主な除外基準 1)　白血病又はリンパ腫と診断された者。 2)　不安定狭心症，うっ血性心疾患，不整脈を有する者。 3)　臨床的に重要な胸水又は腹水，Grade 3 又は 4 の浮腫を有する若しくは肺切除術の既往歴を有する者。 4)　プララトレキサートの腎排泄を変化させる可能性のあつ葉酸又は潜在的腎毒性を有する薬物を使用している者。 5)　プロベネシドとの相互作用を有する薬剤（アセトアミノフェン又はアセトアミノフェン含有製剤，アロプリノール，アミノカプロン酸，アミノサリチル酸，アセチルサリチル酸，ベンドロフルメチアジド，ベンズチアジド，次サリチル酸ビスマス，ブメタニド，セファクロール，セファゾリン等）を使用している者。これらの薬剤を中止できない場合，プララトレキサート＋プロベネシド投与前日，投与日及び投与後 1 日にこれらの薬剤の休薬することとした。
症例数	17 例 計画時 35～40 例，合計 17 例の被験者が登録され，解析対象となった。
治験薬	プララトレキサートは使用中の静脈ラインのサイドアームから直接静脈内投与した。開始時の投与レジメンは，プララトレキサート 40 mg/m^2 とプロベネシド 70 mg/m^2 を併用し，隔週（1 サイクル 4 週間）静脈内投与した。プロベネシド漸増投与後，DLT が発現するまでプララトレキサート 10 mg/m^2 ずつ漸増した。 ロット番号[redacted]：092801，110901，011402，012502，021402，030802，042902，080102，091702

表 2.7.6 - 52　試験方法の概略（PDX-01-014 試験）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>プララトレキサート投与の 10 分前，プロベネシド 70 mg/m^2 を静脈内に投与した。フィボナッチの数列に基づき，プロベネシド 70 mg/m^2 から 550 mg/m^2（計画時の最大投与量）に漸増した。実際のプロベネシドの最高投与量は 233 mg/m^2 であった。</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>プララトレキサート＋プロベネシドを 1 サイクル 4 週間で隔週，静脈内投与した。
プララトレキサートの投与は, 以下に示したいずれかの事象に合致するまで継続された：
・病勢進行（PD）が認められた場合
・DLT が発現した場合（被験者に主要目的反応があった場合及び投与量の減量により投与を継続し，すべての忍容不能な毒性が解消された場合を除く）
・被験者からの要望</td></tr>
<tr><td>検査・観察項目</td><td>
<table>
<tr><th>評価</th><th>Pre-TX
≤14 days</th><th>1 日目</th><th>8 日目</th><th>15 日目</th><th>22 日目</th><th>29 日目</th><th>43 日目</th></tr>
<tr><td>サイクル</td><td></td><td colspan="4">1</td><td colspan="2">2[b)]</td></tr>
<tr><td>プララトレキサート投与[a)]</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>プロベネシド投与</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>身体所見</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>既往歴, 有害事象評価を含む</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>KPS</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>CBC 及び凝固検査（血小板，PT，PTT）</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>Comprehensive Panel[c)]</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>血清及び赤血球葉酸量及びホモシステイン量</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>尿検査</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>心電図</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>胸部 X 線</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>薬物動態試験
（選択された投与量）</td><td></td><td>X
（1～3 日目）</td><td>X
（8～11 又は 15～
17 日目）</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>画像での腫瘍測定
（必要な場合）</td><td>X[d)]</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>腫瘍マーカー
（必要な場合）</td><td>X[d)]</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
</table>
略号：CBC=complete blood count（全血算），PT= prothrombin time（プロとトンビン時間），PTT= partial thromboplastin time（部分トロンボプラスチン時間），KPS= Karnofsky performance status
a) 供給上の問題でスケジュールどおりりにプララトレキサートの投与ができない場合は，予定された日の 1 週間以内に投与することとした。
b) 追加サイクルは，第 2 サイクルと同様の隔週の手順で繰り返した。
c) カルシウム，ビリルビン，総タンパク，アルブミン，グルコース，AST，ALT，アルカリホスファターゼ及びクレアチニンを含む。
d) 腫瘍反応を評価するため，画像及び腫瘍マーカーは 2 サイクル以上（8 週間毎）繰り返した。
引用元：PDX-01-014 試験（5.3.3.4.2）CSR　Table 5.2
</td></tr>
</table>

表 2.7.6 - 52　試験方法の概略（PDX-01-014 試験）

項目	内容
評価項目	安全性 被験者は，最初の 4 週間は毎週，その後は隔週，身体所見及び有害事象／毒性評価（NCI CTC version 2.0 を用いる）を実施した。 全血算，凝固検査（血小板，PT，PTT）及び血液検査（カルシウム，ビリルビン，総タンパク，アルブミン，グルコース，AST，ALT，アルカリホスファターゼ及びクレアチニンを含む）についても最初の 4 週間は毎週，その後は隔週で実施した。 薬物動態 プララトレキサート初回投与時（1 日目）には，投与前，投与直後（0 時間），投与後 5，10，20，30 及び 60 分並びに投与後 2，3，4.5，6，8，24，30 及び 48 時間に採血を実施した。プララトレキサート 2 回目投与時（15 日目）には，投与直前以外は初回投与時と同じ時間に採血を実施した。また，投与前，投与後 0～4 時間，4～8 時間，8～24 時間及び 24～48 時間に採尿した。投与期間の投与直後（0 時間），投与後 5，10，20，30 及び 60 分に血漿中プロベネシド濃度を評価した。 以下の薬物動態パラメータを算出した。 血漿中薬物濃度－時間曲線下面積（AUC），消失半減期（$t_{1/2}$），最高血漿中濃度（C_{max}） 有効性 画像での腫瘍測定，腫瘍マーカー
解析方法	解析対象集団 1)　安全性解析対象集団 プララトレキサートが 1 回以上投与されたすべての被験者集団。 2)　薬物動態解析対象集団 プララトレキサートが投与され，薬物動態の評価に十分な検体が得られた集団。 3)　有効性解析対象集団 プララトレキサートが投与され，有効性の評価に十分な検体が得られた被験者集団。 1)　安全性 重篤な有害事象及びプララトレキサートと関連ありの有害事象を要約した。有害事象は，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の基本語及び器官別大分類でコード化した。 2)　薬物動態 WinNonLin version 4.1 ソフトウェア(Pharsight Corporation, Mountain View, CA, USA)を使用したノンコンパートメント解析によって，プララトレキサートの AUC_{inf}，$t_{1/2}$ 及び C_{max} を算出した。2 例の被験者は，薬物動態用採血日の 1 日目で，投与 8 時間後の時点を間違えた。これらの被験者については，血液を採取した残りの時点に基づいて薬物動態パラメータを算出した。 3)　有効性 測定可能な病変がある場合，腫瘍測定は 4 週間ごとに記録された。画像及び腫瘍マーカーは 8 週間以上繰り返した。

表 2.7.6 - 52　試験方法の概略（PDX-01-014 試験）

項目	内容
公表論文	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.
治験実施施設	[redacted]
治験期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最初の被験者の同意取得日）～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最終被験者の終了日）

2.2.3.2　試験成績

2.2.3.2.1　被験者の内訳

プララトレキサートを 1 回以上投与された合計 17 例が安全解析対象集団となった。

ほとんどの被験者（17 例中 11 例）が PD のため試験を中止した。また，3 例が有害事象のため，3 例が合併症疾患のため試験を中止した。

2.2.3.2.2　人口統計学的特性

被験者の過半数が女性（17 例中 9 例），ほとんどが（17 例中 12 例），白人（非ヒスパニック系）であった。被験者の大半が肺癌（17 例中 10 例）であり，5 例は結腸癌，1 例は神経内分泌腫瘍，他の被験者は膵臓癌であった。17 例の全被験者は，他の化学療法レジメンによる治療歴があり，1 例の被験者は放射線治療の治療歴があった。

2.2.3.2.3　安全性

被験者の大多数（12/17 例）が有害事象を発現した。投与量減量の理由で最も多く報告された有害事象は，「口内炎」であった。最も多くみられた治験責任医師によりプララトレキサートに関連すると判定された有害事象は「悪心」，「口内炎」，「疲労」，「皮膚症」及び「嘔吐」であった。重篤な有害事象を発現した被験者は 8 例で，最も多く報告された重篤な有害事象は粘膜の炎症（プララトレキサートに関連あり）であった。プララトレキサートの最終投与後から 30 日以内に死亡した被験者は 2 例であった；1 例は病勢進行のため，もう 1 例は股関節骨折の合併症のため死亡した。これら 2 例とも，プララトレキサート及びプロベネシド投与と関連しないと判定された。有害事象により投与中止した被験者は 3 例であった（全例とも有害事象は口内炎であった）。

プララトレキサートの投与量を 40 mg/m^2 で固定し，プロベネシドの投与量を 70 mg/m^2 から 223 mg/m^2 に漸増した。第 3 コホート（プララトレキサート 40 mg/m^2＋プロベネシド 223 mg/m^2）で，2 例が第 1 サイクル期間中に用量制限毒性である口内炎を発現し，当該用量で最大耐量を上回った。これにより，治験計画書に基づき，第 2 コホート（プララトレキサート 40 mg/m^2＋プロベネシド 140 mg/m^2）の被験者を 6 例に拡大した。

これら 6 例のうち，1 例の被験者で用量制限毒性である口内炎を発現した。この結果，最大耐量はプララトレキサート 40 mg/m^2＋プロベネシド 140 mg/m^2 の隔週 1 回投与となり，第 II 相試験時の推奨用量とした。

2.2.3.2.4　　薬物動態

血液試料は初回投与時（第 1 サイクルの 1 日目）は 17 例全例から，2 回目の投与（第 1 サイクルの 15 日目又は 22 日目）では 13 例から得られた。プロベネシドの用量漸増に伴い $t_{1/2}$ の平均値は延長し，AUC の平均値は増大した。プロベネシドの用量を 70 mg/m^2 から 233 mg/m^2 に増加すると，$t_{1/2}$ は 1.8 時間から 3.4 時間に延長し，プララトレキサートのラセミ混合体の AUC は 27%増大した（表 2.7.6 - 53）。

プララトレキサートの C_{max} の平均値とプロベネシドの用量との間に，明確な相関関係は認められなかった。なお，検討した用量を問わず，プララトレキサートの薬物動態データにおける患者間のばらつきが大きかった。

表 2.7.6 - 53 プロベネシドの用量漸増に伴うプララトレキサートの薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団，平均値及び標準偏差）（PDX-01-014 試験）

コホート (mg/m^2 pralatrexate/ mg/m^2 probenecid)	AUC (μg /mL•h)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max} (μg/mL)
40/70	4.9 (0.3)	1.8 (0.6)	4.9 (1.7)
40/140	5.4 (1.4)	2.4 (1.6)	4.7 (1.0)
40/233	6.2 (1.8)	3.4 (1.8)	6.7 (3.8)
All	5.5 (1.4)	2.5 (1.6)	5.3 (2.3)

引用元：PDX-01-014（5.3.3.4.2）　Table 7.1

2.2.3.2.5　　有効性

本試験で完全奏効又は部分奏効はいずれの被験者でもみられなかったが，5 例の被験者が病勢安定と判定された。

2.2.3.3　　結論

1 サイクル 4 週間としたプララトレキサート＋プロベネシド併用，隔週 1 回投与（プララトレキサート 40 mg/m^2＋プロベネシド 233 mg/m^2 併用投与）は口内炎発現により，最大耐量を上回った。この結果，最大耐量及び第 II 相試験推奨用量は，プララトレキサート 40 mg/m^2＋プロベネシド 140 mg/m^2 の隔週 1 回投与だった。治験責任医師によりプララトレキサートに関連すると判断され，最も頻繁に報告された有害事象は悪心，口内炎，倦怠感，皮膚病及び嘔吐であった。

完全奏効又は部分奏効がみられた被験者はいなかったが，5 例の被験者が病勢安定と判断された。しかしながら，プララトレキサート＋プロベネシド併用投与で，治療活性を高めることができず，その耐用量レベルは限られていた。

メトトレキサートで報告されているように，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ラセミ混合体の CL_{tot} は小さくなり，それに伴って曝露量は大きくなり，$t_{1/2}$ が延長した。

2.2.4　　海外第 I 相臨床試験（PDX-016 試験）［参考資料］（第 5.3.3.2.2 項）

2.2.4.1　　試験方法

海外第 I 相臨床試験の試験方法を表 2.7.6 - 54 に示した。

表 2.7.6 - 54　試験方法の概略（PDX-016 試験）

項目	内容
試験の課題	進行癌患者を対象とした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 相試験
試験の目的	主要目的 ・進行癌患者でのプララトレキサートの薬物動態プロファイルと排泄プロファイルとの関連性の検討 副次目的 ・進行癌患者でのプララトレキサートの薬物動態及び代謝プロファイルの検討 ・進行癌患者でのプララトレキサートの安全性の評価
治験デザイン	非無作為化，非盲検，単一群，第 I 相臨床薬理試験
治験方法	本試験の評価は 2 部構成とした。第 1 部は初回投与時にプララトレキサートの放射標識体を投与した（第 1 サイクルの Dose 1）。第 1 部で被験者は入院し，プララトレキサートのマスバランスを評価するために血液，尿，糞，呼気（二酸化炭素），唾液，涙液，汗及び他の体液の採取を実施した。測定は液体シンチレーションカウンター（LSC）及び HPLC によるキラル分析法を用いた。当該部での主要評価項目は対象患者でのプララトレキサートの薬物動態，排泄及び代謝プロファイルを確認することであった。 第 2 部では放射性標識体を含まない通常のプララトレキサート製剤で投与を継続し，対象患者でのプララトレキサートの安全性及び忍容性を評価した。 プララトレキサートは 4 週間（28 日間）を 1 サイクルとした Day 1 及び Day 15 に 3～5 分かけて静脈内に投与した。本試験での開始用量は ^{14}C-プララトレキサート（50 μCi）を含む 225 mg の固定用量とし，その際に排泄及び代謝を検討するための薬物動態検討用の集中サンプリングを実施した。初回固定用量は体表面積を 1.5 m^2 とした場合に 150 mg/m^2 に相当する用量である。初回投与時とその際実施する検体採取のため，被験者は所定の臨床薬理施設に 5 日以上入院又は入所し，検体採取は最長 7 日間継続する場合もあった。 第 1 サイクルの Dose 1 後の検体採取期間は高繊維食 1 食及び飲料（1 日 8 杯以上の水）の摂取を義務付けた。 放射性物質の排泄が最小となってから退院することとした。 プララトレキサートのその後の投与は，第 1 サイクルの Dose 2 から，放射性標識体製剤ではなく通常の製剤を用いて 4 週間（28 日間）サイクルの Day 1 及び Day 15 に投与することとした。用量は 150 mg/m^2 とし，忍容性が認められた場合は，最高 190 mg/m^2 まで漸増可能とした。 すべての被験者は 8～10 週間隔での 1 mg のビタミン B_{12} の筋肉内投与及び 1 日 1 回 1.2 mg の葉酸経口投与のビタミン療法を受けることとした。各被験者は組入れの 7 日以上前から 1 日 1 回 1.2 mg の葉酸経口投与を開始し，組入れ前 10 週以内に 1 mg のビタミン B_{12} の筋肉内投与を受けることとした。ビタミン補充は少なくとも試験終了後 30 日までは継続することとした。

表 2.7.6 - 54　試験方法の概略（PDX-016 試験）

項目	内容
組入れ基準	主な選択基準 1)　再発又は難治性若しくは標準治療がない進行固形癌又は非ホジキンリンパ腫であることが病理組織学的に確認された患者 2)　18 歳以上の患者 3)　体表面積が 1.5 m^2 を超える患者 4)　Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status（PS）が 0 又は 1 である患者 5)　3 ヵ月以上の存命であることが期待できる患者 6)　以下の基準を満たす十分な造血能，肝機能及び腎機能を有する患者 ・好中球数：1.5 × 10^9/L 以上 ・血小板数：100 × 10^9/L 以上 ・総ビリルビン：正常範囲上限（ULN）の 1.5 倍以下 ・アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）：ULN の 2.5 倍以下 ・アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）：ULN の 2.5 倍以下 ・アルカリホスファターゼ（肝分画）：ULN 未満 ・アルブミン：2.5 g/dL 超 ・クレアチニン：1.5 mg/dL 以下，なお血清クレアチニンが上昇している場合はクレアチニンクリアランスが 50 mL/分以上であれば可 7)　組入れの 7 日以上前から 1 日 1 回 1.2 mg の葉酸経口投与を開始し，組入れ前 10 週以内に 1 mg のビタミン B_{12} の筋肉内投与を受けた患者 8)　先行治療時の毒性徴候から回復している患者。ただし，治験責任医師が候補者を除外すべきでないと考える場合は，2 ヵ月間を超えて安定している Grade 2 以下の疲労，Grade 2 以下の脱毛症，及び／又は Grade 1 の毒性があっても不問とした。 9)　妊娠可能な女性は試験薬投与開始前 14 日以内の血清妊娠検査で陰性であること。閉経後 1 年以上（12 ヵ月超無月経）又は不妊手術を受けた女性は妊娠検査の対象としない。妊娠可能な女性及びその男性パートナーは試験開始から少なくともプララトレキサートの最終投与後 30 日までは医学的に適切な避妊法を実施する旨同意すること。プララトレキサートを授乳婦へ投与しないこととした。 10)　外科的不妊術を受けていない男性患者は試験開始から少なくともプララトレキサートの最終投与後 90 日まで医学的に適切な避妊法を実施する旨同意すること。 11)　文書での同意が得られた患者
症例数	6 例 計画時：6 例，全 6 例が病勢悪化のため試験薬投与を中止した。
治験薬	^{14}C-プララトレキサート（50 μCi）（Batch No. 1933-1933-09-001） プララトレキサート（Lot No. 104I0608, 9K002U）

表 2.7.6 - 54　試験方法の概略（PDX-016 試験）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>4 週間（28 日間）を 1 サイクルとし，Day 1 及び Day 15 に 3～5 分かけて静脈内に投与する。このサイクルを繰り返す。
第 1 部
第 1 サイクルの Dose 1 : 225 mg（体表面積を 1.5 m^2 とした場合に 150 mg/m^2 に相当する用量）
第 2 部
第 1 サイクルの Dose 2 以降：150 mg/m^2 とし，忍容性が認められた場合は，最高 190 mg/m^2 まで漸増可能とした。</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>投与中止となるまで継続。</td></tr>
<tr><td>検査・観察項目</td><td>
<table>
<tr><th></th><th></th><th colspan="4">第 1 サイクル</th><th colspan="2">後続サイクル</th><th>追跡調査</th></tr>
<tr><th>来院</th><th>組入れ前 21 日</th><th>Dose 1</th><th>Dose 1 投与後</th><th>Dose 2</th><th>Dose 2 投与後</th><th>Day 1</th><th>Day 15</th><th>安全性追跡調査</th></tr>
<tr><td>適格性/同意取得</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>既往歴/手術歴</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>病理組織記録</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>全病変記録</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>投与記録</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>先行治療の記録・反応性</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>有害事象/因果関係</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>ECOG-PS</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>身体所見</td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>身長（cm）</td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>体重（kg）・BSA</td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>ビタミン B_{12} 投与</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>葉酸投与</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>葉酸投与の評価/記録</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>^{14}C-プララトレキサート投与</td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>プララトレキサート投与</td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>12 誘導心電図</td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>呼吸機能検査</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>血液学的検査</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>血液生化学検査</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>尿検査</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>糞潜血検査</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>血清β-hCG 妊娠検査</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>薬物動態用採血・採尿</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>LSC 用検体採取（血液・尿・糞・呼気・その他）</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>後続治療の記録</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
</table>
略号：ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status，BSA = 体表面積，β-hCG = Beta human chorionic gonadotropin
引用元：PDX-016 試験　CSR（5.3.3.2.2）　Table 2
</td></tr>
</table>

表 2.7.6 - 54　試験方法の概略（PDX-016 試験）

項目	内容
評価項目	安全性 身体所見，臨床検査値，試験実施下で発現した有害事象，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象（第 2 部） 薬物動態 薬物動態，排泄及び代謝プロファイル（第 1 部）
解析方法	解析対象集団 1)　安全性解析対象集団 プララトレキサートを 1 回以上投与されたすべての被験者。 2)　薬物動態解析対象集団 組入れた全 6 例の被験者。 解析手法 1)　安全性 有害事象の重症度は NCI-CTCAE Ver. 3.0 を用いてグレード化した。有害事象は MedDRA を用いて器官別大分類及び基本語に分類した。プララトレキサート投与中及び投与後に発現した有害事象を試験実施下で発現した有害事象（TEAEs）として取り扱った。ベースライン時及び最終観察時の血液学的検査及び血液生化学検査に関する臨床検査値を要約した。さらに，ベースライン後の最大値及び最小値について，最大値到達時点，最小値到達時点及び最終観察時点のベースライン時からの変化量とともに要約した。特定の臨床検査値については，NCI-CTCAE Ver. 3.0 の Grade についてベースライン時と比較したシフトテーブルで示した。 2)　薬物動態 平均値，標準偏差値，変動係数及び範囲の記述統計量を用いて薬物動態パラメータを要約した。C_{max}，$t_{1/2}$ 及び AUC については平均値及び変動係数で示した。記述統計量は全血，血漿及び排泄物での放射線測定量を要約する際にも用いた。
公表論文	Odore E, Rezai K, Madar O et al. Mass Balance and Pharmacokinetic study of [14C]-Pralatrexate in Patients with Advanced Solid Tumors. Cancer Research 2013 73:8 Supplement 1.
治験実施施設	ベルギー（1 施設）
治験期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

2.2.4.2　試験成績

2.2.4.2.1　被験者の内訳

本試験には 6 例の患者が組み入れられた。全被験者が病勢進行により試験を中止した。被験者の 1 例（被験者[redacted]-0002）は病勢進行により試験を中止し，追跡調査時にも有害事象により試験から脱落した。

被験者の内訳を表 2.7.6 - 55 に示す。

表 2.7.6 - 55 被験者の内訳（PDX-016 試験）

	被験者数 （全 6 例）
組入れ例	6
安全性解析対象集団	6 (100%)
プララトレキサート投与例	6 (100%)
プララトレキサート中止例	6 (100%)
中止理由（主要）	
病勢進行	6 (100%)

引用元：PDX-016 試験 CSR（5.3.3.2.2）　Table 8

2.2.4.2.2　人口統計学的特性

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表 2.7.6 - 56 に示す。

組入れられた 6 例の被験者では，男性（3 例）と女性（3 例）は同数であり，全例が白人であった。被験者の年齢の中央値（範囲）は 59 歳（56～66 歳）であり，1 例のみ 65 歳以上であった。全例の ECOG-PS が 1 であった。

表 2.7.6 - 56 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（PDX-016 試験）

項目		全例 （6 例）
年齢（歳）	平均値	59.7
	標準偏差	3.39
	中央値	59.0
	範囲	56 - 66
年齢層　例（%）	65 歳未満	5 (83)
	65 歳以上	1 (17)
性別　例（%）	女性	3 (50)
	男性	3 (50)
人種　例（%）	白人	6 (100)
ECOG-PS　例（%）	1	6 (100)

引用元：PDX-016 試験 CSR（5.3.3.2.2）　Table 9

2.2.4.2.3　薬物動態

放射能総回収率（変動係数，評価対象例数，以下同様）は 74%（35%，5 例）であった（表 2.7.6 - 57）。投与後 144 時間までの尿中排泄率は未変化体及び放射能でそれぞれ 39%（28%，6 例）及び 32%（27%，6 例）であった。また，投与後 144 時間までに総放射能量の 34%（88%，5 例）が糞中に排泄された。初期 24 時間の採取期間に，放射能は $^{14}CO_2$ として 10%（94%，4 例）のみが

呼気中に排泄されたが，放射能回収が不完全であったことから試験の残りの期間に更なる呼気から排泄されることが予測された。

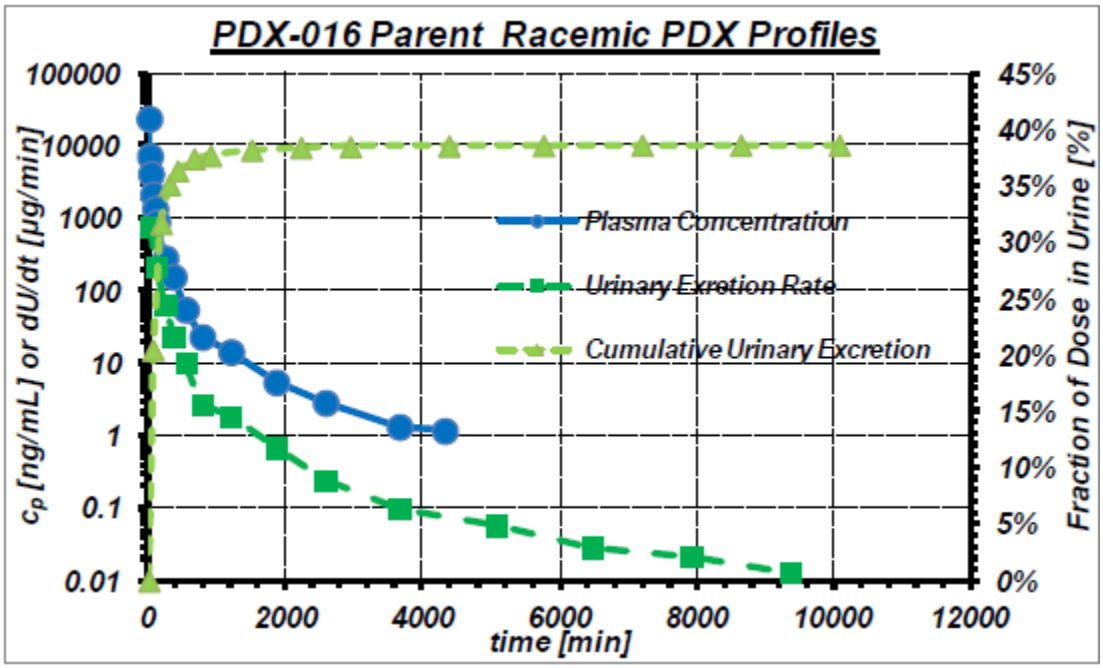
プララトレキサートのジアステレオマー（PDX-10a と PDX-10b の計）の血漿中濃度及び尿中排泄率の推移をプララトレキサートラセミ混合体の消失と共に図 2.7.6 - 17 に示した。プララトレキサートのの曝露量及び薬物動態パラメータはこれまでに実施された第 I/II 相試験（PDX-008 試験，PDX-007 試験及び PDX-99-083 試験）で報告されたものと同様であった。プララトレキサートラセミ混合体の腎クリアランス及び腎以外のクリアランスはそれぞれ，140 mL/分（37%，6 例）及び 247 mL/分（38%，6 例）であり，定常状態の分布容積（Vd_{ss}）は 47 L（54%，6 例）と推定された。終末相尿中半減期（$t_{1/2}^{term, urine}$）34.5 時間（45%，6 例）は腸肝再循環によるものと思われた。

表 2.7.6 - 57 外国人進行性癌患者での ^{14}C-プララトレキサート静脈内投与後の生体試料中排泄率（薬物動態解析集団，平均値及び変動係数）（PDX-016 試験）

	尿 1)		糞 1)		呼気	総回収率
	未変化体	標識体	未変化体	標識体	標識体	標識体
例数	6	6	NA	5	4	5
平均値	39% (28%)	32% (27%)	NA	34% (88%)	10% (94%)	74% (35%)

1)　投与 114 時間後までの累積
（　）内は変動係数，NA =該当せず
引用元：PDX-016 試験　PK 報告書（5.3.3.2.2）　Table 1

図 2.7.6 - 17 プララトレキサートのジアステレオマー（PDX-10a と PDX-10b の合計）の血漿中濃度及び尿中排泄率の推移（PDX-016 試験）



引用元：PDX-016 試験　PK 報告書（5.3.3.2.2）　Figure S-1

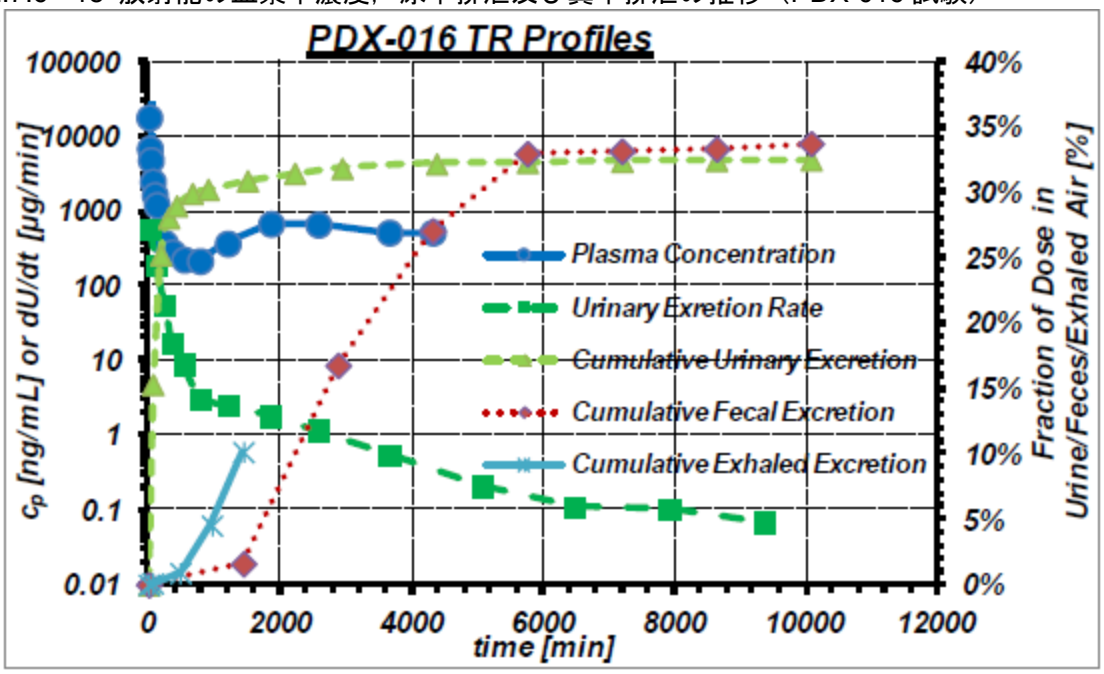
投与後の血漿中濃度推移は初期では血漿中放射能と血漿中未変化体で同様であったが，放射能は投与 7 日目まで検出され，$t_{1/2}$ は 80.6 時間（変動係数：19%，6 例）であった（表 2.7.6 - 58 及び図 2.7.6 - 18）。その結果，血漿中放射能の AUC_{inf} は未変化体に比べて 10 倍高かった。これは，循環血中に消失の遅い代謝物が存在することを示唆していた。放射能の尿中回収率及び排泄率はプララトレキサート未変化体の尿中回収率及び排泄率と一致していたことから，尿中への代謝物の排泄はないと考えられた。放射能の糞中排泄は尿及び呼気排泄に比べると遅延したが，数日後にはほぼすべてが排泄された。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。

表 2.7.6 - 58 外国人進行性癌患者での ^{14}C-プララトレキサート静脈内投与後の放射能及び未変化体の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団，平均値及び変動係数）（PDX-016 試験）

	標識体	未変化体
例数	6	6
C_{max} (ng/mL)	17730 (47%)	23670 (66%)
t_{max} (min)[1)]	9 (42%)	9 (42%)
AUC_{inf} (ng/mL· min)	6544905 (39%)	716623 (24%)
AUC_{extra} (%)	31.3 (28%)	ND
MRT (min)	7261 (22%)	121 (40%)
CL_{tot} (mL/min)	40 (50%)	387 (31%)
Vd_{ss} (L)	269 (24%)	47 (54%)
$t_{1/2}^{term}$ (min)	4638 (19%)	782 (29%)

（　）内は変動係数
ND =算出せず
引用元：PDX-016 試験　PK 報告書（5.3.3.2.2）　Table 3a 及び Table 2c

図 2.7.6 - 18 放射能の血漿中濃度，尿中排泄及び糞中排泄の推移（PDX-016 試験）



PDX-016, ADME/PK Analysis Report, Jürgen Venitz, July 4, 2014

引用元：PDX-016 試験　PK 報告書（5.3.3.2.2）　Figure S-2

2.2.4.2.4　　治療の遵守状況の測定

全例（6 例）が，第 1 サイクルの Day 1 に ^{14}C-プララトレキサート 0.05 mg（50 µCi）を含む 225 mg の固定用量を投与された。

第 1 サイクルの 2 回目投与から被験者は放射性標識体を含まない通常のプララトレキサートの 150 mg/m^2 から投与を開始した。すべての被験者が第 2 サイクルを完了し，このうち 1 例は第 8 サイクルを完了した。

被験者の 3 例はプララトレキサートの用量を 190 mg/m^2 まで増量した。これらの被験者のうち 1 例（被験者[redacted]-0002）は，305 mg（190 mg/m^2）投与後に粘膜炎により 150 mg/m^2 に減量した。150 mg/m^2 を下回る用量まで減量した被験者はいなかった。投与時期の遅延は 5 例に認められた。これらの被験者のうち 2 例（被験者[redacted]-0002 及び[redacted]-0003）は有害事象による遅延であった。残る 3 例は他の理由により遅延した。

2.2.4.2.5　　安全性

1)　有害事象

有害事象の発現状況を表 2.7.6 - 59 に示す。

有害事象（TEAE）は全例に発現した。複数の被験者で発現した有害事象はすべて Grade 1 又は 2 の事象であった。もっとも多く認められた有害事象は，悪心及び口内炎（各 5 例，83%），疲労（4 例，67%）並びに結膜炎，下痢，頭痛及び嘔吐（各 3 例，50%）であった。

被験者 3 例で白血球減少症, 好中球減少症, 心房細動, 気管支炎及び急性呼吸不全を含む Grade 3 の有害事象が認められた。各有害事象の発現例数はいずれも 1 例であった。

表 2.7.6 - 59 有害事象発現状況（PDX-016 試験）

器官別大分類 基本語	安全性解析対象集団 （6 例）				
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	計
	例 (%)	例 (%)	例 (%)	例 (%)	例 (%)
血液およびリンパ系障害	0 (0%)	1 (17%)	1 (17%)	0 (0%)	2 (33%)
貧血	0 (0%)	2 (33%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (33%)
白血球減少症	0 (0%)	0 (0%)	1 (17%)	0 (0%)	1 (17%)
好中球減少症	0 (0%)	0 (0%)	1 (17%)	0 (0%)	1 (17%)
心臓障害	1 (17%)	1 (17%)	1 (17%)	0 (0%)	3 (50%)
狭心症	0 (0%)	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (17%)
心房細動	0 (0%)	0 (0%)	1 (17%)	0 (0%)	1 (17%)
動悸	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (17%)
耳および迷路障害	2 (33%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (33%)
回転性めまい	2 (33%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (33%)
眼障害	3 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (50%)
結膜炎	3 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (50%)
胃腸障害	2 (33%)	4 (67%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (100%)
便秘	2 (33%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (33%)
下痢	2 (33%)	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (50%)
悪心	4 (67%)	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (83%)
口腔内痛	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (17%)
口内炎	2 (33%)	3 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (83%)
嘔吐	2 (33%)	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (50%)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (50%)	2 (33%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (83%)
胸痛	1 (17%)	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (33%)
疲労	2 (33%)	2 (33%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (67%)
易刺激性	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (17%)
粘膜の炎症	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (17%)
感染症および寄生虫症	1 (17%)	0 (0%)	1 (17%)	0 (0%)	2 (33%)
気管支炎	0 (0%)	0 (0%)	1 (17%)	0 (0%)	1 (17%)
毛包炎	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (17%)
胃腸炎	0 (0%)	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (17%)
臨床検査	0 (0%)	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (17%)
体重減少	0 (0%)	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (17%)
代謝および栄養障害	1 (17%)	2 (33%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (50%)
食欲不振	1 (17%)	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (33%)
低カリウム血症	1 (17%)	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (33%)

器官別大分類 基本語	安全性解析対象集団 （6 例）				
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	計
	例 (%)	例 (%)	例 (%)	例 (%)	例 (%)
筋骨格系および結合組織障害	4 (67%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (67%)
関節痛	2 (33%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (33%)
筋肉痛	2 (33%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (33%)
顎痛	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (17%)
神経系障害	5 (83%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (83%)
頭痛	3 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (50%)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (17%)
坐骨神経痛	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (17%)
精神障害	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (17%)
不安	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (17%)
不眠症	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (17%)
生殖系および乳房障害	0 (0%)	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (17%)
腟の炎症	0 (0%)	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (17%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (17%)	1 (17%)	1 (17%)	0 (0%)	3 (50%)
急性呼吸不全	0 (0%)	0 (0%)	1 (17%)	0 (0%)	1 (17%)
発声障害	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (17%)
呼吸困難	0 (0%)	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (17%)
鼻出血	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (17%)
皮膚および皮下組織障害	4 (67%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (67%)
ざ瘡	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (17%)
脱毛症	2 (33%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (33%)
湿疹	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (17%)
そう痒症	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (17%)

引用元：PDX-016 試験（5.3.3.2.2）CSR　Table 14.3.1.17

プララトレキサート投与との因果関係が少なくとも「関連の可能性あり」と判定された有害事象は全例（6 例）で認められた。もっとも多く認められた「関連の可能性あり」と判定された有害事象は，悪心及び口内炎（各 5 例，83%），疲労（4 例，67%）並びに結膜炎及び頭痛（各 3 例，50%）であった。2 例の被験者で Grade 3 の「関連の可能性あり」と判定された有害事象が認められた（白血球減少症，好中球減少症及び心房細動）。

表 2.7.6 - 60 因果関係が否定されなかった有害事象発現状況（PDX-016 試験）

	安全性解析対象集団 （6 例）
	例　（%）
発現例数	6　(100%)
血液およびリンパ系障害	2　(33%)
貧血	2　(33%)
白血球減少症	1　(17%)
好中球減少症	1　(17%)
心臓障害	2　(33%)
狭心症	1　(17%)
心房細動	1　(17%)
耳および迷路障害	2　(33%)
回転性めまい	2　(33%)
眼障害	3　(50%)
結膜炎	3　(50%)
胃腸障害	6　(100%)
便秘	2　(33%)
下痢	1　(17%)
悪心	5　(83%)
口内炎	5　(83%)
嘔吐	2　(33%)
一般・全身障害および投与部位の状態	5　(83%)
胸痛	1　(17%)
疲労	4　(67%)
易刺激性	1　(17%)
粘膜の炎症	1　(17%)
感染症および寄生虫症	1　(17%)
毛包炎	1　(17%)
臨床検査	1　(17%)
体重減少	1　(17%)
代謝および栄養障害	3　(50%)
食欲不振	2　(33%)
低カリウム血症	2　(33%)
筋骨格系および結合組織障害	3　(50%)
関節痛	2　(33%)
筋肉痛	2　(33%)
神経系障害	4　(67%)
頭痛	3　(50%)
末梢性感覚ニューロパチー	1　(17%)
精神障害	1　(17%)
不眠症	1　(17%)

	安全性解析対象集団 （6 例）
	例　（%）
生殖系および乳房障害	1　(17%)
膣の炎症	1　(17%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1　(17%)
呼吸困難	1　(17%)
鼻出血	1　(17%)
皮膚および皮下組織障害	4　(67%)
ざ瘡	1　(17%)
脱毛症	2　(33%)
湿疹	1　(17%)
そう痒症	1　(17%)

引用元：PDX-016 試験（5.3.3.2.2）CSR　Table 14.3.1.4

2)　死亡及びその他の重篤な有害事象

本試験期間中死亡例はみられなかった。

重篤な有害事象は 2 例の被験者で認められた。被験者 1 例（被験者番号：[redacted]-0001）が心房細動，低カリウム血症及び嘔吐を発現し，治験責任医師はプララトレキサート投与と「関連の可能性あり」と判定した。もう 1 例の被験者（被験者番号：[redacted]-0002）は，急性呼吸不全及び気管支炎を発現したが，これらの事象について治験責任医師はプララトレキサート投与と「関連なし」と判定した。これら 2 例の被験者に発現した重篤な有害事象はいずれも消失した。

3)　投与中止／中断に至った有害事象

1 例の被験者（被験者番号：[redacted]-0002）は，急性呼吸不全及び気管支炎によりプララトレキサートの投与を中止したが，これらの事象について治験責任医師はプララトレキサート投与と「関連なし」と判定した。中止前に当該被験者は有害事象によりプララトレキサートの投与を遅延又は中断していた。他の被験者 1 例（被験者番号：[redacted]-0003）は「関連の可能性あり」と判定された白血球減少症及び好中球減少症によりプララトレキサートの投与を中断した。

4)　臨床検査値

臨床的に問題のある臨床検査値異常は認められなかった。

結論

- 各生体試料への放射能総回収率は 74%であった。
- 投与後 144 時間までの尿中排泄率は未変化体及び放射能でそれぞれ 39%及び 32%であった。
- 投与後 144 時間までの放射能の糞中排泄率は 34%であった。
- 初期 24 時間の採取期間に，放射能は $^{14}CO_2$ として 10%のみが呼気中に排泄されたが，放射能回収が不完全であったことから試験の残りの期間に更なる呼気から排泄されることが予測された。

- プララトレキサートの曝露量及び薬物動態パラメータはこれまでに実施された第 I/II 相試験で報告されたものと同様であった。
- 糞検体の放射能プロファイルから，糞中に脱グルタミン酸代謝物の存在が示唆された。
- 放射能の尿中回収率及び排泄率はプララトレキサート未変化体の尿中回収率及び排泄率と一致していたことから，尿中への代謝物の排泄はないと考えられた。
- もっともよくみられた TEAE（因果関係を問わない）は，悪心及び口内炎（各 5 例，83%），疲労（4 例，67%）並びに結膜炎，下痢，頭痛及び嘔吐（各 3 例，50%）であった。
- もっともよくみられた副作用は，悪心及び口内炎（各 5 例，83%），疲労（4 例，67%）並びに結膜炎及び頭痛（各 3 例，50%）であった。
- 臨床的に問題のある臨床検査値異常は認められなかった。
- 本試験で認められた有害事象はこれまで報告されてきたプララトレキサート投与時に認められた有害事象と同様であった。

2.2.5　　海外第 III 相臨床試験（PDX-017 試験）［参考資料］（第 5.3.5.4.1 項）

2.2.5.1　　試験方法

海外第 III 相臨床試験の試験方法を表 2.7.6 - 61 に示した。

表 2.7.6 - 61　試験方法の概略（PDX-017 試験）

項目	内容
試験の課題	初期治療として CHOP をベースとした療法で客観的奏効が得られた初発末梢性 T 細胞リンパ腫患者でのプララトレキサート維持療法群と経過観察群とを比較した，多施設共同，無作為化，第 III 相臨床試験
試験の目的	主要目的 ・初期治療として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（CHOP）をベースとした 6 サイクル以上の療法を完了し，客観的奏効が得られた初発末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）患者にプララトレキサートを投与したときの有効性を経過観察群と比較して検討する。 副次目的 ・初発 PTCL 患者に CHOP をベースとした療法に引き続きプララトレキサートを投与したときの安全性を検討する。
治験デザイン	多施設共同，無作為化，非盲検，第 III 相臨床試験
治験方法	本試験は，初期治療として CHOP をベースとした療法で客観的奏効が得られた初発末梢性 T 細胞リンパ腫患者でのプララトレキサート維持療法群と経過観察群とを比較した，国際共同，多施設共同，無作為化，非盲検，第 III 相臨床試験であった。初期治療として CHOP をベースとした 6 サイクル以上の療法を完了し独立した評価判定委員により病理組織学的に客観的奏効が得られたと判定されたことが記録から確認でき，本試験のすべての組入れ基準を満たした初発 PTCL 患者をプララトレキサート維持療法群及び経過観察群に 2 対 1 の割合で無作為に割付けた。無作為割付けは CHOP をベースとした療法完了時の医師による腫瘍反応性評価（CR 対 PR）の階層因子を加味した置換ブロック法に従った。

表 2.7.6 - 61　試験方法の概略（PDX-017 試験）

項目	内容
組入れ基準	対象被験者集団 初期治療として以下の CHOP をベースとした療法を 6 サイクル以上完了し客観的奏効が得られた初発 PTCL 成人患者 ・CHOP21 ・CHOP14 ・CHOEP ・他の CHOP 関連療法 主な選択基準 1) Revised European American Lymphoma（REAL）/World Health Organization（WHO）分類を用い，独立した病理判定者により組織学的に以下のいずれかの病型として PTCL であることが確認できる者。 ・T/NK 細胞性白血病／リンパ腫 ・成人 T 細胞白血病／リンパ腫（ヒト T 細胞白血病ウイルス陽性） ・血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫 ・未分化大細胞リンパ腫（ALCL）（全身発症型）［初期診断時の国際予後因子（IPI）が 2 未満で CHOP をベースとした療法完了時に CR である未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）陽性患者を除く］ ・末梢性 T 細胞リンパ腫，非特定型 ・腸管症型 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 ・形質転換菌状息肉症 ・節外性末梢性 T/NK 細胞リンパ腫，鼻型 ・皮膚原発ガンマ・デルタ T 細胞リンパ腫 ・皮膚原発 CD8 陽性劇症型表皮向性細胞障害性 T 細胞リンパ腫 2) 6 サイクル以上の以下の CHOP をベースとした療法を完了したことが記録から確認できる者。 ・CHOP21 ・CHOP14 ・CHOEP ・他の CHOP 類似療法［シクロホスファミド，ドキソルビシン，ビンクリスチン，プレドニゾンのすべてを含む療法（種々のアントラサイクリン等のいずれかと作用機序が同じ代用薬を許容），アレムツズマブ以外の薬剤を追加した CHOP 類似療法も可とした。無作為割付けの 3 サイクル以内に投与されていない場合は CHOP 療法とリツキシマブの併用も可とした。］ 3) CHOP をベースとした療法完了後に医師の判定で CR 又は PR に達し，無作為割付前 21 日以内に画像評価されている者。 4) 18 歳以上である者。 5) Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）パフォーマンスステータスが 2 以下である者。

表 2.7.6 - 61　試験方法の概略（PDX-017 試験）

項目	内容
組入れ基準（続き）	6)　以下の基準を満たす血液学的機能，肝機能及び腎機能が適正である者 ・好中球数 1000/μL 以上 ・血小板数 100000/μL 以上 ・総ビリルビン 1.5 mg/dL 以下 ・AST（sGOT）及び ALT（sGPT）が基準値上限の 2.5 倍未満（肝臓にリンパ腫病変がある場合は正常値上限の 5 倍未満）。B 型肝炎ウイルス（HBV）抗原陽性である場合はこれらの基準内であること。 ・クレアチニンが 1.5 mg/dL 以下（1.5 mg/dL 超の場合は、クレアチニンクリアランスが 50 mL/min 以上の者） 7)　妊娠可能な女性［閉経後 1 年以上（12 ヵ月超）又は不妊手術を受けた女性は除く］は以下を満たしていること ・無作為割付前 14 日以内の妊娠検査が陰性であること ・治験薬投与開始時から最終投与後 30 日まで医学的に受け入れられている避妊レジメンを実践することに同意すること 8)　性的活動のある男性（妊娠パートナーを有している者も含む）は治験薬投与開始時から最終投与後 90 日まで医学的に受け入れられている避妊レジメンを実践することに同意すること。 9)　文書により同意する者。 <u>主な除外基準</u> 1)　以下に該当する者。 ・前駆 T/NK 細胞腫瘍患者 ・IPI が 2 未満で CHOP をベースとした療法完了時に CR である ALK 陽性の ALCL 患者 ・T 細胞前リンパ球性白血病（T-PLL）患者 ・T 細胞大顆粒リンパ球性白血病患者 ・形質転換菌状息肉症以外の菌状息肉腫患者 ・セザリー症候群の患者 ・皮膚原発 CD30 陽性 T 細胞リンパ増殖異常症 2)　以下に示したもの以外の悪性腫瘍の既往がある場合は，5 年以上寛解であること。試験組入れ前 5 年未満に以下を有する患者は治療により完全に回復し，臨床，画像又は検査値上活性化又は再発した病変がなければ組入れ可とした。 ・非黒色腫皮膚癌 ・子宮頸部上皮内癌 ・限局性前立腺癌 ・限局性甲状腺癌 3)　CHOP 類似療法以外に PTCL に対する先行治療（化学療法又は放射線療法）を受けた者。ただし，以下の場合は可とした。 ・NK 細胞リンパ腫，鼻型患者で局所放射線療法を無作為割付の 4 週より前に受けた場合 ・形質転換菌状息肉症患者で形質転換前にメトトレキサート以外の全身性化学療法 1 剤の治療を受けていた場合 4)　プララトレキサートを投与されたことがある者

表 2.7.6 - 61　試験方法の概略（PDX-017 試験）

項目	内容
組入れ基準（続き）	5)　試験治療開始前 3 週間以内に全身性ステロイドの投与を受けた者。ただし，10 mg/日以下のプレドニゾロン経口投与又はこれに相当するものを 4 週間以上又は CHOP 療法のプレドニゾロン漸減時に連続して投与している場合を除く。 6)　試験期間中に PTCL 治療を計画している者。 7)　以下に該当する患者。 ・ヒト免疫不全ウイルス（HIV）陽性で CD4 リンパ球数が 100 mm^3 未満又は過去 3 ヵ月間にウイルス量が検出され，抗レトロウイルス薬の投与を受けている者 ・HBV 抗原陽性でインターフェロン治療を受けている者又は肝機能検査値が選択基準の範囲外にある者。ただし，インターフェロン以外の抗ウイルス薬の治療は 4 週間以上一定であれば可とした。 ・C 型肝炎ウイルス（HCV）感染者で，ウイルス量が検出可能な患者，C 型肝炎が慢性的に活性化している免疫学的エビデンスを有する患者又は抗ウイルス治療を受けている又は必要とする者 ・治療を要する症候性の中枢神経系の転移又は病変を有する患者 ・コントロール不良の高血圧症又は NYHA 分類 III/IV のうっ血性心不全を有する者 ・コントロール不良の活動性感染症，不安定心疾患を含む病状又は治験実施計画書に規定する治療を受けることに悪影響を来す他の重篤な疾患を有する者 8)　組入れ前 2 週以内に大手術を受けた者。ただし，カテーテル留置又は生検手技を除く。
症例数	計画時：549 例（プララトレキサート維持療法群と経過観察群の比：2 対 1） 組入れ例：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） 被験者の組入れが困難であったことから，本試験は早期中止に至った。 安全性評価のみ実施し，有効性評価は被験者数が少なかったことから実施しなかった。
治験薬	プララトレキサート注射剤
用法・用量	プララトレキサートは 30 秒～5 分かけて静脈内に投与した。4 週を 1 サイクルとし，週 1 回 30 mg/m^2 を 3 週連続投与した後，1 週休薬した。発現した毒性によりプララトレキサートの投与を 20 mg/m^2，必要に応じ 15 及び 10 mg/m^2 まで減量することは可とした。

表 2.7.6 - 61　試験方法の概略（PDX-017 試験）

項目	内容
投与期間	以下の投与中止基準のいずれかに該当するまで，試験治療（プララトレキサート群又は経過観察群）を継続した。 ・病勢進行が認められた場合 ・PTCL 治療のため放射線療法又は全身性化学療法／生物学的製剤療法を開始する場合 ・全身性ステロイド治療（除外基準で許容した 10 mg/日以下のプレドニゾロン経口投与又はこれに相当する治療以外）を，10 日を超えて受ける場合 ・試験参加に影響する有害事象が発現した場合 ・追跡不能の場合 ・被験者の判断 ・治験責任医師の判断 ・治験依頼者の判断 プララトレキサート維持療法群に割り付けられた被験者については以下の基準も適用した。 ・3 回以上の投与を中断した場合又はプララトレキサートの投与間隔が 28 日を超える場合 ・プララトレキサート投与が 2 年に達した場合
評価項目	安全性 有害事象（最大重症度），死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象，臨床検査値異常（最大重症度） 有効性 主要評価項目 無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS） 副次評価項目 客観的奏効率［完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）の被験者の割合］
解析方法	1)　Intention-to treat（ITT）集団 無作為割付けされた全被験者集団（割付けられた群の治療を受けた／受けないに関わらない）。 2)　安全性解析対象集団 無作為割付けされ，割付けられた治療を受けた全被験者集団。 解析手法 1)　安全性 身体所見，臨床検査値，試験実施下で発現した有害事象（TEAE），重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象について評価した。 2)　有効性 被験者の組入れが困難であったことから，本試験は早期中止に至ったため，有効性評価は実施しなかった。
公表論文	なし
治験実施施設	米国（14 施設）
治験期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

2.2.5.2　試験成績

2.2.5.2.1　被験者の内訳

21 例の被験者が組み入れられ，プララトレキサート維持療法群に 14 例，経過観察群に 7 例が割付けられた。6 サイクル以上の CHOP をベースとした療法（1. CHOP 21，2.CHOP14，3.CHOEP，4.その他の CHOP 類似療法）を完了したことを確認し得た 21 例全例を安全性解析対象集団に含めた。

プララトレキサート維持療法群全例がプララトレキサートの投与を中止した。中止理由は，3 例（21%）が病勢進行，4 例（29%）が有害事象，3 例（21%）が治験依頼者の判断，1 例（7%）が被験者の判断，1 例（7%）が治験責任医師の判断，1 例（7%）がプララトレキサートの投与間隔が 28 日を超えたこと，1 例（7%）がその他による中止であった。経過観察群の被験者も全例が試験を中止した。中止理由は，2 例（29%）が病勢進行，2 例（29%）が治験責任医師の判断，3 例（43%）が治験依頼者の判断であった。

試験期間中に死亡した被験者は 4 例（19%）であった。これらの内訳はプララトレキサート維持療法群が 3 例，経過観察群が 1 例であった。

2.2.5.2.2　人口統計学的特性

被験者全体では大半が男性（13 例，62%）であり，女性（8 例，38%）より多かったが，プララトレキサート維持療法群では女性（8 例，57%）が男性（6 例，43%）より多かった。プララトレキサート維持療法群の大半は白人（10 例，71%）であり，次いでアジア人（2 例，14%），黒人（1 例，7%），不明（1 例，7%）の順であった。プララトレキサート維持療法群での年齢の中央値（範囲）は 72 歳（51～83 歳）であり，平均年齢は 68.4 歳であった。経過観察群での年齢の中央値（範囲）は 61 歳（44～83 歳）であり，平均年齢は 62.9 歳であった。年齢及び人種において両群の分布は類似していた。

2.2.5.2.3　安全性

1)　有害事象

全被験者のうち 20 例（95%）で，試験実施下で発現した有害事象（TEAE）が認められた。プララトレキサート維持療法群では 14 例全例（100%），経過観察群では 6 例（86%）で TEAE が認められた。

器官別大分類別で発現頻度が高かった TEAE（プララトレキサート維持療法群で 10%を超えた器官別大分類）は，「胃腸障害」（11 例，79%），「皮膚および皮下組織障害」（11 例，79%），「一般・全身障害および投与部位の状態」（9 例，64%），「感染症および寄生虫症」（9 例，64%），「筋骨格系および結合組織障害」（8 例，57%），「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（8 例，57%），「神経系障害」（7 例，50%）であった。

最もよくみられた TEAE［両群で 20%を超えて発現した TEAE（基本語)］は「疲労」［プララトレキサート維持療法群：6 例（43%），経過観察群：2 例（29%)］であった。

プララトレキサート維持療法群で 20%を超えて発現した TEAE は「悪心」(6 例，43%)，「下痢」(6 例，43%)，「疲労」(6 例，43%)，「関節痛」(6 例，43%)，「鼻出血」(5 例，36%)，「咳嗽」(5 例，36%)，「口内炎」(5 例，36%)，「粘膜の炎症」(4 例，29%)，「末梢性ニューロパチー」(4 例，29%)，「そう痒症」(4 例，29%)，「嘔吐」(4 例，29%)，「便秘」(3 例，21%)，「発熱」(3 例，21%)，「上気道感染」(3 例，21%)，「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」(3 例，21%)，「口内乾燥」(3 例，21%)，「食欲減退」(3 例，21%)，「頭痛」(3 例，21%)，「発疹」(3 例，21%)，及び「腹痛」(3 例，21%) であった。経過観察群で発現頻度が 30%を超えた TEAE はなかった (表 2.7.6 - 62)。

表 2.7.6 - 62 TEAE 発現状況（PDX-017 試験）

器官別大分類 基本語	プララトレキサート 維持療法群 (N=14) n (%)	経過観察群 (N=7) n (%)	計 (N=21) n (%)
TEAE 発現例	14 (100)	6 (86)	20 (95)
血液およびリンパ系障害	2 (14)	1 (14)	3 (14)
貧血	1 (7)	0	1 (5)
好中球減少症	1 (7)	1 (14)	2 (10)
血小板減少症	2 (14)	0	2 (10)
心臓障害	1 (7)	1 (14)	2 (10)
心停止	1 (7)	0	1 (5)
洞性徐脈	0	1 (14)	1 (5)
頻脈	1 (7)	0	1 (5)
先天性，家族性および遺伝性障害	1 (7)	0	1 (5)
魚鱗癬	1 (7)	0	1 (5)
眼障害	1 (7)	0	1 (5)
白内障	1 (7)	0	1 (5)
高眼圧症	1 (7)	0	1 (5)
視力低下	1 (7)	0	1 (5)
胃腸障害	11 (79)	2 (29)	13 (62)
腹部不快感	1 (7)	0	1 (5)
腹痛	3 (21)	1 (14)	4 (19)
上腹部痛	1 (7)	0	1 (5)
アフタ性口内炎	1 (7)	0	1 (5)
便秘	3 (21)	1 (14)	4 (19)
下痢	6 (43)	1 (14)	7 (33)
口内乾燥	3 (21)	0	3 (14)
消化不良	1 (7)	0	1 (5)
胃腸障害	1 (7)	0	1 (5)
血便排泄	1 (7)	0	1 (5)
痔核	2 (14)	0	2 (10)
胃排出不全	1 (7)	0	1 (5)
口唇潰瘍	1 (7)	0	1 (5)
悪心	6 (43)	1 (14)	7 (33)
口腔知覚不全	1 (7)	0	1 (5)
口内炎	5 (36)	1 (14)	6 (29)
嘔吐	4 (29)	0	4 (19)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (64)	2 (29)	11 (52)
無力症	1 (7)	0	1 (5)
胸痛	1 (7)	0	1 (5)
悪寒	0	1 (14)	1 (5)
顔面浮腫	1 (7)	0	1 (5)

器官別大分類 基本語	プララトレキサート 維持療法群 (N=14) n (%)	経過観察群 (N=7) n (%)	計 (N=21) n (%)
疲労	6 (43)	2 (29)	8 (38)
局所腫脹	2 (14)	0	2 (10)
倦怠感	1 (7)	0	1 (5)
粘膜の炎症	4 (29)	0	4 (19)
非心臓性胸痛	1 (7)	0	1 (5)
末梢性浮腫	1 (7)	0	1 (5)
発熱	3 (21)	1 (14)	4 (19)
感染症および寄生虫症	9 (64)	3 (43)	12 (57)
ウイルス性気管支炎	1 (7)	0	1 (5)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (7)	0	1 (5)
結膜炎	1 (7)	0	1 (5)
膀胱炎	1 (7)	0	1 (5)
憩室炎	1 (7)	0	1 (5)
真菌感染	1 (7)	0	1 (5)
インフルエンザ	1 (7)	0	1 (5)
鼻咽頭炎	0	1 (14)	1 (5)
鼻炎	1 (7)	0	1 (5)
副鼻腔炎	1 (7)	0	1 (5)
皮膚感染	1 (7)	0	1 (5)
上気道感染	3 (21)	2 (29)	5 (24)
ウイルス感染	1 (7)	0	1 (5)
傷害，中毒および処置合併症	5 (36)	0	5 (24)
挫傷	1 (7)	0	1 (5)
転倒	2 (14)	0	2 (10)
足骨折	1 (7)	0	1 (5)
頭蓋骨骨折	1 (7)	0	1 (5)
硬膜下血腫	1 (7)	0	1 (5)
創傷	1 (7)	0	1 (5)
臨床検査	4 (29)	0	4 (19)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (21)	0	3 (14)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (14)	0	2 (10)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (7)	0	1 (5)
体温上昇	1 (7)	0	1 (5)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (7)	0	1 (5)
体重増加	1 (7)	0	1 (5)
代謝および栄養障害	3 (21)	1 (14)	4 (19)
食欲減退	3 (21)	1 (14)	4 (19)
低ナトリウム血症	1 (7)	0	1 (5)

器官別大分類 基本語	プララトレキサート 維持療法群 (N=14) n (%)	経過観察群 (N=7) n (%)	計 (N=21) n (%)
筋骨格系および結合組織障害	8 (57)	2 (29)	10 (48)
関節痛	6 (43)	0	6 (29)
背部痛	2 (14)	0	2 (10)
側腹部痛	1 (7)	0	1 (5)
筋痙縮	0	1 (14)	1 (5)
筋力低下	1 (7)	0	1 (5)
筋骨格系胸痛	1 (7)	0	1 (5)
筋骨格痛	1 (7)	1 (14)	2 (10)
筋肉痛	2 (14)	0	2 (10)
四肢痛	1 (7)	0	1 (5)
神経系障害	7 (50)	2 (29)	9 (43)
頚動脈閉塞	1 (7)	0	1 (5)
痙攣	1 (7)	0	1 (5)
注意力障害	0	1 (14)	1 (5)
浮動性めまい	1 (7)	0	1 (5)
異常感覚	1 (7)	0	1 (5)
頭蓋内出血	1 (7)	0	1 (5)
頭痛	3 (21)	1 (14)	4 (19)
運動低下	1 (7)	0	1 (5)
嗜眠	1 (7)	0	1 (5)
末梢性ニューロパチー	4 (29)	0	4 (19)
錯感覚	1 (7)	0	1 (5)
坐骨神経痛	1 (7)	0	1 (5)
失神	0	1 (14)	1 (5)
第７脳神経麻痺	1 (7)	0	1 (5)
精神障害	4 (29)	0	4 (19)
錯乱状態	1 (7)	0	1 (5)
うつ病	2 (14)	0	2 (10)
幻覚	1 (7)	0	1 (5)
不眠症	2 (14)	0	2 (10)
精神状態変化	1 (7)	0	1 (5)
腎および尿路障害	3 (21)	1 (14)	4 (19)
排尿困難	1 (7)	1 (14)	2 (10)
夜間頻尿	1 (7)	0	1 (5)
尿失禁	1 (7)	0	1 (5)
尿路痛	0	1 (14)	1 (5)
生殖系および乳房障害	0	1 (14)	1 (5)
勃起不全	0	1 (14)	1 (5)

器官別大分類 基本語	プララトレキサート 維持療法群 (N=14) n (%)	経過観察群 (N=7) n (%)	計 (N=21) n (%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	8 (57)	3 (43)	11 (52)
咳嗽	5 (36)	2 (29)	7 (33)
発声障害	1 (7)	0	1 (5)
呼吸困難	2 (14)	1 (14)	3 (14)
鼻出血	5 (36)	0	5 (24)
しゃっくり	1 (7)	0	1 (5)
鼻閉	2 (14)	0	2 (10)
口腔咽頭痛	2 (14)	1 (14)	3 (14)
胸膜痛	1 (7)	0	1 (5)
湿性咳嗽	1 (7)	0	1 (5)
鼻漏	0	2 (29)	2 (10)
くしゃみ	1 (7)	0	1 (5)
皮膚および皮下組織障害	11 (79)	3 (43)	14 (67)
脱毛症	1 (7)	0	1 (5)
水疱	1 (7)	0	1 (5)
皮膚乾燥	2 (14)	1 (14)	3 (14)
湿疹	1 (7)	1 (14)	2 (10)
紅斑	1 (7)	0	1 (5)
多汗症	1 (7)	1 (14)	2 (10)
斑	1 (7)	0	1 (5)
メラノーシス	1 (7)	0	1 (5)
爪の障害	1 (7)	0	1 (5)
寝汗	1 (7)	0	1 (5)
爪破損	1 (7)	0	1 (5)
陰茎潰瘍形成	1 (7)	0	1 (5)
色素沈着障害	1 (7)	0	1 (5)
そう痒症	4 (29)	0	4 (19)
全身性そう痒症	1 (7)	0	1 (5)
発疹	3 (21)	0	3 (14)
斑状丘疹状皮疹	0	1 (14)	1 (5)
そう痒性皮疹	1 (7)	0	1 (5)
皮膚色素過剰	2 (14)	0	2 (10)
皮膚潰瘍	2 (14)	0	2 (10)
外科および内科処置	0	2 (29)	2 (10)
歯内療法	0	1 (14)	1 (5)
ステント除去	0	1 (14)	1 (5)

器官別大分類 基本語	プララトレキサート 維持療法群 (N=14) n (%)	経過観察群 (N=7) n (%)	計 (N=21) n (%)
血管障害	4 (29)	0	4 (19)
高血圧	2 (14)	0	2 (10)
低血圧	1 (7)	0	1 (5)
静脈瘤	1 (7)	0	1 (5)

MedDRA ver. 17.0
引用元：PDX-017 試験　CSR（5.3.5.4.1）　Table 14-3-1-2

関連ありと判定された TEAE（副作用）は，プララトレキサート維持療法群の全例（14 例）で認められた。

プララトレキサート維持療法群で 20%を超えて発現した副作用は「口内炎」（5 例，36%），「下痢」（5 例，36%），「悪心」（5 例，36%），「疲労」（5 例，36%），「嘔吐」（4 例，29%），「粘膜の炎症」（4 例，29%），「末梢性ニューロパチー」（4 例，29%），「鼻出血」（3 例，21%），「食欲減退」（3 例，21%），「口内乾燥」（3 例，21%）及び「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」（3 例，21%）であった（表 2.7.6 - 63）。

表 2.7.6 - 63 副作用発現状況（PDX-017 試験）

器官別大分類 基本語	プララトレキサート 維持療法群 (N=14) n (%)	経過観察群 (N=7) n (%)	計 (N=21) n (%)
発現例	14 (100)	0	14 (67)
血液およびリンパ系障害	2 (14)	0	2 (10)
貧血	1 (7)	0	1 (5)
好中球減少症	1 (7)	0	1 (5)
血小板減少症	1 (7)	0	1 (5)
先天性，家族性および遺伝性障害	1 (7)	0	1 (5)
魚鱗癬	1 (7)	0	1 (5)
胃腸障害	11 (79)	0	11 (52)
腹部不快感	1 (7)	0	1 (5)
腹痛	1 (7)	0	1 (5)
アフタ性口内炎	1 (7)	0	1 (5)
便秘	2 (14)	0	2 (10)
下痢	5 (36)	0	5 (24)
口内乾燥	3 (21)	0	3 (14)
痔核	1 (7)	0	1 (5)
口唇潰瘍	1 (7)	0	1 (5)
悪心	5 (36)	0	5 (24)
口腔知覚不全	1 (7)	0	1 (5)
口内炎	5 (36)	0	5 (24)

器官別大分類 基本語	プララトレキサート 維持療法群 (N=14) n (%)	経過観察群 (N=7) n (%)	計 (N=21) n (%)
嘔吐	4 (29)	0	4 (19)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (50)	0	7 (33)
顔面浮腫	1 (7)	0	1 (5)
疲労	5 (36)	0	5 (24)
局所腫脹	1 (7)	0	1 (5)
倦怠感	1 (7)	0	1 (5)
粘膜の炎症	4 (29)	0	4 (19)
非心臓性胸痛	1 (7)	0	1 (5)
感染症および寄生虫症	4 (29)	0	4 (19)
膀胱炎	1 (7)	0	1 (5)
憩室炎	1 (7)	0	1 (5)
皮膚感染	1 (7)	0	1 (5)
上気道感染	1 (7)	0	1 (5)
傷害，中毒および処置合併症	3 (21)	0	3 (14)
挫傷	1 (7)	0	1 (5)
転倒	1 (7)	0	1 (5)
硬膜下血腫	1 (7)	0	1 (5)
創傷	1 (7)	0	1 (5)
臨床検査	4 (29)	0	4 (19)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (21)	0	3 (14)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (14)	0	2 (10)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (7)	0	1 (5)
体温上昇	1 (7)	0	1 (5)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (7)	0	1 (5)
体重増加	1 (7)	0	1 (5)
代謝および栄養障害	3 (21)	0	3 (14)
食欲減退	3 (21)	0	3 (14)
低ナトリウム血症	1 (7)	0	1 (5)
筋骨格系および結合組織障害	3 (21)	0	3 (14)
背部痛	1 (7)	0	1 (5)
側腹部痛	1 (7)	0	1 (5)
筋力低下	1 (7)	0	1 (5)
筋肉痛	2 (14)	0	2 (10)
神経系障害	6 (43)	0	6 (29)
浮動性めまい	1 (7)	0	1 (5)
異常感覚	1 (7)	0	1 (5)
頭蓋内出血	1 (7)	0	1 (5)
頭痛	2 (14)	0	2 (10)

器官別大分類 基本語	プララトレキサート 維持療法群 (N=14) n (%)	経過観察群 (N=7) n (%)	計 (N=21) n (%)
運動低下	1 (7)	0	1 (5)
嗜眠	1 (7)	0	1 (5)
末梢性ニューロパチー	4 (29)	0	4 (19)
錯感覚	1 (7)	0	1 (5)
精神障害	4 (29)	0	4 (19)
うつ病	1 (7)	0	1 (5)
幻覚	1 (7)	0	1 (5)
不眠症	2 (14)	0	2 (10)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	6 (43)	0	6 (29)
咳嗽	2 (14)	0	2 (10)
発声障害	1 (7)	0	1 (5)
呼吸困難	1 (7)	0	1 (5)
鼻出血	3 (21)	0	3 (14)
しゃっくり	1 (7)	0	1 (5)
口腔咽頭痛	1 (7)	0	1 (5)
皮膚および皮下組織障害	7 (50)	0	7 (33)
脱毛症	1 (7)	0	1 (5)
水疱	1 (7)	0	1 (5)
皮膚乾燥	1 (7)	0	1 (5)
湿疹	1 (7)	0	1 (5)
斑	1 (7)	0	1 (5)
メラノーシス	1 (7)	0	1 (5)
爪の障害	1 (7)	0	1 (5)
爪破損	1 (7)	0	1 (5)
陰茎潰瘍形成	1 (7)	0	1 (5)
色素沈着障害	1 (7)	0	1 (5)
そう痒症	2 (14)	0	2 (10)
発疹	1 (7)	0	1 (5)
そう痒性皮疹	1 (7)	0	1 (5)
皮膚色素過剰	1 (7)	0	1 (5)
血管障害	1 (7)	0	1 (5)
高血圧	1 (7)	0	1 (5)

MedDRA ver. 17.0
引用元：PDX-017 試験　CSR（5.3.5.4.1）　Table 14-3-1-4

Grade 3 又は 4 の副作用はプララトレキサート維持療法群の 7 例（50%）で認められた。その内訳は「胃腸障害」［2 例（14%）：Grade 3 の「口内炎」及び「腹痛」（各 1 例，7%）］，「一般・全身障害および投与部位の状態」［3 例（21%）：Grade 3 の「粘膜の炎症」（3 例，21%）及び「非心臓

性胸痛」（1 例，7%）],「臨床検査」[2 例（14%）: Grade 3 の「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」及び「γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加」（各 1 例，7%）],「傷害，中毒および処置合併症」[1 例（7%）: Grade 3 の「転倒」及び「頭蓋骨骨折」],「神経系障害」[1 例（7%）: Grade 3 の「頚動脈閉塞」,「痙攣」及び「嗜眠」],「血液およびリンパ系障害」[2 例（14%）: Grade 3 の「貧血」,「好中球減少症」及び「血小板減少症」（各 1 例，7%）],「代謝および栄養障害」[1 例（7%）: Grade 3 の「低ナトリウム血症」] であった。

2)　死亡

試験期間中に計 4 例が死亡した（プララトレキサート維持療法群：3 例，経過観察群：1 例）。

プララトレキサート維持療法群で死亡した 3 例の内訳は，病勢進行による死亡（被験者[redacted]031），化学療法後の敗血症による死亡（被験者[redacted]108）及び Grade 5 の心停止を含む複数の合併症による死亡（被験者[redacted]447）であった。経過観察群の 1 例（被験者[redacted]612）は病勢進行による死亡であった。

3)　その他の重篤な TEAE

重篤な TEAE は 4 例（19%，いずれもプララトレキサート維持療法群）の被験者で発現した。重篤な TEAE 発現状況を表 2.7.6 - 64 に示した。

表 2.7.6 - 64　重篤な TEAE 発現状況（PDX-017 試験）

器官別大分類 基本語	プララトレキサート 維持療法群 (N=14) n (%)	経過観察群 (N=7) n (%)	計 (N=21) n (%)
発現例	4 (29)	0	4 (19)
心臓障害	1 (7)	0	1 (5)
心停止	1 (7)	0	1 (5)
胃腸障害	1 (7)	0	1 (5)
口内炎	1 (7)	0	1 (5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (7)	0	1 (5)
非心臓性胸痛	1 (7)	0	1 (5)
傷害，中毒および処置合併症	1 (7)	0	1 (5)
硬膜下血腫	1 (7)	0	1 (5)
代謝および栄養障害	1 (7)	0	1 (5)
低ナトリウム血症	1 (7)	0	1 (5)
神経系障害	3 (21)	0	3 (14)
頚動脈閉塞	1 (7)	0	1 (5)
頭蓋内出血	1 (7)	0	1 (5)
第 7 脳神経麻痺	1 (7)	0	1 (5)

器官別大分類 基本語	プララトレキサート維持療法群 (N=14) n (%)	経過観察群 (N=7) n (%)	計 (N=21) n (%)
精神障害	1 (7)	0	1 (5)
錯乱状態	1 (7)	0	1 (5)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (7)	0	1 (5)
呼吸困難	1 (7)	0	1 (5)

MedDRA ver. 17.0
引用元：PDX-017 試験　CSR（5.3.5.4.1）　Table 14-3-1-3

4)　重要な TEAE

重要な TEAE（貧血，食欲不振，口内乾燥，消化不良，肝機能検査異常，粘膜の炎症，好中球減少症，浮腫，そう痒症，発疹及び血小板減少症）は 14 例（67%）の被験者で発現した（プララトレキサート維持療法群：11 例，経過観察群：3 例）。経過観察群と比較してプララトレキサート維持療法群で発現頻度が高かった重要な TEAE は「口内乾燥」（3 例，21%），「食欲不振」（3 例，21%），「発疹」（3 例，21%），「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」（3 例，21%），「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」（2 例，14%），「粘膜の炎症」（4 例，29%），「口内炎」（5 例，36%），「そう痒症」（4 例，29%）及び「血小板減少症」（2 例，14%）であった（表 2.7.6 - 65）。「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」，「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」，「口内炎」，「粘膜の炎症」及び「血小板減少症」の重症度は Grade 3 又は 4 であった。重要な TEAE のうち，プララトレキサートと関連ありと判断された事象で死亡に至ったものはなかった。

表 2.7.6 - 65 重要な TEAE 発現状況（PDX-017 試験）

重要な TEAE 基本語	プララトレキサート維持療法群 (N=14) n (%)	経過観察群 (N=7) n (%)	計 (N=21) n (%)
発現例	11 (79)	3 (43)	14 (67)
貧血	1 (7)	0	1 (5)
貧血	1 (7)	0	1 (5)
食欲不振	3 (21)	1 (14)	4 (19)
食欲減退	3 (21)	1 (14)	4 (19)
口内乾燥	3 (21)	0	3 (14)
口内乾燥	3 (21)	0	3 (14)
消化不良	1 (7)	0	1 (5)
消化不良	1 (7)	0	1 (5)
肝機能検査異常	3 (21)	0	3 (14)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (21)	0	3 (14)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (14)	0	2 (10)

重要な TEAE 基本語	プララトレキサート維持療法群 (N=14) n (%)	経過観察群 (N=7) n (%)	計 (N=21) n (%)
粘膜の炎症	8 (57)	1 (14)	9 (43)
粘膜の炎症	4 (29)	0	4 (19)
口内炎	5 (36)	1 (14)	6 (29)
好中球減少症	1 (7)	1 (14)	2 (10)
好中球減少症	1 (7)	1 (14)	2 (10)
浮腫	1 (7)	0	1 (5)
末梢性浮腫	1 (7)	0	1 (5)
そう痒症	4 (29)	0	4 (19)
そう痒症	4 (29)	0	4 (19)
発疹	5 (36)	2 (29)	7 (33)
皮膚乾燥	2 (14)	1 (14)	3 (14)
発疹	3 (21)	0	3 (14)
斑状丘疹状皮疹	0	1 (14)	1 (5)
血小板減少症	2 (14)	0	2 (10)
血小板減少症	2 (14)	0	2 (10)

MedDRA ver. 17.0
引用元：PDX-017 試験　CSR（5.3.5.4.1）　Table 14-3-1-17

5) 中止に至った TEAE

中止に至った TEAE はプララトレキサート維持療法群で 4 例（29%）に発現した。その内訳は「頚動脈閉塞」による中止が 1 例，「紅斑」による中止が 1 例，「腹痛」，「嘔吐」及び「下痢」による中止が 1 例及び「心停止」による中止が 1 例であった。

6) 臨床検査値

プララトレキサート維持療法群では血液学的検査値，好中球数，血小板数及び白血球数の減少が認められた。主なものは「ヘモグロビン減少」（1 例，7%），「好中球数減少」（3 例，21%），「血小板数減少」（2 例，14%）であった。プララトレキサート維持療法群では血液生化学検査異常も認められた。主な異常は「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」（1 例，7%）であった。Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常は「ヘモグロビン減少」（Grade 3 : 1 例，7%），「好中球数減少」（Grade 3 : 3 例，29%），「血小板数減少」（Grade 3 及び 4 : 2 例，14%）であり，Grade 5 の臨床検査値異常は認められなかった。

2.2.5.3 結論

- 安全性解析対象集団に含めた被験者は全例（21 例）であり，プララトレキサート維持療法群 14 例，経過観察群 7 例であった。本試験は被験者の組入れが困難であったことから中止された。

- 初期治療として CHOP をベースとした療法で客観的奏効が得られた初発 PTCL 患者 14 例にプララトレキサート 30 mg/m^2 を投与したときの毒性プロファイルは許容できるものであり，発現した毒性は予想されたものであった。因果関係を問わない TEAE の発現頻度は 100%であったが，複雑な既往歴を有し，CHOP をベースとした療法を受けていた患者集団では一貫した結果であり，想定されたものであった。大半の被験者（57%）は当該用量を維持し，減量した被験者の割合は 43%であった。何人かの被験者は中断なく，20 を超えたサイクル数の治療に対し忍容性を示した。TEAE によりプララトレキサートの投与を中止した被験者の割合は 29%であった。
- 試験期間中の死亡は 4 例であった。病勢進行により死亡した被験者はプララトレキサート維持療法群及び経過観察群で各 1 例であった。プララトレキサート維持療法群での残りの死亡例は Grade 5 の心停止によるものが 1 例，化学療法後の敗血症によるものが 1 例であった。
- 高頻度で認められた TEAE（25%超）は「下痢」,「疲労」,「悪心」,「口内炎」,「粘膜の炎症」,「末梢性ニューロパチー」及び「嘔吐」であった。高頻度で認められた因果関係を問わない Grade 3 以上の TEAE は「血小板減少症」（2 例，14%）,「粘膜炎」（3 例，21%）であり予想されたものであった。Grade 5 の副作用は 1 例の被験者で発現した「頭蓋内出血」及び「硬膜下血腫」のみであった。当該被験者の死因は心停止であり治験責任医師は死亡についてはプララトレキサートと関連なしと判定した。
- TEAE の発現は経過観察群と比較してプララトレキサート維持療法群で多かったが，当該試験はプララトレキサート維持療法群及び経過観察群に被験者を 2 対 1 で割付けた非盲検試験であったことから，このことが群間での発現率の違いの要因であった可能性が考えられた。
- 被験者が限られていたものの，全体としてプララトレキサートの忍容性は良好であり，安全性プロファイルは予想された範囲のものであった。

2.2.6　海外第 I 相臨床試験（PDX-019 試験）［参考資料］（第 5.3.3.3.1 項）

2.2.6.1　試験方法

海外第 I 相臨床試験（PDX-019 試験）の試験方法を表 2.7.6 - 66 に示した。

表 2.7.6 - 66　試験方法の概略（PDX-019 試験）

項目	内容
試験の課題	軽度，中等度，又は高度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評価する第 I 相非盲検試験
試験の目的	主要目的 ・腎機能障害患者での推奨用量を決定する ・腎機能障害を有する患者へ投与したときのプララトレキサートの薬物動態を確認する 副次目的 ・腎機能障害を有する患者へ投与したときのプララトレキサートの安全性を検討する
治験デザイン	多施設共同，並行群，非盲検試験
組入れ基準	主な選択基準 1)　再発又は難治性又は標準的な治療法がない進行固形癌又は進行リンパ腫／骨髄腫であることが組織学的に診断された患者 2)　以下の基準の血液透析を必要としない腎機能正常患者又は腎機能障害患者。 コホート A（腎機能正常患者）：　推算糸球体濾過量（eGFR）：90 mL/分/1.73 m^2 以上 コホート B（軽度腎機能障害患者）：　eGFR：60 mL/分/1.73 m^2 以上 90 mL/分/1.73 m^2 未満 コホート C（中等度腎機能障害患者）：　eGFR：30 mL/分/1.73 m^2 以上 60 mL/分/1.73 m^2 未満 コホート D（高度腎機能障害患者）：　eGFR：15 mL/分/1.73 m^2 以上 30 mL/分/1.73 m^2 未満 3)　前治療について以下の基準を満たす患者。 • 前治療を受けていること。自家移植は可とする。活動性移植片対宿主病（GVHD）のエビデンスがなく，シクロスポリン A，タクロリムス（Prograf®）等の腎毒性を発現することが認識されている薬剤が投与されていなければ同種移植も可とする。 • 前治療による毒性所見から回復している患者。 4)　Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG-PS）が 2 以下の患者。 5)　18 歳以上の患者。

表 2.7.6 - 66　試験方法の概略（PDX-019 試験）

項目	内容
組入れ基準（続き）	6)　血液学的検査及び肝機能検査結果が以下を満たす患者 • 好中球数：1000/μL 以上 • 血小板数：100000/μL 以上 • 総ビリルビン値：1.5 mg/dL 以下 • アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）：基準値上限の 2.5 倍以下 • アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）：基準値上限の 2.5 倍以下 7)　妊娠可能な女性は同意取得時から少なくともプララトレキサートの最終投与後 30 日までは医学的に受け入れられている避妊法を実践することに同意し，初回の治験薬投与前 14 日以内に妊娠検査が陰性であること。ただし，閉経後 1 年以上（12 ヵ月超の無月経と定義）又は不妊手術を受けた女性はその限りではない。 8)　不妊手術を受けていない男性は治験薬投与開始時から最終投与後 90 日まで医学的に受け入れられている避妊法を実践することに同意すること。 9)　文書により同意する者。 <u>主な除外基準</u> 1)　疾患又は毒性に関連した急性又は進行性の腎又は肝機能障害を有する者（後腹膜疾患による閉塞性尿路疾患，タンパク尿，ネフローゼ症候群等）。 2)　試験治療開始前 3 週間以内に全身性ステロイドの投与を受けた者。ただし，10 mg/日以下のプレドニゾン経口投与又はこれに相当するものを 1 ヵ月以上連続して投与している場合を除く。 3)　以下の抗癌剤を試験薬投与直前まで投与されている者又は試験期間中投与する予定である者 ・試験薬投与前 4 週以内の化学療法又は生物学的製剤療法の使用 ・試験薬投与前 6 週間以内のニトロソウレア又はマイトマイシン C の使用 ・試験薬投与前 4 週間以内の既存の放射線療法（骨髄量の 10%を超え領域への照射）の実施 ・試験薬投与前 4 週間以内の治験薬，治験生物学的製剤又は治験機器の使用 ・試験薬投与前 12 週間以内のベバシズマブ治療又は消失半減期が長い他の治療法の実施 4)　これまでにプララトレキサート投与を受け，その毒性により投与を中止した者。

表 2.7.6 - 66　試験方法の概略（PDX-019 試験）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>組入れ基準
（続き）</td><td>5)　以下に該当する者。
・NYHA 分類 III/IV のうっ血性心不全を有する者
・スクリーニング期間中に適切な高血圧治療を受けても血圧が 180/110 を超えるコントロール不良の高血圧症を有する者
・ヒト免疫不全ウイルス（HIV）陽性で CD4 リンパ球数が 100/mm^3 未満又は過去 3 ヵ月間にウイルス量が検出され，抗レトロウイルス薬の投与を受けている者
・B 型又は C 型肝炎ウイルス感染者で，ウイルス量が検出可能な患者，肝炎が慢性的に活性化している免疫学的エビデンスを有する患者又は抗ウイルス治療を受けている又は必要とする者
・治療を要する活動性の中枢神経系疾患を有する者
・コントロール不良の活動性感染症，不安定心疾患を含む病状又は治験実施計画書に規定する治療を受けることに悪影響を来す他の重篤な疾患を有する者
6)　試験開始前 2 ヵ月以内に大手術を受けた者</td></tr>
<tr><td>症例数</td><td>計画時：24 例（各コホート 6 例）
実施時：27 例（コホート A：6 例，B：9 例，C：6 例，D：6 例）</td></tr>
<tr><td>治験薬</td><td>プララトレキサート注射剤（Lot No. 164I1108 及び 9K002U）</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>
<table>
<tr><th rowspan="2">コホート</th><th rowspan="2">腎機能</th><th colspan="2">被験者数</th><th colspan="2">開始用量</th></tr>
<tr><th>計画時</th><th>実施時</th><th>計画時</th><th>実施時</th></tr>
<tr><td>A</td><td>正常
eGFR：90 mL/分/1.73 m^2 以上</td><td>6</td><td>6</td><td>30 mg/m^2</td><td>30 mg/m^2</td></tr>
<tr><td>B</td><td>軽度腎機能障害
eGFR：60 mL/分/1.73 m^2 以上 90 mL/分/1.73 m^2 未満</td><td>6</td><td>9</td><td>30 mg/m^2</td><td>30 mg/m^2</td></tr>
<tr><td>C</td><td>中等度腎機能障害
eGFR：30 mL/分/1.73 m^2 以上 60 mL/分/1.73 m^2 未満</td><td>6</td><td>6</td><td>30 mg/m^2</td><td>30 mg/m^2</td></tr>
<tr><td>D</td><td>高度腎機能障害
eGFR：15 mL/分/1.73 m^2 以上 30 mL/分/1.73 m^2 未満</td><td>6</td><td>6</td><td>20 mg/m^2</td><td>15 mg/m^2</td></tr>
</table>
被験者は 7 週間を 1 サイクルとしてプララトレキサートを 3～5 分かけて静脈内に週に 1 回，6 週間連続して投与された。</td></tr>
</table>

表 2.7.6 - 66　試験方法の概略（PDX-019 試験）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>以下の投与中止基準のいずれかに該当するまで, プララトレキサートの投与を継続した。
・実施施設の標準的な評価に基づき病勢進行が認められた場合
・治療のため放射線療法又は全身性化学療法／生物学的製剤療法を開始する場合
・10 mg/日を超えるプレドニゾン経口投与又はこれに相当する全身性ステロイド治療を 5 日を超えて開始又は増量する場合
・プララトレキサートの投与間隔が 28 日を超える場合
・試験参加に影響する有害事象が発現した場合
・被験者の判断
・追跡不能の場合
・治験責任医師の判断
・治験依頼者の判断</td></tr>
<tr><td>検査・観察項目</td><td>
<table>
<tr><th rowspan="2">来院</th><th rowspan="2">スクリーニング</th><th colspan="2">第 1 サイクル</th><th>後続サイクル</th><th>追跡調査</th></tr>
<tr><th>Dose 1</th><th>Dose 2～6</th><th>Day 1</th><th>安全性追跡調査</th></tr>
<tr><td>同意取得</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>適格性</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>病理組織記録</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>既往歴/手術歴</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>先行治療の記録・反応性</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>血圧</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>12 誘導心電図</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>ECOG-PS</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>MDRD 式に基づく eGFR 算出</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>血液学的検査</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>血液生化学検査</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>尿検査</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>血清妊娠検査</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>ビタミン B_{12} 投与</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>葉酸投与</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>有害事象/転帰</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>身体所見</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>体表面積算出</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>血漿中薬物動態</td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>尿中薬物動態</td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>PDX 投与</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>中止理由の記録</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>後続治療の記録</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
</table>
略号：ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status，PDX = プララトレキサート，MDRD=腎疾患用食（modification of diet in renal disease）
引用元：PDX-019 試験　CSR（5.3.3.3.1）　Table 3</td></tr>
</table>

表 2.7.6 - 66 試験方法の概略（PDX-019 試験）

項目	内容
評価項目	安全性 身体所見，臨床検査値，試験実施下で発現した有害事象（TEAE），重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象について評価した。 薬物動態 薬物動態プロファイル（血漿中薬物動態パラメータ，尿中排泄パラメータ） 有効性 本試験では有効性評価は実施しなかった。
解析方法	解析対象集団 1) 安全性解析対象集団 試験に組み入れられ，プララトレキサートを 1 回以上投与された全被験者。 2) 薬物動態解析対象集団 安全性解析対象集団から規定されたプララトレキサートの用量を投与されなかった 2 例を除いた被験者（25 例）。 解析手法 1) 安全性 試験実施下で発現した有害事象（TEAE）及びプララトレキサートと関連のある TEAE については Grade 別に MedDRA の器官別大分類及び基本語ごとに要約した。同一の有害事象が 1 例で複数回発現した場合は最大 Grade を採用し要約した。臨床検査値については，各来院時のベースライン時からの変化を示した。主要な臨床検査値についてはベースライン時の Grade と試験期間での最大 Grade についてクロス表を用いたシフトテーブルを作成した。 2) 薬物動態 コホートごとに血漿中及び尿中の各種薬物動態パラメータを推定した。プララトレキサートの各ジアステレオマーについて尿中排泄率のプロファイル及び血漿中濃度の推移を評価した。
公表論文	なし
治験実施施設	米国（5 施設）
治験期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

2.2.6.2 試験成績

2.2.6.2.1 被験者の内訳

本試験には計 29 例が組み入れられた。このうち 2 例はプララトレキサートを投与されなかったため，安全性解析対象集団に採用された被験者は 27 例であった。これら 27 例のうち，15 例（56%）は治験実施計画書に従って試験を完了した。残る 12 例（44%）は死亡（6 例）及び同意の撤回（6 例）により試験を中止した。

全被験者がプララトレキサートの投与を中止した。中止理由は以下のとおりである。

- 病勢進行による中止例（17 例，63%）：死亡例 5 例，試験完了例 9 例及び同意の撤回による試験中止例 3 例
- 被験者の判断による中止例（4 例，15%）

- 有害事象による中止例（4 例，15%）：重度かつプララトレキサートの投与と関連のある「口内炎」3 例，中等度かつプララトレキサートの投与と関連のある「疲労」1 例（全例が治験実施計画書に沿った試験完了例）
- 治験責任医師の判断による中止例（1 例，4%）：被験者の死亡
- 治験依頼者の判断による中止例（1 例，4%）：治験実施計画書に沿った試験完了例で継続投与試験へ移行

2.2.6.2.2　　人口統計学的特性

安全性解析対象集団 27 例では，男性（14 例，52%）が女性（13 例，48%）よりもやや多かった。コホート B では男性の割合が低く（33%），コホート C では多かった（83%）。被験者の大半は白人（22 例，81%）で，残る被験者は黒人（5 例，19%）であった。年齢の中央値は 62.0 歳で，65 歳未満の割合が 59%，65 歳以上が 41%であった。コホート A の年齢は他のコホートと比較してやや若かった（中央値：56.5 歳，全例が 65 歳未満）。体表面積の中央値は 1.990 m^2 であった。先行治療に対する最良効果は完全奏効（CR）が 8 例（30%），部分奏効（PR）が 9 例（33%），その他が 10 例（37%）であった。コホート D の被験者で先行治療に対する最良効果が CR 又は PR であったものはいなかった。ベースライン時の ECOG-PS は，「0」（全く問題なく活動できる）が 12 例（44%），「1」（肉体的に激しい活動は制限されるが，歩行可能で，軽作業や座っての作業は行うことができる）が 13 例（48%），「2」（歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。）が 2 例（7%）であった。

2.2.6.2.3　　治療の遵守状況の測定

実施したサイクル数の中央値（範囲）は 1 サイクル（1～12 サイクル）であった。総投与回数の中央値（範囲）は 4.0 回（1～64 回），総投与量の中央値（範囲）は 90.0 mg/m^2（15～1920 mg/m^2）であった。コホート B（中央値：2.0 サイクル，投与回数 8.0 回，218.6 mg/m^2）及びコホート C（中央値：1.5 サイクル，投与回数 8.0 回，225 mg/m^2）の被験者は他のコホートの被験者と比較して，プララトレキサートの曝露量が多かった。総投与期間の中央値（範囲）は，36.0 日間（1～575 日間）であり，総投与期間においてもコホート B（中央値：73.0 日間）及びコホート C（中央値：64.5 日間）が他のコホートよりも長かった。Dose Intensity の中央値は 95.0%であり，コホート B での Dose Intensity の中央値が最も低く（66%），Dose Intensity の中央値が最も高かったのはコホート D（100%）であった。被験者の 33%で減量が，被験者の 74%で 1 回以上の中断が，被験者の 59%で 1 回以上の投与延期があった。全体として減量，中断又は延期を行った回数の中央値は 3 回であり，コホート B での中央値（8.0 回）が最も多く，コホート D での中央値（1.0）が最も少なかった。

2.2.6.2.4　　安全性

1)　有害事象

有害事象の発現状況を表 2.7.6 - 67 に示す。

全例（27 例，100%）で 1 件以上の TEAE が発現し，25 例（93%）で 1 件以上の関連のある TEAE（副作用）が発現した。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。腎機能正常患者若しくは軽度又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（他の集団の発現頻度：0～1 例，17%以下)。

被験者 23 例（85%）で 1 件以上の重症（Grade 3）又は生命を脅かす（Grade 4）TEAE が発現した。これらのうち 19 例（70%）では 1 件以上の Grade 3 又は 4 の副作用が発現した。最もよくみられた Grade 3 又は 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 4 の TEAE の発現頻度はすべてのコホートで 50%を超えており, 高度腎機能障害患者（コホート D）では 6 例全例で Grade 3 又は 4 の TEAE が発現したが，発現する事象自体はコホート間で差異はみられなかった。

表 2.7.6 - 67 有害事象発現状況（PDX-019 試験）

器官別大分類 基本語	コホート A （6 例）	コホート B （9 例）	コホート C （6 例）	コホート D （6 例）	計 （27 例）
発現例数	6(100%)	9(100%)	6(100%)	6(100%)	27(100%)
血液およびリンパ系障害	4(67%)	5(56%)	4(67%)	5(83%)	18(67%)
貧血	4(67%)	5(56%)	3(50%)	4(67%)	16(59%)
発熱性好中球減少症	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(17%)	1(4%)
白血球増加症	0(0%)	0(0%)	1(17%)	0(0%)	1(4%)
白血球減少症	1(17%)	4(44%)	0(0%)	0(0%)	5(19%)
リンパ球減少症	0(0%)	0(0%)	1(17%)	0(0%)	1(4%)
好中球減少症	0(0%)	1(11%)	1(17%)	3(50%)	5(19%)
血小板減少症	1(17%)	0(0%)	1(17%)	3(50%)	5(19%)
心臓障害	3(50%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	3(11%)
動悸	1(17%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
洞性頻脈	1(17%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
頻脈	1(17%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
眼障害	1(17%)	1(11%)	0(0%)	0(0%)	2(7%)
流涙増加	0(0%)	1(11%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
霧視	1(17%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
胃腸障害	6(100%)	9(100%)	6(100%)	6(100%)	27(100%)
腹部膨満	0(0%)	2(22%)	0(0%)	0(0%)	2(7%)
腹痛	2(33%)	4(44%)	0(0%)	0(0%)	6(22%)
上腹部痛	0(0%)	1(11%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
肛門出血	0(0%)	1(11%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
腹水	1(17%)	3(33%)	0(0%)	0(0%)	4(15%)
便通不規則	0(0%)	1(11%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)

器官別大分類 基本語	コホートA （6例）	コホートB （9例）	コホートC （6例）	コホートD （6例）	計 （27例）
便秘	1(17%)	4(44%)	3(50%)	1(17%)	9(33%)
下痢	3(50%)	5(56%)	0(0%)	0(0%)	8(30%)
嚥下障害	1(17%)	1(11%)	0(0%)	0(0%)	2(7%)
消化管運動障害	0(0%)	1(11%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
胃食道逆流性疾患	1(17%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
腸閉塞	0(0%)	1(11%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
口腔内出血	0(0%)	1(11%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
悪心	3(50%)	6(67%)	4(67%)	3(50%)	16(59%)
胃閉塞	0(0%)	1(11%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
嚥下痛	0(0%)	1(11%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
食道炎	0(0%)	1(11%)	0(0%)	1(17%)	2(7%)
口腔内痛	0(0%)	0(0%)	1(17%)	2(33%)	3(11%)
肛門周囲痛	0(0%)	1(11%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
直腸炎	0(0%)	0(0%)	1(17%)	0(0%)	1(4%)
口内炎	5(83%)	9(100%)	5(83%)	5(83%)	24(89%)
嘔吐	2(33%)	2(22%)	1(17%)	1(17%)	6(22%)
一般・全身障害および投与部位の状態	6(100%)	7(78%)	4(67%)	4(67%)	21(78%)
無力症	2(33%)	1(11%)	1(17%)	0(0%)	4(15%)
カテーテル合併症	0(0%)	0(0%)	1(17%)	0(0%)	1(4%)
悪寒	1(17%)	1(11%)	0(0%)	1(17%)	3(11%)
疾患進行	2(33%)	3(33%)	0(0%)	0(0%)	5(19%)
早期満腹	0(0%)	1(11%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
疲労	2(33%)	6(67%)	3(50%)	1(17%)	12(44%)
歩行障害	0(0%)	0(0%)	1(17%)	0(0%)	1(4%)
局所腫脹	0(0%)	1(11%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
限局性浮腫	1(17%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
非心臓性胸痛	1(17%)	1(11%)	1(17%)	0(0%)	3(11%)
末梢性浮腫	3(50%)	3(33%)	1(17%)	1(17%)	8(30%)
疼痛	1(17%)	2(22%)	0(0%)	0(0%)	3(11%)
圧痕浮腫	0(0%)	1(11%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
発熱	1(17%)	1(11%)	0(0%)	3(50%)	5(19%)
感染症および寄生虫症	0(0%)	5(56%)	5(83%)	3(50%)	13(48%)
カンジダ症	0(0%)	1(11%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
カテーテル留置部位蜂巣炎	0(0%)	0(0%)	1(17%)	0(0%)	1(4%)
蜂巣炎	0(0%)	2(22%)	1(17%)	0(0%)	3(11%)
コクサッキーウイルス感染	0(0%)	1(11%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
皮膚真菌感染	0(0%)	1(11%)	0(0%)	1(17%)	2(7%)
ヘリコバクター感染	0(0%)	1(11%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
食道カンジダ症	0(0%)	1(11%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
肺炎	0(0%)	0(0%)	1(17%)	0(0%)	1(4%)

器官別大分類 基本語	コホートA （6例）	コホートB （9例）	コホートC （6例）	コホートD （6例）	計 （27例）
膿疱性皮疹	0(0%)	1(11%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
副鼻腔炎	0(0%)	0(0%)	1(17%)	0(0%)	1(4%)
上気道感染	0(0%)	0(0%)	1(17%)	0(0%)	1(4%)
尿路感染	0(0%)	0(0%)	1(17%)	1(17%)	2(7%)
尿路性敗血症	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(17%)	1(4%)
傷害，中毒および処置合併症	0(0%)	3(33%)	0(0%)	2(33%)	5(19%)
動物咬傷	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(17%)	1(4%)
挫傷	0(0%)	1(11%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
擦過傷	0(0%)	1(11%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
転倒	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(17%)	1(4%)
放射線胃腸炎	0(0%)	1(11%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
関節脱臼	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(17%)	1(4%)
骨格損傷	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(17%)	1(4%)
外傷性潰瘍	0(0%)	1(11%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
臨床検査	4(67%)	4(44%)	3(50%)	3(50%)	14(52%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(17%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
血中ビリルビン増加	1(17%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
血中クレアチニン増加	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(17%)	1(4%)
血中マグネシウム減少	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(17%)	1(4%)
ヘモグロビン減少	0(0%)	0(0%)	1(17%)	1(17%)	2(7%)
国際標準比増加	1(17%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
平均赤血球容積異常	0(0%)	0(0%)	1(17%)	0(0%)	1(4%)
血小板数減少	2(33%)	1(11%)	1(17%)	0(0%)	4(15%)
尿量減少	0(0%)	1(11%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
体重減少	0(0%)	1(11%)	1(17%)	1(17%)	3(11%)
白血球数減少	0(0%)	0(0%)	1(17%)	2(33%)	3(11%)
白血球数増加	0(0%)	1(11%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
尿中白血球陽性	0(0%)	1(11%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
代謝および栄養障害	3(50%)	4(44%)	3(50%)	4(67%)	14(52%)
食欲不振	2(33%)	2(22%)	1(17%)	2(33%)	7(26%)
悪液質	1(17%)	1(11%)	0(0%)	0(0%)	2(7%)
脱水	0(0%)	2(22%)	0(0%)	0(0%)	2(7%)
体液貯留	0(0%)	2(22%)	0(0%)	0(0%)	2(7%)
高血糖	0(0%)	0(0%)	1(17%)	0(0%)	1(4%)
高カリウム血症	1(17%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
低アルブミン血症	1(17%)	2(22%)	0(0%)	0(0%)	3(11%)
低カルシウム血症	0(0%)	1(11%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
低血糖症	0(0%)	1(11%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
低カリウム血症	2(33%)	1(11%)	0(0%)	2(33%)	5(19%)
低マグネシウム血症	1(17%)	2(22%)	1(17%)	1(17%)	5(19%)

器官別大分類 基本語	コホートA （6例）	コホートB （9例）	コホートC （6例）	コホートD （6例）	計 （27例）
低ナトリウム血症	0(0%)	1(11%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
過小食	0(0%)	3(33%)	1(17%)	0(0%)	4(15%)
低リン酸血症	0(0%)	1(11%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
血液量減少症	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(17%)	1(4%)
鉄欠乏	0(0%)	1(11%)	1(17%)	0(0%)	2(7%)
栄養障害	0(0%)	1(11%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
筋骨格系および結合組織障害	2(33%)	3(33%)	2(33%)	2(33%)	9(33%)
関節痛	1(17%)	1(11%)	0(0%)	0(0%)	2(7%)
背部痛	1(17%)	0(0%)	2(33%)	0(0%)	3(11%)
筋痙縮	1(17%)	1(11%)	0(0%)	0(0%)	2(7%)
筋骨格系胸痛	0(0%)	0(0%)	0(0%)	2(33%)	2(7%)
筋骨格痛	1(17%)	1(11%)	0(0%)	0(0%)	2(7%)
筋肉痛	0(0%)	2(22%)	0(0%)	0(0%)	2(7%)
頚部痛	0(0%)	1(11%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
四肢痛	1(17%)	1(11%)	0(0%)	0(0%)	2(7%)
良性，悪性および詳細不明の新生物 （嚢胞およびポリープを含む）	1(17%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
非小細胞肺癌	1(17%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
神経系障害	2(33%)	2(22%)	3(50%)	1(17%)	8(30%)
浮動性めまい	0(0%)	0(0%)	1(17%)	1(17%)	2(7%)
味覚異常	1(17%)	1(11%)	0(0%)	0(0%)	2(7%)
顔面神経麻痺	0(0%)	0(0%)	1(17%)	0(0%)	1(4%)
頭痛	1(17%)	1(11%)	1(17%)	0(0%)	3(11%)
精神障害	1(17%)	1(11%)	1(17%)	0(0%)	3(11%)
不安	1(17%)	1(11%)	0(0%)	0(0%)	2(7%)
錯乱状態	0(0%)	0(0%)	1(17%)	0(0%)	1(4%)
腎および尿路障害	0(0%)	0(0%)	0(0%)	2(33%)	2(7%)
膀胱痙縮	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(17%)	1(4%)
腎不全	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(17%)	1(4%)
生殖系および乳房障害	1(17%)	1(11%)	0(0%)	1(17%)	3(11%)
女性化乳房	1(17%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
腟出血	0(0%)	1(11%)	0(0%)	1(17%)	2(7%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	6(100%)	7(78%)	5(83%)	2(33%)	20(74%)
急性呼吸不全	0(0%)	1(11%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
慢性閉塞性肺疾患	1(17%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
咳嗽	1(17%)	3(33%)	2(33%)	1(17%)	7(26%)
呼吸困難	3(50%)	4(44%)	3(50%)	0(0%)	10(37%)
鼻出血	2(33%)	2(22%)	2(33%)	1(17%)	7(26%)
喀血	1(17%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
しゃっくり	1(17%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)

器官別大分類 基本語	コホート A （6 例）	コホート B （9 例）	コホート C （6 例）	コホート D （6 例）	計 （27 例）
鼻閉	0(0%)	0(0%)	1(17%)	0(0%)	1(4%)
口腔咽頭痛	0(0%)	0(0%)	2(33%)	1(17%)	3(11%)
咽頭の炎症	0(0%)	1(11%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
咽頭壊死	0(0%)	1(11%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
胸水	0(0%)	1(11%)	2(33%)	0(0%)	3(11%)
胸膜痛	0(0%)	1(11%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
湿性咳嗽	0(0%)	0(0%)	1(17%)	0(0%)	1(4%)
肺塞栓症	1(17%)	0(0%)	1(17%)	0(0%)	2(7%)
皮膚および皮下組織障害	2(33%)	5(56%)	2(33%)	1(17%)	10(37%)
脱毛症	0(0%)	3(33%)	0(0%)	0(0%)	3(11%)
水疱	1(17%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
皮膚嚢腫	0(0%)	0(0%)	1(17%)	0(0%)	1(4%)
ざ瘡様皮膚炎	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(17%)	1(4%)
剥脱性皮膚炎	0(0%)	1(11%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
紅斑	0(0%)	1(11%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
剥脱性発疹	0(0%)	1(11%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
過角化	1(17%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
そう痒症	0(0%)	1(11%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
発疹	1(17%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
斑状皮疹	1(17%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
斑状丘疹状皮疹	0(0%)	1(11%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
皮膚色素過剰	0(0%)	1(11%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
皮膚病変	1(17%)	1(11%)	1(17%)	0(0%)	3(11%)
皮膚潰瘍	1(17%)	2(22%)	0(0%)	0(0%)	3(11%)
血管障害	1(17%)	1(11%)	1(17%)	0(0%)	3(11%)
深部静脈血栓症	0(0%)	1(11%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
低血圧	0(0%)	0(0%)	1(17%)	0(0%)	1(4%)
内臓動脈虚血	1(17%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)

引用元：PDX-019 試験（5.3.3.3.1）CSR　Table 14.3.1.2

副作用の発現状況を表 2.7.6 - 68 に示す。

全体の 10%を超える被験者で発現した副作用は,「口内炎」(23 例, 85%),「悪心」(10 例, 37%),「貧血」(7 例, 26%),「疲労」(6 例, 22%),「食欲不振」,「好中球減少症」及び「血小板減少症」(各 5 例, 19%),「下痢」及び「血小板数減少」(各 4 例, 15%) 並びに「脱毛症」,「白血球減少症」及び「発熱」(各 3 例, 11%) であった。

表 2.7.6 - 68 副作用発現状況（PDX-019 試験）

器官別大分類 基本語	コホート A （6 例）	コホート B （9 例）	コホート C （6 例）	コホート D （6 例）	計 （27 例）
発現例数	6(100%)	9(100%)	5(83%)	5(83%)	25(93%)
血液およびリンパ系障害	2(33%)	2(22%)	2(33%)	5(83%)	11(41%)
貧血	2(33%)	1(11%)	0(0%)	4(67%)	7(26%)
発熱性好中球減少症	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(17%)	1(4%)
白血球減少症	1(17%)	2(22%)	0(0%)	0(0%)	3(11%)
リンパ球減少症	0(0%)	0(0%)	1(17%)	0(0%)	1(4%)
好中球減少症	0(0%)	1(11%)	1(17%)	3(50%)	5(19%)
血小板減少症	1(17%)	0(0%)	1(17%)	3(50%)	5(19%)
胃腸障害	6(100%)	9(100%)	5(83%)	5(83%)	25(93%)
腹水	1(17%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
便秘	0(0%)	0(0%)	1(17%)	0(0%)	1(4%)
下痢	2(33%)	2(22%)	0(0%)	0(0%)	4(15%)
嚥下障害	1(17%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
胃食道逆流性疾患	1(17%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
悪心	2(33%)	3(33%)	3(50%)	2(33%)	10(37%)
食道炎	0(0%)	1(11%)	0(0%)	1(17%)	2(7%)
口腔内痛	0(0%)	0(0%)	1(17%)	1(17%)	2(7%)
直腸炎	0(0%)	0(0%)	1(17%)	0(0%)	1(4%)
口内炎	5(83%)	9(100%)	4(67%)	5(83%)	23(85%)
嘔吐	0(0%)	1(11%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
一般・全身障害および投与部位の状態	4(67%)	2(22%)	1(17%)	1(17%)	8(30%)
無力症	2(33%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	2(7%)
疲労	2(33%)	2(22%)	1(17%)	1(17%)	6(22%)
疼痛	0(0%)	1(11%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
発熱	1(17%)	1(11%)	0(0%)	1(17%)	3(11%)
感染症および寄生虫症	0(0%)	3(33%)	0(0%)	0(0%)	3(11%)
蜂巣炎	0(0%)	1(11%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
食道カンジダ症	0(0%)	1(11%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
膿疱性皮疹	0(0%)	1(11%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
傷害，中毒および処置合併症	0(0%)	1(11%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
擦過傷	0(0%)	1(11%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
臨床検査	4(67%)	2(22%)	2(33%)	1(17%)	9(33%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(17%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
血中ビリルビン増加	1(17%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
ヘモグロビン減少	0(0%)	0(0%)	1(17%)	1(17%)	2(7%)
国際標準比増加	1(17%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
血小板数減少	2(33%)	1(11%)	1(17%)	0(0%)	4(15%)
体重減少	0(0%)	1(11%)	1(17%)	0(0%)	2(7%)

器官別大分類 基本語	コホートA （6例）	コホートB （9例）	コホートC （6例）	コホートD （6例）	計 （27例）
白血球数減少	0(0%)	0(0%)	1(17%)	1(17%)	2(7%)
代謝および栄養障害	2(33%)	1(11%)	1(17%)	2(33%)	6(22%)
食欲不振	2(33%)	0(0%)	1(17%)	2(33%)	5(19%)
悪液質	1(17%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
脱水	0(0%)	1(11%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
体液貯留	0(0%)	1(11%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
低アルブミン血症	1(17%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
低カリウム血症	1(17%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
低マグネシウム血症	1(17%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
過小食	0(0%)	1(11%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
神経系障害	1(17%)	1(11%)	1(17%)	0(0%)	3(11%)
浮動性めまい	0(0%)	0(0%)	1(17%)	0(0%)	1(4%)
味覚異常	1(17%)	1(11%)	0(0%)	0(0%)	2(7%)
腎および尿路障害	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(17%)	1(4%)
腎不全	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(17%)	1(4%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	3(50%)	1(11%)	2(33%)	1(17%)	7(26%)
咳嗽	0(0%)	0(0%)	1(17%)	0(0%)	1(4%)
呼吸困難	1(17%)	0(0%)	1(17%)	0(0%)	2(7%)
鼻出血	1(17%)	0(0%)	0(0%)	1(17%)	2(7%)
しゃっくり	1(17%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
咽頭の炎症	0(0%)	1(11%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
肺塞栓症	0(0%)	0(0%)	1(17%)	0(0%)	1(4%)
皮膚および皮下組織障害	2(33%)	5(56%)	0(0%)	1(17%)	8(30%)
脱毛症	0(0%)	3(33%)	0(0%)	0(0%)	3(11%)
ざ瘡様皮膚炎	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(17%)	1(4%)
剥脱性皮膚炎	0(0%)	1(11%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
剥脱性発疹	0(0%)	1(11%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
そう痒症	0(0%)	1(11%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
発疹	1(17%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
斑状皮疹	1(17%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
斑状丘疹状皮疹	0(0%)	1(11%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
皮膚色素過剰	0(0%)	1(11%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
皮膚病変	1(17%)	1(11%)	0(0%)	0(0%)	2(7%)
皮膚潰瘍	1(17%)	1(11%)	0(0%)	0(0%)	2(7%)
血管障害	1(17%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)
内臓動脈虚血	1(17%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)

引用元：PDX-019 試験（5.3.3.3.1）CSR　Table 14.3.1.5

2)　死亡

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 例であった（コホート A:4 例，コホート B : 1 例）。すべての死因が Grade 5（死亡）の重篤な有害事象によるものであり，このうち 1 例のみが治験責任医師によりプララトレキサートの投与と関連の可能性ありと判定された（被験者 106）。コホート A で発現した Grade 5 の重篤な有害事象は，「疾患（病勢）進行」2 例，「非小細胞肺癌」1 例及びプララトレキサートの投与と関連の可能性がある「内臓動脈虚血」1 例であった。コホート B の 1 例は病勢進行により死亡した。

3)　その他の重篤な有害事象

被験者の 17 例（63%）で 1 件以上の重篤な有害事象が発現した。これらのうち 12 例（44%）で 1 件以上の重篤な副作用が発現した。また，被験者の 16 例（59%）で 1 件以上の重症（Grade 3）又は生命を脅かす（Grade 4）重篤な有害事象が発現し，このうち 12 例（44%）で 1 件以上の Grade 3 又は 4 の重篤な副作用が発現した。

4)　その他の重要な有害事象

計 11 例の被験者が有害事象によりプララトレキサートの投与を中止した。これらのうち 6 例で発現した事象は治験責任医師によりプララトレキサートの投与と関連ありと判定された。

投与中止に至った有害事象を発現した 11 例の被験者のうち 9 例で発現した事象は重篤な有害事象であり，これらの 4 例ではプララトレキサートの投与と関連がある重篤な有害事象を発現した。2 例以上の被験者で発現した投与中止に至った有害事象は「口内炎」（4 例，15%）のみであった。

5)　臨床検査値

臨床上意味のある臨床検査値の変動はみられなかった。

2.2.6.2.5　　薬物動態

プララトレキサートの各ジアステレオマー（PDX-10a 及び PDX-10b）の血漿中濃度は他の試験と同様の推移を示し，PDX-10b の曝露は PDX-10a の約 2 倍であった（表 2.7.6 - 69 及び表 2.7.6 - 70）。PDX-10a 及び PDX-10b の AUC_{inf} は全コホートを通じて類似していた。すなわち，15 mg/m^2 を投与した高度腎機能障害患者（コホート D）と 30 mg/m^2 を投与した腎機能正常患者（コホート A）の AUC_{inf} は，ばらつきも含めて類似していた。コホート B 及び C での AUC_{inf} はコホート A 及び D と比較して若干高い値を示したが，ばらつきも大きかった。コホート B 及びコホート C の曝露量が高い値を示した原因としては，これらのコホートに含まれた被験者が胆道疾患など腎機能障害以外の障害を有していたことによるものとも考えられた。また，コホート B 及び C でのばらつきが高かった要因としては各コホートに含まれる男女比及び人種の違いによると推察される。

腎機能の低下とともに投与量に対する未変化体の f_e は低下し，コホート A の PDX-10a で 55%，PDX-10b で 65%，コホート D の PDX-10a で 14%，PDX-10b で 20%であった。また，腎機能の低下とともに CL_{ren} は減少したが，CL_{nonren} 及び Vd_{ss} への影響はみられなかった（表 2.7.6 - 71 及び表 2.7.6 - 72）。

表 2.7.6 - 69 腎機能正常患者及び腎機能障害患者でのプララトレキサート静脈内投与後の PDX-10a の血漿中薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団，平均値及び標準偏差）（PDX-019 試験）

	コホート A n=6	コホート B n=7	コホート C n=6	コホート D n=6
C_{max} (ng/mL)	2365 (1247)	2976 (2145)	2805 (460)	1672 (814)
t_{max} (min)[1)]	9 (4, 30)	8 (3, 30)	5 (3, 6)	4 (3, 5)
AUC (ng/mL· min)	99786 (28197)	126002 (56997)	117958 (69576)	87830 (29490)
AUC_{extra} (%)	3.1 (4.1)	1.6 (1.7)	1.6 (1.3)	6.2 (8.9)
CL_{tot} (mL/min)	293 (99)	245 (81)	302 (119)	173 (53)
Vd_{ss} (L)	123 (79)	89 (44)	76 (29)	170 (170)
MRT (min)	419 (296)	365 (166)	276 (131)	932 (900)
$t_{1/2}^{term}$ (min)	1312 (459)	1376 (739)	1413 (827)	1591 (830)

1)：t_{max} の値は平均値（最小値，最大値）で示す
引用元：PDX-019 試験（5.3.3.3.1）PK 報告書　Table 2a，Table 2b，Table 2c 及び Table 2d

表 2.7.6 - 70 腎機能正常患者及び腎機能障害患者でのプララトレキサート静脈内投与後の PDX-10b の血漿中薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団，平均値及び標準偏差）（PDX-019 試験）

	コホート A n=6	コホート B n=7	コホート C n=6	コホート D n=6
C_{max} (ng/mL)	2942 (1193)	3664 (2022)	3228 (644)	1915 (856)
t_{max} (min)[1)]	9 (4, 30)	8 (3, 30)	5 (3, 6)	4 (3, 5)
AUC (ng/mL· min)	164871 (35807)	238252 (80060)	214821 (93576)	179136 (63066)
AUC_{extra} (%)	1.9 (3.3)	1.1 (1.2)	0.6 (0.3)	4.1 (6.7)
CL_{tot} (mL/min)	171 (43)	122 (28)	154 (50)	88 (30)
Vd_{ss} (L)	55 (46)	35 (9)	37 (10)	78 (77)
MRT (min)	324 (264)	298 (118)	258 (78)	821 (691)
$t_{1/2}^{term}$ (min)	967 (557)	1072 (415)	704 (378)	1310 (884)

1)：t_{max} の値は平均値（最小値，最大値）で示す
引用元：PDX-019 試験（5.3.3.3.1）PK 報告書　Table 3a，Table 3b，Table 3c 及び Table 3d

表 2.7.6 - 71 腎機能正常患者及び腎機能障害患者でのプララトレキサート静脈内投与後の PDX-10a の尿中排泄パラメータ（薬物動態解析対象集団，平均値及び標準偏差）（PDX-019 試験）

	コホート A n=5	コホート B n=7	コホート C n=6	コホート D n=6
U (mg)	14.8 (5.7)	8.5 (4.5)	8.1 (7.2)	2.0 (1.2)
fe (%)	55 (23)	30 (14)	27 (24)	14 (10)
CL_{ren} (mL/min)	164 (71)	74 (43)	63 (23)	22 (10)
CL_{nonren} (mL/min)	146 (82)	171 (63)	239 (125)	152 (56)
$t_{1/2}^{term}$ (min)	828 (215)	1460 (980)	824 (170)	1750 (1017)

U = 尿中未変化体排泄量
引用元：PDX-019 試験（5.3.3.3.1）PK 報告書　Table 2a，Table 2b，Table 2c 及び Table 2d

表 2.7.6 - 72 腎機能正常患者及び腎機能障害患者でのプララトレキサート静脈内投与後の PDX-10b の尿中排泄パラメータ（薬物動態解析対象集団，平均値及び標準偏差）（PDX-019 試験）

	コホート A n=5	コホート B n=7	コホート C n=6	コホート D n=6
U (mg)	17.5 (5.4)	11.5 (5.7)	10.9 (6.9)	2.7 (1.7)
fe (%)	65 (19)	40 (18)	37 (23)	20 (13)
CL_{ren} (mL/min)	111 (40)	51 (32)	49 (13)	15 (7)
CL_{nonren} (mL/min)	65 (41)	70 (20)	105 (54)	70 (36)
$t_{1/2}^{term}$ (min)	708 (158)	1129 (509)	708 (216)	1105 (427)

U = 尿中未変化体排泄量
引用元：PDX-019 試験（5.3.3.3.1）PK 報告書　Table 3a，Table 3b，Table 3c 及び Table 3d

2.2.6.3　結論

- 腎機能の低下とともに投与量に対する未変化体の f_e は低下した。
- 慢性腎機能障害の薬物動態への主な影響はPDX-10a及びPDX-10bの腎クリアランスの低下であったが，これらのジアステレオマーの全身曝露は腎機能障害による大きな変化はなかった。
- 腎機能の低下によるプララトレキサートの腎以外のクリアランス及び分布容積への影響はみられなかった。
- 高度腎機能障害患者に対し，用量を 15 mg/m^2 へ減量しても（計画時：20 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に 30 mg/m^2 投与した時の曝露量（平均値）と類似していた。
- 4 つの投与群間で TEAE の発現頻度及び種類に差異はみられず，腎機能の違いによるプララトレキサートの安全性への影響はみられなかった。
- 最もよくみられた TEAE は「口内炎」（89%），「貧血」及び「悪心」（各 59%）であり，コホート間で同様の発現頻度であった。

- 最もよくみられた副作用は，「口内炎」（23 例，85%），「悪心」（10 例，37%），「貧血」（7 例，26%），「疲労」（6 例，22%）であった。
- 12 例（44%）で 1 件以上の重篤な副作用が発現した。2 例以上の被験者で発現した重篤な副作用は「口内炎」（7 例，26%）並びに「貧血」及び「血小板減少症」（各 2 例，7%）であった。
- 計 11 例の被験者が有害事象によりプララトレキサートの投与を中止した。これらのうち 6 例で発現した事象は治験責任医師によりプララトレキサートの投与と関連ありと判定された。投与中止に至った有害事象を発現した 11 例の被験者のうち 9 例で発現した事象は重篤な有害事象であり，これらの 4 例ではプララトレキサートの投与と関連がある重篤な有害事象を発現した。2 例以上の被験者で発現した投与中止に至った有害事象は「口内炎」（4 例，15%）のみであった。
- 臨床上意味のある臨床検査値の変動はみられなかった。
- 試験期間中に死亡した被験者は 5 例であり，このうち 4 例は病勢進行による死亡であった。残る 1 例は「内臓動脈虚血」による死亡で，プララトレキサートの投与と関連の可能性ありと判定された。
- 高度腎機能障害患者に対しプララトレキサート 15 mg/m^2 を投与したときの薬物動態及び安全性は，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に 30 mg/m^2 投与したときと比較して異ならなかった。

2.2.7　　海外第 I/II 相臨床試験（PDX-02-078 試験）［参考資料］（第 5.3.5.4.1 項）

2.2.7.1　　試験方法

海外第 I/II 相臨床試験（PDX-02-078 試験）の試験方法を表 2.7.6 - 73 に示した。

表 2.7.6 - 73　試験方法の概略（PDX-02-078 試験）

項目	内容
試験の課題	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の多施設共同第 I/II 相試験
試験の目的	主要目的 プララトレキサートを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投与したときの以下の点を検討する。 ・プララトレキサートの有効性（奏効割合）を明らかにする。 ・毒性及びプララトレキサートの消失の薬物動態の特異的な要因を明らかにする。 副次目的 ・対象患者での本剤の毒性の特性を明らかにする。 ・前治療の化学療法の奏効期間がプララトレキサートの奏効期間に及ぼす影響を評価する。 ・薬物動態で予測された AUC と毒性（粘膜炎）及び抗腫瘍反応との相関性を評価する。 ・赤血球中の葉酸値又はホモシステイン（Hcy）値と粘膜炎の重症度との相関性を評価する。 ・病理検体でポリメラーゼ連鎖反応（PCR）法により測定された還元型葉酸キャリアー（RFC-1），葉酸ポリグルタミン酸シンテターゼ（FPGS）及び葉酸ポリグルタミン酸ヒドロラーゼ（FPGH）の値が，プララトレキサートの反応性マーカーとなっているかを検討する。
治験デザイン	非無作為化，非盲検試験
治験方法	本試験は，再発又は難治性のアグレッシブ非ホジキンリンパ腫またはホジキンリンパ腫を対象とした第 I/II 相試験であった。当初の試験デザインは，プララトレキサートの開始用量を 2 週ごとの 135 mg/m^2 とし，同一患者内での用量漸増法であった。この用量では，Hcy 濃度が 10 µmol/L 以上及びメチルマロン酸（MMA）濃度が 200 nmol/L 以上の被験者に，予想以上の Grade 3 または 4 の口内炎が発現した。さらに，触診可能な疾患を有する多数の被験者で，7 日目までに腫瘍の顕著な縮小が認められ，15 日目までにベースラインの状態に戻った（細胞質分裂不全）。その後の第 I/II 相試験では，4 週間を 1 サイクルとし，30 mg/m^2 を週 1 回，3 週連続投与した後，1 週休薬することとし，以降は投与回数及び投与量を漸増するデザインに改訂した。細胞質分裂不全が観察されたため，より頻繁な週 1 回投与のスケジュールを採用した。このスケジュールは，代謝拮抗剤の使用時には，薬物動態パラメータと投与スケジュールが重大な意味を有するという，すでに確立された理論（C_{max} の大きさよりも AUC の大きさが重要である）と一致している。また，この治験実施計画書の改訂では，Hcy 及び MMA を正常化する目的でビタミン B_{12} 及び葉酸の補充も追加した。そして，ビタミン補充によりプララトレキサートの高用量の耐性が可能となるかどうかを評価することとした。7 週間を 1 サイクルとし，プララトレキサート 45 mg/m^2 を週 1 回，6 週連続投与した後，1 週休薬する治療で DLT が発現したため，MTD は，7 週間を 1 サイクルとし，プララトレキサート 30 mg/m^2 を週 1 回，6 週連続投与した後，1 週休薬する治療とした。

表 2.7.6 - 73　試験方法の概略（PDX-02-078 試験）

項目	内容
組入れ基準	主な選択基準 1)　世界保健機構（WHO）の診断分類を用い非ホジキンリンパ腫であることが確認できる者又はホジキンリンパ腫であることが確認できる者。 2)　患者はノンヘリカルコンピュータ断層撮影法（CT）で長径 2 cm 以上又はヘリカル CT で長径 1 cm 以上であることが少なくとも 1 方向（記録された長径）で正確に測定できること。短径 1 cm 以下のリンパ節は正常とする。皮膚 T 細胞リンパ腫及び菌状息肉腫については, 皮膚髄膜腫特有の受け入れられた基準で測定してもよいこととした。 3)　先行治療及び奏効期間:適格性基準を満たしていれば先行治療の回数は不問とし，再発又は難治である患者も組み入れ可能とした。ただし，末梢血幹細胞移植（PBSCT）に抵抗性の患者又は移植後 100 日未満で再発をみた患者は不適格とした。 4)　18 歳以上の者［18 歳未満の小児患者へのプララトレキサートの投与及び投与時の有害事象のデータがない（本試験実施時）ため］。小児患者は対象から除外する（単独投与での別試験で対象とする予定）。 5)　Karnofsky performance status（KPS）が 60%以上である者。 6)　以下の基準に適合した臓器及び骨髄機能を有する者。 ・好中球絶対数（ANC）1000/μL 以上 ・血小板数 50,000/μL 以上 ・総ビリルビンが施設基準値上限の 1.5 倍以下 ・AST（sGOT）及び ALT（sGPT）が施設正常値上限の 2.5 倍以下（肝障害がある場合は 4 倍以下） ・クレアチニン 1.5 mg/dL 以下又はクレアチニン クリアランス 50 mL/分以上 7)　活動性感染症を認めない場合は体温が 38.5°C 以下である者。 8)　妊娠可能な女性及び男性は試験組入れ前から試験参加期間中に適切な方法（ホルモン又はバリア避妊法）で避妊することに同意すること（推奨用量でのプララトレキサートの胎児発達への影響が不明であり, プララトレキサートは催奇形性を有する可能性がある新規抗腫瘍薬であるため）。試験参加中に妊娠が判明又は疑われる場合（女性）は担当医師に直ちに報告すること。 9)　NYHA（New York Heart Association）心機能分類 III 度又は IV 度のうっ血性心不全の徴候を有さない者。 10)　試験で起こり得る問題を理解し, 自らの意思で治験に同意し同意書に署名する者。 11)　投与開始前の総 Hcy 量が 10 μmol/L 以下及び MMA 量が 200 nmol/L 以下の者。 12)　プララトレキサートの週ごとの投与から脱落している患者は本試験の対象に含めてよいこととした。 他の治験薬を投与された者，試験組入れ前 4 週以内に大手術を受けた者，コントロール不能な他の疾患又は重篤な内科疾患又は精神疾患を有する者, 妊婦又は授乳婦（妊娠可能な女性の場合）若しくは前治療後の最短の待機期間に合致しない者は本試験に適合しない。

表 2.7.6 - 73　試験方法の概略（PDX-02-078 試験）

項目	内容
症例数	計画時：本試験は第 II 相試験として開始し，奏効割合に基づき 39 例以上最大 72 例まで組み入れることとした。その後，本試験は第 I/II 相試験として試験デザインを変更し，第 I 相部分では最大耐量（MTD）が決定されるまで各用量に 3～6 例。第 II 相部分では目標とする奏効割合に基づき 17 例以上最大 37 例まで組み入れることとした。 解析時：全 72 例 当初の第 II 相試験：16 例 第 I/II 相試験：56 例（第 I 相部分：17 例，第 II 相部分 39 例） 安全性解析対象集団：72 例 有効性解析対象集団：39 例
治験薬	プララトレキサートを 20 mg/mL 含有する滅菌溶液（Lot No. 050I0304，005I0105，252I1205，174I0706 及び 045I0307）
用法・用量	プララトレキサートは 3～5 分かけて静脈内に投与した。 第 II 相試験（試験開始時）：135 mg/m^2 を 2 週毎に投与（ビタミン剤非併用）。Hcy 及び MMA がそれぞれ 10 µmol/L 及び 200 nmol/L を超えた被験者で 135 mg/m^2 の用量で予想以上に Grade 3 又は 4 の口内炎の発現頻度が高く，2 週毎の投与では細胞質分裂不全がみられたため，代謝拮抗剤使用時に重要であることが知られている重要な薬物動態パラメータ（C_{max} よりも AUC が重要）と投与スケジュールに関する確立された理論と一致したより頻回な 1 週毎の投与へ変更した（治験実施計画書の 2004 年 7 月 13 日の第 3 改訂）。 第 I/II 相試験（改訂後）：最初の 3 週間に 30 mg/m^2 を週 1 回，その後 1 週間休薬する 1 サイクル 4 週間の投与から開始した。なお，ビタミン補充によって，より高用量のプララトレキサート投与が可能になるかを検討するため，Hcy 及び MMA を正常化するための葉酸及びビタミン B_{12} 剤との併用投与とした（第 I 相部分）。 第 I 相部分ではプララトレキサート 30 mg/m^2 を週 1 回 3 週連続で投与した後に 1 週間休薬する投与スケジュールから開始し，その後連続投与回数の増加（1 サイクルの投与回数を 3 回から 6 回へ）及び 15 mg/m^2 ずつの増量を Fibonacci 変法に従って実施した。用量は治験実施計画書が定める用量制限毒性（DLT）がみられ，最大投与許容量に達するまで増量した。 DLT の定義 以下に示した有害事象を DLT と考えた。 ・Grade 3 又は 4 の非血液毒性 ・積極的治療を実施してもコントロールできない 10 日以上継続する悪心，嘔吐，下痢 ・プララトレキサートの次回投与前に発現した Grade 3 の発熱性好中球減少症又は Grade 4 の好中球減少症 ・Grade 4 の血小板減少症 ・3 週間継続する DLT 以外のあらゆる毒性 ・サイクル 1（コホート 1 の用量を投与するサイクル 2 を通じて）投与量の 1/3 以上投与不能となった事象 第 II 相部分では，第 I 相部分で決定した MTD（30 mg/m^2 を週 1 回 6 週連続投与しその後 1 週間休薬する）から投与を開始した。その後，本試験では，B 細胞リンパ腫患者での評価に中心を置き，より高用量の 270 mg/m^2（2 週ごとに投与に変更した。当該用量は非小細胞肺癌患者を対象とした第 I 相試験（PDX-007 試験）で確認されたビタミン補充下でのプララトレキサートの MTD であった。

表 2.7.6 - 73　試験方法の概略（PDX-02-078 試験）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>有害事象によりプララトレキサート投与の遅滞がない場合は，過度の毒性がなく，臨床的ベネフィットが得られる場合は，被験者が希望する限りプララトレキサートの投与は継続できることとした。以下の理由が該当する場合プララトレキサートの投与を中止することとした。
・病勢進行（PD）が認められた場合
・プララトレキサートの投与に支障を来す介入疾患が認められた場合
・忍容不能な有害事象が認められた場合
・被験者の要望
・プララトレキサートの投与継続が困難であると治験責任医師が判断する一般的又は特異的な被験者の状態の変化</td></tr>
<tr><td>検査・観察項目</td><td>
<table>
<tr><th></th><th></th><th>サイクル 1</th><th colspan="2">後続サイクル</th><th></th></tr>
<tr><th>来院</th><th>スクリーニング
投与前 14 日以内</th><th>Week 1
及び 3</th><th>Week 1</th><th>Week 3</th><th>投与
終了時</th></tr>
<tr><td>同意</td><td>X[1]</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>人口統計学的特性</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>既往歴</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>身体所見</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>赤血球数，葉酸値，Hcy 及び MMA</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>バイタルサイン</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>身長</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>体重</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>KPS</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>妊娠検査（血清/尿）</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>胸部 X 線及び EKG</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>尿検査</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>プララトレキサート投与</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>薬物動態評価用採血</td><td></td><td>X[2]</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>有害事象</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>分画を含む血球検査及び血小板数</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>生化学検査（血清）</td><td>X[3]</td><td></td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>生化学検査（代謝パネル，肝機能パネル）</td><td>X[3]</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>骨髄生検及び骨髄穿刺</td><td>X[4]</td><td></td><td></td><td></td><td>X[3]</td></tr>
<tr><td>ステージ評価／腫瘍病変測定（CT/PET）</td><td>X[5]</td><td></td><td></td><td>X[5]</td><td>X[5]</td></tr>
</table>
1　投与開始前 4 週以内
2　薬物動態評価用採血，全評価 l：サイクル 1，限定評価：サイクル 1 の Week 1 及び「3，後続サイクルの減量時
3　被験者の状態が悪化した場合には次サイクル開始前 48 時間以内に再検査する。
4　サイクル 1 の初回投与前 4 ヵ月以内。画像診断で CR が得られた場合は継続する。
5　サイクル 1 の初回投与前 4 週間以内，サイクル 1 の初回投与後 8 週，その後は治験責任医師の判断で 3～4 サイクル毎。12 ヵ月間寛解でプララトレキサートの投与を継続している場合は，治験責任医師の判断でステージ評価を実施するが 6 ヵ月に 1 回以上の頻度で実施する。
引用元：PDX-02-078 試験（5.3.5.4.1）CSR　Table 9.3 改編</td></tr>
</table>

表 2.7.6 - 73　試験方法の概略（PDX-02-078 試験）

項目	内容
評価項目	有効性 主要評価項目：奏効割合［完全奏効（CR），不確定完全奏効（CRu）又は部分奏効（PR）を示した被験者の割合］ 副次的評価項目：奏効期間及び病勢進行までの期間 治験実施計画書に従って 2 サイクル投与完了例を対象にプララトレキサートの臨床的ベネフィットを評価した。ただし，有効性評価に関する表及び一覧表にはプララトレキサートを 1 回以上投与した全例を記載した。 薬物動態 完全な薬物動態プロファイル：サイクル 1 の Week 1（Dose 1）の投与前，投与終了時，投与終了後 13，30 及び 60 分並びに投与終了後 2，4，6，8，24 及び 48 時間に血漿検体を採取。 限定的な薬物動態プロファイル：サイクル 1 の Week 3（Dose 2）の投与前及び投与終了後 8 時間に血漿検体を採取。限定的な薬物動態プロファイル用の採血については，用量調整時はどのサイクルでも実施した。 安全性 用量制限毒性 用量制限毒性，試験治療下で発現した有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，身体所見 治験薬を 1 回以上投与された全被験者を評価対象とした。
解析方法	解析対象集団 1)　有効性解析対象集団 治験薬を 1 回以上投与された全被験者集団。ただし，治療反応性評価は治験実施計画書に従って 2 サイクル投与完了した被験者を対象に実施。 2)　安全性解析対象集団 治験薬を 1 回以上投与された全被験者集団。 有効性 有効性評価対象集団に対しを対象に Cheson ら（1999，2007）のリンパ腫評価ガイドラインを用いて治験責任医師が治療反応性を評価した。 安全性 有害事象の Grade は NCI-CTCAE Ver. 2.0 及び 3.0 を用いて評価した。
公表論文	Mould DR, Sweeney K, Duffull SB, et al. A population pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of pralatrexate in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin's or Hodgkin's lymphoma. Clin Pharmacol Ther 2009;86(2):190-6. O'Connor OA, Horwitz S, Hamlin P, et al. Phase II-I-II study of two different doses and schedules of pralatrexate, a high-affinity substrate for the reduced folate carrier, in patients with relapsed or refractory lymphoma reveals marked activity in T-cell malignancies. J Clin Oncol 2009;27(26):4357-64.
治験実施施設	2 施設（米国）
治験期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最初の被験者組入れ日）～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（試験終了最終来院日）

2.2.7.2　　試験成績

2.2.7.2.1　　被験者の内訳

2 施設の計 72 例が試験に組み入れられ，プララトレキサートの投与を受けた。このうち，治験実施計画書改訂前の第 II 相試験には 16 例が組み入れられ，改訂後の第 I/II 相試験には 56 例が組み入れられた（第 I 相部分：17 例，第 II 相部分 39 例）。

2.2.7.2.2　　人口統計学的特性及びその他のベースライン時の特性

安全性解析対象集団での被験者の人口統計学的特性及び病理組織学的分類を表 2.7.6 - 74 及び表 2.7.6 - 75 に示す。

被験者構成は，男性 44 例（61%）及び女性 28 例（39%）であり，平均年齢は 54.1 歳（範囲 20～80 歳）であった。大多数の被験者は白人（45 例，63%）であった。36 例（50%）が T/NK 細胞性リンパ腫，25 例（35%）が B 細胞リンパ腫，8 例（11%）がホジキンリンパ腫，2 例（3%）が T 細胞及び B 細胞複合リンパ腫及び 1 例（1%）が Richter's トランスフォーメーションを有する患者であった。

表 2.7.6 - 74　人口統計学的特性（PDX-02-078 試験，安全性解析対象集団）

		投与量・投与方法					計（72 例）例（%）
		135 mg/m^2（1/2 週）（16 例）例（%）	30 mg/m^2（3/4 週）（3 例）例（%）	30 mg/m^2（6/7 週）（27 例）例（%）	45 mg/m^2（6/7 週）（11 例）例（%）	270 mg/m^2（2/4 週）（15 例）例（%）	
性別	女性	4 (25)	2 (67)	10 (37)	7 (64)	5 (33)	28 (39)
	男性	12 (75)	1 (33)	17 (63)	4 (36)	10 (67)	44 (61)
人種	アジア人	1 (6)	1 (33)	2 (7)	2 (18)	0 (0)	6 (8)
	黒人	2 (13)	1 (33)	3 (11)	2 (18)	3 (20)	11 (15)
	ガイアナ人	0 (0)	1 (33)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	ヒスパニック	3 (19)	0 (0)	0 (0)	1 (9)	3 (20)	7 (10)
	レバノン人（中東）	0 (0)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	パキスタン人	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9)	0 (0)	1 (1)
	白人	10 (63)	0 (0)	21 (78)	5 (45)	9 (60)	45 (63)
年齢（歳）	65 歳未満	13 (81)	2 (67)	17 (63)	10 (91)	10 (67)	52 (72)
	65 歳以上	3 (19)	1 (33)	10 (37)	1 (9)	5 (33)	20 (28)
	中央値	51.0	60.0	58.0	53.0	58.0	56.5
	平均値	49.3	54.3	55.7	52.7	57.1	54.1
	標準偏差	16.1	14.4	16.5	11.4	15.1	15.2
	範囲	24 - 74	38 - 65	20 - 79	27 - 73	33 - 80	20 – 80

		投与量・投与方法					計（72 例）例（%）
		135 mg/m^2（1/2 週）（16 例）例（%）	30 mg/m^2（3/4 週）（3 例）例（%）	30 mg/m^2（6/7 週）（27 例）例（%）	45 mg/m^2（6/7 週）（11 例）例（%）	270 mg/m^2（2/4 週）（15 例）例（%）	
体重（kg）	中央値	81.5	54.0	70.9	67.3	70.0	70.9
	平均値	85.2	63.2	72.8	68.1	74.4	74.8
	標準偏差	21.3	26.8	16.6	18.7	17.2	19.1
	範囲	48.1 - 115.0	42.3 - 93.4	38.7 - 98.9	44.4 - 114.5	55.4 - 111.5	38.7 - 115.0
身長（cm）	中央値	174.8	158.0	170.0	162.0	170.0	170.0
	平均値	171.8	162.7	168.1	165.2	169.7	168.6
	標準偏差	10.9	16.5	11.0	6.6	7.1	10.0
	範囲	150.0 - 184.0	149.0 - 181.0	148.0 - 187.9	157.0 - 180.0	154.9 - 180.0	148.0 - 187.9

引用元：PDX-02-078 試験（5.3.5.4.1）CSR　Table 11.1

表 2.7.6 - 75 病理組織学的分類（PDX-02-078 試験，安全性解析対象集団）

病理組織分類／病型	135 mg/m^2（1/2 週）（16 例）例（%）	30 mg/m^2（3/4 週）（3 例）例（%）	30 mg/m^2（6/7 週）（27 例）例（%）	45 mg/m^2（6/7 週）（11 例）例（%）	270 mg/m^2（2/4 週）（15 例）例（%）	計（72 例）例（%）)
T 細胞リンパ腫（計）	1 (6)	3 (100)	19 (70)	7 (64)	6 (40)	36 (50)
B 細胞リンパ腫（計）	10 (63)	0 (0)	4 (15)	3 (27)	8 (53)	25 (35)
ホジキンリンパ腫（計）	5 (31)	0 (0)	2 (7)	1 (9)	0 (0)	8 (11)
その他（計）	0 (0)	0 (0)	2 (7)*	0 (0)	1 (7)	3 (4)
T 細胞及び B 細胞複合リンパ腫	0 (0)	0 (0)	2 (7)*	0 (0)	0 (0)	2 (3)
Richter's トランスフォーメーション	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7)	1 (1)

引用元：PDX-02-078 試験（5.3.5.4.1）CSR　Table 11.2 改編

2.2.7.2.3　治療の遵守状況の測定

試験初期に第 II 相部分へ組入れられた被験者 16 例（135 mg/m^2 投与群）では，11 例はビタミン剤を補充された（これらの被験者のうち，5 例はプララトレキサート投与前に補充され，6 例は口内炎発症時に補充された）。治験実施計画書改訂第 3 版（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）以降は全被験者が葉酸及びビタミン B_{12} の補充を受けた。

投与期間の平均値は 135 mg/m^2 投与群，30 mg/m^2（3/4 週）投与群，30 mg/m^2（6/7 週）投与群，45 mg/m^2 投与群及び 270 mg/m^2 投与群でそれぞれ，1.6，10.5，4.4，3.4 及び 1.3 ヵ月であった。各投与群での投与回数の平均値はそれぞれの群で，4.4，31，13.9，11.1 及び 3.8 回であった。実施した最大サイクル数はそれぞれの群で，15，19，8，8 及び 6 回であった。また，総投与量の平均値はそれぞれの群で，700，931，370，421 及び 948 mg/m^2 であった。

プララトレキサートの投与を受けた 72 例中，12 例（17%）が有害事象による減量を実施した。このうち，8 例［30 mg/m^2（6/7 週）投与群：2 例，45 mg/m^2 投与群：2 例，270 mg/m^2 投与群：4 例］が口内炎による減量，4 例が血小板減少症，骨髄毒性，貧血［すべて 30 mg/m^2（6/7 週）投与群］及び好中球減少症（45 mg/m^2 投与群）を含む血液毒性により減量を実施した。また，28 例（39%）がプララトレキサートの投与を中断した。これらの中断理由は，血液毒性によるものが 13 例，口内炎によるものが 11 例，他の非血液学的毒性によるものが 10 例，その他又は手順によるものが 7 例であった。投与中断理由で最も多かったもの（2 例以上）は口内炎（11 例），血小板減少症（7 例）及び好中球減少症 2 例であった。

2.2.7.2.4 有効性

治験実施計画書に基づき有効性評価対象とした被験者（2 サイクル投与完了例）は 39 例で，治験責任医師の評価により 13 例に奏効が認められ〔6 例が完全奏効（CR），1 例が不確定完全奏効（CRu），6 例が部分奏効（PR）〕，奏効割合は 33%であった。15 例が病勢安定（SD），11 例が病勢進行（PD）と判定された。奏効が認められた 13 例のうち，12 例は T 細胞リンパ腫患者，1 例は B 細胞リンパ腫患者であった。総合すると，PDX-02-078 試験の T 細胞リンパ腫患者 36 例のうち，評価可能とされた被験者は 20 例であり，治験責任医師の評価に基づいた T 細胞リンパ腫での奏効割合は 60%であった。

表 2.7.6 - 76 PDX-02-078 試験における奏効例 13 例の治療効果の詳細

被験者番号	投与群（用量/スケジュール）	病型分類	プララトレキサートの最良効果	プララトレキサートでの奏効期間	先行治療での最良効果
019	30 mg/m^2, 3/4 weeks	Precursor T-lymphoblastic leukemia/lymphoma	CRu	9 months	CR
022	30 mg/m^2, 3/4 weeks	Adult T-cell lymphoma/leukemia (HTLV1+)	CR	18 months	Response missing
023	30 mg/m^2, 6/7 weeks	Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma	CR	8 months	Response missing
036	45 mg/m^2, 6/7 weeks	Anaplastic large-cell lymphoma, T-/null cell, primary cutaneous type	CR	11 months	CR
118	45 mg/m^2, 6/7 weeks	Blastic NK lymphoma	CR	2 months	CR
038	30 mg/m^2, 6/7 weeks	Angioimmunoblastic T- cell lymphoma	PR	< 1 month*	CRu
039	30 mg/m^2, 6/7 weeks	PTCL-NOS	PR	6 months	Response missing
041	30 mg/m^2, 6/7 weeks	Enteropathy-type T-cell lymphoma	PR	3 months	CR
042	30 mg/m^2, 6/7 weeks	Subcutaneous panniculitis-like T-cell	CR	7+ months**	Response missing

被験者番号	投与群（用量/スケジュール）	病型分類	プララトレキサートの最良効果	プララトレキサートでの奏効期間	先行治療での最良効果
045	30 mg/m^2, 6/7 weeks	Angioimmunoblastic T- cell lymphoma	PR	5 months	No prior treatment
047	30 mg/m^2, 6/7 weeks	Diffuse large B-cell lymphoma	PR	2 months	No prior treatment
054	30 mg/m^2, 6/7 weeks	Mycosis fungoides	PR	2 months	Response missing
061	30 mg/m^2, 6/7 weeks	PTCL-unspecified	CR	3 months	No prior treatment

*被験者は PR を示したが責任医師の判断でプララトレキサートの投与を中止した
**CR を示した被験者
引用元：PDX-02-078 試験（5.3.5.4.1）CSR　Table 11.3

2.2.7.2.5　　安全性

第 I/II 相試験の第 I 相部分において，45 mg/m^2（6/7 週）投与群で用量制限毒性が 5 事象，2 例の死亡が認められた（表 2.7.6 - 77）。このため，投与量を最大許容量に下げた。MTD は 30 mg/m^2（6/7 週）投与であった。MTD 投与集団（3 例）は第 II 相部分の追加例 24 例に含めるため投与を継続した。

表 2.7.6 - 77 第 I 相部分での用量制限毒性（PDX-02-078 試験，組入れ例）

投与群（投与レジメン）	投与例数（例）	被験者番号	被験者番号：用量制限毒性（Grade）
30 mg/m^2, 3/4 週	3	019, 021, 022	用量制限毒性発現せず
30 mg/m^2, 6/7 週	3	023-025	023 : 咽喉頭疼痛，背部痛及び鼓腸（いずれも Grade 3）
45 mg/m^2, 6/7 週	11	027-036, 118	031 : 発熱性好中球減少症，低血圧（いずれも Grade 3） 032: : 剥脱性発疹（Grade 3），発熱性好中球減少症及び敗血症性ショック（いずれも Grade 5） 033 : 血小板低値及び口内炎による投与中断（6 回中 3 回） 034: 呼吸困難，腎不全，肺塞栓症及び口内炎（いずれも Grade 3） 036: 疼痛（Grade 3）

引用元：PDX-02-078 試験（5.3.5.4.1）CSR　Table 12.2

1)　有害事象

10%以上の被験者で発現した有害事象を表 2.7.6 - 78 に示す。

有害事象は全例で認められた。最も多くみられた有害事象は「疲労」（57 例，79%），「口内炎」（54 例，75%），「便秘」（39 例，54%），「悪心」（36 例，50%）」及び「鼻出血」（36 例，50%）であった。これらは概ね軽度から中等度の事象であった。

因果関係を問わず，高頻度に認められた Grade 3 又は 4 の有害事象は「口内炎」（22 例，31%），「血小板減少症」（19 例，26%），「好中球減少症」（16 例，22%），「貧血」（13 例，18%）及び「呼吸困難」（13 例，18%）であった。

表 2.7.6 - 78 有害事象発現状況（10%以上の被験者で発現した事象，PDX-02-078 試験）

器官別大分類 基本語	プララトレキサート投与レジメン				
	135 mg/m^2 (1/2 週) (N=16)	30 mg/m^2 (3/4 週) (N=3)	30 mg/m^2 (6/7 週) (N=27)	45 mg/m^2 (6/7 週) (N=11)	270 mg/m^2 (2/4 週) (N=15)
	全 Grade	全 Grade	全 Grade	全 Grade	全 Grade
	例 (%)	例 (%)	例 (%)	例 (%)	例 (%)
発現例	16 (100)	3 (100)	27 (100)	11 (100)	15 (100)
胃腸障害	16 (100)	3 (100)	26 (96)	9 (82)	15 (100)
口内炎	16 (100)	1 (33)	16 (59)	7 (64)	14 (93)
便秘	7 (44)	2 (67)	21 (78)	5 (45)	4 (27)
悪心	8 (50)	3 (100)	14 (52)	5 (45)	6 (40)
下痢	3 (19)	2 (67)	11 (41)	3 (27)	1 (7)
嘔吐	4 (25)	1 (33)	8 (30)	2 (18)	4 (27)
腹痛	2 (13)	0 0	11 (41)	2 (18)	2 (13)
嚥下障害	1 (6)	0 0	10 (37)	1 (9)	3 (20)
腹水	0 0	0 0	7 (26)	3 (27)	0 0
口腔内痛	2 (13)	0 0	3 (11)	1 (9)	3 (20)
全身障害および投与局所様態	15 (94)	3 (100)	27 (100)	11 (100)	13 (87)
疲労	14 (88)	3 (100)	24 (89)	9 (82)	7 (47)
発熱	1 (6)	0 0	9 (33)	6 (55)	8 (53)
疼痛	6 (38)	1 (33)	6 (22)	5 (45)	4 (27)
浮腫	2 (13)	2 (67)	4 (15)	4 (36)	1 (7)
胸痛	4 (25)	1 (33)	3 (11)	2 (18)	1 (7)
悪寒	1 (6)	0 0	2 (7)	1 (9)	6 (40)
末梢性浮腫	1 (6)	0 0	4 (15)	3 (27)	2 (13)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 (81)	3 (100)	24 (89)	11 (100)	12 (80)
鼻出血	5 (31)	1 (33)	16 (59)	6 (55)	8 (53)
呼吸困難	7 (44)	1 (33)	15 (56)	9 (82)	2 (13)
咳嗽	4 (25)	1 (33)	13 (48)	5 (45)	2 (13)
胸水	2 (13)	0 0	10 (37)	7 (64)	2 (13)
咽喉頭疼痛	3 (19)	0 0	6 (22)	1 (9)	4 (27)
無気肺	3 (19)	0 0	3 (11)	3 (27)	0 0
感染症および寄生虫症	13 (81)	3 (100)	19 (70)	9 (82)	9 (60)
咽頭炎	12 (75)	0 0	12 (44)	4 (36)	0 0
好中球減少性感染	2 (13)	1 (33)	3 (11)	2 (18)	0 0
皮膚および皮下組織障害	10 (63)	3 (100)	19 (70)	8 (73)	13 (87)

器官別大分類 基本語	プララトレキサート投与レジメン				
	135 mg/m^2 (1/2 週) (N=16)	30 mg/m^2 (3/4 週) (N=3)	30 mg/m^2 (6/7 週) (N=27)	45 mg/m^2 (6/7 週) (N=11)	270 mg/m^2 (2/4 週) (N=15)
	全 Grade	全 Grade	全 Grade	全 Grade	全 Grade
	例　(%)	例　(%)	例　(%)	例　(%)	例　(%)
剥脱性発疹	5　(31)	1　(33)	7　(26)	4　(36)	0　0
そう痒症	5　(31)	1　(33)	7　(26)	1　(9)	1　(7)
紅斑	0　0	1　(33)	5　(19)	2　(18)	1　(7)
多汗症	2　(13)	0　0	5　(19)	1　(9)	1　(7)
斑状丘疹状皮疹	0　0	1　(33)	3　(11)	1　(9)	3　(20)
神経系障害	8　(50)	3　(100)	20　(74)	7　(64)	10　(67)
末梢性感覚ニューロパチー	3　(19)	2　(67)	8　(30)	2　(18)	0　0
錯感覚	1　(6)	0　0	5　(19)	1　(9)	3　(20)
頭痛	1　(6)	1　(33)	3　(11)	2　(18)	1　(7)
感覚鈍麻	2　(13)	0　0	4　(15)	1　(9)	1　(7)
血液およびリンパ系障害	8　(50)	1　(33)	15　(56)	9　(82)	10　(67)
血小板減少症	3　(19)	1　(33)	9　(33)	3　(27)	7　(47)
貧血	2　(13)	0　0	10　(37)	4　(36)	5　(33)
好中球減少症	3　(19)	1　(33)	5　(19)	3　(27)	6　(40)
発熱性好中球減少症	4　(25)	0　0	0　0	3　(27)	4　(27)
代謝および栄養障害	8　(50)	1　(33)	15　(56)	9　(82)	8　(53)
食欲不振	0　0	1　(33)	9　(33)	4　(36)	3　(20)
脱水	3　(19)	0　0	6　(22)	3　(27)	5　(33)
筋骨格系および結合組織障害	8　(50)	3　(100)	13　(48)	6　(55)	10　(67)
背部痛	1　(6)	2　(67)	7　(26)	3　(27)	1　(7)
四肢痛	5　(31)	1　(33)	5　(19)	1　(9)	2　(13)
関節痛	1　(6)	1　(33)	4　(15)	3　(27)	3　(20)
血管障害	6　(38)	1　(33)	10　(37)	6　(55)	3　(20)
低血圧	2　(13)	1　(33)	5　(19)	4　(36)	0　0
心臓障害	5　(31)	1　(33)	9　(33)	6　(55)	1　(7)
頻脈	2　(13)	0　0	3　(11)	4　(36)	0　0
洞性頻脈	1　(6)	0　0	3　(11)	4　(36)	0　0
精神障害	4　(25)	0　0	7　(26)	3　(27)	6　(40)
不安	2　(13)	0　0	1　(4)	2　(18)	3　(20)
不眠症	1　(6)	0　0	4　(15)	1　(9)	2　(13)

引用元：PDX-02-078 試験（5.3.5.4.1）CSR　Table 12.3

高頻度に認められたプララトレキサートの投与と関連のある有害事象（副作用）は，「口内炎」（54 例，75%），「疲労」（50 例，69%），「鼻出血」（35 例，49%），「悪心」（28 例，39%）及び「咽頭炎」(28 例, 39%)であった[PDX-02-078 試験　治験総括報告書(第 5.3.5.4.1 項)　Table 14.3.1.2]。

2)　死亡

プララトレキサート投与時又は最終投与後 30 日以内の死亡例は 4 例（6%）であった。2 例は病勢進行による死亡例，1 例は剖検により散在性悪性リンパ腫による多臓器不全による死亡例，1 例は発熱性好中球減少症（プララトレキサートとの因果関係「おそらく関連あり」）及び感染症（プララトレキサートとの因果関係「関連なし」）により入院後 6 日での死亡例であった。その他 1 例が病勢進行により死亡したが，これはプララトレキサートの最終投与後 30 日を超えてからの死亡であった。

3)　その他の重篤な有害事象

44 例（61%）の被験者でプララトレキサート投与時又は最終投与後 30 日以内に重篤な有害事象を発現した。もっともよくみられた重篤な有害事象（5 例以上の被験者で発現）は，「粘膜の炎症」（15 例，21%），「呼吸困難」（8 例，11%），「脱水」（7 例，10%），「発熱性好中球減少症」（7 例，10%），「嘔吐」（6 例，8%），「低血圧」（5 例，7%），「胸水」（5 例，7%）及び「血小板減少症（Grouped）」（5 例，7%）であった［PDX-02-078 試験　治験総括報告書（第 5.3.5.4.1 項）　Table 14.3.1.4 及び Table 14.3.1.7］。

4)　その他の重要な有害事象

15 例（21%）の被験者が有害事象によりプララトレキサートの投与を中止した。もっともよくみられた中止に至った有害事象は口内炎であった。

2.2.7.2.6　　薬物動態

予備的な結果より AUC 及び MMA 値の増加と粘膜炎のリスクとの間の相関が示唆された。

2.2.7.3　　結論

本試験結果よりプララトレキサートは有効であり，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更なる試験実施が妥当であることが示された。B 細胞リンパ腫及びホジキンリンパ腫に対する効果が緩やかであることから，異なる用量又は投与スケジュールについてこれらの疾患群の患者を対象に更に検討する必要があることが示唆された。第 I/II 相試験の第 I 相部分では 45 mg/m^2 の 6/7 週投与群で用量制限毒性が 5 事象，2 例の死亡が認められ（投与例 11 例中），当該投与量を最大許容量とした。MTD 及び第 II 相部分の推奨用量は最大許容量より 1 段階低い 30 mg/m^2 の 6/7 週投与とした。当該用量は再発又は難治性の PTCL 患者を対象としたプララトレキサートの第 II 相試験（PDX-008 試験）での用量として用いられた。

3　死亡例及び重篤な有害事象の個別症例の詳細［評価資料］

3.1　国内第 I/II 相臨床試験（PDX-JP1 試験）（第 5.3.5.2.1 項）

3.1.1　死亡例の個別症例の詳細

(1) 有害事象名（PT）：肺炎

1) 被験者背景

被験者番号： JP1-[redacted]-04

試験方法：第 II 相に参加，少数回採血法

重篤性：死亡，治療のために病院又は診療所への入院または入院期間の延長が必要とされる症例

重症度：Grade 5

治験薬との因果関係：なし（原疾患による）

治験薬の処置：なし

転帰（発現から転帰までの日数）：死亡（2 日）

2) 発現経緯

西暦年/月/日	内容
20[redacted]/[redacted]/[redacted]	PDX 治験，同意取得
20[redacted]/[redacted]/[redacted]	頸部腫瘍増殖進行にてサルベージ化療を急ぐこととし，治験は脱落
20[redacted]/[redacted]/[redacted]	ESHAP 開始 (1)。
20[redacted]/[redacted]/[redacted]	ESHAP の休薬期間中に腫瘍増大が認められたため，化療変更 DeVIC 療法 (1)開始
20[redacted]/[redacted]/[redacted]	頸部腫脹に放射線治療を行うため，気管切開実施
20[redacted]/[redacted]/[redacted]	頸部に対し放射線治療開始
20[redacted]/[redacted]/[redacted]	放射線治療全 10 回終了（30 Gy）
20[redacted]/[redacted]/[redacted]	DeVIC 療法 (2)
20[redacted]/[redacted]/[redacted]	頸部腫瘍縮小，気道閉塞の恐れがなくなり，気管切開閉鎖
20[redacted]/[redacted]/[redacted]	CT にて腋窩及び縦隔リンパ節増悪
20[redacted]/[redacted]/[redacted]	左腋窩，縦隔リンパ節に放射線治療（8 Gy）実施
20[redacted]/[redacted]/[redacted]	PDX 治験，再同意取得
Day 1*	第 1 サイクル Day 1：プララトレキサート 45.6 mg 投与開始 頸部腫瘤増悪あり，気道確保のため再度気管切開実施
Day 8*	第 1 サイクル Day 8：プララトレキサート 45.6 mg 投与実施
Day 15*	発熱性好中球減少症のため第 1 サイクル Day 15 のプララトレキサート投与はスキ

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

西暦年/月/日	内容
	ップ。
Day 20*	発熱性好中球減少症は回復と判断
Day 22*	口内炎 Grade 2 のため第 1 サイクル Day 22 のプララトレキサート投与はスキップ。
Day 28*	第 1 サイクル Day 29：プララトレキサート 43.2 mg 投与実施
Day 36*	好中球減少 Grade 3 のため第 1 サイクル Day 36 のプララトレキサート投与はスキップ。
Day 39*	今後の治療方針について相談，病勢が進行した場合，緩和対応を希望された。
Day 40*	SpO_2 90%以下あり。酸素吸入 1 L から 8 L 実施。 低血糖に伴う意識障害あり。補液開始後，意識レベル改善。 胸部 X 線にて陰影あり。CT 実施，両肺肺炎像あり，腫瘍浸潤もしくは感染性肺炎疑いがあるが発熱，明らかな感染兆候はなし。臨床的に誤嚥性肺炎の疑いがあったため抗生剤点滴開始。夜間，SpO_2 66%まで低下。意識レベル低下。酸素吸入 10 L 開始。
Day 41*	SpO_2 80%台まで回復していたが，50%台に低下。酸素吸入 15 L 開始。脈拍 50 台へ低下。血圧測定不能。努力様呼吸。呼びかけに反応なし。 03:24 心肺停止。死亡確認。

3) 担当医師コメント

Day 40*

呼吸機能低下，CT 検査で肺炎像を確認。臨床的に誤嚥性肺炎の疑いがあると判断。入院延長で加療が必要となったため，重篤と判断した。

Day 41*

死亡した原因としては肺炎からの呼吸不全と考える。肺炎の原因として癌性肺炎，感染性肺炎が鑑別にあがるが臨床経過からは癌性肺炎を疑う。

事象発生当初，誤嚥性肺炎として治療を行ったため第 1 報で肺感染と報告したが，発熱や臨床的に感染兆候がないため事象名を肺感染から肺炎に変更して報告する。

Day 56*

Day 40* の CT 所見では中葉に小葉中心性粒状影を認め感染性肺炎は疑われるものの，上葉，下葉病変は気管支周囲に沿って浸透するように進展がみられることから腫瘍浸潤があることが示唆された。

Day 40* の血液培養は陰性。Day 41* の痰培養での検出菌は気管切開チューブに付着したものであり，肺炎を確定するものではないと判断した。気管切開に伴う痰の排出は以前から認められていた。被験者からの胸部自覚症状の訴えはなく，肺炎に伴う感染兆候に乏しかったにもかかわらず急速な呼吸不全を来たした経過や，重症敗血症においては発熱がないことや低血糖をきたすことはあり得るが，血培が陰性なことから悪性リンパ腫の肺浸潤が主体の癌性肺炎であったと診断する。従って治験薬との因果関係は「否定できない」から「否定できる」と変更して報告する。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

3.1.2 その他の重篤な有害事象症例の詳細

(1) 有害事象名（PT）：帯状疱疹

1) 被験者背景

被験者番号：JP1-[redacted]-03

試験方法：第 I 相に参加

重篤性：治療のために病院又は診療所への入院または入院期間の延長が
必要とされる症例

重症度：Grade 2

治験薬との因果関係：なし（投与開始前）

治験薬の処置：なし

転帰（発現から転帰までの日数）：回復（17 日）

2) 発現経緯

西暦年/月/日	内容
20[redacted]/[redacted]/[redacted]	「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フォロデシンの第 I / II 相臨床試験」に参加，治験薬フォロデシン 600 mg/日 内服開始。
20[redacted]/[redacted]/[redacted]	規定時期の CT 検査で PD 判定となり治験終了。
20[redacted]/[redacted]/[redacted]	フォロデシン治験期間中服用していたアシクロビル錠 飲みきり終了。
20[redacted]/[redacted]/[redacted]	「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」参加同意。
20[redacted]/[redacted]/[redacted]	PDX 治験の登録と投与のため予定入院。規定の皮膚科診察では，帯状疱疹の指摘なし。
20[redacted]/[redacted]/[redacted]	左頭頂部に疼痛を伴う水泡が発現。帯状疱疹と診断し，バルトレックス錠 6 錠/日 開始。
20[redacted]/[redacted]/[redacted]	帯状疱疹が落ちつくまで PDX 治験の登録は延期となり退院。
20[redacted]/[redacted]/[redacted]	帯状疱疹のある部位の眼瞼腫脹と眼痛が発現。通院歴のあった大学病院の皮膚科を受診したところ，入院加療を勧められ緊急入院。アシクロビル注 750 mg/日の点滴開始。
20[redacted]/[redacted]/[redacted]	症状改善したため，アシクロビル注点滴 1 回分実施後，軽快退院。 角膜炎や髄膜炎の併発は認めなかった。
20[redacted]/[redacted]/[redacted]	診察にて帯状疱疹は痂皮化していることを確認。 本人希望で，帯状疱疹再燃予防としてバルトレックス錠 6 錠/日 再開。
20[redacted]/[redacted]/[redacted]	「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」に登録
Day 1*	PDX 30 mg/m^2 の投与を開始。

3) 担当医師コメント

治験登録前の有害事象のため，治験薬との因果関係はない。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

(2) 有害事象名（PT）：血小板減少症

1) 被験者背景

被験者番号：JP1-[redacted]-02
試験方法：第 I 相に参加

重篤性：治療のために病院又は診療所への入院または入院期間の延長が
必要とされる症例
重症度：Grade 3
治験薬との因果関係：あり
治験薬の処置：投与中断
転帰（発現から転帰までの日数）：回復（43 日）

2) 発現経緯

西暦年/月/日	内容
20[redacted]/[redacted]/[redacted]	本治験への参加に同意，スクリーニングを開始 PLT：18.1（万/μl）
Day 1*	第 1 サイクル Day 1：治験薬を投与，PLT：18.1（万/μl）：投与前値
Day 8*	第 1 サイクル Day 8：治験薬を投与，PLT：10.7（万/μl）：投与前値
Day 15*	第 1 サイクル Day 15：投与前採血で PLT：4.3（万/μl）と治験薬の中断基準（< 5 万）に該当したため，投与を中断した。
Day 17*	第 1 サイクル Day 17：PLT：5.0（万/μl）
Day 20*	第 1 サイクル Day 20：PLT：7.0（万/μl）
Day 22*	第 1 サイクル Day 22：投与前値で PLT：9.8（万/μl）と，前回投与した日（Day 8）と同程度の値となったため，投与を再開した。
Day 24*	第 1 サイクル Day 24：PLT：13.0（万/μl）

3) 担当医師コメント

第 I 相部分の薬物動態解析のための入院中の Visit 3（Day 15）で，血小板の急激な減少を認めたため，治験薬の投与を中断し経過観察のために入院を継続した。しかし，Visit 4（Day 22）は，Visit 2（Day 8）と同程度まで軽快したため，治験薬の投与を再開し，Day 24 では，13.0（万/μl）と更なる軽快を認めた。血小板は今後低下する可能性があるが，次回来院（Visit 5，Day 29）までに著減する可能性は低いと考えられ，一旦退院とする。

血小板数は投与開始後急激に減少し，休薬により軽快していることから，この血小板減少症は治験薬との因果関係が否定できないと判断する。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

(3) 有害事象名（PT）：敗血症

1) 被験者背景

被験者番号：JP1-[redacted]-02
試験方法：第 I 相に参加

重篤性：治療のために病院又は診療所への入院または入院期間の延長が
必要とされる症例
重症度：Grade 3
治験薬との因果関係：あり
治験薬の処置：投与中止
転帰（発現から転帰までの日数）：回復（32 日）

2) 発現経緯

西暦年/月/日	内容
20[redacted]/[redacted]/[redacted]	本治験への参加に同意，スクリーニングを開始
Day 1*	第 1 サイクル Day 1：治験薬を投与
Day 519*	第 11 サイクル Day 22：治験薬を投与
Day 526*	第 11 サイクル Day 29：本人より電話連絡，Day 521* より 40°C 以上の発熱有。担当医からも受診勧めるが来院されず。
Day 528*	第 11 サイクル Day 31：本人より電話連絡，39.6°C の発熱あり。受診勧めるが来院されず。担当医が電話で問診する限りでは感染巣は不明，明らかなリンパ節の腫瘤なし。
Day 531*	第 11 サイクル Day 34：近医受診し，ロキソプロフェン・カロナールの処方有。
Day 533*	第 11 サイクル Day 36：本人より電話連絡，熱はロキソプロフェン内服により平熱まで解熱。咽頭痛の訴えあり。
Day 535*	第 11 サイクル Day 38：治験薬投与。体温 36.6°C，CRP 2.68（mg/dl），Plt 13.2（万/μl） 咽頭痛は持続。
Day 542*	第 11 サイクル Day 45：体温 39.5°C あり入院。インフルエンザ抗原検査陰性。血液培養実施。CT より明らかな病勢の進行は見られないとの診断。Grade 3 の感染により治験中止。 マキシピーム 2 g 1 日 2 回投与開始。CRP 23.77（mg/dl），Plt 6.7（万/μl）
Day 544*	マキシピーム Day 3，36°C 台後半で経過。
Day 545*	マキシピーム Day 4，36.6°C 解熱傾向。 CRP 5.00（mg/dl），Plt 8.0（万/μl）
Day 547*	治験中止時検査実施。CRP 1.08（mg/dl），Plt 13.2（万/μl） 血液培養中間報告にてグラム陰性桿菌が陽性となった。
Day 548*	マキシピーム Day 7 で終了。
Day 552*	退院。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

3) 担当医師コメント

Day 521* 頃より発熱を認め，受診を促したが拒否されていた。Day 535* の受診時には解熱しており，血液データも大きな変動を認めていなかった。同日に PDX を投与したが，Day 542*の受診時に再び高熱を認めていた。発熱の原因検索では明らかな原疾患の増悪は認められず，咽頭痛が強く急性上気道炎と診断し，治療のために入院となった。抗生剤投与を開始し，速やかに解熱傾向となった。急性上気道炎の発現日はDay 521* と考えられるため，発現日を変更した。

当初，事象名を発熱として報告していたが急性上気道炎の診断となり事象名を変更したが，Day 542*採取の血液培養結果が Day 547* に報告され，グラム陰性桿菌が陽性となったため，Grade 4 の敗血症に再度変更した。詳細な原因菌名は培養にて同定ができなかった。

これを以て最終報とする。

（重症度再考のため追加情報を提出する）

有害事象「敗血症」を Grade 4（NCI-CTCAE Ver.4.0）で報告したが，当該治験では NCI-CTCAE Ver.3.0 で判断することとなっていた。本事象は生命を脅かす状態ではなかったため，再考し重症度を Grade 3 に変更した。

(4) 有害事象名（PT）：薬疹

1) 被験者背景

被験者番号：JP1-[redacted]-01
試験方法：第 II 相に参加，頻回採血法

重篤性：治療のために病院又は診療所への入院または入院期間の延長が
必要とされる症例
重症度：Grade 3
治験薬との因果関係：あり
治験薬の処置：投与中断，投与中止
転帰：継続（安全性フォローアップ期間終了後に回復）

2) 発現経緯

西暦年/月/日	内容
20[redacted]/[redacted]/[redacted]	PDX 治験，同意取得。
Day 1*	第 1 サイクル Day 1：プララトレキサート 49.5 mg 投与開始。
Day 4*	足底に痛み出現（薬剤性皮膚障害，発現日）
Day 6*	足底部，皮膚剥離水疱化。
Day 8*	肛門部に皮疹，鼠径部にびらん出現。皮膚科受診。マイザー軟膏処方。皮膚障害のため第 1 サイクル Day 8 の治験薬投与休薬。
Day 11*	足底部の水疱，疼痛は改善。
Day 12*	口内炎の痛みの訴えあり。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

西暦年/月/日	内容
Day 17*	口内炎の痛みも改善し，第 1 サイクル Day 17 プララトレキサート 49.5 mg 投与実施。
Day 19*	肛門部に皮疹出現。
Day 23*	皮膚科受診。臀部，肛門周囲から白癬菌検出。アスタット軟膏処方。 鼡径部のびらんにロコイド軟膏処方。[redacted]月中旬に手を負傷し蜂窩織炎の診断でケフラールカプセル内服開始。治験薬投与継続は可能との判断。
Day 24*	第 1 サイクル Day 24：プララトレキサート 49.5 mg 投与実施
Day 26*	左足第 5 趾に水疱。臀部の発赤は増加傾向。
Day 27*	両膝，下腿，上肢，顔面に発赤，熱感，腫脹，疼痛あり。肛門，鼡径部のびらん増強。疼痛に対してカロナール内服。
Day 28*	カロナールの効果がないため，ロキソプロフェンに変更。
Day 29*	足底部の疼痛ひどく，歩行困難なため，車椅子で移動。
Day 30*	皮膚科受診。皮膚粘膜障害の悪化。上肢，下肢の紅斑，足底の水疱に対して軟膏処方（マイザー軟膏からデルモベート軟膏に変更）。右手背は皮膚障害を併発しているため，蜂窩織炎との判別は困難。38℃ の発熱あり。細菌感染はなしと判断。予防で抗生剤開始（ファーストシン注）。口内炎ひどく，食事摂取できないため，補液開始。
Day 31*	AST 上昇（Grade 1），ALT 上昇（Grade 2）あり。強力ミノファーゲン開始。血尿あり（尿潜血 3+）。血小板低下（Grade 2）。38℃ 発熱，皮膚粘膜障害強く，治験薬投与休薬。 ロキソプロフェンでは疼痛コントロール出来ず，オピオイド（フェンタニル）開始。
Day 32*	皮膚科受診。上肢，下腿の紅斑は拡大。浮腫，水疱あり。肛門びらん悪化。外用ではコントロール不良と判断。ステロイド全身投与の適応。プレドニン 60 mg/日投与開始。プレドニン 10 mg/日以上の使用は併用禁止薬となるため，治験中止となる。疼痛も悪化し，フェンタニル持続投与。 感染予防にて抗生剤追加（バクタ，ファンガード）。
Day 33*	右上肢の腫脹あり。
Day 34*	皮膚科受診。両側手背，足背，右前腕に水疱散在。現時点では薬疹の診断。抗アレルギー薬（ポララミン）追加。抗生剤変更（ファーストシン→ゾシン）。ステロイド全身投与に治療反応あり。
Day 35*	皮疹は増悪なし。水疱は一部破疱し，びらんになっている。紅斑，疼痛は改善傾向。現状のステロイド治療で経過を診ることとなった。
Day 36*	足の疼痛は軽減し，歩行可能となった。
Day 37*	プレドニン 60 mg/日から 50 mg/日へ減量。
Day 38*	全身の紅斑は改善傾向。
Day 39*	CT 実施。リンパ腫は縮小傾向。
Day 40*	プレドニン 50 mg/日から 40 mg/日へ減量。
Day 43*	疼痛は改善し，フェンタニル終了。プレドニン 40 mg/日から 30 mg/日へ減量。薬剤性皮膚障害は軽快と判断。
Day 45*	抗生剤（ゾシン，ファンガード），強力ミノファーゲン，ポララミン終了。
Day 50*	皮膚科受診。皮疹増悪なし。紅斑は改善傾向。足底も軽快。 プレドニン 30 mg/日から 25 mg/日へ減量。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

西暦年/月/日	内容
Day 55*	プレドニン 25 mg/日から 20 mg/日へ減量。
Day 60*	プレドニン 20 mg/日から 15 mg/日へ減量。
Day 62*	皮膚症状は改善したため，退院。今後，薬剤性皮膚障害は外来でフォローすることとなった。
Day 65*	プレドニン 15 mg/日から 10 mg/日へ減量。
Day 72*	皮膚科受診。下腿と手指に紅斑が残るが，臀部の紅斑，びらんは改善。ステロイド外用継続。
Day 73*	プレドニン 10 mg/日から 5 mg/日へ減量。
Day 87*	プレドニン 5 mg/日から 4 mg/日へ減量。
Day 94*	プレドニン 4 mg/日から 3 mg/日へ減量。
Day 96*	皮膚科受診。下腿の紅斑は著変なし。肘に紅斑，紫斑が多発。ステロイド外用継続。
Day 101*	プレドニン 3 mg/日から 2 mg/日へ減量。
Day 108*	プレドニン 2 mg/日から 1 mg/日へ減量。
Day 114*	プレドニン内服終了。
Day 124*	皮膚科受診。下腿の紅皮症は暗赤色化したものが残存。上肢は紫斑と色素沈着のみで改善している。ステロイド外用は継続。
Day 169*	手の甲，膝に発赤残存。
Day 194*	皮膚科受診。四肢の紅斑は改善。上肢の紫斑も消退。ステロイド外用は終了。
Day 198*	外来診察にて薬剤性皮膚障害は回復と判断。

3) 担当医師コメント

治験薬投与毎に皮膚症状の出現を認め，今回の事象である薬剤性皮膚障害（皮膚紅斑，過角化，水疱，肛径部びらん，口内炎を含む）は治験薬と因果関係ありと判断する。

Day 31* に症状の悪化（疼痛増強，検査値異常）があり，点滴での治療が必要であり，入院期間の延長にあたるとして重篤と判断した。

第 1 報で事象名を皮膚粘膜障害としていたが，その後の経過，皮膚科医師による診断により，事象名を薬剤性皮膚障害に修正して報告する。

Day 43* 疼痛は軽減しフェンタニルは終了，ステロイドは減量とした。全身状態も改善したため，薬剤性皮膚障害は軽快と判断した。

Day 194* の皮膚科受診で薬剤性皮膚障害は改善と判断いただいた Day 198*の外来でも皮膚症状を確認し，最終的に薬剤性皮膚障害は回復と判断した。

(5) 有害事象名（PT）：発熱性好中球減少症

1) 被験者背景

被験者番号：JP1-[redacted]-06

試験方法：第 II 相に参加，少数回採血法

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

重篤性：治療のために病院又は診療所への入院または入院期間の延長が
必要とされる症例
重症度：Grade 3
治験薬との因果関係：あり
治験薬の処置：投与中断，投与中止
転帰（発現から転帰までの日数）：回復（6 日）

2) 発現経緯

西暦年/月/日	内容
Day 1*	「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」II 相部分に登録。同日 30 mg/m^2 で投与開始。 登録時 WBC 7.5×10^3/μl，好中球 5.78×10^3/mm^3。原疾患の骨髄浸潤あり。
Day 8*	WBC 2.1×10^3/μl，好中球 1.81×10^3/mm^3。 口腔粘膜炎（Grade 1）のため，DAY8 の投与を延期して経過観察。
Day 10*	WBC 0.8×10^3/μl，好中球 0.67×10^3/mm^3 の骨髄抑制を認め DAY8 の投与中止を決定。 19:12 体温 39.1°C に上昇を認めた。発熱性好中球減少症と判断し マキシピーム注 2 g/日，ノイトロジン注 1000 μg を開始。
Day 11*	起床時の体温 38.4°C。 マキシピーム注 2 g/日，ノイトロジン注 1000 μg にバンコマイシン MEEK 2 g/日を追加。
Day 12*	体温 40.0°C まで上昇。解熱のためにステロイドの使用が不可欠と判断したが，一定量以上のステロイド剤は治験期間の使用を禁止されていた。やむを得ず治験を終了してソルコーテフ注を使用。その後，速やかに解熱し，以降 39°C 以上の発熱は認めなかった。 ノイトロジン注 1000 μg，ソルコーテフ注の他にブイフェンド錠，メロペネム注など複数の薬剤を使用して経過観察。
Day 15*	WBC 13.8×10^3/μl，好中球 11.59×10^3/mm^3 と検査値の改善を認め，以降発熱は認めなかった。
Day 18*	原疾患の症状緩和のため，デキサメタゾン 33 mg/日を開始。

3) 担当医師コメント

進行する汎血球減少を背景に発症した発熱性好中球減少症。

原疾患の骨髄浸潤による血球減少も認めていたが，治験薬による骨髄抑制が顕在化した。広域抗生剤の投与を必要とする病状となり，重篤と判断した。

Day 23* に一連の経過を再考し，発熱性好中球減少症の回復日をDay 15*と判断した。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

(6) 有害事象名（PT）：不全対麻痺

1) 被験者背景

被験者番号：JP1-[redacted]-07

試験方法：第 II 相に参加，少数回採血法

重篤性：治療のために病院又は診療所への入院または入院期間の延長が
必要とされる症例

重症度：Grade 3

治験薬との因果関係：なし（原病増悪）

治験薬の処置：なし

転帰：継続（安全性フォローアップ期間終了後に軽快）

2) 発現経緯

西暦年/月/日	内容
20[redacted]/[redacted]/[redacted]	「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」II 相部分に登録。 登録前（20[redacted]/[redacted]/[redacted]）に実施した PET 検査では胸腰椎に FDG 集積（～7.59）がみられたが神経症状は認めなかった。
Day 1*	治験薬 30 mg/m^2 で投与開始。
Day 16*	3 回目投与のため，通常通り電車で来院。 口腔粘膜炎（Grade 1）と急激な血小板減少のため DAY15 の投与を延期。 通常通り電車で帰宅。帰宅後の家事も通常通りに行えた。
Day 17*	夜間から両下肢のしびれを自覚。 朝，起床後以降 両下肢の脱力が発現し起立・歩行困難となる。 尿意の喪失や排尿障害は認めなかった。担当医師に連絡後，予約外受診。 椎体病変による脊髄圧迫に起因した両下肢不全麻痺が疑われ，精査・加療目的で緊急入院。入院後に実施した緊急 MRI 検査では「第 2～第 4 胸椎の髄外腫瘍の形成を認め背側から硬膜のう及び脊髄の圧迫を生じている」の所見を認めた。当日から放射線療法を開始する必要があり，原疾患の増悪のため， Day 17* をもって治験は中止となった。 放射線治療：第 3 胸椎 Day 17* ～Day 31*，30Gy/10Fr，第 10 胸椎 Day 46* ～ Day 64* , 30Gy/10Fr の 2 回とデキサメタゾン注 26.4 mg/日：Day 17* 夕～Day 25* , デキサメタゾン注 13.2 mg/日：Day 26* ～Day 31* に実施。 また，原疾患のコントロール目的にプレドニゾロン 50～20 mg/日を Day 32* から継続中。
Day 70*	両下肢のリハビリテーション目的に地元のリハビリ専門病院に転院
Day 155*	リハビリ専門病院を退院し在宅往診リハビリに移行。自宅での ADL は車いすや杖を使用。
Day 168*	車いす使用で担当医師の外来を受診。両下肢不全麻痺は，症状固定のため追跡を終了とした。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

3) 担当医師コメント

今回の有害事象は原疾患の増悪による脊髄圧迫病変が原因である。そのため，治験薬との因果関係は否定と判断する。

両下肢不全麻痺は，症状固定のため，今後の追跡は不要と判断した。

(7) 有害事象名（PT）：腹膜炎

1) 被験者背景

被験者番号：JP1-[redacted]-03

試験方法：第 II 相に参加，少数回採血法

重篤性：治療のために病院又は診療所への入院または入院期間の延長が
必要とされる症例

重症度：Grade 3

治験薬との因果関係：あり

治験薬の処置：投与中断，投与中止

転帰：継続（安全性フォローアップ期間終了後に回復）

2) 発現経緯

西暦年/月/日	内容
20[redacted]/[redacted]/[redacted]	PDX 治験の同意取得
Day 1*	第 1 サイクル第 1 週：治験薬初回投与
Day 7*	第 1 サイクル第 2 週：治験薬 2 回目投与
Day 9*	腹痛あり
Day 13*	腹痛あり
Day 14*	第 1 サイクル第 3 週：腹痛継続しているが，採血結果に問題ないため治験薬 3 回目投与。 帰宅後嘔吐 1 回あり。
Day 15*	3:00 嘔吐 1 回あり。10:00 下痢あり。当院へ受診し，腹部 CT の結果腹水貯留，腹膜炎の所見あり。腹膜炎の精査が必要と判断され，入院となった。ビーフリード補液開始。
Day 16*	ビーフリード補液継続。大腸カメラ実施：明らかな病変無し。
Day 19*	造影 CT 実施：腹水消失。
Day 20*	食事開始，ビーフリード補液終了。 夕方腹痛で倒れているところを発見される。頭部 CT：異常所見なし。 CT では Day 19* に比べ腹水増加しているが，その他の明らかな異常所見なし。絶飲食にて経過観察する。
Day 21*	ラクテック補液開始。第 1 サイクル第 4 週：腹痛 Grade 3 のため治験薬投与せず。
Day 22*	ラクテック補液終了。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

西暦年/月/日	内容
Day 23*	ビーフリード補液再開。
Day 26*	腹痛なし。ゼリー摂取。
Day 27*	腹痛なし。ゼリー，果物ジュース摂取。
Day 28*	腹痛なし。ゼリー，重湯摂取。
Day 29*	腹痛なし。ビーフリード補液終了。第 1 サイクル第 5 週：治験薬投与せず。
Day 30*	腹痛なし。皮疹ほぼ消失。
Day 31*	夕食より軟飯，副食 1 口きざみへ変更。食後胃痛あり。ランソプラゾール内服。
Day 32*	嘔吐あり。夕方腹痛ありブスコパン内服，ペンタジン 1A 点滴。ビーフリード補液開始。
Day 33*	欠食。ビーフリード補液継続。内服はランソプラゾール以外中止。腹痛ありペンタジン 1A 点滴（朝・夕）。
Day 35*	腹痛なし。
Day 36*	ビーフリード補液終了。エンシュア H 黒糖摂取開始。ランソプラゾール以外も内服再開。
Day 37*	腹痛なし。第 1 サイクル第 5 週：治験薬投与せず。治験実施計画書の規定により 3 回連続で治験薬投与が出来なかったため治験中止となる。
Day 38*	腹痛なし。下痢 1 回。
Day 40*	腹痛なし。小腸カプセル内視鏡が実施可能か，小腸の開通度合いを確認するため，パテンシーカプセル内服。
Day 41*	腹痛なし。カプセル排出なし。腹部レントゲンにて大腸へのカプセル排出は確認できず。回腸末端付近に停滞の疑い。
Day 42*	腹痛なし。CT にてリンパ腫の増悪なし。カプセルははっきりせず。食事再開可能。
Day 43*	腹痛なし。エンシュアに加えゼリー摂取開始。
Day 45*	腹痛なし。5 分粥とゼリー摂取。
Day 48*	腹痛なし。全粥とゼリー摂取。治験薬最終投与後 30 日検査実施。
Day 49*	ハーフ食，副食 5 分菜摂取。夜にトイレで転倒。ビーフリード補液開始。
Day 50*	エンシュア摂取。ビーフリード補液終了。腹痛なし。
Day 52*	外泊へ行かれる。自宅にてエンシュア，具なしの茶わん蒸し，ミックスジュース，カステラを摂取。腹痛なし。
Day 54*	エンシュアに加え夕方より食事再開（全粥 1/4，具なし味噌汁 1/2，佃煮）。腹痛なし。
Day 59*	外泊へ行かれる。自宅にてエンシュア，おかゆ，茶わん蒸し，湯豆腐，長芋の煮物を摂取。腹痛なし。
Day 61*	エンシュア，全粥 1/4，具あり味噌汁，佃煮を摂取。腹痛なし。
Day 64*	腹痛なく食事摂取再開でき経過良好のため，退院となる。

3) 担当医師コメント

当治験薬と今回の腹膜炎の因果関係は否定できないと考える。

本報告にて最終報とする。

【追加情報を入手したので報告する】

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

Day 133*　　，腹痛にて他院の緊急外来受診し，小腸穿孔と診断され緊急手術となった。穿孔部位は原疾患の元の病変（腸間膜リンパ節）の近傍と考えられる。穿孔部位の病理標本には，病変は認められなかった。

(8) 有害事象名（PT）：呼吸不全

1) 被験者背景

被験者番号：JP1-[redacted]-04
試験方法：第 II 相に参加，少数回採血法

重篤性：治療のために病院又は診療所への入院または入院期間の延長が
必要とされる症例
重症度：Grade 3
治験薬との因果関係：なし（原疾患）
治験薬の処置：なし
転帰（発現から転帰までの日数）：回復（5 日）

2) 発現経緯

西暦年/月/日	内容
Day 176*	第 4 サイクル Visit 5 での来院。4，5 日前より咳が出るとの訴えあり。PDX 投与された。
Day 179*	呼吸苦，がまんできないしんどさがあり，近医受診された。SpO_2 89%であった。 CT の結果，両側胸水貯留あり，両肺下葉背側に無気肺あり。左上葉抹消には浸潤影を認めた。 CRP 11.2。原疾患の悪化と肺炎が疑われ，そのまま入院となった。 酸素吸入開始。セフェピム塩酸塩静注用，デキサート 6.6 mg 投与開始。ビタメジン静注用，アスコルビン酸注，ビーフリード輸液開始。
Day 181*	SpO_2 98%に改善。酸素吸入中止。デキサート 6.6 mg 終了。
Day 182*	CRP 1.91 へ低下。労作時呼吸困難感軽減。ビタメジン静注用，アスコルビン酸注，ビーフリード輸液終了。
Day 183*	当院に上記状況の連絡あり。原疾患の悪化のため治験中止し，近医で治療を行うことが決定。 セフェピム塩酸塩静注用終了。

3) 担当医師コメント

呼吸不全は原疾患の悪化によるものであると考えるため，治験薬との因果関係はないと判断する。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

近医入院前から微熱・皮疹の悪化があり，治験継続して様子をみていたが，Day 179*CT の結果やデキサート投与にて呼吸不全・微熱・皮疹が改善したことから，原疾患の悪化と判断され，治験中止し後治療を開始することとなった。

(9) 有害事象名（PT）：脱水

1) 被験者背景

被験者番号：JP1-[redacted]-06
試験方法：第 II 相に参加，少数回採血法

重篤性：治療のために病院又は診療所への入院または入院期間の延長が
必要とされる症例
重症度：Grade 3
治験薬との因果関係：なし（原疾患悪化のため）
治験薬の処置：なし
転帰（発現から転帰までの日数）：回復（5 日）

2) 発現経緯

西暦年/月/日	内容
Day 1*	第 1 サイクル Visit 1：PDX 投与
Day 9*	第 1 サイクル Visit 2：PDX 投与中断
Day 16*	第 1 サイクル Visit 3：PDX 投与
Day 23*	第 1 サイクル Visit 4：PDX 投与中断
Day 24*	倦怠感強く臥床して過ごすことが多くなった。足首から足部にかけてしびれと力の入りにくさによる歩行困難出現。
Day 27*	倦怠感，食欲不振強く食事摂取がほとんどできなくなったが，水分は摂取できていた。内服は自己中断。
Day 30*	規定日にて当院受診。発熱あり。血圧 90 台。脈拍 120 回/分以上の頻脈であった。 軽度呂律困難があり，足首から足部にかけてのしびれ，力の入りにくさによる歩行困難は持続していた。 車椅子で診察室へ移送。腎機能悪化しており緊急入院となる。 腎保護のためソルアセト F，ソルデム 3A 投与開始。また，原疾患の悪化も疑われマルク施行。 マルク結果にて PD と判断され治験中止となる。今後の治療のため紹介元へ転院調整行う。
Day 31*	原疾患悪化による倦怠感，食欲不振の症状強く水溶性プレドニン 60 mg/日投与開始となり，食欲不振のためオメプラゾール注射用 40 mg/日も投与開始。 また，血球減少あり 2 日間ノイトロジン注 100 μg 投与した。
Day 32*	ステロイド投与により症状改善傾向。また，輸液投与により腎機能改善傾向。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

西暦年/月/日	内容
Day 34*	紹介元へ転院となる。

3) 担当医師コメント

原疾患悪化に伴う倦怠感，食欲不振により脱水となったため，治験薬との因果関係はないと判断する。

(10) 有害事象名（PT）：ニューモシスチス・イロベチイ肺炎

1) 被験者背景

被験者番号：JP1-[redacted]-01
試験方法：第 II 相に参加，少数回採血法

重篤性：治療のために病院又は診療所への入院または入院期間の延長が
必要とされる症例
重症度：Grade 3
治験薬との因果関係：あり
治験薬の処置：投与中止
転帰：継続（安全性フォローアップ期間終了後に回復）

2) 発現経緯

西暦年/月/日	内容
20[redacted]/[redacted]/[redacted]	本治験について文書による同意を取得。
Day 1*	第 1 サイクル治験薬投与開始。
Day 8*	第 1 サイクル Day 8：骨髄抑制のため，治験薬投与を Skip。
Day 11*	発熱あり，規定外にて来院。腎機能障害，発熱のため，緊急入院となる。 CT 胸部撮影し，両側下肺野に陰影あり。血液培養するが，陰性。ゾシン，タゴシッド開始。
Day 13*	カンサイダス，グロベニン投与開始。
Day 15*	治験薬投与せず。治験中止。
Day 17*	SpO_2 91%にて，酸素開始。
Day 18*	バクタ錠，プレドニン投与開始。SpO_2 90%
Day 19*	気管支鏡実施し，気管支肺胞洗浄液提出。
Day 20*	SpO_2 99%にて酸素中止。
Day 22*	β-D グルカン・*P.*イロベチ定量。高値にて，カリニ肺炎確定診断。
Day 32*	軽快にて退院。
Day 41*	同種移植のため，入院

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

西暦年/月/日	内容
Day 46*	前処置開始にて，回復と判断

3) 担当医師コメント

CD4 17.7% = 156 と 200 未満に低下しており，カリニ肺炎の感染リスクが高い状態になっていた。PDX（治験薬）は T リンパ細胞障害活性を有している為，因果関係は否定できない。

(11) 有害事象名（PT）：腎機能障害

1) 被験者背景

被験者番号：JP1-[redacted]-01
試験方法：第 II 相に参加，少数回採血法

重篤性：治療のために病院又は診療所への入院または入院期間の延長が
必要とされる症例
重症度：Grade 2
治験薬との因果関係：あり
治験薬の処置：投与中止
転帰（発現から転帰までの日数）：回復（9 日）

2) 発現経緯

西暦年/月/日	内容
20[redacted]/[redacted]/[redacted]	本治験について文書による同意を取得。
Day 1*	第 1 サイクル治験薬投与開始。
Day 8*	第 1 サイクル Day 8：骨髄抑制のため，治験薬投与を Skip。
Day 11*	発熱あり，規定外にて来院。腎機能障害，発熱のため，緊急入院となる。 テルモ生食 500 ml 投与。
Day 12*	テルモ生食 1000 ml 投与開始。
Day 19*	Cre 1.15 まで改善・軽快。

3) 担当医師コメント

Cre 上昇があり，治験薬との因果関係は否定できない。
合併症に腎機能障害があり，Cre 値は正常値までの回復は無いが，治験薬投与前のデータよりも改善していることから，追跡不要と考える。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

(12) 有害事象名（PT）：口内炎

1) 被験者背景

被験者番号：JP1-[redacted]-04
試験方法：第 II 相に参加，少数回採血法

重篤性：治療のために病院又は診療所への入院または入院期間の延長が
必要とされる症例
重症度：Grade 3
治験薬との因果関係：あり
治験薬の処置：なし
転帰（発現から転帰までの日数）：回復（17 日）

2) 発現経緯

西暦年/月/日	内容
20[redacted]/[redacted]/[redacted]	本治験について文書による同意を取得。
Day 1*	第 1 サイクル治験薬投与開始。
Day 15*	第 1 サイクル Day 15：治験薬投与 3 回目。
Day 22*	第 1 サイクル Day 22 投与当日,Day 21*より口内炎発症しているとの訴え有り。 病状の進行・治験薬投与中断基準に相当する口内炎による経口摂取困難・痛み等から，緩和治療の治療希望あり，治験中止の申し出を受ける。
Day 23*	他院へ上記治療目的にて，入院。
Day 43*	他院より，退院の連絡あり。口内炎治療に対し，アズレン含嗽，ツムラ半夏瀉心湯エキスを用いた含嗽，opioid 製剤（オキシコドン）を使用したとの事（投与量，投与期間についての詳細は不明）であり， Day 37* に口内炎治癒したとの連絡を受ける。 今後は近医からの往診にて，経過観察との情報を入手。

3) 担当医師コメント

治験薬投与にて好発する合併症であると予想されること，他に原因となる要因を認めていないことにより，治験薬との因果関係は否定できないと判断した。

経口摂取がおかゆしか取れない状況となっていた事，診察上，癒合した潰瘍がみとめられたことより「Grade 3」と判断した。

(13) 有害事象名（PT）：発熱性好中球減少症

1) 被験者背景

被験者番号：JP1-[redacted]-04
試験方法：第 II 相に参加，少数回採血法

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

重篤性：治療のために病院又は診療所への入院または入院期間の延長が
必要とされる症例
重症度：Grade 3
治験薬との因果関係：あり
治験薬の処置：投与中断
転帰（発現から転帰までの日数）：回復（8 日）

2) 発現経緯

西暦年/月/日	内容
20 [redacted]	PDX 治験，同意取得
20 [redacted]	頸部腫瘍増殖進行にてサルベージ化療を急ぐこととし，治験は脱落
20 [redacted]	ESHAP 開始 (1)
20 [redacted]	ESHAP の休薬期間中に腫瘍増大が認められたため，化療変更 DeVIC 療法 (1)開始
20 [redacted]	頸部腫脹に放射線治療を行うため，気管切開実施
20 [redacted]	頸部に対し放射線治療開始
20 [redacted]	放射線治療全 10 回終了（30 Gy）
20 [redacted]	DeVIC 療法 (2)
20 [redacted]	頸部腫瘍縮小結節出来ていたため，また本人の希望もあり気管切開閉鎖
20 [redacted]	CT にて腋窩及び縦隔リンパ節増悪
20 [redacted]	PDX 治験，再同意取得
Day 1*	第 1 サイクル Day 1：プララトレキサート 45.6 mg 投与開始 頸部腫瘤増悪あり，気道確保のため再度気管切開実施
Day 8*	第 1 サイクル Day 8：プララトレキサート 45.6 mg 投与実施
Day 12*	38.1°C の発熱あり。抗生剤（セフェピム）開始。
Day 13*	38.6°C に上昇。好中球数 96 で発熱性好中球減少症と判断
Day 14*	G-CSF（フィルグラスチム BS 注）連日投与開始。発熱継続（38.7°C）
Day 15*	体温 39.3°C に上昇。好中球数 18。第 1 サイクル Day 15 のプララトレキサート投与はスキップ。
Day 16*	体温 37°C 以下に解熱。
Day 17*	好中球数 20。
Day 19*	好中球数 2065 に回復。
Day 20*	好中球数回復したため，G-CSF（フィルグラスチム BS 注）投与終了。 発熱性好中球減少症は回復と判断

3) 担当医師コメント

治験薬投与後に発熱性好中球減少症を認めたため，治験薬と因果関係ありと判断する。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

抗生剤点滴での治療が必要であり，入院期間の延長にあたるとして重篤と判断した。

Day 16*　以降発熱はなく，好中球数も改善したため，G-CSF 投与終了した日を回復日と判断した。

(14) 有害事象名（PT）：ニューモシスチス・イロベチイ肺炎

1) 被験者背景

被験者番号： JP1-[redacted]-02

試験方法：第 II 相に参加，少数回採血法

重篤性：治療のために病院又は診療所への入院または入院期間の延長が
必要とされる症例

重症度：Grade 3

治験薬との因果関係：あり

治験薬の処置：投与中断

転帰：継続（安全性フォローアップ期間終了後に回復）

2) 発現経緯

西暦年/月/日	内容
Day 1*	治験薬 PDX 投与開始。Pneumocystis 予防は実施せず。
Day 30*	第 1 サイクル Visit 5 の来院。好中球 904 のため治験薬投与は休薬となった。
Day 32*	昨日 40°C の発熱があったが，今朝は 37°C 台に解熱していると被験者より連絡。 治験担当医師の指示で来院していただき，採血，胸部 X 線，胸部 CT 検査実施。 肺炎との診断により，緊急入院となった。 同日，気管支鏡検査実施。肺胞洗浄液採取し感染症検査依頼。 バクトラミン注，セフェピム塩酸塩静注，デノシン点滴開始。 熱は 37～38°C 台を推移
Day 35*	Visit 6 の治験薬投与は休薬。 気管支鏡検査肺胞洗浄液より *Pneumocystis Jiroveci* 検出（PCR）。ニューモチスチス肺炎（PCP）と診断。
Day 36*	熱は 36°C 台へ解熱。デノシン中止。
Day 39*	胸部 X 線画像上，改善している。セフェピム塩酸塩静注中止。
Day 42*	PET-CT 検査実施
Day 43*	CT 検査実施。新出病変あり。治験薬中止判断。
Day 53*	バクトラミン注終了。経過良好のため退院。

3) 担当医師コメント

重篤な有害事象発生時，熱以外の症状なし。画像検査により肺炎の診断。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

肺胞洗浄液検査の結果，*Pneumocystis Jiroveci* 検出（PCR）。
治験薬による細胞性免疫不全が PCP 発症の一因になったと考えられる。
持続的に酸素投与も必要とせず，重篤とは考えられない。

(15) 有害事象名（PT）：背部痛

1) 被験者背景

被験者番号： JP1-[redacted]-01
試験方法：第 II 相に参加，少数回採血法

重篤性：治療のために病院又は診療所への入院または入院期間の延長が
必要とされる症例
重症度：Grade 3
治験薬との因果関係：なし（腰椎椎間板症）
治験薬の処置：なし
転帰：継続（安全性フォローアップ期間終了後に軽快）

2) 発現経緯

西暦年/月/日	内容
20[redacted]/[redacted]/[redacted]	PDX 治験，同意取得
20[redacted]/[redacted]/[redacted]	PDX 導入目的で入院
Day 1*	PDX 初回投与実施
Day 4*	投与後，体調変化なく退院
Day 41*	第 1 サイクル実施後の効果判定のため，造影 CT 実施
Day 42*	第 1 サイクル実施後の効果判定のため，PET-CT 実施
Day 48*	造影 CT，PET-CT の結果から PD 判定，治験中止を決定
Day 49*	治験中止時検査を実施
Day 57*	後観察期間中の来院 3 日前から腰痛を訴えられ，日常生活動作が維持できない。急性期は入院・安静にて経過観察が必要と判断し，緊急入院。 原因精査のため，ボルタレン坐薬使用後，腰椎 XP，単純 MRI を実施。 第 2 腰椎前部の圧迫骨折の所見も見られたが，L2/3 から L4/5 の腰椎椎間板症による急性腰痛と判断。NSAIDs 内服とコルセット作製，安静で経過観察する事とした。
Day 62*	コルセット装着。
Day 65*	歩行に問題ない事を確認。退院となる。

3) 担当医師コメント

腰椎椎間板症によるものであり，治験薬との因果関係はないと考える。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

また，本事象について今後も完全な回復は見込めず，症状も安定している為，これ以上の追跡調査は不要と判断する。

3.2　海外第 II 相臨床試験（PDX-008 試験）（第 5.3.5.2.2 項）

3.2.1　　死亡例の個別症例の詳細

被験者 004

被験者 004 は 7[redacted] 歳の白人男性で，2005 年 12 月 19 日に初めて血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫と診断された。

初回の重篤な有害事象報告：

本報告は，当該被験者が治験薬の投与開始 16 日後に発熱で入院した際に，治験実施医療機関より受領した。治験薬（30 mg/m^2，投与体重 74.3 kg）の初回投与日は 2006 年 9 月 11 日であり，最終投与日は 2006 年 9 月 18 日であった。治験薬の次投与（2006 年 9 月 25 日予定）は血小板数減少のために延期となった。被験者は 2006 年 9 月 27 日に悪寒を伴う 100.5°F の発熱報告後に入院となった。臨床検査の結果，白血球数（WBC）2.3 K/mm^3（基準範囲 4.0–12.0 K/mm^3）うち好中球 60.9%（基準範囲 42–75%），血小板数 59 K/mm^3（基準範囲 130–400 K/mm^3）。血液培養の結果は陰性。被験者は抗生剤治療を受けた。

関連する既往歴は特になし。併用薬は葉酸，シアノコバラミン，エソメプラゾール，タムスロシン，ジフェンヒドラミンを含む。

治験責任／分担医師は，発熱の重症度は軽度であり，おそらく治験薬との因果関係はあると判定した。治験依頼者は，本事象は治験薬とおそらく因果関係があると判定した。

2 回目の重篤な有害事象報告：

本報告は，当該被験者が治験薬の投与開始 28 日後に疾患進行（PD）により死亡した際に，治験実施医療機関より受領した。被験者は 2006 年 9 月 27 日に発熱のため入院し（上述），PD と診断された。治験薬投与は中止となった。被験者は 2006 年 10 月 02 日にホスピスへ転出し，その後 2006 年 10 月 09 日に死亡した。

関連する既往歴は特になし。併用薬は葉酸，シアノコバラミン，エソメプラゾール，タムスロシンを含む。

治験責任／分担医師は，PD と治験薬との因果関係はないと判定した。治験依頼者は，本事象と治験薬との因果関係はないと判定した。

被験者 008

被験者 008 は 6[redacted] 歳の白人男性で, 2006 年 1 月 09 日に分類不能型末梢性 T 細胞リンパ腫(PTCL-U)と初めて診断された。

初回及び 2 回目の重篤な有害事象報告：

本報告は，被験者が治験薬の投与開始 5 日後に血小板減少症と鼻出血のため入院した際に治験実施医療機関より受領した。スクリーニング時に，被験者から T 細胞リンパ腫の白血病細胞コンポーネントが検出された。治験薬（30 mg/m^2，投与体重 85.9 kg）の初回投与日は 2006 年 10 月 04 日であった。当時の WBC 312.59 x 10^3/μL（基準範囲：3.28–9.29 x 10^3/μL），血小板数 75 x 10^3/μL（基準範囲：143–398 x 10^3/μL）であった。2006 年 10 月 09 日，被験者に再び鼻出血がみられた。臨床検査の結果は血小板数 11 x 10^3/μL で，血小板 1 単位と濃厚赤血球（PRBCs）2 単位が輸血された。輸血後も被験者の血小板数は増加せず，入院となった。2006 年 10 月 10 日，被験者は再度血小板 1 単位と PRBCs2 単位の輸血を受け，その後の血小板数は 26 x 10^3/μL であった。2006 年 10 月 10 日予定の 2 回目の治験薬投与は，血小板が低いため中止となった。被験者は 2006 年 10 月 13 日に血小板数 28 x 10^3/μL で退院となった。被験者は 2006 年 10 月 18 日に減量された用量の 20 mg/m^2 で治験薬投与を再開した（当時の血小板数 17 x 10^3/μL）。

関連する既往歴には高脂血症とうつ病が含まれた。併用薬は葉酸，シアノコバラミン，フルオキセチン，ゾルピデム，オンダンセトロン，アロプリノール及びロバスタチンを含む。

治験責任／分担医師は，血小板減少症の重症度は非常に重度／生命を脅かす段階であり，またおそらく治験薬との因果関係はあると判定した。治験依頼者は，血小板減少症はおそらく治験薬との因果関係はあると判定した。治験責任／分担医師は，鼻出血の重症度は中等度であり，おそらく治験薬との因果関係はあると判定した。治験依頼者は鼻出血と治験薬はおそらく因果関係があると判定した。

3 回目及び 4 回目の重篤な有害事象報告：

本報告は，被験者が治験薬の投与開始 33 日後に血小板減少症及び鼻出血に続発した血便排泄にて入院した際に，治験実施医療機関から受領した。上述の通り，被験者は 2006 年 10 月 18 日から減量された用量である 20 mg/m^2 で，治験薬投与を再開した（投与体重 80 kg）。被験者は 2006 年 11 月 01 日に治験薬の最終投与を受けた。被験者は 2006 年 10 月 13 日以降，7 度の血小板輸血を要した。2006 年 11 月 06 日，被験者は血小板減少症のために再入院し（血小板数の提供なし），血小板輸血及び赤血球輸血を受けた。翌日の被験者の血小板数は 18 x 10^3/μL（基準範囲：143–398 x 10^3/μL）であり，骨髄生検の結果，リンパ腫の骨髄浸潤が認められた。治験薬の次投与（2006 年 11 月 08 日予定）前に血小板減少症が発現し，治験薬投与は中止となった。被験者の容体は安定し，2006 年 11 月 10 日に退院した。

関連する既往歴に高脂血症，うつ病及び鼻出血の再発が含まれる。併用薬には葉酸，シアノコバラミン，フルオキセチン，アロプリノール，ポビドン／ナトリウム ヒアルロン酸／エノキソロン及びヒドロコドン／アセトアミノフェンが含まれる。

治験責任／分担医師は，血小板減少症の重症度は非常に重度／生命を脅かす段階であり，おそらく治験薬と因果関係があると判定した。治験責任／分担医師は，鼻出血の重症度は中等度であり，おそらく治験薬と因果関係があると判定した。治験依頼者は，鼻出血はおそらく治験薬と因果関係があると判定した。

5 回目の重篤な有害事象報告：

本報告は，被験者が治験薬の投与開始 47 日後に疾患進行により死亡した際に，治験実施医療機関より受領した。上述の通り，被験者は 2006 年 11 月 06 日に血小板減少症にて再入院となり，赤血球輸血及び血小板輸血を受けた。骨髄生検の結果，末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）による骨髄浸潤が判明し，大細胞のリンパ腫性浸潤にてほぼ全体が置き換わった過形成骨髄が認められ，骨髄細胞密度は高く 90%を示しており，ミエロイド系細胞，赤血球系造血細胞及び巨核球の成熟の顕著な低下が認められた。腹部及び骨盤部 CT 検査の結果，脾臓内に複数の低吸収域を伴う脾腫に加え，鼠径部，腸骨部及び脾動静脈域の軟部腫瘤が判明した。

被験者の容体は安定し，2006 年 11 月 10 日に退院したが，最終的に 2006 年 11 月 20 日に死亡した。

関連する既往歴には血小板減少症，高脂血症及びうつ病が含まれた。治験責任／分担医師は，PD と治験薬との因果関係はないと判定した。治験依頼者は本事象と治験薬との因果関係はないと判定した。

被験者 042

被験者 042 は 7[redacted] 歳の白人男性で，2005 年 12 月に血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫と初めて診断された。本報告は，被験者が治験薬投与を開始後，PD に続発する疲労を発現した際に，治験実施医療機関より受領した。当該被験者は，治験薬の投与開始前に発熱と疲労のため 2007 年 6 月 25 日～27 日まで入院していた。退院 3 日後に被験者は治験薬投与のために再入院した（事前に規定された入院）。被験者は 2007 年 7 月 2 日治験薬（30 mg/m^2，投与体重 70.8 kg）の投与を開始した。被験者は疲労のために入院を継続した。1 週間後に Grade 2 の粘膜炎を発現し，2007 年 7 月 09 日に，治験薬を 20 mg/m^2 に減量して 2 回目の投与を行った。2007 年 7 月 10 日，被験者の口腔粘膜炎は Grade 4 へ悪化し，Grade 4 の血小板減少症及び Grade 3 の貧血からも明らかな汎血球減少症を発現した。3 日後，被験者は Grade 4 の好中球減少症を発現したと伝えられた。2007 年 7 月 17 日，被験者は PD に続発する呼吸困難を発現した。臨床検査の結果及び治療の詳細は提供されなかった。治験薬の投与は中止となった。口腔粘膜炎及び汎血球減少症は 2007 年 7 月 25 日に回復と判断された。被験者は 2007 年 8 月 03 日の PD による死亡日まで入院を継続していた。併用薬にはシアノコバラミン及び葉酸が含まれた。

治験責任／分担医師は，疲労の重症度は非常に重度／生命を脅かす段階であり，治験薬との因果関係はないと判定した。治験依頼者は疲労と治験薬との因果関係はないと判定した。治験責任／分担医師は，PD の重症度は非常に重度／生命を脅かす段階であり，治験薬との因果関係はないと判定した。治験依頼者は PD と治験薬との因果関係はないと判定した。治験責任／分担医師は，口腔粘膜炎の重症度は非常に重度／生命を脅かす段階であり，おそらく治験薬との因果関係はあると判定した。治験依頼者は，口腔粘膜炎は確実に治験薬との因果関係はあると判定した。治験責任／分担医師は，汎血球減少症の重症度は非常に重度／生命を脅かす段階であり，おそらく治験薬との因果関係はあると判定した。治験依頼者は，汎血球減少症はおそらく治験薬との因果関係があると判定した。治験責任／分担医師は，呼吸困難の重症度は非常に重度／生命を脅かす段

階であり，治験薬との因果関係はないと判定した。治験依頼者は本事象と治験薬との因果関係はないと判定した。

被験者 048

被験者 048 は 6[redacted] 歳の白人男性で, 2006 年 8 月 16 日に分類不能型末梢性 T 細胞リンパ（PTCL-U）と初めて診断された。

初回及び 2 回目の重篤な有害事象報告：

本報告は，被験者が治験薬の投与開始 63 日後に尿路感染（UTI）及び腹痛を発現した際に，治験実施医療機関より受領した。被験者は 2007 年 7 月 23 日に治験薬（30 mg/m^2，投与体重 80 kg）投与を開始し，尿路感染及び腹痛の発現直前の投与日は 2007 年 9 月 17 日であった。2007 年 9 月 24 日，被験者は治験薬の次投与のためクリニックへ現れた。しかしながら，治験薬投与は Grade 3 の血小板減少症のために中止となった。被験者の主訴は腹痛と排尿困難を伴う尿路感染と 1 週間続いた弛緩熱であった。被験者は抗生剤治療を開始し，結果的に入院となった。臨床検査の結果，好中球絶対数（ANC）は基準範囲内であった。入院中で被験者が無熱である間，ANC が基準範囲内にある間も，弛緩熱は断続していた。尿検査の結果は陽性で尿路感染は確認されたが，尿培養の結果は陰性であった。被験者には入院期間を通して，断続的な発熱がみられた。被験者の発熱及び尿路症状は消失し，2007 年 10 月 03 日に退院した。被験者は同日，減量した用量の 20 mg/m^2 で治験薬の次投与を受けた。

併用薬はシアノコバラミン及び葉酸を含む。

治験責任／分担医師は，尿路感染と腹痛の重症度は重度であり，治験薬との因果関係はないと判定した。治験依頼者はこれらの事象と治験薬との因果関係はないと判定した。

3 回目及び 4 回目の重篤な有害事象報告：

本事象は，当該被験者が治験薬投与開始 82 日後に発熱性好中球減少症及び口腔粘膜炎のために入院した際に，治験実施医療機関より受領した。被験者は 2007 年 9 月 24 日から 2007 年 10 月 03 日まで UTI のため入院した（上述）。2007 年 10 月 03 日に，治験薬は 20 mg/m^2 へ減量となり，被験者は 2007 年 10 月 08 日に治験薬の最終投与を受けた。2007 年 10 月 13 日，被験者は発熱性好中球減少症及び Grade 3 の口腔粘膜炎のため入院した。広域スペクトル抗生剤の静脈内投与，輸液及び顆粒球コロニー刺激因子による治療にもかかわらず，事象は継続した。被験者は 2007 年 10 月 27 日の心肺停止による死亡時まで入院していた（下方に記述）。

関連する既往歴には UTI による直近の入院を含む。併用薬にはシアノコバラミン及び葉酸を含む。

治験責任／分担医師は，発熱性好中球減少症の重症度は重度であり，おそらく治験薬との因果関係はあると判定した。治験依頼者は，発熱性好中球減少症はおそらく治験薬と因果関係があると判定した。治験責任／分担医師は，口腔粘膜炎の重症度は重度であり，治験薬との因果関係は確実にあると判定した。治験依頼者は，口腔粘膜炎と治験薬との因果関係は確実にあると判定した。

5 回目の重篤な有害事象報告：

本報告は，被験者が治験薬の投与開始 96 日後に心肺停止により死亡した際に，治験実施医療機関より受領した。被験者は 2007 年 10 月 08 日に治験薬の最終投与を行った。2007 年 10 月 13 日，被験者は発熱性好中球減少症及び Grade 3 の粘膜炎（上述）のため入院した。広域スペクトルの抗生剤の静脈内投与，輸液及び顆粒球コロニー刺激因子による治療にもかかわらず，事象は継続した。被験者は 2007 年 10 月 27 日の心肺停止による死亡まで入院していた。剖検は行われなかった。

関連する既往歴には UTI による直近の入院を含む。併用薬にはシアノコバラミン及び葉酸を含む。

治験責任／分担医師は，心肺停止の重症度は Grade 5 と判定した。治験責任／分担医師は治験薬との因果関係を否定できず，おそらく因果関係ありと判定した。治験依頼者は本事象と治験薬との因果関係はないと判定した。

被験者 066

被験者 006 は 4[redacted] 歳の黒人男性で，2007 年 7 月 03 日に転換菌状息肉腫と初めて診断された。

初回の重篤な有害事象報告：

本報告は，被験者が治験薬の投与開始 6 日後に敗血症を発現した際に，治験実施医療機関より受領した。治験薬の投与開始前の 2007 年 9 月 28 日に，被験者に敗血症が発現し，2007 年 10 月 03 日に回復と判断されていた。被験者は 2007 年 10 月 05 日に治験薬（30 mg/m^2, 投与体重 54.5 kg）の投与を開始した。2007 年 10 月 11 日に，中心静脈ラインに黄色ブドウ球菌が感染していることが判明。臨床検査の結果には以下含む：WBC 20.2 x 10^9/L（基準範囲：4.0–10.0 x 10^9/L），好中球 84%（基準範囲は提供されなかった）。血液培養の結果，グラム陽性球菌が同定された。2007 年 10 月 12 日，被験者の中心静脈ラインは抜去され，6 日間の抗生剤投与が開始された。治験薬の投与は継続となった。

関連する既往歴には敗血症が含まれる。併用薬にはシアノコバラミン及び葉酸が含まれる。

治験責任／分担医師は，敗血症は重大な医学的事象であり，重症度は重度で，治験薬との因果関係はないと判定した。治験依頼者は本事象と治験薬との因果関係はないと判定した。

2 回目の重篤な有害事象報告：

本事象は，被験者が治験薬の投与開始 28 日後に PD のために入院した際に，治験実施医療機関より受領した。被験者は 2007 年 10 月 26 日に治験薬 30 mg/m^2 の最終投与を行った。被験者は 2007 年 11 月 02 日に継続する発熱，全身状態の低下，びまん性の紅皮症，PD とその代謝の影響に続発する浮腫のために入院した。被験者は結果的に 2007 年 11 月 20 日に PD のため死亡した。

併用薬にはシアノコバラミン及び葉酸が含まれる。

治験責任／分担医師は，疾患の進行と治験薬との因果関係はないと判定した。治験依頼者は本事象と治験薬との因果関係はないと判定した。

被験者 077

被験者 077 は 2[redacted] 歳の白人男性で，2006 年 12 月 22 日に未分化大細胞型リンパ腫（ALCL）と初めて診断された。本報告は，被験者が治験薬の投与開始 21 日後に疾患進行と急性腎不全のため入院した際に，治験実施医療機関より受領した。被験者は 2007 年 11 月 12 日に治験薬（30 mg/m^2，投与体重 66 kg）投与を開始し，Grade 3 の粘膜炎のため減量された用量（20 mg/m^2）にて 2007 年 12 月 03 日に治験薬の最終投与を行った。2007 年 12 月 03 日の治験薬投与後，被験者は PD による両側の尿管水腎症に続発した急性腎不全のため入院した。臨床検査結果には以下含まれる：尿素窒素（BUN）164 mg/dL（基準範囲：15–50 mg/dL），血清クレアチニン 6.5 mg/dL（基準範囲：0.8–1.5 mg/dL），総蛋白 5.5 g/dL（基準範囲：6.5–8.2 g/dL），アルブミン 3315 mg/dL（基準範囲：3700–5300 mg/dL），乳酸脱水素酵素（LDH）2979 IU/L（基準範囲：313–618 IU/L）。急性腎不全の治療として，尿管ステント挿入，透析，副腎皮質ステロイド及び葉酸投与が含まれた。治験薬の投与は中止された。被験者は 2007 年 12 月 16 日に PD のため死亡するまで入院していた。

併用薬には，シアノコバラミン，葉酸，フェンタニル，テトラゼパム，アシクロビル，モルヒネ硫酸塩及びマグネシウムが含まれる。

治験責任／分担医師は，PD 及び急性腎不全の重症度は非常に重度／生命を脅かす段階であり，治験薬との因果関係はないと判定した。治験依頼者は本事象と治験薬との因果関係はないと判定した。

被験者 087

被験者 087 は 4[redacted] 歳の白人女性で，2007 年 8 月 07 日に PTCL-U と初めて診断された。

初回及び 2 回目の重篤な有害事象報告：

本報告は，被験者が治験薬の投与開始 88 日後に発熱と息切れのため入院した際に，治験実施医療機関より受領した。被験者は 2007 年 12 月 13 日に治験薬（30 mg/m^2，投与体重 68.6 kg）投与を開始し，2008 年 3 月 03 日に投与を終了した。2008 年 3 月 06 日，被験者は発熱，腹痛及び息切れの評価を受けた。胸部 X 線検査の結果，肺炎疑いにて被験者は抗生剤での治療を受けた。2008 年 3 月 10 日，被験者は発熱（102°F）及び息切れの悪化のため入院した。CT 検査の結果，真菌性肺炎が示唆され，広域スペクトルの抗生物質投与が開始された。2008 年 3 月 11 日，心エコー検査の結果，心膜を巻き込む腫瘤がみられ，右心房及び奇脈を圧迫していた。2008 年 3 月 12 日の CT 検査の結果で心嚢の軟部腫瘍，新たな心膜液の貯留及びびまん性の縦隔浸潤が認められ，被験者は PD と診断された。真菌性肺炎は確認されなかった。治療には抗生物質，ステロイド剤及び化学療法での治療が含まれる。当該被験者は 2008 年 3 月 18 日に退院し，治験薬投与は PD のため中止となった。

関連する既往歴には多発性硬化症が含まれる。併用薬にはシアノコバラミン，葉酸，アジスロマイシン，オキシコドン／アセトアミノフェン，複合ビタミン剤，ドクサート／センナ，ドクサート，アシクロビル，エスシタロプラム及びランソプラゾールが含まれる。

治験責任／分担医師は，発熱の重症度は中等度であり，治験薬との因果関係はないと判定した。治験依頼者は本事象と治験薬との因果関係はないと判定した。治験責任／分担医師は，息切れの重症度は中等度であり，治験薬との因果関係はないと判定した。治験依頼者は治験薬との因果関係はないと判定した。

3 回目，4 回目及び 5 回目の重篤な有害事象報告：

本報告は，被験者が治験薬の投与開始 97 日後に疾患進行に続発した発熱性好中球減少症及び息切れのために入院した際に，治験実施医療機関より受領した。上述の通り，被験者は 2008 年 3 月 10 日～18 日まで発熱及び息切れのため入院し，治験薬は PD のため中止となった。2008 年 3 月 19 日，被験者は発熱性好中球減少症及び息切れのため再入院した。CT 検査及び胸部 X 線検査の結果，顕著な疾患進行が認められた。抗生剤治療及び化学療法の実施にもかかわらず，被験者は PD のため 2008 年 4 月 01 日に死亡した。

関連する既往歴には発熱と息切れのための直近の入院と多発性硬化症が含まれる。併用薬にはシアノコバラミン，葉酸，アジスロマイシン，オキシコドン／アセトアミノフェン，複合ビタミン剤，ドクサート／センナ，ドクサート，アシクロビル，エスシタロプラムが含まれる。

治験責任／分担医師は，発熱性好中球減少症の重症度は重度であり，治験薬との因果関係はないと判定した。治験依頼者は本事象と治験薬との因果関係はないと判定した。治験責任／分担医師は，息切れの重症度は重度であり，治験薬との因果関係はないと判定した。治験依頼者は本事象と治験薬との因果関係はないと判定した。治験責任／分担医師は，PD と治験薬との因果関係はないと判定した。治験依頼者は本事象と治験薬との因果関係はないと判定した。

被験者 095

被験者 095 は 6[redacted] 歳のヒスパニック系女性で，2007 年 7 月 19 日に初めて PTCL-U と診断された。

初回の重篤な有害事象報告：

本報告は，被験者が治験薬の投与開始 8 日後に好中球減少症にて入院した際に，治験実施医療機関より受領した。被験者は 2008 年 1 月 08 日に治験薬（30 mg/m^2，投与体重 66.3 kg）の初回投与を行った。2 回目の治験薬投与（2008 年 1 月 15 日予定）は口腔粘膜炎のため中断となった。2008 年 1 月 16 日，被験者は好中球減少症及び口腔粘膜炎のため入院となった。臨床検査の結果，ヘモグロビン 7.5 g/dL（基準範囲：12.0–18.0 g/dL），顆粒球 1.4 K/μL（基準範囲：2.0–7.8 K/μL），血小板数 91 K/μL（基準範囲 : 140–440 K/μL）及び WBC1.8 K/μL（基準範囲 : 4.1–10.9 K/μL）であった。治療には血液及び血小板輸血が含まれた。被験者の容体は改善し，2008 年 1 月 22 日に退院した。被験者は減量した用量（20 mg/m^2）にて 2008 年 1 月 23 日に治験薬の投与を再開した。

併用薬にはシアノコバラミンと葉酸が含まれる。

治験責任／分担医師は，好中球減少症の重症度は中等度であり，治験薬との因果関係はおそらくあると判定した。治験依頼者は，本事象はおそらく治験薬と因果関係があると判定した。

2 回目の重篤な有害事象報告：

本報告は，被験者が治験薬の投与開始 51 日後に腫瘍崩壊症候群にて入院した際に，治験実施医療機関より受領した。上述の通り，該被験者は 2008 年 1 月 16 日～22 日まで好中球減少症及び口腔粘膜炎のため入院した。腫瘍崩壊症候群の発現直前の治験薬投与は 2008 年 2 月 26 日であった。被験者は 2008 年 2 月 28 日に腫瘍崩壊症候群及び発熱にて再入院した。臨床検査結果には WBC 22.63 x 10^3/μL（基準範囲：3.28–9.29 x 10^3/μL），赤血球数 2.77 x 10^6/μL（基準範囲：3.76–4.93 x 10^6/μL），尿酸 23.5 mg/dL（基準範囲：2.9–7.9 mg/dL），BUN49 mg/dL（基準範囲：7–23 mg/dL）及び無機リン 6.7 mg/dL（基準範囲：2.2–4.7 mg/dL）が含まれる。治療には点滴による補液，ラスブリカーゼ投与，抗生剤投与及び急性腎不全を伴う腫瘍崩壊症候群のための透析が含まれる。2008 年 3 月 5 日の治験薬投与は，Grade 3 の血小板減少症のために中断された。血液培養及び尿培養の結果は陰性で，被験者は 2008 年 3 月 6 日に退院となった。

関連する既往歴には好中球減少症，甲状腺機能低下症，高血圧，痙攣発作，UTI 及び粘膜炎による直近の入院が含まれる。併用薬にはシアノコバラミン，葉酸，ヘパリン，パントプラゾール，レボチロキシン，カルバマゼピン，メトプロロール，フルコナゾール，ヒドロコドン／アセトアミノフェン，メトクロプラミド，fligrastim 及びロラゼパムが含まれる。

治験責任／分担医師は，腫瘍崩壊症候群の重篤度は重度であり，おそらく治験薬との因果関係はあると判定した。治験依頼者は，本事象はおそらく治験薬との因果関係があると判定した。

3 回目及び 4 回目の重篤な有害事象報告：

本報告は，被験者が治験薬の投与開始 65 日後に低マグネシウム血症及び低リン血症にて入院した際に，治験実施医療機関より受領した。2008 年 3 月 5 日予定の治験薬投与は血小板減少症のために中断となったため，治験薬の最終投与は 2008 年 2 月 26 日であった。次投与は 2008 年 3 月 13 日に予定されていたが，当日被験者が低マグネシウム血症及び低リン血症にて入院したため，治験薬投与は再び中断された。臨床検査の結果 WBC 22.47 x 10^3/μL（基準範囲：3.28–9.29 x 10^3/μL），無機リン<1.0 mg/dL（基準範囲：2.2–4.7 mg/dL）及びマグネシウム 0.8 mEq/L（1.3–1.9 mEq/L）が含まれる。治験薬の投与は中止となった。被験者は点滴による補液と抗生剤による治療を受け，2008 年 3 月 20 日に退院した。

関連する既往歴には腫瘍崩壊症候群による直近の入院，好中球減少症，甲状腺機能低下症，高血圧，痙攣発作，UTI 及び粘膜炎による直近の入院が含まれる。

併用薬には，シアノコバラミン，葉酸，パントプラゾール，レボチロキシン，カルバマゼピン，メトプロロール及びフルコナゾールが含まれる。

治験責任／分担医師は，低マグネシウム血症及び低リン血症の重症度は非常に重度で生命を脅かす段階であり，治験薬との因果関係はないと判定した。治験依頼者は，本事象と治験薬との因果関係はないと判定した。

5 回目の重篤な有害事象報告：

本報告は，当該被験者が治験薬の投与開始 73 日後に PD により死亡した際に，治験実施医療機関より受領した。治験薬は最終投与を 2008 年 2 月 26 日に行い，中止となった。被験者は上述の

通り，本試験中に複数回入院し，その後ホスピスへ転院となり，2008 年 3 月 21 日に PD のため死亡した。

関連する既往歴には, 低マグネシウム血症及び低リン血症による入院, 腫瘍崩壊症による入院, 好中球減少症，甲状腺機能低下症，高血圧，痙攣発作，UTI 及び粘膜炎による直近の入院が含まれる。併用薬にはシアノコバラミン及び葉酸が含まれる。

治験責任／分担医師は，PD の治験薬との因果関係はないと判定した。治験依頼者は本事象と治験薬との因果関係はないと判定した。

3.2.3 その他の重篤な有害事象症例の詳細

被験者番号：005

被験者番号：005 は 6[redacted] 歳の白人男性で，2006 年 3 月 22 日に初めて PTCL-U と診断された。

初回の重篤な有害事象報告：

本報告は，当該被験者が治験薬の投与開始 94 日後に低血圧にて入院した際に，治験実施医療機関より受領した。被験者は 2006 年 9 月 25 日に治験薬（30 mg/m^2，投与体重 117.2 kg）の初回投与を行い，その後血小板数低下により，3 回中 2 回の投与を実施しなかった。そのため，サイクル 1 の 5 投与目（2006 年 10 月 26 日）の投与量は 20 mg/m^2 へ減量となった。被験者は血小板数減少のため, サイクル 2 の 3 回目の投与を実施せず, サイクル 2 の 4 回目の投与は減量することなく 2006 年 12 月 08 日に実施した。その後，血小板数減少のために治験薬投与は中止となった。2006 年 12 月 21 日，被験者は疲労を訴えて救急室へ現れ，貧血及び血小板減少症のために入院となった。その際，被験者は PRBCs2 単位と血小板 4 単位の輸血を受けた。2006 年 12 月 28 日，被験者は低血圧（血圧 79/53）及び意識朦朧のため入院となった。臨床検査結果には，WBC1.7 K/μL（基準範囲：4.0–11.0 K/μL），ヘモグロビン 8.6 g/dL（基準範囲：14.0–18.0 g/dL），ヘマトクリット 24.0%（基準範囲 : 40.0–54.0%），血小板数 22 K/μL（基準範囲 : 140–440 K/μL）及び骨髄有核細胞（ANC）1.17 K/μL（基準範囲：1.70–7.30 K/μL）が含まれる。血液培養及びクロストリジウムディフィシルトキシン検査の結果は陰性であった。被験者は輸血及び補液を受けた。血圧は 115/73 まで回復し，被験者は 2006 年 12 月 30 日に退院した。

関連する既往歴には高血圧，慢性閉塞性肺疾患及び血小板減少症が含まれる。併用薬にはシアノコバラミン，葉酸，アルブテロール，ヒドロモルフォン，酸化マグネシウム，パントプラゾール，ドクサート／センナ及びチオトロピウム臭化物が含まれる。

治験責任／分担医師は, 低血圧の重症度は重度であり, 治験薬との因果関係はないと判定した。治験依頼者は本事象と治験薬との因果関係はないと判定した。

2 回目の重篤な有害事象報告：

本報告は，被験者が治験薬の投与を中止した 25 日後に，PD に続発する低血圧及び血小板減少症を発現した際に，治験実施医療機関より受領した。被験者は，2006 年 12 月 08 日の治験薬の最終投与後に，血小板数減少のために治験を中止した。2007 年 1 月 02 日，被験者は低血圧及び血小板減少症のために再入院した。被験者は輸液のボーラス投与及び血小板輸血を受けた。被験者はまた劇症肝障害と判明した。臨床検査の結果には WBC 2.1 K/μL（基準範囲：4.0–11.0 K/μL），赤血球数 2.58 M/μL（基準範囲 : 4.50–6.00 M/μL），ヘモグロビン 8.6 g/dL（基準範囲 : 14.0–18.0 g/dL），ヘマトクリット 24.6%（基準範囲 : 40.0–54.0%）血小板数 5 K/μL（基準範囲 : 140–440 K/μL），ANC 1.11 K/μL（基準範囲：1.70–7.30 K/μL），総蛋白 2.6 mg/dL（基準範囲：0.0–1.0 mg/dL）及びアルカリフォスファターゼ 730 IU/（基準範囲：38–126 IU/L）が含まれる。2007 年 1 月 04 日の骨髄生検の結果，広範囲の壊死を伴う異型リンパ球浸潤がみられ，骨髄浸潤を伴う T 細胞リンパ腫の様相を呈していた。腹部及び骨盤部の CT 検査の結果，脾腫の他に門脈周囲，外腸骨及び浅鼠径リン

パ節の腫脹がみられ，疾患の再燃を認めた。被験者の容体は悪化し，最終的に 2007 年 1 月 7 日に PD のため死亡した（治験薬の最終投与 31 日後）。

関連する既往歴には，高血圧，慢性閉塞性肺疾患及び血小板減少症が含まれる。併用薬には，シアノコバラミン，葉酸，アルブテロール，ヒドロモルフォン，酸化マグネシウム，パントプラゾール，ドクサート／センナ及びチオトロピウム臭化物が含まれる。

治験責任／分担医師は，PD と治験薬との因果関係はないと判定した。治験依頼者は本事象と治験薬との因果関係はないと判定した。

被験者 007

被験者 007 は 5[redacted] 歳の黒人男性で，2002 年 8 月 23 日に初めて未分化大細胞リンパ腫（ALCL）と診断された。

初回の重篤な有害事象報告：

本報告は，被験者が治験薬投与開始 22 日後に創傷治癒過程の擦過傷にて入院した際に，治験実施医療機関より受領した。被験者は 2006 年 9 月 27 日に治験薬（30 mg/m^2，投与体重 83.6 kg）投与を開始し，擦過傷の発現直前の投与は 2006 年 10 月 16 日であった。2006 年 10 月 19 日，両側下肢の皮膚変化がみられ，被験者は結果的に入院となった。被験者は抗生剤の静脈内投与及び創傷ケアを受け，翌日には経口抗生剤を処方されて退院となった。治験薬の投与は継続した。

併用薬には葉酸及びシアノコバラミンが含まれる。

治験責任／分担医師は，擦過傷の重症度は軽度であり，おそらく治験薬との因果関係があると判定した。治験依頼者は，本事象はおそらく治験薬と因果関係があると判定した。

2 回目の重篤な有害事象報告：

本報告は，被験者が治験薬の投与開始 124 日後に上気道感染にて入院した際に，治験実施医療機関より受領した。上気道感染の発現直前の治験薬（30 mg/m^2）投与は 2007 年 1 月 22 日であった。被験者が 2007 年 1 月 29 日に治験薬の次投与のためにクリニックを訪れた際，発熱（101.4ºF）及び咳嗽を訴えた。胸部 X 線検査の結果，肺炎は否定された。治験薬の投与は中断となり，被験者は上気道感染のために入院した。被験者は抗生剤の静脈内投与及び補液を受けた。容態は改善し，被験者は 2007 年 2 月 3 日に退院した。治験薬は 2 日後に再開した。

治験責任／分担医師は，上気道感染の重症度は重度であり，おそらく治験薬との因果関係はあると判定した。治験依頼者は，本事象はおそらく治験薬と因果関係はないと判定した。

3 回目の重篤な有害事象報告：

本報告は，被験者が治験薬の投与開始 144 日後に発熱にて入院した際に，治験実施医療機関より受領した。当該被験者の治験薬（30 mg/m^2）の最終投与は 2007 年 2 月 05 日であった。2007 年 2 月 18 日，被験者は発熱（101ºF）及び下肢の浮腫にて入院となった。静脈の超音波検査の結果，

深部静脈血栓症（DVT）は認められなかった。被験者は翌日，経口抗生剤の処方を受けて退院した。治験薬投与は中止した。

関連する既往歴には，擦過傷による入院と上気道感染による入院が含まれる。併用薬には葉酸及びシアノコバラミンが含まれる。

治験責任／分担医師は，発熱の重症度は軽度であり，治験薬との因果関係はないと判定した。治験依頼者は本事象と治験薬との因果関係はないと判定した。

被験者 011

被験者 011 は 5[redacted] 歳のヒスパニック系の男性で，1995 年 4 月 11 日に初めて PTCL-U と診断された。

初回の重篤な有害事象報告：

本報告は，被験者が治験薬投与開始 49 日後に敗血症にて入院した際に，治験実施医療機関より受領した。2006 年 10 月 16 日，被験者は治験薬（30 mg/m^2，投与体重 85.2 kg）の初回投与を開始し，サイクル 1（2006 年 11 月 20 日）を通して予定通りに投与を行った。2006 年 12 月 03 日，Hickman カテーテルフラッシュ後に悪寒戦慄及び発熱（102°F）が発現した。被験者は 2 週間前のカテーテルフラッシュ実施後にも悪寒戦慄がみられていたことを報告した。2006 年 12 月 04 日，被験者は敗血症を除外するため入院となった。臨床検査の結果，WBC6.8 K/mm^3，ヘモグロビン 8.7 g/dL，ヘマトクリット 26.0%，血小板 302 K/mm^3，及び ANC5.8 K/mm^3（基準範囲は提供されなかった）。血液培養の結果，グラム陰性桿菌が同定され，被験者は抗生剤での治療を受けた。2006 年 12 月 04 日予定であった治験薬投与は延期された。2006 年 12 月 06 日，Hickman カテーテルは抜去された。被験者は延期になっていた治験薬投与を 2006 年 12 月 08 日に実施した。被験者の容体は安定し，2006 年 12 月 08 日に退院した。

関連する既往歴には，高血圧，癌疼痛及び敗血症の病歴が含まれた。

併用薬にはシアノコバラミン，葉酸，オキシコドン，バルサルタン／ヒドロクロロチアジド，パントプラゾール，ベラパミル，ヒドロコドン／アセトアミノフェンが含まれる。

治験責任／分担医師は，敗血症の重症度は重度であり，治験薬との因果関係はないと判定した。治験依頼者は本事象と治験薬との因果関係はないと判定した。

2 回目の重篤な有害事象報告：

本報告は，被験者が治験薬の投与開始 81 日後に PD に続発した胸水貯留のため入院した際に，治験実施医療機関より受領した。被験者は 2006 年 12 月 29 日に治験薬の最終投与を行った。2007 年 1 月 05 日，被験者は右肩の疼痛，微熱及び悪寒戦慄を訴えた。胸部 X 線検査の結果，無気肺を伴う右側の胸水貯留がみられ，被験者は入院となった。治験薬投与は中断となった。臨床検査の結果，WBC 6.3 K/mm^3，ヘモグロビン 8.9 g/dL，血小板 158 K/mm^3（基準範囲の提供なし）であった。2007 年 1 月 08 日，胸水穿刺の結果，胸水にリンパ球が確認された。治験薬の投与は中止となり，被験者は 2007 年 2 月 04 日に退院した。

関連する既往歴には，直近の敗血症，高血圧及び癌疼痛での入院が含まれる。併用薬には，シアノコバラミン，葉酸，オキシコドン，バルサルタン／ヒドロクロロチアジド，パントプラゾール，ベラパミル，ヒドロコドン／アセトアミノフェン及びアセトアミノフェンが含まれる。

治験責任／分担医師は，PD と治験薬との因果関係はないと判定した。治験依頼者は本事象と治験薬との因果関係はないと判定した。

被験者 014

被験者 014 は，6[redacted] 歳の白人女性で，2006 年 1 月 23 日に初めて PTCL-U と診断された。本報告は，被験者が治験薬の投与開始 21 日後に副鼻腔炎のため入院した際に，治験実施医療機関より受領した。被験者は 2007 年 3 月 12 日に治験薬（30 mg/m^2，投与体重 89.6 kg）の投与を開始し，2007 年 3 月 26 日の副鼻腔炎の発現直前の投与は 2007 年 3 月 26 日であった。2007 年 4 月 2 日，被験者は継続する鼻出血，喀血及び咳嗽にて入院した。精査の結果，副鼻腔炎と判明した。臨床検査の結果，WBC4.9 K/mm^3，ヘモグロビン 11.4 g/dL 及び血小板 93 K/mm^3（基準範囲の提供なし）であった。治療には抗生剤の静脈内投与及び充血緩和剤の投与が含まれる。2007 年 4 月 04 日，被験者は治験薬の減量／調整をすることなく投与を再開し，同日遅くに退院した。

関連する既往歴には，化学療法に伴う神経障害，むずむず脚症候群，僧帽弁逆流症が含まれる。併用薬には葉酸，シアノコバラミン，プレガバリン，ロピニロール，ゾルピデム，オキシコドン，アトルバスタチン，アモキシシリン，フルオキセチン及びフルチカゾンが含まれる。

治験責任／分担医師は，副鼻腔炎の重症度は重度であり，治験薬との因果関係はないと判定した。治験依頼者は本事象と治験薬との因果関係はないと判定した。

被験者 015

被験者 015 は 6[redacted] 歳の白人男性で，2006 年 10 月 25 日に初めて血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫と診断された。本報告は，被験者が治験薬の投与開始 49 日後に息切れのため入院した際に，治験実施医療機関より受領した。被験者は 2007 年 3 月 15 日に治験薬（30 mg/m^2，投与体重 70 kg）の投与を開始し，2007 年 4 月 19 日に治験薬投与を終了した。2007 年 5 月 3 日，被験者は PD に続発する息切れ，起坐呼吸及び肺水腫のため入院した。入院の 3 日前の CT 検査の結果，中等度の両側顔面及び頚部リンパ節腫脹，前縦隔と両側肺門リンパ節腫脹の軽度の進行，両鼠径リンパ節腫脹のわずかな進行，及び両側下葉後方の圧迫性無気肺を伴う両側胸水貯留の顕著な増加がみられた。入院時の胸部 X 線検査で濃い浸潤影，無気肺及び胸水貯留を伴う新たな両側下葉の浸潤が判明した。また，アデノパシー疑いと体液過剰に加え，右肺門部の腫脹を伴う中心静脈うっ血が認められた。被験者は抗生剤での治療を開始し，2007 年 5 月 12 日に退院した。治験薬の投与は PD のため中止となった。

関連する既往歴には，高血圧，高脂血症，粘膜炎，皮疹，関節痛及び虫垂切除が含まれる。併用薬には葉酸，シアノコバラミン，メトプロロール，ヒドロキシジン，ヒドロコドン／ホマトロピン，塩化カリウム，塩化マグネシウム，グアイフェネシン，ガバペンチン，パントプラゾール，

ミルタザピン，トリアムシノロンクリーム，バルプロ酸，ナプロキセン，アシクロビル，クロトリマゾール及びアトルバスタチンが含まれる。

治験責任／分担医師は，息切れの重症度は重度であり，治験薬との因果関係はないと判定した。治験依頼者は本事象と治験薬との因果関係はないと判定した。

被験者 017

被験者 017 は 7[redacted] 歳の白人男性で，2007 年 2 月 22 日に初めて転換菌状息肉腫と診断された。本報告は，被験者が治験薬の投与開始 12 日後に胆嚢炎で入院した際に，治験実施医療機関より受領した。被験者は 2007 年 4 月 09 日に治験薬（30 mg/m^2，投与体重 90.6 kg）の投与を開始し，胆嚢炎発現直前の投与は 2007 年 4 月 16 日であった。2007 年 4 月 17 日，被験者は右上腹部痛を訴えて救急室を訪れた。被験者の体調は化学療法に関連していると考えられ，被験者は家へと帰された。2007 年 4 月 20 日，被験者は持続する疼痛にて再び救急室へ現れた。CT 検査の結果，胆嚢炎と判明し，被験者は結果的に 2007 年 4 月 21 日に入院となった。腹部 X 線検査の結果，閉塞や腹膜フリーエアーはみられなかった。右上腹部の超音波検査の結果，胆石及び軽度の胆嚢壁の肥厚が判明した。肝胆の核医学検査の結果，胃部への胆汁逆流を伴う急性閉塞性胆嚢炎が認められた。臨床検査の結果，ビリルビン 2.1 mg/dL（基準範囲：0.0–1.0 mg/dL），LDH 721 IU/L（基準範囲：313–618 IU/L），WBC12.9 K/μL（基準範囲の提供なし），及び好中球 83.9%（基準範囲提供なし）が含まれた。治療には鎮痛剤の静脈内投与及び腸管安静上での抗生剤投与が含まれる。2007 年 4 月 24 日に外科的に胆嚢ドレナージステントが留置された。治験薬の投与は 2 回予定分（2007 年 4 月 23 日と 30 日）が中断となった。2007 年 4 月 27 日の臨床検査の結果にはビリルビン 0.5 mg/dL，LDH 384 IU/L，WBC 5.5 K/μL（基準範囲 4.0–11.0 K/μL），好中球 62.2%（基準範囲 42.0–66.0%）が含まれる。胆嚢瘻はうまく機能しており，被験者は同日退院となり，2007 年 5 月 7 日に減量することなく，治験薬の投与を再開した。

関連する既往歴には胆石，右上腹部痛，虫垂切除，帯状疱疹及び酒さが含まれる。併用薬には葉酸，シアノコバラミン，マルチビタミン，バラシクロビル，ミノサイクリン及びトリアムシノロンクリームが含まれる。

治験責任／分担医師は，胆嚢炎の重症度は重度であり，治験薬との因果関係はないと判定した。治験依頼者は本事象と治験薬との因果関係はないと判定した。

被験者 018

被験者 018 は 2[redacted] 歳の白人男性で，2002 年 12 月 17 日に初めて ALCL と診断された。

初回の重篤な有害事象報告：

本報告は，被験者が治験薬の投与開始 9 日後に上大静脈（SVC）閉塞で入院した際に，治験実施医療機関より受領した。被験者は 2007 年 4 月 6 日に治験薬（30 mg/m^2，投与体重 77.8kg）の投与を開始し，SVC 発現直前の投与は 2007 年 4 月 13 日であった。2007 年 4 月 15 日に，被験者に息切れが発現し，おそらく血餅による SVC の部分閉塞のため入院となった。2007 年 3 月 28 日の

一般胸部 CT 検査で右主肺動脈を取り囲む胸膜腫瘍が SVC を圧迫している状態がみられた。被験者はステロイドの静脈内投与を受け，2007 年 4 月 18 日に退院した。治験薬の投与は継続した。

関連する既往歴には，治験開始前の SVC の顕著な圧迫／狭窄が含まれる。併用薬には葉酸及びシアノコバラミンが含まれる。

治験責任／分担医師は，SVC 閉塞の重症度は重度であり，治験薬との因果関係はないと判定した。治験依頼者は本事象と治験薬との因果関係はないと判定した。

2 回目及び 3 回目の重篤な有害事象報告：

本報告は，被験者が治験薬の投与開始 138 日後に疾患進行による心嚢液貯留のため入院した際に，治験実施医療機関より受領した。被験者は 2007 年 8 月 20 日に治験薬の最終投与を行った。2007 年 8 月 22 日，被験者は息切れを訴えて入院となった。被験者から自己判断でエノキサパリン投与を中止していたとの報告があった。心エコー検査の結果，既往の心嚢液貯留が顕著に増加していることが判明した。心嚢液の排出後，被験者の症状は著しく改善した。被験者は 2007 年 9 月 05 日に退院し，治験薬の投与は中止となった。

関連する既往歴には，心嚢液貯留の既往，胸膜腫瘍による SVC の圧迫／狭窄／閉塞（治験登録前），及び SVC 閉塞による入院が含まれる。併用薬にはシアノコバラミン，葉酸及びエノキサパリンが含まれる。

治験責任／分担医師は，心嚢液貯留の重症度は非常に重度／生命を脅かす段階であり，治験薬との因果関係はないと判定した。治験責任／分担医師は，PD と治験薬との因果関係はないと判定した。治験依頼者は本事象と治験薬との因果関係はないと判定した。

被験者 019

被験者 019 は 5[redacted] 歳の白人男性で，2006 年 9 月 28 日に初めて PTCL-U と診断された。

初回の重篤な有害事象報告：

本報告は，被験者が治験薬の投与開始 96 日後に感染で入院した際に，治験実施医療機関より受領した。被験者は 2007 年 4 月 24 日に治験薬（30 mg/m^2，投与体重 84.5 kg）の投与を開始し，感染発現直前の投与は 2007 年 7 月 19 日であった。被験者は 2007 年 7 月 29 日に貧血と 4 日間続く発熱のため入院した。中心静脈ラインの血液培養からコアグラーゼ陰性ブドウ球菌が検出された。治療には濃厚赤血球 2 単位と抗生剤の投与が含まれた。治験薬の投与は中断した。グローションカテーテルは抜去された。数日後に，末梢挿入の中心静脈ラインが留置され，被験者は自宅で抗生剤投与を継続することができた。2007 年 8 月 09 日，被験者は抗生剤の静脈内投与を行い退院した。

併用薬にはシアノコバラミン，葉酸，パントプラゾール，プロクロルペラジン，グラニセトロン，セルトラリン，オランザピン，ヒドロコドン／アセトアミノフェン，サルメテロール及びアルブテロールが含まれる。

治験責任／分担医師は，感染の重症度は重度であり治験薬との因果関係はないと判定した。治験依頼者は感染と治験薬との因果関係はないと判定した。

2 回目の重篤な有害事象報告：

本報告は，被験者が治験薬の投与開始 110 日後に鎖骨下静脈血栓症で入院した際に，治験実施医療機関より受領した。被験者は 2007 年 7 月 29 日に発熱（上述）にて入院し，2007 年 8 月 09 日に抗生剤と末梢挿入の中心静脈ライン留置にて退院した。2007 年 8 月 12 日，被験者は局所的な右上腕の浮腫及びカテーテル挿入部位の出血のために再入院し，ヘパリンとワーファリンでの治療を受けた。被験者の容体は改善し，2007 年 8 月 17 日に退院となった。直近の治験薬投与後，感染と血栓症の重篤な有害事象発現により，3 週間以上の違反となったため，治験実施計画書に則り，治験薬の投与は中止となった。

併用薬にはシアノコバラミン，葉酸，パントプラゾール，プロクロルペラジン，グラニセトロン，セルトラリン，オランザピン，ヒドロコドン／アセトアミノフェン，サルメテロール，アルブテロール及びバンコマイシンが含まれる。

治験責任／分担医師は，鎖骨下静脈血栓症の重症度は重度であり治験薬との因果関係はないと判定した。治験依頼者は本事象と治験薬との因果関係はないと判定した。

被験者 020

被験者 020 は 5[redacted] 歳の白人男性で，1994 年 7 月 22 日に初めて ALCL と診断された。

初回の重篤な有害事象報告：

本報告は，被験者が治験薬投与開始 7 日後に不明熱で入院した際に，治験実施医療機関より受領した。被験者は 2007 年 4 月 20 日に治験薬（30 mg/m^2，投与体重 63.9 kg）の投与を開始し，2 回目の投与は 2007 年 4 月 27 日であった。その晩被験者は，発熱（39.2ºC）し，感染や好中球減少症の所見はなく入院となった。臨床検査の結果，WBC 10.3 x 10^9/L（基準範囲 : 4.0–10.0 x 10^9/L）及び ANC 6.7 x 10^9/L（基準範囲：1.7–7.5 x 10^9/L）であった。胸部 X 線検査の結果は問題なく，尿及び血液培養の結果は陰性であった。被験者は 3 回目の治験薬投与を予定通り（2007 年 5 月 5 日）行い，同日中に退院した。

関連する既往歴は特になし。併用薬には葉酸，シアノコバラミン及びプロポキシフェン／アセトアミノフェンが含まれる。

治験責任／分担医師は，不明熱の重症度は中等度であり，おそらく治験薬と因果関係があると判定した。治験依頼者は，本事象はおそらく治験薬と因果関係があると判定した。

2 回目の重篤な有害事象報告：

本報告は，被験者が治験薬の投与開始 38 日後に敗血症で入院した際に，治験実施医療機関より受領した。被験者は 2007 年 5 月 25 日に治験薬の最終投与を行った。2007 年 5 月 28 日に，被験者は敗血症性ショックで入院となった。症状は体温変動（35.4ºC–39.3ºC），低血圧（98/64 mmHg）及び頻脈（129 回／分）であった。中心静脈ライン採血の血液培養の結果，グラム陰性桿菌及び緑膿菌が同定された。カテーテルは抜去され，抗生剤投与を受けたが，発熱は続いた。ポジトロン断層撮影（PET）検査の結果，骨転移が判明した。Allos 薬剤安全性データベースでは，被験者は Grade 4 の粘膜炎を発現していたが，被験者は処方された葉酸を服用していなかった。Allos デ

ータベース（Listing 16.2.7）では症例記録上にその報告がなかったため，この粘膜炎は有害事象として捉えられていなかった。粘膜炎の治療には，口腔洗浄と抗真菌薬が含まれた。治験薬の投与は中止となり，被験者は新たにデキサメタゾンとシタラビンによる救援療法を開始した。最終的に 2007 年 6 月 15 日には発熱及び悪寒は消失し，被験者は退院した。

関連する既往歴には，不明熱と胆嚢切除による直近の入院が含まれる。併用薬にはシアノコバラミンが含まれる。

治験責任／分担医師は，敗血症の重症度は非常に重度／生命を脅かす段階であり，おそらく治験薬と因果関係があると判定した。治験依頼者は，本事象と治験薬と因果関係はないと判定した

治験責任／分担医師は，粘膜炎は医学的に重大な事象であり，非常に重度／生命を脅かす段階であるとしたが，治験薬との因果関係判定は提供しなかった。治験依頼者は，本事象は治験薬と因果関係があると判定した。

3 回目の重篤な有害事象報告：

本報告は，被験者が治験薬の投与中止 24 日後に発熱で入院した際に，治験実施医療機関より受領した。被験者は 2007 年 5 月 25 日に治験薬の最終投与後に治験薬投与を中止した。被験者は 2007 年 6 月 18 日に貧血，血小板減少症，発熱及び PD に続発する全身状態の低下で入院した。被験者は結果的に 2007 年 6 月 29 日に死亡した（治験薬の最終投与 35 日後）。

関連する既往歴には胆嚢切除及び敗血症と不明熱による直近の入院が含まれる。併用薬にはシアノコバラミンが含まれる。

治験責任／分担医師は，発熱の重症度は Grade 5 であり治験薬との因果関係はないと判定した。治験依頼者は本事象と治験薬との因果関係はないと判定した。

被験者 021

被験者 021 は 3[redacted] 歳の白人女性で，2006 年 5 月 16 日に初めて PTCL-U と診断された。

初回の重篤な有害事象報告：

本報告は，被験者が治験薬の投与中止 24 日後に好中球減少症を発現した際に，治験実施医療機関より受領した。被験者は 2007 年 4 月 17 日に治験薬（30 mg/m^2，投与体重 51.2 kg）の投与を開始し，最終投与は 2007 年 5 月 01 日に実施した。治験薬の投与はその後 Grade 4 の好中球減少症のため中止となり，2007 年 5 月 25 日に被験者は救援療法のため入院した。被験者は同日に Grade 4 の好中球減少症を発現した。臨床検査結果を含め，他の詳細は提供されなかった。本事象は 2007 年 5 月 26 日に回復した。

関連する既往歴には PD が含まれる。

治験責任／分担医師は，好中球減少症は医学的に重大な事象であり，非常に重度／生命を脅かす段階であるとしたが，治験薬との因果関係はないと判定した。治験依頼者は，本事象と治験薬との因果関係はないと判定した。

2 回目の重篤な有害事象報告：

本報告は，被験者が治験薬の投与中止 27 日後に好中球減少症を発現した際に，治験実施医療機関より受領した。上述の通り，2007 年 5 月 25 日に被験者は救援化学療法を受けるため入院した。3 日後に被験者の ANC は 500 未満であった（実測値及び基準範囲の提供なし）。本事象への治療含めて，他の詳細提供なし。好中球減少症は 2007 年 6 月 01 日に回復と考えられた。

関連する既往歴には PD が含まれる。

治験責任／分担医師は，好中球減少症は医学的に重大な事象であり，非常に重度／生命を脅かす段階であるとしたが，治験薬との因果関係判定はないと判定した。治験依頼者は，本事象と治験薬との因果関係はないと判定した。

被験者 024

被験者 024 は 5[redacted] 歳の黒人女性で，2006 年 9 月 14 日に初めて PTCL-U と診断された。

初回の重篤な有害事象報告：

本報告は，被験者が治験薬投与開始 101 日後に高カルシウム血症及び疾患進行のため入院した際に，治験実施医療機関より受領した。被験者は 2007 年 4 月 24 日に治験薬（30 mg/m^2，投与体重 75.9 kg）の投与を開始し，最終投与は 2007 年 8 月 2 日に行った。被験者は 2007 年 8 月 3 日に高カルシウム血症及び PD のため入院した。臨床検査結果や本件への治療を含めた詳細の提供なし。被験者は 2007 年 8 月 05 日に退院した。治験薬の投与は PD のため中止した。

併用薬にはシアノコバラミン及び葉酸が含まれる。

治験責任／分担医師は，高カルシウム血症の重症度は中等度であり，治験薬との因果関係はないと判定した。治験責任／分担医師は PD と治験薬との因果関係はないと判定した。治験依頼者は，両事象と治験薬との因果関係はないと判定した。

2 回目の重篤な有害事象報告：

本報告は，被験者が治験薬投与中止 21 日後に PD に続発する高カルシウム血症のため入院した際に，治験実施医療機関より受領した。治験薬の最終投与は 2007 年 8 月 2 日に行われた。被験者は PD（上述）による高カルシウム血症のため 2007 年 8 月 03 日～05 日まで入院した。退院 2 日後，被験者は PD のため治験を中止した。2007 年 8 月 23 日，被験者は腹痛の悪化，便秘，尿意切迫，頻尿，口内乾燥及び脱水を訴えて救急室へ現れた。被験者は PD に続発する高カルシウム血症の症状にて再度入院した。臨床検査の結果や治療を含めた詳細の提供なし。被験者は 2007 年 8 月 25 日に退院した。

併用薬にはシアノコバラミン及び葉酸が含まれる。

治験責任／分担医師は高カルシウム血症の重症度は非常に重度／生命を脅かす段階であるとしたが，治験薬との因果関係判定はないと判定した。治験依頼者は，本事象と治験薬との因果関係はないと判定した。

被験者 030

被験者 030 は 7[redacted] 歳の白人女性で，2007 年 4 月 19 日に初めて転換菌状息肉腫と診断された。本報告は，被験者が治験薬の投与開始 26 日後に肺炎で入院した際に，治験実施医療機関より受領した。被験者は 2007 年 5 月 14 日に治験薬（30 mg/m^2，投与体重 64.9 kg）の投与を開始し，肺炎発現の直前の投与は 2007 年 6 月 4 日に行われた。2007 年 6 月 9 日，被験者は発熱と左側胸痛のため入院した。胸部 X 線検査の結果，左下葉に肺炎による新たな浸潤影が認められた。臨床検査の結果は WBC 3.8 K/μL（基準範囲：4–11 K/μL）及び ANC 3.2 K/μL（基準範囲：1.5–8.8 K/μL）であった。被験者は抗生剤の静脈内投与による治療を受け，2007 年 6 月 11 日に退院した。治験薬の投与は肺炎による入院のために 2007 年 6 月 11 日に中断となった。被験者は用量変更なしで, 2007 年 6 月 18 日に治験薬投与を再開した。

併用薬にはシアノコバラミンと葉酸が含まれる。

治験責任／分担医師は肺炎の重症度は重度であり，おそらく治験薬と因果関係があると判定した。治験依頼者は，本事象と治験薬との因果関係はないと判定した。

被験者 031

被験者 031 は 6[redacted] 歳の白人女性で，2001 年 9 月 11 日に血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫と初めて診断された。本報告は，被験者が治験薬の投与開始 22 日後に不明熱を発現した際に，治験実施医療機関より受領した。被験者は 2007 年 5 月 22 日に治験薬（30 mg/m^2，投与体重 57.6 kg）の投与を開始し，最終投与は 2007 年 5 月 29 日であった。その後の治験薬投与（2007 年 6 月 05 日と 2007 年 6 月 12 日）は，粘膜炎，血小板減少症及び脱水のため中断となった。2007 年 6 月 11 日，被験者は施設来院中に発熱を報告した。血液及び尿培養の結果は陰性であったが，尿検査の結果，白血球が複数確認され，中等度の細菌が認められた。被験者は抗生剤での治療を開始したが，改善はみられなかった。胸部 X 線検査は問題なく，臨床検査の結果は WBC4.1 K/μL，桿状核球 14%，及び好中球 68%（基準範囲提供なし）であった。治療には抗生剤の静脈内投与及び補液が含まれた。被験者は 2007 年 6 月 16 日に退院し，治験薬の投与は PD のために 2007 年 6 月 19 日に中止となった。

関連する既往歴には，複数回の不明熱，複数回の原因不明の感染，軽度の血小板減少症，幹細胞移植，粘膜炎，高血圧，胃食道逆流症，大腸憩室症，クロストリジウムディフィシル感染症，腎結石症，軽度の両側水腎症，骨粗鬆症，コレステロール血症，不安，不眠症及び閉所恐怖症が含まれる。

併用薬にはシアノコバラミン，葉酸，リセドロン，ゾルピデム，炭酸カルシウム，塩化カリウム，パントプラゾール，メトプロロール，レボフロキサシン，アルプラゾラム，ジフェンヒドラミン／ビスマス／リドカインが含まれる。

治験責任／分担医師は不明熱の重症度は中等度であり，治験薬との因果関係はないと判定した。治験依頼者は，本事象と治験薬との因果関係はないと判定した。

被験者 034

被験者 034 は 7[redacted] 歳のヒスパニック系男性で，2006 年 7 月 26 日に初めて芽球型 NK リンパ腫と診断された。

初回の重篤な有害事象報告：

本報告は，被験者が治験薬の投与開始 6 日後に発熱性好中球減少症を発現した際に，治験実施医療機関より受領した。被験者は 2007 年 6 月 06 日に治験薬（30 mg/m^2，投与体重 75.1 kg）の投与を開始した。2007 年 6 月 12 日，治験薬の次投与を行う前に，被験者は発熱性好中球減少症にて入院した。臨床検査の結果は，WBC 0.7 K/μL（基準範囲：3.4–11.2 K/μL），赤血球数 2.58 M/μL（基準範囲：4.40–5.90 M/μL），血小板数 14 K/μL（基準範囲：150–450 K/μL）及び好中球 52%（基準範囲：45–75%）であった。治療には血小板及び PRBC 輸血，抗生剤の静脈内投与，補液及び疼痛緩和薬の使用が含まれた。被験者はまた粘膜炎の症状のため口腔洗浄も行っていた。発熱性好中球減少症での入院中に，被験者は血小板減少症，白血球減少症及び貧血も発現した。被験者の容体は安定し，2007 年 6 月 22 日に退院した。入院中，治験薬の投与は中断したが，2007 年 7 月 03 日に減量された用量の 20 mg/m^2 で投与を再開した。

関連する既往歴には糖尿病，心筋梗塞及び好中球減少性敗血症による直近の入院，冠動脈疾患及び心血管疾患が含まれる。

併用薬にはシアノコバラミン，葉酸，ヒドロキシジン，カルシウム及びメトホルミンが含まれる。

治験責任／分担医師は発熱性好中球減少症の重症度は重度であり，おそらく治験薬との因果関係はあると判定した。治験依頼者は，本事象はおそらく治験薬と因果関係があると判定した。

2 回目の重篤な有害事象報告：

本報告は，被験者が治験薬の投与中止 18 日後に脱水で入院した際に，治験実施医療機関より受領した。被験者は 2007 年 6 月 12 日～22 日に発熱性好中球減少症にて入院した（上述）。被験者は 2007 年 8 月 14 日に治験薬の最終投与を行った。2 週間後に被験者は PD と診断され，治験は中止となった。2007 年 9 月 01 日，被験者は脱水による疲労で入院した。臨床検査の結果は，BUN 46 mg/dL 及びヘモグロビン 9.7（基準範囲提供なし）であった。被験者は PRBC2 単位の輸血を受けて翌日退院した。

関連する既往歴には粘膜炎，心筋梗塞，好中球減少性敗血症，糖尿病，冠動脈疾患及び心血管疾患が含まれる。

併用薬にはシアノコバラミンと葉酸が含まれる。

治験責任／分担医師は脱水の重症度は中等度であり，治験薬との因果関係はないと判定した。治験依頼者は，本事象と治験薬との因果関係はないと判定した。

3 回目及び 4 回目の重篤な有害事象報告：

本報告は，被験者が治験薬の投与中止 23 日後に痙攣発作及び脳梗塞にて入院した際に，治験実施医療機関より受領した。被験者は 2007 年 9 月 01 日～02 日に脱水で入院していた（上述）。退院 2 日後，被験者はゲムシタビンでの治療を開始した。2007 年 9 月 06 日，被験者は計 3 回同様

の痙攣発作を発現して，結果的に再入院となった。MRI 検査の結果，前頭葉梗塞が判明。治療を含めた詳細の提供なし。被験者は 2007 年 9 月 09 日に退院した。

関連する既往歴には粘膜炎，心筋梗塞，好中球減少性敗血症，糖尿病，冠動脈疾患及び心血管疾患が含まれる。

併用薬にはシアノコバラミンと葉酸が含まれる。

治験責任／分担医師は痙攣発作と脳梗塞の重症度は重度であり，治験薬との因果関係はないと判定した。治験依頼者は，本事象と治験薬との因果関係はないと判定した。

被験者 035

被験者 035 は 6[redacted] 歳の白人女性で，2006 年 5 月 22 日に初めて PTCL-U と診断された。本報告は，被験者が治験薬の投与開始 21 日後に帯状疱疹で入院した際に，治験実施医療機関より受領した。被験者は 2007 年 6 月 11 日に治験薬（30 mg/m^2，投与体重 57.2 kg）の投与を開始し，帯状疱疹発現直前の投与は 2007 年 6 月 18 日であった。2007 年 6 月 25 日に予定された治験薬の投与は，Grade 2 の粘膜炎のため中断となった。2007 年 7 月 02 日，被験者は疼痛，局所性紅斑，右上肢及び頸部の水疱性病変の報告にて入院となり，治療には抗ウイルス薬の投与が含まれた。予定されていた 2007 年 7 月 02 日及び 2007 年 7 月 12 日の 2 回の治験薬投与は中断となった。被験者の容体は回復し，2007 年 7 月 11 日に退院となった。退院時処方には，抗ウイルス薬の予防投与及び帯状疱疹後疼痛に対する鎮痛薬が含まれた。治験薬は 2007 年 7 月 16 日に減量された用量の 20 mg/m^2 で投与を再開した。

関連する既往歴には粘膜炎と関節炎が含まれる。

併用薬にはシアノコバラミンと葉酸が含まれる。

治験責任／分担医師は帯状疱疹の重症度は重度であり，おそらく治験薬との因果関係はあると判定した。治験依頼者は，本事象はおそらく治験薬と因果関係があると判定した。

被験者 036

被験者 036 は 7[redacted] 歳の白人男性で，2006 年 7 月 11 日に初めて PTCL-U と診断された。

初回の重篤な有害事象報告：

本報告は，被験者が治験薬の投与開始 65 日後に肺炎で入院した際に，治験実施医療機関より受領した。被験者は 2007 年 6 月 11 日に治験薬（30 mg/m^2，投与体重 89.7 kg）の投与を開始し，肺炎の発現直前の治験薬投与は 2007 年 8 月 09 日であった。2007 年 8 月 15 日，被験者は呼吸困難及び発熱（102°F）を訴えて来院した。胸部 X 線検査の結果，右下葉に浸潤影が認められた。臨床検査の結果，WBC11.1 K/mm^3（基準範囲：4.5–11.0 K/mm^3），好中球 88.2%（基準範囲：35%–75%）であった。血液培養の結果は陰性。被験者は 1 晩入院し，抗生剤の静脈内投与を受けた。被験者は翌日，経口抗生物質の処方を受けて退院した。2007 年 8 月 16 日予定の治験薬投与は，肺炎のため実施されなかったが，被験者は用量を変更せずに 2007 年 8 月 23 日に治験薬投与を再開した。

関連する既往歴には冠動脈バイパス手術，タバコ使用及びアルコール摂取が含まれた。

併用薬にはシアノコバラミン，葉酸，グルコサミン，アトルバスタチン，メトプロロール，クロピドグレル，オメプラゾール及びエゼチミブが含まれる。

治験責任／分担医師は肺炎の重症度は中等度であり，おそらく治験薬との因果関係はあると判定した。治験依頼者は，本事象と治験薬と因果関係はないと判定した。

3 回目及び 4 回目の重篤な有害事象報告：

本報告は，被験者が治験薬の投与開始 491 日後に虚血性発作，非持続性心室頻拍及び心房細動で入院した際に，治験実施医療機関より受領した。被験者の事象発現直前の治験薬投与は 2008 年 10 月 02 日であった。2008 年 10 月 14 日，被験者には失読症／感覚性失語症がみられ，尿失禁が 1 度あったことが報告された。脳 MRI 検査の結果，わずかな点状出血斑を伴う左中大脳動脈及び後大脳動脈梗塞，多発性の右椎骨動脈の軽度狭窄及び慢性の微小血管障害が判明した。頸部 MRA 検査の結果，血行動態上で顕著な狭窄を伴わない不規則な頸動脈分岐が認められた。被験者は入院し，アスピリン／ジピリダモールでの治療を受けた。翌日腰椎穿刺が実施された。脳脊髄液の細胞診では悪性所見なし。血液培養の結果は陰性で，胸部 X 線検査の結果では急性の心肺の異常は認められなかった。しかし被験者は心室頻拍（心拍数 150 回／分）及び低血圧を伴う心房細動による非持続性心室頻拍を複数回発現した。心エコー検査の結果，弁異常はなく，駆出率は維持されていた。被験者はアミオダロンでの治療を開始した。2008 年 10 月 17 日には右上肢の超音波検査で，末梢挿入中心静脈ラインに関連すると思われる右尺側皮静脈の表在静脈血栓症が判明した。2 日後の反復超音波検査で血栓が低リスクであると判明。被験者は 2008 年 10 月 20 日に退院した。治験実施計画書の逸脱除外に該当し，被験者は 2008 年 10 月 30 日に減量せず治験薬投与を再開した。

関連する既往歴には肺炎，冠動脈疾患，冠動脈バイパス術，間欠的な心房細動，高血圧，アテローム性動脈硬化症，DVT 及び高コレステロール血症による入院が含まれる。

併用薬には葉酸，グルコサミン，アトルバスタチン，メトプロロール，クロピドグレル及びエゼチミブが含まれる。

治験責任／分担医師は虚血性脳卒中の重症度は重度であり，治験薬との因果関係はないと判定した。治験依頼者は，虚血性脳卒中と治験薬と因果関係はないと判定した。治験責任／分担医師は非持続性心室頻拍の重症度は重度であり，治験薬との因果関係はないと判定した。治験依頼者は，本事象と治験薬と因果関係はないと判定した。治験責任／分担医師は心房細動の重症度は重度であり，治験薬との因果関係はないと判定した。治験依頼者は，本事象と治験薬と因果関係はないと判定した。

4 回目の重篤な有害事象報告：

本事象は，被験者が治験薬の投与開始 514 日後に発熱性好中球減少症で入院した際に，治験実施医療機関より受領した。発熱性好中球減少症の発現直前の治験薬投与は 2008 年 10 月 30 日であった。2008 年 11 月 06 日，被験者は治験薬の次投与を行うと報告した。しかし被験者は呼気が最小を示す呼吸困難であると知らされた。CBC で WBC が 0.94 K/μL，ヘモグロビン 8.9 g/dL，血小板数 55 K/μL 及び ANC 0.67 K/μL であった（基準範囲提供なし）。治験薬の投与は中断され，被験者は PRBC1 単位の輸血を受けた。2008 年 11 月 07 日，被験者は発熱（101.9°F），悪寒，筋力低下，

咳嗽，鼻閉及び鼻漏を訴えて救急室を訪れた。臨床検査の結果は以下の通り；WBC 0.6 K/mm^3（基準範囲：4.5–11.0 K/mm^3），赤血球 3.09 M/mm^3（基準範囲：4.50–5.90 M/mm^3），ヘモグロビン 8.7 g/dL（基準範囲：13.5–17.5 g/dL），ヘマトクリット 25.9%（基準範囲：41.0%–53.0%），血小板数 76 K/mm^3（基準範囲：150–450 K/mm^3），好中球分画 40%（基準範囲：35%–75%）及び桿状核球 14%（基準範囲：0%–8%）。血液培養と X 線検査の結果は問題なし。被験者は発熱性好中球減少症の診断で入院し，抗生剤の静脈内投与を開始し，CBC は毎日モニタリングした。他の治療には複数回の PRBC 輸血，血小板輸血及びフィルグラスチムの投与が含まれた。被験者は 2008 年 11 月 10 日に退院した。治験薬は，減量した用量（20 mg/m^2）で 2008 年 11 月 20 日に投与を再開した。

関連する既往歴には虚血性脳卒中，心房細動及び非持続性心室頻拍による直近の入院や肺炎，冠動脈疾患，冠動脈バイパス術，間欠的な心房細動，高血圧，アテローム性動脈硬化症，DVT 及び高脂血症による入院が含まれる。

併用薬には葉酸，アスピリン／ジピリダモール，アミオダロン，アトルバスタチン，エゼチミブ，アセトアミノフェン，レボフロキサシン及びグルコサミンが含まれる。

治験責任／分担医師は発熱性好中球減少症の重症度は重度であり，確実に治験薬との因果関係があると判定した。治験依頼者は，本事象はおそらく治験薬と因果関係があると判定した。

5 回目の重篤な有害事象報告：

本報告は，被験者が治験薬の投与開始 542 日後にサイトメガロウイルス腸炎で入院した際に，治験実施医療機関より受領した。CMV 腸炎の発現直前の治験薬（20 mg/m^2）投与は 2008 年 11 月 20 日であった。2008 年 12 月 01 日に大腸内視鏡検査が実施された。生検の結果，CMV 腸炎と判明。2008 年 12 月 04 日に被験者は治験薬（20 mg/m^2）投与を行ったが，1 日発熱（104°F）が見られていたことを報告した。被験者は CMV 腸炎で入院となった。臨床検査の結果には WBC 4.8 K/μL（基準範囲：4.3–10.0 K/μL），ヘモグロビン 12.8 g/dL（基準範囲：13.0–18.0 g/dL），血小板数 77 K/μL（基準範囲：150–400 K/μL）及び好中球数 4.46 K/μL（基準範囲：1.80–7.00 K/μL）が含まれた。被験者は感染症専門医の診察を受け，ガンシクロビルでの治療を受けたが，反応は乏しかった。被験者は原因不明の敗血症症候群を発現している間に，好中球減少症を含む重篤な汎血球減少症を発現した。治療にはバンコマイシン及びイミペネムの静脈内投与とその後のセフトリアキソンへの変更での治療が含まれた。被験者には栄養障害による低アルブミン血症にて引き起こされたと思われる胸水貯留がみられた。利尿剤の集中投与でも貯留量は減少しなかった。治験薬の投与は中止となった。2008 年 12 月 22 日，胸水は排出され，フローサイトメトリーで PD と判定された。2008 年 12 月 23 日，クロストリジウムディフィシル検査の結果は陽性。バンコマイシンでの治療が含まれた。2008 年 12 月 29 日，カルノフスキーパフォーマンスステータスは 10–20 であった。被験者と家族はホスピスを探すことにした。被験者は 2009 年 1 月 02 日にホスピス転院のため退院し，PD のため最終的に 2009 年 1 月 09 日に死亡した（治験薬の最終投与 36 日後）。

関連する既往歴には発熱性好中球減少症による直近の入院，，虚血性脳卒中，心房細動及び非持続性心室頻拍による直近の入院，肺炎，冠動脈疾患，冠動脈バイパス術，間欠的心房細動，高血圧，アテローム性動脈硬化症，DVT 及び高脂血症による入院が含まれる。

治験責任／分担医師はCMV腸炎の重症度は重度であり，おそらく治験薬との因果関係があると判定した。治験依頼者は，本事象はおそらく治験薬と因果関係があると判定した。治験責任／分担医師は，PDは非常に重度／生命を脅かす段階であり，治験薬との因果関係はないと判定した。治験依頼者は，本事象と治験薬と因果関係はないと判定した。

被験者 038

被験者038は7[redacted]歳の白人男性で，2006年5月25日に初めてPTCL-Uと診断された。本報告は，被験者が治験薬の投与開始85日後に直腸周囲炎で入院した際に，治験実施医療機関より受領した。被験者は2007年6月19日に治験薬（30 mg/m^2，投与体重76.3 kg）の投与を開始し，2007年7月17日に血液毒性のために治験薬は20 mg/m^{2}まで減量された。2007年9月04日，被験者は口腔ヘルペスと診断され，アシクロビルの投与が開始され，翌日治験薬を投与した。2007年9月12日，被験者は治験薬の次投与のために来院したが，ANCが700/μL（基準範囲提供なし）と判明し，治験薬の投与は中断となった。診察時に，被験者は表層粘膜の出血を伴う直腸周囲の顕著なそう痒感を報告した。被験者は間欠的な便秘，下痢及び払拭時の局所の外傷に伴い頻回な蠕動運動の亢進を試みていたと報告した。被験者は結果的に入院となった。直腸綿棒検査によるウイルス培養で単純ヘルペスウイルスは検出されなかった。局部の創傷ケアにより症状は顕著に軽快し，被験者は2007年9月14日に退院した。退院時処方には，シプロフロキサシン，フルコナゾール，ドクサート及びサイリウムが含まれた。被験者は2007年9月26日に治験薬の投与を再開した。

関連する既往歴には口腔ヘルペス及びパーキンソン病が含まれる。併用薬にはシアノコバラミン，葉酸，アシクロビル，レボドパ／カルビドパが含まれる。

治験責任／分担医師は，直腸周囲炎の重症度は中等度であり，おそらく治験薬との因果関係があると判定した。治験依頼者は，本事象はおそらく治験薬との因果関係があると判定した。

被験者 040

被験者040は5[redacted]歳の白人女性で，1997年11月に初めて皮膚原発未分化大細胞型リンパ腫（c-ALCL）と診断された。

初回，2回目及び3回目の重篤な有害事象報告：

本報告は，被験者が治験薬の投与開始3日後に嘔吐のため入院した際に，治験実施医療機関より受領した。被験者は2007年7月2日に治験薬（30 mg/m^2，投与体重52 kg）の投与を開始した。被験者は2日間の嘔吐で入院し，制吐剤での治療を受けた。嘔吐で入院中の2007年7月06日に，被験者は発熱性好中球減少症を発現した。臨床検査の結果にはWBC 0.84/μL（基準範囲：4–10/μL）及びANC 0.69/μL（基準範囲：2.1–6.3/μL）が含まれた。被験者は7日間のフィルグラスチムと抗生剤の静脈内投与レジメンでの治療を開始した。嘔吐は2007年7月08日に消失したが，2007年7月09日に被験者の口腔内に潰瘍を伴う粘膜炎がみられ，十分な経口摂取が困難であったため，治験薬の投与は中断となった。2007年7月11日，内視鏡検査の結果，粘膜炎を伴う重度の食道炎が判明した。治療には静脈栄養，鎮痛剤投与及び口腔ケアが含まれ，葉酸の投与が再開された。

被験者は 2007 年 7 月 19 日に退院した。被験者は 2007 年 7 月 23 日に，減量した用量（20 mg/m^2）で治験薬投与を再開したが，肝内胆管癌（後述）が判明し，それ以上の投与は実施しなかった。

関連する既往歴には，複数回のステント留置を伴う血管形成術を要する冠動脈疾患，高血圧，高コレステロール血症，扁桃摘出，ショイエルマン病及び湿疹が含まれる。

併用薬にはシアノコバラミン，葉酸，メチルプレドニゾロン，アテノロール及びラニチジンが含まれる。

治験責任／分担医師は，嘔吐の重症度は重度であり，おそらく治験薬との因果関係があると判定した。治験依頼者は，嘔吐はおそらく治験薬との因果関係があると判定した。治験責任／分担医師は，発熱性好中球減少症の重症度は重度であり，おそらく治験薬との因果関係があると判定した。治験依頼者は，発熱性好中球減少症はおそらく治験薬との因果関係があると判定した。治験責任／分担医師は，粘膜炎の重症度は重度／生命を脅かす段階であり，確実に治験薬との因果関係があると判定した。治験依頼者は，粘膜炎は確実に治験薬との因果関係があると判定した。

4 回目の重篤な有害事象報告：

本報告は，被験者が治験薬の初回投与 24 日後に肝内胆管癌と診断された際に，治験実施医療機関より受領した。被験者は 2007 年 7 月 23 日に 2 回目かつ最後の治験薬（20 mg/m^2）投与を行った。被験者は 2007 年 7 月 05 日～19 日に嘔吐，発熱性好中球減少症及び粘膜炎のため入院した（上述）。入院中に腹痛と胆汁うっ滞がみられたため，腹部の精査が行われた。2007 年 7 月 26 日の肝生検の結果，転移性の肝内胆管癌が判明した。治験薬投与は中止となった。

関連する既往歴には，複数回のステント留置を伴う血管形成術を要する冠動脈疾患，高血圧，高コレステロール血症，ショイエルマン病及び湿疹，さらに嘔吐や好中球減少症，粘膜炎，扁桃摘出のための直近の入院が含まれる。

併用薬にはシアノコバラミン，葉酸，メチルプレドニゾロン，アテノロール及びラニチジンが含まれる。

治験責任／分担医師は，肝内胆管癌は医学的に重大であり，非常に重度／生命を脅かす事象で治験薬との因果関係はないと判定した。治験依頼者は，本事象と治験薬との因果関係はないと判定した。

被験者 043

被験者 043 は 5[redacted] 歳の白人男性で，2006 年 6 月 15 日に初めて転換菌状息肉腫と診断された。

初回の重篤な有害事象報告：

本報告は，被験者が治験薬の投与開始 85 日後に，PET 検査で異常が見つかり，結果的に S 状結腸ポリープで入院した際に，治験実施医療機関より受領した。被験者は 2007 年 7 月 03 日に治験薬（30 mg/m^2，投与体重 76 kg）の投与を開始した。サイクル 1 後の反応評価時に，PET 検査で S 状結腸固定が判明。被験者はサイクル 2 へ進み，2007 年 9 月 25 日の大腸内視鏡検査の実施直前の治験薬投与を行った。翌日，被験者は潜在病変を除外するために，固定部位の評価を受けた。

通常検査の結果，回腸粘膜は正常，結腸粘膜も正常で，炎症なくリンパ球浸潤の徴候もみられず。その他，S 状結腸に小さな過形成性ポリープが認められた。該施設の通常の手順に沿い，被験者は 2 日間入院して 2007 年 9 月 28 日に退院した。治験薬の投与は継続した。

関連する既往歴には，性器潰瘍形成が含まれる。併用薬にはシアノコバラミン，葉酸及びバラシクロビルが含まれる。

治験責任／分担医師は，S 状結腸ポリープでの重症度は軽度であり，治験薬との因果関係はないと判定した。治験依頼者は，本事象と治験薬との因果関係はないと判定した。

2 回目の重篤な有害事象報告：

本報告は，被験者が治験薬の投与開始 236 日後に脳梗塞で入院した際に，治験実施医療機関より受領した。被験者は脳梗塞発現直前の治験薬（30 mg/m^2）投与を 2008 年 2 月 19 日に行った。2008 年 2 月 24 日，被験者は脳梗塞に続発する失語症，耳側半盲及び脳梗塞に続発する顔面麻痺のため入院した。診断検査結果の提供なし。被験者はすべての症状緩和のためにアスピリン投与を受けた。被験者は 2008 年 2 月 26 日に退院した。治験薬の投与は継続した。

関連する既往歴には S 状結腸ポリープ及び性器潰瘍形成での入院が含まれる。併用薬にはシアノコバラミン及び葉酸が含まれる。

治験責任／分担医師は，脳梗塞の重症度は重度であり，治験薬との因果関係はないと判定した。治験依頼者は，本事象と治験薬との因果関係はないと判定した。

3 回目の重篤な有害事象報告：

本報告は，被験者が治験薬の投与開始 251 日後に疾患進行で入院した際に，治験実施医療機関より受領した。被験者は失語症，耳側半盲及び脳梗塞に続発する顔面麻痺のため 2008 年 2 月 24 日～26 日まで入院していた（上述）。被験者は 2008 年 3 月 04 日に治験薬の最終投与を行い，2008 年 3 月 10 日に再入院した。腰椎穿刺の結果，リンパ腫関連の硬膜炎と診断された。被験者は 2008 年 4 月 14 日の PD による死亡時（治験薬の最終投与 41 日後）まで入院していた。

関連する既往歴には脳梗塞による入院，S 状結腸ポリープ及び性器潰瘍形成での入院が含まれる。併用薬にはシアノコバラミン及び葉酸が含まれる。

治験責任／分担医師は，PD と治験薬との因果関係はないと判定した。治験依頼者は，本事象と治験薬との因果関係はないと判定した。

被験者 049

被験者 049 は 6[redacted] 歳の白人男性で，2006 年 11 月 08 日に初めて PTCL-U と診断された。本報告は，被験者が治験薬の投与開始 7 日後に敗血症で入院した際に，治験実施医療機関より受領した。被験者は 2007 年 7 月 25 日に治験薬（30 mg/m^2，投与体重 82.1 kg）の投与を開始し，2 回目の投与は Grade 2 の粘膜炎のため中断された。2007 年 8 月 01 日，被験者は治験薬の継続投与前に発熱と悪寒のために入院となった。臨床検査では好中球減少を示唆する結果はみられなかった。2 日後に被験者は低血圧を発現した。挿管を要し，抗低血圧薬及び抗生剤の投与を行った。被験者の容体は改善して 2007 年 8 月 09 日に抜管し，2007 年 8 月 14 日に退院となった。治験薬の投与延期のため，治験実施計画書に沿って治験薬投与は中止となった。

併用薬にはシアノコバラミンと葉酸が含まれる。

治験責任／分担医師は，敗血症の重症度は重度／生命を脅かす段階であり，おそらく治験薬との因果関係はあると判定した。治験依頼者は，本事象と治験薬との因果関係はないと判定した。

被験者 050

被験者 050 は 7[redacted] 歳の白人男性で，2006 年 10 月 18 日に初めて血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫と診断された。本報告は，被験者が治験薬の投与中止後 25 日後に帯状疱疹で入院した際に，治験実施医療機関より受領した。被験者は 2007 年 7 月 26 日に治験薬（30 mg/m^2，投与体重 93 kg）の投与を開始し，最終投与日は 2007 年 12 月 06 日であった。2007 年 12 月 11 日の CT 検査の結果 PD が判明し，治験薬投与は中止となった。2007 年 12 月 31 日，被験者は播種性帯状疱疹で入院となった。臨床検査では単純ヘルペスウイルス及び帯状疱疹ウイルスとも陰性であったが，抗ウイルス薬の静脈内投与により，被験者の容体は改善した。被験者にはまた蜂巣炎様の変化がみられており，抗生剤の静脈内投与が行われた。被験者は 2008 年 1 月 07 日に退院した。

関連する既往歴には，赤血球増加症，硬直性脊椎炎，前立腺肥大症，断続的な食欲不振，不眠症，便秘，関節炎，背部痛，腰椎骨折及びタバコ使用が含まれる。併用薬にはシアノコバラミン，葉酸，バルプロ酸，クリンダマイシン，アロプリノール，ゾルピデム，デゥタステリド，パントプラゾール，ドクサート，ヒドロコドン／アセトアミノフェン，ブプロピオン及びトルメチンが含まれる。

治験責任／分担医師は，帯状疱疹の重症度は重度であり，おそらく治験薬との因果関係はあると判定した。治験依頼者は，本事象はおそらく治験薬との因果関係があると判定した。

被験者 053

被験者 053 は 4[redacted] 歳の白人男性で，2006 年 11 月 29 日に初めて血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫と診断された。本報告は，被験者が治験薬の投与開始 26 日後に抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）で入院した際に，治験実施医療機関より受領した。被験者は 2007 年 8 月 09 日に治験薬（30 mg/m2，投与体重 59 kg）の投与を開始し，最終投与日は 2007 年 8 月 16 日であった。治験薬の投与は Grade 2 の粘膜炎のために中断された。被験者は 2007 年 9 月 04 日に疲労と混乱のため病院へ現れた。身体検査の結果，両側下肢の浮腫が判明して被験者は入院し，血清ナトリウム 118 mmol/L（基準範囲：137–145 mmol/L）の低ナトリウム血症が認められた。尿検査の結果，中等度の蛋白尿及び幾分細菌尿とともに少量の血液がみられた。尿の濃縮能は 573 mOsm/kg H_2O まで上昇し，血清浸透圧は 251 mOsm/kg H_2O まで低下した。尿中ナトリウム< 5 mmol/日であった。胸部 X 線検査の結果，両側に少量の浸出液を伴う肺門部リンパ節症及び軽度の肺血管圧の上昇が認められた。下肢のドプラ検査の結果は陰性，尿中ナトリウムは基準値内であった。被験者は水分制限を行ったが，翌日血圧が 70 台から 80 台と低血圧となり，低酸素がみられ，酸素飽和度は 80%中盤であった。被験者はフェニレフリン投与及び経鼻カニューレによる酸素投与を受け，症状は改善した。被験者は 2007 年 9 月 10 日に退院した。治験薬投与は PD のため中止となった。

関連する既往歴にはSIADH，低ナトリウム血症，粘膜炎，味覚障害，労作性呼吸困難，慢性的な発汗，疲労，食欲不振，慢性掻痒，甲状腺機能低下症，慢性的な発熱，不眠症，タバコ使用，アルコール摂取が含まれる。

併用薬にはシアノコバラミン，葉酸，レボチロキシン及びモルヒネ硫酸塩が含まれる。治験責任／分担医師は，SIADHの重症度は重度／生命を脅かす段階であり，治験薬との因果関係はないと判定した。治験依頼者は，本事象と治験薬との因果関係はないと判定した。

被験者 057

被験者057は5[redacted]歳の白人女性で，2005年10月21日に初めてPTCL-Uと診断された。本報告は，被験者が治験薬の投与開始649日後に肺塞栓のため入院した際に，治験実施医療機関より受領した。被験者は2007年8月17日に治験薬（30 mg/m^2）の投与を開始し，直近の治験薬投与日は2009年5月26日であった。2009年5月27日，被験者は肺塞栓のため入院し，翌日退院した。詳細情報の提供なく，治験薬の投与は中止となった。

治験責任／分担医師は，肺塞栓の重症度は重度／生命を脅かす段階であり，おそらく治験薬との因果関係があると判定した。治験依頼者は，本事象はおそらく治験薬と因果関係があると判定した。

被験者 060

被験者060は6[redacted]歳の白人女性で,2006年5月01日に初めてPTCL-Uと診断された。本報告は，被験者が治験薬の投与開始155日後に肺臓炎のため入院した際に，治験実施医療機関より受領した。被験者は2007年9月04日に治験薬（30 mg/m^2，投与体重55.4 kg）の投与を開始した。2007年11月19日の投与時には，Grade 2の粘膜炎のため減量されて20 mg/m^{2}となった。被験者の最終投与日は2008年1月16日であった。2008年1月22日に被験者は息切れについて評価を受けたが，被験者は胸部X線検査を延期した。呼吸器科医は肺臓炎を疑った。2008年2月06日に被験者は入院となり，開胸肺生検が行われた結果CMV，RSウイルス，ニューモシスチス・カリニ及び真菌要素は陰性。被験者はステロイドでの治療を受けて2008年2月18日に退院した。ステロイド投与のため，治験実施計画に沿って治験薬の投与は中止となった。

関連する既往歴には貧血が含まれる。併用薬にはシアノコバラミン，葉酸，バラシクロビル，マルチビタミン，ビタミンC及びカルシウム剤が含まれる。

治験責任／分担医師は，肺炎の重症度は中等度であり，おそらく治験薬との因果関係があると判定した。治験責任／分担医師は，他の感染原因の可能性は排除できないが，データは被験者が治験薬投与を受けたことにより急性過敏性肺臓炎を発現したことを示しているとした。治験依頼者は，本事象はおそらく治験薬と因果関係があると判定した。

被験者 063

被験者063は2[redacted]歳の黒人男性で，1999年に初めて菌状息肉腫と診断された。

初回及び 2 回目の重篤な有害事象報告：

本報告は，被験者が治験薬の投与開始 30 日後に PD と皮膚潰瘍のために入院した際に，治験実施医療機関より受領した。被験者は 2007 年 9 月 04 日に治験薬（30 mg/m^2，投与体重 81.3 kg）の投与を開始し，最終投与日は 2007 年 9 月 24 日（粘膜炎のため 20 mg/m^2 へ減量）であった。被験者は 2007 年 10 月 04 日に，PD に続発した新たな皮膚病変評価のために入院し，翌日退院した。詳細情報の提供なし。治験薬の投与は中止となった。

併用薬にはシアノコバラミン及び葉酸が含まれる。

治験責任／分担医師は，PD と治験薬との因果関係はないと判定した。治験依頼者は，本事象と治験薬との因果関係はないと判定した。治験責任／分担医師は，皮膚潰瘍の重症度は中等度であり，治験薬との因果関係はないと判定した。治験依頼者は，本事象と治験薬との因果関係はないと判定した。

3 回目の重篤な有害事象報告：

本報告は，被験者が治験薬の投与中止 28 日後に帯状疱疹のため入院した際に，治験実施医療機関より受領した。被験者は 2007 年 10 月 22 日に帯状疱疹で再入院した。診療情報は提供されなかった。被験者の容体は改善し，2007 年 10 月 29 日に退院となった。

関連する既往歴には PD と皮膚潰瘍による入院が含まれる。併用薬にはシアノコバラミンと葉酸が含まれる。

治験責任／分担医師は，帯状疱疹の重症度は重度であり，治験薬との因果関係はないと判定した。治験依頼者は，本事象と治験薬との因果関係はないと判定した。

被験者 064

被験者 064 は 5[redacted] 歳のアジア人男性で，2005 年 11 月 09 日に初めて PTCL-U と診断された。

初回の重篤な有害事象報告：

本報告は，被験者が治験薬の投与開始 18 日後に発熱のため入院した際に，治験実施医療機関より受領した。被験者は 2007 年 9 月 11 日に治験薬（30 mg/m^2，投与体重 66.6 kg）の投与を開始し，2 回目の投与は 2007 年 9 月 18 日であった。治験薬の 3 回目の投与（2007 年 9 月 25 日予定）は粘膜炎，好中球減少症及び血小板減少症のため延期となった。2007 年 9 月 29 日，被験者は発熱（39.3°C）して入院となった。臨床検査の結果 WBC 1.8 x 10^9/L（基準範囲：4.0–11.0 x 10^9/L），ヘモグロビン 93 g/L（基準範囲：120–175 g/L），血小板数 27 x 10^9/L（基準範囲：140–400 x 10^9/L）及び ANC 1.2 x 10^9/L（基準範囲：2.1–7.5 x 10^9/L）であった。血液培養及び尿培養では検出なし，胸部 X 線検査も異常はなかった。被験者はアセトアミノフェン及びピペラシリン／タゾバクタムでの治療を受け，PRBC2 単位の輸血を受けた。2007 年 10 月 01 日，被験者に発熱（37.3°C）がみられ，シプロフロキサシンの処方を受けて退院となった。治験薬の投与は中断した。

関連する既往歴には粘膜炎が含まれる。併用薬にはシアノコバラミン，葉酸，コデイン，ドクサート，センナ及び口腔洗浄剤が含まれる。

治験責任／分担医師は，発熱の重症度は中等度であり，おそらく治験薬との因果関係はあると判定した。治験依頼者は，本事象はおそらく治験薬との因果関係があると判定した。

2 回目の重篤な有害事象報告：

本報告は，被験者が治験薬の投与開始 22 日後に発熱のため入院した際に，治験実施医療機関より受領した。被験者の治験薬の最終投与日は 2007 年 9 月 18 日であった。上述の通り，被験者は 2007 年 9 月 29 日～2007 年 10 月 01 日まで発熱のため入院しており，2007 年 10 月 02 日の治験薬の投与は発熱により実施しなかった。被験者は 2007 年 10 月 03 日に発熱（40°C）のため再入院した。治験薬の投与は中断した。2007 年 10 月 10 日，被験者は平熱となり，経口抗生剤の処方を受けて退院した。治験薬の投与は好中球減少症の再発により，2007 年 10 月 16 日に中止となった。

関連する既往歴には粘膜炎，発熱性好中球減少症による直近の入院が含まれる。併用薬にはシアノコバラミン，葉酸，コデイン，ドクサート，センナ及び口腔洗浄剤，アセトアミノフェン，ピペラシリン／タゾバクタム，シプロフロキサシン，ラクツロース及びラニチジンが含まれる。

治験責任／分担医師は，発熱の重症度は中等度であり，おそらく治験薬との因果関係はあると判定した。治験依頼者は，本事象はおそらく治験薬と因果関係があると判定した。

被験者 070

被験者 070 は 7[redacted] 歳の白人男性で, 2007 年 1 月 04 日に初めて PTCL-U と診断された。本報告は，被験者が治験薬の投与開始 14 日後に発熱のため入院した際に，治験実施医療機関より受領した。被験者は 2007 年 10 月 08 日に治験薬（30 mg/m^2，投与体重 60.5 kg）の最初かつ最後の投与を実施した。2 回目の投与は Grade 3 の口内炎及び Grade 4 の肝毒性のため中断となった。2007 年 10 月 22 日, 被験者に悪寒, 筋力低下及び発熱（102°F）がみられた。臨床検査の結果には WBC 1.9 x 10^3/μL（基準範囲： 4.0–10.0 x 10^3/μL），ANC 0.9 x 10^3/μL（基準範囲の提供なし），血小板数 36 x 10^3/μL（基準範囲：150–350 x 10^3/μL）が含まれた。胸部 X 線検査の結果は問題なし。被験者は広域スペクトルの抗生剤治療のため入院した。この入院は, 発熱の持続と PD による肝機能異常検査（LFTs）（アラニンアミノトランスフェラーゼ［ALT］78, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［AST］134，総蛋白 6.3 及びアルブミン 3.3（基準範囲の提供なし）のため遷延した。発熱はコルチコステロイド投与にて消失した。腹部超音波検査の結果，急性の胆嚢疾患は陰性，しかし肝生検の結果，T 細胞によるびまん性の浸潤が認められた。骨髄生検の結果，リンパ腫関連の所見ではない細胞過形成が認められた。治験薬は中止となり，被験者は救援化学療法を開始した。徐々に反応がみられ，ビリルビン値は 2007 年 12 月 01 日には 22.2 から 19.3 へ低下した。被験者は 2007 年 12 月 05 日に退院した。

関連する既往歴には高コレステロール血症，大腸菌による菌血症が含まれる。

併用薬にはシアノコバラミン，葉酸，グラニセトロン，ロラゼパム，メゲストロール，ミルタザピン，アシクロビル，オメプラゾール及び局所使用のリドカインが含まれる。

治験責任／分担医師は，発熱の重症度は中等度であり，おそらく治験薬との因果関係はあると判定した。治験依頼者は，本事象はおそらく治験薬と因果関係があると判定した。

被験者 071

被験者 071 は 5[redacted] 歳の白人男性で，2004 年 5 月 12 日に初めて ALCL と診断された。本報告は，被験者が治験薬の投与開始 329 日後に口腔粘膜炎のため入院した際に，治験実施医療機関より受領した。被験者は 2007 年 10 月 22 日に治験薬（30 mg/m^2，投与体重 77 kg）の投与を開始し，最終投与日は 2008 年 9 月 03 日であった。被験者は治験薬の投与開始日以降から試験期間を通して，断続的に中等度の口腔粘膜炎を発現していた。2008 年 9 月 15 日には粘膜炎の重症度は Grade 3 まで増悪がみられ，被験者は入院となった。有害事象の治療を含む他の詳細情報の提供なし。被験者は 2008 年 9 月 16 日に退院となった。治験薬の投与は中止となった。

治験責任／分担医師は，口腔粘膜炎の重症度は重度であり，確実に治験薬との因果関係はあると判定した。治験依頼者は，本事象はおそらく治験薬と因果関係があると判定した。

被験者 074

被験者 074 は 6[redacted] 歳の白人男性で，2007 年 3 月 01 日に初めて血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫と診断された。

初回の重篤な有害事象報告：

本報告は，被験者が治験薬の投与開始 26 日後に腫瘍熱のため入院した際に，治験実施医療機関より受領した。被験者は 2007 年 10 月 23 日に治験薬（30 mg/m^2，投与体重 84.6 kg）の投与を開始し，最終投与日は 2007 年 11 月 06 日であった。2007 年 11 月 09 日の CT 検査の結果 PD と判明したため，治験薬投与は中止となった。2007 年 11 月 18 日に被験者は発熱（104ºF）のために入院した。胸部 X 線検査の結果は問題なく，感染に関する血液培養及び尿培養も陰性であった。被験者は抗生剤の投与を受け，翌日退院した。

関連する既往歴には PD が含まれる。併用薬にはシアノコバラミン及び葉酸が含まれる。

治験責任／分担医師は，腫瘍熱の重症度は中等度であり，治験薬との因果関係はないと判定した。治験依頼者は，本事象と治験薬との因果関係はないと判定した。

2 回目の重篤な有害事象報告：

本報告は，被験者が治験薬の投与中止 14 日後に急性腎不全のため入院した際に，治験実施医療機関より受領した。被験者の治験薬最終投与日は 2007 年 11 月 06 日であった。被験者は 2007 年 11 月 20 日に急性腎不全で入院した。臨床検査の結果には BUN29 mg/dL（基準範囲 : 5–24 mg/dL）及び血清クレアチニン 2.7 mg/dL（基準範囲 : 0.3–1.5 mg/dL）が含まれた。血清クレアチニン値は 2007 年 11 月 22 日に 4.3 mg/dL と最も高く，BUN は 2007 年 11 月 22 日に 76 mg/dL と最高値を示した。治療には補液が含まれた。更なる診察の結果，左鎖骨下静脈血栓症及び右頸静脈血栓症が判明した。治療には抗凝固薬の投与が含まれた。2007 年 12 月 04 日には腎機能は回復し（BUN 23 mg/dL 及び血清クレアチニン値 1.2 mg/dL），被験者は抗生剤の処方を受けて退院した。

関連する既往歴には PD 及び腫瘍熱による直近の入院が含まれる。併用薬にはシアノコバラミン，葉酸，アセトアミノフェン，アシクロビル，セフタジジム，コルチゾン，ダプソン，ドクサート，フルコナゾール，フルチカゾン，グアイフェネシン／プソイドエフェドリン，ランソプラ

ゾール，メトロニダゾール，トルテロジン，バンコマイシン，ゾルピデム及びマルチビタミンが含まれる。

治験責任／分担医師は，急性腎不全の重症度は重度であり，治験薬との因果関係はないと判定した。治験依頼者は，本事象と治験薬との因果関係はないと判定した。

被験者 081

被験者 081 は 6[redacted] 歳の白人男性で，2004 年 4 月 14 日に初めて血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫と診断された。

初回及び 2 回目の重篤な有害事象報告：

本報告は，被験者が治験薬の投与開始 13 日後に敗血症のため入院した際に，治験実施医療機関より受領した。被験者は 2007 年 12 月 04 日に治験薬（30 mg/m^2，投与体重 82 kg）の投与を開始し，敗血症の発現直前の治験薬投与日は 2007 年 12 月 10 日であった。被験者は 2007 年 12 月 17 日に発熱（39ºC），低血圧（収縮期血圧：65 mmHg）及び腹痛を発現して入院した。臨床検査の結果にはクレアチニン 170 µmol/L（基準範囲の提供なし），尿素 15.1 mmol/L（基準範囲：3.2–7.5 mmol/L），血小板数 20,000/µL（基準範囲の提供なし）及びカリウム 2.3 mmol/L（基準範囲 : 3.6–5.0 mmol/L）が含まれた。超音波ドプラ検査の結果，左浅大腿静脈血栓症（DVT）が判明した。治療には血小板及び赤血球輸血，抗生剤の静脈内投与及び抗凝固薬投与が含まれた。被験者は入院中の 2007 年 12 月 24 日に治験薬の投与をうけ，2007 年 12 月 28 日に退院した。好中球減少症と血小板減少症のために，以降の治験薬投与は行わずに中止となった。

関連する既往歴には敗血症，DVT，発熱，甲状腺機能低下症，うつ病，錯覚感，ライム病，ニューモシスチス感染及び肺アスペルギルス症が含まれる。併用薬にはシアノコバラミン，葉酸，アセトアミノフェン，イブプロフェン，ダプソン，バラシクロビル，パロキセチン，レボチロキシン，ガバペンチン，オメプラゾール，ペニシリン及びボリコナゾールが含まれる。

治験責任／分担医師は，敗血症の重症度は中等度であり，治験薬との因果関係はないと判定した。治験依頼者は，本事象と治験薬との因果関係はないと判定した。

Allos 薬剤安全性データベースでは低血圧は重篤と報告されていなかったが，Allos の臨床データベース(Table 14.3.2.2)では，その事象は重篤な有害事象として一覧に記載されている。

3 回目の重篤な有害事象報告：

本報告は，被験者が治験薬の投与開始 38 日後に敗血症性ショックのため入院した際に，治験実施医療機関より受領した。被験者は血液毒性により治験薬の投与を中止する前の 2007 年 12 月 24 日に治験薬の最終投与を行った。2008 年 1 月 11 日，被験者は敗血症性ショックに続発した低血圧及び発熱のため入院した。臨床検査の結果にはヘモグロビン 10.6 g/dL（基準範囲 : 13.0–17.0 g/dL），ヘマトクリット 29.3%（基準範囲 : 40.0%–54.0%），ANC1.45 x 10^3/µL（基準範囲 : 1.8–7.5 x 10^3/µL）及びリンパ球 1.01 x 10^3/µL（基準範囲 : 1.0–4.0 x 10^3/µL）が含まれた。治療には抗生剤の静脈内投与が含まれた。被験者は 2008 年 1 月 15 日に退院した。

関連する既往歴には敗血症による直近の入院,，DVT，ライム病，ニューモシスチス感染，敗血症，発熱，甲状腺機能低下症，うつ病，錯覚感及び肺アスペルギルス症，貧血，高血糖及び低カリウム血症が含まれる。併用薬にはシアノコバラミン，葉酸，アセトアミノフェン，ダプソン，バラシクロビル，パロキセチン，レボチロキシン，ガバペンチン，オメプラゾール，ペニシリン，ボリコナゾール，レボフロキサシン，塩化カリウム，アセノクマロール及びヒドロコルチゾンが含まれる。

治験責任／分担医師は，敗血症の重症度は重度／生命を脅かす段階であり，治験薬との因果関係はないと判定した。治験依頼者は，本事象と治験薬との因果関係はないと判定した。

被験者 083

被験者 083 は 5[redacted] 歳の黒人女性で, 2007 年 4 月 20 日に初めて PTCL-U と診断された。本報告は，被験者が治験薬の投与開始 8 日後に労作性呼吸困難にて入院した際に，治験実施医療機関より受領した。被験者は 2007 年 12 月 04 日に治験薬（30 mg/m^2, 投与体重 94.9 kg）の初回投与を行った。2 回目の治験薬投与は血小板減少症のため中断となった。2007 年 12 月 12 日，被験者は短距離の歩行ができず，運動時に呼吸困難が増長すると訴えた。胸部 X 線検査の結果，2 週間前実施の画像と比較して浸潤影は安定していた。被験者は評価のため入院した。胸部 CT 検査の結果，肺炎や薬物毒性又は肺へのリンパ球浸潤によると思われる両側の肺胞浸潤が認められた。喀痰培養及び血液培養検査の結果は陰性であったが，経験則から抗生剤と酸素吸入による治療を受けた。被験者は 2007 年 12 月 18 日に経口抗生剤の処方と酸素吸入を受けて退院した。治験薬は追加投与前に低い血小板数（血小板減少症）のために中止となった。

関連する既往歴には結核，高血圧，高脂血症，甲状腺機能亢進症及び胃潰瘍が含まれる。併用薬にはシアノコバラミン，葉酸，ランソプラゾール，メトプロロール，アトルバスタチン，レボチロキシン，ヒドロクロロジアジド／トリアムテレン，イソニアジド及びピリドキシンが含まれる。

治験責任／分担医師は，労作性呼吸困難の重症度は重度であり，おそらく治験薬との因果関係はあると判定した。治験依頼者は，本事象はおそらく治験薬との因果関係があると判定した。労作性呼吸困難は肺のリンパ球浸潤に由来する可能性が高いと考えられたが，治験薬との因果関係の可能性は排除されなかった。

被験者 085

被験者 085 は 6[redacted] 歳の白人男性で，2004 年 11 月に初めて PTCL-U と診断された。本報告は，被験者が治験薬の投与開始 52 日後に肺炎で入院した際に，治験実施医療機関より受領した。被験者は 2007 年 12 月 10 日に治験薬（30 mg/m^2, 投与体重 85 kg）の初回投与を行い，最終投与日は 2008 年 1 月 18 日であった。2008 年 1 月 31 日，被験者は重度の呼吸不全で入院した。肺の CT 検査の結果，急性肺炎がみられており，血液培養ではスタフィロコッカスエピデルミディス（表皮ブドウ球菌）が検出され，気管支洗浄液の培養の結果 CMV 陽性であった。抗生剤及び抗ウイルス剤

の投与により，被験者の容体は改善し，2008 年 2 月 11 日に退院となった。治験薬の投与は安全性上の理由から中止となった。

併用薬にはシアノコバラミン及び葉酸が含まれる。

治験責任／分担医師は，肺炎の重症度は重度／生命を脅かす段階であり，治験薬との因果関係はないと判定した。治験依頼者は，本事象と治験薬との因果関係はないと判定した。

被験者 086

被験者 086 は 6[redacted] 歳の白人女性で，2004 年 11 月 24 日に初めて血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫と診断された。本報告は，被験者が治験薬の投与開始 575 日後に敗血症で入院した際に，治験実施医療機関より受領した。被験者は 2007 年 12 月 18 日に治験薬（30 mg/m^2）の投与を開始し，直近の治験薬投与日は 2009 年 7 月 09 日であった。被験者は 2009 年 7 月 17 日に敗血症で入院した。臨床検査の結果には WBC 7.8 x 10^9/L（基準範囲：4.0–10.0 x 10^9/L），赤血球数 3.1 x 10^{12}/L（基準範囲 : 4.0–5.0 x 10^{12}/L），血小板数 168 x 10^9/L（基準範囲 : 150–500 x 10^9/L），ヘモグロビン 11.7 g/dL（基準範囲：11.5–15.5 g/dL）及びヘマトクリット 35%（基準範囲：37%–47%）が含まれた。尿培養と血液培養の結果，大腸菌が検出された。治療には抗生剤の投与が含まれた。被験者の発熱は 2009 年 7 月 19 日には消失し，後の 2009 年 7 月 23 日に，被験者は退院となった。治験薬の投与は 2009 年 7 月 30 日に再開された。

治験責任／分担医師は，敗血症の重症度は重度であり，治験薬との因果関係はないと判定した。治験依頼者は，本事象と治験薬との因果関係はないと判定した。症例記録上では，本事象はデータカットオフ以前には受領されていなかったと記載されており，本情報は Allos の安全性情報データベースのみに由来する。

被験者 089

被験者 089 は 4[redacted] 歳の白人男性で，2006 年 8 月 30 日に初めて PTCL-U と診断された。

初回の重篤な有害事象報告：

本報告は，被験者が治験薬の投与開始 41 日後に腹痛で入院した際に，治験実施医療機関より受領した。被験者は 2007 年 12 月 18 日に治験薬（30 mg/m^2，投与体重 92.5 kg）の投与を開始し，最終投与日は 2008 年 1 月 17 日であった。2008 年 1 月 24 日予定の治験薬投与は Grade 4 の血小板減少症のため中断となった。2008 年 1 月 28 日，被験者は腹痛及び膨満で入院となった。胸部 X 線及び腹部 CT 検査の結果，PD と確認された。治療には鎮痛剤の静脈内投与が含まれた。被験者は 2008 年 2 月 02 日に退院となった。PD のため，更なる治験薬投与を行う前に，治験薬の投与は中止となった。

併用薬にはシアノコバラミン及び葉酸が含まれる。

治験責任／分担医師は，腹痛の重症度は中等度であり，治験薬との因果関係はないと判定した。治験依頼者は，本事象と治験薬との因果関係はないと判定した。

2 回目の重篤な有害事象報告：

本報告は，被験者が治験薬の投与中止 21 日後に脱水及び血小板減少症で入院した際に，治験実施医療機関より受領した。治験薬は 2008 年 1 月 17 日の投与を最後に，PD のために既に中止していた。2008 年 2 月 07 日，被験者は脱水及び血小板減少症に続発する低血圧にて再入院した（血小板数 10 K/μL［基準範囲の提供なし］）。治療には補液及び血小板輸血が含まれた。輸血後に血小板数は 35 K/μL まで増加し，被験者は同日退院した。

関連する既往歴には PD に続発した腹痛による直近の入院が含まれる。併用薬にはシアノコバラミン及び葉酸が含まれる。

治験責任／分担医師は，脱水の重症度は中等度であり，治験薬との因果関係はないと判定した。治験依頼者は，本事象と治験薬との因果関係はないと判定した。治験責任／分担医師は，血小板減少症の重症度は重度／生命を脅かす段階であり，治験薬との因果関係はないと判定した。治験依頼者は，本事象と治験薬との因果関係はないと判定した。

Allos の臨床データベース（Listing 16.2.7）によると，血小板減少症は重篤と報告されていなかったが，Allos 薬剤安全性データベースでは本事象は重篤な有害事象であると示されていた。本血小板減少症が重篤な有害事象に該当するかの決定につき，治験実施医療機関にクエリーが出されたが，データカットオフ時点までには解決しなかった。

被験者 091

被験者 091 は 5[redacted] 歳の白人男性で，2007 年 5 月 09 日に初めて PTCL-U と診断された。本報告は，被験者が治験薬の投与開始 33 日後に好中球減少症で入院した際に，治験実施医療機関より受領した。被験者は 2007 年 12 月 21 日に治験薬（30 mg/m^2，投与体重 84.1 kg）の投与を開始した。その際のベースライン ANC は 1.1 K/mm^3（基準範囲の提供なし）。治験薬の 2 回目の投与は ANC 0.7 K/mm^3 のため中断となった。被験者は 2008 年 1 月 09 日に 3 回目の治験薬投与を行ったが，4 回目の投与は ANC 0.4 K/mm^3 のため中断となった。2008 年 1 月 23 日，被験者は持続する好中球減少症と皮膚病変の更なる評価のため入院となった。臨床検査の結果には WBC 1.9 K/mm^3，ANC 0.7 K/mm^3 及び血小板数 129 K/mm^3（基準範囲の提供なし）が含まれた。2 か所の病変部位の培養の結果，黄色ブドウ球菌が陽性であり，皮膚生検の所見は急性毛包炎と一致していた。被験者は抗生剤での治療を受けて 2008 年 1 月 26 日に退院した。治験薬は，Grade 3 の粘膜炎により，更なる投与の前に中止となった。

関連する既往歴には高コレステロール血症，良性前立腺肥大症，が含まれる。

併用薬にはシアノコバラミン，葉酸，タムスロシン，フィナステリド及びロバスタチンが含まれる。

治験責任／分担医師は，好中球減少症の重症度は重度であり，おそらく治験薬との因果関係はあると判定した。治験依頼者は，本事象はおそらく治験薬と因果関係があると判定した。

被験者 093

被験者 093 は 4[redacted] 歳の黒人男性で，2005 年 7 月 18 日に初めて成人 T 細胞白血病／リンパ腫と診断された。

初回の重篤な有害事象報告：

本報告は，被験者が治験薬の投与開始 20 日後に頸動脈洞過敏症で入院した際に，治験実施医療機関より受領した。被験者は 2007 年 12 月 25 日に治験薬（30 mg/m^2，投与体重 64.3 kg）投与を開始し，頸動脈洞過敏症の発現直前の投与日は 2008 年 1 月 07 日であった。2008 年 1 月 14 日，被験者は起立性低血圧で生じた頸動脈洞過敏症による断続的な意識状態の変化のため入院した。治験薬の投与は中断した。頭部 MRI 検査の結果，リンパ腫による中枢神経系関連の所見はみられなかった。補液及びミドドリン投与により，被験者の容体は改善した。入院中の 2008 年 1 月 21 日に，被験者は治験薬の用量を減量／調整することなく投与を再開した。被験者は 2008 年 1 月 22 日に退院した。

併用薬にはシアノコバラミン及び葉酸が含まれる。

治験責任／分担医師は，頸動脈洞過敏症の重症度は中等度であり，治験薬との因果関係はないと判定した。治験責任／分担医師は，起立性低血圧に続く断続的な意識状態の変化は頸動脈近傍のリンパ節による頸動脈洞過敏症に由来すると考えた。治験依頼者は，本事象と治験薬との因果関係はないと判定した。

2 回目及び 3 回目の重篤な有害事象報告：

本報告は，被験者が治験薬の投与開始 34 日後に脱水及びカテーテル留置部位感染のため入院した際に，治験実施医療機関より受領した。これらの事象発現直前の治験薬投与日は 2008 年 1 月 21 日であった。2008 年 1 月 28 日，被験者は低血圧（血圧＝96/54 mmHg），頻呼吸（40 回／分），頻脈（145–150 回／分）により再入院した。血液培養ではグラム陽性球菌が同定された。感染は MediPort 周辺との判断によりカテーテルは抜去された。治療には補液及び抗生剤による治療が含まれた。被験者は 2008 年 1 月 31 日に退院した。1 回分の治験薬投与が中断されたが，被験者は 2008 年 2 月 11 日から減量することなく，治験薬投与を再開した。

関連する既往歴には左眼の角膜擦過傷，起立性低血圧に続発した頸動脈過敏症による断続的な意識状態の変化による直近の入院，カテーテル留置部位感染が含まれる。併用薬にはシアノコバラミン及び葉酸が含まれる。

治験責任／分担医師は，脱水の重症度は重度であり，治験薬との因果関係はないと判定した。治験責任／分担医師は低血圧，頻呼吸及び頻脈は脱水及び摂取量の低下によると考えた。治験依頼者は，本事象と治験薬との因果関係はないと判定した。治験責任／分担医師は，カテーテル留置部位感染の重症度は重度であり，治験薬との因果関係はないと判定した。治験依頼者は，本事象と治験薬との因果関係はないと判定した。

4 回目の重篤な有害事象報告：

本報告は，被験者が治験薬の投与開始 59 日後にカンジダ症のため入院した際に，治験実施医療機関より受領した。事象発現直前の治験薬投与日は 2008 年 2 月 18 日であった。2008 年 2 月 22 日，被験者はカンジダ症による発熱と咽頭痛のため再入院した。事象の治療を含む詳細情報は提供されなかった。被験者は 2008 年 2 月 19 日に退院した。治験薬の投与は継続した。

関連する既往歴には脱水及びカテーテル留置部位感染のための直近の入院，左眼の角膜擦過傷，起立性低血圧に続発した頸動脈洞過敏症による意識状態の変化による入院が含まれる。併用薬にはシアノコバラミン及び葉酸が含まれる。

治験責任／分担医師は，カンジダ症の重症度は中等度であり，治験薬との因果関係はないと判定した。治験依頼者は，本事象と治験薬との因果関係はないと判定した。

被験者 094

被験者 094 は 2[redacted] 歳の黒人女性で，2007 年 8 月 08 日に初めて PTCL-U と診断された。

初回の重篤な有害事象報告：

本報告は，被験者が治験薬の投与開始 1 日後に悪心で入院した際に，治験実施医療機関より受領した。被験者は 2008 年 1 月 04 日に治験薬（30 mg/m^2，投与体重 127 kg）投与を開始した。2008 年 1 月 05 日，被験者は悪心，嘔吐，腹痛及び発熱にて入院した。血液，尿及び呼吸器関連の培養検査の結果は陰性であった。治療には抗生剤及び制吐剤の投与が含まれた。被験者の容体は改善し，2008 年 1 月 09 日に退院した。治験薬の投与は継続した。

関連する既往歴には発熱，貧血及び胃食道逆流症での直近の入院が含まれる。併用薬にはシアノコバラミン，葉酸，アロプリノール，パントプラゾール，アセトアミノフェン及び硫酸鉄が含まれる。

治験責任／分担医師は，悪心の重症度は中等度であり，おそらく治験薬と因果関係があると判定した。治験依頼者は，本事象はおそらく治験薬と因果関係があると判定した。

2 回目の重篤な有害事象報告：

本報告は，被験者が治験薬の投与開始 8 日後に悪心で入院した際に，治験実施医療機関より受領した。被験者の 2 回目かつ最終投与は 2008 年 1 月 11 日であった。2008 年 1 月 12 日，被験者は悪心，嘔吐及び発熱（38.9ºC）のため再入院した。血液，尿及び呼吸器関連の培養検査の結果は陰性であった。治療には補液及び経験的抗菌療法の投与が含まれた。被験者の容体は改善し，2008 年 1 月 15 日に退院となった。治験薬の投与は中止した。

関連する既往歴には発熱での直近の入院，悪心，貧血及び胃食道逆流症による直近の入院が含まれる。併用薬にはシアノコバラミン，葉酸，アロプリノール，パントプラゾール，アセトアミノフェン，硫酸鉄，プロクロルペラジン及びスルファメトキサゾール／トリメトプリムが含まれる。治験責任／分担医師は，悪心の重症度は中等度であり，おそらく治験薬と因果関係があると判定した。治験依頼者は，本事象はおそらく治験薬と因果関係があると判定した。

被験者 096

被験者 096 は 4[redacted] 歳の白人女性で，2001 年 1 月 31 日に初めてアグレッシブ大細胞型 T 細胞リンパ腫と診断された。

初回の重篤な有害事象報告：

本報告は，被験者が治験薬の投与開始 20 日後に尿路感染（UTI）で入院した際に，治験実施医療機関より受領した。被験者は 2008 年 1 月 17 日に治験薬（30 mg/m^2，投与体重 53 kg）投与を開始し，UTI 発現直前の投与日は 2008 年 1 月 24 日であった。2008 年 2 月 06 日，被験者は UTI に続発する疲労及び全身状態の低下（ECOG パフォーマンスステータス= 2）にて入院した。被験者にはまた頻脈（140 回／分）及び悪寒がみられた。2008 年 2 月 07 日，被験者には発熱（38.5ºC）がみられたが，被験者はその日に治験薬の次投与を行った。事象に対する治療や臨床検査結果を含めて，詳細な情報は提供されなかった。被験者は 2008 年 2 月 11 日に退院した。治験薬の投与は継続した。

併用薬にはシアノコバラミン及び葉酸が含まれる。

治験責任／分担医師は，UTI の重症度は重度であり，おそらく治験薬と因果関係があると判定した。受領した限られた情報に基づいては，治験依頼者は本事象と治験薬との因果関係を否定することは出来なかった；そのため治験依頼者は，本事象はおそらく治験薬と因果関係があると判定した。

2 回目及び 3 回目の重篤な有害事象報告：

本報告は，被験者が治験薬の投与開始 28 日後に疾患進行及び血小板減少症で入院した際に，治験実施医療機関より受領した。被験者の治験薬の最終投与日は 2008 年 2 月 07 日であった。2008 年 2 月 14 日，被験者は PD 及び血小板減少症のため再入院し，治験薬の投与は中止となった。臨床検査結果や事象への治療を含む詳細情報の提供なし。被験者は 2008 年 3 月 09 日（治験薬の最終投与 31 日後）に PD のため死亡した。

関連する既往歴には，UTI による直近の入院が含まれる。併用薬にはシアノコバラミン及び葉酸が含まれる。

治験責任／分担医師は，PD は治験薬との因果関係はないと判定した。治験依頼者は，本事象と治験薬との因果関係はないと判定した。治験責任／分担医師は，血小板減少症の重症度は非常に重度／生命を脅かす段階であり，確実に治験薬との因果関係はあると判定した。治験依頼者は，本事象はおそらく治験薬との因果関係があると判定した。

被験者 100

被験者 100 は 4[redacted] 歳の白人男性で，2006 年 6 月 05 日に初めて PTCL-U と診断された。

初回の重篤な有害事象報告：

本報告は，被験者が治験薬の投与開始 46 日後に発熱で入院した際に，治験実施医療機関より受領した。被験者は 2008 年 2 月 11 日に治験薬（30 mg/m^2，投与体重 70.3 kg）投与を開始し，発熱の発現直前の投与日は 2008 年 3 月 19 日であった。2008 年 3 月 28 日，被験者は発熱（101.7°F）及び軽度の頻脈（心拍 120–130 回／分）のため入院した。血液，尿及び糞培養検査の結果は陰性であり，胸部 X 線検査でも問題なかった。治療には抗生剤投与は含まれ，被験者は 2008 年 3 月 31 日に退院した。治験薬の投与は継続した。

関連する既往歴には頻脈，高血圧，高コレステロール血症及びインスリン非依存型糖尿病が含まれる。併用薬にはシアノコバラミン，葉酸，アモキシシリン／クラブラン酸カリウム，オキシコドン／アセトアミノフェン，マルチビタミン，リシノプリル，アトルバスタチン，インスリンアスパルト，インスリングラルギン及びランソプラゾールが含まれる。

治験責任／分担医師は，発熱の重症度は中等度であり，おそらく治験薬と因果関係があると判定した。治験依頼者は，本事象はおそらく治験薬と因果関係があると判定した。

2 回目の重篤な有害事象報告：

本報告は，被験者が治験薬の投与開始 176 日後に創傷感染で入院した際に，治験実施医療機関より受領した。被験者の治験薬の最終投与日は 2008 年 8 月 04 日であった。2008 年 8 月 05 日，被験者の左側頭部に複数菌感染病変が認められた。被験者は入院し，抗生剤の静脈内投与を含む治療を受けた。治験薬の投与は，これらの治療の開始に際して，治験責任医師の判断にて中止となった。入院中，被験者は 2 週間の患部への外部放射線治療を受けた。結果的に，被験者はヒト白血球抗原（HLA）の一致した無関係なドナー提供による同種造血幹細胞移植の前処置としてフルダラビン／メルファランによる治療を開始し，移植は 8 月末に実施された。移植期間中は特に問題なかったが，被験者は移植後に，グラム陽性菌敗血症に続発した軽度の移植片対宿主病（GVHD）及び発熱を発現した。被験者は抗生剤の静脈内投与を受けて回復し，2008 年 9 月 19 日に退院した。

関連する既往歴には発熱による入院，頻脈，高血圧，高コレステロール血症及びインスリン非依存型糖尿病が含まれる。併用薬にはシアノコバラミン及び葉酸が含まれる。

治験責任／分担医師は，創傷感染の重症度は重度であり，治験薬との因果関係はないと判定した。治験依頼者は，本事象と治験薬との因果関係はないと判定した。

被験者 101

被験者 101 は 5[redacted] 歳の白人女性で, 2007 年 1 月 24 日に初めて PTCL-U と診断された。本報告は，被験者が治験薬の投与開始 31 日後に疼痛で入院した際に，治験実施医療機関より受領した。被験者は 2008 年 2 月 26 日に治験薬（30 mg/m^2，投与体重 123 kg）投与を開始し，疼痛の発現直前の投与日は 2008 年 3 月 25 日であった。2008 年 3 月 28 日，被験者は発熱及び「疼痛の移動」のため入院した。CT 検査の結果, 少量／中等量の両側胸水及び左肺にわずかな胸水の貯留がみられた。針吸引生検が実施された；細胞診では悪性所見は認められなかった。治療には抗生剤投与が含ま

れ，治験薬の投与は中断された。被験者は 2008 年 4 月 05 日に退院し，2008 年 4 月 18 日に治験薬投与を再開した。

関連する既往歴には 2 型糖尿病，高血圧，末梢静脈不全，パニック障害，うつ病，不安，片頭痛，手根管症候群，ミクロアルブミン尿，肥満及び細気管支炎が含まれた。併用薬にはシアノコバラミン，葉酸，アテノロール，ロサルタン，ベンラファキシン，インスリン，塩化カリウム，フロセミド，モルヒネ硫酸炎，ニフェジピン，ヒドロコドン／アセトアミノフェン，フルオキセチン及びカリソプロドールが含まれた。

治験責任／分担医師は，疼痛の重症度は重度であり，おそらく治験薬との因果関係があると判定した。治験依頼者は，本事象と治験薬との因果関係はないと判定した。

被験者 106

被験者 106 は 5[redacted] 歳のヒスパニック系男性で, 2007 年 11 月 06 日に初めて ALCL と診断された。本報告は，被験者が治験薬の投与開始 7 日後に胃流出路閉塞及び脱水で入院した際に，治験実施医療機関より受領した。被験者は 2008 年 3 月 25 日に，最初で最後の治験薬投与（30 mg/m^2，投与体重 102.3 kg）を行った。次投与の予定日であった 2008 年 4 月 01 日，被験者は胃流出路閉塞に続発した悪心，嘔吐及び腹痛にて入院した。治験薬の投与は中断した。ドプラ検査の結果，左下肢の DVT が判明。被験者はまた，クレアチニン値の上昇を伴う Grade 3 の急性腎不全（治験薬との因果関係なしと判定された）を発現し，その結果，治験薬の投与は中止となった。消化管機能検査の結果，消化の顕著な遅滞が認められた。内視鏡検査の結果，十二指腸球部の炎症及び十二指腸球後部の粘膜に高度の結節状隆起が認められた。上部消化管造影検査の結果，高度の十二指腸閉塞が認められた。治療には補液，経鼻胃管，制吐剤，鎮痛薬，抗凝固剤の投与，血管容量過負荷に対する透析，十二指腸ステント留置及び下大静脈フィルター留置が含まれた。被験者は 2008 年 4 月 29 日に退院となった。

関連する既往歴には両側の腎瘻増設を要する尿管閉塞に続発した急性腎不全による直近の入院，重度の腹痛，間欠的な血尿，両側水腎症，2 型糖尿病，末梢神経障害，憩室症及び腸切除による 2 度の入院が含まれる。更に併用薬にはシアノコバラミン，葉酸，オキシコドン，ビサコジル，ドクサート，アムロジピン，ラニチジン，ガバペンチン及びオンダンセトロンが含まれる。

治験責任／分担医師は，胃流出路閉塞及び脱水の重症度は重度であり，治験薬との因果関係はないと判定した。治験依頼者は，本事象と治験薬との因果関係はないと判定した。

被験者 108

被験者 108 は 5[redacted] 歳の白人女性で, 2007 年 8 月 30 日に初めて PTCL-U と診断された。本報告は，被験者が治験薬の投与開始 17 日後に血小板減少症及び口腔粘膜炎で入院した際に，治験実施医療機関より受領した。被験者は 2008 年 4 月 04 日に治験薬（30 mg/m^2，投与体重 63 kg）投与を開始し，事象発現直前の治験薬投与日は 2008 年 4 月 11 日であった。2008 年 4 月 21 日，被験者は 4 日間継続していた血小板減少症と 6 日間継続していた粘膜炎のため入院となった。入院時の臨床検査の結果，血症版数は 6 x 10^9/L（基準範囲の提供なし）であった。治療には血小板輸血，鎮痛

剤の投与及び口腔ケアが含まれた。治験薬の投与は中断となった。被験者は 2008 年 5 月 01 日に退院となり，2008 年 5 月 02 日に治験薬の次投与を行った。

併用薬にはシアノコバラミン及び葉酸が含まれる。

治験責任／分担医師は，血小板減少症の重症度は非常に重度／生命を脅かす段階であり，確実に治験薬との因果関係はあると判定した。治験責任／分担医師は，口腔粘膜炎の重症度は非常に重度／生命を脅かす段階であり，確実に治験薬との因果関係はあると判定した。治験依頼者は，両事象とも確実に治験薬との因果関係はあると判定した。

被験者 111

被験者 111 は 6[redacted] 歳のアジア人男性で，2007 年 6 月 29 日に初めて PTCL-U と診断された。

初回の重篤な有害事象報告：

本報告は，被験者が治験薬の投与開始 1 日後に発熱及びリンパ節痛で入院した際に，治験実施医療機関より受領した。被験者は 2008 年 4 月 15 日に治験薬（30 mg/m^2，投与体重 67.1 kg）投与を開始した。2008 年 4 月 16 日，被験者は PD に続発する発熱及びリンパ節痛のため入院した。被験者は経口抗生剤の投与を受けて，2008 年 4 月 18 日に退院した。

関連する既往歴には発熱，虚血性心疾患，糖尿病及び喘息が含まれる。

併用薬にはシアノコバラミン及び葉酸が含まれる。

治験責任／分担医師は，リンパ節痛の重症度は中等度であり，治験薬との因果関係はないと判定した。治験依頼者は本事象と治験薬との因果関係はないと判定した。

2 回目及び 3 回目の重篤な有害事象報告：

本報告は，被験者が治験薬の投与開始 21 日後に疲労及び粘膜炎で入院した際に，治験実施医療機関より受領した。被験者の治験薬（粘膜炎のため 20 mg/m^2 へ減量）の最終投与日は 2008 年 5 月 01 日であった。2008 年 5 月 06 日，被験者は疲労及び粘膜炎のために入院した。臨床検査の結果には WBC 3.5 K/mm^3，好中球数 0.8 K/mm^3，血小板数 55 K/mm^3 が含まれた（基準範囲の提供なし）。また尿培養検査の結果は陰性であった。治療には赤血球輸血，補液，電解質補給及び抗生剤投与が含まれた。本事象は 2008 年 5 月 12 日に消失したと考えられたが，被験者は以降の化学療法の協議のため入院を継続し，2008 年 5 月 21 日に退院した。治験薬の投与は PD のために 2008 年 5 月 14 日に中止となった。

関連する既往歴には粘膜炎, PD に続発したリンパ節痛による直近の入院, 発熱, 虚血性心疾患, 2 型糖尿病，喘息，狭心症，高コレステロール血症，呼吸困難，癌性疼痛及び低カリウム血症が含まれる。併用薬にはシアノコバラミン，葉酸，グリピジド，メトホルミン，アトルバスタチン，ジルチアゼム，フルチカゾン，オキシコドン，塩化カリウム，グリチルレチン酸／ポビドン，ヒアルロン酸ナトリウム，スクラルファート及びナイスタチンが含まれる。

治験責任／分担医師は，疲労の重症度は重度であり，おそらく治験薬との因果関係があると判定した。治験依頼者は，本事象はおそらく治験薬との因果関係があると判定した。治験責任／分

担医師は，粘膜炎の重症度は重度であり，おそらく治験薬との因果関係があると判定した。治験依頼者は，本事象は確実に治験薬との因果関係があると判定した。