

審議結果報告書

平成 29 年 5 月 10 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ジフォルタ注射液20mg
[一 般 名] プラトレキサート
[申 請 者 名] ムンディファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 8 月 30 日

[審 議 結 果]

平成 29 年 4 月 21 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 10 年、原体及び製剤はそれぞれ毒薬及び劇薬に該当するとされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。
この訂正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	訂正後	訂正前
1	15	分子量： <u>477.47</u>	分子量： <u>447.47</u>

(下線部修正)

以上

審査報告書

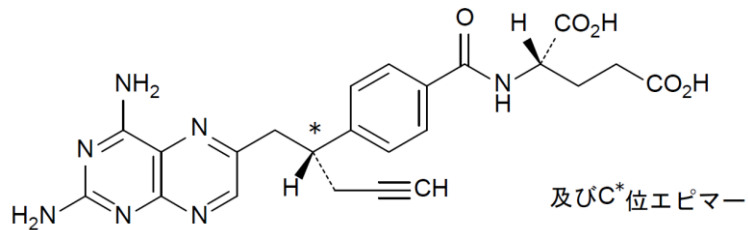
平成 29 年 4 月 6 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] ジフォルタ注射液 20 mg
[一 般 名] プラトレキサート
[申 請 者] ムンディファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 8 月 30 日
[剤形・含量] 1 バイアル（1 mL）中にプラトレキサート 20 mg を含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]



分子式：C₂₃H₂₃N₇O₅

分子量：447.47

化学名：

（日 本 名）N-{4-[(2RS)-1-(2,4-ジアミノプテリジン-6-イル)ペンタ-4-イン-2-イル]ベンゾイル}-L-グルタミン酸

（英 名）N-{4-[(2RS)-1-(2,4-Diaminopteridin-6-yl)pent-4-yn-2-yl]benzoyl}-L-glutamic acid

[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（26 薬）第 329 号、平成 26 年 2 月 26 日付け薬食審査発第 0226 第 1 号）

[審査担当部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。なお、骨髄抑制、感染症、粘膜炎（特に口内炎）、皮膚障害、腫瘍崩壊症候群、血栓塞栓症及び間質性肺疾患について、製造販売後においてさらに検討が必要と考える。

[効能・効果]

再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫

[用法・用量]

通常、成人には、プラトトレキサートとして、1 日 1 回 30 mg/m²（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。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 29 年 3 月 1 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

〔販 売 名〕	フォロチン注射液 20 mg
〔一 般 名〕	プララトレキサート
〔申 請 者〕	ムンディファーマ株式会社
〔申請年月日〕	平成 28 年 8 月 30 日
〔剤形・含量〕	1 パイアル (1 mL) 中にプララトレキサート 20 mg を含有する注射剤
〔申請時の効能・効果〕	再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫
〔申請時の用法・用量〕	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。

〔目 次〕

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	5
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	5
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	7
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	10
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	16
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	21
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	27
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	54
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	54

〔略語等一覧〕

略語	英語	日本語
AITL	angioimmunoblastic T-cell lymphoma	血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫
ALCL	anaplastic large cell lymphoma	未分化大細胞型リンパ腫
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
ALL	acute lymphoblastic leukemia	急性リンパ性白血病
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AMP	adenosine monophosphate	アデノシン一リン酸
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BMI	body mass index	体格指数
BSA	body surface area	体表面積
CHOP		シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロンの併用
CI	confidence interval	信頼区間
CMV	cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
CR	complete response	完全奏効
CRu	complete response unconfirmed	不確定完全奏効
CrCL	creatinine clearance	クレアチニークリアランス
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DEREK	Deductive Estimation of Risk from Existing Knowledge	
DHF	dihydrofolate	ジヒドロ葉酸
DHFR	dihydrofolate reductase	ジヒドロ葉酸還元酵素
DLBCL	diffuse large B cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ECG	electrocardiogram	心電図
efflux ratio		吸収方向の透過係数に対する分泌方向の透過係数の比
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
ESMO	European Society for Medical Oncology	
FL	follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
FOB	functional observation battery	機能観察総合評価
GC	gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GI ₅₀	half maximum growth inhibitory concentration	50%細胞増殖阻害濃度
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
Hcy	homocysteine	ホモシステイン
hERG	human <i>ether-a-go-go</i> related gene	ヒト <i>ether-a-go-go</i> 関連遺伝子
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HTLV-1	human T-cell leukemia virus type 1	ヒト T 細胞白血病ウイルス-1 型
ILD		間質性肺疾患
IR	infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
IWC	International Workshop Criteria	
JP1 試験		PDX-JP1 試験
Ki	inhibition constant	阻害定数
Km	Michaelis constant	ミカエリス定数
LC-MS/MS	liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
MAO	monoamine oxidase	モノアミンオキシダーゼ
MCASE	Multi Computer Automated Structure Evaluation	
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版

MMA	methylmalonic acid	メチルマロン酸
MRP	multidrug resistance associated protein	多剤耐性関連タンパク
MS	mass spectrum	質量スペクトル
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Hodgkin's Lymphomas	
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query Adult Non-Hodgkin Lymphoma Treatment	
NMR	nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NOD/SCID マウス	non-obese diabetic/severe combined immunodeficiency mouse	非肥満型糖尿病/重症複合型免疫不全マウス
NZW	New Zealand White	ニュージーランドホワイト
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OS	overall survival	全生存期間
PBS	phosphate buffered saline	リン酸緩衝生理食塩液
PD	progressive disease	病勢進行
PDX-10a		プララトレキサートの C-10 位のジアステレオマー (10S, 19S 体)
PDX-10b		プララトレキサートの C-10 位のジアステレオマー (10R, 19S 体)
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
PTCL	peripheral T-cell lymphoma	末梢性 T 細胞リンパ腫
PTCL-NOS	peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified	末梢性 T 細胞リンパ腫、非特定型
QTcF		Fridericia 法により補正した QT 間隔
Q2	inter-compartmental clearance between V1 and V2	中央コンパートメントと第 1 末梢コンパートメント間のクリアランス
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間間隔
Q3	inter-compartmental clearance between V1 and V3	中央コンパートメントと第 2 末梢コンパートメント間のクリアランス
SD	stable disease	安定
SMQ	standard MedDRA queries	標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
ST 合剤		スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤
TEN	toxic epidermal necrolysis	中毒性表皮壊死融解症
THF	tetrahydrofolate	テトラヒドロ葉酸
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス
TLS		腫瘍崩壊症候群

UE	unevaluated	評価不能
V1	volume of the central compartment	中央コンパートメント分布容積
V2	volume of the first peripheral compartment	第 1 末梢コンパートメント分布容積
V3	volume of the second peripheral compartment	第 2 末梢コンパートメント分布容積
WHO	World Health Organization	世界保健機関
WHO 分類第 4 版	WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Fourth edition, 2008	
008 試験		PDX-008 試験
¹⁴ C 標識体		¹⁴ C 標識したプラトレキサート
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
申請		製造販売承認申請
国内診療ガイドライン		造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版 日本血液学会編（金原出版株式会社、2013 年）
本薬		プラトレキサート

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

本薬は、米国 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center により創製された葉酸代謝拮抗作用を有する低分子化合物である。本薬は、葉酸から DHF、及び DHF から THF への還元反応を触媒する DHFR を競合的に阻害することにより、腫瘍細胞の DNA 合成を阻害し、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

1.2 開発の経緯等

海外において、米国 [REDACTED] により、進行固形癌患者を対象とした第 I 相試験（PDX-97-006 試験）が 19[REDACTED] 年 [REDACTED] 月から実施された。また、米国 Allos Therapeutics 社により、再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした第 II 相試験（008 試験）が 2006 年 8 月から実施された。

米国では、008 試験を主要な試験成績として、2009 年 3 月に本薬の承認申請が行われ、2009 年 9 月に「FOLOTYN is indicated for the treatment of patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma (PTCL). This indication is based on overall response rate. Clinical benefit such as improvement in progression-free survival or overall survival has not been demonstrated.」を効能・効果として、迅速承認された。

EU では、008 試験を主要な試験成績として、2010 年 11 月に本薬の承認申請が行われたが、欧州委員会により、対照群を設定した比較臨床試験の成績は得られておらず、PTCL 患者に対する本薬のベネフィットがリスクを上回ることとは示されていないと判断され、2012 年 6 月に本薬は不承認とされた。

なお、2017 年 1 月時点において、本薬は、PTCL に係る効能・効果にて 15 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、申請者により、再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした第 I / II 相試験（JP1 試験）が 20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月から実施された。

今般、JP1 試験及び 008 試験を主要な試験成績として、本薬の申請が行われた。

なお、本薬は「末梢性 T 細胞リンパ種」を予定される効能・効果として、2014 年 2 月に希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（26 薬）第 329 号）。また、本薬は、「フォロチン注射液 20 mg」を販売名として申請されたが、医療安全上の観点から「ジフォルタ注射液 20 mg」へ変更することとされた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は微黄白色～黄色の固体であり、性状、融点、解離定数、分配係数、溶解性、吸湿性及び粒子径について検討されている。

原薬の化学構造は、元素分析、NMR (^1H -、 ^{13}C -NMR)、IR、MS 及び単結晶 X 線構造解析により確認されている。また、原薬には、分子中に 2 つの不斉中心（C-10 位及び C-19 位）が存在する。原薬は、10RS, 19S 体であり、C-10 位のジアステレオマー（PDX-10a 及び PDX-10b）の等量混合物である。

2.1.2 製造方法

原薬は¹⁾、²⁾及び³⁾を出発物質として合成される。

重要工程として、⁴⁾と⁵⁾との⁶⁾工程、⁷⁾の合成工程、⁸⁾の合成工程、⁹⁾と¹⁰⁾との¹¹⁾工程及び¹²⁾の¹³⁾工程が設定され、各工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。また、重要中間体として、¹⁴⁾、¹⁵⁾及び¹⁶⁾が管理されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR 及び HPLC）、純度試験（溶状、重金属、類縁物質（HPLC）、C10-立体異性体（HPLC）、C19-立体異性体（HPLC）及び残留溶媒（GC））、水分、強熱残分、エンドトキシン、微生物限度及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表 1 のとおりであり、試験期間中原薬は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

表 1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール： 3 ロット	5±3℃	—	ポリエチレン袋（二重）＋アルミニウム箔 /ポリエチレン袋（乾燥剤入り）＋高密度 ポリエチレン容器*	60 カ月
加速試験	パイロットスケール： 3 ロット	25±2℃	60±5%RH	ポリエチレン容器*	6 カ月

*：輸送及び保管時の衝撃から保護する目的で高密度ポリエチレン容器に梱包された

以上より、原薬のリテスト期間は、二重のポリエチレン袋に入れ、これを乾燥剤とともにアルミニウム箔/ポリエチレン袋に入れて 2～8℃で遮光保存するとき、¹⁷⁾ カ月と設定された。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 バイアル（1 mL）あたり原薬 20 mg を含有する注射剤である。製剤には、塩化ナトリウム、水酸化ナトリウム、塩酸及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、¹⁸⁾及び¹⁹⁾の調製、薬液調製、塩化ナトリウムの添加、無菌ろ過、充填、外観検査並びに包装・表示からなる工程により製造される。

重要工程として、²⁰⁾工程及び²¹⁾工程が設定され、塩化ナトリウムの添加工程、²²⁾工程、²³⁾工程、外観検査工程及び包装・表示工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

1) ²⁴⁾

2) ²⁵⁾

3) ²⁶⁾

4) ²⁷⁾

5) ²⁸⁾

6) ²⁹⁾

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR 及び HPLC）、浸透圧、pH、純度試験（類縁物質（HPLC））、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 2 のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

表 2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール：3 ロット	5±3℃	—	ガラスバイアル+ゴム栓+紙箱	2 ロット：60 カ月 1 ロット：48 カ月
加速試験	実生産スケール：3 ロット	25±2℃	60±5%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ガラスバイアルに入れゴム栓（クロロブチルゴム）で封をし、これを紙箱で遮光して 2～8℃で保存するとき、48 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 48 カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されていると判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 白血病細胞株における本薬の細胞内取込み及び代謝（CTD 4.2.1.1.2）

ヒト ALL 由来 CCRF-CEM 細胞株を用いて、本薬の細胞内への取込みが検討された。その結果、本薬の K_m 値（平均値±標準誤差）は $0.3 \pm 0.1 \mu\text{mol/L}$ であった。

CCRF-CEM 細胞株を用いて、DHF から THF への還元反応を指標として、本薬の DHFR に対する阻害作用が検討された。その結果、本薬の K_i 値（平均値±標準誤差）は $13.4 \pm 3 \text{ pmol/L}$ であった。

CCRF-CEM 細胞株を用いて、本薬のポリグルタミン酸化体の生成量が検討された。その結果、本薬のポリグルタミン酸化の K_m 値（平均値±標準誤差）は $5.9 \pm 1 \mu\text{mol/L}$ （ $n=3 \sim 5$ ）であった。

3.1.2 ヒト初代培養肝細胞に対する細胞傷害作用（CTD 4.2.1.1.5、4.2.2.6.8）

ヒト初代培養肝細胞を用いて、生細胞由来の ATP 量を指標として、本薬（ $3.125 \sim 200 \mu\text{mol/L}$ ）の細胞傷害作用が検討された。その結果、すべての用量において、ヒト初代培養肝細胞の生存率は 70%以上であった。

ヒト初代培養肝細胞（3 例）を用いて、生細胞由来の還元酵素活性を指標として、本薬（2、10 及び $50 \mu\text{mol/L}$ ）の細胞傷害作用が検討された。その結果、すべての用量において、ヒト初代培養肝細胞の生存率は 75%以上であった。

3.1.3 PDX-10a 及び PDX-10b の細胞傷害作用（CTD 4.2.1.1.7）

ヒト前立腺癌由来 CWR22-RV1 細胞株を用いて、本薬、PDX-10a 及び PDX-10b の増殖抑制作用が、生細胞の還元酵素活性を指標に検討された。その結果、本薬、PDX-10a 及び PDX-10b の IC_{50} 値（平均値±

標準偏差) は、それぞれ 8.32 ± 1.49 、 13.31 ± 2.66 及び 8.51 ± 1.93 nmol/L ($n=4\sim 8$) であった。

3.1.4 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

3.1.4.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1.1、4.2.1.1.3)

ヒトホジキンリンパ腫由来 Hs445 細胞株、ヒトバーキットリンパ腫由来 Raji 細胞株、ヒト DLBCL 由来 HT 及び SKI-DLBCL-1 細胞株並びにヒト FL 由来 RL 細胞株を用いて、生細胞由来の還元酵素活性を指標として、本薬の増殖抑制作用が検討された。その結果、Hs445、Raji、HT、SKI-DLBCL-1 及び RL 細胞株に対する本薬の IC₅₀ 値は、それぞれ 1.6、2.0、3.0、5.1 及び 23 nmol/L であった。

53 種類のヒト悪性腫瘍 (白血病、非小細胞肺癌、結腸・直腸癌等) 由来細胞株を用いて、細胞のタンパク量を指標として、本薬の増殖抑制作用が検討された。その結果、36 種類の細胞株において、本薬の GI₅₀ 値は 0.1 μ mol/L 未満であった。

3.1.4.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1.3、4.2.1.1.6)

SKI-DLBCL-1、RL 及び HT 細胞株を皮下移植した NOD/SCID マウスを用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が約 100 mm³ に達した時点から、本薬 60 mg/kg が週 2 回、2 週間腹腔内投与され、腫瘍の有無が触診により確認された。その結果、腫瘍の完全退縮⁶⁾ が認められたマウスは、表 3 のとおりであった。

表 3 本薬の腫瘍増殖抑制作用

細胞株	腫瘍の完全退縮が認められたマウスの例数/各群の例数	
	対照 (生理食塩液)	本薬
SKI-DLBCL-1	0/8	3/10
RL	0/7	5/9
HT	0/8	8/9

ヒト乳癌由来 MX-1 細胞株及びヒト肺癌由来 LX-1 細胞株を皮下移植したヌードマウスを用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍の直径が 4~4.5 mm に達した腫瘍移植後第 3~4 日目から、①本薬 2 mg/kg が 1 日 1 回、5 日間連日を 2 週間、②本薬 50 mg/kg が週 2 回を 2 週間、又は③本薬 100 mg/kg が週 1 回を 3 週間、それぞれ腹腔内投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、検討したすべての用法・用量において、MX-1 及び LX-1 細胞株に対する腫瘍増殖抑制作用が認められた。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 炎症に対する作用 (CTD 4.2.1.2.1)

ウシタイプ II コラーゲンを含むフロイント不完全アジュバントを投与することにより関節炎を惹起させたラット (10 例/群) に、本薬 (0.025、0.05 及び 0.075 mg/kg) が 1 日 1 回、第 0~16 日目まで経口又は静脈内投与され、時間一足関節直径曲線下面積の算出、組織病理学的スコア等を指標に、本薬の抗炎症作用が検討された。その結果、すべての用量の静脈内投与群及び 0.075 mg/kg の経口投与群において、軽度の抗炎症作用が認められた。

3.3 安全性薬理試験

3.2.1 中枢神経系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.1)

⁶⁾ 触診可能な腫瘍が認められない場合に、腫瘍の完全退縮と判断された。

ラット（32 例/群）に溶媒（PBS）並びに本薬 5、10 及び 25 mg/kg が単回静脈内投与され、FOB、自発運動量、臨床所見観察等に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬による影響は認められなかった。

3.2.2 心血管系に及ぼす影響

3.2.2.1 hERG カリウム電流に及ぼす影響（CTD 4.2.1.3.2 [非 GLP 試験]）

hERG を導入した CHO-K1 細胞株を用いて、hERG カリウム電流に対する本薬（0.4、0.8、2 及び 4 mg/mL）の影響が検討された。その結果、本薬 0.4 mg/mL では hERG カリウム電流の阻害は認められず、本薬 0.8、2 及び 4 mg/mL では、それぞれ 37、54 及び 54% の hERG カリウム電流の阻害が認められた。

3.2.2.2 イヌ心臓プルキンエ線維の活動電位に及ぼす影響（CTD 4.2.1.3.3）

イヌ心臓から摘出したプルキンエ線維を用いて、活動電位パラメータ（静止膜電位、オーバーシュート、活動電位振幅等）に対する本薬（0.4、0.8 及び 2.0 mg/mL）の影響が検討された。その結果、本薬による影響は認められなかった。

3.2.2.3 心拍数、血圧及び心電図に及ぼす影響（CTD 4.2.1.3.4）

覚醒イヌ（8 例/群）に、溶媒（PBS）並びに本薬 0.1、0.5 及び 0.7 mg/kg がそれぞれ第 1、8、15 及び 22 日目に静脈内投与され、心血管系パラメータ（心拍数並びに収縮期、拡張期及び平均動脈圧）、ECG パラメータ（PR、QRS、RR、QT 及び QTc 間隔）、体温等に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬による影響は認められなかった。

3.2.3 呼吸器系に及ぼす影響（CTD 4.2.1.3.4）

上記 3.2.2.3 の試験において用いた覚醒イヌ（8 例/群）に、溶媒（PBS）及び本薬 0.7 mg/kg がそれぞれ第 29 及び 36 日目に静脈内投与され、呼吸数、血中酸素飽和度及び終末呼気 CO₂ 濃度に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬による影響は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、PTCL に対して本薬の有効性は期待できると判断した。

3.R.1 本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、本薬の作用機序及び PTCL に対する有効性について、以下のように説明している。

本薬は、葉酸から DHF、及び DHF から THF への還元反応を触媒する DHFR を競合的に阻害すること（3.1.1 参照）により、腫瘍細胞の DNA 合成を阻害し、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられる。

ヒト PTCL 由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用を検討した非臨床試験成績は得られていないものの、本薬はヒト悪性リンパ腫由来細胞株（ヒトホジキンリンパ腫由来 Hs445 細胞株、ヒトバーキットリンパ腫由来 Raji 細胞株及びヒト DLBCL 由来 HT 細胞株等）を含む複数の腫瘍細胞に対して増殖抑制作用を示したこと（3.1.4 参照）、及び本薬の作用機序を考慮すると、悪性リンパ腫の一種である PTCL に対しても有効性を示す可能性はあると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬は PDX-10a 及び PDX-10b の等量混合物であり、動物における本薬（PDX-10a 又は PDX-10b）の PK は、ラット及びイヌにおいて検討された。また、本薬の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討は、ヒト又は動物の生体試料を用いて行われた。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

雌雄ラットに本薬 5、10 及び 25 mg/kg を単回静脈内投与し、本薬（PDX-10a 又は PDX-10b）の血漿中及び尿中濃度が検討された（表 4）。PDX-10a 及び PDX-10b の曝露量は、検討された用量範囲において、概ね線形性が認められた。PDX-10a 及び PDX-10b の PK パラメータに明確な差異は認められなかった。雌と比較して雄で PDX-10a 及び PDX-10b の曝露量が高値を示した。当該結果が得られた理由については不明である、と申請者は説明している。

雌雄イヌに本薬 0.3、1 及び 3 mg/kg を単回静脈内投与し、本薬（PDX-10a 又は PDX-10b）の血漿中及び尿中濃度が検討された（表 4）。PDX-10a 及び PDX-10b の曝露量は、検討された用量範囲において、概ね用量に比例して増加した。PDX-10a 及び PDX-10b の PK パラメータに明確な性差は認められなかった。CL_{tot} について、PDX-10a と比較して PDX-10b で高値を示した。当該結果が得られた理由として、PDX-10a と PDX-10b との間のタンパク結合率、組織分布等の差異が考えられるものの、根拠となる試験成績が得られておらず、不明である、と申請者は説明している。

表 4 本薬の PK パラメータ（各動物種、単回静脈内投与）

動物種	投与量 (mg/kg)	性別	測定 対象	血漿中濃度に基づく PK パラメータ					尿中濃度に基づく PK パラメータ		
				C _{max} (µg/mL)	AUC _{inf} (µg·min/mL)	CL _{tot} (mL/min)	t _{1/2} (min)	V _{dss} (L)	fe (%)	t _{1/2} urine (min)	CL _r (mL/min)
ラット*1	5	雄	PDX-10a	2.50	66.0	9.5	463	0.7	2.8	876	0.26
			PDX-10b	2.65	65.7	9.5	435	0.7	2.8	917	0.27
		雌	PDX-10a	1.62	33.9	14.8	29	0.5	4.4	1,350	0.65
			PDX-10b	1.68	36.1	13.9	28	0.4	4.6	1,148	0.64
	10	雄	PDX-10a	5.17	129	9.7	307	0.5	3.1	911	0.30
			PDX-10b	5.61	137	9.2	151	0.4	3.1	969	0.28
		雌	PDX-10a	3.66	67.8	14.8	132	0.6	3.0	846	0.44
			PDX-10b	4.17	73.0	13.7	171	0.5	3.0	1,047	0.41
	25	雄	PDX-10a	19.1	394	7.9	783	2.0	3.5	1,061	0.28
			PDX-10b	21.7	448	7.0	1,267	1.1	3.8	890	0.26
		雌	PDX-10a	6.51	165	15.2	1,262	3.8	4.5	888	0.68
			PDX-10b	7.15	187	13.4	930	1.7	4.5	892	0.60
イヌ*2	0.3	雄	PDX-10a	0.25 (20)	20.0 (26)	79 (28)	317 (84)	22 (68)	19.8 (24)	959 (96)	16 (36)
			PDX-10b	0.16 (28)	10.3 (28)	153 (25)	254 (94)	33 (67)	18.0 (25)	1,061 (92)	28 (40)
		雌	PDX-10a	0.31 (14)	20.6 (12)	59 (13)	636 (107)	20 (75)	21.7 (2)	627 (9)	13 (12)
			PDX-10b	0.20 (11)	12.5 (16)	98 (17)	253 (59)	18 (38)	18.9 (1)	645 (14)	18 (18)
	1	雄	PDX-10a	0.97 (19)	56.1 (44)	107 (57)	378 (3)	24 (70)	6.3 (75)	443 (37)	5 (44)
			PDX-10b	0.61 (7)	34.6 (69)	244 (94)	191 (37)	34 (84)	4.8 (63)	474 (37)	9 (54)
		雌	PDX-10a	1.28 (31)	65.6 (17)	62 (17)	443 (37)	17 (69)	8.3 (45)	1,063 (116)	5 (44)
			PDX-10b	0.86 (19)	48.1 (18)	85 (16)	456 (54)	24 (78)	6.3 (38)	1,531 (128)	5 (44)
	3	雄	PDX-10a	2.47 (12)	124 (12)	122 (13)	701 (24)	38 (39)	3.2 (69)	695 (47)	4 (83)
			PDX-10b	1.92 (8)	90.3 (4)	166 (4)	1,281 (69)	54 (26)	2.4 (56)	667 (25)	4 (53)
		雌	PDX-10a	3.16 (30)	172 (33)	76 (39)	720 (33)	20 (36)	6.1 (60)	539 (25)	4 (35)
			PDX-10b	2.11 (30)	109 (30)	118 (33)	823 (30)	32 (35)	4.5 (79)	575 (24)	5 (54)

*1：PK パラメータは各測定時点の血漿中又は尿中本薬濃度の平均値（n=3）に基づき算出、*2：算術平均値（変動係数%）、n=3

4.1.2 反復投与

雌雄ラットに、1 サイクルを 7 週間とし、本薬 5、10 及び 25 mg/kg を第 1、8、15、22、29、36 日目に静脈内投与し、本薬（PDX-10a 又は PDX-10b）の血漿中濃度が検討された（表 5）。PDX-10a 及び PDX-10b の曝露量は、検討された用量範囲において、概ね用量に比例して増加した。PDX-10a 及び PDX-10b の PK パラメータに明確な性差は認められなかった。反復投与により PDX-10a 及び PDX-10b の蓄積は認められなかった。

表 5 本薬の PK パラメータ（雌雄ラット、28 週間反復静脈内投与）

測定日 (日)	投与量 (mg/kg)	測定 対象	C _{max} (µg/mL)		AUC _{inf} (µg·min/mL)		t _{1/2} (min)		CL _{tot} (mL/min)	
			雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	5	PDX-10a	9.14	9.38	125	155	777	1,181	4.0	3.2
		PDX-10b	9.73	10.2	134	170	84	878	3.7	2.9
	10	PDX-10a	20.3	13.7	242	179	450	1,086	4.1	5.6
		PDX-10b	22.5	14.8	272	198	421	1,187	3.7	5.1
	25	PDX-10a	55.6	39.4	709	456	391	625	3.5	5.5
		PDX-10b	61.3	43.9	811	512	614	551	3.1	4.9
85	5	PDX-10a	7.59	5.95	128	127	345	58	3.9	3.9
		PDX-10b	8.40	6.58	140	145	346	54	3.6	3.4
	10	PDX-10a	8.62	8.31	213	262	404	664	4.7	3.8
		PDX-10b	9.42	9.05	235	301	71	183	4.3	3.3
	25	PDX-10a	30.9	30.6	634	587	1,480	96	3.9	4.3
		PDX-10b	34.9	33.6	745	711	1,099	88	3.4	3.5
183	5	PDX-10a	4.46	9.87	183	157	380	80	2.7	3.2
		PDX-10b	4.65	10.8	192	180	337	86	2.6	2.8
	10	PDX-10a	19.2	20.2	474	333	334	299	2.1	3.0
		PDX-10b	20.0	22.2	499	377	313	286	2.0	2.7
	25	PDX-10a	31.7	31.6	1,203	919	228	245	2.1	2.7
		PDX-10b	32.4	34.1	1,316	1,102	222	223	1.9	2.3

PK パラメータは各測定時点の血漿中本薬濃度の平均値（n=3）に基づき算出

雌雄イヌに、1 サイクルを 7 週間とし、本薬 0.1、0.3 及び 0.7 mg/kg を第 1、8、15、22、29、36 日目に静脈内投与し、本薬（PDX-10a 又は PDX-10b）の血漿中濃度が検討された（表 6）。PDX-10a 及び PDX-10b の曝露量は、検討された用量範囲において、概ね用量に比例して増加した。PDX-10a 及び PDX-10b の PK パラメータに明確な性差は認められなかった。反復投与により PDX-10a 及び PDX-10b の蓄積は認められなかった。

表 6 本薬の PK パラメータ (雌雄イヌ、42 週間反復静脈内投与)

測定日 (日)	投与量 (mg/kg)	測定 対象	C _{max} (μg/mL)		AUC _{inf} (μg·min/mL)		t _{1/2} (min)		CL _{tot} (mL/min)	
			雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	0.1	PDX-10a	0.17 (37)	0.091 (40)	11.1 (19)	8.79 (20)	247 (26)	167 (17)	39.4 (21)	41.0 (18)
		PDX-10b	0.14 (41)	0.066 (39)	7.19 (15)	5.37 (18)	214 (29)	166 (21)	60.3 (17)	66.8 (17)
	0.3	PDX-10a	0.35 (38)	0.42 (16)	22.6 (24)	29.1 (23)	280 (36)	245 (24)	59.3 (26)	38.1 (29)
		PDX-10b	0.28 (37)	0.31 (12)	16.0 (22)	19.0 (19)	193 (58)	214 (16)	82.6 (22)	57.2 (22)
	0.7	PDX-10a	1.37 (34)	0.70 (15)	62.7 (29)	48.6 (33)	288 (14)	294 (6)	50.4 (26)	55.1 (33)
		PDX-10b	0.94 (28)	0.58 (11)	41.0 (21)	35.4 (26)	264 (6)	279 (5)	74.8 (18)	73.2 (26)
85	0.1	PDX-10a	0.075 (22)	0.064 (39)	7.93 (19)	7.19 (30)	60 (23)	80 (22)	55.6 (24)	52.7 (32)
		PDX-10b	0.049 (22)	0.047 (32)	5.25 (20)	4.81 (21)	60 (17)	73 (31)	84.2 (24)	76.0 (25)
	0.3	PDX-10a	0.18 (22)	0.12 (29)	22.1 (20)	17.9 (25)	143 (67)	301 (38)	59.5 (19)	61.4 (23)
		PDX-10b	0.15 (20)	0.12 (30)	19.4 (16)	17.5 (27)	96 (27)	241 (40)	66.8 (14)	64.3 (30)
	0.7	PDX-10a	0.38 (38)	0.18 (16)	48.5 (30)	21.0 (10)	269 (19)	371 (64)	65.8 (29)	117.3 (10)
		PDX-10b	0.38 (49)	0.18 (16)	44.8 (37)	18.8 (17)	215 (37)	140 (49)	74.4 (37)	133.8 (20)
281	0.1	PDX-10a	0.092 (19)	0.058 (18)	13.1 (10)	8.69 (36)	147 (74)	349 (54)	32.7 (10)	47.6 (55)
		PDX-10b	0.057 (12)	0.043 (20)	7.85 (13)	6.07 (34)	127 (71)	341 (44)	54.9 (13)	65.8 (48)
	0.3	PDX-10a	0.25 (40)	0.14 (27)	35.1 (32)	18.4 (10)	263 (15)	544 (103)	41.1 (47)	57.5 (11)
		PDX-10b	0.15 (32)	0.092 (28)	23.3 (23)	11.6 (13)	253 (33)	419 (55)	57.8 (30)	91.5 (13)
	0.7	PDX-10a	0.50 (77)	0.33 (28)	57.0 (43)	41.0 (11)	284 (48)	327 (28)	58.0 (30)	60.3 (12)
		PDX-10b	0.21 (27)	0.25 (41)	31.8 (14)	31.0 (21)	313 (48)	312 (29)	95.0 (12)	81.4 (17)

算術平均値 (変動係数%)、n=5

4.2 分布

4.2.1 組織分布

雄性有色ラットに ¹⁴C 標識体 10 mg/kg を単回静脈内投与し、定量的全身オートラジオグラフィ法により、放射能の組織分布が検討された。その結果、放射能は広範な組織に分布し、血液を含む大部分の組織において組織内放射能濃度は投与 1 時間で最高値を示した。投与 1 時間後に放射能濃度が血液 (0.440 μg Eq./g) より高値を示した組織は、膀胱、小腸粘膜、肝臓、腎皮質、腎髄質、大動脈、皮膚 (白色部位)、骨髓、皮膚 (有色部位) 及び肺であり、それぞれ、4.28、3.79、2.31、2.31、1.09、0.821、0.564、0.477、0.473 及び 0.472 μg Eq./g であった。皮膚の白色部位及び有色部位における放射能濃度は概ね同程度であり、眼球のブドウ膜中の放射能濃度は血液中放射能濃度の低下に伴って低下した。以上の結果から、本薬及び本薬の代謝物のメラニン親和性は低いと考える、と申請者は説明している。

4.2.2 血漿タンパク結合及び血球移行性

ヒトの血漿と ¹⁴C 標識体 (17 及び 70 μmol/L) を 37℃ で 24 時間インキュベートし、平衡透析法を用いて本薬の血漿タンパク結合が検討された。本薬の血漿タンパク結合率は、それぞれ 62.7 及び 69.2% であり、本薬の濃度によらず概ね一定であった。ヒト血漿又はヒト血清アルブミンと本薬 (それぞれ 5、25 及び 100 μg/mL、並びに 5 及び 100 μg/mL) を 37℃ で 24 時間インキュベートし、限外ろ過法を用いて本薬の血漿タンパク及び血清アルブミン結合が検討された。本薬の血漿タンパク及び血清アルブミンへの結合率は、検討された本薬の濃度範囲において、それぞれ 87~88 及び 91% であり、本薬の濃度によらず一定であった。本薬の血漿タンパク及び血清アルブミンへの結合率が同程度であったことから、本薬は血漿中において主に血清アルブミンに結合すると考える、と申請者は説明している。

ヒトの血液と本薬 (5、25 及び 100 μg/mL) を 37℃ で 120 分間インキュベートし、本薬の血球移行性が検討された。その結果、本薬の血球への移行は認められなかった。

4.2.3 胎盤通過性及び胎児移行性

本薬の胎盤通過性及び胎児移行性については検討されていない。しかしながら、ラット及びウサギ胚・胎児発生に関する試験において、胚・胎児死亡等の毒性が認められていること（5.5.1 及び 5.5.2 参照）等から、本薬は胎盤を通過し、胎児へ移行する可能性があると考え、と申請者は説明している。

4.3 代謝

申請者は、以下の検討結果より、本薬は肝臓における第 I 相の代謝を受けないとする旨を説明している。

- ヒトの肝 S9 画分と本薬 2 µmol/L を 37°C で 60 分間インキュベートした結果、本薬の残存率は 96.2% であった。
- ヒトの①肝ミクロソーム又は②肝細胞と本薬 10 及び 100 µmol/L を 37°C でそれぞれ①120 及び②240 分間インキュベートした結果、いずれの検討においても、本薬の残存率は 85% 以上であった。
- ヒト肝ミクロソームと本薬 100 µmol/L を 37°C で 120 分間インキュベートし、本薬の代謝物を検討した結果、本薬の代謝物は検出されなかった。

また、申請者は、以下の検討結果より、本薬の代謝における CYP 及び MAO の寄与は小さいとする旨を説明している。

- ヒト肝ミクロソームと本薬（1 µmol/L）を CYP 分子種（1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A）の阻害剤⁷⁾ 存在下、及び非存在下において、37°C で 60 分間インキュベートした結果、いずれの阻害剤も本薬の代謝に明確な影響を及ぼさなかった。
- CYP 分子種（1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4）又は MAO 分子種（A 及び B）を発現させた昆虫細胞由来 Sf9 細胞株から調製したミクロソームと本薬（1 µmol/L）を 37°C で 60 分間インキュベートした結果、本薬の代謝について、CYP 分子種又は MAO 分子種を発現させていない Sf9 細胞株から調製したミクロソームと明確な差異は認められなかった。

4.4 排泄

4.4.1 尿、糞及び呼気中排泄

申請者は、以下の検討結果より、本薬は主に糞中に排泄されるとする旨を説明している。

- 雌雄ラットに ¹⁴C 標識体 10 mg/kg を単回静脈内投与し、放射能の尿及び糞中排泄率を検討した結果、投与 168 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率（投与放射能に対する割合）は、雌性ラットではそれぞれ 20.6 及び 58.1%、雄性ラットではそれぞれ 24.2 及び 44.2% であった。
- 雌雄ラットに ¹⁴C 標識体 10 mg/kg を単回静脈内投与し、放射能の尿、糞及び呼気中排泄率を検討した結果、投与 96 時間後までの放射能の尿、糞及び呼気中排泄率（投与放射能に対する割合）は、雌性ラットではそれぞれ 22.7、65.8 及び 6.4%、雄性ラットではそれぞれ 30.8、46.7 及び 10.2% であった。
- 雄性ラットに ¹⁴C 標識体⁸⁾ 10 mg/kg を単回静脈内投与し、放射能の尿及び糞中排泄率を検討した結

⁷⁾ CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A の阻害剤として、それぞれフラフィリン、8-メトキシソラレン、チオテパ、クエルセチン、スルファフェナゾール、ベンジルニルパノール、キニジン、ホメピゾール及びケトコナゾールが用いられた。

⁸⁾ プテリジン部位の炭素を放射能標識したプララトレキサート。

果、投与 168 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率（投与放射能に対する割合）は、それぞれ 26.4 及び 77.0%であった。

4.4.2 乳汁中排泄

本薬の乳汁中排泄については検討されていない。なお、本薬と構造が類似するメソトレキサートは乳汁中に移行すること（注射用メソトレキサート 50 mg 添付文書参照）を踏まえると、本薬が乳汁中に移行する可能性は否定できない、と申請者は説明している。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 酵素阻害

申請者は、以下の検討結果及び本薬を申請用法・用量で投与した際の定常状態における本薬の C_{max} （6.2.1.1 参照）を考慮すると、臨床使用時において、本薬の CYP 分子種の阻害を介した相互作用が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

- ヒト肝ミクロソームと CYP 分子種（1A2、2A6、2C9、2C19、2D6 及び 2E1）の基質⁹⁾を本薬（20、50 及び 100 $\mu\text{mol/L}$ ）存在下又は非存在下において、NADPH 存在下でインキュベートし、本薬の CYP 分子種の基質の代謝に対する阻害作用が検討された。その結果、本薬（50 及び 100 $\mu\text{mol/L}$ ）は CYP2C19 の基質の代謝に対して阻害作用を示した。一方で、検討された他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト CYP 分子種（1A2、2A6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4）を発現させたミクロソームと CYP 分子種の基質¹⁰⁾を本薬（0.046～100 $\mu\text{mol/L}$ ）存在下又は非存在下において、NADPH 存在下でインキュベートし、本薬の CYP 分子種の基質の代謝に対する阻害作用が検討された。その結果、本薬（100 $\mu\text{mol/L}$ ）は CYP2C19 の基質の代謝に対して阻害作用を示した。一方で、検討された濃度において、本薬は CYP2C8 及び 3A4 の基質に対して明確な阻害作用を示さなかった。なお、CYP1A2、2A6、2D6、2C9 及び 2E1 については、本薬が CYP 分子種の基質の測定を妨害したこと等から明確な結論は得られなかった。
- ヒト肝ミクロソームと CYP2C19 の基質である S-メフェニトインを本薬（167～2,500 $\mu\text{mol/L}$ ）存在下又は非存在下において、NADPH 存在下でインキュベートし、本薬の CYP2C19 の基質の代謝に対する阻害作用が検討された。その結果、本薬は CYP2C19 の基質の代謝に対して混合型又は非競合阻害作用を示し、 K_i 値はそれぞれ、1,142 及び 2,063 $\mu\text{mol/L}$ であった。
- ヒト肝ミクロソームを本薬（6.86～5,000 $\mu\text{mol/L}$ ）存在下又は非存在下において、NADPH 存在下及び非存在下で 30 分間インキュベートした後に、CYP2C19 の基質である S-メフェニトインを添加してインキュベートし、本薬の CYP2C19 の基質の代謝に対する時間依存的阻害作用が検討された。その結果、本薬の CYP2C19 の基質の代謝に対する時間依存的な阻害作用は認められなかった。
- ヒト肝ミクロソームと CYP2B6 の基質であるブプロピオンを本薬（6.86～5,000 $\mu\text{mol/L}$ ）存在下又は非存在下において、NADPH 存在下でインキュベートし、本薬の CYP2B6 の基質の代謝に対する阻害作用が検討された。その結果、本薬は CYP2B6 の基質の代謝に対して明確な阻害作用は示さなかつ

⁹⁾ CYP1A2、2A6、2C9、2C19、2D6 及び 2E1 の基質として、それぞれエトキシレゾルフィン、クマリン、トルブタミド、S-メフェニトイン、デキストロメトルファン及びクロルゾキサゾンが用いられた。

¹⁰⁾ CYP1A2、2A6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4 の基質として、それぞれ 7-ethoxy-3-cyanocoumarin、クマリン、dibenzylfluorescein、dibenzylfluorescein、3-O-methylfluorescein、3-[2-(N,N-diethyl-N-methylamino)ethyl]-7-methoxy-4-methylcoumarin、7-methoxy-4-trifluoromethylcoumarin 及び resorufin benzyl ether が用いられた。

った。

4.5.2 酵素誘導

ヒト肝細胞に本薬（2、10 及び 50 $\mu\text{mol/L}$ ）を 3 日間処置し、CYP1A2、2C19 及び 3A の酵素活性が検討された。その結果、本薬は CYP1A2、2C19 及び 3A の酵素活性に対して明確な誘導作用を示さなかった。

4.5.3 トランスポーター

以下の検討結果から、本薬は P-gp、OCT2、OAT1 及び OAT3 の基質ではなく、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、MRP2 及び MRP3 の基質であることが示された。しかしながら、申請者は、本薬を申請用法・用量で投与した際の定常状態における本薬の C_{max} （6.2.1.1 参照）等を考慮すると、臨床使用時において、本薬と BCRP、OATP1B1、OATP1B3、MRP2 及び MRP3 の阻害剤との併用により薬物動態学的相互作用が認められる可能性は低いと考える旨を説明している。

- ヒト P-gp を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK 細胞株を用いて、P-gp を介した本薬（5～500 $\mu\text{mol/L}$ ）の輸送が検討された。その結果、efflux ratio について、P-gp を発現した MDCK 細胞株と発現していない MDCK 細胞株との間で明確な差異が認められなかった。
- ヒト BCRP、MRP2 又は MRP3 を発現させた反転膜小胞を用いて、 ^{14}C 標識体（1 及び 10 $\mu\text{mol/L}$ ）の BCRP、MRP2 及び MRP3 を介した輸送が検討された。その結果、AMP 存在下に対する ATP 存在下における ^{14}C 標識体（10 $\mu\text{mol/L}$ ）の BCRP、MRP2 及び MRP3 を発現させた反転膜小胞内への取込み活性の比は、それぞれ 2.88、2.86 及び 7.61 であった。また、ヒト BCRP、MRP2 及び MRP3 を発現させた反転膜小胞を用いて、本薬（0.3～100 $\mu\text{mol/L}$ ）の BCRP、MRP2 及び MRP3 を介した輸送が検討された。その結果、BCRP、MRP2 及び MRP3 に対する K_m 値はそれぞれ 553、 1.19×10^8 及び 196 $\mu\text{mol/L}$ であった。
- ヒト OATP1B1 を発現させたヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、 ^{14}C 標識体（10 $\mu\text{mol/L}$ ）の OATP1B1 を介した輸送が検討された。その結果、 ^{14}C 標識体の細胞内への取込み活性は OATP1B1 を発現させていない HEK293 細胞株と比較して高値を示した。また、ヒト OATP1B1 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、 ^{14}C 標識体（0.3～100 $\mu\text{mol/L}$ ）の OATP1B1 を介した輸送が検討された。その結果、OATP1B1 に対する K_m 値は 123 $\mu\text{mol/L}$ であった。
- ヒト OATP1B3 を発現させた CHO 細胞株、及び OAT1、OAT3 又は OCT2 を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK II 細胞株を用いて、 ^{14}C 標識体（0.3～100 $\mu\text{mol/L}$ ）の OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OCT2 を介した輸送が検討された。その結果、OATP1B3 を発現させた CHO 細胞株において ^{14}C 標識体濃度依存的な ^{14}C 標識体の取込みの増加が認められ、OATP1B3 に対する K_m 値は 62.2 $\mu\text{mol/L}$ であった。一方で、OAT1、OAT3 及び OCT2 を発現させた MDCK II 細胞株においては、 ^{14}C 標識体濃度依存的な ^{14}C 標識体の取込みの増加は認められなかった。

また、申請者は、以下の検討結果、及び本薬を申請用法・用量で投与した際の定常状態における本薬の C_{max} （6.2.1.1 参照）、血漿タンパク結合率（4.2.2 参照）等を考慮すると、臨床使用時において、本薬と MRP3 の基質との間で薬物動態学的相互作用が認められる可能性がある旨を説明している。

- ヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞株を用いて、P-gp を介したジゴキシン（10 $\mu\text{mol/L}$ ）の輸送に対する本薬（500 $\mu\text{mol/L}$ ）の阻害作用が検討された。その結果、本薬は、P-gp を介した輸送に対して明確な

阻害作用を示さなかった。

- ヒト BCRP、MRP2 及び MRP3 を発現させた反転膜小胞を用いて、BCRP、MRP2 及び MRP3 を介した基質¹¹⁾の輸送に対する本薬 (0.3~100 µmol/L) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は BCRP を介した輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。一方で、本薬は MRP2 及び MRP3 を介した輸送を阻害し、IC₅₀ 値はそれぞれ 43.5 及び 0.3 µmol/L 未満であった。
- ヒト OATP1B1 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、OATP1B1 を介したエストラジオール-17β-グルクロニド (1 µmol/L) の輸送に対する本薬 (0.1~100 µmol/L) の阻害作用が検討された。その結果、本薬 100 µmol/L は、OATP1B1 を介した輸送を 35%阻害した。
- ヒト OATP1B3 を発現させた CHO 細胞株、及び OAT1、OAT3 又は OCT2 を発現させた MDCK II 細胞株を用いて、OATP1B3、OAT1、OAT3 又は OCT2 を介した各トランスポーターの基質¹²⁾の輸送に対する本薬 (0.3~100 µmol/L) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は、OATP1B3、OAT1、OAT3 又は OCT2 を介した輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、本薬の吸収、分布、代謝、排泄及び薬物動態学的相互作用に関する申請者の考察は受入れ可能と判断した。

4.R.1 薬物動態学的相互作用について

申請者は、*in vitro* 試験の結果、本薬は MRP3 を阻害することが示唆された (4.5.3 参照) もの、以下の点を考慮すると、本薬の臨床使用時において、MRP3 の阻害を介した薬物動態学的相互作用が認められる可能性は低いと考える旨を説明している。

- JP1 試験及び 008 試験において、MRP3 の基質併用例及び非併用例における①すべての有害事象及び②重篤な有害事象の発現率は、それぞれ①100 及び 100%、並びに②42.9 及び 45.9%であり、MRP3 の基質併用例と非併用例との間で、有害事象の発現状況に明確な差異は認められなかったこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

現時点までに実施された臨床試験において、本薬による MRP3 の阻害を介した薬物動態学的相互作用に起因すると考えられる安全性上の重大な懸念は認められていないことから、本薬の臨床使用時において、当該相互作用が生じる可能性は低いと考える。ただし、薬物代謝酵素やトランスポーターを介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する情報は本薬の適正使用のために重要と考えることから、当該情報については、今後も収集を行い、有益な情報が得られた場合には、医療現場に適切に提供する必要があると考える。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

in vivo 試験では、溶媒として PBS が用いられた。なお、本薬の C_{max} 又は AUC は、それぞれ PDX-10a と PDX-10b の C_{max} 又は AUC を合計して算出された。

¹¹⁾ BCRP、MRP2 及び MRP3 の基質として、³H 標識したメトトレキサート (100 µmol/L) 並びに ³H 標識したエストラジオール-17β-グルクロニド (MRP2 は 50 µmol/L、MRP3 は 5 µmol/L) が用いられた。

¹²⁾ OATP1B3、OAT1、OAT3 又は OCT2 の基質として、³H 標識したプロモスルホフタレイン (2 µmol/L)、³H 標識した p-アミノ馬尿酸 (2 µmol/L)、³H 標識したエストロン-3-硫酸 (0.75 µmol/L) 及び ¹⁴C 標識したメトホルミン (10 µmol/L) が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

イヌを用いた単回静脈内投与毒性試験が実施された。なお、ラット 8 週間反復静脈内投与用量設定試験 (5.2.1 参照) における初回投与後の結果から、本薬のラットに対する急性毒性が評価され、概略の致死量は 75 mg/kg 超と判断された。

5.1.1 イヌ単回静脈内投与毒性試験 (非 GLP 試験、参考資料)

イヌ (ビーグル、雌雄各 1 例/群) に、本薬 0 (溶媒)、3、6 及び 9 mg/kg が単回静脈内投与された。3 mg/kg 以上の群で血性下痢及び血性嘔吐が認められ、投与 4~6 日後に全例が死亡又は切迫屠殺された。以上より、本試験における概略の致死量は 3 mg/kg 以下と判断された。

5.2 反復投与毒性試験

5.2.1 ラット 8 週間反復静脈内投与用量設定試験 (非 GLP 試験、参考資料)

ラット (Sprague Dawley、雌雄各 5 例/群) に、本薬 0 (溶媒)、25、50 及び 75 mg/kg が週 1 回、3 週間静脈内投与後、1 週間休薬の 4 週間を 1 サイクルとして、計 2 サイクル投与された。なお、本試験では病理組織学的検査は実施されなかった。

25 mg/kg 群の 1 例、50 mg/kg 群の 5 例及び 75 mg/kg 群の 4 例が投与第 12~50 日目に死亡又は一般状態の悪化により切迫屠殺された。生存例において、25 mg/kg 以上の群で円背位、活動性低下及び体重増加抑制、50 mg/kg 以上の群で下痢、被毛粗剛、消瘦及び摂餌量の低値、75 mg/kg 群で便の減少及び代謝性アシドーシスが認められた。

5.2.2 ラット 28 週間反復静脈内投与毒性試験

ラット (Sprague Dawley、対照群及び 25 mg/kg 群：雌雄各 25 例/群、5 及び 10 mg/kg 群：雌雄各 20 例/群) に、本薬 0 (溶媒)、5、10 及び 25 mg/kg が週 1 回、6 週間静脈内投与後、1 週間休薬の 7 週間を 1 サイクルとして、計 2 又は 4 サイクル投与され、それぞれ中間評価群及び最終評価群として評価された。また、対照群及び 25 mg/kg 群の雌雄各 5 例/群では、4 サイクルの投与期間終了後に 4 週間の休薬期間が設けられた。なお、5 及び 10 mg/kg 群では病理組織学的検査は実施されなかった。

本薬の投与に関連する死亡は認められなかった。5 mg/kg 以上の群で摂餌量の低値、赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低値並びに平均赤血球容積、赤血球粒度分布幅及び平均赤血球ヘモグロビン量の高値、10 mg/kg 以上の群で網状赤血球数の高値、プロトロンビン時間の延長、単球数の低値及び脾臓重量の高値、25 mg/kg の群で精巣重量の低値、白血球数、好酸球数、好中球数及びリンパ球数の低値、肝臓及び脾臓の造血亢進並びに骨髓細胞減少が認められた。4 週間の休薬期間後に、精巣重量の低値を除く所見については回復が認められた。5 mg/kg 群で認められた赤血球パラメータの低値について、試験実施施設の背景値の範囲内であること又は変動が軽度であることから、毒性学的意義は低いと判断された。

以上より、本試験における無毒性量は 5 mg/kg/週と判断された。なお、本試験の無毒性量における C_{max} 及び AUC_{inf} (それぞれ 9.11~20.7 $\mu\text{g/mL}$ 及び 337~375 $\mu\text{g}\cdot\text{min/mL}$) は、臨床曝露量¹³⁾ のそれぞれ 1.40~3.19 及び 1.45~1.62 倍であった。

¹³⁾ 日本人 PTCL 患者を対象とした JP1 試験において、1 サイクルを 7 週間とし、本薬 30 mg/m² を 1、8、15、22、29、36 日目に静脈内投与した際の 36 日目の C_{max} は 6.48 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{inf} は 232 $\mu\text{g}\cdot\text{min/mL}$ であった (6.2.1.1 参照)。

5.2.3 イヌ 8 週間反復静脈内投与用量設定試験（参考資料、非 GLP 試験）

イヌ（ビーグル、雌雄各 1 例/群）に本薬 0（溶媒）、0.3、1 及び 3 mg/kg が週 1 回、3 週間静脈内投与後、1 週間休薬の 4 週間を 1 サイクルとして、計 2 サイクル投与された。

3 mg/kg 群の 2 例が活動性低下により切迫屠殺された。生存例において、0.3 mg/kg 以上の群で嘔吐、便の異常（軟便、粘性便、下痢及び変色）、体重の減少、体重増加抑制及び摂餌量の減少、1 mg/kg 以上の群で脱水、3 mg/kg 群で消瘦が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は得られなかった。

5.2.4 イヌ 42 週間反復静脈内投与毒性試験

イヌ（ビーグル、対照群及び 0.7 mg/kg 群：雌雄各 12 例/群、0.1 及び 0.3 mg/kg 群：雌雄各 10 例/群）に、本薬 0（溶媒）、0.1、0.3 及び 0.7 mg/kg が週 1 回、6 週間静脈内投与後、1 週間休薬の 7 週間を 1 サイクルとして、計 2 又は 6 サイクル投与され、それぞれ中間評価群及び最終評価群として評価された。また、対照群の雌雄各 2 例/群及び 0.7 mg/kg 群の雌 2 例及び雄 1 例では、6 サイクルの投与期間終了後に 4 週間の休薬期間が設けられた。

0.7 mg/kg 群の 4 例が一般状態の悪化により死亡又は切迫屠殺された。0.7 mg/kg 群では、第 11 日目に雄 1 例が死亡したことに伴い、第 15 日目に雄 1 例が追加された。また、0.7 mg/kg 群では、第 20～22 日目（4 週目）から全例にビタミン B₁₂ 及び葉酸が補充された。死亡又は切迫屠殺例において、骨髓細胞減少、胸腺萎縮、顎下腺の腺房萎縮及び消化管壊死が認められた。生存例において、0.1 mg/kg 以上の群で赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、リンパ球数及び好塩基球数の低値、消化器障害に関連する一般症状（軟便、下痢、嘔吐等）の発現頻度の高値、投与部位の赤色化、腸間膜リンパ節の赤色化、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸及び直腸の暗色化又は赤色化並びに腸間膜リンパ節及び空腸の粘膜固有層のうっ血、0.3 mg/kg 以上の群で体重の低値、体重増加抑制、摂餌量の減少並びに小腸の陰窩上皮の拡張及び壊死を伴う絨毛融合、0.7 mg/kg 群で消瘦、白血球数の低値、血小板数の高値及び胸腺の萎縮が認められた。4 週間の休薬期間後に、いずれの所見についても回復が認められた。0.1 mg/kg 群で認められた①血液学的検査所見、②消化管における病理組織学的所見及び③消化器障害に関連する一般症状の発現頻度の高値について、それぞれ①背景値の範囲内であること、②ごく軽度であり用量依存性が認められないこと、及び③病理組織学的所見はごく軽度であり用量依存性が認められないことから、すべて毒性学的意義は低いと判断された。

以上より、本試験における無毒性量は 0.1 mg/kg/週と判断された。なお、本試験の無毒性量における C_{max} 及び AUC_{inf}（それぞれ 0.101～0.149 µg/mL 及び 14.8～21.0 µg・min/mL）は、臨床曝露量¹³⁾ のそれぞれ 0.02 及び 0.06～0.09 倍であった。

5.3 遺伝毒性試験（参考資料、非 GLP 試験）

in vitro 遺伝毒性試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験及び CHO 細胞株を用いた染色体異常試験、*in vivo* 遺伝毒性試験として、ラットを用いた骨髓の小核試験の成績が申請時に提出された。しかしながら、いずれの試験も GLP 不適合の施設で実施されていたことが申請後に判明したことから、新たな遺伝毒性試験を実施中である。

5.4 がん原性試験

本薬は進行がん患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験は実施されてい

ない。

5.5 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験として、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験が実施された。

5.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

本薬は、進行がん患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験は実施されていない。

申請者は、本薬の受胎能及び着床までの初期胚発生に対する影響について、以下のように説明している。

ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験（5.2 参照）において、いずれの試験においても生殖器に本薬の投与に関連した病理組織学的所見は認められなかったことから、本薬が雌雄受胎能に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

5.5.2 胚・胎児発生に関する試験

5.5.2.1 ラット胚・胎児発生に関する試験

妊娠ラット（Sprague Dawley、25 例/群）に、本薬 0（溶媒）、0.01、0.03 及び 0.06 mg/kg/日が、妊娠第 7～20 日目に静脈内投与された。

母動物では、0.06 mg/kg/日群で体重の低値、体重増加抑制、摂餌量の低値及び妊娠子宮重量の低値、胚・胎児では、0.06 mg/kg/日群で胚・胎児死亡及び着床後胚損失率の高値並びに胎児体重の低値が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は、母動物の一般毒性及び胚・胎児発生に対していずれも 0.03 mg/kg/日と判断された。なお、本試験の用量設定試験での TK を基に推定された本試験の母動物及び胚・胎児発生に対する無毒性量における、 C_{max} 及び AUC_{24h} （それぞれ 0.00663 $\mu\text{g/mL}$ 及び 0.00442 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）は、いずれも臨床曝露量¹⁴⁾の 0.001 倍であった。

5.5.2.2 ウサギ胚・胎児発生に関する試験

妊娠ウサギ（NZW、20 例/群）に、本薬 0（溶媒）、0.03、0.1 及び 1 mg/kg/日が、妊娠第 8～21 日目に静脈内投与された。

母動物では、1 mg/kg/日群で膣からの赤色排出物、妊娠子宮重量の低値及び流産、胚・胎児では、1 mg/kg/日群で胎児死亡数及び着床後胚損失率の高値並びに生存胎児数及び胎児体重の低値が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は、母動物の一般毒性及び胚・胎児発生に対していずれも 0.1 mg/kg/日と判断された。なお、本試験の用量設定試験での TK を基に推定された、本試験の母動物及び胚・胎児発生に対する無毒性量における C_{max} 及び AUC_{24h} （それぞれ 0.111 $\mu\text{g/mL}$ 及び 0.146 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）は、臨床曝露量¹⁴⁾のそれぞれ 0.017 及び 0.038 倍であった。

5.6 局所刺激性試験（参考資料、非 GLP 試験）

ラット（Sprague Dawley、雌雄各 5 例/群）の①伏在静脈周囲又は②皮内に、それぞれ①本薬 0（溶媒）

¹⁴⁾ 日本人の PTCL 患者を対象とした JP1 試験において、1 サイクルを 7 週間とし、本薬 30 mg/m²を 1、8、15、22、29、36 日目に静脈内投与した際の 36 日目の C_{max} は 6.48 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{24h} は 3.80 $\mu\text{g}\cdot\text{min/mL}$ であった。

若しくは 40 mg/kg¹⁵⁾、又は②本薬 0 (溶媒) 若しくは 20 mg/kg¹⁵⁾ が単回急速投与され、局所刺激性が評価された。伏在静脈周囲投与では局所刺激性は認められず、皮内投与では軽微から軽度の刺激性が認められた。

以上より、本薬の局所刺激性は低いと判断された。

5.7 その他の試験

5.7.1 光毒性試験

本薬の吸収極大波長 (338 nm) におけるモル吸光計数 ($11,939 \text{ Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$) は、光毒性試験の実施が推奨されるモル吸光計数 ($1,000 \text{ Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$) (「医薬品の光安全性評価ガイドラインについて」(平成 26 年 5 月 21 日付け薬食審査発 0521 第 1 号)) を超えているが、以下の理由から、その光毒性の懸念は低いと推測され、光毒性試験は実施されていない。

- 本薬の国内臨床試験において、光毒性に関連する有害事象は報告されていないこと。
- 本薬の海外臨床試験及び製造販売後の安全性情報において、光毒性に関連した重篤な有害事象は報告されていないこと。

5.7.2 不純物に関する安全性評価

安全性の確認が必要な閾値を超えて原薬又は製剤中に含まれる可能性のある不純物である 不純物A*、不純物B* 及び 不純物C* について、以下の結果から、安全性は確認されたと判断された。

- 不純物A* を用いたイヌ 6 週間反復静脈内投与毒性試験が実施され、当該試験における 不純物A* の無毒性量 (10 mg/kg) は、臨床における 1 日最大投与量¹⁶⁾ を上回ったこと。
- ラット 28 週間反復静脈内投与毒性試験 (5.2.2 参照) において、臨床における 1 日最大投与量¹⁷⁾ を上回る用量¹⁸⁾ の 不純物B* 及び 不純物C* が投与され、忍容性が認められたこと。
- DEREK 及び MCASE を用いた *in silico* 解析の結果、不純物A*、不純物B* 及び 不純物C* に関する遺伝毒性の懸念は示唆されなかったこと。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、非臨床毒性の評価において、本薬の遺伝毒性及び本薬の妊婦等への投与を除き、本薬の臨床使用に関する問題は認められないと判断した。なお、実施中の遺伝毒性試験成績及び当該試験成績等に基づく本薬の遺伝毒性の評価については、審査報告 (2) に記載する。

5.R.1 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する本薬の投与について

機構は、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する本薬の投与について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

ラット及びウサギ胚・胎児発生に関する試験において、胎児死亡数及び着床後胚損失率の増加が認められ、当該所見が認められた用量における推定曝露量は、いずれも臨床曝露量を下回った (5.5.2 参照)。

¹⁵⁾ 20 mg/mL の本薬を用いて投与された。

¹⁶⁾ 不純物A* の 1 日最大投与量は、 0.225 mg/m^2 である。

¹⁷⁾ 不純物B* 及び 不純物C* の 1 日最大投与量は、それぞれ 0.06 及び 0.075 mg/m^2 である。

¹⁸⁾ 不純物B* 及び 不純物C* の投与量は、それぞれ 0.42 及び 0.21 mg/m^2 である。

したがって、本薬のラット及びウサギ胚・胎児発生に関する試験で認められた胚・胎児毒性がヒトで発現する可能性は否定できないため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への本薬の投与を禁忌とする。

機構は、申請者の説明を了承した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

ヒト血漿及び尿中における PDX-10a 及び PDX-10b の定量は LC-MS/MS 法により行われ、定量下限値はいずれも 0.5 ng/mL であった¹⁹⁾。

6.2 臨床薬理試験

がん患者における本薬の PK は、本薬単独投与時及び本薬とプロベネシドとの併用投与時について検討された。

6.2.1 国内臨床試験

6.2.1.1 国内第 I / II 相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : JP1 試験<20 年 月 日~実施中 [データカットオフ日 : 20 年 月 日] >)

再発又は難治性の PTCL 患者 25 例 (PK 解析対象は 25 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、1 サイクルを 7 週間とし、本薬 30 mg/m² を第 1、8、15、22、29、36 日目に静脈内投与することとされ、血漿中及び尿中の本薬 (PDX-10a 又は PDX-10b) 濃度が検討された。初回投与時 (第 1 日目) 及び 6 回目投与時 (第 36 日目) における血漿中 PDX-10a 及び PDX-10b の PK パラメータは表 7 のとおりであり、反復投与による PDX-10a 及び PDX-10b の明確な蓄積は認められなかった。PDX-10a と比較して PDX-10b で血漿中濃度が高値を示した理由として、PDX-10a と PDX-10b との間のタンパク結合率、組織分布等の差異が考えられるが、根拠となる試験成績は得られていないことから不明である、と申請者は説明している。また、初回投与時における PDX-10a 及び PDX-10b の投与 72 時間後までの尿中排泄率 (算術平均値±標準偏差) は、それぞれ投与量の 21.9±9.23 及び 29.8±12.1%であった。

表 7 本薬の PK パラメータ

測定日 (日)	測定 対象	n	C _{max} (µg/mL)	t _{max} [*] (min)	AUC _{inf} (µg·min/mL)	CL _{tot} (mL/min)	Vd _{ss} (L)	t _{1/2α} (min)	t _{1/2} (min)
1	PDX-10a	6	2.95±2.04	7 (4, 9)	94.5±68.3	367±170	102±138	12±4	1,198±954
	PDX-10b	6	3.89±2.09	7 (4, 33)	178±78.1	166±59.6	30.0±20.1	20±15	718±435
36	PDX-10a	5	2.73±1.09	5 (5, 9)	75.6±27.5	379±115	83.1±58.2	10±2	1,398±855
	PDX-10b	5	3.75±0.99	5 (5, 9)	156±30.6	173±32.6	34.6±18.4	14±1	1,006±503

算術平均値±標準偏差、* : 中央値 (範囲)

¹⁹⁾ PDX-01-014 試験以外の試験では、本薬濃度として、PDX-10a 濃度と PDX-10b 濃度がそれぞれ測定された。PDX-01-014 試験では、PDX-10a と PDX-10b を分離せずに HPLC 法 (定量下限不明) により血漿中本薬濃度が測定された。

6.2.2 海外臨床試験

6.2.2.1 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-2：008 試験＜20 年 月～20 年 月²⁰⁾＞）

再発又は難治性の PTCL 患者 111 例（PK 解析対象は 111 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、1 サイクルを 7 週間とし、本薬 30 mg/m² を第 1、8、15、22、29、36 日目に静脈内投与することとされ、血漿中及び尿中の本薬（PDX-10a 又は PDX-10b）濃度が検討された。初回投与時（第 1 日目）及び 6 回目投与時（第 36 日目）における血漿中 PDX-10a 及び PDX-10b の PK パラメータは表 8 のとおりであり、反復投与による PDX-10a 及び PDX-10b の明確な蓄積は認められなかった。また、初回投与時における PDX-10a 及び PDX-10b の投与 72 時間後までの尿中排泄率（算術平均値±標準偏差）は、それぞれ投与量の 30.9±14.5 及び 37.9±17.1%であった。

表 8 本薬の PK パラメータ

測定日 (日)	測定 対象	n	C _{max} (µg/mL)	t _{max} [*] (min)	AUC _{inf} (µg・min/mL)	CL _{tot} (mL/min)	V _{dss} (L)	t _{1/2} (min)
1	PDX-10a	10	2.48±1.69	5 (3, 33)	93.9±51.7	417±257	105±78.8	1,078±1,293
	PDX-10b	10	3.34±1.37	5 (3, 33)	174±71.9	191±72.3	37.2±19.4	714±440
36	PDX-10a	5	1.43±0.87	6 (5, 7)	54.6±11.4	549±117	177±162	899±694
	PDX-10b	5	2.53±1.16	6 (5, 7)	129±40.9	241±64.5	49.2±33.5	616±361

算術平均値±標準偏差、*：中央値（範囲）

6.2.2.2 海外第Ⅰ相試験（CTD 5.3.3.2-2：PDX-016 試験＜20 年 月～20 年 月＞）

進行固形癌患者 6 例（PK 解析対象は 6 例）を対象に、マスバランス等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、第 1 日目に ¹⁴C 標識体 225 mg を単回静脈内投与し、第 15 日目以降、本薬 150 mg/m² を Q2W で静脈内投与することとされ、血液、血漿、尿及び糞中放射能濃度等が検討された。¹⁴C 標識体 225 mg 単回静脈内投与後の血漿中の放射能及び本薬の PK パラメータは表 9 のとおりであった。投与 114 時間後までの放射能の尿中及び糞中排泄率、並びに本薬の尿中排泄率は、それぞれ投与量の 32.3 及び 34.0、並びに 38.5%であったことから、尿中には主に未変化体として排泄されることが示された、と申請者は説明している。

表 9 放射能及び本薬の PK パラメータ

測定対象	C _{max} (µg/mL ^{*1})	t _{max} ^{*2} (min)	AUC _{inf} (µg・min/mL ^{*3})	CL _{tot} (mL/min)	V _{dss} (L)	t _{1/2} (min)
放射能	17.7±8.28	7 (5, 15)	6,545±2,565	40.7±19.9	269±63.3	4,638±879
本薬	23.7±15.5	7 (5, 15)	717±171	387±121	47.5±25.1	782±230

算術平均値±標準偏差、n=6、*1：放射能では µg Eq./mL、*2：中央値（範囲）、*3：放射能では µg Eq.・h/mL

6.2.2.3 海外第Ⅰ相試験（CTD 5.3.3.2-1：PDX-007 試験＜20 年 月～20 年 月²¹⁾＞）

進行非小細胞肺癌患者 39 例（PK 解析対象は 38 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 1 回 150～325 mg/m² を Q2W で 3～5 分で静脈内投与（急速投与）、又は本薬 1 回 190 及び 230 mg/m² を Q2W で 60 分間かけて静脈内投与（持続投与）することとされ、血漿中本薬（PDX-10a 又は PDX-10b）濃度が検討された。PDX-10a 及び PDX-10b の PK パラメータは表 10 のとおりであった。急速投与時と持続投与時との間で、PDX-10a 及び PDX-10b の CL_{tot} に明確な差異は認められなかった。

²⁰⁾ 総括報告書のデータカットオフは 20 年 月 日。

²¹⁾ 総括報告書のデータカットオフは 20 年 月 日。

表 10 本薬の PK パラメータ

投与量 (mg/m ²)	測定 対象	n	C _{max} (μg/mL)	t _{max} ^{*1} (min)	AUC _{inf} (μg・min/mL)	CL _{tot} (mL/min)	Vd _{ss} (L)	t _{1/2} (min)
150	PDX-10a	1	10.5	5	165	843	523	3,235
	PDX-10b	1	14.3	5	387	358	189	4,925
190	PDX-10a	3	12.1±6.61	5 (5, 5)	392±102	475±139	90.0±65.6	931±797
	PDX-10b	3	16.0±7.42	5 (5, 8)	8,983±368	226±110	36.0±14.5	806±350
230	PDX-10a	5	44.7±45.1	5 (5, 8)	971±753	328±178	88.0±92.6	1,998±1677
	PDX-10b	5	61.4±69.2	5 (5, 8)	1,978±1,471	155±80	38.2±39.3	1,884±1785
270	PDX-10a	16	29.5±13.2	5 (3, 10)	615±209	436±169	74.2±113	1,311±893
	PDX-10b	16	34.5±12.6	5 (3, 10)	1,177±356	222±74.1	28.9±16.4	1,062±493
325	PDX-10a	3	30.0±20.8	5 (5, 13)	644±403	705±545	328±310	4,120±4310
	PDX-10b	3	36.1±19.0	5 (5, 13)	1,523±741	243±126	35.0±11.3	1,278±702
190 ^{*2}	PDX-10a	5	4.06±2.14	60 (60, 120)	352±192	701±506	90.0±39.0	480±307
	PDX-10b	3	6.71±2.93	60 (60, 120)	849±446	277±172	44.4±16.4	490±214
230 ^{*2}	PDX-10a	5	6.36±2.88	60 (60, 60)	551±375	474±216	82.6±74.3	460±252
	PDX-10b	5	10.8±3.43	60 (60, 60)	1,303±969	218±121	30.8±14.5	630±677

算術平均値±標準偏差 (n=1 の場合は個別値)、*1：中央値 (範囲)、*2：60 分持続静脈内投与

6.2.3 プロベネシドとの薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4-2：PDX-01-014 試験<20 年 月～20 年 月>)

進行固形癌患者 17 例 (PK 解析対象は 17 例) を対象に、プロベネシドが本薬の PK に及ぼす影響等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 40 mg/m² を Q2W で静脈内投与、並びにプロベネシドを第 1、15 及び 29 日目にそれぞれ 70、140 及び 223 mg/m² を静脈内投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された (表 11)。プロベネシドの用量の上昇に伴って、本薬の AUC_{inf} の増加及び t_{1/2β} の延長が認められた理由については不明であるものの、本薬とプロベネシドとの併用により、本薬の曝露量が上昇することが示されたことから、本薬とプロベネシドとの併用について注意喚起が必要である、と申請者は説明している。

表 11 本薬の PK パラメータ

プロベネシドの投与量 (mg/m ²)	n	C _{max} (μg/mL)	AUC _{inf} (μg・min/mL)	t _{1/2} (min)
70	3	4.9±1.7	292±19.2	108±36.8
140	9	4.7±1.0	331±88.5	141±93.8
233	5	6.7±3.8	369±109	203±108

算術平均値±標準偏差

6.2.4 腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討する海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3-1：PDX-019 試験<20 年 月～20 年 月>)

①腎機能が正常の、又は②軽度、③中等度若しくは④重度の腎機能障害を有する進行がん患者 27 例 (それぞれ①6、②9、③6 及び④6 例、うち PK 解析対象はそれぞれ①6、②7、③6 及び④6 例) を対象に、腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、1 サイクルを 7 週間とし、腎機能が正常の、又は軽度若しくは中等度の腎機能障害患者では本薬 30 mg/m²、重度の腎機能障害患者では本薬 15 mg/m² を第 1、8、15、22、29、36 日目に静脈内投与することとされ、血漿中本薬 (PDX-10a 又は PDX-10b) 濃度が検討された。初回投与時の PDX-10a 及び PDX-10b の PK パラメータは表 12 のとおりであった。腎機能が正常の患者、並びに軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者に本薬 30 mg/m² を投与した場合と、重度の腎機能障害を有する患者に本薬 15 mg/m² を投与した場合との間で、PDX-10a 及び PDX-10b の曝露量 (AUC_{inf}) に明確な差異は認めら

れなかった。

表 12 腎機能障害の重症度別の本薬の PK パラメータ

腎機能障害 の重症度*1	投与量 (mg/m ²)	測定 対象	n	C _{max} (μg/mL)	t _{max} *2 (min)	AUC _{inf} (μg・min/mL)	CL _{tot} (mL/min)	Vd _{ss} (L)	t _{1/2} (min)
正常	30	PDX-10a	6	2.37±1.25	6 (4, 30)	99.8±28.2	293±99.1	123±78.9	1,312±459
		PDX-10b	6	2.94±1.19	6 (4, 30)	165±35.8	171±43.1	55.2±45.6	967±557
軽度	30	PDX-10a	7	2.98±2.15	5 (3, 30)	126±57.0	245±81.2	89.0±43.7	1,376±739
		PDX-10b	7	3.66±2.02	5 (3, 30)	238±80.1	122±28.2	34.6±9.00	1,072±415
中等度	30	PDX-10a	6	2.81±0.46	5 (3, 6)	118±70.0	302±119	75.3±29.3	1,413±827
		PDX-10b	6	3.23±0.64	5 (3, 6)	215±93.6	154±50.4	37.3±10.4	704±378
重度	15	PDX-10a	6	1.67±0.81	3 (3, 5)	87.8±29.5	173±52.6	170±170	1,591±830
		PDX-10b	6	1.92±0.86	3 (3, 5)	179±63.1	87.8±29.7	78.2±77.2	1,310±884

算術平均値±標準偏差、*1：eGFR が 90 mL/min/1.73 m² 以上では正常、60 mL/min/1.73 m² 以上 90 mL/min/1.73 m² 未満では軽度、30 mL/min/1.73 m² 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満では中等度、15 mL/min/1.73 m² 以上 30 mL/min/1.73 m² 未満では重度と判定された、*2：中央値（範囲）

6.2.5 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関連

海外第 I 相試験（PDX-007 試験）において、本薬 190 又は 230 mg/m² が投与された 14 例を対象に、QTc 間隔と血漿中本薬濃度との関連について検討された。その結果、検討された血漿中本薬濃度の範囲において、QTcF の平均変化量に対する 90%CI の上限は 10 ms を下回った。また、QTc 間隔と本薬の曝露量（C_{max} 及び AUC_{inf}）との関連について、線形回帰モデルにより検討され、本薬の曝露量（C_{max} 及び AUC_{inf}）と QTcF の変化量との間に明確な関連は認められなかった。

以上より、本薬の臨床使用時に QT/QTc 間隔が延長する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

6.2.6 PPK 解析

海外臨床試験（PDX-019 試験、PDX-007 試験、008 試験及び PDX-99-083 試験）及び国内臨床試験（JP1 試験）で得られた本薬の PK データ（PDX-10a：202 例、1,624 測定時点、PDX-10b：202 例、1,638 測定時点）に基づき、非線形混合効果モデルによる PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.2.0）。なお、PDX-10a 及び PDX-10b はいずれも 3-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析において検討された PK パラメータ及び共変量は表 13 のとおりであった。

表 13 検討された共変量

PK パラメータ	共変量
CL	CrCL、腎機能障害*、eGFR、体重、理想体重、BMI、BSA、年齢、総ビリルビン、AST、ALT、性別、人種、採血回数（頻回及び少数回）、投与時点（初回及び 2 回目以降）、試験番号
V1	体重、理想体重、BMI、BSA、年齢、性別、人種、試験番号
Q2	CrCL、腎機能障害*、eGFR、体重、理想体重、BMI、BSA、年齢、総ビリルビン、AST、ALT、性別、人種、採血回数（頻回及び少数回）、投与時点（初回及び 2 回目以降）、試験番号
V2	体重、理想体重、BMI、BSA、性別、年齢、人種、採血回数（頻回及び少数回）、投与時点（初回及び 2 回目以降）、試験番号
Q3	CrCL、腎機能障害*、eGFR、体重、理想体重、BMI、BSA、年齢、総ビリルビン、AST、ALT、性別、人種、採血回数（頻回及び少数回）、投与時点（初回及び 2 回目以降）、試験番号
V3	体重、理想体重、BMI、BSA、性別、年齢、人種、採血回数（頻回及び少数回）、投与時点（初回及び 2 回目以降）、試験番号

*：eGFR が 90 mL/min/1.73 m² 以上では正常、60 mL/min/1.73 m² 以上 90 mL/min/1.73 m² 未満では軽度、30 mL/min/1.73 m² 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満では中等度、30 mL/min/1.73 m² 未満では重度と判定された

PDX-10a 及び PDX-10b のいずれにおいても、①CL、②V1、③Q2、④V2、⑤Q3 及び⑥V3 に対する有

意な共変量として、それぞれ①腎機能障害、性別及び理想体重、②理想体重、③腎機能障害、投与時点及び理想体重、④理想体重、⑤AST 及び理想体重、並びに⑥理想体重及び投与時点が選択された。

申請者は、上記の結果を踏まえ、以下のように説明している。

- 腎機能が正常な患者と比較して、重度の腎機能障害を有する患者で、PDX-10a 及び PDX-10b の CL はそれぞれ 29.2 及び 32.1%低値を示すことが推定された。当該結果は、海外第 I 相試験（PDX-019 試験）において、重度の腎機能障害患者において本薬の CL の低下が認められたこと（6.2.4 参照）と概ね一致している。
- 性別、理想体重、AST 及び投与時点が PDX-10a 及び PDX-10b の曝露量（AUC）に及ぼす影響を検討した結果、PDX-10a 及び PDX-10b の曝露量に及ぼす影響は限定的であったことから、当該共変量が本薬の PK に臨床問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える。

6.2.7 曝露量と有効性及び安全性との関連

6.2.7.1 曝露量と有効性との関連

国内第 I / II 相試験（JP1 試験）及び海外第 II 相試験（008 試験）から得られたデータに基づき、本薬（PDX-10a 又は PDX-10b）の曝露量（AUC²²⁾）と奏効率との関連について、ロジスティック回帰分析を用いて検討された結果、AUC と奏効率との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.7.2 曝露量と安全性との関連

国内第 I / II 相試験（JP1 試験）及び海外第 II 相試験（008 試験）から得られたデータに基づき、本薬（PDX-10a 又は PDX-10b）の曝露量（AUC²²⁾）と Grade 2 以上の粘膜炎、Grade 3 以上の血小板減少症及び Grade 3 以上の好中球減少症との関連について、ロジスティック回帰分析を用いて検討された結果、本薬の曝露量（AUC）の増加に伴い、Grade 2 以上の粘膜炎及び Grade 3 以上の血小板減少症の発現率が上昇することが認められた。

6.2.8 本薬の PK の国内外差

申請者は、以下の点から、本薬の PK に明確な国内外差は認められていないと考える旨を説明している。

- 国内第 I / II 相試験（JP1 試験）及び海外第 I 相試験（008 試験）の結果、本薬の PK パラメータに明確な差異は認められなかったこと（6.2.1.1 及び 6.2.2.1 参照）。
- PPK 解析において、人種は本薬の PK パラメータに対する有意な共変量として選択されなかったこと（6.2.6 参照）。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について

申請者は、肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

下記の点を考慮すると、肝機能の低下が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低く、肝機能障害を有する患者に対する本薬の開始用量の調節は不要と考える。なお、肝機能の低下が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした海外臨床試験が計画されており、当該試験成績が得られた場合には、新たな注意喚起の必要性を検討するとともに、臨床現場に適切に情報提供する。

²²⁾ PPK 解析（6.2.6 参照）に基づく推定値。

- PPK 解析において、総ビリルビン及び ALT は本薬の PK パラメータに対する有意な共変量として選択されなかったこと。また、AST は Q3 に対する有意な共変量として選択されたものの、本薬の PK に及ぼす影響は限定的であると考えること（6.2.6 参照）。
- 国内第 I / II 相試験（JP1 試験）、海外第 I 相試験（PDX-019 試験）、海外第 I / II 相試験（PDX-02-078 試験）及び海外第 II 相試験（008 試験）において、肝機能が正常の患者及び軽度の肝機能障害²³⁾を有する患者における①すべての有害事象、②Grade 3 以上の有害事象及び③重篤な有害事象の発現率は、それぞれ①100 及び 100%、②77 及び 84%、並びに③47 及び 57%であり、肝機能が正常の患者と軽度の肝機能障害を有する患者との間で有害事象の発現状況に明確な差異は認められなかったこと。また、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者はいずれも 1 例であったものの、いずれの患者においても有害事象による本薬の投与中止又は死亡は認められなかったこと。

機構は、申請者の説明を了承した。

6.R.2 腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与について

申請者は、腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

下記の点等を考慮すると、重度の腎機能障害を有する患者に対する本薬の開始用量を 15 mg/m² と設定することが適切と考える。したがって、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項において、当該患者に対する開始用量について注意喚起する（7.R.5 参照）。

- PDX-019 試験の結果を考慮すると、重度の腎機能障害を有する患者に本薬 15 mg/m² を投与した際の AUC は、腎機能が正常の患者、並びに軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者に本薬 30 mg/m² を投与した場合の AUC と同程度になると推定されること（6.2.4 参照）。
- 重度の腎機能障害を有する患者に対してのみ開始用量を 15 mg/m² に減量して実施された PDX-019 試験において、腎機能が正常の患者、並びに軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する患者における①すべての有害事象、②Grade 3 以上の有害事象及び③重篤な有害事象の発現率は、それぞれ①100、100、100 及び 100%、②67、89、83 及び 100%、並びに③67、56、67 及び 67%であり、腎機能の程度により有害事象の発現状況に明確な差異は認められなかったこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

PDX-019 試験の結果を踏まえると、重度の腎機能障害を有する患者に対して腎機能が正常な患者と同一用量の本薬を投与する場合には、腎機能が正常な患者と比較して本薬の曝露量が上昇する可能性が考えられることから、本薬の減量が必要となる可能性がある。しかしながら、当該患者に対して本薬 15 mg/m² を投与した際の臨床的有用性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、現時点において、重度の腎機能障害を有する患者に対する上記の用量の適切性については不明である。したがって、添付文書により、PDX-019 試験で得られた薬物動態試験成績について医療現場に適切に情報提供した上で、下記の旨を用法・用量に関連する使用上の注意の項において注意喚起することが適切であると判断した（7.R.5 参照）。

- 重度の腎機能障害を有する患者に本薬を投与する場合には、本薬の減量を考慮するとともに、本薬の投与期間中は患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意する必要があること。

²³⁾ National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group（NCI-ODWG）基準に基づき分類された。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 14 に示す国内第 I / II 相試験 1 試験及び海外第 II 相試験 1 試験の計 2 試験が提出された。また、参考資料として、表 14 に示す海外第 I 相試験 5 試験、海外第 I / II 相試験 1 試験及び海外第 III 相試験 1 試験の計 7 試験が提出された。

表 14 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	JP1	I / II	再発又は難治性の PTCL 患者	25 ① 3 ② 22	① 第 I 相部分：1 サイクルを 7 週間とし、本薬 30 mg/m ² を第 1、8、15、22、29、36 日目に静脈内投与 ② 第 II 相部分：1 サイクルを 7 週間とし、本薬 30 mg/m ² を第 1、8、15、22、29、36 日目に静脈内投与	有効性 安全性 PK
	海外	008	II	再発又は難治性の PTCL 患者	115	1 サイクルを 7 週間とし、本薬 30 mg/m ² を第 1、8、15、22、29、36 日目に静脈内投与	有効性 安全性 PK
参考	海外	PDX-007	I	進行非小細胞肺癌患者	48	本薬 150、190、230、270 又は 325 mg/m ² を Q2W で静脈内投与	安全性 PK
		PDX-99-083	I	進行固形癌患者	48 ① 14 ② 34	① ビタミン剤*併用規定なしのコホート：1 サイクルを 4 週間とし、パクリタキセル又はドセタキセル水和物との併用で、本薬 110、90、70 又は 60 mg/m ² を第 1 及び 15 日目に静脈内投与 ② ビタミン剤*併用規定ありのコホート：1 サイクルを 4 週間とし、ドセタキセル水和物との併用で、本薬 80、100、120 又は 140 mg/m ² を第 1 及び 15 日目に静脈内投与	安全性 PK
		PDX-01-014	I	進行固形癌患者	17	プロベネシドとの併用で、本薬 40 mg/m ² を Q2W で静脈内投与	安全性 PK
		PDX-016	I	進行固形癌患者	6	1 日目に ¹⁴ C 標識体 225 mg を投与し、15 日目より本薬 150 mg/m ² を Q2W で静脈内投与	安全性 PK
		PDX-019	I	腎機能が正常の、又は腎機能障害を有する進行がん患者	29	1 サイクルを 7 週間とし、本薬 15 又は 30 mg/m ² を第 1、8、15、22、29、36 日目に静脈内投与	有効性 安全性 PK
		PDX-02-078	I / II	再発又は難治性の悪性リンパ腫患者	72 ① 16 ② 56	① ビタミン剤*併用規定なしのコホート：本薬 135 mg/m ² を Q2W で静脈内投与 ② ビタミン剤*併用規定ありのコホート：以下のいずれか ・ 1 サイクルを 4 週間とし、本薬 30 mg/m ² を第 1、8、15 日目に静脈内投与 ・ 1 サイクルを 7 週間とし、本薬 30 又は 45 mg/m ² を第 1、8、15、22、29、36 日目に静脈内投与 ・ 本薬 270 mg/m ² を Q2W で静脈内投与	有効性 安全性 PK
		PDX-017	III	CHOP を含む化学療法により奏効が得られた PTCL 患者	21 ① 14 ② 7	① 1 サイクルを 4 週間とし、本薬 30 mg/m ² を第 1、8、15 日目に静脈内投与 ② —（経過観察）	有効性 安全性

*：葉酸及びビタミン B₁₂ 製剤

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また PK に関する試験成績は、「6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国内臨床試験

7.1.1.1 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-1：JP1 試験＜20 年 月～実施中〔データカットオフ日：20 年 月 日〕＞）

再発又は難治性の PTCL 患者（目標症例数：26 例）を対象に、本薬の有効性、安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 12 施設で実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 7 週間とし、第 1、8、15、22、29、36 日目に、本薬 30 mg/m² を静脈内投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。なお、本薬の投与開始予定日の 10 日以上前から本薬投与期間中を通じて葉酸及びビタミン B₁₂²⁴⁾ 製剤を投与することが規定され、葉酸については本薬投与終了後 30 日間、投与を継続することとされた。

本試験の第Ⅱ相部分に登録された 22 例のうち、病理組織判定委員会により PTCL と診断されなかった 2 例を除く 20 例が有効性の解析対象とされた。また、本試験に登録された 25 例全例（第Ⅰ相部分 3 例、第Ⅱ相部分 22 例）に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

第Ⅰ相部分において、DLT は認められなかった。

有効性について、第Ⅱ相部分において主要評価項目とされた IWC1999 基準（J Clin Oncol 1999; 17: 1244-53）に基づく中央判定による最良総合効果及び奏効率²⁵⁾ は、表 15 のとおりであった。

表 15 最良総合効果及び奏効率 (中央判定、有効性の解析対象（第Ⅱ相部分）、20 年 月 日データカットオフ)	
最良総合効果	例数 (%) 20 例
CR	2 (10.0)
CRu	0
PR	7 (35.0)
SD	4 (20.0)
PD	7 (35.0)
UE	0
奏効 (CR+CRu+PR)	9
(奏効率 [90%CI] (%))	(45.0 [25.9, 65.3])
p 値 (片側) *	<0.001

*：有意水準片側 0.1、二項検定

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 1/25 例（4.0%）に認められた。死因は肺炎であり、本薬との因果関係は否定された。

7.1.2 海外臨床試験

7.1.2.1 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-2：008 試験＜2006 年 8 月～20 年 月²⁰⁾＞）

再発又は難治性の PTCL 患者（目標症例数：100 例）を対象に、本薬の有効性、安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 35 施設で実施された。

²⁴⁾ 葉酸は 1 日 1 回 1.0～1.25 mg を連日経口投与、ビタミン B₁₂ 製剤は 1 回 1 mg を 8～10 週ごとに筋肉内投与することとされた。

²⁵⁾ 再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした他の抗悪性腫瘍剤（①Romidepsin（本邦未承認）、②ゲムシタビン塩酸塩、③Denileukin diftitox（本邦未承認）、④アレムツズマブ（遺伝子組換え）、⑤Belinostat（本邦未承認）及び⑥レナリドミド水和物）の単独投与時の臨床試験成績（①J Clin Oncol 2012; 30: 631-6、②Ann Oncol 2010; 21: 860-3、③Br J Haematol 2007; 136: 439-47、④Blood 2004; 103: 2920-4、⑤Blood 2009; 114: 920、及び⑥J Clin Oncol 2009; 27: 8524）における奏効率の 95%CI の下限値を考慮し、閾値奏効率は 10%と設定された。

用法・用量は、1サイクルを7週間とし、第1、8、15、22、29、36日目に本薬30mg/m²を静脈内投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。なお、本薬投与中及び投与終了後30日間は、葉酸及びビタミンB₁₂²⁴⁾製剤を投与することが規定され、患者の登録時にMMA及びHcyの測定を行い、MMA濃度が200nmol/L超又はHcy濃度が10μmol/L超の患者では、本薬投与開始予定日の10日以上前から葉酸及びビタミンB₁₂製剤の投与を開始することとされた。

本試験に登録され、本薬が投与された患者111例のうち、中央病理判定により評価不能であった2例を除く109例が有効性の解析対象とされた。また、本試験に登録され、本薬が投与された患者111例が安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされたIWC1999基準に基づく中央判定による最良総合効果及び奏効率²⁶⁾は、表16のとおりであった。

表16 最良総合効果及び奏効率
(中央判定、有効性の解析対象、20■年■月■日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	109例
CR	11 (10.1)
CRu	1 (0.9)
PR	20 (18.3)
SD	21 (19.3)
PD	40 (36.7)
UE	16 (14.7)
奏効 (CR+CRu+PR)	32
(奏効率 [95%CI] (%))	(29.4 [21.0, 38.8])

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は8/111例(7.2%)に認められた。疾患進行による死亡7例を除く死因は心肺停止1例²⁷⁾であり、本薬との因果関係は否定されなかった。

7.2 参考資料

7.2.1 臨床薬理試験

進行がん患者を対象とした以下の臨床薬理試験5試験が提出された(6.2参照)。本薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、PDX-007試験において1/39例(2.6%)、PDX-01-014試験において2/17例(11.8%)、PDX-019試験において5/27例(18.5%)に認められた。疾患進行による死亡5例を除く死因は、股関節骨折の合併症(PDX-01-014試験)、非小細胞肺癌及び内臓動脈虚血(PDX-019試験)各1例であり、うち、内臓動脈虚血1例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

7.2.1.1 海外第I相試験(CTD 5.3.3.2-1:PDX-007試験<20■年■月~20■年■月²¹⁾>)

7.2.1.2 海外第I相試験(CTD 5.3.3.4-1:PDX-99-083試験<19■年■月~20■年■月>)

7.2.1.3 海外第I相試験(CTD 5.3.3.4-2:PDX-01-014試験<20■年■月~20■年■月>)

7.2.1.4 海外第I相試験(CTD 5.3.3.2-2:PDX-016試験<20■年■月~20■年■月>)

²⁶⁾ 再発又は難治性のPTCL患者に対する新規治療は、20%程度の奏効率が有効性の目安とされていたことを考慮し、閾値奏効率は15%と設定された。Simonの2段階デザイン(mini-max法)により、閾値奏効率15%、期待奏効率27%、有意水準片側2.2%、検出力84.3%として、奏効例が第1段階で35例中4例以上の場合に第2段階へ移行し、100例中23例以上の場合に有効性が期待できると判断する計画とされた。

²⁷⁾ 91歳男性。本薬の投与第83日目に発熱性好中球減少症及び口内炎を認め、抗生剤、顆粒球コロニー刺激因子製剤等が投与された(本薬の最終投与日は第78日目)。第97日目に心肺停止となり、死亡した。

7.2.1.5 海外第Ⅰ相試験（CTD 5.3.3.3-1：PDX-019 試験＜20■年■月～20■年■月＞）

7.2.2 海外臨床試験

7.2.2.1 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.4-1：PDX-02-078 試験＜20■年■月～20■年■月＞）

再発又は難治性の悪性リンパ腫患者（目標症例数：39～72 例）を対象に、本薬の有効性、安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 2 施設で実施された。

本試験に登録された 72 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 4/72 例（5.6%）に認められた。疾患進行による死亡 2 例を除く死因は、散在性悪性リンパ腫による多臓器不全及び発熱性好中球減少症/感染症各 1 例（いずれも本薬 45 mg/m² 投与）であり、うち、発熱性好中球減少症では、本薬との因果関係は否定されなかった。

7.2.2.2 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.4-2：PDX-017 試験＜20■年■月～20■年■月＞）

CHOP を含む化学療法により奏効が得られた PTCL 患者（目標症例数：549 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外 14 施設で実施された²⁸⁾。

本試験に登録され、無作為化された 21 例（本薬群 14 例、経過観察群 7 例）のうち、本薬が投与された 14 例が安全性の解析対象とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は本薬群 3/14 例（21.4%）に認められた。疾患進行による死亡 1 例以外の死因は、心停止及び化学療法後の敗血症各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な試験は、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（JP1 試験）及び海外第Ⅱ相試験（008 試験）であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、再発又は難治性の PTCL 患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 有効性の評価項目及び評価結果について

008 試験において、23 例以上の奏効例が認められた場合に有効性が認められたと判断する旨を事前に治験実施計画書に規定して試験を実施した結果、32 例の奏効例が得られた（7.1.2.1 参照）。

また、JP1 試験の第Ⅱ相部分において、事前に設定された閾値奏効率を有意に上回り、得られた結果は 008 試験と同様であった（7.1.1.1 参照）。

申請者は、008 試験及び JP1 試験における主要評価項目について、以下のように説明している。

²⁸⁾ 患者の組入れが困難であったことから、本試験は早期中止され、有効性評価は実施されなかった。

再発又は難治性の PTCL 患者の予後は不良であり、OS の延長を示した標準的な治療は確立されていないこと等を考慮すると、当該患者において奏効が得られることには臨床的意義があると考ええる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

主要評価項目に関する申請者の説明は理解可能であり、上記の結果等から、再発又は難治性の PTCL 患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、骨髄抑制、感染症、粘膜炎（特に口内炎）、皮膚障害、TLS、血栓塞栓症及びILDであり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意する必要があると考える。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

7.R.3.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、JP1 試験及び 008 試験において認められた本薬の安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

JP1 試験及び 008 試験における安全性の概要は、表 17 のとおりであった。

表 17 安全性の概要（JP1 試験及び 008 試験）

	例数 (%)	
	JP1 試験 25 例	008 試験 111 例
全有害事象	25 (100)	111 (100)
Grade 3 以上の有害事象	24 (96.0)	82 (73.9)
死亡に至った有害事象	1 (4.0)	8 (7.2)
重篤な有害事象	12 (48.0)	51 (45.9)
投与中止に至った有害事象	6 (24.0)	26 (23.4)
休薬に至った有害事象	22 (88.0)	76 (68.5)
減量に至った有害事象	7 (28.0)	35 (31.5)

JP1 試験及び 008 試験において、いずれかの試験で発現率が 20%以上の有害事象は表 18 のとおりであった。

表 18 いずれかの試験で発現率が 20%以上の有害事象（JP1 試験及び 008 試験）

SOC PT*	例数 (%)			
	JP1 試験 25 例		008 試験 111 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	25 (100)	24 (96.0)	111 (100)	82 (73.9)
血液及びリンパ系障害				
貧血	14 (56.0)	5 (20.0)	32 (28.8)	17 (15.3)
白血球減少症	6 (24.0)	6 (24.0)	5 (4.5)	4 (3.6)
リンパ球減少症	12 (48.0)	11 (44.0)	2 (1.8)	1 (0.9)
好中球減少症	9 (36.0)	5 (20.0)	22 (19.8)	19 (17.1)
血小板減少症	10 (40.0)	4 (16.0)	34 (30.6)	29 (26.1)

SOC PT*	例数 (%)			
	JP1 試験 25 例		008 試験 111 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
胃腸障害				
便秘	3 (12.0)	0	38 (34.2)	0
下痢	6 (24.0)	0	25 (22.5)	2 (1.8)
悪心	7 (28.0)	0	46 (41.4)	4 (3.6)
口内炎	21 (84.0)	5 (20.0)	76 (68.5)	22 (19.8)
嘔吐	7 (28.0)	0	28 (25.2)	2 (1.8)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	2 (8.0)	0	40 (36.0)	8 (7.2)
倦怠感	9 (36.0)	0	1 (0.9)	0
末梢性浮腫	3 (12.0)	0	31 (27.9)	0
発熱	11 (44.0)	0	38 (34.2)	2 (1.8)
感染症及び寄生虫症				
鼻咽頭炎	9 (36.0)	0	9 (8.1)	0
臨床検査				
ALT 増加	15 (60.0)	2 (8.0)	10 (9.0)	4 (3.6)
AST 増加	10 (40.0)	2 (8.0)	5 (4.5)	2 (1.8)
血小板数減少	8 (32.0)	6 (24.0)	13 (11.7)	9 (8.1)
白血球数減少	5 (20.0)	1 (4.0)	7 (6.3)	4 (3.6)
代謝及び栄養障害				
低カリウム血症	6 (24.0)	4 (16.0)	17 (15.3)	5 (4.5)
精神障害				
不眠症	6 (24.0)	0	6 (5.4)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	1 (4.0)	0	32 (28.8)	1 (0.9)
鼻出血	3 (12.0)	0	29 (26.1)	0
皮膚及び皮下組織障害				
発疹	7 (28.0)	0	17 (15.3)	0

*：JP1 試験は MedDRA/J ver.18.1、008 試験は MedDRA/J ver.11.0

JP1 試験において認め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各 2 例 (8.0%)、不全対麻痺、腹膜炎、呼吸不全、脱水、口内炎、薬疹、肺炎、背部痛、血小板減少症、敗血症及び腎機能障害各 1/25 例 (4.0%) であり、うち、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各 2 例、口内炎、薬疹、腹膜炎、血小板減少症、敗血症及び腎機能障害各 1 例は、本薬との因果関係は否定されなかった。投与中止に至った有害事象は、薬疹、発熱性好中球減少症、腹膜炎、敗血症、口内炎、腎機能障害及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎各 1/25 例 (4.0%)、2 例以上に認められた休薬に至った有害事象は、口内炎 14/25 例 (56.0%)、血小板減少症 5/25 例 (20.0%)、好中球減少症及び血小板数減少各 4/25 例 (16.0%)、倦怠感 3/25 例 (12.0%)、発熱性好中球減少症及び鼻咽頭炎各 2/25 例 (8.0%)、減量に至った有害事象は、口内炎 6/25 例 (24.0%)、皮膚潰瘍 1/25 例 (4.0%) であった。

008 試験において、発現率が 2%以上の重篤な有害事象は、発熱 8/111 例 (7.2%)、口内炎、発熱性好中球減少症及び敗血症各 5/111 例 (4.5%)、脱水及び呼吸困難各 4/111 例 (3.6%)、好中球減少症、血小板減少症、肺炎及び帯状疱疹各 3/111 例 (2.7%) であり、うち、発熱及び口内炎各 5 例、発熱性好中球減少症 4 例、血小板減少症 3 例、好中球減少症、肺炎、敗血症及び帯状疱疹各 2 例、呼吸困難 1 例は、本薬との因果関係は否定されなかった。発現率が 2%以上の投与中止に至った有害事象は、口内炎 7/111 例 (6.3%)、血小板減少症 4/111 例 (3.6%)、発現率が 5%以上の休薬に至った有害事象は、口内炎 45/111 例 (40.5%)、血小板減少症 22/111 例 (19.8%)、好中球減少症 12/111 例 (10.8%)、血小板数減少 7/111

例（6.3%）、粘膜の炎症 6/111 例（5.4%）、発現率が 2%以上の減量に至った有害事象は、口内炎 24/111 例（21.6%）であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

JP1 試験及び 008 試験において発現率が高かった有害事象に加えて、JP1 試験及び 008 試験において重篤例が複数例に認められた有害事象に関しては、本薬投与時に注意が必要であり、当該事象の発現状況について医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、日本人患者を対象とした JP1 試験と外国人患者を対象とした 008 試験の有害事象の発現状況に基づき、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

外国人患者と比較して日本人患者において発現率が 20%以上高かった有害事象は、ALT 増加、リンパ球減少症、AST 増加、倦怠感、鼻咽頭炎、貧血及び血小板数減少、外国人患者と比較して日本人患者において発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、リンパ球減少症、白血球減少症、血小板数減少及び低カリウム血症であった。外国人患者と比較して日本人患者において発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象は、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（日本人患者：2/25 例（8.0%）、外国人患者：0 例、以下、同順）であった。外国人患者と比較して日本人患者において発現率が 10%以上高かった休薬に至った有害事象は、口内炎（14/25 例（56.0%）、45/111 例（40.5%））及び倦怠感（3/25 例（12.0%）、0 例）であった。外国人患者と比較して日本人患者において発現率が 5%以上高かった投与中止又は減量に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人患者数が限られていることから、JP1 試験及び 008 試験結果を基に本薬の安全性の国内外差について明確に結論付けることは困難である。しかしながら、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象に関しては日本人患者でより注意が必要であり、当該事象の発現状況については、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。また、日本人患者における本薬の安全性情報は限られていることから、引き続き製造販売後には積極的に情報収集し、新たな知見が認められた場合には、速やかに医療現場へ提供する必要があると考える。

機構は、以下の項では、主に JP1 試験及び 008 試験における安全性の結果を基に、発現率が高かった Grade 3 以上の有害事象及び本薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象に着目して検討を行った。

7.R.3.3 骨髄抑制

申請者は、本薬投与による骨髄抑制について、以下のように説明している。

骨髄抑制に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「造血障害による血球減少症」に該当する PT を集計した。

JP1 試験及び 008 試験における骨髄抑制の発現状況は表 19 のとおりであった。

表 19 骨髄抑制の発現状況 (JP1 試験及び 008 試験)

PT*	例数 (%)			
	JP1 試験 25 例		008 試験 111 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
骨髄抑制	23 (92.0)	19 (76.0)	62 (55.9)	49 (44.1)
貧血	14 (56.0)	5 (20.0)	32 (28.8)	17 (15.3)
リンパ球減少症	12 (48.0)	11 (44.0)	2 (1.8)	1 (0.9)
血小板減少症	10 (40.0)	4 (16.0)	34 (30.6)	29 (26.1)
好中球減少症	9 (36.0)	5 (20.0)	22 (19.8)	19 (17.1)
血小板数減少	8 (32.0)	6 (24.0)	13 (11.7)	9 (8.1)
白血球減少症	6 (24.0)	6 (24.0)	5 (4.5)	4 (3.6)
白血球数減少	5 (20.0)	1 (4.0)	7 (6.3)	4 (3.6)
好中球数減少	2 (8.0)	1 (4.0)	6 (5.4)	5 (4.5)
発熱性好中球減少症	2 (8.0)	2 (8.0)	5 (4.5)	5 (4.5)
リンパ球数減少	2 (8.0)	2 (8.0)	0	0
ヘモグロビン減少	1 (4.0)	0	9 (8.1)	4 (3.6)
汎血球減少症	0	0	2 (1.8)	2 (1.8)
白血球数異常	0	0	1 (0.9)	0

* : JP1 試験は MedDRA/J ver.18.1、008 試験は MedDRA/J ver.11.0

JP1 試験において、死亡に至った骨髄抑制は認められなかった。重篤な骨髄抑制は 3/25 例 (12.0% : 発熱性好中球減少症 2 例、血小板減少症 1 例) に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。投与中止に至った骨髄抑制は 1/25 例 (4.0% : 発熱性好中球減少症) に認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。

008 試験において、死亡に至った骨髄抑制は認められなかった。重篤な骨髄抑制は 12/111 例 (10.8% : 発熱性好中球減少症 5 例、好中球減少症及び血小板減少症各 3 例、汎血球減少症 1 例) に認められ、発熱性好中球減少症及び好中球減少症各 1 例以外は、本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った骨髄抑制は 8/111 例 (7.2% : 血小板減少症 5 例、好中球減少症 2 例、好中球数減少及び血小板数減少各 1 例 (重複あり)) に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

JP1 試験及び 008 試験において、本薬投与による Grade 3 以上の骨髄抑制の発現率が高いこと、本薬との因果関係が否定できない重篤な骨髄抑制が認められていること等から、本薬投与による骨髄抑制については注意が必要である。したがって、JP1 試験及び 008 試験における骨髄抑制の発現状況を医療現場に情報提供するとともに、本薬投与時には定期的に血液学的検査を実施し、異常が認められた際には本薬の休薬・減量等の適切な対応が行われるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.4 感染症

申請者は、本薬投与による感染症について、以下のように説明している。

感染症に関連する有害事象として、MedDRA SOC の「感染症及び寄生虫症」に該当する PT を集計した。

JP1 試験及び 008 試験のいずれかの試験で発現率が 5%以上の感染症の発現状況は表 20 のとおりであった。

表 20 いずれかの試験で発現率が 5%以上の感染症の発現状況 (JP1 試験及び 008 試験)

PT*	例数 (%)			
	JP1 試験 25 例		008 試験 111 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
感染症	18 (72.0)	5 (20.0)	62 (55.9)	22 (19.8)
鼻咽頭炎	9 (36.0)	0	9 (8.1)	0
蜂巣炎	3 (12.0)	0	5 (4.5)	0
歯肉炎	3 (12.0)	0	0	0
口腔ヘルペス	2 (8.0)	0	6 (5.4)	0
口腔カンジダ症	2 (8.0)	0	5 (4.5)	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	2 (8.0)	2 (8.0)	0	0
麦粒腫	2 (8.0)	0	0	0
皮膚感染	2 (8.0)	0	0	0
敗血症	1 (4.0)	1 (4.0)	6 (5.4)	5 (4.5)
上気道感染	0	0	12 (10.8)	1 (0.9)
副鼻腔炎	0	0	11 (9.9)	1 (0.9)
带状疱疹	0	0	6 (5.4)	3 (2.7)
尿路感染	0	0	6 (5.4)	2 (1.8)
毛包炎	0	0	6 (5.4)	1 (0.9)

* : JP1 試験は MedDRA/J ver.18.1、008 試験は MedDRA/J ver.11.0

JP1 試験において、死亡に至った感染症は 1/25 例 (4.0% : 肺炎) に認められ、本薬との因果関係は否定された。重篤な感染症は 5/25 例 (20.0% : ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 2 例、肺炎、腹膜炎及び敗血症各 1 例) に認められ、うち、肺炎 1 例以外は、本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った感染症は 3/25 例 (12.0% : ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、腹膜炎及び敗血症各 1 例) に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。

008 試験において、死亡に至った感染症は認められなかった。重篤な感染症は 18/111 例 (16.2% : 敗血症 5 例、带状疱疹及び肺炎各 3 例、尿路感染 2 例、カンジダ症、カテーテル留置部位感染、CMV 性大腸炎、感染、敗血症性ショック、副鼻腔炎、上気道感染及び創傷感染各 1 例 (重複あり)) に認められ、敗血症、带状疱疹及び肺炎各 2 例、尿路感染、CMV 性大腸炎及び上気道感染各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った感染症は 2/111 例 (1.8% : CMV 性大腸炎及び肺炎各 1 例) に認められ、うち、CMV 性大腸炎は、本薬との因果関係が否定されなかった。

また、JP1 試験では日和見感染に対する安全対策を設定しており、設定した内容、予防投与の実施状況等は下記のとおりであった。なお、B 型肝炎ウイルスの再活性化は、これまでに実施された臨床試験及び製造販売後において認められていない。

- CMV について、試験組入れ時のスクリーニング検査で CMV 抗原 (アンチジェネミア法) 陽性の患者は、組入れから除外した。本薬投与開始後の定期的なモニタリングの実施は規定しなかったが、CMV 抗原検査が実施され CMV 感染が認められた場合等には、医師の判断により抗ウイルス薬を投与することとした。CMV 感染は認められなかった。
- 単純ヘルペス感染症及び带状疱疹ウイルス感染症について、医師の判断により抗ウイルス薬を予防投与できることとした。予防投与は 7/25 例で実施された。単純ヘルペス感染症及び带状疱疹ウイルス感染症は、予防投与ありの患者 1 例、予防投与なしの患者 1 例で認められた。
- ニューモシスチス・イロベチイ肺炎について、医師の判断により ST 合剤を予防投与できることとした。予防投与は 19/25 例で実施された。ニューモシスチス・イロベチイ肺炎は、予防投与なしの患者 2 例で認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

ニューモシスチス・イロベチイ肺炎等の日和見感染を含め、本薬と因果関係の否定できない重篤な感染症が認められていること、本薬投与による感染症の発現率が高いこと等から、本薬投与による感染症については注意が必要である。したがって、臨床試験における感染症の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。なお、JP1 試験において設定された日和見感染に対する安全対策の内容については、資材等を用いて医療現場に情報提供する必要があると考える。

7.R.3.5 粘膜炎

申請者は、本薬投与による粘膜炎について、以下のように説明している。

粘膜炎に関連する有害事象として、MedDRA PT の「口内炎」、「出血性口内炎」、「口腔内潰瘍形成」、「口腔粘膜紅斑」、「歯肉炎」、「食道炎」、「胃炎」、「胃腸の炎症」、「十二指腸炎」、「小腸炎」、「大腸炎」、「直腸炎」、「肛門の炎症」、「上気道の炎症」、「鼻の炎症」、「扁桃の炎症」、「咽頭の炎症」、「咽頭炎」、「喉頭の炎症」、「下気道の炎症」、「気管の炎症」、「尿道炎」、「龟头包皮皮炎」、「膣の炎症」、「外陰部炎」及び「粘膜の炎症」を集計した。

JP1 試験及び 008 試験における粘膜炎の発現状況は表 21 のとおりであった。

表 21 粘膜炎の発現状況（JP1 試験及び 008 試験）

PT*	例数（%）			
	JP1 試験 25 例		008 試験 111 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
粘膜炎	22 (88.0)	5 (20.0)	81 (73.0)	24 (21.6)
口内炎	21 (84.0)	5 (20.0)	76 (68.5)	22 (19.8)
歯肉炎	3 (12.0)	0	1 (0.9)	0
龟头包皮皮炎	1 (4.0)	0	2 (1.8)	0
咽頭炎	1 (4.0)	0	1 (0.9)	0
肛門の炎症	1 (4.0)	0	1 (0.9)	0
口腔内潰瘍形成	1 (4.0)	0	1 (0.9)	0
上気道の炎症	1 (4.0)	0	0	0
鼻の炎症	1 (4.0)	0	0	0
粘膜の炎症	0	0	10 (9.0)	3 (2.7)
咽頭の炎症	0	0	4 (3.6)	1 (0.9)
食道炎	0	0	3 (2.7)	2 (1.8)
胃炎	0	0	2 (1.8)	0
口腔粘膜紅斑	0	0	1 (0.9)	0

*：JP1 試験は MedDRA/J ver.18.1、008 試験は MedDRA/J ver.11.0

JP1 試験において、死亡に至った粘膜炎は認められなかった。重篤な粘膜炎は 1/25 例（4.0%：口内炎）に認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。投与中止に至った粘膜炎は 1/25 例（4.0%：口内炎）に認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。

008 試験において、死亡に至った粘膜炎は認められなかった。重篤な粘膜炎は 6/111 例（5.4%：口内炎 5 例、粘膜の炎症及び食道炎各 1 例（重複あり））に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。投与中止に至った粘膜炎は 7/111 例（6.3%：口内炎 7 例）に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

JP1 試験及び 008 試験において、粘膜炎により投与中止に至った患者が認められていること、本薬投与による粘膜炎の発現率が高いこと等から、本薬投与による粘膜炎については注意が必要である。したがって、臨床試験における粘膜炎の発現状況を医療現場に情報提供するとともに、異常が認められた際には本薬の休薬・減量等の適切な対応が行われるよう、添付文書を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。なお、Grade 3 以上の粘膜炎、重篤又は投与中止に至った粘膜炎は、主として口内炎であることから、本薬投与時には特に口内炎に対して注意が必要と考える。

7.R.3.6 皮膚障害

申請者は、本薬投与による皮膚障害について、以下のように説明している。

皮膚障害に関連する有害事象として、MedDRA SOC の「皮膚及び皮下組織障害」に該当する PT を集計した。

JP1 試験及び 008 試験におけるいずれかの試験で発現率が 5%以上の皮膚障害の発現状況は表 22 のとおりであった。

表 22 いずれかの試験で発現率が 5%以上の皮膚障害の発現状況 (JP1 試験及び 008 試験)				
PT*	例数 (%)			
	JP1 試験 25 例		008 試験 111 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
皮膚障害	14 (56.0)	3 (12.0)	71 (64.0)	7 (6.3)
発疹	7 (28.0)	0	17 (15.3)	0
薬疹	2 (8.0)	1 (4.0)	0	0
そう痒症	2 (8.0)	0	16 (14.4)	2 (1.8)
皮膚乾燥	2 (8.0)	0	5 (4.5)	0
脱毛症	2 (8.0)	0	4 (3.6)	0
皮膚潰瘍	1 (4.0)	1 (4.0)	9 (8.1)	2 (1.8)
寝汗	0	0	12 (10.8)	0
皮膚病変	0	0	8 (7.2)	1 (0.9)
水疱	0	0	6 (5.4)	0

* : JP1 試験は MedDRA/J ver.18.1、008 試験は MedDRA/J ver.11.0

JP1 試験において、死亡に至った皮膚障害は認められなかった。重篤な皮膚障害は 1/25 例 (4.0% : 薬疹) に認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。投与中止に至った皮膚障害は 1/25 例 (4.0% : 薬疹) に認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。

008 試験において、死亡に至った皮膚障害は認められなかった。重篤な皮膚障害は 2/111 例 (1.8% : 皮膚潰瘍 2 例) に認められ、うち、1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った皮膚障害は 4/111 例 (3.6% : 皮膚潰瘍 2 例、紅斑性皮疹、皮膚病変及び蕁麻疹各 1 例 (重複あり)) に認められ、うち、皮膚潰瘍、皮膚病変及び蕁麻疹各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

JP1 試験及び 008 試験以外の臨床試験、並びに海外製造販売後の安全性情報 (20 年 月 日データカットオフ) において、死亡に至った皮膚障害は 4 例 (いずれも TEN) に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。重篤な皮膚障害は 43 例 (TEN 及び皮膚剥脱各 5 例、皮膚潰瘍及び紅斑各 4 例、剥脱性発疹、斑状丘疹状皮疹、発疹及び皮膚反応各 3 例、皮膚感染、皮膚壊死、中毒性皮疹、多形紅斑及び全身性そう痒症各 2 例、蕁麻疹、水疱、水疱性皮膚炎、スティーブンス・ジョンソン症候群、そう痒性皮疹、手足症候群、手掌・足底発赤知覚不全症候群、剥脱性皮膚炎、皮疹、皮膚灼熱感、皮膚障害、皮膚損傷、皮膚疼痛、皮膚毒性、皮膚炎各 1 例 (重複あり)) に認められ、うち、剥脱性皮

膚炎及び紅斑各 1 例以外は、本薬との因果関係が否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

JP1 試験及び 008 試験において皮膚障害の発現率が高いこと、国内外の臨床試験及び海外製造販売後の使用経験において本薬との因果関係が否定できない死亡を含む重篤な皮膚障害が認められていること等から、本薬投与による皮膚障害については注意が必要である。したがって、本薬投与時の皮膚障害の発現状況を医療現場に情報提供するとともに、異常が認められた際には本薬の休薬・減量等の適切な対応が行われるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.7 TLS

申請者は、本薬投与による TLS について、以下のように説明している。

TLS に関連する有害事象として、MedDRA SMQ (JP1 試験では MedDRA/J ver.18.1、008 試験では MedDRA/J ver.11.0) の「TLS (狭域)」に該当する PT を集計した。

JP1 試験において、TLS は認められなかった。

008 試験において、TLS は 2/111 例 (1.8% : TLS 2 例) に認められ、うち 1 例は Grade 3 の事象であった。重篤な TLS は 1/111 例 (0.9% : TLS) に認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。

JP1 試験及び 008 試験以外の臨床試験、並びに海外製造販売後の安全性情報 (20 年 月 日データカットオフ) において、死亡に至った TLS は 1 例 (TLS) に認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。重篤な TLS は 4 例 (いずれも TLS) に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

海外臨床試験及び海外製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない死亡例を含む重篤な TLS が認められていること等から、本薬投与による TLS については注意が必要である。したがって、008 試験における TLS の発現状況を医療現場に情報提供するとともに、異常が認められた際には本薬の休薬・減量等の対応が行われるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.8 血栓塞栓症

申請者は、本薬投与による血栓塞栓症について、以下のように説明している。

血栓塞栓症に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「塞栓及び血栓」に該当する PT を集計した。

JP1 試験において、血栓塞栓症は、2/25 例 (8.0% : 播種性血管内凝固及び不全対麻痺各 1 例) に認められ、うち、不全対麻痺は Grade 3 の事象であった。重篤な血栓塞栓症は 1/25 例 (4.0% : 不全対麻痺) に認められ、本薬との因果関係は否定された。死亡又は投与中止に至った血栓塞栓症は認められなかった。

008 試験において、血栓塞栓症は 10/111 例 (9.0% : 深部静脈血栓症 3 例、脳梗塞及び鎖骨下静脈血栓症各 2 例、虚血性脳卒中、頸静脈血栓症、肺塞栓症、上大静脈塞栓、表在性血栓性静脈炎及び静脈血栓症各 1 例 (重複あり)) に認められ、うち、深部静脈血栓症、頸静脈血栓症、鎖骨下静脈血栓症及び表在性血栓性静脈炎各 1 例以外は、Grade 3 以上の事象であった。重篤な血栓塞栓症は、6/111 例 (5.4% :

脳梗塞 2 例、虚血性脳卒中、肺塞栓症、鎖骨下静脈血栓症及び上大静脈塞栓各 1 例）に認められ、うち、肺塞栓症 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った血栓塞栓症は 1/111 例 (0.9%：肺塞栓症及び鎖骨下静脈血栓症各 1 例（重複あり））に認められ、うち、肺塞栓症 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った血栓塞栓症は認められなかった。

JP1 及び 008 試験以外の臨床試験、並びに海外製造販売後の安全性情報（20 年 月 日データカットオフ）において、死亡に至った血栓塞栓症は 1 例（播種性血管内凝固）に認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。重篤な血栓塞栓症は 33 例（肺塞栓症 14 例、心筋梗塞 7 例、深部静脈血栓症 6 例、血栓症及び塞栓症各 2 例、頸動脈閉塞、脳血管発作、鎖骨下静脈血栓症、播種性血管内凝固、肺血栓症及び表在性血栓性静脈炎各 1 例（重複あり））に認められ、うち、肺塞栓症 6 例、心筋梗塞 5 例、深部静脈血栓症 3 例、血栓症、鎖骨下静脈血栓症及び播種性血管内凝固各 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。また、MedDRA SMQ「塞栓及び血栓」に該当する事象ではないものの、PDX-019 試験において、内臓動脈虚血による死亡が 1 例認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬投与による血栓塞栓症の発現について、原疾患等、本薬以外の要因も考えられることから、現時点において得られている情報から明確に結論付けることは困難である。しかしながら、本薬投与により、死亡を含む本薬との因果関係が否定できない重篤な血栓塞栓症が認められていることを考慮すると、当該事象の発現には注意が必要である。したがって、008 試験における血栓塞栓症の発現状況を医療現場に情報提供するとともに、血栓塞栓症の発現状況については、引き続き情報収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.9 ILD

申請者は、本薬投与による ILD について、以下のように説明している。

ILD に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「ILD（狭域）」に該当する PT を集計した。

JP1 試験において、ILD は認められなかった。

008 試験において、ILD は 1/111 例 (0.9%：肺臓炎) に認められ、Grade 2 の重篤な事象であり、本薬との因果関係は否定されなかった。死亡又は投与中止に至った ILD は認められなかった。

JP1 試験及び 008 試験以外の臨床試験、並びに海外製造販売後（20 年 月 日データカットオフ）において、死亡に至った ILD は認められなかった。重篤な ILD は 11 例（肺臓炎 8 例、細気管支炎、輸血関連急性肺障害及び肺浸潤各 1 例）に認められ、うち、肺臓炎 4 例、細気管支炎 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬投与による ILD の発現について、①本薬の JP1 試験及び 008 試験における ILD の発現例数は極めて限られていること、並びに②海外臨床試験及び海外製造販売後において ILD の発現が複数の患者で認められているものの、本薬との因果関係が明確に判断できる患者は認められていないことから、現時点において、本薬投与による ILD の発現について明確に結論付けることは困難である。しかしながら、008 試験において本薬との因果関係が否定できない重篤な ILD が認められていること等を考慮すると、本薬投与による ILD については注意が必要である。したがって、008 試験における ILD の発現状況を医療現場に情報提供するとともに、ILD の発現状況について引き続き情報収集し、新たな情報が得られた場合

には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.10 その他

申請者は、海外の添付文書で注意喚起されている事象である肝機能障害、並びに本薬と同様の作用機序を有するメトトレキサート及びペメトレキセドナトリウム水和物の添付文書で共通して注意喚起されている事象である腎機能障害について、それぞれ以下のように説明している。

① 肝機能障害²⁹⁾

JP1 試験及び 008 試験において、重篤な肝機能障害は認められなかった。

JP1 試験及び 008 試験以外の臨床試験、並びに海外製造販売後の安全性情報（20■年■月■日データカットオフ）において、重篤な肝機能障害は 18 例（腹水 6 例、トランスアミナーゼ上昇 3 例、ALT 増加、肝酵素上昇、低アルブミン血症及び高ビリルビン血症各 2 例、肝機能異常、血中ビリルビン増加、血中ビリルビン、ALT、AST 及び血中アルカリホスファターゼ各 1 例（重複あり））に認められ、うち、トランスアミナーゼ上昇 3 例、腹水、肝酵素上昇及び ALT 増加各 2 例、低アルブミン血症、高ビリルビン血症、血中ビリルビン増加、血中ビリルビン、ALT、AST 及び血中アルカリホスファターゼ各 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。死亡に至った肝機能障害は認められなかった。

② 腎機能障害³⁰⁾

JP1 試験において、重篤な腎機能障害は 1/25 例（4.0%：腎機能障害）に認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。

008 試験において、重篤な腎機能障害は 2/111 例（1.8%：急性腎不全 2 例）に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。

JP1 試験及び 008 試験以外の臨床試験、並びに海外製造販売後の安全性情報（20■年■月■日データカットオフ）において、死亡に至った腎機能障害は、1 例（腎不全及び腎尿細管壊死）に認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。重篤な腎機能障害は、26 例（急性腎不全 10 例、腎不全 7 例、水腎症及び血尿各 3 例、尿閉 2 例、無尿、尿管閉塞、腎尿細管壊死、腎機能障害、血中クレアチニン増加各 1 例（重複あり））に認められ、うち腎不全 5 例、急性腎不全 3 例、尿閉、血尿、腎尿細管壊死、腎機能障害及び血中クレアチニン増加各 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

肝機能障害及び腎機能障害について、JP1 試験及び 008 試験における発現状況を考慮すると、現時点において特別に注意が必要な事象ではないと考えるが、国内外の臨床試験及び海外製造販売後において重篤例が報告されていることから、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな安全性情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

²⁹⁾ 肝機能障害に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「肝臓関連臨床検査、徴候及び症状」に該当する PT が集計された。

³⁰⁾ 腎機能障害に関連する有害事象として、MedDRA SOC の「腎及び尿路障害」に該当する PT 及び MedDRA SMQ の「急性腎障害」、「慢性腎臓病」又は「腎血管障害」に該当し、かつ SOC が「臨床検査」に該当する PT が集計された。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫」と設定されていた。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- 未治療の PTCL に対する本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 病理学的検査により PTCL と診断された患者に使用すること。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、添付文書の臨床成績の項において、JP1 試験に組み入れられた患者の病理組織型等を記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫」と設定することが適切であると判断した。

- 本薬投与の適応となる疾患の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。
- 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付けについて

国内外の診療ガイドライン、並びに血液学及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、再発又は難治性の PTCL に対する本薬の記載内容については、以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (v1.2017) : 本薬は PTCL に対する二次治療における選択肢の一つとして推奨される (カテゴリー 2A³¹⁾) 。
- 米国 NCI-PDQ (2016 年 6 月 1 日版) : 再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした第 II 相試験における本薬の奏効率は 30%であった。
- ESMO ガイドライン (Ann Oncol 2015; 26 (Suppl 5) :v108-15) : 再発又は難治性の PTCL に対して、第 II 相試験成績に基づき米国で承認されている。

<教科書>

- DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 10th Edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2014, USA) : 本薬は再発又は難治性の PTCL に対して、一定の奏効率を示しており、米国において承認されている。
- Williams Hematology 9th Edition (McGraw-Hill Education. 2016, USA) : 本薬は再発又は難治性の PTCL に対して、一定の奏効率を示しており、米国において承認されている。
- Wintrobe's Clinical Hematology, 13th Edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2013, USA) : 再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした第 II 相試験における本薬の奏効率は 29%であった。

機構は、再発又は難治性の PTCL に対する本薬の臨床的位置付けについて説明を求め、申請者は以下

³¹⁾ 比較的低レベルのエビデンスに基づいて、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

のように回答した。

JP1 試験及び 008 試験の結果、再発又は難治性の PTCL 患者に対する本薬の臨床的有用性が認められたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）から、本薬は当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。なお、再発又は難治性の PTCL に対してモガムリズマブ（遺伝子組換え）及びブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）が承認されているが、本薬及び当該薬剤の有効性及び安全性をそれぞれ比較した臨床試験成績が得られていないことから、現時点では本薬と当該薬剤との使い分けについては不明であり、各薬剤の作用機序等を考慮した上で、個々の患者の状態に応じて適切な薬剤が選択されるものとする。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.4.2 本薬の投与対象及び効能・効果について

JP1 試験及び 008 試験に組み入れられた病理組織型別の IWC1999 基準に基づく中央判定による最良総合効果及び奏効率は、それぞれ表 23 及び表 24 のとおりであった。組入れ対象とする病理組織型は、008 試験では Revised European American Lymphoma/WHO 分類（J Clin Oncol 1999; 17: 3835-49）、JP1 試験では WHO 分類第 4 版に基づき設定された。なお、JP1 試験では、以下の理由から、008 試験において組入れ対象とされた病理組織型のうち、①芽球性 NK 細胞リンパ腫、T/NK 細胞白血病/リンパ腫及び節外性末梢性 T/NK 細胞リンパ腫、非特定型³²⁾、並びに②成人 T 細胞白血病/リンパ腫を組入れ対象から除外した旨を、申請者は説明している。

- 上記①の事象については、WHO 分類第 4 版において、成熟 T 細胞及び NK 細胞腫瘍に分類されていないこと。
- 上記②の事象については、国内診療ガイドラインにおいて PTCL とは別項で取り扱われており、PTCL に含まれる病理組織型とは異なる治療が行われていること。

表 23 JP1 試験における病理組織型別の最良総合効果及び奏効率
(中央判定、有効性の解析対象 (第 I 相部分+第 II 相部分))

病理組織型	例数 (%) 23 例	最良総合効果 (例数)						奏効 (CR+CRu+PR) (奏効率 (%))
		CR	CRu	PR	SD	PD	UE	
PTCL-NOS	12 (52.2)	2	0	4	2	4	0	6 (50.0)
AITL	9 (39.1)	1	0	3	3	2	0	4 (44.4)
ALK 陽性 ALCL	0	—	—	—	—	—	—	—
ALK 陰性 ALCL	2 (8.7)	0	0	1	0	1	0	1 (50.0)
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	—	—	—	—	—	—	—

*：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が形質転換菌状息肉症と定義された

³²⁾ T/NK 細胞白血病/リンパ腫及び節外性末梢性 T/NK 細胞リンパ腫、非特定型は、PTCL に該当する患者として 008 試験において便宜的に設定されたカテゴリーであり、Revised European American Lymphoma/WHO 分類に該当する病理組織型はない。

表 24 008 試験における病理組織型別の最良総合効果及び奏効率（中央判定、有効性の解析対象）

病理組織型	例数 (%) 109 例	最良総合効果 (例数)						奏効 (CR+CRu+PR) (奏効率 (%))
		CR	CRu	PR	SD	PD	UE	
PTCL-NOS	59 (54.1)	4	1	14	17	16	7	19 (32.2)
AITL	13 (11.9)	1	0	0	1	8	3	1 (7.7)
ALCL、T/null 細胞性、全身発症型	17 (15.6)	4	0	2	1	7	3	6 (35.3)
形質転換菌状息肉症*	12 (11.0)	0	0	3	1	6	2	3 (25.0)
芽球性 NK 細胞リンパ腫	4 (3.7)	1	0	0	1	1	1	1 (25.0)
節外性 NK/T 細胞リンパ腫、鼻型	2 (1.8)	1	0	1	0	0	0	2 (100)
節外性末梢性 T/NK 細胞リンパ腫、非特定型	1 (0.9)	0	0	0	0	1	0	0
成人 T 細胞白血病/リンパ腫 (HTLV-1 陽性)	1 (0.9)	0	0	0	0	1	0	0
T/NK 細胞白血病/リンパ腫	0	—	—	—	—	—	—	—
腸管症型 T 細胞リンパ腫	0	—	—	—	—	—	—	—
肝脾 $\gamma\delta$ 型 T 細胞リンパ腫	0	—	—	—	—	—	—	—
皮下脂肪組織炎様 T 細胞リンパ腫	0	—	—	—	—	—	—	—

*：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が形質転換菌状息肉症と定義された

申請者は、本薬の投与対象及び効能・効果について、以下のように説明している。

PTCL のうち、①JP1 試験において本薬投与により奏効例が認められた PTCL-NOS、AITL 及び ALCL、並びに②JP1 試験の組入れ対象であり、008 試験において本薬投与により奏効例が認められた節外性 NK/T 細胞リンパ腫、鼻型及び形質転換菌状息肉症に対しては、本薬の臨床的有用性が期待できると考える。また、上記の病理組織型で奏効例が認められたことに加えて、本薬の作用機序（3.R.1 参照）も考慮すると、病理組織型によらず、PTCL に対して本薬の有効性は期待できると考える。したがって、JP1 試験で組入れ対象とされたものの、組み入れられなかった病理組織型の PTCL 患者に対しても、本薬の投与は許容されると考える。

以上より、添付文書の臨床成績の項に、JP1 試験に組み入れられた患者の病理組織型及び病理組織型別の有効性の結果を記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行う必要がある旨を注意喚起した上で、本薬の申請効能・効果を「再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫」と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の投与対象について、上記の申請者の説明に加え、下記の点等も考慮すると、申請者の説明は受入れ可能と判断した。

- PTCL 患者に対して OS の延長が期待できる治療法はなく、病理組織型ごとの治療体系に差異はないと考えられること（7.R.4.1 参照）。
- PTCL 患者数は極めて限られており、病理組織型ごとに臨床試験を実施して本薬の有効性等を検討することは困難であると考えられること。
- 本薬は造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識・経験を持つ医師により使用される薬剤であること。

また、本薬の効能・効果について、PTCL の病理診断において、病理組織型の鑑別には血液病理医による評価が必要である旨が提唱されていること（J Clin Oncol 2008; 26: 4124-30、NCCN ガイドライン）等を考慮すると、添付文書の臨床成績の項に JP1 試験の組入れ対象とされた病理組織型等を記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において下記の旨を注意喚起することを前提として、申請どおり

「再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫」と設定することが適切であると判断した。

- 本薬投与の適応となる疾患の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。
- 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「通常、成人には、プラトトレキサートとして 1 日 1 回 30 mg/m²（体表面積）を 3～5 分かけて、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。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、以下の内容が設定されていた。

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の投与開始基準について。
- 重度の腎機能障害患者（eGFR 15 mL/分/1.73 m² 以上 30 mL/分/1.73 m² 未満）においては、初回投与量をプラトトレキサートとして 15 mg/m² に減量すること。
- 副作用発現時の本薬の休薬、減量又は中止基準について。
- 葉酸及びビタミン B₁₂ の併用投与について。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量を申請どおり設定することは可能であると判断した。また、「6.R.2 腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与について」の項、及び以下に示す検討の結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、以下の旨を設定することが適切であると判断した。

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 重度の腎機能障害患者では、本薬の血中濃度が上昇することが報告されているため、本薬の減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。
- 本薬投与前に患者の状態が以下の基準を満たすことを確認すること。

投与可能条件

項目	程度*
粘膜炎	Grade 1 以下
血小板数	初回投与時は 10 万/μL 以上、2 回目投与時以降は 5 万/μL 以上
好中球数	1,000/μL 以上

*：Grade は NCI-CTCAE v3.0 による。

- 本薬の投与により、副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本薬を休薬、減量又は投与中止すること。なお、減量後、再度増量はしないこと。

休薬、減量又は中止基準

項目	程度*	処置
粘膜炎	Grade 2	- Grade 1 以下に回復するまで休薬し、再開する場合の用量は 30 mg/m² とする。 30 mg/m² で再開後に再発した場合には、Grade 1 に回復するまで休薬し、再度再開する場合の用量は 20 mg/m² とする。 20 mg/m² で再開後に再発した場合には、投与中止する。
	Grade 3	- Grade 1 以下に回復するまで休薬し、再開する場合の用量は 20 mg/m² とする。 20 mg/m² で再開後に再発した場合には、投与中止する。
	Grade 4	投与中止する。
血小板数	5 万/μL 未満	5 万/μL 以上に回復するまで休薬し、再開する場合の用量は以下の用量とする。 ➢ 持続期間が 2 週間未満の場合：休薬前と同一用量 ➢ 持続期間が 2 週間以上（1 回目）の場合：20 mg/m² - 持続期間が 3 週間以上の場合又は持続期間 2 週間以上（2 回目）の場合には、投与中止する。
好中球数	500/μL 以上 1,000/μL 未満（発熱なし）	1,000/μL 以上に回復するまで休薬し、再開する場合の用量は休薬前と同一用量とする。 - 持続期間が 3 週間以上の場合には、投与中止する。
	500/μL 以上 1,000/μL 未満（発熱あり）又は 500/μL 未満	1,000/μL 以上に回復するまで休薬し、再開する場合の用量は以下の用量とする。 ➢ 持続期間が 2 週間未満の場合：休薬前と同一用量 ➢ 持続期間が 2 週間以上（1 回目）の場合：20 mg/m² - 持続期間が 3 週間以上の場合又は持続期間 2 週間以上（2 回目）の場合には、投与中止する。
上記以外	Grade 3	- Grade 1 以下に回復するまで休薬し、再開する場合の用量は 20 mg/m² とする。 20 mg/m² で再開後に再発した場合には、投与中止する。
	Grade 4	投与中止する。

*：Grade は NCI-CTCAE v3.0 による。

- 本薬による副作用を軽減するため、以下のように葉酸及びビタミン B₁₂ を投与すること。
 - 本薬初回投与日の 10 日以上前から、葉酸として 1 日 1 回 1.0～1.25 mg を連日経口投与する。本薬の投与終了日から 30 日間は投与を継続する。
 - 本薬初回投与日の 10 日以上前から、ビタミン B₁₂ として 1 回 1 mg を 8～10 週ごとに筋肉内投与する。本薬投与中は、投与を継続する。

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

再発又は難治性の悪性リンパ腫患者を対象とした PDX-02-078 試験において、1 サイクルを 7 週間とし、第 1、8、15、22、29、36 日目に本薬を投与する用法における本薬の推奨用量は 30 mg/m² と判断された³³⁾ ことから、008 試験の用法・用量を、1 サイクルを 7 週間とし、第 1、8、15、22、29、36 日目に本薬 30 mg/m² を静脈内投与すると設定した。加えて、再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした JP1 試験の第 I 相部分において、当該用法・用量に対する忍容性が確認されたことから、JP1 試験の第 II 相部分における用法・用量を、008 試験と同一の用法・用量と設定した。

³³⁾ 1 サイクルを 7 週間とし、第 1、8、15、22、29、36 日目に本薬を投与する用法において、DLT は、本薬 30 mg/m² コホートの 1/3 例（Grade 3 の咽喉頭疼痛/背部痛/鼓腸）、本薬 45 mg/m² コホートの 5/11 例（Grade 3 の発熱性好中球減少症/低血圧、Grade 3 の剥脱性発疹/Grade 5 の発熱性好中球減少症/敗血症性ショック、血小板低値/口内炎による投与中断、Grade 3 の呼吸困難/腎不全/肺塞栓症/口内炎、並びに Grade 3 の疼痛各 1 例）に認められ、推奨用量は 30 mg/m² と設定された。

008 試験及び JP1 試験の第Ⅱ相部分において、再発又は難治性の PTCL 患者に対する本薬の臨床的有用性が認められた（7.R.2.1 参照）ことから、当該試験で設定した用法・用量に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5.2 本薬の用量調節について

申請者は、副作用発現時における本薬の用量調節について、以下のように説明している。

JP1 試験及び 008 試験では、本薬の休薬、減量及び投与中止の基準が具体的に設定され、当該基準に従うことにより本薬の臨床的有用性が認められたことから、本薬の用法・用量に関連する使用上の注意の項において、JP1 試験及び 008 試験に準じた、本薬の休薬、減量及び投与中止基準の目安を設定した。なお、添付文書に設定した用量調節基準について、JP1 試験及び 008 試験における本薬の用量調節基準からの変更点及び変更理由は下記のとおりである。

- JP1 試験では、本薬を 20 mg/m² に減量後に再度、減量基準に該当する副作用が発現した場合には、本薬を投与中止する旨を設定していたが、JP1 試験において、当該基準に該当した患者は 2 例のみであったこと等を考慮し、当該規定を設定しなかった。
- JP1 試験及び 008 試験では、重度の腎機能障害患者は除外されており本薬の投与経験はないものの、当該患者に対する本薬の開始用量は 15 mg/m² と設定することが適切と考えること（6.R.2 参照）を考慮し、当該患者における減量時の用量を 10 mg/m² と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

JP1 試験において、本薬を 30 mg/m² から 20 mg/m² に減量後に再度減量基準に該当する副作用が発現した場合には、本薬を投与中止する旨が規定されており、当該規定に従うことにより本薬の忍容性が確認されたことから、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、当該規定を注意喚起する必要があると判断した。また、重度の腎機能障害患者における休薬後の投与再開時の用量について、申請者が設定した投与開始及び再開時の用量を設定し、臨床的有用性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、当該用量の適切性について結論付けることは困難であり、当該用量を設定することは適切でないと考える。

以上より、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項において、上記を踏まえた本薬の用量調節基準を目安として設定することが適切であると判断した。

7.R.5.3 葉酸及びビタミン B₁₂ 製剤の併用投与について

申請者は、葉酸及びビタミン B₁₂ 製剤の併用投与について、以下のように説明している。

本薬の作用機序（3.R.1 参照）等を考慮すると、葉酸及びビタミン B₁₂ 製剤を併用投与することにより副作用の軽減が期待できると考えられたこと³⁴⁾ から、JP1 試験及び 008 試験において、すべての患者に対して葉酸及びビタミン B₁₂ 製剤を併用投与する旨を規定した。

また、葉酸及びビタミン B₁₂ 製剤の投与開始時期について、008 試験では、一部の患者に対してのみ本

³⁴⁾ PDX-02-078 試験の葉酸及びビタミン B₁₂ 製剤の併用投与に関する規定を設定していなかった 135 mg/m² 群において、Grade 3 又は 4 の口内炎が認められた患者で、葉酸及びビタミン B₁₂ の投与を開始した結果、口内炎の再発は認められなかった。

薬初回投与日の 10 日以上前から葉酸及びビタミン B₁₂ 製剤を投与する旨が規定されていた（7.1.2 参照）一方で、JP1 試験では、全例に対して本薬初回投与日の 10 日以上前から葉酸及びビタミン B₁₂ 製剤を投与する旨が規定されていた（7.1.1 参照）。

以上より、日本人 PTCL 患者を対象とした JP1 試験において葉酸及びビタミン B₁₂ 製剤の併用投与が実施され、本薬の臨床的有用性が確認されたことから、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項において、JP1 試験の規定に基づく葉酸及びビタミン B₁₂ 製剤の併用投与について注意喚起を設定する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明は受入れ可能と考える。ただし、用法・用量に関連する使用上の注意の項における、葉酸及びビタミン B₁₂ 製剤の併用投与に関する注意喚起については、下記のように整備した上で設定することが適切であると判断した。

- 本薬による副作用を軽減するため、以下のように葉酸及びビタミン B₁₂ を投与すること。
 - 本薬初回投与日の 10 日以上前から、葉酸として 1 日 1 回 1.0～1.25 mg を連日経口投与する。本薬の投与終了日から 30 日間は投与を継続する。
 - 本薬初回投与日の 10 日以上前から、ビタミン B₁₂ として 1 回 1 mg を 8～10 週ごとに筋肉内投与する。本薬投与中は、投与を継続する。

7.R.5.4 他の抗悪性腫瘍剤との併用について

申請者は、再発又は難治性の PTCL 患者を対象に、本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用投与した際の臨床試験成績は得られておらず、当該併用投与時の有効性及び安全性は確立していないことから、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、当該内容を注意喚起する旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の重点調査項目については、臨床試験（JP1 試験及び 008 試験）の結果等に基づき、発現率が高かった事象、治療継続に影響を及ぼすと考えられる事象等を考慮し、粘膜炎、骨髄抑制、皮膚障害（皮膚剥落、潰瘍、TEN を含む）、肝機能障害（肝機能検査値異常を含む）、感染症（敗血症、带状疱疹、肺炎等）、TLS 及び呼吸困難を設定した。

目標症例数については、日本人患者を対象とした JP1 試験における重篤な副作用の発現率等を考慮し、330 例と設定した。

観察期間については、JP1 試験及び 008 試験において、①重点調査項目に設定した事象の大部分が本薬投与開始から 7 サイクル（49 週間）以内に発現したこと、及び②本薬投与開始から第 8 サイクル開始以降に発現率が明確に増加傾向を示す有害事象は認められていないことを考慮し、49 週間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人の再発又は難治性の PTCL 患者に対して本薬を投与した際の安全性情報は限られていること等から、本邦での使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を実施し、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

本調査の重点調査項目については、全 Grade 又は Grade 3 以上の発現率が高く、かつ本薬投与時に特に注意を要すると考えられる骨髄抑制、感染症、重度の皮膚障害及び口内炎を設定することが適切であると判断した。なお、申請者が重点調査項目に設定した事象のうち、粘膜炎（口内炎以外）、肝機能障害、TLS 及び呼吸困難については、JP1 試験及び 008 試験における重篤な事象の発現例数が限られていること等を考慮し、本調査において当該各事象の発現状況に係る情報収集を行う必要はあるものの、重点調査項目に設定する必要性は低いと考える。

目標症例数については、再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした JP1 試験及び 008 試験において得られている安全性情報との間で、重点調査項目に設定する事象等の発現状況を比較することも考慮した上で、再検討する必要があると判断した。

観察期間については、臨床試験（JP1 試験及び 008 試験）において、重点調査項目に設定する事象の大部分が本薬投与開始から 49 週間以内に発現していること等を考慮し、申請者が設定したとおり 49 週間と設定することで差し支えないと判断した。

7.R.7 小児における開発について

機構は、小児の再発又は難治性の PTCL 患者に対する本薬の開発状況について説明を求め、申請者は、現時点において、国内外における小児の再発又は難治性の PTCL 患者に対する本薬の開発予定はない旨を回答した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の小児の再発又は難治性の PTCL に対する開発が適切に実施されるよう、小児患者に対する開発要望に関する情報を収集・分析し、必要に応じて、本邦で臨床試験を実施する等の適切な対応を講じるべきと考える。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.3.1 国内第 I / II 相試験（JP1 試験）

有害事象は 25 例全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は表 25 のとおりであった。

表 25 発現率が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.18.1)	例数 (%)	
	25 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	25 (100)	24 (96.0)
血液及びリンパ系障害		
貧血	14 (56.0)	5 (20.0)
白血球減少症	6 (24.0)	6 (24.0)
リンパ球減少症	12 (48.0)	11 (44.0)

SOC PT (MedDRA/J ver.18.1)	例数 (%) 25 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
好中球減少症	9 (36.0)	5 (20.0)
血小板減少症	10 (40.0)	4 (16.0)
胃腸障害		
下痢	6 (24.0)	0
悪心	7 (28.0)	0
口内炎	21 (84.0)	5 (20.0)
嘔吐	7 (28.0)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
倦怠感	9 (36.0)	0
発熱	11 (44.0)	0
感染症及び寄生虫症		
鼻咽頭炎	9 (36.0)	0
臨床検査		
ALT 増加	15 (60.0)	2 (8.0)
AST 増加	10 (40.0)	2 (8.0)
血小板数減少	8 (32.0)	6 (24.0)
白血球数減少	5 (20.0)	1 (4.0)
代謝及び栄養障害		
低カリウム血症	6 (24.0)	4 (16.0)
精神障害		
不眠症	6 (24.0)	0
皮膚及び皮下組織障害		
発疹	7 (28.0)	0

重篤な有害事象は、12/25 例（48.0%）に認められた。認め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各 2 例（8.0%）、不全対麻痺、腹膜炎、呼吸不全、脱水、口内炎、薬疹、肺炎、背部痛、血小板減少症、敗血症及び腎機能障害各 1 例（4.0%）であり、うち、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各 2 例、口内炎、薬疹、腹膜炎、血小板減少症、敗血症及び腎機能障害各 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、6/25 例（24.0%）に認められた。認められた投与中止に至った有害事象は、薬疹、発熱性好中球減少症、腹膜炎、敗血症、口内炎、腎機能障害及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎各 1 例（4.0%）であり、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。

7.3.2 海外第Ⅱ相試験（008 試験）

有害事象は 111 例全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、106/111 例（95.5%）に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は表 26 のとおりであった。

表 26 発現率が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.11.0)	例数 (%) 111 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	111 (100)	82 (73.9)
血液及びリンパ系障害		
貧血	32 (28.8)	17 (15.3)
血小板減少症	34 (30.6)	29 (26.1)
胃腸障害		
便秘	38 (34.2)	0
下痢	25 (22.5)	2 (1.8)
悪心	46 (41.4)	4 (3.6)
口内炎	76 (68.5)	22 (19.8)

SOC PT (MedDRA/J ver.11.0)	例数 (%)	
	111 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
嘔吐	28 (25.2)	2 (1.8)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労	40 (36.0)	8 (7.2)
末梢性浮腫	31 (27.9)	0
発熱	38 (34.2)	2 (1.8)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
咳嗽	32 (28.8)	1 (0.9)
鼻出血	29 (26.1)	0

重篤な有害事象は、51/111 例 (45.9%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、発熱 8 例 (7.2%)、口内炎、発熱性好中球減少症及び敗血症各 5 例 (4.5%)、脱水及び呼吸困難各 4 例 (3.6%)、好中球減少症、血小板減少症、肺炎及び帯状疱疹各 3 例 (2.7%)、腹痛、脳梗塞、疲労、低血圧、急性腎不全、皮膚潰瘍及び尿路感染各 2 例 (1.8%)、副鼻腔炎、急性胆嚢炎、高カルシウム血症、肛門周囲紅斑、抗利尿ホルモン不適合分泌、肺塞栓症、肺臓炎、悪心、疼痛、上気道感染、擦過傷、鼻出血、心嚢液貯留、上大静脈閉塞、鎖骨下静脈血栓症、感染、痙攣、CMV 性大腸炎、心室性頻脈、心房細動、虚血性脳卒中、胆管癌、食道炎、嘔吐、汎血球減少症、結腸直腸ポリープ、心肺停止、腫瘍熱、敗血症性ショック、カンジダ症、カテーテル留置部位感染、頸動脈洞症候群、低マグネシウム血症、TLS、創傷感染、胃閉塞及びリンパ節痛各 1 例 (0.9%) であった。このうち、発熱及び口内炎各 5 例、発熱性好中球減少症 4 例、血小板減少症 3 例、好中球減少症、肺炎、敗血症及び帯状疱疹各 2 例、呼吸困難、肛門周囲紅斑、肺塞栓症、悪心、肺臓炎、疼痛、上気道感染、皮膚潰瘍、擦過傷、鼻出血、CMV 性大腸炎、食道炎、嘔吐、汎血球減少症、心肺停止、TLS、尿路感染及び疲労各 1 例は、本薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、26/111 例 (23.4%) に認められた。認められた投与中止に至った有害事象は、口内炎 7 例 (6.3%)、血小板減少症 4 例 (3.6%)、好中球減少症及び皮膚潰瘍各 2 例 (1.8%)、ALT 増加、胆管癌、心肺停止、CMV 性大腸炎、悪心、疼痛、肺炎、肺臓炎、肺塞栓症、発熱、腎不全及び蕁麻疹各 1 例 (0.9%) であり、うち、口内炎 7 例、血小板減少症 4 例、好中球減少症 2 例、ALT 増加、心肺停止、CMV 性大腸炎、悪心、疼痛、肺臓炎、肺塞栓症、発熱、皮膚潰瘍及び蕁麻疹各 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

7.3.3 海外第 I 相試験 (PDX-007 試験)

有害事象は 38/39 例 (97.4%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、37/39 例 (94.9%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、口内炎 27 例 (69.2%)、疲労 26 例 (66.7%)、悪心 18 例 (46.2%)、鼻出血 11 例 (28.2%)、嘔吐、粘膜の炎症及び呼吸困難各 9 例 (23.1%)、発疹 8 例 (20.5%) であった。

重篤な有害事象は、10/39 例 (25.6%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、口内炎 3 例 (7.7%)、粘膜の炎症 2 例 (5.1%)、新生物進行、出血性口内炎、肺炎、非心臓性胸痛、頭痛及び中枢神経系転移各 1 例 (2.6%) であり、うち、口内炎 3 例、粘膜の炎症 2 例、出血性口内炎及び頭痛各 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、10/39 例 (25.6%) に認められた。認められた投与中止に至った有害事象は、口内炎 6 例 (15.4%)、新生物進行、出血性口内炎、発疹、粘膜の炎症、痙攣及び中枢神経系転移各 1 例 (2.6%) であり、うち、口内炎 6 例、出血性口内炎、発疹、粘膜の炎症及び痙攣各 1 例では、本

薬との因果関係は否定されなかった。

7.3.4 海外第 I 相試験 (PDX-99-083 試験)

有害事象は 48 例全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。各コホートで発現率が 40%以上の有害事象は、ビタミン剤併用規定なしのコホートでヘモグロビン 13 例 (92.9%)、疲労 12 例 (85.7%)、白血球障害、口内炎及び咳嗽各 10 例 (71.4%)、悪心、好中球数及び脱毛症各 9 例 (64.3%)、呼吸困難及び鼻出血各 8 例 (57.1%)、末梢性感覚ニューロパチー 7 例 (50.0%)、便秘 6 例 (42.9%)、ビタミン剤併用規定ありのコホートでヘモグロビン 31 例 (91.2%)、白血球障害 21 例 (61.8%)、口内炎及び疲労各 20 例 (58.8%)、好中球数及び脱毛症各 18 例 (52.9%)、リンパ球減少症 17 例 (50.0%)、視覚障害 16 例 (47.1%)、味覚異常 14 例 (41.2%) であった。

重篤な有害事象は、ビタミン剤併用規定なしのコホート 5/14 例 (35.7%)、ビタミン剤併用規定ありのコホート 11/34 例 (32.4%) に認められた。各コホートで 2 例以上認められた重篤な有害事象は、ビタミン剤併用規定なしのコホートで粘膜の炎症 2 例 (14.3%)、ビタミン剤併用規定ありのコホートで肺炎 4 例 (11.8%)、新生物進行 2 例 (5.9%) であった。このうち、ビタミン剤併用規定なしのコホートの粘膜の炎症 2 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、ビタミン剤併用規定なしのコホート 6/14 例 (42.9%)、ビタミン剤併用規定ありのコホート 3/34 例 (8.8%) に認められた。各コホートで 2 例以上認められた投与中止に至った有害事象は、ビタミン剤併用規定なしのコホートで疲労及びヘモグロビン各 4 例 (28.6%)、咳嗽、呼吸困難及び脱毛症各 3 例 (21.4%)、下痢、味覚異常及びリンパ球減少症各 2 例 (14.3%)、ビタミン剤併用規定ありのコホートでヘモグロビン 3 例 (8.8%) であった。このうち、ビタミン剤併用規定なしのコホートの疲労 4 例、呼吸困難 3 例、ヘモグロビン、咳嗽、脱毛症、下痢、味覚異常及びリンパ球減少症各 2 例、ビタミン剤併用規定ありのコホートのヘモグロビン 3 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

7.3.5 海外第 I 相試験 (PDX-01-014 試験)

有害事象は 15/17 例 (88.2%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 7/17 例 (41.2%) に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は、悪心及び疲労各 7 例 (41.2%)、口内炎 6 例 (35.3%)、嘔吐及び皮膚症各 5 例 (29.4%)、便秘、下痢、粘膜の炎症、浮腫及び咳嗽各 3 例 (17.6%)、疼痛、関節痛、筋肉痛、新生物進行及び浮動性めまい各 2 例 (11.8%) であった。

重篤な有害事象は、8/17 例 (47.1%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、粘膜の炎症 3 例 (17.6%)、新生物進行 2 例 (11.8%)、股関節部骨折、呼吸困難、便秘及び口内炎各 1 例 (5.9%) であり、うち、粘膜の炎症 3 例、口内炎 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、3/17 例 (17.6%) に認められた。認められた投与中止に至った有害事象は、口内炎 3 例 (17.6%)、粘膜の炎症 1 例 (5.9%) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.3.6 海外第 I 相試験 (PDX-016 試験)

有害事象は 6 例全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。発現率が 40%以上の有害事象は、悪心及び口内炎各 5 例 (83.3%)、疲労 4 例 (66.7%)、結膜炎、下痢、嘔吐及び頭痛各 3 例 (50.0%) であった。

重篤な有害事象は 2/6 例 (33.3%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、心房細動、低カリウム血症、嘔吐、急性呼吸不全及び気管支炎各 1 例 (16.7%) であり、うち、心房細動、低カリウム血症及び嘔吐各 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は 1/6 例 (16.7%) に認められた。認められた投与中止に至った有害事象は、急性呼吸不全及び気管支炎各 1 例 (16.7%) であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

7.3.7 海外第 I 相試験 (PDX-019 試験)

有害事象は 27 例全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、コホート A (腎機能が正常の患者) 6/6 例 (100%)、コホート B (軽度の腎機能障害患者) 9/9 例 (100%)、コホート C (中等度の腎機能障害患者) 5/6 例 (83.3%)、コホート D (重度の腎機能障害患者) 5/6 例 (83.3%) に認められた。いずれかのコホートで発現率が 40%以上の有害事象は表 27 のとおりであった。

表 27 いずれかのコホートで発現率が 40%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.11.0)	例数 (%)							
	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	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	6 (100)	4 (66.7)	9 (100)	8 (88.9)	6 (100)	5 (83.3)	6 (100)	6 (100)
血液及びリンパ系障害								
貧血	4 (66.7)	1 (16.7)	5 (55.6)	2 (22.2)	3 (50.0)	2 (33.3)	4 (66.7)	3 (50.0)
白血球減少症	1 (16.7)	1 (16.7)	4 (44.4)	1 (11.1)	0	0	0	0
血小板減少症	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (50.0)	3 (50.0)
好中球減少症	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (50.0)	2 (33.3)
胃腸障害								
腹痛	2 (33.3)	1 (16.7)	4 (44.4)	1 (11.1)	0	0	0	0
便秘	1 (16.7)	0	4 (44.4)	0	3 (50.0)	0	1 (16.7)	0
下痢	3 (50.0)	0	5 (55.6)	0	0	0	0	0
悪心	3 (50.0)	1 (16.7)	6 (66.7)	2 (22.2)	4 (66.7)	0	3 (50.0)	0
口内炎	5 (83.3)	2 (33.3)	9 (100)	6 (66.7)	5 (83.3)	3 (50.0)	5 (83.3)	4 (66.7)
一般・全身障害及び投与部位の状態								
疲労	2 (33.3)	1 (16.7)	6 (66.7)	2 (22.2)	3 (50.0)	0	1 (16.7)	0
末梢性浮腫	3 (50.0)	0	3 (33.3)	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0
発熱	1 (16.7)	0	1 (11.1)	0	0	0	3 (50.0)	0
呼吸器、胸部及び縦隔障害								
呼吸困難	3 (50.0)	1 (16.7)	4 (44.4)	1 (11.1)	3 (50.0)	2 (33.3)	0	0

重篤な有害事象は、コホート A 4/6 例 (66.7%)、コホート B 5/9 例 (55.5%)、コホート C 4/6 例 (66.7%)、コホート D 4/6 例 (66.7%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、コホート A で疾患進行 2 例 (33.3%)、血小板数減少、慢性閉塞性肺疾患、貧血、無力症、疲労、食欲不振、非小細胞肺癌、肺塞栓症、国際標準比増加及び内臓動脈虚血各 1 例 (16.7%)、コホート B で疾患進行 3 例 (33.3%)、悪心及び口内炎各 2 例 (22.2%)、食道カンジダ症、栄養障害、脱水、腸閉塞、嘔吐、急性呼吸不全、腹痛及び咽頭の炎症各 1 例 (11.1%)、コホート C で胸水、肺塞栓症、口内炎、血小板数減少、無力症、肺炎及び顔面神経麻痺各 1 例 (16.7%)、コホート D で口内炎 4 例 (66.7%)、貧血、腎不全、発熱性好中球減少症及び尿路性敗血症各 1 例 (16.7%) であった。このうち、コホート A の血小板数減少、貧血、無力症、疲労、食欲不振、国際標準比増加及び内臓動脈虚血各 1 例、コホート B の口内炎 2 例、食道カンジダ症、悪心、嘔吐及び咽頭の炎症各 1 例、コホート C の口内炎、血小板数減少及び肺塞栓症各 1 例、コホート D の口内炎 4 例、貧血、腎不全及び発熱性好中球減少症各 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかつた。

った。

投与中止に至った有害事象は、コホート A 1/6 例 (16.7%)、コホート B 4/9 例 (44.4%)、コホート C 4/6 例 (66.7%)、コホート D 2/6 例 (33.3%) に認められた。認められた投与中止に至った有害事象は、コホート A で疾患進行 1 例 (16.7%)、コホート B で食道カンジダ症、悪心、腹痛及び口内炎各 1 例 (11.1%)、コホート C で口内炎、胸水、無力症及び疲労各 1 例 (16.7%)、コホート D で口内炎 2 例 (33.3%) であった。このうち、コホート B の食道カンジダ症及び口内炎各 1 例、コホート C の口内炎及び疲労各 1 例、コホート D の口内炎 2 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

7.3.8 海外第 I / II 相試験 (PDX-02-078 試験)

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。各群で発現率が 40%以上の有害事象は、135 mg/m² 群で口内炎 16 例 (100%)、疲労 14 例 (87.5%)、咽頭炎 12 例 (75.0%)、悪心 8 例 (50.0%)、便秘及び呼吸困難各 7 例 (43.8%)、30 mg/m² 4 週間サイクル投与群で悪心及び疲労各 3 例 (100%)、便秘、下痢、浮腫、感染、末梢性感覚ニューロパチー、皮膚色素過剰及び背部痛各 2 例 (66.7%)、30 mg/m² 7 週間サイクル投与群で疲労 24 例 (88.9%)、便秘 21 例 (77.8%)、口内炎及び鼻出血各 16 例 (59.3%)、呼吸困難 15 例 (55.6%)、悪心 14 例 (51.9%)、咳嗽 13 例 (48.1%)、咽頭炎 12 例 (44.4%)、腹痛及び下痢各 11 例 (40.7%)、45 mg/m² 群で疲労及び呼吸困難各 9 例 (81.8%)、胸水及び口内炎各 7 例 (63.6%)、発熱及び鼻出血各 6 例 (54.5%)、便秘、悪心、疼痛、末梢性ニューロパチー及び咳嗽各 5 例 (45.5%)、270 mg/m² 群で口内炎 14 例 (93.3%)、発熱及び鼻出血各 8 例 (53.3%)、血小板減少症及び疲労各 7 例 (46.7%)、好中球減少症、悪心、悪寒各 6 例 (40.0%) であった。

重篤な有害事象は、135 mg/m² 群 9/16 例 (56.3%)、30 mg/m² 4 週間サイクル投与群 1/3 例 (33.3%)、30 mg/m² 7 週間サイクル投与群 15/27 例 (55.6%)、45 mg/m² 群 10/11 例 (90.9%)、270 mg/m² 群 12/15 例 (80.0%) に認められた。各群で 3 例以上認められた重篤な有害事象は、135 mg/m² 群で口内炎 6 例 (37.5%)、咽頭炎 5 例 (31.3%)、30 mg/m² 7 週間サイクル投与群で呼吸困難 5 例 (18.5%)、口内炎、嘔吐、腹痛、腹水及び胸水各 3 例 (11.1%)、45 mg/m² 群で口内炎、発熱性好中球減少症、脱水及び低血圧各 3 例 (27.3%)、270 mg/m² 群で新生物進行及び口内炎各 3 例 (20.0%) であった。このうち、135 mg/m² 群の口内炎 6 例、咽頭炎 5 例、30 mg/m² 7 週間サイクル投与群の口内炎 3 例、胸水及び呼吸困難各 1 例、45 mg/m² 群の口内炎及び発熱性好中球減少症各 2 例、低血圧 1 例、270 mg/m² 群の口内炎 3 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、135 mg/m² 群 5/16 例 (31.3%)、30 mg/m² 7 週間サイクル投与群 3/27 例 (11.1%)、45 mg/m² 群 4/11 例 (36.4%)、270 mg/m² 群 3/15 例 (20.0%) に認められた。各群で 2 例以上認められた投与中止に至った有害事象は、135 mg/m² 群で口内炎 4 例 (25.0%)、咽頭炎 2 例 (12.5%)、270 mg/m² 群で多形紅斑 2 例 (13.3%) であり、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。

7.3.9 海外第 III 相試験 (PDX-017 試験)

有害事象は本薬群で全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。発現率が 30%以上の有害事象は、本薬群で下痢、悪心、疲労及び関節痛各 6 例 (42.9%)、口内炎、咳嗽及び鼻出血各 5 例 (35.7%) であった。

重篤な有害事象は、本薬群 4/14 例 (28.6%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、本薬群で口内炎、頸動脈閉塞、第 7 脳神経麻痺、心停止、非心臓性胸痛、硬膜下血腫、低ナトリウム血症、頭蓋内出血、錯乱状態及び呼吸困難各 1 例 (7.1%) であり、うち、口内炎、非心臓性胸痛、硬膜下血腫、頭

蓋内出血及び呼吸困難各 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、本薬群 4/14 例（28.6%）に認められた。認められた投与中止に至った有害事象は、本薬群で頸動脈閉塞、紅斑、局所腫脹、腹痛、下痢、嘔吐及び心停止各 1 例（7.1%）であり、うち、腹痛、下痢及び嘔吐各 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の再発又は難治性の PTCL に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、葉酸から DHF、及び DHF から THF への還元反応を触媒する DHFR を競合的に阻害することにより、腫瘍細胞の DNA 合成を阻害し、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている新有効成分含有医薬品であり、再発又は難治性の PTCL に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考ええる。また、機構は、有効性、効能・効果、製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに議論したい。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 29 年 4 月 6 日

申請品目

〔販 売 名〕	ジフォルタ注射液 20 mg
〔一 般 名〕	プララトレキサート
〔申 請 者〕	ムンディファーマ株式会社
〔申請年月日〕	平成 28 年 8 月 30 日

1. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫（以下、「PTCL」）患者を対象とした 2 つの臨床試験（①国内第 I / II 相試験（PDX-JP1 試験、以下、「JP1 試験」）の第 II 相部分及び②海外第 II 相試験（PDX-008 試験、以下、「008 試験」））において、事前に設定された基準を満たす奏効が認められたこと等から、当該患者に対するプララトレキサート（以下、「本薬」）の一定の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、骨髄抑制、感染症、粘膜炎（特に口内炎）、皮膚障害、腫瘍崩壊症候群、血栓塞栓症及び間質性肺疾患であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本薬は再発又は難治性の PTCL に対する治療選択肢の一つとして位置付けられることから、添付文書の臨床成績の項に JP1 試験の組入れ対象とされた病理組織型等を記載し、以下の旨を効能・効果に関する

使用上の注意の項において注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫」と設定することが適切であると判断した。

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- 本薬投与の適応となる疾患の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。
- 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を申請どおり「通常、成人には、プラトレキサートとして1日1回30 mg/m²（体表面積）を3～5分かけて、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。」と設定することが適切であると判断した。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 重度の腎機能障害患者では、本薬の血中濃度が上昇することが報告されているため、本薬の減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。
- 本薬投与前に患者の状態が以下の基準を満たすことを確認すること。

投与可能条件

項目	程度*
粘膜炎	Grade 1 以下
血小板数	初回投与時は10 万/μL 以上、2 回目投与時以降は5 万/μL 以上
好中球数	1,000/μL 以上

*：Grade は NCI-CTCAE v3.0 による。

- 本薬の投与により、副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本薬を休薬、減量又は投与中止すること。なお、減量後、再度増量はしないこと。

休薬、減量又は中止基準

項目	程度*	処置
粘膜炎	Grade 2	- Grade 1 以下に回復するまで休薬し、再開する場合の用量は 30 mg/m² とする。 30 mg/m² で再開後に再発した場合には、Grade 1 に回復するまで休薬し、再度再開する場合の用量は 20 mg/m² とする。 20 mg/m² で再開後に再発した場合には、投与中止する。
	Grade 3	- Grade 1 以下に回復するまで休薬し、再開する場合の用量は 20 mg/m² とする。 20 mg/m² で再開後に再発した場合には、投与中止する。
	Grade 4	投与中止する。
血小板数	5 万/μL 未満	5 万/μL 以上に回復するまで休薬し、再開する場合の用量は以下の用量とする。 ➤ 持続期間が 2 週間未満の場合：休薬前と同一用量 ➤ 持続期間が 2 週間以上（1 回目）の場合：20 mg/m² - 持続期間が 3 週間以上の場合又は持続期間 2 週間以上（2 回目）の場合には、投与中止する。
好中球数	500/μL 以上 1,000/μL 未満（発熱なし）	1,000/μL 以上に回復するまで休薬し、再開する場合の用量は休薬前と同一用量とする。 - 持続期間が 3 週間以上の場合には、投与中止する。
	500/μL 以上 1,000/μL 未満（発熱あり）又は 500/μL 未満	1,000/μL 以上に回復するまで休薬し、再開する場合の用量は以下の用量とする。 ➤ 持続期間が 2 週間未満の場合：休薬前と同一用量 ➤ 持続期間が 2 週間以上（1 回目）の場合：20 mg/m² - 持続期間が 3 週間以上の場合又は持続期間 2 週間以上（2 回目）の場合には、投与中止する。
上記以外	Grade 3	- Grade 1 以下に回復するまで休薬し、再開する場合の用量は 20 mg/m² とする。 20 mg/m² で再開後に再発した場合には、投与中止する。
	Grade 4	投与中止する。

*：Grade は NCI-CTCAE v3.0 による。

- 本薬による副作用を軽減するため、以下のように葉酸及びビタミン B₁₂ を投与すること。
 - 本薬初回投与日の 10 日以上前から、葉酸として 1 日 1 回 1.0～1.25 mg を連日経口投与する。本薬の投与終了日から 30 日間は投与を継続する。
 - 本薬初回投与日の 10 日以上前から、ビタミン B₁₂ として 1 回 1 mg を 8～10 週ごとに筋肉内投与する。本薬投与中は、投与を継続する。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された再発又は難治性の PTCL 患者を対象とする、目標症例数 330 例、観察期間 49 週間の製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、本邦での使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を実施し、得られた

安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。また、機構は、本調査の実施計画について、以下のように判断した。

- 重点調査項目については、骨髄抑制、感染症、重度の皮膚障害及び口内炎を設定することが適切である。
- 目標症例数については、再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした JP1 試験及び 008 試験において得られている安全性情報との間で、重点調査項目に設定する事象等の発現状況を比較することも考慮した上で、再検討する必要がある。
- 観察期間については、申請者が設定したとおり 49 週間と設定することで差し支えない。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

- 本調査において、JP1 試験に組み入れられなかった病理組織型に対する本薬の有効性等に係る情報についても可能な限り収集し、医療現場に適切に情報提供すべきである。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、本調査計画を再検討するよう指示し、申請者は以下のように回答した。

- 重点調査項目については、骨髄抑制、感染症、重度の皮膚障害及び口内炎と設定する。
- 目標症例数については、本調査結果と JP1 試験及び 008 試験において得られている安全性情報との間で、重点調査項目に設定する事象等の発現状況を比較することが可能な例数を考慮し、当該各臨床試験における総症例数と同規模の症例数で検討できるよう、160 例（安全性解析対象として 140 例）と設定する。
- JP1 試験に組み入れられなかった病理組織型に対する本薬の有効性等については、該当する症例が登録された場合に確実に情報収集し、当該内容に係る情報提供が可能となるように、患者の病理組織型に関する情報を収集する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の回答を了承した。ただし、本調査及び通常の安全性監視活動において、新たに検討が必要となる事項が認められた場合には、本調査計画の変更、新たな追加の安全性監視活動の実施等について検討する必要があると考える。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表 28 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 29 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 28 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
- 骨髄抑制 - 感染症 - 粘膜炎（口内炎等） - 重度の皮膚障害 - 腫瘍崩壊症候群	- 血栓塞栓症 - 間質性肺疾患 - 腎機能障害患者における使用 - プロベネシドとの併用	肝機能障害患者における使用
有効性に関する検討事項		
使用実態下における有効性		

表 29 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
- 市販直後調査 - 製造販売後調査 - 製造販売後臨床試験（JP1 試験の継続試験）	市販直後調査による情報提供

表 30 製造販売後調査計画の骨子（案）

目 的	製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討すること
調査方法	中央登録方式
対象患者	本薬が投与された再発又は難治性の PTCL 患者
観察期間	49 週間
予定症例数	160 例
主な調査項目	重点調査項目：骨髄抑制、感染症、口内炎、重度の皮膚障害 上記以外の主な調査項目：患者背景（性別、年齢、病理組織型、既往歴又は合併症等）、 本薬の投与状況、併用薬剤、有害事象、臨床効果等

2. 審査報告（1）の追記

審査報告（1）の作成時点で実施中であった遺伝毒性試験の概略等は以下のとおりであった。

遺伝毒性試験

in vitro 遺伝毒性試験として細菌を用いた復帰突然変異試験、及び *in vivo* 遺伝毒性試験としてラットを用いた骨髄の小核試験の用量設定試験（参考資料）の成績が提出された。

細菌を用いた復帰突然変異試験の結果は陰性であった。ラットを用いた骨髄の小核試験の用量設定試験において、小核を有する多染性赤血球の発現頻度は試験実施施設の背景データを上回った。

申請者は、上記の試験成績及び本薬以外の葉酸代謝拮抗薬を用いた *in vivo* 小核試験において陽性の結果が得られていること（Mutation Res 1992; 278: 145-51 等）を考慮すると、本薬は遺伝毒性を有すると考えることから、本薬の遺伝毒性について、添付文書等により適切に注意喚起する、と説明している。

3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した³⁵⁾。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫

³⁵⁾ 4.2.3.3.1.1、4.2.3.3.1.2 及び 4.2.3.3.2.1 において、当該遺伝毒性試験が GLP 不適合と判断される施設で実施されていた。このため、再試験が実施され、4.2.3.3.1.3 が追加提出された。機構は、当該試験について、GLP 適合と判断される施設で実施されたこと等を確認した。

瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は10年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はそれぞれ毒薬及び劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫

[用法・用量]

通常、成人には、プラトトレキサートとして、1日1回30mg/m²（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。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告]

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

[禁忌]

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

[効能・効果に関連する使用上の注意]

1. 本剤投与の適応となる疾患の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。
2. 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 重度の腎機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇することが報告されているため、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。
3. 本剤投与前に患者の状態が以下の基準を満たすことを確認すること。

投与可能条件	
項目	程度*
粘膜炎	Grade 1 以下
血小板数	初回投与時は10万/μL以上、2回目投与時以降は5万/μL以上
好中球数	1,000/μL以上

*：GradeはNCI-CTCAE v3.0による。

4. 本剤の投与により、副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は投与中止すること。なお、減量後、再度増量はしないこと。

休薬、減量又は中止基準		
項目	程度*	処置
粘膜炎	Grade 2	- Grade 1 以下に回復するまで休薬し、再開する場合の用量は 30 mg/m² とする。 30 mg/m² で再開後に再発した場合には、Grade 1 に回復するまで休薬し、再度再開する場合の用量は 20 mg/m² とする。 20 mg/m² で再開後に再発した場合には、投与中止する。
	Grade 3	- Grade 1 以下に回復するまで休薬し、再開する場合の用量は 20 mg/m² とする。 20 mg/m² で再開後に再発した場合には、投与中止する。
	Grade 4	投与中止する。
血小板数	5 万/μL 未満	5 万/μL 以上に回復するまで休薬し、再開する場合の用量は以下の用量とする。 ➤ 持続期間が 2 週間未満の場合：休薬前と同一用量 ➤ 持続期間が 2 週間以上（1 回目）の場合：20 mg/m² - 持続期間が 3 週間以上の場合又は持続期間 2 週間以上（2 回目）の場合には、投与中止する。
好中球数	500/μL 以上 1,000/μL 未満（発熱なし）	1,000/μL 以上に回復するまで休薬し、再開する場合の用量は休薬前と同一用量とする。 - 持続期間が 3 週間以上の場合には、投与中止する。
	500/μL 以上 1,000/μL 未満（発熱あり）又は 500/μL 未満	1,000/μL 以上に回復するまで休薬し、再開する場合の用量は以下の用量とする。 ➤ 持続期間が 2 週間未満の場合：休薬前と同一用量 ➤ 持続期間が 2 週間以上（1 回目）の場合：20 mg/m² - 持続期間が 3 週間以上の場合又は持続期間 2 週間以上（2 回目）の場合には、投与中止する。
上記以外	Grade 3	- Grade 1 以下に回復するまで休薬し、再開する場合の用量は 20 mg/m² とする。 20 mg/m² で再開後に再発した場合には、投与中止する。
	Grade 4	投与中止する。

*：Grade は NCI-CTCAE v3.0 による。

5. 本剤による副作用を軽減するため、以下のように葉酸及びビタミン B₁₂ を投与すること。
- 本剤初回投与日の 10 日以上前から、葉酸として 1 日 1 回 1.0～1.25 mg を連日経口投与する。本剤の投与終了日から 30 日間は投与を継続する。
 - 本剤初回投与日の 10 日以上前から、ビタミン B₁₂ として 1 回 1 mg を 8～10 週ごとに筋肉内投与する。本剤投与中は、投与を継続する。

以上