プララトレキサート

第 2 部（モジュール 2）: CTD の概要（サマリー）

2.2　緒言

ムンディファーマ株式会社

略号一覧

記号	日本語	英語
ALCL	未分化大細胞型リンパ腫	Anaplastic large cell lymphoma
PTCL	末梢性 T 細胞リンパ腫	Peripheral T-cell lymphoma

1　緒言

プララトレキサート注射剤は，1 mL 中プララトレキサートを 20 mg 含有する注射剤である。本剤の有効成分であるプララトレキサートは，ジヒドロ葉酸還元酵素を競合的に阻害する葉酸類似化合物であり，炭素 10 位での S-ジアステレオマー（PDX-10a）と R-ジアステレオマー（PDX-10b）をほぼ等量に含むラセミ体である。*in vitro* 試験で，プララトレキサートはメトトレキサートに比べて癌細胞株パネルに対する細胞障害性が向上した。プララトレキサートの細胞内取り込みはメトトレキサートと同様，還元型葉酸キャリア-1 タンパク質を介して進むと考えられる。還元型葉酸キャリア-1 は，還元型葉酸の細胞内取込みに関与する膜タンパク質である。このキャリアタンパク質は，細胞分裂のプリン及びピリミジンヌクレオチドの需要に対応させるため，増殖が活発な細胞に還元型天然葉酸を効率的に輸送するよう進化した。プララトレキサートは，還元型天然葉酸のポリグルタミン酸化に関与する酵素であるホリルポリグルタミン酸合成酵素により細胞内でポリグルタミン酸化を受ける。このため，プララトレキサートは天然葉酸のポリグルタミン酸化の競合的拮抗薬としても作用していると考えられる。さらに，本剤へのグルタミン酸残基の付加により細胞内滞留時間が延長し，その結果，悪性腫瘍細胞での薬物作用がより持続すると考えられている（Sirotnak 1984，Sirotnak 1987）。

非臨床試験で得られた多様なデータを基に，本剤は当初米国 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center が主体となって開発された。固形癌患者を対象とした臨床試験のうち，非小細胞肺癌患者を対象とした試験から，本剤の単独投与としての有効性が示唆された。その後，2003 年に Memorial Sloan-Kettering Cancer Center から Allos Therapeutics, Inc.に本剤のライセンスが移行され，再発又は難治性のアグレッシブ非ホジキンリンパ腫又はホジキンリンパ腫を対象とした第 I/II 相試験（PDX-02-078 試験）により，リンパ増殖性腫瘍患者に対する有効性が示唆された。この結果を受けて実施された再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）を対象とした第 II 相試験（PDX-008 試験）をピボタル試験として，プララトレキサートは 2009 年 9 月に米国で迅速承認された。その後，本剤は同じ適応症で韓国，スイス，オーストラリア等の世界 15 ヵ国で承認されている（2017 年 1 月時点）。

ムンディファーマ株式会社は，再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした国内第 I/II 相臨床試験（PDX-JP1 試験）を 2014 年 1 月から実施し，本剤の国内での開発を進めてきた。なお，本剤は 2014 年 2 月 26 日に PTCL を予定効能・効果としてオーファンドラッグの指定を受けている。

PTCL は，成熟した T 細胞／NK 細胞を起源とし，リンパ系腫瘍細胞による多彩な臓器浸潤を特徴とする多様な疾患群である。病理組織学的には，世界保健機関分類第 4 版（Swerdlow 2008）において「成熟 T 細胞及び NK 細胞腫瘍」に分類される。「成熟 T 細胞及び NK 細胞腫瘍」に分類される疾患の主な臨床所見は，リンパ節病変（節性病変），非リンパ系臓器病変（節外性病変），皮膚病変及び末梢血病変である。また，PTCL は進行度の高い臨床経過を辿り，予後は不良となることが知られている。

National Comprehensive Cancer Network による非ホジキンリンパ腫の治療ガイドライン（NCCN 2016）及び日本血液学会の造血器腫瘍診療ガイドライン（日本血液学会 2013）ともに PTCL の初回治療及び二次治療は，「未分化大細胞型リンパ腫（ALCL），ALK 陽性」を除いて，いずれも臨

床試験が推奨されており，標準療法は確立していない。また，海外で二次治療として用いられているロミデプシン等の新規薬剤は未承認又は PTCL の適応を取得しておらず，日本国内ではブレンツキシマブ ベドチンが再発又は難治性の CD30 陽性 ALCL に対する適応を取得しているのみである。ブレンツキシマブ ベドチンは当該疾患に対し 86%以上と非常に高い奏効率を示した（アドセトリス®点滴静注用 50mg 添付文書 2015）。ただし，CD30 陽性 ALCL は PTCL の一部にすぎず，治療対象となる患者は限定される。また，ブレンツキシマブ ベドチンに対して不応もしくは再発した場合の治療選択肢は限られている。このほか，近年国内では再発又は難治性の CCR4 陽性の PTCL 治療薬として，抗 CCR4 抗体であるモガムリズマブが承認されているが，CCR4 陰性の患者は当該治療の対象外となる。このように再発又は難治性の PTCL 患者に対する治療選択肢は非常に限られており，新たな治療が求められている。

再発又は難治性の PTCL に対する本剤の有効性及び安全性を検討した海外第 II 相試験（PDX-008 試験）及び国内第 I/II 相試験（PDX-008 試験）では，「Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin’s Lymphomas（Cheson 1999）」（IWC1999 規準）を用いた中央判定による奏効割合がそれぞれ，29%（32/109 例）及び 45%（9/20 例）であり，奏効割合の信頼区間の下限が事前に規定した閾値奏効割合（それぞれ，15%及び 10%）を上回ったことから，再発又は難治性の PTCL 患者に対する本剤の一貫した有効性が示された。

安全性に関して，7 週間を 1 サイクルとして，本剤 30 mg/m^2 を週 1 回 6 週間連続して投与し，1 週間休薬する投与レジメンでは，口内炎をはじめとする粘膜の炎症，血小板減少症，好中球減少症，貧血等の血液毒性及び肝機能検査異常が発現したが，本剤の忍容性は概ね良好であった。有害事象により本剤投与が中止に至った被験者は PDX-008 試験で 23%（26/111 例），PDX-JP1 試験で 24%（6/25 例）に認められたが，造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとでこれらのリスクの発現を注意深く観察しながらプララトレキサートを使用することで，再発又は難治性の PTCL 患者に対する本剤のベネフィットはリスクを上回り，これらの患者への本剤の使用は臨床上意義があるものと考える。

以上のことから，今般予定する効能・効果を再発又は難治性の PTCL とした新医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

本剤の一般的名称，申請者名，剤形・含量，申請効能・効果及び用法・用量を以下に示す。

販売名	ジフォルタ注射液 20 mg
一般的名称	プララトレキサート
申請者名	ムンディファーマ株式会社
剤形・含量	注射剤 1 バイアル，1 mL 中にプララトレキサートとして 20 mg を含有する。
申請効能・効果	再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫
申請用法・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。

参考文献

- Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. J Clin Oncol. 1999 Apr;17(4):1244-53.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Non-Hodgkin's Lymphomas Version 2.2016 http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf
- Sirotnak FM, DeGraw JI, Moccio DM, Samuels LL, Goutas LJ. New Folate Analogs of the 10-Deaza-Aminopterin Series. Basis for Structural Design and Biochemical and Pharmacologic Properties. Cancer Chemother Pharmacol. 1984;12(1):18-25.
- Sirotnak FM, Schmid FA, Samuels LL, DeGraw JI. 10-Ethyl-10-Deaza-Aminopterin: Structural Design and Biochemical, Pharmacologic, and Antitumor Properties. NCI Monogr. 1987;5:127-31.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. editors. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th edition. Lyon: IARC Press; 2008.
- アドセトリス®点滴静注用 50mg 添付文書　2015 年 10 月改訂（第 3 版）
- 日本血液学会.　造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版 http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/table.html