

# 総合製品情報概要

劇薬、処方箋医薬品<sup>注1)</sup>

抗悪性腫瘍剤

薬価基準収載

# ジフォルタ<sup>®</sup>



注射液20mg (一般名: プラトレキサート)

**DIFOLTA<sup>®</sup> Injection 20mg**

注1) 注意一医師等の処方箋により使用すること

## 1. 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。

## 2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]

© : ジフォルタ及びDIFOLTAはムンディファーマの登録商標です。



ムンディファーマ株式会社

# 目次

|  |    |
|--|----|
| 開発の経緯                                      | 2  |
| 特性   | 3  |
| ドラッグインフォメーション                              | 4  |
| 1. 警告                                      | 4  |
| 2. 禁忌                                      | 4  |
| 3. 組成・性状                                   | 4  |
| 4. 効能・効果                                   | 5  |
| 5. 効能・効果に関連する注意                            | 5  |
| 6. 用法・用量                                   | 5  |
| 7. 用法・用量に関連する注意                            | 5  |
| 8. 重要な基本的注意                                | 7  |
| 9. 特定の背景を有する患者に関する注意                       | 7  |
| 10. 相互作用                                   | 8  |
| 11. 副作用                                    | 8  |
| 14. 適用上の注意                                 | 10 |
| 15. その他の注意                                 | 10 |
| 臨床成績                                       | 11 |
| 1. 国内第I/II相臨床試験 (PDX-JP1試験)                | 11 |
| 2. 海外第II相臨床試験 (PROPEL試験:PDX-008試験) (海外データ) | 25 |
| 3. 国内第II相臨床試験 (PDX-LV試験)                   | 36 |
| 薬物動態                                       | 42 |
| 1. 血漿中濃度                                   | 42 |
| 2. 分布 (日本人再発又は難治性PTCL患者、 <i>in vitro</i> ) | 43 |
| 3. 代謝 ( <i>in vitro</i> )                  | 43 |
| 4. 排泄                                      | 43 |
| 5. 腎機能障害患者 (外国人データ)                        | 44 |
| 6. 薬物相互作用                                  | 45 |
| 薬効・薬理                                      | 46 |
| 1. 作用機序                                    | 46 |
| 2. 非臨床試験                                   | 47 |
| 安全性薬理試験及び毒性試験                              | 50 |
| 1. 安全性薬理試験                                 | 50 |
| 2. 毒性試験                                    | 51 |
| 有効成分に関する理化学的知見                             | 53 |
| 製剤学的事項                                     | 54 |
| 製剤の安定性                                     | 54 |
| 取扱い上の注意                                    | 55 |
| 包装   | 56 |
| 関連情報                                       | 56 |
| 主要文献                                       | 57 |
| 製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)       | 58 |

# 開発の経緯

ジフォルタ<sup>®</sup>注射液(以下本剤)は、還元型葉酸キャリア-1(RFC-1)を介して速やかに細胞内に取り込まれ、長く滞留するよう改良された葉酸代謝拮抗剤であり、米国Memorial Sloan-Kettering Cancer Centerにて創製されました。葉酸からジヒドロ葉酸、及びジヒドロ葉酸からテトラヒドロ葉酸への還元反応を触媒するジヒドロ葉酸還元酵素(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、腫瘍の増殖を抑制すると考えられています。

葉酸代謝拮抗剤は、急性リンパ芽球性白血病、悪性リンパ腫、乳癌、肺癌等の悪性腫瘍に有効な抗癌剤として確立されています。

非臨床試験で得られた多様なデータを基に、難治性リンパ腫及び固形癌の患者に対する本剤の有効性を評価する臨床開発が米国で開始され、再発又は難治性のアグレッシブ非ホジキンリンパ腫又はホジキンリンパ腫患者を対象とした海外第I/II相臨床試験(PDX-02-078試験)により、本剤のリンパ増殖性腫瘍患者に対する有効性が示唆されました。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)患者を対象とした海外第II相臨床試験(PROPEL試験:PDX-008試験)をピボタル試験として、本剤は2009年9月に米国で再発又は難治性のPTCLの治療薬として承認されました。

本邦においては、PROPEL試験の成績を基に、日本人再発又は難治性のPTCL患者を対象とした国内第I/II相臨床試験(PDX-JP1試験)が実施されました。その結果、日本人患者における本剤の忍容性が確認され、また、有効性及び安全性についてもPROPEL試験と同様の成績が得られたことから、2017年7月に「再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫」を効能・効果として承認されました。

なお、本剤は2014年2月にPTCLを対象疾病とする希少疾病用医薬品として指定を受けています。

# 特性

ジフォルタ<sup>®</sup>注射液20mgは、新規の葉酸代謝拮抗剤であり、「再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫(PTCL)」に対する単剤治療薬です。

1

ジフォルタ<sup>®</sup>は新規の葉酸代謝拮抗剤であり、再発又は難治性のPTCLに対する単剤治療薬として有効性が示された新たな治療オプションです。

- 国内第I/II相臨床試験(PDX-JP1試験)では、第II相部分の客観的奏効割合は、45.0%(9/20例)でした<sup>1),2)</sup>。
- PDX-JP1試験では、第II相部分の奏効例全例(9/9例)が1サイクルで奏効に到達しました<sup>1),2)</sup>。また、海外第II相臨床試験(PROPEL試験)では、奏効例の63%(20/32例)が1サイクルで奏効に到達しました<sup>3)</sup>。
- PDX-JP1試験では、第II相部分の奏効例(9例)における奏効期間中央値は未達でした<sup>1),2)</sup>。PROPEL試験では、奏効例(32例)における奏効期間中央値は10.1ヵ月でした<sup>3)</sup>。

▶P.17~18、29~30参照

2

ジフォルタ<sup>®</sup>は週1回の静脈内投与を6週連続で行い、7週目は休薬する治療スケジュールです。1回の投与時間は3~5分です。

3

ジフォルタ<sup>®</sup>の有効成分プラトレキサートは、検討した多くのリンパ腫細胞株に対する細胞増殖阻害作用を示しました(*in vitro*)<sup>18,20,21)</sup>。また、各種リンパ腫を異種移植した腫瘍モデルに対しても、優れた抗腫瘍作用を示しました(*in vivo*)<sup>21)</sup>。

▶P.47~49参照

4

ジフォルタ<sup>®</sup>投与に伴う副作用の発現状況は以下のとおりです。

- 重大な副作用  
口内炎、骨髄抑制、感染症、重度の皮膚障害、腫瘍崩壊症候群、間質性肺疾患
  - 主な副作用(10%以上)  
口内炎、血小板減少症、貧血、好中球減少症、白血球減少症、リンパ球減少症、鼻出血、悪心、嘔吐、下痢、便秘、ALT増加、AST増加、末梢性浮腫、発熱、疲労
- 本剤の副作用については、添付文書の副作用の項及び臨床成績の項の安全性の結果をご参照ください。

# ドラッグインフォメーション

「警告・禁忌を含む使用上の注意」の改訂に十分ご注意ください。

[2022年1月改訂(第1版)]

## 1. 警告

### 1. 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。

## 2. 禁忌

### 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

|              |                |               |
|--------------|----------------|---------------|
| 販売名          | ジフォルタ注射液 20mg  |               |
| 有効成分(1バイアル中) | プララトレキサート 20mg |               |
| 添加物(1バイアル中)  | 等張化剤           | 塩化ナトリウム 6.3mg |
|              | pH調整剤          |               |

### 3.2 製剤の性状

|      |                |
|------|----------------|
| 性状   | 本剤は黄色澄明の液である。  |
| pH   | 7.5~8.5        |
| 浸透圧比 | 約1(生理食塩液に対する比) |

# ドラッグインフォメーション

## 4. 効能・効果

再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫

## 5. 効能・効果に関連する注意

- 5.1 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。
- 5.2 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、「17.臨床成績」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。

## 6. 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30mg/m<sup>2</sup>(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。

## 7. 用法・用量に関連する注意

- 7.1 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。
- 7.2 本剤投与前に患者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/ $\mu$ L以上、2回目投与時以降は5万/ $\mu$ L以上 |
| 好中球数 | 1,000/ $\mu$ L以上                            |

\* : GradeはNCI-CTCAE v3.0による。

7.3 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  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 1以下に回復するまで休薬し、再開する場合の用量は30mg/m<sup>2</sup>とする。</li> <li>30mg/m<sup>2</sup>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20mg/m<sup>2</sup>とする。</li> <li>20mg/m<sup>2</sup>で再開後に再発した場合には、投与中止する。</li> </ul>                     |
|      | Grade 3  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 1以下に回復するまで休薬し、再開する場合の用量は20mg/m<sup>2</sup>とする。</li> <li>20mg/m<sup>2</sup>で再開後に再発した場合には、投与中止する。</li> </ul>   |
|      | Grade 4  | <ul style="list-style-type: none"> <li>投与中止する。</li> </ul>   |
| 血小板数 | 5万/μL未満  | <ul style="list-style-type: none"> <li>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。 <ul style="list-style-type: none"> <li>▷持続期間が2週間未満の場合：休薬前と同一用量</li> <li>▷持続期間が2週間以上(1回目)の場合：20mg/m<sup>2</sup></li> </ul> </li> <li>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。</li> </ul>    |
| 好中球数 | 500/μL以上<br>1,000/μL未満<br>(発熱なし)               | <ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>持続期間が3週間以上の場合には、投与中止する。</li> </ul>  |
|      | 500/μL以上<br>1,000/μL未満<br>(発熱あり)<br>又は500/μL未満 | <ul style="list-style-type: none"> <li>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。 <ul style="list-style-type: none"> <li>▷持続期間が2週間未満の場合：休薬前と同一用量</li> <li>▷持続期間が2週間以上(1回目)の場合：20mg/m<sup>2</sup></li> </ul> </li> <li>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。</li> </ul> |
| 上記以外 | Grade 3  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 1以下に回復するまで休薬し、再開する場合の用量は20mg/m<sup>2</sup>とする。</li> <li>20mg/m<sup>2</sup>で再開後に再発した場合には、投与中止する。</li> </ul>   |
|      | Grade 4  | <ul style="list-style-type: none"> <li>投与中止する。</li> </ul>   |

\*：GradeはNCI-CTCAE v3.0による。

7.4 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B<sub>12</sub>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1.0～1.25mg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B<sub>12</sub>として1回1mg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。

7.5 本剤によると思われる口内炎等の副作用を軽減するため、ホリナートの経口投与を考慮すること。ホリナートを経口投与する場合、葉酸及びビタミンB<sub>12</sub>の投与は本剤初回投与日の7日以上前からとすることができる。

# ドラッグインフォメーション

## 8. 重要な基本的注意

- 8.1 骨髄抑制があらわれることがあるため、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、日和見感染等の発現に注意すること。[9.1.1、11.1.2参照]
- 8.2 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.5参照]

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1.1 骨髄機能低下患者

骨髄機能低下が悪化し、重篤化するおそれがある。[8.1、11.1.2参照]

### 9.2 腎機能障害患者

#### 9.2.1 重度の腎機能障害患者

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。本剤の血中濃度が上昇することが報告されている。[16.6.1参照]

### 9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験(ラット及びウサギ)において胚・胎児毒性(胚・胎児死亡数及び着床後胚損失率の高値等)が認められている。[2.2、9.4、15.2参照]

### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト乳汁中への移行は不明である。

### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床成績は実施していない。

### 9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

## 10. 相互作用

### 10.2 併用注意 (併用に注意すること)

| 薬剤名等                | 臨床症状・措置方法   | 機序・危険因子   |
|---------------------|---|-----------|
| プロベネド<br>[16.7.1参照] | 本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、併用を避け、代替の治療薬への変更を考慮すること。併用が必要な場合は、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。 | 機序は不明である。 |

## 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 口内炎 (65.8%)

#### 11.1.2 骨髄抑制

血小板減少症 (43.0%)、貧血 (ヘモグロビン減少を含む) (34.9%)、好中球減少症 (27.5%)、白血球減少症 (18.8%)、リンパ球減少症 (15.4%)、発熱性好中球減少症 (4.0%) 等があらわれることがある。[8.1、9.1.1参照]

#### 11.1.3 感染症

細菌、真菌又はウイルスによる重篤な感染症 (敗血症 (2.7%)、带状疱疹 (2.7%)、肺炎 (2.0%)、ニューモシスチス肺炎 (1.3%) 等) があらわれることがある。

#### 11.1.4 重度の皮膚障害

中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN) (頻度不明)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (頻度不明)、多形紅斑 (頻度不明)、皮膚潰瘍 (4.7%) 等の重度の皮膚障害があらわれることがある。

#### 11.1.5 腫瘍崩壊症候群 (0.7%)

異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置 (生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等) を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.2参照]

#### 11.1.6 間質性肺疾患 (0.7%)

# ドラッグインフォメーション

## 11.2 その他の副作用

|                | 10%以上           | 5%~10%未満              | 5%未満   |
|----------------|-----------------|-----------------------|--|
| 精神・神経系         |                 | 頭痛                    | 味覚異常、不眠症、錯感覚、浮動性めまい、うつ病、感覚鈍麻、末梢性ニューロパチー、蟻走感、記憶障害、神経痛、末梢性感覚ニューロパチー、感覚消失、失神、不安、激越、錯乱状態、妄想  |
| 血液・リンパ系        |                 |                       | リンパ節痛、脾腫、好酸球増加症、白血球数増加   |
| 循環器<br>(心・血管系) |                 |                       | 頻脈、心肺停止、心拡大、駆出率減少、低血圧、頸静脈血栓症、鎖骨下静脈血栓症、血圧上昇   |
| 呼吸器            | 鼻出血             | 咽喉頭疼痛、咳嗽、呼吸困難         | 発声障害、咽喉の炎症、咽喉乾燥、胸水、湿性咳嗽、しゃっくり、低酸素症、肺硬化、鼻閉、胸膜痛、肺うっ血、肺塞栓症、逆流性咽喉炎、鼻漏、頻呼吸、咽喉絞扼感、鼻の炎症、上気道の炎症  |
| 消化器            | 悪心、嘔吐、<br>下痢、便秘 | 上腹部痛                  | 口腔内痛、胃食道逆流性疾患、腹部不快感、口唇炎、肛門の炎症、口の感覚鈍麻、腹痛、口渇、消化不良、痔核、鼓腸、胃炎、食道炎、口唇症、口唇乾燥、嚥下障害、歯肉浮腫、歯肉痛、痔出血、口唇障害、口唇痛、口唇潰瘍、嚥下痛、食道痛、口腔障害、口腔粘膜紅斑、腭炎、口の錯感覚、肛門周囲紅斑、直腸出血、舌変色、歯痛、早期満腹、腹部膨満、口角口唇炎、心窩部不快感、軟便、齲歯 |
| 眼              |                 |                       | 眼刺激、眼充血、流涙増加、結膜充血、霧視、結膜炎、眼乾燥、眼瞼紅斑、眼そう痒症、眼瞼浮腫、眼瞼下垂、眼瞼そう痒症、光視症、強膜充血、ぶどう膜炎、視力低下   |
| 耳              |                 |                       | 耳鳴、難聴、聴力低下、回転性めまい  |
| 筋・骨格系          |                 | 四肢痛                   | 筋痙縮、筋肉痛、背部痛、関節痛、筋骨格痛、頸部痛、肋軟骨炎、関節硬直、関節腫脹、筋骨格系胸痛、筋骨格不快感、筋骨格硬直、肉離れ  |
| 腎臓・泌尿器         |                 |                       | 腎不全、排尿躊躇、血中クレアチン増加、頻尿、腎機能障害、血中クレアチニン増加   |
| 乳房・生殖器         |                 |                       | 亀頭包皮炎、性器発疹、性器潰瘍形成、外陰腔そう痒症、包茎、精巣痛   |
| 代謝             |                 | 食欲減退、低カリウム血症、<br>体重減少 | 低マグネシウム血症、高カリウム血症、高尿酸血症、脱水、低リン酸血症、細胞死、高カルシウム血症、高血糖、低血糖、血中尿酸増加、血中カリウム減少、血中ブドウ糖増加、血中リン増加、体重増加、低アルブミン血症   |
| 肝臓             | ALT増加、<br>AST増加 |                       | 高ビリルビン血症、胆管炎、肝脾腫大、血中ビリルビン増加、肝機能検査異常、血中アルカリホスファターゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝機能検査値上昇  |
| 投与部位           |                 |                       | 注入に伴う反応、注射部位反応   |
| その他            | 末梢性浮腫、<br>発熱、疲労 | 粘膜の炎症                 | 無力症、顔面浮腫、寝汗、疼痛、腋窩痛、悪寒、インフルエンザ様疾患、限局性浮腫、局所腫脹、粘膜乾燥、挫傷、擦過傷、胸痛、肛門性器疣贅、倦怠感、浮腫、湿疹  |

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は黄色澄明の液である。開封前に容器内溶液の状態を観察し、色調の異常や粒子状物質が認められる場合は、使用しないこと。

14.1.2 体表面積に応じて算出された本剤投与量を無菌的に注射筒で吸引し、速やかに使用すること。

14.1.3 本剤は細胞障害性抗がん剤である。投与前の調製の際は手袋を使用する等、注意すること。本剤が皮膚に接触した場合は直ちに石鹼及び水で完全に洗い流すこと。また、本剤が粘膜に接触した場合、水でしっかりと洗い流すこと。[14.2.2参照]

### 14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は投与速度を守り、静脈内投与によってのみ使用すること。皮下、筋肉内には投与しないこと。

14.2.2 投与の際は手袋を使用する等、注意すること。本剤が皮膚に接触した場合は直ちに石鹼及び水で完全に洗い流すこと。また、本剤が粘膜に接触した場合、水でしっかりと洗い流すこと。[14.1.3参照]

## 15. その他の注意

### 15.2 非臨床試験に基づく情報

本剤の遺伝毒性試験のうち、ラット小核試験の用量設定試験で陽性を示唆する結果が報告されている。また、他の葉酸代謝拮抗剤を用いたマウス小核試験で陽性の結果が報告されている。

# 臨床成績

「警告・禁忌を含む使用上の注意」等はP.4～10をご参照ください。

再発又は難治性のPTCL患者におけるジフォルタ<sup>®</sup>の有効性及び安全性データは、評価資料に含めた国内第I/II相臨床試験(PDX-JP1試験)及び海外第II相臨床試験(PROPEL試験)の2試験から得られた成績を用いています。

また、海外第II相臨床試験(PROPEL試験)[P.25～35]は、世界保健機構(WHO)分類第4版では成熟T/NK細胞腫瘍に含まれない芽球性NK細胞リンパ腫4例、節外性末梢性T/NK細胞リンパ腫(非特定期型)1例が含まれています。

## 1. 国内第I/II相臨床試験(PDX-JP1試験)<sup>1), 2)</sup>

### 日本人再発又は難治性のPTCL患者を対象としたジフォルタ<sup>®</sup>の第I/II相臨床試験(用量設定試験)

1) 社内資料:日本人再発・難治性末梢性T細胞リンパ腫患者を対象としたPDXの第I/II相臨床試験, PDX-JP1試験(承認時評価資料)

2) Maruyama, D., *et al.*: Cancer Sci., 108(10):2061, 2017.

本試験は、ムンディファーマ株式会社の支援により行われた。著者に、ムンディファーマ株式会社より、講演料、コンサルタント料等を受領している者が含まれる。

#### 〔第I相部分〕

#### 試験概要

**試験デザイン**：非盲検、単群、非無作為化、多施設共同、用量設定

**目的**：日本人再発又は難治性のPTCL患者を対象とし、葉酸及びビタミンB<sub>12</sub>併用下でジフォルタ<sup>®</sup>を投与した際の安全性及び忍容性を確認し、推奨用法・用量を決定した。また、薬物動態についても検討した。

**対象**：日本人再発又は難治性のPTCL患者 3例

〔計画時〕 3～12例(各コホート3～6例)

〔解析時〕 安全性解析対象 3例、有効性解析対象 3例

**用法・用量**：葉酸及びビタミンB<sub>12</sub>併用下で、ジフォルタ<sup>®</sup>を週1回、6週連続静脈内投与した後、1週休薬した(6/7週投与)。検討用量は30mg/m<sup>2</sup>又は20mg/m<sup>2</sup>の2段階(各コホートとも6/7週投与)とし、推奨用法・用量が30mg/m<sup>2</sup>、6/7週となった場合、第II相部分に移行した。

・コホート1：プラトレキサートとして1回あたり30mg/m<sup>2</sup>(体表面積)

・コホート2：プラトレキサートとして1回あたり20mg/m<sup>2</sup>(体表面積)

**投与期間**：用量制限毒性(DLT)評価期間はジフォルタ<sup>®</sup>投与開始から7週間とした。DLTはDLT評価期間中に発現し、ジフォルタ<sup>®</sup>との因果関係が否定できないと判断された有害事象のうち、以下の規定に該当するものとした。

DLTが発現した場合は患者へのジフォルタ<sup>®</sup>投与を中止し、安全性フォローアップ期間へと移行した。

・Grade 3/4の非血液毒性(悪心、嘔吐、下痢を除く)

・7日間以上継続するGrade 3の悪心、嘔吐、下痢。Grade 4の悪心、嘔吐、下痢

・Grade 3以上の発熱性好中球減少症、又は7日間以上継続するGrade 4の好中球数減少

・7日間以上継続するGrade 4の血小板数減少(血小板輸血を実施した場合も含む)

・ジフォルタ<sup>®</sup>の投与中断が3回以上必要な有害事象

患者から自由意思による文書同意が得られた場合は、DLT評価期間完了後もジフォルタ<sup>®</sup>の投与を継続できることとした。

**評価項目**：安全性、忍容性及び薬物動態

**6. 用法・用量** 通常、成人には、プラトレキサートとして、1日1回30mg/m<sup>2</sup>(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。

## 〔第Ⅱ相部分〕

## 試験概要

**試験デザイン**：非盲検、単群、非無作為化、多施設共同

**目的**：第Ⅰ相部分で決定された推奨用法・用量における有効性、安全性及び薬物動態を検討した。

**対象**：日本人再発又は難治性のPTCL患者 22例

〔計画時〕 20例

〔解析時〕 安全性解析対象 22例、有効性解析対象 20例

**用法・用量**：葉酸及びビタミンB<sub>12</sub>併用下で、ジフォルタ<sup>®</sup>30mg/m<sup>2</sup>を週1回、6週連続静脈内投与した後、1週休薬した。7週を1サイクルとし、投与を繰り返した。

**投与期間**：投与開始から以下の投与中止基準に該当するまでとした。

- ・病勢進行 (PD) が認められた場合
- ・T細胞リンパ腫に対する新たな治療を開始する場合
- ・DLTが発現した場合
- ・最低用量 (20mg/m<sup>2</sup>) において忍容不能な有害事象が発現した場合
- ・ジフォルタ<sup>®</sup>との因果関係が否定できないと判断された有害事象により、3 Visit連続してジフォルタ<sup>®</sup>の投与を中断した場合 (同一の有害事象とは限らない)
- ・併用禁止の薬剤を使用又は非薬物療法を実施した場合
- ・患者が妊娠した場合
- ・患者が同意を撤回した場合
- ・治験責任/分担医師が患者の治験継続が不適切と判断した場合

**評価項目**：〔主要評価項目〕

第Ⅱ相部分の画像評価委員会のCT画像評価に基づく客観的奏効割合 (ORR)

〔副次評価項目〕

奏効期間 (DoR)、奏効到達期間 (TTR)、無増悪生存期間 (PFS)、全生存期間 (OS)、標的病変の最大縮小率、標的病変の縮小率の推移、治験責任/分担医師のCT画像評価に基づくORRなど

〔その他の評価項目〕

安全性、薬物動態など

**解析計画**：ORRは、有効性解析対象全例のうち最良総合効果が、CR (完全奏効)、CRu (不確定完全奏効) 又はPR (部分奏効) と評価された患者の割合とし、本剤の真のORRが閾値奏効割合 (10%) 以下であるか否かを二項検定で検討した (有意水準片側10%)。

また、スクリーニング時の背景因子 (年齢、性別、先行治療歴レジメン数など) 別に、第Ⅰ相部分と第Ⅱ相部分を合計したORRの層別解析 (サブグループ解析) を実施した。

# 臨床成績

## 参考

### 総合効果 (Overall response) 判定規準 (画像評価委員会の判定)

リンパ腫の効果判定は、「造血器腫瘍取扱い規約 第1版<sup>4)</sup>」に基づいています。

| 総合効果 | 標的病変の正常化<br>ならびにSPD |                        | 非標的病変   |              | 肝腫大<br>脾腫大<br>腎腫大 | 腫瘍関連<br>症状と<br>腫瘍関連<br>検査値異常 | 骨髄浸潤         | 新病変           |    |
|------|---------------------|------------------------|---------|--------------|-------------------|------------------------------|--------------|---------------|----|
|      | 節性                  | 節外性                    | 節性      | 節外性          |                   |                              |              |               |    |
| ①    | CR                  | 正常                     | 消失      | 正常           | 消失                | 正常                           | 陰性           | なし            |    |
| ②    | CRu                 | 正常                     | 消失      | 正常           | 消失                | 正常                           | 不確定          | なし            |    |
| ③    |                     | 75%以上縮小                |         | 正常           | 消失                | 消失                           | 正常           | 陰性 or<br>不確定  | なし |
| ④    | PR                  | 75%以上縮小                |         | 正常           | 消失                | 消失                           | 正常           | 陽性            | なし |
|      |                     | 50%以上縮小                |         | 正常 or<br>非増大 | 消失 or<br>非増大      | 消失 or<br>非増悪                 | 正常           | 問わない<br>(未検可) | なし |
| ⑤    | SD                  | 50%未満の縮小かつ<br>50%未満の増大 |         | 正常 or<br>非増大 | 消失 or<br>非増大      | 消失 or<br>非増悪                 | 正常 or<br>非増悪 | 問わない<br>(未検可) | なし |
| ⑥    | PD                  | 50%以上増大                | 50%以上増大 | 増大           | 増大                | 増悪                           | 増悪           | 陰性化後<br>の陽性   | あり |
| ⑦    | RD                  |                        | 再腫大     | 再腫大          | 再出現               | 再出現                          | 再出現          |               |    |

SPD：二方向積和

CR：完全奏効、CRu：不確定完全奏効、PR：部分奏効、SD：病勢安定、PD：病勢進行、RD：再燃

・いったん総合効果がCR又はCRuと判定された後にPDと判定された場合はRDとする。

・ただし、上記の評価項目のいずれかでも評価不能であれば総合効果は「評価不能 (not evaluable; NE)」とする。

・Re-stagingに際しては、標的病変、節性非標的病変、節外性非標的病変、骨髄浸潤、新病変出現の有無につき評価し、総合効果をCR、CRu、PR、SD、PD、RDのいずれかに判定する。

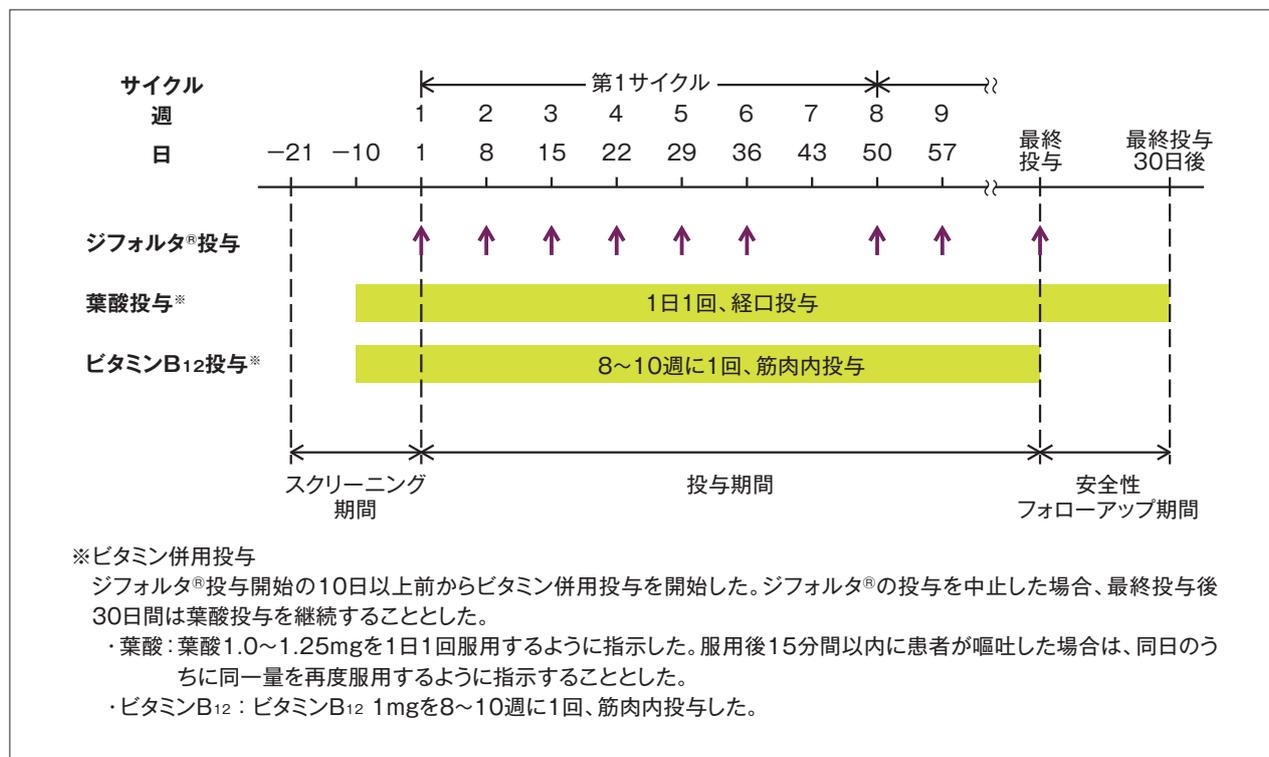
[国内第I/II相臨床試験 (PDX-JP1試験)]

## 選択基準・除外基準

| 国内第I/II相臨床試験 (PDX-JP1試験) |  |
|--------------------------|--|
| 主な選択基準                   | <p>■20歳以上の日本人患者</p> <p>■病変の生検病理診断にて組織学的にPTCLと診断された患者。なお、本試験では、WHO分類第4版における成熟T細胞・NK細胞腫瘍のうち、以下に該当するものをPTCLと定義した(病理組織判定のための標本の提供を必須とした)。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・節外性NK/T細胞リンパ腫、鼻型</li> <li>・腸管症関連T細胞リンパ腫</li> <li>・肝脾T細胞リンパ腫</li> <li>・皮下脂肪組織炎様T細胞リンパ腫</li> <li>・末梢性T細胞リンパ腫、非特定型</li> <li>・血管免疫芽球性T細胞リンパ腫</li> <li>・未分化大細胞型リンパ腫、ALK陽性</li> <li>・未分化大細胞型リンパ腫、ALK陰性</li> <li>・形質転換菌状息肉症*</li> </ul> <p>*本試験では、病理学的に細胞が大型化し、腫瘤を形成している菌状息肉症を形質転換菌状息肉症と定義した。</p> <p>■1レジメン以上の抗悪性腫瘍剤(全身性副腎皮質ステロイド剤はレジメン数に含めない)による治療歴を有する再発又は難治性患者など</p> |
| 主な除外基準                   | <p>■ジフォルタ®投与開始前21日以内に化学療法剤もしくは高用量(プレドニゾン換算10mg/日相当量を超える)の全身性副腎皮質ステロイド剤の投与を受けた、又は治験期間中に上述の薬剤及びその他の抗悪性腫瘍剤の併用を予定している患者。ただし、ジフォルタ®投与開始の21日以前から一定の用法・用量で低用量(プレドニゾン換算10mg/日相当量以下)の全身性副腎皮質ステロイド剤、局所又は鼻腔内投与の副腎皮質ステロイド剤が投与され、腫瘍の縮小が認められない場合に限り、その治療をジフォルタ®投与中止まで継続することができる。など</p>   |

# 臨床成績

## 試験デザイン



[国内第I/II相臨床試験 (PDX-JP1試験)]

## 患者背景 (安全性解析対象集団)

| 背景因子   |                     | 第I相<br>n (%) | 第II相<br>n (%) | 合計<br>(第I相+第II相)<br>n (%) |
|--|---------------------|--------------|---------------|---------------------------|
| 対象例数   |                     | 3            | 22            | 25                        |
| 性別   | 男                   | 3 (100)      | 14 (63.6)     | 17 (68.0)                 |
|  | 女                   | 0            | 8 (36.4)      | 8 (32.0)                  |
| 年齢 [歳]   | 65未満                | 3 (100)      | 4 (18.2)      | 7 (28.0)                  |
|  | 65以上                | 0            | 18 (81.8)     | 18 (72.0)                 |
|  | 中央値                 | 56.0         | 71.5          | 71.0                      |
| 先行治療歴 (抗悪性腫瘍剤)<br>レジメン数<br>(副腎皮質ステロイド単独治療は含めず) | 1                   | 0            | 4 (18.2)      | 4 (16.0)                  |
|  | 2                   | 0            | 8 (36.4)      | 8 (32.0)                  |
|  | 3                   | 0            | 2 (9.1)       | 2 (8.0)                   |
|  | 4以上                 | 3 (100)      | 8 (36.4)      | 11 (44.0)                 |
|  | 最小値                 | 5            | 1             | 1                         |
|  | 最大値                 | 8            | 8             | 8                         |
|  | 中央値                 | 6.0          | 2.0           | 3.0                       |
| 直近の抗悪性腫瘍剤による治療効果                               | CR                  | 1 (33.3)     | 7 (31.8)      | 8 (32.0)                  |
|  | CRu                 | 0            | 0             | 0                         |
|  | PR                  | 0            | 3 (13.6)      | 3 (12.0)                  |
|  | SD                  | 1 (33.3)     | 5 (22.7)      | 6 (24.0)                  |
|  | PD                  | 0            | 2 (9.1)       | 2 (8.0)                   |
|  | UE/NE <sup>*1</sup> | 1 (33.3)     | 5 (22.7)      | 6 (24.0)                  |
| 先行治療歴 (抗悪性腫瘍剤)<br>レジメン名 (重複集計)                 | 化学療法                | 3 (100)      | 22 (100)      | 25 (100)                  |
|  | モノクローナル抗体           | 2 (66.7)     | 3 (13.6)      | 5 (20.0)                  |
|  | 副腎皮質ステロイド*          | 2 (66.7)     | 6 (27.3)      | 8 (32.0)                  |
|  | 自家造血幹細胞移植           | 0            | 2 (9.1)       | 2 (8.0)                   |
|  | その他                 | 0            | 0             | 0                         |
| 先行治療歴 (放射線)                                    | 無                   | 3 (100)      | 18 (81.8)     | 21 (84.0)                 |
|  | 有                   | 0            | 4 (18.2)      | 4 (16.0)                  |
| 先行治療歴 (その他)                                    | 無                   | 3 (100)      | 21 (95.5)     | 24 (96.0)                 |
|  | 有                   | 0            | 1 (4.5)       | 1 (4.0)                   |
| 病型分類 (中央診断)                                    | 末梢性T細胞リンパ腫、非特定型     | 2 (66.7)     | 10 (45.5)     | 12 (48.0)                 |
|  | 血管免疫芽球形T細胞リンパ腫      | 0            | 9 (40.9)      | 9 (36.0)                  |
|  | 未分化大細胞型リンパ腫、ALK陽性   | 0            | 0             | 0                         |
|  | 未分化大細胞型リンパ腫、ALK陰性   | 1 (33.3)     | 1 (4.5)       | 2 (8.0)                   |
|  | 節外性NK/T細胞リンパ腫、鼻型    | 0            | 0             | 0                         |
|  | 腸管症関連T細胞リンパ腫        | 0            | 0             | 0                         |
|  | 肝脾T細胞リンパ腫           | 0            | 0             | 0                         |
|  | 皮下脂肪組織炎様T細胞リンパ腫     | 0            | 0             | 0                         |
|  | 形質転換菌状息肉症           | 0            | 0             | 0                         |
|  | その他                 | 0            | 2 (9.1)       | 2 (8.0)                   |
| 病期分類 (Ann Arbor分類)<br>(形質転換菌状息肉症以外)            | Stage I             | 0            | 2 (9.1)       | 2 (8.0)                   |
|  | Stage II            | 0            | 0             | 0                         |
|  | Stage III           | 2 (66.7)     | 10 (45.5)     | 12 (48.0)                 |
|  | Stage IV            | 1 (33.3)     | 10 (45.5)     | 11 (44.0)                 |
| ECOG PS (投与開始時)                                | 0                   | 1 (33.3)     | 11 (50.0)     | 12 (48.0)                 |
|  | 1                   | 2 (66.7)     | 11 (50.0)     | 13 (52.0)                 |
|  | 2                   | 0            | 0             | 0                         |

※1 評価不可能/評価不能

# 臨床成績

## 推奨用法・用量

第I相部分のDLT評価において、コホート1の3例はいずれもDLTを発現しませんでした。したがって、推奨用法・用量は30mg/m<sup>2</sup>を週1回、6週連続投与した後、1週休薬する、7週間を1サイクルとしたスケジュール(6/7週投与)となりました。

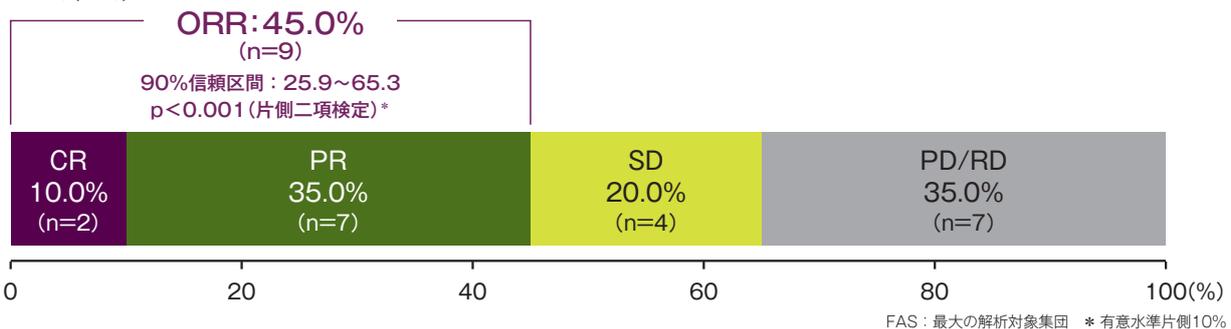
## 有効性

### (1) 第II相部分の画像評価委員会のCT画像評価に基づく客観的奏効割合 (ORR) [主要評価項目]

第II相部分のORRは45.0% (9/20例、90%信頼区間:25.9~65.3%) であり、二項検定により本剤の真のORRが閾値奏効割合 (10%) を有意に上回ることが示されました (p<0.001)。

#### 画像評価委員会のCT画像評価に基づくORR (第II相、FAS)

N=20(FAS)



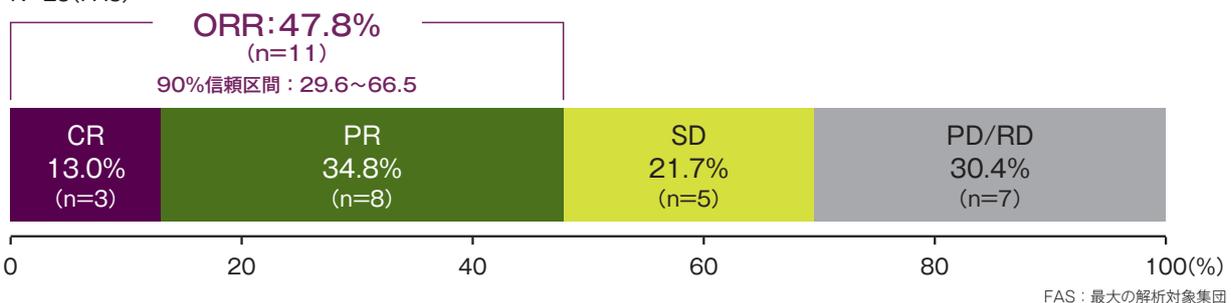
なお、治験責任/分担医師のCT画像評価に基づくORR (副次評価項目) も、45.0% (9/20例、90%信頼区間:25.9~65.3%) でした。

### (2) 第I相部分と第II相部分の合計の画像評価委員会のCT画像評価に基づくORR [主要評価項目の副次解析]

第I相部分と第II相部分の合計の画像評価委員会のCT画像評価に基づくORR (主要評価項目の副次解析) は、47.8% (11/23例、90%信頼区間:29.6~66.5%) でした。

#### 画像評価委員会のCT画像評価に基づくORR (第I相+第II相、FAS)

N=23(FAS)



[国内第I/II相臨床試験 (PDX-JP1試験)]

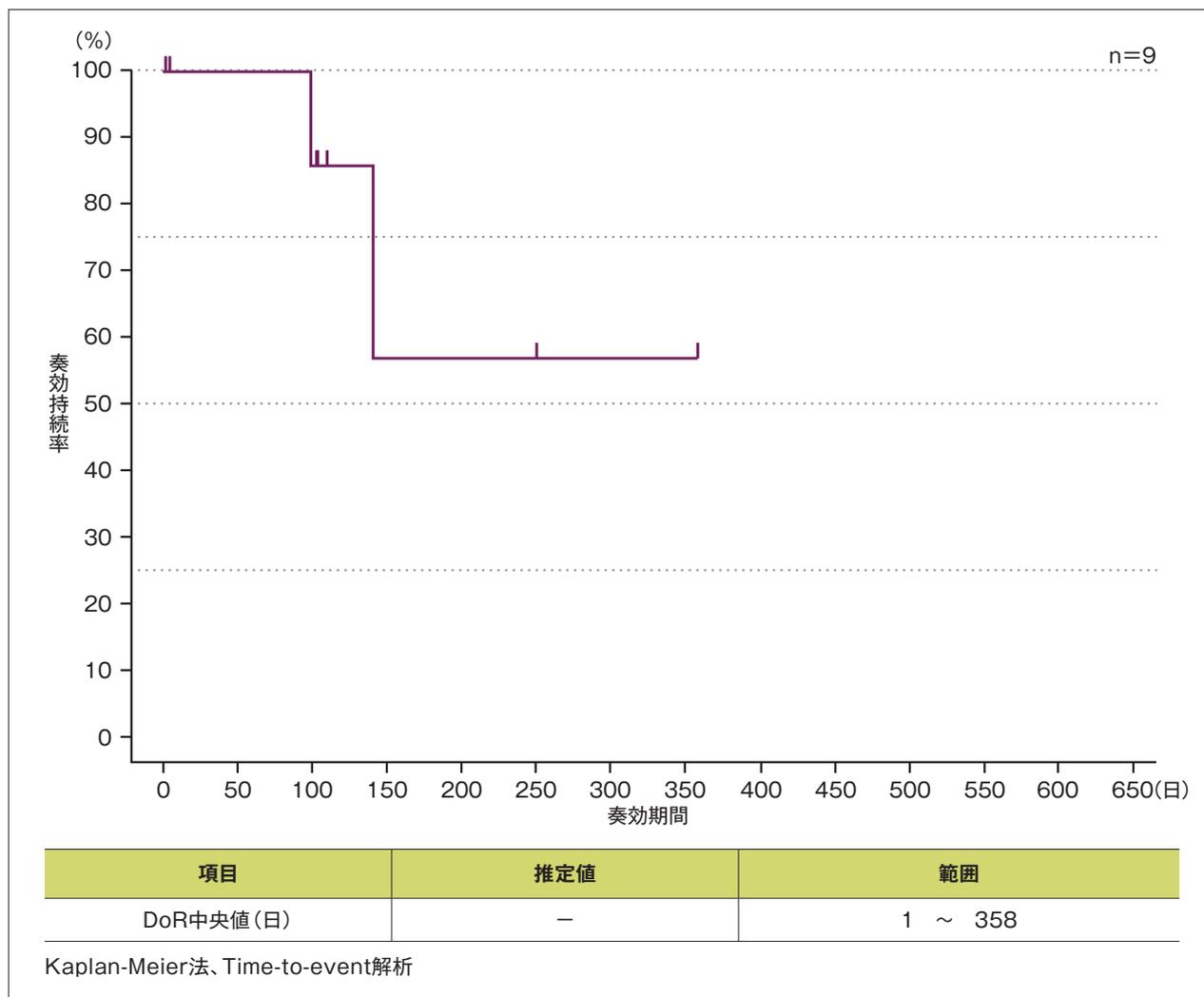
### (3) 第II相部分の画像評価委員会のCT画像評価に基づく奏効到達期間 (TTR) [副次評価項目]

第II相部分の奏効例は9例で、いずれも第1サイクルで奏効を示しました。

### (4) 第II相部分の画像評価委員会のCT画像評価に基づく奏効期間 (DoR) [副次評価項目]

第II相部分のDoR中央値は、データカットオフ時点で未達でした。

#### 画像評価委員会のCT画像評価に基づくDoR (第II相、FAS)



FAS：最大の解析対象集団

Maruyama, D., *et al.*: Cancer Sci., 108 (10):2061, 2017.

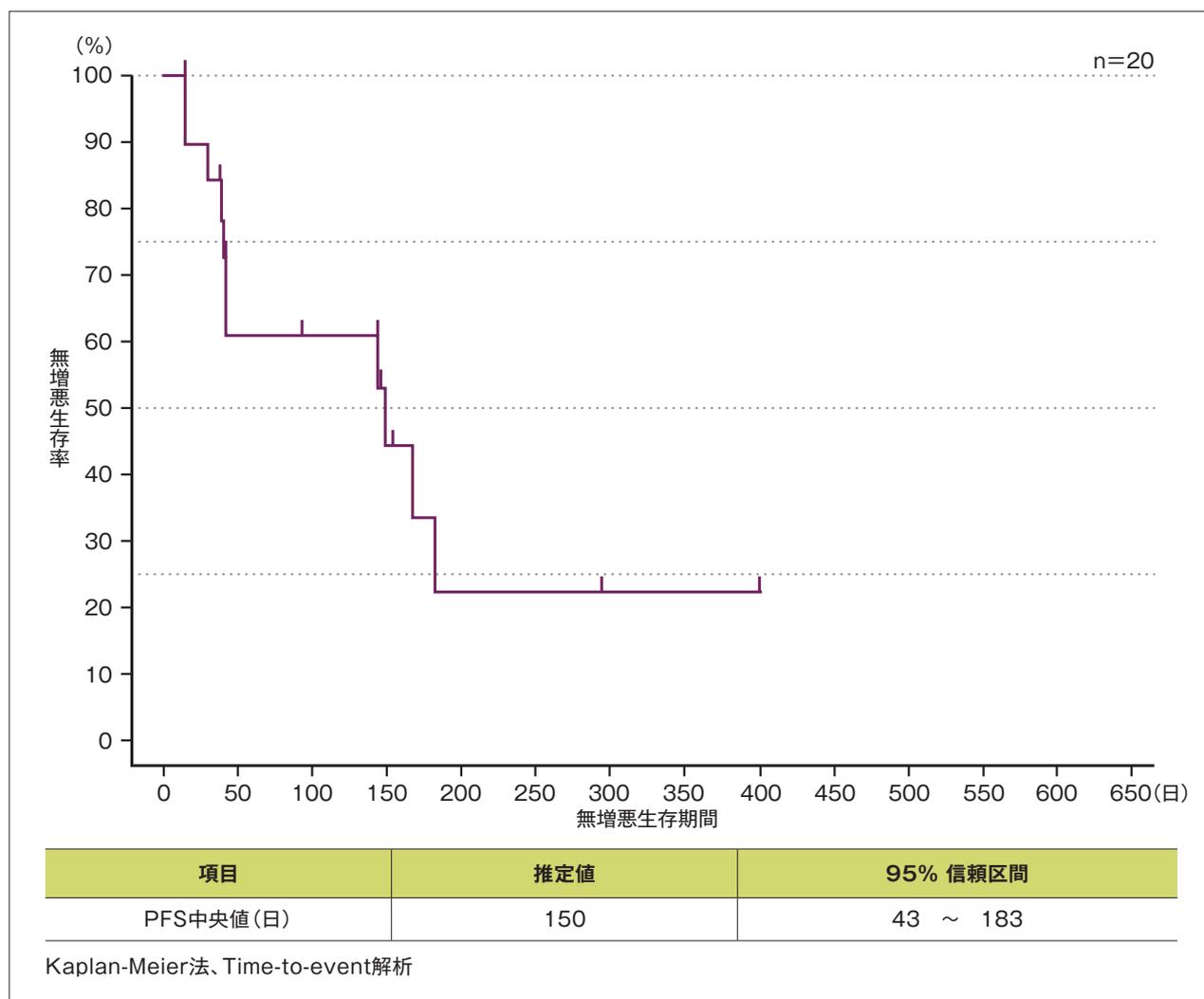
**6. 用法・用量** 通常、成人には、プラトレキサートとして、1日1回30mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を3~5分間かけて、週1回、静脈内投与する。これを6週連続で行い、7週目は休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

# 臨床成績

## (5) 第II相部分の画像評価委員会のCT画像評価に基づく無増悪生存期間 (PFS) [副次評価項目]

第II相部分のPFS中央値は150日 (95%信頼区間:43~183日) でした。

### 画像評価委員会のCT画像評価に基づくPFS (第II相、FAS)



FAS : 最大の解析対象集団

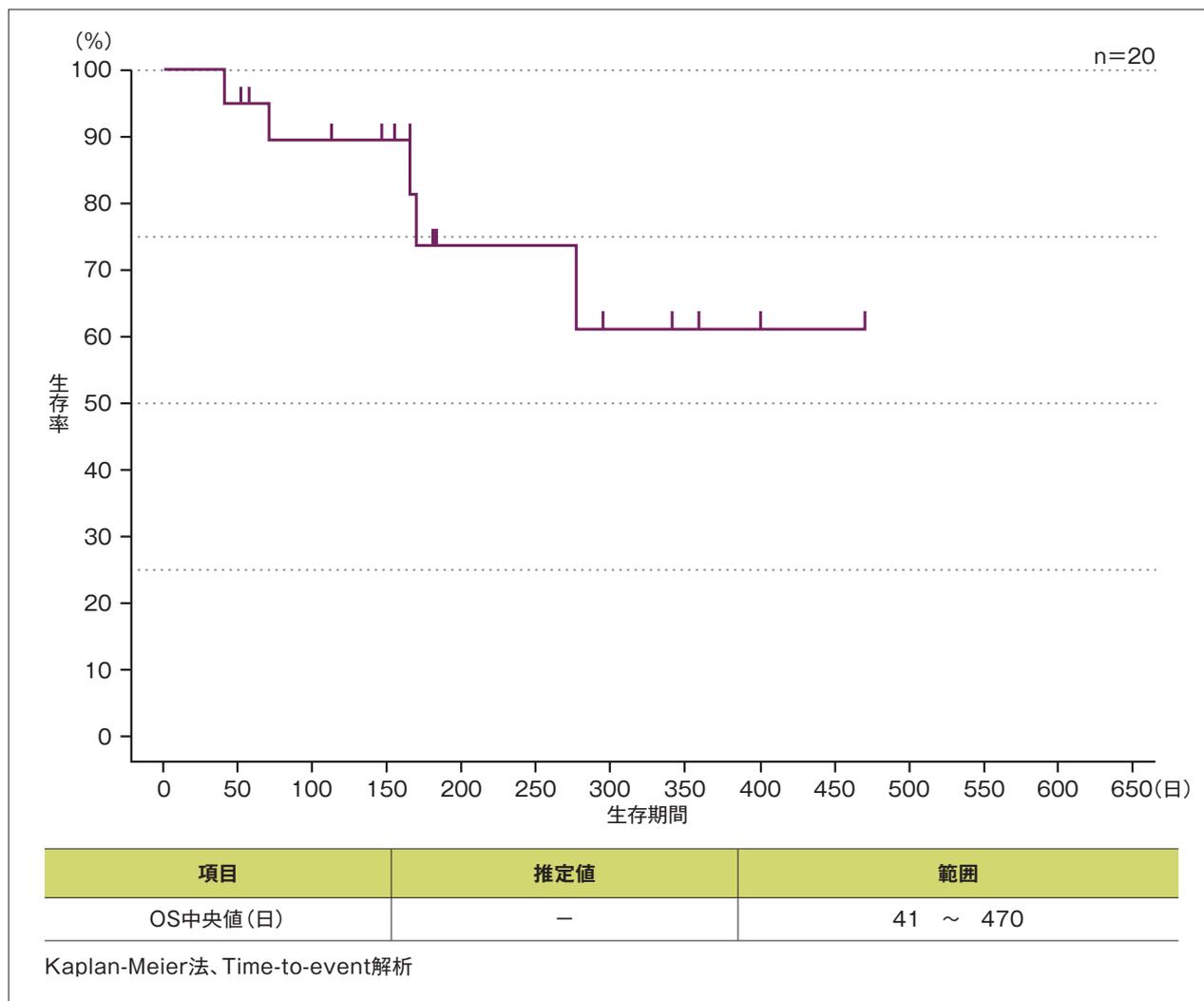
Maruyama, D., *et al.*: Cancer Sci., 108(10):2061, 2017.

[国内第I/II相臨床試験 (PDX-JP1試験)]

## (6) 第II相部分の全生存期間 (OS) [副次評価項目]

第II相部分のOS中央値はデータカットオフ時点で未達であり、生存率は投与開始後1年時点で61%でした。

### OS (第II相、FAS)



FAS：最大の解析対象集団

Maruyama, D., *et al.*: Cancer Sci., 108(10):2061, 2017.

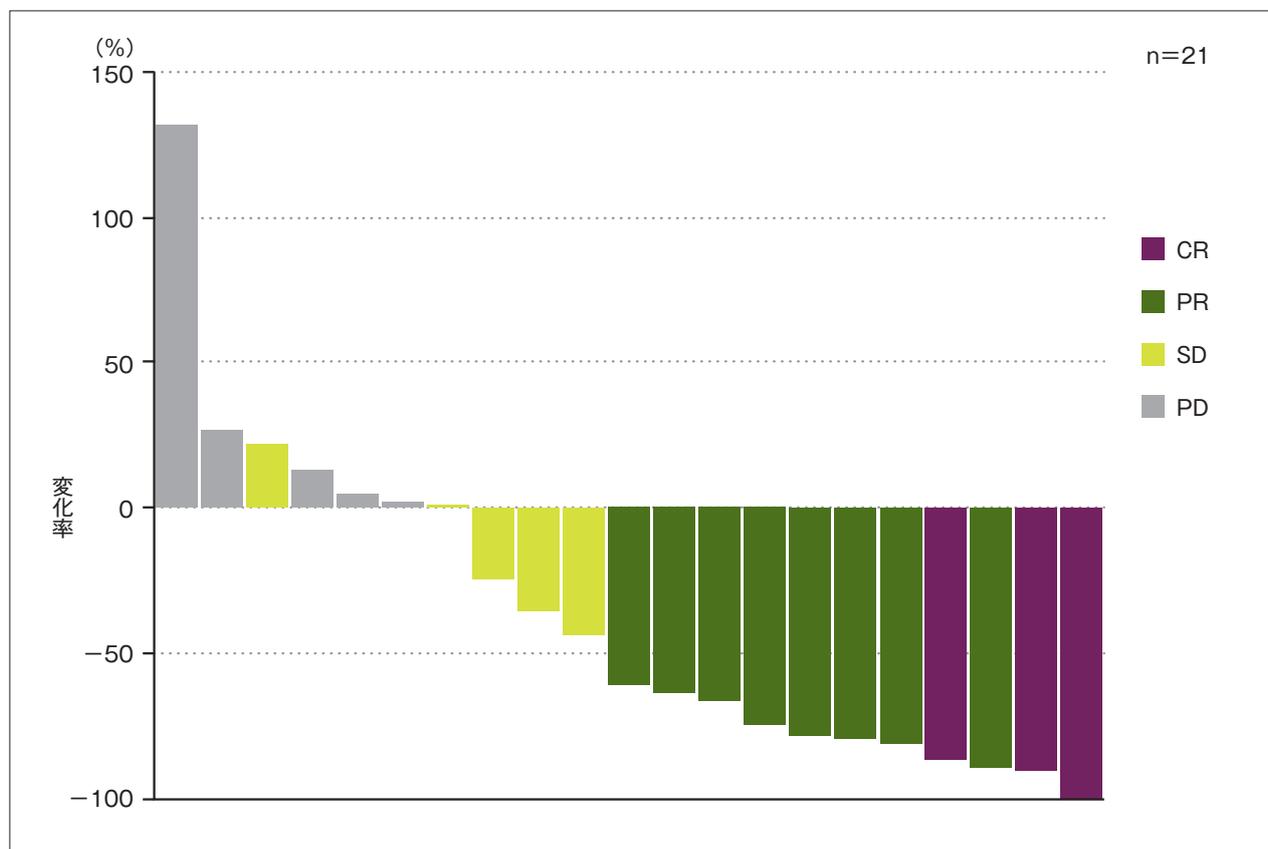
# 臨床成績

## (7) 第I相部分と第II相部分の各症例における標的病変の最大縮小率 【副次評価項目】

画像評価委員会によるCT画像評価に基づき、第I相部分と第II相部分の各症例における標的病変の最大縮小率を算出しました。

変化率が0%未満の症例（標的病変のSPDが縮小した症例）の割合は66.7%（14/21例）で、変化率が0%以上の症例（標的病変のSPDが増大した割合）の割合は33.3%（7/21例）でした。

### 標的病変の最大縮小率（第I相+第II相、FAS）



SPD: 二方向積和 FAS: 最大の解析対象集団

・CR~PDは最良総合効果（画像評価委員会によるCT画像評価結果に基づく）

・第I相と第II相を合計したFAS 23例のうち、ジフォルタ®投与開始後のCT画像が存在しない第II相の2例を除く21例を対象とした。

[国内第I/II相臨床試験 (PDX-JP1試験)]

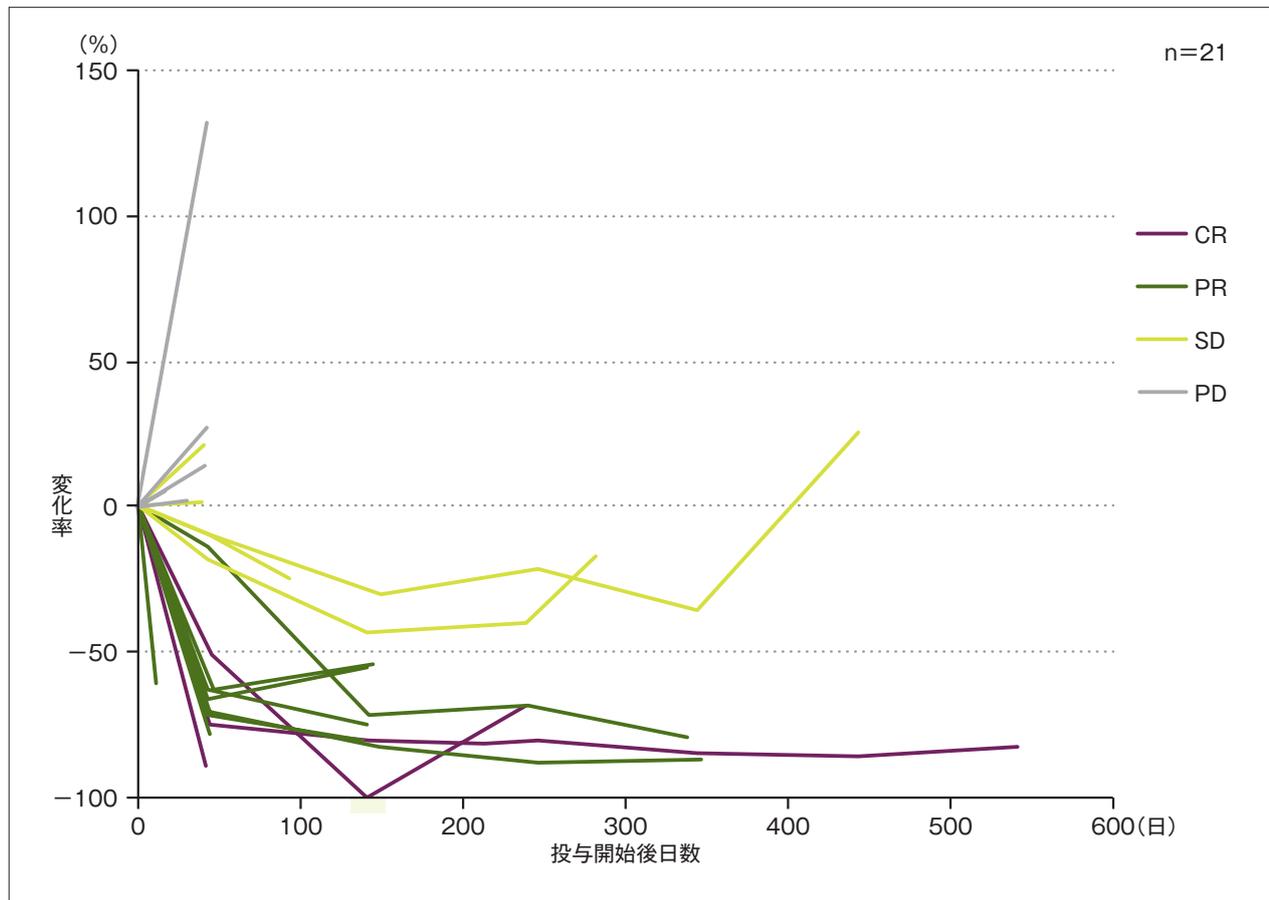
## (8) 第I相部分と第II相部分の各症例における標的病変の縮小率の推移 [副次評価項目]

画像評価委員会によるCT画像評価に基づき、第I相部分と第II相部分の各症例における標的病変の縮小率を時期別に算出しました。

CR及びPRの症例の多くは第1サイクル終了までに50%を超える病変の縮小がみられ、一定期間その状態が保たれました。SDの症例の一部では第1サイクル終了までに病変の増大がみられましたが、他の症例では投与開始後に病変が徐々に縮小し、一定期間その状態が保たれました。

PDと判定された症例では第1サイクル終了までに病変の増大がみられました。

### 標的病変の縮小率の推移 (第I相+第II相、FAS)



FAS：最大の解析対象集団

・CR～PDは最良総合効果 (画像評価委員会によるCT画像評価結果に基づく)

・第I相と第II相を合計したFAS 23例のうち、ジフォルタ<sup>®</sup>投与開始後のCT画像が存在しない第II相の2例を除く21例を対象とした。

# 臨床成績

## (9) スクリーニング時の患者背景因子による、第I相部分と第II相部分を合計した ORRの層別解析(サブグループ解析)

画像評価委員会のCT画像評価結果に基づくORRについて、以下の患者背景因子別の層別解析を行いました。

スクリーニング時の患者背景因子：性別、年齢、先行治療歴(抗悪性腫瘍剤)レジメン数、直近の抗悪性腫瘍剤による治療効果、病型分類(中央診断)、病期分類(Ann Arbor分類(形質転換菌状息肉症以外))、ECOG PS(投与開始時)、LDH(投与開始時)、標的病変の最大腫瘍径、画像評価委員会判定によるSPD(cm<sup>2</sup>)

### スクリーニング時の患者背景因子によるORRの層別解析(第I相+第II相、FAS)

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

FAS：最大の解析対象集団

\* 対象例数10例未満は%及び90%信頼区間を記載せず

※1 評価不可能/評価不能

[国内第I/II相臨床試験 (PDX-JP1試験)]

## 安全性

## 副作用及び有害事象[その他の評価項目]

副作用は、第I相及び第II相ともに安全性解析対象集団全例(第I相：3/3例、第II相：22/22例(100%))に発現しました。第I相と第II相の合計で、主な副作用(発現頻度30%以上)は、口内炎が84.0%(21/25例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)増加が60.0%(15/25例)、貧血が56.0%(14/25例)、リンパ球減少症が44.0%(11/25例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)増加が40.0%(10/25例)、好中球減少症及び血小板減少症が各36.0%(9/25例)、血小板数減少が32.0%(8/25例)でした。

本試験で1例が死亡しましたが、死因の肺炎は原疾患の肺浸潤によるものと判断されたため、ジフォルタ<sup>®</sup>との因果関係は「関連なし」とされました。

重篤な有害事象は48.0%(12/25例)に発現し、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が2例以上で認められました。

投与中止に至った有害事象は24.0%(6/25例)に発現し、腹膜炎、敗血症、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、発熱性好中球減少症、口内炎、薬疹、腎機能障害が各1例ずつ認められました(重複集計)。

減量に至った有害事象は28.0%(7/25例)に発現し、口内炎(6例)、皮膚潰瘍(1例)が認められました。

投与中断に至った有害事象は88.0%(22/25例)に発現し、主に口内炎[56.0%(14/25例)]が認められました。

## 主な副作用(発現頻度30%以上)[第I相+第II相]

|         | 安全性解析対象集団(25例) |           |          |          |           |
|---------|----------------|-----------|----------|----------|-----------|
|         | Grade 1        | Grade 2   | Grade 3  | Grade 4  | 合計        |
|         | n(%)           | n(%)      | n(%)     | n(%)     | n(%)      |
| 口内炎     | 5 (20.0)       | 11 (44.0) | 5 (20.0) | 0        | 21 (84.0) |
| ALT増加   | 5 (20.0)       | 8 (32.0)  | 2 (8.0)  | 0        | 15 (60.0) |
| 貧血      | 4 (16.0)       | 5 (20.0)  | 4 (16.0) | 1 (4.0)  | 14 (56.0) |
| リンパ球減少症 | 1 (4.0)        | 0         | 4 (16.0) | 6 (24.0) | 11 (44.0) |
| AST増加   | 5 (20.0)       | 3 (12.0)  | 2 (8.0)  | 0        | 10 (40.0) |
| 好中球減少症  | 0              | 4 (16.0)  | 4 (16.0) | 1 (4.0)  | 9 (36.0)  |
| 血小板減少症  | 2 (8.0)        | 3 (12.0)  | 2 (8.0)  | 2 (8.0)  | 9 (36.0)  |
| 血小板数減少  | 0              | 2 (8.0)   | 6 (24.0) | 0        | 8 (32.0)  |

MedDRA ver.18.1に基づく  
GradeはNCI-CTCAE ver.3.0を用いて評価

## 2. 海外第Ⅱ相臨床試験 (PROPEL ※試験:PDX-008試験)<sup>3)</sup>

※ Pralatrexate in Patients with Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma

### 再発又は難治性のPTCL患者におけるジフォルタ<sup>®</sup>の第Ⅱ相臨床試験(海外データ)

3) 社内資料: 再発・難治性末梢性T細胞リンパ腫患者を対象としたPDXの海外第Ⅱ相臨床試験, PDX-008試験(承認時評価資料)

#### 試験概要

試験デザイン: 単群、非無作為化、多施設国際共同、オープン試験

目的: 再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫患者に、葉酸及びビタミンB<sub>12</sub>併用下で、ジフォルタ<sup>®</sup>を投与した際の有効性を検討した。また、安全性及び薬物動態についても検討した。

対象: 再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫患者 111例

[計画時] 100例

[解析時] 安全性解析対象 111例、有効性解析対象 109例

用法・用量: 葉酸及びビタミンB<sub>12</sub>併用下で、ジフォルタ<sup>®</sup>30mg/m<sup>2</sup>を週1回、6週連続静脈内投与した後、1週休薬した。7週を1サイクルとし、投与を繰り返した。

投与期間: 投与開始から以下の投与中止基準に該当するまでとした。

- ・病勢進行
- ・T細胞リンパ腫に対する放射線療法の開始又は全身性化学療法/生物学的製剤療法の開始
- ・本試験で認められている最低用量(20mg/m<sup>2</sup>/週)の投与に忍容不能な有害事象の発現
- ・ジフォルタ<sup>®</sup>に関連する有害事象により3回連続して投与中断する場合
- ・ジフォルタ<sup>®</sup>の投与間隔が3週を超える場合
- ・試験の参加に支障を来すような有害事象、併発疾患、状態又は処置合併症が発現した場合
- ・同意の撤回
- ・患者の死亡
- ・治験責任医師の判断
- ・治験依頼者の判断
- ・ジフォルタ<sup>®</sup>投与が24ヵ月に達した場合

評価項目: [主要評価項目]

IWC1999<sup>5)</sup>を用いた中央判定に基づく客観的奏効割合(ORR)

[副次評価項目]

IWC1999を用いた治験責任医師の判定に基づくORR、

IWC1999を用いた中央判定に基づく奏効期間(DoR)、

IWC1999を用いた中央判定に基づく無増悪生存期間(PFS)、

全生存期間(OS)、標的病変の最大縮小率

[その他の評価項目]

IWC1999を用いた中央判定に基づく奏効到達期間(TTR)、安全性、薬物動態など

解析計画: ORRは、有効性解析対象のうち最良総合効果が、CR(完全奏効)、CRu(不確定完全奏効)又はPR(部分奏効)と評価された患者の割合とした。ORRの95%信頼区間の下限が閾値奏効割合(15%)以下であるか否かを評価した。

また、スクリーニング時の患者背景因子(年齢、性別、人種、先行治療レジメン数など)別に層別解析(サブグループ解析)を実施した。

参考文献) PROPEL試験は、O'Connor, OA., *et al.*: J. Clin. Oncol. ,29(9): 1182, 2011.にも掲載されていますので、ご参照ください。

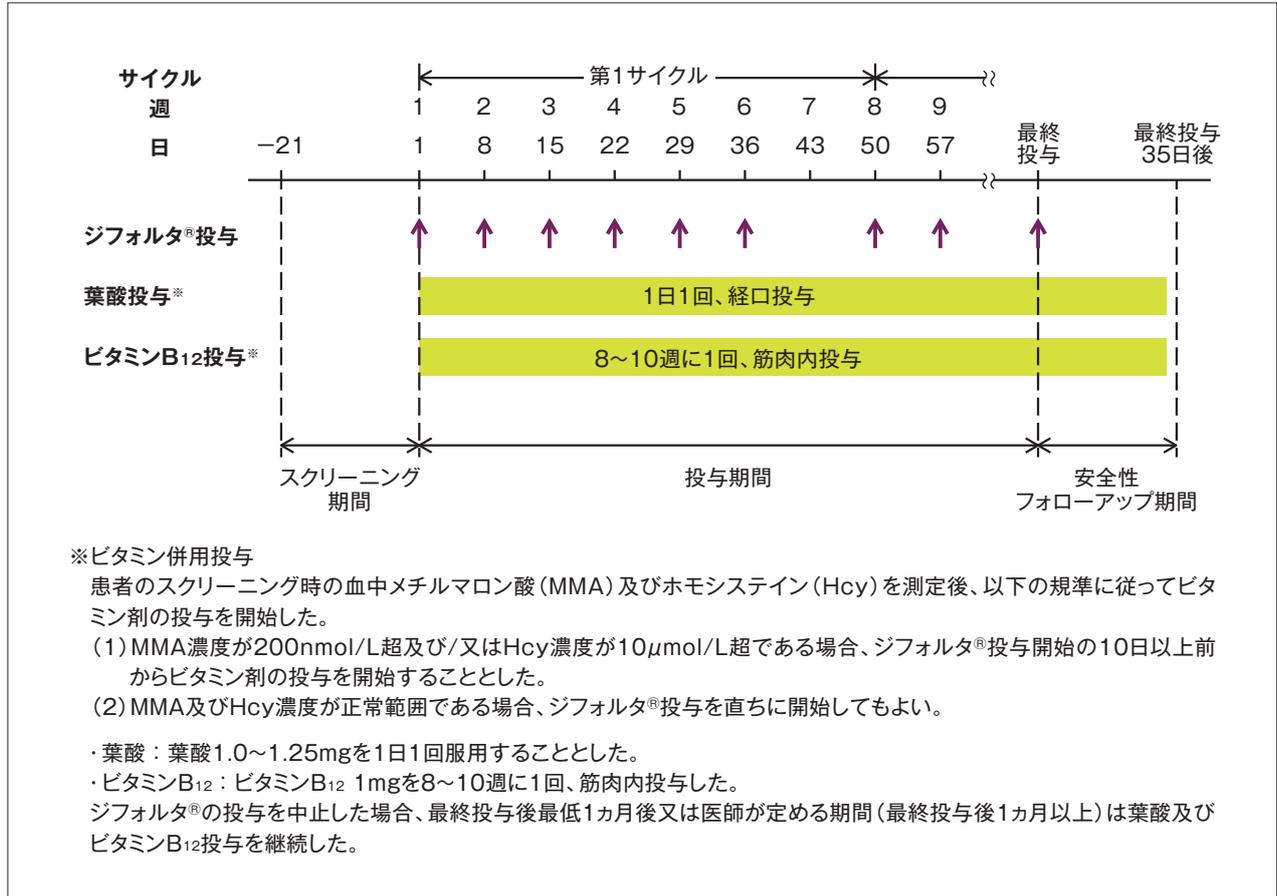
本試験は、Allos Therapeutics社の支援により実施された。著者に、ムンディファーマ株式会社、Allos Therapeutics社より、講演料、コンサルタント料等を受領している者が含まれる。

## 選択基準・除外基準

|        | 海外第Ⅱ相臨床試験 (PROPEL 試験)   |
|--------|---|
| 主な選択基準 | <p>■ 18歳以上の患者</p> <p>■ 組織学的又は細胞学的にRevised European American Lymphoma (REAL)分類を更新したWHO分類 (REAL WHO分類)により以下のPTCLであることが確認された患者。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ T/NK細胞白血病／リンパ腫<sup>※1</sup></li> <li>・ 成人T細胞白血病／リンパ腫 (HTLV-1陽性)</li> <li>・ 血管免疫芽球性T細胞リンパ腫</li> <li>・ 芽球性NK細胞リンパ腫 (皮膚病変、リンパ節病変又は内臓浸潤を伴う)<sup>※2</sup></li> <li>・ 未分化大細胞型リンパ腫 (全身発症型)</li> <li>・ 末梢性T細胞リンパ腫、非特定型</li> <li>・ T/NK細胞リンパ腫、鼻型</li> <li>・ 腸管症型T細胞リンパ腫</li> <li>・ 肝脾T細胞リンパ腫</li> <li>・ 節外性末梢性T/NK細胞リンパ腫、非特定型<sup>※1</sup></li> <li>・ 皮下脂肪組織炎様T細胞リンパ腫</li> <li>・ 形質転換菌状息肉症</li> </ul> <p>※1 REAL WHO分類において定義された病型ではなく、本試験で便宜的に設けられた病型<br/>         ※2 成熟T/NK細胞腫瘍ではなく、前駆リンパ球性腫瘍に分類された病型</p> <p>■ 1レジメン以上の先行治療後に病勢進行が記録されている患者。ただし、先行治療が治験薬又は生物学的製剤のみの治療歴である患者を除く。また、直近の先行治療後に明確な病勢進行を有していることとした。最初の診断後又は再発後に1回以上の生検を実施しPTCLの診断が確認されていること。さらに、先行治療で発現した毒性から回復していること。米国食品医薬品局 (FDA) が承認したモノクローナル抗体治療を受けた患者についても治療後に病勢進行となった場合は時期に関係なく組み入れ可能とした。</p> <p>など</p> |
| 主な除外基準 | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 過去にジフォルタ<sup>®</sup>の投与を受けたことがある患者</li> <li>■ 同種幹細胞移植を受けた患者</li> <li>■ 他の活動性悪性腫瘍を合併している患者</li> <li>■ 他の重篤な病状を有する患者</li> <li>■ 先行治療後の休薬期間の条件に合致しない患者</li> </ul>   |

# 臨床成績

## 試験デザイン



### ●試験登録患者における先行治療の成績

- 先行治療歴の中央値は、3レジメンでした。  
 また、初回診断からの経過期間の中央値は15.6ヵ月でした。  
 ※先行治療レジメン数(範囲):1~12
- 直近の治療に対し不応又は奏効が確認されていない患者は63%でした。
- いずれの先行治療に対しても不応又は奏効が確認されていない患者は24%でした。

[海外第II相臨床試験 (PROPEL試験)]

## 患者背景 (安全性評価対象集団)

| 背景因子              |                      | n (%)   |
|-------------------|----------------------|---------|
| 対象例数              |                      | 111     |
| 性別                | 男                    | 76 (68) |
|                   | 女                    | 35 (32) |
| 年齢 [歳]            | 65未満                 | 71 (64) |
|                   | 65以上                 | 40 (36) |
| 先行治療歴<br>レジメン数    | 1                    | 23 (21) |
|                   | 2                    | 30 (27) |
|                   | 3                    | 23 (21) |
|                   | 4                    | 14 (13) |
|                   | 5以上                  | 21 (19) |
|                   | 中央値                  | 3.0     |
|                   | 範囲                   | 1 - 12  |
| 先行治療歴             | CHOP                 | 78 (70) |
|                   | プラチナ製剤を含む併用化学療法      | 45 (41) |
|                   | 非プラチナ製剤を含む併用化学療法     | 43 (39) |
|                   | 単剤の化学療法              | 36 (32) |
|                   | 自家造血幹細胞移植            | 18 (16) |
|                   | ベキサロテン               | 15 (14) |
|                   | その他                  | 13 (12) |
|                   | ステロイド単剤              | 8 (7)   |
|                   | HyperCVAD            | 8 (7)   |
|                   | Denileukin diftitox* | 7 (6)   |
|                   | 治験薬 (全身療法)           | 7 (6)   |
|                   | 直近の先行全身治療による治療効果     | CR      |
| PR                |                      | 20 (18) |
| SD                |                      | 15 (14) |
| PD                |                      | 43 (39) |
| NA                |                      | 12 (11) |
| 病型分類 (中央診断)       | 末梢性T細胞リンパ腫、非特定型      | 59 (53) |
|                   | 未分化大細胞型リンパ腫 (全身発症型)  | 17 (15) |
|                   | 血管免疫芽球性T細胞リンパ腫       | 13 (12) |
|                   | 形質転換菌状息肉症            | 12 (11) |
|                   | 芽球性NK細胞リンパ腫          | 4 (4)   |
|                   | その他                  | 2 (2)   |
|                   | T/NK細胞リンパ腫、鼻型        | 2 (2)   |
|                   | 節外性末梢性T/NK細胞リンパ腫、非特定 | 1 (<1)  |
| 成人T細胞白血病/リンパ腫     | 1 (<1)               |         |
| ECOG PS (ベースライン時) | 0                    | 43 (39) |
|                   | 1                    | 49 (44) |
|                   | 2                    | 19 (17) |

NA: 評価せず \* 本邦未承認

# 臨床成績

## 有効性

### (1) IWC1999を用いた中央判定に基づく客観的奏効割合 (ORR) [主要評価項目]

IWC1999を用いた中央判定に基づくORRは、29.4% (32/109例、95%信頼区間:21.0~38.8%)であり、95%信頼区間の下限が閾値奏効割合とした15%を上回りました。

患者の11例 (10%) がCR、1例 (1%) がCRu、20例 (18%) がPR、21例 (19%) がSDと判定されました。SDとなった5例 (5%) では、無増悪期間が21週間以上でした。

#### IWC1999を用いた中央判定に基づくORR (有効性解析対象集団)

| 対象例数 | ORR       |           | CR (%)  | CRu (%) | PR (%)  | SD (%)  | PD (%)  | UE (%) | Missing: off-treatment in cycle 1 (%) |
|------|-----------|-----------|---------|---------|---------|---------|---------|--------|---------------------------------------|
|      | ORR (%)   | 95% 信頼区間  |         |         |         |         |         |        |                                       |
| 109  | 32 (29.4) | 21.0~38.8 | 11 (10) | 1 (1)   | 20 (18) | 21 (19) | 40 (37) | 2 (2)  | 14 (13)                               |

### (2) IWC1999を用いた治験責任医師の判定に基づくORR [副次評価項目]

IWC1999を用いた治験責任医師の判定に基づくORRは、39% (43/109例、95%信頼区間:30~49%)であり、17例 (16%) がCR、3例 (3%) がCRu、23例 (21%) がPR、21例 (19%) がSDと判定されました。

#### IWC1999を用いた治験責任医師の判定に基づくORR (有効性解析対象集団)

| 対象例数 | ORR     |          | CR (%)  | CRu (%) | PR (%)  | SD (%)  | PD (%)  | UE: off-treatment in cycle 1 (%) |
|------|---------|----------|---------|---------|---------|---------|---------|----------------------------------|
|      | ORR (%) | 95% 信頼区間 |         |         |         |         |         |                                  |
| 109  | 43 (39) | 30~49    | 17 (16) | 3 (3)   | 23 (21) | 21 (19) | 40 (37) | 5 (5)                            |

[海外第II相臨床試験 (PROPEL試験)]

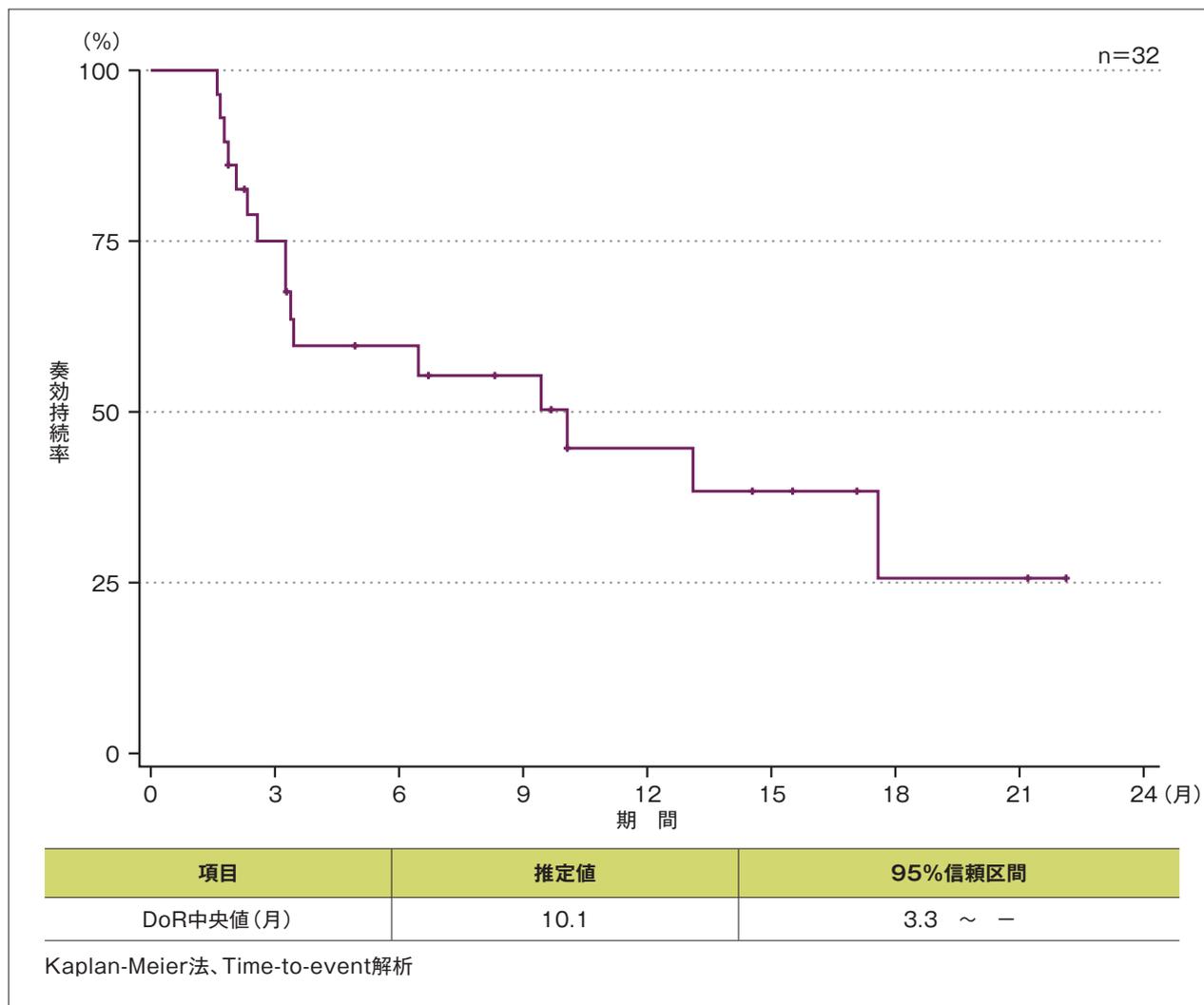
### (3) IWC1999を用いた中央判定に基づく奏効到達期間 (TTR) [その他の評価項目]

奏効例の63% (20/32例) は、第1サイクル中に奏効を示しました。

### (4) IWC1999を用いた中央判定に基づく奏効期間 (DoR) [副次評価項目]

DoR中央値は、10.1ヵ月 (95%信頼区間：3.3ヵ月～推定不能) でした。

#### IWC1999を用いた中央判定に基づくDoR (有効性解析対象集団)

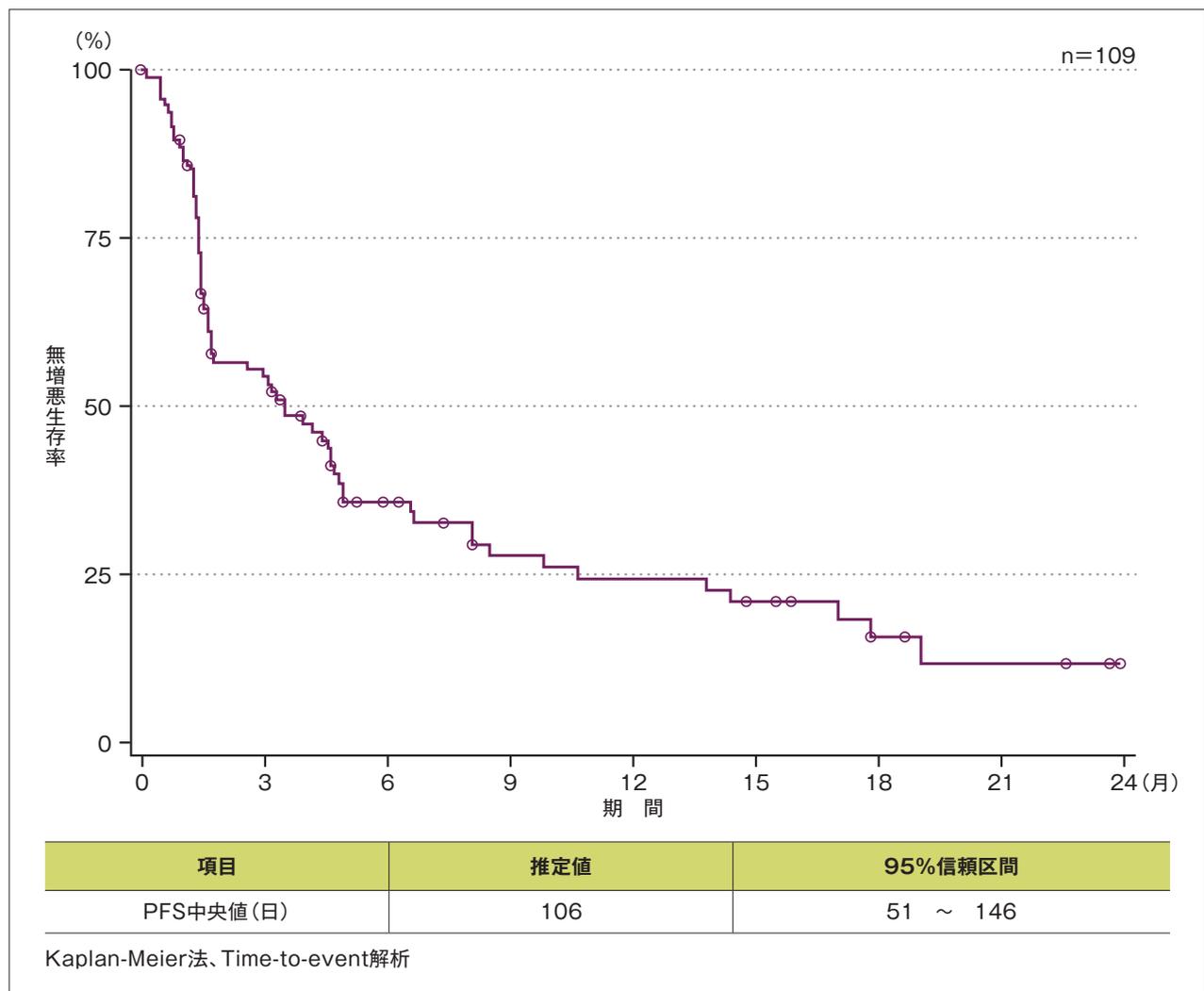


# 臨床成績

## (5) IWC1999を用いた中央判定に基づく無増悪生存期間 (PFS) [副次評価項目]

PFS中央値は、106日 (3.5ヵ月、95%信頼区間：51~146日) でした。

### IWC1999を用いた中央判定に基づくPFS (有効性解析対象集団)

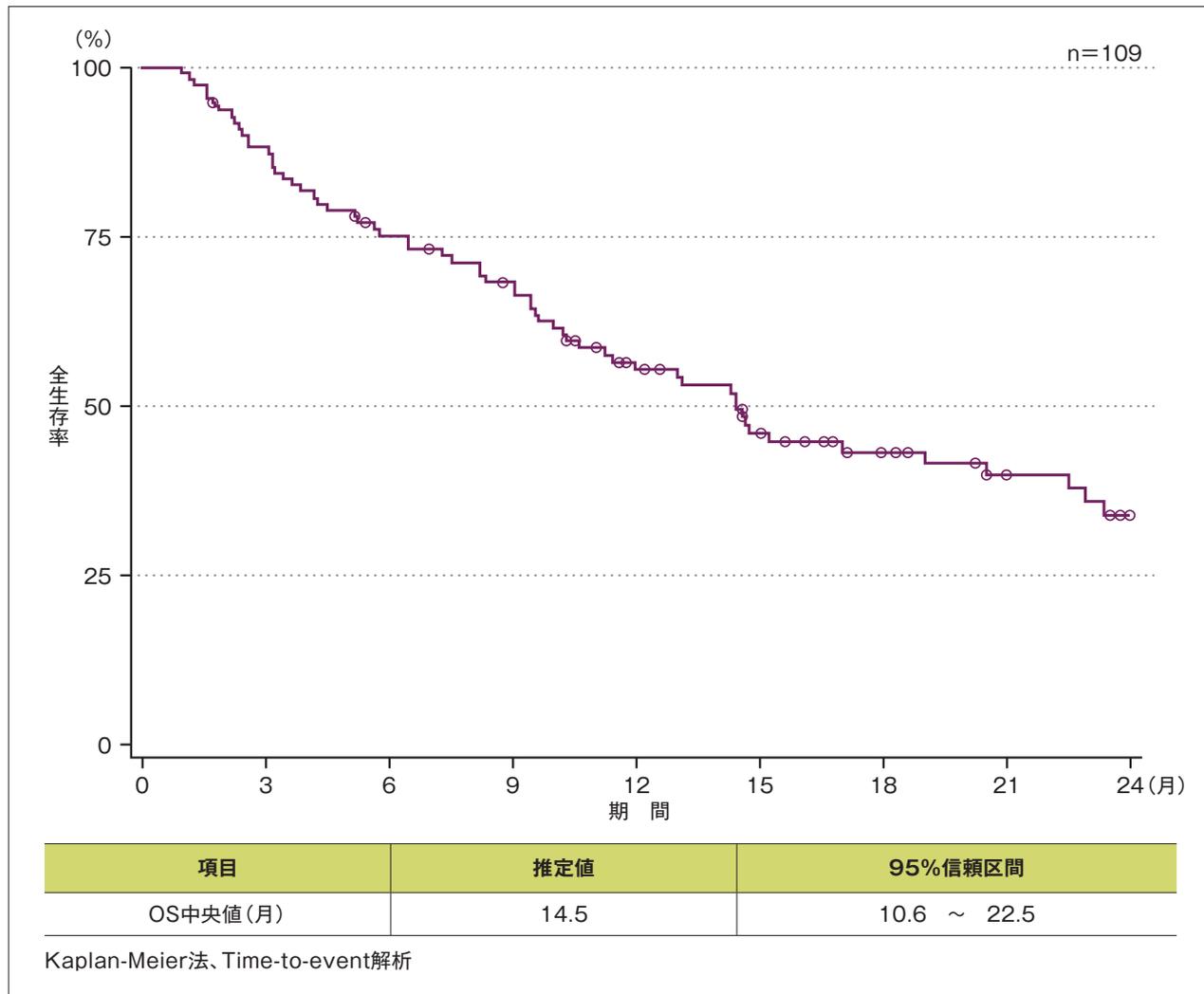


[海外第II相臨床試験 (PROPEL試験)]

## (6) 全生存期間 (OS) [副次評価項目]

OS中央値は、14.5カ月 (95%信頼区間：10.6~22.5カ月) でした。

### OS (有効性解析対象集団)

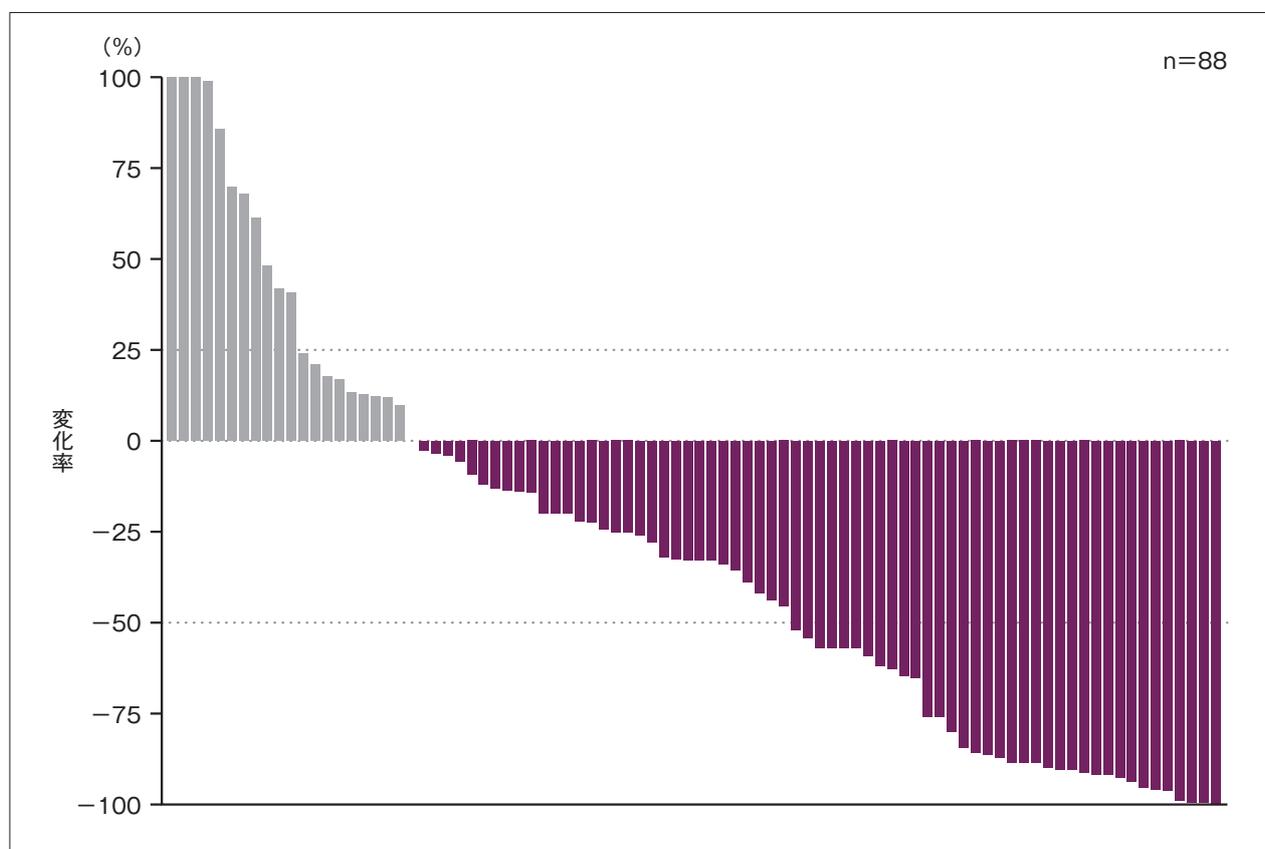


# 臨床成績

## (7) 各症例における標的病変の最大縮小率 [副次評価項目]

IWC1999を用いた中央判定に基づき、各症例における標的病変の最大縮小率を算出しました。  
有効性解析対象集団109例のうち対象となった88例(81%)で、変化率が0%未満の症例(標的病変のSPDが縮小した症例)の割合は76%(67/88例)で、変化率が0%以上の症例(標的病変SPDが変化なし及び増大した割合)は24%(21/88例)でした。

### 標的病変の最大縮小率(有効性解析対象集団)



SPD：二方向積和

・有効性解析対象集団109例のうち、ベースライン時及びジフォルタ<sup>®</sup>投与後の標的病変のSPDデータがある88例を対象とした。  
対象外となった21例のうち、6例がPD、2例がUEと判定された。残りの13例ではベースラインより後の有効性評価結果が得られなかった。

[海外第Ⅱ相臨床試験 (PROPEL試験)]

## (8) スクリーニング時の患者背景因子によるORRの層別解析 (サブグループ解析)

IWC1999による中央判定に基づくORRについて、以下の背景因子別の層別解析を行いました。

スクリーニング時の患者背景因子：性別、年齢、人種、先行治療歴レジメン数、病型分類(中央診断)、直近の先行全身治療による治療効果

### スクリーニング時の患者背景因子によるORRの層別解析 (有効性解析対象集団)

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

\* 対象例数10例未満は%及び95%信頼区間を記載せず

NA：評価せず

先行治療歴レジメン数がCHOP療法の1レジメンのみであった患者のORRは47% (7/15例) でした。

# 臨床成績

[海外第II相臨床試験 (PROPEL試験)]

## 安全性

### 副作用及び有害事象[その他の評価項目]

副作用は、安全性解析対象集団の95% (106/111例) に発現しました。主な副作用 (発現頻度30%以上) は、口内炎67% (74/111例)、悪心33% (37/111例)、疲労及び血小板減少症が各30% (33/111例) でした。

ジフォルタ®との因果関係を否定できない死亡例 (1例) において、尿路感染及び腹痛 (それぞれ投与開始後63日に発現)、発熱性好中球減少症及び口内炎 (それぞれ投与開始後82日に発現)、並びに心肺停止 (投与開始後96日に発現) が発現しました。

重篤な副作用は51例 (46%) に発現し、その主なもの (4例以上) は発熱8例、粘膜の炎症6例、発熱性好中球減少症及び敗血症各5例、脱水及び呼吸困難各4例でした。

投与中止に至った有害事象は26例 (23%) に発現し、その主なものは粘膜の炎症7例、血小板減少症4例、好中球減少症2例等でした。

減量に至った有害事象は35例 (32%)、投与中断に至った有害事象は76例 (68%) でした。

### 主な副作用 (発現頻度30%以上)

|        | 安全性解析対象集団 (111例) |         |         |         |         |
|--------|------------------|---------|---------|---------|---------|
|        | Grade 1          | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 | 合計      |
|        | n (%)            | n (%)   | n (%)   | n (%)   | n (%)   |
| 口内炎    | 20 (18)          | 32 (29) | 18 (16) | 4 (4)   | 74 (67) |
| 悪心     | 21 (19)          | 12 (11) | 4 (4)   | 0       | 37 (33) |
| 疲労     | 16 (14)          | 11 (10) | 5 (5)   | 1 (1)   | 33 (30) |
| 血小板減少症 | 0                | 5 (5)   | 13 (12) | 15 (14) | 33 (30) |

MedDRA ver. 11.0に基づく  
GradeはNCI-CTCAE ver.3.0を用いて評価

### 3. 国内第Ⅱ相臨床試験 (PDX-LV試験)<sup>34)</sup>

#### 再発又は難治性のPTCL患者を対象としたジフォルタ<sup>®</sup>とホリナートカルシウム併用の第Ⅱ相臨床試験

34) 社内資料：再発・難治性末梢性T細胞リンパ腫患者を対象としたプララトレキサートとロイコボリン併用の第Ⅱ相臨床試験、PDX-LV試験 (添付文書改訂時評価資料)

#### 試験概要

**試験デザイン**：非盲検、単群、多施設共同

**目的**：再発又は難治性PTCL患者にジフォルタ<sup>®</sup>とホリナートカルシウムを併用投与し、ジフォルタ<sup>®</sup>に起因する口内炎に対するホリナートカルシウムの予防/軽減効果を検討する。

**対象**：再発又は難治性PTCL患者 13例

〔計画時〕 13例

〔解析時〕 安全性解析対象 13例、有効性解析対象 13例

**用法・用量**：基礎治療薬であるジフォルタ<sup>®</sup>の投与24時間後から、治験薬のホリナートカルシウム1回25mg又は15mgを8時間ごとに6回経口投与した。

**投与期間**：ジフォルタ<sup>®</sup>投与開始から7週間

**評価項目**：〔主要評価項目〕

第1サイクル中に発現したGrade 2以上の口内炎の発現率

口内炎の重症度は、治験責任/分担医師がNCI-CTCAE ver 3.0を用いて評価した。

〔副次評価項目〕

第1サイクル中に発現したGrade 3以上の口内炎の発現率、第1サイクル中に発現した全Gradeの口内炎の発現率、第1サイクル中に発現したGrade 2以上の口内炎の発現期間及び初回発現までの期間、治験責任/分担医師のCT画像評価又はPET-CT画像評価に基づくジフォルタ<sup>®</sup>の客観的奏効割合 (ORR)

〔その他の評価項目〕

安全性

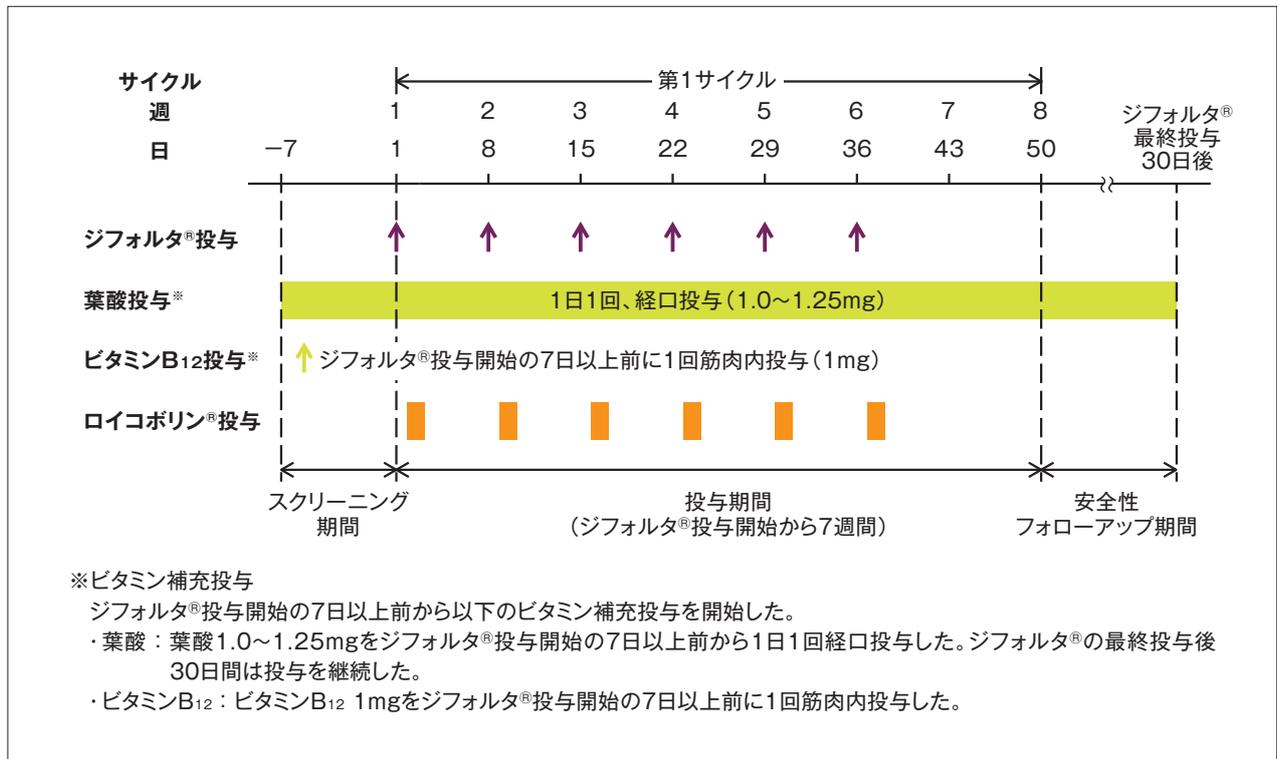
**解析計画**：第1サイクル中に発現したGrade 2以上の口内炎の発現率について正確な二項分布に基づく点推定値及び片側95%信頼係数の信頼区間を算出し、算出した信頼区間の上限 (両側90%信頼区間の上限と同等) が閾値 (50%) を超えないことを示すこととした。

# 臨床成績

## 選択基準・除外基準

| 国内第II相臨床試験 (PDX-LV試験) |   |
|-----------------------|---|
| 主な選択基準                | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 20歳以上の患者</li> <li>■ 病理組織学的にPTCLと診断され、かつ1レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性患者</li> <li>など</li> </ul>  |
| 主な除外基準                | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ ジフォルタ®投与開始前21日以内にPTCLに対する抗悪性腫瘍治療(化学療法、分子標的薬、生物学的製剤、免疫療法、放射線療法等)を受けた患者。又は、前治療の毒性から回復せず、臨床的に不安定である患者</li> <li>■ 口内炎を有する患者</li> <li>など</li> </ul> |

## 試験デザイン



[国内第Ⅱ相臨床試験 (PDX-LV試験)]

## 患者背景 (安全性評価対象集団)

| 背景因子  |                   | n (%)      |
|---|-------------------|------------|
| 対象例数  |                   | 13         |
| 性別  | 男                 | 9 (69.2)   |
|   | 女                 | 4 (30.8)   |
| 年齢 [歳]                                      | 65未満              | 4 (30.8)   |
|   | 65以上              | 9 (69.2)   |
| 先行治療歴 (抗悪性腫瘍剤) レジメン数<br>(副腎皮質ステロイド単独治療は含めず) | 1                 | 6 (46.2)   |
|   | 2                 | 1 (7.7)    |
|   | 3                 | 2 (15.4)   |
|   | 4以上               | 4 (30.8)   |
| 直近の抗悪性腫瘍剤による治療効果                            | CR                | 6 (46.2)   |
|   | CRu               | 0 (0.0)    |
|   | PR                | 1 (7.7)    |
|   | SD                | 2 (15.4)   |
|   | PD                | 4 (30.8)   |
|   | UE/NE             | 0 (0.0)    |
| 先行治療歴 (抗悪性腫瘍剤)<br>レジメン名 (重複集計)              | 化学療法              | 13 (100.0) |
|   | モノクローナル抗体         | 2 (15.4)   |
|   | 副腎皮質ステロイド         | 0 (0.0)    |
|   | 自家造血幹細胞移植         | 0 (0.0)    |
|   | その他               | 0 (0.0)    |
| 先行治療歴 (放射線)                                 | 無                 | 11 (84.6)  |
|   | 有                 | 2 (15.4)   |
| 先行治療歴 (その他)                                 | 無                 | 12 (92.3)  |
|   | 有                 | 1 (7.7)    |
| 病型分類  | 末梢性T細胞リンパ腫、非特定型   | 6 (46.2)   |
|   | 血管免疫芽球形T細胞リンパ腫    | 4 (30.8)   |
|   | 濾胞T細胞リンパ腫         | 1 (7.7)    |
|   | 未分化大細胞リンパ腫、ALK陽性型 | 0 (0.0)    |
|   | 未分化大細胞リンパ腫、ALK陰性型 | 2 (15.4)   |
|   | 節外性NK/T細胞リンパ腫、鼻型  | 0 (0.0)    |
|   | 腸症関連T細胞リンパ腫       | 0 (0.0)    |
|   | 肝脾T細胞リンパ腫         | 0 (0.0)    |
|   | 皮下脂肪組織炎様T細胞リンパ腫   | 0 (0.0)    |
|   | 菌状息肉症             | 0 (0.0)    |
|   | その他               | 0 (0.0)    |
| 病期分類 (Lugano分類)<br>(菌状息肉症以外)                | Stage I           | 3 (23.1)   |
|   | Stage II          | 2 (15.4)   |
|   | Stage III         | 4 (30.8)   |
|   | Stage IV          | 4 (30.8)   |
| ECOG PS                                     | 0                 | 10 (76.9)  |
|   | 1                 | 2 (15.4)   |
|   | 2                 | 1 (7.7)    |

# 臨床成績

## 有効性

### (1) 第1サイクル中に発現したGrade 2以上の口内炎の発現率[主要評価項目]

第1サイクル中に発現したGrade 2以上の口内炎の発現率は7.7% (1/13例、90%信頼区間:0.4~31.6) でした。発現率の90%信頼区間の上限値が、閾値発現率である50%を下回りました。

| 対象例数 | 口内炎のGrade | 口内炎の発現率 (%) | 発現例数 |
|------|-----------|-------------|------|
| 13   | Grade 2以上 | 7.7         | 1    |

[閾値設定の基準]

国内第I/II相試験における第1サイクル中のGrade 2以上の口内炎発現率(48.0%)に基づき設定

### (2) 第1サイクル中に発現したGrade 3以上の口内炎の発現率[副次評価項目]

第1サイクル中にGrade 3以上の口内炎は発現しませんでした。

| 対象例数 | 口内炎のGrade | 口内炎の発現率 (%) | 発現例数 |
|------|-----------|-------------|------|
| 13   | Grade 3以上 | 0           | 0    |

### (3) 第1サイクル中に発現した全Gradeの口内炎の発現率[副次評価項目]

第1サイクル中に発現した全Gradeの口内炎の発現率は、23.1% (3/13例、95%信頼区間:5.0~53.8) であり、重症度別の発現例数はGrade 1が2例、Grade 2が1例でした。

| 対象例数 | 口内炎のGrade | 口内炎の発現率 (%) | 発現例数 |
|------|-----------|-------------|------|
| 13   | 全Grade    | 23.1        | 3    |
|      | Grade 1   | 15.4        | 2    |
|      | Grade 2   | 7.7         | 1    |
|      | Grade 3以上 | 0           | 0    |

[国内第II相臨床試験 (PDX-LV試験)]

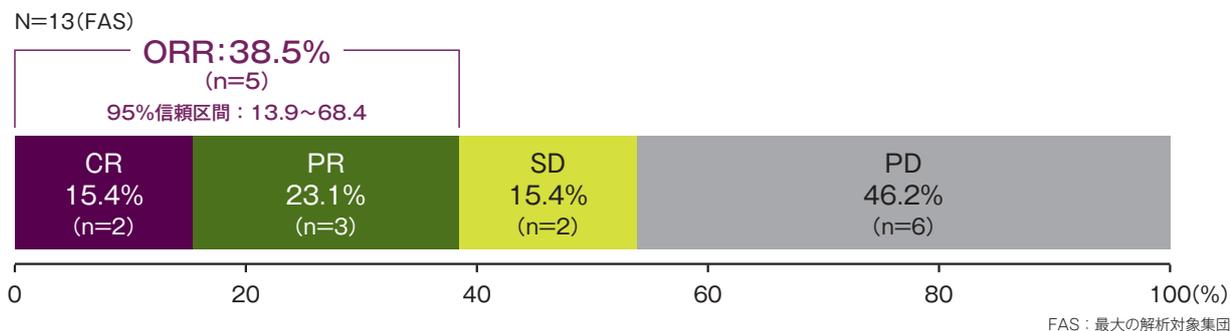
**(4) 第1サイクル中に発現したGrade 2以上の口内炎の発現期間及び初回発現までの期間[副次評価項目]**

第1サイクル中にGrade 2以上の口内炎が1例に発現し、最悪重症度はGrade 2であった。Grade 2以上の口内炎の累計発現期間(同一症例におけるGrade 2以上の口内炎の発現期間の累計)、最長発現期間(同一症例におけるGrade 2以上の口内炎の発現期間の最大値)はともに2.0日、ジフォルタ<sup>®</sup>投与開始からGrade 2以上の口内炎の初回発現までの期間は10.0日でした。

| 対象例数 | 口内炎のGrade | 口内炎の発現率(%) | 口内炎の累計発現期間(日) | 最長発現期間(日) | 口内炎の初回発現までの期間(日) | 発現例数 |
|------|-----------|------------|---------------|-----------|------------------|------|
| 13   | Grade 2以上 | 7.7        | 2.0           | 2.0       | 10.0             | 1    |

**(5) 治験責任/分担医師のCT画像評価又はPET-CT画像評価に基づくジフォルタ<sup>®</sup>のORR[副次評価項目]**

画像評価に基づくジフォルタ<sup>®</sup>のORRは、38.5% (5/13例、95%信頼区間: 13.9~68.4) でした。



## 安全性

安全性解析対象例のうち、ホリナートカルシウムによる副作用は認められませんでした。また、ジフォルタ<sup>®</sup>による副作用は84.6%(11/13例)に認められました。主な副作用(発現頻度30%以上)は、器官別大分類では臨床検査が46.2%(6/13例)と最も多く、リンパ球数減少46.2%(6/13例)及び白血球数減少30.8%(4/13例)でした。このうちGrade 3以上の副作用は、リンパ球減少症15.4%(2/13例)、リンパ球数減少46.2%(6/13例)、好中球数減少7.7%(1/13例)、血小板数減少7.7%(1/13例)及び白血球数減少7.7%(1/13例)でした。

重篤な有害事象は7.7%(1/13例)に発現し、好中球減少症が1例認められました。ホリナートカルシウムの投与中止に至った有害事象及び投与中断に至った有害事象はありませんでした。ジフォルタ<sup>®</sup>の投与中止に至った有害事象はありませんでしたが、投与中断に至った有害事象は23.1%(3/13例)に発現し、帯状疱疹(1例)、好中球減少症(1例)、血小板減少症(1例)が認められました。

本試験において死亡例は1例認められましたが、有害事象による死亡ではなく、ホリナートカルシウム又はジフォルタ<sup>®</sup>との因果関係は否定されました。

# 薬物動態

## 1. 血漿中濃度

### 日本人患者における血漿中濃度 国内第I/II相臨床試験 (PDX-JP1試験)<sup>1)</sup>

日本人再発又は難治性のPTCL患者6例に、葉酸及びビタミンB<sub>12</sub>併用下で、プラトレキサート30mg/m<sup>2</sup>を3～5分間かけて静脈内投与したときのプラトレキサート〔S-ジアステレオマー (PDX-10a) 及びR-ジアステレオマー (PDX-10b)〕の薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移は以下の通りです。

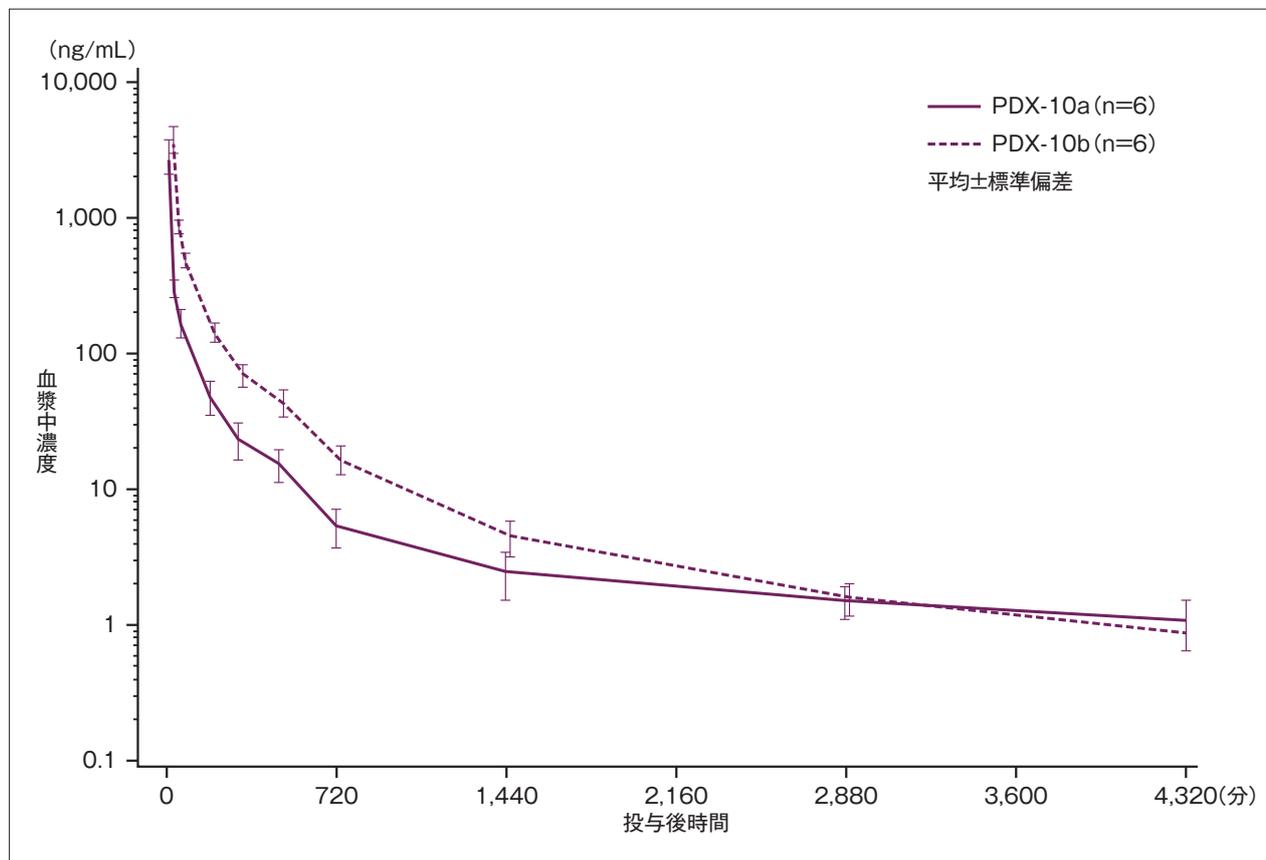
#### 静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

|         |            | C <sub>max</sub> (ng/mL) | AUC <sub>inf</sub> (ng/mL・分) | CL <sub>tot</sub> (mL/分) | t <sub>1/2</sub> (分) | t <sub>1/2</sub> <sup>term</sup> (分) |
|---------|------------|--------------------------|------------------------------|--------------------------|----------------------|--------------------------------------|
| PDX-10a | 単回投与 (n=6) | 2,945±<br>2,035          | 94,500±<br>68,300            | 367±170                  | 12±4                 | 1,198±<br>954                        |
|         | 反復投与 (n=5) | 2,729±<br>1,093          | 75,600±<br>27,500            | 379±115                  | 10±2                 | 1,398±<br>855                        |
| PDX-10b | 単回投与 (n=6) | 3,888±<br>2,094          | 178,000±<br>78,100           | 166±59.6                 | 20±15                | 718±<br>435                          |
|         | 反復投与 (n=5) | 3,754±<br>985.9          | 156,000±<br>30,600           | 173±32.6                 | 14±1                 | 1,006±<br>503                        |

平均値±標準偏差

t<sub>1/2</sub><sup>term</sup> : 終末相半減期

#### 単回静脈内投与したときの血漿中薬物濃度推移



**6. 用法・用量** 通常、成人には、プラトレキサートとして、1日1回30mg/m<sup>2</sup>(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。

# 薬物動態

## 2. 分布 (日本人再発又は難治性PTCL患者、*in vitro*)

日本人再発又は難治性のPTCL患者6例に、葉酸及びビタミンB<sub>12</sub>併用下でプラトレキサート30mg/m<sup>2</sup>を3~5分間かけて静脈内投与したときの、プラトレキサートの定常状態における分布容積は102±138L (PDX-10a) 及び30.0±20.1L (PDX-10b) でした<sup>1)</sup>。 *in vitro*でのヒト血漿蛋白結合率は約67%~86% でした<sup>6)、7)</sup>。

## 3. 代謝 (*in vitro*)

ヒト肝細胞、ヒト肝ミクロソーム、S9分画、CYP発現系及びモノアミンオキシダーゼ発現系を用いた *in vitro* 試験では、プラトレキサートの代謝物は検出されず、プラトレキサートは広範な代謝を受けないことが示唆されました<sup>8)</sup>。

## 4. 排泄

(1) 日本人再発又は難治性のPTCL患者6例に、葉酸及びビタミンB<sub>12</sub>併用下でプラトレキサート30mg/m<sup>2</sup>を3~5分間かけて静脈内投与したとき、投与量に対する未変化体の投与後72時間累積尿中排泄率は、約22% (PDX-10a) 及び約30% (PDX-10b) でした<sup>1)</sup>。

(2) 〈外国人データ〉

外国人進行癌患者6例にプラトレキサート225mg (1.85MBqの<sup>14</sup>C標識体を含む) を投与したとき、投与後144時間までの投与量に対する尿中排泄率は放射能32%と未変化体39%でした。また、投与後144時間までの投与量に対する糞中放射能排泄率は34%であり、糞中に脱グルタミン酸代謝物の存在が示唆されました<sup>9)</sup>。

4. 効能・効果 再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫

6. 用法・用量 通常、成人には、プラトレキサートとして、1日1回30mg/m<sup>2</sup> (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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (抜粋)

9.2.1 重度の腎機能障害患者

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。本剤の血中濃度が上昇することが報告されている。[16.6.1参照]

## 5. 腎機能障害患者(外国人データ)

### 腎機能障害患者における血漿中濃度 海外第I相臨床試験 (PDX-019試験)<sup>10)</sup>

正常な腎機能又は軽度から重度の腎機能障害を有する進行がん患者に、プラトトレキサートを静脈内投与したときの薬物動態パラメータは以下の通りです。

#### 腎機能正常患者及び軽度から重度の腎機能障害患者における薬物動態パラメータ

|         | 腎機能       | 投与量<br>(mg/m <sup>2</sup> ) | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | AUC <sub>inf</sub><br>(ng/mL・分) | CL <sub>tot</sub><br>(mL/分) | t <sub>1/2</sub> <sup>term</sup><br>(分) |
|---------|-----------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------------|-----------------------------|---|
| PDX-10a | 正常 (n=6)  | 30                          | 2,365±<br>1,247             | 99,786±<br>28,197               | 293±99                      | 1,312±<br>459                           |
|         | 軽度 (n=7)  | 30                          | 2,976±<br>2,145             | 126,002±<br>56,997              | 245±81                      | 1,376±<br>739                           |
|         | 中等度 (n=6) | 30                          | 2,805±<br>460               | 117,958±<br>69,576              | 302±119                     | 1,413±<br>827                           |
|         | 重度 (n=6)  | 15                          | 1,672±<br>814               | 87,830±<br>29,490               | 173±53                      | 1,591±<br>830                           |
| PDX-10b | 正常 (n=6)  | 30                          | 2,942±<br>1,193             | 164,871±<br>35,807              | 171±43                      | 967±<br>557                             |
|         | 軽度 (n=7)  | 30                          | 3,664±<br>2,022             | 238,252±<br>80,060              | 122±28                      | 1,072±<br>415                           |
|         | 中等度 (n=6) | 30                          | 3,228±<br>644               | 214,821±<br>93,576              | 154±50                      | 704±<br>378                             |
|         | 重度 (n=6)  | 15                          | 1,915±<br>856               | 179,136±<br>63,066              | 88±30                       | 1,310±<br>884                           |

平均値±標準偏差

t<sub>1/2</sub><sup>term</sup> : 終末相半減期

腎機能(推算糸球体濾過量): 正常(90mL/分/1.73m<sup>2</sup>以上)、軽度(60mL/分/1.73m<sup>2</sup>以上90mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満)、中等度(30mL/分/1.73m<sup>2</sup>以上60mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満)、重度(15mL/分/1.73m<sup>2</sup>以上30mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満)

## 6. 薬物相互作用

### (1) 〈外国人データ〉

外国人進行固形癌患者17例にプララトレキサート40mg/m<sup>2</sup>とプロベネシド(70mg/m<sup>2</sup>~233mg/m<sup>2</sup>)を併用したとき、プロベネシドの用量漸増に伴い、t<sub>1/2</sub>は1.8時間から3.4時間に延長し、プララトレキサートのラセミ体のAUCは27%増大しました<sup>11)</sup>。

### (2) 〈*in vitro*〉

*in vitro*試験において、プララトレキサートはMRP3を阻害しました(IC<sub>50</sub>値0.3μmol/L未満)<sup>12)</sup>。

(参考:*in vitro*)

ヒト生体試料を用いてP-糖タンパク質(P-gp)を含む各トランスポーターの基質及び阻害活性を検討した*in vitro*試験で、プララトレキサートはP-gp、OCT2、OAT1、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ました<sup>12)~17)</sup>。

OCT：有機カチオントランスポーター、OAT：有機アニオントランスポーター、BCRP：乳がん耐性タンパク質、OATP：有機アニオントランスポーターポリペプチド、MRP：多剤耐性関連タンパク質

4. 効能・効果 再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫

6. 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30mg/m<sup>2</sup>(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。

# 薬効・薬理

## 1. 作用機序

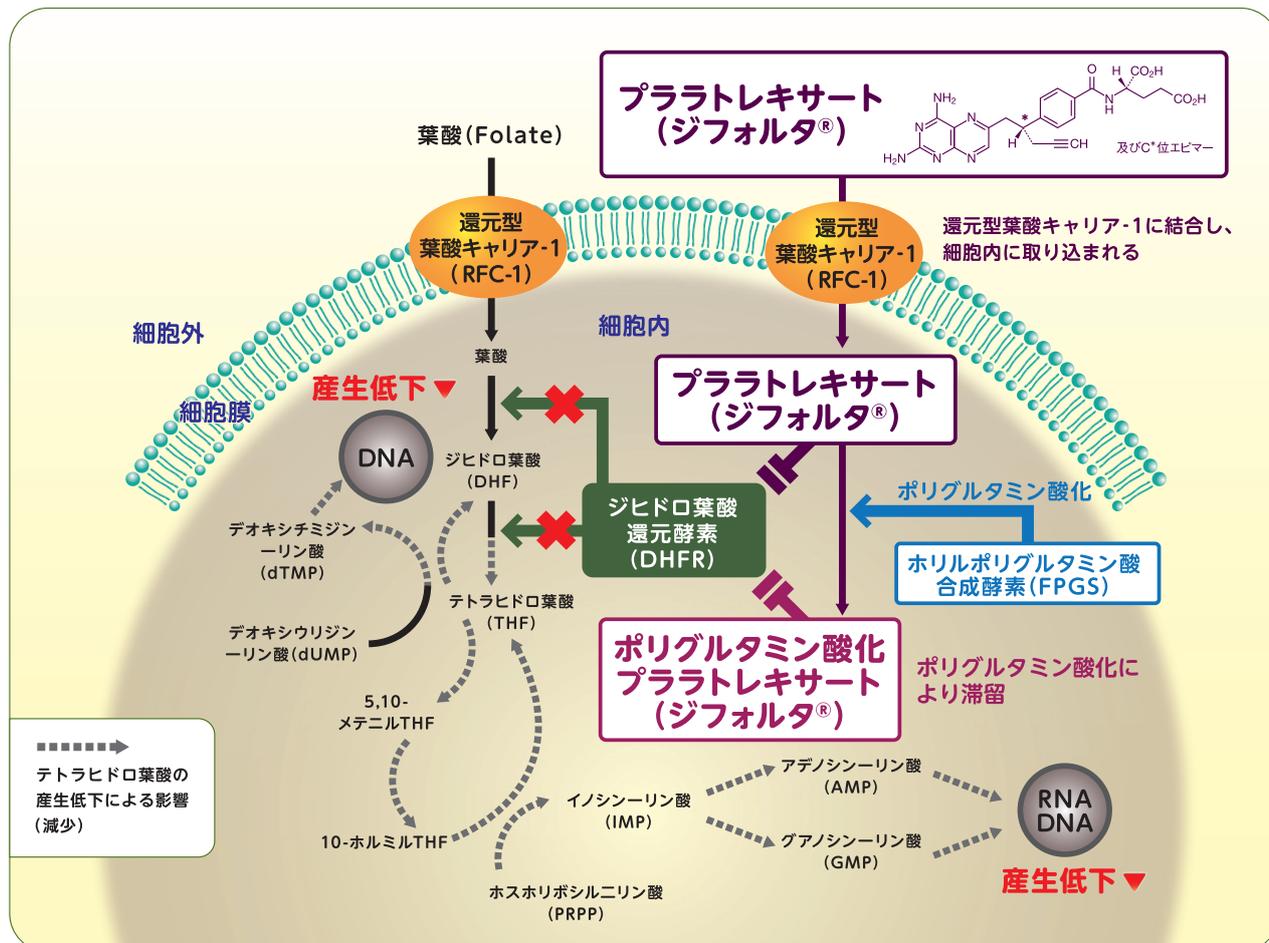
ジフォルタ<sup>®</sup>の有効成分であるプラトレキサートは、メトトレキサート(MTX)の構造類似体で葉酸代謝を抑制します。

プラトレキサートは、葉酸からジヒドロ葉酸、及びジヒドロ葉酸からテトラヒドロ葉酸への還元反応を触媒するジヒドロ葉酸還元酵素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、腫瘍の増殖を抑制すると考えられています<sup>18)</sup>。

プラトレキサートは、還元型葉酸の細胞内取り込みに関与する還元型葉酸キャリア-1 (RFC-1) を介して細胞内に流入します。

細胞内に取り込まれたプラトレキサートは、ホリルポリグルタミン酸合成酵素 (FPGS) によるポリグルタミン酸化を受けることで細胞内に滞留し、持続的にDHFRを阻害すると考えられています。

### 作用機序<sup>19)</sup> (イメージ)



19) Foss, FM., Expert Opin. Drug. Metab. Toxicol., 7(9): 1141, 2011.  
本論文の著者は、Allos Therapeutics社より講演料及びコンサルタント料の支払いを受けている。

## 2. 非臨床試験

### (1) 各種ヒト腫瘍細胞に対する細胞増殖阻害作用 (*in vitro*)<sup>20)</sup>

NCI-60細胞パネルから53種の腫瘍細胞株を細胞培養で増殖させ、37℃、5%CO<sub>2</sub>、95%空気、相対湿度100%の培養条件下にプラトレキサートの各種濃度(5濃度、1/2対数連続希釈)で48時間処理しました。処理期間の終わりに、腫瘍細胞の増殖を測定し、50%細胞増殖阻害濃度(GI<sub>50</sub>値)をNCI開発治療プログラム(NCI Developmental Therapeutics Program)の標準操作手順を用いて算出しました。検討した53種の腫瘍細胞株のうち36種の細胞株(68%)のGI<sub>50</sub>値は0.1 μmol/L未満でした。

### (2) CCRF-CEM細胞における生化学的及び細胞薬物動態学的評価並びに細胞障害作用 (*in vitro*)<sup>18)</sup>

急性リンパ芽球性白血病細胞(CCRF-CEM)におけるプラトレキサートの生化学的及び細胞薬物動態学的評価並びに細胞障害作用の評価を行いました。生化学的及び細胞薬物動態学的評価では参考薬として同じく葉酸アナログでDHFR阻害剤であるアミノプテリン、MTX及びエダトレキサートも同様に評価しました。

CCRF-CEM細胞の培養液にはRPMIメディウムを用い、評価に用いた数値は、薬物influx測定、DHFRアッセイ、FPGSアッセイにより算出しました。

その結果、プラトレキサートのDHFR阻害作用は、同じく葉酸アナログでDHFR阻害剤であるアミノプテリン、MTX及びエダトレキサートの1/2~1/3の活性を示しました。しかし、流入最大速度定数/結合定数( $V_{max}/K_m$ )値は12.6、FPGSによるポリグルタミン酸化反応の $V_{max}/K_m$ (最大速度/50% $V_{max}$ での基質濃度)は23.2でした。

#### CCRF-CEM細胞での葉酸アナログの生化学的及び細胞薬物動態学的特性

|          | DHFRの阻害*                   | 細胞内への取り込み                  |   |                                  | FPGSによる活性                  |   |                                  |
|----------|----------------------------|----------------------------|---|----------------------------------|----------------------------|---|----------------------------------|
|          | K <sub>i</sub><br>(pmol/L) | K <sub>m</sub><br>(μmol/L) | V <sub>max</sub><br>(pmol/分/mg protein) | V <sub>max</sub> /K <sub>m</sub> | K <sub>m</sub><br>(μmol/L) | V <sub>max</sub><br>(pmol/分/mg protein) | V <sub>max</sub> /K <sub>m</sub> |
| プラトレキサート | 13.4 ± 3                   | 0.3 ± 0.1                  | 3.8 ± 1.3                               | 12.6                             | 5.9 ± 1                    | 137 ± 26                                | 23.2                             |
| アミノプテリン  | 4.9 ± 1                    | 1.2 ± 0.2                  | 3.6 ± 1.0                               | 3.0                              | 5.8 ± 1                    | 117 ± 18                                | 20.2                             |
| MTX      | 5.4 ± 2                    | 4.8 ± 1.0                  | 4.1 ± 1.2                               | 0.9                              | 32.2 ± 5                   | 70 ± 10                                 | 2.2                              |
| エダトレキサート | 5.8 ± 1                    | 1.1 ± 0.1                  | 3.9 ± 0.9                               | 3.5                              | 6.3 ± 1                    | 65 ± 9                                  | 10.3                             |

\*pH6.9で反応

各試験(3~5試験)から平均±標準偏差を算出、K<sub>i</sub>: 阻害定数 K<sub>m</sub>: 結合定数 V<sub>max</sub>: 最大速度定数

#### ヒト腫瘍細胞に対する各種葉酸アナログの細胞障害作用

| 細胞株       | 組織タイプ          | IC <sub>50</sub> (μmol/L) |           |             |
|-----------|----------------|---------------------------|-----------|-------------|
|           |                | プラトレキサート                  | MTX       | エダトレキサート    |
| CCRF-CEM  | 急性リンパ芽球性白血病    | 0.04 ± 0.01               | 1.2 ± 0.2 | 0.14 ± 0.03 |
| MDA-468   | 乳がん            | 0.11 ± 0.02               | 4.5 ± 0.6 | 0.39 ± 0.05 |
| SK-BR III | 乳がん            | 0.28 ± 0.04               | 4.2 ± 0.5 | 0.99 ± 0.2  |
| ZR-75-1   | 乳がん            | 0.26 ± 0.05               | 3.5 ± 0.5 | 0.86 ± 0.1  |
| SK-LC8    | 非小細胞肺癌(扁平上皮がん) | 0.42 ± 0.1                | 10.3 ± 2  | 1.24 ± 0.2  |
| SK-LC16   | 非小細胞肺癌(腺がん)    | 0.11 ± 0.02               | 2.1 ± 0.3 | 0.26 ± 0.05 |

各試験(3~5試験)から平均±標準偏差を算出、IC<sub>50</sub>: 50%阻害濃度

### (3) 各種ヒトリンパ腫細胞に対する細胞増殖阻害作用 (*in vitro*)<sup>21)</sup>

プラトレキサートの作用を、ホジキンリンパ腫細胞 (Hs445)、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫細胞 (HT 及びSKI-DLBCL-1)、バーキットリンパ腫細胞 (Raji)、形質転換濾胞性リンパ腫細胞 (RL) の5種のリンパ腫細胞株で評価しました。96ウェルプレートの各ウェルに2500~5000個の細胞を加え、培養液にはRPMI 1640メディウムを用いました。37℃、5%CO<sub>2</sub>下に5日間培養し、アラマブルー又はXTTアッセイにて細胞増殖を測定して各薬剤のIC<sub>50</sub>値を算出しました。

その結果、プラトレキサートは全てのリンパ腫細胞株においてMTXより少なくとも約10倍高い活性を示しました。

#### ヒトリンパ腫細胞株におけるプラトレキサート及びMTXの細胞増殖阻害作用

| ヒトリンパ腫細胞株   | リンパ腫のタイプ        | IC <sub>50</sub> (nmol/L) |          |
|-------------|-----------------|---------------------------|----------|
|             |                 | プラトレキサート                  | MTX      |
| Hs445       | ホジキンリンパ腫        | 1.6 ± 0.8                 | 32 ± 2.2 |
| HT          | びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 | 3.0 ± 0.4                 | 35 ± 5.0 |
| Raji        | バーキットリンパ腫       | 2.0 ± 0.3                 | 16 ± 0.8 |
| RL          | 形質転換濾胞性リンパ腫     | 23 ± 2.0                  | 210 ± 40 |
| SKI-DLBCL-1 | びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 | 5.1 ± 0.1                 | 48 ± 2.5 |

IC<sub>50</sub> : 50%阻害濃度

## 薬効・薬理

### (4) 各種NHL細胞異種移植モデルに対する抗腫瘍作用(マウス)<sup>21)</sup>

非肥満糖尿病/重症複合免疫不全(NOD/SCID)マウス(6~8週齢)に3種のヒトNHL細胞(HT、RL及びSKI-DLBCL-1細胞)10<sup>7</sup>個を皮下移植し、プララトレキサートの作用を検討した結果、HTリンパ腫の8/9匹が完全に退縮しました。また、他の2種のモデルでは腫瘍が完全退縮した割合は、RLで5/9匹、SKI-DLBCL-1細胞で3/10匹でした。

#### HT細胞を異種移植したNOD/SCIDマウスでの抗腫瘍作用(n=3~5)

| 薬剤        | 投与量(mg/kg) | 体重変化(%) | 腫瘍径の平均(mm ± 標準誤差) | 変化した腫瘍体積の平均(mm <sup>3</sup> ± 標準誤差) | 腫瘍退縮率の平均(%) | 完全退縮(n/N) |
|-----------|------------|---------|-------------------|-------------------------------------|-------------|-----------|
| コントロール    | —          | +13.3   | 11.2 ± 1.3        | +641 ± 252                          | —           | 0/8       |
| MTX       | 40         | -9.8    | 8.7 ± 2.0         | +300 ± 225                          | —           | 0/7       |
| プララトレキサート | 60         | -8.9    | 0.5 ± 0.3         | -95 ± 0.8                           | 99          | 8/9       |

2試験(1試験あたり n=3~5)の結果を示す

#### RL細胞を異種移植したNOD/SCIDマウスでの抗腫瘍作用(n=3~8)

| 薬剤        | 投与量(mg/kg) | 体重変化(%) | 腫瘍径の平均(mm ± 標準誤差) | 変化した腫瘍体積の平均(mm <sup>3</sup> ± 標準誤差) | 腫瘍退縮率の平均(%) | 完全退縮(n/N) |
|-----------|------------|---------|-------------------|-------------------------------------|-------------|-----------|
| コントロール    | —          | +15.9   | 12.5 ± 1.3        | +1,228 ± 238                        | —           | 0/7       |
| MTX       | 40         | -14.8   | 10.9 ± 0.5        | +618 ± 108                          | —           | 0/12      |
| プララトレキサート | 60         | -11.1   | 2.7 ± 1.1         | -46 ± 34                            | 57          | 5/9       |

2試験(1試験あたり n=3~8)の結果を示す

#### SKI-DLBCL-1細胞を異種移植したNOD/SCIDマウスでの抗腫瘍作用(n=3~5)

| 薬剤        | 投与量(mg/kg) | 体重変化(%) | 腫瘍径の平均(mm ± 標準誤差) | 変化した腫瘍体積の平均(mm <sup>3</sup> ± 標準誤差) | 腫瘍退縮率の平均(%) | 完全退縮(n/N) |
|-----------|------------|---------|-------------------|-------------------------------------|-------------|-----------|
| コントロール    | —          | +4.9    | 12.0 ± 0.3        | +786 ± 64                           | —           | 0/8       |
| MTX       | 40         | +1.9    | 9.5 ± 0.4         | +299 ± 58                           | —           | 0/10      |
| プララトレキサート | 60         | -1.2    | 3.5 ± 0.7         | -81 ± 16                            | 54          | 3/10      |

2試験(1試験あたり n=3~5)の結果を示す

# 安全性薬理試験及び毒性試験

## 1. 安全性薬理試験

### 安全性薬理試験 (*in vitro*、ラット、イヌ)<sup>22)~25)</sup>

プララトレキサートの中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に対する影響を検討するため、安全性薬理コアバッテリー試験を実施しました。

| 試験の対象                            |                                  | 試験系                     | 投与量(投与経路)   | 結果                                   |  |
|----------------------------------|----------------------------------|-------------------------|---|--------------------------------------|--|
| 中枢神経系<br>FOB、自発運動量、<br>臨床所見観察、体重 |                                  | ラット(n=128)<br>(雌雄SDラット) | 0、5、10、<br>25mg/kg<br>(単回静脈内投与)                                 | 25mg/kgまでの用量で神経毒性の<br>有害所見は認められなかった。 |  |
| 心血管系                             | hERGカリウム電<br>流に対する作用             | ホールセル<br>パッチクラ<br>ンプ法   | <i>in vitro</i><br>(hERGチャネル発現チャ<br>イニーズハムスター卵巣<br>(CHO)-K1細胞株) | 0、0.4、0.8、2、<br>4mg/mL               | 0.8、2及び4mg/mLで37%、54%<br>及び54%阻害し、0.4mg/mLでは<br>作用を示さなかった。         |
|                                  | 電気刺激時の活<br>動電位パラメータ<br>に対する作用    | 微小電極法                   | <i>in vitro</i><br>(イヌ摘出ブルキンエ線維)                                | 0、0.4、0.8、<br>2.0mg/mL               | いずれの活動電位パラメータにおい<br>ても統計学的有意な、又は生物学的<br>に意義ある(>15%)変化を誘導し<br>なかった。 |
|                                  | 覚醒下イヌでの心血管パラメー<br>タ、体温及びECGパラメータ |                         | イヌ(n=8)<br>(テレメトリー装着の覚醒<br>雌雄ビーグル犬)                             | 0、0.1、0.5、<br>0.7mg/kg<br>(静脈内投与)    | 0.7mg/kgまでの投与で心血管系<br>パラメータ、体温及びECGパラメー<br>タに影響を示さなかった。            |
| 呼吸器系                             | 覚醒下イヌでの呼吸器系パラ<br>メータに対する作用       |                         | イヌ(n=8)<br>(テレメトリー装着の覚醒<br>雌雄ビーグル犬)                             | 0、0.7mg/kg<br>(静脈内投与)                | 呼吸器機能データ(血中酸素飽和度<br>及び終末呼気CO <sub>2</sub> 濃度)に対して影<br>響を示さなかった。    |

# 安全性薬理試験及び毒性試験

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験(イヌ)<sup>26)</sup>

ビーグル犬(雌雄各1匹/群)にプララトレキサート0、3、6及び9mg/kg(0、60、120及び180mg/m<sup>2</sup>)を静脈内投与し、単回投与後の毒性を検討した結果、概略の致死量は3mg/kg(60mg/m<sup>2</sup>)以下でした。

### (2) 反復投与毒性試験(ラット、イヌ)<sup>27)、28)</sup>

| 動物種<br>(系統、匹数)  | 投与経路、投与回数/期間、投与量<br>(mg/kg/回)  | 主な所見<br>(無毒性量:NOAEL)   |
|---|--|--|
| SDラット<br>雌雄各20匹/群<br>対照群及び高用量群(回復群):雌雄各5匹/群<br>TKサテライト群(投薬群):雌雄各9匹/群 <sup>*</sup> | 静脈内 6カ月<br>1サイクル(週1回/6週間、<br>1週休薬)を2又は4サイクル<br>0、5、10、25mg/kg<br>(0、30、60、150mg/m <sup>2</sup> )   | 25mg/kg(150mg/m <sup>2</sup> )までの投与で可逆的な体重減少及び赤血球パラメータの低値が観察された。病理組織学的検査においては、肝臓及び脾臓の造血亢進及び骨髄細胞減少が観察され、回復群動物ではこれらの所見の頻度及び重症度が低下したことから、これらの所見は可逆的であることが示された。<br>NOAEL : 5mg/kg(30mg/m <sup>2</sup> )                            |
| ビーグル犬<br>雌雄各10匹/群<br>対照群及び高用量群(回復群):雌雄各12匹/群 <sup>*</sup>                         | 静脈内 9カ月<br>1サイクル(週1回/6週間、<br>1週休薬)を2又は6サイクル<br>0、0.1、0.3及び0.7mg/kg<br>(0、2、6、14mg/m <sup>2</sup> ) | 0.7mg/kg(14mg/m <sup>2</sup> )までの投与で、消化管ストレス及び嘔吐による可逆的な体重減少並びに赤血球及び白血球パラメータの低値が観察された。病理組織学的検査においてはまれに陰窩上皮の拡張及び壊死を伴う小腸の絨毛融合及び胸腺萎縮が観察されたが、休薬後にこれらの所見は認められないか、又は軽減したことから、いずれの所見も可逆的であった。<br>NOAEL : 0.1mg/kg(2mg/m <sup>2</sup> ) |

<sup>\*</sup>GLP試験

### (3) 生殖発生毒性試験(ラット、ウサギ)<sup>29)、30)</sup>

| 動物種<br>(系統、匹数)                        | 投与経路、投与回数/期間、投与量<br>(mg/kg/日)  | 主な所見<br>(無毒性量:NOAEL)   |
|---------------------------------------|--|--|
| SD妊娠ラット<br>(25匹/群)                    | 静脈内<br>1日1回/妊娠7~20日<br>0、0.01、0.03、0.06mg/kg/日<br>(0、0.06、0.18、0.36<br>mg/m <sup>2</sup> /日) | プララトレキサート投与による母動物死亡は認められなかった。<br>0~0.03mg/kg/日:母動物毒性及び胚・胎児発生に影響を認めなかった。<br>0.06mg/kg/日:母動物に有意な体重の低値、体重増加抑制、摂餌量低下、胎児体重の低値が認められた。<br>NOAEL : 0.03mg/kg/日(0.18mg/m <sup>2</sup> /日) |
| New Zealand White<br>妊娠ウサギ<br>(20匹/群) | 静脈内<br>1日1回/妊娠8~21日<br>0、0.03、0.1、1mg/kg/日<br>(0、0.36、1.2、12mg/m <sup>2</sup> /日)            | 0~0.1mg/kg/日:母動物及び胚・胎児毒性は認められなかった。<br>1.0mg/kg/日:胎児死亡数及び着床後胚損失率の増加、妊娠子宮重量を除いた補正体重変化量の増加、妊娠子宮重量の低下が認められた。<br>NOAEL : 0.1mg/kg/日(1.2mg/m <sup>2</sup> /日)                          |

## (4) その他の特殊毒性試験

### 遺伝毒性試験

#### <復帰突然変異試験 (*in vitro*)><sup>31)</sup>

*Salmonella typhimurium*株を用いて、S9mix存在下又は非存在下にて5、16、50、160、500、1,600、及び5,000 $\mu$ g/プレートのプララトレキサート濃度で、復帰突然変異試験を実施しました。

その結果、プララトレキサートは、全ての細菌株で5,000 $\mu$ g/プレートの濃度まで復帰異変コロニー数を増加させませんでした。

#### <小核試験の用量設定試験 (ラット)><sup>32)</sup>

雌雄SDラット(雌雄各3匹/群)にプララトレキサートを1日1回2日間連日静脈内投与し、小核試験の用量設定試験を実施しました。

その結果、200mg/kg/日までの2日間連日静脈内投与により、試験実施施設の背景値と比較して多染色赤血球(MPCE)の発現頻度上昇が認められました。本所見は、他の葉酸アナログであるMTX及びペムトレキサートの*in vivo*小核試験の結果に類似しました。

# 有効成分に関する理化学的知見

## 有効成分に関する理化学的知見

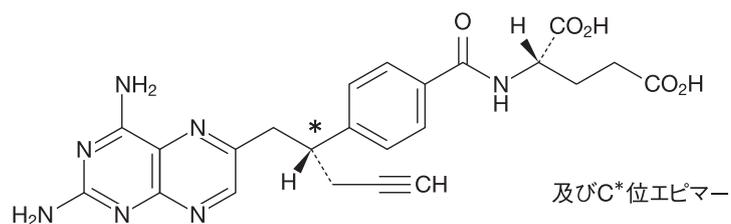
一般名：プララトレキサート (Pralatrexate)

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

分子式：C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>

分子量：477.47

構造式：



性状：微黄白色～黄色の固体

溶解性：水、クロロホルム及びエタノール(95)中に極めて溶けにくい。

融点：216～220℃

分配係数：中性では0.025及びモノアニオン性では0.011である。

# 製剤学的事項

## 製剤の安定性

### (1) 各種条件下における安定性<sup>33)</sup>

| 試験                        | 保存条件  | 保存形態  | 保存期間      | 結果  |
|---------------------------|---|---|-----------|---|
| 長期保存試験                    | 5°C   | 2mLガラスバイアル<br>(倒立保存)  | 60ヵ月      | 変化なし  |
| 加速試験                      | 25°C/60%RH  | 2mLガラスバイアル<br>(倒立保存)  | 6ヵ月       | 変化なし  |
| 苛酷試験<br>(温度/湿度)           | 40°C/75%RH  | 2mLガラスバイアル<br>(倒立保存)  | 6ヵ月       | 6ヵ月後に類縁物質である4-OH-PDXの量が大幅に増加し、pHも著しく増加した。       |
| 苛酷試験<br>(凍結/<br>解凍サイクル試験) | 凍結→冷蔵又は室温で解凍を1サイクル/1日として10サイクル実施                      | 2mLガラスバイアル  | 10日       | 変化なし  |
| 苛酷試験<br>(光安定性試験)          | キセノンランプにて250 W/m <sup>2</sup> で21.8時間照射(総照度120万lx・hr) | ・2mLガラスバイアル(曝光品)<br>・2mLガラスバイアルをアルミ箔で覆う(遮光品)<br>・2mLガラスバイアルを紙箱に入れる(包装品) | 曝光21.8時間後 | 曝光品では、含量低下並びに未知類縁物質の増加が認められたが、遮光品及び包装品では安定であった。 |

試験項目：性状(外観)、浸透圧、pH、純度試験(類縁物質)、エンドトキシン、無菌、不溶性微粒子、容器完全性並びに定量法  
苛酷試験(凍結/解凍サイクル試験及び光安定性試験)においては、浸透圧、エンドトキシン、無菌、容器完全性の試験を実施しなかった。

### (2) 溶解後の安定性<sup>33)</sup>

本剤1mLを日本薬局方生理食塩水99mLで希釈したとき、室温・室内散光下で6時間、冷蔵(5°C±3°C)で24時間安定でした。

# 取扱い上の注意

---

**取扱い上の注意**：本剤の包装を開封した後も、バイアルを箱に入れて保管すること。

**規制区分**：劇薬、処方箋医薬品<sup>注1)</sup>

注1) 注意—医師等の処方箋により使用すること

**貯法**：2～8℃で保存

**有効期間**：5年

# 包装

## 1バイアル



## 関連情報

承認番号・承認年月：22900AMX00585000(2017年7月)

薬価基準収載年月：2017年8月

販売開始年月：2017年8月

国際誕生年月：2009年9月(米国)

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。

再審査期間満了年月：2027年7月(10年)

# 主要文献

- 1) 社内資料：日本人再発・難治性末梢性T細胞リンパ腫患者を対象としたPDXの第I/II相臨床試験, PDX-JP1試験(承認時評価資料)
- 2) Maruyama, D., *et al.*: *Cancer Sci.*, 108(10): 2061, 2017.
- 3) 社内資料：再発・難治性末梢性T細胞リンパ腫患者を対象としたPDXの海外第II相臨床試験, PDX-008試験(承認時評価資料)
- 4) 日本血液学会, 日本リンパ網内系学会, 造血器腫瘍取扱い規約 第1版, 金原出版, 141, 2010
- 5) Cheson, BD., *et al.*: *J. Clin. Oncol.*, 17(4): 1244, 1999.
- 6) 社内資料：薬物動態試験, PDX-K-06029-U
- 7) 社内資料：薬物動態試験, PDX-K-08066-U
- 8) 社内資料：薬物動態試験, PDX-K-06028-U
- 9) 社内資料：臨床薬理試験, PDX-016試験
- 10) 社内資料：臨床薬理試験, PDX-019試験
- 11) 社内資料：進行固形腫瘍患者を対象とした海外第I相臨床試験, PDX-01-014試験
- 12) 社内資料：薬物動態試験, PDX-K-10078-U
- 13) 社内資料：薬物動態試験, PDX-K-08059-U
- 14) 社内資料：薬物動態試験, PDX-K-10080-U
- 15) 社内資料：薬物動態試験, PDX-K-10081-U
- 16) 社内資料：薬物動態試験, PDX-K-11084-U
- 17) 社内資料：薬物動態試験, PDX-K-11088-U
- 18) Sirotnak, FM., *et al.*: *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 42(4): 313, 1998.
- 19) Foss, FM., *Expert Opin. Drug. Metab. Toxicol.*, 7(9): 1141, 2011.
- 20) 社内資料：各種ヒト腫瘍細胞に対する細胞増殖阻害作用, PDX-P-06069-U
- 21) Wang, ES., *et al.*: *Leuk. Lymphoma.*, 44(6): 1027, 2003.
- 22) 社内資料：薬理試験, PDX-T-07037-R
- 23) 社内資料：薬理試験, PDX-T-05018-H
- 24) 社内資料：薬理試験, PDX-T-04005-D
- 25) 社内資料：薬理試験, PDX-T-07036-D
- 26) 社内資料：毒性試験, PDX-T-05008-D
- 27) 社内資料：毒性試験, PDX-T-07034-R
- 28) 社内資料：毒性試験, PDX-T-07054-D
- 29) 社内資料：毒性試験, PDX-T-07050-R
- 30) 社内資料：毒性試験, PDX-T-07051-B
- 31) 社内資料：毒性試験, 8360855(復帰突然変異)
- 32) 社内資料：毒性試験, 8362119(*in vivo* 小核試験)
- 33) 社内資料：安定性試験
- 34) 社内資料：再発・難治性末梢性T細胞リンパ腫患者を対象としたプララトレキサートとロイコボリン併用の第II相臨床試験, PDX-LV試験(添付文書改訂時評価資料)

## 製造販売業者の氏名又は名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む)

製造販売元：

ムンディファーマ株式会社

〒108-6019 東京都港区港南2-15-1

文献請求先及び問い合わせ先：

ムンディファーマ株式会社 お客様相談室

〒108-6019 東京都港区港南2-15-1

電話 0120-525-272

受付時間：月～金 9:00～17:30(祝祭日及び当社休日を除く)

