

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤

ジフォルタ[®] 注射液 20mg

DIFOLTA[®] Injection 20mg

プラトレキサート注射液
注意・医師等の処方箋により使用すること

剤 形	注射液
製 剤 の 規 制 区 分	劇薬、処方箋医薬品 (注意 - 医師等の処方箋により使用すること)
規 格 ・ 含 量	1バイアル (1mL) 中プラトレキサート20mgを含有
一 般 名	和名：プラトレキサート (JAN) 洋名：Pralatrexate (INN)
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2017年7月3日 薬価基準収載年月日：2017年8月30日 発 売 年 月 日：2017年8月30日
開 発 ・ 製 造 販 売 (輸 入) ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売：ムンディファーマ株式会社
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	
問 い 合 わ せ 窓 口	ムンディファーマ株式会社 TEL：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） 医療関係者向けホームページ： http://mundipharma.co.jp/medical/

本IFは2017年7月作成の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ<http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公式サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IFの様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目次

I. 概要に関する項目1	V. 治療に関する項目7
I-1 開発の経緯.....1	V-1 効能・効果.....7
I-2 製品の治療学的・製剤学的特性.....1	V-2 用法・用量.....7
II. 名称に関する項目2	V-3 臨床成績.....10
II-1 販売名.....2	(1) 臨床データパッケージ.....10
(1) 和名.....2	(2) 臨床効果.....12
(2) 洋名.....2	(3) 臨床薬理試験.....12
(3) 名称の由来.....2	(4) 探索的試験.....13
II-2 一般名.....2	(5) 検証的試験.....20
(1) 和名(命名法).....2	1) 無作為化並行用量反応試験.....20
(2) 洋名(命名法).....2	2) 比較試験.....20
(3) ステム.....2	3) 安全性試験.....20
II-3 構造式又は示性式.....2	4) 患者・病態別試験.....20
II-4 分子式及び分子量.....2	(6) 治療の使用.....20
II-5 化学名(命名法).....2	1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)
II-6 慣用名、別名、略号、記号番号.....2	・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験).....20
II-7 CAS登録番号.....2	2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した
III. 有効成分に関する項目3	試験の概要.....20
III-1 物理化学的性質.....3	VI. 薬効薬理に関する項目21
(1) 外観・性状.....3	VI-1 薬理学的に関連のある化合物又は化合物群.....21
(2) 溶解性.....3	VI-2 薬理作用.....21
(3) 吸湿性.....3	(1) 作用部位・作用機序.....21
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点.....3	(2) 薬効を裏付ける試験成績.....21
(5) 酸塩基解離定数.....3	(3) 作用発現時間・持続時間.....22
(6) 分配係数.....3	VII. 薬物動態に関する項目23
(7) その他の主な示性値.....3	VII-1 血中濃度の推移・測定法.....23
III-2 有効成分の各種条件下における安定性.....3	(1) 治療上有効な血中濃度.....23
III-3 有効成分の確認試験法.....3	(2) 最高血中濃度到達時間.....23
III-4 有効成分の定量法.....3	(3) 臨床試験で確認された血中濃度.....23
IV. 製剤に関する項目4	(4) 中毒域.....25
IV-1 剤形.....4	(5) 食事・併用薬の影響.....25
(1) 剤形の区別、外観及び性状.....4	(6) 母集団(ポピュレーション)解析により
(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、 安定なpH域等.....4	判明した薬物体内動態変動要因.....26
(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類.....4	VII-2 薬物速度論的パラメータ.....26
IV-2 製剤の組成.....4	(1) 解析方法.....26
(1) 有効成分(活性成分)の含量.....4	(2) 吸収速度定数.....26
(2) 添加物.....4	(3) バイオアベイラビリティ.....26
(3) 電解質の濃度.....4	(4) 消失速度定数.....26
(4) 添付溶液の組成及び容量.....4	(5) クリアランス.....26
(5) その他.....4	(6) 分布容積.....26
IV-3 注射剤の調製法.....4	(7) 血漿蛋白結合率.....26
IV-4 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意.....4	VII-3 吸収.....26
IV-5 製剤の各種条件下における安定性.....5	VII-4 分布.....26
IV-6 溶解後の安定性.....6	(1) 血液-脳関門通過性.....26
IV-7 他剤との配合変化(物理化学的変化).....6	(2) 血液-胎盤関門通過性.....26
IV-8 生物学的試験法.....6	(3) 乳汁への移行性.....26
IV-9 製剤中の有効成分の確認試験法.....6	(4) 髄液への移行性.....26
IV-10 製剤中の有効成分の定量法.....6	(5) その他の組織への移行性.....27
IV-11 力価.....6	VII-5 代謝.....27
IV-12 混入する可能性のある夾雑物.....6	(1) 代謝部位及び代謝経路.....27
IV-13 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する 情報.....6	(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種.....27
IV-14 その他.....6	(3) 初回通過効果の有無及びその割合.....27
	(4) 代謝物の活性の有無及び比率.....27
	(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ.....27

VII-6	排泄	27	(1)単回投与毒性試験	35
	(1)排泄部位及び経路	27	(2)反復投与毒性試験	36
	(2)排泄率	28	(3)生殖発生毒性試験	37
	(3)排泄速度	28	(4)その他の特殊毒性	38
VII-7	トランスポーターに関する情報	28		
VII-8	透析等による除去率	28		
VIII.	安全性（使用上の注意等）に関する項目	29	X. 管理的事項に関する項目	39
VIII-1	警告内容とその理由	29	X-1 規制区分	39
VIII-2	禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	29	X-2 有効期間又は使用期限	39
VIII-3	効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	29	X-3 貯法・保存条件	39
VIII-4	用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	29	X-4 薬剤取扱い上の注意点	39
VIII-5	慎重投与内容とその理由	29	(1)薬局での取扱いについて	39
VIII-6	重要な基本的注意とその理由及び処置方法	30	(2)薬剤交付時の注意	
VIII-7	相互作用	30	(患者等に留意すべき必須事項等)	39
	(1)併用禁忌とその理由	30	(3)調剤時の留意点について	39
	(2)併用注意とその理由	30	X-5 承認条件等	39
VIII-8	副作用	30	X-6 包装	39
	(1)副作用の概要	30	X-7 容器の材質	39
	(2)重大な副作用と初期症状	31	X-8 同一成分・同効薬	39
	(3)その他の副作用	31	X-9 国際誕生年月日	39
	(4)項目別副作用発現頻度及び		X-10 製造販売承認年月日及び承認番号	39
	臨床検査値異常一覧	33	X-11 薬価基準収載年月日	39
	(5)基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等		X-12 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の	
	背景別の副作用発現頻度	33	年月日及びその内容	39
	(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法	33	X-13 再審査結果、再評価結果公表年月日及び	
VIII-9	高齢者への投与	33	その内容	40
VIII-10	妊婦、産婦、授乳婦等への投与	33	X-14 再審査期間	40
VIII-11	小児等への投与	34	X-15 投薬期間制限医薬品に関する情報	40
VIII-12	臨床検査結果に及ぼす影響	34	X-16 各種コード	40
VIII-13	過量投与	34	X-17 保険給付上の注意	40
VIII-14	適用上の注意	34		
VIII-15	その他の注意	34	XI. 文献	41
VIII-16	その他	34	XI-1 引用文献	41
			XI-2 その他の参考文献	41
IX. 非臨床試験に関する項目	35	XII. 参考資料	42	
IX-1	薬理試験	35	XII-1 主な外国での発売状況	42
	(1)薬効薬理試験	35	XII-2 海外における臨床支援情報	42
	(2)副次的薬理試験	35		
	(3)安全性薬理試験	35	XIII. 備考	44
	(4)その他の薬理試験	35	XIII-1 その他の関連資料	44
IX-2	毒性試験	35		
			<別紙>	
			副作用発現状況（安全性解析対象集団）	45

I. 概要に関する項目

I-1. 開発の経緯

ジフォルタ®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る。

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る。

本剤は、リンパ腫細胞株など種々の腫瘍細胞を用いた *in vitro* 試験において強力な細胞増殖阻害作用を示し、またリンパ腫を異種移植した各種腫瘍モデルを用いた *in vivo* 試験においても、優れた抗腫瘍作用が確認されている。

こうした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（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た。

本邦においては、PDX-008 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 PDX-008 試験と同様の成績が得られたことから、2017 年 6 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る。

I-2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 1) 本剤は 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。（p.21～22 参照）
- 2) 本剤は 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誘導体である。（p.21～22 参照）
- 3) 本剤は、種々のリンパ腫細胞株に対する細胞増殖阻害作用を示す（*in vitro*）。また、各種リンパ腫を異種移植した腫瘍モデルに対して、優れた抗腫瘍作用を示す（*in vivo*）。（p.21～22 参照）
- 4) 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）の第 II 相部分（有効性解析対象 20 例）において、客観的奏効割合は 45.0%（9/20 例、90%信頼区間：25.9～65.3%）であり、2例は完全奏効、7例は部分奏効を示した。（p.12 参照）
- 5) 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）では、安全性評価対象 25 例中 25 例（100%）に副作用が認められた。主な副作用（30%以上）は、口内炎 84.0%（21/25 例）、血小板減少症 64.0%（16/25 例）*、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加 60.0%（15/25 例）、貧血（ヘモグロビン減少を含む）60.0%（15/25 例）、リンパ球減少症 52.0%（13/25 例）*、好中球減少症 44.0%（11/25 例）*、白血球減少症 44.0%（11/25 例）* 及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加 40.0%（10/25 例）であった。（承認時）

再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした海外第 II 相臨床試験（PDX-008 試験）では、安全性評価対象 111 例中 106 例（95.5%）に副作用が認められた。主な副作用（25%以上）は、口内炎 66.7%（74/111 例）、血小板減少症 39.6%（44/111 例）*、悪心 33.3%（37/111 例）、貧血（ヘモグロビン減少を含む）32.4%（36/111 例）、疲労 29.7%（33/111 例）であった。（承認時）

重大な副作用として、口内炎、骨髄抑制、感染症、重度の皮膚障害、腫瘍崩壊症候群、間質性肺疾患が報告されている。（p.16、19 参照）

*血小板減少症、リンパ球減少症、好中球減少症及び白血球減少症は、それぞれ血小板数減少、リンパ球数減少、好中球数減少及び白血球数減少を含む。

II. 名称に関する項目

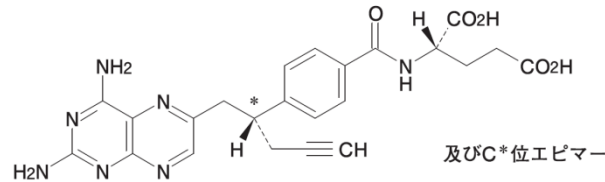
II-1. 販売名

- (1) 和名 ジフォルタ®注射液 20mg
- (2) 洋名 DIFOLTA® Injection 20mg
- (3) 名称の由来 プラトレキサートの標的分子であるDihydrofolate reductase (DHFR、ジヒドロ葉酸還元酵素) に由来する。

II-2. 一般名

- (1) 和名(命名法) プラトレキサート (JAN)
- (2) 洋名(命名法) Pralatrexate (INN)
- (3) ステム 不明

II-3. 構造式又は示性式



II-4. 分子式及び分子量

分子式 : C₂₃H₂₃N₇O₅
分子量 : 477.47

II-5. 化学名(命名法)

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

II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号

PDX

II-7. CAS登録番号

146464-95-1

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ-1. 物理化学的性質

- (1) 外観・性状 微黄白色～黄色の固体
- (2) 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。
- (3) 吸湿性 吸湿性
- (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点 融点：216～220℃
- (5) 酸塩基解離定数 pKa：3.25、4.76及び6.18
- (6) 分配係数 log P（n-オクタノール／水分配係数）：中性では0.025及びモノアニオン性では0.011
- (7) その他の主な示性値 該当資料なし

Ⅲ-2. 有効成分の各種条件下における安定性

遮光して5℃で48ヵ月間及び25℃/65%RHで6ヵ月間保存したとき、安定であった。

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5℃	二重の低密度ポリエチレン製バッグ及び乾燥剤入りアルミニウム箔／ポリエチレン製バッグ並びに高密度ポリエチレン製容器	48ヵ月	変化なし
加速試験	25℃/60%RH	同上	6ヵ月	同上
光安定性試験	総照度120万lx・hr及び総近紫外エネルギー200W・hr/m ² で照射	ガラスシャーレ		曝光後に含量が約10%減少し、分解生成物が約3%増加し、光による分解を受けやすいことを確認した。
苛酷試験	60℃	-	26日間	0.1%を超え、最も多く生成したのは4-OH-PDXであった。

【試験項目】

- 長期保存試験：性状、溶状、類縁物質、水分、エンドトキシン、微生物限度及び定量法
 加速試験：性状、類縁物質、水分、エンドトキシン、微生物限度及び定量法
 光安定性試験：性状、類縁物質及び定量法
 苛酷試験：類縁物質及び定量

Ⅲ-3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）、液体クロマトグラフィー

Ⅲ-4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

IV-1. 剤形

(1) 剤形の区別、
外観及び性状

剤形の区別：注射剤（溶液）
外観及び性状：黄色澄明の液

(2) 溶液及び溶解時
のpH、浸透圧
比、粘度、比重、
安定なpH域等

pH：7.5～8.5
浸透圧比：約1（生理食塩液に対する比）

(3) 注射剤の容器中
の特殊な気体の
有無及び種類

該当しない

IV-2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性
成分)の含量

1バイアル（1mL）中の分量

有効成分	プララトレキサート	20mg
------	-----------	------

(2) 添加物

等張化剤：塩化ナトリウム6.3mg
pH調整剤

(3) 電解質の濃度

該当しない

(4) 添付溶解液の
組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当しない

IV-3. 注射剤の調製法

該当しない

IV-4. 懸濁剤、乳剤の 分散性に対する 注意

該当しない

IV-5. 製剤の各種
条件下における
安定性

長期保存試験及び加速試験の結果、いずれの試験項目においても安定、又は変化は規格内であった。これらの結果から、本剤の貯法を「遮光して、2～8℃で保存する」、有効期間を「48ヵ月」とした。

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5℃	2mLガラスバイアル（倒立保存）	48ヵ月	変化なし
加速試験	25℃/60%RH	2mLガラスバイアル（倒立保存）	6ヵ月	変化なし
苛酷試験 （温度／湿度）	40℃/75%RH	2mLガラスバイアル（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 （凍結／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日間	変化なし
苛酷試験 （光安定性試験）	キセノンランプにて250W/m ² 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） ・2mLガラスバイアルをアルミ箔で覆う（遮光品） ・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

IV-6. 溶解後の安定性	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℃±3℃）で24時間安定であった。
IV-7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	該当資料なし
IV-8. 生物学的試験法	該当しない
IV-9. 製剤中の有効成分の確認試験法	赤外吸収スペクトル測定法、液体クロマトグラフィー
IV-10. 製剤中の有効成分の定量法	液体クロマトグラフィー
IV-11. 力価	該当しない
IV-12. 混入する可能性のある夾雑物	類縁物質である4-OH-PDX等
IV-13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	該当しない
IV-14. その他	該当資料なし

V. 治療に関する項目

V-1. 効能・効果

再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫

<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。

(解説)

1. 本剤投与の適応となる疾患の診断について、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設にて実施することが必要となるため設定した。
2. 国内第 I / II 相臨床試験 (PDX-JP1 試験)¹⁾ は、病変の生検病理診断にて組織学的に PTCL*と診断された患者を対象とした。

*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。

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

しかし、本剤の安全性及び有効性がすべての病理組織型において確立されているわけではないことから、本剤の添付文書の【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理解した上で、適応患者の選択を行う必要があると考えられることから設定した。

V-2. 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/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。

＜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。（【薬物動態】の項参照）
3. 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/ μ L 以上、2 回目投与時以降は 5 万/ μ L 以上
好中球数	1,000/ μ L 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	<ul style="list-style-type: none"> ● 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	<ul style="list-style-type: none"> ● 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	<ul style="list-style-type: none"> ● 投与中止する。
血小板数	5 万/ μ L 未満	<ul style="list-style-type: none"> ● 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"> ➢ 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/ μ L 以上 1,000/ μ L 未満 (発熱なし)	<ul style="list-style-type: none"> ● 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/ μ L 以上 1,000/ μ L 未満 (発熱あり) 又は 500/ μ L 未満	<ul style="list-style-type: none"> ● 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"> ➢ 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	<ul style="list-style-type: none"> ● 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	<ul style="list-style-type: none"> ● 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。
 - (1) 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。
 - (2) 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。

(解説)

1. 国内第 I / II 相臨床試験 (PDX-JP1 試験) において、本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した経験がなく、併用した際の安全性が確立されていないために設定した。
2. 重度の腎機能障害患者においては、血中濃度が異常に上昇し重篤な副作用発現を引き起こすおそれがあることから、注意喚起を行うために設定した。
3. 米国添付文書に記載されている情報を引用した。本邦においても、有効性が危険性を上回る患者に対して本剤を投与すべきであることから、投与前の患者の状態を注意深く観察するよう注意喚起を行うために設定した。
4. 本剤投与開始後の患者の状態に応じて投与量を調節する指標として、PDX-JP1 試験で規定された用量調節基準に基づき、休薬、減量又は中止基準を記載した。
5. 本剤の作用機序により、葉酸及びビタミン B₁₂ の併用投与により副作用の軽減が期待されることから、米国添付文書及び PDX-JP1 試験の葉酸及びビタミン B₁₂ の併用投与規定を参考に、注意喚起を行うために設定した。悪性リンパ腫患者に対する海外第 I/II 相試験 (PDX-02-078 試験) では、当初、葉酸、ビタミン B₁₂ を併用しておらず、ホモシステイン (Hcy) 及びメチルマロン酸 (MMA) が高値を示す被験者で Grade 3～4 の口内炎が認められた。葉酸及びビタミン B₁₂ の補充投与を行うと Hcy 及び MMA が低下し、プララトレキサートの再投与による口内炎の再発はみられなかった。これらの所見に基づき、ビタミン B₁₂ 及び葉酸の併用が望ましいと判断され、その後の海外第 II 相試験 (PDX-008 試験)、PDX-JP1 試験は、葉酸及びビタミン B₁₂ を併用している。

V-3. 臨床成績

(1) 臨床データ
パッケージ

承認申請に用いた臨床データパッケージは以下のとおりである。

試験区分	試験番号	対象	試験デザイン	目的	投与内容	資料区分
第 I / II 相 (国内)	PDX-JP1	日本人再発又は難治性の PTCL 患者： 25 例	非無作為化 非盲検 非対照	安全性 有効性 薬物動態	第 I 相部分 ・コホート 1 30 mg/m ² /週：6/7 週静脈内投与 ・コホート 2 20 mg/m ² /週：6/7 週静脈内投与 第 II 相部分 30 mg/m ² /週：6/7 週静脈内投与 (ビタミン B ₁₂ 、葉酸併用下)	評価
第 II 相 (海外)	PDX-008	再発又は難治性の PTCL 患者：115 例	非無作為化 非盲検 非対照	安全性 有効性 薬物動態	30 mg/m ² /週：6/7 週静脈内投与 (ビタミン B ₁₂ 、葉酸併用下)	
第 I 相 (海外)	PDX-007	治療歴を有する進行非小細胞肺癌患者：48 例	非無作為化 非盲検 非対照	安全性、 薬物動態、 QT/QTc 間隔 に及ぼす影響	<グループ A> ・コホート 1 150 mg/m ² /週：隔週静脈内投与 2 週ごとに 40 mg/m ² ずつ増量（最大 270 mg/m ² /週） (1 サイクル 4 週) ・コホート 2 270 mg/m ² /週：隔週静脈内投与 2 週ごとに 20% ずつ増量（最大 325 mg/m ² /週） (1 サイクル 4 週) <グループ B> ・第 1 コホート 230 mg/m ² ：隔週静脈内投与（1 サイクル 4 週） ・第 2 コホート 230 mg/m ² ：隔週静脈内投与 40 mg/m ² ずつ減量（1 サイクル 4 週） (ビタミン B ₁₂ 、葉酸併用下)	参考
第 I 相 (海外)	PDX-99-083	進行癌患者：48 例	非無作為化 非盲検 非対照	安全性 薬物動態 薬物相互作用 (タキサン)	プラトトレキサートを隔週 1 日目又は 2 日目に投与した後、パクリタキセル 175 mg/m ² を静脈内投与（投与時間 3 時間）。 プラトトレキサートを隔週 1 日目又は 2 日目（又は 4 週間毎の 1、8 及び 15 日目に投与した後、ドセタキセル 35 mg/m ² 又は 50 mg/m ² を静脈内投与（投与時間 1 時間）。	
第 I 相 (海外)	PDX-01-014	進行固形腫瘍患者：17 例	非無作為化 非盲検 非対照	安全性 薬物動態 薬物相互作用 (プロベネシド)	プラトトレキサート 40 mg/m ² とプロベネシド 70 mg/m ² を併用し、隔週（1 サイクル 4 週間）静脈内投与。プロベネシド漸増投与後（70～233mg/m ² ）、DLT が発現するまでプラトトレキサート 10 mg/m ² ずつ漸増。	

DLT：用量制限毒性

試験区分	試験番号	対象	試験デザイン	目的	投与内容	資料区分
第 I 相 (海外)	PDX-016	進行癌患者：6 例	非無作為化 非盲検 非対照	安全性 薬物動態 (マスバラン ス)	プラトトレキサート静脈注射 (3~5 分間) ・初回用量： ¹⁴ C で放射線標識された プラトトレキサートを 225 mg (体表 面積 1.5 m ² として、150 mg/m ²) ・2 回目以降：2 週ごとに投与 (1 サ イクル：4 週) 50 mg/m ² /週から投 与開始。毒性が認められた場合、 120 mg/m ² /週あるいは 100 mg/m ² /週 まで減量可能。	参考
第 I 相 (海外)	PDX-019	各重症度の腎機能障 害を有する再発・難 治性の進行固形癌又 は進行リンパ腫・骨 髄腫の患者：29 例	非無作為化 非盲検 非対照	腎機能障害患 者での安全性 薬物動態	コホート A~C (腎機能正常~中等度 の腎機能障害を有する被験者) 30 mg/m ² /週：6/7 週静脈内投与 (ビタミン B ₁₂ 、葉酸併用下) コホート D (高度な腎機能障害を有す る被験者) 15 mg/m ² /週：6/7 週静脈内投与	
第 I / II 相 (海外)	PDX-02- 078	再発・難治性のアグ レシンプ非ホジキン リンパ腫又はホジキ ンリンパ腫患者： 72 例	非無作為化 非盲検 非対照	安全性 有効性 薬物動態	第 I 相部分 30 mg/m ² /週：3/4 週静脈内投与 30 mg/m ² /週：6/7 週静脈内投与 45 mg/m ² /週：6/7 週静脈内投与 (ビタミン B ₁₂ 、葉酸併用下) 第 II 相部分 135 mg/m ² /週：隔週 (1/2 週投与) 静 脈内 30 mg/m ² /週：6/7 週静脈内投与 270 mg/m ² /週：2/4 週静脈内投与	
第 III 相 (海外)	PDX-017	初発 PTCL 患者： 21 例	無作為化 非盲検 経過観察群対照	安全性 有効性	プラトトレキサート投与群： 30 mg/m ² /週：3/4 週静脈内投与 (ビタミン B ₁₂ 、葉酸併用下) 経過観察群：投与なし	

注) 本剤の効能・効果は「再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫」、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。」である。

(2) 臨床効果

1) 国内第 I / II 相臨床試験 (PDX-JP1 試験)¹⁾

再発又は難治性のPTCL患者*25例(第I相:3例、第II相:22例)に、葉酸及びビタミンB₁₂併用下で、本剤30 mg/m²を週1回6週連続投与し1週休薬する7週間を1サイクルとして、投与を繰り返した。第II相部分の有効性解析対象20例における奏効率は45.0%(9/20例、完全奏効2例、部分奏効7例)(90%信頼区間:25.9~65.3%)であった。世界保健機関(WHO)分類第4版に基づく病理組織型別の奏効率を以下に示す。

*:対象とされた病理組織型は、末梢性T細胞リンパ腫、非特定型(PTCL-NOS)、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫(AITL)、ALK陰性未分化大細胞型リンパ腫(ALCL)、ALK陽性ALCL、節外性NK/T細胞リンパ腫、鼻型、形質転換菌状肉腫、腸管症関連T細胞リンパ腫、肝脾T細胞リンパ腫及び皮下脂肪組織炎様T細胞リンパ腫。

病理組織型	第 I 相部分+第 II 相部分		第 II 相部分	
	奏効例数/ 対象例数	奏効率(%) (90% 信頼区間)	奏効例数/ 対象例数	奏効率(%) (90% 信頼区間)
合計	11/23	47.8 (29.6~66.5)	9/20	45.0 (25.9~65.3)
PTCL-NOS	6/12	50.0 (24.5~75.5)	5/10	50.0 (22.2~77.8)
AITL	4/9	44.4 (16.9~74.9)	4/9	44.4 (16.9~74.9)
ALK陰性ALCL	1/2	50.0 (2.5~97.5)	0/1	-

2) 海外第 II 相臨床試験 (PDX-008 試験)²⁾

再発又は難治性のPTCL患者111例に、葉酸及びビタミンB₁₂併用下で、本剤30 mg/m²を週1回6週連続投与し1週休薬する7週間を1サイクルとして、投与を繰り返した。有効性解析対象109例における奏効率は29.4%(32/109例、完全奏効11例、不確定完全奏効1例、部分奏効20例)(95%信頼区間:21.0~38.8%)であった。

(3) 臨床薬理試験

1) 忍容性評価

詳細は「V-3. (4) 探索的試験」の項参照

2) QT/QTc 評価: 海外第 I 相臨床試験 (PDX-007 試験)³⁾

本剤 190 又は 230 mg/m²を 3~5 分又は 1 時間かけて投与された進行非小細胞肺癌患者 14 例を対象に、QTc 間隔と本剤の血中濃度との関連について検討された。

[結果]

- QTc 間隔が 500 msec を超えた症例は認められなかった。
- QTcF 間隔が 470 msec を超えた症例は認められず、QTcF 間隔が 450 msec を超えたのは 1 例のみであった。
- QTcF 間隔のベースライン時からの延長の絶対値が 30 msec を超えた症例は認められなかった。
- 全コホートにおける QTcF 間隔の平均変化量に対する 90%信頼区間の上限は 10ms を下回った。
- 線形回帰モデルにより検討された結果、QTcF 間隔の変化量と本剤の曝露量 (C_{max} 及び AUC_{inf}) の間に明確な関連は認められなかった。

以上より、本剤の臨床使用時に QT/QTc 間隔が延長する可能性は低いと考えられた。

注) 本剤の効能・効果は「再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫」、用法・用量は「通常、成人には、プラ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。」である。

(4) 探索的試験

1) 用量反応探索試験(用法・用量設定試験)

該当資料なし

(参考)⁴⁾

再発・難治性のアグレッシブ非ホジキンリンパ腫又はホジキンリンパ腫患者を対象に、本剤を様々なスケジュールにより30~270 mg/m²の用量で投与した海外第 I / II 相臨床試験 (PDX-02-078試験) の第 I 相部分において、本剤の最大耐用量 (MTD) が30 mg/m²を週1回6週連続投与し1週休薬する7週間1サイクルの投与スケジュールであることが確認された。

2) その他の重要な試験

① 国内第 I / II 相臨床試験(PDX-JP1 試験)¹⁾

本試験において、第 I 相部分で本剤30 mg/m²週1回6週間投与 (7週目休薬) の安全性及び忍容性を確認し、その後、第 I 相部分で決定された推奨用法・用量における有効性・安全性及び薬物動態を評価する第 II 相部分を実施した。

試験デザイン	非盲検、単群、非無作為化、多施設共同、第 I/II 相臨床試験
対象	日本人再発又は難治性のPTCL患者25例 <ul style="list-style-type: none"> ・ 安全性解析対象例数：25例（第 I 相3例＋第 II 相22例） ・ 有効性解析対象例数：23例（第 I 相3例＋第 II 相20例）
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 同意取得時の年齢が 20 歳以上の日本人患者 ・ 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。 <p>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"> - 節外性NK/T 細胞リンパ腫、鼻型 - 腸管症関連T 細胞リンパ腫 - 肝脾T 細胞リンパ腫 - 皮下脂肪組織炎様T 細胞リンパ腫 - 末梢性T 細胞リンパ腫、非特定型 - 血管免疫芽球性T 細胞リンパ腫 - 未分化大細胞型リンパ腫、ALK 陽性 - 未分化大細胞型リンパ腫、ALK 陰性 - 形質転換菌状息肉症* <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> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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。
主な除外基準	本剤投与開始前 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 10 mg/日相当量を超える）の全身性副腎皮質ステロイド剤の投与を受けた、又は試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、本剤投与開始の 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 10 mg/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、その治療を本剤投与中止まで継続することができることとした。
試験方法	<p>本試験は第 I 相部分及び第 II 相部分からなり、いずれもスクリーニング期間（10～21日間）、投与期間（本剤投与開始から投与中止基準に該当するまで）、安全性フォローアップ期間（本剤の最終投与から30日間）で構成された。</p> <p>第 I 相部分 DLTに関する規定に従い、効果安全性評価委員会と協議の上、患者のデータに基づき推奨用法・用量を決定した。 葉酸及びビタミンB₁₂併用下で、本剤を週1回、6週連続静脈内投与した後、1週休薬した（6/7週）。7週を1サイクルとし、投与を繰り返した。検討用量はプララトレキサートとして1回あたり30mg/m²（コホート1）又は20mg/m²（コホート2）の2段階とし、推奨用法・用量が30 mg/m²、6/7週となった場合、第 II 相部分に移行した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ コホート1：プララトレキサートとして1回あたり30 mg/m²（体表面積） ・ コホート2：プララトレキサートとして1回あたり20 mg/m²（体表面積） <p>第 II 相部分 葉酸及びビタミンB₁₂併用下で、本剤30 mg/m²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。</p> <p>- ビタミン併用投与 - 本剤投与開始の10日以上前からビタミン併用投与を開始した。本剤の投与を中止した場合、最終投与後30日間は葉酸投与を継続することとした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 葉酸：葉酸1.0～1.25 mgを1日1回経口投与した。服用後15分間以内に患者が嘔吐した場合は、同日のうちに同一量を再度服用するように指示することとした。 ・ ビタミンB₁₂：ビタミンB₁₂ 1 mgを8～10週に1回、筋肉内投与した。

<p>評価項目</p>	<p><主要評価項目> 第Ⅱ相部分の画像評価委員会の CT 画像評価に基づく奏効率 (ORR)</p> <p><主な副次評価項目> 奏効期間 (DoR)、無増悪生存期間 (PFS)、全生存期間 (OS)</p> <p><その他の評価項目> 安全性；有害事象及び重篤な有害事象、臨床検査（血液学的検査、生化学検査及び尿検査）、薬物動態など</p>
-------------	---

結果

有効性

第 I 相部分

DLT 評価において、コホート 1 の 3 例がいずれも DLT を発現せず本剤の投与を中止しなかったことを受け、30 mg/m² を週 1 回、6 週連続静脈内投与した後、7 週目を休薬する投与法を推奨用法・用量とし、第 II 相部分への移行を決定した。

第 II 相部分

< 主要評価項目 >

◆ 第 II 相部分の画像評価委員会の CT 画像評価に基づく奏効率 (ORR)

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

奏効例 9 例全例が第 1 サイクル中に奏効を示した。

画像評価委員会の CT 画像評価に基づく ORR (第 II 相、FAS)

対象例数	ORR			CR (%)	CRu (%)	PR (%)	SD (%)	PD/RD (%)	NE (%)
	ORR (%)	90% 信頼区間	二項検定 片側 p 値*						
20	9 (45.0)	25.9~65.3	p<0.001	2 (10.0)	0 (0.0)	7 (35.0)	4 (20.0)	7 (35.0)	0 (0.0)

ORR: 一度でも CR、CRu 又は PR と評価された患者

* 帰無仮説: ORR ≤ 10% (閾値奏効割合)

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: 再発、NE: 評価不能

< 主な副次評価項目 >

◆ 画像評価委員会の CT 画像評価に基づく奏効期間 (DoR) (第 II 相、FAS)

Kaplan-Meier 法により推定された DoR 中央値は、データカットオフ時点で未達、奏効持続率は奏効後 148 日時点で 57.1% であった。

◆ 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) (第 II 相、FAS)

Kaplan-Meier 法により推定された PFS 中央値は 150.0 日 (95%信頼区間: 43.0~183.0 日) であった。

◆ 全生存期間 (OS) (第 I 相 + 第 II 相、FAS)

Kaplan-Meier 法により推定された 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 295 日時点で 69.2% であった。

安全性

- 副作用は全症例 100.0% (25/25 例) に発現した。
- 第 I 相と第 II 相の合計で、発現頻度 30% 以上の副作用は、口内炎 84.0% (21/25 例)、血小板減少症 64.0% (16/25 例) *、ALT 増加 60.0% (15/25 例)、貧血 (ヘモグロビン減少を含む) 60.0% (15/25 例)、リンパ球減少症 52.0% (13/25 例) *、好中球減少症 44.0% (11/25 例) *、白血球減少症 44.0% (11/25 例) * 及び AST 増加 40.0% (10/25 例) であった。
- 本試験で 1 例が死亡したが、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、本剤との因果関係は「関連なし」と判定された。
- 重篤な有害事象は 48.0% (12/25 例) に発現した。
- 投与中止に至った有害事象は 24.0% (6/25 例) に発現した。
- 減量に至った有害事象は 28.0% (7/25 例) に発現した。
- 投与中断に至った有害事象は 88.0% (22/25 例) に発現した。

* 血小板減少症、リンパ球減少症、好中球減少症及び白血球減少症は、それぞれ血小板数減少、リンパ球数減少、好中球数減少及び白血球数減少を含む。

	<p>② 海外第Ⅱ相臨床試験(PDX-008 試験)²⁾</p> <p>再発又は難治性の PTCL 患者に、葉酸及びビタミン B₁₂ 併用下で、本剤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。</p>
試験デザイン	第Ⅱ相、単一群、非無作為化、多施設国際共同、オープン試験
対象	<p>再発又は難治性のPTCL患者111例</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 安全性解析対象例数：111例 ・ 有効性解析対象例数：109例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 組織学的又は細胞学的に WHO の Revised European American Lymphoma (REAL) 分類により以下のPTCLであることが確認された患者。 <ul style="list-style-type: none"> - T/NK細胞白血病／リンパ腫^{※1} - 成人T細胞白血病／リンパ腫 (HTLV-1陽性) - 血管免疫芽球性T細胞リンパ腫 - 芽球性NK細胞リンパ腫 (皮膚病変、リンパ節病変又は内臓浸潤を伴う) ^{※2} - 未分化大細胞型リンパ腫 (全身発症型) - 末梢性T細胞リンパ腫、非特定型 - T/NK細胞リンパ腫、鼻型 - 腸管症型T細胞リンパ腫 - 肝脾T細胞リンパ腫 - 節外性末梢性T/NK細胞リンパ腫、非特定型^{※1} - 皮下脂肪組織炎様T細胞リンパ腫 - 形質転換菌状息肉症 ・ 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者を除く。また、直近の先行治療後に明確な病勢進行を有していることとした。最初の診断後又は再発後に1回以上の生検を実施しPTCLの診断が確認されていること。さらに、先行治療で発現した毒性から回復していること。米国食品医薬品局 (FDA) が承認したモノクローナル抗体治療を受けた患者についても治療後に病勢進行となった場合は時期に関係なく組入れ可能とした。 <p>など</p> <p><small>※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。 ※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。</small></p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 過去に本剤の投与を受けたことがある患者 ・ 同種幹細胞移植を受けた患者 ・ 他の活動性悪性腫瘍を合併している患者 ・ 他の重篤な病状を有する患者 ・ 先行治療後の休薬期間の条件に合致しない患者

注) 本剤の効能・効果は「再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫」、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。」である。

<p>試験方法</p>	<p>葉酸及びビタミンB₁₂葉酸併用下で、本剤 30 mg/m²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、投与中止基準に該当するまで投与を繰り返した。</p> <p>- ビタミン併用投与 - 患者のスクリーニング時の血中メチルマロン酸（MMA）及びホモシステイン（Hey）を測定後、以下の規準に従ってビタミン剤の投与を開始した。 (1) MMA濃度が200 nmol/L超及び/又はHey濃度が10 μmol/L超である場合、本剤投与開始の10日以上前からビタミン剤の投与を開始することとした。 (2) MMA及びHey濃度が正常範囲である場合、本剤投与を直ちに開始してもよいこととした。 ・葉酸：葉酸1.0～1.25 mg を1日1回経口投与することとした。 ・ビタミン B₁₂：ビタミン B₁₂ 1 mg を 8～10 週に 1 回、筋肉内投与した。 本剤の投与を中止した場合、最終投与後 1 ヶ月後又は医師が定める期間（最終投与後 1 ヶ月以上）は葉酸及びビタミン B₁₂ 投与を継続した。</p>																						
<p>評価項目</p>	<p><主要評価項目> IWC1999 を用いた中央判定に基づく奏効率（ORR）</p> <p><主な副次評価項目> 奏効期間（DoR）、無増悪生存期間（PFS）、全生存期間（OS）</p> <p><その他の評価項目> 安全性、薬物動態など</p>																						
<p>結果</p>	<p>有効性</p> <p><主要評価項目> ◆ IWC1999 を用いた中央判定による ORR 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%を明らかに上回った。 奏効例 32 例中 20 例は第 1 サイクル中に奏効を示した。SD となった 5 例では、無増悪期間が 21 週間以上であった。</p> <p>IWC1999 を用いた中央判定に基づく ORR（有効性解析対象集団）</p> <table border="1" data-bbox="450 1288 1497 1429"> <thead> <tr> <th rowspan="2">対象例数</th> <th colspan="2">ORR</th> <th rowspan="2">CR (%)</th> <th rowspan="2">CRu (%)</th> <th rowspan="2">PR (%)</th> <th rowspan="2">SD (%)</th> <th rowspan="2">PD (%)</th> <th rowspan="2">UE (%)</th> <th rowspan="2">Missing: off-treatment in cycle 1</th> </tr> <tr> <th>ORR (%)</th> <th>95% 信頼区間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>109</td> <td>32 (29.4)</td> <td>21.0~38.8</td> <td>11 (10)</td> <td>1 (1)</td> <td>20 (18)</td> <td>21 (19)</td> <td>40 (37)</td> <td>2 (2)</td> <td>14 (13)</td> </tr> </tbody> </table> <p>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、UE：評価不可能</p> <p><主な副次評価項目> ◆ IWC1999を用いた中央判定に基づく奏効期間(DoR) Kaplan-Meier法により推定されたDoR中央値は306日（10.1ヵ月、95%信頼区間：103日～推定不能）であった。</p> <p>◆ IWC1999を用いた中央判定に基づく無増悪生存期間(PFS) PFS 中央値は 106 日（3.5 ヶ月、95%信頼区間：51～146 日）であった。</p> <p>◆ 全生存期間(OS) OS 中央値は 14.5 ヶ月間（95%信頼区間：10.6～22.5 ヶ月）であった。</p>	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)
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)														

安全性

- ・ 副作用は、95.5% (106/111例) に発現した。
 - ・ 主な副作用 (25%以上) は、口内炎66.7% (74/111例)、血小板減少症39.6% (44/111例)※、悪心33.3% (37/111例)、貧血 (ヘモグロビン減少を含む) 32.4% (36/111例)、疲労29.7% (33/111例) であった。
 - ・ 本剤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) が発現した。
 - ・ 重篤な副作用は25.2% (28/111例) に発現した。
 - ・ 投与中止に至った副作用は23.4% (26/111例) に発現した。
 - ・ 減量に至った副作用は31.5% (35/111例) に発現した。
 - ・ 投与中断に至った副作用は68.5% (76/111例) に発現した。
- ※血小板減少症は血小板数減少を含む。

(5) 検証的試験	
1) 無作為化並行用量 反応試験	該当資料なし
2) 比較試験	該当資料なし
3) 安全性試験	該当資料なし
4) 患者・ 病態別試験	該当資料なし
(6) 治療的使用	
1) 使用成績調査・特 定使用成績調査 (特別調査)・ 製造販売後臨床 試験(市販後臨 床試験)	該当資料なし
2) 承認条件として 実施予定の内容 又は実施した試験 の概要	該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

VI-1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群

メトトレキサート (MTX)

VI-2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

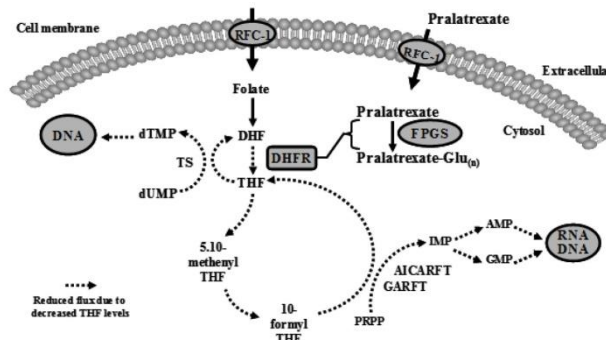
プララトレキサートは MTX の構造類似体であり、MTX と同様にジヒドロ葉酸還元酵素 (DHFR) の阻害により葉酸代謝を抑制する。DHFR の阻害は、がん治療で最も重要な DNA 合成阻害を含む種々の細胞プロセスの破綻を引き起こす細胞内のテトラヒドロ葉酸 (THF) の枯渇をもたらす。

プララトレキサートは、還元型葉酸キャリア-1 (RFC-1) タンパク質を介して細胞内に取り込まれる。RFC-1 は、還元型葉酸の細胞内取り込みに関与する膜タンパク質であるが、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速やかに輸送する。

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 (FPGS) により細胞内でポリグルタミン酸化を受け、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ている。

さらに、プララトレキサート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。

プララトレキサートの作用機序⁵⁾



AICARFT = aminoimidazolecarboxamide ribonucleotide formyl transferase

AMP = アデノシン-リン酸、Glu (n) = ポリグルタミン酸化

DHF = ジヒドロ葉酸、GMP = グアノシン-リン酸

DHFR = ジヒドロ葉酸還元酵素、IMP = イノシン-リン酸

DNA = デオキシリボ核酸、PRPP = phosphoribosyl pyrophosphate

dTMP = デオキシチミジン-リン酸、RFC-1 = 還元型葉酸キャリア-1

dUMP = デオキシウリジン-リン酸、RNA = リボ核酸

FPGS = ホリルポリグルタミン酸合成酵素、THF = テトラヒドロ葉酸

GARFT = グリシンアミドリボヌクレオチドホルミル基転移酵素、TS = チミジル酸合成酵素

(2) 薬効を裏付ける試験成績

① 各種ヒト腫瘍細胞に対する細胞増殖阻害作用 (*in vitro*)⁶⁾

NCI-60 細胞パネルからの 53 種のヒト腫瘍細胞株に対し、プララトレキサートは著明な細胞増殖阻害作用を示した。各種リンパ腫細胞株においてもプララトレキサートは作用を示した。

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ならびに細胞障害作用
(*in vitro*)⁷⁾

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ならびに細胞障害作用の評価を行った。その結果、プラトレキサートは、CCRF-CEM 細胞において、MTX より14 倍以上の速度で効率的にRFC-1を介して効率的に細胞内に取り込まれ、また10 倍以上の速度でFPGS によりポリグルタミン酸化されることが示された。

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*)⁸⁾

プラトレキサートの作用を形質転換濾胞性リンパ腫細胞 (RL)、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) 及びホジキンリンパ腫細胞 (Hs445) の5種のリンパ腫細胞株で評価した。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はMTX より約10 倍強い作用を示した。

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)⁸⁾

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 (RL、HT及びSKI-DLBCL-1細胞) 10⁷個を皮下移植し、プラトレキサートの作用を検討した。その結果、プラトレキサートはMTXより顕著に優れた作用を示し、HTリンパ腫の9匹中8匹が完全に退縮した。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9匹中5匹、SKI-DLBCL-1細胞で10匹中3匹であった。

(3) 作用発現時間・
持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

VII-1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

「VII-1.(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

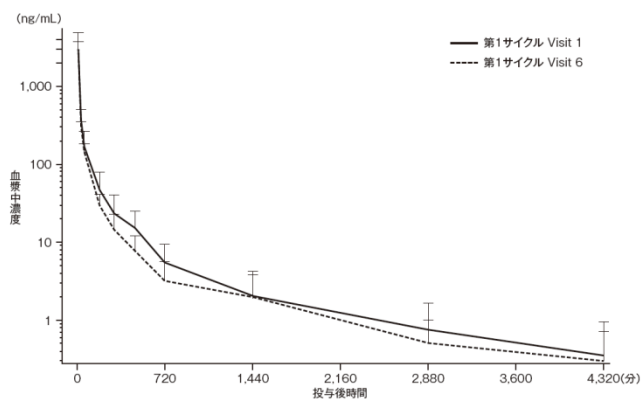
(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 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)¹⁾

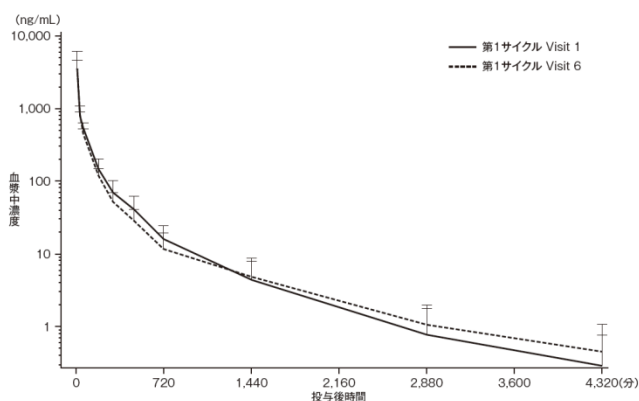
日本人の再発又は難治性のPTCL患者6例に、ビタミンB₁₂及び葉酸併用下で、本剤 30 mg/m²を3～5分間かけて静脈内投与したときの本剤〔*S*-ジアステレオマー (PDX-10a) 及び*R*-ジアステレオマー (PDX-10b)〕の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを検討した。単回投与 (第1サイクルVisit 1) 及び反復投与 (第1サイクルVisit 6) したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは、以下のとおりであった。

血漿中PDX-10a濃度推移



単回投与 : n = 6、反復投与 : n = 5、平均値+標準偏差

血漿中PDX-10b濃度推移



単回投与 : n = 6、反復投与 : n = 5、平均値+標準偏差

薬物動態パラメータ

	Cycle, Visit	n	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (分)	AUC_{inf} (ng/分・mL)	MRT (分)
PDX-10a	Cycle 1, Visit 1	6	2945 ± 2035 (628.3, 6531)	6 (4, 9)	94500 ± 68300 (47700, 228000)	253 ± 214 (57.9, 651)
	Cycle 1, Visit 6	5	2729 ± 1093 (1731, 4144)	6 (5, 9)	75600 ± 27500 (48000, 108000)	235 ± 167 (49.5, 417)
PDX-10b	Cycle 1, Visit 1	6	3888 ± 2094 (868.6, 7190)	11 (4, 33)	178000 ± 78100 (115000, 324000)	180 ± 70.8 (111, 291)
	Cycle 1, Visit 6	5	3754 ± 985.9 (2552, 5213)	6 (5, 9)	156000 ± 30600 (111000, 186000)	211 ± 132 (107, 393)

	Cycle, Visit	n	CL_{tot} (mL/分)	Vd_{ss} (L)	$t_{1/2}$ (分)	$t_{1/2}^{term}$ (分)
PDX-10a	Cycle 1, Visit 1	6	367 ± 170 (110, 587)	102 ± 138 (24.4, 382)	12 ± 4 (7, 19)	1198 ± 954 (175, 2410)
	Cycle 1, Visit 6	5	379 ± 115 (260, 521)	83.1 ± 58.2 (25.8, 164)	10 ± 2 (7, 13)	1398 ± 855 (184, 2355)
PDX-10b	Cycle 1, Visit 1	6	166 ± 59.6 (77.2, 244)	30.0 ± 20.1 (18.0, 70.8)	20 ± 15 (11, 50)	718 ± 435 (284, 1221)
	Cycle 1, Visit 6	5	173 ± 32.6 (150, 226)	34.6 ± 18.4 (17.5, 60.9)	14 ± 1 (13, 16)	1006 ± 503 (409, 1550)

平均値±標準偏差、()内は最小値, 最大値

t_{max} の値は平均値 (最小値, 最大値)

C_{max} : 最高血漿中濃度 t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間

AUC_{inf} : 時間 0 から無限大までの血漿中濃度-時間曲線下面積 MRT : 平均体内滞留時間

CL_{tot} : 全身クリアランス Vd_{ss} : 定常状態での分布容積 $t_{1/2}$: 消失半減期 $t_{1/2}^{term}$: 終末相消失半減期

2) 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（外国人データ、PDX-019 試験）⁹⁾

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、本剤 30 mg/m²（重度腎機能障害患者では15 mg/m²）を静脈内投与したときの薬物動態パラメータ以下に示す。本剤（PDX-10a 及びPDX-10b）のAUC_{inf}は、正常な腎機能を有する患者に30 mg/m²を投与した場合と、重度腎機能障害患者に本剤15 mg/m²を投与した場合との間で、明確な差異は認められなかった。

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 (mg/m ²)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng/mL・分)	CL _{tot} (mL/分)	t _{1/2} ^{term} (分)
PDX-10a	正常 (n=6)	30	2365±1247	99786±28197	293±99	1312±459
	軽度 (n=7)	30	2976±2145	126002±56997	245±81	1376±739
	中等度 (n=6)	30	2805±460	117958±69576	302±119	1413±827
	重度 (n=6)	15	1672±814	87830±29490	173±53	1591±830
PDX-10b	正常 (n=6)	30	2942±1193	164871±35807	171±43	967±557
	軽度 (n=7)	30	3664±2022	238252±80060	122±28	1072±415
	中等度 (n=6)	30	3228±644	214821±93576	154±50	704±378
	重度 (n=6)	15	1915±856	179136±63066	88±30	1310±884

平均値±標準偏差

腎機能（推算糸球体濾過量）：正常（90 mL/分/1.73 m²以上）
 軽度（60 mL/分/1.73 m²以上90 mL/分/1.73 m²未満）
 中等度（30 mL/分/1.73 m²以上60 mL/分/1.73 m²未満）
 重度（15 mL/分/1.73 m²以上30 mL/分/1.73 m²未満）

C_{max}：最高血漿中濃度、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、
 AUC_{inf}：時間0から無限大までの血漿中濃度-時間曲線下面積、CL_{tot}：全身クリアランス
 t_{1/2}^{term}：終末相消失半減期

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当資料なし

2) 併用薬の影響

「VIII-7. 相互作用」の項参照

注) 本剤の効能・効果は「再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫」、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。」である。

(6)母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因	<p>海外臨床試験 (PDX-019試験、PDX-007試験、PDX-008試験及びPDX-99-083試験) 及び国内第 I / II 相臨床試験 (PDX-JP1試験) で得られた本剤の薬物動態データに基づき、非線形混合効果モデルによる母集団薬物動態解析を実施した。最終モデルは本剤の2つのジアステレオマー (PDX-10a及びPDX-10b) とともに3コンパートメントモデルで、全てのパラメータ (CL、V1、Q2、V2、Q3及びV3) に個体間変動を考慮したモデルとした。ただし、V3の個体間変動は初回投与時と2回目以降の投与で異なる個体間変動をもつモデルとした。個体内変動の誤差モデルは指数誤差モデルとした。その結果、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。また、人種、性別、理想体重、AST 及び投与時点が本剤の薬物動態に臨床問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考えられた^{1)~3)、8)、10)}。</p> <p>CL : 全身クリアランス V1、V2、V3 : 分布容積 Q2、Q3 : コンパートメント間のクリアランス</p>
VII-2. 薬物速度論的パラメータ	
(1)解析方法	ノンコンパートメント解析
(2)吸収速度定数	該当しない
(3)バイオアベイラビリティ	該当しない
(4)消失速度定数	該当資料なし
(5)クリアランス	「VII-1.(3)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照
(6)分布容積	「VII-1.(3)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照
(7)血漿蛋白結合率	<p>(<i>in vitro</i>)^{11)、12)}</p> <p>¹⁴C-プララトレキサートの血漿蛋白結合率は、70 µmol/L及び17 µmol/Lで69.2%及び62.7%であった(平衡透析法)。また、プララトレキサートの血漿蛋白結合率は、5~100 µg/mL (10~210 µmol/L) の濃度範囲で84~88%であり、濃度依存性はみられなかった(限外濾過法)。</p>
VII-3. 吸収	該当資料なし
VII-4. 分布	
(1)血液-脳関門通過性	<p>該当資料なし</p> <p>(参考: ラット)¹³⁾</p> <p>ラットでの脳動脈還流試験において、プララトレキサートの取り込み速度は高透過性の化合物である antipyrine の約 1/34 であり、低透過性の化合物である atenolol とほぼ同じであったことから、プララトレキサートの脳移行性は低いと考えられた。</p>
(2)血液-胎盤関門通過性	該当資料なし
(3)乳汁への移行性	該当資料なし
(4)髄液への移行性	該当資料なし

(5) その他の組織への移行性	<p>該当資料なし (参考: ラット) ¹⁴⁾</p> <p>ラットに[¹⁴C]-プララトレキサート 10 mg/kg を単回静脈内投与し、組織への移行性を検討した結果、投与後 1 時間では、骨、脳、脊髄、白色脂肪を除く全ての組織で放射能が検出された。投与後 1 時間での放射能が高かった組織は、小腸内容物、膀胱壁、小腸粘膜、肝臓及び腎皮質であった。その後、放射能は急激に減少し、投与後 48 時間では約 70%の組織で BLQ (定量下限未満) となった。投与後 168 時間では腎皮質、肝臓、胸腺及び脾臓でのみ、投与後 504 時間では肝臓及び腎皮質でのみ検出可能であった。白色及び有色部位での放射能濃度に若干の差がみられたが、ブドウ膜での放射能は 48 時間までに BLQ となったことから、メラニンへの結合はないと考えられた。</p>
VII-5. 代謝	
(1) 代謝部位及び代謝経路	<p>該当資料なし (参考) ¹⁵⁾</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ヒト肝細胞、肝ミクロソーム、S9分画、CYP発現系及びモノアミンオキシダーゼ発現系を用いた <i>in vitro</i> 試験では、本剤の代謝物は検出されず、プララトレキサートは広範な代謝を受けないことが示唆された。
(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種	<p>1) 代謝安定性 (<i>in vitro</i>) ¹⁶⁾</p> <p>ヒト肝ミクロソーム及びCYP450発現系で、プララトレキサートの代謝安定性を確認した。いずれの試験においてもプララトレキサートの代謝はほとんどみられなかったため、プララトレキサートはヒトで肝代謝を受けないと考えられる。</p> <p>2) 代謝酵素阻害 (<i>in vitro</i>) ¹⁷⁾</p> <p>プララトレキサートは、海外第II相臨床試験 (PDX-008試験) でみられた最高血漿中濃度 約46 µmol/L (平均約13 µmol/L) を上回る最大100 µmol/Lまでの濃度で、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及びCYP3A4を阻害しなかった。</p> <p>3) 代謝酵素誘導 (<i>in vitro</i>) ¹⁸⁾</p> <p>ヒト肝細胞を用いて濃度50 µmol/L で検討したとき、プララトレキサートはCYP1A2、CYP2C19 及びCYP3A4を誘導しなかった。</p>
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	該当資料なし
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	該当資料なし
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	該当資料なし
VII-6. 排泄	
(1) 排泄部位及び経路	本剤は主に尿中に排泄される。

(2) 排泄率

- ・ 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B₁₂併用下で本剤 30 mg/m²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) であった。
- ・ 外国人進行癌患者6例に本剤225 mg (1.85 MBqの¹⁴C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%) でほぼ同様であったことから、尿中への代謝物の排泄はないと考えられた。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た¹⁹⁾。

(3) 排泄速度

該当資料なし

VII-7. トランスポーター
に関する情報

(*in vitro*)^{20)~25)}

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ところ、プラトトレキサートは 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た。

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

VII-8. 透析等による
除去率

該当資料なし

注) 本剤の効能・効果は「再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫」、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。」である。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

VIII-1. 警告内容とその理由

【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。

(解説)

本剤は、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が、造血器悪性腫瘍の治療における特有の有害事象発現に十分注意しながら適正に使用される必要があるため設定した。

VIII-2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (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（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

(解説)

本剤の成分に過敏症の既往歴のある患者に対しては、本剤投与によるリスクがベネフィットを上回ると考えられるため設定した。

VIII-3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること

VIII-4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること

VIII-5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 重度の腎機能障害のある患者 [血中濃度が上昇し、重篤な副作用が発現するおそれがある。海外製造販売後において、透析中の末期腎障害患者で、本剤初回投与後に中毒性表皮壊死融解症を発現し死亡に至った例が報告されている。(＜用法・用量に関連する使用上の注意＞及び【薬物動態】の項参照)]
- (2) 骨髄機能低下のある患者 [骨髄機能低下が悪化し、重篤化するおそれがある。(「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)]

(解説)

- (1) 重度腎機能障害患者については、危険性が有効性を上回る可能性があり、慎重に投与する必要があるため設定した。
- (2) 本剤投与により骨髄機能低下が発現する可能性があるため、投与前から骨髄機能が低下している患者については、さらに増悪し重篤な状態を引き起こすおそれがあるため設定した。

VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

血小板減少症、貧血（ヘモグロビン減少を含む）、好中球減少症、白血球減少症、発熱性好中球減少症、リンパ球減少症等の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。（「重大な副作用」の項参照）

（解説）

本剤投与による骨髄機能低下から免疫不全の状態になり、常在する細菌、真菌、ウイルス等の日和見感染症を発現するおそれがある。より安全に本剤を使用するために骨髄抑制の状態に応じて本剤投与量を調節すること、ならびに本剤投与に先立ってあらかじめ感染予防対策を行うことが有効であると考えられるため設定した。

VIII-7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

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
プロベネシド	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、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。 （【薬物動態】の項参照）

（解説）

プロベネシドとの相互作用により、本剤の暴露量が増加し、重大な副作用が発現するおそれがあるため設定した。

外国人進行固形癌患者 17 例に本剤 40mg/m²* とプロベネシド（70mg/m²～233mg/m²）を併用したとき、プロベネシドの用量漸増に伴い、t_{1/2} は 1.8 時間から 3.4 時間に延長し、本剤のラセミ体の AUC は 27% 増大した²⁶⁾。

*承認用法・用量は 30mg/m² を週 1 回 6 週連続投与し 1 週休薬

VIII-8. 副作用

(1) 副作用の概要

再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫患者を対象とした国内第 I / II 相臨床試験では、安全性評価対象 25 例中、25 例（100%）に副作用が認められた。主な副作用（30%以上）は、口内炎 84.0%（21 例）、血小板減少症 64.0%（16 例）*、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加 60.0%（15 例）、貧血（ヘモグロビン減少を含む）60.0%（15 例）、リンパ球減少症 52.0%（13 例）*、好中球減少症 44.0%（11 例）*、白血球減少症 44.0%（11 例）*及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加 40.0%（10 例）であった。（承認時）

再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫患者を対象とした海外第 II 相臨床試験では、安全性評価対象 111 例中、106 例（95.5%）に副作用が認められた。主な副作用（25%以上）は、口内炎 66.7%（74 例）、血小板減少症 39.6%（44 例）*、悪心 33.3%（37 例）、貧血（ヘモグロビン減少を含む）32.4%（36 例）、疲労 29.7%（33 例）であった。（承認時）

（解説）

国内外で実施された臨床試験成績に基づき、頻度の高い主な副作用を記載して、注意喚起を行った。

*血小板減少症、リンパ球減少症、好中球減少症及び白血球減少症は、それぞれ血小板数減少、リンパ球数減少、好中球数減少及び白血球数減少を含む。

(2) 重大な副作用^{注1)}
と初期症状

1) 口内炎 口内炎（66.7%）があらわれることがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬、減量又は投与中止等、適切な処置を行うこと。
2) 骨髄抑制 血小板減少症（39.6%）、貧血（ヘモグロビン減少を含む）（32.4%）、好中球減少症（24.3%）、白血球減少症（10.8%）、発熱性好中球減少症（3.6%）、リンパ球減少症（1.8%）等があらわれることがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬、減量又は投与中止等、適切な処置を行うこと。
3) 感染症 細菌、真菌又はウイルスによる重篤な感染症（ニューモシスチス肺炎（頻度不明）、敗血症（2.7%）、带状疱疹（2.7%）、肺炎（2.7%）等）があらわれることがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬、減量又は投与中止等、適切な処置を行うこと。
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（5.4%）等の重度の皮膚障害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、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
5) 腫瘍崩壊症候群 腫瘍崩壊症候群（0.9%）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。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。
6) 間質性肺疾患 間質性肺疾患（0.9%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(解説)

重大な副作用として注意喚起が必要であると考えた副作用について記載した。副作用の発現率は海外第Ⅱ相臨床試験（PDX-008）に基づいて記載した。また、当該試験以外で報告された副作用の発現率は頻度不明とした。

(3) その他の
副作用^{注1)}

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	10%以上	5%～10%未満	5%未満	頻度不明
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(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	鼻の炎症、上気道の炎症

			化、鼻閉、胸膜痛、肺うっ血、肺塞栓症、逆流性喉頭炎、鼻漏、頻呼吸、咽喉絞扼感	
消化器	悪心、嘔吐、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、外陰腫そう痒症、包茎	精巣痛
代謝		食欲減退、低カリウム血症、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	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	
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、発熱、	無力症、粘膜の炎症	顔面浮腫、寝汗、疼痛、腋窩痛、悪寒、イ	肛門性器疣贅、倦怠感、浮腫

	疲労		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	
--	----	--	---	--

注1) 「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項について、副作用の発現率は海外第Ⅱ相臨床試験 (PDX-008 試験)²⁾に基づいて記載した。また、当該試験以外で報告された副作用の発現率は頻度不明とした。

(解説)

副作用の発現率は海外第Ⅱ相臨床試験 (PDX-008 試験) に基づいて記載した。また、当該試験以外で報告された副作用の発現率は頻度不明とした。

(4) 項目別副作用
発現頻度及び
臨床検査値異常
一覧

別紙 (p.45～51) に、海外第Ⅱ相臨床試験 (PDX-008試験) 及び国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験 (PDX-JP1試験) で発現した副作用の一覧を示す。

(5) 基礎疾患、合併
症、重症度及び手
術の有無等背景
別の副作用発現
頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに
対する注意及び
試験法

【禁忌】 (次の患者には投与しないこと)
(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

VIII-9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら投与すること。

(解説)

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、本剤投与時に注意が必要である。

VIII-10. 妊婦、産婦、授乳
婦等への投与

(1) 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。また、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。〔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。〕 (「その他の注意」の項参照)
(2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔ヒト乳汁中への移行は不明である。〕

(解説)

(1) 国内外臨床試験において妊婦における使用経験がなく安全性が確立できていないため、非臨床試験で得られた結果に基づき設定した。

(2) 本剤のヒト乳汁中への移行については不明であるため設定した。

VIII-11. 小児等への投与	<p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児及び小児に対する安全性は確立していない。 [使用経験がない]</p> <p>(解説) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児、及び小児における安全性は確立していないため設定した。</p>
VIII-12. 臨床検査結果に及ぼす影響	<p>該当資料なし</p>
VIII-13. 過量投与	<p>過量投与が認められた場合には、患者の状態を十分に観察し、必要な対症療法を行うこと。</p> <p>(解説) 本剤は細胞障害性の薬剤であり、米国の添付文書において注意喚起されていることを鑑み、患者の安全性を確保するために記載した。</p>
VIII-14. 適用上の注意	<p>(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。</p> <p>(2) 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。</p> <p>(3) 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。</p> <p>(4) 本剤は細胞障害性抗がん剤である。投与前の調製及び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鹸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。</p> <p>(解説) 本剤は静脈内注射により投与する製剤であるため、使用時の基本的かつ重要な注意事項を記載するとともに、誤投与や施術者における曝露等医療事故を防ぐための注意喚起が必要であると考えられるため設定した。</p>
VIII-15. その他の注意	<p>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。</p> <p>(解説) 本剤の非臨床試験の結果に基づき設定した。</p>
VIII-16. その他	<p>該当資料なし</p>

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

Ⅹ-1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 副次的薬理試験

プララトレキサートはラットⅡ型コラーゲン誘発関節炎モデルにおいてMTXと同様の抗炎症作用を示した²⁷⁾。

(3) 安全性薬理試験

中枢神経系²⁸⁾、心血管系^{29)~31)}又は呼吸器系³¹⁾に対するプララトレキサートの直接作用はみられなかった。

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

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

Ⅹ-2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

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9 mg/kg(0、60、120及び180 mg/m²)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3 mg/kg(60 mg/m²)以下であった³²⁾。

(2) 反復投与
毒性試験

反復投与毒性試験で認められたDLTは他の葉酸アナログで報告されたのと同様に可逆性の消化管毒性及び血液毒性であった^{33), 34)}。

動物種 (系統、匹数)	投与経路、投与期間、 投与量(mg/kg/回)	主な所見 (無毒性量:NOAEL)
SDラット(雌雄各20匹/群、対照群及び高用量群(回復群):雌雄5匹/群)、TKサテライト群(投薬群):雌雄各9匹/群※	静脈内 6ヵ月 [1サイクル(週1回/6週間、1週休薬)を2又は4サイクル] 0, 5, 10, 25 mg/kg (0, 30, 60, 150 mg/m ²)	25 mg/kg (150 mg/m ²) までの投与で可逆的な体重減少及び赤血球パラメーター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。 NOAEL : 5 mg/kg (30 mg/m ²)
ビーグル犬 (雌雄各10匹/群、対照群及び高用量群(回復群):雌雄各12匹/群)※	静脈内 9ヵ月 1サイクル(週1回/6週間、1週休薬)を2又は6サイクル 0, 0.1, 0.3, 0.7 mg/kg (0, 2, 6, 14 mg/m ²)	0.7 mg/kg (14 mg/m ²) 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ー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。 NOAEL : 0.1 mg/kg (2 mg/m ²)

※GLP試験

(3) 生殖発生
毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

該当資料なし

2) 胚・胎児発生に関する試験

- ・ ラット胚・胎児発生毒性試験では、プララトレキサートは0.03 mg/kg/日 (0.18 mg/m²/日) までの投与で母動物毒性及び胚・胎児発生に影響を認めなかった。0.06 mg/kg/日 (0.36 mg/m²/日) の投与では母動物毒性が観察され、形態学的異常は観察されなかったが着床後胚損失率の上昇等の胎児毒性を認めた³⁵⁾。
- ・ ウサギ胚・胎児発生毒性試験では、プララトレキサートは0.1 mg/kg/日 (1.2 mg/m²/日) までの投与で母動物及び胚・胎児毒性は認められなかった。1.0 mg/kg/日 (12 mg/m²/日) の投与では母動物毒性が観察され、胎児には形態学的異常は観察されなかったが着床後胚損失率の上昇等の胎児毒性を認めた³⁶⁾。

動物種 (系統、匹数)	投与経路、投与期間、 投与量(mg/kg/日)	主な所見 (無毒性量:NOAEL)
SD妊娠ラット (25匹/群)	静脈内 1日1回/妊娠7～20日 0, 0.01, 0.03, 0.06 mg/kg/日 (0, 0.06, 0.18, 0.36 mg/m ² /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。 0～0.03 mg/kg/日：母動物毒性及び胚・胎児発生に影響を認めなかった。 0.06 mg/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。 NOAEL：0.03 mg/kg/日 (0.18 mg/m ² /日)
New Zealand White 妊娠ウサギ (20匹/群)	静脈内 1日1回/妊娠8～21日 0, 0.03, 0.1, 1 mg/kg/日 (0, 0.36, 1.2, 12 mg/m ² /日)	0～0.1 mg/kg/日：母動物及び胚・胎児毒性は認められなかった。 1.0 mg/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。 NOAEL：0.1 mg/kg/日 (1.2 mg/m ² /日)

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験

該当資料なし

(4) その他の
特殊毒性

1) 遺伝毒性試験

＜復帰突然変異試験 (*in vitro*)＞³⁷⁾

*Salmonella typhimurium*株を用いて、S9mix存在下又は非存在下にて5、16、50、160、500、1600及び5000 µg/プレートのプラトレキサート濃度で、復帰突然変異試験を実施した。その結果、プラトレキサートは、全ての細菌株で5000 µg/プレートの濃度まで復帰変異コロニー数を有意に増加させなかった。

＜小核試験の用量設定試験(ラット)＞³⁸⁾

雌雄SDラット（雌雄各3匹/群）にプラトレキサートを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た。

その結果、200 mg/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た。本所見は、他の葉酸アナログであるMTX及びペメトレキセドの*in vivo*小核試験の結果に類似した。

2) 免疫毒性試験

該当資料なし

（参考）³⁴⁾

プラトレキサートは、葉酸アナログでありMTXと類似した抗炎症作用を有するため、免疫抑制作用を有する可能性がある。イヌ9ヵ月間反復投与毒性試験では、免疫系に関連する所見、すなわち胸腺委縮及びリンパ球数の低値を含む血液毒性が認められた。

3) 光毒性試験

該当資料なし

（参考）

プラトレキサートの波長290～700 nmでの光吸収性を検討した結果、372 nm（酢酸アンモニウム溶液条件下）及び338 nm（塩酸溶液条件下）で明らかなピークを認め、モル吸光度係数（MEC）はそれぞれ8118及び11939 L・mol⁻¹・cm⁻¹であった。医薬品の光安全性評価ガイドライン〔薬食審査発0521第1号〕に従うとMECが1000 L・mol⁻¹・cm⁻¹を超える化合物は非臨床光安全性試験の実施が推奨されている。また、類似薬であるMTXの添付文書には、その他の副作用として光線過敏症の発現が記載されている。このことから、MTX系の薬剤は軽度ながら、光毒性を示すことは想定されるが、プラトレキサートの特性、1) 光に対して安定で代謝物が認められない、2) 皮膚及び眼への移行が少なく速やかに消失する、3) ラット及びイヌ反復投与毒性試験で光毒性を示唆する所見は認められない、4) 臨床試験においても重篤な有害事象が認められないことから判断し、プラトレキサートは既存のMTXと同様、光毒性リスクを示す物質と推測し、新たな本剤の非臨床光毒性試験は実施していない。

4) 他剤との併用による毒性試験

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

X-1. 規制区分	製 剤：ジフォルタ®注射液 20mg、劇薬、処方箋医薬品 ^{注1)} 注1) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること 有効成分：プララトレキサート
X-2. 有効期間又は 使用期限	使用期限：外箱又はラベル表示の使用期限内に使用すること
X-3. 貯法・保存条件	遮光で冷蔵（2℃～8℃）保管する。
X-4. 薬剤取扱い上の 注意点	
(1) 薬局での取扱い について	該当しない
(2) 薬剤交付時の注 意（患者等に留意 すべき必須事項 等）	「VIII-14. 適用上の注意」の項参照 患者向医薬品ガイド：有り くすりのしおり：有り
(3) 調剤時の留意点 について	該当しない
X-5. 承認条件等	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
X-6. 包装	ジフォルタ® 注射液20mg：1バイアル
X-7. 容器の材質	バイアル：透明のガラス ゴム栓：クロロブチルゴム キャップ：アルミニウム
X-8. 同一成分・同効薬	同一成分薬：なし 同効薬：モガムリズマブ（遺伝子組換え）、ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）
X-9. 国際誕生年月日	2009年9月（米国）
X-10. 製造販売承認年 月日及び承認番 号	製造販売承認年月日：2017年7月3日 承認番号：22900AMX00585000
X-11. 薬価基準収載 年月日	2017年8月30日
X-12. 効能・効果追加、 用法・用量変更 追加等の 年月日及び その内容	該当しない

X-13. 再審査結果、
再評価結果公表
年月日及びその
内容

該当しない

X-14. 再審査期間

10年：2017年7月3日～2027年7月2日

X-15. 投薬期間制限医
薬品に関する情
報

該当しない

X-16. 各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算 コード
ジフォルタ®注射 液20mg	125734201	4229404A1027	622573401

X-17. 保険給付上の
注意

該当しない

XI. 文献

XI-1. 引用文献

- 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
- 2) O' Connor, OA., *et al.*: J Clin Oncol., 29(9): 1182, 2011
- 3) 社内資料：進行非小細胞肺癌患者での第 I 相臨床試験, PDX-007
- 4) 社内資料：再発・難治性のアグレッシブ非ホジキンリンパ腫又はホジキンリンパ腫患者での海外第 I/II 相臨床試験, PDX-02-078
- 5) Foss, FM: Expert Opin Drug Metab Toxicol., 7(9): 1141, 2011
- 6) 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
- 7) Sirotiak, FM., *et al.*: Cancer Chemother Pharmacol., 42(4): 313, 1998
- 8) Wang, ES., *et al.*: Leuk Lymphoma., 44(6): 1027, 2003
- 9) 社内資料：臨床薬理試験, PDX-019
- 10) 社内資料：臨床薬理試験, PDX-99-083
- 11) 社内資料：薬物動態試験, PDX-K-06029-U
- 12) 社内資料：薬物動態試験, PDX-K-08066-U
- 13) 社内資料：薬物動態試験, PDX-P-03001-R
- 14) 社内資料：薬物動態試験, PDX-K-10077-R
- 15) 社内資料：薬物動態試験, PDX-K-06028-U
- 16) 社内資料：薬物動態試験, PDX-K-08062-U
- 17) 社内資料：薬物動態試験, PDX-K-08060-U
- 18) 社内資料：薬物動態試験, PDX-K-07032-U
- 19) 社内資料：臨床薬理試験, PDX-016
- 20) 社内資料：薬物動態試験, PDX-K-08059-U
- 21) 社内資料：薬物動態試験, PDX-K-10078-U
- 22) 社内資料：薬物動態試験, PDX-K-10080-U
- 23) 社内資料：薬物動態試験, PDX-K-10081-U
- 24) 社内資料：薬物動態試験, PDX-K-11084-U
- 25) 社内資料：薬物動態試験, PDX-K-11088-U
- 26) 社内資料：成人進行固形腫瘍患者を対象としたプロベネシドを併用した際のプララトレキサートの第 I 相薬理試験, PDX-01-014
- 27) 社内資料：薬理試験, PDX-P-06031-R
- 28) 社内資料：薬理試験, PDX-T-07037-R
- 29) 社内資料：薬理試験, PDX-T-05018-H
- 30) 社内資料：薬理試験, PDX-T-04005-D
- 31) 社内資料：薬理試験, PDX-T-07036-D
- 32) 社内資料：毒性試験, PDX-T-05008-D
- 33) 社内資料：毒性試験, PDX-T-07034-R
- 34) 社内資料：毒性試験, PDX-T-07054-D
- 35) 社内資料：毒性試験, PDX-T-07050-R
- 36) 社内資料：毒性試験, PDX-T-07051-B
- 37) 社内資料：毒性試験, 8360855 (復帰突然変異)
- 38) 社内資料：毒性試験, 8362119 (*in vivo* 小核試験)

XI-2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

XII- 主な外国での 1. 発売状況

下記を含み、2017年6月現在、世界17カ国で承認されている。

国名	アメリカ
会社名	Spectrum Pharmaceuticals, Inc. and Allos Therapeutics, Inc.
販売名	FOLOTYN
剤形・規格	20 mg / 1 mL、 <u>40 mg / 2 mL</u>
承認年月	2009年9月
効能又は効果	再発・難治性の末梢性T細胞リンパ腫
用法及び用量	<ul style="list-style-type: none"> ・ FOLOTYN の推奨用量は30 mg/m²であり、7週間の投与サイクルのうち6週間、週1回、3～5分間かけて静脈注射する。 ・ <u>重度の腎機能障害患者 (eGFR が15以上30未満[mL/分/1.73 m²]) の場合、FOLOTYN の推奨用量は15 mg/m²である。</u> ・ FOLOTYN の投与開始前に、補完のためにビタミンB₁₂ 1 mg を8～10週毎に筋注し、葉酸1.0～1.25 mg を毎日経口投与する。 ・ 副作用が認められた場合、必要に応じてFOLOTYN 投与の一時中断や減量を行う。

ただし下線部については、日本の承認事項と異なる。

XII- 海外における 2. 臨床支援情報

(1)妊婦に関する情報(FDA、オーストラリア分類)

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりで、米FDA分類、オーストラリアの分類とは異なる。

【使用上の注意】妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 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。また、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。 [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。] (「その他の注意」の項参照)
(2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[ヒト乳汁中への移行は不明である。]

	分類
FDAの分類： Pregnancy Category	D (2016年11月現在)
オーストラリアの分類： Australian categorization system for prescribing medicines in pregnancy	D (2018年12月現在)

FDAの分類：Pregnancy Category

D : There is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience or studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

オーストラリアの分類：Australian categorization system for prescribing medicines in pregnancy

D : Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2)小児等への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりで、米国の添付文書の記載とは異なる。

低出生体重児、新生児、乳児、幼児及び小児に対する安全性は確立していない。 [使用経験がない]
--

	記載内容
米国の添付文書 (2016年11月)	Pediatric patients were not included in clinical studies with FOLOTYN. The safety and effectiveness of FOLOTYN in pediatric patients have not been established.

XⅢ. 備考

XⅢ-1. その他の関連
資料

該当資料なし

<別紙> 副作用発現状況 (安全性解析対象集団)

海外第Ⅱ相臨床試験(PDX-008試験)

副作用	安全性解析対象集団 (111例)				
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
胃腸障害					
口内炎	20 (18.0)	32 (28.8)	18 (16.2)	4 (3.6)	74 (66.7)
悪心	21 (18.9)	12 (10.8)	4 (3.6)	0	37 (33.3)
便秘	17 (15.3)	6 (5.4)	0	0	23 (20.7)
嘔吐	15 (13.5)	6 (5.4)	2 (1.8)	0	23 (20.7)
下痢	12 (10.8)	6 (5.4)	1 (0.9)	0	19 (17.1)
上腹部痛	4 (3.6)	2 (1.8)	0	0	6 (5.4)
アフタ性口内炎	5 (4.5)	0	0	0	5 (4.5)
胃食道逆流性疾患	4 (3.6)	1 (0.9)	0	0	5 (4.5)
口腔内痛	5 (4.5)	0	0	0	5 (4.5)
腹部不快感	3 (2.7)	0	0	0	3 (2.7)
腹痛	2 (1.8)	1 (0.9)	0	0	3 (2.7)
口渇	3 (2.7)	0	0	0	3 (2.7)
消化不良	3 (2.7)	0	0	0	3 (2.7)
痔核	2 (1.8)	0	1 (0.9)	0	3 (2.7)
鼓腸	2 (1.8)	0	0	0	2 (1.8)
胃炎	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	2 (1.8)
口唇乾燥	2 (1.8)	0	0	0	2 (1.8)
食道炎	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (1.8)
肛門の炎症	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
口唇炎	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
口唇症	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
嚥下障害	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
歯肉浮腫	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
歯肉痛	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
痔出血	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
口内感覚鈍麻	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
口唇障害	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
口唇痛	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
口唇潰瘍	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
嚥下痛	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
食道痛	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
口腔障害	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
口腔粘膜紅斑	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
腭炎	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
口の錯感覚	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
肛門周囲紅斑	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
直腸出血	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
舌変色	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
歯痛	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
一般・全身障害及び投与部位の状態					
疲労	16 (14.4)	11 (9.9)	5 (4.5)	1 (0.9)	33 (29.7)
発熱	17 (15.3)	4 (3.6)	0	0	21 (18.9)
末梢性浮腫	13 (11.7)	7 (6.3)	0	0	20 (18.0)
粘膜の炎症	2 (1.8)	5 (4.5)	2 (1.8)	1 (0.9)	10 (9.0)
無力症	2 (1.8)	3 (2.7)	1 (0.9)	0	6 (5.4)
顔面浮腫	3 (2.7)	1 (0.9)	1 (0.9)	0	5 (4.5)
疼痛	2 (1.8)	0	2 (1.8)	0	4 (3.6)
腋窩痛	2 (1.8)	0	0	0	2 (1.8)
胸痛	0	2 (1.8)	0	0	2 (1.8)
悪寒	2 (1.8)	0	0	0	2 (1.8)
インフルエンザ様疾患	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	2 (1.8)
限局性浮腫	2 (1.8)	0	0	0	2 (1.8)
早期満腹	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
注入に伴う反応	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
局所腫脹	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
粘膜乾燥	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
呼吸器、胸部及び縦隔疾患					
鼻出血	24 (21.6)	2 (1.8)	0	0	26 (23.4)

呼吸困難	8 (7.2)	0	3 (2.7)	0	11 (9.9)
咽喉頭疼痛	8 (7.2)	1 (0.9)	1 (0.9)	0	10 (9.0)
咳嗽	8 (7.2)	0	0	0	8 (7.2)
発声障害	4 (3.6)	0	0	0	4 (3.6)
咽頭の炎症	1 (0.9)	2 (1.8)	1 (0.9)	0	4 (3.6)
咽頭乾燥	2 (1.8)	0	0	0	2 (1.8)
胸水	2 (1.8)	0	0	0	2 (1.8)
湿性咳嗽	2 (1.8)	0	0	0	2 (1.8)
しゃっくり	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
低酸素症	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
肺硬化	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
鼻閉	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
胸膜痛	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
肺臓炎	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
肺うっ血	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
肺塞栓症	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)
逆流性咽喉炎	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
鼻漏	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
頻呼吸	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
咽喉絞扼感	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
血液及びリンパ系障害					
血小板減少症	0	5 (4.5)	13 (11.7)	15 (13.5)	33 (29.7)
貧血	1 (0.9)	15 (13.5)	13 (11.7)	1 (0.9)	30 (27.0)
好中球減少症	0	2 (1.8)	12 (10.8)	7 (6.3)	21 (18.9)
白血球減少症	1 (0.9)	0	1 (0.9)	3 (2.7)	5 (4.5)
発熱性好中球減少症	0	0	4 (3.6)	0	4 (3.6)
リンパ球減少症	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	2 (1.8)
汎血球減少症	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (1.8)
溶血性貧血	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
リンパ節痛	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
脾腫	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
皮膚及び皮下組織障害					
発疹	10 (9.0)	2 (1.8)	0	0	12 (10.8)
そう痒症	4 (3.6)	3 (2.7)	1 (0.9)	0	8 (7.2)
皮膚潰瘍	3 (2.7)	1 (0.9)	2 (1.8)	0	6 (5.4)
脱毛症	4 (3.6)	0	0	0	4 (3.6)
水疱	2 (1.8)	2 (1.8)	0	0	4 (3.6)
皮膚病変	1 (0.9)	2 (1.8)	1 (0.9)	0	4 (3.6)
皮膚乾燥	3 (2.7)	0	0	0	3 (2.7)
眼窩周囲浮腫	1 (0.9)	2 (1.8)	0	0	3 (2.7)
点状出血	3 (2.7)	0	0	0	3 (2.7)
蕁麻疹	2 (1.8)	0	1 (0.9)	0	3 (2.7)
紅斑	2 (1.8)	0	0	0	2 (1.8)
全身性皮疹	2 (1.8)	0	0	0	2 (1.8)
斑状出血	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
全身紅斑	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
寝汗	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
皮膚疼痛	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
陰茎潰瘍形成	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
紅斑性皮疹	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
斑状皮疹	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
丘疹性皮疹	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
そう痒性皮疹	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
痂皮	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
皮膚障害	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
皮膚剥脱	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
皮膚出血	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
皮膚毒性	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
感染及び寄生虫症					
毛包炎	4 (3.6)	0	1 (0.9)	0	5 (4.5)
口腔ヘルペス	5 (4.5)	0	0	0	5 (4.5)
副鼻腔炎	1 (0.9)	4 (3.6)	0	0	5 (4.5)
カンジダ感染	2 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	0	4 (3.6)
口腔カンジダ症	4 (3.6)	0	0	0	4 (3.6)
上気道感染	2 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	0	4 (3.6)

尿路感染	0	3 (2.7)	1 (0.9)	0	4 (3.6)
带状疱疹	1 (0.9)	0	2 (1.8)	0	3 (2.7)
肺炎	0	2 (1.8)	1 (0.9)	0	3 (2.7)
敗血症	0	0	1 (0.9)	2 (1.8)	3 (2.7)
気管支炎	0	2 (1.8)	0	0	2 (1.8)
蜂巣炎	0	2 (1.8)	0	0	2 (1.8)
感染	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	2 (1.8)
限局性感染	0	2 (1.8)	0	0	2 (1.8)
皮下組織膿瘍	0	2 (1.8)	0	0	2 (1.8)
膿瘍	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
細菌感染	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
クロストリジウム・デフィシル大腸炎	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
サイトメガロウイルス性大腸炎	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
真菌感染	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
皮膚真菌感染	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
単純ヘルペス	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
ヘルペスウイルス感染	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
肺感染	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
爪感染	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
鼻咽頭炎	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
食道カンジダ症	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
咽頭炎	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
毛巣嚢胞	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
細菌性副鼻腔炎	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
歯感染	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
外陰腔真菌感染	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
臨床検査					
血小板数減少	1 (0.9)	3 (2.7)	4 (3.6)	4 (3.6)	12 (10.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.7)	3 (2.7)	4 (3.6)	0	10 (9.0)
ヘモグロビン減少	2 (1.8)	3 (2.7)	3 (2.7)	1 (0.9)	9 (8.1)
白血球数減少	1 (0.9)	2 (1.8)	3 (2.7)	1 (0.9)	7 (6.3)
好中球数減少	0	1 (0.9)	4 (3.6)	1 (0.9)	6 (5.4)
体重減少	4 (3.6)	2 (1.8)	0	0	6 (5.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.8)	1 (0.9)	2 (1.8)	0	5 (4.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ	0	1 (0.9)	2 (1.8)	0	3 (2.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	0	2 (1.8)	1 (0.9)	0	3 (2.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	2 (1.8)
血中ビリルビン増加	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	2 (1.8)
血中クレアチン増加	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
血中クレアチニン	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
血中ブドウ糖増加	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
血中リン増加	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
血中カリウム減少	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
血中尿酸増加	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
駆出率減少	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
肝機能検査異常	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
代謝及び栄養障害					
低カリウム血症	8 (7.2)	2 (1.8)	0	0	10 (9.0)
食欲減退	7 (6.3)	0	0	0	7 (6.3)
食欲不振	3 (2.7)	1 (0.9)	2 (1.8)	0	6 (5.4)
低マグネシウム血症	5 (4.5)	0	0	0	5 (4.5)
脱水	1 (0.9)	2 (1.8)	0	0	3 (2.7)
高カリウム血症	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	2 (1.8)
高尿酸血症	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	2 (1.8)
低リン酸血症	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	2 (1.8)
細胞死	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
高カルシウム血症	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
高血糖	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
低血糖	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
筋骨格及び結合組織障害					
四肢痛	5 (4.5)	3 (2.7)	0	0	8 (7.2)
筋痙縮	5 (4.5)	1 (0.9)	0	0	6 (5.4)
筋肉痛	5 (4.5)	0	1 (0.9)	0	6 (5.4)
関節痛	1 (0.9)	3 (2.7)	0	0	4 (3.6)
背部痛	1 (0.9)	2 (1.8)	1 (0.9)	0	4 (3.6)
筋骨格痛	1 (0.9)	2 (1.8)	0	0	3 (2.7)

頸部痛	0	3 (2.7)	0	0	3 (2.7)
肋軟骨炎	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
関節硬直	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
関節腫脹	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
筋骨格系胸痛	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
筋骨格不快感	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
筋骨格硬直	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
神経系障害					
頭痛	6 (5.4)	2 (1.8)	0	0	8 (7.2)
浮動性めまい	4 (3.6)	0	1 (0.9)	0	5 (4.5)
錯感覚	2 (1.8)	3 (2.7)	0	0	5 (4.5)
感覚鈍麻	2 (1.8)	0	0	0	2 (1.8)
末梢性ニューロパチー	2 (1.8)	0	0	0	2 (1.8)
味覚障害	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
蟻走感	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
記憶障害	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
神経痛	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
感覚消失	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
失神	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
眼障害					
眼刺激	6 (5.4)	0	0	0	6 (5.4)
眼充血	5 (4.5)	0	0	0	5 (4.5)
流涙増加	4 (3.6)	0	0	0	4 (3.6)
結膜充血	2 (1.8)	0	0	0	2 (1.8)
霧視	2 (1.8)	0	0	0	2 (1.8)
結膜炎	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
眼乾燥	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
眼瞼紅斑	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
眼そう痒症	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
眼瞼浮腫	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
眼瞼下垂	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
眼瞼そう痒症	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
光視症	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
強膜充血	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
ぶどう膜炎	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
視力低下	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
精神障害					
不安	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	2 (1.8)
不眠症	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	2 (1.8)
激越	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
錯乱状態	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
妄想	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
うつ病	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
生殖器及び乳腺障害					
亀頭包皮炎	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
性器発疹	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
性器潰瘍形成	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
外陰膣そう痒	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
肝胆道系障害					
高ビリルビン血症	0	2 (1.8)	0	0	2 (1.8)
胆管炎	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
肝脾腫大	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
腎及び尿路障害					
腎不全	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
排尿躊躇	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
良性、悪性腫瘍及び詳細不明の新生物(嚢胞及びポリープを含む)					
腫瘍崩壊症候群	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
循環器障害					
頻脈	2 (1.8)	0	0	0	2 (1.8)
心肺停止	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)
心拡大	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
上室性頻脈	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
血管障害					
低血圧	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)	2 (1.8)
頸静脈血栓症	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)

鎖骨下静脈血栓症	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
耳の障害					
耳鳴	2 (1.8)	0	0	0	2 (1.8)
難聴	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
聴力低下	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
回転性めまい	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
先天性、家族性及び遺伝性疾患					
包茎	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
損傷、中毒及び処置合併症					
挫傷	2 (1.8)	0	0	0	2 (1.8)
擦過傷	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
肉離れ	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
処置による悪心	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)

事象名はMedDRA ver. 11.0に基づく。

GradeはNCI-CTCAE v3.0による。

承認時評価資料集計

国内第 I / II 相臨床試験 (PDX-JP1試験)

副作用	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 (%)
胃腸障害					
腹部不快感	1 (4.0)	0	0	0	1 (4.0)
腹部膨満	0	1 (4.0)	0	0	1 (4.0)
上腹部痛	1 (4.0)	0	0	0	1 (4.0)
口角口唇炎	1 (4.0)	0	0	0	1 (4.0)
口唇炎	0	1 (4.0)	0	0	1 (4.0)
便秘	2 (8.0)	0	0	0	2 (8.0)
齲歯	1 (4.0)	0	0	0	1 (4.0)
下痢	1 (4.0)	2 (8.0)	0	0	3 (12.0)
胃食道逆流性疾患	1 (4.0)	0	0	0	1 (4.0)
口唇乾燥	2 (8.0)	0	0	0	2 (8.0)
悪心	4 (16.0)	2 (8.0)	0	0	6 (24.0)
口内炎	5 (20.0)	11 (44.0)	5 (20.0)	0	21 (84.0)
嘔吐	3 (12.0)	1 (4.0)	0	0	4 (16.0)
肛門の炎症	1 (4.0)	0	0	0	1 (4.0)
心窩部不快感	1 (4.0)	0	0	0	1 (4.0)
口の感覚鈍麻	1 (4.0)	0	0	0	1 (4.0)
軟便	1 (4.0)	0	0	0	1 (4.0)
一般・全身障害及び投与部位の状態					
胸痛	2 (8.0)	0	0	0	2 (8.0)
疲労	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	2 (8.0)
注射部位反応	1 (4.0)	0	0	0	1 (4.0)
倦怠感	2 (8.0)	4 (16.0)	0	0	6 (24.0)
浮腫	1 (4.0)	0	0	0	1 (4.0)
末梢性浮腫	0	1 (4.0)	0	0	1 (4.0)
発熱	7 (28.0)	0	0	0	7 (28.0)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害					
咳嗽	1 (4.0)	0	0	0	1 (4.0)
発声障害	1 (4.0)	0	0	0	1 (4.0)
鼻出血	3 (12.0)	0	0	0	3 (12.0)
鼻の炎症	1 (4.0)	0	0	0	1 (4.0)
上気道の炎症	1 (4.0)	0	0	0	1 (4.0)
血液及びリンパ系障害					
貧血	4 (16.0)	5 (20.0)	4 (16.0)	1 (4.0)	14 (56.0)
好酸球増加症	1 (4.0)	0	0	0	1 (4.0)
発熱性好中球減少症	0	0	2 (8.0)	0	2 (8.0)
白血球減少症	0	0	4 (16.0)	2 (8.0)	6 (24.0)
リンパ球減少症	1 (4.0)	0	4 (16.0)	6 (24.0)	11 (44.0)
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)
皮膚及び皮下組織障害					
脱毛症	2 (8.0)	0	0	0	2 (8.0)
ざ瘡様皮膚炎	0	1 (4.0)	0	0	1 (4.0)
薬疹	0	0	1 (4.0)	0	1 (4.0)
発疹	4 (16.0)	1 (4.0)	0	0	5 (20.0)
斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (4.0)	0	1 (4.0)
皮膚色素過剰	1 (4.0)	0	0	0	1 (4.0)
皮膚潰瘍	0	0	1 (4.0)	0	1 (4.0)
感染症及び寄生虫症					
肛門白癬	1 (4.0)	0	0	0	1 (4.0)
蜂巣炎	0	2 (8.0)	0	0	2 (8.0)
歯肉炎	2 (8.0)	1 (4.0)	0	0	3 (12.0)
単純ヘルペス	1 (4.0)	0	0	0	1 (4.0)
麦粒腫	2 (8.0)	0	0	0	2 (8.0)
感染	0	1 (4.0)	0	0	1 (4.0)
鼻咽頭炎	7 (28.0)	0	0	0	7 (28.0)
口腔カンジダ症	2 (8.0)	0	0	0	2 (8.0)
急性中耳炎	0	1 (4.0)	0	0	1 (4.0)
腹膜炎	0	0	1 (4.0)	0	1 (4.0)

敗血症	0	0	1 (4.0)	0	1 (4.0)
皮膚感染	1 (4.0)	0	0	0	1 (4.0)
白癬感染	1 (4.0)	0	0	0	1 (4.0)
口腔ヘルペス	1 (4.0)	0	0	0	1 (4.0)
ニューモシスチス・イロペチイ肺炎	0	0	2 (8.0)	0	2 (8.0)
臨床検査					
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (20.0)	8 (32.0)	2 (8.0)	0	15 (60.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (20.0)	3 (12.0)	2 (8.0)	0	10 (40.0)
血中クレアチニン増加	1 (4.0)	0	0	0	1 (4.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (4.0)	0	0	0	1 (4.0)
血圧上昇	0	1 (4.0)	0	0	1 (4.0)
ヘモグロビン減少	0	1 (4.0)	0	0	1 (4.0)
肝機能検査異常	0	1 (4.0)	0	0	1 (4.0)
リンパ球数減少	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (8.0)
好中球数減少	0	1 (4.0)	0	1 (4.0)	2 (8.0)
血小板数減少	0	2 (8.0)	6 (24.0)	0	8 (32.0)
体重減少	2 (8.0)	0	0	0	2 (8.0)
体重増加	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	2 (8.0)
白血球数減少	1 (4.0)	3 (12.0)	1 (4.0)	0	5 (20.0)
白血球数増加	1 (4.0)	0	0	0	1 (4.0)
代謝及び栄養障害					
高カリウム血症	1 (4.0)	0	0	0	1 (4.0)
高尿酸血症	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)
低アルブミン血症	0	1 (4.0)	0	0	1 (4.0)
低カリウム血症	1 (4.0)	0	1 (4.0)	0	2 (8.0)
食欲減退	2 (8.0)	1 (4.0)	0	0	3 (12.0)
筋骨格系及び結合組織障害					
四肢痛	1 (4.0)	0	0	0	1 (4.0)
神経系障害					
味覚異常	2 (8.0)	1 (4.0)	0	0	3 (12.0)
頭痛	4 (16.0)	0	0	0	4 (16.0)
眼障害					
流涙増加	1 (4.0)	0	0	0	1 (4.0)
精神障害					
うつ病	1 (4.0)	0	0	0	1 (4.0)
不眠症	2 (8.0)	0	0	0	2 (8.0)
生殖系及び乳房障害					
亀頭包皮炎	1 (4.0)	0	0	0	1 (4.0)
精巣痛	0	1 (4.0)	0	0	1 (4.0)
肝胆道系障害					
肝機能異常	0	2 (8.0)	0	0	2 (8.0)
腎及び尿路障害					
頻尿	1 (4.0)	0	0	0	1 (4.0)
腎機能障害	0	1 (4.0)	0	0	1 (4.0)
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)					
肛門性器疣贅	0	1 (4.0)	0	0	1 (4.0)

事象名はMedDRA ver. 18.1に基づく。
GradeはNCI-CTCAE v3.0による。

承認時評価資料集計



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

® : ジフォルタ及びDIFOLTA はムンディファーマの登録商標です

JP-DIF-M0017-V2-0519
DIF-2-IF0001-0619R2
2019年6月作成