ジフォルタ注射液 20mg

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はムンディファーマ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

ムンディファーマ株式会社

プララトレキサート

第 1 部（モジュール 1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ムンディファーマ株式会社

目次

1　起原又は開発の経緯 5

1.1　はじめに 5

1.2　末梢性 T 細胞リンパ腫について 6

1.3　末梢性 T 細胞リンパ腫の治療の現状と問題点 8

2　開発の経緯 9

2.1　品質に関する試験 9

2.2　非臨床試験 9

2.3　臨床試験 10

2.3.1　海外での臨床開発 10

2.3.2　国内での臨床開発 11

2.4　臨床データパッケージ 14

2.5　本剤の臨床的位置づけ 15

参考文献 17

表目次

表 1.5- 1　成熟 T 細胞及び NK 細胞腫瘍に分類される疾患（WHO 分類第 4 版, 2008 年）.....6

表 1.5- 2　本申請での臨床データパッケージ.....14

図目次

図 1.5- 1　プララトレキサートの作用機序.....6

図 1.5- 2　プララトレキサートの開発の経緯図（品質試験，薬理試験，薬物動態試験，毒性試験）.....12

図 1.5- 3　プララトレキサートの開発の経緯図（臨床試験）.....13

略号一覧

略号	日本語	英語
AITL	血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫	Angioimmunoblastic T-cell lymphoma
ALCL	未分化大細胞型リンパ腫	Anaplastic large cell lymphoma
ALK	未分化リンパ腫リン酸化酵素	Anaplastic lymphoma kinase
ATL	成人 T 細胞白血病／リンパ腫	Adult T-cell leukemia/ lymphoma
CCR4	―	CC chemokine receptor 4
CHOP	シクロホスファミド，ドキソルビシン，ビンクリスチン，プレドニゾン	Cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone
CL_{tot}	全身クリアランス	Total clearance
CTCL	皮膚 T 細胞リンパ腫	Cutaneous T-cell lymphoma
DHFR	ジヒドロ葉酸還元酵素	Dihydrofolate reductase
DLT	用量制限毒性	Dose-limiting toxicity
EATL	腸管症関連 T 細胞リンパ腫	Enteropathy-associated T-cell lymphoma
ENKL	節外性 NK/T 細胞リンパ腫，鼻型	Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type
FPGS	ホリルポリグルタミン酸合成酵素	Folylpolyglutamate synthetase
HTLV	ヒト T 細胞白血病ウイルス	Human T-cell leukemia virus
MTX	メトトレキサート	Methotrexate
NCCN	―	National Comprehensive Cancer Network
NK	ナチュラルキラー	Natural killer
NOAEL	無毒性量	No observable adverse effect level
OS	全生存期間／割合	Overall survival
RFC-1	還元型葉酸キャリア-1	Reduced folate carrier-1
PFS	無増悪生存期間	Progression-free survival
PK	薬物動態	Pharmacokinetics
PR	部分奏効	Partial response
PTCL	末梢性 T 細胞リンパ腫	Peripheral T-cell lymphoma
PTCL-NOS	末梢性 T 細胞リンパ腫，非特定型	Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified
QTc	―	QT interval corrected for heart rate
THF	テトラヒドロ葉酸	Tetrahydrofolate
WHO	世界保健機関	World Health Organization

1　起原又は開発の経緯

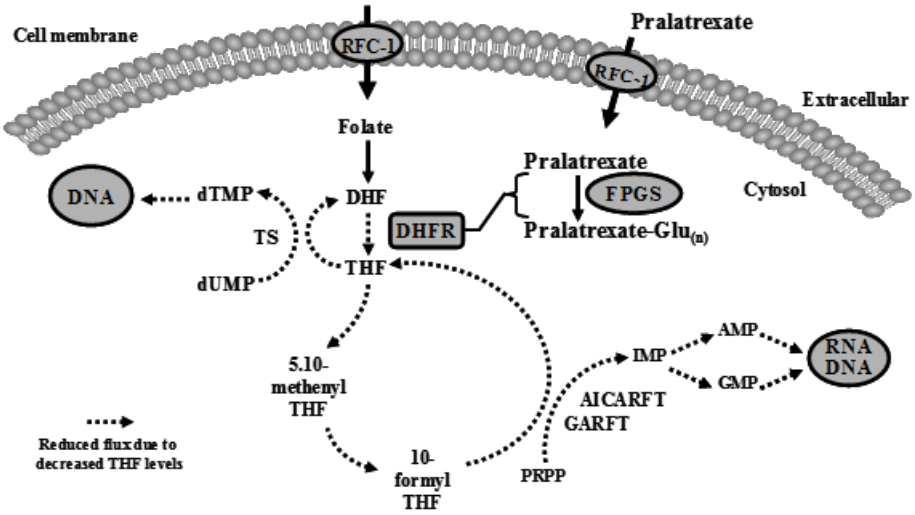
プララトレキサート（以下，本剤）は，ジヒドロ葉酸還元酵素（DHFR）を競合的に阻害する葉酸誘導体であり，炭素 10 位での *S*-体（PDX-10a）と *R*-体（PDX-10b）をほぼ等量に含むラセミ体である。急性リンパ芽球性白血病細胞を用いた *in vitro* 試験で，本剤が効率的に細胞内に取り込まれ，ポリグルタミン酸化されることが示された（Sirotnak 1998）。細胞内取り込み量が増加し，ポリグルタミン酸化を受けた代謝物が効率的に生成されて細胞内により長く滞留した結果，本剤は急性リンパ芽球性白血病細胞に対して高い細胞増殖阻害作用を示したと解釈される。現時点では十分に確立された末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）の非臨床評価モデルはないが，5 種類のリンパ腫細胞株［形質転換濾胞性リンパ腫細胞，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及びホジキンリンパ腫細胞］を *in vitro* で 5 日間連続曝露させたとき，これらの細胞株の全てにおいて，本剤は強力な細胞増殖阻害作用を示した。リンパ腫を異種移植した *in vivo* 腫瘍モデル［形質転換濾胞性リンパ腫細胞，びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫細胞（HT 及び SKI-DLBCL-1）］でも，顕著に優れた抗腫瘍作用が確認された。

本剤の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おける有効性の有無を評価する臨床開発が開始された。再発又は難治性のアグレッシブ非ホジキンリンパ腫又はホジキンリンパ腫患者に本剤を投与した臨床試験（PDX-02-078 試験）で，特に T 細胞リンパ腫患者で良好な治療反応が見られたため，アグレッシブ T 細胞腫瘍における医療上のアンメットニーズを踏まえ，再発又は難治性の PTCL を対象とした臨床開発が開始された。

1.1　はじめに

本剤は，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込みに関与する膜タンパク質である。このキャリアタンパク質は，細胞分裂のプリン及びピリミジンヌクレオチドの需要に対応させるため，増殖が活発な細胞に還元型天然葉酸を効率的に輸送するよう進化した。本剤は，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る。このため，本剤は天然葉酸のポリグルタミン酸化の競合的拮抗薬としても作用していると考えられる。さらに，本剤へのグルタミン酸残基の付加により細胞内滞留時間が延長し，その結果，悪性腫瘍細胞での薬物作用がより持続すると考えられている（Sirotnak 1984, Sirotnak 1987）。提唱されている本剤の作用機序を図 1.5- 1 に示す。

図 1.5- 1　　プララトレキサートの作用機序



AICARFT = aminoimidazolecarboxamide ribonucleotide formyl transferase
AMP =　アデノシン一リン酸
DHF =　ジヒドロ葉酸
DHFR =　ジヒドロ葉酸還元酵素
DNA =　デオキシリボ核酸
dTMP =　デオキシチミジン一リン酸
dUMP =　デオキシウリジン一リン酸
FPGS =　ホリルポリグルタミン酸合成酵素
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
Glu (n) =　ポリグルタミン酸化
GMP =　グアノシン一リン酸
IMP =　イノシン一リン酸
PRPP = phosphoribosyl pyrophosphate
RFC-1 =還元型葉酸キャリア-1
RNA =　リボ核酸
THF =　テトラヒドロ葉酸

1.2　末梢性 T 細胞リンパ腫について

末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）は成熟した T 細胞／NK 細胞を起源とし，リンパ系腫瘍細胞による多彩な臓器浸潤を特徴とする多様な疾患群である。病理組織学的には，世界保健機関（WHO）分類第 4 版（Swerdlow 2008）において「成熟 T 細胞及び NK 細胞腫瘍」に分類される（表 1.5- 1）。「成熟 T 細胞及び NK 細胞腫瘍」のうち，疾患単位が皮膚性である疾患は皮膚 T 細胞リンパ腫（CTCL）とされ，それ以外の疾患は PTCL と分類されている（Zinzani 2016）。

表 1.5- 1　　成熟 T 細胞及び NK 細胞腫瘍に分類される疾患（WHO 分類第 4 版，2008 年）

英語（略号）	日本語	CTCL/ PTCL
Primary cutaneous CD30-positive T-cell lymphoproliferative disorders	皮膚原発 CD30 陽性 T 細胞リンパ増殖異常症	CTCL
Primary cutaneous peripheral T-cell lymphomas, rare subtypes ・Primary cutaneous gamma-delta T-cell lymphoma ・Primary cutaneous CD8 positive aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma ・ Primary cutaneous CD4 positive small/medium T-cell lymphoma	皮膚原発末梢 T 細胞リンパ腫，まれな亜型 ・皮膚原発 γδT 細胞リンパ腫 ・皮膚原発 CD8 劇症型表皮向性細胞傷害性 T 細胞リンパ腫 ・皮膚原発 CD4 陽性小型／中型 T 細胞リンパ腫	CTCL
Mycosis fungoides	菌状息肉腫	CTCL
Sezary syndrome	セザリー症候群	CTCL

英語（略号）	日本語	CTCL/PTCL
Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type（ENKL）	節外性 NK/T 細胞リンパ腫，鼻型	PTCL
Enteropathy-associated T-cell lymphoma（EATL）	腸管症関連 T 細胞リンパ腫	PTCL
Hepatosplenic T-cell lymphoma	肝脾 T 細胞リンパ腫	PTCL
Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma	皮下脂肪組織炎様 T 細胞リンパ腫	PTCL
Adult T-cell leukemia/ lymphoma（ATL）	成人 T 細胞白血病／リンパ腫	PTCL
Angioimmunoblastic T-cell lymphoma（AITL）	血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫	PTCL
Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified（PTCL-NOS）	末梢性 T 細胞リンパ腫，非特定型	PTCL
Anaplastic large cell lymphoma, ALK positive（ALCL, ALK+）	未分化大細胞型リンパ腫，ALK 陽性	PTCL
Anaplastic large cell lymphoma, ALK negative（ALCL, ALK-）	未分化大細胞型リンパ腫，ALK 陰性	PTCL
T-cell prolymphocytic leukemia	T 細胞前リンパ球性白血病	PTCL
T-cell large granular lymphocytic leukemia	T 細胞大顆粒リンパ球性白血病	PTCL
Aggressive NK cell leukemia/lymphoma	アグレッシブ NK 細胞性白血病／リンパ腫	PTCL
Chronic lymphoproliferative disorders of NK cells	NK 細胞慢性リンパ増殖異常症	－*
Epstein-Barr virus (EBV) positive T-cell lymphoproliferative disease of childhood ・Systemic EBV-positive T-cell lymphoproliferative disease of childhood ・Hydroa vacciniforme-like lymphoma	小児 EBV 陽性 T 細胞リンパ球増殖症 ・小児全身性 EBV 陽性 T 細胞リンパ増殖異常症 ・種痘様水疱症類似リンパ腫	PTCL

ALK：anaplastic lymphoma kinase（未分化リンパ腫リン酸化酵素）
* 当該疾患に関して，参考文献（Zinzani 2016）には CTCL/PTCL の分類が明記されていない

日本と米国で造血器腫瘍の診断頻度を比較した研究（Chihara 2014）によると，2003～2008 年に診断された悪性リンパ腫に占める「成熟 T 細胞及び NK 細胞腫瘍」の割合は，米国の 6.8%に対し日本では 18.1%であった。日本の西南部に感染者の多いヒト T 細胞白血病ウイルス（HTLV-1）を原因とする「成人 T 細胞白血病／リンパ腫」（ATL）を除くと，悪性リンパ腫に占める「成熟 T 細胞及び NK 細胞腫瘍」の割合は，米国 6.6%に対し日本は 9.8%であった。「成熟 T 細胞及び NK 細胞腫瘍」は極めて稀な疾患であり，平成 26 年の患者調査（厚生労働省 2014）によれば，日本の ATL 患者数は約 2000 人，その他の「成熟 T 細胞及び NK 細胞腫瘍」の患者数は約 3000 人であった。日本における「成熟 T 細胞及び NK 細胞腫瘍」の疾患別発現割合では ATL が最も高く，次いで「末梢性 T 細胞リンパ腫, 非特定型」(PTCL-NOS),「節外性 NK/T 細胞リンパ腫, 鼻型」(ENKL),「血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫」（AITL），及び「未分化大細胞型リンパ腫」（ALCL）の順となっている（LSGJP 2000，Aoki 2008）。

PTCL は進行度の高い臨床経過を辿り，予後は不良である。International T-Cell Lymphoma Project として約 1300 例を対象に行われた多国間共同レトロスペクティブ研究によると，PTCL について疾患別に調査された 5 年生存率は ATL で 14%，PTCL-NOS 及び AITL で各 32%，ENKL で 42%，「未分化大細胞型リンパ腫，ALK 陰性」（ALCL, ALK-）で 49%，「未分化大細胞型リンパ腫，ALK 陽性」（ALCL, ALK+）で 70%であった（Vose 2008）。ALCL, ALK+は予後が良好であったが，これは他の疾患に比べて ALCL, ALK+が若年層に多く発症することが影響していると考えられる。40 歳以上の患者に限定し，ALCL, ALK+と ALCL, ALK-で生存率を比較した場合，差は認められなかったと報告されている（Savage 2008）。別の海外の疫学調査では，初回再発又は増悪後の PTCL 患者における全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）の中央値（以下同順）はそれぞれ 5.5

ヵ月及び 3.1 ヵ月であり，その中で初回再発又は増悪時に二次治療として化学療法を受けた患者に限定しても 6.5 ヵ月及び 3.7 ヵ月と，OS 及び PFS はほとんど延長しなかったと報告されている（Mak 2013）。

1.3　末梢性 T 細胞リンパ腫の治療の現状と問題点

PTCL の治療については，National Comprehensive Cancer Network（NCCN）による非ホジキンリンパ腫の治療ガイドライン（NCCN 2016）が広く用いられている。なお，国内では日本血液学会より造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年度版（日本血液学会 2013）が提供されている。

NCCN のガイドラインでは，「成熟 T 細胞及び NK 細胞腫瘍」の中では比較的発症頻度が高く，アグレッシブリンパ腫に分類される PTCL-NOS，AITL，ALCL 及び「腸管症関連 T 細胞リンパ腫」（EATL）を PTCL として包括的に治療指針が示されている。また，ENKL については，別途治療指針が示されている。一方，ATL 並びに一般的に CTCL に分類される「菌状息肉症／セザリー症候群」及び「原発性皮膚 CD30 陽性 T 細胞増殖性疾患」については，PTCL とは区別して治療指針が示されている。

NCCN ガイドラインによる PTCL の初回治療及び二次治療は，ALCL , ALK+を除いて，いずれも臨床試験が最も推奨されており，OS や PFS を延長することができる標準療法は確立されていない。この背景として，PTCL は稀な疾患であることから，ランダム化比較試験が成立しにくく，臨床試験に基づく PTCL に対する治療エビデンスが蓄積されていないことが挙げられる（Foss 2011）。日本血液学会の造血器腫瘍診療ガイドラインでも，同様に ALCL , ALK+に対してはシクロホスファミド，ドキソルビシン，ビンクリスチン，プレドニゾンの併用療法（CHOP 療法）が推奨されているものの，PTCL-NOS，AITL 及び ALCL , ALK-に対する標準治療レジメンは確定しておらず，臨床試験が推奨されている（日本血液学会 2013）。

NCCN のガイドラインでは，二次治療で臨床試験に次いで推奨される治療として，本剤のほか，Belinostat，ブレンツキシマブ ベドチン，ロミデプシンといった新規薬剤での単独療法が挙げられている。日本血液学会の造血器腫瘍診療ガイドラインでは，初回治療で部分奏効（PR）以下の患者については，治療選択に関するエビデンスは乏しいとされている（日本血液学会 2013）。NCCN ガイドラインに挙げられている新規薬剤は，日本国内ではブレンツキシマブ ベドチンが再発又は難治性の CD30 陽性 ALCL に対する適応を取得しているのみであり，それ以外はいずれも未承認又は PTCL の適応を取得していない。ブレンツキシマブ ベドチンは再発又は難治性の CD30 陽性 ALCL に対し 86%以上と非常に高い奏効率を示した（アドセトリス®点滴静注用 50mg 添付文書 2015）。ただし，CD30 陽性 ALCL が PTCL に占める割合は 10%にも満たないと推察され，治療対象となる患者は限られている。また，ブレンツキシマブ ベドチンに対して不応又は再発した場合の治療選択肢は限られている。なお，NCCN ガイドラインには掲載されていないが，日本では，新規薬剤である抗 CC chemokine receptor 4（CCR4）抗体のモガムリズマブが，再発又は難治性の CCR4 陽性 PTCL に対する承認を取得している。PTCL における CCR4 の陽性率は 35%～65%と報告されており（Ishida 2004），残る 35%～65%の CCR4 陰性患者はモガムリズマブによる治療の対象外である。また，モガムリズマブの国内臨床試験では，対象が再発・再燃の PTCL 患者に限定

されており（ポテリジオ®点滴静注 20mg 添付文書 2015），直近の化学療法に不応であった治療抵抗例に対する有効性は確認されていない。

造血幹細胞移植については，初回治療及び二次治療に反応した患者での地固め療法として挙げられているが，ALCL, ALK+を除く PTCL に対して，シクロホスファミド，ドキソルビシン，ビンクリスチン，エトポシド，プレドニゾンの併用療法（CHOEP 療法）後に自家造血幹細胞移植を施行した際の 5 年生存率は 51%と報告されており（Yared 2013），PTCL の治療における造血幹細胞移植の位置づけは今後の検討が待たれるところである。

このように，既存治療の PTCL に対する有効性は十分ではなく，特に国内では本剤のように二次治療として海外で使用されている新規薬剤が未承認又は PTCL に対する適応を取得していないため，再発又は難治性の PTCL の治療選択肢は限られている。また，現行の治療法は多剤化学療法レジメンが中心であり，持続点滴による長時間の身体的拘束や入院が必要となるなど，患者に身体的・精神的，また経済的な負担をもたらしている。そのため，再発又は難治性の PTCL に対し，より有効性及び安全性の高い治療薬の開発が医療現場より強く求められている。

2　開発の経緯

2.1　品質に関する試験

原薬のプララトレキサート及び製剤の物理的化学的性質，規格及び試験方法は初期の製造工程を含めて[redacted]年から海外で検討された。プララトレキサートには原薬の製造工程におけるカップリング反応により 2 つの不斉中心を形成する。1 つ目は炭素 10 位に位置し，*R* 体及び *S* 体が約 50 : 50 で存在する。2 つ目は炭素 19 位に位置し，*S* 体として存在する。プララトレキサートは *R*，*S* 又は *S*，*S* のいずれかである。不斉中心における安定性を長期保存，加速及び苛酷条件で保存した原薬及び製剤にて評価した。その結果，いずれも非常に安定であることが示された。また，結晶特性及び結晶多形の可能性について検討した結果，プララトレキサートは 1 つの結晶形（Form A）のみを示した。原薬及び製剤の規格及び試験方法は[redacted]年から生産されたロットを用いて海外での試験成績に基づき設定された。

原薬及び製剤の安定性試験は海外で実施した。原薬については長期保存試験，加速試験，光安定性試験及び苛酷試験を実施した。これらの安定性試験結果に基づいて，リテスト期間は遮光して 2～8℃で保存するとき，[redacted]ヵ月と設定した。製剤については長期保存試験，加速試験，光安定性試験及び苛酷試験（温度／湿度，凍結／解凍サイクル）を実施した。これらの安定性試験結果に基づいて，本剤の有効期間は遮光して 2～8℃で保存するとき，48 ヵ月と設定した。

2.2　非臨床試験

本剤の非臨床試験が、薬理学的、薬物動態（PK）学的及び毒性学的データを得るために *in vitro* 及び *in vivo* モデルを用いて行われた。

種々の腫瘍細胞を用いた *in vitro* 細胞障害試験及び *in vivo* 腫瘍モデル（ヒト腫瘍異種移植マウス）において，本剤はメトトレキサート（MTX）より優れた作用を示した。また，現在使われている

抗がん剤との併用においても，本剤は強力な腫瘍増殖阻害作用を示した。特に本剤とゲムシタビンの併用投与は，*in vitro* 細胞障害試験及び *in vivo* 腫瘍モデルにおいて，単剤又は MTX を含むいずれの組み合わせの併用投与の中で最も強い腫瘍増殖阻害作用を示した。

安全性薬理試験では，中枢神経系，心血管系又は呼吸器系に対する本剤の直接作用は認められなかった。本剤のジアステレオマーであるPDX-10a 及びPDX-10b は，ヒト前立腺がん細胞（CWR22-RV1）においてプララトレキサート（ラセミ体）と同程度の細胞障害作用を示した。また，本剤の主な分解生成物である　　不純物A*　　の種々の腫瘍細胞に対する細胞障害作用は，本剤より明らかに弱かった。

ラット及びイヌでの本剤の PK プロファイルは，各ジオステレオマーの CL_{tot} でわずかな差がみられたこと以外は類似していた。なお，2 つのジアステレオマーが同等の *in vitro* 細胞障害作用を有していることから，この差異は臨床的に意義はないと考えられた。ラットでの本剤の主要排泄経路は，糞中（44%～66%）であり，次に尿中（21%～31%）であった。患者での本剤の尿中排泄率はラットより明らかに高かった［25%～38%（PDX-007 試験及び PDX-008 試験から得られた PDX-10a 及び PDX-10b の平均値の範囲）］。

本剤の毒性プログラムにおいて，用量制限毒性（DLT）は，このクラスの他の葉酸誘導体で報告されたものと類似しており，主に可逆性の消化管毒性及び血液毒性に関連するものであった。同じ DLT は，本剤の臨床プログラムにおいても認められた。本剤の主な分解生成物である　　不純物A*　　の毒性は，イヌにおいて本剤より明らかに弱かった。

本剤は，ラット及びウサギにおいて胎児毒性（胚・胎児死亡及び着床後胚損失率の高値）が観察された。本剤に催奇形性は認められなかった。母動物における無毒性量（NOAEL）並びに胚・胎児の死亡及び成長に対する NOAEL はラットでは 0.03 mg/kg/日（0.18 mg/m^2/日），ウサギでは 0.1 mg/kg/日（1.2 mg/m^2/日）と考えられた。

一連の非臨床試験により本剤の特性は十分に解析され，得られた結果は PTCL を対象とした臨床開発及び申請をサポートするものであった。

2.3　臨床試験

2.3.1　海外での臨床開発

本剤は当初米国 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center が主体となって開発された。固形癌患者を対象とした臨床試験のうち，非小細胞肺癌患者を対象とした試験から，本剤の単独投与としての有効性が示唆された。その後，2003 年に Memorial Sloan-Kettering Cancer Center から Allos Therapeutics, Inc.（Allos 社）に本剤のライセンスが移行され，再発又は難治性のアグレッシブ非ホジキンリンパ腫又はホジキンリンパ腫を対象とした第 I/II 相試験（PDX-02-078 試験）により，リンパ増殖性腫瘍患者に対する有効性が示唆された。この結果を受けて実施された，再発又は難治性の PTCL を対象とした第 II 相試験（PDX-008 試験）をピボタル試験として，本剤は，2009 年 9 月に再発又は難治性の PTCL の初の治療薬として米国で迅速承認された。その後，本剤は同じ適応症で韓国，スイス，オーストラリア等の世界 15 ヵ国で承認されている（2017 年 1 月時点）。なお、2012 年に Allos 社は Spectrum Pharmaceuticals, Inc.に買収された。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

2.3.2　国内での臨床開発

2011 年 5 月に Allos 社と Mundipharma International Corporation Limited との間に本剤の開発に関するライセンス契約が締結されたことに伴い，ムンディファーマ株式会社が日本国内での臨床開発を実施することとなった。PTCL は極めて患者数が限られた希少疾病であるため，海外で実施された当該領域では最大規模の臨床試験であった PDX-008 試験（有効性解析対象集団：109 例）と同規模の国内臨床試験を実施することは困難であることから，PDX-008 試験の成績を用いて国内の開発を進めることとした。

国内での臨床開発に先立ち，PDX-008 試験の成績を日本人患者集団に外挿することの妥当性を検討するため，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下，機構）との医薬品[redacted]相談（#[redacted]）を実施した。当該相談では，日本人再発又は難治性の PTCL 患者を対象とし，本剤の薬物動態，有効性及び安全性を検討する国内第 I/II 相試験（PDX-JP1 試験）のデザイン及び承認申請時の臨床データパッケージ（案）の妥当性について相談し，機構の助言を得た。

当該相談での機構の意見を試験デザインに反映した後，PDX-JP1 試験を 20[redacted] 年[redacted] 月から開始した。今般，PDX-JP1 試験の成績が得られ，PDX-008 試験の成績との類似性が示されたことから，日本人再発又は難治性の PTCL 患者に対しても本剤投与により得られるベネフィットはリスクを上回ると考え，「再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫」を申請効能・効果とする承認申請を行うこととした。

なお，[redacted]相談を 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施し，[redacted]について了承された。

本製造販売承認申請の根拠となる資料に関する開発の経緯図を図 1.5- 2 及び図 1.5- 3 に示す。

図 1.5-2　　プララトレキサートの開発の経緯図（品質試験，薬理試験，薬物動態試験，毒性試験）

物理的化学的性質／規格		
安定性	原薬	
	製剤	
薬理	効力を裏付ける試験	
	副次的薬理作用	
	安全性薬理試験	
	その他（ジアステレオマー，不純物）	
薬物動態	分析法	
	吸収，分布，代謝，排泄	
	相互作用	
毒性	単回	
	反復（ラット，イヌ）	
	遺伝毒性	
	生殖発生毒性	
	局所刺激性	
	不純物及び分解生成物	

図 1.5- 3　　プララトレキサートの開発の経緯図（臨床試験）

試験の概要		
患者での試験（海外）	PDX-007 進行性非小細胞肺癌患者での第 I 相試験（心電図の検討）	[redacted]
	PDX-99-083 進行癌患者での第 I 相試験（タキサンとの併用）	
	PDX-01-014 進行固形者での第 I 相試験（プロベネシドとの併用）	
	PDX-016 進行癌患者でのマスバランス試験	
	PDX-02-078 再発又は難治性のアグレッシブリンパ増殖性腫瘍患者での第 I/II 相試験	
	PDX-008 再発又は難治性の PTCL 患者での第 II 相試験	
	PDX-017 PTCL 患者での第 III 相試験	
特別な患者集団での試験（海外）	PDX-019 腎機能障害による薬物動態及び安全性への影響の検討	
国内臨床試験	PDX-JP1 日本人再発又は難治性 PTCL 患者での第 I/II 相試験	

*1：データカットオフ月（20[redacted] 年[redacted] 月試験終了）
*2：データカットオフ月（20[redacted] 年[redacted] 月試験終了）
*3：被験者の組入れが困難であったため試験中止。目標症例数 549 例に対し登録症例数 21 例（プララトレキサート群 14 例，経過観察群 7 例）。安全性に関する新たな懸念は認められなかった。
*4：データカットオフ月（20[redacted] 年[redacted] 月現在 2 例が投与継続中）

2.4　臨床データパッケージ

本申請での臨床データパッケージを表 1.5- 2 に示した。

表 1.5- 2　　本申請での臨床データパッケージ

試験の相 試験番号	実施 地域	試験の課題	資料区分			
			生物薬剤学	薬物動態	有効性	安全性
第 I/II 相 PDX-JP1	国内	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		○	○	○
第 II 相 PDX-008	海外	再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫患者でのプララトレキサート［(RS)-10-Propargyl-10-Deazaaminopterin］のビタミン B_{12} 及び葉酸補充下での多施設共同，第 II 相オープン試験		○	○	○
第 I 相 PDX-007	海外	治療歴のある進行非小細胞肺癌患者を対象にしたビタミン B_{12} 及び葉酸補充下での(RS)-10-Propargyl-10-Deazaaminopterin (PDX)の第 I 相非盲検試験		△		△
第 I 相 PDX-99-083	海外	進行癌患者を対象に，タキサン（パクリタキセル又はドセタキセル）を併用した際の 10-Propargyl-10-Deazaaminopterin (PDX)の第 I 相試験		△		
第 I 相 PDX-01-014	海外	進行固形腫瘍の成人患者を対象としたプロベネシドを併用した際の PDX の第 I 相薬理試験		△		
第 I 相 PDX-016	海外	進行癌患者でのプララトレキサートの排泄（マスバランス）及び薬物動態を検討する第 I 相臨床試験	△	△		
第 I 相 PDX-019	海外	軽度，中等度及び高度腎機能障害を有する再発又は難治性の進行固形癌患者又は進行リンパ腫／骨髄腫患者でのプララトレキサートの安全性及び薬物動態を検討する第 I 相非盲検試験		△		△
第 I/II 相 PDX-02-078	海外	再発又は難治性のアグレッシブ非ホジキンリンパ腫又はホジキンリンパ腫患者での 10-Propargyl-10-Deazaaminopterin (PDX)の第 I/II 相非盲検試験			△	△
第 III 相 PDX-017	海外	CHOP 療法をベースとした初回化学療法で奏効を示した末梢性 T 細胞リンパ腫患者でのプララトレキサート維持療法への切替え例と経過観察例とを比較した多施設共同，無作為割付け，第 III 相臨床試験				△

○：評価資料，△：参考資料

再発又は難治性の PTCL 患者での本剤の有効性及び安全性の根拠となるデータは，主として評価資料に含めた国内第 I/II 相試験（PDX-JP1 試験）及び海外第 II 相試験（PDX-008 試験）から得られた 2 試験の成績を用いた。

本剤の用法・用量設定の根拠となるデータは，PDX-JP1 試験成績に加え，PDX-JP1 試験での用法・用量を設定した際に参考にした海外第 I/II 相試験（PDX-02-078 試験）及び PDX-008 試験の成績を用いた。

その他，本剤の薬物動態及び安全性をサポートするデータとして，軽度，中等度及び高度腎機能障害を有する再発又は難治性の進行固形癌患者又は進行リンパ腫／骨髄腫患者での本剤の安全性及び薬物動態を検討した海外第 I 相試験（PDX-019 試験），本剤の心電図（QT/QTc 間隔）への影響を検討した海外第 I 相試験（PDX-007 試験）をはじめ，表 1.5- 2 に示した各種臨床試験成績を参考資料としてパッケージに含めた。

なお，臨床データパッケージに含まれるすべての臨床試験は GCP を遵守して実施されたものである。

2.5　本剤の臨床的位置づけ

本剤は，海外第 II 相試験（PDX-008 試験）及び国内第 I/II 相試験（PDX-JP1 試験）のいずれにおいても，再発又は難治性の PTCL に対し優れた有効性を示した。両試験ともに，組み入れられた被験者は濃厚な先行治療歴を有しており，30%～50%の被験者は直近治療に治療抵抗性であった。再発又は難治性の PTCL は確立された標準治療のない，進行性の予後不良な疾患であることを考慮すると，このような背景因子を有する被験者において本剤投与により約 30～45%の奏効割合が示され，奏効例の大半が本剤投与開始から 7 週間以内に奏効を示した臨床的意義は大きい。また，PDX-008 試験では約半数の奏効例で 6 ヵ月を超える奏効持続が認められ，両試験ともに 1 年超～2 年近くの長期奏効例が存在したことは，アグレッシブな経過をとる再発又は難治性の PTCL において特筆すべきことである。さらに，PDX-008 試験及び PDX-JP1 試験（以下，同順）の PFS の中央値は 3.5 ヵ月及び 5 ヵ月，OS の中央値は 14.5 ヵ月及びデータカットオフ時点で未達（本剤投与開始後 295 日時点の生存率：69.2%）であり，Mak らのレトロスペクティブな研究（Mak 2013）では，初回治療後再発／増悪時に二次治療として化学療法を受けた PTCL 患者の PFS 及び OS の中央値が 3.7 ヵ月及び 6.5 ヵ月であったことを考慮すると，本剤の PFS 及び OS は良好であると考えられる。

これらの結果から，本剤が成熟 T 細胞及び NK 細胞腫瘍の増殖を阻害することは明らかであり，本剤の投与経験がない又は少数である病理組織型の再発又は難治性の PTCL 患者においても，有効性が期待できると考える。

本剤投与により発現する主な有害事象は，粘膜の炎症（口内炎等の関連事象を含む）及び血小板減少症，貧血等の血液毒性であり，有害事象により本剤投与が中止に至った被験者が PDX-008 試験で 23%（26/111 例），PDX-JP1 試験で 24%（6/25 例）認められた。造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで，これらのリスクの発現を注意深く観察しながら本剤を使用することで，再発又は難治性の PTCL 患者に対する本剤のベネフィットはリスクを上回り，臨床上意義があるものと考える。

NCCN ガイドライン及び日本血液学会の造血器腫瘍診療ガイドラインともに PTCL の初回治療及び二次治療は，ALCL, ALK+を除いて，いずれも臨床試験が推奨されており，OS や PFS を延長することができる標準療法は確立されていない。また，日本国内では，海外で二次治療として用いられているロミデプシン等の新規薬剤は未承認又は PTCL の適応を取得しておらず，ブレンツキシマブ ベドチンが再発又は難治性の CD30 陽性 ALCL に対する適応を取得しているのみである。CD30 陽性 ALCL が PTCL に占める割合は 10%にも満たないと推察され，治療対象となる患者は限定される。当該疾患以外の再発又は難治性の PTCL 患者にとって，本剤は効果が期待される新しい治療法となる。また，NCCN ガイドラインには，再発又は難治性の PTCL 治療として，本剤及びブレンツキシマブ ベドチンの両方が同じ推奨カデゴリー「2A」として記載されており，両剤は作用機序も異なることから，日本の再発又は難治性の CD30 陽性 ALCL 患者にとっても，この 2 剤は同じ位置づけの治療選択肢になるものと考える。

CCR4 陽性の再発又は難治性の PTCL の適応を有するモガムリズマブは，PTCL の 35%～65%を占める CCR4 陰性の患者は治療対象外となる。一方，本剤はその使用に際し特定の膜タンパクの発現を必須としないため，いずれの再発又は難治性の PTCL 患者でも新たな治療として選択可能であり，患者にとって大きなメリットと言える。

したがって，本剤は初回治療後に再発した，又は奏効が得られない PTCL 患者に対する，二次治療及びそれ以降の治療の，新たな選択肢として使用されるものと予想される。

以上，本剤の非臨床及び臨床開発プログラムで得られたデータに基づき，ムンディファーマ株式会社は今般，再発又は難治性の PTCL に対する治療薬として本剤の製造販売承認申請を以下の内容で行うものとする。

効能・効果：再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫
用法・用量：通常、成人には，プララトレキサートとして，1 日 1 回 30 mg/m^2（体表面積）を 3～5 分間かけて，週 1 回，静脈内投与する。これを 6 週連続で行い，7 週目は休薬する。これを 1 サイクルとして，投与を繰り返す。なお，患者の状態により適宜減量する。

参考文献

Aoki R, Karube K, Sugita Y, et al. Distribution of malignant lymphoma in Japan: analysis of 2260 cases, 2001-2006. Pathol Int. 2008 Mar;58(3):174-82.

Chihara D, Ito H, Matsuda T, et al. Differences in incidence and trends of haematological malignancies in Japan and the United States. Br J Haematol. 2014 Feb;164(4):536-45.

Foss FM, Zinzani PL, Vose JM, et al. Peripheral T-cell lymphoma. Blood. 2011 Jun 23;117(25):6756-67.

Ishida T, Inagaki H, Utsunomiya A, et al. CXC chemokine receptor 3 and CC chemokine receptor 4 expression in T-cell and NK-cell lymphomas with special reference to clinicopathological significance for peripheral T-cell lymphoma, unspecified. Clin Cancer Res. 2004 Aug 15;10(16):5494-500.

Lymphoma Study Group of Japanese Pathologists. The World Health Organization classification of malignant lymphomas in Japan: Incidence of recently recognized entities. Pathol Int. 2000;50:696-702.

Mak V, Hamm J, Chhanabhai M, et al. Survival of Patients With Peripheral T-Cell Lymphoma After First Relapse or Progression: Spectrum of Disease and Rare Long-Term Survivors. J Clin Oncol. 2013 Jun 1;31(16):1970-6.

National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Non-Hodgkin’s Lymphomas Version 2.2016
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf

Savage KJ, Harris NL, Vose JM, et al. ALK- anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. Blood. 2008 Jun 15;111(12):5496-504.

Sirotnak FM, DeGraw JI, Moccio DM, Samuels LL, Goutas LJ. New Folate Analogs of the 10-Deaza-Aminopterin Series. Basis for Structural Design and Biochemical and Pharmacologic Properties. Cancer Chemother Pharmacol. 1984;12(1):18-25.

Sirotnak FM, Schmid FA, Samuels LL, DeGraw JI. 10-Ethyl-10-Deaza-Aminopterin: Structural Design and Biochemical, Pharmacologic, and Antitumor Properties. NCI Monogr. 1987;5:127-31.

Sirotnak F.M, DeGraw J.I, Colwell W.T, Piper J.R, A new analogue of 10- deazaaminopterin with markedly enhanced curative effects against human tumor xenografts in mice. Cancer Chemother Pharmacol. 1998;42(4):313-8.

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. editors. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th edition. Lyon: IARC Press; 2008.

Vose J, Amitage J, Weisenburger D, International T-cell Lymphoma Project. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. J Clin Oncol. 2008 Sep 1;26(25):4124-30.

Yared J, Kimball A. The role of high dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: a review of the literature and new perspectives. Cancer Treat Rev. 2013 Feb;39(1):51-9.

Zinzani PL, Bonthapally V, Huebner D, et al. Panoptic clinical review of the current and future treatment of relapsed/refractory T-cell lymphomas: Cutaneous T-cell lymphomas. Crit Rev Oncol Hematol. 2016 Mar;99:228-40.

アドセトリス®点滴静注用 50mg 添付文書　2015 年 10 月改訂（第 3 版）

厚生労働省．平成 26 年患者調査 閲覧第 96 表 総患者数，傷病基本分類別
http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001141598

日本血液学会．造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版 http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/table.html

ポテリジオ®点滴静注 20 mg 添付文書　2015 年 5 月改訂（第 5 版）

プララトレキサート

第 1 部（モジュール 1）

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6　外国における使用状況等に関する資料

ムンディファーマ株式会社

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1　外国での申請・承認状況

本剤は2017 年1 月現在15 ヵ国で承認されている。諸外国における申請・承認状況を表1.6-1 に示す。なお、欧州委員会は、2012 年6 月に本剤の販売を承認しない決定を下した。その理由は、安全性プロファイルは管理可能であるが、ピボタル試験（PDX-008 試験）が単群試験であり、対照群との無増悪生存期間（PFS）または全生存期間（OS）の比較評価がなされていないことから、ベネフィットを確定するデータが不十分との判断によるものであった。

表 1.6-1 外国における申請・承認状況

国名	剤型・含量	販売名	効能・効果	状況	申請日 年/月/日	承認日 年/月/日
米国	液・20 mg	Folotyn	r/r PTCL	承認	[redacted]	2009/9/24
韓国	液・20 mg	Folotyn	r/r PTCL	承認		2012/7/12
イスラエル	液・20 mg	Difolta	r/r PTCL	承認		2013/3/13
スイス	液・20 mg	Folotyn	r/r PTCL	承認		2013/10/8
シンガポール	液・20 mg	Folotyn	r/r PTCL	承認		2014/4/30
メキシコ	液・20 mg	Folotyn	r/r PTCL	承認		2014/7/15
オーストラリア	液・20 mg	Folotyn	r/r PTCL	承認		2014/12/23
台湾	液・20 mg	Folotyn	r/r PTCL	承認		2014/12/29
コロンビア	液・20 mg	DIFOLTA	r/r PTCL	承認		2015/1/29
レバノン	液・20 mg	Folotyn	r/r PTCL	承認		2015/4/14
クウェート	液・20 mg	Folotyn	r/r PTCL	承認		2015/5/26
タイ	液・20 mg	Folotyn	r/r PTCL	承認		2015/7/29
アラブ首長国連邦	液・20 mg	Folotyn	r/r PTCL	承認		2015/11/12
フィリピン	液・20 mg	Folotyn	r/r PTCL	承認		2016/4/6
[redacted]						
マレーシア	液・20 mg	Folotyn	r/r PTCL	承認		2016/9/27
[redacted]						

国名	剤型・含量	販売名	効能・効果	状況	申請日 年/月/日	承認日 年/月/日
[redacted]						

r/r PTCL：再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫

1.6.2　代表的な添付文書の原文と和訳の概要

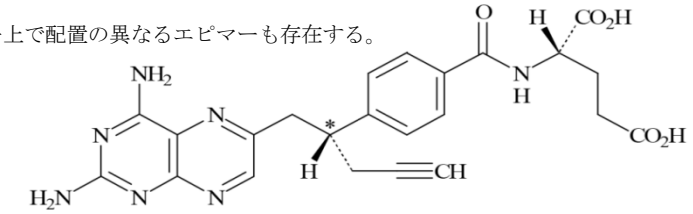
代表的な海外添付文書として、米国で承認されている添付文書の概要を比較表（表 1.6-2）で示す。

また、米国の添付文書の原文及び翻訳、企業中核データシート（CCDS）を添付する。

添付：米国添付文書 原文及び翻訳、企業中核データシート（CCDS）

表 1.6-2　外国における主要な添付文書の概要

<table>
<tr><th></th><th>申請時の日本添付文書（案）</th><th>米国添付文書（2016 年 5 月）</th></tr>
<tr><td>販売名</td><td>フォロチン注射液 20 mg</td><td>FOLOTYN®</td></tr>
<tr><td>会社名</td><td>ムンディファーマ株式会社</td><td>Spectrum Pharmaceuticals, Inc. and its wholly-owned subsidiary Allos Therapeutics, Inc.</td></tr>
<tr><td>承認年月日</td><td>――――</td><td>2009 年 9 月 24 日</td></tr>
<tr><td>組成・性状</td><td>【組成・性状】
1 バイアル（1 mL）中の分量
<table><tr><td>有効成分</td><td>プララトレキサート　20 mg</td></tr><tr><td>添加物</td><td>等張化剤、pH 調節剤</td></tr><tr><td>性状</td><td>本剤は黄色澄明の液である。</td></tr><tr><td>pH</td><td>7.5～8.5</td></tr><tr><td>浸透圧比</td><td>約 1（生理食塩液に対する比）</td></tr></table></td><td>3　製剤組成
FOLOTYN は無菌で澄明な黄色溶液であり、単回使用バイアル中に pralatrexate 20 mg/mL を含有する以下の 2 種類の製剤がある。
1 バイアルあたり 1 mL の溶液中に pralatrexate 20 mg を含有（20 mg / 1 mL）
1 バイアルあたり 2 mL の溶液中に pralatrexate 40 mg を含有（40 mg / 2 mL）

11　組成・性状
FOLOTYN（pralatrexate 注射液）は、抗悪性腫瘍作用を有する葉酸誘導体である pralatrexate を含有する。Pralatrexate の化学名は、(2S)-2-[[4-[(1RS)-1-[(2,4-diaminopteridin-6-yl)methyl]but-3-ynyl]benzoyl]amino]pentanedioic acid であり、構造式は以下のとおりである。
*本炭素原子上で配置の異なるエピマーも存在する。

Pralatrexate は C10 位（*で表示）における S-体と R-体のジアステレオマー（1:1）からなるラセミ体である。
Pralatrexate の分子式は $C_{23}H_{23}N_7O_5$ で分子量は 477.48 g/mol である。
Pralatrexate は、黄白色～黄色の固体である。pH6.5 以上の水溶液に可溶である。クロロホルムとエタノールにはほとんど溶けない。pKa 値は 3.25、4.76、6.17 である。

FOLOTYN は防腐剤無添加、無菌、等張、発熱物質を含まない、透明、黄色の静注用水溶液であり、単回使用の透明なガラス製バイアル（Type I）にて提供される。溶液 1 mL 中には pralatrexate 20 mg、等張（280-300 mOsm）にするために十分な量の塩化ナトリウム、pH を 7.5～8.5 に調製・維持するために十分な量の水酸化ナトリウムおよび塩酸（必要に応じて）を含む。FOLOTYN は 20 mg（1 mL）または 40 mg（2 mL）の単回使用のバイアル（濃度 20 mg/mL）で提供される。</td></tr>
</table>

1.6　外国における使用状況等に関する資料
プララトレキサート

<table>
<tr><th></th><th>申請時の日本添付文書（案）</th><th>米国添付文書（2016 年 5 月）</th></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>

【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. 未治療の末梢性T細胞リンパ腫に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
2. 病理学的検査により末梢性 T 細胞リンパ腫と診断された患者に使用すること。
3. 【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

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

＜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. 投与量に関係なく、本剤投与前に患者の状態が以下を満たすことを確認すること。
   - 粘膜炎が Grade 注 2) 1 以下であること
   - 初回投与時、血小板数が 100,000/μL 以上あること
   - 2 回目投与時以降、血小板数が 50,000/μL 以上あること
   - 好中球数が 1,000/μL 以上あること

   注 2）： National Cancer institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTC-AE）version 3.0
3. 重度の腎機能障害患者（eGFR 15 mL/分/1.73 m^{2}以上 30 mL/分/1.73 m^2 未満）においては、初回投与量をプララトレキサートとして 15 mg/ m^2 に減量すること（「警告」及び「慎重投与」の項参照）。
4. 患者の状態に応じて下記を参考に減量、中断、中止等適切な措置をとること。なお、副作用により減量又は投与中断した場合は、以後投与量を増加しないこと。

(1)　粘膜炎の発症状況に応じた用量調節

本剤投与日の粘膜炎の Grade 注 3)	措置	Grade 1 以下に回復後 投与再開時の用量	Grade 1 以下に回復後 投与再開時の用量（重度腎機能障害患者の場合）
Grade 2	投与中断	投与中断直前の用量	投与中断直前の用量
Grade 2 再発	投与中断	20 mg/m^2	10 mg/m^2

</td><td>

1　効能効果
FOLOTYN は再発・難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）を適応症とする。この適応は全奏効率の成績に基づくものであり、無増悪生存期間または全生存期間の改善などの臨床的ベネフィットは明らかにされていない

2　用法用量
2.1　一般的な用法・用量
前治療としてのビタミン補給
葉酸: FOLOTYN 初回投与の 10 日前から、葉酸 1.0～1.25 mg を 1 日 1 回経口投与する。葉酸は、FOLOTYN の投与中および最終投与後 30 日目まで投与を継続する［「警告・使用上の注意」の (5.1)(5.2)項参照］。
ビタミン B_{12}: FOLOTYN 初回投与前 10 週間以内にビタミン B_{12} 1 mg を筋肉内注射し、それ以降は 8～10 週毎に投与する。FOLOTYN 投与開始以降のビタミン B_{12} 注射は FOLOTYN 投与と同日に行ってもよい［「警告・使用上の注意」の 5.1 および 5.2 項参照］。

用法・用量
FOLOTYN の推奨用量は 30 mg/m^2 であり、 0.9%塩化ナトリウム注射液により確保した静脈ラインの側注管から 3～5 分間かけて静脈注射する。投与間隔は、7 週間の投与サイクルのうち 6 週間、週 1 回とし、病勢の進行または忍容不能な毒性を認めるまで投与する。計算した量の FOLOTYN を無菌的にシリンジ内に引き、ただちに使用する。FOLOTYN は希釈しない。
重度の腎機能障害患者（eGFR が 15 以上 30 未満[mL/分/1.73 m^2]）の場合、FOLOTYN の推奨用量は 15 mg/m^2 である。
FOLOTYN は透明、黄色の溶液である。投与に先立ち、溶液および容器中に異物または変色の有無を目視確認する。異物または変色が認められたバイアルは使用しない。

2.2　モニタリングおよび用量調節
重症または忍容不能な副作用の管理のために FOLOTYN 投与の一時中断、減量または中止を要する場合がある。

モニタリング
ベースラインおよび投与開始後週 1 回、血球数と粘膜炎の重症度をモニターする。各投与サイクルの 1 回目と 4 回目の投与前に血清生化学検査（腎・肝機能を含む）を行う。

推奨される用量調節方法

</td></tr>
</table>

申請時の日本添付文書（案）

Grade 3	投与中断	20 mg/m^2	10 mg/m^2
Grade 4	投与中止	－	－

(2)　骨髄抑制発症状況に応じた用量調節

本剤投与日の血液検査結果	左記検査値の持続期間	措置	回復後投与再開時の用量	回復後投与再開時の用量（重度腎機能障害患者の場合）
血小板数＜50,000/μL	1 週間持続	投与中断	投与中断直前の用量	投与中断直前の用量
	2 週間持続	投与中断	20 mg/m^2	10 mg/m^2
	3 週間持続	投与中止	－	－
好中球数 500-1,000/μL（発熱なし）	1 週間持続	投与中断	投与中断直前の用量	投与中断直前の用量
好中球数 500-1,000/μL（発熱あり） 又は 好中球数＜500/μL	1 週間持続	投与中断の上、G-CSF 療法	G-CSF 療法を併用の上、投与中断直前の用量で再開	G-CSF 療法を併用の上、投与中断直前の用量で再開
	2 週間持続又は再発	投与中断の上、G-CSF 療法	G-CSF 療法を併用の上、20 mg/m^2 で再開	G-CSF 療法を併用の上、10 mg/m^2 で再開
	3 週間持続又は 2 回目の再発	投与中止	－	－

(3)　上記以外の副作用発症状況による用量調節

本剤投与日の副作用の Grade [注 3)]	措置	Grade 2 以下に回復後投与再開時の用量	Grade 2 以下に回復後投与再開時の用量（重度腎機能障害患者の場合）
Grade 3	投与中断	20 mg/ m^2	10 mg/m^2
Grade 4	投与中止	―	―

注 3）: National Cancer institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events （CTC-AE） version 3.0

米国添付文書（2016 年 5 月）

FOLOTYN 投与前は以下の状態であること：

- 粘膜炎 ≤ グレード 1
- 血小板数 ≥ 100,000/μL（初回投与時）および ≥ 50,000/μL（二回目投与以降）
- 好中球絶対数（ANC） ≥ 1,000/μL

患者の忍容性に応じて投与を一時中断または減量する。一時中断した投与分を投与サイクル終了時にまとめて投与してはならない。毒性発現により減量した場合は、再増量しない。用量調節および一時中断に際しては、以下の表 1、2 および 3 の指針を参考にする。

重度の腎機能障害患者（eGFR が 15 以上 30 未満[mL/分/1.73 m^2]）の場合、FOLOTYN の初期推奨用量は 15 mg/m^2 であり、表 1､2、および 3 に記載の毒性に従い、10 mg/m^2 に減量する。

表 1　粘膜炎発現時の FOLOTYN の用量調節

投与当日の粘膜炎グレード[a]	処置	グレード 1 以下への回復時の用量	重度の腎機能障害患者における回復時の用量
グレード 2	一時中断	中断前の用量で投与継続	中断前の用量で投与継続
グレード 2 の再発	一時中断	20 mg/m^2	10 mg/m^2
グレード 3	一時中断	20 mg/m^2	10 mg/m^2
グレード 4	投与中止		

[a] 有害事象共通用語規準［National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events（NCI CTCAE）, Version 3.0］

表 2　血液毒性発現時の FOLOTYN の用量調節

投与当日の血球数	毒性継続期間	処置	投与再開時の投与量	重度の腎機能障害患者における回復時の用量
血小板 ＜50,000/μL	1 週間	一時中断	中断前の用量で投与継続	中断前の用量で投与継続
	2 週間	一時中断	20 mg/m^2	10 mg/m^2
	3 週間	投与中止		
好中球絶対数 500～1,000/μL（発熱なし）	1 週間	一時中断	中断前の用量で投与継続	中断前の用量で投与継続
好中球絶対数 500～1,000/μL（発熱あり） または 好中球絶対数＜500/μL	1 週間	一時中断、G-CSF または GM-CSF 投与	中断前の用量で投与継続、G-CSF または GM-CSF 投与	中断前の用量で投与継続、G-CSF または GM-CSF 投与
	2 週間または再発	一時中断、G-CSF または GM-CSF 投与	20 mg/m^2、G-CSF または GM-CSF 投与	10 mg/m^2、G-CSF または GM-CSF 投与
	3 週間または 2 回目の再発	投与中止		

<table>
<tr><th></th><th>申請時の日本添付文書（案）</th><th>米国添付文書（2016 年 5 月）</th></tr>
<tr><td></td><td>5. 本剤投与による副作用を軽減するため、以下のとおりビタミン B_{12} 及び葉酸を前投与すること。
(1) 本剤初回投与前 10 週間以内に、ビタミン B_{12} 1 mg を筋肉内注射し、その後は 8～10 週ごとにビタミン B_{12} 1 mg を継続的に投与する。継続投与時は、本剤投与と同日に投与することでもよい。
(2) 本剤初回投与日の 10 日以上前より、葉酸 1.0～1.25 mg を 1 日 1 回経口投与する。また、本剤投与中止日又は終了日から 30 日間は葉酸の投与を継続する。</td><td>G-CSF：顆粒球コロニー刺激因子、GM-CSF：顆粒球マクロファージコロニー刺激因子

表 3　その他の毒性発現時の FOLOTYN の用量調節<table><tr><th>投与当日の毒性グレード[a]</th><th>処 置</th><th>グレード 2 以下への回復時の用量</th><th>重度の腎機能障害患者における回復時の用量</th></tr><tr><td>グレード 3</td><td>一時中断</td><td>20 mg/m^2</td><td>10 mg/m^2</td></tr><tr><td>グレード 4</td><td>投与中止</td><td></td><td></td></tr></table>[a] 有害事象共通用語規準［National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events（NCI CTCAE）, Version 3.0］</td></tr>
<tr><td rowspan="3">使用上の注意</td><td>【使用上の注意】
禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</td><td>4　禁忌
なし</td></tr>
<tr><td>【警告】
(1) 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益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) 外国の市販後重篤副作用報告として、透析中の末期腎疾患患者に対して本剤を減量の上投与したところ、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（「重大な副作用」の項参照）。透析中の患者を含む末期腎疾患患者については、有益性が危険性を上回る場合のみ投与すること。</td><td></td></tr>
<tr><td>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(1) 重度腎機能障害あるいは透析中の末期腎疾患患者［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（「警告」、＜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）。］
(3) 肝炎ウイルス、結核菌、サイトメガロウイルス等の感染又は既往有する患者［血液毒性により、ウイルスや細菌、真菌が増殖・活性化し、発症するおそれがある（「重要な基本的注意」の項参照）。］
(4) 肝機能障害を有する患者［安全性が確立されていない。］
2. 重要な基本的注意
(1) 本剤の血液毒性による骨髄抑制（血小板数減少、貧血、白血球数減少等）があらわれるため、本剤投与前は血液検査を行い、患者の状態に応じて投与量調節あるいは中断又は中止を考慮すること（「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照）。
(2) 本剤の血液毒性により骨髄機能が低下し、免疫障害による重症日和見感染を発現することがある。感染予防対策を行うとともに感染徴候が認められた場合には、感染症治療と併せて本剤の投与量調節あるいは</td><td>5　警告及び使用上の注意
5.1　骨髄抑制
FOLOTYN の骨髄抑制作用による血小板減少症、好中球減少症および貧血が発現する可能性がある。各投与前に全血球数をモニターし、2.2 項の表 2 に記載されているように、好中球絶対数と血小板数に従って投与の一時中断や減量を行う。ビタミン B_{12} の投与を行い、FOLOTYN に関連する血液毒性のリスクを低減するために、葉酸を摂取するように患者に指示する［「用法・用量」の 2.1 と 2.2 項および「副作用」の 6.1 項を参照］。

5.2　粘膜炎
FOLOTYN は粘膜炎を起こす恐れがある。粘膜炎について毎週モニターし、グレード 2 以上の粘膜炎が認められた場合、2.2 項の表 1 に記載されているように投与の一時中断や減量を行う。ビタミン B_{12} の投与を行い、粘膜炎のリスクを低減するために、葉酸を摂取するように患者に指示する［「用法・用量」の 2.1 と 2.2 項および「副作用」の 6.1 項を参照］。

5.3　皮膚反応
FOLOTYN 投与により、死に至るほどの重度の皮膚反応が生じる可能性がある。臨床試験（14/663 例［2.1%］）および製造販売後において皮膚剥脱、潰瘍および中毒性表皮壊死融解症（TEN）などの皮膚反応が報告されている。これらの皮膚反応は、本剤の投与継続により進行し重症度が悪化するおそれがある。また、リンパ腫の皮膚病変および皮下病変でも発現することがある。皮膚反応が生じた患者は注意深くモニターし、重度の場合は、FOLOTYN</td></tr>
</table>

	申請時の日本添付文書（案）	米国添付文書（2016 年 5 月）
	中断又は中止等適切な処置を行うこと（「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照）。 (3) 肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において本剤投与により肝炎ウイルスが再活性化するおそれがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。本剤投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行う等、肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。 (4) 本剤投与により腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血液検査、尿検査、尿量測定を定期的に行う等患者の状態を十分に観察すること（「重大な副作用」の項参照）。 (5) 本剤投与により肝機能検査値異常があらわれることがあるので、本剤投与開始後は肝機能検査を定期的に実施し本剤の投与量調節あるいは中断又は中止等適切な処置を行うこと（「重大な副作用」の項参照）。	の投与を中断または中止する［「副作用」の 6.2 項および「特別な患者集団での使用」の 8.7 項を参照］。 **5.4　腫瘍崩壊症候群** FOLOTYN は腫瘍崩壊症候群(TLS)を引き起こす可能性がある。TLS のリスクが高い患者は注意深くモニターし、発症した場合は直ちに処置を行う。 **5.5　肝毒性** FOLOTYN は肝毒性や肝機能検査異常を引き起こす可能性がある。肝機能検査異常の持続は肝毒性の徴候であり、用量調節や投与中止を要する場合がある。肝機能検査値をモニターする。回復するまで投与を一時中断し、肝毒性の重症度に応じて投与量を調節するか投与を中止する［「用法・用量」の 2.2 項および「特別な患者集団での使用」の 8.6 項を参照］。 **5.6　腎機能障害による毒性増大のリスク** 中等度から重度の腎機能障害患者では、薬物曝露と毒性が増加するリスクが高くなる可能性がある。患者の腎機能と全身毒性をモニターし、それに応じて投与量を調節する。 透析を行っている末期の腎疾患患者に FOLOTYN 治療を行った際、中毒性表皮壊死症や粘膜炎等の重篤な副作用が認められている。ベネフィットがリスクを上回る場合を除き、透析等を行っている末期の腎疾患患者には FOLOTYN の投与を避ける［「用法・用量」の 2.2 項、「副作用」の 6.2 項、「特別な患者集団での使用」の 8.7 項、および「臨床薬理」の 12.3 項を参照］。 **5.7　胚・胎児毒性** FOLOTYN を妊婦に投与した場合、胎児への障害を起こす恐れがある。FOLOTYN はラットおよびウサギにおいて胚・胎仔毒性が認められている。本剤を妊婦に投与する場合、または本剤投与中に妊娠した場合、胎児への危険性を患者に十分説明する［「特定の患者集団での使用」の 8.1 項参照］。 **8.6　肝機能障害患者** FOLOTYN の安全性、有効性および薬物動態は、肝機能障害患者では評価されていない。臨床検査値が下記の患者は、リンパ腫対象の本剤の臨床試験から除外された。 －総ビリルビン> 1.5 MG/DL －アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）またはアラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）が 正常値上限の 2.5 倍を超える、リンパ腫の肝浸潤が確認されている場合は AST または ALT が正常値上限の 5 倍を超える FOLOTYN の投与により、肝毒性や肝機能検査異常が生じる可能性がある［「用法・用量」の 2.2 項および「警告・使用上の注意」の 5.6 項を参照］。 **8.7　腎機能障害患者** 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。軽度から中等度の腎機能障害患者では、減量は不要である。 透析を行っている末期の腎疾患患者では、中毒性表皮壊死融解症や粘膜炎等の重篤な副作用が報告されている。薬物曝露量が増大する恐れがあるので、患者の腎機能および全身毒性をモニターし、それに応じて用量を調節する。ベネフィットがリスクを上回る場合を除き、透析等を行っている末期の腎疾患患者には FOLOTYN の投与を避ける［「用法・用量」の 2.1 と 2.2 項、「警告・使用上の注意」の 5.3 と 5.6 項、「副作用」の 6.2 項、および「臨床薬理」の 12.3 項を参照］。

	申請時の日本添付文書（案）	米国添付文書（2016 年 5 月）
使用上の注意	**4. 副作用** 再発・難治性末梢性 T 細胞リンパ腫患者を対象とした国内第 I / II 相試験では、安全性評価対象 25 例中 25 例（100.0%）に副作用が認められた。 主な副作用（30.0%以上）は、「口内炎」が 84.0%（21/25 例）、「血小板減少症」が 64.0%（16/25 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（ヘモグロビン減少を含む）」が 60.0%（15/25 例）、「リンパ球減少症」が 52.0%（13/25 例）、「好中球減少症」が 44.0%（11/25 例）、「白血球減少症」が 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」が 40.0%（10/25 例）であった。 ＜投与中止に至った副作用＞ 国内第 I / II 相試験では 24.0%（25 例中 6 例 7 件）に発現した副作用により、本剤投与中止に至った。このうち 4 例 4 件（敗血症、発熱性好中球減少症、口内炎及び腎機能障害が各 1 件）は安全性フォローアップ期間（本剤最終投与後 30 日間）に回復が確認され、残りの 3 例 3 件（薬疹、腹膜炎及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎が各 1 件）は安全性フォローアップ期間終了後に回復が確認された（重複集計）。 ＜減量に至った副作用＞ 国内第 I / II 相試験では 28.0%（25 例中 7 例 7 件）に発現した副作用により、本剤を減量して投与が継続されたが、いずれも回復した。ただし、口内炎により減量した 1 例は、副作用回復後に再び口内炎が発現し、投与中止に至った。 **（1）重大な副作用** 1) 粘膜炎 口内炎（84.0%）等があらわれるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、投与中断又は投与中止等、適切な処置を行うこと。 2) 骨髄抑制 貧血（ヘモグロビン減少を含む）（60.0%）、リンパ球減少症（52.0%）、血小板減少症（64.0%）、及び好中球減少症（44.0%）等があらわれることがある。患者の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、投与中断又は投与中止等、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感染症があらわれることがあり、重篤な感染症としてニューモシスチス・イロチベイ肺炎（8.0%）、敗血症（4.0%）が報告されている。本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、徴候が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 4) 皮膚障害 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis:TEN）（外国/頻度不明）、発疹（20.0%）、斑状丘疹状皮疹（4.0%）、薬剤性皮膚障害（薬	**6　副作用** 次の重篤な副作用は、以下および添付文書の他の項に記載する。 ・　骨髄抑制［「警告・使用上の注意」の 5.1 項を参照］ ・　粘膜炎［「警告・使用上の注意」の 5.2 項を参照］ ・　皮膚反応［「警告・使用上の注意」の 5.3 項を参照］ ・　腫瘍崩壊症候群［「警告・使用上の注意」の 5.4 項を参照］ ・　肝毒性［「警告・使用上の注意」の 5.5 項を参照］ FOLOTYN の投与を受けた末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）患者において最も多く認められた有害事象は粘膜炎、血小板減少症、悪心および疲労であった。 **6.1　臨床試験での経験** 臨床試験は種々の条件下で行われるため、薬剤の臨床試験における副作用発現率は、別の薬剤の臨床試験における副作用発現率とは直接比較できず、また実臨床での副作用発現率とも異なる場合がある。 開始用量として FOLOTYN 30 mg/m^2 を 7 週間の投与サイクルのうち 6 週間、週 1 回投与した単一群臨床試験において、PTCL 患者 111 例で本剤の安全性を検討した。投与期間（中央値）は 70 日間（範囲 1～540 日間）であった。 ***発現頻度の高い有害事象*** National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria （NCI CTCAE）version 3.0 を用いて集計した有害事象（本剤との因果関係を問わず）のうち、発現頻度の高かった有害事象の要約を表 4 に示す。 **表 4　PTCL 患者で認められた有害事象（発現割合 10%以上）**

	N=111					
	合計		グレード 3		グレード 4	
基本語	N	%	N	%	N	%
全ての有害事象	111	100	48	43	34	31
粘膜炎 [a]	78	70	19	17	4	4
血小板減少症 [b]	45	41	15	14	21	19[b]
悪心	44	40	4	4	0	0
疲労	40	36	5	5	2	2
貧血	38	34	17	15	2	2
便秘	37	33	0	0	0	0
発熱	36	32	1	1	1	1
浮腫	33	30	1	1	0	0
咳嗽	31	28	1	1	0	0
鼻出血	29	26	0	0	0	0
嘔吐	28	25	2	2	0	0
好中球減少症	27	24	14	13	8	7
下痢	23	21	2	2	0	0
呼吸困難	21	19	8	7	0	0

申請時の日本添付文書（案）

疹）（4.0%）及び皮膚潰瘍（4.0%）等があらわれることがある。皮膚障害発現早期から適切な処置を行い、重度の皮膚障害が発現した場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5) 腫瘍崩壊症候群
本剤投与後に腫瘍崩壊症候群（外国/1%）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直ちに投与を中断し、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。

（2）その他の副作用

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
精神・神経系	味覚異常、頭痛	不眠症	うつ病
血液・リンパ系			好酸球増加症、白血球数増加
循環器（心・血管系）			血圧上昇、頻脈
呼吸器	鼻出血	呼吸困難、咽頭喉頭痛、咳嗽	発声障害、鼻の炎症、上気道の炎症
消化器	下痢、悪心、嘔吐、便秘	口唇乾燥	腹部不快感、腹部膨満、上腹部痛、口角口唇炎、口唇炎、齲歯、胃食道逆流性疾患、肛門の炎症、心窩部不快感、口の感覚鈍麻、軟便、腹痛
皮膚		脱毛症、そう痒症	ざ瘡様皮膚炎、皮膚色素過剰
眼			流涙増加
筋・骨格系		四肢痛	背部痛
腎臓・泌尿器			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、精巣痛
代謝	食欲減退	低カリウム血	高カリウム血症、

米国添付文書（2016 年 5 月）

食欲不振	17	15	3	3	0	0
低カリウム血症	17	15	4	4	1	1
発疹	17	15	0	0	0	0
そう痒症	16	14	2	2	0	0
咽喉頭疼痛	15	14	1	1	0	0
肝機能検査異常[c]	14	13	6	5	0	0
腹痛	13	12	4	4	0	0
四肢痛	13	12	0	0	0	0
背部痛	12	11	3	3	0	0
白血球減少症	12	11	3	3	4	4
寝汗	12	11	0	0	0	0
無力症	11	10	1	1	0	0
頻脈	11	10	0	0	0	0
上気道感染	11	10	1	1	0	0

[a] 口内炎、または消化管および泌尿生殖器の粘膜炎。
[b] 5 例で血小板数が 10,000/μL 未満であった。
[c] アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）およびトランスアミナーゼ上昇

重篤な有害事象

試験中または FOLOTYN 最終投与後 30 日以内に 44%（49 例）で重篤な有害事象が認められた。本剤との因果関係を問わず、最も多くみられた重篤な有害事象（発現率>3%）は発熱、粘膜炎、敗血症、発熱性好中球減少症、脱水、呼吸困難および血小板減少症であった。本試験において粘膜炎と発熱性好中球減少症を呈した 1 例が心肺停止により死亡した。FOLOTYN の全ての臨床試験（投与量 30～325 mg/m^2）では、本剤の投与を受けた患者の 1.2%で粘膜炎、発熱性好中球減少症、敗血症および汎血球減少症による死亡が認められた。

投与中止

有害事象の発現により FOLOTYN の投与が中止された患者は 23%（25 例）であった。投与中止理由として最も多く報告された有害事象は粘膜炎（6%、7 例）と血小板減少症（5%、5 例）であった。

投与量調節

FOLOTYN の推奨用量は 30 mg/m^2（7 週間の投与サイクルのうち 6 週間、週 1 回投与）であった。被験者の大部分は（69%、77 例）投与期間中、推奨用量の投与を受けた。全体で、投与予定回数の 85%が実際に投与された。

6.2　製造販売後の経験

これらの副作用は患者数が不明な母集団からの自発報告であるため、精度の高い発現頻度の推定、または本剤の曝露との因果関係の立証は概して不可能である。

<table>
<tr><th></th><th>申請時の日本添付文書（案）</th><th>米国添付文書（2016 年 5 月）</th></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td></td><td>症、体重減少、体重増加</td><td>高尿酸血症、低アルブミン血症</td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td>ALT 増加、AST 増加、肝機能検査異常</td><td>肝機能異常</td><td></td></tr>
<tr><td>感染症</td><td>歯肉炎、鼻咽頭炎</td><td>蜂巣炎、麦粒腫、口腔カンジダ症</td><td>肛門白癬、単純ヘルペス、口腔ヘルペス、感染、急性中耳炎、腹膜炎、皮膚感染、白癬感染、上気道感染</td></tr>
<tr><td>投与部位</td><td></td><td></td><td>注射部位反応</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>末梢性浮腫、倦怠感、発熱、疲労</td><td>胸痛、無力症</td><td>浮腫、肛門性器疣贅、血中乳酸脱水素酵素増加、寝汗</td></tr>
</table>
注 4）：発現頻度は、以下を基に記載した。事象名が同一の場合は発現率の高い方を引用した。
1. 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験結果
2. 米国添付文書に、海外第Ⅱ相試験における「発現頻度の高い有害事象」として記載されている事象の副作用発現率</td><td>皮膚反応

中毒性表皮壊死症（時に致死的）が、FOLOTYN の市販後に報告されている。致死例は、FOLOTYN の初回投与後に認められており、減量投与した場合でも発現した。また、透析を行っている末期の腎疾患患者での発現も報告されている［「警告・使用上の注意」の 5.3 項、「特別な患者集団での使用」の 8.7 項、および「臨床薬理」の 12.3 項を参照］。</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
(1) 妊婦における使用経験はなく、安全性は確立していない。妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には胎児への危険をもたらす可能性があることを説明し、同意取得の上、治療上の有益性が胎児への危険性（流産等）を上回ると判断される場合にのみ投与すること［ラット及びウサギで胎芽毒性と胎児毒性が認められている］。
(2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させる、又は本剤投与を中止すること［ヒト乳汁中への移行は不明であるため］。</td><td>8　特別な患者集団での使用
8.1　妊婦
妊娠カテゴリーD［「警告・使用上の注意」の 5.7 項参照］
胚・胎児毒性
FOLOTYN を妊婦に投与した場合、胎児への障害を起こす恐れがある。妊娠 7～20 日目にかけて pralatrexate 0.06 mg/kg/日（0.36 mg/m^2/日あるいは mg/m^2 換算で臨床用量の約 1.2%）を静脈内投与されたラットにおいて胚・胎仔毒性が認められている。Pralatrexate 投与により、後期吸収、早期吸収および全吸収の増加にみられる胎仔生存率の用量依存的な減少が認められた。また、着床後の死亡の用量依存的な増加も認められた。妊娠 8～21 日目にかけて 0.03 mg/kg/day（0.36 mg/m^2/day）以上を静注されたウサギにおいて、流産と胎児死亡が認められた。
この毒性は、早期吸収と全吸収、着床後の死亡、および総生存胎仔数の低下として現れた。妊娠中に本剤を投与する場合、または本剤投与中に妊娠した場合、胎児に対する危険性について患者に十分に説明する。

8.3　授乳婦
FOLOTYN の母乳中への移行性は不明である。多くの薬物がヒト母乳中に移行し、乳児に対して重篤な有害反応を生じる可能性があることから、授乳中患者に対する FOLOTYN の重要性を考慮した上で授乳または FOLOTYN 投与のいずれかを中止する。</td></tr>
<tr><td></td><td>9. 適用上の注意
(1) 本剤は澄明な黄色の溶液である。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。
(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、</td><td>2.3　特別な取扱上の注意
FOLOTYN は細胞毒性を有する抗悪性腫瘍薬である。そのため、その溶液の取り扱い、調製および投与には十分な注意を払う。手袋と防護服の使用が推奨される。FOLOTYN が皮膚に付着した場合は直ちに石鹸と水でよく洗浄する。FOLOTYN が粘膜に付着した場合は、大量の水でよく洗い流す。</td></tr>
</table>

	申請時の日本添付文書（案）	米国添付文書（2016 年 5 月）
	筋肉内には投与しないこと。 (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に抜取った後、速やかに使用すること。 (4) 本剤は細胞障害性抗がん剤である。投与前調製及び投与の際は手袋及び防護服を使用する等、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。	抗悪性腫瘍薬の取り扱いおよび廃棄に関する公表ガイドラインを参照 [1-4]。 ・ FOLOTYN バイアルは使用時まで 2～8°C（36～46°F）で冷蔵保管する。 ・ FOLOTYN バイアルは使用時まで元の包装のまま遮光保管する。 ・ FOLOTYN バイアルは防腐剤を含有せず、単回使用である。投与量を採取した後のバイアルは未使用分も含めて廃棄する。 ・ 未開封の FOLOTYN バイアルは元の包装のまま室温保管された場合最大 72 時間まで安定である。72 時間を超えて室温に放置したバイアルは廃棄する。 **16　包装および保管・取扱い** FOLOTYN は単回使用の透明ガラスのバイアル中に pralatrexate 20 mg/mL を含有する、防腐剤無添加、無菌、透明な黄色の溶液であり、静注用注射液として個別包装され、以下の 2 種類の製剤で提供される **NDC 48818-001-01:** 1 バイアルあたり 1 mL の溶液中に pralatrexate 20 mg を含有（20 mg / 1 mL） **NDC 48818-001-02:** 1 バイアルあたり 2 mL の溶液中に pralatrexate 40 mg を含有（40 mg / 2 mL） バイアルは元の包装内で 2～8°C （36～46°F）で冷蔵・遮光保存する（米国薬局方［USP］の「Controlled Cold Temperature」の項参照）。 本剤の取扱い・廃棄に際しては、皮膚への付着を防ぐために、細胞毒性薬の取扱いに関するガイドラインに従って手袋および防護服を使用した上で行う［15「引用文献」参照］。 FOLOTYN の各バイアルは単回使用のみである。静注後の未使用の残薬は廃棄する。
	3. 相互作用、併用注意 (1) プロベネシドの併用によりプララトレキサートのクリアランスが遅延したという報告がある（外国の第 I 相試験）。本剤投与時、プロベネシド又は関連するトランスポーター系に影響する可能性のある薬剤（NSAID 等）を併用する場合は、クリアランス遅延により本剤の暴露量が増加するおそれがあるため、患者の状態を注意深く観察すること。 (2) 他の抗悪性腫瘍剤との併用については安全性が確立されていないため注意すること。 **7. 小児等への投与** 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［使用経験がないため］。 **5. 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。特に腎機能低下がみられる場合は、本剤の投与量を適宜減量する等、注意深い用量調節が必要である。 **8. 過量投与** 過量投与時の処置は確立されていないため、必要に応じて医師の判断で一般的な対症療法を行うこと。ただし、本剤の作用機序より、抗葉酸代謝拮抗剤であるホリナートカルシウム剤の速やかな投与が有効である	**7　薬物相互作用** FOLOTYN と他の薬剤との間の薬物動態学的薬物-薬物相互作用に関する正式な臨床的評価は行われていない。尿酸排泄促進薬であるプロベネシド（多剤耐性関連蛋白質 2 (MRP2)の排出トランスポーターを含む複数トランスポーター系の阻害剤）との併用による pralatrexate の薬物動態に及ぼす影響が第 I 相臨床試験で検討されている。プロベネシドの投与量の増加につれて、pralatrexate のクリアランスの遅延およびそれに応じた曝露の増加がみられた［臨床薬理の 12.3 項を参照］。 当該トランスポーター系に影響する可能性のあるプロベネシドやその他の薬物（例えば、NSAID）を服用している患者に FOLOTYN を投与する場合は、薬物曝露の増加による全身毒性の徴候を注意深くモニターする必要がある。 **8.4　小児への投与** 小児患者を対象とした FOLOTYN の臨床試験は行われていない。ゆえに、本剤の小児での安全性と有効性は確立されていない **8.5　高齢者への投与** PTCL 患者を対象とした臨床試験では 36%（40 例）が 65 歳以上であった。有効性および安全性について年齢（65 歳未満および 65 歳以上）による差は認められなかった。Pralatrexate の総クリアランスに対する腎排泄の寄与（約 34%）は大きいため、加齢に伴う腎機能低下によりクリアランスの減少およびそれに応じた血漿中曝露の増加が生じることがある。一般的に、高齢患者は肝臓、腎臓、あるいは心臓の機能が低下していることが多く、また合併症を持ち、他の薬物療法を併用している場合が多いことから、用量選択には注意が必要である。高齢患者はリスクが高いので、より注意深くモニターする。薬物曝露に関係した毒性が生じた場合は、投与を一時中断し、その後、用量調節や投与中止を行う［「用法・用量」の 2.2 項、「警告・使用上の注意」の 5.5 と 5.6 項、「特別な患者集団での使用」の 8.6 と 8.7 項、および「臨床薬理」の 12.3 項を参照］。

	申請時の日本添付文書（案）	米国添付文書（2016 年 5 月）
	と考えられる。	**10　過量投与** FOLOTYN の過量投与に関する知見は得られていない。過量投与が起きた場合、医師が必要と判断した通常の処置を行う。FOLOTYN の作用機序に基づき、ロイコボリンを速やかに投与することを検討する

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use FOLOTYN® safely and effectively. See full prescribing information for FOLOTYN.

FOLOTYN (pralatrexate injection), for intravenous use
Initial U.S. Approval: 2009

----------RECENT MAJOR CHANGES ----------
Dosage and Administration (2.1, 2.2) 05/2016

----------INDICATIONS AND USAGE----------
FOLOTYN is a folate analog metabolic inhibitor indicated for the treatment of patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma (PTCL). This indication is based on overall response rate. Clinical benefit such as improvement in progression-free survival or overall survival has not been demonstrated. (1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------
- The recommended dose of FOLOTYN is 30 mg/m^2 administered as an intravenous push over 3 to 5 minutes once weekly for 6 weeks in 7-week cycles. (2.1)
- For patients with severe renal impairment (eGFR 15 to < 30 mL/min/1.73 m^2), the recommended dose of FOLOTYN is 15 mg/m^2 (2.1).
- Prior to initiating FOLOTYN, supplement patients with vitamin B_{12} 1 mg intramuscularly every 8-10 weeks and folic acid 1.0-1.25 mg orally on a daily basis. (2.1)
- Dose omissions and/or dose reductions may be needed to manage adverse drug reactions. (2.2)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------
- Sterile, single-dose vials containing pralatrexate at a concentration of 20 mg/mL in the following presentations:
  - 20 mg of pralatrexate in 1 mL solution in a vial (20 mg / 1 mL) (3)
  - 40 mg of pralatrexate in 2 mL solution in a vial (40 mg / 2 mL) (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------
- None. (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------
- Thrombocytopenia, neutropenia, and anemia: Monitor blood counts and omit and/or reduce dose for hematologic toxicities. (2.2, 5.1)
- Mucositis: Monitor at least weekly. If ≥ Grade 2 mucositis is observed, omit and/or reduce dose. (2.2, 5.2)
- Dermatologic reactions: Reactions, including fatal reactions, have occurred and may be progressive and increase in severity with further treatment. Monitor closely, and omit and/or reduce dose or discontinue FOLOTYN. (2.2, 5.3)
- Tumor lysis syndrome: Anticipate, monitor, and treat promptly. (5.4)
- Hepatic toxicity: Monitor for toxicity. For liver function test abnormalities Grade 3 or greater, omit until recovery then reduce dose or discontinue therapy as required. (2.2, 5.5)
- Risk of increased toxicity with renal impairment: Patients with moderate to severe renal function impairment may be at greater risk for increased exposure and toxicity. Monitor patients for renal function and systemic toxicity and adjust dosing accordingly. Avoid FOLOTYN use in patients with end stage renal disease including those undergoing dialysis unless the potential benefit justifies the potential risk. (2.1, 2.2, 5.6, 6.2)
- Embryo-Fetal toxicity: Women should avoid becoming pregnant while being treated with FOLOTYN. Inform pregnant women of the potential harm to the fetus. (5.7, 8.1)

----------ADVERSE REACTIONS----------
Most common adverse reactions (>35%) are mucositis, thrombocytopenia, nausea, and fatigue. Most common serious adverse reactions are pyrexia, mucositis, sepsis, febrile neutropenia, dehydration, dyspnea, and thrombocytopenia. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Allos Therapeutics, Inc at 1-888-ALLOS88 (1-888-255-6788) or www.FOLOTYN.com or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch

----------DRUG INTERACTIONS----------
- Co-administration with probenecid or other drugs that may affect relevant transporter systems (eg, NSAIDs) requires close monitoring for signs of systemic toxicity. (7)

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------
- Women should be advised against breastfeeding while being treated with FOLOTYN. (8.3)
- Dose is reduced for patients with severe renal impairment (eGFR 15 to < 30 mL/min/1.73 m^2) (2.1, 8.7)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 05/2016

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 General Dosing and Administration
2.2 Monitoring and Dose Modifications
2.3 Special Handling Precautions
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Bone Marrow Suppression
5.2 Mucositis
5.3 Dermatologic Reactions
5.4 Tumor Lysis Syndrome
5.5 Hepatic Toxicity
5.6 Risk of Increased Toxicity in the Presence of Impaired Renal Function
5.7 Embryo-Fetal Toxicity
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Post Marketing Experience
7 DRUG INTERACTIONS
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.3 Nursing Mothers
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Hepatic Impairment
8.7 Renal Impairment
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
15 REFERENCES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION
17.1 Need for Folic Acid and Vitamin B_{12}
17.2 Low Blood Cell Counts
17.3 Mucositis
17.4 Fatal Dermatologic Reactions
17.5 Tumor Lysis Syndrome
17.6 Concomitant Medications
17.7 Pregnancy/Nursing

***Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.**

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

FOLOTYN is indicated for the treatment of patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma (PTCL). This indication is based on overall response rate. Clinical benefit such as improvement in progression-free survival or overall survival has not been demonstrated.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 General Dosing and Administration

Pretreatment Vitamin Supplementation

Folic Acid: Patients should take folic acid 1.0-1.25 mg orally once daily beginning 10 days before the first dose of FOLOTYN. Continue folic acid during the full course of therapy and for 30 days after the last dose of FOLOTYN [*see Warnings and Precautions (5.1)(5.2)*].

Vitamin B_{12}: Administer vitamin B_{12} 1 mg intramuscularly within 10 weeks prior to the first dose of FOLOTYN and every 8-10 weeks thereafter. Subsequent vitamin B_{12} injections may be given the same day as treatment with FOLOTYN [*see Warnings and Precautions (5.1)(5.2)*].

Dosing and Administration

The recommended dose of FOLOTYN is 30 mg/m^2 administered as an intravenous push over 3-5 minutes via the side port of a free-flowing 0.9% Sodium Chloride Injection, intravenous line once weekly for 6 weeks in 7-week cycles until progressive disease or unacceptable toxicity. The calculated dose of FOLOTYN should be aseptically withdrawn into a syringe for immediate use. Do not dilute FOLOTYN.

For patients with severe renal impairment (eGFR 15 to < 30 mL/min/1.73 m^2), the recommended dose of FOLOTYN is 15 mg/m^2.

FOLOTYN is a clear, yellow solution. Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. Do not use any vials exhibiting particulate matter or discoloration.

2.2 Monitoring and Dose Modifications

Management of severe or intolerable adverse reactions may require dose omission, reduction, or discontinuation of FOLOTYN therapy.

Monitoring

Monitor complete blood cell counts and severity of mucositis at baseline and weekly. Perform serum chemistry tests, including renal and hepatic function, prior to the start of the first and fourth dose of each cycle.

Dose Modification Recommendations

Prior to administering any dose of FOLOTYN:

- Mucositis should be ≤ Grade 1.
- Platelet count should be ≥ 100,000/mcL for first dose and ≥ 50,000/mcL for all subsequent doses.
- Absolute neutrophil count (ANC) should be ≥ 1,000/mcL.

Doses may be omitted or reduced based on patient tolerance. Omitted doses will not be made up at the end of the cycle; once a dose reduction occurs for toxicity, do not re-escalate. For dose modifications and omissions, use the guidelines in Tables 1, 2, and 3.

For patients with severe renal impairment (eGFR 15 to < 30 mL/min/1.73 m^2), the recommended starting dose of FOLOTYN is 15 mg/m^2 with dose modification to 10 mg/m^2 for the toxicities specified in Tables 1, 2 and 3.

Table 1 FOLOTYN Dose Modifications for Mucositis

Mucositis Grade[a] on Day of Treatment	Action	Dose upon Recovery to ≤ Grade 1	Dose Upon Recovery in Patients with Severe Renal Impairment
Grade 2	Omit dose	Continue prior dose	Continue prior dose
Grade 2 recurrence	Omit dose	20 mg/m^2	10 mg/m^2
Grade 3	Omit dose	20 mg/m^2	10 mg/m^2
Grade 4	Stop therapy		

[a] Per National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE, Version 3.0)

Table 2 FOLOTYN Dose Modifications for Hematologic Toxicities

Blood Count on Day of Treatment	Duration of Toxicity	Action	Dose upon Restart	Dose Upon Recovery in Patients with Severe Renal Impairment
Platelet < 50,000/mcL	1 week	Omit dose	Continue prior dose	Continue prior dose
	2 weeks	Omit dose	20 mg/m^2	10 mg/m^2
	3 weeks	Stop therapy		
ANC 500-1,000/mcL and no fever	1 week	Omit dose	Continue prior dose	Continue prior dose
ANC 500-1,000/mcL with fever or ANC < 500/mcL	1 week	Omit dose, give G-CSF or GM-CSF support	Continue prior dose with G-CSF or GM-CSF support	Continue prior dose with G-CSF or GM-CSF support
	2 weeks or recurrence	Omit dose, give G-CSF or GM-CSF support	20 mg/m^2 with G-CSF or GM-CSF support	10 mg/m^2 with G-CSF or GM-CSF support
	3 weeks or 2nd recurrence	Stop therapy		

G-CSF=granulocyte colony-stimulating factor; GM-CSF=granulocyte macrophage colony-stimulating factor

Table 3 FOLOTYN Dose Modifications for All Other Treatment-related Toxicities

Toxicity Grade[a] on Day of Treatment	Action	Dose upon Recovery to ≤ Grade 2	Dose Upon Recovery in Patients with Severe Renal Impairment
Grade 3	Omit dose	20 mg/m^2	10 mg/m^2
Grade 4	Stop therapy		

[a] Per National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE, Version 3.0)

2.3 Special Handling Precautions

FOLOTYN is a cytotoxic anticancer agent. Caution should be exercised in handling, preparing, and administering of the solution. The use of gloves and other protective clothing is recommended. If FOLOTYN comes in contact with the skin, immediately and thoroughly wash with soap and water. If FOLOTYN comes in contact with mucous membranes, flush thoroughly with water.

Several published guidelines for handling and disposal of anticancer agents are available[1-4].

- FOLOTYN vials should be refrigerated at 2-8°C (36-46°F) until use.

- FOLOTYN vials should be stored in original carton to protect from light until use.
- FOLOTYN vials contain no preservatives and are intended for single use only. After withdrawal of dose, discard vial including any unused portion.
- Unopened vial(s) of FOLOTYN are stable if stored in the original carton at room temperature for 72 hours. Any vials left at room temperature for greater than 72 hours should be discarded.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

FOLOTYN is available as a clear yellow solution in sterile, single-dose vials containing pralatrexate at a concentration of 20 mg/mL in the following presentations:

20 mg of pralatrexate in 1 mL solution in a vial (20 mg / 1 mL)
40 mg of pralatrexate in 2 mL solution in a vial (40 mg / 2 mL)

4 CONTRAINDICATIONS

None

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Bone Marrow Suppression

FOLOTYN can cause bone marrow suppression, manifested by thrombocytopenia, neutropenia, and/or anemia. Monitor complete blood counts and omit and/or reduce the dose based on ANC and platelet count prior to each dose as outlined in Section 2.2 Table 2. Administer vitamin B_{12} and instruct patients to take folic acid to reduce the risk of treatment-related hematological toxicity [*see Dosage and Administration (2.1)(2.2) and Adverse Reactions (6.1)*].

5.2 Mucositis

FOLOTYN can cause mucositis. Monitor for mucositis weekly and if ≥ Grade 2 mucositis is observed, omit and/or reduce the dose as outlined in Section 2.2 Table 1. Administer vitamin B_{12} and instruct patients to take folic acid to reduce the risk of mucositis [*see Dosage and Administration (2.1)(2.2*) *and Adverse Reactions (6.1)*].

5.3 Dermatologic Reactions

FOLOTYN can cause severe dermatologic reactions, which may result in death. These dermatologic reactions have been reported in clinical studies (14/663 patients [2.1%]) and post marketing experience, and have included skin exfoliation, ulceration, and toxic epidermal necrolysis (TEN). They may be progressive and increase in severity with further treatment, and may involve skin and subcutaneous sites of known lymphoma. Monitor patients with dermatologic reactions closely, and if severe, withhold or discontinue FOLOTYN [*see Adverse Reactions (6.2) and Use in Specific Populations (8.7)*].

5.4 Tumor Lysis Syndrome

FOLOTYN can cause tumor lysis syndrome (TLS). Monitor patients who are at increased risk of TLS and treat promptly.

5.5 Hepatic Toxicity
FOLOTYN can cause hepatic toxicity and liver function test abnormalities. Persistent liver function test abnormalities may be indicators of hepatic toxicity and require dose modification or discontinuation. Monitor liver function tests. Omit dose until recovery, adjust or discontinue therapy based on the severity of the hepatic toxicity [*see Dosage and Administration (2.2) and Use in Specific Populations (8.6)*].

5.6 Risk of Increased Toxicity in the Presence of Impaired Renal Function
Patients with moderate to severe renal function impairment may be at greater risk for increased exposure and toxicity. Monitor patients for renal function and systemic toxicity and adjust dosing accordingly.

Serious adverse drug reactions including toxic epidermal necrolysis and mucositis were reported in patients with end stage renal disease (ESRD) undergoing dialysis who were administered FOLOTYN therapy. Avoid FOLOTYN use in patients with end stage renal disease including those undergoing dialysis unless the potential benefit justifies the potential risk [*see Dosage and Administration (2.2), Adverse Reactions (6.2), Use in Specific Populations (8.7), and Clinical Pharmacology (12.3)*].

5.7 Embryo-Fetal Toxicity
FOLOTYN can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. FOLOTYN was embryotoxic and fetotoxic in rats and rabbits. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus [*see Use in Specific Populations (8.1)*].

6 ADVERSE REACTIONS
The following serious adverse reactions are described below and elsewhere in the labeling:

- Bone Marrow Suppression *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Mucositis *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Dermatologic Reactions *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Tumor Lysis Syndrome *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Hepatic Toxicity *[see Warnings and Precautions (5.5)]*

The most common adverse reactions observed in patients with peripheral T-cell lymphoma (PTCL) treated with FOLOTYN were mucositis, thrombocytopenia, nausea, and fatigue.

6.1 Clinical Trials Experience
Because clinical studies are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical studies of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical studies of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The safety of FOLOTYN was evaluated in 111 PTCL patients in a single-arm clinical study in which patients received a starting dose of 30 mg/m^2 once weekly for 6 weeks in 7-week cycles. The median duration of treatment was 70 days (range 1-540 days).

Most Frequent Adverse Reactions
Table 4 summarizes the most frequent adverse reactions, regardless of causality, using the National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE, version 3.0).

Table 4 Adverse Reactions Occurring in PTCL Patients (Incidence ≥ 10% of patients)

	N=111					
	Total		Grade 3		Grade 4	
Preferred Term	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
Any Adverse Event	111	100	48	43	34	31
Mucositis[a]	78	70	19	17	4	4
Thrombocytopenia[b]	45	41	15	14	21	19[b]
Nausea	44	40	4	4	0	0
Fatigue	40	36	5	5	2	2
Anemia	38	34	17	15	2	2
Constipation	37	33	0	0	0	0
Pyrexia	36	32	1	1	1	1
Edema	33	30	1	1	0	0
Cough	31	28	1	1	0	0
Epistaxis	29	26	0	0	0	0
Vomiting	28	25	2	2	0	0
Neutropenia	27	24	14	13	8	7
Diarrhea	23	21	2	2	0	0
Dyspnea	21	19	8	7	0	0
Anorexia	17	15	3	3	0	0
Hypokalemia	17	15	4	4	1	1
Rash	17	15	0	0	0	0
Pruritus	16	14	2	2	0	0
Pharyngolaryngeal pain	15	14	1	1	0	0
Liver function test abnormal[c]	14	13	6	5	0	0
Abdominal pain	13	12	4	4	0	0
Pain in extremity	13	12	0	0	0	0
Back pain	12	11	3	3	0	0
Leukopenia	12	11	3	3	4	4
Night sweats	12	11	0	0	0	0
Asthenia	11	10	1	1	0	0
Tachycardia	11	10	0	0	0	0
Upper respiratory tract infection	11	10	1	1	0	0

[a]Stomatitis or mucosal inflammation of the gastrointestinal and genitourinary tracts.

[b]Five patients with platelets < 10,000/mcL

[c]Alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, and transaminases increased

Serious Adverse Events
Forty-four percent of patients (n = 49) experienced a serious adverse event while on study or within 30 days after their last dose of FOLOTYN. The most common serious adverse events (> 3%), regardless of causality, were pyrexia, mucositis, sepsis, febrile neutropenia, dehydration, dyspnea, and thrombocytopenia. One death from cardiopulmonary arrest in a patient with mucositis and febrile neutropenia was reported in this trial. Deaths from mucositis, febrile neutropenia, sepsis, and pancytopenia occurred in 1.2% of patients treated on all FOLOTYN trials at doses ranging from 30 to 325 mg/m^2.

Discontinuations
Twenty-three percent of patients (n = 25) discontinued treatment with FOLOTYN due to adverse reactions. The adverse reactions reported most frequently as the reason for discontinuation of treatment were mucositis (6%, n = 7) and thrombocytopenia (5%, n = 5).

Dose Modifications
The target dose of FOLOTYN was 30 mg/m^2 once weekly for 6 weeks in 7-week cycles. The majority of patients (69%, n = 77) remained at the target dose for the duration of treatment. Overall, 85% of scheduled doses were administered.

6.2 Post Marketing Experience

Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Dermatologic Reactions
Toxic epidermal necrolysis, sometimes fatal, has been reported during post-marketing use of FOLOTYN. Fatal cases have been reported following the first dose of FOLOTYN, including when a reduced dose is given, and have been reported in patients with end-stage renal disease undergoing dialysis [*see Warnings and Precautions (5.3), Use in Specific Populations (8.7), and Clinical Pharmacology (12.3)*].

7 DRUG INTERACTIONS
No formal clinical assessments of pharmacokinetic drug-drug interactions between FOLOTYN and other drugs have been conducted. The effect of co-administration of the uricosuric drug probenecid (an inhibitor of multiple transporter systems including the multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2) efflux transporter) on pralatrexate pharmacokinetics was investigated in a Phase 1 clinical study. Co-administration of increasing doses of probenecid resulted in delayed clearance of pralatrexate and a commensurate increase in exposure [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

When administering FOLOTYN to patients receiving probenecid or other drugs that may affect relevant transporter systems (eg, NSAIDs), monitor patients closely for signs of systemic toxicity due to increased drug exposure.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category D [*see Warnings and Precautions (5.7)*]

Embryo-Fetal Toxicity
FOLOTYN can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Pralatrexate was embryotoxic and fetotoxic in rats at IV doses of 0.06 mg/kg/day (0.36 mg/m^2/day or about 1.2% of the clinical dose on a mg/m^2

basis) given on gestation days 7 through 20. Treatment with pralatrexate caused a dose-dependent decrease in fetal viability manifested as an increase in late, early, and total resorptions. There was also a dose-dependent increase in post-implantation loss. In rabbits, IV doses of 0.03 mg/kg/day (0.36 mg/m^2/day) or greater given on gestation days 8 through 21 also caused abortion and fetal lethality. This toxicity manifested as early and total resorptions, post-implantation loss, and a decrease in the total number of live fetuses. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus.

8.3 Nursing Mothers
It is not known whether pralatrexate is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from this drug, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue FOLOTYN, taking into account the importance of FOLOTYN to the mother.

8.4 Pediatric Use
Pediatric patients were not included in clinical studies with FOLOTYN. The safety and effectiveness of FOLOTYN in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use
In the PTCL efficacy study, 36% of patients (n = 40) were 65 years of age and over. No overall differences in efficacy and safety were observed in patients based on age (< 65 years compared with ≥ 65 years). Due to the contribution of renal excretion to overall clearance of pralatrexate (approximately 34%), age-related decline in renal function may lead to a reduction in clearance and a commensurate increase in plasma exposure. In general, dose selection for an elderly patient should be cautious, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy. Since elderly patients may be at higher risk, monitor more closely. Omit dose and subsequently adjust or discontinue therapy for exposure related toxicity [*see Dosage and Administration (2.2), Warnings and Precautions (5.5)(5.6), Use in Specific Populations (8.6)(8.7), and Clinical Pharmacology (12.3)*].

8.6 Hepatic Impairment
The safety, efficacy and pharmacokinetics of FOLOTYN have not been evaluated in patients with hepatic impairment. Patients with the following laboratory values were excluded from the pralatrexate lymphoma clinical trials: total bilirubin > 1.5 mg/dL; aspartate aminotransferase (AST) or alanine aminotransferase (ALT) > 2.5 × upper limit of normal (ULN); and AST or ALT > 5 × ULN if documented hepatic involvement with lymphoma. Treatment with FOLOTYN can cause hepatic toxicity and liver function test abnormalities [*see Dosage and Administration (2.2) and Warnings and Precautions (5.6)*].

8.7 Renal Impairment
For patients with severe renal impairment (eGFR 15 to < 30 mL/min/1.73 m^2), the recommended dose of FOLOTYN is 15 mg/m^2. For patients with mild to moderate renal impairment, dose reduction is not necessary.

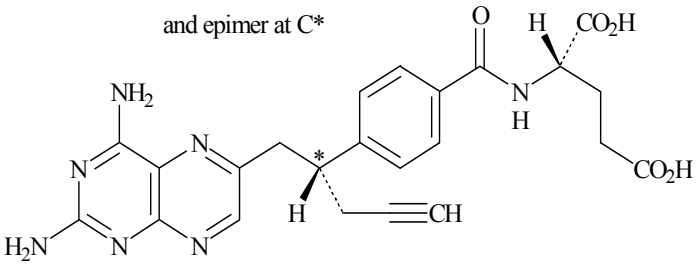
Serious adverse drug reactions, including TEN and mucositis have been reported in patients with ESRD undergoing dialysis. Monitor patients for renal function and for systemic toxicity due to increased drug exposure and adjust dosing accordingly. Avoid the use of FOLOTYN in patients with end stage renal disease undergoing dialysis unless the potential benefit justifies the potential risk [*see Dosage and Administration (2.1, 2.2), Warnings and Precautions (5.3, 5.6), Adverse Reactions (6.2), and Clinical Pharmacology (12.3)*].

10 OVERDOSAGE

No specific information is available on the treatment of overdosage of FOLOTYN. If an overdose occurs, general supportive measures should be instituted as deemed necessary by the treating physician. Based on FOLOTYN's mechanism of action, consider the prompt administration of leucovorin.

11 DESCRIPTION

FOLOTYN (pralatrexate injection) contains pralatrexate, which is an antineoplastic folate analog. Pralatrexate has the chemical name (2*S*)-2-[[4-[(1*RS*)-1-[(2, 4-diaminopteridin-6-yl)methyl]but-3-ynyl]benzoyl]amino]pentanedioic acid. The structural formula is as follows:



Pralatrexate is a 1:1 racemic mixture of *S*- and *R*- diastereomers at the C10 position (indicated with *).

The molecular formula is $C_{23}H_{23}N_7O_5$ and the molecular weight is 477.48 g/mol.

Pralatrexate is an off-white to yellow solid. It is soluble in aqueous solutions at pH 6.5 or higher. Pralatrexate is practically insoluble in chloroform and ethanol. The pKa values are 3.25, 4.76, and 6.17.

FOLOTYN is supplied as a preservative-free, sterile, isotonic, non-pyrogenic clear yellow aqueous parenteral solution contained in a single-dose clear glass vial (Type I) for intravenous administration. Each 1 mL of solution contains 20 mg of pralatrexate, sufficient sodium chloride to achieve an isotonic (280-300 mOsm) solution, and sufficient sodium hydroxide, and hydrochloric acid if needed, to adjust and maintain the pH at 7.5-8.5. FOLOTYN is supplied as either 20 mg (1 mL) or 40 mg (2 mL) single-dose vials at a concentration of 20 mg/mL.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Pralatrexate is a folate analog metabolic inhibitor that competitively inhibits dihydrofolate reductase. It is also a competitive inhibitor for polyglutamylation by the enzyme folylpolyglutamyl synthetase. This inhibition results in the depletion of thymidine and other biological molecules the synthesis of which depends on single carbon transfer.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

The pharmacokinetics of pralatrexate administered as a single agent at a dose of 30 mg/m^2 administered as an intravenous push over 3-5 minutes once weekly for 6 weeks in 7-week cycles have been evaluated in 10 patients with PTCL. The total systemic clearance of pralatrexate diastereomers was 417 mL/min (*S*-diastereomer) and 191 mL/min (*R*-diastereomer). The terminal elimination half-life of pralatrexate was 12-18 hours (coefficient of variance [CV] = 62-120%). Pralatrexate total systemic exposure (AUC) and maximum plasma concentration (C_{max}) increased proportionally with dose (dose range 30-325 mg/m^2, including pharmacokinetics data from

high-dose solid tumor clinical studies). The pharmacokinetics of pralatrexate did not change significantly over multiple treatment cycles, and no accumulation of pralatrexate was observed.

Distribution
Pralatrexate diastereomers showed a steady-state volume of distribution of 105 L (*S*-diastereomer) and 37 L (*R*-diastereomer). *In vitro* studies indicate that pralatrexate is approximately 67% bound to plasma proteins.

Elimination

Metabolism
In vitro studies using human hepatocytes, liver microsomes and S9 fractions, and recombinant human CYP450 isozymes showed that pralatrexate is not significantly metabolized by the phase I hepatic CYP450 isozymes or phase II hepatic glucuronidases.

Excretion
The mean fraction of unchanged pralatrexate diastereomers excreted in urine following a pralatrexate dose of 30 mg/m^2 administered as an intravenous push over 3-5 minutes was 31% (*S*-diastereomer) (CV = 47%) and 38% (*R*-diastereomer) (CV = 45%), respectively. In a mass balance study conducted in patients with advanced cancer, an average of 39% (CV = 28%) of the administered radiolabeled pralatrexate dose was excreted in urine as parent, racemic pralatrexate (f_e). An average of 34% (CV = 88%) of the administered dose was recovered in feces as total radiation (f_e^{TR}) which included both parent pralatrexate and/or any metabolites. An average of 10% (CV = 95%) of total dose was exhaled as total radioactivity over 24 hours.

Pharmacokinetics in Specific Populations

Renal Impairment
In patients with cancer without renal impairment, approximately 34% of pralatrexate was excreted unchanged into urine following a single dose of 30 mg/m^2 administered as an intravenous push over 3-5 minutes. The pharmacokinetics of FOLOTYN was studied in patients with varying degrees of renal impairment. In patients with severe renal impairment (eGFR 15 to <30 mL/min/1.73 m^2), the FOLOTYN dose was 15 mg/m^2. Patients with normal renal clearance, mild renal impairment, and moderate renal impairment were all dosed with 30 mg/m^2. Mean exposures of the pralatrexate S-diastereomer and R-diastereomer were comparable across cohorts. The mean fraction of the administered dose excreted as unchanged diastereomers in urine (f_e) decreased with declining renal function. The non-renal clearance and volume of distribution of pralatrexate were unaffected by renal impairment [*see Use in Specific Populations (8.7)*].

Hepatic Impairment
Pralatrexate has not been studied in patients with hepatic impairment.

Gender
There was no significant effect of gender on pharmacokinetics.

Drug Interactions
In vitro studies indicated that pralatrexate does not induce or inhibit the activity of CYP450 isozymes at concentrations of pralatrexate that can be reasonably expected clinically.

In vitro, pralatrexate is a substrate for the breast cancer resistance protein (BCRP), MRP2, multidrug resistance-associated protein 3 (MRP3), and organic anion transport protein 1B3 (OATP1B3) transporter systems at concentrations of pralatrexate that can be reasonably expected clinically. Pralatrexate is not a substrate of the P

glycoprotein (P-gp), organic anion transport protein 1B1 (OATP1B1), organic cation transporter 2 (OCT2), organic anion transporter 1 (OAT1), and organic anion transporter 3 (OAT3) transporter systems.

In vitro, pralatrexate inhibits MRP2 and MRP3 transporter systems ($[I]/IC_{50} > 0.1$) at concentrations of pralatrexate that can be reasonably expected clinically. MRP3 is a transporter that may affect the transport of etoposide and teniposide.

In vitro, pralatrexate did not significantly inhibit the P-gp, BCRP, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1, and OATP1B3 transporter systems at concentrations of pralatrexate that can be reasonably expected clinically.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis
Carcinogenicity studies have not been performed with pralatrexate.

Mutagenesis
Pralatrexate did not cause mutations in the Ames test or the Chinese hamster ovary cell chromosome aberration assay. Nevertheless, these tests do not reliably predict genotoxicity for this class of compounds. Pralatrexate did not cause mutations in the mouse micronucleus assay.

Impairment of Fertility
No fertility studies have been performed.

14 CLINICAL STUDIES

Peripheral T-cell Lymphoma (PTCL)
The safety and efficacy of FOLOTYN was evaluated in an open-label, single-arm, multi-center, international trial that enrolled 115 patients with relapsed or refractory PTCL. One hundred and eleven patients were treated with FOLOTYN at 30 mg/m^2 once weekly by IV push over 3-5 minutes for 6 weeks in 7-week cycles until disease progression or unacceptable toxicity. Of the 111 patients treated, 109 patients were evaluable for efficacy. Evaluable patients had histologically confirmed PTCL by independent central review using the Revised European American Lymphoma (REAL) World Health Organization (WHO) disease classification, and relapsed or refractory disease after at least one prior treatment.

The primary efficacy endpoint was overall response rate (complete response, complete response unconfirmed, and partial response) as assessed by International Workshop Criteria (IWC). The key secondary efficacy endpoint was duration of response. Response assessments were scheduled at the end of cycle 1 and then every other cycle (every 14 weeks). Duration of response was measured from the first day of documented response to disease progression or death. Response and disease progression were evaluated by independent central review using the IWC.

The median age of treated patients was 59.0 years (range 21-85); 68% were male and 32% were female. Most patients were White (72%) and other racial origins included: Black (13%), Hispanic (8%), Asian (5%), other and unknown (<1% each). Patients had an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status at study entry of 0 (39%), 1 (44%), or 2 (17%). The median time from initial diagnosis to study entry was 15.6 months (range 0.8 – 322.3).

The median number of prior systemic therapies was 3 (range 1-12). Approximately one-fourth of patients (24%, n = 27) did not have evidence of response to any previous therapy. Approximately two-thirds of patients (63%, n = 70) did not have evidence of response to their most recent prior therapy before entering the study.

In all evaluable patients (n = 109) treated with FOLOTYN, the response rate, as determined by independent central review by IWC, was 27% (n = 29) (Table 5).

Table 5 Response Analysis per Independent Central Review (IWC)

	Evaluable Patients (N=109)			
	N (%)	**95% CI**	**Median Duration of Response**	**Range of Duration of Response**
Overall Response				
CR+CRu+PR	29 (27)	19, 36	287 days (9.4 months)	1-503 days
CR/CRu	9 (8)			
PR	20 (18)			
Responses ≥ 14 weeks				
CR+CRu+PR	13 (12)	7, 20	Not Reached	98-503 days
CR/CRu	7 (6)			
PR	6 (6)			

Fourteen patients went off treatment in cycle 1; 2 patients were unevaluable for response by IWC due to insufficient materials provided to central review.
CR = Complete Response, CRu = Complete Response unconfirmed, PR = Partial Response

The initial response assessment was scheduled at the end of cycle 1. Of the responders, 66% responded within cycle 1. The median time to first response was 45 days (range 37-349 days).

15 REFERENCES

1 Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings. NIOSH Alert 2004-165.

2 OSHA Technical Manual, TED 1-0.15A, Section VI: Chapter 2. Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs. OSHA, 1999. http://www.osha.gov/dts/osta/o tm/otm_vi/otm_vi_2.html

3 American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on handling hazardous drugs. Am J Health-Syst Pharm. 2006;63:1172-1193.

4 Polovich, M., White, J. M., & Kelleher, L. O. (eds.) 2005. Chemotherapy and biotherapy guidelines and recommendations for practice (2nd. ed.) Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

FOLOTYN is available in single-dose clear glass vials containing pralatrexate at a concentration of 20 mg/mL as a preservative-free, sterile, clear yellow solution individually packaged for intravenous use in the following presentations:

NDC 48818-001-01: 20 mg of pralatrexate in 1 mL solution in a vial (20 mg / 1 mL)
NDC 48818-001-02: 40 mg of pralatrexate in 2 mL solution in a vial (40 mg / 2 mL)

Vials must be stored refrigerated at 2-8°C (36-46°F) (*see* USP Controlled Cold Temperature) in original carton to protect from light.

Handle and dispose of FOLOTYN according to guidelines issued for cytotoxic drugs, including the use of gloves and other protective clothing to prevent skin contact [*see References (15)*].

Each vial of FOLOTYN is intended for single use only. Any unused drug remaining after injection must be discarded.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See FDA-approved labeling (Patient Information).
Patients should be instructed to read the Patient Information carefully.

17.1 Need for Folic Acid and Vitamin B_{12}

Advise patients treated with FOLOTYN to take folic acid and vitamin B_{12} as a prophylactic measure to reduce the risk of possible side effects [*see Dosage and Administration (2.1)*].

17.2 Low Blood Cell Counts

Inform patients of the risk of low blood cell counts and to immediately contact their physician should any signs of infection develop, including fever. Inform patients to contact their physician if bleeding or symptoms of anemia occur.

17.3 Mucositis

Inform patients of the signs and symptoms of mucositis. Instruct patients on ways to reduce the risk of its development, and on ways to maintain nutrition and control discomfort from mucositis if it occurs.

17.4 Fatal Dermatologic Reactions

Advise patients about the risks for and the signs and symptoms of dermatologic reactions. Instruct patients to immediately notify their physician if any skin reactions occur [*see Warnings and Precautions (5.3)*].

17.5 Tumor Lysis Syndrome

Inform patients about the risk of and the signs and symptoms of tumor lysis syndrome. Patients should be instructed to notify their physician if they experience these symptoms [*see Warnings and Precautions (5.4)*].

17.6 Concomitant Medications

Patients should be instructed to inform their physician if they are taking any concomitant medications including prescription drugs (such as trimethoprim/sulfamethoxazole) and nonprescription drugs (such as nonsteroidal anti-inflammatory drugs) [*see Drug Interactions (7)*].

17.7 Pregnancy/Nursing

Patients should be instructed to tell their physician if they are pregnant or plan to become pregnant due to the risk of fetal harm. Patients should be instructed to tell their physician if they are nursing.

Manufactured for:
Spectrum Pharmaceuticals, Inc. and its wholly-owned subsidiary Allos Therapeutics, Inc.
Westminster, CO 80020
1-888-ALLOS88 (1-888-255-6788)

FOLOTYN and ALLOS are all registered trademarks of Allos Therapeutics, Inc.
U.S. Patents: 6,028,071 and 7,622,470
Rev. May 2016
© 2016 Spectrum Pharmaceuticals, Inc. and its wholly-owned subsidiary Allos Therapeutics, Inc. All rights reserved.

翻　訳

処方情報のハイライト

以下のハイライトは FOLOTYN®を安全かつ有効に使用するためのすべての情報を含むものではない。FOLOTYN の完全な処方情報を参照。

静注用 FOLOTYN（pralatrexate 注射液）
米国での初回承認：2009

最近の主な変更点

用法・用量 (2.1, 2.2)　　2016/05

効能・効果

FOLOTYN は葉酸アナログ代謝阻害剤であり、再発・難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）を適応症とする薬剤である。この適応は全奏効率の成績に基づくものであり、無増悪生存期間または全生存期間の改善などの臨床的ベネフィットは明らかにされていない。(1)

用法・用量

- FOLOTYN の推奨用量は 30 mg/m^2 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。(2.1)
- 重度の腎機能障害患者（eGFR が 15 以上 30 未満[mL/分/1.73 m^2]）の場合、FOLOTYN の推奨用量は 15 mg/m^2 である (2.1)。
- FOLOTYN の投与開始前に、補完のためにビタミン B_{12} 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。(2.1)
- 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。(2.2)

製剤組成

- 無菌、単回使用のバイアル中に pralatrexate 20 mg/mL を含有する以下の 2 種類の製剤：
  - 1 バイアルあたり 1 mL の溶液中に pralatrexate 20 mg を含有（20 mg / 1 mL）(3)
  - 1 バイアルあたり 2 mL の溶液中に pralatrexate 40 mg を含有（40 mg / 2 mL）(3)

禁忌

- なし(4)

警告・使用上の注意

- 血小板減少症、好中球減少症、および貧血：血球数をモニターし、血液毒性が認められた場合は投与の一時中断や減量を行う。(2.2, 5.1)
- 粘膜炎：少なくとも週 1 回はモニターする。グレード 2 以上の粘膜炎が認められた場合は、投与を一時中断または減量する。(2.2, 5.2)
- 皮膚反応：致死的な反応を含む皮膚反応が生じたことがある。これは投与の継続により進行し重症化する可能性がある。注意深くモニターし、FOLOTYN の投与を一時中断や減量するか、または中止する。(2.2, 5.3)
- 腫瘍崩壊症候群：発症を予想し、モニターし、発症した場合はただちに処置を行う。(5.4)
- 肝毒性：毒性をモニターする。肝機能検査の異常値がグレード 3 以上の場合、回復するまで投与を一時中断し、その後、必要に応じて減量するか投与を中止する。(2.2, 5.5)
- 腎機能障害により毒性が増加するリスク：中等度から重度の腎機能障害患者では、薬物曝露と毒性が増加するリスクが大きくなる可能性がある。患者の腎機能と全身毒性をモニターし、

それに応じて投与量を調節する。ベネフィットがリスクを上回る場合を除き、透析等を実施している末期の腎疾患患者にはFOLOTYNの投与を避ける。(2.1, 2.2, 5.6, 6.2)
- 胚・胎児毒性：FOLOTYNの投与期間中は、妊娠を避ける。妊婦には胎児への危険性を説明する。(5.7, 8.1)

副　作　用

最も多くみられる有害事象(>35%)は粘膜炎、血小板減少症、悪心および疲労である。最も多くみられる重篤な有害事象は発熱、粘膜炎、敗血症、発熱性好中球減少症、脱水、呼吸困難および血小板減少症である。(6.1)

副作用が疑われる場合は、Allos Therapeutics社（1-888-ALLOS88［1-888-255-6788］または www.FOLOTYN.com）または FDA（1-800-FDA-1088 または www.fda.gov/medwatch）に連絡する。

薬物相互作用

- 関連するトランスポーター系に影響する可能性のあるプロベネシドやその他の薬物（例えば、NSAIDs）と併用する場合は、全身毒性の徴候を注意深くモニターする必要がある。(7)

特別な患者集団での使用

- FOLOTYN投与中の授乳は避ける。(8.3)
- 重度の腎機能障害（eGFRが15以上30未満[mL/分/1.73 m^2]）のある患者では用量を減量する（2.1, 8.7）。

17「患者のカウンセリングに関する情報」および FDA により承認された「患者用添付文書」を参照。

2016年5月改訂

翻　訳

完全な処方情報：内容*

1　効能・効果 4
2　用法・用量 4
2.1　一般的な用法・用量 4
2.2　モニタリングおよび用量調節 4
2.3　特別な取扱上の注意 5
3　製剤組成 6
4　禁忌 6
5　警告・使用上の注意 6
5.1　骨髄抑制 6
5.2　粘膜炎 6
5.3　皮膚反応 6
5.4　腫瘍崩壊症候群 6
5.5　肝毒性 6
5.6　腎機能障害による毒性増大のリスク 7
5.7　胚・胎児毒性 7
6　副作用 7
6.1　臨床試験での経験 7
6.2　製造販売後の経験 9
7　薬物相互作用 9
8　特別な患者集団での使用 9
8.1　妊婦 9
8.3　授乳婦 10
8.4　小児への投与 10
8.5　高齢者への投与 10
8.6　肝機能障害患者 10
8.7　腎機能障害患者 10
10　過量投与 11
11　組成・性状 11
12　臨床薬理 11
12.1　作用機序 11
12.3　薬物動態 12
13　非臨床毒性試験 13
13.1　がん原性試験、変異原性試験、生殖障害 13
14　臨床成績 13
15　引用文献 14
16　包装および保管・取扱い 14
17　患者のカウンセリングに関する情報 15
17.1　葉酸およびビタミン B_{12} の必要性 15
17.2　血球数減少 15
17.3　粘膜炎 15
17.4　致死的な皮膚反応 15
17.5　腫瘍崩壊症候群 15
17.6　併用薬剤 15
17.7　妊娠・授乳 15

*完全な処方情報から削除された項は示さない。

完全な処方情報

1　効能・効果

FOLOTYN は再発・難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）を適応症とする。この適応は全奏効率の成績に基づくものであり、無増悪生存期間または全生存期間の改善などの臨床的ベネフィットは明らかにされていない

2　用法・用量

2.1　一般的な用法・用量

前治療としてのビタミン補給

葉酸: FOLOTYN 初回投与の 10 日前から、葉酸 1.0～1.25 mg を 1 日 1 回経口投与する。葉酸は、FOLOTYN の投与中および最終投与後 30 日目まで投与を継続する［「警告・使用上の注意」の(5.1)(5.2)項参照］。

ビタミン B_{12}: FOLOTYN 初回投与前 10 週間以内にビタミン B_{12} 1 mg を筋肉内注射し、それ以降は 8～10 週毎に投与する。FOLOTYN 投与開始以降のビタミン B_{12} 注射は FOLOTYN 投与と同日に行ってもよい［「警告・使用上の注意」の 5.1 および 5.2 項参照］。

用法・用量

FOLOTYN の推奨用量は 30 mg/m^2 であり、 0.9%塩化ナトリウム注射液により確保した静脈ラインの側注管から 3～5 分間かけて静脈注射する。投与間隔は、7 週間の投与サイクルのうち 6 週間、週 1 回とし、病勢の進行または忍容不能な毒性を認めるまで投与する。計算した量の FOLOTYN を無菌的にシリンジ内に引き、ただちに使用する。FOLOTYN は希釈しない。

重度の腎機能障害患者（eGFR が 15 以上 30 未満[mL/分/1.73 m^2]）の場合、FOLOTYN の推奨用量は 15 mg/m^2 である。

FOLOTYN は透明、黄色の溶液である。投与に先立ち、溶液および容器中に異物または変色の有無を目視確認する。異物または変色が認められたバイアルは使用しない。

2.2　モニタリングおよび用量調節

重症または忍容不能な副作用の管理のために FOLOTYN 投与の一時中断、減量または中止を要する場合がある。

モニタリング

ベースラインおよび投与開始後週 1 回、血球数と粘膜炎の重症度をモニターする。各投与サイクルの 1 回目と 4 回目の投与前に血清生化学検査（腎・肝機能を含む）を行う。

推奨される用量調節方法

FOLOTYN 投与前は以下の状態であること：

- 粘膜炎 ≤ グレード 1
- 血小板数 ≥ 100,000/μL（初回投与時）および ≥ 50,000/μL（二回目投与以降）
- 好中球絶対数（ANC） ≥ 1,000/μL

患者の忍容性に応じて投与を一時中断または減量する。一時中断した投与分を投与サイクル終了時にまとめて投与してはならない。毒性発現により減量した場合は、再増量しない。用量調節お

よび一時中断に際しては、以下の表 1、2 および 3 の指針を参考にする。

重度の腎機能障害患者（eGFR が 15 以上 30 未満[mL/分/1.73 m^2]）の場合、FOLOTYN の初期推奨用量は 15 mg/m^2 であり、表 1､2、および 3 に記載の毒性に従い、10 mg/m^2 に減量する。

表 1　粘膜炎発現時の FOLOTYN の用量調節

投与当日の粘膜炎グレード[a]	処置	グレード 1 以下への回復時の用量	重度の腎機能障害患者における回復時の用量
グレード 2	一時中断	中断前の用量で投与継続	中断前の用量で投与継続
グレード 2 の再発	一時中断	20 mg/m^2	10 mg/m^2
グレード 3	一時中断	20 mg/m^2	10 mg/m^2
グレード 4	投与中止		

[a] 有害事象共通用語規準［National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events（NCI CTCAE）, Version 3.0］

表 2　血液毒性発現時の FOLOTYN の用量調節

投与当日の血球数	毒性継続期間	処置	投与再開時の投与量	重度の腎機能障害患者における回復時の用量
血小板 < 50,000/μL	1 週間	一時中断	中断前の用量で投与継続	中断前の用量で投与継続
	2 週間	一時中断	20 mg/m^2	10 mg/m^2
	3 週間	投与中止		
好中球絶対数 500～1,000/μL（発熱なし）	1 週間	一時中断	中断前の用量で投与継続	中断前の用量で投与継続
好中球絶対数 500～1,000/μL（発熱あり） または 好中球絶対数 < 500/μL	1 週間	一時中断、G-CSF または GM-CSF 投与	中断前の用量で投与継続、G-CSF または GM-CSF 投与	中断前の用量で投与継続、G-CSF または GM-CSF 投与
	2 週間または再発	一時中断、G-CSF または GM-CSF 投与	20 mg/m^2、G-CSF または GM-CSF 投与	10 mg/m^2、G-CSF または GM-CSF 投与
	3 週間または 2 回目の再発	投与中止		

G-CSF：顆粒球コロニー刺激因子、GM-CSF：顆粒球マクロファージコロニー刺激因子

表 3　その他の毒性発現時の FOLOTYN の用量調節

投与当日の毒性グレード[a]	処置	グレード 2 以下への回復時の用量	重度の腎機能障害患者における回復時の用量
グレード 3	一時中断	20 mg/m^2	10 mg/m^2
グレード 4	投与中止		

[a] 有害事象共通用語規準［National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events（NCI CTCAE）, Version 3.0］

2.3　特別な取扱上の注意

FOLOTYN は細胞毒性を有する抗悪性腫瘍薬である。そのため、その溶液の取り扱い、調製および投与には十分な注意を払う。手袋と防護服の使用が推奨される。FOLOTYN が皮膚に付着した場合は直ちに石鹸と水でよく洗浄する。FOLOTYN が粘膜に付着した場合は、大量の水でよく洗い流す。

抗悪性腫瘍薬の取り扱いおよび廃棄に関する公表ガイドラインを参照 [1-4]。

- FOLOTYN バイアルは使用時まで 2～8°C（36～46°F）で冷蔵保管する。
- FOLOTYN バイアルは使用時まで元の包装のまま遮光保管する。
- FOLOTYN バイアルは防腐剤を含有せず、単回使用である。投与量を採取した後のバイアルは未使用分も含めて廃棄する
- 未開封の FOLOTYN バイアルは元の包装のまま室温保管された場合最大 72 時間まで安定である。72 時間を超えて室温に放置したバイアルは廃棄する。

3　製剤組成

FOLOTYN は無菌で澄明な黄色溶液であり、単回使用バイアル中に pralatrexate 20 mg/mL を含有する以下の 2 種類の製剤がある。

1 バイアルあたり 1 mL の溶液中に pralatrexate 20 mg を含有（20 mg / 1 mL）
1 バイアルあたり 2 mL の溶液中に pralatrexate 40 mg を含有（40 mg / 2 mL）

4　禁忌

なし

5　警告・使用上の注意

5.1　骨髄抑制

FOLOTYN の骨髄抑制作用による血小板減少症、好中球減少症および貧血が発現する可能性がある。各投与前に全血球数をモニターし、2.2 項の表 2 に記載されているように、好中球絶対数と血小板数に従って投与の一時中断や減量を行う。ビタミン B_{12} の投与を行い、FOLOTYN に関連する血液毒性のリスクを低減するために、葉酸を摂取するように患者に指示する［「用法・用量」の 2.1 と 2.2 項および「副作用」の 6.1 項を参照］。

5.2　粘膜炎

FOLOTYN は粘膜炎を起こす恐れがある。粘膜炎について毎週モニターし、グレード 2 以上の粘膜炎が認められた場合、2.2 項の表 1 に記載されているように投与の一時中断や減量を行う。ビタミン B_{12} の投与を行い、粘膜炎のリスクを低減するために、葉酸を摂取するように患者に指示する［「用法・用量」の 2.1 と 2.2 項および「副作用」の 6.1 項を参照］。

5.3　皮膚反応

FOLOTYN 投与により、死に至るほどの重度の皮膚反応が生じる可能性がある。臨床試験（14/663 例［2.1%］）および製造販売後において皮膚剥脱、潰瘍および中毒性表皮壊死融解症（TEN）などの皮膚反応が報告されている。これらの皮膚反応は、本剤の投与継続により進行し重症度が悪化するおそれがある。また、リンパ腫の皮膚病変および皮下病変でも発現することがある。皮膚反応が生じた患者は注意深くモニターし、重度の場合は、FOLOTYN の投与を中断または中止する［「副作用」の 6.2 項および「特別な患者集団での使用」の 8.7 項を参照］。

5.4　腫瘍崩壊症候群

FOLOTYN は腫瘍崩壊症候群(TLS)を引き起こす可能性がある。TLS のリスクが高い患者は注意深くモニターし、発症した場合は直ちに処置を行う。

5.5　肝毒性

FOLOTYN は肝毒性や肝機能検査異常を引き起こす可能性がある。肝機能検査異常の持続は肝毒性の徴候であり、用量調節や投与中止を要する場合がある。肝機能検査値をモニターする。回復するまで投与を一時中断し、肝毒性の重症度に応じて投与量を調節するか投与を中止する［「用法・用量」の 2.2 項および「特別な患者集団での使用」の 8.6 項を参照］。

5.6　腎機能障害による毒性増大のリスク

中等度から重度の腎機能障害患者では、薬物曝露と毒性が増加するリスクが高くなる可能性がある。患者の腎機能と全身毒性をモニターし、それに応じて投与量を調節する。

透析を行っている末期の腎疾患患者に FOLOTYN 治療を行った際、中毒性表皮壊死症や粘膜炎等の重篤な副作用が認められている。ベネフィットがリスクを上回る場合を除き、透析等を行っている末期の腎疾患患者には FOLOTYN の投与を避ける［「用法・用量」の 2.2 項、「副作用」の 6.2 項、「特別な患者集団での使用」の 8.7 項、および「臨床薬理」の 12.3 項を参照］。

5.7　胚・胎児毒性

FOLOTYN を妊婦に投与した場合、胎児への障害を起こす恐れがある。FOLOTYN はラットおよびウサギにおいて胚・胎仔毒性が認められている。本剤を妊婦に投与する場合、または本剤投与中に妊娠した場合、胎児への危険性を患者に十分説明する［「特定の患者集団での使用」の 8.1 項参照］。

6　副作用

次の重篤な副作用は、以下および添付文書の他の項に記載する。

- 骨髄抑制［「警告・使用上の注意」の 5.1 項を参照］
- 粘膜炎［「警告・使用上の注意」の 5.2 項を参照］
- 皮膚反応［「警告・使用上の注意」の 5.3 項を参照］
- 腫瘍崩壊症候群［「警告・使用上の注意」の 5.4 項を参照］
- 肝毒性［「警告・使用上の注意」の 5.5 項を参照］

FOLOTYN の投与を受けた末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）患者において最も多く認められた有害事象は粘膜炎、血小板減少症、悪心および疲労であった。

6.1　臨床試験での経験

臨床試験は種々の条件下で行われるため、薬剤の臨床試験における副作用発現率は、別の薬剤の臨床試験における副作用発現率とは直接比較できず、また実臨床での副作用発現率とも異なる場合がある。

開始用量として FOLOTYN 30 mg/m^2 を 7 週間の投与サイクルのうち 6 週間、週 1 回投与した単一群臨床試験において、PTCL 患者 111 例で本剤の安全性を検討した。投与期間（中央値）は 70 日間（範囲 1～540 日間）であった。

発現頻度の高い有害事象

National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria （NCI CTCAE）version 3.0 を用いて集計した有害事象（本剤との因果関係を問わず）のうち、発現頻度の高かった有害事象の要約を表 4 に示す。

翻　訳

表 4　PTCL 患者で認められた有害事象（発現割合 10%以上）

	N=111					
	合計		グレード 3		グレード 4	
基本語	N	%	N	%	N	%
全ての有害事象	111	100	48	43	34	31
粘膜炎[a]	78	70	19	17	4	4
血小板減少症[b]	45	41	15	14	21	19[b]
悪心	44	40	4	4	0	0
疲労	40	36	5	5	2	2
貧血	38	34	17	15	2	2
便秘	37	33	0	0	0	0
発熱	36	32	1	1	1	1
浮腫	33	30	1	1	0	0
咳嗽	31	28	1	1	0	0
鼻出血	29	26	0	0	0	0
嘔吐	28	25	2	2	0	0
好中球減少症	27	24	14	13	8	7
下痢	23	21	2	2	0	0
呼吸困難	21	19	8	7	0	0
食欲不振	17	15	3	3	0	0
低カリウム血症	17	15	4	4	1	1
発疹	17	15	0	0	0	0
そう痒症	16	14	2	2	0	0
咽喉頭疼痛	15	14	1	1	0	0
肝機能検査異常[c]	14	13	6	5	0	0
腹痛	13	12	4	4	0	0
四肢痛	13	12	0	0	0	0
背部痛	12	11	3	3	0	0
白血球減少症	12	11	3	3	4	4
寝汗	12	11	0	0	0	0
無力症	11	10	1	1	0	0
頻脈	11	10	0	0	0	0
上気道感染	11	10	1	1	0	0

[a] 口内炎、または消化管および泌尿生殖器の粘膜炎。

[b] 5 例で血小板数が 10,000/μL 未満であった。

[c] アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）およびトランスアミナーゼ上昇

重篤な有害事象

試験中またはFOLOTYN最終投与後30日以内に44%（49例）で重篤な有害事象が認められた。本剤との因果関係を問わず、最も多くみられた重篤な有害事象（発現率>3%）は発熱、粘膜炎、敗血症、発熱性好中球減少症、脱水、呼吸困難および血小板減少症であった。本試験において粘膜炎と発熱性好中球減少症を呈した1例が心肺停止により死亡した。FOLOTYNの全ての臨床試験（投与量30～325 mg/m^2）では、本剤の投与を受けた患者の1.2%で粘膜炎、発熱性好中球減少症、敗血症および汎血球減少症による死亡が認められた。

投与中止

有害事象の発現によりFOLOTYNの投与が中止された患者は23%（25例）であった。投与中止理由として最も多く報告された有害事象は粘膜炎（6%、7例）と血小板減少症（5%、5例）であった。

投与量調節

FOLOTYNの推奨用量は30 mg/m^2（7週間の投与サイクルのうち6週間、週1回投与）であった。被験者の大部分は（69%、77例）投与期間中、推奨用量の投与を受けた。全体で、投与予定回数の85%が実際に投与された。

6.2　製造販売後の経験

これらの副作用は患者数が不明な母集団からの自発報告であるため、精度の高い発現頻度の推定、または本剤の曝露との因果関係の立証は概して不可能である。

皮膚反応

中毒性表皮壊死症（時に致死的）が、FOLOTYNの市販後に報告されている。致死例は、FOLOTYNの初回投与後に認められており、減量投与した場合でも発現した。また、透析を行っている末期の腎疾患患者での発現も報告されている［「警告・使用上の注意」の5.3項、「特別な患者集団での使用」の8.7項、および「臨床薬理」の12.3項を参照］。

7　薬物相互作用

FOLOTYNと他の薬剤との間の薬物動態学的薬物-薬物相互作用に関する正式な臨床的評価は行われていない。尿酸排泄促進薬であるプロベネシド（多剤耐性関連蛋白質2 (MRP2)の排出トランスポーターを含む複数トランスポーター系の阻害剤）との併用によるpralatrexateの薬物動態に及ぼす影響が第I相臨床試験で検討されている。プロベネシドの投与量の増加につれて、pralatrexateのクリアランスの遅延およびそれに応じた曝露の増加がみられた［臨床薬理の12.3項を参照］。

当該トランスポーター系に影響する可能性のあるプロベネシドやその他の薬物（例えば、NSAID）を服用している患者にFOLOTYNを投与する場合は、薬物曝露の増加による全身毒性の徴候を注意深くモニターする必要がある。

8　特別な患者集団での使用

8.1　妊婦

妊娠カテゴリーD［「警告・使用上の注意」の5.7項参照］

胚・胎児毒性

FOLOTYN を妊婦に投与した場合、胎児への障害を起こす恐れがある。妊娠 7～20 日目にかけて pralatrexate 0.06 mg/kg/日（0.36 mg/m^2/日あるいは mg/m^2 換算で臨床用量の約 1.2%）を静脈内投与されたラットにおいて胚・胎仔毒性が認められている。Pralatrexate 投与により、後期吸収、早期吸収および全吸収の増加にみられる胎仔生存率の用量依存的な減少が認められた。また、着床後の死亡の用量依存的な増加も認められた。妊娠 8～21 日目にかけて 0.03 mg/kg/day（0.36 mg/m^2/day）以上を静注されたウサギにおいて、流産と胎児死亡が認められた。
この毒性は、早期吸収と全吸収、着床後の死亡、および総生存胎仔数の低下として現れた。妊娠中に本剤を投与する場合、または本剤投与中に妊娠した場合、胎児に対する危険性について患者に十分に説明する。

8.3　授乳婦

FOLOTYN の母乳中への移行性は不明である。多くの薬物がヒト母乳中に移行し、乳児に対して重篤な有害反応を生じる可能性があることから、授乳中患者に対する FOLOTYN の重要性を考慮した上で授乳または FOLOTYN 投与のいずれかを中止する。

8.4　小児への投与

小児患者を対象とした FOLOTYN の臨床試験は行われていない。ゆえに、本剤の小児での安全性と有効性は確立されていない。

8.5　高齢者への投与

PTCL 患者を対象とした臨床試験では 36%（40 例）が 65 歳以上であった。有効性および安全性について年齢（65 歳未満および 65 歳以上）による差は認められなかった。Pralatrexate の総クリアランスに対する腎排泄の寄与（約 34%）は大きいため、加齢に伴う腎機能低下によりクリアランスの減少およびそれに応じた血漿中曝露の増加が生じることがある。一般的に、高齢患者は肝臓、腎臓、あるいは心臓の機能が低下していることが多く、また合併症を持ち、他の薬物療法を併用している場合が多いことから、用量選択には注意が必要である。高齢患者はリスクが高いので、より注意深くモニターする。薬物曝露に関係した毒性が生じた場合は、投与を一時中断し、その後、用量調節や投与中止を行う［「用法・用量」の 2.2 項、「警告・使用上の注意」の 5.5 と 5.6 項、「特別な患者集団での使用」の 8.6 と 8.7 項、および「臨床薬理」の 12.3 項を参照］。

8.6　肝機能障害患者

FOLOTYN の安全性、有効性および薬物動態は、肝機能障害患者では評価されていない。臨床検査値が下記の患者は、リンパ腫対象の本剤の臨床試験から除外された。
－総ビリルビン> 1.5 mg/dL
－アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）またはアラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）が 正常値上限の 2.5 倍を超える、リンパ腫の肝浸潤が確認されている場合は AST または ALT が正常値上限の 5 倍を超える
FOLOTYN の投与により、肝毒性や肝機能検査異常が生じる可能性がある［「用法・用量」の 2.2 項および「警告・使用上の注意」の 5.6 項を参照］。

8.7　腎機能障害患者

重度の腎機能障害患者（eGFR が 15 以上 30 未満[mL/分/1.73 m^2]）の場合、FOLOTYN の推奨用量は 15 mg/m^2 である。軽度から中等度の腎機能障害患者では、減量は不要である。

透析を行っている末期の腎疾患患者では、中毒性表皮壊死融解症や粘膜炎等の重篤な副作用が報告されている。薬物曝露量が増大する恐れがあるので、患者の腎機能および全身毒性をモニター

し、それに応じて用量を調節する。ベネフィットがリスクを上回る場合を除き、透析等を行っている末期の腎疾患患者にはFOLOTYNの投与を避ける［「用法・用量」の2.1と2.2項、「警告・使用上の注意」の5.3と5.6項、「副作用」の6.2項、および「臨床薬理」の12.3項を参照］。

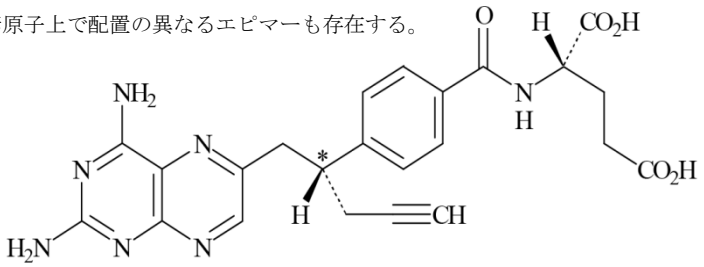
10　過量投与

FOLOTYNの過量投与に関する知見は得られていない。過量投与が起きた場合、医師が必要と判断した通常の処置を行う。FOLOTYNの作用機序に基づき、ロイコボリンを速やかに投与することを検討する。

11　組成・性状

FOLOTYN（pralatrexate注射液）は、抗悪性腫瘍作用を有する葉酸誘導体であるpralatrexateを含有する。Pralatrexateの化学名は、(2S)-2-[[4-[(1RS)-1-[(2,4-diaminopteridin-6-yl)methyl]but-3-ynyl]benzoyl]amino]pentanedioic acidであり、構造式は以下のとおりである。

*本炭素原子上で配置の異なるエピマーも存在する。



Pralatrexateは C10位（*で表示）における S-体と R-体のジアステレオマー（1:1）からなるラセミ体である。

Pralatrexateの分子式は$C_{23}H_{23}N_7O_5$で分子量は477.48 g/molである。

Pralatrexateは、黄白色～黄色の固体である。pH6.5以上の水溶液に可溶である。クロロホルムとエタノールにはほとんど溶けない。pKa値は3.25、4.76、6.17である。

FOLOTYNは防腐剤無添加、無菌、等張、発熱物質を含まない、透明、黄色の静注用水溶液であり、単回使用の透明なガラス製バイアル（Type I）にて提供される。溶液1 mL中にはpralatrexate 20 mg、等張（280-300 mOsm）にするために十分な量の塩化ナトリウム、pHを7.5～8.5に調製・維持するために十分な量の水酸化ナトリウムおよび塩酸（必要に応じて）を含む。FOLOTYNは20 mg（1 mL）または40 mg（2 mL）の単回使用のバイアル（濃度20 mg/mL）で提供される。

12　臨床薬理

12.1　作用機序

Pralatrexate は葉酸アナログ代謝阻害剤であり、ジヒドロ葉酸還元酵素の働きを競合的に阻害する。また、ホリルポリグルタミン酸合成酵素によるポリグルタミル酸化を競合的に阻害する。この阻害の結果、一炭素基の転移によって合成が影響されるチミジンおよび他の生体分子が欠乏する。

12.3　薬物動態

吸収

PTCL 患者 10 例において単剤 pralatrexate 30 mg/m^2 単回投与（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）後の薬物動態が検討された。Pralatrexate のジアステレオマーの総全身クリアランスはそれぞれ 417 mL/分（S-体）と 191 mL/分（R-体）であった。Pralatrexate の終末相消失半減期は 12～18 時間（変動係数［CV］ = 62～120%）であった。Pralatrexate の総全身曝露（AUC）および最大血漿中濃度（C_{max}）は、投与量（範囲 30～325 mg/m^2、固形癌での高用量臨床試験の薬物動態データを含む）に比例して増加した。Pralatrexate の薬物動態は投与サイクル数の増加によって有意な変化はみられず、蓄積性は認められなかった。

分布

Pralatrexate のジアステレオマーの定常状態での分布容積はそれぞれ 105 L（S-体）と 37 L（R-体）であった。*In vitro* 試験での血漿蛋白質結合率は約 67%であった。

消失

代謝
ヒト肝細胞、肝ミクロソーム、S9 分画、およびヒト組み換え CYP450 アイソザイムを用いた *in vitro* 試験において、pralatrexate は肝 CYP450 アイソザイムによる第 I 相反応または肝グルクロニダーゼによる第 II 相反応をほとんど受けなかった。

排泄
Pralatrexate 30 mg/m^2 単回投与（3～5 分間かけて静脈注射）後の未変化体（ジアステレオマー）の平均尿中排泄率はそれぞれ 31%（S-体、CV = 47%）と 38%（R-体、CV = 45%）であった。進行がん患者で実施されたマスバランス試験では、投与された放射性標識 pralatrexate の 39%（平均値、CV = 28%）が未変化体（ラセミ体の pralatrexate）として尿中に排泄された（f_e）。投与量の 34%（平均値、CV = 88%）が、未変化体とその代謝物を含む総放射線量（f_e^{TR}）として、便中に回収された。総投与量の 10%（平均値、CV = 95%）が、24 時間の総放射線量として呼気から排出された。

特別な患者集団における薬物動態

腎機能障害患者
腎機能障害のない癌患者では、pralatrexate 30 mg/m^2 単回投与（3～5 分間かけて静脈注射）後の未変化体の尿中排泄率は約 34%であった。様々な程度の腎機能障害患者で FOLOTYN の薬物動態が検討されている。重度の腎機能障害患者（eGFR が 15 以上 30 未満[mL/分/1.73 m^2]）では、FOLOTYN の用量は 15 mg/m^2 であった。腎機能が正常、軽度の腎機能障害、および中等度の腎機能障害の患者の投与量は、全て 30 mg/m^2 であった。Pralatrexate の S-体と R-体の平均曝露量は、各コホートでほぼ同等であった。投与量に対する未変化体（ジアステレオマー）の平均尿中排泄率（f_e）は、腎機能が低下するにつれて減少した。Pralatrexate の腎外クリアランスと分布容積は、腎機能障害の影響を受けなかった［「特別な患者集団での使用」の 8.7 項を参照］。

肝機能障害患者
肝機能障害患者における本剤の薬物動態は検討されていない。

性別
性別の薬物動態に対する有意な影響は認められなかった。

薬物相互作用

In vitro 試験により、pralatrexate は予測される臨床使用濃度で CYP450 アイソザイムの活性を誘導

も阻害もしないことが示された。

In vitro では、pralatrexate は予測される臨床使用濃度で、乳癌耐性蛋白（BCRP）、多剤耐性関連蛋白 2（MRP2）、多剤耐性関連蛋白 3（MRP3）、および有機アニオン輸送蛋白 1B3（OATP1B3）の基質である。Pralatrexate は、P 糖蛋白（P-gp）、有機アニオン輸送蛋白 1B1（OATP1B1）、有機カチオントランスポーター2（OCT2）、有機アニオントランスポーター1（OAT1）、および有機アニオントランスポーター3（OAT3）の基質ではない。

In vitro では、pralatrexate は予測される臨床使用濃度で、MRP2 と MRP3 を阻害する（$[I]/IC_{50}>0.1$）。MRP3 は、エトポシドとテニポシドの輸送に影響を与えるトランスポーターである。

In vitro では、pralatrexate は予測される臨床使用濃度で、P-gp、BCRP、OCT2、OAT1、OAT3、OATP1B1、および OATP1B3 のトランスポーター系を有意に阻害しなかった。

13　非臨床毒性試験

13.1　がん原性試験、変異原性試験、生殖障害

がん原性試験

本剤のがん原性試験は実施されていない。

変異原性試験

本剤は Ames 試験およびチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞を用いた染色体異常試験において変異を生じなかった。ただし、これらの試験はこのクラスの化合物の遺伝毒性を正確に予測できない。本剤はマウスの小核試験において変異を生じなかった。

生殖障害

本剤の受胎能試験は実施されていない。

14　臨床成績

末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）

再発・難治性 PTCL 患者 115 例を対象とした非盲検、単一群、多施設共同国際試験において FOLOTYN の安全性および有効性が検討された。111 名の患者に対し、FOLOTYN 30 mg/m^2 を 7 週間の投与サイクルのうち 6 週間、週 1 回、3～5 分かけて静脈内投与された。FOLOTYN の投与は、病勢の進行または忍容不能な毒性を認めるまで継続された。投与された 111 名の患者のうち、109 名が有効性評価の対象であった。評価対象患者は、Revised European American Lymphoma（REAL）／世界保健機構（WHO）疾病分類を用いた独立中央評価により PTCL であることが病理組織学的に確認され、1 レジメン以上の先行治療歴を有する再発性または難治性の患者であった。

有効性の主要評価項目は、International Workshop Criteria（IWC）にもとづく奏効割合（完全奏効、不確定完全奏効、部分奏効）であった。有効性の主な副次的評価項目は奏効期間であった。腫瘍縮小効果の判定は第 1 サイクル終了時およびそれ以降は 2 サイクル（14 週間）ごとに実施した。奏効期間は腫瘍縮小効果が初めて認められた日から、疾患進行または死亡日までの期間とした。腫瘍縮小効果および疾患進行の評価は独立中央判定委員会が IWC を用いて行った。

FOLOTYN が投与された被験者の年齢（中央値）は 59.0 歳（範囲 21～85）であり、男性 68%、女性 32%であった。大部分の被験者が白人（72%）であり、その他は、黒人（13%）、ヒスパニック系（8%）、アジア系（5%）、その他・不明（各 1%未満）であった。試験参加時の全身状態（ECOG performance status）は 0（39%）、1（44%）または 2（17%）であった。初発診断から試験参加までの期間（中央値）は 15.6 ヵ月（範囲 0.8～322.3）であった。

先行治療歴（全身療法）（中央値）は 3（範囲 1～12）であった。被験者のおよそ 1/4（24%、27 例）ではいずれの先行治療でも奏効が認められていなかった。試験参加前の直近の先行治療で奏効が認められなかった被験者はおよそ 2/3（63%、70 例）であった。

FOLOTYN が投与された有効性評価対象例全例（109 例）における奏効割合（IWC にもとづき、独立中央判定委員会が判定）は 27%（29 例）であった（表 5）。

表 5　独立中央判定（IWC）による奏効例の解析

	評価例 (N=109)			
	N (%)	**95% CI**	**奏効期間の中央値**	**奏効期間の範囲**
全体の奏効割合				
CR+CRu+PR	29 (27)	19, 36	287 日 (9.4 ヶ月)	1～503 日
CR/CRu	9 (8)			
PR	20 (18)			
14 週以上の奏効				
CR+CRu+PR	13 (12)	7, 20	到達せず	98～503 日
CR/CRu	7 (6)			
PR	6 (6)			

14 例が第 1 サイクルで投与中止、2 例が中央判定に提出された資料が不十分なため IWC による評価不能。
CR = 完全奏効、CRu = 不確定完全奏効、PR = 部分奏効

第 1 サイクル終了時に初回の腫瘍縮小効果判定を行った。奏効例の 66%が第 1 サイクル中に奏効を認めた。最初の奏効までの期間（中央値）は 45（範囲 37～349）日間であった。

15　引用文献

1 Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings. NIOSH Alert 2004-165.

2 OSHA Technical Manual, TED 1-0.15A, Section VI: Chapter 2. Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs. OSHA, 1999. http://www.osha.gov/dts/osta/o tm/otm_vi/otm_vi_2.html

3 American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on handling hazardous drugs. Am J Health-Syst Pharm. 2006;63:1172-1193.

4 Polovich, M., White, J. M., & Kelleher, L. O. (eds.) 2005. Chemotherapy and biotherapy guidelines and recommendations for practice (2nd. ed.) Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society.

16　包装および保管・取扱い

FOLOTYN は単回使用の透明ガラスのバイアル中に pralatrexate 20 mg/mL を含有する、防腐剤無添加、無菌、透明な黄色の溶液であり、静注用注射液として個別包装され、以下の 2 種類の製剤

で提供される

NDC 48818-001-01: 1 バイアルあたり 1 mL の溶液中に pralatrexate 20 mg を含有（20 mg / 1 mL）

NDC 48818-001-02: 1 バイアルあたり 2 mL の溶液中に pralatrexate 40 mg を含有（40 mg / 2 mL）

バイアルは元の包装内で 2～8°C（36～46°F）で冷蔵・遮光保存する（米国薬局方［USP］の「Controlled Cold Temperature」の項参照）。

本剤の取扱い・廃棄に際しては、皮膚への付着を防ぐために、細胞毒性薬の取扱いに関するガイドラインに従って手袋および防護服を使用した上で行う［15「引用文献」参照］。

FOLOTYN の各バイアルは単回使用のみである。静注後の未使用の残薬は廃棄する。

17　患者のカウンセリングに関する情報

FDA により承認された「患者用添付文書」を参照。

患者用添付文書を注意深く読むように患者を指導する。

17.1　葉酸およびビタミン B_{12} の必要性

FOLOTYN 投与中は副作用のリスクを低減するために葉酸およびビタミン B_{12} を摂取するように指導する［「用法・用量」の 2.1 項参照］。

17.2　血球数減少

血球数減少のリスクについて患者に説明し、感染症の徴候（発熱など）がみられた場合には直ちに主治医に連絡するように指導する。また、出血または貧血の症状がみられた場合にも主治医に連絡するように指導する。

17.3　粘膜炎

粘膜炎の徴候および症状について患者に説明する。粘膜炎の発現リスクを軽減するための方法、および粘膜炎が発現した場合にビタミン補充を継続し粘膜炎による不快感をコントロールする方法について指導する。

17.4　致死的な皮膚反応

皮膚反応のリスクおよび徴候・症状について患者に説明する。皮膚反応がみられた場合は直ちに主治医に連絡するように指導する［「警告・使用上の注意」の 5.3 項参照］。

17.5　腫瘍崩壊症候群

腫瘍崩壊症候群のリスクおよび徴候・症状について患者に説明する。これらの症状がみられた場合は主治医に連絡するように指導する［「警告・使用上の注意」の 5.4 項参照］。

17.6　併用薬剤

処方薬（トリメトプリム/スルファメトキサゾールなど）および市販薬（非ステロイド性抗炎症剤など）などの併用薬剤を服用している場合は、その旨を主治医に伝えるように指導する［「薬物相互作用」の 7 項を参照］。

17.7　妊娠・授乳

胎児に対するリスクがあるため、妊娠した場合または妊娠を予定している場合、主治医に伝える

ように指導する。また、授乳中の場合も主治医に伝えるように指導する。

製造依頼者：
Spectrum Pharmaceuticals, Inc. and its wholly-owned subsidiary Allos Therapeutics, Inc.
Westminster, CO 80020
1-888-ALLOS88 (1-888-255-6788)

FOLOTYN と ALLOS は、いずれも Allos Therapeutics, Inc.の登録商標である。
米国特許番号：6,028,071 および 7,622,470
2016 年 5 月改訂
© 2016 Spectrum Pharmaceuticals, Inc.およびその 100%子会社である Allos Therapeutics, Inc.無断複写・転載を禁じる。

SPECTRUM™
PHARMACEUTICALS
Redefining Cancer Care

Company Core Data Sheet

Pralatrexate

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

プララトレキサート

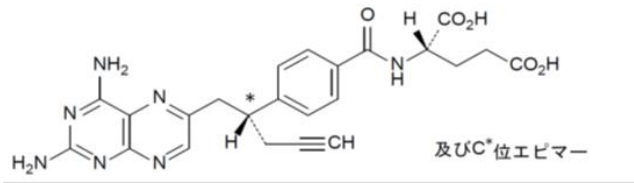
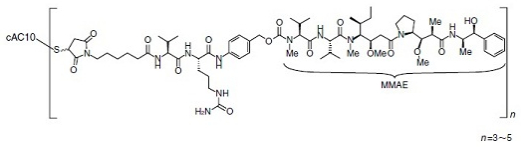
第 1 部（モジュール 1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7　同種同効品一覧表

ムンディファーマ株式会社

1　同種同効品一覧表

ポテリジオ点滴静注 20mg 及びアドセトリス点滴静注用 50mg の効能・効果、用法・用量及び使用上の注意を本剤の添付文書（案）とともに以下に示す。

一般的名称	プララトレキサート	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）
販売名	ジフォルタ注射液 20 mg	ポテリジオ点滴静注 20mg	アドセトリス点滴静注用 50mg
会社名	ムンディファーマ株式会社	協和発酵キリン株式会社	武田薬品工業株式会社
承認年月日	－	2012 年（平成 24 年）3 月 30 日	2014 年（平成 26 年）1 月 17 日
再評価年月日 再審査年月日	－	－	－
規制区分	処方箋医薬品	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品
化学構造式		モガムリズマブは，遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり，マウス抗ヒト CC ケモカイン受容体 4 抗体の相補性決定部，並びにヒト IgG1 のフレームワーク部及び定常部からなる。モガムリズマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。モガムリズマブは，449 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 分子及び 219 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 分子で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）である。	
剤形・含量	注射剤（溶液） 1 バイアル（1 mL）中にプララトレキサート 20 mg を含有する。	注射剤（溶液） 1 バイアル（5 mL）中にモガムリズマブ（遺伝子組換え）を 20 mg 含有する。	凍結乾燥注射剤 1 バイアル中にブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）を 55 mg [注]を含有する。 注：注射液吸引時の損失を考慮し、1 バイアルから 50 mgを注射するに足る量を確保するために過量充填されており、10.5mL で溶解した時に 5 mg/mL となる。
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。	CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫 再発又は難治性の CCR4 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫 再発又は難治性の CCR4 陽性の皮膚 T 細胞性リ	再発又は難治性の CD30 陽性の下記疾患： ホジキンリンパ腫 未分化大細胞リンパ腫

1.7　同種同効品一覧表
プララトレキサート

	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、「臨床試験」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。	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.　CCR4 抗原は、フローサイトメトリー（FCM）又は免疫組織化学染色（IHC）法により検査を行い、陽性であることが確認されている患者のみに投与すること（【臨床成績】の項参照）。 3. CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫（ATL）の場合、臨床試験に組み入れられた患者の病型及び予後不良因子の有無等について、【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。 4. 再発又は難治性の CCR4 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）又は皮膚 T 細胞性リンパ腫（CTCL）の場合、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。	〈効能・効果に関連する使用上の注意〉 1. 【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。 2. 免疫組織化学法等により検査を行い、CD30 抗原が陽性であることが確認された患者に使用すること。なお、CD30 陽性の確認は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。
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	CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫 通常、成人には、モガムリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回量 1mg/kg を 1 週間間隔で 8 回点滴静注する。 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人には、モガムリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回量 1mg/kg を 2 週間間隔で 8 回点滴静注する。 なお、化学療法未治療例に対しては他の抗悪性腫瘍剤と併用すること。 再発又は難治性の CCR4 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫	通常、成人には、ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）として 3 週間に 1 回 1.8mg/kg（体重）を点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉 (1) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。 (2)　注射液の調製法及び点滴時間（「適用上の注意」の項参照）1 バイアルを日局注射用水 10.5 mL で溶解した後、必要量を 0.4～1.2 mg/mL となるように日局生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液で希釈する。調製後の希釈

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/μL 以上、2 回目投与時以降は 5 万/μL 以上
好中球数	1,000/μL 以上

*：Grade は NCI-CTCAE v3.0 による。

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

休薬、減量又は中止基準

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

再発又は難治性のCCR4陽性の皮膚T細胞性リンパ腫

通常、成人には、モガムリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回量 1mg/kg を 1 週間間隔で 8 回点滴静注する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 化学療法未治療の CCR4 陽性の ATL の場合
(1) 本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。
(2) 本剤を含むがん化学療法は、【臨床成績】の項の内容を熟知した上で、選択すること。
(3) 併用する抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。
2. 再発又は難治性の CCR4 陽性の ATL、PTCL 又は CTCL の場合
本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。
3. 本剤投与時にあらわれることがある Infusion reaction（発熱、悪寒、頻脈等）を軽減させるために、本剤投与の 30 分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等の前投与を行うこと。
4. 患者の状態を十分に観察し、Infusion reaction を認めた場合は、直ちに投与の中断や投与速度の減速を考慮すること。投与再開する場合は、必要に応じて投与速度を減じて慎重に投与すること。また、投与再開後に Infusion reaction が再度発現し投与を中止した場合には、本剤を再投与しないこと（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）。
5. 注射液の調製方法及び点滴時間
本剤の投与時には必要量を注射筒で抜き取り、200mL～250mL の日局生理食塩液に添加し、2 時間かけて点滴静注する（「適用上液を 30 分以上かけて点滴静脈内投与すること。
(3) 肝機能障害のある患者及び重度の腎機能障害のある患者では、本剤の構成成分であるモノメチルアウリスタチン E（MMAE）の血中濃度が上昇するため、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。(【警告】、「慎重投与」及び【薬物動態】の項参照)
(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、中止すること。(「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)

末梢神経障害

Grade 注5)	処置
Grade 1（機能障害はなく、知覚障害、反射消失のみ）	同一用法・用量で、投与を継続する。
Grade 2（機能障害はあるが、日常生活に支障はない）	ベースライン又は Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復した場合は、1.2 mg/kg に減量して投与を再開する。
Grade 3（日常生活に支障がある）	
Grade 4（障害をきたす感覚ニューロパチー、生命を脅かす又は麻痺をきたす運動ニューロパチー）	投与中止する。

好中球減少症

Grade 注5)	処置
Grade 1（LLN 未満 1,500/mm³以上）又は Grade 2（1,500 未満 1,000/mm³以上）	同一用法・用量で、投与を継続する。
Grade 3（1,000 未満 500/mm³以上）又は Grade	ベースライン又は Grade 2 以下に回復する

<table>
<tr>
<td></td>
<td>
<table>
<tr><td></td><td></td><td>● 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。</td></tr>
<tr><td>好中球数</td><td>500/μL 以上 1,000/μL 未満（発熱なし）</td><td>● 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。</td></tr>
<tr><td></td><td>500/μL 以上 1,000/μL 未満（発熱あり）又は 500/μL 未満</td><td>● 1,000/μL以上に回復するまで休薬し、再開する場合の用量は以下の用量とする。
➢ 持続期間が2週間未満の場合：休薬前と同一用量
➢ 持続期間が2週間以上（1回目）の場合：20 mg/m^2
● 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）の場合は、投与中止する。</td></tr>
<tr><td>上記以外</td><td>Grade 3</td><td>● 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/m^{2}とする。
● 20 mg/m^{2}で再開後に再発した場合には、投与中止する。</td></tr>
<tr><td></td><td>Grade 4</td><td>● 投与中止する。</td></tr>
</table>
*：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 B_{12} 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 B_{12} 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。
</td>
<td>の注意」の項参照）。</td>
<td>
<table>
<tr><td>4（500/mm^{3}未満）</td><td>まで休薬する。回復後は、同一用法・用量で投与を再開する。</td></tr>
</table>
LLN：基準値下限
注 5）Grade は NCI-CTCAE v3.0 に基づく。
</td>
</tr>
<tr>
<td>使用上の注意</td>
<td>【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</td>
<td>【警告】
1. 本剤は、緊急時に十分に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・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される患者にのみ</td>
<td>【警告】
1. 本剤を投与する場合は、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、本剤が適切と判断される症例についてのみ投</td>
</tr>
</table>

	ち、患者又はその家族に有益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。	投与すること。また、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. 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）等の全身症状を伴う重度の皮膚障害が報告されていることから、本剤投与開始時より皮膚科と連携の上、治療を行うこと。また、次の事項に注意すること。（「重大な副作用」の項参照） (1) 重度の皮膚障害が本剤投与中だけではなく、投与終了後数週間以降も発現することが報告されているため、観察を十分に行うこと。 (2) 皮膚障害発現早期から適切な処置（副腎皮質ホルモン剤、抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤の使用等）を行うこと。重度の皮膚障害が発現した場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	与すること。また、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説明し、同意を得てから投与すること。 2. 外国で実施された臨床試験において、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者に対して本剤を投与後に真菌感染症により死亡に至った例が報告されていることから、これらの患者への投与の可否を慎重に判断すること。（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、「慎重投与」及び【薬物動態】の項参照）
	【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) 妊娠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）	**【禁忌（次の患者には投与しないこと）】** 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	**【禁忌（次の患者には投与しないこと）】** (1) 本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者 (2) ブレオマイシンを投与中の患者（「相互作用」の項参照）
	1. 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）］	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 感染症を合併している患者［好中球減少により感染症が増悪するおそれがある。］（「重大な副作用」の項参照） (2) 心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者［投与中又は投与後に不整脈、心不全等を悪化又は再発させるおそれがある。］ (3) 重篤な骨髄機能低下のある患者［好中球減少及び血小板減少を増悪させ重症化させるおそれがある。］（「重大な副作用」の項参照） (4) 肝炎ウイルス、結核等の感染又は既往を有	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 感染症を合併している患者［骨髄抑制等により、感染症が増悪するおそれがある。］（「重大な副作用」の項参照） (2) 末梢神経障害のある患者［末梢神経障害が増悪するおそれがある。］（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、「重大な副作用」の項参照） (3) 肝機能障害のある患者［外国臨床試験において、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者に対して本剤を投与後に真菌感染症により死亡に至った例が報告されている。また、MMAE の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれる

		する患者［肝炎ウイルスの感染を有する患者に本剤を投与した場合、ウイルスの増殖により肝炎があらわれるおそれがある。］（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）	おそれがある。］（【警告】、＜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） (4) 重度の腎機能障害のある患者［MMAE の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。］（＜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.　重要な基本的注意 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）	2.　重要な基本的注意 (1) 本剤投与は、重度の Infusion reaction（発熱、悪寒、頻脈、血圧上昇、悪心、低酸素血症、嘔吐等）に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。Infusion reaction は初回投与時の投与後 8 時間以内に多く認められるが、それ以降や 2 回目投与以降の本剤投与時にも Infusion reaction があらわれることがあるので、本剤投与中はバイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）、臨床検査値及び自他覚症状等、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、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者を十分に観察すること。（「重大な副作用」の項参照） (2) 抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等の前投与を行った患者においても、重度の Infusion reaction 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。 (3) B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）において、本剤の投与により、B 型肝炎ウイルスの増殖による劇症肝炎又は肝炎があらわれることがあるので、本剤投与前に B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認し、適切な処置を考慮すること。また、本剤の治療期間中及び治療終了後は、継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。（「重大な副作用」の項参照） (4) 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、血液毒性が増強されることがあるので、頻回に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、感染症の発現に注意すること。必要に応じて、G-CSF 製剤や抗生剤を投与するなど適切な処置を行うこと。	2.　重要な基本的注意 (1) アナフィラキシー、悪寒、悪心、呼吸困難、瘙痒症、咳嗽、蕁麻疹、低酸素症等を含む Infusion reaction があらわれることがあるので、本剤の投与は重度の Infusion reaction に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。2 回目以降の本剤投与時に初めて重度の Infusion reaction を発現することもあるので、本剤投与中はバイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）、臨床検査値及び自他覚症状等、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、直ちに投与を中断し、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者を十分に観察すること。また、投与再開する場合は、必要に応じて投与速度を減じて慎重に投与すること。（「重大な副作用」の項参照） (2) 好中球減少症やリンパ球減少症があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行う等、免疫不全の徴候について綿密な検査を行うこと。異常が認められた場合には、適切な処置を行うとともに、ニューモシスティス、カンジダ等の真菌、ヘルペス等のウイルスによる日和見感染に注意すること。（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、「重大な副作用」の項参照）

1.7　同種同効品一覧表

プララトレキサート

3.　相互作用

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。（【薬物動態】の項参照）

3.　相互作用

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
不活化ワクチン	ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。	ワクチン接種に対する応答が不明であり、また、生ワクチンによる二次感染が否定できない。
生ワクチン又は弱毒生ワクチン	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。	

3.　相互作用

in vitro 試験において、本剤の構成成分であるMMAEは主にCYP3A4で代謝される。また、MMAEはP-糖蛋白の基質である。（【薬物動態】の項参照）

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ブレオマイシン（ブレオ）	肺毒性（間質性肺炎等）が発現するおそれがある。	機序は不明であるが、ブレオマイシンを含む併用化学療法（ABVD療法[注6)]）に本剤を併用したところ、非感染性の肺毒性の発現がABVD療法よりも高い頻度で認められた。

注6）ABVD：ドキソルビシン、ブレオマイシン、ビンブラスチン、ダカルバジン

(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
CYP3A4阻害剤 ケトコナゾール 等	本剤をケトコナゾールと併用したところ、本剤の血中濃度には変化は認められなかったものの、MMAEの血中濃度の$AUC_{0-\infty}$及びCmaxが34%及び25%増加した。本剤を強力なCYP3A4阻害剤と併用すると、好中球減少症等のMMAEによる毒性の発現頻度が高まる可能性があるので、併用する場合は、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。	MMAEの代謝には主にCYP3A4が関与しているため、CYP3A4阻害剤との併用により、MMAEの代謝が阻害され、MMAEの血中濃度が増加する可能性がある。

	4. 副作用 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） **(1) 重大な副作用**[注2)] 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（4.5%）、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%）、帯状疱疹（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	4. 副作用 **〈単独投与〉** 国内の臨床試験（第 I 相臨床試験 1 試験、第 II 相臨床試験 2 試験）の安全性評価対象 80 例中、79 例（98.8%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用（10.0%以上）は、リンパ球減少 71 例（88.8%）、Infusion reaction47 例（58.8%）、発熱 45 例（56.3%）、白血球減少 45 例（56.3%）、好中球減少 38 例（47.5%）、血小板減少 37 例（46.3%）、悪寒 26 例（32.5%）、ALT（GPT）上昇 25 例（31.3%）、AST（GOT）上昇 21 例（26.3%）、Al-P 上昇 19 例（23.8%）、発疹 19 例（23.8%）、LDH 上昇 14 例（17.5%）、頻脈 13 例（16.3%）、悪心 11 例（13.8%）、血中アルブミン減少 10 例（12.5%）、ヘモグロビン減少 10 例（12.5%）、血圧上昇 9 例（11.3%）、血中リン減少 9 例（11.3%）、低酸素血症 9 例（11.3%）、そう痒症 9 例（11.3%）、鼻咽頭炎 8 例（10.0%）、低アルブミン血症 8 例（10.0%）であった。[CCR4 陽性 PTCL、CCR4 陽性 CTCL 効能追加承認時] **〈併用投与〉（VCAP/AMP/VECP 療法）**[注3)] 国内の臨床試験（第 II 相臨床試験 1 試験）の安全性評価対象 29 例中、全例（100%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用（30.0%以上）は、好中球数減少 29 例（100%）、血小板減少 29 例（100%）、白血球減少 29 例（100%）、貧血 28 例（96.6%）、リンパ球減少 28 例（96.6%）、発熱性好中球減少症 26 例（89.7%）、発熱 24 例（82.8%）、脱毛症 23 例（79.3%）、食欲減退 21 例（72.4%）、体重減少 19 例（65.5%）、悪心 18 例（62.1%）、便秘 18 例（62.1%）、口内炎 16 例（55.2%）、嘔吐 13 例（44.8%）、倦怠感 13 例（44.8%）、頭痛 12 例（41.4%）、丘疹性皮疹 12 例（41.4%）、ALT（GPT）上昇 11 例（37.9%）、高血糖 11 例（37.9%）、味覚異常 11 例（37.9%）、下痢 10 例（34.5%）、血	4. 副作用 **＜国内臨床試験＞** 再発又は難治性の CD30 陽性のホジキンリンパ腫及び全身性未分化大細胞リンパ腫を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相試験では、20 例中 20 例（100%）に副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が認められた。主な副作用（20%以上）は、リンパ球減少症 15 例（75%）、好中球減少症 13 例（65%）、白血球減少症 13 例（65%）、末梢性感覚ニューロパチー12 例（60%）、貧血 7 例（35%）、疲労 6 例（30%）、鼻咽頭炎 6 例（30%）、LDH 増加 5 例（25%）、発疹 5 例（25%）、食欲減退 4 例（20%）、悪心 4 例（20%）、ALT（GPT）増加 4 例（20%）、AST（GOT）増加 4 例（20%）、下痢 4 例（20%）及び上気道感染 4 例（20%）であった（承認時）。 **＜外国臨床試験＞** 外国における再発又は難治性の CD30 陽性のホジキンリンパ腫及び全身性未分化大細胞リンパ腫を対象とした第Ⅱ相試験では、160 例中 146 例（91%）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、末梢性感覚ニューロパチー67 例（42%）、悪心 51 例（32%）及び疲労 48 例（30%）であった（承認時）。 (1) **重大な副作用**[注7)] 1) 末梢神経障害（53%） 末梢性感覚ニューロパチー（42%）、末梢性運動ニューロパチー（9%）、錯感覚（5%）、脱髄性多発ニューロパチー（2%）、神経痛（1%）等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、しびれ、筋力低下等が認められた場合は、休薬、減量等の適切な処置を行うこと。（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項参照） 2) 感染症（17%） 細菌、真菌、ウイルス等による重篤な感染症（肺炎（3%）、敗血症（頻度不明[注8)]）等）があらわれ

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。

(2) その他の副作用[注2)]

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	

中アルブミン減少 10 例（34.5%）であった。

［化学療法未治療の CCR4 陽性 ATL に関する効能追加承認時］

注 3）VCAP（ビンクリスチン硫酸塩、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、プレドニゾロン）、AMP（ドキソルビシン塩酸塩、ラニムスチン、プレドニゾロン）及び VECP（ビンデシン硫酸塩、エトポシド、カルボプラチン、プレドニゾロン）の他、シタラビン、メトトレキサート及びプレドニゾロンの髄腔内投与を含む療法

(1) 重大な副作用[注4)]

1) Infusion reaction（58.8%：単、44.8%：併）：発熱、悪寒、頻脈、血圧上昇、悪心、低酸素血症、嘔吐等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、重度の Infusion reaction を認めた場合は直ちに投与を中断し、適切な処置（酸素吸入、昇圧剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等）を行うこと。

2) 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：単・併）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（1.3%：単）、発疹（6.3%：単、3.4%：併）、丘疹性皮疹（1.3%：単、20.7%：併）、紅斑性皮疹（1.3%：単、6.9%：併）等が本剤投与中又は投与終了後にあらわれることがある。皮膚障害発現早期から適切な処置（副腎皮質ホルモン剤、抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤の使用等）を行うこと。重度の皮膚障害が発現した場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) 感染症（13.8%：単、58.6%：併）：細菌、真菌又はウイルスによる感染症があらわれることがあり、重篤な感染症として帯状疱疹が報告されている。本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、ることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は投与を中止する等、適切な処置を行うこと。

3) 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明[注8)]）

進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRI による画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) 骨髄抑制（21%）

好中球減少症（18%）、血小板減少症（5%）、貧血（4%）、リンパ球減少症（頻度不明[注8)]）、発熱性好中球減少症（頻度不明[注8)]）があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行う等、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、休薬、減量等の適切な処置を行うこと。（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、「重要な基本的注意」の項参照）

5) Infusion reaction（11%）

アナフィラキシー（頻度不明[注8)]）、悪寒（4%）、悪心（3%）、呼吸困難（3%）、瘙痒症（3%）、咳嗽（2%）、蕁麻疹（1%）、低酸素症（頻度不明[注8)]）等を含む Infusion reaction 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とともに、重篤な Infusion reaction が認められた場合は、投与を中止し、適切な処置（酸素吸入、昇圧剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等）を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）

6) 腫瘍崩壊症候群（0.6%）

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。異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高

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、頚静脈血栓症、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、咽頭の炎症、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、逆流性喉頭炎、鼻漏、頻呼吸、咽喉絞扼感	鼻の炎症、上気道の炎症

異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎（頻度不明：単・併）、肝炎（1.3%：単）：B 型肝炎ウイルスの増殖により劇症肝炎又は肝炎があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行いつつ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は、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。

5) 腫瘍崩壊症候群（1.3%：単、20.7%：併）：本剤投与後に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など、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は直ちに投与を中断し、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) 重度の血液毒性：リンパ球減少（71.3%：単、96.6%：併）、白血球減少（18.8%：単、100%：併）、好中球減少（18.8%：単、100%：併）、血小板減少（7.5%：単、89.7%：併）、発熱性好中球減少症（2.5%：単、89.7%：併）及びヘモグロビン減少（1.3%：単）があらわれることがある。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、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。

7) 肝機能障害：ALT（GPT）上昇（31.3%：単、37.9%：併）、AST（GOT）上昇（26.3%：単、27.6%：併）、Al-P 上昇（23.8%：単、17.2%：併）、LDH 上昇（17.5%：単、24.1%：併）、γ-GTP 上昇（6.3%：単、6.9%：併）、高ビリルビン血症（3.8%：単、13.8%：併）及び肝機能異常（2.5%：単、13.8%：併）等を伴い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。

7) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（0.6%）

皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）があらわれることがあるので、異常が認められた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8) 急性膵炎（頻度不明[注8)]）

急性膵炎があらわれることがあるので、定期的に膵酵素を含む検査を行う等、患者の状態を十分に観察し、腹痛等の膵炎を示唆する症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

9) 劇症肝炎（頻度不明[注8)]）、肝機能障害（4%）

劇症肝炎、ALT（GPT）、AST（GOT）等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行う等、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、適切な処置を行うこと。

10) 肺障害（頻度不明[注8)]）

肺臓炎（0.6%）、呼吸不全（頻度不明[注8)]）、肺浸潤（頻度不明[注8)]）、急性呼吸窮迫症候群（頻度不明[注8)]）、間質性肺疾患（頻度不明[注8)]）、器質化肺炎（頻度不明[注8)]）等の肺障害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。

注 7）発現頻度は外国第Ⅱ相試験結果に基づく。
注 8）外国第Ⅱ相試験以外で報告された副作用を頻度不明として記載した。

(2) その他の副作用

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。

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、膵炎、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	

う肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与中止等の適切な処置を行うこと。

8) 間質性肺疾患：肺臓炎（1.3%：単、3.4%：併）、間質性肺炎（頻度不明：単、10.3%：併）等があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合は、胸部 X 線、胸部 CT 等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤を投与するなど適切な処置を行うこと。

9) 高血糖（2.5%：単、37.9%：併）：高血糖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適切な処置を行うこと。

注 4)（　）内は単：本剤の単独投与時、併：本剤の併用投与（VCAP/AMP/VECP 療法）時の発現頻度を表す。

(2) その他の副作用

〈単独投与〉

	10%以上	5～10%未満	5%未満
精神・神経系		頭痛	感覚鈍麻、不眠症
血液			好酸球百分率増加、赤血球減少、ヘマトクリット減少
循環器	血圧上昇、頻脈	血圧低下、潮紅、左室機能不全、ほてり	心拍数増加、心室性期外収縮、心電図 QT 延長、洞性頻脈
呼吸器	低酸素血症	咳嗽	胸水、口腔咽頭痛、喘鳴、鼻閉
消化器	悪心	便秘、嘔吐	口内炎、下痢、腹痛
泌尿器		クレアチニン上昇、蛋白尿	尿中ウロビリノーゲン増加、尿中血陽性、血中尿素増加

	10%以上	5 %以上 10%未満	1%以上 5%未満	頻度不明
1）精神・神経系		頭痛、浮動性めまい	不眠症、味覚異常、知覚過敏、記憶障害	
2）消化器	悪心、下痢、嘔吐	便秘	腹痛、口腔内痛、消化不良、上腹部痛、鼓腸、吐血、口内炎	
3）呼吸器		咳嗽、呼吸困難	鼻出血、鼻閉、肺塞栓症、咽喉絞扼感	
4）血液／リンパ系			白血球減少症、リンパ節症	好酸球増加症
5）皮膚	脱毛症、瘙痒症	発疹	皮膚乾燥、紅斑、多汗症、寝汗、紅斑性皮疹、斑状丘疹状皮疹、瘙痒性皮疹、蕁麻疹、皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、斑状皮疹	
6）眼			眼充血	
7）代謝異常		食欲減退	高血糖	低リン酸血症
8）その他	疲労、筋肉痛、発熱	関節痛、悪寒、上気道感染、疼痛	筋痙縮、四肢痛、腫瘍フレア、背部痛、帯状疱疹、骨痛、筋骨格痛、末梢性浮腫、無力症、ほてり、潮紅、毛包炎、低血圧、頭部痛、尿路感染、体重減少	LDH 増加、ALP 増加

発現頻度は外国第Ⅱ相試験結果に基づく。
外国第Ⅱ相試験以外で報告された副作用を頻度不明として記載した。

筋・骨格系		四肢痛、筋痙縮、筋肉痛	背部痛、関節痛、筋骨格痛、頚部痛、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、外陰腟そう痒症、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	

皮膚	そう痒症		多汗症、湿疹
筋・骨格系			関節痛、頚部痛
感染症	鼻咽頭炎		
代謝	電解質異常（ナトリウム、カリウム、カルシウム）、低アルブミン血症、低リン酸血症	高尿酸血症	総蛋白減少、尿中ブドウ糖陽性
その他	発熱、悪寒	倦怠感、食欲減退、疲労、体重増加、浮腫	体重減少、CRP 上昇、低体温、サイトカイン放出症候群

〈併用投与〉（VCAP/AMP/VECP 療法）[注 5)]

	40%以上	20～40%未満	20%未満
精神・神経系	頭痛	味覚異常、末梢性ニューロパチー	振戦、不眠症、感覚鈍麻
血液			赤血球減少、ヘマトクリット減少
循環器			血圧上昇、血管炎、血管障害、心電図 QT 延長、駆出率減少、血圧低下、心拍数増加、ほてり
呼吸器		口腔咽頭痛	咳嗽、鼻出血、酸素飽和度低下、口腔咽頭不快感
消化器	悪心、便秘、口内炎、嘔吐	下痢	腹痛、口腔内出血、口唇炎、口内乾燥、痔核、歯肉痛、口腔障害、消化不良、腹部不快感
泌尿器			クレアチニン上昇、蛋白尿、排尿困難、血中尿素上昇、腎障害
皮膚	脱毛症		紫斑
筋・骨格系			四肢痛、背部痛
代謝	電解質異常（ナトリウ	低リン酸血症	総蛋白減少、脱水

	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、疲労	無力症、粘膜の炎症	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

注 2)「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）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。

	ム、カリウム、カルシウム、マグネシウム）、低アルブミン血症		
その他	発熱、食欲減退、体重減少、倦怠感	浮腫、悪寒	CRP 上昇、体重増加、注入部位血管外漏出、めまい、胸痛、疼痛、注射部位反応

注 5）本剤と VCAP/AMP/VECP 療法の併用で認められた副作用（本剤又は VCAP/AMP/VECP 療法のいずれかとの因果関係が否定されない有害事象）に基づき、発現頻度を表した。

	5. 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。	5. 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、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。	5. 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。
	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への使用 (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。］	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1. 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。[本剤を用いた動物実験（サル）において、妊娠期間中に本剤を投与した場合の妊娠動物及び胚・胎児発生に及ぼす影響等は認められなかったが、本剤は胎児へ移行することが報告されている。また、出生児に及ぼす影響は検討していない。] 2. 授乳中の投与に関する安全性は確立していないので、授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[ヒト IgG は母乳中に移行することが知られている。]	6. 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婦人には、治療上の有益性が胎児への危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。やむを得ず投与する場合は、本剤投与による胎児への危険性（流産又は胎児毒性）について患者に十分説明すること。[妊婦における使用経験はない。動物試験（ラット）では、ヒト推奨用量（1.8 mg/kg を 3 週に 1 回投与）と同程度の曝露量となる 3 mg/kg の投与で、胚・胎児毒性が認められた。] (2) パートナーが妊娠する可能性のある男性患者には、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。［動物試験（ラット）で精巣毒性が報告されている。］ (3) 授乳婦に投与する場合は、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。］
	7.　小児等への投与 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］	7.　小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	7.　小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（低出生体重児、新生児、乳児又は幼児に対しては使用経験がなく、小児に対しては使用経験が少ない）。
	8.　過量投与 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。	8.　過量投与 臨床試験では 1 回 1 mg/kg を超える用量での使用経験がない。	8.　過量投与 臨床試験では、本剤 3.6 mg/kg までの用量が投与されている。本剤の過量投与時に認められた主な症状は、前立腺炎、発熱性好中球減少症、高血糖、敗血症性ショック疑いであり、発熱性好中球減少症及び敗血症性ショック疑いによる死亡例の報告もある。

1.7　同種同効品一覧表
プララトレキサート

	9.　適用上の注意 (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。 (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。 (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。 (4) 本剤は細胞障害性抗がん剤である。投与前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。	9.　適用上の注意 1.　調製時 (1) バイアルは振盪しないこと。また、激しく攪拌しないこと。 (2) 本剤投与時には必要量を注射筒で抜き取り、日局生理食塩液 200mL～250mL に添加する。 (3) 調製時には、日局生理食塩液以外は使用しないこと。 (4) 添加後は静かに混和し、急激な振盪は避けること。 (5) 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。 (6) 他の薬剤との混注はしないこと。 2.　投与経路 必ず静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。 3.　投与時 (1) 本剤は点滴静注用としてのみ用い、急速静注は行わないこと。 (2) 本剤は、2 時間かけて点滴静注すること。	9.　適用上の注意 (1) 溶解 1) 本剤は、1 バイアルに日局注射用水 10.5mL を加えると、濃度 5 ㎎/mL の溶解液になる。溶解の際には、日局注射用水をゆっくりとバイアル内に注入し、泡立てないよう静かに回転させて混和すること。溶解後の液は無色澄明～わずかに乳白色であることを確認する。変色や粒子が認められた場合は使用しないこと。 ＜必要量の計算＞ 必要量(mL)＝1.8(mg/kg)×体重※(kg)/ 5(mg/mL) ※体重が 100 kg を超える場合は 100 kg として計算する。 2) 溶解後速やかに希釈しない場合は、2～8℃（凍結させないこと）で保存し、24 時間以内に投与すること。未使用分は廃棄すること。 (2) 希釈 1) 必要量をバイアルから抜き取り最終濃度が 0.4～1.2 mg/mL となるように日局生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液で希釈する。強く攪拌すると凝集体を形成するおそれがあるので、バッグを静かに回転させて混和すること。他剤と混和してはならない。 2) 希釈後速やかに投与しない場合は、2～8℃（凍結させないこと）で保存し、溶解後から 24 時間以内に投与すること。未使用分は廃棄すること。 (3) 投与時 1) 本剤は点滴静脈内投与し、急速投与は行わないこと。 2) 投与終了後には、ラインを生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液でフラッシュすること。

	10. その他の注意 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。	10. その他の注意 海外臨床試験において本剤に対する中和抗体の産生が報告されている。	10. その他の注意 (1) 臨床試験において本剤に対する抗体の産生が報告されている。 (2) 単回投与毒性試験（ラット）及び反復投与毒性試験（ラット及びサル）において胸腺のリンパ組織枯渇が認められた。 (3) 本剤のリンカーの構成成分であるマレイミドは、細菌突然変異試験法（エームズ試験）において変異原性が認められた。
備考	－	2015 年（平成 27 年）5 月改訂	2015 年（平成 27 年）10 月改訂

プララトレキサート

第 1 部（モジュール 1）:
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

ムンディファーマ株式会社

目次

1.8　添付文書（案）.....3
1.8.1　添付文書（案）.....3
1.8.2　効能・効果及びその設定根拠.....10
1.8.3　用法・用量及びその設定根拠.....11

1.8　添付文書（案）

1.8.1　添付文書（案）

添付文書（案）を以下に示す。

20XX 年 XX 月作成（第 1 版）

規制区分	処方箋医薬品[注1)]
貯法	遮光で冷蔵（2°C～8°C）保管する。
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

注 1）注意－医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号
874291

承認番号	
薬価基準収載	20XX 年 XX 月
販売開始	**20XX 年 XX 月**
国際誕生	2009 年 9 月

その他の抗悪性腫瘍薬

ジフォルタ注射液 20 mg
Difolta Injection 20 mg
プララトレキサート

【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益性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

【禁忌】（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）

【組成・性状】

1 バイアル（1 mL）中の分量

有効成分	プララトレキサート　20 mg	
添加物	等張化剤	塩化ナトリウム　6.3 mg
	pH 調節剤	
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）	

【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、「臨床試験」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

【用法・用量】

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

＜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/μL 以上、2 回目投与時以降は 5 万/μL 以上
好中球数	1,000/μL 以上

*：Grade は NCI-CTCAE v3.0 による。

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

休薬、減量又は中止基準

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

	500/μL 以上 1,000/μL 未満（発熱あり）又は 500/μL 未満	● 1,000/μL以上に回復するまで休薬し、再開する場合の用量は以下の用量とする。 ➢ 持続期間が2週間未満の場合：休薬前と同一用量 ➢ 持続期間が2週間以上（1回目）の場合：20 mg/m^2 ● 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）の場合は、投与中止する。
上記以外	Grade 3	● Grade 1以下に回復するまで休薬し、再開する場合の用量は20 mg/m^{2}とする。 ● 20 mg/m^{2}で再開後に再発した場合には、投与中止する。
	Grade 4	● 投与中止する。

*：Grade は NCI-CTCAE v3.0 による。

5. 本剤による副作用を軽減するため、以下のように葉酸及びビタミン B_{12} 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 B_{12} 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。

【使用上の注意】

1. 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）］

2. 重要な基本的注意

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）

3. 相互作用

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。（【薬物動態】の項参照）

4. 副作用

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）

(1) 重大な副作用[注 2)]

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（4.5%）、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%）、帯状疱疹（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。

(2) その他の副作用[注 2)]

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、頚静脈血栓症、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、咽頭の炎症、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、逆流性喉頭炎、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、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、膵炎、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

	10%以上	5%～10%未満	5%未満	頻度不明
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、頚部痛、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、外陰腟そう痒症、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

	10%以上	5%～10%未満	5%未満	頻度不明
その他	末梢性浮腫、発熱、疲労	無力症、粘膜の炎症	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

注 2)「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）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。

5. 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。

6. 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。]

7. 小児等への投与

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]

8. 過量投与

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。

9. 適用上の注意

(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。

(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。

(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。

(4) 本剤は細胞障害性抗がん剤である。投与前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。

10. その他の注意

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。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

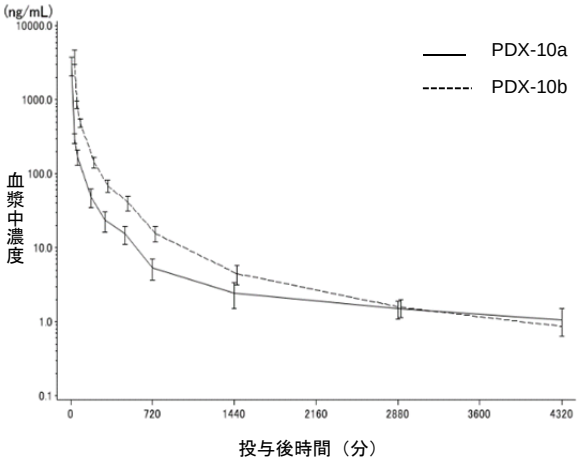
日本人再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫患者 6 例に、ビタミン B_{12} 及び葉酸併用下で、本剤 30 mg/m^2 を 3～5 分間かけて静脈内投与したときの本剤（S-ジアステレオマー（PDX-10a）及び R-ジアステレオマー（PDX-10b））の薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移を以下に示す。いずれのジアステレオマーも、単回投与（第 1 サイクル Visit 1）及び反復投与（第 1 サイクル Visit 6）後の薬物動態パラメータに顕著な差はなく、本剤の週 1 回投与による蓄積はみられなかった。

静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

		C_{max}（g/mL）	AUC_{inf}（ng/mL･分）	CL_{tot}（mL/分）	$t_{1/2}$（分）	$t_{1/2}^{term}$（分）
PDX-10a	単回投与 (N=6)	2945± 2035	94500± 68300	367±170	12±4	1198± 954
	反復投与 (N=5)	2729± 1093	75600± 27500	379±115	10±2	1398± 855
PDX-10b	単回投与 (N=6)	3888± 2094	178000± 78100	166±59.6	20±15	718±435
	反復投与 (N=5)	3754± 985.9	156000± 30600	173±32.6	14±1	1006±503

平均値±標準偏差

$t_{1/2}^{term}$：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
（平均±標準偏差、n=6）

2. 分布

本剤の定常状態における分布容積は 102±138 L（PDX-10a）及び 30.0±20.1 L（PDX-10b）であった。*In vitro* でのヒト血漿蛋白結合率は約 67～86%であった。

3. 代謝

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、本剤の代謝物は検出されず、本剤は広範な代謝を受けないことが示唆された。

4. 排泄

(1) 日本人再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫患者 6 例に、ビタミン B_{12} 及び葉酸併用下で本剤 30 mg/m^2 を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。

(2) 外国人進行癌患者 6 例に本剤 225 mg*（1.85 MBq の ^{14}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。

*承認用法・用量は 30 mg/m^2 を週 1 回 6 週間連続投与し 1 週休薬

5. 腎機能障害患者（外国人における成績）

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を静脈内投与したときの薬物動態パラメータを以下に示す。

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（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

$t_{1/2}^{term}$：終末相半減期

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

*承認用法・用量は 30 mg/m^2 を週 1 回 6 週連続投与し 1 週休薬

6. 薬物相互作用

(1) 外国人進行固形癌患者 17 例に本剤 40mg/m^{2*}とプロベネシド（70 mg/m^2～233 mg/m^2）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。

*承認用法・用量は 30 mg/m^2 を週 1 回 6 週間連続投与し 1 週休薬

(2) *in vitro* 試験において、本剤は MRP3 を強く阻害した（IC_{50} 値 0.3 μmol/L 未満）。

【臨床成績】

1. 国内臨床試験（第 I/II 相試験）

再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫患者*25 例（第 I 相部分：3 例、第 II 相部分：22 例）に、ビタミン B_{12} 及び葉酸併用下で、本剤 30 mg/m^2 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。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 細胞性リンパ腫、非特定型（PTCL-NOS）、血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫（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、形質転換菌状息肉症、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. 海外臨床試験（第 II 相試験）

再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫患者 111 例に、ビタミン B_{12} 及び葉酸併用下で、本剤 30 mg/m^2 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。

【薬効薬理】

作用機序

プララトレキサートは、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る。

【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（JAN） Pralatrexate （INN）

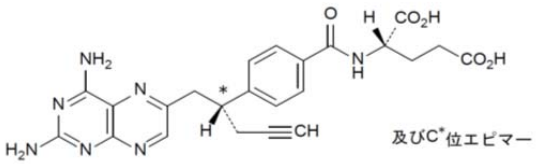
化学名：

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

分子式：$C_{23}H_{23}N_7O_5$

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：216～220ºC

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。

【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。

【承認条件】

【包装】

ジフォルタ注射液 20 mg：1 バイアル

【主要文献及び文献請求先】

【投薬期間制限医薬品に関する情報】

【製造販売業者の氏名又は名称及び住所】

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

1.8.2　効能・効果及びその設定根拠

1.8.2.1　　効能・効果

効能又は効果（案）
再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫

1.8.2.2　　効能・効果の設定根拠

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）の両試験で、再発又は難治性の PTCL 患者に対し、ビタミン B_{12} 及び葉酸補充下で、開始用量として 30 mg/m^2/週を 6 週連続静脈内投与し 7 週目に休薬する 1 サイクル 7 週間の本剤投与を行った。「Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas」（以下 IWC1999 規準）を用いた独立中央判定による奏効割合は、PDX-008 試験では 29%（32/109 例）（95%信頼区間：21～39%）、PDX-JP1 試験では 45.0%（9/20 例）（p<0.001、90%信頼区間：25.9～65.3%）であり、いずれの試験も奏効割合の信頼区間の下限が事前に規定した閾値奏効割合を上回ったことから、再発又は難治性の PTCL に対する本剤の有効性が確認された。

PDX-008 試験での奏効期間の中央値は 306 日（10.1 ヵ月）（95%信頼区間：103 日～推定不能）であり、範囲は 1～673 日であった。PDX-JP1 試験での奏効期間の中央値はデータカットオフ時点で未達であり、奏効持続率は奏効後 148 日時点で 57.1%であった。また、無増悪生存期間の中央値は PDX-008 試験では 106 日（3.5 ヵ月）（95%信頼区間：51～146 日）、PDX-JP1 試験では 150.0 日（5 ヵ月）（95%信頼区間：43.0～183.0 日）であった。

OS の中央値は PDX-008 試験では 14.5 ヵ月間（95%信頼区間：10.6～22.5 ヵ月）であった。PDX-JP1 試験ではデータカットオフ時点で未達であり、生存率はプララトレキサート投与開始後 295 日（10 か月）時点で 69.2%であった。

PDX-008 試験と PDX-JP1 試験で、IWC1999 規準を用いた中央判定に基づく奏効の有無と生存期間との関係について検討したところ、いずれの試験でも非奏効例と比較して奏効例では死亡リスクが低下することが示され、本剤による奏効がその後の生存期間に寄与している可能性が示唆された。

IWC1999 規準を用いた独立中央判定による奏効割合を、被験者背景別（性別、年齢、病型、これまで実施した全身療法の数及び直近の先行治療に対する最良治療効果）に解析した結果、PDX-008 試験及び PDX-JP1 試験のいずれの試験でも、予後不良あるいは治療抵抗性の因子を有する集団を含む、すべての部分集団で一定の奏効割合が示された。

PTCL は国内外いずれにおいても希少疾病であることから、試験の対象となった PTCL の病型によっては、組入れ被験者数が少数又は組み入れられなかったものもあった。これらの病型では本剤の有効性評価は十分ではないものの、PDX-008 試験及び PDX-JP1 試験の結果から本剤が成熟 T 細胞及び NK 細胞腫瘍の増殖を阻害することは明らかであり、本剤の投与経験がない又は少数である病理組織型の PTCL 患者においても、有効性が期待できると考える。

以上のことから、本剤は再発又は難治性の PTCL に対し有望な治療選択肢のひとつであることが示された。

1.8.3 用法・用量及びその設定根拠

1.8.3.1 用法・用量

用法及び用量（案）

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

1.8.3.2 用法・用量の設定根拠

悪性リンパ腫患者に対するプララトレキサートの推奨用法・用量の決定を目的として実施された海外第 I/II 相臨床試験（PDX-02-078 試験）では、当初、固形癌（非小細胞肺癌）患者を対象とした海外試験で検討された投与スケジュール［135 mg/m^2 を週 1 回静脈内投与（1 時間）、隔週投与］が用いられ、以下の所見が認められた。

- 触知可能な病変を有する被験者の多くで、投与 7 日目までに著しい腫瘍縮小を認めたが、投与 15 日目までには腫瘍がベースラインの大きさまで再増殖した。
- Hcy 及び MMA が高値を示す被験者で Grade 3～4 の口内炎が認められた。葉酸及びビタミン B_{12} の補充投与を行うと Hcy 及び MMA が低下し、プララトレキサートの再投与による口内炎の再発はみられなかった。

これらの所見に基づき、本剤の減量、より頻回な投与、ビタミン B_{12} 及び葉酸の併用が望ましいと判断されたことから、治験実施計画書が改訂され、第 I 相臨床試験として、さらに①30 mg/m^2/週の 3/4 週間投与、②30 mg/m^2/週の 6/7 週間投与、③45 mg/m^2/週の 6/7 週間投与の 3 種類の用法・用量が検討された。

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

なお、PDX-008 試験で 30 mg/m^2/週の 6/7 週間投与を開始した 111 例のうち、有害事象によりプララトレキサートの投与を中止した被験者は 26 例（23%）であった。プララトレキサート投与の中止に至った有害事象で 2 例以上に見られた事象は粘膜の炎症（7 例）、血小板減少症（4 例）及び好中球減少症（2 例）であった。また、減量した被験者は 35 例（31.5%）で、主な減量理由は粘膜の炎症（口内炎、食道炎、咽頭の炎症、粘膜の炎症）で 25 例であった。

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

以上の海外試験の結果を受け、日本人再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした国内第 I/II 相臨床試験（PDX-JP1 試験）の第 I 相部分では 30 mg/m^2/週の 6/7 週間投与より投与を開始し、第 1 サイクル中の DLT 発現状況により安全性を確認した。この結果、日本人再発又は難治性の PTCL 患者においても海外試験と同様、推奨用法・用量が 30 mg/m^2/週の 6/7 週間投与であることが示され、第 II 相部分へ移行した。第 II 相部分では、IWC1999 規準での中央判定による奏効割合は 45.0%（9/20 例）（90%信頼区間：25.9%～65.3%）であり、二項検定により本剤の真の奏効割合が閾値奏効割合（10%）を有意に上回ることが示された（$p<0.001$）。

投与中止に至った有害事象は、第 I 相部分で 33.3%（1/3 例、1 件）、第 II 相部分では 22.7%（5/22 例、6 件）に発現した。本剤との因果関係はいずれも「関連あり」と判断された。このうち 4 例 4

件（敗血症、発熱性好中球減少症、口内炎及び腎機能障害が各 1 件）は安全性フォローアップ期間（本剤最終投与後 30 日間）に回復が確認され、残りの 3 例 3 件（薬疹、腹膜炎及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎が各 1 件）は安全性フォローアップ期間終了後に回復が確認された（重複集計）。減量に至った有害事象は、第 I 相部分で 33.3%（1/3 例、1 件）、第 II 相部分では 27.3%（6/22 例、6 件）に発現した。口内炎 6 件及び皮膚潰瘍 1 件が発現し、いずれもプララトレキサートとの因果関係は「関連あり」と判断され、投与中止には至らず回復が確認された。ただし、口内炎により減量した 1 例（被験者番号 JP1-13-07）は、回復後に再び口内炎が発現し、投与中止に至った。

以上のとおり、国内外で実施された再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした試験で、プララトレキサートの 30 mg/m^2/週の 6/7 週間投与は、他に確立した標準治療がない当該患者集団で臨床上意味のある有効性を示し、忍容性が良好であったことから、プララトレキサートの用法・用量を、「通常、成人には、プララトレキサートとして、1 日 1 回 30 mg/m^2（体表面積）を 3～5 分間かけて、週 1 回、静脈内投与する。これを 6 週連続で行い、7 週目は休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定した。

1.8.3.3　使用上の注意及びその設定根拠

本剤の使用上の注意（案）の作成にあたっては、本剤の非臨床及び国内外臨床試験成績のほか、類似薬理作用を有する抗悪性腫瘍剤の添付文書を参考に設定した。

使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
【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。	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。
【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）	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。
<効能・効果に関連する使用上の注意>	
1. 本剤投与の適用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。	国内治験において、再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫患者に対する投与経験しかなく、本剤の有効性及び安全性が確立していないため。
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。	国内治験における成績より本剤の有効性及び安全性を十分に理解し、本剤投与が必要かつ適切と考えられる患者にのみ投与することで患者におけるベネフィットがリスクを上回ると考えられるため。
<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。	国内治験において、本剤と他の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。
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）	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ため、注意喚起を行う。

3.　本剤投与前に患者の状態が以下の基準を満たすことを確認すること。 （表　省略）	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。
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。 （表　省略）	本剤投与開始後の患者の状態に応じ、投与量を調節する指標として休薬、減量又は中止基準を記載する。
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 B_{12} 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 1.0～1.25 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 B_{12} 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。	本剤の作用機序より、葉酸及びビタミン B_{12} を前投与することにより副作用が軽減できるため、米国添付文書及び国内治験プロトコルを参考に左記にて注意喚起を行う。
【使用上の注意】	
1.　慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）	
(1)　重度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）］	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。
(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）］	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、さらに憎悪し重篤な状態を引き起こす恐れがあるため。

2.　重要な基本的注意	
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）	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。
3.　相互作用	
併用注意（併用に注意すること） （表　省略）	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。
4. 副作用 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。主な副作用は、口内炎 66.7%（74 例）、血小板減少症（血小板数減少を含む）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）	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、注意喚起を行うため。
(1)　重大な副作用	
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（4.5%）、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	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 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。

シスチス肺炎（頻度不明）、敗血症（2.7%）、帯状疱疹（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、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（整理食塩液、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。	
(2) その他の副作用 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。（一覧表　省略）	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。
5. 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。	一般的に高齢者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。
6. 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。］ (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。］	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。 本剤のヒト乳汁中への移行については不明であるため。

7. 小児等への投与 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］	低出生体重児、新生児、乳児、幼児、又は小児における安全性は確立していないため。
8. 過量投与 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。	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。
9. 適用上の注意 (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。 (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。 (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。 (4) 本剤は細胞障害性抗がん剤である。投与前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。	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暴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。
10. その他の注意 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。	本剤の非臨床試験の結果に基づき設定した。

なお、本剤の国内外の臨床試験では、これまでに光毒性に関連した重篤な有害事象は報告されていない。海外臨床試験で本剤を投与された被験者（N=794）に発現した非重篤の治療関連有害事象（データカットオフ：2015 年 6 月 30 日）のうち、光感作性／光毒性に関連した皮膚症状は、「日光角化症」が 2 例、「光線過敏性反応」が 2 例で認められ、いずれもグレード 1～2 であった。また、光誘発性の眼症状は、「羞明」が 2 例で認められ、グレード 1～2 であった。国内臨床試験（PDX-JP1 試験）では、光毒性に関連する事象は報告されなかった。このことから、本剤の光毒性の発現はまれで軽度であると考えられた。また、海外の市販後安全性情報として、光毒性に関連した重篤な副作用情報は報告されておらず、米国添付文書では本剤の光毒性に関連した注意喚起等はなされていない。上記より本邦の添付文書では光毒性に関する記載は不要であると判断した。

プララトレキサート

第 1 部（モジュール 1）: 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.9　一般的名称に係る文書

ムンディファーマ株式会社

1.9　一般的名称に係る文書

1.9.1　INN

英名	Pralatrexate
化学名	*N*-{4-[1-(2,4-diaminopteridin-6-yl)pent-4-yn-2-yl]benzoyl}-L-glutamic acid

Recommended INN List 54, WHO Drug Information Vol. 19, No. 3 (2005) に収載されている。

1.9.2　JAN

英名	Pralatrexate
日本名	プララトレキサート
化学名（英語）	*N*-{4-[(2*RS*)-1-(2,4-Diaminopteridin-6-yl)pent-4-yn-2-yl]benzoyl}-L-glutamic acid
化学名（日本語）	*N*-{4-[(2*RS*)-1-(2,4-ジアミノプテリジン-6-イル)ペンタ-4-イン-2-イル]ベンゾイル}-L-グルタミン酸

平成 26 年 11 月 26 日付薬食審査発 1126 第 1 号(厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）により通知された。

プララトレキサート

第 1 部（モジュール 1）

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

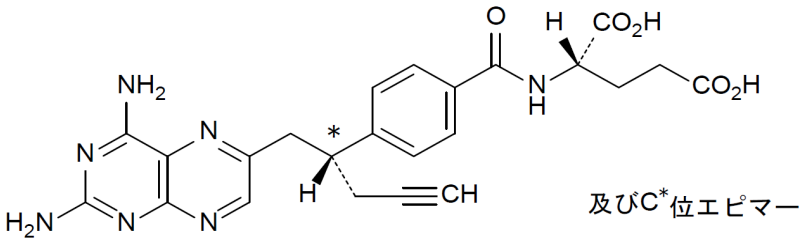
1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

ムンディファーマ株式会社

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

平成 10 年 3 月 18 日医薬審査第 268 号医薬安全局審査管理課長通知「新医薬品の毒薬及び劇薬の指定に関する資料の提出について」に従い作成した。

表 1.10 - 1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	日本名：N-{4-[(2RS)-1-(2,4-ジアミノプテリジン-6-イル)ペンタ-4-イン-2-イル]ベンゾイル}-L-グルタミン酸 （別名　プララトレキサート） 英名：N-{4-[(2RS)-1-(2,4-Diaminopteridin-6-yl)pent-4-yn-2-yl]benzoyl}-L-glutamic acid （別名　Pralatrexate）
構造式	
効能・効果	再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫
用法・用量	通常、成人には、プララトレキサートとして、1 日 1 回 30 mg/m^2（体表面積）を 3～5 分間かけて、週 1 回、静脈内投与する。これを 6 週連続で行い、7 週目は休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：プララトレキサート 製剤：ジフォルタ注射液 20 mg（1 バイアル（1 mL）中、プララトレキサート 20mg 含有）

毒性

単回投与

ビーグル犬（雌雄各 1 匹／群）に、0［リン酸緩衝生理食塩水（PBS)］、3、6 及び 9 mg/kg（60、120 及び 180 mg/m^2）のプララトレキサートを静脈内投与し、単回投与後の毒性を検討した結果，致死量は 3 mg/kg（60 mg/m^2）以下であった。

反復投与

動物種	投与期間	投与経路	投与量	無毒性量	主な所見
ラット（雌雄）	6 ヵ月	静脈内投与	0（PBS)、5、10 及び 25 mg/kg	5 mg/kg	体重の低値、赤血球数等の低値、脾臓重量の高値、精巣重量の低値、肝臓及び脾臓の造血亢進、骨髄細胞減少
ビーグル犬（雌雄）	9 ヵ月	静脈内投与	0（PBS)、0.1、0.3 及び 0.7 mg/kg	0.1 mg/kg	体重の低値、消化管障害、赤血球数等の低値、血小板数の軽度高値、限局的な消化管の変色、大腿骨及び胸骨骨髄での骨髄細胞減少、胸腺萎縮、顎下唾液腺の腺房萎縮、消化管壊死

副作用

国内第 I/II 相 25 例の副作用（発現例数の多い上位 6 事象）

副作用発現率：25／25＝100%

副作用の種類	例数
粘膜の炎症（Grouped）	21
肝機能検査異常（Grouped）	16
血小板減少症（Grouped）	16
貧血（Grouped）	15
リンパ球減少症（Grouped）	13
好中球減少症（Grouped）	11

Grouped：類似事象を再区分した集計

会社

ムンディファーマ株式会社
製剤：輸入

第３部（モジュール３）：品質に関する文書　添付資料一覧

添付資料番号	タ イ ト ル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料/参考資料
3	第３部（モジュール３）：品質に関する文書						
3.2	データ又は報告書						
3.2.S	原薬（Pralatrexate、[redacted]）						
3.2.S.1	一般情報（Pralatrexate、[redacted]）						
3.2.S.1.1	NOMENCLATURE	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.S.1.2	STRUCTURE	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.S.1.3	GENERAL PROPERTIES（Pralatrexate、[redacted]）	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.S.2	製造 （Pralatrexate、[redacted]）						
3.2.S.2.1	MANUFACTURER(S)	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.S.2.2	DESCRIPTION OF MANUFACTURING PROCESS AND PROCESS CONTROLS	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.S.2.3	CONTROL OF MATERIALS	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.S.2.4	CONTROL OF CRITICAL STEPS AND INTERMEDIATES	-	-	-	-		評価資料
3.2.S.2.5	PROCESS VALIDATION AND/OR EVALUATION	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.S.2.6	MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.S.3	特性（Pralatrexate、[redacted]）						
3.2.S.3.1	ELUCIDATION OF STRUCTURE AND OTHER CHARACTERISTICS	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.S.3.2	IMPURITIES	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.S.4	原薬の管理（Pralatrexate、[redacted]）						
3.2.S.4.1	SPECIFICATION（Pralatrexate、[redacted]）	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）（Pralatrexate、[redacted]）						
3.2.S.4.2.1	METHODS SUMMARY	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.S.4.2.2	COMPENDIAL METHODS	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.S.4.2.3	RELATED SUBSTANCES BY HPLC	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.S.4.2.4	C10-DIASTEREOMERS BY HPLC	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.S.4.2.5	CHIRAL PURITY BY HPLC	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.S.4.2.6	PRALATREXATE DRUG SUBSTANCE RESIDUAL SOLVENTS METHOD (ALL SPECIFIED SOLVENTS)	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.S.4.2.7	ASSAY BY HPLC	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.S.4.2.8	elucidation-of-structure-irspectrum batch 09090015 rpra001	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション（Pralatrexate、[redacted]）						
3.2.S.4.3.1	VALIDATION SUMMARY	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.S.4.3.2	COMPENDIAL METHODS	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.S.4.3.3	PRALATREXATE DRUG SUBSTANCE RELATED SUBSTANCES METHOD (HPLC) VALIDATION	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.S.4.3.4	C10 DIASTEREOMERS METHOD (HPLC) VALIDATION	-	-	-	-	-	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料/参考資料
3.2.S.4.3.5	PRALATREXATE DRUG SUBSTANCE C19 CHIRAL PURITY METHOD (HPLC) VALIDATION	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.S.4.3.6	BACTERIAL ENDOTOXINS METHOD VALIDATION	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.S.4.3.7	PRALATREXATE DRUG SUBSTANCE MICROBIAL LIMITS PLATE COUNTING METHOD VALIDATION	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.S.4.3.8	RESIDUAL SOLVENTS METHOD VALIDATION	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.S.4.3.9	PRALATREXATE ASSAY METHOD (HPLC) VALIDATION	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.S.4.3.10	VALIDATION REPORT VR-2115, version 2.0 PRALATREXATE C10 ISOMERS	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.S.4.3.11	VALIDATION REPORT VR-2215, version 1.0 PRALATREXATE CHIRAL PURITY	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.S.4.3.12	VALIDATION REPORT VR-2315, version 3.0 PRALATREXATE RELATED SUBSTANCES AND ASSAY, ADDITIONAL VALIDATION; SPECIFICITY, LINEARITY, REPEATABILITY AND INTERMEDIATE PRECISION	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.S.4.4	ロット分析（Pralatrexate、[redacted]）						
3.2.S.4.4	BATCH ANALYSES	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性（Pralatrexate、[redacted]）						
3.2.S.4.5.1	COMPENDIAL METHODS	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.S.4.5.2	DESCRIPTION, ID AND ASSAY	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.S.4.5.3	RELATED SUBSTANCES	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.S.4.5.4	C10-DIASTEREOMERS	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.S.4.5.5	C19 CHIRAL PURITY	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.S.4.5.6	RESIDUAL SOLVENTS	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.S.4.5.7	TESTS CONSIDERED BUT NOT ADOPTED	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.S.5	標準品又は標準物質（Pralatrexate、[redacted]）						
3.2.S.5.1	REFERENCE STANDARDS OR MATERIALS	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.S.5.2	elucidation-of-structure-1hnmrspectrabatch09090015rpra001.pdf	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.S.5.3	elucidation-of-structure-lcmsspectrabatch09090015rpra001.pdf	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.S.6	容器及び施栓系（Pralatrexate、[redacted]）						
3.2.S.6	CONTAINER CLOSURE SYSTEM	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.S.7	安定性（Pralatrexate、[redacted]）						
3.2.S.7.1	STABILITY SUMMARY AND CONCLUSIONS	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.S.7.2	POST-APPROVAL STABILITY PROTOCOL AND STABILITY COMMITMENT	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.S.7.3	STABILITY DATA	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.P	製剤（ジフォルタ注射液20mg、注射剤）						

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料/参考資料
3.2.P.1	製剤及び処方（ジフォルタ注射液20mg、注射剤）						
3.2.P.1	DOSAGE FORM/COMPOSITION	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.P.2	製剤開発の経緯（ジフォルタ注射液20mg、注射剤）						
3.2.P.2.1	COMPONENTS OF THE DRUG PRODUCT	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.P.2.2	DRUG PRODUCT	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.P.2.3	MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.P.2.4	CONTAINER CLOSURE SYSTEM	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.P.2.5	MICROBIOLOGICAL ATTRIBUTES	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.P.2.6	COMPATIBILITY	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.P.3	製造（ジフォルタ注射液20mg、注射剤）						
3.2.P.3.1	MANUFACTURER(S)	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.P.3.2	BATCH FORMULA	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.P.3.3	DESCRIPTION OF MANUFACTURING PROCESS AND PROCESS CONTROLS	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.P.3.4	CONTROLS OF CRITICAL STEPS AND INTERMEDIATES	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.P.3.5	Process Validation and/or Evaluation	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.P.4	添加剤の管理（ジフォルタ注射液20mg、注射剤）						
3.2.P.4.1	SPECIFICATIONS	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.P.4.2	ANALYTICAL PROCEDURES	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.P.4.3	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.P.4.4	JUSTIFICATION OF SPECIFICATIONS	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.P.4.5	EXCIPIENTS OF HUMAN OR ANIMAL ORIGIN	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.P.4.6	NOVEL EXCIPIENTS	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.P.5	製剤の管理（ジフォルタ注射液20mg、注射剤）						
3.2.P.5.1	SPECIFICATIONS	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）（ジフォルタ注射液20mg、注射剤）						
3.2.P.5.2.1	METHODS SUMMARY	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.P.5.2.2	COMPENDIAL OR STANDARDIZED METHODS	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.P.5.2.3	ID AND ASSAY BY HPLC	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.P.5.2.4	DEGRADATION PRODUCTS BY HPLC (METHOD 2)	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.P.5.2.5	Test Method Pralatrexate (PDX) Injection 20mg/ml IR Identity	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.P.5.2.6	Test Method HPLC Assay and Degradation Product determination for Pralatrexate Injection 20 mg/mL	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.P.5.2.7	Test Method Determination of Osmolality for Pralatrexate (Folotyn)	-	-	-	-	-	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料/参考資料
3.2.P.5.2.8	Test method Determination of the pH-value for Pralatrexate (Folotyn)	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.P.5.2.9	Method Transfer Report - HPLC Assay and Impurities determination for Pralatrexate Injection 20 mg/mL	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.P.5.2.10	FINAL REPORT FOR THE IDENTIFICATION OF PRALATREXATE (PDX) IN PRALATREXATE DRUG PRODUCT BY INFRARED ABSORPTION SPECTROSCOPY	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.P.5.2.11	Transfer Protocol HPLC Assay and Impurity determination for Pralatrexate Injection 20 mg/mL	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション（ジフォルタ注射液20mg、注射剤）						
3.2.P.5.3.1	VALIDATION SUMMARY	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.P.5.3.2	COMPENDIAL METHODS	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.P.5.3.3	IDENTIFICATION (IR)	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.P.5.3.4	DEGRADATION PRODUCTS BY HPLC (HPLC METHOD 2)	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.P.5.3.5	BACTERIAL ENDOTOXINS	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.P.5.3.6	STERILITY	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.P.5.3.7	ASSAY BY HPLC (HPLC METHOD 1)	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.P.5.4	ロット分析（ジフォルタ注射液20mg、注射剤）						
3.2.P.5.4.1	BATCH ANALYSIS	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.P.5.4.2	Certificate of Analysis Pralatrexate Injection 20 mg/mL [1 mL] Batch No.4A006A	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.P.5.5	不純物の特性（ジフォルタ注射液20mg、注射剤）						
3.2.P.5.5	CHARACTERISATION OF IMPURITIES	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性（ジフォルタ注射液20mg、注射剤）						
3.2.P.5.6.1	COMPENDIAL METHODS	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.P.5.6.2	DESCRIPTION, ID AND ASSAY	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.P.5.6.3	DEGRADATION PRODUCTS BY HPLC	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.P.5.6.4	TESTS CONSIDERED BUT NOT ADOPTED	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.P.6	標準品及び標準物質（ジフォルタ注射液20mg、注射剤）						
3.2.P.6	REFERENCE STANDARDS OR MATERIALS	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.P.7	容器及び施栓系（ジフォルタ注射液20mg、注射剤）						
3.2.P.7	CONTAINER CLOSURE SYSTEM	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.P.8	安定性（ジフォルタ注射液20mg、注射剤）						
3.2.P.8.1	STABILITY SUMMARY AND CONCLUSION	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.P.8.2	POST-APPROVAL STABILITY PROTOCOL AND STABILITY COMMITMENT	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.P.8.3	STABILITY DATA	-	-	-	-	-	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料/参考資料
3.2.A	その他						
3.2.A.1	製造施設及び設備（ジフォルタ注射液20mg、注射剤）						
3.2.A.1	3.2.A.1 Facilities and Equipment	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価（ジフォルタ注射液20mg、注射剤）						
3.2.A.2	3.2.A.2 Adventitious Agents Safety Evaluation	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.A.3	新規添加剤						
3.2.A.3	3.2.A.3 Excipients	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.R	各極の要求資料						
3.2.R	3.2.R Regional Information	-	-	-	-	-	評価資料
3.3	参考文献						
3.3.1	Synthesis and Antitumor Activity of [redacted]	-	-	-	海外	[redacted]	参考資料
3.3.2	[redacted] Validation Guide	-	-	-	海外	[redacted]	参考資料
3.3.3	VALIDATION GUIDE [redacted]	-	-	-	海外	[redacted]	参考資料

第４部（モジュール４）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

添付資料番号	タ イ ト ル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料/参考資料
4	第４部（モジュール４）：非臨床試験報告書						
4.2	試験報告書						
4.2.1	薬理試験						
4.2.1.1	効力を裏付ける試験						
	In vitro 試験						
4.2.1.1.1	Growth inhibitory activity of pralatrexate in the NCI-60 cancer cell panel	[redacted]	[redacted]	[redacted] USA	海外（米国）	社内資料 (PDX-P-06069-U)	参考資料
4.2.1.1.2	A new analogue of 10-deazaaminopterin with markedly enhanced curative effects against human tumor xenografts in mice.	Sirotnak F.M	-	-	－	Cancer Chemother Pharmacol 1998;4: 313-8.	参考資料
4.2.1.1.3	Activity of a novel anti-folate (PDX, 10-propargyl 10-deazaaminopterin) against human lymphoma is superior to methotrexate and correlates with tumor RFC-1 Gene	Wang E.S.	-	-	－	Expression. Leukemia & Lymphoma 2003;44:1027-35.	参考資料
4.2.1.1.4	The schedule-dependent effects of the novel antifolate pralatrexate and gemcitabine are superior to methotrexate and cytarabine in models of human non-Hodgkin's lymphoma.	Toner L.E.	-	-	－	Clin Cancer Res 2006;12:924-932.	参考資料
4.2.1.1.5	Cytotoxicity of test article in human hepatocytes, Test article: Pralatrexate (PDX, (RS)-10-propargyl-deazaaminopterin)	[redacted]	[redacted]	[redacted] USA	海外（米国）	社内資料 (PDX-K-06020-U)	評価資料
	In vivo 試験						
4.2.1.1.6	Studies focusing on the antitumor effects of 10-propargyl-10-deazaaminopterin (PDX) comparing different schedules of administrationin in vivo.	[redacted]	[redacted]	[redacted] USA	海外（米国）	社内資料 (PDX-P-03002-M)	評価資料
	その他の薬理試験						
4.2.1.1.7	Cytotoxic activity of pralatrexate and pralatrexate diastereomers against CWR22-RV1 prostate cancer cells	[redacted]	[redacted]	[redacted] USA	海外（米国）	社内資料 (PDX-P-05071-U)	評価資料
4.2.1.1.8	In vitro activity of PDX and Impurity A* in five cancer cell lines.	[redacted]	[redacted]	[redacted] USA	海外（米国）	社内資料 (PDX-P-08068-U)	参考資料
4.2.1.2	副次的薬理作用						
4.2.1.2.1	Comparative effects of MTX and MTX analogue (PDX) administered QD, PO or IV in 17 day rat developing type II collagen arthritis (RTTC/AL-1).	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外（米国）	社内資料 (PDX-P-06031-R)	評価資料
4.2.1.3	安全性薬理試験						
4.2.1.3.1	Pralatrexate (PDX): Single intravenous-dose neurobehavioral study in Sprague-Dawley rats	[redacted]	[redacted]	[redacted] USA	海外（米国）	社内資料 (PDX-T-07037-R)	評価資料

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

添付資料番号	タ イ ト ル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料/参考資料
4.2.1.3.2	Effects of PDX on hERG K+-currents in CHO-K1 cells.	[redacted]	[redacted]	[redacted] Switzerland	海外（スイス）	社内資料 (PDX-T-05018-H)	評価資料
4.2.1.3.3	Effect of (RS)-10-propargyl-10-deazaaminopterine (PDX) on action potential parameters in dog isolated purkinje fibers.	[redacted]	[redacted]	[redacted] USA	海外（米国）	社内資料 (PDX-T-04005-D)	評価資料
4.2.1.3.4	Pralatrexate (PDX): A cardiovascular safety pharmacology and respiratory function study in beagle dogs.	[redacted]	[redacted]	[redacted] USA	海外（米国）	社内資料 (PDX-T-07036-D)	評価資料
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験						
	該当資料なし	－	－	－	－	－	－
4.2.1.5	その他の薬理試験						
	該当資料なし	－	－	－	－	－	－
4.2.2	薬物動態試験						
4.2.2.1	分析法及びバリデーション報告書						
4.2.2.1.1	Validation of a method for the determination of PDX nantiomers in mouse plasma	[redacted]	[redacted]	[redacted] USA	海外（米国）	社内資料 (PDX-K-08057-M)	評価資料
4.2.2.1.2	Validation of a method for the determination of PDX enantiomers in rat plasma and urine	[redacted]	[redacted]	[redacted] USA	海外（米国）	社内資料 (PDX-K-05012-R)	評価資料
4.2.2.1.3	Validation of a method for the determination of PDX enantiomers in Rabbit Plasma	[redacted]	[redacted]	[redacted] USA	海外（米国）	社内資料 (PDX-K-08056-B)	評価資料
4.2.2.1.4	Validation of a method for the determination of PDX enantiomers in canine plasma and urine	[redacted]	[redacted]	[redacted] USA	海外（英国）	社内資料 (PDX-K-05011-D)	評価資料
4.2.2.1.5	Validation of an LC/MS/MS method for the quantitation of Impurity A* in canine plasma	[redacted]	[redacted]	[redacted] USA	海外（米国）	社内資料 (PDX-K-08070-D)	評価資料
4.2.2.2	吸収						
4.2.2.2.1	PDX (10-propargyl-10-dazaaminopterin): Pharmacokinetic study of PDX following intravenous administration to male and female Sragues Dawley rats	[redacted]	[redacted]	[redacted] USA	海外（米国）	社内資料 (PDX-K-05010-R)	評価資料

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

添付資料番号	タ イ ト ル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料/参考資料
4.2.2.2.2	PDX (10-propargyl-10-deazaaminopterin): Pharmacokinetic study of PDX fllowing intravenous administration to male and female beagle dogs	[redacted]	[redacted]	[redacted] USA	海外（米国）	社内資料 (PDX-K-05009-D)	評価資料
4.2.2.3	分布						
4.2.2.3.1	[^{14}C]-PDX: Tissue distribution and excretion in the pigmented rat	[redacted]	[redacted]	[redacted] UK	海外（英国）	社内資料 (PDX-K-10077R)	評価資料
4.2.2.3.2	Mass balance and tissue distribution of 14C-PDX administered intravenously in male and female Sprague Dawley rats	[redacted]	[redacted]	[redacted] USA	海外（米国）	社内資料 (PDX-K-07052-R)	評価資料
4.2.2.3.3	Equilibrium dialysis	[redacted]	[redacted]	[redacted] USA	海外（米国）	社内資料 (PDX-K-06029-U)	評価資料
4.2.2.3.4	In vitro binding of pralatrexate to human plasma proteins	[redacted]	[redacted]	[redacted] France	海外（フランス）	社内資料 (PDX-K-08066-U)	評価資料
4.2.2.3.5	In vitro study of binding and partitioning of pralatrexate into human red blood cells	[redacted]	[redacted]	[redacted] France	海外（フランス）	社内資料 (PDX-K-08067-U)	評価資料
4.2.2.3.6	Evaluation of the brain penetration potential of methotrexate and 10-propargyl-10-deazaaminopterin (PDX) via in situ rat brain perfusion.	[redacted]	[redacted]	[redacted] USA	海外（米国）	社内資料 (PDX-P-03001-R)	評価資料
4.2.2.4	代謝						
4.2.2.4.1	Metabolic profiling of PDX in pooled human S9 fractions.	[redacted]	[redacted]	[redacted] USA	海外（米国）	社内資料 (PDX-K-08061-U)	評価資料
4.2.2.4.2	Evaluation of metabolic stability of pralatrexate (PDX) in human hepatocytes and human liver microsomes.	[redacted]	[redacted]	[redacted] USA	海外（米国）	社内資料 (PDX-K-07030-U)	評価資料
4.2.2.4.3	Identifying metabolites of the customer's test compound in pooled human liver microsomal incubates using LC-MS/MS	[redacted]	[redacted]	[redacted] USA	海外（米国）	社内資料 (PDX-K-06028-U)	評価資料
4.2.2.4.4	Cytochrome P450 phenotyping of PDX using chemical inhibitors and CDNA expressed supersomes	[redacted]	[redacted]	[redacted] USA	海外（米国）	社内資料 (PDX-K-08062-U)	評価資料
4.2.2.5	排泄						

添付資料番号	タ イ ト ル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料/参考資料
4.2.2.5.1	Mass balance (including CO_2 capture) of ^{14}C-PDX administered intravenously in male and female Sprague Dawley rats.	[redacted]	[redacted]	[redacted] USA	海外（米国）	社内資料 (PDX-K-07053-R)	評価資料
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）						
4.2.2.6.1	Equilibrium dialysis	[redacted]	[redacted]	[redacted] USA	海外（米国）	社内資料 (PDX-K-07043-U)	評価資料
4.2.2.6.2	Evaluation of the ability of PDX for displacement of bound reference compounds from human plasma proteins using an ultrafiltration assay/	[redacted]	[redacted]	[redacted] USA	海外（米国）	社内資料 (PDX-K-07049-U)	評価資料
4.2.2.6.3	Evaluation of P450 inhibition potential of pralatrexate (PDX) in human liver microsomes.	[redacted]	[redacted]	[redacted] USA	海外（米国）	社内資料 (PDX-K-07032-U)	評価資料
4.2.2.6.4	Drug-drug interaction study: Evaluation of CYP450 inhibition potential of pralatrexate (PDX) in cDNA-expressed CYP450 isoforms.	[redacted]	[redacted]	[redacted] USA	海外（米国）	社内資料 (PDX-K-07033-U)	評価資料
4.2.2.6.5	Determination of the PDX Ki value on CYP2C19.	[redacted]	[redacted]	[redacted] USA	海外（米国）	社内資料 (PDX-K-07044-U)	評価資料
4.2.2.6.6	Evaluation of time-dependent inhibition of pralatrexate for CYP2C19 enzyme activity in human liver microsomes by IC50 shift approach.	[redacted]	[redacted]	[redacted] USA	海外(米国)	社内資料 (PDX-K-11090-U)	評価資料
4.2.2.6.7	Determination of IC50 of pralatrexate for CYP2B6 enzyme activity in human liver microsomes.	[redacted]	[redacted]	[redacted] USA	海外（米国）	社内資料 (PDX-K-11089-U)	評価資料
4.2.2.6.8	Induction assessment of CYP1A2, 3A4, and 2C19 by PDX in fresh human hepatocytes.	[redacted]	[redacted]	[redacted] USA	海外（米国）	社内資料 (PDX-K-08060-U)	評価資料
4.2.2.6.9	Assessment of PDX as a Substrate and an Inhibitor of P-glycoproteins in Different Cell Systems	[redacted]	[redacted]	[redacted] USA	海外（米国）	社内資料 (PDX-K-08059-U)	評価資料
4.2.2.6.10	In vitro assessment of the substrate, and inhibition potentioal of pralatrexate and methotrexate with membrane vesicles transfected with efflux transporters.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外（米国）	社内資料 (PDX-K-10078-U)	参考資料
4.2.2.6.11	In vitro assessment of substrate potential of pralatrexate for efflux transporters in membrane vesicles.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外（米国）	社内資料 (PDX-K-10081-U)	参考資料
4.2.2.6.12	In vitro assessment of substrate and inhibitory potential of pralatrexate and methotrexate to OATP1B1 in a stably transfected cell line.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外（米国）	社内資料 (PDX-K-10080-U)	参考資料
4.2.2.6.13	Assessment of OAT1, OAT3, OCT2 and OATP1B3 transport kinetics of pralatrexate and methotrexate	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外（米国）	社内資料 (PDX-K-11088-U)	評価資料
4.2.2.6.14	The determination of IC50 values for pralatrexate against human OAT1, OAT3, OCT2 and OATP1B3 mediated transport of substrate.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外（米国）	社内資料 (PDX-K-11084-U)	評価資料
4.2.2.7	その他の薬物動態試験						

添付資料番号	タ イ ト ル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料/参考資料
4.2.2.7.1	該当資料なし	-	-	-	-		-
4.2.3	毒性試験						
4.2.3.1	単回投与毒性試験（動物種、投与経路順に）						
4.2.3.1.1	Intravenous doses range study of PDX in beagle dogs.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外（米国）	社内資料 (PDX-T-05008-D)	参考資料
4.2.3.2	反復投与毒性試験						
4.2.3.2.1	Intravenous dose range study of PDX in Sprague Dawley rats.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外（米国）	社内資料 (PDX-T-05013-R)	参考資料
4.2.3.2.2	Pralatrexate (PDX): Intravenous dose-range finding study in Sprague Dawley rats.	[redacted]	[redacted]	[redacted] USA	海外(米国)	社内資料 (PDX-T-07039-R)	参考資料
4.2.3.2.3	Pralatrexate (PDX): A six-month intravenous toxicity and toxicokinetic study in Sragues Dawley rats with a two-week recovery interval.	[redacted]	[redacted]	[redacted] USA	海外（米国）	社内資料 (PDX-T-07034-R)	評価資料
4.2.3.2.4	PDX (10-propargyl-10-deazaaminopterin): 8-week intravenous dose-range toxicity study in male and female beagle dogs.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外（米国）	社内資料 (PDX-T-05015-D)	参考資料
4.2.3.2.5	Pralatrexate (PDX): Intravenous dose-range finding toxicity study in beagle dogs.	[redacted]	[redacted]	[redacted] USA	海外（米国）	社内資料 (PDX-T-07035-D)	参考資料
4.2.3.2.6	Pralatrexate (PDX): A nine-month intravenous toxicity and toxicokinetic study in beagle dogs with a four-week recovery interval.	[redacted]	[redacted]	[redacted] USA	海外（米国）	社内資料 (PDX-T-07054-D)	評価資料
4.2.3.3	遺伝毒性試験						
4.2.3.3.1	*In vitro* 試験						
4.2.3.3.1.1	Evaluation of PDX in the *Salmonella thphimurium/Escherichia coli* plate incorporation mutation assay in the presence and absence of induced rat liver S-9.	[redacted]	[redacted]	[redacted] USA	海外（米国）	社内資料 (PDX-T-06021-I)	参考資料
4.2.3.3.1.2	Test for chemical induction of chromosome aberrations in cultured chinese hamster ovary (CHO) cells with and without metabolic Activation.	[redacted]	[redacted]	[redacted] USA	海外（米国）	社内資料 (PDX-T-06022-H)	参考資料
4.2.3.3.1.3	Pralatrexate: Bacterial reverse mutation assay	[redacted]	[redacted]	[redacted] UK	海外（英国）	社内資料 (16013T)	評価資料
4.2.3.3.2	*In vivo* 試験						
4.2.3.3.2.1	In vivo test for chemical induction of micronucleated polychromatic erythrocytes in mouse bone marrow cells	[redacted]	[redacted]	[redacted] USA	海外（米国）	社内資料 (PDX-T-06023-M)	参考資料
4.2.3.3.2.2	Pralatrexate: Dose range-finder to support a rat bone marrow micronucleus assay	[redacted]	[redacted]	[redacted] UK	海外（英国）	社内資料 (16015T)	参考資料
4.2.3.4	がん原性試験						
	該当資料なし	–	–	–	–	–	–
4.2.3.5	生殖発生毒性試験						
4.2.3.5.1	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	–	–	–	–	–	–
4.2.3.5.2	胚・胎児発生に関する試験						

添付資料番号	タ イ ト ル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料/参考資料
4.2.3.5.2.1	Pralatrexate (PDX): Intravenous-dose range study for effects on embryo-fetal development in Sprague Dawley rats.	[redacted]	[redacted]	[redacted] USA	海外（米国）	社内資料 (PDX-T-07048-R)	評価資料
4.2.3.5.2.2	Pralatrexate (PDX): Intravenous study for effects on embryo-fetal development in Sprague Dawley rats	[redacted]	[redacted]	[redacted] USA	海外（米国）	社内資料 (PDX-T-07050-R)	評価資料
4.2.3.5.2.3	Pralatrexate (PDX): Intravenous-dose range study for effects on embryo-fetal dvelopment in New Zealand White rabbits.	[redacted]	[redacted]	[redacted] USA	海外（米国）	社内資料 (PDX-T-07047-B)	評価資料
4.2.3.5.2.4	Pralatrexate (PDX): Intravenous study for effects on embryo-fetal development in New Zealand White rabbits	[redacted]	[redacted]	[redacted] USA	海外（米国）	社内資料 (PDX-T-07051-B)	評価資料
4.2.3.5.3	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験						
4.2.3.5.3.1	該当資料なし	-	-	-	-	-	−
4.2.3.6	局所刺激性試験						
4.2.3.6.1	Perivascular and intradermal injection effects of PDX in Sprague Dawley rats	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外（米国）	社内資料 (PDX-T-04003-R)	参考資料
4.2.3.7	その他の毒性試験						
4.2.3.7.1	抗原性試験						
	該当資料なし	−	−	−	−	−	−
4.2.3.7.2	免疫毒性試験						
	該当資料なし	−	−	−	−	−	−
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験						
	該当資料なし	−	−	−	−	−	−
4.2.3.7.4	依存性試験						
	該当資料なし	−	−	−	−	−	−
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験						
	該当資料なし	−	−	−	−	−	−
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験						
4.2.3.7.6.1	Impurity A* : Intravenous dose-range finding toxicity study in beagle dogs/	[redacted]	[redacted]	[redacted] USA	海外（米国）	社内資料 (PDX-T-08063-D)	参考資料
4.2.3.7.6.2	Impurity A* : A six-week intravenous toxicity and toxicokinetic study in beagle dogs with a two-week recovery period.	[redacted]	[redacted]	[redacted] USA	海外（米国）	社内資料 (PDX-T-08064-D)	評価資料
4.2.3.7.7	その他の試験						
	該当資料なし						
4.3	参考文献						
4.3.1	Low-dose methotrexate: a mainstay in the treatment of rheumatoid arthritis	Cronstein BN	-	-	-	Pharmacol Rev 2005; 57(2):163-72.	−
4.3.2	Characteristics of the formation and membrane transport of 7-hydroxymethotrexate in freshly isolated rabbit hepatocytes.	Fabre G	-	-	-	Cancer Res 1985;45(3):1086-91.	−
4.3.3	Toxicity, elimination, and metabolism of 10-ethyl-10-deazaaminopterin in rats and dogs.	Fanucchi MP	-	-	-	Cancer Res 1987;47(9):2334-9.	−

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

添付資料番号	タ イ ト ル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料/参考資料
4.3.4	Variation of hepatic methotrexate 7-hydroxylase activity in animala and humans.	Kitamura S	-	-	-	IUBMB Life 1999;48(6):607-11.	−
4.3.5	Phse I trial and clinical pharmacological evaluation of 10-ethyl-10-deazaaminopterin in adult patients with advanced cancer.	Kiris MG	-	-	-	Cancer Res 1988;48(19):5573-9.	−
4.3.6	Methotrexate is excreted into the bile by canalicular multispecific organic anion transporter in rats.	Masuda M	-	-	-	Cancer Res 1997;57(16):3506-10.	−
4.3.7	Anticancer antifolates: current status and future direction.	McGuire J.J.	-	-	-	Curr Pharm Des 2003;9(31):2593-613.	−
4.3.8	Differing specificities for 4-aminofolate analogues of folypolyglutamyl synthetase from tumors and proliferative intestinal epithelium of the mouse with significance for selective antitumor action.	Rumberger BG	-	-	-	Cancer Res 1990;50:4639-43.	−
4.3.9	Correlates of folate analog transport, pharmacokinetics and selective antitumor action	Sirotnak FM	-	-	-	Pharmacol Ther 1980;8:71-103.	−
4.3.10	Methotrexate in rheumatoid arthritis.	Swierkot J	-	-	-	Pharmacol Rep 2006;58(4):473-92.	−
4.3.11	Pfizer. Methotrexate Solution for injection. Material Safety Data Sheet. PZ00135. 2012	-	-	-	-	-	-
4.3.12	Lilly. ALIMTA. Safety Data Sheet: 2010	-	-	-	-	-	-

第５部（モジュール５）臨床試験報告書　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料/参考資料	試験実施期間（*データカットオフ日）
5	第５部（モジュール５）：臨床試験報告書			
5.2	全臨床試験一覧表	－	-	-
5.3	臨床試験報告書			
5.3.1	生物薬剤学試験報告書			
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書			
5.3.1.1.1	該当資料なし	－	-	-
5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書			
5.3.1.2.1	該当資料なし	－	-	-
5.3.1.3	In vitro - in vivoの関連を検討した試験報告書			
5.3.1.3.1	該当資料なし	－	-	-
5.3.1.4	生物学的及び理化学的分析法検討報告書			
5.3.1.4.1	Validation of a Method for the Determination of PDX Enantiomers in Human Plasma and Urine	社内資料（PDX-K-05014-U)	-	-
5.3.1.4.2	FULL VALIDATION OF AN LC-MS/MS ASSAY FOR PRALATREXATE DIASTEREOMERS IN HUMAN SODIUM HEPARIN PLASMA	社内資料（PDX-K-09074-U)	-	-
5.3.1.4.3	FULL VALIDATION OF AN LC-MS/MS ASSAY FOR PRALATREXATE DIASTEREOMERS IN HUMAN URINE	社内資料（PDX-K-09076-U)	-	-
5.3.1.4.4	Validation of a Method for the Determination of PDX Enantiomers in Human Hepatocyte Solutions	社内資料（PDX-K-06026-U)	-	-
5.3.1.4.5	Validation of a Method for the Determination of PDX Enantiomers in Human Hepatic Microsomal Solutions and Test Article Solutions	社内資料（PDX-K-06024-U)	-	-
5.3.1.4.6	Validation of a Method for the Determination of Taxotere in Human Plasma Using LC/MS/MS	社内資料（PDX-K-06027-U)	-	-
5.3.1.4.7	EVALUATION OF THE STABILITY OF PDX ENANTIOMERS IN HUMAN WHOLE BLOOD STORED REFRIGERATED	社内資料（PDX-K-06025-U)	-	-
5.3.1.4.8	Preparation of Matrix Solutions for Analytical Chemistry for the Evaluation of Metabolic Stability of Test Article in Human Hepatocytes and Human Liver Microsomes	社内資料（PDX-K-06019-U)	-	-
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書			
5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書			
5.3.2.1.1	該当資料なし	－	-	-
5.3.2.2	肝代謝及び薬物相互作用試験報告書			
5.3.2.2.1	該当資料なし	－	-	-
5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書			
5.3.2.3.1	該当資料なし	－	-	-
5.3.3	臨床薬物動態（PK）試験報告書			

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料/参考資料	試験実施期間（*データカットオフ日）
5.3.3.1	健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書			
5.3.3.1.1	該当資料なし	–	-	-
5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書			
5.3.3.2.1	A Phase 1 Open-label Study of (RS)-10-Propargyl-10-Deazaaminopterin (PDX) with Vitamin B12 and Folic Acid Supplementation in Patients with Previously-treated Advanced Non-small Cell Lung Cancer	社内資料（PDX-007）	参考資料	20[redacted] - 20[redacted]*（20[redacted]年[redacted]月試験終了）
5.3.3.2.2	A Phase 1 Study for the Evaluation of Excretion (Mass Balance) and Pharmacokinetics (PK) of Pralatrexate in Patients with Advanced Cancer	社内資料（PDX-016）	参考資料	20[redacted] - 20[redacted]
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書			
5.3.3.3.1	An Open-label, Phase 1 Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Pralatrexate in Relapsed/Refractory Advanced Solid Tumor or Advanced Lymphoma/Myeloma Patients with Mild, Moderate, and Severe Renal Impairment	社内資料（PDX-019）	参考資料	20[redacted] - 20[redacted]
5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書			
5.3.3.4.1	A Phase 1 Study of 10-Propargyl-10-Deazaaminopterin (PDX) Plus a Taxane (Paclitaxel or Docetaxel) in Patients with Advanced Cancer	社内資料（PDX-99-083）	参考資料	19[redacted] - 20[redacted]
5.3.3.4.2	Phase 1 and Clinical Pharmacologic Study of 10-Propargyl-10-Deazaaminopterin (PDX) in Combination with Probenecid in Adults with Advanced Solid Tumors	社内資料（PDX-01-014）	参考資料	20[redacted] - 20[redacted]
5.3.3.5	ポピュレーションPK試験報告書			
5.3.3.5.1	ポピュレーションPK試験報告書	社内資料	参考資料	-
5.3.4	臨床薬力学（PD）試験報告書			
5.3.4.1	健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書			
5.3.4.2	患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書			
5.3.4.2.1	ecg-report	社内資料	参考資料	-
5.3.5	有効性及び安全性試験報告書			
5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書			
5.3.5.2	非対照試験報告書			
5.3.5.2.1	日本人再発・難治性末梢性T細胞リンパ腫患者を対象としたPDXの第I / II相臨床試験	社内資料（PDX-JP1）	評価資料	20[redacted] - 20[redacted]*（進行中）
5.3.5.2.2	A Multi-center, Phase 2, Open-label Study of (RS)-10-Propargyl-10-Deazaaminopterin (Pralatrexate) with Vitamin B12 and Folic Acid Supplementation in Patients with Relapsed or Refractory Peripheral T-cell Lymphoma	社内資料（PDX-008）	評価資料	2006/8/24 - 20[redacted]*（20[redacted]年[redacted]月試験終了）
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書			
5.3.5.3.1	Integrated Pharmacokinetic Analyses Report	社内資料	参考資料	-
5.3.5.3.2	Overseas CTD M274 Clinical Summary Safety Addendum	社内資料	参考資料	-
5.3.5.4	その他の試験報告書			
5.3.5.4.1	A Phase 1/2 Study of 10-propargyl-10-deazaaminopterin (PDX) in Relapsed or Refractory Aggressive Lymphoproliferative Malignancies	社内資料（PDX-02-078）	参考資料	20[redacted] - 20[redacted]
5.3.5.4.2	A Multi-center, Randomized, Phase 3 Study of Sequential Pralatrexate Versus Observation in Patients with Previously Undiagnosed Peripheral Tcell Lymphoma Who Have Achieved an Objective Response Following Initial Treatment with CHOPbased Chemotherapy	社内資料（PDX-017）	参考資料	20[redacted] - 20[redacted]

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料/参考資料	試験実施期間（*データカットオフ日）
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書			
5.3.6.1	2nd Periodic Benefit-Risk Evaluation Report for Folotyn (Pralatrexate Injection)	社内資料	-	-
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録			
5.3.7.1	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	-	-	-
5.3.7.2	実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表	-	-	-
5.3.7.3	実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	-	-	-
5.3.7.4	実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	-	-	-
5.3.7.5	実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図	-	-	-
5.4	参考文献			
5.4.1	Aherne GW, Piall E, Marks V, et al. Prolongation and enhancement of serum methotrexate concentrations by probenecid.	Br Med J 1978;1(6120):1097-9.	-	-
5.4.2	Alici S, Bavbek S, Basaran M, Onat H. Prognostic factors in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma without complete response to first-line therapy.	Adv Ther. 2006 Jul-Aug;23(4):534-42.	-	-
5.4.3	Aoki R, Karube K, Sugita Y, et al. Distribution of malignant lymphoma in Japan: analysis of 2260 cases, 2001-2006.	Pathol Int. 2008 Mar;58(3):174-82.	-	-
5.4.4	Azzoli C.G., Krug L.M., Gomez J., Miller V.A., Kris M.G., Ginsberg M.S., Henry R., Jones J., Tyson L., Dunne M., Pizzo B., Farmer A., Venkatraman E., Steffen R. & Sirotnak F.M. A phase 1 study of pralatrexate in combination with paclitaxel or docetaxel in patients with advanced solid tumors.	Clin Cancer Res 2007;13:2692-8.	-	-
5.4.5	Baxmann AC, De O G Mendonça C, Heilberg IP. Effect of vitamin C supplements on urinary oxalate and pH in calcium stone-forming patients.	Kidney Int 2003;63(3):1066-71.	-	-
5.4.6	Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group.	J Clin Oncol. 1999 Apr;17(4):1244-53.	-	-
5.4.7	Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. International Harmonization Project on Lymphoma, revised response criteria for malignant lymphoma.	J Clin Oncol. 2007 Feb 10;25(5):579-86.	-	-
5.4.8	Chihara D, Ito H, Matsuda T, et al. Differences in incidence and trends of haematological malignancies in Japan and the United States.	Br J Haematol. 2014 Feb;164(4):536-45.	-	-
5.4.9	Cohen MH, Johnson JR, Justice R, et al. FDA drug approval summary: nelarabine (Arranon) for the treatment of T-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma.	Oncologist. 2008 Jun;13(6):709-14.	-	-
5.4.10	Dang NH, Pro B, Hagemeister FB, et al. Phase II trial of denileukin diftitox for relapsed/refractory T-cell non-Hodgkin lymphoma.	Br J Haematol. 2007; 136:439-47.	-	-
5.4.11	Dueck GS, Chua N, Prasad A, et al. Activity of lenalidomide in phase II trial for T-cell lymphoma: Report on the first 24 cases.	J Clin Oncol.2009; 27:8524.	-	-
5.4.12	Enblad G, Hagberg H, Erlanson M, et al. A pilot study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) therapy for patients with relapsed or chemotherapy-refractory peripheral T-cell lymphomas.	Blood. 2004;103:2920-4.	-	-
5.4.13	Fabre G, Fabre I, Gewirtz DA, et al. Characteristics of the formation and membrane transport of 7-hydroxymethotrexate in freshly isolated rabbit hepatocytes.	Cancer Res 1985;45(3):1086-91.	-	-
5.4.14	Fanucchi MP, Kinahan JJ, Samuels LL, et al. Toxicity, elimination, and metabolism of 10-ethyl-10-deazaaminopterin in rats and dogs.	Cancer Res 1987;47(9):2334-9.	-	-

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料/参考資料	試験実施期間（*データカットオフ日）
5.4.15	Foss FM, Zinzani PL, Vose JM, et al. Peripheral T-cell lymphoma.	Blood. 2011 Jun 23;117(25):6756-67.	-	-
5.4.16	Fury MG, Krug LM, Azzoli CG, et al. A phase I clinical pharmacologic study of pralatrexate in combination with probenecid in adults with advanced solid tumors.	Cancer Chemother Pharmacol 2005:1-7.	-	-
5.4.17	Ishida T, Inagaki H, Utsunomiya A, et al. CXC chemokine receptor 3 and CC chemokine receptor 4 expression in T-cell and NK-cell lymphomas with special reference to clinicopathological significance for peripheral T-cell lymphoma, unspecified.	Clin Cancer Res. 2004 Aug 15;10(16):5494-500.	-	-
5.4.18	Johnson JR, Williams G, Pazdur R. End points and United States Food and Drug Administration approval of oncology drugs.	J Clin Oncol. 2003 Apr 1;21(7):1404-11.	-	-
5.4.19	Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations.	J Amer Stat Assoc 1958; 53, 457-81.	-	-
5.4.20	Kitamura S, Sugihara K, Nakatani K, et al. Variation of hepatic methotrexate 7-hydroxylase activity in animals and humans.	IUBMB Life 1999;48(6):607-11.	-	-
5.4.21	Kris MG, Kinahan JJ, Gralla RJ, et al. Phase I trial and clinical pharmacological evaluation of 10-ethyl-10- deazaaminopterin in adult patients with advanced cancer.	Cancer Res 1988;48(19):5573-9.	-	-
5.4.22	Krug LM, Ng KK, Kris MG, et al. Phase I and pharmacokinetic study of 10-propargyl-10-deazaaminopterin, a new antifolate.	Clin Cancer Res. 2000 Sep;6(9):3493-8.	-	-
5.4.23	Lymphoma Study Group of Japanese Pathologists. The World Health Organization classification of malignant lymphomas in Japan: Incidence of recently recognized entities.	Pathol Int. 2000;50:696-702.	-	-
5.4.24	Mak V, Hamm J, Chhanabhai M, et al. Survival of Patients With Peripheral T-Cell Lymphoma After First Relapse or Progression: Spectrum of Disease and Rare Long-Term Survivors.	J Clin Oncol. 2013 Jun 1;31(16):1970-6.	-	-
5.4.25	Mann BS, Johnson JR, Cohen MH, et al. FDA Approval Summary: Vorinostat for Treatment of Advanced Primary Cutaneous T-Cell Lymphoma.	Oncologist. 2007 Oct;12(10):1247-52.	-	-
5.4.26	National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Non-Hodgkin's Lymphomas Version 2.2016	http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf	-	-
5.4.27	Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma.	Blood. 1997 Jun1;89(11):3909-18.	-	-
5.4.28	Package insert for ISTODAX (romidepsin)	-	-	-
5.4.29	Pohlman B, Advani R, Duvic M, et al. Final results of a phase II trial of belinostat (PXD101) in patients with recurrent or refractory peripheral or cutaneous T-cell lymphoma.	Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). 2009;114:Abstract 920.	-	-
5.4.30	Rodriguez-Abreu D, Filho VB, Zucca E. Peripheral T-cell lymphomas, unspecified (or not otherwise specified): a review.	Hematol Oncol. 2008 Mar;26(1):8-20.	-	-
5.4.31	Savage KJ, Harris NL, Vose JM, et al. ALK- anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project.	Blood. 2008 Jun 15;111(12):5496-504.	-	-
5.4.32	Schein PS, Chabner BA, Canellos GP, Y, et al. Results of combination chemotherapy of non-Hodgkin's lymphoma.	Br J Cancer Suppl. 1975 Mar;2:465-73.	-	-

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料/参考資料	試験実施期間（*データカットオフ日）
5.4.33	Schmitz N, Trümper L, Ziepert M, et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group.	Blood. 2010 Nov 4;116(18):3418-25.	-	-
5.4.34	Sehouli J1, Stengel D, Oskay G, et al. A phase II study of topotecan plus gemcitabine in the treatment of patients with relapsed ovarian cancer after failure of first-line chemotherapy.	Ann Oncol. 2002 Nov;13(11):1749-55.	-	-
5.4.35	Sirotnak F.M, DeGraw J.I, Colwell W.T, Piper J.R, A new analogue of 10- deazaaminopterin with markedly enhanced curative effects against human tumor xenografts in mice.	Cancer Chemother Pharmacol. 1998;42(4):313-8.	-	-
5.4.36	Sirotnak FM, DeGraw JI, Moccio DM, Samuels LL, Goutas LJ. New Folate Analogs of the 10-Deaza-Aminopterin Series. Basis for Structural Design and Biochemical and Pharmacologic Properties.	Cancer Chemother Pharmacol. 1984;12(1):18-25.	-	-
5.4.37	Sirotnak FM, Moccio DM, Hancock CH, et al. Improved methotrexate therapy of murine tumors obtained by probenecid-mediated pharmacological modulation at the level of membrane transport.	Cancer Res 1981;41(10):3944-9.	-	-
5.4.38	Sirotnak FM, Schmid FA, Samuels LL, DeGraw JI. 10-Ethyl-10-Deaza-Aminopterin: Structural Design and Biochemical, Pharmacologic, and Antitumor Properties.	NCI Monogr. 1987;5:127-31.	-	-
5.4.39	Sirotnak FM, Wendel HG, Bornmann WG, et al. Co-administration of probenecid, an inhibitor of a cMOAT/MRP-like plasma membrane ATPase, greatly enhanced the efficacy of a new 10- deazaaminopterin against human solid tumors in vivo.	Clin Cancer Res 2000;6(9):3705-12.	-	-
5.4.40	Vose J, Amitage J, Weisenburger D, International T-cell Lymphoma Project. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes.	J Clin Oncol. 2008 Sep 1;26(25):4124-30.	-	-
5.4.41	Walling J, From methotrexate to pemetrexed and beyond. A review of the pharmacodynamic and clinical properties of antifolates.	Invest New Drugs. 2006 Jan;24(1):37-77.	-	-
5.4.42	Yared J, Kimball A. The role of high dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: a review of the literature and new perspectives.	Cancer Treat Rev. 2013 Feb;39(1):51-9.	-	-
5.4.43	Zinzani PL, Venturini F, Stefoni V, et al. Gemcitabine as single agent in pretreated T-cell lymphoma patients: evaluation of the long-term outcome.	Ann Oncol. 2010;21:860-3.	-	-
5.4.44	アドセトリス点滴静注用50mg添付文書-2015年10月改訂（第3版）	-	-	-
5.4.45	日本血液学会. 造血器腫瘍診療ガイドライン2013年版	-	-	-
5.4.46	ポテリジオ点滴静注20mg添付文書-2015年5月改訂（第5版）	-	-	-
5.4.47	Zinzani PL, et al. Panoptic clinical review of the current and future treatment of relapsed/refractory T-cell lymphomas: Peripheral T-cell lymphomas.	Critical Reviews in Oncology/Hematology 2016 Mar 214–227	-	-