

プララトレキサートの「使用上の注意」等の改訂について

一般名 販売名	一般名	販売名（承認取得者）
	プララトレキサート	ジフォルタ注射液 20 mg（ムンディファーマ株式会社）
効能・効果	再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫	
改訂の概要	<ol style="list-style-type: none">「用法・用量に関連する注意」の項に、本剤によると思われる口内炎等の副作用を軽減するため、ホリナートの経口投与を考慮する旨及びホリナートを経口投与する場合、葉酸及びビタミン B₁₂ の投与は本剤初回投与日の 7 日以上前からとすることができる旨の記載を追記する。「臨床成績」の項に、再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫患者を対象に、本剤及びホリナートを併用投与した臨床試験（PDX-LV 試験）成績を追記する。	
改訂の理由及び調査の結果	再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫患者を対象に、本剤及びホリナートを併用投与した臨床試験成績より、本剤の毒性軽減に関するホリナートの一定の有効性が示されたこと等から、改訂することが適切と判断した。	

【新旧対照表】

下線は変更箇所

改訂前	改訂後
<p>7. 用法・用量に関連する注意 7.1～7.4 (略)</p> <p>(新設)</p>	<p>7. 用法・用量に関連する注意 7.1～7.4 (略)</p> <p><u>7.5 本剤によると思われる口内炎等の副作用を軽減するため、ホリナートの経口投与を考慮すること。ホリナートを経口投与する場合、葉酸及びビタミン B₁₂ の投与は本剤初回投与日の 7 日以上前からとすることができる。</u></p>
<p>11. 副作用 (略)</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 口内炎 (<u>69.9%</u>)</p> <p>11.1.2 骨髄抑制 血小板減少症 (<u>44.1%</u>)、貧血 (ヘモグロビン減少を含む) (<u>37.5%</u>)、好中球減少症 (<u>27.9%</u>)、白血球減少症 (<u>16.9%</u>)、<u>発熱性好中球減少症 (4.4%)</u>、<u>リンパ球減少症 (11.0%)</u> 等があらわれることがある。[8.1、9.1.1 参照]</p> <p>11.1.3 感染症 <u>細菌、真菌又はウイルスによる重篤な感染症 (ニューモシチス肺炎 (1.5%)、敗血症 (2.9%)、帯状疱疹 (2.2%)、肺炎 (2.2%) 等)</u> があらわれることがある。</p> <p>11.1.4 重度の皮膚障害 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN) (頻度不明)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (頻度不明)、多形紅斑 (頻度不明)、皮膚潰瘍 (<u>5.1%</u>) 等の重度の皮膚障害があらわれることが</p>	<p>11. 副作用 (略)</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 口内炎 (<u>65.8%</u>)</p> <p>11.1.2 骨髄抑制 血小板減少症 (<u>43.0%</u>)、貧血 (ヘモグロビン減少を含む) (<u>34.9%</u>)、好中球減少症 (<u>27.5%</u>)、白血球減少症 (<u>18.8%</u>)、<u>リンパ球減少症 (15.4%)</u>、<u>発熱性好中球減少症 (4.0%)</u> 等があらわれることがある。[8.1、9.1.1 参照]</p> <p>11.1.3 感染症 <u>細菌、真菌又はウイルスによる重篤な感染症 (敗血症 (2.7%)、帯状疱疹 (2.7%)、肺炎 (2.0%)、ニューモシチス肺炎 (1.3%) 等)</u> があらわれることがある。</p> <p>11.1.4 重度の皮膚障害 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN) (頻度不明)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (頻度不明)、多形紅斑 (頻度不明)、皮膚潰瘍 (<u>4.7%</u>) 等の重度の皮膚障害があらわれることが</p>

ある。
11.1.5～11.1.6 (略)

11.2 その他の副作用

	10%以上	5%～10%未満	5%未満
精神・神経系		(略)	(略)
血液・リンパ系			(略)
循環器(心・血管系)			(略)
呼吸器	(略)	(略)	(略)
消化器	(略)	(略)	(略)
眼			(略)
耳			(略)
筋・骨格系		(略)	(略)
腎臓・泌尿器			(略)
乳房・生殖器			(略)
代謝		(略)	(略)
肝臓	(略)		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			(略)

ある。
11.1.5～11.1.6 (略)

11.2 その他の副作用

	10%以上	5%～10%未満	5%未満
精神・神経系		(略)	(略)
血液・リンパ系			(略)
循環器(心・血管系)			(略)
呼吸器	(略)	(略)	(略)
消化器	(略)	(略)	(略)
眼			(略)
耳			(略)
筋・骨格系		(略)	(略)
腎臓・泌尿器			(略)
乳房・生殖器			(略)
代謝		(略)	(略)
肝臓	(略)		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、 <u>γ</u> -グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝機能検査値上昇
投与部位			(略)

その他	(略)	(略)	無力症、顔面浮腫、寝汗、疼痛、腋窩痛、悪寒、インフルエンザ様疾患、限局性浮腫、局所腫脹、粘膜乾燥、挫傷、擦過傷、胸痛、肛門性器疣贅、倦怠感、浮腫	その他	(略)	(略)	無力症、顔面浮腫、寝汗、疼痛、腋窩痛、悪寒、インフルエンザ様疾患、限局性浮腫、局所腫脹、粘膜乾燥、挫傷、擦過傷、胸痛、肛門性器疣贅、倦怠感、浮腫、 <u>湿疹</u>
<p>17. 臨床成績</p> <p>17.1 有効性及び安全性に関する試験</p> <p>17.1.1 国内第 I / II 相臨床試験¹⁾</p> <p>再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫患者^{注 3)} 25 例（第 I 相部分：3 例、第 II 相部分：22 例）に、ビタミン B₁₂ 及び葉酸併用下で、本剤 30 mg/m² を週 1 回 6 週連続投与し 1 週休薬する 7 週間を 1 サイクルとして、投与を繰り返した。第 II 相部分の有効性解析対象 20 例における奏効率は 45.0%（9/20 例、完全奏効 2 例、部分奏効 7 例）（90%信頼区間：25.9～65.3%）であった。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。</p> <p>注 3) 対象とされた病理組織型は、末梢性 T 細胞リンパ腫、非特定型（PTCL-NOS）、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫（AITL）、ALK 陰性未分化大細胞型リンパ腫（ALCL）、ALK 陽性 ALCL、節外性 NK/T 細胞リンパ腫、鼻型、形質転換菌状息肉症、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。</p> <p style="text-align: center;">(略)</p> <p>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</p>				<p>17. 臨床成績</p> <p>17.1 有効性及び安全性に関する試験</p> <p>17.1.1 国内第 I / II 相臨床試験¹⁾</p> <p>再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫患者^{注 3)} 25 例（第 I 相部分：3 例、第 II 相部分：22 例）に、ビタミン B₁₂ 及び葉酸^{注 4)}併用下で、本剤 30 mg/m² を週 1 回 6 週連続投与し 1 週休薬する 7 週間を 1 サイクルとして、投与を繰り返した。第 II 相部分の有効性解析対象 20 例における奏効率は 45.0%（9/20 例、完全奏効 2 例、部分奏効 7 例）（90%信頼区間：25.9～65.3%）であった。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。</p> <p>注 3) 対象とされた病理組織型は、末梢性 T 細胞リンパ腫、非特定型（PTCL-NOS）、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫（AITL）、ALK 陰性未分化大細胞型リンパ腫（ALCL）、ALK 陽性 ALCL、節外性 NK/T 細胞リンパ腫、鼻型、形質転換菌状息肉症、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。</p> <p style="text-align: center;">(略)</p> <p>注 4) 本剤初回投与日の 10 日以上前から投与することとされた。</p> <p>安全性評価対象 25 例中、25 例（100%）に副作用が認められ</p>			

<p>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。</p>	<p>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。</p>
<p>17.1.2 (略)</p>	<p>17.1.2 (略)</p>
<p>(新設)</p>	<p><u>17.1.3 国内第Ⅱ相臨床試験³⁾</u> <u>再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫患者 13 例に、ビタミン B₁₂ 及び葉酸^{注 5)} 併用下で、本剤 30 mg/m² を週 1 回 6 週連続投与し 1 週休薬する 7 週間を 1 サイクルとした。本試験における本剤及びホリナートの投与期間は第 1 サイクルまでとされた。本剤の初回投与時は本剤投与 24 時間後からホリナート 1 回 25 mg を 8 時間ごとに 6 回経口投与した。本剤の 2 回目投与以降は、ホリナート 25 mg (前回の本剤投与時に口内炎が発現した場合) 又はホリナート 15 mg (前回の本剤投与時に口内炎が発現しなかった場合) を、本剤投与 24 時間後から 8 時間ごとに 6 回経口投与することとされ、ホリナート投与から次の本剤投与までの間隔は 72 時間以上あけることとされた。主要評価項目である第 1 サイクル中に発現したグレード 2 以上の口内炎の発現率は 7.7% (1/13 例) (90%信頼区間: 0.4~31.6%) であった。副次評価項目である奏効率は 38.5% (5/13 例、完全奏効 2 例、部分奏効 3 例) (95%信頼区間: 13.9~68.4%) であった。</u> <u>安全性評価対象 13 例中、11 例 (84.6%) に副作用が認められた。主な副作用 (30%以上) は、リンパ球減少症 61.5% (8 例)、白血球減少症 38.5% (5 例)、血小板減少症 30.8% (4</u></p>

	<p>例) <u>であった。</u></p> <p>注 5) <u>本剤初回投与日の7日以上前から投与することとされた。</u></p>
<p>18. 薬効薬理³⁾</p> <p>18.1 作用機序 (略)</p>	<p>18. 薬効薬理⁴⁾</p> <p>18.1 作用機序 (略)</p>
<p>23. 主要文献</p> <p>1) ~2) (略)</p> <p>3) <u>Sirotnak FM., et al. : Cancer Chemother Pharmacol., 42, 313 (1998)</u></p>	<p>23. 主要文献</p> <p>1) ~2) (略)</p> <p>3) <u>社内資料 (再発・難治性末梢性 T 細胞リンパ腫患者を対象としたプララトレキサートとロイコボリン併用の第 II 相臨床試験、PDX-LV 試験)</u></p> <p>4) <u>Sirotnak FM., et al. : Cancer Chemother Pharmacol., 42, 313 (1998)</u></p>