

ジフォルタ[®] 適正使用ガイド

劇薬、処方箋医薬品^{注1)}

抗悪性腫瘍剤

薬価基準収載

ジフォルタ[®]



注射液20mg (一般名: プラトレキサート)

DIFOLTA[®] Injection 20mg

注1) 注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警 告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

2. 禁 忌(次の患者には投与しないこと)

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



ムンディファーマ株式会社

適正使用に関するお願い

ジフォルタ®注射液20mg(以下、本剤)は、葉酸類似体であるプラトレキサートを有効成分とした抗悪性腫瘍剤で、ジヒドロ葉酸還元酵素を阻害し葉酸代謝を抑制することによって細胞障害作用を発揮します。2009年9月に米国で「再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫」の治療薬として承認され、その後、同じ適応症で韓国、スイス、オーストラリア等で承認されました。本邦では、再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫を対象とした国内第I/II相臨床試験(PDX-JP1試験)^{1,2)}、ならびに海外第II相臨床試験(PROPEL試験:PDX-008試験)³⁾を基に、2017年7月に「再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫」を適応症として製造販売承認されました。

末梢性T細胞リンパ腫(PTCL)は、海外及び国内においてまれで患者数が少ない希少疾病のため、本剤の臨床試験においても使用経験が非常に限られていることに加えて、臨床試験において、粘膜炎(口内炎等)、骨髄抑制、感染症、重度の皮膚障害、腫瘍崩壊症候群及び間質性肺疾患などの副作用の発現が報告されております。

そこで、本剤の適正使用推進と患者の安全確保のため、投与患者の選択、投与方法、注意を要する副作用とその対策について紹介した「適正使用ガイド」を作成しました。

本剤を投与いただく際は、最新の添付文書と併せて本適正使用ガイドをご熟読の上、適正使用をお願いいたします。

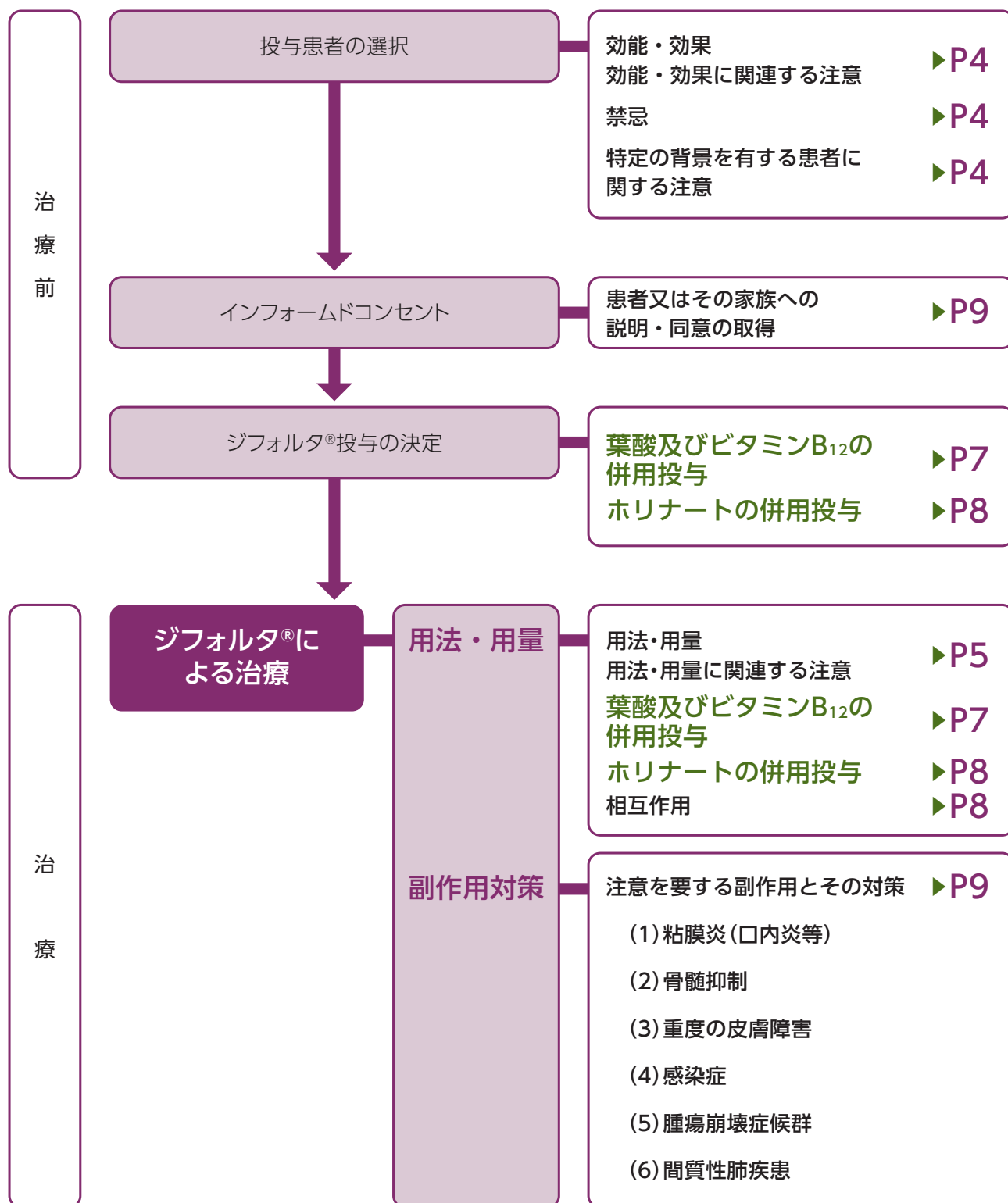
本適正使用ガイドは、下記の先生に監修いただきました。
監修：国立病院機構 名古屋医療センター 副院長 永井宏和

Contents

1 治療の流れ	3
2 患者選択における注意点	4
効能・効果	4
効能・効果に関連する注意	4
禁忌	4
特定の背景を有する患者に関する注意	4
3 投与における注意点	5
用法・用量	5
用法・用量に関連する注意	5
葉酸及びビタミンB ₁₂ の併用投与	7
ホリナートの併用投与	8
相互作用	8
4 患者又はその家族への説明・同意の取得	9
5 注意を要する副作用とその対策	9
(1) 粘膜炎(口内炎等)	10
(2) 骨髄抑制	15
(3) 重度の皮膚障害	19
(4) 感染症	22
(5) 腫瘍崩壊症候群	27
(6) 間質性肺疾患	28
6 Q&A	29
別添(参考資料)	31
別添1. 副作用の発現状況(安全性解析対象集団)	31
別添2. 国内第I/II相臨床試験(PDX-JP1試験)試験概要	42
別添3. 国内第II相臨床試験(PDX-LV試験)試験概要	44
別添4. 有害事象共通用語規準 v3.0 日本語訳JCOG/JSCO版(抜粋)	46
引用文献	48
ドラッグインフォメーション	49

1 治療の流れ

ジフォルタ®投与に際しては、治療上の有効性（ベネフィット）と安全性（リスク）を十分に検討の上、投与の可否を判断してください。



2 患者選択における注意点

以下は添付文書からの抜粋です。

4. 効能・効果

再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫

5. 効能・効果に関連する注意

- 5.1 本剤投与の適応となる疾患の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。
- 5.2 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「17. 臨床成績」の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- ▶【臨床成績】についてはP42「別添2. 国内第I/II相臨床試験(PDX-JP1試験)試験概要」、P44「別添3. 国内第II相臨床試験(PDX-LV試験)試験概要」の項参照

2. 禁忌

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 骨髄機能低下患者

骨髄機能低下が悪化し、重篤化するおそれがある。[8.1、11.1.2参照]

▶P15「**5** 注意を要する副作用とその対策 (2) 骨髄抑制」の項参照

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害患者

本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。

本剤の血中濃度が上昇することが報告されている。[16.6.1参照]

▶P29「**6** Q&A Q1」の項参照

9.4 生殖能を有する者

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

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床成績は実施していない。

9.8 高齢者

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

3 投与における注意点

以下は添付文書からの抜粋です。

6. 用法・用量

通常、成人には、プラトレキサートとして、1日1回30mg/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。

7. 用法・用量に関連する注意

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.2 本剤投与前に患者が以下の基準を満たすことを確認すること。

投与可能条件

項目	程度*
粘膜炎	Grade 1以下
血小板数	初回投与時は10万/ μ L以上、2回目投与時以降は5万/ μ L以上
好中球数	1,000/ μ L以上

* : GradelはNCI-CTCAE v3.0 による。

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

休薬、減量又は中止基準

項目	程度*	処置
粘膜炎	Grade 2	● Grade 1以下に回復するまで休薬し、再開する場合の用量は30mg/m ² とする。 ● 30mg/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20mg/m ² とする。 ● 20mg/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20mg/m ² とする。 ● 20mg/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/ μ L未満	● 5万/ μ L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：20mg/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。

項目	程度*	処置
好中球数	500/ μ L以上 1,000/ μ L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/ μ L以上 1,000/ μ L未満 (発熱あり) 又は500/ μ L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：20mg/m² ●持続期間が3週間以上の場合又は持続期間2週間以上(2回目)の場合には、投与中止する。
上記以外	Grade 3	●Grade 1以下に回復するまで休薬し、再開する場合の用量は20mg/m²とする。 ●20mg/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。

*：GradeはNCI-CTCAE v3.0 による。

7.4 本剤による副作用を軽減するため、以下のように葉酸及びビタミンB₁₂を投与すること。

- ・本剤初回投与日の10日以上前から、葉酸として1日1回1.0～1.25mgを連日経口投与する。本剤の投与終了日から30日間は投与を継続する。
- ・本剤初回投与日の10日以上前から、ビタミンB₁₂として1回1mgを8～10週ごとに筋肉内投与する。本剤投与中は、投与を継続する。

7.5 本剤によると思われる口内炎等の副作用を軽減するため、ホリナートの経口投与を考慮すること。ホリナートを経口投与する場合、葉酸及びビタミン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出来る。

▶7.4、7.5の詳細については次項を参照

7.4 葉酸及びビタミンB₁₂の併用投与

本剤による副作用を軽減するため、以下のように葉酸及びビタミンB₁₂を投与してください。

●葉酸

本剤初回投与日の10日以上前から、葉酸として1日1回1.0～1.25mgを連日経口投与してください。

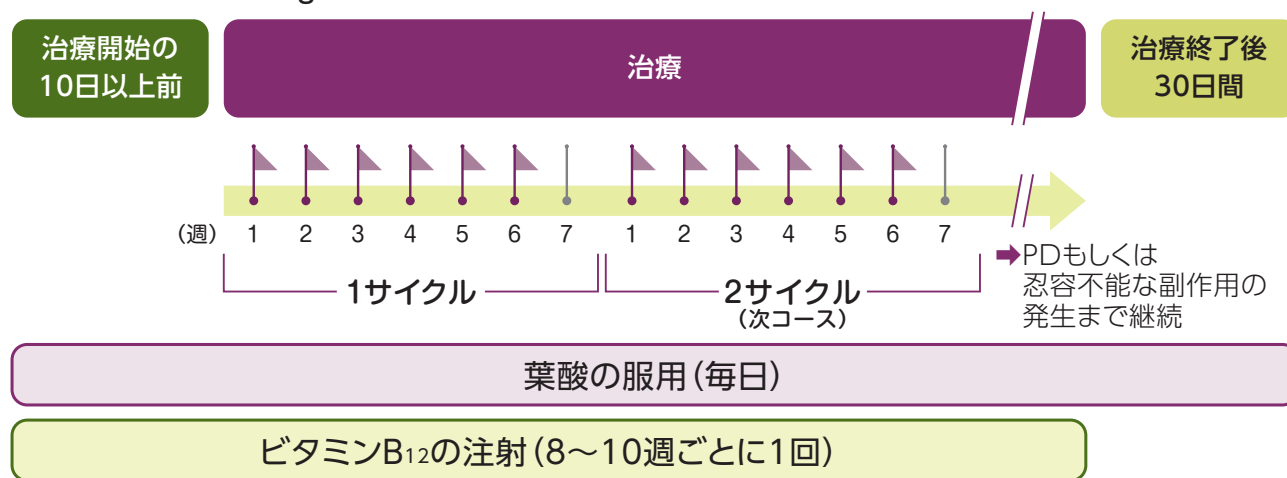
本剤の投与終了日から30日後までは葉酸の投与を継続してください。

●ビタミンB₁₂

本剤初回投与日の10日以上前から、ビタミンB₁₂として1回1mgを8～10週ごとに筋肉内投与してください。

本剤投与中は、投与を継続してください。

ジフォルタ®注射液20mgの投与スケジュール



▲ : ジフォルタ®投与日

7.5 ホリナートの併用投与

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、以下のようにホリナートの併用投与を考慮してください。

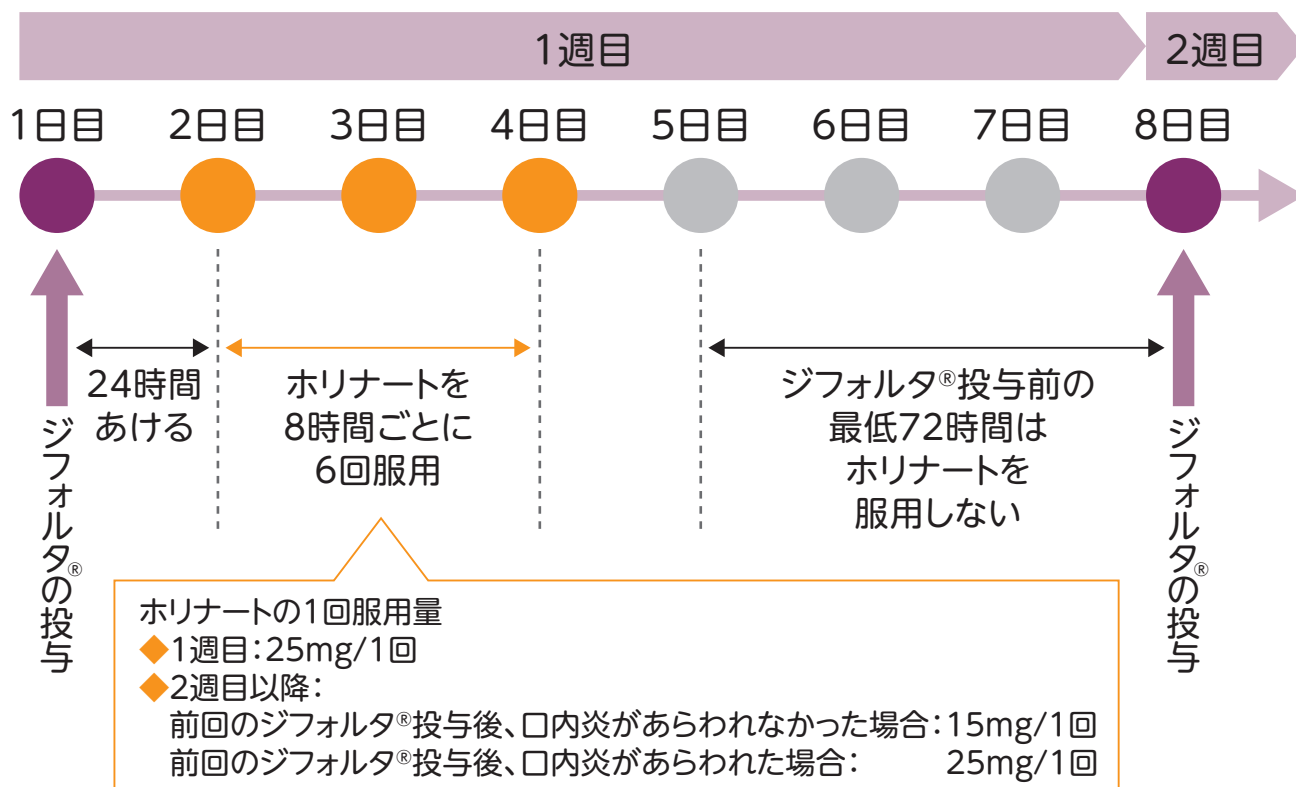
ジフォルタ®の投与後24時間目より、ホリナートとして1回25mg(ロイコボリン®錠5mgを5錠)を8時間間隔で6回服用します。

ジフォルタ®の2週目投与以降は、ジフォルタ®の前回投与時に口内炎があらわれなかった場合は1回15mg(ロイコボリン®錠5mgを3錠)に減らします。減らしたのち口内炎があらわれた場合は、1回25mgに再増量することができます。

ホリナートの服用から次のジフォルタ®投与までの間隔は72時間以上あけます。

ホリナートを服用する場合も、7.4の記載にあるとおり、葉酸及びビタミンB₁₂の投与は必要です。ただし、ジフォルタ®治療開始の7日以上前からの投与とすることができます。

ホリナートの投与スケジュール



10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

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

▶プロベネシドとの併用注意についてはP30「**6** Q&A Q2」の項参照

4 患者又はその家族への説明・同意の取得

本剤の投与を受ける患者さん又はその家族に対しては、本剤の効果とともに発現の可能性がある副作用、及びその対策等について十分にご説明いただき、同意を得てから投与を開始してください。

患者さん又はその家族に本剤について理解していただくために患者用冊子を用意しておりますので、ご活用ください。

●ジフォルタ®治療を受ける患者さんの日々日記

●ジフォルタ®による治療を始められる患者さんへ(説明用資材)



5 注意を要する副作用とその対策

注意を要する副作用を下記に示します。

発現状況及び発現時期、予防・早期発見・対応のポイントについては、各ページをご参照ください。

(1) 粘膜炎(口内炎等)	10
(2) 骨髄抑制	15
(3) 重度の皮膚障害	19
(4) 感染症	22
(5) 腫瘍崩壊症候群	27
(6) 間質性肺疾患	28

(1) 粘膜炎(口内炎等)

本剤投与により粘膜炎(口内炎、歯肉炎、亀頭包皮炎、肛門の炎症、上気道の炎症、鼻の炎症等)があらわれることがあります。本剤投与による粘膜炎のうち、口内炎の発現率が高く、口内炎については特に注意が必要です。

本剤投与後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の休薬又は投与中止等、適切な処置を行ってください。

また、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、本ガイドP8を参照し、ホリナートの併用投与を考慮してください。

1) 発現状況(副作用)

国内第I/II相臨床試験(PDX-JP1試験)において、口内炎84.0%(21/25例)、歯肉炎12.0%(3/25例)、亀頭包皮炎4.0%(1/25例)、肛門の炎症4.0%(1/25例)、上気道の炎症4.0%(1/25例)及び鼻の炎症4.0%(1/25例)等の粘膜炎が認められ、Grade 3^{注)}以上の粘膜炎は口内炎20.0%(5/25例)でした。

海外第II相臨床試験(PROPEL試験:PDX-008試験)において、口内炎66.7%(74/111例)、粘膜の炎症9.0%(10/111例)、咽頭の炎症3.6%(4/111例)、食道炎1.8%(2/111例)、胃炎1.8%(2/111例)、亀頭包皮炎0.9%(1/111例)、肛門の炎症0.9%(1/111例)、口腔粘膜紅斑0.9%(1/111例)及び咽頭炎0.9%(1/111例)等の粘膜炎が認められました。Grade 3^{注)}以上の粘膜炎は、口内炎19.8%(22/111例)、粘膜の炎症2.7%(3/111例)、食道炎1.8%(2/111例)及び咽頭の炎症0.9%(1/111例)でした。

国内第I/II相臨床試験(PDX-JP1試験)*において、口内炎23.1%(3/13例)、上腹部痛7.7%(1/13例)及び便秘7.7%(1/13例)の粘膜炎が認められました。Grade 3^{注)}以上の粘膜炎は認められませんでした。

注) NCI-CTCAE v3.0に準ずる

*国内第II相臨床試験(PDX-LV試験)は、再発又は難治性PTCL患者にジフォルタ®とホリナートカルシウムを併用投与し、ジフォルタ®に起因する口内炎に対するホリナートカルシウムの予防/軽減効果を検討した試験です。

▶ 試験の詳細はP44「別添3. 国内第II相臨床試験(PDX-LV試験) 試験概要」の項参照

国内第I/II相臨床試験(PDX-JP1試験)における粘膜炎の発現状況

副作用	安全性解析対象集団(n=25)	
	Grade 3以上	全Grade合計
	n(%)	n(%)
口内炎	5(20.0)	21(84.0)
歯肉炎	0	3(12.0)
鼻の炎症	0	1(4.0)
上気道の炎症	0	1(4.0)
肛門の炎症	0	1(4.0)
亀頭包皮炎	0	1(4.0)

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

海外第Ⅱ相臨床試験 (PROPEL試験：PDX-008試験)における粘膜炎の発現状況

副作用	安全性解析対象集団 (n=111)	
	Grade 3以上	全Grade合計
	n (%)	n (%)
口内炎	22 (19.8)	74 (66.7)
粘膜の炎症	3 (2.7)	10 (9.0)
咽頭の炎症	1 (0.9)	4 (3.6)
食道炎	2 (1.8)	2 (1.8)
胃炎	0	2 (1.8)
亀頭包皮炎	0	1 (0.9)
肛門の炎症	0	1 (0.9)
口腔粘膜紅斑	0	1 (0.9)
咽頭炎	0	1 (0.9)

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

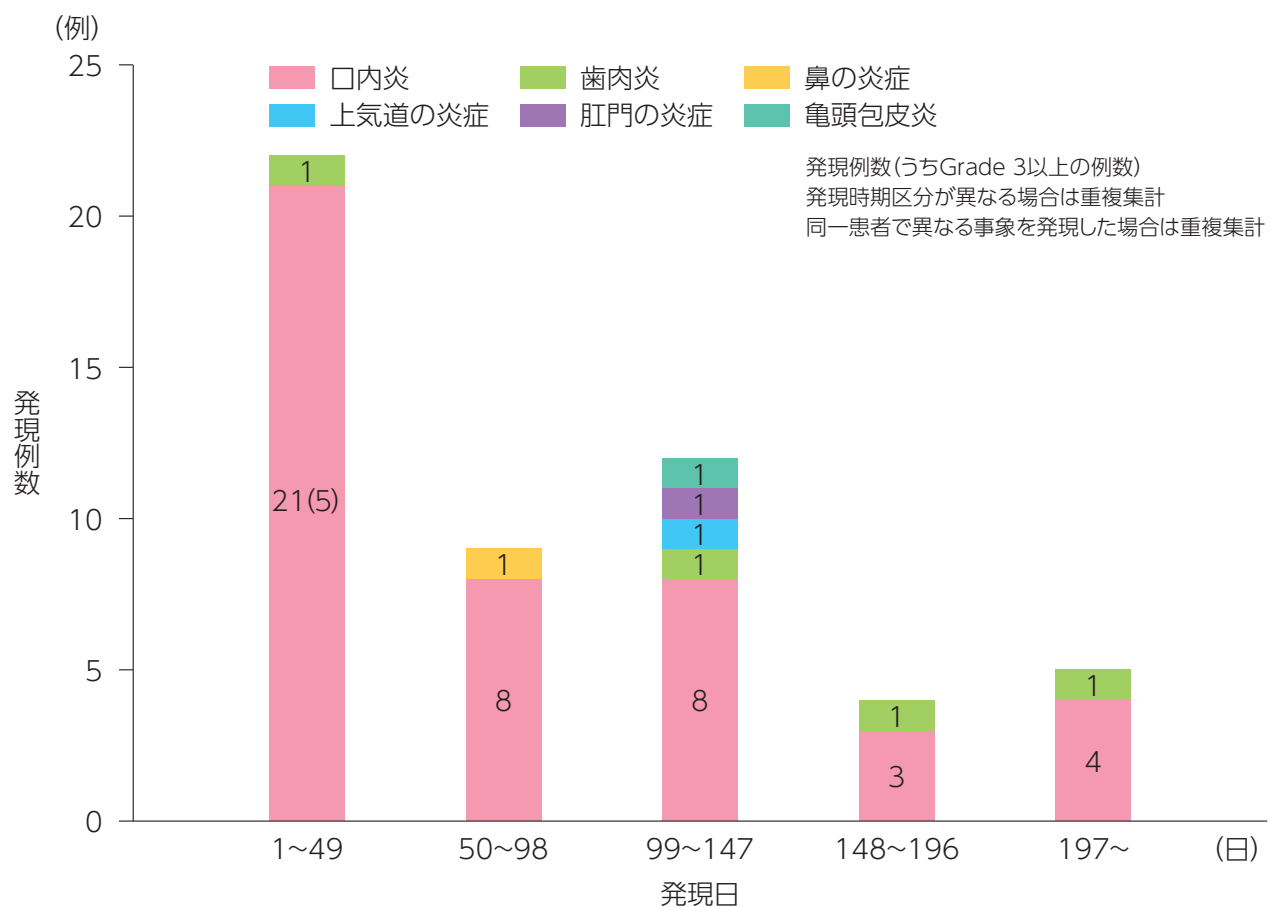
国内第Ⅱ相臨床試験 (PDX-LV試験)における粘膜炎の発現状況

副作用	安全性解析対象集団 (n=13)	
	Grade 3以上	全Grade合計
	n (%)	n (%)
口内炎	0	3 (23.1)
上腹部痛	0	1 (7.7)
便秘	0	1 (7.7)

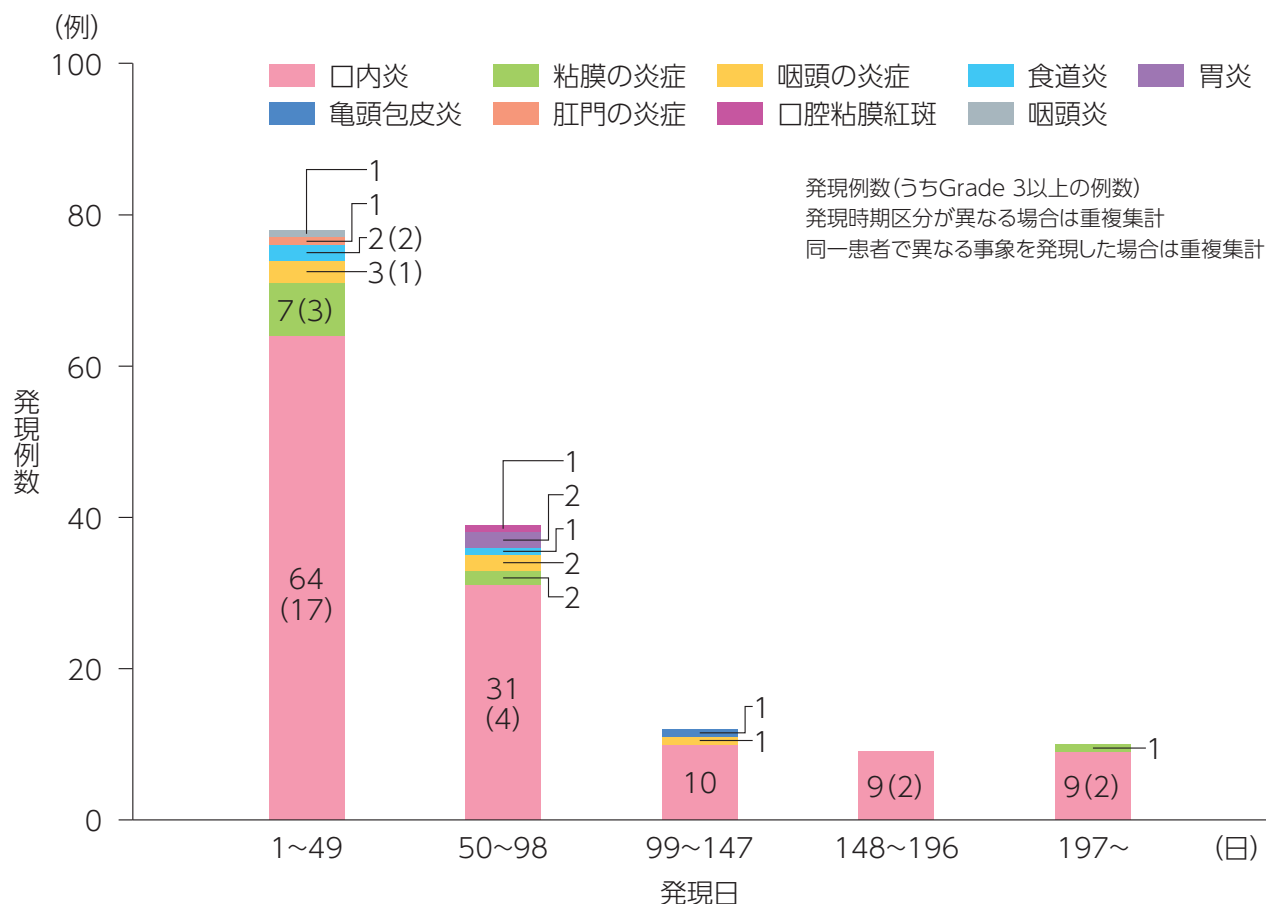
MedDRA ver. 21.1に基づく
GradeはNCI-CTCAE ver.3.0を用いて評価

2) 発現時期

国内第I/II相臨床試験 (PDX-JP1試験)における粘膜炎の時期別発現状況



海外第Ⅱ相臨床試験 (PROPEL試験：PDX-008試験)における粘膜炎の時期別発現状況



3) 予防・早期発見・対応のポイント

- 本剤による粘膜炎を軽減するため、本ガイドP7を参照し、葉酸及びビタミンB₁₂を投与してください。
- 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、本ガイドP8を参照し、ホリナートの併用投与を考慮してください。
- 投与開始前までに、歯科(がん診療連携登録歯科医等)を受診し、口腔内のチェック・清掃を受けるよう患者さんに指導してください。
- 発症予防のため、粘膜を清潔に保つよう患者さんに指導してください。
- 口内炎の予防や重症化の回避のため、ブラッシング等の物理的清掃や含嗽剤を用いた化学的清掃による口腔内のケアを患者さんに指導してください。
- 口腔内の状態の観察・評価、患者さんの自覚症状の聞き取りを定期的を実施してください。
- 口腔内の違和感・接触痛・出血・冷温水痛、粘膜の発赤、嚥下障害、味覚障害等の口内炎の初期の症状が認められた場合、すみやかに主治医へ連絡するよう、患者さんに指導してください。
- 粘膜炎が認められた場合には、添付文書の「7. 用法・用量に関連する注意」及び本ガイドP5又はP6を参照し、本剤の休薬、減量又は投与中止等、適切な処置を行ってください。

国内第I/II相臨床試験 (PDX-JP1試験) において、口内炎の予防又は治療として実施された内容を下記に示しました。口内炎の予防及び治療にお役立てください。

【参考】国内第I/II相臨床試験 (PDX-JP1試験)における口内炎に関連する併用薬及び併用療法

	第I相 n	第II相 n	合計(第I相+第II相) n
対象例数	3	22	25
使用目的別例数			
有害事象処置	3	15	18
ジメチルイソプロピルアズレン	2	9	11
アズレンスルホン酸ナトリウム水和物含有含嗽剤	3	7	10
局所麻酔剤	1	8	9
ステロイド口腔用軟膏	3	5	8
オピオイド鎮痛剤	0	4	4
グリセリン	2	2	4
解熱鎮痛消炎剤	0	3	3
レーザー照射	0	1	1
白色ワセリン	0	1	1
その他	1	3	4
予防的処置	3	22	25
クライオセラピー ^{注)}	3	22	25
アズレンスルホン酸ナトリウム水和物含有含嗽剤	3	11	14
プラーク、歯石等の除去	3	10	13
市販の口腔ケア用品(洗口液、口腔保湿剤等)	0	11	11
グリセリン	2	5	7
ジメチルイソプロピルアズレン	1	4	5
白色ワセリン	0	5	5
局所麻酔剤	0	4	4
ステロイド口腔用軟膏	0	2	2
齦蝕充填処置	0	1	1
その他	0	2	2

注)クライオセラピー

薬剤投与前(注射開始5分前)から氷片を口に含み口腔内を冷却する方法です。冷却により口腔内の血管が収縮し、血流が一時的に減少することで、口腔粘膜への薬剤の移行を抑えます。

国内第I/II相臨床試験 (PDX-JP1試験) では、本剤投与開始前から投与後30分程度、全例で実施されました。

(2) 骨髄抑制

本剤投与により骨髄抑制(血小板減少症、貧血、リンパ球減少症、好中球減少症等)があらわれることがあります。

本剤投与による骨髄抑制の発現率は高く、本剤投与との因果関係が否定できない重篤な骨髄抑制が認められていること等から、骨髄抑制については注意が必要です。

本剤投与にあたっては、定期的に血液検査を行う等、患者さんの状態を注意して観察し、異常が認められた場合には、本ガイドP5又はP6を参照し、本剤の休薬、減量又は投与中止等、適切な処置を行ってください。

● 1) 発現状況(副作用)

国内第I/II相臨床試験(PDX-JP1試験)において、血小板減少症64.0%(16/25例)、貧血(ヘモグロビン減少を含む)60.0%(15/25例)、リンパ球減少症52.0%(13/25例)及び好中球減少症44.0%(11/25例)等の骨髄抑制が認められました。

海外第II相臨床試験(PROPEL試験:PDX-008試験)において、血小板減少症39.6%(44/111例)、貧血(ヘモグロビン減少を含む)32.4%(36/111例)及び好中球減少症24.3%(27/111例)等の骨髄抑制が認められました。

国内第II相臨床試験(PDX-LV試験)において、リンパ球減少症61.5%(8/13例)、白血球減少症38.5%(5/13例)及び血小板減少症30.8%(4/13例)等の骨髄抑制が認められました。

国内第I/II相臨床試験(PDX-JP1試験)における骨髄抑制の発現状況

副作用	安全性解析対象集団(n=25)	
	Grade 3以上	全Grade合計
	n(%)	n(%)
血小板減少症(血小板数減少を含む)	10(40.0)	16(64.0)
貧血(ヘモグロビン減少を含む)	5(20.0)	15(60.0)
白血球減少症(白血球数減少を含む)	7(28.0)	11(44.0)
リンパ球減少症(リンパ球数減少を含む)	12(48.0)	13(52.0)
好中球減少症(好中球数減少を含む)	6(24.0)	11(44.0)
発熱性好中球減少症	2(8.0)	2(8.0)

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

海外第Ⅱ相臨床試験 (PROPEL試験：PDX-008試験)における骨髄抑制の発現状況

副作用	安全性解析対象集団 (n=111)	
	Grade 3以上	全Grade合計
	n (%)	n (%)
血小板減少症 (血小板数減少を含む)	35 (31.5)	44 (39.6)
貧血 (ヘモグロビン減少を含む)	17 (15.3)	36 (32.4)
白血球減少症 (白血球数減少を含む)	8 (7.2)	12 (10.8)
リンパ球減少症	1 (0.9)	2 (1.8)
好中球減少症 (好中球数減少を含む)	24 (21.6)	27 (24.3)
発熱性好中球減少症	4 (3.6)	4 (3.6)
汎血球減少症	2 (1.8)	2 (1.8)

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

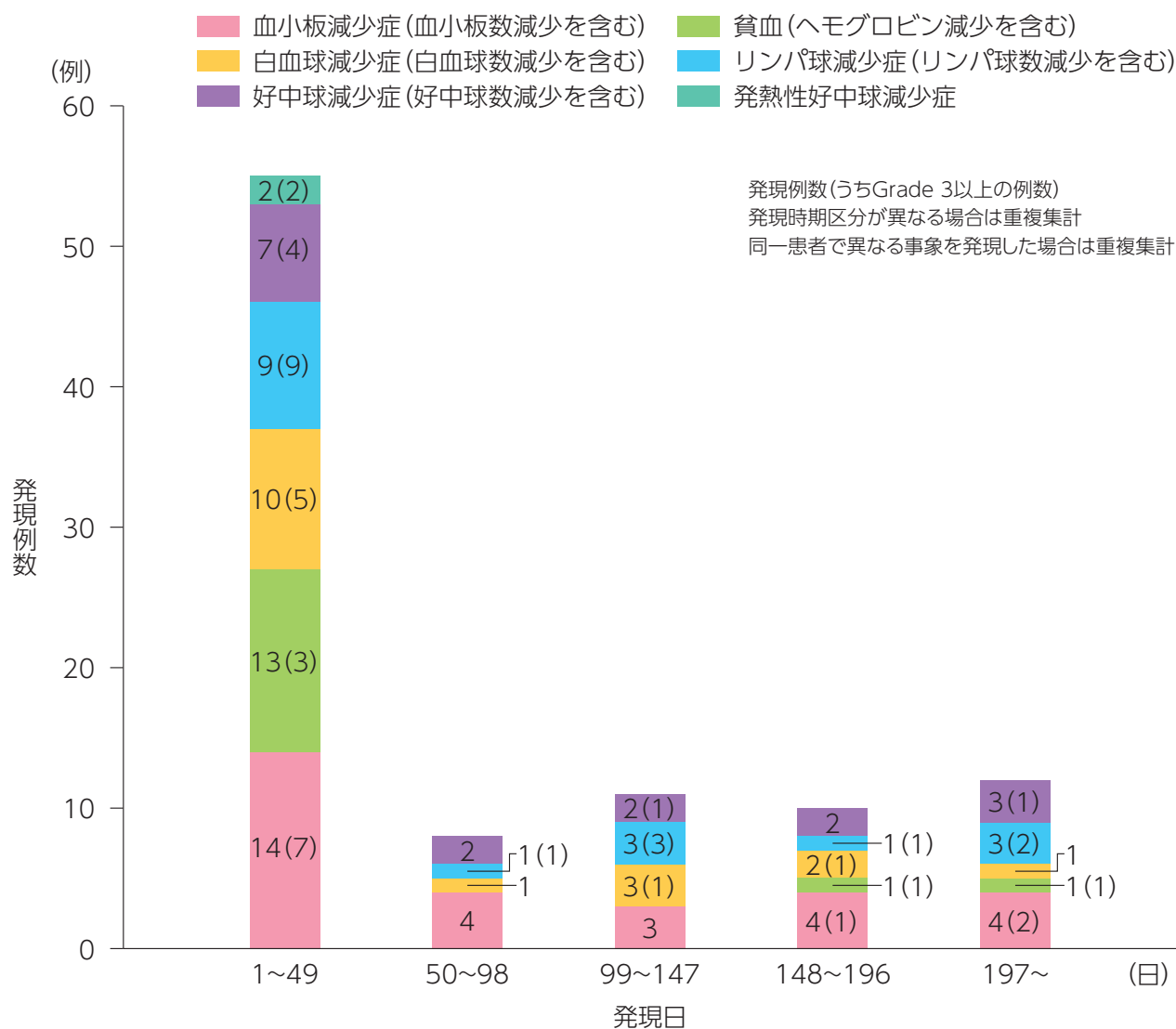
国内第Ⅱ相臨床試験 (PDX-LV試験)における骨髄抑制の発現状況

副作用	安全性解析対象集団 (n=13)	
	Grade 3以上	全Grade合計
	n (%)	n (%)
リンパ球減少症 (リンパ球数減少を含む)	8 (61.5)	8 (61.5)
白血球減少症 (白血球数減少を含む)	1 (7.7)	5 (38.5)
血小板減少症 (血小板数減少を含む)	2 (15.4)	4 (30.8)
好中球減少症 (好中球数減少を含む)	2 (15.4)	3 (23.1)
貧血 (ヘモグロビン減少を含む)	1 (7.7)	1 (7.7)
好酸球減少症	0	1 (7.7)

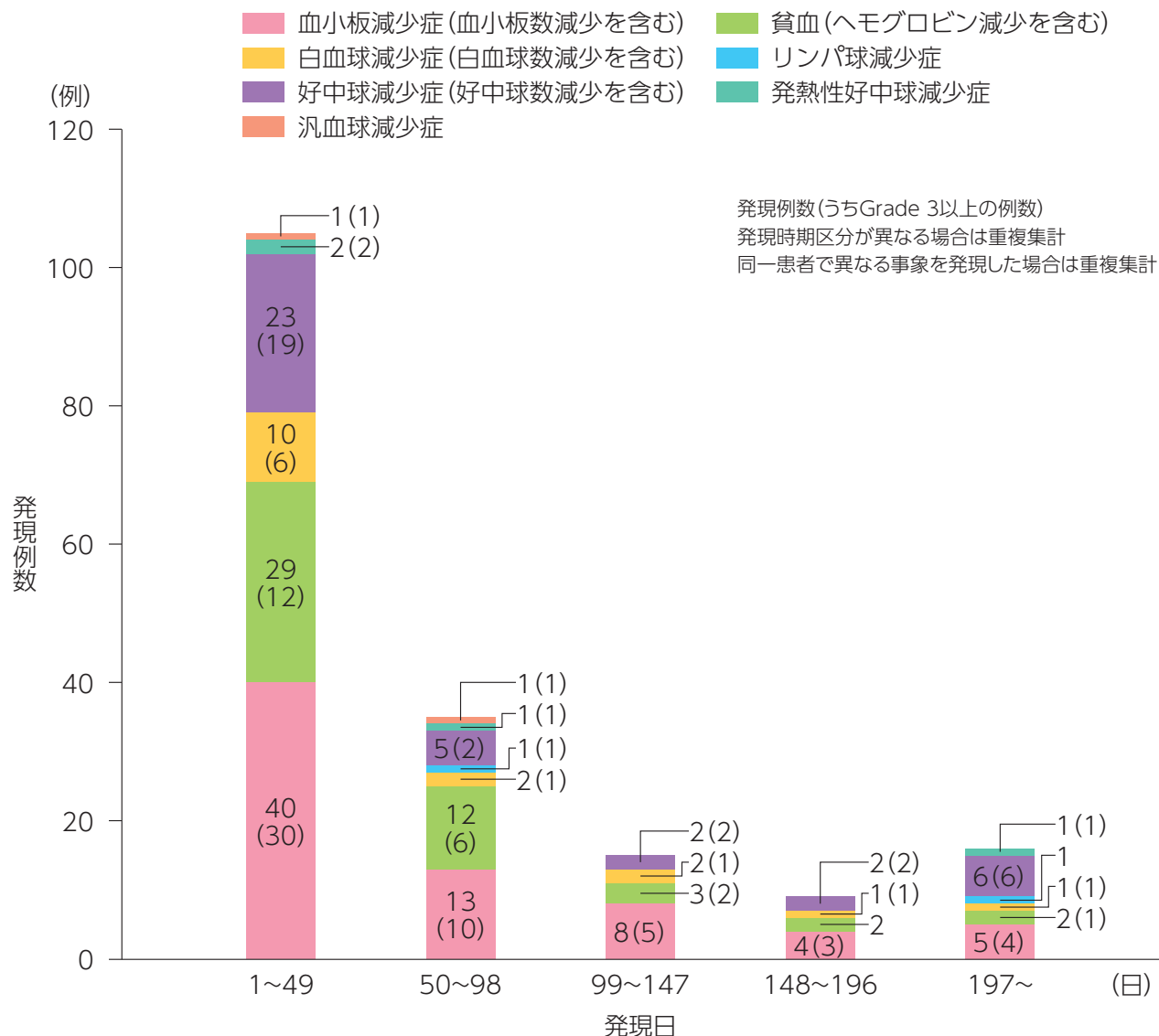
MedDRA ver. 21.1に基づく
GradelはNCI-CTCAE ver.3.0を用いて評価

2) 発現時期

国内第I/II相臨床試験 (PDX-JP1試験)における骨髄抑制の時期別発現状況



海外第Ⅱ相臨床試験 (PROPEL試験：PDX-008試験)における骨髄抑制の時期別発現状況



3) 予防・早期発見・対応のポイント

- 本剤投与後は定期的に血液検査を行う等、患者さんの状態を注意して観察してください。
- 骨髄抑制が疑われる症状 (発熱、息切れ、点状出血、紫斑、鼻出血、口腔内粘膜出血等) が認められた場合、すみやかに主治医へ連絡するよう、患者さんに指導してください。
- 骨髄抑制が認められた場合には、添付文書の「7. 用法・用量に関連する注意」及び本ガイドP5又はP6を参照し、本剤の休薬、減量又は投与中止等、適切な処置を行ってください。

(3) 重度の皮膚障害

本剤投与により重度の皮膚障害があらわれることがあります。

国内外の臨床試験及び海外製造販売後において、重篤な皮膚障害が認められています。また、海外製造販売後において、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN) により死亡に至った症例も認められており、重度の皮膚障害については注意が必要です。

本剤投与中は、患者さんの全身の皮膚状態を定期的に観察し、異常が認められた場合には、投与を中止する等、適切な処置を行ってください。

1) 発現状況(副作用)

国内第I/II相臨床試験 (PDX-JP1試験) において、発疹20.0% (5/25例)、脱毛症8.0% (2/25例)、ざ瘡様皮膚炎4.0% (1/25例)、薬疹4.0% (1/25例)、斑状丘疹状皮疹4.0% (1/25例)、皮膚色素過剰4.0% (1/25例) 及び皮膚潰瘍4.0% (1/25例) 等の皮膚障害が認められ、Grade3^{注)}以上の皮膚障害は、薬疹4.0% (1/25例)、斑状丘疹状皮疹4.0% (1/25例) 及び皮膚潰瘍4.0% (1/25例) でした。

海外第II相臨床試験 (PROPEL試験: PDX-008試験) において、発疹10.8% (12/111例)、そう痒症7.2% (8/111例)、皮膚乾燥2.7% (3/111例)、脱毛症3.6% (4/111例)、寝汗0.9% (1/111例)、皮膚病変3.6% (4/111例)、水疱3.6% (4/111例) 等の皮膚障害が認められ、Grade3^{注)}以上の皮膚障害は、皮膚潰瘍1.8% (2/111例)、そう痒症0.9% (1/111例)、皮膚病変0.9% (1/111例)、蕁麻疹0.9% (1/111例)、紅斑性皮疹0.9% (1/111例) 及びそう痒性皮疹0.9% (1/111例) でした。

国内第II相臨床試験 (PDX-LV試験) において、湿疹7.7% (1/13例) が認められました。

注) NCI-CTCAE v3.0に準ずる

国内第I/II相臨床試験 (PDX-JP1試験)における皮膚障害の発現状況

副作用	安全性解析対象集団 (n=25)	
	Grade 3以上	全Grade合計
	n (%)	n (%)
発疹	0	5 (20.0)
脱毛症	0	2 (8.0)
薬疹	1 (4.0)	1 (4.0)
斑状丘疹状皮疹	1 (4.0)	1 (4.0)
皮膚潰瘍	1 (4.0)	1 (4.0)
ざ瘡様皮膚炎	0	1 (4.0)
皮膚色素過剰	0	1 (4.0)

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

海外第Ⅱ相臨床試験 (PROPEL試験：PDX-008試験)における皮膚障害の発現状況

副作用	安全性解析対象集団 (n=111)	
	Grade 3以上	全Grade合計
	n (%)	n (%)
発疹	0	12 (10.8)
そう痒症	1 (0.9)	8 (7.2)
皮膚潰瘍	2 (1.8)	6 (5.4)
皮膚病変	1 (0.9)	4 (3.6)
脱毛症	0	4 (3.6)
水疱	0	4 (3.6)
蕁麻疹	1 (0.9)	3 (2.7)
皮膚乾燥	0	3 (2.7)
眼窩周囲浮腫	0	3 (2.7)
点状出血	0	3 (2.7)
紅斑	0	2 (1.8)
全身性皮疹	0	2 (1.8)
紅斑性皮疹	1 (0.9)	1 (0.9)
そう痒性皮疹	1 (0.9)	1 (0.9)
斑状出血	0	1 (0.9)
全身紅斑	0	1 (0.9)
寝汗	0	1 (0.9)
皮膚疼痛	0	1 (0.9)
陰茎潰瘍形成	0	1 (0.9)
斑状皮疹	0	1 (0.9)
斑状丘疹状皮疹	0	1 (0.9)
丘疹状皮疹	0	1 (0.9)
痂皮	0	1 (0.9)
皮膚障害	0	1 (0.9)
皮膚剥離	0	1 (0.9)
皮膚出血	0	1 (0.9)
皮膚毒性	0	1 (0.9)

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

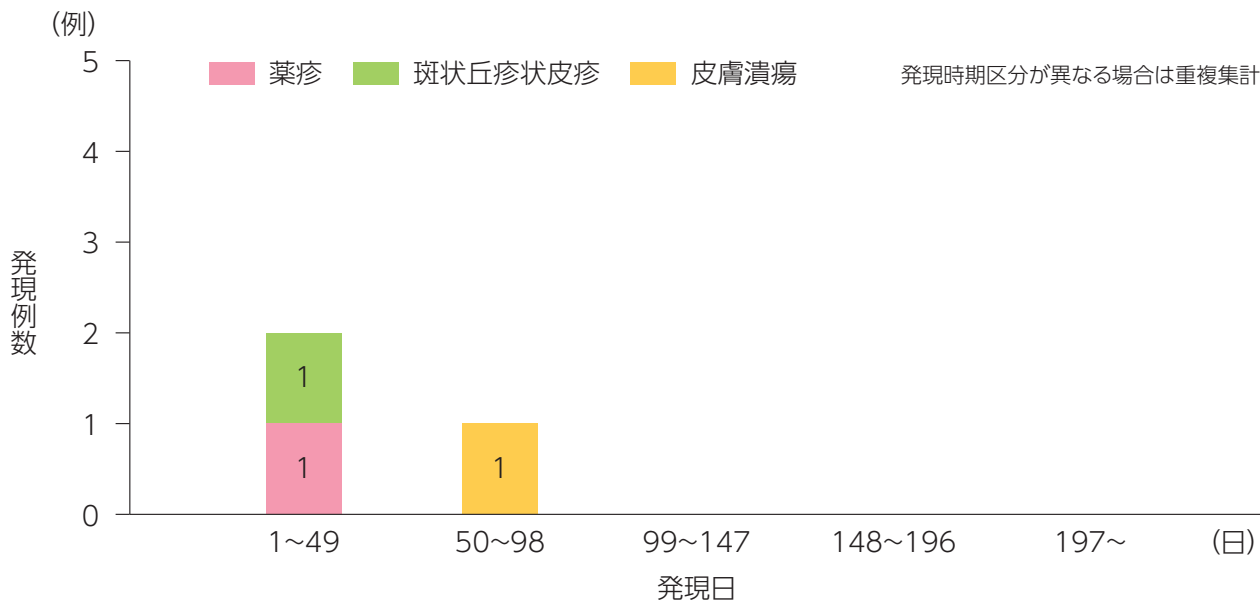
国内第Ⅱ相臨床試験 (PDX-LV試験) における皮膚障害の発現状況

副作用	安全性解析対象集団 (n=13)	
	Grade 3以上	全Grade合計
	n (%)	n (%)
湿疹	0	1 (7.7)

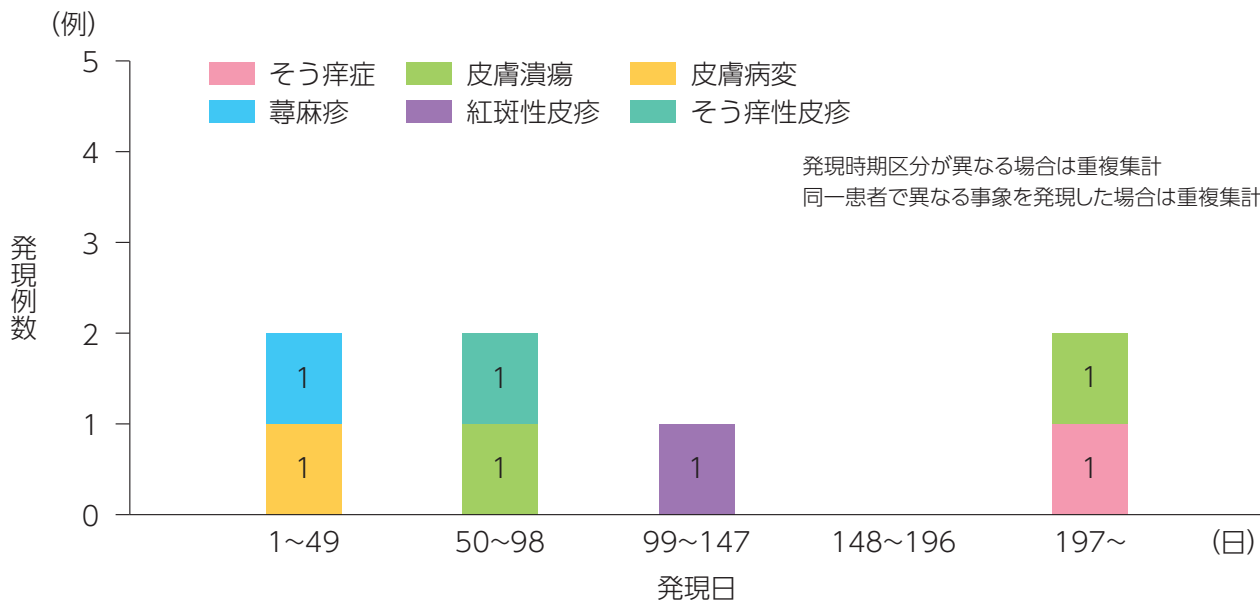
MedDRA ver. 21.1に基づく
GradelはNCI-CTCAE ver.3.0を用いて評価

2) 発現時期

国内第I/II相臨床試験 (PDX-JP1試験)におけるGrade 3以上の皮膚障害の時期別発現状況



海外第II相臨床試験 (PROPEL試験 : PDX-008試験)におけるGrade 3以上の皮膚障害の時期別発現状況



3) 予防・早期発見・対応のポイント

- 紅斑、皮疹等の発症予防及び重症化を防ぐため、皮膚を清潔に保ち、刺激を避け、皮膚を保護することを患者さんに指導してください。
- 痒み、痛みや紅斑、腫脹等の皮膚症状がみられた場合、すみやかに主治医へ連絡するよう、患者さんに指導してください。
- 皮膚障害が発現した場合には、専門医に相談のうえで早期より適切な処置を行ってください。重度の皮膚障害が発現した場合は、投与を中止し、専門医に相談のうえで適切な処置を行ってください。
- TENの主要徴候は、発熱(38℃以上)、粘膜症状(結膜充血、口唇びらん、咽頭痛)、多発する紅斑(進行すると水疱・びらんを形成)を伴う皮疹です。いずれかの症状があり、その症状の持続や急激な悪化を認めた場合には、ただちに入院治療を行ってください。

(4) 感染症

本剤投与により、敗血症、带状疱疹及び肺炎等の感染症があらわれることがあります。本剤投与による感染症の発現率は高く、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎等の日和見感染を含め、本剤との因果関係が否定できない重篤な感染症が認められていることから、感染症については注意が必要です。

本剤投与中は、定期的に血液検査を行う等、観察を十分に行い、本剤投与中に感染症の徴候が認められた場合には、適切な感染症治療並びに本剤の休薬、減量又は投与中止等、適切な処置を行ってください。

1) 発現状況(副作用)

国内第I/II相臨床試験(PDX-JP1試験)において、Grade 3以上の感染症として、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎8.0%(2/25例)、腹膜炎4.0%(1/25例)及び敗血症4.0%(1/25例)が認められました。

海外第II相臨床試験(PROPEL試験:PDX-008試験)において、Grade 3^{注)}以上の感染症として、敗血症2.7%(3/111例)や带状疱疹1.8%(2/111例)等が認められました。

国内第II相臨床試験(PDX-LV試験)において、Grade 3^{注)}以上の感染症は認められませんでした。

注) NCI-CTCAE v3.0に準ずる

国内第I/II相臨床試験(PDX-JP1試験)における感染症の発現状況

副作用	安全性解析対象集団 (n=25)	
	Grade 3以上	全Grade合計
	n (%)	n (%)
鼻咽頭炎	0	7 (28.0)
歯肉炎	0	3 (12.0)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	2 (8.0)	2 (8.0)
蜂巣炎	0	2 (8.0)
麦粒腫	0	2 (8.0)
口腔カンジダ症	0	2 (8.0)
腹膜炎	1 (4.0)	1 (4.0)
敗血症	1 (4.0)	1 (4.0)
皮膚感染	0	1 (4.0)
白癬感染	0	1 (4.0)
口腔ヘルペス	0	1 (4.0)
肛門白癬	0	1 (4.0)
単純ヘルペス	0	1 (4.0)
感染	0	1 (4.0)
急性中耳炎	0	1 (4.0)

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

海外第Ⅱ相臨床試験 (PROPEL試験：PDX-008試験)における感染症の発現状況

副作用	安全性解析対象集団 (n=111)	
	Grade 3以上	全Grade合計
	n (%)	n (%)
毛包炎	1 (0.9)	5 (4.5)
口腔ヘルペス	0	5 (4.5)
副鼻腔炎	0	5 (4.5)
口腔カンジダ症	0	4 (3.6)
カンジダ感染	1 (0.9)	4 (3.6)
上気道感染	1 (0.9)	4 (3.6)
尿路感染	1 (0.9)	4 (3.6)
敗血症	3 (2.7)	3 (2.7)
带状疱疹	2 (1.8)	3 (2.7)
肺炎	1 (0.9)	3 (2.7)
皮下組織膿瘍	0	2 (1.8)
気管支炎	0	2 (1.8)
蜂巣炎	0	2 (1.8)
感染	1 (0.9)	2 (1.8)
限局性感染	0	2 (1.8)
膿瘍	0	1 (0.9)
細菌感染	0	1 (0.9)
クロストリジウム・ ディフィシレ大腸炎	1 (0.9)	1 (0.9)
サイトメガロウイルス性 大腸炎	1 (0.9)	1 (0.9)
真菌感染	0	1 (0.9)
皮膚真菌感染	0	1 (0.9)
単純ヘルペス	0	1 (0.9)
ヘルペスウイルス感染	0	1 (0.9)
肺感染	0	1 (0.9)
爪感染	0	1 (0.9)
鼻咽頭炎	0	1 (0.9)
食道カンジダ症	0	1 (0.9)
咽頭炎	0	1 (0.9)
毛巣嚢胞	0	1 (0.9)
細菌性副鼻腔炎	0	1 (0.9)
歯感染	0	1 (0.9)

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

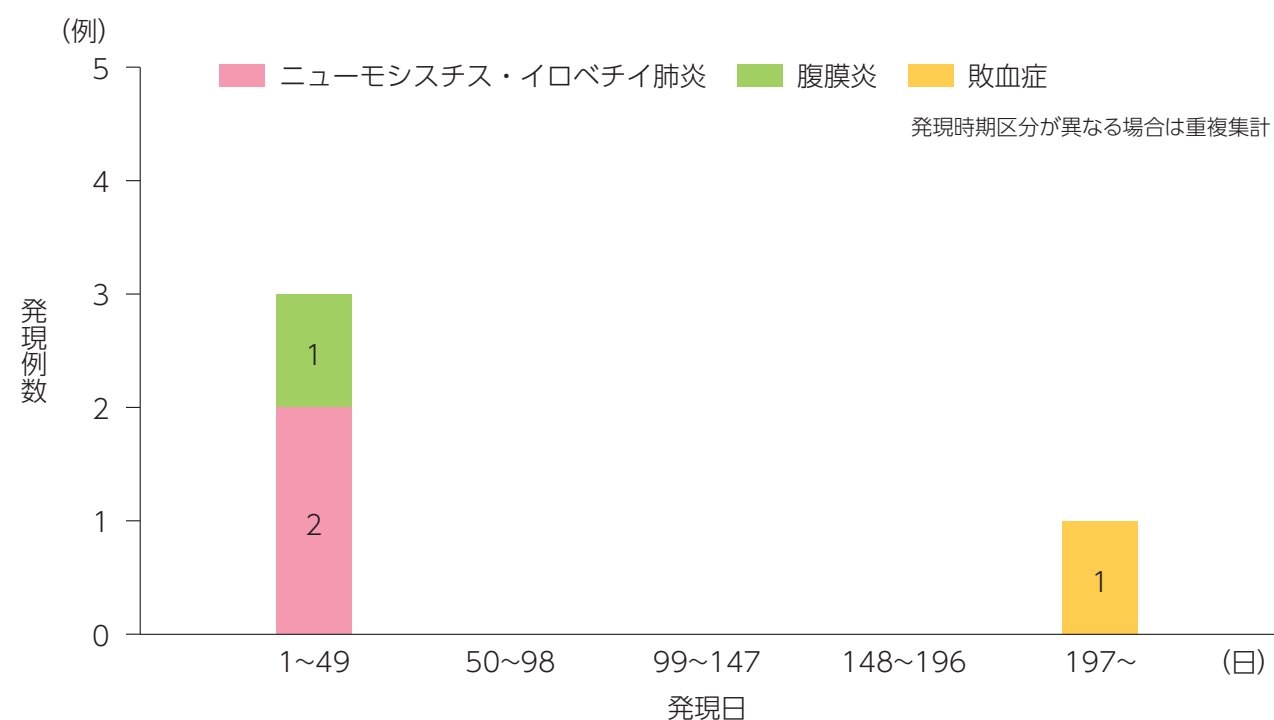
国内第Ⅱ相臨床試験 (PDX-LV試験) における皮膚障害の発現状況

副作用	安全性解析対象集団 (n=13)	
	Grade 3以上	全Grade合計
	n (%)	n (%)
带状疱疹	0	1 (7.7)

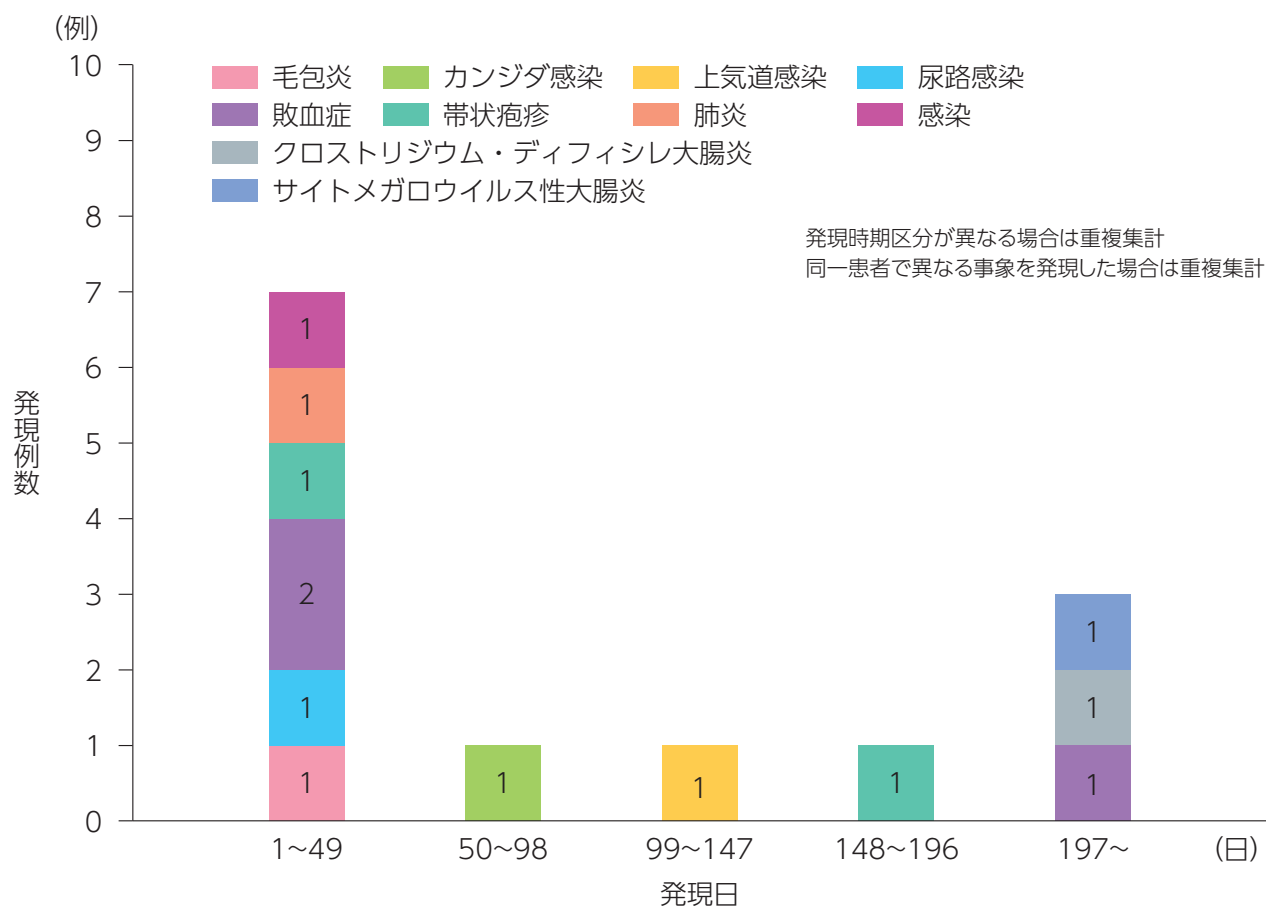
MedDRA ver. 21.1に基づく
GradeはNCI-CTCAE ver.3.0を用いて評価

2) 発現時期

国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験 (PDX-JP1試験) におけるGrade 3以上の感染症の時期別発現状況



海外第Ⅱ相臨床試験 (PROPEL試験：PDX-008試験)におけるGrade 3以上の感染症の時期別発現状況



3) 予防・早期発見・対応のポイント

- 海外第Ⅱ相臨床試験 (PROPEL試験:PDX-008試験) では111例中21例、国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験 (PDX-JP1試験) では25例中19例において、ST合剤が予防投与されました。ST合剤は、がん化学療法による細胞性免疫低下に基づく感染症発現の予防対策として、特にニューモシスチス・イロベチイ肺炎の発現抑制のため一般的に投与される薬剤です。
- 本剤投与後は定期的な血液検査や症状に応じて胸部画像検査を行う等、患者さんの状態を注意して観察してください。
- 発熱 (38℃以上)、悪寒、震えを伴う、感染した部位の腫れや痛み、咳嗽、息切れ等が認められた場合、すみやかに主治医へ連絡するよう、患者さんに指導してください。
- 本剤の治療期間中及び治療終了後は患者さんの状態を十分に観察し、徴候が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください。

(5) 腫瘍崩壊症候群

本剤投与により腫瘍崩壊症候群 (Tumor Lysis Syndrome: TLS) があらわれることがあります。

海外第Ⅱ相臨床試験 (PROPEL試験: PDX-008試験) においてTLSが認められています。また、その他の臨床試験、並びに海外製造販売後において、死亡例を含む重篤なTLSが認められており、TLSについては注意が必要です。

本剤投与にあたっては、血清中電解質濃度測定及び腎機能検査を行う等、患者さんの状態を十分に観察してください。TLSが疑われた場合は投与を中止し、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者さんの状態を十分に観察してください。

1) 発現状況

海外第Ⅱ相臨床試験 (PROPEL試験: PDX-008試験) において、腫瘍崩壊症候群が0.9% (1/111例) に認められました。

なお、国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験 (PDX-JP1試験) 及び国内第Ⅱ相臨床試験 (PDX-LV試験) では認められていません。

海外第Ⅱ相臨床試験 (PROPEL試験: PDX-008試験) における腫瘍崩壊症候群の発現状況

副作用	安全性解析対象集団 (n=111)	
	Grade 3以上	全Grade合計
	n (%)	n (%)
腫瘍崩壊症候群	1 (0.9)	1 (0.9)

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

2) 発現時期

海外第Ⅱ相臨床試験 (PROPEL試験: PDX-008試験) で認められた腫瘍崩壊症候群 (1例、Grade3^{注)}) は本剤投与52日後に発症しました。

注) NCI-CTCAE v3.0に準ずる

3) 予防・早期発見・対応のポイント

- 本剤の治療期間中は、血清中電解質濃度測定及び腎機能検査を行う等、患者さんの状態を十分に観察してください。
- 尿量の減少等が認められた場合、すみやかに主治医へ連絡するよう、患者さんに指導してください。
- TLSが疑われた場合には投与を中止し、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者さんの状態を十分に観察してください。

(6) 間質性肺疾患

海外第Ⅱ相臨床試験（PROPEL試験：PDX-008試験）において、本剤による過敏症が疑われる肺臓炎が0.9%（1/111例）で認められました。なお、国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（PDX-JP1試験）及び国内第Ⅱ相臨床試験（PDX-LV試験）では認められていません。

1) 発現状況

海外第Ⅱ相臨床試験（PROPEL試験：PDX-008試験）における間質性肺疾患の発現状況

副作用	安全性解析対象集団 (n=111)	
	Grade 3以上	全Grade合計
	n (%)	n (%)
肺臓炎	0	1 (0.9)

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

2) 発現時期

海外第Ⅱ相臨床試験（PROPEL試験：PDX-008試験）で認められた肺臓炎（1例、Grade 2^{注)}）は本剤投与141日後に発症しました。

注) NCI-CTCAE v3.0に準ずる

3) 予防・早期発見・対応のポイント

- 本剤の治療期間中は、胸部画像検査を行う等、患者さんの状態を十分に観察してください。
- 呼吸困難、咳嗽、発熱等が認められた場合、速やかに主治医へ連絡するよう、患者さんに指導してください。
- 間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者さんの状態を十分に観察してください。

6 Q&A

Q1 腎機能障害患者に対して投与する場合、用量調整は必要ですか？

A1 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ます。

腎機能障害を有する患者を対象とした海外第I相試験 (PDX-019試験)⁴⁾において、腎機能が正常の患者、並びに軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者に本剤30mg/m²を投与した場合と、重度の腎機能障害を有する患者に本剤15mg/m²を投与した場合との間で、本剤の曝露量 (AUC_{inf}) に明確な差異は認められませんでした。また、有害事象の発現状況に明らかな差異は認められませんでした。

重度の腎機能障害患者に対する本剤の投与にあたっては、下記の海外第I相臨床試験 (PDX-019試験) の結果を参考に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てください。

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)
本剤 [S-ジアステレオマー (PDX-10a)]	正常 (n=6)	30	2,365± 1,247	99,786± 28,197	293±99	1,312± 459
	軽度 (n=7)	30	2,976± 2,145	126,002± 56,997	245±81	1,376± 739
	中等度 (n=6)	30	2,805± 460	117,958± 69,576	302±119	1,413± 827
	重度 (n=6)	15*	1,672± 814	87,830± 29,490	173±53	1,591± 830
本剤 [R-ジアステレオマー (PDX-10b)]	正常 (n=6)	30	2,942± 1,193	164,871± 35,807	171±43	967± 557
	軽度 (n=7)	30	3,664± 2,022	238,252± 80,060	122±28	1,072± 415
	中等度 (n=6)	30	3,228± 644	214,821± 93,576	154±50	704± 378
	重度 (n=6)	15*	1,915± 856	179,136± 63,066	88±30	1,310± 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 (90mL/分/1.73m²以上)、軽度 (60mL/分/1.73m²以上90mL/分/1.73m²未満)、中等度 (30mL/分/1.73m²以上60mL/分/1.73m²未満)、重度 (15mL/分/1.73m²以上30mL/分/1.73m²未満)

*: 承認用法・用量は30mg/m²を週1回6週連続投与し1週休薬

Q2 併用薬で注意すべき薬剤はありますか？

A2 海外において、本剤40mg/m²*とプロベネシド(70mg/m²～233mg/m²)を併用したとき、プロベネシドの用量漸増に伴い、t_{1/2}は1.8時間から3.4時間に延長し、本剤のAUCは27%の増大が示されました⁵⁾。

また、国内第I/II相臨床試験(PDX-JP1試験)においては報告されていませんが、海外第II相臨床試験(PROPEL試験:PDX-008試験)において、プロベネシドの併用によって本剤のクリアランスが遅延したとの報告があります。

プロベネシドと本剤との併用は避け、代替の治療薬への変更を考慮してください。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してください。

*：承認用法・用量は30mg/m²を週1回6週連続投与し1週休薬

Q3 肝機能障害患者に対して投与できますか？

A3 国内第I/II相臨床試験(PDX-JP1試験)では、本剤投与開始3日以内の肝機能検査において、AST及びALTがいずれも施設基準値上限の2.5倍以上の患者、あるいは総ビリルビンが1.5mg/dLを超える患者が対象から除外されたため、安全性が確立されていません。

なお、肝機能障害患者での本剤の薬物動態及び安全性を検討するための臨床試験が海外提携企業により計画されています。

別添(参考資料)

別添1. 副作用の発現状況(安全性解析対象集団) 国内第I/II相臨床試験(PDX-JP1試験)における副作用

	安全性解析対象集団 (n=25)				
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	合計
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
胃腸障害					
腹部不快感	1 (4.0)	0	0	0	1 (4.0)
腹部膨満	0	1 (4.0)	0	0	1 (4.0)
上腹部痛	1 (4.0)	0	0	0	1 (4.0)
口角口唇炎	1 (4.0)	0	0	0	1 (4.0)
口唇炎	0	1 (4.0)	0	0	1 (4.0)
便秘	2 (8.0)	0	0	0	2 (8.0)
齲歯	1 (4.0)	0	0	0	1 (4.0)
下痢	1 (4.0)	2 (8.0)	0	0	3 (12.0)
胃食道逆流性疾患	1 (4.0)	0	0	0	1 (4.0)
口唇乾燥	2 (8.0)	0	0	0	2 (8.0)
悪心	4 (16.0)	2 (8.0)	0	0	6 (24.0)
口内炎	5 (20.0)	11 (44.0)	5 (20.0)	0	21 (84.0)
嘔吐	3 (12.0)	1 (4.0)	0	0	4 (16.0)
肛門の炎症	1 (4.0)	0	0	0	1 (4.0)
心窩部不快感	1 (4.0)	0	0	0	1 (4.0)
口の感覚鈍麻	1 (4.0)	0	0	0	1 (4.0)
軟便	1 (4.0)	0	0	0	1 (4.0)
一般・全身障害及び投与部位の状態					
胸痛	2 (8.0)	0	0	0	2 (8.0)
疲労	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	2 (8.0)
注射部位反応	1 (4.0)	0	0	0	1 (4.0)
倦怠感	2 (8.0)	4 (16.0)	0	0	6 (24.0)
浮腫	1 (4.0)	0	0	0	1 (4.0)
末梢性浮腫	0	1 (4.0)	0	0	1 (4.0)
発熱	7 (28.0)	0	0	0	7 (28.0)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害					
咳嗽	1 (4.0)	0	0	0	1 (4.0)
発声障害	1 (4.0)	0	0	0	1 (4.0)
鼻出血	3 (12.0)	0	0	0	3 (12.0)
鼻の炎症	1 (4.0)	0	0	0	1 (4.0)
上気道の炎症	1 (4.0)	0	0	0	1 (4.0)
血液及びリンパ系障害					
貧血	4 (16.0)	5 (20.0)	4 (16.0)	1 (4.0)	14 (56.0)
好酸球増加症	1 (4.0)	0	0	0	1 (4.0)
発熱性好中球減少症	0	0	2 (8.0)	0	2 (8.0)
白血球減少症	0	0	4 (16.0)	2 (8.0)	6 (24.0)
リンパ球減少症	1 (4.0)	0	4 (16.0)	6 (24.0)	11 (44.0)
好中球減少症	0	4 (16.0)	4 (16.0)	1 (4.0)	9 (36.0)

	安全性解析対象集団 (n=25)				
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	合計
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
血小板減少症	2 (8.0)	3 (12.0)	2 (8.0)	2 (8.0)	9 (36.0)
皮膚及び皮下組織障害					
脱毛症	2 (8.0)	0	0	0	2 (8.0)
ざ瘡様皮膚炎	0	1 (4.0)	0	0	1 (4.0)
薬疹	0	0	1 (4.0)	0	1 (4.0)
発疹	4 (16.0)	1 (4.0)	0	0	5 (20.0)
斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (4.0)	0	1 (4.0)
皮膚色素過剰	1 (4.0)	0	0	0	1 (4.0)
皮膚潰瘍	0	0	1 (4.0)	0	1 (4.0)
感染症及び寄生虫症					
肛門白癬	1 (4.0)	0	0	0	1 (4.0)
蜂巣炎	0	2 (8.0)	0	0	2 (8.0)
歯肉炎	2 (8.0)	1 (4.0)	0	0	3 (12.0)
単純ヘルペス	1 (4.0)	0	0	0	1 (4.0)
麦粒腫	2 (8.0)	0	0	0	2 (8.0)
感染	0	1 (4.0)	0	0	1 (4.0)
鼻咽頭炎	7 (28.0)	0	0	0	7 (28.0)
口腔カンジダ症	2 (8.0)	0	0	0	2 (8.0)
急性中耳炎	0	1 (4.0)	0	0	1 (4.0)
腹膜炎	0	0	1 (4.0)	0	1 (4.0)
敗血症	0	0	1 (4.0)	0	1 (4.0)
皮膚感染	1 (4.0)	0	0	0	1 (4.0)
白癬感染	1 (4.0)	0	0	0	1 (4.0)
口腔ヘルペス	1 (4.0)	0	0	0	1 (4.0)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	2 (8.0)	0	2 (8.0)
臨床検査					
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (20.0)	8 (32.0)	2 (8.0)	0	15 (60.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (20.0)	3 (12.0)	2 (8.0)	0	10 (40.0)
血中クレアチニン増加	1 (4.0)	0	0	0	1 (4.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (4.0)	0	0	0	1 (4.0)
血圧上昇	0	1 (4.0)	0	0	1 (4.0)
ヘモグロビン減少	0	1 (4.0)	0	0	1 (4.0)
肝機能検査異常	0	1 (4.0)	0	0	1 (4.0)
リンパ球数減少	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (8.0)
好中球数減少	0	1 (4.0)	0	1 (4.0)	2 (8.0)
血小板数減少	0	2 (8.0)	6 (24.0)	0	8 (32.0)
体重減少	2 (8.0)	0	0	0	2 (8.0)
体重増加	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	2 (8.0)
白血球数減少	1 (4.0)	3 (12.0)	1 (4.0)	0	5 (20.0)

	安全性解析対象集団 (n=25)				
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	合計
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
白血球数増加	1 (4.0)	0	0	0	1 (4.0)
代謝及び栄養障害					
高カリウム血症	1 (4.0)	0	0	0	1 (4.0)
高尿酸血症	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)
低アルブミン血症	0	1 (4.0)	0	0	1 (4.0)
低カリウム血症	1 (4.0)	0	1 (4.0)	0	2 (8.0)
食欲減退	2 (8.0)	1 (4.0)	0	0	3 (12.0)
筋骨格系及び結合組織障害					
四肢痛	1 (4.0)	0	0	0	1 (4.0)
神経系障害					
味覚異常	2 (8.0)	1 (4.0)	0	0	3 (12.0)
頭痛	4 (16.0)	0	0	0	4 (16.0)
眼障害					
流涙増加	1 (4.0)	0	0	0	1 (4.0)
精神障害					
うつ病	1 (4.0)	0	0	0	1 (4.0)
不眠症	2 (8.0)	0	0	0	2 (8.0)
生殖系及び乳房障害					
亀頭包皮炎	1 (4.0)	0	0	0	1 (4.0)
精巣痛	0	1 (4.0)	0	0	1 (4.0)
肝胆道系障害					
肝機能異常	0	2 (8.0)	0	0	2 (8.0)
腎及び尿路障害					
頻尿	1 (4.0)	0	0	0	1 (4.0)
腎機能障害	0	1 (4.0)	0	0	1 (4.0)
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)					
肛門性器疣贅	0	1 (4.0)	0	0	1 (4.0)

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

海外第Ⅱ相臨床試験 (PROPEL試験：PDX-008試験) における副作用

	安全性解析対象集団 (n=111)				
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	合計
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
胃腸障害					
口内炎	20 (18.0)	32 (28.8)	18 (16.2)	4 (3.6)	74 (66.7)
悪心	21 (18.9)	12 (10.8)	4 (3.6)	0	37 (33.3)
便秘	17 (15.3)	6 (5.4)	0	0	23 (20.7)
嘔吐	15 (13.5)	6 (5.4)	2 (1.8)	0	23 (20.7)
下痢	12 (10.8)	6 (5.4)	1 (0.9)	0	19 (17.1)
上腹部痛	4 (3.6)	2 (1.8)	0	0	6 (5.4)
アフタ性口内炎	5 (4.5)	0	0	0	5 (4.5)
胃食道逆流性疾患	4 (3.6)	1 (0.9)	0	0	5 (4.5)
口腔内痛	5 (4.5)	0	0	0	5 (4.5)
腹部不快感	3 (2.7)	0	0	0	3 (2.7)
腹痛	2 (1.8)	1 (0.9)	0	0	3 (2.7)
口渇	3 (2.7)	0	0	0	3 (2.7)
消化不良	3 (2.7)	0	0	0	3 (2.7)
痔核	2 (1.8)	0	1 (0.9)	0	3 (2.7)
鼓腸	2 (1.8)	0	0	0	2 (1.8)
胃炎	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	2 (1.8)
口唇乾燥	2 (1.8)	0	0	0	2 (1.8)
食道炎	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (1.8)
肛門の炎症	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
口唇炎	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
口唇症	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
嚥下障害	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
歯肉浮腫	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
歯肉痛	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
痔出血	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
口の感覚鈍麻	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
口唇障害	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
口唇痛	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
口唇潰瘍	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
嚥下痛	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
食道痛	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
口腔障害	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
口腔粘膜紅斑	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
肺炎	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
口の錯感覚	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
肛門周囲紅斑	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
直腸出血	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
舌変色	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
歯痛	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)

	安全性解析対象集団 (n=111)				
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	合計
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
一般・全身障害及び投与部位の状態					
疲労	16 (14.4)	11 (9.9)	5 (4.5)	1 (0.9)	33 (29.7)
発熱	17 (15.3)	4 (3.6)	0	0	21 (18.9)
末梢性浮腫	13 (11.7)	7 (6.3)	0	0	20 (18.0)
粘膜の炎症	2 (1.8)	5 (4.5)	2 (1.8)	1 (0.9)	10 (9.0)
無力症	2 (1.8)	3 (2.7)	1 (0.9)	0	6 (5.4)
顔面浮腫	3 (2.7)	1 (0.9)	1 (0.9)	0	5 (4.5)
疼痛	2 (1.8)	0	2 (1.8)	0	4 (3.6)
腋窩痛	2 (1.8)	0	0	0	2 (1.8)
胸痛	0	2 (1.8)	0	0	2 (1.8)
悪寒	2 (1.8)	0	0	0	2 (1.8)
インフルエンザ様疾患	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	2 (1.8)
限局性浮腫	2 (1.8)	0	0	0	2 (1.8)
早期満腹	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
注入に伴う反応	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
局所腫脹	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
粘膜乾燥	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
呼吸器、胸部及び縦隔障害					
鼻出血	24 (21.6)	2 (1.8)	0	0	26 (23.4)
呼吸困難	8 (7.2)	0	3 (2.7)	0	11 (9.9)
咽喉頭疼痛	8 (7.2)	1 (0.9)	1 (0.9)	0	10 (9.0)
咳嗽	8 (7.2)	0	0	0	8 (7.2)
発声障害	4 (3.6)	0	0	0	4 (3.6)
咽頭の炎症	1 (0.9)	2 (1.8)	1 (0.9)	0	4 (3.6)
咽頭乾燥	2 (1.8)	0	0	0	2 (1.8)
胸水	2 (1.8)	0	0	0	2 (1.8)
湿性咳嗽	2 (1.8)	0	0	0	2 (1.8)
しゃっくり	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
低酸素症	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
肺硬化	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
鼻閉	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
胸膜痛	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
肺臓炎	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
肺うつ血	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
肺塞栓症	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)
逆流性咽喉炎	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
鼻漏	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
頻呼吸	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
咽喉絞扼感	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
血液及びリンパ系障害					
血小板減少症	0	5 (4.5)	13 (11.7)	15 (13.5)	33 (29.7)

治療の流れ

患者選択における
注意点

投与における
注意点

患者又はその家族への
説明・同意の取得

副作用とその対策
注意を要する

粘膜炎

骨髄抑制

重度の皮膚障害

感染症

腫瘍崩壊症候群

間質性肺疾患

Q & A

別添

	安全性解析対象集団 (n = 111)				
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	合計
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
貧血	1 (0.9)	15 (13.5)	13 (11.7)	1 (0.9)	30 (27.0)
好中球減少症	0	2 (1.8)	12 (10.8)	7 (6.3)	21 (18.9)
白血球減少症	1 (0.9)	0	1 (0.9)	3 (2.7)	5 (4.5)
発熱性好中球減少症	0	0	4 (3.6)	0	4 (3.6)
リンパ球減少症	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	2 (1.8)
汎血球減少症	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (1.8)
溶血性貧血	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
リンパ節痛	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
脾腫	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
皮膚及び皮下組織障害					
発疹	10 (9.0)	2 (1.8)	0	0	12 (10.8)
そう痒症	4 (3.6)	3 (2.7)	1 (0.9)	0	8 (7.2)
皮膚潰瘍	3 (2.7)	1 (0.9)	2 (1.8)	0	6 (5.4)
脱毛症	4 (3.6)	0	0	0	4 (3.6)
水疱	2 (1.8)	2 (1.8)	0	0	4 (3.6)
皮膚病変	1 (0.9)	2 (1.8)	1 (0.9)	0	4 (3.6)
皮膚乾燥	3 (2.7)	0	0	0	3 (2.7)
眼窩周囲浮腫	1 (0.9)	2 (1.8)	0	0	3 (2.7)
点状出血	3 (2.7)	0	0	0	3 (2.7)
蕁麻疹	2 (1.8)	0	1 (0.9)	0	3 (2.7)
紅斑	2 (1.8)	0	0	0	2 (1.8)
全身性皮疹	2 (1.8)	0	0	0	2 (1.8)
斑状出血	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
全身紅斑	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
寝汗	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
皮膚疼痛	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
陰茎潰瘍形成	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
紅斑性皮疹	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
斑状皮疹	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
丘疹性皮疹	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
そう痒性皮疹	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
痂皮	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
皮膚障害	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
皮膚剥脱	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
皮膚出血	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
皮膚毒性	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
感染及び寄生虫症					
毛包炎	4 (3.6)	0	1 (0.9)	0	5 (4.5)
口腔ヘルペス	5 (4.5)	0	0	0	5 (4.5)
副鼻腔炎	1 (0.9)	4 (3.6)	0	0	5 (4.5)

	安全性解析対象集団 (n=111)				
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	合計
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
カンジダ感染	2 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	0	4 (3.6)
口腔カンジダ症	4 (3.6)	0	0	0	4 (3.6)
上気道感染	2 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	0	4 (3.6)
尿路感染	0	3 (2.7)	1 (0.9)	0	4 (3.6)
帯状疱疹	1 (0.9)	0	2 (1.8)	0	3 (2.7)
肺炎	0	2 (1.8)	1 (0.9)	0	3 (2.7)
敗血症	0	0	1 (0.9)	2 (1.8)	3 (2.7)
気管支炎	0	2 (1.8)	0	0	2 (1.8)
蜂巣炎	0	2 (1.8)	0	0	2 (1.8)
感染	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	2 (1.8)
限局性感染	0	2 (1.8)	0	0	2 (1.8)
皮下組織膿瘍	0	2 (1.8)	0	0	2 (1.8)
膿瘍	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
細菌感染	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
サイトメガロウイルス性大腸炎	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
真菌感染	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
皮膚真菌感染	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
単純ヘルペス	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
ヘルペスウイルス感染	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
肺感染	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
爪感染	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
鼻咽頭炎	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
食道カンジダ症	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
咽頭炎	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
毛嚢嚢胞	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
細菌性副鼻腔炎	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
歯感染	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
外陰腔真菌感染	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
臨床検査					
血小板数減少	1 (0.9)	3 (2.7)	4 (3.6)	4 (3.6)	12 (10.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.7)	3 (2.7)	4 (3.6)	0	10 (9.0)
ヘモグロビン減少	2 (1.8)	3 (2.7)	3 (2.7)	1 (0.9)	9 (8.1)
白血球数減少	1 (0.9)	2 (1.8)	3 (2.7)	1 (0.9)	7 (6.3)
好中球数減少	0	1 (0.9)	4 (3.6)	1 (0.9)	6 (5.4)
体重減少	4 (3.6)	2 (1.8)	0	0	6 (5.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.8)	1 (0.9)	2 (1.8)	0	5 (4.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ	0	1 (0.9)	2 (1.8)	0	3 (2.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	0	2 (1.8)	1 (0.9)	0	3 (2.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	2 (1.8)
血中ビリルビン増加	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	2 (1.8)

	安全性解析対象集団 (n=111)				
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	合計
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
血中クレアチン増加	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
血中クレアチニン	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
血中ブドウ糖増加	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
血中リン増加	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
血中カリウム減少	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
血中尿酸増加	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
駆出率減少	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
肝機能検査異常	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
代謝及び栄養障害					
低カリウム血症	8 (7.2)	2 (1.8)	0	0	10 (9.0)
食欲減退	7 (6.3)	0	0	0	7 (6.3)
食欲不振	3 (2.7)	1 (0.9)	2 (1.8)	0	6 (5.4)
低マグネシウム血症	5 (4.5)	0	0	0	5 (4.5)
脱水	1 (0.9)	2 (1.8)	0	0	3 (2.7)
高カリウム血症	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	2 (1.8)
高尿酸血症	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	2 (1.8)
低リン酸血症	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	2 (1.8)
細胞死	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
高カルシウム血症	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
高血糖	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
低血糖	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
筋骨格及び結合組織障害					
四肢痛	5 (4.5)	3 (2.7)	0	0	8 (7.2)
筋痙攣	5 (4.5)	1 (0.9)	0	0	6 (5.4)
筋肉痛	5 (4.5)	0	1 (0.9)	0	6 (5.4)
関節痛	1 (0.9)	3 (2.7)	0	0	4 (3.6)
背部痛	1 (0.9)	2 (1.8)	1 (0.9)	0	4 (3.6)
筋骨格痛	1 (0.9)	2 (1.8)	0	0	3 (2.7)
頸部痛	0	3 (2.7)	0	0	3 (2.7)
肋軟骨炎	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
関節硬直	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
関節腫脹	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
筋骨格系胸痛	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
筋骨格不快感	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
筋骨格硬直	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
神経系障害					
頭痛	6 (5.4)	2 (1.8)	0	0	8 (7.2)
浮動性めまい	4 (3.6)	0	1 (0.9)	0	5 (4.5)
錯感覚	2 (1.8)	3 (2.7)	0	0	5 (4.5)
感覚鈍麻	2 (1.8)	0	0	0	2 (1.8)
末梢性ニューロパチー	2 (1.8)	0	0	0	2 (1.8)

	安全性解析対象集団 (n = 111)				
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	合計
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
味覚障害	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
蟻走感	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
記憶障害	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
神経痛	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
感覚消失	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
失神	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
眼障害					
眼刺激	6 (5.4)	0	0	0	6 (5.4)
眼充血	5 (4.5)	0	0	0	5 (4.5)
流涙増加	4 (3.6)	0	0	0	4 (3.6)
結膜充血	2 (1.8)	0	0	0	2 (1.8)
霧視	2 (1.8)	0	0	0	2 (1.8)
結膜炎	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
眼乾燥	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
眼瞼紅斑	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
眼そう痒症	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
眼瞼浮腫	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
眼瞼下垂	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
眼瞼そう痒症	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
光視症	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
強膜充血	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
ぶどう膜炎	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
視力低下	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
精神障害					
不安	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	2 (1.8)
不眠症	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	2 (1.8)
激越	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
錯乱状態	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
妄想	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
うつ病	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
生殖器及び乳腺障害					
亀頭包皮炎	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
性器発疹	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
性器潰瘍形成	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
外陰膺そう痒	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
肝胆道系障害					
高ビリルビン血症	0	2 (1.8)	0	0	2 (1.8)
胆管炎	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
肝脾腫大	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
腎及び尿路障害					

	安全性解析対象集団 (n = 111)				
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	合計
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
腎不全	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
排尿躊躇	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
良性、悪性腫瘍及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)					
腫瘍崩壊症候群	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
循環器障害					
頻脈	2 (1.8)	0	0	0	2 (1.8)
心肺停止	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)
心拡大	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
上室性頻脈	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
血管障害					
低血圧	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)	2 (1.8)
頸静脈血栓症	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
鎖骨下静脈血栓症	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
耳の障害					
耳鳴	2 (1.8)	0	0	0	2 (1.8)
難聴	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
聴力低下	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
回転性めまい	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
先天性、家族性及び遺伝性疾患					
包茎	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
傷害、中毒及び処置合併症					
挫傷	2 (1.8)	0	0	0	2 (1.8)
擦過傷	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
肉離れ	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
処置による悪心	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)

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

国内第Ⅱ相臨床試験 (PDX-LV試験) における副作用

	安全性解析対象集団 (n=13)				
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	合計
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
血液およびリンパ系障害					
貧血	0	0	1 (7.7)	0	1 (7.7)
好酸球増加症	1 (7.7)	0	0	0	1 (7.7)
白血球減少症	0	1 (7.7)	0	0	1 (7.7)
リンパ球減少症	0	0	1 (7.7)	1 (7.7)	2 (15.4)
好中球減少症	0	0	1 (7.7)	0	1 (7.7)
血小板減少症	0	0	1 (7.7)	0	1 (7.7)
胃腸障害					
上腹部痛	1 (7.7)	0	0	0	1 (7.7)
便秘	0	1 (7.7)	0	0	1 (7.7)
口内炎	2 (15.4)	1 (7.7)	0	0	3 (23.1)
一般・全身障害および投与部位の状態					
発熱	1 (7.7)	0	0	0	1 (7.7)
感染症および寄生虫症					
带状疱疹	0	1 (7.7)	0	0	1 (7.7)
臨床検査					
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (7.7)	0	0	1 (7.7)
血中クレアチニン増加	1 (7.7)	1 (7.7)	0	0	2 (15.4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (7.7)	0	0	1 (7.7)
リンパ球数減少	0	4 (30.8)	2 (15.4)	0	6 (46.2)
好中球数減少	0	1 (7.7)	1 (7.7)	0	2 (15.4)
血小板数減少	1 (7.7)	1 (7.7)	0	1 (7.7)	3 (23.1)
白血球数減少	0	3 (23.1)	1 (7.7)	0	4 (30.8)
肝機能検査値上昇	1 (7.7)	0	0	0	1 (7.7)
代謝および栄養障害					
高カリウム血症	1 (7.7)	0	0	0	1 (7.7)
食欲減退	1 (7.7)	0	0	0	1 (7.7)
神経系障害					
浮動性めまい	1 (7.7)	0	0	0	1 (7.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
鼻出血	1 (7.7)	0	0	0	1 (7.7)
皮膚および皮下組織障害					
湿疹	1 (7.7)	0	0	0	1 (7.7)
血管障害					
低血圧	1 (7.7)	0	0	0	1 (7.7)

MedDRA ver. 21.1に基づく
GradeはNCI-CTCAE ver.3.0を用いて評価

「警告・禁忌を含む使用上の注意」等についてはDI頁をご参照ください。

別添2. 国内第I/II相臨床試験(PDX-JP1試験)試験概要

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

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

本試験は、ムンディファーマ株式会社社の支援により実施された。著者に、ムンディファーマ株式会社より、講演料、コンサルタント料などを受領しているものが含まれる。

●試験概要

第I相部分

試験デザイン: 非盲検、単群、非無作為化、多施設共同、用量設定

目的: 日本人再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫患者を対象とし、葉酸及びビタミンB₁₂併用下でジフォルタ®を投与した際の安全性及び忍容性を確認し、推奨用法・用量を決定した。また、薬物動態についても検討した。

対象: 日本人再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫患者 3例

〔計画時〕 3～12例(各コホート3～6例)

〔解析時〕 安全性解析対象 3例、有効性解析対象 3例

用法・用量: 葉酸及びビタミンB₁₂併用下で、ジフォルタ®を週1回、6週連続静脈内投与した後、1週休薬した(6/7週投与)。検討用量は30mg/m²又は20mg/m²の2段階(各コホートとも6/7週投与)とし、推奨用法・用量が30mg/m²、6/7週となった場合、第II相部分に移行した。

・コホート1: プラトレキサートとして1回あたり30mg/m²(体表面積)

・コホート2: プラトレキサートとして1回あたり20mg/m²(体表面積)

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

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

・Grade 3/4の非血液毒性(悪心、嘔吐、下痢を除く)

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

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

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

・ジフォルタ®の投与中断が3回以上必要な有害事象

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

評価項目: 安全性、忍容性及び薬物動態

第II相部分

試験デザイン: 非盲検、単群、非無作為化、多施設共同

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

対象: 日本人再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫患者 22例

〔計画時〕 20例

〔解析時〕 安全性解析対象 22例、有効性解析対象 20例

用法・用量: 葉酸及びビタミンB₁₂併用下で、ジフォルタ®30mg/m²を週1回、6週連続静脈内投与した後、1週休薬した。7週を1サイクルとし、投与を繰り返した。

投与期間: 投与開始から以下の投与中止基準に該当するまでとした。

・病勢進行(PD)が認められた場合

・T細胞リンパ腫に対する新たな治療を開始する場合

・DLTが発現した場合

・最低用量(20mg/m²)において忍容不能な有害事象が発現した場合

・ジフォルタ®との因果関係が否定できないと判断された有害事象により、3 Visit連続してジフォルタ®の投与を中断した場合(同一の有害事象とは限らない)

・併用禁止の薬剤を使用又は非薬物療法を実施した場合

・患者が妊娠した場合

・患者が同意を撤回した場合

・治験責任/分担医師が患者の治験継続が不適切と判断した場合

評価項目: 【主要評価項目】

第II相部分の画像評価委員会のCT画像評価に基づく客観的奏効割合(ORR)

【副次評価項目】

奏効期間(DoR)、奏効到達期間(TTR)、無増悪生存期間(PFS)、全生存期間(OS)、標的病変の最大縮小率、標的病変の縮小率の推移など

【その他の評価項目】

安全性、薬物動態など

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

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

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

●有効性

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

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

画像評価委員会のCT画像評価に基づくORR [第Ⅱ相、FAS]

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

FAS: 最大の解析対象集団

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

リンパ腫の効果判定は、「造血器腫瘍取扱い規約 第1版⁶⁾」に基づいています。

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

SPD: 二方向積和

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

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

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

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

(2) スクリーニング時の病型別にみた画像評価委員会のCT画像評価に基づくORRの層別解析

病型分類 (中央判定)	第Ⅰ相部分+第Ⅱ相部分		第Ⅱ相部分	
	奏効例数/対象例数	ORR (%) (90%信頼区間)	奏効例数/対象例数	ORR (%) (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	*	4/9	*
ALK陰性ALCL	1/2	*	0/1	—

*: 対症例数10例未満は%及び90%信頼区間を記載せず

PTCL-NOS: 末梢性T細胞リンパ腫、非特定制、AITL: 血管免疫芽球形T細胞リンパ腫、

ALK陰性ALCL: 未分化大細胞型リンパ腫、ALK陰性

別添3. 国内第Ⅱ相臨床試験 (PDX-LV試験) 試験概要

7) 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トレキサートとロイコボリン併用の第Ⅱ相臨床試験，PDX-LV試験（添付文書改訂時評価資料）

●試験概要

試験デザイン：非盲検、単群、多施設共同

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

対象：再発又は難治性PTCL患者 13例

〔計画時〕 13例

〔解析時〕 安全性解析対象 13例、有効性解析対象 13例

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

投与期間：ジフォルタ®投与開始から7週間

評価項目：〔主要評価項目〕

第1サイクル中に発現したGrade 2以上の口内炎の発現率

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

〔副次評価項目〕

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

〔その他の評価項目〕

安全性

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

●有効性

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

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

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

〔閾値設定の基準〕

国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験における第1サイクル中のGrade 2以上の口内炎発現率（48.0%）にもとづき設定

(2) 第1サイクル中に発現した全Gradeの口内炎の発現率〔副次評価項目〕

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

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

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

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

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

(4) 治験責任/分担医師のCT画像評価又はPET-CT画像評価に基づくジフォルタ®のORR【副次評価項目】

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

対象例数	ORR (CR+PR)			CR (%)	PR (%)	SD (%)	PD (%)
	n	割合 (%)	95%信頼区間				
13	5	38.5	13.9～68.4	2 (15.4)	3 (23.1)	2 (15.4)	6 (46.2)

別添4. 有害事象共通用語規準 v3.0 日本語訳JCOG/JSCO版(抜粋)

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
粘膜炎/口内炎 (診察所見) -肛門 -食道 -大腸 -喉頭 -口腔 -咽頭 -直腸 -小腸 -胃 -気管	粘膜の紅斑	斑状潰瘍または偽膜	融合した潰瘍または偽膜; わずかな外傷で出血	組織の壊死; 顕著な自然出血; 生命を脅かす
粘膜炎/口内炎 (機能/症状)* -肛門 -食道 -大腸 -喉頭 -口腔 -咽頭 -直腸 -小腸 -胃 -気管	上気道/上部消化管; わずかな症状で摂食に 影響なし;わずかな呼吸 器症状があるが機能障 害はない 下部消化管; わずかに不快感がある が治療を要さない	上気道/上部消化管; 症状があるが、食べやす く加工した食事を摂取し 嚥下することはできる; 呼吸器症状があり機能 障害があるが日常生活 に支障はない 下部消化管; 症状があり、内科的治療 を要するが、日常生活に 支障なし	上気道/上部消化管; 症状があり、十分な栄養 や水分の経口摂取がで きない;呼吸器症状があ り日常生活に支障がある 下部消化管; 便失禁やその他の症状 により日常生活に支障が ある	生命を脅かす症状があ る
腔粘膜炎	粘膜の紅斑; わずかな症状	斑状潰瘍;中等度の症状 または性交困難症	集簇性潰瘍;創傷を伴う 出血;内診/性行為/タン ポンの留置ができない	壊死;大量の自然出血; 生命を脅かす
溶血 (例:免疫溶血性貧血、 薬剤性溶血)	検査で認められる溶血 のみ (例:直接抗グロブリン試 験 {DAT, Coomb's}、 分裂赤血球)	赤血球破壊があり、かつ $\geq 2\text{g/dL}$ のヘモグロビン 低下 輸血を要さない	輸血または内科的治療 を要する (例:ステロイド)	溶血の末期的所見 (例:腎不全、血圧低下、 気管支痙攣、緊急脾摘)
ヘモグロビン	$< \text{LLN} \sim 10.0\text{g/dL}$ $< \text{LLN} \sim 6.2\text{mmol/L}$ $< \text{LLN} \sim 100\text{g/L}$	$< 10.0 \sim 8.0\text{g/dL}$ $< 6.2 \sim 4.9\text{mmol/L}$ $< 100 \sim 80\text{g/L}$	$< 8.0 \sim 6.5\text{g/dL}$ $< 4.9 \sim 4.0\text{mmol/L}$ $< 80 \sim 65\text{g/L}$	$< 6.5\text{g/dL}$ $< 4.0\text{mmol/L}$ $< 65\text{g/L}$
リンパ球減少	$< \text{LLN} \sim 800/\text{mm}^3$ $< \text{LLN} \sim 0.8 \times 10^9/\text{L}$	$< 800 \sim 500/\text{mm}^3$ $< 0.8 \sim 0.5 \times 10^9/\text{L}$	$< 500 \sim 200/\text{mm}^3$ $< 0.5 \sim 0.2 \times 10^9/\text{L}$	$< 200/\text{mm}^3$ $< 0.2 \times 10^9/\text{L}$
血小板	$< \text{LLN} \sim 75,000/\text{mm}^3$ $< \text{LLN} \sim 75.0 \times 10^9/\text{L}$	$< 75,000 \sim 50,000$ $/\text{mm}^3$ $< 75.0 \sim 50.0 \times 10^9/\text{L}$	$< 50,000 \sim 25,000$ $/\text{mm}^3$ $< 50.0 \sim 25.0 \times 10^9/\text{L}$	$< 25,000/\text{mm}^3$ $< 25.0 \times 10^9/\text{L}$
好中球	$< \text{LLN} \sim 1,500/\text{mm}^3$ $< \text{LLN} \sim 1.5 \times 10^9/\text{L}$	$< 1,500 \sim 1,000/\text{mm}^3$ $< 1.5 \sim 1.0 \times 10^9/\text{L}$	$< 1,000 \sim 500/\text{mm}^3$ $< 1.0 \sim 0.5 \times 10^9/\text{L}$	$< 500/\text{mm}^3$ $< 0.5 \times 10^9/\text{L}$
発熱性好中球減少 (臨床的または微生物学的 に感染が確認されない 感染巣不明の発熱) ($\text{ANC} < 1.0 \times 10^9/\text{L}$, $\text{Fever} \geq 38.5^\circ$)	—	—	あり	生命を脅かす (例:敗血症性ショック、 血圧低下、アシドーシス、 壊死)
皮疹/落屑**	自覚症状を伴わない、 斑状/丘疹状の皮疹また は紅斑	掻痒や随伴症状を伴う、 斑状/丘疹状の皮疹また は紅斑;体表面積(BSA) の $< 50\%$ を占める限局 性の落屑その他の病変	高度または全身性の紅 皮症や斑状/丘疹状/小 水疱状の皮疹;BSAの $\geq$ 50%を占める落屑	全身性の剥脱性/潰瘍性 /水疱性皮膚炎

*: 粘膜炎/口内炎(機能/症状)は、放射線、薬剤、GVHDによる上気道/上部消化管の粘膜炎に適用してもよい

**: 皮疹/落屑はGVHDに適用してもよい

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
潰瘍	—	径<2cmの表層性潰瘍： 局所的処置や内科的治療を要する	径≥2cmの潰瘍；外科的な壊死組織除去/縫合閉鎖/その他の侵襲的処置を要する (例：高圧酸素療法)	生命を脅かす；大きな侵襲を伴う治療を要する (例：完全切除、組織再建術、皮弁、移植)
皮疹：多形紅斑 (例：Stevens-Johnson症候群、中毒性皮膚壊死)		全身性でない 散在性皮疹	重症 (例：全身性の皮疹または疼痛を伴う口内炎)； 静脈内輸液/経管栄養/TPNを要する	生命を脅かす；活動不能/動作不能
ALT	>ULN~2.5×ULN	>2.5~5.0×ULN	>5.0~20.0×ULN	>20.0×ULN
AST	>ULN~2.5×ULN	>2.5~5.0×ULN	>5.0~20.0×ULN	>20.0×ULN
ビリルビン	>ULN~1.5×ULN	>1.5~3.0×ULN	>3.0~10.0×ULN	>10.0×ULN
腫瘍融解症候群	—	—	あり	—
高尿酸血症	>ULN~10mg/dL ≤0.59mmol/Lであり、 生理機能に影響なし	—	>ULN~10mg/dL ≤0.59mmol/Lであり、 生理機能に影響あり	>10mg/dL >0.59mmol/L
高カリウム血症	>ULN~5.5mmol/L	>5.5~6.0mmol/L	>6.0~7.0mmol/L	>7.0mmol/L
低カルシウム血症	<LLN~8.0mg/dL <LLN~2.0mmol/L イオン化カルシウム： <LLN~1.0mmol/L	<8.0~7.0mg/dL <2.0~1.75mmol/L イオン化カルシウム： <1.0~0.9mmol/L	<7.0~6.0mg/dL <1.75~1.5mmol/L イオン化カルシウム： <0.9~0.8mmol/L	<6.0mg/dL <1.5mmol/L イオン化カルシウム： <0.8mmol/L
呼吸困難 (息切れ)	労作時呼吸困難、ただし 休息をとらずに階段を1 階分上ることができる	労作時呼吸困難、ただし 階段を1階分上る、または 市街地の1区画(0.1 km)を歩く際に休息を要 する	日常生活動作に伴う呼吸 困難あり	安静時呼吸困難；挿管/ 人工呼吸器を要する
クレアチニン 注：小児患者については 年齢による適正レベルに 補正すること	>ULN~1.5×ULN	>1.5×ULN~3.0×ULN	>3.0×ULN~6.0×ULN	>6.0×ULN

有害事象共通用語規準 v3.0 日本語訳JCOG/JSCO版 JCOGホームページ(<http://www.jcog.jp>)より引用改変

引用文献

- 1) 社内資料(日本人再発・難治性末梢性T細胞リンパ腫患者を対象としたPDXの第I/II相臨床試験, PDX-JP1試験)
- 2) Maruyama, D., et al.: Cancer Sci.,108(10): 2061, 2017.
- 3) O'Connor, OA., et al.: J. Clin. Oncol., 29(9): 1182, 2011.
- 4) 社内資料(各重症度の腎機能障害を有する再発・難治性の進行固形癌又は進行リンパ腫・骨髄腫患者を対象としたPDXの海外第I相臨床試験, PDX-019試験)
- 5) 社内資料(進行固形腫瘍患者を対象としたPDXの海外第I相臨床試験, PDX-01-014試験)
- 6) 日本血液学会, 日本リンパ網内系学会, 造血器腫瘍取扱い規約 第1版, 金原出版, 141, 2010
- 7) 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トレキサートとロイコボリン併用の第II相臨床試験, PDX-LV試験(添付文書改訂時評価資料)

抗悪性腫瘍剤

薬価基準収載



注射液20mg（一般名：プララトレキサート）

DIFOLTA[®] Injection 20mg

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	874229
------------	--------

一 般 名		プララトレキサート	
販 売 名	和 名	ジフォルタ注射液 20mg	
	洋 名	DIFOLTA Injection 20mg	
承 認 番 号	22900AMX00585000	薬 価 基 準 収 載	2017年8月
販 売 開 始	2017年8月	国 際 誕 生	2009年9月
貯 法	2～8℃で保存		
有 効 期 間	5年		
規 制 区 分	劇薬、処方箋医薬品 ^{※1)} 注1) 注意－医師等の処方箋により使用すること		

1. 警 告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

2. 禁 忌(次の患者には投与しないこと)

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

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

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

4. 効能・効果

再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫

5. 効能・効果に関連する注意

- 5.1 本剤投与の適応となる疾患の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。
5.2 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「17. 臨床成績」の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

6. 用法・用量

通常、成人には、プララトレキサートとして、1日1回30mg/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。

7. 用法・用量に関連する注意

- 7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
7.2 本剤投与前に患者が以下の基準を満たすことを確認すること。

投与可能条件

項目	程度*
粘膜炎	Grade 1以下
血小板数	初回投与時は10万/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。

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

休薬、減量又は中止基準

項目	程度*	処置
粘膜炎	Grade 2	・Grade 1以下に回復するまで休薬し、再開する場合の用量は30mg/m ² とする。 ・30mg/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20mg/m ² とする。 ・20mg/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20mg/m ² とする。 ・20mg/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。

項目	程度*	処置
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: 20mg/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。
	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。
好中球数	500/μL以上 1,000/μL未満 (発熱あり)	・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: 20mg/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。
	又は500/μL未満	
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20mg/m ² とする。 ・20mg/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。

- 7.4 本剤による副作用を軽減するため、以下のように葉酸及びビタミンB₁₂を投与すること。
・本剤初回投与日の10日以上前から、葉酸として1日1回1.0～1.25mgを連日経口投与する。本剤の投与終了日から30日間は投与を継続する。
・本剤初回投与日の10日以上前から、ビタミンB₁₂として1回1mgを8～10週ごとに筋肉内投与する。本剤投与中は、投与を継続する。

- 7.5 本剤によると思われる口内炎等の副作用を軽減するため、ホリナートの経口投与を考慮すること。ホリナートを経口投与する場合、葉酸及びビタミン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。

8. 重要な基本的注意

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 骨髄機能低下患者

骨髄機能低下が悪化し、重篤化するおそれがある。[8.1、11.1.2参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害患者

本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇することが報告されている。[16.6.1参照]

9.4 生殖能を有する者

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

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床成績は実施していない。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 口内炎 (65.8%)

11.1.2 骨髄抑制

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

11.1.3 感染症

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

11.1.4 重度の皮膚障害

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

11.1.5 腫瘍崩壊症候群 (0.7%)

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

11.1.6 間質性肺疾患 (0.7%)

11.2 その他の副作用

	10%以上	5%～10%未満	5%未満
精神・神経系		頭痛	味覚異常、不眠症、錯感覚、浮動性めまい、うつ病、感覚鈍麻、末梢性ニューロパチー、蟻走感、記憶障害、神経痛、末梢性感覚ニューロパチー、感覚消失、失神、不安、激越、錯乱状態、妄想
血液・リンパ系			リンパ節痛、脾腫、好酸球増加症、白血球数増加
循環器 (心・血管系)			頻脈、心肺停止、心拡大、駆出率減少、低血圧、頸静脈血栓症、鎖骨下静脈血栓症、血圧上昇
呼吸器	鼻出血	咽喉頭疼痛、咳嗽、呼吸困難	発声障害、咽喉の炎症、咽喉乾燥、胸水、湿性咳嗽、しゃっくり、低酸素症、肺硬化、鼻閉、胸膜痛、肺うつ血、肺塞栓症、逆流性咽喉炎、鼻漏、頻呼吸、咽喉絞扼感、鼻の炎症、上気道の炎症
消化器	悪心、嘔吐、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、脾炎、口の錯感覚、肛門周囲紅斑、直腸出血、舌変色、歯痛、早期満腹、腹部膨満、口角口唇炎、心窩部不快感、軟便、齲歯
眼			眼刺激、眼充血、流涙増加、結膜充血、霧視、結膜炎、眼乾燥、眼瞼紅斑、眼そう痒症、眼瞼浮腫、眼瞼下垂、眼瞼そう痒症、光視症、強膜充血、ぶどう膜炎、視力低下
耳			耳鳴、難聴、聴力低下、回転性めまい
筋・骨格系		四肢痛	筋痙攣、筋肉痛、背部痛、関節痛、筋骨格痛、頸部痛、肋軟骨炎、関節硬直、関節腫脹、筋骨格系胸痛、筋骨格不快感、筋骨格硬直、肉離れ

	10%以上	5%～10%未満	5%未満
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、血中クレアチン増加
乳房・生殖器			亀頭包皮炎、性器発疹、性器潰瘍形成、外陰腔そう痒症、包茎、精巣痛
代謝		食欲減退、低カリウム血症、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、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝機能検査値上昇
投与部位			注入に伴う反応、注射部位反応
その他	末梢性浮腫、発熱、疲労	粘膜の炎症	無力症、顔面浮腫、寝汗、疼痛、腋窩痛、悪寒、インフルエンザ様疾患、限局性浮腫、局所腫脹、粘膜乾燥、挫傷、擦過傷、胸痛、肛門性器疣贅、倦怠感、浮腫、湿疹

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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

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

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

14.2 薬剤投与時の注意

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

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

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

本剤の遺伝毒性試験のうち、ラット小核試験の用量設定試験で陽性を示唆する結果が報告されている。また、他の薬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。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

1バイアル

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ムンディファーマ株式会社 お客様相談室

〒108-6019 東京都港区港南2-15-1

電話 0120-525-272

●警告、禁忌を含む注意事項等情報等の改訂に十分ご留意ください。

●その他の詳細は製品の電子化された添付文書をご参照ください。

2022年1月改訂(第1版)

®：ジフォルタ及びDIFOLTAはムンディファーマの登録商標です。

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

