

当院における末梢性T細胞性リンパ腫の初回治療

末梢性T細胞リンパ腫（以下PTCL）は成熟T細胞に腫瘍化が見られるもので、2017年改訂WHO分類では約30種類に分類されています。B細胞リンパ腫はリツキシマブの登場により治療成績が向上しましたが、PTCLではALK陽性ALCL以外の病型の標準治療は未確立で予後不良であります。

当科では2007年の開院以来123例の成熟T/NK細胞腫瘍を経験しており、内訳はPTCL-NOS（29%）、AITL（20%）、ENKL（16%）、ATLL（15%）、ALK陰性ALCL（9%）、MEITL（5%）、ALK陽性ALCL（3%）の順でした。

PTCLの初回治療は、PTCL-NOS、AITL、ALCLの限局期では通常CHOP3コースに加え放射線治療を行います。状況によりCHOP6～8コースを行う場合もあります。進展期ではCHOP6～8コースを行っています。CD30陽性例（CD30発現率10%以上）は、限局期はBV+CHPを6コース、進展期ではBV+CHPを6～8コース行っています。ENKLは、限局期には50Gyの放射線治療と2/3DeVICを3コース行い、進展期では、65歳未満はSMILEを4コース行い、LEED前処置後にautoPBSCTを行っています。65歳以上の症例はSMILEを4～6コース、70歳以上はDeVICを6コース行っています。ATLLは、65歳未満はVCAP-AMP-VECP後に同種移植を行い、65歳以上ではVACP-AMP-VECP+モガムリズマブを6コース、70歳以上ではBi-weekly CHOPを6～8コース（CPA,DXR,VCRは2/3量）を行っています。

当院で2007年から2020年12月までに経験した成熟T/NK細胞腫瘍123例の検討では、全症例の3年のOSは51.2%、PFSは40.2%、化学療法実施例（n=108）のOSは52.5%、PFSが39.9%でした。病理組織型別の生存率はALK陽性ALCLが最も予後が良く、続いてALK陰性ALCLでありました。ATLLやMETILが最も予後不良で既報と同様でありました。

①^{1a)} OS、PFSに影響する因子は多変量解析でOSは、年齢

（ $P=0.009$ ）、PIT（ $P=0.01$ ）、治療効果CR vs non CR（ $P<0.001$ ）が、PFSはPIT（ $P=0.017$ ）、治療効果CR vs non CR（ $P<0.001$ ）が有意な因子でした。①^{1b)}（高橋直樹他、第61回リンパ網内系学会総会）

再発・難治性末梢性T細胞リンパ腫の治療

次に再発・難治性PTCLの治療方針を示します。

PTCL-NOS、AITL、ALCLの65歳未満の症例は臓器障害が無ければACESを4コース実施しCR/PRであればLEED前処置後autoPBSCTを行っています。移植適応がない又は65歳以上は単剤療法または多剤併用療法を行っています。

当院での再発・難治性PTCL25例の検討では、2年のOSは18.9%、PFSは6.4%でした。近年、単剤療法の選択肢が増えてきましたが、どのような順番で使用するのが適切であるかは議論のあるところですので。

ブレンツキシマブ ベドチン（BV）は抗CD30抗体とMMAEとの抗体薬物複合体です。治療抵抗性ALCLに対してORR86%、CR57%、PFS中央値13.3ヶ月と報告されています。5年のフォローアップデータではCRに到達した38例の5年のOSが79%、PFSが57%と報告されており、ALK陽性、陰性に関わらず有効であったことが報告されています。主な副作用は末梢神経障害ですが多くの症例で治療後に消失、軽快したと報告されています。¹⁾ 当院でも6例に使用し、2例は長期にCRを維持しています。

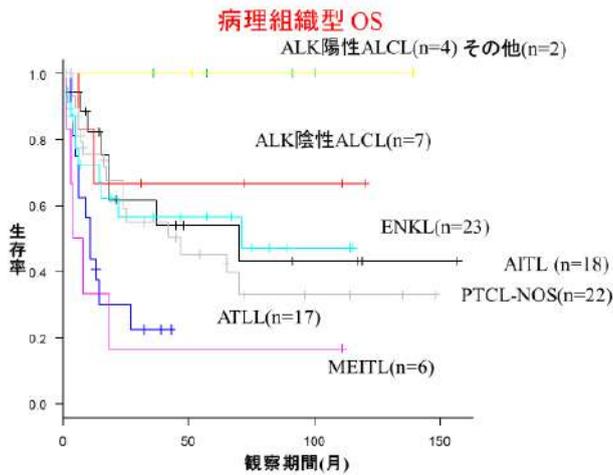
ロミデプシンは週1回、4時間、3週連続で点滴治療します。再発・難治性PTCL130例に対してORRは25%、CRは15%、奏効持続期間の中央値が17ヶ月と報告されています。²⁾ また前治療レジメン数とOS、PFSの成績に相関がない事が報告されており3rd line以降での有効性が報告されています。³⁾

プラトトレキサートは週1回、6週連続で治療します。1回の注射時間は3～5分と短く、再発・難治性PTCL111例を対象に行われたPROPEL試験ではORRは29%、CRは11%、奏効期間の中央値306日、PFS中央値は106日、OSの中央値は14.5ヶ月、また前治療数が少ない方がCRの割合が高く、PFSの中央値を延長する事が示されており、早い段階で使用した方が有効であることが示唆されています。

②^{2a)} 主な有害事象は粘膜炎、血小板減少、悪心、疲労等であり、口内炎は全グレードで71%に発現し、グレード3、4も18%、4%でありました。②^{2b)} 国内では昨年ロイコポリン併用の第II相臨床試験が実施され主要評価項目であるグレード2以上の口内炎の発現頻度は1/13例（7.7%）、口内炎の発生しなかった症例は10/13例（76.9%）でした。②^{3a,b)} 当院のプラトトレキサート使用例は8例中2例が長期間CRを維持しており、ロイコポリンを併用した6症例では口内炎の発生はみられませんでした。

私の考えるPTCLの治療選択は、初回治療ではCHOP、CD30陽性例はBV+CHPを選択し、2次治療は65歳未満で移植適応がある症例は可能な限り移植を行い、移植適応が無い又は65歳以上はプラトトレキサート、CD30陽性であればBVを選択します。3次治療はロミデプシン、外来治療を希望する場合はフォロデシン、ツジジノスタットが良い選択になると考えます。

- 1) Pro B, et al. Blood 2017;130:2709-2717
- 2) Coiffier et al. J Clin Oncol 2012; 30(6):631-636
- 3) Foss F, Pro B, Prince HM, et al. Cancer Medicine 2017;6(1):36-44
- 4) O'Connor O et al. J Clin Oncol 2011; 29:1182-1189



OS (Multivariate analysis)

Variables	HR	95% CI	P
Age <70 vs ≥70	2.075	1.196-3.602	0.009
PIT <3 vs ≥3	2.3360	1.210-40509	0.011
効果 CR vs nonCR	0.1622	0.089-0.2391	<0.0001

PFS (Multivariate analysis)

Variables	HR	95% CI	P
PIT <3 vs ≥3	1.9950	1.280-3.53	0.017
効果 CR vs non CR	0.2848	0.1693-0.4791	<0.0001

高橋直樹他, 第61回日本リンパ網内系学会総会

PROPELにおける前治療と各評価項目 (中央判定と主治医判定) *

評価項目	前治療数 1 n=23		前治療数 2 n=29		前治療数 3以上 n=57	
	中央判定	主治医判定	中央判定	主治医判定	中央判定	主治医判定
ORR, 例数 (%)	8 (34.8)	10 (43.5)	7 (24.1)	11 (37.9)	17 (29.8)	23 (40.4)
CR, 例数 (%)	4 (17.4)	6 (26.1)	3 (10.3)	4 (13.8)	4 (7.0)	9 (15.8)
PFS, 月	8	5.3	3.2	3.2	1.7	4.4
DoR, 月	NR	12.5	10	4.7	3.4	8.2

*Central, Owen A et al. "Strategy for Assessing New Drug Value in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: An International Case-Matched Control Analysis of the PROPEL Study." *J Clin Oncol* 2019; 37:2011-2020.

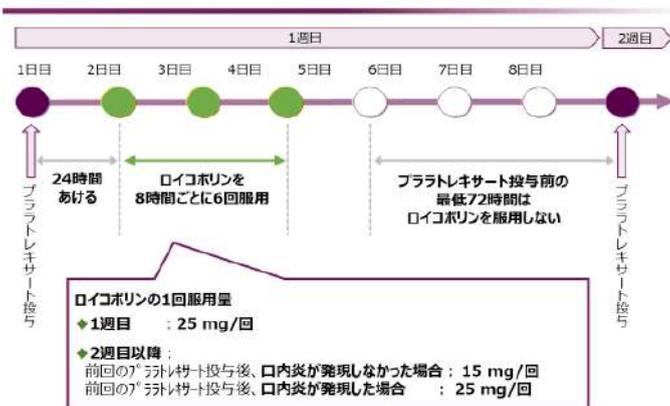
安全性

- 主な有害事象は粘膜炎、血小板減少症、悪心、疲労であった。
- いずれの有害事象においても用量を調節することで、マネジメントが可能であった。

主な有害事象	発現頻度 (%)		
	全Grade	Grade 3	Grade 4
粘膜炎*	71	18	4
血小板減少症*	41	14	19
悪心	41	4	0
疲労	36	5	2
貧血*	34	16	2
好中球減少症*	25	14	8

* 厚生労働省 消化器における粘膜炎あるいは口内炎
*2つのModDRA用項を含む
*5人が血小板数<10,000/μLを示した

ロイコボリン5mg錠の用法・用量

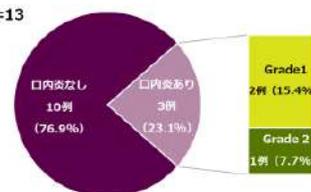


副次評価項目 -口内炎-

第1サイクル中に発現した全グレードの口内炎の発現率 (FAS)

対象症数	発現率	
	N (%)	95%信頼区間
13例	3例 (23.1%)	5.0 - 53.8

N=13



参考	国内第1/2相試験における第1サイクル中の口内炎発現率
安全性解析対象集団 (25例)	全グレード Grade 3/4
口内炎	21 (84.0%) 4 (16.0%)

Manuyem, *Cancer Sci* 2017; 108:1-10

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

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) 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: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。
	上記以外	Grade 3
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、肺うっ血、肺塞栓症、逆流性咽喉炎、鼻漏、頻呼吸、咽喉絞扼感、鼻の炎症、上気道の炎症
消化器	悪心、嘔吐、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、血中クレアチニン増加
乳房・生殖器			亀頭包皮炎、性器発疹、性器潰瘍形成、外陰腔そう痒症、包茎、精巣痛
代謝		食欲減退、低カリウム血症、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。[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、静脈内投与によるのみ使用すること。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。[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、禁忌を含む使用上の注意の改訂に十分ご注意ください。

●その他の詳細は製品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

JP-FOL-2200106