

「PTCL治療 Update」

～新規薬剤をどう使うか～

講演：兵庫医科大学 輸血・細胞治療センター准教授 吉原 哲 先生

末梢性T細胞リンパ腫の病型

本邦におけるT/NK細胞リンパ腫の組織型の頻度で一番多いものはATL、次にAITL、PTCL-NOS、ALCLと報告されていますが、九州・沖縄ではATLLが50%以上を、その他の地域ではPTCL-NOSとAITLが全体の約半数を占めています。¹⁾ PTCLの各病型と「Cell of Origin」についてですが、ATLLについては「Treg」、一部のALCLについては「Th17」が由来ではないかと言われています。特に重要なのは、AITLとPTCL-NOSの一部は「Tfh」由来であることが明らかとなり、AITLとTfhフェノタイプを持つPTCL-NOSはnodal PTCL with Tfh phenotypeとして一括りに考えられるようになっていきます。²⁾ 2014年の遺伝子発現プロファイル(GEP)による病型診断についての報告になりますが、遺伝子発現パターンによって各病型が分類でき、病理学的に診断された病型と対比しますと、病理学的にPTCL-NOSに分けられていたものの一部は、AITLやALCLへ分類された事が報告されています。さらにPTCL-NOSは、T-bet(Th1関連転写因子)高発現タイプとGATA3(Th2関連転写因子)高発現タイプに分けられ、それぞれで予後が異なる事が報告されています。³⁾ 最近ではDLBCL同様、PTCLの領域においても遺伝子変異に関して活発に検討されています。PTCL-NOS、AITL、ALCLでは3病型に共通となる変異が明らかとなり、2病型で共通の遺伝子変異また各病型固有の遺伝子変異があることも分かっています。⁴⁾ 現在、各病型の遺伝子変異をターゲットとした分子標的薬による治療が試みられるようになってきています。⁵⁾

末梢性T細胞性リンパ腫に対する治療

PTCLは非常に予後が悪く、PTCL-NOSとAITLの5年生存率は約30%であると報告されています。造血器腫瘍診療ガイドライン2018年版補訂版の治療アルゴリズムでは1st line治療はCHOP療法あるいはCHOP like レジメンと明示されています。⁶⁾ NCCNガイドライン (Version 2.2022)では、ALCLに対しては優先治療としてBV+CHPが挙げられており、それ以外の病型ではBV+CHP、CHOEP、CHOP、Dose-adjusted EPOCHの4レジメンが並列に位置づけられています。⁷⁾ またMayo ClinicではALCL以外の初期治療としてCD30陽性の場合はBV+CHPを使用し、CD30陰性の場合はCHOEPが選択されており、CR/PRの場合自家移植を行う事となっています。⁸⁾ 現時点ではALCL以外の症例に対するBV+CHP療法やCHOPにエトポシドを追加するか否か、奏効が得られた際のアップフロントでの自家の実施には議論の余地が残されています。次に再発難治性末梢性T細胞リンパ腫についての治療についてですが、NCCNのガイドラインでは移植適応があるかないかで分けられています。⁷⁾ 移植適応がなければ単剤療法が推奨され、移植適応があれば単剤療法もしくは従来型のConventional chemotherapyが推奨されており、またMayo Clinicのアルゴリズムでも同様です。⁸⁾

この背景の1つとしてレジストリスタディにおいてOS/PFS何れも多剤併用療法と比べ単剤療法の方が良好な結果が得られ、奏効率の観点でも新規薬剤が良好であったことが報告されています。⁹⁾ 本邦の単剤療法はプラトレキサート、フォロデシン、ロミデンプシンなどをはじめツジジノスタットやデニロイキンジフチトクスなどここ何年かで治療選択肢が増えましたが、PTCLの治療の主役はプラトレキサート、ロミデンプシン、ブレンツキシマブベドチンと考えます。プラトレキサートの作用メカニズムは最終的にテトラヒドロ葉酸 (THF) を枯渇させて葉酸代謝を阻害して効果を発揮する薬剤ですが、メソトレキサートと比べ細胞内の濃度が効率的に上昇する事で効果が期待できる薬剤です。¹⁰⁾ 各薬剤のPFSを新規薬剤間で比較しますと、残念ながらどれも概ね同じような結果でしたが、¹¹⁾ 奏効率を見ますとプラトレキサートはPROPEL試験でPTCL-NOSで32%、ALCLで35%と良好な結果でした。一方、本試験のAITLについては8%とやや低い結果でしたが、日本(PDX-JP1 Ph1/2)と中国(FOT12-CN-301 Ph3)で行われた臨床試験¹²⁾¹³⁾を併合解析しますとCR/PRを合わせて52%と、PFSで5か月、OSで18か月と決して悪い結果ではありませんでした。以上から、PROPEL試験と比べアジアのスタディではAITLに対するプラトレキサートの結果は他の治療剤と全く遜色なく報告されています。¹⁴⁾ 上述からプラトレキサートに残す課題は口内炎になりますが、50%以上に*Gr2/3の症状が確認され、「投与のスキップ、減量、治療中断」が多くの症例で行われていました。

*Grade 2：中等度の疼痛、経口摂取に支障がない、食事の変更を有する
Grade 3：高度の疼痛、経口摂取に支障がある

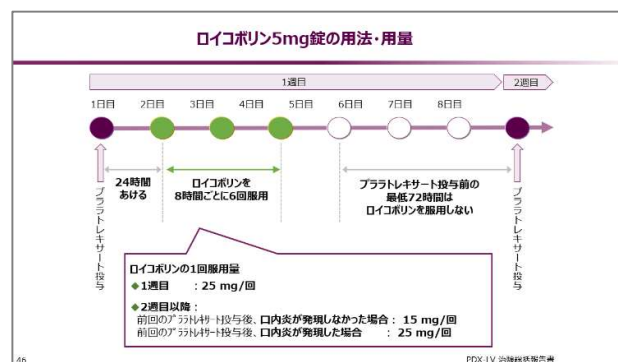
プラトレキサート治療における副作用マネジメント

プラトレキサート投与時の副作用予防としてホリナートの保険適応取得を目的にした臨床試験が実施されました。プラトレキサートの投与は、週1回静脈内投与を6週連続で行い、7週目は休薬とし、これを1サイクルとして投与を繰り返します。(投与量に関しては添付文書を参照ください) 本試験は、その1サイクル終了から24時間後にホリナートを8時間毎に6回服用**するということになります。ジフォルタ投与時に初回25mgを投与し、2週目以降口内炎が続く場合は25mg/回を、発現しなかった場合は15mg/回へ適宜減量します。本試験に13例がエントリーし、投与期間はプラトレキサート開始から7週間とされ、プラトレキサート最終投与30日後までは安全性のフォローアップ期間を設けました。エントリーした患者さんの背景は男性9例/女性4例、65歳未満4例/65歳以上9例、病型はPTCL-NOS(46.2%)とAITL(30.8%)が占めていました。プラトレキサートの投薬率は93.59%と高く、ほとんどスキップなく投与が可能でありました。本試験の結果は、「口内炎なし」が10例(76.9%)「口内炎あり」が3例(23.1%)で、そのうちGrade2

以上は1例(7.7%)となり主要評価項目を達成し、本試験結果から保険適応となりました。なお、副時評価項目になりますが本試験の抗腫瘍効果(CT画像評価またはPET-CT画像評価に基づくプラトレキサートの客観的奏功の割合)は、ORRが5例(38.5%でそのうちCRは2例(15.4%)、PRが3例(23.1%)でした。このことからホリナート併用による効果減弱は認められませんでした。¹⁵⁾ 以上から、プラトレキサートは高い奏効率を期待できる薬剤であり、問題であった口内炎についてもホリナートの予防内服により、Grade2以上が7.7%とマネジメントができることが示されました。

**通常、成人にはプラトレキサート投与後24時間よりホリナートとして1回25mgを8時間間隔で6回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

- 1) Aoki R, et al.: Pathol Int 2008; 58(3): 174-182
- 2) Timmins MA, et al.: Br J Haematol. 2020; 189(1): 54-66
- 3) Iqbal J, et al.: Blood. 2014; 123(19): 2915-2923
- 4) Zhang Y, et al.: Front Oncol. 2020; 10: 898
- 5) Vose J, et al.: J Clin Oncol. 2008; 26(25): 4124-30
- 6) 造血器腫瘍診療ガイドライン2018年版補訂版
- 7) T-Cell Lymphomas NCCN Guidelines Version 2.2022
- 8) Wudhikarn K, et al.: Curr Treat Options Oncol. 2021; 22(9): 74
- 9) Stuver RN, et al.: Am J Hematol. 2019; 94(6): 641-649
- 10) Makita S, et al.: Onco Targets and Ther. 2018; 11: 2287-2293
- 11) Horwitz SM, et al.: Blood. 2014; 123(20): 3095-3100
- 12) Maruyama D, et al.: Cancer Sci. 2017; 108(10): 2061-2068
- 13) Hong X, et al.: Targeted Onco. 2019; 14(2): 149-158
- 14) Zhu J, et al.: Leuk Lymphoma. 2020; 61(9): 2145-2152
- 15) PDX-LV 治験総括報告書





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

一般名		プラトレキサート	
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 ^{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)

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 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

- 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。
- 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「J7. 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、プラトレキサートとして、1日1回30mg/m² (体表面積)を3～5日間かけて、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

- 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。
- 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 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。

- 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。
- 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

- 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。[9.1.1、11.1.2参照]
- 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。[11.5参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 合併症・既往歴等のある患者
 - 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]
 - 腎機能障害患者
 - 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。[6.6.1参照]
 - 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]
 - 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・胎児死亡率及び着床後胚損失率の高値等)が認められている。[2、9.4、15.2 参照]
 - 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。
 - 小児等
小児等を対象とした臨床成績は実施していない。
 - 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ため、併用を避け、代替の治療薬への変更を考慮すること。併用が必要な場合は、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	機序は不明である。

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。			
1. 重大な副作用			
11.1.1 口内炎（65.8％）			
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。[4.1、9.1.1参照]			
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％）、带状疱疹（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。			
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。			
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。[4.2参照]			
6. 間質性肺炎患（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、蠕走感、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、頸静脈血検査、鎖骨下静脈血検査、血圧上昇
呼吸器	鼻出血	咽喉頭仏痛、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、肺萎縮症、逆流性咽喉炎、鼻淵、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、口唇瘡、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、心高部不快感、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

14. 適用上の注意			
1. 薬剤調製時の注意			
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. 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。			
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。[4.2.2参照]			
2. 薬剤投与時の注意			
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。			
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。[4.1.3参照]			

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。



注1) 注意—医師等の処方箋により使用すること 注2) Purine Nucleoside Phosphorylase

承認番号	22900AMX00532000	薬価基準収載	2017年5月
販売開始	2017年5月	国際誕生	2017年3月
貯法	室温保存		
有効期間	4年		
規制区分	創薬 処方箋医薬品 ^(注1)		

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。

1. 重大な副作用

1.感染症 :帯状疱疹 (146%)、サイトメガロウイルス感染 (104%)、肺炎 (83%)、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 (2.1%)、帯状疱疹性髄膜炎 (2.1%) 等の感染症があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルス等の再活性化があらわれることがある。[2, 9.1.1参照]

11.1.2 骨髄抑制 :リンパ球減少 (979%)、白血球減少 (604%)、貧血 (354%)、好中球減少 (333%)、血小板減少 (14.6%) 等の骨髄抑制があらわれることがある。[1, 9.1.2参照]

11.1.3 エプスタイン・バーウイルス (EBV) 関連悪性リンパ腫 (8.3%)

11.2 その他の副作用

	10%以上	5%～10%未満	5%未満	頻度不明
精神・神経系	頭痛、不眠症		ヘルペス後神経痛、抑うつ症状、浮動性めまい、味覚異常、痙攣発作、強直性痙攣、末梢性感覚ニューロパチー、感覚鈍麻、末梢性ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー	
血液・リンパ系			リンパ節炎、好酸球増加、白血球増加、血中免疫グロブリンA減少、血中免疫グロブリンE減少、血中免疫グロブリンG減少、血中免疫グロブリンM減少、免疫グロブリン減少	
呼吸器			咳嗽、低酸素症、鼻炎、気管支炎	喉頭炎、上気道の炎症、口腔咽頭不快感
心・血管系				心不全、うつ血性心不全
消化器	便秘	悪心、口内炎	胃腸炎、口唇炎、下痢、口内乾燥、小腸穿孔、嘔吐、心窩部不快感	上腹部痛、消化不良、胃潰瘍
内分泌				甲状腺機能低下症
皮膚	発疹	そう痒症	毛包炎、皮膚炎、水疱性皮膚炎、皮膚乾燥、湿疹、紅斑、嵌入爪、陰茎潰瘍形成、乾癬、脂漏性皮膚炎、中毒性皮膚疹、多形紅斑、腸管性乾癬、葉状丘疹状皮膚疹	
眼			眼の異常感、眼精疲労、アレルギー性結膜炎、眼そう痒症、結膜炎	
筋・骨格系			筋力低下、関節痛、背部痛、滑液包炎、筋痙攣、筋攣縮	
泌尿器	尿中蛋白陽性		出血性膀胱炎、蛋白尿、腎機能障害、膀胱炎、尿中血陽性、血中クレアチニン増加、血中尿素増加	排尿困難
代謝	低アルブミン血症		糖尿病、高カリウム血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、低リン酸血症、血中トリグリセリド増加、総蛋白減少	低蛋白血症
肝臓	ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加		血中ビリルビン増加、肝機能異常、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、B型肝炎DNA測定陽性	肝機能検査値異常、血中乳酸脱水素酵素増加
その他		倦怠感、発熱	末梢性浮腫、体重減少、過敏症、疲労、食欲減退、浮腫、眼局性浮腫、血圧上昇、血中アルカリホスファターゼ増加、C-反応性蛋白増加	異常感、血圧低下、腫瘍仏痛

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

国内外の臨床試験において、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫等の悪性腫瘍（二次発がん）の発現が報告されている。

20. 取扱い上の注意

小児の手の届かない、高温にならないところに保管すること

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。
- 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

ムンデシンカプセル100mg：84カプセル（PTP）

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



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)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ムンデシンカプセル100mg
有効成分・含量 (1カプセル中)	フォロデシン塩酸塩113.6mg（フォロデシンとして100mg）
添加物	結晶セルロース、ヒプロメロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム カプセル本体にゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム、酸化チタン、黄色三二酸化鉄を含有

3.2 製剤の性状

色・剤形	頭部黄色、胴部淡黄色の硬カプセル剤
外形	
大きさ	長さ19.4mm、短径6.9mm、質量約326mg、1号カプセル
識別コード	MKK211

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

- 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。
- 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、成人にはフォロデシンとして1回300mgを1日2回経口投与する。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

- 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。
- 本剤の投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を目安に、本剤の休薬等を考慮すること。

副作用*	<本剤の休薬・減量・中止の基準>
Grade3以上の非血液毒性Grade4の好中球減少及び血小板減少	・副作用が回復するまで休薬し、再開する場合には本剤の減量を考慮する。 なお、減量後に再度増量はしないこと。 ・減量しても投与再開後に左記の副作用が発現した場合には本剤の投与を中止する。

* Grade は NCI-CTCAE v4.0 による

8. 重要な基本的注意

- 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[1.2, 11.1.2参照]
- 本剤投与により、重篤な感染症や日和見感染が発現又は増悪することがあり、B型肝炎ウイルス、帯状疱疹ウイルス等が再活性化するおそれがあるため、本剤投与に先立って肝炎ウイルス等の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。本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意すること。[9.1.1, 11.1.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

1. 合併症・既往歴等のある患者

1. 感染症を合併している患者

感染症が増悪するおそれがある。[2, 11.1.1参照]

2. 重篤な骨髄機能低下のある患者

リンパ球減少、好中球減少及び血小板減少が増悪するおそれがある。[1, 11.1.2参照]

9.2 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。[6.1参照]

5. 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が胎児への危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラット及びウサギ胚・胎児発生に関する試験では、臨床曝露量（AUC）の約12.1倍及び1.1倍で骨化遅延が認められた。

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。乳汁中に移行する可能性がある。

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。

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。