

「再発・難治性末梢性T細胞リンパ腫に対する プラトレキサート・ロイコボリン併用療法 -治療の実際-」

講演：神奈川県立がんセンター 副院長 兼 血液・腫瘍内科 部長 酒井 リカ 先生

末梢性T細胞リンパ腫の疫学・治療

本邦にて2003年～2008年までに診断された悪性リンパ腫のサブタイプ別の発症頻度はT細胞リンパ腫で悪性リンパ腫全体の20%未満ですが、WHO分類第4版改訂版では約30の亜型に細分類されるきわめてヘテロな集団です。PTCL-NOS、AITL、ALCLは比較的頻度の高い病型として認識されていますが、併せても7%にすぎず希少疾患になります。¹⁾

また、International T cell lymphoma projectからの疫学調査ではALK陽性ALCLを除く、末梢性T細胞リンパ腫の予後が不良であることが示されました。²⁾

未治療PTCLの核となる治療はCHOP療法ですが、DLBCLと比較してその成績は不十分であり、様々な臨床試験が行われてきました。ドイツのグループからの報告では、CHOPをコントロール群としてエトポシドを上乗せする複数の臨床試験の統合解析が行われました。

60歳以下の群においてEFSが有意に良好であることが示されましたが、ALK陽性ALCLを除外した病型で解析した場合には統計学的有意性は示されませんでした。また、生存においてはエトポシドの上乗せ効果は示されず、60歳超の患者群では毒性が臨床上の課題とされました。³⁾

CD30に対するBV-CHP療法の有用性を検証したECHELON-2では5年のPFSは51.4%とCHOP療法群と比較して統計学的有意性が示されていますが、ALCL以外の病型が30%と少ない事、CD30陽性率が10%以上を対象としていたことからデータの解釈に注意が必要です。⁴⁾

初回治療抵抗性あるいは再発後の末梢性T細胞リンパ腫の予後は極めて不良です。International T cell lymphoma projectからの報告では、本プロジェクトで治療介入がなされた症例の内47%が治療抵抗性、21%が再発をきたしており、進行・増悪後の生存期間中央値は5.8ヶ月、3年全生存率は23%でした。詳細をみると、救済化学療法が奏功し移植治療による地固め療法を行えた患者群の3年生存率は48%と比較的良好ですが全体の16%にすぎず、救済化学療法で奏効が得られなかった患者群の3年生存率は7%ときわめて予後不良で全登録患者の42.5%を占めており、治療効果の向上が期待できる救済療法の開発が臨床上の大きな課題であることが示されました。⁵⁾ 本邦における再発・難治性末梢性T細胞リンパ腫に対しては、2012年以降、抗体薬のMogamulizumabやBrentuximab・Vedotin、PNP阻害薬のForodesine、HDAC阻害薬のRomidepsin、葉酸代謝拮抗薬のPralatrexate、ALK阻害薬のAlectinib、経口HDAC阻害薬のTucidinostatやDenileukin・Difitoxが承認されました。また、Pralatrexateについては臨床課題であった粘膜障害の軽減を目的に本邦で行われたロイコボリン併用の第Ⅱ相臨床試験の結果を受け、両者の併用療法が2021年11月に承認されました。

プラトレキサート治療・副作用マネジメント

プラトレキサートはMTXの構造類似体として設計され、MTXと比較して還元型葉酸キャリア-1 に対してより高い親和性があり、またホルリグルタミン酸合成酵素のより良好な基質となることで、MTX

よりも強力な細胞増殖阻害作用を有する新たな葉酸代謝拮抗薬です。海外第Ⅱ相試験の PROPEL 試験では ORR は 29%、DOR の中央値は 10.1 ヶ月、PFS の中央値は 3.5 ヶ月でした。Safety profile では、粘膜障害が 71% (Grade3-4*は 22%) に認められ、6%が治療中止に、23%が減量中断を要しました。⁶⁾

当院も参加をしました本邦におけるⅠ/Ⅱ相試験では、45%の奏効が得られた一方、Safety profile では PROPEL 試験同様、Grade3-4*の粘膜炎症が 20%にのぼりました。⁷⁾

海外並びに本邦の臨床試験の結果をうけて、プラトレキサート治療における重要な課題である粘膜炎症に対応する為に、ロイコボリン併用の適応拡大を目的にプラトレキサートとロイコボリンの併用第Ⅱ相臨床試験が実施されました。

葉酸活性型製剤のロイコボリンはテトラヒドロ葉酸より下位の代謝経路に取り込まれることで、プラトレキサートによる毒性を軽減します。

本試験に参加した症例 (PTCL-NOS、前治療数4) では、プラトレキサート投与 24 時間後にロイコボリン錠 5 mg を 1 回 5 錠 (25 mg) の内服を開始し、口内炎の発現を認めなかったため、プラトレキサートの投与 2 回目以降は 1 回 15 mg に減量しましたが、以降も口内炎の発現を認めず 6 回のプラトレキサートの投与を完遂し、1 サイクル終了後の治療評価では CMR が得られました。本試験では当院の症例を含む 13 例にプラトレキサート・ロイコボリン併用療法がおこなわれ、口内炎の発現は 13 例中 3 例であり、主要評価項目である Grade2 以上の口内炎の発現は 1 例 (Grade2*) のみでした。また副次的評価項目ではありますが、13 例中 5 例 (CR2 例)、38.5%で奏効が得られ過去の海外第Ⅱ相試験、国内Ⅰ/Ⅱ相試験と遜色ない結果が得られました。⁸⁾

プラトレキサートの単剤療法において、粘膜障害に伴う治療の中止や中断、薬剤の減量が課題でしたが、ロイコボリンを併用する事により、粘膜障害の発症が抑制されることで、治療の中止や中断、薬剤の減量を回避し治療が継続されることが期待されます。

*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
Grade 4：声明を脅かす；緊急処置を要する

- 1) Chihara D. Br J Haematol. 2014 ;164:536
- 2) .Vose J. J Clin Oncol. 2008; 26:4124
- 3) Schmitz, N. Blood. 2010 ;116:3418
- 4) Horwitz S. Ann Oncol. 2022 ;33:2888
- 5) Bellei M. Haematologica 2018;103:1191
- 6) O'Connor O et al. J Clin Oncol 2011; 29:1182-1189
- 7) Maruyama D, et al. Cancer Sci. 2017; 108:2061-2068
- 8) PDX-LV 治療総括報告書

プラトレキサート

ジフォルタ[®]は、再発又は難治性末梢性T細胞リンパ腫を適応とし、葉酸類似体のPralatrexateを主成分とする葉酸代謝拮抗薬です。当院では生理食塩液50mLにステロイド製剤6.6mgを加え前投薬後、生理食塩液50mLにジフォルタ[®]30mg/m²を加え5分かけて投与し、最後に生理食塩液50mL投与します。これを1回/週、6週連続投与し7週目は休薬するスケジュールとなっています。催吐性リスクはJSCOでは最小度リスクとされていますが、国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験において悪心のリスクは24%となっており、またNCCNでは軽度リスクと分類されていますので、当院ではステロイドを前投薬として加えています。ジフォルタ[®]は1回の投与時間が3～5分と短く外来治療が可能な薬剤となっています。また、薬剤師としての視点からジフォルタ[®]は液体製剤であり調製が非常に簡便であるところも利点であると考えています。DI情報として相互作用ではCYP阻害作用やCYP誘導作用はなく、各種トランスポーターへの影響も極めて低いということが分かっています。また、類薬で併用注意となっているNSAIDsやST合剤、PPIとの併用も可能となっています。代謝・排泄については、肝機能の程度による調節が不要となっている一方、重度の腎機能障害に対しては、減量を考慮することとなっています。ジフォルタ[®]の投薬においてビタミンB12、葉酸、ホリナートによる支持療法が非常に大切です。まず、葉酸とビタミンB12の併用投与ですが、Pralatrexateの海外試験で葉酸とビタミンB12の補充投与を行うことで口内炎の発現が併用しない時と比較し減少したとの報告があり、Pralatrexate投与日の10日以上前から葉酸の内服とビタミンB12の筋注を行うこととなっています。但し、ホリナートを併用する場合は、葉酸及びビタミンB12の補充はジフォルタ[®]治療開始の7日以上前からとしてもよいとなっています。

プラトレキサートの副作用マネジメント

ホリナートを追加服用することで口内炎の予防、軽減効果を検証する臨床試験が行われ口内炎の発現予防に対するホリナートの有効性が示されています。試験のプロトコールは、ジフォルタ[®]の投与 24 時間後にホリナートを開始しますが、1回のホリナートの用量は25 mg（ロイコボリン錠 5 mg×5 錠）で開始し8時間ごとに6回服用します。これにより口内炎が現れなかった場合は、ジフォルタ[®]の2回目の投与から1回15 mgに減量することが可能となっています。ホリナートの服用に際して時間的な制約を守ることは患者にとって非常にシビアな問題です。プロトコールの詳細から服用開始はジフォルタ[®]投与の24時間±2時間後、服用間隔は8時間±2時間ごとと規定されており、飲み忘れた場合は気づいた時点で服用することとなっていました。ジフォルタ[®]の投与時間によっては服用時間が深夜帯になるなど服用時間を守ることへの障壁となる場合もありますので、患者のライフスタイルに合わせて最適なスケジュールを組むことが望ましいと考えます。ジフォルタ[®]投与時に氷片を口に含むクライオセラピーに関しては、その有効性が明らかになっておりませんが、本邦で行われた国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験、PDX-LV試験にお

いては、いずれもクライオセラピーの実施が推奨されておりました。一方ホリナートを服用することで明らかに口内炎の発現が抑制されているとの報告が出ておりますので、ホリナートを服用することが重要であると考えます。ジフォルタ[®]の投与条件では、NCI-CTCAE v3での評価において粘膜炎はGrade1以下となっており、Grade2以上では減量や休薬の対象となる旨が記載されております。

口内炎対策

CTCAE v3による口腔粘膜炎の重症度評価では、粘膜の変化があり潰瘍形成がないものがGrade1、潰瘍形成があり潰瘍の癒合がないものがGrade2と口腔粘膜炎の状態を基に重症度評価しますが、近年はマスクを外して診察をすることが難しい時代であるため、他の方法としてCTCAE v3の機能/症状の内容で口腔粘膜炎の重症度を評価します。患者より機能/症状に該当する情報を聴取した場合は適切な対処を行う必要があります。殺細胞性抗がん薬による口腔粘膜炎の発症機序として、フリーラジカルによる基底細胞層へのダメージ、サイトカインによる上皮障害、潰瘍形成、細菌・ウィルス感染が知られています。推奨されるケアは刺激を避ける、疼痛緩和、保湿、保清、感染予防を行うことが重要です。また、推奨される予防的ケアは、ブラッシング、含嗽、保湿、治療開始前の歯科による口腔ケア、生活指導、栄養サポートが重要です。口腔内の細菌は含嗽後2から3時間で元の状態に戻ると言われておりますので2時間おきの含嗽も推奨されると考えます。¹⁾ 当院の口腔粘膜炎対応フローでは、症状なしでもアズレンスルホン酸ナトリウム水和物うがい液で1日4回うがいをすることを推奨しており、Grade2では院内製剤の鎮痛薬入りのうがい薬、必要に応じて軟膏、鎮痛薬を、Grade3ではオピオイドを処方するというプロトコールとなっています。近年発売されました局所管理ハイドロゲル創傷被膜・保護剤は口腔外科医が口腔内の衛生状況を確認した後に使用許可を出すという運用としています。薬剤師が口腔ケアの重要性について指導を行う際は患者指導用の院内パンフレットを用いて行う体制を整えています。最後にジフォルタ[®]の適正使用の為に葉酸、ビタミンB12、ホリナートの適切な処方支援が重要であり、患者の日常生活に寄り添い服薬アドヒアランスを意識した治療計画の立案とサポートが重要です。また、口腔粘膜炎の適切な診断とセルフケアの指導を行うことも重要であると考えます。

®：ジフォルタはムンディファーマの登録商標です。

1) JASCCがん治療に伴う粘膜障害マネジメントの手引き2020年度版



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、造血管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)

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 [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

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「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

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. 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。
	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。
上記以外	Grade 4	・投与中止する。

* : GradeはNCI-CTCAE v3.0による。

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。
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。

8. 重要な基本的注意

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、日和見感染等の発現に注意すること。[1.1.1、11.1.2参照]
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。[1.1.5参照]

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. 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。[1.1、11.1.2参照]
 2. 腎機能障害患者
 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。[6.6.1参照]
 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。[5.5参照]
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。[2.9、9.4、15.2参照]
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。
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。

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。

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。【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%)、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。

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。【2参照】

6. 間質性肺炎 (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、心臓停止、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、肺炎、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、涙液増加、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、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、外陰腫そう痒症、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、仏痛、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

1. 薬剤調製時の注意

- 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。
- 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。
- 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

- 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。
- 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。

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-2200161