

ムンディファーマ リンパ腫 Web Seminar 記録集

日時 2022年9月15日(木) 19:00~20:10

座 長

伊藤 量基 先生 関西医科大学 内科学第一講座 主任教授

ご講演

▶ 単剤の有用性について

口分田 貴裕 先生 近畿大学医学部 血液・膠原病内科 医学部講師

▶ ジフォルタ®とロイコボリン®錠5mg併用の有用性

玉井 洋太郎 先生 湘南鎌倉総合病院 血液内科 部長

▶ ジフォルタ®の早期治療の有用性について

高橋 直樹 先生 埼玉医科大学国際医療センター 造血器腫瘍科 診療部長 教授

ディスカッション

本誌に掲載されている医薬品の使用にあたっては、各薬剤の電子化された添付文書をご参照ください。

®: ジフォルタはムンディファーマの登録商標です。

巻頭言

伊藤 量基 先生 関西医科大学 内科学第一講座 主任教授



「世界リンパ腫デー」の9月15日、販売開始から丸5年が経過したジフォルト®を中心としたT細胞リンパ腫のwebセミナーを開催いたしました。この領域のエキスパートである3名の先生方に、T細胞リンパ腫に対する単剤治療の有用性やジフォルト®とロイコボリン®の併用の意義について

ご講演いただき、その後、どのような症例にどういった治療を選択すべきか、演者の先生方と有意義なディスカッションをさせていただきました。今回のwebセミナーの内容が、先生方の日常臨床の一助となれば幸いです。

講演1

単剤の有用性について

口分田 貴裕 先生 近畿大学医学部 血液・膠原病内科 医学部講師



末梢性T細胞リンパ腫に対する標準治療はいまだ確立されていない

末梢性T細胞リンパ腫(PTCL)は、複数の病型を含む予後不良な疾患として知られ、PTCLおよびNK/T細胞リンパ腫患者1,314例[1990～2002年診断例、85%超でCHOP(類似)化学療法を実施]を対象としたレトロスペクティブな検討では、比較的予後が良好なALK陽性未分化大細胞リンパ腫(ALCL)を除くPTCLの主な病型の5年全生存(OS)率は、いずれも50%未満であることが報告されている¹⁾。さらに、再発・難治性PTCLの予後はきわめて悪く²⁾、なかでも難治性PTCLの再発後のOSは5カ月と短い³⁾。

そうしたなか、日本血液学会の造血器腫瘍診療ガイドライン(2018年版補訂版)のPTCL治療アルゴリズムでは、ALK陽性ALCLに対しては初回治療としてCHOP療法が推奨される一方、それ以外の病型に対しては、CHOP(類似)化学療法のほか、現状では臨床試験への参加も併記されている⁴⁾。また、初回治療でPR以下の場合には、救済化学療法で奏効が得られれば造血幹細胞移植が考慮されるものの⁴⁾、再発・難治性PTCLに対する標準治療は確立されていないのが現状である。

新規治療薬の登場により再発・難治性PTCLの予後は改善傾向

そうしたなか、2010年代に入ると、T細胞リンパ腫に対する新規治療薬の治療成績が相次いで報告され⁵⁾、近年は再発・難治性PTCLに対する治療戦略も変化しつつある。すでに米国のNCCNガイドラインでは、PTCLに対する二次治療/救済療法として、従来の併用化学療法に加えて、ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)阻害薬や微小管阻害薬結合抗CD30モノクローナル抗体、ジフォルト®(一般名:プラトレキサート)などによる単剤治療も推奨されるようになった⁶⁾。

実際、これら新規治療薬の導入に伴い、PTCLの治療成績は改善傾向が認められている。たとえば、米国のレトロスペクティブな研究では、新規治療薬登場前の2010年以前に診断されたPTCL患者のOS中央値が1.71年であるのに対し、2010年以降に診断された患者は4.29年($p=0.0017$, log-rank検定)であった⁷⁾。また、新規治療薬の単剤治療を用いた患者は、使用しなかった患者よりも予後が良好($p=0.003$, log-

rank検定)で、少数例ではあるものの、新規治療薬治療後の自家移植は、従来の化学療法後よりも良好な治療成績が得られること($p=0.0462$, log-rank検定)も示唆されている⁷⁾。さらに、再発・難治性PTCLに対する新規治療薬による単剤治療と従来の併用化学療法を比較した米国のプロスペクティブな観察研究(COMPLETE試験)では、OS中央値は新規治療薬群38.9カ月、併用化学療法群17.1カ月($p=0.0170$, log-rank検定)であること、さらにCD30陽性ALCLに対して高い有効性を示すブレンツキシマブ ベドチンを除いた解析においても、新規治療薬群で良好な傾向が示されている⁸⁾。

患者背景や薬剤の特徴を踏まえた治療選択が求められる

これらの報告から、再発・難治性PTCLに対する新規治療薬による単剤治療は、従来の併用化学療法に比べて良好な予後をもたらすと考えられる。しかしながら、現在のところ、どの薬剤をどのように用いるべきかを示唆するエビデンスには乏しく、今後のデータの蓄積が待たれるところである。なお、これまでに再発・難治性PTCLに対するゲムシタビン+デキサメタゾン+シスプラチン(GDP)療法の有用性なども報告されており⁹⁾、併用化学療法による奏効が期待できる患者群も存在する可能性がある。こうした状況を踏まえると、現在の再発・難治性PTCL治療においては、造血幹細胞移植の適応の有無を判断したうえで、それぞれの患者の背景(病型・腫瘍の局在・進行度・増殖スピード・遺伝子異常などの腫瘍側因子、年齢・PS・合併症・臓器機能・生活背景・前治療歴などの患者側因子)や薬剤の安全性プロファイルなどを考慮した治療選択が求められるだろう。

文献

- 1) Vose J, et al. J Clin Oncol 2008; 26: 4124-4130.
- 2) Mak V, et al. J Clin Oncol 2013; 31: 1970-1976.
- 3) Bellei M, et al. Haematologica 2018; 103: 1191-1197.
- 4) 日本血液学会編. 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018年版補訂版. 金原出版; 2020.
- 5) Zain JM, et al. Am J Hematol 2021; 96: 1027-1046.
- 6) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). T-Cell Lymphomas. Version 2.2022.
- 7) Ma H, et al. Hematol Oncol 2020; 38: 51-58. (著者に、ムンディファーマ株式会社の科学顧問を務める者が含まれる。)
- 8) Stuver RN, et al. Am J Hematol 2019; 94: 641-649. (著者に、ムンディファーマ株式会社よりコンサルタント料を受領している者が含まれる。)
- 9) Park BB, et al. Ann Hematol 2015; 94: 1845-1851.

ジフォルタ[®]とロイコボリン[®]錠5mg併用の有用性

玉井 洋太郎 先生 湘南鎌倉総合病院 血液内科 部長



ジフォルタ[®]投与時の口内炎予防の必要性

再発・難治性末梢性T細胞リンパ腫(PTCL)治療に用いられるジフォルタ[®](一般名:プララトレキサート)は、葉酸を活性化型葉酸へと還元するジヒドロ葉酸還元酵素(DHFR)の阻害作用を有し、これにより腫瘍細胞における核酸合成を阻害して細胞増殖を抑制する¹⁾。一方で、ジフォルタ[®]投与時には、正常細胞においても活性化型葉酸を欠乏させるため、それに伴う副作用が認められ、ジフォルタ[®]の国内第I/II相試験における口内炎の発現率は84.0%と報告されている^{2, 3)}。これまでに、副作用の予防・軽減のために活性化型葉酸を補うロイコボリン[®](一般名:ホリナートカルシウム)との併用が検討されてきたが、口内炎予防を目的とした投与レジメンは確立されていなかった。

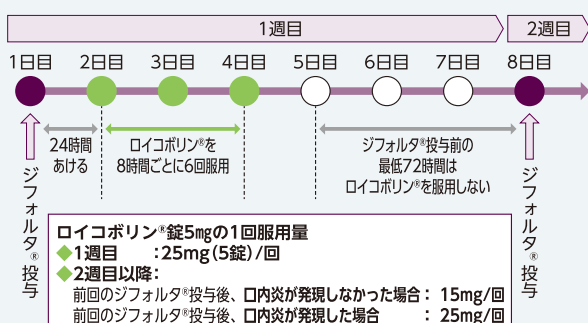
ロイコボリン[®]錠5mg併用レジメンによる口内炎予防の検証

そうしたなかで実施されたのが、ジフォルタ[®]投与時のロイコボリン[®]錠5mg併用による口内炎抑制効果を評価した国内第II相臨床試験(PDX-LV試験)である⁴⁾。本試験では、ビタミンB₁₂と葉酸の併用下で、ジフォルタ[®]投与24時間後からロイコボリン[®]錠5mgの投与を開始し、25mg(5錠)/回を1日3回、2日間(計6回)、2週目以降は口内炎の発現がなければ15mg/回に減量して同様に投与した(図1)⁴⁾。その結果、本試験の解析対象13例のうち、第1サイクル中に口内炎が認められたのは3例(23.1%)で、その内訳はGrade 1が2例(15.4%)、Grade 2が1例(7.7%、主要評価項目)であった(図2)⁴⁾。

ジフォルタ[®]の治療効果への影響

一方で、ジフォルタ[®]とロイコボリン[®]の併用は、還元型葉酸輸送担体やホリルポリグルタミン酸合成酵素での競合、活性化型葉酸の供給源となる可能性などから、ジフォルタ[®]の効果減弱につながる可能性が懸念されることもあった⁵⁾。しかしながら、*in vitro*、*in vivo*の検討では、ロイコボリン[®]存在下でもジフォルタ[®]の細胞増殖抑制効果は大きく変化しないことが報告されている⁵⁾。また、PDX-LV試験における客観的奏効割合(ORR)も38.5%(CR 2例、PR 3例)(図2)⁴⁾と、国内第II相臨床試験³⁾や海外第II相臨床試験(PROPEL試験)⁶⁾とおおむね同様の結果が得られた。したがって、本試験の投与レジメンでロイコボリン[®]を併用することで、ジフォルタ[®]の治療効果を保ちながら、口内炎による早期の治療脱落を回避することができると考えられる。

図1 国内第II相 PDX-LV試験におけるロイコボリン[®]錠5mgの投与方法



ルタ[®]の治療効果を保ちながら、口内炎による早期の治療脱落を回避することができると考えられる。

文献

- 1) Foss FM, et al. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2011; 7: 1141-1152.(本論文の著者は、Allos Therapeutics社より講演料およびコンサルタント料の支払いを受けている。)
- 2) 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(承認時評価資料)
- 3) Maruyama D, et al. Cancer Sci 2017; 108: 2061-2068. (本試験は、ムンディファーマ株式会社の支援により行われた。著者に、ムンディファーマ株式会社より、講演料、コンサルタント料等を受領している者が含まれる。)
- 4) 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(添付文書改訂時評価資料)
- 5) Tedeschi PM, et al. Cancer Chemother Pharmacol 2014; 74: 1029-1032.
- 6) O'Connor OA, et al. J Clin Oncol 2011; 29: 1182-1189.(本試験は、Allos Therapeutics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、Allos Therapeutics社より、講演料、コンサルタント料等を受領している者が含まれる。)

図2 国内第II相 PDX-LV試験の有効性と安全性

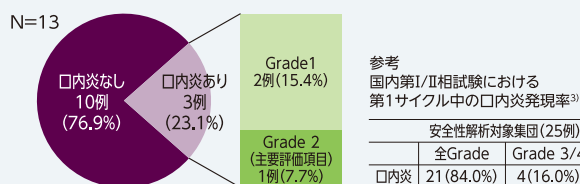
有効性

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(副次評価項目、FAS)

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

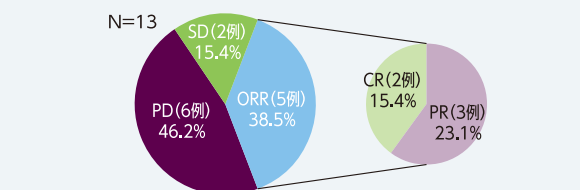
N=13



治療責任/分担医師のCT画像評価またはPET-CT画像評価に基づく客観的奏効割合(副次評価項目、FAS)

対象例数	総合効果				客観的奏効割合(ORR)	
	CR(%)	PR(%)	SD(%)	PD(%)	CR+PR(%)	95%信頼区間
13例	2(15.4%)	3(23.1%)	2(15.4%)	6(46.2%)	5(38.5%)	13.9-68.4

N=13



参考:国内第II相試験における奏効率³⁾:45.0%
海外第II相臨床試験(PROPEL試験)における奏効率⁶⁾:29.4%

安全性

安全性解析対象例のうち、ロイコボリン[®]による副作用は認められなかった。また、ジフォルタ[®]による副作用は84.6%(11/13例)に認められた。主な副作用(発現頻度30%以上)は、器官別大分類では臨床検査が46.2%(6/13例)と最も多く、リンパ球数減少46.2%(6/13例)および白血球数減少30.8%(4/13例)であった。このうちGrade 3以上の副作用は、リンパ球減少症15.4%(2/13例)、リンパ球数減少46.2%(6/13例)、好中球数減少7.7%(1/13例)、血小板数減少7.7%(1/13例)および白血球数減少7.7%(1/13例)であった。重篤な有害事象は7.7%(1/13例)に発現し、好中球減少症が1例認められた。ロイコボリン[®]の投与中止に至った有害事象および投与中断に至った有害事象は発現しなかった。ジフォルタ[®]の投与中止に至った有害事象は認められなかったが、投与中断に至った有害事象は23.1%(3/13例)に発現し、内訳は帯状疱疹(1例)、好中球減少症(1例)、血小板減少症(1例)であった。なお、本試験において1例が死亡したが、有害事象による死亡ではなく、ロイコボリン[®]やジフォルタ[®]との因果関連は否定されている。

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(添付文書改訂時評価資料)
※国内第II相PDX-LV試験の試験概要については5頁をご参照ください。

ジフォルタ®の早期治療の有用性について

高橋 直樹 先生 埼玉医科大学国際医療センター 造血器腫瘍科 診療部長 教授



ジフォルタ®の有効性・安全性を評価した海外第Ⅱ相 PROPEL 試験

近年、再発・難治性末梢性T細胞リンパ腫(PTCL)に対する治療として、葉酸代謝拮抗薬であるジフォルタ®(一般名:プララトレキサート)¹⁾や、ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)阻害薬²⁾が用いられるようになり、その予後は改善しつつある。

ジフォルタ®の海外第Ⅱ相臨床試験(PROPEL試験)では、再発・難治性PTCL患者111例を対象に、葉酸およびビタミンB₁₂併用下でジフォルタ®の有効性、安全性などが検討された¹⁾。本試験の患者背景を見ると、病型はPTCL非特定制型(PTCL-NOS)が59例(53%)、未分化大細胞リンパ腫(ALCL)(全身発症型)17例(15%)、血管免疫芽球形T細胞リンパ腫(AITL)13例(12%)、形質転換菌状肉腫12例(11%)などであった¹⁾。また、先行全身療法レジメン数中央値は3レジメンで、5レジメン以上の患者も20例(18%)含まれており、直近の先行全身療法に不応の患者が58例(53%)、いずれの先行治療にも不応の患者が21例(19%)で、初回診断からジフォルタ®投与までの期間中央値は15.6カ月であった¹⁾。

PROPEL試験の主要評価項目であるIWC1999を用いた中央判定に基づく客観的奏効割合(ORR)は29%であった(図1)¹⁾。なお、ジフォルタ®の国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(PDX-JP1試験)では、第Ⅱ相の主要評価項目であるORRは45.0%であり、奏効例の多くで第1サイクル終了(49日)までに50%を超える標的病変の縮小が得られ、一定期間その状態を保っていたことも報告されている(図2)³⁾。

ジフォルタ®の治療効果と先行治療歴との関連

PROPEL試験では背景因子によるORRの層別解析も実施されている。その結果、ORRは年齢や人種による差は認められなかったが、先行治療歴レジメン数については、1レジメン(23例)の患者のORRが34.8%であったのに対して、2レジメン(29例)は24.1%、3レジメン以上(57例)では29.3%であった¹⁾。これは、中国人再発・難治性PTCL患者71例を対象にジフォルタ®の有効性を評価した多施設共同試験においても同様であり、ORRは1レジメン(21例)が76.2%、2レジメン(19例)が31.6%、3レジメン(10例)が60.0%、4レジメン以上(21例)が42.9%であったと報告されている⁴⁾。

ロイコボリン®併用下でのジフォルタ®早期導入

これらの結果を踏まえると、ジフォルタ®は先行治療の少ない比較的早期の段階で導入することが望ましいと言えるだろう。なお、ジフォルタ®は副作用として口内炎の発現などに注意を要するが、ビタミンB₁₂・葉酸の予防投与とロイコボリン®(一般名:ホリナートカルシウム)の併用によりマネジメントは十分可能である。また、ジフォルタ®は点滴時間が短く、患者負担も少ないなど、QOLを保ちつつ治療を継続できる薬剤であると考えている。

文献

- 1) O'Connor OA, et al. J Clin Oncol 2011; 29: 1182-1189.(本試験は、Allos Therapeutics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、Allos Therapeutics社より、講演料、コンサルタント料等を受領している者が含まれる。)
- 2) Coiffier B, et al. J Clin Oncol 2012; 30: 631-636.(著者に Allos Therapeutics社より研究助成金等を受領する者が含まれる。)
- 3) 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(承認時評価資料)
- 4) Hong X, et al. Target Oncol 2019; 14: 149-158.(本試験は、ムンディファーマ株式会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の社員が含まれる。)

図1 海外第Ⅱ相 PROPEL試験の有効性と安全性(海外データ)

有効性

IWC1999を用いた中央判定に基づく客観的奏効割合(主要評価項目)

対象例数	ORR		CR (%)	CRu (%)	PR (%)	SD (%)	PD (%)	UE (%)	Missing: off-treatment in cycle 1 (%)
	ORR (%)	95%信頼区間							
109	32 (29)	21-39	11 (10)	1 (1)	20 (18)	21 (19)	40 (37)	2 (2)	14 (13)

IWC1999を用いた治験責任医師の判定に基づく客観的奏効割合(副次評価項目)

対象例数	ORR		CR (%)	CRu (%)	PR (%)	SD (%)	PD (%)	UE: off-treatment in cycle 1 (%)
	ORR (%)	95%信頼区間						
109	43 (39)	30-49	17 (16)	3 (3)	23 (21)	21 (19)	40 (37)	5 (5)

安全性

副作用は、安全性解析対象集団の95%(106/111例)に発現した。主な副作用(発現頻度30%以上)は、口内炎67%(74/111例)、悪心33%(37/111例)、疲労および血小板減少症が各30%(33/111例)であった。ジフォルタ®との因果関係を否定できない死亡例(1例)において、尿路感染および腹痛(それぞれ投与開始後63日に発現)、発熱性好中球減少症および口内炎(それぞれ投与開始後82日に発現)、ならびに心肺停止(投与開始後96日に発現)が発現した。重篤な副作用は51例(46%)に発現し、その主なもの(4例以上)は発熱8例、粘膜の炎症6例、発熱性好中球減少症および敗血症各5例、脱水および呼吸困難各4例であった。投与中止に至った有害事象は26例(23%)に発現し、その主なものは粘膜の炎症7例、血小板減少症4例、好中球減少症2例などであった。なお、減量に至った有害事象は35例(32%)、投与中断に至った有害事象は76例(68%)に認められた。

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PDXの海外第Ⅱ相臨床試験、PDX-008試験(承認時評価資料)

O'Connor OA, et al. J Clin Oncol 2011; 29: 1182-1189. (本試験は、Allos Therapeutics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、Allos Therapeutics社より、講演料、コンサルタント料等を受領している者が含まれる。)

※海外第Ⅱ相 PROPEL試験の試験概要については5頁をご参照ください。

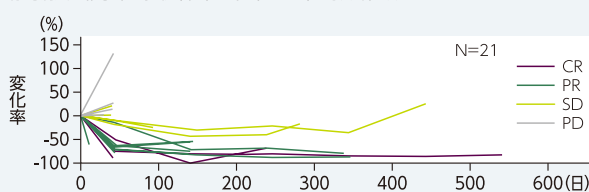
図2 国内第Ⅰ/Ⅱ相 PDX-JP1試験の有効性と安全性

有効性

画像評価委員会のCT画像評価に基づく客観的奏効割合(第Ⅱ相、FAS)[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、二項検定によりジフォルタ®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た(p<0.001)。

標的病変の縮小率の推移(第Ⅰ相+第Ⅱ相、FAS)[副次評価項目]



CR~PDは最良総合効果(画像評価委員会によるCT画像評価結果に基づく)第Ⅰ相と第Ⅱ相を合計したFAS 23例のうち、ジフォルタ®投与開始後のCT画像が存在しない第Ⅱ相の2例を除く21例を対象とした。

安全性

副作用は、第Ⅰ相および第Ⅱ相ともに安全性解析対象集団全例(第Ⅰ相:3/3例、第Ⅱ相:22/22例(100%))に発現した。第Ⅰ相と第Ⅱ相の合計で、主な副作用(発現頻度30%以上)は、口内炎が84.0%(21/25例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)増加が60.0%(15/25例)、貧血が56.0%(14/25例)、リンパ球減少症が44.0%(11/25例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)増加が40.0%(10/25例)、好中球減少症および血小板減少症が各36.0%(9/25例)、血小板減少が32.0%(8/25例)であった。本試験で1例が死亡したが、死因の肺炎は原疾患の肺炎によるものと判断され、ジフォルタ®との因果関係はなかった。重篤な有害事象は48.0%(12/25例)に発現し、ニューモシスチス・イロペチ肺炎および発熱性好中球減少症が2例以上に認められた。投与中止に至った有害事象は24.0%(6/25例)に発現し、腹痛、敗血症、ニューモシスチス・イロペチ肺炎、発熱性好中球減少症、口内炎、薬疹、腎機能障害が各1例であった(重複集計)。減量に至った有害事象は28.0%(7/25例)に発現し、口内炎(6例)、皮膚潰瘍(1例)であった。投与中断に至った有害事象は88.0%(22/25例)に発現し、主に口内炎[56.0%(14/25例)]が認められた。

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(承認時評価資料)

※国内第Ⅰ/Ⅱ相 PDX-JP1試験の試験概要については5頁をご参照ください。

Discussion

座 長 伊藤 量基 先生 関西医科大学 内科学第一講座 主任教授

参加者 口分田 貴裕 先生 近畿大学医学部 血液・膠原病内科 医学部講師

玉井 洋太郎 先生 湘南鎌倉総合病院 血液内科 部長

高橋 直樹 先生 埼玉医科大学国際医療センター 造血器腫瘍科 診療部長 教授

ジフォルタ®の至適患者像: 早期治療ラインでの投与を考慮

伊藤 末梢性T細胞リンパ腫(PTCL)に対する新規治療薬が相次いで登場し、PTCLの予後は改善しつつあるものの、それらの薬剤をどのような患者さんに、どのタイミングで導入すべきかについては、現在のところ明確な指針がありません。そこでディスカッションパートでは、ジフォルタ®(一般名:プララトレキサート)の至適患者像、副作用マネジメントなどについて、先生方のご経験を踏まえ議論を深めていきたいと思います。

口分田 当院では、再発・難治性PTCLに対して、造血幹細胞移植の適応がある場合には同種移植を検討していますが、初回化学療法奏効や病勢などから自家移植を考慮することもあります。一方、薬物治療については移植適応の有無、病勢、患者背景などを踏まえた選択になりますが、ジフォルタ®に関しては、比較的早期の治療ラインで導入したいと考えています。

高橋 当院も移植適応例に関しては口分田先生とおおむね同様の方針です。移植非適応のPTCL非特定型(PTCL-NOS)や血管免疫芽球形T細胞リンパ腫(AITL)に対する二次治療ではジフォルタ®を中心に投与しており、CD30陽性例についてはブレンツキシマブ ベドチンを選択しています。また、当院でジフォルタ®を長期継続している患者さんの多くは、腫瘍量が少ない段階で導入できたケースです。なお、発熱を伴うなど病勢の急速な悪化が認められるような場合には、先にステロイドを含む多剤併用化学療法を行い、病勢が落ち着いた段階でジフォルタ®に切り替えることもあります。

玉井 当院のPTCL患者は移植適応外となる70歳以上の高齢者が中心で、再発・難治性PTCLに対してはジフォルタ®を選択することも多くなりました。ジフォルタ®導入例の先行全身治療レジメン数中央値は2レジメンと、比較的早期の治療ラインで使用しています。なお、PTCLに対する新規治療薬の効果予測因子は明らかではありませんが、なかにはジフォルタ®に対して著効を示す患者さんも存在することから、“まずは投与してみる”という姿勢も大切ではないかと思っています。ジフォルタ®で奏効が得られた症例の多くは、投与開始から1カ月以内に腫瘍縮小が認められていますので¹⁾、早期に反応を評価したうえで、その後の治療を判断しています。

口分田 また、ALK陰性未分化大細胞リンパ腫(ALCL)や形質転換菌状息肉症に対してジフォルタ®を投与し、皮膚病変やリンパ節病変の改善が得られたという経験もあり、皮膚病変が強い症例にも適した薬剤だと思います。

玉井 皮膚リンパ腫の場合、効果不十分になると臭気が発生することも多く、入院治療では患者さんの負担も大きいと感じることがあります。ジフォルタ®のように皮膚病変への効果が期待でき、かつ外来で治療を継続で

きるとするのは、患者さんのストレス軽減にもつながりそうですね。

ジフォルタ®投与時の 副作用マネジメントのポイント

伊藤 一方で、ジフォルタ®投与中の副作用マネジメントについてはいかがでしょうか。

高橋 ジフォルタ®承認後の比較的早い時期に治療開始した症例では、ロイコボリン®(一般名:ホリナートカルシウム)の併用なしでジフォルタ®を投与しましたので、Grade 3または4の口内炎が発現しました。しかし、ロイコボリン®の併用を始めてからは、治療中止に至る口内炎は発現していません。

口分田 ジフォルタ®投与中に口内炎を認めることはありますが、ロイコボリン®併用下であれば経口摂取に問題はない程度で、外来で治療を継続できると思います。

玉井 ロイコボリン®の併用を開始してから、口内炎のマネジメントに苦慮することがなくなりました。また、移植非適応となる高齢者を中心にジフォルタ®を投与していますが、安全に治療を継続できるという手応えを感じています。

伊藤 ジフォルタ®の副作用として血球減少も認められますが、G-CSFなどの支持療法は検討されますか。

口分田 現時点では、問題となる血球減少は経験しておらず、G-CSFは使用していません。なお、強い治療に対してリスクがあると考えられる高齢者については、減量で開始し、忍容性を確認しながら通常量まで増量するなど、慎重に対応しています。

おわりに—— 新たなPTCL治療戦略の構築に向けて

伊藤 予後不良であった再発・難治性PTCLに対し、近年、複数の新規治療薬が登場したことで、その治療戦略は大きく変化しつつあります。しかしながら、従来の併用化学療法を含む複数の治療選択肢をどのように使いこなしていくかについては、これまで各施設の判断に任ざられていました。そうしたなかで、本日の講演やディスカッションが、新たなPTCL治療戦略の構築に向けた一助になることを期待しています。本日はどうもありがとうございました。

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(承認時評価資料)

【国内第Ⅱ相 PDX-LV 試験:試験概要】

試験デザイン	非盲検、単群、多施設共同
目的	再発または難治性 PTCL 患者にジフォルタ®とロイコボリン®を併用投与し、ジフォルタ®に起因する口内炎に対するロイコボリン®の予防/軽減効果を検討した。
対象	再発または難治性 PTCL 患者 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、治験薬のロイコボリン® 1回25mgまたは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(重症度は治験責任/分担医師がNCI-CTCAE ver 3.0を用いて評価) [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および初回発現までの期間、治験責任/分担医師の CT 画像評価または 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および片側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。 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ル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)

【海外第Ⅱ相 PROPEL 試験:試験概要】

試験デザイン	単群、非無作為化、多施設国際共同、オープン試験
目的	再発または難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫患者に、葉酸およびビタミン B ₁₂ 併用下で、ジフォルタ®を投与した際の有効性を検討した。また、安全性および薬物動態についても検討した。
対象	再発または難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫患者 111 例
用法・用量	葉酸およびビタミン B ₁₂ 併用下で、ジフォルタ®30mg/m ² 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・T 細胞リンパ腫に対する放射線療法の開始または全身性化学療法/生物学的製剤療法の開始・本試験で認められている最低用量(20mg/m ² /週)の投与に忍容不能な有害事象の発現・ジフォルタ®に関連する有害事象により3回連続して投与中断する場合・ジフォルタ®の投与間隔が3週を超える場合・試験の参加に支障をきたすような有害事象、併発疾患、状態または処置合併症が発現した場合・同意の撤回・患者の死亡・治験責任医師の判断・治験依頼者の判断・ジフォルタ®投与が24カ月に達した場合
評価項目	[主要評価項目]IWC1999を用いた中央判定に基づく客観的奏効割合 (ORR) [副次評価項目]IWC1999を用いた治験責任医師の判定に基づく ORR IWC1999を用いた中央判定に基づく奏効期間 (DoR) IWC1999を用いた中央判定に基づく無増悪生存期間 (PFS) 全生存期間 (OS)、標的病変の最大縮小率 [その他の評価項目]IWC1999を用いた中央判定に基づく奏効到達期間 (TTR)、安全性、薬物動態など
解析計画	ORR は、有効性解析対象のうち最良総合効果が、CR(完全奏効)、CRu(不確定完全奏効)または PR(部分奏効)と評価された患者の割合とした。ORR の95%信頼区間の下限が閾値奏効割合(15%)以下であるかを評価した。また、スクリーニング時の患者背景因子(年齢、性別、人種、先行治療歴レジメン数など)別に層別解析(サブグループ解析)を実施した。 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 PDX の海外第Ⅱ相臨床試験、PDX-008試験(承認時評価資料) O'Connor OA, et al. J Clin Oncol 2011; 29: 1182-1189. (本試験は、Allos Therapeutics 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、Allos Therapeutics 社より、講演料、コンサルタント料等を受領している者が含まれる。)

【国内第Ⅰ/Ⅱ相 PDX-JP1 試験: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	日本人再発または難治性の PTCL 患者を対象に、葉酸およびビタミン B ₁₂ 併用下でジフォルタ®を投与した際の安全性および忍容性を確認し、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	日本人再発または難治性の PTCL 患者 3 例
用法・用量	葉酸およびビタミン B ₁₂ 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/m ² または20mg/m ² 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/m ² 、6/7週となった場合、第Ⅱ相部分に移行した。 ・コホート1:ジフォルタ®として1回あたり30mg/m ² (体表面積)・コホート2:ジフォルタ®として1回あたり20mg/m ² (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、または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、忍容性および薬物動態

<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、安全性および薬物動態を検討した。
対象	日本人再発または難治性の PTCL 患者 22 例
用法・用量	葉酸およびビタミン B ₁₂ 併用下で、ジフォルタ®30mg/m ² 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/m ²)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また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、治験責任/分担医師の CT 画像評価に基づく ORR 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)または PR(部分奏効)と評価された患者の割合とし、ジフォルタ®の真の ORR が閾値奏効割合(10%)以下である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。

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(承認時評価資料)



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 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 本剤は黄色透明の液である。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、他の葉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-2200229

2022年11月作成