

ムンディファーマ株式会社 リンパ腫 Web Seminar 記録集

日時 2022年12月15日(木) 19:00~20:15

座 長

高山 信之 先生 杏林大学医学部 血液内科学教室 教授

ご講演

▶ 単剤治療におけるプラトレキサートの位置づけ

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

▶ プラトレキサート耐性株における フォロデシン投与の基礎的検討

根来 英樹 先生 福井大学 病態制御医学講座内科学（1） 血液・腫瘍内科 講師

▶ CHOP療法後のフォロデシン

飯野 昌樹 先生 山梨県立中央病院 内科系第一診療統括部 部長・主任医長

ディスカッション

▶ 再発・難治性PTCLの単剤治療の使い分けを考える

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。

単剤治療におけるプラトレキサートの位置づけ

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

新規治療薬の登場により変化する 再発・難治性PTCL治療戦略

予後不良として知られる末梢性T細胞リンパ腫 (PTCL)¹⁻³⁾ に対し、近年、新規治療薬が相次いで開発され、日本においても、再発・難治性PTCLにプラトレキサートをはじめとした複数の薬剤が適応を取得しました。これら新規治療薬の単剤治療の再発・難治性PTCLに対する有効性は、従来の併用化学療法に比べて高いことが報告されており^{4, 5)}、特に積極的な治療を要する患者さんでは、微小管阻害薬結合抗CD30モノクローナル抗体、プラトレキサート、ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害薬などが治療の中心を担うと考えられます。

こうした状況から、新規治療薬によるPTCLの予後改善が期待される一方、数ある薬剤をどのように使いこなすかについての明確な指針は存在せず、実臨床においては、各薬剤の特性を活かした薬剤選択が求められています。

プラトレキサートは早期治療ラインでの 導入が好ましい

当院における再発・難治性PTCLの治療方針は、現在のところ表1に示す通りであり、このうちプラトレキサートは、比較的早期の治療ラインで用いることの多い薬剤です。これは、再発・難治性PTCL患者を対象にプラトレキサートの有効性を

評価した海外第II相臨床試験 (PROPEL 試験) において、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) が29%、先行治療レジメン数別では、1レジメンが35%、2レジメンが24%、3レジメン以上が30%という結果が得られており⁶⁾、早期治療ラインで用いることにより、より高い奏効を期待できるためです。また、病型別のORRはPTCL非特定型 (PTCL-NOS)⁶⁾ や形質転換菌状息肉症⁷⁾ で良好であったことを考えると、PTCL-NOSや皮膚病変を有する症例などに対しても、積極的に投与を検討したい薬剤だといえるでしょう。実際に当院でも、皮膚に腫瘤を有するALK陰性未分化大細胞リンパ腫の再発患者に対して、ブレンツキシマブ ベドチンが有害事象にて中止となった後にプラトレキサートを導入したところ、1コース目から腫瘤縮小が得られたという経験もあります。

なお、プラトレキサート投与時には粘膜炎に注意が必要ですが、ホリナートカルシウム5mg錠を併用することで、そのリスクは低減しており (巻末DI「7. 用法・用量に関連する注意、7.5参照」、現在では若年～高齢者まで幅広い患者が投与の対象になると考えています。

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) Ma H, et al. Hematol Oncol 2020; 38: 51-58.
- 5) Stuver RN, et al. Am J Hematol 2019; 94: 641-649.
- 6) O'Connor OA, et al. J Clin Oncol 2011; 29: 1182-1189.
- 7) Foss F, et al. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2012; 12: 238-243.

*巻末DI「7. 用法・用量に関連する注意、7.5」をご参照ください。

表1 近畿大学における再発・難治性PTCLに対する治療方針

造血幹細胞移植 ※初回化学療法奏効例・救済化学療法でCR例・再発までの期間が長い症例で自家移植を検討 ※上記以外の場合、同種移植を検討	ブレンツキシマブ ベドチン ※CD30陽性であれば積極的に考慮
従来型化学療法 ※移植適応例の移植前治療 ※初回化学療法奏効例・再発までの期間が長い例 ※新規薬剤不応なアグレッシブ症例	プラトレキサート ※比較的早期のラインで使用 ※Fit症例
フォロデシン ※Unfit症例や外来導入希望の症例で考慮 ※後方ラインで使用する場合が多い	ロミデプシン
デニロイキン ジフチクス ※皮膚病変に対する奏効が期待 ※新規薬剤使用後も奏効が期待 ※後方ラインで使用する場合が多い	ツジジノスタット ※TFH phenotypeを有する場合に奏効が期待 ※ロミデプシンは後方ラインでも奏効が得られる可能性 ※ツジジノスタットは早期ラインでの使用で奏効が期待 ※外来導入希望の場合はツジジノスタット
	モガムリズマブ ※皮膚病変に対する奏効が期待
	ダリナパルシン ※骨髓抑制など有害事象が少ない ※Unfitの症例

口分田 貴裕 先生 作成

プラトレキサート耐性株におけるフォロデシン投与の基礎的検討

根来 英樹 先生 福井大学 病態制御医学講座内科学（1） 血液・腫瘍内科 講師

プラトレキサートの作用機序

再発・難治性の末梢性T細胞リンパ腫(PTCL)に対する新規治療薬のプラトレキサートは、葉酸トランスポーターである還元型葉酸キャリア-1 (RFC-1)を介して細胞内に取り込まれ、ジヒドロ葉酸還元酵素(DHFR)のはたらきを競合的に阻害するのに加え、ホリルポリグルタミン酸合成酵素(FPGS)によりポリグルタミン酸化を受けることにより、細胞内に滞留し、持続的にDHFRを阻害すると考えられています¹⁾。

一部の患者さんでは、プラトレキサートに対して内因性耐性や獲得耐性が認められるものの、その機序はこれまで明らかではありませんでした。そこで私たちは、T細胞白血病株であるCCRF-CEM(CEM)とMOLT-4(MOLT4)を用いてプラトレキサート耐性株を樹立し、その耐性メカニズムを評価し、耐性克服に向けた基礎的な検討を行いました²⁾。

耐性獲得には薬剤の細胞内取り込み低下やDNAメチル化の亢進が関与か

私たちが樹立したプラトレキサート耐性株(CEM/P、MOLT4/P)は、メトトレキサートやボルテゾミブとの軽度の交差耐性を示したものの、他のヌクレオシドアナログやヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)阻害薬、DNAメチル化阻害薬との交差耐性は認められませんでした(表1)²⁾。

また、CEM/PではRFC1の発現低下が認められ、プラトレキサートの細胞内取り込みが低下していた一方、プラトレキサートの代謝酵素であるFPGSや薬効に関わるDHFRの発現に関しては、いずれの耐性株においても有意な変化はありませんでした²⁾。なお、プラトレキサート耐性株ではDNAメチル化酵素であるDNMT3Bの遺伝子発現上昇が認められたのに加え、エンリッチメント解析では脂質生成やmTORC1、IL-2 STAT5経路、炎症反応に関連した遺伝子発現の亢進が確認されています²⁾。さらに、プラトレキサート耐性株では、親株と比較してCpG islandにおけるDNAメチル化が有意に亢進しており、これが耐性の獲得に関与していることも示唆されました²⁾。

そこで、プラトレキサート耐性克服に向けて、プラトレキサートとDNAメチル化阻害薬であるdecitabine*存在下でプラトレキサート耐性株を培養したところ、相乗的な細胞毒性を示しました²⁾。この結果から、プラトレキサートをDNAメチル化阻害薬と併用することで、その臨床効果を高める可能性があると考えられます。

* decitabineは本邦未承認であり、PTCLの治療薬として承認されていません。

文献

- 1) Foss FM, Expert Opin Drug Metab Toxicol 2011; 7: 1141-1152.
- 2) Oiwa K, et al. BMC Cancer 2021; 21: 879.

表1 プラトレキサート耐性株における交差耐性

	IC ₅₀ (nM)					
	CEM	CEM/P	[比]	MOLT4	MOLT4/P	[比]
PDX	0.6	20	33	2.4	80	33
MTX	8.5	18	2.1	40	120	3.0
FDS ^a	4.2	1.6	0.4	8.0	7.0	0.9
AraC	30	35	1.2	24	2.0	0.1
BOR	3.7	6.5	1.8	5.9	6.5	1.1
LBH589	5.5	5.0	0.9	5.5	6.2	1.1
DAC	6.5×10 ³	2.3×10 ³	0.4	3.7×10 ³	750	0.2

IC₅₀:50%阻害濃度、PDX:プラトレキサート、MTX:メトトレキサート、FDS:フォロデシン、AraC:シタラビン、BOR:ボルテゾミブ、LBH589:パノピノスタット、DAC:decitabine

^a 本アッセイではFDSを用い、細胞はデオキシグアノシン(10μM)存在下で培養した(FDSの細胞毒性は*in vitro*でデオキシグアノシン存在を必要とするため)

Oiwa K, et al. BMC Cancer 2021; 21: 879. (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

CHOP療法後のフォロデシン

飯野 昌樹 先生 山梨県立中央病院 内科系第一診療統括部 部長・主任医長

新規治療薬の長所を活かした PTCL治療戦略の構築が求められる

末梢性T細胞リンパ腫(PTCL)に対しては、日本血液学会の造血器腫瘍診療ガイドラインにおいて一次治療としてCHOP療法が推奨される一方¹⁾、近年は、数多くの新規治療薬が登場し、その予後の改善が期待されています。しかしながら、CD30を標的としたブレントキシマブ ベドチンを除き、これら新規治療薬による単剤治療の奏効率(ORR)は20~30%程度、無増悪生存期間(PFS)中央値は2~3カ月²⁾と、その有効性は十分とはいえない状況にあり、各薬剤の長所を活かしながら治療戦略を考えていく必要があります。

CHOP療法後のフォロデシン投与の有用性

そこで当院では、CHOP療法で十分な効果が得られない患者さんの予後改善を目的に、外来導入できる内服薬のフォロデシンを投与してきました。2017~2021年に6コースのCHOP療法でSD以上の効果が得られ、フォロデシンを投与したPTCL患者15例の治療成績を同期間の既存対照(15例)と比較すると、追跡期間中央値3.6年(範囲:0.5~13.1年)の時点で、フォロデシンの投与により、PFS中央値は2倍以上と

なり、全生存期間(OS)中央値は約6カ月の改善が得られています(図1)³⁾。

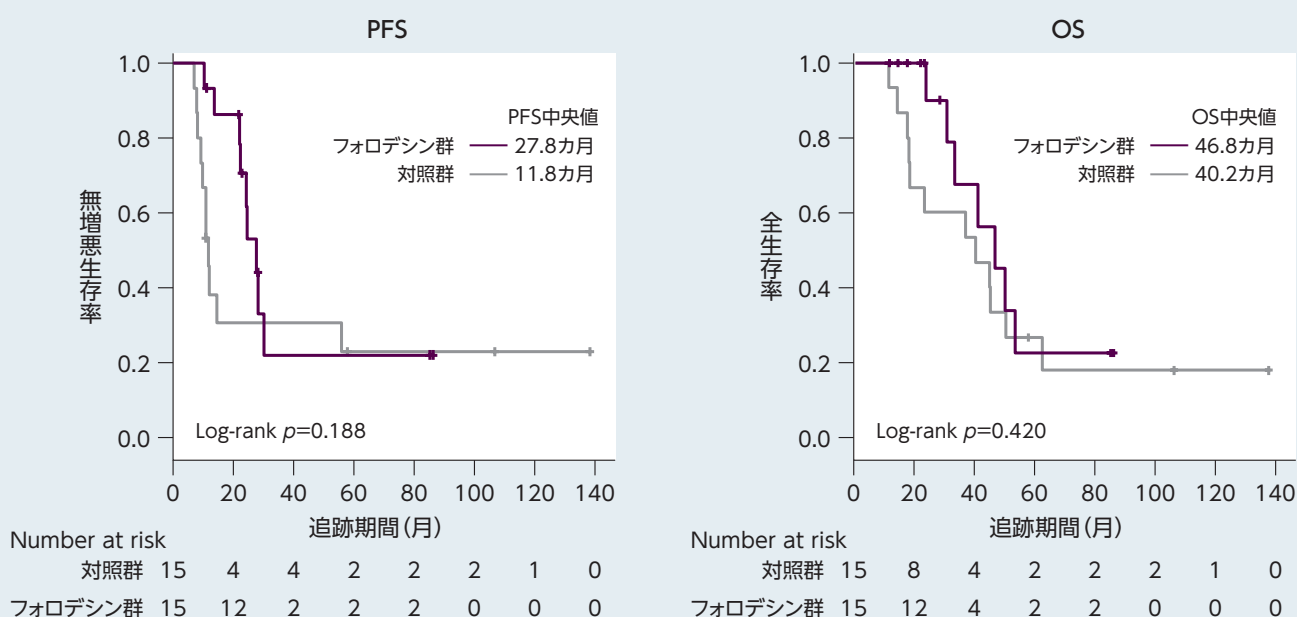
なお、有害事象はフォロデシン群の14例(93%)に発現し、Grade 3以上の有害事象は、リンパ球数減少がフォロデシン群13例(87%)に認められました。フォロデシン投与時の有害事象として、带状疱疹やサイトメガロウイルス感染症(各3例、20%)などに注意は必要ですが、自覚症状を伴う事象の発現頻度は低く³⁾、アドヒアランスへの影響は少ないと考えられることから、高齢で強力な治療が難しい患者さんに対しても使用できる薬剤だといえます。

当院でも、Stage III~IV、PIT (Prognostic Index for PTCL-U) group 3~4と予後不良が予想されるPTCL非特定型(PTCL-NOS)の患者さんであっても、CHOP療法後にフォロデシン±ステロイドを導入することにより、再発なく長期生存が得られたという経験もあります。高齢のPTCL患者さんは、再発すると予後が厳しいということを考えると、比較的有害事象が少なく、外来治療が可能なフォロデシンを用いて再発までの期間を延長するという方法は、有用な治療選択肢になると考えられます。

文献

- 1) 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.
- 2) Makita S, et al. Onco Targets Ther 2018; 11: 2287-2293.
- 3) Iino M, et al. Ann Hematol 2022; 101: 2351-2352.

図1 CHOP療法後のフォロデシン投与による予後の改善



Iino M, et al. Ann Hematol 2022; 101: 2351-2352.

Discussion

再発・難治性PTCLの単剤治療の使い分けを考える

座長 高山 信之 先生 杏林大学医学部 血液内科学教室 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

根来 英樹 先生 福井大学 病態制御医学講座内科学（1） 血液・腫瘍内科 講師

飯野 昌樹 先生 山梨県立中央病院 内科系第一診療統括部 部長・主任医長

高齢者や臓器機能低下例でも投与可能な フォロデシン

高山 フォロデシンの特定使用成績調査の結果をみると、病型は末梢性T細胞リンパ腫非特定型(PTCL-NOS)が最も多く(図1)、前治療レジメン数中央値は3レジメン(表1)と後方ラインで用いられる機会が多かった印象です¹⁾。その一方で、総投与日数中央値は33.0日で、患者さんによっては1年近く治療を継続していました(表1)¹⁾。これらのデータを踏まえ、先生方のフォロデシンに対する印象、使い方をお聞かせください。

口分田 フォロデシンの投与中は、感染症などに対して注意は必要であるものの、治療継続に影響する有害事象が少なく、経口薬で外来治療が可能という利点があり、高齢者やフレイル・臓器機能低下が認められるケース、特定使用成績調査の結果と同様に前治療レジメン数の多い患者さんに用いることが可能な薬剤です。また、高齢者に対するCHOP療法後のフォロデシン療法で、長期にわたって治療を継続できたという経験もあります。

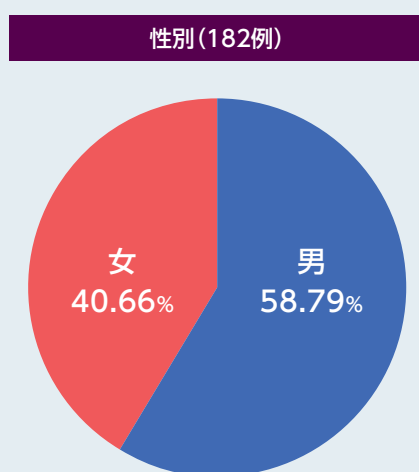
根来 私たちも、高齢者で強力な化学療法が難しく、腫瘍量が多くない患者さんを中心にフォロデシンを用いています。その治療効果は、比較的早期に認められますので、投与開始から1カ月程度で評価を行い、効果不十分であれば他剤へ切り替えています。

飯野 フォロデシンは病勢の進行が比較的緩やかな患者さんに向くと考えていますが、やや病勢進行が速いと考えられる場合には、早期効果を期待してステロイド併用下で投与することもあります。

積極的な治療を要する患者さんでの治療選択: プラトレキサート導入のタイミング

高山 次に積極的な治療を考慮したいPTCL患者さんを例に、その治療戦略を伺いたいと思います。お示しする症例は、CHOP療法(6コース)により完全寛解が得られてから2年後に初回再発(TFH-marker陰性)をきたした74歳のPTCL-NOS、女性の患者さんで、StageⅢB、IPI(International

図1 性別および原疾患病型:フォロデシン(ムンデシン®カプセル100mg)の特定使用成績調査(全例調査)



原疾患病型(WHO分類)	例	%
末梢性T細胞リンパ腫、NOS	98	(53.85)
血管免疫芽球性T細胞リンパ腫	66	(36.26)
未分化大細胞型リンパ腫、ALK陰性	5	(2.75)
腸管症関連T細胞リンパ腫	5	(2.75)
節外性NK/T細胞リンパ腫、鼻型	2	(1.10)
形質転換菌状肉腫	3	(1.65)
未分化大細胞型リンパ腫、ALK陽性	1	(0.55)
肝脾T細胞リンパ腫	0	(0.00)
皮下脂肪組織炎様T細胞リンパ腫	0	(0.00)
その他	2	(1.10)

ムンデシン®カプセル100mg 特定使用成績調査(全例調査) [データロク日:2022年3月30日]

表1 背景因子: フォロデシン(ムンデシン®カプセル100mg)の特定使用成績調査(全例調査)

背景因子(要約統計量)						
項目	症例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
年齢(歳)	179	71.2	11.7	14	74.0	94
身長(cm)	181	159.16	9.84	132.0	158.60	181.0
体重(kg)	182	53.50	10.30	32.0	53.00	99.5
BMI(kg/m ²)	181	21.04	3.22	14.5	21.09	35.3
罹病期間(日)	182	963.7	1,128.1	0	559.0	5,697
前治療レジメン数	180	3.1	2.2	1	3.0	16
初回投与量(mg/日)	182	517.6	128.0	100	600.0	600
総投与日数(日)	182	60.6	62.8	1	33.0	315
投与期間(日)	182	64.5	64.9	1	35.0	315

ムンデシン®カプセル100mg 特定使用成績調査(全例調査) [データロック日:2022年3月30日]

Prognostic Index) high、PIT (Prognostic index for PTCL-U) group 4です。再発時の病理所見で、異型リンパ球はCD3(−)、CD4(−)、CD5(+)、CD7(+)、CD20(−)、CD79a(−)、CD30(+;5%)、BCL2(−)、BCL6(−)、PD-1(−)、CXCL13(−)、GATA3(+)、CCR4(+)、Ki67=high(70-80%)、EBER-ISH(−)でした。PET-CTでは両側頸部、左鎖骨上窩、両側腋窩、縦隔、大動脈・脾動脈周囲にFDG集積を伴うリンパ節腫大があります。なお、血液検査はおおむね正常で、LDHは342U/L、臓器機能は保たれています。再発時のsIL-2Rは2,420U/mL、骨髄生検でリンパ腫浸潤は認められていません。

口分田 本症例は高齢ですが、臓器機能は保たれていること、また腫瘍量が比較的多いことを考えるとプララトレキサートは有力な候補です。またCD30が低いながらも陽性であることから、ブレンツキシマブ ベドチン(BV)も選択肢として考慮できます。

飯野 CCR4陽性の本症例では、BVに加えてモガムリズマブも選択肢になるでしょう。私はいずれかの薬剤で治療を開始し、病勢が少し落ち着いたところでプララトレキサートに変更すると思います。

根来 CD25が陽性であれば、デニロイキン ジフチトクスも使用できるかもしれません。なお、プララトレキサートは早期ラインでの導入が好ましいことから、まずはBVを導入し、その効果が不十分であれば、早めにプララトレキサートへの切り替えを検討するという流れになりそうです。

高山 ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)阻害薬はいかがでしょうか。

口分田 本症例はTFH phenotypeではないこと、またロミ

デプシンは治療ラインを問わずに効果が得られることから、早期ラインではBVやプララトレキサートを優先し、後方ラインでロミデプシンなどを使用すると思います。

飯野 本症例であれば、ロミデプシンは三〜四次治療での選択になると思います。

新規治療薬の有効性評価は1〜2コース時点で行う

高山 PTCL治療では薬剤切り替えの見極めも重要だと思いますが、効果判定はどのようなタイミングで行っていますか。

口分田 新規治療薬の多くは、効果発現が比較的前いため、プララトレキサートやフォロデシンについては1〜2コースの時点で奏効を評価しています。なお、HDAC阻害薬は効果発現が緩やかなケースもありますので、もう少し時間をかけて判断します。

根来 近年は治療選択肢が増えたこともあり、私も早期評価を行い、効果不十分であれば早めに切り替えを考慮しています。

飯野 再発・難治性PTCLの場合は、すでに全身状態が低下しているなど、時間的な猶予があまりない患者さんも多いため、1〜2コース目で有効性を評価し、必要に応じて次治療へ移行しています。

高山 早期に奏効を評価しながら、患者さんの状況や薬剤の特徴を踏まえて治療をつないでいくことが大切ですね。本日はどうもありがとうございました。

文献

1) ムンデシン®カプセル100mg 特定使用成績調査(全例調査) [データロック日:2022年3月30日]

MEMO



mundesine® Capsule 100mg

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

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100.0mg)
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	長径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

- 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・用量に関連する使用上の注意

- 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。

<本剤の休薬・減量・中止の基準>

副作用*	処置
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

- 8.1 骨髓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。[9.1.2, 11.1.2参照]
8.2 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、带状疱疹ウイルス等が再活性化するおそれがあるので、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

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。[8.2, 11.1.1参照]

9.1.2 重篤な骨髓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。[8.1, 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。[16.6.1参照]

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。

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。乳汁中に移行する可能性がある。

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。

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	劇薬 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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 感染症

带状疱疹(14.6%)、サイトメガロウイルス感染(10.4%)、肺炎(8.3%)、ニューモシスチス・イロペチ肺炎(2.1%)、带状疱疹性髄膜炎(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。[8.2, 9.1.1参照]

11.1.2 骨髓抑制

リンパ球減少(97.9%)、白血球減少(60.4%)、貧血(35.4%)、好中球減少(33.3%)、血小板減少(14.6%)等の骨髓抑制があらわれることがある。[8.1, 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、うっ血性心不全
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、膿疱性乾癬、斑状丘疹状皮膚疹	
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、限局性浮腫、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、腫瘍疼痛

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

21.1 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

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
東京都港区港南2-15-1
電話 0120-525-272



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лта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лта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 骨髓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 骨髓機能低下患者

骨髓機能低下が悪化し、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-2300017
2023年2月作成