

- 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。 -

「使用上の注意」改訂のお知らせ

抗悪性腫瘍剤
プラトレキサート注射液
ジフォルタ[®]注射液 20mg
DIFOLTA[®] Injection 20mg

2022年1月

製造販売元 **ムンディファーマ株式会社**

この度、標記製品の添付文書につきまして「使用上の注意」等の記載を一部改訂するとともに、医療用医薬品添付文書の記載要領の改正に伴い、様式を変更致しましたので、お知らせ申し上げます。今後のご使用に際しましては、下記の改訂部分にご留意の上、改訂添付文書をご参照下さいますようお願い申し上げます。

記

「使用上の注意」等の改訂の概要

項	改訂内容
7.用法・用量に関連する注意	（追加）口内炎等の副作用が懸念される場合のロイコボリン投与に関する記載を追記した。
11.副作用	（変更）ロイコボリンによるジフォルタの毒性軽減効果を検討した国内第Ⅱ相試験における副作用発現状況に基づき、副作用の発現頻度を再集計して変更した。また、当該試験で新たに報告された副作用を追記した。
17.臨床成績	（追加）ロイコボリンによるジフォルタの毒性軽減効果を検討した国内第Ⅱ相試験成績を追記した。

【改訂内容】

使用上の注意の改訂 1

「7.用法・用量に関連する注意」の項に、本剤によると思われる口内炎等の副作用が懸念される場合のホリナート（ロイコボリン）投与に関する記載を追記いたしました。

部：追記箇所

改 訂 後 (新記載要領に基づく記載)	改 訂 前 (旧記載要領に基づく記載)
7.用法・用量に関連する注意 (略) 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る。	＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ (略) ホリナート（ロイコボリン）投与に係る記載なし

【改訂理由】

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トとロイコボリン併用の第Ⅱ相臨床試験の結果から、本剤に起因する口内炎等の副作用が懸念される場合に推奨されるロイコボリンの投与に関して記載しました。

【改訂内容】

使用上の注意の改訂 2

「11.副作用」の項について、添付文書の新記載要領に基づき記載整備し、ロイコボリンによるジフォルタの毒性軽減効果を検討した国内第Ⅱ相試験における副作用発現状況を反映しました。

部：追記箇所 部：変更箇所

改 訂 後 (新記載要領に基づく記載)	改 訂 前 (旧記載要領に基づく記載)
11.副作用 (略) 11.1 重大な副作用 11.1.1 口内炎 (<u>65.8%</u>) 11.1.2 骨髄抑制 血小板減少症 (<u>43.0%</u>)、貧血 (ヘモグロビン減少を含む) (<u>34.9%</u>)、好中球減少症 (<u>27.5%</u>)、白血球減少症 (<u>18.8%</u>)、リンパ球減少症 (<u>15.4%</u>)、発熱性好中球減少症 (<u>4.0%</u>) 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 (<u>2.7%</u>)、带状疱疹 (<u>2.7%</u>)、肺炎 (<u>2.0%</u>)、ニューモシスチス肺炎 (<u>1.3%</u>) 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 (<u>4.7%</u>) 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 (<u>0.7%</u>) 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 (<u>0.7%</u>)	4.副作用 (略) (1)重大な副作用^{注2)} 1) 口内炎 口内炎 (<u>66.7%</u>) があらわれることがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬、減量又は投与中止等、適切な処置を行うこと。 2) 骨髄抑制 血小板減少症 (<u>39.6%</u>)、貧血 (ヘモグロビン減少を含む) (<u>32.4%</u>)、好中球減少症 (<u>24.3%</u>)、白血球減少症 (<u>10.8%</u>)、発熱性好中球減少症 (<u>3.6%</u>)、リンパ球減少症 (<u>1.8%</u>) 等があらわれることがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬、減量又は投与中止等、適切な処置を行うこと。 3) 感染症 細菌、真菌又はウイルスによる重篤な感染症 (ニューモシスチス肺炎 (頻度不明)、敗血症 (<u>2.7%</u>)、带状疱疹 (<u>2.7%</u>)、肺炎 (<u>2.7%</u>) 等) があらわれることがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬、減量又は投与中止等、適切な処置を行うこと。 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 (<u>5.4%</u>) 等の重度の皮膚障害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、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。 5) 腫瘍崩壊症候群 腫瘍崩壊症候群 (<u>0.9%</u>) 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。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。 6) 間質性肺疾患 間質性肺疾患 (<u>0.9%</u>) があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

改訂後 (新記載要領に基づく記載)				改訂前 (旧記載要領に基づく記載)				
11.2 その他の副作用				(2)その他の副作用 ^{注2)} 以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。				
	10%以上	5%～10%未満	5%未満		10%以上	5%～10%未満	5%未満	頻度不明
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	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	
(略)				(略)				
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	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	
(略)				(略)				
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	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	
(略)				(略)				
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、 <u>肛門性器疣贅、倦怠感、浮腫、湿疹</u>	その他	末梢性浮腫、発熱、疲労	無力症、粘膜の炎症	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、 <u>肛門性器疣贅、倦怠感、浮腫</u>	

【改訂理由】
添付文書の新記載要領に基づき記載整備し、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相臨床試験における副作用発現状況を反映しました。

【改訂内容】

「17.臨床成績」の項に、ロイコボリンによるジフォルタの毒性軽減効果を検討した国内第Ⅱ相試験成績に関する記載を追記いたしました。

部：追記箇所

改訂後 (新記載要領に基づく記載)	改訂前 (旧記載要領に基づく記載)
17.臨床成績 17.1.1 国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験¹⁾ 再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫患者^{注3)}25例（第Ⅰ相部分：3例、第Ⅱ相部分：22例）に、ビタミンB₁₂及び葉酸^{注4)}併用下で、本剤30mg/m²を週1回6週連続投与し1週休薬する7週間を1サイクルとして、投与を繰り返した。 （略） 注4)本剤初回投与日の10日以上前から投与することとされた。 （略） 17.1.3 国内第Ⅱ相臨床試験³⁾ 再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫患者13例に、ビタミンB₁₂及び葉酸^{注5)}併用下で、本剤30mg/m²を週1回6週連続投与し1週休薬する7週間を1サイクルとした。本試験における本剤及びホリナートの投与期間は第1サイクルまでとされた。本剤の初回投与時は本剤投与24時間後からホリナート1回25mgを8時間ごとに6回経口投与した。本剤の2回目投与以降は、ホリナート25mg（前回の本剤投与時に口内炎が発現した場合）又はホリナート15mg（前回の本剤投与時に口内炎が発現しなかった場合）を、本剤投与24時間後から8時間ごとに6回経口投与することとされ、ホリナート投与から次の本剤投与までの間隔は72時間以上あけることとされた。主要評価項目である第1サイクル中に発現したグレード2以上の口内炎の発現率は7.7%（1/13例）（90%信頼区間：0.4～31.6%）であった。副次評価項目である奏効率は38.5%（5/13例、完全奏効2例、部分奏効3例）（95%信頼区間：13.9～68.4%）であった。 安全性評価対象13例中、11例（84.6%）に副作用が認められた。主な副作用（30%以上）は、リンパ球減少症61.5%（8例）、白血球減少症38.5%（5例）、血小板減少症30.8%（4例）であった。 注5)本剤初回投与日の7日以上前から投与することとされた。	【臨床成績】 1.国内臨床試験（第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験）¹⁾ 再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫患者*25例（第Ⅰ相部分：3例、第Ⅱ相部分：22例）に、ビタミンB₁₂及び葉酸併用下で、本剤30mg/m²を週1回6週連続投与し1週休薬する7週間を1サイクルとして、投与を繰り返した。 （略） 記載なし

【改訂理由】

国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験におけるビタミンB₁₂および葉酸併用に関する注記を追記し、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トとロイコボリン併用の第Ⅱ相臨床試験成績に関する記載を追記いたしました。

医薬品添付文書改訂情報については、「独立行政法人医薬品医療機器総合 機構ホームページ
(<https://www.pmda.go.jp>)」に最新の電子添文並びに 医薬品安全対策情報（DSU）が掲載されますので、ご参照ください。

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

®：ジフォルタ及び DIFOLTA はムンディファーマの登録商標です。

JP-DIF-M0279-V1-1221

2022年1月作成