

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤/PNP※阻害剤

ムンデシン[®] カプセル100mg
mundesine[®] Capsule 100mg

フォロデシン塩酸塩カプセル
 注意・医師等の処方箋により使用すること
 ※Purine Nucleoside Phosphorylase

剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 (注意 - 医師等の処方箋により使用すること)
規格・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) を含有
一般名	和名：フォロデシン塩酸塩 (JAN) 洋名：Forodesine Hydrochloride (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売年月日	製造販売承認年月日：2017年3月30日 薬価基準収載年月日：2017年5月24日 販売年月日：2017年5月24日
製造販売（輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売元：ムンディファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ムンディファーマ株式会社 お客様相談室 TEL：0120-525-272 受付時間：月～金 9：00～17：30（土日祝日、会社休日を除く） 医療関係者向けホームページ： http://mundipharma.co.jp/medical/

本IFは2020年9月作成の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFは紙媒体の冊子としての提供方式からPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDAと略す）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF記載要領2018」として公表された。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。ただし、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わるもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

(2018年10月改訂)

目次

I. 概要に関する項目1	VII-4. 吸収24
I-1. 開発の経緯.....1	VII-5. 分布24
I-2. 製品の治療学的特性.....1	VII-6. 代謝25
I-3. 製品の製剤学的特性.....1	VII-7. 排泄26
I-4. 適正使用に関して周知すべき特性.....2	VII-8. トランスポーターに関する情報26
I-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....2	VII-9. 透析等による除去率26
I-6. RMPの概要.....2	VII-10. 特定の背景を有する患者26
II. 名称に関する項目3	VII-11. その他26
II-1. 販売名.....3	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目27
II-2. 一般名.....3	VIII-1. 警告内容とその理由.....27
II-3. 構造式又は示性式.....3	VIII-2. 禁忌内容とその理由.....27
II-4. 分子式及び分子量.....3	VIII-3. 効能・効果に関連する注意とその理由.....27
II-5. 化学名（命名法）又は本質.....3	VIII-4. 用法・用量に関連する注意とその理由.....27
II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....3	VIII-5. 重要な基本的注意とその理由.....27
III. 有効成分に関する項目4	VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....27
III-1. 物理化学的性質.....4	VIII-7. 相互作用.....28
III-2. 有効成分の各種条件下における安定性.....4	(1) 併用禁忌とその理由.....28
III-3. 有効成分の確認試験法、定量法.....4	(2) 併用注意とその理由.....28
IV. 製剤に関する項目5	VIII-8. 副作用.....29
IV-1. 剤形.....5	(1) 重大な副作用と初期症状.....29
IV-2. 製剤の組成.....5	(2) その他の副作用.....29
IV-3. 添付溶解液の組成及び容量.....5	VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....30
IV-4. 力価.....5	VIII-10. 過量投与.....30
IV-5. 混入する可能性のある夾雑物.....5	VIII-11. 適用上の注意.....30
IV-6. 製剤の各種条件下における安定性.....6	VIII-12. その他の注意.....31
IV-7. 調製法及び溶解後の安定性.....6	IX. 非臨床試験に関する項目32
IV-8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....6	IX-1. 薬理試験.....32
IV-9. 溶出性.....6	IX-2. 毒性試験.....32
IV-10. 容器・包装.....6	X. 管理的事項に関する項目37
IV-11. 別途提供される資材類.....6	X-1. 規制区分.....37
IV-12. その他.....6	X-2. 有効期間.....37
V. 治療に関する項目7	X-3. 包装状態での貯法.....37
V-1. 効能・効果.....7	X-4. 取扱い上の注意.....37
V-2. 効能・効果に関連する注意.....7	X-5. 患者向け資材.....37
V-3. 用法・用量.....7	X-6. 同一成分・同効薬.....37
V-4. 用法・用量に関連する注意.....8	X-7. 国際誕生年月日.....37
V-5. 臨床成績.....9	X-8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日.....37
(1) 臨床データパッケージ.....9	X-9. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の 年月日及びその内容.....37
(2) 臨床薬理試験.....10	X-10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容.....37
(3) 用量反応探索試験.....12	X-11. 再審査期間.....37
(4) 検証的試験.....15	X-12. 投薬期間制限に関する情報.....37
(5) 患者・病態別試験.....15	X-13. 各種コード.....37
(6) 治療的使用.....16	X-14. 保険給付上の注意.....37
(7) その他.....16	XI. 文献38
VI. 薬効薬理に関する項目17	XI-1. 引用文献.....38
VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群.....17	XI-2. その他の参考文献.....38
VI-2. 薬理作用.....17	XII. 参考資料39
(1) 作用部位・作用機序.....17	XII-1. 主な外国での発売状況.....39
(2) 薬効を裏付ける試験成績.....17	XII-2. 海外における臨床支援情報.....39
(3) 作用発現時間・持続時間.....20	XIII. 備考40
VII. 薬物動態に関する項目21	XIII-1. その他の関連資料.....40
VII-1. 血中濃度の推移.....21	<別紙> 副作用一覧41
(1) 治療上有効な血中濃度.....21	
(2) 臨床試験で確認された血中濃度.....21	
(3) 中毒域.....22	
(4) 食事・併用薬の影響.....23	
VII-2. 薬物速度論的パラメータ.....23	
VII-3. 母集団（ポピュレーション）解析.....24	

略語表

略語／略号	省略していない表現又は定義（英語）	省略していない表現又は定義（日本語）
AITL	Angioimmunoblastic T cell lymphoma	血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫
ALCL	Anaplastic large cell lymphoma	未分化大細胞型リンパ腫
ALK	Anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
ALT (GPT)	L-Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST (GOT)	L-Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
AUC _{inf}	AUC from time zero extrapolated to infinity	時間 0 から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積
AUC _{last}	AUC from time zero to last	時間 0 から最終測定可能時点までの濃度-時間曲線下面積
AUC _{tau}	AUC from time zero to the end of the dosing interval	投与間隔での濃度-時間曲線下面積
CL _{CR}	Creatinine clearance	クレアチニクリアランス
CL/F	Apparent total clearance	みかけの全身クリアランス
CLL	Chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C _{min}	Trough plasma concentration	血漿中トラフ濃度
CR	Complete response	完全奏効
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
CTCL	Cutaneous T-cell lymphoma	皮膚 T 細胞リンパ腫
CYP	Cytochrome P450	シトクローム P450
dCyt	2'-Deoxycytidine	2'-デオキシシチジン
dGMP	2'-Deoxyguanosine monophosphate	2'-デオキシグアノシン一リン酸
dGTP	2'-Deoxyguanosine triphosphate	2'-デオキシグアノシン三リン酸
dGuo	2'-Deoxyguanosine	2'-デオキシグアノシン
DLT	Dose limiting toxicity	用量制限毒性
DNFB	2,4-Dinitrofluorobenzene	2,4-ジニトロフルオロベンゼン
dNTP	2'-Deoxynucleotide triphosphate	2'-デオキシヌクレオチド三リン酸
EBV	Epstein-Barr virus	エプスタイン・バーウイルス
GLP	Good laboratory practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施基準
GVH	Graft-versus-host	移植片対宿主
GVHD	Graft-versus-host disease	移植片対宿主病
HEK	Human embryonic kidney cells	ヒト胚腎細胞
hERG	Human ether-a-go-go related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HPLC	High performance liquid chromatography	液体クロマトグラフィー
IBW	Ideal body weight	理想体重
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
IL	Interleukin	インターロイキン
IR	Infrared spectrophotometry	赤外吸収スペクトル測定法
MEC	Molar extinction coefficient	モル吸光係数
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	国際医薬品用語集
MLR	Mixed lymphocyte reaction	混合リンパ球反応
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐量
NCI	National Cancer Institute	—
NE	Not evaluable	評価不能
NK	Natural killer	ナチュラルキラー
NOAEL	No observed adverse effect level	無毒性量
ORR	Objective response rate	客観的奏効割合

略語／略号	省略していない表現又は定義（英語）	省略していない表現又は定義（日本語）
OS	Overall survival	全生存期間
PFS	Progression free survival	無増悪生存期間
PHA	Phytohemagglutinin	フィトヘマグルチニン
PBL	Peripheral blood lymphocytes	末梢血リンパ球
PNP	Purine nucleoside phosphorylase	プリンヌクレオシドホスホリラーゼ
PR	Partial response	部分奏効
PTCL	Peripheral T-cell lymphoma	末梢性 T 細胞リンパ腫
QTc	QT interval corrected for heart rate	QT 間隔補正值
QTcF	QT interval with Fredericia's correction	Fredericia 補正式を用いて補正した QT 間隔
RH	Relative humidity	相対湿度
SCID	Severe combined immunodeficient	重症複合型免疫不全
SD	Stable disease	病勢安定
$t_{1/2}$	Elimination half life	消失半減期
t_{max}	Time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
UMVUE	Uniformly minimum variance unbiased estimator	一様最小分散不偏推定量
UV	Ultraviolet-visible spectrophotometry	紫外可視吸光度測定法
V_c/F	Apparent volume of distribution for central compartment	みかけの中心コンパートメントの分布容積
V_p/F	Apparent volume of distribution for peripheral compartment	みかけの末梢コンパートメントの分布容積

I. 概要に関する項目

I-1. 開発の経緯

ムンデシン®カプセル（以下、本剤）は、ヒト T 細胞の増殖に関与すると考えられているプリンヌクレオシドホスホリラーゼ（PNP）の阻害剤である。本剤はプリン代謝を抑制することにより、細胞内で 2'-デオキシグアノシン三リン酸（dGTP）を蓄積させ、アポトーシスを誘導することで T 細胞由来の腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

海外では、2002 年 7 月より実施された臨床試験（フォロデシンの注射用製剤を用いた再発又は難治性の T 細胞腫瘍患者を対象とした第 I 相臨床試験）の結果を受け、カプセル剤が開発され、2004 年 10 月以降、難治性の皮膚 T 細胞性リンパ腫（CTCL）やフルダラビン治療後の慢性リンパ性白血病（CLL）を対象とした臨床試験が実施されたが、明確な有効性を確認することができなかった。その後投与レジメンの検討が行われ、世界に先駆けて本邦で開発が進められてきた。

本邦では、2009 年から再発又は難治性 T 細胞/ナチュラルキラー（NK）細胞腫瘍患者を対象とした国内第 I 相臨床試験（BCX1777-J01 試験）が実施された。また、2013 年 1 月より再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）患者を対象に国内第 I/II 相臨床試験（FDS-J02 試験）が行われた。これらの試験成績に基づき、本邦において 2016 年 6 月に承認申請を行い、2017 年 3 月、「再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫」を適応症として承認された。

本剤の開発は、米国の BioCryst Pharmaceuticals 社により開始された。BioCryst Pharmaceuticals 社は、2006 年に英国の Mundipharma 社とライセンス契約を締結した。その後、2012 年に両社間のライセンス契約を変更し、BioCryst Pharmaceuticals 社は癌領域における全世界でのフォロデシンの開発権及び販売権を Mundipharma 社に供与した。

なお、本剤は 2008 年 6 月 6 日に再発又は難治性の PTCL に対して希少疾病用医薬品指定を受けている。

I-2. 製品の治療学的特性

- 1) 有効成分のフォロデシンは、PNP に対して阻害活性を示し、2'-デオキシグアノシン（dGuo）のリン酸化を主に行う T 細胞において dGTP を蓄積させ、細胞死を誘導する（*in vitro*）（p.17～18 参照）。
- 2) 再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした国内第 I/II 相臨床試験において、客観的奏効割合（完全奏効＋部分奏効：ORR）は 22.5%（9/41 例）（一様最小分散不偏推定量）であった。最終解析では SD であった 1 例の評価が PR になり、ORR は 24.7%（10/41 例）となった（p.14 参照）。
- 3) 再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした国内第 I/II 相臨床試験において、第 II 相での全生存期間（OS）および無増悪生存期間（PFS）の中央値は、15.6 カ月（95%信頼区間：10.7 カ月～測定不能）、1.9 カ月（95%信頼区間：1.8 カ月～4.6 カ月）だった（最終解析時）（p.14 参照）。
- 4) 本剤の重大な副作用として、感染症、骨髄抑制、エプスタイン・バーウイルス（EBV）関連悪性リンパ腫が報告されている。また、その他の主な副作用（10.0%以上）として、リンパ球減少、白血球減少、貧血、好中球減少、鼻咽頭炎、頭痛、帯状疱疹、低アルブミン血症、発疹、血小板減少、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、尿中蛋白陽性、便秘、サイトメガロウイルス感染、不眠症があらわれることがある（p.29～30 参照）。

I-3. 製品の製剤学的特性

本剤は、1 日 2 回経口投与する製剤である（p.7 参照）。

I-4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
医薬品リスク管理計画 (RMP)	有	「I-6. RMP の概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	医療従事者向け資料 (適正使用ガイド)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

I-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

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。
2. 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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない。

I-6. RMP の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
感染症、血液毒性、エプスタイン・バーウイルス (EBV) 関連リンパ腫 [エプスタイン・バーウイルス関連リンパ増殖性疾患 (EBV-LPD) を含む]	末梢神経障害、皮膚障害、腎機能障害患者における安全性、心不全、EBV 関連悪性リンパ腫以外の二次性悪性腫瘍	該当なし
有効性に関する検討事項		
使用実態下における有効性		

上記に基づく安全性監視のための活動

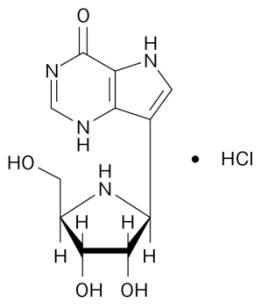
医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動： ・ 自発報告、文献・学会情報、外国措置報告及び製造販売後調査より報告される有害事象症例の評価
追加の医薬品安全性監視活動： ・ 特定使用成績調査 (全例調査)
有効性に関する調査・試験の計画
・ 特定使用成績調査 (全例調査)

上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動： ・ 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動： ・ 医療従事者向け資料 (適正使用ガイド) の作成と配布

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

II-1. 販売名	
(1) 和名	ムンデシン®カプセル 100mg
(2) 洋名	Mundesine® Capsule 100mg
(3) 名称の由来	<u>mundipharma</u> (mun) + <u>forodesine</u> (desine)
II-2. 一般名	
(1) 和名 (命名法)	フロロデシン塩酸塩 (JAN)
(2) 洋名 (命名法)	Forodesine Hydrochloride (JAN) forodesine (INN)
(3) ステム (stem)	不明
II-3. 構造式又は示性式	
II-4. 分子式及び分子量	分子式 : $C_{11}H_{14}N_4O_4 \cdot HCl$ 分子量 : 302.71
II-5. 化学名 (命名法) 又は本質	<p>日本名 : 7-[(2<i>S</i>,3<i>S</i>,4<i>R</i>,5<i>R</i>)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-2-イル]-1,5-ジヒドロ-4<i>H</i>-ピロロ[3,2-<i>d</i>]ピリミジン-4-オン 一塩酸塩</p> <p>英名 : 7-[(2<i>S</i>,3<i>S</i>,4<i>R</i>,5<i>R</i>)-3,4-Dihydroxy-5-(hydroxymethyl)pyrrolidin-2-yl]-1,5-dihydro-4<i>H</i>-pyrrolo[3,2-<i>d</i>]pyrimidin-4-one monohydrochloride</p>
II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号	社内コード : BCX-1777、FDS

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ-1. 物理化学的性質

- (1) 外観・性状 白色から微褐白色の粉末
- (2) 溶解性 水にやや溶けやすく、ジメチルスルホキシドに溶けにくく、N,N-ジメチルホルムアミド及びエタノール（99.5）にほとんど溶けない。
- (3) 吸湿性 吸湿性を示さない（25°C、相対湿度 51、64、75、84 及び 93%の条件下で 7 日間保存した際の吸湿度はいずれも 0.2%以下）。
- (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点 融点：約 294°C（分解）
- (5) 酸塩基解離定数 pKa：6.75 及び 9.70
- (6) 分配係数 log P（n-オクタノール／水分配係数）：-3.42
- (7) その他の主な示性値 該当資料なし

Ⅲ-2. 有効成分の各種条件下における安定性

下記試験の結果、いずれの試験項目においても安定であった。

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	低密度ポリエチレン製袋及び高密度ポリエチレン製容器	60 ヶ月	変化なし
中間的試験	30°C/65%RH		48 ヶ月	変化なし
加速試験	40°C/75%RH		6 ヶ月	変化なし
光安定性試験	D65 ランプにて総照度 120 万 lx・hr 以上及び総近紫外放射エネルギー 200W・hr/m ² 以上照射	ガラスシャーレ+ラップ（曝光品） ガラスシャーレ+ラップをアルミニウム箔で覆う（遮光品）	照射完了まで	変化なし
苛酷試験	40°C /75%RH	無包装	21 日	変化なし
	120°C	ガラスバイアル（密栓）	7 日	変化なし

〔試験項目〕性状、確認試験、純度試験（類縁物質）、水分、エンドトキシン、微生物限度、含量
苛酷試験では純度試験のみ、光安定性試験では、性状、純度試験、含量のみ実施

Ⅲ-3. 有効成分の確認試験法、定量法


確認試験法：紫外可視吸光度測定法、液体クロマトグラフィー
定量法：液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

IV-1. 剤形

(1) 剤形の区別 硬カプセル剤

(2) 製剤の外観及び性状

色	頭部黄色、胴部淡黄色
外形	
大きさ	長径 19.4mm、短径 6.9mm、質量約 326mg、1号カプセル

(3) 識別コード MKK211

(4) 製剤の物性 該当資料なし

(5) その他 該当しない

IV-2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ムンデシンカプセル 100mg
成分・含量 (1カプセル中)	フロロデシンとして 100 mg (フロロデシン塩酸塩 113.6 mg)
添加剤	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

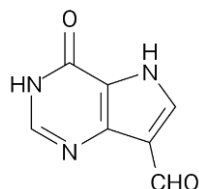
(2) 電解質等の濃度 該当しない。

(3) 熱量 該当しない。

IV-3. 添付溶解液の組成及び容量 該当しない。

IV-4. カ価 該当しない。

IV-5. 混入する可能性のある夾雑物 分解生成物：BCX-2860（0.15%以下）



IV-6. 製剤の各種条件下における安定性

下記試験結果を踏まえ、本剤の貯法を「室温保存」、有効期間を「4年」とした。

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	PTP 包装	48 ヶ月	変化なし
中間的試験	30°C/65%RH	PTP 包装	48 ヶ月	変化なし
加速試験	40°C/75%RH	PTP 包装	6 ヶ月	変化なし
光安定性試験	D65 光源を用いて 25°C/成り行き湿度下で総照度 120 万 lx・hr 及び総近紫外放射エネルギー 200 W・hr/m ² 照射	シャーレ（無包装曝光品）、シャーレをアルミニウム箱で覆う（無包装遮光品） PTP 包装（一次包装曝光品）、PTP 包装をアルミニウム箱で覆ったもの（一次包装遮光品）	照射完了まで	変化なし
苛酷試験	-10°C 未満 → 40°C/75%RH	PTP 包装	2 日間以上 → 2 日間以上を 1 サイクルとし、3 サイクル	変化なし

試験項目：性状、確認試験（IR 又は UV、並びに HPLC）、純度試験（類縁物質）、水分、微生物限度、溶出性及び定量法
 確認試験では IR を試験開始時、3、6、9、12 及び 18 ヶ月目に適用し、24 ヶ月目以降は UV を適用した。
 微生物限度試験は、長期保存試験及び中間的試験では試験開始時、24、36 及び 60 ヶ月目に行い、加速試験では試験開始時及び 6 ヶ月目に試験を行った。

IV-7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない。

IV-8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない。

IV-9. 溶出性

試験法：パドル法（0.1 mol/L 塩酸試液 900 mL、毎分 50 回転）
 溶出率：15 分間で 80%以上

IV-10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない。

(2) 包装

ムンデシン®カプセル 100 mg：84 カプセル（PTP）

(3) 予備容量

該当しない。

(4) 容器の材質

PTP シート：硬質アルミ箔及びポリ塩化ビニルコートしたポリ塩化ビニリデンフィルム

IV-11. 別途提供される資材類

該当しない。

IV-12. その他

該当資料なし。

V. 治療に関する項目

V-1. 効能・効果

再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫

V-2. 効能・効果に関連する注意

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. 臨床試験」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。

(解説)

- 5.1：本剤投与の適応となる疾患の診断について、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設にて実施することが必要となるため設定した。
- 5.2：国内第 I/II 相臨床試験（FDS-J02 試験）^{1,2)}は、病変の生検病理診断にて組織学的に PTCL*と診断された患者を対象とした。

*WHO 分類第 4 版における成熟 T 細胞・NK 細胞腫瘍のうち、以下に該当するもの。

- ・節外性 NK/T 細胞リンパ腫、鼻型
- ・腸管症関連 T 細胞リンパ腫
- ・肝脾 T 細胞リンパ腫
- ・皮下脂肪組織炎様 T 細胞リンパ腫
- ・PTCL, 非特定型
- ・血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫 (AITL)
- ・未分化大細胞型リンパ腫 (ALCL)、ALK 陽性
- ・ALCL、ALK 陰性

・形質転換菌状息肉症（病理学的に細胞が大型化し腫瘤を形成している菌状息肉症）
しかし、本剤の安全性及び有効性がすべての病理組織型において確立されているわけではないことから、本剤の添付文書の「17. 臨床試験」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行う必要があると考えられることから設定した。

V-3. 用法・用量

(1) 用法・用量の解説

6. 用法・用量

通常、成人にはフォロデシンとして 1 回 300 mg 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。

(2) 用法・用量の設定経緯・根拠

注射剤を用いた難治性の T 細胞性および非 T 細胞性悪性腫瘍患者を対象とする海外第 I 相試験（1777BC-101 試験）、難治性血液悪性腫瘍患者を対象とする海外第 I 相試験（1777BC-102 試験）および難治性 CTCL 患者を対象とする海外第 I/II 相試験（1777BC-103 試験）において、40 mg/m²を静脈内投与した患者に有効性を示唆する結果が得られたことから、同様の効果を達成するには経口投与時の曝露量が 40 mg/m²を静脈内投与した時の曝露量と同等となる必要があると考えた。

フォロデシンの経口投与時の用量比例性および定常状態における薬物動態を評価することを目的とした健康人を対象とした海外第 I 相試験（BCX1777-116 試験）の結果より、同一用量を 1 日 1 回投与した場合と 1 日 2 回に分けて投与した場合を比較すると、1 日 2 回投与のほうが、絶対的バイオアベイラビリティが高く、投与 7 日目における AUC_{0-24h}はフォロデシン 300 mg を 1 日 2 回投与した場合に注射剤 40 mg/m²を 1 日 1 回静脈内投与した場合と同様となることが明らかになった。さらに、薬力学的指標のひとつである尿酸反応では、血清中尿酸濃度の AUC_{0-168h}に対する投与量の効果は 200 mg 1 日 2 回投与から 300 mg 1 日 2 回投与の間で増加したが、400 mg 1 日 2 回投与ではプラトーに達していると考えられた。

国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）の結果より、日本人と外国人との薬物動態

(BCX1777-105 試験、BCX1777-107 試験および BCX1777-111 試験) は、ほぼ同様の傾向を示すことが示唆されている。また、本治験では PTCL 患者がコホート 1 (BCX1777 100 mg 1 日 1 回投与) に 5 例、コホート 3 (BCX1777 300 mg 1 日 1 回投与) に 4 例登録されたが、最良総合効果が完全奏効 (CR) 又は部分奏効 (PR) であった被験者はコホート 1 の 1 例のみであり (コホート 1 : CR 1 例、SD 1 例、PD 3 例、コホート 3 : SD 3 例、NE 1 例)、例数は少ないもののフォロデシン 300 mg 1 日 1 回投与では十分な効果が得られないことが示唆された。当該結果および先に述べた海外第 I 相試験 (BCX1777-116 試験) から得られた考察より、フォロデシンが PTCL 患者に対しても十分な効果を発揮するにはフォロデシン 300 mg を 1 日 2 回経口投与する必要があり、これより低い用量では本剤の効果が認められないものと考えた。

したがって、国内第 I/II 相試験 (FDS-J02 試験) の第 I 相部分では、フォロデシン 300 mg を再発・難治性末梢性 T 細胞リンパ腫の日本人患者に 1 日 2 回 (600 mg/日) 28 日間投与したときのフォロデシンの薬物動態、安全性及び忍容性を検討した。第 I 相部分でフォロデシン 300 mg の 1 日 2 回 28 日間投与は、良好な忍容性を示し用量制限毒性 (DLT) 評価対象 3 例中 DLT が発現した被験者は認められなかった。この結果を受け国内第 I/II 相試験 (FDS-J02 試験) の第 II 相部分で、再発又は難治性 PTCL 日本人患者に対し、フォロデシン 300 mg の 1 日 2 回 28 日間投与による有効性を検討した。画像評価委員会に基づく ORR [ORR の点推定値として一様最小分散不偏推定量 (UMVUE)] は 22.5% であり、その 90% 信頼区間は 12.0%~35.3% であり、90% 信頼区間が閾値奏効割合 (10%) を有意に上回ることが示されたことから (P=0.018)、再発・難治性末梢性 T 細胞リンパ腫患者におけるフォロデシンの有効性が検証された。他の副次評価項目においても良好な結果が得られた。また、本治験で検討した 300 mg 1 日 2 回投与時の日本人患者での薬物動態の結果は、健康人を対象に同じ投与レジメンでの薬物動態を検討した海外臨床試験 (BCX1777-116 試験) と類似していることが示された。

これらの結果に基づき、フォロデシンの用法・用量を「通常、成人にはフォロデシンとして 1 回 300 mg を 1 日 2 回投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と定めた。

V-4. 用法・用量に関連する注意

7. 用法・用量に関する使用上の注意

- 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 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. 臨床試験」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。

<本剤の休薬・減量・中止の基準>

副作用*	処置
Grade 3 以上の非血液毒性 Grade 4 の好中球減少及び 血小板減少	<ul style="list-style-type: none"> ・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先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。

(解説)

- 7.1 : 国内臨床試験において、本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した経験がなく、併用した際の有効性及び安全性は確立していないため、適正使用の観点から設定した。
- 7.2 : 本剤の投与により副作用が発現した場合に目安となる休薬・減量・中止基準を設定することで、副作用の重症化、重篤化というリスクの最小化につながると考えられることから設定した。

V-5. 臨床成績

(1) 臨床データ
パッケージ

承認申請に用いた臨床データパッケージは以下のとおりである。

試験区分	試験番号	対象	試験デザイン	目的	投与内容	資料区分
第 I 相 (国内)	BCX1777-J01	再発又は難治性 T/NK 細胞腫瘍患 者：13 例	多施設共同、 非盲検、 非無作為化、 用量漸増	安全性、 忍容性、 PK、PD、 有効性	100、200 及び 300 mg、1 日 1 回 経口投与	評価
第 I/II 相 (国内)	FDS-J02	再発又は難治性 PTCL 患者：48 例	多施設共同、 非盲検、 無作為化、 単群	安全性、 忍容性、 PK、PD、 有効性	300 mg、1 日 2 回経口投与	
第 I 相 (海外)	BCX1777- Hio-05-107	健康成人：18 例	非盲検、 無作為化、 3 期クロスオーバ ー	食 事 の 影 響：PK、PD、 安全性	300 mg、絶食下单回経口投与； 300 mg、食後単回経口投与； 40 mg/m ² 、絶食下单回静脈内投与	参考
第 I 相 (海外)	BCX1777-111	健康成人：36 例	非盲検、 無作為化、 2 群 2 期クロスオ ーバー	PK（生物学 的同等性）、 安全性	流動層造粒法製剤 200 mg、単回 経口投与； 直接混合法製剤 200 mg、単回経 口投与	
第 I 相 (海外)	BCX1777-112	腎機能正常者 9 例；腎機能障害患 者：高度 5 例、中 等度 3 例、軽度 8 例	多施設共同、 非盲検、 並行群	腎機能障害 の影響：PK、 PD、 安全性	100 mg、単回経口投与	
第 I 相 (海外)	BCX1777-116	健康成人：54 例	非盲検、 無作為化、 3 期クロスオーバ ー	PK（バイオ アベイラビ リティ）、 PD、 安全性	200、300 又は 400 mg、1 日 2 回 7 日間反復経口投与； 400、600 又は 800 mg、1 日 1 回 7 日間反復経口投与； 40 mg/m ² 、1 日 1 回 7 日間反復静 脈内投与	
第 I/II 相 (海外)	BCX1777-105	難治性 CTCL 患 者：64 例	多施設共同、 非盲検、 用量漸増	安全性、 MTD、 PK、PD、 有効性	40、80、160 及び 320 mg/m ² 、1 日 1 回経口投与（連日）； 300 mg、1 日 1 回経口投与（連日 又は 2 週間連日投与後 2 週間休薬 のサイクル）	
第 II 相 (海外)	BCX1777-203	持続性、進行性又 は再発性 CTCL 患 者：144 例	多施設共同、 非盲検、 無作為化、 単群	有効性、 安全性	200 mg、1 日 1 回経口投与（反復）	
第 II 相 (海外)	BCX1777-204	進行 CLL 患者：8 例	非盲検、 無作為化、 単群	有効性、 安全性	200 mg、1 日 1 回経口投与	
第 II 相 (海外)	BCX1777-210	進行 CLL 患者：33 例	多施設共同、 非盲検、 無作為化、 単群	有効性、 安全性、 PK	200 mg、1 日 1 回経口投与； 200 mg、1 日 2 回経口投与（治験 実施計画書改訂後）	

注) 本剤の承認されている効能・効果は「再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫」、用法・用量は「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。」である。

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性評価

① 国内第 I 相臨床試験 (BCX1777-J01 試験)

詳細は「V-5. (3) 用量反応探索試験」の項参照。

② 国内第 I/II 相臨床試験 (FDX-J02 試験)

詳細は「V-5. (3) 用量反応探索試験」の項参照。

2) 薬力学評価

① 国内第 I 相臨床試験 (BCX1777-01 試験)³⁾

再発又は難治性の T/NK 細胞腫瘍患者 13 例を対象に、用量漸増法で本剤 100、200 及び 300mg をそれぞれ 5、3 及び 5 例に 1 日 1 回、朝食後に連日経口投与した。

[結果]

血漿中 dGuo 濃度

- 1 日目及び 15 日目の検討で、血漿中 dGuo 濃度 (平均値) はいずれの投与量でも投与後 6~8 時間に最高値に達した後、速やかに低下した。血漿中トラフ濃度 (C_{min}) は、投与開始 3~4 日目までにほぼ定常状態に達するものと考えられた。
- dGuo の最高血漿中濃度 (C_{max}) 及び AUC_{last} (いずれも平均値) は、投与量の増加に伴って増加したが、パワーモデルを用いた検討で用量比例性は認められず、これらパラメータ値の増加は投与量の増加より小さかった。最高濃度到達時間 (t_{max}) (中央値) は投与量によって変化しなかった。

リンパ球サブセット

- 末梢血中単核球の細胞表面マーカー ($CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD16^+$ 、 $CD20^+$ 、 $CD56^+$) を測定した結果、特定の細胞表面マーカーが著しい減少を示す傾向はなく、 $CD4^+$ 及び $CD20^+$ を含むリンパ球全体が緩やかに減少するものと考えられた。

② 国内第 I/II 相臨床試験 (FDS-J02 試験)^{1,2)}

再発又は難治性 PTCL 患者 48 例に、本剤 300mg を 1 日 2 回、食後に連日経口投与した (dGuo 解析のため、1 日目及び 15 日目は 7 例で頻回採血)。

[結果]

血漿中 dGuo 濃度

- 初回投与 (1 日目) 後 8 時間まで経時的に上昇し (483.1 ± 129.5 ng/mL)、その後はほぼ同レベルで維持された。15 日目の投与前濃度は 580.4 ± 163.8 ng/mL であった (平均値 \pm 標準偏差)。
- C_{min} (平均値) は、 550.5 (3 日目) ~ 839.8 ng/mL (113 日目) の範囲で推移し、大きな変動はなく一定レベルで維持された。

血清尿酸値

- ベースラインからの変化量 (平均値 \pm 標準偏差) は、投与 8 日目で $-79.78\% \pm 10.80\%$ に達した。その後も 60% 超の減少が維持された。
- 血漿中フォロデシン濃度との間に明確な相関関係はみられなかった。

リンパ球サブセット

- 投与前後 (投与 1 日目及び 15 日目) の比較から、多くの患者で細胞表面マーカーの減少がみられた。

③ 海外第Ⅰ相臨床試験 (BCX1777-116 試験) ⁴⁾

外国人の健康成人 54 例を対象に、コホート (各 18 例) ごとに決められた 3 レジメン (いずれも 7 日間投与) を 3 期クロスオーバー法で検討した。コホート 1 は 200 mg 1 日 2 回経口、400 mg 1 日 1 回経口、40 mg/m² 1 日 1 回静脈内投与、コホート 2 は 300 mg 1 日 2 回経口、600 mg 1 日 1 回経口、40mg/m² 1 日 1 回静脈内投与、コホート 3 は 400 mg 1 日 2 回経口、800 mg 1 日 1 回経口、40 mg/m² 1 日 1 回静脈内投与とした。

[結果]

血漿中 dGuo 濃度

- 7 日間反復投与後の AUC₀₋₂₄ 及び C_{max} は、3 つのコホート及び投与レジメンで類似していた。
- C_{min} は、全ての経口投与レジメンで静脈内投与レジメンに比べ高く、1 日 1 回及び 1 日 2 回経口投与のいずれの場合も、投与量の増加に伴い増加する傾向がみられた。

血清尿酸値

- 全てのコホートで、1 日 2 回経口投与時の尿酸反応 (トラフ時の血清尿酸値のベースラインからの低下率) は、1 日 1 回経口投与時及び静脈内投与時に比べ大きかった。
- 1 日 2 回経口投与レジメン内では、尿酸反応及びその 168 時間までの曲線下面積 (AUC_{0-168h}) に対する投与量の影響は 200 mg から 300 mg の間で増加したが、400 mg ではプラトーに達していると考えられた。

リンパ球サブセット

- リンパ球絶対数並びにリンパ球サブセット (CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD20⁺、CD56⁺) のリンパ球数のベースラインからの低下率は、全ての経口投与レジメンで 40 mg/m² 静脈内投与レジメンと同様であった。最大変化は、概ね 8 日目に観察された。

④ 海外第Ⅱ相臨床試験 (BCX1777-210 試験) ⁵⁾

外国人の進行 CLL 患者 33 例に、本剤 200 mg を 1 日 1 回 (7 例) 又は 1 日 2 回 (26 例) 連日経口投与した。

[結果]

血漿中 dGuo 濃度

- 奏効例 (6 例) では、7 日目及び 28 日目投与前の血漿中 dGuo 濃度 (平均値) は、非奏効例 (17 例) より高い傾向がみられた。

血漿中 PNP 活性

- 7 日目及び 28 日目の血漿中 PNP 活性は、いずれもベースライン時の約 10% であり、PNP 活性抑制率 (平均値) には奏効例 (4 例) と非奏効例 (16 例) で明らかな差はなかった。

リンパ球中 dGTP 濃度

- 奏効例 (3 例) では、7 日目及び 28 日目投与前のリンパ球中 dGTP 濃度 (平均値) は、非奏効例 (12 例) より高い傾向がみられた。

注) 本剤の承認されている効能・効果は「再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫」、用法・用量は「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。」である。

3) QT/QTc の評価

国内第 I/II 相臨床試験 (FDS-J02 試験) ^{1,2)}

再発又は難治性 PTCL 患者 48 例に、本剤 300 mg を 1 日 2 回、食後に連日経口投与した。

[結果]

- QTcF 間隔の測定値 (平均値) の投与前からの推移は、本剤投与期間中にやや低下傾向を示したが、QTcF 間隔区分ではいずれも 480 msec 以下であった。
- 心電図の正異判定の投与前からのシフトテーブルでは、判定機関の判定で投与期間中の各時期に「正常」から「異常」となった患者が散見されたが、医師判定では「正常」から「異常」となった患者はなく、「臨床的意義のない異常」から「異常」となった患者も認められなかった。

(3) 用量反応探索試験

① 国内第 I 相臨床試験 (BCX1777-J01 試験) ³⁾

再発又は難治性の T/NK 細胞腫瘍患者 13 例を対象に、用量漸増法で本剤 100、200 及び 300 mg をそれぞれ 5、3 及び 5 例に 1 日 1 回、朝食後に連日経口投与した。

[結果]

- DLT 評価対象となった 9 例 (各用量群 3 例) において、投与開始から規定の 28 日目までに DLT は発現せず、最大耐量 (MTD) は推定できなかった。
- 重篤な副作用は、13 例中 4 例 (100 mg : 2 例、200 mg : 1 例、300 mg : 1 例 ; 30.8%) に発現し、2 例で投与が中止された。

重篤な副作用に関する詳細

1日投与量	性別 年齢	事象 a)	重症度 b)	発現日 c)	持続 期間 d)	投与 処置	転帰 e)
100 mg	女性 60歳代	大腸癌	グレード3	1137日目	141日	休薬	回復
		びまん性大細胞 型 B 細胞リンパ 腫	グレード4	1422日目	40日+	中止	未回復
100 mg	女性 40歳代	帯状疱疹	グレード2	100日目	56日	継続	回復
		ウイルス感染	グレード3	166日目	33日+	中止	未回復
200 mg	女性 50歳代	蜂巣炎	グレード2	157日目	36日	継続	回復
300 mg	男性 70歳代	帯状疱疹	グレード3	210日目	27日	休薬	回復

a) MedDRA/J ver.12.0の基本語、b) CTCAE ver.3.0、c) 投与開始後日数、d) + : 追跡打ち切り、
e) 打ち切り時点

注) 本剤の承認されている効能・効果は「再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫」、用法・用量は「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。」である。

② 国内第 I/II 相臨床試験 (FDS-J02 試験) ^{1,2)}

本試験は、第 I 相部分で本剤 300 mg 1 日 2 回連続経口投与 (28 日間) の安全性及び忍容性を確認し、その後、第 I 相部分で決定された推奨用法・用量における有効性・安全性及び薬物動態を評価する第 II 相部分を実施した。

試験デザイン	多施設共同、非盲検、単群、非無作為化試験
対象	再発又は難治性の PTCL 患者：48 例（第 I 相から参加の 4 例を含む）
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> 同意取得時の年齢が 20 歳以上の日本人患者。 病変の生検病理診断にて組織学的に PTCL と診断された患者。 なお、本試験では、世界保健機構分類第 4 版における成熟 T 細胞・NK 細胞腫瘍のうち、以下に該当するものを PTCL と定義した（病理組織判定のための標本の提供を必須とした）。 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 節外性 NK/T 細胞リンパ腫、鼻型 ➢ 腸管症関連 T 細胞リンパ腫 ➢ 肝脾 T 細胞リンパ腫 ➢ 皮下脂肪組織炎様 T 細胞リンパ腫 ➢ PTCL-NOS ➢ AITL ➢ ALK 陽性 ALCL ➢ ALK 陰性 ALCL ➢ 形質転換菌状息肉症* <ul style="list-style-type: none"> * 病理学的に細胞が大型化し、腫瘤を形成している菌状息肉症を、形質転換菌状息肉症と定義。 1 レジメン以上の抗悪性腫瘍剤（全身性副腎皮質ステロイド剤はレジメン数に含めない）による治療歴を有し、直近の抗悪性腫瘍剤による治療で PR 以上の効果が得られた、再発又は難治性患者。
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 試験薬投与開始前 21 日以内に化学療法剤もしくは高用量（プレドニゾロン換算 10 mg/日相当量を超える）の全身性副腎皮質ステロイド剤の投与を受けた、又は試験期間中に上述の薬剤及びその他の抗悪性腫瘍剤の併用を予定している患者。ただし、試験薬投与開始の 21 日以前から一定の用法・用量で低用量（プレドニゾロン換算 10 mg/日相当量以下）の全身性副腎皮質ステロイド剤、局所又は鼻腔内投与の副腎皮質ステロイド剤が投与され、腫瘍の縮小が認められない場合に限り登録可能とし、その治療を試験薬投与中止まで継続することができることとした。 試験薬投与開始前 21 日以内に放射線療法、光線療法、電子線療法を受けた患者。
試験方法	<ul style="list-style-type: none"> 本試験は第 I 相部分及び第 II 相部分からなり、いずれもスクリーニング期間（最大 14 日間）、投与期間（試験薬投与開始から投与中止基準に該当するまで）、安全性フォローアップ期間（試験薬の最終投与日から 30 日間）で構成された。 本剤 300 mg を 1 日 2 回、食後に経口投与した（試験中止基準に該当するまで）。 第 I 相：試験薬の初回投与（1 日目）から 29 日目まで（DLT 評価期間）の試験手順を完了した 3 例の患者データに基づき、第 II 相部分の新規登録開始の可否を判断した。それまでの間は患者の追加登録を行わなかった。 第 II 相：有効性評価対象例 43 例（第 I 相部分登録例を含まない）を目標に患者を登録することとした。22 例が Visit 10（57 日目）までの試験手順を終えた時点で、その時点で得られている有効性評価対象例 22 例のデータを用いて Simon の 2 段階デザイン（minmax 法）による中間解析を実施することとした。この結果から無益性が示された場合（評価例 22 例中奏効例が 2 例以下の場合）は試験を早期中止することとした。無益性が示されなかった場合は試験を継続し、全ての有効性評価対象例が試験薬投与開始 24 週までの試験手順を終えた時点でデータをカットオフし、その時点で得られているデータを用いて主要解析を実施することとした。
評価項目	<p><主要評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> 第 II 相部分における画像評価委員会の評価に基づく客観的奏効割合（ORR※） ※ORR は、解析対象全例のうち最良総合効果が CR 又は PR と評価された患者の割合とした。 <p><副次評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> 試験責任/分担医師の評価に基づく最良総合効果、全生存期間（OS）、無増悪生存期間（PFS）、投与持続期間（TTF）、奏効到達時間（Time to Response）、奏効期間（Duration of Response）、標的病変の最大縮小率、標的病変の縮小率、背景因子による客観的奏効の層別解析 <p><その他の評価項目></p> <p>安全性；有害事象及び重篤な有害事象、臨床検査（血液学的検査、生化学検査及び尿検査）、薬物動態、薬力学など</p>

結果

<有効性>

主要評価項目

- 第Ⅱ相における画像評価委員会の評価に基づく ORR は 22.5%[90%CI: 12.0%~35.3%] (UMVUE) であり、二項検定により帰無仮説 (ORR ≤ 10%) が棄却され、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=0.018)。最終解析では SD であった 1 例の評価が PR になり、ORR は 24.7% (10/41 例) [90%CI: 13.9%~37.9%] となった。

画像評価委員会の評価に基づくORR^{a)}:UMVUE(第Ⅱ相、FAS)

対象例数	CR (%)	PR (%)	SD (%)	PD/RD (%)	UE (%)	ORR (UMVUE)			CR+PR+SD (%)
						%	90% CI	p 値 ^{b)}	
41	4 (9.8)	5 (12.2)	7 (17.1)	24 (58.5)	1 (2.4)	9 (22.5)	12.0~35.3	0.018	16 (39.0)

a) 一度でも CR または PR と評価された患者

b) 二項検定、有意水準片側 5%

副次評価項目

- 第Ⅱ相での OS の中央値は、15.6 カ月 (95%信頼区間: 10.7 カ月~測定不能) で、2 年 OS 率は 39% だった (Kaplan-Meier 法、Time to event 解析) (最終解析時)。
- 第Ⅱ相での PFS の中央値は、1.9 カ月 (95%信頼区間: 1.8 カ月~4.6 カ月) だった (Kaplan-Meier 法、Time to event 解析) (最終解析時)。
- 第Ⅱ相部分での奏効期間の中央値は、10.4 カ月 (95%信頼区間: 5.9 カ月~16.0 カ月) だった (Kaplan-Meier 法、Time to event 解析) (最終解析時)。
- 第Ⅱ相での奏効到達時間の中央値は 2.8 カ月 (範囲: 1.8~12.8 カ月) だった (最終解析時)。
- 第Ⅰ相及び第Ⅱ相を合わせた有効性解析対象 45 例の病理組織型 (中央判定) 別の奏効率は下表のとおりであった (承認時)。また、最終解析時の病理組織型別の ORR は、「AITL」が 33.3% (6/18 例)、「PTCL-NOS」が 22.7% (5/22 例) であった。

対象例数	完全奏効	部分奏効	奏効例数	奏効率 (95%信頼区間) (%)
合計	4	6	10	22.2 (11.2~37.1)
PTCL-NOS	2	2	4	18.2 (5.2~40.3)
AITL	2	4	6	33.3 (13.3~59.0)
ALK 陰性 ALCL	0	0	0	0 (0.0~84.2)
ALK 陽性 ALCL	0	0	0	0 (0.0~97.5)
節外性 NK/T 細胞リンパ腫, 鼻型	0	0	0	0 (0.0~97.5)
形質転換菌状息肉症	0	0	0	0 (0.0~97.5)

<安全性>

- 第Ⅰ相では、DLT 評価対象となった 3 例において投与開始から規定の 29 日目までに DLT は認められず、300mg 1 日 2 回 (600mg/日) を第Ⅱ相の用法・用量に決定した。
- 副作用 (本剤との因果関係が否定できない有害事象) は、48 例全例 (第Ⅰ相: 4 例、第Ⅱ相: 44 例) で発現した。第Ⅰ相から第Ⅱ相の全体で発現率が高かった副作用は、リンパ球減少 (47 例、97.9%)、白血球減少 (29 例、60.4%)、貧血 (17 例、35.4%)、好中球減少 (16 例、33.3%) であった。
- グレード別の副作用は、グレード 4 が 38 例 (79.2%) と最も多く、グレード 3 は 8 例 (16.7%)、グレード 2 は 2 例 (4.2%) であった。
- 本治験で 1 例 (第Ⅱ相から参加) が死亡したが、死因の播種性血管内凝固及び多臓器不全はいずれも原疾患の増悪によるものと判断され、治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。
- 重篤な副作用は、全体で 10 例 [20.8%、第Ⅰ相: 1 例 (25.0%)、第Ⅱ相: 9 例 (20.5%)] に発現した (下表)。2 例以上で発現した重篤な副作用は、肺炎 (第Ⅰ相: 1 例、第Ⅱ相: 3 例) のみであった。
- 投与中止に至った副作用は、全体で 5 例 [10.4%、第Ⅰ相: 1 例 (25.0%)、第Ⅱ相: 4 例 (9.1%)] に認められた。

重篤な副作用に関する詳細

性別 年齢	事象 ^{a)}	重症度 ^{b)}	発現までの 日数 ^{c)}	持続 ^{d)}	投与	転帰 ^{e)}
女性 70歳代	消化管感染	グレード3	448日目	11日	休薬	回復
	肺炎	グレード3	448日目	11日	休薬	回復
	小腸穿孔	グレード4	448日目	28日	休薬	回復
	エプスタイン・バー ウイルス関連リンパ腫	グレード3	450日目	34日+	中止	未回復
男性 40歳代	貧血	グレード4	30日目	332日+	継続	未回復
	倦怠感	グレード2	327日目	25日	休薬	回復
男性 50歳代	上気道感染	グレード2	143日目	1日+	休薬	未回復
女性 40歳代	真菌性副鼻腔炎	グレード2	70日目	492日	休薬	回復
	筋力低下	グレード3	344日目	225日+	中止	未回復
	肺炎	グレード3	506日目	22日	減量	回復
男性 70歳代	発熱	グレード3	56日目	13日	継続	回復
女性 70歳代	ニューモシチス・ イロベチイ肺炎	グレード2	9日目	18日	休薬	回復
	過敏症	グレード2	31日目	7日	休薬	回復
	強直性痙攣	グレード2	36日目	2日	休薬中	回復
	肺炎	グレード3	37日目	32日+	中止	未回復
男性 70歳代	肺炎 帯状疱疹 外耳炎	グレード3	95日目	36日+	休薬	未回復
男性 70歳代	痙攣発作	グレード2	72日目	1日	継続	回復
男性 70歳代	細菌性肺炎	グレード3	46日目	—	継続	未回復
男性 70歳代	胃腸炎	グレード3	59日目	8日+	継続	未回復
	気管支炎	グレード3	62日目	5日	継続	回復
	帯状疱疹性髄膜炎	グレード3	62日目	5日+	継続	未回復

a) MedDRA/J ver.18.1 の基本語、b) CTCAE ver.4.0、c) 投与開始後日数、d) + : 追跡打ち切り、
e) 打ち切り時点

ALK : anaplastic lymphoma kinase (未分化リンパ腫キナーゼ)、CR : 完全奏効、PR : 部分奏効、SD : 病勢安定、PD : 病勢進行、RD : 再発、UE : 評価不可能

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし。

2) 安全性検証試験

該当資料なし。

(5) 患者・病態別
試験

該当資料なし。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

製造販売承認時（2017年3月30日）に次の承認条件が付された。

「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。」

承認条件に基づき、標準観察期間 24 週間の特定使用成績調査（全例調査）を実施する。

【調査の目的】

本調査は、再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫患者に対する本剤使用実態下において、本剤の安全性と有効性に関する情報を迅速に把握し、検討することを目的とする。

【目的症例数】 160 例（安全性解析対象症例として 143 例）

【重点調査項目】 省略

(7) その他

該当資料なし。

VI. 薬効薬理に関する項目

VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

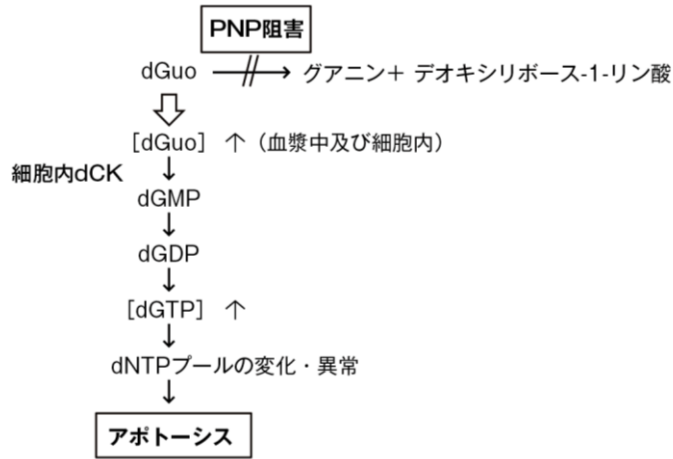
なし

VI-2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

フォロデシンは、PNP を阻害する。これにより、血漿中及び T 細胞内 dGuo 濃度が増加し、dGTP が T 細胞内に蓄積する。dGTP の T 細胞内蓄積により dNTP プールの不均衡が生じ、アポトーシスによる細胞死が生じると考えられている。（「VI-2.(2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

フォロデシンの作用機序：PNP阻害によるアポトーシス誘導



dCK：2'-デオキシシチジンキナーゼ、dGMP：2'-デオキシグアノシンリン酸、
dGDP：2'-デオキシグアノシン二リン酸、dNTP：デオキシヌクレオチド三リン酸

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) プリンヌクレオシドホスホリラーゼ (PNP) 阻害作用

① ヒト及び非ヒト赤血球由来 PNP 阻害作用 (in vitro) ⁶⁾

ヒト及び各種動物の赤血球由来の PNP に対するフォロデシンの阻害作用について、PNP が触媒する [8-¹⁴C]イノシンから [8-¹⁴C]ヒポキサンチンへの変換に対する 50%阻害濃度 (IC₅₀ 値) を算出することにより検討した。

その結果、ヒト赤血球由来の PNP に対するフォロデシンの IC₅₀ 値 (平均値±標準誤差) は、1.19±0.21 nmol/L であり、マウス、ラット、イヌ及びサル由来 PNP に対するフォロデシンの IC₅₀ 値は 0.48~1.57nmol/L の範囲であった。いずれの種でもフォロデシン 3~10nmol/L の濃度で約 90~100%の最大阻害作用を示した。

② フォロデシン/PNP 結合体の解離半減期 (in vitro) ⁷⁾

フォロデシンの PNP に対する結合特性について、フォロデシン/PNP 結合体の半減期を平衡透析法により検討した。

その結果、フォロデシン/PNP 結合体からのフォロデシンの 50%解離に要する時間 (解離半減期) は 72 時間であった。

2) 細胞増殖阻害作用

① ヒトリンパ球に対する増殖阻害作用 (*in vitro*)⁸⁾

フォロデシンのヒトリンパ球増殖に対する作用を、

- A: インターロイキン (IL) -2 刺激によるリンパ球増殖に対する作用
- B: 混合リンパ球反応 (MLR) を用いた同種抗原刺激によるリンパ球増殖に対する作用
- C: フィトヘマグルチニン (PHA) 刺激によるリンパ球増殖に対する作用
- D: IL-2 刺激による細胞内 dGTP 濃度に対する作用

により評価した。

[結果]

- A: dGuo 存在下でフォロデシンは IL-2 刺激による末梢血リンパ球 (PBL) 増殖を濃度依存的に抑制し、その IC₅₀ 値は約 0.06 μmol/L であった。dGuo 非存在下でフォロデシンの IC₅₀ 値は 100 μmol/L を超えた。
- B: dGuo 存在下でフォロデシンは MLR を用いた同種抗原刺激による PBL 増殖を 0.05 μmol/L で 50%抑制、1 μmol/L で 90~100%と用量依存的な抑制を示した。dGuo 非存在下ではフォロデシンは 100 μmol/L まで抑制作用を示さなかった。
- C: dGuo 存在下でフォロデシンは PHA 刺激による PBL 増殖を用量依存的に抑制し、その IC₅₀ 値は 0.387 μmol/L であった。dGuo 非存在下ではフォロデシンは抑制作用を示さなかった。
- D: dGuo 存在下でコントロールと比較してフォロデシンは 0.1 及び 1 μmol/L で細胞内 dGTP 濃度をそれぞれ約 4.5 及び 7.5 倍増加させた。また、このフォロデシンによる作用は dGuo から dGMP への変換を阻害する 2'-デオキシシチジン (dCyt, 3 μmol/L) 存在下で部分的に阻害された。

② T 細胞性急性リンパ芽球性白血病 (T-ALL) 由来 CEM 細胞に対する増殖阻害作用 (*in vitro*)⁹⁾

フォロデシンの T-ALL 由来 CEM 細胞の増殖抑制作用、皮膚 T 細胞性リンパ腫 (CTCL) 細胞株に対する作用について、dGuo 併用下で検討した。

その結果、フォロデシンは dGuo 存在下で CEM 細胞増殖を抑制し (IC₅₀ 値 0.015 μmol/L)、この作用は dCyt 存在下で完全に阻害された。フォロデシン及び dGuo で併用処理した CEM 細胞では、コントロールと比べ dGTP で 154 倍及び dATP で 8 倍の濃度増加が認められ、この作用は dCyt 存在下でコントロールレベルに戻った。フォロデシン及び dGuo で併用処理した CEM 細胞では、アポトーシスが確認された。CEM 細胞及びヒトリンパ球における dGTP 消失半減期は、それぞれ 18 及び 4 時間であった。一方フォロデシンは、CTCL 細胞株である MJ 細胞及び Hut-78 細胞に対して、dGuo 存在及び非存在下のどちらにおいても 30 μmol/L まで作用を示さなかった。

③ 非ヒトリンパ球に対する増殖阻害作用 (*in vitro*)¹⁰⁾

マウス及びラット脾細胞並びにイヌ及びサル PBL 増殖に対するフォロデシンの抑制作用について検討した。

その結果、dGuo 存在下でフォロデシンはマウス及びラット脾細胞並びにイヌ及びサル PBL 増殖に対して抑制作用を示さなかった。また、ヒトリンパ球とは異なり、フォロデシン及び dGuo 併用処理による細胞内 dGTP の蓄積はいずれの非ヒトリンパ球においても認められなかった。

④ 非 T 細胞性ヒトがん細胞株に対する増殖阻害作用 (*in vitro*)^{11,12)}

乳腺腺がん (MCF7)、結腸腺がん (DLD-1)、腎臓がん (A-498)、前骨髄球性白血病 (HL-60)、リンパ腫 (H33HJ-JA1)、黒色腫 (SK-MEL-5)、前立腺腺がん (PC-3)、扁平上皮がん (A-431) 及び B リンパ芽球様細胞株 (MGL-8) を含む 9 種類の非 T 細胞性ヒトがん細胞株に対するフォロデシンの増殖抑制作用について検討した。その結果、dGuo 存在下/非存在下にかかわらず、フォロデシンはいずれの非 T 細胞性がん細胞株に対しても増殖抑制作用を示さなかった。

⑤ B 細胞性慢性リンパ球性白血病 (B-CLL) 由来初代培養リンパ球に対する作用 (*in vitro*)¹³⁾

B-CLL 患者由来初代培養リンパ球に対するフォロデシン及び dGuo の障害作用について検討した。

その結果、dGuo 存在下でフォロデシンは B-CLL 細胞に対して細胞障害作用を示した。一方、健康ドナー由来の T リンパ球及び B リンパ球に対するフォロデシンの細胞障害作用は B-CLL 細胞と比較して弱いものであった。また、dGuo 及びフォロデシンで併用処理した B-CLL 細胞内の dGTP 濃度は、コントロールと比較して 96 倍上昇しており、この細胞内 dGTP 濃度増加とフォロデシン処理 24 時間 ($p < 0.05$) 及び 48 時間後 ($p = 0.005$, $r^2 = 0.31$) の細胞生存率には有意な相関が認められた。

⑥ hu-PBL-SCID マウスモデルへの影響 (マウス)¹⁴⁾

SCID (重症複合型免疫不全) マウスにヒト PBL を移植した hu-PBL-SCID マウスモデルの x-GVHD 発症による死亡に対する、

A: フォロデシン投与による影響

B: フォロデシン及びシクロスポリン投与による影響

C: フォロデシン及びシクロスポリンの併用投与による影響

を検討した。

[結果]

A: フォロデシン投与群及び対照群の平均生存期間はそれぞれ 30~43 日及び 15~20 日であり、フォロデシン投与群で有意な生存期間の延長がみられた ($p < 0.001$)。

B: フォロデシン投与群及びシクロスポリン投与群の平均生存期間はそれぞれ 36~42 日及び 32~42 日であった。

C: フォロデシン/シクロスポリン併用群及びシクロスポリン単独群の平均生存期間はそれぞれ 50~57 日及び 37~48 日であった。

⑦ DNFB 誘発接触性遅延型過敏症マウスモデルにおける炎症への影響 (マウス)¹⁵⁾

DNFB (2,4-ジニトロフルオロベンゼン) 誘発接触性遅延型過敏症マウスモデルにおいて、抗炎症作用を検討した。

その結果、フォロデシンは抗炎症作用を示さなかった。

⑧ GVH 反応誘発性脾腫マウスモデルへの影響 (マウス)¹⁶⁾

GVH (移植片対宿主) 反応誘発性脾腫マウスモデルにおいて、GVH 反応による脾腫に対するフォロデシンの効果を検討した。

GVH 反応誘発性脾腫に対して、フォロデシンはいずれの投与経路及び投与量でも効果を示さなかった。

(3) 作用発現時間・
持続時間

外国人の健康成人（18例）に、3期クロスオーバー法で本剤 300 mg を絶食下及び食後に単回経口投与、並びに 40 mg/m²を絶食下で単回静脈内投与したとき、血漿中 PNP 活性（平均値）の推移はいずれの投与でも同様であり、投与後速やかな低下がみられ、投与後 4 時間でベースラインの約 10%まで低下し、その後は徐々に増加して、投与後 504 時間にベースラインの約 50%となった¹⁷⁾。

注) 本剤の承認されている効能・効果は「再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫」、用法・用量は「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。」である。

VII. 薬物動態に関する項目

VII-1. 血中濃度の推移

- (1) 治療上有効な血中濃度
- (2) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし。

1) 日本人患者における血漿中濃度

① T/NK細胞腫瘍患者（国内第Ⅰ相臨床試験：BCX1777-J01試験）³⁾

日本人再発又は難治性 T/NK 細胞腫瘍患者 13 例を対象に、本剤 100 mg（5 例）、200 mg（3 例）及び 300 mg（5 例）を 1 日 1 回朝食後に反復経口投与したとき、初回投与後のフォロデシンの C_{max} 平均値は 139.2、335.3 及び 328.0 ng/mL、AUC_{last} 平均値は 1948.0、4608.0 及び 4595.6 ng・h/mL、t_{max} 中央値は 4.00、4.08 及び 4.00 時間、t_{1/2} は 13.01、14.06、14.43 時間であった。

再発又は難治性 T/NK 細胞腫瘍患者に本剤 100～300 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

<初回投与後：1日目>

		C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{last} (ng・hr/mL)	t _{1/2} ^a (hr)
100 mg/日	例数	5	5	5	4 ^b
	平均値 ^c (標準偏差)	139.2 (83.1)	4.00	1948.0 (883.6)	13.01 (3.83)
	変動係数% ^d	59.7	3.98-22.58	45.4	29.42
200 mg/日	例数	3	3	3	3
	平均値 ^c (標準偏差)	335.3 (106.2)	4.08	4608.0 (1029.9)	14.06 (10.32)
	変動係数% ^d	31.7	1.95-6.00	22.3	73.38
300 mg/日	例数	5	5	5	5
	平均値 ^c (標準偏差)	328.0 (64.0)	4.00	4595.6 (938.9)	14.43 (6.84)
	変動係数% ^d	19.5	3.73-5.77	20.4	47.38

a: データロック後の追加解析 b: 1 例は血漿中薬物濃度が投与 24 時間後において投与 8 時間後より高値を示したため除外した c: t_{max} は中央値 d: t_{max} は最小値-最大値

C_{max}: 最高血漿中濃度 t_{max}: 最高血漿中濃度到達時間 AUC_{last}: 時間 0 から 24 時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 t_{1/2}: 消失半減期

<反復投与後：15日目>

		C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{tau} (ng・hr/mL)
100 mg/日	例数	4	4	4
	平均値 ^a (標準偏差)	216.5 (136.2)	4.11	2729.5 (1358.2)
	変動係数% ^b	62.9	2.05-6.10	49.8
200 mg/日	例数	3	3	3
	平均値 ^a (標準偏差)	499.0 (155.9)	3.97	6302.5 (1051.7)
	変動係数% ^b	31.2	3.88-3.98	16.7
300 mg/日	例数	5	5	5
	平均値 ^a (標準偏差)	421.6 (49.6)	4.03	5587.0 (920.3)
	変動係数% ^b	11.8	3.93-4.13	16.5

a: t_{max} は中央値 b: t_{max} は最小値-最大値

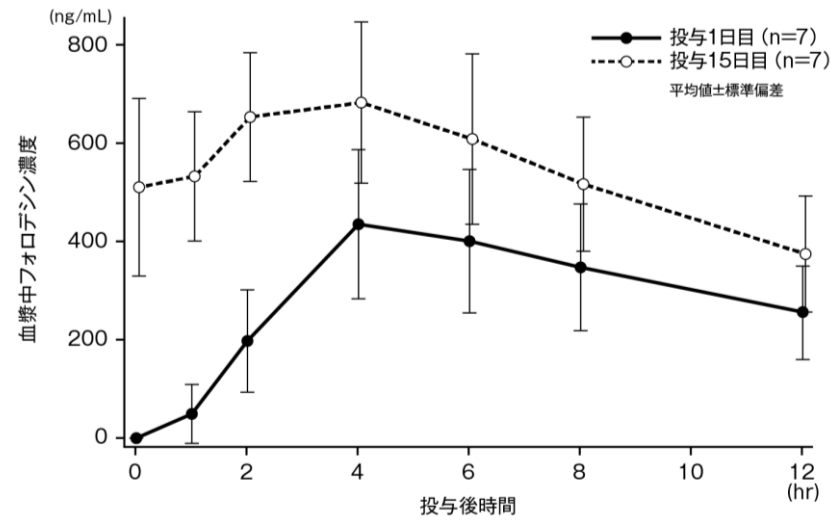
AUC_{tau}: 投与間隔を 24 時間とした場合の定常状態での AUC

注) 本剤の承認されている効能・効果は「再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫」、用法・用量は「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。」である。

② PTCL 患者（国内第 I/II 相臨床試験：FDS-J02 試験）^{1,2)}

PTCL 患者 7 例に本剤 300 mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの、投与 1 及び 15 日目における薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移は以下のとおりであった。

本剤を1日2回反復経口投与したときの血漿中濃度の推移



本剤300 mgを1日2回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	投与 1 日目 (n = 7)	投与 15 日目 (n = 7)
C _{max} (ng/mL)	450 (156)	699 (157)
t _{max} (hr)	4 (4-6)	4 (2-6)
AUC (ng・hr/mL)	3540 (1250)	6520 (1660)

平均値 (±標準偏差) ; ただし t_{max} は中央値 (範囲)

(3) 中毒域

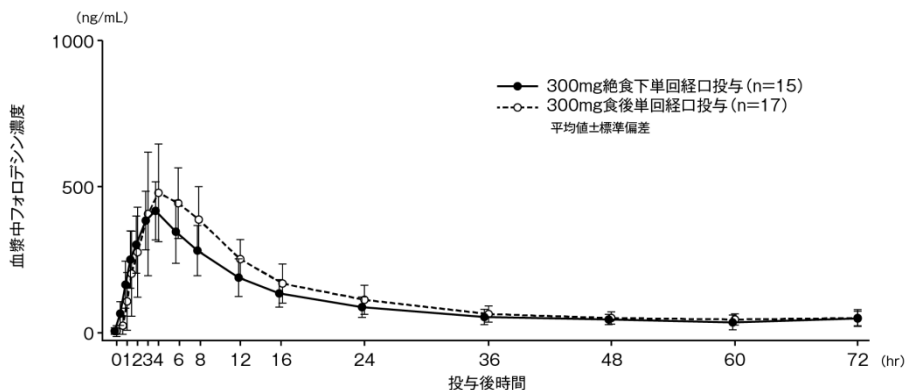
該当資料なし。

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響 (外国人データ ; BCX1777-Hio-05-107 試験) 17)

外国人の健康成人 18 例を対象に、本剤 300mg を絶食下経口投与、食後経口投与及び 40 mg/m² を絶食下静脈内投与し、3 期クロスオーバー試験を実施したとき、絶食下経口投与に比べ、食後経口投与では C_{max} 及び AUC_{inf} はそれぞれ 13%及び 18%増加した。

本剤300 mgを絶食下投与及び食後投与したときの血漿中フロロデシン濃度の推移



本剤300 mgを絶食下投与及び食後投与したときの血漿中フロロデシン濃度パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC ₀₋₇₂ (ng·hr/mL)	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
300 mg 絶食下 単回経口投与 (n=15)	426.96 (22.72)	4.00 (2.00-6.00)	7519.34 (20.37)	9403.09 (20.11)	22.93 (4.919)
300 mg 食後 単回経口投与 (n=17)	487.84 (35.67)	4.00 (3.00-8.00)	8959.43 (26.73)	11351.22 (30.27)	30.11 (23.000)
比 (90% CI)	112.7% [98.4-129.1]	-	-	118.4% [105.5-132.8]	-

幾何平均値 (変動係数%) ; ただし t_{max} は中央値 (範囲)

2) 併用薬の影響

該当資料なし

VII-2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

母集団薬物動態解析において、線形コンパートメントモデルにより吸収速度定数、クリアランス、分布容積を算出した¹⁸⁾。

(2) 吸収速度定数

(母集団薬物動態解析)

Ka [推定値±標準誤差 (95%CI)] : 0.718±0.0403/h⁻¹ (0.639~0.797)¹⁸⁾

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

(母集団薬物動態解析)

CL/F [推定値±標準誤差 (95%CI)] : 36.2±2.46L/h (31.4~41.0)¹⁸⁾

(5) 分布容積

(母集団薬物動態解析)

Vc/F [推定値±1.96×標準誤差 (95%CI)] : 579±23.8L (532~626)¹⁸⁾

Vp/F* [推定値±1.96×標準偏差 (95%CI)] : 332±89.8L (156~508)¹⁸⁾

* みかけの末梢コンパートメントの分布容積

(6) その他	該当資料なし。
VII-3. 母集団（ポピュレーション）解析	
(1) 解析方法	本剤投与時の母集団薬物動態は、国内外で実施された 10 試験（国内；BCX1777-J01、FDS-J02、海外；BCX1777-Hio-05-107、BCX1777-111、BCX1777-112、BCX1777-115、BCX1777-116、BCX1777-105、BCX1777-203 及び BCX1777-204）の患者 209 例（男性：123 例、女性：86 例）で得られた血漿中フォロデシン濃度データ（採血点数：5298 点）を利用し、非線形混合効果モデル法により解析した ¹⁸⁾ 。
(2) パラメータ変動要因	<p>最終モデルは、吸収遅延時間を考慮した 1 次吸収過程のある 2-コンパートメントモデルで示された。血漿中フォロデシン濃度の母集団薬物動態パラメータに影響を与える共変量として、みかけの全身クリアランス（CL/F）に対してクレアチニンクリアランス（CL_{CR}）、みかけの中心コンパートメントの分布容積（V_c/F）に対しては理想体重（IBW）が組み込まれた。</p> <p>薬物動態に影響を及ぼす因子として CL_{CR} 及び IBW が有意と判定されたが、最も大きな影響を及ぼすと推定されたのは CL/F に組み込まれた CL_{CR} であり、値が低いほど CL/F が低下する傾向が認められた。</p>
VII-4. 吸収	
	<p>1) バイオアベイラビリティ（外国人データ）⁴⁾ 外国人の健康成人 18 例を対象に、フォロデシン 200 mg を 1 日 2 回もしくは 300 mg を 1 日 2 回経口投与したとき、バイオアベイラビリティ（平均値±標準偏差）は 16.3 ±4.0% もしくは 14.7±6.1%であった。</p>
	<p>2) 吸収部位 該当資料なし。</p>
	<p>3) 吸収率 該当資料なし。</p>
	<p>4) 腸管循環 該当資料なし。</p>
VII-5. 分布	
(1) 血液－脳関門通過性	該当資料なし。
(2) 血液－胎盤関門通過性	該当資料なし。
(3) 乳汁への移行性	該当資料なし。
(4) 髄液への移行性	該当資料なし。

<p>(5) その他の組織への移行性</p>	<p>該当資料なし。</p> <p><参考> (ラット、サル)</p> <p>ラットに¹⁴C-フォロデシン塩酸塩を単回静脈内投与したとき、放射能は各組織でほぼ同様の濃度推移を示し、性差はみられなかった。最も高い放射能を示したのは投与 2 時間後の膀胱、次いで同じく投与 2 時間後の腎臓であり、フォロデシンの主要排泄経路が尿中であることと一致した。有色ラットでの各組織中放射能濃度推移は SD ラットと同様であった。</p> <p>ラットにおける¹⁴C-フォロデシン塩酸塩単回経口投与後の血液/血漿中濃度比は、投与 8 時間後まで約 1 であったが、72 時間後には 3.81~9.43 となった。また、サルにおける¹⁴C-フォロデシン塩酸塩単回経口投与後の血液/血漿中濃度比は、投与 4 時間後まで 1.3 以下であったが、投与 96 時間後までに約 4 に上昇し定常状態に達した。</p>
<p>(6) 血漿蛋白結合率</p>	<p>(<i>in vitro</i>)</p> <p>本剤の <i>in vitro</i> におけるヒト血漿蛋白結合率は、フォロデシン塩酸塩 0.1~100 μmol/L の濃度範囲で 0.2%~32%であった¹⁹⁾。</p>
<p>VII-6. 代謝</p>	
<p>(1) 代謝部位及び代謝経路</p>	<p>該当資料なし。</p> <p><参考 (推定代謝経路)> (ラット、サル)^{20,21)}</p> <p>ラット及びサルでの単回経口及び単回静脈内投与後の血漿中に代謝物は検出されず、フォロデシンはほとんど代謝されないと考えられた。</p>
<p>(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率</p>	<p>1) 代謝安定性 (<i>in vitro</i>)¹⁹⁾</p> <p>ヒト肝ミクロソームを用いた代謝安定性試験で、フォロデシン (5 μmol/L、37°C60 分間インキュベーション) は残存率が 98%と安定であり、肝でのシトクロム P450 (CYP) 代謝をほとんど受けないと考えられた。</p> <p>2) 代謝酵素阻害 (<i>in vitro</i>)²²⁾</p> <p>ヒト肝ミクロソームと CYP 特異的基質を用いた試験で、フォロデシン (10 μmol/L) による CYP に対する阻害率は CYP2A6 に対する 25.7%が最大であり、フォロデシンは検討した CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4) に対して意義ある阻害作用を示さないと考えられた。</p> <p>3) 代謝酵素誘導 (<i>in vitro</i>)²³⁾</p> <p>ヒト肝細胞を用いた試験で、フォロデシン (1、10 及び 100 μmol/L、3 日間処理) は CYP1A2 及び CYP3A4 の活性 (特異的基質に対する酸化反応) に変化を与えなかったことから、これら CYP に対して誘導作用を示さないと考えられた。</p>
<p>(3) 初回通過効果の有無及びその割合</p>	<p>該当資料なし。</p>
<p>(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率</p>	<p>該当資料なし。</p>

VII-7. 排泄

<参考> (外国人データ)

外国人の健康成人に本剤 300 mg を絶食下及び食後に単回経口投与したときの、投与 72 時間後までの本剤の未変化体尿中排泄率は、絶食下で 12.5%、食後投与で 14.1%であった。また、外国人の健康成人に本剤 40mg/m² を単回静脈内投与したとき、投与 72 時間後までの未変化体尿中排泄率 (平均値、n=17) は投与量の 91.0%であった¹⁸⁾。

注) 本剤の承認されている効能・効果は「再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫」、用法・用量は「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。」である。

VII-8. トランスポーターに関する情報

フォロデシン及び[³H]-ジゴキシンを添加し、37°Cで 60 分間インキュベーションしたヒト結腸がん由来の細胞株 (Caco-2 細胞) を用いた双方向の輸送実験により、フォロデシンの P-糖蛋白質阻害作用を検討した。

その結果、ジゴキシンの輸送比はフォロデシン非存在下で 3.25、存在下で 3.38~4.81 と変化はみられなかったことから、フォロデシンは P-糖蛋白質の阻害剤ではないことが示唆された²⁴⁾。

VII-9. 透析等による除去率

該当資料なし。

VII-10. 特定の背景を有する患者

腎機能障害患者における血漿中濃度 (外国人データ; 海外第 I 相臨床試験: BCX1777-112 試験)²⁵⁾

外国人の腎機能正常者 9 例*及び腎機能障害を有する患者; 軽度 8 例、中等度 3 例、高度 5 例**に、本剤 100 mg を単回経口投与したときのフォロデシンの薬物動態パラメータを下表に示す。

腎機能の低下とともに AUC_{last} が増加し、中等度腎機能障害患者及び高度腎機能障害患者ではそれぞれ、腎機能正常者の 1.5 倍及び 1.8 倍であった。

* CL_{CR} > 80 mL/min

** 軽度: CL_{CR} = 50~80 mL/min、中等度: CL_{CR} = 30~49 mL/min、高度: CL_{CR} < 30mL/min

外国人の腎機能正常者及び腎機能障害患者に本剤100 mgを単回投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	腎機能正常 (n = 7)	軽度腎機能障害 (n = 8)	中等度腎機能障害 (n = 3)	高度腎機能障害 (n = 5)
C _{max} (ng/mL)	214 (134)	248 (90.8)	218 (72.6)	257 (115)
t _{max} (hr)	3 (2-48)	2 (2-5)	5 (2-6)	4 (3-12)
AUC (ng·hr/mL)	8949 (3227.5)	11640 (2457.3)	13183 (2093.6)	16382 (2950.4)

平均値 (±標準偏差) ; ただし t_{max} は中央値 (範囲)

VII-11. その他

該当資料なし。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

VIII-1. 警告内容とその理由	<p>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。</p>
VIII-2. 禁忌内容とその理由	<p>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 （解説） 本剤の成分に過敏症の既往歴のある患者に対しては、本剤投与によるリスクがベネフィットを上回ると考えられるため設定した。</p>
VIII-3. 効能・効果に関連する注意とその理由	「V. 治療に関する項目」を参照。
VIII-4. 用法・用量に関連する注意とその理由	「V. 治療に関する項目」を参照。
VIII-5. 重要な基本的注意とその理由	<p>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、帯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] （解説） 8.1、8.2：本剤による血液毒性・骨髄抑制による二次性感染症の発現が懸念されるため、定期的な確認が重要であり、また本剤投与前にあらかじめ感染予防対策を行うことが奏効すると考えられるため設定した。</p>
VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意	<p>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。[8.1、11.1.2 参照] （解説） 9.1.1：本剤投与により、リンパ球減少及び好中球減少による免疫障害があらわれることがあるため、感染症が増悪し重篤な状態に陥る可能性が考えられるため設定した。 9.1.2：重篤な骨髄機能低下のある患者においては、本剤投与によりさらに骨髄機能が増悪し重篤化するおそれがあるため設定した。</p>

(2) 腎機能障害患者	<p>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]</p>
	<p>(解説) 9.2：腎機能正常者又は軽度～高度の腎機能障害患者を対象とした海外第 I 相臨床試験 (BCX1777-122)²⁵⁾において、軽度腎機能障害患者、中等度腎機能障害患者及び高度腎機能障害患者では、本剤の曝露量 (AUC) がそれぞれ腎機能正常者の 1.3 倍、1.5 倍及び 1.8 倍に増加したことから、腎機能障害のある患者に本剤を投与する際には本剤の体内蓄積による副作用の発現のおそれがあるため設定した。</p>
(3) 肝機能障害患者	設定されていない。
(4) 生殖能を有する者	設定されていない。
(5) 妊婦	<p>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。</p>
	<p>(解説) 9.5：国内外臨床試験において妊婦における使用経験はなく、安全性が確立できていないため、非臨床試験で得られた結果に基づき設定した。</p>
(6) 授乳婦	<p>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。</p>
	<p>(解説) 9.6：本剤のヒト乳汁中への移行については不明であるため設定した。</p>
(7) 小児等	<p>9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p>
	<p>(解説) 9.7：小児等を対象とした臨床試験は実施していないことから設定した。</p>
(8) 高齢者	<p>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。</p>
	<p>(解説) 9.8：一般に、高齢者では生理機能が低下していることから、本剤投与後の有害事象の発現に注意する必要があると考えられるため設定した。</p>
VIII-7. 相互作用	
(1) 併用禁忌とその理由	設定されていない。
(2) 併用注意とその理由	設定されていない。

VIII-8. 副作用^{注)}

注) 重要な副作用及びその他の副作用の項について、副作用の発現率は国内第 I/II 相臨床試験 (FDS-J02 試験) に基づいて記載した。また、当該試験以外で報告された副作用の発現率は頻度不明とした。

(1) 重大な副作用と初期症状

<p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 感染症： 帯状疱疹 (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。[8.2、9.1.1 参照]</p> <p>11.1.2 骨髄抑制： 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%) 等の骨髄抑制があらわれることがある。[8.1、9.1.2 参照]</p> <p>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%)</p>

(解説)

11.1.1～11.1.3：国内第 I/II 相臨床試験 (FDS-J02 試験) 1,2)において認められた副作用情報をもとに設定した。発現頻度 (%) は、国内第 I/II 相臨床試験の安全性解析対象 48 例における副作用発現頻度から分類した。

11.1.3：EBV 関連悪性リンパ腫は、承認時のデータ (データカットオフ日：2015 年 8 月 3 日) では 1 例だったが、治験における安全性フォローアップ期間終了後 (本剤投与中止約 1 年後) に報告された症例及びデータカットオフ後に診断された症例も含めると、計 4 例が EBV 関連悪性リンパ腫と診断された。

(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

	10%以上	5%～10%未満	5%未満	頻度不明
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, 中毒性皮疹, 多形紅斑, 膿疱性乾癬, 斑状丘疹状皮疹	
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, 筋痙縮, 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

別紙 (p.41～43) に、再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした国内第 I/II 相臨床試験 (FDS-J02 試験) で発現した副作用の一覧を示す。

VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし。

VIII-10. 過量投与

該当資料なし。

VIII-11. 適用上の注意

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。

(解説)

PTP 包装の薬剤に対する一般的注意として設定した。

本項目は、患者が「PTP シートから薬剤を取り出さず、分割したシートのまま飲み込む」誤飲事例で、緊急処置を要する事例があったことから、日本製薬団体連合会加盟各社の「自主申し合わせ」として添付文書の適用上の注意の項に記載することとなっている。

VIII-12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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。

（解説）

二次発がんについての注意喚起のため設定した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

該当資料なし。

IX. 非臨床試験に関する項目

IX-1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照。

(2) 安全性薬理試験

中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に対する影響を検討するため、安全性薬理コアバッテリー試験を実施した。

さらに、ラットにおいてフロロデシン塩酸塩（10、30 及び 100 mg/kg、静脈内投与）の呼吸器系への影響を、覚醒・非拘束下で全身プレチスモグラフィにより評価した結果、いずれの用量でも呼吸機能に有意な影響は認められなかった。

試験項目	動物種、試験系	投与経路、投与量又は濃度	試験成績	
中枢神経に対する影響				
一般症状、行動、体温	Irwin 法	SD ラット（雄、7 週齢、6 匹/群）	静脈内投与 10, 30, 100 mg/kg	用量依存的で一過性の軽度な皮膚潮紅が認められた。 体温への影響は認められなかった。
心血管系に対する影響				
カリウムチャンネル電流への影響	ホールセルパッチクランプ法	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子 (hERG) 発現、ヒト胚腎臓 (HEK)-293 細胞	10, 300, 3000 $\mu\text{mol/L}$	hERG カリウムチャンネル電流を $0.6 \pm 0.2\%$ (平均値 \pm 標準誤差、n=3) 阻害し、最高濃度 3000 $\mu\text{mol/L}$ での阻害率は $6.3 \pm 0.1\%$ (n=3) であり阻害作用は <50% であったため、IC ₅₀ 値は算出できなかった。
心電図 (ECG) 波形、心拍数、動脈圧 (収縮期、拡張期及び平均)	非拘束下テレメトリー法	覚醒ラット (SD OFA: 雄 8 匹)	単回静脈内投与 50, 150 mg/kg	50 mg/kg で心拍数がわずかに増加したが、150 mg/kg でその作用は認められなかった。血圧及び ECG に対しては 150 mg/kg まで影響しなかった。
心拍数、動脈圧 (収縮期、拡張期及び平均)、ECG 波形 (PR、QRS、RR、QT 及び QTc 間隔並びに R 振幅) 及び体温	テレメトリー法	覚醒ザル (カニクイザル: 雄、4~7 年齢、4 匹)	単回静脈内投与 10, 30, 90 mg/kg	全てのパラメータに対して影響を及ぼさなかった。
呼吸器系への影響				
呼吸数、一回換気量及び分時拍出量	全身プレチスモグラフィ	覚醒・非拘束下ラット (SD: 雄、7 週齢、6 匹/群)	単回静脈内投与 10, 30, 100mg/kg	いずれの用量においても呼吸機能に有意な影響を与えなかった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし。

IX-2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし。

<参考>

ラット 6 ヶ月間及びサル 13 週間反復経口投与毒性試験において、それぞれ最高用量である 270 mg/kg/日 (1 日 1 回) 及び 1440 mg/kg/日 (1 日 2 回) 投与で投薬に関連した死亡は認められなかった。したがって、ラット及びサルにおける経口投与での概略の致死量はそれぞれ 270 mg/kg および 720 mg/kg を超えると考えられた。

(2) 反復投与毒性試験

主に高用量群で赤血球パラメータの変動がみられたが、その程度は軽微で回復性を認めた。本所見はフォロデシンの薬理作用に基づく赤血球 PNP 阻害による二次的な赤血球代謝回転の亢進によるもので、毒性を意味するものではないと考えられた。

動物種 (系統、匹数)	投与経路、 投与回数/期間、 投与量 (mg/kg/日)	主な所見 (無毒性量：NOAEL)
CD-1 マウス (対照群及び高用量群：雄 10 匹/群、低用量：雄 5 匹/ 群) ※	経口 1 日 1 回/21 日間 0, 5, 50	投薬に関連した明らかな毒性は観察されなかった。 <u>50 mg/kg/日</u> ：赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値の軽度低値；心臓重量の軽度高値 <u>50 mg/kg/日</u> 群で休薬期間後、対照群との差は認められなかった。 NOAEL：50 mg/kg/日
Wistar ラット (対照群及び高用量群：雌 雄各 7 匹/群、低及び中用量 群：雌雄各 5 匹/群) ※	静脈内 1 日 2 回/28 日間 0, 10, 30, 100	投薬に関連した死亡は観察されなかった。 <u>30 mg/kg/日</u> ：死亡 (雄 1) コレステロールの低値 (雌) <u>100 mg/kg/日</u> ：ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低値 (雄)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) の高値 (雌雄)、コレステロールの低値 (雌雄) 全投薬群：総タンパク質及びグロブリン濃度の低値 (雄) 観察された所見はいずれも回復性を示した。 NOAEL：30 mg/kg/日
SD ラット (対照群及び高用量群：雌 雄各 30 匹/群、低及び中用量 群：雌雄各 20 匹/群) ※	経口 1 日 1 回/6 カ月 0, 30, 90, 270	投薬に関連した死亡は観察されなかった。 <u>90 mg/kg/日</u> ：死亡 (雄 2 [うち尿管閉塞；1]、雌 1)、腎臓の炎症性変化 (雄)、肝臓の炎症性変化 (雌)、肺の炎症性変化 (雌)、耳介部の炎症性変化 (雌雄)、肝臓のうっ血 (雄) <u>270 mg/kg/日</u> ：尾部外傷による状態悪化のため切迫と殺 (雄 1)、軽微な好酸球数の低値 (雌)、胸腺のリンパ球壊死 (雄)、腎臓の炎症性変化 (雄)、腎臓重量の高値 (雌)、肝臓の炎症性変化 (雌雄)、肝臓重量の高値 (雌)、心臓の炎症性変化 (雌雄)、心臓重量の高値 (雌)、肺の炎症性変化 (雌雄)、耳介部の炎症性変化 (雌雄)、脾臓の炎症性変化 (雌雄)、脾外分泌細胞の単細胞壊死 (雌)、肝臓のうっ血 (雄)、甲状腺の C 細胞過形成 (雄) 全投薬群：尾部の落屑、肛門性器部及び泌尿生殖器部の痂皮形成、膨張及び赤色化並びに耳介部の赤色化及び膨張、胸腺のリンパ球壊死 (雌)、骨髓細胞充実性亢進 (雌雄)、脾臓重量高値を伴う脾臓のリンパ球過形成 (雌雄)、褐色色素沈着 (雌)、腎臓の炎症性変化 (雌)、尿比重増加を伴う尿量減少 (雌)、尾部の炎症性変化 (雌雄)、副腎重量高値を伴う副腎皮質過形成及び褐色色素沈着 (雌) 28 日間の休薬期間後も <u>270 mg/kg/日</u> 群で低頻度かつ重症度が低いものの投薬に関連した次の所見が観察された：骨髓細胞充実性亢進、脾臓重量高値 (雌)、肺の炎症性変化 (雌)、副腎皮質過形成及び褐色色素沈着 (雌) 並びに肝臓のうっ血 (雌)。 NOAEL：< 30 mg/kg/日
カニクイザル (雌雄各 3 匹/群) ※	静脈内又は経口 1 日 1 回/28 日間 静脈内：0, 10, 30, 90 経口：90	死亡、一般症状、体重、眼科学的検査、身体検査、ECG、尿検査及び剖検に投薬に関連した所見は認められなかった。 <u>90 mg/kg/日</u> ：好中球数減少 (静脈内、雄)、クレアチニン上昇 (静脈内及び経口、雄)、重度の胸腺のリンパ球枯渇 (静脈内及び経口) 全投薬群：胸腺のリンパ球枯渇 回復群では、 <u>90 mg/kg/日</u> (静脈内及び経口) で胸腺重量減少が休薬期間終了後も認められた。 NOAEL：30 mg/kg/日 (静脈内)

<p>カニクイザル (対照群及び高用量群：雌雄各 6 匹/群、低及び中用量群：雌雄各 4 匹/群) ※</p>	<p>経口 1 日 1 回/6 ヶ月 0, 13, 39, 117</p>	<p>死亡、一般症状、体重、摂餌量、眼科学的検査、ECG、血液生化学的検査及び尿検査に投薬に関連した所見は認められなかった。 39 mg/kg/日：リンパ球数の低値(雌)、胸腺の小型化(雌雄) 117 mg/kg/日：リンパ球数の低値(雌雄) 全投薬群：白血球数の低値(雌雄)、胸腺重量(絶対並びに対体重比及び対脳重量比)の低値(雌雄)、胸腺の小型化(雌)、胸腺のリンパ球枯渇(雌雄)、胸腺細胞のアポトーシス増加 回復群では、117 mg/kg/日群雄の胸腺重量に対照群との差はみられなかったが、雌では依然低値であった。 NOAEL：117 mg/kg/日</p>
<p>カニクイザル (雌雄各 4 匹/群) ※</p>	<p>経口 1 日 2 回/13 週間 0, 240, 600, 1440</p>	<p>試験期間中、死亡は認められなかった。 600 mg/kg/日：皮膚の乾燥(雌 1)、蒼白化した便(雌 1) 1440 mg/kg/日：蒼白化した便(雌雄)、リンパ系のリンパ組織過形成、リンパ節の中等度リンパ組織過形成(雌 1)、リンパ系に軽度のリンパ組織過形成(雄 2) 全投薬群：胸腺の小型化、胸腺の暗色化(各投薬群の雄 1)、胸腺萎縮 回復群動物の剖検に投薬に関連した所見は観察されなかった。 NOAEL：1440 mg/kg/日</p>

※GLP 試験

(3) 遺伝毒性試験

< 復帰突然変異試験 (in vitro) >

Salmonella typhimurium 株及び *Escherichia coli* 株 WP2 uvrA を用いて S9mix 存在下又は非存在下にてフォロデシン塩酸塩 5000 µg/プレートまでの濃度で復帰突然変異試験を実施した。その結果、フォロデシン塩酸塩 5000 µg/プレートの濃度まで代謝活性化 (S9mix 添加) の有無にかかわらず遺伝毒性を示さなかった。

< 染色体異常試験 (in vitro) >

①ヒト PBL を用いて、S9mix 存在下又は非存在下にて、フォロデシン塩酸塩 2500 µg/mL までの濃度で染色体異常試験を実施した。その結果、染色体異常誘発性が認められたが、本作用はヒト PBL におけるフォロデシンの選択的薬理作用、すなわちアポトーシス誘導に関連するものであり、遺伝性ではない(致死的であり、娘細胞に遺伝しない)と考えられた。

②CHO 細胞を用い、S9mix 存在下又は非存在下にて、フォロデシン塩酸塩 5000 µg/mL までの濃度で非 GLP 試験を実施した。その結果、5000 µg/mL までの濃度で、代謝活性化 (S9mix 添加) の有無にかかわらず染色体異常誘発性は認められなかった。

< 小核試験 (ラット) >

ラット (SD：雌雄各 5 匹/群) にフォロデシン塩酸塩 188、366 及び 600 mg/kg/日を 1 日 2 回 4 時間間隔で 2 日間連日静脈内投与し、小核試験を実施した。その結果、正染性赤血球数に対する多染性赤血球数の比に有意な変化はなく、小核を有する多染性赤血球の発現頻度の有意な上昇は認められなかった。

(4) がん原性試験

該当資料なし。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

該当資料なし。

2) 出生前及び出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験

催奇形性作用は認められず、子宮内検査及び胎児パラメーターに投薬の影響は認められなかった。ラット及びウサギにおいて、骨化遅延が観察されたが、母動物毒性のみられる用量に限られた。

動物種 (系統、匹数)	投与経路、 投与回数/期間、 投与量 (mg/kg/日)	主な所見 (無毒性量：NOAEL)
SD 妊娠ラット (25 匹/群)	静脈内 1 日 1 回/妊娠 7～17 日 0, 15, 45, 120	投薬に関連した母動物死亡は認められなかった。 15 mg/kg/日：投与初日のみ一過性の鼻部の腫脹の有意な発現増加 (13) 45 mg/kg/日：投与初日のみ一過性の鼻部の腫脹の有意な発現増加 (19)、一過性の耳介 (両側又は片側) の腫脹 (7)、体重増加抑制 (妊娠 10～12 日) 120 mg/kg/日：投与初日のみ一過性の鼻部の腫脹の有意な発現増加 (17)、一過性の耳介 (両側又は片側) の腫脹 (10)、体重増加抑制 (妊娠 10～12 日、12～15 日)、尾椎及び後肢中足骨の骨化遅延 (胎児) NOAEL：15 mg/kg/日 (母動物)、45 mg/kg/日 (胎児の発育)
New Zealand White 妊娠ウサギ (20 匹/群)	静脈内 1 日 1 回/妊娠 7～19 日 0, 15, 45, 120	試験期間中、母動物に死亡は観察されなかった。 15 mg/kg/日：可逆性の前肢中足骨に骨化遅延 45 mg/kg/日：可逆性の前肢中足骨及び前肢指節骨に骨化遅延 120 mg/kg/日：一過性 (妊娠 10～15 日) の啼鳴及び糞便量減少、体重増加抑制、摂餌量低下、可逆性の尾椎、前肢中足骨及び前肢指節骨に骨化遅延 NOAEL：45 mg/kg/日 (母動物)、15 mg/kg/日 (胎児の発育)

3) 出生前及び出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験

該当資料なし。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし。

(7) その他の特殊毒性

1) 光毒性試験

該当資料なし。

<参考>

フロロデシン塩酸塩の波長 290～700 nm での光吸収性を検討した結果、290 nm にピーク [モル吸光係数 (MEC) : $91.0 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$] が認められたのみであった。医薬品の光安全性評価ガイドライン [薬食審査発 0521 第 1 号] に従うと、290～700 nm の波長において MEC が $1000 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ を上回らない化合物は直接的光毒性を引き起こすほどの光反応性がないと考えられる。また、フロロデシン塩酸塩は、白色及び有色ラットでの組織内分布に差はみられず、薬理学的及び毒性学的プロファイルにおいても光毒性を誘発する所見は認められていない。以上の結果から、フロロデシン塩酸塩に光毒性の懸念はないと判断される。

2) 免疫毒性試験

該当資料なし。

<参考>

サルを用いた反復投与毒性試験で、免疫系に関連する所見として胸腺萎縮及びリンパ球数の減少が認められた。これらはフロロデシンの薬理作用によるもので、免疫毒性を示唆するものではないと考えられる。また、これらの所見のほとんどは休薬期間により回復した。(「IX-2. (2) 反復投与毒性試験」の項参照)

3) 他剤との併用による毒性試験

サル（カニクイザル：5匹/群）を用い、フォロデシン塩酸塩を臨床で併用の可能性があるリツキシマブ及びベンダムスチンと併用投与したときの機能的影響及び毒性を検討した。

フォロデシン塩酸塩は120 mg/kgの用量で1日1回31日間経口投与し、リツキシマブは試験第1及び29日にそれぞれ31.25及び41.66 mg/kgの用量で、ベンダムスチン塩酸塩は試験第1、2、29及び30日に5.83 mg/kgの用量で、いずれも静脈内投与した。

その結果、フォロデシン+リツキシマブ又はフォロデシン+リツキシマブ+ベンダムスチン併用投与において、フォロデシンの追加併用投与による毒性学的に意義ある所見は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

X-1. 規制区分	製 剤：ムンデシン®カプセル 100mg 劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師の処方箋により使用すること 有効成分：フロロデシン塩酸塩										
X-2. 有効期間	4 年										
X-3. 包装状態での貯法	室温保存										
X-4. 取扱い上の注意	該当しない。										
X-5. 患者向け資材	患者向医薬品ガイド：あり くすりのしおり：あり										
X-6. 同一成分・同効薬	同一成分薬：なし 同効薬：本剤と同様の末梢性 T 細胞リンパ腫の効能・効果を有する薬剤としては、モガムリズマブ（遺伝子組換え）、ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）、プラトレキサート及びロミデプシンがある。										
X-7. 国際誕生年月日	2017 年 3 月 31 日（日本）										
X-8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 20%;">販売名</th> <th style="width: 20%;">製造販売承認年月日</th> <th style="width: 20%;">承認番号</th> <th style="width: 20%;">薬価基準収載年月日</th> <th style="width: 20%;">販売開始年月日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ムンデシン®カプセル 100mg</td> <td>2017 年 3 月 31 日</td> <td>22900AMX0053200</td> <td>2017 年 5 月 24 日</td> <td>2017 年 5 月 24 日</td> </tr> </tbody> </table>	販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日	ムンデシン®カプセル 100mg	2017 年 3 月 31 日	22900AMX0053200	2017 年 5 月 24 日	2017 年 5 月 24 日
販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日							
ムンデシン®カプセル 100mg	2017 年 3 月 31 日	22900AMX0053200	2017 年 5 月 24 日	2017 年 5 月 24 日							
X-9. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	該当しない。										
X-10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	該当しない。										
X-11. 再審査期間	10 年：2017 年 3 月 30 日～2027 年 3 月 29 日										
X-12. 投薬期間制限に関する情報	本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。										
X-13. 各種コード	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 20%;">販売名</th> <th style="width: 20%;">HOT（9 桁）番号</th> <th style="width: 20%;">厚生労働省薬価基準収載医薬品コード</th> <th style="width: 20%;">レセプト電算コード</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ムンデシン®カプセル 100mg</td> <td>125570601</td> <td>4291050M1027</td> <td>622557001</td> </tr> </tbody> </table>	販売名	HOT（9 桁）番号	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード	ムンデシン®カプセル 100mg	125570601	4291050M1027	622557001		
販売名	HOT（9 桁）番号	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード								
ムンデシン®カプセル 100mg	125570601	4291050M1027	622557001								
X-14. 保険給付上の注意	該当しない。										

XI. 文献

XI-1. 引用文献

- 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フォロデシンの第 I/II 相臨床試験, FDS-J02 試験
- 2) Maruyama, D., et al.: *Ann Hematol.*, 98(1): 131, 2019
- 3) 社内資料：再発又は難治性 T/NK 細胞腫瘍患者を対象とした非盲検、用量漸増、第 I 相臨床試験, BCX1777-J01
- 4) 社内資料：健康被験者への反復投与試験, BCX1777-116
- 5) 社内資料：慢性リンパ性白血病患者での第 II 相臨床試験, BCX1777-210
- 6) 社内資料：ヒト及び非ヒト赤血球由来 PNP 阻害作用, P98-1777-001
- 7) 社内資料：フォロデシン/PNP 結合体の解離半減期, P03-1777-068
- 8) 社内資料：ヒトリンパ球に対する増殖阻害作用, P99-1777-001
- 9) 社内資料：T-ALL 由来 CEM 細胞に対する増殖阻害作用, P99-1777-003
- 10) 社内資料：非ヒトリンパ球に対する増殖阻害作用, P99-1777-004
- 11) 社内資料：非 T 細胞性ヒトがん細胞株に対する増殖阻害作用, P99-1777-002
- 12) 社内資料：非 T 細胞性ヒトがん細胞株に対する増殖阻害作用, 1009704
- 13) Alonso, R., et al.: *Blood*, 114(8): 1563, 2009.
- 14) 社内資料：hu-PBL-SCID マウスモデルに対する作用, P98-1777-005
- 15) 社内資料：DNFB 誘発接触性遅延型過敏症マウスモデルへの影響, P98-1777-003
- 16) 社内資料：GVH 反応誘発性脾腫マウスモデルへの影響, P98-1777-004
- 17) 社内資料：食事の影響の検討, BCX1777-Hio-05-107
- 18) 社内資料：母集団薬物動態解析
- 19) 社内資料：In vitro 薬物動態試験, 00-BIOC.P01R2
- 20) 社内資料：排泄試験, WIL-196049
- 21) 社内資料：排泄試験, WIL-196050
- 22) 社内資料：ヒト肝ミクロソームを用いた CYP 阻害作用, 6BIOCP18
- 23) 社内資料：ヒト肝細胞を用いた CYP 誘導, 6BIOCP17R1
- 24) 社内資料：P 糖蛋白質阻害作用, WIL-6425-128
- 25) 社内資料：腎機能障害による影響の検討, BCX1777-112

XI-2. その他の参考文献

なし

XII. 参考資料

XII-1.	主な外国での 発売状況	該当しない。
XII-2.	海外における 臨床支援情報	該当しない。

XIII. 備考

XIII-1. その他の
関連資料

該当資料なし。

<別紙>再発又は難治性の PTCL 患者を対象とした国内第 I / II 相臨床試験 (FDS-J02 試験) における副作用一覧

副作用	発現例数 (N=48)				
	グレード 1 n (%)	グレード 2 n (%)	グレード 3 n (%)	グレード 4 n (%)	全体 N (%)
感染症および寄生虫症					
気管支炎	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	2 (4.2)
蜂巣炎	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
結膜炎	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
膀胱炎	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
サイトメガロウイルス感染	0 (0.0)	5 (10.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (10.4)
毛包炎	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.1)
消化管感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.1)
陰部ヘルペス	0 (0.0)	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)
単純ヘルペス	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
帯状疱疹	0 (0.0)	6 (12.5)	1 (2.1)	0 (0.0)	7 (14.6)
インフルエンザ	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
鼻咽頭炎	5 (10.4)	3 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (16.7)
口腔カンジダ症	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)
外耳炎	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (8.3)	0 (0.0)	4 (8.3)
鼻炎	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
扁桃炎	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
上気道感染	0 (0.0)	3 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.3)
尿路感染	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
ウイルス感染	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
真菌性副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
白癬感染	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
細菌性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.1)
細菌性膀胱炎	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
ニューモシスチス・イロペチイ肺炎	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
帯状疱疹性髄膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.1)
良性, 悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)					
エプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.1)
血液およびリンパ系障害					
貧血	4 (8.3)	4 (8.3)	6 (12.5)	3 (6.3)	17 (35.4)
リンパ節炎	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
免疫系障害					
過敏症	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
代謝および栄養障害					
糖尿病	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
高カリウム血症	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
低アルブミン血症	0 (0.0)	6 (12.5)	1 (2.1)	0 (0.0)	7 (14.6)
低カリウム血症	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
低ナトリウム血症	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	2 (4.2)
低リン酸血症	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
食欲減退	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	2 (4.2)
精神障害					
不眠症	3 (6.3)	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (10.4)
抑うつ症状	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
神経系障害					
浮動性めまい	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)
味覚異常	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
頭痛	7 (14.6)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (16.7)

副作用	発現例数 (N=48)				
	グレード 1 n (%)	グレード 2 n (%)	グレード 3 n (%)	グレード 4 n (%)	全体 N (%)
感覚鈍麻	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
末梢性運動ニューロパチー	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
末梢性感覚ニューロパチー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.1)
ヘルペス後神経痛	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
痙攣発作	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
強直性痙攣	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
眼障害					
眼の異常感	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
眼精疲労	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
アレルギー性結膜炎	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
眼そう痒症	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害					
咳嗽	0 (0.0)	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)
低酸素症	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
胃腸障害					
口唇炎	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
便秘	3 (6.3)	3 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (12.5)
下痢	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
口内乾燥	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
悪心	2 (4.2)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.3)
小腸穿孔	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.1)
口内炎	1 (2.1)	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.3)
嘔吐	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
心窩部不快感	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
肝胆道系障害					
肝機能異常	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)
皮膚および皮下組織障害					
皮膚炎	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
水疱性皮膚炎	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
皮膚乾燥	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)
湿疹	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
紅斑	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
多形紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.1)
嵌入爪	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
陰茎潰瘍形成	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
そう痒症	1 (2.1)	3 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (8.3)
乾癬	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
膿疱性乾癬	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.1)
発疹	3 (6.3)	4 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (14.6)
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	2 (4.2)
脂漏性皮膚炎	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
中毒性皮疹	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
筋骨格系および結合組織障害					
関節痛	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
背部痛	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
滑液包炎	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
筋痙縮	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
筋攣縮	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
筋力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.1)
腎および尿路障害					
出血性膀胱炎	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
蛋白尿	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)
腎機能障害	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)

副作用	発現例数 (N=48)				
	グレード 1 n (%)	グレード 2 n (%)	グレード 3 n (%)	グレード 4 n (%)	全体 N (%)
一般・全身障害および投与部位の状態					
疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.1)
倦怠感	3 (6.3)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (8.3)
浮腫	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
末梢性浮腫	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
発熱	2 (4.2)	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	4 (8.3)
限局性浮腫	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
臨床検査					
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (12.5)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	7 (14.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (12.5)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (14.6)
血中ビリルビン増加	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)
血中クレアチニン増加	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
血中免疫グロブリンA減少	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)
血中免疫グロブリンE減少	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
血中免疫グロブリンG減少	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
血中免疫グロブリンM減少	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
血圧上昇	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)
血中トリグリセリド増加	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)
血中尿素増加	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
C-反応性蛋白増加	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)
好酸球増加	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
尿中血陽性	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)
免疫グロブリン減少	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)
リンパ球減少	0 (0.0)	2 (4.2)	7 (14.6)	38 (79.2)	47 (97.9)
好中球減少	4 (8.3)	5 (10.4)	2 (4.2)	5 (10.4)	16 (33.3)
血小板減少	4 (8.3)	1 (2.1)	0 (0.0)	2 (4.2)	7 (14.6)
総蛋白減少	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)
体重減少	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)
白血球減少	7 (14.6)	10 (20.8)	7 (14.6)	5 (10.4)	29 (60.4)
白血球増加	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
サイトメガロウイルス検査陽性	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
尿中蛋白陽性	3 (6.3)	4 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (14.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
B型肝炎DNA測定陽性	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)



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

® : ムンデシン及び mundesine はムンディファーマの登録商標です。

JP-MUN-M0021-V4-0920

2020年9月改訂