

ムンデシンカプセル100mgに係る 医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はムンディファーマ株式会社に
あります。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

ムンディファーマ株式会社

(別紙様式 2)

ムンデシンカプセル 100 mgに係る
医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	ムンデシンカプセル 100 mg	有効成分	フロロデシン塩酸塩
製造販売業者	ムンディファーマ株式会社	薬効分類	874291
提出年月日		令和 4 年 7 月 1 日	

1.1 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	末梢神経障害	なし
血液毒性	皮膚障害	
エプスタイン・バーウイルス (EBV) 関連悪性リンパ腫 [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]	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	
1.2 有効性に関する検討事項		
なし		

↓ 上記に基づく安全監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
なし
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化活動の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成と配布

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

医薬品リスク管理計画書

令和4年7月1日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所 : 東京都港区港南 2-15-1
 品川インターシティ A 棟 19 階
 氏 名 : ムンディファーマ株式会社
 代表取締役社長 辻 和美

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2017年3月30日	薬効分類	874291
再審査期間	10年	承認番号	22900AMX00532000
国際誕生日	2017年3月31日		
販売名	ムンデシンカプセル 100mg		
有効成分	フォロデシン塩酸塩		
含量及び剤型	含量：フォロデシン塩酸塩 113.6mg（フォロデシンとして 100mg） 剤型：カプセル剤		
用法及び用量	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。		
効能又は効果	再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫		
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。		
備考			

変更の履歴
前回提出日： <u>令和2年8月25日</u>
変更内容の概要： ①代表取締役を変更した。 ②承認条件から「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。」を削除した。 ③「1.1 安全性検討事項」，「2. 医薬品安全性監視計画の概要」，「3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要」の特定使用成績調査（全例調査）に関する記載を削除した。 ④「1.2 有効性に関する検討事項」から「使用実態下における有効性」の項を削除し

た。

⑤「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」，「5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧」の特定使用成績調査（全例調査）の実施状況を「終了」に変更し，報告書の作成予定日を「作成済み（2022年6月提出）」に変更した。

⑥「7. 添付資料」特定使用成績調査実施計画書を削除した。

変更理由：

①代表取締役交代のため。

②令和4年5月16日発出の事務連絡にて当該承認条件が削除されたため。

③～⑥特定使用成績調査（全例調査）を終了したため。

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1. 1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
感染症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none">再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫患者を対象とした国内第 I/II 相臨床試験（FDS-J02 試験）において、鼻咽頭炎 16.7%（8/48 例）、帯状疱疹 14.6%（7/48 例）、サイトメガロウイルス感染 10.4%（5/48 例）、肺炎 8.3%（4/48 例）等の感染症が報告された。また、FDS-J02 試験において、Grade3 の気管支炎、胃腸炎、消化管感染、帯状疱疹、細菌性肺炎及び帯状疱疹性髄膜炎などの感染症も各 2.1%（1/48 例）が報告されている。末梢血リンパ球減少等による免疫障害から易感染状態となり、二次性の感染症の発症あるいは体内潜伏中の感染性病原体の再活性化から、重篤な状態を引き起こすおそれがある。 <p>以上より感染症を重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、感染症の発現状況を把握し、必要な安全対策を実施するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">通常のリスク最小化活動として、添付文書の「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。<ul style="list-style-type: none">➤医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と配布 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験における感染症の情報を医療従事者に対し確実に情報提供するため。</p>

血液毒性

重要な特定されたリスクとした理由：

再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫患者を対象とした国内第 I / II 相臨床試験 (FDS-J02 試験) において、リンパ球数減少 (症) 97.9% (47 例/48 例) , 白血球数減少 (症) 60.4% (29 例/48 例) , 貧血 35.4% (17 例/48 例) , 好中球数減少 (症) 33.3% (16 例/48 例) が報告されており、このうち Grade3 以上が、白血球数減少 25.0% (12 例/48 例) , 貧血 18.8% (9 例/48 例) , 好中球数減少 14.6% (7 例/48 例) , 血小板数減少 4.2% (2 例/48 例) で 93.8% (45 例/48 例) , Grade4 は白血球数減少 (症) , 好中球数減少 (症) の各 10.4% (5 例/48 例) , 並びに貧血 6.3% (3 例/48 例) で 79.2% (38 例/48 例) あった。

以上より、血液毒性を重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

血液毒性の発現状況を把握し、感染症の予防を含めた適切な安全対策を検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「慎重投与」, 「重要な基本的注意」, 「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載する。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 - ▶ 医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成と配布

【選択理由】

臨床試験における血液毒性の情報を医療従事者に対し確実に情報提供するため。

エプスタイン・バーウイルス（EBV）関連悪性リンパ腫
[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]

重要な特定されたリスクとした理由：

- ・ 再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫患者を対象とした国内第 I / II 相臨床試験（FDS-J02 試験）において、「EBV 関連悪性リンパ腫」8.3%（4 例/48 例）が認められた。そのうち死亡に至った 1 例は、本剤投与中止から 1 年後に発現したが、本剤との因果関係は否定できないと報告された。
- ・ 再発又は難治性 T/NK 細胞腫瘍患者を対象とした用量漸増による国内第 I 相臨床試験（BCX1777-J01 試験）において、本剤 100mg/日を投与された 1 例において「EBV 関連悪性リンパ腫」の発現が報告された。
- ・ 血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫（AITL）患者の疫学調査の結果、EBV 関連悪性リンパ腫の発現率は 2%未満～4%という報告^{1,2)}があり、国内臨床試験（FDS-J01 試験及び FDS-J02 試験）における発現率はこの自然発生率よりもやや高いと考えられた。

1) Am J Clin Pathol. 2002; 117: 368-379.

2) Br J Haematol. 2007 Sep; 138 (6): 733-9.

以上より、EBV 関連悪性リンパ腫（EBV-LPD を含む）を重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

EBV 関連悪性リンパ腫（EBV-LPD を含む）の発現状況を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起を行う。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 - 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と配布

【選択理由】

臨床試験におけるエプスタイン・バーウイルス（EBV）関連悪性リンパ腫 [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] の情報を医療従事者に対し確実に情報提供するため。

重要な潜在的リスク

末梢神経障害

重要な潜在的リスクとした理由：

- 再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫患者を対象とした国内第 I / II 相臨床試験（FDS-J02 試験）において、末梢神経障害に関連すると考えられる副作用として、「末梢性感覚ニューロパチー」及び「筋力低下」（いずれも Grade3、発現後本剤投与中止）が各 2.1%（1 例/48 例）報告された。その他、Grade2 以下の副作用として、感覚鈍麻、末梢性ニューロパチー及び末梢性運動ニューロパチー（各 2.1%）も報告された。
- 本剤による神経系への影響については、十分な科学的解明には至っていないが、薬理作用であるプリンヌクレオシドホスホリラーゼ阻害が神経系に影響する可能性を示唆する文献が報告されている（Immunodeficiency Reviews. 1991; 3:45-81.）。

以上より、末梢神経障害を重要な潜在的リスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

末梢神経障害及びその関連症状の発現状況を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「その他の副作用」の項に記載して注意喚起を行う。
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 - 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と配布

【選択理由】

臨床試験における末梢神経障害の情報を医療従事者に対し確実に情報提供するため。

皮膚障害	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫患者を対象とした国内第 I / II 相臨床試験（FDS-J02 試験）において、本剤との因果関係が否定されなかった皮膚障害について重篤症例や投与中止に至った症例はなかったものの、Grade3 以上の事象が 2 例 3 件（多形紅斑，膿疱性乾癬，斑状丘疹状皮疹，各 1 件）に認められ，多形紅斑と斑状丘疹状皮疹については，発現後，処置のため休薬された。</p> <p>以上より，皮膚障害を重要な潜在的リスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>皮膚障害関連症状の発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として，添付文書の「その他の副作用」の項に記載して注意喚起を行う。 ・ 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ➤医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と配布 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験における皮膚障害の情報を医療従事者に対し確実に情報提供するため。</p>

腎機能障害患者における安全性

重要な潜在的リスクとした理由：

- ・ 腎機能障害患者を対象とした外国の第 I 相臨床試験 (BCX1777-112 試験) において、軽度、中等度及び重度の腎機能障害患者における本剤 100mg 単回経口投与後の AUC_{last} は、腎機能が正常な健康成人と比較して、それぞれ約 1.3, 1.5 及び 1.8 倍高値を示した。
- ・ 再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫患者を対象とした国内第 I / II 相臨床試験 (FDS-J02 試験) では、腎機能正常患者と軽度腎機能障害患者との間で有害事象の発現状況に差異は認められなかったが、中等度以上の腎機能障害患者は FDS-J02 試験から除外されており、また日本人患者において本剤 300mg (1 日 2 回) を超える用量での忍容性は不明である。

従って、腎機能障害を有する患者においては、腎機能正常患者に比べて本剤の血中濃度が上昇する可能性があり、そのことによる安全性上の問題が発現する可能性が懸念される。

以上より、腎機能障害患者における安全性を重要な潜在的リスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

腎機能障害患者における副作用の発現状況を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「用法及び用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」の項に記載。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 - 医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成と配布

【選択理由】

臨床試験における腎機能障害患者における安全性の情報を医療従事者に対し確実に情報提供するため。

心不全

重要な潜在的リスクとした理由：

再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫患者を対象とした国内第 I / II 相臨床試験（FDS-J02 試験）において、本剤との因果関係が否定できない心不全の発現は認められなかったが、皮膚 T 細胞リンパ腫（CTCL）患者を対象とした外国の第 II 相臨床試験（BCX1777-203 試験）で 0.7%（1/144 例）及び慢性リンパ性白血病（CLL）患者を対象とした外国の第 II 相臨床試験（BCX1777-210 試験）で 3.0%（1/33 例）に本剤との因果関係が否定できないうつ血性心不全が発現した。本剤との因果関係が否定できない発現例は少ないが、発現すれば致命的な転帰を迎える可能性が高いと考えられる。

以上より、心不全を重要な潜在的リスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

使用実態下における心不全関連事象の発現状況を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「その他の副作用」の項に外国症例を頻度不明として記載。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 - 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と配布

【選択理由】

臨床試験における心不全の情報を医療従事者に対し確実に情報提供するため。

EBV関連悪性リンパ腫以外の二次性悪性腫瘍

重要な潜在的リスクとした理由：

- ・ 再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫患者を対象とした国内第 I / II 相臨床試験（FDS-J02 試験）において，EBV 関連悪性リンパ腫以外の二次性悪性腫瘍として骨髄異形成症候群，びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（EBV 陰性）及び胃癌各 2.1%（1/48 例）が認められた。
- ・ 再発又は難治性 T/NK 細胞腫瘍患者を対象とした用量漸増による国内第 I 相臨床試験（BCX1777-J01 試験）において，本剤 100 mg/日を投与された 1 例において「大腸癌（腺癌）」の発現が報告された。また，慢性リンパ性白血病（CLL）患者を対象とした外国の第 II 相臨床試験（BCX1777-210 試験）において，皮膚有棘細胞癌が 3.0%（1/33 例），再発又は難治性の皮膚 T 細胞リンパ腫（CTCL）患者を対象とした外国の第 I / II 相臨床試験（BCX1777-105 試験）において扁平上皮癌，肺新生物，神経膠芽細胞腫が各 1.6%（各 1/64 例），本剤投与後に発現したと報告されている。

以上のとおり，因果関係は必ずしも明確ではないものの国内外臨床試験において発現の報告があり，製造販売後においても発現する可能性があると考えられるため，EBV 関連悪性リンパ腫以外の二次性悪性腫瘍を重要な潜在的リスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

EBV 関連悪性リンパ腫以外の二次性悪性腫瘍の発現状況を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として，添付文書の「その他の注意」の項に記載して注意喚起を行う。
- ・ 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。
 - 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と配布

【選択理由】

臨床試験における EBV 関連悪性リンパ腫以外の二次性悪性腫瘍の情報を医療従事者に対し確実に情報提供するため。

重要な不足情報

なし

1. 2 有効性に関する検討事項

該当なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動
通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動の概要： 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 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動
該当なし

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要：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	
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と配布	
	<p>【安全性検討事項】 感染症，血液毒性，EBV 関連悪性リンパ腫（EBV-LPD を含む），EBV 関連悪性リンパ腫以外の二次性悪性腫瘍，末梢神経障害，皮膚障害，心不全</p> <p>【目的】 本剤の安全性の包括的な情報（患者選択における注意点，投与方法・用量調節における注意点，治療前から治療終了後までの注意すべき事項，安全性検討事項の発現状況や早期検出と適切な診断・治療のための情報）を提供する。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 企業ホームページに掲載し，広く電子的に最新情報を配布する。・ 本剤納入時に MR が内容の説明を行うとともに，資材の活用を依頼する。 <p>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告のデータロック時あるいは製造販売後調査データが得られた各時点において，安全性検討事項の発現件数と販売量の推移を確認する。 この結果より，リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合，新たな安全性検討事項が認められた場合，又は新たな注意喚起や推奨される使用方法並びに措置が認められた場合等，適時適切に資材の改訂を実施し，必要に応じて追加の資材作成を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時，再審査申請時</p>

5. 医薬品安全性監視計画，有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5. 1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常 of 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等より報告される有害事象症例の評価。				
追加 of 医薬品安全性監視活動				
追加 of 医薬品安全性監視活動 of 名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
市販直後調査	該当せず	市販直後調査終了時 (販売開始後 6 ヶ月)	終了	作成済 (2018 年 1 月提出)。
特定使用成績調査 (全例調査)	160 例 (安全性解析対象症例として 143 例)	・安全性定期報告時 ・最終報告書作成時 ・全登録症例 of 調査期間終了時	終了	・最終報告書作成済 (2022 年 6 月提出) ・再審査申請時

5. 2 有効性に関する調査・試験 of 計画の一覧

有効性に関する調査・試験 of 名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
特定使用成績調査 (全例調査)	160 例 (安全性解析対象症例として 143 例)	・最終報告書作成時	終了	・最終報告書作成済 (2022 年 6 月提出) ・再審査申請時

5. 3 リスク最小化計画の一覧

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		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と配布	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時 ・再審査申請時 	実施中
市販直後調査による情報提供	販売開始後 6 ヶ月	終了