ムンデシンカプセル100mg

に関する資料

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帰属するものであり、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

ムンデシンカプセル 100mg

第 1 部（モジュール 1）

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ムンディファーマ株式会社

目次

1　起原又は開発の経緯 6
1.1　はじめに 6
1.2　末梢性 T 細胞リンパ腫について 7
1.3　末梢性 T 細胞リンパ腫の治療の現状と問題点 8
2　開発の経緯 9
2.1　品質に関する試験 9
2.2　非臨床試験 9
2.3　臨床試験 10
2.3.1　海外での臨床開発 10
2.3.2　国内での臨床開発 10
2.4　臨床データパッケージ 14
2.5　本剤の臨床的位置づけ 16
参考文献 18

表目次

表 1.5 - 1　　本申請における臨床データパッケージ..... 14

図目次

図 1.5 - 1　フォロデシンの作用機序 6

図 1.5 - 2　フォロデシンの開発の経緯図 12

図 1.5 - 3　フォロデシンの開発の経緯図（臨床データパッケージに含めた試験） 13

略号一覧

記号	日本語	英語
ALCL	未分化大細胞型リンパ腫	Anaplastic Large Cell Lymphoma
ATL	成人 T 細胞白血病／リンパ腫	Adult T-cell Leukemia/Lymphoma
CCR4	－	CC chemokine receptor 4
CLL	慢性リンパ性白血病	Chronic lymphocytic leukemia
CTCL	皮膚 T 細胞性リンパ腫	Cutaneous T-cell lymphoma
dCK	2’-デオキシシチジンキナーゼ	2’-Doxycytidine kinase
dGDP	2’ -デオキシグアノシン二リン酸	2’-Deoxyguanosine diphosphate
dGMP	2’ -デオキシグアノシン一リン酸	2’-Deoxyguanosine monophosphate
dGTP	2’ -デオキシグアノシン三リン酸	2’-Deoxyguanosine triphosphate
dGuo	2’-デオキシグアノシン	2’-Deoxyguanosine
dNTP	2’-デオキシヌクレオチド	2’-Deoxynucleotide
NCCN	－	National Comprehensive Cancer Network
NK	ナチュラルキラー	Natural Killer
ORR	客観的奏効割合	Objective response rate
PBL	末梢血リンパ球	peripheral blood lymphocytes
PMDA	医薬品医療機器総合機構	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
PNP	プリンヌクレオシドホスホリラーゼ	Purine nucleoside phosphorylase
PR	部分寛解	Partial Response
PTCL	末梢性 T 細胞リンパ腫	Peripheral T-cell lymphoma
PTCL-NOS	末梢性 T 細胞リンパ腫－非特異型	Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified

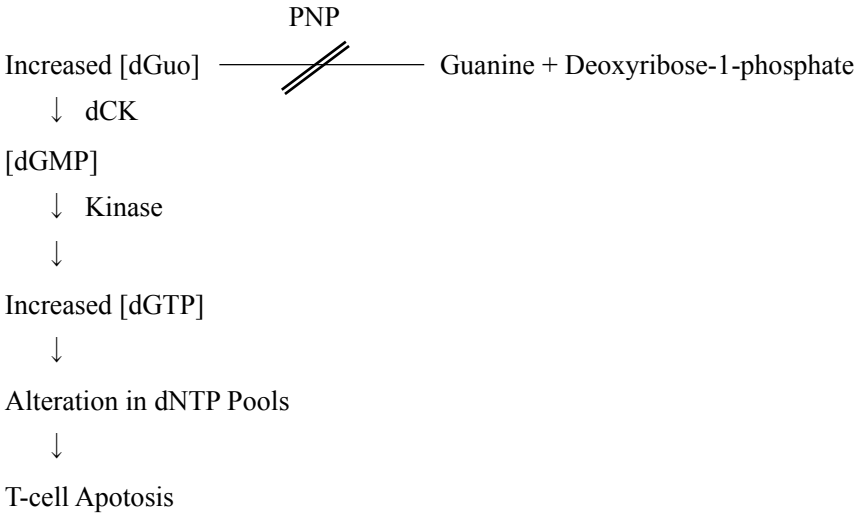
1　起原又は開発の経緯

本剤は，フォロデシン塩基当量 100 mg の塩酸塩を含有する速放性カプセルである。本剤の有効成分であるフォロデシンは，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）を阻害するプリン誘導体である。フォロデシンは，細胞内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により，T 細胞由来の腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。このことから，T 細胞に起因する疾患である T 細胞白血病又は T 細胞リンパ腫に対して有効性を示すことが期待された。なお，2’-デオキシシチジンキナーゼ（dCK）活性が上昇している B 細胞性慢性リンパ球性白血病細胞でもフォロデシンに対する作用が認められることから，dCK 活性が上昇している B 細胞に起因する悪性腫瘍に対して有効性を示すことも期待されている。

1.1　はじめに

フォロデシンは，新規の PNP 阻害剤で，これまでに研究されてきた PNP 阻害剤より 10～100 倍強力な阻害作用を示す（Bantia 2001）。フォロデシンは，動物の実験モデルにおいて PNP をほぼ完全に阻害し，プリン代謝経路の変化を生じさせ，T 細胞抑制作用をもたらした。その作用機序を図 1.5 - 1 に示した。

図 1.5 - 1　　フォロデシンの作用機序



PNP は，デオキシイノシンや 2’-デオキシグアノシン（dGuo）の塩基とデオキシリボース-1-リン酸への加リン酸分解を触媒している。PNP 欠損症の小児患者で特異的かつ稀な免疫不全が報告されたことにより，免疫系における PNP の重要性が明らかになった。PNP 欠損症の小児患者では，免疫系の T 細胞成分に顕著な機能障害が認められ，これらの患者の 30%では，B 細胞の機能障害も認められている（Markert 1991）。これらの患者では，赤血球中の dGTP 濃度と血漿及び尿中の dGuo 濃度は増加しており，血漿中の dGuo 濃度は 2～14 μmol/L の範囲であった。通常，dGuo は PNP 活性が高いため，血中 dGuo 濃度はほぼ検出限界以下である。PNP 欠損症の小児患

者の親は PNP 活性が低下しているが（通常の 30%～50%），免疫システムは正常であり，血漿中の dGuo 濃度についても増加が認められていない（Markert 1991）。一方，PNP 欠損症の小児患者では PNP 活性がほぼ完全に失われており（<5%），その結果，血漿中の dGuo の蓄積が生じていた。

dGuo の濃度が細胞内で増加すると，dGuo は dCK によって 2'-デオキシグアノシン一リン酸（dGMP）にリン酸化される。その後，dGMP はさらに細胞内のキナーゼの働きによって 2'-デオキシグアノシン二リン酸（dGDP）を経て dGTP に変換される。このように細胞内での dGuo のリン酸化を行う細胞の大部分は T 細胞であり，それは他の細胞と比較して細胞内のキナーゼ活性が高く，ヌクレオチダーゼ活性が低いことに起因する。この活性比は，特に未成熟 T 細胞で特徴的であった（Kazmers 1981）。PNP 活性が正常の場合は，この活性比はあまり意味を持たないが，PNP 活性が低下したとき，T 細胞内に dGTP が蓄積するため，臨床的に重要となる。dGTP の蓄積は細胞内の 2'-デオキシヌクレオチド（dNTP）プールの変化をもたらし，アポトーシスによって細胞死を生じさせる。このようにフォロデシンは，選択的に T 細胞を抑制する作用機序を有する。なお，dCK 活性が上昇している B 細胞に起因する悪性腫瘍に対しても有効性を示すことが期待される。

1.2　末梢性 T 細胞リンパ腫について

末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）は，成熟した T 細胞／ナチュラルキラー（NK）細胞を起原とし，リンパ系腫瘍細胞による多彩な臓器浸潤を特徴とする多様な疾患群である。

PTCL は，病理組織学的には，WHO 分類第 4 版（Swerdlow 2008）において「成熟 T 細胞及び NK 細胞腫瘍」のカテゴリに分類されており，主な病型としては，「PTCL，非特異型（PTCL-NOS）」，「血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫」，「ALK 陽性未分化大細胞型リンパ腫（ALCL）」，「ALK 陰性 ALCL」などがある。

日本と米国で造血器腫瘍の診断頻度を比較した研究（Chihara 2014）によると，2003～2008 年に診断された悪性リンパ腫に占める「成熟 T 細胞及び NK 細胞腫瘍」の割合は，米国で 6.8%であったのに対し，日本では 18.1%と比較的高くなっている。その背景として，ヒト T 細胞白血病ウイルス-1 の感染により引き起こされる成人 T 細胞白血病／リンパ腫（ATL）が日本の西南部で多発することが挙げられる。平成 23 年 10 月の患者調査（厚生労働省 2011）によれば，ATL の患者数が約 2000 人，その他の「成熟 T 細胞及び NK 細胞腫瘍」の患者数が約 2000 人であった。

日本では，ATL に次いで PTCL-NOS，「節外性 NK/T 細胞リンパ腫，鼻型」，「血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫」，及び ALCL の発現割合が高いことが報告されている。

PTCL の予後は，一般的に不良である（Savage 2007）。ただし，「ALK 陽性 ALCL」は 5 年生存率が約 80%と，予後が良好であることが知られている（直江 2010）。しかし，本疾患は，比較的若年層に多く発症し，40 歳未満の患者を除外すると 5 年生存率は 70%以下になると報告されている（Savage 2008）。International T-Cell Lymphoma Project として約 1300 例を対象に行われた多国間共同レトロスペクティブ研究によると，PTCL 及び NK/T 細胞リンパ腫について疾患別に調査された 5 年生存率は，ATL で 14%，ATL に次いで日本での発現割合が高いとされている「PTCL-NOS」及び「血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫」で各 32%，「節外性 NK/T 細胞リンパ腫，鼻型」

で 42%であり，国際予後指標に基づきハイリスクとされた患者での 5 年生存率は，それぞれ 7%，11%，25%，及び 0%であった（Vose 2008）。

1.3　末梢性 T 細胞リンパ腫の治療の現状と問題点

PTCL の治療については，National Comprehensive Cancer Network（NCCN）による非ホジキンリンパ腫の治療ガイドライン（NCCN 2016）が広く用いられている。なお，国内では日本血液学会より造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年度版（日本血液学会 2013）が提供されている。

NCCN のガイドラインでは，「成熟 T 細胞及び NK 細胞腫瘍」の中で比較的発症頻度が高く，アグレッシブリンパ腫に分類される PTCL-NOS,「血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫」，ALCL 及び「腸管症関連 T 細胞リンパ腫」を PTCL として包括的に治療指針が示されている。また，PTCL の中で「節外性 NK/T 細胞リンパ腫，鼻型」については，別途治療指針が示されている。

NCCN ガイドラインによる PTCL の第一選択治療及び第二選択治療は，「ALK 陽性 ALCL」を除いて，いずれも臨床試験が最も推奨されており，標準療法は確立していない。

この背景として，PTCL は欧米では比較的頻度が低い悪性リンパ腫であることから，ランダム化比較試験が成立しにくく，臨床試験に基づく PTCL に対する治療エビデンスが蓄積されていないことが挙げられる（Foss 2011）。日本血液学会の造血器腫瘍診療ガイドラインでも，同様に「ALK 陽性 ALCL」に対しては CHOP 療法が推奨されているものの，PTCL-NOS,「血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫」及び「ALK 陰性 ALCL」に対する標準治療レジメンは確定しておらず，臨床試験が推奨されている（日本血液学会 2013）。

NCCN のガイドラインでは，第二選択治療で臨床試験に次いで推奨される治療として，Belinostat，ブレンツキシマブ ベドチン，プララトレキサート，ロミデプシンといった新規薬剤での単独療法が挙げられている。日本血液学会の造血器腫瘍診療ガイドラインでは，初回治療で部分寛解（PR）以下の患者については，治療選択に関するエビデンスは乏しいとされている（日本血液学会 2013）。NCCN ガイドラインに挙げられている新規薬剤は，日本国内ではブレンツキシマブ ベドチンが再発又は難治性の CD30 陽性の ALCL に対する適応を取得している以外は，いずれも未承認又は PTCL の適応を取得していない。なお，NCCN ガイドラインには掲載されていないが，日本では，新規薬剤である抗 CC chemokine receptor 4（CCR4）抗体のモガムリズマブが，再発又は難治性の CCR4 陽性の PTCL に対する承認を取得している。モガムリズマブの臨床試験において，前治療に奏効した再発・再燃例での奏効率は 35.1%と報告されている（ポテリジオ®点滴静注 20mg インタビューフォーム 2015）。PTCL における CCR4 の陽性率は 35%～65%と報告されており（Ishida 2004），残る 35%～65%の CCR4 陰性患者はモガムリズマブによる治療の対象外である。さらに，CD30 陽性 ALCL についても，CHOP 療法等の第一選択治療や第二選択治療の選択肢のひとつであるブレンツキシマブ ベドチンによる奏効率は他の病型と比較して良好であるものの，再発した場合の治療選択肢は限られている。

また，幹細胞移植については，第一選択治療及び第二選択治療に反応した患者での地固め療法として挙げられているが，「ALK 陽性 ALCL」を除く PTCL に対する CHOEP 療法後に自家幹細胞移植を施行した際の 5 年生存率は，51%と報告されており（Yared 2013），PTCL の治療における幹細胞移植の位置づけは今後の検討が待たれるところである。

以上に述べたとおり，既存の治療の有効性は十分ではなく，特に国内では第二選択治療として海外で使用されている新規薬剤が未承認又は PTCL に対する適応を取得していないため，PTCL 治療の選択肢は限られている。また，現行の治療法は注射剤による治療が中心であるため，持続点滴による身体的拘束が長期間に及ぶこと，静脈内投与であるため入院や頻回の通院が必要となることなど，患者に身体的・精神的負担だけでなく，経済的な負担をももたらしている。そのため，特に再発又は難治性の PTCL 患者にとって有効かつより安全性及び利便性の高い治療薬の開発が医療現場より強く求められている。

2　開発の経緯

2.1　品質に関する試験

原薬のフォロデシン塩酸塩及び製剤の物理的化学的性質，規格及び試験方法は 1998 年から海外で検討した。フォロデシン塩酸塩には非常に類似した固体構造を有する 2 種類の結晶多形（Form A 及び Form B）が存在することが明らかとなったが，これらの固有溶出速度及び平衡溶解度は本質的に区別できず，同等のバイオアベイラビリティを有することから，Form A 及び Form B の結晶形の混合物を市販用製剤に用いる原薬とした。海外での試験成績に基づき設定された規格及び試験方法に基づいて国内で検討を行い，原薬及び製剤の規格及び試験方法を設定した。

原薬のフォロデシン塩酸塩の安定性試験は海外で実施し，製剤の安定性試験は本邦で実施した。原薬については長期保存試験，中間的試験，加速試験，光安定性試験及び苛酷試験を実施した。これらの安定性試験結果に基づいて，リテスト期間は[redacted]ヵ月と設定した。製剤については長期保存試験，中間的試験，加速試験，光安定性試験及び苛酷試験を実施した。これらの安定性試験結果に基づいて，本剤の有効期間は室温で 36 ヵ月と設定した。

2.2　非臨床試験

フォロデシン塩酸塩の開発をサポートするための薬理試験（効力を裏付ける試験，安全性薬理試験），薬物動態試験（吸収，分布，代謝，排泄，薬物動態学的薬物相互作用試験）及び毒性試験（単回及び反復投与毒性試験，遺伝毒性試験，生殖発生毒性試験）を実施した。

フォロデシンはヒト，マウス，ラット，イヌ及びサルの PNP 活性を強力に阻害した。フォロデシンは比較的 T 細胞に選択的な刺激であるインターロイキン-2，フィトヘマグルチニン，及び混合リンパ球反応によるヒト末梢血リンパ球（PBL）増殖を抑制した。他の PNP 阻害剤（BCX-34 及び PD141955）と比較して，フォロデシンは 10～100 倍強力にヒトリンパ球の増殖を阻害することが示された。フォロデシンはヒト PBL 増殖抑制作用を示すとともに，細胞内 dGTP 濃度を上昇させ，フォロデシン及び dGuo 存在下で培養したヒト PBL では dGTP の蓄積が認められた。以上より，フォロデシンは T 細胞増殖阻害に必要な dGuo 濃度の上昇をもたらす PNP 阻害作用を有していることが示唆された。

重症複合型免疫不全マウスにヒト PBL を移植した hu-PBL-SCID マウスで発症する異種移植片対宿主病には，移植したヒト T 細胞がエフェクターとして関与していると考えられる。同モデル

においてフォロデシンは溶媒と比較して平均生存期間を 2 倍に延長したことから，フォロデシンは SCID マウスにおけるヒト PBL の増殖を抑制することが示唆された。

これら一連の非臨床薬力学的試験の結果から，フォロデシンは PTCL に対する有効な治療薬となることが期待される。また，安全性薬理，薬物動態及び毒性試験では，本剤の臨床使用における懸念を示唆する結果は得られなかった。フォロデシンの非臨床試験結果の詳細は，第 2.4 項 非臨床試験の概括評価を参照のこと。

2.3　臨床試験

2.3.1　海外での臨床開発

本剤の開発は，米国の BioCryst Pharmaceuticals 社により 20[redacted] 年に開始された。BioCryst Pharmaceuticals 社は，20[redacted] 年に英国の Mundipharma 社とライセンス契約を締結した。その後，20[redacted] 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。本剤は，2004 年に米国食品医薬品局より T 細胞非ホジキンリンパ腫［皮膚 T 細胞性リンパ腫（CTCL）を含む］，慢性リンパ性白血病（CLL）及び関連する白血病（T 細胞前リンパ球性白血病， ATL，及び有毛細胞白血病を含む），並びに B 細胞性急性リンパ性白血病に対して，オーファンドラッグに指定された。また，欧州では欧州委員会により ATL 治療（EU/3/06/421），CTCL 治療（EU/3/06/428）及び CLL 治療（EU/3/10/780）に対するオーファンドラッグとして，それぞれ 2006 年 12 月 18 日，2007 年 1 月 29 日及び 2010 年 9 月 20 日に指定された。

2.3.2　国内での臨床開発

本剤の国内での臨床開発は，ムンディファーマ株式会社が実施した。

本剤は，2008 年 6 月 6 日にオーファンドラッグ指定（再発又は難治性の PTCL，ATL，CTCL，及び T 細胞急性リンパ性白血病／T 細胞リンパ芽球性リンパ腫に対する）を受けた。

本剤の作用機序及び海外で実施された再発又は難治性 T 細胞性腫瘍を対象とした第 I 相試験の結果から，本剤は再発又は難治性の T 細胞腫瘍に対して忍容性と効果が期待できると考えた。さらに，免疫学的な表面抗原や機能について T 細胞と関連が深い NK 細胞腫瘍も含め，国内最初の臨床試験として，再発又は難治性 T 細胞／NK 細胞腫瘍患者を対象とした国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）を計画した。2009 年より国内第 I 相試験を開始し，2010 年 1 月までに全被験者の登録を終え，フォロデシン 300 mg/日までの忍容性に問題がないことが確認された。これを受け，次相の臨床試験として，再発又は難治性の PTCL を対象とした FDS-J02 試験を計画し，[redacted]について，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に医薬品医療機器総合機構（PMDA）との医薬品[redacted]相談（番号：[redacted]）を実施した。

当該相談での助言を受け，2013 年 1 月より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の PTCL を対象とした国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）を実施した。本試験では，600 mg/日（300 mg 1 日 2 回）を初めて投与することになるため，第 I 相部分で用量

制限毒性の発現状況を検討し，第 II 相部分では客観的奏効割合を有効性の主要評価項目として，本剤の有効性及び安全性を非盲検，単一投与群にて評価した。

国内第 I/II 相試験で示された結果より，再発又は難治性 PTCL 患者に対するフォロデシンの投与は，ベネフィットがリスクを上回ると考えられたことから，[redacted]について，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に改めて PMDA との[redacted]相談（番号：[redacted]）を実施し，[redacted]である旨の意見を得た。

本製造販売承認申請の根拠となる資料に関する開発の経緯図を図 1.5 - 2 及び図 1.5 - 3 に示す。

図 1.5 - 2　　フォロデシンの開発の経緯図

		[redacted]	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
物理的化学的性質／規格		[redacted]								
安定性	原薬									
	製剤									
薬理	効力を裏付ける試験									
	安全性薬理試験									
薬物動態	吸収, 分布, 代謝, 排泄									
毒性	反復（マウス, ラット，サル）									
	遺伝毒性									
	生殖発生毒性									
	その他									
臨床	健康被験者での試験（海外）									
	患者での試験（海外）									
	特別な患者集団での試験（海外）									
	国内臨床試験		1							

図 1.5 - 3　　フォロデシンの開発の経緯図（臨床データパッケージに含めた試験）

試験の概要		[redacted]	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
健康被験者での試験（海外）	BCX1777- Hio-05-107 バイオアベイラビリティ及び食事の影響								
	BCX1777-111 直接混合製剤及び流動層造粒製剤の生物学的同等性								
	BCX1777-116 注射用製剤と同等の曝露量が得られる経口投与レジメンの検討（反復投与）								
患者での試験（海外）	BCX1777-105 CTCL 患者での第 I/II 相試験								
	BCX1777-204 CLL 患者（フルダラビン既治療例）での第 II 相試験								
	BCX1777-203 CTCL 患者での第 II 相試験								
	BCX1777-210 CLL 患者での第 II 相試験								
特別な患者集団での試験（海外）	BCX1777-112 腎機能障害による薬物動態及び安全性への影響の検討								
国内臨床試験	BCX1777-J01 T/NK 細胞腫瘍患者での第 I 相試験		1 ←				7 →		
	FDS-J02 PTCL 患者での第 I/II 相試験						1 ←		*

*：2016 年 1 月現在 4 例が継続中

2.4　臨床データパッケージ

再発又は難治性の PTCL を予定効能・効果とするフォロデシン経口剤の承認申請であることから，20[redacted] 年に実施した医薬品[redacted]相談時に示した[redacted]を見直し，再発又は難治性の PTCL のみを予定する効能・効果とした時のパッケージを改めて検討した。本申請における臨床データパッケージを表 1.5 - 1 に示した。

表 1.5 - 1　　本申請における臨床データパッケージ

試験の相 試験番号	実施 地域	試験の課題	資料区分			
			生物薬剤学	薬物動態	有効性	安全性
第 I 相 BCX1777-J01	国内	再発又は難治性 T/NK 細胞腫瘍患者を対象としたフォロデシン（経口）の非盲検，用量漸増，第 I 相試験		○	○	○
第 I/II 相 FDS-J02	国内	日本人再発・難治性 PTCL 患者を対象としたフォロデシンの第 I/II 相臨床試験		○	○	○
第 I 相 BCX1777-Hio-05-107	海外	健康被験者を対象にフォロデシン経口投与及び静注時のバイオアベイラビリティ及び食事の影響（探索的検討）を検討する無作為化，3 期クロスオーバー試験	△			
第 I 相 BCX1777-111	海外	健康被験者を対象にフォロデシン（経口）カプセルの直接混合製剤と流動層造粒製剤の生物学的同等性を検討する非盲検，無作為化，単回投与，クロスオーバー第 I 相試験	△			
第 I 相 BCX1777-112	海外	腎機能障害を有する被験者を対象にフォロデシン（経口）の安全性及び薬物動態を検討する非盲検，多施設共同，第 I 相試験		△		
第 I 相 BCX1777-116	海外	健康被験者を対象にフォロデシンを静注及び経口投与後の用量比例性及び定常状態での薬物動態を検討する非盲検，無作為化，反復投与，第 I 相コホート試験		△		
第 I/II 相 BCX1777-105	海外	難治性 CTCL 患者を対象にフォロデシン（経口）の安全性及び薬物動態を検討する非盲検，多施設共同，第 I/II 相反復投与試験		△		
第 II 相 BCX1777-203	海外	CTCL 患者を対象としたフォロデシン単独療法の第 II 相試験				△
第 II 相 BCX1777-204	海外	フルダラビン既治療の進行 CLL 患者を対象としたフォロデシンの第 II 相試験				△
第 II 相 BCX1777-210	海外	進行 CLL 患者を対象としたフォロデシンの第 II 相試験				△

○：評価資料，△：参考資料

再発又は難治性 PTCL 患者を対象としたフォロデシンの臨床開発は，国内でのみ開始し，海外では当該患者集団でのフォロデシンの臨床試験は実施されていない。したがって，再発又は難治性 PTCL 患者を対象とした国内第 I 相臨床試験（BCX1777-J01 試験）及び国内第 I/II 相臨床試験（FDS-J02 試験）を評価資料とした。

PTCL は希少疾病であり，国内での患者数が限られていることから，一般的に実施される有効性及び安全性の対照群をおいた検証的試験を実施することが困難であった。このことから，国内第 I/II 相臨床試験（FDS-J02 試験）では，再発又は難治性 PTCL 患者集団での閾値奏効割合を

10%と設定し，フォロデシンの真の画像評価委員会に基づく客観的奏効割合（ORR）が閾値奏効割合以下であるか否かを有意水準片側 5%で検定する非対照試験にてフォロデシンの有効性を検討した。当該試験から以下の成績が得られた。

- 再発又は難治性の PTCL 患者 48 例における予定される用法・用量での有効性データ（非対照試験での有効性の検証）
- 再発又は難治性の PTCL 患者 48 例における予定される用法・用量での安全性データ
- 再発又は難治性の PTCL 患者 7 例における予定される用法・用量でのフォロデシンの薬物動態及び薬力学的データ
- 本治験及び海外試験で得られた薬物動態データを用いた母集団薬物動態解析結果（人種による薬物動態についても検討）

また，国内第 I/II 相臨床試験（FDS-J02 試験）に先立って実施した国内第 I 相臨床試験（BCX1777-J01 試験）からは予定される用法・用量とは異なるものの，再発又は難治性の PTCL 患者でのフォロデシンの有効性，安全性，薬物動態及び薬力学の成績が得られている。

これらの 2 試験により，評価の対象となった被験者数は少ないもののフォロデシンの有効性，安全性，薬物動態及び薬力学に関する特性を評価することが可能であると考える。

参考資料としては，国内臨床試験で用いるフォロデシンの用法・用量を設定する上で参考にした以下の海外臨床試験を含めた。

- BCX1777-Hio-05-107 試験（健康被験者を対象としたフォロデシンのバイオアベイラビリティ及び食事の影響の検討）
- BCX1777-112 試験（腎機能障害を有する被験者でのフォロデシンの薬物動態及び安全性の検討）
- BCX1777-116 試験（フォロデシン 40 mg/m^2 静脈投与時と同等の全身曝露が得られる経口投与レジメンの検討）
- BCX1777-105 試験（難治性 CTCL 患者でのフォロデシン経口投与時の有効性，薬物動態及び安全性の検討）

さらに，評価資料とした臨床試験に組入れられた被験者数が少ないことから，試験の対象が予定される効能・効果と異なるが海外で実施された以下の試験から得られた安全性の成績を参考資料としてパッケージに含めた。

- BCX1777-203 試験（CTCL 患者でのフォロデシン経口剤の第 II 相試験）
- BCX1777-204 試験（フルダラビン既治療の進行 CLL 患者でのフォロデシン経口剤の第 II 相試験）
- BCX1777-210 試験（進行 CLL 患者でのフォロデシン経口剤の第 II 相試験）

また，前述の臨床試験では実施時期により，異なる方法で製造された治験薬（[redacted]法又は[redacted]法による製剤）が用いられていたことから，これらの異なる製造法で製造された治験薬の薬物動態に生物学的同等性を検討した BCX1777-111 試験も参考資料としてパッケージに含めた。

なお，評価資料に含めた国内臨床試験で得られた薬物動態データから，フォロデシンの薬物動態に日本人と外国人の間で問題となるような差はみられなかったことから，ここに示した海外試験成績を参考資料としてパッケージに含めることについては，問題ないと思われる。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施した医薬品[redacted]相談時に海外で計画中であった BCX1777-113 試験（Thorough QT/QTc 試験）については実施されなかったことから，国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）の全例で心電図の集中測定により QTc の評価を行い，問題ないことを確認している。

2.5　本剤の臨床的位置づけ

国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）では，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%（9/41 例）（90%信頼区間：12.0%～35.3%）であり，2 項検定により帰無仮説（ORR≦10%）が棄却され，本剤の真の ORR が閾値奏効割合（10%）を有意に上回ることが示された（P=0.018)。本試験で用いた「Revised Response Criteria for Malignant Lymphomas」の判定規準で完全奏効や部分奏効と判定されることは，少なくとも新病変は認められず，PET 診断が陰性である状態，又は PET 診断が陽性であっても標的病変の二方向積和が 50%以上縮小し，かつ非標的病変が正常又は非増大である状態を示しており，PTCL 患者の QoL（生活の質，quality of life）や臨床症状の改善が見込まれる。このように一般的に予後が不良である PTCL 患者，特に前治療後に再発又は前治療に抵抗性を示した患者では，現時点での標準的な治療はほとんどないことから，本剤の登場により，治療選択肢が増える臨床的意義は大きいと考える。

日本では，新規薬剤である抗 CCR4 抗体のモガムリズマブが，再発又は難治性の CCR4 陽性の PTCL に対する承認を取得している。モガムリズマブは注射剤であり，腫瘍細胞に発現している CCR4 に特異的に結合し，これに NK 細胞等のエフェクター細胞の Fc 受容体が結合し，エフェクター細胞が腫瘍細胞を傷害することにより抗腫瘍効果を示す抗体製剤である。一方，フォロデシンは経口 PNP 阻害剤であり，PNP 活性を阻害し細胞内の dGTP を蓄積させることで dNTP プールの不均衡を生じさせ，リンパ球のアポトーシスを誘導する低分子化合物である。このように，モガムリズマブの適応は CCR4 陽性患者に限られるものの，両剤とも作用機序が異なることから，いずれの薬剤も再発又は難治性の PTCL に対する治療選択肢のひとつとなると考える。

なお，国内第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）では，先行治療としてモガムリズマブの投与を受けた患者が 3 例（モガムリズマブによる治療効果は PR が 1 例，安定が 2 例）組入れられた。これらの被験者に本剤を投与した結果，治療効果は 3 例とも安定であり奏効例は認められなかったが，本剤の投与期間は FDS-J02 試験全体の中央値（64.25 日）を上回るものであった。

また，本試験では 48 例中 19 例（39.5%）で重篤な有害事象が発現したが，先行治療としてモガムリズマブの投与を受けた 3 例では 1 例に重篤な有害事象（有害事象名：肺炎）が報告された。モガムリズマブによる治療歴ありの被験者となしの被験者とで，重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 33.3%と 40.0%と，大きく異なることはないものと思われる。

以上のことから，現時点では症例数が非常に限られるため明確な結論を出すことはできないものの，モガムリズマブによる治療歴を有する患者に対し本剤を使用することについて特に問題と

なる懸念はなく，本剤はモガムリズマブによる治療歴の有無にかかわらず再発又は難治性の PTCL に対する治療選択肢のひとつとなると思われる。

また，再発又は難治性の CD30 陽性の ALCL に対しては，ブレンツキシマブ ベドチンが承認されており，その奏効率は国内臨床試験（第 II 相パート）で 100%（5/5 例），海外第 II 相試験で 86%（50/58 例）と他の病型と比較して良好であるものの（アドセトリス®点滴静注用 50mg 添付文書 2015），再発した場合の治療選択肢は他の病型と同様，現在も確立していない。このことから，再発又は難治性の CD30 陽性の ALCL 患者に対して，本剤はブレンツキシマブ ベドチンによる治療後の再発例に対する治療選択肢のひとつとなり得ると思われる。

このように，予後が不良であり，かつ未だ治療法が確立していない再発又は難治性の PTCL 患者に対し，本剤による新しい治療の選択肢を医療現場に提供することは非常に有益であると考える。

以上，フォロデシンの非臨床及び臨床開発プログラムで得られたデータに基づき，ムンディファーマ株式会社は今般，再発又は難治性の PTCL に対する治療薬として本剤の製造販売承認申請を以下の内容で行うものとする。

効能・効果：再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫 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 回投与する。なお，患者の状態により適宜減量する。

参考文献

Bantia S, Miller PJ, Parker CD, et al. Purine nucleoside phosphorylase inhibitor BCX-1777 (Immucillin-H)—a novel potent and orally active immunosuppressive agent. Int Immunopharmacol. 2001 Jun;1(6):1199-210.

Chihara D, Ito H, Matsuda T, et al. Differences in incidence and trends of haematological malignancies in Japan and the United States. Br J Haematol. 2014 Feb;164(4):536-45.

Foss FM, Zinzani PL, Vose JM, et al. Peripheral T-cell lymphoma. Blood. 2011 Jun 23;117(25):6756-67.

Ishida T, Inagaki H, Utsunomiya A, et al. CXC chemokine receptor 3 and CC chemokine receptor 4 expression in T-cell and NK-cell lymphomas with special reference to clinicopathological significance for peripheral T-cell lymphoma, unspecified. Clin Cancer Res. 2004 Aug 15;10(16):5494-500.

Kazmers IS, Mitchell BS, Dadonna PE, et al. Inhibition of purine nucleoside phosphorylase by 8-aminoguanosine: selective toxicity for T lymphoblasts. Science. 1981 Dec 4;214(4525):1137-9.

Markert ML. Purine nucleoside phosphorylase deficiency. Immunodefic Rev. 1991;3(1):45-81.

National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Non-Hodgkin's Lymphomas Version 2.2016
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf

Savage KJ. Peripheral T-cell lymphomas. Blood Rev. 2007 Jul;21(4):201-16.

Savage KJ, Harris NL, Vose JM, et al. ALK- anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. Blood. 2008 Jun 15;111(12):5496-504.

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. editors. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th edition. Lyon: IARC Press; 2008.

Vose J, Amitage J, Weisenburger D, International T-cell Lymphoma Project. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. J Clin Oncol. 2008 Sep 1;26(25):4124-30.

Yared J, Kimball A. The role of high dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: a review of the literature and new perspectives. Cancer Treat Rev. 2013 Feb;39(1):51-9.

アドセトリス®点滴静注用 50mg 添付文書　2015 年 10 月改訂（第 3 版）

厚生労働省．平成 23 年 10 月患者調査 閲覧第 97 表 総患者数，傷病基本分類別 http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001103075

直江知樹，朝長万左男，中村栄男，他編．WHO 血液腫瘍分類～WHO 分類 2008 をうまく活用するために～．大阪．医薬ジャーナル社; 2010 年

日本血液学会．造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版　http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/table.html

ポテリジオ®点滴静注 20 mg インタビューフォーム　2015 年 5 月改訂（第 5 版）

ムンデシンカプセル 100mg

第 1 部（モジュール 1）

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6　外国における使用状況等に関する資料

ムンディファーマ株式会社

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1　外国での許可および使用状況について

本剤は日本で最初に申請される医薬品であり、欧米においては開発が一旦中断されたため、2016年 10 月現在、外国のいずれの国においても承認申請及び許認可はされていない。

ムンデシンカプセル 100mg

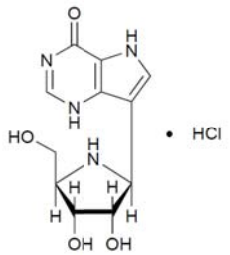
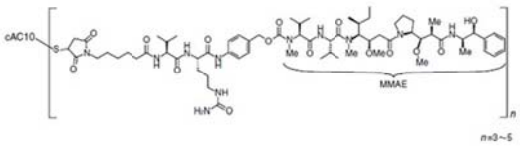
第 1 部（モジュール 1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7　同種同効品一覧表

ムンディファーマ株式会社

1　同種同効品一覧表

ポテリジオ点滴静注 20mg 及びアドセトリス点滴静注用 50mg の効能・効果、用法・用量及び使用上の注意を本剤の添付文書（案）とともに以下に示す。

一般的名称	フォロデシン塩酸塩	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）
販売名	ムンデシンカプセル 100mg	ポテリジオ点滴静注 20mg	アドセトリス点滴静注用 50mg
会社名	ムンディファーマ株式会社	協和発酵キリン株式会社	武田薬品工業株式会社
承認年月日	－	2012 年（平成 24 年）3 月 30 日	2014 年（平成 26 年）1 月 17 日
再評価年月日 再審査年月日	－	－	－
規制区分	処方箋医薬品	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品
化学構造式		モガムリズマブは，遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり，マウス抗ヒト CC ケモカイン受容体 4 抗体の相補性決定部，並びにヒト IgG1 のフレームワーク部及び定常部からなる。モガムリズマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。モガムリズマブは，449 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 分子及び 219 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 分子で構成される糖タンパク質（分子量 : 約 149,000）である。	
剤形・含量	硬カプセル剤 1 カプセル中にフォロデシン 100 mg（フォロデシン塩酸塩として 113.6 mg）を含有する。	注射剤（溶液） 1 バイアル（5 mL）中にモガムリズマブ（遺伝子組換え）を 20 mg 含有する。	凍結乾燥注射剤 1 バイアル中にブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）を 55 mg [注]を含有する。 注：注射液吸引時の損失を考慮し、1 バイアルから 50 ㎎を注射するに足る量を確保するために過量充填されており、10.5mL で溶解した時に 5 ㎎/mL となる。
効能・効果	再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉 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。 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，【臨床成績】の項の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上	CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫 再発又は難治性の CCR4 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫 再発又は難治性の CCR4 陽性の皮膚 T 細胞性リンパ腫 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉 1. 本剤投与の適応となる疾患の診断は、病理診断	再発又は難治性の CD30 陽性の下記疾患： ホジキンリンパ腫 未分化大細胞リンパ腫 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉 1. 【臨床成績】の項の内容を熟知し、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。

<table>
<tr>
<td></td>
<td>で，適応患者の選択を行うこと。</td>
<td>に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。
2.　CCR4 抗原は、フローサイトメトリー（FCM）又は免疫組織化学染色（IHC）法により検査を行い、陽性であることが確認されている患者のみに投与すること（【臨床成績】の項参照）。
3. CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫（ATL）の場合、臨床試験に組み入れられた患者の病型及び予後不良因子の有無等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、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。
4. 再発又は難治性の CCR4 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）又は皮膚 T 細胞性リンパ腫（CTCL）の場合、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、【臨床成績】の項の内容を熟知し、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。</td>
<td>2. 免疫組織化学法等により検査を行い、CD30 抗原が陽性であることが確認された患者に使用すること。なお、CD30 陽性の確認は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。</td>
</tr>
<tr>
<td>用法・用量</td>
<td>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。
〈用法・用量に関連する使用上の注意〉
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。
2. 腎機能障害患者では，本剤の血中濃度が上昇することが報告されているため，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。（「慎重投与」及び【薬物動態】の項参照）
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＞
<table>
<tr><th>副作用*</th><th>処置</th></tr>
</table></td>
<td>CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫
通常、成人には、モガムリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回量 1mg/kg を 1 週間間隔で 8 回点滴静注する。
他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人には、モガムリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回量 1mg/kg を 2 週間間隔で 8 回点滴静注する。
なお、化学療法未治療例に対しては他の抗悪性腫瘍剤と併用すること。
再発又は難治性の CCR4 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫
再発又は難治性の CCR4 陽性の皮膚 T 細胞性リンパ腫
通常、成人には、モガムリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回量 1mg/kg を 1 週間間隔で 8 回点滴静注する。</td>
<td>通常、成人には、ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）として 3 週間に 1 回 1.8mg/kg（体重）を点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。
〈用法・用量に関連する使用上の注意〉
(1) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。
(2) 注射液の調製法及び点滴時間（「適用上の注意」の項参照）1 バイアルを日局注射用水 10.5 mL で溶解した後、必要量を 0.4～1.2 mg/mL となるように日局生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液で希釈する。調製後の希釈液を 30 分以上かけて点滴静脈内投与すること。
(3) 肝機能障害のある患者及び重度の腎機能障害のある患者では、本剤の構成成分であるモノメチルアウリスタチン E（MMAE）の血中</td>
</tr>
</table>

	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	• 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。	〈用法・用量に関連する使用上の注意〉 1. 化学療法未治療の CCR4 陽性の ATL の場合 (1) 本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。 (2) 本剤を含むがん化学療法は、【臨床成績】の項の内容を熟知した上で、選択すること。 (3) 併用する抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。 2. 再発又は難治性の CCR4 陽性の ATL、PTCL 又は CTCL の場合 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。 3. 本剤投与時にあらわれることがある Infusion reaction（発熱、悪寒、頻脈等）を軽減させるために、本剤投与の 30 分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等の前投与を行うこと。 4. 患者の状態を十分に観察し、Infusion reaction を認めた場合は、直ちに投与の中断や投与速度の減速を考慮すること。投与再開する場合は、必要に応じて投与速度を減じて慎重に投与すること。また、投与再開後に Infusion reaction が再度発現し投与を中止した場合には、本剤を再投与しないこと（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）。 5. 注射液の調製方法及び点滴時間 本剤の投与時には必要量を注射筒で抜き取り、200mL～250mL の日局生理食塩液に添加し、2 時間かけて点滴静注する（「適用上の注意」の項参照）。	濃度が上昇するため、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。（【警告】、「慎重投与」及び【薬物動態】の項参照） (4) 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、中止すること。（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照） 末梢神経障害

Grade 注 5)	処置
Grade 1（機能障害はなく、知覚障害、反射消失のみ）	同一用法・用量で、投与を継続する。
Grade 2（機能障害はあるが、日常生活に支障はない）	ベースライン又は Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復した場合は、1.2 mg/kg に減量して投与を再開する。
Grade 3（日常生活に支障がある）	
Grade 4（障害をきたす感覚ニューロパチー、生命を脅かす又は麻痺をきたす運動ニューロパチー）	投与中止する。

好中球減少症

Grade 注 5)	処置
Grade 1（LLN 未満 1,500/mm^3 以上）又は Grade 2（1,500 未満 1,000/mm^3 以上）	同一用法・用量で、投与を継続する。
Grade 3（1,000 未満 500/mm^3 以上）又は Grade 4（500/mm^3 未満）	ベースライン又は Grade 2 以下に回復するまで休薬する。回復後は、同一用法・用量で投与を再開する。

LLN：基準値下限
注 5）Grade は NCI-CTCAE v3.0 に基づく。

1.7　同種同効品一覧表

ムンデシンカプセル 100mg

使用上の注意	【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。	【警告】 1. 本剤は、緊急時に十分に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・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される患者にのみ投与すること。また、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. 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）等の全身症状を伴う重度の皮膚障害が報告されていることから、本剤投与開始時より皮膚科と連携の上、治療を行うこと。また、次の事項に注意すること。（「重大な副作用」の項参照） (1) 重度の皮膚障害が本剤投与中だけではなく、投与終了後数週間以降も発現することが報告されているため、観察を十分に行うこと。 (2) 皮膚障害発現早期から適切な処置（副腎皮質ホルモン剤、抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤の使用等）を行うこと。重度の皮膚障害が発現した場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	【警告】 1. 本剤を投与する場合は、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、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説明し、同意を得てから投与すること。 2. 外国で実施された臨床試験において、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者に対して本剤を投与後に真菌感染症により死亡に至った例が報告されていることから、これらの患者への投与の可否を慎重に判断すること。（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、「慎重投与」及び【薬物動態】の項参照）
	【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	【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	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 (1) 本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者 (2) ブレオマイシンを投与中の患者（「相互作用」の項参照）
	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） ⑴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。］（「重要な基本的注意」,「重大な副作用」の項参照)。］ ⑵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。］ ⑶腎機能障害のある患者[本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。］（＜用法・用量に関連す	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 感染症を合併している患者［好中球減少により感染症が増悪するおそれがある。］（「重大な副作用」の項参照） (2) 心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者［投与中又は投与後に不整脈、心不全等を悪化又は再発させるおそれがある。］ (3) 重篤な骨髄機能低下のある患者［好中球減少及び血小板減少を増悪させ重症化させるおそ	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 感染症を合併している患者［骨髄抑制等により、感染症が増悪するおそれがある。］（「重大な副作用」の項参照） (2) 末梢神経障害のある患者［末梢神経障害が増悪するおそれがある。］（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、「重大な副作用」の項参照） (3) 肝機能障害のある患者［外国臨床試験におい

1.7　同種同効品一覧表

ムンデシンカプセル 100mg

	る使用上の注意＞及び【薬物動態】の項参照）	れがある。］（「重大な副作用」の項参照） (4) 肝炎ウイルス、結核等の感染又は既往を有する患者［肝炎ウイルスの感染を有する患者に本剤を投与した場合、ウイルスの増殖により肝炎があらわれるおそれがある。］（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）	て、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者に対して本剤を投与後に真菌感染症により死亡に至った例が報告されている。また、MMAE の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。］（【警告】、＜用法・用量に関連する使用上の注意＞及び【薬物動態】の項参照） (4) 重度の腎機能障害のある患者［MMAE の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。］（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞及び【薬物動態】の項参照）

1.7　同種同効品一覧表

ムンデシンカプセル 100mg

	2.　重要な基本的注意 (1) リンパ球減少，好中球減少，血小板減少等の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。（「慎重投与」,「重大な副作用」の項参照） (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。（「慎重投与」,「重大な副作用」の項参照）	2.　重要な基本的注意 (1) 本剤投与は、重度の Infusion reaction（発熱、悪寒、頻脈、血圧上昇、悪心、低酸素血症、嘔吐等）に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。Infusion reaction は初回投与時の投与後 8 時間以内に多く認められるが、それ以降や 2 回目投与以降の本剤投与時にも Infusion reaction があらわれることがあるので、本剤投与中はバイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）、臨床検査値及び自他覚症状等、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、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者を十分に観察すること。(「重大な副作用」の項参照) (2) 抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等の前投与を行った患者においても、重度の Infusion reaction 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。 (3) B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）において、本剤の投与により、B 型肝炎ウイルスの増殖による劇症肝炎又は肝炎があらわれることがあるので、本剤投与前に B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認し、適切な処置を考慮すること。また、本剤の治療期間中及び治療終了後は、継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど､B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。(「重大な副作用」の項参照) (4) 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、血液毒性が増強されることがあるので、頻回に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、感染症の発現に注意すること。必要に応じて、G-CSF 製剤や抗生剤を投与するなど適切な処置を行うこと。	2.　重要な基本的注意 (1) アナフィラキシー、悪寒、悪心、呼吸困難、そう痒症、咳嗽、蕁麻疹、低酸素症等を含む Infusion reaction があらわれることがあるので、本剤の投与は重度の Infusion reaction に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。2 回目以降の本剤投与時に初めて重度の Infusion reaction を発現することもあるので、本剤投与中はバイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等)、臨床検査値及び自他覚症状等、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、直ちに投与を中断し、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者を十分に観察すること。また、投与再開する場合は、必要に応じて投与速度を減じて慎重に投与すること。(「重大な副作用」の項参照) (2) 好中球減少症やリンパ球減少症があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行う等、免疫不全の徴候について綿密な検査を行うこと。異常が認められた場合には、適切な処置を行うとともに、ニューモシスティス、カンジダ等の真菌、ヘルペス等のウイルスによる日和見感染に注意すること。(＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、「重大な副作用」の項参照)
		3.　相互作用	3.　相互作用

<table>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>
併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・
措置方法</th><th>機序・
危険因子</th></tr>
<tr><td>不活化ワクチン</td><td>ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。</td><td rowspan="2">ワクチン接種に対する応答が不明であり、また、生ワクチンによる二次感染が否定できない。</td></tr>
<tr><td>生ワクチン又は弱毒生ワクチン</td><td>接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。</td></tr>
</table>
</td>
<td>
in vitro 試験において、本剤の構成成分であるMMAE は主に CYP3A4 で代謝される。また、MMAE は P-糖蛋白の基質である。(【薬物動態】の項参照)
(1) 併用禁忌（併用しないこと）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>ブレオマイシン
（ブレオ）</td><td>肺毒性（間質性肺炎等）が発現するおそれがある。</td><td>機序は不明であるが、ブレオマイシンを含む併用化学療法（ABVD 療法^{注 6)}）に本剤を併用したところ、非感染性の肺毒性の発現が ABVD 療法よりも高い頻度で認められた。</td></tr>
</table>
注 6）ABVD：ドキソルビシン、ブレオマイシン、ビンブラスチン、ダカルバジン
(2) 併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>CYP3A4 阻害剤
ケトコナゾール
等</td><td>本剤をケトコナゾールと併用したところ、本剤の血中濃度には変化は認められなかったものの、MMAE の血中濃度の $AUC_{0-\infty}$及び Cmax が 34%及び 25%増加した。本剤を強力な CYP3A4 阻害剤と併用すると、好中球減少症等の MMAE による毒性の発現頻度が高まる可能性があるので、併用する場合は、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。</td><td>MMAE の代謝には主に CYP3A4 が関与しているため、CYP3A4 阻害剤との併用により、MMAE の代謝が阻害され、MMAE の血中濃度が増加する可能性がある。</td></tr>
</table>
</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>3. 副作用^{注 3)}
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相試験において，安全性評価</td>
<td>4.　副作用
〈単独投与〉</td>
<td>4.　副作用
＜国内臨床試験＞</td>
</tr>
</table>

	対象 48 例中，48 例（100%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）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%），鼻咽頭炎 8 例（16.7%），頭痛 8 例（16.7%），帯状疱疹 7 例（14.6%），低アルブミン血症 7 例（14.6%），発疹 7 例（14.6%），血小板数減少 7 例（14.6%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 7 例 (14.6%)，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 7 例（14.6%），尿中蛋白陽性 7 例（14.6%），便秘 6 例（12.5%），サイトメガロウイルス感染 5 例（10.4%），不眠症 5 例（10.4%）であった。（承認時） **(1)重大な副作用** 1） **感染症**：肺炎（8.3%），ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（2.1%），帯状疱疹（2.1%），帯状疱疹性髄膜炎（2.1%），サイトメガロウイルス感染 (10.4%) 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ので，患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には，本剤の休薬，減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。 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%），血小板数減少（14.6%）等の骨髄抑制があらわれることがあるので，患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には，本剤の休薬，減量又は，投与中止等の適切な処置を行うこと。 3） **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・バーウイルス関連悪性リンパ腫 (8.3%) があらわれることがあるので，患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には，本剤の投与を中止し，適切な処置を行うこと。 **(2)その他の副作用** 以下のような副作用があらわれた場合には，症状	国内の臨床試験（第Ⅰ相臨床試験 1 試験，第Ⅱ相臨床試験 2 試験）の安全性評価対象 80 例中，79 例（98.8%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用（10.0%以上）は，リンパ球減少 71 例 (88.8%)，Infusion reaction47 例 (58.8%)，発熱 45 例（56.3%），白血球減少 45 例（56.3%），好中球減少 38 例（47.5%），血小板減少 37 例（46.3%），悪寒 26 例（32.5%），ALT（GPT）上昇 25 例（31.3%），AST（GOT）上昇 21 例（26.3%），Al-P 上昇 19 例 (23.8%)，発疹 19 例 (23.8%)，LDH 上昇 14 例（17.5%），頻脈 13 例（16.3%），悪心 11 例（13.8%），血中アルブミン減少 10 例（12.5%），ヘモグロビン減少 10 例（12.5%），血圧上昇 9 例（11.3%），血中リン減少 9 例（11.3%），低酸素血症 9 例（11.3%），そう痒症 9 例（11.3%），鼻咽頭炎 8 例（10.0%），低アルブミン血症 8 例（10.0%）であった。[CCR4 陽性 PTCL，CCR4 陽性 CTCL 効能追加承認時] **〈併用投与〉（VCAP/AMP/VECP 療法）**[注3)] 国内の臨床試験（第Ⅱ相臨床試験 1 試験）の安全性評価対象 29 例中，全例（100%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用（30.0%以上）は，好中球数減少 29 例（100%），血小板減少 29 例 (100%)，白血球減少 29 例 (100%)，貧血 28 例（96.6%），リンパ球減少 28 例（96.6%），発熱性好中球減少症 26 例（89.7%），発熱 24 例（82.8%），脱毛症 23 例（79.3%），食欲減退 21 例（72.4%），体重減少 19 例（65.5%），悪心 18 例（62.1%)，便秘 18 例 (62.1%)，口内炎 16 例 (55.2%)，嘔吐 13 例（44.8%），倦怠感 13 例（44.8%），頭痛 12 例（41.4%），丘疹性皮疹 12 例（41.4%），ALT（GPT）上昇 11 例 (37.9%)，高血糖 11 例 (37.9%)，味覚異常 11 例（37.9%），下痢 10 例（34.5%），血中アルブミン減少 10 例（34.5%）であった。 [化学療法未治療の CCR4 陽性 ATL に関する効能追加承認時] 注 3） VCAP（ビンクリスチン硫酸塩，シクロホスファ	再発又は難治性の CD30 陽性のホジキンリンパ腫及び全身性未分化大細胞リンパ腫を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相試験では，20 例中 20 例（100%）に副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が認められた。主な副作用（20%以上）は，リンパ球減少症 15 例（75%），好中球減少症 13 例（65%），白血球減少症 13 例（65%），末梢性感覚ニューロパチー12 例（60%），貧血 7 例（35%），疲労 6 例（30%），鼻咽頭炎 6 例（30%），LDH 増加 5 例（25%），発疹 5 例（25%），食欲減退 4 例（20%），悪心 4 例（20%），ALT (GPT) 増加 4 例 (20%)，AST (GOT) 増加 4 例（20%），下痢 4 例（20%）及び上気道感染 4 例（20%）であった（承認時）。 **＜外国臨床試験＞** 外国における再発又は難治性の CD30 陽性のホジキンリンパ腫及び全身性未分化大細胞リンパ腫を対象とした第Ⅱ相試験では，160 例中 146 例 (91%) に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は，末梢性感覚ニューロパチー67 例（42%），悪心 51 例（32%）及び疲労 48 例（30%）であった（承認時）。 **(1) 重大な副作用**[注7)] 1) 末梢神経障害（53%） 末梢性感覚ニューロパチー（42%），末梢性運動ニューロパチー（9%），錯感覚（5%），脱髄性多発ニューロパチー（2%），神経痛（1%）等があらわれることがあるので，患者の状態を十分に観察し，しびれ，筋力低下等が認められた場合は，休薬，減量等の適切な処置を行うこと。（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項参照） 2) 感染症（17%） 細菌，真菌，ウイルス等による重篤な感染症（肺炎（3%），敗血症（頻度不明[注8)]）等）があらわれることがあるので，患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合は投与を中止する等，適切な処置を行うこと。

に応じて適切な処置を行うこと。

	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, 好酸球数増加, 白血球数増加, 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	上腹部痛, 消化不良, 胃潰瘍

ミド水和物，ドキソルビシン塩酸塩，プレドニゾロン），AMP（ドキソルビシン塩酸塩，ラニムスチン，プレドニゾロン）及び VECP（ビンデシン硫酸塩，エトポシド，カルボプラチン，プレドニゾロン）の他，シタラビン，メトトレキサート及びプレドニゾロンの髄腔内投与を含む療法

(1)　重大な副作用[注4)]

1) Infusion reaction（58.8%：単，44.8%：併）：発熱，悪寒，頻脈，血圧上昇，悪心，低酸素血症，嘔吐等があらわれることがあるので，患者の状態を十分に観察し，重度の Infusion reaction を認めた場合は直ちに投与を中断し，適切な処置（酸素吸入，昇圧剤，解熱鎮痛剤，副腎皮質ホルモン剤の投与等）を行うこと。

2) 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：単・併），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（1.3%：単），発疹（6.3%：単，3.4%：併），丘疹性皮疹（1.3%：単，20.7%：併），紅斑性皮疹（1.3%：単，6.9%：併）等が本剤投与中又は投与終了後にあらわれることがある。皮膚障害発現早期から適切な処置（副腎皮質ホルモン剤，抗アレルギー剤，抗ヒスタミン剤の使用等）を行うこと。重度の皮膚障害が発現した場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

3) 感染症（13.8%：単，58.6%：併）：細菌，真菌又はウイルスによる感染症があらわれることがあり，重篤な感染症として帯状疱疹が報告されている。本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合は投与を中止し，適切な処置を行うこと。

4) B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎（頻度不明：単・併），肝炎（1.3%：単）：B 型肝炎ウイルスの増殖により劇症肝炎又は肝炎があらわれることがあるので，本剤の治療期間中及び治療終了後は肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行いつつ患者の状態を十分

3) 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明[注8)]）

進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれることがあるので，本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し，意識障害，認知障害，麻痺症状（片麻痺，四肢麻痺），言語障害等の症状があらわれた場合は，MRI による画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに，投与を中止し，適切な処置を行うこと。

4) 骨髄抑制（21%）

好中球減少症（18%），血小板減少症（5%），貧血（4%），リンパ球減少症（頻度不明[注8)]），発熱性好中球減少症（頻度不明[注8)]）があらわれることがあるので，定期的に血液検査を行う等，患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には，休薬，減量等の適切な処置を行うこと。（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞，「重要な基本的注意」の項参照）

5) Infusion reaction（11%）

アナフィラキシー（頻度不明[注8)]），悪寒（4%），悪心（3%），呼吸困難（3%），そう痒症（3%），咳嗽（2%），蕁麻疹（1%），低酸素症（頻度不明[注8)]）等を含む Infusion reaction 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とともに，重篤な Infusion reaction が認められた場合は，投与を中止し，適切な処置（酸素吸入，昇圧剤，解熱鎮痛剤，副腎皮質ホルモン剤の投与等）を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）

6) 腫瘍崩壊症候群（0.6%）

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。異常が認められた場合は投与を中止し，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。

			感	
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

に観察すること。異常が認められた場合は，直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。

5) 腫瘍崩壊症候群（1.3%：単，20.7%：併）：本剤投与後に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など，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は直ちに投与を中断し，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) 重度の血液毒性：リンパ球減少（71.3%：単，96.6%：併），白血球減少（18.8%：単，100%：併），好中球減少（18.8%：単，100%：併），血小板減少（7.5%：単，89.7%：併），発熱性好中球減少症（2.5%：単，89.7%：併）及びヘモグロビン減少（1.3%：単）があらわれることがある。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，異常が認められた場合には，投与中止等の適切な処置を行うこと。

7) 肝機能障害：ALT（GPT）上昇（31.3%：単，37.9%：併），AST（GOT）上昇（26.3%：単，27.6%：併），Al-P 上昇（23.8%：単，17.2%：併），LDH 上昇（17.5%：単，24.1%：併），γ-GTP 上昇（6.3%：単，6.9%：併），高ビリルビン血症（3.8%：単，13.8%：併）及び肝機能異常（2.5%：単，13.8%：併）等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので，定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与中止等の適切な処置を行うこと。

8) 間質性肺疾患：肺臓炎（1.3%：単，3.4%：併），間質性肺炎（頻度不明：単，10.3%：併）等があらわれることがあるので，咳嗽，呼吸困難，発熱等の臨床症状を十分に観察し，異常が認められた場合は，胸部 X 線，胸部 CT 等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合に

7) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（0.6%）

皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）があらわれることがあるので，異常が認められた場合は，本剤の投与を中止し，適切な処置を行うこと。

8) 急性膵炎（頻度不明[注8)]）

急性膵炎があらわれることがあるので，定期的に膵酵素を含む検査を行う等，患者の状態を十分に観察し，腹痛等の膵炎を示唆する症状があらわれた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと。

9) 劇症肝炎（頻度不明[注8)]），肝機能障害（4%）

劇症肝炎，ALT（GPT），AST（GOT）等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので，定期的に肝機能検査を行う等，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，適切な処置を行うこと。

10) 肺障害（頻度不明[注8)]）

肺臓炎（0.6%），呼吸不全（頻度不明[注8)]），肺浸潤（頻度不明[注8)]），急性呼吸窮迫症候群（頻度不明[注8)]），間質性肺疾患（頻度不明[注8)]），器質化肺炎（頻度不明[注8)]）等の肺障害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。

注 7）発現頻度は外国第Ⅱ相試験結果に基づく。
注 8）外国第Ⅱ相試験以外で報告された副作用を頻度不明として記載した。

(2) その他の副作用

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 %以上 10%未満	1%以上 5%未満	頻度不明
1）精神・神経系		頭痛，浮動性めまい	不眠症，味覚異常，知覚過敏，記憶障害	
2）消化器	悪心，下	便秘	腹痛，口腔内痛，消化	

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

注 3）重大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。

は本剤の投与を中止し，副腎皮質ホルモン剤を投与するなど適切な処置を行うこと。

9) 高血糖（2.5%：単，37.9%：併）：高血糖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適切な処置を行うこと。

注 4）（　）内は単：本剤の単独投与時，併：本剤の併用投与（VCAP/AMP/VECP 療法）時の発現頻度を表す。

(2) その他の副作用

〈単独投与〉

	10%以上	5～10%未満	5%未満
精神・神経系		頭痛	感覚鈍麻，不眠症
血液			好酸球百分率増加，赤血球減少，ヘマトクリット減少
循環器	血圧上昇，頻脈	血圧低下，潮紅，左室機能不全，ほてり	心拍数増加，心室性期外収縮，心電図 QT 延長，洞性頻脈
呼吸器	低酸素血症	咳嗽	胸水，口腔咽頭痛，喘鳴，鼻閉
消化器	悪心	便秘，嘔吐	口内炎，下痢，腹痛
泌尿器		クレアチニン上昇，蛋白尿	尿中ウロビリノーゲン増加，尿中血陽性，血中尿素増加
皮膚	そう痒症		多汗症，湿疹
筋・骨格系			関節痛，頚部痛
感染症	鼻咽頭炎		
代謝	電解質異常（ナトリウム，カリウム，カルシウム），低アルブミン血症，低リン酸血症	高尿酸血症	総蛋白減少，尿中ブドウ糖陽性
その他	発熱，悪寒	倦怠感，食欲減退，疲労，体重増加，浮腫	体重減少，CRP 上昇，低体温，サイトカイン放出症候群

〈併用投与〉（VCAP/AMP/VECP 療法）[注 5)]

	痢，嘔吐		不良，上腹部痛，鼓腸，吐血，口内炎	
3）呼吸器		咳嗽，呼吸困難	鼻出血，鼻閉，肺塞栓症，咽喉絞扼感	
4）血液／リンパ系			白血球減少症，リンパ節症	好酸球増加症
5）皮膚	脱毛症，そう痒症	発疹	皮膚乾燥，紅斑，多汗症，寝汗，紅斑性皮疹，斑状丘疹状皮疹，そう痒性皮疹，蕁麻疹，皮膚炎，アレルギー性皮膚炎，斑状皮疹	
6）眼			眼充血	
7）代謝異常		食欲減退	高血糖	低リン酸血症
8）その他	疲労，筋肉痛，発熱	関節痛，悪寒，上気道感染，疼痛	筋痙縮，四肢痛，腫瘍フレア，背部痛，帯状疱疹，骨痛，筋骨格痛，末梢性浮腫，無力症，ほてり，潮紅，毛包炎，低血圧，頭部痛，尿路感染，体重減少	LDH 増加，ALP 増加

発現頻度は外国第Ⅱ相試験結果に基づく。
外国第Ⅱ相試験以外で報告された副作用を頻度不明として記載した。

			40%以上	20～40%未満	20%未満
		精神・神経系	頭痛	味覚異常，末梢性ニューロパチー	振戦，不眠症，感覚鈍麻
		血液			赤血球減少，ヘマトクリット減少
		循環器			血圧上昇，血管炎，血管障害，心電図 QT 延長，駆出率減少，血圧低下，心拍数増加，ほてり
		呼吸器		口腔咽頭痛	咳嗽，鼻出血，酸素飽和度低下，口腔咽頭不快感
		消化器	悪心，便秘，口内炎，嘔吐	下痢	腹痛，口腔内出血，口唇炎，口内乾燥，痔核，歯肉痛，口腔障害，消化不良，腹部不快感
		泌尿器			クレアチニン上昇，蛋白尿，排尿困難，血中尿素上昇，腎障害
		皮膚	脱毛症		紫斑
		筋・骨格系			四肢痛，背部痛
		代謝	電解質異常（ナトリウム，カリウム，カルシウム，マグネシウム），低アルブミン血症	低リン酸血症	総蛋白減少，脱水
		その他	発熱，食欲減退，体重減少，倦怠感	浮腫，悪寒	CRP 上昇，体重増加，注入部位血管外漏出，めまい，胸痛，疼痛，注射部位反応
		注 5）本剤と VCAP/AMP/VECP 療法の併用で認められた副作用（本剤又は VCAP/AMP/VECP 療法のいずれかとの因果関係が否定されない有害事象）に基づき，発現頻度を表した。			
	4.　高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので，患者の状態を観察しながら投与すること。		5.　高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので，患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。		6.　高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので，患者の状態を観察しながら投与すること。

1.7　同種同効品一覧表

ムンデシンカプセル 100mg

	5.　妊婦，産婦，授乳婦等への使用 (1) 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。［妊婦における使用経験はない。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。］ (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。［乳汁中に移行する可能性がある。］	6.　妊婦，産婦，授乳婦等への投与 1. 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので，妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことを原則とするが，やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。［本剤を用いた動物実験（サル）において，妊娠期間中に本剤を投与した場合の妊娠動物及び胚・胎児発生に及ぼす影響等は認められなかったが，本剤は胎児へ移行することが報告されている。また，出生児に及ぼす影響は検討していない。］ 2. 授乳中の投与に関する安全性は確立していないので，授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。［ヒト IgG は母乳中に移行することが知られている。］	7.　妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が胎児への危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。やむを得ず投与する場合は，本剤投与による胎児への危険性（流産又は胎児毒性）について患者に十分説明すること。［妊婦における使用経験はない。動物試験（ラット）では，ヒト推奨用量（1.8 mg/kg を 3 週に 1 回投与）と同程度の曝露量となる 3 mg/kg の投与で，胚・胎児毒性が認められた。］ (2) パートナーが妊娠する可能性のある男性患者には，本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。［動物試験（ラット）で精巣毒性が報告されている。］ (3) 授乳婦に投与する場合は，授乳を中止させること。［ヒト乳汁中への移行は不明である。］
	6.　小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。［低出生体重児，新生児，乳児又は幼児に対しては使用経験がなく，小児に対しては使用経験が少ない。］	7.　小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	9.　小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない（低出生体重児，新生児，乳児又は幼児に対しては使用経験がなく，小児に対しては使用経験が少ない）。
		8.　過量投与 臨床試験では 1 回 1 mg/kg を超える用量での使用経験がない。	11. 過量投与 臨床試験では，本剤 3.6 mg/kg までの用量が投与されている。本剤の過量投与時に認められた主な症状は，前立腺炎，発熱性好中球減少症，高血糖，敗血症性ショック疑いであり，発熱性好中球減少症及び敗血症性ショック疑いによる死亡例の報告もある。

1.7　同種同効品一覧表

ムンデシンカプセル 100mg

	7.　適用上の注意 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］	9.　適用上の注意 1.　調製時 (1) バイアルは振盪しないこと。また，激しく攪拌しないこと。 (2) 本剤投与時には必要量を注射筒で抜き取り，日局生理食塩液 200mL～250mL に添加する。 (3) 調製時には，日局生理食塩液以外は使用しないこと。 (4) 添加後は静かに混和し，急激な振盪は避けること。 (5) 用時調製し，調製後は速やかに使用すること。また，残液は廃棄すること。 (6) 他の薬剤との混注はしないこと。 2.　投与経路 必ず静脈内投与とし，皮下，筋肉内には投与しないこと。 3.　投与時 (1) 本剤は点滴静注用としてのみ用い，急速静注は行わないこと。 (2) 本剤は，2 時間かけて点滴静注すること。	13. 適用上の注意 (1) 溶解 1) 本剤は，1 バイアルに日局注射用水 10.5mL を加えると，濃度 5 ㎎/mL の溶解液になる。溶解の際には，日局注射用水をゆっくりとバイアル内に注入し，泡立てないよう静かに回転させて混和すること。溶解後の液は無色澄明～わずかに乳白色であることを確認する。変色や粒子が認められた場合は使用しないこと。 ＜必要量の計算＞ 必要量(mL)＝1.8(mg/kg)×体重※(kg)/ 5(mg/mL) ※体重が 100 kg を超える場合は 100 kg として計算する。 2) 溶解後速やかに希釈しない場合は，2～8℃（凍結させないこと）で保存し，24 時間以内に投与すること。未使用分は廃棄すること。 (2) 希釈 1) 必要量をバイアルから抜き取り最終濃度が 0.4～1.2 mg/mL となるように日局生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液で希釈する。強く攪拌すると凝集体を形成するおそれがあるので，バッグを静かに回転させて混和すること。他剤と混和してはならない。 2) 希釈後速やかに投与しない場合は，2～8℃（凍結させないこと）で保存し，溶解後から 24 時間以内に投与すること。未使用分は廃棄すること。 (3) 投与時 1) 本剤は点滴静脈内投与し，急速投与は行わないこと。 2) 投与終了後には，ラインを生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液でフラッシュすること。

1.7　同種同効品一覧表

ムンデシンカプセル 100mg

	8.　その他の注意 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。	10. その他の注意 海外臨床試験において本剤に対する中和抗体の産生が報告されている。	15. その他の注意 (1) 臨床試験において本剤に対する抗体の産生が報告されている。 (2) 単回投与毒性試験（ラット）及び反復投与毒性試験（ラット及びサル）において胸腺のリンパ組織枯渇が認められた。 (3) 本剤のリンカーの構成成分であるマレイミドは，細菌突然変異試験法（エームズ試験）において変異原性が認められた。
備考	－	2015 年（平成 27 年）5 月改訂	2015 年（平成 27 年）10 月改訂

ムンデシンカプセル 100mg

第 1 部（モジュール 1）:
申請書等行政情報および添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

ムンディファーマ株式会社

目次

1.8　添付文書（案）.....4
1.8.1　添付文書（案）.....4
1.8.2　効能・効果およびその設定根拠.....9
1.8.3　用法・用量およびその設定根拠.....10
1.8.4　使用上の注意およびその設定根拠.....14

略号一覧

記号	日本語	英語
ORR	客観的奏効割合	overall response rate
PFS	無増悪生存期間	progression-free survival
dGuo	2’−デオキシグアノシン	2'-deoxyguanosine

1.8　添付文書（案）

1.8.1　添付文書（案）

添付文書（案）を以下に示す。

2017 年 XX 月作成（第 1 版）

規制区分	処方箋医薬品[注1)]
貯法	室温保存
使用期限	外箱又はラベル表示の使用期限内に使用すること

日本標準商品分類番号
874291

承認番号	
薬価基準収載	201X 年 YY 月
販売開始	**201X 年 YY 月**
国際誕生	201X 年 YY 月

抗悪性腫瘍薬/PNP[注2)] 阻害薬

ムンデシン®カプセル 100mg

mundesine® Capsule 100mg

フォロデシン塩酸塩

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

【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。

【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

【組成・性状】

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 100mg（フォロデシン塩酸塩として 113.6 mg）
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，黄色三二酸化鉄を含有
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，重さ 326mg，号数 1
識別コード	MKK211

【効能・効果】

再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

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。
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，【臨床成績】の項の内容を熟知し，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。

【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。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

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。
2. 腎機能障害患者では，本剤の血中濃度が上昇することが報告されているため，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。（「慎重投与」及び【薬物動態】の項参照）
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
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	• 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

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(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。］（「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項参照）。］

(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。］

(3) 腎機能障害のある患者［本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。］（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞及び【薬物動態】の項参照）。）

2. 重要な基本的注意

(1) リンパ球減少，好中球減少，血小板減少等の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。（「慎重投与」，「重大な副作用」の項参照）

(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。（「慎重投与」，「重大な副作用」の項参照）

3. 副作用[注3)]

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相試験において，安全性評価対象 48 例中，48 例（100%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）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%），鼻咽頭炎 8 例（16.7%），頭痛 8 例（16.7%），帯状疱疹 7 例（14.6%），低アルブミン血症 7 例（14.6%），発疹 7 例（14.6%），血小板減少 7 例（14.6%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 7 例（14.6%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 7 例（14.6%），尿中蛋白陽性 7 例（14.6%），便秘 6 例（12.5%），サイトメガロウイルス感染 5 例（10.4%），不眠症 5 例（10.4%）であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

1) **感染症**：肺炎（8.3%），ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 (2.1%)，帯状疱疹 (2.1%)，帯状疱疹性髄膜炎 (2.1%)，サイトメガロウイルス感染（10.4%）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ので，患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には，本剤の休薬，減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

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%)，血小板数減少 (14.6%) 等の骨髄抑制があらわれることがあるので，患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には，本剤の休薬，減量又は，投与中止等の適切な処置を行うこと。

3) **エプスタイン・バーウイルス（EBV）関連悪性リンパ腫**：EBV関連悪性リンパ腫（8.3%）があらわれることがあるので，患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には，本剤の投与を中止し，適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

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	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，好酸球数増加，白血球数増加，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

注 3）重大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。

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので，患者の状態を観察しながら投与すること。

5. 妊婦，産婦，授乳婦への投与

(1)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。［妊婦における使用経験はない。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。］

(2)授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。［乳汁中に移行する可能性がある。］

6. 小児等への投与

低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。［低出生体重児，新生児，乳児又は幼児に対しては使用経験がなく，小児に対しては使用経験が少ない。］

7. 適用上の注意

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］

8. その他の注意

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。

【薬物動態】

1. 吸収

日本人患者での薬物動態

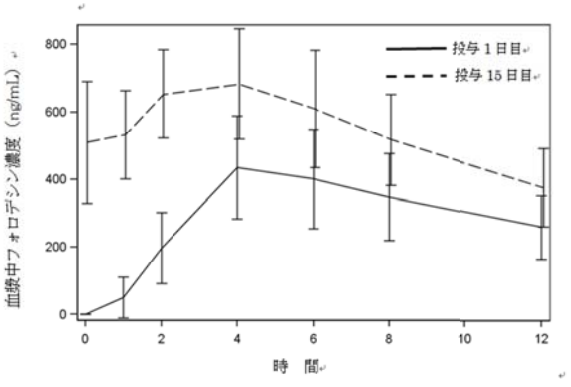
末梢性T 細胞リンパ腫患者7 例に本剤300 mg を1 日2 回反復経口投与したときの，投与1 及び15 日目における薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移は以下のとおりであった。

再発又は難治性の日本人末梢性 T 細胞リンパ腫患者に本剤 300mg を 1 日 2 回反復経口投与した時の血漿中濃度パラメータ

薬物動態パラメータ	投与 1 日目（DAY1）（7 例）	投与 15 日目（DAY15）（7 例）
C_{max} (ng/mL) 平均値±標準偏差	450±156	699±157
t_{max} (h) 中央値（範囲）	4 (4-6)	4 (2-6)
AUC_{last} (ng·hr/mL) 平均値±標準偏差	3540±1250	6520±1660

投与 1 日目の AUC_{last} は，投与 0～12 時間後の測定時点のデータを用いて算出した。

投与 15 日目の AUC_{tau} は，投与間隔を 12 時間とした場合の定常状態での AUC である。



再発又は難治性の日本人末梢性 T 細胞リンパ腫患者に
本剤 300mg を 1 日 2 回反復経口投与した時の
血漿中濃度の推移（平均値±標準偏差）

食事の影響

外国人の健康人に本剤 300 mg を絶食下及び食後経口投与*したときの絶対的バイオアベイラビリティは，絶食下で 19.5%，食後経口で 23.2%であった。 食後投与では絶食下投与に比べて最高濃度（Cmax）及び AUC はそれぞれ 13%及び 18%増加する傾向が認められた。

*承認用法・用量は 300mg を 1 日 2 回反復経口投与

2. 分布

本剤の血漿タンパク結合率を *in vitro* で評価したところ，0.1～100μmol/L の濃度範囲で 0.2～32%であった。

3. 代謝

本剤はヒト肝ミクロソーム中で安定であったことから，ほとんど代謝されないと考えられた。

4. 排泄

外国人の健康成人に本剤 300mg 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/m^2 を単回静脈内投与したときの，投与 72 時間後までの本剤の尿中排泄率は 91.0%であった。

5. 腎機能障害患者における薬物動態

外国人の腎機能障害患者に本剤 100mg を単回経口投与*したとき，腎機能の低下とともに AUC が増加し，高度腎機能障害患者では正常被験者の 1.8 倍であった。

*承認用法・用量は 300mg を 1 日 2 回反復経口投与

外国人腎機能障害患者に本剤 100mg を単回経口投与した時の血漿中薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	腎機能正常（9 例）	軽度腎機能障害（8 例）	中等度腎機能障害（3 例）	高度腎機能障害（5 例）
C_{max} (ng/mL) 平均値± 標準偏差	214± 134	248± 90.8	218± 72.6	257± 115
t_{max} (h) 中央値（範囲）	3 (2-48)	2 (2-5)	5 (2-6)	4 (3-12)
AUC_{last} (ng·hr/mL) 平均値± 標準偏差	8949± 3227.5	11640± 2457.3	13183± 2093.6	16382± 2950.4

【臨床成績】

＜国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（FDS-J02 試験）＞

直近の治療で部分奏効以上が認められた，再発又は難治性の末梢性T 細胞リンパ腫注）患者48 例（第Ⅰ相部分4 例，第Ⅱ相部分44 例）を対象に，本剤300 mgを1 日2 回経口投与した。第Ⅱ相部分における奏効は9/41 例に認められ，主要評価項目とされた奏効率は，22.5%（95%信頼区間：12.0%～35.3%）と推定された（一様最小分散不変推定量）。また，第Ⅰ相部分及び第Ⅱ相部分を合わせた。

有効性の解析対象45 例を対象とした病理組織型別の奏効率は，下表のとおりであった。

注）：対象とされた病理組織型は，末梢性T 細胞性リンパ腫，非特定型（PTCL-NOS），血管免疫芽球性T 細胞性リンパ腫（AITL），ALK 陽性未分化大細胞型リンパ腫（ALCL），ALK 陰性ALCL，節外性NK/T 細胞リンパ腫，鼻型，形質転換菌状息肉症，腸管症関連T 細胞リンパ腫，肝脾T 細胞リンパ腫及び皮下脂肪組織炎様T 細胞リンパ腫。

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	45	4	6	10	22.2 (11.2～37.1)
PTCL-NOS	22	2	2	4	18.2 (5.2～40.3)
AITL	18	2	4	6	33.3 (13.3～59.0)
ALK 陰性 ALCL	2	0	0	0	0 (0～84.2)
ALK 陽性 ALCL	1	0	0	0	0 (0～97.5)
節外性NK/T細胞リンパ腫，鼻型	1	0	0	0	0 (0～97.5)
形質転換菌状息肉症	1	0	0	0	0 (0～97.5)

【薬効薬理】

作用機序 [2)]

フォロデシンは，プリンヌクレオシドホスホリラーゼ（PNP）を阻害し，細胞内に蓄積された2'-デオキシグアノシン（dGuo）がリン酸化され，2'-デオキシグアノシン三リン酸（dGTP）が蓄積されることにより，アポトーシスを誘導し，腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。フォロデシンは，ヒト赤血球由来PNP を阻害し，その IC_{50}（50%阻害濃度）値は1.19 nmol/Lであった [2)]。

【有効成分に関する理化学的知見】

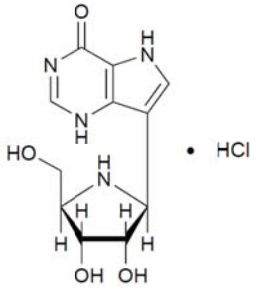
一般名：フォロデシン塩酸塩（JAN）　forodesine（INN）

化学名：7-[(2S,3S,4R,5R)-3,4-Dihydroxy-5-(hydroxymethyl)pyrrolidin-2-yl]-1,5-dihydro-4H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-one monohydrochloride

分子式：$C_{11}H_{14}N_4O_4$•HCl

分子量：302.71

構造式：



性状：白色から微褐白色の粉末

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。

融点：約294℃（分解）

分配係数：n-オクタノール／水分配係数はlog POW＝-3.42 である。

【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。

【承認条件】

【包装】

ムンデシンカプセル 100mg：84 カプセル（PTP）

【主要文献及び文献請求先】

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第Ⅰ/II 相臨床試験）
2) 社内資料（ヒト及び非ヒト赤血球由来PNP 阻害作用試験，P98-1777-001）

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　XXXX-XXXXXX

【投薬期間制限医薬品に関する情報】

【製造販売業者の氏名又は名称及び住所】

製造販売
ムンディファーマ株式会社
〒108-6019　東京都港区港南 2-15-1

1.8.2　効能・効果およびその設定根拠

1.8.2.1　　効能・効果

効能又は効果（案）
再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫

1.8.2.2　　効能・効果の設定根拠

再発又は難治性 PTCL 患者を対象とした第 I/II 相試験（FDS-J02 試験）でフォロデシン 300 mg を 1 日 2 回投与したところ，客観的奏効割合（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。

本治験での全生存期間および無増悪生存期間（PFS）の推定値の中央値はそれぞれ，439.0 日および 57.0 日であった。また，客観的奏効例と非奏効例での PFS を比較したところ，第 I 相部分と第 II 相部分を合わせた FAS 45 例での客観的奏効例 10 例での PFS の中央値はイベントが発生しなかったことから算出できず，非奏効例 35 例での PFS の中央値は 56.0（95%信頼区間 : 49.0～58.0）日であった。非奏効例を基準としたハザード比は 0.120（95%信頼区間：0.036～0.402）であり，奏効を示した場合には効果が持続することが示唆された。

例数は限られているものの，本治験に組入れられた被験者は被験者の背景やベースライン時の特性からフォロデシンを使用することが予想される患者集団の特性を反映していた。なお，年齢（65 歳以上），病型分類（末梢性 T 細胞性リンパ腫，NOS），ベースライン時の腫瘍の二方向積和（14 cm^2 以上）で ORR が数値の上ではやや低値であったが，治療開始時の背景因子に関わらず一定の効果が得られることが示唆された。

以上のことから，フォロデシンは再発又は難治性 PTCL 患者に対し有効な治療選択肢のひとつとなり得ることが示された。

1.8.3　用法・用量およびその設定根拠

1.8.3.1　　用法・用量

用法および用量（案）
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。

1.8.3.2　　用法・用量の設定根拠

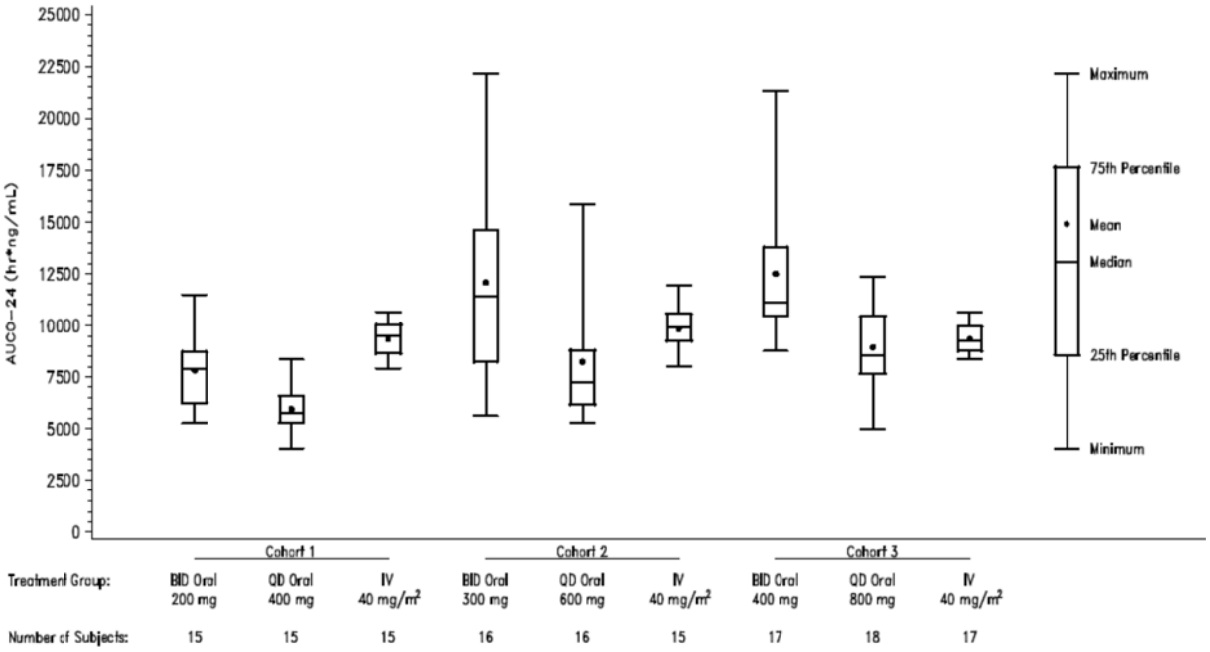
再発 CTCL 患者を対象とする海外第 I/II 相試験（BCX1777-105 試験）で，至適用量を確立することを目的としカプセル剤 40，80，160 および 320 mg/m^2 を 1 日 1 回経口投与した。その結果，80 mg/m^2 を超える用量で奏効率の上昇は認められず，吸収が飽和する傾向が示唆されたことから，初期の至適用量を 80 mg/m^2（200 mg に相当）とした。

その後，進行性慢性リンパ性白血病（CLL）患者を対象とした海外第 II 相試験 2 試験（BCX1777-204 試験および BCX1777-210 試験）の中間解析が実施された。これらの試験ではフォロデシン 200 mg を 1 日 1 回経口投与したが，解析対象となった 13 例（BCX1777-204 試験 ; 8 例，BCX1777-210 試験 ; 5 例）に奏効例は認められなかった。この結果から，CLL を対象とする場合，フォロデシン 200 mg の 1 日 1 回経口投与では曝露量が不十分であることが示唆された。このため，BCX1777-210 試験では，フォロデシン 200 mg を 1 日 2 回経口投与するように治験実施計画書の変更を実施したところ，効果判定可能集団 23 例中 6 例で客観的奏効がみられ，フォロデシン 200 mg 1 日 2 回経口投与の有効性が示唆された。

一方，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/m^2 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/m^2 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 $AUC_{0\text{-}24h}$ 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/m^2 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（図 1,表 1）。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 AUC0-168h 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。

図 1 各コホートでの投与 7 日目の AUC_{0-24} の箱ヒゲ図 : BCX1777-116 試験 薬物動態解析対象集団



引用元：BCX1777-116 試験 CSR　Figure 14.4.1.1.4

表 1 BCX1777 曝露量の要約：BCX1777-116 試験　薬物動態解析対象集団

		幾何平均値（最小～最大）			幾何平均値の比［90%信頼区間］		
コホート	パラメータ	1 日 2 回 経口投与（bid）	1 日 1 回 経口投与（qd）	1 日 1 回 静注（IV）	bid vs IV	qd vs IV	bid vs qd
1	投与量	200 mg	400 mg	40 mg/m^2	–	–	–
	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	7641 (5245～11500)	5859 (4054～8365)	9296 (7900～10640)	82 [74, 91]	63 [57, 70]	129 [116, 144]
	C_{max} (ng/mL)	495 (326～764)	545 (326～1500)	1947 (1290～2640)	25 [21, 28]	28 [24, 32]	88 [76, 102]
	C_{min} (ng/mL)	172 (115～308)	84 (57～152)	81 (59～122)	211 [187, 238]	105 [93, 118]	202 [179, 227]
2	投与量	300 mg	600 mg	40 mg/m^2	–	–	–
	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	11250 (5608～22160)	7805 (5302～15880)	9788 (7978～11930)	110 [96, 125]	76 [67, 87]	144 [126, 164]
	C_{max} (ng/mL)	687 (327～1430)	681 (452～1270)	1881 (1430～2380)	35 [31, 40]	35 [31, 39]	101 [89, 115]
	C_{min} (ng/mL)	264 (135～531)	120 (60～240)	89 (56～151)	280 [248, 317]	126 [111, 142]	223 [197, 252]
3	投与量	400 mg	800 mg	40 mg/m^2	–	–	–
	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	12130 (8745～21330)	8761 (4976～12350)	9321 (8366～10610)	130 [119, 142]	95 [87, 104]	137 [126, 149]
	C_{max} (ng/mL)	756 (529～1450)	779 (499～1150)	1942 (1380～2810)	39 [35, 43]	40 [36, 45]	96 [86, 107]
	C_{min} (ng/mL)	282 (195～407)	123 (73～194)	83 (41～113)	342 [303, 386]	151 [134, 170]	227 [201, 256]

引用元：BCX1777-116 試験 CSR　Table 16

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寛解（CR）又は部分寛解（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 : CR1 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，安全性およ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，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 相部分では，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 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 150 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 300mg 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。

また，種々の程度の腎機能障害患者を対象とした BCX1777-112 試験（海外試験）では，高度腎機能障害の患者では AUC_{last} が約 2 倍増加すると考えられることから，患者の状態に応じて用量を減量することも考慮すべきと考え，用法・用量に関連する使用上の注意の項に記載した。

1.8.4　使用上の注意およびその設定根拠

本剤の使用上の注意（案）の作成にあたっては，本剤の非臨床および臨床試験成績のほか，類似薬理作用を有する抗悪性腫瘍剤の添付文書を参考に設定した。

使用上の注意（案）およびその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
【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。	本剤は，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が，造血器悪性腫瘍の治療における特有の有害事象発現に十分注意しながら適正に使用される必要があるため。
【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	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。
《効能・効果に関連する使用上の注意》	
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。	本剤投与前に適応疾患であることが病理学的に診断された患者に使用するため
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、【臨床成績】の項の内容を熟知し、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。	本剤の安全性およ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ため。
《用法・用量に関連する使用上の注意》	
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。	国内治験において，本剤と他の悪性腫瘍剤を併用した経験がなく，併用した際の安全性が確立されていないため。
2. 腎機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇することが報告されているため、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。（「慎重投与」及び【薬物動態】の項参照）	外国人における 100 ㎎単回投与試験において，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）が各々1.5 倍，1.8 倍に増加したことから，

<table>
<tr><td></td><td>これらの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を注視しつつ減量を考慮する必要があると考えられたため。</td></tr>
<tr><td>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＞
<table><tr><th>副作用*</th><th>処置</th></tr><tr><td>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</td><td>• 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。</td></tr></table>*：Grade はNCI-CTCAE v4.0 による</td><td>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ため。</td></tr>
<tr><td>【使用上の注意】</td><td></td></tr>
<tr><td>1.　慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</td><td></td></tr>
<tr><td>(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。］（「重要な基本的注意」,「重大な副作用」の項参照）。］</td><td>本剤投与によりリンパ球数及び好中球数の減少による免疫障害があらわれることがあるため，感染症が憎悪し重篤な状態に陥る可能性が考えられるため。</td></tr>
<tr><td>(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。］</td><td>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憎悪し重篤化する可能性が考えられるため。</td></tr>
</table>

(3) 腎機能障害のある患者［本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。］（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞及び【薬物動態】の項参照）。）	外国単回投与試験において，中等度又は高度腎機能障害患者では腎機能正常患者に比較して暴露量が増大することが示されたため。
2.　重要な基本的注意	
(1) リンパ球減少、好中球減少、血小板減少等の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。（「慎重投与」,「重大な副作用」の項参照）	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功すると考えられるため。
(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。（「慎重投与」，「重大な副作用」の項参照）	

3.　副作用[注3)]	
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相試験において、安全性評価対象 48 例中、48 例（100%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）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%）、鼻咽頭炎 8 例（16.7%）、頭痛 8 例（16.7%）、帯状疱疹 7 例（14.6%）、低アルブミン血症 7 例（14.6%）、発疹 7 例（14.6%）、血小板減少 7 例（14.6%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 7 例（14.6%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 7 例（14.6%）、尿中蛋白陽性 7 例（14.6%）、便秘 6 例（12.5%）、サイトメガロウイルス感染 5 例（10.4%）、不眠症 5 例（10.4%）であった。（承認時）	国内第 I/II 相臨床試験の結果を示した。
(1) 重大な副作用	
1) **感染症**：肺炎（8.3%）、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（2.1%）、帯状疱疹（2.1%）、帯状疱疹性髄膜炎（2.1%）、サイトメガロウイルス感染（10.4%）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	国内第 I/II 相臨床試験において認められた副作用情報を元に設定した。

ス等の再活性化があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。	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。
2) **骨髄抑制**：リンパ球減少（93.8%）、白血球減少（25.0%）、貧血（18.8%）、好中球減少（14.6%）、血小板数減少（14.6%）等の骨髄抑制があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は、投与中止等の適切な処置を行うこと。	
3) エプスタイン・バーウイルス（EBV）関連悪性リンパ腫：EBV関連悪性リンパ腫（8.3%）があらわれることがあるので，患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には，本剤の投与を中止し，適切な処置を行うこと。	

（2）その他の副作用

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	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，好酸球数増加，白血球数増加，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	

発現頻度は、国内第I/II相臨床試験の各々の成績に基づいて記載した。国内第I/II 相臨床試験以外の情報については、最右列の頻度不明に記載した。

			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

注3）重大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。

4.　高齢者への投与	
一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので，患者の状態を観察しながら投与すること。	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発現に注意する必要があると考えられるため。
5.　妊婦，産婦，授乳婦等への投与	
(1)　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。［妊婦における使用経験はない。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。］	国内外臨床試験において妊婦における使用経験がないため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。
(2)　授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。［乳汁中に移行する可能性がある。］	本剤のヒト乳汁中への移行については不明であるため。
6.　小児等への投与	
低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。［低出生体重児、新生児、乳児又は幼児に対しては使用経験がなく、小児に対しては使用経験が少ない。］	低出生体重児，新生児，乳児，幼児，又は小児における安全性は確立していないため。
7.　適用上の注意	
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］	特になし。
8.　その他の注意	
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。	二次性悪性腫瘍についての注意喚起のため。

ムンデシンカプセル 100mg

第 1 部（モジュール 1）:
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報
1.9　一般的名称に係る文書

ムンディファーマ株式会社

目次

1.9　一般的名称に係る文書 3

1.9.1　INN 3

1.9.2　JAN 3

1.9　一般的名称に係る文書

1.9.1　INN

英名	forodesine
化学名	7-(5-amino-1,5-dideoxy-β-D-ribofuranos-1-yl)-1,5-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-one

Recommended INN List 54, WHO Drug Information Vol. 19, No. 3 (2005) に収載されている。

1.9.2　JAN

英名	Forodesine Hydrochloride
日本名	フォロデシン塩酸塩
化学名（英語）	7-[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3,4-Dihydroxy-5-(hydroxymethyl)pyrrolidin-2-yl]-1,5-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2-*d*] pyrimidin-4-one monohydochloride
化学名（日本語）	7-[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-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*H*-ピロロ[3,2-*d*]ピリミジン-4-オン 一塩酸塩

平成 20 年 4 月 8 日付薬食審査発第 0408001 号(厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知) により通知された。

ムンデシンカプセル 100mg

第 1 部（モジュール 1）

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

ムンディファーマ株式会社

目次

1.10　　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 4

表目次

表 1.10 - 1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ.....4

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

平成 10　年 3 月 18 日医薬審査第 268 号医薬安全局審査管理課長通知「新医薬品の毒薬及び劇薬の指定に関する資料の提出について」に従い作成した。

表 1.10 - 1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

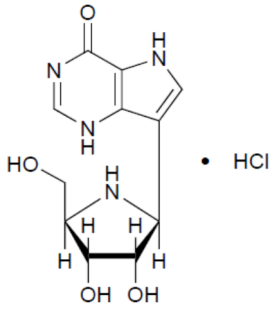
化学名・別名	日本名：7-[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-2-イル]-1,5-ジヒドロ-4*H*-ピロロ[3,2-*d*]ピリミジン-4-オン　一塩酸塩（別名　フォロデシン塩酸塩）、その塩類及びその製剤 英名：7-[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3,4-Dihydroxy-5-(hydroxymethyl)pyrrolidin-2-yl]-1,5-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2-*d*] pyrimidin-4-one monohydochloride（別名　Forodesine Hydrochloride）、その塩類及びその製剤
構造式	
効能・効果	再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫
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。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：フォロデシン塩酸塩 製剤：ムンデシンカプセル 100 mg（1 カプセル中…フォロデシン 100 mg　含有）
毒性	単回投与 単回投与毒性試験は実施しなかったが、ラット 6 ヵ月間及びサル 13 週間反復経口投与毒性試験のそれぞれ最高用量である 270 mg/kg/日（1 日 1 回投与）及び 1440 mg/kg/日（1 日 2 回投与）で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 270 mg/kg 及び 720 mg/kg を超えると考えられた。 反復投与 動物種　投与期間　投与経路　投与量(mg/kg/日)　無毒性量(mg/kg/日)　主な所見 マウス(雄)　21 日 A　経口　0, 5, 50　50　投薬関連の明らかな毒性所見なし ラット(雄雌)　28 日 B　静脈内　0, 10, 30, 100　30　投薬関連の死亡なし 総タンパク質及びグロブリン濃度の低値（雄）、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低値（雄）、血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの高値及びコレステロールの低値

表.1.10 -1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ(続き)

毒性（続き）

動物種	投与期間	投与経路	投与量	無毒性量	主な所見
			(mg/kg/日)	(mg/kg/日)	
ラット(雄雌)	6ヵ月 A	経口	0, 30, 90, 270	30 未満	投薬関連の死亡なし 胸腺のリンパ球壊死、骨髄細胞充実性亢進、脾臓重量高値を伴う脾臓のリンパ球過形成、腎臓（雌）及び尾部の炎症性変化、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）
サル(雄雌)	28 日 A	静脈内	0, 10, 30, 90	30	軽度の臨床検査値変動、重度の胸腺のリンパ球枯渇、胸腺重量減少
サル(雄雌)	28 日 A	経口	90	-	静脈内と同様所見
サル(雄雌)	6ヵ月 A	経口	0, 13, 39, 117	117	薬理作用による胸腺重量の低値、胸腺のリンパ球枯渇及び胸腺細胞のアポトーシス増加、リンパ球数の低値を認めたが、毒性所見なし
サル(雄雌)	13 週間 B	経口	0, 240, 600, 1440	1440	薬理作用による白血球数及びリンパ球数の減少、胸腺萎縮、リンパ組織過形成を認めたが、毒性所見なし

副作用

国内第Ⅰ/Ⅱ相 48 例の副作用（7 例以上で見られた副作用）
副作用発現率：48／48＝100%

副作用の種類	件数
リンパ球数減少	47
白血球数減少	29
貧血	17
好中球数減少	16
鼻咽頭炎	8
頭痛	8
血小板数減少	7
低アルブミン血症	7
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7
発疹	7
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7
帯状疱疹	7
尿中蛋白陽性	7

会社

ムンディファーマ株式会社
原体：製造
製剤：輸入(造粒まで)、製造(カプセル充填から保管まで)

毒性の投与期間の後に投与回数を A または B で表記する。A:1 日 1 回投与、B:1 日 2 回投与

第３部（モジュール３）：品質に関する文書　添付資料一覧

添付資料番号	タ イ ト ル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料/参考資料
3	第3部(モジュール3):品質に関する文書						
3.2	データ又は報告書						
3.2.S	原薬（フォロデシン塩酸塩、[redacted]株式会社）						
3.2.S.1	一般情報（フォロデシン塩酸塩、[redacted]株式会社）						
3.2.S.1.1	名称（フォロデシン塩酸塩、[redacted]株式会社）	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.S.1.2	構造（フォロデシン塩酸塩、[redacted]株式会社）	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.S.1.3	一般特性（フォロデシン塩酸塩、[redacted]株式会社）	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.S.2	製造（フォロデシン塩酸塩、[redacted]株式会社）						
3.2.S.2.1	製造業者（フォロデシン塩酸塩、[redacted]株式会社）	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール（フォロデシン塩酸塩、[redacted]株式会社）	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.S.2.3	原材料の管理（フォロデシン塩酸塩、[redacted]株式会社）	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理（フォロデシン塩酸塩、[redacted]株式会社）	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価（フォロデシン塩酸塩、[redacted]株式会社）	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯（フォロデシン塩酸塩、[redacted]株式会社）						
3.2.S.2.6.1	海外での製造工程開発	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.S.2.6.2	国内における製造開発の経緯	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.S.2.6.3	海外で製造された原薬と国内で製造された原薬の品質の同等性評価	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.S.2.6.3	海外で製造された原薬と国内で製造された原薬の品質の同等性評価 別紙1	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.S.2.6.3	海外で製造された原薬と国内で製造された原薬の品質の同等性評価 別紙2	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.S.2.6.3	海外で製造された原薬と国内で製造された原薬の品質の同等性評価 別紙3	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.S.2.6.3	海外で製造された原薬と国内で製造された原薬の品質の同等性評価 別紙4	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.S.3	特性（フォロデシン塩酸塩、[redacted]株式会社）						
3.2.S.3.1	構造及びその他の特性の解明（フォロデシン塩酸塩、[redacted]株式会社）	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.S.3.2	不純物（フォロデシン塩酸塩、[redacted]株式会社）	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.S.3.2.1	Report on the stress testing of Forodesine hydrochloride (BCX-1777, W00261-0)	[redacted]	-	[redacted]	海外(英国)	社内資料 (STAR0057/0)	評価資料
3.2.S.4	原薬の管理（フォロデシン塩酸塩、[redacted]株式会社）						
3.2.S.4.1	規格及び試験方法（フォロデシン塩酸塩、[redacted]株式会社）	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）（フォロデシン塩酸塩、[redacted]株式会社）						
3.2.S.4.2.1	試験方法（分析方法）	-	-	-	-	-	
3.2.S.4.2.2	BCX-1777の規格及び試験方法	[redacted]	[redacted]	[redacted]株式会社	国内	社内資料 (XBCX0NC)	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料/参考資料
3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション（フォロデシン塩酸塩、[redacted]株式会社）						
3.2.S.4.3.1	試験方法（分析方法）のバリデーション	-	-	-	-	-	
3.2.S.4.3.2	BCX-1777（フォロデシン塩酸塩）確認試験法の分析法バリデーション実施報告書	[redacted]	[redacted]	[redacted]株式会社	国内	社内資料 (QVr-BCX-12A)	評価資料
3.2.S.4.3.3	BCX-1777の分析法バリデーション（Pd）	[redacted]	[redacted]	株式会社[redacted]	国内	社内資料 (8558759)	評価資料
3.2.S.4.3.4	BCX-1777（フォロデシン塩酸塩）類縁物質試験法の分析法バリデーション実施報告書	[redacted]	[redacted]	[redacted]株式会社	国内	社内資料 (QVr-BCX-02A)	評価資料
3.2.S.4.3.5	BCX-1777（フォロデシン塩酸塩）残留溶媒試験法の分析法バリデーション実施報告書	[redacted]	[redacted]	[redacted]株式会社	国内	社内資料 (QVr-BCX-08A)	評価資料
3.2.S.4.3.6	BCX水分試験法の分析法バリデーション実施報告書	[redacted]	[redacted]	[redacted]株式会社	国内	社内資料 (QVr-BCX-10A)	評価資料
3.2.S.4.3.7	フォロデシン塩酸塩の微生物限度試験法の設定	[redacted]	[redacted]	[redacted]	国内	社内資料 (15089037001-0101)	評価資料
3.2.S.4.3.8	BCX-1777の分析法バリデーション（塩素）	[redacted]	[redacted]	株式会社[redacted]	国内	社内資料 (8517116)	評価資料
3.2.S.4.3.9	BCX-1777（フォロデシン塩酸塩）含量試験法の分析法バリデーション実施報告書	[redacted]	[redacted]	[redacted]株式会社	国内	社内資料 (QVr-BCX-01A)	評価資料
3.2.S.4.4	ロット分析（フォロデシン塩酸塩、[redacted]株式会社）						
3.2.S.4.4.1	ロット分析	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.S.4.4.2	ロット分析結果(旧海外製造所)	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.S.4.4.3	ロット分析結果（[redacted]）	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性（フォロデシン塩酸塩、[redacted]株式会社）						
3.2.S.4.5.1	規格及び試験方法の妥当性	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.S.4.5.2	BCX-1777の分析法バリデーション（[redacted]）	[redacted]	[redacted]	株式会社[redacted]	国内	社内資料 (8517124)	評価資料
3.2.S.4.5.3	BCX-1777の分析法バリデーション（[redacted]）	[redacted]	[redacted]	株式会社[redacted]	国内	社内資料 (PCA15486)	評価資料
3.2.S.5	標準品又は標準物質（フォロデシン塩酸塩、[redacted]株式会社）	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.S.5.1	標準物質の試験成績書（フォロデシン塩酸塩、[redacted]株式会社）	[redacted]	[redacted]	[redacted]株式会社	国内	社内資料 （CoA）	評価資料
3.2.S.6	容器及び施栓系（フォロデシン塩酸塩、[redacted]株式会社）	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.S.7	安定性（フォロデシン塩酸塩、[redacted]株式会社）						
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論（フォロデシン塩酸塩、[redacted]株式会社）	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施（フォロデシン塩酸塩、[redacted]株式会社）	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.S.7.3	安定性データ（フォロデシン塩酸塩、[redacted]株式会社）						
3.2.S.7.3.1	Interim report on a stability study of Forodesine hydrochloride	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外（英国）	社内資料 (STAR0066/0)	評価資料
3.2.S.7.3.2	Summary of investigation work into [redacted] FTIR OOS reports on Forodesine HCl stability samples G00821 and G00858 at T=60 months	[redacted]	[redacted]	Mundipharma Research Ltd	海外（英国）	社内資料 (AR-FDS-030 ISSUE 01)	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料/参考資料
3.2.S.7.3.3	Fourier transform infra-red spectroscopy	-	[redacted]	[redacted]	海外(英国)	社内資料 (UOP3050/3)	評価資料
3.2.S.7.3.4	Determination of water content in BCX-1777 (W00261-0) by volumetric Karl Fisher titration	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外(英国)	社内資料 (PROC-GIL-OP-012282)	評価資料
3.2.S.7.3.5	Method validation report on the determination of water content in BCX-1777 (W00261-0) by volumetric Karl Fisher titration	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外(英国)	社内資料 (MVR0069)	評価資料
3.2.S.7.3.6	BCX-1777光安定性試験実施報告書	[redacted]	[redacted]	株式会社[redacted]事業所[redacted]株式会社[redacted]	国内	社内資料 (BCX160324-01)	評価資料
3.2.P	製剤（ムンデシンカプセル100mg、カプセル剤）						
3.2.P.1	製剤及び処方（ムンデシンカプセル100mg、カプセル剤）	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.P.2	製剤開発の経緯（ムンデシンカプセル100mg、カプセル剤）						評価資料
3.2.P.2.1	製剤成分（ムンデシンカプセル100mg、カプセル剤）	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.P.2.2	製剤（ムンデシンカプセル100mg、カプセル剤）	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.P.2.3	製造工程の開発の経緯(ムンデシンカプセル100mg、カプセル剤)	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.P.2.3.1	フォロデシン100 mgカプセルの溶出試験（溶出性プロファイル（12ベッセル）	[redacted]	[redacted]	株式会社[redacted]	国内	社内資料 (NPF13056)	評価資料
3.2.P.2.4	容器及び施栓系（ムンデシンカプセル100mg、カプセル剤）	-		-	-	-	評価資料
3.2.P.2.5	微生物学的観点からみた特徴（ムンデシンカプセル100mg、カプセル剤）	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.P.2.6	溶解液や使用時の容器／用具との適合性（ムンデシンカプセル100mg、カプセル剤）	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.P.3	製造（ムンデシンカプセル100mg、カプセル剤）						
3.2.P.3.1	製造業者（ムンデシンカプセル100mg、カプセル剤）	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.P.3.2	製造処方（ムンデシンカプセル100mg、カプセル剤）	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール（ムンデシンカプセル100mg、カプセル剤）	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理（ムンデシンカプセル100mg、カプセル剤）	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション/プロセス評価(ムンデシンカプセル100mg、カプセ						
3.2.P.3.5.1	Validation Report for Forodesine Granules	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外(ドイツ)	社内資料 (00/PVR/1002-01)	評価資料
3.2.P.3.5.2	Batch documentation for Batch No [redacted] 0494/2012	-		[redacted]	海外(ドイツ)	社内資料	評価資料
3.2.P.3.5.3	Analysis report for Batch No [redacted] 0494/2012	-		[redacted]	海外(ドイツ)	社内資料	評価資料
3.2.P.3.5.4	Batch documentation for Batch No [redacted] 0495/2012	-		[redacted]	海外(ドイツ)	社内資料	評価資料
3.2.P.3.5.5	Analysis report for Batch No [redacted] 0495/2012	-		[redacted]	海外(ドイツ)	社内資料	評価資料
3.2.P.3.5.6	Batch documentation for Batch No [redacted] 0496/2012	-		[redacted]	海外(ドイツ)	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料/参考資料
3.2.P.3.5.7	Analysis report for Batch No [redacted] 0496/2012	-	[redacted]	[redacted]	海外(ドイツ)	社内資料	評価資料
3.2.P.3.5.8	「フォロデシン100 mgカプセルの実生産規模での確認（製剤工程PV）」結果報告書	[redacted]	[redacted]	[redacted]株式会社[redacted]工場	国内	社内資料 (12EN-P-ム01-002)	評価資料
3.2.P.3.5.9	フォロデシン100 mgカプセルの実生産規模での確認（PTP包装工程一次包装PV）結果報告書	[redacted]	[redacted]	[redacted]株式会社[redacted]工場	国内	社内資料 (12ME-P-ム01-005)	評価資料
3.2.P.4	添加剤の管理（ムンデシンカプセル100mg、カプセル剤）						
3.2.P.4.1	規格及び試験方法（ムンデシンカプセル100mg、カプセル剤）	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）（ムンデシンカプセル100mg、カプセル剤）	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション（ムンデシンカプセル100mg、カプセル剤）	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性（ムンデシンカプセル100mg、カプセル剤）	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤（ムンデシンカプセル100mg、カプセル剤）	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.P.4.6	新規添加剤（ムンデシンカプセル100mg、カプセル剤）	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.P.5	製剤の管理（ムンデシンカプセル100mg、カプセル剤）						
3.2.P.5.1	規格及び試験方法（ムンデシンカプセル100mg、カプセル剤）	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）（ムンデシンカプセル100mg、カプセル剤）	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション（ムンデシンカプセル100mg、カプセル剤）						
3.2.P.5.3.1	試験方法（分析方法）のバリデーションの概要	-	-	-	-	-	
3.2.P.5.3.2	フォロデシン100 mgカプセルの分析法バリデーション結果報告書	[redacted]	[redacted]	[redacted]株式会社[redacted]工場	国内	社内資料 (15QC-T-ム01-001-R1)	評価資料
3.2.P.5.3.3	フォロデシン100 mgカプセルの純度試験（類縁物質）及び定量法の分析法バリデーション	[redacted]	[redacted]	株式会社[redacted]	国内	社内資料 (NPF12199)	評価資料
3.2.P.5.3.4	フォロデシン100 mgカプセルの水分の分析法バリデーション	[redacted]	[redacted]	株式会社[redacted]	国内	社内資料 (NPF12198-001)	評価資料
3.2.P.5.3.5	フォロデシン100 mgカプセルの溶出性の分析法バリデーション	[redacted]	[redacted]	株式会社[redacted]	国内	社内資料 (NPF12200)	評価資料
3.2.P.5.4	ロット分析（ムンデシンカプセル100mg、カプセル剤）	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.P.5.5	不純物の特性（ムンデシンカプセル100mg、カプセル剤）	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性（ムンデシンカプセル100mg、カプセル剤）	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.P.6	標準品及び標準物質（ムンデシンカプセル100mg、カプセル剤）	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.P.7	容器及び施栓系（ムンデシンカプセル100mg、カプセル剤）	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.P.8	安定性（ムンデシンカプセル100mg、カプセル剤）						
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論（ムンデシンカプセル100mg、カプセル剤）	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.P.8.2	「フォロデシン100 mgカプセル安定性試験」実施計画書(ムンデシンカプセル100mg、カプセル剤)	[redacted]	[redacted]	[redacted]株式会社[redacted]工場	国内	15QC-C-ム01-001-P1	評価資料
3.2.P.8.3	安定性データ（ムンデシンカプセル100mg、カプセル剤）						
3.2.P.8.3.1	安定性データ	-	-	-	-	-	
3.2.P.8.3.2	フォロデシン100 mgカプセルの安定性試験（実測値）	[redacted]	[redacted]	株式会社[redacted]	国内	社内資料 (NPF13021)	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料/参考資料
3.2.P.8.3.3	フォロデシン100 mgカプセルの安定性試験（長期保存試験）	[redacted]	[redacted]	株式会社[redacted]	国内	社内資料 (NPF13025) 修正書(001)	評価資料
3.2.P.8.3.4	フォロデシン100 mgカプセルの安定性試験（中間的試験）	[redacted]	[redacted]	株式会社[redacted]	国内	社内資料 (NPF13024) 修正書(001)	評価資料
3.2.P.8.3.5	フォロデシン100 mgカプセルの安定性試験（加速試験）	[redacted]	[redacted]	株式会社[redacted]	国内	社内資料 (NPF13023)	評価資料
3.2.P.8.3.6	フォロデシン100 mgカプセルの安定性試験（苛酷試験）	[redacted]	[redacted]	株式会社[redacted]	国内	社内資料 (NPF13022)	評価資料
3.2.P.8.3.7	フォロデシン100 mgカプセルの確認試験（1）の分析法バリデーション	[redacted]	[redacted]	株式会社[redacted]	国内	社内資料 (NPF12197)	評価資料
3.2.A	その他						
3.2.A.1	製造施設及び設備（ムンデシンカプセル100mg、[redacted]、[redacted]株式会社 [redacted]工場）	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価（ムンデシンカプセル100mg、カプセル剤、[redacted]、[redacted]株式会	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.A.3	新規添加剤	-	-	-	-	-	評価資料
3.2.R	各極の要求資料	-	-	-	-	-	評価資料
3.3	参考文献						
3.3.1	Inventory multi-tiered assessment and prioritisation(IMAP), human health tier II assessment for *Solvent A	-	-	-	海外	Australian Government, Department of Health,	参考資料
3.3.2	National Toxicology Program, Technical report on toxicity studies of *Solvent A	[redacted]	-	-	海外	National Institutes of Health, National Toxicology Program, Toxicity Report Series Number [redacted]	参考資料

*新薬承認情報提供時に置き換え

第４部（モジュール４）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

添付資料番号	タ イ ト ル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料/参考資料
4	第４部（モジュール４）：非臨床試験報告書						
4.2	試験報告書						
4.2.1	薬理試験						
4.2.1.1	効力を裏付ける試験						
4.2.1.1.1	Inhibition of nonhuman and human red blood cell purine nucleoside phosphorylase by Forodesine	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外（米国）	社内資料（P98-1777-001）	評価資料
4.2.1.1.2	Kinetic studies to characterize the binding affinity of Forodesine	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外（米国）	社内資料（P03-1777-068）	評価資料
4.2.1.1.3	Inhibition of proliferation of human T lymphocytes by Forodesine	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外（米国）	社内資料（P99-1777-001）	参考資料
4.2.1.1.4	Effect of forodesine on T-cell lines	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外（米国）	社内資料（P99-1777-003）	評価資料
4.2.1.1.5	Lack of inhibition of proliferation of non T-cell lines by Forodesine	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外（米国）	社内資料（P99-1777-002）	評価資料
4.2.1.1.6	Pharmacology data report – Objectives: to evaluate the growth effects of test compound BCP-2on human liver cell lines, HepG2.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外（台湾）	社内資料（1009704）	参考資料
4.2.1.1.7	Forodesine has high antitumor activity in chronic lymphocytic leukemia and activates p53-independent mitochondrial apoptosis by induction of p73 and BIM	R Alonso	-	IDIBAPS University of Barcelona	海外（スペイン）	BLOOD 2009; 114: 1563 - 1575（alonsor-2009）	参考資料
4.2.1.1.8	Lack of inhibition of proliferation of non human lymphocytes/splenocytes by Forodesine	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外（米国）	社内資料（P99-1777-004）	評価資料
4.2.1.1.9	Effect of Forodesine in the human PBL-SCID mouse model	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外（米国）	社内資料（P98-1777-005）	評価資料
4.2.1.1.10	Effect of Forodesine on the dinitrofluorobenzene (DNFB)-induced contact hypersensitivity mouse ear edema model	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外（米国）	社内資料（P98-1777-003）	評価資料
4.2.1.1.11	Effect of Forodesine in the graft vs. host induced splenomegaly in mice	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外（米国）	社内資料（P98-1777-004）	評価資料
4.2.1.2	副次的薬理試験						
4.2.1.2.1	NA	-	-	-	-	-	-
4.2.1.3	安全性薬理試験						
4.2.1.3.1	Forodesine: Effects on general activity, behaviour and body temperature in the rat following intravenous administration	[redacted]	[redacted]	[redacted] (UK)	海外（英国）	社内資料（FDS-SPHARM-002）	評価資料
4.2.1.3.2	Effect of Forodesine on cloned hERG potassium channels expressed in human　embryonic kidney cells	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外（米国）	社内資料（FDS-SPHARM-001）	評価資料
4.2.1.3.3	Effect of BCX-1777 (50 and 150mg/kg i.v.) on blood pressure, heart rate and ECG in freely moving male rats	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外（スイス）	社内資料（1440/BCX/01）	参考資料

添付資料番号	タ イ ト ル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料/参考資料
4.2.1.3.4	Cardiovascular investigations using radiotelemetry in the conscious cynomolgus monkey following intravenous administration	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外（ドイツ）	社内資料（FDS-SPHARM-004)	評価資料
4.2.1.3.5	Forodesine: Measurement of respiratory parameters in the freely moving conscious rat following intravenous administration using whole body plethysmography	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外（英国）	社内資料（FDS-SPHARM-003)	評価資料
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験						
4.2.1.4.1	NA	-	-	-	-	-	-
4.2.2	薬物動態試験						
4.2.2.1	分析法及びバリデーション報告書						
4.2.2.1.1	Final report for validation of test method BTM-BA 017 for the quantitative determination of Forodesine (BCX-1777) in rat plasma using solid phase extraction (SPE) and high performance liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS/MS)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外（米国）	社内資料（VR-1777 -RP-BTMBA017)	評価資料
4.2.2.1.2	Final report for validation of test method BTM-BA 046 for the quantitative determination of Forodesine in rabbit plasma using aolid phase extraction (SPE) and high performance liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS/MS)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外（米国）	社内資料（VR-1777-RbP-BTMBA046)	評価資料
4.2.2.1.3	Final report for validation of test method BTM-BA 017 for the quantitative determination of Forodesine (BCX-1777) in primate plasma using solid phase extraction (SPE) and high performance liquid chromatography-mass spectrometry (LC -MS/MS)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外（米国）	社内資料（VR-1777-PP-BTMBA017)	参考資料
4.2.2.1.4	Validation of an analytical procedure for the determination of Forodesine in primate plasma using solid phase extraction (SPE) and liquid chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection (LC-MS/MS)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外（英国）	社内資料（8214580)	参考資料
4.2.2.1.5	Forodesine incurred sapmle reproducibility (ISR) in rabbit plasma from Protocol KRS00003	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外（米国）	社内資料（VR-1777-RbP-BTMBA046-KRS00003-ISR)	評価資料
4.2.2.1.6	Final report for validation of test method BTM-BA 016 for the quantitative determination of 2'-deoxyguanosine (dGuo) in rat plasma by solid phase extraction (SPE) and high performance liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS/MS)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外（米国）	社内資料（VR-dGuo-RP-BTMBA016)	評価資料
4.2.2.1.7	Final report for validation of test method BTM-BA 047 for the quantitative determination of 2'-deoxyguanosine (dGuo) in rabbit plasma using solid phase extraction (SPE) and high performance liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS/MS)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外（米国）	社内資料（VR-dGuo-RbP-BTMBA047)	評価資料
4.2.2.1.8	Final report for validation of test method BTM-BA 016 for the quantitative determination of 2'-deoxyguanosine (dGuo) in primate plasma by solid phase extraction (SPE) and high performance liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS/MS)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外（米国）	社内資料（VR-dGuo-PP-BTMBA016)	評価資料
4.2.2.1.9	Documents in support of 2'-deoxyguanosine (dGuo) pharmacodynamic (PD) results in rabbit plasma samples incurred from Protocol KRS00003	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外（米国）	社内資料（VR-dGuo-RbP-BTMBA047-KRS00003-ISR)	評価資料
4.2.2.2	吸収						

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料/参考資料
4.2.2.2.1	Determination of the apparent permeability of BCX-1777 through caco-2 monolayers and investigation of P-gP interaction	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外(米国)	社内資料（6425-128)	評価資料
4.2.2.2.2	Permeability, metabolism, and protein binding	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外(米国)	社内資料（00-BIOC.P01R2)	評価資料
4.2.2.2.3	Intravenous and oral pharmacokinetic/pharmacodynamic study of Forodesine in mice	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外(米国)	社内資料（P98-1777-002)	評価資料
4.2.2.2.4	Quantitative whole body autoradiography tissue distribution, excretion balance, and plasma pharmacokinetics and metabolite profiling in rats following a single intravenous (bolus) or oral (gavage) dose of [^{14}C]-	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外(米国)	社内資料（WIL-196049)	評価資料
4.2.2.2.5	An in vivo IV and oral PK/PD study ofBCX-1777 in rats	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外(米国)	社内資料（P00-001-007)	評価資料
4.2.2.2.6	Plasma pharmacokinetics, excretion balance and metabolite profiling in cynomolgus monkeys following a single intravenous (bolus) or oral (nasogastric) dose of [^{14}C]-Forodesine	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外(米国)	社内資料（WIL-196050)	評価資料
4.2.2.2.7	Intravenous and oral pharmacokinetic study of BCX-1777 in monkeys	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外(米国)	社内資料（P00-001-003)	参考資料
4.2.2.3	分布						
4.2.2.3.1	NA	-	-	-	-	-	-
4.2.2.4	代謝						
4.2.2.4.1	NA	-	-	-	-	-	-
4.2.2.5	排泄						
4.2.2.5.1	NA	-	-	-	-	-	-
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）						
4.2.2.6.1	CYP inhibition	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外(米国)	社内資料（6BIOCP18)	評価資料
4.2.2.6.2	CYP induction assessment in fresh human hepatocytes	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外(米国)	社内資料（6BIOCP17R1)	評価資料
4.2.2.7	その他の薬物動態試験						
4.2.2.7.1	NA	-	-	-	-	-	-
4.2.3	毒性試験						
4.2.3.1	単回投与毒性試験（動物種、投与経路順に）						
4.2.3.1.1	NA	-	-	-	-	-	-
4.2.3.2	反復投与毒性試験						
4.2.3.2.1	21-Day oral toxicoty study of BCX-1777 in mice	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外(米国)	社内資料（806-010)	評価資料
4.2.3.2.2	14-Day intravenous toxicity study of BCX-1777 in rats	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外(米国)	社内資料（806-014)	参考資料
4.2.3.2.2	14 Day intravenous toxicity study of BCX-1777 in rats (MPI 806-014) [redacted] toxicokinetic report	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外(米国)	社内資料（P01-001-010)	参考資料
4.2.3.2.3	14-Day intravenous toxicity study of BCX-1777 in rats	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外(米国)	社内資料（806-015)	参考資料
4.2.3.2.3	14 Day intravenous toxicity study of BCX-1777 in rats (MPI 806-015) [redacted] toxicokinetic report	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外(米国)	社内資料（P01-001-003)	参考資料
4.2.3.2.4	Intravenous, 14-day safety pilot study of BCX-1777 in rats	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外(米国)	社内資料（P00-001-012)	参考資料

添付資料番号	タ イ ト ル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料/参考資料
4.2.3.2.5	BCX-1777: 28-Day intravenous toxicity study in rats followed by a 21-day recovery period	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外(米国)	社内資料 (708D-101-530-03)	参考資料
4.2.3.2.6	A 6-month oral toxicity and toxicokintic study of Forodesine hydrochloride with a 28-day recovery period in rats	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外(米国)	社内資料 (WIL-196041)	評価資料
4.2.3.2.7	14-Day intravenous toxicity study of BCX-1777 in cynomolgus monkeys	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外(米国)	社内資料 (806-013)	参考資料
4.2.3.2.7	14 Day intravenous toxicity study of BCX-1777 in cynomolgus monkeys (MPI 806-013) [redacted] toxicokinetic report	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外(米国)	社内資料 (P00-001-009)	参考資料
4.2.3.2.8	28-Day intravenous and oral toxicity study of BCX-1777 in cynomolgus monkeys with 2-week recovery	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外(米国)	社内資料 (806-017)	評価資料
4.2.3.2.9	A 6-month oral (nasogastric) toxicity and toxicokinetic study of Forodesine hydrochloride with a 28-day recovery period in cynomolgus monkeys	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外(米国)	社内資料 (WIL-196042)	評価資料
4.2.3.2.10	Forodesine: Ascending Dose followed by a 7 Day Fixed Dose Oral (Gavage) Administration Toxicity Study inThe Monkey	[redacted]	[redacted]	[redacted] (UK)	海外(英国)	社内資料 (FDS-TOXICOL-001)	評価資料
4.2.3.2.11	Forodesine: 13 Week oral (gavage) administration toxicity study in the monkey followed by a 4 week treatment-free period	[redacted]	[redacted]	[redacted] (UK)	海外(英国)	社内資料 (FDS-TOXICOL-002)	評価資料
4.2.3.3	遺伝毒性試験						
4.2.3.3.1	*In vitro* 試験						
4.2.3.3.1.1	Bacterial reverse mutation assay	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外(米国)	社内資料 (P00-001-004)	参考資料
4.2.3.3.1.2	BCX-1777 (HCl salt) - In vitro chromosome aberration test in human lymphocytes	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外(フランス)	社内資料 (39/001)	評価資料
4.2.3.3.1.3	BCX-1777: Chromosomal aberrations assay with Chinise hamster ovary cells in vitro screening study	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外(英国)	社内資料 (19046)	参考資料
4.2.3.3.2	*In vivo* 試験						
4.2.3.3.2.1	BCX-1777 (HCl salt) - Mammalian erythrocyte micronucles test in the rat bone marrow	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外(フランス)	社内資料 (39/002)	評価資料
4.2.3.4	がん原性試験						

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料/参考資料
4.2.3.4.1	長期がん原性試験						
4.2.3.4.1.1	NA	-	-	-	-	-	-
4.2.3.4.2	短期又は中期がん原性試験						
4.2.3.4.2.1	NA	-	-	-	-	-	-
4.2.3.4.3	その他の試験						
4.2.3.4.3.1	NA	-	-	-	-	-	-
4.2.3.5	生殖発生毒性試験						
4.2.3.5.1	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験						
4.2.3.5.1.1	NA	-	-	-	-	-	-
4.2.3.5.2	胚・胎児発生に関する試験						
4.2.3.5.2.1	Intravenous dosage-range developmental toxicity study of Forodesine HCl in rats	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外(米国)	社内資料 (KRS00001)	評価資料
4.2.3.5.2.2	Intravenous developmental toxicity study of Forodesine HCl in rats	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外(米国)	社内資料 (KRS00002)	評価資料
4.2.3.5.2.3	Intravenous dosage-range developmental toxicity study of Forodesine HCl in rabbits	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外(米国)	社内資料 (KRS00003)	評価資料
4.2.3.5.2.4	Intravenous developmental toxicity study of Forodesine HCl in rabbits	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外(米国)	社内資料 (KRS00004)	評価資料
4.2.3.5.3	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験						
4.2.3.5.3.1	NA	-	-	-	-	-	-
4.2.3.5.4	新生児を用いた試験						
4.2.3.5.4.1	NA	-	-	-	-	-	-
4.2.3.6	局所刺激性試験						
4.2.3.6.1	NA	-	-	-	-	-	-
4.2.3.7	その他の毒性試験						
4.2.3.7.1	抗原性試験						
	NA	-	-	-	-	-	-

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料/参考資料
4.2.3.7.2	免疫毒性試験						
	NA	-	-	-	-	-	-
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験						
	NA	-	-	-	-	-	-
4.2.3.7.4	依存性試験						
	NA	-	-	-	-	-	-
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験						
	NA	-	-	-	-	-	-
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験						
	NA	-	-	-	-	-	-
4.2.3.7.7	その他の試験						
4.2.3.7.7.1	Combination repeat dose safety study with Forodesine (p.o.), Rituximab (i.v.), Bendamustine (i.v.) over 31 days with a 4 week recovery phase in the female cynomolgus monkey	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外(ドイツ、英国)	社内資料 (FDS-TOXICOL-004)	評価資料
4.3	参考文献						
4.3.1	In vivo and in vitro pharmacologic activity of the purine nucleoside phosphorylase inhibitor BCX-34: the role of GTP and dGTP.	Bantia S, et al.	-	-	海外	Immunopharmacology 1996; 35:53-63.	
4.3.2	Purine nucleoside phosphorylase inhibitor BCX-1777 (Immucillin-H)-a novel potent and orally active immunosuppresive agent.	Bantia S, et al.	-	-	海外	Int Immunopharm 2001; 1:1199–1210.	
4.3.3	Comparison of in vivo efficacy ofBCX1777 and cyclosporin in xenogeneic graft-vs.-host disease: the role of dGTP in antiproliferative action of BCX-1777.	Bantia S, et al.	-	-	海外	Int Immunopharmacol 2002; 2: 913-923.	
4.3.4	Effects of a novel purine nucleoside phosphorylase inhibitor, BCX-34, on activation and proliferation of normal human lymphoid cells.	Conry RM, et al.	-	-	海外	Immunopharmacology 1998; 40:1–9.	
4.3.5	Inhibition of Purine nucleoside phosphorylase by 8-aminoguanosine: selective toxicity for T lymphoblasts.	Kazmers IS, et al.	-	-	海外	Science 1981; 214(4525):1137–1139.	
4.3.6	One-third-the-sites transition-state inhibitors for Purine nucleoside phosphorylase.	Miles RW, et al.	-	-	海外	Biochemistry 1998; 37:8615–8621.	
4.3.7	Purine nucleoside phosphorylase deficiency.	Markert ML.	-	-	海外	Immunodef Rev 1991; 3:45–81.	
4.3.8	Inhibitors of the enzyme purine nucleoside phosphorylase as potential therapy for psoriasis.	Morris PE, Omura GA.	-	-	海外	Curr Pharm Des 2000;6:943–959.	
4.3.9	Deoxynucleoside anabolic enzyme levels in acute myelocytic leukemia and chronic lymphocytic leukemia cells.	Jacobsson B, Albertioni F, Eriksson S.	-	-	海外	Cancer Lett. 2001; 165:195-200.	
4.3.10	A human model of xenogeneic graft-versus-host disease in SCID mice engrafted with human peripheral blood lymphocytes.	Sandhu JS, et al.	-	-	海外	Transplantation 1995; 60:179–184.	
4.3.11	Enzymatic assay for deoxyribonucleoside triphosphates using synthetic oligonucleotides as template primers.	Sherman PA and Fyfe JA.	-	-	海外	Anal. Biochem. 1989; 180:222-226.	
4.3.12	Pharmacokinetics and pharmacodynamics of Peldesine (BCX-34), a purine nucleoside phosphorylase inhibitor, following single and multiple oral doses in healthy volunteers.	Viegas TX, Omura GA, Stoltz RR, Kisicki J.	-	-	海外	J Clin Pharmacol 2000; 40:410–420.	

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料/参考資料
4.3.13	PD 141955 and CI-972: 9-deazaguanine analog purine nucleoside phosphorylase inhibitors: I. Suppression of the human mixed lymphocyte reaction (MLR).	Wilburn DJ, Dong MK, Gilbertsen RB.	-	-	海外	Agents Actions 1993; 39:C96–98 (special conference issue).	
4.3.14	Memorandum_Molar_Extinction_Coefficient_of_Forodesine_Hydrochloride	[redacted]	[redacted]	Mundipharma Research Limited	海外	社内資料	参考資料

第５部（モジュール５）臨床試験報告書　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料/参考資料
5	第５部（モジュール５）：臨床試験報告書		
5.2	全臨床試験一覧表	-	-
5.3	臨床試験報告書		
5.3.1	生物薬剤学試験報告書		
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書		
5.3.1.1.1	A randomized, 3-period, crossover design, bioavailability and exploratory food effect study of oral versus intravenous Forodesine hydrochloride in healthy volunteers	社内資料 （BCX1777-Hio-05-107）	参考資料
5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書		
5.3.1.2.1	A Phase I, open-label, randomized, single dose, cross-over study of bioequivalence of direct blend and fluid bed formulations of oral Forodesine Capsules in healthy volunteers	社内資料 （BCX1777-111）	参考資料
5.3.1.3	In vitro - in vivoの関連を検討した試験報告書		
5.3.1.3.1	NA	-	-
5.3.1.4	生物学的及び理化学的分析法検討報告書		
5.3.1.4.1	Report for validation of a test method for quantitative determination of BCX-1777 in human plasma, by LC-MS/MS (BTM-BA 012)	社内資料 （VR-1777-HP-BTMBA012）	-
5.3.1.4.2	Final report for validation of test method BTM-BA 034 for the quantitative determination of Forodesine (BCX-1777) in human plasma using solid phase extraction (SPE) and high performance liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS/MS)	社内資料 （VR-1777-HP-BTMBA034）	-
5.3.1.4.3	Validation of an LC-MS/MS method for the measurement of Forodesine and 2-Deoxyguanosine (dGuo) in human plasma	社内資料 （QBR114320QB02）	-
5.3.1.4.4	Report for validation of a test method for the quantitative determination of 2'-deoxyguanosine (dGuo) in human plasma in a low curve range (BTM-BA 006) and a high curve range (BTM-BA 015) using solid phase extraction (SPE) and high performance liquid chromatography (HPLC or LC) and tandem mass spectrometry (MS/MS) detection	社内資料 （VR-dGuo-HP-BTMBA006 and 015）	-
5.3.1.4.5	Final report for validation of test method BTM-BA 035 for the quantitative determination of 2'-deoxyguanosine (dGuo) in human plasma using solid phase extraction (SPE) and high performance liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS/MS)	社内資料 （VR-dGuo-HP-BTMBA035）	-
5.3.1.4.6	Final report for validation of test method BTM-BA 026 for the quantitative determination of BCX-1777 in human urine using solid phase extraction (SPE) and high performance liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS/MS)	社内資料 （VR-1777-HU-BTMBA026）	-
5.3.1.4.7	Final report for validation of test method BTM-BA 029 for the quantitative determination of BCX-1777 in human urine (low range curve) using solid phase extraction (SPE) and high performance liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS/MS)	社内資料 （VR-1777-HU-BTMBA029）	-
5.3.1.4.8	Final report for validation of test method BTM-BA 039 for the quantitative determination of Forodesine (BCX-1777) in human urine using solid phase extraction (SPE) and high performance liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS/MS)	社内資料 （VR-1777-HU-BTMBA039）	-
5.3.1.4.9	Validation of an LC-MS/MS method for the measurement of Forodesine in human urine	社内資料 （QBR114320QB03）	-
5.3.1.4.10	A test method for quantitative purine nucleoside phosphorylase activity assay in human erythrocyes using 96-well microplatereader	社内資料 （VR-PNP-BTMBA023）	-

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料/参考資料
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書		
5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書		
5.3.2.1.1	NA	-	-
5.3.2.2	肝代謝及び薬物相互作用試験報告書		
5.3.2.2.1	NA	-	-
5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書		
5.3.2.3.1	NA	-	-
5.3.3	臨床薬物動態（PK）試験報告書		
5.3.3.1	健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書		
5.3.3.1.1	NA	-	-
5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書		
5.3.3.2.1	再発又は難治性T/NK 細胞腫瘍患者を対象としたBCX1777（経口）の非盲検、用量漸増、第I 相臨床試験	社内資料 （BCX1777-J01）	評価資料
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書		
5.3.3.3.1	A Phase I, open-label, multi-center study to evaluate the safety and pharmacokinetics of oral Forodesine HCL administered in subjects with impaired renal function	社内資料 （BCX1777-112）	参考資料
5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書		
5.3.3.4.1	NA	–	–
5.3.3.5	ポピュレーションPK試験報告書		
5.3.3.5.1	フォロデシン（BCX1777）に関する母集団薬物動態報告書	社内資料	評価資料
5.3.4	臨床薬力学（PD）試験報告書		
5.3.4.1	健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書		
5.3.4.1.1	A Phase 1, open-label, randomized, multiple dose, cohort study to assess dose proportionality and ateady-atate pharmacokinetics of Forodesine after IV and oral administration in healthy subjects	社内資料 （BCX1777-116）	参考資料
5.3.4.2	患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書		
5.3.4.2.1	A Phase 1/2 multi-center, open-label, safety and pharmacokinetic, repeat dose study of oral Forodesine in subjects with refractory cutaneous T-cell lymphoma	社内資料 （BCX1777-105）	参考資料
5.3.5	有効性及び安全性試験報告書		
5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書		
5.3.5.1.1	NA	-	-
5.3.5.2	非対照試験報告書		
5.3.5.2.1	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	社内資料 （FDS-J02）	評価資料
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書		
5.3.5.3.1	NA	-	-
5.3.5.4	その他の試験報告書		
5.3.5.4.1	Single agent Phase II study of Forodesine (BCX1777) in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma	社内資料 （BCX1777-203）	参考資料
5.3.5.4.2	Phase II study of Forodesine in patients with advanced, Fludarabine-treated chronic lymphocytic leukemia (CLL)	社内資料 （BCX1777-204）	参考資料
5.3.5.4.3	Phase 2 study of Forodesine in subjects with chronic lymphocytic leukaemia (CLL)	社内資料 （BCX1777-210）	参考資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料/参考資料
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書		
5.3.6.1	NA	-	-
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録		
5.3.7.1	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	-	-
5.3.7.2	実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表		
5.3.7.3	実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	-	-
5.3.7.4	実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	-	-
5.3.7.5	実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図	-	-
5.4	参考文献		
5.4.1	ALLOS THERAPEUTICS, INC. PRALATREXATE INJECTION NDA 22-468 BRIEFING DOCUMENT ODAC MEETING: 02 SEP 2009	-	-
5.4.2	The purine nucleoside phosphorylase inhibitor forodesine induces p53-independent apoptosis in chronic lymphocytic leukemia through caspase-8 activation, Mcl-1 downregulation, conformational changes of Bax and Bak and ROS generation.	AACR Meeting, 2007.	-
5.4.3	Distribution of malignant lymphoma in Japan: analysis of 2260 cases, 2001-2006.	Pathol Int. 2008 Mar;58(3):174-82.	-
5.4.4	Forodesine, an inhibitor of purine nucleoside phosphorylase, induces apoptosis in chronic lymphocytic leukemia cells.	Blood. 2006; 108:2392-8.	-
5.4.5	Mechanism of inhibition of T-acute lymphoblastic leukemia cells by PNP inhibitor-BCX-1777.	Int Immunopharm 2003; 3:879–887.	-
5.4.6	Comparison of in vivo efficacy of BCX-1777 and cyclosporin in xenogeneic graft-versus-host disease: the role of dGTP in antiproliferative action of BCX-1777.	Int Immunopharm 2002; 2:913–23.	-
5.4.7	Purine nucleoside phosphorylase inhibitor BCX-1777 (Immucillin-H)-a novel potent and orally active immunosuppressive agent.	Int Immunopharmacol. 2001 Jun;1(6):1199-210.	-
5.4.8	In vivo and in vitro pharmacologic activity of the purine nucleoside phosphorylase inhibitor BCX-34: the role of GTP and dGTP.	Immunopharmacology. 1996 Oct;35(1):53-63.	-
5.4.9	Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas.	J Clin Oncol. 1999 Apr;17(4):1244-53.	-
5.4.10	Revised response criteria for malignant lymphoma.	J Clin Oncol. 2007 Feb 10;25(5):579-86.	-
5.4.11	Differences in incidence and trends of haematological malignancies in Japan and the United States.	Br J Haematol. 2014 Feb;164(4):536-45.	-
5.4.12	Results From a Pivotal, Open-Label, Phase II Study of Romidepsin in Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma After Prior Systemic Therapy.	J Clin Oncol. 2012 Feb 20;30(6):631-6.	-
5.4.13	Results of a phase II study of 506U78 in cutaneous T-cell lymphoma and peripheral T-cell lymphoma: CALGB 59901. Leuk Lymphoma.	Leuk Lymphoma. 2007;48:97-103.	-
5.4.14	Phase II trial of denileukin diftitox for relapsed/refractory T-cell non-Hodgkin lymphoma.	Br J Haematol. 2007; 136:439-47.	-
5.4.15	Activity of lenalidomide in phase II trial for T-cell lymphoma: Report on the first 24 cases.	J Clin Oncol.2009; 27:8524.	-
5.4.16	A pilot study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) therapy for patients with relapsed or chemotherapy-refractory peripheral T-cell lymphomas.	Blood. 2004;103:2920-4.	-
5.4.17	Peripheral T-cell lymphoma.	Blood. 2011 Jun 23;117(25):6756-67.	-
5.4.18	Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U) : a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study.	Blood. 2004 ; 103 (7): 2474-9.	-

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料/参考資料
5.4.19	World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997.	J Clin Oncol. 1999 Dec;17(12): 3835-49.	-
5.4.20	In-Vitro efficacy of the deoxyguanosine analogs forodesine (BCX-1777) and ARA-G in pediatric acute Lymphoblastic leukemia cells.	ASH Annual Abstracts; abstract # 7740, 2008.	-
5.4.21	CXC chemokine receptor 3 and CC chemokine receptor 4 expression in T-cell and NK-cell lymphomas with special reference to clinicopathological significance for peripheral T-cell lymphoma, unspecified.	Clin Cancer Res. 2004 Aug 15;10(16):5494-500.	-
5.4.22	Response assessment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma by integrated International Workshop Criteria and fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography.	J Clin Oncol. 2005 Jul 20;23(21):4652-61.	-
5.4.23	Inhibition of purine nucleoside phosphorylase by 8-aminoguanosine: selective toxicity for T lymphoblasts.	Science. 1981 Dec 4;214(4525):1137-9.	-
5.4.24	The world health organization classification of malignant lymphomas in Japan: incidence of recently recognized entities.	Pathol Int. 2000 Sep;50(9):696-702.	-
5.4.25	Survival of Patients With Peripheral T-Cell Lymphoma After First Relapse or Progression: Spectrum of Disease and Rare Long-Term Survivors.	J Clin Oncol. 2013 Jun 1;31(16):1970-6.	-
5.4.26	Purine nucleoside phosphorylase deficiency.	Immunodefic Rev. 1991;3(1):45-81.	-
5.4.27	One-third-the-sites transition-state inhibitors for purine nucleoside phosphorylase.	Biochemistry. 1998 Jun 16;37(24):8615-21.	-
5.4.28	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Non-Hodgkin's Lymphomas Version 2.2016	-	-
5.4.29	A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. Blood. 1997	Blood. 1997 Jun1;89(11):3909-18.	-
5.4.30	Belinostat in Patients With Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma: Results of the Pivotal Phase II BELIEF (CLN-19) Study.	J Clin Oncol. 2015 Aug 10;33(23):2492-9.	-
5.4.31	Phase 2 trial of romidepsin in patients with peripheral T-cell lymphoma.	Blood. 2011 Jun 2;117(22):5827-34.	-
5.4.32	Results of a phase 2 NCI multicenter study of romidepsin in patients with relapsed peripheral T-cell lymphoma (PTCL).	Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). 2008;112:Abstract 1567.	-
5.4.33	Final results of a phase II trial of belinostat (PXD101) in patients with recurrent or refractory peripheral or cutaneous T-cell lymphoma.	Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). 2009;114:Abstract 920.	-
5.4.34	Peripheral T-cell lymphomas.	Blood Rev. 2007 Jul;21(4):201-16.	-
5.4.35	ALK- anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project.	Blood. 2008 Jun 15;111(12):5496-504.	-
5.4.36	Enzymatic assay for deoxyribonucleoside triphosphates using synthetic oligonucleotides as template primers.	Anal Biochem. 1989 180 (2):222-6.	-
5.4.37	Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group.	Blood. 2010 Nov 4;116(18):3418-25.	-
5.4.38	WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th edition. Lyon	IARC Press; 2008.	-
5.4.39	International T-cell Lymphoma Project. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes.	J Clin Oncol. 2008 Sep 1;26(25):4124-30.	-
5.4.40	The role of high dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: a review of the literature and new perspectives.	Cancer Treat Rev. 2013 Feb;39(1):51-9.	-

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料/参考資料
5.4.41	Gemcitabine as single agent in pretreated T-cell lymphoma patients: evaluation of the long-term outcome.	Ann Oncol. 2010;21:860-3.	-
5.4.42	アドセトリス点滴静注用50mg添付文書　2015年10月改訂（第3版）	-	-
5.4.43	厚生労働省．平成23年10月患者調査 閲覧第97表 総患者数，傷病基本分類別	-	-
5.4.44	WHO血液腫瘍分類～WHO分類2008をうまく活用するために～	医薬ジャーナル社; 2010年	-
5.4.45	日本血液学会．造血器腫瘍診療ガイドライン2013年版	-	-
5.4.46	「III治療の実際，1 病型別診療方針－標準的治療，研究的な治療」，悪性リンパ腫治療マニュアル改訂第4版.	南江堂, 2015年	-
5.4.47	ポテリジオ点滴静注20 mgインタビューフォーム　2015年5月改訂（第5版）	-	-