ムンデシンカプセル 100mg

第 2 部（モジュール 2）: CTD の概要（サマリー）

2.2　緒言

ムンディファーマ株式会社

略号一覧

記号	日本語	英語
CCR4	－	CC chemokine receptor 4
dCK	2’-デオキシシチジンキナーゼ	2’-Deoxycitidine Kinase
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
PTCL	末梢性 T 細胞リンパ腫	Peripheral T-cell Lymphoma

1　緒言

ムンデシンカプセル 100mg 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も有効性を示すことも期待されている。なお，本剤は 2008 年 6 月 6 日にオーファンドラッグ指定［再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL），成人 T 細胞白血病，皮膚 T 細胞リンパ腫，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）を受けている。

ムンディファーマ株式会社は，日本にて再発又は難治性 T 細胞／ナチュラルキラー（NK）細胞腫瘍患者を対象とした国内第 I 相試験（BCX1777-J01 試験）を 2009 年から実施した。また，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 2013 年から実施し，世界に先駆けて本剤の開発を進めてきた。

PTCL は，成熟した T 細胞／NK 細胞を起源とし，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 の予後は，一般的に不良である（Savage 2007）。ただし，「未分化大細胞型リンパ腫，ALK 陽性」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 T 細胞／NK 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）。

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 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，「未分化大細胞型リンパ腫，ALK 陽性」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。

* 本試験では，1 レジメン以上の抗悪性腫瘍剤（全身性副腎皮質ステロイド剤はレジメン数に含めない）による治療歴を有し、直近の抗悪性腫瘍剤による治療で部分奏効以上の効果が得られた患者を対象とした。

再発又は難治性の PTCL に対する国内での治療は，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 に対し，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「未分化大細胞型リンパ腫」に対する承認を取得している。これらの薬剤はいずれも抗体薬であるため，再発又は難治性の PTCL のすべての患者に使用できるわけではない。また，PTCL は薬剤治療後も再発を繰り返す疾患であることから，現在も再発又は難治性の PTCL に対する治療は確立していない。このため，新規の治療選択肢が強く望まれている。

再発又は難治性の PTCL に対する本剤の有効性及び安全性を国内第 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）が 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）。

安全性に関しては，臨床試験で比較的よくみられた副作用は，リンパ球数減少等の血液毒性，感染症，末梢性浮腫等の体液貯留に含まれる事象であった。フォロデシンの作用機序からリンパ球の減少及びそれに伴う免疫抑制状態による感染症やエプスタイン・バーウイルスの再活性化が関与する B 細胞リンパ腫が安全性上懸念されることではあるが，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く，新たな治療選択肢が望まれていることを考慮すると，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これらのリスクの発現を注意深く観察しながら本剤による治療を実施することに意義があるものと考える。

以上より，再発又は難治性の PTCL 患者に対し，フォロデシン 300 mg を 1 日 2 回連日投与したときのベネフィットはリスクを上回ると考え，予定する効能・効果を再発又は難治性の PTCL とした新医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

ムンデシンカプセル 100mg の一般的名称，申請者名，剤形・含量，申請効能・効果及び用法・用量を以下に示す。

販売名	ムンデシンカプセル 100mg
一般的名称	フォロデシン塩酸塩
申請者名	ムンディファーマ株式会社
剤形・含量	カプセル剤 1 カプセルあたりフォロデシン塩酸塩として 113.6 mg（フォロデシンとして 100.0 mg）を含有する。
申請効能・効果	再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫
申請用法・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

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（第 5.4.26 項）

Savage KJ. Peripheral T-cell lymphomas. Blood Rev. 2007 Jul;21(4):201-16.　（第 5.4.32 項）

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.　（第 5.4.33 項）

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.　（第 5.4.36 項）

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（第 5.4.40 項）

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（第 5.4.41 項）