

# 総合製品情報概要

劇薬 処方箋医薬品<sup>注1)</sup>

抗悪性腫瘍剤/PNP<sup>注2)</sup>阻害剤

薬価基準収載

# ムンデシン<sup>®</sup>



カプセル100mg (一般名: フォロデシン塩酸塩)

**mundesine<sup>®</sup> Capsule 100mg**

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

## 1. 警告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

## 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

®: ムンデシン及びmundesineはムンディファーマの登録商標です。



ムンディファーマ株式会社

# 目次

開発の経緯	1
特性	2
ドラッグインフォメーション	3
1. 警告	3
2. 禁忌	3
3. 組成・性状	3
4. 効能・効果	4
5. 効能・効果に関連する注意	4
6. 用法・用量	4
7. 用法・用量に関連する注意	4
8. 重要な基本的注意	4
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	5
11. 副作用	5
14. 適用上の注意	7
15. その他の注意	7
臨床成績	8
1. 臨床試験の概要	8
2. 国内第I / II相臨床試験（FDS-J02 試験）	9
薬物動態	20
1. 血漿中濃度	20
2. 分布	23
3. 代謝	23
4. 排泄（外国人データ）	24
5. 薬物トランスポーターを介した相互作用（ <i>in vitro</i> ）	24
6. 腎機能障害患者における薬物動態（外国人データ）	24
薬効・薬理	25
1. 作用機序	25
2. 臨床試験	26
3. 非臨床試験	27
4. 参考情報	30
安全性薬理試験及び毒性試験	32
1. 安全性薬理試験	32
2. 毒性試験	33
有効成分に関する理化学的知見	36
製剤学的事項	37
製剤の安定性	37
取扱い上の注意	38
包装	38
関連情報	39
主要文献	40
製造販売業者の氏名又は名称及び住所（文献請求先及び問い合わせ先を含む）	41

# 開発の経緯

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

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

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

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

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

特性

インフォームーション  
ドレッジ

臨床成績

薬物動態

薬効・薬理

安全性薬理試験及び  
毒性試験有効成分に関する  
理化学的知見製剤学的事項  
取扱い上の注意包装／関連情報  
主要文献製造販売業者の氏名  
又は名称及び住所

# 特性

ムンデシン<sup>®</sup>カプセルは、PNP阻害剤として、初めて日本で承認された再発又は難治性のPTCL治療剤です。

**1** 有効成分のフォロデシンは、PNPに対して阻害活性を示し、2'-デオキシグアノシン (dGuo) のリン酸化を主に行うT細胞においてdGTPを蓄積させ、細胞死を誘導します (*in vitro*)。

▶P.25、27-29参照

**2** 再発又は難治性のPTCL患者において、ムンデシン<sup>®</sup>単剤投与による客観的奏効割合 (完全奏効+部分奏効; ORR) は25% (10/41例) でした (最終解析時)。

▶P.13参照

**3** 再発又は難治性のPTCL患者において、ムンデシン<sup>®</sup>単剤投与の全生存期間 (OS) 中央値は15.6ヵ月 (95%信頼区間: 10.7ヵ月~推定不能) でした (最終解析時)。

▶P.14参照

**4** ムンデシン<sup>®</sup>は、1日2回経口投与する製剤です。

▶P.4参照

**5** ムンデシン<sup>®</sup>投与に伴う副作用の発現状況は以下のとおりです。

●重大な副作用

感染症、骨髄抑制、エプスタイン・バーウイルス (EBV) 関連悪性リンパ腫

●主な副作用

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%) (承認時)

本剤の副作用については、添付文書の副作用の項及び臨床成績の項の安全性の結果をご参照ください。

# ドラッグインフォメーション

「警告・禁忌を含む使用上の注意」の改訂に十分ご注意ください。

[2022年7月改訂(第2版)]

## 1. 警告

### 1. 警告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

## 2. 禁忌

### 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

販売名	ムンデシン <sup>®</sup> カプセル100mg
有効成分・含量 (1カプセル中)	フロロデシン塩酸塩113.6mg(フロロデシンとして100mg)
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

### 3.2 製剤の性状

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、質量約326mg、1号カプセル
識別コード	MKK211

# ドラッグインフォメーション

## 4. 効能・効果

再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫

## 5. 効能・効果に関連する注意

- 5.1 本剤投与の適応となる疾患の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。
- 5.2 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「17.臨床成績」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。

## 6. 用法・用量

通常、成人にはフォロデシンとして1回300mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

## 7. 用法・用量に関連する注意

- 7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 7.2 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
Grade3以上の非血液毒性 Grade4の好中球減少及び血小板減少	<ul style="list-style-type: none"><li>●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。</li><li>●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。</li></ul>

\*GradeはNCI-CTCAE v4.0による

## 8. 重要な基本的注意

- 8.1 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[9.1.2, 11.1.2参照]
- 8.2 本剤投与により、重篤な感染症や日和見感染が発現又は増悪することがあり、B型肝炎ウイルス、帯状疱疹ウイルス等が再活性化するおそれがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス等の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。[9.1.1, 11.1.1参照]

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1.1 感染症を合併している患者

感染症が増悪するおそれがある。[8.2, 11.1.1 参照]

#### 9.1.2 重篤な骨髄機能低下のある患者

リンパ球減少, 好中球減少及び血小板減少が増悪するおそれがある。[8.1, 11.1.2 参照]

### 9.2 腎機能障害患者

本剤の減量を考慮するとともに, 患者の状態をより慎重に観察し, 有害事象の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇することが報告されている。[16.6.1 参照]

### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が胎児への危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラット及びウサギ胚・胎児発生に関する試験では, 臨床曝露量 (AUC) の約12.1倍及び1.1倍で骨化遅延が認められた。

### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し, 授乳の継続又は中止を検討すること。乳汁中に移行する可能性がある。

### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床成績は実施していない。

### 9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

## 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 11.1 重大な副作用

**11.1.1 感染症:** 带状疱疹 (14.6%), サイトメガロウイルス感染 (10.4%), 肺炎 (8.3%), ニューモシスチス・イロペチイ肺炎 (2.1%), 带状疱疹性髄膜炎 (2.1%) 等の感染症があらわれることがある。また, B型肝炎ウイルス等の再活性化があらわれることがある。[8.2, 9.1.1 参照]

**11.1.2 骨髄抑制:** リンパ球減少 (97.9%), 白血球減少 (60.4%), 貧血 (35.4%), 好中球減少 (33.3%), 血小板減少 (14.6%) 等の骨髄抑制があらわれることがある。[8.1, 9.1.2 参照]

**11.1.3 エプスタイン・バーウイルス (EBV) 関連悪性リンパ腫 (8.3%)**

# ドラッグインフォメーション

## 11.2 その他の副作用

	10%以上	5%~ 10%未満	5%未満	頻度不明
精神・神経系	頭痛, 不眠症		ヘルペス後神経痛, 抑うつ症状, 浮動性めまい, 味覚異常, 痙攣発作, 強直性痙攣, 末梢性感覚ニューロパチー, 感覚鈍麻, 末梢性ニューロパチー, 末梢性運動ニューロパチー	
血液・リンパ系			リンパ節炎, 好酸球増加, 白血球増加, 血中免疫グロブリンA減少, 血中免疫グロブリンE減少, 血中免疫グロブリンG減少, 血中免疫グロブリンM減少, 免疫グロブリン減少	
呼吸器			咳嗽, 低酸素症, 鼻炎, 気管支炎	喉頭炎, 上気道の炎症, 口腔咽頭不快感
心・血管系				心不全, うっ血性心不全
消化器	便秘	悪心, 口内炎	胃腸炎, 口唇炎, 下痢, 口内乾燥, 小腸穿孔, 嘔吐, 心窩部不快感	上腹部痛, 消化不良, 胃潰瘍
内分泌				甲状腺機能低下症
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, 筋痙攣, 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, $\gamma$ -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

	10%以上	5%～ 10%未満	5%未満	頻度不明
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

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

国内外の臨床試験において、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫等の悪性腫瘍（二次発がん）の発現が報告されている。

# 臨床成績

「警告・禁忌を含む使用上の注意」等はP.3～7をご参照ください。

本剤の適応症で実施した国内第I/II相臨床試験（FDS-J02試験）を、有効性、安全性及び薬物動態の評価資料とし、国内における評価例数が限られていることから、国内第I相臨床試験（BCX1777-J01試験）についても評価資料としました。

また、海外で実施した臨床試験は、検討された用法・用量及び対象疾患が本申請における用法・用量及び適応症と異なることから、国内臨床試験2試験のデータをサポートする安全性及び薬物動態、並びに生物薬剤学の参考資料としました。

そのため、一部国内の承認内容と異なる試験成績が含まれています。

## 1. 臨床試験の概要

### 臨床データパッケージ（承認時評価資料）

相	国内
第I相	<p><b>BCX1777-J01試験</b> 再発又は難治性T/NK細胞腫瘍患者：13例 多施設共同、非盲検、非無作為化、用量漸増；安全性、忍容性、PK、PD、有効性</p>
第II相	<p><b>FDS-J02試験</b> 再発又は難治性PTCL患者：48例 多施設共同、非盲検、非無作為化、単群；安全性、忍容性、PK、PD、有効性</p>

n数は、安全性解析対象例数

PK：薬物動態、PD：薬力学

#### 4. 効能・効果

再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫

#### 6. 用法・用量

通常、成人にはフォロデシンとして1回300mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[国内第I/II相臨床試験 (FDS-J02試験)]

2. 国内第I/II相臨床試験 (FDS-J02試験)<sup>1,2)</sup>再発・難治性PTCL患者におけるムンデシン<sup>®</sup>の第I/II相臨床試験

## 試験概要

試験デザイン：多施設共同、非盲検、単群、非無作為化試験

目的：[第I相]

ムンデシン<sup>®</sup>300mgを1日2回(600mg/日)28日間連日経口投与した際の再発・難治性PTCL患者における安全性及び忍容性を確認し、推奨用法・用量を決定する。

[第II相]

第I相部分で決定された推奨用法・用量における有効性、安全性、及び薬物動態を評価する。

対象：再発・難治性PTCL患者48例

(安全性解析対象例数：第I相4例+第II相44例 有効性解析対象例数：第II相41例)

用法・用量：ムンデシン<sup>®</sup>300mg(フロロデシン100mg含有カプセル×3カプセル)を1日2回、食後に経口投与した。投与期間・投与方法：ムンデシン<sup>®</sup>投与開始からムンデシン<sup>®</sup>投与中止基準<sup>\*1)</sup>に該当するまで

(第I相：28日間、第II相：24週間 [データカットオフ 2015年8月3日])。

第I相、第II相のいずれもスクリーニング期間(最大14日間)、投与期間、安全性フォローアップ期間(ムンデシン<sup>®</sup>の最終投与日から30日間)を設けて実施した。

評価項目：[主要評価項目]

第II相部分における画像評価委員会の評価に基づく客観的奏効割合(ORR)

[副次評価項目]

全生存期間(OS)、無増悪生存期間(PFS)、投与持続期間(TTF)、奏効期間(DoR)、奏効到達時間(TTR)、標的病変の最大縮小率、標的病変の縮小率、背景因子によるORRの層別解析など

[その他の評価項目]

安全性：副作用、臨床検査(血液学的検査、生化学検査及び尿検査)、薬物動態、薬力学など

解析計画：ORRは、有効性解析対象全例のうち最良総合効果がCR又はPRと評価された患者の割合とした。最良総合効果は規定の効果判定規準<sup>\*2)</sup>を用いて調査期間中に記録された最良の効果とした。OS、PFS、TTF、DoR、TTRについては、Kaplan-Meier法によりTime-to-event解析を行った。主要、副次評価項目は共にORRが閾値奏効割合(10%)以下であるか否かを有意水準(片側)5%にて検定した。また、背景因子によるORRの層別解析(サブグループ解析)を行うこととした。※1 投与中止基準：次の項目に該当した場合、ムンデシン<sup>®</sup>投与を中止し、安全性フォローアップ期間へと移行

- ・次治療を必要とする増悪が認められた場合
- ・T細胞リンパ腫に対する新たな治療を開始する場合
- ・用量制限毒性(DLT)が発現した場合
- ・ムンデシン<sup>®</sup>の休薬に該当する有害事象によりムンデシン<sup>®</sup>の投与を再開できない場合
- ・忍容不能な有害事象が発現した場合
- ・投与期間中に併用禁止の薬剤を使用又は非薬物療法を実施した場合
- ・患者が妊娠した場合
- ・患者が同意を撤回した場合
- ・治験責任/分担医師が患者の試験継続が不適切と判断した場合

※2 最良総合効果は、規定のリンパ腫の効果判定規準に画像による肝腫大、脾腫、腎腫大の評価を追加した判定規準を用いて調査期間中に記録された最良の効果とした。

参考：総合効果(Overall response)判定規準

総合効果	標的病変のSPD		非標的病変		骨髄浸潤	PET	新病変	肝腫大 脾腫 腎腫大
	節性	節外性	節性	節外性				
CR	SPDの変化は問わない(未検は不可)				陰性	陰性	なし	消失
PR	SPDの変化は問わない(未検は不可)				陽性	陰性	なし	消失 or 非増大
	50%以上縮小		正常 or 非増大	消失 or 非増大	問わない (未検可)	陽性	なし	消失 or 非増大
SD	50%未満の縮小 かつ 50%未満の増大		正常 or 非増大	消失 or 非増大	問わない (未検可)	陽性	なし	消失 or 非増大
PD	50%以上増大		増大	増大	陽性化	陽性	あり	増大
RD	再腫大	再出現	再腫大	再出現				

SPD：二方向積和、CR：完全寛解、PR：部分寛解、SD：病勢安定、PD：病勢進行、増悪、RD：再発、PET：ポジトロン断層法

1) 社内資料：日本人再発・難治性末梢性T細胞リンパ腫患者を対象としたフロロデシンの第I/II相臨床試験、FDS-J02試験(承認時評価資料)

2) Maruyama, D., et al.: Ann Hematol., 98(1): 131, 2019.

本試験はムンディファーマ株式会社の支援により実施された。著者には、ムンディファーマ株式会社より講演料、コンサルタン料等を受領しているものが含まれる。

# 臨床成績

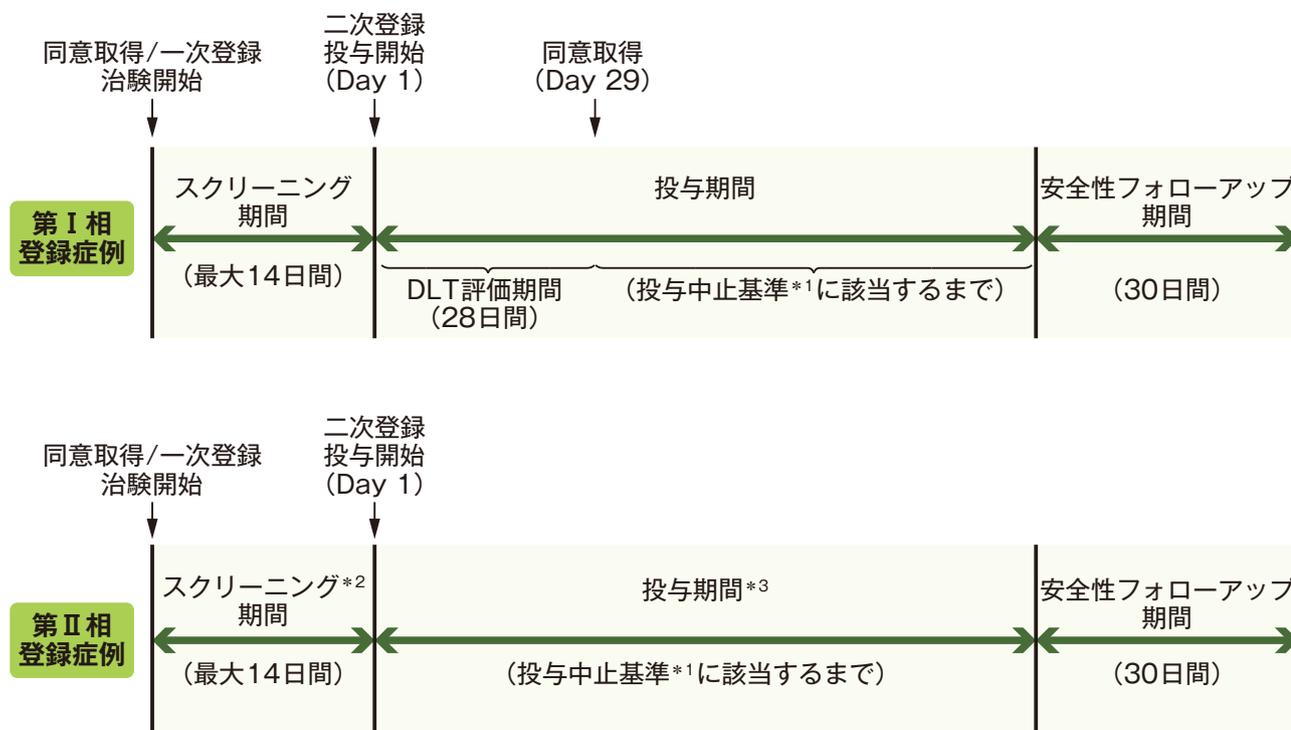
## 選択基準・除外基準

国内第I/II相臨床試験 (FDS-J02試験)	
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 20歳以上の日本人患者。</li> <li>■ 病変の生検病理診断にて組織学的にPTCLと診断された患者。なお、本試験では、世界保健機構 (WHO) 分類第4版における成熟T細胞・NK細胞腫瘍のうち、以下に該当するものをPTCLと定義した (病理組織判定のための標本の提供を必須とした)。               <ul style="list-style-type: none"> <li>・ENKTL, 鼻型</li> <li>・EATL</li> <li>・HSTL</li> <li>・SPTCL</li> <li>・PTCL-NOS</li> <li>・AITL</li> <li>・ALCL, ALK陽性</li> <li>・ALCL, ALK陰性</li> <li>・形質転換MF*</li> </ul> <p style="margin-left: 20px;">*病理学的に細胞が大型化し、腫瘤を形成しているMF。</p> </li> <li>■ 1レジメン以上の抗悪性腫瘍剤 (全身性副腎皮質ステロイド剤はレジメン数に含めない) による治療歴を有し、直近の抗悪性腫瘍剤による治療でPR以上の効果が得られた、再発又は難治性患者。</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ ムンデシン<sup>®</sup>投与開始前21日以内に化学療法剤もしくは高用量の全身性副腎皮質ステロイド剤 (プレドニゾン換算10mg/日相当量を超える) の投与を受けた、又は試験期間中に上述の薬剤及びその他の抗悪性腫瘍剤の併用を予定している患者。ただし、ムンデシン<sup>®</sup>投与開始の21日以前から一定の用法・用量で低用量の全身性副腎皮質ステロイド剤 (プレドニゾン換算10mg/日相当量以下)、局所又は鼻腔内投与の副腎皮質ステロイド剤が投与され、腫瘍の縮小が認められない場合に限り登録可能とし、その治療をムンデシン<sup>®</sup>投与中止まで継続することができることとした。</li> <li>■ ムンデシン<sup>®</sup>投与開始前21日以内に放射線療法、光線療法、電子線療法を受けた患者。</li> </ul>

ENKTL: 節外性NK/T細胞リンパ腫、EATL: 腸管症関連T細胞リンパ腫、HSTL: 肝脾T細胞リンパ腫、SPTCL: 皮下脂肪組織炎様T細胞リンパ腫、NOS: 非特定期型、AITL: 血管免疫芽球形T細胞リンパ腫、ALCL: 未分化大細胞型リンパ腫、MF: 菌状息肉症

[国内第I/II相臨床試験 (FDS-J02試験)]

## 試験デザイン



(データカットオフ：2015年8月3日)

\*1 投与中止基準：次の項目に該当した場合、ムンデシン®投与を中止し、安全性フォローアップ期間へと移行

- ・次治療を必要とする増悪が認められた場合
- ・T細胞リンパ腫に対する新たな治療を開始する場合
- ・DLTが発現した場合
- ・ムンデシン®の休薬に該当する有害事象によりムンデシン®の投与を再開できない場合
- ・忍容不能な有害事象が発現した場合
- ・投与期間中に併用禁止の薬剤を使用又は非薬物療法を実施した場合
- ・患者が妊娠した場合
- ・患者が同意を撤回した場合
- ・治験責任/分担医師が患者の治験継続が不適切と判断した場合

\*2 有効性評価対象例目標43例

\*3 以下の規定に従って無益性の判断を行い、試験の継続又は中止を決定する。

- ・評価対象の22例中奏効例が3例以上の場合、ムンデシン®は無益ではないと結論し、試験を継続する。
- ・評価対象の22例中奏効例が2例以下の場合、ムンデシン®は無益であると結論し、試験を早期終了する。

# 臨床成績

## 患者背景 (安全性解析対象集団)

	背景因子 例数 (%)	第I相 (n=4)	第II相 (n=44)	合計 (n=48)
性別	男性	1 (25.0)	30 (68.2)	31 (64.6)
	女性	3 (75.0)	14 (31.8)	17 (35.4)
年齢 (歳)	65未満	1 (25.0)	15 (34.1)	16 (33.3)
	65以上	3 (75.0)	29 (65.9)	32 (66.7)
	中央値 (範囲)	72.5 (42-76)	69.0 (32-79)	69.5 (32-79)
先行治療歴 (抗悪性腫瘍剤) レジメン数	1	2 (50.0)	19 (43.2)	21 (43.8)
	2	0 (0.0)	9 (20.5)	9 (18.8)
	3	1 (25.0)	9 (20.5)	10 (20.8)
	4以上	1 (25.0)	7 (15.9)	8 (16.7)
直近の抗悪性腫瘍剤による 治療効果	CR	3 (75.0)	18 (40.9)	21 (43.8)
	CRu	0 (0.0)	2 (4.5)	2 (4.2)
	PR	1 (25.0)	24 (54.5)	25 (52.1)
先行治療歴 (抗悪性腫瘍剤) レジメン名 (重複集計)	化学療法	4 (100.0)	44 (100.0)	48 (100.0)
	モノクローナル抗体	1 (25.0)	3 (6.8)	4 (8.3)
	副腎皮質ステロイド	1 (25.0)	2 (4.5)	3 (6.3)
	自家造血幹細胞移植	0 (0.0)	3 (6.8)	3 (6.3)
	その他	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
先行治療歴 (放射線)	なし	3 (75.0)	39 (88.6)	42 (87.5)
	あり	1 (25.0)	5 (11.4)	6 (12.5)
先行治療歴 (その他)	なし	3 (75.0)	43 (97.7)	46 (95.8)
	あり	1 (25.0)	1 (2.3)	2 (4.2)
病型分類 (中央判定)	ENKTL, 鼻型	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
	EATL	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	HSTL	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	SPTCL	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	PTCL-NOS	1 (25.0)	21 (47.7)	22 (45.8)
	AITL	2 (50.0)	17 (38.6)	19 (39.6)
	ALCL, ALK陽性	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
	ALCL, ALK陰性	0 (0.0)	2 (4.5)	2 (4.2)
	形質転換MF	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
	その他	0 (0.0)	2 (4.5)	2 (4.2)
病期分類 (Ann Arbor分類) (形質転換MF以外)	Stage I	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
	Stage II	3 (75.0)	9 (20.5)	12 (25.0)
	Stage III	0 (0.0)	20 (45.5)	20 (41.7)
	Stage IV	1 (25.0)	13 (29.5)	14 (29.2)
病期分類 (ISCL-EORTC分類) (形質転換MF)	I (IA, IB)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	II (IIA, IIB)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	III (III, IIIA, IIIB)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	IV (IVA1, IVA2, IVB)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
ECOG PS (投与直前)	0	2 (50.0)	27 (61.4)	29 (60.4)
	1	2 (50.0)	17 (38.6)	19 (39.6)
クレアチンクリアランス (mL/min) (スクリーニング)	中央値 (範囲)	84.65 (57.1-116.3)	71.50 (50.0-292.0)	71.50 (50.0-292.0)
既往歴	なし	2 (50.0)	8 (18.2)	10 (20.8)
	あり	2 (50.0)	36 (81.8)	38 (79.2)
合併症	なし	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.1)
	あり	4 (100.0)	43 (97.7)	47 (97.9)

CRu: 不確定完全寛解、ECOG PS: 米国東海岸臨床試験グループの全身状態

[国内第I/II相臨床試験 (FDS-J02試験)]

## 有効性

## (1) 画像評価委員会の評価に基づく客観的奏効割合 (ORR) [主要評価項目]

第II相部分の有効性の最大の解析対象集団 (FAS) 41例の主解析におけるORRは、22% (9/41例) (90%信頼区間:12~35) であり、二項検定により帰無仮説 (ORR $\leq$ 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ました (p=0.018、有意水準片側5%)。

最終解析ではSDであった1例の評価がPRとなり、ORRは25% (10/41例) (90%信頼区間:14~38) となりました。

## ●画像評価委員会の評価に基づくORR

抗腫瘍効果	第II相:主要評価項目 (n=41)	第I相+第II相 (n=45)
主解析		
DCR (CR+PR+SD)	16例 (39%)	17例 (38%)
ORR (CR+PR) 90%信頼区間	9例 (22%) 12~35*	10例 (22%) 13~35
CR	4例 (10%)	4例 (9%)
PR	5例 (12%)	6例 (13%)
SD	7例 (17%)	7例 (16%)
PD/RD	24例 (59%)	26例 (58%)
評価不能	1例 (2%)	2例 (4%)
最終解析		
DCR (CR+PR+SD)	16例 (39%)	17例 (38%)
ORR (CR+PR) 90%信頼区間	10例 (25%) 14~38*	11例 (24%) 14~37
CR	4例 (10%)	4例 (9%)
PR	6例 (15%)	7例 (16%)
SD	6例 (15%)	6例 (13%)
PD/RD	24例 (59%)	26例 (58%)
評価不能	1例 (2%)	2例 (4%)

\*一様最小分散不偏推定量 (UMVUE)

全ての患者が試験開始から24週まで試験を完了した時点をデータカットオフとして主解析を実施し、その後、試験の全期間のデータで最終解析を実施しました。

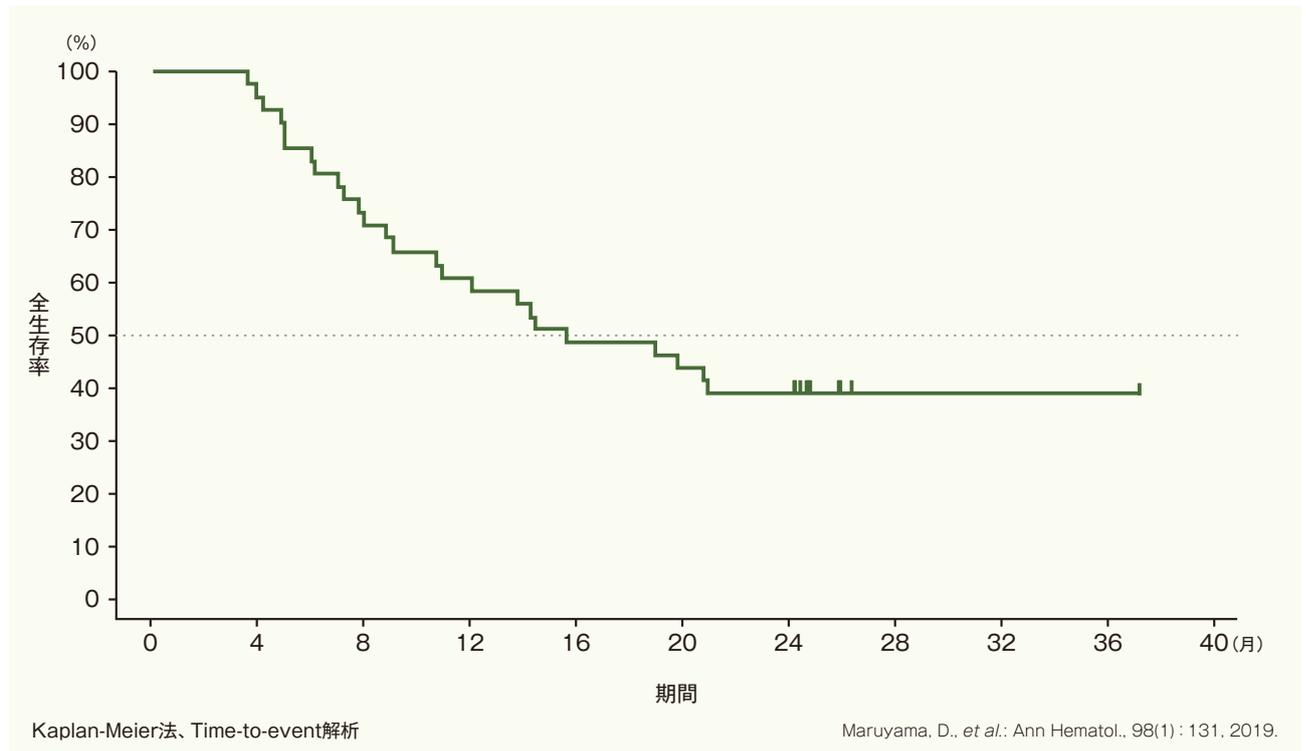
以降のページに掲載の有効性データは最終解析のデータとしました。

# 臨床成績

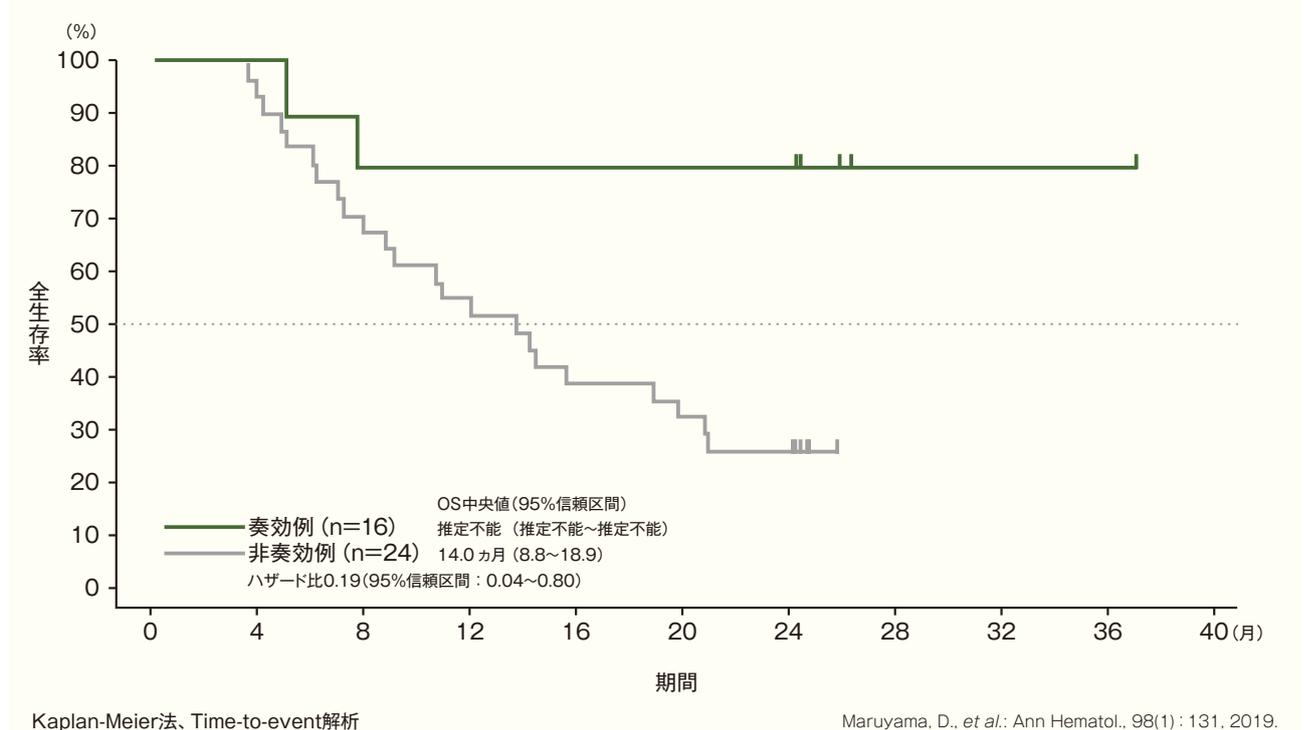
## (2) 全生存期間 (OS) [副次評価項目]

第Ⅱ相部分の有効性のFAS41例における最終解析時のOSの中央値は、15.6ヵ月 (95%信頼区間: 10.7ヵ月～推定不能) で、2年OS率は39%でした。

### ●OS (第Ⅱ相) (n=41)



### 〈参考情報〉奏効例および非奏効例のOS

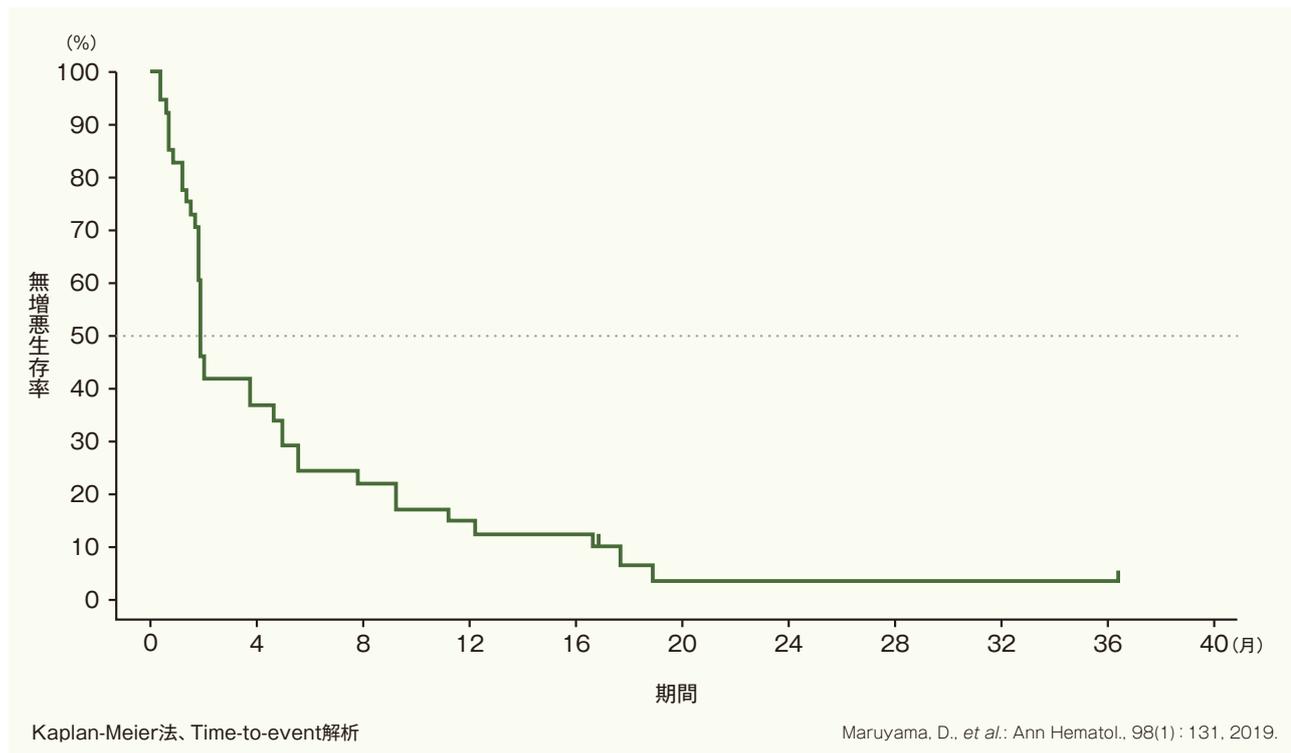


[国内第I/II相臨床試験 (FDS-J02試験)]

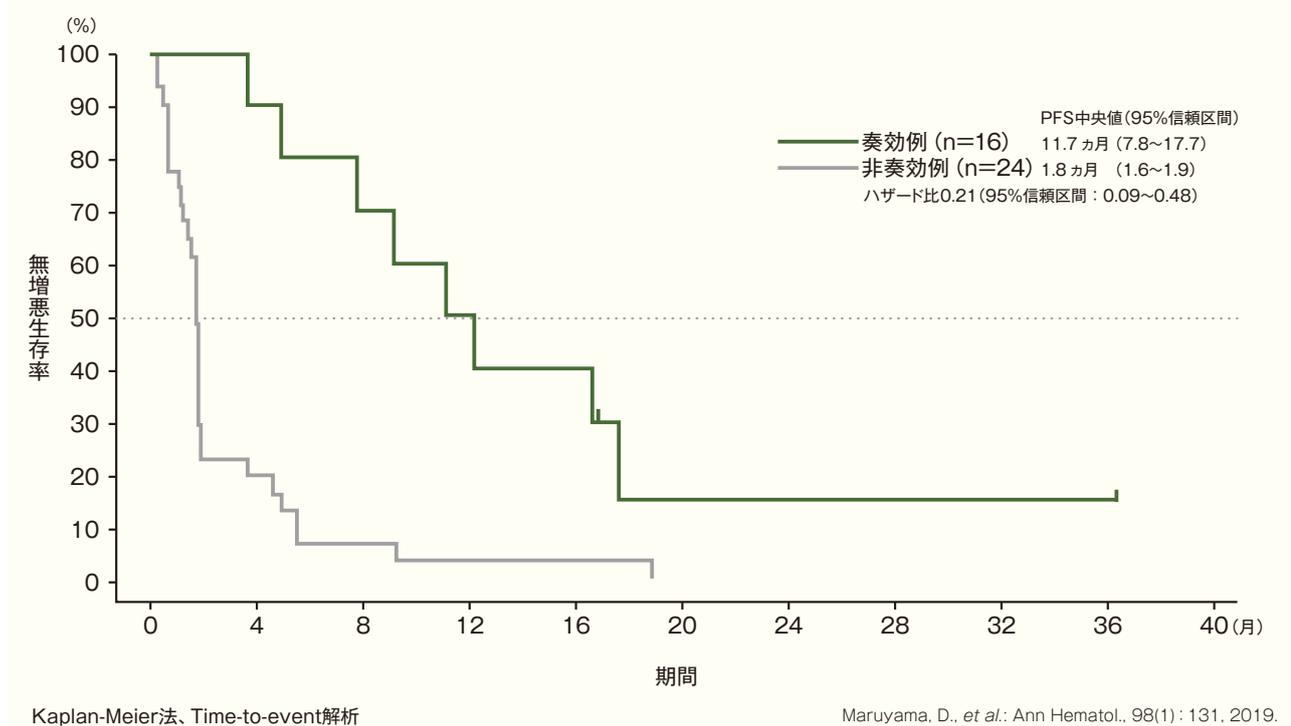
### (3) 無増悪生存期間 (PFS) [副次評価項目]

第II相部分の有効性のFAS41例における最終解析時のPFSの中央値は、1.9ヵ月 (95%信頼区間: 1.8~4.6ヵ月) でした。

#### ●PFS (第II相) (n=41)



#### 〈参考情報〉奏効例および非奏効例のPFS

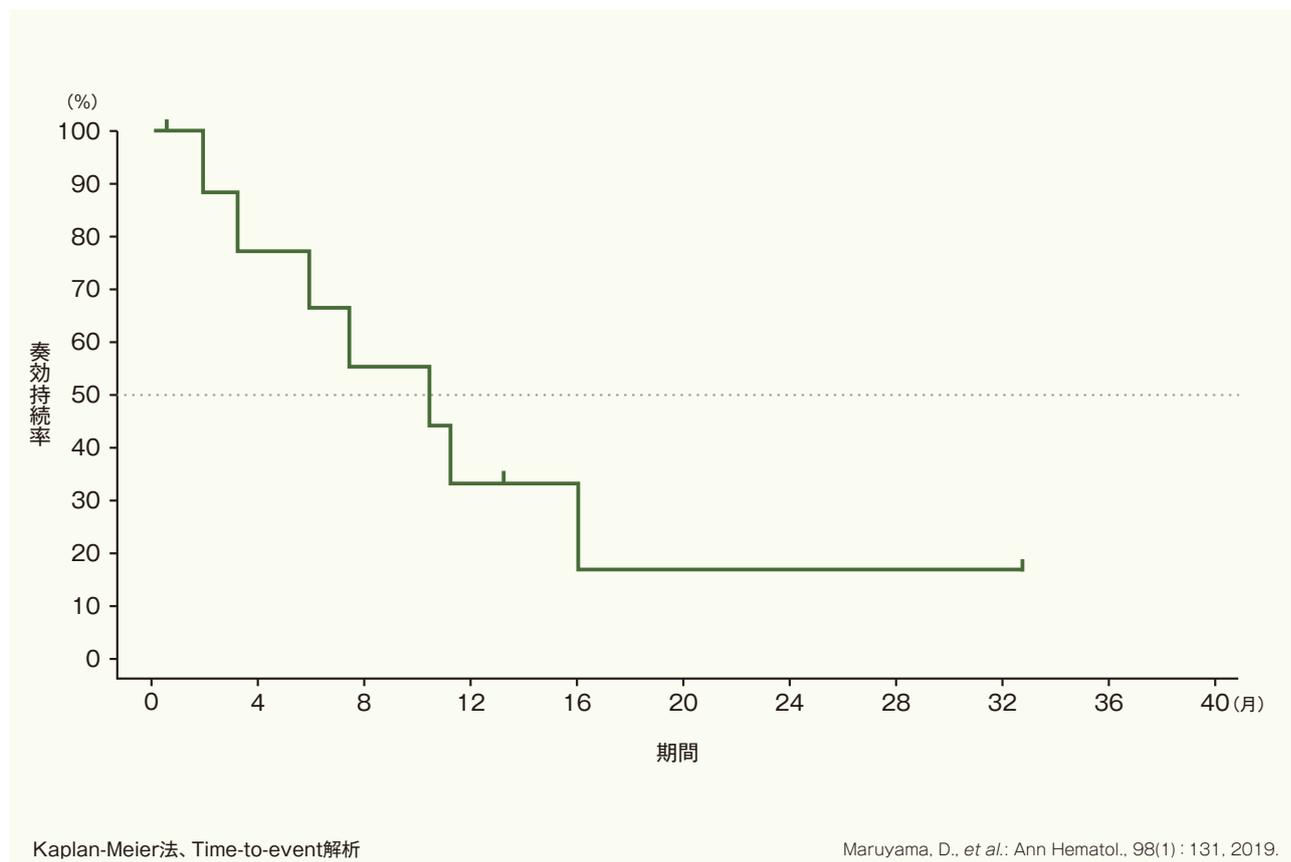


# 臨床成績

## (4) 奏効期間 (DoR) [副次評価項目]

第II相部分で奏効が得られた10例のDoRの中央値は、10.4ヵ月 (95%信頼区間:5.9~16.0ヵ月) でした。

●DoR (第II相) (n=10)



[国内第I/II相臨床試験 (FDS-J02試験)]

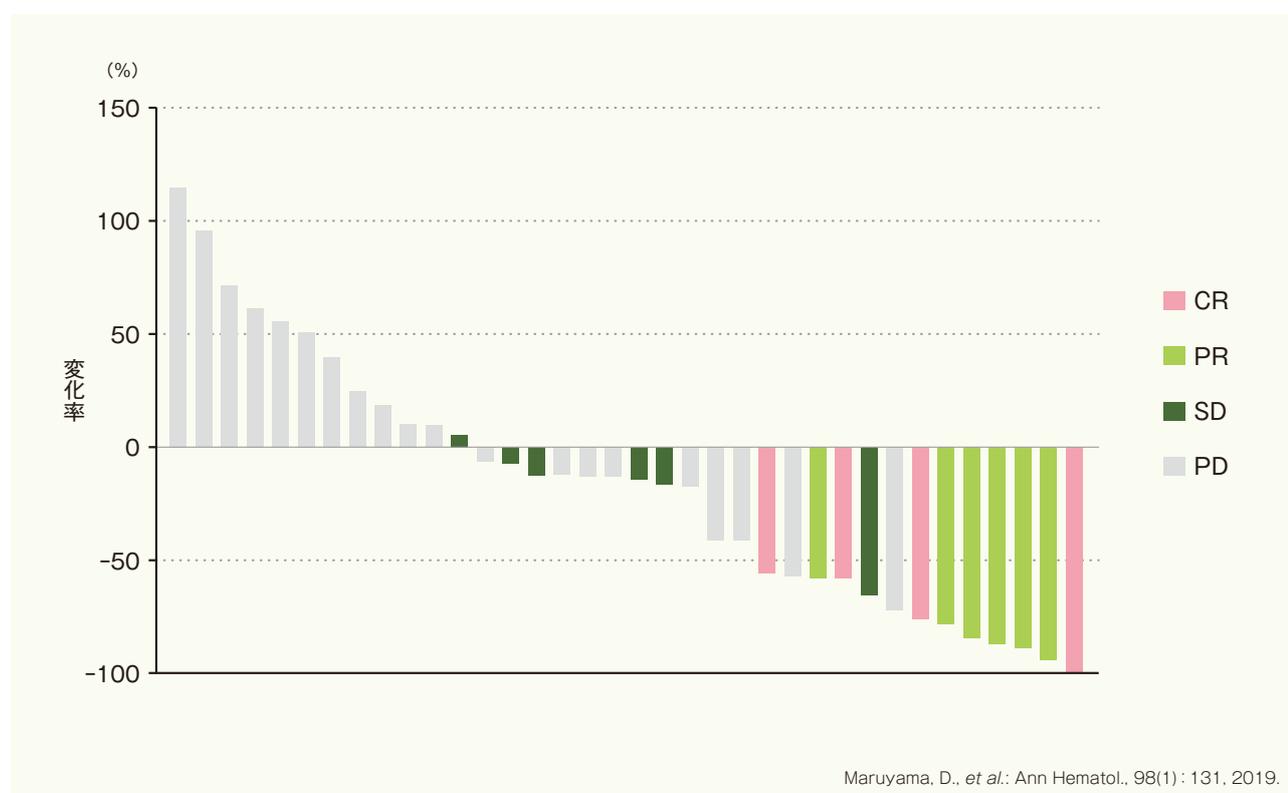
## (5) 奏効到達時間 [副次評価項目]

第II相部分で奏効が得られた10例の奏効到達時間の中央値は、2.8ヵ月（範囲：1.8～12.8ヵ月）でした。

## (6) 画像評価委員会の評価に基づく標的病変の最大縮小率 [副次評価項目]

第II相部分の標的病変の最大縮小率のWaterfall plotより、変化率が0%以上の割合は33.3% (12/36例)、0%未満の割合は66.7% (24/36例) でした。

### ● 標的病変の最大縮小率のWaterfall plot (第II相) (n=36)



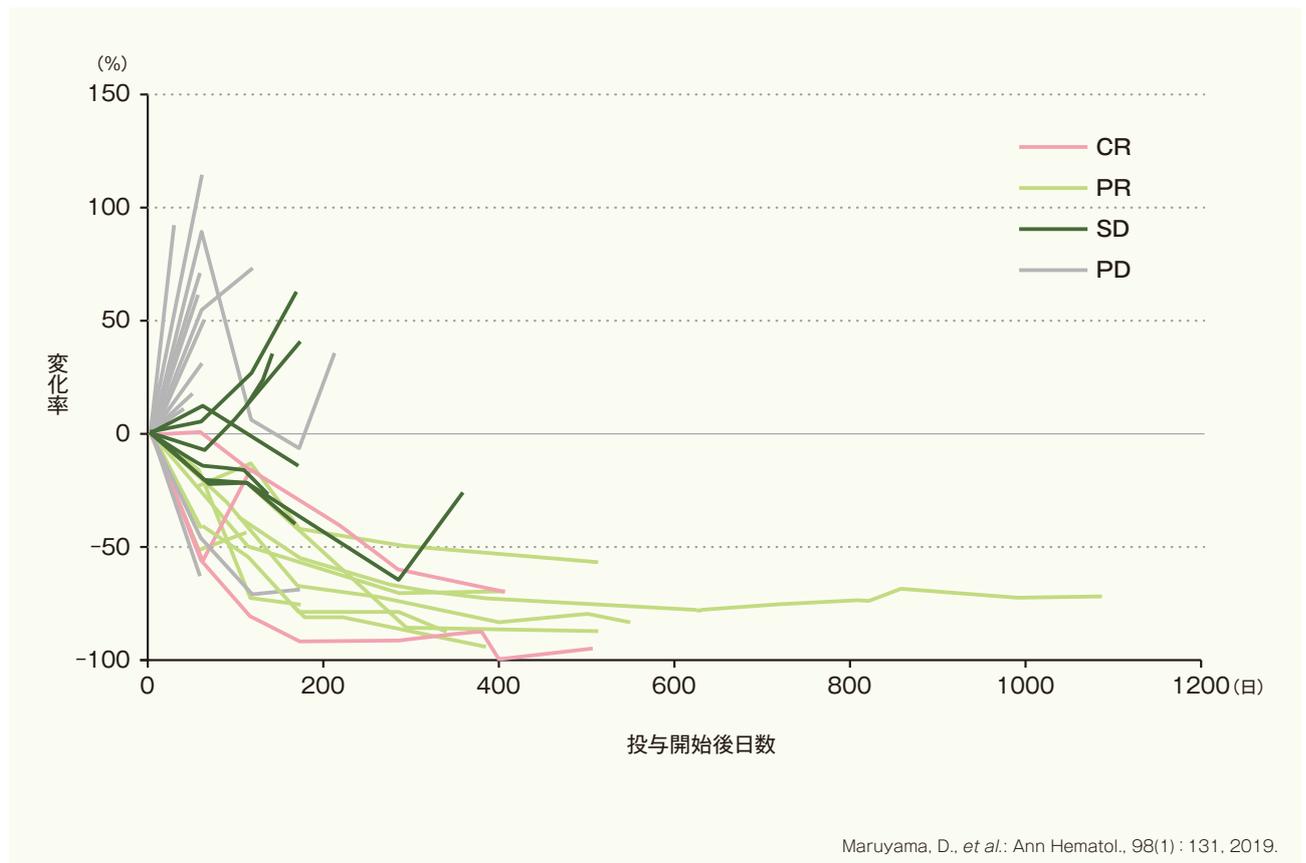
- ・CR～PDは最良総合効果（画像評価委員会による評価結果に基づく）
- ・FAS41例のうち、ムンデシン<sup>®</sup>投与開始後の画像が得られなかった5例を除く36例を対象とした。

# 臨床成績

## (7) 画像評価委員会の評価に基づく標的病変の縮小率の推移 [副次評価項目]

第Ⅱ相部分の標的病変の縮小率を時期別に算出し、ムンデシン<sup>®</sup>投与開始時をベースラインとした縮小率と画像評価委員会による最良総合効果 (CR、PR、SD、PD) との関係を示すSpider plotより、CR及びPRが得られた患者では投与開始後100~300日を経て病変が徐々に縮小する傾向がみられました。

### ● 標的病変縮小率の推移 (第Ⅱ相) (n=36)



- ・CR~PDは最良総合効果 (画像評価委員会による評価結果に基づく)
- ・FAS41例のうち、ムンデシン<sup>®</sup>投与開始後の画像が得られなかった5例を除く36例を対象とした。

[国内第I/II相臨床試験 (FDS-J02試験)]

**(8) 背景因子による客観的奏効割合 (ORR) の層別解析 [副次評価項目、サブグループ解析]**

第I相部分及び第II相部分のFAS45例における最終解析時の画像評価委員会の評価に基づくORRについて、背景因子による層別解析の結果は下記のとおりでした。

## ●背景因子によるORRの層別解析 (第I相+第II相)

背景因子	区分	N	ORR		
			n	(%)	95%信頼区間
対象例数		45	11	24	13~40
性別	男性	30	8	27	12~46
	女性	15	3	20	4~48
年齢	65歳未満	16	6	38	15~65
	65歳以上	29	5	17	6~36
先行治療歴 (抗悪性腫瘍剤) レジメン数	1	19	5	26	9~51
	2	9	3	*	8~70
	3	10	3	30	7~65
	4以上	7	0	*	0~41
病型分類 (中央判定)	PTCL-NOS	22	5	23	8~45
	AITL	18	6	33	13~59
病期分類 (Ann Arbor分類) (形質転換MF以外)	Stage I	1	0	*	0~98
	Stage II	11	2	18	2~52
	Stage III	19	7	37	16~62
	Stage IV	13	2	15	2~45
ECOG PS (投与直前)	0	27	7	26	11~46
	1	18	4	22	6~48
SPD (ベースライン) 画像評価委員会	14cm <sup>2</sup> 未満	26	8	31	14~52
	14cm <sup>2</sup> 以上	19	3	16	3~40
LDH	Low/normal	25	9	36	18~58
	High	20	2	10	1~32

\*対象例数が10例未満のため%表記せず

**安全性 (最終解析時)**

本試験全体 (安全性解析対象集団) の副作用は、第I相部分及び第II相部分ともに全例 (第I相部分:4例 [100%]、第II相部分:44例 [100%]) に発現しました。

第I/II相で主な有害事象は、リンパ球減少が48例 (100%)、白血球減少が35例 (73%)、好中球減少が27例 (56%)、血小板減少が23例 (48%)、貧血が23例 (48%) でした。

死亡は、第II相部分の1例で、基礎疾患に起因し、本剤に関連しないと考えられる播種性血管内凝固及び多臓器不全で死亡しました。

投与中止に至った有害事象は、第I/II相部分で11例 (23%) に発現し、その主なもの (2例以上) はエプスタイン・バーウイルス (EBV) 関連悪性リンパ腫2例でした。

重篤な有害事象は第I/II相部分で22例 (46%) に発現し、その主なもの (2例以上) は感染症8例、肺炎4例でした。

事象名はMedDRA/J ver.18.1に基づき分類しました。

# 薬物動態

## 1. 血漿中濃度

### (1) 日本人T/NK細胞腫瘍患者 (BCX1777-J01試験)<sup>3)</sup>

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

●フォロデシン100、200、300mgを1日1回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

初回投与後:1日目

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

a: データベースロック後の追加解析 b: 1例は血漿中薬物濃度が投与24時間後において投与8時間後より高値を示したため除外した

c: t<sub>max</sub>は中央値 d: t<sub>max</sub>は最小値-最大値

C<sub>max</sub>: 最高血漿中薬物濃度 t<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度到達時間 AUC<sub>last</sub>: 時間0から24時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積

t<sub>1/2</sub>: 消失半減期

反復投与後:15日目

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

a: t<sub>max</sub>は中央値 b: t<sub>max</sub>は最小値-最大値

AUC<sub>tau</sub>: 投与間隔を24時間とした場合の定常状態でのAUC

#### 4. 効能・効果

再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫

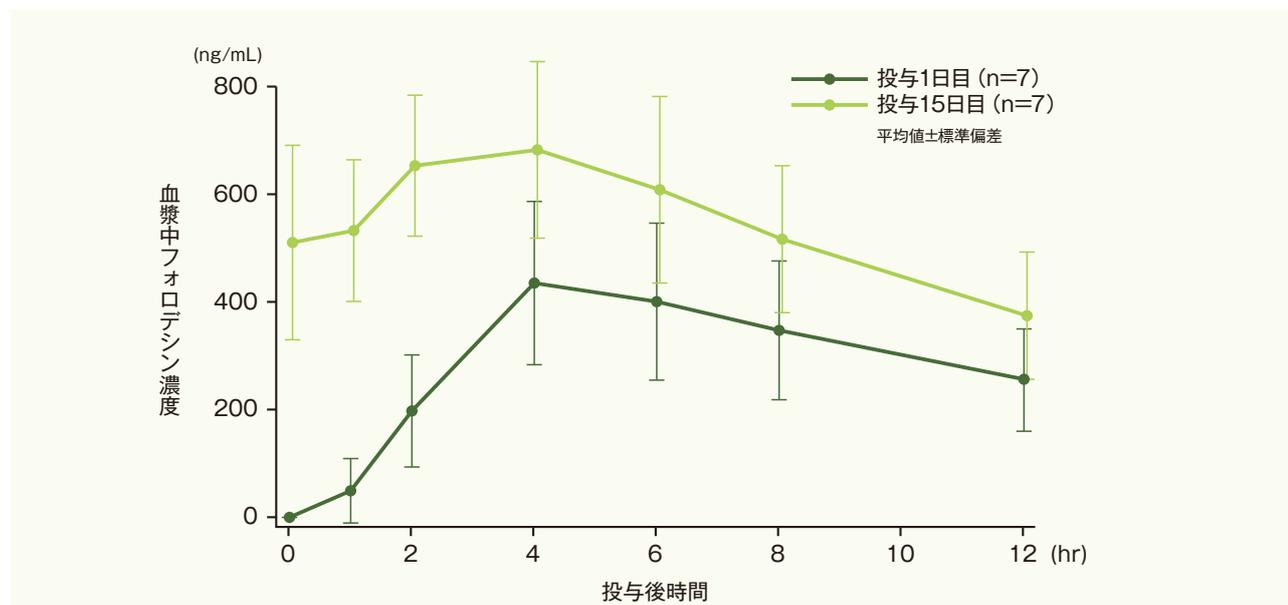
#### 6. 用法・用量

通常、成人にはフォロデシンとして1回300mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

## (2) 日本人PTCL患者 (FDS-J02試験) <sup>1)</sup>

日本人再発又は難治性PTCL患者7例を対象に、フロロデシン300mgを1日2回反復経口投与したとき、投与1日目の血漿中フロロデシン濃度は投与4.0時間後に $C_{max}$ 450±156ng/mLに達し、投与0～12時間までのAUCは3540±1250ng・hr/mLでした。また、反復経口投与15日目の $C_{max}$ 及び投与間隔を12時間とした場合の定常状態でのAUCは699±157ng/mL及び6520±1660ng・hr/mLでした。

### ●フロロデシン300mgを1日2回反復経口投与したときの血漿中濃度の推移



### ●フロロデシン300mgを1日2回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

	投与1日目			投与15日目		
	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{max}$ (hr)	AUC (ng・hr/mL)	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{max}$ (hr)	AUC (ng・hr/mL)
例数	7	7	7	7	7	7
平均値±標準偏差	450±156	4 (4-6)	3540±1250	699±157	4 (2-6)	6520±1660

$t_{max}$  は中央値 (範囲)

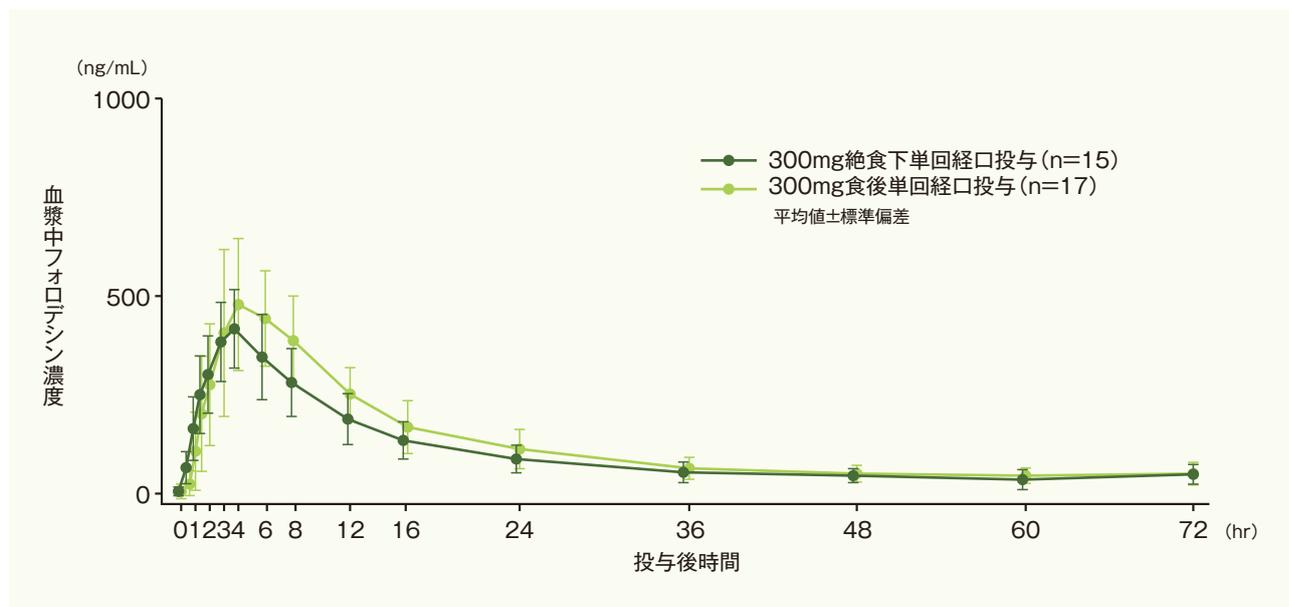
$C_{max}$  : 最高血漿中薬物濃度  $t_{max}$  : 最高血漿中濃度到達時間 AUC : 血漿中薬物濃度-時間曲線下面積

# 薬物動態

## (3) 食事の影響 (外国人データ)<sup>4)</sup>

外国人の健康成人18例を対象に、フロロデシン300mgを絶食下及び食後単回経口投与したとき、絶食下单回経口投与に比べ、食後単回経口投与では $C_{max}$ 及び $AUC_{inf}$ はそれぞれ13%及び18%増加しました。

### ●フロロデシン300mgを絶食下单回経口投与及び食後単回経口投与したときの血漿中濃度の推移



### ●フロロデシン300mgを絶食下单回経口投与及び食後単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

用量	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{max}$ (hr)	$AUC_{(0-72)}$ (ng·hr/mL)	$AUC_{(inf)}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
300mg絶食下单回経口投与 (15例)	426.96 (22.72)	4.00 (2.00-6.00)	7519.34 (20.37)	9403.09 (20.11)	22.93 (4.919)
300mg食後単回経口投与 (17例)	487.84 (35.67)	4.00 (3.00-8.00)	8959.43 (26.73)	11351.22 (30.27)	30.11 (23.000)
比 (90%CI)	112.7% (98.4-129.1)	-	-	118.4% (105.5-132.8)	-

幾何平均値 (変動係数%)。ただし、 $t_{max}$ は中央値 (最小値-最大値)  
 $t_{1/2}$ : 消失半減期

## (4) バイオアベイラビリティ (外国人データ)<sup>5)</sup>

外国人の健康成人18例を対象に、フロロデシンを200mg1日2回もしくは300mg1日2回経口投与したとき、バイオアベイラビリティ (平均値±標準偏差) は16.3±4.0%もしくは14.7±6.1%でした。

#### 4. 効能・効果

再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫

#### 6. 用法・用量

通常、成人にはフロロデシンとして1回300mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

## 2. 分布

### (1) 分布容積 (母集団薬物動態解析)<sup>6)</sup>

V<sub>c</sub>/F [推定値±1.96×標準誤差 (95%信頼区間)] : 579±23.8L (532~626)

V<sub>p</sub>/F\* [推定値±1.96×標準偏差 (95%信頼区間)] : 332±89.8L (156~508)

\* みかけの末梢コンパートメントの分布容積

### (2) 血漿タンパク結合率 (*in vitro*)<sup>7)</sup>

フォロデシンの*in vitro*におけるヒト血漿タンパク結合率は、フォロデシン塩酸塩0.1~100μmol/Lの濃度範囲で0.2~32%でした。

## 3. 代謝

### (1) 代謝安定性 (*in vitro*)<sup>7)</sup>

ヒト肝ミクロソームにフォロデシン (5μmol/L)を添加し、37°Cで60分間インキュベーションしたとき、フォロデシンの残存率は98%であり、肝ミクロソーム中で安定であり、肝でのシトクロムP450 (CYP) 代謝をほとんど受けないと考えられました。

### (2) 代謝酵素阻害 (*in vitro*)<sup>8)</sup>

ヒト肝ミクロソームとCYP特異的基質を用いた試験で、フォロデシン (10μmol/L) によるCYPに対する阻害率はCYP2A6に対する25.7%が最大であり、フォロデシンは検討したCYP分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1及びCYP3A4) に対して意義ある阻害作用を示さないと考えられました。

### (3) 代謝酵素誘導 (*in vitro*)<sup>9)</sup>

ヒト肝細胞を用いた試験で、フォロデシン (1、10及び100μmol/L、3日間処理) はCYP1A2及びCYP3A4の活性 (特異的基質に対する酸化反応) に変化を与えなかったことから、これらCYPに対して誘導作用を示さないと考えられました。

### (4) 参考：推定代謝経路 (ラット、サル)<sup>10, 11)</sup>

ラット及びサルでの単回経口及び単回静脈内投与後の血漿中に代謝物は検出されず、フォロデシンはほとんど代謝されないと考えられました。

# 薬物動態

## 4. 排泄 (外国人データ)<sup>4)</sup>

外国人の健康成人にフォロデシン300mgを絶食下及び食後に単回経口投与したときの、投与72時間後までのフォロデシンの未変化体尿中排泄率は、絶食下で12.5%、食後投与で14.1%でした。また、外国人の健康成人にフォロデシン40mg/m<sup>2</sup>を単回静脈内投与したとき、投与72時間後までの未変化体尿中排泄率(平均値、17例)は投与量の91.0%でした。

## 5. 薬物トランスポーターを介した相互作用 (in vitro)<sup>12)</sup>

フォロデシン及び<sup>3</sup>H]-ジゴキシンを添加し、37℃で60分間インキュベーションしたヒト結腸がん由来の細胞株(Caco-2細胞)を用いた双方向の輸送実験により、フォロデシンのP-糖蛋白質阻害作用を検討しました。その結果、ジゴキシンの輸送比はフォロデシン非存在下で3.25、存在下で3.38~4.81と変化はみられなかったことから、フォロデシンはP-糖蛋白質の阻害剤ではないことが示唆されました。

## 6. 腎機能障害患者における薬物動態 (外国人データ)<sup>13)</sup>

外国人の正常被験者9例\*及び腎機能障害を有する患者;軽度8例、中等度3例、高度5例\*\*に、フォロデシン100mgを単回経口投与したときのフォロデシンの薬物動態パラメータは下表のとおりでした。

腎機能の低下とともにAUC<sub>last</sub>が増加し、中等度腎機能障害患者及び高度腎機能障害患者ではそれぞれ、正常被験者の1.5倍及び1.8倍でした。

\* クレアチニンクリアランス (CL<sub>CR</sub>) >80mL/min

\*\* 軽度: CL<sub>CR</sub>=50~80mL/min、中等度: CL<sub>CR</sub>=30~49mL/min、高度: CL<sub>CR</sub><30mL/min

●外国人の正常被験者及び腎機能障害患者にフォロデシン100mgを単回経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

パラメータ	正常被験者 (n=9)	軽度腎機能障害 (n=8)	中等度腎機能障害 (n=3)	高度腎機能障害 (n=5)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	214 (134)	248 (90.8)	218 (72.6)	257 (115)
t <sub>max</sub> (hr)	3 (2-48)	2 (2-5)	5 (2-6)	4 (3-12)
AUC <sub>last</sub> (ng·hr/mL)	8949 (3227.5)	11640 (2457.3)	13183 (2093.6)	16382 (2950.4)

平均値(±標準偏差)。ただし、t<sub>max</sub>は中央値(範囲)。

### 4. 効能・効果

再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫

### 6. 用法・用量

通常、成人にはフォロデシンとして1回300mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (抜粋)

#### 9.2 腎機能障害患者

本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇することが報告されている。[16.6.1参照]

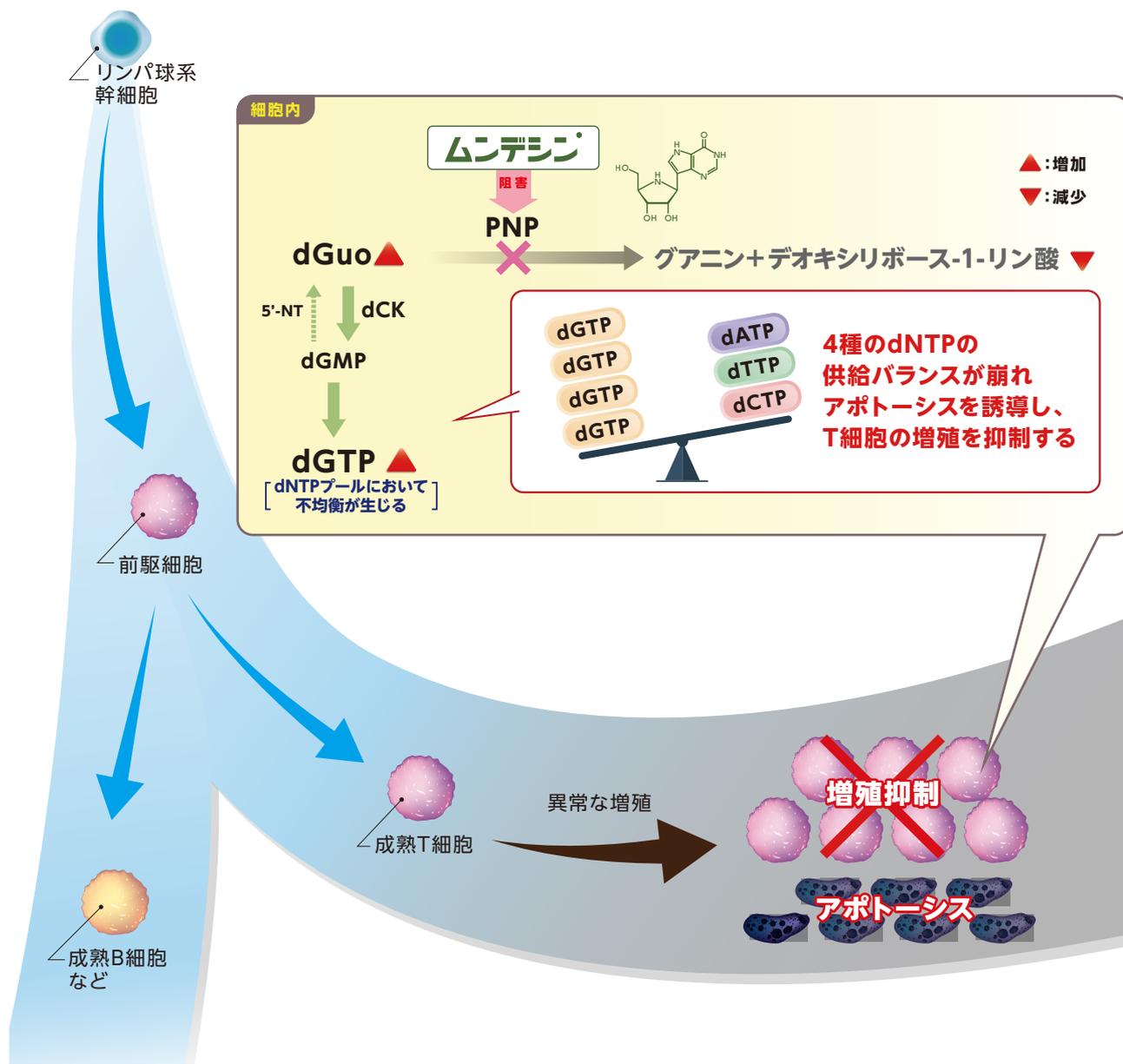
# 薬効・薬理

## 1. 作用機序<sup>14, 15)</sup>

ムンデシン<sup>®</sup>は、ヒトT細胞の増殖に関与すると考えられているPNPの阻害剤です。

ムンデシン<sup>®</sup>は、血漿中及びT細胞内でdGuo濃度を高め、細胞内のdGTP蓄積を介して、アポトーシスを誘導し、T細胞の増殖を抑制すると考えられています。

### ●ムンデシン<sup>®</sup>の作用機序(イメージ)



dGuo: 2'-デオキシグアノシン、PNP: プリンヌクレオシドホスホリラーゼ、  
dCK: 2'-デオキシシチジンキナーゼ、5'-NT: 5'-ヌクレオチダーゼ、  
dGMP: 2'-デオキシグアノシン-1-リン酸、dGTP: 2'-デオキシグアノシン-3-リン酸、  
dNTP: 2'-デオキシヌクレオチド-3-リン酸(dATP、dGTP、dTTP、dCTP)、  
dATP: 2'-デオキシアデノシン-3-リン酸、dTTP: 2'-デオキシチミジン-3-リン酸、  
dCTP: 2'-デオキシシチジン-3-リン酸

監修: 福井大学医学部 病態制御医学講座 内科学(1) 山内 高弘 先生

14) Bantia, S., et al.: Int. Immunopharmacol., 3(6): 879, 2003.  
本試験は、Biocryst Pharmaceuticals Inc.の社員が含まれる。

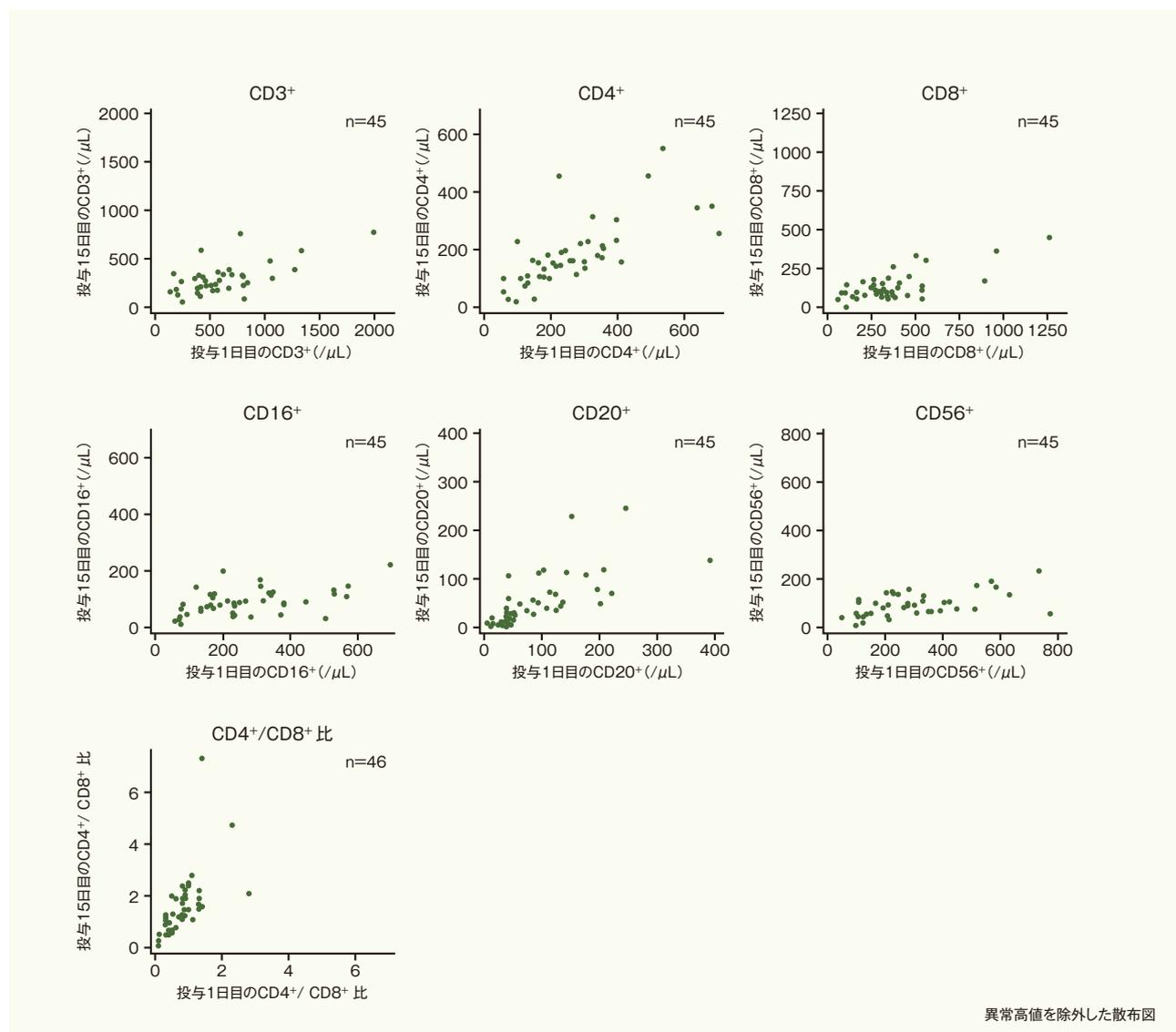
## 2. 臨床試験

### (1) リンパ球サブセット<sup>1)</sup>

日本人再発又は難治性PTCL患者におけるリンパ球サブセットに対するフォロデシンの作用について、フォロデシン投与前後（1日目投与前及び15日目）において末梢血中単核球の細胞表面マーカー（CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD16<sup>+</sup>、CD20<sup>+</sup>、CD56<sup>+</sup>）を測定し比較しました。

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

#### ● フォロデシン投与前後のリンパ球各サブセットの散布図



【試験方法】 日本人再発・難治性PTCL患者を対象に、フォロデシン300mg 1日2回反復経口投与の前後（1日目投与前及び15日目）における末梢血中単核球の細胞表面マーカー（CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD16<sup>+</sup>、CD20<sup>+</sup>、CD56<sup>+</sup>）をフローサイトメトリーにより測定し、散布図を作成した。

### 3. 非臨床試験

#### (1) プリンヌクレオシドホスホリラーゼ (PNP) 阻害作用

##### 1) ヒト及び非ヒト赤血球由来PNP阻害作用 (*in vitro*)<sup>16)</sup>

ヒト及び各種動物の赤血球由来のPNPに対するフォロデシンの阻害作用について、以下の方法で算出した数値を用いて検討しました。

各種濃度のフォロデシン塩酸塩とPNPを室温で10分間インキュベートし、PNPが触媒する[8-<sup>14</sup>C]イノシンを加えて反応を開始し、10分後にギ酸を添加して反応を終了させ、[8-<sup>14</sup>C]ヒポキサンチンへの変換に対する50%阻害濃度 (IC<sub>50</sub>値) を算出しました。

その結果、ヒト赤血球由来のPNPに対するフォロデシンのIC<sub>50</sub>値 (平均値±標準誤差) は、1.19±0.21nmol/Lであり、マウス、ラット、イヌ及びサル由来PNPに対するフォロデシンのIC<sub>50</sub>値は0.48～1.57nmol/Lの範囲でした。いずれの種でもフォロデシン3～10nmol/Lの濃度で約90～100%の最大阻害作用を示しました。

##### 2) フォロデシン/PNP結合体の解離半減期 (*in vitro*)<sup>17)</sup>

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

ヒト赤血球由来PNPにフォロデシン塩酸塩 (0.1mmol/L) 又はリン酸緩衝生理食塩水 (PBS) を混合し、フォロデシンの最終濃度を0.154μmol/Lとし、室温で2時間インキュベーションしました。非結合型フォロデシンはサイズ排除クロマトグラフィーで除去し、フォロデシン/PNP結合体を含む混合液を採取しました。フォロデシン/PNP混合液を透析装置用チューブに移し、室温で平衡透析を実施しました。PNP活性評価のため、各測定時点 (0、1、2、4、8、10及び14日後) でのサンプルを採取しました。各測定時点で採取したサンプルに基質を含む酵素液 (0.525mmol/Lイノシン、50mmol/Lリン酸カリウム、pH7.5、0.14U/mLキサンチンオキシダーゼ) を加え、分光光度計で293nmにおける吸光度を10分間測定し、PNP活性を算出しました。データはコントロール (PBS) サンプルに対するフォロデシンを含むサンプルのPNP阻害率として表しました。

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

## (2) 細胞増殖阻害作用

### 1) ヒトリンパ球に対する増殖阻害作用 (*in vitro*)<sup>18)</sup>

フォロデシンのヒトリンパ球増殖に対する作用を、

- ①インターロイキン (IL) -2刺激によるリンパ球増殖に対する作用
- ②混合リンパ球反応 (MLR) を用いた同種抗原刺激によるリンパ球増殖に対する作用
- ③フィットヘマグルチニン (PHA) 刺激によるリンパ球増殖に対する作用
- ④IL-2刺激による細胞内dGTP濃度に対する作用

により評価しました。

### 方法

- ①健康ドナーから得た末梢血リンパ球 (PBL) (約 $1.5 \times 10^5$  cells) をdGuo (10 $\mu$ mol/L) 存在/非存在下で各種濃度のフォロデシン塩酸塩を含むRPMI1640培地に懸濁し、組換えヒトIL-2 (最終濃度50U/mL) を加えてインキュベートしました。培養6日後、細胞を $^3\text{H}$ -チミジンに6~8時間曝露し、シンチレーションカウンターで細胞内チミジン取り込み量を測定しました。
- ②PBL (反応性PBL、 $1 \times 10^5$  cells) は放射線照射した同種異系ドナー由来のPBL (活性化PBL) と共に、dGuo (10 $\mu$ mol/L) 存在/非存在下で各種濃度のフォロデシン塩酸塩を含むRPMI1640培地で培養しました。コントロールには活性化PBLを加えませんでした。培養5日後、細胞を $^3\text{H}$ -チミジンに6時間曝露し、シンチレーションカウンターで細胞内チミジン取り込み量を測定しました。
- ③PBL ( $1.5 \times 10^5$  cells) をdGuo存在/非存在下で各種濃度のフォロデシン塩酸塩を含むRPMI1640培地に懸濁し、PHA (5mg/mL) を加えてインキュベートしました。コントロールにはPHAを加えませんでした。培養48時間後、細胞を $^3\text{H}$ -チミジンに6~8時間曝露し、シンチレーションカウンターで細胞内チミジン取り込み量を測定しました。
- ④PBL ( $1 \times 10^7$  cells) をdGuo及びdCyt存在/非存在下で各種濃度のフォロデシン塩酸塩を含むRPMI1640培地に懸濁し、組換えヒトIL-2 (最終濃度50U/mL) を加えて24時間インキュベートしました。その後60%メタノールでヌクレオシドを抽出し、細胞内dGTP濃度をポリメラーゼアッセイにより測定しました。

### 結果

- ① dGuo存在下でフォロデシンはIL-2刺激によるPBL増殖を濃度依存的に抑制し、その $\text{IC}_{50}$ 値は約0.06 $\mu$ mol/Lでした。dGuo非存在下でフォロデシンの $\text{IC}_{50}$ 値は100 $\mu$ mol/Lを超えました。
- ② dGuo存在下でフォロデシンはMLRを用いた同種抗原刺激によるPBL増殖を0.05 $\mu$ mol/Lで50%抑制、1 $\mu$ mol/Lで90~100%と用量依存的な抑制を示しました。dGuo非存在下ではフォロデシンは100 $\mu$ mol/Lまで抑制作用を示しませんでした。
- ③ dGuo存在下でフォロデシンはPHA刺激によるPBL増殖を用量依存的に抑制し、その $\text{IC}_{50}$ 値は0.387 $\mu$ mol/Lでした。dGuo非存在下ではフォロデシンは抑制作用を示しませんでした。
- ④ dGuo存在下でコントロールと比較してフォロデシンは0.1及び1 $\mu$ mol/Lで細胞内dGTP濃度をそれぞれ約4.5及び7.5倍増加させました。また、このフォロデシンによる作用はdGuoからdGMPへの変換を阻害する2'-デオキシシチジン (dCyt, 3 $\mu$ mol/L) 存在下で部分的に阻害されました。

## 2) T細胞性急性リンパ芽球性白血病 (T-ALL) 由来CEM細胞に対する増殖阻害作用 (*in vitro*)<sup>19)</sup>

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

CEM細胞 (約  $1.5 \times 10^5$  cells) をdGuo (10  $\mu$ mol/L) 存在／非存在下で各種濃度フォロデシン塩酸塩を含むRPMI1640培地に懸濁し、72時間インキュベーション後、コールターカウンター又は $^3\text{H}$ -チミジン取り込み法により細胞増殖抑制作用を評価しました。次に、CEM細胞内dNTP濃度に対するフォロデシン及びdGuoの影響を評価するため、CEM細胞 ( $1 \times 10^6$  cells) をフォロデシン塩酸塩 (1  $\mu$ mol/L) 及びdGuo (10  $\mu$ mol/L) で48時間インキュベートし、ポリメラーゼアッセイによりdNTP濃度を測定しました。アポトーシスはアネキシンV染色により評価しました。CTCL細胞株 (MJ及びHuT-78) にも同じ方法を適用しました。

その結果、フォロデシンはdGuo存在下でCEM細胞増殖を抑制し ( $\text{IC}_{50}$  値0.015  $\mu$ mol/L)、この作用はdCyt存在下で完全に阻害されました。フォロデシン及びdGuoで併用処理したCEM細胞では、コントロールと比べdGTPで154倍及びdATPで8倍の濃度増加が認められ、この作用はdCyt存在下でコントロールレベルに戻りました。フォロデシン及びdGuoで併用処理したCEM細胞では、アポトーシスが確認されました。CEM細胞及びヒトリンパ球におけるdGTP消失半減期は、それぞれ18及び4時間でした。一方フォロデシンは、CTCL細胞株であるMJ細胞及びHut-78細胞に対して、dGuo存在及び非存在下のどちらにおいても30  $\mu$ mol/Lまで作用を示しませんでした。

## 3) 非ヒトリンパ球に対する増殖阻害作用 (*in vitro*)<sup>20)</sup>

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

Balb/cマウス及びSprague Dawley (SD) ラットから単離した脾細胞又はカニクイザル及びビーグル犬の全血から精製したPBL (約  $1.5 \times 10^5$  cells) はdGuo (10  $\mu$ mol/L) 存在下で各種濃度のフォロデシン塩酸塩を含むRPMI1640培地に懸濁し、組換えヒトIL-2 (最終濃度50U/mL) を加えてインキュベートしました。培養4～6日後、細胞を $^3\text{H}$ -チミジンに6～8時間曝露し、シンチレーションカウンターで細胞内チミジン取り込み量を測定しました。次に細胞内dGTP濃度に対するフォロデシンの影響を検討しました。

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

## 4. 参考情報

### 1) 非T細胞性ヒトがん細胞株に対する影響 (*in vitro*)<sup>21, 22)</sup>

乳腺がん (MCF7)、結腸腺がん (DLD-1)、腎臓がん (A-498)、前骨髄球性白血病 (HL-60)、リンパ腫 (H33HJ-JA1)、黒色腫 (SK-MEL-5)、前立腺腺がん (PC-3)、扁平上皮がん (A-431) 及びBリンパ芽球様細胞株 (MGL-8) を含む9種類の非T細胞性ヒトがん細胞株に対するフォロデシンの影響について検討しました。

各種細胞を37°Cで24時間培養後、dGuo (10 $\mu$ mol/L) 存在下/非存在下でフォロデシン塩酸塩 (0.01、0.1、1、10及び100 $\mu$ mol/L) を加えてさらに72時間インキュベートしました。MGL8細胞以外は、インキュベーション終了時にアラマブルー色素を加え、6時間後に蛍光強度の測定により細胞増殖を評価しました。MGL8細胞はコールターカウンターを用いて細胞増殖を評価しました。

その結果、dGuo存在下/非存在下にかかわらず、フォロデシンはいずれの非T細胞性がん細胞株に対しても増殖抑制作用を示しませんでした。

### 2) B細胞性慢性リンパ球性白血病 (B-CLL) 由来初代培養リンパ球に対する影響 (*in vitro*)<sup>23)</sup>

B-CLL患者由来初代培養リンパ球に対するフォロデシン及びdGuoの影響について検討しました。

B-CLL患者 (50例) から採取した初代培養リンパ球 (以下、B-CLL細胞) 並びに健康ドナー (4例) の末梢血単核球 (PBMC) から単離したCD3<sup>+</sup> (Tリンパ球) 及びCD19<sup>+</sup> (Bリンパ球) 細胞を、dGuo (10~20 $\mu$ mol/L) 存在下/非存在下でフォロデシン塩酸塩 (2 $\mu$ mol/L) とインキュベートしました。24及び48時間後、アネキシンV及びヨウ化プロピジウム染色によりアポトーシスを評価しました。細胞障害作用 (平均値) は、コントロール細胞の生存率に対するアポトーシス細胞の割合として示しました。また、dGuo (10 $\mu$ mol/L) 及びフォロデシン塩酸塩 (2 $\mu$ mol/L) 併用処理18時間後のB-CLL細胞 (26例) について細胞内dGTP濃度を測定しました。60%メタノールでヌクレオシドを抽出し、細胞内dGTP濃度をポリメラーゼアッセイにより測定しました。

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

23) Alonso, R., *et al.*: Blood, 114(8): 1563, 2009.

本論文の著者のうち2名は、Biocryst Pharmaceuticals Inc. の社員であり、他の2名はMundipharma International Ltd.の社員である。

### 3) hu-PBL-SCIDマウスモデルへの影響 (マウス)<sup>24)</sup>

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

- ①フォロデシン投与による影響
  - ②フォロデシン及びシクロスポリン投与による影響
  - ③フォロデシン及びシクロスポリンの併用投与による影響
- を検討しました。

## 方法

- ① SCIDマウス (6~8週齢) に、ヒトPBL移植前日、NK細胞を除去するため抗ASGM1抗体 (げっ歯類のNK細胞を認識するウサギポリクローナル抗体) を単回腹腔内投与し、さらに、移植直前に放射線照射による前処置を行った後、健康ドナーから採取したヒトPBL ( $3.0\text{-}5.0 \times 10^7$  個) を無菌下で腹腔内投与しました。3人のドナーから採取したPBLは、SCIDマウス (n=10; フォロデシン投与群5匹、溶媒群5匹) にそれぞれ移植し、3つの独立した試験を行いました。フォロデシン塩酸塩 (20mg/kg/日) 又は溶媒 (0.5%カルボキシメチルセルロース) をヒトPBL移植5日前からマウスに1日2回連日経口投与し、平均生存期間を比較しました。
- ② フォロデシン塩酸塩及びシクロスポリン (いずれも20mg/kg/日) をヒトPBL移植5日前からマウスに1日1回連日腹腔内投与し、平均生存期間を比較しました。
- ③ フォロデシン塩酸塩/シクロスポリン又はシクロスポリン (いずれも20mg/kg/日) をヒトPBL移植5日前からマウスに1日1回連日腹腔内投与し、平均生存期間を比較しました。

## 結果

- ① フォロデシン投与群及び対照群の平均生存期間は30~43日でした。
- ② フォロデシン投与群の平均生存期間は36~42日でした。
- ③ フォロデシン/シクロスポリン併用群の平均生存期間は50~57日でした。

## 4) DNFB誘発接触性遅延型過敏症マウスモデルにおける炎症への影響 (マウス) <sup>25)</sup>

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

Balb/cマウス (雌、18~21g) の腹部を剃毛し、Day0及び1に0.5%DNFB25 $\mu$ Lを腹部に塗布して感作しました。Day5にイソフルラン吸入麻酔下で0.3%DNFB20 $\mu$ Lを右耳介の両側に10 $\mu$ Lずつ塗布し、ノギスを用いて24時間後の耳介腫脹を測定しました。各群9匹のマウスにフォロデシン塩酸塩 (30mg/kg、経口投与)、シクロスポリン (50mg/kg、腹腔内投与) 又は溶媒 (生理食塩液、腹腔内投与) の投与をDay0の感作1時間前に開始し、1日1回6日間 (Day0~5) 行いました。

その結果、フォロデシンは抗炎症作用を示しませんでした。

## 5) GVH反応誘発性脾腫マウスモデルへの影響 (マウス) <sup>26)</sup>

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

親 (C57Bl/6) マウスの脾細胞を交雑 (B6C3F1) レピシエントマウスに腹腔内投与しました。レピシエントマウスにフォロデシン塩酸塩を腹腔内 (30mg/kg、1日1回10日間) 又は経口投与 (30mg/kg、1日1回10日間又は50mg/kg、1日3回10日間) しました。コントロール群には生理食塩液を、陽性対照群にはシクロスポリン (50mg/kg) を1日1回10日間腹腔内投与しました。Day10の体重測定後に屠殺し、摘出した脾臓の重量を測定しました。脾腫に対するフォロデシンの作用は体重に対する脾臓重量の比で表しました。

GVH反応誘発性脾腫に対して、フォロデシンはいずれの投与経路及び投与量でも効果を示しませんでした。

# 安全性薬理試験及び毒性試験

## 1. 安全性薬理試験

### 安全性薬理試験 (*in vitro*、ラット、サル)<sup>27-31)</sup>

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

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

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

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験

単回投与における毒性を検討した試験は実施していません。

参考<sup>32,33)</sup>

ラット6カ月間及びサル13週間反復経口投与毒性試験において、それぞれ最高用量である270mg/kg/日(1日1回)及び1440mg/kg/日(1日2回)投与で投薬に関連した死亡は認められませんでした。

### (2) 反復投与毒性試験(マウス、ラット、サル)<sup>32-37)</sup>

主に高用量群で赤血球パラメーターの変動がみられましたが、その程度は軽微で回復性を認めました。

動物種 (系統、匹数)	投与経路、 投与回数/期間、投与量 (mg/kg/日)	主な所見 (無毒性量:NOAEL)
CD-1マウス (対照群及び高用量群: 雄10匹/群、低用量:雄5 匹/群)*	経口 1日1回/21日間 0、5、50	投薬に関連した明らかな毒性は観察されなかった。 50mg/kg/日:赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値の軽度低値;心臓重量の軽度高値 50mg/kg/日群で休業期間後、対照群との差は認められなかった。 NOAEL:50mg/kg/日
Wistarラット (対照群及び高用量群: 雌雄各7匹/群、低及び 中用量群:雌雄各5匹/ 群)*	静脈内 1日2回/28日間 0、10、30、100	投薬に関連した死亡は観察されなかった。 30mg/kg/日:死亡(雄1)コレステロールの低値(雌) 100mg/kg/日:ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低値(雄)、アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ(AST)の高値(雌雄)、コレステロールの低値(雌雄) 全投薬群:総タンパク質及びグロブリン濃度の低値(雄) 観察された所見はいずれも回復性を示した。 NOAEL:30mg/kg/日
SDラット (対照群及び高用量群: 雌雄各30匹/群、低及び 中用量群:雌雄各20匹/ 群)*	経口 1日1回/6ヵ月 0、30、90、270	投薬に関連した死亡は観察されなかった。 90mg/kg/日:死亡(雄2[うち尿管閉塞:1]、雌1)、腎臓の炎症性変化(雄)、 肝臓の炎症性変化(雌)、肺の炎症性変化(雌)、耳介部の炎症性変化(雌雄)、肝臓のうっ血(雄) 270mg/kg/日:尾部外傷による状態悪化のため切迫と殺(雄1)、軽微な好酸球数の低値(雌)、 胸腺のリンパ球壊死(雄)、腎臓の炎症性変化(雄)、腎臓重量の高値(雌)、肝臓の炎症性変化(雌 雄)、肝臓重量の高値(雌)、心臓の炎症性変化(雌雄)、心臓重量の高値(雌)、肺の炎症性変化(雌 雄)、耳介部の炎症性変化(雌雄)、膵臓の炎症性変化(雌雄)、膵外分泌細胞の単細胞壊死(雌)、 肝臓のうっ血(雄)、甲状腺のC細胞過形成(雄) 全投薬群:尾部の落屑、肛門性器部及び泌尿生殖器部の痂皮形成、膨張及び赤色化並びに耳介 部の赤色化及び膨張、胸腺のリンパ球壊死(雌)、骨髄細胞充実性亢進(雌雄)、脾臓重量高値を 伴う脾臓のリンパ球過形成(雌雄)、褐色色素沈着(雌)、腎臓の炎症性変化(雌)、尿比重増加を 伴う尿量減少(雌)、尾部の炎症性変化(雌雄)、副腎重量高値を伴う副腎皮質過形成及び褐色色 素沈着(雌) 28日間の休業期間後も270mg/kg/日群で低頻度かつ重症度が低いものの投薬に関連した次の 所見が観察された:骨髄細胞充実性亢進、脾臓重量高値(雌)、肺の炎症性変化(雌)、副腎皮質 過形成及び褐色色素沈着(雌)並びに肝臓のうっ血(雌)。 NOAEL:<30mg/kg/日
カニクイザル (雌雄各3匹/群)*	静脈内又は経口 1日1回/28日間 静脈内:0、10、30、90 経口:90	死亡、一般症状、体重、眼科学的検査、身体検査、ECG、尿検査及び剖検に投薬に関連した所 見は認められなかった。 90mg/kg/日:好中球数減少(静脈内、雄)、クレアチニン上昇(静脈内及び経口、雄)、重度の 胸腺のリンパ球枯渇(静脈内及び経口) 全投薬群:胸腺のリンパ球枯渇 回復群では、90mg/kg/日(静脈内及び経口)で胸腺重量減少が休業期間終了後も認められた。 NOAEL:30mg/kg/日(静脈内)
カニクイザル (対照群及び高用量群: 雌雄各6匹/群、低及び 中用量群:雌雄各4匹/ 群)*	経口 1日1回/6ヵ月 0、13、39、117	死亡、一般症状、体重、摂餌量、眼科学的検査、ECG、血生化学的検査及び尿検査に投薬に 関連した所見は認められなかった。 39mg/kg/日:リンパ球数の低値(雌)、胸腺の小型化(雌雄) 117mg/kg/日:リンパ球数の低値(雌雄) 全投薬群:白血球数の低値(雌雄)、胸腺重量(絶対並びに対体重比及び対脳重量比)の低値(雌 雄)、胸腺の小型化(雌)、胸腺のリンパ球枯渇(雌雄)、胸腺細胞のアポトーシス増加 回復群では、117mg/kg/日群雄の胸腺重量に対照群との差はみられなかったが、雌では依然低 値であった。 NOAEL:117mg/kg/日

# 安全性薬理試験及び毒性試験

動物種 (系統、匹数)	投与経路、 投与回数/期間、投与量 (mg/kg/日)	主な所見 (無毒性量:NOAEL)
カニクイザル (雌雄各4匹/群)※	経口 1日2回/13週間 0、240、600、1440	試験期間中、死亡は認められなかった。 600mg/kg/日：皮膚の乾燥(雌1)、蒼白化した便(雌1) 1440mg/kg/日：蒼白化した便(雌雄)、リンパ系のリンパ組織過形成、リンパ節の中等度リンパ組織過形成(雌1)、リンパ系に軽度のリンパ組織過形成(雄2) 全投薬群：胸腺の小型化、胸腺の暗色化(各投薬群の雄1)、胸腺萎縮 回復群動物の剖検に投薬に関連した所見は観察されなかった。 NOAEL: 1440mg/kg/日

※GLP試験

## (3) 生殖発生毒性試験(ラット、ウサギ) 38,39)

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

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

## (4) その他の特殊毒性試験

### 1) 遺伝毒性試験

#### <復帰突然変異試験 (*in vitro*) ><sup>40)</sup>

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

#### <染色体異常試験 (*in vitro*) ><sup>41,42)</sup>

- ① ヒトPBLを用いて、S9mix存在下又は非存在下にて、フォロデシン塩酸塩2500 $\mu$ g/mLまでの濃度で染色体異常試験を実施しました。その結果、染色体異常誘発性が認められましたが、本作用はヒトPBLにおけるフォロデシンの選択的薬理作用、すなわちアポトーシス誘導に関連するものであり、遺伝性ではない(致死的であり、娘細胞に遺伝しない)と考えられました。
- ② チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を用い、S9mix存在下又は非存在下にて、フォロデシン塩酸塩5000 $\mu$ g/mLまでの濃度で非GLP試験を実施しました。その結果、5000 $\mu$ g/mLまでの濃度で、代謝活性化 (S9mix添加) の有無にかかわらず染色体異常誘発性は認められませんでした。

#### <小核試験 (ラット) ><sup>43)</sup>

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

### 2) 他剤との併用による毒性試験<sup>44)</sup>

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

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

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

# 有効成分に関する理化学的知見

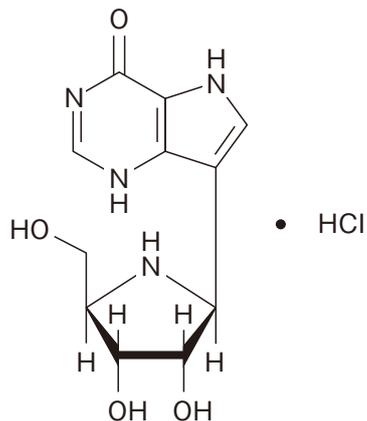
一般名：フォロデシン塩酸塩 (JAN) forodesine (INN)

化学名：7-[(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 monohydrochloride

分子式：C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>·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 P=-3.42である。

# 製剤学的事項

## 製剤の安定性<sup>45)</sup>

### 各種条件下における安定性

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

試験項目：性状、確認試験（IR又はUV、並びにHPLC）、純度試験（類縁物質）、水分、微生物限度、溶出性及び定量法

確認試験では、IRを試験開始時、3、6、9、12及び18ヵ月目に適用し、24ヵ月目を以降はUVを適用した。

微生物限度試験は、長期保存試験及び中間的試験では試験開始時、24、36及び60ヵ月目に行い、加速試験では試験開始時及び6ヵ月目に試験を行った。

# 取扱い上の注意

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。

規 制 区 分：劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

貯 法：室温保存

有 効 期 間：4年

# 包装

ムンデシン<sup>®</sup>カプセル100mg：84カプセル (PTP)



個装箱



PTPシート

# 関連情報

承認番号・承認年月：22900AMX00532000 (2017年3月)

薬価基準収載年月：2017年5月

販売開始年月：2017年5月

国際誕生年月：2017年3月

承認条件：医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

再審査期間満了年月：2027年3月 (10年)

特性

 ドラッグ  
 インフォーム  
 ション

臨床成績

薬物動態

薬効・薬理

 安全性薬理試験及び  
 毒性試験

 有効成分に関する  
 理化学的知見

 製剤学的事項  
 取扱い上の注意

 包装  
 関連情報  
 主要文献

 製造販売業者の氏名  
 又は名称及び住所

# 主要文献

- 1) 社内資料:日本人再発・難治性末梢性T細胞リンパ腫患者を対象としたフォロデシンの第I/II相臨床試験, FDS-J02試験
- 2) Maruyama, D., *et al.*: Ann Hematol., 98(1):131, 2019.
- 3) 社内資料:再発又は難治性T/NK細胞腫瘍患者を対象とした非盲検, 用量漸増, 第I相臨床試験, BCX1777-J01
- 4) 社内資料:食事の影響の検討, BCX1777-Hio-05-107
- 5) 社内資料:健康被験者への反復投与試験, BCX1777-116
- 6) 社内資料:母集団薬物動態解析
- 7) 社内資料:*In vitro*薬物動態試験, 00-BIOC.P01R2
- 8) 社内資料:ヒト肝ミクロソームを用いたCYP阻害作用, 6BIOCP18
- 9) 社内資料:ヒト肝細胞を用いたCYP誘導, 6BIOCP17R1
- 10) 社内資料:排泄試験, WIL-196049
- 11) 社内資料:排泄試験, WIL-196050
- 12) 社内資料:P糖蛋白質阻害作用, WIL-6425-128
- 13) 社内資料:腎機能障害による影響の検討, BCX1777-112
- 14) Bantia, S., *et al.*: Int. Immunopharmacol., 3 (6) : 879, 2003.
- 15) Robak, T., *et al.*: Molecules, 14 (3) : 1183, 2009.
- 16) 社内資料:ヒト及び非ヒト赤血球由来PNP阻害作用, P98-1777-001
- 17) 社内資料:フォロデシン/PNP結合体の解離半減期, P03-1777-068
- 18) 社内資料:ヒトリンパ球に対する増殖阻害作用, P99-1777-001
- 19) 社内資料:T-ALL由来CEM細胞に対する増殖阻害作用, P99-1777-003
- 20) 社内資料:非ヒトリンパ球に対する増殖阻害作用, P99-1777-004
- 21) 社内資料:非T細胞性ヒトがん細胞株に対する増殖阻害作用, P99-1777-002
- 22) 社内資料:非T細胞性ヒトがん細胞株に対する増殖阻害作用, 1009704
- 23) Alonso, R., *et al.*: Blood, 114 (8) : 1563, 2009.
- 24) 社内資料:hu-PBL-SCIDマウスモデルに対する作用, P98-1777-005
- 25) 社内資料:DNFB誘発接触性遅延型過敏症マウスモデルへの影響, P98-1777-003
- 26) 社内資料:GVH反応誘発性脾腫マウスモデルへの影響, P98-1777-004
- 27) 社内資料:薬理試験, FDS-SPHARM-002
- 28) 社内資料:薬理試験, FDS-SPHARM-001
- 29) 社内資料:薬理試験, 1440/BCX/01
- 30) 社内資料:薬理試験, FDS-SPHARM-004
- 31) 社内資料:薬理試験, FDS-SPHARM-003
- 32) 社内資料:毒性試験, WIL-196041
- 33) 社内資料:毒性試験, FDS-TOXICOL-002
- 34) 社内資料:毒性試験, 806-010
- 35) 社内資料:毒性試験, 708D-101-530-03
- 36) 社内資料:毒性試験, 806-017
- 37) 社内資料:毒性試験, WIL-196042
- 38) 社内資料:毒性試験, KRS00002
- 39) 社内資料:毒性試験, KRS00004
- 40) 社内資料:毒性試験, P00-001-004
- 41) 社内資料:毒性試験, 39/001
- 42) 社内資料:毒性試験, 19046
- 43) 社内資料:毒性試験, 39/002
- 44) 社内資料:毒性試験, FDS-TOXICOL-004
- 45) 社内資料:製剤の安定性

# 製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)

製造販売元

ムンディファーマ株式会社

〒108-6019 東京都港区港南2-15-1

文献請求先及び問い合わせ先

ムンディファーマ株式会社 お客様相談室

〒108-6019 東京都港区港南2-15-1

電話 0120-525-272

受付時間: 月～金 9:00～17:30 (祝祭日及び当社休日を除く)

特性

ドラッグ  
インフォメーション

臨床成績

薬物動態

薬効・薬理

安全性薬理試験及び  
毒性試験

有効成分に関する  
理化学的知見

製剤学的事項  
取扱い上の注意

包装・関連情報  
主要文献

製造販売業者の氏名  
又は名称及び住所

