

薬生薬審発 0330 第 1 号
平成 29 年 3 月 30 日

各

都 道 府 県
保健所設置市
特 別 区

 衛生主管部（局）長 殿



厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
(公 印 省 略)

フォロデシン塩酸塩製剤の使用に当たっての留意事項について

フォロデシン塩酸塩製剤（販売名：ムンデシンカプセル 100 mg。以下「本剤」という。）については、本日、「再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫」を効能又は効果として承認したところですが、国内での治験症例も極めて限られており、感染症、血液毒性、エプスタイン・バーウィルス関連悪性リンパ腫を含む二次性悪性腫瘍等の重篤な副作用の発現頻度が高いことが懸念されることからその使用に当たっては、特に下記の点について留意されるよう、貴管下の医療機関及び薬局に対する周知をお願いします。

記

1. 本剤の適正使用について

- (1) 本剤については、承認に際し、製造販売業者による全症例を対象とした使用成績調査をその条件として付したこと。

【承認条件】

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

- (2) 本剤の警告、効能又は効果、用法及び用量並びに重大な副作用は以

下のとおりであるので、特段の留意をお願いすること。なお、その他の使用上の注意については、添付文書を参照されたいこと。

【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。

【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	<ul style="list-style-type: none">● 副作用が回復するまで休薬し、再開する場合には本剤の減量を考慮する。なお、減量後に再度増量はしないこと。● 減量しても投与再開後に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

【重大な副作用】

- 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・イロベチイ肺炎（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. 医療機関における適正使用に関する周知事項について

本剤については、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和35年法律第145号）第79条に基づき、承認取得者である製造販売業者に対し、「製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施する」よう義務付けたので、その調査の実施にご協力願いたいこと。

添付文書(案)

日本標準商品分類番号

874291

規制区分	劇薬、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

抗悪性腫瘍剤/PNP^(注2)阻害剤ムンデシン[®] カプセル100mgmundesine[®] Capsule 100mg

フォロデシン塩酸塩カプセル

承認番号	
薬価基準収載	薬価基準未収載
販売開始	
国際誕生	

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

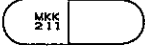
【警告】

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)	フォロデシン塩酸塩113.6mg(フォロデシンとして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
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

【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。

＜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ため、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相臨床試験(FDS-J02試験)¹⁾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：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・イロベチイ肺炎(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，本剤の休業，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，本剤の休業，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，うつ血性心不全
消化器	便秘	悪心，口内炎	胃腸炎，口唇炎，下痢，口内乾燥，小腸穿孔，嘔吐，心窩部不快感	上腹部痛，消化不良，胃潰瘍
内分泌				甲状腺機能低下症

	10%以上	5%~10%未満	5%未満	頻度不明
皮膚	発疹	そう痒症	毛包炎，皮膚炎，水疱性皮膚炎，皮膚乾燥，湿疹，紅斑，嵌入爪，陰茎潰瘍形成，乾癬，脂漏性皮膚炎，中毒性皮疹，多形紅斑，膿疱性乾癬，斑状丘疹状皮疹	
眼			眼の異常感，眼精疲労，アレルギー性結膜炎，眼そう痒症，結膜炎	
筋・骨格系			筋力低下，関節痛，背部痛，滑液包炎，筋痙攣，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相臨床試験(FDS-J02試験)⁹⁾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。]

(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

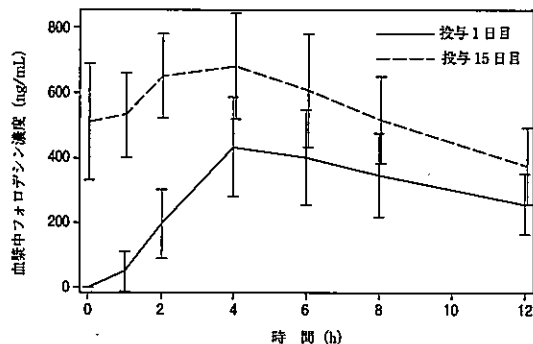
日本人患者での薬物動態

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

薬物動態パラメータ	投与1日目 (7例)	投与15日目 (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 (ng·hr/mL) 平均値±標準偏差	3540±1250	6520±1660

投与1日目のAUC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は、投与間隔を12時間とした場合の定常状態でのデータを用いて算出した。



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フォロデシン濃度の推移(平均値±標準偏差)

食事の影響

外国人の健康成人に本剤300mg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(C_{max})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、0.1～100 μ mol/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/m²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。

*承認用法・用量は300mgを1日2回反復経口投与

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 ₀₋₁₂ (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)>¹⁾

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²⁾患者48例(第I相部分4例、第II相部分44例)を対象に、本剤300mgを1日2回経口投与した。第II相部分の有効性解析対象41例における奏効は9例に認められ、主要評価項目とされた奏効率は、22.5% (90%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4)対象とされた病理組織型は、末梢性T細胞性リンパ腫、非特定期型(PTCL-NOS)、血管免疫芽球形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	4	6	10	22.2 (11.2～37.1)
PTCL-NOS	2	2	4	18.2 (5.2～40.3)
AITL	2	4	6	33.3 (13.3～59.0)
ALK陰性ALCL	0	0	0	0 (0～84.2)
ALK陽性ALCL	0	0	0	0 (0～97.5)
節外性NK/T細胞リンパ腫、鼻型	0	0	0	0 (0～97.5)
形質転換菌状肉症	0	0	0	0 (0～97.5)

【薬効薬理】

作用機序²⁾

フォロデシンは、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IC₅₀(50%阻害濃度)値は1.19nmol/Lであった。

【有効成分に関する理化学的知見】

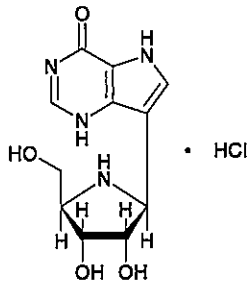
一般名：フォロデシン塩酸塩(JAN) forodesine(INN)

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：C₁₁H₁₄N₄O₄ · HCl

分子量：302.71

構造式：



性状：白色から微褐色の粉末

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。

【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】

- 1.医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 2.国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【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フォロデシンの第I/II相臨床試験, FDS-J02試験)
- 2)社内資料(BCX1777: Inhibition of nonhuman and human red blood cell purine nucleoside phosphorylase by forodesine, 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 0120-525-272



製造販売元

ムンディファーマ株式会社

〒108-6019 東京都港区港南2-15-1

®：ムンデシン及びmundesinetはムンディファーマの登録商標です。

E11G1B01