

審査報告書

平成 26 年 11 月 18 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	ポテリジオ点滴静注 20mg
[一 般 名]	モガムリズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名]	協和発酵キリン株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 6 月 30 日
[剤形・含量]	1 バイアル（5mL）中にモガムリズマブ（遺伝子組換え）20mg を含有する注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特 記 事 項]	希少疾病用医薬品（指定番号：（22 薬）第 232 号、平成 22 年 8 月 11 日付け薬食審査発 0811 第 3 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知） 迅速審査（平成 26 年 7 月 24 日付け薬食審査発 0724 第 2 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）
[担当審査部]	新薬審査第五部

審査報告 (1)

平成 26 年 10 月 10 日

I. 申請品目

[販売名]	ポテリジオ点滴静注 20mg
[一般名]	モガムリズマブ (遺伝子組換え)
[申請者名]	協和発酵キリン株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 6 月 30 日
[剤形・含量]	1 バイアル (5mL) 中にモガムリズマブ (遺伝子組換え) 20mg を含有する注射剤
[申請時効能・効果]	<u>再発又は難治性の CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫</u> <u>再発又は難治性の CCR4 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫</u> <u>再発又は難治性の CCR4 陽性の皮膚 T 細胞性リンパ腫</u> (取消線部削除)
[申請時用法・用量]	<u>CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫</u> 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。 <u>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。</u> <u>なお、未治療例に対しては他の抗悪性腫瘍剤と併用すること。</u> <u>再発又は難治性の CCR4 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫</u> 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。 <u>再発又は難治性の CCR4 陽性の皮膚 T 細胞性リンパ腫</u> 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。 (下線部追加)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。

なお、本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床に関する資料」のうち、薬理試験成績は、初回承認時 (2012 年 3 月 30 日付け) の資料として既に提出済みであることから、提出されていない。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

(1) 申請品目の概要

モガムリズマブ (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) は、協和発酵工業株式会社 (現: 協和発酵キリン株式会社) により創製された、ヒト化抗 CC ケモカイン受容体 4 (以下、「CCR4」) モノクローナル抗体である。本薬は CCR4 と結合し、抗体依存性細胞傷害活性を介して腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

本邦において、本薬は、2012 年 3 月に「再発又は難治性の CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」、並びに 2014 年 3 月に「再発又は難治性の CCR4 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫」及び「再発又は難治性の CCR4 陽性の皮膚 T 細胞性リンパ腫」を効能・効果として承認

されている。

(2) 開発の経緯等

CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫（以下、「ATL」）に対する本薬の臨床開発は、本邦において、2007 年 2 月から再発又は再燃の CCR4 陽性の ATL を含む T 細胞性リンパ腫患者を対象とした第 I 相試験（0761-0501 試験）により開始され、2010 年 8 月から化学療法未治療の CCR4 陽性の ATL 患者を対象とした第 II 相試験（0761-003 試験）が実施された。

今般、0761-003 試験成績に基づき、「CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」を申請効能・効果とした本薬の承認事項一部変更承認申請がなされた。

なお、海外において、2014 年 8 月時点で本薬が承認されている国又は地域はない。

本薬は、「CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」を予定される効能・効果として、2010 年 8 月に希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：(22 薬) 第 232 号）。また、厚生労働省医薬食品局審査管理課より、保健衛生上特に審査及び調査を迅速に進める必要性が高い品目として、迅速処理の通知が機構宛に発出されている（平成 26 年 7 月 24 日付け薬食審査発 0724 第 2 号）。

2. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

化学療法未治療の CC ケモカイン受容体 4（以下、「CCR4」）陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫（以下、「ATL」）患者を対象として、モガムリズマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）と mLSG15 レジメン*との併用投与が検討された国内第 II 相試験（0761-003 試験）の薬物動態（以下、「PK」）に関する試験成績については、前回の承認申請時に提出されていること（「平成 26 年 2 月 18 日付け審査報告書 ポテリジオ点滴静注 20mg」参照）から、試験成績の記載を省略した。

*: mLSG15 レジメンは、28 日間を 1 サイクルとして、ビンクリスチン硫酸塩（以下、「ビンクリスチン」）1mg/m²、シクロホスファミド水和物（以下、「シクロホスファミド」）350mg/m²（シクロホスファミド（無水物）としての投与量）及びドキソルビシン塩酸塩（以下、「ドキソルビシン」）40mg/m² の静脈内投与、並びにプレドニゾン 40mg/m² の経口投与（以下、「VCAP レジメン」）を 1 日目に、ドキソルビシン 30mg/m² 及びラニムスチン 60mg/m² の静脈内投与、並びにプレドニゾン 40mg/m² の経口投与（AMP レジメン）を 8 日目に、ビンデシン硫酸塩 2.4mg/m² 及びカルボプラチン 250mg/m² の静脈内投与、エトポシド 100mg/m²/日の 3 日間静脈内投与、並びにプレドニゾン 40mg/m²/日の 3 日間経口投与（以下、「VECP レジメン」）を 15～17 日目に投与することとされた。また、これら 3 つの化学療法を 4 サイクル実施し、第 2、第 4 サイクルの VCAP レジメン開始前（2 日前～当日）にシタラビン 40mg/body、メトトレキサート 15mg/body 及びプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム 10mg/body（プレドニゾンとしての投与量）を髄腔内投与することとされた（J Clin Oncol 2007; 25: 5458-64）。

<審査の概略>

薬物動態学的相互作用について

機構は、本薬と mLSG15 レジメンを併用投与した際に薬物動態学的相互作用が発現する可能性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

0761-003 試験と、再発又は再燃の CCR4 陽性の ATL 患者を対象として本薬単独投与が検討された国内第 II 相試験（0761-002 試験）の PK に関する試験成績を比較した結果、1 回目投与終了時の血漿中本薬濃度はそれぞれ 15,263.4 及び 15,959.8ng/mL であり、試験間で明確な差異は認められなかった。

なお、両試験間で本薬の投与間隔が異なること（それぞれ 2 及び 1 週間間隔投与）から、本薬の PK の比較が可能な測定時点は 1 回目投与終了時のみであり、また、0761-003 試験において本薬 1 回目投与終了時点で本薬と併用投与されていた薬剤は VCAP レジメンのみで

あった。

また、国内第Ⅰ相試験（0761-0501 試験）、0761-002 試験、0761-003 試験、及び再発又は再燃の CCR4 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫（以下、「PTCL」）及び皮膚 T 細胞性リンパ腫（以下、「CTCL」）患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（0761-004 試験）において得られた PK データ（99 例、1,273 測定時点）を基に、2-コンパートメントモデルを用いた非線形混合効果モデル法（NONMEM）により母集団 PK 解析（以下、「PPK 解析」）が実施された（「平成 26 年 2 月 18 日付け審査報告書 ポテリジオ点滴静注 20mg」参照）。当該 PPK 解析結果から、mLSG15 レジメンとの併用の有無は本薬の PK に対する有意な共変量として選択されず、0761-003 試験における本薬 1 回目投与後の血漿中濃度推移（PPK 解析に基づく推定値）は、0761-002 試験の結果（実測値）と同様であった。なお、本薬はヒト化モノクローナル抗体であり、低分子のペプチドやアミノ酸に分解されると考えられるため、低分子薬物との薬物動態学的相互作用の要因となる可能性のある代謝酵素、トランスポーター及びタンパク結合は本薬の PK に影響を及ぼさないと考える。

以上より、本薬と mLSG15 レジメンとの薬物動態学的相互作用に関する情報は限られているものの、本薬と mLSG15 レジメンとの併用投与により、明らかな薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明を了承した。ただし、本薬と mLSG15 レジメンとの薬物動態学的相互作用に関する情報は限られることから、公表論文を含め引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には医療現場に適切に情報提供する等の対応を行うべきと考える。

（ii）有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内で実施された第Ⅱ相試験 1 試験が提出された。

有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	0761-003	II	化学療法未治療の CCR4 陽性の ATL	54 ①29 ②25	① 本薬/mLSG15群：mLSG15レジメンに加えて、VCAPレジメン投与日及びVECPレジメン投与開始日を基準として、本薬1.0mg/kgを2週間間隔で8回静脈内投与 ② mLSG15群	有効性 安全性 PK

CCR4：CC ケモカイン受容体 4、ATL：成人 T 細胞白血病リンパ腫、PK：薬物動態、mLSG15 レジメンの用法・用量については「(i) <提出された資料の概略>」の項参照

臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、0761-003 試験の安全性の結果については、前回の承認申請時に提出された成績（「平成 26 年 2 月 18 日付け審査報告書 ポテリジオ点滴静注 20mg」参照）から変更箇所がないことから、試験成績の概略の記載を省略した。

<評価資料>

国内第Ⅱ相試験（5.3.5.1-1：0761-003 試験<2010 年 8 月～2012 年 4 月>）

化学療法未治療の CCR4 陽性の ATL 患者（目標症例数：44 例、各群 22 例）を対象に、mLSG15 レジメン単独投与（以下、「mLSG15 群」）に対する本薬と mLSG15 レジメンとの併用投与（以下、「本薬/mLSG15 群」）の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化並行群間比較試験が、国内 19 施設で実施された。

本薬/mLSG15 群の用法・用量は、mLSG15 レジメンに加えて、本薬 1.0mg/kg を 2 週間間隔で、VCAP レジメンの投与日（第 1 サイクルは VCAP レジメンの投与翌日～4 日後、第 2 サイクル以降は VCAP レジメンの投与 3 日前～前日）及び VECF レジメンの投与開始日（VECF レジメンの投与 3 日前～前日）を基準として、計 8 回静脈内投与することとされた（mLSG15 レジメンの用法・用量は「(i) <提出された資料の概略>」の項参照）。

本試験に登録された 54 例（本薬/mLSG15 群：29 例、mLSG15 群：25 例）のうち、治験薬が未投与であった mLSG15 群の 1 例を除く 53 例が有効性解析対象集団とされた。また、同一の集団が安全性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目とされた末梢血及び末梢血以外の病変の最良効果を総合した完全寛解（完全寛解（以下、「CR」）及び不確定完全寛解（以下、「CRu」））率（総合最良効果、中央判定）は、下表のとおりであった。

総合最良効果（有効性解析対象集団、中央判定）

総合最良効果*	例数 (%)	
	本薬/mLSG15 群 29 例	mLSG15 群 24 例
CR	9 (31.0)	5 (20.8)
CRu	6 (20.7)	3 (12.5)
PR	10 (34.5)	10 (41.7)
SD	1 (3.4)	2 (8.3)
PD	2 (6.9)	2 (8.3)
NE	1 (3.4)	2 (8.3)
完全寛解 (CR 及び CRu) 例 (完全寛解率 [95%信頼区間] (%))	15 (51.7 [32.5, 70.6])	8 (33.3 [15.6, 55.3])
群間差 [95%信頼区間] (%)	18.4 [-8.9, 43.8]	

CR：完全寛解、CRu：不確定完全寛解、PR：部分寛解、SD：安定した病状、PD：病勢進行、NE：評価不能

*：以下のように、治験実施計画書に定められた「抗腫瘍効果判定基準」に従い判定された。

<末梢血の効果判定>

CR：異常リンパ球の割合が 5%未満、かつリンパ球数（実数）が 4,000/mm³未満、PR：異常リンパ球数（実数）が治療開始前と比較して 50%以上の減少、SD：PR 未満の効果であるが、PD ではない、PD：異常リンパ球数（実数）が最小値と比べて 50%以上の増加、かつリンパ球数（実数）が 4,000/mm³以上。

<末梢血の最良効果判定>

下記①～③のように各測定時点の効果判定の推移から判定する。

①PD を認める前に CR 又は PR を認めた場合：CR 又は PR、②①以外で第 2 コース投与後の Restaging までに PD を認めた場合：PD、③①及び②に該当しない場合：SD

<末梢血以外の病変の効果判定>

下記①～⑧の評価結果から、「末梢血以外の病変の効果判定表」（下表）に従い、判定を行う。

①標的病変の効果判定（CR：2 方向積和の縮小率が 75%以上、かつ 1.5cm を超える腫大リンパ節（節性病変）がなく、節性病変がすべて消失、CRu：2 方向積和の縮小率が 75%以上、PR：2 方向積和の縮小率が 50%以上、SD：PR 未満の効果であるが、PD ではない、PD：2 方向積和の増大率が 50%以上又は新病変の出現）、②節性非標的病変の効果判定、③節外性非標的病変の効果判定、④皮膚病変の効果判定（Physician's Global Assessment of Clinical Condition (PGA) (J Clin Oncol 2001; 19: 2456-71) に準じて面積及び症状を総合して判定)、⑤肝腫大、脾腫の効果判定、⑥骨髓浸潤の評価、⑦消化管病変の評価、⑧新病巣の出現

末梢血以外の病変の効果判定表

総合効果	標的 病変	非標的病変		皮膚病変	肝腫大脾腫	骨髄浸潤	新病変
		節性	節外性				
CR	CR	正常	消失	CR	消失	陰性	なし
	CR	正常	消失	CR	消失	不確定	なし
CRu	CRu	正常	消失	CR	消失	陰性又は 不確定	なし
	CR	正常	消失	CR	消失	陽性	なし
PR	CRu	正常	消失	CR	消失	陽性	なし
	PR	正常又は 非増大	消失又は 非増大	PR	消失又は 非増悪	問わない (未検可)	なし
SD	CR、CRu、PR、PD及びNEのいずれにも判定されない場合						
PD	PD	増大	増大	PD	増悪	陰性化後 の陽性	あり
NE	—	評価不能	評価不能	—	評価不能	—	—

CR：完全寛解、CRu：不確定完全寛解、PR：部分寛解、SD：安定した病状、PD：病勢進行、NE：評価不能

<末梢血以外の病変の最良効果判定>

Restaging ごとに判定された末梢血以外の病変の効果判定のうち、最良の効果を末梢血以外の病変の最良効果判定とする。また、同様に、標的病変及び皮膚病変に対しては部位別最良効果を判定する。

<総合最良効果判定>

「総合最良効果判定表」(下表)に従い、判定を行う。

総合最良効果判定表

		末梢血以外の病変の最良効果					
		CR	CRu	PR	SD	PD	NE
末梢血の最良効果	CR	CR	CRu	PR	SD	PD	NE
	PR	PR	PR	PR	SD	PD	NE
	SD	SD	SD	SD	SD	PD	NE
	PD	PD	PD	PD	PD	PD	NE

CR：完全寛解、CRu：不確定完全寛解、PR：部分寛解、SD：安定した病状、PD：病勢進行、NE：評価不能

<審査の概略>

(1) 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法未治療のCCR4陽性のATL患者に対して、本薬の有効性は期待できると判断した。

1) 対照群について

申請者は、化学療法未治療のCCR4陽性のATL患者を対象とした0761-003試験の対照群としてmLSG15レジメンを設定した理由について、以下のように説明している。

ATLは病型によって治療体系が異なる。0761-003試験の対象とされた急性型、リンパ腫型及び予後不良因子を有する慢性型の化学療法未治療のATL患者に対しては、治癒が期待される治療法は確立されていないものの、多剤併用化学療法としてmLSG15レジメン、CHOPレジメン*等が実施されている。また、多剤併用される化学療法剤と作用機序の異なる本薬を併用投与することにより、上乘せ効果が得られることが期待されたことから、本薬とmLSG15レジメンを併用投与することとし、対照群としてmLSG15レジメンを設定した。

*：シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及びプレドニゾロンの併用投与。

機構は、申請者の説明を了承した。

2) 有効性の評価項目の設定及び評価結果について

申請者は、0761-003試験の主要評価項目として設定された完全寛解率が改善することの臨床的意義について、以下のように説明している。

ATLは、化学療法歴の有無に係らず、治癒が期待される治療法が確立されていない予後不良の疾患であることから、完全寛解を得ること自体に臨床的意義があると考え(「平成

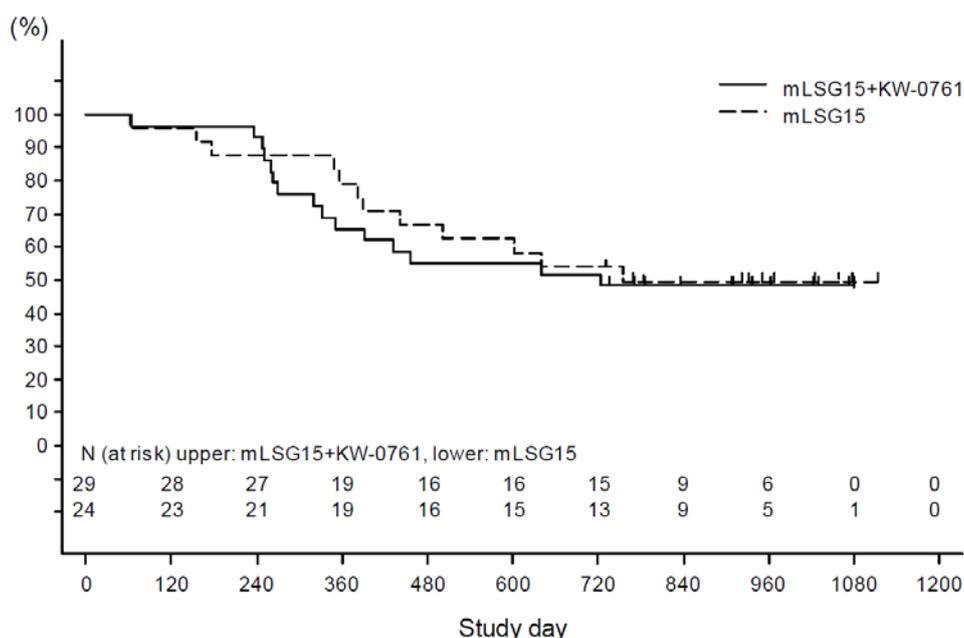
24年1月17日付け審査報告書「ポテリジオ点滴静注 20mg」参照)。また、ATLの治療において、同種造血幹細胞移植(以下、「Allo-SCT」)は、長期的な予後改善が見込まれる治療法であるが、Allo-SCT 施行時の病勢が非完全寛解の場合、予後不良であることが報告されていることから(Blood 2012; 120: 1734-41)、Allo-SCT が適応となる ATL 患者では、Allo-SCT 施行前の完全寛解率の向上は、ATL 患者の予後を改善する可能性がある。

また、申請者は、0761-003 試験における有効性評価結果について、以下のように説明している。

JCOG9801 試験において、mLSG19 (biweekly CHOP レジメン、並びにシタラビン、メトトレキサート及びブレドニゾロンの髄腔内投与の併用) 群と比較して mLSG15 群における完全寛解率が 15% 高く、当該寛解率の差に臨床的意義があると報告されたこと(J Clin Oncol 2007; 25: 5458-64) から、0761-003 試験では当該報告を基に、臨床的意義のある上乗せ効果として完全寛解率の 15% の差を設定した。また、ATL は希少な疾患であり、実施可能性の観点から検証的な試験を実施することが極めて困難であることから、0761-003 試験の患者数について、Selection Design (Cancer Treat Rep 1985; 69: 1375-81) の考え方を利用して、mLSG15 群と比較して本薬/mLSG15 群の完全寛解率が高い結果が得られる確率が 80% となる患者数として各群 22 例と設定した。

0761-003 試験の結果、mLSG15 群と比較して本薬/mLSG15 群では、完全寛解率(総合最良効果)が高値を示し、群間差は 18.4 [95%信頼区間; -8.9, 43.8] %であった。また、部位別(末梢血病変、末梢血以外の病変、標的病変及び皮膚病変)の完全寛解率(総合最良効果)は、本薬/mLSG15 群及び mLSG15 群において、①末梢血病変ではそれぞれ 100% (14/14 例) 及び 42.9% (3/7 例)、②末梢血以外の病変ではそれぞれ 48.1% (13/27 例) 及び 34.8% (8/23 例)、③標的病変ではそれぞれ 92.3% (24/26 例) 及び 72.7% (16/22 例)、並びに④皮膚病変ではそれぞれ 50.0% (4/8 例) 及び 60.0% (3/5 例) であった。さらに、病型別の完全寛解率(総合最良効果)は、本薬/mLSG15 群及び mLSG15 群において、①急性型ではそれぞれ 55.0% (11/20 例) 及び 29.4% (5/17 例)、②リンパ腫型ではそれぞれ 50.0% (3/6 例) 及び 42.9% (3/7 例)、並びに③予後不良因子を有する慢性型ではそれぞれ 33.3% (1/3 例) 及び 0 例であった。

加えて、0761-003 試験における全生存期間(以下、「OS」)の中央値[最小値, 最大値](日)は、本薬(KW-0761) /mLSG15 群及び mLSG15 群でそれぞれ 723.0 [63, 1,079] 及び 744.0 [62, 1,114] であり、また、Kaplan-Meier 曲線は下図のとおりであった(2013年10月28日データカットオフ)。なお、本薬/mLSG15 群及び mLSG15 群について、後治療として本薬が投与された割合はそれぞれ 10.3% (3/29 例) 及び 16.7% (4/24 例)、また、Allo-SCT が施行された割合はそれぞれ 13.8% (4/29 例) 及び 33.3% (8/24 例) であった。



OS の Kaplan-Meier 曲線 (有効性解析対象集団、2013 年 10 月 28 日データカットオフ)

機構は、0761-003 試験において、本薬/mLSG15 群と比較して mLSG15 群で OS の延長傾向が示された理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

2013 年 9 月 13 日から 2013 年 10 月 28 日に実施した調査において、死亡イベントの発現率は本薬/mLSG15 群及び mLSG15 群でそれぞれ 51.7% (15/29 例) 及び 50.0% (12/24 例) であり、また、生存例 (本薬/mLSG15 群 14/29 例、mLSG15 群 12/24 例) のフォローアップ期間*の分布も両群間に差異は認められなかった。

*: mLSG15 レジメンの開始翌日から死亡又は打ち切り日までの期間と定義された。

本薬/mLSG15 群における死因は、原疾患 9 例、有害事象 4 例及び後治療としての Allo-SCT 2 例であった。有害事象の内訳は、敗血症性ショック、呼吸不全、敗血症及び誤嚥性肺炎各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。移植関連死の 2 例については、治験薬最終投与から 150 日以上が経過後に Allo-SCT が施行されており、治験薬と移植関連死との関連はないと考えられた。また、mLSG15 群における死因は、原疾患 10 例及び有害事象 2 例であった。有害事象の内訳は、敗血症/呼吸不全及びニューモシスチス肺炎各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

以上より、本薬/mLSG15 群と比較して mLSG15 群で OS の延長傾向が示されたが、本薬が死亡のリスクを増大させた可能性はないと考える。

機構は、以下のように考える。

本薬の有効性の評価項目についての申請者の説明は、受け入れ可能である。また、本薬の有効性について、0761-003 試験において、化学療法未治療の CCR4 陽性の ATL 患者に対する、mLSG15 レジメンへの本薬の一定の上乗せ効果が認められており、本薬の有効性は期待できると判断した。ただし、mLSG15 群と比較して本薬/mLSG15 群において早期死亡が多かったことについては、医療現場に適切に情報提供すべきと考える。

(2) 安全性について

化学療法未治療の CCR4 陽性の ATL 患者における本薬の安全性については、再発又は難治性の CCR4 陽性の PTCL 又は CTCL の効能・効果の追加に係る前回の承認申請時に提出された 0761-003 試験の成績を基に既に検討済みである (「平成 26 年 2 月 18 日付け審査報告

書 ポテリジオ点滴静注 20mg」参照)。

機構は、以下に示す検討の結果、上記の承認申請時に本薬投与に伴う特徴的な有害事象と判断した事象(血液毒性(骨髄抑制)、infusion reaction、感染症・免疫系障害、皮膚障害、腫瘍崩壊症候群、肝機能障害、心機能障害、間質性肺疾患及び高血糖)の発現には、化学療法未治療の CCR4 陽性の ATL 患者に対する使用においても、注意すべきであると考え。また、本薬を化学療法未治療の CCR4 陽性の ATL 患者に使用する場合においても、造血器悪性腫瘍の治療に関する十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・中止等の適切な対応が行われるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。ただし、化学療法未治療の CCR4 陽性の ATL 患者に対し、本薬を mLSG15 レジメンと併用投与した場合の使用経験は限られていることから、製造販売後に更なる安全性情報の収集が必要であると考え。

本薬の最新の安全性情報について

機構は、本薬の最新の安全性情報について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

0761-003 試験について、前回の承認申請時(「平成 26 年 2 月 18 日付け審査報告書 ポテリジオ点滴静注 20mg」参照)に提出した総括報告書を作成後に、新たに得られた安全性情報は無い。

本薬が投与された再発又は難治性の CCR4 陽性の ATL の全症例を対象として実施中の製造販売後調査における最新の安全性情報(2014 年 3 月 29 日データカットオフ)について、副作用(MedDRA SOC)の発現状況は、皮膚及び皮下組織障害 128/354 例(36.2%)、傷害、中毒及び処置合併症 107/354 例(30.2%)、感染症及び寄生虫病 70/354 例(19.8%)、血液及びリンパ系障害 65/354 例(18.4%)等であり、新たに注目すべき安全上の懸念は認められないと考えられた。

機構は、申請者の説明を了承した。

(3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は「CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」と設定されていた。また、申請者は、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、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、本薬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旨を引き続き注意喚起する予定である旨を説明していた。

機構は、「(1) 有効性について」及び「(2) 安全性について」、並びに本項における以下の検討の結果、本薬の効能・効果を申請どおり「CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」と設定し、また、効能・効果に関連する使用上の注意の項では上記の旨を記載し、注意喚起することが適切であると判断した。

1) 本薬の臨床的位置付けについて

機構は、国際的な臨床腫瘍学の代表的な教科書及び海外の診療ガイドラインにおいて、化学療法未治療の CCR4 陽性の ATL に対する本薬の投与については記載がないことを確認した。

また、機構は、化学療法未治療の CCR4 陽性の ATL に対する本薬の臨床的位置付けについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

ATL の治療は、急性型、リンパ腫型及び予後不良因子を有する慢性型では臨床試験への参加、mLSG15 レジメン等の多剤併用化学療法及び Allo-SCT が推奨されている。化学療法未治療の ATL 患者を対象とした JCOG9801 試験において、mLSG19 レジメン(biweekly CHOP、

並びにシタラビン、メトトレキサート及びプレドニゾロンの髄腔内投与の併用)と比較して mLSG15 レジメンで得られた完全寛解率が高かったことから、本邦では、年齢や病状を考慮した上で、mLSG15 レジメンが主な治療選択肢とされている (Eur J Haematol 2008; 80: 185-96)。また、0761-003 試験から、化学療法未治療の CCR4 陽性の ATL 患者に対する本薬/mLSG15 群の有効性が期待され、管理可能な安全性プロファイルが確認された。

以上より、本薬は、化学療法未治療の CCR4 陽性の ATL 患者における治療選択肢の一つとなると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

2) ATL における病型及び予後不良因子について

ATL の治療は病型及び予後不良因子の有無に基づいて検討されており、0761-003 試験の対象とされた病型及び予後不良因子は、化学療法未治療の CCR4 陽性の ATL 患者のうち、急性型、リンパ腫型又は予後不良因子を有する慢性型とされた。

機構は、以下のように考える。

0761-003 試験の対象とされなかった病型や予後不良因子を有していない慢性型の患者では、本薬の投与を積極的に推奨する根拠は得られていないと考える。本薬の投与が積極的に推奨されないこれらの患者では、通常、ATL の臨床経過は緩慢であるため積極的な治療を行う患者は少ないこと、また、本薬が造血器悪性腫瘍の治療に関する十分な知識と経験を持つ医師によって使用される薬剤であることを踏まえると、効能・効果に関連する使用上の注意の項等において、臨床試験の対象患者を的確に周知することにより、患者選択は適切になされると考える。

3) 本薬投与後の Allo-SCT について

初回承認申請時において、本薬投与によって影響を受ける可能性がある CCR4 陽性のヘルパー2型 T 細胞 (Th2) や制御性 T 細胞 (Treg) の変動を含め、本薬が免疫機能全般に及ぼす影響については現時点で不明であり、本薬投与後に Allo-SCT が実施された場合に移植片対宿主病 (以下、「GVHD」) 等の発現に影響を与える可能性が否定できないことを踏まえ、Allo-SCT 施行前に本薬を使用した症例における本薬の安全性については、0761-003 試験成績を含めて引き続き情報を収集することとされた (「平成 24 年 1 月 17 日付け審査報告書 ポテリジオ点滴静注 20mg」参照)。

機構は、本薬投与後の Allo-SCT の実施状況及び本薬が Allo-SCT 施行例の免疫機能に及ぼす影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

0761-003 試験において、本薬/mLSG15 群の 4 例で後治療として Allo-SCT が施行された (2013 年 10 月 28 日データカットオフ)。このうち 2 例は、mLSG15 レジメン開始日から 204 及び 289 日目に Allo-SCT が施行され、263 及び 321 日目に移植関連死に至ったが、治療薬投与と死亡との因果関係は否定された (「(1) 2) 有効性の評価項目の設定及び評価結果について」の項参照)。また、別の 1 例は、mLSG15 レジメン開始日から 189 日目に Allo-SCT が施行され、723 日目に誤嚥性肺炎により死亡に至ったが、当該事象と治療薬との因果関係は否定された。

本薬が投与された再発又は難治性の CCR4 陽性の ATL の全例を対象として実施中の製造販売後調査では、17/196 例で本薬投与後における Allo-SCT の施行が確認された (2014 年 3 月 29 日データカットオフ)。当該 Allo-SCT 施行後において、GVHD 及び感染症がそれぞれ 12/17 (70.6%) 及び 7/17 例 (41.2%) で認められ、また、本薬最終投与から 24 週間の追跡期の終了時点における死亡は 10/17 例 (58.8%) であった。ATL 患者における移植後の急性 GVHD 及び慢性 GVHD の発現率はそれぞれ約 50~70 及び 50%、また、治療関連死は約 30~40%との報告がある (Blood 2010; 116: 1369-76、Blood 2012; 119: 2141-8 等)。ATL 患者

における移植後の免疫関連事象及び治療関連死は比較的高い発現率で認められるが、本薬投与後の Allo-SCT 施行例数は限られることから、本薬投与が Allo-SCT 施行例の免疫機能等に及ぼす影響を評価することは困難であると考ええる。

以上より、当該調査等により引き続き情報を収集し、本薬が Allo-SCT 施行後の免疫関連事象の発現率、重症度等に及ぼす影響について検討する。

機構は、以下のように考える。

ATL 患者においては、薬物治療により完全寛解を達成し、その後 Allo-SCT を施行することが長期予後に重要であると考えられていることを踏まえると（「(1) 2) 有効性の評価項目の設定及び評価結果について」の項参照）、本薬投与後に Allo-SCT が施行された患者での安全性情報等は医療現場に対して有用な情報となると考えることから、適切に情報提供すべきと考える。また、本薬投与後の Allo-SCT 施行例において、本薬の免疫機能等に及ぼす影響については引き続き情報収集に努め、安全性上の新たな知見が得られた場合には、速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

(4) 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「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 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、未治療例に対しては他の抗悪性腫瘍剤と併用すること。」と設定されていた。

機構は、以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量を申請どおり設定することが適切であると判断した。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項では、下記の内容を設定することが適切であると判断した。

- 化学療法未治療の CCR4 陽性の ATL の場合
 - 本薬単独投与での有効性及び安全性は確立していない。
 - 本薬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。
 - 併用する抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。
- 再発又は難治性の CCR4 陽性の ATL、PTCL 又は CTCL の場合
 - 本薬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。

1) 用法・用量について

申請者は、用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

化学療法未治療の ATL を対象とした 0761-003 試験における本薬の用量、投与回数及び投与経路については、0761-002 試験と同様に、1 回 1.0mg/kg を 8 回点滴静注する設定とした。また、投与間隔については、本薬と併用投与する mLSG15 レジメンによる好中球減少、血小板減少等の有害事象を考慮して、VCAP レジメン及び VECF レジメンの施行に合わせて 2 週間間隔とした。本薬の初回投与については、本薬初回投与時に頻出する「注入に伴う反応」による VCAP レジメンの施行への影響を考慮し、VCAP レジメン施行翌日（4 日後まで可）と規定した。本薬の 2 回目以降の投与については、化学療法により NK 細胞数が減少し、本薬の作用機序である抗体依存性細胞傷害（以下、「ADCC」）活性が减弱する可能性があること等を考慮して、VCAP レジメン施行前日（3 日前まで可）及び VECF レジメン施行前日（3 日前まで可）と規定された。

機構は、0761-003 試験における本薬の投与状況を踏まえた、投与間隔の適切性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

0761-003 試験では、VCAP レジメン及び VECF レジメンの投与日が有害事象等により延

期された場合に、本薬投与もそれぞれのレジメンの投与基準日に合せて延期し、本薬の投与期間を短縮しないこととされた。0761-003 試験の結果から、本薬の投与間隔は下表のとおりであり、2週間あたりの本薬の投与量（中央値及び平均値）はそれぞれ 0.7 及び 0.7mg/kg であった。有害事象の発現等により投与延期をした患者が多数認められたが、以下の理由から、本薬の投与間隔を2週間間隔とすることは適切であると考ええる。

- 化学療法と抗体医薬品の併用投与について一定のルールはないが、CHOP レジメンとリツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、「リツキシマブ」）の併用時に、化学療法の投与間隔とあわせてリツキシマブを投与していることを参考として、0761-003 試験においても、VCAP レジメン及び VCEP レジメンの投与に合わせる計画としたこと。
- 0761-003 試験において、1 及び 8 回目投与後の本薬の C_{trough} （平均値±標準偏差）はそれぞれ 3.2 ± 1.5 及び $9.4 \pm 3.9 \mu\text{g/mL}$ であり、1 回目投与後から、ATL 患者由来腫瘍細胞に対する ADCC 活性を検討した *in vitro* 試験において、ADCC 活性の誘導が認められた本薬濃度 0.1~10 $\mu\text{g/mL}$ に到達し、維持されていると考ええること。

0761-003 試験における本薬の投与間隔

投与回	例数	投与間隔（日）				
		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
2	29	15.3	5.8	9	13	33
3	29	22.4	8.6	14	21	51
4	27	18.0	4.1	12	17	28
5	23	20.0	4.9	14	20	33
6	21	22.1	12.5	13	17	63
7	16	24.5	8.9	14	24	42
8	16	22.1	11.9	13	20	61

また、機構は、0761-003 試験において本薬が 8 回を超えて投与された場合の投与経験について説明を求め、申請者は、本薬/mLSG15 群 (29 例) における本薬の投与回数について、3、4、5、6 及び 8 回がそれぞれ 2、4、2、5 及び 16 例であり、8 回を超えて本薬が投与された患者はいなかった旨を回答した。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明を了承した。ただし、0761-003 試験における本薬の投与時期（特に、初回は化学療法施行後の投与であるのに対して、2 回目以降では化学療法施行前の投与とされた規定）、及び本薬の投与延期に関する規定について、医療現場に適切に情報提供する必要があると考ええる。また、化学療法未治療の ATL 患者に対して、8 回を超えて本薬が投与された場合の安全性等は不明であることから、化学療法未治療の ATL 患者に対する 8 回を超えた本薬の投与は推奨されないと考える。0761-003 試験における投与回数の規定及び 8 回を超えて本薬が投与された経験例がない旨については、医療現場に適切に情報提供すべきと考える。

2) 併用投与する化学療法について

機構は、本薬が mLSG15 レジメン以外の化学療法と併用投与される可能性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

0761-003 試験の対象とされた急性型、リンパ腫型及び予後不良因子を有する慢性型の化学療法未治療の ATL 患者に対する初回治療は、患者の年齢又は全身状態から総合的に判断し、mLSG15 レジメンでの治療完遂が可能と判断される患者に対しては mLSG15 レジメンが選択される。近年実施された全国調査結果（J Clin Oncol 2012; 30: 1635-40）において、上記の ATL 患者では mLSG15 レジメン施行割合が約 30%、CHOP 又は CHOP 類似レジメンの施行割合が約 50%であったとの報告もあり、医療現場において、mLSG15 レジメン以外の化学療法と本薬が併用される可能性はあると考ええる。なお、化学療法未治療の CCR4 陽性の

ATL 患者に対して、mLSG15 レジメン以外の化学療法と本薬が併用投与された場合の有効性及び安全性に関する試験成績は得られていない。

以上より、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項において、本薬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、患者の状態や化学療法歴に応じた選択をする旨を記載し、0761-003 試験の臨床成績に基づいて、本薬と併用する化学療法を選択する必要がある旨を注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。

急性型、リンパ腫型及び予後不良因子を持つ慢性型の化学療法未治療の ATL 患者に対して mLSG15 レジメン以外の化学療法と本薬を併用投与した場合の有効性及び安全性は確立しておらず、当該併用投与は推奨できないと考える。ただし、本薬は、造血器悪性腫瘍に関する治療に十分な知識と経験を持つ医師が使用する薬剤であり、添付文書等を用いて推奨される併用療法を医療現場に的確に周知することによって適正使用は可能と考える。以上より、用法・用量では「他の抗悪性腫瘍剤と併用する」旨を設定するとともに、添付文書の臨床成績の項に 0761-003 試験で本薬と併用された化学療法を記載した上で、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、①本薬単独投与での有効性及び安全性は確立していない旨、②本薬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旨、③併用する抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読する旨を注意喚起すべきと判断した。

(5) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、化学療法未治療の CCR4 陽性 ATL 患者を対象とした製造販売後調査の実施を計画しており、調査計画について以下のように説明している。

重点調査項目は、0761-003 試験における有害事象の発現状況（発現率、重症度、重篤性等）を踏まえ、infusion reaction、皮膚障害（各種発疹、そう痒症、多汗症、皮膚炎、湿疹、紅斑等）、血液毒性に伴う感染症及び免疫障害（B 型肝炎ウイルス再活性化、劇症肝炎、サイトメガロウイルス感染、及び自己免疫疾患の増悪・再発の有無を含む）、腫瘍崩壊症候群並びに間質性肺疾患を設定した。

目標症例数は、0761-003 試験における発現頻度が最も低い本薬との因果関係が否定できない有害事象（3.4%）を 95%以上の確率で 1 例収集するには 89 例必要であることから、中止・脱落例数を考慮し 150 例と設定した。

観察期間は、重点調査項目に設定した事象のうち、遅発的に発現した皮膚障害、血液毒性に伴う感染症及び免疫障害並びに間質性肺疾患について、間質性肺疾患で認められた本薬最終投与から 209 日後の発現が最も遅かったこと等を参考として、本薬投与開始から本薬投与終了日までの治療期（本薬 8 回投与、15 週間）、及び本薬最終投与日翌日から 31 週間（217 日間）の追跡期を併せた期間（46 週間）と設定した。

機構は、以下のように考える。

化学療法未治療の CCR4 陽性の ATL 患者に対し、本薬が mLSG15 レジメンと併用投与された患者数は限られていること等から、本邦の使用実態下における本薬の安全性情報を把握すること等を目的とした製造販売後調査を実施し、得られた調査結果を医療現場に情報提供する必要はあると考える。本調査の重点調査項目については、0761-003 試験において Grade 3 以上の高血糖が本薬/mLSG15 群でのみ認められたこと等の発現状況（「平成 26 年 2 月 18 日付け審査報告書 ポテリジオ点滴静注 20mg」参照）を踏まえ、申請者が設定した上記の項目に加えて、高血糖を設定すべきと考える。目標症例数及び観察期間については、申請者の計画どおりに設定することで差し支えないと考える。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

国内第Ⅱ相試験(0761-003試験)について、前回の承認申請時に適合性書面調査及びGCP実地調査を実施した結果、当該試験成績を含む承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。0761-003試験については、前回の承認申請時に提出された成績から変更箇所がなく、本承認申請において、新たに適合性調査の対象となる資料は提出されていないことから、適合性調査は実施していない。

IV. 総合評価

提出された資料から、化学療法未治療のCCケモカイン受容体4(以下、「CCR4」)陽性の成人T細胞白血病リンパ腫(以下、「ATL」)に対する本薬の一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、化学療法未治療のCCR4陽性のATLに対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考えられる。また、機構は用法・用量、製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに議論したい。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 26 年 11 月 18 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ポテリジオ点滴静注 20mg
[一 般 名]	モガムリズマブ (遺伝子組換え)
[申 請 者 名]	協和発酵キリン株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 6 月 30 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号) の規定により、指名した。

(1) 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「II. 2. (ii) <審査の概略> (1) 有効性について」の項における検討の結果、化学療法未治療の CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫 (以下、「ATL」) 患者を対象に、総合最良効果に基づく奏効率を有効性評価の指標とした 0761-003 試験の結果から、化学療法未治療の CCR4 陽性の ATL 患者に対する、mLSG15 レジメン*へのモガムリズマブ (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) の一定の上乗せ効果が認められており (審査報告 (1) 「II. 2. (ii) <提出された資料の概略> <評価資料> 国内第 II 相試験」の項参照)、本薬の有効性は期待できると判断した。

*: mLSG15 レジメンの用法・用量については、審査報告 (1) 「II. 2. (i) <提出された資料の概略>」の項参照

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

(2) 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「II. 2. (ii) <審査の概略> (2) 安全性について」の項における検討の結果、再発又は難治性の CCR4 陽性の ATL の効能・効果に対する製造販売承認時、並びに再発又は難治性の CCR4 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫 (以下、「PTCL」) 及び皮膚 T 細胞性リンパ腫 (以下、「CTCL」) の効能・効果の追加に係る承認事項一部変更承認時に本薬投与時に注意を要する有害事象とされた血液毒性 (骨髄抑制)、infusion reaction、感染症・免疫系障害、皮膚障害、腫瘍崩壊症候群、肝機能障害、心機能障害、間質性肺疾患及び高血糖に注意が必要であり、本薬の使用においては、これらの有害事象の発現に注意すべきであると判断した。

また、機構は、造血器悪性腫瘍の治療に関する十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、休薬・中止等の適切な対応が行われるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

(3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告 (1) の「II. 2. (ii) <審査の概略> (3) 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本薬は、化学療法未治療の CCR4 陽性の ATL 患者における治療選択肢の一つとして位置付けられることから、本薬の効能・効果を「CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」と設定することが適切であると判断した。また、効能・

効果に関連する使用上の注意の項では、臨床試験に組み入れられた患者の病型、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、本薬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旨を引き続き注意喚起することが適切であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、以下のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

<効能・効果>

CCR4陽性の成人T細胞白血病リンパ腫

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 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、本薬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) 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「II. 2. (ii) <審査の概略> (4) 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「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。」と設定することが適切であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、以下のように用法・用量を設定し、また、用法・用量に関連する使用上の注意の項を変更するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

<用法・用量>

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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 本薬単独投与での有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬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。
- 併用する抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。

(5) 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を確認することを目的として、本薬が投与された化学療法未治療の CCR4 陽性 ATL 患者を対象に、解析対象症例数 150 例、観察期間を投与開始から 45 週間とした製造販売後調査（以下、「本調査」）を計画している。また、本調査の重点調査項目としては、infusion reaction、皮膚障害（各種発疹、そう

痒症、多汗症、皮膚炎、湿疹、紅斑等)、血液毒性に伴う感染症及び免疫障害 (B 型肝炎ウイルス再活性化、劇症肝炎、サイトメガロウイルス感染、及び自己免疫疾患の増悪・再発の有無を含む)、腫瘍崩壊症候群並びに間質性肺疾患を設定することを計画している。

機構は、審査報告 (1) における「II. 2. (ii) <審査の概略> (5) 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、化学療法未治療の CCR4 陽性の ATL 患者に対し、本薬が mLSG15 レジメンと併用投与された患者数は限られていること等から、本調査を実施する必要があると判断した。本調査の重点調査項目については、0761-003 試験において Grade 3 以上の高血糖が本薬と mLSG15 レジメンとの併用投与 (以下、「本薬/mLSG15 群」) でのみ認められたこと等の発現状況 (「平成 26 年 2 月 18 日付け審査報告書 ポテリジオ点滴静注 20mg」参照) を踏まえ、申請者が設定した上記の項目に加えて、高血糖を設定すべきと考える。目標症例数及び観察期間については、申請者の計画どおりに設定することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 0761-003 試験において、本薬/mLSG15 群で Grade 3 以上の駆出率減少 1/29 例 (3.4%) 等の心機能障害が認められていること、また本薬投与後の同種造血幹細胞移植 (以下、「Allo-SCT」) の施行が予想されることを踏まえ、本薬による心機能障害の発現状況について、本調査において情報収集すべきと考える。また、心機能障害については、医薬品リスク管理計画の重要な潜在的リスクに設定すべきと考える。
- 本調査における目標症例数の設定根拠について、中止・脱落例数として約 60 例が上乘せされているが、再発又は難治性の CCR4 陽性 ATL 患者を対象として実施中の製造販売後調査では、中止・脱落例数が考慮されていなかったことを踏まえ、本調査における目標症例数の設定の適切性について確認すべきと考える。

機構は、本薬投与による心機能障害の発現状況、また本薬投与後の Allo-SCT 施行例における心機能障害の発現状況について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

0761-003 試験において、本薬/mLSG15 群及び mLSG15 群のそれぞれ 6/29 例 (20.7%) 及び 7/24 例 (29.2%) に心機能障害が認められた。本薬/mLSG15 群では、心電図 QT 延長 2 例 (Grade 2 及び 1 が各 1 例)、駆出率減少 2 例 (Grade 3 及び 2 が各 1 例)、心電図 QT 延長/右脚ブロック及び上室性期外収縮 (いずれも Grade 1) 各 1 例が認められ、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定できないと判断された。mLSG15 群では、心電図 QT 延長 3 例 (Grade 3 が 1 例、Grade 1 が 2 例)、駆出率減少 2 例 (いずれも Grade 2)、動悸及び頻脈 (いずれも Grade 1) 各 1 例が認められ、頻脈を除く事象について治験薬との因果関係は否定できないと判断された。なお、両群ともに重篤例は認められず、転帰について追跡不要と判断された 3 例 (本薬/mLSG15 群の駆出率減少 1 例及び mLSG15 群の駆出率減少 2 例) を除いていずれも適切な処置又は経過観察により回復が確認された。

本邦の製造販売後 (データロック 2014 年 10 月 29 日) において、心機能障害に関する副作用報告が 10 例集積され、事象の内訳は心不全 3 例、うっ血性心不全 2 例、心血管障害、心室細動/心室性頻脈、心房細動、ストレス心筋症、心室性期外収縮各 1 例であり、心室性期外収縮 1 例を除き重篤と判断された。当該 10 例のうち心室細動/心室性頻脈及び心不全各 1 例で死亡に至ったが、心室細動/心室性頻脈は原疾患の増悪により腎不全及び電解質異常を発現したこと、心不全は本薬投与前からの原疾患の増悪及び心不全の合併症に起因する可能性も考えられた。また、死亡例以外の 8 例で認められた重篤な心機能障害について、いずれの事象も原疾患の悪化、合併症等の本薬以外の要因による影響等が考えられた。

また、0761-003 試験において、本薬投与後の Allo-SCT 施行例は 4 例確認されているが、有害事象に関する情報を収集していないことから、本薬投与後の Allo-SCT 施行例における

心機能障害の発現状況は不明である。本邦の製造販売後(データロック 2014 年 10 月 29 日)において副作用報告された心機能障害の 10 例のうち、うっ血性心不全 1 例で本薬投与後に Allo-SCT が施行された。当該症例では、本薬投与後にうっ血性心不全が発現し、当該事象が軽快した後に Allo-SCT が施行された。

次に、機構は、本調査における中止・脱落例数の設定の経緯について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

製造販売後調査の計画時における中止・脱落例数として、通常、必要症例数に 20～30%の症例数を上乘せし、目標症例数としている。本調査の必要症例数は 89 例であることから、通常であれば最大 27 例を上乘せし、目標症例数を 116 例とするところであるが、再発又は難治性の CCR4 陽性の PTCL 及び CTCL の効能・効果を追加した際に実施することとされた製造販売後調査の目標症例数(150 例)との統一性を考慮し、本調査においても 150 例を目標症例数として設定した。なお、再発又は難治性の CCR4 陽性 ATL 患者を対象として実施中の製造販売後調査は、全例を対象とした調査であることから中止・脱落例数は考慮しなかった。

機構は、以下のように考える。

本薬投与による心機能障害のリスクについて、本薬投与後に重篤な心機能障害を発現した患者が複数認められているが、原疾患の悪化等の本薬以外の要因による影響等が考えられることから、現時点で添付文書において更なる注意喚起を行う必要性は乏しいと考える。しかしながら、化学療法未治療の CCR4 陽性 ATL 患者について本薬投与により奏効が得られた場合に Allo-SCT の施行が予想されること、臨床試験では本薬投与後の Allo-SCT 施行例における心機能障害の発現状況が不明であること等から、心機能障害については、医薬品リスク管理計画の重要な潜在的リスクに設定した上で、本薬投与後の Allo-SCT 施行例を含め、本薬投与後における心機能障害の発現の有無を、引き続き適切に情報収集すべきと考える。

本調査における目標症例数についての申請者の説明は了承可能と考える。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、上記の内容について適切に対応するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

- 心機能障害を医薬品リスク管理計画の重要な潜在的リスクに設定する。
- 本薬投与後の Allo-SCT 施行例を含め心機能障害の発現状況を適切に収集するために、本調査の重点調査項目に心機能障害を設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画(案)について、下表のとおり、安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 皮膚障害 infusion reaction 腫瘍崩壊症候群 骨髄抑制 感染症及び免疫障害（B型肝炎ウイルス再活性化、劇症肝炎、サイトメガロウイルス感染を含む） 肝機能障害 間質性肺疾患 高血糖 	<ul style="list-style-type: none"> 自己免疫疾患の悪化 心機能障害 	<ul style="list-style-type: none"> 造血幹細胞移植前後の患者への投与
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 使用実態下における有効性 		

医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 再発又は難治性の CCR4 陽性の ATL 患者を対象とした製造販売後調査 再発又は難治性の CCR4 陽性の PTCL 及び CTCL 患者を対象とした製造販売後調査 化学療法未治療の CCR4 陽性の ATL 患者を対象とした製造販売後調査（計画の骨子（案）は下表参照） 	<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

化学療法未治療の ATL 患者を対象とした製造販売後調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本薬の安全性等を検討すること
調査方法	中央登録方式
対象患者	化学療法未治療の CCR4 陽性の ATL 患者
観察期間	本薬投与開始から本薬投与終了日までの治療期（本薬 8 回投与、14 週間）、及び本薬最終投与日翌日から 31 週間（217 日間）の追跡期を併せた期間（45 週間）
予定症例数	150 例
主な調査項目	重点調査項目：infusion reaction、皮膚障害（各種発疹、そう痒症、多汗症、皮膚炎、湿疹、紅斑等）、血液毒性に伴う感染症及び免疫障害（B型肝炎ウイルス再活性化、劇症肝炎、サイトメガロウイルス感染、及び自己免疫疾患の増悪・再発の有無を含む）、腫瘍崩壊症候群、間質性肺疾患、高血糖並びに心機能障害 上記以外の主な調査項目：Allo-SCT に関する情報（本薬投与後の Allo-SCT 実施の有無、本薬投与後の Allo-SCT 実施例における免疫機能等に及ぼす本薬の影響）等

III. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
14	下 12	15 週間	14 週間
	下 11	46 週間	45 週間

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、下記の承認条件を付した上で、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、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関する十分な知識・経験を

持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。今般変更される効能・効果について、本薬の再審査期間は平成 34 年 3 月 29 日（残余期間）までとすることが適当であると判断する。

[効能・効果]（取消線部削除）

~~再発又は難治性の 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

[用法・用量]（下線部追加）

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。

[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。

[警告]（変更なし）

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。
 - (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。

[禁忌]（変更なし）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する使用上の注意]（取消線部削除）

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. 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。
3. ~~再発又は難治性の 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。

[用法・用量に関連する使用上の注意]（下線部追加）

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。
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。