

審議結果報告書

平成 24 年 2 月 6 日
医薬食品局審査管理課

[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] 協和発酵キリン株式会社
[申請年月日] 平成23年4月26日

[審 議 結 果]

平成 24 年 2 月 1 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 10 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

[承 認 条 件]

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。

審査報告書

平成 24 年 1 月 17 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 23 年 4 月 26 日
- [剤 形 ・ 含 量] 1 バイアル中にモガムリズマブ（遺伝子組換え）を 20mg 含有する注射用液剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品

[アミノ酸配列]

```
1  DVLMTQSPLS LPVTPGEPAS  ISCRSSRNIV  HINGDTYLEW  YLQKPGQSPQ
51  LLIYKVSNRF  SGVPDRFSGS  GSGTDFTLKI  SRVEAEDVGV  YYCFQGSLLP
101 WTFGQGTKVE  IKRTVAAPSV  FIFPPSDEQL  KSGTASVVCL  LNNFYPREAK
151 VQWKVDNALQ  SGNSQESVTE  QDSKDSTYSL  SSTLTLSKAD  YEKHKVYACE
201 VTHQGLSSPV  TKSFNRGEC
```

軽鎖

分子内ジスルフィド結合：実線

分子間ジスルフィド結合：1（軽鎖Cys²¹⁹—重鎖Cys²²²）

```

1  EVQLVESGGD LVQPGRSLRL SCAASGFIFS NYGMSWVRQA PGKGLEWVAT
51  ISSASTYSYY PDSVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRVED TALYYCGRHS
101 DGNFAFGYWG QGTLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD
151 YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSVVTV PSSSLGTQTY
201 ICNVNHKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK
251 DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS
301 TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV
351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL
401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK

```

重鎖

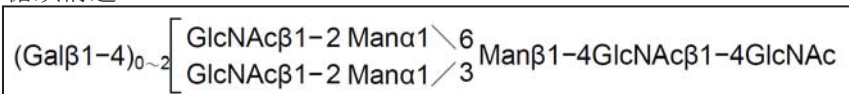
分子内ジスルフィド結合：実線

分子間ジスルフィド結合：1（重鎖Cys²²²－軽鎖Cys²¹⁹）、2（重鎖Cys²²⁸－重鎖Cys²²⁸）、
3（重鎖Cys²³¹－重鎖Cys²³¹）

糖鎖結合部位：*（Asn²⁹⁹）

部分的欠損：**（Lys⁴⁴⁹）

糖鎖構造



Gal：D-ガラクトース、GlcNAc：D-N-アセチルグルコサミン、Man：D-マンノース

分子式：C₆₅₂₀H₁₀₀₇₂N₁₇₃₆O₂₀₂₀S₄₂

分子量：約149,000

化学名：

（日本名）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（ γ 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。

（英名）Mogamulizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human CC chemokine receptor4 monoclonal antibody and framework regions and constant regions derived from human IgG1. Mogamulizumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Mogamulizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2 H-chain (γ 1-chain) molecules consisting of 449 amino acid residues each and 2 L-chain (κ -chain) molecules consisting of 219 amino acid residues each.

[特記事項] 希少疾病用医薬品（平成22年8月11日付薬食審査発0811第3号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）

[審査担当部] 新薬審査第五部

審査結果

平成 24 年 1 月 17 日

[販 売 名] ポテリジオ点滴静注用 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 23 年 4 月 26 日

[審査結果]

提出された資料から、本薬の再発又は難治性の CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫に対する有効性は示され、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判断する。なお、infusion reaction、皮膚障害、感染症、B 型肝炎ウイルスの再活性化等の安全性については、製造販売後調査において更なる検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 再発又は難治性の CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫

[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。

[承認条件] 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。

審査報告 (1)

平成 23 年 11 月 22 日

I. 品目の概要

[販売名]	ポテリジオ点滴静注用 20mg
[一般名]	モガムリズマブ (遺伝子組換え)
[申請者]	協和発酵キリン株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 4 月 26 日
[剤型・含量]	1 バイアル中にモガムリズマブ (遺伝子組換え) を 20mg 含有する注射用液剤
[申請時の効能・効果]	CCR4 陽性の再発・再燃成人 T 細胞白血病リンパ腫
[申請時の用法・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 週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は 8 回とする。

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略

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。

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) 本薬の概要

白血球の遊走に参与するケモカインの受容体の一つである CC ケモカイン受容体 4 (以下、「CCR4」) は、遊走因子であるマクロファージ由来ケモカイン (Macrophage-derived chemokine: MDC、又はケモカイン CCL22) や胸腺及び活性化制御ケモカイン (Thymus and activation-regulated chemokine 又はケモカイン CCL17、以下、「TARC」) に対する受容体であり、正常細胞では IL-4、IL-5、IL-13 等のサイトカインを産生する CD4 陽性ヘルパー 2 型 T 細胞 (以下、「Th2」) に発現している。また、T 細胞リンパ腫細胞においても CCR4 陽性細胞が存在し、特に T 細胞リンパ腫の一つである成人 T 細胞白血病リンパ腫 (以下、「ATL」) 患者では CCR4 陽性細胞の高発現例が高い割合で認められ、さらに CCR4 の発現の有無が ATL の独立した予後不良因子であることが報告されている (Clin Cancer Res 2003; 9: 3625-34)。

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 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 (以下、「ADCC」) 活性を介して腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

(2) 開発の経緯等

国内において、2007年2月より CCR4陽性の ATL患者及び菌状息肉症 (以下、「MF」) を含む CCR4陽性の末梢性 T細胞リンパ腫 (以下、「PTCL」) 患者を対象とした第 I 相試験 (以下、「0761-0501試験」) が実施された。その後、2009年6月より CCR4陽性の ATL患者を対象とした第 II 相試験 (以下、「0761-002試験」) が実施された。2011年11月現在、海外においては、 を対象とした開発は行われていない。

今般、国内 0761-0501 試験及び 0761-002 試験を主な臨床試験として、本薬の承認申請がなされた。

なお、本薬は、「ポテリジオ点滴静注用 20mg」を販売名として承認申請されたが、医療安全上の観点から「ポテリジオ点滴静注 20mg」へ変更することとされた。

また、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)。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬の製造方法

1) セルバンクシステムの構築

Balb/cマウスをヒトCCR4部分ペプチドで免疫し、摘出した脾臓細胞とマウス骨髄腫細胞との融合により、マウス型抗ヒトCCR4モノクローナル抗体 (KM2160) を発現するハイブリドーマ細胞が作製された。ハイブリドーマ細胞の遺伝子情報からヒト型抗体の可変領域の塩基配列が設計され、それを基に、抗原への結合活性を維持するためにフレームワーク領域の一部がマウス型に置換された可変領域を持つヒト型抗ヒトCCR4抗体のアミノ酸配列及び塩基配列が設計された。その塩基配列を用いて、軽鎖可変領域及び重鎖可変領域をコードする遺伝子断片がそれぞれ調製され、これらをヒト型IgG1発現プラスミドに挿入することにより、遺伝子発現構成体が構築された。

線状化した遺伝子発現構成体を [] 法により導入したチャイニーズハムスター卵巣 (以下、「CHO」) 細胞について [] 及び []

(以下、「 [] 」) 含有培地下での抗体産生能、増殖能及び [] を指標として細胞株の選択が行われた。さらに、選択された細胞株候補は、無血清培地への馴化、無血清培地でのサブクローニングを経て、種細胞株が作製された。種細胞株からマスターセルバンク (以下、「MCB」) が調製され、MCBからワーキングセルバンク (以下、「WCB」) が調製された。種細胞、MCB及びWCBにおいて、糖鎖修飾関連遺伝子に関する解析が行われた。

2) セルバンクの性質及び管理

MCB、WCB及び医薬品製造のために *in vitro* 細胞齢の上限まで培養された細胞 (以下、「CAL」) について、下表に示す特性解析が行われ、製造期間中の遺伝的安定性が確認された。また、CALの特性解析結果より、MCBを起点として生産培養前までの細胞倍加数の上限が設定された。

セルバンク等における特性解析

試験項目	MCB	WCB	CAL
アイソエンザイム解析	CHO 細胞由来	CHO 細胞由来	CHO 細胞由来
挿入 DNA の制限酵素切断パターン	軽鎖：約 [] kb 重鎖：約 [] kb	NT	軽鎖：約 [] kb 重鎖：約 [] kb
挿入 DNA の転写産物パターン	軽鎖： [] kb 付近 重鎖： [] kb 付近	NT	軽鎖： [] kb 付近 重鎖： [] kb 付近
DNA コピー数*1	軽鎖： [] コピー/細胞 重鎖： [] コピー/細胞	NT	軽鎖： [] コピー/細胞 重鎖： [] コピー/細胞
cDNA 塩基配列解析	想定される塩基配列と一致	想定される塩基配列と一致	想定される塩基配列と一致
[] 含有培地における増殖性	細胞増殖を認める	細胞増殖を認める	細胞増殖を認める

NT：未実施。

*1：平均値±標準偏差

さらに、下表に示す純度試験が実施され、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性のレトロウイルス及びレトロウイルス様粒子以外に、セルバンク等には実施された試験項目の範囲で外来性ウイルス及び非ウイルス性感染性物質は検出されなかった。

セルバンク等における純度試験結果

試験項目	MCB	WCB	CAL	
無菌試験	陰性	陰性	陰性	
マイコプラズマ否定試験 (培養法及びDNA染色法 ^{*1})	陰性	陰性	陰性	
レトロウイルス及び内在性ウイルス試験	感染性試験 ^{*2}	陰性	NT	
	共培養試験 ^{*3}	NT	NT	
	電子顕微鏡観察	レトロウイルス様粒子以外のウイルス粒子は観察されなかった	NT	レトロウイルス様粒子以外のウイルス粒子は観察されなかった
	逆転写酵素活性	陰性	NT	陰性
非内在性又は外来性ウイルス試験	<i>in vitro</i> ウイルス試験 ^{*4}	陰性	NT	陰性
	<i>in vivo</i> ウイルス試験 ^{*5}	陰性	NT	陰性
	マウス抗体産生試験 ^{*6}	陰性	NT	NT
	ハムスター抗体産生試験 ^{*7}	陰性	NT	NT
	ブタウイルス検出のための <i>in vitro</i> 試験 ^{*8}	陰性	NT	NT
	ウシウイルス検出のための <i>in vitro</i> 試験 ^{*9}	陰性	NT	NT

NT：未実施

*1：NIH スイスマウス胚細胞（MCB 及び WCB）、アフリカミドリザル腎臓由来細胞（CAL）

*2：ミンク MiCl₁ (S⁺L⁻) 細胞

*3：ミンク肺細胞又はヒト横紋筋肉腫細胞

*4：ヒト二倍線維芽細胞、アフリカミドリザル腎臓由来細胞、CHO 細胞、ヒト腎臓由来細胞

*5：乳飲みマウス、成熟マウス、モルモット、発育鶏卵

*6：センダイウイルス、マウス肺炎ウイルス、マウス肝炎ウイルス、マウスマイニュートウイルス、マウスパルボウイルス、マウス脳脊髄炎ウイルス、レオウイルス 3 型、げっ歯類パルボウイルス、非構造タンパク 1、マウスロタウイルス、K ウイルス、エクトロメリア、ポリオーマウイルス、マウスアデノウイルス、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス、マウスサイトメガロウイルス、マウス胸腺ウイルス、ハンタンウイルス、プロスペクトヒルウイルス、乳酸脱水素酵素ウイルス

*7：センダイウイルス、サルウイルス 5 型、マウス肺炎ウイルス、マウスマイニュートウイルス、キルハムラットウイルス、H-1 ウイルス、げっ歯類パルボウイルス、非構造タンパク 1、マウス脳脊髄炎ウイルス、レオウイルス 3 型、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス、ハンタンウイルス

*8：ブタ精巣由来細胞、ウシ鼻甲介由来細胞、アフリカミドリザル腎臓由来細胞、アフリカミドリザル胎児腎臓由来細胞

*9：ウシ精巣由来細胞、ウシ鼻甲介由来細胞、アフリカミドリザル腎臓由来細胞

セルバンクは液体窒素の気相中で保存され、複数の施設において分散保管されている。保存中の安定性は、少なくとも 1 年ごとに細胞生存率により確認することとされている。

MCBの更新時には、種細胞株、MCB又はWCBから現行のMCBと同様の方法で新たなセルバンクを調製し、アイソエンザイム解析、挿入DNAの制限酵素切断パターン、挿入DNAの転写産物パターン、DNAコピー数、cDNA塩基配列解析、糖鎖修飾関連遺伝子に関する解析、含有培地における増殖性、無菌試験、マイコプラズマ否定試験、レトロウイルス及び内在性ウイルス試験（感染性試験、電子顕微鏡観察、逆転写酵素活性）、外来性ウイルス試験（*in vitro*試験、*in vivo*試験、マウス及びハムスター抗体産生試験、ブタウイルス試験、ウシウイルス試験）を実施し、MCBとしての適格性を確認することとされている。

WCBの更新時には、現行のWCBと同様の方法でMCB又はWCBから新たなWCBを調製し、アイソエンザイム解析、cDNA塩基配列解析、糖鎖修飾関連遺伝子に関する解析、含有培地における増殖性、無菌試験、マイコプラズマ否定試験、外来性ウイルス試験（*in vitro*試験、*in vivo*試験）を実施し、WCBとしての適格性を確認することとされている。

実生産スケールで生産培養工程の培養液を用いたウイルス試験が実施され、内在性のレトロウイルスやレトロウイルス様粒子以外のウイルスは検出されなかった。なお、生産培養後の培養液についてマイコプラズマ否定試験及びウイルス混入否定試験が製造毎に実施される。

精製工程のウイルスクリアランス能を評価するため、下表のウイルスクリアランス試験が実施され、いずれのモデルウイルスも精製工程で十分に除去されることが確認された。なお、クロマトグラフィー工程で用いる担体については、設定された再使用回数限度まで十分なウイルス除去能を有することも確認されている。

ウイルスクリアランス試験結果

精製工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)			
	異種指向性マウス 白血病ウイルス	マウス微小 ウイルス	仮性狂犬病 ウイルス	レオ ウイルス 3 型
Stage 3 : 精製工程 1 ^{*1} (XXXXXXXXXX クロマトグラフィー)	■	■	NT	■
Stage 4 : ウイルス不活化工程 ^{*2}	■	NT	■	NT
Stage 5 : 精製工程 2 ^{*1} (XXXXXXXXXX クロマトグラフィー)	■	■	■	■
Stage 8 : ウイルス除去膜処理 ^{*2}	■	■	■	■
総ウイルスクリアランス指数	≥20.4	≥10.7	≥17.6	≥11.5

NT : 未実施

*1 : 未使用樹脂と再使用回数限度まで使用した樹脂を用いた試験結果のうち、低値の方を示している。

*2 : XXXXXXXXXX の試験のうち、低値の方を示している。

5) 製造工程の開発の経緯 (同等性/同質性)

原薬の製造方法の開発過程で、製造場所の変更も含めて 2 回の製造方法の変更が行われ、申請製法 (製法 B) に至っている。

製造方法の主な変更点

製造方法		製法 A1	製法 A2	製法 B (申請製法)
使用目的 (品質に関する用途を除く)		非臨床試験 国内第 I 相試験 国内第 II 相試験 海外第 I 相試験	非臨床試験	非臨床試験 国内第 II 相試験
Stage 1	培地	• 培地 XXXXXXXXXX : XXXXXXXXXX • 培地 XXXXXXXXXX : XXXXXXXXXX	• 培地 XXXXXXXXXX : XXXXXXXXXX • 培地 XXXXXXXXXX : XXXXXXXXXX	• 培地 XXXXXXXXXX : XXXXXXXXXX • 培地 XXXXXXXXXX : XXXXXXXXXX
	各ステップの 培養期間	■ 日間 (ステップ ■ のみ ■ 日間)	■ 日間又は ■ 日間 (ステップ ■ のみ ■ 日間)	■ 日間又は ■ 日間 (ステップ ■ のみ ■ 日間)
	培養装置	• 三角フラスコ • スピナー • 細胞培養用リアクター	• 三角フラスコ • 細胞培養用バッグ • 細胞培養用リアクター	• 三角フラスコ • スピナー • 細胞培養用バッグ • 細胞培養用リアクター
Stage 2	培地	• 培地 XXXXXXXXXX : XXXXXXXXXX • 流加培地 XXXXXXXXXX : XXXXXXXXXX	• 培地 XXXXXXXXXX : XXXXXXXXXX • 流加培地 XXXXXXXXXX : XXXXXXXXXX	• 培地 XXXXXXXXXX : XXXXXXXXXX • 流加培地 XXXXXXXXXX : XXXXXXXXXX
	培養スケール	L	L	L
Stage 9	充填容器	XXXXXXXXXX 容器	XXXXXXXXXX 容器	XXXXXXXXXX 容器

製法 A1 原薬と製法 A2 原薬、及び製法 A1 原薬と製法 B 原薬の同等性/同質性 (下表に試験項目を示す) が検討され、比較を行った各原薬はいずれも同等/同質であるとされた。

原薬製造工程の開発における同等性／同質性評価項目

製造方法の変更	評価項目
製法 A1 から製法 A2	性状、pH、純度試験 (SE-HPLC ^{*1})、生物学的活性 (■■■■ 活性)、含量 (UV 法 ^{*2})、HCP 含量、■■■■ 含量、エンドトキシン、微生物限度
製法 A1 から製法 B	性状、確認試験 (ELISA 法 ^{*3})、pH、純度試験 (還元 CE-SDS ^{*4} 、SE-HPLC ^{*1} 及び CEX-HPLC ^{*5})、HIC-HPLC ^{*6} 、■■■■ クロマトグラフィー、生物学的活性 (■■■■ 活性)、含量 (UV 法 ^{*2})、HCP 含量、DNA 含量、■■■■ 含量、単糖組成、糖鎖プロファイル分析、N 末端アミノ酸配列、ペプチドマップ、ESI-TOF/MS ^{*7} による質量分析、エンドトキシン、微生物限度

*1：サイズ排除クロマトグラフィー、*2：紫外可視吸光度測定法、*3：酵素免疫測定法、*4：キャピラリー SDS ゲル電気泳動、*5：陽イオン交換クロマトグラフィー、*6：疎水クロマトグラフィー、*7：エレクトロスプレーイオン化法飛行時間型質量分析計

(2) 原薬

1) 構造・組成

原薬の特性解析として、以下の結果が確認された。

i) 一次構造

- アミノ酸分析の結果、cDNA 塩基配列から推定されるアミノ酸組成の理論値と同等であった。
- エドマン分解法による N 末端アミノ酸配列解析及びペプチドマップ分析の結果、cDNA 塩基配列から推定されるアミノ酸配列と一致した。
- ペプチドマップ分析の結果、重鎖 C 末端のリジン残基の大部分が欠損していることが確認された。

ii) 高次構造

- 非還元及び還元条件下のペプチドマップ分析の結果、重鎖及び軽鎖の各分子内ジスルフィド結合がそれぞれ 4 及び 2 カ所、各重鎖-軽鎖間のジスルフィド結合が 1 カ所、並びに重鎖間のジスルフィド結合が 2 カ所存在していた。
- 遠紫外円偏光二色性スペクトル分析の結果、β シートを多く含む二次構造を有していた。
- 近紫外円偏光二色性スペクトル分析の結果、芳香族アミノ酸の立体配座が一定の状態に収まった三次構造を有していた。

iii) 糖鎖構造

- ペプチドマップ分析及びプロテインシーケンサー分析、並びに還元キャピラリー SDS ゲル電気泳動 (以下、「CE-SDS」) の結果、重鎖 299 番目のアスパラギン残基の ■■■■ % に N-結合型糖鎖が結合していた。
- 糖鎖プロファイル分析の結果、ガラクトース残基が 0~2 個付加したデフコシル 2 本分岐型糖鎖、ガラクトース残基が 0~2 個付加したフコシル 2 本分岐型糖鎖、シアル酸残基が 1 又は 2 個付加したシアロ糖鎖及び未熟糖鎖が全糖鎖構造に占める割合は、それぞれ約 ■■■■ %、約 ■■■■ %、約 ■■■■ % 及び約 ■■■■ % であった。
- 逆相クロマトグラフィーによる中性糖分析及びアミノ糖分析の結果、本薬 1mol あたりのガラクトース、マンノース、フコース及び N-アセチルグルコサミンの含量は、それぞれ ■■■■ mol、■■■■ mol、■■■■ mol 及び ■■■■ mol であった。また、シアル酸分析の結果、本薬 1mol あたりの N-アセチルノイラミン酸及び N-グリコリルノイラミン酸の含量はそれぞれ ■■■■ mol 及び定量限界 (■■■■ mol) 未満であった。

iv) 物理的・化学的性質

①分子量

- エレクトロスプレーイオン化飛行時間型質量分析計 (ESI-TOF/MS) による質量分析の結果、理論分子量とほぼ一致した。

②電気泳動

- 非還元ドデシル硫酸ナトリウム-ポリアクリルアミドゲル電気泳動（以下、「SDS-PAGE」）の結果、 \blacksquare kDa と \blacksquare kDa の間に単量体の主泳動帯が認められた。また、還元 SDS-PAGE の結果、 \blacksquare kDa と \blacksquare kDa の間及び \blacksquare kDa と \blacksquare kDa の間に、それぞれ重鎖及び軽鎖の主泳動帯が認められた。
- 非還元 CE-SDS の結果、主ピークが認められた。また、還元 CE-SDS の結果、軽鎖及び重鎖以外に、糖鎖非結合重鎖（約 \blacksquare %）、軽鎖より低分子の分子種（約 \blacksquare %）、軽鎖と糖鎖非結合重鎖ピークの上に泳動される分子種（約 \blacksquare %）及び重鎖より高分子の分子種（約 \blacksquare %）が認められた。
- 等電点電気泳動の結果、pI \blacksquare ～ \blacksquare 付近に \blacksquare 本の泳動帯が認められ、pI \blacksquare 付近に主泳動帯が認められた。

③液体クロマトグラフィー

- サイズ排除液体クロマトグラフィー（以下、「SE-HPLC」）の結果、単量体の主ピーク以外に、主に \blacksquare に由来する重合体のピーク（約 \blacksquare %）及び切断体のピーク（約 \blacksquare %）が認められた。また、苛酷条件（ \blacksquare °C、 \blacksquare カ月）で保存した試料を SE-HPLC で解析した場合には、2 つの切断体ピークが認められ、それぞれ片側の Fab 領域を欠損した分子種及び Fab 断片であった。
- 陽イオン交換クロマトグラフィー（以下、「CEX-HPLC」）の結果、主ピーク（約 \blacksquare %）以外に、酸性領域ピーク（約 \blacksquare %）及び塩基性領域ピーク（約 \blacksquare %）が認められた。各ピーク分画について、 \blacksquare 球細胞株（ \blacksquare 細胞）及び \blacksquare （以下、「 \blacksquare 」）細胞株（ \blacksquare 細胞）を用いた生物学的活性（ \blacksquare 活性）を検討した結果、各ピーク分画間に明確な差は認められなかった。さらに、SE-HPLC、 \blacksquare クロマトグラフィー、ペプチドマップ分析及び糖鎖プロファイル分析の結果、主ピークは重鎖 C 末端のリジン残基が欠損した単量体であること、酸性領域ピークは主ピークと比較して、シアロ糖鎖付加体、 \blacksquare 、糖化された分子（以下、「糖化体」）及び糖鎖付加体 A* 含量が高いこと、並びに塩基性領域ピークは主ピークと比較して、重鎖 C 末端がリジン残基である分子種、重鎖 C 末端がアミド化されたプロリン残基である分子種、 \blacksquare 、 \blacksquare 、 \blacksquare 及び \blacksquare が高いことが示された。
- \blacksquare 消化後の疎水クロマトグラフィー（以下、「HIC-HPLC」）の結果、Fab 断片に由来するピーク、Fc 断片（C 末端のリジン残基が欠損）に由来する Fc 主ピーク、C 末端にリジン残基を有する Fc 断片や酸化された分子種（酸化体）の Fc 断片等に由来する Fc 前ピークが認められた。

④その他

- 紫外吸収スペクトル分析の結果、タンパク質に特徴的な吸収スペクトル（極大波長及び極小波長）が認められた。
- 吸光係数 $E_{1\text{cm}}^{0.1\%}$ (280nm) は約 \blacksquare であった。

v) 生物学的性質（「3. 非臨床に関する資料（i）薬理試験成績の概要」の項参照）

- 酵素免疫測定法（以下、「ELISA 法」）の結果、本薬は濃度依存的にヒト CCR4 ペプチド（以下、「抗原ペプチド」）と結合した。また、抗原ペプチドと本薬（4 ロット）の結合親和性が表面プラズモン共鳴法（以下、「SPR 法」）により検討され、本薬と抗原ペプチドの結合速度定数は \blacksquare 、 \blacksquare 、 \blacksquare 及び $\blacksquare \times 10^4$ (mol/L)⁻¹・s⁻¹（各ロット 2 回の実験の平均値）であった。

長期保存試験及び保存安定性試験 1 では、いずれの試験項目についても明確な変化は認められなかった。

保存安定性試験 2 では、還元 CE-SDS における重鎖ピークと軽鎖ピークの合計の低下、SE-HPLC における主ピークの低下、CEX-HPLC における [] ピークの増加及び主ピークの低下、HIC-HPLC における Fc 主ピークの低下、並びに [] 活性の低下が認められた。

苛酷試験では、保存安定性試験 2 と同様の試験項目において劣化が認められた。

光安定性試験では、光照射検体では [] 活性の低下を除き、保存安定性試験 2 と同様の試験項目において劣化が認められたが、遮光検体ではいずれの試験項目についても明確な変化は認められなかった。

以上の結果より、原薬の有効期間は、テフロン製容器中、-70°Cで保存するとき、18 カ月とされた。

(3) 製剤

1) 製剤設計

本剤（ポテリジオ点滴静注 20mg）は、1 バイアル（5mL）あたり本薬を 20mg 含有する注射剤である。[] としてグリシンを 112.5mg、[] としてクエン酸水和物を [] mg、[] としてポリソルベート 80 を 1mg、pH 調節剤（塩酸及び水酸化ナトリウム）及び注射用水をそれぞれ適量含む。容器及び施栓系として無色ガラス製バイアル及びブチルゴム製ゴム栓が用いられ、二次包装は紙函である。

2) 製剤化工程

製剤の製造方法は、以下のとおりである。

製造工程		工程内管理
第 1 工程	<u>原薬融解・混合攪拌・pH 調整・液量調整</u>	pH、タンパク質濃度
第 2 工程	<u>無菌ろ過</u> 装置：[] フィルター（孔径 [] μm）	フィルター完全性試験（使用后）
第 3 工程	<u>充填・打栓・巻縮</u>	充填質量、密封性
第 4 工程	包装	
第 5 工程	製品検査・保管	

二重下線は重要工程を示す。

製剤化工程について、実生産スケール 3 ロットにおけるプロセスバリデーションが実施され、各製造工程は適切に管理されていることが示された。

3) 製造工程の開発の経緯（同等性／同質性）

製剤の開発段階において、製造方法、処方及び製造所は変更されておらず、臨床試験に使用した製剤、並びに規格設定及び安定性試験に使用した製剤は、いずれも同一の製造方法で調製され、市販予定製剤と同様である。

4) 製剤の規格及び試験方法

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験（ELISA 法）、pH、純度試験（還元 CE-SDS、SE-HPLC 及び CEX-HPLC）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、生物学的活性（[] 活性）及び含量（UV 法）が設定されている。

5) 製剤の安定性

実生産スケールで製造された製剤を用いて、下表に示す条件で安定性試験が実施された。

製剤の安定性試験の概略

	保存条件	実施期間	試験項目
長期保存試験 (3ロット)	5±3℃	18カ月*1	<ul style="list-style-type: none"> 性状 確認試験 (ELISA 法) pH 純度試験 (還元 CE-SDS、SE-HPLC 及び CEX-HPLC) 生物学的活性 (■■■■ 活性) 含量 (UV 法) 浸透圧比*2 HIC-HPLC エンドトキシン (ゲル化法)*3 エンドトキシン (カイネティック-比色法)*2 採取容量*2 不溶性異物 不溶性微粒子 無菌*2
	成り行き湿度、暗所		
加速試験 (3ロット)	25±2℃	■■カ月	
	60±5% RH、暗所		
苛酷試験 (1ロット)	■■±■■℃	■■カ月	
	■■±■■% RH、暗所		
光安定性試験 (1ロット)	5±3℃		
	成り行き湿度		
	一次包装品及び 一次包装品の紙函包装品 (二次包装品)		
	総照度 120 万 lx・h 及び 総近紫外放射エネルギー 200W・h/m ²		

*1: ■■カ月まで安定性試験継続中。

*2: 長期保存試験及び加速試験でのみ実施。

*3: 長期保存試験でのみ実施。

長期保存試験では、いずれの試験項目についても明確な変化は認められなかった。

加速試験では、還元 CE-SDS における重鎖と軽鎖ピークの合計の低下、SE-HPLC における主ピークの低下、CEX-HPLC における■■■■ピークの増加及び主ピークの低下、並びに HIC-HPLC における Fc 主ピークの低下が認められた。

苛酷試験では、加速試験と同様の試験項目における劣化に加えて、■■■■ 活性の低下が認められた。

光安定性試験では、一次包装品 (ガラス製バイアルに充填されたもの) で加速試験と同様の試験項目において劣化が認められたものの、二次包装品 (一次包装品を紙函に入れたもの) では、いずれの試験項目についても明確な変化は認められなかった。

以上の結果より、製剤の有効期間は遮光して 2~8℃ で保存するとき、18カ月とされた。

(4) 標準物質

標準物質は、原薬の製造方法に準じて調製され、■■■■ に小分け充填され、■■■■℃以下で保存される。自家一次標準物質のみが設定され、常用標準物質は設定されていない。標準物質について、現在までに ■■カ月の安定性が確認されている。

標準物質の管理項目として、性状、確認試験 (ELISA 法)、pH、純度試験 (還元 CE-SDS、CEX-HPLC 及び SE-HPLC)、生物学的活性 (■■■■ 活性)、糖鎖プロファイル、含量 (UV 法)、ペプチドマップ、■■■■、■■■■、■■■■、■■■■ 及び■■■■ が設定されている。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の主な検討結果から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。ただし、現時点では、本薬の構造上の特徴と生物活性との関係性を明らかにする十分な検討が実施されていないことから、今後さらなる検討を行ってこれらの関係性を明らかにすることが望まれる。

(1) Fc受容体との結合特性について

本薬の開発において、セルバンクの作製過程で■■■■ に対する結合能等を指標にフコース含量の低い IgG1 を高発現する細胞株が選択されたことが説明されており、また、本薬の特性解析において、本薬のフコース含量は文献等で報告されている IgG のフコース含

量と比べて低いこと、本薬のFc領域の主要な糖鎖構造はデフコシル糖鎖であること、本薬はFcγRⅢaと濃度依存的に結合すること等が確認されている。

機構は、上記の特性解析結果に加えて、①低フコース含有型IgG1ではフコース付加型IgG1と比べてFcγRⅢaとの結合親和性が亢進していること（J Mol Biol 2004; 336: 1239-49等）、②低フコース含有型IgG1はフコース付加型IgG1と比べてADCC活性が亢進していること（Cancer Res 2004; 64: 2127-33等）を踏まえ、本薬とFc受容体各クラスとの結合親和性に関する検討結果を示すとともに、本薬におけるフコース含量の高低とADCC活性の関連性について説明するように申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。

低フコース含有型IgG1とFc受容体各クラスとの結合性、及びFc受容体各クラスに対する結合性とADCC活性との関係について、CCR4とは異なる抗原に対するIgG1を用いて検討しているものの（Clin Cancer Res 2004; 10: 6248-55）、本薬については検討していない。機構の指摘を踏まえ、本薬とFc受容体（FcγRⅠ、FcγRⅡa、FcγRⅡb、FcγRⅢa及び新生児型Fc受容体（以下、「FcRn」））との結合親和性に関してSPR法により追加検討を行った。その結果、直接比較ではないものの、本薬とFcγRⅠ及びFcRnとの結合定数については文献等で報告されているIgG1との結合定数に比べて大きな違いが認められなかったが（FcγRⅠに対する結合定数（mol/L）⁻¹: ■■■ × 10[■] 本薬 / ■■■ × 10[■] IgG1の文献値（Blood 2009; 113: 3716-25））、FcRnに対する結合定数（mol/L）⁻¹: ■■■ × 10[■] 本薬 / ■■■ × 10[■]（IgG1の文献値（Drug Metab Dispos 2007; 35: 86-94）の解離定数より算出））、本薬とFcγRⅢaの結合定数については文献等で報告されているIgG1とFcγRⅢaの結合定数に比べて高い傾向が認められた（FcγRⅢaに対する結合定数（mol/L）⁻¹: ■■■ × 10[■]（本薬） / ■■■ × 10[■]（IgG1文献値（Blood 2009; 113: 3716-25）））。一方、本薬はFcγRⅡa及びFcγRⅡbに対する結合親和性が低く、これらに対する結合定数は算出できなかった。なお、本薬におけるフコース含量とADCC活性の関連性について検討は行っていない。

機構は、本薬とFc受容体各クラスとの結合親和性に関する追加検討の結果を確認したが、本薬と同一のアミノ酸配列を有するフコース含量の高いIgG1との直接比較により実施された試験結果ではないこと、また、本薬におけるフコース含量とADCC活性との関係について検討した結果は得られていないことから、上記の公表論文で報告されている低フコース含有型IgG1でのADCC活性の増強効果が、本薬において実現されているか不明であると考ええる。

(2) 規格及び試験方法について

機構は、原薬の規格及び試験方法について以下の対応を求めた。

- 1) 目的物質に対する特異性が高く、一次構造の恒常性を直接確認することが可能なペプチドマップを確認試験に設定すること。
- 2) 実生産スケールで製造されたロット数が現時点では少なく、提示された試験結果からはHCPを恒常的に管理可能であると判断することは困難であるため、十分な製造実績が得られるまでは、工程内管理試験又は規格試験の純度試験としてHCP残存量を管理すること。
- 3) 本薬の主要な糖鎖構造はデフコシル糖鎖であり、そのような糖鎖構造を有するIgG1を得ることを目的として開発されていること、及び他のIgG1でフコース含量とADCC活性との関係を示唆する報告があることを踏まえ、フコース含量、又は全糖鎖構造におけるデフコシル糖鎖及びフコシル糖鎖の存在比率を規格に設定すること。
- 4) 生物学的活性の規格値の範囲が、品質の恒常性を担保する観点からは広過ぎると考えられるため、分析法バリデーション及びロット分析結果を踏まえ、測定時のデータ処理方法も考慮した上で規格値を再検討すること。

申請者は、上記指摘に対し以下のように回答した。

- 1) 確認試験として、ELISA法に加えてペプチドマップを設定する。
- 2) 純度試験としてHCPを設定し、HCP残存量を管理する。
- 3) 糖鎖プロファイルにおいて、全糖鎖構造におけるデフコシル糖鎖の主たる糖鎖の存在比率及びフコシル糖鎖含量の限度値を設定する。
- 4) 生物学的活性の規格値を変更する。併せて製剤における生物学的活性の規格値も変更する。

機構は、回答を了承した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

1) 腫瘍増殖抑制作用

in vitro :

i) ヒト ATL 由来細胞株及び HTLV-1 感染ヒト T 細胞株に対する ADCC 活性 (d-XXXXXXXXXX-318、XXXXXXXXXX-001、d-XXXXXXXXXX-186 試験)

ヒト ATL 由来細胞株 (TL-Om1、ATN-1、ATL102 及び HUT102) 並びに HTLV-1 感染ヒト T 細胞株 (MT-2) における CCR4 タンパクの発現量が FCM 法により検討され、本薬とアイソタイプコントロール (ヒト IgG1) による平均蛍光強度 (以下、「MFI」) 値の比に基づいて、TL-Om1、ATN-1、ATL102 及び MT-2 は「CCR4 陽性」、HUT102 は「CCR4 陰性」と申請者により判断された (下表)。

また、TL-Om1、ATN-1、ATL102、HUT102 及び MT-2 (ターゲット細胞 (T)) に対する本薬 (0.0001~100µg/mL) による ADCC 活性 (1% Nonidet P-40 等による細胞傷害活性を 100% としたときの活性。以下、ADCC 活性が検討された試験では同様。) が、健康成人の末梢血単核細胞 (以下、「PBMC」) をエフェクター細胞 (E) として、クロム 51 (⁵¹Cr) release assay (以下、「⁵¹Cr 遊離法」) により検討され (E : T=25 : 1)、本薬 (10µg/mL) による ADCC 活性は下表のとおりであった。

腫瘍細胞株における CCR4 タンパク発現と本薬による ADCC 活性 (E : T=25 : 1)

	腫瘍細胞株	MFI 値の比 ^{*1}	CCR4 タンパク	ADCC 活性 (%) ^{*2}	
				本薬非存在下	本薬存在下 ^{*3}
ヒト ATL 由来細胞株	TL-Om1	1.5	陽性	1±2	54±7
	ATN-1	3.1		14±5	59±2
	ATL102	2.5		14±5	54±2
	HUT102	1.0	陰性	6±5	19±5
HTLV-1 感染ヒト T 細胞株	MT-2	9.8	陽性	17±5	53±2

*1 : 本薬の MFI 値 / アイソタイプコントロールの MFI 値、*2 : 平均値 ± 標準偏差 (n=3)、*3 : 本薬 10µg/mL 処置時

以上の結果より、①本薬が、ヒト ATL 由来細胞株及び HTLV-1 感染ヒト T 細胞株に対してエフェクター細胞による ADCC 活性を誘導すること、及び②「CCR4 陰性」細胞株と比較して「CCR4 陽性」細胞株では本薬によって誘導される ADCC 活性が強いことが示唆された、と申請者は説明している。

ii) ATL 患者由来腫瘍細胞に対する ADCC 活性 (XXXXXXXXXX-002 試験)

ATL 患者 (10 例) の PBMC から単離した CD3 陽性細胞 (ターゲット細胞 (T)) に対する本薬 (0.1~10µg/mL) による ADCC 活性が、健康成人の PBMC から分離した CD3 陰性細胞

をエフェクター細胞 (E) として (allogeneic 条件下)、⁵¹Cr 遊離法により検討された (E:T=50:1)。また、ATL 患者では免疫機能が抑制されていることが報告されていること (Oncogene 2005; 24: 6047-57) から、同一患者の CD3 陰性細胞をエフェクター細胞 (E) として (autologous 条件下) も、ADCC 活性が検討された (E:T=50:1)。本薬 (10µg/mL) による ADCC 活性は下表のとおりであった。

ATL 患者由来腫瘍細胞に対する本薬による ADCC 活性 (E:T=50:1)

検体番号	ターゲット細胞		エフェクター細胞	ADCC 活性 (%) *1	
	CCR4 陽性の ATL 細胞率 (%)	ATL 細胞中の CCR4 陽性率 (%)	CD16 陽性率 (%)	本薬非存在下	本薬存在下*2
	上段: Autologous、下段: Allogeneic				
IM-1	83	94	16	-4±1	30±7
			28	-5±1	45±1
IM-2	95	99	16	0±1	49±1
			28	-1±2	65±12
IM-3	26	83	19	-18±9	22±8
			31	-22±9	83±12
IM-5	53	92	22	1±4	14±4
			27	0±2	48±7
IM-6	51	94	37	5±2	60±6
			33	4±1	79±4
IM-7	72	93	51	-3±2	52±2
			23	0±16	93±4
IM-8	43	91	25	-6±5	48±4
			23	8±28	85±16
IM-9	88	98	12	-1±2	17±3
			28	-4±0	59±1
IM-10	49	97	15	1±3	31±4
			23	0±1	93±3
IM-11	92	97	8	-5±1	-6±2
			26	2±8	63±8
IM-12*3	94	99	35	4±3	64±8
			26	2±2	82±6
IM-13*4	56	99	21	-1±4	45±2
			26	3±13	105±6

*1: 平均値±標準偏差 (n=3)、*2: 本薬 10µg/mL 処置時、*3: IM-2 と同じ検体由来、*4: IM-10 と同じ検体由来

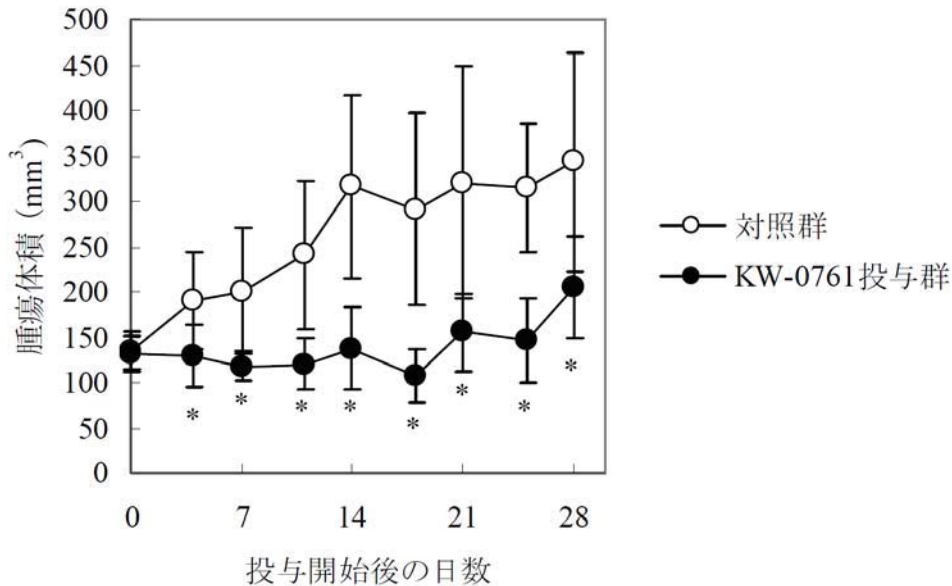
以上の結果より、本薬は、allogeneic 条件下と比較して弱いものの、autologous 条件下で、CCR4 陽性の ATL 細胞に対して ADCC 活性を誘導する可能性が示唆された、と申請者は説明している。なお、autologous 条件下で ADCC 活性の誘導が認められなかった IM-11 については、エフェクター細胞中の CD16 (FcγRⅢ) 陽性割合が低かったため、と申請者は説明している。

in vivo :

i) ヒト ATL 由来細胞株に対する腫瘍増殖抑制作用 (d-333 試験)

CCR4 陽性のヒト ATL 由来 TL-Om1 細胞株を皮下移植した重症複合免疫不全 (SCID) マウスに対して、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植後 21 日目 (Day0) より、本薬 (20mg/kg) を週 1 回計 4 回静脈内投与し、腫瘍体積が算出された (下図)。

本薬の腫瘍増殖抑制作用 (TL-Om1 細胞株)



n=10、平均値±標準偏差、*：対照（溶媒）群に対して $p < 0.05$ (Wilcoxon rank sum test)
 (機構注：図中において、本薬は「KW-0761」と記載されている)

以上の結果より、本薬群において、対照（溶媒）群と比較して統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められたことから、CCR4陽性のヒトATL由来TL-Om1細胞株に対する本薬の腫瘍増殖抑制作用が示された、と申請者は説明している。

2) 作用機序

i) 結合親和性

①CCR4 ペプチドに対する結合親和性 (d-■-405 試験)

ヒト CCR4 ペプチド (抗原ペプチド：■ 末端より ■ から ■ 番目のアミノ酸と同一アミノ酸配列のペプチド) と本薬 (4 ロット) の結合親和性が SPR 法により検討された。各ロットの結合速度定数は ■、■、■ 及び ■ $\times 10^4$ (mol/L) $^{-1} \cdot s^{-1}$ (各ロット 2 回の実験の平均値) であった。なお、解離速度定数は解離が遅く、算出できなかった。

②末梢血白血球に対する結合性 (■-055 試験)

ヒト、カニクイザル、イヌ、ラット及びマウスの末梢血白血球に対する本薬の結合性が、ビオチン標識した本薬を用いて FCM 法により検討された。ヒト及びカニクイザルのリンパ球 (主に CD4 陽性細胞) に対して本薬の結合が認められたが、検討した他の動物種では本薬の結合は認められなかった。また、単球及び顆粒球に対しては、すべての動物種で本薬の結合は認められなかった。

ii) CCR4 陽性細胞株に対する ADCC 活性

以下に示す *in vitro* 及び *in vivo* における検討結果より、①本薬は、CCR4 陽性の悪性腫瘍細胞に対して ADCC 活性を介して腫瘍増殖抑制作用を示すこと、及び②本薬により誘導される ADCC 活性の大きさは、細胞膜上の CCR4 タンパク発現量に依存することが示唆された、と申請者は説明している。

in vitro :

①CCR4 タンパクの発現量が異なる CCR4 遺伝子導入細胞株に対する ADCC 活性 (d-■-319 試験)

マウス胸腺腫由来 EL-4 細胞株 (注：ヒト CCR4 タンパクを発現していない) 及び EL-4

細胞株にヒト CCR4 遺伝子を導入した細胞株の CCR4 タンパクの発現量が FCM 法により検討され、本薬とアイソタイプコントロール（ヒト IgG）による MFI 値の比は、それぞれ下表のとおりであった。

また、EL-4、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX に対する本薬（10 μ g/mL）による ADCC 活性が、健康成人の PBMC をエフェクター細胞として、⁵¹Cr 遊離法により検討され（E : T=25 : 1）、本薬（10 μ g/mL）による ADCC 活性は下表のとおりであった。

CCR4 遺伝子導入細胞株における CCR4 タンパク発現量と本薬による ADCC 活性（E : T=25 : 1）

	MFI 値の比 ^{*1}	ADCC 活性（%） ^{*2}	
		本薬非存在下	本薬存在下 ^{*3}
EL-4	0.8	1.3 \pm 0.9	2.2 \pm 0.3
XXXXXXXXXX	1.0	-0.2 \pm 0.7	11.7 \pm 0.8
XXXXXXXXXX	1.1	0.9 \pm 1.3	20.6 \pm 1.4
XXXXXXXXXX	2.5	0.6 \pm 1.5	50.7 \pm 0.3
XXXXXXXXXX	4.7	0.2 \pm 0.5	58.4 \pm 4.3

*1 : 本薬のMFI値/アイソタイプコントロールのMFI値、*2 : 平均値 \pm 標準偏差（n=3）、*3 : 本薬10 μ g/mL処置時

②CCR4陽性のヒトT細胞性悪性腫瘍由来細胞株に対するADCC活性（d-XXXXXXXXXX-318、d-XXXXXXXXXX-182、d-XXXXXXXXXX-185、d-XXXXXXXXXX-189試験）

ヒト CTCL 由来細胞株（HH 及び HuT78）、並びにヒト T 細胞急性リンパ性白血病（以下、「T-ALL」）由来細胞株（CCRF-CEM）における CCR4 タンパクの発現量が FCM 法により検討され、本薬とアイソタイプコントロール（ヒト IgG1）による MFI 値の比に基づいて、HH、HuT78 及び CCRF-CEM は「CCR4 陽性」と申請者により判断された。

また、HH、HuT78 及び CCRF-CEM に対する本薬（0.0001~100 μ g/mL）による ADCC 活性が、健康成人の PBMC をエフェクター細胞として、⁵¹Cr 遊離法により検討され（E : T=25 : 1）、本薬（10 μ g/mL）による ADCC 活性は下表のとおりであった。

CCR4 陽性のヒト T 細胞性悪性腫瘍由来細胞株に対する本薬による ADCC 活性（E : T=25 : 1）

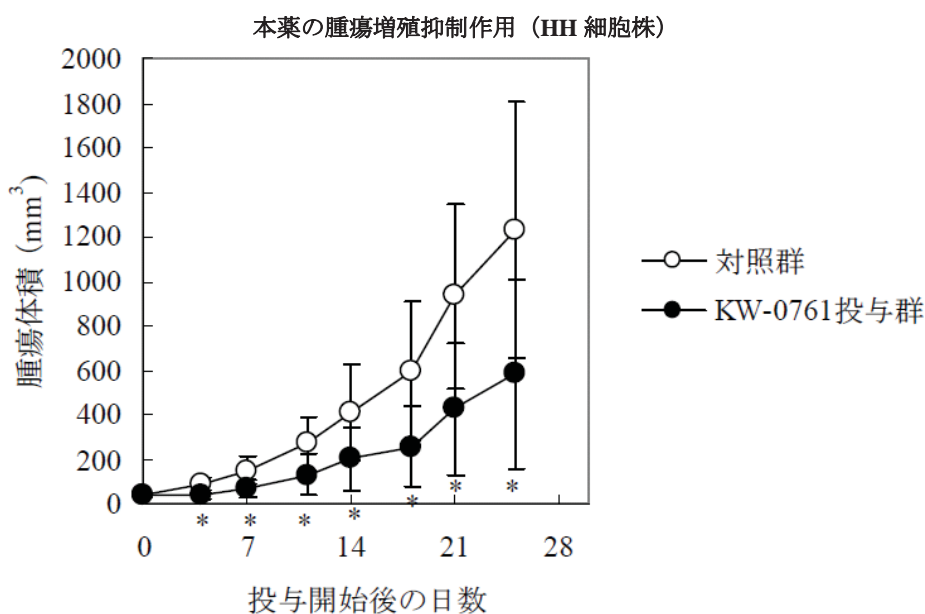
	MFI 値の比 ^{*1}	CCR4 タンパク	ADCC 活性（%） ^{*2}	
			本薬非存在下	本薬存在下 ^{*3}
HH	3.1	陽性	5 \pm 7	73 \pm 4
HuT78	1.3		11 \pm 3	73 \pm 6
CCRF-CEM	1.3		11 \pm 4	63 \pm 11

*1 : 本薬のMFI値/アイソタイプコントロールのMFI値、*2 : 平均値 \pm 標準偏差（n=3）、*3 : 本薬10 μ g/mL処置時

in vivo :

CCR4 陽性のヒト T 細胞性悪性腫瘍由来細胞株に対する腫瘍増殖抑制作用（d-XXXXXXXXXX-334 試験）

CCR4 陽性の HH 細胞株を皮下移植した SCID マウスに対して、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植後 6 日目（Day0）より、本薬（20mg/kg）を週 1 回計 4 回静脈内投与し、腫瘍体積が算出された（下図）。



n=10、平均値±標準偏差、*：対照（溶媒）群に対して p<0.05（Wilcoxon rank sum test）
（機構注：図中において、本薬は「KW-0761」と記載されている）

iii) カニクイザル末梢血 CCR4 陽性細胞に対する影響 (d-360 試験、-01 試験)

カニクイザル(3例)のPBMCをエフェクター細胞として、HH細胞株に対する本薬(0.0001~100µg/mL)によるADCC活性について、⁵¹Cr遊離法により検討した結果、すべての個体由来のPBMCで、本薬によりADCC活性が誘導されたことから、カニクイザルを用いて、末梢血中のCCR4陽性CD4陽性細胞数に対する本薬(0.0000725~1mg/kg)単回静脈内投与の影響が、FCM法により検討された。本薬0.01mg/kg以上の投与により、末梢血リンパ球のCCR4陽性CD4陽性細胞数が減少した。

以上の結果より、本薬は、*in vivo*においてもCCR4陽性細胞数を減少させることが期待できる、と申請者は説明している。

iv) その他

①CCR4リガンド(TARC)の結合に対する影響 (d-348 試験)

CCR4とそのリガンドであるTRACの結合に対する本薬の影響が、CCR4陽性の細胞株を用いて検討された。¹²⁵I標識したTARC([¹²⁵I]-TARC)と細胞株との結合に対して、本薬(0.01~2,375µg/mL)は影響を及ぼさなかった。

本薬はCCR4とリガンドとの結合に影響を及ぼさなかったことから、抗CCR4抗体である本薬はCCR4のリガンドを介したシグナル伝達系に対する中和活性を有していないことが示唆された、と申請者は説明している。

②細胞膜上のCCR4タンパク発現量に対する影響 (d-316 試験)

細胞膜上のCCR4タンパクの発現量に対する本薬の影響が、CCR4陽性の細胞株を用いて、FCM法により検討された。本薬50µg/mL存在下、氷上で60分間プレインキュベーション後に37°Cで培養を開始した際の、培養開始後5、15、30及び60分の時点におけるCCR4タンパクの発現量は、培養開始前の96.9%、87.4%、85.3%及び81.3%であった。

以上の結果より、細胞膜上のCCR4タンパク発現量に対する本薬の影響は少ないことが示唆された、と申請者は説明している。

③補体依存性細胞傷害(以下、「CDC」)活性 (d-317 試験)

CDC活性に対する本薬の影響が、TL-Om1細胞株及びHH細胞株を用いて、⁵¹Cr遊離法に

より検討された。ヒト血清を補体として用いた際に、本薬 (0.0001~100 μ g/mL) により CDC 活性は検出されなかった。

また、CDC 活性は CD55、CD59 等の補体制御因子により抑制されることが報告されていること (Blood 2001; 98: 3383-9) から、CD55 及び CD59 の中和抗体存在下においても同様に CDC 活性が検討され、本薬 (100 μ g/mL) により CDC 活性は検出されなかった。

以上の結果より、本薬は CDC 活性を誘導しないことが示唆された、と申請者は説明している。

(2) 副次的薬理試験

1) 血小板に対する影響について

ヒト血小板に CCR4 タンパクが発現していること、並びに CCR4 リガンドである MDC 及び TARC が血小板凝集を惹起することが報告されていること (Blood 2000; 96: 4046-54, Blood 2001; 97: 937-45, Thromb Res 2001; 101: 279-89) から、血小板及びその機能に対する本薬の影響が検討された。

以下に示す i) ~ iii) の検討結果より、本薬が血小板及びその機能に影響を及ぼす可能性は低い、と申請者は説明している。

i) 血小板に対する本薬の結合能 (d- \blacksquare -107、d- \blacksquare -309 試験)

ヒト血小板に対する本薬 (6.8~8.0 μ g/mL) 及び他の抗ヒト CCR4 抗体 (以下、「 \blacksquare 抗体」) (7.1~8.3 μ g/mL) の結合能が、FCM 法により検討された。 \blacksquare 抗体は血小板に対する結合性を示したのに対して、本薬では結合性は認められなかった。また、本薬では、より高濃度 (0.2~500 μ g/mL) でも、ヒト及びカニクイザルの血小板に対する結合性は認められなかった。

ii) 血小板凝集能に対する影響 (d- \blacksquare -310 試験、r- \blacksquare -300 試験)

アデノシン二リン酸 (以下、「ADP」) 又はコラーゲンによって誘発される血小板凝集能に対する本薬 (0.2~2,000 μ g/mL) の影響が、ヒト及びカニクイザルの多血小板血漿 (以下、「PRP」) を用いて検討され、本薬は影響を及ぼさなかった。

また、TARC と低濃度の ADP との併用によって誘発される血小板凝集能に対する本薬又は \blacksquare 抗体 (ともに 100 μ g/mL) の影響が、ヒト PRP を用いて検討され、両抗体とも影響を及ぼさなかった。

iii) 血小板数に対する影響 (d- \blacksquare -054 試験)

血小板数に対する本薬 (10 又は 100 μ g/mL) の影響が、ヒト全血を用いて検討され、血小板数への影響は認められなかった。なお、本試験において、ヒト全血中の CD4 陽性リンパ球に占める CCR4 陽性リンパ球の割合に対する本薬の影響も検討され、本薬は当該割合を減少させた。

2) サイトカイン遊離に対する影響について (\blacksquare -023 試験)

本薬は T 細胞に作用するモノクローナル抗体であり、T 細胞のサイトカイン遊離に影響を及ぼす可能性があることから、腫瘍壊死因子 (Tumor necrosis factor、以下、「TNF」) - α 及びインターフェロン (以下、「IFN」) - γ の遊離に対する本薬 (1~10,000ng/mL) の影響が、ヒト全血 (6 検体) を用いて、ELISA 法により検討された。なお、低活性の陽性対照として \blacksquare (抗 \blacksquare 抗体、 \blacksquare ng/mL)、高活性の陽性対照として \blacksquare (抗 \blacksquare 抗体、 \blacksquare ng/mL) が用いられた。

TNF- α については、陽性対照では全検体で検出されたが、本薬では全検体で検出されなかった。

IFN- γ については、陽性対照では全検体で検出された。一方、本薬では 5/6 検体では検出されなかったが、本薬の最高濃度 (10,000ng/mL) の 1/6 検体において \blacksquare と同程度

の IFN- γ が認められた。

以上の結果より、申請者は以下のように説明している。

サイトカイン遊離に対する本薬の影響は低陽性対照である [] より弱いことが示唆されたものの、当該試験で使用した本薬の最高濃度 (10,000ng/mL) は、申請用法・用量で実施した国内第 II 相試験 (0761-002 試験) における初回投与時の最高血漿中本薬濃度 $16,622 \pm 3,324 \text{ ng/mL}$ (平均値 \pm 標準偏差) と比較して低かった。また、国内第 I 相試験 (0761-0501 試験) 及び国内第 II 相試験 (0761-002 試験) において、サイトカイン遊離に起因すると考えられる有害事象 (注入に伴う反応、発熱、悪寒、発疹等) が重篤ではないものの発現していることから、本薬が ATL 患者に対しサイトカイン遊離作用を示す可能性は否定できないと考える。したがって、本薬投与により、サイトカイン遊離に起因すると考えられる有害事象が発現する可能性があることについては適切に臨床現場に情報提供を行う予定である。

(3) 安全性薬理試験

中枢神経系、心血管系、呼吸系及び腎機能に対する本薬の作用が、カニクイザルを用いた単回投与毒性試験及び反復投与毒性試験において検討された (「(iii) 毒性試験に関する資料 <提出された資料の概略> (1) 単回投与毒性試験及び (2) 反復投与毒性試験」の項参照)。

1) 中枢神経系に対する作用 ([] 03、 [] -033、 [] 27、 [] 61)

カニクイザル (各群雌雄 5 例) に本薬 0.05、1.2 及び 40mg/kg/週を 4 週間、又は本薬 2.5、10 及び 40mg/kg/週を 13 週間反復静脈内投与し、一般症状、体温、神経行動学的評価 (行動、状態観察、反射、運動/感覚、表情、瞳孔、視野、平衡感覚、把持、嚥下及び固有受容感覚) (4 週間投与試験のみ) 及び電気生理学的検査 (中枢神経系: 脳幹聴性誘発電位、視覚誘発電位及び体性感覚誘発電位、末梢神経系: 運動伝導、F 波及び腓腹神経伝導) (4 週間投与試験のみ) に及ぼす影響が検討された。いずれの指標についても、本薬投与による影響を示唆する変化は認められなかった。

カニクイザル (各群雄 3 例) に本薬 1.2 及び 10mg/kg を単回静脈内又は皮下投与、若しくはカニクイザル (各群雄 5 例) に本薬 10mg/kg を単回静脈内又は皮下投与し、一般状態に及ぼす影響が検討されたが、本薬投与の影響を示唆する変化は認められなかった。

2) 心血管系に対する作用 ([] 03、 [] -033、 [] 27、 [] 61)

カニクイザル (各群雌雄 5 例) に本薬 0.05、1.2 及び 40mg/kg/週を 4 週間、又は本薬 2.5、10 及び 40mg/kg/週を 13 週間反復静脈内投与し、収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧 (4 週間投与試験のみ)、心拍数、心電図 [PR 間隔 (13 週間投与試験のみ)、RR 間隔及び QT/QTc 間隔] に及ぼす影響が検討された。本薬の心血管系への影響を示唆する変化は認められなかった。

カニクイザル (各群雄 3 例) に本薬 1.2 及び 10mg/kg を単回静脈内又は皮下投与、若しくはカニクイザル (各群雄 5 例) に本薬 10mg/kg を単回静脈内又は皮下投与し、ケタミン鎮静下における心拍数に及ぼす影響が検討された。本薬投与による心拍数への影響を示唆する変化は認められなかった。

3) 呼吸系に対する作用 ([] 03、 [] 27、 [] 61)

カニクイザル (各群雌雄 5 例) に本薬 0.05、1.2 及び 40mg/kg/週を 4 週間反復静脈内投与し、呼吸パターン及び血中二酸化炭素 (CO_2) 濃度に及ぼす影響が検討された。本薬の呼吸系への影響を示唆する変化は認められなかった。

カニクイザル (各群雄 3 例) に本薬 1.2 及び 10mg/kg を単回静脈内又は皮下投与、若しくはカニクイザル (各群雄 5 例) に本薬 10mg/kg を単回静脈内又は皮下投与し、ケタミン鎮静下における呼吸数及び血中 CO_2 濃度に及ぼす影響が検討された。本薬の呼吸系への影響を示

唆する変化は認められなかった。

4) 腎機能に対する作用 (██████03、██████-033、██████27、██████61)

カニクイザル (各群雌雄 5 例) に本薬 0.05、1.2 及び 40mg/kg/週を 4 週間、又は本薬 2.5、10 及び 40mg/kg/週を 13 週間反復静脈内投与し、血液生化学的検査 (尿素窒素、クレアチニン及び電解質)、尿検査が行われた。各検査項目において、本薬の腎機能への影響を示唆する変化は認められなかった。

カニクイザル (各群雄 3 例) に本薬 1.2 及び 10mg/kg を単回静脈内又は皮下投与、若しくはカニクイザル (各群雄 5 例) に本薬 10mg/kg を単回静脈内又は皮下投与し、血液生化学的検査 (尿素窒素、クレアチニン及び電解質) が行われた。各検査項目において、本薬の腎機能への影響を示唆する変化は認められなかった。

<機構における審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、CCR4陽性のATLに対する本薬の有効性は期待できると判断した。

本薬の作用機序及び CCR4 陽性 ATL 細胞に対する増殖抑制作用について

本薬は、①CCR4 タンパクの発現量に依存して ADCC 活性を示したこと、②TARC の CCR4 への結合に対して影響を及ぼさなかったことから、CCR4 を介したシグナル伝達系に対する中和活性を示さないことが示唆されたこと、③細胞膜上の CCR4 タンパクの発現量に対してわずかな影響しか及ぼさなかったこと、及び④CDC 活性を誘導しなかったことから、本薬は、主に ADCC 活性を介して CCR4 陽性の ATL 細胞の増殖抑制作用を示す、と申請者は説明している。

機構は、本薬の作用機序として、本薬によって誘導される ADCC 活性が主に関与している可能性が示唆されていると考えるものの、他の機序を介して ATL 細胞の増殖抑制作用を示す可能性について更に考察するよう求め、申請者は以下のように回答した。

①ATL 細胞に発現する CCR4 の機能阻害について

皮膚の樹状細胞は CCR4 リガンドを分泌し、CCR4 を発現する細胞の皮膚への遊走に関与していること (Clin Cancer Res 2003; 9: 3625-34、J Leukoc Biol 2001; 69: 785-93、Am J Pathol 2002; 160: 347-55) から、本薬が、CCR4 陽性 ATL 細胞の皮膚浸潤に影響を及ぼす可能性が考えられる。しかしながら、ATL 細胞に発現する CCR4 の機能阻害作用と CCR4 陽性 ATL 細胞の増殖抑制作用との関係については、現時点では不明である。

②免疫系細胞に発現する CCR4 の機能阻害について

Th2 や制御性 T 細胞 (以下、「Treg」) が CCR4 を発現していること (J Exp Med 2001; 194: 847-53、J Immunol 2007; 178: 4891-900、Cancer Res 2006; 66: 5716-22)、並びに本薬投与により ATL 患者の Th2 及び Treg 数が減少したことから、本薬が、CCR4 を発現する Th2 や Treg に作用し、ATL 細胞の増殖を抑制する可能性が考えられる。しかしながら、CCR4 陽性の Th2 及び Treg 数の減少が免疫機能全般に及ぼす影響については、現時点では不明である。なお、本薬による免疫機能全般への影響については、実施中の臨床試験成績等から、今後も慎重に情報収集を行う予定である。

機構は、以下のように考える。

Allogeneic 条件下と autologous 条件下との間で認められた、*in vitro* における ADCC 活性の大きさの差異が有する臨床効果の差異は不明であるものの、本薬は、autologous 条件下において CCR4 陽性の ATL 細胞に対して ADCC 活性を誘導したこと (「<提出された資料の概略> (1) 1) *in vitro* : ii) ATL 患者由来腫瘍細胞に対する ADCC 活性」の項参照) を踏まえると、本薬は ADCC 活性を介して ATL 細胞の増殖を抑制する旨の申請者の説明は受け入れ

可能と考える。ただし、以下に示す理由から、本薬が ATL 細胞の増殖を抑制する機序については不明な点が残されていることから、今後も申請者が積極的に検討し、新たな情報を蓄積していくことが望ましいと考える。

- 本薬は CCR4 に対する中和活性を示さない旨が説明されている（「<提出された資料の概略> (1) 2) iv) ①CCR4 リガンド (TARC) の結合に対する影響」の項参照) もの、TARC に関する検討しか行われておらず、他の CCR4 リガンドである MDC と CCR4 との結合に対する本薬の影響については不明であること。
- CCR4 陽性 ATL 細胞の増殖に CCR4 を介したシグナル伝達が関与する可能性等、ATL 細胞における CCR4 の機能自体が解明されておらず、本薬による当該機能の阻害が及ぼす影響が不明であること。
- 本薬による、CCR4 を発現する Th2 及び Treg 数の減少が、免疫機能全般に及ぼす影響が不明であること。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

動物における本薬のPKはカニクイザルにおいて検討された。

(1) 分析法

血漿又は血清中の本薬は [REDACTED] のペプチドとヒトIgGを認識する二次抗体を用いたELISA法、又は固相化した抗モガムリズマブ抗体とペルオキシダーゼ標識された抗モガムリズマブ抗体を用いたELISA法により検討された。

また、抗モガムリズマブ抗体は、固相化した本薬とビオチン標識された本薬を用いたELISA法、又はビオチン標識された本薬とルテニウム標識された本薬を用いた電気化学発光法（以下、「ECL法」）により検討された。また、抗モガムリズマブ中和抗体は、[REDACTED] と [REDACTED] 標識された [REDACTED] の [REDACTED] を用いたECL法により検討された。

(2) 血中濃度推移

1) 単回投与

雄性カニクイザルに¹²⁵I標識した本薬1mg/kgを単回静脈内投与し、血漿中の総放射能及び本薬濃度が検討された。放射能の $t_{1/2}$ は5.42日、AUCは105 $\mu\text{g eq}\cdot\text{day/mL}$ 、CLは9.86mL/day/kg、 V_{ss} は67.6mL/kgであった。血漿をトリクロロ酢酸 (TCA) 処理した沈殿画分の放射能は血漿中総放射能の97.2~100.1%であったことから、血漿中総放射能の殆どは¹²⁵I標識した本薬又は¹²⁵I標識した本薬に由来する高分子画分であると考えられる、と申請者は説明している。また、投与後336時間の血漿中本薬濃度は、2/3例で総放射能から換算した血漿中本薬濃度と比べ高値を示し（濃度比：2.26倍、2.54倍）、体循環中の本薬の一部は¹²⁵Iが脱離している可能性がある、と申請者は説明している。なお、残りの1例（同0.14倍）では、消失相における血漿中総放射能濃度の低下が上記2例に比べて速やかであったことから、抗モガムリズマブ抗体が産生された可能性がある、と申請者は説明している（機構注：本試験では抗モガムリズマブ抗体は検討されていない）。

雄性カニクイザルに本薬0.0000725、0.001、0.01、0.1又は1mg/kgを単回静脈内投与し、血漿中本薬濃度が検討された。血漿中本薬濃度は、0.001mg/kg以下の投与群では殆どの測定時点で定量下限未満であり、0.01~1mg/kg群では概ね二相性に消失した。PKパラメータは下表のとおりであった。抗モガムリズマブ抗体は、0.0000725及び0.001mg/kg群でそれぞれ1/3例、0.01mg/kg以上の投与群の全例で検出された。

カニクイザルに単回静脈内投与した時の本薬のPKパラメータ

投与量 (mg/kg)	$t_{1/2\alpha}$ (day)	$t_{1/2\beta}$ (day)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	CL (mL/day/kg)	V_{ss} (mL/kg)
0.01	0.355±0.092	3.81±0.33	1.09±0.20	9.36±1.86	48.6±6.7
0.1	0.413±0.197	9.49±3.88	16.2±5.0	6.65±2.41	79.3±9.2
1	0.418±0.094	13.9±1.0	268±15	3.74±0.21	73.2±3.7

平均値±標準偏差、n=3

雄性カニクイザルに本薬10mg/kgを単回静脈内又は皮下投与し、血清中本薬濃度が検討された(下表)。抗モガムリズマブ抗体非検出例のAUC比から算出した皮下投与時のバイオアベイラビリティは91.9%であった。

カニクイザルに単回静脈内又は皮下投与した時の本薬のPKパラメータ

投与経路	AUC_{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	抗モガムリズマブ抗体非検出例の AUC_{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	抗モガムリズマブ抗体 検出例
静脈内	3790±570	4090±540 ^{*1}	2/5 例 ^{*3}
皮下	3740±1140	3760 ^{*2}	3/5 例 ^{*4}

平均値±標準偏差、n=5、*1：n=3、*2：n=2のため平均値のみ、*3：中和抗体を検出、*4：うち2例で中和抗体を検出

2) 反復投与

雌雄のカニクイザルに本薬0.05、1.2又は40mg/kgを週1回4週間静脈内投与し、血漿中本薬濃度が検討された。0.05mg/kg群では抗モガムリズマブ抗体が検出され、反復投与後の血漿中本薬濃度は初回投与時と比較して速やかに低下したが、1.2及び40mg/kg群では、初回投与後の $AUC_{0-\infty, \text{day}1}$ と最終投与後の $AUC_{0-7\text{d}, \text{day}22}$ がほぼ同じであった($AUC_{0-7\text{d}, \text{day}22}/AUC_{0-\infty, \text{day}1}$ 比の範囲は0.96~1.24)。いずれの投与群においてもPKパラメータに性差は認められなかった。1.2及び40mg/kg群の投与後7日の血漿中本薬濃度(以下、「 C_{7d} 」)の比(最終投与/初回投与)から算出した蓄積係数の範囲は2.04~3.12であった。また、抗モガムリズマブ抗体が検出された個体では、未検出の個体と比較して血漿中本薬濃度は速やかに低下したことから、抗モガムリズマブ抗体は本薬のPKに影響を及ぼす、と申請者は説明している。

雌雄のカニクイザルに本薬2.5、10又は40mg/kgを週1回13週間静脈内投与し、血漿中本薬濃度が検討された。 C_{7d} は2.5mg/kg群ではDay43(6回投与)以降で、10及び40mg/kg群ではDay71(10回投与)以降でほぼ一定であり、 AUC_{0-7d} は投与量にほぼ比例して上昇し、性差は認められなかった(下表)。また、いずれの個体からも抗モガムリズマブ抗体は認められなかった。

カニクイザルに反復静脈内投与した時の本薬のPKパラメータ

投与量 (mg/kg)		$C_{7d, \text{day}8}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{7d, \text{day}43}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{7d, \text{day}71}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{7d, \text{day}85}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{7d, \text{day}92}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$AUC_{0-7d, \text{day}1}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	$AUC_{0-7d, \text{day}85}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)
2.5	雄	26.9±2.0	79.9±9.8	83.8±20.8	80.5±14.9	82.1±16.0	259±25	734±109
	雌	23.7±3.0	75.3±11.3	78.2±21.2	79.7±22.9	78.2±14.3	228±27	716±106
10	雄	77.9±14.5	186±72	364±98	356±80	335±60	987±88	2860±421
	雌	73.1±8.7	136±68	254±143	274±119	264±98	907±53	2269±631
40	雄	249±26	872±331	1339±543	1476±526	1498±444	2825±296	13529±3271
	雌	237±42	944±256	1334±314	1263±296	1264±282	2664±341	10984±1763

平均値±標準偏差、n=5

申請者は、以下のように説明している。

静脈内投与後の本薬のPKについて検討した投与量のうち、0.1mg/kg以下の投与量ではCLの上昇及び V_{ss} の低下が示されたが、この原因として抗原であるCCR4を介した消失の影響及び抗モガムリズマブ抗体に起因する消失速度上昇の可能性が推察された。また、抗モガムリ

ズマブ抗体の非検出例では、反復投与に伴うPKの顕著な変動はなかった。

(3) 分布

雄性カニクイザルに¹²⁵I標識した本薬1mg/kgを単回静脈内投与し、投与後4、24及び336時間における組織中放射能が検討された。放射能濃度はいずれの時点でも血漿、血液、脾臓の順に高かった。血漿及び血液を除く組織への分布量は、最大で投与量の4.9%であり、各時点の組織中／血漿中濃度比は最大0.26（脾臓）であった。以上より、本薬の組織分布性は低い、と申請者は説明している。

妊娠カニクイザルに妊娠20日から妊娠139日まで本薬40mg/kgを週1回18週間静脈内投与された。妊娠140日目の胎児血漿中本薬濃度は983µg/mLであり、母体血漿中濃度（1700µg/mL）に対する比は0.58であった。抗モガムリズマブ抗体はいずれの胎児（全10例）からも検出されなかった。

本薬の乳汁移行性は検討していないが、本薬はIgG1クラスの抗体であることから、乳汁中へ移行する可能性がある、と申請者は説明している。

(4) 代謝及び排泄

申請者は、内因性のIgGと同様に、本薬は低分子のペプチドやアミノ酸に分解され、主に尿中排泄又は生体内で再利用されると考えており、また「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価について」（平成12年2月22日付医薬審第326号）を参考として、本薬の代謝及び排泄に関する検討を省略した旨を説明している。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、本薬のPKに関する申請者の考察は受け入れられると判断した。

(1) 抗モガムリズマブ抗体が本薬のPKに及ぼす影響について

機構は、各試験で測定された本薬濃度範囲において、検体中の本薬が抗モガムリズマブ抗体測定に影響を及ぼした可能性について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

2つの抗モガムリズマブ抗体測定法（ELISA法及びECL法）について、抗モガムリズマブ抗体測定に影響を及ぼす本薬濃度を検討した結果、ELISA法は100ng/mL以上、ECL法は50µg/mL以上であった。当該濃度と各試験における抗モガムリズマブ抗体測定時点の本薬濃度から、4週間反復投与試験（ 03試験）の40mg/kg群、13週間反復投与試験及び妊娠カニクイザルを対象とした試験（ -033試験及び -049試験）については、すべての動物、すべての測定時点で本薬が抗モガムリズマブ抗体測定に影響を及ぼした可能性が考えられる。しかし、単回投与試験（ -01試験及び 61試験）、及び4週間反復投与試験（ 03試験）の0.05及び1.2mg/kg群については、本薬の影響が考えられる測定時点が含まれるものの、本薬の影響が認められない測定時点においても抗モガムリズマブ抗体が測定されていることから、抗モガムリズマブ抗体の産生について評価可能と考える。

機構は、抗モガムリズマブ抗体の検出例と非検出例における本薬のPKパラメータの差異について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

投与量間及び試験間で抗モガムリズマブ抗体の検出割合に差が認められていることから、同一試験の同一投与量で抗モガムリズマブ抗体検出例と非検出例が認められ、かつPKパラメータが算出されている4週間反復投与試験（ 03試験）の1.2mg/kg群について、抗モガムリズマブ抗体検出の有無別にPKパラメータを比較した。その結果、抗モガムリズマブ抗体検出例では非検出例に比べ、 $C_{7d, Day28}$ 、 $C_{max, Day22}$ 、 $AUC_{0-7d, Day22}$ 及び $t_{1/2\beta}$ は低値を示し、 CL は高値を示したが、 V_{ss} は抗モガムリズマブ抗体検出の有無で大きな差は認められなかつ

た（下表）。以上より、抗モガムリズマブ抗体非検出例と比較して検出例で血漿中本薬濃度が速やかに低下したことは、抗モガムリズマブ抗体の検出に伴ってCLが上昇したことに起因すると考える。

抗モガムリズマブ抗体検出の有無別の本薬のPKパラメータ

抗モガムリズマブ抗体	n	C _{7d, day28} (μg/mL)	C _{max, day22} (μg/mL)	AUC _{0-7d, day22} (μg·day/mL)	t _{1/2β} (day)	CL (mL/day/kg)	V _{ss} (mL/kg)
非検出例	6	28.6±9.4	48.5±6.3	242±51	13.6±4.7	4.15±1.70	70.3±7.0
検出例	4	16.3±11.1	42.8±5.8	168±58	9.90±3.28	5.71±0.91	74.5±19.8

平均値±標準偏差

機構は、4週間反復投与試験（XXXXXXXXXX03試験）の1.2mg/kg群の一部の測定時点では、検体中の本薬が抗モガムリズマブ抗体測定に影響を及ぼした可能性もあると考えられることから、提出された資料では、抗モガムリズマブ抗体が本薬のPKに及ぼす影響を検討可能な試験成績は限定的であると考えられるものの、抗モガムリズマブ抗体により本薬のCLが上昇し、全身曝露量が低下する可能性はあると考える。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の主な毒性試験は、本薬に対する交差反応性が認められるカニクイザルを用いて実施された。

(1) 単回投与毒性試験

雌雄のカニクイザルに本薬 0.01、0.5、4、20 又は 100mg/kg が単回静脈内投与され、いずれの投与量においても毒性所見及び死亡例は認められず、概略の致死量は 100mg/kg を超える量と判断された。なお、血中リンパ球の FCM 法によるイムノフェノタイピングでは、全ての投与群で CCR4 陽性 T 細胞（CD3 陽性/CD4 陽性/CCR4 陽性及び CD3 陽性/CD8 陽性/CCR4 陽性）の減少並びに CD3 陽性/CD4 陽性/CCR4 陽性 T 細胞の減少に伴う CD3 陽性/CD25 陽性 T 細胞数の減少が認められたが、当該変化は本薬の薬理学的作用によるものと判断された。

(2) 反復投与毒性試験

1) 4 週間反復静脈内投与毒性試験

雌雄のカニクイザルに本薬 0（溶媒対照）、0.05、1.2 又は 40mg/kg が週 1 回、4 週間反復静脈内投与され、約 3 カ月間の回復期間が設けられた。本薬投与に起因した死亡は認められなかった。1.2mg/kg 以上の投与群において、脳及び脊髄の病理組織学的検査で片側性の軸索変性が認められたが、対照群及び本試験に使用した動物と同一の輸入コロニーに、同様の変化を示す動物が確認されたことから、中枢神経系の軸索変性と本薬投与との関連性はないものと判断された。なお、血中リンパ球の FCM 法によるイムノフェノタイピングでは、全ての本薬投与群で CCR4 陽性 T 細胞（CD3 陽性/CD4 陽性/CCR4 陽性及び CD3 陽性/CD8 陽性/CCR4 陽性）の減少及びナチュラルキラー細胞（NK 細胞、CD3 陰性/CD16 陽性）の減少が認められたが、休薬期間中に回復性が認められている。CCR4 陽性 T 細胞の減少については、本薬の薬理作用によるものと考えられたことから毒性と判断されていない。また、NK 細胞の減少については、リンパ器官・組織への影響及び感染性の変化が認められなかったこと、回復性が認められたこと、及び試験実施施設の背景値の範囲内であったことから、毒性と判断されていない。

投与期間中に Keyhole limpet hemocyanin（以下、「KLH」）、休薬期間中に KLH 及び Tetanus toxoid（以下、「TT」）を感作し、T 細胞依存性抗体産生能について検討を行ったが、本薬投与の影響は認められなかった。

以上の結果より、無毒性量は 40mg/kg/週と判断された。

なお、4 週間反復投与毒性試験の無毒性量(40mg/kg/週)の曝露量(AUC_{0-7d}:雄 8,630,000ng·day/mL、雌 8,620,000ng·day/mL)は臨床推奨用量(1.0mg/kg/週)を日本人 ATL 患者に反復投与した時(0761-002 試験)の曝露量(AUC_{0-7d}:262.392μg·day/mL)の約 33 倍であった。

2) 13 週間反復静脈内投与毒性試験

雌雄のカニクイザルに本薬 0 (溶媒対照)、2.5、10 又は 40mg/kg が週 1 回、13 週間反復静脈内投与され、最終投与後約 3 カ月間の回復期間が設けられた。本薬投与に起因した死亡動物は認められなかった。40mg/kg 投与群の 1/10 例で投与期間中に炎症性変化を示唆する臨床検査パラメータの変化及び脾臓重量の増加が認められたが、1 例のみの変化であること、当該個体の一般状態、体温、血液塗抹標本の観察及び病理組織学的検査で異常が認められなかったことから、これらの所見は毒性と判断されていない。なお、血中リンパ球の FCM 法による免疫フェノタイピングでは、CCR4 陽性 T 細胞について評価は実施されていない。また、40mg/kg 投与群の雄の 13 週時点で平均 NK 細胞数の低値が認められたものの、投与期間中の最低値について個体別に解析した結果では、対照群と比較して明らかな低値は認められなかったこと及び試験実施施設の背景値の範囲内であったことから、毒性とは判断されていない。

以上の結果より、無毒性量は 40mg/kg/週と判断された。

(3) 遺伝毒性試験

本薬は抗体医薬品であり、遺伝毒性の懸念は低いことから遺伝毒性の評価は省略可能と判断されており、遺伝毒性試験は実施されていない。

(4) がん原性試験

本薬はがん原性試験に汎用されるマウス及びラットの CCR4 に対して交差反応性を示さないことなどから、がん原性試験は実施されていない。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 胚・胎児発生に関する試験

妊娠カニクイザルに本薬 0 (溶媒対照) 又は 40mg/kg が週 1 回、妊娠 20~139 日目まで静脈内投与され、妊娠 140 日に帝王切開された。本薬群では胎児死亡(妊娠 100 日)及び流産(妊娠 106 日)が各 1/12 例認められたが、胎児死亡又は流産の発現割合(2/12 例、16.7%)は背景値の範囲内であること、胎児死亡例では臍帯の捻転及び狭窄が確認されたこと、また流産例では上行性感染と考えられる化膿性出血性胎盤炎が認められたものの、本薬の免疫抑制作用によると考えられる変化は認められなかったことから、いずれも偶発的な変化であり、本薬投与による毒性所見とは判断されていない。本薬群の胎児の血中本薬濃度(妊娠 140 日時点)は、母動物の血中濃度の約 0.6 倍であり、胎児への移行性が認められている。なお、血中リンパ球の FCM による免疫フェノタイピングでは、母動物及び胎児において、本薬群で CCR4 陽性細胞の減少が認められ、本薬の薬理学的作用によるものと判断されている。

以上の結果より、母動物の一般毒性及び生殖能、並びに胎児に対する無毒性量は、いずれも 40mg/kg/週と判断された。

(6) 局所刺激性試験

局所刺激性は、カニクイザル単回及び反復投与毒性試験、胚・胎児発生に関する試験並びにブリッジング単回投与毒性試験(「(7) 5) 静脈内投与及び皮下投与によるブリッジング単回試験毒性試験」の項参照)に基づき評価された。これらの試験で認められた投与部

位の一般状態観察及び病理組織学的検査の変化は、皮膚の傷及び赤色斑、乾燥肌、皮膚炎、皮下出血、皮下水腫、筋の変性、寄生虫病変、血管周囲の単核細胞浸潤、静脈内皮細胞の過形成、表皮過形成、皮内出血、毛嚢炎及び血管周囲の褐色色素沈着等であった。いずれの所見も投与量との相関性が認められず、対照群と比較して明らかな差異は認められなかったことから、投与、採血及び保定操作等に起因した変化又は偶発性の変化と考えられ、本薬の局所刺激性を示唆するものではないと判断された。

(7) その他の毒性試験

1) 抗原性試験

血漿中の本薬に対する抗体の産生については、カニクイザル単回及び反復投与毒性試験、胚・胎児発生に関する試験（母動物及び胎児）、並びにブリッジング単回投与毒性試験において検討された。4週間反復投与試験の本薬 0.05 及び 1.2mg/kg/週投与群及びブリッジング単回投与毒性試験（投与量 10mg/kg）では抗体が検出された個体が認められたが、4週間反復投与試験の 40mg/kg/週投与群では認められなかった。なお、これらの試験において、抗体産生に起因したと考えられる影響は認められていない。また、単回投与毒性試験、13週間反復投与毒性試験及び胚・胎児発生に関する試験では、いずれの試験においても抗体が検出された個体は認められなかった。

2) 免疫毒性試験

カニクイザル単回及び反復投与毒性試験、胚・胎児発生に関する試験並びにブリッジング単回投与毒性試験において、免疫系への影響が評価された。いずれの試験においても、血中 CCR4 陽性 T 細胞の減少が認められたが、本薬の薬理作用による影響と判断された。また、4週間反復投与毒性試験では、血中 NK 細胞の減少が認められた。その他には、免疫器官・組織の病理組織学的検査及び4週間反復投与毒性試験における KLH 及び TT 感作による T 細胞依存性抗体（IgG 及び IgM）産生能の評価において、本薬投与による影響は認められなかったことから、免疫毒性試験として独立した試験は実施されていない。

3) 毒性発現の機序に関する試験（中枢神経系への影響の検討）

4週間反復投与毒性試験では本薬群において、脳（脳幹）及び脊髄の軸索変性が認められたことから、中枢神経系組織の軸索変性について、再現性及び機序を推察する目的で、雄性カニクイザルに 1.2mg/kg が週 1 回、4週間反復静脈内投与され、脳、脊髄及び末梢神経の病理組織学的検査が実施された。当該試験の結果、異常所見は認められなかった。

4) 組織交差反応性試験

ヒト及びカニクイザルの正常組織を用いた組織交差反応性試験が実施された。カニクイザルの組織交差反応性試験の結果は、ヒトの組織交差反応性試験の結果とほぼ同様であった。

ヒトの全身の器官・組織の新鮮凍結アレイ標本及びカニクイザルの全身の新鮮凍結器官・組織を標本として、ビオチン標識した本薬を用いて免疫組織化学染色が実施された。血液塗抹標本、結腸、食道、胃、肝臓、リンパ節、副甲状腺、脾臓及び扁桃における一部の単核球（リンパ球）の細胞膜及び細胞質に本薬特異的な陽性反応が認められた。また、脾臓の単核球（リンパ球）の細胞膜及び胎盤のマクロファージ（ホープバウアー細胞）の細胞質にも本薬特異的な染色が認められた。カニクイザルでは、血液塗抹標本、結腸、胃、肝臓、リンパ節、脾臓、胸腺及び扁桃における一部の単核球（リンパ球）の細胞膜及び細胞質に本薬特異的な陽性反応が認められた。また、胎盤のマクロファージ（ホープバウアー細胞）の細胞質にも本薬特異的な染色が認められた。

5) 静脈内投与及び皮下投与によるブリッジング単回試験毒性試験

カニクイザルにおける静脈内及び皮下投与による単回投与毒性試験が 2 試験実施され（投与量 0～10mg/kg）、概略の致死量はいずれの試験においても、静脈内投与及び皮下投与ともに 10mg/kg を超える量と判断された。なお、2 試験のうち血中リンパ球の FCM による免疫フェノタイピングを実施した 1 試験において、静脈内投与及び皮下投与群のいずれにおいても CCR4 陽性 T 細胞の減少が認められたが、回復性が認められており、本薬の薬理作用によるものと判断された。

<審査の概略>

本薬投与による影響として NK 細胞数の減少及び CCR4 陽性細胞数の減少が認められたが、いずれも回復性が認められている。また、反復投与毒性試験で認められた脳及び脊髄の軸索変性については、本薬投与との関連性はないという申請者の見解は受け入れ可能と判断した。なお、胎児移行性が認められたことに関しては、臨床現場に適切に情報提供すべきと考える。

(1) 脳及び脊髄の軸索変性について

機構は、4 週間反復投与毒性試験において認められた脳及び脊髄の軸索変性と本薬投与との関連性を説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

4 週間反復投与毒性試験において脳及び脊髄の軸索変性が試験期間を通じて、本薬群の 5/30 例（17%）及び対照群の 1/10 例（10%）に認められた。本試験では CCR4 陽性 T 細胞数及び NK 細胞数の減少が認められたが、いずれも軸索変性の発現又はその程度との関連性は認められなかった。全身曝露された薬物に起因した病理組織学的変化は、一般的に両側性器官又は左右対称器官では両側性に発現すると考えられるのに対し、本試験で認められた軸索変性は、いずれの個体においても片側性であったこと、及び軸索変性は修復性的変化と考えられるグリア細胞の肥大、グリオーシス又はギッター細胞の浸潤が付随して認められたことから、当該所見は本試験に供される以前から各個体に発現していた可能性が示唆された。また、脊髄の軸索変性は、対照群でも 1/10 例（10%）に認められており、より長期の 13 週間反復投与毒性試験では同様の変化が認められなかった。さらに、本試験に使用した個体を含む輸入コロニーにおいて、脊髄の軸索変性が総計 10/80 例（13%）に認められた。内訳は、本薬の毒性試験に使用した個体群では 6/40 例（15%）、残りの個体群では 4/40 例（10%）であり、当該事象の発現割合に大きな差は認められなかった。以上の検討の結果、本薬投与との関連性はないものと判断した。

機構は、中枢神経系への影響の検討をした試験において脳、脊髄及び末梢神経の病理組織学的検査で、軸索変性を含めて異常所見が認められなかったことも踏まえ、申請者の回答を了承した。

(2) 胎児で認められた CCR4 陽性 T 細胞の減少について

機構は、胚・胎児試験において認められた胎児の CCR4 陽性 T 細胞の減少について、毒性的意義を説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

胚・胎児試験において、本薬群の胎児では、本薬の薬理作用と考えられる CCR4 陽性 T 細胞数の減少が認められたが、その他に異常所見は認められていない。したがって、胎児の血中 CCR4 陽性 T 細胞の減少は、胎児の生存及び発生に影響を及ぼさず、毒性所見ではないと判断した。

機構は、本薬が胎児に移行することが、添付文書で適切に情報提供されていることを確認した。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

(1) 本薬の定量法

ヒト血漿中の本薬は、XXXXXXXXXXのペプチド、ビオチン標識した抗ヒトIgG（二次抗体）及びセイヨウワサビペルオキシダーゼ（以下、「HRP」）標識したアビジンを用いたELISA法により測定された。

(2) 抗モガムリズマブ抗体の測定法

ヒト血漿中の抗モガムリズマブ抗体は、固相化した本薬、ビオチン標識した本薬及びHRP標識したアビジンを用いたELISA法により測定された。

(3) CCR4発現検査法

1) フローサイトメトリー法

末梢血中のCCR4の発現は、FCM法にて確認された。末梢血にフルオレセインイソチオシアネート（FITC）標識したマウス型抗CCR4モノクローナル抗体（KM2160）、フィコエリスリン（PE）標識した抗CD25抗体及びperidininchlorophyll protein（PerCP）標識した抗CD4抗体を添加してインキュベートし、溶血処理後、FCM法にてCD4陽性リンパ球画分中のCCR4（KM2160）陽性/CD25陽性画分が解析された。

2) 免疫組織化学染色法

腫瘍組織中のCCR4の発現は、免疫組織化学染色（IHC）法にて確認された。腫瘍組織のホルマリン固定パラフィン包埋ブロックより薄切された試料とマウス型抗CCR4モノクローナル抗体（KM2160）を添加してインキュベートした後、linked streptavidin-biotin（LSAB）法で検出された。

<審査の概略>

(1) 検体中の本薬が抗モガムリズマブ抗体測定に及ぼす影響について

機構は、各試験で測定された本薬濃度範囲において、検体中の本薬が抗モガムリズマブ抗体測定に影響を及ぼした可能性について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

臨床試験で用いた抗モガムリズマブ抗体測定法について、抗モガムリズマブ抗体測定に影響を及ぼす本薬濃度を検討した結果、本薬 100、1,000 及び 10,000ng/mL 存在下での抗モガムリズマブ抗体の測定値は非存在下のそれぞれ 56.5、4.2 及び 1.7%に低下した。申請用法・用量で実施した国内第Ⅱ相試験（0761-002 試験）において、本薬 1.0mg/kg を 1 週間間隔で 8 回反復静脈内投与 28 日後の血漿中本薬濃度は 16,107±6,088ng/mL であり、本薬が抗モガムリズマブ抗体測定に影響を及ぼした可能性が考えられる。なお、当該試験で本薬が 8 回投与されたいずれの被験者でも、反復投与による本薬の曝露の低下は観察されなかった。

機構は、抗モガムリズマブ抗体が本薬の PK、有効性及び安全性に及ぼす影響については、臨床試験で用いられた抗モガムリズマブ抗体の測定系に関する上記の問題点を踏まえて、慎重に判断する必要があると考える。

なお、申請者は、新たな抗モガムリズマブ抗体測定法について、以下のように説明している。

非臨床試験で用いた抗モガムリズマブ抗体測定法の 1 つ（ECL 法）は検体中の本薬の影響を受け難いことから、ヒト試料に対する同様の測定法が検討された。新たな測定法では、本薬 24.6µg/mL 存在下でも抗モガムリズマブ抗体測定に影響を及ぼさないことが確認され

ている。実施中の海外臨床試験では既に活用されており、国内施設での当該測定法のバリデーション試験は、2011年12月末までに完了する予定である。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

ヒトにおける本薬のPKは、健康成人又はがん患者を対象に検討された。

(1) 海外第I相試験 (0761-EU-001 試験<2009年12月~2010年12月>)

外国人健康成人男性32例 (PK解析対象は25例) を対象に、プラセボ若しくは本薬0.0001、0.0003、0.001又は0.003mg/kgを単回静脈内投与し、本薬のPKが検討された。血漿中本薬濃度は、0.0003mg/kg以下の用量群の全例で定量下限 (10ng/mL) 未満であり、0.001mg/kg群では投与直後の数時点のみ測定可能であった。0.003mg/kg群のC_{max} (59.2ng/mL) は0.001mg/kg群 (20.3ng/mL) の2.92倍であり、投与量比と同程度であった。なお、本試験では、季節性アレルギー性鼻炎患者に本薬0.003mg/kgを単回投与した際のPKも検討されており、当該患者でのPKは健康成人男性と同様であった。

(2) 国内第I相試験 (0761-0501 試験<2007年2月~2008年10月>)

CCR4陽性のATL患者又はCCR4陽性のPTCL患者計16例に本薬0.01、0.1、0.5又は1.0mg/kgを1週間隔で4回静脈内投与し、本薬のPKが検討された (下表)。本薬のC_{max}及びC_{trough}は反復投与により上昇した。CLは0.1mg/kgを除いて群間で同等であり、V_{ss}は投与量によらず一定で血液容積 (5200mL/70kg (74.3mL/kg)、Pharm Res 1993; 10: 1093-5) と同程度であった。0.1mg/kg群のC_{trough}の平均累積係数は他の投与量群に比べて高かったが、個別値は3.97、7.58及び29.4と3例中1例が高値を示したことに起因する、と申請者は説明している。

静脈内投与後の本薬のPKパラメータ

投与量 (mg/kg)	投与回	C _{max} (ng/mL)	C _{trough} (ng/mL)	AUC _{0-7days} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/h/kg)	V _{ss} (mL/kg)
0.01 (n=3)	初回	206±23.1	41.0±39.0	14.9±7.67	80±52	0.240±0.016	108±49.1
	4回	350±47.8*2	158±7.4*2	36.6±2.99*2	179±40*2		
	累積係数*1	1.63 (1.38, 1.87) *2	2.11*3	3.42 (1.76, 5.08) *2	—		
0.1 (n=4)	初回	1832±334	255±447	87.6±93.7	74±85*4	0.708±0.646*4	112±41.4*4
	4回	2807±1665*4	1515±1873*4	328±322*4	201±196*4		
	累積係数*1	1.39 (0.96, 2.13) *4	13.7 (3.97, 29.4) *4	3.48 (2.03, 5.24) *4	—		
0.5 (n=3)	初回	8353±1993	2985±606	762±131	141±23*2	0.237±0.050	116±31.0
	4回	15181±872	6825±873	1626±142	332±122		
	累積係数*1	1.89 (1.52, 2.42)	2.32 (2.09, 2.75)	2.15 (1.97, 2.34)	—		
1.0 (n=6)	初回	21758±3495	7544±3009	1901±467	—	0.144±0.032	103±20.3
	4回	40428±5351*5	19517±4265*5	4190±545*5	462±51*5		
	累積係数*1	1.95 (1.61, 2.09) *5	3.53 (2.19, 7.58) *5	2.43 (2.24, 2.78) *5	—		

平均値±標準偏差、*1: 平均値 (最小値, 最大値)、*2: n=2、*3: n=1、*4: n=3、*5: n=5

C_{max}及びAUC_{0-7 days}について、パワーモデル (log₁₀ (PKパラメータ) = μ+β×log₁₀ (投与量)) を適用したところ、C_{max}及びAUC_{0-7 days}ともにβの95%信頼区間に0は含まれないが1は含まれることから、0.01~1.0mg/kgの範囲で線形性が認められる、と申請者は説明している。

(3) 国内第II相試験 (0761-002 試験<2009年6月~2010年7月>)

CCR4陽性ATL患者27例を対象に、本薬1.0mg/kgを1週間隔で8回静脈内投与し、本薬のPKが検討された (下表)。C_{max}及びC_{trough}は反復投与により上昇し、8回投与後でも定常状態に

達しなかった。8回投与後の $t_{1/2}$ は、一般的なIgG1の $t_{1/2}$ （約21日、J Clin Invest 1970; 49: 673-80）と同様であった。初回投与後の C_{max} 、 C_{trough} 及び $AUC_{0-7days}$ は、国内0761-0501試験成績と顕著な差は認められなかった、と申請者は説明している。また、平均血漿中濃度データを基に、2-コンパートメントオープンモデル解析により推定された8回投与後の C_{max} 及び C_{trough} は、それぞれ40,993ng/mL及び29,546ng/mLであり、実測値の平均値と概ね等しく、本薬のPKは反復投与により殆ど変化しない、と申請者は説明している。

1.0mg/kg 静脈内投与後の本薬の PK パラメータ

投与回	N	C_{max} (ng/mL)	C_{trough} (ng/mL)	$AUC_{0-7days}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	$t_{1/2}$ (h)	CL (mL/h/kg)	V_{ss} (mL/kg)
初回	27	16622±3324	5152±3714*2	1427±571*2	124±92*3	0.211±0.096	99.7±37.5
8回	5	42943±14240	33638±10572*4	6297±1812*4	422±147		
累積係数*1	5	2.25 (1.74, 3.09)	3.56 (3.24, 3.86) *5	2.87 (2.50, 3.12) *5	—		

平均値±標準偏差、*1：平均値（最小値、最大値）、*2：n=19、*3：n=23、*4：n=4、*5：n=3

(4) 抗モガムリズマブ抗体について

国内0761-0501試験及び国内0761-002試験では、全例で血漿中抗モガムリズマブ抗体濃度は定量下限（5.0ng/mL）未満であった。

一方、海外0761-EU-001試験では、本薬（0.0001～0.003mg/kg）が単回静脈内投与された健康成人25例及び季節性アレルギー性鼻炎患者18例のうち、抗モガムリズマブ抗体は以下の健康成人2例で検出され、他の41例は定量下限（7.5ng/mL）未満であった。

- ・ 0.0003mg/kg投与例で、投与前から抗モガムリズマブ抗体が検出され（28.0ng/mL）、その濃度は投与後57日まで概ね一定（23.6～26.6ng/mL）であった。当該症例の血漿中本薬濃度は同一コホートの他の症例と同様に、全採血時点で定量下限（10ng/mL）未満であった。本薬の投与歴がなく、投与前後で抗モガムリズマブ抗体濃度に変化が認められなかったことから、抗モガムリズマブ抗体検査結果は「偽陽性」である、と申請者は考察している。
- ・ 0.003mg/kg投与例で、抗モガムリズマブ抗体が投与後29日以降に検出され、その濃度は投与後57日に最高値（29.6ng/mL）に達し、投与後約6カ月（11.9ng/mL）まで検出された。当該症例の血漿中本薬濃度は投与後15日まで検出され、同一コホートの抗体検査陰性例と同様に推移し、投与後22日以降は定量下限（10.0ng/mL）未満となった。

(5) 申請者による考察

1) 背景因子が本薬の PK に及ぼす影響について

国内臨床試験で本薬 1.0mg/kg が投与された症例の初回、4回及び8回投与後の C_{max} 、 $AUC_{0-7days}$ 及び $t_{1/2}$ を、性別（男性14例、女性19例）又は年齢別（65歳未満20例、65～74歳9例、75歳以上4例）に比較した結果、性又は年齢の違いで本薬のPKに顕著な違いはなかった。

本薬は分子量約149,000のIgG1クラス抗体タンパク質であることから、体内からの消失に腎臓は関与せず、肝臓に比べ網内系細胞が主に関与していると推定されており（Clinical pharmacology of therapeutic proteins 1st edition (Pine House Publishers, 2006)、Drug Dev Res 2004; 61: 108-20）、腎機能及び肝機能が本薬のクリアランスに大きく影響する可能性は低いと考えられる。

2) 本薬の投与量及び PK と有効性との関係について

ATL患者における末梢血の最良効果は、0.1mg/kg投与の1例（PR）を除き、効果判定された全例がCRであったこと、また標的病変及び皮膚病変での最良効果に関しては、各病変を有する症例が少なかったことから、本薬の投与量及びPKと有効性との関係について明確な結論は得られなかった。

<審査の概略>

(1) 本薬の PK に影響を及ぼす因子

1) CCR4 陽性細胞及び ATL 細胞

機構は、本薬の標的である CCR4 陽性細胞の割合及び数と本薬の PK パラメータとの関連性の有無について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

末梢血に CCR4 陽性細胞が検出された ATL 患者では本薬投与前の CCR4 陽性細胞数と ATL 細胞数に相関が認められた ($R^2=0.9675$) ことから、CCR4 陽性細胞の割合及び数に加え、ATL 細胞数についても本薬の PK パラメータとの関連性を検討した。

i) CCR4 陽性細胞の割合及び数

CCR4 陽性細胞割合と初回投与時の PK パラメータ (C_{max} 、 C_{trough} 、 $AUC_{0-7days}$) との関係を検討した結果、 C_{max} は CCR4 陽性細胞割合によらず同一投与量群では一定であり、 C_{trough} 及び $AUC_{0-7days}$ は CCR4 陽性細胞割合が高い症例の一部で低値を示した。本薬は CCR4 に特異的に結合するため、血液中の CCR4 陽性細胞割合が高い症例では、血漿中本薬濃度が低い場合に、CCR4 陽性細胞への結合により本薬濃度が低下すると推測された。また、2 回目投与前、5 回目投与前及び 8 回目投与後 7 日における CCR4 陽性細胞割合と、各回投与後の C_{max} 及び C_{trough} に関係は認められなかった。

一方、CCR4 陽性細胞数と PK パラメータ (C_{max} 、 C_{trough} 、 $AUC_{0-7days}$) との関係については、国内第 II 相試験成績 (1.0mg/kg) に基づいて検討され、初回投与時の C_{max} 及び $AUC_{0-7days}$ は CCR4 陽性細胞数によらず同程度の値を示し、初回の C_{trough} は一部の症例で低値を示した。また、2 回目投与前、5 回目投与前及び 8 回目投与後 7 日における CCR4 陽性細胞数と C_{max} に関係は認められず、 C_{trough} は 5 回目投与以降では CCR4 陽性細胞数によらず全症例で同程度であった。

上記の CCR4 陽性細胞と PK パラメータとの関係における初回投与時と反復投与時の差異は、投与回数の増加に伴って CCR4 陽性細胞の割合及び数が低下し、CCR4 陽性細胞への結合による本薬濃度の低下が抑制されたためであると考えられた。

ii) ATL 細胞数

ATL 細胞数と当該検査時点に最も近い時点の投与回 (初回~8 回投与) の PK パラメータとの関連性を検討した結果、 C_{max} はいずれの投与回数でも ATL 細胞数によらず同一投与量群では一定であった。 C_{trough} は、0.1mg/kg 群では 4 回目投与までは ATL 細胞数が多い症例で低い傾向があり、1.0mg/kg 群では一部の症例で初回投与後に低値を示したが、反復投与に伴って全症例で同程度になった。

上記 i) 及び ii) より、本薬の C_{max} (各投与終了直後の血漿中濃度) は CCR4 陽性細胞割合及び当該細胞数並びに ATL 細胞数の影響は認められなかったが、これらの検査値が高い症例では C_{trough} 及び $AUC_{0-7days}$ は低値を示す傾向にあった。申請用量である 1.0mg/kg では、CCR4 陽性細胞割合及び当該細胞数並びに ATL 細胞数が高い症例の一部において、初回投与後の C_{trough} 及び $AUC_{0-7days}$ が低値を示したが、投与回数の増加に伴って ATL 細胞数等が低下し、おおよそ 4 回目投与直前以降からは C_{trough} 及び $AUC_{0-7days}$ はこれらの検査値の影響を殆ど受けないと考えられた。

機構は、以下のように考える。

2 回目投与前、5 回目投与前及び 8 回目投与後 7 日における CCR4 陽性細胞割合 (それぞれ範囲は 0.96~71.7%、1.03~18.2% 及び 2.78~33.9%) 並びに CCR4 陽性細胞数 (それぞれ範囲は 2~747、2~35 及び 3~40/ μ L) は反復投与に伴って低値に収束し、また ATL 細胞数についても投与回数の増加に伴って顕著に減少する傾向が認められており、特に 5 回目以降の成績では、各検査値と PK パラメータとの関係について明確には検討できないと考える。

申請用量である 1.0mg/kg 群の一部の症例では、初回投与後の C_{trough} 及び $AUC_{0-7days}$ が低値を示したものの、提示された資料において、CCR4 陽性細胞割合及び当該細胞数並びに ATL 細胞数との間に一定の傾向は認められていないと考える。したがって、現時点では、1.0mg/kg 投与時の本薬の PK に影響を及ぼす可能性のある因子は、明確ではないと考える。また、1.0mg/kg 以外の群についても、本検討がなされた症例は極めて少数例であり、ATL 細胞数等が本薬の PK に及ぼす影響については明確ではないと考える。

2) 抗モガムリズマブ抗体

機構は、臨床試験で用いられた抗モガムリズマブ抗体の測定法では、試料中の本薬が測定結果に影響を及ぼしており（(i) <審査の概略> 「(1) 検体中の本薬が抗モガムリズマブ抗体測定に及ぼす影響について」の項参照）、検討された用量では殆どの測定時点で抗モガムリズマブ抗体値が著しく低く見積もられると考えられることから、現時点では、抗モガムリズマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響は、明確にはなっていないと考える。

(2) PK と安全性との関係

本薬の PK と有効性との関係について、明確な結論は得られていない（「(5) 2) 本薬の投与量及び PK と有効性との関係について」の項参照）。

機構は、本薬の PK と安全性との関係について考察するよう求め、申請者は以下のように回答した。

申請用法・用量で実施された国内 0761-002 試験において発現割合 10%以上の有害事象のうち、Grade 3 以上の発現例を含む事象（注入に伴う反応、リンパ球数減少、白血球数減少、好中球数減少、血小板数減少、GTP 増加、ALT 増加、AST 増加、血中 LDH 増加、ヘモグロビン減少、低リン酸血症、高カルシウム血症、低カリウム血症、低酸素症、発疹、そう痒症）について、最悪化時 Grade 別に初回投与時の C_{max} 及び $AUC_{0-7days}$ の分布を検討したが、いずれの事象も最悪化時 Grade と C_{max} 及び $AUC_{0-7days}$ に関連性は認められなかった。したがって、本薬 1.0mg/kg 投与時の PK パラメータと安全性は関連しないと推定された。

機構は、提示された検討結果において本薬の PK と安全性との明確な関係は認められていないと考えるものの、現有の試験成績は極めて少数例の限定的な情報に留まるものであり、当該検討結果のみに基づいて PK と安全性が関連しない旨を結論することは困難であると考ええる。本薬の PK と安全性との関係については、実施中の未治療の ATL 患者を対象とした臨床試験成績を始め、新たな臨床試験成績が蓄積された際に、引き続きより詳細な検討を行うとともに、検討結果に基づいて情報提供等の適切な対応を行うべきと考える。

(iii) 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 I 相試験及び第 II 相試験の計 2 試験が提出された。また、参考資料として海外第 I 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	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	0761-0501	I	再発又は再燃した CCR4 陽性の ATL 患者又は PTCL 患者	16	本薬 0.01、0.1、0.5、1.0mg/kg を 1 週間間隔で 4 回静脈内投与	安全性 PK
		0761-002	II	再発又は再燃した CCR4 陽性の ATL 患者	28	本薬 1.0mg/kg を 1 週間間隔で 8 回静脈内投与	抗腫瘍効果 安全性 PK
参考	海外	0761-EU-001	I	健康成人又は季節性アレルギー性鼻炎 (SAR) 患者	55	健康成人：プラセボ又は本薬 0.0001、0.0003、0.001、0.003mg/kg を単回静脈内投与 SAR 患者：プラセボ又は本薬 []、[]、[] mg/kg を投与	安全性 PK

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「(iv) 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また PK に関する試験成績は、「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項に記載した。

<評価資料>

(1) 国内第 I 相試験 (5.3.5.2-1 : 0761-0501 試験<2007 年 2 月~2008 年 10 月>)

再発又は再燃^{*1}の CCR4 陽性 ATL 患者若しくは再発又は再燃の CCR4 陽性 PTCL 患者 (MF 等を含む) (目標症例数 : 15 例) を対象に、本薬の最大耐量^{*2} (以下、「MTD」)、安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 6 施設で実施された。

*1 : 化学療法で完全寛解 (以下、「CR」) 到達後の場合は「再発」、不確定完全寛解 (以下、「CRu」) 又は部分寛解 (以下、「PR」) 後の増悪は「再燃」と定義された。

*2 : 用量制限毒性 (以下、「DLT」) が 3 例中 3 例又は 6 例中 3 例に発現した場合には投与量の移行を中止し、その投与量を MTD とすることとされた。

用法・用量は、本薬 (0.01、0.1、0.5 又は 1.0mg/kg) を 1 週間間隔で 4 回静脈内投与することとされた。

本試験に登録された 16 例 (0.01mg/kg : 3 例、0.1mg/kg : 4 例、0.5mg/kg : 3 例、1.0mg/kg : 6 例) 全例に本薬が投与され、安全性解析対象とされた。

DLT は、1.0mg/kg の 1/6 例 (好中球数減少/発熱性好中球減少症/発疹) に発現したが、MTD に達しなかった。事前の規定に従い、第 II 相試験の推奨用量は 1.0mg/kg とされた。また、投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は認められなかった。

(2) 国内第 II 相試験 (5.3.5.2-9 : 0761-002 試験<2009 年 6 月~2010 年 7 月>)

再発又は再燃の CCR4 陽性 ATL 患者 (目標症例数 : 25 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 17 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 1.0mg/kg を 1 週間間隔で 8 回静脈内投与することとされた。

本試験に登録された 28 例のうち、27 例に本薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。このうち、治験開始後に重複癌を有していることより不適格であることが判明して治験中止となった、1 例を除く 26 例が有効性解析対象とされた。

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抗腫瘍効果 (総合最良効果、中央判定 (画像判定委員会及び抗腫瘍効果判定委員会)) は下表のとおりであった。

抗腫瘍効果（総合最良効果、中央判定）*

判定基準	例数 (%) (26例)
CR	8 (30.8)
CRu	0
PR	5 (19.2)
SD	2 (7.7)
PD	11 (42.3)
NE	0
奏効例（奏効率）	13 (50.0)
[95%信頼区間]	[29.9, 70.1]

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）が治療開始前と比べて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4回投与後の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」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、節外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節性病変の効果判定、③節外性病変の効果判定、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新病変の出現

<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>

以下の「総合最良効果判定表」に従い、判定を行う。

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	骨髓浸潤	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	—	—

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

安全性について、投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は認められなかった。

<参考資料>

(1) 海外第 I 相試験 (5.3.3.1-1 : 0761-EU-001 試験<20 年 月~20 年 月>)

健康成人男性及び季節性アレルギー性鼻炎 (以下、「SAR」) の男性患者 (目標症例数: 健康成人及び SAR 患者それぞれに対して、1 コホートあたり本薬群 6 例、プラセボ群 2 例) を対象に、本薬単回静脈内投与時の安全性及び PK を検討することを目的とした、二重盲検無作為化単回投与試験が、海外 1 施設で実施された。本試験に登録された 55 例のうち、43 例に本薬が投与され、投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は認められなかった。

<機構における審査の概略>

(1) 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、再発又は再燃の CCR4 陽性 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) 有効性評価項目及び有効性評価結果について

0761-002 試験の効果判定基準は、National Comprehensive Cancer Network (以下、「NCCN」) や Japan Clinical Oncology Group (以下、「JCOG」) で推奨されている非ホジキンリンパ腫の抗腫瘍効果判定基準、及び第 13 回国際ヒトレトロウイルス会議にて協議された判定基準 (J Clin Oncol 2009; 27: 453-9、以下「国際ヒトレトロウイルス会議基準」) を参考に規定され、当該基準に従った総合最良効果が主要評価項目として設定された。

0761-002 試験では、総合最良効果の奏効率は 50.0% (13/26 例、[95%信頼区間: 29.9%, 70.1%]) であった。また、病変部位別の奏効率は末梢血病変で 100% (13/13 例)、末梢血以外の病変では 38.1% (8/21 例) であり、病型別の奏効率は急性型 42.9% (6/14 例)、リンパ腫型 33.3% (2/6 例)、予後不良因子 (LDH 高値、BUN 高値又はアルブミン低値のいずれか (Adult T-cell Leukaemia (Oxford University Press, 1994))) を有する慢性型では 83.3% (5/6 例) であった。

申請者は、再発又は再燃の CCR4 陽性 ATL 患者に対する本薬の有効性について、以下のよう説明している。

本薬の投与対象である、標準治療法の確立していない再発又は再燃の CCR4 陽性 ATL 患者では、奏効が得られること自体に臨床的意義があると考え。また、0761-002 試験の有効性解析対象集団 26 例の PFS 及び OS について、奏効・非奏効例別に Kaplan-Meier 法により推定したところ、奏効例では PFS 及び OS は中央値に達しておらず、非奏効例の中央値はそれぞれ 25 日及び 225 日であったことから、ATL 患者で奏効が得られることが延命効果に寄与しているのは明らかであると考え。

機構は、再発又は再燃の CCR4 陽性 ATL 患者に対する本薬の有効性について、以下のよう考える。

0761-002 試験で対象とした、標準治療法の確立していない再発又は再燃の CCR4 陽性 ATL 患者において奏効が得られることは、その結果として腫瘍量減少とそれに伴う症状改善、一定の無治療期間が得られること等が期待できることから、一定の臨床的意義があると考え、総合最良効果に基づく奏効率を当該患者に対する探索的な有効性評価の指標とすることは可能と考える。また、当該試験の結果から、再発又は再燃の CCR4 陽性 ATL 患者に対する本薬の有効性が期待できると判断した。一方、国際ヒトレトロウイルス会議基準に基づいた解析結果については、当該基準での解析に必要な計測データが得られていないこと等から確認できなかった。

なお、奏効・非奏効例別の Kaplan-Meier 法を用いた解析結果に基づいて、奏効が得られることが延命効果に寄与しているとの申請者の説明については、奏効と非奏効という結果に基づき層別された群間の比較においては、予後因子の分布の偏りが生じている可能性があること、奏効例は奏効が観察されるまで生存していることが必要であり、延命効果の有無に関わらず、奏効例で生存期間が長くなる傾向が示される可能性があることから、奏効例と非奏効例の比較に基づき延命効果を考察することは問題があり、申請者の主張は適切ではないと考える。本薬の有効性に関して情報提供する際には、試験成績を適切に解釈した上で、医療現場に誤解が生じないよう十分留意すべきと考える。また、ATL は病型により治療効果が異なる場合があることから (Blood 2011; 118: 1736-45)、本試験で得られた病型や病変部位別の有効性についても適切に情報提供すべきと考える。

(2) 安全性について

機構は、以下の検討を行った結果、本薬投与時に注意を要する有害事象として、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、肝機能障害及び心機能障害があり、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考ええる。

上記の点を踏まえ、本薬の使用にあたっては、造血器腫瘍に対する化学療法に十分な知識と経験のある医師によって、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。ただし、現有の安全性情報は極めて限定的であるため、製造販売後も継続的に情報収集・提供を行う必要があると考える。

1) 血液毒性 (骨髄抑制)

0761-0501 試験及び 0761-002 試験で認められた血液毒性は、下表のとおりであった。治験薬の投与延期に至った有害事象は Grade 4 の血小板数減少 1 例であり、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。また、治療を要した有害事象は、Grade 3 及び 4 の好中球数減少各 1 例及び Grade 4 の血小板数減少 1 例であった。好中球数減少 2 例は、G-CSF 投与にていずれも回復が確認された。血小板数減少症例は、血小板輸血が行われたが、転帰に関しては後治療開始のため追跡不要と判断された。

0761-0501 試験及び 0761-002 試験で認められた血液毒性				
PT	0761-0501 試験 例 (%) (N=16)		0761-002 試験 例 (%) (N=27)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
リンパ球数減少	15 (93.8)	10 (62.5)	26 (96.3)	20 (74.1)
白血球数減少	10 (62.5)	2 (12.5)	18 (66.7)	8 (29.6)
好中球数減少	10 (62.5)	3 (18.8)	14 (51.9)	5 (18.5)
血小板数減少	9 (56.3)	0	14 (51.9)	5 (18.5)
ヘモグロビン減少	1 (6.3)	0	8 (29.6)	1 (3.7)

機構は、本薬投与により血液毒性が高い割合で発現することから、注意が必要であると考えられるものの、治療を要した症例は 3 例のみであり、多くの症例が休薬のみで回復していたこと、治療を要したいずれの事象も回復していたこと、及び投与延期に至った Grade 4 の血小板数減少を発現した症例も回復後に治療続行が可能であったことから、本薬による血液毒性は、臨床試験と同様の処置や管理を行うことによって、忍容可能と考える。

2) Infusion reaction

申請者は、臨床試験で認められた有害事象である「注入に伴う反応」と添付文書案等で用いている infusion reaction とは同義である、と説明している。

Infusion reaction は、0761-0501 試験では 13/16 例 (81.3%)、0761-002 試験では 24/27 例 (88.9%)

に認められた。0761-002 試験における infusion reaction の発現状況等の詳細は以下のとおりであった。

0761-002 試験で 10%以上の症例に認められた infusion reaction に該当する事象は、発熱 77.8% (21/27 例)、悪寒 59.3% (16/27 例)、頻脈 29.6% (8/27 例)、血圧上昇 22.2% (6/27 例)、悪心 18.5% (5/27 例)、低酸素症 14.8% (4/27 例) 及び嘔吐 11.1% (3/27 例) であり、Grade 3 以上の事象は低酸素症 3 例 (いずれも Grade 3) であった。Infusion reaction は、24 例の全発現例で初回投与時に認められ、複数回発現した症例は 3 例 (2 回 2 例、3 回 1 例) であり、複数回発現例で認められたすべての infusion reaction は Grade 2 以下であった。

Infusion reaction の発現時期については、特に初回投与開始後 0.5~2 時間に当該事象の発現が多く認められ (70.8%、17/24 例)、2 回目投与時の発現は 3 例 (2 回発現例 2 例及び 3 回発現例 1 例) 中 2 例が投与開始後 2 時間以内であり、3 回目投与以降の発現例 (3 回発現例 1 例) では、6 回目投与開始後 2 時間以内に認められた。また、当該事象により初回投与時に 7 例が投与を一時中断したが、いずれの症例も当日に投与が再開され、規定量の本薬が投与された。また、2 回目投与以降は、26 例全例で当該事象による投与中断例は認められなかった。

機構は、infusion reaction に対する前投薬及び発現時の対処方法について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

国内臨床試験では、infusion reaction に対する前投薬として、本薬投与 30 分前に抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤が投与されていた。infusion reaction が複数回発現した 3 例の前投薬についても、初回投与時と同様に変更はされなかった。また、infusion reaction の発現例に対して、投与一時中断又は投与速度の減速に加え、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等による処置がなされ、投与中断例でも最終的に規定量の投与が完遂している。なお、infusion reaction のリスク因子は特定されていないものの、副腎皮質ホルモン剤 (静注) を前投薬として追加することで infusion reaction の減少又は軽減が図れる可能性があるとして申請者は考え、未治療 ATL 患者を対象に実施中の国内臨床試験 (0761-003 試験) では、初回投与時に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤及び副腎皮質ホルモン剤 (静注) の前投薬を治験実施計画書に規定した。

また、添付文書等において、投与再開後に、投与中断を要する infusion reaction が再度発現した場合は、本薬の投与を中止し、以降も再投与しない旨を注意喚起し、infusion reaction 発現時の具体的な対処方法についても資料を用いて情報提供する予定である。

なお、製造販売後調査では、infusion reaction を重点調査項目と設定し、当該事象のリスク因子の検討も行う予定である。

機構は、以下のように考える。

本薬投与後の infusion reaction は、0761-0501 試験の 1 例を除く全発現例で初回投与時に認められているが、Grade 3 の低酸素症 3 例以外は Grade 2 以下であること、投与中断や抗ヒスタミン剤等の処置により改善していること、及び複数回発現した 3 例でも前投薬の変更は行われず、その後も投与中断に至っていないことを確認し、本薬投与後の infusion reaction は適切な前投薬及び発現時の処置により管理可能と考える。しかし、Grade 3 の低酸素症の発現例も報告されていることから、infusion reaction の発現状況 (時期や投与開始後の発現時間)、国内臨床試験で実施された infusion reaction に対する前投薬及び対処方法について、添付文書や情報提供用資料も用いて医療現場への適切な周知及び注意喚起を徹底すべきと考える。なお、申請者は副腎皮質ホルモン剤 (静注) を前投薬として追加することで infusion reaction の減少又は軽減が図れる可能性があるとして説明しているものの、現時点では副腎皮質ホルモン剤 (静注) を前投薬する必要性は明確ではないことから、承認申請時に提出された国内臨床試験で実施された前投薬及び対処方法に準じて対応し、実施中の臨床試験等から新たな知見が得られた際には遅滞なく情報提供すべきと考える。

3) 感染症・免疫系障害

感染に関連する有害事象（発現日）として、0761-0501 試験では帯状疱疹（day96）、鼻咽頭炎（day36）、皮膚感染（day44）各 1 例、0761-002 試験では鼻咽頭炎 4 例（day6、15、42、68）、咽頭炎 2 例（day5、47）、口腔ヘルペス（day40）、気管支肺炎アスペルギルス症（day12）、サイトメガロウイルス感染（day11）、尿路感染各 1 例（day73）が認められた。

また、0761-0501 試験で 4 回投与完了後に再発して、本薬が再投与された 1 例において、再投与開始 18 日目に B 型肝炎（治験参加前は HBs 抗原陰性、HBV-DNA 非検出、HBc 抗体陽性、本薬投与後に AST、ALT、ビリルビン及び ALP が増加し、HBs 抗原が陽性化、HBV-DNA 検出感度以上）が認められたが、当該症例は抗ウイルス薬及び肝庇護薬による治療がなされ、回復している。

上記の事象のうち、帯状疱疹、サイトメガロウイルス感染、口腔ヘルペス及び B 型肝炎は、本薬との因果関係が否定されなかった。

機構は、予防投与を含めた感染症に関する注意喚起の方策について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

感染症の予防投与として、0761-0501 試験では抗結核薬（結核既往歴を有する症例のみ）が、0761-002 試験では抗結核薬（結核既往歴を有する症例のみ）及び ST 合剤（全例）の投与が必須とされ、抗ウイルス薬や抗真菌薬は必要に応じて投与されていた。0761-0501 試験（PTCL 患者を除く）及び 0761-002 試験では、ST 合剤がそれぞれ 10/13 例（76.9%）及び 27/27 例（100%）に、結核既往歴のない症例を含めて抗結核薬が 2/13 例（15.4%）及び 7/27 例（25.9%）に、抗真菌薬が 7/13 例（53.8%）及び 22/27 例（81.5%）に、抗ウイルス薬が 1/13 例（7.7%）及び 17/27 例（63.0%）に投与されており、併用薬剤の使用方法は日常診療下での感染症の予防内容と同様であった。製造販売後には、ニューモシスチス肺炎、結核、帯状疱疹及び真菌感染症に対する予防法について、資材等を用いて注意喚起する予定である。

また、B 型肝炎の発現例については、B 型肝炎ウイルス（HBV）の再活性化に起因すると考えられることから、「免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン」（肝臓 2009; 50: 38-42（機構注：2011 年 9 月 26 日改訂））に準拠し、HBs 抗原、HBs 抗体及び HBc 抗体のスクリーニングと適正な抗 HBV 薬の投与を推奨し、注意喚起を行う。

なお、本薬は、正常の Th2 及び Treg にも作用し、当該細胞を投与終了後も一定期間減少させるが、当該事象が免疫へ及ぼす影響については、現時点では不明確であり、今後も関連情報の収集を行い、引き続き検討する。

機構は、感染症の発現及び予防投与等について以下のように考える。

0761-002 試験では、感染症発現例の全 10 例が試験期間内（day78 まで）に発現しており、うち 8 例は本薬投与期間中（day57 まで）の発現であった。10 例のうち、予防投与を行っても発現した事象は、口腔ヘルペスの 1 例であったこと、ST 合剤は全例に投与され、結核の既往例には全例に抗結核剤の投与が行われており、ニューモシスチス肺炎や結核は認めなかったこと、1 例で本薬の投与が延期されたが回復後再開されており、試験中止に至った症例はなかったことを確認した。

本薬の作用機序と感染症の発現との関連性は明らかではないものの、本薬投与に伴いリンパ球減少が高い割合で認められており、感染症の発現や重篤化に与える影響が懸念されるため、国内臨床試験における感染症に対する予防投与の規定及び感染症の発現状況を、資材等を用いて情報提供し、予防投与等を含めて適切な処置が行われるように十分注意喚起する必要があると考える。

また、HBV の再活性化に起因すると考えられる B 型肝炎は本薬との因果関係が否定できないことから、本薬投与前の HBV 感染のスクリーニングを実施し、HBV 感染者に対して本薬を投与する場合には、HBs 抗体及び HBc 抗体のスクリーニング、投与中のモニタリング

及び発現時の対処方法について、資材等を用いて十分な情報提供及び注意喚起を行う必要があると考える。

製造販売後には、使用実態下における感染症に対する予防投与の有無やその内容、感染症の発現状況、本薬投与と HBV の再活性化との関係等について、情報収集すべきと考える。

4) 皮膚障害

皮膚障害の発現は、0761-0501 試験では発疹 4 例 (25.0%)、そう痒症 3 例 (18.8%)、ざ瘡 1 例 (6.3%) であり、0761-002 試験では発疹 14 例 (51.9%)、そう痒症 4 例 (14.8%)、多汗症 2 例 (7.4%)、皮膚炎、接触性皮膚炎、湿疹、貨幣状湿疹、紅斑、結節性紅斑、Stevens-Johnson 症候群 (以下、「SJS」) 各 1 例 (3.7%) であった。Grade 3 以上の皮膚障害は、0761-0501 試験の発疹 1 例、0761-002 試験の発疹 4 例、そう痒症、湿疹、SJS 各 1 例であり、Grade 4 の事象は認められなかった。重篤な有害事象は、0761-0501 試験の発疹 1 例、0761-002 試験の発疹 4 例及び SJS 1 例であった。また、投与延期を要した皮膚障害は、0761-0501 試験では認められず、0761-002 試験では、発疹 3 例、貨幣状湿疹 1 例であった。投与中止に至った皮膚障害は、0761-0501 試験では認められず、0761-002 試験では発疹 1 例に認められた。なお、SJS の発現例では、SJS 発現時にサイトメガロウイルス抗原 (C7-HRP) 陽性及びサイトメガロウイルス DNA 高値が認められており、薬剤性及びウイルス性の両方が疑われたが、その原因は特定されていない。

申請者は、本薬による皮膚障害の特徴として、投与を継続しても重篤化しないと説明している。

機構は、本薬による皮膚障害は投与を継続しても重篤化しないと判断した根拠、及び皮膚障害の対処方法について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

本薬による皮膚障害は投与を継続しても重篤化しないと判断については、申請者が設置した外部の皮膚科専門医から構成される「皮膚症状症例検討会」より得られた見解に基づいている。当該検討会では、本薬に伴う皮膚障害の特徴及び経過について、下記の見解が示されている。

- ・ 本薬投与により認められる皮膚症状の臨床所見は、①小さな丘疹、②小さな丘疹に嚢胞炎を伴うもの、③浸潤性の紅斑、④紅皮症に分類されること。
- ・ 病理組織学的所見は、主所見が「interface dermatitis」のものと「spongiotic dermatitis」のものに大別され、点状出血、丘疹、嚢胞炎を伴うものは「spongiotic dermatitis」、紅斑を伴うものは「interface dermatitis」である傾向が認められたが、病理組織学的所見のみでは薬疹と ATL 疹との鑑別は困難であること。
- ・ 通常、アレルギー性薬疹は、原因薬剤の投与を繰り返す毎に症状の劇的悪化がみられ、継続投与が困難になる。しかし、本薬投与後の皮疹は、投与を継続することで当該病変が増悪した (Grade 1→Grade 2, 3、又は Grade 2→Grade 3) 症例も認められるものの、症状の劇的な悪化は認められず、副腎皮質ホルモン剤の内服で管理可能又は自然回復が認められることもあること。

以上の点を総合的に判断し、本薬による皮膚障害は通常の薬疹とは異なり、投与を継続しても劇的に悪化する可能性は低いと判断された。

また、0761-002 試験では、「皮膚および皮下組織障害」(MedDRA 器官別大分類) の対処方法として、Grade 2 以下の事象に対しては、主に副腎皮質ホルモン外用剤、抗アレルギー剤又は抗ヒスタミン剤が投与され、Grade 3 以上の事象に対しては、副腎皮質ホルモン内服又は副腎皮質ホルモン外用剤等が処方され、症状がコントロールされた。

上記を踏まえ、製造販売後には、皮膚障害の対処方法として、副腎皮質ホルモン剤 (内服、外用、静注)、抗アレルギー剤及び抗ヒスタミン剤による治療を推奨するとともに、Grade 3 以上の発現時には Grade 2 以下になるまで延期を検討することや、必要に応じて皮膚生検の実施や皮膚科の受診を行うこと等について、資材等を用いて注意喚起する予定である。

機構は、本薬投与に伴う皮膚障害は高い割合で発現しており、Grade 3以上の事象も認められていることから、SJSを含む皮膚障害の発現状況及び対処方法に関して、資材等も用いて医療現場に適切に注意喚起及び情報提供する必要があると考える。また、本薬による皮膚障害は投与を継続しても重篤化しないとの申請者の説明については、検討例が少ないことから、現時点では結論できないと考える。本薬投与により重篤化する可能性があるSJSが発現していること、及び臨床試験において本薬の投与が延期された症例も認められていることから、皮膚障害が発現した際の処置及び本薬の投与延期の要否等について、必要に応じて皮膚科医とも連携して十分検討する必要があると考える。さらに、製造販売後には、皮膚障害の発現状況及び投与延期を含む処置についても、更なる情報収集が必要と考える。

5) 腫瘍崩壊症候群 (TLS)

腫瘍崩壊症候群 (以下、「TLS」) に対する予防 (輸液、利尿剤、尿酸生成抑制剤等) は、0761-0501 試験では 6/16 例 (37.5%) 及び 0761-002 試験では 15/27 例 (55.6%) に行われた。

TLS は、0761-0501 試験では認められず、0761-002 試験では、初回投与時に 1 例 (Grade 3) 認められた。本症例は、TLS に対する予防 (アロプリノール 100mg、1 日 3 回経口投与) が行われており、TLS 発現後の処置 (輸液、低分子ヘパリン、アロプリノール) により本事象は回復し、2 回目投与以降に TLS の再発は認められなかった。

機構は、現時点では TLS の発現は 1 例のみであり、本薬投与時の TLS のリスク因子は不明であるが、TLS は発症すると重篤化する可能性があることから、一般的な TLS 発現のリスク因子である腫瘍量、腎機能等 (J Clin Oncol 2008; 26: 2767-78) を参考に、予防や発現後の対処を適切に行う必要があると考える。本薬の臨床試験での TLS に対する支持療法の実施状況、発現例に関する詳細等を情報提供し、適切な対応を行うよう注意喚起する必要があると考える。

6) 肝機能障害

0761-0501 試験及び 0761-002 試験における肝機能障害の発現状況は下表のとおりであった。重篤な有害事象は、「3) 感染症・免疫系障害」の項で既に述べた B 型肝炎 1 例のみであった。投与中止に至った有害事象は認められず、0761-002 試験の γ -GTP 増加 2 例、ALT 増加/AST 増加 1 例で本薬の投与が延期されたが、いずれの事象も投与延期により回復した。

PT	0761-0501 試験及び 0761-002 試験で認められた肝機能検査値異常			
	0761-0501 試験		0761-002 試験	
	例 (%) (N=16)		例 (%) (N=27)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
ALT 増加	5 (31.3)	1 (6.3)	11 (40.7)	2 (7.4)
AST 増加	5 (31.3)	1 (6.3)	11 (40.7)	2 (7.4)
血中 ALP 増加	5 (31.3)	0	7 (25.9)	0
血中 LDH 増加	4 (25.0)	0	10 (37.0)	3 (11.1)
血中 γ -GTP 増加	1 (6.3)	1 (6.3)	4 (14.8)	3 (11.1)
高ビリルビン血症	1 (6.3)	0	2 (7.4)	0
胆管炎	0	0	1 (3.7)	0
B 型肝炎*	1 (6.3)	0	0	0

*再投与時

機構は、本薬投与後に肝機能障害の発現が認められるものの、Grade 3以上の事象は少なく投与延期により回復しており、本薬の投与中止に至った症例も認められないことから、臨床試験と同様の対処方法によって忍容可能と考える。臨床試験における肝機能障害の発現状況や対処について情報提供を行った上で、製造販売後においても更なる情報収集を行う必要

があると考える。

7) 心機能障害

申請者は、QT/QTc 間隔延長のリスク及び心機能障害について、以下のように説明している。

心機能に関連した有害事象の発現は、0761-0501 試験では頻脈 4 例 (25.0%)、左室機能不全 3 例 (18.8%)、心電図 QT 延長 2 例 (12.5%)、心拍数増加 2 例 (12.5%)、0761-002 試験では頻脈 8 例 (29.6%)、心室性期外収縮 2 例 (7.4%)、うっ血性心不全、左室機能不全、左房拡張及び心拍数増加各 1 例 (3.7%) であり、心電図 QT 延長 1 例及びうっ血性心不全 1 例が Grade 2 であった以外は、全て Grade 1 の事象であった。また、Grade 2 のうっ血性心不全、頻脈、心室性期外収縮及び心拍数増加については、主に infusion reaction に関連した事象であった。

心電図 QT 延長が発現した 2 例とも、自覚症状等を認めず軽度な一過性の変化であり、Grade 2 の心電図 QT 延長が発現した 1 例は、本薬初回投与前より Grade 1 の QT/QTc 間隔延長が認められていた。また、背景因子として心疾患を合併した患者 5 例では QT/QTc 間隔延長は認められなかった。0761-EU-001 試験では QT/QTc 間隔延長は発現していないこと、ヒト心臓に CCR4 の発現は認められず、非臨床試験においても QT/QTc 間隔延長の兆候は認められなかったことから、本薬の QT/QTc 延長リスクは低いと考える。ただし、他の心臓障害の発現に準じた情報提供及び注意喚起を行う予定である。

機構は、QT/QTc 間隔延長の発現状況及び非臨床試験の情報を踏まえると、現時点では、本薬投与全例で定期的な心電図検査を実施する必要はないと考えるが、主に infusion reaction に関連した心機能障害が発現していることから、投与中は十分にモニタリングを行い、心機能障害や心電図異常を有する症例では、当該事象の発現に特に注意するよう注意喚起する必要があると考える。

8) その他

①二次性悪性腫瘍

海外 0761-EU-001 試験では、本薬 0.001mg/kg の健康成人 1 例に投与 65 日後に B 細胞性リンパ腫 (ステージIVのろ胞性リンパ腫) が認められている。一方、国内臨床試験では、原疾患以外の悪性腫瘍の発現は認められていない。

機構は、本薬による二次性悪性腫瘍の発現に対する注意喚起の必要性を説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

0761-EU-001 試験のろ胞性リンパ腫について、治験責任医師及び治験依頼者は本薬との因果関係を完全には否定できないと判断した。しかし、本薬の作用機序は ADCC 活性であり、DNA 傷害による二次性悪性腫瘍を生じる可能性は低いこと、及び他の臨床試験では認められていないことより、本薬が主因と考えられる二次性悪性腫瘍の可能性は極めて低いと考えられ、現時点では二次性悪性腫瘍に関する注意喚起は不要と考える。ただし、本薬を投与された症例数が少ないことから、製造販売後に情報収集を行い、必要に応じて適切な注意喚起を行う。

機構は、二次性悪性腫瘍の発現リスクについて、以下のように考える。

臨床試験での投与例数は少なく観察期間も限られているため、現時点では当該事象を含め、二次性悪性腫瘍の発現リスクに関する的確な評価は困難であるものの、海外 0761-EU-001 試験で報告されたろ胞性リンパ腫は、通常緩徐に進行する腫瘍であることを考慮すると、本薬投与との関連性は低いと考えられるため、現時点で二次性悪性腫瘍に関する注意喚起は不要との申請者の回答は受け入れ可能と考える。ただし、CCR4 を発現している Th2 及び Treg

はリンパ腫の経過に関わっているとの報告があり (Hematol Oncol 2009; 27: 31-9, Blood 2006; 108: 2957-64)、本薬投与後のリンパ増殖性疾患の可能性はあることから、当該事象の発現について、現在実施中の未治療患者を対象とした比較試験等からも情報収集を検討する必要があると考える。

②抗モガムリズマブ抗体

海外 0761-EU-001 試験 (単回静脈内投与) では、健康成人 2 例に抗モガムリズマブ抗体が検出されたが、国内臨床試験では、抗モガムリズマブ抗体は検出されなかった。

機構は、抗モガムリズマブ抗体発現例の安全性について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

抗モガムリズマブ抗体が発現した 1 例 (本薬 0.003mg/kg) では、抗モガムリズマブ抗体は投与開始後 day 29 以降に検出され、定量下限未満になるまでの約 16 カ月間ではアレルギー反応やアナフィラキシー様症状 (多尿、呼吸困難、低血圧、脳炎、失神、意識不明、蕁麻疹、紅潮、血管性の浮腫等) は認められなかった。また、他の 1 例 (本薬 0.0003mg/kg) では、投与前より抗モガムリズマブ抗体が陽性であったことから「偽陽性」と判断されており、アレルギー反応も認められなかった。

しかし、現時点では、抗モガムリズマブ抗体発現例の安全性について十分に説明することができない。製造販売後に、アレルギー反応及びそれに伴う症状が認められる等の抗モガムリズマブ抗体発現による副作用が疑われる症例については、抗モガムリズマブ抗体検査を申請者が実施し、安全性情報を収集する。なお、検査方法に関しては、現行法では試料中の本薬が検査結果に影響を及ぼす可能性があるため、その影響を受けにくい定量法を現在検討中である。

機構は、抗モガムリズマブ抗体発現例が 2 例のみであることに加えて、抗モガムリズマブ抗体測定法の問題点 ((i) <審査の概略> 「(1) 検体中の本薬が抗モガムリズマブ抗体測定に及ぼす影響について」の項参照) によって、抗モガムリズマブ抗体発現例と非発現例とを必ずしも明確に区別できていない可能性があることから、抗モガムリズマブ抗体発現例の安全性については、現時点では明確ではないと考える。抗モガムリズマブ抗体の発現状況及び発現例での安全性についての的確に評価できるよう、新たな測定法を速やかに確立する必要があると考える。また、抗モガムリズマブ抗体発現の臨床的意義は不明であることから、製造販売後に抗モガムリズマブ抗体発現例が認められた場合には、当該症例の安全性情報等を収集・検討し、適切に情報提供する必要があると考える。

(3) 臨床的位置付けについて

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

ATL 患者では、一般状態 (Performance Status)、LDH 高値、年齢 40 歳以上、カルシウム高値、総病変数等が主な予後不良因子として知られており、特に慢性型の場合には、LDH 高値、BUN 高値及びアルブミン低値が予後不良因子を有する慢性型として区分され、予後不良因子の有無が治療選択に大きく関与する。ATL 患者のうち積極的な治療対象となるのは、急性型、リンパ腫型又は予後不良因子を有する慢性型である。

本薬の投与対象は、再発又は再燃の CCR4 陽性 ATL 患者のうち、急性型、リンパ腫型又は予後不良因子 (LDH 高値、BUN 高値及びアルブミン低値) を有する慢性型の患者であるが、当該患者では有効な治療法がなく、治療成績に関する報告も限定的である。既承認薬の承認取得時の臨床試験成績では、ペントスタチン (販売名: コホリン静注用 7.5mg 参照) は前治療の有無は不明であるが、急性型及びリンパ腫型での奏効率はそれぞれ 23.5% (4/17 例) 及び 33.3% (1/3 例)、計 25.0% (5/20 例) であり (コホリン静注用 7.5mg 添付文書)、本薬はペントスタチンと同程度以上の奏効率であると考えられる。なお、ソブズキサン (販売名: ペ

ラゾリン細粒 400mg、同 800mg) の奏効例はいずれも未治療例であった (Cancer 1993; 71: 2217-21)。また、二次治療以降に使用される多剤併用化学療法として、CDE-11 (イリノテカン、デキサメタゾン、エトポシド)、EPOCH (エトポシド、プレドニゾロン、ビンクリスチン、シクロホスファミド、ドキシソルビシン)、ESHAP (エトポシド、メチルプレドニゾロン、シタラビン、シスプラチン)、CHASE (シクロホスファミド、エトポシド、シタラビン、デキサメタゾン) 等のレジメンが挙げられるものの、明確なエビデンスは示されておらず、年齢等により適応とならない患者も少なくない。

以上より、本薬は、再発又は再燃の CCR4 陽性 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の患者に対する第一選択薬として位置付けられると考える。また、くすぶり型又は予後不良因子を有さない慢性型であっても、結節・腫瘤型の皮膚病変を有する患者に対しては、多剤併用化学療法が実施される場合もあることから、CCR4 が発現している場合は本薬の投与対象となると考える。

機構は、標準的な教科書 (WILLIAMS HEMATOLOGY 7th edition、HARRISON'S INTERNAL MEDICINE 17th edition)、海外の診療ガイドライン (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Non-Hodgkin's Lymphomas (v.3. 2011) 以下、「NCCN ガイドライン」、及び最新の公表論文に基づいて、ATL の治療方針等について下記の事項を確認した。なお、National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ[®]) では、ATL 治療については主に臨床試験に関する情報であったことを確認した。

- ATL の治療は、病型や予後不良因子の有無に基づいて検討されており、積極的な治療対象となる、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、強力な多剤併用化学療法や同種造血幹細胞移植が推奨されている (J Clin Oncol 2009; 27: 453-9、Blood 2011; 118: 1736-45)。また、慢性型では、LDH 高値、BUN 高値又はアルブミン低値のいずれかを有する場合に予後不良と判断されている (Adult T-cell leukemia Oxford University Press, 1994)。
- 未治療の ATL に対して、海外の文献 (J Clin Oncol 2010; 28: 4177-83、Blood 2011; 118: 1736-45) や NCCN ガイドラインでは、急性型には臨床試験への参加やジドブジンと IFN- α の併用 (以下、「AZT/IFN 療法」) が、リンパ腫型には多剤併用化学療法や臨床試験への参加が、また慢性型及びくすぶり型には臨床試験への参加、AZT/IFN 療法及び経過観察がそれぞれ推奨されている。
- 未治療 ATL に対して、国際的に合意された治療方針では臨床試験への参加が推奨されているが、当該患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (JCOG9801 試験) において、VCAP-AMP-VECP レジメン (以下、「mLSG15 レジメン」) の有用性が報告され (J Clin Oncol 2007; 25: 5458-64)、本邦では、年齢や病状を考慮の上で一次治療として当該レジメンが通常行われている (Blood 2011; 118: 1736-45、Eur J Haematol 2008; 80: 185-96、J Clin Exp Hematop 2010; 50: 9-25)。
- 再発又は難治性 ATL に関しては、広く受け入れられている治療方針はなく、臨床試験への参加 (三酸化ヒ素と IFN- α の併用、ボルテゾミブ、フォロデシン、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤、表面分子 (CD25、CD2、CD52、CCR 4 等) に対する標的治療、血管新生阻害剤等) や、可能であれば同種骨髄移植が考慮されている (J Clin Oncol 2009; 27: 453-9、Blood 2011; 118: 1736-45、J Clin Exp Hematop 2010; 50: 9-25、NCCN ガイドライン)。

機構は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように考える。

提出された臨床試験成績において、急性型、リンパ腫型又は予後不良因子を有する慢性型で、再発又は再燃の CCR4 陽性 ATL 患者に対する本薬の一定の臨床的意義は示唆されていると考える。しかし、他の治療選択肢と比較した臨床試験成績は得られておらず、既承認薬についても外部対照との比較に留まるものであることから、当該患者に対する他の治療選択

肢と比較した本薬の臨床的位置付けは明確ではないと考える。以上より、本薬は、急性型、リンパ腫型又は予後不良因子を有する慢性型で、再発又は再燃の CCR4 陽性 ATL 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。なお、くすぶり型又は予後不良因子を有さない慢性型で、結節・腫瘤型皮膚病変を有する患者での臨床試験成績は提出されておらず、当該患者に対する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。

なお、現時点では、未治療の ATL を対象とした本薬の臨床試験成績は得られていないが、mLSG15 レジメンを対照として本薬併用時の有効性及び安全性を検討する国内第Ⅱ相試験（0761-003 試験）が実施中であり、2020 年第Ⅲ又は第Ⅳ四半期に終了予定であることを確認した。

(4) 効能・効果について

機構は、「(1) 有効性について」、「(2) 安全性について」及び「(3) 臨床的位置付けについて」の項における検討結果に加え、以下の検討内容を踏まえ、本薬の効能・効果を「再発又は難治性の 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において、以下の内容を注意喚起する必要があると判断した。

- ・ 本薬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もつ医師又は施設により行うこと。
- ・ CCR4 抗原は、IHC 法又は FCM 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。

1) 効能・効果について

申請者は、再発又は再燃以外（一次治療に抵抗性）の患者に対する臨床試験成績は得られていないことから、当該患者への投与は現時点では推奨できないと考え、申請効能・効果を「CCR4 陽性の再発・再燃成人 T 細胞白血病リンパ腫」と設定し、化学療法後に再発又は再燃した患者を投与対象とするよう注意喚起する旨を説明している。

機構は、効能・効果等の設定に関して、以下の点を検討した。

本薬の投与が推奨される対象は、「(3) 臨床的位置付けについて」の項に記載したとおりである。しかし、ATL の治療は病型や予後不良因子の有無に基づいて検討されており、国内臨床試験で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、通常、臨床経過は緩慢であるため積極的な治療を行う症例は少ないこと、また本薬が造血器腫瘍に対する化学療法に十分な知識と経験のある医師によって使用される薬剤であることを踏まえると、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ことが考えられる。また、国内臨床試験では一次治療に抵抗性であった症例は除外されたが、ATL の二次治療は一次治療に対する反応性別には確立しておらず、本薬の有効性が前治療として使用された一次治療に対する反応性に依存するという薬理学的根拠も乏しいと考える。

以上より、本薬の効能・効果において、病型や予後不良因子の有無を敢えて明示する必要性は低く、また一次治療に奏効しなかった症例を除外する必要はないと考え、効能・効果を「再発又は難治性の 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。ただし、適切な患者選択が可能となるよう、臨床試験の対象患者の病型や予後不良因子の有無等について、添付文書を始めとする資料を用いて注意喚起及び情報提供する必要があると考える。

また、申請者は、同種造血幹細胞移植後の患者に対する使用について、以下のように説明している。

免疫機能を担う Th2 及び免疫機能を抑制する Treg は CCR4 を発現しているため、本薬による当該細胞数の減少が想定される。本薬が両細胞の機能に及ぼす影響については、科学的に十分な検証がなされていないが、Treg の減少に伴う免疫抑制作用の解除が予想され、同種造血幹細胞移植等の移植療法が実施された患者に本薬が投与された場合には、遅発性の移植片対宿主病 (GVHD) 等が発現する可能性が否定できないことから、国内臨床試験では当該患者を除外した。したがって、当該患者に対する使用が、本薬のリスク・ベネフィットを十分に理解して判断されるよう、同種造血幹細胞移植後に本薬を使用した場合の有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起する予定である。

機構は、同種造血幹細胞移植後の患者に対する使用について、以下のように考える。

本薬が Th2 及び Treg を介して免疫に及ぼす影響に加え、当該機序に起因した有害事象の発現についても明確なエビデンスは示されていないことから、現時点では、当該患者を本薬の投与が適切ではない患者集団として規定する根拠には乏しいと考える。ただし、①Treg と GVHD の関連を示唆する報告 (Blood 2011; 118: 5671-80、Blood 2009; 113: 4458-67、Nat Med 2003; 9: 1144-50) も踏まえると、本薬投与後の GVHD 発現等、ヒトにおいて両細胞を介した免疫への影響が理論上は考えられること、②免疫抑制剤を始めとした併用薬剤等によっては、当該患者において本薬投与に伴う感染症発現リスクがより高くなる可能性も想定されること、③国内臨床試験では当該患者が除外されており、投与経験がないことについては、資材等も用いて医療現場に情報提供する必要があると考える。また、当該患者での本薬の安全性について、製造販売後での投与経験や非臨床を含めた公表論文等の知見を今後も情報収集し、適切に情報提供する必要があると考える。

2) CCR4 発現検査について

0761-002 試験では、CCR4 発現検査として、主に末梢血に腫瘍細胞が認められる患者では全血が FCM 法を用いて、また主にリンパ節や皮膚等に腫瘍細胞が認められる患者では生検にて採取された組織切片が IHC 法を用いて、中央検査機関にて測定され、検査結果はそれぞれ FCM 判定委員、病理組織判定委員により判定された。

機構は、CCR4 発現検査について、FCM 法と IHC 法の検査結果が異なった場合の投与の適否について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

末梢血と末梢血以外に病変を有する患者では、2つの CCR4 発現検査法が実施される場合があり、検査方法間で検査結果が異なることはあり得るが、ATL はモノクローナルに腫瘍が増殖するとの報告 (Proc Natl Acad Sci 1984; 81: 2534-7) を踏まえると、いずれか一方の検査で「陽性」と判定された場合には、他方の病変においても CCR4 陽性の ATL 細胞が存在すると考えられることから、本薬の投与が推奨されると考える。なお、0761-002 試験で両検査が実施された 44 例 (未登録例を含む) では、一方が「陽性」、他方が「陰性」と判定された症例は認められなかったことから、両検査結果が異なる可能性は低いと考える。

機構は、ATL 病変における CCR4 発現検査に関して、FCM 法又は IHC 法のいずれか一方で CCR4 の発現が確認できた場合には、本薬の投与対象として患者選択を行うことは差し支えないと判断した。

(5) 用法・用量について

機構は、以下に示す検討の結果、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。」と設定することは可能と判断した。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

容について注意喚起及び情報提供することが適切と判断した。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

- ・ 本薬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、本薬投与の 30 分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の前投与を行うこと。
- ・ 投与中は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し、投与再開後、投与中断を要する **infusion reaction** が再度発現した場合には、直ちに投与を中止し、再投与しないこと。
- ・ 他の抗悪性腫瘍剤と併用した場合の有効性及び安全性は確立していないこと。
- ・ 注射液の調整法及び点滴時間：本薬の投与時には必要量を注射筒で抜き取り、200mL の日局生理食塩液に添加し、2 時間かけて点滴する。

1) 投与方法について

申請者は、0761-002 試験における推奨用量を 1.0mg/kg とした理由について、以下のよう

に説明している。

一般に、抗体医薬品の第 I 相試験では、MTDが求まらず、検討した最高投与量を次相の推奨用量とすることが報告されているが (Blood 1994; 84: 2457-66、J Clin Oncol 1997; 15: 3266-74、J Clin Oncol 2007; 25: 2564-9)、この場合、抗原量に対して十分な抗体量が曝露されているか否かが重要である。0761-0501試験の1.0mg/kg群の4回投与時の本薬の $t_{1/2}$ はヒトIgGの一般的な $t_{1/2}$ と同程度であり、このことは体内の抗原に対して本薬の量が十分に上回っていることを示唆している。また、0761-0501試験の1.0mg/kg群での初回及び4回投与終了後の C_{trough} はそれぞれ7.54及び19.5 μ g/mLであり、1.0mg/kg投与後の血漿中本薬濃度は、ATL患者検体を用いた*in vitro*での検討結果で十分なADCC活性が認められた濃度 (10 μ g/mL) と同程度以上であった。さらに、0761-0501試験の1.0mg/kg群では、0.01~0.5mg/kg群に比べて皮膚障害 (発疹、そう痒症) の増加傾向や重症度の高い有害事象 (発疹、発熱性好中球減少) の発現が認められていた点を総合的に判断して、1.0mg/kgはATL患者に対するMTDに近い投与量であると考えた。

なお、0761-002 試験における 1.0mg/kg での臨床効果 (奏効率 50% (13/26 例)) を踏まえ、1.0mg/kg を超える用量での検討予定はない。

機構は、本薬の用法・用量について以下のように考える。

ATL 患者検体を用いた *in vitro* 試験では 10 μ g/mL を超える濃度では検討されておらず、より高濃度での ADCC 活性は不明であること、及び本薬の投与量又は PK と有効性との関係について明確な結論は得られていないことから、より高曝露になると予想される 1.0mg/kg を超える用量において、より高い臨床効果が得られる可能性は否定できないと考える。また、1.0mg/kg は MTD とは判断されていないことから、より高用量での検討の余地もあったと考えるが、「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」における検討結果を踏まえ、現時点では、0761-002 試験に準じて、ATL 患者に対する 1 週間間隔投与時の本薬の投与量を 1.0mg/kg と設定することは可能と判断した。

また、薬液の調製方法及び投与速度についても、当該試験に基づいて添付文書等を用いて注意喚起すべきと判断した。

2) 投与回数等について

申請者は、本薬の投与回数の設定等について、以下のよう

に説明している。0761-002 試験における投与回数上限は、0761-0501 試験で 4 回投与時の忍容性及び安全性が確認できたことに加え、CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する抗体であるリ

ツキシマブ（遺伝子組換え）で承認されている最大投与回数を参考に、8回と設定した。また、国内臨床試験では8回を超えて連続投与された経験がないことから、連続投与回数上限が8回である旨を用法・用量に設定する。なお、現時点では、8回を超える連続投与回数での臨床開発予定はない。

また、0761-0501 試験及び 0761-002 試験では、それぞれ4回及び8回投与を完遂して奏効に至った後に再発又は再燃した症例に対して、抗モガムリズマブ抗体の検出が認められなかったこと等の条件を満たした場合に、初回投与時と同一の用法・用量での投与（再投与）が許容されており、申請者は、臨床試験における再投与例等について、以下のように説明している。

0761-0501 試験及び 0761-002 試験では、1例ずつ再投与例が認められた。0761-0501 試験の再投与例（0.01mg/kg 群）は、再投与3回目開始前に肝機能障害のため投与中止となり、総合最良評価は不明であった。また 0761-002 試験の再投与例は、再投与4回目終了後に PR となったが、再投与6回目終了後に PD と判定され、投与が中止された。現有の臨床試験成績からは、本薬の再投与時の有効性及び安全性は明確ではないと考える。

機構は、本薬の投与回数等について、以下のように考える。

0761-002 試験の投与回数上限は、主にリツキシマブ（遺伝子組換え）の既承認用法・用量を参考に設定されたものであり、本薬自身の臨床薬理学的根拠はないと理解したが、8回投与を超える投与回数での有効性及び安全性は不明であることから、当該試験の設定内容に従い、投与回数上限が8回である旨を用法・用量に設定することは可能であると判断した。また、本薬により奏効した後に再発又は再燃した患者に対する再投与については、臨床試験での再投与例の臨床経過等に関する詳細を、資材等を用いて適切に情報提供すべきと判断した。さらに、臨床試験での再投与の経験例は極めて限られていることから、製造販売後に再投与例が認められた際には、再投与時の安全性情報等も収集し、適切に情報提供すべきと考える。

3) 休薬・中止基準について

申請者は、infusion reaction 及び皮膚障害に対する注意喚起及び発現時の対処方法について、「(2) 安全性について」の項に記載した内容を予定しており、また SJS 等の重篤な皮膚障害が認められた際には、適切な処置を行い、投与を一時中止する旨を注意喚起する予定であると説明している。

機構は、infusion reaction に対する注意喚起及び発現時の対処方法について、申請者の説明内容を了承し、用法・用量に関連する使用上の注意の項では、当該事象発現時の休薬・中止の目安等を注意喚起する必要があると判断した。

一方、皮膚障害に関する中止基準は設定されておらず、適切な処置を行った上での中止・延期等は infusion reaction 以外の事象の場合と同様に判断されることが考えられること、また臨床試験での皮膚障害の発現状況や発現後の処置・経過等を踏まえ、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、皮膚障害に特化した注意喚起を行う必要性は低いと判断した。

4) 他の抗悪性腫瘍剤との併用について

申請者は、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、以下のように説明している。

現時点では、他の抗悪性腫瘍剤併用時の安全性及び有効性は確立していないため、他の抗悪性腫瘍剤とは併用できない旨を注意喚起する。なお、未治療の ATL 患者を対象とした本薬と mLSG15 レジメンとの併用試験（0761-003 試験）を実施中である。

機構は、申請者の説明内容を了承した。また、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関して新たな臨床試験成績等において安全性上の問題に関する情報が得られた際には、適切に情報

提供すべきと考える。

(6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の①未知の副作用の検出、②副作用発現状況の把握、③安全性及び有効性に影響を及ぼすと考えられる要因の把握、及び④重点調査事項等を検討し、安全性及び有効性を確認することを目的として、本薬が投与された全症例を対象とする、中央登録方式による製造販売後調査の実施を計画している。

重点調査項目は、国内臨床試験から得られた安全性情報を参考に、infusion reaction、皮膚障害（発疹、そう痒症、多汗症、皮膚炎、湿疹、紅斑等）、感染症（HBVの再活性化を含む）、TLSを設定することに加え、国内外の臨床試験では認められていないものの、本薬のTregの抑制により発現が懸念される免疫系障害（自己免疫疾患の悪化等）についても設定する予定である。

目標症例数については、①治験時における発現割合が低い副作用（2.3%：国内臨床試験の計43例中1例認められた事象）より低い頻度（1%）で発現する副作用を95%以上の確率で1例収集するには少なくとも300例必要であること、②低割合の病型であるリンパ腫型及び予後不良因子を有する慢性型（0761-002試験ではそれぞれ23.1%）についても約100例の有効性解析を実施するには、解析除外割合（約20%）も考慮して約600例の集積が必要であることから、600例と設定した。また、年間ATL発症患者数を基に本薬の投与対象患者数を推定した結果、600例の集積に必要な登録期間を3年間と設定した。

観察期間は、8回投与時の本薬の最大投与期間である8週間（約2カ月）と後観察期間の1カ月に、追跡調査期間を合わせた計8カ月を予定している。なお、追跡調査期間については、重点調査項目として設定している皮膚障害のうち、治験時に最も頻度の高かった「発疹」が、投与期間後半に出現し長期間持続すること（最大持続期間の中央値：118.5日、約4カ月）を踏まえて設定した。

有効性については、主治医判定による奏効率、及び投与開始から8カ月後の生存率を情報収集する予定である。

機構は、提出された製造販売後調査計画等について、以下のように考える。

現時点で得られている本薬の日本人ATL患者における安全性情報は限られており、迅速に情報収集する必要があることから、製造販売開始後には一定例数の使用全例を対象とした製造販売後調査が必要であると考ええる。

調査項目については、申請者が重点調査項目に挙げている項目に加えて、以下の内容についても情報を収集する必要があると考ええる。

- ・ 免疫系障害に関連すると考えられる事象（例えば、感染症、自己免疫疾患の悪化等）の発現時期
- ・ 本薬投与と免疫系障害との関連性の評価に必要な情報（例えば、ATLの状態等）
- ・ HBs抗体及びHBc抗体のスクリーニング実施状況
- ・ 血液毒性、肝機能障害に関する情報
- ・ 抗モガリズマブ抗体検査を実施した場合には、抗モガリズマブ抗体が本薬の安全性及び有効性に及ぼす影響
- ・ 同種造血幹細胞移植後に本薬を投与した場合の安全性及び有効性
- ・ 本薬による奏効後の再発・再燃例に再投与された場合の安全性及び有効性

目標症例数については、比較的稀な病型も含めた病型毎の有効性の解析も考慮して設定されている。しかしながら、本調査の主な目的は使用実態下における安全性情報の迅速な把握であること、及び申請資料に基づいて一定の有効性評価がなされていることから、使用実態下における安全性情報の把握が可能と考えられる症例数を目標症例数と設定し、その範囲内

で有効性情報を補完する調査計画とすることで差し支えないと考える。

観察期間については、本薬の免疫系障害の遷延に関連する有害事象の発現状況を把握できる期間を設定すべきと考える。申請者は、0761-0501試験で認められた帯状疱疹は投与終了約3カ月後と最終投与日から6カ月以内に発現しており、現在計画している観察期間（最終投与日から6カ月後まで）において免疫抑制に関連する有害事象も収集可能であると説明していることを踏まえると、観察期間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。ただし、本薬の投与期間が最大2カ月であることを踏まえると、少なくとも2カ月間投与時点の情報については早急に収集し、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

また、上述したタイミング等での中間解析結果等を踏まえて、目標症例数や観察期間を含めた調査計画の変更の可否を、随時検討すべきと考える。

(iv) 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

1) 国内第 I 相試験 (0761-0501 試験)

有害事象は、16/16 例 (100%) に認められ、本薬との関連を否定できなかった有害事象は、16/16 例 (100%) に認められた。発現割合が 20% 以上の有害事象は下表のとおりである。

SOC PT	0761-0501 試験における有害事象 (20%以上)、例数 (%)									
	0.01mg/kg		0.1mg/kg		0.5mg/kg		1.0mg/kg		全体	
	全 Grade N=3	Grade3 以上 N=3	全 Grade N=4	Grade3 以上 N=4	全 Grade N=3	Grade3 以上 N=3	全 Grade N=6	Grade3 以上 N=6	全 Grade N=16	Grade3 以上 N=16
全体	3 (100)	1 (33.3)	4 (100)	3 (75.0)	3 (100)	2 (66.7)	6 (100)	5 (83.3)	16 (100)	11 (68.8)
心臓障害										
頻脈	1 (33.3)	0	3 (75.0)	0	0	0	0	0	4 (25.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態										
注入に伴う反応	3 (100)	0	3 (75.0)	0	3 (100)	0	4 (66.7)	0	13 (81.3)	0
発熱	2 (66.7)	0	4 (100)	0	2 (66.7)	0	4 (66.7)	0	12 (75.0)	0
悪寒	1 (33.3)	0	4 (100)	0	0	0	4 (66.7)	0	9 (56.3)	0
疲労	1 (33.3)	0	1 (25.0)	0	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0	4 (25.0)	0
臨床検査										
リンパ球数減少	2 (66.7)	1 (33.3)	4 (100)	2 (50.0)	3 (100)	2 (66.7)	6 (100)	5 (83.3)	15 (93.8)	10 (62.5)
好中球数減少	1 (33.3)	0	2 (50.0)	1 (25.0)	3 (100)	1 (33.3)	4 (66.7)	1 (16.7)	10 (62.5)	3 (18.8)
白血球数減少	1 (33.3)	0	2 (50.0)	0	3 (100)	1 (33.3)	4 (66.7)	1 (16.7)	10 (62.5)	2 (12.5)
血小板数減少	3 (100)	0	2 (50.0)	0	1 (33.3)	0	3 (50.0)	0	9 (56.3)	0
ALT 増加	1 (33.3)	0	2 (50.0)	1 (25.0)	0	0	2 (33.3)	0	5 (31.3)	1 (6.3)
AST 増加	1 (33.3)	0	2 (50.0)	1 (25.0)	0	0	2 (33.3)	0	5 (31.3)	1 (6.3)
血中 ALP 増加	1 (33.3)	0	3 (75.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	5 (31.3)	0
血中 LDH 増加	0	0	1 (25.0)	0	1 (33.3)	0	2 (33.3)	0	4 (25.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害										
低酸素症	1 (33.3)	0	2 (50.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	4 (25.0)	0
皮膚および皮下組織障害										
発疹	1 (33.3)	0	0	0	0	0	3 (50.0)	1 (16.7)	4 (25.0)	1 (6.3)

重篤な有害事象は、3/16 例 (18.8%) に認められた。内訳は、帯状疱疹、低酸素症及び発疹各 1 例 (6.3%) であった。このうち、帯状疱疹及び発疹は、本薬との関連を否定できなかった。本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

なお、再投与被験者1例において、重篤な有害事象として、B型肝炎が認められ、本薬の投与中止に至った有害事象として、AST増加が認められた。

2) 国内第Ⅱ相試験 (0761-002 試験)

有害事象は、27/27例(100%)に認められ、本薬との関連を否定できなかった有害事象は27/27例(100%)に認められた。発現割合が10%以上の有害事象は下表のとおりである。

0761-002 試験における有害事象 (10%以上、例数 (%))		
SOC PT	全Grade N=27	Grade3 以上 N=27
全体	27 (100)	26 (96.3)
心臓障害		
頻脈	8 (29.6)	0
胃腸障害		
悪心	5 (18.5)	0
嘔吐	5 (18.5)	0
便秘	3 (11.1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
注入に伴う反応	24 (88.9)	1 (3.7)
発熱	23 (85.2)	0
悪寒	16 (59.3)	0
感染症および寄生虫		
鼻咽頭炎	4 (14.8)	0
臨床検査		
リンパ球数減少	26 (96.3)	20 (74.1)
白血球数減少	18 (66.7)	8 (29.6)
好中球数減少	14 (51.9)	5 (18.5)
血小板数減少	14 (51.9)	5 (18.5)
ALT増加	11 (40.7)	2 (7.4)
AST増加	11 (40.7)	2 (7.4)
血中LDH増加	10 (37.0)	3 (11.1)
ヘモグロビン減少	8 (29.6)	1 (3.7)
γ-GTP増加	4 (14.8)	3 (11.1)
血中ALP増加	7 (25.9)	0
血中クレアチニン増加	6 (22.2)	0
血圧上昇	6 (22.2)	0
体重増加	6 (22.2)	0
血中アルブミン減少	5 (18.5)	0
血中ナトリウム減少	4 (14.8)	0
体重減少	4 (14.8)	0
血圧低下	3 (11.1)	0
総蛋白減少	3 (11.1)	0
赤血球数減少	3 (11.1)	0
血中リン減少	3 (11.1)	0
代謝および栄養障害		
低アルブミン血症	7 (25.9)	0
低リン酸血症	5 (18.5)	2 (7.4)
高カルシウム血症	5 (18.5)	1 (3.7)
低カリウム血症	5 (18.5)	1 (3.7)
高尿酸血症	4 (14.8)	0
食欲減退	3 (11.1)	0
神経系障害		
頭痛	3 (11.1)	0
精神障害		
不眠症	4 (14.8)	0

SOC PT	全Grade N=27	Grade3 以上 N=27
腎および尿路障害		
蛋白尿	4 (14.8)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
低酸素症	5 (18.5)	3 (11.1)
皮膚および皮下組織障害		
発疹	14 (51.9)	4 (14.8)
そう痒症	4 (14.8)	1 (3.7)

重篤な有害事象は、6/27 例 (22.2%) に認められた。内訳は、発疹 4 例 (14.8%)、SJS 及び咽頭炎各 1 例 (3.7%) であった。このうち、発疹 4 例及び SJS1 例は、本薬との関連を否定できなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、発疹が 1/27 例 (3.7%) に認められ、本薬との関連が否定できなかった。

3) 海外第 I 相試験 (0761-EU-001 試験)

有害事象は、健康成人で 21/25 例 (84%)、SAR 患者で 11/18 例 (61%) に認められ、本薬との関連を否定できなかった有害事象は健康成人で 17/25 例 (68%)、SAR 患者で 7/18 (39%) に認められた。

2 例以上に発現した有害事象は、健康成人で鼻咽頭炎 9/25 例 (36%)、上腹部痛、下痢、鼻閉、咽喉痛、注射部位知覚異常及び頭痛各 2/25 例 (8%) が認められ、SAR 患者で頭痛 4/18 例 (22%)、鼻咽頭炎 3/18 例 (17%)、悪心 2/18 例 (11%) が認められた。

重篤な有害事象は、健康成人で 1/25 例 (4%) に B 細胞性リンパ腫が認められ、本薬との関連を否定できなかった。SAR 患者では、重篤な有害事象は認められなかった。

また、投与中止に至った有害事象は認められなかった。

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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された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機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (5.3.5.2-1、5.3.5.2-4、5.3.5.2-9) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱 (検査項目の一部未実施) が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、提出された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。

IV. 総合評価

提出された資料から、本薬の「再発又は難治性の CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は忍容可能と考える。本薬は再発又は難治性の CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫に対する新たな治療選択肢の一つとして臨床的意義があると考え。また、機構は、効能・効果、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 24 年 1 月 16 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ポテリジオ点滴静注用 20mg
[一 般 名]	モガムリズマブ (遺伝子組換え)
[申 請 者]	協和発酵キリン株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 4 月 26 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 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、本申請の主要な臨床試験である第 II 相試験 (以下、「0761-002 試験」) で対象とされた、再発又は再燃の CC ケモカイン受容体 4 (以下、「CCR4」) 陽性成人 T 細胞白血病リンパ腫 (以下、「ATL」) 患者において、奏効が得られることは、一定の臨床的意義があると考え、総合最良効果に基づく奏効率を当該患者に対する有効性評価の指標とすることは可能と判断した。

機構は、当該試験の結果から、再発又は再燃の CCR4 陽性 ATL 患者に対する本薬の有効性が期待できると判断した。また、本試験で得られた病型や病変部位別の有効性について、資材等を用いて適切に情報提供すべきと判断した。

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、ATL は中枢神経系浸潤が認められることがあるものの、非臨床試験から本薬の中枢神経系組織への分布が低いことを踏まえると、本薬は中枢神経系における抗腫瘍効果を期待できない可能性があることについて注意喚起すべきである旨の意見が出された。

機構は、専門協議での検討を踏まえ、本薬の髄液への移行に関する検討は実施されておらず、本薬の中枢神経系における効果は不明であることから、当該情報について、製造販売後も公表論文等の情報収集を行い、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必要があると考える。また、非臨床試験における本薬の組織分布に関する成績に加えて、本薬の髄液への移行はこれまで検討されていないことを資材等を用いて適切に情報提供する必要があると判断した。

機構は、上記について適切に対応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。

(2) 安全性について

機構は、提出された臨床試験成績から、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、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、肝機能障害及び心機能障害であると判断した。本薬の使用にあたっては、当該有害事象の発現に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に関する十分な知識と経験のある医師によって、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。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 多剤併用化学療法施行後の患者が投与対象であること、及び ATL 患者では免疫機能が抑制されることが知られていることを踏まえると、本薬の投与対象は造血障害を有する可能性が高いことから、本薬によるリンパ球数減少、好中球数減少、血小板数減少等の血液毒性について注意喚起する必要がある。
- Infusion reaction の予防を目的に前投薬がなされても当該事象の発現割合が高いこと、0761-002 試験では Grade 3 の低酸素血症が発現していることを踏まえると、infusion reaction の発現状況、国内臨床試験において実施された infusion reaction に対する前投薬及び発現時の対処方法について注意喚起する必要がある。
- 皮膚障害が発現した際の投与継続に関する安全性は確立されていないと考えることから、Stevens-Johnson 症候群を含む皮膚障害の発現状況及び対処方法について注意喚起する必要がある。
- 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(以下、「Th2」) や制御性 T 細胞 (以下、「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、引き続き情報収集を行う必要があると考える。なお、以下に示す内容については、製造販売後も更に検討する必要がある。
 - ヘルパー1 型 T 細胞 (以下、「Th1」) と Th2 は、互いに抑制しあうことにより免疫機能を調整することが知られていることを踏まえ、本薬が Th1 の変動に及ぼす影響、及び本薬による Th2 の変動に伴う Th1 と Th2 の比率に及ぼす影響について
 - Treg 数の減少が自己免疫疾患の発症や増悪と関連すること、及び HTLV-1 陽性者では自己免疫疾患の合併率が高いことが知られていることから、本薬と自己免疫疾患の発症や増悪との関連性について
 - ATL 患者において、治療に関連した免疫抑制に伴い血中免疫グロブリン濃度が低下することがあることから、本薬の使用に際して免疫グロブリン製剤を投与する必要性について

機構は、本薬が Th1 と Th2 の比率、自己免疫疾患の発症又は増悪に及ぼす影響、並びに国内臨床試験における血中免疫グロブリン低下の発現状況及び免疫グロブリン製剤の投与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。

- 国内臨床試験では、Th2 は CD4 陽性/CCR4 陽性細胞として本薬投与後における細胞数の推移を測定したものの、Th1 数の推移は測定しておらず、本薬が Th1 と Th2 の比率に及ぼす影響は不明であることから、実施中の臨床試験 (0761-003 試験) 等において慎重に情報収集を行う予定である。
- 本薬が自己免疫疾患の発症又は増悪に及ぼす影響については、0761-002 試験においてサルコイドーシス様反応が 1 例認められたものの、発現から 136 日後に軽快した。また、国内臨床試験に組み入れられた患者のうち、2 例が自己免疫疾患の合併症 (関節リウマチ及び甲状腺機能低下症の合併例が各 1 例) を有していたが、試験実施期間中に当該疾患の悪化は認められなかった。したがって、国内臨床試験の結果からは、本薬と自己免疫疾患の発症又は増悪との関連性は明確になっていない。ただし、現時点では、本薬が自己免疫疾患の発症又は増悪に及ぼす影響に関する検討は十分でないことから、実施中の臨床試験 (0761-003 試験)、製造販売後調査等において情報収集を行う予定である。
- 国内臨床試験において、血中免疫グロブリン値の測定は規定しておらず、血中免疫グロブリン低下について十分に検討できていないが、国内臨床試験において本薬投与後の血中免疫グロブリン低下例は報告されていない。

機構は、以下のように考える。

本薬が Th1 と Th2 の比率に及ぼす影響、本薬と自己免疫疾患の発症又は増悪との関連性に関する申請者の回答は受け入れ可能と考える。

本薬の使用に際して免疫グロブリン製剤を投与する必要性については、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験において Keyhole limpet hemocyanin 及び Tetanus toxoid 感作による T 細胞依存性抗体 (IgG 及び IgM) 産生能に影響は認められていないこと、血中免疫グロブリン値を測定する必要性や血中免疫グロブリンの低下を認めた場合に免疫グロブリン製剤を投与する必要性は、一般的に症例毎に検討されていると考えられることを踏まえ、現時点では本薬の使用に際し、血中免疫グロブリン値の測定や免疫グロブリン製剤の投与を一律に規定する必要はないと考える。

機構は、専門協議での議論及び上記の検討を踏まえ、特に注意を要する有害事象を含む本薬投与時の安全性情報について、添付文書又は資料等を用いて、医療現場に適切に情報提供及び注意喚起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。

(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) における「4. (iii) <審査の概略> (1) 有効性について」及び「4. (iii) <審査の概略> (2) 安全性について」の項での検討を踏まえ、本薬は、CCR4 陽性 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の再発又は再燃患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

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。また、効能・効果及び造血幹細胞移植 (以下、「HSCT」) 施行例に対する本薬の使用について、下記の議論が行われた。

1) 効能・効果について

機構は、審査報告 (1) 「4. (iii) <審査の概略> (4) 効能・効果について」の項に記載した理由から、適切な患者選択が可能となるよう、国内臨床試験の対象となった ATL 患者の病型や予後不良因子の有無等について、添付文書の「臨床成績」の項及び資料を用いて注意喚起及び情報提供を行うことを前提として、本薬の効能・効果を「再発又は再燃」に限定することなく、一次治療抵抗例を含めて「再発又は難治性の 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において、以下の内容を注意喚起する必要があると判断した。

- 本薬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もつ医師又は施設により行うこと。
- CCR4 抗原は、フローサイトメトリー又は免疫組織化学染色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。

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、機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 進行性の ATL は、一旦、寛解に達しても寛解期間が短い患者が多く、「再発又は再燃」と「一次治療抵抗性」を明確に区別することは困難な場合があることを踏まえ、0761-002 試験における ATL 患者に対しての本薬単独投与時の成績から、一次治療抵抗性の ATL 患者に対しても一定の臨床効果が期待される。
- 再発又は再燃の ATL では初発時から疾患の性質が変化することがあり、緩慢な臨床経過から急性型に移行した場合には、本薬投与の適応となると考えられる。

- くすぶり型や予後不良因子を有さない慢性型について、現状では積極的に本薬を選択する根拠はないと考えるものの、ATL 患者に対する標準的な治療法が確立されていない現状においては、当該病型に本薬が使用される可能性があり、また、本薬が当該病型の予後改善に寄与する可能性もあると思われる。

機構は、臨床試験成績が提出されていない病型であるくすぶり型や予後不良因子を有さない慢性型で、結節・腫瘤型皮膚病変を有する ATL を対象とした臨床試験計画について説明を求め、申請者は、当該病型を対象とした臨床試験は計画していない旨を回答した。

機構は、くすぶり型や予後不良因子を有さない慢性型で、結節・腫瘤型皮膚病変を有する患者については、当該患者に対する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。したがって、適切な患者選択がなされるよう、国内臨床試験の対象患者の病型や予後不良因子の有無等について資材等を用いて注意喚起及び情報提供するとともに、国内臨床試験において対象とならなかった病型に対して本薬が使用された場合の有効性及び安全性について、製造販売後調査、公表論文等も含めて情報収集し、新たな知見が得られた場合には適切に情報提供する必要があると考える。

機構は、専門協議での議論から、効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項について、上記のとおり設定するよう指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

2) 造血幹細胞移植例に対する使用について

申請者は、同種 HSCT 施行後の患者に対する本薬の使用について、本薬による Treg 数の減少に伴い免疫抑制作用が減弱する可能性があり、遅発性の移植片対宿主病（以下、「GVHD」）等の発現に対する影響が現時点では不明であることから、当該患者に本薬を使用した場合の有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起する予定である旨を説明した。

機構は、同種 HSCT 施行後の患者に対する本薬の使用について、本薬が Th2 及び Treg を介して免疫に及ぼす影響、及び当該機序に起因した有害事象の発現に及ぼす影響について明確なエビデンスが示されていないことから、現時点では、当該患者を本薬の使用が不適切な患者集団として規定する必要性は低いと判断した。ただし、以下の内容を医療現場に情報提供するとともに、製造販売後での投与経験等の知見を今後も情報収集し、適切に情報提供する必要があると考える。

- Treg と GVHD の関連を示唆する報告（Blood 2011; 118: 5671-80、Blood 2009; 113: 4458-67、Nat Med 2003; 9: 1144-50）を踏まえると、本薬投与後の GVHD 発現等、ヒトにおいて Th2 及び Treg を介した免疫への影響が理論上は考えられること。
- 同種 HSCT 後に投与される免疫抑制剤を始めとした併用薬剤等によっては、当該患者において本薬投与に伴う感染症発現リスクがより高くなる可能性が想定されること。
- 国内臨床試験では当該患者が除外されており、投与経験がないこと。

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、ATL 患者において HSCT は有効性が期待できる治療法の一つであり、HSCT の適応患者に対しては、初発時に限らず再発又は再燃時においても HSCT の施行が検討されることから、本薬投与の後治療として HSCT が施行された際の本薬の有効性及び安全性について、公表論文等の知見を今後も情報収集する必要がある旨の意見が出された。

機構は、本薬を HSCT 施行前に使用した経験について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

0761-002 試験において、本薬投与の後治療として HSCT が施行された例は報告されてい

ない。また、実施中の未治療の ATL 患者を対象とした臨床試験（0761-003 試験）においては、平成 23 年 12 月 19 日時点までに、本薬の後治療として 3 例で HSCT が施行されたが、HSCT の施行が各被験者の全観察期間終了後であり、症例経過等の詳細情報は不明である。

再発又は難治性の ATL 患者における移植前の寛解導入時又は移植前処置として、本薬が使用される可能性はあると考えるが、本薬を HSCT 施行前に使用した経験は極めて限定的であること、また、本薬が Th2 及び Treg を長期間抑制することから、本薬投与後に HSCT が実施された場合に 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、資材等を用いて GVHD 等の移植後合併症に関する注意喚起を行い、製造販売後調査において、本薬を HSCT 施行前に使用した際の安全性について情報収集を行う予定である。なお、移植前の寛解導入療法又は移植前処置として本薬を投与する患者を対象とした臨床試験は計画していない。

機構は、以下のように考える。

HSCT 施行前に本薬を使用することについて、本薬が Th2 及び Treg を介して免疫に及ぼす影響や当該機序に起因した有害事象の発現について明確なエビデンスが示されていないことから、HSCT 施行例に対する本薬の使用と同様に、当該患者を本薬の使用が不適切な患者集団として規定する必要性は低いと考える。ただし、寛解導入療法及び移植前処置として本薬を使用した際の有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られていない旨を情報提供するとともに、HSCT 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、製造販売後調査に加えて、実施中の臨床試験（0761-003 試験）、公表論文等も含めて情報収集し、新たな情報が得られた場合には適切に情報提供する必要があると考える。

以上より、機構は、上記について適切に対応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。

(5) 用法・用量について

機構は、審査報告（1）における「4. (iii) <審査の概略> (5) 用法・用量について」の項での検討を踏まえ、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。」と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において、以下の内容を注意喚起する必要があると判断した。

- 本薬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、本薬投与の 30 分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の前投与を行うこと。
- 投与中は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し、投与再開後、投与中断を要する infusion reaction が再度発現した場合には、直ちに投与を中止し、再投与しないこと。
- 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こと。
- 注射液の調製方法及び点滴時間
本薬の投与時には必要量を注射筒で抜き取り、200mL の日局生理食塩液に添加し、2 時間かけて点滴静注する。

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、専門協議での議論を踏まえ、用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項について、上記のとおり設定するよう指示するとともに、下記の内容を指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

- 実施中の臨床試験（0761-003 試験）において infusion reaction の減少又は軽減を図る目的で規定された副腎皮質ホルモン剤（静注）の前投薬について、当該試験成績に基づく前投薬の必要性に関する検討結果について、また、国内臨床試験における infusion reaction の発現状況、対処方法等について、資材等を用いて適切に情報提供すること。
- 現在行われている本薬と mLSG15 レジメンとの併用試験（0761-003 試験）において、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する有効性及び安全性に関する当該試験成績を入手次第、また、公表論文等を含めて情報収集し、新たな知見が得られた場合には適切に情報提供すること。

(6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、観察期間 8 カ月間、解析予定症例数 600 例として、本薬が投与された全症例を対象とし、主として安全性の確認を目的とした製造販売後調査を計画している。

機構は、提出された製造販売後調査の計画案について検討した結果、審査報告（1）「4. (iii) <審査の概略>（6）製造販売後の検討事項について」の項に記載したとおり、以下のように判断した。

- ① 現時点で得られている本薬の日本人 ATL 患者における安全性情報は限られており、迅速に情報収集する必要があることから、製造販売開始後には一定例数の使用全例を対象とした製造販売後調査を実施する必要があると考える。
- ② 本調査の主な目的は使用実態下における安全性情報の迅速な把握、及び調査結果の迅速な情報提供であることを踏まえ、以下のとおり考える。
 - 調査予定症例数について、使用実態下における安全性情報の把握が可能と考えられる症例数を目標症例数と設定し、その範囲内で有効性情報を補完する調査計画とすることで差し支えない。
 - 適切な時期に中間解析を実施し、医療現場に情報提供するとともに、中間解析結果等を踏まえて、目標症例数や観察期間を含めた調査計画の変更の要否を検討すべきである。
- ③ 観察期間については、本薬の免疫系障害の遷延に関連する有害事象の発現状況を把握できる期間を設定すべきと考えており、申請者は臨床試験で認められた感染症の発現時期から観察期間を 8 カ月（最終投与日から 6 カ月）と設定することで免疫系障害に関連する事象は収集可能と考えられるため、観察期間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。
- ④ 製造販売後調査において設定された調査項目については概ね了承できるが、審査報告（1）「4. (iii) <審査の概略>（6）製造販売後の検討事項について」の項に記載したとおり、申請者が挙げた重点調査項目に追加して収集すべきとした 7 項目について、適切に情報を収集する必要があると考える。

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。

- 本薬の日本人 ATL 患者における安全性情報は限られていることから、製造販売後調査から得られる副作用等の情報を速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。したがって、本調査の目標症例数は、使用実態下における安全性情報の把握を目的として設定し、中間解析の結果を踏まえて、目標症例数を含む調査計画の変更の要否を検討するとともに、更に収集・検討すべき事項が認められた場合には、必要に応じて追加の調査や試験を実施する必要があると考える。
- 本薬に対する過度の期待から、製造販売後、短期間に本薬の投与例が多数に上ることも推測されることから、現時点で得られている有効性及び安全性の情報のみならず、本薬が免疫機能全般に及ぼす影響等、潜在的なリスク等について、医療現場に対し適正に情報を提供するとともに、製造販売直後の情報が速やかに収集されるような体制

を築いておくことが重要であると考える。

- 他の抗悪性腫瘍剤と併用された場合の安全性情報、及び臨床試験に組み入れられなかった病型に使用された場合の安全性情報の収集も必要と考える。
- 本薬投与後に HSCT を実施した症例を可能な限り把握し、移植後の安全性について情報収集すべきと考える。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下のように考える。

上記②に示す内容のとおり、製造販売後調査の予定症例数を再考するとともに、中間解析の実施を含めて調査計画を変更する必要があると判断した。また、上記④に示す内容に加え、他の抗悪性腫瘍剤と併用された場合、本薬投与後に HSCT が実施された場合並びに臨床試験に組み入れられなかった病型に使用された場合の安全性情報が収集可能となるよう調査計画を工夫する必要があると判断した。

以上より、機構は、上記の内容を申請者に指示し、申請者は、調査予定症例数について、使用実態下における安全性情報を迅速に把握することを目的として 300 例に変更し、その他の事項については、指示に従い調査計画を変更する旨を回答した。

機構は、申請者の回答を了承した。

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、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、下記の承認条件を付した上で、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。本薬の再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品に該当すると判断する。

- | | |
|--------------------|--|
| [効能・効果] | 再発又は難治性の CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫 |
| [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。 |
| [承認条件] | 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。 |
| [警告] | 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。 |
| [禁忌] | 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] | <ol style="list-style-type: none">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又は免疫組織化学染色法により検査を行 |

- 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. 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、「臨床試験」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]

1. 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、解熱鎮痛剤等の前投与を行うこと。
2. 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）。
3. 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。
4. 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）。