

## 審議結果報告書

平成 26 年 3 月 4 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 名] 協和発酵キリン株式会社  
[申請年月日] 平成 25 年 7 月 19 日

### [審 議 結 果]

平成 26 年 2 月 28 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請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。

本品目の再審査期間は 10 年とするとされた。

## 審査報告書

平成 26 年 2 月 18 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

### 記

[販 売 名]	ポテリジオ点滴静注 20mg
[一 般 名]	モガムリズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名]	協和発酵キリン株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 25 年 7 月 19 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）20mg を含有する注射用液剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（4）新効能医薬品、（10）その他の医薬品（再審査期間中のもの）
[特 記 事 項]	希少疾病用医薬品（平成 25 年 3 月 15 日付け薬食審査発 0315 第 2 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



## 審査報告 (1)

平成 26 年 1 月 8 日

### I. 申請品目

[販売名]	ポテリジオ点滴静注 20mg
[一般名]	モガムリズマブ (遺伝子組換え)
[申請者名]	協和発酵キリン株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 7 月 19 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) 20mg を含有する注射用液剤
[申請時効能・効果]	<u>再発又は難治性の CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫</u> <u>再発又は難治性の CCR4 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫</u> <u>再発又は難治性の CCR4 陽性の皮膚 T 細胞性リンパ腫</u> (取消線部削除、下線部追加)
[申請時用法・用量]	<u>[CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫]</u> 通常、成人には、モガムリズマブ (遺伝子組換え) として、1 回量 1mg/kg を 1 週間間隔で 8 回点滴静注する。 <u>他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人には、モガムリズマブ (遺伝子組換え) として、1 回量 1mg/kg を 2 週間間隔で 8 回点滴静注する。</u> <u>なお、未治療例に対しては他の抗悪性腫瘍剤と併用すること。</u> <u>[再発又は難治性の CCR4 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫]</u> 通常、成人には、モガムリズマブ (遺伝子組換え) として、1 回量 1mg/kg を 1 週間間隔で 8 回点滴静注する。 <u>[再発又は難治性の CCR4 陽性の皮膚 T 細胞性リンパ腫]</u> 通常、成人には、モガムリズマブ (遺伝子組換え) として、1 回量 1mg/kg を 1 週間間隔で 8 回点滴静注する。 (下線部追加)

### II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

なお、本申請は新効能に係るものであり、「非臨床に関する資料」のうち、薬物動態試験成績及び毒性試験成績は提出されていない。

また、本申請においては、品質に係る資料 (臨床試験に使用した製剤のロット分析結果) も提出されている。本報告書では新効能にかかる事項のみを記載するが、機構において品質に関する審査を行った結果、大きな問題は認められなかった。

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

##### (1) 申請品目の概要

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

本邦において、本薬は「再発又は難治性の CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」を効能・効果として、2012 年 3 月に承認されている。

## (2) 開発の経緯等

海外では、申請者により、■年■月から再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫（以下、「PTCL」）及び皮膚 T 細胞性リンパ腫（以下、「CTCL」）患者を対象とした第 I / II 相試験（KW-0761-001 試験）が実施された。その後、■年■月から再発又は難治性の CCR4 陽性の PTCL 患者を対象とした第 II 相試験（0761-007 試験）、■年■月から再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫（以下、「ATL」）患者を対象とした第 II 相試験（0761-009 試験）、■年■月から再発又は難治性の CTCL 患者を対象とした第 III 相試験（0761-010 試験）が開始された。

なお、2013 年 11 月現在、海外において、本薬の承認を取得又は申請している国又は地域はない。

本邦では、2007 年 2 月から再発又は再燃の CCR4 陽性の ATL、PTCL 及び CTCL 患者を対象とした第 I 相試験（0761-0501 試験）、2010 年 8 月から化学療法未治療の CCR4 陽性の ATL 患者を対象とした第 II 相試験（0761-003 試験）、同年 9 月から再発又は再燃の CCR4 陽性の PTCL 及び CTCL 患者を対象とした第 II 相試験（0761-004 試験）が実施された。なお、申請者は、0761-010 試験に本邦から参加する予定であり、■年■月から患者登録を開始する旨を説明している。

今般、0761-003 試験及び 0761-004 試験を主要な試験成績として、「CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」、「再発又は難治性の CCR4 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫」及び「再発又は難治性の CCR4 陽性の皮膚 T 細胞性リンパ腫」を申請効能・効果とした本薬の承認事項一部変更承認申請がなされたが、「CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」については、  
■  
があつたため、審査の過程において取り下げられた。

なお、本薬は、「末梢性 T 細胞リンパ腫」及び「皮膚 T 細胞性リンパ腫」を予定される効能・効果として、2013 年 3 月に希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号（25 薬）第 298 号）。

## 2. 非臨床に関する資料

### 薬理試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

#### 効力を裏付ける試験

#### CC ケモカイン受容体 4 (CCR4) 陽性のヒト末梢性 T 細胞リンパ腫 (PTCL) に対する抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性 (報告書 d-■-0621)

CC ケモカイン受容体 4 (以下、「CCR4」) 陽性のヒト末梢性 T 細胞リンパ腫 (以下、「PTCL」) 非特定型患者 (1 例) の末梢血単核細胞から単離した CD3 陽性細胞 (ターゲット細胞 (T)) に対するモガムリズマブ (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) (0.1~100µg/mL) による抗体依存性細胞傷害 (以下、「ADCC」) 活性が、健康成人の末梢血単核細胞から単離した CD3 陰性細胞をエフェクター細胞 (E) として、クロム 51 (<sup>51</sup>Cr) release assay (<sup>51</sup>Cr 遊離法) により検討された (E : T = 50 : 1)。その結果、本薬 1µg/mL 以上の濃度で ADCC 活性が認められた。

なお、CCR4 陽性のヒト皮膚 T 細胞性リンパ腫 (以下、「CTCL」) 由来 HH 及び HuT78 細胞株に対して本薬による ADCC 活性が認められること、及び HH 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による腫瘍増殖抑制作用が認められることが確認されている (「平成 24 年 1 月 17 日付け審査報告書 ポテリジオ点滴静注 20mg」参照)。

#### <審査の概略>

機構は、提出された資料から、CCR4 陽性の PTCL 及び CTCL に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

### 3. 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) 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、①固相化したモガムリズマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）、ビオチン標識した本薬及び horse radish peroxidase 標識したアビジンを用いた酵素免疫測定法（以下、「ELISA」）、並びに②固相化したストレプトアビジン、ビオチン標識した本薬及びルテニウム標識した本薬を用いた電気化学発光測定法（以下、「ECLA」）により測定された。なお、初回承認申請時にバリデーション試験報告書が提出された ELISA 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、抗モガムリズマブ抗体の測定値が低く見積もられる可能性があることとされたことから（平成 24 年 1 月 17 日付け審査報告書 ポテリジオ点滴静注 20mg 参照）、ECLA は本薬による抗モガムリズマブ抗体の測定結果に及ぼす影響を低減する新たな定量法として検討された。

#### (2) CC ケモカイン受容体 4 (CCR4) の発現検査法

CC ケモカイン受容体 4（以下、「CCR4」）の発現検査について、末梢血中はフローサイトメトリー（以下、「FCM」）法である協和メデックス社製ポテリジオテスト FCM を用いて、また、腫瘍組織中は免疫組織化学染色（以下、「IHC」）法である協和メデックス社製ポテリジオテスト IHC を用いて確認された。

#### (ii) 臨床薬理試験成績の概要

##### <提出された資料の概略>

CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫（以下、「ATL」）、末梢性 T 細胞リンパ腫（以下、「PTCL」）又は皮膚 T 細胞性リンパ腫（以下、「CTCL」）患者を対象として、本薬単独投与時及び化学療法併用時の本薬の薬物動態（以下、「PK」）が検討された。

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

初発のCCR4陽性のATL患者54例（PK解析対象は29例）を対象に、mLSG15療法\*群に対する本薬とmLSG15療法の併用投与（以下、「本薬/mLSG15療法」）群の安全性等を比較検討することを目的とした非盲検無作為化並行群間比較試験が実施された。

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

本薬/mLSG15療法群の用法・用量は、mLSG15療法に加えて、本薬1.0mg/kgを2週間間隔で、VCAP療法の投与日（第1サイクルはVCAP療法の投与翌日～4日後、第2サイクル以降はVCAP療法の投与3日前～前日）及びVECP療法の投与開始日（VECP療法の投与3日前～前日）を基準として、計8回静脈内投与することとされた。

本薬のC<sub>max</sub>及びC<sub>trough</sub>の平均値は、初回投与後ではそれぞれ15,263及び3,228ng/mL、8回目投与後ではそれぞれ22,814及び9,421ng/mLであり、C<sub>max</sub>及びC<sub>trough</sub>ともに本薬の反復投与により上昇した。

## (2) 国内第Ⅱ相試験 (5.3.5.2-1 : 0761-004 試験<2010年9月~2012年5月>)

再発又は再燃の CCR4 陽性の PTCL 又は CTCL 患者 37 例 (PK 解析対象は 37 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。

本薬の  $C_{max}$  及び  $C_{trough}$  の平均値は、4 回目投与後ではそれぞれ 33,232 及び 20,692ng/mL、8 回目投与後ではそれぞれ 45,941 及び 29,017ng/mL であり、本薬の  $C_{max}$  及び  $C_{trough}$  とともに反復投与により上昇した。

## (3) 母集団薬物動態 (PPK) 解析

0761-003 試験及び 0761-004 試験、並びに初回承認申請時に提出された国内臨床試験 (0761-0501 試験及び 0761-002 試験) において得られた PK データ (99 例、1,273 測定時点) を基に、2-コンパートメントモデルを用いた非線形混合効果モデル法 (NONMEM) により母集団 PK (以下、「PPK」) 解析が実施された。本薬の PK パラメータ (CL 及び中心コンパートメントの分布容積 (以下、「 $V_1$ 」)) に対する共変量として、性別、年齢、Body mass index (以下、「BMI」)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」)、クレアチニンクリアランス、疾患 (ATL 及び ATL 以外 (PTCL 又は CTCL)) 及び mLSG15 療法併用の有無が検討された。

その結果、CL 及び  $V_1$  に対する有意な共変量として、それぞれ ALT 及び BMI が選択され、ALT の増加に伴い本薬の CL が低下すること、及び BMI の増加に伴い体重あたりの  $V_1$  が減少することが推定された。なお、カニクイザルを用いた組織分布試験において、血漿及び血液を除く組織への本薬の分布は投与量の約 5% 程度であり、本薬の組織移行性は低いと考えられたこと等 (「平成 24 年 1 月 17 日付け審査報告書 ポテリジオ点滴静注 20mg」参照) から、本薬が主に血漿及び細胞間液の一部に主に分布すると考えられることを踏まえると、体重あたりの  $V_1$  の減少は、BMI の増加に伴う体重あたりの脂肪組織の割合の増加に起因すると考えられる。

また、PPK 解析において ALT の増加が有意な共変量とされたことを踏まえ、肝機能障害が本薬の PK に及ぼす臨床的意義について、申請者は以下のように説明している。

0761-003 試験及び 0761-004 試験において、ALT が試験実施各施設における基準値の上限 (それぞれ 27~49、及び 27~44IU/L) を超えた患者 (それぞれ 9/29 及び 2/37 例) と施設基準値の上限以下であった患者との間で、有害事象 (皮膚障害、感染症、infusion reaction、腫瘍崩壊症候群、肝機能障害、骨髄抑制、間質性肺疾患及び高血糖) の最悪化時 Grade 別の分布を比較した結果、両者間での分布に明確な差異は認められなかったことから、ALT の増加に伴う本薬の PK の変化が、本薬の安全性に及ぼす影響は大きくないと考える。なお、0761-0501 試験、0761-002 試験、0761-003 試験及び 0761-004 試験では、主たる臓器機能が保持されている患者が対象とされたことから、肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響については明らかでないと考える。

## (4) 抗モガムリズマブ抗体

CCR4 陽性の ATL 患者 29 例 (0761-003 試験) 及び CCR4 陽性の PTCL 又は CTCL 患者 37 例 (0761-004 試験) において、ECLA を用いて抗モガムリズマブ抗体の発現を検討した結果、0761-004 試験の 1 例のみについて、本薬投与開始前のみ抗モガムリズマブ抗体が検出された。当該患者については、本薬投与後のいずれの測定時点においても抗モガムリズマブ抗体は検出されなかったことから偽陽性であった可能性が高い、と申請者は説明している。なお、ELISA を用いて測定した場合、全例で抗モガムリズマブ抗体の発現は認められなかった。

## <審査の概略>

### (1) がん腫間における本薬のPKの差異について

機構は、PTCL 及び CTCL 患者と、既承認効能・効果である ATL 患者における本薬の PK の差異について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

PTCL 又は CTCL 患者を対象とした 0761-004 試験、並びに ATL 患者を対象とした 0761-002 試験から得られた PK データを基に、本薬の PK に及ぼすがん腫の影響を検討した（下表）。その結果、いずれの測定時点においても、がん腫間で血漿中本薬濃度に明確な差異は認められておらず、PTCL 及び CTCL 患者と ATL 患者との間で本薬の PK に明確な差異はないと考える。

血漿中本薬濃度の比較

採血時点	PTCL 及び CTCL 患者 (0761-004 試験)		ATL 患者 (0761-002 試験)	
	患者数	血漿中濃度 (ng/mL)	患者数	血漿中濃度 (ng/mL)
4 回目投与終了時	20	33,232.4±8,253.2	17	28,400.6±8,572.8
5 回目投与前	16	20,692.0±5,975.7	11	17,541.1±8,178.4
8 回目投与終了時	9	45,940.7±9,251.2	5	40,214.5±13,267.8
8 回目投与後 7 日目	9	29,017.4±13,328.6	4	33,638.3±10,572.2
8 回目投与後 28 日目	7	19,357.6±13,088.8	4	16,107.1±6,088.4

平均値±標準偏差

機構は、申請者の説明を了承した。

### (2) 抗モガムリズマブ抗体について

機構は、検体中の本薬が ECLA による抗モガムリズマブ抗体の測定結果に及ぼした影響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。

ECLA による抗モガムリズマブ抗体測定に本薬が及ぼす影響を検討した結果、陽性対照としたウサギ抗モガムリズマブポリクローナル抗体 200、500、1,000 及び 2,000ng/mL の検出が、それぞれ本薬 16、16、32 及び 64µg/mL の共存下において可能であった。なお、陽性対照の濃度について、米国食品医薬品局 (FDA) のドラフトガイダンスにおいて、抗薬物抗体の検出感度として 250~500ng/mL が推奨されていることを踏まえ、ウサギ抗モガムリズマブポリクローナル抗体の最低濃度を 200ng/mL と設定した (Guidance for Industry: Assay Development for Immunogenicity Testing of Therapeutic Proteins (Dec 2009))。本薬が申請用法・用量で投与された 0761-003 試験及び 0761-004 試験において、抗モガムリズマブ抗体の測定時点で得られた 131 検体のうち 45 検体 (34%) の血漿中本薬濃度が 16µg/mL 以上であったことを踏まえると、約 3 割の検体では、推奨検出感度とされた濃度域の抗モガムリズマブ抗体の測定結果に、本薬が影響したと考えられる。以上より、ECLA を用いた抗モガムリズマブ抗体の測定結果に検体中の本薬が影響を及ぼした可能性は否定できないと考える。

機構は以下のように考える。

ECLA を用いた抗モガムリズマブ抗体測定法においても、初回承認申請時にバリデーション試験報告書が提出された ELISA と同様に (「(i) <提出された資料の概略> (1) 抗モガムリズマブ抗体の測定法」の項参照)、臨床濃度域での本薬が抗モガムリズマブ抗体の測定に影響を及ぼす可能性は否定できないと考えることから、0761-003 試験及び 0761-004 試験において得られた、ECLA による抗モガムリズマブ抗体の測定結果を基に、抗モガムリズマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響を評価することは困難であると考え。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は、引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には適切に情報提供する等の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 1 試験及び第 II 相試験 2 試験、並びに海外で実施された第 I / II 相試験 1 試験及び第 II 相試験 1 試験の計 5 試験が提出された。

有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	本申請における主な評価項目
評価	国内	0761-0501	I	再発又は再燃の CCR4 陽性の ATL、PTCL 又は CTCL 患者	16	本薬 0.01、0.1、0.5 及び 1.0mg/kg を 1 週間間隔で 4 回静脈内投与	安全性 PK
		0761-003	II	初発の CCR4 陽性の ATL 患者	54 ①25 ②29	① mLSG15療法群 ② 本薬 /mLSG15 療法群 : mLSG15 療法に加えて、VCAP 療法投与日及び VECF療法投与開始日を基準として、本薬1.0mg/kgを2週間間隔で8回静脈内投与	安全性 PK
		0761-004	II	再発又は再燃の CCR4 陽性の PTCL 又は CTCL 患者	38	本薬 1.0mg/kg を 1 週間間隔で 8 回静脈内投与	有効性 安全性 PK
参考	海外	KW-0761-001	I / II	再発又は難治性の PTCL 又は CTCL 患者	42	本薬 0.1、0.3 及び 1.0mg/kg を 1 週間間隔で 4 回静脈内投与後、2 週間間隔で静脈内投与	安全性
		KW-0761-002	II	再発又は難治性の PTCL 又は CTCL 患者	1	本薬1.0mg/kgを1週間間隔で4回静脈内投与後、2週間間隔で静脈内投与	安全性

ATL: 成人 T 細胞白血病リンパ腫、PTCL: 末梢性 T 細胞リンパ腫、CTCL: 皮膚 T 細胞性リンパ腫、PK: 薬物動態、mLSG15 療法の用法・用量については「(ii) <提出された資料の概略> (1) 国内第 II 相試験」の項参照

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。国内第 I 相試験 (0761-0501 試験) については、前回の承認申請時に提出された試験成績の結果から変更がないことから (平成 24 年 1 月 17 日付け審査報告書 ポテリジオ点滴静注 20mg) 参照)、当該試験の概略については記載を省略した。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 等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) 国内臨床試験

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

初発の CCR4 陽性の ATL 患者 (目標症例数: 44 例、各群 22 例) を対象に、mLSG15 療法群に対する本薬/mLSG15 療法群の有効性及び安全性を比較検討することを目的とした非盲検無作為化並行群間比較試験が、国内 19 施設で実施された。

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

本試験に登録された 54 例 (mLSG15 療法群: 25 例、本薬/mLSG15 療法群: 29 例) のうち、治験薬が投与されなかった mLSG15 療法群の 1 例を除く 53 例が安全性解析対象とされた。

安全性について、投与期間中及び最終投与後 28 日以内の死亡は、本薬/mLSG15 療法群で

2例に認められた。これらの患者の死因は、敗血症性ショック及び病勢進行各1例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

## 2) 国内第Ⅱ相試験 (5.3.5.2-1 : 0761-004 試験<2010年9月~2012年5月>)

再発又は再燃\*のCCR4陽性のPTCL又はCTCL患者(目標症例数:35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15施設で実施された。

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

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。また、本薬8回投与により最良総合効果が奏効と判定された患者において、再発又は再燃が認められた場合には、本薬1.0mg/kgを1週間間隔で更に8回まで静脈内投与(以下、「再投与」)することが可能とされた。

本試験に登録された38例のうち、本薬が投与されなかった1例を除く37例が有効性及び安全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腫瘍縮小効果(本薬の最終投与終了後4カ月までの最良総合効果、中央判定(抗腫瘍効果判定委員会))は下表のとおりであった。

腫瘍縮小効果(最良総合効果、中央判定)

最良総合効果*	例数 (%)
	37例
CR	4 (10.8)
CRu	1 (2.7)
PR	8 (21.6)
SD	13 (35.1)
PD	11 (29.7)
NE	0
奏効例(奏効率 [95%信頼区間] (%))	13 (35.1 [20.2, 52.5])

奏効: CR+CRu+PR、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

\*: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。総合効果の判定は、次の①~⑧の評価結果を基に「総合効果判定表」(下表)に従い判定を行う。①標的病変の効果判定(CR:2方向積和の縮小率が75%以上、かつ腫大リンパ節がなく、節外性病変がすべて消失、CRu:2方向積和の縮小率が75%以上であるが病変が残存する、PR:2方向積和の縮小率が50%以上75%未満、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%以上又は新たな節性病変・節外性病変の出現)、②節性非標的病変の効果判定、③節外性非標的病変の効果判定、④皮膚病変の効果判定(Severity-Weighted Assessment Tool改訂版(以下、「mSWAT」)による評価)、⑤肝腫大、脾腫の効果判定、⑥末梢血病変の評価(異常リンパ球の評価)、⑦骨髄浸潤の評価、⑧新病巣の出現

総合効果判定表

総合効果	標的 病変	非標的病変		皮膚 病変	肝腫大脾腫	末梢血 病変	骨髓浸潤	新病変
		節性	節外性					
CR	CR	正常	消失	CR	消失	CR	陰性	なし
CRu	CR	正常	消失	CR	消失	CR	不確定	なし
	CRu	正常	消失	CR	消失	CR	陰性又は不確定	なし
PR	CR	正常	消失	CR	消失	CR	陽性	なし
	CRu	正常	消失	CR	消失	CR	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	PR	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	PD	陰性化後の陽性	あり
NE	—	評価 不能	評価 不能	—	評価 不能	—	—	—

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

安全性について、投与期間中及び最終投与後 28 日以内の死亡は、1 例に認められた。当該患者の死因は病勢進行であり、本薬との因果関係は否定された。

#### <参考資料>

##### (1) 海外臨床試験

##### 1) 海外第 I / II 相試験 (5.3.5.2-5 : KW-0761-001 試験< 年 月 ~ 年 月 >)

再発又は難治性（再燃含む）の PTCL 又は CTCL 患者（目標症例数：最大 47 例、第 I 相部分：最大 18 例、第 II 相部分：最大 29 例）を対象に、本薬の安全性及び有効性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 5 施設で実施された。

用法・用量は、第 I 相部分では本薬 0.1、0.3 及び 1.0mg/kg を 1 週間間隔で 4 回静脈内投与後に 2 週間休薬し、以後は PD の確定又は他の中止基準に抵触するまで 2 週間間隔で静脈内投与することとされた。CR と判定された場合には更に 4 回の追加投与が可能とされた。

第 II 相部分では、第 I 相部分で決定した推奨用量で本薬が投与され、投与スケジュールは第 I 相部分と同様とされた。

本試験に登録された 42 例（第 I 相部分：9 例、第 II 相部分：33 例）全例に本薬が投与され、安全性解析対象とされた。

安全性について、投与期間中及び最終投与後 30 日以内の死亡は、3 例に認められた。これらの死亡例のうち、病勢進行による死亡 2 例を除く患者の死因は気管支肺炎 1 例であり、本薬との因果関係は否定された。

##### 2) 海外第 II 相試験 (5.3.5.2-7 : KW-0761-002 試験< 年 月 ~ 年 月 >)

KW-0761-001 試験で CR と判定された後に再発した PTCL 又は CTCL 患者（目標症例数は設定されなかった）を対象に、本薬の再投与時の安全性及び有効性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 1 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 4 回静脈内投与後に 2 週間休薬した時点で PR 又は SD と判定された場合には、PD の確定又は他の中止基準に抵触するまで 2 週間間隔で静脈内投与することとされた。CR と判定された場合には更に 4 回の追加投与後に中止することとされた。

本試験には 1 例（CTCL 患者）が登録され、当該患者では本薬が計 22 回投与された。

安全性について、試験期間中に死亡は認められなかった。

#### <審査の概略>

##### (1) 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、再発又は再燃の CCR4 陽性の PTCL 又は CTCL 患

者が対象の国内第Ⅱ相試験（0761-004 試験）について、本薬の有効性及び安全性の結果を評価する方針とした。また、審査の過程において、「CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」に係る申請効能・効果が取り下げられたことから（「1. (2) 開発の経緯等」の項参照）、初発の CCR4 陽性の ATL 患者が対象の国内第Ⅱ相試験（0761-003 試験）について、本薬の安全性の結果を評価した。

## (2) 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 陽性の PTCL 及び CTCL 患者に対して、本薬の一定の有効性は示されていると判断した。

### 有効性の評価項目及び有効性評価結果について

申請者は、0761-004 試験における有効性の評価項目について、以下のように説明している。

効果判定基準について、ATL、PTCL 又は CTCL 患者を対象とした第Ⅰ相試験である 0761-0501 試験において、National Comprehensive Cancer Network（以下、「NCCN」）、日本臨床腫瘍研究グループ（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等を参考として、主に ATL の判定基準が作成され、加えて CTCL の抗腫瘍効果判定基準として用いられる Physician's Global Assessment of Clinical Condition（J Clin Oncol 2001; 19: 2456-71）を参考として、皮膚病変の判定基準を作成した。

0761-004 試験では、より客観的に皮膚病変に対する効果を評価できるように、mSWAT に準じて評価することとした。加えて CTCL については、菌状息肉症（以下、MF）及びセザリリー症候群（以下、「SS」）の臨床評価を行う際の標準的な評価基準とされる Global Response Score（J Clin Oncol 2011; 29: 2598-607）に基づく評価を実施することとした。また、mSWAT による皮膚病変の効果判定を含む抗腫瘍効果判定基準に従った最良総合効果を主要評価項目として設定した。

また、申請者は、再発又は再燃の PTCL 及び CTCL 患者に対する本薬の有効性について、以下のように説明している。

0761-004 試験における有効性について、PTCL 及び CTCL の奏効率 [95%信頼区間（以下、「CI」）] は、それぞれ 34.5%（10/29 例） [17.9%, 54.3%] 及び 37.5%（3/8 例） [8.5%, 75.5%] であった。病変部位別の奏効率は、標的病変で 33.3%（11/33 例）、皮膚病変で 58.3%（7/12 例）、末梢血病変で 100%（1/1 例）であった。組織型別の奏効率は、下表のとおりであった。

0761-004試験における組織型別の腫瘍縮小効果（最良総合効果、中央判定）

組織型	例数 (%)	最良総合効果 (例数)						奏効例 (奏効率 (%))
		CR	CRu	PR	SD	PD	NE	
PTCL								
PTCL-NOS	16 (55.2)	1	0	2	6	7	0	3 (18.8)
AITL	12 (41.4)	3	0	3	3	3	0	6 (50.0)
ALK陰性ALCL	1 (3.4)	0	1	0	0	0	0	1 (100)
CTCL								
MF	7 (87.5)	0	0	2	4	1	0	2 (28.6)
CD30陽性PCLPDs	1 (12.5)	0	0	1	0	0	0	1 (100)

奏効：CR+CRu+PR、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、PTCL：末梢性 T 細胞リンパ腫、PTCL-NOS：末梢性 T 細胞リンパ腫 非特定期型、AITL：血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫、ALK 陰性 ALCL：未分化リンパ腫リン酸化酵素陰性未分化大細胞型リンパ腫、CTCL：皮膚 T 細胞性リンパ腫、MF：菌状息肉症、CD30 陽性 PCLPDs：皮膚原発 CD30 陽性 T 細胞リンパ増殖異常症

PTCL 患者に対しては多剤併用化学療法による治療が行われているものの、生存期間の延長が期待できる治療法はなく、PTCL 患者において奏効が得られること自体に臨床的意義があると考え。化学療法歴を有する PTCL 患者に対して海外で使用が推奨されている pralatrexate 及び romidepsin (いずれの薬剤も本邦未承認) における奏効率は、それぞれ 29 及び 25% との報告があり (J Clin Oncol 2011; 29: 1182-9, J Clin Oncol 2012; 30: 631-6)、外部対照との比較に留まるものの、0761-004 試験で得られた PTCL 患者における奏効率 34.5% は、pralatrexate 及び romidepsin の有効性と遜色のない結果であったと考える。

CTCL 患者では疼痛、そう痒症、疲労感、睡眠障害等の随伴症状等により QOL が著しく低下していることが知られていることから (J Clin Oncol 2011; 29: 2598-607)、CTCL 病変の消失は CTCL 患者の QOL を改善させる可能性がある。また、全身療法施行後の、他に標準的な治療のない CTCL 患者に対する治療選択肢の一つとしてポリノスタットが承認されているものの、全身療法による治療歴を有する CTCL 患者に対して生存期間の延長が期待できる治療法はなく、CTCL 患者において奏効が得られること自体に臨床的意義があると考え。0761-004 試験において、mSWAT による皮膚病変の効果判定を含む抗腫瘍効果判定基準に基づく最良総合効果判定及び Global Response Score に基づく最良総合効果判定での奏効率 [95%CI] は、それぞれ 37.5% (3/8 例) [8.5%, 75.5%] 及び 50% (4/8 例) [15.7%, 84.3%] であり、一定の有効性が示されたと考える。なお、再発又は難治性の CTCL (MF 及び SS) 患者を対象として、本薬とポリノスタットの有効性及び安全性を比較することを目的とした第Ⅲ相試験 (0761-010 試験) が実施中であり、           年頃に主要評価項目である無増悪生存期間の解析結果が得られる予定である。

機構は、以下のように考える。

日本人患者を含め、再発又は再燃の CCR4 陽性の PTCL 又は CTCL 患者において、本薬投与により奏効が認められており、本薬の一定の有効性は示されていると判断した。

### (3) 安全性について (有害事象については、「(iv) 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照)

機構は、以下に示す検討の結果、本薬を投与する際に注意を要する有害事象は、初回承認時 (「平成 24 年 1 月 17 日付け審査報告書 ポテリジオ点滴静注 20mg」参照) に本薬投与に伴う特徴的な有害事象と判断した事象 (血液毒性 (骨髄抑制)、infusion reaction、感染症・免疫系障害、皮膚障害、腫瘍崩壊症候群、肝機能障害及び心機能障害) に加えて、間質性肺疾患及び高血糖の発現であると判断した。

また、機構は、本薬を再発又は再燃の CCR4 陽性の PTCL 又は CTCL 患者に使用する場合においても、造血器悪性腫瘍の治療に関する十分な知識と経験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、再発又は再燃の CCR4 陽性の PTCL 又は CTCL 患者に対する本薬の使用経験は限られていることから、製造販売後に更なる安全性情報の収集が必要であると考える。

### 1) 再発又は再燃の CCR4 陽性の PTCL 及び CTCL 患者における本薬の安全性プロファイル

再発又は再燃の CCR4 陽性の PTCL 又は CTCL 患者を対象とした 0761-004 試験、並びに再発又は再燃の CCR4 陽性の ATL 患者を対象とした 0761-002 試験における安全性の概要は下表のとおりであった。

### 安全性の概要

	例数 (%)	
	0761-004 試験	0761-002 試験
	37 例	27 例
全有害事象	37 (100)	27 (100)
死亡に至った有害事象	1 (2.7)	0
死亡を除く重篤な有害事象	12 (32.4)	6 (22.2)
Grade 3 以上の有害事象	32 (86.5)	26 (96.3)
治験薬と因果関係がある有害事象	36 (97.3)	27 (100)
治験薬の投与中止に至った有害事象	2 (5.4)	1 (3.7)

申請者は、再発又は再燃の CCR4 陽性の PTCL 又は CTCL 患者と既承認効能・効果である再発又は難治性の ATL 患者との間での安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

再発又は再燃の CCR4 陽性の PTCL 又は CTCL 患者を対象とした 0761-004 試験で認められた有害事象 (MedDRA SOC) は、臨床検査 36/37 例 (97.3%)、皮膚及び皮下組織障害 21/37 例 (56.8%)、一般・全身障害及び投与部位の状態 17/37 例 (45.9%)、感染症及び寄生虫症 16/37 例 (43.2%) 等であり、これらの有害事象の発現頻度や重症度、発現時期について、既承認効能・効果である再発又は難治性の ATL 患者における発現状況 (「平成 24 年 1 月 17 日付け審査報告書 ポテリジオ点滴静注 20mg」参照) と明らかな差異は認められなかった。

また、申請者は、評価資料として提出した 0761-003 試験を基に、初発の CCR4 陽性の ATL 患者における安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

0761-003 試験の mLSG15 療法群及び本薬/mLSG15 療法群での有害事象の発現状況は下表のとおりであった。mLSG15 療法群と比較して本薬/mLSG15 療法群で発現率が 20% 以上高い有害事象は、丘疹性皮疹、紅斑性皮疹、口腔咽頭痛及び発熱であった。このうち丘疹性皮疹及び紅斑性皮疹は本薬/mLSG15 療法群でのみ認められ、また Grade 3 以上への悪化が多く認められた。皮膚障害以外に、本薬/mLSG15 療法群でのみ認められた Grade 3 以上の有害事象は、発熱、体重減少、下痢、高血糖、間質性肺疾患及びサイトメガロウイルス (以下、「CMV」) 感染であった。上記以外で、mLSG15 療法群と比較して本薬/mLSG15 療法群で 10% 以上高い Grade 3 以上の有害事象として、食欲減退、リンパ球数減少、貧血、血小板数減少及び白血球数減少が認められた。

#### mLSG15 療法群と比較して本薬/mLSG15 療法群で 全 Grade の発現率が 10% 以上高かった有害事象 (0761-003 試験)

基本語 (MedDRA/J version15.1)	例数 (%)			
	本薬/mLSG15 療法群		mLSG15 療法群	
	29 例		24 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
発熱	24 (82.8)	4 (13.8)	15 (62.5)	0
食欲減退	23 (79.3)	8 (27.6)	15 (62.5)	3 (12.5)
体重減少	20 (69.0)	1 (3.4)	13 (54.2)	0
下痢	15 (51.7)	1 (3.4)	10 (41.7)	0
頭痛	14 (48.3)	0	7 (29.2)	0
嘔吐	13 (44.8)	0	8 (33.3)	0
高血糖	13 (44.8)	4 (13.8)	7 (29.2)	0
浮腫	10 (34.5)	0	5 (20.8)	0
丘疹性皮疹	12 (41.4)	6 (20.7)	0	0
血中リン減少	8 (27.6)	3 (10.3)	3 (12.5)	1 (4.2)
血中乳酸脱水素酵素増加	7 (24.1)	0	3 (12.5)	0
血圧上昇	7 (24.1)	5 (17.2)	2 (8.3)	2 (8.3)

基本語 (MedDRA/J version15.1)	例数 (%)			
	本薬/mLSG15 療法群 29 例		mLSG15 療法群 24 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
悪寒	7 (24.1)	0	2 (8.3)	0
発疹	6 (20.7)	1 (3.4)	2 (8.3)	0
紅斑性皮疹	8 (27.6)	2 (6.9)	0	0
口腔咽頭痛	8 (27.6)	0	0	0
血中カリウム増加	6 (20.7)	0	1 (4.2)	0
鼻出血	6 (20.7)	0	1 (4.2)	0
そう痒症	6 (20.7)	0	1 (4.2)	1 (4.2)
低カリウム血症	5 (17.2)	2 (6.9)	1 (4.2)	1 (4.2)
CMV 感染	4 (13.8)	2 (6.9)	0	0
振戦	4 (13.8)	0	0	0
上腹部痛	3 (10.3)	0	0	0
口唇炎	3 (10.3)	0	0	0
間質性肺疾患	3 (10.3)	3 (10.3)	0	0
タンパク尿	3 (10.3)	0	0	0
紫斑	3 (10.3)	0	0	0
注入部位血管外漏出	3 (10.3)	0	0	0

CMV：サイトメガロウイルス

機構は、以下のように考える。

再発又は再燃の CCR4 陽性の ATL 患者（「平成 24 年 1 月 17 日付け審査報告書 ポテリジオ点滴静注 20mg」参照）と、0761-004 試験の対象とされた再発又は再燃の CCR4 陽性の PTCL 又は CTCL 患者との間で、有害事象の発現状況に明らかな差異はなく、再発又は再燃の CCR4 陽性の PTCL 又は CTCL 患者において新たに注目すべき安全上の懸念は認められないことを確認した。しかしながら、初発の CCR4 陽性の ATL 患者を対象とした 0761-003 試験の本薬/mLSG15 療法群のみで認められた Grade 3 以上の有害事象のうち、間質性肺疾患は初回承認時には認められておらず、また高血糖は 0761-002 試験で 1 例（Grade 3）が認められたのみであり、本薬を投与するには注意が必要であると考え（「2）間質性肺疾患」及び「3）高血糖」の項参照）。また、初回承認時に既承認疾患において注意を要すると判断した有害事象のうち、骨髄抑制、感染症・免疫系障害及び皮膚障害については、0761-003 試験の本薬/mLSG15 療法群で、mLSG15 療法群と比較して、Grade 3 以上への悪化例がより高頻度に認められており、資材等を用いて適切に情報提供する必要があると考える。

## 2) 間質性肺疾患

申請者は、本薬投与による間質性肺疾患の発現状況について、以下のように説明している。

0761-003 試験の本薬/mLSG15 療法群において、間質性肺疾患（Grade 3）2/29 例（6.9%）及び間質性肺疾患（Grade 4）・肺臓炎（Grade 3）1/29 例（3.4%）が認められ、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。なお、間質性肺疾患（Grade 3）1 例を除く 2 例については重篤とされた。当該 3 例において、間質性肺疾患（Grade 3）1 例は未回復であり、その他の患者は軽快又は回復した。また、間質性肺疾患の発現までの期間及び持続期間は、それぞれ 97～284 日及び 52～667 日であった。また、mLSG15 療法群において間質性肺疾患は認められなかった。0761-004 試験において肺臓炎（Grade 2）1/37 例（2.7%）が認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。当該患者は重篤とされ、また、間質性肺疾患の発現までの期間及び持続期間は、それぞれ 10 日及び 33 日であった。0761-003 試験及び 0761-004 試験において、投与中止に至った有害事象は認められなかった。

製造販売後の自発報告として、ATL 患者において本薬との因果関係が否定できない間質性肺疾患 1 例が認められ、当該患者では本薬の初回投与後に間質性肺疾患を発現したものの、本薬の投与は継続され、副腎皮質ホルモン剤による治療により回復した。

機構は、以下のように考える。

本薬との因果関係が否定できない重篤な間質性肺疾患等が、0761-003 試験の本薬/mLSG15 療法群のみ、及び 0761-004 試験で認められていることから、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部画像検査を実施する等、間質性肺疾患に対する注意が必要であると考え。また、これまでに得られている間質性肺疾患等の発現状況について、添付文書等を用いて適切に注意喚起する必要があると考え。

### 3) 高血糖

申請者は、本薬投与による高血糖の発現状況について、以下のように説明している。

0761-003 試験の本薬/mLSG15 療法群において、高血糖 12/29 例（41.4%）、耐糖能障害、血中ブドウ糖増加、糖尿病及び高血糖・2 型糖尿病各 1/29 例（3.4%）が認められ、このうち高血糖 3 例、糖尿病及び高血糖・2 型糖尿病各 1 例が Grade 3 以上の有害事象であった。投与中止に至った有害事象は認められなかった。また、これらの事象の発現症例 16 例のうち、高血糖、糖尿病又は耐糖能異常を合併する 5 例における重症度は、Grade 4 が 1 例、Grade 3 及び 2 が各 2 例であった。また、mLSG15 療法群では、高血糖 7/24 例（29.2%）が認められ、Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。なお、JCOG により実施された、初発の ATL 患者を対象とした非盲検無作為化比較試験（JCOG9801 試験）の mLSG15 療法群で、Grade 3 以上の高血糖が 7/57 例（13%）で認められ、mLSG15 療法に含まれる副腎皮質ホルモン剤の影響が高血糖発現の要因の一つと考えられている（J Clin Oncol 2007; 25: 5458-64）。

0761-004 試験では、高血糖 2/37 例（5.4%）、血中ブドウ糖増加 1/37 例（2.7%）が認められ、このうち高血糖 1 例は Grade 3 以上の有害事象であった。投与中止に至った有害事象は認められなかった。なお、製造販売後の自発報告において、重篤な高血糖は認められず、ATL 患者において本薬との因果関係が否定できない高血糖（非重篤）が認められた。

機構は、以下のように考える。

0761-003 試験において、Grade 3 以上の高血糖等の有害事象は本薬/mLSG15 療法群でのみ認められたこと、高血糖等を合併していた症例で重症度が高くなる傾向が認められたことから、これまでに得られている高血糖等の発現状況については、添付文書等を用いて適切に注意喚起すべきと考える。

### 4) infusion reaction

申請者は、0761-002 試験、0761-003 試験及び 0761-004 試験で認められた「注入に伴う反応」と添付文書等で用いている infusion reaction は同義である、と説明している。

機構は、初回承認時（「平成 24 年 1 月 17 日付け審査報告書 ポテリジオ点滴静注 20mg」参照）に、前投与することの必要性が明確とならなかった副腎皮質ホルモン剤（静注）について、0761-003 試験及び 0761-004 試験で前投与として副腎皮質ホルモン剤（静注）が追加して規定された経緯、及び infusion reaction の発現状況について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

急性輸注反応及びサイトカイン放出症候群を減少又は軽減することを目的として、本薬投与 30 分前に抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を内服することとされた 0761-002 試験では、infusion reaction 24/27 例（88.9%）が認められた。当該事象の発現時期は全例で本薬の初回投与時であり、2 回目投与以降にも発現したのは 3 例のみであった。これらの infusion reaction の発現例では、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤に加えて副腎皮質ホルモン剤（静注）等による処置により速やかな軽快が認められたことから、副腎皮質ホルモン剤（静注）を前投与に追加することにより、infusion reaction の減少又は軽減につながる可能性があると考えられた。以上のことから、0761-003 試験及び 0761-004 試験では、本薬初回投与 30 分前に副腎皮質ホルモン剤（静注）を投与することが治験実施計画書に規定された。なお、本薬の 2



回目以降の投与に際しても、副腎皮質ホルモン剤（静注）の前投与は可能と規定された。

infusion reaction の発現状況は、0761-003 試験の本薬/mLSG15 療法群で 13/29 例 (44.8%)、0761-004 試験で 9/37 例 (24.3%) であった。また、Grade 3 以上の infusion reaction として、0761-003 試験で血圧上昇及び酸素飽和度低下各 1/29 例 (3.4%) が認められ、0761-004 試験では認められなかった。なお、0761-002 試験では Grade 3 以上の infusion reaction として低酸素症 3/27 例 (11.1%) が認められた。

機構は、以下のように考える。

副腎皮質ホルモン剤（静注）の前投与が必須とされた 0761-003 試験及び 0761-004 試験では、当該前投与の規定がなかった 0761-002 試験と比較して、infusion reaction の発現率が低下したことから、本薬投与に際して副腎皮質ホルモン剤を前投与に追加することは受け入れ可能と考える。したがって、0761-003 試験及び 0761-004 試験における副腎皮質ホルモン剤の前投薬に関する規定について、添付文書等を用いて情報提供することが適切であると判断した（「(5) 用法・用量について」の項参照）。

#### (4) 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は「再発又は難治性の CCR4 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫」及び「再発又は難治性の CCR4 陽性の皮膚 T 細胞性リンパ腫」と設定されていた（「1. (2) 開発の経緯等」の項参照）。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項では、以下の旨を注意喚起する予定であると、申請者は説明していた。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 再発又は難治性の CCR4 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫又は皮膚 T 細胞性リンパ腫の場合、臨床試験に組み入れられた患者の病理組織学的な分類等について、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。

機構は、「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」、並びに本項における以下の検討の結果、本薬の効能・効果を申請どおり「再発又は難治性の CCR4 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫」及び「再発又は難治性の CCR4 陽性の皮膚 T 細胞性リンパ腫」と設定し、また、効能・効果に関連する使用上の注意の項では上記の旨を記載し、注意喚起することが適切であると判断した。

#### 1) 各種診療ガイドライン及び教科書における本薬の臨床的位置付けについて

機構は、国際的な臨床腫瘍学の代表的な教科書及び国内外の診療ガイドラインにおいて、再発又は難治性の CCR4 陽性の PTCL 又は CTCL に対する本薬の投与については記載されていないことを確認した。

また、機構は、再発又は難治性の CCR4 陽性の PTCL 及び CTCL に対する本薬の臨床的位置付けについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

PTCL に対する治療は、初回治療としてシクロホスファミド、ドキシソルビシン、ビンクリスチン及びプレドニゾロン併用投与 (CHOP 療法) 等のアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法が主に行われているが生存期間の延長が期待できる治療法はない。また、化学療法歴を有する PTCL に対して海外で使用が推奨されている薬剤の多く (pralatrexate 等) は本邦未承認であり、既治療の PTCL 患者に対する本邦での治療選択肢は極めて限られている。

CTCL に対する治療は、皮膚リンパ腫診療ガイドライン（以下、「国内ガイドライン」、日皮会誌 2012; 122: 1513-31）を参考として行われているが、国内ガイドラインで使用が推

奨されるインターフェロン製剤及びレチノイド製剤は、本邦では CTCL に対する効能・効果を有していない。また、ボリノスタットが CTCL 治療薬として承認されており、NCCN Non-Hodgkin's Lymphomas Clinical Practice Guidelines in Oncology (v.2.2013) では、全身治療の選択肢の一つとして掲載されているものの、生存期間の延長が期待できる CTCL に対する標準的な治療法はない。

0761-004 試験から、再発又は難治性の CCR4 陽性の PTCL 又は CTCL 患者に対する本薬の一定の有効性が示され、管理可能な安全性プロファイルが確認されたことから、本薬は再発又は難治性の CCR4 陽性の PTCL 又は CTCL 患者における治療選択肢の一つとなると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 2) PTCL 及び CTCL における組織型について

0761-004 試験においては、以下の組織型が PTCL 又は CTCL として組入れ基準に設定されていた。0761-004 試験に組み入れられた組織型は、PTCL 29 例 (78.4%) 及び CTCL 8 例 (21.6%) であり、その内訳は、PTCL について、PTCL-非特定型 (以下、「PTCL-NOS」) 16 例、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫 (以下、「AITL」) 12 例及び未分化リンパ腫リン酸化酵素 (以下、「ALK」) 陰性未分化大細胞型リンパ腫 (以下、「ALCL」) 1 例、また CTCL について、MF 7 例及び皮膚原発 CD30 陽性 T 細胞リンパ増殖異常症 (CD30 陽性 PCLPDs) 1 例であった。

### 0761-004 試験の組入れ基準に設定されていた PTCL 又は CTCL の組織型

#### PTCL

節外性 NK/T 細胞リンパ腫 鼻型 (NKTCL-鼻型)  
腸症型 T 細胞リンパ腫 (EATL)  
肝脾型 T 細胞リンパ腫 (HSTL)  
皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫 (SPTCL)  
末梢性 T 細胞リンパ腫 非特定型 (PTCL-NOS)  
血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫 (AITL)  
未分化リンパ腫リン酸化酵素陽性未分化大細胞型リンパ腫 (ALK 陽性 ALCL)  
未分化リンパ腫リン酸化酵素陰性未分化大細胞型リンパ腫 (ALK 陰性 ALCL)

#### CTCL

菌状息肉症 (MF)  
セザリー症候群 (SS)  
皮膚原発 CD30 陽性 T 細胞リンパ増殖異常症 (CD30 陽性 PCLPDs)  
皮膚原発  $\gamma\delta$ T 細胞リンパ腫  
皮膚原発 CD8 陽性劇症型表皮向性細胞傷害性 T 細胞リンパ腫  
皮膚原発 CD4 陽性小型/中型 T 細胞リンパ腫

機構は、0761-004 試験に組み入れられなかった組織型に対する本薬の有効性及び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。

0761-004 試験に組み入れられなかった組織型のうち、SS については、KW-0761-001 試験において 19 例が組み入れられた。このうち有効性解析対象とされた SS 患者に対する奏効率は 47.1% (8/17 例) であった。また、節外性 NK/T 細胞リンパ腫 鼻型 (以下、「NKTCL-鼻型」)、腸症型 T 細胞リンパ腫 (以下、「EATL」)、肝脾型 T 細胞リンパ腫 (以下、「HSTL」)、皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫 (以下、「SPTCL」)、ALK 陽性 ALCL、皮膚原発  $\gamma\delta$ T 細胞リンパ腫、皮膚原発 CD8 陽性劇症型表皮向性細胞傷害性 T 細胞リンパ腫、及び皮膚原発 CD4 陽性小型/中型 T 細胞リンパ腫については、結果的に組入れはなかったことから、本薬の有効性の結果は得られてない。

なお、各組織型における CCR4 陽性率について、公表文献では NKTCL-鼻型 0 (0/5 例) ~3.7% (1/27 例)、EATL 0 (0/24 例) ~100% (2/2 例)、HSTL 0% (0/1 例)、SPTCL 100%

(1/1 例)、ALK 陽性 ALCL 4.2 (1/24 例) ~100% (5/5 例)、及び皮膚原発 CD8 陽性劇症型表皮向性細胞傷害性 T 細胞リンパ腫 0 (0/5 例) ~100% (1/1 例) との報告がある (Histopathology 2011; 58: 395-407、Am J Surg Pathol 2006; 30: 1111-9 等)。皮膚原発  $\gamma\delta$ T 細胞リンパ腫及び皮膚原発 CD4 陽性小型/中型 T 細胞リンパ腫における CCR4 陽性率は不明である。

機構は、以下のように考える。

0761-004 試験に組み入れられなかった組織型に対する本薬の投与経験は、KW-0761-001 試験における SS の組織型のみであったことを踏まえると、0761-004 試験の対象とされたものの組み入れられなかった組織型に対する本薬の有効性を評価することは困難であると考ええる。しかしながら、①PTCL 又は CTCL 患者に対する生存期間の延長が期待できる治療法はなく、組織型に応じた標準的な治療法も確立されていないこと (「1) 各種診療ガイドライン及び教科書における本薬の臨床的位置付けについて」の項参照)、並びに②PTCL 及び CTCL は患者数が極めて少なく、組織型ごとに臨床試験を実施して、本薬の有効性等を検討することは困難であると考えられることから、以下のとおり効能・効果に関連する使用上の注意の項において組織型について情報提供することを前提として、効能・効果において敢えて組織型について記載する必要性は乏しいと考える。

また、0761-004 試験の組入れ対象とされた組織型、組織型ごとの有効性の結果等を添付文書の臨床成績の項及び資料により、医療現場に適切に情報提供するとともに、0761-004 試験の対象とされたものの組み入れられなかった組織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。なお、本薬は CCR4 を標的とする抗体医薬品であり、薬理的な観点から効果が期待される CCR4 陽性例を対象として開発されたことから、0761-004 試験に組み入れられなかった組織型ごとの CCR4 陽性率に関する最新の知見等についても適切に情報提供すべきと考える。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 再発又は難治性の CCR4 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫又は皮膚 T 細胞性リンパ腫の場合、臨床試験に組み入れられた患者の病理組織学的な分類等について、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。

### 3) CCR4 の発現検査について

機構は、CCR4 の発現強度と本薬の有効性との関係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。

0761-004 試験では、CCR4 の発現検査法として IHC 法が原則として用いられ、SS で末梢血の異常リンパ球が多い場合に限り FCM 法を用いることが可能とされた (「(i) <提出された資料の概略> (2) CC ケモカイン受容体 4 (CCR4) の発現検査法」の項参照)。FCM 法により検査された患者はおらず、全例が IHC 法により検査された。IHC 法では発現強度に応じて、腫瘍細胞のうち陽性染色細胞が 10%以上 25%未満の場合は「1+」、腫瘍細胞のうち陽性染色細胞が 25%以上 50%未満の場合は「2+」、腫瘍細胞のうち陽性染色細胞が 50%以上の場合は「3+」と定義された。「1+」、「2+」及び「3+」での奏効率について、PTCL 患者ではそれぞれ 2/4 例 (50.0%)、2/4 例 (50.0%) 及び 6/21 例 (28.6%)、また、CTCL 患者ではそれぞれ 0/2 例 (0%)、1/2 例 (50.0%) 及び 2/4 例 (50.0%) であった。

また、機構は、CCR4 陰性の PTCL 又は CTCL 患者に対する本薬の有効性及び安全性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

CCR4 陰性の PTCL 又は CTCL 患者を対象とした臨床試験成績は

■、当該患者における本薬の有効性及び安全性は■、CCR4 陰性の PTCL については、再発又は難治性の CCR4 陽性の PTCL 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（0761-007 試験）が実施中であり、■ CCR4 陰性の PTCL の開発計画を■である。また、CCR4 陰性の CTCL については、再発又は難治性の CTCL（MF 及び SS）患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（0761-010 試験）が実施中であり、本邦から参加予定である（「1.（2）開発の経緯等」の項参照）。0761-010 試験では、■ CCR4 の■することが規定されており、CCR4 ■の■と本薬の有効性及び安全性の■が検討される予定である。

機構は、以下のように考える。

0761-004 試験において本薬の一定の有効性及び安全性が示されていることから、0761-004 試験において用いた既承認の体外診断用医薬品を用いて、PTCL 又は CTCL 患者における CCR4 の発現検査を行うことで差し支えないと判断した。また、CCR4 陰性の PTCL 又は CTCL 患者における本薬の有効性及び安全性を評価可能な成績がないことから、当該患者に対する本薬の投与は推奨されないと考える。以上より、CCR4 陽性の確認が行われるよう、効能・効果に関連する使用上の注意の項において注意喚起することが適切であると判断した。なお、CCR4 の発現強度が本薬の有効性に及ぼす影響については、評価可能な成績が極めて限られることから不明であると考ええる。

#### 4) 前治療について

0761-004 試験の患者選択基準として、本薬初回投与直近の化学療法による CR、CRu 到達後の再発例又は PR 到達後の再燃例である旨が規定されており、本薬を初回投与する直前の化学療法に抵抗性を示した PTCL 及び CTCL 患者は除外された。

機構は、0761-004 試験から、本薬を初回投与する直前の化学療法に抵抗性を示した PTCL 及び CTCL 患者が除外された経緯について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

再発又は再燃の患者と比較して化学療法抵抗性の患者は治療反応性に乏しく、治療後早期に増悪することが考えられたことから、本薬を初回投与する直前の化学療法により PR 以上の有効性が得られた患者に限定することにより、0761-004 試験に登録される患者背景を一定程度統一することが可能となり、本試験をより適切に実施及び評価できると考えた。

機構は、以下のように考える。

PTCL 及び CTCL 患者に対する治療体系が前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。したがって、本薬の効能・効果から、前治療に奏効しなかった CCR4 陽性の PTCL 及び CTCL 患者のみを除外する必要性は乏しいと考えることから、効能・効果を「再発又は難治性の CCR4 陽性の PTCL 及び CTCL」と設定することが適切であると判断した。ただし、0761-004 試験で対象とされた患者集団が明確となるよう、添付文書等を用いて適切に情報提供するとともに、前治療に対する反応性に応じた本薬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。

#### (5) 用法・用量について

申請用法・用量は既承認内容と同一の「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。」と設定されていた。また、承認申請時の添付文書案の用法・用量に関連する使用上の注意の項では、今般の承認申請に際して、初回承認時に設定した注意喚起から以下の旨を変更することとされていた。

- 本薬の前投与として、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等に副腎皮質ホルモン剤を追加すること。
- 注射液の調製方法及び点滴時間について、日局生理食塩液の添加量を 200mL から、200mL～250mL に変更すること。

機構は、「(2) 4) infusion reaction」の項及び以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量を、申請どおり設定することが適切であると判断した。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項では、下記の内容を設定することが適切であると判断した。

- 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、副腎皮質ホルモン剤等の前投与を行うこと。
- 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～250mL の日局生理食塩液に添加し、2 時間かけて点滴静注する。

### 1) 用法・用量の設定について

申請者は、再発又は難治性の CCR4 陽性の PTCL 又は CTCL 患者に対する本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

0761-004 試験は、既承認用法・用量で実施され、本薬の有効性及び安全性が確認されたことから、再発又は難治性の CCR4 陽性の PTCL 又は CTCL 患者に対しても、既承認効能・効果と同一の用法・用量を設定することが適切と考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 2) 再投与について

申請者は、本薬の再投与について、以下のように説明している。

0761-004 試験では、再発又は再燃の PTCL 又は CTCL 患者に対して生存期間の延長が期待できる治療法がないことから、本薬の 8 回投与により奏効が得られた患者に限って、再発又は再燃した後の再投与（8 回を上限として本薬を追加で投与すること）を可能とする規定とされた。

再投与された 6 例の組織型は、AITL 3 例、MF 2 例、PTCL-NOS 1 例であり、再投与前の最良総合効果（中央判定）は CR 1 例及び PR 5 例であった。6 例全例で追加の 8 回投与が完遂され、再投与後の最良総合効果（中央判定）は、PR 4 例及び SD 2 例であった。また、6 例において、死亡及び重篤な有害事象は認められず、本薬投与の延期に至った非重篤な有害事象が 2 例で認められ、その内訳は紅斑性皮疹（Grade 3）及び鼻咽頭炎（Grade 2）であった。

機構は、以下のように考える。

1 週間間隔で 9 回を超えて本薬を投与した際の有効性及び安全性は不明であることから、投与回数の上限が 8 回である旨は用法・用量に設定することが適切であると判断した。ただし、0761-004 試験での再投与例の臨床経過等に関する詳細については、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。なお、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) 生理食塩液の添加量について

注射液調製の際の生理食塩液の添加量について、実施された臨床試験に基づき、現行の添付文書では 200mL とされていたが、申請者は、以下の状況等を踏まえ、200～250mL に変更する旨を説明している。

- 本邦で製造販売されている生理食塩液のうち、200mL の容量を製造販売する業者は 1 社に限られており、200mL の容量が採用されていない医療機関が多数存在すること。
- 生理食塩液の添加量を 200mL から 250mL に増加した場合であっても、本薬の安定性に問題はなく、また点滴静注時間が同じであれば、濃度が変化するのみであり、有効成分としての注入速度は変わらないことから、本薬の有効性及び安全性に影響しないと考えること。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### (6) 製造販売後の検討事項について

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

当該調査における重点調査項目は、0761-004 試験における有害事象の発現状況（発現率、重症度、重篤性等）を踏まえ、infusion reaction、皮膚障害（各種発疹、そう痒症、多汗症、皮膚炎、湿疹、紅斑等）、血液毒性に伴う感染症及び免疫障害（B 型肝炎ウイルス再活性化、劇症肝炎、CMV 感染を含む）、腫瘍崩壊症候群並びに間質性肺疾患を設定した。

目標症例数は、0761-004 試験における発現頻度が最も低い本薬との因果関係が否定できない有害事象（2.7%）を 95%以上の確率で 1 例収集するには 111 例必要であることから、中止・脱落例数を考慮し 150 例と設定した。

観察期間は、再発又は難治性の CCR4 陽性の PTCL 又は CTCL 患者における本薬の安全性プロファイルが既承認がん腫のプロファイルと同様であったことから、再発又は難治性の CCR4 陽性の ATL 患者を対象として実施中の製造販売後調査（「平成 24 年 1 月 17 日付け審査報告書 ポテリジオ点滴静注 20mg」参照）の観察期間と同一の、本薬投与開始から本薬投与終了日までの治療期（原則として 8 回投与 7 週間）、及び本薬最終投与日翌日から 24 週間の追跡期を含む 31 週間と設定した。

機構は、以下のように考える。

0761-004 試験において、既承認効能・効果である再発又は難治性の CCR4 陽性の ATL と比較して、本薬投与時の安全性プロファイルに大きな差異は認められなかったが、本薬の使用症例数が限られている再発又は難治性の CCR4 陽性の PTCL 及び CTCL 患者において、本邦の使用実態下における本薬の安全性情報を把握すること等を目的とした製造販売後調査を実施し、得られた調査結果を医療現場に情報提供する必要があると考える。本調査の重点調査項目及び観察期間については、申請者の計画どおりに設定することで差し支えないと考える。また、再発又は難治性の CCR4 陽性の ATL を対象として実施中の製造販売後調査（■■■年■月■日データカットオフ）の中間解析（■例）では、初回承認時と比較して新たな安全性上の問題点は認められておらず、使用実態下における一定の安全性情報は蓄積されてきているため、目標症例数についても、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。なお、0761-004 試験の対象とされたものの組み入れられなかった組織型に対して本薬が使用された場合の本薬の安全性情報等について、本調査において適切に情報収集できるよう方策を検討する必要があると考える（「(4) 2) PTCL 及び CTCL における組織型について」及び「(4) 4) 前治療について」の項参照）。

#### (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Ⅱ相試験 (0761-003 試験)

有害事象は本薬/mLSG15 療法群 29/29 例 (100%)、mLSG15 療法群 24/24 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬/mLSG15 療法群 29/29 例 (100%)、mLSG15 療法群 24/24 例 (100%) であった。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

事象名 (MedDRA/J version15.1)	例数 (%)			
	本薬/mLSG15 療法群 29 例		mLSG15 療法群 24 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	29 (100)	29 (100)	24 (100)	24 (100)
貧血	28 (96.6)	28 (96.6)	22 (91.7)	19 (79.2)
発熱性好中球減少症	26 (89.7)	26 (89.7)	21 (87.5)	21 (87.5)
播種性血管内凝固	0	0	3 (12.5)	0
悪心	19 (65.5)	1 (3.4)	15 (62.5)	0
便秘	18 (62.1)	0	15 (62.5)	0
口内炎	16 (55.2)	4 (13.8)	13 (54.2)	4 (16.7)
下痢	15 (51.7)	1 (3.4)	10 (41.7)	0
嘔吐	13 (44.8)	0	8 (33.3)	0
腹部不快感	3 (10.3)	0	4 (16.7)	0
痔核	4 (13.8)	0	1 (4.2)	0
肛門周囲痛	1 (3.4)	0	4 (16.7)	0
腹部膨満	1 (3.4)	0	3 (12.5)	0
口内乾燥	3 (10.3)	0	1 (4.2)	0
歯肉痛	3 (10.3)	0	1 (4.2)	0
上腹部痛	3 (10.3)	0	0	0
口唇炎	3 (10.3)	0	0	0
発熱	24 (82.8)	4 (13.8)	15 (62.5)	0
倦怠感	14 (48.3)	0	15 (62.5)	0
浮腫	10 (34.5)	0	5 (20.8)	0
悪寒	7 (24.1)	0	2 (8.3)	0
疼痛	4 (13.8)	0	3 (12.5)	0
口渇	3 (10.3)	0	1 (4.2)	0
注入部位血管外漏出	3 (10.3)	0	0	0
肝機能異常	4 (13.8)	0	1 (4.2)	0
口腔カンジダ症	5 (17.2)	0	3 (12.5)	0
菌血症	4 (13.8)	3 (10.3)	3 (12.5)	3 (12.5)
肺炎	4 (13.8)	3 (10.3)	2 (8.3)	1 (4.2)
感染	4 (13.8)	1 (3.4)	1 (4.2)	0
CMV血症	4 (13.8)	0	1 (4.2)	0
CMV感染	4 (13.8)	2 (6.9)	0	0
咽頭炎	3 (10.3)	0	1 (4.2)	0
鼻咽頭炎	0	0	3 (12.5)	0
好中球数減少	29 (100)	29 (100)	23 (95.8)	22 (91.7)
血小板数減少	29 (100)	26 (89.7)	23 (95.8)	17 (70.8)
リンパ球数減少	28 (96.6)	28 (96.6)	23 (95.8)	18 (75.0)
白血球数減少	29 (100)	29 (100)	22 (91.7)	21 (87.5)
体重減少	20 (69.0)	1 (3.4)	13 (54.2)	0
血中アルブミン減少	12 (41.4)	2 (6.9)	11 (45.8)	1 (4.2)
ALT増加	12 (41.4)	2 (6.9)	10 (41.7)	2 (8.3)
AST増加	9 (31.0)	2 (6.9)	8 (33.3)	1 (4.2)
血中カリウム減少	9 (31.0)	3 (10.3)	6 (25.0)	1 (4.2)
血中ナトリウム減少	8 (27.6)	4 (13.8)	7 (29.2)	2 (8.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (17.2)	0	7 (29.2)	1 (4.2)

事象名 (MedDRA/J version15.1)	例数 (%)			
	本薬/mLSG15 療法群 29 例		mLSG15 療法群 24 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
血中リン減少	8 (27.6)	3 (10.3)	3 (12.5)	1 (4.2)
血中ビリルビン増加	4 (13.8)	0	6 (25.0)	0
血中クレアチニン増加	4 (13.8)	0	6 (25.0)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	7 (24.1)	0	3 (12.5)	0
総タンパク減少	5 (17.2)	1 (3.4)	5 (20.8)	0
血圧上昇	7 (24.1)	5 (17.2)	2 (8.3)	2 (8.3)
血中カリウム増加	6 (20.7)	0	1 (4.2)	0
心電図QT延長	3 (10.3)	0	3 (12.5)	1 (4.2)
体重増加	4 (13.8)	0	2 (8.3)	0
C-反応性タンパク増加	3 (10.3)	0	2 (8.3)	0
ヘマトクリット減少	4 (13.8)	0	1 (4.2)	0
酸素飽和度低下	4 (13.8)	2 (6.9)	1 (4.2)	0
赤血球数減少	4 (13.8)	0	1 (4.2)	0
肝酵素上昇	1 (3.4)	0	4 (16.7)	1 (4.2)
食欲減退	23 (79.3)	8 (27.6)	15 (62.5)	3 (12.5)
高血糖	13 (44.8)	4 (13.8)	7 (29.2)	0
低ナトリウム血症	4 (13.8)	2 (6.9)	3 (12.5)	2 (8.3)
低リン酸血症	4 (13.8)	4 (13.8)	3 (12.5)	2 (8.3)
低カリウム血症	5 (17.2)	2 (6.9)	1 (4.2)	1 (4.2)
脱水	4 (13.8)	0	1 (4.2)	0
低アルブミン血症	3 (10.3)	1 (3.4)	2 (8.3)	0
低血糖症	3 (10.3)	0	2 (8.3)	0
体液貯留	0	0	3 (12.5)	0
背部痛	7 (24.1)	0	8 (33.3)	0
四肢痛	5 (17.2)	0	2 (8.3)	0
筋骨格痛	3 (10.3)	0	3 (12.5)	0
関節痛	1 (3.4)	0	3 (12.5)	0
頭痛	14 (48.3)	0	7 (29.2)	0
味覚異常	11 (37.9)	0	9 (37.5)	0
末梢性ニューロパチー	8 (27.6)	1 (3.4)	8 (33.3)	0
浮動性めまい	4 (13.8)	0	4 (16.7)	0
感覚鈍麻	2 (6.9)	0	3 (12.5)	0
傾眠	3 (10.3)	0	1 (4.2)	0
振戦	4 (13.8)	0	0	0
不眠症	6 (20.7)	0	10 (41.7)	0
タンパク尿	3 (10.3)	0	0	0
口腔咽頭痛	8 (27.6)	0	0	0
鼻出血	6 (20.7)	0	1 (4.2)	0
間質性肺疾患	3 (10.3)	3 (10.3)	0	0
脱毛症	23 (79.3)	0	18 (75.0)	0
丘疹性皮疹	12 (41.4)	6 (20.7)	0	0
皮膚乾燥	6 (20.7)	0	5 (20.8)	0
発疹	6 (20.7)	1 (3.4)	2 (8.3)	0
紅斑性皮疹	8 (27.6)	2 (6.9)	0	0
そう痒症	6 (20.7)	0	1 (4.2)	1 (4.2)
紅斑	4 (13.8)	0	1 (4.2)	0
紫斑	3 (10.3)	0	0	0
低血圧	2 (6.9)	0	3 (12.5)	0
血管炎	4 (13.8)	0	1 (4.2)	0
血管障害	4 (13.8)	0	1 (4.2)	0
潮紅	0	0	3 (12.5)	0



CMV：サイトメガロウイルス、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

重篤な有害事象は、本薬/mLSG15 療法群で 12/29 例 (41.4%)、mLSG15 療法群で 9/24 例 (37.5%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、本薬/mLSG15 療法群で間質性肺疾患、肺炎及び CMV 感染各 2 例 (6.9%)、敗血症性ショック、病勢進行、肺臓炎、ウイルス性脳炎、発熱性好中球減少症、CMV 性肺炎、全身紅斑、口腔障害、菌血症、感染、剥脱性発疹、イレウス、胆嚢炎及び出血性膀胱炎各 1 例 (3.4%)、mLSG15 療法群で菌血症 2 例 (8.3%)、感染、腸炎、肺炎、軟部組織の炎症、骨髄異形成症候群、虚血性大腸炎、帯状疱疹、神経因性膀胱及び発熱性好中球減少症各 1 例 (4.2%) であった。このうち、本薬/mLSG15 療法群の間質性肺疾患、肺炎及び CMV 感染各 2 例、敗血症性ショック、肺臓炎、ウイルス性脳炎、発熱性好中球減少症、CMV 性肺炎、全身紅斑、口腔障害、菌血症、感染、剥脱性発疹、イレウス、胆嚢炎及び出血性膀胱炎各 1 例、mLSG15 療法群の菌血症 2 例、感染、腸炎、肺炎、骨髄異形成症候群、虚血性大腸炎、帯状疱疹、神経因性膀胱及び発熱性好中球減少症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/mLSG15 療法群で 6/29 例 (20.7%)、mLSG15 療法群で 4/24 例 (16.7%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/mLSG15 療法群で肺炎 3 例 (10.3%)、ウイルス性脳炎、敗血症性ショック及び丘疹性皮疹各 1 例 (3.4%)、mLSG15 療法群で軟部組織の炎症、菌血症、食欲減退及び肺塞栓症各 1 例 (4.2%) であった。このうち、本薬/mLSG15 療法群の肺炎 3 例、ウイルス性脳炎、敗血症性ショック及び丘疹性皮疹各 1 例、mLSG15 療法群の菌血症、食欲減退及び肺塞栓症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

## (2) 国内第Ⅱ相試験 (0761-004 試験)

有害事象は 37/37 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 36/37 例 (97.3%) であった。発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

発現率が 10%以上の有害事象

事象名 (MedDRA/J version15.1)	例数 (%)	
	本薬群 37 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	37 (100)	32 (86.5)
貧血	6 (16.2)	3 (8.1)
便秘	4 (10.8)	0
悪心	4 (10.8)	0
発熱	13 (35.1)	0
倦怠感	5 (13.5)	0
鼻咽頭炎	6 (16.2)	0
リンパ球数減少	31 (83.8)	28 (75.7)
白血球数減少	16 (43.2)	5 (13.5)
血小板数減少	15 (40.5)	1 (2.7)
好中球数減少	14 (37.8)	7 (18.9)
ALT増加	8 (21.6)	1 (2.7)
血中アルブミン減少	8 (21.6)	1 (2.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	8 (21.6)	1 (2.7)
AST増加	6 (16.2)	0
血中リン減少	6 (16.2)	2 (5.4)
血中ビリルビン増加	4 (10.8)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	4 (10.8)	0
体重減少	4 (10.8)	0
食欲減退	4 (10.8)	0

事象名 (MedDRA/J version15.1)	例数 (%)	
	本薬群 37 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
丘疹性皮疹	6 (16.2)	1 (2.7)
紅斑性皮疹	5 (13.5)	1 (2.7)
そう痒症	4 (10.8)	0

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

重篤な有害事象は、12/37 例 (32.4%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、CMV 性脈絡網膜炎 2 例 (5.4%)、病勢進行、貧血、膵炎、嘔吐、胆管結石、胆道仙痛、感染、口腔カンジダ症、ヘルペス性食道炎、白血球数減少、高血糖、多発性筋炎、第 2 原発性悪性疾患、脳梗塞、慢性腎不全、肺臓炎、肺胞出血、乾癬及び中毒性皮疹各 1 例 (2.7%) であった。このうち、CMV 性脈絡網膜炎 2 例、貧血、嘔吐、胆管結石、胆道仙痛、感染、口腔カンジダ症、ヘルペス性食道炎、白血球数減少、多発性筋炎、第 2 原発性悪性疾患、肺臓炎、乾癬及び中毒性皮疹各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、2/37 例 (5.4%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、CMV 性脈絡網膜炎及び多発性筋炎各 1 例 (2.7%) であった。当該事象は、本薬との因果関係が否定されなかった。

再投与被験者において、再投与時に有害事象は 6/6 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象も全例 (100%) に認められた。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

### (3) 海外第 I / II 相試験 (KW-0761-001 試験)

#### 1) 第 I 相部分

有害事象は 9/9 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 8/9 例 (88.9%) であった。第 I 相部分の全体で 2 例以上に認められた有害事象は下表のとおりであった。

第 I 相部分の全体で 2 例以上に認められた有害事象

事象名 (MedDRA/J version12.0)	例数 (%)							
	0.1mg 群 3 例		0.3mg 群 3 例		1mg 群 3 例		全体 9 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	3 (100)	0	3 (100)	0	3 (100)	1 (33.3)	9 (100)	1 (11.1)
悪心	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	3 (33.3)	0
注入に伴う反応	0	0	2 (66.7)	0	1 (33.3)	0	3 (33.3)	0
上気道感染	1 (33.3)	0	0	0	1 (33.3)	0	2 (22.2)	0
腸球菌感染	0	0	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	2 (22.2)	0
背部痛	0	0	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	2 (22.2)	0
頭痛	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	0	0	2 (22.2)	0
咳嗽	1 (33.3)	0	0	0	1 (33.3)	0	2 (22.2)	0
薬疹	0	0	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	2 (22.2)	0
蕁麻疹	1 (33.3)	0	0	0	1 (33.3)	0	2 (22.2)	0

重篤な有害事象は、2/9 例 (22.2%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、病勢進行、肺塞栓症、腰椎骨折及び放射線壊死各 1 例 (11.1%) であった。当該事象は、本薬との因果関係が否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は、1/9 例 (11.1%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、薬疹 1 例 (11.1%) であった。当該事象は、本薬との因果関

係が否定されなかった。

## 2) 第Ⅱ相部分

有害事象は 32/33 例 (97.0%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 25/33 例 (75.8%) であった。発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

事象名 (MedDRA/J version12.0)	発現率が 10%以上の有害事象	
	例数 (%)	
	本薬群 33 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	32 (97.0)	8 (24.2)
悪心	10 (30.3)	2 (6.1)
下痢	5 (15.2)	1 (3.0)
嘔吐	5 (15.2)	2 (6.1)
悪寒	9 (27.3)	0
注入に伴う反応	6 (18.2)	0
発熱	7 (21.2)	0
疲労	7 (21.2)	0
インフルエンザ様疾患	4 (12.1)	0
浮動性めまい	4 (12.1)	0
頭痛	7 (21.2)	0
薬疹	5 (15.2)	1 (3.0)
そう痒症	5 (15.2)	0

重篤な有害事象は、8/33 例 (24.2%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、低血圧、悪心、嘔吐及び悪性新生物各 2 例 (6.1%)、病勢進行、気管支肺炎、ブドウ球菌皮膚感染、大腸菌性尿路感染、皮膚感染、脱水、錯乱状態、腹痛、下痢、胸痛、肝機能検査異常及び移植部位出血各 1 例 (3.0%) であった。このうち、悪性新生物 2 例、低血圧及び腹痛各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、7/33 例 (21.2%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、薬疹 4 例 (12.1%)、皮膚病変、悪心、嘔吐、移植部位出血、舌の悪性新生物 (病期不明) 及び脱水各 1 例 (3.0%) であった。このうち、薬疹 4 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

### (4) 海外第Ⅱ相試験 (KW-0761-002 試験)

有害事象は 1/1 例 (100%) に認められた。認められた有害事象は低リン酸血症であり、本薬との因果関係は否定された。また、当該事象は非重篤であり、本薬の投与中止には至らなかった。

## 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

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

### 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

## Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、再発又は難治性の CC ケモカイン受容体 4 (以下、「CCR4」) 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫、及び再発又は難治性の CCR4 陽性の皮膚 T 細胞性リンパ腫に対する本薬の一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可

能と考える。本薬は、再発又は難治性の CCR4 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫、及び再発又は難治性の CCR4 陽性の皮膚 T 細胞性リンパ腫に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また機構は、効能・効果、製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに議論したい。

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

## 審査報告 (2)

平成 26 年 2 月 10 日

### I. 申請品目

[販売名]	ポテリジオ点滴静注 20mg
[一般名]	モガムリズマブ (遺伝子組換え)
[申請者名]	協和発酵キリン株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 7 月 19 日

### II. 審査内容

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

#### (1) 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「II. 3. (iii) <審査の概略> (2) 有効性について」の項における検討の結果、再発又は再燃の CC ケモカイン受容体 4 (以下、「CCR4」) 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫 (以下、「PTCL」) 及び皮膚 T 細胞性リンパ腫 (以下、「CTCL」) 患者を対象に、総合最良効果に基づく奏効率を有効性評価の指標とした 0761-004 試験の結果から、再発又は再燃の CCR4 陽性の PTCL 及び CTCL 患者に対するモガムリズマブ (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) の一定の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、専門委員から以下の意見も出された上で、以上の機構の判断は支持された。

- 確立した治療法がない PTCL 及び CTCL において奏効が得られる薬剤は、同種造血幹細胞移植 (以下、「SCT」) までの bridging therapy として有用である。

#### (2) 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「II. 3. (iii) <審査の概略> (3) 安全性について」の項における検討の結果、初回承認時に本薬投与時に注意を要する有害事象とされた血液毒性 (骨髄抑制)、infusion reaction、感染症・免疫系障害、皮膚障害、腫瘍崩壊症候群、肝機能障害及び心機能障害に加えて、間質性肺炎患及び高血糖に注意が必要であり、本薬の使用においては、これらの有害事象の発現に注意すべきであると判断した。

また、機構は、造血器悪性腫瘍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。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

#### (3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告 (1) の「II. 3. (iii) <審査の概略> (4) 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本薬は、再発又は難治性の CCR4 陽性の PTCL 及び CTCL 患者における治療選択肢の一つとして位置付けられることを踏まえると、効能・効果に関連する使用上の注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「再発又は難治性の CCR4 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫」及び「再発又は難治性の CCR4 陽性の皮膚 T 細胞性リンパ腫」と設定することが適切であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

<効能・効果>

再発又は難治性の CCR4 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫

再発又は難治性の CCR4 陽性の皮膚 T 細胞性リンパ腫

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 再発又は難治性の CCR4 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫 (PTCL) 又は皮膚 T 細胞性リンパ腫 (CTCL) の場合、臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、臨床成績の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

#### (4) 用法・用量について

機構は、審査報告 (1) の「II. 3. (iii) <審査の概略> (5) 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を既承認用法・用量と同一の「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。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

<用法・用量>

通常、成人には、モガムリズマブ (遺伝子組換え) として、1 回量 1mg/kg を 1 週間間隔で 8 回点滴静注する。

<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、副腎皮質ホルモン剤等の前投与を行うこと。
- 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 ~ 250mL の日局生理食塩液に添加し、2 時間かけて点滴静注する。

#### (5) 医薬品リスク管理計画 (案) について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を確認することを目的として、本薬が投与された再発又は難治性の CCR4 陽性の PTCL 及び CTCL 患者を対象に、解析対象症例数 150 例、観察期間を投与開始から 31 週間とした製造販売後調査 (以下、「本調査」) を計画している。また、本調査の重点調査項目としては、**infusion reaction**、皮膚障害 (各種発疹、そう痒症、多汗症、皮膚炎、湿疹、紅斑等)、血液毒性に伴う感染症及び免疫障害 (B 型肝炎ウイルス再活性化、劇症肝炎及びサイトメガロウイルス (以下、「CMV」) 感染を含む)、腫瘍崩壊症候群並びに間質性肺疾患を設定することを計画している。

機構は、審査報告 (1) における「II. 3. (iii) <審査の概略> (6) 製造販売後の検討

事項について」の項における検討の結果、現時点で得られている日本人患者における本薬の安全性情報は限られていることから、本調査を実施する必要があると判断した。また、重点調査項目、解析対象症例数及び観察期間については、申請者の計画どおりに設定することで差し支えないと判断した。

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

- SCT を行った後の再発例に対しても本薬の投与が想定されることから、本薬投与による移植片対宿主病（以下、「GVHD」）等の合併症の発現状況等も、本調査において可能な限り収集すべきであるとする。
- 高血糖についても、本調査において情報収集すべきであるとする。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、本調査において、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。

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

#### 医薬品リスク管理計画における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 皮膚障害</li> <li>• infusion reaction</li> <li>• 腫瘍崩壊症候群</li> <li>• 感染症及び免疫障害（B 型肝炎ウイルス再活性化、劇症肝炎及び CMV 感染を含む）</li> <li>• 間質性肺疾患</li> <li>• 肝機能障害</li> <li>• 骨髄抑制</li> <li>• 高血糖</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 自己免疫疾患の悪化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 造血幹細胞移植前後の患者への投与</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 使用実態下における再発又は難治性の CCR4 陽性の ATL に対する有効性</li> <li>• 使用実態下における再発又は難治性の CCR4 陽性の PTCL 及び CTCL に対する有効性</li> </ul>		

#### 医薬品リスク管理計画における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>市販直後調査</u></li> <li>• 再発又は難治性の CCR4 陽性の ATL 患者を対象とした製造販売後調査</li> <li>• 再発又は難治性の CCR4 陽性の PTCL 及び CTCL 患者を対象とした製造販売後調査（計画の骨子（案）は下表参照）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 再発又は難治性の CCR4 陽性の ATL 患者を対象とした製造販売後調査</li> <li>• 再発又は難治性の CCR4 陽性の PTCL 及び CTCL 患者を対象とした製造販売後調査（計画の骨子（案）は下表参照）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>市販直後調査による情報提供</u></li> <li>• <u>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成</u></li> </ul>

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

### PTCL 及び CTCL 患者を対象とした製造販売後調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本薬の安全性等を検討すること
調査方法	中央登録方式
対象患者	再発又は難治性の CCR4 陽性の PTCL 及び CTCL 患者
観察期間	本薬投与開始から本薬投与終了日までの治療期（原則として 8 回投与 7 週間）、及び本薬最終投与日翌日から 24 週間の追跡期を含む 31 週間
予定症例数	150 例
主な調査項目	重点調査項目：infusion reaction、皮膚障害（各種発疹、そう痒症、多汗症、皮膚炎、湿疹、紅斑等）、血液毒性に伴う感染症及び免疫障害（B 型肝炎ウイルス再活性化、劇症肝炎及び CMV 感染、並びに自己免疫疾患の増悪・再発の有無を含む）、腫瘍崩壊症候群並びに間質性肺疾患 上記以外の主な調査項目：本薬投与直前に実施した前治療に対する反応性、病理組織型、再投与時の安全性、SCT に関する情報（本薬投与前後の SCT 実施の有無、GVHD 等合併症の有無）、臨床検査（血糖値等の血液生化学検査を含む）等

### 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（5.3.5.1-1、5.3.5.2-1）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事例（併用化学療法に係る規定の不遵守）が認められた。また、治験依頼者において、重篤で予測できない副作用等の情報及び重篤な副作用等に係る定期報告が実施医療機関の長に適切に通知されていない事例が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、該当する症例に対して適切な取扱いがなされていたことから、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

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、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 年とすることが適当であると判断する。

〔効能・効果〕（下線部追加）

再発又は難治性の CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫

再発又は難治性の CCR4 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫

再発又は難治性の CCR4 陽性の皮膚 T 細胞性リンパ腫

〔用法・用量〕（変更なし）

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。

〔警告〕（変更なし）

1. 本剤は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される患者にの



み投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

2. 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）等の全身症状を伴う重度の皮膚障害が報告されていることから、本剤投与開始時より皮膚科と連携の上、治療を行うこと。また、次の事項に注意すること。
  - (1) 重度の皮膚障害が本剤投与中だけではなく、投与終了後数週間以降も発現することが報告されているため、観察を十分に行うこと。
  - (2) 皮膚障害発現早期から適切な処置（副腎皮質ホルモン剤、抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤の使用等）を行うこと。重度の皮膚障害が発現した場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

[禁忌]（変更なし）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する使用上の注意]（下線部追加）

1. 本剤投与の適応となる疾患の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。
2. CCR4抗原は、フローサイトメトリー（FCM）又は免疫組織化学染色（IHC）法により検査を行い、陽性であることが確認されている患者のみに投与すること。
3. 再発又は難治性のCCR4陽性の成人T細胞白血病リンパ腫（ATL）の場合、臨床試験に組み入れられた患者の病型及び予後不良因子の有無等について、【臨床試験】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。
4. 再発又は難治性のCCR4陽性の末梢性T細胞リンパ腫（PTCL）又は皮膚T細胞性リンパ腫（CTCL）の場合、臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する使用上の注意]（下線部追加）

1. 本剤投与時にあらわれることがあるInfusion reaction（発熱、悪寒、頻脈等）を軽減させるために、本剤投与の30分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等の前投与を行うこと。
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。
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～250mLの日局生理食塩液に添加し、2時間かけて点滴静注する。