

審査報告書

平成 30 年 7 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 20 mg
[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 29 年 11 月 30 日
[剤 形 ・ 含 量] 1 バイアル（5 mL）中にモガムリズマブ（遺伝子組換え）20 mg を含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（25 薬）第 298 号、平成 25 年 3 月 15 日付け薬食審査発 0315 第 2 号）
[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の再発又は難治性の皮膚 T 細胞性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。

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、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

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

(取消線部削除)

[用法及び用量]

CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫

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

他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人には、モガムリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回量 1 mg/kg を 2 週間間隔で 8 回点滴静注する。

なお、化学療法未治療例に対しては他の抗悪性腫瘍剤と併用すること。

再発又は難治性の CCR4 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫

~~再発又は難治性の CCR4 陽性の皮膚 T 細胞性リンパ腫~~

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

再発又は難治性の皮膚 T 細胞性リンパ腫

通常、成人には、モガムリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回量 1 mg/kg を 1 週間間隔で 5 回点滴静注し、その後は 2 週間間隔で点滴静注する。

（取消線部削除、下線部追加）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

平成30年5月24日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] ポテリジオ点滴静注 20 mg
- [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29年11月30日
- [剤形・含量] 1バイアル (5 mL) 中にモガムリズマブ (遺伝子組換え) 20 mg を含有する注射剤
- [申請時の効能・効果] 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~~
(取消線部削除)
- [申請時の用法・用量] CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫
通常、成人には、モガムリズマブ (遺伝子組換え) として、1回量 1 mg/kg を1週間間隔で8回点滴静注する。
他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人には、モガムリズマブ (遺伝子組換え) として、1回量 1 mg/kg を2週間間隔で8回点滴静注する。
なお、化学療法未治療例に対しては他の抗悪性腫瘍剤と併用すること。
- 再発又は難治性の CCR4 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫
再発又は難治性の ~~CCR4 陽性の皮膚 T 細胞性リンパ腫~~
通常、成人には、モガムリズマブ (遺伝子組換え) として、1回量 1 mg/kg を1週間間隔で8回点滴静注する。
- 再発又は難治性の皮膚 T 細胞性リンパ腫
通常、成人には、モガムリズマブ (遺伝子組換え) として、1回量 1 mg/kg を、28日間を1コースとし、1コース目では1週間間隔で4回点滴静注し、2コース目以降は2週間間隔で点滴静注を繰り返す。
(取消線部削除、下線部追加)

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 3

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	5
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	8
8. 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	21
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	22

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

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、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。

本邦において、本薬は、2012 年 3 月に「再発又は難治性の CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」、2014 年 3 月に「再発又は難治性の CCR4 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫」及び「再発又は難治性の CCR4 陽性の皮膚 T 細胞性リンパ腫」、並びに 2014 年 12 月に「CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

再発又は難治性の CTCL に対する本薬の臨床開発として、申請者により、再発又は難治性の CTCL 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（010 試験）が 2012 年 12 月から実施された。

米国及び EU では、010 試験を主要な試験成績として、2017 年 10 月に再発又は難治性の CTCL に関する本薬の承認申請が行われ、現在審査中である。

なお、2018 年 4 月時点において、再発又は難治性の CTCL に係る効能・効果で本薬が承認されている国又は地域はない。

本邦においては、申請者により、010 試験への患者の組入れが 2014 年 2 月から開始された。

今般、010 試験を主要な試験成績として、再発又は難治性の CTCL に係る効能・効果及び用法・用量を追加する本薬の一変申請が行われた。

なお、本薬は、「末梢性 T 細胞リンパ腫、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. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 FcγR に対する結合性（CTD 4.2.1.1-1）

2 種類のヒト FcγR に対する本薬の結合が、SPR 法により検討された。その結果、FcγRⅢa（V158）¹⁾ 及び FcγRⅢa（F158）²⁾ に対する本薬の K_D 値（平均値±標準偏差、n=3）は、それぞれ 995±65.3 及び 94.9±1.7 nmol/L であった。

3.R 機構における審査の概略

機構は、本申請において提出された資料及び以下の検討から、本薬が CCR4 陰性の CTCL に対して有効性を示す可能性はあると判断した。

¹⁾ FcγRⅢa の 158 番目のアミノ酸がバリン。

²⁾ FcγRⅢa の 158 番目のアミノ酸がフェニルアラニン。

3.R.1 本薬の作用機序について

申請者は、本邦で承認されている協和メデックス社の「ポテリジオ®テスト IHC」により CCR4 陰性³⁾と判定された CTCL に対して本薬が腫瘍増殖抑制作用を示す作用機序について、以下のように説明している。

①CCR4 陰性³⁾の腫瘍では、細胞表面における CCR4 の発現量は検出限界以下であるものの、本薬が ADCC 活性を示すために必要な量の CCR4 を発現している可能性があること、及び②CCR4 陰性の腫瘍細胞に対して本薬による ADCC 活性の誘導が示唆されていること (Clin Cancer Res 2005; 11: 2327-36 等) を考慮すると、本薬は、CCR4 陰性と判定された CTCL に対しても CCR4 陽性と判定された CTCL の場合と同様に、主に ADCC 活性を誘導することにより腫瘍増殖抑制作用を示すと考える。また、下記の点等を考慮すると、本薬は Treg に作用し、CTCL 細胞に対して増殖抑制作用を示す可能性もあると考える。

- Treg は CCR4 を発現していること (Oncoimmunology 2016; 5: e1090075 等)。
- 本薬投与により CTCL 患者の末梢血中の Treg 数が減少したこと (Clin Cancer Res 2015; 21: 274-85、J Clin Oncol 2012; 30: 837-42)。
- 卵白アルブミン遺伝子を導入したマウス悪性腫瘍由来細胞株 (マウス結腸・直腸癌由来 MC38 細胞株等) を皮下移植したマウスにおいて、FoxP3 遺伝子の欠損により Treg を枯渇させることで腫瘍増殖抑制作用が認められたこと (Cancer Res 2010; 70: 7800-9、Eur J Immunol 2010; 40: 3325-35)。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬の腫瘍増殖抑制作用における Treg の寄与等については、現時点では不明な点が残されていると考える。当該情報については、本薬の臨床使用時における有効性の予測といった観点から重要となる可能性があることから、今後も引き続き検討を行い、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判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請において新たな「非臨床薬物動態試験に関する資料」が提出されたが、機構は、申請者の説明内容について初回承認時に評価済みの内容と相違ないと判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、反復静脈内投与毒性試験及びその他の試験 (毒性の発現機序に関する試験) の成績が提出された。

5.1 反復投与毒性試験

カニクイザルを用いた 26 週間反復静脈内投与毒性試験が実施された (表 1)。主な所見は、本薬の薬理作用に基づく CCR4 陽性 T リンパ球の低値であった。なお、無毒性量における C_{max} 及び AUC⁴⁾は、臨床曝露量⁵⁾と比較して、それぞれ 79.4~83.8 及び 90.6~115.9 倍であった。

³⁾ 皮膚病変中の腫瘍細胞のうち、CCR4 陽性の腫瘍細胞の割合が 10%未満の場合に CCR4 陰性と判定される。

⁴⁾ 2 週間あたりの曝露量を比較するために、AUC_{7d} の 2 倍の値を用いた。

⁵⁾ PPK 解析 (6.2.2 参照) により推定した、日本人の CTCL 患者に、1 サイクルを 28 日間として、本薬 1 mg/kg を第 1 サイクルでは QW、第 2 サイクル以降では Q2W で静脈内投与した際の定常状態における C_{max} 及び AUC_{0-τ} は、それぞれ 28.147 µg/mL 及び 5178.9 mg·h/L であった。

表 1 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/週)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/週)	添付資料 CTD
雌雄 カニクイザル	静脈内	26 週間 (QW)	0 ^{a)} 、2.5、10、40	≧2.5 : CCR4 陽性 T リンパ球の低値	40	4.2.3.2-1

a) 0.62%塩化ナトリウム含有 3.68 mmol/L クエン酸緩衝液 (pH 5.0)

5.2 その他の試験

5.2.1 毒性の発現機序に関する試験

本薬の投与によりヒトで認められた皮膚障害と加齢による免疫学的な状態の変化との関連を検討することを目的として、老齢カニクイザルを用いた反復静脈内投与皮膚毒性試験が実施された (表 2)。

表 2 毒性の発現機序に関する試験

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雌 老齢カニクイザル	本薬 10 mg/kg を QW で 8 週間反復静脈内投与され、投与期間中及び投与終了後 4 週間の回復期間後に皮膚毒性が評価された。	皮膚の紅斑が観察されたものの、軽微かつ一過性であった。また、紅斑の発現とリンパ球サブセット変化との間に明確な相関は認められなかった。	参考 4.2.3.7.3-1

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、非臨床毒性の評価において、本薬の臨床使用に関する新たな問題は認められないと判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

6.1.1 本薬の測定法

ヒト血清⁶⁾ 中の本薬の定量は、固相化した CCR4 の一部と同一アミノ酸配列のペプチド、ビオチン標識した抗ヒト IgG 抗体及び HRP 標識したアビジンを用いた ELISA 法により行われた (定量下限値 : 12.5 ng/mL)。

6.2 臨床薬理試験

がん患者における本薬の PK は、本薬単独投与時等について検討された。

6.2.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : 010 試験<2012 年 12 月~実施中 [データカットオフ日 : 2016 年 12 月 31 日] >)

再発又は難治性の CTCL 患者 372 例 (PK 解析対象は 308 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無作為化比較試験が実施された。用法・用量は、1 サイクルを 28 日間とし、本薬 1 mg/kg を第 1 サイクルは QW、第 2 サイクル以降は Q2W で 1 時間以上かけて静脈内投与することとされ、血清中本薬濃度が検討された。

血清中本薬濃度は表 3 のとおりであった。血清中本薬濃度は、第 2 サイクル第 1 日目まで反復投与に伴い増加し、その後は第 3 サイクル第 15 日目まで概ね同程度であった。

⁶⁾ 国内臨床試験 (0761-0501 試験、0761-002 試験、0761-003 試験及び 004 試験) では血漿中本薬濃度が定量され、初回承認時と同じ測定法が用いられた (「平成 24 年 1 月 17 日付け審査報告書 ポテリジオ点滴静注 20 mg」参照)。

表 3 血清中本薬濃度 (µg/mL)

測定時点		n	血清中本薬濃度	
第 1 サイクル	1 日目	投与前	241	21.9±6.2
	8 日目		265	9.3±3.8
	15 日目		260	15.9±6.5
	22 日目		253	20.8±8.2
第 2 サイクル	1 日目		246	24.5±9.8
	15 日目		216	21.1±9.6
第 3 サイクル	1 日目		189	19.4±9.3
	15 日目		184	18.5±8.9

平均値±標準偏差

6.2.2 PPK 解析

国内第 I 相試験 (0761-0501 試験)、国内第 II 相試験 (0761-002 試験、0761-003 試験及び 004 試験)、国際共同第 III 相試験 (010 試験) 及び海外第 II 相試験 (0761-009 試験) で得られた本薬の PK データ (444 例、4,775 測定時点) に基づき、非線形混合効果モデルによる PPK 解析が実施された (使用ソフトウェア: NONMEM Version 7.3.0)。なお、本薬の PK は、線形消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、本薬の PK パラメータに対する共変量として、年齢、体重、体表面積、アルブミン、ALT、AST、総ビリルビン、CrCL、性別、人種、疾患 (ATL 又は CTCL)、疾患のサブタイプ (ATL: 急性型、リンパ腫型又は慢性型、CTCL: MF 又は SS)、ベースラインの ECOG PS、腎機能⁷⁾、肝機能⁸⁾、抗モガムリズマブ抗体陽性又は陰性⁹⁾ 並びに mLSG15 レジメン併用の有無が検討された。その結果、①CL、②V₁ 及び③V₂ に対する有意な共変量として、それぞれ①性別、アルブミン、AST 及び肝機能、②体表面積並びに③アルブミンが選択された。しかしながら、国際共同第 III 相試験 (010 試験) で得られたデータに基づく以下の検討結果を考慮すると、当該共変量が本薬の PK に臨床的意義のある影響を及ぼす可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

- アルブミン、AST 及び体表面積の四分位点で 4 群に分割し、各群の有効性及び安全性を比較した結果、当該共変量の値と有効性及び安全性との間に明確な関連は認められなかったこと。
- 男女間及び肝機能障害の有無別⁸⁾ で本薬の有効性及び安全性に明確な差異は認められなかったこと。

6.2.3 曝露量と有効性及び安全性との関連

国際共同第 III 相試験 (010 試験) で得られたデータに基づき、本薬の曝露量 (C_{min,1st} 及び AUC_{(0-τ),ss}) と有効性及び安全性との関連が検討された。なお、本薬の C_{min,1st} は実測値¹⁰⁾ が用いられ、AUC_{(0-τ),ss} は PPK 解析 (6.2.2 参照) により推定された値が用いられた。

6.2.3.1 曝露量と有効性との関連

本薬の C_{min,1st} 及び AUC_{(0-τ),ss} の四分位点で 4 群 (C_{min,1st} の範囲: 1.96~7.33、7.39~9.08、9.13~11.07 及び 11.15~16.05 mg/L、並びに AUC_{(0-τ),ss} の範囲: 2,522~5,621、5,630~7,392、7,402~10,017 及び 10,085

⁷⁾ CrCL が 90 mL/分以上では正常な腎機能、60~89 mL/分では軽度、30~59 mL/分では中等度、30 mL/分未満では重度の腎機能障害に分類された。

⁸⁾ NCI-ODWG 基準に基づき分類された。中等度の肝機能障害に分類される患者は 3 例のみであったことから、軽度の肝機能障害に分類される患者と併合して評価した。なお、重度の肝機能障害に分類される患者はいなかった。

⁹⁾ 同じ測定法が用いられた 0761-009 試験及び 010 試験のデータのみ使用された。

¹⁰⁾ C_{min,1st} の実測値が得られていない場合は、PPK 解析 (6.2.2 参照) により推定された。

～16,778 mg・h/L、以下、同様)に分割し、Kaplan-Meier法を用いて、各曝露量群でのPFSが推定された。その結果、本薬の $C_{min,1st}$ 及び $AUC_{(0-\tau),ss}$ とPFSとの間に明確な関連は認められなかった。

また、本薬の $C_{min,1st}$ 及び $AUC_{(0-\tau),ss}$ の四分位点で4群に分割し、各曝露量群での奏効率が比較された。その結果、 $C_{min,1st}$ と奏効率との間に明確な関連は認められなかった一方、 $AUC_{(0-\tau),ss}$ の増加に伴い奏効率が上昇する傾向が認められた。

6.2.3.2 曝露量と安全性との関連

本薬の $C_{min,1st}$ 及び $AUC_{(0-\tau),ss}$ を四分位点で4群に分割し、010試験において本薬の投与により多く認められた有害事象である、傷害、中毒及び処置合併症、皮膚及び皮下組織障害、一般・全身障害及び投与部位の状態、感染症及び寄生虫症並びに胃腸障害の発現との関連について検討された。その結果、本薬の $C_{min,1st}$ 及び $AUC_{(0-\tau),ss}$ と当該事象の発現の有無との間に明確な関連は認められなかった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本薬のPKの国内外差について

申請者は、本薬のPKの国内外差について、以下のように説明している。

国際共同第Ⅲ相試験(010試験)において、日本人患者及び外国人患者の血清中本薬濃度は表4のとおりであり、両患者間で明確な差異は認められなかったこと等から、本薬のPKに明確な国内外差は認められていないと考える。

表4 血清中本薬濃度(μg/mL)

測定時点		n	日本人患者	n	外国人患者	
第1サイクル	1日目	投与終了時	8	20.7±5.3	229	22.0±6.3
	8日目		9	8.3±2.7	248	9.4±3.8
	15日目		9	14.5±5.1	233	16.4±6.5
	22日目		8	26.8±16.7	228	21.1±7.8
第2サイクル	1日目	投与前	7	24.7±7.3	195	26.2±9.3
	15日目		7	27.0±23.2	172	22.1±8.7
第3サイクル	1日目		5	21.4±11.0	136	21.3±9.0
	15日目		5	16.3±4.1	128	20.1±9.4

平均値±標準偏差

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬のPKの国内外差について検討するための臨床試験成績は限られており、本薬のPKの国内外差に関する厳密な評価には限界があると考えられるものの、提出された資料からは、本薬のPKに明確な国内外差は認められていないと判断した。

6.R.2 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

申請者は、抗モガムリズマブ抗体の発現状況及び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、以下のように説明している。

国際共同第Ⅲ相試験(010試験)において、本薬投与後に検体が採取された患者(311例)のうち、15例(4.8%)で抗モガムリズマブ抗体が検出された。なお、中和抗体は検出されなかった。

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、下記の点を考慮すると、検体中に共存する本薬が抗モガムリズマブ抗体の測定結果に影響を及ぼした可能性があり、適切な評価ができないことから、現時点で当該影響について明確に結論付けることは困難であると考えられる。

- 010 試験で用いられた抗モガムリズマブ抗体の測定法（ECL 法）における、抗モガムリズマブ抗体の測定に影響を及ぼさない検体中本薬濃度の上限値は 16 µg/mL であったこと（「平成 26 年 2 月 18 日付け審査報告書 ポテリジオ点滴静注 20 mg」参照）。
- 当該試験において抗モガムリズマブ抗体が測定された時点における血清中本薬濃度の最高値は 58.9 µg/mL であったこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承した。ただし、抗モガムリズマブ抗体が本薬の PK 等に及ぼす影響については引き続き情報収集し、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判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 5 に示す国際共同第Ⅲ相試験 1 試験が提出された。

表 5 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	010	Ⅲ	再発又は難治性の CTCL 患者	372 ①186 ②186	①1 サイクルを 28 日間として、本薬 1 mg/kg を第 1 サイクルは QW、第 2 サイクル以降は Q2W で静脈内投与 ②ボリノスタット 400 mg を QD で経口投与	有効性 安全性 PK

臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、臨床試験において認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.2 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、「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同臨床試験

7.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1 : 010 試験<2012 年 12 月～実施中 [データカットオフ日 : 2016 年 12 月 31 日] >）

再発又は難治性の CTCL 患者¹¹⁾（目標症例数 : 317 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性をボリノスタットと比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 11 の国又は地域、63 施設で実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 28 日間として、本薬群では、本薬 1 mg/kg を第 1 サイクルは QW、第 2 サイクル以降は Q2W で静脈内投与することとされ、ボリノスタット群では、ボリノスタット 400 mg を QD で連日経口投与することとされた。本薬群及びボリノスタット群のいずれにおいても疾患進行又は投与中止基準に該当するまで投与を継続¹²⁾することとされた。また、ボリノスタット群に組み入れられた患者は、ボリノスタットの投与を少なくとも 2 サイクル完了し、投与開始後 8 週の評価時点若しくはそれ以降の時点¹³⁾で治験責任医師により疾患進行と判断された場合、又はボリノスタットに関連した忍

¹¹⁾ CCR4 の発現の有無を問わない、病理組織学上 MF 又は SS と診断された患者。

¹²⁾ 総合効果判定で CR となった患者は、投与は最大 12 カ月間までとされた。

¹³⁾ 2013 年 11 月 14 日付けの治験実施計画書の改訂により、患者の病態が治験薬投与開始後 8 週より前に進行した場合にも本薬投与に切り替えることが可能とされた。

容できない有害事象が発現した場合に、本薬投与に切り替えることが可能とされた。

本試験に登録され、無作為化された372例（本薬群186例、ポリノスタット群186例）がITT集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、ITT集団のうち、治験薬が投与された370例（本薬群184例、ポリノスタット群186例）が安全性の解析対象とされた。なお、ポリノスタット群186例のうち、136例が本薬投与に切り替えられた。

有効性について、主要評価項目とされた改変版抗腫瘍効果判定基準¹⁴⁾に基づく治験責任医師判定によるPFSの結果¹⁵⁾及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表6及び図1のとおりであり、ポリノスタット群に対する本薬群の優越性が検証された。

表6 PFSの解析結果（ITT集団、治験責任医師判定、2016年12月31日データカットオフ）

	本薬群	ポリノスタット群
例数	186	186
死亡又は増悪数（%）	110（59.1）	131（70.4）
中央値 [95%CI]（カ月）	7.70 [5.67, 10.33]	3.10 [2.87, 4.07]
ハザード比*1 [95%CI]	0.53 [0.41, 0.69]	
p値（両側）*2	<0.0001	

*1：投与群、組織型（MF、SS）、TNMB病期分類（I B/II、III/IV）、登録地域（米国、日本、その他）を共変量としたCox比例ハザードモデルにより算出、*2：組織型（MF、SS）、TNMB病期分類（I B/II、III/IV）、登録地域（米国、日本、その他）を層別因子とした層別log-rank検定、有意水準両側0.05

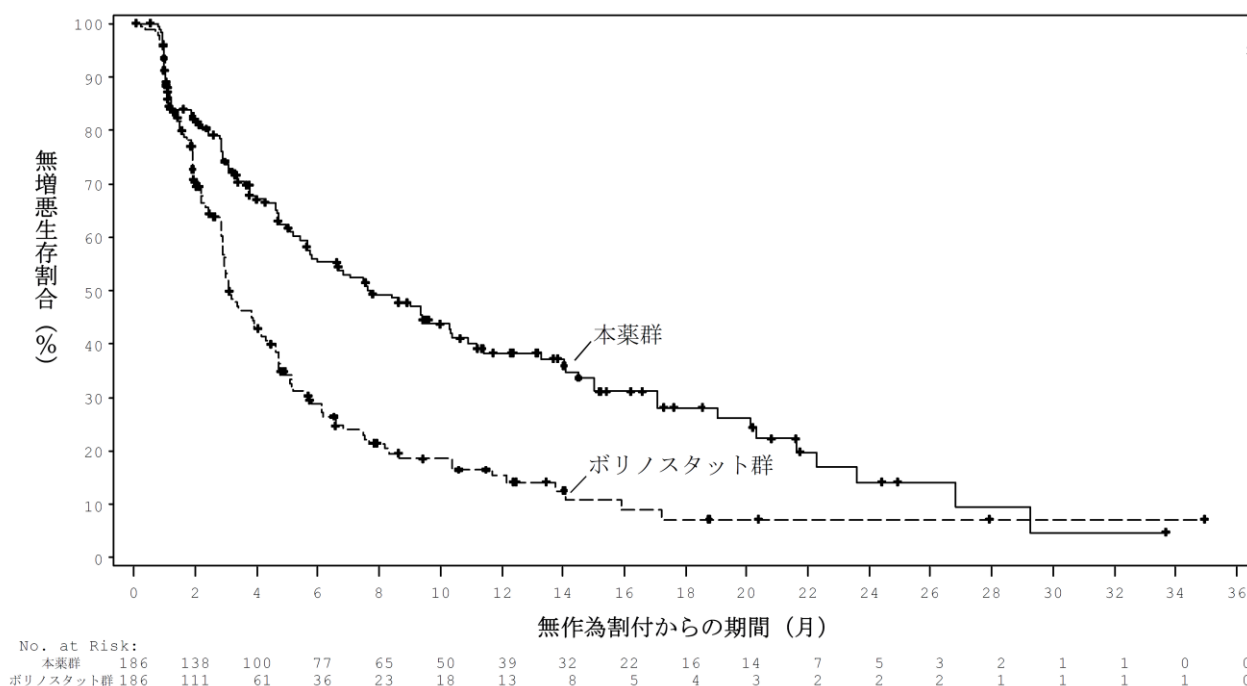


図1 PFSのKaplan-Meier曲線（ITT集団、治験責任医師判定、2016年12月31日データカットオフ）

- 14) 抗腫瘍効果判定基準（J Clin Oncol. 2011; 29: 2598-607）から以下①～③の変更がなされた。
 ①皮膚病変の効果判定で用いたmSWATの局面及び腫瘍の隆起の基準に対して具体的な数値を規定。
 ②リンパ節病変及び内臓病変の効果判定基準について、（i）CR判定時の生検の実施を不要、（ii）PD判定及び再発判定基準の明確化、並びに（iii）評価不能基準の追加。
 ③局所又は全身のステロイドを併用している患者において、総合効果判定でCRの基準を満たした場合に、CRと判定することを可能とした。
- 15) ①255件のイベントが観察された時点、又は②最後に無作為化された患者における治験薬の1回目の投与から24カ月経過した時点のいずれか早い時点で解析を実施する計画とされていたが、試験計画時の予想よりもイベントの集積が遅れたことから、約230件のイベントが観察された時点で解析が実施された。

なお、再発の CTCL 患者（本薬群 62 例、ポリノスタット群 69 例）における治験責任医師判定による PFS の中央値は、本薬群 6.70 カ月、ポリノスタット群 3.13 カ月（ハザード比 [95% CI] : 0.53 [0.34, 0.84]）、難治性の CTCL 患者（本薬群 105 例、ポリノスタット群 99 例）における治験責任医師判定による PFS の中央値は、本薬群 9.00 カ月、ポリノスタット群 3.00 カ月（ハザード比 [95% CI] : 0.46 [0.32, 0.65]）であった。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 90 日以内の死亡は、本薬群 3/184 例（1.6%）、ポリノスタット群 9/186 例（4.8%）に認められた。疾患進行（本薬群 1 例、ポリノスタット群 1 例）以外の死因は、本薬群で肺炎球菌性肺炎/多発性筋炎及び敗血症各 1 例、ポリノスタット群で肺塞栓症 2 例、腸閉塞/敗血症/敗血症性ショック、気管支肺炎/左室肥大/菌状息肉症、心内膜炎、肺炎、意識レベルの低下及び皮膚障害各 1 例であった。このうち、本薬群の多発性筋炎及び敗血症各 1 例、ポリノスタット群の肺塞栓症 2 例、気管支肺炎/菌状息肉症 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された資料のうち、本薬の再発又は難治性の CTCL に対する有効性及び安全性を評価する上で重要な試験は、再発又は難治性の CTCL 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（010 試験）であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。なお、日本人患者の有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号）、「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」について」（平成 24 年 9 月 5 日付け事務連絡）等に基づき、010 試験における全体集団と日本人集団との間での一貫性の観点から検討する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、再発又は難治性の CTCL 患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対象患者について

機構は、010 試験の対象患者は、CCR4 陰性の CTCL を含む再発又は難治性の CTCL 患者と設定されていたことから、当該試験における対象患者の設定根拠について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

再発又は難治性の PTCL 及び CTCL 患者を対象とした海外臨床試験（KW-0761-001 試験及び KW-0761-002 試験）において、CCR4 陰性¹⁶⁾と判定された CTCL 患者（8/38 例）で一定の奏効率（25.0%（2/8 例））が認められ、CCR4 陰性患者においても本薬の有効性が示唆されたこと等から、CCR4 陰性患者に対する本薬の開発を検討した。しかしながら、国内外において、CCR4 陰性患者を含む再発又は難治性の CTCL 患者数は極めて限られており（J Dermatol 2014; 41: 3-10 等）、CCR4 陰性の患者のみを対象とした臨床試験の実施は困難であったこと等から、検証的な位置付けの 010 試験の対象を CCR4 の発現にかかわらず再発又は難治性の CTCL 患者と設定した。

¹⁶⁾ [redacted] の場合に CCR4 陰性と判定された。

機構は、申請者の説明を了承し、本薬の有効性評価においては、010 試験の全体集団の結果を中心に評価し、CCR4 陰性患者集団の結果についても確認することとした。

7.R.2.2 対照群について

申請者は、010 試験における対照群の設定根拠について、以下のように説明している。

010 試験の計画当時（2012 年）、NCCN ガイドライン（v.2.2011）において、010 試験の対象患者に対する治療選択肢の一つとして、ボリノスタットが推奨されていたことから、010 試験の対照群としてボリノスタット群を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.3 有効性の評価項目について

申請者は、010 試験の主要評価項目について、以下のように説明している。

再発又は難治性の CTCL の主な治療目的は、症状の改善及び病勢進行の遅延であり、PFS の延長は、病勢進行を遅延すること等が期待できることから、臨床的意義があると考えられる。以上より、010 試験の主要評価項目として PFS を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

再発又は難治性の CTCL 患者に対する治療目的は延命であると考えられることから、当該患者に対する本薬の有効性を評価する上では、OS を主要評価項目として設定することが適切であったと考える。しかしながら、当該患者において PFS の延長が得られることに臨床的意義がある旨の申請者の説明は一定の理解は可能であることから、本薬の有効性については、主要評価項目とされた改変版抗腫瘍効果判定基準に基づく PFS の結果を中心に評価し、OS の結果についても確認することとした。

7.R.2.4 有効性の評価結果について

010 試験において、主要評価項目とされた改変版抗腫瘍効果判定基準に基づく治験責任医師判定による PFS について、ボリノスタット群に対する本薬群の優越性が検証された（7.1.1 参照）。

感度解析として実施された、改変版抗腫瘍効果判定基準に基づく IRC 判定による PFS の結果は、表 7 のとおりであった。

表 7 PFS の解析結果（ITT 集団、IRC 判定、2016 年 12 月 31 日データカットオフ）

	本薬群	ボリノスタット群
例数	186	186
死亡又は増悪数（%）	110（59.1）	122（65.6）
中央値 [95%CI]（カ月）	6.70 [5.63, 9.37]	3.83 [3.00, 4.70]
ハザード比*1 [95%CI]		0.64 [0.49, 0.84]
p 値（両側）*2		0.0007

*1：投与群、組織型（MF、SS）、TNMB 病期分類（I B/II、III/IV）、登録地域（米国、日本、その他）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルにより算出、*2：組織型（MF、SS）、TNMB 病期分類（I B/II、III/IV）、登録地域（米国、日本、その他）を層別因子とした層別 log-rank 検定

また、副次評価項目とされた OS の結果は、表 8 及び図 2 のとおりであった。

表 8 OS の解析結果 (ITT 集団、2016 年 12 月 31 日データカットオフ)

	本薬群	ボリノスタット群
例数	186	186
死亡 (%)	40 (21.5)	47 (25.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	43.93 [43.57, NE]
ハザード比*1 [95%CI]	0.93 [0.61, 1.43]	
p 値 (両側) *2	0.9439	

*1: 投与群、組織型 (MF, SS)、TNMB 病期分類 (I B/II、III/IV)、登録地域 (米国、日本、その他) を共変量とした Cox 比例ハザードモデルにより算出、*2: 組織型 (MF, SS)、TNMB 病期分類 (I B/II、III/IV)、登録地域 (米国、日本、その他) を層別因子とした層別 log-rank 検定

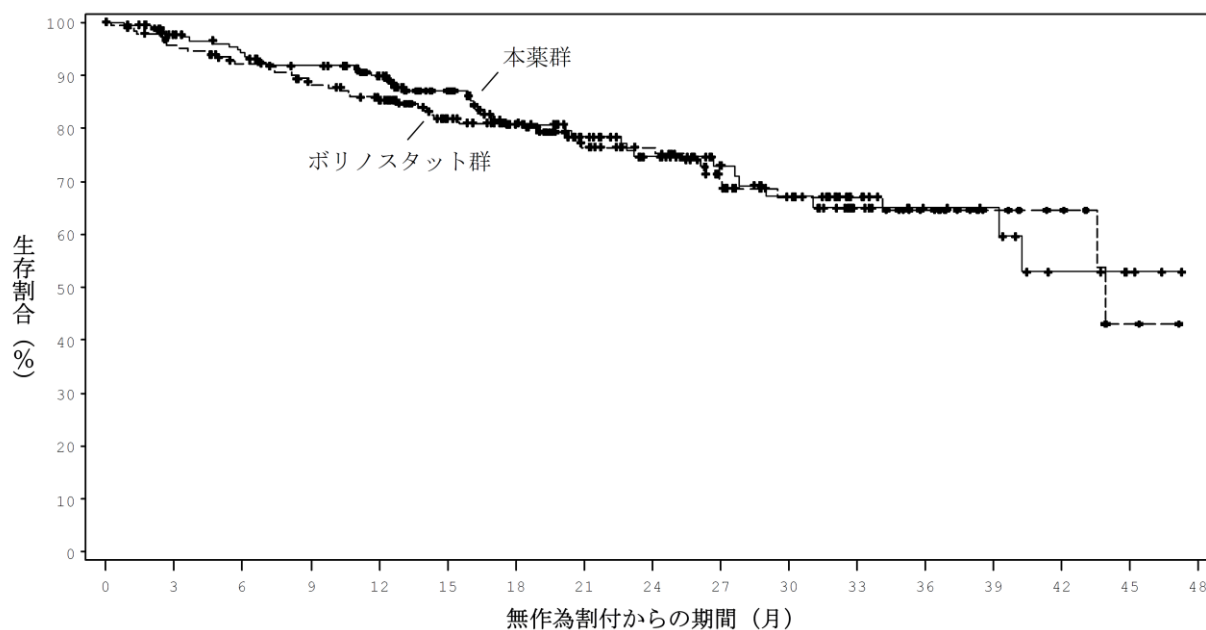


図 2 OS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2016 年 12 月 31 日データカットオフ)

日本人患者集団における改変版抗腫瘍効果判定基準に基づく治験責任医師判定による PFS の結果は、表 9 及び図 3 のとおりであった。

表 9 日本人患者集団における PFS の解析結果
(ITT 集団、治験責任医師判定、2016 年 12 月 31 日データカットオフ)

	本薬群	ボリノスタット群
例数	9	6
死亡又は増悪数 (%)	3 (33.3)	4 (66.7)
中央値 [95%CI] (カ月)	11.17 [4.67, NE]	4.95 [1.47, NE]
ハザード比*1 [95%CI]	0.28 [0.05, 1.58]	
p 値 (両側) *2	0.1583	

*1: 投与群、組織型 (MF, SS)、TNMB 病期分類 (I B/II、III/IV) を共変量とした Cox 比例ハザードモデルにより算出、*2: 組織型 (MF, SS)、TNMB 病期分類 (I B/II、III/IV) を層別因子とした層別 log-rank 検定

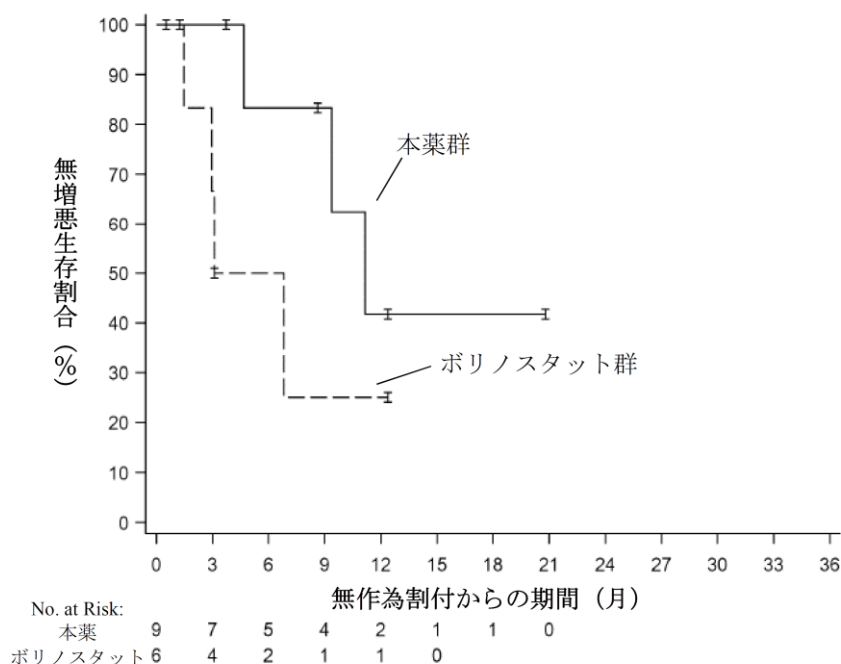


図3 日本人患者集団におけるPFSの解析時のKaplan-Meier曲線
(ITT 集団、治験責任医師判定、2016年12月31日データカットオフ)

申請者は、CCR4 陰性患者における本薬の有効性について、以下のように説明している。

010 試験の CCR4 発現検査の実施が可能であった集団¹⁷⁾ における、CCR4 陽性/陰性¹⁸⁾ 別の改変版抗腫瘍評価判定基準に基づく治験責任医師判定による PFS の結果は、表 10 のとおりであった。なお、CCR4 陰性と判定された患者集団において、本薬群及びボリノスタット群のいずれも奏効 (CR 又は PR) が得られた患者は認められなかった。

表 10 CCR4 陽性/陰性別の PFS の解析結果
(ITT 集団、治験責任医師判定、2016年12月31日データカットオフ)

	CCR4 陽性		CCR4 陰性	
	本薬群	ボリノスタット群	本薬群	ボリノスタット群
例数	134	146	6	4
死亡又は増悪数 (%)	76 (56.7)	101 (69.2)	3 (50.0)	4 (100)
中央値 [95%CI] (カ月)	9.40 [5.77, 14.03]	3.13 [2.87, 4.63]	3.77 [0.93, 3.77]	1.67 [0.77, 2.87]
ハザード比*1 [95%CI]	0.51 [0.37, 0.70]		0.07 [0.00, 1.03]	
p 値 (両側) *2	<0.0001		0.1966	

*1: 投与群、組織型 (MF、SS)、TNMB 病期分類 (I B/II、III/IV)、登録地域 (米国、日本、その他) を共変量とした Cox 比例ハザードモデルにより算出、*2: 組織型 (MF、SS)、TNMB 病期分類 (I B/II、III/IV)、登録地域 (米国、日本、その他) を層別因子とした層別 log-rank 検定

また、010 試験において採取された検体を用いて、本邦で承認されている協和メデックス社の「ポテリジオ®テスト IHC」による CCR4 の発現検査を事後的に実施した。その結果、CCR4 陰性³⁾ と判定された患者集団 (本薬群 9 例、ボリノスタット群 4 例) におけるボリノスタット群に対する本薬群の改変版抗腫瘍評価判定基準に基づく治験責任医師判定による PFS のハザード比 [95%CI] は 0.09 [0.01, 1.16]、

¹⁷⁾ 010 試験では CCR4 の発現の有無を問わず被験者の組入れが可能とされたが、CCR4 発現と本薬の有効性の関係を検討するため、311/372 例で CCR4 の発現検査が実施され、うち 290 例で CCR4 発現の評価が可能であった。

¹⁸⁾ CCR4 発現検査は、[redacted] を用いて実施され、[redacted] の場合に CCR4 陰性とそれぞれ判定された。

抗腫瘍効果判定基準に基づく治験責任医師判定による奏効（確定 CR 又は PR）は、本薬群 2 例（22.2%）、ポリノスタット群 0 例に認められた。

以上より、010 試験において CCR4 陰性と判定された患者数は極めて限られているものの、①CCR4 陰性と判定された集団においても全体集団と同様に、ポリノスタット群に対して本薬群で PFS が延長する傾向が認められたこと、及び②「ポテリジオ®テスト IHC」により CCR4 陰性と判定された患者集団において本薬投与により一定の奏効例が認められたことから、CCR4 陰性と判定された CTCL 患者に対しても本薬の有効性は期待できると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点等から、再発又は難治性の CTCL 患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

- 010 試験の主要評価項目とされた改変版抗腫瘍効果判定基準に基づく治験責任医師判定による PFS について、ポリノスタット群に対する本薬群の優越性が検証され、かつ臨床的に意義のある延長効果が認められたこと。
- 010 試験の副次評価項目とされた OS について、ポリノスタット群と比較して本薬群で明確に短縮する傾向は認められなかったこと。
- 010 試験における日本人患者数は限られているものの、全体集団と日本人集団との間で PFS の結果に明確な差異は認められなかったこと。
- 010 試験に組み入れられた CCR4 陰性の患者数は限られているものの、CCR4 陰性患者集団において、ポリノスタット群と比較して本薬群で PFS が延長する傾向が認められたこと、及び本薬投与により一定の奏効例が認められたことから、CCR4 陰性と判定された CTCL 患者においても本薬の有効性は期待できると考えること。

7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.2 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、再発又は難治性の CTCL 患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する審査時に注意が必要と判断された事象（血液毒性（骨髄抑制）、infusion reaction、感染症・免疫系障害、皮膚障害、TLS、肝機能障害、心機能障害、ILD 及び高血糖）（「平成 24 年 1 月 17 日付け審査報告書 ポテリジオ点滴静注 20 mg」、「平成 26 年 2 月 18 日付け審査報告書 ポテリジオ点滴静注 20 mg」及び「平成 26 年 11 月 18 日付け審査報告書 ポテリジオ点滴静注 20 mg」参照）であり、本薬の使用にあたっては、既承認の効能・効果と同様にこれらの有害事象の発現に注意する必要があると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の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対して十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・中止等の適切な対応がなされるのであれば、再発又は難治性の CTCL 患者においても本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、本薬の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。

010 試験のランダム化投与期間¹⁹⁾における安全性の概要は、表 11 のとおりであった。

表11 安全性の概要 (010試験、ランダム化投与期間)

	例数 (%)	
	本薬群 184 例	ポリノスタット群 186 例
全有害事象	179 (97.3)	185 (99.5)
Grade 3 以上の有害事象	78 (42.4)	85 (45.7)
死亡に至った有害事象	3 (1.6)	9 (4.8)
重篤な有害事象	69 (37.5)	46 (24.7)
投与中止に至った有害事象	35 (19.0)	43 (23.1)
休薬に至った有害事象	77 (41.8)	45 (24.2)

010 試験のランダム化投与期間において、ポリノスタット群と比較して、本薬群で発現率が 5%以上高かった有害事象は、注入に伴う反応（本薬群：61 例（33.2%）、ポリノスタット群：1 例（0.5%）、以下、同順）、薬疹（44 例（23.9%）、1 例（0.5%））、発熱（32 例（17.4%）、11 例（5.9%））、体重増加（14 例（7.6%）、2 例（1.1%））、上気道感染（19 例（10.3%）、9 例（4.8%））であった。ポリノスタット群と比較して、本薬群で発現率が 5%以上高かった投与中止に至った有害事象は、薬疹（13 例（7.1%）、0 例）であった。ポリノスタット群と比較して、本薬群で発現率が 5%以上高かった休薬に至った有害事象は、薬疹（13 例（7.1%）、0 例）、注入に伴う反応（12 例（6.5%）、0 例）であった。ポリノスタット群と比較して、本薬群で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。なお、①本薬群と②ポリノスタット群のうち本薬投与に切り替えられた患者集団（136 例）との間で安全性プロファイルに明確な差異は認められなかった。

010 試験において CCR4 発現検査が実施された集団における、CCR4 陽性/陰性¹⁸⁾別の安全性の概要は、表 12 のとおりであった。CCR4 陰性の患者数が限られていることから、両患者集団間の安全性の比較には限界があるものの、CCR4 陽性患者と CCR4 陰性患者との間で本薬の安全性プロファイルに明確な差異は認められなかった。

表 12 CCR4 陽性/陰性別の安全性の概要 (010 試験、ランダム化投与期間)

	例数 (%)			
	本薬群		ポリノスタット群	
	CCR4 陽性集団 132 例	CCR4 陰性集団 6 例	CCR4 陽性集団 146 例	CCR4 陰性集団 4 例
全有害事象	129 (97.7)	6 (100)	145 (99.3)	4 (100)
Grade 3 以上の有害事象	57 (43.2)	3 (50.0)	68 (46.6)	1 (25.0)
死亡に至った有害事象	2 (1.5)	0	8 (5.5)	0
重篤な有害事象	49 (37.1)	2 (33.3)	36 (24.7)	0
投与中止に至った有害事象	28 (21.2)	1 (16.7)	37 (25.3)	1 (25.0)
休薬に至った有害事象	56 (42.4)	3 (50.0)	35 (24.0)	0

また、申請者は、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

010 試験のランダム化投与期間における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は表 13 のとおりであった。

¹⁹⁾ 各投与群で最初に割り付けられた治験薬が投与された期間。

表13 安全性の国内外差の概要 (010試験、ランダム化投与期間)

	例数 (%)			
	日本人患者		外国人患者	
	本薬群 9例	ポリノスタット群 6例	本薬群 175例	ポリノスタット群 180例
全有害事象	9 (100)	6 (100)	170 (97.1)	179 (99.4)
Grade 3以上の有害事象	3 (33.3)	2 (33.3)	75 (42.9)	83 (46.1)
死亡に至った有害事象	0	0	3 (1.7)	9 (5.0)
重篤な有害事象	3 (33.3)	0	66 (37.7)	46 (25.6)
投与中止に至った有害事象	2 (22.2)	1 (16.7)	33 (18.9)	42 (23.3)
休薬に至った有害事象	6 (66.7)	1 (16.7)	71 (40.6)	44 (24.4)

010 試験におけるランダム化投与期間の本薬群において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が15%以上高かった有害事象は、発熱（日本人患者4例（44.4%）、外国人患者28例（16.0%）、以下、同順）、接触性皮膚炎（2例（22.2%）、3例（1.7%））、ウイルス性上気道感染（2例（22.2%）、9例（5.1%））であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が15%以上高かった休薬に至った有害事象は、注入に伴う反応（3例（33.3%）、9例（5.1%））であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が15%以上高かったGrade 3以上の有害事象、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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

010 試験において、ポリノスタット群と比較して本薬群で発現率の高かった有害事象については注意が必要と考える。また、検討された日本人症例数は限られており、再発又は難治性のCTCL患者における本薬の安全性の国内外差について結論付けることには限界があるものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象については注意が必要である。しかしながら、当該事象は、いずれも本薬の既知の有害事象であること等から、造血器悪性腫瘍の治療に関する十分な経験と知識を持つ医師によって、有害事象の管理や観察、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、再発又は難治性のCTCL患者においても本薬は忍容可能であると判断した。

7.R.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、既承認の効能・効果である「再発又は難治性のCCR4陽性の皮膚T細胞性リンパ腫」を、「再発又は難治性の皮膚T細胞性リンパ腫」に変更することとされていた。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項については、既承認の添付文書において注意喚起されている内容から、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、再発又は難治性のCCR4陽性のCTCL患者に投与する旨、及び「CCR4陽性」の記載が削除された上で設定されていた。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を申請どおり設定することが適切であると判断した。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について

国内の診療ガイドライン並びに臨床腫瘍学及び血液学の代表的な教科書における、再発又は難治性のCTCLに対する本薬の記載内容は、以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- 日本癌治療学会皮膚悪性腫瘍がん診療ガイドライン（補遺）：再発又は難治性のCCR4陽性のPTCL又はCTCL患者を対象とした国内第Ⅱ相試験において、本薬の投与を受けたCTCL患者8例の臨床効果は、PRが3例、SDが4例、PDが1例であった。また、非血液毒性では発熱（30%）、皮膚障害（51%）の発現頻度が高かった。

<教科書>

- DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 10th edition (Wolters Kluwer, 2014, USA)：再発又は難治性のCTCL患者を対象とした第Ⅱ相試験において認められた奏効率は37%（MF：29%、SS：47%）であった。CTCL、PTCL及びATL患者を対象とした複数の第Ⅱ相試験に臨床試験が実施中である。

申請者は、再発又は難治性のCTCLに対する本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のよう

に説明している。CCR4陽性又は陰性と判定された再発又は難治性のCTCL患者を対象とした010試験が実施され、本薬の臨床的有用性が示されたこと等から（7.R.2及び7.R.3参照）、本薬はCCR4陽性又は陰性にかかわらず、再発又は難治性のCTCL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考える。

以上より、再発又は難治性のCTCLに対しては、本薬投与前にCCR4の発現検査の実施は不要と考えることから、既承認の添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意において注意喚起されている、本薬投与前にCCR4の発現検査を実施し、CCR4が陽性であることが確認されている患者のみに本薬を投与する旨を削除した上で、本薬の効能・効果から「CCR4陽性の」を削除し、「再発又は難治性の皮膚T細胞性リンパ腫」と設定することが適切であると考え

る。機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.4.2 組織型について

申請者は、010試験における組織型別の本薬の有効性及び安全性について、以下のよう

に説明している。010試験はCTCLの約60%を占める組織型であるMF及びSS（Blood 2005; 105: 3768-85）の患者を対象に試験が実施された。組織型別の有効性及び安全性の部分集団解析の結果は表14及び15のとおりであり、全体集団と各組織型の患者集団との間で、本薬の有効性及び安全性が明確に異なる傾向は認められなかった。

表 14 組織型別の PFS の解析結果 (ITT 集団、治験責任医師判定、2016 年 12 月 31 日データカットオフ)

	MF 患者集団		SS 患者集団	
	本薬群	ボリノスタット群	本薬群	ボリノスタット群
例数	105	99	81	87
死亡又は増悪数 (%)	66	69	44	62
中央値 [95%CI] (カ月)	5.40 [3.97, 7.57]	3.10 [2.87, 4.70]	13.30 [7.70, 17.07]	3.13 [2.83, 3.87]
ハザード比*1 [95%CI]	0.72 [0.51, 1.01]		0.32 [0.21, 0.49]	
p 値 (両側) *2	0.0675		<0.0001	

*1: TNMB 病期分類 (I B/II、III/IV)、登録地域 (米国、日本、その他) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出、*2: 層別 log-rank 検定 (病期 (Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子))

表 15 組織型別の安全性の概要 (010試験、ランダム化投与期間)

	例数 (%)			
	MF 患者		SS 患者	
	本薬群 105 例	ボリノスタット群 99 例	本薬群 79 例	ボリノスタット群 87 例
全有害事象	100 (95.2)	98 (99.0)	79 (100)	87 (100)
Grade 3 以上の有害事象	42 (40.0)	42 (42.4)	36 (45.6)	43 (49.4)
死亡に至った有害事象	1 (1.0)	7 (7.1)	2 (2.5)	2 (2.3)
重篤な有害事象	33 (31.4)	23 (23.2)	36 (45.6)	23 (26.4)
投与中止に至った有害事象	19 (18.1)	20 (20.2)	16 (20.3)	23 (26.4)
休薬に至った有害事象	33 (31.4)	24 (24.2)	44 (55.7)	21 (24.1)

機構は、010 試験の対象とされなかった MF 及び SS 以外の組織型の CTCL 患者に対する本薬の投与について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

010 試験の組入れ対象の組織型は MF 及び SS のみであったことから、MF 及び SS 以外の組織型の CTCL 患者における本薬の有効性及び安全性を検証した臨床試験成績は得られていない。しかしながら、下記の点等を考慮すると、再発又は難治性の CTCL のうち、MF 又は SS 以外の組織型の CTCL に対しても本薬の臨床的有用性は期待できると考える。

- 再発又は難治性の CCR4 陽性の PTCL 又は CTCL 患者を対象とした国内第 II 相試験 (004 試験) に組み入れられた CTCL 患者 (MF 患者 7 例、皮膚原発 CD30 陽性 T 細胞リンパ増殖異常症患者 1 例) において、皮膚原発 CD30 陽性 T 細胞リンパ増殖異常症患者 1 例で PR が認められ、当該試験成績等に基づき、CTCL の特定の組織型に限定せず、「再発又は難治性の CCR4 陽性の皮膚 T 細胞性リンパ腫」を効能・効果として承認されていること (「平成 26 年 2 月 18 日付け審査報告書 ポテリジオ点滴静注 20 mg」参照)。

以上より、既承認の効能・効果である再発又は難治性の CCR4 陽性の CTCL と同様に、添付文書の臨床成績の項に、010 試験に組み入れられた患者の病理組織型を記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、臨床試験に組み入れられた患者の病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必要がある旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「再発又は難治性の皮膚 T 細胞性リンパ腫」と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

010 試験に組み入れられた再発又は難治性の CTCL 患者の組織型は MF 及び SS のみであり、MF 及び SS 以外の組織型の CTCL に対する本薬の有効性について明確に結論付けることは困難である。しかしながら、下記の点等を考慮すると、添付文書の臨床成績の項に 010 試験に組み入れられた CTCL 患者の組

織型を記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項を申請どおり上記のように設定することを前提として、既承認の効能・効果と同様に、本薬の効能・効果において、CTCL の組織型を限定する必要性は低いと判断した。

- CTCL の患者数は極めて限られており、組織型毎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と考えること。
- CTCL 患者に対する OS の延長が期待できる治療法はなく、CTCL 患者に対する組織型に応じた標準的な治療法が確立されていないこと（7.R.4.1 参照）。

7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「通常、成人には、モガムリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回量 1 mg/kg を、28 日間を 1 コースとし、1 コース目では 1 週間間隔で 4 回点滴静注し、2 コース目以降は 2 週間間隔で点滴静注を繰り返す。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項については、既承認の添付文書において再発又は難治性の CCR4 陽性の CTCL に対して注意喚起されている内容が、「CCR4 陽性」の記載を削除した上で設定されていた。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本薬の用法・用量を以下のように整備し設定すること、及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を申請どおり設定することが適切であると判断した。

<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 1 mg/kg を 1 週間間隔で 5 回点滴静注し、その後は 2 週間間隔で点滴静注する。

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、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。

既承認の効能・効果である再発又は難治性の CCR4 陽性の PTCL 又は CTCL に対する本薬の用法・用量は、004 試験成績に基づき、「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 1 mg/kg を 1 週間間隔で 8 回点滴静注する」と設定されている（「平成 26 年 2 月 18 日付け審査報告書 ポテリジオ点滴静注 20 mg」参照）。一方、010 試験の用法・用量は、再発又は難治性の PTCL 及び CTCL 患者を対象とした海外臨床試験（KW-0761-001 試験及び KW-0761-002 試験）において一定の奏効率（CTCL 患者で 36.8%（14/38 例））が認められ、安全性に大きな問題がないことが確認された用法・用量に基づき、本薬 1 回量 1 mg/kg を、28 日間を 1 コースとし、1 コース目は 1 週間間隔で 4 回点滴静注、及び 2 コース目以降は 2 週間間隔で点滴静注を繰り返すと設定された。

010 試験の結果、本薬の臨床的有用性が検証されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）等より、本薬の用法・用量を、既承認の用法・用量から 010 試験の用法・用量に変更した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬の用法・用量の記載については、以下のように整備した上で設定することが適切であると判断した。

<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 1 mg/kg を1週間間隔で5回点滴静注し、その後は2週間間隔で点滴静注する。

7.R.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が下記の設定で実施中である。

- 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）、TLS、ILD
- 目標症例数：150 例
- 観察期間：31 週間

010 試験の結果から、再発又は難治性の CTCL 患者に対して既承認用法・用量を超えて本薬を投与することによる新たな安全性上の懸念は認められていないと考えるものの、上記の製造販売後調査の結果は得られておらず、日本人の CTCL 患者における安全性情報は限られていることから、当該調査における重点調査項目、目標症例数及び観察期間は変更せずに、CTCL に係る調査対象を、CCR4 陰性の患者を含む再発又は難治性の CTCL 患者に変更した上で、当該調査を継続する予定である。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.2 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のために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「7.1 評価資料」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。

7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（010 試験）

ランダム化投与期間における有害事象は本薬群 179/184 例（97.3%）、ボリノスタット群 185/186 例（99.5%）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群 156/184 例（84.8%）、ボリノスタット群 178/186 例（95.7%）に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は表 16 のとおりであった。

表 16 いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象（ランダム化投与期間）

SOC PT (MedDRA/J ver.20.0)	例数 (%)			
	本薬群 184 例		ポリノスタット群 186 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	179 (97.3)	78 (42.4)	185 (99.5)	85 (45.7)
血液及びリンパ系障害				
血小板減少症	21 (11.4)	0	57 (30.6)	13 (7.0)
胃腸障害				
下痢	43 (23.4)	1 (0.5)	115 (61.8)	9 (4.8)
悪心	28 (15.2)	1 (0.5)	79 (42.5)	3 (1.6)
一般・全身傷害及び投与部位の状態				
疲労	43 (23.4)	3 (1.6)	70 (37.6)	11 (5.9)
傷害、中毒及び処置合併症				
注入に伴う反応	61 (33.2)	3 (1.6)	1 (0.5)	0
臨床検査				
血中クレアチニン増加	6 (3.3)	0	53 (28.5)	0
代謝及び栄養障害				
食欲減退	14 (7.6)	2 (1.1)	46 (24.7)	2 (1.1)
神経系障害				
味覚異常	6 (3.3)	0	54 (29.0)	1 (0.5)
皮膚及び皮下組織障害				
薬疹	44 (23.9)	8 (4.3)	1 (0.5)	0

重篤な有害事象は本薬群 69/184 例 (37.5%)、ポリノスタット群 46/186 例 (24.7%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で発熱 8 例 (4.3%)、蜂巣炎 5 例 (2.7%)、疾患進行及び肺炎各 4 例 (2.2%)、敗血症、注入に伴う反応及び高カルシウム血症各 3 例 (1.6%)、菌血症、気管支炎、単純ヘルペス、骨髄炎、転倒、ALT 増加、AST 増加、関節痛、急性腎障害、呼吸不全、薬疹及び塞栓症各 2 例 (1.1%)、ポリノスタット群で蜂巣炎及び肺塞栓症各 6 例 (3.2%)、敗血症 5 例 (2.7%)、血小板減少症、肺炎及び皮膚感染各 3 例 (1.6%)、好中球減少症、無力症及び上気道感染各 2 例 (1.1%) であった。このうち、本薬群の発熱及び肺炎各 4 例、蜂巣炎及び注入に伴う反応各 3 例、敗血症、ALT 増加、AST 増加、呼吸不全及び薬疹各 2 例、気管支炎、骨髄炎及び関節痛各 1 例、ポリノスタット群の肺塞栓症 5 例、血小板減少症 3 例、無力症 2 例、蜂巣炎、敗血症、肺炎、皮膚感染及び好中球減少症各 1 例では、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群 35/184 例 (19.0%)、ポリノスタット群 43/186 例 (23.1%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で薬疹 13 例 (7.1%)、疾患進行 3 例 (1.6%)、皮膚感染及び急性腎障害各 2 例 (1.1%)、ポリノスタット群で疲労 8 例 (4.3%)、血小板減少症及び下痢各 5 例 (2.7%)、悪心、体重減少及び肺塞栓症各 4 例 (2.2%)、嘔吐及び無力症各 3 例 (1.6%)、食欲減退、筋力低下、筋肉痛、味覚異常及び深部静脈血栓症各 2 例 (1.1%) であった。このうち、本薬群の薬疹 13 例、急性腎障害 1 例、ポリノスタット群の疲労 8 例、下痢 5 例、血小板減少症、悪心、体重減少及び肺塞栓症各 4 例、嘔吐及び無力症各 3 例、食欲減退、筋力低下、筋肉痛、味覚異常及び深部静脈血栓症各 2 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

8. 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

8.1 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。

8.2 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。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の再発又は難治性の CTCL 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考える。本薬は、再発又は難治性の CTCL 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える。また、機構は、有効性、効能・効果等については、さらに検討が必要と考える。

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、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 30 年 7 月 17 日

申請品目

[販 売 名] ポテリジオ点滴静注 20 mg
[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 29 年 11 月 30 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の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。

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、再発又は難治性の CTCL 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (010 試験) において、主要評価項目とされた改変版抗腫瘍効果判定基準に基づく治験責任医師判定による PFS について、対照群として設定されたポリノスタット群と比較して、本薬群で有意な延長が検証されたこと等から、再発又は難治性の CTCL 患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

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。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、本薬を投与する際に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する審査時に注意が必要と判断された事象 (血液毒性 (骨髄抑制)、infusion reaction、感染症・免疫系障害、皮膚障害、TLS、肝機能障害、心機能障害、ILD 及び高血糖) であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に引き続き注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・中止等の適切な対応がなされるのであれば、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。

1.3 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「7.R.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、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、既承認の添付文書において注意喚起されている内容から、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、再発又は難治性の CCR4 陽性の CTCL 患者に投与する旨、及び「CCR4 陽性」の記載を削除した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「再発又は難治性の皮膚 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、上記のように効能・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回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.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を申請どおり設定した上で、本薬の用法・用量を以下のように設定することが適切であると判断した。

<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 1 mg/kg を 1 週間間隔で 5 回点滴静注し、その後は 2 週間間隔で点滴静注する。

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、上記のように用法・用量及び用法・用量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。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、再発又は難治性の CCR4 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫又は CTCL 患者を対象とした、以下の製造販売後調査が実施中であり当該調査の結果は得られていないこと、及び日本人の CTCL 患者における安全性情報は限られていることから、当該調査における重点調査項目、目標症例数及び観察期間は変更せずに、CTCL に係る調査対象を CCR4 陰性の患者を含む再発又は難治性の CTCL 患者に変更した上で、当該調査を継続する予定である。

- 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）、TLS、ILD
- 目標症例数：150 例
- 観察期間：31 週間

機構は、審査報告（1）の「7.R.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、上記の製造販売後調査を実施する旨の申請者の説明は受入れ可能であり、申請者の計画した内容で当該調査を継続することは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。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 17 に示す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、並びに表 18 及び 19 に示す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。

表 17 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 皮膚障害 infusion reaction TLS 骨髄抑制 感染症及び免疫障害（B 型肝炎ウイルス再活性化、劇症肝炎、CMV 感染を含む） 肝機能障害 ILD 高血糖 	<ul style="list-style-type: none"> 自己免疫疾患の悪化 心機能障害 造血幹細胞移植前に本剤を投与した患者における造血幹細胞移植後の重篤な急性 GVHD の増加 	<ul style="list-style-type: none"> 造血幹細胞移植後の患者への投与
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 使用実態下における有効性 		

今般の一変申請において変更なし

表 18 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、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"> 再発又は難治性の CCR4 陽性の ATL 患者を対象とした特定使用成績調査 再発又は難治性の CCR4 陽性の PTCL、再発又は難治性の CTCL 患者を対象とした特定使用成績調査 化学療法未治療の CCR4 陽性の ATL 患者を対象とした特定使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> 再発又は難治性の CCR4 陽性の ATL 患者を対象とした特定使用成績調査 再発又は難治性の CCR4 陽性の PTCL、再発又は難治性の CTCL 患者を対象とした特定使用成績調査 化学療法未治療の CCR4 陽性の ATL 患者を対象とした特定使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供

下線：今般追加する効能・効果及び用法・用量に対して実施予定の活動

表 19 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、再発又は難治性の CTCL 患者
観察期間	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）、TLS 並びに ILD 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

2. 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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、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。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関及び治験依頼者（治験国内管理人）において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長及び治験依頼者（治験国内管理人）に改善すべき事項として各々通知した。

<改善すべき事項>

実施医療機関及び治験依頼者（治験国内管理人）

- 治験の実施に係る契約書の記載不備

3. 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対して十分な知識・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、承認申請された効能・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。なお、再審査期間は残余期間（平成 36 年 3 月 16 日まで）と設定する。

[効能・効果]（取消線部削除）

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]（取消線部削除、下線部追加）

CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫

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

他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人には、モガムリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回量 1 mg/kg を 2 週間間隔で 8 回点滴静注する。

なお、化学療法未治療例に対しては他の抗悪性腫瘍剤と併用すること。

再発又は難治性の CCR4 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫

再発又は難治性の CCR4 陽性の皮膚 T 細胞性リンパ腫

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

再発又は難治性の皮膚 T 細胞性リンパ腫

通常、成人には、モガムリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回量 1 mg/kg を 1 週間間隔で 5 回点滴静注し、その後は 2 週間間隔で点滴静注する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告]（変更なし）

1. 本剤は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される患者にのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
2. 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）等の全身症状を伴う重度の皮膚障害が報告されていることから、本剤投与開始時より皮膚科と連携の上、治療を行うこと。また、次の事項に注意すること。
 - (1) 重度の皮膚障害が本剤投与中だけではなく、投与終了後数週間以降も発現することが報告されているため、観察を十分に行うこと。
 - (2) 皮膚障害発現早期から適切な処置（副腎皮質ホルモン剤、抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤の使用等）を行うこと。重度の皮膚障害が発現した場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

[禁忌]（変更なし）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する使用上の注意]（取消線部削除、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陽性の成人T細胞白血病リンパ腫（ATL）、再発又は難治性のCCR4陽性の末梢性T細胞リンパ腫（PTCL）の場合、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. ~~CCR4陽性の成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)~~の場合、臨床試験に組み入れられた患者の病型及び予後不良因子の有無等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
4. ~~再発又は難治性のCCR4陽性の未梢性T細胞リンパ腫(PTCL)~~又は、再発又は難治性の皮膚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] (取消線部削除、下線部追加)

1. 化学療法未治療のCCR4陽性のATLの場合
 - (1) 本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。
 - (2) 本剤を含むがん化学療法は、【臨床成績】の項の内容を熟知した上で、選択すること。
 - (3) 併用する抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。
2. ~~再発又は難治性のCCR4陽性のATL~~、又はPTCL又は、再発又は難治性のCTCLの場合
本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。
3. 本剤投与時にあらわれることがあるInfusion reaction (発熱、悪寒、頻脈等)を軽減させるために、本剤投与の30分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等の前投与を行うこと。
4. 患者の状態を十分に観察し、Infusion reactionを認めた場合は、直ちに投与の中断や投与速度の減速を考慮すること。投与再開する場合は、必要に応じて投与速度を減じて慎重に投与すること。また、投与再開後にInfusion reactionが再度発現し投与を中止した場合には、本剤を再投与しないこと。
5. 注射液の調製方法及び点滴時間
本剤の投与時には必要量を注射筒で抜き取り、200mL～250mLの日局生理食塩液に添加し、2時間かけて点滴静注する。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADCC	antibody dependent cell mediated cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AMP レジメン		ドキソルビシン塩酸塩、ラニムスチン及びプレドニゾロンの併用投与
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATL	adult T-cell leukemia-lymphoma	成人 T 細胞白血病リンパ腫
AUC _{(0-τ),ss}	area under the serum concentration-time curve over the dosing interval at steady state	定常状態における投与間隔の血清中濃度-時間曲線下面積
CCR4	CC chemokine receptor 4	CC ケモカイン受容体 4
CI	confidence interval	信頼区間
C _{min,1st}	minimum serum concentration after first dose	初回投与後の最小血清中濃度
CMV	cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
CR	complete response	完全奏効
CrCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CTCL	cutaneous T-cell lymphoma	皮膚 T 細胞性リンパ腫
ECL	electrochemiluminescence	電気化学発光
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
Fc	fragment crystallizable	結晶性フラグメント
FcγR	Fc γ receptor	Fcγ 受容体
Foxp3	forkhead box P3	
GVHD	graft versus host disease	移植片対宿主病
HRP	horseradish peroxidase	西洋ワサビペルオキシダーゼ
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
ITT	intent-to-treat	
IRC	independent review committee	独立評価委員会
K _D	dissociation constant	解離定数
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MF	Mycosis fungoides	菌状息肉腫
mLSG15 レジメン		VCAP レジメン、AMP レジメン、VECP レジメン、シタラビン、メトトレキサート及びプレドニゾロンの併用投与
mSWAT	modified Severity Weighted Assessment Tool	
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Hodgkin's Lymphomas	
NCI-ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group	
NE	not evaluable	評価不能
OS	overall survival	全生存期間

PD	progressive disease	進行
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial remission	部分奏効
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語
PTCL	peripheral T-cell lymphoma	末梢性 T 細胞リンパ腫
QD	quaque die	1 日 1 回
QW	quaque 1 week	1 週間間隔
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間間隔
SCT	stem cell transplantation	造血幹細胞移植
SD	stable disease	安定
SOC	system organ class	器官別大分類
SPR	surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴
SS	Sézary syndrome	セザリー症候群
TLS	tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
Treg	regulatory T cells	制御性 T 細胞
V ₁	central volume of distribution	中央コンパートメント分布容積
V ₂	peripheral volume of distribution	末梢コンパートメント分布容積
VCAP レジメン		ビクリスチン硫酸塩、シクロホスファミド水和物、ドキシソルビシン塩酸塩及びプレドニゾロンの併用投与
VECP レジメン		ビンデシン硫酸塩、エトポシド、カルボプラチン及びプレドニゾロンの併用投与
004 試験		0761-004 試験
010 試験		0761-010 試験
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本薬		モガムリズマブ（遺伝子組換え）