

生物由来製品、劇薬、
処方箋医薬品^{注1)}

抗悪性腫瘍剤
ヒト化抗CCR4^{注2)}モノクローナル抗体

ポテリジオ®点滴静注20mg

POTELIGEO® Injection

モガムリズマブ（遺伝子組換え）製剤

承認番号	22400AMX00660
薬価収載	2012年 5月
販売開始	2012年 5月
※ 効能追加	2018年 8月
国際誕生	2012年 3月

注1) 注意－医師等の処方箋により使用すること

注2) CCR4：CC chemokine receptor 4（CCケモカイン受容体4）

【 警 告 】

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。（「重大な副作用」の項参照）
 - (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（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組 成・性 状】

販売名	ポテリジオ点滴静注20mg	
成分・含量（1バイアル5mL中）		
有効成分	モガムリズマブ（遺伝子組換え）	20mg
	グリシン	112.5mg
	ポリソルベート80	1mg
	塩酸	（適量）
	水酸化ナトリウム	（適量）
添加物	クエン酸水和物	
色・性状	無色澄明の注射液	
pH	pH5.2～5.8	
浸透圧比	約1（生理食塩液対比）	

本剤の有効成分モガムリズマブ（遺伝子組換え）は、チャイニーズハムスター卵巣細胞で生産される。

※【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〉

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（【臨床成績】の項参照）。
3. CCR4陽性の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PTCL、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】

CCR4陽性の成人T細胞白血病リンパ腫

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

なお、化学療法未治療例に対しては他の抗悪性腫瘍剤と併用すること。

再発又は難治性のCCR4陽性の末梢性T細胞リンパ腫

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。

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1mg/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。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

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、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（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）。
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（「適用上の注意」の項参照）。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 感染症を合併している患者〔好中球減少により感染症が増悪するおそれがある。〕（「重大な副作用」の項参照）
- 心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者〔投与中又は投与後に不整脈、心不全等を悪化又は再発させるおそれがある。〕
- 重篤な骨髄機能低下のある患者〔好中球減少及び血小板減少を増悪させ重症化させるおそれがある。〕（「重大な副作用」の項参照）
- 肝炎ウイルス、結核等の感染又は既往を有する患者〔肝炎ウイルスの感染を有する患者に本剤を投与した場合、ウイルスの増殖により肝炎があらわれるおそれがある。〕（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- 本剤投与は、重度のInfusion reaction（発熱、悪寒、頻脈、血圧上昇、悪心、低酸素血症、嘔吐等）に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。Infusion reactionは初回投与時の投与後8時間以内に多く認められるが、それ以降や2回目投与以降の本剤投与時にもInfusion reactionがあらわれることがあるので、本剤投与中はバイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）、臨床検査値及び自他覚症状等、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者を十分に観察すること。（「重大な副作用」の項参照）
- 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った患者においても、重度のInfusion reactionがあらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。
- B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）において、本剤の投与により、B型肝炎ウイルスの増殖による劇症肝炎又は肝炎があらわれることがあるので、本剤投与前にB型肝炎ウイルス感染の有無を確認し、適切な処置を考慮すること。また、本剤の治療期間中及び治療終了後は、継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。（「重大な副作用」の項参照）
- 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、血液毒性が増強されることがあるので、頻回に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、感染症の発現に注意すること。必要に応じて、G-CSF製剤や抗生剤を投与するなど適切な処置を行うこと。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
不活化ワクチン	ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。	ワクチン接種に対する応答が不明であり、また、生ワクチンによる二次感染が否定できない。
生ワクチン又は弱毒生ワクチン	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。	

※ 4. 副作用

〈単独投与〉

国内の臨床試験（第Ⅰ相臨床試験1試験、第Ⅱ相臨床試験2試験）の安全性評価対象80例中、79例（98.8%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用（10.0%以上）は、リンパ球減少71例（88.8%）、Infusion reaction47例（58.8%）、発熱45例（56.3%）、白血球減少45例（56.3%）、好中球減少38例（47.5%）、血小板減少37例（46.3%）、悪寒26例（32.5%）、ALT（GPT）上昇25例（31.3%）、AST（GOT）上昇21例（26.3%）、Al-P上昇19例（23.8%）、発疹19例（23.8%）、LDH上昇14例（17.5%）、頻脈13例（16.3%）、悪心11例（13.8%）、血中アルブミン減少10例（12.5%）、ヘモグロビン減少10例（12.5%）、血圧上昇9例（11.3%）、血中リン減少9例（11.3%）、低酸素血症9例（11.3%）、そう痒症9例（11.3%）、鼻咽頭炎8例（10.0%）、低アルブミン血症8例（10.0%）であった。

〔CCR4陽性PTCL、CCR4陽性CTCL効能追加承認時〕
国際共同臨床試験（第Ⅱ相臨床試験1試験）^{注3）}の安全性評価対象184例中、156例（84.8%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用（10.0%以上）は、Infusion reaction61例（33.2%）、薬疹42例（22.8%）、疲労34例（18.5%）、下痢19例（10.3%）であった。

〔CTCL効能追加承認時〕

注3）国際共同臨床試験ではリンパ球数減少は有害事象として収集していない。

〈併用投与〉（VCAP/AMP/VECP療法）^{注4）}

国内の臨床試験（第Ⅱ相臨床試験1試験）の安全性評価対象29例中、全例（100%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用（30.0%以上）は、好中球数減少29例（100%）、血小板減少29例（100%）、白血球減少29例（100%）、貧血28例（96.6%）、リンパ球減少28例（96.6%）、発熱性好中球減少症26例（89.7%）、発熱24例（82.8%）、脱毛症23例（79.3%）、食欲減退21例（72.4%）、体重減少19例（65.5%）、悪心18例（62.1%）、便秘18例（62.1%）、口内炎16例（55.2%）、嘔吐13例（44.8%）、倦怠感13例（44.8%）、頭痛12例（41.4%）、丘疹性皮疹12例（41.4%）、ALT（GPT）上昇11例（37.9%）、高血糖11例（37.9%）、味覚異常11例（37.9%）、下痢10例（34.5%）、血中アルブミン減少10例（34.5%）であった。

〔化学療法未治療のCCR4陽性ATLに関する効能追加承認時〕

注4）VCAP（ピンクリスチン硫酸塩、シクロホスファミド水和物、ドキシソルピシン塩酸塩、プレドニゾン）、AMP（ドキシソルピシン塩酸塩、ラニムスチン、プレドニゾン）及びVECP（ピンデシン硫酸塩、エトポシド、カルボプラチン、プレドニゾン）の他、シタラピン、メトトレキサート及びプレドニゾンの髄腔内投与を含む療法

（1）重大な副作用^{注5）}

- Infusion reaction（40.9%：単、44.8%：併）：発熱、悪寒、頻脈、血圧上昇、悪心、低酸素血症、嘔吐等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、重度のInfusion reactionを認めた場合は直ちに投与を中断し、適切な処置（酸素吸入、昇圧剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等）を行うこと。

- 2) **重度の皮膚障害**: 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN) (頻度不明: 単・併)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群) (0.4%: 単)、薬疹 (3.0%: 単)、発疹 (1.9%: 単、3.4%: 併)、丘疹性皮膚疹 (0.4%: 単、20.7%: 併)、紅斑性皮膚疹 (0.4%: 単、6.9%: 併) 等が本剤投与中又は投与終了後にあらわれることがある。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。
- 3) **感染症 (23.9%: 単、58.6%: 併)**: 細菌、真菌又はウイルスによる感染症があらわれることがあり、重篤な感染症として带状疱疹が報告されている。本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) **B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎 (頻度不明: 単・併)、肝炎 (0.4%: 単)**: B型肝炎ウイルスの増殖により劇症肝炎又は肝炎があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行いつつ患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合は、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。
- 5) **腫瘍崩壊症候群 (1.1%: 単、20.7%: 併)**: 本剤投与後に腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合は直ちに投与を中断し、適切な処置 (生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等) を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。
- 6) **重度の血液毒性**: リンパ球減少^{注6)} (71.3%: 単、96.6%: 併)、白血球減少 (5.7%: 単、100%: 併)、好中球減少 (5.7%: 単、100%: 併)、血小板減少 (2.3%: 単、89.7%: 併)、発熱性好中球減少症 (0.8%: 単、89.7%: 併)、貧血 (1.1%: 単、96.6%: 併) 及びヘモグロビン減少 (0.4%: 単) があらわれることがある。定期的に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 7) **肝機能障害**: ALT (GPT) 上昇 (12.9%: 単、37.9%: 併)、AST (GOT) 上昇 (10.6%: 単、27.6%: 併)、Al-P 上昇 (9.1%: 単、17.2%: 併)、LDH 上昇 (5.3%: 単、24.1%: 併)、高ビリルビン血症 (2.7%: 単、13.8%: 併)、 γ -GTP 上昇 (1.9%: 単、6.9%: 併) 及び肝機能異常 (0.8%: 単、13.8%: 併) 等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 8) **間質性肺疾患**: 間質性肺炎 (0.4%: 単、10.3%: 併)、肺臓炎 (0.4%: 単、3.4%: 併) 等があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合は、胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤を投与するなど適切な処置を行うこと。
- 9) **高血糖 (2.3%: 単、37.9%: 併)**: 高血糖があらわれることがあるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

注5) () 内は単: 本剤の単独投与時 (国内臨床試験及び国際共同臨床試験の集計結果)、併: 本剤の併用投与 (VCAP/AMP/VECP療法) 時の発現頻度を表す。

注6) 国際共同臨床試験ではリンパ球数減少は有害事象として収集していないため、リンパ球減少の発現頻度は国内臨床試験に基づく。

(2) その他の副作用
(単独投与)^{注7)}

	10% 以上	5~10% 未満	5% 未満
精神・神経系		頭痛	味覚異常、感覚鈍麻、錯感覚、末梢性ニューロパチー、不眠症
眼			霧視
血液			好酸球増加、赤血球減少、ヘマトクリット減少
循環器		血圧上昇、頻脈	血圧低下、ほてり、潮紅、左室機能不全、心拍数増加、心室性期外収縮、心電図QT延長、急性心筋梗塞
呼吸器			低酸素血症、咳嗽、口腔咽頭痛、呼吸困難、鼻閉、胸水、喘鳴
消化器	悪心	下痢	便秘、嘔吐、口内炎、口内乾燥、腹痛、腹部不快感
泌尿器			蛋白尿、クレアチニン上昇、尿中血陽性、急性腎障害、血中尿素増加、尿中ウロビリノーゲン増加
皮膚			そう痒症、脱毛症、多汗症
筋・骨格系			筋骨格痛、関節痛、筋痙縮、背部痛、四肢痛、筋力低下、頸部痛
代謝	電解質異常 (ナトリウム、カリウム、カルシウム、クローール、マグネシウム)	低アルブミン血症	高尿酸血症、低リン酸血症、総蛋白減少、尿中ブドウ糖陽性
その他	発熱、疲労、悪寒		食欲減退、浮腫、倦怠感、体重増加、無力症、めまい、体重減少、CRP上昇、低体温、サイトカイン放出症候群

注7) 発現頻度は国内臨床試験及び国際共同臨床試験の集計結果に基づく。

(併用投与) (VCAP/AMP/VECP療法)^{注8)}

	40% 以上	20~40% 未満	20% 未満
精神・神経系	頭痛	味覚異常、末梢性ニューロパチー	振戦、不眠症、感覚鈍麻
血液			赤血球減少、ヘマトクリット減少
循環器			血圧上昇、血管炎、血管障害、心電図QT延長、駆出率減少、血圧低下、心拍数増加、ほてり

	40%以上	20～40%未満	20%未満
呼吸器		口腔咽頭痛	咳嗽、鼻出血、酸素飽和度低下、口腔咽頭不快感
消化器	悪心、便秘、口内炎、嘔吐	下痢	腹痛、口腔内出血、口唇炎、口内乾燥、痔核、歯肉痛、口腔障害、消化不良、腹部不快感
泌尿器			クレアチニン上昇、蛋白尿、排尿困難、血中尿素上昇、腎障害
皮膚	脱毛症		紫斑
筋・骨格系			四肢痛、背部痛
代謝	電解質異常(ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム)、低アルブミン血症	低リン酸血症	総蛋白減少、脱水
その他	発熱、食欲減退、体重減少、倦怠感	浮腫、悪寒	CRP上昇、体重増加、注入部位血管外漏出、めまい、胸痛、疼痛、注射部位反応

注8) 本剤とVCAP/AMP/VECP療法の併用で認められた副作用(本剤又はVCAP/AMP/VECP療法のいずれかとの因果関係が否定されない有害事象)に基づき、発現頻度を表した。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与する。[本剤を用いた動物実験(サル)において、妊娠期間中に本剤を投与した場合の妊娠動物及び胚・胎児発生に及ぼす影響等は認められなかったが、本剤は胎児へ移行することが報告されている。また、出生児に及ぼす影響は検討していない。]

(2) 授乳中の投与に関する安全性は確立していないので、授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[ヒトIgGは母乳中に移行することが知られている。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 適用上の注意

(1) 調製時

- 1) バイアルは振盪しないこと。また、激しく攪拌しないこと。
- 2) 本剤投与時には必要量を注射筒で抜き取り、日局生理食塩液200mL～250mLに添加する。
- 3) 調製時には、日局生理食塩液以外は使用しないこと。
- 4) 添加後は静かに混和し、急激な振盪は避けること。
- 5) 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。
- 6) 他の薬剤との混注はしないこと。

(2) 投与経路

必ず静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。

(3) 投与时

- 1) 本剤は点滴静注用としてのみ用い、急速静注は行わないこと。
- 2) 本剤は、2時間かけて点滴静注すること。

9. その他の注意

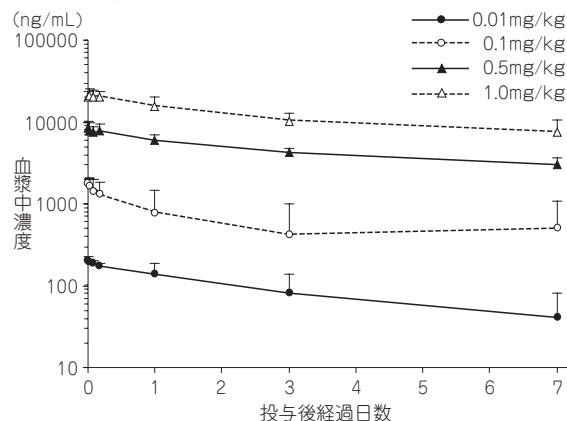
- ※(1) 国内外の臨床試験において本剤に対する中和抗体の産生が報告されている¹⁾²⁾。
- (2) 本剤を造血幹細胞移植前に投与した患者では、本剤を投与しなかった患者と比較して、造血幹細胞移植後の重篤な急性移植片対宿主病の発現割合が高かったとの報告がある^{3)～6)}。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与⁷⁾

CCR4陽性ATL日本人患者、CCR4陽性PTCL日本人患者又はCCR4陽性CTCL日本人患者に本剤0.01～1mg/kgを単回投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは次のとおりである。



単回静脈内投与したときの血漿中濃度推移(平均値+標準偏差、各採血時点での被験者数n=2～6)

単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

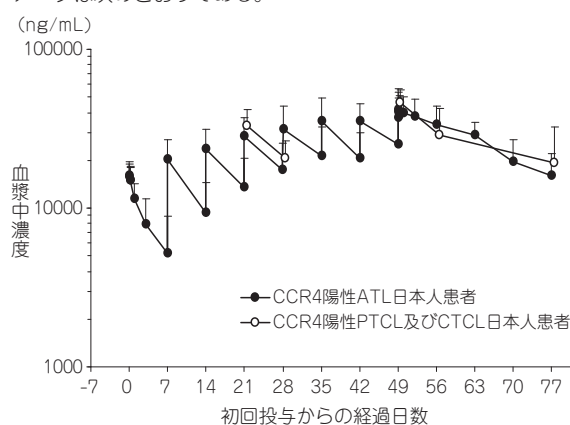
対象患者	投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	C _{trough} (ng/mL)	AUC _{0-7 days} (μg·h/mL)
CCR4陽性ATL日本人患者	0.01 (n=3)	206.0 ± 23.1	41.0 ± 39.0	14.9 ± 7.7
	0.1 (n=4)	1831.7 ± 334.1	254.9 ± 447.4	87.6 ± 93.7
CCR4陽性PTCL日本人患者	0.5 (n=3)	8353.2 ± 1993.4	2985.0 ± 605.8	761.9 ± 130.8
	1 (n=6)	21758.0 ± 3495.4	7544.2 ± 3008.8	1901.2 ± 466.6

平均値±標準偏差

*本剤の承認用量は1回1mg/kgである(【用法・用量】の項参照)。

(2) 反復投与⁸⁾⁹⁾

CCR4陽性ATL日本人患者、CCR4陽性PTCL日本人患者又はCCR4陽性CTCL日本人患者に本剤1mg/kgを1週間間隔で8回反復静脈内投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは次のとおりである。



1週間間隔で8回反復静脈内投与したときの血漿中濃度推移(平均値+標準偏差、各採血時点での被験者数n=3～27)

1週間間隔で8回反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

対象患者	投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	C _{trough} (ng/mL)	AUC _{0-7 days} (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)
CCR4陽性ATL日本人患者	1 (n=5)	42943.2 ±14239.5	33638.3 ±10572.2 ^{a)}	6297.4 ±1812.5 ^{a)}	422 ±147
CCR4陽性PTCL日本人患者又はCCR4陽性CTCL日本人患者	1 (n=9)	45940.7 ±9251.2	29017.4 ±13328.6	—	—

平均値±標準偏差

a) n=4

※ 本剤のCTCLに対する承認用法・用量は、1回量1mg/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【用法・用量】の項参照)である。

2. 分布⁷⁾

CCR4陽性ATL日本人患者、CCR4陽性PTCL日本人患者又はCCR4陽性CTCL日本人患者に本剤0.01~1mg/kgを1週間間隔で4回反復静脈内投与したときの分布容積は102.7~115.8mL/kgであり、おおむね血液容量に相当した。

(参考) 動物実験の結果

分布¹⁰⁾

¹²⁵I 標識したモガムリズマブを雄性カニクイザルに単回静脈内投与したところ、血漿と血液を除く組織への放射能の分布量は最大で投与量の4.8%であり、血漿中濃度に対する組織中濃度比は最大で0.26 (脾臓)であった。

【臨床成績】

再発・再燃ATLを対象とした第Ⅱ相臨床試験⁸⁾

前治療としての化学療法によって寛解に到達しなかった治療抵抗例を除く、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CCR4陽性*の再発・再燃ATL日本人患者27例を対象に、本剤1mg/kgを1週間間隔で8回、点滴静注を行った。有効性解析対象26例を対象とした奏効率は50.0% (95%信頼区間: 29.9~70.1%) であった。26例の内訳は、急性型14例、リンパ腫型6例、予後不良因子を有する慢性型6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)、予後不良因子を有する慢性型83.3% (5/6例) であった。

対象被験者数	完全寛解	不確定完全寛解	部分寛解	奏効被験者数	奏効率 (95%信頼区間)
26	8	0	5	13	50.0% (29.9~70.1%)

第Ⅱ相臨床試験において、本剤8回投与を完遂し奏効に至った後に再燃した1例に本剤が再投与され、部分寛解を認めた。また、副作用は、Infusion reaction、リンパ球減少、白血球減少、頻脈、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、発熱及び体重増加であった。

なお、本試験では造血幹細胞移植実施例は対象から除外した。

*CCR4抗原検査はFCM又はIHC法により実施することが規定され、いずれの検査法も用いられた。

化学療法未治療ATLを対象とした第Ⅱ相臨床試験¹¹⁾

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CCR4陽性*の化学療法未治療ATL日本人患者54例を対象に、化学療法 (VCAP、AMP、VECP療法) と化学療法+本剤を比較する第Ⅱ相臨床試験を実施した。化学療法は、VCAP療法 (ピンクリスチン硫酸塩、シクロホスファミド水和物、ドキシソルピシン塩酸塩、ブレドニゾロン: Day1)、AMP療法 (ドキシソルピシン塩酸塩、ラムスチン、ブレドニゾロン: Day8) 及びVECP療法 (ピンデシン硫酸塩、エトポシド、カルボプラチン、ブレドニゾロン: Day15) の他、シタラピン、メトトレキサート及びブレドニゾロンの髄腔内投与 (2、4コース: Day-2~1) を4週 (Day28) 1コースとして合計4コース行った。化学療法+本剤は、化学療法に加え本剤1mg/kgをVCAP療法投与開始日 (1コース目はVCAP投与日の翌日 (4日後まで可) に投与し、2コース目以降はVCAP投与日の前日 (3日前まで可) に投与) 及びVECP療法投与開始日 (VECP投与日の前日 (3日前まで可) に投与) を基準として2週間間隔で8回、点滴静注を行った。有効性解析対象53例を対象とした完全寛解率は、化学療法+本剤が51.7% (15/29例) (95%信頼区間: 32.5~70.6%)、化学療法が33.3% (8/24例) (95%信頼区間: 15.6~55.3%) であった。病型別の完全寛解率は、化学療法+本剤及び化学療法の順に、急性型が55.0% (11/20例) 及び29.4% (5/17例)、リンパ腫型が50.0% (3/6例) 及び42.9% (3/7例)、予後不良因子を有する慢性型が33.3% (1/3例) 及び該当被験者なしであった。

投与群	対象被験者数	完全寛解	不確定完全寛解	完全寛解被験者数**	完全寛解率 (95%信頼区間)
化学療法+本剤	29	9	6	15	51.7% (32.5~70.6%)
化学療法	24	5	3	8	33.3% (15.6~55.3%)

*CCR4抗原検査はFCM又はIHC法により実施することが規定され、いずれの検査法も用いられた。

**完全寛解被験者数: 完全寛解+不確定完全寛解

再発・再燃PTCL及びCTCLを対象とした第Ⅱ相臨床試験⁹⁾

前治療としての化学療法によって寛解に到達しなかった治療抵抗例を除くCCR4陽性*の再発・再燃PTCL日本人患者29例及びCTCL日本人患者8例 (合計37例) を対象に、本剤1mg/kgを1週間間隔で8回、点滴静注を行った。有効性解析対象37例を対象とした奏効率は35.1% (95%信頼区間: 20.2~52.5%) であった。

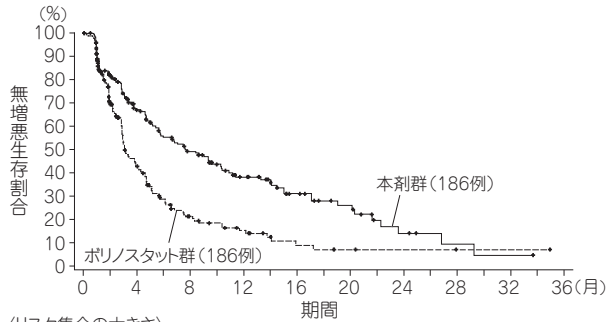
対象被験者数	完全寛解	不確定完全寛解	部分寛解	奏効被験者数	奏効率 (95%信頼区間)
合計: 37	4	1	8	13	35.1% (20.2~52.5%)
PTCL: 29	4	1	5	10	34.5% (17.9~54.3%)
末梢性T細胞リンパ腫 - 非特定型: 16	1	0	2	3	18.8%
血管免疫芽球形T細胞リンパ腫: 12	3	0	3	6	50.0%
未分化大細胞型リンパ腫、未分化リンパ腫 リン酸化酵素陰性: 1	0	1	0	1	100.0%
CTCL: 8	0	0	3	3	37.5% (8.5~75.5%)
菌状肉腫: 7	0	0	2	2	28.6%
皮膚原発CD30陽性T細胞リンパ増殖異常症: 1	0	0	1	1	100.0%

第Ⅱ相臨床試験において、本剤8回投与を完遂し奏効に至った後に再発又は再燃した6例に本剤が再投与された。6例のうち3例 (PTCL2例及びCTCL1例) は再投与を含め治療を完了し、うち2例に部分寛解を認めた。また、副作用は、リンパ球減少及び丘疹性皮疹 (各2例)、Al-P上昇、そう痒症、電解質異常 (カリウム)、多汗症、白血球減少、好中球減少、紅斑性皮疹及び血小板減少 (各1例) であった。なお、本試験では造血幹細胞移植実施例は対象から除外したが、化学療法後の自家造血幹細胞移植療法実施例は対象とし、該当症例は2例 (いずれもPTCL) であった。

*CCR4抗原検査は原則としてIHC法により実施し、セザリー症候群で末梢血に異常リンパ球が多い場合はFCM法による検査も可能としていた。本試験ではセザリー症候群の患者は登録されなかったため、FCM法による検査の経験はない。

※ 再発・難治性CTCLを対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験¹³⁾

前治療として全身療法を1レジメン以上受けた菌状肉腫患者及びセザリー症候群患者372例 (うち日本人患者15例) を対象に、本剤とポリノスタットを比較する国際共同第Ⅲ相臨床試験を実施した。本剤は4週 (Day 28) を1コースとして、1コース目は1mg/kgをDay 1、8、15、22、2コース目以降はDay 1、15に静脈内投与した。ポリノスタットは400mgを1日1回経口投与した。投与期間は、疾患進行、薬剤不耐性若しくは忍容できない有害事象が認められるまで、又はその他の中止基準に該当するまでとした。Intention-to-treat解析対象372例 (本剤群: 186例、ポリノスタット群: 186例) における治験責任医師判定による無増悪生存期間 (PFS) を主要評価項目とした。Kaplan-Meier法で推定されるPFS中央値は、本剤群が7.70ヵ月 (95%信頼区間: 5.67~10.33ヵ月)、ポリノスタット群が3.10ヵ月 (95%信頼区間: 2.87~4.07ヵ月)、ハザード比は0.53 (95%信頼区間: 0.41~0.69)、P<0.0001 (層別ログラmk検定) であり、本剤はポリノスタットと比較してPFSを有意に延長した。



〈リスク集合の大きさ〉

本剤群	186	100	65	39	22	14	5	2	1	0
ポリノスタット群	186	61	23	13	5	3	2	1	1	0

【薬効薬理】

1. 作用機序^{14) 15)}

モガムリズマブは、主に抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性を介して、CCR4陽性細胞を傷害すると考えられる。

2. 抗腫瘍作用

(1) *in vitro*試験^{14) 15)}

- モガムリズマブは、CCR4陽性のヒトATL由来細胞株 (TL-Om1, ATN-1及びATL102) 及びCTCL由来細胞株 (HH及びHut78) (ターゲット細胞) に対して、ヒト末梢血単核細胞 (エフェクター細胞) 存在下でADCC活性を示した。
- モガムリズマブは、ATL患者由来のCD3陽性細胞* (ターゲット細胞) に対して、同一患者由来のCD3陰性細胞 (autologousなエフェクター細胞) 存在下でADCC活性を示した。更に、モガムリズマブは、PTCL-NOS患者由来のCD3陽性* (ターゲット細胞) に対して、健康成人由来のCD3陰性細胞 (allogeneicなエフェクター細胞) 存在下でADCC活性を示した。

* CCR4陽性細胞を含む。

(2) *in vivo*試験¹⁶⁾

モガムリズマブは、CCR4陽性のヒトATL由来細胞株 (TL-Om1) 及びCTCL由来細胞株 (HH) を皮下移植した重症複合免疫不全マウスモデルにおいて腫瘍増殖抑制作用を示した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: モガムリズマブ (遺伝子組換え)

Mogamulizumab (Genetical Recombination)

分子量: 約149,000

本質: ヒトCCケモカイン受容体4に対する遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体である。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される449個のアミノ酸残基からなる重鎖2分子及び219個のアミノ酸残基からなる軽鎖2分子で構成される糖タンパク質である。

【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。

○再発又は難治性のCCR4陽性の成人T細胞白血病リンパ腫

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

【包装】

ポテリジオ点滴静注20mg: 1バイアル

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- | | |
|---|---------|
| ※ 1) 社内資料: 海外第 I 相臨床試験 | |
| ※ 2) Sato T., et al.: N Engl J Med., 378 , 529 (2018) | 028-951 |
| 3) Fuji S., et al.: J Clin Oncol., 34 , 3426 (2016) | 027-759 |
| 4) Inoue Y., et al.: Bone Marrow Transplant., 51 , 725 (2016) | 027-083 |
| 5) Sugio T., et al.: Biol Blood Marrow Transplant., 22 , 1608 (2016) | 027-590 |
| 6) Iyama S., et al.: Clin Lymphoma Myeloma Leuk., 17 , 23 (2017) | 027-904 |
| 7) 社内資料: 国内第 I 相臨床試験の薬物動態 | |
| 8) Ishida T., et al.: J Clin Oncol., 30 , 837 (2012) | 020-773 |
| 9) 社内資料: CCR4陽性の再発・再燃PTCL・CTCL国内第 II 相臨床試験 | |
| 10) 社内資料: 薬物動態試験 (分布: カニクイザル組織分布試験) | |
| 11) 社内資料: CCR4陽性の化学療法未治療ATL国内第 II 相臨床試験 | |
| 12) Ogura M., et al.: J Clin Oncol., 32 , 1157 (2014) | 024-676 |
| ※ 13) 社内資料: 再発・難治性CTCL国際共同第 III 相臨床試験 | |
| 14) 社内資料: 薬理試験 (抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 試験) | |
| 15) Ishii T., et al.: Clin Cancer Res., 16 , 1520 (2010) | 020-660 |
| 16) 社内資料: 薬理試験 (抗腫瘍効果試験) | |

〈文献請求No.〉

※※〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

協和キリン株式会社 <すり相談窓口>

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-9-2

電話 0120-850-150

受付時間 9:00~17:30 (土・日・祝日及び弊社休日を除く)

※※ 製造販売元

協和キリン株式会社

東京都千代田区大手町1-9-2

IG