

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成（一部2018に準拠）

抗悪性腫瘍剤

ヒト化抗CCケモカイン受容体4（CCR）モノクローナル抗体
モガムリズマブ（遺伝子組換え）製剤

ポテリジオ®点滴静注20mg

POTELIGEO® Injection

剤形	注射剤（溶液）
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品 ^注 注）注意-医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1バイアル(5 mL)中にモガムリズマブ(遺伝子組換え)を20 mg含有
一般名	和名：モガムリズマブ（遺伝子組換え） 洋名：Mogamulizumab (Genetical Recombination)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2012年3月30日 薬価基準収載年月日：2012年5月29日 発売年月日：2012年5月29日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：協和キリン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	協和キリン株式会社 くすり相談窓口 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） 医療関係者向けホームページ https://medical.kyowakirin.co.jp/

本IFは2020年9月改訂の添付文書(第2版)の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更に合わせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」（<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤，注射剤，外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目次

I. 概要に関する項目		V. 治療に関する項目	
1. 開発の経緯	1	1. 効能又は効果	11
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2	2. 用法及び用量	12
		3. 臨床成績	14
II. 名称に関する項目		VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 販売名	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	43
2. 一般名	4	2. 薬理作用	43
3. 構造式又は示性式	4		
4. 分子式及び分子量	4	VII. 薬物動態に関する項目	
5. 化学名（命名法）	4	1. 血中濃度の推移・測定法	47
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	4	2. 薬物速度論的パラメータ	51
7. CAS 登録番号	5	3. 吸収	52
		4. 分布	52
III. 有効成分に関する項目		5. 代謝	54
1. 物理化学的性質	6	6. 排泄	55
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	7. トランスポーターに関する情報	55
3. 有効成分の確認試験法	6	8. 透析等による除去率	55
4. 有効成分の定量法	7		
		VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
IV. 製剤に関する項目		1. 警告内容とその理由	56
1. 剤形	8	2. 禁忌内容とその理由	57
2. 製剤の組成	8	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	57
3. 注射剤の調製法	9	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	57
4. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	9	5. 重要な基本的注意とその理由	57
5. 製剤の各種条件下における安定性	9	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	58
6. 溶解後の安定性	9	7. 相互作用	60
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	10	8. 副作用	61
8. 生物学的試験法	10	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	83
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	10	10. 過量投与	83
10. 製剤中の有効成分の定量法	10	11. 適用上の注意	83
11. 力価	10	12. その他の注意	83
12. 混入する可能性のある夾雑物	10		
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	10	IX. 非臨床試験に関する項目	
14. その他	10	1. 薬理試験	85

2.毒性試験	86
--------	----

X. 管理的事項に関する項目

1.規制区分	88
2.有効期間又は使用期限	88
3.貯法・保存条件	88
4.薬剤取扱い上の注意点	88
5.承認条件等	88
6.包装	89
7.容器の材質	89
8.同一成分・同効薬	89
9.国際誕生年月日	89
10.製造販売承認年月日及び承認番号	89
11.薬価基準収載年月日	89
12.効能又は効果追加, 用法及び用 量変更追加等の年月日及びその 内容	90
13.再審査結果, 再評価結果公表年 月日及びその内容	90
14.再審査期間	90
15.投薬期間制限医薬品に関する情報	90
16.各種コード	91
17.保険給付上の注意	91

X I. 文献

1.引用文献	92
2.その他の参考文献	94

X II. 参考資料

海外における臨床支援情報	95
--------------	----

X III. 備考

その他の関連資料	99
----------	----

I. 概要に関する項目

1.開発の経緯

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）製剤；以下本剤] は、「CC ケモカイン受容体 4 (CCR4*1)」を標的とし、抗体依存性細胞傷害 (ADCC*2) 活性により抗腫瘍効果を示すヒトモノクローナル抗体である。また、ADCC 活性を高める技術である POTELLIGENT® (ポテリジェント) を用いた世界初の抗体医薬品である。

CCR4 は、白血球の遊走に関与するケモカイン受容体の一つである。CCR4 は、正常組織中では IL-4 及び IL-5 などのサイトカインを産生するヘルパー 2 型 T 細胞 (Th2) や免疫系の抑制に機能する制御性 T 細胞 (Treg) に選択的に発現することが知られている^{1,2)}。また、CCR4 は、ある種の造血器腫瘍において高発現していることが知られている。成人 T 細胞白血病リンパ腫 (ATL*3) において約 90%、一部の末梢性 T 細胞リンパ腫 (PTCL*4) 及び皮膚 T 細胞性リンパ腫 (CTCL*5) において約 35~65%の症例で発現していることが報告されており³⁾、CCR4 の発現が ATL、PTCL の独立した予後不良因子であることも明らかになっている^{3,4)}。

本剤は、補体依存性細胞傷害 (CDC*6) 活性や中和活性を有さず、ADCC 活性により抗腫瘍効果を発揮する。本剤は、その ADCC 活性を高めるために、協和発酵キリン株式会社 (現：協和キリン株式会社) が確立した高 ADCC 活性抗体作製技術 (ポテリジェント) を用いている。ポテリジェントとは、抗体が保有する糖鎖の中のフコースを低下させることにより、ADCC 活性を 100 倍近く高める技術⁵⁾ である。

In vitro 試験及びモデル動物を用いた *in vivo* 試験において CCR4 陽性の腫瘍細胞に対する抗腫瘍効果が認められたことを受けて、本邦において最初の臨床試験を実施した。

ATL に対しては、2006 年から国内において臨床試験を開始し、2010 年 8 月には、「CCR4 陽性の ATL」を対象疾病とした希少疾病用医薬品として指定を受けた。CCR4 陽性の再発または再燃の ATL 患者及び PTCL・CTCL 患者を対象とした第 I 相試験で忍容性が確認され、CCR4 陽性の再発または再燃の ATL 患者を対象とした第 II 相試験で単剤投与での有効性及び安全性が確認されたことから、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」を適応症として承認を取得した。その後、化学療法未治療の ATL 患者に対する臨床試験において、mLSG15 療法に本剤を併用することにより完全寛解率が改善されたことを受けて、2014 年 12 月に適応症が「CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」に拡大された。

一方、PTCL に対しては、2009 年から臨床試験を開始し、2013 年 3 月には、「PTCL」及び「CTCL」を対象疾病とした希少疾病用医薬品として指定を受けた。CCR4 陽性の再発または再燃の PTCL・CTCL 患者を対象とした第 II 相試験で単剤投与での有効性及び安全性が確認されたことから、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」を適応症として承認を取得した。

さらに、CTCL に対しては、上記の CCR4 陽性の再発または再燃の PTCL・CTCL 患者を対象とした第 II 相試験で単剤投与での有効性及び安全性が確認されたことから、2014 年 3 月に「再発又は難治性の CCR4 陽性の皮膚 T 細胞リンパ腫」を適応症として承認を取得した。また、2012 年から開始された再発または難治性の CTCL 患者を対象とした日本を含め

た国際共同第Ⅲ相試験において有効性及び安全性が確認されたことから、本邦において 2018 年 8 月に適応症が「再発又は難治性の皮膚 T 細胞性リンパ腫」に拡大された。

- *1 : CC chemokine receptor 4、*2 : Antibody-dependent cellular cytotoxicity
- *3 : Adult T-cell leukemia-lymphoma、*4 : Peripheral T-cell lymphoma
- *5 : Cutaneous T-cell lymphoma
- *6 : Complement-dependent cytotoxicity

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) CCR4 を標的とするヒト化モノクローナル抗体である

CCR4 は ATL 患者の約 90%、一部の PTCL 及び CTCL において約 35～65%の症例で発現していることが報告されている³⁾。本剤は CCR4 を標的とした抗体医薬品である。

(「VI.2.薬理作用」の項参照)

(2) ADCC 活性により抗腫瘍効果を発揮する

本剤は、ADCC 活性を高めるポテリジェント技術を用いた世界初のポテリジェント抗体である。本剤は ADCC 活性により抗腫瘍効果を示す。

(「VI.2.薬理作用」の項参照)

(3) CCR4 陽性の ATL に対して、有用性が確認された

再発・再燃の CCR4 陽性の ATL 患者（急性型、リンパ腫型または予後不良因子*を有する慢性型）に対して、本剤を単剤投与した際の奏効率は 50.0% [95%信頼区間：29.9～70.1%、13/26 例、完全寛解 (CR) 30.8%、部分寛解 (PR) 19.2%] であった^{6,7)}。[国内第Ⅱ相試験 (CCR4 陽性 ATL/単剤投与)]

また、化学療法未治療の CCR4 陽性の ATL 患者（急性型、リンパ腫型または予後不良因子*を有する慢性型）に対して、mLSG15 療法に本剤を併用投与した群の完全寛解率は 51.7% [95%信頼区間：32.5～70.6%、15/29 例、CR9 例、不確定完全寛解 (CRu) 6 例] であり、mLSG15 療法群の 33.3% (95%信頼区間：15.6～55.3%、8/24 例、CR5 例、CRu3 例) よりも 18.4% (95%信頼区間：-8.9～43.8%)、高い値を示した⁸⁾。[国内第Ⅱ相試験 (CCR4 陽性 ATL/併用投与)]

※血漿尿素窒素(BUN)高値、乳酸脱水素酵素(LDH)高値又はアルブミン低値のいずれかを有する

(「V.3.(2) 臨床効果」の項参照)

(4) 再発・再燃の CCR4 陽性の PTCL、再発・難治性の CTCL に対して、単剤投与での有用性が確認された

再発・再燃の CCR4 陽性の PTCL・CTCL 患者に対して、本剤を単剤投与した際の奏効率は 35.1% [95%信頼区間：20.2～52.5%、13/37 例 (PTCL：10/29 例、CTCL：3/8 例)] であった^{9,10)}。[国内第Ⅱ相試験 (CCR4 陽性 PTCL・CTCL/単剤投与)]

また、再発・難治性の CTCL 患者に対して、本剤を単剤投与した際の確定奏効率は 28.0% [95%信頼区間：21.6～35.0%] であった¹¹⁾。[国際共同第Ⅲ相試験 (CTCL/単剤投与)]

(「V.3.(2) 臨床効果」の項参照)

(5) 副作用

次の副作用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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

・ 重大な副作用^{注)}

Infusion reaction (40.9% : 単、44.8% : 併)、重度の皮膚障害、感染症 (23.9% : 単、58.6% : 併)、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)、腫瘍崩壊症候群 (1.1% : 単、20.7% : 併)、重度の血液毒性、肝機能障害、間質性肺疾患、高血糖 (2.3% : 単、37.9% : 併)

注) 発現頻度は単 : 本剤の単独投与時、併 : 本剤の併用投与 (VCAP/AMP/VECP 療法) 時に基づく。

・ その他の副作用

< 単独投与 > (10% 以上)

悪心、電解質異常 (ナトリウム、カリウム、カルシウム、クロール、マグネシウム)、発熱、疲労、悪寒

< 併用投与 (VCAP/AMP/VECP 療法) > (40% 以上)

頭痛、悪心、便秘、口内炎、嘔吐、脱毛症、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、発熱、食欲減退、体重減少、倦怠感

(「VIII.8. 副作用」の項参照)

Ⅱ. 名称に関する項目

1.販売名

(1) 和名：

ポテリジオ®点滴静注 20mg

(2) 洋名：

POTELIGEO® Injection

(3) 名称の由来：

ポテリジェント (Potelligent) と世界 [ジオ (Geo)] に由来する。ポテリジェント技術により抗体が拡がりゆく世界を表現した。

2.一般名

(1) 和名 (命名法)：

モガムリズマブ (遺伝子組換え) (JAN)

(2) 洋名 (命名法)：

Mogamulizumab (Genetical Recombination) (JAN)
mogamulizumab (r-INN)

(3) ステム：

ヒト化モノクローナル抗体：-zumab

3.構造式又は示性式

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。

4.分子式及び分子量

分子式： $C_{6520}H_{10072}N_{1736}O_{2020}S_{42}$

分子量：約 149,000

5.化学名 (命名法)

該当しない

6.慣用名, 別名, 略号, 記号番号

開発治験番号：KW-0761

7.CAS 登録番号
1159266-37-1

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

無色澄明の液

(2) 溶解性：

該当しない

(3) 吸湿性：

該当しない

(4) 融点（分解点），沸点，凝固点：

該当しない

(5) 酸塩基解離定数：

該当しない

(6) 分配係数：

該当資料なし

(7) その他の主な示性値：

pH：4.7～5.3

2. 有効成分の各種条件下における安定性

安定性のまとめ

試験	温度	光	保存形態	保存期間	結果 ^{a)}
長期保存試験	-70℃	暗所	テフロン ボトル	36 箇月	規格内
保存安定性試験 (5℃)	2～8℃	暗所	テフロン ボトル	1、3、6 箇月	規格内
保存安定性試験 (25℃)	25℃	暗所	テフロン ボトル	1、3、6 箇月	3 箇月時点で類縁物質が増加、6 箇月時点で生物活性が低下し、それぞれ規格外となった
苛酷試験	40℃	暗所	テフロン ボトル	1、2、3 箇月	1 箇月時点で類縁物質が増加、生物活性が低下し規格外となった

a) 試験項目：含量、性状、ELISA、pH、還元キャピラリー SDS ゲル電気泳動、サイズ排除クロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、エンドトキシン、生物学的活性等

3. 有効成分の確認試験法

ELISA 法、ペプチドマップ法

4.有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別，外観及び性状：

区 別：注射剤（溶液）

規 格：1 バイアル（5 mL）中にモガムリズマブ（遺伝子組換え）を 20 mg 含有

色・性状：無色澄明の注射液

(2) 溶液及び溶解時の pH，浸透圧比，粘度，比重，安定な pH 域等：

pH：5.2～5.8

浸透圧比：約 1（生理食塩液対比）

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類：

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量：

販売名	ポテリジオ点滴静注 20mg	
容量	1 バイアル 5mL	
有効成分	モガムリズマブ（遺伝子組換え）	20 mg
添加剤	グリシン	112.5 mg
	ポリソルベート 80	1 mg
	塩酸	(適量)
	水酸化ナトリウム	(適量)
	クエン酸水和物	2.0～2.5 mg

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。

(2) 添加物：

「IV.2.(1) 有効成分（活性成分）の含量」の項参照

(3) 電解質の濃度：

該当しない

(4) 添付溶解液の組成及び容量：

該当しない

(5) その他：

該当しない

3.注射剤の調製法

該当しない

<参考>

「VIII.11. 適用上の注意」の項参照

4.懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5.製剤の各種条件下における安定性

安定性のまとめ

試験	温度	光	保存形態	保存期間	結果 ^{a)}
長期保存試験	2~8℃	暗所	ガラスバイアル /紙箱	36 箇月	規格内
加速試験	25℃	暗所	ガラスバイアル /紙箱	1、3、6 箇月	6 箇月時点で類縁物質が増加し規格外となった
苛酷試験	40℃	暗所	ガラスバイアル /紙箱	1、2、3 箇月	1 箇月時点で類縁物質が増加、生物活性が低下し規格外となった
光安定性試験	2~8℃	白色蛍光ランプ + 近紫外蛍光ランプ	ガラスバイアル	総照度として 120 万 lx・h + 総近紫外放射エネルギーとして 200W・h/m ²	重合体及び類縁物質の増加が増加し規格外となった
			ガラスバイアル /紙箱		規格内

a) 試験項目：含量、性状、確認試験、pH、還元キャピラリー SDS ゲル電気泳動、サイズ排除クロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、生物学的活性等

6.溶解後の安定性

本剤 30 mg 及び 100 mg を生理食塩液 200 mL に希釈し、室温・室内散光下にて 24 時間の安定性を評価した。希釈直後と比較して、含量、性状、及び純度に変化は認められなかった。

希釈率	ポテリジオ 30 mg/生理食塩液 200 mL	ポテリジオ 100 mg/生理食塩液 200 mL
	24 時間後	24 時間後
含量(%) ¹⁾	100	100
性状	変化なし	変化なし
純度	変化なし	変化なし

1)含量(%)は希釈直後のたん白質濃度に対する相対値

また、本剤 30 mg を生理食塩液 250 mL に希釈し、室温にて 24 時間、48 時間の安定性を評価した。希釈直後と比較して、含量及び生物学的活性の低下は認められなかった。

希釈率	ポテリジオ 30 mg/生理食塩液 250 mL	
	24 時間後	48 時間後
含量(%) ¹⁾	100	100
生物学的活性	変化なし	変化なし

1)含量(%)は希釈直後のたん白質濃度に対する相対値

<参考>

14. 適用上の注意

14.1.5 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。

7.他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

<参考>

14. 適用上の注意

14.1.6 他の薬剤との混注はしないこと。

8.生物学的試験法

該当しない

9.製剤中の有効成分の確認試験法

ELISA 法

10.製剤中の有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法

11.力価

該当しない

12.混入する可能性のある夾雑物

重合体等

13.注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14.その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 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
- 再発又は難治性の皮膚 T 細胞性リンパ腫

【解説】

本剤は、白血球の遊走に関するケモカイン受容体の一つである CC ケモカイン受容体 4 (以下、CCR4) を標的抗原とする免疫グロブリン G (IgG) 1 クラスのヒト化抗 CCR4 モノクローナル抗体である。CCR4 は、遊走因子であるマクロファージ由来ケモカインや胸腺及び活性化制御ケモカインに対する受容体であり、正常細胞では IL-4、IL-5、IL-13 等のサイトカインを産生する CD4 陽性ヘルパー 2 型 T 細胞に発現している。また、T 細胞リンパ腫細胞においても、CCR4 陽性細胞が存在し、特に T 細胞リンパ腫の一つである成人 T 細胞白血病リンパ腫 (以下、ATL) 患者では CCR4 陽性細胞の高発現例が高い割合で認められ、更に CCR4 の発現の有無が ATL の独立した予後不良因子であることが報告されている。本剤は 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。

CCR4 陽性の ATL 患者及び菌状息肉腫を含む末梢性 T 細胞リンパ腫 (以下、PTCL) 患者を対象とした国内第 I 相臨床試験及び CCR4 陽性の ATL 患者を対象とした国内第 II 相臨床試験により、再発又は再燃の ATL 患者における有効性及び安全性が確認された。その後の承認審査において、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として、添付文書「4. 効能又は効果」が設定された。

更に、再発又は再燃の CCR4 陽性の PTCL 患者及び皮膚 T 細胞性リンパ腫 (以下、CTCL) 患者を対象とした国内第 II 相臨床試験において、有効性及び安全性が確認されたことから、2014 年 3 月に再発又は難治性の CCR4 陽性の PTCL 及び CTCL が、添付文書「4. 効能又は効果」に追加設定された。

その後、化学療法未治療の CCR4 陽性の ATL 患者を対象とした本剤と mLSG15 レジメン¹²⁾を併用投与した国内第 II 相臨床試験において、有効性の上乗せ効果及び安全性が確認されたことから、添付文書「4. 効能又は効果」の「CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」への変更が承認された。(2014 年 12 月)

この度、2012 年から開始された再発又は難治性の CTCL 患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験において有効性及び安全性が確認されたことから、添付文書「4. 効能又は効果」の「再発又は難治性の皮膚 T 細胞性リンパ腫」への変更が承認された。(2018 年 8 月)

5. 効能又は効果に関連する注意

<効能共通>

5.1 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。

<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) >

5.2 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。
[17.1.1-17.1.3 参照]

<CCR4 陽性の ATL>

5.3 臨床試験に組み入れられた患者の病型及び予後不良因子の有無等について、「17.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。[17.1.1、17.1.2 参照]

<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) >

5.4 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、「17.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。[17.1.3、17.1.4 参照]

[解説]

5.1 本剤投与の適応となる疾患の診断について病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設にて実施することが必要となるため設定した。

5.2 本剤は抗 CCR4 モノクローナル抗体であり、ATL 及び再発又は難治性の PTCL では腫瘍細胞が CCR4 陽性の症例に抗腫瘍効果が示されている。本剤が適切に使用されるために、上記の適応症の患者では CCR4 陽性を確認することが重要であることから、フローサイトメトリー法又は免疫組織化学染色法により検査を行い、本剤適応患者の選択を行うことを設定した。[「V.3.(2) 1-3」の項参照]

5.3 国内臨床試験において、予後不良因子を有しない慢性型、くすぶり型への投与や同種造血幹細胞移植前後での投与経験はないことから、本剤の添付文書の「17. 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うえで、適応患者の選択を行うことが必要となるため設定した。[「V.3.(2)1」「V.3.(2)2」の項参照]

5.4 国内臨床試験及び国際共同臨床試験に組み入れられなかった組織型に関する本剤の有効性及び安全性は十分に確認されていないことから、本剤の添付文書の「17. 臨床成績」の項を熟知したうえで、適応患者の選択を行うことが必要となるため設定した。[「V.3.(2)3」「V.3.(2)4」の項参照]

2.用法及び用量

< CCR4 陽性の ATL >

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 PTCL >

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 CTCL >

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。

〔解説〕

国内第Ⅱ相臨床試験及び国際共同第Ⅲ相臨床試験において、有効性及び安全性が確認されたことに基づき設定した。

7. 用法及び用量に関連する注意

<効能共通>

7.1 本剤投与時にあらわれることがある **Infusion reaction** 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。

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。[8.1、11.1.1 参照]

7.2 本剤は 2 時間かけて点滴静注すること。

<化学療法未治療の CCR4 陽性の ATL>

7.3 本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。

7.4 本剤を含むがん化学療法は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。[17.1.2 参照]

<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>

7.5 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。

〔解説〕

7.1 国内臨床試験及び国際共同臨床試験の安全性評価対象症例で、本剤単独投与 264 例中 108 例（40.9%）、本剤と化学療法併用投与 29 例中 13 例（44.8%）に **Infusion reaction** が認められた。このうち、Grade3 以上の **Infusion reaction** は本剤単独投与 6 例（2.3%）（その他の副作用に記載した「サイトカイン放出症候群」1 例を除く）、併用投与 2 例（6.9%）であった。これらの発現例では、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤及び副腎皮質ホルモン剤等による処置により速やかな軽快が認められた。そのため、本剤投与後の **Infusion reaction** は投与前及び発現時の適切な処置により管理可能と考えられる。

Infusion reaction を軽減させるため、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤及び副腎皮質ホルモン剤等の前投与を行い、**Infusion reaction** が認められた場合には適切な処置が行われることが必要なため設定した。[「Ⅷ.5、Ⅷ.8.(1)」の項参照]

7.2 国内臨床試験、国際共同臨床試験及び使用実態を踏まえ、点滴時間を設定した。

7.3 承認時点では、化学療法未治療の CCR4 陽性の ATL における本剤単独投与での臨床試験は行われておらず、有効性及び安全性は確認されていないことから、注意喚起のため設定した。

7.4 化学療法未治療の CCR4 陽性の ATL 患者に対して、mLSG15 レジメン以外の化学療法と本剤が併用された場合の有効性及び安全性に関する試験成績は得られていないこと

から、本剤を含むがん化学療法では、臨床成績の項及び併用薬剤の添付文書を熟知した上で、患者の状態や化学療法歴に応じて選択すること。[「V.3.(2)2」の項参照]

7.5 承認時点では、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 における他の抗悪性腫瘍剤併用時の安全性及び有効性は確立していないことを注意喚起するため、設定した。

3.臨床成績

(1) 臨床データパッケージ：

実施国 試験番号	相	対象患者	症例 数	用法及び用量の概略	目的	区分
国内	0761 -0501	I 再発又は再燃した CCR4 陽性の ATL 患者又は PTCL、 CTCL 患者	16*1	本剤 0.01、0.1、0.5、1 mg/kg を 1 週間間隔で 4 回静脈内投与 総合最良効果が PR 以上と判定 された後、再発又は再燃した被 験者のうち、被験者本人が希望 し、かつ医師が有用と判断した 場合、再投与を可	安全性 薬物動態 有効性	評価
	0761 -002	II 再発又は再燃した CCR4 陽性の ATL 患者	27*1	本剤 1 mg/kg を 1 週間間隔で 8 回静脈内投与 総合最良効果が PR 以上と判定 された後、再発又は再燃した被 験者のうち、被験者本人が希望 し、かつ医師が有用と判断した 場合、再投与を可	有効性 薬物動態 安全性	
	0761 -004	II CCR4 陽性のPTCL 患者又はCTCL 患者	37*2	本剤 1 mg/kg を 1 週間間隔で 8 回静脈内投与 総合最良効果が PR 以上と判定 された後、再発又は再燃した被 験者のうち、被験者本人が希望 し、かつ医師が有用と判断した 場合、再投与を可	有効性 安全性 薬物動態	
	0761 -003	II CCR4 陽性の ATL 患者	53	mLSG15 群：mLSG15 療法*3 本剤+mLSG15 群： mLSG15 療法の D1 及び D15 を基準として本剤 1.0 mg/kg を 2 週間間隔で 8 回静脈内投与	有効性 安全性 薬物動態	
国内 及び 海外	0761 -010 (国際共 同試験)	III 再発又は難治性の CTCL 患者	372	本剤群：本剤 1.0 mg/kg を 1 週 間間隔で 4 回静脈内投与、その 後疾患の進行 (PD) まで 2 週 間間隔で静脈内投与 ポリノスタット群：ポリノスタ ット 400 mg を PD まで 1 日 1 回経口投与	有効性 安全性	
海外	0761 -EU -001	I 健康成人又は季節 性アレルギー性鼻 炎 (SAR*4) 患者	55	健康成人：プラセボ又は本剤を 単回静脈内投与 SAR 患者：プラセボ又は本剤を 単回静脈内投与	安全性 忍容性 薬物動態 薬力学	参考

実施国 試験番号	相	対象患者	症例 数	用法及び用量の概略	目的	区分	
海外	KW -0761 -001	I/II	PTCL 患者 又は CTCL 患者	42	【第 I 相部分】 本剤 0.1、0.3、1 mg/kg を 1 コース目では 1 週間間隔で 4 回静脈内投与し、2 週間の観察期間を置いた後、2 コース目以降は 2 週間間隔で静脈内投与 【第 II 相部分】 第 I 相部分で求められた推奨用量に患者を追加登録し投与	安全性	参考
	KW -0761 -002	II	KW-0761-001 試験で CR を認めた後に再発した PTCL 又は CTCL 患者	1	本剤 1 mg/kg を 1 コース目では 1 週間間隔で 4 回静脈内投与し、2 週間の観察期間を置いた後、2 コース目以降は 2 週間間隔で静脈内投与	安全性	

*1：再投与 1 例

*2：再投与 6 例

*3：mLSG15 療法の詳細は「V.3.(2) 2. 国内第 II 相試験」を参照のこと

*4：Seasonal allergic rhinitis

(2) 臨床効果：

< CCR4 陽性の ATL >

1.国内第 II 相臨床試験

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^{注1)}の再発・再燃 ATL 日本人患者 27 例を対象に、本剤 1 mg/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、病型別での奏効率は、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⁶⁾。

副作用の発現は、27 例全例に認められた。主な副作用は、リンパ球数減少 96.3%（26/27 例）、注入に伴う反応 88.9%（24/27 例）、発熱 85.2%（23/27 例）、白血球数減少 66.7%（18/27 例）、悪寒 59.3%（16/27 例）、好中球数減少、血小板数減少及び発疹各 51.9%（14/27 例）、ALT 増加 40.7%（11/27 例）、AST 増加及び血中 LDH 増加各 37.0%（10/27 例）、頻脈及びヘモグロビン減少各 29.6%（8/27 例）、血圧上昇及び血中 Al-P 増加各 22.2%（6/27 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%)

本試験において、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 上昇、ALT 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[添付文書 5.2、5.3 参照]。

6) Ishida T, et al. J Clin Oncol. 2012; 30: 837-842(PMID:22312108)

2. 国内第Ⅱ相試験

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^{注1)}の化学療法未治療 ATL 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（ビンクリスチン硫酸塩、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、プレドニゾロン：Day1）、AMP 療法（ドキソルビシン塩酸塩、ラニムスチン、プレドニゾロン：Day8）及び VECP 療法（ビンデシン硫酸塩、エトポシド、カルボプラチン、プレドニゾロン：Day15）の他、シタラビン、メトトレキサート及びプレドニゾロンの髄腔内投与(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 1 mg/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。病型別での完全寛解率は、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⁸⁾。

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 ^{a)}	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%)

a)完全寛解被験者数：完全寛解+不確定完全寛解

副作用の発現は、化学療法+本剤において 29 例全例に認められた。主な副作用は、好中球数減少、血小板数減少及び白血球数減少 各 100%（29/29 例）、貧血及びリンパ球数減少 各 96.6%（28/29 例）、発熱性好中球減少症 89.7%（26/29 例）、発熱 82.8%（24/29 例）、脱毛症 79.3%（23/29 例）、食欲減退 72.4%（21/29 例）、体重減少 65.5%（19/29 例）、悪心及び便秘 各 62.1%（18/29 例）、口内炎 55.2%（16/29 例）、嘔吐及び倦怠感 各 44.8%（13/29 例）、頭痛及び丘疹性皮疹 各 41.4%（12/29 例）、ALT 増加、高血糖及び味覚異常 各 37.9%（11/29 例）、下痢及び血中アルブミン減少 各 34.5%（10/29 例）、浮腫、AST 増加、血中ナトリウム減少及び末梢性ニューロパチー 各 27.6%（8/29 例）、悪寒、血中カリウム減少、血中 LDH 増加、口腔咽頭痛及び紅斑性皮疹 各 24.1%（7/29 例）、発疹 20.7%（6/29 例）であった。[添付文書 5.2、5.3、7.4 参照]

8) 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（2014 年 3 月 17 日承認、CTD2.7.6.1）

<再発又は難治性の CCR4 陽性の PTCL 及び再発又は難治性の CTCL >

3. 国内第Ⅱ相試験

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^{注2)}の再発・再燃 PTCL 患者 29 例及び CTCL 患者 8 例（合計 37 例）を対象に、本剤 1 mg/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^{9,10)}。

副作用発現頻度は、97.3%（36/37 例）であった。主な副作用は、リンパ球数減少 81.1%（30/37 例）、白血球数減少 43.2%（16/37 例）、血小板数減少及び好中球数減少 各 37.8%（14/37 例）、発熱 29.7%（11/37 例）、ALT 増加及び血中 AI-P 増加 各 21.6%（8/37 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)
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%
血管免疫芽球性 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%)
菌状息肉腫：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%

本試験において、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膚疹（各 2 例）、AI-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、紅斑性皮膚疹及び血小板減少（各 1 例）であった⁹⁾。

なお、本試験では造血幹細胞移植実施例は対象から除外としたが、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。[添付文書 5.2、5.4 参照]

9) 社内資料：CCR4 陽性の再発・再燃 PTCL・CTCL 国内第Ⅱ相臨床試験（2014 年 3 月 17 日承認、CTD2.7.6.2）

10) Ogura M, et al. J Clin Oncol. 2014; 32: 1157-1163(PMID:24616310)

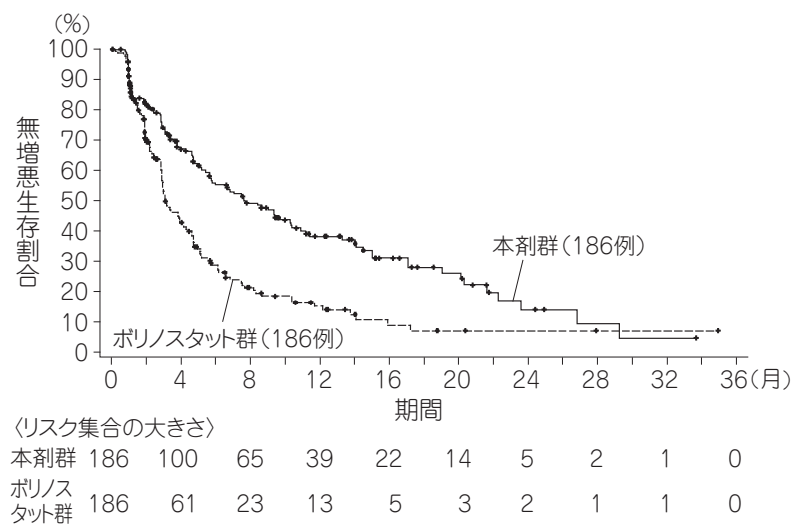
<再発又は難治性の CTCL >

4. 国際共同第Ⅲ相試験

前治療として全身療法を 1 レジメン以上受けた菌状息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、本剤とボ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（Day28）を 1 コースとして、1 コー

1) 1 mg/kg を Day1、8、15、22、2 コース目以降は Day1、15 に静脈内投与した。ポリノスタットは 400 mg 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 カ月（95%信頼区間：5.67～10.33 カ月）、ポリノスタット群が 3.10 カ月（95%信頼区間：2.87～4.07 カ月）、ハザード比は 0.53（95%信頼区間：0.41～0.69）、 $P < 0.0001$ （層別ログランク検定）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¹¹⁾。

副作用発現頻度は、本剤群において 84.8%（156/184 例）であった。主な副作用は、注入に伴う反応 33.2%（61/184 例）及び薬疹 22.8%（42/184 例）であった。[添付文書 5.4 参照]



注 1) 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。

注 2) 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。

11) 社内資料：再発・難治性 CTCL 国際共同第Ⅲ相臨床試験（2018 年 8 月 21 日承認、CTD2.7.6.1）

(3) 臨床薬理試験：

■反復投与試験（国内第Ⅰ相試験：0761-0501 試験）

「V.3.(4) 探索的試験」の項参照

■QT/QTc 評価試験

該当資料なし

＜参考：第Ⅲ相国際共同試験：0761-010 試験、海外第Ⅱ相試験：0761-009 試験※＞¹³⁾

0761-010 試験において、本剤群の 104 例の患者から、ベースライン及び試験終了時に QT 間隔（QTcF 及び QTcB）のデータが得られた。これらの患者では、ベースラインに比べて試験終了時に顕著な QT 間隔の変化は認められなかった。

更に、血清中モガリズマブ濃度と QT 間隔の関係を、再発又は難治性 ATL 患者を対象とした 0761-009 試験*で評価したところ、血清中モガリズマブ濃度と ΔQTcF の間に明確な相関は認められなかった。

※ 0761-009 試験：再発又は難治性の ATL 患者を対象として海外で実施中の臨床試験である
(2018 年 8 月現在)

13) 社内資料：再発・難治性 CTCL 国際共同第Ⅲ相臨床試験 (QT/QTc 間隔に対する影響) (*)

(4) 探索的試験：

■国内第Ⅰ相試験；0761-0501 試験^{14, 15)}

試験デザイン

多施設共同非盲検用量設定試験

対象

化学療法奏効後に再発又は再燃した CCR4 陽性の ATL 患者又は CCR4 陽性の PTCL、CTCL 患者

主な登録基準

(CCR4 陽性 ATL 患者)

- ・血清抗 HTLV-1 抗体陽性の患者
- ・本試験登録前 14 日以内にリンパ腫研究グループ分類により、急性型、リンパ腫型又は予後不良因子*1 を有する慢性型と診断された患者
 - *1：BUN 高値、LDH 高値又はアルブミン低値のいずれかを有する
- ・初回投与直前の化学療法による奏効後の再発又は再燃患者（寛解に到達しなかった治療抵抗例は除く）
- ・PS（一般状態）が 0～1 の患者 [治験参加同意文書提出時]

(CCR4 陽性 PTCL、CTCL 患者)

- ・血液細胞学敵又は病理組織学的に PTCL 又は CTCL であることが確定診断された患者
- ・PS（一般状態）が 0～1 の患者 [治験参加同意文書提出時]

主な除外基準

- ・重篤な合併症（心不全、腎不全、肝不全、コントロール困難な糖尿病等）を有する患者
- ・造血幹細胞移植等の移植療法が実施された患者

試験方法

本剤の投与量を 0.01、0.1、0.5、又は 1 mg/kg とし、低い投与量から 1 週間間隔で 4 回点滴静注した。3 例（最大 6 例）の安全性が確認された後、段階的に高い投与量へ移行した。用量制限毒性（DLT）が 3 例以上に認められた投与量を最大耐量（MTD）、その 1 段階下の投与量を推奨用量（MTD に達しなかった場合は 1 mg/kg）と定義し、推奨用量に新たな 3 例を追加した。

主要評価項目：安全性

- ・DLT の有無及びその内容、MTD の決定
- ・有害事象、副作用の有無及びその内容

副次評価項目：有効性

- ・抗腫瘍効果（総合最良効果及び病変部位別最良効果※）

※最良効果とは、各評価時点での抗腫瘍効果判定結果の中で最も良い効果を指し、総合最良効果とは末梢血（ATL 腫瘍細胞である異常リンパ球）の最良効果と末梢血以外の病変の最良効果を総合的に判定した。

- ・無増悪生存期間（PFS）

症例数

16例 ATL患者13例、PTCL患者2例、CTCL患者1例

〔レベル1（0.01 mg/kg）…3例*²、レベル2（0.1 mg/kg）…4例*³、レベル3（0.5 mg/kg）…3例、レベル4（1 mg/kg）…3例*²、推奨用量（1 mg/kg）…3例*²〕

*²：CTCL 1例、*³：1例は病気が急速に進行したため、投与中止となった

結果

●主要評価項目：安全性

- ・DLTの有無及びその内容、MTDの決定

レベル1～4でDLTは認められず、MTDに達しなかったため推奨用量は1 mg/kgとなった。推奨用量（1 mg/kg）に登録された3例中1例にDLTに該当する有害事象が認められたが、4回投与後に発現したことより投与スケジュールには影響しなかった。投与量1 mg/kgにおけるDLTの発現頻度は6例中1例であったことから、1 mg/kgまで忍容できると判断された。

- ・有害事象、副作用の有無及びその内容

本剤が投与された16例（再投与1例を含む）における副作用発現率（臨床検査値異常を含む）は100%（16/16例）であった。主な副作用（発現率20.0%以上）は、リンパ球数減少15例（93.8%）、注入に伴う反応13例（81.3%）、発熱11例（68.8%）、好中球数減少及び白血球数減少各10例（62.5%）、血小板数減少9例（56.3%）、悪寒8例（50.0%）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各6例（37.5%）、血中アルカリホスファターゼ増加5例（31.3%）、頻脈、低酸素症及び発疹各4例（25.0%）であった。

Grade別の集計で、最も多く発現したGrade3以上の副作用はリンパ球減少（Grade3：7例、Grade4：3例）であった。

本試験で死亡した被験者は認められなかった（再投与時を含む）。その他の重篤な副作用は、0.01、0.1及び1.0 mg/kgで帯状疱疹、発疹が各1例に発現した。再投与時では、B型肝炎が発現した。

[副作用名はICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）v13.1基本語（PT）、Gradeは有害事象共通用語規準（CTCEA）v3.0日本語訳 日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）/日本癌治療学会（JSCO）版に準じた]

※詳細は「Ⅷ.8.副作用発現状況一覧」の項参照

●副次的評価項目：有効性

- ・抗腫瘍効果

（総合最良効果）

対象疾患	投与量 (mg/kg)	N(例)	総合最良効果 ^{a)} (例)						奏効患者数 ^{b)} (例)	奏効率 ^{c)} (%)
			CR	CRu	PR	SD	PD	NE		
ATL	0.01	2	0	0	1	1	0	0	1	50.0

対象疾患	投与量 (mg/kg)	N(例)	総合最良効果 ^{a)} (例)						奏効患者数 ^{b)} (例)	奏効率 ^{c)} (%)
			CR	CRu	PR	SD	PD	NE		
ATL	0.1	4	1	0	0	2	1	0	1	25.0
	0.5	3	0	0	0	0	3	0	0	0.0
	1	4	1	0	1	1	1	0	2	50.0
	全例	13	2	0	2	4	5	0	4	30.8
PTCL 又は CTCL	0.01	1 ^{d)}	0	0	0	0	1	0	0	0.0
	0.1	0	-	-	-	-	-	-	-	-
	0.5	0	-	-	-	-	-	-	-	-
	1	2	0	0	1	1	0	0	1	50.0
	全例	3	0	0	1	1	1	0	1	33.3
総合	0.01	3	0	0	1	1	1	0	1	33.3
	0.1	4	1	0	0	2	1	0	1	25.0
	0.5	3	0	0	0	0	3	0	0	0.0
	1	6	1	0	2	2	1	0	3	50.0
	全例	16	2	0	3	5	6	0	5	31.3

a) 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:病勢の進行、NE:評価不能

b) CR患者数 + CRu患者数 + PR患者数

c) 奏効患者数/対象患者数×100

d) CTCL症例

(部位別最良効果)

部位	投与量 (mg/kg)	N(例)	最良効果 ^{a)} (例)						奏効患者数 ^{b)} (例)	奏効率 ^{c)} (%)
			CR	CRu	PR	SD	PD	NE		
末梢血病変	0.01	1	1	…	0	0	0	…	1	100.0
	0.1	3	2	…	1	0	0	…	3	100.0
	0.5	0	-	…	-	-	-	…	-	-
	1	3	3	…	0	0	0	…	3	100.0
	全例	7	6	…	1	0	0	…	7	100.0
標的病変	0.01	2	1	…	0	1	0	…	1	50.0
	0.1	3	0	…	0	3	0	…	0	0.0
	0.5	2	0	…	0	1	1	…	0	0.0
	1	4	1	…	1	2	0	…	2	50.0
	全例	11	2	…	1	7	1	…	3	27.3
皮膚病変	0.01	2	0	…	0	1	1	…	0	0.0
	0.1	2	1	…	1	0	0	…	2	100.0
	0.5	1	0	…	0	0	1	…	0	0.0
	1	3	2	…	0	0	1	…	2	66.7
	全例	8	3	…	1	1	3	…	4	50.0
末梢血以外の病変	0.01	3	0	0	1	1	1	0	1	33.3
	0.1	4	1	0	0	2	1	0	1	25.0
	0.5	3	0	0	0	0	3	0	0	0.0
	1	5	0	0	2	2	1	0	2	40.0
	全例	15	1	0	3	5	6	0	4	26.7

a) 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:病勢の進行、NE:評価不能、…:評価カテゴリーなし

b) CR患者数 + CRu患者数 + PR患者数

ただし、末梢血、皮膚及び標的病変の場合は、CR患者数 + PR患者数

c) 奏効患者数/対象患者数×100

・無増悪生存期間 (PFS)

有効性評価対象 16 例の PFS を集計した。

Kaplan-Meier 法により推定した無増悪生存期間中央値は 64 日であった。

再投与

国内第 I 相試験において、4 回投与で奏効した 5 例のうち、総合最良効果で PR を示した後に再燃した 1 例に、本剤 0.01 mg/kg の再投与が行われた。

3 回目の投与前に有害事象が発現し投与を中止したため、本剤再投与による有効性は評価できなかった。

再投与時に認められた Grade 3 以上の副作用は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び高ビリルビン血症であった。いずれも B 型肝炎の発現に伴う事象だったが、回復が確認された。

[副作用名は MedDRA/J v13.1 基本語 (PT)、GradeCTCEA v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版に準じた]

本剤の用法は承認された適応症により異なるため、「V.2. 用法及び用量」の項を参照する事。

14) Yamamoto K, et al. J Clin Oncol. 2010; 28: 1591-1598(PMID:20177026)

15) 社内資料：国内第 I 相臨床試験 (2012 年 3 月 30 日承認、CTD2.7.6.2.1)

(5) 検証的試験：

1) 無作為化並行用量反応試験：

無作為化並行用量反応試験に該当する資料はないが、検証的試験として実施した国内第 II 相試験を以下に記載する。

【CCR4 陽性の ATL 患者】^{6,7)}

■国内第 II 相試験：0761-002 試験

試験デザイン

多施設共同非盲検試験

対象

化学療法奏効後に再発又は再燃した CCR4 陽性の ATL 患者

主な登録基準

- ・本試験登録前までにリンパ腫研究グループ分類により、急性型、リンパ腫型又は予後不良因子*1 を有する慢性型と診断された患者

*1：BUN 高値、LDH 高値又はアルブミン低値のいずれかを有する

- ・PS が 0～2 の患者 [治験参加同意文書提出時]
- ・上記以外は国内第 I 相試験 (0761-0501 試験) に準じる (再投与が可能な被験者は別途設定)

主な除外基準

国内第 I 相試験 (0761-0501 試験) に準じる

試験方法

本剤 1 mg/kg を 1 週間間隔で 8 回点滴静脈

[再投与の場合]

8回投与の総合最良効果が奏効（CR、CRu、PR）と判定され、その後に再発又は再燃した被験者に本剤 1.0 mg/kg を 1 週間間隔で 8 回静脈内投与する再投与を可能とした。

主要評価項目

- ・抗腫瘍効果（総合最良効果）

副次評価項目

- ・抗腫瘍効果（病変部位別最良効果）
- ・PFS、全生存期間（OS）

症例数（安全性解析対象集団、括弧内は有効性解析対象集団）

27 例（26 例）

結果

●主要評価項目

- ・抗腫瘍効果（総合最良効果）

CCR4 陽性が確認された ATL 患者 27 例のうち、本剤投与開始後に不適格（活動性の重複癌を有する）であることが判明した 1 例を除く 26 例で抗腫瘍効果の評価を行った。

総合最良効果での奏効率は 50.0%（13/26 例、95%信頼区間：29.9～70.1%）であった。

（総合最良効果）

N(例)	総合最良効果 ^{a)} (例)						奏効患者数 ^{b)} (例)	奏効率 ^{c)} (%) [95%信頼区間]
	CR	CRu	PR	SD	PD	NE		
26	8	0	5	2	11	0	13	50.0 [29.9～70.1]

a) 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:病勢の進行、NE:評価不能

b) CR 患者数 + CRu 患者数 + PR 患者数

c) 奏効患者数/対象患者数×100

●副次評価項目

- ・抗腫瘍効果（部位別最良効果）

部位	N(例)	最良効果 ^{a)} (例)						奏効患者数 ^{b)} (例)	奏効率 ^{c)} (%)
		CR	CRu	PR	SD	PD	NE		
末梢血病変	13	13	…	0	0	0	0	13	100.0
標的病変	12	2	1	0	4	5	0	3	25.0
皮膚病変	8	3	…	2	0	2	1	5	62.5
末梢血以外の病変	21	3	0	5	2	11	0	8	38.1

a) 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:病勢の進行、NE:評価不能、…:評価カテゴリーなし

b) CR 患者数 + CRu 患者数 + PR 患者数

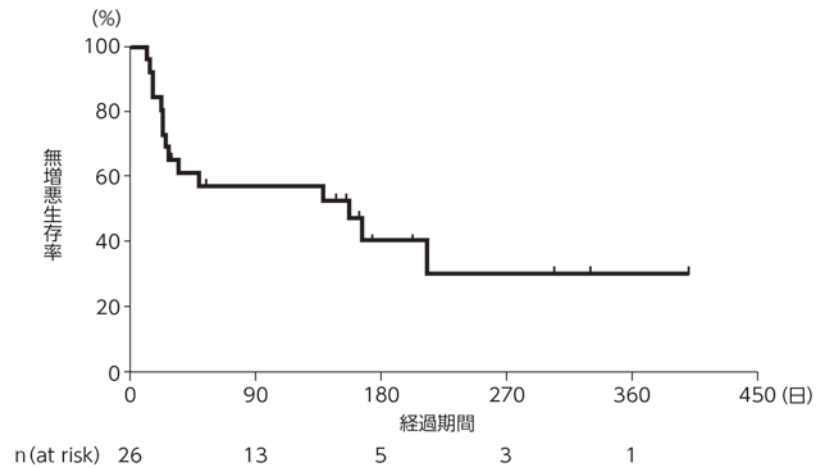
ただし、末梢血及び皮膚病変の場合は、CR 患者数 + PR 患者数

c) 奏効患者数/対象患者数×100

・無増悪生存期間 (PFS)

有効性解析対象の ATL 症例 (26 例) の PFS を示した。

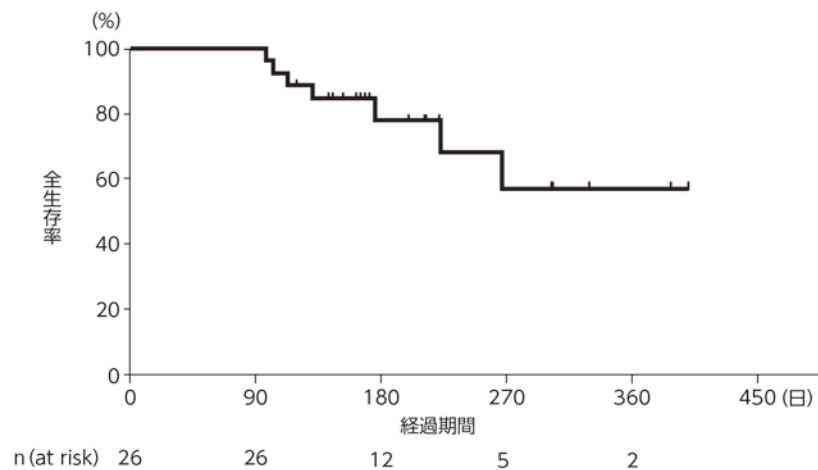
Kaplan-Meier 法により推定した無増悪生存期間中央値は 5.2 ヶ月であった。



・全生存期間 (OS)

有効性解析対象の ATL 症例 (26 例) の OS を示した。

Kaplan-Meier 法により推定した全生存期間中央値は死亡日調査時点での生存割合が 50%以上であったため算出不能であった。



●安全性

本剤が投与された 27 例 (再投与 1 例を含む) における副作用発現率 (臨床検査値異常を含む) は 100% (27/27 例) であった。主な副作用 (発現率 20.0%以上) は、リンパ球数減少 26 例 (96.3%)、注入に伴う反応 24 例 (88.9%)、発熱 23 例 (85.2%)、白血球数減少 19 例 (70.4%)、悪寒 16 例 (59.3%)、好中球数減

少、血小板数減少、発疹各 14 例 (51.9%)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 11 例 (40.7%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、血中乳酸脱水素酵素増加各 10 例 (37.0%)、頻脈、ヘモグロビン減少各 8 例 (29.6%)、血圧上昇、血中アルカリホスファターゼ増加及び体重増加各 6 例 (22.2%) であった。

Grade 別の集計で、最も多く発現した Grade 3 以上の副作用はリンパ球数減少 (Grade 3 : 9 例、Grade 4 : 11 例) であった。

死亡に至った副作用は認められなかった (再投与を含む)。その他の重篤な副作用は、ステイーブンス・ジョンソン症候群が 1 例、発疹が 4 例の 5 例に発現した (再投与ではなし)。

[副作用名は MedDRA/J v13.1 PT、Grade は CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版に準じた]

※詳細は「VIII.8.副作用発現状況一覧」の項参照

再投与

国内第 II 相試験において、8 回投与で奏効した 13 例のうち、総合最良効果で PR を示した後に再燃した 1 例に、本剤 1 mg/kg の再投与が行われた。

4 回投与後の抗腫瘍効果判定において、PR の総合最良効果を認めたが、6 回目投与後に PD が確認されたため投与は中止された。

再投与時に認められた副作用は、Grade 2 の注入に伴う反応、リンパ球数減少、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加等であり、いずれの事象も回復又は追跡不要との医師判断が確認された。

[副作用名は MedDRA/J v13.1 PT、Grade は CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版に準じた]

本剤の用法は承認された適応症により異なるため、「V.2. 用法及び用量」の項を参照する事。

6) Ishida T, et al. J Clin Oncol. 2012; 30: 837-842(PMID:22312108)

7) 社内資料 : CCR4 陽性の再発・再燃 ATL 国内第 II 相臨床試験 (2012 年 3 月 30 日承認、CTD2.7.6.4)

【CCR4 陽性の PTCL 及び CTCL 患者】^{9,10)}

■国内後期第 II 相試験 : 0761-004 試験

試験デザイン

多施設非盲検試験

対象

化学療法奏効後に再発または再燃した CCR4 陽性の PTCL・CTCL 患者

主な登録基準

- ・血液細胞学的又は病理組織学的に、末梢性 T/NK 細胞リンパ腫と診断されている患者

- ・1レジメン以上の化学療法を受けた患者（ただし、ソラレン長波長紫外線療法（PUVA）やインターフェロン（IFN）製剤等は化学療法としない）
- ・PSが0～2の患者 [治験参加同意文書提出時]

主な除外基準

- ・重篤な合併症（心不全、腎不全、肝不全、コントロール困難な糖尿病等）を有する患者
- ・造血幹細胞移植等の移植療法を実施された患者（ただし、化学療法後の自家造血幹細胞移植療法は除外としない）

試験方法

国内第Ⅱ相試験（0761-002試験）に準じる

主要評価項目

- ・抗腫瘍効果（総合最良効果）

副次評価項目

- ・抗腫瘍効果（部位別最良効果）
- ・PFS、OS

症例数（安全性解析対象集団、丸括弧内は有効性解析対象集団）

37例（37例） [PTCL：29例、CTCL：8例]

結果

●主要評価項目

- ・抗腫瘍効果（総合最良効果）

総合最良効果判定での奏効率は35.1%（13/37例、95%信頼区間：20.2～52.5%）であった。

N(例)	最良総合効果 ^{a)} (例)						奏効患者数 ^{b)} (例)	奏効率 ^{c)} (%) [95%信頼区間]
	CR	CRu	PR	SD	PD	NE		
37	4	1	8	13	11	0	13	35.1 [20.2～52.5]

a) 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:病勢の進行、NE:評価不能

b) CR患者数+ CRu患者数+ PR患者数

c) 奏効患者数/対象患者数 (N) ×100

●副次評価項目

- ・抗腫瘍効果（部位別最良効果）

部位	N(例)	最良効果 ^{a)} (例)						奏効患者数 ^{b)} (例)	奏効率 ^{c)} (%)
		CR	CRu	PR	SD	PD	NE		
末梢血病変	1	0	…	1	0	0	0	1	100.0
標的病変	33	7	0	4	12	10	0	11	33.3
皮膚病変	12	1	…	6	3	2	0	7	58.3

a) 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:病勢の進行、NE:評価不能、…:評価カテゴリーなし

b) CR患者数+ CRu患者数+ PR患者数

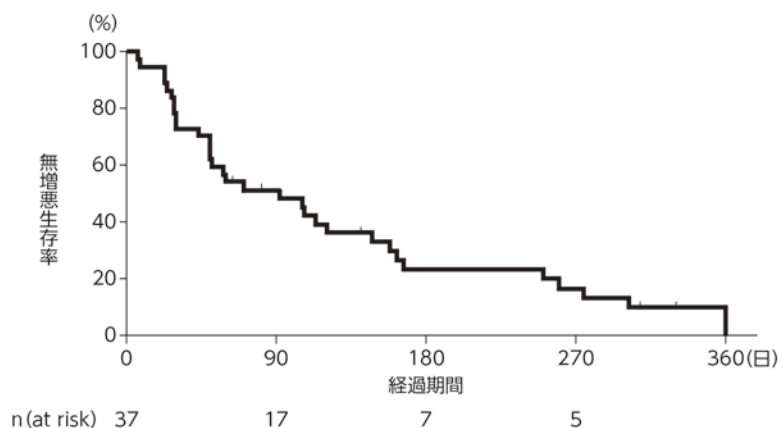
ただし、末梢血及び皮膚病変の場合は、CR患者数+ PR患者数

c) 奏効患者数/対象患者数 (N) ×100

・ 無増悪生存期間 (PFS)

有効性解析対象 37 例の PFS を示した。

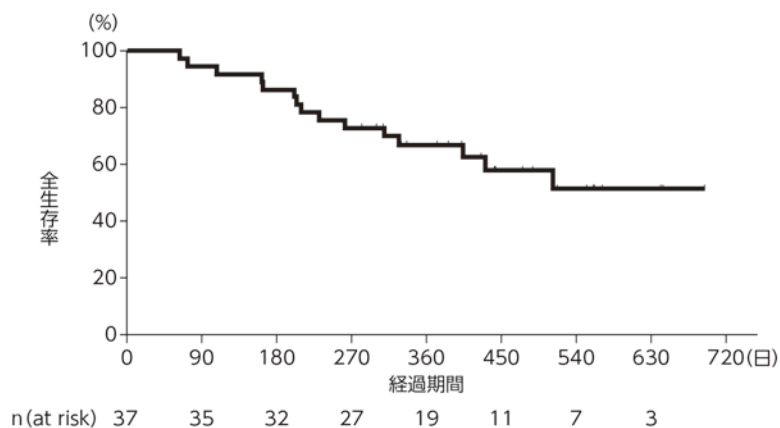
Kaplan-Meier 法により推定した無増悪生存期間中央値は 92 日であった。



・ 全生存期間 (OS)

有効性解析対象 37 例の OS を示した。

Kaplan-Meier 法により推定した生存期間中央値は、評価時点で生存割合が 50% 以上であったため算出不能であった。



● 安全性

安全性評価対象 37 例（再投与 3 例を含む）における副作用発現率（臨床検査値異常を含む）は 97.3%（36/37 例）であった。主な副作用（発現率 20.0%以上）は、リンパ球数減少が 30 例（81.1%）、白血球数減少が 16 例（43.2%）、好中球数減少及び血小板数減少が各 14 例（37.8%）、発熱が 11 例（29.7%）、注入に伴う反応 10 例（27.0%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び血中アルカリホスファターゼ増加が各 8 例（21.6%）であった。

発現例数（発現率％）

副作用	全症例 (n=37)		PTCL (n=29)		CTCL (n=8)	
	全 Grade	G3 以上	全 Grade	G3 以上	全 Grade	G3 以上
リンパ球数減少	30 (81.1)	27 (73.0)	23 (79.3)	20 (69.0)	7 (87.5)	7 (87.5)
白血球数減少	16 (43.2)	5 (13.5)	12 (41.4)	4 (13.8)	4 (50.0)	1 (12.5)
好中球数減少	14 (37.8)	7 (18.9)	10 (34.5)	6 (20.7)	4 (50.0)	1 (12.5)
血小板数減少	14 (37.8)	1 (2.7)	13 (44.8)	1 (3.4)	1 (12.5)	0 (0.0)
発熱	11 (29.7)	0 (0.0)	9 (31.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	0 (0.0)
注入に伴う反応	10 (27.0)	0 (0.0)	8 (27.6)	0 (0.0)	2 (25.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (21.6)	1 (2.7)	6 (20.7)	1 (3.4)	2 (25.0)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	8 (21.6)	1 (2.7)	6 (20.7)	1 (3.4)	2 (25.0)	0 (0.0)

死亡に至った有害事象として、疾患進行が1例（2.7％）に発現したが、本事象は原疾患の悪化によるものであり、治験薬との因果関係は否定された。その他の重篤な副作用の内訳は、サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎が2例（5.4％）、嘔吐、肺臓炎、多発性筋炎、第2原発性悪性疾患及び感染が各1例、貧血及び白血球数減少が同一被験者1例、中毒性皮疹、ヘルペス性食道炎、口腔カンジダ症、胆管結石、胆道仙痛及び乾癬が同一被験者1例であった。

[副作用名は MedDRA/J v15.1 PT、Grade は CTCAE v4.0 日本語訳 JCOG に準じた]

※詳細は「Ⅷ.8.副作用発現状況一覧」の項参照

再投与

国内第Ⅱ相試験（PTCL・CTCL/単剤投与）において、8回投与で奏効した被験者のうち、再投与実施例は全部で6例あり、そのうち3例で評価が行われた。3例全例で8回投与を完遂し、総合最良効果はPRが2例、SDが1例であった。再投与時に認められた副作用は、AITLの1例では、Grade 3のリンパ球数減少、Grade 1の血中アルカリホスファターゼ増加、そう痒症、血中カリウム増加、多汗症及び丘疹性皮疹が発現した。別のAITLの被験者では、Grade 2の丘疹性皮疹が発現した。MFの1例では、Grade 4のリンパ球数減少、Grade 3の白血球数減少、Grade 2の好中球数減少及び紅斑性皮疹、Grade 1の血小板数減少が発現した。これらのうち、AITLの1例に発現した多汗症（医師記載名：発汗）は、サイトカイン放出症候群/急性輸注反応と判定された。

当該3例において、死亡、その他の重篤な副作用は認められなかった。

[副作用名は MedDRA/J v15.1 PT、Grade は CTCAE v4.0 日本語訳 JCOG に準じた]

本剤の用法は承認された適応症により異なるため、「V.2. 用法及び用量」の項を参照する事。

9) 社内資料：CCR4 陽性の再発・再燃 PTCL・CTCL 国内第Ⅱ相臨床試験（2014年3月17日承認、CTD2.7.6.2）

10) Ogura M, et al. J Clin Oncol. 2014; 32: 1157-1163(PMID:24616310)

2) 比較試験：

【CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫患者（化学療法未治療患者）】

●国内後期第Ⅱ相試験：0761-003 試験⁸⁾

試験デザイン

多施設共同無作為化非盲検並行群間比較試験

対象

CCR4 陽性の ATL 患者（化学療法未治療患者）

主な登録基準

- ・本試験登録前 2 週間以内にリンパ腫研究グループ分類により、急性型、リンパ腫型又は予後不良因子*1 を有する慢性型と診断された患者
 - *1：BUN 高値、LDH 高値又はアルブミン低値のいずれかを有する
- ・登録までに ATL に対する治療が施行されていない患者。ただし、副腎皮質ホルモン製剤の単独使用、並びに皮膚病変に対する局所的な放射線療法及び紫外線療法は除く。
- ・PS が 0～2 の患者 [治験参加同意文書提出時]

主な除外基準

- ・造血幹細胞移植等の移植療法を実施することが確定している患者
- ・登録日前 12 ヶ月以内に心筋梗塞を発症、又はドキソルビシン（DXR）により悪化すると考えられる心疾患を有する患者

試験方法

適格性が確認された患者を、mLSG15 群又は本剤+mLSG15 群に 1：1 で無作為に割り付けた。mLSG15 群の被験者には、VCAP 療法、AMP 療法、VECP 療法の 3 つの化学療法（4 週、投与延期がない場合は 28 日間）を 1 コースとして合計 4 コース行い、第 2、第 4 コース VCAP 療法開始前（Day-2～1）にシタラビン、メトトレキサート及びプレドニゾロンの髄腔内注入を行った（mLSG15 療法）。また、本剤+mLSG15 群の被験者には、mLSG15 療法に加えて、VCAP 療法投与日（Day 1）及び VECP 療法投与開始日（Day15）を基準として、本剤 1.0 mg/kg を 2 週間間隔で 8 回の静脈内投与を行った。

VCAP 療法：ビンクリスチン硫酸塩、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、プレドニゾロン

AMP 療法：ドキソルビシン塩酸塩、ラニムスチン、プレドニゾロン

VECP 療法：ビンデシン硫酸塩、エトポシド、カルボプラチン、プレドニゾロン

主要評価項目

- ・抗腫瘍効果（総合最良効果による完全寛解〔CR、CRu〕）

副次評価項目

- ・抗腫瘍効果（総合最良効果による奏効〔CR、CRu、PR〕）
- ・抗腫瘍効果（病変部位別最良効果による完全寛解及び奏効）
- ・無増悪生存期間（PFS）、全生存期間（OS）

症例数（安全性解析対象集団、括弧内は有効性解析対象集団）

53 例（53 例）

結果

●主要評価項目

・抗腫瘍効果（総合最良効果による完全寛解〔CR、CRu〕）

完全寛解率は、本剤+mLSG15 群が 51.7%（15/29 例）（95%CI：32.5～70.6%）、mLSG15 群が 33.3%（8/24 例）（95%CI：15.6～55.3%）であり、完全寛解率の差（〔本剤+mLSG15 群〕 - mLSG15 群）は 18.4%（95%CI：-8.9～43.8%）であった。

（総合最良効果）

投与群	N (例)	総合最良効果 ^{a)} (例)						完全寛解 患者数 ^{b)} (例)	完全寛解率 ^{c)} (%) (95%信頼区間)
		CR	CRu	PR	SD	PD	NE		
本剤 + mLSG15 群	29	9	6	10	1	2	1	15	51.7 (32.5～70.6)
mLSG15 群	24	5	3	10	2	2	2	8	33.3 (15.6～55.3)

a) 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:病勢の進行、NE:評価不能

b) CR 患者数 + CRu 患者数

c) 完全寛解患者数/対象患者数 (N) ×100

●副次評価項目

・抗腫瘍効果（総合最良効果による奏効〔CR、CRu、PR〕）

奏効率は、本剤+mLSG15 群が 86.2%（25/29 例）（95%CI：68.3～96.1%）、mLSG15 群が 75.0%（18/24 例）（95%CI：53.3～90.2%）であり、奏効率の差（〔本剤+mLSG15 群〕 - mLSG15 群）は 11.2%（95%CI：-15.9～36.9%）であった。

（総合最良効果）

投与群	N (例)	総合最良効果 ^{a)} (例)						奏効患者数 ^{b)} (例)	奏効率 ^{c)} (%) (95%信頼区間)
		CR	CRu	PR	SD	PD	NE		
本剤 + mLSG15 群	29	9	6	10	1	2	1	25	86.2 (68.3～96.1)
mLSG15 群	24	5	3	10	2	2	2	18	75.0 (53.3～90.2)

a) 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:病勢の進行、NE:評価不能

b) CR 患者数 + CRu 患者数 + PR 患者数

c) 奏効患者数/対象患者数 (N) ×100

・抗腫瘍効果（病変部位別最良効果による完全寛解及び奏効）

投与群	部位	N (例)	最良効果 ^{a)} (例)						完全寛解 ^{b)}		奏効 ^{c)}	
			CR	CRu	PR	SD	PD	NE	(例)	(%) ^{d)}	(例)	(%) ^{e)}
本剤 + mLSG15 群	末梢血	14	14	...	0	0	0	0	14	100.0	14	100.0
	標的病変	26	10	14	0	0	1	1	24	92.3	24	92.3
	皮膚病変	8	4	...	2	1	0	1	4	50.0	6	75.0

投与群	部位	N (例)	最良効果 ^{a)} (例)						完全寛解 ^{b)}		奏効 ^{c)}	
			CR	CRu	PR	SD	PD	NE	(例)	(%) ^{d)}	(例)	(%) ^{e)}
本剤 + mLSG15 群	末梢血以 外の病変	27	7	6	10	1	2	1	13	48.1	23	85.2
mLSG15 群	末梢血	7	3	…	4	0	0	0	3	42.9	7	100.0
	標的病変	22	7	9	1	2	2	1	16	72.7	17	77.3
	皮膚病変	5	3	…	1	1	0	0	3	60.0	4	80.0
	末梢血以 外の病変	23	5	3	9	2	2	2	8	34.8	17	73.9

a) 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:病勢の進行、NE:評価不能、…:評価カテゴリーなし

b) CR 患者数 + CRu 患者数

ただし、末梢血及び皮膚病変の場合は、CR 患者数のみ

c) CR 患者数 + CRu 患者数 + PR 患者数

ただし、末梢血及び皮膚病変の場合は、CR 患者数 + PR 患者数

d) 完全寛解患者数/対象患者数 (N) ×100

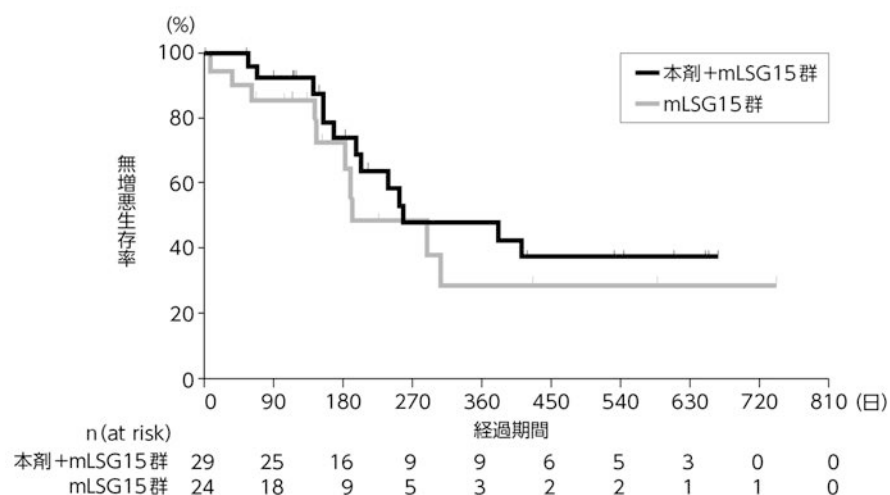
e) 奏効患者数/対象患者数 (N) ×100

・無増悪生存期間 (PFS)

有効性解析対象 53 例 (本剤+mLSG15 群 29 例、mLSG15 群 24 例) の PFS を示した。なお、PFS のフォローアップ期間は以下の式より算出した。

抗腫瘍効果判定委員会による PD 確認日/死亡日/打切り日-mLSG15 (第 1 コース VCAP 療法) 開始日+1

mPFS (PFS の Kaplan-Meier 法により推定した 50%点) は、本剤+mLSG15 群が 259 日、mLSG15 群が 192 日であった。

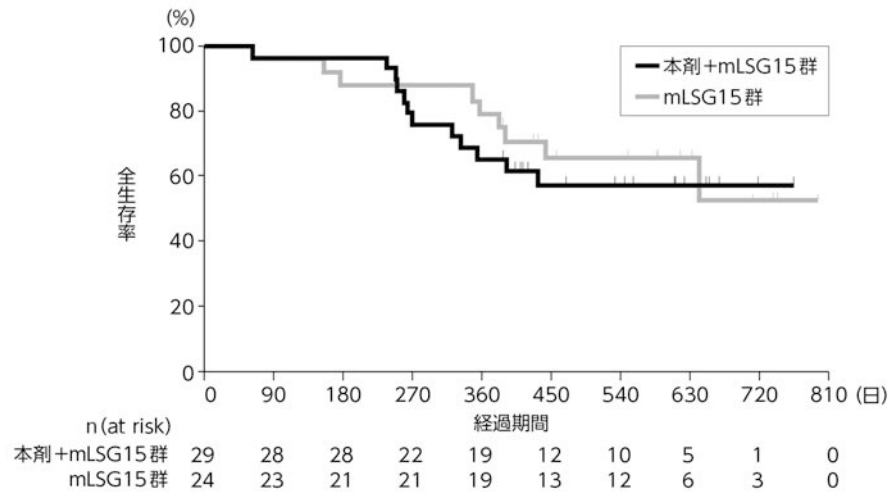


・全生存期間 (OS)

有効性解析対象 53 例の OS を示した。なお、OS のフォローアップ期間は以下の式より算出した。

死亡日/打切り日-mLSG15 (第 1 コース VCAP 療法) 開始日+1

Kaplan-Meier 法により推定した全生存期間中央値は、死亡日調査時点での生存割合が 50%以上であったため算出不能であった。



●安全性

副作用（臨床検査値異常を含む）は本剤+mLSG15 群（29 例）及び mLSG15 群（24 例）のすべての被験者に発現した。事象別（発現割合が 20%以上）では、本剤+mLSG15 群で好中球数減少、血小板数減少及び白血球数減少が各 29 例（100%）、貧血及びリンパ球数減少が各 28 例（96.6%）、発熱性好中球減少症が 26 例（89.7%）、発熱が 24 例（82.8%）、脱毛症が 23 例（79.3%）、食欲減退が 21 例（72.4%）、体重減少が 19 例（65.5%）、悪心及び便秘が各 18 例（62.1%）、口内炎が 16 例（55.2%）、嘔吐及び倦怠感が各 13 例（44.8%）、頭痛及び丘疹性皮疹が各 12 例（41.4%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、高血糖及び味覚異常が各 11 例（37.9%）、下痢及び血中アルブミン減少が各 10 例（34.5%）、浮腫、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中ナトリウム減少及び末梢性ニューロパチーが各 8 例（27.6%）、悪寒、血中カリウム減少、血中乳酸脱水素酵素増加、口腔咽頭痛及び紅斑性皮疹が各 7 例（24.1%）、発疹が 6 例（20.7%）に発現した。

mLSG15 群では、好中球数減少、血小板数減少及びリンパ球数減少が各 23 例（95.8%）、貧血及び白血球数減少が各 22 例（91.7%）、発熱性好中球減少症が 21 例（87.5%）、脱毛症が 18 例（75.0%）、悪心、便秘、倦怠感及び食欲減退が各 15 例（62.5%）、発熱が 14 例（58.3%）、口内炎及び体重減少が各 13 例（54.2%）、血中アルブミン減少が 11 例（45.8%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 10 例（41.7%）、味覚異常及び不眠症が各 9 例（37.5%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び末梢性ニューロパチーが各 8 例（33.3%）、下痢、嘔吐、高血糖及び頭痛が各 7 例（29.2%）、血中アルカリホスファターゼ増加及び血中ビリルビン増加が各 6 例（25.0%）、浮腫、血中カリウム減少、血中ナトリウム減少、血中クレアチニン増加、背部痛及び皮膚乾燥が各 5 例（20.8%）に発現した。

Grade 3以上の副作用は、両群のすべての被験者に発現した。なお、両群ともに好中球数減少、白血球数減少、リンパ球数減少及び血小板数減少のほとんどはGrade 4であった。

死亡に至った有害事象として、本剤+mLSG15群において敗血症性ショック及び疾患進行が各1例に発現した。両事象ともに本剤との因果関係は「関連なし」と判断されたが、敗血症性ショックについては、mLSG15との因果関係が「関連あり」と判断された。その他の重篤な有害事象が、本剤+mLSG15群では29例中11例(37.9%)、mLSG15群では24例中9例(37.5%)に発現した。事象別では、本剤+mLSG15群では間質性肺疾患、肺炎及びサイトメガロウイルス感染が各2例、肺臓炎、ウイルス性脳炎、発熱性好中球減少症、サイトメガロウイルス性肺炎、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が各1例に発現した。mLSG15群では菌血症が2例、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が各1例に発現した。

[副作用名はMedDRA/J v15.1 PT、GradeはCTCAE v4.0-JCOGに準じた]

本剤の用法は承認された適応症により異なるため、「V.2. 用法及び用量」の項を参照する事。

8) 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(2014年3月17日承認、CTD2.7.6.1)

【再発又は難治性の皮膚T細胞性リンパ腫(CTCL)患者】

●第Ⅲ相国際共同試験: 0761-010試験^{11, 16)}

試験デザイン

多施設共同ランダム化非盲検実薬対照試験

対象

1サイクル以上の全身療法を受け、効果が不十分であったCTCL患者

主な登録基準

- ・組織学上菌状息肉腫(MF)又はセザリー症候群(SS)と診断された患者
- ・前治療で1サイクル以上の全身療法*1を受け、効果が不十分であった患者
- ・ECOG全身状態(PS)が1以下の患者。

*1: IFN、Denileukin diftitox、Bexarotene、フォトフェレーシス、抗腫瘍化学療法等。
ソラレン長波長紫外線(PUVA)療法は全身療法とみなさない。

主な除外基準

- ・大細胞型形質転換の証拠が新たに見つかった患者
- ・過去2年間に悪性腫瘍と診断された患者
- ・中枢神経系転移の臨床的証拠がある患者
- ・本剤による治療を受けたことがある患者
- ・ボリノスタットによる治療を受けたことがある患者

試験方法

投与方法

適格性が確認された患者を、本剤群又はポリノスタット群に1:1の比でランダムに割り付けた。本剤群の患者には、各投与サイクルは28日とし、サイクル1では、Day1、Day8、Day15、Day22に、以降のサイクルではDay1及びDay15に、本剤1.0 mg/kgを1時間以上かけて静脈内投与した。ポリノスタット群の患者には、ポリノスタット400 mg（1日1回食後投与）をDay1から毎日経口投与した。

投与期間

以下の期間まで投与を続けることを可とした。

- ・総合効果で完全奏効（CR）となった患者は、最大12ヵ月間または疾患の進行（PD）までのいずれか早い時点まで
- ・PD、薬剤不耐性もしくは忍容できない有害事象が認められるまで
- ・その他の中止基準に該当するまで

主要評価項目

- ・治験責任医師判定による増悪生存期間（PFS）

主な副次評価項目

- ・治験責任医師判定による奏効率（ORR）
- ・ベースライン*2から6ヵ月間のSkindex-29スコア*3の変化量
- ・ベースラインから6ヵ月間のFACT-G totalスコア*4の変化量
- ・ベースラインから6ヵ月間のEQ-5D-3L indexスコア*5の変化量
- ・総合最良効果

*2：ベースラインは初回投与前に得られた最終の測定値である。

*3：皮膚の状態に関する質問票で、皮膚疾患が健康関連のQOLに与える影響を測定するための尺度¹⁷⁾

「情動（Emotions）」、「症状（Symptoms）」、「機能（Functioning）」に関連した全30項目で構成される。

*4：がん患者における健康関連QOLを評価する尺度¹⁸⁾

「身体症状（Physical well-being）」、「社会的 / 家族との関係（Social/family well-being）」、「精神的状態（Emotional well-being）」、「活動状況（Functional well-being）」に関連した全27項目で構成される。

*5：健康関連QOLを測定するためにEuroQol Groupにより開発された尺度¹⁹⁾

EQ-5Dの3レベルバージョン（EQ-5D-3L）のQOL質問票は、「移動の程度（Mobility）」、「身の回りの管理（Self-care）」、「ふだんの活動（Usual activities）」、「痛み / 不快感（Pain/Discomfort）」、「不安 / ふさぎ込み（Anxiety/Depression）」の項目で構成される。

症例数

Intent-to-treat (ITT) 解析対象集団：本剤群：186例、ポリノスタット群：186例

安全性解析対象集団：本剤群：184例、ポリノスタット群：186例

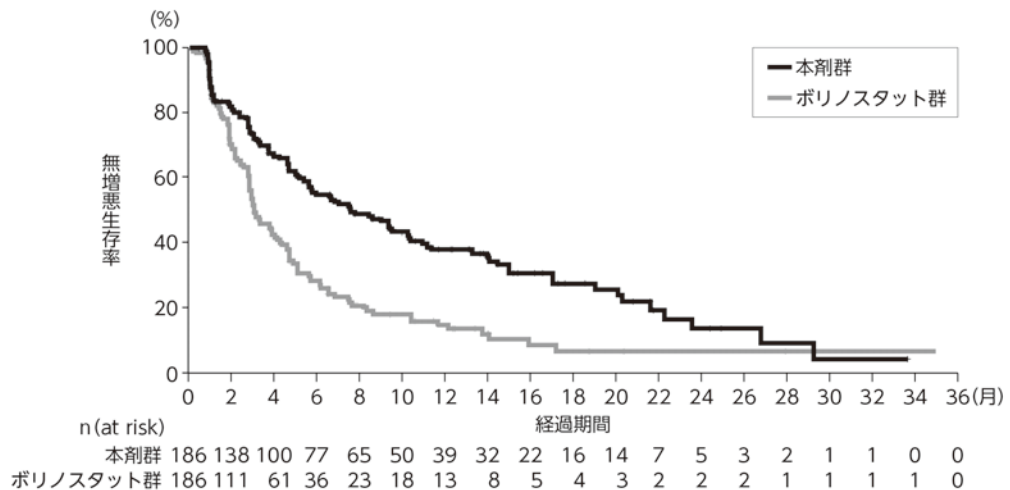
有効性解析対象集団：本剤群：180例、ポリノスタット群：181例

結果

●主要評価項目

・治験責任医師判定による増悪生存期間（PFS）

Kaplan-Meier 法で推定される PFS の中央値は、本剤群が 7.70 カ月（95%CI：5.67～10.33 カ月）、ポリノスタット群が 3.10 カ月（95%CI：2.87～4.07 カ月）であった。本剤群のポリノスタット群に対するハザード比は 0.53（95%CI：0.41～0.69）、両側 $p < 0.0001$ （層別ログランク検定）であった。



●主な副次評価項目

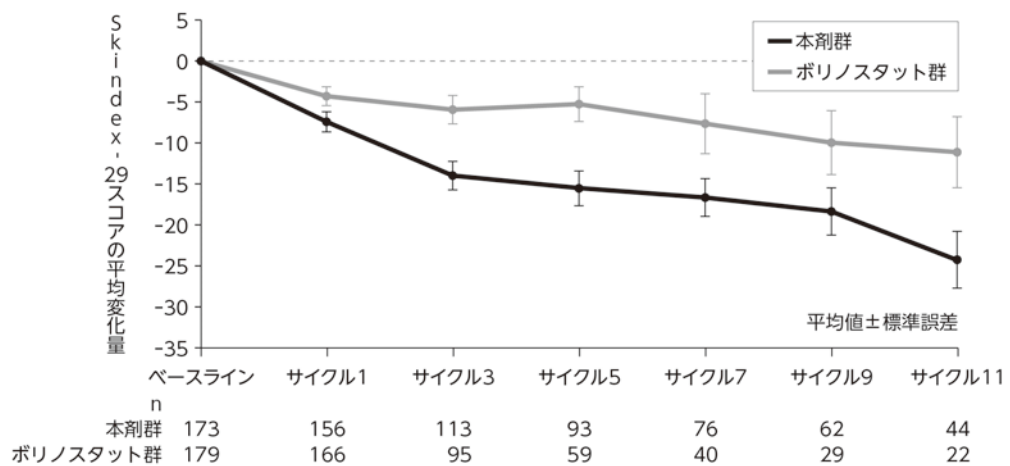
・治験責任医師判定による奏効率（ORR）

治験責任医師判定による確定 ORR*⁶ は、本剤群が 28.0%（52/186 例）（95%CI：21.6～35.0%）、ポリノスタット群が 4.8%（9/186 例）（95%CI：2.2～9.0%）であり、本剤群の方がポリノスタット群と比べて高かった（ $p < 0.0001$ 、Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。

*6：総合効果判定（Global Composite Response Score）に基づき治験責任医師により評価された完全奏功（CR）又は部分奏効（PR）が、最低 4 週間間隔で連続 2 回以上確認された患者の割合

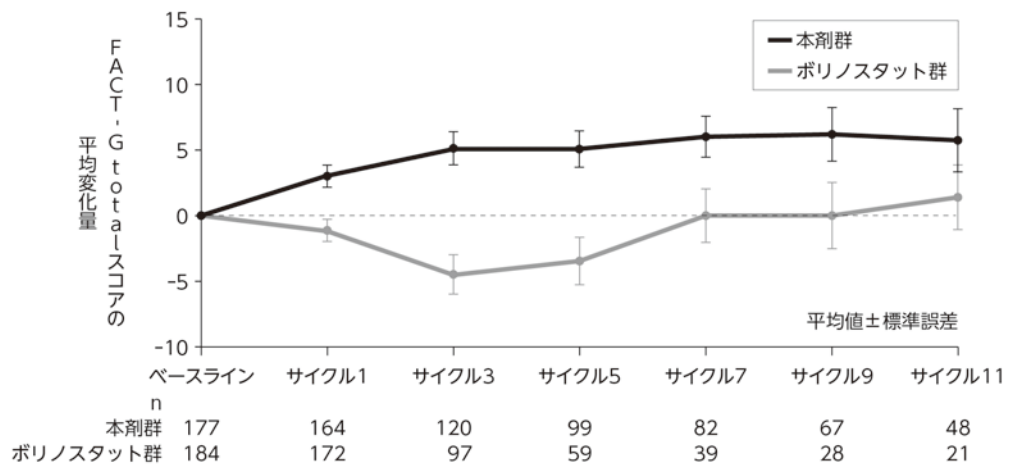
・ベースラインから 6 カ月間の Skindex-29 スコアの変化量

最初の 6 カ月間（サイクル 1、3 及び 5 終了時の評価時点まで）のベースラインからの平均変化量（最小二乗平均値）は、本剤群が -12.6 ± 1.69 （95%CI：-15.94～-9.29）、ポリノスタット群が -6.0 ± 1.75 （95%CI：-9.39～-2.52）、群間差（本剤群－ポリノスタット群）が -6.7 ± 1.77 （95%CI：-10.14～-3.19）（ $p = 0.0008$ 、反復測定混合効果モデル（多重性調整済み））であり、ポリノスタット群に比べて本剤群で統計学的に有意な改善効果が認められた。



・ ベースラインから6ヵ月間のFACT-G totalスコアの変化量

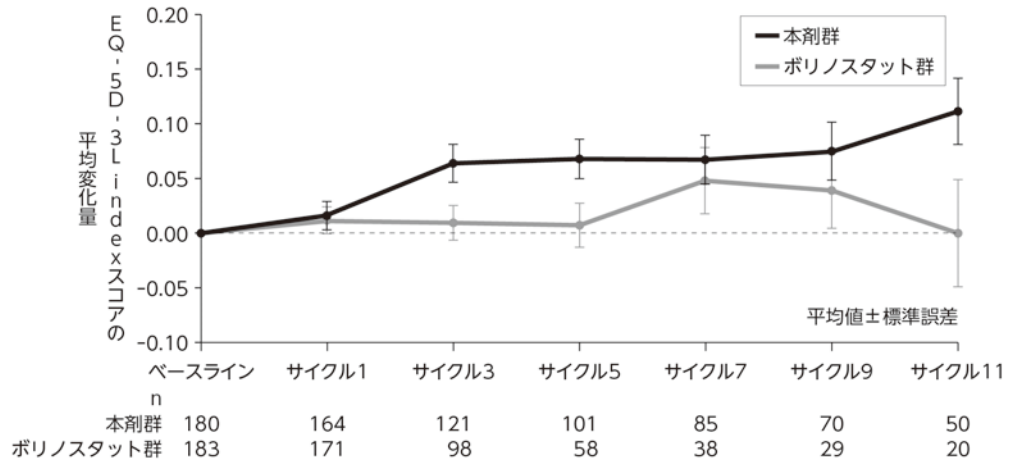
最初の6ヵ月間（サイクル1、3及び5終了時の評価時点まで）のベースラインからの平均変化量（最小二乗平均値）は、本剤群が 4.6 ± 1.24 （95%CI：2.14～7.04）、ポリノスタット群が -2.3 ± 1.28 （95%CI：-4.84～0.21）、群間差（本剤群－ポリノスタット群）が 6.9 ± 1.31 （95%CI：4.33～9.47）（ $p < 0.0001$ 、反復測定混合効果モデル（多重性調整済み））であり、ポリノスタット群に比べて本剤群で統計学的に有意な改善効果が認められた。



・ ベースラインから6ヵ月間のEQ-5D-3L indexスコアの変化量

最初の6ヵ月間（サイクル1、3及び5終了時の評価時点まで）のベースラインからの平均変化量の最小二乗平均値は、本剤群が 0.06 ± 0.015 （95%CI：0.028～0.085）、ポリノスタット群が 0.02 ± 0.015 （95%CI：-0.008～0.052）、群間差（本

剤群－ポリノスタット群)が 0.03 ± 0.015 (95%CI : 0.005～0.064) ($p=0.0814$ 、反復測定混合効果モデル (多重性調整済み)) であった。



・総合最良効果

総合最良効果では、本剤群で不確定 CR が 5 例 (確定 CR が 4 例)、不確定 PR が 60 例 (確定 PR が 48 例)、不確定奏効率は 34.9% (65/186 例、95%CI : 28.1～42.3%) [確定奏効率は 28.0% (52/186 例、95%CI : 21.6～35.0%)]、ポリノスタット群で不確定 CR が 0 例 (確定 CR が 0 例)、不確定 PR が 12 例 (確定 PR が 9 例)、不確定奏効率は 6.5% (12/186 例、95%CI : 3.4～11.0%) [確定奏効率は 4.8% (9/186 例、95%CI : 2.2～9.0%)] であった。

	対象患者数 (例)	総合最良効果* (例)					不確定奏効率 (%) [確定奏効率 (%)] [95%信頼区間]
		不確定CR (確定CR)	不確定PR (確定PR)	SD	PD	NE	
本剤群	186	5 (4)	60 (48)	80	1	40	34.9 [28.1～42.3] [28.0 [21.6～35.0]]
ポリノスタット群	186	0 (0)	12 (9)	115	6	53	6.5 [3.4～11.0] [4.8 [2.2～9.0]]

※CR : 完全奏効、PR : 部分奏効、SD : 安定した病状、PD : 疾患の進行、NE : 評価不能

【用語の説明】

不確定 CR / PR : CR または PR を 1 回確認

確定 CR / PR : 少なくとも 4 週間の間隔をあけて連続 2 回以上 CR または PR を確認

奏効率 : (CR 患者数 + PR 患者数) / 対象患者数 × 100

●安全性

副作用は本剤群で 184 例中 156 例 (84.8%)、ポリノスタット群で 186 例中 178 例 (95.7%) に発現した。

発現割合が 20% を超える副作用として、事象別では本剤群で「注入に伴う反応」が最も多く 61 例 (33.2%) に発現し、次いで「薬疹」が 42 例 (22.8%) に発現した。ポリノスタット群では「下痢」が最も多く 103 例 (55.4%) に発現し、次いで「悪心」が 71 例 (38.2%)、「疲労」が 62 例 (33.3%)、「血小板減少症」が

56例(30.1%)、「味覚異常」が52例(28.0%)、「血中クレアチニン増加」が45例(24.2%)、「食欲減退」が40例(21.5%)に発現した。

Grade 3、4又は5の副作用は本剤群で47例(25.5%)、ポリノスタット群で65例(34.9%)に発現した。

本剤群で発現したGrade 4の副作用の内訳は、「呼吸不全」が2例、「肺炎」、「高カリウム血症」、「悪性黒色腫」、「卵巣癌」、「肝細胞損傷」が各1例であった。ポリノスタット群で発現したGrade 4の副作用の内訳は、「敗血症」、「血小板減少症」、「好中球減少症」、「胆管炎」、「剥脱性皮膚炎」、「高血糖」、「低カリウム血症」及び「肺塞栓症」が各1例であった。

死亡を含む重篤な副作用は本剤群、ポリノスタット群でそれぞれ36例(19.6%)、30例(16.1%)に発現した。本剤群では「肺炎」及び「発熱」が各4例(2.2%)、「蜂巣炎」及び「注入に伴う反応」が各3例(1.6%)に発現し、その他の事象の発現患者数はいずれも2例以下であった。ポリノスタット群では「肺塞栓症」が5例(2.7%)、「血小板減少症」が3例(1.6%)に発現し、その他の事象の発現患者数はいずれも2例以下であった。

死亡に至った副作用は、本剤群およびポリノスタット群の各2例(1.1%)に認められた。本剤群では「敗血症」、「多発性筋炎」が各1例に発現した。また、ポリノスタット群では1例に「肺塞栓症」、他の1例に「気管支肺炎」及び「菌状息肉症」が発現した。

[副作用名はMedDRA/J v15.1 PT、GradeはNCI-CTCAE v4.0に準じた]

本剤の用法は承認された適応症により異なるため、「V.2. 用法及び用量」の項を参照する事。

11) 社内資料：再発・難治性CTCL国際共同第Ⅲ相臨床試験(2018年8月21日承認、CTD2.7.6.1)

16) 社内資料：臨床的有効性(※)

17) Chren MM, et al. J Invest Dermatol. 1996; 107: 707-713(PMID:8875954)

18) Webster K, et al. Health and Qual Life Outcomes. 2003; 1: 79(PMID:14678568)

19) Shaw JW, et al. Med Care. 2005; 43: 203-220(PMID:15725977)

3) 安全性試験：

該当資料なし

4) 患者・病態別試験：

該当資料なし

(6) 治療的使用：

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)：

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要：

承認条件は、「X.5. 承認条件等」の項参照

<参考：評価基準> 20~24)

■ATL（0761-002 試験、0761-003 試験）

National Comprehensive Cancer Network（NCCN）の Clinical Practice Guidelines in Oncology に採用されている非ホジキンリンパ腫に対する抗腫瘍効果判定基準及び慢性リンパ性白血病に対する抗腫瘍効果判定基準、日本臨床腫瘍研究グループ・リンパ腫研究グループ（JCOG・LSG）が作成した非ホジキンリンパ腫に対する抗腫瘍効果判定基準、CTCLの抗腫瘍効果判定基準として用いられている Physician's Global Assessment of Clinical Condition（PGA）を参考に作成。

末梢血以外の病変の効果判定と、末梢血の効果判定を総合して、総合最良効果を判定した。

総合最良効果判定表

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

末梢血以外の病変の効果判定表

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

部位別最良効果判定

【末梢血病変】 CR：白血球数に対する異常リンパ球の割合が5%未満、かつ正常リンパ球数と異常リンパ球数の総数が4,000/mm³未満、PR：異常リンパ球数（実数）が治療開始前と比べて50%以上の減少、SD：PR未満の効果であるが、PDではない、PD：異常リンパ球数（実数）が治療開始後評価以降の最小値と比べて50%以上の増加、かつ正常リンパ球数と異常リンパ球数の総数が4,000/mm³以上

末梢血病変の最良効果は、各測定時点の効果判定の推移から判定する。CR：PDとなる前にCRを認めた場合、PR：PDとなる前にPRを認め、CRに到達していない場合、SD：CR、PR、PDのいずれにも該当しない場合、PD：4回投与後の治療開始後評価までにPDとなり、それ以前にPR以上の効果が認められない場合

【皮膚病変】PGA に準じて面積及び症状を総合して判定。

皮膚病変の最良効果は、各治療開始後評価ごとに判定された効果判定のうち、最良の効果とする。

【標的病変】CR：2方向積和の縮小率が75%以上、かつ1.5 cmを超える腫大リンパ節（節性病変）がなく、節外性病変がすべて消失、CRu：2方向積和の縮小率が75%以上、PR：2方向積和の縮小率が50%以上、SD：PR未満の効果であるが、PDではない、PD：2方向積和の増大率が50%以上または新病変の出現
標的病変の最良効果は、各治療開始後評価ごとに判定された効果判定のうち、最良の効果とする。

【末梢血以外の病変】①～⑧の評価結果から、「末梢血以外の病変の効果判定表」に従い、判定を行う。①標的病変の効果判定、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、⑤肝腫大、脾腫の効果判定、⑥骨髓浸潤の評価、⑦消化管病変の評価、⑧新病巣の出現
末梢血以外の病変の最良効果は、各治療開始後評価ごとに判定された効果判定のうち、最良の効果とする。

■ PTCL・CTCL (0761-004 試験)

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) の Clinical Practice Guidelines in Oncology に採用されている非ホジキンリンパ腫に対する抗腫瘍効果判定基準および慢性リンパ性白血病に対する抗腫瘍効果判定基準、Severity-Weighted Assessment Tool 改訂版 (mSWAT) を参考に作成。

各治療開始後評価において、標的病変、非標的病変、皮膚病変、肝腫大・脾腫、末梢血病変、骨髓での腫瘍縮小効果及び新病変の有無の組合せから総合効果を判定し、このうち、最良の総合効果を総合最良効果とした。

総合効果判定表

総合効果	リンパ節/内臓浸潤			皮膚病変	肝腫大 脾腫	末梢血 病変	骨髓浸潤	新病変
	標的病変	非標的病変						
		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	—	—	—

部位別最良効果判定

【末梢血病変】CR：白血球数に対する異常リンパ球の割合が5%未満、かつ正常リンパ球数と異常リンパ球数の総数が4,000/mm³未満、PR：異常リンパ球数（実数）が治療開始前と比べて50%以上の減少、SD：PR未満の効果であるが、PDではない、PD：異常リンパ球数（実数）が治療開始後評価以降の最小値と比べて50%以上の増加、かつ正常リンパ球数と異常リンパ球数の総数が4,000/mm³以上

末梢血病変の最良効果は、各測定時点の効果判定の推移から判定する。CR：PDとなる前にCRを認めた場合、PR：PDとなる前にPRを認め、CRに到達していない場合、SD：CR、PR、PDのいずれにも該当しない場合、PD：4回投与後の治療開始後評価までにPDとなり、それ以前にPR以上の効果が認められない場合

【皮膚病変】mSWATの評価に準じる。CR：皮膚病変なし（残存病変と正常皮膚組織の区別が困難な場合には、生検を行い皮膚病変の消失を確認し、CRと判定する）、PR：mSWATスコアが治療開始前と比べて50%以上減少しているが、皮膚病変が残存する、SD：PR未満の効果であるが、PDではない、PD：mSWATスコアが治療開始後評価以降の最小値と比べて25%以上増加または新たに皮膚病変が出現

皮膚病変の最良効果は、各治療開始後評価ごとに判定された効果判定のうち、最良の効果とする。

【標的病変】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%以上または新たな節性病変・節外性病変の出現

標的病変の最良効果は、各治療開始後評価ごとに判定された効果判定のうち、最良の効果とする。

- ・CTCLについては、上記の総合効果判定に加え、Global Response Scoreによる総合効果判定を実施した。

Global Response Score による総合効果判定表

総合効果	皮膚病変	標的病変	非標的病変	肝腫大 脾腫	末梢血病変	骨髄浸潤	新病変
CR	CR	いずれの病変も CR* ¹ である					なし
PR	CR	少なくとも一つは CR* ¹ であり、 いずれの病変も PD* ³ でない					なし
	PR	少なくとも一つは CR* ¹ または PR* ² であり、 かついずれの病変も PD* ³ ではない					なし
SD	PR	いずれの病変も CR* ¹ 、PR* ² および PD でない					なし
	SD	いずれの病変も PD でない					なし
PD	PD/評価不能	いずれかの病変が PD である					
NE	評価不能	—					

※1：標的病変の場合は「CR/CRu」、非標的病変の場合は「正常」、肝腫大・脾腫の場合は「消失」、骨髄浸潤の場合は「陰性」を意味する。

※2：標的病変の場合は「PR」、非標的病変の場合は「非増大」、肝腫大・脾腫の場合は「消失」、骨髄浸潤の場合は「陰性」を意味する。

※3：標的病変の場合は「PD」、非標的病変の場合は「増大」、肝腫大・脾腫の場合は「増悪」、骨髄浸潤の場合は「陽性」を意味する。

■ CTCL (0761-010 試験)

下記の病変区分（皮膚、血液、リンパ節、内臓）における効果に基づいて判定した。全病変区分（皮膚、血液、リンパ節、内臓）における効果および総合効果を、国際皮膚リンパ腫学会（ISCL）、米国皮膚リンパ腫協会（USCLC）、欧州癌研究治療学会（EORTC）皮膚リンパ腫タスクフォースの合意によって定められた効果判定基準に従って評価した。

また、少なくとも4週間の間隔をあけて連続2回以上、CRまたはPRが確認された場合を確定、1回の場合を不確定と定義した。

総合効果判定表

総合効果	定義	皮膚	リンパ節	内臓	血液
CR	病変の臨床的証拠すべての完全な消失	CR	すべての区分で CR/非浸潤		
PR	測定可能病変の縮小	CR	すべての区分で CR/非浸潤ということはなく、 PDの区分はない		
		PR	PDの区分はなく、治験薬投与開始前に いずれか他の区分で浸潤がある場合は、 1区分以上で CR または PR である		
SD	CR、PR、PDの基準に達しない	PR	PDの区分はなく、治験薬投与開始前に いずれか他の区分で浸潤がある場合は、 CR、PDの区分はない		
		SD	いずれかの区分で CR/非浸潤、PR、SD であり、 PDの区分はない		
PD	PD	いずれかの区分で PD			
再発	CRを得ていた被験者における病変の再発	いずれかの区分で再発			

部位別最良効果判定

【皮膚病変】 mSWAT の評価に準じる。CR：皮膚病変の 100% 消失、PR：T1、T2 または T4 の皮膚病変のみの被験者において、皮膚病変が治験薬投与開始前から 50~99% 消失し、新しい腫瘍 (T3) は認められない、SD：T1、T2 または T4 の皮膚病変のみの被験者において、皮膚病変が治験薬投与開始前から <25% 増加、ないし <50% 消失し、新しい腫瘍 (T3) は認められない、PD：(1) 皮膚病変が治験薬投与開始前から $\geq 25\%$ 増加、または (2) T1、T2 または T4 の皮膚病変のみの被験者において、新しい腫瘍 (T3) が認められる、または (3) 効果消失：CR または PR を得た被験者において、最低値と治験薬投与開始前スコアの 50% との合計を超える皮膚スコアの上昇、再発：CR を得た被験者における疾患再発

【血液病変】 CR：B0、PR：治験薬投与開始前に高い血中腫瘍細胞数 (B2) であった被験者において、血中腫瘍細胞数の定量的測定で治験薬投与開始前から >50% 減少、SD：CR、PR、PD の基準に達しない、PD：(1) B0 から B2、または (2) 治験薬投与開始前から >50% の増加、および腫瘍性細胞が 5000/ μL 以上、または (3) 効果消失：治験薬投与開始前には B2 であり PR が得られた被験者において、最低値から >50% の増加および腫瘍性細胞数が 5000/ μL 以上、再発：CR が得られた被験者において、腫瘍性血液リンパ球が $\geq B1$ に増加

【リンパ節】 CR：治験薬投与開始前のリンパ節の評価に用いた方法で、すべてのリンパ節の GTD が 15 mm 以下、また、GTD が 10 mm 超 15 mm 以下の場合は、短径が 10 mm 以下、PR：治験薬投与開始前と比較して SPD の累積減少が 50% 以上で、新たなリンパ節 (GTD が 15 mm 超、または GTD が 10 mm 超 15 mm 以下の場合は、短径が 10 mm 超) の出現なし、SD：CR、PR または PD の基準に達しない、PD：以下のいずれかに該当する場合：(1) リンパ節の SPD が治験薬投与開始前から 50% 以上増大、(2) 効果消失：PR が得られた被験者で、リンパ節の SPD が最小値に比して 50% 超増大、(3) PR が得られなかった被験者 (治験薬投与開始前から 50% 未満の縮小) で、リンパ節の大きさが最小値から 50% 超増大、(4) GTD で 15 mm 超の新たなリンパ節の出現、または GTD が 10 mm 超 15 mm 以下の場合は短径が 10 mm 超の新たなリンパ節の出現、再発：(1) GTD で 15 mm 超、または GTD が 10 mm 超 15 mm 以下の場合は短径が 10 mm 超の新たなリンパ節の出現、(2) 治験薬投与開始前に選択し、CR と評価されたリンパ節の再発 (GTD で 15 mm 超、または GTD が 10 mm 超 15 mm 以下の場合は短径が 10 mm 超)、評価不能：治験薬投与開始前に存在が確認されたものの測定しなかったまたはその後に測定不能となったために、評価時点でそのリンパ節の状態を判定することができないもの

【内臓】 CR：(1) 治験薬投与開始前に選択したすべての病変が SPD で 100% 縮小、(2) 肝臓、脾臓、または治験薬投与開始前に浸潤ありと考えられた臓器が、画像上で正常とみなされる、(3) 肝臓または脾臓の画像上で、結節が認められない、PR：(1) 脾結節、肝結節または治験薬投与開始前に異常であったすべての臓器の測定可能病変の SPD が 50% 以上縮小、(2) 肝臓または脾臓の浸潤が増大 (PD に該当) しておらず、新たな浸潤病変がない、SD：CR、PR または PD の基準に達しない、PD：以下のいずれかに該当する場合：(1) 治験薬投与開始前に浸潤があった臓器で、SPD が 50% 超増大、(2) 新たな臓器浸潤、(3) 効果消失：PR が得られた被験者で、以前の臓器浸潤が SPD で最小値に比して 50% 超増大、(4) PR が得られなかった被験者 (治験薬投与開始前から 50% 未満の縮小) で、臓器浸潤の大きさが最小値から 50% 超増大、再発：(1) CR が得られた被験者における新たな臓器浸潤の出現、(2) 治験薬投与開始前に選択し、CR と評価されたいずれかの病変が再発 [GTD で 10 mm 以上および / または再構成間隔 (reconstruction interval) が 2 倍以上]、評価不能：治験薬投与開始前に存在が確認されたものの測定しなかったまたはその後に測定不能となったために、評価時点でその病変の状態を判定することができないもの

VI. 薬効薬理に関する項目

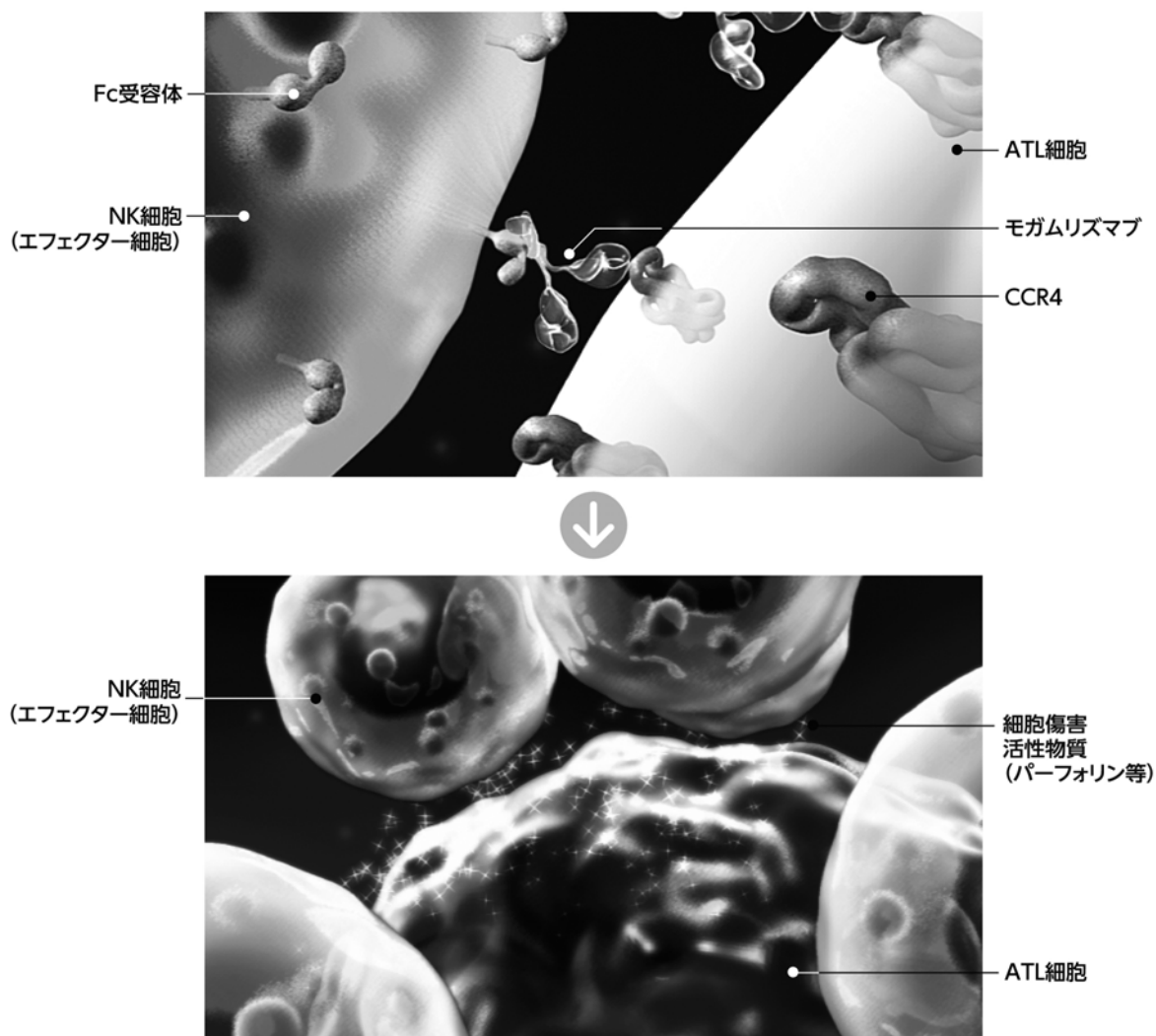
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

なし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

モガムリズマブは腫瘍細胞に発現している CCR4 に特異的に結合し、ADCC 活性により抗腫瘍効果を示す。



ADCC: ATL細胞表面のCCR4に結合したモガムリズマブに、NK細胞等のエフェクター細胞のFc受容体が結合し、エフェクター細胞がATL細胞を傷害する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

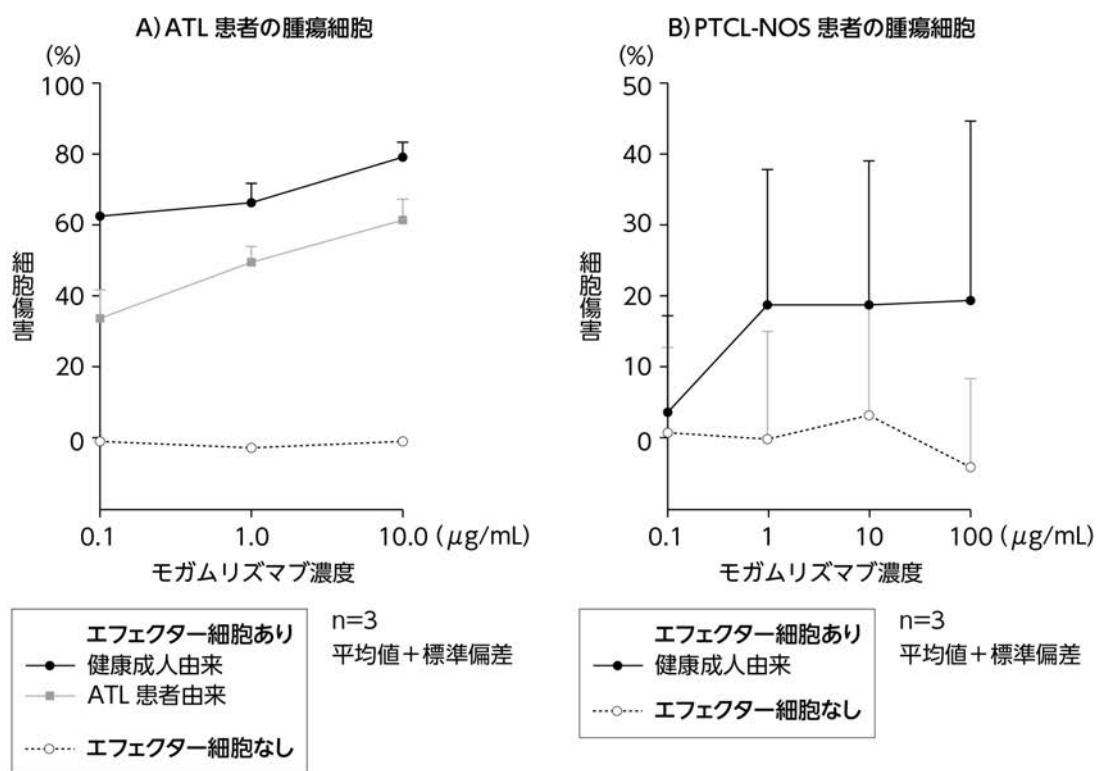
1) CCR4 発現レベルと ADCC 活性 (*in vitro*)²⁵⁾

モガムリズマブ (10 µg/mL) は、エフェクター細胞 [健康成人由来の末梢血単核細胞 (PBMC)] 存在下で、ターゲット細胞 (CCR4 遺伝子導入 EL-4 細胞) の細胞表面上の CCR4 発現レベルに依存した ADCC 活性を示した。

2) 腫瘍細胞に対する ADCC 活性 (*in vitro*)^{26, 27)}

モガムリズマブは、CCR4 陽性の ATL 患者または PTCL-NOS 患者の腫瘍細胞*に対して、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 CD3 陽性細胞



3) CCR4 リガンド (TARC*¹ 及び MDC*²) の CCR4 陽性細胞への結合の影響 (*in vitro*)^{28, 29)}

CCR4 リガンドである [¹²⁵I]-TARC 及び [¹²⁵I]-MDC の CCR4 陽性細胞への結合は、モガムリズマブ存在下 (0.01~2,375 µg/mL) で抑制されなかったことから、モガムリズマブは CCR4 に対する中和活性を有さないと考えられた。

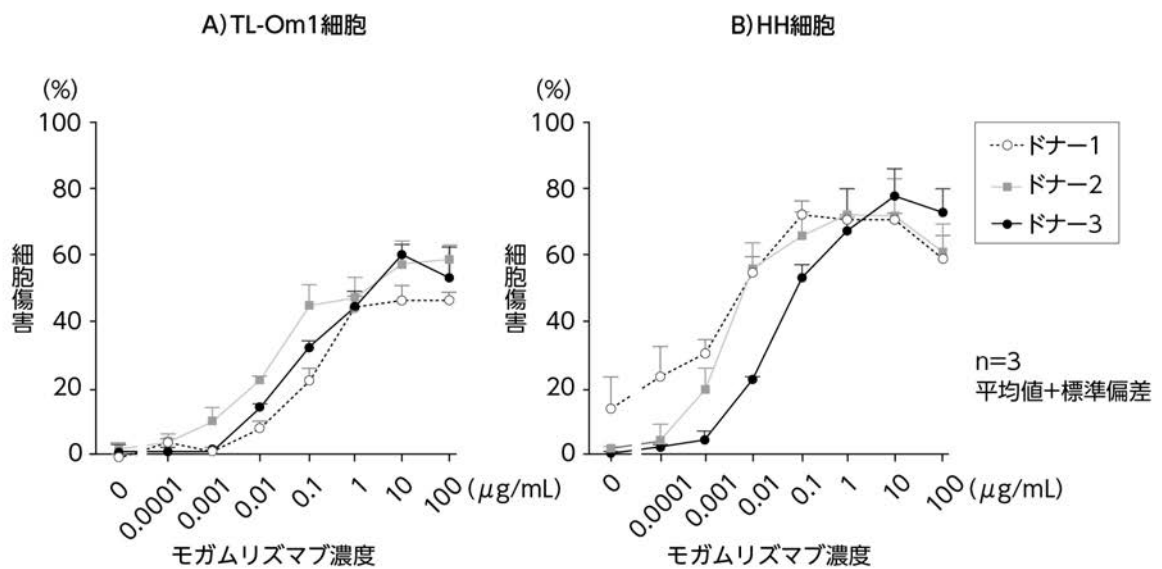
*1:Thymus and activation-regulated chemokine *2:Macrophage-derived chemokine

4) ヒト T 細胞由来腫瘍細胞株に対する CDC 活性 (*in vitro*)³⁰⁾

モガムリズマブ (0.0001~100 $\mu\text{g}/\text{mL}$) は、CCR4 陽性細胞 (TL-Om1 細胞及び HH 細胞) に対して、補体 (ヒト血清由来) 存在下で CDC 活性を示さなかった。また、CDC 活性を抑制する補体制御因子 (CD55 及び CD59) の中和抗体存在下においても、モガムリズマブは CDC 活性を示さなかった。これらの結果より、モガムリズマブは CDC 活性を有さないと考えられた。

5) CCR4 陽性 ATL 由来細胞株に対する ADCC 活性 (*in vitro*)²⁷⁾

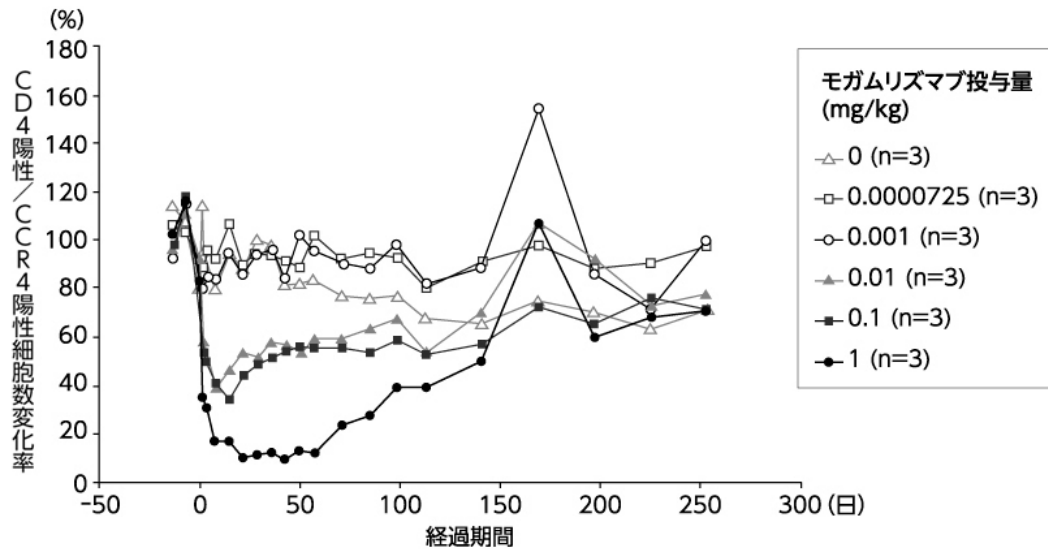
モガムリズマブは、CCR4 陽性のヒト ATL 由来細胞株 (TL-Om1、ATN-1 及び ATL102) 及び CTCL 由来細胞株 (HH 及び Hut78) (ターゲット細胞) に対して、ヒト末梢血単核細胞 (エフェクター細胞) 存在下で ADCC 活性を示した。



ADCC活性： ^{51}Cr release assay法にて測定

6) 末梢血 CCR4 陽性細胞に対する影響 (カニクイザル) ³¹⁾

雄性カニクイザルにモガムリズマブを単回静脈内投与時、0.01 mg/kg 以上の投与量で末梢血リンパ球の CD4 陽性/CCR4 陽性細胞数の減少が認められた。

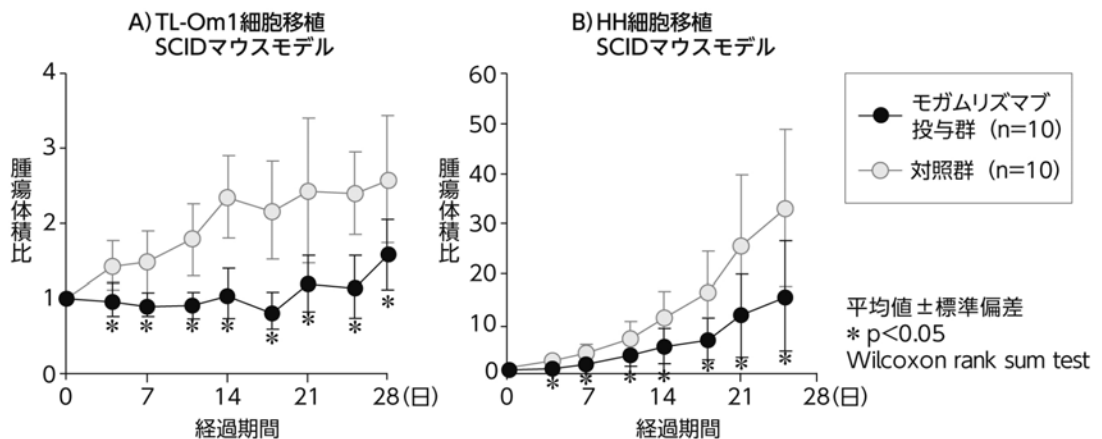


CD4 陽性 / CCR4 陽性細胞数変化率：各群投与前 (Day -13、-7、0) の平均値からの変化率

7) 抗腫瘍効果 (CCR4 陽性細胞株移植マウス) ³²⁾

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 (SCID*) マウスモデルにおいて腫瘍増殖抑制作用を示した。

*: Severe combined immunodeficiency



モガムリズマブ投与群：モガムリズマブ 20mg/kg を週 1 回、計 4 回静脈内投与
 対照群：生理食塩液を週 1 回、計 4 回静脈内投与
 腫瘍体積比：投与開始時の腫瘍体積に対する比

(3) 作用発現時間・持続時間：

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度：

該当資料なし

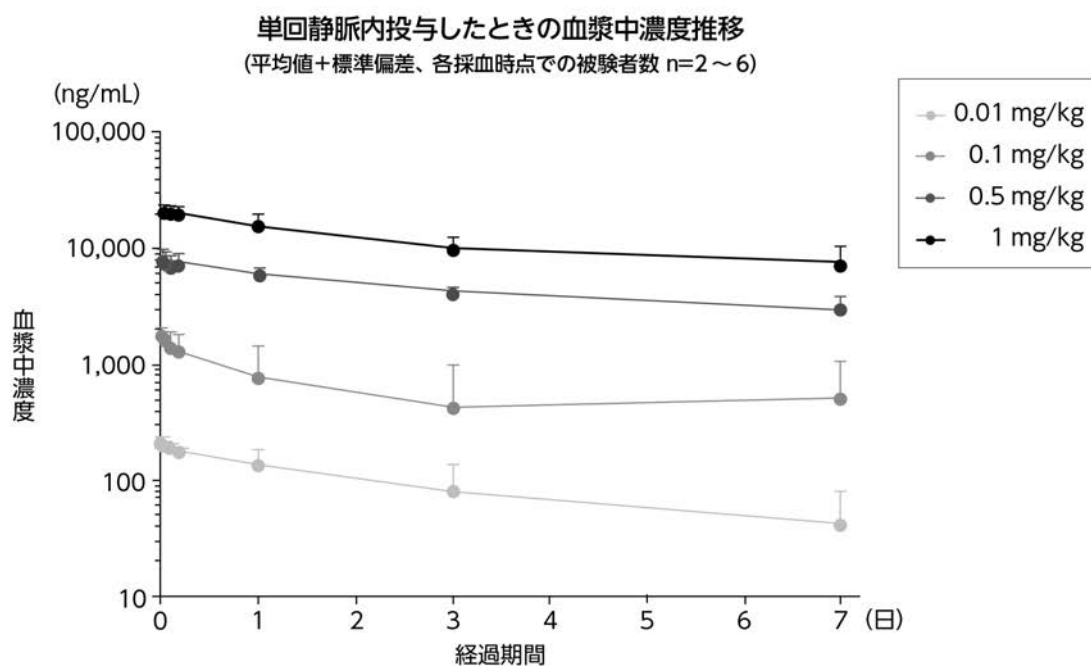
(2) 最高血中濃度到達時間：

該当資料なし

(3) 臨床試験で確認された血中濃度：

1) 単回投与（0761-0501 試験）³³⁾

CCR4 陽性 ATL 患者、CCR4 陽性 PTCL 患者又は CCR4 陽性 CTCL 患者に本剤 0.01～1 mg/kg を単回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以下のとおりであった。



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 患者又は CCR4 陽 性 PTCL 患者又は CCR4 陽性 CTCL 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
	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

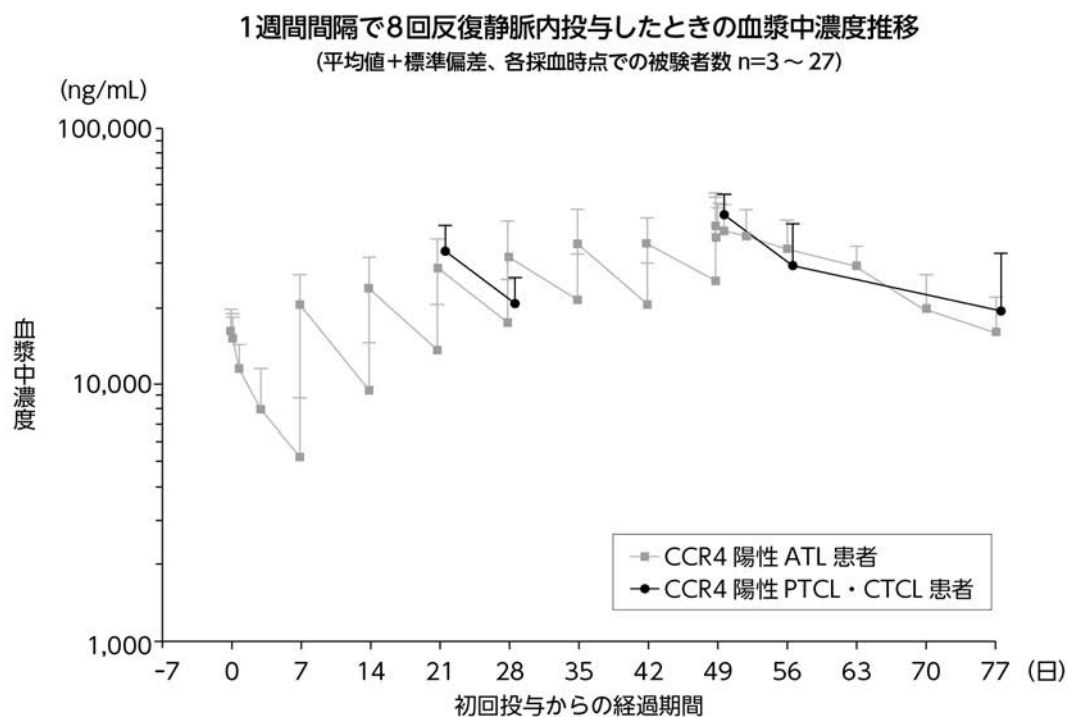
平均値±標準偏差、ノンコンパートメントモデル解析

本剤の承認用量は1回量1 mg/kgである。
用法は承認された適応症により異なるため、「V.2. 用法及び用量」の項を参照する事。

2) 反復投与

● 単剤反復投与 (0761-002 試験、0761-004 試験)^{6,9)}

CCR4 陽性 ATL 患者、CCR4 陽性 PTCL 患者又は CCR4 陽性 CTCL 患者に本剤 1 mg/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以下のとおりであった。



Adapted from Ishida T et al: J Clin Oncol 30(8), 2012: 837-842.
© 2012 American Society of Clinical Oncology. All rights reserved.
Readers are encouraged to read the entire article for the correct context at jco.ascopubs.org.

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 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 患者又は CCR4 陽 性 CTCL 患者	1 (n=9)	45940.7 ± 9251.2	29017.4 ± 13328.6	—	—

平均値±標準偏差、ノンコンパートメントモデル解析

a) n=4

本剤の用法は承認された適応症により異なるため、「V.2. 用法及び用量」の項を参照する事。

●単剤反復投与（0761-010 試験）³⁴⁾

1 サイクル以上の全身療法を受け、効果が不十分であった CTCL 患者に、28 日を 1 サイクルとして、本剤 1.0 mg/kg を、サイクル 1 では Day1、Day8、Day15 及び Day22 に、その後のサイクルでは Day1 及び Day15 に静脈内投与した。その際の C_{max} 及び C_{min} は以下の通りである。

CTCL 患者に本剤（1.0 mg/kg）を静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

サイ クル	Day	C _{max} (ng/mL)			C _{min} (ng/mL)		
		患者数	平均値	標準偏差	患者数	平均値	標準偏差
1	1	241	21889.6	6239.4	261	BLQ	—
	8	—	—	—	265	9271.5	3846.1
	15	—	—	—	260	15920.6	6459.2
	22	—	—	—	253	20817.5	8217.6
2	1	—	—	—	246	24515.7	9809.7
	15	—	—	—	216	21130.5	9636.3
3	1	—	—	—	189	19397.8	9307.3
	15	—	—	—	184	18451.5	8932.8

BLQ：定量下限未満 (<12.5 ng/mL)

本剤の用法は承認された適応症により異なるため、「V.2. 用法及び用量」の項を参照する事。

●併用療法実施下反復投与（0761-003 試験）⁸⁾

mLSG15 療法実施下で CCR4 陽性の ATL 患者 (化学療法未治療患者) に本剤 1.0 mg/kg を 2 週間間隔で 8 回反復静脈内投与したときの C_{max} 及び C_{trough} は以下の通りである。

投与回	C_{max} (ng/mL)			C_{trough} (ng/mL)		
	患者数 ^{a)}	平均値	標準偏差	患者数 ^{a)}	平均値	標準偏差
1	29 (4)	15263.4	3447.7	29 (22)	3228.4	1518.0
2	29 (22)	19437.9	4120.5	29 (28)	4557.0	2192.8
3	29 (28)	20442.1	4276.2	27 (26)	6410.4	2277.3
4	27 (26)	20817.3	3917.0	23 (22)	6659.9	3012.9
5	23 (22)	21377.3	4449.5	21 (21)	7109.7	3724.1
6	21 (21)	21484.7	5013.2	16 (16)	7550.1	4230.3
7	16 (16)	24077.7	4870.5	16 (16)	8205.3	4144.4
8	16 (16)	22814.3	4634.1	15 (15)	9420.9	3845.6

a) 括弧内は投与延期した患者数

本剤の用法は承認された適応症により異なるため、「V.2. 用法及び用量」の項を参照する事。

<参考>

■腎機能障害患者での薬物動態

腎機能障害患者での臨床試験は実施していない。本剤は分子量約 149000 の IgG1 クラス抗体蛋白質であることから、体内からの消失に対し腎臓は関与していないと推定される³⁵⁾。

本剤 1.0 mg/kg を 1 週間間隔で反復静脈内投与された 0761-0501 試験の 6 例及び 0761-002 試験の 27 例の被験者について、本剤投与前の C_{cr} と 1 回目の本剤投与時の C_{max} に相関は認められなかった。

■肝機能障害患者での薬物動態

肝機能障害患者での臨床試験は実施していない。本剤の体内からの消失には肝臓に比べ網内系細胞が主に関与していると推定され^{35,36)}、肝機能の低下が本剤のクリアランスに大きく影響する可能性は低いと考えられる。

本剤 1.0 mg/kg を 1 週間間隔で反復静脈内投与された 0761-0501 試験の 6 例及び 0761-002 試験の 27 例の被験者について、本剤投与前の AST 及び ALT と 1 回目の本剤投与時の C_{max} に相関は認められなかった。

(4) 中毒域：

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響：

1) 食事の影響

該当資料なし

2) 併用薬の影響

「VIII.7. 相互作用」の項参照

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因：

●国内及び海外臨床試験

(0761-0501 試験、0761-002 試験、0761-003 試験、0761-004 試験、
0761-009 試験※、0761-010 試験)³⁷⁾

6 試験で、本剤を 0.01～1.0 mg/kg の範囲で投与された CTCL 患者及び ATL 患者から得られた血漿中又は血清中モガムリズマブ濃度データを用いて、NONMEM (Nonlinear mixed-effect modeling) による PPK 解析により、本剤の薬物動態に影響を及ぼす内因性及び外因性要因を検討した。

その結果、年齢、人種、疾患 (ATL 又は CTCL) 及びそのサブタイプ (ATL：急性、リンパ腫又は慢性、CTCL：菌状息肉腫又はセザリー症候群)、ベースライン ECOG 全身状態 (PS) (0、1 又は 2)、腎機能 (正常、軽度、中等度又は高度腎機能障害)、抗モガムリズマブ抗体 (陽性又は陰性)、mLSG15 療法との併用の有無は本剤の薬物動態に影響を及ぼす要因にはならないと考えられた。

一方、全身クリアランス (CL) に対しては性別、アルブミン濃度、AST 及び肝機能障害が、中心コンパートメントの分布容積 (V_1) に対しては体表面積が、末梢コンパートメントの分布容積 (V_2) に対してはアルブミン濃度が影響を与えることが示唆された。ただし、曝露反応解析の結果、いずれも本剤の有効性及び安全性に影響を与えないことが示された。

また、体重別に 5 つのカテゴリーに分けて、0761-010 試験の用法用量における定常状態における最低血清中濃度 ($C_{\min,ss}$) を評価した結果、体重が高値の患者ほど $C_{\min,ss}$ が高い傾向が認められたが、曝露反応解析により、体重は本剤の有効性及び安全性に影響を与えないことが示されており、体重あたりの投与量が妥当であることが示唆された。

※ 0761-009 試験：再発又は難治性の ATL 患者を対象として海外で実施中の臨床試験である
(2018 年 8 月現在)

本剤の承認用量は 1 回量 1mg/kg である。
用法は承認された適応症により異なるため、「V.2. 用法及び用量」の項を参照する事。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法：

コンパートメントモデル解析

(2) 吸収速度定数：

該当しない

(3) バイオアベイラビリティ：

該当しない

(4) 消失速度定数 :

該当資料なし

(5) クリアランス³³⁾ :

コンパートメントモデル解析により算出した薬物動態パラメータは次のとおりであった。全身クリアランス (CL) は 0.1 mg/kg を除いておおむね等しく、定常状態での分布容量 (V_{ss}) の平均値は投与量によらず一定で、血液容積と同様であった。

モガムリズマブを反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	被験者数	CL (mL/h/kg)	V_{ss} (mL/kg)
0.01	3	0.240 ± 0.016	107.5 ± 49.1
0.1	3	0.708 ± 0.646	111.8 ± 41.4
0.5	3	0.237 ± 0.050	115.8 ± 31.0
1	6	0.144 ± 0.032	102.7 ± 20.3

平均値±標準偏差、コンパートメントモデル解析

本剤の承認用量は 1 回量 1 mg/kg である。
用法は承認された適応症により異なるため、「V.2. 用法及び用量」の項を参照する事。

(6) 分布容積 :

CCR4 陽性 ATL 患者、CCR4 陽性 PTCL 患者又は CCR4 陽性 CTCL 患者に本剤 0.01 ~1 mg/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 102.7~115.8 mL/kg であり、おおむね血液容量に相当した³³⁾ (「VII.2.(5)クリアランス」の項参照)。

本剤の承認用量は 1 回量 1mg/kg である。
用法は承認された適応症により異なるため、「V.2. 用法及び用量」の項を参照する事。

(7) 血漿蛋白結合率 :

該当資料なし

<参考>

本剤は分子量約 149000 の IgG1 型抗体蛋白質であることから、本剤の薬物動態に血漿蛋白との結合は関与しないと考えられる。

3.吸収

該当しない

4.分布

(1) 血液-脳関門通過性 :

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性：

＜参考：カニクイザル＞³⁸⁾

妊娠カニクイザルに、妊娠 20～139 日まで本剤 40 mg/kg を週 1 回の頻度で計 18 回反復静脈内投与したとき、胎児血漿中モガムリズマブ濃度の母体血漿中濃度に対する比は 0.6±0.2（妊娠 140 日目の帝王切開時）であり、本剤は胎盤を通過して胎児へ移行することが示された。

(3) 乳汁への移行性：

該当資料なし

(4) 髄液への移行性：

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性：

＜参考：カニクイザル（放射能濃度により検討）＞³⁹⁾

雄性カニクイザルに [¹²⁵I]-モガムリズマブを 1 mg/kg 単回静脈内投与したときの投与後 4、24 及び 336 時間における組織中放射能を下表に示す。すべての時点で血漿が最も高い放射能濃度を示し、次いで血液、脾臓が高い放射能濃度を示した。血漿と血液を除く組織への分布量は最大で投与量の 4.86% であり、各時点の血漿中濃度に対する組織中放射能濃度比は最大 0.26（脾臓）であった。これらの結果から、モガムリズマブの組織分布は低いことが示された。

組織/臓器	モガムリズマブ濃度(ng eq./mL 又は g)*			血漿中総放射能濃度対比(T/P)**		
	4 時間	24 時間	336 時間	4 時間	24 時間	336 時間
血漿	18991.20 ± 2584.80	13918.23 ± 479.61	1777.85 ± 802.82	1.00	1.00	1.00
血液	11720.96 ± 1377.65	8255.19 ± 113.60	1155.58 ± 518.65	0.62	0.59	0.65
大脳	103.83 ± 25.12	133.51 ± 47.69	13.56 ± 6.43	0.01	0.01	0.01
小脳	133.98 ± 46.76	134.26 ± 3.79	17.30 ± 7.88	0.01	0.01	0.01
下垂体	906.12 ± 397.41	848.97 ± 94.05	170.93 ± 112.71	0.05	0.06	0.10
眼球	182.86 ± 32.78	318.61 ± 15.01	63.85 ± 24.77	0.01	0.02	0.04
顎下腺	452.60 ± 195.69	741.94 ± 82.68	161.67 ± 73.66	0.02	0.05	0.09
甲状腺	561.05 ± 393.40	495.84 ± 108.77	322.68 ± 15.65	0.03	0.04	0.18
胸腺	333.57 ± 42.17	416.89 ± 168.92	84.62 ± 41.49	0.02	0.03	0.05
心臓	1289.64 ± 126.11	1590.91 ± 245.72	211.51 ± 106.20	0.07	0.11	0.12
肺	2184.64 ± 344.20	2276.47 ± 72.52	340.14 ± 158.74	0.12	0.16	0.19
肝臓	2279.63 ± 21.19	1587.87 ± 203.13	251.51 ± 73.30	0.12	0.11	0.14
胆嚢	1689.44 ± 895.19	1977.80 ± 677.77	440.11 ± 149.28	0.09	0.14	0.25
腎臓	2292.28 ± 390.27	1711.77 ± 35.38	249.60 ± 112.15	0.12	0.12	0.14

組織/臓器	モガムリズマブ濃度(ng eq./mL 又は g)*			血漿中総放射能濃度対比(T/P)**		
	4 時間	24 時間	336 時間	4 時間	24 時間	336 時間
副腎	1925.90 ± 196.48	1554.91 ± 74.31	219.40 ± 109.07	0.10	0.11	0.12
脾臓	4198.70 ± 2668.35	2622.03 ± 859.05	458.64 ± 181.48	0.22	0.19	0.26
膵臓	464.38 ± 31.49	643.58 ± 72.16	87.42 ± 34.67	0.02	0.05	0.05
白色脂肪	141.65 ± 28.97	265.47 ± 60.11	39.89 ± 28.11	0.01	0.02	0.02
骨格筋	83.66 ± 20.03	108.27 ± 8.47	29.08 ± 6.26	0.00	0.01	0.02
皮膚	266.64 ± 119.29	538.34 ± 136.20	146.82 ± 61.27	0.01	0.04	0.08
骨髄	2412.17 ± 702.96	1505.27 ± 443.58	220.53 ± 80.02	0.13	0.11	0.12
大動脈	308.17 ± 95.76	413.22 ± 77.62	103.81 ± 44.90	0.02	0.03	0.06
リンパ節	1275.79 ± 241.53	1483.66 ± 123.63	248.77 ± 155.83	0.07	0.11	0.14
前立腺	922.89 ± 545.04	1696.87 ± 347.39	203.66 ± 89.76	0.05	0.12	0.11
精巣	2006.86 ± 897.71	1991.88 ± 390.70	156.19 ± 92.71	0.11	0.14	0.09
精巣上部	688.87 ± 392.70	1851.91 ± 555.17	235.43 ± 103.55	0.04	0.13	0.13
胃	583.55 ± 88.41	1081.50 ± 127.10	182.46 ± 77.94	0.03	0.08	0.10
小腸	825.72 ± 270.16	1131.00 ± 335.84	166.53 ± 68.93	0.04	0.08	0.09
大腸	537.03 ± 105.19	973.95 ± 189.36	145.32 ± 73.24	0.03	0.07	0.08
膀胱	449.62 ± 199.92	893.67 ± 389.55	260.18 ± 124.95	0.02	0.06	0.15

* : 平均値±標準偏差 (n=3)

** : 血漿中総放射能濃度 (平均値) に対する組織中放射能濃度 (平均値) の比

5.代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路 :

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種 :

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合 :

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率 :

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ :

該当資料なし

<参考>

代謝及び排泄に関する検討は実施していない。

モガムリズマブはIgG1クラスの抗体蛋白質であるため、生体内では低分子のペプチド又はアミノ酸に分解されるものと推察される。

6.排泄

(1) 排泄部位及び経路：

該当資料なし

(2) 排泄率：

該当資料なし

(3) 排泄速度：

該当資料なし

7.トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8.透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

- 1.1 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。
- 1.2 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、以下の事項に注意すること。[11.1.2 参照]
 - ・ 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。
 - ・ 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。

〔解説〕

- 1.1 本剤は、造血器悪性腫瘍に対する化学療法に使用される他の抗悪性腫瘍剤と同様に、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、本剤についても緊急時（ショック等の発現時）に十分対応ができる医療施設において、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、治療開始前には、患者又はその家族に対して、副作用発現の可能性も含め、本剤の治療による有効性及び危険性について十分説明し理解を得たうえで、同意を得られた患者に対してのみ本剤を投与すること。
- 1.2 国内において、本剤投与後に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 : SJS）等の重度の皮膚障害を発現した症例が集積され、死亡に至った症例も報告されたことから、より一層の注意喚起を行うために設定した。[「VIII.8.(1)」の項参照]
本剤投与により高頻度で重度の皮膚障害の発現が報告されているため、投与開始時より皮膚科と連携の上で治療を行うこと。その上で、皮膚障害発現の早期から適切な診断・処置を行い、皮膚障害の増悪を回避することが極めて重要である。
 - ・ 8回投与終了から約3週間後に重度の皮膚障害が発現したことが報告されている。
 - ・ 皮膚障害が発現した場合には、皮膚科に相談の上で早期段階より適切な診断・処置を行うこと。また、重度の皮膚障害が発現した場合には投与を中止し、皮膚科に相談の上で適切な処置を行うこと。

2.禁忌内容とその理由

2.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

〔解説〕

本剤の成分に対して過敏症を発現した既往のある患者には、過敏症を起こす可能性があるもので、本剤の投与を避けること。

3.効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.治療に関する項目」を参照すること。

4.用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.治療に関する項目」を参照すること。

5.重要な基本的注意とその理由

8.重要な基本的注意

- 8.1 本剤投与は、重度の Infusion reaction 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あらわれることがあり、また、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、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。〔7.1、11.1.1 参照〕
- 8.2 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。〔9.1.4、11.1.4 参照〕
- 8.3 重度の血液毒性があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。〔11.1.6 参照〕
- 8.4 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。〔11.1.6 参照〕
- 8.5 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。〔11.1.5 参照〕
- 8.6 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、患者の状態を十分に観察すること。〔11.1.7 参照〕

〔解説〕

- 8.1 類薬の添付文書の記載を参考に、重度の Infusion reaction に備えて緊急時に対応のできる準備を行った上で投与を開始する必要があると考え、設定した。また、多くの患者では本剤投与開始 8 時間以内に症状の発現が認められ、なかには本剤投与中に重度

の Infusion reaction により投与中断又は投与速度の減速が必要と判断される事象も認められたため、これらを踏まえた患者観察を注意喚起として設定した。

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場合でも、患者の状態を十分に観察すること。[「V.2、VIII.8.(1)」の項参照]

- 8.2 本剤単独投与の国内臨床試験において、B型肝炎ウイルス（以下、HBV）の再活性化に起因すると考えられるB型肝炎が1例認められている。現時点では本剤投与により免疫応答に与える影響がわかっておらず、ウイルス性肝炎の既往を有する患者ではその再活性化が起こるおそれがあるため、設定した。[「VIII.6.(1)、VIII.8.(1)」の項参照]
- 8.3 本剤による血液毒性は適切な処置や管理を行うことによって、忍容可能と考えられる。しかし、血液毒性が高頻度で発現することから、注意喚起が必要と考え、設定した。[「VIII.8.(1)」の項参照]
- 8.4 化学療法未治療のCCR4陽性のATL患者を対象とした国内第II相臨床試験において、他の抗悪性腫瘍剤との併用時に血液毒性が増強される傾向が認められた。血液毒性の増強による感染症の続発も考慮し、G-CSF製剤や抗生剤の投与など適切な処置を行うこと。[「VIII.8.(1)」の項参照]
- 8.5 本剤投与時の腫瘍崩壊症候群（Tumor Lysis Syndrome：TLS）のリスク因子は不明であるが、TLSは発症すると重症化する可能性があることから、一般的なTLS発現のリスク因子⁴³⁾である腫瘍量、腎機能等を参考に発現後の対処を適切に行うことが必要と考え、設定した。[「VIII.8.(1)」の項参照]
- 8.6 本剤単独投与及び本剤と化学療法併用投与の国内臨床試験及び国際共同試験において、ALT上昇、AST上昇等が認められた。定期的な肝機能検査及び適切な対処方法によって忍容可能と考えられるが、本剤投与後に肝機能障害の発現が認められていることから、注意喚起が必要と考え、設定した。[「VIII.8.(1)」の項参照]

6.特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者：

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。[11.1.3、11.1.6参照]

9.1.2 心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者

本剤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。

9.1.3 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。[11.1.6参照]

9.1.4 肝炎ウイルス、結核等の感染又は既往を有する患者

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。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。また、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。[8.2、11.1.4 参照]

【解説】

- 9.1.1 本剤の投与と感染症の発現との関連性は明らかではないが、本剤投与に伴い白血球減少、好中球減少及びリンパ球減少が国内臨床試験及び国際共同臨床試験において高頻度に認められており、感染症の発現や重症化に与える影響が懸念されることから、設定した。[「VIII.8.(1)」の項参照]
- 9.1.2 国内臨床試験及び国際共同臨床試験において心機能障害が認められており、心機能障害のある患者やその既往歴のある患者では、心機能障害を引き起こす可能性のあるQT/QTc延長などの発現に注意する必要があることから、設定した。
- 9.1.3 国内臨床試験及び国際共同臨床試験において本剤の投与により血液毒性が高頻度で認められており、重篤な骨髄機能低下のある患者では血液毒性の管理を行う必要があることから、設定した。[「VIII.8.(1)」の項参照]
- 9.1.4 本剤単独投与の国内臨床試験において、HBVの再活性化に起因すると考えられるB型肝炎が1例認められている。本剤投与により免疫応答に与える影響がわかっておらず、ウイルス性肝炎、結核等の既往を有する患者では、再活性化が起こるおそれがあるため設定した。[「VIII.5、VIII.8.(1)」の項参照]

(2) 腎機能障害患者：

設定されていない

(3) 肝機能障害患者：

設定されていない

(4) 生殖能を有する者：

設定されていない

(5) 妊婦：

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。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。

【解説】

非臨床試験において本剤は胎児へ移行することが報告されているが、出生児に及ぼす影響は不明であり、本剤の妊娠中の女性に対する安全性は確立していないことから、設定した。

(6) 授乳婦 :

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト IgG は母乳中に移行することが知られている。

【解説】

本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒト IgG は乳汁中へ移行することが知られており⁴⁵⁾、本剤も移行する可能性が否定できないことから設定した。

(7) 小児等 :

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない

【解説】

国内臨床試験及び国際共同臨床試験において、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する使用経験はなく、本剤の安全性評価はなされていないことから設定した。

(8) 高齢者 :

9.8 高齢者

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

【解説】

一般的な注意事項として設定した。

国内第Ⅱ相臨床試験及び国際共同第Ⅲ相臨床試験における65歳以上と65歳未満での有害事象発現頻度の層別解析の結果、特に高齢者において具体的な注意喚起が必要と考えられる事象は認められなかった。

7.相互作用

(1) 併用禁忌とその理由 :

10.1 併用禁忌 (併用しないこと)

設定されていない

(2) 併用注意とその理由 :

10.2 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	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。	

〔解説〕

本剤投与後のワクチン接種による免疫応答に関する安全性については検討されていない。しかし、本剤のリンパ球に対する作用機序から不活化ワクチンを接種しても期待した効果が得られない可能性や生ワクチンを接種した場合に接種したワクチンに起因する感染症が発症する可能性が否定できないことから、設定した。

8.副作用

11.副作用

次の副作用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投与を中止すること。

(1) 重大な副作用と初期症状：

11.1 重大な副作用

11.1.1 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。また、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の状態を十分に観察すること。[7.1、8.1 参照]

11.1.2 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）、丘疹性皮疹（0.4%：単、20.7%：併）、紅斑性皮疹（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。[1.2 参照]

11.1.3 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帯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。[9.1.1 参照]

11.1.4 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）

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。[8.2、9.1.4 参照]

11.1.5 腫瘍崩壊症候群（1.1%:単、20.7%:併）

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。[8.5 参照]

11.1.6 重度の血液毒性

リンパ球減少（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。[8.3、8.4、9.1.1、9.1.3 参照]

11.1.7 肝機能障害

ALT 上昇（12.9%:単、37.9%:併）、AST 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。[8.6 参照]

11.1.8 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。

11.1.9 高血糖（2.3%:単、37.9%:併）

注)発現頻度は、単:本剤の単独投与時、併:本剤の併用投与（VCAP/AMP/VECP 療法）時に基づく。

[解説]

11.1.1 Infusion reaction

国内臨床試験及び国際共同臨床試験で、本剤単独投与 264 例中 108 例（40.9%）、本剤と化学療法併用投与 29 例中 13 例（44.8%）に Infusion reaction が認められ、うち Grade3 以上の Infusion reaction は本剤単独投与 6 例（2.3%）（その他の副作用に記載した「サイトカイン放出症候群」1 例を除く）、併用投与 2 例（6.9%）であった。これらの発現例では、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤及び副腎皮質ホルモン剤等による処置により速やかな軽快が認められた。以上より、Infusion reaction の発現状況（頻度や症状）と重度の Infusion reaction への対処方法について周知及び注意喚起が必要と考え、設定した。[「V.2、VIII.5.」の項参照]

11.1.2 重度の皮膚障害

本剤投与に伴う皮膚障害は国内臨床試験及び国際共同臨床試験において高頻度で発現しており、本項では Grade3 以上の皮膚障害を「重度の皮膚障害」と定義した。皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群：SJS）を含む皮膚障害の発現状況及び対処方法について周知及び注意喚起が必要と考え、設定した。[「VIII.1.」の項参照]

国内販売開始後において、本剤投与後に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 : SJS) 等の重度の皮膚障害を発現した症例が集積され、死亡に至った症例も報告されたことから、より一層の注意喚起を行うために改訂した。

■皮膚障害が発現する機序について

本剤投与による皮膚障害の明確な発現機序は解明されていないが、既知の報告等から、現時点では、以下のような仮説を考察している。

SJS / TEN 等の重症薬疹の発生に Treg 細胞が関与することが報告されており、Treg 細胞には本剤の標的である CCR4 が発現していることが知られている。本剤は末梢血中の Treg 細胞を抑制することが知られており、同様な作用が皮膚組織でも働いて何らかの免疫異常をきたした可能性が考えられる⁴⁰⁾。一方で、患者要因 (特定の HLA アリル保有) に関連した併用薬剤の感作⁴¹⁾ 及びウイルス感染・再活性化等の免疫刺激による可能性⁴²⁾ を唱える専門家の意見もある。

これらの仮説から、複数の要因が関与している可能性もあり、現在、専門家とともに本剤投与による皮膚障害発症機序の解明に取り組んでいる。

症例の概略

No.	患者		1 日投与量 投与期間	副作用
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置・転帰
1	男 60代	成人 T 細胞 リンパ腫・白 血病 (糖尿病)	70mg 1 週間間隔 で8 回投与	<p>スティーブンス・ジョンソン症候群 中毒性表皮壊死融解症 (TEN)</p> <p>投与開始前：ATL の肝浸潤により、著明な肝機能異常が見られた。THP-COP、VP-16 処方で肝機能検査値異常は改善傾向ではあったが、十分ではなかった (ビリルビン 2 以上)。</p> <p>投与開始日：本剤 70mg/日 投与開始。 本剤投与により肝機能の数値は、徐々に改善した。</p> <p>投与 18 日後：抗腫瘍効果を考え、デキサメタゾン 4mg 開始、2mg、1mg、0.5mg に減量。</p> <p>投与 28 日後：本剤第 5 回投与。 左膝に皮疹 (G1) が発現したが、投与 7 日後に改善。</p> <p>投与 35 日後：本剤第 6 回投与。 臀部に軽度の真菌感染症様の皮疹発現 (イトラコナゾール投与)。 6 回目投与以降、肝機能数値は軽度上昇傾向。</p> <p>投与 42 日後：臀部の皮疹回復。</p> <p>投与 49 日後：本剤第 8 回投与。 (投与終了日)</p> <p>終了 16 日後：頬、前胸部に皮膚障害、かゆみあり。 眼にもかゆみあり。 継続中であったデキサメタゾン 0.5mg にフェキソフェナジン塩酸塩 (60mg×2 回/日) 追加。ステロイド点眼投与。</p> <p>終了 21 日後：皮膚障害が急速に進展。 それまでの皮疹とは異なり、軽快せず (皮膚剥離を伴い顔、前胸部に発現)。</p>

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置・転帰
1	男 60代	成人 T 細胞 リンパ腫・白 血病 (糖尿病)	70mg 1週間間隔 で8回投与	<p>終了 23 日後：体温 35.8 度、粘膜症状として、結膜充血、口唇びらんあり。 紅斑は、前胸部、腹部、口のまわりにあり。 表皮壊死性障害は、体全身の表面の 20% であり、頬、前胸部、口のまわりの皮膚が剥離していた。診察のため背中を丸めると皮膚がむけるほど進展。咽頭痛もあり。 メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 250mg/day と d-クロルフェニラミンマレイン酸塩で治療開始。</p> <p>終了 24 日後：他病院に救急搬送。 体温 36.5 度、粘膜症状として、結膜充血、口唇びらん、その他、前胸部にも病変あり。 紅斑は、前胸部、腹部、口のまわりに認められた。表皮壊死性障害は、体全身の表面の 30%、前日の剥離部位が腹部に拡大。 その後、皮膚症状は上肢から下肢に進行し、その後、大腿部に水疱発現。</p> <p>終了 29 日後：顔面は上皮化が認められたが、下肢は水疱のまま。 終了 30 日後：緑膿菌による敗血症及び DIC による MOF にて死亡。下肢の水疱は継続。 全身の 80% に病変が認められた。 死亡疾患：緑膿菌による敗血症</p>

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置・転帰
2	女 70代	成人 T 細胞 リンパ腫・白 血病 (高血圧、高 脂血症)	48mg 1週間間隔 で4回投与	<p>中毒性表皮壊死融解症 (TEN) 投与開始前：異型細胞を伴う白血球増加の精査のため入院。身体所見に特記すべき所見なし。 THP-COP 療法実施するも効果なし。 ETP+PSL で病勢コントロール。本剤投与 2 日前に ETP 終了。PSL 漸減。</p> <p>投与開始日：本剤 48mg/日 投与開始。 インフュージョンリアクションと考えられる悪寒・戦慄・発熱 (39℃) あり。</p> <p>投与 6 日後：本剤第 2 回投与。 発熱など無し。異型リンパ球数%と著明な効果を認めた。</p> <p>投与 13 日後：本剤第 3 回投与。 前腕に皮膚の乾燥感と小さな丘疹を数個認めた。著明な治療効果を認めたので、ステロイド軟膏塗布しながら、投与。</p> <p>投与 20 日後：本剤第 4 回投与。</p>

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置・転帰
2	女 70代	成人 T 細胞 リンパ腫・白 血病 (高血圧、高 脂血症)	48mg 1週間間隔 で4回投与	<p>(投与終了日)</p> <p>終了 4 日後：手掌・足背の腫脹を認めた。</p> <p>終了 5 日後：全身の発赤とそう痒感を認めた。 ステロイド外用に加えて、プレドニゾン 30mg 投 与開始。</p> <p>終了 7 日後：背部、四肢、前胸部、下肢、手掌、手背に浸潤性の 紅斑あり。顔面にはほとんど認めず。</p> <p>終了 8 日後：紅斑の一部に水疱形成。眼瞼周囲にかゆみ。口腔粘 膜に発赤。 ステロイドパルス mPSL 1g×3 日間実施。</p> <p>終了 12 日後：浸潤性の紅斑に水疱形成。左頸部や足背に緊満した 水疱を認める。背部、胸側部の水疱は摩擦により、 破れている。 メロリンガーゼにより、皮膚の保護実施。</p> <p>日付不明：2 回目のステロイドパルス mPSL 0.5g×3 日間実 施。</p> <p>終了 38 日後：手掌・足底、前胸部、腹部、背部の水疱を形成して いた皮膚がほとんどはがれ、新しい皮膚の再生を認 めた。 下腿・足背の一部に痂皮化した部分が残存するが、 かなり改善。</p> <p>終了 48 日後：皮膚はほとんど改善。</p> <p>日付不明：リハビリ開始。歩行可能となり、退院の方向で調 整開始。</p> <p>終了約 3 ヶ月後：急速に進行する腎不全により死亡。</p> <p>死亡疾患：腎不全</p>

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置・転帰
3	女 70代	成人 T 細胞 リンパ腫・白 血病 (糖尿病)	1mg/kg 1週間間隔 で5回投与	<p>スティーブンス・ジョンソン症候群</p> <p>投与開始前：ATL による皮膚病変は無し。</p> <p>投与開始日：本剤 1mg/kg 投与開始。</p> <p>投与 21 日後：本剤第 4 回投与。 皮膚障害（皮疹）が現れ始める。</p> <p>投与 25 日後：スティーブンス・ジョンソン症候群（SJS）は見ら れないと判断。</p> <p>投与 28 日後：本剤第 5 回投与。</p> <p>(投与終了日)</p> <p>終了 1 日後：SJS と判断。プレドニゾン 6T、フェキソフェナジ ン塩酸塩を投与するも症状悪化。</p> <p>終了 7 日後：皮膚科に紹介。 症状が体表面積の 10%を超えており、面積的には中 毒性表皮壊死融解症（TEN）の状態。 体温は 37℃、軽度発熱。 ブドウ球菌性熱傷様症候群（SSSS）を否定。 皮疹（広範囲のびまん性紅斑及び斑状紅斑）は、全身。 粘膜疹及び顕著な表皮の壊死は、有り。 ステロイドパルス mPSL 1g×3 日間開始。</p>

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置・転帰
3	女 70代	成人 T 細胞 リンパ腫・白 血病 (糖尿病)	1mg/kg 1週間間隔 で5回投与	終了 8 日後：パニペナム/ベタミプロン (朝夕各 1g) 投与 (9 日間) 終了 10 日後：高用量ヒト免疫グロブリン静注療法 (IVIg) に変更。 終了 17 日後：タズバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム投与 (朝昼夕各 4.5g) (7 日間) 終了 27 日後：38℃の発熱あり。メロペネム投与 (7 日間) 終了 32 日後：アミカシン硫酸塩投与 (朝夕各 100mg) 終了 40 日後：SJS は軽快。

11.1.3 感染症

本剤の投与と感染症の発現との関連性は明らかではないが、本剤投与に伴い白血球減少、好中球減少及びリンパ球減少が国内臨床試験及び国際共同臨床試験において高頻度に認められており、感染症の発現や重症化に与える影響が懸念されるため、適切な処置を行うことが必要と考え、設定した。【VIII.6.(1)】の項参照

発現頻度は、以下の副作用を含めて算出した。

発現頻度の算出に使用した副作用名
ウイルス性上気道感染、上気道感染、毛包炎、肺炎、口腔カンジダ症、蜂巣炎、敗血症、サイトメガロウイルス感染、帯状疱疹、感染、皮膚感染、サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎、皮膚カンジダ、口腔ヘルペス、異型肺炎、細菌性疾患キャリアー、体部白癬、気管支炎、膀胱炎、耳感染、ブドウ球菌性眼感染、せつ、胃腸炎、ウイルス性胃腸炎、単純ヘルペス、インフルエンザ、迷路炎、髄膜炎、骨髄炎、外耳炎、爪囲炎、咽頭炎、インフルエンザ性肺炎、レジオネラ菌性肺炎、膿疱性皮膚疹、股部白癬、尿路感染、外陰部腔カンジダ症、カンジダ尿、ヘルペス性食道炎、細菌性関節炎、BK ウイルス感染、サイトメガロウイルス血症、伝染病病原体キャリアー、気道感染、医療機器関連感染、外陰腔真菌感染、ブドウ球菌皮膚感染、ヘルペス性咽頭炎、真菌性耳感染、ニューモシスチス・イロペチイ肺炎、カンジダ感染

11.1.4 B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎

本剤単独投与の国内臨床試験において、HBV の再活性化に起因すると考えられる B 型肝炎が 1 例報告されており、本剤との因果関係が否定できないことから、本剤投与前には HBV 感染のスクリーニングを実施し、HBV 感染者に対して本剤を投与する場合の HBs 抗体及び HBc 抗体のスクリーニング、投与中のモニタリング及び発現時の対処方法について周知及び注意喚起が必要と考え、設定した。【VIII.5、VIII.6.(1)】の項参照

なお、本剤の市販後の使用例において、劇症肝炎に至った報告があることから、十分な検査を行い、異常が認められた場合には直ちに適切な処置を行うこと。

11.1.5 腫瘍崩壊症候群 (TLS)

国内臨床試験及び国際共同臨床試験で、本剤単独投与 264 例中 3 例 (1.1%)、本剤と化学療法併用投与 29 例中 6 例 (20.7%) に TLS が認められた。本剤投与時の TLS のリスク因子は不明であるが、TLS は発症すると重症化する可能性があることから、一般的な TLS 発現のリスク因子⁴³⁾である腫瘍量、腎機能等を参考に発現後の対処を適切に行うことが必要と考え、設定した。【VIII.5.】の項参照

11.1.6 重度の血液毒性

本項では Grade3 以上の血液毒性を「重度の血液毒性」と定義した。国内臨床試験及び国際共同臨床試験より血液毒性として、本剤単独投与及び本剤と化学療法併用投与でそれぞれ Grade3 以上のリンパ球減少^{注)} 57 例 (71.3%)、28 例 (96.6%)、白血球減少 15 例 (5.7%)、29 例 (100%)、好中球減少 15 例 (5.7%)、29 例 (100%)、血小板減少 6 例 (2.3%)、26 例 (89.7%)、発熱性好中球減少症 2 例 (0.8%)、26 例 (89.7%) 等が報告されている。

本剤による血液毒性は適切な処置や管理を行うことによって、忍容可能と考えられる。しかし、血液毒性が高頻度で発現することから、注意喚起が必要と考え、設定した。[「VIII.5、VIII.6.(1)」の項参照]

発現頻度は、以下の副作用を含めて算出した。

「重大な副作用」に記載した副作用名	発現頻度の算出に使用した副作用名
リンパ球減少 ^{注)}	リンパ球減少症、リンパ球数減少
白血球減少	白血球減少症、白血球数減少
好中球減少	好中球減少症、好中球数減少
血小板減少	血小板減少症、血小板数減少
発熱性好中球減少症	発熱性好中球減少症
貧血	貧血
ヘモグロビン減少	ヘモグロビン減少

注) 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から算出した。

11.1.7 肝機能障害

国内臨床試験及び国際共同臨床試験より、本剤単独投与及び本剤と化学療法併用投与において、それぞれ ALT 上昇 34 例 (12.9%)、11 例 (37.9%)、AST 上昇 28 例 (10.6%)、8 例 (27.6%) 等が報告されている。定期的な肝機能検査及び適切な対処方法によって忍容可能と考えられるが、本剤投与後に肝機能障害の発現が認められていることから、注意喚起が必要と考え、設定した [「VIII.5」の項参照]。

発現頻度は、以下の副作用を含めて算出した。

「重大な副作用」に記載した副作用名	発現頻度の算出に使用した副作用名
ALT 上昇	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加
AST 上昇	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加
Al-P 上昇	血中アルカリホスファターゼ増加
LDH 上昇	血中乳酸脱水素酵素増加
高ビリルビン血症	高ビリルビン血症、血中ビリルビン増加
γ-GTP 上昇	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加
肝機能異常	肝機能異常

11.1.8 間質性肺疾患

国内臨床試験及び国際共同臨床試験より、本剤単独投与及び本剤と化学療法併用投与において、それぞれ間質性肺炎 1 例 (0.4%)、3 例 (10.3%)、肺臓炎 1 例 (0.4%)、1 例 (3.4%) が報告されている。

本剤使用時には、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と考え、設定した。

11.1.9 高血糖

国内臨床試験及び国際共同臨床試験より、本剤単独投与及び本剤と化学療法併用投与において、それぞれ高血糖 6 例 (2.3%)、11 例 (37.9%) が報告されている。

化学療法未治療の ATL を対象とした国内臨床試験において、Grade3 以上の高血糖等が本剤+化学療法併用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、注意喚起が必要と考え、設定した。

(2) その他の副作用：

11.2 その他の副作用			
11.2.1 単独投与			
	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

	10%以上	5～10%未満	5%未満
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

11.2.2 併用投与（VCAP/AMP/VECP 療法）

	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
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

【解説】

11.2.1 単独投与

国内臨床試験及び国際共同臨床試験の安全性評価対象の集計結果を元に、1%以上の頻度で発現した副作用及び日本人症例で2例以上発現した副作用を記載した。なお、本剤を使用される際に重要と考えられる副作用（急性心筋梗塞、サイトカイン放出症候群等）については、発現数1例でも記載している。

11.2.2 併用投与

国内臨床試験の安全性評価対象の集計結果を元に、2例以上発現した副作用を記載した。「その他の副作用」に記載した副作用については、以下のとおり、類似の副作用を含めて発現頻度を算出した。

「その他の副作用」＜単独投与＞ の表に記載した副作用名	発現頻度の算出に使用した副作用名
頭痛	頭痛
味覚異常	味覚異常
感覚鈍麻	感覚鈍麻
錯感覚	錯感覚
末梢性ニューロパチー	末梢性ニューロパチー
不眠症	不眠症
霧視	霧視
好酸球増加	好酸球増加症、好酸球百分率増加、 好酸球数増加
赤血球減少	赤血球数減少
ヘマトクリット減少	ヘマトクリット減少
血圧上昇	高血圧、血圧上昇
頻脈	頻脈、洞性頻脈、上室性頻脈
血圧低下	低血圧、血圧低下
ほてり	ほてり
潮紅	潮紅
左室機能不全	左室機能不全
心拍数増加	心拍数増加
心室性期外収縮	心室性期外収縮
心電図QT延長	心電図QT延長
急性心筋梗塞	急性心筋梗塞
低酸素血症	低酸素症、酸素飽和度低下
咳嗽	咳嗽
口腔咽頭痛	口腔咽頭痛
呼吸困難	呼吸困難
鼻閉	鼻閉
胸水	胸水
喘鳴	喘鳴
悪心	悪心
下痢	下痢
便秘	便秘
嘔吐	嘔吐
口内炎	口内炎
口内乾燥	口内乾燥
腹痛	腹痛、上腹部痛
腹部不快感	腹部不快感
蛋白尿	蛋白尿、尿中蛋白陽性
クレアチニン上昇	血中クレアチニン増加
尿中血陽性	尿中血陽性
急性腎障害	急性腎障害
血中尿素増加	血中尿素増加
尿中ウロビリノーゲン増加	尿中ウロビリノーゲン増加
そう痒症	そう痒症
脱毛症	脱毛症
多汗症	多汗症
筋骨格痛	筋肉痛、筋骨格痛
関節痛	関節痛
筋痙縮	筋痙縮
背部痛	背部痛
四肢痛	四肢痛
筋力低下	筋力低下
頸部痛	頸部痛
電解質異常（ナトリウム、カリウム、 カルシウム、クロール、マグネシウム）	高ナトリウム血症、血中ナトリウム増加、 低ナトリウム血症、血中ナトリウム減少、 高カリウム血症、血中カリウム増加、 低カリウム血症、血中カリウム減少、高カル シウム血症、低カルシウム血症、血中カルシ ウム減少、低クロール血症、血中クロール減少、 低マグネシウム血症、血中マグネシウム減少
低アルブミン血症	低アルブミン血症、血中アルブミン減少
高尿酸血症	高尿酸血症、血中尿酸増加
低リン酸血症	低リン酸血症、血中リン減少
総蛋白減少	低蛋白血症、総蛋白減少
尿中ブドウ糖陽性	尿中ブドウ糖
発熱	発熱、異常高熱

「その他の副作用」＜単独投与＞ の表に記載した副作用名	発現頻度の算出に使用した副作用名
疲労	疲労
悪寒	悪寒
食欲減退	食欲減退
浮腫	末梢性浮腫、浮腫
倦怠感	倦怠感
体重増加	体重増加
無力症	無力症
めまい	浮動性めまい、回転性めまい
体重減少	体重減少
CRP 上昇	C-反応性蛋白増加
低体温	低体温
サイトカイン放出症候群	サイトカイン放出症候群
「その他の副作用」＜併用投与＞ の表に記載した副作用名	発現頻度の算出に使用した副作用名
頭痛	頭痛
味覚異常	味覚異常
末梢性ニューロパチー	末梢性ニューロパチー
振戦	振戦
不眠症	不眠症
感覚鈍麻	感覚鈍麻
赤血球減少	赤血球数減少
ヘマトクリット減少	ヘマトクリット減少
血圧上昇	高血圧、血圧上昇
血管炎	血管炎
血管障害	血管障害
心電図 QT 延長	心電図 QT 延長
駆出率減少	駆出率減少
血圧低下	低血圧、血圧低下
心拍数増加	心拍数増加
ほてり	ほてり
口腔咽頭痛	口腔咽頭痛
咳嗽	咳嗽
鼻出血	鼻出血
酸素飽和度低下	酸素飽和度低下
口腔咽頭不快感	口腔咽頭不快感
悪心	悪心
便秘	便秘
口内炎	口内炎
嘔吐	嘔吐
下痢	下痢
腹痛	腹痛、上腹部痛
口腔内出血	口腔内出血、歯肉出血
口唇炎	口唇炎
口内乾燥	口内乾燥
痔核	痔核
歯肉痛	歯肉痛
口腔障害	口腔障害
消化不良	消化不良
腹部不快感	腹部不快感
クレアチニン上昇	血中クレアチニン増加
蛋白尿	蛋白尿
排尿困難	排尿困難、尿閉
血中尿素上昇	血中尿素増加
腎障害	腎機能障害、腎障害
脱毛症	脱毛症
紫斑	紫斑
四肢痛	四肢痛
背部痛	背部痛
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)	低ナトリウム血症、血中ナトリウム減少、高カリウム血症、血中カリウム増加、低カリウム血症、血中カリウム減少、血中カルシウム増加、低カルシウム血症、血中カルシウム減少、血中マグネシウム減少
低アルブミン血症	低アルブミン血症、血中アルブミン減少

「その他の副作用」＜併用投与＞ の表に記載した副作用名	発現頻度の算出に使用した副作用名
低リン酸血症	低リン酸血症、血中リン減少
総蛋白減少	低蛋白血症、総蛋白減少
脱水	脱水
発熱	発熱
食欲減退	食欲減退
体重減少	体重減少
倦怠感	倦怠感
浮腫	末梢性浮腫、浮腫
悪寒	悪寒
CRP 上昇	C-反応性蛋白増加
体重増加	体重増加
注入部位血管外漏出	注入部位血管外漏出
胸痛	胸痛
疼痛	疼痛
注射部位反応	注射部位反応

副作用発現状況一覧

● 国内臨床試験

G : Grade

試験	単独投与								併用投与	
	国内第 I 相試験 (n=16)		国内第 II 相試験 ATL/単独投与 (n=27)		国内第 II 相試験 PTCL・CTCL /単独投与 (n=37)		単独投与全症例 (n=80)		国内第 II 相試験 ATL/併用投与 (n=29)	
	全 Grade	G3 以上	全 G	G3 以上	全 G	G3 以上	全 G	G3 以上	全 G	G3 以上
安全性評価対象例数	16		27		37		80		29	
副作用発現例数(%)	16 (100.0)	12 (75.0)	27 (100.0)	26 (96.3)	36 (97.3)	30 (81.1)	79 (98.8)	68 (85.0)	29 (100.0)	29 (100.0)

発現例数（発現率%）、G : Grade

副作用	単独投与								併用投与	
	国内第 I 相試験 (n=16)		国内第 II 相試験 ATL/単独投与 (n=27)		国内第 II 相試験 PTCL・CTCL /単独投与 (n=37)		単独投与全症例 (n=80)		国内第 II 相試験 ATL/併用投与 (n=29)	
	全 Grade	G3 以上	全 G	G3 以上	全 G	G3 以上	全 G	G3 以上	全 G	G3 以上
感染症および寄生虫症										
鼻咽頭炎	1(6.3)	—	2(7.4)	—	5(13.5)	—	8(10.0)	—	—	—
サイトメガロウイルス 性脈絡網膜炎	—	—	—	—	2(5.4)	—	2(2.5)	—	—	—
口腔カンジダ症	—	—	—	—	1(2.7)	1(2.7)	1(1.3)	1(1.3)	5(17.2)	—
感染	—	—	—	—	1(2.7)	1(2.7)	1(1.3)	1(1.3)	4(13.8)	1(3.4)
肺炎	—	—	—	—	1(2.7)	1(2.7)	1(1.3)	1(1.3)	4(13.8)	3(10.3)
サイトメガロウイルス 血症	—	—	—	—	1(2.7)	—	1(1.3)	—	4(13.8)	—
サイトメガロウイルス 感染	—	—	1(3.7)	—	—	—	1(1.3)	—	3(10.3)	2(6.9)
口腔ヘルペス	—	—	1(3.7)	—	—	—	1(1.3)	—	2(6.9)	—
咽頭炎	—	—	1(3.7)	—	—	—	1(1.3)	—	1(3.4)	—
膀胱炎	—	—	—	—	1(2.7)	—	1(1.3)	—	—	—
B型肝炎	1(6.3)	—	—	—	—	—	1(1.3)	—	—	—
帯状疱疹	1(6.3)	1(6.3)	—	—	—	—	1(1.3)	1(1.3)	—	—
ヘルペス性食道炎	—	—	—	—	1(2.7)	1(2.7)	1(1.3)	1(1.3)	—	—
ヘルペス性咽頭炎	—	—	—	—	1(2.7)	—	1(1.3)	—	—	—
皮膚カンジダ	—	—	—	—	1(2.7)	—	1(1.3)	—	—	—
菌血症	—	—	—	—	—	—	—	—	4(13.8)	3(10.3)
サイトメガロウイルス 性肺炎	—	—	—	—	—	—	—	—	2(6.9)	2(6.9)
ウイルス性脳炎	—	—	—	—	—	—	—	—	1(3.4)	1(3.4)
毛包炎	—	—	—	—	—	—	—	—	1(3.4)	—

副作用	単独投与								併用投与	
	国内第Ⅰ相試験 (n=16)		国内第Ⅱ相試験 ATL/単独投与 (n=27)		国内第Ⅱ相試験 PTCL・CTCL /単独投与 (n=37)		単独投与全症例 (n=80)		国内第Ⅱ相試験 ATL/併用投与 (n=29)	
	全Grade	G3以上	全G	G3以上	全G	G3以上	全G	G3以上	全G	G3以上
胃腸炎	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	1(3.4)
肝膿瘍	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-
菌周炎	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-
腎膿瘍	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-
敗血症性ショック	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	1(3.4)
上気道感染	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	1(3.4)
肛門膿瘍	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-
サイトメガロウイルス性腸炎	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	1(3.4)
医療機器関連感染	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	1(3.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）										
第2原発性悪性疾患	-	-	-	-	1(2.7)	1(2.7)	1(1.3)	1(1.3)	-	-
血液およびリンパ系障害										
貧血	-	-	-	-	5(13.5)	2(5.4)	5(6.3)	2(2.5)	28(96.6)	28(96.6)
発熱性好中球減少症	1(6.3)	1(6.3)	-	-	1(2.7)	1(2.7)	2(2.5)	2(2.5)	26(89.7)	26(89.7)
播種性血管内凝固	-	-	1(3.7)	-	-	-	1(1.3)	-	-	-
リンパ節痛	1(6.3)	-	-	-	-	-	1(1.3)	-	-	-
凝血異常	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-
出血性素因	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-
免疫系障害										
過敏症	1(6.3)	-	-	-	-	-	1(1.3)	-	-	-
サルコイドーシス	-	-	1(3.7)	-	-	-	1(1.3)	-	-	-
サイトカイン放出症候群	1(6.3)	1(6.3)	-	-	-	-	1(1.3)	1(1.3)	-	-
内分泌障害										
抗利尿ホルモン不適合分泌	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-
代謝および栄養障害										
低アルブミン血症	3(18.8)	-	4(14.8)	-	1(2.7)	-	8(10.0)	-	2(6.9)	-
食欲減退	1(6.3)	-	2(7.4)	-	2(5.4)	-	5(6.3)	-	21(72.4)	8(27.6)
低カリウム血症	-	-	2(7.4)	1(3.7)	2(5.4)	1(2.7)	4(5.0)	2(2.5)	3(10.3)	1(3.4)
高尿酸血症	-	-	4(14.8)	-	-	-	4(5.0)	-	-	-
高カルシウム血症	-	-	3(11.1)	1(3.7)	-	-	3(3.8)	1(1.3)	-	-
高血糖	-	-	1(3.7)	1(3.7)	1(2.7)	-	2(2.5)	1(1.3)	11(37.9)	3(10.3)
低ナトリウム血症	-	-	1(3.7)	-	1(2.7)	-	2(2.5)	-	2(6.9)	1(3.4)
低カルシウム血症	-	-	2(7.4)	-	-	-	2(2.5)	-	-	-
低リン酸血症	-	-	1(3.7)	-	-	-	1(1.3)	-	3(10.3)	3(10.3)
高カリウム血症	-	-	-	-	1(2.7)	-	1(1.3)	-	2(6.9)	-
高アンモニア血症	-	-	1(3.7)	-	-	-	1(1.3)	-	-	-
高ナトリウム血症	-	-	1(3.7)	-	-	-	1(1.3)	-	-	-
低クロール血症	-	-	1(3.7)	-	-	-	1(1.3)	-	-	-
腫瘍崩壊症候群	-	-	1(3.7)	1(3.7)	-	-	1(1.3)	1(1.3)	6(20.7)	1(3.4)
脱水	-	-	-	-	-	-	-	-	2(6.9)	-
糖尿病	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	1(3.4)
低血糖症	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-
低蛋白血症	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-
2型糖尿病	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	1(3.4)
精神障害										
不眠症	-	-	2(7.4)	-	-	-	2(2.5)	-	4(13.8)	-
失見当識	-	-	1(3.7)	-	-	-	1(1.3)	-	-	-

副作用	単独投与								併用投与	
	国内第Ⅰ相試験 (n=16)		国内第Ⅱ相試験 ATL/単独投与 (n=27)		国内第Ⅱ相試験 PTCL・CTCL /単独投与 (n=37)		単独投与全症例 (n=80)		国内第Ⅱ相試験 ATL/併用投与 (n=29)	
	全Grade	G3以上	全G	G3以上	全G	G3以上	全G	G3以上	全G	G3以上
不安	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-
うつ病	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-
神経系障害										
頭痛	2(12.5)	-	3(11.1)	-	2(5.4)	-	7(8.8)	-	12(41.4)	-
感覚鈍麻	1(6.3)	-	1(3.7)	-	1(2.7)	-	3(3.8)	-	2(6.9)	-
味覚異常	-	-	1(3.7)	-	-	-	1(1.3)	-	11(37.9)	-
浮動性めまい	-	-	-	-	1(2.7)	-	1(1.3)	-	3(10.3)	-
単神経炎	-	-	1(3.7)	-	-	-	1(1.3)	-	-	-
運動障害	-	-	1(3.7)	-	-	-	1(1.3)	-	-	-
失神寸前の状態	1(6.3)	-	-	-	-	-	1(1.3)	-	1(3.4)	1(3.4)
感覚障害	1(6.3)	-	-	-	-	-	1(1.3)	-	-	-
末梢性ニューロパチー	-	-	-	-	-	-	-	-	8(27.6)	1(3.4)
振戦	-	-	-	-	-	-	-	-	4(13.8)	-
末梢性感覚ニューロパチー	-	-	-	-	-	-	-	-	2(6.9)	-
意識変容状態	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-
傾眠	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-
舌下神経障害	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-
眼障害										
点状角膜炎	-	-	-	-	1(2.7)	-	1(1.3)	-	-	-
眼そう痒症	-	-	1(3.7)	-	-	-	1(1.3)	-	-	-
眼瞼炎	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-
結膜出血	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-
結膜炎	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-
眼乾燥	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-
角膜炎	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-
視神経乳頭出血	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-
網膜出血	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-
網膜症	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-
眼球乾燥症	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-
角膜障害	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-
耳および迷路障害										
回転性めまい	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-
耳不快感	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-
心臓障害										
頻脈	4(25.0)	-	8(29.6)	-	1(2.7)	-	13(16.3)	-	-	-
左室機能不全	3(18.8)	-	1(3.7)	-	-	-	4(5.0)	-	-	-
洞性頻脈	2(12.5)	-	-	-	-	-	2(2.5)	-	-	-
心室性期外収縮	-	-	2(7.4)	-	-	-	2(2.5)	-	-	-
うっ血性心不全	-	-	1(3.7)	-	-	-	1(1.3)	-	-	-
左房拡張	-	-	1(3.7)	-	-	-	1(1.3)	-	-	-
右脚ブロック	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-
上室性期外収縮	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-
血管障害										
高血圧	3(18.8)	-	2(7.4)	-	1(2.7)	-	6(7.5)	-	-	-
潮紅	1(6.3)	-	1(3.7)	-	3(8.1)	-	5(6.3)	-	-	-
ほてり	-	-	2(7.4)	-	2(5.4)	-	4(5.0)	-	2(6.9)	-
低血圧	1(6.3)	-	1(3.7)	-	-	-	2(2.5)	-	-	-

副作用	単独投与								併用投与	
	国内第Ⅰ相試験 (n=16)		国内第Ⅱ相試験 ATL/単独投与 (n=27)		国内第Ⅱ相試験 PTCL・CTCL /単独投与 (n=37)		単独投与全症例 (n=80)		国内第Ⅱ相試験 ATL/併用投与 (n=29)	
	全Grade	G3以上	全G	G3以上	全G	G3以上	全G	G3以上	全G	G3以上
末梢冷感	1(6.3)	—	—	—	—	—	1(1.3)	—	—	—
蒼白	1(6.3)	—	—	—	—	—	1(1.3)	—	—	—
末梢循環不全	—	—	1(3.7)	—	—	—	1(1.3)	—	—	—
血管炎	—	—	—	—	—	—	—	—	4(13.8)	—
血管障害	—	—	—	—	—	—	—	—	3(10.3)	—
静脈炎	—	—	—	—	—	—	—	—	1(3.4)	—
呼吸器、胸郭および縦隔障害										
低酸素症	4(25.0)	—	5(18.5)	3(11.1)	—	—	9(11.3)	3(3.8)	—	—
咳嗽	2(12.5)	—	1(3.7)	—	1(2.7)	—	4(5.0)	—	2(6.9)	—
口腔咽頭痛	—	—	—	—	2(5.4)	—	2(2.5)	—	7(24.1)	—
胸水	—	—	2(7.4)	—	—	—	2(2.5)	—	1(3.4)	1(3.4)
鼻閉	—	—	1(3.7)	—	1(2.7)	—	2(2.5)	—	—	—
喘鳴	—	—	2(7.4)	—	—	—	2(2.5)	—	—	—
口腔咽頭不快感	—	—	1(3.7)	—	—	—	1(1.3)	—	2(6.9)	—
発声障害	—	—	1(3.7)	—	—	—	1(1.3)	—	1(3.4)	—
肺臓炎	—	—	—	—	1(2.7)	—	1(1.3)	—	1(3.4)	1(3.4)
呼吸困難	—	—	—	—	1(2.7)	—	1(1.3)	—	—	—
気管狭窄	—	—	1(3.7)	—	—	—	1(1.3)	—	—	—
鼻出血	—	—	—	—	—	—	—	—	4(13.8)	—
間質性肺疾患	—	—	—	—	—	—	—	—	3(10.3)	3(10.3)
湿性咳嗽	—	—	—	—	—	—	—	—	2(6.9)	—
しゃっくり	—	—	—	—	—	—	—	—	1(3.4)	—
鼻乾燥	—	—	—	—	—	—	—	—	1(3.4)	—
気縦隔症	—	—	—	—	—	—	—	—	1(3.4)	—
咽頭の炎症	—	—	—	—	—	—	—	—	1(3.4)	—
胃腸障害										
悪心	3(18.8)	—	5(18.5)	—	3(8.1)	—	11(13.8)	—	18(62.1)	1(3.4)
便秘	1(6.3)	—	2(7.4)	—	3(8.1)	—	6(7.5)	—	18(62.1)	—
嘔吐	1(6.3)	—	3(11.1)	—	1(2.7)	—	5(6.3)	—	13(44.8)	—
口内炎	—	—	—	—	3(8.1)	—	3(3.8)	—	16(55.2)	4(13.8)
下痢	—	—	1(3.7)	—	1(2.7)	—	2(2.5)	—	10(34.5)	—
上腹部痛	—	—	—	—	1(2.7)	—	1(1.3)	—	3(10.3)	—
口唇炎	—	—	—	—	1(2.7)	—	1(1.3)	—	3(10.3)	—
口内乾燥	—	—	—	—	1(2.7)	—	1(1.3)	—	3(10.3)	—
歯肉痛	—	—	—	—	1(2.7)	—	1(1.3)	—	3(10.3)	—
腹部不快感	—	—	—	—	1(2.7)	—	1(1.3)	—	2(6.9)	—
腹痛	1(6.3)	—	—	—	—	—	1(1.3)	—	1(3.4)	—
腹水	—	—	—	—	1(2.7)	—	1(1.3)	—	—	—
胃炎	—	—	1(3.7)	—	—	—	1(1.3)	—	—	—
口腔内潰瘍形成	—	—	—	—	1(2.7)	—	1(1.3)	—	—	—
口の感覚鈍麻	1(6.3)	—	—	—	—	—	1(1.3)	—	—	—
痔核	—	—	—	—	—	—	—	—	3(10.3)	—
消化不良	—	—	—	—	—	—	—	—	2(6.9)	—
口腔内出血	—	—	—	—	—	—	—	—	2(6.9)	—
口腔障害	—	—	—	—	—	—	—	—	2(6.9)	1(3.4)
腹部膨満	—	—	—	—	—	—	—	—	1(3.4)	—
アフタ性口内炎	—	—	—	—	—	—	—	—	1(3.4)	—
腸炎	—	—	—	—	—	—	—	—	1(3.4)	—
便失禁	—	—	—	—	—	—	—	—	1(3.4)	—

副作用	単独投与								併用投与	
	国内第Ⅰ相試験 (n=16)		国内第Ⅱ相試験 ATL/単独投与 (n=27)		国内第Ⅱ相試験 PTCL・CTCL /単独投与 (n=37)		単独投与全症例 (n=80)		国内第Ⅱ相試験 ATL/併用投与 (n=29)	
	全 Grade	G3 以上	全 G	G3 以上	全 G	G3 以上	全 G	G3 以上	全 G	G3 以上
歯肉出血	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-
イレウス	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-
口唇乾燥	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-
嚥下痛	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-
口腔内不快感	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-
口腔内痛	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	1(3.4)
耳下腺腫大	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-
肛門周囲痛	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-
ストレス潰瘍	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-
肛門出血	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-
肛門の炎症	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-
口の錯感覚	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-
肝胆道系障害										
高ビリルビン血症	2(12.5)	1(6.3)	1(3.7)	-	-	-	3(3.8)	1(1.3)	-	-
肝機能異常	-	-	-	-	2(5.4)	-	2(2.5)	-	4(13.8)	-
胆管結石	-	-	-	-	1(2.7)	-	1(1.3)	-	-	-
胆道仙痛	-	-	-	-	1(2.7)	-	1(1.3)	-	-	-
胆管炎	-	-	1(3.7)	-	-	-	1(1.3)	-	-	-
胆嚢炎	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	1(3.4)
肝障害	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	1(3.4)
薬物性肝障害	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	1(3.4)
皮膚および皮下組織障害										
発疹	4(25.0)	1(6.3)	14(51.9)	4(14.8)	1(2.7)	-	19(23.8)	5(6.3)	6(20.7)	1(3.4)
そう痒症	2(12.5)	-	4(14.8)	1(3.7)	3(8.1)	-	9(11.3)	1(1.3)	4(13.8)	-
丘疹性皮疹	-	-	-	-	6(16.2)	1(2.7)	6(7.5)	1(1.3)	12(41.4)	6(20.7)
紅斑性皮疹	-	-	-	-	6(16.2)	1(2.7)	6(7.5)	1(1.3)	7(24.1)	2(6.9)
多汗症	-	-	2(7.4)	-	1(2.7)	-	3(3.8)	-	-	-
斑状丘疹状皮疹	-	-	-	-	2(5.4)	1(2.7)	2(2.5)	1(1.3)	1(3.4)	-
中毒性皮疹	-	-	-	-	2(5.4)	1(2.7)	2(2.5)	1(1.3)	1(3.4)	1(3.4)
貨幣状湿疹	-	-	1(3.7)	-	1(2.7)	-	2(2.5)	-	-	-
乾癬	-	-	-	-	2(5.4)	1(2.7)	2(2.5)	1(1.3)	-	-
紅斑	-	-	1(3.7)	-	-	-	1(1.3)	-	2(6.9)	-
皮膚炎	-	-	1(3.7)	-	-	-	1(1.3)	-	-	-
薬疹	-	-	-	-	1(2.7)	-	1(1.3)	-	-	-
湿疹	-	-	1(3.7)	1(3.7)	-	-	1(1.3)	1(1.3)	-	-
皮脂欠乏性湿疹	-	-	-	-	1(2.7)	-	1(1.3)	-	-	-
結節性紅斑	-	-	1(3.7)	-	-	-	1(1.3)	-	-	-
斑状皮疹	-	-	-	-	1(2.7)	-	1(1.3)	-	-	-
スティーブンス・ ジョンソン症候群	-	-	1(3.7)	1(3.7)	-	-	1(1.3)	1(1.3)	-	-
蕁麻疹	-	-	-	-	1(2.7)	-	1(1.3)	-	-	-
脱毛症	-	-	-	-	-	-	-	-	23(79.3)	-
皮膚乾燥	-	-	-	-	-	-	-	-	4(13.8)	-
紫斑	-	-	-	-	-	-	-	-	3(10.3)	-
全身紅斑	-	-	-	-	-	-	-	-	2(6.9)	1(3.4)
水疱性皮膚炎	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	1(3.4)
接触性皮膚炎	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-
剥脱性皮膚炎	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-
多形紅斑	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	1(3.4)

副作用	単独投与								併用投与	
	国内第Ⅰ相試験 (n=16)		国内第Ⅱ相試験 ATL/単独投与 (n=27)		国内第Ⅱ相試験 PTCL・CTCL /単独投与 (n=37)		単独投与全症例 (n=80)		国内第Ⅱ相試験 ATL/併用投与 (n=29)	
	全Grade	G3以上	全G	G3以上	全G	G3以上	全G	G3以上	全G	G3以上
皮下出血	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-
紅色汗疹	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-
苔癬化	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-
丘疹	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	1(3.4)
毛孔性皮疹	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-
全身性皮疹	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	1(3.4)
色素沈着障害	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-
剥脱性発疹	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	1(3.4)
筋骨格系および結合組織障害										
関節痛	1(6.3)	-	1(3.7)	-	1(2.7)	-	3(3.8)	-	1(3.4)	-
頸部痛	-	-	1(3.7)	-	1(2.7)	-	2(2.5)	-	-	-
四肢痛	-	-	1(3.7)	-	-	-	1(1.3)	-	3(10.3)	-
背部痛	1(6.3)	-	-	-	-	-	1(1.3)	-	2(6.9)	-
関節炎	-	-	1(3.7)	-	-	-	1(1.3)	-	-	-
筋痙縮	-	-	-	-	1(2.7)	-	1(1.3)	-	-	-
多発性筋炎	-	-	-	-	1(2.7)	1(2.7)	1(1.3)	1(1.3)	-	-
筋骨格硬直	-	-	-	-	1(2.7)	-	1(1.3)	-	-	-
関節腫脹	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-
腎および尿路障害										
蛋白尿	-	-	3(11.1)	-	3(8.1)	-	6(7.5)	-	3(10.3)	-
排尿困難	-	-	-	-	-	-	-	-	2(6.9)	-
出血性膀胱炎	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	1(3.4)
神経因性膀胱	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-
腎障害	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-
尿失禁	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-
尿閉	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-
腎機能障害	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-
生殖系および乳房障害										
亀頭包皮炎	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-
一般・全身障害および投与部位の状態										
注入に伴う反応	13(81.3)	1(6.3)	24(88.9)	3(11.1)	10(27.0)	-	47(58.8)	4(5.0)	13(44.8)	2(6.9)
発熱	11(68.8)	-	23(85.2)	-	11(29.7)	-	45(56.3)	-	24(82.8)	3(10.3)
悪寒	8(50.0)	-	16(59.3)	-	2(5.4)	-	26(32.5)	-	7(24.1)	-
倦怠感	1(6.3)	-	2(7.4)	-	4(10.8)	-	7(8.8)	-	13(44.8)	-
疲労	3(18.8)	-	-	-	2(5.4)	-	5(6.3)	-	1(3.4)	-
浮腫	-	-	-	-	2(5.4)	-	2(2.5)	-	8(27.6)	-
末梢性浮腫	-	-	2(7.4)	-	-	-	2(2.5)	-	-	-
低体温	1(6.3)	-	1(3.7)	-	-	-	2(2.5)	-	-	-
胸痛	1(6.3)	-	-	-	-	-	1(1.3)	-	2(6.9)	-
注入部位血管外漏出	-	-	-	-	-	-	-	-	3(10.3)	-
疼痛	-	-	-	-	-	-	-	-	2(6.9)	-
投与部位反応	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-
カテーテル留置部位 関連反応	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-
胸部不快感	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-
顔面浮腫	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-
熱感	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-
歩行障害	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-
注射部位反応	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-

副作用	単独投与								併用投与	
	国内第Ⅰ相試験 (n=16)		国内第Ⅱ相試験 ATL/単独投与 (n=27)		国内第Ⅱ相試験 PTCL・CTCL /単独投与 (n=37)		単独投与全症例 (n=80)		国内第Ⅱ相試験 ATL/併用投与 (n=29)	
	全Grade	G3以上	全G	G3以上	全G	G3以上	全G	G3以上	全G	G3以上
粘膜障害	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	1(3.4)
硬結	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-
廃用症候群	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-
臨床検査										
リンパ球数減少	15(93.8)	10(62.5)	26(96.3)	20(74.1)	30(81.1)	27(73.0)	71(88.8)	57(71.3)	28(96.6)	28(96.6)
白血球数減少	10(62.5)	2(12.5)	19(70.4)	8(29.6)	16(43.2)	5(13.5)	45(56.3)	15(18.8)	29(100.0)	29(100.0)
好中球数減少	10(62.5)	3(18.8)	14(51.9)	5(18.5)	14(37.8)	7(18.9)	38(47.5)	15(18.8)	29(100.0)	29(100.0)
血小板数減少	9(56.3)	-	14(51.9)	5(18.5)	14(37.8)	1(2.7)	37(46.3)	6(7.5)	29(100.0)	26(89.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6(37.5)	2(12.5)	11(40.7)	2(7.4)	8(21.6)	1(2.7)	25(31.3)	5(6.3)	11(37.9)	2(6.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6(37.5)	2(12.5)	10(37.0)	2(7.4)	5(13.5)	-	21(26.3)	4(5.0)	8(27.6)	2(6.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	5(31.3)	-	6(22.2)	-	8(21.6)	1(2.7)	19(23.8)	1(1.3)	5(17.2)	-
血中乳酸脱水素酵素増加	3(18.8)	-	10(37.0)	3(11.1)	1(2.7)	-	14(17.5)	3(3.8)	7(24.1)	-
血中アルブミン減少	1(6.3)	-	4(14.8)	-	5(13.5)	-	10(12.5)	-	10(34.5)	1(3.4)
ヘモグロビン減少	1(6.3)	-	8(29.6)	1(3.7)	1(2.7)	-	10(12.5)	1(1.3)	-	-
血中リン減少	-	-	3(11.1)	-	6(16.2)	1(2.7)	9(11.3)	1(1.3)	5(17.2)	1(3.4)
血圧上昇	2(12.5)	-	6(22.2)	-	1(2.7)	-	9(11.3)	-	5(17.2)	4(13.8)
血中ナトリウム減少	-	-	4(14.8)	-	2(5.4)	-	6(7.5)	-	8(27.6)	4(13.8)
血中クレアチニン増加	-	-	3(11.1)	-	3(8.1)	-	6(7.5)	-	3(10.3)	-
体重増加	-	-	6(22.2)	-	-	-	6(7.5)	-	3(10.3)	-
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(6.3)	1(6.3)	4(14.8)	3(11.1)	-	-	5(6.3)	4(5.0)	2(6.9)	1(3.4)
血中カリウム減少	-	-	1(3.7)	1(3.7)	3(8.1)	-	4(5.0)	1(1.3)	7(24.1)	3(10.3)
血中カリウム増加	-	-	-	-	4(10.8)	-	4(5.0)	-	5(17.2)	-
体重減少	-	-	2(7.4)	-	1(2.7)	-	3(3.8)	-	19(65.5)	1(3.4)
総蛋白減少	1(6.3)	-	2(7.4)	-	-	-	3(3.8)	-	5(17.2)	1(3.4)
血中ビリルビン増加	-	-	-	-	3(8.1)	-	3(3.8)	-	4(13.8)	-
赤血球数減少	-	-	3(11.1)	-	-	-	3(3.8)	-	4(13.8)	-
血圧低下	-	-	3(11.1)	-	-	-	3(3.8)	-	2(6.9)	-
心拍数増加	1(6.3)	-	1(3.7)	-	1(2.7)	-	3(3.8)	-	2(6.9)	-
尿中血陽性	1(6.3)	-	2(7.4)	-	-	-	3(3.8)	-	-	-
好酸球百分率増加	1(6.3)	-	2(7.4)	-	-	-	3(3.8)	-	-	-
尿中ウロビリノーゲン増加	2(12.5)	-	-	-	1(2.7)	-	3(3.8)	-	-	-
ヘマトクリット減少	-	-	2(7.4)	-	-	-	2(2.5)	-	4(13.8)	-
心電図QT延長	2(12.5)	-	-	-	-	-	2(2.5)	-	3(10.3)	-
血中尿素増加	-	-	1(3.7)	-	1(2.7)	-	2(2.5)	-	2(6.9)	-
C-反応性蛋白増加	1(6.3)	-	1(3.7)	-	-	-	2(2.5)	-	3(10.3)	-
酸素飽和度低下	1(6.3)	-	-	-	1(2.7)	-	2(2.5)	-	3(10.3)	1(3.4)
尿中ブドウ糖陽性	1(6.3)	-	1(3.7)	-	-	-	2(2.5)	-	1(3.4)	-
血中カルシウム減少	-	-	1(3.7)	-	-	-	1(1.3)	-	1(3.4)	-
血中尿酸増加	-	-	-	-	1(2.7)	-	1(1.3)	-	1(3.4)	-
好酸球数増加	-	-	-	-	1(2.7)	-	1(1.3)	-	1(3.4)	-
好中球数増加	1(6.3)	-	-	-	-	-	1(1.3)	-	1(3.4)	-
血中クロール減少	-	-	-	-	1(2.7)	-	1(1.3)	-	-	-
血中ナトリウム増加	1(6.3)	-	-	-	-	-	1(1.3)	-	-	-
免疫グロブリン減少	-	-	-	-	1(2.7)	-	1(1.3)	-	-	-

副作用	単独投与								併用投与	
	国内第Ⅰ相試験 (n=16)		国内第Ⅱ相試験 ATL/単独投与 (n=27)		国内第Ⅱ相試験 PTCL・CTCL /単独投与 (n=37)		単独投与全症例 (n=80)		国内第Ⅱ相試験 ATL/併用投与 (n=29)	
	全 Grade	G3 以上	全 G	G3 以上	全 G	G3 以上	全 G	G3 以上	全 G	G3 以上
血中リン増加	-	-	-	-	1(2.7)	-	1(1.3)	-	-	-
尿中蛋白陽性	-	-	-	-	1(2.7)	-	1(1.3)	-	-	-
血小板機能検査異常	1(6.3)	-	-	-	-	-	1(1.3)	-	-	-
血中カルシウム増加	-	-	-	-	-	-	-	-	2(6.9)	-
駆出率減少	-	-	-	-	-	-	-	-	2(6.9)	1(3.4)
アミラーゼ増加	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-
血中フィブリノゲン減少	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	1(3.4)
血中ブドウ糖増加	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-
血中マグネシウム減少	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-
血中トリグリセリド増加	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	1(3.4)
臨床検査異常	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-
肝機能検査異常	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	1(3.4)
リンパ球数増加	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-
単球数減少	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-
白血球数増加	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-
アンチトロンビンⅢ減少	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-
サイトメガロウイルス検査陽性	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-
尿量減少	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-
B型肝炎DNA測定値陽性	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-
肝酵素上昇	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-
傷害、中毒および処置合併症										
転倒	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-
爪裂離	-	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	-

※：副作用名は、MedDRA/J バージョン 15.1 基本語 (PT) を使用して集計した。

●国際共同臨床試験

試験	単独投与	
	国際共同第Ⅲ相試験 CTCL/単独投与 (n=184)	
	全 Grade	Grade3 以上
安全性評価対象例数	184	
副作用発現例数(%)	156 (84.8)	47 (25.5)

発現例数 (発現率%)

副作用	単独投与		副作用	単独投与	
	国際共同第Ⅲ相試験 CTCL/単独投与 (n=184)			国際共同第Ⅲ相試験 CTCL/単独投与 (n=184)	
	全 Grade	Grade3 以上		全 Grade	Grade3 以上
感染症および寄生虫症			レジオネラ菌性肺炎	1 (0.5)	1 (0.5)
上気道感染	6 (3.3)	—	膿疱性皮疹	1 (0.5)	—
毛包炎	5 (2.7)	—	気道感染	1 (0.5)	1 (0.5)
肺炎	4 (2.2)	4 (2.2)	股部白癬	1 (0.5)	—
蜂巣炎	3 (1.6)	2 (1.1)	外陰部腔カンジダ症	1 (0.5)	—
敗血症	3 (1.6)	2 (1.1)	外陰腔真菌感染	1 (0.5)	—
口腔カンジダ症	3 (1.6)	—	良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)		
皮膚感染	2 (1.1)	—	基底細胞癌	2 (1.1)	—
尿路感染	1 (0.5)	—	感染性新生物	2 (1.1)	—
体部白癬	1 (0.5)	—	扁平上皮癌	1 (0.5)	—
気管支炎	1 (0.5)	—	肛門性器疣贅	1 (0.5)	—
カンジダ症	1 (0.5)	—	悪性黒色腫	1 (0.5)	1 (0.5)
胃腸炎	1 (0.5)	—	卵巣癌	1 (0.5)	1 (0.5)
帯状疱疹	1 (0.5)	—	皮膚有棘細胞癌	1 (0.5)	—
インフルエンザ	1 (0.5)	—	血液およびリンパ系障害		
口腔ヘルペス	1 (0.5)	1 (0.5)	血小板減少症	14 (7.6)	—
外耳炎	1 (0.5)	—	貧血	11 (6.0)	1 (0.5)
爪囲炎	1 (0.5)	—	好中球減少症	5 (2.7)	—
ブドウ球菌皮膚感染	1 (0.5)	—	好酸球増加症	2 (1.1)	—
細菌性関節炎	1 (0.5)	—	白血球減少症	1 (0.5)	—
異型肺炎	1 (0.5)	1 (0.5)	リンパ節痛	1 (0.5)	—
細菌性疾患キャリアー	1 (0.5)	—	リンパ球減少症	1 (0.5)	—
BK ウイルス感染	1 (0.5)	—	免疫系障害		
カンジダ尿	1 (0.5)	—	薬物過敏症	1 (0.5)	1 (0.5)
サイトメガロウイルス感染	1 (0.5)	1 (0.5)	過敏症	1 (0.5)	1 (0.5)
医療機器関連感染	1 (0.5)	—	内分泌障害		
耳感染	1 (0.5)	—	甲状腺機能低下症	2 (1.1)	—
真菌性耳感染	1 (0.5)	—	甲状腺機能亢進症	1 (0.5)	—
ブドウ球菌性眼感染	1 (0.5)	—	代謝および栄養障害		
せつ	1 (0.5)	—	食欲減退	5 (2.7)	—
ウイルス性胃腸炎	1 (0.5)	—	高血糖	4 (2.2)	—
単純ヘルペス	1 (0.5)	—	低マグネシウム血症	4 (2.2)	—
感染	1 (0.5)	1 (0.5)	高尿酸血症	4 (2.2)	—
伝染病病原体キャリアー	1 (0.5)	—	低リン酸血症	3 (1.6)	1 (0.5)
カンジダ性間擦疹	1 (0.5)	—	低アルブミン血症	3 (1.6)	—
迷路炎	1 (0.5)	—	低ナトリウム血症	2 (1.1)	—
髄膜炎	1 (0.5)	1 (0.5)	腫瘍崩壊症候群	2 (1.1)	1 (0.5)
骨髄炎	1 (0.5)	1 (0.5)	脱水	1 (0.5)	1 (0.5)
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	1 (0.5)	1 (0.5)	高カリウム血症	1 (0.5)	1 (0.5)
インフルエンザ性肺炎	1 (0.5)	1 (0.5)	低カルシウム血症	1 (0.5)	—

副作用	単独投与		副作用	単独投与	
	国際共同第Ⅲ相試験 CTCL/単独投与 (n=184)			国際共同第Ⅲ相試験 CTCL/単独投与 (n=184)	
	全 Grade	Grade3 以上		全 Grade	Grade3 以上
脂質異常症	1 (0.5)	—	副鼻腔うっ血	1 (0.5)	—
痛風	1 (0.5)	—	上気道うっ血	1 (0.5)	—
高カルシウム血症	1 (0.5)	—	胃腸障害		
高脂血症	1 (0.5)	—	下痢	19 (1.3)	—
低蛋白血症	1 (0.5)	—	悪心	17 (9.2)	1 (0.5)
神経系障害			便秘	7 (3.8)	1 (0.5)
頭痛	10 (5.4)	—	口内炎	7 (3.8)	—
味覚異常	6 (3.3)	—	嘔吐	6 (3.3)	—
錯感覚	3 (1.6)	—	口内乾燥	2 (1.1)	—
末梢性ニューロパチー	3 (1.6)	—	腹部不快感	2 (1.1)	—
浮動性めまい	2 (1.1)	—	腹痛	1 (0.5)	—
感覚鈍麻	2 (1.1)	—	消化不良	1 (0.5)	—
振戦	2 (1.1)	—	胃食道逆流性疾患	1 (0.5)	—
嗜眠	2 (1.1)	—	排便回数増加	1 (0.5)	—
灼熱感	1 (0.5)	—	口唇痛	1 (0.5)	—
起立障害	1 (0.5)	—	口の錯感覚	1 (0.5)	—
運動機能障害	1 (0.5)	—	肝胆道系障害		
パーキンソン病	1 (0.5)	—	肝細胞損傷	1 (0.5)	1 (0.5)
坐骨神経痛	1 (0.5)	—	急性肝炎	1 (0.5)	1 (0.5)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.5)	—	肝毒性	1 (0.5)	—
眼障害			皮膚および皮下組織障害		
霧視	5 (2.7)	—	薬疹	42 (22.8)	8 (4.3)
流涙増加	2 (1.1)	—	脱毛症	8 (4.3)	—
眼充血	2 (1.1)	—	多汗症	2 (1.1)	—
眼乾燥	1 (0.5)	—	皮膚局面	2 (1.1)	—
眼痛	1 (0.5)	—	皮膚潰瘍	2 (1.1)	1 (0.5)
眼の異常感	1 (0.5)	—	皮膚亀裂	2 (1.1)	—
虹彩炎	1 (0.5)	—	皮膚乾燥	1 (0.5)	—
眼窩周囲浮腫	1 (0.5)	—	皮膚炎	1 (0.5)	—
網膜剥離	1 (0.5)	—	斑状皮疹	1 (0.5)	—
網膜静脈閉塞	1 (0.5)	1 (0.5)	ざ瘡	1 (0.5)	—
耳および迷路障害			水疱	1 (0.5)	—
回転性めまい	1 (0.5)	—	過角化	1 (0.5)	—
心臓障害			多毛症	1 (0.5)	—
動悸	1 (0.5)	—	後天性魚鱗癬	1 (0.5)	—
急性心筋梗塞	1 (0.5)	1 (0.5)	間擦疹	1 (0.5)	—
うっ血性心筋症	1 (0.5)	—	皮膚疼痛	1 (0.5)	—
心筋炎	1 (0.5)	1 (0.5)	そう痒症	1 (0.5)	—
上室性頻脈	1 (0.5)	—	皮膚灼熱感	1 (0.5)	—
血管障害			尋常性白斑	1 (0.5)	—
高血圧	5 (2.7)	5 (2.7)	筋骨格系および結合組織障害		
ほてり	1 (0.5)	—	筋肉痛	7 (3.8)	—
低血圧	1 (0.5)	—	筋痙縮	5 (2.7)	—
呼吸器、胸郭および縦隔障害			背部痛	5 (2.7)	—
咳嗽	4 (2.2)	—	関節痛	4 (2.2)	—
呼吸困難	3 (1.6)	—	四肢痛	4 (2.2)	—
口腔咽頭痛	3 (1.6)	1 (0.5)	筋力低下	3 (1.6)	1 (0.5)
呼吸不全	2 (1.1)	2 (1.1)	筋骨格痛	3 (1.6)	—
労作性呼吸困難	1 (0.5)	—	高クレアチン血症	1 (0.5)	—
鼻出血	1 (0.5)	—	単径部痛	1 (0.5)	—
急性呼吸窮迫症候群	1 (0.5)	1 (0.5)	関節腫脹	1 (0.5)	—
間質性肺炎患	1 (0.5)	—	筋炎	1 (0.5)	1 (0.5)
鼻閉	1 (0.5)	—	リウマチ性多発筋痛	1 (0.5)	—

副作用	単独投与		副作用	単独投与	
	国際共同第Ⅲ相試験 CTCL/単独投与 (n=184)			国際共同第Ⅲ相試験 CTCL/単独投与 (n=184)	
	全 Grade	Grade3 以上		全 Grade	Grade3 以上
多発性筋炎	1 (0.5)	1 (0.5)	白血球数減少	1 (0.5)	—
腱炎	1 (0.5)	—	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.5)	1 (0.5)
腎および尿路障害			ECOG パフォーマンス ステータス悪化	1 (0.5)	—
急性腎不全	3 (1.6)	—	肝機能検査異常	1 (0.5)	—
血尿	2 (1.1)	—	小赤血球存在	1 (0.5)	—
蛋白尿	2 (1.1)	—	活性化部分トロンボプラスチン 時間延長	1 (0.5)	—
頻尿	2 (1.1)	—	血中ナトリウム減少	1 (0.5)	—
尿意切迫	1 (0.5)	—	尿中血陽性	1 (0.5)	—
排尿躊躇	1 (0.5)	—	心電図再分極異常	1 (0.5)	—
一般・全身障害および投与部位の状態			血小板数増加	1 (0.5)	—
疲労	34 (18.5)	2 (1.1)	多染性赤血球陽性	1 (0.5)	—
発熱	17 (9.2)	1 (0.5)	樽円赤血球存在	1 (0.5)	—
悪寒	6 (3.3)	—	赤血球形態異常	1 (0.5)	—
無力症	5 (2.7)	—	分裂赤血球陽性	1 (0.5)	—
末梢性浮腫	5 (2.7)	—	球状赤血球陽性	1 (0.5)	—
インフルエンザ様疾患	2 (1.1)	—	有口赤血球陽性	1 (0.5)	—
倦怠感	1 (0.5)	—	トランスアミンナーゼ上昇	1 (0.5)	—
胸痛	1 (0.5)	—	白血球数増加	1 (0.5)	1 (0.5)
冷感	1 (0.5)	—	傷害、中毒および処置合併症		
疼痛	1 (0.5)	—	注入に伴う反応	61 (33.2)	3 (1.6)
腋窩痛	1 (0.5)	—	転倒	1 (0.5)	—
異常高熱	1 (0.5)	—	創部分泌	1 (0.5)	—
注射部位紅斑	1 (0.5)	—			
浮腫	1 (0.5)	—			
臨床検査					
アラニンアミノトランス フェラーゼ増加	9 (4.9)	—			
アスパラギン酸アミノトランス フェラーゼ増加	7 (3.8)	2 (1.1)			
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (2.7)	—			
血小板数減少	4 (2.2)	—			
血中尿酸増加	4 (2.2)	—			
好中球数減少	3 (1.6)	—			
血中マグネシウム減少	2 (1.1)	—			
体重増加	2 (1.1)	—			
血中クレアチニン増加	1 (0.5)	—			
体重減少	1 (0.5)	—			
血中尿素増加	1 (0.5)	—			
血中ビリルビン増加	1 (0.5)	1 (0.5)			
ヘモグロビン減少	1 (0.5)	—			

※：副作用名は、MedDRA/J バージョン 15.1 基本語 (PT) を使用して集計した。

●抗モガムリズマブ抗体の生成^{9, 44)}

海外臨床試験において、本剤に対する中和抗体が検出された。

国内臨床試験では、安全性評価対象の 80 例中いずれの症例においても、本剤投与後に抗モガムリズマブ抗体は検出されなかった。再投与された症例においても、抗モガムリズマブ抗体は検出されなかった。

9.臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10.過量投与

設定されていない

11.適用上の注意

14.適用上の注意

14.1 薬剤調整時の注意

14.1.1 バイアルは振盪しないこと。また、激しく攪拌しないこと。

14.1.2 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 200～250mL に添加する。

14.1.3 調製時には、日局生理食塩液以外は使用しないこと。

14.1.4 添加後は静かに混和し、急激な振盪は避けること。

14.1.5 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。

14.1.6 他の薬剤との混注はしないこと。

〔解説〕

14.1.1 一般的に振盪により凝集体が認められることがあるため設定した。

14.1.2 臨床試験で実施した内容を参考に設定した。

14.1.3 臨床試験で実施した内容を参考に設定した。

14.1.4 一般的に振盪により凝集体が認められることがあるため設定した。

14.1.5 希釈後溶液の長期間の安定性は確保できていないことから設定した。また、安定性及び無菌性の維持の観点から使用後の残存液は廃棄し、再使用や保存はしないことが必要なため設定した。

14.1.6 他の薬剤との配合に関するデータはないため設定した。

12.その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報：

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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^{46, 47)}。

15.1.2 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^{48～51)}。

〔解説〕

15.1.1 国内外の臨床試験において、本剤に対する中和抗体が検出されたため記載した^{46, 47)}。

15.1.2 ATL 患者に対して本剤投与後に同種造血幹細胞移植を実施すると、Grade3～4の急性移植片対宿主病の発現割合が非投与患者に比べて高いとの報告を踏まえ^{48～51)}、本剤投与後の重篤な急性移植片対宿主病について記載した。

(2) 非臨床試験に基づく情報：

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

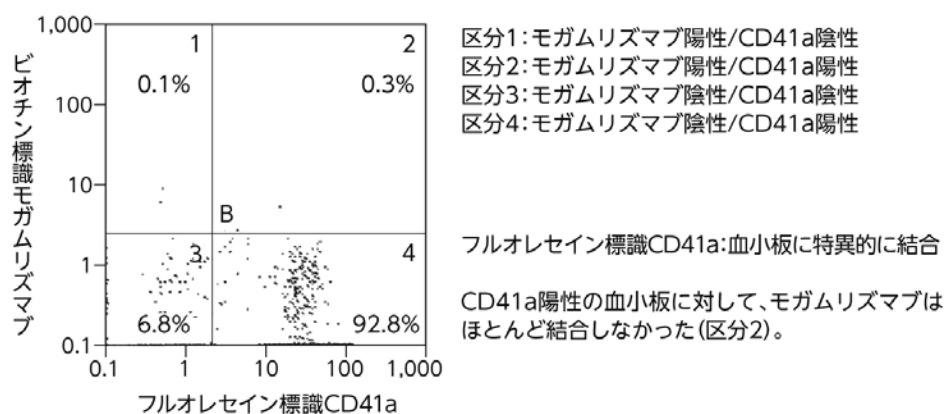
1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）：

(2) 副次的薬理試験：

1) ヒト血小板に対する結合性 (*in vitro*)⁵²⁾

モガムリズマブは、ヒト血小板に対して特異的な結合性を示さなかった。

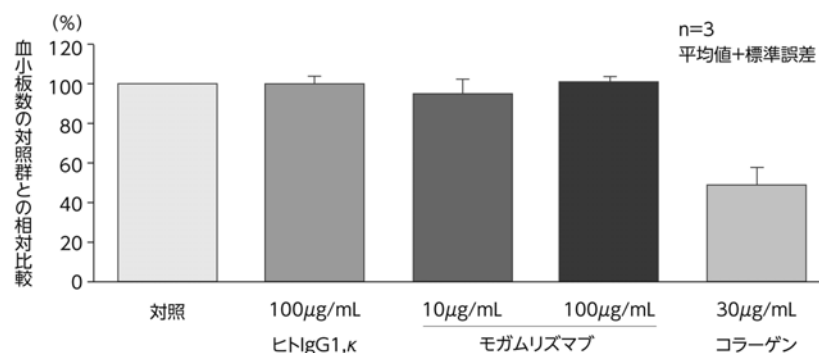


2) ヒト血小板凝集能に対する影響 (*in vitro*)⁵³⁾

モガムリズマブ (100 μ g/mL) は、ヒト多血小板血漿におけるアデノシン二リン酸との併用により得られた TARC 誘発の血小板凝集反応に対して、影響を及ぼさなかった。

3) ヒト全血中での血小板数に対する影響 (*in vitro*)⁵⁴⁾

モガムリズマブ (10 及び 100 μ g/mL) をヒト全血に添加し、37 $^{\circ}$ C で 1 日間インキュベーションした。その結果、モガムリズマブは血小板数に対して影響を及ぼさなかった。



ヒトIgG1,κ : negative control
 コラーゲン : positive control (コラーゲンは血小板凝集作用を有する)

(3) 安全性薬理試験⁵⁵⁾ :

1) 循環器系及び呼吸器系に及ぼす影響 (カニクイザル)

雌雄のカニクイザルに、モガムリズマブを単回静脈内投与した毒性試験 (投与量 : 0.01、0.5、4、20 及び 100mg/kg)、4 週間反復静脈内投与した毒性試験 (投与量 : 0.05、1.2 及び 40mg/kg/週) 及び 13 週間反復静脈内投与した毒性試験 (投与量 : 2.5、10 及び 40mg/kg/週) において、一般状態観察、血圧 (反復のみ)、平均動脈圧 (4 週間のみ)、心拍数 (反復のみ)、心電図 (反復のみ)、体温 (反復のみ) 及び血液生化学的検査における二酸化炭素濃度 (単回及び 4 週間のみ) の各検査項目を評価した結果、循環器系及び呼吸器系への影響を示唆する変化は認められなかった。

2) 腎臓系に及ぼす影響 (カニクイザル)

雌雄のカニクイザルに、モガムリズマブを単回静脈内投与した毒性試験 (投与量 : 0.01、0.5、4、20 及び 100mg/kg)、4 週間反復静脈内投与した毒性試験 (投与量 : 0.05、1.2 及び 40mg/kg/週) 及び 13 週間反復静脈内投与した毒性試験 (投与量 : 2.5、10 及び 40mg/kg/週) において、血液生化学的検査における尿素窒素、クレアチニン及び電解質並びに尿検査 (反復のみ) の各検査項目を評価した結果、腎臓系への影響を示唆する変化は認められなかった。

3) 中枢神経系に及ぼす影響 (カニクイザル)

雌雄のカニクイザルに、モガムリズマブを単回静脈内投与した毒性試験 (投与量 : 0.01、0.5、4、20 及び 100mg/kg)、4 週間反復静脈内投与した毒性試験 (投与量 : 0.05、1.2 及び 40mg/kg/週) 及び 13 週間反復静脈内投与した毒性試験 (投与量 : 2.5、10 及び 40mg/kg/週) において、一般症状観察、神経行動学的評価 (4 週間のみ) 及び電気生理学的検査 (4 週間のみ) の各検査項目を評価した結果、中枢神経系への影響を示唆する変化は認められなかった。

(4) その他の薬理試験 :

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験 (カニクイザル)⁵⁶⁾ :

雌雄のカニクイザルに、モガムリズマブ 0.01、0.5、4、20 及び 100mg/kg を単回静脈内投与したところ、全群で死亡発現を含む毒性は認められず、概略の致死量は 100mg/kg を超えるものと考えられた。

(2) 反復投与毒性試験 (カニクイザル)⁵⁶⁾ :

雌雄のカニクイザルに、モガムリズマブ 0.05、1.2 及び 40mg/kg を週 1 回の頻度で 4 週間並びに 2.5、10 及び 40mg/kg を週 1 回の頻度で 13 週間反復静脈内投与したところ、いずれの試験も約 3 ヶ月間の休薬期間を含む試験期間中に死亡発現を含む毒性は認められず、無毒性量は 40mg/kg/週と考えられた。

(3) 生殖発生毒性試験（カニクイザル）³⁸⁾：

胚・胎児発生に対する影響

妊娠カニクイザルに、モガムリズマブ 40mg/kg を週 1 回の頻度で妊娠 20 日から妊娠 139 日まで計 18 回静脈内投与し、妊娠 140 日に帝王切開を行い、胎児の検査を行った。その結果、母動物及び胎児ともに毒性は認められず、母動物の一般毒性学的影響及び生殖に及ぼす影響並びに次世代の発生に及ぼす影響に関する無毒性量は、いずれも 40mg/kg/週と考えられた。なお、帝王切開で摘出された胎児の血漿中モガムリズマブ濃度は、同時点の母動物の 0.6 倍の濃度であった。

(4) その他の特殊毒性⁵⁷⁾：

1) 遺伝毒性、がん原性

モガムリズマブはヒト化モノクローナル抗体であり、一般的に遺伝毒性を惹起する懸念は低いと考えられる。また、モガムリズマブは、がん原性試験に汎用されるマウス及びラットの末梢血リンパ球への特異的結合性を示さない。以上のことから、「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」（医薬審第 326 号、平成 12 年 2 月 22 日）に基づき、遺伝毒性試験とがん原性試験は実施していない。

2) 局所刺激性（カニクイザル）

カニクイザルを用いたモガムリズマブの単回静脈内投与毒性試験、反復静脈内投与毒性試験及び胚・胎児発生に関する試験において、一般状態観察又は病理学的検査で投与部位を評価した結果、局所刺激性を示唆する変化は認められなかった。

3) 抗原性（カニクイザル）

カニクイザルを用いたモガムリズマブの単回静脈内投与毒性試験、反復静脈内投与毒性試験及び胚・胎児発生に関する試験において、一部の試験で抗モガムリズマブ抗体が血漿中に検出された。

また、雄性カニクイザルにモガムリズマブ 0.0000725～1mg/kg を単回静脈内投与したところ、各投与群の 3 例中 1～3 例で抗モガムリズマブ抗体が血漿中に検出された。なお、抗モガムリズマブ抗体を産生した個体で、抗モガムリズマブ抗体の影響と考えられる毒性学的変化は認められなかった。

4) 組織交差反応性（*in vitro*）

ヒトの新鮮凍結正常組織に対するビオチン標識モガムリズマブの組織交差反応性を免疫組織化学染色法で評価したところ、血液塗抹標本、結腸、食道、胃、肝臓、リンパ節、副甲状腺、脾臓及び扁桃に存在する一部の単核球（リンパ球）の細胞膜及び細胞質、脾臓の単核球（リンパ球）の細胞膜並びに胎盤のマクロファージの細胞質に、モガムリズマブに特異的な染色が認められた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

有効成分：劇薬

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：36 箇月

3. 貯法・保存条件

2～8℃に保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について：

該当しない

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）：

「VIII.11. 適用上の注意」の項参照

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り（日本語・英語）

(3) 調剤時の留意点について：

外箱開封後は遮光して保存すること。

5. 承認条件等

【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。

【希少疾病用医薬品について】

本剤は、希少疾病用医薬品として指定されている

- ・ CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫（平成 22 年 8 月 11 日付 薬食審査発 0811 第 3 号）
- ・ 末梢性 T 細胞リンパ腫 皮膚 T 細胞性リンパ腫（平成 25 年 3 月 15 日付 薬食審査発 0315 第 2 号）

【医薬品リスク管理計画について】

本剤の「医薬品リスク管理計画（RMP:Risk Management Plan）」は下記 URL に公表されている。

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ

「RMP 提出品目一覧」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html>

6.包装

1 バイアル

7.容器の材質

バイアル：無色透明のガラス

ゴ ム 栓：ブチルゴム製の栓をアルミニウム固定

キャップ：ポリプロピレン樹脂

8.同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：なし

9.国際誕生年月日

国内開発

2012年3月30日

10.製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2012年3月30日

承 認 番 号 ：22400AMX00660000

11.薬価基準収載年月日

薬価基準収載年月日：2012年5月29日

12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

項目	年月日	内容
効能又は効果	2014年 3月 17日	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
効能又は効果	2014年 12月 18日	CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫 →冒頭の「再発又は難治性の」を削除
用法及び用量		[CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫] 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。 →下線部を追記
効能又は効果	2018年 8月 21日	再発又は難治性の皮膚 T 細胞性リンパ腫 →「CCR4 陽性の」を削除
用法及び用量		[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、 <u>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。</u> →下線部を追記

13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

・再発又は難治性の CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫	10年（希少疾病用医薬品） 2012年 3月 30日～2022年 3月 29日
・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	10年（希少疾病用医薬品） 2014年 3月 17日～2024年 3月 16日
・CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫（併用療法）	10年（希少疾病用医薬品） 2014年 12月 18日～2022年 3月 29日 *：「再発又は難治性の CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」からの残余期間

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16.各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
ポテリジオ® 点滴静注 20mg	121494901	4291422A1021	622149401

17.保険給付上の注意

該当しない

X I. 文献

- | 1.引用文献 | 文献請求 No |
|--|-----------|
| 1) Bonecchi R, et al. J Exp Med. 1998; 187: 129-134(PMID:9419219) | [020-769] |
| 2) Iellem A, et al. J Exp Med. 2001; 194: 847-853(PMID:11560999) | [020-770] |
| 3) Ishida T, et al. Clin Cancer Res. 2004; 10: 5494-5500(PMID:15328188) | [022-138] |
| 4) Ishida T, et al. Clin Cancer Res. 2003; 9: 3625-3634(PMID:14506150) | [020-771] |
| 5) Shinkawa T, et al. J Biol Chem. 2003; 31: 3466-3473(PMID:12427744) | [020-939] |
| 6) Ishida T, et al. J Clin Oncol. 2012; 30: 837-842(PMID:22312108) | [020-773] |
| 7) 社内資料：CCR4 陽性の再発・再燃 ATL 国内第Ⅱ相臨床試験（2012年3月30日承認、CTD2.7.6.4） | |
| 8) 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（2014年3月17日承認、CTD2.7.6.1） | |
| 9) 社内資料：CCR4 陽性の再発・再燃 PTCL・CTCL 国内第Ⅱ相臨床試験（2014年3月17日承認、CTD2.7.6.2） | |
| 10) Ogura M, et al. J Clin Oncol. 2014; 32: 1157-1163(PMID:24616310) | [024-676] |
| 11) 社内資料：再発・難治性 CTCL 国際共同第Ⅲ相臨床試験（2018年8月21日承認、CTD2.7.6.1） | |
| 12) Tsukasaki K, et al. J Clin Oncol. 2007; 25: 5458-5464(PMID:17968021) | [020-772] |
| 13) 社内資料：再発・難治性 CTCL 国際共同第Ⅲ相臨床試験（QT/QTe 間隔に対する影響）（*） | |
| 14) Yamamoto K, et al. J Clin Oncol. 2010; 28: 1591-1598(PMID:20177026) | [020-575] |
| 15) 社内資料：国内第Ⅰ相臨床試験（2012年3月30日承認、CTD2.7.6.2.1） | |
| 16) 社内資料：臨床的有効性（*） | |
| 17) Chren MM, et al. J Invest Dermatol. 1996; 107: 707-713(PMID:8875954) | [029-331] |
| 18) Webster K, et al. Health and Qual Life Outcomes. 2003; 1: 79(PMID:14678568) | [029-332] |
| 19) Shaw JW, et al. Med Care. 2005; 43: 203-220(PMID:15725977) | [029-333] |
| 20) Cheson BD, et al. J Clin Oncol. 1999; 17: 1244-1253(PMID:10561185) | [029-334] |
| 21) Cheson BD, et al. Blood. 1996; 87: 4990-4997(PMID:8652811) | [020-970] |
| 22) JCOG-LSG リンパ腫・骨髄腫臨床研究マニュアル作成委員会. JCOG-LSG リンパ腫・骨髄腫臨床研究マニュアル第1版. 財団法人長寿科学振興財団. 2003; 68 | |
| 23) Duvic M, et al. J Clin Oncol. 2001; 19: 2456-2471(PMID:11331325) | [020-971] |
| 24) Tsukasaki K, et al. J Clin Oncol. 2009; 27: 453-459(PMID:19064971) | [020-963] |
| 25) 社内資料：薬理試験（CCR4 発現レベルと ADCC 活性[in vitro]）（2012年3月30日承認、CTD2.6.2.2.1） | |
| 26) Ishii T, et al. Clin Cancer Res. 2010; 16: 1520-1531(PMID:20160057) | [020-660] |
| 27) 社内資料：薬理試験（抗体依存性細胞傷害[ADCC]試験）（2012年3月30日承認、CTD2.6.2.2.4） | |

- 28) 社内資料：薬理試験（TARC の CCR4 に対する結合への影響[in vitro]）
（2012 年 3 月 30 日承認、CTD2.6.2.2.6）
- 29) 社内資料：薬理試験（MDC の CCR4 に対する結合への影響[in vitro]）
（2014 年 3 月 17 日承認、CTD2.6.2.2.2）
- 30) 社内資料：薬理試験（ヒト T 細胞由来腫瘍細胞株に対する CDC 活性[in vitro]）
（2012 年 3 月 30 日承認、CTD2.6.2.2.8）
- 31) 社内資料：薬理試験（末梢血 CCR4 陽性細胞に対する影響[カニクイザル]）
（2012 年 3 月 30 日承認、CTD2.6.2.2.11）
- 32) 社内資料：薬理試験（抗腫瘍効果試験）（2012 年 3 月 30 日承認、
CTD2.6.2.2.12）
- 33) 社内資料：国内第 I 相臨床試験の薬物動態（2012 年 3 月 30 日承認、
CTD2.7.2.2.3.1）
- 34) 社内資料：再発・難治性 CTCL 国際共同第Ⅲ相臨床試験の薬物動態（*）
- 35) Mahmood I, Worobec A. Therapeutic monoclonal antibodies. In: Mahmood I, editor. Clinical pharmacology of therapeutic proteins. 1st ed. Maryland: Pine House Publishers; 2006;357-411.
- 36) Roskos LK, et al. Drug Dev Res. 2004; 61: 108-120 [020-875]
- 37) 社内資料：母集団薬物動態解析（*）
- 38) 社内資料：毒性試験（生殖発生毒性）（2012 年 3 月 30 日承認、CTD2.6.6.6）
- 39) 社内資料：薬物動態試験（分布：カニクイザル組織分布試験）（2012 年 3 月 30 日承認、CTD2.6.4.4.1）
- 40) Azukizawa H, et al. Eur J Immunol. 2005; 35: 1722-1730(PMID: 15909306) [022-606]
- 41) Ozeki T, et al. Hum Mol Genet. 2011; 20: 1034-1041(PMID:21149285) [022-605]
- 42) Tohyama M, Hashimoto K. J Dermatol. 2011; 38: 222-228(PMID: 21342223) [022-607]
- 43) Coiffier B, et al. J Clin Oncol. 2008; 26: 2767-2778(PMID:18509186) [020-876]
- 44) 社内資料：抗モガムリズマブ抗体の生成（2012 年 3 月 30 日承認、
CTD2.7.2.4.1）
- 45) Pentšuk N, et al. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2009; 86: 328-344(PMID:19626656) [020-877]
- 46) 社内資料：海外第 I 相臨床試験
- 47) Sato T, et al. N Engl J Med. 2018; 378: 529-538(PMID:29414279) [028-951]
- 48) Fuji S, et al. J Clin Oncol. 2016; 34: 3426-3433(PMID:27507878) [027-759]
- 49) Inoue Y, et al. Bone Marrow Transplant. 2016; 51: 725-727(PMID: 26691420) [027-083]
- 50) Sugio T, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2016; 22: 1608-1614(PMID:27220263) [027-590]
- 51) Iyama S, et al. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2017; 17: 23-30.e2(PMID:27727135) [027-904]
- 52) 社内資料：薬理試験（ヒト血小板に対する結合性[in vitro]）（2012 年 3 月 30 日承認、CTD2.6.2.3.1.1）

- 53) 社内資料：薬理試験（ヒト血小板凝集能に対する影響[in vitro]）（2012年3月30日承認、CTD2.6.2.3.1.3）
- 54) 社内資料：薬理試験（ヒト全血中での血小板数に対する影響[in vitro]）（2012年3月30日承認、CTD2.6.2.3.1.4）
- 55) 社内資料：薬理試験（安全性薬理）（2012年3月30日承認、CTD2.6.3.4）
- 56) 社内資料：毒性試験（一般毒性）（2012年3月30日承認、CTD2.6.6.1.6.3）
- 57) 社内資料：毒性試験（その他の特殊毒性）（2012年3月30日承認、CTD2.6.6）

*：CTD 非公開

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

海外における臨床支援情報

(1) 主な外国での発売状況：

モガムリズマブは、米国、欧州（EU）で承認されている（2020年8月現在）。
なお、本邦における承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

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
- 再発又は難治性の皮膚 T 細胞性リンパ腫

用法及び用量

< CCR4 陽性の ATL >

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 PTCL >

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 CTCL >

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。

以下に、米国での効能又は効果、用法及び用量を示す。

米国での効能又は効果、用法及び用量

米国添付文書（POTELIGEO®：2018年8月）	
効能又は効果	1 INDICATIONS AND USAGE POTELIGEO is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory mycosis fungoides (MF) or Sézary syndrome (SS) after at least one prior systemic therapy.

米国添付文書（POTELIGEO®：2018年8月）	
用法及び用量	<p>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION</p> <p>2.1 Recommended Dosage</p> <p>The recommended dose of POTELIGEO is 1 mg/kg administered as an intravenous infusion over at least 60 minutes. Administer on days 1, 8, 15, and 22 of the first 28-day cycle, then on days 1 and 15 of each subsequent 28-day cycle until disease progression or unacceptable toxicity. Administer POTELIGEO within 2 days of the scheduled dose. If a dose is missed, administer the next dose as soon as possible and resume dosing schedule.</p> <p>Do not administer POTELIGEO subcutaneously or by rapid intravenous administration.</p> <p><u>Recommended Premedications</u></p> <p>Administer premedication with diphenhydramine and acetaminophen for the first POTELIGEO infusion.</p> <p>2.2 Dose Modifications for Toxicity</p> <p><u>Dermatologic Toxicity</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Permanently discontinue POTELIGEO for life-threatening (Grade 4) rash or for any Stevens-Johnson syndrome (SJS) or toxic epidermal necrolysis (TEN) [see <i>Warnings and Precautions (5.1)</i>]. If SJS or TEN is suspected, stop POTELIGEO and do not resume unless SJS or TEN has been excluded and the cutaneous reaction has resolved to Grade 1 or less. • If moderate or severe (Grades 2 or 3) rash occurs, interrupt POTELIGEO and administer at least 2 weeks of topical corticosteroids. If rash improves to Grade 1 or less, POTELIGEO may be resumed [see <i>Warnings and Precautions (5.1)</i>]. • If mild (Grade 1) rash occurs, consider topical corticosteroids. <p><u>Infusion Reactions</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Permanently discontinue POTELIGEO for a life-threatening (Grade 4) infusion reaction [see <i>Warnings and Precautions (5.2)</i>]. • Temporarily interrupt the infusion of POTELIGEO for mild to severe (Grades 1 to 3) infusion reactions and treat symptoms. Reduce the infusion rate by at least 50% when restarting the infusion after symptoms resolve. If reaction recurs and is unmanageable, discontinue infusion. [see <i>Warnings and Precautions (5.2)</i>]. • If an infusion reaction occurs, administer premedication (such as diphenhydramine and acetaminophen) for subsequent POTELIGEO infusions.

米国添付文書（POTELIGEO®：2018年8月）の詳細は下記を参照のこと

<https://www.poteligeohcp.com/assets/files/full-prescribing-information.pdf>

SmPC（POTELIGEO®：2019年10月）の詳細は下記を参照のこと

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/11174>

（いずれも2020年8月19日アクセス）

(2) 海外における臨床支援情報：

(1) 妊婦に対する海外情報

本邦における添付文書「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、米国添付文書とは異なる。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。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。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト IgG は母乳中に移行することが知られている

出典	記載内容
<p>米国の添付文書 (2018年8月)</p>	<p>8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> There are no available data on POTELIGEO use in pregnant women to inform a drug-associated risk of major birth defects and miscarriage. In an animal reproduction study, administration of mogamulizumab-kpkc to pregnant cynomolgus monkeys from the start of organogenesis through delivery did not show a potential for adverse developmental outcomes at maternal systemic exposures 27 times the exposure in patients at the recommended dose, based on AUC (<i>see Data</i>).</p> <p>In general, IgG molecules are known to cross the placental barrier and in the monkey reproduction study mogamulizumab-kpkc was detected in fetal plasma. Therefore, POTELIGEO has the potential to be transmitted from the mother to the developing fetus. POTELIGEO is not recommended during pregnancy or in women of childbearing potential not using contraception.</p> <p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risks of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies are 2-4% and 15-20%, respectively.</p> <p><u>Data</u> <i>Animal Data</i> The effects of mogamulizumab-kpkc on embryo-fetal development were evaluated in 12 pregnant cynomolgus monkeys that received mogamulizumab-kpkc once weekly by intravenous administration from the start of organogenesis through delivery at an exposure level 27 times higher than the clinical dose. Mogamulizumab-kpkc administration did not show a potential for embryo-fetal lethality, teratogenicity, or fetal growth retardation and did not result in spontaneous abortion or increased fetal death. In surviving fetuses (10 of 12 compared with 11 of 12 in the control group) of cynomolgus monkeys treated with mogamulizumab-kpkc, a decrease in CCR4-expressing lymphocytes due to the pharmacological activity of mogamulizumab-kpkc was noted; there were no apparent mogamulizumab-kpkc-related external, visceral, or skeletal abnormalities.</p>

(2) 小児等に関する記載

本邦における添付文書「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2018年8月)	8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of POTELIGEO in pediatric patients have not been established.

XIII. 備考

その他の関連資料

■略号一覧・用語の定義

略号一覧

略号	略していない用語
ADCC	Antibody-dependent cellular cytotoxicity (抗体依存性細胞傷害 (作用))
AITL	Angioimmunoblastic T-cell lymphoma (血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫)
ALT	Alanine aminotransferase (アラニンアミノトランスフェラーゼ)
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)
CDC	Complement-dependent cytotoxicity (補体依存性細胞傷害 (作用))
CR	Complete response/Complete remission (完全寛解)
CRu	Uncertain complete response/Uncertain complete remission (不確定完全寛解)
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events (有害事象共通用語規準)
CTCL	Cutaneous T-cell lymphoma (皮膚 T 細胞性リンパ腫)
DLT	Dose-limiting toxicity (用量制限毒性)
FCM	Flow cytometry (フローサイトメトリー)
HBV	Hepatitis B Virus (B 型肝炎ウイルス)
HTLV-1	Human T-lymphotropic virus type 1 (ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型)
IgG	Immunoglobulin G (免疫グロブリン G)
IHC	Immunohistochemistry (免疫組織染色)
MDC	Macrophage-derived chemokine
MF	Mycosis fungoides (菌状息肉腫)
MTD	Maximum tolerated dose (最大耐量)
NE	Not evaluable (評価不能)
OS	Overall survival (全生存期間)
PBMC	Peripheral blood mononuclear cell (末梢血単核細胞)
PD	Progressive disease (病勢の進行)
PFS	Progression free survival (無増悪生存期間)
PR	Partial response/Partial remission (部分寛解)
PS	Performance status (一般状態)
PTCL	Peripheral T-cell lymphoma (末梢性 T 細胞リンパ腫)
PTCL-NOS	Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified (末梢性 T 細胞リンパ腫 - 非特定型)
PUVA	Psoralen with ultraviolet A (ソラレン長波長紫外線療法)
SAR	Seasonal allergic rhinitis (季節性アレルギー性鼻炎)
SCID	Severe combined immunodeficiency (重症複合免疫不全)
SD	Stable disease (安定した病状)
TARC	Thymus and activation-regulated chemokine
TLS	Tumor Lysis Syndrome (腫瘍崩壊症候群)

用語の定義

用語	定義
CCR4	CC chemokine receptor 4 (CC ケモカイン受容体 4)
mLSG15 療法	VCAP/AMP/VECP (+Ara-C/MTX/PSL) の多剤併用化学療法 VCAP (ビンクリスチン硫酸塩、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、プレドニゾロン)、AMP (ドキソルビシン塩酸塩、ラニムスチン、プレドニゾロン) 及び VECP (ビンデシン硫酸塩、エトポシド、カルボプラチン、プレドニゾロン) の他、Ara-C (シタラビン)、MTX (メトトレキサート) 及び PSL (プレドニゾロン) の髄腔内投与を含む療法
MedDRA/J	ICH 国際医薬用語集日本版
QTcB	Bazett 法で補正された QTc
QTcF	Fridericia 法で補正された QTc
Th2	IL-4、IL-5、IL-10、IL-13 等を産生し、主として液性免疫を司るとされるヘルパー T 細胞
Treg	制御性 T 細胞

協和キリン株式会社

POT0001JIA20I