

2019年2月6日

モガムリズマブ（遺伝子組換え）製剤の使用に係る指針について

日本皮膚科学会

皮膚リンパ腫治療安全性検討 Working Group

製剤について

モガムリズマブはCCケモカイン受容体4（CCR4）を標的とし、抗体依存性細胞傷害（ADCC）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。CCR4は皮膚T細胞性リンパ腫（CTCL）を含めた特定の造血器腫瘍に発現している。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（ATL）」を適応として承認を取得した。その後、初発のATL患者に対して、2014年12月に「CCR4陽性の成人T細胞白血病リンパ腫」へと適応が拡大された。

一方、末梢性T細胞リンパ腫（PTCL）およびCTCLについては、国内臨床試験（※）の結果に基づき、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」、「再発又は難治性のCCR4陽性の皮膚T細胞性リンパ腫」を適応として各承認を取得した。さらに、CTCLについては、国際共同第3相臨床試験（※※）であるモガムリズマブと対照薬ボリノスタットとのランダム化比較試験（試験名：MAVORIC）の結果に基づき、2018年8月に「再発又は難治性の皮膚T細胞性リンパ腫」を適応として一部変更承認を取得した。CTCLについては、本承認によりモガムリズマブ投与前の腫瘍細胞のCCR4陽性の確認が不要となるほか、用法が変更された。

※CTCL患者を対象とした国内臨床試験について

本試験では、再発又は再燃のCCR4陽性CTCL（8名）およびPTCL（29名）患者を対象に、モガムリズマブが1週間間隔で最大8回投与された¹⁾。主要評価項目は奏効率、副次評価項目は安全性、無増悪生存期間（PFS）および全生存期間（OS）であった。その結果、14%の完全奏効（CR）率を含む35%の奏効率（95% CI, 20% to 53%）が認められ、またモガムリズマブの安全性も忍容可能なものであった。

本試験でモガムリズマブが投与されたCTCLの組織型は、菌状息肉症（MF：7名）および原発性皮膚未分化型大細胞リンパ腫（cALCL：1名）で、両組織型で奏効（MF：2/7, cALCL：1/1）を示した¹⁾。

※※MAVORIC試験について

MAVORIC試験は多施設共同第3相非盲検ランダム化試験で、少なくとも1回の全身治療歴のあるMFおよびセザリー症候群（SS）患者を対象に、モガムリズマブとボリノスタットとの比較を行った²⁾。この試験は日本のほか、米国、欧州およびオーストラリアで実施され、計372例の患者が割り付けられた試験であった。その結果、モガムリズマブ群は対照（ボリノスタット）群と比較して統計学的に有意に主要評価項目であるPFSを改善したことが示され、またモガムリズマブの安全性も忍容可能なものであった²⁾。

効能・効果、用法・用量

効能・効果； 再発又は難治性の皮膚 T 細胞性リンパ腫

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

CCR4 陽性の確認が適応から除かれたことを受けて

MF、SS および cALCL では CCR4 陽性の頻度が高いと報告されているが³⁻⁶⁾、それ以外の組織型については CCR4 の発現の有無に関する報告は少なく、モガムリズマブ使用のエビデンスも限られている。

一方で、臨床現場では再発又は難治性の CTCL にモガムリズマブを使用する場合に、CCR4 陽性の確認が必須ではなくなったことで、これまでエビデンスの少ない組織型で安易に使われ、結果として臨床的効果が得られない危惧がある。

従って、再発又は難治性の CTCL にモガムリズマブの投与を検討する場合には、国内外で実施された臨床試験の結果および Q&A の内容等を十分に理解した上で、適用患者を慎重に選択する必要がある。

Q&A

Q. CCR4 検査は必要か。

A. MF、SS および cALCL は必須ではないと考えるが、それ以外の組織型では、CCR4 発現の有無に関する報告が少ないことを十分に考慮し、可能であれば検査することが推奨される。

Q. CCR4 発現量とモガムリズマブの有効性に相関は認められるか。

A. MAVORIC 試験において、CCR4 陽性が評価可能であった 290 名のうち、CCR4 陽性（CCR4 陽性細胞が 10%以上）は 280 名（96.6%）、CCR4 陰性は 10 名（3.4%）であった。CCR4 発現量の中央値は 80%（1-100%）で、CCR4 発現量に基づき解析を行ったところ、奏効した患者の割合に明らかな差はなかった²⁾。しかし陰性例の数が少ないために結論を出すのは時期尚早だと考える。

Q. 組織型によってモガムリズマブの有効性に差はあるか？

A. MAVORIC 試験において、PFS の部分集団解析において層別割付けに用いた組織型の PFS 中央値は MF で 5.40 か月（95%CI：3.97～7.57 か月）、SS で 13.30 か月（95%CI：7.70～17.07 か月）であった。また、奏効率は MF で 21%（22/105）、SS で 37%（30/81）であった。MF および SS 以外の組織型は本試験に組み込まれていない²⁾。また、国内臨床試験では、モガムリズマブが投与された MF 患者 7 名のうち 2 名、cALCL 患者 1 名中 1 名に、奏効が認められた¹⁾。

Q. 皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫、原発性皮膚 $\gamma\delta$ T 細胞リンパ腫または原発性皮膚 CD8 陽性急速進行性表皮向性細胞傷害性 T 細胞リンパ腫などの、極めて稀な組織型に対してモガムリズマブは使用できるか。

A. これらの組織型にモガムリズマブが投与されたエビデンスは少ないため、有害事象について十分な注意が必要である。加えて有効性の観点からも、モガムリズマブ以外の治療法も検討するべきである。これらの病型において、CCR4 発現量と臨床効果に関するデータは無い。

その他

2018 年 8 月の CTCL 一部変更承認では、全例調査は承認条件として付されていない。2014 年 4 月から実施されている PTCL/CTCL 患者を対象とした使用成績調査が一部変更承認後も継続して実施されている。

製剤の使用に際しては、協和発酵キリン株式会社より「ポテリジオ[®]適正使用ガイド」が公表されている。

文献

- 1) Ogura M, et al. Multicenter phase II study of mogamulizumab (KW-0761), a defucosylated anti-cc chemokine receptor 4 antibody, in patients with relapsed peripheral T-cell lymphoma and cutaneous T-cell lymphoma. J Clin Oncol 2014, 32:1157-1163
- 2) Kim YH, et al. Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. Lancet Oncol 2018, 19:1192-1204.
- 3) Ferenczi K, et al. Increased CCR4 expression in cutaneous T cell lymphoma. J Invest Dermatol 2002, 119:1405-1410
- 4) Ishida T, et al. CXC chemokine receptor 3 and CC chemokine receptor 4 expression in T-cell and NK-cell lymphomas with special reference to clinicopathological significance for peripheral T-cell lymphoma, unspecified. Clin Cancer Res 2004, 10:5494-5500
- 5) Yagi H, et al. Chemokine receptor expression in cutaneous T cell and NK/T-cell lymphomas: immunohistochemical staining and in vitro chemotactic assay. Am J Surg Pathol 2006, 30:1111-1119
- 6) Yamaguchi T, et al. Expression of chemokines and chemokine receptors in cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders. Br J Dermatol 2006, 154:904-909