

2021年3月5日

デニロイキン ジフチトクスの使用に係る指針

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

デニロイキン ジフチトクスはジフテリア毒素と IL-2 からなる遺伝子組換え融合タンパク質である。作用機序としては、デニロイキン ジフチトクスが IL-2 受容体に結合し、細胞内に取り込まれ、切り離されたジフテリア毒素により、タンパク質合成を阻害することで、細胞死を誘導する。本邦では、国内第一相・第二相臨床試験（※）の結果に基づき 2021 年 3 月に「再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）」「再発又は難治性の皮膚 T 細胞性リンパ腫（CTCL）」の適応として承認取得予定である。

※再発又は難治性の CTCL/PTCL 患者を対象とした国内第二相臨床試験について

本試験では、再発又は難治性の PTCL（17 例）及び CTCL（19 例）患者 36 例（節外性 NK/T 細胞リンパ腫、鼻型 1 例を除外）を対象に、デニロイキン ジフチトクスを 3 週間で 1 サイクルとして、各サイクルの 1-5 日目に連日 9µg/kg を 60 分かけて最大 8 サイクルまで点滴静脈内投与した。主要評価項目は全奏効率、副次評価項目は、無増悪生存期間（PFS）、奏効持続期間（DOR）、奏効までの期間（TTR）、完全奏効率（CR 率）、全生存期間（OS）であった。結果、全奏効率は 36.1%であった。疾患別の全奏効率は PTCL で 41.2%、CTCL で 31.6%であり、PTCL では 1 例の CR が認められた。

本試験でデニロイキン ジフチトクスが投与された CTCL 19 例の病型の内訳は、菌状息肉症（MF）12 例（63.2%）、セザリー症候群（SS）、原発性皮膚 CD30 陽性 T 細胞リンパ増殖症が各 2 例（10.5%）、原発性皮膚 γδT 細胞リンパ腫、原発性皮膚 CD8 陽性進行性表皮向性細胞傷害性 T 細胞リンパ腫、その他分類不能な CTCL が各 1 例（5.3%）であり、奏効率は MF 41.7%（5/12 例）、SS 0%（0/2 例）原発性皮膚 CD30 陽性 T 細胞リンパ増殖症 50.0%（1/2 例）であった。

安全性として、重篤な副作用は 13 例（35.1%）に認められ、主なものは ALT 増加、AST 増加が各 5 例（13.5%）、毛細血管漏出症候群（CLS）4 例（10.8%）、発熱、リンパ球減少症が各 2 例（5.4%）であった。投与中止に至った副作用は 7 例（18.9%）に認められ、主なものは疲労 2 例（5.4%）であった。死亡に至った副作用として、MF 1 例で横紋筋融解症が報告された。

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、再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫

用法・用量：通常、成人に 1 日 1 回、デニロイキン ジフチトクスとして 9 µg/kg を 5 日間連続で静

注した後、16 日間休薬する。この 3 週間を 1 サイクルとし、最大 8 サイクル投与を繰り返す。

デニロイキン ジフチトクスによる毛細血管漏出症候群（CLS）に関して

発現時期）第 1 サイクルで出現した 3 例中 2 例は中止され、1 例は延期の上再投与が行われたが、その後発現はみられなかった。第 2 サイクルで出現した症例は 1 例で、継続して投与され 3 サイクル目でも再発現したが、8 サイクル投与を完遂された。第 3 サイクル以降に初めて出現した症例はなかった。

対応）CLS 発現後に横紋筋融解症を発現し死亡に至った例が報告されている。本剤の投与開始前には血清アルブミン値および血清クレアチンキナーゼ値の測定を行い、投与期間中も定期的に血清アルブミン値、血清クレアチンキナーゼ値、血圧、体重の測定を行うなど、患者の状態を十分に観察する必要がある。また、低血圧、浮腫、低アルブミン血症、血清クレアチンキナーゼ値の著明な上昇、体重増加、肺水腫、胸水、腹水、血液濃縮等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う必要がある。

従って、再発又は難治性の CTCL にデニロイキン ジフチトクスの投与を検討する場合には、実施された臨床試験の結果および製剤の使用に関する「適正使用ガイド」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。「適正使用ガイド」を参考に必要十分な検査を実施するとともに、適応症例には躊躇なくアルブミン製剤の使用や投与延期などの判断を行う。

特に血清アルブミンにおける対処法として、

- ・3.0g/dL 未満では投与を延期する。
- ・各サイクルの第 2～5 日目の投与開始前に 2g/dL 未満の場合、3g/dL 以上に回復するまで休薬する。

低アルブミン血症への対処方法として、

- ・サイクル第 1 日目と比較して 0.5g/dL 以上の低下がみられた場合治験薬の休薬およびアルブミン製剤の投与を検討する。
- ・血清アルブミン値が 3.0g/dL 未満の場合、治験薬を休薬し、アルブミン製剤の投与を検討する。
- ・血清アルブミン値が 2.5g/dL 未満の場合、治験薬を休薬し、アルブミン製剤の投与を積極的に検討する。

Q&A

Q. CD25 発現量とデニロイキン ジフチトクスの有効性に相関は認められるか。CD25 検査の必要性はあるか。

A. 国内第二相臨床試験において CD25 陽性細胞率別の ORR は <20% で 25.0% (3/12 例)、 $\geq 20\%$ で 41.7% (10/24 例) であった。CTCL においては、<20% で 16.7% (1/6 例)、 $\geq 20\%$ で 38.5% (5/13 例) であり、CD25 $\geq 20\%$ 群において高い傾向は示された。CD25 陽性例の方が効果が高いと考えられるので、CD25 染色は可能であれば施行したほうが望ましい、

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デニロイキン ジフチトクスは使用できるか。

A. これらの組織型にデニロイキン ジフチトクスが投与された症例は少ないため、有害事象について十分な注意が必要である。奏効率は原発性皮膚 CD30 陽性 T 細胞リンパ増殖症 50% (1/2 例)、原発性皮膚 $\gamma\delta$ T 細胞リンパ腫、原発性皮膚 CD8 陽性進行性表皮向性細胞傷害性 T 細胞リンパ腫ではそれぞれ 0% (0/1 例) であった。有効性についてもデータが少ないことから、本剤を使用する前に、他に使用できる治療法がないか十分検討する必要がある。

その他

本邦では、第 3 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 (2010 年 4 月) において、本薬について医療上の必要性に係る基準に該当すると判断され、同年 5 月に厚生労働省から本薬の再発又は難治性の CTCL に対する開発が要請されたことに伴い開発された。

製剤の使用に際しては、エーザイ株式会社より「レミトロ[®]適正使用ガイド」が公表予定である。

文献

- 1) A B Lentsch. Mechanisms of leukocyte-mediated tissue injury induced by interleukin-2. Cancer Immunol Immunother . 1999 Jan;47(5):243-8.
- 2) Naveen Pemmaraju, et al. Tagraxofusp in Blastic Plasmacytoid Dendritic-Cell Neoplasm. N Engl J Med . 2019 Apr 25;380(17):1628-1637.