

抗悪性腫瘍剤／ヒト化抗CD52モノクローナル抗体

薬価基準収載

マブキャンパス[®]点滴静注30mg

MabCampath[®]

アレムツズマブ(遺伝子組換え)製剤

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品*

*注意—医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

- 1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療又は造血幹細胞移植に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ投与すること。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説明し、同意を得てから投与すること。
- 1.2 本剤の投与により、低血圧、悪寒、発熱、呼吸困難、発疹、気管支痙攣等のinfusion reactionがあらわれ、死亡に至った症例も報告されている。本剤投与中は患者を注意深くモニタリングし、重度のinfusion reactionが認められた場合は直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[7.1、11.1.2参照]
- 1.3 本剤の投与により、末梢血リンパ球の減少があらわれ、治療終了後も持続することなど、免疫抑制作用により、細菌、ウイルス、真菌、寄生虫による感染症が生じる又は悪化する可能性がある。また、重篤な感染症により死亡に至った症例が報告されている。本剤投与に先立って感染症対策を講じるとともに、本剤投与中は患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。[8.2、8.3、9.1.5-9.1.7、11.1.3、11.1.9参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分又はマウスタンパク質由来製品に対する過敏症又はアナフィラキシーの既往歴のある患者
- 2.2 重篤な感染症を合併している患者
- 2.3 妊婦、妊娠している可能性のある女性[9.5参照]

特 徴

- 1 マブキャンパスは慢性リンパ性白血病細胞やリンパ球の細胞表面上に発現する糖たん白質CD52抗原を標的とするヒト化IgG1モノクローナル抗体です¹⁾。
- 2 免疫細胞上のCD52抗原に結合し、抗体依存性細胞傷害作用 (ADCC) 及び補体依存性細胞傷害作用 (CDC) を介して細胞溶解を引き起こしました¹⁻³⁾ (*in vitro*)。
- 3 再発又は難治性の慢性リンパ性白血病患者に対して、単剤での有効性・安全性が審査され承認されました。(3～7頁⁴⁻⁶⁾)
- 4 同種造血幹細胞移植患者に対する前治療として、単剤での有効性・安全性が審査され承認されました*。(8～11頁⁷⁻⁹⁾)
- 5 重大な副作用として、血球減少、Infusion reaction、感染症、免疫障害、腫瘍崩壊症候群、心障害、出血、進行性多巣性白質脳症 (PML)、B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎、肝炎の増悪、頭頸部動脈解離が報告されています。
 主な副作用は、肺炎、食欲減退、頭痛、低血圧、嘔吐、悪心、下痢、口内炎、そう痒症、蕁麻疹、発疹、悪寒、発熱、疲労、倦怠感、体重減少、サイトメガロウイルス検査陽性、LDH増加でした。
 電子化された添付文書の副作用の項及び臨床成績の項の安全性の結果をご参照ください。

*: 臨床成績には承認用量よりも高用量が使用された症例が含まれます。

1) Hale C et al. Immunology 88 (2) : 183-190, 1996

2) Bindon CI et al. Eur J Immunol 18 (10) : 1507-1514, 1988

3) 社内資料：薬効薬理試験

4) 国内第I相臨床試験 (CAMCLL07709試験) (承認時評価資料)

5) 海外第II相臨床試験 (CAM211試験) (承認時評価資料)

6) 海外第II相臨床試験 (CAM213試験) (承認時評価資料)

7) 国内医師主導第I/II相臨床試験 (HE0402試験) (承認時評価資料)

8) Kanda Y et al. Am J Hematol 88 (4) : 294-300, 2013

9) 国内医師主導第I/II相臨床試験 (HE0403試験) (承認時評価資料)

効能又は効果 …… ○再発又は難治性の慢性リンパ性白血病
 ○同種造血幹細胞移植の前治療

用法及び用量 …… 〈再発又は難治性の慢性リンパ性白血病〉

通常、成人にはアテムツズマブ (遺伝子組換え) として1日1回3mgの連日点滴静注から開始し、1日1回10mgを連日点滴静注した後、1日1回30mgを週3回隔日に点滴静注する。ただし、投与開始から12週間までの投与とする。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈同種造血幹細胞移植の前治療〉

通常、成人にはアテムツズマブ (遺伝子組換え) として1日1回0.16mg/kgを6日間点滴静注する。

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等はDI頁をご参照ください。

承認時に評価されたデータを掲載していますが、医師主導第I/II相臨床試験のため一部国内の承認内容と異なる成績が含まれています。[HE0402試験及びHE0403試験]

再発又は難治性の慢性リンパ性白血病

臨床成績

国内第I相臨床試験：CAMCLL07709試験

試験概要

マブキャンパス単独投与時における 安全性と有効性を検討した多施設共同非盲検非対照試験

目的及び対象：再発又は難治性の慢性リンパ性白血病患者* 6例を対象に、安全性、有効性、薬物動態を検討する。

* 過去に受けた慢性リンパ性白血病に対する治療レジメン数が1~3レジメン

方 法：マブキャンパスを1日1回3mgの連日点滴静注から開始し、1日1回10mgを連日点滴静注した後、1日1回30mgを週3回隔日に点滴静注する*。

* 投与期間は用量漸増期間を含めて最長12週間とした。

評価項目：主要評価項目-安全性、副次評価項目-有効性、薬物動態

安全性

(主要評価項目)

安全性評価対象症例6例中6例(100%)に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症6例(100%)、貧血、血小板減少症 各5例(各83.3%)、悪心、嘔吐、発熱、サイトメガロウイルス検査陽性 各4例(各66.7%)であった。

Grade 3以上の副作用は好中球減少症6例、血小板減少症3例、貧血2例、サイトメガロウイルス感染、肺結核、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、白血球減少症、リンパ球減少症、高ビリルビン血症、疲労 各1例であった。

重篤な副作用は3例(肺結核、サイトメガロウイルス感染、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫 各1例)に認められ、死亡例は認められなかった。

投与中止に至った副作用は、自己免疫性溶血性貧血1例であった。

有効性

(副次評価項目)

【奏効率】

完全奏効(CR)は1/6例、部分奏効(PR)は1/6例であり、奏効率(CR+PR)は2/6例であった。

n=6	症例数
完全奏効(CR)	1/6
部分奏効(PR)	1/6
安定(SD)	3/6
病態進行(PD)	1/6
奏効率(CR+PR)	2/6

国内第I相臨床試験(CAMCLL07709試験)(承認時評価資料)

再発又は難治性の慢性リンパ性白血病

臨床成績

海外第Ⅱ相臨床試験：CAM211試験[海外データ]

試験概要

マブキャンパス単独投与時における
有効性と安全性を検討した多施設共同非盲検非対照試験

目的及び対象：フルダラビンリン酸エステルに抵抗性かつアルキル化剤による治療歴を有する慢性リンパ性白血病患者 93例を対象に、有効性、安全性を検討する。

方 法：マブキャンパスを1日1回3mgの連日点滴静注から開始し、1日1回10mgを連日点滴静注した後、1日1回30mgを週3回隔日に点滴静注する*。

* 投与期間は用量漸増期間を含めて最長12週間とした。

評価項目：主要評価項目-有効性(奏効率)、副次評価項目-有効性(無増悪生存期間、全生存期間など)、安全性

有効性

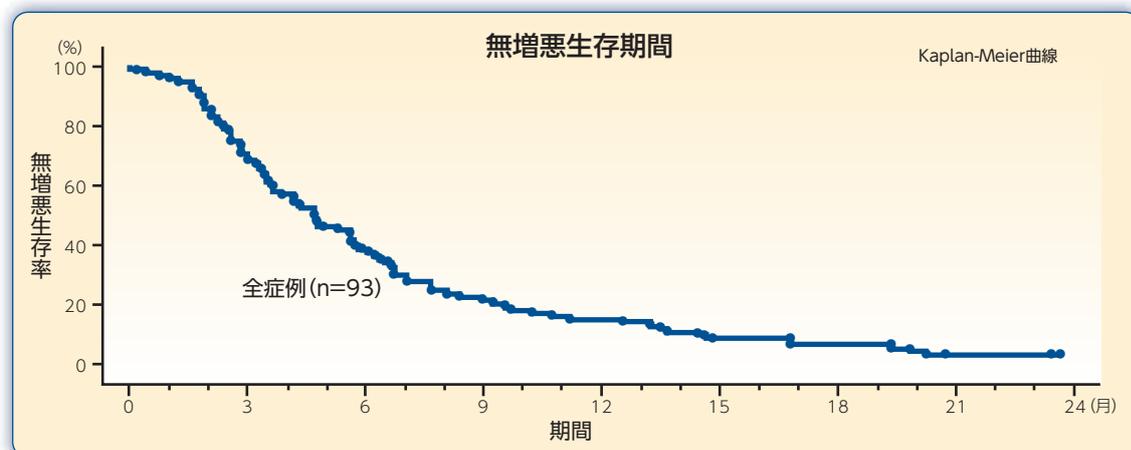
【奏効率】(主要評価項目)

CR率は2.2%(2/93例)、PR率は31.2%(29/93例)であり、奏効率(CR+PR)は33.3%(31/93例)であった。

n=93	症例数 (%)
CR	2 (2.2)
PR	29 (31.2)
SD	50 (53.8)
PD	8 (8.6)
評価不能 (NE)	4 (4.3)
奏効率 (CR+PR) [95%信頼区間]	31 (33.3) [23.9~43.9]

【無増悪生存期間】(副次評価項目)

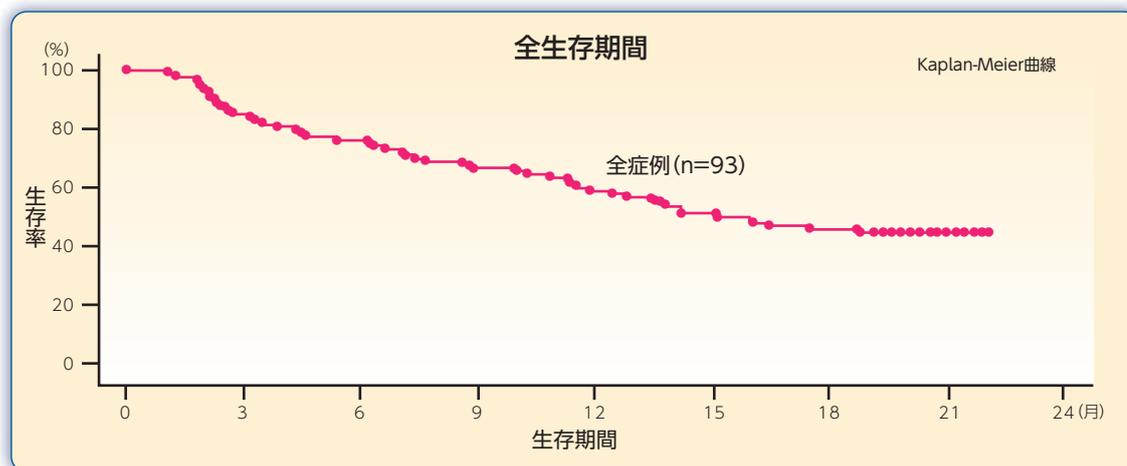
無増悪生存期間中央値[95%信頼区間]は、全症例(93例)で4.7ヵ月[3.7~5.8ヵ月]であった。



有効性

【全生存期間】(副次評価項目)

全生存期間中央値[95%信頼区間]は、全症例(93例)で16.0ヵ月[11.8～推定不能]であった。

安全性
(副次評価項目)

安全性評価対象症例93例中93例(100%)に副作用が認められた。主な副作用は、悪寒83例(89.2%)、発熱75例(80.6%)、悪心44例(47.3%)、嘔吐31例(33.3%)、蕁麻疹25例(26.9%)、発疹23例(24.7%)、疲労20例(21.5%)であった。

Grade 3以上の主な副作用(3例以上)は発熱12例、悪寒11例、肺炎8例、好中球減少症、呼吸困難 各7例、敗血症6例、貧血、血小板減少症、蕁麻疹 各4例、汎血球減少症、脱水、疲労 各3例であった。

重篤な有害事象は46例(5例以上は発熱27例、肺炎12例、敗血症11例、呼吸困難、顆粒球減少症 各9例、貧血、好中球減少性発熱 各7例、無力症、サイトメガロウイルス感染、血小板減少症 各6例、悪寒5例)に認められ、死亡例(投与期間中又は投与終了から30日以内)は9例(原疾患の進行3例、肺炎2例、敗血症伴う肺炎、敗血症、副鼻腔炎、肺塞栓症 各1例)に認められた。

投与中止に至った有害事象は25例(感染8例、血液毒性6例、傾眠、疲労又は発熱5例、Infusion Reaction 3例、死亡2例、治験薬との因果関係のない進行性免疫抑制1例)に認められた。

海外第II相臨床試験(CAM211試験)(承認時評価資料)

再発又は難治性の慢性リンパ性白血病

臨床成績

海外第Ⅱ相臨床試験：CAM213試験[海外データ]

試験概要

マブキャンパス単独投与時における
有効性と安全性を検討した多施設共同非盲検非対照試験

目的及び対象：プリンアナログによる治療歴を有する慢性リンパ性白血病患者 30例を対象に、有効性、安全性、薬物動態を検討する。
(有効性評価対象症例27例、安全性評価対象症例30例)

方 法：マブキャンパスを1日1回3mgの連日点滴静注から開始し、1日1回10mgを連日点滴静注した後、1日1回30mgを週3回隔日に点滴静注する*。
* 投与期間は用量漸増期間を含めて最長12週間とした。

評価項目：主要評価項目-有効性(奏効率)、副次評価項目-有効性(無増悪生存期間、全生存期間など)、安全性、薬物動態

有効性

【奏効率】(主要評価項目)

CR率は7.4%(2/27例)、PR率は25.9%(7/27例)であり、奏効率(CR+PR)は33.3%(9/27例)であった。

n=27	症例数(%)
CR	2(7.4)
PR	7(25.9)
SD	9(33.3)
PD	6(22.2)
NE	3(11.1)
奏効率(CR+PR) [95%信頼区間]	9(33.3) [16.5~54.0]

有効性

【無増悪生存期間】(副次評価項目)
無増悪生存期間中央値は未達であった。

【全生存期間】(副次評価項目)
全生存期間中央値は未達であった。

安全性

(副次評価項目)

安全性評価対象症例30例中29例(96.7%)に副作用が認められた。主な副作用は、悪寒23例(76.7%)、発熱17例(56.7%)、悪心15例(50.0%)、嘔吐9例(30.0%)、発疹7例(23.3%)、疲労、蕁麻疹、低血圧 各6例(各20.0%)であった。Grade 3以上の主な副作用(3例以上)はサイトメガロウイルス感染、悪寒 各4例、好中球減少症3例であった。

重篤な有害事象は14例(感染症及び寄生虫症9例、一般・全身障害及び投与部位の状態6例、胃腸障害、呼吸器、胸郭及び縦隔障害 各3例、血液及びリンパ系障害、肝・胆道系障害 各2例、心臓障害、代謝及び栄養障害、腎及び尿路障害、血管障害 各1例)に認められ、死亡例(投与期間中又は投与終了から30日以内)は3例(慢性リンパ性白血病進行及び腎不全、肺炎、サイトメガロウイルス感染 各1例)に認められた。

投与中止に至った有害事象は6例(感染症4例など)に認められた。

海外第II相臨床試験(CAM213試験)(承認時評価資料)

同種造血幹細胞移植の前治療
臨床成績
国内医師主導第I/II相臨床試験：HE0402試験
試験概要
マブキャンパス単独投与時における推奨用量及び有効性と安全性を検討した多施設共同非盲検医師主導試験

目的及び対象：他に有効な治療法を持たない、ヒト白血球型抗原(HLA)一致又は一座不一致の血縁ドナーやHLA一致の非血縁ドナーを有さない造血器悪性腫瘍患者14例を対象に、HLA二座以上不一致の血縁ドナーからの同種造血幹細胞移植におけるマブキャンパスの推奨用量を連続再評価法(CRM)により検討するとともに、当該用量においてHLA二座以上不一致の血縁ドナーからの同種造血幹細胞移植を安全に行うことが可能であることを検討する。

方 法：シクロホスファミド水和物と全身放射線照射との併用、又はフルダラビンリン酸エステル、ブスルファン及び全身放射線照射との併用で、マブキャンパスを1日1回0.16又は0.20mg/kgで、移植前8日から移植前3日まで6日間連日点滴静注する。

評価項目：主要評価項目-有効性:0.16mg/kg群における移植成功率(移植後60日以上生存し、移植後60日以内に生着の定義*を満たし、かつ移植後60日以内にGrade 3以上の急性移植片対宿主病[GVHD]を発症していない症例の比率)、副次評価項目-有効性(0.16mg/kg群における移植後365日の全生存率など)、安全性、薬物動態

* 本試験において「生着」とは「移植後、好中球数が最低値となった後、3ポイント連続して500/mm³(0.5×10⁹/L)以上を確認できた状態」と定義し、生着日は1ポイント目の検査を行った日とした。また、移植後60日までに3ポイント連続して好中球数500/mm³(0.5×10⁹/L)以上を確認できなかった場合を「生着不全」と定義した。

有効性
【移植成功率】(主要評価項目)

0.16mg/kg群では、11例中10例が成功と判定され、あらかじめ設定した試験成功の基準(11例のうち不成功が2例以下)を満たしているため、有効性が確認された。

移植成功率[95%信頼区間]は90.9%[58.7~99.8]であり、点推定値が期待成功率80%を上回り、また95%信頼区間下限も閾値成功率50%を上回っていた。

	症例数	不成功	成功	移植成功率 [95%信頼区間]
0.16mg/kg群	11	1(9.1%)	10(90.9%)	90.9% [58.7~99.8]

期待成功率：80%、閾値成功率：50%

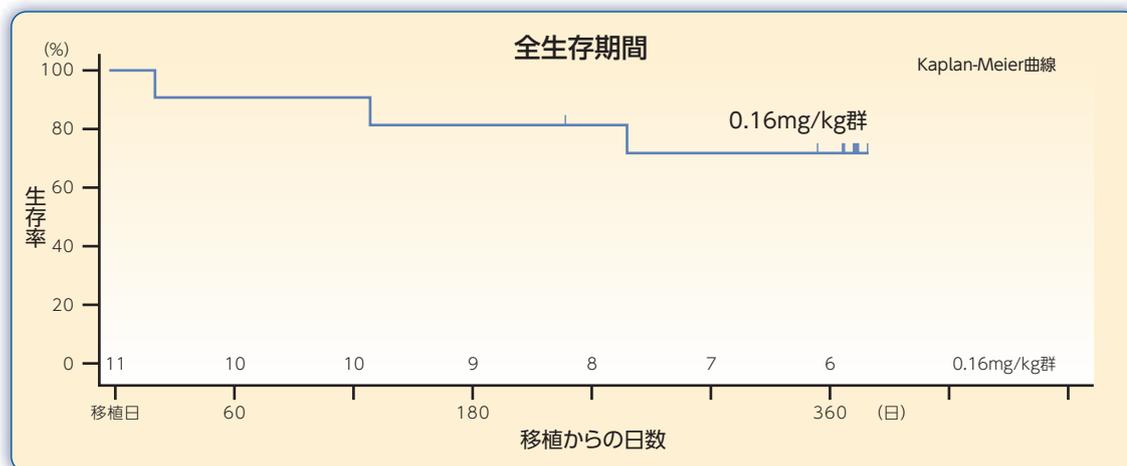
0.20mg/kg群は承認用量外のため、有効性の結果を省略した。

マブキャンパスの〈同種造血幹細胞移植の前治療〉に対する用法及び用量
通常、成人にはアテムツズマブ(遺伝子組換え)として1日1回0.16mg/kgを6日間点滴静注する。

有効性

【移植後365日の全生存率】(副次評価項目)

0.16mg/kg群では、生存期間の中央値は算出できず、移植後365日の全生存率[95%信頼区間]は71.6%[35.0~89.9]であった。



0.20mg/kg群は承認用量外のため、有効性の結果を省略した。

安全性
(副次評価項目)

0.16mg/kg群

安全性評価対象症例11例中11例(100%)に副作用が認められた。主な副作用は、下痢、発熱、血中乳酸脱水素酵素増加、C-反応性蛋白増加、サイトメガロウイルス検査陽性 各10例(各90.9%)、倦怠感9例(81.8%)、食欲減退、悪心 各8例(各72.7%)、低マグネシウム血症、口内炎、嘔吐及び浮腫 各7例(各63.6%)であった。重篤な副作用は11例中4例に認められた。認められた事象は、肺炎(2例)、菌血症、敗血症、敗血症性ショック、下痢、腎機能障害、末梢腫脹、血中クレアチニン増加及び血圧低下(各1例)であった。

投与中止に至った有害事象は認められず、副作用による死亡が1例(敗血症性ショック)に認められた。

0.20mg/kg群

安全性評価対象症例3例中3例に副作用が認められた。主な副作用(3例全例に認められた副作用)は、発熱性好中球減少症、下痢、悪心、血中乳酸脱水素酵素増加、C-反応性蛋白増加、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血中アルカリホスファターゼ増加 各3例であった。

重篤な副作用は3例中2例に認められた。認められた事象は、咽頭炎、意識変容状態、腎不全及び発熱(各1例)であった。

投与中止に至った有害事象は認められず、副作用による死亡が1例(腎不全)に認められた。

国内医師主導第I/II相臨床試験(HE0402試験)(承認時評価資料)
Kanda Y et al. Am J Hematol 88(4):294-300, 2013

同種造血幹細胞移植の前治療
臨床成績
国内医師主導第I/II相臨床試験：HE0403試験
試験概要
マブキャンパス単独投与時における推奨用量及び有効性と安全性を検討した多施設共同非盲検医師主導試験

目的及び対象：輸血依存性のやや重症、重症及び最重症の再生不良性貧血患者15例を対象に、同種造血幹細胞移植におけるマブキャンパスの推奨用量を連続再評価法(CRM)により検討するとともに、当該用量において同種造血幹細胞移植を安全に行うことが可能であることを検討する。

方 法：フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物及び全身放射線照射との併用で、マブキャンパスを1日1回0.16又は0.20mg/kgで、移植前10日から移植前5日まで6日間連日点滴静注する。

評価項目：主要評価項目-有効性:0.16mg/kg群における移植成功率(移植後60日以上生存し、移植後60日以内に生着の定義*を満たし、かつ移植後60日以内にGrade 2以上の急性移植片対宿主病[GVHD]を発症していない症例の比率)、副次評価項目-有効性(0.16mg/kg群における移植後365日の全生存率など)、安全性、薬物動態
* 本試験において「生着」とは「移植後、好中球数が最低値となった後、3ポイント連続して500/mm³(0.5×10⁹/L)以上を確認できた状態」と定義し、生着日は1ポイント目の検査を行った日とした。また、移植後60日までに3ポイント連続して好中球数500/mm³(0.5×10⁹/L)以上を確認できなかった場合を「生着不全」と定義した。

有効性
【移植成功率】(主要評価項目)

0.16mg/kg群では、12例中11例が成功と判定され、移植成功率[95%信頼区間]は91.7%[61.5~99.8]であった。目標症例数の14例には未達であったものの、点推定値が期待成功率90%を上回り、また95%信頼区間下限も閾値成功率60%を上回っていることより、有効性が示された。

	症例数	不成功	成功	移植成功率 [95%信頼区間]
0.16mg/kg群	12	1 (8.3%)	11 (91.7%)	91.7% [61.5~99.8]

期待成功率：90%、閾値成功率：60%

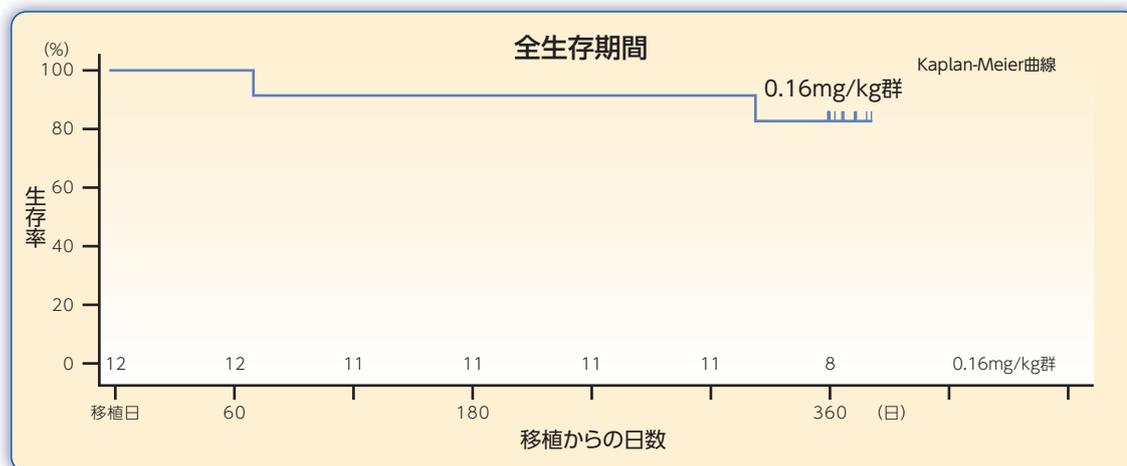
0.20mg/kg群は承認用量外のため、有効性の結果を省略した。

マブキャンパスの〈同種造血幹細胞移植の前治療〉に対する用法及び用量
通常、成人にはアレムツズマブ(遺伝子組換え)として1日1回0.16mg/kgを6日間点滴静注する。

有効性

【移植後365日の全生存率】(副次評価項目)

移植後365日の全生存率[95%信頼区間]は、0.16mg/kg群で83.3%[48.2~95.6]であり、生存期間の中央値は算出できなかった。



0.20mg/kg群は承認用量外のため、有効性の結果を省略した。

安全性

(副次評価項目)

0.16mg/kg群

安全性評価対象症例12例中12例(100%)に副作用が認められた。主な副作用は、サイトメガロウイルス検査陽性12例(100%)、悪心10例(83.3%)、食欲減退、C-反応性蛋白増加 各9例(各75.0%)、倦怠感8例(66.6%)、頭痛、下痢、嘔吐、発熱及び血中乳酸脱水素酵素増加 各7例(各58.3%)であった。

重篤な副作用は12例中6例に認められた。認められた事象は、サイトメガロウイルス検査陽性(3例)、アデノウイルス性出血性膀胱炎、带状疱疹、くも膜下出血、検査異常及び血液幹細胞移植生着不全(各1例)であった。

投与中止に至った有害事象は認められず、副作用による死亡が1例(敗血症性ショック)に認められた。

0.20mg/kg群

安全性評価対象症例3例中3例に副作用が認められた。主な副作用(3例全例に認められた副作用)は、頭痛、悪心、発疹、発熱、サイトメガロウイルス検査陽性、C-反応性蛋白増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 各3例であった。重篤な副作用及び投与中止に至った有害事象は認められず、副作用による死亡が1例(胃腸出血)に認められた。

国内医師主導第I/II相臨床試験(HE0403試験)(承認時評価資料)
Kanda Y et al. Am J Hematol 88(4):294-300, 2013

マブキャンパス® 点滴静注30mg

MabCampath® アレムツズマブ(遺伝子組換え)製剤

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品* *注意-医師等の処方箋により使用すること

販売名	マブキャンパス点滴静注30mg	一般名	アレムツズマブ(遺伝子組換え)
承認番号	22600AMX01312	日本標準商品分類番号	874291
承認年月	2014年9月	薬価収載年月	2014年11月
販売開始年月	2015年1月	再審査期間満了年月	2024年9月(10年)
		国際誕生年月	2001年5月

貯法：2～8℃で保存 有効期間：36箇月

1. 警告

- 1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療又は造血幹細胞移植に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ投与すること。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説明し、同意を得てから投与すること。
- 1.2 本剤の投与により、低血圧、悪寒、発熱、呼吸困難、発疹、気管支痙攣等のinfusion reactionがあらわれ、死亡に至った症例も報告されている。本剤投与中は患者を注意深くモニタリングし、重度のinfusion reactionが認められた場合は直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[7.1、11.1.2参照]
- 1.3 本剤の投与により、末梢血リンパ球の減少があらわれ、治療終了後も持続することなど、免疫抑制作用により、細菌、ウイルス、真菌、寄生虫による感染症が生じる又は悪化する可能性がある。また、重篤な感染症により死亡に至った症例が報告されている。本剤投与に先立って感染症対策を講じるとともに、本剤投与中は患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。[8.2、8.3、9.1.5-9.1.7、11.1.3、11.1.9参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分又はマウスタンパク質由来製品に対する過敏症又はアナフィラキシーの既往歴のある患者
- 2.2 重篤な感染症を合併している患者
- 2.3 妊婦、妊娠している可能性のある女性[9.5参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	マブキャンパス点滴静注30mg	
成分	1バイアル(1mL)中の分量	
有効成分	アレムツズマブ(遺伝子組換え) ^{注)}	30mg
添加剤	エドト酸ナトリウム水和物	0.0187mg
	塩化カリウム	0.2mg
	リン酸二水素カリウム	0.2mg
	リン酸水素二ナトリウム二水和物	1.44mg
	ポリソルベート80 等張化剤、pH調節剤	0.1mg

注)本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。マスターセルバンク及びワーキングセルバンク構築時にウシ血清由来成分(胎児血清及びヒト血清アルブミン)を使用している。

3.2 製剤の性状

販売名	マブキャンパス点滴静注30mg
性状	無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白色を呈する液
pH	7.0～7.4
浸透圧比	0.9～1.1(日局生理食塩液に対する比)

4. 効能又は効果

- 再発又は難治性の慢性リンパ性白血病
- 同種造血幹細胞移植の前治療

5. 効能又は効果に関連する注意

〈同種造血幹細胞移植の前治療〉

臨床試験に組み入れられた患者の原疾患、ドナーの種類等について、「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。

6. 用法及び用量

〈再発又は難治性の慢性リンパ性白血病〉

通常、成人にはアレムツズマブ(遺伝子組換え)として1日1回3mgの連日点滴静注から開始し、1日1回10mgを連日点滴静注した後、1日1回30mgを週3回隔日に点滴静注する。ただし、投与開始から12週間までの投与とする。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈同種造血幹細胞移植の前治療〉

通常、成人にはアレムツズマブ(遺伝子組換え)として1日1回0.16mg/kgを6日間点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 infusion reactionを軽減するため、本剤の投与前に抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を投与すること。さらに、本剤投与前に副腎皮質ステロイド剤を投与するとinfusion reactionが軽減されることがある。[1.2、11.1.2参照]

7.2 本剤投与中にGrade 1^{注)}又はGrade 2^{注)}のinfusion reactionが認められた場合には、直ちに投与を中断し、副腎皮質ステロイド剤の投与を行い、回復した場合、投与を再開することができる。

〈再発又は難治性の慢性リンパ性白血病〉

7.3 本剤は、いずれの用量も1日量を2時間以上かけて点滴静注すること。

7.4 1日1回3mg及び1日1回10mgの連日点滴静注において、Grade 3^{注)}以上のinfusion reactionが認められない場合、1日1回3mgでは1日1回10mgの連日点滴静注に、1日1回10mgでは1日1回30mgの週3回隔日点滴静注に、それぞれ増量することができる。

7.5 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.6 本剤の投与中に好中球数減少及び血小板数減少が認められた場合、下表を参考に本剤の用量を調節すること。なお、ベースライン時の好中球絶対数が500/ μ L以下の患者について、有効性及び安全性は確立していない。[11.1.1参照]

休業、中止又は再開基準

ベースラインの好中球絶対数が500/ μ L超で治療を開始した患者において、好中球絶対数が250/ μ L未満となった場合、又はベースラインの血小板数が25,000/ μ L超で治療を開始した患者において、血小板数が25,000/ μ L以下となった場合

初回発現時	休業すること。好中球絶対数500/ μ L以上及び血小板数50,000/ μ L以上に回復した場合、休業時の用量で投与を再開できる。ただし、7日以上休業した場合、再開時の開始用量は1日1回3mgとすること。
2回目発現時	休業すること。好中球絶対数500/ μ L以上及び血小板数50,000/ μ L以上に回復した場合、本剤1日1回10mg又は休業時の用量のいずれか低い方の用量で投与を再開できる。ただし、7日以上休業した場合、再開時の開始用量は1日1回3mgとすること。
3回目発現時	本剤の投与を中止すること。
ベースラインの血小板数が25,000/ μ L以下で治療を開始した患者において、ベースラインの数値から50%以上減少した場合	
初回発現時	休業すること。好中球絶対数及び血小板数がベースライン値に回復した場合、休業時の用量で投与を再開できる。ただし、7日以上休業した場合、再開時の開始用量は1日1回3mgとすること。
2回目発現時	休業すること。好中球絶対数及び血小板数がベースライン値に回復した場合、本剤1日1回10mg又は休業時の用量のいずれか低い方の用量で投与を再開できる。ただし、7日以上休業した場合、再開時の開始用量は1日1回3mgとすること。
3回目発現時	本剤の投与を中止すること。

〈同種造血幹細胞移植の前治療〉

7.7 本剤と併用する薬剤等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。

7.8 本剤の初回投与時は3mgを2時間かけて投与し、忍容性が良好であれば、残りの用量を2時間かけて投与する。2回目以降の投与は1日量を4時間かけて点滴静注すること。

注)GradelはNCI-CTCAEv3.0に準じる

8. 重要な基本的注意

8.1 血小板減少、好中球減少等の重篤な血球減少があらわれることがあるので、本剤投与に際しては定期的に血液検査を行い患者の状態を十分に観察すること。なお、血球減少は投与開始初期からあらわれることがある。[9.1.4、11.1.1参照]

8.2 本剤の投与により、重篤な感染症があらわれることがあるので、本剤投与に先立って、感染症に対する予防投与を行うとともに、定期的にサイトメガロウイルス検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。[1.3、9.1.5、11.1.3参照]

- 8.3 本剤の免疫抑制作用により、細菌、真菌、ウイルス又は原虫による感染症や日和見感染が発現又は悪化することがある。本剤投与により、肝炎ウイルス、結核等が再活性化又はヒト免疫不全ウイルスが活性化するおそれがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス、結核、ヒト免疫不全ウイルス等の感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。また、本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意すること。[1.3、9.1.5-9.1.7、11.1.3、11.1.9参照]
- 8.4 錯乱、傾眠が発現することがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意させること。
- 8.5 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 甲状腺機能異常があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は甲状腺機能検査を行い患者の状態を十分に観察すること。[11.1.4参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者

心機能検査(心電図、心エコー、心拍数等)を行う等患者の状態を十分に観察すること。虚血性心疾患、狭心症等の心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者で心不全等の心障害があらわれることがある。[11.1.6参照]

9.1.2 アントラサイクリン系薬剤等の心毒性を有する薬剤による前治療歴のある患者

心機能検査(心電図、心エコー、心拍数等)を行う等患者の状態を十分に観察すること。[11.1.6参照]

9.1.3 降圧剤による治療を行っている患者

本剤投与中に一過性の低血圧があらわれることがある。[11.1.2参照]

9.1.4 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篤化させるおそれがある。[8.1、11.1.1参照]

9.1.5 感染症を合併している患者

本剤の免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。[1.3、8.2、8.3、11.1.3参照]

9.1.6 肝炎ウイルスの感染又は既往を有する患者

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患者の状態を十分に観察すること。B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs抗原陰性、かつHbc抗体又はHBs抗体陽性)において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれるおそれがある。[1.3、8.3、11.1.3、11.1.9参照]

9.1.7 結核、ヒト免疫不全ウイルスの感染又は既往を有する患者

本剤の免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。[1.3、8.3、11.1.3参照]

9.2 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性及びパートナーには、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。動物実験(トランスジェニックマウス)において、受胎能の低下及び胚・胎児毒性が認められている。

9.3 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。妊娠動物(トランスジェニックマウス)に投与した試験で、本剤の胎児への移行及び胎児のB細胞リンパ球減少が認められている。[2.3参照]

9.4 授乳婦

本剤による治療期間及び本剤の消失半減期を考慮し、本剤投与中及び最終投与後一定期間は授乳しないことが望ましい。動物実験(トランスジェニックマウス)において、本剤の乳汁への移行が確認されており、哺乳中の出生児の血清中から本剤が検出されている。

9.5 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.6 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。

10. 相互作用

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
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こと。	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。
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。	
免疫抑制剤	発熱などの感染症(細菌及びウイルス等)に基づく症状が発現した場合には、適切な処置を行うこと。	過度の免疫抑制作用による感染症誘発の危険性がある。
降圧剤 [11.1.2参照]	一過性の血圧下降があらわれることがある。	血圧下降を増強させるおそれがある。

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など適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 血球減少

顆粒球減少症(頻度不明)、無顆粒球症(頻度不明)、単球減少(0.7%)、汎血球減少(3.3%)、好中球減少(13.2%)、白血球減少(1.3%)、血小板減少(7.2%)、貧血(6.6%)、骨髄機能不全(1.3%)があらわれることがあり、重篤な血球減少も報告されている。[7.6、8.1、9.1.4参照]

11.1.2 Infusion reaction(97.4%)

低血圧、悪寒、発熱、呼吸困難、発疹、気管支痙攣等のinfusion reactionがあらわれることがある。これらの症状は投与開始1週間以内に最も頻度が高いことが報告されている。infusion reactionが認められた場合は適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[1.2、7.1、9.1.3、10.2参照]

11.1.3 感染症(53.3%)

細菌、真菌、ウイルス又は原虫による感染症が発現又は再活性化することがある。重篤な感染症が認められた場合、症状が回復するまで休薬すること。また、血球貪食症候群に至った症例も報告されている。[1.3、8.2、8.3、9.1.5-9.1.7参照]

11.1.4 免疫障害

自己免疫性溶血性貧血(0.7%)、自己免疫性血小板減少症(頻度不明)、自己免疫性肝炎(頻度不明)、再生不良性貧血(頻度不明)、自己免疫性脳炎(頻度不明)、ギラン・バレー症候群(頻度不明)、慢性炎症性脱髄性多発神経炎(頻度不明)、輸血後移植片対宿主病(頻度不明)、甲状腺機能低下症(頻度不明)、甲状腺機能亢進症(頻度不明)、糸球体腎炎(頻度不明)等の免疫障害があらわれることがあり、死亡に至った症例も報告されている。自己免疫性溶血性貧血又は自己免疫性血小板減少症が認められた場合、本剤の投与を中止すること。[8.6参照]

11.1.5 腫瘍崩壊症候群(頻度不明)

死亡に至った症例も報告されている。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、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 心障害

うつ血性心不全(頻度不明)、心筋症(頻度不明)、駆出率低下(頻度不明)等の心障害があらわれることがある。[9.1.1、9.1.2参照]

11.1.7 出血

頭蓋内出血(頻度不明)、胃腸出血(0.7%)、粘膜出血(0.7%)、舌出血(0.7%)等の重篤な出血があらわれることがあり、死亡に至った症例も報告されている。

11.1.8 進行性多巣性白質脳症(PML)(頻度不明)

死亡に至った症例も報告されているので、本剤投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察すること。意識障害、認知障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合には、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.9 B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎、肝炎の増悪(頻度不明)

B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎の増悪による肝不全があらわれることがある。異常が認められた場合には、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。[1.3、8.3、9.1.6参照]

11.1.10 頭頸部動脈解離(頻度不明)

頸動脈、椎骨動脈等の頭頸部動脈解離があらわれることがあり、虚血性脳卒中に至った症例が報告されている。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	10%以上	1~10%未満	1%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症	肺炎	尿路感染、気管支炎、上気道感染、膿瘍、鼻咽喉炎、感染	副鼻腔炎、咽頭炎	喉頭炎、鼻炎、気管支肺炎
良性、悪性及び詳細不明の新生物(嚢胞及びポリープを含む)			びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫	偏リンパ腫
血液及びリンパ系障害		発熱性好中球減少症	リンパ球減少症、紫斑、歯肉出血、播種性血管内凝固、リンパ節症	溶血性貧血

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
代謝及び栄養障害	食欲減退	低カルシウム血症、脱水、低アルブミン血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症	口渇、高血糖	糖尿病
精神障害		不安、うつ病、傾眠、不眠症	錯乱状態、人格変化	離人症、思考異常、勃起不全、神経過敏
神経系障害	頭痛	浮動性めまい、振戦、錯覚、感覚鈍麻	歩行障害、末梢性ニューロパチー	運動過多、味覚消失、ジストニー、知覚過敏、味覚異常
眼障害			眼部腫脹、眼内炎	結膜炎
心臓障害		頻脈、徐脈、動悸、洞性徐脈	心房細動、上室性頻脈、上室性不整脈、上室性期外収縮	洞性頻脈、狭心症
血管障害	低血圧	高血圧、潮紅		血管痙攣、末梢性虚血、起立性低血圧、ほてり
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		喀血、咳嗽、喘鳴、鼻出血、鼻漏、口腔咽頭不快感、上気道の炎症	咽喉絞扼感、胸水、呼吸音異常、しゃっくり、上気道性喘鳴	呼吸障害、発声障害
胃腸障害	嘔吐、悪心、下痢、口内炎	腹痛、消化不良、便秘、口内乾燥、胃炎、腹部不快感	口腔内潰瘍形成、舌潰瘍、歯肉炎、腹部膨満	おくび、イレウス、口腔内不快感
肝胆道系障害		肝機能異常		
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、蕁麻疹、発疹	多汗症、寝汗、紅斑	皮膚障害、紅斑性皮疹、皮下出血、そう痒性皮疹	水疱性皮膚炎、斑状丘疹状皮疹、アレルギー性皮膚炎、皮膚炎、斑状皮疹
筋骨格系及び結合組織障害		筋肉痛、背部痛、四肢痛、関節痛	筋緊張、骨痛、筋痙攣	筋骨格痛、筋骨格系胸痛
腎及び尿路障害		血尿、尿量減少、腎機能障害	尿失禁	多尿、排尿困難
一般・全身障害及び投与部位の状態	悪寒、発熱、疲労、倦怠感	胸痛、インフルエンザ様疾患、無力症、疼痛、末梢性浮腫、胸部不快感、冷感、熱感、浮腫	急性肺水腫、注射部位血腫、体温上昇、注射部位紅斑	口腔浮腫、注入部位反応、注入部位皮膚炎、注入部位疼痛、粘膜の炎症、粘膜潰瘍、限局性浮腫、注射部位浮腫

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
臨床検査	体重減少、サイトメガロウイルス検査陽性、LDH増加	体重増加、総蛋白減少、AST(GOT)増加、ALP増加、血中ビリルビン増加、ALT(GPT)増加、血中アルブミン減少	ハプトグロビン減少、肝機能検査異常	血液学的検査異常、心電図異常
その他		回転性めまい、高ビリルビン血症	耳鳴	難聴

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤の調製は安全キャビネット内で行うことが望ましい。調製前に本剤の着色及びバイアル内に粒子が含まれていないか、目視検査し、異常があればそのバイアルは使用しないこと。

14.1.2 本剤の投与時には必要量を注射筒で抜き取り、点滴バッグ等を用い生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液100mLで希釈し、穏やかに転倒混和する。これらの溶液以外での希釈は行わないこと。

14.1.3 本剤は振とうしないこと。

14.1.4 本剤の取扱い及び調製にあたっては、手袋、防護メガネを使用するなど慎重に行うこと。本剤が皮膚又は粘膜に触れた場合には、直ちに石鹸でよく洗うこと。

14.1.5 本剤は保存剤を含有していないため、希釈後は8時間以内に使用すること。なお、希釈後、やむをえず保存する場合は2～8℃で遮光して保存すること。

14.1.6 未使用の調製後溶液及び注入後の残液は適切に廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

他の注射剤との配合試験は実施していないため、他剤との混注はしないこと。また、同じ点滴ラインを用いて他剤を同時に投与しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

〈再発又は難治性の慢性リンパ性白血病〉

初発の慢性リンパ性白血病患者を対象とした海外第3相試験において、本薬群133例中11例(8.3%)で本剤に対する結合抗体が検出され、そのうち2例で中和抗体の発現が認められた。

〈同種造血幹細胞移植の前治療〉

同種造血幹細胞移植を施行予定の造血器悪性腫瘍患者又は後天性再生不良性貧血患者を対象とした国内第1/2相試験において、血清中に抗アレムツズマブ抗体は検出されなかった。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

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

22. 包装

1mL×1バイアル

2023年8月改訂(第3版)

★「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等の改訂には十分ご留意ください。 ★その他詳細は電子化された添付文書をご参照ください。

【製造販売業者】

サノフィ株式会社

〒163-1488
東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

【文献請求先及び問い合わせ先】

サノフィ株式会社 コールセンターくすり相談室

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
フリーダイヤル 0120-109-905

