

医薬品リスク管理計画
(RMP)

本資料はRMPの一環として位置付けられた資料です
(その他適正使用情報を含む)

適正使用ガイド

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

この適正使用ガイドでは、マブキャンパス点滴静注30mgを適正に使用していただくため、投与患者の選択、投与に際しての注意事項、発現するおそれのある副作用とその対策について解説しています。マブキャンパスの使用に際しては、本適正使用ガイド、最新の製品情報概要及び電子添文を熟読の上、適正使用をお願いいたします。

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スタンプ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]

〈監修(再発又は難治性の慢性リンパ性白血病)〉

国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科

飛内 賢正 先生

山形大学医学部 血液・細胞治療内科学講座

石澤 賢一 先生

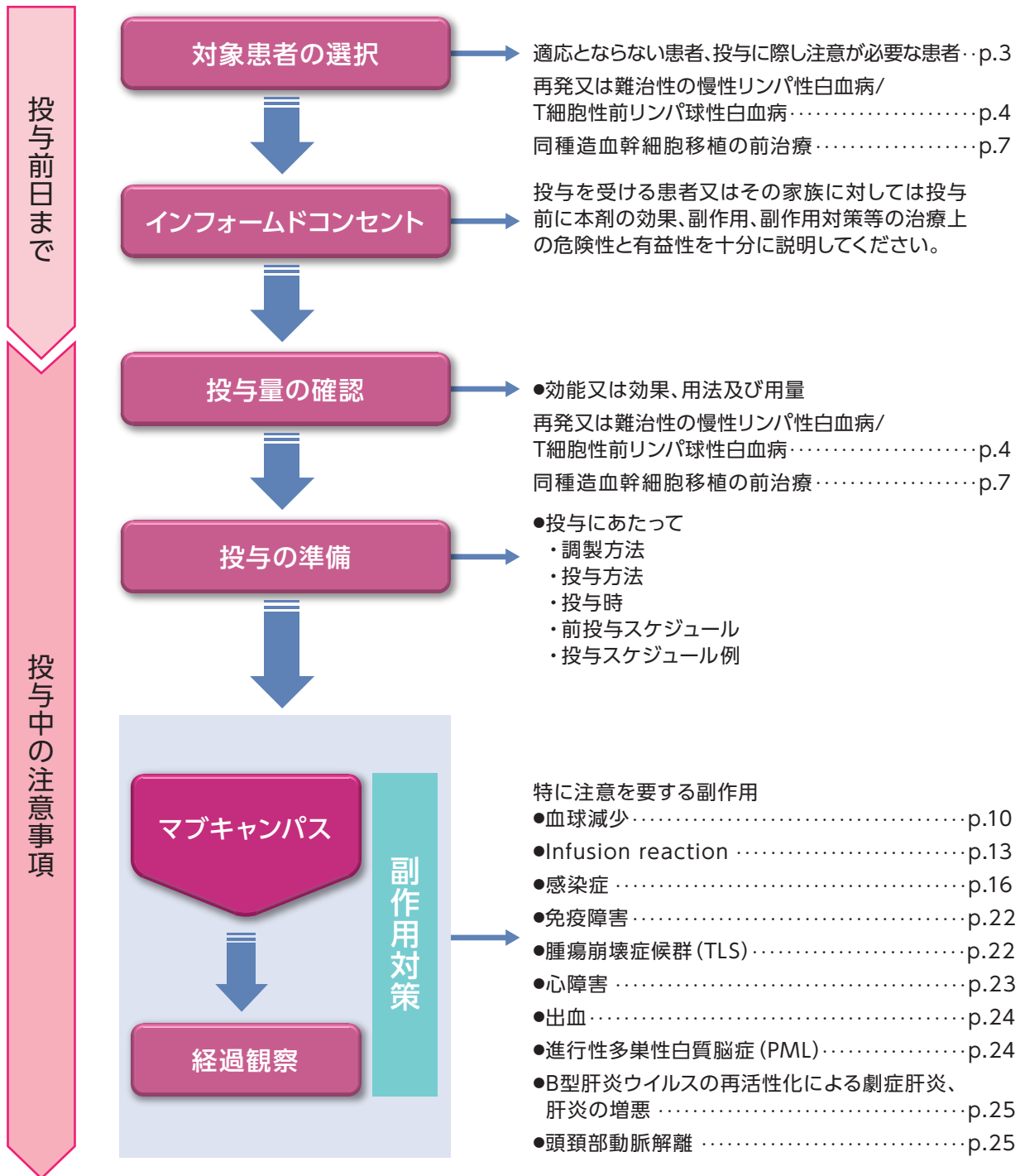
目次

投与スケジュールと注意事項	2
〈共通〉投与患者の選択	3
〈再発又は難治性の慢性リンパ性白血病〉	
〈T細胞性前リンパ球性白血病〉	
効能又は効果・対象患者、用法及び用量	4
投与にあたって	5
〈同種造血幹細胞移植の前治療〉	
効能又は効果・対象患者、用法及び用量	7
投与にあたって	8
特に注意を要する副作用	10
重大な副作用	
1. 血球減少	
2. Infusion reaction	
3. 感染症	
4. 免疫障害	
5. 腫瘍崩壊症候群 (TLS)	
6. 心障害	
7. 出血	
8. 進行性多巣性白質脳症 (PML)	
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	
10. 頭頸部動脈解離	
その他留意すべき事項	26
相互作用	
中和抗体	
自動車の運転等危険を伴う機械操作	
付録	27
非血液毒性発現時の用量調整	
Q&A	28

再発又は難治性の慢性リンパ性白血病の適応症については、再審査結果が通知されたため、自主担保箇所となります。

投与スケジュールと注意事項<共通>

本剤の使用に際しては、治療上の必要性を十分に検討の上、投与の可否を判断してください。



投与スケジュールと 注意事項	投与患者の選択 (共通)	再発又は難治性の慢性リンパ性白血病(CLL)・T細胞性前リンパ球性白血病	効能又は効果対象 患者、用法及び用量	投与にあたって	効能又は効果対象 患者、用法及び用量	投与にあたって	特に注意を要する 副作用	その他留意すべき 事項	付録	Q & A
-------------------	-----------------	--------------------------------------	-----------------------	---------	-----------------------	---------	-----------------	----------------	----	-------

投与患者の選択^{〈共通〉}

適応とならない患者及び投与に際し注意が必要な患者をご確認ください。

再発又は難治性の慢性リンパ性白血病/T細胞性前リンパ球性白血病の効能又は効果・対象患者については、P.4についてもご確認ください。

同種造血幹細胞移植の前治療の効能又は効果・対象患者については、P.7についてもご確認ください。

適応とならない患者

本剤の禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 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
- 重篤な感染症を合併している患者
- 妊婦、妊娠している可能性のある女性

マブキャンパス電子添文「2.禁忌」参照

投与に際し注意が必要な患者

■ 合併症・既往歴等のある患者

• 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。

• 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。

• 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。

• 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。

• 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。

• 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。

• 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。

■ 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。

■ 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。

■ 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。

■ 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

■ 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。

マブキャンパス電子添文「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」参照

投与スケジュールと注意事項	再発又は難治性の慢性リンパ性白血病(T細胞性前リンパ球性白血病)	効能又は効果・対象患者、用法及び用量	投与にあたって	効能又は効果・対象患者、用法及び用量	投与にあたって	特に注意を要する副作用	その他留意すべき事項	付録	Q & A
---------------	----------------------------------	--------------------	---------	--------------------	---------	-------------	------------	----	-------

効能又は効果・対象患者

再発又は難治性の慢性リンパ性白血病

T細胞性前リンパ球性白血病

※ 適応とならない患者、投与に際し注意が必要な患者については、P.3の「投与患者の選択〈共通〉」をご参照ください。

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。

※投与方法については、P.5～6の「投与にあたって〈再発又は難治性の慢性リンパ性白血病/T細胞性前リンパ球性白血病〉」をご参照ください。

「効能又は効果」、「効能又は効果に関連する注意」、「用法及び用量」、「用法及び用量に関連する注意」、「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等につきましては、電子添文をご参照ください。

投与スケジュールと
注意事項

投与患者の選択
〈共通〉

効能又は効果対象
患者用法及び用量

投与にあたって

効能又は効果対象
患者用法及び用量

投与にあたって

特に注意を要する
副作用

その他留意すべき
事項

付録

Q & A

再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（T細胞性前リンパ球性白血病）

同種造血幹細胞移植の前治療（SCT）

投与にあたって

〈再発又は難治性の慢性リンパ性白血病/T細胞性前リンパ球性白血病〉

投与スケジュールと注意事項
投与患者の選択（共通）
再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（T細胞性前リンパ球性白血病） 効能又は効果対象患者用法及び用量
投与にあたって
同種造血幹細胞移植の前治療（ASCT） 効能又は効果対象患者用法及び用量
投与にあたって
特に注意を要する副作用
その他留意すべき事項
付録
Q & A

調製方法

1) 調製前

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。

2) 調整時

- ① 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。
- ② 本剤は振とうしないこと。
- ③ 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。
- ④ 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。
- ⑤ 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。

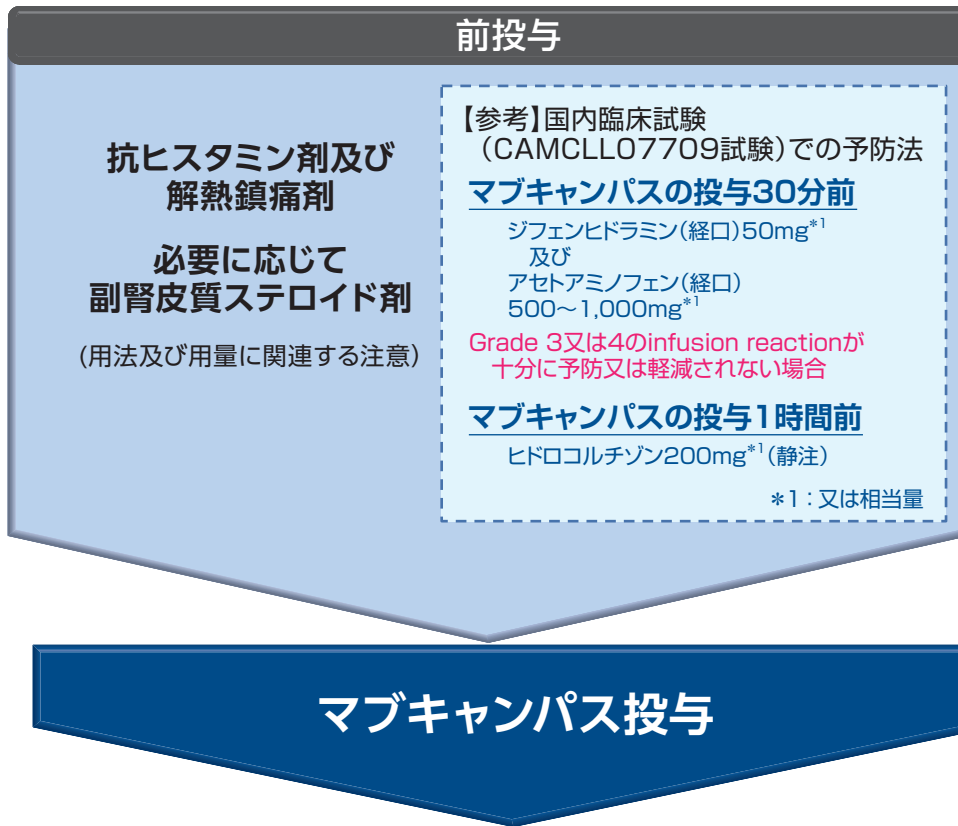
投与方法

本剤は静脈内投与とし、いずれの用量も1日量を2時間以上かけて点滴静注し、急速静注は行わないこと。

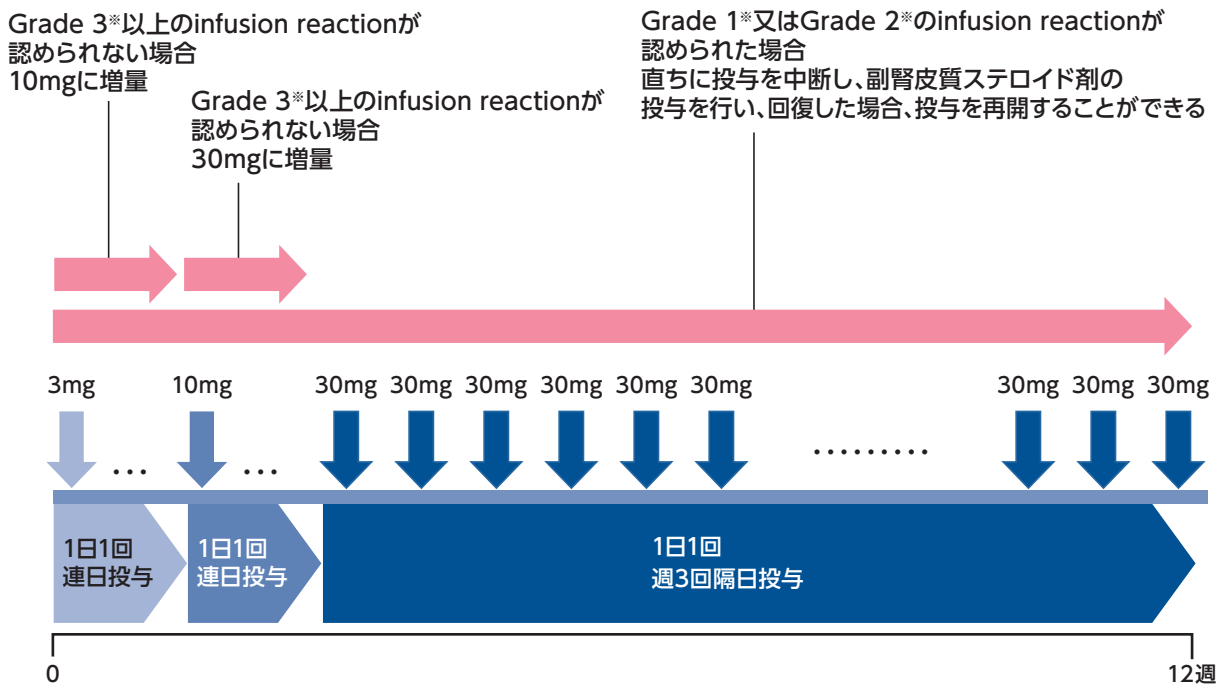
投与时

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。

前投与スケジュール



投与スケジュール例



* : GradelはNCI-CTCAEv3.0に準じる

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。

投与スケジュールと注意事項	投与患者の選択(共通)	効能又は効果対象患者用法及び用量 <small>再発は難治の慢性リンパ性白血病(CM1)細胞移植前リンパ球性白血病</small>	投与にあたって	効能又は効果対象患者用法及び用量 <small>同種造血幹細胞移植の前治療(ESCT)</small>	投与にあたって	特に注意を要する副作用	その他留意すべき事項	付録	Q & A
---------------	-------------	--	---------	--	---------	-------------	------------	----	-------

効能又は効果・対象患者、用法及び用量

〈同種造血幹細胞移植の前治療〉

効能又は効果・対象患者

同種造血幹細胞移植の前治療

【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。

同種造血幹細胞移植の前治療に関する臨床試験での対象患者

	対象患者	ドナーの種類
造血器悪性腫瘍患者に対して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対象とした国内第I/II相医師主導治験 (HE0402試験)	HLA適合若しくは一抗原不適合の血縁者ドナー、又はHLA適合の非血縁者ドナーのいない、同種造血幹細胞移植を施行予定の20歳以上の造血器悪性腫瘍患者(急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群及び成人T細胞白血病・リンパ腫を除く悪性リンパ腫患者)	HLA型のうち、日本人において血清学的検査で適合しても遺伝子型検査で不適合が高頻度に認められるHLA型(A2、A26、DR4等)については遺伝子型検査で、それ以外のHLA型については血清学的検査でHLA型を同定し、GVH方向にHLAのA、B又はDR座が二座以上不適合の血縁者ドナーとされた。
再生不良性貧血患者に対する同種造血幹細胞移植を対象とした国内第I/II相医師主導治験 (HE0403試験)	HLA適合若しくはHLA一座不適合血縁者ドナー、又は臍帯血を除いたHLA適合若しくはHLA DRB1一座不適合の非血縁者ドナーから同種造血幹細胞移植を施行予定の、再生不良性貧血の重症度基準(厚生省特定疾患 血液系疾患調査研究班 特発性造血障害分科会 平成10年度研究業績報告書)でやや重症以上で輸血依存とされた、20歳以上の後天性再生不良性貧血患者	HLA型のうち、日本人において血清学的検査で適合しても遺伝子型検査で不適合が高頻度に認められるHLA型(A2、A26、DR4等)については遺伝子型検査で、それ以外のHLA型については血清学的検査でHLAを同定した。

※適応とならない患者、投与に際し注意が必要な患者については、P.3の「投与患者の選択(共通)」をご参照ください。

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。

【用法及び用量に関連する注意】(抜粋)

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。

※投与方法については、P.8~9の「投与にあたって〈同種造血幹細胞移植の前治療〉」をご参照ください。

「効能又は効果」、「効能又は効果に関連する注意」、「用法及び用量」、「用法及び用量に関連する注意」、「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等につきましては、電子添文をご参照ください。

投与スケジュールと注意事項

投与患者の選択(共通)

患者、用法及び用量

投与にあたって

患者、用法及び用量

投与にあたって

特に注意を要する副作用

その他留意すべき事項

付録

Q & A

投与にあたって〈同種造血幹細胞移植の前治療〉

調製方法

1) 調製前

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。

2) 調整時

- ① 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。
- ② 本剤は振とうしないこと。
- ③ 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、直ちに石鹼でよく洗うこと。
- ④ 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。
- ⑤ 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。

投与方法

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。

投与時

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。

前投与スケジュール

前投与

**抗ヒスタミン剤及び
解熱鎮痛剤**

**必要に応じて
副腎皮質ステロイド剤**

(用法及び用量に関連する注意)

【参考】同種造血幹細胞移植の前治療を対象とした2つの国内第I/II相医師主導治験(HE0402試験及びHE0403試験)での予防法

メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム
1mg/kg
及び
クロルフェニラミンマレイン酸塩10mg/body

またアセトアミノフェン0.4~0.5gを経口投与

マブキャンパス投与

投与スケジュールと
注意事項

投与患者の選択
(共通)

再発は難治の慢性リンパ性白血病(CLL)細胞群前リンパ球性白血病
効能又は効果対象
患者用法及び用量

投与にあたって

効能又は効果対象
患者用法及び用量

投与にあたって

特に注意を要する
副作用

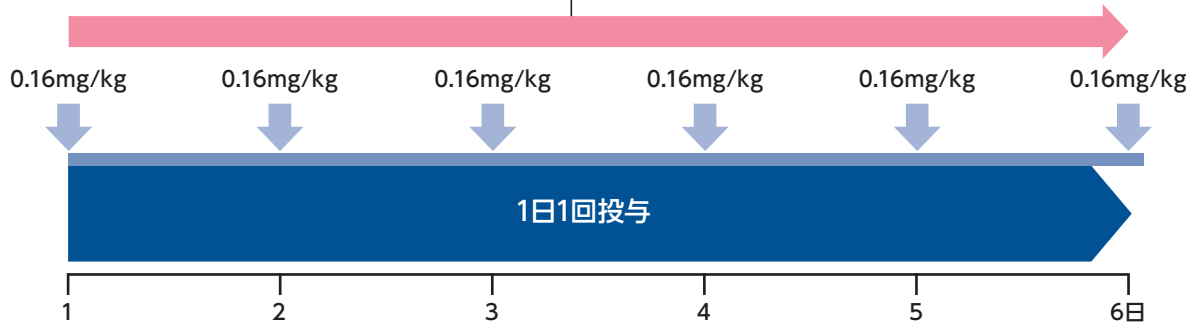
その他留意すべき
事項

付録

Q & A

投与スケジュール例

Grade 1*又はGrade 2*のinfusion reactionが認められた場合
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



※: GradeはNCI-CTCAEv3.0に準じる

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、残りの容量を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。

同種造血幹細胞移植の前治療に使用される場合は、本剤と併用する薬剤等について、下記の臨床試験の内容を熟知した上で選択してください。

《参考》同種造血幹細胞移植の前治療に関する臨床試験での併用薬

- 造血器悪性腫瘍患者に対して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対象とした国内第I/II相医師主導治験(HE0402試験)

		-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
自家移植の既往のある患者 あるいは55歳以上の高齢者 における前処置療法	アレムツズマブ	↓	↓	↓	↓	↓	↓			
	フルダラビンリン酸エステル 30 mg/m ² /day	↓	↓	↓	↓	↓	↓			
	ブスルファン 4 mg/kg/day			↓	↓					
	全身放射線照射 4 Gy/day								↓	
	幹細胞移植									◎
自家移植の既往のない55歳未満の若年者における前処置療法	アレムツズマブ	↓	↓	↓	↓	↓	↓			
	全身放射線照射 4 Gy/day		↓	↓	↓					
	シクロホスファミド 60 mg/kg/day						↓	↓		
	幹細胞移植									◎

- 再生不良性貧血患者に対する同種造血幹細胞移植を対象にした国内第I/II相医師主導治験(HE0403試験)

		-10	-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
アレムツズマブ	フルダラビンリン酸エステル 30 mg/m ² /day	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓			
	シクロホスファミド 25 mg/kg/day				↓	↓	↓	↓				
	全身放射線照射† 2 Gy/day										↓	
	幹細胞移植											◎

†: HLA一座不一致の血縁者、HLA一致の非血縁者あるいはHLA DRB1一座不一致非血縁者からの移植の場合のみ

特に注意を要する副作用

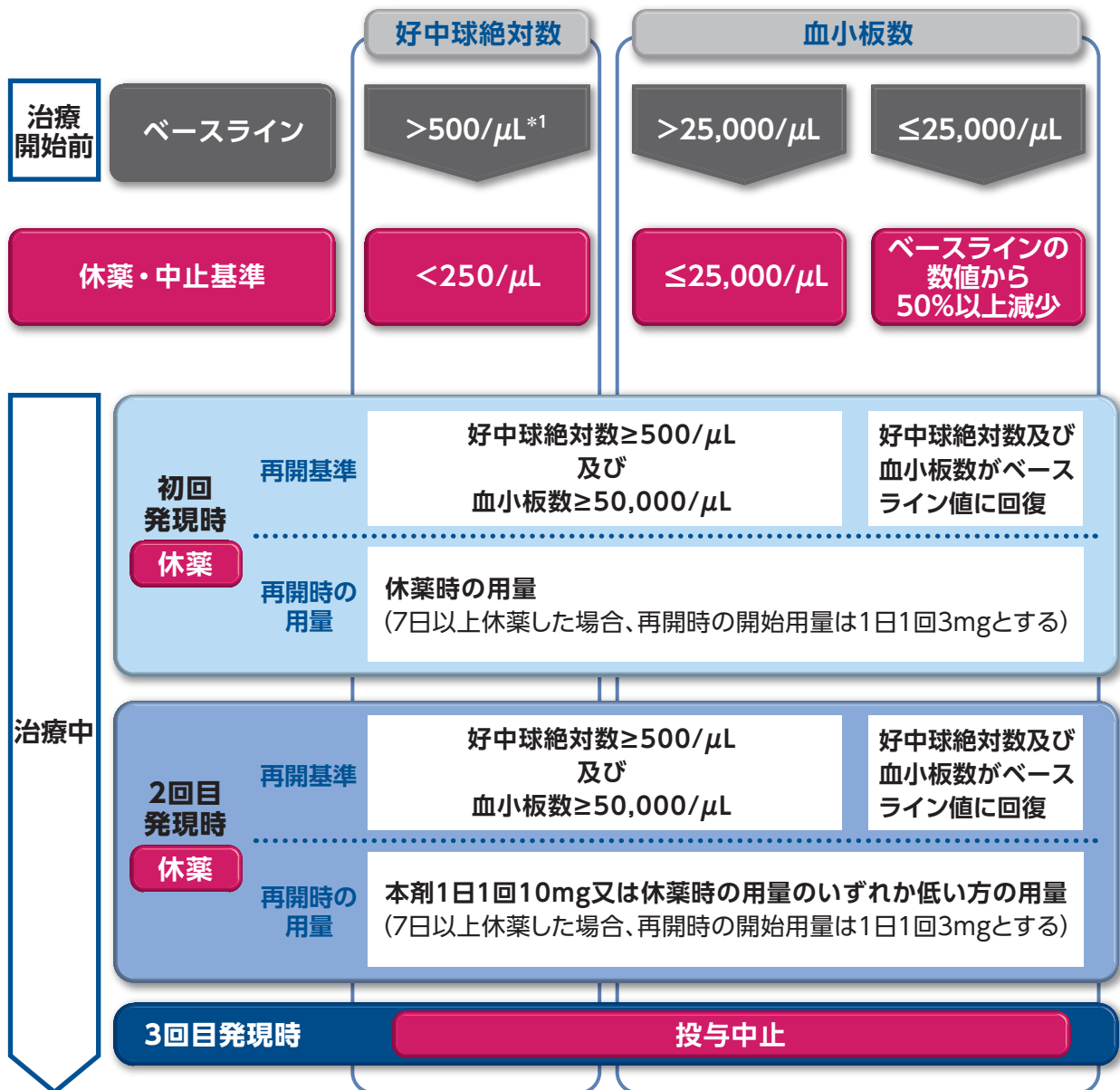
〈再発又は難治性の慢性リンパ性白血病/同種造血幹細胞移植の前治療/T細胞性前リンパ球性白血病〉

重大な副作用

1. 血球減少

- マブキャンパス投与により、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、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してください。
- 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ってください。
- マブキャンパスの投与中に好中球数減少又は血小板数減少が認められた場合、以下の図を参考にマブキャンパスの用量を調節してください。

慢性リンパ性白血病患者に対する投薬時の休薬、中止又は再開基準



*1: ベースライン時の好中球絶対数が $500/\mu\text{L}$ 以下の患者について、有効性及び安全性は確立していません。

(用法及び用量に関連する注意)

投与スケジュールと注意事項

投与患者の選択 (共通)

効能又は効果対象患者、用法及び用量
再発又は難治性の慢性リンパ性白血病 (CLL) / T細胞性前リンパ球性白血病

効能又は効果対象患者、用法及び用量

投与にあたって

特に注意を要する副作用

その他留意すべき事項

付録

Q & A

■臨床試験での副作用発現状況

1-(1) 慢性リンパ性白血病に対する国内臨床試験 (CAMCLL07709試験)

全例でマブキャンパスとの因果関係が否定できない血液及びリンパ系障害が発現し、主な事象は好中球減少症6/6例(100%)、貧血、血小板減少症各5/6例(83.3%)でした。

マブキャンパスとの因果関係が否定できない血液及びリンパ系障害

	症例数 (%)					
	全Grade	Grade 3以上	Grade別			
			1	2	3	4
血液およびリンパ系障害	6 (100)	6 (100)				
好中球減少症	6 (100)	6 (100)	0	0	2 (33.3)	4 (66.7)
貧血	5 (83.3)	2 (33.3)	1 (16.7)	2 (33.3)	2 (33.3)	0
血小板減少症	5 (83.3)	3 (50.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)
白血球減少症	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)
リンパ球減少症	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)
単球減少症	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0	0

NCI-CTCAEv3.0

《参考》血球減少が発現した症例における各血球数の推移

	発現例数 ^{*1}	投与開始からGrade 1以上となるまでの期間の中央値	投与開始からNadirまでの期間の中央値	Nadir値の中央値	最終投与からGrade 1以下に回復するまでの期間の中央値 (N ^{*2})	最終投与からGrade 0に回復するまでの期間の中央値 (N ^{*3})
好中球数	6	4.5日	16.0日	366 (/μL)	4.0日(5/6)	32.0日(5/6)
リンパ球数	6	9.5日	17.5日	5 (/μL)	14.0日(4/6)	24.0日(3/6)
血小板数	6	2.0日	5.0日	43,500 (/μL)	1.0日(5/6)	12.0日(2/6)
ヘモグロビン値	6	2.0日	22.0日	8.0(g/dL)	4.0日(5/6)	88.0日(2/6)

*1: 全症例6例中、血球減少が発現した症例

*2: Grade 1以下に回復した症例/血球減少が発現した症例

*3: Grade 0に回復した症例/血球減少が発現した症例

1-(2) 慢性リンパ性白血病に対する海外臨床試験 (CAM211試験、CAM213試験)

マブキャンパスとの因果関係が否定できない血液及びリンパ系障害が29/123例(23.6%)に発現しました。主な事象は好中球減少症13/123例(10.6%)で、そのうち10/123例(8.1%)がGrade 3以上でした。

マブキャンパスとの因果関係が否定できない血液及びリンパ系障害(10%以上)

	症例数 (%)	
	全Grade	Grade 3以上
血液およびリンパ系障害	29 (23.6)	20 (16.3)
好中球減少症	13 (10.6)	10 (8.1)

NCI-CTCAEv3.0

《参考》血球減少が発現した症例における各血球数の推移

	発現例数 ^{*1}	投与開始からGrade 1以上となるまでの期間の中央値	投与開始からNadirまでの期間の中央値	Nadir値の中央値	最終投与からGrade 1以下に回復するまでの期間の中央値 (N ^{*2})	最終投与からGrade 0に回復するまでの期間の中央値 (N ^{*3})
好中球数	116	8.0日	36.5日	380 (/μL)	13.0日(93/116)	27.0日(90/116)
リンパ球数	114	26.0日	29.0日	28 (/μL)	64.5日(70/114)	65.0日(61/114)
血小板数	115	5.0日	15.0日	30,000 (/μL)	4.0日(65/115)	29.0日(55/115)
ヘモグロビン値	120	7.0日	33.0日	8.1(g/dL)	7.0日(83/120)	45.0日(65/120)

*1: 全症例123例中、血球減少が発現した症例

*2: Grade 1以下に回復した症例/血球減少が発現した症例

*3: Grade 0に回復した症例/血球減少が発現した症例

2-(1) 造血器悪性腫瘍患者に対して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対象とした国内第I/II相医師主導治験 (HE0402試験)

マブキャンパスとの因果関係が否定できない血液及びリンパ系障害が6/11例 (54.5%) に発現しました。主な事象は発熱性好中球減少症4/11例 (36.4%) で、そのうち4/11例 (36.4%) がGrade 3以上でした。

マブキャンパスとの因果関係が否定できない血液及びリンパ系障害

	症例数 (%)	
	全Grade	Grade 3以上
血液およびリンパ系障害	6 (54.5)	5 (45.5)
発熱性好中球減少症	4 (36.4)	4 (36.4)
貧血	1 (9.1)	1 (9.1)
播種性血管内凝固	1 (9.1)	0

NCI-CTCAEv3.0

2-(2) 再生不良性貧血患者に対する同種造血幹細胞移植を対象にした国内第I/II相医師主導治験 (HE0403試験)

マブキャンパスとの因果関係が否定できない血液及びリンパ系障害が5/12例 (41.7%) に発現しました。主な事象は発熱性好中球減少症3/12例 (25.0%) で、そのうち2/12例 (16.7%) がGrade 3以上でした。

マブキャンパスとの因果関係が否定できない血液及びリンパ系障害

	症例数 (%)	
	全Grade	Grade 3以上
血液およびリンパ系障害	5 (41.7)	3 (25.0)
発熱性好中球減少症	3 (25.0)	2 (16.7)
出血性素因	1 (8.3)	0
リンパ節症	1 (8.3)	0
好中球減少症	1 (8.3)	1 (8.3)
血栓性微小血管症	1 (8.3)	0

NCI-CTCAEv3.0

投与スケジュールと注意事項
投与患者の選択 (共通)
再発は難治の慢性リンパ性白血病 (CLL) 細胞群前リンパ球性白血病
効能又は効果対象患者用法及び用量
投与にあたって
効能又は効果対象患者用法及び用量
同種造血幹細胞移植の前治療 (SCT)
投与にあたって
特に注意を要する副作用
その他留意すべき事項
付録
Q & A

2. Infusion reaction

- マブキャンパス投与により、低血圧、悪寒、発熱、呼吸困難、発疹、気管支痙攣等のinfusion reactionが発現する可能性があります。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ます。
- 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してください。
- 重度のinfusion reactionが認められた場合は直ちにマブキャンパスの投与を中止し、適切な処置を行ってください。

■ 臨床試験での副作用発現状況

1-(1) 慢性リンパ性白血病に対する国内臨床試験 (CAMCLL07709試験)

マブキャンパスとの因果関係が否定できないinfusion reactionに関連する事象は、主に発熱、悪心、嘔吐各4/6例 (66.7%)、悪寒3/6例 (50.0%) で、いずれもGrade 1又は2でした。

マブキャンパスとの因果関係が否定できないinfusion reaction (30%以上)

	症例数 (%)	
	全Grade	Grade 3以上
発熱	4 (66.7)	0
悪心	4 (66.7)	0
嘔吐	4 (66.7)	0
悪寒	3 (50.0)	0
低血圧	2 (33.3)	0
蕁麻疹	2 (33.3)	0
倦怠感	2 (33.3)	0
便秘	2 (33.3)	0

NCI-CTCAEv3.0

1-(2) 慢性リンパ性白血病に対する海外臨床試験 (CAM211試験、CAM213試験)

マブキャンパスとの因果関係が否定できないinfusion reactionに関連する事象は、主に悪寒106/123例 (86.2%)、発熱92/123例 (74.8%) でした。

マブキャンパスとの因果関係が否定できないinfusion reaction (10%以上)

	症例数 (%)	
	全Grade	Grade 3以上
悪寒	106 (86.2)	15 (12.2)
発熱	92 (74.8)	14 (11.4)
悪心	59 (48.0)	1 (0.8)
嘔吐	40 (32.5)	1 (0.8)
蕁麻疹	31 (25.2)	4 (3.3)
発疹	30 (24.4)	1 (0.8)
疲労	26 (21.1)	3 (2.4)
呼吸困難	18 (14.6)	8 (6.5)
低血圧	18 (14.6)	2 (1.6)

NCI-CTCAEv3.0

2-(1) 造血器悪性腫瘍患者に対して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対象とした国内第I/II相医師主導治験(HE0402試験)

マブキャンパスとの因果関係が否定できないマブキャンパスの投与期間中に発現した有害事象は以下のとおりでした。

倦怠感9/11例(81.8%)、食欲減退、悪心各8/11例(72.7%)、低マグネシウム血症、嘔吐、口内炎、浮腫各7/11例(63.6%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、体重減少、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加各6/11例(54.5%)。

2-(2) 再生不良性貧血患者に対する同種造血幹細胞移植を対象にした国内第I/II相医師主導治験(HE0403試験)

マブキャンパスとの因果関係が否定できないマブキャンパスの投与期間中に発現した有害事象は以下のとおりでした。

食欲減退、C-反応性蛋白増加各9/12例(75.0%)、倦怠感8/12例(66.7%)、嘔吐、頭痛、下痢、発熱、血中乳酸脱水素酵素増加各7/12例(58.3%)、口内炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加各6/12例(50.0%)。

■ 海外市販後の副作用発現状況

海外市販後にて、重篤なもの、及びinfusion reactionの関連事象で死に至るもの(気管支痙攣、低酸素症、失神、肺浸潤、ARDS、呼吸停止、心筋梗塞、不整脈、急性心不全、心停止を含む)が報告されました。

■ 予防法及び対処法

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してください。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ります。

本剤投与中にGrade 1*又はGrade 2*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ってください。回復した場合、投与を再開することができます。

※: GradeはNCI-CTCAEv3.0に準じる

(用法及び用量に関連する注意)

投与スケジューリング 注意事項
投与患者の選択 (共通)
効能又は効果対象 患者用法及び用量
投与にあたって
効能又は効果対象 患者用法及び用量
投与にあたって
特に注意を要する 副作用
その他留意すべき 事項
付録
Q & A

投与スケジュールと注意事項
投与患者の選択(共通)
患者用法及び用量 再発は難治の慢性リンパ性白血病(CLL)細胞標的リンパ性白血病
投与にあたって
患者用法及び用量 同種造血幹細胞移植の前治療(ASCT)
投与にあたって
特に注意を要する副作用
その他留意すべき事項
付録
Q & A

《参考》慢性リンパ性白血病に対する国内臨床試験(CAMCLL07709試験)でのinfusion reactionの予防法

- 初回投与時、用量漸増時の初回投与時及び臨床的に必要な場合はその後の投与ごとに、マブキャンパスの投与に先立ってinfusion reactionに対する予防薬の前投与を行う。
- マブキャンパスの投与30分前に、ジフェンヒドラミン50mg経口(又は相当量)及びアセトアミノフェン500~1,000mg経口(又は相当量)を前投与する。

前投与 (投与30分前)	ジフェンヒドラミン50mg*1(経口) 及び アセトアミノフェン500~1,000mg*1(経口)
-----------------	---

*1:又は相当量

- 治験実施計画書で推奨されている前投与によりGrade 3又は4のinfusion reactionが十分に予防又は軽減されない場合、マブキャンパスの投与1時間前のヒドロコルチゾン200mg(又は相当量)の静注が有用なことがある。

前投与 (投与1時間前)	ヒドロコルチゾン200mg*1(静注)
-----------------	---------------------

*1:又は相当量

- 臨床的に必要であれば、上記薬剤を投与してもよい。4週間以上にわたるヒドロコルチゾンの使用が必要な場合は、その治療にあたる影響を考慮し、慎重に判断すること。
- 必要に応じて、適切な治療(ステロイド、エピネフリン、ペチジンの投与など)を行う。

《参考》同種造血幹細胞移植の前治療を対象とした2つの国内第I/II相医師主導治験(HE0402試験及びHE0403試験)でのinfusion reactionの予防法

- 前投薬としてメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム1mg/kgとクロルフェニラミンマレイン酸塩10mg/bodyを投与した。またアセトアミノフェン0.4~0.5gを経口投与した。

注)各薬剤の使用にあたっては、各製品の電子添文を必ずご確認ください。

3. 感染症

- マブキャンパス投与により、重篤な感染症があらわれることがあるので、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し、異常が認められた場合には適切な処置を行ってください。
- マブキャンパスの免疫抑制作用により、細菌（結核等）、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ります。
- 日和見感染や敗血症などの異常が認められた場合には、マブキャンパスの休薬又は投与中止など、適切な処置を行ってください。
- 重篤な感染症が発現した場合は、症状が回復するまでマブキャンパスを休薬してください。

マブキャンパス投与時にあらわれるおそれのある主な感染症

ウイルス (潜伏感染の再活性化を含む)	ニューモシスチス肺炎、ヘルペスウイルス属感染、サイトメガロウイルス (CMV) 感染、アデノウイルス感染、パラインフルエンザウイルス感染、B型肝炎ウイルス感染、進行性多巣性白質脳症 (PML) など
細菌	結核、β溶血性レンサ球菌感染、ブドウ球菌性菌血症、非定型抗酸菌症、ノカルジア症 など
原虫	トキソプラズマ原虫 など
真菌	カンジダ症、鼻脳型ムコール症 など

- 感染症の発症に伴い、血球貪食症候群に至った症例も報告されています。

■ 臨床試験での副作用発現状況

1-(1) 慢性リンパ性白血病に対する国内臨床試験 (CAMCLL07709試験)

マブキャンパスとの因果関係が否定できない感染症が3/6例 (50.0%) に発現しました。主な事象は、サイトメガロウイルス感染、感染、肺炎、肺結核が各1/6例 (16.7%) で、そのうちサイトメガロウイルス感染と肺結核がGrade 3でした。また、臨床検査においてサイトメガロウイルス検査陽性が4/6例 (66.7%) にみられました。

マブキャンパスとの因果関係が否定できない感染症

	症例数 (%)					
	全Grade	Grade 3以上	Grade別			
			1	2	3	4
感染症および寄生虫症	3 (50.0)	2 (33.3)				
サイトメガロウイルス感染	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0
感染	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0	0
肺炎	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	0	0
肺結核	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0
臨床検査						
サイトメガロウイルス検査陽性	4 (66.7)	0	3 (50.0)	1 (16.7)	0	0

NCI-CTCAEv3.0

投与スケジュールと
注意事項

投与患者の選択
(共通)

効能又は効果対象
患者用法及び用量

投与にあたって

効能又は効果対象
患者用法及び用量

投与にあたって

特に注意を要する
副作用

その他留意すべき
事項

付録

Q & A

1-(2) 慢性リンパ性白血病に対する海外臨床試験 (CAM211試験、CAM213試験)

マブキャンパスとの因果関係が否定できない感染症が56/123例 (45.5%) に発現しました。主な事象は肺炎11/123例 (8.9%)、サイトメガロウイルス感染、敗血症各9/123例 (7.3%)、口腔カンジダ症8/123例 (6.5%) でした。

マブキャンパスとの因果関係が否定できない主な感染症

	症例数 (%)	
	全Grade	Grade 3以上
感染症および寄生虫症	56 (45.5)	31 (25.2)
肺炎	11 (8.9)	10 (8.1)
サイトメガロウイルス感染	9 (7.3)	6 (4.9)
敗血症	9 (7.3)	6 (4.9)
口腔カンジダ症	8 (6.5)	1 (0.8)

NCI-CTCAEv3.0

2-(1) 造血器悪性腫瘍患者に対して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対象とした国内第I/II相医師主導治験 (HE0402試験)

マブキャンパスとの因果関係が否定できない感染症が10/11例 (90.9%) に発現しました。主な事象は敗血症5/11例 (45.5%)、肺炎、毛包炎各3/11例 (27.3%)、サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎2/11例 (18.2%) でした。

マブキャンパスとの因果関係が否定できない感染症

	症例数 (%)	
	全Grade	Grade 3以上
感染症および寄生虫症	10 (90.9)	7 (63.6)
敗血症	5 (45.5)	5 (45.5)
肺炎	3 (27.3)	2 (18.2)
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	2 (18.2)	0
毛包炎	3 (27.3)	0
菌血症	1 (9.1)	1 (9.1)
気管支炎	1 (9.1)	0
蜂巣炎	1 (9.1)	1 (9.1)
膀胱炎	1 (9.1)	0
麦粒腫	1 (9.1)	0
感染	1 (9.1)	1 (9.1)
好中球減少性感染	1 (9.1)	1 (9.1)
口腔ヘルペス	1 (9.1)	0
敗血症性ショック	1 (9.1)	1 (9.1)
副鼻腔炎	1 (9.1)	0
ブドウ球菌感染	1 (9.1)	1 (9.1)
ブドウ球菌性敗血症	1 (9.1)	1 (9.1)
上気道感染	1 (9.1)	0
尿路感染	1 (9.1)	0

NCI-CTCAEv3.0

2-(2) 再生不良性貧血患者に対する同種造血幹細胞移植を対象にした国内第I/II相医師主導治験 (HE0403試験)

マブキャンパスとの因果関係が否定できない感染症が11/12例(91.7%)に発現しました。主な事象は鼻咽頭炎、敗血症各3/12例(25.0%)、アデノウイルス性出血性膀胱炎、帯状疱疹各2/12例(16.7%)でした。

マブキャンパスとの因果関係が否定できない感染症

	症例数 (%)	
	全Grade	Grade 3以上
感染症および寄生虫症	11 (91.7)	4 (33.3)
鼻咽頭炎	3 (25.0)	0
敗血症	3 (25.0)	3 (25.0)
アデノウイルス性出血性膀胱炎	2 (16.7)	0
帯状疱疹	2 (16.7)	0
膀胱炎	1 (8.3)	0
肛門膿瘍	1 (8.3)	0
気管支炎	1 (8.3)	0
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	1 (8.3)	1 (8.3)
熱性感染症	1 (8.3)	0
毛包炎	1 (8.3)	0
インフルエンザ	1 (8.3)	0
咽頭炎	1 (8.3)	0
副鼻腔炎	1 (8.3)	0
結核性胸膜炎	1 (8.3)	0
上気道感染	1 (8.3)	0
ウイルス感染	1 (8.3)	0

NCI-CTCAEv3.0

■海外市販後の副作用発現状況

海外市販後にて、重篤及び死に至るウイルス感染症、細菌感染症、原虫感染症、真菌感染症、結核及び非定型抗酸菌症が報告されました。また、感染症の発症に伴い、血球貪食症候群に至った症例も報告されています。

投与スケジュールと注意事項
投与患者の選択 (共通)
再発は難治の慢性リンパ性白血病 (CLL) 細胞群前リンパ球性白血病
患者又は効果対象者用法及び用量
投与にあたって
患者又は効果対象者用法及び用量
投与にあたって
同種造血幹細胞移植の前治療 (SCT)
特に注意を要する副作用
その他留意すべき事項
付録
Q & A

■ 予防法

サイトメガロウイルス感染対策については、「CMV感染対策のフローチャート」や「CMV感染の定期的サーベイランス及び予防に基づく治療」などを参考にしてください。

《参考》慢性リンパ性白血病に対する国内臨床試験(CAMCLL07709試験)での感染の予防法

- マブキャンパス投与初日よりすべての被験者に米国の添付文書に記載のある次の感染予防治療を強く推奨する。

薬剤名	投与量・投与方法
スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤	800mg/160mg(経口) 1日2回×3回/週(又は相当量)
ファムシクロビル	250mg(経口) 1日2回(又は相当量)
CD4陽性細胞数が ≥ 200 個/ μ Lになるまで又はベースライン値に回復するまで継続する。	

※被験者にサルファ剤に対するアレルギーがある場合又はこのアレルギーを発現した場合は、これに相当する治療を行う。
※臨床的に必要な場合、治療期に診断された感染の再発を予防するための抗生物質の予防的投与は、いずれの被験者にも行うことができる。

注)各薬剤の使用にあたっては、各製品の電子添文を必ずご確認ください。

《参考》慢性リンパ性白血病に対する国内臨床試験(CAMCLL07709試験)でのCMV検査及び治療

CMV検査

治験薬投与開始前	実施するすべての患者においてCMV特異的定量PCRの検査を実施する。
治療期	1週間ごとに集中検査機関が末梢血によるCMV特異的定量PCR検査を実施する。
追跡調査期	治験薬の最終投与から4、8週後及び臨床的に必要とされた場合に実施する。

※CMV陽性が確認された被験者では、症状の有無にかかわらず、回復するまで毎週CMV特異的定量PCRを実施する。

CMV陽性が確認された被験者

治験薬投与開始前	CMV陽性(検出レベル以上)が確認された患者は、治験参加適格とするために、ウイルス量を検出レベル以下に抑える治療を受ける必要がある。	
治療期・追跡調査期	明らかなCMV感染の臨床症状が認められない場合*1	バルガンシクロビル(経口) 900mg 1日2回 (又は相当量)
	CMV感染の臨床症状が認められた場合*3	ガンシクロビル(静注) 10mg/kg/日の2分割 ●10日以上又は2回連続 ●陰性結果が得られるまで投与*2

*1：治療を行いながら治験薬投与を継続することができる。

*2：その後のガンシクロビルの用量及び投与期間は、治験担当医師が決定する。

ガンシクロビルを併用しながらであればマブキャンパスの投与を継続することが可能であるが(治験担当医師の裁量による)、抗ウイルス薬を投与しても症状が永続的な場合はこの限りでない。

*3：治験担当医師が被験者の症状が永続的なものと判断した場合は、マブキャンパスの投与を中断し、施設基準に従って抗ウイルス薬を調整する。

(例)バルガンシクロビル900mgの1日2回投与への変更
ホスカルネットの追加

投与スケジュールと
注意事項

投与患者の選択
(共通)

患者又は効果対象
患者用法及び用量

投与にあたって

患者又は効果対象
患者用法及び用量

投与にあたって

特に注意を要する
副作用

その他留意すべき
事項

付録

Q & A

《参考》国内同種造血幹細胞移植の前治療を対象とした臨床試験(HE0402試験、HE0403試験)での感染の予防法

細菌・真菌・ウイルス感染症の予防の投薬について規定しないが、以下の方法を推奨した。

細菌		前処置開始時から好中球の生着確認時までキノロン系経口薬を投与することとした。
真菌		フルコナゾール100~400mg/dayあるいはイトラコナゾール200mg/dayを移植前処置開始日から免疫抑制剤の終了日まで投与することとした。ただし、イトラコナゾールはシクロホスファミドの代謝に影響を与えることが知られているため、前処置期間中のイトラコナゾールの投与は行わないこととした。
真菌	ニューモシスチス肺炎	ニューモシスチス肺炎の予防のため、Sulfamethoxazole/Trimethoprim(ST)合剤を生着後から少なくとも免疫抑制剤終了まで、1日1錠連日投与、あるいは1日2~4錠の2分割投与を週に2日行うこととした。ST合剤の使用が困難な場合はペンタミジン300mg、2~4週ごとの吸入で代用してもよいこととした。
ウイルス	単純ヘルペス	単純ヘルペスウイルス感染症及び帯状疱疹予防のため、アシクロビルをday -7からday 35まで600~1,000mg/day経口あるいは250~750mg/day点滴静注の投与を行うこととした。Day 36から免疫抑制剤終了までの期間、帯状疱疹予防のためアシクロビル200~400mg/dayを経口投与することとした。
	サイトメガロウイルス	サイトメガロウイルス感染のモニターとして、サイトメガロウイルス抗原血症検査(C10/C11あるいはC7-HRP)を生着後から週1~2回施行することとした。サイトメガロウイルス抗原血症検査の結果に基づいて適宜ガンシクロビルを投与することとした。免疫グロブリンの使用に関しては治験責任医師及び(又は)治験分担医師の判断に委ねることとした。
細菌・真菌感染症予防(例)		前処置開始時から好中球回復時までシプロフロキサシンを1日600mgの3分割投与、フルコナゾール1日200mgを1回投与した。
ガンシクロビルの投与開始基準(例)		C10/C11でカウントされた陽性細胞が2スライド合計で3個以上となった時点あるいはC7-HRPで陽性細胞数が2個以上となった時点。
ガンシクロビルの投与量(例)		5mg/kgの1日2回、連日投与を開始した。サイトメガロウイルス陽性細胞がC10/C11で2スライド合計で3個未満あるいはC7-HRPで2個未満になった時点でガンシクロビル投与を減量ないし中止した(1日2回投与していた場合には1日1回投与に減量した。1日1回投与していた場合には中止した)。東京大学医学部附属病院での経験上、1日1回投与で開始した場合、1症例を除いて全例で2回投与への増量を必要としたため、開始量として1日2回投与を奨励した。なお、ガンシクロビルは腎機能に応じて投与量を調節した*1。 (*1:腎機能に応じたガンシクロビルの調整についてはHE0403試験のみに規定)

投与スケジュールと注意事項

投与患者の選択(共通)

再発は難治的骨髄リンパ性白血病(リンパ細胞性前リンパ球性白血病)
患者用法及び用量
投与にあたって

同種造血幹細胞移植の前治療(ESCT)
患者用法及び用量
投与にあたって

特に注意を要する副作用

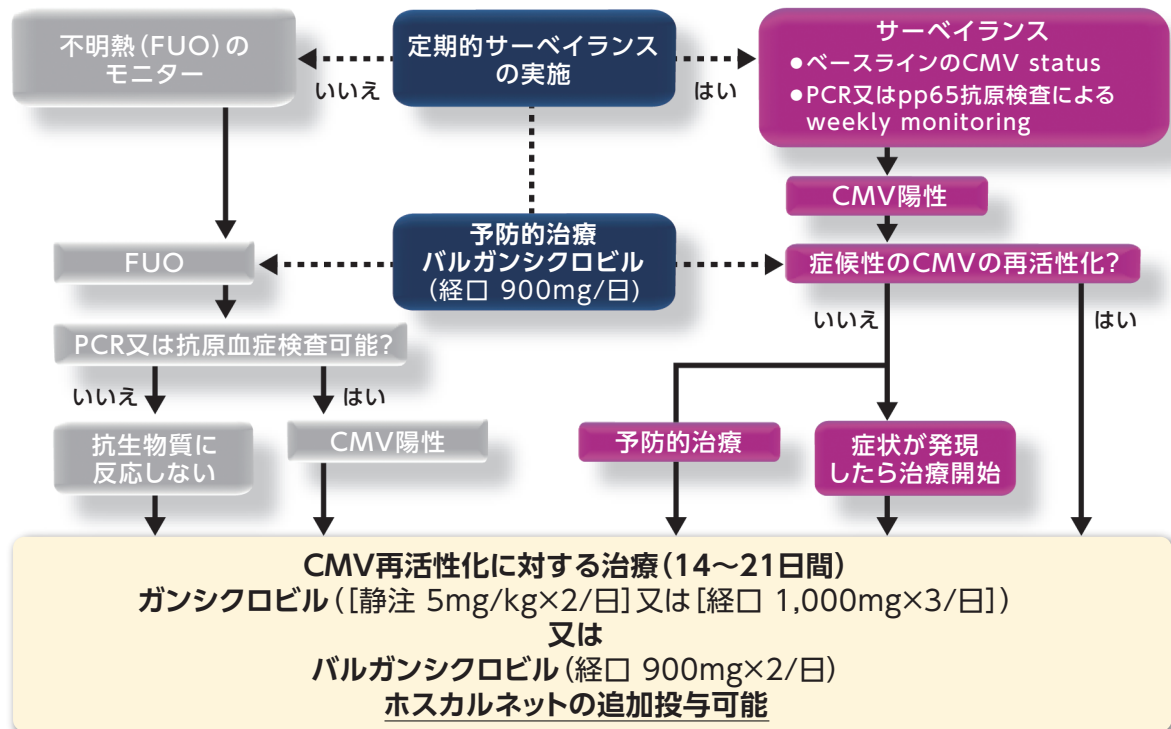
その他留意すべき事項

付録

Q & A

投与スケジュールと注意事項
 投与患者の選択
 再発は難治の慢性リンパ性白血病(CLL)や細胞性前リンパ性白血病
 効能又は効果対象患者用法及び用量
 投与にあたって
 効能又は効果対象患者用法及び用量
 投与にあたって
 特に注意を要する副作用
 その他留意すべき事項
 付録
 Q & A

《参考》慢性リンパ性白血病に対する本剤投与におけるCMV感染に関する海外のガイドライン
 CMV感染対策のフローチャート



※米国の臨床状況にあわせたプロトコルであり、本邦では定期的なサーベイランスが望ましい。

(Susan M. O' Brien et al. Updated Guidelines on the Management of Cytomegalovirus Reactivation in Patient with Chronic Lymphocytic Leukemia Treated with Alemtuzumab. Clinical Lymphoma & Myeloma 2006; 7 (2) : 125-130より改変)

《参考》慢性リンパ性白血病に対する本剤投与におけるCMV感染に関する海外のガイドライン
 CMV感染の定期的サーベイランス及び予防に基づく治療

治療	予防的治療	PCRもしくは抗原血症検査でCMV陽性		PCRもしくは抗原血症検査でCMV陰性	
		症候性	無症候性	症候性	無症候性
治療レジメン	バルガンシクロビル 経口 900mg/日	ガンシクロビル 静注 5mg/kg×2/日 又は 経口 1,000mg×3/日 又は バルガンシクロビル 経口 900mg×2/日	ガンシクロビル 静注 5mg/kg×2/日 又は 経口 1,000mg×3/日	他の原因や病原菌の検査が陰性である場合は左記のレジメンで治療する	なし
治療期間	マブキャンパスの投与期間中及び投与終了2ヵ月後まで	14~21日、症状が消失し検査結果が陰性になる 又は 2回連続して検査結果が陰性になるまで	7~14日、又は2回連続して検査結果が陰性になるまで	14~21日、症状が消失するまで	—
マブキャンパスの休薬	しない	しない(症状が持続する場合を除く)	しない	しない(症状が持続する場合を除く)	—
CMV検査の実施頻度	2週ごと	週1回	週1回	週1回	週1回

(Susan M. O' Brien et al. Updated Guidelines on the Management of Cytomegalovirus Reactivation in Patient with Chronic Lymphocytic Leukemia Treated with Alemtuzumab. Clinical Lymphoma & Myeloma 2006; 7 (2) : 125-130より改変)

4. 免疫障害

- マブキャンパス投与により、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性血小板減少症、自己免疫性肝炎、再生不良性貧血、自己免疫性脳炎、ギラン・バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発神経炎、輸血後移植片対宿主病、甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、糸球体腎炎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ます。
- 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ってください。
- 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には、マブキャンパスの投与を中止してください。
- 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してください。

■ 臨床試験での副作用発現状況

(1) 慢性リンパ性白血病に対する国内臨床試験 (CAMCLL07709試験)

マブキャンパスとの因果関係が否定できない自己免疫性溶血性貧血が1/6例 (16.7%、非重篤、Grade 2) みられ、マブキャンパスの投与を中止しました。

(2) 慢性リンパ性白血病に対する海外臨床試験 (CAM211試験、CAM213試験)

マブキャンパスとの因果関係が否定できない特発性血小板減少性紫斑病1/123例 (0.8%) が認められました。

- 同種造血幹細胞移植の前治療を対象とした2つの国内第I/II相医師主導治験 (HE0402試験及びHE0403試験) においては、免疫障害に関連する有害事象の発現はありませんでした。

5. 腫瘍崩壊症候群 (TLS)

- 慢性リンパ性白血病に対する国内臨床試験 (CAMCLL07709試験) 及び海外臨床試験 (CAM211試験及びCAM213試験) において、腫瘍崩壊症候群 (TLS) の報告はありませんでしたが、初発の慢性リンパ性白血病患者を対象とした海外第III相臨床試験 (CAM307試験) で腫瘍崩壊症候群の有害事象1/147例 (0.7%) が報告されました。また、海外市販後において、マブキャンパスとの因果関係が否定できない死亡に至った症例が報告されています。
- 同種造血幹細胞移植の前治療を対象とした2つの国内第I/II相医師主導治験 (HE0402試験及びHE0403試験) においては、TLSの報告はありませんでした。
- 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し、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してください。

投与スケジュールと
注意事項

投与患者の選択
(共通)

再発は難治の慢性リンパ性白血病 (CLL) 細胞性前リンパ球性白血病
効能又は効果対象
患者用法及び用量

同種造血幹細胞移植の前治療 (SCT)
効能又は効果対象
患者用法及び用量

投与にあたって

特に注意を要する
副作用

その他留意すべき
事項

付録

Q & A

投与スケジュールと注意事項
投与患者の選択（共通）
患者用法及び用量 再発又は難治の慢性リンパ性白血病（CLL） 患者用法及び用量 同種造血幹細胞移植の前治療（ASCT）
投与にあたって
投与にあたって
特に注意を要する副作用
その他留意すべき事項
付録
Q & A

6. 心障害

- 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ってください。

■ 臨床試験での副作用発現状況

(1) 慢性リンパ性白血病に対する国内臨床試験（CAMCLL07709試験）

心臓障害の有害事象は報告されませんでした。

(2) 慢性リンパ性白血病に対する海外臨床試験（CAM211試験及びCAM213試験）

マブキャンパスとの因果関係が否定できないGrade 3*又は4*の心臓障害として頻脈2/123例（1.6%）、心房細動、心筋梗塞、心肺停止、上室性頻脈各1/123例（0.8%）が報告されました。

(3) 造血器悪性腫瘍患者に対して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対象とした国内第I/II相医師主導治験（HE0402試験）

マブキャンパスとの因果関係が否定できない心臓障害は、5/11例（45.5%）に発現しました。主な事象は頻脈2/11例（18.2%）、上室性不整脈、動悸、上室性期外収縮各1/11例（9.2%）でした。Grade 3*以上の有害事象は報告されませんでした。

(4) 再生不良性貧血患者に対する同種造血幹細胞移植を対象にした国内第I/II相医師主導治験（HE0403試験）

マブキャンパスとの因果関係が否定できない心臓障害は、4/12例（33.3%）に発現しました。主な事象は洞性徐脈2/12例（16.7%）、徐脈、心不全、動悸各1/12例（8.3%）でした。Grade 3*以上の心臓障害は、心不全1/12例（8.3%）でした。

※：GradeはNCI-CTCAEv3.0に準じる

7. 出血

- マブキャンパス投与により、頭蓋内出血、胃腸出血、粘膜出血、舌出血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ます。
- 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ってください。

■臨床試験での副作用発現状況

(1) 慢性リンパ性白血病に対する国内臨床試験 (CAMCLL07709試験)

マブキャンパスとの因果関係が否定できない出血傾向は、舌出血、皮下出血各1/6例 (16.7%) がみられ、いずれもGrade 1*でした。

(2) 慢性リンパ性白血病に対する海外臨床試験 (CAM211試験、CAM213試験)

マブキャンパスとの因果関係が否定できないGrade 3*以上の出血傾向は、出血1/123例 (0.8%) でした。

(3) 造血器悪性腫瘍患者に対して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対象とした国内第I/II相医師主導治験 (HE0402試験)

マブキャンパスとの因果関係が否定できない出血傾向は、Grade 3*以上の有害事象は報告されませんでした。Grade 2*以下の有害事象は、鼻出血3/11例 (27.3%)、尿中血陽性2/11例 (18.2%)、結膜出血、血尿、播種性血管内凝固各1/11例 (9.1%) でした。

(4) 再生不良性貧血患者に対する同種造血幹細胞移植を対象にした国内第I/II相医師主導治験 (HE0403試験)

マブキャンパスとの因果関係が否定できない出血傾向は、Grade 3*以上の有害事象はくも膜下出血1/12例 (8.3%) で、Grade 2*以下の有害事象は、鼻出血、点状出血各2/12例 (16.7%)、尿中血陽性、血尿、口腔内出血、出血性素因、不正子宮出血、くも膜下出血各1/12例 (8.3%) でした。

*: GradeはNCI-CTCAEv3.0に準じる

8. 進行性多巣性白質脳症 (PML)

- 慢性リンパ性白血病に対する国内臨床試験 (CAMCLL07709試験) 及び海外臨床試験 (CAM211試験及びCAM213試験) において、進行性多巣性白質脳症 (PML) は報告されませんでした。海外市販後においてマブキャンパスとの因果関係が否定できない死亡に至った症例が報告されています。
- 同種造血幹細胞移植の前治療を対象とした2つの国内第I/II相医師主導治験 (HE0402試験及びHE0403試験) において、PMLの報告はありませんでした。
- マブキャンパス投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察してください。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、適切な処置を行ってください。

投与スケジュールと
注意事項

投与患者の選択
(共通)

再発は難治の慢性リンパ性白血病 (CLL) 細胞群前六核性白血病
効能又は効果対象
患者用法及び用量

投与にあたって

効能又は効果対象
患者用法及び用量
同種造血幹細胞移植の前治療 (SCT)

投与にあたって

特に注意を要する
副作用

その他留意すべき
事項

付録

Q & A

投与スケジュールと注意事項	投与患者の選択(共通)	再発又は難治の慢性リンパ性白血病(CM1)・リンパ性白血病	効能又は効果対象患者用法及び用量	投与にあたって	効能又は効果対象患者用法及び用量	同種造血幹細胞移植の前治療(SCT)	特に注意を要する副作用	その他留意すべき事項	付録	Q & A
---------------	-------------	-------------------------------	------------------	---------	------------------	--------------------	-------------	------------	----	-------

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

- 慢性リンパ性白血病に対する国内臨床試験 (CAMCLL07709試験) 及び海外臨床試験 (CAM211試験及びCAM213試験) において、B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎又は肝炎の増悪の報告はありませんでしたが、初発の慢性リンパ性白血病患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験 (CAM307試験) で、B型肝炎再燃が疑われる「肝炎」の有害事象が1/147例 (0.7%) に報告されました。また、海外市販後においてマブキャンパスとの因果関係が否定できない重篤な症例が認められています。
- 同種造血幹細胞移植の前治療を対象とした2つの国内第Ⅰ/Ⅱ相医師主導治験 (HE0402試験及びHE0403試験) において、B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪の報告はありませんでした。
- マブキャンパスの免疫抑制作用により、B型肝炎ウイルスキャリアの患者又はHBs抗原陰性かつHBc抗体もしくはHBs抗体陽性の患者において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ります。
- マブキャンパス投与により、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、マブキャンパス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、マブキャンパス投与前に適切な処置を行ってください。
- B型肝炎ウイルス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ので、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してください。
- 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ってください。

10. 頭頸部動脈解離

- 慢性リンパ性白血病に対する国内臨床試験 (CAMCLL07709試験) 及び海外臨床試験 (CAM211試験及びCAM213試験) において、頭頸部動脈解離は報告されませんでした。海外での市販後に、頸動脈、椎骨動脈等の頭頸部動脈解離があらわれ虚血性脳卒中に至った症例が報告されています。
- 同種造血幹細胞移植の前治療を対象とした2つの国内第Ⅰ/Ⅱ相医師主導治験 (HE0402試験及びHE0403試験) において、頭頸部動脈解離の報告はありませんでした。
- マブキャンパス投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察してください。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ってください。

相互作用

マブキャンパスと生ワクチン又は弱毒生ワクチン、不活化ワクチン、免疫抑制剤、及び降圧剤との併用にあたっては十分注意してください。

1) 生ワクチン又は弱毒生ワクチン

- 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ません。
- 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ってください。

2) 不活化ワクチン

- ワクチン接種に対する応答が不明です。
- ワクチンの効果を減弱させるおそれがあります。

3) 免疫抑制剤

- 過度の免疫抑制作用による感染症誘発の危険性があります。
- 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、適切な処置を行ってください。

4) 降圧剤

- 血圧下降を増強させるおそれがあります。
- 一過性の血圧下降があらわれることがあります。

中和抗体

- 初発の慢性リンパ性白血病患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（CAM307試験）において、マブキャンパス群の133例中11例（8.3%）にマブキャンパスに対する結合抗体が検出され、そのうち2例（1.5%）で中和抗体の発現が認められました。
- 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Ⅰ/Ⅱ相医師主導治験（HE0402試験及びHE0403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ませんでした。

自動車の運転等危険を伴う機械操作

マブキャンパスの投与により、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てください。

投与スケジュールと注意事項	投与患者の選択（共通）	再発は難治性の慢性リンパ性白血病（CLL）/T細胞性前リンパ球性白血病	効能又は効果対象患者用法及び用量	投与にあたって	効能又は効果対象患者用法及び用量	投与にあたって	特に注意を要する副作用	その他留意すべき事項	付録	Q & A
---------------	-------------	-------------------------------------	------------------	---------	------------------	---------	-------------	------------	----	-------

非血液毒性発現時の用量調整

非血液毒性発現時の用量調整は、電子添文の「11.1 重大な副作用」の項を参照してください。

《参考》慢性リンパ性白血病に対する国内臨床試験 (CAMCLL07709試験) 時の「非血液毒性のための用量調整」より

	休薬	中止
基準	<ul style="list-style-type: none"> Grade 3*以上の本剤に関連する非血液毒性が発現した場合 重篤な感染症が発現した場合 (CMV感染についてはp.19~21を参照) 	<ul style="list-style-type: none"> 本剤に関連するGrade 3*以上の肝機能障害、又は腎機能障害が発現した場合 Grade 3*又は4*に該当する本剤に関連する同一の非血液毒性を2回認めた場合 自己免疫性貧血[†]又は自己免疫性血小板減少症が認められる場合 再開後、本剤に忍容性が認められない場合
再開基準	毒性がGrade 2*以下に回復 又は ベースラインの状態に回復し、増悪が認められない 重篤な感染症の場合、感染症が完全に回復 (CMV感染についてはp.19~21を参照)	—
再開時の用量	7日以内に回復した場合: 休薬時の用量 7日を超えて休薬した場合: 1日3mgとし、再漸増する	—
例外	<ul style="list-style-type: none"> Grade 3*以上の悪心/嘔吐、便秘及び出血は、本剤投与延期の必須基準ではないが、担当医師の判断で休薬又は中止を決定できる 悪心/嘔吐が見られる場合は、適切な非ステロイド制吐薬を併用し、本剤投与を継続する 	
その他	臨床検査値異常が検出された場合、関連する臨床症状がなければ、担当医師が臨床上に重要と判断しない限り、投与を延期する必要はない	

*: GradeはNCI-CTCAEv3.0に準じる

†: ヘモグロビンの2g/dL以上の低下、総ビリルビンの増加、ハプトグロビンの低下

投与スケジュールと注意事項
投与患者の選択 (共通)
患者又は効果対象 患者用法及び用量
投与にあたって
患者又は効果対象 患者用法及び用量
投与にあたって
特に注意を要する副作用
その他留意すべき事項
付録
Q & A

慢性リンパ性白血病 / T細胞性前リンパ球性白血病

Q1 他の化学療法との併用はできますか？

A 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する有効性及び安全性は確立しておりません。

慢性リンパ性白血病 / 同種造血幹細胞移植の前治療 / T細胞性前リンパ球性白血病

Q2 小児への投与はできますか？

A 本剤の低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児における安全性及び有効性は確立しておりません。(使用経験がありません。)

慢性リンパ性白血病 / 同種造血幹細胞移植の前治療 / T細胞性前リンパ球性白血病

Q3 高齢者への投与はできますか？

A 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与してください。

慢性リンパ性白血病 / T細胞性前リンパ球性白血病

Q4 12週を超えての投与はできますか？

A 本剤の12週を超えた投与における有効性及び安全性は確立しておりません。

慢性リンパ性白血病 / 同種造血幹細胞移植の前治療 / T細胞性前リンパ球性白血病

Q5 希釈調製後、いつまで使用できますか？

A 本剤は保存剤を含有していないため、希釈後すぐに使用せずに一旦保存する場合には、2~8℃で遮光して保存してください。調製から8時間を経過した未使用の調製後溶液及び注入後の残液は適切に廃棄してください。

慢性リンパ性白血病 / 同種造血幹細胞移植の前治療 / T細胞性前リンパ球性白血病

Q6 投与速度の変更は可能ですか？

A 慢性リンパ性白血病およびT細胞性前リンパ球性白血病に対して投与する場合は、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してください。急速静注は行わないでください。

A 同種造血幹細胞移植の前治療に対して投与する場合は、本剤の初回投与時は3mgを2時間かけて投与してください。忍容性が良好であれば、残りの用量を2時間かけて投与してください。2回目以降の投与は1日量を4時間かけて点滴静注してください。

慢性リンパ性白血病

Q7 投与前にCD52の発現を確認する必要がありますか？

A 本剤は、ヒト化抗CD52モノクローナル抗体であるものの、海外第Ⅲ相臨床試験(CAM307試験)において、CD52の発現の有無を問わず患者を組み入れた結果、本剤の有効性及び安全性が示されました。よって、本剤投与前にCD52の発現の有無を確認する必要性は低いと考えます。

投与スケジュールと注意事項

投与患者の選択(共通)

再発又は難治の慢性リンパ性白血病(CLL) / T細胞性前リンパ球性白血病

効能又は効果対象患者用法及び用量

投与にあたって

効能又は効果対象患者用法及び用量

投与にあたって

特に注意を要する副作用

その他留意すべき事項

付録

Q & A

専用アプリ「添文ナビ」で読み取るによりPMDAホームページに掲載された電子化された添付文書、電子化された本資料をご覧いただけます。

紙媒体でご入用の場合には、当社医薬情報担当者又は下記問い合わせ先までご連絡くださいますようお願い申し上げます。

04987199600586



(01)04987199600586



【紙媒体の添付文書請求先】

サノフィ株式会社 カスタマー・サポート・センター(フリーダイヤル 0120-852-297)
[受付時間] 月～金 8:45～18:00 (祝日・会社休日を除く)



電子化された添付文書を閲覧する

➡専用アプリ「添文ナビ」を利用する



【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

詳しくは製品情報
サイトをご覧ください。 e-MR
e-MR 検索