

## 再審査報告書

令和 7 年 10 月 1 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	マブキャンパス点滴静注 30 mg
有 効 成 分 名	アレムツズマブ (遺伝子組換え)
申 請 者 名	サノフィ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	<p>① <u>再発又は難治性の慢性リンパ性白血病</u></p> <p>② <u>同種造血幹細胞移植の前治療</u></p>
承 認 の 用 法 ・ 用 量	<p>① <u>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 3 mg の連日点滴静注から開始し、1 日 1 回 10 mg を連日点滴静注した後、1 日 1 回 30 mg 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。</u></p> <p>② <u>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 0.16 mg/kg を 6 日間点滴静注する。</u></p>
承 認 年 月 日	<p>① <u>平成 26 年 9 月 26 日</u></p> <p>② 令和 2 年 12 月 25 日</p>
再 審 査 期 間	<p>① <u>10 年</u></p> <p>② 10 年</p>
承 認 条 件	<p>(1) <u>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</u></p> <p>(2) <u>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。</u></p>
備 考	

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。また、全例調査に係る承認条件については、製造販売後における調査等が適切に実施されたことから、満たされたものと判断した。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

マブキヤンパス点滴静注 30 mg (以下、「本剤」) の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中の令和 2 年 2 月に、重要な特定されたリスクとして「頭頸部動脈解離」が新たに設定されている。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>Infusion reaction</li> <li>感染症</li> <li>血液毒性</li> <li>自己免疫性溶血性貧血及び自己免疫性血小板減少症</li> <li>出血</li> <li>腫瘍崩壊症候群</li> <li>B 型肝炎ウイルスの再活性化</li> <li>心臓障害</li> <li>頭頸部動脈解離</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>免疫障害（自己免疫性溶血性貧血及び自己免疫性血小板減少症を除く）</li> <li>進行性多巣性白質脳症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>該当なし</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>使用実態下における慢性リンパ性白血病に対する有効性</li> </ul>		

下線部：今回の再審査対象

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>使用成績調査 &lt;慢性リンパ性白血病&gt;</li> <li>使用成績調査 &lt;同種造血幹細胞移植の前治療&gt;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>使用成績調査 &lt;慢性リンパ性白血病&gt;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供&lt;慢性リンパ性白血病・同種造血幹細胞移植の前治療&gt;</li> </ul>

下線部：今回の再審査対象

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

使用成績調査<再発又は難治性の慢性リンパ性白血病>	
目的	本調査は承認条件に基づく全例調査として、再発又は難治性の慢性リンパ性白血病患者に対する本剤の使用実態下における安全性、有効性に関する情報を収集し、以下の事項を把握することを目的として実施する。 1) 医薬品の使用実態下における副作用の発現状況の把握 2) 安全性又は有効性等に影響を及ぼすと考えられる要因
安全性検討事項	Infusion reaction、感染症、血液毒性、自己免疫性溶血性貧血及び自己免疫性血小板減少症、出血、心臓障害、腫瘍崩壊症候群、進行性多巣性白質脳症、B 型肝炎ウイルスの再活性化、免疫障害（自己免疫性溶血性貧血及び自己免疫性血小板減少症を除く）
有効性に関する検討事項	使用実態下における慢性リンパ性白血病に対する有効性
調査方法	全例調査方式
対象患者	本剤を投与した全症例

実施期間	平成 27 年 1 月～令和 6 年 1 月
目標症例数	216 例又は調査開始後 8 年間に本剤を投与した全症例のうちいずれか早い方
観察期間	各症例の観察期間は、最長 24 週間（本剤投与終了後 12 週間まで）とする。なお、本観察期間中に本剤の投与が中止された場合は、その時点から 12 週間まで安全性、有効性を評価する。
実施施設数	113 施設
収集症例数	180 例
安全性解析対象症例数	179 例
有効性解析対象症例数	95 例*
備考	*有効性解析除外症例（84 例）：有効性評価不能（1 例）、効能・効果外疾患 <sup>1)</sup> （81 例）、用法・用量外（6 例）（重複あり）

### 3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 「医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供」の概要

医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供＜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＞	
目的	本剤の安全性の包括的な情報（患者選択における注意点、投与方法・用量調節における注意点、治療前から治療終了後までの注意すべき事項、安全性検討事項の発現状況や早期検出と適切な診断・治療のための情報）を提供する。
安全性検討事項	Infusion reaction、感染症、血液毒性、自己免疫性溶血性貧血及び自己免疫性血小板減少症、出血、心臓障害、腫瘍崩壊症候群、進行性多巣性白質脳症、B 型肝炎ウイルスの再活性化、免疫障害（自己免疫性溶血性貧血及び自己免疫性血小板減少症を除く）、頭頸部動脈解離
具体的な方法	・納入時に医薬情報担当者が提供、説明し、資材の活用を依頼する。 ・独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）ウェブサイトに掲載する。
実施期間	本剤販売開始日（平成 27 年 1 月 15 日）～継続中
備考	

### 4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

#### 4.1. 安全性検討事項

使用成績調査における副作用発現割合は 77.1%（138/179 例）で、主な副作用は、発熱 59 例（33.0%）、血小板数減少 30 例（16.8%）、サイトメガロウイルス血症 28 例（15.6%）、好中球数減少 22 例（12.3%）、リンパ球数減少 20 例（11.2%）等であった。承認時までの国内第 I 相試験（CAMCLL07709 試験）、海外第 II 相試験（CAM211 試験）及び海外第 II 相試験（CAM213 試験）における副作用発現割合は、それぞれ 100%（6/6 例）、100%（93/93 例）及び 96.7%（29/30 例）であり、本調査の副作用発現割合は承認時までの臨床試験の副作用発現割合を上回るものではなかった。

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用等について、使用成績調査における発現状況は表 5 のとおりであった。承認時までの臨床試

<sup>1)</sup> 効能・効果外疾患 81 例のうち 73 例が T 細胞性前リンパ球白血病（T-PLL）である。本剤は海外のガイドラインで未治療の T-PLL に対する第一選択薬の治療薬とされており、米国においても NCCN（National Comprehensive Cancer Network）ガイドラインで T-PLL に対して本剤の使用が推奨（カテゴリー 2A）されている。なお、本邦においては、本剤の T-PLL への使用は適応外であることが医療従事者に周知されている。

験の副作用発現状況と比べ、発現割合及び重篤度について臨床上の懸念となる事項はなかった。

表5 使用成績調査における副作用・感染症発現状況

安全性解析対象症例数	179	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数（発現割合%）	発現症例数（発現割合%）
重要な特定されたリスク	—	—
Infusion reaction <sup>※1</sup>	11 (6.1)	55 (30.7)
Infusion reaction (PT 定義) <sup>※2</sup>	14 (7.8)	81 (45.3)
感染症 <sup>※3</sup>	63 (35.2)	14 (7.8)
血液毒性 <sup>※4</sup>	46 (25.7)	39 (21.8)
自己免疫性溶血性貧血及び自己免疫性血小板減少症 <sup>※5</sup>	0	0
出血 <sup>※6</sup>	4 (2.2)	2 (1.1)
腫瘍崩壊症候群 <sup>※7</sup>	3 (1.7)	0
B型肝炎ウイルスの再活性化 <sup>※8</sup>	0	0
心臓障害 <sup>※9</sup>	1 (0.6)	2 (1.1)
重要な潜在的リスク	—	—
免疫障害（自己免疫性溶血性貧血及び自己免疫性血小板減少症を除く） <sup>※10</sup>	0	0
進行性多巣性白質脳症 <sup>※11</sup>	0	0

MedDRA/J version (26.0)

<リスクの定義>

※1 調査票にて Infusion reaction であるとされた有害事象

※2 PT：発熱、悪寒、悪心、倦怠感、疲労、低血圧、呼吸困難、低酸素症、気管支痙攣、発疹、そう痒症、そう痒性皮疹、全身性そう痒症、尋麻疹、嘔吐、下痢、浮腫、末梢性浮腫、限局性浮腫、口腔咽頭不快感、注入に伴う反応、頭痛

※3 SOC：感染症および寄生虫症に含まれる PT 及び PT：サイトメガロウイルス検査陽性

※4 SMQ：造血障害による血球減少症（広域、狭域を含む）に含まれる PT

※5 PT：自己免疫性溶血性貧血及び LLT：自己免疫性血小板減少症

※6 SMQ：出血（広域、狭域を含む）に含まれる PT

※7 PT：腫瘍崩壊症候群

※8 SMQ：肝障害（広域、狭域を含む）に含まれる PT（B型肝炎ウイルスが関与していない事象を除く）

※9 SOC：心臓障害に含まれる PT

※10 PT：再生不良性貧血、自己免疫性再生不良性貧血、先天性再生不良性貧血、ギラン・バレー症候群、慢性炎症性脱髓性多発根ニューロパシー、輸血後移植片対宿主病、グッドパスチャー症候群、グレーブス病、血清病

※11 PT：進行性多巣性白質脳症

SMQ：標準検索式、SOC：器官別大分類、PT：基本語、LLT：下層語

#### 4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 131 例 231 件、予測できない重篤な副作用は 16 例 27 件、予測できない非重篤な副作用は 15 例 20 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、MedDRA 基本語別で総数 3 件以上収集された主な副作用は、C-反応性蛋白增加（4 件）、疾患進行及び血中尿酸増加（各 3 件）であった。「使用上の注意」から予測できない副作用については、原疾患や合併症等の患者要因が示唆されること、あるいは、情報が不十分であり、本剤との因果関係も不明であること等から、現時点において「使用上の注意」改訂等の安全対策措置を講じる必要ないと判断した。

## 5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

使用成績調査の有効性については、奏効率、無増悪生存期間及び全生存期間（OS）を指標として評価した。

**奏効率**：造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版に従って、観察期間終了時点に担当医師が、「完全奏効（CR）」、「部分奏効（PR）」、「安定（SD）」、「進行（PD）」及び「評価不能」の 5 区分で判定し、CR+PR の症例割合を奏効率として算出した。その結果、有効性解析対象症例 95 例における奏効率は 41.1%（39/95 例）であった<sup>2)</sup>。

再発又は難治性の慢性リンパ性白血病患者を対象とした国内第 I 相試験での奏効率は 33.3%（2/6 例）であり、本調査の奏効率は臨床試験と比較して低くなる傾向は認められなかった。一方、初発の慢性リンパ性白血病患者を対象とした海外第 III 相試験（CAM307 試験）における奏効率は 83.2%（124/149 例）であり、本調査の奏効率は CAM307 試験と比較して低かった。

**無増悪生存期間**：本剤投与開始から観察期間内の増悪（腫瘍死又は進行）までの経過日数について、Kaplan-Meier 法を用いて検討した結果、有効性解析対象症例 95 例のうち観察期間内に増悪した症例は 33 例（34.7%）であり、本剤投与開始から 24 週後の無増悪生存率は 55.5% [95% 信頼区間：41.3, 67.7] であった。なお、CAM307 試験における本剤投与開始から 6 カ月後の無増悪生存率は 83.7% [95% 信頼区間：77.5, 89.9] であり、本調査の無増悪生存率は CAM307 試験と比較して低かった。

**OS**：本剤投与開始から観察期間内の最終観察日又は死亡日までの経過日数について、Kaplan-Meier 法を用いて検討した結果、有効性解析対象症例 95 例での本剤投与開始から 24 週後の生存率は 70.0% [95% 信頼区間：58.0, 79.1] であった。

承認時までの臨床試験とは患者背景等が異なるため厳密な比較には限界があるが、CAM307 試験では初発の慢性リンパ性白血病患者を対象として実施されたことが影響していると考えられること、本調査において奏効例が認められていることから、使用実態下でも本剤の一定の有効性が確認されたと考える。

## 6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告は 2 件であった（研究報告はなし）。それらの概要を表 6 に示すが、いずれも情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、措置報告①については、オーストラリアに限定される内容であり、国内流通品には影響はないこ

<sup>2)</sup> CR : 15 例、PR : 24 例、SD : 15 例、PD : 32 例、評価不能 : 9 例

とから対応不要と判断した。また、措置報告②については、当該措置報告や副作用情報を踏まえ、令和2年1月に添付文書を改訂し、「使用上の注意」に「頭頸部動脈解離」、「血球貪食症候群」及び「自己免疫性肝炎」を追記し注意喚起を行った。

表6 措置報告の概要

措置報告	① オーストラリアにおける、アレムツズマブ注射液バイアルのラベルの印字ミスに関する情報（平成27年4月） ② 欧米等における、アレムツズマブ投与後の重篤な脳卒中及び頭部・頸部動脈内膜損傷等の心血管障害、あるいは自己免疫性肝炎や血球貪食性リンパ組織球症等の免疫介在性疾患の発現についての注意喚起及び措置内容に関する情報（平成30年12月）
備考	

## 7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。また、全例調査に係る承認条件については、製造販売後における調査等が適切に実施されたことから、満たされたものと判断した。

以上