

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
公知申請への該当性に係る報告書
アレムツズマブ（遺伝子組換え）
T 細胞性前リンパ球性白血病

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：アレムツズマブ（遺伝子組換え）	
	販売名：マブキャンパス点滴静注 30mg	
	会社名：サノフィ株式会社	
要望者名	日本リンパ腫学会	
要望内容	効能・効果	T 細胞性前リンパ球性白血病
	用法・用量	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。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	なし
備考	なし	

2. 要望内容における医療上の必要性について

第 60 回「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（令和 6 年 9 月 27 日）において、別添のとおり医療上の必要性の基準に該当すると判断した。

3. 公知申請の妥当性について

企業見解を提出した企業は、有効性及び安全性について以下のように説明している。

- 有効性について、海外第 I 相試験及び海外第 II 相試験（別紙の企業見解 p6～9）、国内の後方視的調査及び個別症例報告（別紙の企業見解、p13～16）、国内外の教科書、海外の診療ガイドライン等から、T 細胞性前リンパ球性白血病（以下、「T-PLL」）に対してアレムツズマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）の有効性は期待できる。
- 安全性について、本薬の既承認の効能・効果である再発・難治性の慢性リンパ性白血病に対する用法・用量の範囲内で投与された海外の第 I 相試験及び第 II 相試験（別紙の企業見解 p6～9）の成績、国内の後方視的調査（別紙の企業見解、p13）並びに公表論文において、T-PLL に対して本薬を投与した際に認められた主な有害事象は本薬で既

知の有害事象であり、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

以上より、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、「検討会議」）は、T-PLL に対する本薬の臨床的有用性は、医学薬学上公知であると判断した。

4. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

（１）効能・効果について

効能・効果については、以下のように設定することが適当と検討会議は考える。

【効能・効果】（要望内容に関連する部分のみ抜粋）

T 細胞性前リンパ球性白血病

【設定の妥当性について】

本報告書に記載した情報に基づき、T-PLL に対する本薬の臨床的有用性は説明可能と考える（３．「公知申請の妥当性について」の項参照）ことから、上記のとおり設定することが適切と判断した。

（２）用法・用量について

用法・用量については、以下のように設定することが適当と検討会議は考える。

【用法・用量】（要望内容に関連する部分のみ抜粋）

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。

【用法・用量に関連する注意】（要望内容に関連する部分のみ抜粋）

＜再発又は難治性の慢性リンパ性白血病及び T 細胞性前リンパ球性白血病＞

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 3 mg 及び１日１回 10 mg の連日点滴静注において、Grade3^注以上の infusion reaction が認められない場合、１日１回 3 mg では１日１回 10 mg の連日点滴静注に、１日１回 10 mg では１日１回 30 mg 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/μL 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]

休薬、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	休薬すること。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、休薬時の用量で投与を再開できる。ただし、7 日以上休薬した場合、再開時の開始用量は 1 日 1 回 3 mg とすること。
2 回目発現時	休薬すること。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 10 mg 又は休薬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 日以上休薬した場合、再開時の開始用量は 1 日 1 回 3 mg 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	休薬すること。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、休薬時の用量で投与を再開できる。ただし、7 日以上休薬した場合、再開時の開始用量は 1 日 1 回 3 mg とすること。
2 回目発現時	休薬すること。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 10 mg 又は休薬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 日以上休薬した場合、再開時の開始用量は 1 日 1 回 3 mg とすること。
3 回目発現時	本剤の投与を中止すること。

注) Grade は NCI-CTCAEv3.0 に準じる

【設定の妥当性について】

以下の理由から、上記のとおり設定することが適切と判断した。

- 要望用法・用量は、本薬の既承認の効能・効果である再発又は難治性の慢性リンパ性白血病に対する用法・用量と同一であること
- 本報告書に記載した情報に基づき、T-PLL に対する本薬の臨床的有用性は説明可能と考える（3.「公知申請の妥当性について」の項参照）こと
- 海外臨床試験及び国内使用実態における本薬の用法・用量は、要望内容の用法・用量（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) と同一であり、海外臨床試験等において安全性上新たな懸念は認められていないことから、用法・用量に関連する注意は、現行の添付文書において注意喚起されている内容と同様の注意喚起を設定することが適切であること

5. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

検討会議は、要望内容に関して不足しているエビデンスはないと判断した。

(2) 上記 (1) で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし

6. 備考

「日本リンパ網内系学会」は 2024 年 6 月に「日本リンパ腫学会」に改称された。

7. 参考文献一覧

なし

(添付資料)

別紙 開発要請に対する企業見解

別添 第 60 回医療上の必要性の高い未承認薬適応外薬検討会議 (令和 6 年 9 月 27 日) 資料 3-4 (抄)

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議

公知申請への該当性に係る企業見解

アレムツズマブ（遺伝子組換え）

T 細胞性前リンパ球性白血病

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：アレムツズマブ（遺伝子組換え）	
	販売名：マブキャンパス点滴静注 30mg	
	会社名：サノフィ株式会社	
要望者名	日本リンパ網内系学会	
要望内容	効能・効果	T 細胞性前リンパ球性白血病
	用法・用量	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。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	なし
備考	なし	

2. 要望内容における医療上の必要性について

(1) 適応疾病の重篤性についての該当性

第 60 回「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（令和 6 年 9 月 27 日。以下、「検討会議」）において、T 細胞性前リンパ球性白血病（T-PLL）は致死的な疾患であり、適応疾病の重篤性は「ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）」に該当すると判断された。

(2) 医療上の有用性についての該当性

欧米等 6 カ国では承認されていないものの、海外の診療ガイドラインにおいて T-PLL に対する初回治療での使用が推奨されており、欧米等において標準的治療の一つに位置付けられていると考えられ、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる。したがって、検討会議において、「ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待

できると考えられる」に該当すると判断された。

3. 欧米等6カ国の承認状況等について

(1) 欧米等6カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または米国における開発の有無）	
備考	要望内容に係る承認なし（令和7年4月15日現在）
2) 英国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または英国における開発の有無）	
備考	要望内容に係る承認なし（令和7年4月15日現在）
3) 独国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または独国における開発の有無）	
備考	要望内容に係る承認なし（令和7年4月15日現在）
4) 仏国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または仏国における開発の有無）	
備考	要望内容に係る承認なし（令和7年4月15日現在）
5) 加国	
効能・効果	
用法・用量	

承認年月（または加国における開発の有無）	
備考	要望内容に係る承認なし（令和 7 年 4 月 15 日現在）
6) 豪州	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または豪州における開発の有無）	
備考	要望内容に係る承認なし（令和 7 年 4 月 15 日現在）

(2) 欧米等 6 カ国での標準的使用状況について

1) 米国	
ガイドライン名	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. T-cell lymphomas. Version 1. 2025 ¹⁾ T-PLL 国際研究グループ(TPLL-ISG)コンセンサスガイドライン ²⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	T 細胞性前リンパ球性白血病
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	NCCN ガイドライン中に下記の注釈がある。(TPLL-B, 1 OF 2) c IV infusion is preferred over SC delivery based on data showing inferior activity with SC delivery in patients with T-PLL (Dearden CE, et al. Blood 2011;118:5799-5802)。 なお、NCCN ガイドライン中に具体的な記載はないが、本論文で記載されている皮下投与は以下のレジメンであった。 The dose of subcutaneous alemtuzumab was escalated during the first 3 days (3, 10, and 30 mg) and then given at a dose of 30 mg 3 times a week until maximal response, for a maximum of 18 weeks. TPLL-ISG コンセンサスガイドラインには以下の記載がある。 IV Alemtuzumab induction therapy for 10-12 weeks (to achieve best response) followed by consolidation with HSCT where feasible.
ガイドラインの根拠論文	Dearden CE, et al. Blood 2001;98:1721-1726 ³⁾ Keating MJ, et al. J Clin Oncol 2002;20:205-213 ⁴⁾ Dearden CE, et al. Blood 2011;118:5799-5802 ⁵⁾
備考	なし
2) 英国	

ガイドライン名	British Society for Haematology (BSH) ガイドライン ⁶⁾ T-PLL 国際研究グループ(TPLL-ISG)コンセンサスガイドライン ²⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	T 細胞性前リンパ球性白血病
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	BSH ガイドライン中に以下の記載がある。 Intravenous alemtuzumab, at a dose of 30 mg three times per week after dose escalation (3, 10, 30 mg) in the first week, appears superior to subcutaneous administration TPLL-ISG コンセンサスガイドラインには具体的に記載なし
ガイドラインの根拠論文	Dearden CE, et al. Blood 2001;98:1721-1726 ³⁾ Keating MJ, et al. J Clin Oncol 2002;20:205-213 ⁴⁾ Dearden CE, et al. Blood 2011;118:5799-5802 ⁵⁾
備考	なし
3) 独国	
ガイドライン名	T-PLL 国際研究グループ(TPLL-ISG)コンセンサスガイドライン ²⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	T 細胞性前リンパ球性白血病
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	TPLL-ISG コンセンサスガイドラインには具体的に記載なし
ガイドラインの根拠論文	Dearden CE, et al. Blood 2001;98:1721-1726 ³⁾ Keating MJ, et al. J Clin Oncol 2002;20:205-213 ⁴⁾ Dearden CE, et al. Blood 2011;118:5799-5802 ⁵⁾
備考	—
4) 仏国	
ガイドライン名	T-PLL 国際研究グループ(TPLL-ISG)コンセンサスガイドライン ²⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	T 細胞性前リンパ球性白血病
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	TPLL-ISG コンセンサスガイドラインには具体的に記載なし
ガイドラインの根拠論文	Dearden CE, et al. Blood 2001;98:1721-1726 ³⁾ Keating MJ, et al. J Clin Oncol 2002;20:205-213 ⁴⁾

	Dearden CE, et al. Blood 2011;118:5799-5802 ⁵⁾
備考	—
5) 加国	
ガイドライン名	—
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	—
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	—
ガイドラインの根拠論文	—
備考	—
6) 豪州	
ガイドライン名	—
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	—
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	—
ガイドラインの根拠論文	—
備考	—

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

—

5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

<文献の検索方法 (検索式や検索時期等)、検索結果、文献等の選定理由の概略等>

1) Pubmed において alemtuzumab、Campath-1H、Campath、T-Prolymphocytic leukemia, T-PLL が抄録 and/or タイトルにある文献を検索したところ 28 件が該当した(2024 年 10 月 24 日)。このうちタイトル及び抄録を確認してアレムツズマブの臨床試験に関する以下の論文を抽

出した。

(alemtuzumab[Title] OR Campath-1H[Title]) AND (T-cell prolymphocytic leukemia[Title] OR T-prolymphocytic leukemia[Title] OR T-PLL[Title] OR prolymphocytic leukemia[Title])

この他、マブキャンパス点滴静注の承認申請・審査に関連して PMDA から公開されている文書(審査報告書、CTD など)から T-PLL に関連した文献を検索した。

<海外における臨床試験等>

1) 海外第 I 相試験(125-001-C91 試験)マブキャンパス点滴静注 30mg CTD ⁷⁾ (Blood 1993;82(10) Supple 1:139a ⁸⁾)

試験概要：非ホジキンリンパ腫(慢性リンパ性白血病を含む)患者を対象としたアレムツズマブ週 3 回投与の第 I/II 相多施設共同非盲検用量探索試験において既治療 T-PLL 患者 12 名が含まれていた。

用法・用量：静注投与 3 回/週、2.5、8、25 又は 80 mg/日、4～12 週間。

有効性：この 12 名での抗腫瘍効果は独立効果評価パネル判定で完全寛解(CR)25.0% (3/12)、部分寛解(PR)33.3% (4/12)、進行(PD)41.7% (5/12)、寛解(CR+PR) 58.3% (7/12, 95%信頼区間 28-85%)であった。

安全性：ヘモグロビン、絶対好中球数、血小板数のベースラインから試験終了時のグレード 3 又は 4 への変動については、最高用量 80 mg 群では、低用量群 (2.5、8、25 mg /日) と比較して高頻度であった。また、本剤の 1 回の投与量が 30 mg を超える又は累積用量が週 90 mg を超えると、汎血球減少症の発現率が増加した。

2) 海外第 II 相試験 (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology、T-PLL 国際研究グループ(TPLL-ISG)コンセンサスガイドライン及び BSH ガイドラインの引用文献)

Dearden CE, et al. Blood 2001;98:1721-1726 ³⁾

試験概要：T-PLL に対するアレムツズマブ単剤療法の第 2 相試験。この臨床試験の前半 15 名の結果が先に報告されているが(Pawson R, et al. J Clin Oncol 1997;15:2667-2672 ⁹⁾)、その後登録された 24 名を追加した結果として報告されている。合計 39 名で、うち 37 名は既治療例であり、年齢中央値は 57 歳(34-78 歳)、男女比は 2.5:1 であった。

用法・用量：初回投与量はアレムツズマブ 3 mg 又は 10 mg の静注投与から開始し、その後、忍容性に応じてアレムツズマブ 30 mg は週 3 回、最良効果まで継続された。

有効性：全奏効割合 76%、完全奏効割合 60%、50%無病期間(disease-free interval) 7 ヶ月(4～45 ヶ月)、50%生存期間 10 ヶ月。完全奏効(CR)が得られた患者での 50%生存期間は 16 ヶ月で、部分奏効(PR)(9 ヶ月)や無奏効(NR)(4 ヶ月)に止まった患者より長かった。この試験では 7 名でその後自家移植併用大量化学療法が行われ、うち 3 名は移植後 5, 7, 15 ヶ月後に CR を維持して生存している。4 名では同種造血幹細胞移植が行われ、うち 3 名が最長 24 ヶ月間 CR を維持して生存している。

安全性：有害事象として、グレード 1/2 の初回投与時反応(発熱、悪寒、悪心)が全例でみられたが、重篤なアレルギー反応は発現しなかった。他に蕁麻疹が 9 例(23%)にみられたが、多くは非重篤であった。主な副作用は遷延するリンパ球数減少(グレード 4)で、それに関連したクリプトコッカス髄膜炎 1 例、サイトメガロウイルス活性化 1 例、帯状疱疹 2 例、Pneumocystis 肺炎 2 例(1 例は未確定)、レジオネラ肺炎 1 例などの日和見感染症がみられたが、これらは全例治療により回復した。1 例が病原菌不明の肺炎で死亡した。5 例(13%)で一過性の血液毒性(グレード 3, 4)がみられた。うち 4 例は血小板減少症のみ、1 例は汎血球減少症で、全例が 14 日以内に正常化した。その他、骨髓無形成を伴う遷延性汎血球減少症が 2 例にみられ、そのうち 1 例が真菌性肺炎のため死亡した。

3) 海外後方視研究 (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 及び T-PLL 国際研究グループ(TPLL-ISG)コンセンサスガイドラインの引用文献)

Keating MJ, et al. J Clin Oncol 2002;20:205-213. ⁴⁾

試験概要：既治療の T-PLL に対して 1992～1999 年に世界中の 57 施設でコンパッションネートユースプログラムを通じてアレムツズマブが投与された 76 名の患者の後方視研究である。患者年齢中央値は 60 歳(35-84 歳)、脾臓、肝臓、リンパ節、皮膚浸潤はそれぞれ 64%、40%、54%、18%にみられた。

用法・用量：アレムツズマブは 3 mg、10 mg、30 mg と 3 日連続で増量して投与され、以後 30 mg が週 3 回、2 時間かけて静注投与された。これを 4～12 週継続した。

有効性：全奏効割合は 51% (95%信頼区間 40-63%)、完全奏効割合は 39.5% (95%信頼区間 28-51%)、50%完全奏効期間 8.7 ヶ月(0.13+ ～44.4)であった。50%無増悪期間(time to progression)4.5 ヶ月(0.1～45.4)で、前治療として行われた化学療法での 50%無増悪期間(2.3 ヶ月、0.2～28.1 ヶ月)よりも長かった。50%全生存期間は 7.5 ヶ月(完全奏効例では 14.8 ヶ月)。投与回数中央値は 18 回(3～48 回)、投与期間中央値は 39.5 日(2～161 日)。

安全性：有害事象は急性輸注反応が最多で、その内訳は発熱 62%、悪寒 54%、皮疹 21%、低血圧 17%、悪心・嘔吐・下痢 14%であった。治療期間中の感染症は 10 例(13%)、15 件みられ、うち 3 例が治療中止にいたった。8 例に治療関連と思われる遅発性感染症がみられた。重篤な血小板減少症かつ/又は好中球減少症が 6 例(8%)にみられ、うち 4 例が治療中止にいたった。NCI-CTC グレード 3 又は 4 の非血液毒性として、悪寒 (4 例 5.3%)、皮疹 (3 例、3.9%)、心血管系事象 (3 例、3.9%)、肺関連事象 (グレード 3、2 例)、及び低血圧、頻脈、下痢、感染症、頭痛、神経系事象、呼吸困難、気管支痙攣、腹痛、発熱、無力症 (各 1 例、1.3%) がみられた。グレード 3 又は 4 の血液毒性として、血小板減少症 (41 例、53.9%)、好中球減少症 (20 例、26.3%)、貧血 (16 例、21%) がみられた。治療関連死は 2 例にみられ、1 例は重度の好中球減少症に伴う敗血症及び肺炎により死亡し、もう 1 例は疾患進行中の肺炎により死亡した。アレムツズマブとの明らかな関連が認められない致死的事象が 6 例に発現し、その内訳は全身状態の悪化 1 例、疾患に関連するグレード 4 の血小板減少症による脳出血 2 例、血小板減少症を伴わない脳梗塞 1 例、腎不全 1 例、肺炎 1 例 (後者

2 例は白血病細胞浸潤によるものと考えられた)であった。

4) 海外第 II 相試験 (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology、T-PLL 国際研究グループ(TPLL-ISG)コンセンサスガイドライン及び BSH ガイドラインの引用文献)

Dearden CE, et al. Blood 2011;118:5799-5802 ⁵⁾

試験概要：未治療例 T-PLL においてアレムツズマブ皮下注単剤療法を行う第 2 相試験 (UKCLL05 試験)の報告である。皮下注が行われた 9 名と、同じ時期に同じ用量で静注で治療された未治療 T-PLL 患者 32 名で効果が比較された。年齢中央値は皮下注 61 歳、静注 62 歳、髄外病変(皮膚、肝臓、中枢神経、消化管等)有の割合はそれぞれ 44%、42%であった。用法・用量：アレムツズマブ皮下注の用量は最初の 3 日間で段階的に増量され (3 mg、10 mg、30 mg)、その後 30 mg を週 3 回、最大効果が得られるまで最大 18 週間投与された。注射部位に重度の局所反応が発生した場合、疾患が進行した場合、又は 8 週目までに部分奏功のみが達成された場合は、静注投与への変更が許可された。

有効性：全奏効割合は皮下注 33% (3/9)、静注 91% (29/32)、完全奏効割合は皮下注 33% (3/9)、静注 81% (26/32)、12 ヶ月時点での無増悪生存割合は皮下注 67%、静注 67%、幹細胞移植割合は皮下注 55%、静注 50%、48 ヶ月時点での全生存割合は皮下注 33%、静注 37%であった。アレムツズマブは静注の方が奏効割合が高いことが示唆された。

安全性：アレムツズマブ皮下注は概ね忍容性良好であったが、2 例に皮膚反応、2 例に無症候性サイトメガロウイルス再活性化、2 例にグレード 4 血液学的毒性 (疾患関連と考えられる)が発生した。後者 2 例は治療中に進行性疾患により死亡した。アレムツズマブ静注の安全性データの詳細は記載されていない。

5) 海外第 II 相試験

Hopfinger G, et al. Cancer 2013;119:2258-2267. ¹⁰⁾

試験概要：未治療・既治療の T-PLL 患者を対象とした第 II 相試験。FMC 療法 (フルダラビン、ミトキサントロン、シクロホスファミド) を最大 4 サイクル行い、アレムツズマブを地固め療法として最大 12 週行う。全体で 25 名であり、うち 9 名は既治療、16 名は未治療であった。登録された患者のうち 21 名がアレムツズマブの投与を受けた。

用法・用量：アレムツズマブは 1 日目に 3 mg、忍容性が良好であれば 2 日目に 10 mg、3 日目に 30 mg に増量され、すべて 2 時間かけて点滴静注された。その後、すべての患者は地固め療法としてアレムツズマブ 30 mg を週 3 回、最大 12 週間投与された。

有効性：FMC 療法の奏効割合は 68%で、完全奏効は 6 名、アレムツズマブの投与により奏効割合は 92% (完全奏効 12 名、部分奏効 11 名)となった。アレムツズマブが投与された患者での 50%生存期間は 17.1 ヶ月、50%無増悪生存期間は 11.9 ヶ月。

安全性：有害事象としては血液毒性が多かったが、アレムツズマブの投与を受けた 21 例に限定すると、サイトメガロウイルスの再活性化が 13 例にみられ、うち 9 例は臨床的な感染症に至った。治療関連死は 2 例で、1 例は二次がん、もう 1 例は冠動脈疾患の既往がある

患者の心停止であった。

<日本における臨床試験等>

1) 報告されていない。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) 海外総説 (Dearden C. Blood 2012;120:538-551)¹¹⁾

現在の T-PLL に対する最良治療はアテムツズマブで、可能であればその後に造血幹細胞移植を地固め療法として行うこと。歴史的対照群では生存期間中央値 7 ヶ月であったが、アテムツズマブと造血幹細胞移植を受けた患者では 4 年を超えていた。未治療 T-PLL に対する静注アテムツズマブによる奏効割合は 90%、CR 81%であり、皮下注では奏効割合 33%に減少した。アテムツズマブは、診断時の腫瘍量(白血球数、血清 LDH、脾腫)の程度にかかわらず奏効を示した。感染症の発現は慢性リンパ性白血病に対して使った場合よりも頻度が低かった(T-PLL 10%, CLL 40%)が、Pneumocystis jirovecii やヘルペスウイルスに対する注意が必要である。

2) 海外総説 (Dearden C. Hematology (ASH Education Book) 2015;1:361-367)¹²⁾

T リンパ球の表面に CD52 が強く発現していることから、論文発表時から 20 年前にこの疾患に対して抗 CD52 モノクローナル抗体アテムツズマブを用いた研究が開始された。T-PLL に対する初回治療では 90%を超えるアテムツズマブでの奏効割合が得られ、奏効例での無増悪生存期間は 1 年を超えていたが、再発が必発で、全生存期間は 2 年未満であった。このため、可能な患者では造血幹細胞移植による地固め療法を考慮すべきである。アテムツズマブ単剤療法で効果が不十分な場合にはプリン誘導体 (ペントスタチン、クラドリビン) の追加が有用な場合がある。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) Wintrobe's Clinical Hematology 14th edition (Greer JP, editors Greer JP, et al.) Philadelphia, PA, Wolters Kluwer, 2019 Mature T-cell and Natural Killer-Cell Leukemias in Non-Hodgkin Lymphoma in Adults (Reddy NM, Moyo TK, Greer JP) p.1908-1909¹³⁾

最も効果の高い単剤療法は静注アテムツズマブ(Campath)で、既治療例・未治療例あわせて 74%~91%の奏効が得られている。T-PLL に対するアルキル化薬、アントラサイクリンの奏効割合は 30%~45%にすぎず、完全奏効例は稀であり、ペントスタチンやフルダラビンなどのプリン誘導体やベンダムスチンによる奏効割合の方がやや高い。未治療例、既治療例をあわせた臨床試験で化学療法 (フルダラビン、シクロホスファミド、ミトキサントロン) に続けてアテムツズマブを行う治療により奏効割合 92%、無増悪生存期間 11.9 ヶ月、全生存期間 17.1 ヶ月という治療効果が得られた。

2) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer 12th edition (DeVita VT, et al.) Chronic lymphocytic leukemia p.1484 ¹⁴⁾

B 細胞性前リンパ球性白血病の治療にはリンパ腫に準じたレジメンが使用されているが、あまり成功していない。ヌクレオシドアナログベースのレジメンが最も有効であると思われる、アレムツズマブは T-PLL において有望な活性を示している。CLL で承認された新規低分子阻害剤の PLL 治療への使用に関するデータはまだ少ない。

<日本における教科書等>

1) T 前リンパ球性白血病三輪血液病学(第 3 版)文光堂 2006 年 p.1489 (押味和夫・著) ¹⁵⁾

「予後不良で平均生存期間は 7 ヶ月と短かったが、2'-deoxycoformycin (pentostatin) と抗 CD52 モノクローナル抗体の登場により予後は改善された。・・・途中省略・・・アルキル化剤には反応せず、CHOP での奏効率も 1/3 程度である。・・・途中省略・・・わが国では市販されていないヒト化抗 CD52 抗体 Campath-1H が化学療法抵抗性の T-PLL に有効で、60%の完全寛解と 16%の部分寛解が得られている。寛解期間は長く平均 7 ヶ月であった。」

2) T 細胞性前リンパ球白血病 WHO 血液腫瘍分類改訂版 医薬ジャーナル社 2018 年 p302 (鈴宮淳司・著) ¹⁶⁾

「急激な経過をとり予後不良で 50%生存は 1-2 年である。・・・途中省略・・・。アルキル化薬やプリン誘導体などで治療されることが多いが、最も成績がよい治療法は、抗 CD52 モノクローナル抗体アレムツズマブ (保険適用外) である。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) 米国 NCCN ガイドライン

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. T-cell lymphomas. Version 1. 2025 ¹⁾において、臨床試験に参加することを推奨している。また、無症状で病気の進行が緩やかな患者に対しては、症状が現れるまで観察することが合理的であるとしている。

症状のある患者にはアレムツズマブを基盤とした全身療法が推奨され、単剤療法が第一選択の治療法として推奨されている。

FCM 療法の後にアレムツズマブ又は pentostatin とアレムツズマブの併用療法は、アレムツズマブ単剤療法に反応しない可能性のある選択された患者に対する代替治療オプションであるとしている。

初期治療後に完全寛解 (CR) 又は部分寛解 (PR) を達成した患者には、同種造血幹細胞移植を推奨している。

再発疾患の管理に関するデータは限られているが、pentostatin 及び ruxolitinib が再発又は進行性疾患の治療オプションとして含まれている。

初回治療に反応した後の再発、初回治療に反応しない疾患、又は初回治療中の疾患進行に

対して、初回治療で使用されなかった代替レジメンによる治療も受け入れ可能なオプションとしている。

CD52 の発現喪失は、アレムツズマブに対する抵抗性のメカニズムとして説明されており、再発時に CD52 の発現が依然として陽性である場合、一次治療後の寛解期間を経た疾患再発に対して、pentostatin の有無にかかわらずアレムツズマブによる再治療も受け入れ可能なオプションとしている。

アレムツズマブに関連するウイルス再活性化及び日和見感染の潜在的リスクを考慮して、アレムツズマブベースの治療を受けているすべての患者に対して、CMV 再活性化の定期的なモニタリングと、ヘルペスウイルス及び *Pneumocystis jirovecii* 肺炎 (PJP) に対する抗感染症予防の使用が推奨されるとしている。

2) 英国 BSH ガイドライン⁶⁾

英国 British Society for Haematology のプロセスに従い、2021 年に T-PLL に対する治療ガイドラインが発表されている。

- ・無症候性 T-PLL に対しては“watch-and-wait”アプローチを行う (グレード 1C)
- ・T-PLL の初回治療としてアレムツズマブ静注を用いる (グレード 1B)
- ・アレムツズマブ治療中及び治療後に、herpeszoster 及び *Pneumocystis jirovecii* に対して有効な抗菌薬予防と定期的な CMVqPCR モニタリングを行う (グレード 1B)
- ・アレムツズマブ静注療法が非奏効の場合、奏効が遅い場合、結節性／節外性病変が大きい場合、プリン誘導体の追加を考慮する (グレード 2C)
- ・初回奏効期間が (治療終了から) 6 ヶ月を超え、CD52 の表面発現が維持されている場合には、アレムツズマブの再治療を考慮する (グレード 2B)
- ・可能な患者では同種造血幹細胞移植を第 1 寛解期に考慮する (グレード 2B)
- ・適格患者において、同種造血幹細胞移植のリスクが高すぎると考えられる場合には、自家造血幹細胞移植を考慮する (グレード 2C)

3) T-PLL 国際研究グループ(TPLL-ISG)コンセンサスガイドライン²⁾

- ・寛解導入として静注のアレムツズマブを 10-12 週用い、最良奏効が得られたら可能な時点で造血幹細胞移植による地固め療法を行うことが初回治療として唯一推奨されている。

<日本におけるガイドライン等>

- 1) 日本血液学会・編「造血器腫瘍診療ガイドライン(2018 年版)」において T-PLL についての記述なし。

6. 本邦での開発状況 (経緯) 及び使用実態について

(1) 要望内容に係る本邦での開発状況 (経緯) 等について

本邦において要望内容に係る開発は行われていない。

(2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

●臨床試験成績

該当する臨床試験の報告なし。

●使用実態調査

マブキャンパス使用成績調査<再発又は難治性の慢性リンパ性白血病> (販売開始日～2024年1月11日〔再発又は難治性の慢性リンパ性白血病患者に対する観察終了日〕)¹⁷⁾¹⁸⁾
 診断名：安全性解析対象症例 179 例のうち診断名は再発又は難治性の慢性リンパ性白血病が 98 例 (54.75%)、T細胞性前リンパ性白血病が 73 例 (40.78%)、大顆粒性リンパ球増多症が 3 例 (1.68%)、無顆粒球症、前駆Tリンパ芽球性リンパ腫・白血病、慢性リンパ性白血病急性転化、原発性免疫不全症候群及び肝脾T細胞リンパ腫が各 1 例 (0.56%) であった。

用法・用量：記載なし (使用実態下)

安全性：安全性解析対象症例 179 例中、副作用は 138 例において発現し、副作用発現割合は 77.09% (138/179 例) であった。主な副作用は、発熱が 59 例 (32.96%)、血小板数減少が 30 例 (16.76%)、サイトメガロウイルス血症が 28 例 (15.64%)、好中球数減少が 22 例 (12.29%)、リンパ球数減少が 20 例 (11.17%)、白血球数減少が 18 例 (10.06%)、サイトメガロウイルス感染再燃が 16 例 (8.94%)、サイトメガロウイルス感染及び発熱性好中球減少症が各 13 例 (7.26%)、悪寒が 12 例 (6.70%)、発疹が 11 例 (6.15%)、蕁麻疹、サイトメガロウイルス検査陽性及び注入に伴う反応が各 10 例 (5.59%) であった。重篤な副作用は 100 例において発現し、発現割合は 55.87% (100/179 例) であった。主な重篤な副作用は、サイトメガロウイルス血症が 27 例 (15.08%)、サイトメガロウイルス感染再燃が 15 例 (8.38%)、サイトメガロウイルス感染及び好中球数減少が各 13 例 (7.26%)、発熱性好中球減少症が 12 例 (6.70%)、白血球数減少が 11 例 (6.15%)、リンパ球数減少及び血小板数減少が各 10 例 (5.59%) であった。

有効性：治療効果判定は、造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版に従って、観察期間終了時点で担当医が、「完全奏効 (complete response:CR)」「部分奏効 (partial response:PR)」「安定 (stable disease)」「進行 (progression)」「評価不能」の 5 段階評価にて判定した。奏効率は「完全奏効 (complete response:CR)」+「部分奏効 (partial response:PR)」にて評価した。有効性解析対象症例 95 例 (有効性評価不能の 1 例、T-PLL を含む効能又は効果外疾患の 81 例及び用法及び用量外の 6 例の有効性解析除外症例の 84 例 (重複有) を除く) での奏効率は 41.05% (39/95 例) であった。

Kaplan-Meier 推定法により評価した本剤投与開始から 24 週後の生存率は 69.96% (95%信頼区間：57.95～79.14) であった。

観察期間内に増悪 (腫瘍死又は進行) した症例は 33 例 (34.74%) であり、Kaplan-Meier 推

定法により評価した本剤投与開始から 24 週後の無増悪生存率は 55.54% (95%信頼区間 : 41.27~67.66) であった。

●本邦での観察研究 ¹⁹⁾

研究概要 : 参加 5 施設で 2015 年 1 月から 2023 年 8 月までに治療を受けた日本人 T-PLL 患者 9 例を対象に、アレムツズマブの有効性及び安全性をレトロスペクティブに評価した。アレムツズマブ初回投与時の年齢中央値は 72 歳 (範囲、39~78 歳) であった。2 例は治療歴がなく、7 例は中央値で 1 回 (範囲 1~3 回) の前治療歴があった。6 例は直近の治療に対して難治性であった。3 例が 12 週間の治療を完了した。

用法・用量 : アレムツズマブは日本で承認された用法・用量を参考に、1 日 1 回 3 mg の点滴静注から開始し、続いて 1 日 1 回 10 mg の点滴静注、その後 1 日 1 回 30 mg を週 3 回隔日に点滴静注された。計画された治療期間は 12 週間だった。

有効性 : 全奏効率は 78%、完全奏効 (CR) 率は 11% であった。部分奏効を得た 6 例のうち、2 例は臨床的 CR を得たが骨髄検査を受けなかった。また、1 例は臨床的 CR を得たが、奏効評価のための CT 及び骨髄検査を受けなかった。無増悪生存期間中央値は 8.1 ヶ月 (95% 信頼区間、0.9~18.6) であった。3 例は病勢進行後にアレムツズマブ単剤療法の再投与を受けた。

安全性 : 治療に関連した死亡例はなかった。最も多く報告されたグレード 3/4 の有害事象はリンパ球減少症 (100%)、好中球減少症 (56%)、白血球減少症 (56%)、貧血 (33%) だった。グレード 3 又は 4 の非血液学的有害事象は、注射部位反応 (グレード 3、2 例)、サイトメガロウイルス再活性化 (グレード 3、2 例)、肺水腫 (グレード 3、1 例) であった。アレムツズマブの最終投与から 15 ヶ月後に Epstein-Barr virus 陽性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫を発症した患者が 1 例いた。

●本邦での臨床使用実態についての個別症例報告

医中誌 Web において「アレムツズマブ or マブキャンパス or alemtuzumab or MabCampath」又は「アレムツズマブ or マブキャンパス or alemtuzumab or MabCampath and T-PLL or T-cell prolymphocytic Leukemia or 前リンパ球性白血病」で検索(2024 年 10 月 28 日)したところ、以下の 12 件の個別症例報告の抄録・文献が該当した。

山口 素子ら「T 細胞前リンパ球性白血病(T-PLL)に対するアレムツズマブ」日本リンパ網内系学会診療保険委員会による国内使用実態調査(ATP study)日本リンパ網内系学会会誌 2024;64:91 ²⁰⁾

概要 : 2015 年 1 月 15 日から 2023 年 8 月 31 日に 5 施設で T-PLL に対しアレムツズマブが投与された患者 9 名が対象で、後方視的に解析した。本調査において国内 T-PLL 患者に対するアレムツズマブの有効性及び安全性は海外既報と概ね同様であった。

用法・用量 : 添付文書の用法用量 (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 3 mg 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。)

有効性：T-PLL 効果判定基準に基づく総合効果は CR 1 例、PR 6 例、PD 2 例であった。奏功割合は 78%、CR 割合 11%、PFS 中央値 8.1 か月であった。

安全性：治療関連死亡はなく、グレード 3 以上の非血液毒性は IR G3 2 例、感染症 (CMV) G3 2 例、肺水腫 G3 1 例であった。

末澤 優ら「アレムツズマブが著効した希少疾患 T-PLL の 1 例」高松赤十字病院紀要 2024;10:22-25 ²¹⁾

概要：80 歳男性の T-PLL 患者。アレムツズマブ単剤で加療を行い、途中 DIC などの有害事象を合併したが、治療は著効している。

用法・用量：適正使用ガイドに準拠し、アレムツズマブ 3 mg を連日投与し、安全性が確認できれば 10 mg を連日投与とし、最終的には 30 mg の隔日投与を行い、合計 12 週間の投与を行う方針とした。

田中 茜ら「T 細胞性前リンパ球性白血病(T-PLL)に対しアレムツズマブが奏功した 1 例」千葉医学雑誌 2022;98(4):103 ²²⁾

概要：74 歳男性の T-PLL 患者。アレムツズマブ投与により血液学的完全寛解を得た。

用法・用量：記載なし

安全性：記載なし

塚田 明彦ら「アレムツズマブを投与した再発難治 CD52 陽性 T 細胞性前リンパ球性白血病 (T-PLL)」臨床血液 2022;63(5):504-505 ²³⁾

概要：70 歳代男性 T-PLL 患者。アレムツズマブ投与により完全奏功を認めた。その後再発し、アレムツズマブを再投与したが不応となり CD52 が欠落していた。

用法・用量：記載なし

安全性：記載なし

森 祐斗ら「Alemtuzumab で治療を行った T 細胞性前リンパ球性白血病の 2 例」臨床血液 2021;62(12):1701-1702 ²⁴⁾

概要：70 歳代女性 T-PLL 患者 2 名。1 名は、アレムツズマブ投与によりサイトメガロウイルス活性化を繰り返し、遅延する G4 の好中球現象を認めたものの改善を認め、CR に到達した。もう 1 名は、アレムツズマブ投与によりリンパ球減少を認め、治療中である。

用法・用量：記載なし

河村 優磨ら「アレムツズマブが奏効し同種移植へと至った初回治療抵抗性 T 細胞前リンパ球性白血病の 1 例」臨床血液 2021;62(7):864²⁵⁾

概要：42 歳女性 T-PLL 患者。アレムツズマブ投与により完全寛解に至った。感染症などの重篤な有害事象は認められなかった。

用法・用量：記載なし

池田 翔平ら「アレムツズマブ併用化学療法で完全寛解を達成した超高齢 T-PLL(T 細胞性前リンパ球性白血病)の 1 例」臨床血液 2020;61(11):1630-1631²⁶⁾

概要：85 歳男性 T-PLL 患者。アレムツズマブ導入するも、効果に乏しく寝たきり状態となった。段階的に少量の抗がん剤を併用したところ、漸く治療奏功を認めた。アレムツズマブはガイドライン通り 12 週間投与。約 1 年間完全寛解を維持した。

用法・用量：記載なし

安全性：記載なし

植木 大介ら「Alemtuzumab が奏効した T-Cell Prolymphocytic Leukemia 症例」癌と化学療法 2019;46(5):913-915²⁷⁾

概要：64 歳女性 T-PLL 患者。アレムツズマブ 3 mg より開始後 infusion reaction や Tumor Lysis Syndrome を起こすことなく、day 3 に 10 mg、day 5 には維持量の 30 mg へ増量した。治療効果は開始早期から認め、胸水減少、腎障害の改善により HOT 離脱をもたらした。重篤な有害事象を認めず 12 コースの治療を完遂した。

服部友歌子ほか「A 41-year-old man with T-PLL treated with alemtuzumab provided by Campath Access Program (Campath Access Program 提供の alemtuzumab により治療した T-PLL の 41 歳男性症例)」第 75 回日本血液学会学術集会ポスター 68(演題番号 PS-2-127) 臨床血液 2013;54(9):1407²⁸⁾

概要：41 歳男性 T-PLL 患者。Campath Access Program を通じてアレムツズマブによる治療を開始した。

用法・用量：記載なし

有効性：記載なし

安全性：記載なし

西原佑昇「難治性 CLL の新規治療薬アレムツズマブが奏功した T-PLL の一症例」医学検査 2017;66(2):163-167²⁹⁾

概要：80 歳代女性 T-PLL 患者。アレムツズマブ投与後 Day 3 で WBC は正常域に達し、病状は劇的に改善した。アレムツズマブ投与ガイドラインに沿って最大 12 週間投与され、終了 2 ヶ月目時点で状態は安定した。

用法・用量：記載なし

安全性：記載なし

小野田浩ら「T-cell prolymphocytic leukemia(T-PLL)に対する alemtuzumab の使用経験」(学会抄録) 日本リンパ網内系学会会誌 2012;52:141³⁰⁾

概要：69 歳男性 T-PLL 患者。用法は海外での CLL に対するアレムツズマブ単剤治療に準じ、漸増期に 3 mg、10 mg、30 mg を連日点滴静注で投与し、維持期には 30 mg 週 3 回、計 12 週を予定した。漸増期に infusion reaction (G2) を生じたが以後は問題なく投与可能で、投与 2 週目には末梢血のリンパ球は著減し皮疹も軽快、投与 8 週目には輸血依存を脱した。ST 合剤、aciclovir、抗真菌剤の予防投与をしていたが、投与 10 週目に CMV 抗原血症と肺アスペルギローマを合併し治療を終了した。感染合併症はコントロール可能で、骨髓、末梢血の腫瘍細胞は消失し、以後半年間再発はなかった。

石見公瑠美ら「Alemtuzumab 療法が奏効した治療抵抗性 T-PLL1 例」(第 3 回日本血液学会関東甲信越地方会抄録) 臨床血液 2015;56(11):2363³¹⁾

概要：65 歳男性 T-PLL 患者。初回治療として多剤併用化学療法 (fludarabine、mitoxantron、cyclophosphamide) を開始した。3 コースの治療の後に治療抵抗性となり、アレムツズマブによる治療を開始した。重篤な感染症の併発なく計 12 週の投与を完遂し、良好な造血能の回復を認めた。

用法・用量：記載なし

7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」の項に記載のとおり、海外における臨床試験等では、総じて T-PLL に対するアレムツズマブの有効性が示されている。また、海外診療ガイドラインにおいて T-PLL に対する初回治療での使用が推奨されており、欧米等において標準的治療の一つに位置付けられていると考えられる。

日本人における臨床試験等の報告はないが、本邦での臨床使用実態についての個別症例報告においては、T-PLL に対する本剤の奏功症例が報告されており (「6. 本邦での開発状況

(経緯) 及び使用実態について (2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について」の項参照)、国内外の医療環境の違い等を踏まえても日本人における本剤の有効性は期待できると考えられる。

(2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

既報の論文における有害事象の発現状況は「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」の項に記載のとおりであり、T-PLL におけるアレムツズマブの安全性プロファイルは、本邦で承認済みの適応症のものと明らかな相違はみられなかった。

本邦においては、本剤は「再発又は難治性の慢性リンパ性白血病」及び「同種造血幹細胞移植の前治療」の適応で承認されており、実臨床下における日本人に対する安全性情報は集積されている。「再発又は難治性の慢性リンパ性白血病」に係る効能又は効果の承認後に実施された使用成績調査において、有害事象の発現傾向は臨床試験で報告されたものと明らかな相違はなく、長期観察によっても新たな安全性上の懸念は認められていない。T-PLL に対するアレムツズマブの臨床試験の多くは、本邦で承認されている「再発又は難治性の慢性リンパ性白血病」に対する用法及び用量で行われたものであり、日本人 T-PLL 患者における本剤の安全性は、先行して承認されている疾患に対する安全性と明らかな相違はないと考えられる。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

上記 (1) 及び (2) での有効性及び安全性の総合評価、欧米でのガイドラインの状況及び本邦での本剤の投与経験等から、本要望に関して公知申請を行うことは妥当と考える。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

T-PLL は、急速に進行する造血器腫瘍で、他の抗腫瘍薬の単剤療法や多剤併用療法が一般的に無効であるが、本剤による寛解導入療法の有効性が高く、海外のガイドラインで未治療 T-PLL に対する第一選択の治療薬とされている。本剤による寛解導入療法が奏効した患者では同種造血幹細胞移植を地固め療法として行うことが推奨されている。同種造血幹細胞移植後の再発を含め、再発を来した患者に対する二次治療としても本剤が選択肢となりうる。T-PLL と CLL は、いずれも成熟リンパ球由来の白血病で細胞形態的に共通点があるが、前者が T 細胞由来、後者は B 細胞由来であり、別疾患である。以上から、未治療、再発・難治性を問わず本剤の効能又は効果に「T 細胞性前リンパ球性白血病」を追加することは妥当と考える。

【効能・効果】(下線部追記)

- 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

(2) 用法・用量について

T-PLL に対する用法及び用量は、本邦において「再発又は難治性の慢性リンパ性白血病」に対して承認されている用法及び用量と同一とすることが適切と考える。T-PLL に対する本剤の臨床試験の多くは国内で再発・難治性の慢性リンパ性白血病に対して承認されている用法・用量で行われたものであり、先行して承認されている疾患に対する用法・用量と同一であることは日本人での安全性が実臨床でも確かめられているため、妥当と考えられる。投与期間については、海外後方視研究³⁾で 12 週までの投与が行われており、同様の投与期間が T-PLL 国際研究グループ (TPLL-ISG) コンセンサスガイドライン¹⁶⁾で推奨されている。一方、12 週を超えての維持療法の有用性を示す知見はない。このため、国内で再発・難治性の慢性リンパ性白血病に対して承認されている用法・用量と同様、投与開始から 12 週間までの投与とする投与期間は妥当と考える。

また、「7. 公知申請の妥当性について (2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について」での安全性の総合評価及び T-PLL に対する用法及び用量が、国内で再発又は難治性の慢性リンパ性白血病に対して承認されている用法及び用量と同一とすることを踏まえると、T-PLL に対する用法及び用量に関連する注意についても、本邦において「再発又は難治性の慢性リンパ性白血病」に対して承認されている用法及び用量に関連する注意と同様の注意喚起が適切と考える。

【用法及び用量】(下線部追記) (今回の要望に関連する部分のみ抜粋)

〈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〉

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。

【用法及び用量に関連する注意】(下線部追記) (今回の要望に関連する部分のみ抜粋)

〈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〉

〈T 細胞性前リンパ球性白血病〉

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 3 mg 及び 1 日 1 回 10 mg 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 3 mg では 1 日 1 回 10 mg の連日点滴静注に、1 日 1 回 10 mg では 1 日 1 回 30 mg 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]

休薬、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	休薬すること。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、休薬時の用量で投与を再開できる。ただし、7 日以上休薬した場合、再開時の開始用量は 1 日 1 回 3 mg とすること。
2 回目発現時	休薬すること。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 10 mg 又は休薬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 日以上休薬した場合、再開時の開始用量は 1 日 1 回 3 mg 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	休薬すること。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、休薬時の用量で投与を再開できる。ただし、7 日以上休薬した場合、再開時の開始用量は 1 日 1 回 3 mg とすること。
2 回目発現時	休薬すること。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 10 mg 又は休薬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 日以上休薬した場合、再開時の開始用量は 1 日 1

	回 3 mg とすること。
3 回目発現時	本剤の投与を中止すること。

(3) 上記 (1) 及び (2) 以外の添付文書の記載内容について

1) 国内外の添付文書の記載内容 (注意喚起等) の異同について

なし

2) 上記 1) 以外で本邦の添付文書上で改訂が必要と考えられる箇所の有無について

なし

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

なし

(2) 上記 (1) で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし

10. 備考

なし

11. 参考文献一覧

- 1) T-Cell Lymphomas NCCN Guidelidelines Version 4. 2024.
- 2) Staber PB, Herling M, Bellido M, et al. Consensus criteria for diagnosis, staging, and treatment response assessment of T-cell prolymphocytic leukemia (T-PLL). Blood 2019.
- 3) Dearden CE, Matutes E, Cazin B, et al. High remission rate in T-cell prolymphocytic leukemia with CAMPATH -1H. Blood 2001;98:1721-1726.

- 4) Keating MJ, Cazin B, Coutre S, et al. Campath -1H treatment of T-cell prolymphocytic leukemia in patients for whom at least one prior chemotherapy regimen has failed. J Clin Oncol 2002;20:205-213.
- 5) Dearden CE, Khot A, Else M, et al. Alemtuzumab therapy in T-cell prolymphocytic leukemia: comparing efficacy in a series treated intravenously and a study piloting the subcutaneous route. Blood 2011;118:5799-5802.
- 6) P. Fox C, J. Ahearne M, Pettengell R, et al. Guidelines for the management of mature T- and natural killer-cell lymphomas (excluding cutaneous T-cell lymphoma). Br J Haematol 2022;196:507-572.
- 7) サノフィ株式会社. マブキャンパス点滴静注 30mg CTD 第二部-臨床概要. In http://www.pmda.go.jp/drugs/2014/P201400134/780069000_22600AMX01312000_K100_1.pdf.
- 8) Barge RMY, Dyer MJS, Matutes E, X X. Successful remission -induction of T-cell prolymphocytic leukemia (T-PLL) with humanized MoAb CAMPATH 1H (CP-1H). Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 1993;82:139a.
- 9) Pawson R, Dyer MJ, Barge R, et al. Treatment of T-cell prolymphocytic leukemia with human CD52 antibody. J Clin Oncol 1997;15:2667-2672.
- 10) Hopfinger G, Busch R, Pflug N, et al. Sequential chemoimmunotherapy of fludarabine, mitoxantrone, and cyclophosphamide induction followed by alemtuzumab consolidation is effective in T-cell prolymphocytic leukemia. Cancer 2013;119:2258-2267.
- 11) Dearden C. How I treat prolymphocytic leukemia. Blood 2012;120:538-551.
- 12) Dearden C. Management of prolymphocytic leukemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2015;2015:361-367.
- 13) Reddy NM, Moyo TK, Greer JP. Mature T-cell and Natural Killer-Cell Leukemias in Non-Hodgkin Lymphoma in Adults. In Greer JP (ed) Wintrobe' s Clinical Hematology 14th edition. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer 2019;1908-1909.
- 14) DeVita VT, Rosenberg SA, et al. Chronic Lymphocytic Leukemia. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer 12th edition. Principles & Practice of Oncology 2022;1484
- 15) 押味和夫. T 前リンパ球性白血病. In 内山卓, 浅野茂隆, 池田康夫 (eds): 三輪血液病学(第 3 版). 文光堂 2006;1489.
- 16) 鈴宮淳司. T 細胞性前リンパ球白血病. In 中村栄男, 飯田真介, 大島孝一, et al. (eds): WHO 血液腫瘍分類. 医薬ジャーナル社 2018;302.
- 17) サノフィ株式会社. マブキャンパス使用成績調査<再発又は難治性の慢性リンパ性白血病>(販売開始日～2024 年 1 月 11 日〔再発又は難治性の慢性リンパ性白血病患者に対する観察終了日〕).
- 18) Yukie Sasakura, et al. Real-world safety and effectiveness of alemtuzumab for relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: results from postmarketing surveillance in Japan.

- Japanese Journal of Clinical Oncology, 2025, 1-7
- 19) Yamaguchi M, et al. Alemtuzumab monotherapy for T-cell prolymphocytic leukemia: an observational study in Japan. J Clin Exp Hematop 2024;64(3):216-222.
 - 20) 山口 素子, et al. T 細胞前リンパ球性白血病(T-PLL)に対するアテムツズマブ. 日本リンパ網内系学会会誌 2024;64:91.
 - 21) 末澤 優, et al. アテムツズマブが著効した希少疾患 T-PLL の 1 例. 高松赤十字病院紀要 2024;10:22-25.
 - 22) 田中 茜, et al. T 細胞性前リンパ球性白血病(T-PLL)に対しアテムツズマブが奏功した 1 例. 千葉医学雑誌 2022;98(4):103.
 - 23) 塚田 明彦, et al. アテムツズマブを投与した再発難治 CD52 陽性 T 細胞性前リンパ球性白血病(T-PLL). 臨床血液 2022;63(5):504-505.
 - 24) 森 祐斗, et al. Alemtuzumab で治療を行った T 細胞性前リンパ球性白血病の 2 例. 臨床血液 2021;62(12):1701-1702.
 - 25) 河村 優磨, et al. アテムツズマブが奏効し同種移植へと至った初回治療抵抗性 T 細胞前リンパ球性白血病の 1 例. 臨床血液 2021;62(7):864.
 - 26) 池田 翔平, et al. アテムツズマブ併用化学療法で完全寛解を達成した超高齢 T-PLL(T 細胞性前リンパ球性白血病)の 1 例. 臨床血液 2020;61(11):1630-1631.
 - 27) 植木 大介, et al. Alemtuzumab が奏効した T-Cell Prolymphocytic Leukemia 症例. 癌と化学療法 2019;46(5):913-915.
 - 28) 服部友歌子, 山崎悦子, 宮崎拓也. A 41-year-old man with T-PLL treated with alemtuzumab provided by Campath Access Program (Campath Access Program 提供の alemtuzumab により治療した T-PLL の 41 歳男性症例. 臨床血液 2013;54(9):1407
 - 29) 西原佑昇. 難治性 CLL の新規治療薬アテムツズマブが奏功した T-PLL の一症例. 医学検査 2017;66(2):163-167.
 - 30) 小野田浩, 村上五月, 稲垣裕一郎, 加藤春美. T-cell prolymphocytic leukemia(T-PLL)に対する alemtuzumab の使用経験(学会抄録). 日本リンパ網内系学会会誌 2012;52:141.
 - 31) 石見公瑠美, 神山祐太郎, 島田貴, et al. Alemtuzumab 療法が奏効した治療抵抗性 T-PLL の 1 例. 臨床血液 2015;56(11):2363

別添

第 60 回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 資料 3-4 抜粋

要望番号	IV-83	要望者名	日本リンパ網内系学会
要望された医薬品	一般名	アレムツズマブ（遺伝子組換え）	
	会社名	サノフィ株式会社	
要望内容	効能・効果	T 細胞性前リンパ球性白血病	
	用法・用量	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。	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価		(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 ☒ ア 〔特記事項〕 T 細胞性前リンパ球性白血病は致死的な疾患であり、適応疾病の重篤性は「ア」に該当すると判断した。 (2) 医療上の有用性についての該当性 ☒ ウ 〔特記事項〕 欧米等 6 カ国では承認されていないものの、海外診療ガイドラインにおいて T 細胞性前リンパ球性白血病に対する初回治療での使用が推奨されており、欧米等において標準的治療の一つに位置付けられていると考えられ、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる。したがって、「ウ」に該当すると判断した。	
備考			