

抗悪性腫瘍剤 ヒト化抗CD52モノクローナル抗体



製造販売：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

使用成績調査実施状況のご報告

販売開始日～2018 年 5 月 7 日

謹啓

先生方におかれましては、時下益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

平素は弊社が製造販売する医薬品の適正使用に格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、マブキャンパス点滴静注 30 mgにつきましては、2015 年 1 月 15 日の販売開始より使用成績調査を実施しており、先生方には本使用成績調査にご協力を賜りまして誠にありがとうございます。重ねて御礼申し上げます。

この度、規制当局へ提出しました第 6 回安全性定期報告をもとに、現時点での使用成績調査の実施状況のまとめを作成致しましたのでご報告申し上げます。

引き続きマブキャンパス点滴静注 30 mgの適正使用情報の収集および提供に努めてまいりますので、今後とも適正使用の推進ならびに使用成績調査へのご協力を賜りますようよろしくお願い申し上げます。

謹白

本調査は現在、症例登録、調査票の回収ならびに再調査を実施中であり、最終報告の際には報告書の記載内容が変更になる事がございます。**本報告は、引用文献として使用することは出来ません。**

1. 症例構成及び患者背景

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することを目的として、本剤発売日（2015年1月15日）より調査予定症例数216例又は調査開始後8年間に本剤を投与した全症例にて調査を実施中である。

2018年5月7日までに45例が登録され、26例の調査票を回収した。安全性解析対象症例は除外症例はなく26例であった。有効性解析対象症例は、安全性解析対象症例より除外症例はなく26例であった。使用成績調査の症例構成および患者背景を図1-1、表1-1に示す。

図 1-1 使用成績調査の症例構成

登録例	45 例		
調査票回収症例	26 例	安全性解析除外症例	0 例
安全性解析対象症例	26 例	有効性解析除外症例	0 例
有効性解析対象症例	26 例		

表 1-1 患者背景

項目	分類	例数または 要約統計量	(%)
対象例数		26	
性別	男性	16	(61.54)
	女性	10	(38.46)
年齢の要約	例数	26	-
	平均値	62.5	-
	標準偏差	12.4	-
	最小値	20	-
	中央値	65.0	-
	最大値	81	-
年齢区分	小児(15歳未満)	0	(0.00)
	成人(15歳以上65歳未満)	10	(38.46)
	高齢者(65歳以上)	16	(61.54)
身長(cm)の要約	例数	26	-
	平均値	163.10	-
	標準偏差	11.22	-
	最小値	144.0	-
	中央値	162.25	-
	最大値	183.8	-

表 1-1 患者背景 (続き)

項目	分類	例数または 要約統計量	(%)
体重(kg)の要約	例数	26	-
	平均値	56.29	-
	標準偏差	13.85	-
	最小値	39.4	-
	中央値	54.38	-
	最大値	91.7	-
入院・外来区分	入院	24	(92.31)
	外来	1	(3.85)
	入院・外来	1	(3.85)
診断名	再発又は難治性の 慢性リンパ性白血病	16	(61.54)
	その他	10	(38.46)
臨床病期	Rai 分類	0	1 (3.85)
		I	1 (3.85)
		II	2 (7.69)
		III	4 (15.38)
		IV	10 (38.46)
		不明	8 (30.77)
	Binet 分類	A	3 (11.54)
		B	1 (3.85)
		C	16 (61.54)
		不明	6 (23.08)
Performance Status(P.S.)	0	9 (34.62)	
	1	9 (34.62)	
	2	1 (3.85)	
	3	5 (19.23)	
	4	2 (7.69)	
B 症状	発熱(>38℃)	なし	22 (84.62)
		あり	4 (15.38)
	寝汗	なし	24 (92.31)
		あり	2 (7.69)
	体重減少	なし	19 (73.08)
		あり	7 (26.92)
肝腫大	なし	14 (53.85)	
	あり	12 (46.15)	
脾腫大	なし	7 (26.92)	
	あり	19 (73.08)	
リンパ節腫大	なし	9 (34.62)	
	あり	16 (61.54)	
	不明	1 (3.85)	

表 1-1 患者背景（続き）

項目	分類	例数または 要約統計量	(%)
腫瘍染色体検査	11q 欠失	なし	17 (65.38)
		あり	3 (11.54)
		不明	6 (23.08)
	トリソミー-12	なし	18 (69.23)
		あり	1 (3.85)
		不明	7 (26.92)
	13q 欠失	なし	15 (57.69)
		あり	3 (11.54)
		不明	8 (30.77)
	17p 欠失	なし	18 (69.23)
		あり	3 (11.54)
		不明	5 (19.23)
アレルギー歴	なし	23 (88.46)	
	あり	3 (11.54)	
合併症	なし	11 (42.31)	
	あり	15 (57.69)	
	肝疾患	3 (11.54)	
	腎疾患	1 (3.85)	

2. 安全性

2.1. 副作用発現状況

安全性解析対象症例 26 例中、副作用は 20 例において 68 件発現し、副作用発現症例率は 76.92% (20/26 例) であった。主な副作用は発熱が 13 例 (50.00%)、サイトメガロウイルス感染が 6 例 (23.08%)、悪寒、好中球数減少及び血小板数減少が各 4 例 (15.38%)、白血球数減少及びサイトメガロウイルス検査陽性が各 3 例 (11.54%)、サイトメガロウイルス血症、貧血、発熱性好中球減少症及び発疹が各 2 例 (7.69%) であった (表 2-1 参照)。

また、重篤な副作用は 12 例において 22 件発現し、発現症例率は 46.15 % (12/26 例) であった。重篤な副作用は、好中球数減少が 4 例 (15.38%)、サイトメガロウイルス感染が 3 例 (11.54%)、血小板数減少及び白血球数減少が各 2 例 (7.69%)、気管支肺アスペルギルス症、腸球菌性敗血症、サイトメガロウイルス血症、貧血、発熱性好中球減少症、リンパ球減少症、可逆性後白質脳症症候群、嘔吐、出血性膀胱炎、倦怠感、発熱が各 1 例 (3.85%) であった。これらの事象の転帰は、好中球数減少 3 件、サイトメガロウイルス感染、血小板数減少及び白血球数減少各 2 件、リンパ球減少症、発熱性好中球減少症及びサイトメガロウイルス血症各 1 件が回復、好中球数減少、可逆性後白質脳症症候群、嘔吐及びサイトメガロウイルス感染各 1 件が軽快、出血性膀胱炎、腸球菌性敗血症及び発熱各 1 件が未回復、気管支肺アスペルギルス症 1 件が本有害事象による死亡、貧血及び倦怠感各 1 件が転帰不明であった。

表 2-1 使用成績調査における副作用・感染症の発現状況一覧表

時期	承認時迄の状況		使用成績調査の累計	
調査施設数	5		22	
調査症例数	6		26	
副作用等の発現症例数	6		20	
副作用等の発現件数	92		68	
副作用等の発現症例率	100.00%		76.92%	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)			
	症例数 (件数)	発現 症例率	症例数 (件数)	発現 症例率
感染症および寄生虫症	3	(50.00)	9	(34.62)
気管支肺アスペルギルス症	0	(0.00)	1	(3.85)
サイトメガロウイルス感染	1	(16.67)	6	(23.08)
感染	1	(16.67)	0	(0.00)
肺炎	1	(16.67)	0	(0.00)
肺結核	1	(16.67)	0	(0.00)
腸球菌性敗血症	0	(0.00)	1	(3.85)
サイトメガロウイルス血症	0	(0.00)	2	(7.69)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(16.67)	0	(0.00)
びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	1	(16.67)	0	(0.00)
血液およびリンパ系障害	6	(100.00)	5	(19.23)
貧血	5	(83.33)	2	(7.69)
発熱性好中球減少症	0	(0.00)	2	(7.69)
白血球減少症	1	(16.67)	0	(0.00)
リンパ球減少症	1	(16.67)	1	(3.85)
単球減少症	1	(16.67)	0	(0.00)
好中球減少症	6	(100.00)	1	(3.85)
血小板減少症	5	(83.33)	0	(0.00)
自己免疫性溶血性貧血	1	(16.67)	0	(0.00)
代謝および栄養障害	3	(50.00)	0	(0.00)
低アルブミン血症	1	(16.67)	0	(0.00)
食欲減退	3	(50.00)	0	(0.00)
神経系障害	1	(16.67)	1	(3.85)
頭痛	1	(16.67)	0	(0.00)
* 可逆性後白質脳症症候群	0	(0.00)	1	(3.85)
心臓障害	0	(0.00)	1	(3.85)
動悸	0	(0.00)	1	(3.85)
血管障害	2	(33.33)	0	(0.00)
低血圧	2	(33.33)	0	(0.00)

表 2-1 使用成績調査における副作用・感染症の発現状況一覧表（続き）

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)			
	症例数 (件数)	発現 症例率	症例数 (件数)	発現 症例率
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	(50.00)	2	(7.69)
咳嗽	0	(0.00)	1	(3.85)
* 低酸素症	1	(16.67)	0	(0.00)
鼻閉	0	(0.00)	1	(3.85)
鼻漏	1	(16.67)	0	(0.00)
喘鳴	0	(0.00)	1	(3.85)
上気道の炎症	1	(16.67)	0	(0.00)
口腔咽頭不快感	1	(16.67)	0	(0.00)
胃腸障害	4	(66.67)	1	(3.85)
腹部膨満	1	(16.67)	0	(0.00)
腹痛	1	(16.67)	0	(0.00)
便秘	2	(33.33)	0	(0.00)
下痢	1	(16.67)	0	(0.00)
胃炎	1	(16.67)	0	(0.00)
悪心	4	(66.67)	0	(0.00)
口内炎	1	(16.67)	0	(0.00)
嘔吐	4	(66.67)	1	(3.85)
舌出血	1	(16.67)	0	(0.00)
非感染性歯肉炎	1	(16.67)	0	(0.00)
肝胆道系障害	2	(33.33)	0	(0.00)
高ビリルビン血症	2	(33.33)	0	(0.00)
皮膚および皮下組織障害	3	(50.00)	3	(11.54)
紅斑	0	(0.00)	1	(3.85)
皮下出血	1	(16.67)	0	(0.00)
そう痒症	1	(16.67)	0	(0.00)
発疹	0	(0.00)	2	(7.69)
蕁麻疹	2	(33.33)	1	(3.85)
筋骨格系および結合組織障害	2	(33.33)	1	(3.85)
関節痛	1	(16.67)	0	(0.00)
背部痛	1	(16.67)	1	(3.85)
骨痛	0	(0.00)	1	(3.85)
腎および尿路障害	0	(0.00)	1	(3.85)
出血性膀胱炎	0	(0.00)	1	(3.85)
一般・全身障害および投与部位の状態	5	(83.33)	13	(50.00)
悪寒	3	(50.00)	4	(15.38)
疲労	1	(16.67)	0	(0.00)
倦怠感	2	(33.33)	1	(3.85)
末梢性浮腫	1	(16.67)	0	(0.00)
発熱	4	(66.67)	13	(50.00)

表 2-1 使用成績調査における副作用・感染症の発現状況一覧表（続き）

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)			
	症例数 (件数)	発現 症例率	症例数 (件数)	発現 症例率
臨床検査	6	(100.00)	12	(46.15)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(16.67)	1	(3.85)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(33.33)	1	(3.85)
血中アルブミン減少	1	(16.67)	0	(0.00)
血中ビリルビン増加	1	(16.67)	0	(0.00)
血中乳酸脱水素酵素増加	3	(50.00)	0	(0.00)
血圧上昇	0	(0.00)	1	(3.85)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	(0.00)	1	(3.85)
ヘモグロビン減少	0	(0.00)	1	(3.85)
リンパ球数減少	0	(0.00)	1	(3.85)
好中球数減少	0	(0.00)	4	(15.38)
血小板数減少	0	(0.00)	4	(15.38)
総蛋白減少	2	(33.33)	0	(0.00)
体重減少	2	(33.33)	0	(0.00)
体重増加	2	(33.33)	0	(0.00)
白血球数減少	0	(0.00)	3	(11.54)
サイトメガロウイルス検査陽性	4	(66.67)	3	(11.54)
血中アルカリホスファターゼ増加	2	(33.33)	1	(3.85)

* : 「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症(重篤性に基づき未知と判断した事象を含む)

副作用は「ICH 国際医薬用語集日本版(MedDRA/J)Ver.21.0」に基づき分類した。

2.2. 特別な患者背景を有する症例における安全性

本調査の安全性解析対象症例のうち、特別な患者背景を有する「高齢者（65歳以上）」、「腎機能障害を有する患者」及び「肝機能障害を有する患者」における副作用発現症例率について患者群別に以下に述べる。なお、「小児（15歳未満）」及び「妊産婦」の症例は収集されなかった。

2.2.1. 高齢者（65歳以上）

本調査において、当該調査単位期間終了までに「高齢者（65歳以上）」の症例は16例収集され、副作用発現症例率は68.75%（11/16例）であった。主な副作用は、発熱6例（37.50%）、サイトメガロウイルス感染が4例（25.00%）、血小板数減少、白血球数減少及びサイトメガロウイルス検査陽性が各3例（18.75%）、貧血及び好中球数減少が各2例（12.50%）であった。

2.2.2. 腎機能障害を有する患者

本調査において、当該調査単位期間終了までに「腎機能障害を有する患者」の症例は1例収集され、副作用発現症例率は100.00%（1/1例）であった。発現した副作用は、サイトメガロウイルス感染、悪寒、発熱及び白血球数減少であった。

2.2.3. 肝機能障害を有する患者

本調査において、当該調査単位期間終了までに「肝機能障害を有する患者」の症例は3例収集され、副

作用発現症例率は66.67%（2/3例）であった。発現した副作用は、貧血、発熱、ヘモグロビン減少及び血小板数減少が各1例（33.33%）であった。

2.3. 重点調査項目

本調査では、Infusion reaction、感染症、血液毒性、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含む）、出血、心臓障害、腫瘍崩壊症候群、進行性多巣性白質脳症、B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎及び肝炎の増悪を重点調査項目として設定し、これらの有害事象の発現状況を確認した。重点調査項目を表2-2に示す。なお、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含む）、腫瘍崩壊症候群、B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎及び肝炎の増悪の発現は認められなかった。

これらの有害事象のうち、サイトメガロウイルス感染、サイトメガロウイルス検査陽性、貧血、白血球数減少、硬膜下血腫及び進行性多巣性白質脳症の各1例において、当該有害事象と本剤との因果関係は否定された。

表 2-2 重点調査項目

重点調査項目/該当した PT 名	全ての有害事象		重篤な有害事象	
	例数	(%)	例数	(%)
対象例数	26		26	
Infusion reaction	10	(38.46)	0	(0.00)
背部痛	1	(3.85)	0	(0.00)
骨痛	1	(3.85)	0	(0.00)
悪寒	3	(11.54)	0	(0.00)
便秘	0	(0.00)	0	(0.00)
咳嗽	1	(3.85)	0	(0.00)
紅斑	1	(3.85)	0	(0.00)
低血圧	0	(0.00)	0	(0.00)
倦怠感	0	(0.00)	0	(0.00)
鼻閉	1	(3.85)	0	(0.00)
悪心	0	(0.00)	0	(0.00)
動悸	1	(3.85)	0	(0.00)
発熱	7	(26.92)	0	(0.00)
発疹	1	(3.85)	0	(0.00)
蕁麻疹	1	(3.85)	0	(0.00)
嘔吐	0	(0.00)	0	(0.00)
喘鳴	1	(3.85)	0	(0.00)
感染症	15	(57.69)	6	(23.08)
気管支肺アスペルギルス症	1	(3.85)	1	(3.85)
サイトメガロウイルス感染	7	(26.92)	3	(11.54)
感染	0	(0.00)	0	(0.00)
肺炎	1	(3.85)	1	(3.85)
肺結核	0	(0.00)	0	(0.00)
サイトメガロウイルス検査陽性	4	(15.38)	0	(0.00)
腸球菌性敗血症	1	(3.85)	1	(3.85)
サイトメガロウイルス血症	2	(7.69)	1	(3.85)

表 2-2 重点調査項目（続き）

重点調査項目/該当した PT 名	全ての有害事象		重篤な有害事象	
	例数	(%)	例数	(%)
血液毒性	12	(46.15)	9	(34.62)
貧血	3	(11.54)	2	(7.69)
発熱性好中球減少症	2	(7.69)	1	(3.85)
全血球数減少	1	(3.85)	1	(3.85)
ヘモグロビン減少	1	(3.85)	0	(0.00)
白血球減少症	0	(0.00)	0	(0.00)
リンパ球数減少	1	(3.85)	0	(0.00)
リンパ球減少症	1	(3.85)	1	(3.85)
単球減少症	0	(0.00)	0	(0.00)
好中球減少症	1	(3.85)	0	(0.00)
好中球数減少	4	(15.38)	4	(15.38)
血小板数減少	4	(15.38)	2	(7.69)
血小板減少症	0	(0.00)	0	(0.00)
白血球数減少	4	(15.38)	3	(11.54)
免疫障害 (自己免疫性溶血性貧血及び自己免疫性血 小板減少症を含む)	0	(0.00)	0	(0.00)
出血	2	(7.69)	2	(7.69)
出血性膀胱炎	1	(3.85)	1	(3.85)
皮下出血	0	(0.00)	0	(0.00)
硬膜下血腫	1	(3.85)	1	(3.85)
舌出血	0	(0.00)	0	(0.00)
心臓障害	1	(3.85)	0	(0.00)
動悸	1	(3.85)	0	(0.00)
腫瘍崩壊症候群	0	(0.00)	0	(0.00)
進行性多巣性白質脳症	1	(3.85)	1	(3.85)
進行性多巣性白質脳症	1	(3.85)	1	(3.85)
B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎及び肝炎の 増悪	0	(0.00)	0	(0.00)

副作用は「ICH 国際医薬用語集日本版(MedDRA/J)Ver.21.0」に基づき分類した。

3. 有効性（治療効果判定）

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 26 例のうち完全奏効（CR）が 15.4%（4/26 例）、部分奏効（PR）が 19.2%（5/26 例）、安定が 15.4%（4/26 例）、進行が 46.2%（12/26 例）、評価不能が 3.9%（1/26 例）であり、奏効率は 34.6 %（9/26 例）であった。治療効果判定を表 3-1 に示す。

表 3-1 治療効果判定

項目	例数	(%)
対象例数	26	
完全奏効(complete response:CR)	4	(15.4)
部分奏効(partial response:PR)	5	(19.2)
安定(stable disease)	4	(15.4)
進行(progression)	12	(46.2)
評価不能	1	(3.9)
奏効率 ^{※1}	9	(34.6)

※1：奏効率=((完全奏効+部分奏効)/例数)×100