

(別添様式 1-1)

未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（1）（2））

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名；日本リンパ網内系学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名；) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名；)		
要望する医薬品	成分名 (一般名)	アレムツズマブ	
	販売名	マブキャンパス	
	会社名	サノフィ株式会社	
	国内関連学会	日本血液学会 (選定理由) T細胞性前リンパ球性白血病の治療を行っている医師のほとんどが所属しているため。	
要望内容	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬	
	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	T細胞性前リンパ球性白血病	
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	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。	
	備考	(特記事項等) <input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)	

<p>希少疾病 用医薬品 の該当性 (推定対象患者数、 推定方法 についても記載する。)</p>	<p>約 50 人/年間 ＜推定方法＞ 日本血液学会血液疾患登録において、2011 年～2016 年の T 細胞性前リンパ球性白血病の新規登録数は以下のとおりである。2011 年年度 22 人(成人 22 人)、2012 年度 7 人(成人 7 人)、2013 年度 19 人(成人 14 人、小児 5 人)、2014 年度 24 人(成人 24 人)、2015 年度 24 人(成人 20 人、小児 4 人)、2016 年度 29 人(成人 29 人)。本疾患登録は学会の認定教育施設において必須とされているが、全例が登録されていない可能性があるため、登録されている患者数より若干名多い可能性がある。</p>
<p>国内の承認内容 (適応外薬のみ)</p>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する) 効能・効果：再発又は難治性の慢性リンパ性白血病 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 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。</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切な 1 つにチェックする。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患） <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠) T 細胞性前リンパ球性白血病(T-PLL)は、T 細胞に由来する急速進行性かつ難治性の悪性腫瘍で、通常化学療法による生存期間中央値が 7 ヶ月程度とされており、生命予後が極めて不良である。</p> <p>2. 医療上の有用性 <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている <input checked="" type="checkbox"/> 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 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 従来の抗腫瘍薬により奏効することは稀であるが、アレムツズマブは他の抗腫瘍薬に比べて奏効割合が高く、かつより長い奏効期間が報告されている。このため海外のガイドラインでアレムツズマブによる寛解導入療法が勧められている。</p>

追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協力	<input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可 (必ずいずれかをチェックする。)
備 考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州											
(該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	[欧米等 6 か国での承認内容] <table border="1" data-bbox="403 943 1386 2009"> <thead> <tr> <th colspan="2" data-bbox="403 943 1386 987">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="403 987 507 1032">米国</td> <td data-bbox="507 987 1386 1032">販売名 (企業名) LEMTRADA (Sanofi Genzyme) [25]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="403 1032 507 1077"></td> <td data-bbox="507 1032 1386 1077">効能・効果 再発性多発性硬化症</td> </tr> <tr> <td data-bbox="403 1077 507 1361"></td> <td data-bbox="507 1077 1386 1361">用法・用量 第 1 回治療 : 12 mg/day, 静注, 5 日間連日投与 第 2 回治療 : 12 mg/day, 静注, 3 日間連日投与(第 1 回投与から 12 ヶ月あけて) それ以降 : 12 mg/day, 静注, 3 日間連日投与(前回投与から少なくとも 12 ヶ月あけて)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="403 1361 507 2009">備考</td> <td data-bbox="507 1361 1386 2009">多発性硬化症に対するアテムツズマブの承認申請を前に、2012 年、抗腫瘍薬としてのアテムツズマブ(CAMPATH™)は製造販売者により自発的に承認取り下げとなっている。しかし、コンパッションネートユースプログラム US Campath Distribution Program https://www.campathproviderportal.com/ を通じて compassionate use が可能となっている。 <u>T-PLL は本プログラムの対象疾患の一つとなっており、2002 年に T-PLL に対するコンパッションネートユースの結果をまとめた報告では用法・用量は以下の通り : 3 mg/day で開始。忍容性ありの場合、10 mg/day に増量、</u></td> </tr> </tbody> </table>		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		米国	販売名 (企業名) LEMTRADA (Sanofi Genzyme) [25]		効能・効果 再発性多発性硬化症		用法・用量 第 1 回治療 : 12 mg/day, 静注, 5 日間連日投与 第 2 回治療 : 12 mg/day, 静注, 3 日間連日投与(第 1 回投与から 12 ヶ月あけて) それ以降 : 12 mg/day, 静注, 3 日間連日投与(前回投与から少なくとも 12 ヶ月あけて)	備考	多発性硬化症に対するアテムツズマブの承認申請を前に、2012 年、抗腫瘍薬としてのアテムツズマブ(CAMPATH™)は製造販売者により自発的に承認取り下げとなっている。しかし、コンパッションネートユースプログラム US Campath Distribution Program https://www.campathproviderportal.com/ を通じて compassionate use が可能となっている。 <u>T-PLL は本プログラムの対象疾患の一つとなっており、2002 年に T-PLL に対するコンパッションネートユースの結果をまとめた報告では用法・用量は以下の通り : 3 mg/day で開始。忍容性ありの場合、10 mg/day に増量、</u>
欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)												
米国	販売名 (企業名) LEMTRADA (Sanofi Genzyme) [25]											
	効能・効果 再発性多発性硬化症											
	用法・用量 第 1 回治療 : 12 mg/day, 静注, 5 日間連日投与 第 2 回治療 : 12 mg/day, 静注, 3 日間連日投与(第 1 回投与から 12 ヶ月あけて) それ以降 : 12 mg/day, 静注, 3 日間連日投与(前回投与から少なくとも 12 ヶ月あけて)											
備考	多発性硬化症に対するアテムツズマブの承認申請を前に、2012 年、抗腫瘍薬としてのアテムツズマブ(CAMPATH™)は製造販売者により自発的に承認取り下げとなっている。しかし、コンパッションネートユースプログラム US Campath Distribution Program https://www.campathproviderportal.com/ を通じて compassionate use が可能となっている。 <u>T-PLL は本プログラムの対象疾患の一つとなっており、2002 年に T-PLL に対するコンパッションネートユースの結果をまとめた報告では用法・用量は以下の通り : 3 mg/day で開始。忍容性ありの場合、10 mg/day に増量、</u>											

			<u>忍容性ありの場合、30 mg/day と増量し週 3 回、疾患施行や許容できない毒性、患者による拒否のいずれかまで 4~12 週投与[3]。</u>
英国	販売名（企業名）	LEMTRADA (Sanofi)[26]	
	効能・効果	再発性多発性硬化症	
	用法・用量	第 1 回治療：12 mg/day, 静注, 5 日間連日投与 第 2 回治療：12 mg/day, 静注, 3 日間連日投与(第 1 回投与から 12 ヶ月あけて) 第 3, 4 回投与まで考慮してもよい。その場合、12 mg/day, 静注, 3 日間連日投与(前回投与から少なくとも 12 ヶ月あけて)	
	備考	アレムツズマブが慢性リンパ性白血病や T-PLL に対してコンパッションネートコースプログラムを通じて提供されていることは米国と同様。	
独国	販売名（企業名）	LEMTRADA (Genzyme)[26]	
	効能・効果	再発性多発性硬化症	
	用法・用量	英国での用法・用量と同一	
	備考		
仏国	販売名（企業名）	LEMTRADA (Sanof-Aventisi)[26]	
	効能・効果	再発性多発性硬化症	
	用法・用量	英国での用法・用量と同一	
	備考		
加国	販売名（企業名）	LEMTRADA [27]	
	効能・効果	再発性多発性硬化症	
	用法・用量	第 1 回治療：12 mg/day, 静注, 5 日間連日投与 第 2 回治療：12 mg/day, 静注, 3 日間連日投与(第 1 回投与から 12 ヶ月あけて)	
	備考		
豪州	販売名（企業名）	LEMTRADA [28]	
	効能・効果	再発性多発性硬化症	
	用法・用量	第 1 回治療：12 mg/day, 静注, 5 日間連日投与 第 2 回治療：12 mg/day, 静注, 3 日間連日投与(第 1 回投与から 12 ヶ月あけて) 第 3, 4 回投与まで考慮してもよい。その場	

			合、12 mg/day, 静注, 3日間連日投与(前回投与から少なくとも12ヶ月あけて)
		備考	
欧米等6か国での標準的使用状況 (欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	〔欧米等6か国での標準的使用内容〕		
		欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
	米国	ガイドライ ン名	NCCN ガイドライン[1]
		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)	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 [2] Keating MJ, et al. J Clin Oncol 2002; 20:205-213 [3] Dearden CE, et al. Blood 2011; 118:5799-5802[4]
		備考	
	英国	ガイドライ ン名	BCSH ガイドライン[5, 6]
		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)	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[2] Keating MJ, et al. J Clin Oncol 2002; 20:205-213 Dearden. Clin Lymphoma Myeloma 2009 [7] Hopfinger, et al. Blood (ASH abstracts) 2007 [8]
		備考	
	独国	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	
	仏国	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	
	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 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	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			

3. 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、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

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

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 54 件が該当した(2019年1月15日)。このうちタイトルおよび抄録を確認してアレムツズマブの臨床試験に関する論文を抽出した。

(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>

●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[9](Blood 1992; 80(10) Supple 1:139a [10] 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 相多施設共同試験において既治療 T-PLL 患者 12 人が含まれており、この 12 人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。

●海外第 II 相試験[2]

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

T-PLL に対する alemtuzumab 単剤療法の第 2 相試験。この臨床試験の前半 15 人の結果が先に報告されているが[11](Pawson R et al. J Clin Oncol 1997; 15:2667-2672)、その後登録された 24 人を追加した結果として報告されている。N=39、うち 37 人は既治療例、年齢中央値 57 歳(34-78 歳)、男女比 2.5:1。Alemtuzumab 30 mg は週 3 回、最良効果まで継続された。

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 人でその後自家移植併用大量化学療法が行われ、うち 3 人は移植後 5, 7, 15 ヶ月後に CR を維持して生存している。4 人では同種造血幹細胞移植がおこなれ、うち 3 人が最長 24 ヶ月間 CR を維持し

て生存している。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 人(23%)にみられたが、多くは軽症であった。最大の有害事象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、ニューモシスチス肺炎 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 人が病原菌不明の肺炎で死亡した。5 人(13%)で一過性の血液毒性(グレード 3, 4)がみられた。うち 4 人は血小板減少症のみ、1 人は汎血球減少症で、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 人にみられ、そのうち 1 人が真菌性肺炎のため死亡した。

●海外後方視研究[3]

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

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ネートユースプログラムを通じて alemtuzumab が投与された 76 人の患者の後方視研究。Alemtuzumab 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。患者年齢中央値 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。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)。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 人(13%)、15 エピソードみられ、うち 3 人が治療中止にいたった。8 人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/または好中球減少症が 6 人(8%)にみられ、うち 4 人が治療中止にいたった。治療関連死亡は 2 人にみられた。

●海外第 II 相試験[4]

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

未治療例 T-PLL において alemtuzumab 皮下注単剤療法を行う第 2 相試験(UKCLL05 試験)の報告。皮下注が行われた 9 人と、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 人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%。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。Alemtuzumab は皮下注射の方が奏効割合が高いことが示唆される。

●海外第 II 相試験[12]

Hopfinger G et al. *Cancer* 2013; 119:2258-2267.

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 人、うち 9 人は既治療、16 人は未治療であった。登録された患者のうち 21 人が alemtuzumab の投与を受けた。FMC 療法の奏効割合は 68%で、完全奏効は 6 人、alemtuzumab の投与により奏効割合は 92% (完全奏効 12 人、部分奏効 11 人) となった。alemtuzumab 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。有害事象としては血液毒性が多かったが、alemtuzumab の投与を受けた 21 人に限定すると、サイトメガロウイルスの再活性化が 13 人にみられ、うち 9 人は臨床的な感染症に至った。

<日本における臨床試験等* >

1) 報告されていない

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(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)[13]

現在の T-PLL に対する最良治療は alemtuzumab 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、alemtuzumab と造血幹細胞移植を受けた患者では>4 年であった。未治療 T-PLL に対する静注 alemtuzumab により奏効割合 90%、CR 81%、皮下注では奏効割合 33%に減少した。Alemtuzumab 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であった。感染症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) [14]

T-PLL に対する初回治療では>90%の奏効割合が得られ、奏効例での無増悪生存期間は>1 年だが、再発が必発で、全生存期間は 2 年未満である。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。
alemtuzumab 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）の追加が時々有用である。

（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.1908-1909[15]

最も効果の高い単剤療法は静注 alemtuzumab (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 alemtuzumab 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。

<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)[16]

「予後不良で平均生存期間は 7 ヶ月と短かったが、2'-deoxycoformycin (pentastatin)と抗 CD52 モノクローナル抗体の東條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 細胞性全リンパ球白血病 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) [17]

「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 Guidelines Version 2.2019 [1]において、無症候性 T-PLL は進行がみられるか症候性となるまで経過観察、症候性 T-PLL では治療開始が推奨されている。T-PLL に対する初回治療として臨床試験参加、alemtuzumab 静注を優先するとされている。(g, h, i の記載)この他に推奨される治療として限定的な患者で FMC 療法(fludarabine, mitoxantrone, cyclophosphamide)と、その後の静注 alemtuzumab と alemtuzumab, pentostatin 併用療法が挙げられている。初回治療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。無効例での二次治療としては臨床試験の参加を優先するとされ、その他初回治療で用いられなかったレジメンを考慮するとされている。

2) 英国 BCSH ガイドライン(2011 年ガイドライン[5]、2013 年改訂ガイドライン[6])

英国 British Committee for Standards in Haematology (BCSH)の成熟 T・NK 細胞腫瘍の治療ガイドラインにおいて T-PLL に対する治療が取り扱われている。このガイドラインは 2011 年に発表され、2013 年に改訂されているが、内容は不変である。

- ・ T-PLL の初回治療として alemtuzumab 静注を用いるべきである(2011 年ガイドライン: レベル IIa、グレード B、2013 年改訂ガイドライン: グレード 1B)
- ・ alemtuzumab が非奏効の場合、alemtuzumab と pentostatin または他のプリン誘導体との併用療法を行うべきである(2011 年ガイドライン: レベル IV、グレード C、2013 年改訂ガイドライン: グレード 1C)
- ・可能な患者では自家移植または同種移植を第 1 寛解期に行うべきである(2011 年ガイドライン: レベル IV、グレード C、2013 年改訂ガイドライン: グレード 1C)
- ・可能なかぎり患者は臨床試験に参加すべきである。

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[18]

- ・ 寛解導入として静注の alemtuzumab 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。

(5) 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(上記(1)以外)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(販売開始日～2018年5月7日)[19]

診断名：再発又は難治性の慢性リンパ性白血病 16人、その他 10人
(その他の疾患内訳について記載なし)

●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 and 前リンパ球性白血病」で検索(2019年1月15日)したところ、以下の4件の個別症例報告の抄録・文献が該当した。

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) [20]

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):163-167[21]

丹羽宏文ら「T 細胞前リンパ球性白血病を伴った紅皮症の 1 例」臨床皮膚科 2018;72:487-492 [22]

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; 52:141 [23]

日本血液学会和文誌「臨床血液」に掲載されている日本血液学会地方会抄録を J-STAGE にて検索したところ以下の1件の個別症例報告が該当した。

石見公瑠美ら「Alemtuzumab 療法が奏効した治療抵抗性 T-PLL の 1 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 [24]

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

要望する効能・効果は「T 細胞性前リンパ球性白血病」とした。T 細胞性前リンパ球性白血病(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、アレムツズマブ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。アレムツズマブ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アレムツズマブが選択肢となりうるため、要望する効能・効果は未治療、再発・難治性を問わず T-PLL とした。T-PLL と慢性リンパ性白血病(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。このため新たに T-PLL を効能・効果に追加することを要望する。

<要望用法・用量について>

要望する用法・用量は、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・用量と同一とした。T-PLL に対するアレムツズマブの臨床試験の多くはこの用法・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。なお、アレムツズマブは皮下注で用いられることがあるが、T-PLL に対する臨床試験で静注より皮下注は奏効割合が劣ることが分かっており、皮下注は選択しない。投与期間については、文献 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[18]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、12 週までとする投与期間は妥当と考えられる。

<臨床的位置づけについて>

国内外の教科書、海外の総説やガイドラインに記載されているとおり、アレムツズマブは未治療 T-PLL に対する寛解導入療法として第一選択として位置づけられる。ただしアレムツズマブのみでは長期間の奏効が期待しにくいいため、奏効例のうち、同種造血幹細胞移植が可能な患者では同種造血幹細胞移植を地固め療法として実施することが推奨される。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アレムツズマブが選択肢となりうる。アレムツズマブは、初回投与時に輸注関連反応の頻度が高いこと、細胞免疫不全を来しうるということが臨床上問題となりうるため、これらに対する十分な注意が必要である。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

極めて希少な疾患であるため、T-PLL に対する前向き臨床試験は実施困難である。本邦での T-PLL に対するアレムツズマブ投与例の使用実態調査が望ましい。

5. 備考

<その他>

アレムツズマブは、再発・難治性慢性リンパ性白血病に対する治療薬として海外で承認され、広く用いられていたが、多発性硬化症に対するアレムツズマブの承認申請を前にした2012年に抗腫瘍薬としてのアレムツズマブ (CAMPATH™)の承認は、米国食品医薬品庁 (FDA)や欧州医薬品庁(EMA)において製造販売者により自発的に承認取り下げとなっている。しかし、米国では US Campath Distribution Program

<https://www.campathproviderportal.com/>を通じて、米国外の諸外国においても同様のプログラムを通じてコンパッションネートユースが可能となっている。

T-PLLは本プログラムの対象疾患の一つとなっている

日本では2014年11月に再発・難治性慢性リンパ性白血病に対する治療薬としてのアレムツズマブが承認されている

6. 参考文献一覧

1. T-cell prolymphocytic leukemia (TPLL-1) NCCN Guidelines Version 2.2019. In. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/t-cell.pdf 2009.
2. Dearden CE, Matutes E, Cazin B et al. High remission rate in T-cell prolymphocytic leukemia with CAMPATH-1H. Blood 2001; 98: 1721-1726.
3. 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.
4. 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.
5. Dearden CE, Johnson R, Pettengell R et al. Guidelines for the management of mature T-cell and NK-cell neoplasms (excluding cutaneous T-cell lymphoma). Br J Haematol 2011; 153: 451-485.
6. Dearden C, Johnson R, Pettengell R et al. Guidelines for the Management of Mature T-cell and NK-cell Neoplasms (Excluding cutaneous T-cell lymphoma) Updated August 2013, British Committee for Standards in Haematology. In. 2013.
7. Dearden CE. T-cell prolymphocytic leukemia. Clin Lymphoma Myeloma 2009; 9 Suppl 3: S239-243.
8. Hopfinger G, Busch R, Barbara E, Paula C. TPLL-1 protocol of the German CLL Study Group (GCLLSG) – A prospective phase II trial of fludarabine phosphate, mitoxantrone and cyclophosphamide (FMC) followed by alemtuzumab consolidation in T-PLL. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2007; 110: 2039.
9. 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.p

[df.](#)

10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Dearden C. How I treat prolymphocytic leukemia. Blood 2012; 120: 538-551.
14. Dearden C. Management of prolymphocytic leukemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2015; 2015: 361-367.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. サノフィ株式会社. マブキャンパス使用成績調査(販売開始日~2018年5月7日). In.
20. 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. 第 75 回日本血液学会学術集会ポスター68 2013; (演題番号 PS-2-127).
21. 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: 163-167.
22. 丹羽宏文, 宮崎智子, 周円, 加納宏行. T細胞前リンパ球性白血病を伴った紅皮症の 1 例. 臨床皮膚科 2018; 72: 487-492.
23. 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.
24. 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: 2363.
25. 米国 Lemtrada® HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
26. 欧州 Lemtrada® SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS
27. 加州 Lemtrada®PRODUCT MONOGRAPH INCLUDING PATIENT MEDICATION INFORMATION