

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤／ヒト化抗CD52モノクローナル抗体
アレムツズマブ（遺伝子組換え）製剤

マブキャンパス[®]点滴静注30mg

MabCampath I.V. Infusion

剤形	注射剤
製剤の規制区分	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
規格・含量	1バイアル1mL中アレムツズマブ（遺伝子組換え）30mg含有
一般名	和名：アレムツズマブ（遺伝子組換え）(JAN) 洋名：Alemtuzumab（Genetical Recombination）(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2014年9月26日 薬価基準収載年月日：2014年11月25日 販売開始年月日：2015年1月15日
製造販売（輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売：サノフィ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	サノフィ株式会社 医薬品関連：くすり相談室(平日9:00～17:00) TEL:0120-109-905 FAX:(03)6301-3010 医療関係者向け製品情報サイト:サノフィ e-MR https://e-mr.sanofi.co.jp/

本IFは2021年1月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的特性…………… 1
3. 製品の製剤学的特性…………… 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性…………… 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項…………… 2
 - (1) 承認条件…………… 2
 - (2) 流通・使用上の制限事項…………… 2
6. RMPの概要…………… 3

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 4
 - (1) 和名…………… 4
 - (2) 洋名…………… 4
 - (3) 名称の由来…………… 4
2. 一般名…………… 4
 - (1) 和名(命名法)…………… 4
 - (2) 洋名(命名法)…………… 4
 - (3) ステム(stem)…………… 4
3. 構造式又は示性式…………… 4
4. 分子式及び分子量…………… 4
5. 化学名(命名法)又は本質…………… 5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 5

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 6
 - (1) 外観・性状…………… 6
 - (2) 溶解性…………… 6
 - (3) 吸湿性…………… 6
 - (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点…………… 6
 - (5) 酸塩基解離定数…………… 6
 - (6) 分配係数…………… 6
 - (7) その他の主な示性値…………… 6
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 6
3. 有効成分の確認試験法、定量法…………… 6

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 7
 - (1) 剤形の区別…………… 7
 - (2) 製剤の外観及び性状…………… 7
 - (3) 識別コード…………… 7
 - (4) 製剤の物性…………… 7
 - (5) その他…………… 7
2. 製剤の組成…………… 7
 - (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤…………… 7
 - (2) 電解質等の濃度…………… 8
 - (3) 熱量…………… 8
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 8
4. 力価…………… 8
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 8
6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 8

7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 8
8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)…………… 9
9. 溶出性…………… 9
10. 容器・包装…………… 9
 - (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報…………… 9
 - (2) 包装…………… 10
 - (3) 予備容量…………… 10
 - (4) 容器の材質…………… 10
11. 別途提供される資材類…………… 10
12. その他…………… 10

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 11
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 11
3. 用法及び用量…………… 11
 - (1) 用法及び用量の解説…………… 11
 - (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠…………… 11
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 12
5. 臨床成績…………… 15
 - (1) 臨床データパッケージ…………… 15
 - (2) 臨床薬理試験…………… 16
 - (3) 用量反応探索試験…………… 18
 - (4) 検証的試験…………… 44
 - 1) 有効性検証試験…………… 44
 - 2) 安全性試験…………… 45
 - (5) 患者・病態別試験…………… 45
 - (6) 治療的使用…………… 45
 - 1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容…………… 45
 - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要…………… 45
 - (7) その他…………… 45

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群…………… 46
2. 薬理作用…………… 46
 - (1) 作用部位・作用機序…………… 46
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 46
 - (3) 作用発現時間・持続時間…………… 52

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移…………… 53
 - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 53
 - (2) 臨床試験で確認された血中濃度…………… 53
 - (3) 中毒域…………… 55
 - (4) 食事・併用薬の影響…………… 55
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 56
 - (1) 解析方法…………… 56

(2) 吸収速度定数	56
(3) 消失速度定数	56
(4) クリアランス	56
(5) 分布容積	56
(6) その他	56
3. 母集団 (ポピュレーション) 解析	56
(1) 解析方法	56
(2) パラメータ変動要因	56
4. 吸収	56
5. 分布	57
(1) 血液-脳関門通過性	57
(2) 血液-胎盤関門通過性	57
(3) 乳汁への移行性	57
(4) 髄液への移行性	57
(5) その他の組織への移行性	57
(6) 血漿蛋白結合率	58
6. 代謝	58
(1) 代謝部位及び代謝経路	58
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率	58
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	58
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	58
7. 排泄	58
8. トランスポーターに関する情報	58
9. 透析等による除去率	59
10. 特定の背景を有する患者	59
11. その他	59

VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

1. 警告内容とその理由	60
2. 禁忌内容とその理由	61
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	61
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	61
5. 重要な基本的注意とその理由	61
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	64
(1) 合併症・既往歴等のある患者	64
(2) 腎機能障害患者	65
(3) 肝機能障害患者	65
(4) 生殖能を有する者	65
(5) 妊婦	65
(6) 授乳婦	65
(7) 小児等	66
(8) 高齢者	66
7. 相互作用	66
(1) 併用禁忌とその理由	66
(2) 併用注意とその理由	66
8. 副作用	67
(1) 重大な副作用と初期症状	67
(2) その他の副作用	70
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	72
10. 過量投与	72

11. 適用上の注意	72
12. その他の注意	73
(1) 臨床使用に基づく情報	73
(2) 非臨床試験に基づく情報	73

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	74
(1) 薬効薬理試験	74
(2) 安全性薬理試験	74
(3) その他の薬理試験	74
2. 毒性試験	75
(1) 単回投与毒性試験	75
(2) 反復投与毒性試験	75
(3) 遺伝毒性試験	76
(4) がん原性試験	76
(5) 生殖発生毒性試験	76
(6) 局所刺激性試験	78
(7) その他の特殊毒性	78

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	79
2. 有効期間	79
3. 包装状態での貯法	79
4. 取扱い上の注意	79
5. 患者向け資材	79
6. 同一成分・同効薬	79
7. 国際誕生年月日	79
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	80
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	80
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	80
11. 再審査期間	80
12. 投薬期間制限に関する情報	80
13. 各種コード	80
14. 保険給付上の注意	80

XI. 文献

1. 引用文献	81
2. その他の参考文献	82

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	83
2. 海外における臨床支援情報	83

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	85
(1) 粉碎	85
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	85
2. その他の関連資料	85

略語表

略語	英語	日本語
ADCC	Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害作用
ALL	acute lymphoblastic leukemia	急性リンパ性白血病
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AML	acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve	血清中濃度曲線下面積
AUC _∞	area under the concentration-time curve calculated from time 0 extrapolated to infinity	投与開始から無限時間まで外挿した血清中濃度-時間曲線下面積
CCDS	Company Core Data Sheet	企業中核データシート
CD	Cluster of differentiation antigen	表面抗原分子
CDC	Complement Dependent Cytotoxicity	補体依存性細胞傷害作用
CL	total body clearance	全身クリアランス
C _{max}	Maximum drug concentration in serum	最高血清中濃度
CML	chronic myeloid leukemia	慢性骨髄性白血病
CMV	Cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
C _{peak}	peak observed concentration	最終投与回の点滴静注終了時点での最高血清中濃度
CR	Complete remission	完全奏効
CRM	continual reassessment method	連続再評価法
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	米国東海岸がん臨床試験グループ・パフォーマンスステータス
FAS	full analysis set	完全解析対象集団
G-CSF	granulocyte colony-stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
GVH	graft-versus-host	移植片対宿主
GVHD	graft-versus-host disease	移植片対宿主病
HBsAg	hepatitis B surface antibody	B型肝炎ウイルス表面抗原
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HLA	human leukocyte antigen	ヒト白血球型抗原
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
JCOG	Japan Clinical Oncology Group	日本臨床腫瘍研究グループ
MDS	myelodysplastic syndromes	骨髄異形成症候群
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
NCI-WG	National cancer Institute-sponsored working group	米国国立癌研究所作業部会
PML	progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
PPS	per protocol set	治験実施計画書適合集団
PR	Partial remission	部分奏効
SAS	Safety Analysis Set	安全性解析対象集団
t _{1/2}	elimination half life	消失半減期
t _{1/2z}	Terminal-phase elimination half-life	最終相消失半減期
V _{ss}	Apparent steady state volume of distribution	定常状態の分布容積
V _z	apparent volume of distribution during the terminal phase	終末相における分布容積

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

慢性リンパ性白血病は、本邦では発症頻度は極めて低く患者数の少ない疾患であり、その治療は病期が進展し活動性となった場合に開始される。この疾患は化学療法のみで治癒を得ることは困難であり、特に再発又は難治性の場合は治療選択肢が限られていることが治療上の課題となっている。

マブキャンパス®点滴静注 30mg [一般名：アテムツズマブ（遺伝子組換え）製剤] は、慢性リンパ性白血病細胞やリンパ球の細胞表面上に発現する糖たん白質 CD52 抗原を標的とするヒト化 IgG1 モノクローナル抗体である。マブキャンパスは慢性リンパ性白血病患者のリンパ球及びその他の免疫細胞上の CD52 に結合し、抗体依存性細胞傷害作用（ADCC）及び補体依存性細胞傷害作用（CDC）を介して細胞溶解を引き起こし、抗腫瘍効果を発揮する。

マブキャンパスは、海外第Ⅱ相臨床試験において、プリンアナログやアルキル化剤による治療歴を有する場合やフルダラビンリン酸エステル（フルダラビン）による治療に対して無効であった再発又は難治性の慢性リンパ性白血病患者において良好な奏効率と忍容性が認められた。本邦においては、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（厚生労働省医薬食品局審査管理課 厚生労働省医政局研究開発振興課）にて早急に開発を進めるべき薬剤に指定され開発し、承認申請を行った。マブキャンパスは、2012年8月に希少疾病用医薬品として指定を受け、2014年9月に「再発又は難治性の慢性リンパ性白血病」を効能又は効果として、製造販売が承認された。一方、抗 CD52 抗体が ADCC と CDC の両者によって効率的にリンパ球を溶解させることから、企業主導の抗血液悪性腫瘍薬としての開発に並行して、強力なリンパ球減少効果に着目した研究報告が認められるようになった。また、同種造血幹細胞移植に使用可能な薬剤等は極めて限定的であり、確立された標準的な治療法はないため、本邦においても 2004年12月より造血幹細胞移植の前治療薬としてのマブキャンパスの開発を目的とした、2つの医師主導治験（第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験）が開始された。

今般、国内医師主導治験の成績を踏まえ、医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととし、2020年12月に「同種造血幹細胞移植の前治療」の効能又は効果が追加承認された。

ADCC: Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity

CDC: Complement Dependent Cytotoxicity

2. 製品の治療学的特性

1. マブキャンパスは慢性リンパ性白血病細胞やリンパ球の細胞表面上に発現する糖たん白質 CD52 抗原を標的とするヒト化 IgG1 モノクローナル抗体である。
2. 慢性リンパ性白血病患者のリンパ球及びその他の免疫細胞上の CD52 抗原に結合し、抗体依存性細胞傷害作用（ADCC）及び補体依存性細胞傷害作用（CDC）を介して細胞溶解を引き起こし、抗腫瘍効果を発揮する（*in vitro*）。（46～47頁参照）
3. 再発又は難治性の慢性リンパ性白血病患者に対して、単剤での有効性・安全性が審査され、承認された。（16～22頁参照）

I. 概要に関する項目

4. 同種造血幹細胞移植患者に対する前治療として、有効性・安全性が審査され承認されました。
(23～44 頁参照)

5. 重大な副作用として、血球減少、Infusion reaction、感染症、免疫障害、腫瘍崩壊症候群、心障害、出血、進行性多巣性白質脳症 (PML)、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、頭頸部動脈解離が報告されています。

主な副作用は、肺炎、食欲減退、頭痛、低血圧、嘔吐、悪心、下痢、口内炎、そう痒症、蕁麻疹、発疹、悪寒、発熱、疲労、倦怠感、体重減少、サイトメガロウイルス検査陽性、LDH 増加でした。(「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I. 6. RMP」の項参照)
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	有	・医療従事者向け資材 医療関係者向け製品情報サイト: サノフィ e-MR に も掲載 http://e-mr.sanofi.co.jp/ 「適正使用ガイド」
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

- 1) 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 2) 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。

(2) 流通・使用上の制限事項

I. 概要に関する項目

6. RMPの概要

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

1.1 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】
Infusion reaction	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）	なし
感染症	進行性多巣性白質脳症	
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		
腫瘍崩壊症候群		
B型肝炎ウイルスの再活性化		
心臓障害		
頭頸部動脈解離		
1.2. 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		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
使用成績調査＜慢性リンパ性白血病＞＜同種造血幹細胞移植の前治療＞
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
使用成績調査＜慢性リンパ性白血病＞

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と配布 ＜慢性リンパ性白血病・同種造血幹細胞移植の前治療＞

各項目の内容はRMPの本文でご確認下さい。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

マブキャンパス®点滴静注 30mg

(2) 洋名

MabCampath®30mg I.V.Infusion

(3) 名称の由来

アレムツズマブ (alemtuzumab) がケンブリッジ大学 (University of Cambridge) の病理学 (pathology) 部門で開発されたことに由来する。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

アレムツズマブ (遺伝子組換え) (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Alemtuzumab (Genetical Recombination) (JAN)

alemtuzumab (INN)

(3) ステム (stem)

ヒト化モノクローナル抗体 : -zumab

3. 構造式又は示性式

214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 分子と 450 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 ($\gamma 1$ 鎖) 2 分子からなる糖タンパク質

4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{6468}H_{10066}N_{1732}O_{2005}S_{40}$ (タンパク質部分、4本鎖)

H 鎖 ; $C_{2226}H_{3438}N_{584}O_{695}S_{15}$

L 鎖 ; $C_{1044}H_{1633}N_{283}O_{345}S_6$

分子量 : 約150,000

II. 名称に関する項目

5. 化学名(命名法)又は本質

アレムツズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、ラット抗ヒト CD52 抗体の相補性決定部、並びにヒト IgG1 のフレームワーク部及び定常部からなる。アレムツズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。アレムツズマブは、214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 分子と 450 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ 1 鎖) 2 分子からなる糖タンパク質 (分子量: 約 150,000) である。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

Campath、Campath-1H、CA 1H-01

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白色を呈する液

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

該当しない

2. 有効成分の各種条件下における安定性

「Ⅳ. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

等電点電気泳動、ペプチドマップ、液体クロマトグラフィー、SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動により確認する。

定量法

タンパク質濃度：紫外可視吸光度測定法により定量する。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（用時希釈して用いる注射剤）

(2) 製剤の外観及び性状

マブキャンパス点滴静注 30mg

販売名	マブキャンパス点滴静注30mg	
剤形	注射剤（用時希釈して用いる注射剤）	
	成分	1バイアル（1mL）中の分量
有効成分	アテムツズマブ（遺伝子組換え） ^{注）}	30mg
性状	無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白色を呈する液	

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：7.0～7.4

浸透圧比（日局生理食塩液に対する比）：0.9～1.1

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	マブキャンパス点滴静注30mg	
	成分	1バイアル（1mL）中の分量
有効成分	アテムツズマブ（遺伝子組換え） ^{注）}	30mg
添加物	エデト酸ナトリウム水和物	0.0187mg
	塩化カリウム	0.2mg
	リン酸二水素カリウム	0.2mg
	リン酸水素二ナトリウム二水和物	1.44mg
	ポリソルベート80	0.1mg
	等張化剤、pH調節剤	

注）本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。マスターセルバンク及びワーキングセルバンク構築時にウシ血清由来成分（胎児血清及び血清アルブミン）を使用している。

IV. 製剤に関する項目

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

6. 製剤の各種条件下における安定性

製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	5 ± 3°C	36ヵ月	ガラスバイアル	いずれの試験項目においても36ヵ月まで規格値に適合していた。
苛酷試験（光安定性試験）	120万 lx・hr 以上、200W・hr/m ² を超える光を照射			確認試験及び純度試験において、規格値を逸脱した。

7. 調製法及び溶解後の安定性

(1) 調製法

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) 調製時：

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

IV. 製剤に関する項目

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。

(2) 溶解後の安定性

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。

[「VIII. 安全性に関する項目 11. 適用上の注意」の項参照]

【使用上の注意】

14. 適用上の注意 抜粋

- 14.1.2 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。
- 14.1.3 本剤は振とうしないこと。
- 14.1.4 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。
- 14.1.5 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。

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

[「VIII. 安全性に関する項目 11. 適用上の注意」の項参照]

【使用上の注意】

14. 適用上の注意 抜粋

14.2 薬剤投与時の注意

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。

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

- (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

IV. 製剤に関する項目

(2) 包装

マブキャンパス®点滴静注 30mg : 1mL×1 バイアル

(3) 予備容量

(4) 容器の材質

バイアル：無色ガラス

ゴム栓：ブチル製ゴム

キャップ：ポリプロピレン、アルミニウム

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 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。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈再発又は難治性の慢性リンパ性白血病〉

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。

〈同種造血幹細胞移植の前治療〉

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

〈同種造血幹細胞移植の前治療〉

アレムツズマブの用法及び用量は、主に、2つの医師主導治験（第I/II相臨床試験）であるHE0402試験及びHE0403試験の成績に基づき設定した。

両試験の開始用量については、日本で神田らによって実施された臨床研究⁵⁾を参考に決定された。本研究においては、造血器疾患患者12名に0.2 mg/kg/日（6日間）のアレムツズマブが投与され、その有効性及び安全性が確認された。本研究における用量は、海外臨床研究で汎用されているアレムツズマブの投与量が総量として100 mg（20 mg/日×5日間）であることから、日本人との体格差を考慮して設定された。すなわち、欧米人の総投与量100 mgは、体重を70～80 kgと考えたとき、1.2～1.4 mg/kg（6日間投与の場合、1日当たり0.2～0.23 mg/kg）に相当することから、本研究では日本人の投与量として0.2 mg/kg/日（6日間）に設定した。

HE0402試験及びHE0403試験では、上記神田らの研究において有効性及び安全性が確認された0.20 mg/kg/日を開始用量として日本人の至適用量を連続再評価法（CRM）で探索した。

HE0402試験では、3名が0.20 mg/kg/日で本剤投与を開始し、移植後60日以内のGrade 3以上の急性GVHD発生は認められなかった。そのため減量して0.16 mg/kg/日で11名に投与したところ、10名が成功と判定された（成功率：90.9%、95%信頼区間：58.7%～99.8%）。あらかじめ設定した試験成功の基準（11名のうち不成功が2名以下）を満たしているため、有効性が

V. 治療に関する項目

検証されたとみなされ、推奨用量は 0.16 mg/kg/日に決定された。

HE0403 試験でも、3名が 0.20 mg/kg/日で本剤投与を開始し、移植後 60 日以内の Grade 2 以上の急性 GVHD 発生は認められなかった。そのため減量して 0.16 mg/kg/日で 12 名に投与したところ、11 名が成功と判定された（成功率：91.7%、95%信頼区間：61.5%～99.8%）。目標症例数の 14 名には未達であったものの点推定値が期待成功率 90%を上回り、また 95%信頼区間下限も閾値成功率 60%を上回っていることより、有効性が示されたと考えられ、推奨用量は 0.16 mg/kg/日に決定された。この推奨用量の 0.16 mg/kg/日（6 日間）について、アレムツズマブの投与開始日又は投与中に発熱や発疹などの注入関連事象が認められるものの、投与後に認められた事象の多くは移植関連あるいは原疾患に起因すると考えられるものであり、アレムツズマブの安全性プロファイルは臨床的に許容できる範囲であった。このことから、アレムツズマブの同種造血幹細胞移植の前処置としての日本人での推奨用法・用量は、1 日 1 回 0.16 mg/kg の 6 日間投与とした。なお、造血幹細胞移植における移植片拒絶及び急性 GVHD の予防目的や各症例の基礎疾患、ドナーとの HLA 適合度、前治療レジメン、併用される GVHD 予防薬が多岐にわたることなどにより、適切な投与開始日は個々の患者により異なる可能性があることから、投与開始のタイミングについては規定しないこととした。

注) 本剤の承認されている用法及び用量：

〈同種造血幹細胞移植の前治療〉

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。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈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 Grade1^{注)}又は Grade2^{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〉

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

V. 治療に関する項目

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3mg 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10mg 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3mg 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3mg 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10mg 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3mg とすること。
3回目発現時	本剤の投与を中止すること。
<p>〈同種造血幹細胞移植の前治療〉</p> <p>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。</p> <p>7.8 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。</p> <p>注) Grade は NCI-CTCAEv3.0 に準じる</p>	

(解説)

〈効能共通〉

- 7.1 本剤の投与前にこれらの薬剤を投与することにより、infusion reaction が軽減されることがあることから設定した。

参考

〈再発又は難治性の慢性リンパ性白血病〉

国内第 I 相臨床試験 (CAMLL07709 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* (経口) 及び アセトアミノフェン 500~1,000mg* (経口)
-------------------	---

*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* (静注)
-------------------	----------------------

*又は相当量

V. 治療に関する項目

- 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。

〈同種造血幹細胞移植の前治療〉

国内第 I / II 相医師主導治験（HE0402 及び HE0403）での infusion reaction 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 1 mg/kg とクロルフェニラミンマレイン酸塩 10 mg/body を投与。またアセトアミノフェン 0.4～0.5 g を経口投与。

注) 各薬剤の使用にあたっては、各製品の添付文書を必ず確認すること。

- 7.2 本剤投与による infusion reaction が発現した場合に推奨される対処方法について注意喚起するため設定した。

〈再発又は難治性の慢性リンパ性白血病〉

- 7.3 本剤を投与する場合には、必要量を 100mL の生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液に希釈して、1 日量を 2 時間以上かけて点滴静注すること。また、本剤の調製に際しては「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項に記載された調製方法、投与経路及び投与時の注意も熟読の上使用すること。
- 7.4 本剤の初回投与は 1 日 1 回 3mg から開始し、Grade 3 以上の infusion reaction が認められない場合は、1 日 1 回 10mg に増量すること。Grade 3 以上の infusion reaction が認められる場合には増量はせずに、この用量にて連日投与すること。1 日 1 回 3mg の連日投与により、infusion reaction が Grade 2 以下に回復した場合には、次の用量である 1 日 1 回 10mg に増量すること。1 日 1 回 10mg に増量後、Grade 3 以上の infusion reaction が認められない場合は、1 日 1 回 30mg の週 3 回隔日に増量すること。Grade 3 以上の infusion reaction が認められる場合には増量はせずに、この用量にて連日投与し、infusion reaction が Grade 2 以下に回復した場合に、次の用量である 1 日 1 回 30mg の週 3 回隔日に増量すること。
- 7.5 本剤は、国内外で実施された本剤単剤による臨床試験で得られた有効性、安全性の結果に基づき承認された。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いない。
- 7.6 本剤の投与により、重篤な血球減少が発現することがあることから、本剤の企業中核データシート（CCDS）の記載を参考に、本剤の休薬、中止及び休薬後投与再開する場合の用量調節に関する基準を設定した。本剤の投与により好中球数減少又は血小板数減少が発現した場合には、これらの基準を参考に適切な対応を行うこと。
- 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外の臨床試験において、ベースライン時の好中球絶対数が 500 μ L 以下の患者への使用経験がほとんどなく、これらの患者での本剤の有効性、安全性については確立していないことから設定した。

〈同種造血幹細胞移植の前治療〉

- 7.7 本剤と併用する薬剤等の投与にあたり、本剤との併用投与における臨床成績の詳細及び有効性及び安全性を十分理解する必要があることから設定した。
- 7.8 本剤を安全に投与するため、臨床試験での投与方法に基づいて設定した。

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

再発又は難治性の慢性リンパ性白血病患者及び同種造血幹細胞移植の前治療でのアレムツズマブ（遺伝子組換え）の有効性及び安全性は、以下に示したそれぞれの患者を対象とした臨床データパッケージにより評価した。

1) 再発又は難治性の慢性リンパ性白血病：

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内第 I 相臨床試験 1 試験、海外第 II 相臨床試験 2 試験、海外第 III 相臨床試験 1 試験の計 4 試験が提出された。また、参考資料として、海外臨床試験 5 試験が提出された。

臨床データパッケージ（再発又は難治性の慢性リンパ性白血病）

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	主な評価項目
評価	国内	CAMCLL07709	I	再発又は難治性の CLL 患者	6	有効性 安全性 PK
	海外	CAM211	II	再発又は難治性の CLL 患者	94	有効性 安全性
		CAM213	II	再発又は難治性の CLL 患者	30	有効性 安全性 PK
		CAM307	III	初発の CLL 患者	本剤：149 対照：148	有効性 安全性
参考	海外	125-001-C91	I / II	再発又は難治性の NHL 及び CLL 患者	68	有効性 安全性 PK
		125-002-C91	I / II	再発又は難治性の NHL 及び CLL 患者	71	有効性 安全性 PK
		125-003-C91	I / II	再発又は難治性の NHL 及び CLL 患者	36	有効性 安全性 PK
		125-005-C92	II	再発又は難治性の NHL 及び CLL 患者	125	有効性 安全性 PK
		125-009-C92	II	再発又は難治性の CLL 患者	24	有効性 安全性

CLL：慢性リンパ性白血病、NHL：非ホジキンリンパ腫、PK：薬物動態

V. 治療に関する項目

2) 同種造血幹細胞移植の前治療:

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内で医師主導により実施された 2 つの第 I/II 相非対照オープン臨床試験が提出された。

臨床データパッケージ（同種造血幹細胞移植の前治療）

資料区分	実施地域	試験名	相	試験デザイン	対象患者	登録例数	評価項目
評価	国内	HE0402	I / II	オープン 非対照	造血器悪性腫瘍	14名 (0.16 mg/kg 群：11名、 0.20 mg/kg 群：3名)	有効性 安全性 薬物動態
		HE0403	I / II	オープン 非対照	再生不良性貧血	15名 (0.16 mg/kg 群：12名、 0.20 mg/kg 群：3名)	有効性 安全性 薬物動態

注) 本剤の承認されている用法及び用量：

〈同種造血幹細胞移植の前治療〉

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。

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

既治療慢性リンパ性白血病患者における国内第 I 相臨床試験（CAMCLL07709試験）*1)

対 象：再発又は難治性の慢性リンパ性白血病患者*1 6例

※1：過去に受けた慢性リンパ性白血病に対する治療レジメン数が 1～3 レジメン

Rai 分類III/IV期あるいは 0～II 期で以下のいずれか 1 つ以上が認められる

- ・貧血あるいは血小板減少症の発現又は悪化が認められる進行性骨髄機能不全
- ・巨大脾腫（左肋骨縁下に >6cm）又は進行性脾腫
- ・2 ヶ月間で >50% 増加した又は 6 ヶ月以内に 2 倍に増加することが予測される進行性リンパ球増加症
- ・リンパ球数 >100,000/ μ L
- ・B 症状（発熱、体重の減少、盗汗 [顕著な寝汗]）

方 法：多施設共同非盲検非対照試験

マブキャンパスを 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 回隔日に点滴静注し*2、安全性、有効性を検討した。

※2：投与期間は用量漸増期間を含めて最長 12 週間とした

評価項目：〈主要評価項目〉

安全性（NCI-CTC のグレード判定に基づいて評価）

〈副次的評価項目〉

有効性（1996 NCI-WG 効果判定基準に従って評価）、薬物動態

結 果：安全性；安全性評価対象症例 6 例中 6 例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症 6 例（100%）、貧血、血小板減少症各 5 例（各 83.3%）、悪心、嘔吐、発熱、サイトメガロウイルス検査陽性各 4 例（各 66.7%）であった。

有効性；完全奏効（CR）は 1/6 例、部分奏効（PR）は 1/6 例であり、奏効率（CR+PR）は 33.3%（2/6 例）であった。

薬物動態；「VII. 薬物動態に関する項目－1（2）臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

V. 治療に関する項目

国内第 I 相臨床試験 (CAMCLL07709 試験) 副作用発現状況一覽

	症例数 (%) (N=6)			症例数 (%) (N=6)	
	全 Grade	Grade 3 以上		全 Grade	Grade 3 以上
全副作用	6(100)	6(100)	下痢	1(16.7)	0
感染症および寄生虫症	3(50.0)	2(33.3)	胃炎	1(16.7)	0
サイトメガロウイルス感染	1(16.7)	1(16.7)	歯肉炎	1(16.7)	0
感染	1(16.7)	0	口内炎	1(16.7)	0
肺炎	1(16.7)	0	舌出血	1(16.7)	0
肺結核	1(16.7)	1(16.7)	肝胆道系障害	2(33.3)	1(16.7)
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(16.7)	1(16.7)	高ビリルビン血症	2(33.3)	1(16.7)
びまん性大細胞型 B 細胞 性リンパ腫	1(16.7)	1(16.7)	皮膚および皮下組織障害	3(50.0)	0
血液およびリンパ系障害	6(100)	6(100)	蕁麻疹	2(33.3)	0
好中球減少症	6(100)	6(100)	皮下出血	1(16.7)	0
貧血	5(83.3)	2(33.3)	そう痒症	1(16.7)	0
血小板減少症	5(83.3)	3(50.0)	筋骨格系および結合組織障害	2(33.3)	0
自己免疫性溶血性貧血	1(16.7)	0	関節痛	1(16.7)	0
白血球減少症	1(16.7)	1(16.7)	背部痛	1(16.7)	0
リンパ球減少症	1(16.7)	1(16.7)	一般・全身障害および投与部 位の状態	5(83.3)	1(16.7)
単球減少症	1(16.7)	0	発熱	4(66.7)	0
代謝および栄養障害	3(50.0)	0	悪寒	3(50.0)	0
食欲減退	3(50.0)	0	倦怠感	2(33.3)	0
低アルブミン血症	1(16.7)	0	疲労	1(16.7)	1(16.7)
神経系障害	1(16.7)	0	末梢性浮腫	1(16.7)	0
頭痛	1(16.7)	0	臨床検査	6(100)	0
血管障害	2(33.3)	0	サイトメガロウイルス検 査陽性	4(66.7)	0
低血圧	2(33.3)	0	血中乳酸脱水素酵素増加	3(50.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3(50.0)	0	アスパラギン酸アミノト ランスフェラーゼ増加	2(33.3)	0
低酸素症	1(16.7)	0	血中アルカリホスファタ ーゼ増加	2(33.3)	0
口腔咽頭不快感	1(16.7)	0	総蛋白減少	2(33.3)	0
鼻漏	1(16.7)	0	体重減少	2(33.3)	0
上気道の炎症	1(16.7)	0	体重増加	2(33.3)	0
胃腸障害	4(66.7)	0	アラニン・アミノトラン スフェラーゼ増加	1(16.7)	0
悪心	4(66.7)	0	血中アルブミン減少	1(16.7)	0
嘔吐	4(66.7)	0	血中ビリルビン増加	1(16.7)	0
便秘	2(33.3)	0			
腹部膨満	1(16.7)	0			
腹痛	1(16.7)	0			

GradeはNCI-CTCAE v3.0に準じる MedDRA v14.0で集計

国内第 I 相臨床試験 (CAMCLL07709 試験) 臨床検査値異常一覽

	症例数 (%) (N=6)			症例数 (%) (N=6)	
	全 Grade	Grade 3 以上		全 Grade	Grade 3 以上
血液学的検査			総ビリルビン増加	4(66.7)	1(16.7)
白血球減少症	6(100)	6(100)	クレアチニン増加	2(33.3)	0
好中球減少症	6(100)	6(100)	低アルブミン血症	5(83.3)	0
貧血	6(100)	3(50.0)	低血糖	1(16.7)	0
血小板減少症	6(100)	3(50.0)	高血糖	6(100)	1(16.7)
リンパ球減少症	6(100)	6(100)	低リン酸血症	2(33.3)	1(16.7)
血液生化学的検査			低カルシウム血症	5(83.3)	0
AST 増加	5(83.3)	0	高カルシウム血症	1(16.7)	0
ALT 増加	1(16.7)	0	低カリウム血症	3(50.0)	0
アルカリホスファターゼ増 加	2(33.3)	0	高カリウム血症	2(33.3)	0
			低ナトリウム血症	1(16.7)	0

GradeはNCI-CTCAE v3.0に準じる

V. 治療に関する項目

(3) 用量反応探索試験

1) 再発又は難治性の慢性リンパ性白血病

①フルダラビンリン酸エステルに抵抗性かつアルキル化剤による治療歴を有する慢性リンパ性白血病患者における海外第Ⅱ相臨床試験（CAM211試験）^{1, 2)}

対 象：フルダラビンリン酸エステル（フルダラビン）に抵抗性^{*1} かつアルキル化剤による治療歴を有する慢性リンパ性白血病患者^{*2} 93例

※1：以下のいずれかが認められる

- ・フルダラビンを含む1種類以上の治療を受けても CR 又は PR が得られなかった
- ・フルダラビンによる治療中に疾患進行が認められた
- ・フルダラビンの最終投与後6ヵ月以内に再発した

※2：Rai 分類Ⅲ/Ⅳ期あるいは0～Ⅱ期で以下のいずれか1つ以上が認められる

- ・貧血あるいは血小板減少症の発症又は悪化が認められる進行性骨髄機能不全
- ・コルチコステロイドによる治療が無効な自己免疫性貧血又は血小板減少症
- ・巨大脾腫（左肋骨縁下に>6cm）又は進行性脾腫
- ・2ヵ月間で>50%増加した又は6ヵ月以内に2倍に増加することが予測される進行性リンパ球増加症
- ・リンパ球数>100,000/ μ L
- ・B症状（発熱、体重の減少、盗汗〔顕著な寝汗〕）

方 法：多施設共同非盲検非対照試験

マブキャンパスを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回隔日に点滴静注し^{*3}、有効性、安全性を検討した。

※3：投与期間は用量漸増期間を含めて最長12週間とした

評価項目：＜主要評価項目＞

有効性：奏効率（CR+PR） [1996 NCI-WG 効果判定基準に従って評価]

＜副次的評価項目＞

有効性（無増悪生存期間、全生存期間など）

安全性（NCI-CTC のグレード判定に基づいて評価）

結 果：奏効率；CR 率は2.2% (2/93例)、PR 率は31.2% (29/93例)であり、奏効率(CR+PR) は33.3% (31/93例) [95%信頼区間：23.9～43.9%]であった。フルダラビン又はプリンアナログが全く無効の症例(45例)における奏効率(CR+PR) は28.9% (13/45例)、前治療レジメンで奏効が認められた症例(48例)における奏効率(CR+PR) は37.5% (18/48例)であった。

無増悪生存期間^{*}；無増悪生存期間中央値は、全症例(93例)で4.7ヵ月 [95%信頼区間：3.7～5.8ヵ月]、奏効例(31例)で9.5ヵ月 [95%信頼区間：7.0～13.2ヵ月]であった。

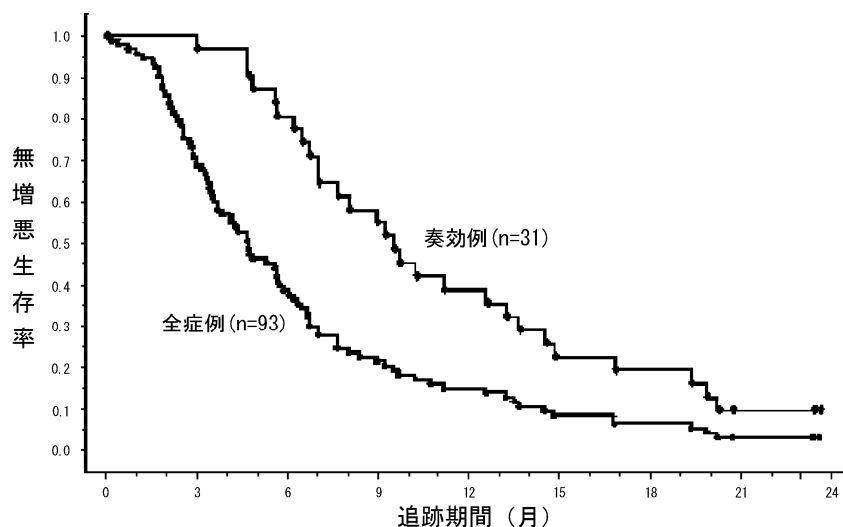
※無増悪生存期間：投与開始日から最初に増悪が記録された日、他治療に変更した日、又は原因を問わない死亡日のうち、最も早い日までの期間

全生存期間^{*}；全生存期間中央値は、全症例(93例)で16.0ヵ月 [95%信頼区間：11.8ヵ月～推定不能]、奏効例(31例)では未達であった。

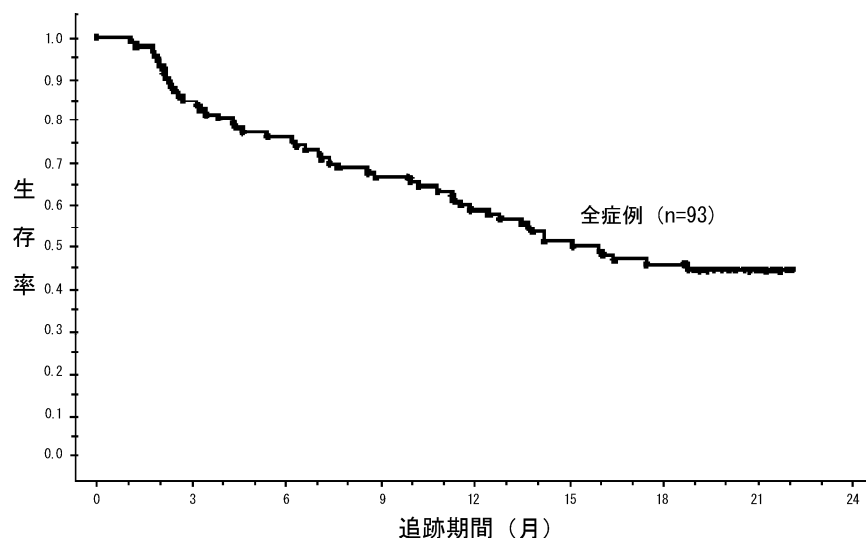
※全生存期間：投与開始日から原因を問わない死亡までの期間

安全性；安全性評価対象症例 93 例中 93 例(100%)に副作用が認められた。主な副作用は悪寒 83 例(89.2%)、発熱 75 例(80.6%)、悪心 44 例(47.3%)、嘔吐 31 例(33.3%)、蕁麻疹 25 例(26.9%)、発疹 23 例(24.7%)、疲労 20 例(21.5%)であった。

V. 治療に関する項目



無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線



全生存期間の Kaplan-Meier 曲線

② プリンアナログによる治療歴を有する慢性リンパ性白血病患者における海外第Ⅱ相臨床試験 (CAM213試験) ^{*3)}

対 象：プリンアナログによる治療歴を有する^{*1}慢性リンパ性白血病患者^{*2} 30例

(有効性評価対象症例27例、安全性評価対象症例30例)

※1：以下のいずれかが認められる

- ・プリンアナログによる治療が無効であった
- ・プリンアナログに対して抵抗性を示した
- ・プリンアナログによる治療後に再発した

※2：Rai 分類Ⅲ/Ⅳ期あるいは0～Ⅱ期で以下のいずれか1つ以上が認められる

- ・貧血あるいは血小板減少症の発症又は悪化が認められる進行性骨髄機能不全
- ・コルチコステロイドによる治療が無効な自己免疫性貧血又は血小板減少症
- ・巨大脾腫 (左肋骨縁下に>6cm) 又は進行性脾腫
- ・2ヵ月間で>50%増加した又は6ヵ月以内に2倍に増加することが予測される進行性リンパ球増加症
- ・リンパ球数>100,000/ μ L
- ・B 症状 (発熱、体重の減少、盗汗 [顕著な寝汗])

V. 治療に関する項目

方 法：多施設共同非盲検非対照試験

マブキャンパスを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回隔日に点滴静注し*3、有効性、安全性を検討した。

※3：投与期間は用量漸増期間を含めて最長12週間とした

評価項目：＜主要評価項目＞

有効性：奏効率（CR+PR） [1996 NCI-WG 効果判定基準に従って評価]

＜副次的評価項目＞

有効性（無増悪生存期間、全生存期間など）

安全性（NCI-CTC のグレード判定に基づいて評価）

薬物動態

結 果：奏効率；CR 率は7.4% (2/27例)、PR 率は25.9% (7/27例)であり、奏効率(CR+PR)は33.3% (9/27例) [95%信頼区間：16.5～54.0%]であった。

無増悪生存期間*；無増悪生存期間中央値は、未達であった。

※無増悪生存期間：投与開始日から最初に増悪が記録された日、又は原因を問わない死亡日のうち、最も早い日までの期間

全生存期間*；全生存期間中央値は、未達であった。

※全生存期間：投与開始日から原因を問わない死亡までの期間

安全性；安全性評価対象症例 30 例中 29 例（96.7%）に副作用が認められた。主な副作用は、悪寒 23 例（76.7%）、発熱 17 例（56.7%）、悪心 15 例（50.0%）、嘔吐 9 例（30.0%）、発疹 7 例（23.3%）、疲労、蕁麻疹、低血圧各 6 例（各 20.0%）であった。

V. 治療に関する項目

海外第Ⅱ相臨床試験（CAM211 試験・CAM213 試験併合解析）副作用発現状況一覧

	症例数 (%) (N=123)			症例数 (%) (N=123)	
	全 Grade	Grade 3 以上		全 Grade	Grade 3 以上
全副作用	122 (99.2)	66 (53.7)			
感染症および寄生虫症	56 (45.5)	31 (25.2)			
肺炎	11 (8.9)	10 (8.1)	白血球減少症	1 (0.8)	1 (0.8)
サイトメガロウイルス感染	9 (7.3)	6 (4.9)	リンパ節痛	1 (0.8)	0
敗血症	9 (7.3)	6 (4.9)	免疫系障害	1 (0.8)	0
口腔カンジダ症	8 (6.5)	1 (0.8)	過敏症	1 (0.8)	0
口腔ヘルペス	6 (4.9)	1 (0.8)	代謝および栄養障害	14 (11.4)	5 (4.1)
気管支炎	3 (2.4)	0	食欲減退	10 (8.1)	1 (0.8)
上気道感染	3 (2.4)	0	脱水	3 (2.4)	3 (2.4)
細菌性敗血症	2 (1.6)	1 (0.8)	低カルシウム血症	2 (1.6)	0
気管支肺アスペルギルス症	2 (1.6)	1 (0.8)	低アルブミン血症	1 (0.8)	1 (0.8)
カンジダ症	2 (1.6)	0	低ナトリウム血症	1 (0.8)	1 (0.8)
医療機器関連感染	2 (1.6)	0	精神障害	10 (8.1)	1 (0.8)
真菌感染	2 (1.6)	1 (0.8)	不安	3 (2.4)	0
好中球減少性敗血症	2 (1.6)	2 (1.6)	うつ病	2 (1.6)	0
細菌性肺炎	2 (1.6)	1 (0.8)	落ち着きのなさ	2 (1.6)	0
真菌性肺炎	2 (1.6)	2 (1.6)	錯乱状態	1 (0.8)	0
シュードモナス性敗血症	2 (1.6)	2 (1.6)	抑うつ気分	1 (0.8)	0
シュードモナス感染	2 (1.6)	2 (1.6)	失見当識	1 (0.8)	0
ブドウ球菌感染	2 (1.6)	2 (1.6)	不眠症	1 (0.8)	0
ブドウ球菌性敗血症	2 (1.6)	0	精神状態変化	1 (0.8)	1 (0.8)
尿路感染	2 (1.6)	0	人格変化	1 (0.8)	0
肛門膿瘍	1 (0.8)	0	ストレス	1 (0.8)	0
菌血症	1 (0.8)	1 (0.8)	神経系障害	33 (26.8)	2 (1.6)
細菌感染	1 (0.8)	0	頭痛	15 (12.2)	0
眼内炎	1 (0.8)	0	振戦	9 (7.3)	1 (0.8)
大腸菌性敗血症	1 (0.8)	1 (0.8)	浮動性めまい	6 (4.9)	0
大腸菌性尿路感染	1 (0.8)	0	嗜眠	4 (3.3)	0
胃感染	1 (0.8)	1 (0.8)	錯覚	4 (3.3)	0
インフルエンザ	1 (0.8)	0	感覚鈍麻	3 (2.4)	0
大葉性肺炎	1 (0.8)	1 (0.8)	感覚障害	1 (0.8)	0
シュードモナス菌性肺感染	1 (0.8)	1 (0.8)	失神	1 (0.8)	1 (0.8)
粘膜皮膚カンジダ症	1 (0.8)	0	眼障害	2 (1.6)	0
鼻咽頭炎	1 (0.8)	0	眼の障害	1 (0.8)	0
食道カンジダ症	1 (0.8)	1 (0.8)	眼部腫脹	1 (0.8)	0
爪真菌症	1 (0.8)	0	耳および迷路障害	3 (2.4)	0
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	1 (0.8)	1 (0.8)	回転性めまい	2 (1.6)	0
RSウイルス肺炎	1 (0.8)	1 (0.8)	耳鳴	1 (0.8)	0
ウイルス性肺炎	1 (0.8)	1 (0.8)	心臓障害	8 (6.5)	3 (2.4)
RSウイルス感染	1 (0.8)	1 (0.8)	頻脈	6 (4.9)	2 (1.6)
気道感染	1 (0.8)	1 (0.8)	心房細動	1 (0.8)	1 (0.8)
副鼻腔炎	1 (0.8)	0	徐脈	1 (0.8)	0
皮膚カンジダ	1 (0.8)	0	心肺停止	1 (0.8)	1 (0.8)
軟部組織感染	1 (0.8)	0	心筋梗塞	1 (0.8)	1 (0.8)
ブドウ球菌性菌血症	1 (0.8)	1 (0.8)	上室性頻脈	1 (0.8)	1 (0.8)
レンサ球菌感染	1 (0.8)	0	血管障害	34 (27.6)	5 (4.1)
レンサ球菌性敗血症	1 (0.8)	1 (0.8)	低血圧	18 (14.6)	2 (1.6)
全身性カンジダ	1 (0.8)	0	高血圧	11 (8.9)	2 (1.6)
歯膿瘍	1 (0.8)	0	潮紅	4 (3.3)	0
腸球菌性尿路感染	1 (0.8)	0	出血	1 (0.8)	1 (0.8)
ウイルス血症	1 (0.8)	1 (0.8)	末梢冷感	1 (0.8)	0
接合真菌症	1 (0.8)	1 (0.8)	静脈炎	1 (0.8)	0
血液およびリンパ系障害	29 (23.6)	20 (16.3)	呼吸器、胸郭および縦隔障害	36 (29.3)	16 (13.0)
好中球減少症	13 (10.6)	10 (8.1)	呼吸困難	18 (14.6)	8 (6.5)
発熱性好中球減少症	7 (5.7)	2 (1.6)	気管支痙攣	6 (4.9)	1 (0.8)
血小板減少症	6 (4.9)	6 (4.9)	咳嗽	6 (4.9)	1 (0.8)
汎血球減少症	5 (4.1)	3 (2.4)	喘鳴	5 (4.1)	2 (1.6)
貧血	4 (3.3)	4 (3.3)	喀血	2 (1.6)	0
骨髄機能不全	2 (1.6)	1 (0.8)	低酸素症	2 (1.6)	1 (0.8)
特発性血小板減少性紫斑病	1 (0.8)	1 (0.8)	急性肺水腫	1 (0.8)	1 (0.8)
			鼻出血	1 (0.8)	0
			しゃっくり	1 (0.8)	0
			口腔咽頭水疱形成	1 (0.8)	1 (0.8)

GradeはNCI-CTCAE v3.0に準じる MedDRA v14.0で集計

V. 治療に関する項目

海外第Ⅱ相臨床試験（CAM211 試験・CAM213 試験併合解析）副作用発現状況一覧（続き）

	症例数 (%) (N=123)			症例数 (%) (N=123)	
	全 Grade	Grade 3 以上		全 Grade	Grade 3 以上
口腔咽頭痛	1 (0.8)	0	四肢痛	2 (1.6)	0
胸水	1 (0.8)	0	骨痛	1 (0.8)	0
胸膜痛	1 (0.8)	0	筋痙縮	1 (0.8)	0
肺臓炎	1 (0.8)	1 (0.8)	筋緊張	1 (0.8)	0
ラ音	1 (0.8)	1 (0.8)	腎および尿路障害	1 (0.8)	0
呼吸不全	1 (0.8)	1 (0.8)	尿失禁	1 (0.8)	0
上気道性喘鳴	1 (0.8)	1 (0.8)	一般・全身障害および投与部位の状態	118 (95.9)	30 (24.4)
咽喉絞扼感	1 (0.8)	0	悪寒	106 (86.2)	15 (12.2)
胃腸障害	70 (56.9)	4 (3.3)	発熱	92 (74.8)	14 (11.4)
悪心	59 (48.0)	1 (0.8)	疲労	26 (21.1)	3 (2.4)
嘔吐	40 (32.5)	1 (0.8)	無力症	9 (7.3)	1 (0.8)
下痢	12 (9.8)	1 (0.8)	胸部不快感	7 (5.7)	0
消化不良	3 (2.4)	0	冷感	7 (5.7)	0
腹痛	2 (1.6)	1 (0.8)	熱感	4 (3.3)	0
口内炎	2 (1.6)	0	胸痛	3 (2.4)	1 (0.8)
腹部不快感	1 (0.8)	0	インフルエンザ様疾患	3 (2.4)	0
下腹部痛	1 (0.8)	0	異常感	2 (1.6)	0
便秘	1 (0.8)	0	高熱	2 (1.6)	0
口内乾燥	1 (0.8)	0	倦怠感	2 (1.6)	0
歯肉出血	1 (0.8)	0	疼痛	2 (1.6)	0
口の感覚鈍麻	1 (0.8)	0	歩行障害	1 (0.8)	0
口腔内出血	1 (0.8)	0	注射部位紅斑	1 (0.8)	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.8)	0	注射部位血腫	1 (0.8)	0
舌潰瘍	1 (0.8)	0	注射部位そう痒感	1 (0.8)	0
皮膚および皮下組織障害	61 (49.6)	5 (4.1)	注射部位発疹	1 (0.8)	0
蕁麻疹	31 (25.2)	4 (3.3)	粘膜出血	1 (0.8)	0
発疹	30 (24.4)	1 (0.8)	浮腫	1 (0.8)	0
そう痒症	15 (12.2)	0	末梢性浮腫	1 (0.8)	0
多汗症	11 (8.9)	0	臨床検査	17 (13.8)	3 (2.4)
寝汗	4 (3.3)	0	体重減少	6 (4.9)	0
点状出血	2 (1.6)	0	血圧低下	2 (1.6)	0
血性水疱	1 (0.8)	0	血圧上昇	2 (1.6)	0
斑状出血	1 (0.8)	0	血中ビリルビン増加	1 (0.8)	0
紅斑	1 (0.8)	1 (0.8)	体温上昇	1 (0.8)	0
皮膚疼痛	1 (0.8)	0	呼吸音異常	1 (0.8)	0
紫斑	1 (0.8)	0	ハプトグロビン減少	1 (0.8)	1 (0.8)
紅斑性皮疹	1 (0.8)	0	肝機能検査異常	1 (0.8)	0
丘疹性皮疹	1 (0.8)	0	リンパ球数	1 (0.8)	1 (0.8)
皮膚障害	1 (0.8)	0	リンパ球数異常	1 (0.8)	1 (0.8)
皮膚刺激	1 (0.8)	0	酸素飽和度低下	1 (0.8)	0
顔面腫脹	1 (0.8)	0	白血球数異常	1 (0.8)	1 (0.8)
毛細血管拡張症	1 (0.8)	0	傷害、中毒および処置合併症	1 (0.8)	0
筋骨格系および結合組織障害	11 (8.9)	2 (1.6)	注入に伴う反応	1 (0.8)	0
背部痛	5 (4.1)	2 (1.6)			
筋肉痛	3 (2.4)	0			

GradeはNCI-CTCAE v3.0に準じる MedDRA v14.0で集計

海外第Ⅱ相臨床試験（CAM211 試験・CAM213 試験併合解析）臨床検査値異常一覧

	N=123			N=123	
	全 Grade 発現例数/測定 実施例数 (%)	Grade 3 以上 発現例数/測定 実施例数 (%)		全 Grade 発現例数/測定 実施例数 (%)	Grade 3 以上 発現例数/測定 実施例数 (%)
血液学的検査					
白血球減少症	99/115 (86.1)	90/115 (78.3)	クレアチニン増加	62/117 (53.0)	3/117 (2.6)
リンパ球減少症	114/117 (97.4)	113/117 (96.6)	低アルブミン血症	82/117 (70.1)	2/117 (1.7)
好中球減少症	116/123 (94.3)	93/123 (75.6)	低血糖	1/87 (1.1)	0
貧血	120/123 (97.6)	55/123 (44.7)	高血糖	65/87 (74.7)	5/87 (5.7)
血小板減少症	115/123 (93.5)	76/123 (61.8)	低カルシウム血症	72/116 (62.1)	1/116 (0.9)
血液生化学的検査					
AST 増加	29/108 (26.9)	1/108 (0.9)	高カルシウム血症	1/116 (0.9)	0
ALT 増加	18/106 (17.0)	2/106 (1.9)	低カリウム血症	6/117 (5.1)	2/117 (1.7)
アルカリホスファターゼ増加	5/117 (4.3)	0	高カリウム血症	35/117 (29.9)	0
総ビリルビン増加	22/117 (18.8)	1/117 (0.9)	低ナトリウム血症	47/116 (40.5)	4/116 (3.4)
			高ナトリウム血症	3/116 (2.6)	0

GradeはNCI-CTCAE v3.0に準じる

V. 治療に関する項目

2) 同種造血幹細胞移植の前治療

- 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医師主導第 I / II 相臨床試験 (HE0402 試験) ^{6)*16)17)}
-

目的:

- ・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におけるアレムツズマブの推奨用量を連続再評価法 (CRM) により検討するとともに、当該用量において 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安全に行うことが可能であることを検討する。
 - ・前処置薬投与後の薬物動態として、アレムツズマブの血清中濃度について検討する。
-

試験デザイン: オープン非対照、非盲検、医師主導、多施設共同、第 I / II 相臨床試験

対象:

他に有効な治療法を持たない造血器疾患患者で、ヒト白血球型抗原 (HLA) 一致又は一座不一致の血縁ドナーや HLA 一致の非血縁ドナーを有さない患者
被験者数 14 名 (0.16 mg/kg 群 11 名、0.20 mg/kg 群 3 名)

主な選択・除外基準:

仮登録時患者選択・除外基準:

仮登録時患者選択基準

下記の全ての条件を満たす患者を適格とした。

- (1) 1)~5)のいずれかの条件を満たす疾患を有する。

1) 急性骨髄性白血病

以下のいずれかを満たす患者。

- ・完全寛解到達後に再発を生じた。
- ・初発時に 2 回以上の寛解導入療法を施行したが、完全寛解が得られない。
(再発の回数やその後の再寛解の有無は問わない)
- ・骨髄異形成症候群より移行した急性骨髄性白血病患者。
(第一寛解期患者を含む)

2) 急性リンパ性白血病

以下のいずれかを満たす患者。

- ・完全寛解到達後に再発を生じた。
- ・初発時に寛解導入療法開始から 50 日以内に完全寛解が得られない。
(再発の回数やその後の再寛解の有無は問わない)
- ・フィラデルフィア染色体陽性の急性リンパ性白血病。
(第一寛解期患者を含む)

3) 慢性骨髄性白血病

以下のいずれかを満たす患者。

- ・一度でも移行期あるいは急性転化期に進行した。
(その後治療によって再度慢性期に到達したかどうかは問わない)

4) 骨髄異形成症候群

以下のいずれかを満たす患者。

- ・好中球 $500/\mu\text{L}$ ($0.5 \times 10^9/\text{L}$) 未満の状態が 1 か月以上遷延している。
ただし、骨髄中の芽球が 20%以上を占めている場合は、好中球 $500/\mu\text{L}$ ($0.5 \times 10^9/\text{L}$) 以上であっても、適格とする。

5) 悪性リンパ腫

以下のいずれかを満たす患者。ただし、成人 T 細胞性白血病の患者は対象としない。

- ・初発時に 2 種類以上の寛解導入療法を施行したが、完全寛解が得られない。
- ・再発時に再寛解導入を施行したが、部分寛解あるいは完全寛解が得られない。
- ・自家移植後に再発。

V. 治療に関する項目

(いずれもその後の寛解導入の有無は問わない)

- (2) HLA の A/B/DR 座の血清学的検査で移植片対宿主 (GVH) 方向に HLA 一致又は一座不一致の血縁ドナーがいない。
- (3) HLA の A/B/DR 座の血清学的検査および HLA の A/B/DRB1 座の遺伝子型検査で GVH 方向に完全一致の非血縁ドナーがいない、かつ HLA の A/B/DR 座の血清学的検査で GVH 方向に完全に一致していて HLA の A/B/DRB1 座の遺伝子型検査で GVH 方向に DRB1 のみに一座不一致が認められたドナーがいない。
- (4) 同意取得時の年齢が 20 歳以上かつ 65 歳以下。
- (5) 米国東海岸がん臨床試験グループ・パフォーマンスステータス (ECOG-PS) が 0 又は 1 である。
- (6) 以下の全ての主要臓器機能が保持されている。
 - ・酸素非投与での動脈血液中酸素飽和度が 94%以上 (非観血的測定でも可)。
 - ・血清クレアチニン値が 1.5 mg/dL 以下。
 - ・血清総ビリルビン値が 1.5 mg/dL 以下。
 - ・アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 及びアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 値が施設基準値上限の 3 倍以下。
 - ・心電図上、治療を要する異常所見がない。
 - ・心エコー上、左室駆出率が 55%以上。治療歴において、ドキソルビシンの換算投与量が 550 mg/m² 未満であること。ただしドキソルビシン以外のアントラサイクリン系抗がん剤については、それぞれの投与量に、ダウノルビシンは 0.5、ピラルビシンは 0.8、ミトザントロンは 3.4、エピルビシンは 0.6、イダルビシンは 1.6、アクラルビシンは 0.1 を乗じて加算する。
- (7) 治験薬投与後、最低 6 か月は有効な避妊方法を使用することに同意している。
- (8) 治験参加について本人から文書での同意が得られている。

仮登録時患者除外基準

下記のいずれかに該当する患者は除外した。

- (1) インスリンの継続的使用によっても治療困難なコントロール不良の糖尿病を合併。
- (2) コントロール不良な高血圧を合併している。
- (3) コントロール不良な活動性の感染症の現有。
- (4) 治療抵抗性造血器腫瘍において骨髄中に 30%以上の腫瘍細胞の現有。
- (5) 腫瘍の中樞神経浸潤の現有。
- (6) 活動性の重複癌の現有。
- (7) 妊婦、授乳婦又は妊娠している可能性がある女性。
- (8) コントロール不良な精神症状を有し、試験への参加が困難と判断される。
- (9) B 型肝炎ウイルス表面抗原 (HBsAg) が陽性。
- (10) ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 抗体が陽性。
- (11) 移植前処置薬 (フルダラビンリン酸エステル、ブスルファン、シクロホスファミド)、移植片対宿主病 (GVHD) 予防薬 (シクロスポリン、メトトレキサート) に過敏症の既往を有する患者。
- (12) 造血幹細胞移植の既往。ただし、1 回のみ自家移植の既往は許容される。

仮登録時ドナー選択・除外基準：

仮登録時ドナー選択基準

下記の全ての条件を満たすドナーを適格とした。

- (1) 患者と二親等以内 (患者とドナーが親子関係あるいは兄弟姉妹関係にある。孫、祖父母は除く) の同意取得時の年齢が 12 歳以上 65 歳以下の血縁者 (虎の門病院では、20 歳以上 65 歳以下の血縁者)。
- (2) 患者と血清学的検査で HLA の A/B/DR 座が GVH 方向に六座中、三～四座一致。
日本人において血清学的検査で一致していても遺伝子型検査での不一致が高頻度に認められる

V. 治療に関する項目

HLA 血清型 (HLA-A2、HLA-DR4 など) については遺伝子型検査を行うが、血縁者の HLA 型の検索によって一致していることが確認された場合には遺伝子型検査は不要である。

- (3) ECOG-PS が 0 である。
- (4) ドナーとしての十分な心・肺・腎・肝機能を有する者。
 - ・心電図上虚血性変化や治療を要する不整脈を認めない者。
 - ・血清クレアチニン値が 1.5 mg/dL 未満及び血清総ビリルビン値が 1.5 mg/dL 以下の者。
 - ・胸部 X 線写真で異常がなく、酸素非投与時の酸素飽和度が 94% (非観血的測定でも可) 以上の者。
 - ・血清 AST 及び血清 ALT が施設基準値上限の 2 倍未満の者。
- (5) ドナーとして十分な造血能を有する者。
 - ・白血球数が 3,000/ μ L (3×10^9 /L) 以上の者。
 - ・血小板数が 13 万/ μ L (130×10^9 /L) 以上の者。
 - ・ヘモグロビン濃度が 13.0 g/dL 以上の男性、又は 12.0 g/dL 以上の女性。
- (6) 本治験参加に対する同意が本人から文書により得られている者。ただし、ドナーが未成年者の場合又は同意能力を欠く場合には、その代諾者から文書による同意が得られていることとするが、ドナー本人からも可能な限り同意を得ることとする。

仮登録時ドナー除外基準

下記のいずれかに該当するドナーは除外した。

- (1) 自己免疫疾患 (膠原病を含む) の現有及び既往のある者。
- (2) 静脈血栓症、動脈硬化性疾患の現有及び既往のある者。
- (3) うっ血性心不全、虚血性心疾患、脳血管病変の現有及び既往のある者。
- (4) 間質性肺炎の現有及び既往のある者。
- (5) 悪性腫瘍の現有及び既往のある者。
- (6) 薬物治療を必要とする高血圧、糖尿病を現有する者。
- (7) 脾腫を認める者。
- (8) 重篤な薬剤アレルギーの既往のある者。
- (9) 顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 製剤に対するアレルギーのある者。
- (10) 妊婦、授乳婦又は妊娠している可能性がある女性。
- (11) 治験参加に対する同意に影響を及ぼす精神的疾患、薬物依存のある者。
- (12) HBsAg、HIV 抗体のいずれかが陽性の者。
- (13) その他、治験責任医師及び/又は治験分担医師が不相当と判断した者。

本登録時患者選択基準：

下記の全ての条件を満たす患者を適格とした。

- (1) 本治験の参加の同意の撤回がない。
- (2) ドナーより採取した CD34 陽性細胞数が本登録時の患者体重 (kg) あたり 3.0×10^6 個以上である。
- (3) 以下の全ての主要臓器機能が保持されている。
 - ・酸素非投与での動脈血液中酸素飽和度が 94%以上 (非観血的測定でも可)。
 - ・血清クレアチニン値が 1.5 mg/dL 以下。
クレアチニン・クリアランス値が 30 mL/min/ m^2 以上。
 - ・血清総ビリルビン値が 1.5 mg/dL 以下。
 - ・AST 及び ALT 値が施設基準値上限の 3 倍以下。

試験方法：

シクロホスファミド水和物と全身放射線照射との併用 (前処置 A)、又はフルダラビンリン酸エステル、ブスルファン及び全身放射線照射との併用 (前処置 B) で、アテムツズマブを 1 日 1 回 0.16、0.20mg/kg で、移植前 8 日から移植前 3 日まで 6 日間連日点滴静注した。

V. 治療に関する項目

前処置 A (アレムツズマブ+シクロホスファミド+全身放射線照射)

自家移植の既往のない 55 歳未満の若年者を対象とした。

アレムツズマブを移植前処置として移植前 8 日から移植前 3 日まで 6 日間投与した。投与初日は安全性確認のため、アレムツズマブ 3 mg を 2 時間かけて点滴静注した。アナフィラキシー様反応の発現など安全性に問題がなければ、残りの投与量を 2 時間かけて点滴静注した。2 回目以降のアレムツズマブの投与時は全量を 4 時間かけて点滴静注した。シクロホスファミドは 60 mg/kg/日を移植前 3 日及び移植前 2 日の 2 日間、各日とも 3 時間かけて点滴静注した。全身放射線照射は 1 回 2 Gy、1 日 2 回の照射を 3 日間連続 (合計 12 Gy) して行った。肺への照射量は約 10 Gy とした。

前処置 B (アレムツズマブ+フルダラビンリン酸エステル+ブスルファン+全身放射線照射)

自家移植の既往のある患者又は 55 歳以上の高齢者を対象とした。

アレムツズマブを前処置 A と同様に調製し、投与した。フルダラビンリン酸エステルは 30 mg/m²/日を移植前 8 日から移植前 3 日までの 6 日間、各日とも 30 分かけて点滴静注した。ブスルファン 4 mg/kg/日を 4 分割 (12 時、18 時、24 時、翌朝 6 時) で移植前 6 日及び移植前 5 日の 2 日間経口投与した。全身放射線照射は 1 回 2 Gy、1 日 2 回の照射を移植前日に行った。肺の遮蔽は行わなかった。

注) 本剤の承認されている用法及び用量:

〈同種造血幹細胞移植の前治療〉

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。

評価項目:

有効性:

〈主要評価項目〉

移植後 60 日以上生存し、移植後 60 日以内に生着の定義*を満たし、かつ移植後 60 日の時点で Grade 3 以上の急性 GVHD を発症していない症例を成功例と定義し、その比率 (成功率) とした。

*本治験において「生着」とは「移植後、好中球数が最低値となった後、3 ポイント連続して 500/mm³ (0.5×10⁹/L) 以上を確認できた状態」と定義し、生着日は 1 ポイント目の検査を行った日とした。また、移植後 60 日までに 3 ポイント連続して好中球数 500/mm³ (0.5×10⁹/L) 以上を確認できなかった場合を「生着不全」と定義した。

〈副次評価項目〉

- ・移植後 365 日の無増悪生存期間
- ・移植後 365 日の無増悪死亡率
- ・移植後 28 日の移植前処置関連毒性
- ・移植後 365 日の感染症発症
- ・移植後 365 日の全生存率
- ・造血器疾患の効果 (抗腫瘍効果)

安全性:

「有害事象共通用語規準 (CTCAE) v3.0 日本語訳 日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) 版」 (以下、CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG 版) に基準が記載されている項目は、その規準における重症度が悪化した場合を、また基準が記載されていない項目は、重症度が悪化した場合を有害事象とした。副作用とは、有害事象のうち治験薬との因果関係が否定できないものとした。

なお、有害事象以外の安全性に関する変数は以下のとおりとした。

- ・臨床検査値 (血液検査、生化学検査)
- ・身体所見 (ECOG-PS、体重)
- ・理学検査 (バイタルサイン、心電図)

V. 治療に関する項目

薬物動態：

アレムツズマブ投与中及び最終投与終了後のアレムツズマブの血清中動態を検討した。また、抗アレムツズマブ抗体産生の有無を確認した。薬物動態パラメーターはモデルに依存しない解析法により算出した。

統計手法：

<解析対象>

主要評価項目及び副次評価項目にかかわらず、有効性の評価項目については治験実施計画書適合集団（PPS）を対象とした。なお、副次的に完全解析対象集団（FAS）を対象とした解析結果も実施することとしていたが、登録された患者全てが FAS と PPS に採用されたため、FAS での有効性の解析は実施しなかった。安全性の評価項目については、安全性解析対象集団（SAS）を対象とした。主要評価項目の仮説検定においては、片側 0.05 を有意水準とした。

<主要評価項目>

成功例の解析対象に対する比率を成功率と定義し、その点推定値及び正確な 95%信頼区間を算出した。

<副次評価項目>

- ・移植後 365 日の無増悪生存期間：
移植日を起算日（1 日目）とし、原疾患の増悪若しくは再発又はあらゆる原因による死亡をイベント、イベント発現日のうち最も早い日までの日数を無増悪生存期間と定義し、Kaplan-Meier 法により検討した。
- ・移植後 365 日の無増悪死亡率：
原疾患の増悪を認めない状態での死亡を無増悪死亡と定義し、原疾患の増悪を競合リスクとみなした移植後 365 日の無増悪死亡率について、Kaplan-Meier 法により推定し、Greenwood の公式を用いて両側 95%信頼区間を求めた。
- ・移植後 28 日の移植前処置関連毒性：
移植後 28 日までの移植前処置関連毒性を CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG 版を用いて評価した。事象ごと、重症度グレードごと（Grade 3 以上）に前処置関連毒性の発現例数及び発現割合を算出した。
- ・移植後 365 日の感染症発症：
移植後 365 日までの感染症発症について、事象ごと、重症度グレードごと（Grade 3 以上）に発現例数及び発現割合を算出した。
- ・移植後 365 日の全生存率：
移植日を起算日（1 日目）とし、あらゆる原因による死亡をイベント、イベント発現までの日数を生存期間と定義し、移植後 365 日の全生存率について、Kaplan-Meier 法により推定し、Greenwood の公式を用いて両側 95%信頼区間を求めた。なお、生存症例については最終生存確認日をもって打ち切りとし、追跡不能症例では、追跡不能となる以前の最終生存確認日をもって打ち切りとした。
- ・造血器疾患の効果（抗腫瘍効果）：
移植時に非寛解の血液悪性腫瘍について、移植後 60 ± 3 日、移植後 90 ± 7 日、移植後 180 ± 15 日、移植後 365 ± 15 日に抗腫瘍効果を判定し、各時点での完全寛解（CR）率、CR+部分寛解（PR）率を算出した。
- ・その他の変数：
造血回復（生着）の評価のため、移植日を起算日（1 日目）とし、血小板数の回復（直前の血小板輸血から 3 日以上経過した後に、血小板数が 3 ポイント連続して $2.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ [$20 \times 10^9 / \text{L}$] 以上又は $5.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ [$50 \times 10^9 / \text{L}$] 以上となった最初の日）及び好中球数の回復（好中球数が 3 ポイント連続して $500 / \text{mm}^3$ [$0.5 \times 10^9 / \text{L}$] 以上となった最初の日）までの日数を Kaplan-Meier 法により検討した。

V. 治療に関する項目

症例数の決定：

成功の定義に基づき算出した成功率について、期待成功率を 80%、閾値成功率 50%として、成功率 50%以下の治療法を $\alpha=0.05$ 、80%以上の治療法を $\beta=0.20$ の過誤の確率で棄却する条件下で、二項累積分布関数に基づいて必要症例数を計算すると、評価可能症例が 18 名以上必要となった。評価可能症例 18 名中 13 名以上が成功と判断された場合に本治療を今後の臨床試験に採用することとした。なお、評価可能例数中にはコホート法においてアテムツズマブを投与された症例のうち、CRM で推奨用量と推定された用量を投与された症例を含むこととした。

推奨用量として 11 名集積された時点から正確な逐次検定にデザインを変更し、第 1 種の過誤確率を保ったまま、あらかじめ設定する基準を超えた場合に有効性が検証されたとみなし、試験を終了することとした。これによって、検出力も当初の計画とほぼ同等に維持しつつ、早期での有効性の判断が可能になると考えられた。

試験成績：

<患者背景>

本試験には 14 名の患者が仮登録され、全員が本登録となった。試験薬未投与の患者はなく、3 名が 0.20 mg/kg、11 名が 0.16 mg/kg の用量で試験薬投与を受けた。試験薬投与後に移植中止となった患者はなかった。治療観察期間中に 3 名が観察中止となり、治療観察期間完了例は 11 名であった。治療観察期間完了後に 3 名が追跡中止となり、8 名が追跡期間を完了した。

本試験では、0.20 mg/kg で試験薬投与を開始して 3 名が登録され、そのうち移植後 60 日以内の Grade 3 以上の急性 GVHD 発生が 0 名であったため減量して 0.16 mg/kg に 11 名が登録された。

患者背景

		アテムツズマブ		
		0.16mg/kg 群	0.20mg/kg 群	合計
症例数		11	3	14
性別	男性	5 (45.5%)	1 (33.3%)	6 (42.9%)
	女性	6 (54.5%)	2 (66.7%)	8 (57.1%)
年齢	<55 歳	9 (81.8%)	1 (33.3%)	10 (71.4%)
	≥55 歳	2 (18.2%)	2 (66.7%)	4 (28.6%)
原疾患	急性骨髄性白血病 (AML)	7 (63.6%)	2 (66.7%)	9 (64.3%)
	急性リンパ性白血病 (ALL)	1 (9.1%)	0	1 (7.1%)
	慢性骨髄性白血病 (CML)	0	1 (33.3%)	1 (7.1%)
	骨髄異形成症候群 (MDS)	2 (18.2%)	0	2 (14.3%)
	悪性リンパ腫	1 (9.1%)	0	1 (7.1%)
抗腫瘍効果の血液学的評価 (白血病・MDS)	完全寛解	5 (50.0%)	2 (66.7%)	7 (53.8%)
	非寛解	4 (40.0%)	1 (33.3%)	5 (38.5%)
	判定不能	1 (10.0%)	0	1 (7.7%)
ECOG-PS	0	8 (72.7%)	3 (100.0%)	11 (78.6%)
	1	3 (27.3%)	0	3 (21.4%)
罹病期間	1 年未満	3 (27.3%)	0	3 (21.4%)
	1 年以上	3 (27.3%)	2 (66.7%)	5 (35.7%)
	未記載	5 (45.5%)	1 (33.3%)	6 (42.9%)
前治療化学療法	なし	1 (9.1%)	0	1 (7.1%)
	あり	10 (90.9%)	3 (100.0%)	13 (92.9%)
前治療放射線療法	なし	9 (81.8%)	3 (100.0%)	12 (85.7%)
	あり	2 (18.2%)	0	2 (14.3%)
前治療その他の療法	なし	3 (27.3%)	3 (100.0%)	6 (42.9%)
	あり	8 (72.7%)	0	8 (57.1%)

ECOG-PS：米国東海岸がん臨床試験グループ・パフォーマンスステータス、MDS：骨髄異形成症候群

V. 治療に関する項目

<有効性の結果>

主要評価項目：

移植成功率は、0.16mg/kg 群では、11 例中 10 例が成功と判定され、あらかじめ設定した試験成功の基準（11 例のうち不成功が 2 例以下）を満たしているため、有効性が検証されたとみなされた。移植成功率 [95%信頼区間] は 90.9% [58.7~99.8] であり、点推定値が期待成功率 80%を上回り、また 95%信頼区間下限も閾値成功率 50%を上回っていた。0.20mg/kg 群では、3 例中 3 例が成功と判定された。

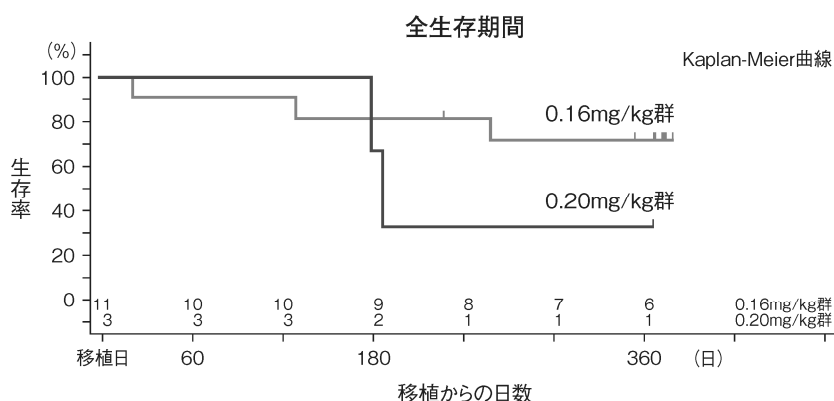
		症例数	不成功	成功	移植成功率 [95%信頼区間]
アレムツズマブ	0.16mg/kg 群	11	1 (9.1%)	10 (90.9%)	90.9% [58.7~99.8]
	0.20mg/kg 群	3	0	3	3/3 例
	合計	14	1 (7.1%)	13 (92.9%)	92.9% [66.1~99.8]

期待成功率：80%、閾値成功率：50%

副次評価項目：

・移植後 365 日の全生存率

0.16mg/kg 群では、生存期間の中央値は算出できず、移植後 365 日の全生存率 [95%信頼区間] は 71.6% [35.0~89.9] であった。0.20mg/kg 群では、生存期間の中央値は 186 日であり、移植後 365 日の全生存率 [95%信頼区間] は、33.3% [0.9~77.4] であった。



・移植後 365 日の無増悪生存期間

0.16mg/kg 群では無増悪生存期間の中央値は算出できず、無増悪生存率 [95%信頼区間] は 63.6% [29.7~84.5] であった。0.20mg/kg 群では無増悪生存期間の中央値は 179 日であり、無増悪生存率 [95%信頼区間] は 0.0% [算出できず] であった。

・移植後 365 日の無増悪死亡率

0.16mg/kg 群ではイベント発現までの日数の中央値は算出できず、累積発現率 [95%信頼区間] は 9.1% [0.4~34.7] であった。0.20mg/kg 群ではイベント発現までの日数の中央値は算出できず、累積発現率 [95%信頼区間] は 33.3% [0.0~86.1] であった。

・移植後 28 日の移植前処置関連毒性

Grade 3 以上の事象が 0.16mg/kg 群では 11 例中 11 例、0.20mg/kg 群では 3 例中 3 例に認められた。

・移植後 365 日の感染症発症

0.16mg/kg 群では 11 例中 10 例（Grade 3 以上は 8 例）、0.20mg/kg 群では 3 例中 3 例（Grade 3 以上は 3 例）であった。

V. 治療に関する項目

・造血器疾患の効果（抗腫瘍効果）

0.16mg/kg 群では、移植後 365 日で 8 例中 7 例が完全寛解（CR）と判定された。移植後 365 日で部分寛解（PR）と判定された患者はいなかったため、PR+CR も 7 例であった。0.20mg/kg 群では、移植後 180 日で 2 例中 1 例が CR と判定された。移植後 180 日で PR と判定された患者はいなかったため、PR+CR も 1 例であった。

<安全性の結果>

副作用：

0.16 mg/kg 群では、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 11 名中 11 名に認められた。主な事象は、下痢、発熱、血中乳酸脱水素酵素増加、C-反応性蛋白増加、サイトメガロウイルス検査陽性（各 10 名）、倦怠感（9 名）、食欲減退、悪心（各 8 名）、低マグネシウム血症、口内炎、嘔吐、及び浮腫（各 7 名）であった。Grade 3 以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 11 名中 11 名に認められた。患者の 3 名以上にみられた事象は、食欲減退（7 名）、口内炎（6 名）、敗血症、下痢、白血球数減少（各 5 名）、発熱性好中球減少症、体重減少（各 4 名）、悪心、発熱、倦怠感、及び好中球数減少（各 3 名）であった。

0.20 mg/kg 群では、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 3 名中 3 名に認められた。3 名全例にみられた事象は、発熱性好中球減少症、下痢、悪心、血中乳酸脱水素酵素増加、C-反応性蛋白増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、及び血中アルカリホスファターゼ増加であった。Grade 3 以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 3 名中 3 名に認められた。患者の 2 名以上にみられた事象は、発熱性好中球減少症（3 名）、低カリウム血症、口内炎、C-反応性蛋白増加、及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（各 2 名）であった。

副作用（安全性解析対象集団）

症例数(%)

器官別大分類基本語	アレムツズマブ				All (N=14)	
	0.16mg/kg (N=11)		0.20mg/kg (N=3)		全 Grade	Grade 3 以上
全副作用	11 (100)	11 (100)	3 (100)	3 (100)	14 (100)	14 (100)
感染症および寄生虫症	10 (90.9)	7 (63.6)	3 (100)	2 (66.7)	13 (92.9)	9 (64.3)
敗血症	5 (45.5)	5 (45.5)	1 (33.3)	1 (33.3)	6 (42.9)	6 (42.9)
肺炎	3 (27.3)	2 (18.2)	1 (33.3)	0	4 (28.6)	2 (14.3)
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	2 (18.2)	0	1 (33.3)	0	3 (21.4)	0
毛包炎	3 (27.3)	0	0	0	3 (21.4)	0
菌血症	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
気管支炎	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
蜂巣炎	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
膀胱炎	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
医療機器関連感染	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (7.1)	1 (7.1)
麦粒腫	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
感染	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
鼻咽頭炎	0	0	1 (33.3)	0	1 (7.1)	0
好中球減少性感染	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
口腔ヘルペス	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
咽頭炎	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (7.1)	1 (7.1)
敗血症性ショック	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
副鼻腔炎	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
ブドウ球菌感染	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
ブドウ球菌性敗血症	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
上気道感染	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
尿路感染	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
血液およびリンパ系障害	6 (54.5)	5 (45.5)	3 (100)	3 (100)	9 (64.3)	8 (57.1)
発熱性好中球減少症	4 (36.4)	4 (36.4)	3 (100)	3 (100)	7 (50.0)	7 (50.0)

V. 治療に関する項目

器官別大分類基本語	アレムツズマブ				症例数 (%)	
	0.16mg/kg (N=11)		0.20mg/kg (N=3)		All (N=14)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
貧血	1(9.1)	1(9.1)	1(33.3)	1(33.3)	2(14.3)	2(14.3)
播種性血管内凝固	1(9.1)	0	0	0	1(7.1)	0
血小板減少症	0	0	1(33.3)	1(33.3)	1(7.1)	1(7.1)
免疫系障害	2(18.2)	0	0	0	2(14.3)	0
過敏症	1(9.1)	0	0	0	1(7.1)	0
低γグロブリン血症	1(9.1)	0	0	0	1(7.1)	0
代謝および栄養障害	10(90.9)	8(72.7)	3(100)	3(100)	13(92.9)	11(78.6)
食欲減退	8(72.7)	7(63.6)	1(33.3)	1(33.3)	9(64.3)	8(57.1)
低マグネシウム血症	7(63.6)	2(18.2)	0	0	7(50.0)	2(14.3)
低カリウム血症	4(36.4)	1(9.1)	2(66.7)	2(66.7)	6(42.9)	3(21.4)
高クロール血症	1(9.1)	0	2(66.7)	0	3(21.4)	0
低アルブミン血症	2(18.2)	0	1(33.3)	0	3(21.4)	0
高カルシウム血症	0	0	2(66.7)	0	2(14.3)	0
低カルシウム血症	1(9.1)	0	1(33.3)	0	2(14.3)	0
低ナトリウム血症	1(9.1)	1(9.1)	1(33.3)	1(33.3)	2(14.3)	2(14.3)
低蛋白血症	1(9.1)	0	1(33.3)	0	2(14.3)	0
脱水	1(9.1)	1(9.1)	0	0	1(7.1)	1(7.1)
高アミラーゼ血症	0	0	1(33.3)	1(33.3)	1(7.1)	1(7.1)
高カリウム血症	0	0	1(33.3)	1(33.3)	1(7.1)	1(7.1)
高マグネシウム血症	1(9.1)	1(9.1)	0	0	1(7.1)	1(7.1)
高ナトリウム血症	0	0	1(33.3)	1(33.3)	1(7.1)	1(7.1)
高尿酸血症	0	0	1(33.3)	1(33.3)	1(7.1)	1(7.1)
低クロール血症	0	0	1(33.3)	0	1(7.1)	0
精神障害	3(27.3)	0	1(33.3)	0	4(28.6)	0
不眠症	1(9.1)	0	1(33.3)	0	2(14.3)	0
適応障害	1(9.1)	0	0	0	1(7.1)	0
感情不安定	1(9.1)	0	0	0	1(7.1)	0
物質誘発性精神病性障害	1(9.1)	0	0	0	1(7.1)	0
神経系障害	9(81.8)	1(9.1)	2(66.7)	1(33.3)	11(78.6)	2(14.3)
頭痛	5(45.5)	0	0	0	5(35.7)	0
味覚異常	3(27.3)	0	1(33.3)	0	4(28.6)	0
浮動性めまい	2(18.2)	0	0	0	2(14.3)	0
意識変容状態	0	0	1(33.3)	1(33.3)	1(7.1)	1(7.1)
体位性めまい	1(9.1)	0	0	0	1(7.1)	0
ジスキネジア	1(9.1)	1(9.1)	0	0	1(7.1)	1(7.1)
感覚鈍麻	1(9.1)	0	0	0	1(7.1)	0
嗜眠	1(9.1)	0	0	0	1(7.1)	0
痙攣発作	0	0	1(33.3)	0	1(7.1)	0
傾眠	1(9.1)	0	0	0	1(7.1)	0
眼障害	3(27.3)	0	1(33.3)	0	4(28.6)	0
結膜出血	1(9.1)	0	1(33.3)	0	2(14.3)	0
眼乾燥	1(9.1)	0	1(33.3)	0	2(14.3)	0
眼痛	1(9.1)	0	0	0	1(7.1)	0
耳および迷路障害	2(18.2)	0	0	0	2(14.3)	0
耳痛	2(18.2)	0	0	0	2(14.3)	0
心臓障害	5(45.5)	0	2(66.7)	0	7(50.0)	0
頻脈	2(18.2)	0	1(33.3)	0	3(21.4)	0
上室性不整脈	1(9.1)	0	1(33.3)	0	2(14.3)	0
動悸	1(9.1)	0	0	0	1(7.1)	0
上室性期外収縮	1(9.1)	0	0	0	1(7.1)	0
心室機能不全	0	0	1(33.3)	0	1(7.1)	0
血管障害	4(36.4)	2(18.2)	2(66.7)	0	6(42.9)	2(14.3)
高血圧	3(27.3)	1(9.1)	0	0	3(21.4)	1(7.1)
潮紅	0	0	1(33.3)	0	1(7.1)	0
血腫	0	0	1(33.3)	0	1(7.1)	0
低血圧	0	0	1(33.3)	0	1(7.1)	0

V. 治療に関する項目

器官別大分類基本語	アレムツズマブ				症例数 (%)	
	0.16mg/kg (N=11)		0.20mg/kg (N=3)		All (N=14)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
頸静脈血栓症	1(9.1)	1(9.1)	0	0	1(7.1)	1(7.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7(63.6)	1(9.1)	1(33.3)	1(33.3)	8(57.1)	2(14.3)
鼻出血	3(27.3)	0	0	0	3(21.4)	0
咳嗽	2(18.2)	0	0	0	2(14.3)	0
口腔咽頭痛	1(9.1)	1(9.1)	1(33.3)	1(33.3)	2(14.3)	2(14.3)
胸痛	1(9.1)	0	0	0	1(7.1)	0
呼吸困難	1(9.1)	0	0	0	1(7.1)	0
鼻閉	1(9.1)	0	0	0	1(7.1)	0
口腔咽頭不快感	1(9.1)	0	0	0	1(7.1)	0
頻呼吸	1(9.1)	0	0	0	1(7.1)	0
上気道の炎症	1(9.1)	0	0	0	1(7.1)	0
胃腸障害	10(90.9)	8(72.7)	3(100)	3(100)	13(92.9)	11(78.6)
下痢	10(90.9)	5(45.5)	3(100)	1(33.3)	13(92.9)	6(42.9)
悪心	8(72.7)	3(27.3)	3(100)	1(33.3)	11(78.6)	4(28.6)
口内炎	7(63.6)	6(54.5)	2(66.7)	2(66.7)	9(64.3)	8(57.1)
嘔吐	7(63.6)	0	1(33.3)	0	8(57.1)	0
便秘	4(36.4)	0	1(33.3)	0	5(35.7)	0
肛門周囲痛	4(36.4)	0	0	0	4(28.6)	0
上腹部痛	2(18.2)	1(9.1)	1(33.3)	0	3(21.4)	1(7.1)
口内乾燥	3(27.3)	0	0	0	3(21.4)	0
口腔障害	3(27.3)	2(18.2)	0	0	3(21.4)	2(14.3)
腹部不快感	2(18.2)	0	0	0	2(14.3)	0
腹痛	2(18.2)	0	0	0	2(14.3)	0
耳下腺腫大	1(9.1)	0	1(33.3)	0	2(14.3)	0
下腹部痛	1(9.1)	0	0	0	1(7.1)	0
腹部圧痛	1(9.1)	0	0	0	1(7.1)	0
齲歯	1(9.1)	0	0	0	1(7.1)	0
胃炎	1(9.1)	0	0	0	1(7.1)	0
胃食道逆流性疾患	1(9.1)	0	0	0	1(7.1)	0
痔核	1(9.1)	0	0	0	1(7.1)	0
口唇乾燥	1(9.1)	0	0	0	1(7.1)	0
口腔粘膜びらん	0	0	1(33.3)	0	1(7.1)	0
肛門周囲紅斑	1(9.1)	0	0	0	1(7.1)	0
顎下腺腫大	1(9.1)	0	0	0	1(7.1)	0
肝胆道系障害	4(36.4)	3(27.3)	1(33.3)	0	5(35.7)	3(21.4)
肝機能異常	2(18.2)	1(9.1)	0	0	2(14.3)	1(7.1)
高ビリルビン血症	1(9.1)	0	1(33.3)	0	2(14.3)	0
胆管閉塞	1(9.1)	1(9.1)	0	0	1(7.1)	1(7.1)
薬物性肝障害	1(9.1)	1(9.1)	0	0	1(7.1)	1(7.1)
皮膚および皮下組織障害	8(72.7)	0	3(100)	0	11(78.6)	0
発疹	3(27.3)	0	2(66.7)	0	5(35.7)	0
皮膚乾燥	2(18.2)	0	2(66.7)	0	4(28.6)	0
そう痒症	2(18.2)	0	1(33.3)	0	3(21.4)	0
蕁麻疹	1(9.1)	0	2(66.7)	0	3(21.4)	0
脱毛症	2(18.2)	0	0	0	2(14.3)	0
褥瘡性潰瘍	0	0	1(33.3)	0	1(7.1)	0
紅斑	1(9.1)	0	0	0	1(7.1)	0
掌蹠角皮症	1(9.1)	0	0	0	1(7.1)	0
筋骨格系および結合組織障害	4(36.4)	0	0	0	4(28.6)	0
関節痛	2(18.2)	0	0	0	2(14.3)	0
背部痛	2(18.2)	0	0	0	2(14.3)	0
四肢痛	1(9.1)	0	0	0	1(7.1)	0
顎痛	1(9.1)	0	0	0	1(7.1)	0
腎および尿路障害	3(27.3)	0	2(66.7)	1(33.3)	5(35.7)	1(7.1)
腎機能障害	3(27.3)	0	0	0	3(21.4)	0
頻尿	0	0	2(66.7)	0	2(14.3)	0

V. 治療に関する項目

症例数(%)

器官別大分類基本語	アレムツズマブ				All (N=14)	
	0.16mg/kg (N=11)		0.20mg/kg (N=3)		全 Grade	Grade 3 以上
出血性膀胱炎	0	0	1(33.3)	1(33.3)	1(7.1)	1(7.1)
血尿	1(9.1)	0	0	0	1(7.1)	0
水腎症	0	0	1(33.3)	0	1(7.1)	0
腎不全	0	0	1(33.3)	1(33.3)	1(7.1)	1(7.1)
尿閉	1(9.1)	0	0	0	1(7.1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	11(100)	5(45.5)	3(100)	1(33.3)	14(100)	6(42.9)
発熱	10(90.9)	3(27.3)	2(66.7)	1(33.3)	12(85.7)	4(28.6)
倦怠感	9(81.8)	3(27.3)	1(33.3)	0	10(71.4)	3(21.4)
浮腫	7(63.6)	0	2(66.7)	0	9(64.3)	0
悪寒	3(27.3)	0	0	0	3(21.4)	0
胸部不快感	2(18.2)	0	0	0	2(14.3)	0
疲労	2(18.2)	1(9.1)	0	0	2(14.3)	1(7.1)
末梢性浮腫	2(18.2)	0	0	0	2(14.3)	0
局所腫脹	0	0	1(33.3)	0	1(7.1)	0
末梢腫脹	1(9.1)	1(9.1)	0	0	1(7.1)	1(7.1)
口渇	1(9.1)	0	0	0	1(7.1)	0
臨床検査	11(100)	10(90.9)	3(100)	3(100)	14(100)	13(92.9)
血中乳酸脱水素酵素増加	10(90.9)	0	3(100)	1(33.3)	13(92.9)	1(7.1)
C-反応性蛋白増加	10(90.9)	2(18.2)	3(100)	2(66.7)	13(92.9)	4(28.6)
サイトメガロウイルス検査陽性	10(90.9)	1(9.1)	2(66.7)	0	12(85.7)	1(7.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6(54.5)	1(9.1)	3(100)	2(66.7)	9(64.3)	3(21.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5(45.5)	1(9.1)	3(100)	1(33.3)	8(57.1)	2(14.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	5(45.5)	0	3(100)	0	8(57.1)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	6(54.5)	1(9.1)	2(66.7)	1(33.3)	8(57.1)	2(14.3)
体重減少	6(54.5)	4(36.4)	2(66.7)	0	8(57.1)	4(28.6)
白血球数減少	5(45.5)	5(45.5)	1(33.3)	1(33.3)	6(42.9)	6(42.9)
血中カリウム減少	3(27.3)	2(18.2)	2(66.7)	1(33.3)	5(35.7)	3(21.4)
リンパ球形態異常	5(45.5)	0	0	0	5(35.7)	0
血中アルブミン減少	3(27.3)	1(9.1)	1(33.3)	0	4(28.6)	1(7.1)
血中ナトリウム減少	4(36.4)	1(9.1)	0	0	4(28.6)	1(7.1)
好中球数減少	3(27.3)	3(27.3)	1(33.3)	1(33.3)	4(28.6)	4(28.6)
総蛋白減少	3(27.3)	1(9.1)	1(33.3)	0	4(28.6)	1(7.1)
血中ビリルビン増加	1(9.1)	1(9.1)	2(66.7)	1(33.3)	3(21.4)	2(14.3)
血中クレアチニン増加	2(18.2)	0	1(33.3)	1(33.3)	3(21.4)	1(7.1)
血中尿素増加	2(18.2)	1(9.1)	1(33.3)	1(33.3)	3(21.4)	2(14.3)
酸素飽和度低下	2(18.2)	0	1(33.3)	0	3(21.4)	0
血小板数減少	3(27.3)	2(18.2)	0	0	3(21.4)	2(14.3)
アンチトロンビンⅢ減少	2(18.2)	0	0	0	2(14.3)	0
アスペルギルス検査	2(18.2)	2(18.2)	0	0	2(14.3)	2(14.3)
血中クロール減少	2(18.2)	0	0	0	2(14.3)	0
血中クロール増加	2(18.2)	0	0	0	2(14.3)	0
血中カリウム増加	1(9.1)	0	1(33.3)	0	2(14.3)	0
尿中血陽性	2(18.2)	0	0	0	2(14.3)	0
好酸球数増加	2(18.2)	0	0	0	2(14.3)	0
赤血球数減少	2(18.2)	2(18.2)	0	0	2(14.3)	2(14.3)
網状赤血球数増加	1(9.1)	0	1(33.3)	0	2(14.3)	0
体重増加	2(18.2)	0	0	0	2(14.3)	0
補正カルシウム減少	1(9.1)	0	0	0	1(7.1)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	1(9.1)	0	0	0	1(7.1)	0
アミラーゼ減少	0	0	1(33.3)	0	1(7.1)	0
好塩基球数増加	1(9.1)	0	0	0	1(7.1)	0
血中カルシウム減少	1(9.1)	1(9.1)	0	0	1(7.1)	1(7.1)
血中カルシウム増加	1(9.1)	0	0	0	1(7.1)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1(33.3)	1(33.3)	1(7.1)	1(7.1)
血中リン減少	0	0	1(33.3)	1(33.3)	1(7.1)	1(7.1)

V. 治療に関する項目

器官別大分類基本語	アレムツズマブ				症例数(%)	
	0.16mg/kg (N=11)		0.20mg/kg (N=3)		All (N=14)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
血中リン増加	0	0	1(33.3)	1(33.3)	1(7.1)	1(7.1)
血圧低下	1(9.1)	1(9.1)	0	0	1(7.1)	1(7.1)
血中尿素異常	1(9.1)	0	0	0	1(7.1)	0
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1(9.1)	0	0	0	1(7.1)	0
尿中細胞	1(9.1)	0	0	0	1(7.1)	0
眼底検査異常	1(9.1)	0	0	0	1(7.1)	0
糸球体濾過率減少	1(9.1)	0	0	0	1(7.1)	0
尿中ブドウ糖陽性	1(9.1)	0	0	0	1(7.1)	0
ヘモグロビン減少	1(9.1)	1(9.1)	0	0	1(7.1)	1(7.1)
心拍数減少	1(9.1)	0	0	0	1(7.1)	0
単球数異常	1(9.1)	0	0	0	1(7.1)	0
網状赤血球数減少	1(9.1)	0	0	0	1(7.1)	0
甲状腺機能検査異常	0	0	1(33.3)	0	1(7.1)	0
尿量減少	1(9.1)	0	0	0	1(7.1)	0
白血球数増加	0	0	1(33.3)	0	1(7.1)	0

MedDRA 18.0 NCI-CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG 版

注) 本剤の承認されている用法及び用量:

〈同種造血幹細胞移植の前治療〉

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。

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医師主導第 I / II 相臨床試験 (HE0403 試験) ^{6)*17)*18)}

目的:

- ・輸血依存性のやや重症、重症及び最重症の再生不良性貧血患者を対象として、同種造血幹細胞移植におけるアレムツズマブの推奨用量を連続再評価法 (CRM) により検討するとともに、当該用量において同種造血幹細胞移植を安全に行うことが可能であることを検討する。
- ・前処置薬投与後の薬物動態として、アレムツズマブの血清中濃度について検討する。

試験デザイン: オープン非対照、非盲検、医師主導、多施設共同、第 I / II 相臨床試験

対象: 輸血依存性のやや重症、重症及び最重症の再生不良性貧血患者

被験者数 15 名 (0.16 mg/kg 群 12 名、0.20 mg/kg 群 3 名)

主な選択・除外基準:

仮登録時患者選択・除外基準:

仮登録時患者選択基準

下記の全ての条件を満たす患者を適格とした。

- (1) シクロスポリンと抗胸腺細胞グロブリンの併用あるいは抗胸腺細胞グロブリン単独による免疫抑制療法施行後、6 か月以上経過したにもかかわらず、輸血依存性が解消されなかったやや重症、重症又は最重症の後天性再生不良性貧血患者。ただし、ヒト白血球型抗原 (HLA) 一致血縁ドナーを有する場合は、免疫抑制療法の前治療の有無を問わない。
なお、診断基準は旧厚生省特発性造血障害調査研究班の分類に従った。また、重症度分類は再生不良性貧血の新重症度分類 (1998 年度) に従った。

<診断基準>

- 1) 臨床所見として貧血、出血傾向、ときに発熱を呈する
- 2) 末梢血において汎血球減少症を認める (成人において赤血球数は男性 400 万/ μ L [4×10^{12} /L]、女性 350 万/ μ L [3.5×10^{12} /L] 未満、白血球数 4000/ μ L [4×10^9 /L] 未満、血小板数 10 万/ μ L [100×10^9 /L] 未満を呈する状態を汎血球減少とする)

V. 治療に関する項目

3) 汎血球減少となる原因疾患を認めない

4) その他

- ・末梢血における相対的リンパ球の増加
- ・末梢血の網赤血球絶対数が正常よりも増加していない
- ・骨髄穿刺所見で細胞数が減少、あるいは巨核球の減少とリンパ球比率の増加を認める
- ・異形成は顕著ではない
- ・骨髄生検所見で造血細胞の減少

<重症度分類>

- | | | |
|-----------|------|--|
| ・ Stage 1 | 軽症 | 下記以外の場合 |
| ・ Stage 2 | 中等症 | 少なくとも下記の 2 項目を満たすもの
顆粒球 $<1,000/\mu\text{L}$ ($1\times 10^9/\text{L}$)
血小板 $<50,000/\mu\text{L}$ ($50\times 10^9/\text{L}$)
網赤血球 $<60,000/\mu\text{L}$ ($60\times 10^9/\text{L}$) |
| ・ Stage 3 | やや重症 | 少なくとも下記の 2 項目を満たし、かつ定期的な輸血が必要なもの*
顆粒球 $<1,000/\mu\text{L}$ ($1\times 10^9/\text{L}$)
血小板 $<50,000/\mu\text{L}$ ($50\times 10^9/\text{L}$)
網赤血球 $<60,000/\mu\text{L}$ ($60\times 10^9/\text{L}$) |
| ・ Stage 4 | 重症 | 少なくとも下記の 2 項目を満たすもの
顆粒球 $<500/\mu\text{L}$ ($0.5\times 10^9/\text{L}$)
血小板 $<20,000/\mu\text{L}$ ($20\times 10^9/\text{L}$)
網赤血球 $<20,000/\mu\text{L}$ ($20\times 10^9/\text{L}$) |
| ・ Stage 5 | 最重症 | 顆粒球 $<200/\mu\text{L}$ ($0.2\times 10^9/\text{L}$) に加えて、少なくとも下記の 1 項目を満たすもの
血小板 $<20,000/\mu\text{L}$ ($20\times 10^9/\text{L}$)
網赤血球 $<20,000/\mu\text{L}$ ($20\times 10^9/\text{L}$) |

*定期的な輸血とは毎月 2 単位以上の赤血球輸血が必要なものを指す。

重症度は、仮登録前 28 日以内で輸血の影響が少ないと判断される検査値を用いて評価する。

- (2) HLA 一致血縁ドナー、HLA 一座不一致血縁ドナー、HLA 一致非血縁ドナーあるいは HLA DRB1 一座不一致非血縁ドナーを有する。
- (3) 同意取得時の年齢が 20 歳以上かつ 65 歳以下。
- (4) 米国東海岸がん臨床試験グループ・パフォーマンスステータス (ECOG-PS) が 0 又は 1 である。
- (5) 以下の全ての主要臓器機能が保持されている。
 - ・酸素非投与での動脈血液中酸素飽和度が 94%以上 (非観血的測定でも可)。
 - ・血清クレアチニン値が 1.5 mg/dL 以下。
 - ・血清総ビリルビン値が 1.5 mg/dL 以下。
 - ・アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 及びアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 値が施設基準値上限の 3 倍以下。
 - ・心電図上、治療を要する異常所見がない。
 - ・心エコー上、左室駆出率が 55%以上。
- (6) 治験薬投与後、最低 6 か月は有効な避妊方法を使用することに同意している。
- (7) 治験参加について本人から文書での同意が得られている。

V. 治療に関する項目

仮登録時患者除外基準

下記のいずれかに該当する患者は除外した。

- (1) インスリンの継続的使用によっても治療困難なコントロール不良の糖尿病を合併。
- (2) コントロール不良な高血圧を合併している。
- (3) コントロール不良な活動性の感染症の現有。
- (4) 骨髄中に 5%以上の腫瘍細胞の現有。
- (5) 骨髄 G-banding 又は蛍光 in situ ハイブリダイゼーション法による 7 番染色体の異常の検出。
- (6) 活動性の重複癌の現有。
- (7) 妊婦、授乳婦又は妊娠している可能性がある女性。
- (8) コントロール不良な精神症状を有し、試験への参加が困難と判断される。
- (9) B 型肝炎ウイルス表面抗原 (HBsAg) が陽性。
- (10) ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 抗体が陽性。
- (11) 移植前処置薬 (フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド)、移植片対宿主病 (GVHD) 予防薬 (シクロスポリン、メトトレキサート) に過敏症の既往を有する患者。
- (12) 造血幹細胞移植の既往。

仮登録時ドナー選択・除外基準：

仮登録時ドナー選択基準

下記の全ての条件を満たすドナーを適格とした。

HLA 検査については下記に従った。

- ・血縁ドナーの HLA 検査は HLA-A/B 座については血清学的検査、DR 座については血清学的検査あるいは DRB1 座の遺伝子検査を行う。日本人において血清学的検査で一致していても遺伝子型検査での不一致が高頻度に認められる HLA 血清型 (HLA-A2、HLA-DR4 など) については遺伝子型検査を行うが、血縁者の HLA 型の検索によって一致していることが確認された場合には遺伝子型検査は不要である。
- ・非血縁ドナーの HLA 検査は HLA-A/B 座の血清学的検査に加えて、DRB1 の HLA-DRB1 の遺伝子型検査が日本骨髄バンクでルーチンに行われている。HLA の A/B 座の遺伝子型検査については、日本人において血清学的検査で一致していても遺伝子型検査での不一致が高頻度に認められる HLA 血清型のみ (HLA-A2、A26 など) 検査を行う。
- ・これらの検査を行った上で、不一致が認められた場合は、それが血清学的検査であるか遺伝子検査であるかにかかわらず、不一致座としてカウントする。

(1) 1)~2)のいずれかの条件を満たす。

- 1) 患者と二親等以内 (患者とドナーが親子関係あるいは兄弟姉妹関係にある。孫、祖父母は除く) の同意取得時の年齢が 12 歳以上 65 歳以下の血縁者であり、HLA 不一致座が一座以下である (虎の門病院では、20 歳以上 65 歳以下の血縁者であり、HLA 不一致座が一座以下)。
 - 2) 日本骨髄バンクを介してコーディネートされている非血縁ドナーであり、HLA 不一致座が 0 座あるいは HLA DRB1 一座不一致である。
- (2) 血縁ドナーの場合、ECOG-PS が 0。非血縁ドナーの場合は、採取施設での健康診断で採取可能と判定された者。
- (3) 血縁ドナーの場合、1)~5)に該当する十分な心・肺・腎・肝機能を有する者。非血縁ドナーの場合は、採取施設での健康診断で採取可能と判定された者。
- 1) 心電図上虚血性変化や治療を要する不整脈を認めない者。
 - 2) 血清クレアチニン値が 1.5 mg/dL 未満及び血清総ビリルビン値が 1.5 mg/dL 以下の者。
 - 3) 胸部 X 線写真で異常がなく、酸素非投与時の酸素飽和度が 94% (非観血的測定でも可) 以上の者。
 - 4) 呼吸機能検査で肺活量 (%VC) $\geq 70\%$ かつ 1 秒率 (FEV1.0%) $\geq 70\%$ の者。

V. 治療に関する項目

- 5) 血清 AST 及び血清 ALT が施設基準値上限の 2 倍未満の者。
- (4) 血縁ドナーの場合、1)～3)に該当する十分な造血能を有する者。非血縁ドナーの場合は、採取施設での健康診断で採取可能と判定された者。
 - 1) 白血球数が 3,000/ μ L (3×10^9 /L) 以上の者。
 - 2) 血小板数が 13 万/ μ L (130×10^9 /L) 以上の者。
 - 3) ヘモグロビン濃度が 13.0 g/dL 以上の男性、又は 12.0 g/dL 以上の女性。
- (5) 本治験参加に対する同意が本人から文書により得られている者。ただし、ドナーが未成年者の場合又は同意能力を欠く場合には、その代諾者から文書による同意が得られていることとするが、ドナー本人からも可能な限り同意を得ることとする。
非血縁ドナーの場合は日本骨髄バンクを介して行われる最終同意面談で同意が得られた者。

仮登録時ドナー除外基準

下記のいずれかに該当するドナーは除外した。

- (1) 静脈血栓症、動脈硬化性疾患の現有及び既往のある者。
- (2) うっ血性心不全、虚血性心疾患、脳血管病変の現有及び既往のある者。
- (3) 悪性腫瘍の現有及び既往のある者。
- (4) 薬物治療を必要とする高血圧、糖尿病を現有する者。
- (5) 重篤な薬剤アレルギーの既往のある者。
- (6) 悪性高熱の家族歴あるいは既往のある者。
- (7) 妊婦、授乳婦又は妊娠している可能性がある女性。
- (8) 治験参加に対する同意に影響を及ぼす精神的疾患、薬物依存のある者。
- (9) HBsAg、HIV 抗体のいずれかが陽性の者。
- (10) その他、治験責任医師及び／又は治験分担医師が不相当と判断した者。

本登録時患者選択基準：

下記の全ての条件を満たす患者を適格とした。

- (1) 本治験の参加の同意の撤回がない。
- (2) 以下の全ての主要臓器機能が保持されている。
 - ・酸素非投与での動脈血液中酸素飽和度が 94%以上（非観血的測定でも可）。
 - ・血清クレアチニン値が 1.5 mg/dL 以下。
 - ・クレアチニン・クリアランス値が 30 mL/min/m² 以上。
 - ・血清総ビリルビン値が 1.5 mg/dL 以下。
 - ・AST 及び ALT 値が施設基準値上限の 3 倍以下。

試験方法：

フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物及び全身放射線照射との併用で、マブキヤンプスを 1 日 1 回 0.16、0.20mg/kg で、移植前 10 日から移植前 5 日まで 6 日間連日点滴静注した。

アレムツズマブを移植前処置として移植前 10 日から移植前 5 日まで 6 日間投与し、投与初日は安全性確認のため、アレムツズマブ 3 mg を 2 時間かけて点滴静注した。アナフィラキシー様反応の発現など安全性に問題がなければ、残りの投与量を 2 時間かけて点滴静注した。2 回目以降のアレムツズマブの投与時は全量を 4 時間かけて点滴静注した。フルダラビンリン酸エステルは 30 mg/m²/日を移植前 6 日から移植前 3 日までの 4 日間、各日とも 30 分かけて点滴静注した。シクロホスファミドは 25 mg/kg/日を移植前 6 日から移植前 3 日までの 4 日間、各日とも 3 時間かけて点滴静注した。HLA 一座不一致の血縁ドナー、HLA 一致の非血縁ドナー又は HLA DRB1 一座不一致非血縁ドナーからの移植の場合のみ、1 回 2 Gy、1 日 1 回の全身放射線照射を移植前日に行った。肺の遮蔽は行わなかった。

注) 本剤の承認されている用法及び用量：

〈同種造血幹細胞移植の前治療〉

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。

V. 治療に関する項目

評価項目：

有効性：

〈主要評価項目〉

移植後 60 日以上生存し、移植後 60 日以内に生着の定義*を満たし、かつ移植後 60 日の時点で Grade 2 以上の急性 GVHD を発症していない症例を成功例と定義し、その比率（成功率）とした。

*本治験において「生着」とは「移植後、好中球数が最低値となった後、3 ポイント連続して 500/mm³ (0.5×10⁹/L) 以上を確認できた状態」と定義し、生着日は 1 ポイント目の検査を行った日とした。また、移植後 60 日までに 3 ポイント連続して好中球数 500/mm³ (0.5×10⁹/L) 以上を確認できなかった場合を「生着不全」と定義した。

〈副次評価項目〉

- ・移植後 365 日の全生存率
- ・移植後 28 日の移植前処置関連毒性
- ・移植後 365 日の感染症発症
- ・再生不良性貧血に対する治療効果

安全性：

「有害事象共通用語規準（CTCAE）v3.0 日本語訳 日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）版」（以下、CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG 版）に基準が記載されている項目は、その規準における重症度が悪化した場合を、また基準が記載されていない項目は、重症度が悪化した場合を有害事象とした。副作用とは、有害事象のうち治験薬との因果関係が否定できないものとした。

なお、有害事象以外の安全性に関する変数は以下のとおりとした。

- ・臨床検査値（血液検査、生化学検査）
- ・身体所見（ECOG-PS、体重）
- ・理学検査（バイタルサイン、心電図）

薬物動態：

アレムツズマブ投与中及び最終投与終了後のアレムツズマブの血清中動態を検討した。また、抗アレムツズマブ抗体産生の有無を確認した。

統計手法：

〈解析対象〉

主要評価項目及び副次評価項目にかかわらず、有効性の評価項目については治験実施計画書適合集団（PPS）を対象とした。なお、副次的に完全解析対象集団（FAS）を対象とした解析結果も実施することとしていたが、登録された患者全てが FAS と PPS に採用されたため、FAS での有効性の解析は実施しなかった。安全性の評価項目については、安全性解析対象集団（SAS）を対象とした。主要評価項目の仮説検定においては、片側 0.05 を有意水準とした。

〈主要評価項目〉

成功例の解析対象に対する比率を成功率と定義し、その点推定値及び正確な 95%信頼区間を算出した。

〈副次評価項目〉

- ・移植後 365 日の全生存率

移植日を起算日（1 日目）とし、あらゆる原因による死亡をイベント、イベント発現までの日数を生存期間と定義し、移植後 365 日の全生存率について、Kaplan-Meier 法により推定し、Greenwood の公式を用いて両側 95%信頼区間を求めた。なお、生存症例については最終生存確認日をもって打ち切りとし、追跡不能症例では追跡不能となる以前の最終生存確認日をもって打ち切りとした。

- ・移植後 28 日の移植前処置関連毒性

移植後 28 日までの移植前処置関連毒性を CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG 版を用いて評価した。事

V. 治療に関する項目

象ごと、重症度グレードごと（Grade 3 以上）に前処置関連毒性の発現例数及び発現割合を算出した。

- ・移植後 365 日の感染症発症

移植後 365 日までの感染症発症について、事象ごと、重症度グレードごと（Grade 3 以上）に発現例数及び発現割合を算出した。

- ・再生不良性貧血に対する治療効果

移植後 60±3 日、移植後 90±7 日、移植後 180±15 日、移植後 365±15 日に再生不良性貧血に対する治療効果を判定した。再生不良性貧血の新重症度分類（1998 年度）で、やや重症、重症及び中等症の基準を満たさなくなった場合に有効と判定し、有効率を算出した。

- ・その他の変数

造血回復（生着）の評価のため、移植日を起算日（1 日目）とし、血小板数の回復（直前の血小板輸血から 3 日以上経過した後に、血小板数が 3 ポイント連続して $2.0 \times 10^4/\text{mm}^3$ [$20 \times 10^9/\text{L}$] 以上又は $5.0 \times 10^4/\text{mm}^3$ [$50 \times 10^9/\text{L}$] 以上となった最初の日）及び好中球数の回復（好中球数が 3 ポイント連続して $500/\text{mm}^3$ [$0.5 \times 10^9/\text{L}$] 以上となった最初の日）までの日数を Kaplan-Meier 法により検討した。

<症例数の決定>

成功の定義に基づき算出した成功率について、期待成功率を 90%、閾値成功率 60%として、成功率 60%以下の治療法を $\alpha=0.05$ 、90%以上の治療法を $\beta=0.20$ の過誤の確率で棄却する条件下で、二項累積分布関数に基づいて必要症例数を計算すると、評価可能症例が 14 名以上必要となった。評価可能症例 14 名中 12 名以上が成功と判断された場合に本治療を今後の臨床試験に採用することとした。

なお、評価可能例数中にはコホート法においてアレムツズマブ投与された症例のうち、CRM で推奨用量と推定された用量を投与された症例を含むこととした。

試験成績：

<患者背景>

本試験には 15 名の患者が仮登録され、全員が本登録となった。治験薬未投与の患者はなく、3 名が 0.20 mg/kg、12 名が 0.16 mg/kg の用量で治験薬投与を受けた。治験薬投与後に移植中止となった患者はなかった。治療観察期間中に 1 名が観察中止となり、治療観察期間完了例は 14 名であった。治療観察期間完了後に 2 名が追跡中止となり、12 名が追跡期間を完了した。

本試験では、0.20 mg/kg で治験薬投与を開始して 3 名が登録され、そのうち移植後 60 日以内の Grade 2 以上の急性 GVHD 発生が 0 名であったため減量して 0.16 mg/kg に 12 名が登録された。

患者背景

		アレムツズマブ		
		0.16mg/kg 群	0.20mg/kg 群	合計
症例数		12	3	15
性別	男性	3 (25.0%)	1 (33.3%)	4 (26.7%)
	女性	9 (75.0%)	2 (66.7%)	11 (73.3%)
年齢	< 40 歳	7 (58.3%)	1 (33.3%)	8 (53.3%)
	≥ 40 歳	5 (41.7%)	2 (66.7%)	7 (46.7%)
ECOG-PS	0	5 (41.7%)	0	5 (33.3%)
	1	7 (58.3%)	3 (100.0%)	10 (66.7%)
罹病期間	1 年未満	2 (16.7%)	0	2 (13.3%)
	1 年以上	5 (41.7%)	1 (33.3%)	6 (40.0%)
	未記載	5 (41.7%)	2 (66.7%)	7 (46.7%)
前治療	なし	0	0	0
	あり	12 (100.0%)	3 (100.0%)	15 (100.0%)

V. 治療に関する項目

<有効性の結果>

主要評価項目：

移植成功率は 0.16mg/kg 群では、12 例中 11 例が成功と判定され、移植成功率 [95%信頼区間] は 91.7% [61.5~99.8] であり、目標症例数の 14 例には未達であったものの、点推定値が期待成功率 90%を上回り、また 95%信頼区間下限も閾値成功率 60%を上回っていることより、有効性が示されたと考えられた。

0.20mg/kg 群では、3 例中 3 例が成功と判定された。

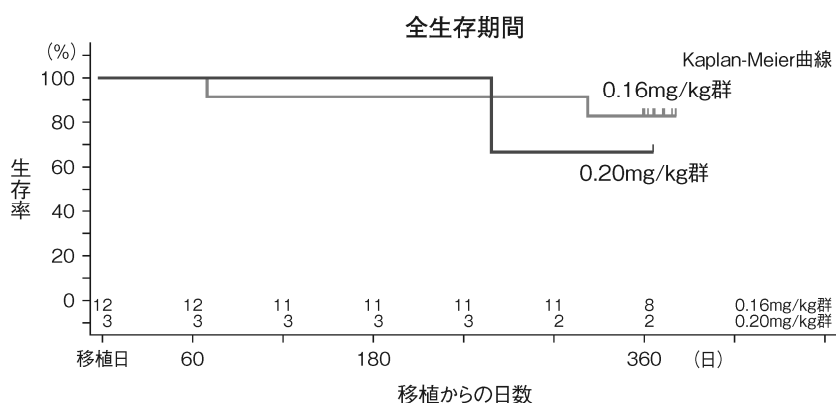
		症例数	不成功	成功	移植成功率 [95%信頼区間]
アレムツズマブ	0.16mg/kg 群	12	1 (8.3%)	11 (91.7%)	91.7% [61.5~99.8]
	0.20mg/kg 群	3	0	3	3/3 例
	合計	15	1 (6.7%)	14 (93.3%)	93.3% [68.1~99.8]

期待成功率：90%、閾値成功率：60%

副次評価：

・移植後 365 日の全生存率

0.16 mg/kg 群では生存期間の中央値は算出できず、全生存率 (95%信頼区間) は 83.3% (48.2%~95.6%) であった。0.20 mg/kg 群では生存期間の中央値は算出できず、全生存率 (95%信頼区間) は、66.7% (5.4%~94.5%) であった。



・移植後 28 日の移植前処置関連毒性

0.16 mg/kg 群では 12 名中 12 名 (Grade 3 以上は 5 名)、0.20 mg/kg 群では 3 名中 3 名 (Grade 3 以上はなし) に認められた。

・移植後 365 日の感染症発症

0.16 mg/kg 群では 12 名中 11 名 (Grade 3 以上は 5 名)、0.20 mg/kg 群では 3 名中 3 名 (Grade 3 以上は 2 名) であった。

・再生不良性貧血に対する治療効果判定

0.16 mg/kg 群では移植後 180 日で 11 名中 8 名、0.20 mg/kg 群では移植後 180 日で 3 名中 1 名が有効と判定された。移植後 365 日は臨床検査値が測定されなかったため判定できなかった。

<安全性の結果>

副作用：

0.16 mg/kg 群では、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 12 名中 12 名に認められた。主な事象は、サイトメガロウイルス検査陽性 (12 名)、悪心 (10 名)、食欲減退、C-反応性蛋白増加

V. 治療に関する項目

(各9名)、倦怠感(8名)、頭痛、下痢、嘔吐、発熱、及び血中乳酸脱水素酵素増加(各7名)であった。Grade 3以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は12名中11名に認められた。患者の2名以上にみられた事象は、食欲減退(6名)、悪心(4名)、敗血症、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加(各3名)、発熱性好中球減少症、低カリウム血症、及びリンパ球数減少(各2名)であった。

0.20 mg/kg群では、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は3名中3名に認められた。3名全例にみられた事象は、頭痛、悪心、発疹、発熱、サイトメガロウイルス検査陽性、C-反応性蛋白増加、及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加であった。Grade 3以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は3名中3名に認められた。患者の2名以上にみられた事象は、低ナトリウム血症、体重減少、及び好中球数減少(各2名)であった。

副作用(安全性解析対象集団)

症例数(%)

器官別大分類基本語	アレムツズマブ				All (N=15)	
	0.16mg/kg (N=12)		0.20mg/kg (N=3)		全 Grade	Grade 3 以上
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全副作用	12(100)	11(91.7)	3(100)	3(100)	15(100)	14(93.3)
感染症および寄生虫症	11(91.7)	4(33.3)	3(100)	2(66.7)	14(93.3)	6(40.0)
鼻咽頭炎	3(25.0)	0	0	0	3(20.0)	0
敗血症	3(25.0)	3(25.0)	0	0	3(20.0)	3(20.0)
アデノウイルス性出血性膀胱炎	2(16.7)	0	0	0	2(13.3)	0
膀胱炎	1(8.3)	0	1(33.3)	0	2(13.3)	0
帯状疱疹	2(16.7)	0	0	0	2(13.3)	0
肛門膿瘍	1(8.3)	0	0	0	1(6.7)	0
気管支炎	1(8.3)	0	0	0	1(6.7)	0
結膜炎	0	0	1(33.3)	0	1(6.7)	0
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	1(8.3)	1(8.3)	0	0	1(6.7)	1(6.7)
サイトメガロウイルス性腸炎	0	0	1(33.3)	1(33.3)	1(6.7)	1(6.7)
熱性感染症	1(8.3)	0	0	0	1(6.7)	0
毛包炎	1(8.3)	0	0	0	1(6.7)	0
麦粒腫	0	0	1(33.3)	0	1(6.7)	0
インフルエンザ	1(8.3)	0	0	0	1(6.7)	0
髄膜炎	0	0	1(33.3)	1(33.3)	1(6.7)	1(6.7)
咽頭炎	1(8.3)	0	0	0	1(6.7)	0
副鼻腔炎	1(8.3)	0	0	0	1(6.7)	0
結核性胸膜炎	1(8.3)	0	0	0	1(6.7)	0
上気道感染	1(8.3)	0	0	0	1(6.7)	0
ウイルス感染	1(8.3)	0	0	0	1(6.7)	0
血液およびリンパ系障害	5(41.7)	3(25.0)	3(100)	1(33.3)	8(53.3)	4(26.7)
発熱性好中球減少症	3(25.0)	2(16.7)	2(66.7)	1(33.3)	5(33.3)	3(20.0)
貧血	0	0	1(33.3)	1(33.3)	1(6.7)	1(6.7)
溶血	0	0	1(33.3)	0	1(6.7)	0
出血性素因	1(8.3)	0	0	0	1(6.7)	0
リンパ節症	1(8.3)	0	0	0	1(6.7)	0
好中球減少症	1(8.3)	1(8.3)	0	0	1(6.7)	1(6.7)
血栓性微小血管症	1(8.3)	0	0	0	1(6.7)	0
免疫系障害	5(41.7)	0	0	0	5(33.3)	0
過敏症	5(41.7)	0	0	0	5(33.3)	0
代謝および栄養障害	9(75.0)	7(58.3)	3(100)	2(66.7)	12(80.0)	9(60.0)
食欲減退	9(75.0)	6(50.0)	1(33.3)	1(33.3)	10(66.7)	7(46.7)
低カリウム血症	2(16.7)	2(16.7)	2(66.7)	1(33.3)	4(26.7)	3(20.0)
低ナトリウム血症	0	0	2(66.7)	2(66.7)	2(13.3)	2(13.3)
高血糖	1(8.3)	0	0	0	1(6.7)	0
高カリウム血症	1(8.3)	0	0	0	1(6.7)	0
低カルシウム血症	0	0	1(33.3)	0	1(6.7)	0

V. 治療に関する項目

器官別大分類基本語	アレムツズマブ				症例数 (%)	
	0.16mg/kg (N=12)		0.20mg/kg (N=3)		All (N=15)	
	全 Grade	Grade 3以上	全 Grade	Grade 3以上	全 Grade	Grade 3以上
低マグネシウム血症	1(8.3)	0	0	0	1(6.7)	0
低蛋白血症	1(8.3)	0	0	0	1(6.7)	0
精神障害	2(16.7)	0	0	0	2(13.3)	0
不眠症	2(16.7)	0	0	0	2(13.3)	0
神経系障害	10(83.3)	1(8.3)	3(100)	0	13(86.7)	1(6.7)
頭痛	7(58.3)	0	3(100)	0	10(66.7)	0
味覚異常	2(16.7)	0	0	0	2(13.3)	0
傾眠	1(8.3)	0	0	0	1(6.7)	0
くも膜下出血	1(8.3)	1(8.3)	0	0	1(6.7)	1(6.7)
眼障害	2(16.7)	0	1(33.3)	0	3(20.0)	0
結膜充血	1(8.3)	0	0	0	1(6.7)	0
眼乾燥	1(8.3)	0	0	0	1(6.7)	0
網膜出血	0	0	1(33.3)	0	1(6.7)	0
硝子体浮遊物	0	0	1(33.3)	0	1(6.7)	0
心臓障害	4(33.3)	1(8.3)	1(33.3)	0	5(33.3)	1(6.7)
洞性徐脈	2(16.7)	0	0	0	2(13.3)	0
不整脈	0	0	1(33.3)	0	1(6.7)	0
徐脈	1(8.3)	0	0	0	1(6.7)	0
心不全	1(8.3)	1(8.3)	0	0	1(6.7)	1(6.7)
動悸	1(8.3)	0	0	0	1(6.7)	0
心室機能不全	0	0	1(33.3)	0	1(6.7)	0
血管障害	2(16.7)	0	1(33.3)	0	3(20.0)	0
高血圧	1(8.3)	0	1(33.3)	0	2(13.3)	0
潮紅	1(8.3)	0	0	0	1(6.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7(58.3)	1(8.3)	3(100)	0	10(66.7)	1(6.7)
上気道の炎症	3(25.0)	0	1(33.3)	0	4(26.7)	0
口腔咽頭痛	2(16.7)	0	1(33.3)	0	3(20.0)	0
呼吸困難	1(8.3)	0	1(33.3)	0	2(13.3)	0
鼻出血	2(16.7)	0	0	0	2(13.3)	0
アレルギー性呼吸器疾患	1(8.3)	0	0	0	1(6.7)	0
咳嗽	1(8.3)	0	0	0	1(6.7)	0
咽頭浮腫	0	0	1(33.3)	0	1(6.7)	0
胸膜炎	1(8.3)	0	0	0	1(6.7)	0
湿性咳嗽	1(8.3)	0	0	0	1(6.7)	0
肺高血圧症	1(8.3)	1(8.3)	0	0	1(6.7)	1(6.7)
鼻漏	1(8.3)	0	0	0	1(6.7)	0
胃腸障害	12(100)	4(33.3)	3(100)	2(66.7)	15(100)	6(40.0)
悪心	10(83.3)	4(33.3)	3(100)	0	13(86.7)	4(26.7)
下痢	7(58.3)	0	2(66.7)	1(33.3)	9(60.0)	1(6.7)
嘔吐	7(58.3)	0	1(33.3)	0	8(53.3)	0
口内炎	6(50.0)	1(8.3)	1(33.3)	0	7(46.7)	1(6.7)
腹痛	3(25.0)	0	2(66.7)	0	5(33.3)	0
便秘	3(25.0)	0	0	0	3(20.0)	0
上腹部痛	2(16.7)	0	0	0	2(13.3)	0
胃炎	1(8.3)	0	1(33.3)	1(33.3)	2(13.3)	1(6.7)
腹部不快感	1(8.3)	0	0	0	1(6.7)	0
口唇炎	0	0	1(33.3)	0	1(6.7)	0
齲歯	1(8.3)	0	0	0	1(6.7)	0
消化不良	1(8.3)	0	0	0	1(6.7)	0
口唇乾燥	1(8.3)	0	0	0	1(6.7)	0
口腔内出血	1(8.3)	0	0	0	1(6.7)	0
口内丘疹	1(8.3)	0	0	0	1(6.7)	0
肛門周囲痛	1(8.3)	0	0	0	1(6.7)	0
肝胆道系障害	3(25.0)	0	0	0	3(20.0)	0
肝機能異常	3(25.0)	0	0	0	3(20.0)	0

V. 治療に関する項目

器官別大分類基本語	アレムツズマブ				症例数 (%)	
	0.16mg/kg (N=12)		0.20mg/kg (N=3)		All (N=15)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
高ビリルビン血症	1(8.3)	0	0	0	1(6.7)	0
皮膚および皮下組織障害	11(91.7)	0	3(100)	1(33.3)	14(93.3)	1(6.7)
発疹	4(33.3)	0	3(100)	1(33.3)	7(46.7)	1(6.7)
脱毛症	4(33.3)	0	1(33.3)	0	5(33.3)	0
ざ瘡	2(16.7)	0	1(33.3)	0	3(20.0)	0
皮膚乾燥	3(25.0)	0	0	0	3(20.0)	0
蕁麻疹	1(8.3)	0	2(66.7)	0	3(20.0)	0
点状出血	2(16.7)	0	0	0	2(13.3)	0
そう痒症	2(16.7)	0	0	0	2(13.3)	0
湿疹	1(8.3)	0	0	0	1(6.7)	0
紅斑	1(8.3)	0	0	0	1(6.7)	0
多汗症	1(8.3)	0	0	0	1(6.7)	0
丘疹	1(8.3)	0	0	0	1(6.7)	0
色素沈着障害	1(8.3)	0	0	0	1(6.7)	0
そう痒性皮疹	1(8.3)	0	0	0	1(6.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	5(41.7)	0	1(33.3)	0	6(40.0)	0
四肢痛	3(25.0)	0	0	0	3(20.0)	0
筋肉痛	2(16.7)	0	0	0	2(13.3)	0
関節痛	1(8.3)	0	0	0	1(6.7)	0
背部痛	0	0	1(33.3)	0	1(6.7)	0
筋骨格硬直	1(8.3)	0	0	0	1(6.7)	0
骨壊死	1(8.3)	0	0	0	1(6.7)	0
腎および尿路障害	4(33.3)	1(8.3)	1(33.3)	1(33.3)	5(33.3)	2(13.3)
出血性膀胱炎	0	0	1(33.3)	1(33.3)	1(6.7)	1(6.7)
膀胱炎様症状	1(8.3)	0	0	0	1(6.7)	0
血尿	1(8.3)	0	0	0	1(6.7)	0
蛋白尿	1(8.3)	1(8.3)	0	0	1(6.7)	1(6.7)
腎機能障害	1(8.3)	0	0	0	1(6.7)	0
生殖系および乳房障害	4(33.3)	0	0	0	4(26.7)	0
月経困難症	1(8.3)	0	0	0	1(6.7)	0
不正子宮出血	1(8.3)	0	0	0	1(6.7)	0
前立腺炎	1(8.3)	0	0	0	1(6.7)	0
外陰腫不快感	1(8.3)	0	0	0	1(6.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	12(100)	1(8.3)	3(100)	0	15(100)	1(6.7)
発熱	7(58.3)	0	3(100)	0	10(66.7)	0
倦怠感	8(66.7)	1(8.3)	1(33.3)	0	9(60.0)	1(6.7)
浮腫	4(33.3)	0	0	0	4(26.7)	0
悪寒	1(8.3)	0	1(33.3)	0	2(13.3)	0
胸部不快感	1(8.3)	0	0	0	1(6.7)	0
胸痛	0	0	1(33.3)	0	1(6.7)	0
顔面浮腫	1(8.3)	0	0	0	1(6.7)	0
末梢性浮腫	1(8.3)	0	0	0	1(6.7)	0
疼痛	1(8.3)	0	0	0	1(6.7)	0
臨床検査	12(100)	8(66.7)	3(100)	3(100)	15(100)	11(73.3)
サイトメガロウイルス検査陽性	12(100)	1(8.3)	3(100)	0	15(100)	1(6.7)
C-反応性蛋白増加	9(75.0)	1(8.3)	3(100)	0	12(80.0)	1(6.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6(50.0)	3(25.0)	3(100)	1(33.3)	9(60.0)	4(26.7)
血中乳酸脱水素酵素増加	7(58.3)	0	2(66.7)	0	9(60.0)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5(41.7)	1(8.3)	2(66.7)	1(33.3)	7(46.7)	2(13.3)
体重減少	5(41.7)	0	2(66.7)	2(66.7)	7(46.7)	2(13.3)
体重増加	4(33.3)	0	2(66.7)	0	6(40.0)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	3(25.0)	0	2(66.7)	1(33.3)	5(33.3)	1(6.7)
血中アルブミン減少	3(25.0)	0	1(33.3)	0	4(26.7)	0
血中クレアチニン増加	2(16.7)	0	2(66.7)	0	4(26.7)	0

V. 治療に関する項目

症例数 (%)

器官別大分類基本語	アレムツズマブ				All (N=15)	
	0.16mg/kg (N=12)		0.20mg/kg (N=3)		全 Grade	Grade 3 以上
血圧上昇	4(33.3)	0	0	0	4(26.7)	0
血中尿素増加	3(25.0)	0	1(33.3)	0	4(26.7)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3(25.0)	0	1(33.3)	1(33.3)	4(26.7)	1(6.7)
血中カリウム増加	3(25.0)	0	0	0	3(20.0)	0
好中球数減少	1(8.3)	1(8.3)	2(66.7)	2(66.7)	3(20.0)	3(20.0)
総蛋白減少	2(16.7)	0	1(33.3)	0	3(20.0)	0
白血球数減少	1(8.3)	1(8.3)	2(66.7)	1(33.3)	3(20.0)	2(13.3)
血中マグネシウム減少	2(16.7)	1(8.3)	0	0	2(13.3)	1(6.7)
リンパ球数減少	2(16.7)	2(16.7)	0	0	2(13.3)	2(13.3)
血小板数減少	1(8.3)	1(8.3)	1(33.3)	1(33.3)	2(13.3)	2(13.3)
血中ビリルビン増加	0	0	1(33.3)	1(33.3)	1(6.7)	1(6.7)
血中カルシウム減少	1(8.3)	0	0	0	1(6.7)	0
血中クロール増加	1(8.3)	0	0	0	1(6.7)	0
血中カリウム減少	1(8.3)	1(8.3)	0	0	1(6.7)	1(6.7)
血圧低下	1(8.3)	0	0	0	1(6.7)	0
血中尿酸増加	0	0	1(33.3)	0	1(6.7)	0
尿中血陽性	1(8.3)	0	0	0	1(6.7)	0
C-反応性蛋白異常	1(8.3)	0	0	0	1(6.7)	0
好酸球数増加	1(8.3)	0	0	0	1(6.7)	0
ヘモグロビン減少	0	0	1(33.3)	1(33.3)	1(6.7)	1(6.7)
検査異常	1(8.3)	0	0	0	1(6.7)	0
平均赤血球ヘモグロビン減少	1(8.3)	1(8.3)	0	0	1(6.7)	1(6.7)
赤血球数減少	0	0	1(33.3)	1(33.3)	1(6.7)	1(6.7)
網状赤血球数異常	1(8.3)	0	0	0	1(6.7)	0
網状赤血球数減少	0	0	1(33.3)	0	1(6.7)	0
尿量減少	1(8.3)	0	0	0	1(6.7)	0
傷害、中毒および処置合併症	3(25.0)	1(8.3)	0	0	3(20.0)	1(6.7)
注入に伴う反応	2(16.7)	0	0	0	2(13.3)	0
血液幹細胞移植生着不全	1(8.3)	1(8.3)	0	0	1(6.7)	1(6.7)

MedDRA 18.0 NCI-CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG 版

注) 本剤の承認されている用法及び用量:

〈同種造血幹細胞移植の前治療〉

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。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

再発又は難治性の慢性リンパ性白血病

初発の慢性リンパ性白血病患者における海外第Ⅲ臨床試験 (CAM307 試験)^{2,*4)}

初発の慢性リンパ性白血病患者 297 例を対象に、アレムツズマブと chlorambucil* の有効性及び安全性を比較することを目的とした国際多施設共同非盲検ランダム化第Ⅲ相臨床試験を実施した。主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、アレムツズマブ群 14.6 ヶ月 (95%信頼区間: 12.3~21.7 ヶ月) であった。安全性については、アレムツズマブ群 96.6% (142/147 例) に因果関係が否定できない有害事象が認められた。

また、アレムツズマブ群 133 例中 11 例 (8.3%) でアレムツズマブに対する結合抗体が検出され、そのうち 2 例で中和抗体の発現が認められた。

※国内未承認

V. 治療に関する項目

なお、本剤の承認された適応症における比較試験は実施されていない。

注) 本剤の承認された効能又は効果は「再発又は難治性の慢性リンパ性白血病」である。

同種造血幹細胞移植の前治療

「V. 治療に関する項目 (3) 用量反応探索試験」の項参照

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

【承認条件】

- ① 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- ② 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。

(7) その他

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

オフアツムマブ、リツキシマブなど

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

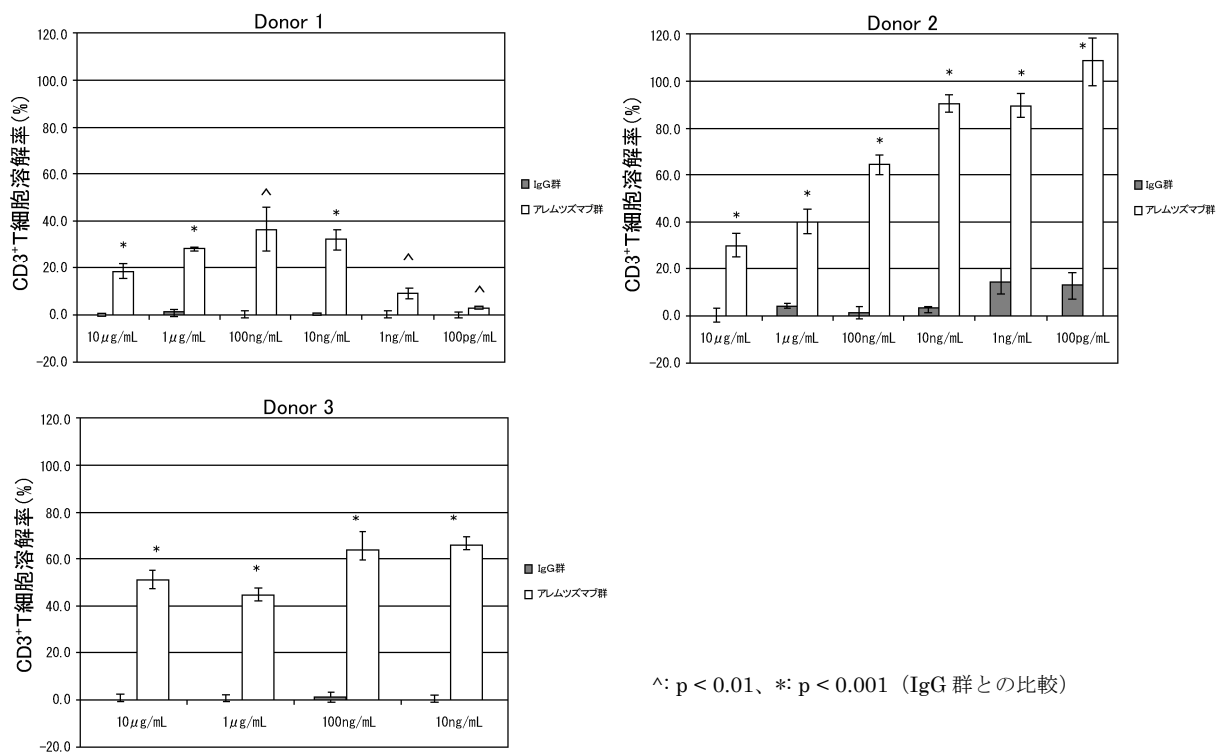
アレムツズマブは CD52 抗原に結合するヒト化モノクローナル抗体である。CD52 抗原は B 細胞、T 細胞、単球、マクロファージ、ナチュラルキラー細胞及び慢性リンパ性白血病細胞に発現している。アレムツズマブは慢性リンパ性白血病細胞の表面の CD52 抗原に結合し、抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性と補体依存性細胞傷害 (CDC) 活性を介した細胞溶解を起こすと考えられている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ヒト T 細胞に対するアレムツズマブの ADCC 及び CDC 作用の検討 (*in vitro*) *5)

① ADCC 作用

アレムツズマブ 100pg/mL~10µg/mL を添加した健常人 (3 例) 由来の ⁵¹Cr 標識 CD3⁺T 細胞に精製ナチュラルキラー (NK) 細胞を作用させ、ADCC 活性を検討した。アレムツズマブによる細胞死の割合は、全例において IgG1 コントロール抗体よりも有意に高かったが (p ≤ 0.01)、用量反応パターンにばらつきが認められた。

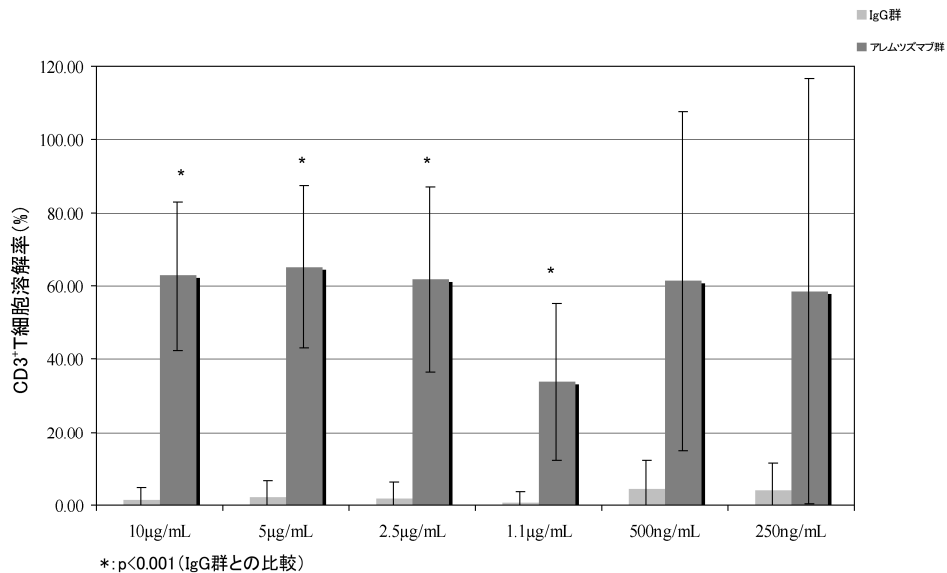


健常人 (3 例) 由来の CD3⁺T 細胞をアレムツズマブ又は IgG コントロール抗体に曝露したときの抗体依存性細胞傷害活性

VI. 薬効薬理に関する項目

②CDC 作用

ヒト補体存在下で、アテムツズマブ 1.1 μ g/mL \sim 10 μ g/mL の濃度を健常人（10 例）由来の ^{51}Cr 標識 CD3 $^+$ T 細胞に添加して測定し、さらに 250ng/mL \sim 10 μ g/mL の濃度範囲に広げて健常人（3 例）由来の ^{51}Cr 標識 CD3 $^+$ T 細胞に添加して、CDC 活性を検討した。その結果、IgG1 コントロール抗体の CDC 溶解率に比べて、アテムツズマブは 1.1 \sim 10 μ g/mL の濃度で有意に高い溶解率を示した。



CD3 $^+$ T 細胞に対するアテムツズマブ及び IgG コントロール抗体の補体依存性細胞傷害活性

上記、①ADCC 作用②CDC 作用の結果より、アテムツズマブは *in vitro* でヒト T 細胞に対して、ADCC 及び CDC の両機序を介して細胞溶解作用を示すことが確認された。

2) ヒト末梢血単核細胞 (PBMC) サブセットに対するアテムツズマブの細胞傷害作用

(*in vitro*) *5)

健常人4例由来の PBMC を用いて、アテムツズマブの CDC 作用に対して、CD52発現の量的差異により PBMC サブセットの感受性が異なるかについて検討した。

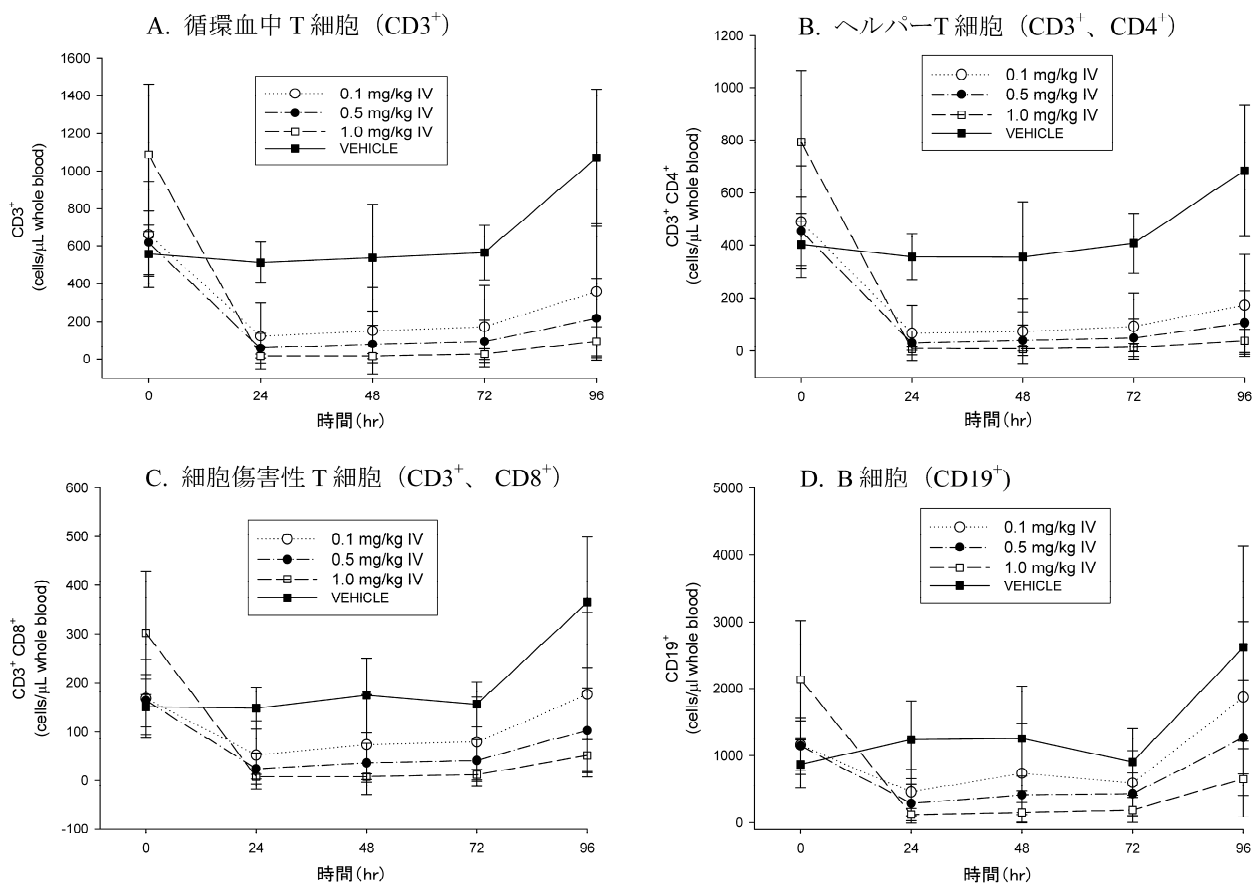
アテムツズマブは PBMC に対し、ヒト IgG1 コントロール抗体と比較して有意な CDC 作用を示した（細胞死はヒト IgG1 コントロール抗体群の 13 \sim 19%に比較して、アテムツズマブ群で 44 \sim 68%）。次に、サブセットの細胞生存率を検討したところ、CD52 発現量が高い T 及び B リンパ球サブセットにおいて、アテムツズマブ群では、ヒト IgG1 コントロール抗体群と比較して生存率が減少していた。一方、CD52 発現量が低いナチュラルキラー (NK) 細胞において、アテムツズマブ群の生存率は、ヒト IgG1 コントロール抗体群と比較して有意に高かった。これらの結果から、NK 細胞は T 及び B リンパ球よりもアテムツズマブの細胞傷害作用に対する感受性が比較的強く、残存するリンパ球の大半が NK 細胞であることが示された。また、骨髄性細胞集団では、ヒト IgG1 コントロール抗体群及びアテムツズマブ群の間で生存率に差が認められなかったことから、アテムツズマブは単球、樹状細胞、好塩基球及びリンパ球由来形質細胞様樹状細胞 (pDC) に対しては明らかな CDC 作用を示さないことが示唆された。

VI. 薬効薬理に関する項目

3) 免疫細胞減少作用：細胞傷害作用 (*in vivo*) *5)

① アレムツズマブを huCD52 トランスジェニックマウスに単回静脈内投与したときの免疫細胞減少作用

雌雄ヒト huCD52 トランスジェニックマウス（雌雄各 4 例/1 群）にアレムツズマブ 0.1、0.5 及び 1mg/kg を単回静脈内投与したときの T 及び B 細胞減少作用を検討した結果、循環血中 T 細胞、ヘルパー T 細胞、細胞傷害性 T 細胞及び B 細胞が急速かつ持続的に減少した。全用量で T 及び B 細胞の全てのサブタイプに対する減少作用が投与後 24 時間で認められ、投与後 48～72 時間においても作用は持続した。最高用量（1mg/kg）では、血液中の標的細胞が最大かつ持続的に減少し、投与後 24 時間では、循環血中 T 及び B 細胞が投与前値の細胞数のそれぞれ 1.4%及び 5.2%に減少した。1mg/kg 投与後 4 日（96 時間）の T 及び B 細胞はそれぞれ投与前値の 8.4%及び 26.5%であり、減少が持続していた。低用量（0.1 及び 0.5mg/kg）においても、顕著な減少作用が認められた。0.1 及び 0.5mg/kg の投与後 24 時間の循環血中 T 細胞は、それぞれ投与前値の細胞数の 18.2%及び 11.2%に減少し、B 細胞はそれぞれの投与前値の細胞数の 40.5%及び 42.6%に減少し、低用量では T 細胞より B 細胞に対し作用が軽度であった。



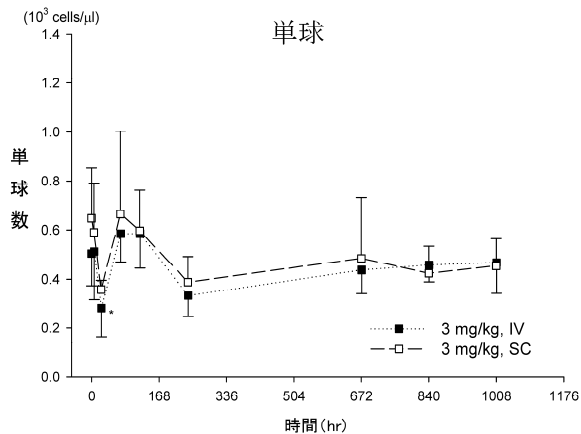
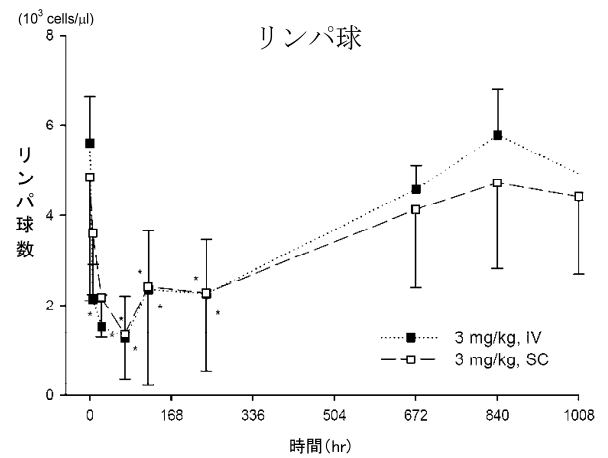
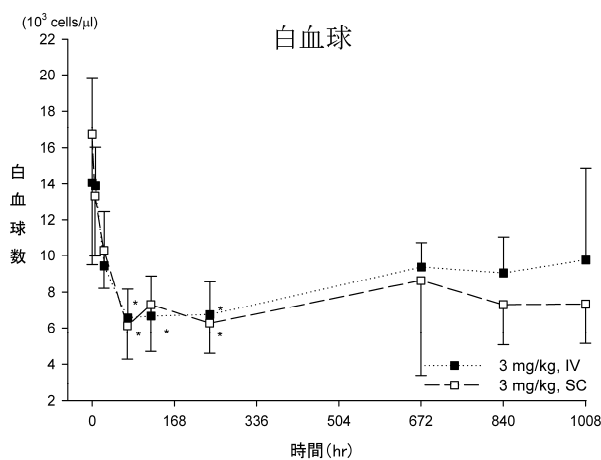
VEHICLE：溶媒（0.9%NaCl）、0.1、0.5又は1mg/kgのアレムツズマブを動物に投与した時間=0時間。
値は平均値±SDを示す。投与前値はt=0とする。IV=静脈内。

アレムツズマブを huCD52 トランスジェニックマウスに単回静脈内投与したときのリンパ球に対する作用

VI. 薬効薬理に関する項目

②アテムツズマブをカニクイザルに単回静脈内及び皮下投与したときの免疫細胞減少作用

雌雄カニクイザル（雌雄各 3 例/1 群）にアテムツズマブ 0.3 又は 3mg/kg を単回静脈内又は皮下投与したときの薬理作用（末梢血中の標的細胞の減少）を検討した。0.3mg/kg 群では、静脈内及び皮下投与後に評価したいずれの時点においても白血球、リンパ球及び単球の有意な減少が認められなかった。3mg/kg 群では、静脈内及び皮下投与によりリンパ球及び白血球が減少した。リンパ球減少は、アテムツズマブ 3mg/kg 静脈内及び皮下投与後 72 時間に、それぞれ投与前値の 24.3%及び 28.2%の最小値に達した。いずれの投与経路でも、リンパ球及び白血球は投与後 28 日（672 時間）に投与前値まで回復した。単球は、静脈内持続投与後 24 時間のみ有意な減少を示した。



* $p < 0.05$ 、投与前値と比較。投与前値は $t=0$ とした。値は平均値 \pm SD。IV=静脈内、SC=皮下。

アテムツズマブ 3mg/kg をカニクイザルに単回静脈内又は皮下投与したときの白血球、リンパ球及び単球に及ぼす影響

VI. 薬効薬理に関する項目

4) 抗腫瘍作用：腫瘍異種移植マウスモデルでのアレムツズマブの抗腫瘍効果及びNK細胞及び好中球の関与 (*in vivo*)^{3, *6)}

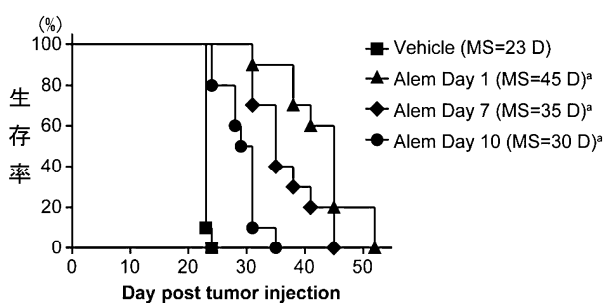
① 播種腫瘍モデル

最適濃度に調製した腫瘍細胞を SCID マウス (1群10例) に静脈内投与して、播種腫瘍モデルを作成し、腫瘍移植後1~21日目からアレムツズマブ10mg/kg を週2回腹腔内に投与して、抗腫瘍効果を検討した。用いた腫瘍細胞 (細胞あたりの CD52分子数) は、ヒト Non-Hodgkin Burkitt リンパ腫細胞株である B104 (358000/細胞)、Raji (458000/細胞) 及び Ramos (陰性/低発現と高発現の両方を含み、高発現では366000/細胞)、ヒト多発性リンパ骨髄腫細胞株 IM-9 (7000/細胞) であった。

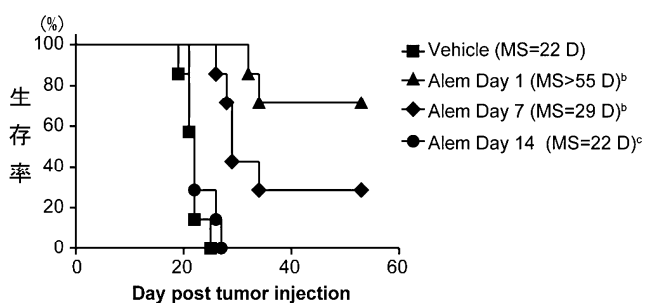
高密度に CD52を発現する B104及び Raji 細胞を移植したマウスにおいて、アレムツズマブによる生存延長効果が認められ、その効果は腫瘍増殖が進んでいない移植1日目からの投与でもっとも高かった。Ramos、IM-9細胞を移植したマウスでは効果が認められなかった。

IM-9 細胞で効果が認められなかった理由としては CD52発現量が少ないこと、Ramos 細胞で効果が認められなかった理由としては CD52陰性細胞集団が増殖した可能性が考えられた。

A. B104



B. Raji



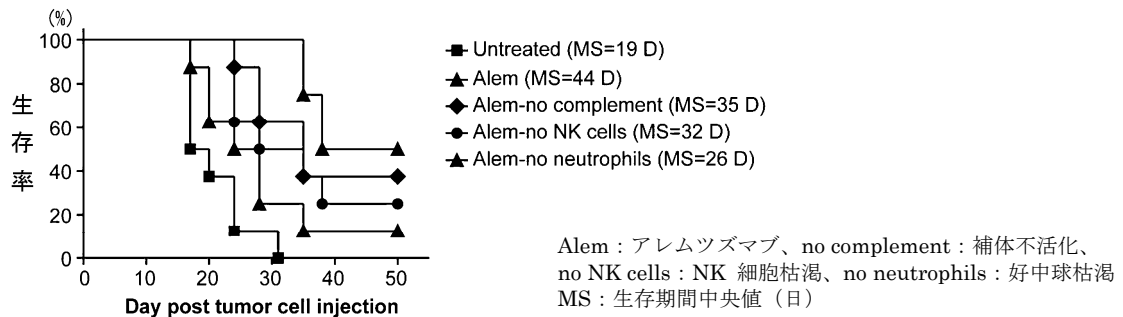
Alem : アレムツズマブ、a) $p < 0.0001$, b) $p = 0.0002$, c) $p > 0.2$ vs 溶媒対照群、MS : 生存期間中央値 (日)

B104及びRaji 細胞播種腫瘍マウスモデルでのアレムツズマブの生存延長効果

② 皮下腫瘍モデル

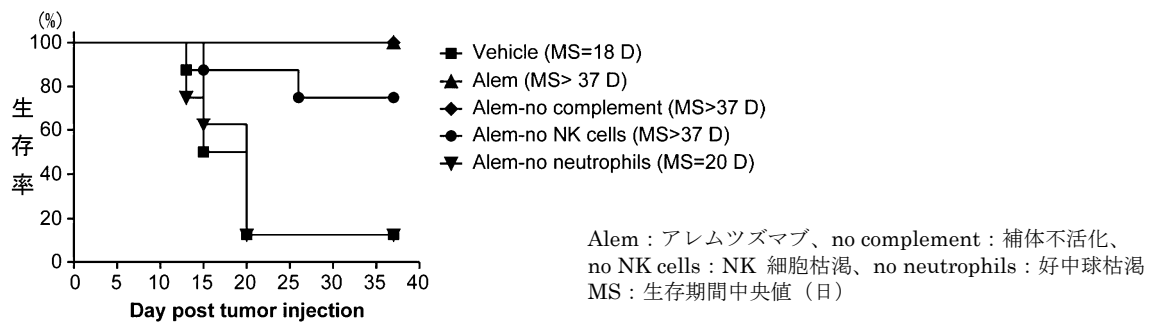
腫瘍細胞を SCID マウス (1群10例) の側腹部皮下に注射して、皮下腫瘍モデルを作成し、腫瘍移植後1~14日目からアレムツズマブ10mg/kg を週2回腹腔内に投与して、抗腫瘍効果を検討した。腫瘍細胞は、B104、Raji、CHO細胞にヒト CD52 をコードしたプラスミドを導入した CHO-CD52 細胞 (CD52 発現量は 840000 分子/細胞) を用いた。さらにアレムツズマブの抗腫瘍作用における免疫系の関与を検討するため、皮下腫瘍モデルで各免疫系を不活化 (補体の不活化、NK 細胞/好中球/マクロファージの枯渇) した。また、好中球の関与を検討するため、別の試験として G-CSF 20 μ g/マウスを腫瘍移植4日目から週2回腹腔内投与し、好中球を増加させた (循環好中球数は 50%増加)。

VI. 薬効薬理に関する項目



アレムツズマブを B104 細胞皮下移植マウスモデルに投与したときの生存率

B104 細胞皮下移植モデルにおいて、アレムツズマブは生存を延長させ、明らかな抗腫瘍効果を示した。補体の不活化、NK 細胞の枯渇によりアレムツズマブの抗腫瘍活性は低下したが、消失はしなかった（50%生存に対し、それぞれ 38%と 25%生存）。一方、好中球の枯渇はアレムツズマブの抗腫瘍効果を大きく低下させた。

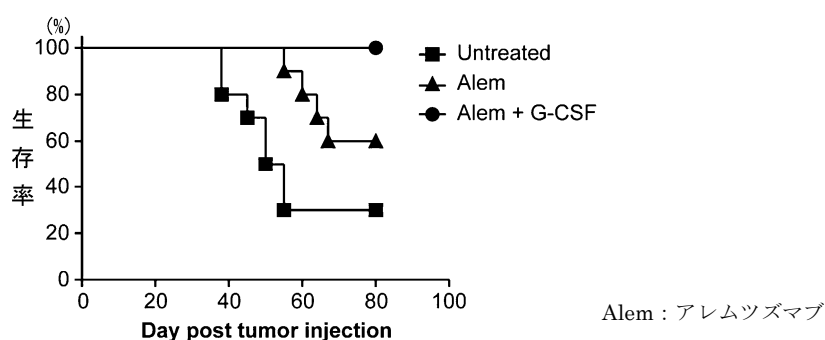


アレムツズマブを CHO-CD52細胞皮下移植マウスモデルに投与したときの生存率

CHO-CD52 細胞皮下移植モデルでは、補体の不活性化はアレムツズマブの抗腫瘍効果に影響がなかった。NK 細胞の枯渇はアレムツズマブの抗腫瘍活性を低下させたが、有意な抗腫瘍効果が認められた（100%生存率に対し 75%）。一方、好中球の枯渇によりアレムツズマブの抗腫瘍効果は消失した。このモデルではマクロファージを枯渇させてもアレムツズマブの作用は減弱しなかった。

これらの結果から、アレムツズマブの抗腫瘍作用には CDC と ADCC の両方が関与しているが、その関与は ADCC がより強く、また、その ADCC 作用には好中球が重要な役割を持っていることが示唆された。

VI. 薬効薬理に関する項目



アレムツズマブを Raji 細胞皮下移植マウスモデルに投与したときの生存率

さらに、Raji 細胞移植モデルにおいて、移植 80 日目にアレムツズマブ単独では 60%の生存率であったが、G-CSF を投与し循環好中球数が増加したマウスでは 100%の生存率であった。この試験においても、アレムツズマブの抗腫瘍作用に好中球がエフェクター細胞として関与していることが示唆された。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

患者を対象とした反復投与試験

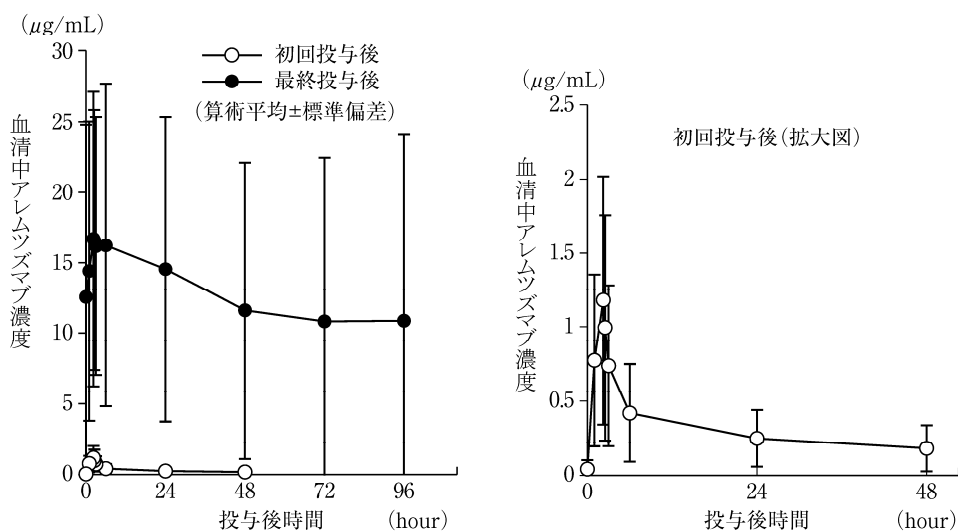
1) 日本人慢性リンパ性白血病患者における薬物動態 (CAMCLL07709 試験) *1)

日本人慢性リンパ性白血病患者にアレムツズマブ 3mg を開始用量として 30mg まで増量した後、週 3 回隔日で 30mg を 12 週間反復静脈内投与した時の、30mg を初回及び最終投与後の血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。アレムツズマブ 30mg を初回投与時と最終投与時を比較すると C_{max} 、 AUC_{0-56h} 及び $t_{1/2z}$ の増加、並びに CL 及び V_{ss} の減少が認められた。

アレムツズマブの薬物動態パラメータ

投与時期	n	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (h)	AUC_{0-56h} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	CL (mL/h/kg)	V_{ss} (L/kg)	$t_{1/2z}$ (h)
初回	6	$1.2 \pm 0.8^*$	$2.23 \pm 0.07^*$	14.4 ± 10.7	35.47 ± 37.70	$1.241 \pm 0.677^*$	$33.13 \pm 24.06^*$
最終	4	17.8 ± 10.6	3.40 ± 1.74	773 ± 592	0.93 ± 0.41	0.155 ± 0.043	185.2 ± 141.4

平均値±標準偏差、*:n=5



アレムツズマブ 30mg を初回投与及び最終投与後の血清中濃度-時間プロット

VII. 薬物動態に関する項目

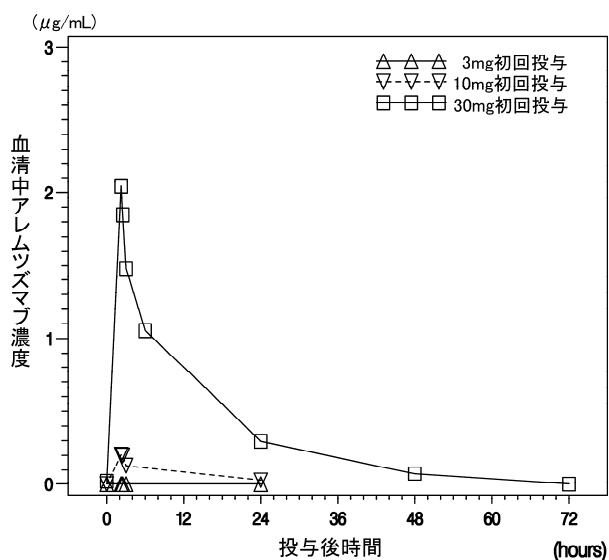
2) 海外慢性リンパ性白血病患者における薬物動態 (CAM213 試験) *3)

外国人慢性リンパ性白血病患者にマブキャンパス 3mg を開始用量として 30mg まで増量した後、週 3 回隔日で 30mg を 12 週間反復静脈内投与したときの 30mg の初回及び最終投与後の血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。初回投与後の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、用量に比例して増加した。

アレムツズマブの薬物動態パラメータ

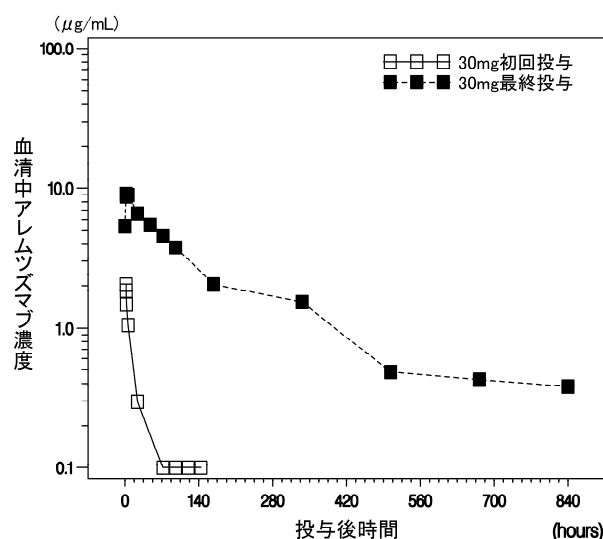
投与量 (mg)	投与時期	n	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (h)	AUC_{0-24h} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	AUC_{0-56h} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	CL (mL/h/kg)	V_{ss} (L/kg)	$t_{1/2z}$ (h)
10	初回	8	0.8 ± 0.2	4.97 ± 6.85	$6.58 \pm 4.31^{*1}$	—	—	—	—
30	初回	22	2.7 ± 1.9	2.61 ± 0.43	$24.4 \pm 23.5^{*2}$	$58.5 \pm 49.3^{*3}$	$17.39 \pm 18.12^{*3}$	$0.111 \pm 0.041^{*3}$	$10.65 \pm 10.05^{*3}$
	最終	21	10.2 ± 5.8	4.71 ± 10.40	—	404 ± 326	2.00 ± 1.63	$0.185 \pm 0.084^{*4}$	$147.5 \pm 82.5^{*4}$

平均値±標準偏差、*1:n=7、*2:n=17、*3:n=8、*4:n=16、—=該当せず



定量下限 = $0.5 \mu\text{g/mL}$

アレムツズマブ 3、10 及び 30mg を初回投与後の平均血清中濃度—時間プロット



定量下限 = $0.5 \mu\text{g/mL}$. 定量限界未満値は $0.1 \mu\text{g/mL}$ と表示

アレムツズマブ 30mg を初回及び最終投与後の平均血清中濃度—時間プロット

VII. 薬物動態に関する項目

3) 造血器悪性腫瘍患者における薬物動態 (HE0402 試験) *19)

同種造血幹細胞移植を施行予定の造血器悪性腫瘍患者を対象とした国内第 I/II 相試験において、11 例にアレムツズマブを 0.16mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、移植前 8 日から移植前 3 日までの 6 日間、4 時間かけて点滴静注した時の最終投与後の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

アレムツズマブの薬物動態パラメータ (n=11)

	平均値	標準偏差	最小値	最大値
投与量*1 (mg)	52.0	9.11	40.2	66.0
C _{peak} *2 (ng/mL)	8210	2650	5540	15600
AUC _∞ (ng·day/mL)	94500	36500	59000	184000
t _{1/2} (day)	10.3	1.64	6.58	12.6
CL (mL/day)	599	170	271	862
V _z (mL)	8770	2470	4620	12000

*1: 6 日間投与の積算投与量、*2: 最終投与回の点滴静注終了時点での最高血清中濃度

4) 再生不良性貧血患者における薬物動態 (HE0403 試験) *19)

同種造血幹細胞移植を施行予定の後天性再生不良性貧血患者を対象とした国内第 I/II 相試験において、12 例にマブキャンパスを 0.16mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、移植前 10 日から移植前 5 日までの 6 日間、4 時間かけて点滴静注した時の最終投与後の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

アレムツズマブの薬物動態パラメータ (n=12)

	平均値	標準偏差	最小値	最大値
投与量*1 (mg)	50.5	7.43	41.4	64.2
C _{peak} *2 (ng/mL)	10900	1470	8700	13300
AUC _∞ (ng·day/mL)	114000	25600	69800	148000
t _{1/2} (day)	10.2	1.64	7.40	12.9
CL (mL/day)	465	117	264	602
V _z (mL)	6640	1330	4900	8540

*1: 6 日間投与の積算投与量、*2: 最終投与回の点滴静注終了時点での最高血清中濃度

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

アレムツズマブの薬物動態は、ミカエリス・メンテン型の消失過程を有する 2-コンパートメントモデルに適合した。

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度 1) 日本人慢性リンパ性白血病患者における薬物動態 (CAMCLL07709 試験)」の項参照。

(5) 分布容積

「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度 1) 日本人慢性リンパ性白血病患者における薬物動態 (CAMCLL07709 試験)」の項参照。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

慢性リンパ性白血病 (CLL) 被験者におけるアレムツズマブの母集団解析を行った。67 例の被験者から得られた 1565 点の血清中濃度データを用い、NONMEM (ver.V) により PK モデルを構築した。

(2) パラメータ変動要因

母集団薬物動態解析の結果、アレムツズマブは、白血球数に依存する V_{\max} モデルによる非線形の消失を示した。すなわち、アレムツズマブは、白血球のサブクラスであるリンパ球上に存在する CD52 を標的としているために、白血球数の減少とともに標的介在性クリアランスが低下する時間依存性の動態を示した。

4. 吸収

該当しない

VII. 薬物動態に関する項目

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：マウス>*7)

雄野生型マウスと交配させた妊娠 6 又は 11 日の雌 huCD52 トランスジェニックマウスにアレムツズマブ 3 及び 10mg/kg を 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与し、胎児組織内アレムツズマブ濃度を検討した。3mg/kg 投与群と比較して 10mg/kg 投与群の母動物由来胎児でアレムツズマブ濃度が高値を示した。また、妊娠 6～10 日群と比較して妊娠 11～15 日群の母動物由来胎児でアレムツズマブ濃度が高値を示した。妊娠 11～15 日群において、3 及び 10mg/kg 投与群の母動物由来胎児からそれぞれ累積投与量の 8.89%及び 8.93%に相当するアレムツズマブが認められ、アレムツズマブの胎児への移行率は 3mg/kg 投与群と 10mg/kg 投与群との間で同程度であった。この結果から、アレムツズマブは胎盤を通過することが示唆された。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：マウス>*8)

授乳期の雌 huCD52 トランスジェニックマウスにアレムツズマブ 10mg/kg を授乳開始 8 日目から 1 日 1 回 5 日間連日静脈内投与し、乳汁中及び血清中アレムツズマブ濃度を検討した。乳汁中及び血清中アレムツズマブ濃度の平均値はそれぞれ約 9 及び約 44µg/mL であった。この結果から、アレムツズマブが乳汁中に移行することが示唆された。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考：マウス>4,*9)

CHO-10/D4 担癌ヌードマウスに ³⁵S 標識アレムツズマブ 0.01mg を単回静脈内投与したときの組織内放射能濃度を測定した。投与後 7 時間の組織内放射能濃度では、脾臓及び肝臓が高く、次いで血液が高かった。これらの組織は投与後 7 時間で最高濃度を示し、48 時間後には脾臓及び肝臓では最高濃度の 42%以下に、血液では 54%以下に減少した。一方、腫瘍中放射能濃度は投与後時間の経過と共に上昇し、48 時間後には 7 時間後の 3.6 倍になった。投与後 48 時間では、腫瘍中濃度が最も高かった。この結果は、アレムツズマブと腫瘍組織における標的分子との特異的な結合親和性を示唆するものと考えられる。

VII. 薬物動態に関する項目

CHO-10/D4 担癌ヌードマウスに ^{35}S 標識アレムツズマブ 0.01mg を
静脈内投与したときの組織内放射能濃度

組織	組織内放射能濃度 (投与量%/g)		
	7時間	24時間	48時間
血液	12.1	4.1	6.5
脾臓	32.8	18.1	6.2
肝臓	20.2	13.6	8.5
肺	7.5	5.5	5.3
腎臓	6.7	5.6	6.0
胃	4.2	6.1	5.8
小腸	6.6	7.8	6.7
骨	5.1	3.3	1.7
腫瘍	5.8	8.8	20.7

注) 値は平均値 (n=4) を示す。

血液、骨及び腫瘍を除いた組織中濃度は毛細管血液除外の補正を行った。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考>

アレムツズマブはたん白質であり、ペプチド加水分解を通して代謝的に分解されると予想される。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

該当しない

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当しない

7. 排泄

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

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]

(解説)

- 1.1 抗悪性腫瘍剤に共通する注意として記載した。

本剤の国内における使用経験は限られており、投与中に予期しない副作用が発現する可能性がある。治療中は十分な観察と速やかな対処ができるよう専門の医療施設及び医師の管理下で投与を行うこと。

また、本剤の治療開始に先立ち、患者またはその家族に本剤投与のリスクとベネフィットを十分に説明し、同意を得た上で投与を開始すること。

- 1.2 本剤投与により、低血圧、悪寒、発熱、呼吸困難、発疹、気管支痙攣等の infusion reaction が高頻度で認められていることから設定した。国内第 I 相臨床試験及び海外第 II 相臨床試験では、infusion reaction による死亡例の報告はないが、海外市販後で、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）が報告された。

重度の infusion reaction が発現した場合には直ちに本剤の投与を中止すること。

なお、infusion reaction を軽減するために、本剤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。更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。（<用法及び用量に関連する使用上の注意>参照）

- 1.3 本剤による治療中は免疫機能が低下し、細菌、ウイルス、真菌、寄生虫による感染症のリスクが高くなる。国内第 I 相臨床試験では感染症による死亡例の報告はないが、海外第 II 相臨床試験及び海外市販後で、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ことから設定した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

2. 禁忌内容とその理由

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
- 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]

（解説）

2.1 医薬品全般に対する一般的な注意事項として設定した。

本剤の成分又はマウスタンパク質由来製品に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により、さらに重篤な過敏症を発現するおそれがある。本剤の投与に際しては問診等を行い、本剤の成分又はマウスタンパク質由来製品に対して過敏症の既往歴のある場合には、本剤を投与しないこと。

2.2 本剤の投与により免疫機能が低下することから、重篤な感染症を合併している患者では感染症がさらに悪化し、死亡に至るおそれがあるため、重篤な感染症を合併している患者には本剤を投与しないこと。

2.3 動物実験において受胎能の低下及び胚・胎児毒性が認められており、また、妊娠動物に本剤を投与した試験で、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ことから、本剤は妊婦又は妊娠している可能性のある患者には投与しないこと。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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、本剤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すること。なお、血球減少は投与開始初期からあらわれることがある。 [9.1.4、11.1.1 参照]

8.2 本剤の投与により、重篤な感染症があらわれることがあるので、本剤投与に先立って、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すること。 [1.3、9.1.5、11.1.3 参照]

8.3 本剤の免疫抑制作用により、細菌、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る。本剤投与により、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ため、本剤投与に先立って肝炎ウイルス、結核、

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

ヒト免疫不全ウイルス等の感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。また、本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意すること。[1.3、9.1.5-9.1.7、11.1.3、11.1.9 参照]

- 8.4 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ること。
- 8.5 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、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すること。[11.1.5 参照]
- 8.6 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すること。[11.1.4 参照]

(解説)

- 8.1 本剤の投与により、血小板減少や好中球減少などの重篤な骨髄抑制が発現することがあることから、定期的に血液検査（全血算等）を行うなど、患者の状態をよく観察し、投与を行うこと。
- 8.2 本剤の免疫抑制作用により、免疫が低下し、重篤な感染症があらわれるリスクが高くなっていると考えられることから、本剤の投与にあたっては感染に対する予防対策を講じ、定期的にサイトメガロウイルス検査を行い、患者の状態を十分に観察し、異常がみられた場合には適切な処置を行うこと。

<参考>国内第 I 相臨床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/ μL 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。

<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

(HE0402 試験)

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。

- (1) 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。
- (2) 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。
- (3) 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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 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 600~1,000 mg/day 経口あるいは 250~750 mg/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 200~400 mg/day を経口投与することとした。

(5) 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。

1) 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 600 mg の 3 分割投与、フルコナゾール 1 日 200 mg を 1 回投与した。

2) 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。

3) 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 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*。

(*腎機能に応じたガンシクロビルの調整については HE403 試験のみに規定)

注) 各薬剤の使用にあたっては、各製品の添付文書を必ず確認すること。

8.3 再発又は難治性の慢性リンパ性白血病患者では、前治療に用いられる化学療法などのために免疫抑制状態となり、易感染状態になっていることが考えられ、本剤の免疫抑制作用により感染症の悪化、肝炎ウイルス、結核等の再活性化又はヒト免疫不全ウイルスの活性化などを引き起こすおそれがある。このため、これらの患者に本剤を投与する場合には、本剤投与前に適切な処置を行うこと。また、本剤投与中は、観察を十分に行い、異常がみられた場合には適切な処置を行うこと。

<参考>「B型肝炎治療ガイドライン（第 3.2 版）2020 年 7 月」（日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 編）

8.4 本剤の投与中に錯乱や傾眠（眠気）が発現することがあるため、自動車運転等の危険を伴う機械操作を行う際には十分な注意喚起をすること。

8.5 本剤の投与により、腫瘍崩壊症候群があらわれ、死亡に至った症例も報告されているため、尿酸値や電解質などの臨床検査を行うなど患者の状態をよく観察し、投与を行うこと。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すること。

8.6 海外での臨床試験や市販後において、アテムツズマブの投与と関連する甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、糸球体腎炎の症例が報告されている。

甲状腺機能異常については、副作用の早期発見、対処のため、本剤投与開始前及び投与中に検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。〔11.1.6 参照〕

9.1.2 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。〔11.1.6 参照〕

9.1.3 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。〔11.1.2 参照〕

9.1.4 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。〔8.1、11.1.1 参照〕

9.1.5 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。〔1.3、8.2、8.3、11.1.3 参照〕

9.1.6 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。〔1.3、8.3、11.1.3、11.1.9 参照〕

9.1.7 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。〔1.3、8.3、11.1.3 参照〕

(解説)

- 9.1.1 心機能に障害がある患者やその既往歴のある患者では本剤投与により心機能の悪化あるいは心障害があらわれるおそれがあることから設定した。
- 9.1.2 心毒性を有する薬剤による前治療歴のある患者では、本剤投与により心機能の悪化あるいは心障害があらわれるおそれがあることから設定した。
- 9.1.3 本剤投与中に一過性の低血圧があらわれることがあることから設定した。
- 9.1.4 本剤の投与により、血小板減少や好中球減少などの重篤な骨髄抑制が発現することがあることから設定した。
- 9.1.5 本剤の免疫抑制作用により、免疫が低下し、重篤な感染症があらわれるリスクが高くなっていると考えられることから設定した。
- 9.1.6 再発又は難治性の慢性リンパ性白血病患者では、前治療に用いられる化学療法などのために免疫抑制状態となり、易感染状態になっていることが考えられ、本剤の免疫抑制作用により感染症の悪化、肝炎ウイルス、結核等の再活性化又はヒト免疫不全ウイルスの活性化などを引き起こすおそれがあることから設定した。
- 9.1.7 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病態を悪化させるおそれがあるため設定した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 腎機能障害患者
設定されていない

(3) 肝機能障害患者
設定されていない

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する患者

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。

(解説)

9.4 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。また、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ため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対しては本剤を投与しないこと。また、妊娠する可能性のある婦人及びパートナーに対しては、本剤による治療中は妊娠を避け、有効な避妊法を使用するよう指導すること。

(5) 妊婦

9.5 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。 [2.3 参照]

(解説)

9.5 9.4 の解説参照

(6) 授乳婦

9.6 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。

(解説)

9.6 ヒトでの母乳中への移行については確認されていないが、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いるため、本剤の治療中及び本剤の最終投与後一定期間は授乳を避けるよう指導すること。なお、本剤がヒトの体内から消失するまでの期間は約 1 ヶ月必要と考えられる。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

9.7 低出生体重児、新生児、乳児、幼児、又は小児を対象とした臨床試験は実施しておらず、有効性及び安全性は確立していないことから設定した。

(8) 高齢者

9.8 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。

(解説)

9.8 慢性リンパ性白血病は一般的に高齢者に多くみられる疾患であり、こうした高齢者では一般に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すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン又は弱毒生ワクチン	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うこと。	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ない。
不活化ワクチン	ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。	
免疫抑制剤	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、適切な処置を行うこと。	過度の免疫抑制作用による感染症誘発の危険性がある。
降圧剤 [11.1.2 参照]	一過性の血圧下降があらわれることがある。	血圧下降を増強させるおそれがある

(解説)

1. 生ワクチン又は弱毒生ワクチン、不活化ワクチン

本剤治療中における生ワクチン又は不活化ワクチンによる予防接種の安全性及び免疫応答性については確認されていない。生ワクチンによる二次感染が否定できず、また B 細胞が枯渇している場合には、予防接種に対する免疫応答が障害される可能性が考えられるため、本剤治療中あるいは治療後の予防接種は、リスクとベネフィットを十分に考慮して行うこと。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

2. 免疫抑制剤

免疫抑制剤による治療中の患者は免疫機能が低下しており、これらの患者に本剤を投与すると過度の免疫抑制状態となることが考えられることから、感染症の誘発に留意すること。また、感染症に基づく症状が発現した場合には、適切な処置を行うこと。

3. 降圧剤

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** が高頻度(97.4%)に報告されている。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る。降圧剤の血圧下降を増強させるおそれがある。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 血球減少

顆粒球減少症（頻度不明）、無顆粒球症（頻度不明）、単球減少（0.7%）、汎血球減少（3.3%）、好中球減少（13.2%）、白血球減少（1.3%）、血小板減少（7.2%）、貧血（6.6%）、骨髓機能不全（1.3%）があらわれることがあり、重篤な血球減少も報告されている。[7.6、8.1、9.1.4 参照]

11.1.2 Infusion reaction (97.4%)

低血圧、悪寒、発熱、呼吸困難、発疹、気管支痙攣等の **infusion reaction** があらわれることがある。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る。**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すること。[1.2、7.1、9.1.3、10.2 参照]

11.1.3 感染症（53.3%）

細菌、真菌、ウイルス又は原虫による感染症が発現又は再活性化することがある。重篤な感染症が認められた場合、症状が回復するまで休薬すること。また、血球貪食症候群に至った症例も報告されている。[1.3、8.2、8.3、9.1.5-9.1.7 参照]

11.1.4 免疫障害

自己免疫性溶血性貧血（0.7%）、自己免疫性血小板減少症（頻度不明）、自己免疫性肝炎（頻度不明）、再生不良性貧血（頻度不明）、ギラン・バレー症候群（頻度不明）、慢性炎症性脱髄性多発神経炎（頻度不明）、輸血後移植片対宿主病（頻度不明）、甲状腺機能低下症（頻度不明）、甲状腺機能亢進症（頻度不明）、糸球体腎炎（頻度不明）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る。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、本剤の投与を中止すること。[8.6 参照]

11.1.5 腫瘍崩壊症候群（頻度不明）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

死亡に至った症例も報告されている。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すること。[8.5 参照]

11.1.6 心障害

うっ血性心不全（頻度不明）、心筋症（頻度不明）、駆出率低下（頻度不明）等の心障害があらわれることがある。[9.1.1、9.1.2 参照]

11.1.7 出血

頭蓋内出血（頻度不明）、胃腸出血（0.7%）、粘膜出血（0.7%）、舌出血（0.7%）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る。

11.1.8 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

死亡に至った症例も報告されているので、本剤投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察すること。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、適切な処置を行うこと。

11.1.9 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（頻度不明）

B型肝炎ウイルスの再活性化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。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うこと。[1.3、8.3、9.1.6 参照]

11.1.10 頭頸部動脈解離（頻度不明）

頸動脈、椎骨動脈等の頭頸部動脈解離があらわれることがあり、虚血性脳卒中に至った症例が報告されている。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うこと。

(解説)

- 11.1.1 本剤の投与により、これらの重篤な血球減少があらわれることがあるので、定期的に血液検査（全血算等）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休薬又は本剤の投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。
- 11.1.2 本剤の投与により、infusion reaction が高頻度に報告されている。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本剤の投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。
- 11.1.3 再発又は難治性の慢性リンパ性白血病患者では、前治療に用いられる化学療法などのために免疫抑制状態となり、易感染状態になっていることが考えられ、本剤の免疫抑制作用により重篤な感染症があらわれることがある。このため、本剤の投与にあたっては、患者の状態を十分観察し、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うこと。
- 11.1.4 本剤の投与により、これらの免疫障害があらわれ、死亡に至った症例も報告されているため、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うこと。
- 11.1.5 本剤の投与により、腫瘍崩壊症候群があらわれ、死亡に至った症例も報告されているため、尿酸値や電解質などの臨床検査を行うなど観察を十分に行うこと。また適度な水分補給を行い、尿流量を確保すること。必要に応じ電解質補液の投与やラスブリカーゼ等の予防投与を行うこと。異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、輸液投与や高尿酸血症治療剤の

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

投与を行うなど、適切な処置を行うこと。

- 11.1.6 本剤の投与により、これらの心障害があらわれることがあるので、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本剤の投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。
- 11.1.7 本剤の投与により、これらの重篤な出血があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、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本剤の投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。
- 11.1.8 進行性多巣性白質脳症（PML）は、免疫抑制状態にある患者において発症する日和見感染症の一種であり、慢性リンパ性白血病患者において本剤投与の有無にかかわらず注意が必要と考えられる事象であるが、本剤の投与により PML があらわれ、海外市販後では死亡に至った症例も報告されている。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、適切な処置を行うこと。
- 11.1.9 本剤の投与により、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、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うこと。本剤は直ちに投与を中止せず、対応を肝臓専門医と相談するのが望ましい。
- ＜参考＞「B 型肝炎治療ガイドライン（第 3.2 版）2020 年 7 月」（日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 編）
- 11.1.10 海外での市販後に、アテムツズマブの投与と関連する頸動脈、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る。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うこと。

＜参考＞重大な副作用の初期症状

重大な副作用	初期症状
顆粒球減少症、無顆粒球症、単球減少、汎血球減少、好中球減少、白血球減少、血小板減少、貧血、骨髄機能不全	発熱、悪寒、咽頭痛、倦怠感、感染、紫斑出血、点状出血、鼻出血、歯肉出血、顔面蒼白、貧血、疲労感、めまい、下痢、口内炎など
infusion reaction	血圧低下、悪寒、発熱、呼吸困難、発疹、気管支痙攣など
感染症	発熱、喉の痛み、咳、痰、胸痛、呼吸困難、排尿時痛、血尿、濃尿、頭痛、嘔吐、疲労感、発汗、頻呼吸、頻脈、発疹、筋肉痛、関節痛、痒み、紅斑・小水疱の出現など
自己免疫性溶血性貧血	発熱、赤～暗褐色の尿、動悸、息切れ、立ちくらみ、易疲労感、倦怠感、頭痛、頭重感、顔面蒼白など
自己免疫性血小板減少	点状出血、紫斑、歯肉出血、口腔粘膜出血、鼻出血、下血、血尿など
再生不良性貧血	体幹や四肢の出血斑、歯肉出血、鼻出血、発熱、咽頭痛、顔面蒼白などの貧血症状、倦怠感、疲労感、動悸、息切れ、めまい、頭痛、血尿など
ギラン・バレー症候群	四肢の筋力低下、異常感覚を含めた感覚障害、顔面神経麻痺、眼球運動麻痺、嚥下・構音障害などの脳神経障害など
慢性炎症性脱髄性多発神経炎	四肢の運動障害（手足の脱力、筋力低下）、感覚障害（手足のしびれ、痛み）、脳神経障害、自律神経障害など
輸血後移植片対宿主病	発熱、紅斑、下痢、肝障害、下血など

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

重大な副作用	初期症状
腫瘍崩壊症候群	脇腹の痛み、血尿、筋力低下、知覚異常、嘔気・嘔吐など
心障害	労作時疲労感、労作時息切れ、めまい、呼吸困難、動悸、胸部不快感、胸痛、浮腫、嘔気、食欲低下、意識消失など
頭蓋内出血	突然の激しい頭痛、嘔気、嘔吐、顔や手足の片側がしびれる、立位不能、もうろう傾向など
胃腸出血	上腹部痛、腹部膨満感、嘔吐、吐血、下血、黒色下痢便、血性便など
粘膜出血	吐血、鼻出血、歯肉出血、血性便など
進行性多巣性白質脳症（PML）	片麻痺・四肢麻痺、認知機能障害、意識障害、言語障害、視覚異常、感覚障害、嚥下障害、不随意運動、脳神経麻痺、頭痛、痙攣など
B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪	発熱、発疹、全身倦怠感、嘔気、嘔吐、下痢、食欲不振、褐色尿、腹痛、腹部不快感、痒痒感、白目や皮膚が黄色くなる、羽ばたき振戦、意識障害など
頭頸部動脈解離	運動麻痺、視力障害、言語障害、嚥下障害、激しい頭痛、意識障害など

(2) その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症	肺炎	尿路感染、気管支炎、上気道感染、膿瘍、鼻咽頭炎、感染	副鼻腔炎、咽頭炎	喉頭炎、鼻炎、気管支肺炎
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）			びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫	偽リンパ腫
血液及びリンパ系障害		発熱性好中球減少症	リンパ球減少症、紫斑、歯肉出血、播種性血管内凝固、リンパ節症	溶血性貧血
代謝及び栄養障害	食欲減退	低カルシウム血症、脱水、低アルブミン血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症	口渇、高血糖	糖尿病
精神障害		不安、うつ病、傾眠、不眠症	錯乱状態、人格変化	離人症、思考異常、勃起不全、神経過敏
神経系障害	頭痛	浮動性めまい、振戦、錯感覚、感覚鈍麻	歩行障害、末梢性ニューロパチー	運動過多、味覚消失、ジストニー、知覚過敏、味覚異常
眼障害			眼部腫脹、眼内炎	結膜炎
心臓障害		頻脈、徐脈、動悸、洞性徐脈	心房細動、上室性頻脈、上室性不整脈、上室性期外収縮	洞性頻脈、狭心症
血管障害	低血圧	高血圧、潮紅		血管痙攣、末梢性虚血、起立性低血圧、ほてり

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		喀血、咳嗽、喘鳴、鼻出血、鼻漏、口腔咽頭不快感、上気道の炎症	咽喉絞扼感、胸水、呼吸音異常、しゃっくり、上気道性喘鳴	呼吸障害、発声障害
胃腸障害	嘔吐、悪心、下痢、口内炎	腹痛、消化不良、便秘、口内乾燥、胃炎、腹部不快感	口腔内潰瘍形成、舌潰瘍、歯肉炎、腹部膨満	おくび、イレウス、口腔内不快感
肝胆道系障害		肝機能異常		
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、蕁麻疹、発疹	多汗症、寝汗、紅斑	皮膚障害、紅斑性皮疹、皮下出血、そう痒性皮疹	水疱性皮膚炎、斑状丘疹状皮疹、アレルギー性皮膚炎、皮膚炎、斑状皮疹
筋骨格系及び結合組織障害		筋肉痛、背部痛、四肢痛、関節痛	筋緊張、骨痛、筋痙縮	筋骨格痛、筋骨格系胸痛
腎及び尿路障害		血尿、尿量減少、腎機能障害	尿失禁	多尿、排尿困難
一般・全身障害及び投与部位の状態	悪寒、発熱、疲労、倦怠感	胸痛、インフルエンザ様疾患、無力症、疼痛、末梢性浮腫、胸部不快感、冷感、熱感、浮腫	急性肺水腫、注射部位血腫、体温上昇、注射部位紅斑	口腔浮腫、注入部位反応、注入部位皮膚炎、注入部位疼痛、粘膜の炎症、粘膜潰瘍、限局性浮腫、注射部位浮腫
臨床検査	体重減少、サイトメガロウイルス検査陽性、LDH増加	体重増加、総蛋白減少、AST (GOT) 増加、ALP 増加、血中ビリルビン増加、ALT(GPT) 増加、血中アルブミン減少	ハプトグロビン減少、肝機能検査異常	血液学的検査異常、心電図異常
その他		回転性めまい、高ビリルビン血症	耳鳴	難聴

(解説)

副作用の発現頻度は再発又は難治性の慢性リンパ性白血病に対する国内臨床試験と海外臨床試験及び同種造血幹細胞移植の前治療に対する国内臨床試験（HE0402 試験、HE0403 試験）における副作用集計に基づき算出した。なお、海外において他の臨床試験又は市販後に認められたものは頻度不明とした。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 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。

14.1.2 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。

14.1.3 本剤は振とうしないこと。

14.1.4 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。

14.1.5 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。

14.1.6 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。

14.2 薬剤投与時の注意

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。

(解説)

14.1 本剤の調製前及び調製時の注意を記載した。

14.2 本剤は他の注射剤との配合変化試験を実施していないため、点滴ラインには他の注射剤を混合しないよう注意すること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床試験に基づく情報

〈再発又は難治性の慢性リンパ性白血病〉

初発の慢性リンパ性白血病患者を対象とした海外第3相試験において、本薬群 133 例中 11 例（8.3%）で本剤に対する結合抗体が検出され、そのうち 2 例で中和抗体の発現が認められた。

〈同種造血幹細胞移植の前治療〉

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 1/2 相試験において、血清中に抗アレムツズマブ抗体は検出されなかった。

(解説)

15.1

〈再発又は難治性の慢性リンパ性白血病〉

国内第 I 相臨床試験及び海外第 II 相臨床試験では認められなかったが、初発の慢性リンパ性白血病患者（承認外効能・効果）を対象とした海外第 III 相臨床試験^{2,*4)}において、本剤が投与された 133 例中 11 例で本剤に対する結合抗体が検出され、そのうち 2 例で中和抗体の発現が認められた。

〈同種造血幹細胞移植の前治療〉

同種造血幹細胞移植を施行予定の造血器悪性腫瘍患者にアレムツズマブ 0.20 mg/kg/日（3 名）又は 0.16 mg/kg/日（11 名）を 6 日間にわたり 1 日 1 回 4 時間かけて点滴静注したとき、1 回目の点滴静注開始直前及び最終投与回の点滴静注終了後 10、38 及び 73 日目の血清中には抗アレムツズマブ抗体は検出されなかった。^{*19)}

後天性再生不良性貧血患者にアレムツズマブ 0.20 mg/kg/日（3 名）又は 0.16 mg/kg/日（12 名）を 6 日間にわたり 1 日 1 回 4 時間かけて点滴静注したとき、1 回目の点滴静注開始前及び最終投与回の点滴静注終了後 12、40 及び 75 日目の血清中には抗アレムツズマブ抗体は検出されなかった。^{*19)}

注) 本剤の承認されている用法及び用量：

〈同種造血幹細胞移植の前治療〉

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。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験^{*11)}

安全性薬理試験

評価対象となる組織	試験系	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別/動物数/群	特記すべき所見
心血管系及び呼吸系	カニクイザル	静脈内 (単回) 40分間持続	0, 3, 10, 30	全13例 0mg/kg : 雌2/雄1 3mg/kg : 雌2/雄0 10, 30mg/kg : 雌2/雄2	ペントバルビタールナトリウム麻酔下で試験を実施した。3mg/kg の用量において、心血管系及び呼吸系に重大な影響は認められなかった。高用量 (10及び30mg/kg) における特徴として、軽度の頻脈を伴う中等度の低血圧が投与中又は投与後短時間に発現し、最長で3.5時間持続した。30mg/kg を投与した雌1例において、1度回復した後に二次的な低血圧並びにそれに伴う頻脈及び過呼吸がみられ、投与6時間後に死亡した。アレムツズマブの作用を麻酔による作用と区別することは困難であり、この動物の死因を特定することはできなかった。
心血管系	カニクイザル	静脈内 (5回投与) 180分間持続	0, 3, 10, 30	全8例 3, 10mg/kg : 雌1/雄1 30mg/kg : 雌2/雄2	無麻酔カニクイザルで試験を実施した。いずれの用量においても心拍数、血圧又は ECG に明らかな又は生物学的に問題となる変化はみられず、投与に関連する不整脈は認められなかった。ECG すべてにおいて定性的に正常範囲内であったが、例外として1例について8日目 (アレムツズマブ30mg/kg の投与初日) に測定した ECG では、投与開始300分後に9回の心室性期外収縮がみられた。心室性期外収縮はカニクイザルにおける正常範囲内の変化であり、また、発現したのは1例の1間隔のみであったことから、アレムツズマブ投与に関連する可能性は低いと考えられた。

ECG=心電図

(3) その他の薬理試験

副次的薬理試験^{*10)}

huCD52 トランスジェニックマウス (雌雄各 5 例/群) にアレムツズマブ 0.5 又は 3mg/kg を単回静脈内又は皮下投与したときのサイトカイン放出を検討した。huCD52 トランスジェニックマウスにおいて、アレムツズマブ投与では、溶媒投与マウスと比較してより多くの血清 IL-6、IL-10、MCP-1 又は TNF- α を一時的に放出させた。サイトカインレベルのピークは、概して投与後 1~4 時間に認められ、サイトカイン上昇は、両用量群でいずれの投与経路でも投与後 24~48 時間までに回復した。また、両用量群でいずれの投与経路でも、有意な T 及び B 細胞減少がアレムツズマブ投与後 48 時間に認められた。

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験*¹²⁾

単回投与毒性試験

動物種/系統	投与方法 (溶媒/ 投与形態)	投与量 (mg/kg)	性別及び 動物数/群	最大 非致死量 (mg/kg)	概略の 致死量 (mg/kg)	特記すべき所見
カニクイザル	40分間 持続注入 (生理食塩液)	0.1, 3 1, 3	雄1 雄1	3	該当なし	アレムツズマブ1及び3mg/kg を単回静脈内投与後に、投与に関連したリンパ球数の減少がみられたが、一般状態には変化はなかった。 投与による肉眼的及び病理組織学的変化は観察されなかった。
カニクイザル	麻酔下 40分間 持続注入 (生理食塩液)	0 3 10 30	雄1、雌2 雌2 雄2、雌2 雄2、雌2	10	30	麻酔下のカニクイザルにおいてアレムツズマブ3、10又は30 mg/kg の静脈内投与によりリンパ球数が減少した。 10及び30mg/kg の投与で血液生化学的变化がみられた。3 mg/kg では心血管系及び呼吸系に影響を示さなかった。高用量（10 及び30 mg/kg）の投与中又は投与直後から軽度の頻脈を伴う中等度の低血圧が発現し、3.5時間まで持続した。 30mg/kg を投与した雌1例で頻脈及び過呼吸を伴う重度の低血圧が再度発現し、投与後6時間に心血管虚脱に続く呼吸停止により死亡した。 動物への投与は麻酔下で実施したため、アレムツズマブの作用と麻酔の影響を鑑別することは困難であった。
カニクイザル	皮下投与 (生理食塩液)	1 2 3 3	雄1 雄1 雄1 雄1	3	該当なし	アレムツズマブ1、2及び3mg/kg の単回皮下投与では、一般状態に変化はなく、注射部位にも異常は認められなかった。 アレムツズマブ投与後53～129日に肉眼的及び病理組織学的変化はみられなかった。重度のリンパ球減少が全例でみられ、投与後約3～6週間まで持続した。

(2) 反復投与毒性試験*¹³⁾

1) カニクイザル 14日間又は30日間反復静脈内及び皮下投与毒性試験

麻酔下のカニクイザル*にアレムツズマブを1、1.5、2及び3mg/kg/日の用量で漸増しつつ、14日間又は30日間連日静脈内又は皮下投与したところ、いずれの投与経路とも全ての用量群でリンパ球減少による重度の白血球減少が認められた。好中球数の絶対値の減少が30日間静脈内及び皮下投与群で認められ、投与前値と比較して3～10%まで減少した。最低値は21日目から25日目にかけて観察された。14日間静脈内投与群でも好中球数の絶対値の低下（試験14日に投与前値の18～54%まで減少）が認められた。リンパ球及び好中球減少は、投与経路又は投与期間に関わらず投与期間終了後に回復が認められた。病理組織学的検査ではリンパ網内系組織でアレムツズマブの投与に関連する変化が認められ、その他は骨髄を含め投与に関連する変化は認められなかった。

※静脈内投与群：雌雄各1例/群、皮下投与群：雌2例/群

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

2) カニクイザル 5 日間反復静脈内投与毒性試験

覚醒下のカニクイザル*にアテムツズマブ 3、10 及び 30mg/kg/日を 180 分間持続注入で 5 日間連日静脈内投与したところ、心血管系及び呼吸系の変化は認められなかった。その他の毒性評価項目においては、アテムツズマブの初回投与後に B 細胞及び T 細胞 (CD4+及び CD8+) の顕著な減少が認められ、その後の 4 日間の投与で減少の程度は亢進した。投与又は試料採取に用いた血管アクセスポートの周囲等に抗生物質耐性菌 (コアグラエゼ陽性ブドウ球菌) の感染が認められたため、30mg/kg/日群の 3 例を試験中に安楽死させ、3mg/kg/日群の 2 例を観察期間終了後に安楽死させた。また高用量 (30mg/kg/日) 群では、赤血球数、ヘマトクリット値及びヘモグロビン量の進行性かつ持続的な減少が認められた。本試験では顕著なリンパ球減少によると考えられる感染症が発現した。

※ 3及び10mg/kg/日群：雌雄各1例/群、30mg/kg/日群：雌雄各2例/群

(3) 遺伝毒性試験

アテムツズマブは、抗体医薬品であり、遺伝毒性についての懸念は低いことから、遺伝毒性試験は実施していない。

(4) がん原性試験

アテムツズマブは、がん原性試験に汎用されるげっ歯類の CD52 に対して交差反応性を示さないと考えられることから、がん原性試験は実施していない。

(5) 生殖発生毒性試験^{*14)}

1) 雄 huCD52 トランスジェニックマウスの受胎能に関する試験

雄 huCD52 トランスジェニックマウスの受胎能及び生殖行動に対するアテムツズマブの影響について、3 又は 10mg/kg/日の交配前 5 日間連日投与により検討した。3 及び 10mg/kg/日群では、精子形態学的検査において正常精子数が対照群と比較して有意に減少し (約 10%の減少)、頭部のみの精子と頭部のない精子の数 (10mg/kg/日群のみ) ならびに異常精子の比率が有意に増加した。しかし、雄マウスの精子運動能及び精子数、ならびに交配及び受胎能パラメータには、アテムツズマブ投与の影響は認められなかった。これらの結果に基づくと、精子の形態学的変化は交配及び受胎能に影響を及ぼさなかったと考えられることから、F0 世代雄動物及び雄性生殖能に関する無毒性量は 10mg/kg/日と決定された。アテムツズマブを 3 又は 10mg/kg/日の用量で雄 huCD52 トランスジェニックマウスに 5 日間投与しても、受胎能への影響は認められなかった。

2) 雌 huCD52 トランスジェニックマウスの受胎能に関する試験

雌 huCD52 トランスジェニックマウスの受胎能及び生殖行動に及ぼすアテムツズマブの影響を、3 又は 10mg/kg/日の用量を交配前 5 日間連日投与することより検討した。10mg/kg/日群では、溶媒対照群と比較して妊娠中の体重増加量が低下した。さらに、帝王切開時には、10mg/kg/日群で母体あたりの平均黄体数及び着床数の減少が認められた。このことから、アテムツズマブは、この用量で排卵及び受精卵の着床に影響を及ぼすことが示唆された。F0 世代雌動物における無毒性量及び雌生殖能に関する無毒性量は、それぞれ体重増加量の低下及び帝王切開時の所見に基づき 3mg/kg/日と決定された。

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

3) 妊娠 huCD52 トランスジェニックマウスの胚・胎児発生に関する試験

アレムツズマブ 3 又は 10mg/kg/日を妊娠 huCD52 トランスジェニックマウスの胎児器官形成期(妊娠 6~10 日又は妊娠 11~15 日) に投与したところ、明らかな母体毒性はみられず、胎児の外表面、軟組織又は骨格への肉眼的影響は認められなかった。しかしアレムツズマブ 10mg/kg/日を妊娠 11~15 日に投与した群では、全胚・胎児死亡又は吸収を示す母動物の数が増加し、これに伴い生存胎児を有する母動物の数も減少した。もし、これが胎児自体の反応によるものであれば、多数の母動物で胚・胎児の数が一部減少したと予想されるが、実際には全(又はほぼすべての)胚・胎児死亡の母動物は一部であったことから、胚・胎児死亡は胎児への直接の毒性によるものではない可能性が考えられた。本試験における胚・胎児死亡の特徴は早期吸収であったことから、この所見は妊娠 11 日の投与開始時に生じた可能性があり、投与によるサイトカイン放出の結果である可能性が考えられる。しかし、本試験では、この仮説を立証するための母動物のサイトカインの評価は行っていない。一方の生存胎児に関しては、薬物動態試験においてアレムツズマブを母動物の妊娠 6~10 日又は妊娠 11~15 日に投与すると、胎児からもアレムツズマブが検出されたが、本試験の一部として実施した胎児検査(外表面、内臓及び骨格検査)においては、アレムツズマブ曝露にも関わらず胎児への影響はなかった。母動物の無毒性量は 10mg/kg/日であり、発生に関する無毒性量は、妊娠 6~10 日の投与については 10mg/kg/日、妊娠 11~15 日の投与については 3mg/kg/日であった。

4) huCD52 トランスジェニックマウスの発生及び出生前/出生後の生殖毒性試験

huCD52 トランスジェニックマウスの授乳 8~12 日に母動物にアレムツズマブを投与したときの影響を、出生児の行動及び機能検査について検討したところ、アレムツズマブ 10mg/kg/日の投与による影響は認められなかった。出生児の免疫表現型の検討として、妊娠期間(妊娠 6~10 日又は妊娠 11~15 日)及び分娩後の授乳 8~12 日に母動物にアレムツズマブを投与したところ、評価したそれぞれの免疫学的発達期間において総リンパ球数及び亜集団に変化が認められた。妊娠 11~15 日に投与した 3 又は 10mg/kg/日群の F1 世代雄もしくは 3mg/kg/日群の F1 世代雌では B 細胞数の減少(絶対値及び相対値の低下)が認められ、これはアレムツズマブの薬理作用であるリンパ球減少と考えられる。哺乳期間中にアレムツズマブに曝露された出生児では、認知的、身体的又は性的発達への影響は認められなかったことから、出生児の発達に関する無毒性量は 10mg/kg/日であった。

5) huCD52 トランスジェニックマウスにおける F1 世代の出生前及び出生後の免疫毒性試験

分娩後 8~12 日(授乳期間中)にアレムツズマブ 10mg/kg/日を huCD52 トランスジェニックマウス母動物に投与し、授乳期にアレムツズマブに曝露された出生児の検査を実施し、げっ歯類の免疫系発生における感受性の高い期間での毒性を検討した。アレムツズマブを投与した F0 世代の雌又は F1 世代のマウスにおいて、生後 60~73 日に実施した免疫系機能検査を含めて、毒性変化は認められなかった。生後 55~59 日にキーホールリンペットヘモシアニン(KLH)を F1 世代マウスに投与して免疫したところ、その 5 日後(生後 60~64 日)における KLH 特異的 IgM 反応は、対照群に比べ、アレムツズマブ投与群の F1 世代雌マウスにおいて有意に低下した。F1 世代雄マウスでは対照群の 16 例中 2 例で、またアレムツズマブ投与群の 8 例中 5 例で IgM 反応が検出されなかった。非臨床薬理試験で、IgM 抗体反応に関与するリンパ球集団がアレムツズマブの影響により減少することが示されていることから、この所見はアレムツズマブの薬理作用に起因する可能性がある。しかしながら、KLH 特異的 IgM 反応が一部の動物において検出できなかったにも関わらず、免疫後 14 日(生後 67~73 日)における KLH 特異的 IgG は全例で検出された。さらに、KLH 特異的 IgG 反応の程度には、アレムツズマブの影響はないことが示唆された。

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

(6) 局所刺激性試験

アレムツズマブの独立した非臨床局所刺激性試験は実施していない。

アレムツズマブは静脈内持続投与を行うことから、注射部位に重篤な反応を誘発すると考えられる濃度の刺激物又は腐食性の成分は製剤設計上添加していない。

実施された非臨床毒性試験においては、アレムツズマブの注射／持続投与に関連する重篤な毒性所見は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

組織交差反応性試験^{*15)}

アレムツズマブとヒト細胞／組織との結合性及び交差反応性を検討する試験、また、ヒト組織と huCD52 トランスジェニックマウス組織との間の組織交差反応性を比較する試験を実施した。

組織交差反応性試験

動物種及び系統	投与方法	性別及び例数/群	特記すべき所見
ヒト組織及び細胞検体	<i>in vitro</i>	男性 5 女性 5	両性の正常ヒト組織においてリンパ系組織及び単核食細胞系に広範囲なアレムツズマブの結合が示された。また、中枢及び末梢神経系、精巣上体、精子及び皮膚においてもアレムツズマブの結合を示す染色が認められた。
ヒト組織及び細胞検体	<i>in vitro</i>	男性 5 女性 5	リンパ球、単球、マクロファージ及び骨髄リンパ細胞へのアレムツズマブの特異的結合が観察された。皮膚では中程度から多数存在する単核細胞及び樹状細胞が一貫して染色された。また成熟過程の精子、精巣上体及び精囊の上皮細胞及び分泌物にも結合が認められた。
ヒト末梢血及び骨髄細胞	<i>in vitro</i>	男性 5 女性 5	末梢血において、T細胞、B細胞、NK細胞、単球並びに顆粒球の一部がアレムツズマブと反応したが、一方で赤血球及び血小板は反応しなかった。骨髄において、T細胞、B細胞、NK細胞の一部、単球及び骨髄細胞はアレムツズマブと反応した。
ヒト精巣上体、精子、精液、扁桃	<i>in vitro</i>	男性 5~7	アレムツズマブは正常ヒト扁桃、精巣上体、精液及び精子と結合した。
ヒト皮膚及び細胞検体	<i>in vitro</i>	男性 5 女性 6	アレムツズマブはヒト皮膚検体において主に CD4陽性ヘルパーT細胞に対して結合した。検体には CD8陽性T細胞も極少数存在し、これらの一部においてアレムツズマブ抗体の結合が認められた。ごく少数ながら存在したB細胞ともアレムツズマブは結合した。
ヒト組織及び細胞検体	<i>in vitro</i>	男性 5 女性 5	リンパ系組織（リンパ節、脾臓、胸腺及び扁桃）、血液及び骨髄において、T細胞、B細胞、単球及びマクロファージは試験した全希釈濃度のアレムツズマブに対し陽性に染色された。精巣上体では管腔内（即ち分泌物）、精巣上体管細胞及び精子が陽性に染色されたが、精細管内の精原細胞と精子は染色されなかった。末梢血及び骨髄の両方において、アレムツズマブで細胞質内に染色された成熟骨髄細胞の小集団が認められた。中枢神経系の突起を有する細胞は強く染色され、末梢神経での紡錘細胞は中程度に染色された。
ヒト及び huCD52 トランスジェニックマウス組織及び細胞検体	<i>in vitro</i>	器官あたり ヒトドナー 1 雄 huCD52マウス 3 雌 huCD52マウス 3	ビオチン標識アレムツズマブを用いた免疫染色は、トランスジェニックマウス組織とヒト組織で、標的特異性、特徴及び強度が互いに類似しており、トランスジェニックマウス及びヒト組織とも試験した濃度すべて（2及び10µg/mL）で結合が観察された。ヒト及びトランスジェニックマウス両方における多くの組織の単核細胞、一部の組織の顆粒球、及び骨髄の造血系細胞においてビオチン標識アレムツズマブ特異的結合が認められた。トランスジェニックマウスにおいてはさらに雌雄生殖器組織（卵子の透明帯を含む）でも確認された。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：マブキャンパス点滴静注 30mg

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：アレムツズマブ（遺伝子組換え）

劇薬

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：フルダラビンリン酸エステル（貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病）、シクロホスファミド水和物（慢性リンパ性白血病；他の抗悪性腫瘍剤と併用することが必要）、オファツムマブ（再発又は難治性の CD20 陽性の慢性リンパ性白血病）

7. 国際誕生年月日

2001年5月7日（アメリカ）

X. 管理的事項に関する項目

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製品名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始日
マブキャンパス 点滴静注30mg	2014年(平成26年) 9月26日	22600AMX01312000	2014年(平成26年) 11月25日	2015年(平成27年) 1月15日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10年：2014年（平成26年）9月26日～2024年（令和6年）9月25日（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(13桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
マブキャンパス® 点滴静注30mg	4291428A1029	4291428A1029	1238815010101	622388101

14. 保険給付上の注意

特になし

XI. 文献

1. 引用文献

[資料請求番号]

<文献>

- 1) Keating M.J., et al.:Blood. 2002 ; 99(10) : 3554-3561 (PMID : 11986207) [CAM0001]
- 2) Hillmen P., et al.:J. Clin. Oncol. 2007 ; 25(35) : 5616-5623 (PMID : 17984186) [CAM0002]
- 3) Siders W.M., et al.:Leuk. Lymphoma. 2010 ; 51(7) : 1293-1304 (PMID : 20377308) [CAM0003]
- 4) Hutchins J.T., et al.:Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1995 ; 92(26):11980-11984 (PMID : 8618827) [CAM0004]
- 5) Kanda Y.,et al : Transplantation. 2005 May 27;79(10):1351-7 (PMID : 15912103) [CAM0005]
- 6) Kanda Y.,et al : Am J Hematol. 2013 Apr;88(4):294-300. (PMID : 23450467) [CAM0006]

<社内資料>

- *1) 社内資料：既治療慢性リンパ性白血病患者における国内第Ⅰ相臨床試験(CAMCLL07709試験) (2014年9月26日承認、CTD2.7.6.2.1) [CAM-01]
- *2) 社内資料：フルダラビンリン酸エステルに抵抗性かつアルキル化剤による治療歴を有する慢性リンパ性白血病患者における海外第Ⅱ相臨床試験(CAM211試験) (2014年9月26日承認、CTD2.7.6.2.2) [CAM-02]
- *3) 社内資料：プリンアナログによる治療歴を有する慢性リンパ性白血病患者における海外第Ⅱ相臨床試験(CAM213試験) (2014年9月26日承認、CTD2.7.6.2.3) [CAM-03]
- *4) 社内資料：初発の慢性リンパ性白血病患者における海外第Ⅲ相臨床試験(CAM307試験) (2014年9月26日承認、CTD2.7.6.2.4) [CAM-04]
- *5) 社内資料：薬効薬理試験(2014年9月26日承認、CTD2.6.2) [CAM-05]
- *6) 社内資料：抗腫瘍効果(2014年9月26日承認、CTD2.6.2.2.3) [CAM-06]
- *7) 社内資料：胎児への移行性 (マウス) (2014年9月26日承認、CTD2.6.4) [CAM-07]
- *8) 社内資料：乳汁への移行性 (マウス) (2014年9月26日承認、CTD2.6.4) [CAM-08]
- *9) 社内資料：組織への移行性 (マウス) (2014年9月26日承認、CTD2.6.4) [CAM-09]
- *10) 社内資料：副次的薬理試験(2014年9月26日承認、CTD2.6.3.3) [CAM-10]
- *11) 社内資料：安全性薬理試験(2014年9月26日承認、CTD2.6.3.4) [CAM-11]
- *12) 社内資料：単回投与毒性試験(2014年9月26日承認、CTD2.6.6.2) [CAM-12]
- *13) 社内資料：反復投与毒性試験(2014年9月26日承認、CTD2.6.6.3) [CAM-13]
- *14) 社内資料：生殖発生毒性試験(2014年9月26日承認、CTD2.6.6.6) [CAM-14]
- *15) 社内資料：組織交差反応性試験(2014年9月26日承認、CTD2.6.6.8.1) [CAM-15]
- *16) 社内資料：HLA 不一致ドナーからの同種造血幹細胞移植 (HE0402 試験) (2020年12月25日承認、CTD2.7.6.2.1) [CAM-16]
- *17) 社内資料：臨床的有効性 (HE0402 試験、HE0403 試験) (2020年12月25日承認、CTD2.7.3) [CAM-17]
- *18) 社内資料：再生不良性貧血に対する同種造血幹細胞移植 (HE0403 試験) (2020年12月25日承認、CTD2.7.6.2.2) [CAM-18]

XI. 文献

*19) 社内資料：臨床薬理試験 HE0402 試験（2020年12月25日承認、CTD2.7.2）

[CAM-19]

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、慢性リンパ性白血病に関する適応にて、米国、カナダ、オーストラリアの3カ国のみで承認されているが、販売は行われていない（2014年5月現在）。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリアの分類）

	分類
FDA の分類： Pregnancy Category	C（2014年9月 添付文書）
オーストラリアの分類： An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	B2（2012年6月 添付文書）

参考：分類の概要

FDA の分類：Pregnancy Category

C：Risk cannot be ruled out. Adequate, well-controlled human studies are lacking, and animal studies have shown a risk to the fetus or are lacking as well. There is a chance of fetal harm if the drug is administered during pregnancy; but the potential benefits may outweigh the potential risks.

オーストラリアの分類：An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy

B2：Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.

本邦における妊婦への投与に関する使用上の注意の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】 抜粋

9.4 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。

9.5 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。 [2.3参照]

9.6 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。

XII. 参考資料

(2) 小児等への投与に関する情報

米国の添付文書における小児等への投与に関する内容は以下のとおりである。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2014年9月)	Pediatric Use Safety and effectiveness have not been established in pediatric patients.

本邦における「小児等への投与」に関する使用上の注意の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意 9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

XII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

特になし

