

マブキャンパス点滴静注 30mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、サノフィ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

サノフィ株式会社



サノフィ株式会社

マブキャンパス点滴静注 30mg

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

Total number of pages: 24

目 次

略号と用語の定義	4
1 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	5
1.1 起原又は発見の経緯	5
1.2 疾患の概要及び治療法	5
1.2.1 慢性リンパ性白血病の疫学.....	5
1.2.2 慢性リンパ性白血病の治療.....	7
1.2.2.1 未治療 CLL 患者を対象とした治療の現状.....	8
1.2.2.2 既治療 CLL 患者を対象とした治療の現状.....	9
1.3 開発の経緯.....	10
1.3.1 非臨床試験.....	10
1.3.1.1 薬理試験.....	10
1.3.1.2 薬物動態試験	10
1.3.1.3 毒性試験.....	11
1.3.2 臨床試験.....	12
1.3.2.1 海外における臨床開発の経緯及び計画	12
1.3.2.2 国内での臨床開発計画及び申請データパッケージ	13
1.3.2.3 主な臨床試験の概略	17
1.3.3 申請効能・効果、用法・用量.....	18
1.4 開発の経緯図	19
2 参 考 文 献.....	23

表 目 次

表 1 - CLL の病期分類.....	6
表 2 - CLL の悪性度を予測する指標.....	7
表 3 - 今回の承認申請に用いた臨床試験一覧.....	15

図 目 次

図 1 マブキャンパス点滴静注 30mg に係る開発の経緯図.....	20
-------------------------------------	----

略号と用語の定義

略語/用語	英語表記	日本語表記
CD	Cluster of differentiation antigen	表面抗原分子
CI	Confidence interval	信頼区間
CLL	Chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
CR	Complete remission	完全寛解
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NHL	non-Hodgkin lymphoma	非ホジキンリンパ腫
PD	Progressive disease	増悪
WHO	World health organization	世界保健機関

1 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.1 起原又は発見の経緯

アレムツズマブは細胞表面上の糖たん白質である CD52 を標的とするヒト化 IgG1 κモノクローナル抗体である。アレムツズマブは他にも「Campath」や「Campath-1H」と称されている。1979年に University of Cambridge、Department of Pathology の Geoffrey Hale や Herman Waldmann らが、Campath-1 抗原に対するラットモノクローナル抗体を作出した。1980年代に Herman Waldmann らと Lutz Riechmann (MRC Laboratory of Molecular Biology) が、Campath-1 抗原に対するラットモノクローナル抗体をヒト化させた。CD52 は T 細胞、B 細胞、ナチュラルキラー (NK) 細胞、単球、マクロファージ、及びヒト腫瘍細胞 (少なくとも 25 種類以上の白血病細胞及びリンパ増殖性疾患) の細胞膜に発現している抗原の一つである(1)。CLL 患者では、CD52 は末梢血のリンパ球、単球、マクロファージ以外に、CLL 細胞にも高度に発現していることが報告されている(2)。CD52 はグリコシルホスファチジルイノシトール(GPI) 結合で細胞膜に結合している糖たん白質 (12 アミノ酸) である。

アレムツズマブは、CLL 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活性及び補体依存性細胞傷害作用を介して細胞溶解を引き起こすと考えられている。また、サイトカイン産生誘導やアポトーシス (細胞死) の誘発作用も示すことが報告されている。抗 CD52 抗体は補体を介しての細胞溶解と抗体依存性細胞傷害の両者によって、効率的にリンパ球を溶解することができる(3)(4)。

1.2 疾患の概要及び治療法

1.2.1 慢性リンパ性白血病の疫学

CLL は形態学的には成熟しているが、免疫学的には成熟度が低い B リンパ球性の慢性白血病であり、血液、骨髄及びリンパ組織にこのような細胞が進行性に蓄積することによって発症する。CLL では血液中のリンパ球数が通常 5,000 cells/μL 以上となり、CLL 細胞は特徴的な免疫表現型 (CD5、CD19、CD20 及び CD23 陽性) を示す。

CLL は欧米諸国では成人で最も頻度の高い白血病であり、全白血病患者に占める CLL 患者の割合は約 20~30% である。一方、欧米諸国と比較してわが国での CLL の発症頻度は極めて低い(5)。本邦における CLL の発症頻度は年間 10 万人あたり 0.27 人であり欧米の約 1/10 である(6)。平成 20 年人口動態統計・患者調査 (厚生労働省大臣官房統計情報部) では、CLL の総患者数は約 2,000 人と報告されている(7)。また、当該調査で別に集計されている「白血病」の総患者数は約 29,000 人と報告されており、本邦での全白血病患者に占める CLL 患者の割合が 3%(8)と報告されていることに基づけば、CLL 患者数は約 870 人と推計される。一方、World Health Organization (WHO) 分類に基づく最近の病理学的検討ではリンパ性腫瘍全体の 1.3% が CLL に分類されており(9)、この数字を用いた計算では、本邦

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
マブキャンパス点滴静注 30mg

での CLL 患者数は約 500 人程度と推計される。上記の様に調査方法や算出根拠による違いはあるものの、わが国では CLL は極めて患者数の少ない希少疾患といえる。

CLL の発症原因や発症機序は不明であるが、放射線の曝露や化学物質、アルキル化剤、あるいはウイルスとの関連はないとされている。また、CLL は欧米では最も多くみられる白血病であるが、日本の他、東南アジア諸国ではまれにしかみられないこと、米国へ移住した日本人で発症頻度が高いという報告はないことから、環境的な因子よりも、遺伝的な素因の関与が推測されている。発症は 50 歳以上の高齢者に多く、30 歳未満の若年者での発症はほとんど認められない。男女比は 1.4~1.6 と男性に多い(5)。CLL の臨床病期分類には、臓器腫大と正常血球の減少という臨床パラメータに基づいた Rai 分類と Binet 分類が用いられ、初診時の 80%以上の症例では、臨床病期は早期 (Rai 分類の 0 期、Binet 分類の A 期) に分類される。表 1 に示すとおり、通常 CLL は緩慢な経過をたどり、生存期間中央値は、Rai 分類では 0 期で 10 年以上、I・II 期で 7~9 年、III・IV 期で 5 年、もしくは Binet 分類では A 期で 7~10 年、B 期で 5~7 年、C 期で 2~5 年である(10)。

表 1 - CLL の病期分類

Rai 分類

病期	基準	生存期間	
Low Risk	0	リンパ球増加*1	>10 年
Intermediate Risk	I	リンパ節腫大	9 年
	II	脾腫	7 年
High Risk	III	貧血 (Hb<11 g/dL)	5 年
	IV	血小板減少 (Plt<100,000/μL)	5 年

Binet 分類

病期	基準	生存期間
A	リンパ球増加*1	>7~10 年
B	リンパ節腫大領域 3 カ所以上*2	5~7 年
C	Hb<10 g/dL 又は Plt<100,000/μL	<2~5 年

*1 : リンパ球数増加は、WHO/IWCLL に従い、リンパ球 5,000/μL 以上または B 細胞 5,000/μL 以上を用いる。

*2 : 頸部リンパ節、腋リンパ節、鼠頸部リンパ節、肝、脾の 5 カ所のうち、何カ所が腫れているかで数える。

CLL の予後は臨床病期により大きく異なる。しかしながら、同じ病期でも進行が速く予後が悪いタイプと、進行が緩慢で比較的予後が良いタイプとがあり、いくつかの指標を組み合わせることで、予後を予測することが可能となってきている (表 2)。染色体異常の有無は予後を予測するのに重要であり、生存期間中央値は 13q 単一欠失群が最も長く、次いで 12q trisomy、正常型、11q 欠失、17p 欠失

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
マブキャンパス点滴静注 30mg

の順である。癌抑制遺伝子である TP53 遺伝子が存在する遺伝子座の 17p 欠失は、化学療法剤の効果
が認められないことから、予後が最も悪いとされている (11)(12)。また、IgVH 遺伝子突然変異の有無、
CD38 抗原及び ZAP-70 の発現と予後との相関が判明してきている (13)(14)。

表 2 - CLL の悪性度を予測する指標

指標		低悪性度	高悪性度
臨床病期	Rai	0	I、II、III、IV
	Binet	A	B、C
骨髄浸潤	生検	結節性、散在性	びまん性
	穿刺	リンパ球 ≤ 80%	> 80%
白血球数 (/ μ L)		≤ 50,000	> 50,000
末梢血前リンパ球 (%)		≤ 10	> 10
リンパ球倍增時間		> 12 ヶ月	< 12 ヶ月
染色体異常		正常、13q 単一欠失	11q 欠失、17p 欠失
CD38 陽性細胞		≤ 30%	> 30%
ZAP-70 陽性細胞		< 20%	≥ 20%
IgVH 遺伝子突然変異		あり	なし

1.2.2 慢性リンパ性白血病の治療

CLL は欧米では成人で高頻度にみられるリンパ球系腫瘍のひとつであるが、本邦での CLL 患者は非
常に少なく治療研究成果が乏しいため、本邦での治療の多くは海外の治療成績を参考にして行われて
いる。CLL は化学療法のみで治癒を得ることは困難であり、治療の主な目的は病勢と病状のコントロ
ール、無増悪生存期間及び全生存期間の延長となる。

CLL に対する化学療法として、欧米ではプリンヌクレオチドアナログ (以下、プリンアナログ) で
あるフルダラビンリン酸エステル (以下、フルダラビン) や、アルキル化剤である chlorambucil 等が
標準治療薬として用いられている。欧米の CLL 治療に関するガイドラインとして、National Comprehensive
Cancer Network (以下 NCCN) 編のがん診療ガイドラインがあり、種々の薬剤やその併用療法が推奨
されている(15)。しかし、現時点で日本国内において CLL の適応を有する薬剤は、フルダラビン、シ
クロホスファミド、オファツムマブ、メソトレキセート、マイトマイシン C 及びステロイドに限定さ
れている。フルダラビンは、本邦では貧血又は血小板減少症を伴う CLL を効能・効果として 1999 年
9 月に承認を取得している。欧米で汎用される chlorambucil は国内未承認のため、同じアルキル化剤で
あるシクロホスファミドが代わって使用されている。シクロホスファミドは国内では「他の抗悪性腫
瘍剤との併用下で使用すること」、の但し書き付きで「慢性リンパ性白血病の自覚的並びに他覚的症

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 マブキャンパス点滴静注 30mg

状の緩解」の適応症での使用が認められているが、海外では chlorambucil 無効例あるいは chlorambucil に対する忍容性が低い患者に対して使用されている。欧米でフルダラビン及び本剤（アレムツズマブ）に抵抗性の CLL に対する適応を有しているオフアツムマブは、国内では「再発又は難治性の CD20 陽性の慢性リンパ性白血病」の効能効果で 2013 年 3 月に承認となった。メトトレキサート及びマイトマイシン C は、実際にはほとんど使用されていない。NCCN ガイドラインに記載されている薬剤のうち、本剤（アレムツズマブ）や chlorambucil 以外にも、リツキシマブ、ベンダムスチン、クラドリビン及びペントスタチンが日本国内での CLL の適応を取得しておらず、本邦では欧米に比べて治療の選択肢に制約が多い状況下にある。

CLL の治療は原則として早期の場合は無治療で経過を観察し、病期が進展し活動性となったときに開始される。治療は化学療法が基本であり、局所対症療法としての放射線療法や、治癒を目指した造血幹細胞移植が一部の患者で行われている。

1.2.2.1 未治療 CLL 患者を対象とした治療の現状

欧米において 1960 年代に chlorambucil が登場して以来、シクロホスファミドも含めたアルキル化剤が、CLL の第一選択薬として広く用いられてきた。Chlorambucil とより強力な多剤併用療法（リツキシマブが利用可能になる以前）を比較した 10 試験を用いたメタアナリシスでも、5 年生存率に有意差は見られなかった(16)。そのため chlorambucil はそれ以降の治療法の開発あるいは新たなキードラッグを探索するための数多くの比較臨床試験で、対照薬として用いられており、未治療 CLL に対する代表的な治療薬である。

その後開発されたフルダラビンと chlorambucil とを比較した試験では、寛解率はそれぞれ 63% 及び 37% で、フルダラビン群で有意な寛解率の改善が示されたが ($P < 0.001$)、全生存期間の中央値は 66 ヶ月及び 56 ヶ月であり、有意な生存期間の延長は認められなかった ($P = 0.10$) (17)。

その後、リツキシマブを併用した試験では、FCR 群（フルダラビン、シクロホスファミドとリツキシマブの併用）と FC 群（フルダラビンとシクロホスファミド併用）を比較し、FCR 群で 3 年生存率の改善が認められ (87% vs. 83%, $P = 0.01$: 追跡期間中央値 38 ヶ月)、未治療 CLL に対する全生存期間の有意な延長が示された(18)。その他の治療レジメン (CAP、CHOP, chlorambucil) を対照群としたフルダラビンとの比較試験も実施され、全生存期間の延長は確認されてはいないものの、寛解率が同等以上あるいは無増悪生存期間が改善を示した(19)(20)(21)。実際には FCR は 70 歳未満の患者や、70 歳以上でも併存疾患を持たない状態の良好な患者に対する一次治療として使用されている。本邦においても、フルダラビンは未治療 CLL 患者における一次治療の中心であり、単剤又は FC として使用され、一部では FCR 若しくは FR（フルダラビンとリツキシマブ併用）等のレジメンによる治療も行われている(22)。

フルダラビンやその他のプリンアナログは、連続使用や長期使用によって免疫不全を来すことがあり、一部の患者で重症感染症の合併を招くため留意が必要である。そのため、NCCN ガイドラインにおいても、プリンアナログの投与に耐えられない患者や重大な併存疾患を有する患者、又は 70 歳以上

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 マブキャンパス点滴静注 30mg

の高齢の患者に対する一次治療としては、より安全性を考慮した chlorambucil 単剤又はリツキシマブとの併用が第一選択と位置付けられている。本邦においては、chlorambucil に代わって同じアルキル化剤のシクロホスファミドが用いられているが、シクロホスファミドは chlorambucil との比較臨床試験が実施されておらず、また、他の薬剤やレジメンとの併用でのエビデンスも限られている。このような患者集団に対しての chlorambucil（単剤又はリツキシマブとの併用）やシクロホスファミド（プレドニゾンとの二剤併用又は更にリツキシマブを加えた三剤併用）以外の一次治療の選択肢としては、欧米では、NCCN ガイドラインに記載の通り、推奨される順番に BR（ベンダムスチンとリツキシマブ併用）、アテムツズマブ単剤、リツキシマブ単剤、フルダラビンとリツキシマブ併用、クラドリビン単剤等が挙げられるが、本邦では前述のとおりフルダラビン以外は未承認であり、実施可能な治療法はシクロホスファミド単剤又はプレドニンとの併用療法、フルダラビン単剤又はシクロホスファミドとの併用療法、若しくはフルダラビン、シクロホスファミド及びビンクリスチンの併用療法等に限られる。

1.2.2.2 既治療 CLL 患者を対象とした治療の現状

CLL では化学療法によって完全寛解が得られた場合においても治癒を望むことはできず、再発や再燃を来し、二次治療が必要となる。再発 CLL 患者に対する二次治療では、一次治療で用いられなかった治療を試みることになる。

一方、癌抑制遺伝子である TP53 や ATM の存在する染色体の 17p 又は 11q 欠失を有する患者では、一次治療においても特に予後が悪く、実際にフルダラビン治療に反応不応の約 50%が 17p 又は 11q 欠失であったことが報告されている(23)。初回治療に不応であった患者や治療開始後 6 ヶ月以内に再発した患者は、難治性 CLL とされ、17p 又は 11q 欠失等の予後不良例と同様に、有効な治療法がないのが現状である(24)。これらの予後不良例や難治性 CLL に対しては、抗体療法（リツキシマブやオフアツムマブ、アテムツズマブ）、放射線治療及び造血幹細胞移植が適応となる。本剤（アテムツズマブ）は 17p 欠失のある症例に有効であることが報告され、NCCN ガイドラインにおいても 17p 欠失を有する症例に対する使用が推奨されている。

造血幹細胞移植については、自家移植では完治は期待できないこと、同種移植では再発率が低いものの、適切なドナーが得られないことや、患者が比較的高齢であることから移植関連早期死亡が認められる治療法であるため、その適用はかなり限定されたものである(22)。

欧米で CLL に対する二次治療に用いられている薬剤（NCCN ガイドライン参照）のうち、リツキシマブと同様に CD20 を標的とするオフアツムマブは、フルダラビン不応性の CLL 患者を対象にした第 II 相試験で、約 50%の寛解率を示した(25)。前述の通り、オフアツムマブは「再発又は難治性の CD20 陽性の慢性リンパ性白血病」の効能効果で、日本でも 2013 年に承認・発売となっている。またアルキル化剤とプリンアナログの両骨格を持つベンダムスチンは CLL 既治療患者を対象とした chlorambucil とのランダム化比較試験では、35 ヶ月の追跡（中央値）で、良好な寛解率（68% vs. 31%、 $P < 0.0001$ ）及び無増悪生存期間（21.6 ヶ月 vs. 8.0 ヶ月）を示した(26)が、国内では未承認である。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 マブキャンパス点滴静注 30mg

オフアツムマブが使用可能となったものの、本剤に加えリツキシマブや chlorambucil 等、欧米で使用されている薬剤で国内未承認のものが多く治療の選択肢に制約が多いことは、未治療 CLL とも共通する本邦での治療上の課題である。

1.3 開発の経緯

1.3.1 非臨床試験

1.3.1.1 薬理試験

アレムツズマブの非臨床薬理を複数の *in vitro* 及び *in vivo* 試験で評価した。

In vitro 及び *in vivo* 薬理試験から、アレムツズマブはヒト、huCD52 トランスジェニックマウス及びカニクイザルの血液中リンパ球集団を効果的かつ効率的に減少させることが示された。これら非臨床試験でのアレムツズマブの最小薬効量は、huCD52 トランスジェニックマウスに静脈内投与した 0.1 mg/kg であった。huCD52 トランスジェニックマウスのリンパ系組織でも細胞減少作用が認められた。*In vitro* 試験では PBMC において、アレムツズマブの細胞傷害作用は、細胞表面上の標的の発現量と関連することが示された。概して B 細胞は T 細胞よりも速く対照レベルまで回復し、先天性免疫系細胞の減少は軽微又は一過性であることが示唆された。免疫細胞集団は、末梢血中よりもリンパ系組織（特に脾臓）の方が早期に回復した。また、アレムツズマブが免疫細胞に対して細胞溶解作用を示す機序は *in vitro* において主に ADCC 及び CDC であることが示唆された。*In vivo* での腫瘍移植モデルにおいては、抗腫瘍作用はこの作用には CDC に比べ ADCC が強く関与し、その反応における好中球の重要性が示唆された。

これらの試験から、CLL 患者における使用の推奨を十分に裏付けるアレムツズマブの薬理作用が明らかとなった。

1.3.1.2 薬物動態試験

huCD52 トランスジェニックマウス、野生型 CD-1 マウス及びカニクイザルを用いた単回投与及び反復投与試験を実施し、アレムツズマブの薬物動態を評価した。生殖毒性試験の裏付けとして、妊娠 huCD52 トランスジェニックマウスにアレムツズマブを投与したときの薬物動態を評価した。さらに、³⁵S-標識アレムツズマブを 0.01 mg の用量で担癌 CD-1 ノードマウスに単回静脈内投与したときの組織分布を公表文献より引用し評価した。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 マブキャンパス点滴静注 30mg

huCD52 トランスジェニックマウス及びカニクイザルにアレムツズマブを単回及び反復静脈内投与及び皮下投与したときの薬物動態学的特徴を示した。これらの結果から毒性試験の解釈に役立つ妥当な曝露量が確認された。アレムツズマブの薬物動態は標的分子である huCD52 の有無によって異なることが明らかとなった。実施した試験条件下では、抗アレムツズマブ抗体の存在はアレムツズマブの薬物動態に影響しなかった。最後に、妊娠の有無及び妊娠の進行とともにアレムツズマブの薬物動態に変化が生じ、クリアランスが速やかになると同時に、総曝露量が低下した。妊娠中にアレムツズマブ曝露を受けた胎児からアレムツズマブが検出されたことから、胎盤通過により胎児へ曝露することによると考えられた。また、アレムツズマブは乳汁中に移行することが確認された。

1.3.1.3 毒性試験

アレムツズマブの安全性を評価するため、GLP 下で 0.1~30 mg/kg の用量でカニクイザルに静脈内投与及び皮下投与する単回投与及び反復投与試験を実施した。その他非 GLP 下で単回投与毒性試験 2 試験及び反復投与毒性試験 1 試験を実施した。さらに huCD52 トランスジェニックマウスを用いて 2 つの非 GLP 生殖発生毒性予備試験、GLP 下でアレムツズマブの受胎能への影響、妊娠期投与による胚・胎児発生への影響、妊娠期又は授乳期の投与による出生前及び出生後の発生への影響を検討し、授乳期投与による発生免疫毒性試験を実施した。

アレムツズマブと huCD52 トランスジェニックマウス組織との結合性及び組織交差反応性を検討するための試験を実施した。サル組織に対しても同様の試験を検討したが、手技上の限界から途中終了した。その他非 GLP 下でアレムツズマブと正常ヒト組織、特に皮膚並びに精巣上体、精子及び精液との結合性及び交差反応性を検討するため 6 試験を実施した。

一連の毒性試験では一貫してリンパ球減少が認められ、これはアレムツズマブの既知の作用機序に関連するものであった。

サルを用いた毒性試験においては、投与後に感染症がみられる場合があった。感染症の発現頻度は概して用量との関連はなく、白血球及びリンパ球の減少によるものと考えられた。アレムツズマブの投与により血液学的検査値（数週間の反復投与後にみられた好中球減少症を含む）及び血液生化学的検査値の変化がみられる場合があったが、これらの変化が動物の健康に悪影響を及ぼしたという所見は認められなかった。

雌の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、huCD52 トランスジェニックマウスに 10 mg/kg/日の用量で交配前に 5 日間連日投与したところ、黄体数及び着床数の減少に示される受胎能の低下が認められた。さらに、アレムツズマブを 10 mg/kg/日の用量で器官形成期の後半に反復投与したところ、全胚・胎児死亡又は吸収を示す母動物数の有意な増加がみられたが、器官形成期前半及び授

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 マブキャンパス点滴静注 30mg

乳期の投与では、母動物に加え F1 世代にも胎盤及び乳汁を介する曝露が確認されたにもかかわらず、F0 母動物又は F1 児に悪影響は認められなかった。これらの生殖発生毒性試験結果からヒト女性におけるリスクの有無について結論を導くのは困難であるが、これらの所見については、製品の添付文書中に、受胎能及び生殖への影響の可能性について注意喚起することとする。催奇形性又は F1 出生児の認知的、身体的、性的発達若しくは免疫系の機能に対する毒性学的影響は認められなかった。

これらの試験で得られた結果から、アレムツズマブの毒性プロファイルが明らかとなり、特性が同定された。

1.3.2 臨床試験

1.3.2.1 海外における臨床開発の経緯及び計画

アレムツズマブの臨床開発を最初に実施したのは Burroughs-Wellcome 社（現 GlaxoSmithKline 社）であった。その後、1997年12月に本剤の開発権は M&I 社（前 Leukosite and ILEX Partners, LP）に移譲され、続いて、2002年1月に ILEX Pharmaceuticals, LP に変更された。2003年には ILEX 社が Schering 社（現バイエル社）にアジア地区での権利を移譲した。更に、2005年5月に本剤のライセンス所有者は Genzyme 社に変更となった。日本国内では 2009年9月にバイエル薬品株式会社からジェンザイム・ジャパン株式会社に治験業務が移管された。

血液悪性腫瘍を対象としたアレムツズマブの臨床試験は 1992年1月に開始された。まず、既治療 CLL 及び非ホジキンリンパ腫 (NHL) 患者を対象とした 3つの第 I/II 相用量設定臨床試験 (125-001-C91 試験、125-002-C91 試験及び 125-003-C91 試験) が実施された。これら 3 試験は、同様の患者集団、同一の評価項目で実施され、異なる 3 種の用法 (週 3 回、週 1 回及び週 5 回) と様々な投与量 0.5~240 mg (計 11 用量) で検討された。その結果、投与開始の最初の数回は注入関連事象の発現率及び重症度が高いため、投与 1 週目は用量を漸増 (3、10 及び 30 mg) し、2 週目以降は 30 mg を週 3 回投与するレジメンが第 II 相臨床試験での推奨用法・用量と判断された。

引き続き、当該推奨用法・用量を用いて 1993年2月より既治療の CLL 患者を対象とした 2つの第 II 相臨床試験 (125-005-C92 試験及び 125-009-C92 試験) が実施された。更に、欧米で承認申請するための主要試験として、アルキル化剤の投与歴を有しフルダラビンの投与が無効であった CLL 患者を対象に、1998年2月より第 II 相臨床試験 (CAM211 試験) が実施された。

これらの臨床試験結果に基づき、1999年12月に米国食品医薬品局 (FDA) に本剤の新薬承認申請が行われ、2000年1月にオーファンドラッグの指定を受けた後、2001年5月に米国で「アルキル化剤の投与歴があり、フルダラビンが無効の B 細胞性慢性リンパ性白血病」の効能・効果で承認された。欧州では、2000年3月に承認申請した後、欧州医薬品審査庁 (EMA : 当時) から 30 mg 週 3 回投与時の詳細な薬物動態解析結果を求められたため、既治療の CLL 患者を対象とした第 II 相臨床試験 (CAM213 試験) の成績を承認審査期間中に追加提出し、2001年7月に承認された。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 マブキャンパス点滴静注 30mg

その後、2001年12月より未治療 CLL 患者を対象とした第Ⅲ相ランダム化比較試験（CAM307 試験）を実施し、この成績を基に米国及び欧州で未治療患者に対する効能・効果の適応拡大承認申請が行われ、それぞれ2007年9月（米国）及び2007年12月（欧州）に承認を受けている。

現在、本剤はNCCNガイドライン（ver1.2013）の中で、11q又は17pの欠失の有無、年齢又は併存疾患の有無等によって区分される複数の患者セグメントに対し、単剤、又はフルダラビンやリツキサン等との併用レジメンとして、第一選択治療及び第二選択治療のいずれにおいても推奨される治療選択肢に挙げられている。

1.3.2.2 国内での臨床開発計画及び申請データパッケージ

「第11回未承認薬使用問題検討会議」（2007年1月22日開催）において、本邦での CLL に対する本剤の開発について検討された。ワーキンググループによる本剤の評価結果の一部を以下に抜粋する(8)。

- 本剤は CLL に対する標準治療薬であるフルダラビンと全く異なった作用機序の薬剤であり、交差耐性がなく、その無効例でも有効性が報告されている。安全性に関して注意すべきは注入関連事象と免疫不全に帰する感染症であるが、いずれも予防法が確立してきており、難治性難反応性の慢性リンパ性白血病に対して臨床上のベネフィットはあると考える。
- 本剤については、国内では、同種造血幹細胞移植療法に関する医師主導試験が行われているが、慢性リンパ性白血病に関する臨床開発は行われていない。従って、B細胞性リンパ性白血病に対する治験が早期に開始されることが望まれる。

当時開発権を有していたバイエル薬品株式会社は、国内の CLL 患者が極めて少数であることから、本邦での治験実施は困難と考え、海外臨床試験成績のみで構成した臨床データパッケージに基づき承認申請することの妥当性について2008年8月26日に医薬品申請前相談を実施した。この時提示された臨床データパッケージ案は、米国及び欧州での承認申請に用いられた既治療の CLL 患者を対象とした臨床試験成績及び未治療 CLL 患者を対象とした CAM307 試験という構成であった。

医薬品総合機構からの助言は以下の内容であった。

- 相談者が提示した臨床データパッケージでは、本剤の日本人 CLL 患者における有効性及び安全性を直接評価できる資料が含まれておらず、また海外臨床試験成績を日本人に外挿できる根拠もないことから、当該臨床データパッケージに基づき、承認申請することは適切でないと考えられる。

バイエル薬品株式会社から本剤の開発権を承継したジェンザイム・ジャパン株式会社は、上記の相談結果を基に日本人の既治療 CLL 患者を対象とした第Ⅰ相試験を実施した。なお、本剤は2012年8月16日付で、「慢性リンパ性白血病」の予定効能・効果にて、希少疾病用医薬品として指定された。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
マブキャンパス点滴静注 30mg

今回、当該日本人第 I 相試験の成績を、米国及び欧州での承認申請に用いられた既治療の CLL 患者を対象とした CAM211 試験と CAM213 試験、並びに未治療 CLL 患者を対象とした CAM307 試験と合せて承認申請を行うこととした。

今回の承認申請に利用する臨床データパッケージを表 3 に示す。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
マブキャンパス点滴静注 30mg

表 3 - 今回の承認申請に用いた臨床試験一覧

治験実施計画書の識別コード (実施国)	試験目的	試験デザイン 及び対照の種類	被験薬：用法/用量/期間	被験者	患者の診断名	実施時期 添付資料番号 申請区分
評価資料						
CAMCLL07709 試験 (日本)	有効性 安全性 薬物動態	第 I 相 非ランダム化、非盲検 多施設共同	アレムツズマブ： 静脈内投与 30 mg/日 3 回/ 週 最長 12 週間	6 名	既治療（再発又は難 治性）CLL 患者	2010.2～ Module5.3.5.2-1 評価資料
CAM211 試験 (米国、英国、フラン ス、ドイツ)	有効性 安全性	第 II 相 非比較、非盲検 多施設共同	アレムツズマブ： 静脈内投与 30 mg/日 3 回/ 週 最長 12 週間	93 名	アルキル化剤投与歴 があり、フルダラビ ン療法が無効であっ た CLL 患者	1998.3～ Module5.3.5.2-2 評価資料
CAM213 試験 (英国)	有効性 安全性 薬物動態	第 II 相 非比較、非盲検 多施設共同	アレムツズマブ： 静脈内投与 30 mg/日 3 回/ 週 最長 12 週間	30 名	プリンアナログ投与 歴がある CLL 患者	1999.7～ Module5.3.5.2-3 評価資料
CAM307 試験 (米国、欧州)	有効性 安全性	第 III 相 chlorambucil 対照 ランダム化 非盲検 多施設共同比較試験	アレムツズマブ： 静脈内投与 30 mg/日 3 回/ 週 最長 12 週間 chlorambucil： 28 日ごとに 40 mg/m ² 経口投 与、最長 12 ヶ月間	合計；297 名 アレムツズマ ブ；149 名 chlorambucil； 148 名	未治療、進行性 CLL 患者	2001.12～ Module5.3.5.1 評価資料

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
マブキャンパス点滴静注 30mg

参考資料						
125-001-C91 試験 (米国、英国、オランダ)	有効性 安全性 薬物動態	第 I/II 相、非比較 非盲検 用量探索 多施設共同	アレムツズマブ： 静脈内投与 3 回/週 2.5、8、25 又は 80 mg/日 4～12 週間	68 名 (CLL:23 名)	従来の第一選択療法又はそれに続く化学療法で寛解不能又は再発した NHL 及び CLL 患者	1992.1～ Module5.3.5.2-4 参考資料
125-002-C91 試験 (米国、英国、スイス、ドイツ、スウェーデン)	有効性 安全性 薬物動態	第 I/II 相、非比較 非盲検 用量探索 多施設共同	アレムツズマブ： 静脈内投与 1 回/週 7.5、24、75 又は 240 mg/日 4～12 週間	71 名 (CLL:8 名)	従来の第一選択療法又はそれに続く化学療法で寛解不能又は再発した NHL 及び CLL 患者	1992.1～ Module5.3.5.2-5 参考資料
125-003-C91 試験 (米国)	有効性 安全性 薬物動態	第 I/II 相、非比較 非盲検 用量探索 多施設共同	アレムツズマブ： 静脈内投与 5 回/週 0.5、5、又は 50 mg/日 4～12 週間	36 名 (CLL:5 名)	従来の第一選択療法又はそれに続く化学療法で寛解不能又は再発した NHL 及び CLL 患者	1992.1～ Module5.3.5.2-6 参考資料
125-005-C92 試験 (オーストリア、ベルギー、デンマーク、フィンランド、フランス、ドイツ、ギリシャ、ルクセンブルグ、オランダ、スペイン、スウェーデン、スイス、英国)	有効性 安全性 薬物動態	第 II 相、非比較 非盲検 多施設共同	アレムツズマブ： 静脈内又は皮下投与 3 回/週 30 mg/日 6～12 週間	125 名 (CLL:32 名)	従来の第一選択療法又はそれに続く化学療法で寛解不能又は再発した NHL 及び CLL 患者	1993.2～ Module5.3.5.2-7 参考資料
125-009-C92 試験 (米国)	有効性 安全性	第 II 相、非比較 非盲検 多施設共同	アレムツズマブ： 静脈内投与 3 回/週 30 又は 80 mg/日 8～16 週間	24 名 (CLL:23 名)	フルダラビンを用いた第一選択療法又は第二又は第三選択療法でのフルダラビン投与で寛解不能又は再発した CLL 患者	1993.2～ Module5.3.5.2-8 参考資料

1.3.2.3 主な臨床試験の概略

1.3.2.3.1 既治療（再発又は難治性）CLL 患者を対象とした国内第 I 相臨床試験（試験 CAMCLL07709）

CAMCLL07709 試験は、日本人の既治療（再発又は難治性）CLL 患者（6名）におけるアレムツズマブの安全性、有効性及び薬物動態プロファイルを検討する多施設共同第 I 相試験であった。本剤を投与開始時に被験者の忍容性に応じて用量を漸増し（3、10、30mg）、その後 30mg の週 3 回（隔日）投与とし、最長 12 週間継続した。前治療レジメン数が 1 から 3 でかつ Rai 分類 0～IV の CLL 患者を対象とした。

寛解率は、33.3%（2/6 名、95%CI：4.3～77.7%）であった。

安全性解析対象の 6 名すべての被験者が試験期間中に 1 件以上の有害事象、及び因果関係が否定できない有害事象を発現した。また、すべての被験者でグレード 3 又は 4 の有害事象を発現した。3 名が治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象を発現し、1 名は因果関係が否定できない非重篤な有害事象（自己免疫性溶血性貧血、グレード 2）により治験薬の投与を中止した。本試験では死亡した被験者は報告されなかった。

1.3.2.3.2 既治療 CLL 患者を対象とした海外第 II 相臨床試験（CAM211 試験）

CAM211 試験は、1 レジメ以上のアルキル化剤を含む治療歴があり、フルダラビン療法が無効であった CLL 患者（93 名）を対象とした、アレムツズマブの有効性及び安全性を確認する国際多施設共同第 II 相試験であった。フルダラビン無効例とは、フルダラビンを含む 1 レジメ以上の治療を受けても CR 又は PR が得られなかった、又はフルダラビン投与中に疾患進行（PD）、又はフルダラビンの最終投与後 6 ヶ月以内に再発した患者とした。本剤を投与開始時に被験者の忍容性に応じて用量を漸増し（3、10、30 mg）、その後 30 mg の週 3 回（隔日）投与とし、最長 12 週間継続した。

寛解率は、33.3%（31/93 名、95%CI：23.9～43.9%）であった。

本剤の安全性について、すべての被験者に 1 件以上の因果関係を問わない有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象が認められた。試験期間中に重篤な有害事象が 46/93 名（49.5%）に認められた。22 名（23.7%）が治験薬と因果関係が否定できない有害事象により治験を中止した。9 名（9.7%）が投与期間中又は投与終了から 30 日以内に死亡した。そのうち感染症による死亡 5 名（5.4%）は治験薬との因果関係は「おそらく関連あり」と判定された。

1.3.2.3.3 既治療 CLL 患者を対象とした海外第 II 相臨床試験（CAM213 試験）

CAM213 試験は、プリンアナログ投与歴のある CLL 患者（30 名）を対象とする国際多施設共同第 II 相試験であった。本剤を投与開始時に被験者の忍容性に応じて用量を漸増し（3、10、30mg）、その後 30mg の週 3 回（隔日）投与とし、最長 12 週間継続した。

寛解率は 33.3%（9/27 名、95%CI：16.5～54.0%）であった。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 マブキャンパス点滴静注 30mg

本剤の安全性について、30名中30名(100%)に1件以上の有害事象が認められ、30名中29名(96.7%)に治験薬との因果関係が否定できない有害事象が認められた。重篤な有害事象は46.7%(14/30名)に認められた。30名中6名(20.0%)が治験を中止した。30名中3名(10.0%)が投与期間中又は投与終了から30日以内に死亡した。感染による死亡例2名(6.7%)で治験薬との因果関係は「おそらく関連あり」と判定された。

1.3.2.3.4 未治療の進行性 CLL 患者を対象とした海外第Ⅲ相比較試験 (CAM307 試験)

CAM307試験は、未治療の進行性 CLL 患者に対する一次治療としてアレムツズマブと chlorambucil (海外での標準治療薬)を比較する国際多施設共同非盲検ランダム化第Ⅲ相試験であった。未治療の Rai 分類 I～IVの CLL が治療を要する程度まで進行した患者(297名)を対象とした。試験施設、Rai 分類(I～II対III～IV)、WHO PS(0～1対2)、年齢(65歳未満対65歳以上)、性別、最大リンパ節サイズ(非触知又は5cm未満対5cm以上)に関して2投与群に偏りがでないよう、最小化法(Pocock & Simonの最小化法)(27)によって被験者のランダム化割付けを行った。

アレムツズマブ群で寛解率は83.2%(124/149名、95% CI: 76.2～88.8%)であった。Chlorambucil 群で55.4%(82/148名、95% CI: 47.0～63.6%)であり、chlorambucil 群に比べてアレムツズマブ群で寛解率が有意に高かった($p<0.0001$)。

本剤の安全性について、91.2%(268/294名){アレムツズマブ群:98.6%(145/147名)、chlorambucil 群:83.7%(123/147名)}に1件以上の有害事象が認められた。77.6%(228/294名){アレムツズマブ群:96.6%(142/147名)、chlorambucil 群:58.5%(86/147名)}に治験薬との因果関係が否定できない有害事象が認められた。重篤な有害事象がアレムツズマブ群44.2%(65名)、chlorambucil 群19.7%(29名)に認められた。試験期間中にアレムツズマブ群19.7%(29名)、chlorambucil 群4.1%(6名)で因果関係が否定できない有害事象により試験を中止した。4名が投与期間中又は投与終了から30日以内に死亡した。内訳は、アレムツズマブ群1名、chlorambucil 群3名であり、chlorambucil 群の1名でリステリア菌脳炎により死亡した被験者は治験薬との因果関係は「おそらく関連あり」と判定された。

1.3.3 申請効能・効果、用法・用量

これまでに得られた本薬に関する成績から、効能・効果、用法・用量を以下のようにした。

【効能・効果】

慢性リンパ性白血病

【用法・用量】

通常、成人にはアレムツズマブ(遺伝子組換え)として30 mg/日を週3回、1日おきに投与する(隔日投与)。初回投与時及び7日以上休薬した後に再開する場合には、1日量30 mg/日に到達するまでの間、以下の手順に従って用量を漸増する。用量漸増の期間を含め、いずれも1日量を2時間かけて点滴静注する。投与期間は、用量漸増の期間を含め12週間とする。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 マブキャンパス点滴静注 30mg

【用量漸増手順】

- 開始用量は、アレムツズマブ（遺伝子組換え）として 3 mg/日とし、連日投与する。
- 3 mg/日投与による infusion reaction がグレード 2 以下の場合、投与量をアレムツズマブ（遺伝子組換え）として 10 mg/日に増量する。10 mg/日に増量後、グレード 3 以上の infusion reaction が認められた場合にはグレード 2 以下となるまで、この用量を連日投与する。
- 10 mg/日投与による infusion reaction がグレード 2 以下の場合、投与量をアレムツズマブ（遺伝子組換え）として 30 mg/日に増量する。以降はこの用量を週 3 回、隔日投与する。

また、申請後の審査の過程における議論の結果、「効能・効果」及び「用法・用量」を以下に変更した。

【効能・効果】

再発又は難治性の慢性リンパ性白血病

【用法・用量】

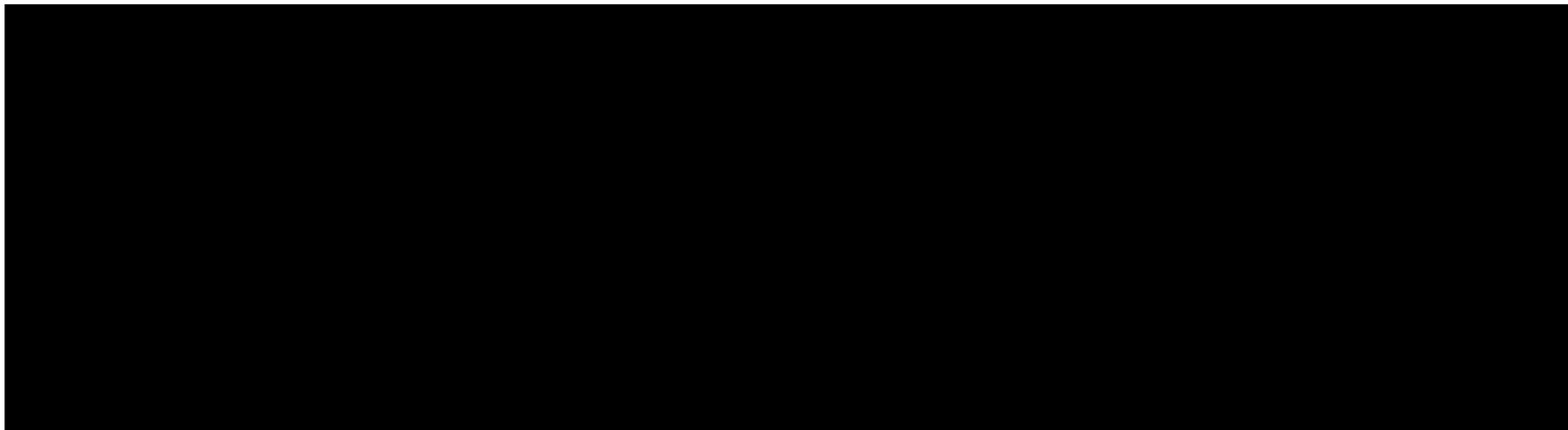
通常、成人にはアレムツズマブ（遺伝子組換え）として 1 日 1 回 3mg の連日点滴静注から開始し、1 日 1 回 10mg を連日点滴静注した後、1 日 1 回 30mg を週 3 回隔日に点滴静注する。ただし、投与開始から 12 週間までの投与とする。なお、患者の状態により適宜減量する。

1.4 開発の経緯図

開発の経緯図を [図 1](#) に示す。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
マブキャンパス点滴静注 30mg

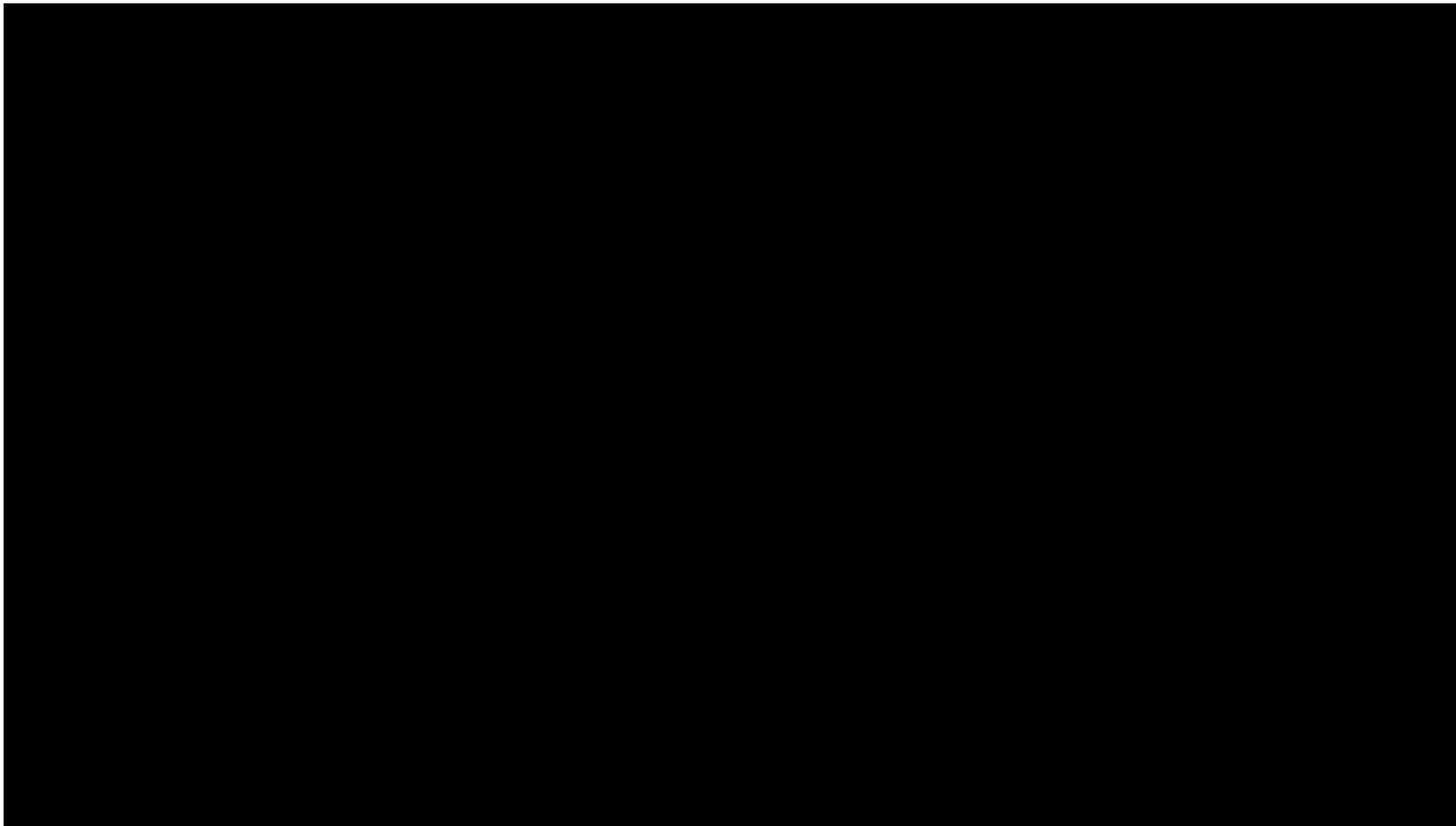
図1 マブキャンパス点滴静注 30mgに係る開発の経緯図



1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
マブキャンバス点滴静注 30mg



1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
マブキャンバス点滴静注 30mg



2 参 考 文 献

1. Hale G, Xia MQ, Tighe HP, Dyer MJ, Waldmann H., The CAMPATH-1 antigen (CDw52). *Tissue Antigens* 1990;35(3):118-27.[資料番号 5.4-2]
2. Klabusay M, Sukova V, Coupek P, Brychtova Y, Mayer J, Different Levels of CD52 Antigen Expression Evaluated by Quantitative Fluorescence Cytometry are Detected on B-Lymphocytes, CD 34+ Cells and Tumor Cells of Patients with Chronic B-cell Lymphoproliferative Diseases. *Clinical Cytometry*. 2007;72B:363-370.[資料番号 5.4-3]
3. Hale C, Bartholomew M, Taylor V, Stables J, Topley P, Tite J. Recognition of CD52 allelic gene products by CAMPATH-1H antibodies. *Immunology* 1996;88(2):183-90.[資料番号 5.4-4]
4. Bindon CI, Hale G, Waldmann H. Importance of antigen specificity for complement-mediated lysis by monoclonal antibodies. *Eur J Immunol* 1988;18(10):1507-14.[資料番号 5.4-5]
5. 押味和夫, 慢性リンパ性白血病, カラーテキスト血液病学. 2007: p347-349.[資料番号 5.4-6]
6. 小林透,北堅吉, 大野敏之, 白川茂, 本邦における慢性リンパ性白血病の特性.臨床血液 1990;31:554-563[資料番号 5.4-7]
7. 厚生労働省統計表データベースシステム, 平成 20 年度患者調査, 閲覧第 4 表, 推計患者数, 性 × 傷病小分類別 (白血病のみ) [資料資料 5.4-8]
8. 厚生労働省 未承認薬使用問題検討会議: 資料 2-1 ; ワーキンググループ検討結果報告書, 平成 19 年 1 月 22 日[資料番号 5.4-1]
9. Lymphoma Study Group of Japanese Pathologists, The World Health Organization classification of malignant lymphomas in Japan: Incidence of recently recognized entities, *Pathol Int* 2000;50:696-702[資料番号 5.4-9]
10. Rozman C., Montserrat E., Chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 1995; 333: 1052-1057.[資料番号 5.4-10]
11. Zenz T, Eichhorst B, Busch R, Denzel T, Häbe S, Winkler D, et al. TP53 Mutation and Survival in Chronic Lymphocytic Leukemia, *J Clin Oncol* 2010; 28(29): p4473-4479.[資料番号 5.4-11]
12. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Kröber A, Bullinger L, et al. Genomic Aberrations and Survival in Chronic Lymphocytic Leukemia, *N Engl J Med* 2000; 343(19): p1910-1916.[資料番号 5.4-12]
13. Damle RN, Wasil T, Fais F, Ghiotto F, Valetto A, Allen SL, et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia, *Blood* 1999: p1840-1847.[資料番号 5.4-13]
14. Crespo M, Bosch F, Villamor N, Bellosillo B, Colomer D, Rozman M, et al. ZAP-70 expression as a surrogate for immunoglobulin-variable-region mutations in chronic lymphocytic leukemia., *N Engl J Med* 2003; 348(18): p1764-1775.[資料番号 5.4-14]

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
マブキャンパス点滴静注 30mg

15. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Hodgikin' s Lymphomas, Version 2, 2012.[資料番号 5.4-15]
16. Cheng MM, Goulart B, Veenstra DL, Blough DK, Devine EB. A network meta-analysis of therapies for previously untreated chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Treat Rev.* 2012 Mar 9. [資料番号 5.4-16]
17. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, Kolitz J, Elias L, Shepherd L, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2000;343(24):1750-1757.[資料番号 5.4-17]
18. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, et al., Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2010; 376 (9747): 1164-74.[資料番号 5.4-18]
19. Johnson S, Smith AG, Loffler H, Osby E, Juliusson G, Emmerich B, et al. Multicentre prospective randomised trial of fludarabine versus cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (CAP) for treatment of advanced-stage chronic lymphocytic leukaemia. The French Cooperative Group on CLL. *Lancet.* 1996;347(9013):1432-1438.[資料番号 5.4-19]
20. Leporrier M, Chevret S, Cazin B, Boudjerra N, Feugier P, Desablens B, et al., Randomized comparison of fludarabine, CAP, and ChOP in 938 previously untreated stage B and C chronic lymphocytic leukemia patients. *Blood.* 2001; 98:2319-25.[資料番号 5.4-20]
21. Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S, Stauch M, Bergmann MA, Ritgen M, et al., First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2009;114: 3382-91.[資料資料 5.4-21]
22. 押味和夫編集 白血病・リンパ腫・骨髄腫、今日の診断と治療 第4版 2011:445-454.[資料番号 5.4-22]
23. Stilgenbauer S, Zenz T, Winkler D, Bühler A, Schlenk RF, Groner S, et al., Subcutaneous alemtuzumab in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia: clinical results and prognostic marker analyses from the CLL2H study of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol.* 2009;27:3994-4001.[資料資料 5.4-23]
24. Zenz T, Mertens D, Döhner H, Stilgenbauer S., Importance of genetics in chronic lymphocytic leukemia. *Blood Review.* 2011;25: p131-137.[資料資料 5.4-24]
25. Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, Stilgenbauer S, Williams CD, Hellmann A, et al., Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2010;28:1749-55.[資料資料 5.4-25]
26. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, Liberati A, Loscertales J, Herbrecht R, et al., Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 4378-84.[資料資料 5.4-26]



サノフィ株式会社

マブキャンパス点滴静注 30mg

1.6 外国における使用状況等に関する資料

Total number of pages: 2

1 外国での承認(許可)及び使用状況

アレムツズマブ（米国販売名 Campath）は米国において「アルキル化剤の投与歴があり、フルダラビンが無効の B 細胞性慢性リンパ性白血病」の適応で米国食品医薬品局（FDA）より 2001 年 5 月に許可を取得している。欧州（欧州販売名 MabCampath）においては、欧州医薬品庁（EMA）より中央審査方式で、同適応にて、2001 年 7 月に許可を取得している。

その後、FDA より 2007 年 9 月に未治療患者に対する効能追加の許可を受け、「Campath は、CD52 抗原を標的とした細胞溶解性抗体であり、単剤による B 細胞性慢性リンパ性白血病（B-CLL）の治療薬である」の適応を取得した。欧州においては、2007 年 12 月に効能追加の許可を受け、「フルダラビンを含む化学療法が不適当な B 細胞性慢性リンパ性白血病」の適応を取得した。

アレムツズマブは、Campath または MabCampath という販売名で、B 細胞性慢性リンパ性白血病の治療薬として、これまでに約 50 か国において許可を取得し販売を行った。

2012 年、米国 Genzyme 社（サノフィグループ）は、アレムツズマブを他の適応症として開発することを決定し、B 細胞性慢性リンパ性白血病の治療薬としての Campath/MabCampath は、自発的に許可を取り下げることとした。同時に、(Mab)Campath Access Program を立ち上げ、許可を取り下げた国に無償提供を行っている。2014 年 5 月現在、米国、オーストラリア、カナダのみ許可を維持しているが、販売は行っていない。

本剤の米国添付文書、並びに企業中核データシートを以下に添付する。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use Campath safely and effectively. See full prescribing information for Campath.

Campath® (alemtuzumab)
Injection for intravenous use
Initial U.S. Approval: 2001

WARNING: CYTOPENIAS, INFUSION REACTIONS, and INFECTIONS

See full prescribing information for complete boxed warning.

Serious, including fatal, cytopenias, infusion reactions and infections can occur (5.1 – 5.3).

- Limit doses to 30 mg (single) and 90 mg (cumulative weekly); higher doses increase risk of pancytopenia (2.1).
- Escalate dose gradually and monitor patients during infusion. Withhold therapy for Grade 3 or 4 infusion reactions (5.2).
- Administer prophylaxis against *Pneumocystis jiroveci* pneumonia (PCP) and herpes virus infections (2.2, 5.3).

RECENT MAJOR CHANGES

Warnings and Precautions (5.3) 3/2009

INDICATIONS AND USAGE

Campath is a CD52-directed cytolytic antibody indicated as a single agent for the treatment of B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL) (1).

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Administer as an IV infusion over 2 hours (2.1).
- Escalate to recommended dose of 30 mg/day three times per week for 12 weeks (2.1).
- Premedicate with oral antihistamine and acetaminophen prior to dosing (2.2).

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: CYTOPENIAS, INFUSION REACTIONS, and INFECTIONS

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Dosing Schedule and Administration
- 2.2 Recommended Concomitant Medications
- 2.3 Dose Modification
- 2.4 Preparation and Administration
- 2.5 Incompatibilities

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Cytopenias
- 5.2 Infusion Reactions
- 5.3 Immunosuppression/Infections
- 5.4 Laboratory Monitoring
- 5.5 Immunization

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Immunogenicity
- 6.3 Postmarketing Experience

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

30 mg/1 mL single use vial (3).

CONTRAINDICATIONS

None (4).

WARNINGS AND PRECAUTIONS

Cytopenias:

- Obtain complete blood counts (CBC) and platelet counts at weekly intervals during therapy and CD4 counts after therapy until recovery to ≥ 200 cells/ μ L (5.4).
- Discontinue for autoimmune or severe hematologic adverse reactions (5.1).

Infections:

- Campath induces severe and prolonged lymphopenia and increases risk of infection. If a serious infection occurs, withhold treatment until infection resolves (5.3).
- Do not administer live viral vaccines to patients who have recently received Campath (5.5).

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions ($\geq 10\%$): cytopenias, infusion reactions, cytomegalovirus (CMV) and other infections, nausea, emesis, diarrhea, and insomnia (6).

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Genzyme Corporation at 1-877-4-CAMPATH (1-877-422-6728) or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION

Revised: 8/2009

7 DRUG INTERACTIONS

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Previously Untreated B-CLL Patients
- 14.2 Previously Treated B-CLL Patients

15 REFERENCES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: CYTOPENIAS, INFUSION REACTIONS, and INFECTIONS

Cytopenias: Serious, including fatal, pancytopenia/marrow hypoplasia, autoimmune idiopathic thrombocytopenia, and autoimmune hemolytic anemia can occur in patients receiving Campath. Single doses of Campath greater than 30 mg or cumulative doses greater than 90 mg per week increase the incidence of pancytopenia [see *WARNINGS AND PRECAUTIONS (5.1)*].

Infusion Reactions: Campath administration can result in serious, including fatal, infusion reactions. Carefully monitor patients during infusions and withhold Campath for Grade 3 or 4 infusion reactions. Gradually escalate Campath to the recommended dose at the initiation of therapy and after interruption of therapy for 7 or more days [see *DOSAGE AND ADMINISTRATION (2) and WARNINGS AND PRECAUTIONS (5.2)*].

Infections: Serious, including fatal, bacterial, viral, fungal, and protozoan infections can occur in patients receiving Campath. Administer prophylaxis against *Pneumocystis jiroveci* pneumonia (PCP) and herpes virus infections [see *DOSAGE AND ADMINISTRATION (2.2) and WARNINGS AND PRECAUTIONS (5.3)*].

1 INDICATIONS AND USAGE

Campath is indicated as a single agent for the treatment of B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL).

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Dosing Schedule and Administration

- Administer as an IV infusion over 2 hours. **Do not administer as intravenous push or bolus.**
- Recommended Dosing Regimen
 - Gradually escalate to the maximum recommended single dose of 30 mg. Escalation is required at initiation of dosing or if dosing is held ≥ 7 days during treatment. Escalation to 30 mg ordinarily can be accomplished in 3 - 7 days.

- Escalation Strategy:
 - Administer 3 mg daily until infusion reactions are \leq grade 2 [*see ADVERSE REACTIONS (6.1)*].
 - Then administer 10 mg daily until infusion reactions are \leq grade 2.
 - Then administer 30 mg/day three times per week on alternate days (e.g., Mon-Wed-Fri). The total duration of therapy, including dose escalation, is 12 weeks.
- **Single doses of greater than 30 mg or cumulative doses greater than 90 mg per week increase the incidence of pancytopenia.**

2.2 Recommended Concomitant Medications

- Premedicate with diphenhydramine (50 mg) and acetaminophen (500-1000 mg) 30 minutes prior to first infusion and each dose escalation. Institute appropriate medical management (e.g. steroids, epinephrine, meperidine) for infusion reactions as needed [*see BOXED WARNING, WARNINGS AND PRECAUTIONS (5.2) and ADVERSE REACTIONS (6.1)*].
- Administer trimethoprim/sulfamethoxazole DS twice daily (BID) three times per week (or equivalent) as *Pneumocystis jiroveci* pneumonia (PCP) prophylaxis.
- Administer famciclovir 250 mg BID or equivalent as herpetic prophylaxis.

Continue PCP and herpes viral prophylaxis for a minimum of 2 months after completion of Campath or until the CD4+ count is \geq 200 cells/ μ L, whichever occurs later [*see BOXED WARNING and WARNINGS AND PRECAUTIONS (5.3)*].

2.3 Dose Modification

- Withhold Campath during serious infection or other serious adverse reactions until resolution.
- Discontinue Campath for autoimmune anemia or autoimmune thrombocytopenia.
- There are no dose modifications recommended for lymphopenia.

Dose Modification for Neutropenia or Thrombocytopenia
[see WARNINGS AND PRECAUTIONS (5.1)]

<u>Hematologic Values</u>	<u>Dose Modification</u> *
ANC < 250/ μ L and/or platelet count \leq 25,000/ μ L	
For first occurrence:	Withhold Campath therapy. Resume Campath at 30 mg when ANC \geq 500/ μ L and platelet count \geq 50,000/ μ L.
For second occurrence:	Withhold Campath therapy. Resume Campath at 10 mg when ANC \geq 500/ μ L and platelet count \geq 50,000/ μ L.
For third occurrence:	Discontinue Campath therapy.
\geq 50% decrease from baseline in patients initiating therapy with a baseline ANC \leq 250/ μ L and/or a baseline platelet count \leq 25,000/ μ L	
For first occurrence:	Withhold Campath therapy. Resume Campath at 30 mg upon return to baseline value(s).
For second occurrence:	Withhold Campath therapy. Resume Campath at 10 mg upon return to baseline value(s).
For third occurrence:	Discontinue Campath therapy.

*If the delay between dosing is \geq 7 days, initiate therapy at Campath 3 mg and escalate to 10 mg and then to 30 mg as tolerated [see DOSAGE AND ADMINISTRATION (2.1)].

2.4 Preparation and Administration

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration. If particulate matter is present or the solution is discolored, the vial should not be used. **DO NOT SHAKE VIAL.**

Use aseptic technique during the preparation and administration of Campath. Withdraw the necessary amount of Campath from the vial into a syringe.

- To prepare the 3 mg dose, withdraw 0.1 mL into a 1 mL syringe calibrated in increments of 0.01 mL.
- To prepare the 10 mg dose, withdraw 0.33 mL into a 1 mL syringe calibrated in increments of 0.01 mL.
- To prepare the 30 mg dose, withdraw 1 mL in either a 1 mL or 3 mL syringe calibrated in 0.1 mL increments.

Inject syringe contents into 100 mL sterile 0.9% Sodium Chloride USP or 5% Dextrose in Water USP. **Gently invert the bag to mix the solution.** Discard syringe.

The vial contains no preservatives and is intended for single use only. DISCARD VIAL including any unused portion after withdrawal of dose.

Use within 8 hours after dilution. Store diluted Campath at room temperature (15-30°C) or refrigerated (2-8°C). Protect from light.

2.5 Incompatibilities

Campath is compatible with polyvinylchloride (PVC) bags and PVC or polyethylene-lined PVC administration sets. Do not add or simultaneously infuse other drug substances through the same intravenous line.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

30 mg/1 mL single use vial

4 CONTRAINDICATIONS

None

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Cytopenias

Severe, including fatal, autoimmune anemia and thrombocytopenia, and prolonged myelosuppression have been reported in patients receiving Campath.

In addition, hemolytic anemia, pure red cell aplasia, bone marrow aplasia, and hypoplasia have been reported after treatment with Campath at the recommended dose. Single doses of Campath greater than 30 mg or cumulative doses greater than 90 mg per week increase the incidence of pancytopenia.

Withhold Campath for severe cytopenias (except lymphopenia). Discontinue for autoimmune cytopenias or recurrent/persistent severe cytopenias (except lymphopenia) [*see DOSAGE AND ADMINISTRATION (2.3)*]. No data exist on the safety of Campath resumption in patients with autoimmune cytopenias or marrow aplasia [*see ADVERSE REACTIONS (6.1)*].

5.2 Infusion Reactions

Adverse reactions occurring during or shortly after Campath infusion include pyrexia, chills/rigors, nausea, hypotension, urticaria, dyspnea, rash, emesis, and bronchospasm. In clinical trials, the frequency of infusion reactions was highest in the first week of

treatment. Monitor for the signs and symptoms listed above and withhold infusion for Grade 3 or 4 infusion reactions [see *ADVERSE REACTIONS (6.1)*].

The following serious, including fatal, infusion reactions have been identified in post-marketing reports: syncope, pulmonary infiltrates, acute respiratory distress syndrome (ARDS), respiratory arrest, cardiac arrhythmias, myocardial infarction, acute cardiac insufficiency, cardiac arrest, angioedema, and anaphylactoid shock.

Initiate Campath according to the recommended dose-escalation scheme [see *DOSAGE AND ADMINISTRATION (2)*]. Premedicate patients with an antihistamine and acetaminophen prior to dosing. Institute medical management (e.g., glucocorticoids, epinephrine, meperidine) for infusion reactions as needed [see *DOSAGE AND ADMINISTRATION (2.2)*]. If therapy is interrupted for 7 or more days, reinstitute Campath with gradual dose escalation [see *DOSAGE AND ADMINISTRATION (2.3)* and *ADVERSE REACTIONS (6)*].

5.3 Immunosuppression/Infections

Campath treatment results in severe and prolonged lymphopenia with a concomitant increased incidence of opportunistic infections [see *ADVERSE REACTIONS (6.1)*]. Administer PCP and herpes viral prophylaxis during Campath therapy and for a minimum of 2 months after completion of Campath or until the CD4+ count is ≥ 200 cells/ μL , whichever occurs later [see *DOSAGE AND ADMINISTRATION (2.2)*]. Prophylaxis does not eliminate these infections.

Routinely monitor patients for CMV infection during Campath treatment and for at least 2 months following completion of treatment. Withhold Campath for serious infections and during antiviral treatment for CMV infection or confirmed CMV viremia (defined as polymerase chain reaction (PCR) positive CMV in ≥ 2 consecutive samples obtained 1 week apart) [see *ADVERSE REACTIONS (6.1)*]. Initiate therapeutic ganciclovir (or equivalent) for CMV infection or confirmed CMV viremia [see *DOSAGE AND ADMINISTRATION (2.3)*].

Administer only irradiated blood products to avoid transfusion associated Graft versus Host Disease (TAGVHD), unless emergent circumstances dictate immediate transfusion.¹

In patients receiving Campath as initial therapy, recovery of CD4+ counts to ≥ 200 cells/ μL occurred by 6 months post-treatment; however at 2 months post-treatment, the median was 183 cells/ μL . In previously treated patients receiving Campath, the median

time to recovery of CD4+ counts to ≥ 200 cells/ μL was 2 months; however, full recovery (to baseline) of CD4+ and CD8+ counts may take more than 12 months [see *BOXED WARNING and ADVERSE REACTIONS (6)*].

5.4 Laboratory Monitoring

Obtain complete blood counts (CBC) at weekly intervals during Campath therapy and more frequently if worsening anemia, neutropenia, or thrombocytopenia occurs. Assess CD4+ counts after treatment until recovery to ≥ 200 cells/ μL [see *WARNINGS AND PRECAUTIONS (5.3) and ADVERSE REACTIONS (6)*].

5.5 Immunization

The safety of immunization with live viral vaccines following Campath therapy has not been studied. Do not administer live viral vaccines to patients who have recently received Campath. The ability to generate an immune response to any vaccine following Campath therapy has not been studied.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed in greater detail in other sections of the label:

- Cytopenias [see *WARNINGS AND PRECAUTIONS (5.1)*]
- Infusion Reactions [see *WARNINGS AND PRECAUTIONS (5.2)*]
- Immunosuppression/Infections [see *WARNINGS AND PRECAUTIONS (5.3)*]

The most common adverse reactions with Campath are: infusion reactions (pyrexia, chills, hypotension, urticaria, nausea, rash, tachycardia, dyspnea), cytopenias (neutropenia, lymphopenia, thrombocytopenia, anemia), infections (CMV viremia, CMV infection, other infections), gastrointestinal symptoms (nausea, emesis, abdominal pain), and neurological symptoms (insomnia, anxiety). The most common serious adverse reactions are cytopenias, infusion reactions, and immunosuppression/infections.

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The data below reflect exposure to Campath in 296 patients with CLL of whom 147 were previously untreated and 149 received at least 2 prior chemotherapy regimens. The median duration of exposure was 11.7 weeks for previously untreated patients and 8 weeks for previously treated patients.

Lymphopenia: Severe lymphopenia and a rapid and sustained decrease in lymphocyte subsets occurred in previously untreated and previously treated patients following administration of Campath. In previously untreated patients, the median CD4+ was 0 cells/ μ L at one month after treatment and 238 cells/ μ L [25-75% interquartile range 115 to 418 cells/ μ L at 6 months post-treatment [see *WARNINGS AND PRECAUTIONS (5.3)*].

Neutropenia: In previously untreated patients, the incidence of Grade 3 or 4 neutropenia was 42% with a median time to onset of 31 days and a median duration of 37 days. In previously treated patients, the incidence of Grade 3 or 4 neutropenia was 64% with a median duration of 28 days. Ten percent of previously untreated patients and 17% of previously treated patients received granulocyte colony stimulating factors.

Anemia: In previously untreated patients, the incidence of Grade 3 or 4 anemia was 12% with a median time to onset of 31 days and a median duration of 8 days. In previously treated patients, the incidence of Grade 3 or 4 anemia was 38%. Seventeen percent of previously untreated patients and 66% of previously treated patients received either erythropoiesis stimulating agents, transfusions or both.

Thrombocytopenia: In previously untreated patients, the incidence of Grade 3 or 4 thrombocytopenia was 14% with a median time to onset of 9 days and a median duration of 14 days. In previously treated patients, the incidence of Grade 3 or 4 thrombocytopenia was 52% with a median duration of 21 days. Autoimmune thrombocytopenia was reported in 2% of previously treated patients with one fatality.

Infusion reactions: Infusion reactions, which included pyrexia, chills, hypotension, urticaria, and dyspnea, were common. Grade 3 and 4 pyrexia and/or chills occurred in approximately 10% of previously untreated patients and in approximately 35% of previously treated patients. The occurrence of infusion reactions was greatest during the initial week of treatment and decreased with subsequent doses of Campath. All patients were pretreated with antipyretics and antihistamines; additionally, 43% of previously untreated patients received glucocorticoid pre-treatment.

Infections: In the study of previously untreated patients, patients were tested weekly for CMV using a PCR assay from initiation through completion of therapy, and every 2 weeks for the first 2 months following therapy. CMV infection occurred in 16% (23/147) of previously untreated patients; approximately one-third of these infections were serious or life threatening. In studies of previously treated patients in which routine CMV surveillance was not required, CMV infection was documented in 6% (9/149) of patients; nearly all of these infections were serious or life threatening.

Other infections were reported in approximately 50% of patients across all studies. Grade 3 - 5 sepsis ranged from 3% to 10% across studies and was higher in previously treated patients. Grade 3 - 4 febrile neutropenia ranged from 5 to 10% across studies and was higher in previously treated patients. Infection-related fatalities occurred in 2% of previously untreated patients and 16% of previously treated patients. There were 198 episodes of other infection in 109 previously untreated patients; 16% were bacterial, 7% were fungal, 4% were other viral, and in 73%, the organism was not identified.

Cardiac: Cardiac dysrhythmias occurred in approximately 14% of previously untreated patients. The majority were tachycardias and were temporally associated with infusion; dysrhythmias were Grade 3 or 4 in 1% of patients.

Previously Untreated Patients

Table 1 contains selected adverse reactions observed in 294 patients randomized (1:1) to receive Campath or chlorambucil as first line therapy for B-CLL. Campath was administered at a dose of 30 mg intravenously three times weekly for up to 12 weeks. The median duration of therapy was 11.7 weeks with a median weekly dose of 82 mg (25-75% interquartile range: 69 mg – 90 mg).

Table 1

Per Patient Incidence of Selected ¹ Adverse Reactions in Treatment Naive B-CLL Patients					
		Campath (n=147)		Chlorambucil (n=147)	
		All Grades ² %	Grades 3-4 %	All Grades %	Grades 3-4 %
Blood and Lymphatic System Disorders	Lymphopenia	97	97	9	1
	Neutropenia	77	42	51	26
	Anemia	76	13	54	18
	Thrombocytopenia	71	13	70	14
General Disorders and Administration Site Conditions	Pyrexia	69	10	11	1
	Chills	53	3	1	0
Infections and Infestations	CMV viremia ³	55	4	8	0
	CMV infection	16	5	0	0
	Other infections	74	21	65	10
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	Urticaria	16	2	1	0
	Rash	13	1	4	0
	Erythema	4	0	1	0
Vascular Disorders	Hypotension	16	1	0	0
	Hypertension	14	5	2	1
Nervous System Disorders	Headache	14	1	8	0
	Tremor	3	0	1	0
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	Dyspnea	14	4	7	3
Gastrointestinal Disorders	Diarrhea	10	1	4	0
Psychiatric Disorders	Insomnia	10	0	3	0
	Anxiety	8	0	1	0
Cardiac Disorders	Tachycardia	10	0	1	0

¹Adverse reactions occurring at a higher relative frequency in the Campath arm

²NCI CTC version 2.0 for adverse reactions; NCI CTCAE version 3.0 for laboratory values

³CMV viremia (without evidence of symptoms) includes both cases of single PCR positive test results and of confirmed CMV viremia (≥ 2 occasions in consecutive samples 1 week apart). For the latter, ganciclovir (or equivalent) was initiated per protocol.

Previously Treated Patients

Additional safety information was obtained from 3 single arm studies of 149 previously treated patients with CLL administered 30 mg Campath intravenously three times weekly for 4 to 12 weeks (median cumulative dose 673 mg [range 2 – 1106 mg]; median duration of therapy 8.0 weeks). Adverse reactions in these studies not listed in Table 1 that

occurred at an incidence rate of > 5% were fatigue, nausea, emesis, musculoskeletal pain, anorexia, dysesthesia, mucositis, and bronchospasm.

6.2 Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is potential for immunogenicity. Using an ELISA assay, anti-human antibodies (HAHA) were detected in 11 of 133 (8.3%) previously untreated patients. In addition, two patients were weakly positive for neutralizing activity. Limited data suggest that the anti-Campath antibodies did not adversely affect tumor response. Four of 211 (1.9%) previously-treated patients were found to have antibodies to Campath following treatment.

The incidence of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to Campath with the incidence of antibodies to other products may be misleading.

6.3 Postmarketing Experience

The following adverse reactions were identified during post-approval use of Campath. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to Campath exposure. Decisions to include these reactions in labeling are typically based on one or more of the following factors: (1) seriousness of the reaction, (2) reported frequency of the reaction, or (3) strength of causal connection to Campath.

Fatal infusion reactions: *[see WARNINGS AND PRECAUTIONS (5.2)]*.

Cardiovascular: congestive heart failure, cardiomyopathy, decreased ejection fraction (some patients had been previously treated with cardiotoxic agents).

Immune disorders: Goodpasture's syndrome, Graves' disease, aplastic anemia, Guillain Barré syndrome, chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, serum sickness, fatal transfusion associated Graft versus Host Disease.

Infections: Epstein-Barr Virus (EBV) including EBV-associated lymphoproliferative disorder, progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), re-activation of latent viruses.

Metabolic: tumor lysis syndrome

Neurologic: optic neuropathy

7 DRUG INTERACTIONS

No formal drug interaction studies have been performed with Campath.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category C

Animal reproduction studies have not been conducted with Campath. IgG antibodies, such as Campath, can cross the placental barrier. It is not known whether Campath can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproduction capacity. Campath should be given to a pregnant woman only if clearly needed.

8.3 Nursing Mothers

Excretion of Campath in human breast milk has not been studied; it is not known whether this drug is excreted in human milk. IgG antibodies, such as Campath, can be excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from Campath, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the elimination half-life of Campath and the importance of the drug to the mother.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness have not been established in pediatric patients.

8.5 Geriatric Use

Of 147 previously untreated B-CLL patients treated with Campath, 35% were \geq age 65 and 4% were \geq age 75. Of 149 previously treated patients with B-CLL, 44% were \geq 65 years of age and 10% were \geq 75 years of age. Clinical studies of Campath did not include sufficient number of subjects age 65 and over to determine whether they respond differently than younger subjects. Other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients.

10 OVERDOSAGE

Across all clinical experience, the reported maximum single dose received was 90 mg. Bone marrow aplasia, infections, or severe infusions reactions occurred in patients who received a dose higher than recommended.

One patient received an 80 mg dose by IV infusion and experienced acute bronchospasm, cough, and dyspnea, followed by anuria and death. Another patient received two 90 mg doses by IV infusion one day apart during the second week of treatment and experienced a rapid onset of bone marrow aplasia.

There is no known specific antidote for Campath overdose. Treatment consists of drug discontinuation and supportive therapy.

11 DESCRIPTION

Campath (alemtuzumab) is a recombinant DNA-derived humanized monoclonal antibody (Campath-1H) directed against the 21-28 kD cell surface glycoprotein, CD52. Campath-1H is an IgG1 kappa antibody with human variable framework and constant regions, and complementarity-determining regions from a murine (rat) monoclonal antibody (Campath-1G). The Campath-1H antibody has an approximate molecular weight of 150 kD. Campath is produced in mammalian cell (Chinese hamster ovary) suspension culture in a medium containing neomycin. Neomycin is not detectable in the final product.

Campath is a sterile, clear, colorless, isotonic solution (pH 6.8-7.4) for injection. Each single use vial of Campath contains 30 mg alemtuzumab, 8.0 mg sodium chloride, 1.44 mg dibasic sodium phosphate, 0.2 mg potassium chloride, 0.2 mg monobasic potassium phosphate, 0.1 mg polysorbate 80, and 0.0187 mg disodium edetate dihydrate. No preservatives are added.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Campath binds to CD52, an antigen present on the surface of B and T lymphocytes, a majority of monocytes, macrophages, NK cells, and a subpopulation of granulocytes. A proportion of bone marrow cells, including some CD34⁺ cells, express variable levels of CD52. The proposed mechanism of action is antibody-dependent cellular-mediated lysis following cell surface binding of Campath to the leukemic cells.

12.3 Pharmacokinetics

Campath pharmacokinetics were characterized in a study of 30 previously treated B-CLL patients in whom Campath was administered at the recommended dose and schedule. Campath pharmacokinetics displayed nonlinear elimination kinetics. After the last 30 mg dose, the mean volume of distribution at steady-state was 0.18 L/kg (range 0.1 to 0.4 L/kg). Systemic clearance decreased with repeated administration due to decreased receptor-mediated clearance (i.e., loss of CD52 receptors in the periphery). After 12 weeks of dosing, patients exhibited a seven-fold increase in mean AUC. Mean half-life was 11 hours (range 2 to 32 hours) after the first 30 mg dose and was 6 days (range 1 to 14 days) after the last 30 mg dose.

Comparisons of AUC in patients ≥ 65 years (n=6) versus patients < 65 years (n=15) suggested that no dose adjustments are necessary for age. Comparisons of AUC in female patients (n=4) versus male patients (n=17) suggested that no dose adjustments are necessary for gender.

The pharmacokinetics of Campath in pediatric patients have not been studied. The effects of renal or hepatic impairment on the pharmacokinetics of Campath have not been studied.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

No long-term studies in animals have been performed to establish the carcinogenic or mutagenic potential of Campath, or to determine its effects on fertility in males or females.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Previously Untreated B-CLL Patients

Campath was evaluated in an open-label, randomized (1:1) active-controlled study in previously untreated patients with B-CLL, Rai Stage I-IV, with evidence of progressive disease requiring therapy. Patients received either Campath 30 mg IV 3 times/week for a maximum of 12 weeks or chlorambucil 40 mg/m² PO once every 28 days, for a maximum of 12 cycles.

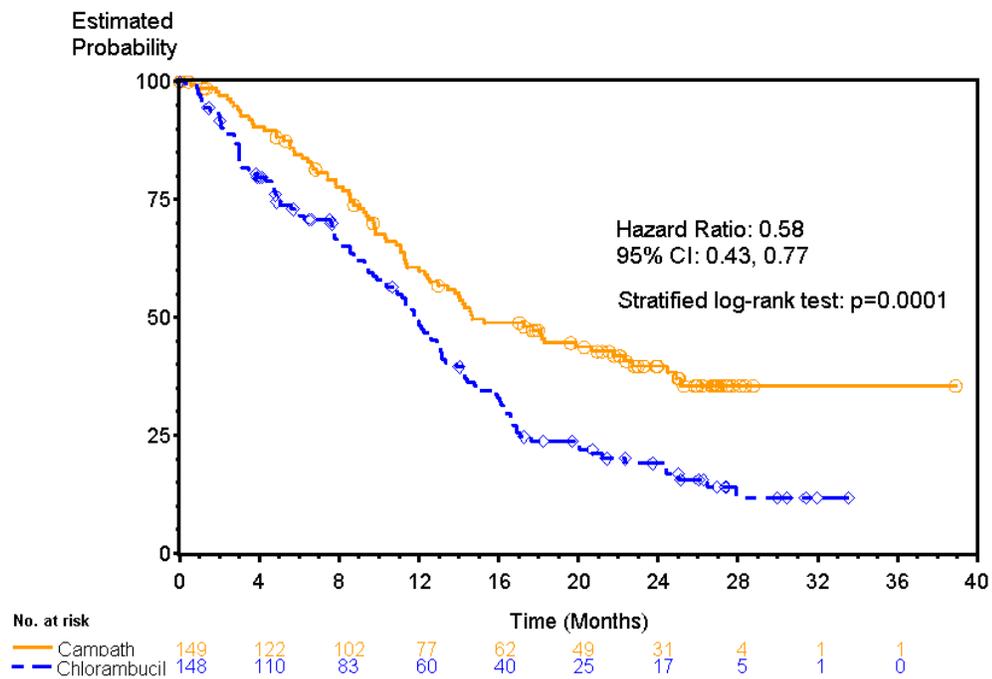
Of the 297 patients randomized, the median age was 60 years, 72% were male, 99% were Caucasian, 96% had a WHO performance status 0-1, 23% had maximum lymph node

diameter ≥ 5 cm, 34% were Rai Stage III/IV, and 8% were treated in the U.S.

Patients randomized to receive Campath experienced longer progression free survival (PFS) compared to those randomized to receive chlorambucil (median PFS 14.6 months vs. 11.7 months, respectively). The overall response rates were 83% and 55% ($p < 0.0001$) and the complete response rates were 24% and 2% ($p < 0.0001$) for Campath and chlorambucil arms, respectively. The Kaplan-Meier curve for PFS is shown in Figure 1.

Figure 1

Progression Free Survival in Previously Untreated B-CLL Patients¹



¹ Log-rank test adjusted for Rai Stage (I-II vs. III-IV).

14.2 Previously Treated B-CLL Patients

Campath was evaluated in three multicenter, open-label, single arm studies of 149 patients with B-CLL previously treated with alkylating agents, fludarabine, or other chemotherapies. Patients were treated with the recommended dose of Campath, 30 mg intravenously, three times per week for up to 12 weeks. Partial response rates of 21 to 31% and complete response rates of 0 to 2% were observed.

15 REFERENCES

¹ American Association of Blood Banks, America’s Blood Centers, American Red Cross. Circular of Information for the Use of Human Blood and Blood Components. July 2002.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Campath (alemtuzumab) is supplied in single-use clear glass vials containing 30 mg of alemtuzumab in 1 mL of solution. Each carton contains three Campath vials (NDC 58468-0357-3) or one Campath vial (NDC 58468-0357-1).

Store Campath at 2-8°C (36-46°F). Do not freeze. If accidentally frozen, thaw at 2-8°C before administration. Protect from direct sunlight.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Cytopenias: Advise patients to report any signs or symptoms such as bleeding, easy bruising, petechiae or purpura, pallor, weakness or fatigue [*see WARNINGS AND PRECAUTIONS (5.1) and ADVERSE REACTIONS (6.1)*].

Infusion Reactions: Advise patients of the signs and symptoms of infusion reactions and of the need to take premedications as prescribed [*see WARNINGS AND PRECAUTIONS (5.2) and OVERALL ADVERSE REACTIONS (6.1)*].

Infections: Advise patients to immediately report symptoms of infection (e.g. pyrexia) and to take prophylactic anti-infectives for PCP (trimethoprim/sulfamethoxazole DS or equivalent) and for herpes virus (famciclovir or equivalent) as prescribed [*see WARNINGS AND PRECAUTIONS (5.3) and ADVERSE REACTIONS (6.1)*].

Advise patients that irradiation of blood products is required [*see WARNINGS AND PRECAUTIONS (5.3)*].

Advise patients that they should not be immunized with live viral vaccines if they have recently been treated with Campath [*see WARNINGS AND PRECAUTIONS (5.5)*].

Advise male and female patients with reproductive potential to use effective contraceptive methods during treatment and for a minimum of 6 months following Campath therapy [*see NONCLINICAL TOXICOLOGY (13.1)*].

Manufactured and distributed by: Genzyme Corporation, Cambridge, MA 02142

Campath is a registered trademark of Genzyme Corporation.

© 2009 Genzyme Corporation.

添付文書の重要事項

この重要事項には Campath を安全かつ有効に使用するために必要な情報が、すべて記載されているわけではない。本剤の添付文書全文を参照のこと。

Campath[®] (アレムツズマブ)

点滴静注用

米国における初回承認年：2001 年

警告：血球減少症、infusion reaction 及び感染症

警告欄の完全版に関しては添付文書全文を参照のこと。

致命的な場合を含む重篤な血球減少症、infusion reaction 及び感染症の可能性がある (5.1~5.3)。

- 用量は最高 30 mg (1 回) 及び 90 mg (週単位累積) までとする。これ以上の高用量は汎血球減少症のリスクを高める (2.1)。
- 用量は徐々に増加させ、点滴中は患者の状態をモニタリングすること。グレード 3 又は 4 の infusion reaction が認められた場合は治療を控えること (5.2)。
- *Pneumocystis jiroveci* 肺炎 (PCP) 及びヘルペスウイルス感染症に対する予防薬を投与すること (2.2、5.3)。

最近の主な変更点

警告及び使用上の注意 (5.3) 2009 年 3 月

効能・効果

Campath は B 細胞性慢性リンパ性白血病 (B-CLL) の治療用抗 CD52 細胞傷害性抗体である (1)。

用法・用量

- 2 時間以上かけて点滴静注する (2.1)。
- 推奨用量の 30 mg/日、週 3 回、12 週間投与まで漸増する (2.1)。
- 投与前に、抗ヒスタミン剤及びアセトアミノフェンの経口前投与を行う (2.2)。

剤形及び含量

30 mg/1 mL 1 回使い切りバイアル (3)

禁忌

なし (4)

警告及び使用上の注意

血球減少症：

- 治療中は 1 週間隔で総血球数 (CBC) 及び血小板数を、また、治療後は細胞数が 200/ μ L 以上に回復するまで CD4 細胞数を測定する (5.4)。

- 自己免疫性又は重度の血液学的有害事象が認められる場合は投与を中止する（5.1）。

感染症：

- 本剤は重症かつ持続性のリンパ球減少症を引き起こし、感染症のリスクを高める。重篤な感染症を発症した場合は、回復するまで投与を控える（5.3）。
- 最近本剤の投与を受けた患者に生ウイルスワクチンを接種してはならない（5.5）。

副作用

最も一般的な副作用（10%以上）：血球減少症、infusion reaction、サイトメガロウイルス（CMV）感染症及びその他の感染症、悪心、嘔吐、下痢、及び不眠症（6）。

副作用が疑われる場合の報告は、Genzyme Corporation 1-877-4-CAMPATH（1-877-422-6728）又はFDA 1-800-FDA-1088 か www.fda.gov/medwatch に連絡のこと。

17 項「患者に伝えるべき情報」参照

改訂：2009 年 8 月

添付文書全文：目次*

警告：血球減少症、infusion reaction、及び感染症

1 効能・効果

2 用法・用量

- 2.1 投与スケジュール及び投与方法
- 2.2 推奨される併用薬
- 2.3 投与量の変更
- 2.4 調製及び投与方法
- 2.5 配合禁忌

3 剤形及び含量

4 禁忌

5 警告及び使用上の注意

- 5.1 血球減少症
- 5.2 infusion reaction
- 5.3 免疫抑制／感染症
- 5.4 臨床検査
- 5.5 予防接種

6 副作用

- 6.1 臨床試験成績
- 6.2 免疫原性
- 6.3 市販後調査成績

7 薬物相互作用

8 特別な患者集団への投与

- 8.1 妊婦
- 8.3 授乳婦
- 8.4 小児への投与
- 8.5 高齢者への投与
- 10 過量投与**
- 11 組成・性状**
- 12 臨床薬理**
 - 12.1 作用機序
 - 12.3 薬物動態
- 13 非臨床毒性**
 - 13.1 がん原性、変異原性、生殖発生毒性
- 14 臨床試験**
 - 14.1 投与歴のない B-CLL 患者
 - 14.2 投与歴を有する B-CLL 患者
- 15 参考文献**
- 16 包装及び貯法と取扱い**
- 17 患者に伝えるべき情報**

*添付文書全文から除外した項又は項の小区分については一覧に載せていない。

警告：血球減少症、infusion reaction、及び感染症

血球減少症：本剤投与を受けた患者において、致命的な場合を含む重篤な汎血球減少症又は骨髓低形成、自己免疫性特発性血小板減少症、及び自己免疫性溶血性貧血を生じる可能性がある。1回の本剤投与量が 30 mg を超える場合、又は 1 週間の累積投与量が 90 mg を超える場合、汎血球減少症の発症率が増加する（「警告及び使用上の注意」（5.1）参照）。

Infusion Reaction：本剤投与は致命的な場合を含む重篤な infusion reaction を生じる可能性がある。点滴中は患者を注意深くモニタリングし、グレード 3~4 の infusion reaction が認められた場合は本剤投与を控える。治療開始時、又は 7 日以上治療を中断した後は本剤投与量を推奨量まで漸増する（「用量及び用法」（2）及び「警告及び使用上の注意」（5.2）参照）。

感染症：本剤投与を受けた患者において、致命的な場合を含む重篤な細菌、ウイルス、真菌、及び寄生虫感染症を生じる可能性がある。*Pneumocystis jiroveci* 肺炎（PCP）及びヘルペスウイルス感染症の予防薬を投与すること（「用量及び用法」（2.2）及び「警告及び使用上の注意」（5.3）参照）。

1 効能・効果

Campath は B 細胞性慢性リンパ球性白血病（B-CLL）治療を目的とした薬剤である。

2 用法・用量

2.1 投与スケジュール及び投与方法

- 2 時間以上かけて点滴静注する。静注又はボラス投与してはならない。
- 推奨投与レジメン
 - 最大推奨 1 回投与量の 30 mg まで漸増する。投与開始時又は 7 日以上投与を中断した場合には投与量の段階的な増量が必要となる。通常、3~7 日で 30 mg まで増加させることができる。
 - 増量法：
 - Infusion reaction がグレード 2 以下であれば 3 mg を毎日投与する（「副作用」（6.1）参照）。
 - 次に、infusion reaction がグレード 2 以下であれば 10 mg を毎日投与する。
 - その後、30 mg/日を週 3 回隔日投与（例：月、水、金）する。漸増期間を含む治療継続期間は計 12 週間である。
- 1 回の投与量が 30 mg を超える場合、又は 1 週間の累積投与量が 90 mg を超える場合は汎血球減少症の発症率が増加する。

2.2 推奨される併用薬

- 初回点滴時及び投与量を増加する時はその都度、30 分前にジフェンヒドラミン（50 mg）及

びアセトアミノフェン（500~1000 mg）の前投薬を行う。必要に応じ、infusion reaction に対する適切な内科的管理（ステロイド、エピネフリン、メペリジンなど）を行う（「警告」、「警告及び使用上の注意」（5.2）、及び「副作用」（6.1）参照）。

- *Pneumocystis jiroveci* 肺炎（PCP）の予防薬として、トリメトプリム／スルファメトキサゾール DS を 1 日 2 回（BID）、週 3 回（又はそれに相当する回数）投与する。
- ヘルペスウイルス感染症予防のため、ファムシクロビル 250 mg を BID 又はそれに相当するものを投与する。

PCP 及びヘルペスウイルス感染症予防は、本剤投与を終了した後、最低 2 ヶ月間、又は CD4 細胞数が 200/μL 以上になるまでのいずれか遅い方まで継続する（「警告」及び「警告及び使用上の注意」（5.3）参照）。

2.3 投与量の変更

- 重篤な感染症又はその他の重篤な副作用から回復するまで本剤投与を控える。
- 自己免疫性貧血又は自己免疫性血小板減少症を発症した場合は本剤投与を中止する。
- リンパ球減少症に対する投与量の変更は推奨されない。

好中球減少症又は血小板減少症の際の投与量変更 （警告及び使用上の注意（5.1）参照）

血液学的検査値	投与量変更*
ANC 250/μL 未満又は血小板数 25,000/μL 以下	
初回発症時	本剤治療を控える。ANC 500/μL 以上及び血小板数 50,000/μL 以上であれば、30 mg で再開。
2 回目発症時	本剤治療を控える。ANC 500/μL 以上及び血小板数 50,000/μL 以上であれば、10 mg で再開。
3 回目発症時	本剤治療を中止する。
ベースライン ANC 250/μL 以下又はベースライン血小板数 25,000/μL 以下で治療を開始した患者のベースラインから 50%以上減少	
初回発症時	本剤治療を控える。ベースライン値に戻れば、30 mg で再開。
2 回目発症時	本剤治療を控える。ベースライン値に戻れば、10 mg で再開。
3 回目発症時	本剤治療を中止する。

* 投与間隔が 7 日以上の場合、本剤治療を 3 mg から開始して 10 mg に増量し、その後、忍容性に応じて 30 mg に漸増する（「用法・用量」（2.1）参照）。

2.4 調製及び投与方法

投与前に粒状物及び退色の有無を肉眼的に調べる。粒状物が存在又は注射液が変色している場合は、バイアルを使用すべきではない。バイアルを振とうさせてはならない。

本剤を調製及び投与する際には無菌操作を行うこと。必要量の本剤をバイアルからシリンジに吸引する。

- 3 mg 用量を調製する場合は、0.01 mL 単位で目盛りがついた 1 mL シリンジに 0.1 mL を吸引

する。

- 10 mg 用量を調製する場合は、0.01 mL 単位で目盛りがついた 1 mL シリンジに 0.33 mL を吸引する。
- 30 mg 用量を調製する場合は、0.1 mL 単位で目盛りがついた 1 mL 又は 3 mL シリンジに 1 mL を吸引する。

シリンジの中身を滅菌済み米国薬局方 (USP) 0.9%塩化ナトリウム又は USP 5%デキストロース液 100 mL に注入する。点滴バッグを穏やかに転倒して溶液を混和する。シリンジは廃棄する。

本バイアルには保存料は含まれておらず、1 回使い切り用である。吸引した残りの注射液が入ったバイアルは廃棄する。

希釈後 8 時間以内に使用すること。希釈した本剤は室温 (15~30°C) 又は (2~8°C) で冷蔵保存し、遮光すること。

2.5 配合禁忌

本剤はポリ塩化ビニル (PCV) バッグ及び PCV 又はポリエチレンで内張りした PCV 投与セットに対応している。同じ点滴ラインに他の薬物を添加したり、同時投与したりしてはならない。

3 剤形及び含量

30 mg/1 mL 1 回使い切りバイアル

4 禁忌

なし

5 警告及び使用上の注意

5.1 血球減少症

本剤投与を受けた患者において、致命的な場合を含む重度の自己免疫性貧血及び血小板減少症、並びに持続性の骨髄機能抑制が報告されている。

さらに、本剤推奨量投与後の溶血性貧血、赤芽球労、骨髄無形成、及び低形成が報告されている。1 回の本剤投与量が 30 mg を超える場合、又は 1 週間の累積投与量が 90 mg を超える場合は、汎血球減少症の発症率が増加する。

重度の血球減少症 (リンパ球減少症を除く) の際には本剤投与を控える。自己免疫性血球減少症又は再発性/持続性重症血球減少症 (リンパ球減少症を除く) の際には投与を中止する (「用法・用量」 (2.3) 参照)。自己免疫性血球減少症又は骨髄無形成の患者に対し本剤投与を再開した場合の安全性に関するデータはない (「副作用」 (6.1) 参照)。

5.2 Infusion Reaction

本剤点滴中又は点滴後短時間で発症する副作用は、発熱、悪寒、悪心、低血圧、蕁麻疹、呼吸困

難、発疹、嘔吐、及び気管支痙攣である。臨床試験では、infusion reaction の発症頻度は投与第 1 週目が最も高かった。上記に挙げた徴候及び症状の有無をモニタリングし、グレード 3 又は 4 の infusion reaction を発症した場合は点滴を控える（「副作用」（6.1）参照）。

市販後調査報告では、次の致命的な場合を含む重篤な infusion reaction が確認されている：失神、肺浸潤、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）、呼吸停止、不整脈、心筋梗塞、急性心不全、心停止、血管浮腫及びアナフィラキシーショック。

推奨増量法（「用法・用量」（2）参照）に従い、本剤投与を開始する。投与前に患者に抗ヒスタミン剤及びアセトアミノフェンの前投薬を行う。必要に応じ、infusion reaction に対する薬物投与（ステロイド、エピネフリン、メペリジンなど）を行う（「用法・用量」（2.2）参照）。7 日以上投与を中断した場合は、本剤投与方法を再設定し、徐々に増量する（「用法・用量」（2.3）及び「副作用」（6）参照）。

5.3 免疫抑制／感染症

重症かつ持続性のリンパ球減少症に対し、併用薬を用いて本剤を投与した結果、日和見感染症の発症率が増加した（「副作用」（6.1）参照）。本剤投与中及び本剤投与終了後、最低 2 ヶ月間又は CD4+細胞数が 200/μL 以上になるまでのいずれか遅い方までは、PCP 及びヘルペスウイルス感染症予防薬を投与すること（「用法・用量」（2.2）参照）。予防薬はこれらの感染症を治療するものではない。

本剤投与中及び投与終了後最低 2 ヶ月間は CMV 感染症のおそれがないか、日常的に患者をモニタリングすること。重篤な感染症及び CMV 感染症又は CMV ウイルス血症（1 週間隔で採取した検体で連続して 2 回以上ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）にて CMV 陽性の場合と定義されている）と確定診断された場合の抗ウイルス治療中は本剤投与を控える（「副作用」（6.1）参照）。CMV 感染症又は CMV ウイルス血症に対するガンシクロビル（又はそれに相当する薬剤の）治療を開始する（「用法・用量」（2.3）参照）。

輸血関連移植片対宿主病（TAGVHD）予防のため、直ちに輸血を必要とする緊急の場合¹を除き、放射線照射した血液製剤のみを投与すること。

初めて本剤投与を受けた患者では、投与後 6 ヶ月までに CD4+細胞数が 200/μL 以上に回復する。しかし、投与後 2 ヶ月の細胞数の中央値は 183/μL であった。本剤投与歴を有する患者では、CD4+細胞数が 200/μL 以上に回復するまでの期間の中央値は 2 ヶ月であった。しかし、CD4+及び CD8+細胞数が（ベースラインまで）完全に回復するまで 12 ヶ月以上かかる可能性がある（「枠囲み警告」及び「副作用」（6）参照）。

5.4 臨床検査

本剤投与中は総血球数（CBC）を毎週測定し、貧血、好中球減少症、又は血小板減少症が悪化するようであれば測定回数を増やす。投与後は細胞数が 200/ μ L 以上に回復するまで CD4+細胞数を測定する（「警告及び使用上の注意」（5.3）及び「副作用」（6）参照）。

5.5 予防接種

本剤治療後の生ウイルスワクチン接種の安全性は研究されていない。直近で本剤投与を受けた患者に生ウイルスワクチンを接種してはならない。いずれのワクチンに対しても、本剤治療後の免疫応答を生じる可能性については研究されていない。

6 副作用

次の副作用は本添付文書の他の欄に詳細が記載されている。

- 血球減少症（「警告及び使用上の注意」（5.1）参照）
- Infusion Reaction（「警告及び使用上の注意」（5.2）参照）
- 免疫抑制／感染症（「警告及び使用上の注意」（5.3）参照）

最も一般的な本剤の副作用は、infusion reaction（発熱、悪寒、低血圧、蕁麻疹、悪心、発疹、頻脈、呼吸困難）、血球減少症（好中球減少症、リンパ球減少症、血小板減少症、貧血）、感染症（CMV ウイルス血症、CMV 感染症、その他の感染症）、胃腸障害（悪心、嘔吐、腹痛）、及び神経系障害（不眠症、不安）である。最も一般的な重篤な副作用は、血球減少症、infusion reaction、及び免疫抑制／感染症である。

6.1 臨床試験成績

さまざまな条件下で臨床試験を実施しているため、本剤の臨床試験で観察された副作用の発症率を他の薬物の臨床試験における発症率と直接比較することはできず、また、発症率は実際の発症率を反映していない可能性がある。

以下のデータは本剤投与を受けた 296 例の CLL 患者のデータを反映しており、うち 147 例は投与歴がなく、149 例は過去に少なくとも 2 回化学療法レジメンを受けている。投与歴のない患者における投与期間の中央値は 11.7 週間であり、投与歴を有する患者では 8 週間であった。

リンパ球減少症：投与歴あり／ないいずれの患者においても、本剤投与後、重度のリンパ球減少症及びリンパ球サブセットの急激かつ持続性の減少が認められた。投与歴のない患者では、投与後 1 ヶ月の CD4+細胞数の中央値は 0/ μ L で、投与後 6 ヶ月では 238/ μ L（25~75%四分位範囲 115~418/ μ L）であった（「警告及び使用上の注意」（5.3）参照）。

好中球減少症：投与歴のない患者では、グレード 3 又は 4 の好中球減少症の発症率は 42%、発症までの期間の中央値は 31 日、持続期間の中央値は 37 日であった。投与歴を有する患者では、グレード 3 又は 4 の好中球減少症の発症率は 64%で、持続期間の中央値は 28 日であった。投与歴

のない患者の 10%及び投与歴を有する患者の 17%は、顆粒球コロニー刺激因子投与を受けた。

貧血：投与歴のない患者では、グレード 3 又は 4 の貧血の発症率は 12%、発症までの期間の中央値は 31 日、持続期間の中央値は 8 日であった。投与歴を有する患者では、グレード 3 又は 4 の貧血の発症率は 38%であった。投与歴のない患者の 17%及び投与歴を有する患者の 66%は、造血剤投与及び輸血のいずれか、又は両方を受けた。

血小板減少症：投与歴のない患者では、グレード 3 又は 4 の血小板減少症の発症率は 14%、発症までの期間の中央値は 9 日、持続期間の中央値は 14 日であった。投与歴を有する患者では、グレード 3 又は 4 の血小板減少症の発症率は 52%で、持続期間の中央値は 21 日であった。投与歴を有する患者の 2%で自己免疫性血小板減少症が報告され、うち 1 例は死亡した。

Infusion reaction：発熱、悪寒、低血圧、蕁麻疹、及び呼吸困難などの infusion reaction が多く認められた。グレード 3 及び 4 の発熱又は悪寒が、投与歴のない患者の約 10%及び投与歴を有する患者の約 35%で認められた。Infusion reaction の発症率は投与第 1 週目に最大で、その後の本剤投与では減少した。すべての患者は解熱剤及び抗ヒスタミン剤の前投薬を受けた。さらに、投与歴のない患者の 43%はグルココルチコイドの前処置を受けた。

感染症：投与歴のない患者を対象とした試験では、治療開始から終了までの毎週、及び治療後最初の 2 ヶ月は 2 週間毎に CMV について PCR 検査を実施した。投与歴のない患者の 16% (23/147) で CMV 感染症が認められた。これらの感染症のうち、約 1/3 が重篤又は致命的なものであった。投与歴を有する患者を対象とした試験では、定期的な CMV の観察は求められていないが、6% (9/149) で CMV 感染症が認められた。これらの感染症のほぼ全例が重篤又は致命的なものであった。

試験全体では、その他の感染症が患者の約 50%で報告された。試験全体におけるグレード 3~5 の敗血症は 3~10%で、投与歴を有する患者の方が高率であった。試験全体におけるグレード 3~4 の発熱性好中球減少症は 5~10%で、投与歴を有する患者の方が高率であった。投与歴のない患者の 2%及び投与歴を有する患者の 16%で、感染症に関連した死亡が認められた。投与歴のない患者 109 例における、その他の感染症は 198 件であった。16%は細菌性、7%は真菌性、4%はウイルス性で、73%は原因菌が特定されなかった。

心臓：投与歴のない患者の約 14%で不整脈が認められた。うち大部分は頻脈で、点滴による一時的なものであった。患者の 1%で、不整脈のグレードが 3、又は 4 であった。

投与歴のない患者

表 1 に、B-CLL の一次治療として、無作為 (1 : 1) に本剤又はクロラムブシル投与を割り付けた 294 例の患者で観察された特定の副作用を示す。本剤は 30 mg 静脈内投与を週 3 回、最大 12 週間

行った。治療期間の中央値は 11.7 週で、1 週間の投与量の中央値は 82 mg であった（25~75%四分位範囲：69 mg~90 mg）。

表 1

投与歴のない B-CLL 患者一人あたりにおける特定の副作用発生率 ¹					
血液およびリンパ系障害		Campath (n=147)		クロラムブシル (n=147)	
		全グレード ² (%)	グレード 3-4 (%)	全グレード (%)	グレード 3-4 (%)
血液およびリンパ系障害	リンパ球減少症	97	97	9	1
	好中球減少症	77	42	51	26
	貧血	76	13	70	14
	血小板減少症	71	13	70	14
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	69	10	11	1
	悪寒	53	3	1	0
感染症および寄生虫症	CMV ウイルス血症 ³	55	4	8	0
	CMV 感染症	16	5	0	0
	その他の感染症	74	21	65	10
皮膚および皮下組織障害	蕁麻疹	16	2	1	0
	発疹	13	1	4	0
	紅斑	4	0	1	0
血管障害	低血圧	16	1	0	0
	高血圧	14	5	2	1
神経系障害	頭痛	14	1	8	0
	振戦	3	0	1	0
呼吸、胸郭、および縦隔障害	呼吸困難	14	4	7	3
胃腸障害	下痢	10	1	4	0
精神障害	不眠症	10	0	3	0
	不安	8	0	1	0
心臓障害	頻脈	10	0	1	0

¹ 本剤投与群では副作用の発生頻度が相対的に高かった

² 副作用に関しては NCI CTC version2.0、検査値に関しては NCI CTCAE version3.0 に準拠

³ (徴候や症状の認められない) CMV ウイルス血症には、PCR 検査結果が 1 回陽性であった例と CMV ウイルス血症と確定診断された例 (1 週間隔で採取した検体において、連続して 2 回以上陽性) の両方を含む。後者には、プロトコルに従ってガンシクロビル投与 (又はそれに相当する薬剤投与) を開始した。

投与歴を有する患者

投与歴を有する CLL 患者 149 例に本剤 30 mg 静脈内投与を週 3 回、4~12 週間 (累積投与量中央値 673 mg、範囲 2~1106 mg、投与期間中央値 8.0 週間) 行った、3 つの単群試験から追加安全性情報を得た。これらの試験における発症率が 5% を超える副作用で表 1 に示していないものは、疲労、悪心、嘔吐、筋骨格痛、食欲不振、知覚不全、粘膜炎、及び気管支痙攣である。

6.2 免疫原性

すべてのタンパク質製剤と同様、免疫原性の可能性がある。ELISA 検査を用いて、投与歴を有する患者 133 例中 11 例 (8.3%) から抗ヒト抗体 (HAHA) を検出した。さらに、2 例では中和活性が弱陽性であった。少数のデータではあるが、抗 Campath 抗体が腫瘍反応に悪影響を及ぼさなか

ったことを示している。投与歴を有する患者 211 例中 4 例（1.9%）で、本剤投与後に抗 Campath 抗体を保有していることが確認された。

抗体産生率は検査の感度及び特異性に大きく依存している。さらに、検査における抗体（中和抗体を含む）陽性率は、検査法、検体の取扱い、検体採取時期、併用薬投与、及び基礎疾患などのいくつかの因子の影響を受ける可能性がある。このため、本剤に対する抗体産生率と他の製剤に対する抗体産生率の比較は、正しい結論を示さない可能性がある。

6.3 市販後調査成績

次に挙げる副作用は、市販後の本剤使用中に報告された。これらの副作用は、サイズが不明な母集団において任意に報告されたものであるため、発生頻度を確実に測定したり、本剤投与との因果関係を確認したりすることは難しい。これらの副作用を添付文書に含めるか否かは、主に次の要因に 1 つ以上該当するかに基づいて決定している。（1）副作用の重症度（2）副作用の報告頻度又は（3）本剤との因果関係の強さ。

致命的な infusion reaction：（「警告及び使用上の注意」（5.2）参照）。

心血管系：うっ血性心不全、心筋症、駆出分画の減少（過去に心毒性物質投与を受けた患者も含まれる）。

免疫障害：グッドパスチャー症候群、グレーブス病、再生不良性貧血、ギランバレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー、血清病、致死性輸血関連移植片対宿主病。

感染症：EBV 関連リンパ増殖性障害を含むエプスタイン・バーウイルス（EBV）、進行性多巣性白質脳症（PML）、潜伏ウイルスの再活性化

代謝系：腫瘍崩壊症候群

神経系：視神経症

7 薬物相互作用

本剤に関する薬物相互作用試験は行われていない。

8 特別な患者集団への投与

8.1 妊婦

Pregnancy Category C

実験動物を用いた生殖試験は行われていない。本剤のような IgG 抗体は胎盤関門を通過する。本剤を妊婦に投与した場合、致命的な有害作用を及ぼすかどうか、又は生殖能力に影響を与えるかどうかは明らかになっていない。妊婦への本剤投与は、必要性が明らかな場合のみ行うべきである。

8.3 授乳婦

ヒトの母乳中に本剤が移行するかどうかは研究されていない。すなわち、ヒト乳汁中に本剤が移

行するかどうかは不明である。本剤のような IgG 抗体はヒト乳汁中に移行する可能性がある。多くの薬物がヒト乳汁中に移行することや、本剤による乳幼児に対する重篤な副作用の可能性があるため、本剤の消失半減期及び母親に対する投薬の重要性を考慮しながら授乳を中止するか、投薬を中止するかを決定すべきである。

8.4 小児への使用

小児患者における安全性及び有効性は確立されていない。

8.5 高齢者への使用

本剤投与を受けた、投与歴のない B-CLL 患者 147 例のうち、35%は 65 歳以上であり、4%は 75 歳以上であった。投与歴を有する B-CLL 患者 149 例のうち、44%が 65 歳以上であり、10%が 75 歳以上であった。本剤の臨床試験では、65 歳以上の被験者をより若齢の被験者と比較して、反応性が異なるかどうかを解明するには症例数が十分ではなかった。その他の報告されている臨床成績では、高齢者とそれ以外の患者との間で反応性の違いは認められなかった。

10 過量投与

臨床試験全体で、報告された最大 1 回投与量は 90 mg であった。推奨投与量より高用量の投与を受けた患者では、骨髄無形成、感染症、又は infusion reaction が認められた場合がある。

80 mg を点滴静注した 1 例では、急性の気管支痙攣、発咳、及び呼吸困難が認められ、その後無尿症を呈し、死亡した。他の 1 例は投与の第 2 週目に 90 mg 点滴静注を 1 日おきに 2 回受け、骨髄無形成を急激に発症した。

本剤の過量投与に対する具体的な解毒剤は報告されていない。投薬の中止及び支持療法が治療法となる。

11 組成・性状

Campath (アテムツズマブ) は 21~28 kD の細胞表面糖タンパクである CD52 に対する、組換え DNA 由来ヒト化モノクローナル抗体 (Campath-1H) である。Campath-1H はヒトの可変フレームワーク領域及び定常領域とマウス (ラット) モノクローナル抗体 (Campath-1G) 由来の相補性決定領域を有する IgG1, κ 抗体である。Campath-1H 抗体の分子量は約 150 kD である。Campath は、ネオマイシン添加培地で浮遊培養したほ乳類の細胞 (チャイニーズハムスター卵巣細胞) 内で産生される。ネオマイシンは最終産物では検出限界以下となる。

Campath は滅菌された無色透明の等張性注射液 (pH 6.8~7.4) である。Campath の 1 回使い切りバイアルは、アテムツズマブ 30 mg、塩化ナトリウム 8.0 mg、リン酸二ナトリウム 1.44 mg、塩化カリウム 0.2 mg、リン酸一カリウム 0.2 mg、ポリソルベート 80 0.1 mg、及びエデト酸二ナトリウム二水和物 0.0187 mg を含有している。保存料は添加していない。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

Campath は B 及び T リンパ球、単球の大部分、マクロファージ、NK 細胞、及び顆粒球サブポピュレーションの表面に存在する抗原である CD52 と結合する。CD34⁺細胞を含む骨髄細胞の構成細胞は様々なレベルで CD52 を発現している。報告されている作用機序は、白血病細胞表面に Campath が結合することによる、抗体依存性の細胞傷害である。

12.3 薬物動態

本剤の薬物動態は、推奨される用量及びスケジュールで本剤投与を受けた、投与歴を有する B-CLL 患者 30 例を対象とした試験において明らかにされた。本剤の薬物動態は非線形の除去動態を示した。30 mg を最終投与した後、定常状態での平均分布容積は 0.18 L/kg (範囲 0.1~0.4 L/kg) であった。受容体介在性クリアランスの減少 (すなわち細胞表面 CD52 受容体の消失) により、投与を繰り返すに従って全身クリアランスが減少した。12 週間にわたる投与後、患者の平均 AUC は 7 倍増加した。30 mg 初回投与後における平均半減期は 11 時間 (範囲 2~32 時間)、30 mg 最終投与後は 6 日 (範囲 1~14 日) であった。

65 歳以上 (n = 6) の患者と 65 歳未満の患者 (n = 15) における AUC の比較は、年齢による投与量の調整が不要であることを示した。女性患者 (n = 4) と男性患者 (n = 17) における AUC の比較は、性別による投与量の調整が不要であることを示した。

小児患者における本剤の薬物動態は研究されていない。本剤の薬物動態に対する腎又は肝機能障害の影響は研究されていない。

13 非臨床毒性

13.1 がん原性、変異原性、生殖発生毒性

本剤のがん原性又は変異原性の可能性を示すような、もしくは雄性又は雌性の生殖能力に対する影響を明らかにするような、動物での長期試験は実施されていない。

14 臨床試験

14.1 投与歴のない B-CLL 患者

治療を要する進行性の病状を示す Rai 分類 I~IV の、投与歴のない B-CLL 患者を対象とした、非盲検無作為化 (1:1) 実薬対照試験により、本剤の評価を行った。患者に対し、本剤 30 mg 静注週 3 回投与を最大 12 週間、又はクロラムブシル 40 mg/m² 経口投与を 4 週に 1 回、最大 12 クール実施した。

無作為に割り付けられた患者 297 例の年齢中央値は 60 歳で、72%が男性、99%が白人、96%で WHO の performance status が 0~1、23%でリンパ節の最大直径が 5 cm 以上、34%で Rai 分類が III

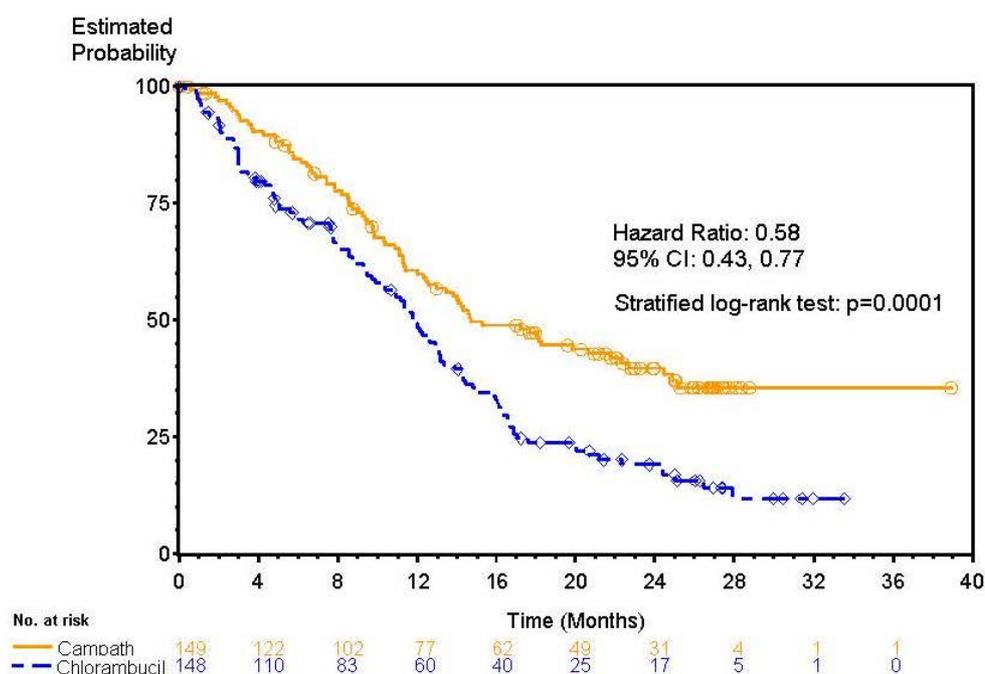
又は IV で、8%が米国で治療を受けた。

無作為に本剤投与群に割り付けられた患者は、無作為にクロラムブシル投与群に割り付けられた患者と比較して無増悪生存期間（PFS）が長かった（PFS 中央値はそれぞれ 14.6 ヶ月に対し 11.7 ヶ月）。本剤及びクロラムブシル投与群における全体の奏効率はそれぞれ 83%及び 55%（ $p < 0.0001$ ）で、完全奏効率は 24%及び 2%（ $p < 0.0001$ ）であった。PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 1 に示す。

図 1

投与歴のない B-CLL 患者における無増悪生存期間¹

Progression Free Survival in Previously Untreated B-CLL Patients¹



- 1 推定確率
- 2 危険率：0.58
95%信頼区間：0.43、0.77
- 3 層別ログランク検定： $p=0.0001$
- 4 症例数
- 5 期間(月)
- 6 Campath
クロラムブシル

¹Rai 分類の病期（I-II 対 III~IV）用に調整したログランク検定

14.2 投与歴を有する B-CLL 患者

過去にアルキル化剤、フルダラビン、又はその他の化学療法を受けた B-CLL 患者 149 例を対象とした 3 つの多施設共同非盲検単群試験により、本剤の評価を行った。患者は本剤の推奨投与量で

ある 30 mg の静脈内投与を週 3 回、最大 12 週間受けた。部分奏効率は 21~31%で、完全奏効率は 0~2%であった。

15 参考文献

- 1 American Association of Blood Banks, America's Blood Centers, American Red Cross. Circular of Information for the Use of Human Blood and Blood Components. July 2002.

16 包装及び貯法と取扱い

Campath (アレツズマブ) は、液体 1 mL 中にアレツズマブ 30 mg を含有する、1 回使い切りの透明ガラスバイアルとして提供される。1 カートン中には Campath が 3 バイアル (NDC 58468-0357-3) 又は 1 バイアル (NDC 58468-0357-1) 含まれる。

本剤は 2~8°C (36~46°F) で貯蔵すること。凍結させない。もし誤って凍結させた場合は、投与前に 2~8°C で融解させる。直射日光を避ける。

17 患者に伝えるべき情報

血球減少症 : 出血、あざができやすい、点状出血又は紫斑、蒼白、虚弱又は疲労など、いかなる徴候や症状も報告するよう、患者に伝えること (「警告及び使用上の注意」 (5.1) 及び「副作用」 (6.1) 参照)。

Infusion Reaction : Infusion reaction の徴候や症状について、また、処方どおりに前投薬を受ける必要があることを患者に伝えること (「警告及び使用上の注意」 (5.2) 及び「副作用全般」 (6.1) 参照)。

感染症 : 感染症の症状 (発熱など) が認められた場合は直ちに報告し、PCP 感染症予防薬 (トリメトプリム/スルファメトキサゾール DS 又はそれに相当するもの) 及びヘルペスウイルス感染症予防薬 (ファムシクロビル又はそれに相当するもの) を処方どおりに服用するよう、患者に伝えること (「警告及び使用上の注意」 (5.3) 及び「副作用」 (6.1) 参照)。

血液製剤の放射線照射が必要である旨を患者に伝えること (「警告及び使用上の注意」 (5.3) 参照)。

最近本剤投与を受けた場合は、生ウイルスワクチンを接種しないよう患者に伝えること (「警告及び使用上の注意」 (5.5) 参照)。

生殖能力を有する男性及び女性患者に対し、本剤治療後最低 6 ヶ月間は効果的な避妊法を使用するよう伝えること (「非臨床毒性」 (13.1) 参照)。

製造販売元 : Genzyme Corporation, Cambridge, MA 02142

Campath は Genzyme Corporation の登録商標である。

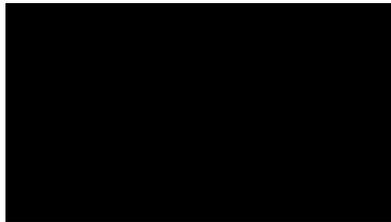
© 2009 Genzyme Corporation



Company Core Data Sheet

Campath

Solution for infusion





サノフィ株式会社

マブキャンパス点滴静注 30mg

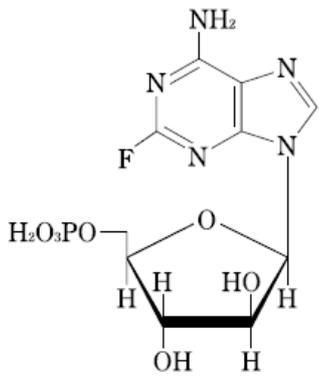
1.7 同種同効品一覧

Date:

Total number of pages: 40

1.7 同種同効品一覧
マブキャンパス点滴静注 30mg

同種同効品一覧表 (1)

一般的名称	アレムツズマブ（遺伝子組換え）	フルダラビンリン酸エステル
販売名	マブキャンパス点滴静注 30mg	フルダラ静注用 50mg
会社名	サノフィ株式会社	サノフィ株式会社
承認年月日	—	2005年2月9日
再評価年月	—	—
再審査年月	—	—
規制区分	—	劇薬，処方せん医薬品
構造式	<p>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 IgG 1 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 (γ1 鎖) 2 分子からなる糖タンパク質 (分子量：約 150,000) である。</p>	
剤形・含量	1 バイアル (1 mL) 中、アレムツズマブ (遺伝子組換え) 30mg 含有	1 瓶中、フルダラビンリン酸エステル 50mg 含有

1.7 同種同効品一覧
マブキャンパス点滴静注 30mg

一般的名称	アレムツズマブ（遺伝子組換え）	フルダラビンリン酸エステル
<p>効能・効果</p>	<p>再発又は難治性の慢性リンパ性白血病</p>	<p>●貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病</p> <p>●再発又は難治性の下記疾患 低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫 マントル細胞リンパ腫</p> <p>●下記疾患における同種造血幹細胞移植の前治療 急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫</p> <p><効能又は効果に関連する使用上の注意></p> <p>慢性リンパ性白血病において、本剤の対象は、未治療例の場合、原疾患の進展に起因する貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病患者（Rai分類でハイリスク群又は Binet 分類で B 又は C 期）であり、既治療例の場合、少なくとも一種類の標準的なアルキル化剤を含む治療に無効又は進行性の慢性リンパ性白血病患者である。</p>

1.7 同種同効品一覧
マブキャンパス点滴静注 30mg

一般的名称	アレムツズマブ（遺伝子組換え）	フルダラビンリン酸エステル
用法・用量	<p>通常、成人にはアレムツズマブ（遺伝子組換え）として1日1回3mgの連日点滴静注から開始し、1日1回10mgを連日点滴静注した後、1日1回30mgを週3回隔日に点滴静注する。ただし、投与開始から12週間までの投与とする。なお、患者の状態により適宜減量する。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ●貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病 ●再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫 <p>通常、成人にはフルダラビンリン酸エステルとして、1日量20mg/m²（体表面積）を5日間連日点滴静注（約30分）し、23日間休薬する。これを1クールとし、投薬を繰り返す。</p> <p>なお、患者の状態により適宜増減する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ●同種造血幹細胞移植の前治療 <p>フルダラビンリン酸エステルとして、1日量30mg/m²（体表面積）を6日間連日点滴静注（約30分）する。なお、患者の状態により、投与量及び投与日数は適宜減ずる。</p>

一般的名称	アレムツズマブ（遺伝子組換え）	フルダラビンリン酸エステル								
<p>用法・用量に関連する使用上の注意</p>	<p>1. 1日1回3mg及び1日1回10mgの連日点滴静注において、Grade 3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。 （注：GradeはNCI CTCAE v3.0に準じる）</p> <p>2. 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。</p> <p>3. ベースライン時の好中球絶対数が500/μL以下の患者について、有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>4. 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。</p> <p>5. 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。</p> <p>6. 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。〔「2. 重要な基本的注意」及び「(1)重大な副作用」の項参照〕</p> <p>7. 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。〔「2. 重要な基本的注意」及び「(1)重大な副作用」の項参照〕</p> <p>8. 注射液の調製法及び点滴時間〔「9. 適用上の注意」の項参照〕</p> <p>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で希釈して使用すること。</p> <p>2) 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。</p>	<p>(1)慢性リンパ性白血病、低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマンترل細胞リンパ腫において、腎機能が低下している患者（クレアチニンクリアランスが30～70mL/分）では、腎機能の低下に応じて次のような目安により投与量を減量し、安全性を確認しながら慎重に投与すること。〔「薬物動態」の項参照〕</p> <p style="text-align: center;">＜減量の目安＞</p> <table border="1" data-bbox="981 678 1428 943"> <thead> <tr> <th data-bbox="981 678 1204 797">クレアチニンクリアランス (mL/分)</th> <th data-bbox="1208 678 1428 797">投与量 (mg/m²)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="981 801 1204 846">70</td> <td data-bbox="1208 801 1428 846">18</td> </tr> <tr> <td data-bbox="981 851 1204 896">50</td> <td data-bbox="1208 851 1428 896">14</td> </tr> <tr> <td data-bbox="981 900 1204 943">30</td> <td data-bbox="1208 900 1428 943">12</td> </tr> </tbody> </table> <p>(2)慢性リンパ性白血病、低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマンترل細胞リンパ腫への本剤投与にあたっては、好中球、血小板等の変動に十分留意し、前クールにおいて、高度の骨髄抑制が認められなかった場合に限り増量（最大25mg/m²/日）を考慮する。</p> <p>(3)同種造血幹細胞移植の前治療においては、他の抗悪性腫瘍剤や全身放射線照射と併用すること。</p> <p>(4)小児における本剤の同種造血幹細胞移植の前治療としての有効性及び安全性は確立していない。〔使用経験が限られている。〕</p> <p>(5)本剤は、通常2.5mLの注射用水にて溶解し（フルダラビンリン酸エステル20mg/mL）、体表面積より計算した必要量を取り、日局生理食塩液100mL以上に希釈する。</p>	クレアチニンクリアランス (mL/分)	投与量 (mg/m ²)	70	18	50	14	30	12
クレアチニンクリアランス (mL/分)	投与量 (mg/m ²)									
70	18									
50	14									
30	12									

1.7 同種同効品一覧
マブキャンパス点滴静注 30mg

一般的名称	アレムツズマブ（遺伝子組換え）	フルダラビンリン酸エステル
用法・用量に関連する使用上の注意	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。

一般的名称	アレムツズマブ（遺伝子組換え）	フルダラビンリン酸エステル
<p>警告</p>	<p>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。</p> <p>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。〔＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞、「2. 重要な基本的注意」及び「(1) 重大な副作用」の項参照〕</p> <p>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。〔「2. 重要な基本的注意」及び「(1) 重大な副作用」の項参照〕</p>	<p>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に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与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本剤の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。同種造血幹細胞移植の前治療として本剤を使用する場合には、同種造血幹細胞移植に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、適切と判断される症例についてのみ投与すること。</p> <p>2. 骨髄抑制により感染症又は出血傾向等の重篤な副作用が増悪又は発現することがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。〔「重要な基本的注意」の項参照〕</p> <p>3. 遷延性のリンパ球減少により、重症の免疫不全が増悪又は発現する可能性があるため、頻回に臨床検査（血液検査等）を行うなど、免疫不全の徴候について綿密な検査を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕</p> <p>4. 致命的な自己免疫性溶血性貧血が報告されているので、自己免疫性溶血性貧血の既往歴の有無、クームス試験の結果に拘わらず、溶血性貧血の徴候について綿密な検査を行うこと。</p> <p>5. 放射線非照射血の輸血により移植片対宿主病（GVHD：graft versus host disease）があらわれることがあるので、本剤による治療中又は治療後の患者で輸血を必要とする場合は、照射処理された血液を輸血すること。</p>

1.7 同種同効品一覧
マブキャンパス点滴静注 30mg

一般的名称	アレムツズマブ（遺伝子組換え）	フルダラビンリン酸エステル
<p align="center">警 告</p>		<p>6.ペントスタチンとの併用により致命的な肺毒性が報告されているので併用しないこと。[「禁忌」、「相互作用」の項参照]。</p> <p>なお、本剤使用にあたっては、本剤及び併用薬剤の添付文書を熟読し、慎重に患者を選択すること。[「禁忌」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項を参照]</p>
<p align="center">禁 忌 (次の患者には投与しないこと)</p>	<p>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反応の既往歴のある患者</p> <p>2.重篤な感染症を合併している患者</p> <p>3.妊婦、妊娠している可能性のある婦人 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]</p>	<p>1.重篤な腎障害のある患者（クレアチニンクリアランス<24時間蓄尿により測定>が 30mL/分未満の患者）[本剤は腎から排泄されるので、排泄遅延により副作用が強くあらわれるおそれがある。]</p> <p>2.妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]</p> <p>3.ペントスタチンを投与中の患者 [「警告」、「相互作用」の項参照]</p> <p>4.フルダラビンリン酸エステルにより溶血性貧血を起こしたことがある患者 [重篤な溶血性貧血を起こすおそれがある。]</p> <p>5.本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>6.重症感染症を合併している患者 [特に同種造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合は、感染症が増悪し致命的となることがある。]</p>

1.7 同種同効品一覧
マブキャンパス点滴静注 30mg

一般的名称	アレムツズマブ（遺伝子組換え）	フルダラビンリン酸エステル
<p>使用上の注意</p>	<p>1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者〔心不全等の心障害があらわれることがある。「2. 重要な基本的注意」及び「(1)重大な副作用」の項参照〕</p> <p>(2) 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。「2. 重要な基本的注意」及び「(1)重大な副作用」の項参照〕</p> <p>(3) 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。「2. 重要な基本的注意」及び「(1)重大な副作用」の項参照〕</p> <p>(4) 感染症を合併している患者〔免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。「2. 重要な基本的注意」及び「(1)重大な副作用」の項参照〕</p> <p>(5) 肝炎ウイルス、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〔免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。「2. 重要な基本的注意」及び「(1)重大な副作用」の項参照〕</p>	<p>1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1)腎機能が低下している患者（クレアチニンクリアランスが 30～70mL/分の患者）〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〕</p> <p>(2)感染症を合併している患者〔骨髄抑制により感染症が増悪するおそれがある。〕</p> <p>(3)肝障害のある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕</p>

一般的名称	アレムツズマブ（遺伝子組換え）	フルダラビンリン酸エステル
<p>使用上の注意</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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うこと。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。〔「(1)重大な副作用」の項参照〕</p> <p>(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し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。〔「(1)重大な副作用」の項参照〕</p> <p>(3) 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 が発現する可能性がある。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)重大な副作用」の項参照〕</p> <p>(4) 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、及び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に本剤を投与する際には、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。〔「(1)重大な副作用」の項参照〕</p>	<p>2.重要な基本的注意</p> <p>(1)骨髄抑制により感染症又は出血傾向等の重篤な副作用が増悪又は発現することがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。〔「その他の注意」の項参照〕</p> <p>(2)遷延性のリンパ球減少（特に CD4 陽性リンパ球の減少）により、重症の免疫不全が増悪又は発現する可能性があるため、頻回に臨床検査（血液検査等）を行うなど、免疫不全の徴候について綿密な検査を行うこと。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うとともに、カンジダ等の真菌、サイトメガロウイルス等のウイルス、ニューモシスチス・カリニ等による重症日和見感染に注意すること。また、日和見感染の発現を抑制するため、あらかじめ適切な措置を講ずること。</p> <p>(3)生殖可能な年齢の患者に投与する場合には、性腺に対する影響を考慮すること。〔「その他の注意」の項参照〕</p> <p>(4)同種造血幹細胞移植の前治療薬として本剤を用いる際には、患者の状態及び臓器機能（心、肺、肝、腎等）を十分検討し、同種造血幹細胞移植を実施可能と判断される患者にのみ投与し、以下の事項について特に注意すること。</p> <p>1)本剤の投与後は患者の状態を十分に観察し、致命的な感染症の発現を抑制するため、抗菌剤投与等の感染症対策を行い、適切な無菌管理を行うこと。</p> <p>2)本剤の投与後は輸血及び造血因子の投与等適切な支持療法を行うこと。</p>

1.7 同種同効品一覧
マブキャンパス点滴静注 30mg

一般的名称	アレムツズマブ（遺伝子組換え）	フルダラビンリン酸エステル
<p>使用上の注意</p>	<p>(5) 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り、B型肝炎ウイルスキャリアの患者又はHBs抗原陰性かつHBc抗体若しくはHBs抗体陽性の患者において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。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、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し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。〔「(1)重大な副作用」の項参照〕</p> <p>(6) 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。</p>	<p>(5) B型肝炎ウイルスキャリアの患者で、本剤の投与により、肝炎の増悪又は劇症肝炎を認めることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は継続して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、B型肝炎ウイルス増殖の徴候や症状の発現に注意すること。異常が認められた場合には投与を中止し、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。なお、投与開始前にHBs抗原陰性の患者において、B型肝炎ウイルスによる肝炎を発症した症例が報告されている。</p>

一般的名称	アレムツズマブ（遺伝子組換え）	フルダラビンリン酸エステル																											
使用上の注意	3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）	3. 相互作用 (1)併用禁忌（併用しないこと）																											
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="504 472 655 577">薬剤名</th> <th data-bbox="660 472 804 577">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="809 472 952 577">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="504 577 655 943">生ワクチン又は弱毒生ワクチン</td> <td data-bbox="660 577 804 943">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。</td> <td data-bbox="809 577 952 943">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。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 943 655 1160">不活化ワクチン</td> <td data-bbox="660 943 804 1160">ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。</td> <td data-bbox="809 943 952 1160"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1160 655 1588">免疫抑制剤</td> <td data-bbox="660 1160 804 1588">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。</td> <td data-bbox="809 1160 952 1588">過度の免疫抑制作用による感染症誘発の危険性がある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名	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。	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="978 472 1129 577">薬剤名</th> <th data-bbox="1134 472 1278 577">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="1283 472 1426 577">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="978 577 1129 719">ペントスタチン（コホリン）</td> <td data-bbox="1134 577 1278 719">致命的な肺毒性が発現することがある。</td> <td data-bbox="1283 577 1426 719">機序は不明</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="970 725 1442 763">(2)併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="978 770 1129 875">薬剤名等</th> <th data-bbox="1134 770 1278 875">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="1283 770 1426 875">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="978 875 1129 1384">シタラビン</td> <td data-bbox="1134 875 1278 1384">骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。</td> <td data-bbox="1283 875 1426 1384">in vivo 試験及び in vitro 試験において、シタラビンの活性代謝物である ara-CTP の細胞内濃度の上昇が認められている。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="978 1384 1129 1489">他の抗悪性腫瘍剤</td> <td data-bbox="1134 1384 1278 1489"></td> <td data-bbox="1283 1384 1426 1489">ともに骨髄抑制作用を有する。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ペントスタチン（コホリン）	致命的な肺毒性が発現することがある。	機序は不明	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	シタラビン	骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。	in vivo 試験及び in vitro 試験において、シタラビンの活性代謝物である ara-CTP の細胞内濃度の上昇が認められている。	他の抗悪性腫瘍剤		ともに骨髄抑制作用を有する。
	薬剤名	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。																											
薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																											
ペントスタチン（コホリン）	致命的な肺毒性が発現することがある。	機序は不明																											
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																											
シタラビン	骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。	in vivo 試験及び in vitro 試験において、シタラビンの活性代謝物である ara-CTP の細胞内濃度の上昇が認められている。																											
他の抗悪性腫瘍剤		ともに骨髄抑制作用を有する。																											

一般的名称	アレムツズマブ（遺伝子組換え）	フルダラビンリン酸エステル
<p>使用上の注意</p>	<p>4. 副作用</p> <p><国内臨床試験成績></p> <p>再発又は難治性の慢性リンパ性白血病患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験において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。（承認時）</p> <p><海外臨床試験成績></p> <p>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海外第Ⅱ相臨床試験において安全性評価対象症例123例中122例（99.2％）に副作用が認められた。主な副作用は、悪寒106例（86.2％）、発熱92例（74.8％）、悪心59例（48.0％）、嘔吐40例（32.5％）であった。（承認時）</p> <p>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患者に対する国内臨床試験及び海外臨床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。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 顆粒球減少症（頻度不明）、無顆粒球症（頻度不明）、単球減少（0.8％）、汎血球減少（3.9％）、好中球減少（14.7％）、白血球減少（1.6％）、血小板減少（8.5％）、貧血（7.0％）、骨髄機能不全（1.6％）：重篤な血球減少があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。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。</p>	<p>4 副作用</p> <p>副作用等発現状況の概要</p> <p>慢性リンパ性白血病患者を対象とした国内臨床試験において、総症例41例中、40例（97.6％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な自他覚症状は発熱11件（26.8％）、悪心5件（12.2％）、疲労5件（12.2％）、脱力感5件（12.2％）、嘔吐3件（7.3％）等であった。</p> <p>主な臨床検査値異常は好中球減少25件（61.0％）、血小板減少21件（51.2％）、ヘモグロビン減少15件（36.6％）、赤血球減少14件（34.1％）等であった。（承認時）</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 骨髄抑制（頻度不明）：汎血球減少、好中球減少、血小板減少、ヘモグロビン減少、赤血球減少等があらわれる又は増悪することがあるので、頻回に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 間質性肺炎（頻度不明）：間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、咳、発熱等の症状が認められた場合には速やかにX線検査を行い、本剤の投与を中止するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 精神神経障害（頻度不明）：錯乱、昏睡、興奮、けいれん発作、失明、末梢神経障害等の精神神経障害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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>

<p>使用上の注意</p>	<p>2) Infusion reaction (96.9%) : 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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 感染症 (45.7%) : 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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 免疫障害 : 自己免疫性溶血性貧血 (0.8%)、自己免疫性血小板減少症 (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) 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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 腫瘍崩壊症候群 (頻度不明) : 腫瘍崩壊症候群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。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。</p> <p>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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p>	<p>4) 腫瘍崩壊症候群 (頻度不明) : 腫瘍崩壊症候群 (初期症状 : 側腹部痛、血尿) があらわれることがある。この合併症は高尿酸血症、高リン酸血症、低カルシウム血症、代謝性アシドーシス、高カリウム血症、血尿及び腎不全を伴うことがあるので、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと (本剤の治療効果が投与開始後 1 週間であらわれることがあるので、この合併症の危険性のある患者では予防措置を講じること)。</p> <p>5) 重症日和見感染 (頻度不明) : 敗血症、肺炎等の重症日和見感染があらわれることがある。また、B 型肝炎ウイルスによる肝炎の増悪又は劇症肝炎を認めることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、抗生剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤の投与等適切な処置を行うこと。</p> <p>6) 自己免疫性溶血性貧血 (頻度不明) : 致命的な自己免疫性溶血性貧血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直ちに投与を中止し、輸血 (放射線照射血)、副腎皮質ホルモン剤の投与など適切な処置を行うこと。</p> <p>7) 自己免疫性血小板減少症 (頻度不明) : 自己免疫性血小板減少症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。</p> <p>8) 赤芽球癆 (頻度不明) : 赤芽球癆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。</p> <p>9) 脳出血、肺出血、消化管出血 (頻度不明) : 脳出血、肺出血、消化管出血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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>
---------------	--	--

<p>使用上の注意</p>	<p>7) 出血：頭蓋内出血（頻度不明）、胃腸出血（頻度不明）、粘膜出血（0.8%）、舌出血（0.8%）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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>8) 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）：進行性多巣性白質脳症（PML）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。</p> <p>9) B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪（頻度不明）：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すること。異常が認められた場合には投与を中止し、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。</p>	<p>10) 出血性膀胱炎（頻度不明）：出血性膀胱炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血尿が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。</p> <p>11) 重篤な皮膚障害（頻度不明）：皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、口腔粘膜の発疹、口内炎等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>12) 心不全（頻度不明）：心不全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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>13) 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）：進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、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。</p>
---------------	---	---

1.7 同種同効品一覧
マブキャンパス点滴静注 30mg

一般的名称	アレムツズマブ（遺伝子組換え）					フルダラビンリン酸エステル			
使用上の注意	(2)その他の副作用					(2)その他の副作用			
		10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明	下記の副作用があらわれることがあるので、このような場合には適切な処置を行うこと。			
	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	副鼻腔炎、鼻咽頭炎、感染	喉頭炎、鼻炎、咽頭炎、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	呼吸器		咳、喘鳴、呼吸障害、呼吸困難、低酸素（症）	上気道炎、鼻咽頭炎、咽頭炎、アレルギー性鼻炎
	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、溶血性貧血、リンパ節症	消化器	悪心、嘔吐	便秘、口唇疱疹	食欲不振、下痢、口内炎、胃部不快感、腹痛、消化不良
	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	口渇、低カリウム血症、糖尿病、高血糖	精神神経系	脱力感	下肢知覚異常、手指感覚異常	視力障害、視神経炎、視神経障害、下垂手、頭痛、不眠、めまい、感覚減退（しびれ）、錯覚 ^(注)
	精神障害		不安、うつ病、傾眠	錯乱状態、不眠症、人格変化	離人症、思考異常、勃起不全、神経過敏	循環器		不整脈、脈拍数増加	浮腫、動悸
	神経系障害	頭痛	浮動性めまい、振戦、錯覚、感覚鈍麻	歩行障害	運動過多、味覚消失、ジストニー、知覚過敏、末梢性ニューロパチー、味覚異常	代謝異常			代謝性アシドーシス、膵酵素変化
	眼障害			眼部腫脹、眼内炎	結膜炎	肝臓	LDH 上昇、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、総ビリルビン上昇	黄疸、ALP 上昇、γ-GTP 上昇、血清総蛋白減少、血清アルブミン低下	ウロビリニン尿
	心臓障害		頻脈	心房細動、上室性頻脈、徐脈	動悸、洞性頻脈、洞性徐脈、狭心症、上室性不整脈、上室性期外収縮	皮膚		皮膚そう痒症	発疹、表皮剥離
	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	腎臓	BUN 上昇、蛋白尿	クレアチニン上昇	高尿酸血症、高リン酸血症、低カルシウム血症、高カリウム血症、低ナトリウム血症

1.7 同種同効品一覧
マブキャンパス点滴静注 30mg

一般的名称	アレムツズマブ（遺伝子組換え）				フルダラビンリン酸エステル				
使用上の注意		10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明		5%以上※	0.1～5%未満※	頻度不明※※
	呼吸器、胸部及び縦隔障害		喀血、咳嗽、喘鳴	鼻出血、咽喉絞扼感、胸水、呼吸音異常、鼻漏、口腔咽頭不快感、上気道の炎症、しゃっくり、上気道性喘鳴	呼吸障害、発声障害	泌尿器			尿中結晶
	胃腸障害	嘔吐、悪心、下痢	口内炎、腹痛、消化不良、便秘	口腔内潰瘍形成、舌潰瘍、歯肉炎、口内乾燥、腹部膨満、胃炎、腹部不快感	おくび、イレウス、口腔内不快感	その他	発熱、疲労	疼痛、水痘、体重減少	悪寒、けん怠感、腰痛、CRP上昇、筋肉痛、神経痛、味覚異常、多汗、潮紅、無力症 ^注 、インフルエンザ様症状 ^注 、末梢性浮腫 ^注 、四肢痛 ^注 、粘膜障害
	皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、蕁麻疹、発疹	多汗症、寝汗	皮膚障害、紅斑性皮疹、皮下出血、紅斑	水疱性皮膚炎、斑状丘疹状皮疹、アレルギー性皮膚炎、そう痒性皮疹、皮膚炎、斑状皮疹	その他の副作用の注意			
	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	※：慢性リンパ性白血病を対象とした国内臨床試験における頻度			
	腎及び尿路障害			尿失禁	血尿、尿量減少、多尿、腎機能障害、排尿困難	※※：海外添付文書等で記載のある副作用のため頻度不明			
	一般・全身障害及び投与部位の状態	悪寒、発熱、疲労	胸痛、インフルエンザ様疾患、無力症、倦怠感、疼痛、末梢性浮腫、胸部不快感、冷感、熱感	急性肺水腫、浮腫、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	注）外国の臨床試験で報告された有害事象			
	臨床検査		体重減少、体重増加、サイトメガロウイルス検査陽性、LDH増加、総蛋白減少、AST(GOT)増加、ALP増加、血中ビリルビン増加	ハプトグロビン減少、肝機能検査異常、ALT(GPT)増加、血中アルブミン減少	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				

一般的名称	アレムツズマブ（遺伝子組換え）	フルダラビンリン酸エステル
<p>使用上の注意</p>	<p>5. 高齢者への投与</p> <p>一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。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。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。〕</p> <p>(2) 授乳中の婦人に投与する場合は、本剤投与中及び本剤の消失半減期を考慮し最終投与後一定期間は授乳を中止させること。〔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。【薬物動態】の項参照〕</p> <p>7. 小児等への投与</p> <p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児における安全性及び有効性は確立されていない。〔使用経験がない。〕</p> <p>8. 過量投与</p> <p>過量投与により、重度の発熱、低血圧、貧血等の発現頻度が高くなることが報告されている。なお、本剤を体外に除去する方法は知られていない。</p> <p>9. 適用上の注意</p> <p>(1) 調製方法</p> <p>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。</p>	<p>5. 高齢者への投与</p> <p>一般に高齢者では生理機能が低下しているため、本剤投与前に患者の状態及び臓器機能を十分検討し確認すること。投与開始後は、患者の状態を慎重に観察すること。</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 胎児毒性及び催奇形性が報告されているため、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。 〔妊娠中に本剤の投与を受けた患者で奇形を有する児を出産したとの報告がある。〕</p> <p>(2) 授乳中の女性に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験で乳汁中に移行することが認められている。〕</p> <p>7. 小児等への投与</p> <p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験が限られている。〕</p> <p>8. 過量投与</p> <p>徴候、症状：外国の急性白血病を対象とした臨床試験で、過量投与により失明、昏睡などの重篤な精神神経障害の発現が報告されている。</p> <p>処置：本剤の投与を中止し、慎重に観察を行うとともに適切な対症療法を行うこと。</p>

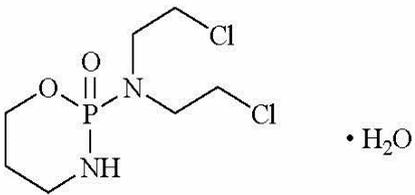
一般的名称	アレムツズマブ（遺伝子組換え）	フルダラビンリン酸エステル
<p>使用上の注意</p>	<p>2) 調製時：</p> <p>①本剤の投与時には必要量を注射筒で抜き取り、点滴バッグ等を用い生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液100 mLで希釈し、穏やかに転倒混和する。これらの溶液以外での希釈は行わないこと。</p> <p>②本剤は振とうしないこと。</p> <p>③本剤の取扱い及び調製にあたっては、手袋、防護メガネを使用するなど慎重に行うこと。本剤が皮膚又は粘膜に触れた場合には、直ちに石鹸でよく洗うこと。</p> <p>④本剤は保存剤を含有していないため、希釈後は8時間以内に使用すること。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。</p> <p>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。</p> <p>(2) 投与経路</p> <p>本剤は点滴静脈内投与とし、急速静注は行わないこと。</p> <p>(3) 投与時</p> <p>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。</p> <p>10.その他の注意</p> <p>初発の慢性リンパ性白血病患者を対象とした海外第Ⅲ相試験において、本剤群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。</p>	<p>9. 適用上の注意</p> <p>(1)投与時：調製後は速やかに使用し、残液は適切に廃棄すること。</p> <p>(2)調製方法：</p> <p>1) 本剤は、通常2.5mLの注射用水にて溶解し（フルダラビンリン酸エステル20mg/mL）、体表面積より計算した必要量を取り、日局生理食塩液100mL以上に希釈する。</p> <p>2)他の薬剤との混注を避けること。 [配合変化を起こす可能性がある。]</p> <p>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。本剤が皮膚又は粘膜に触れた場合には、直ちに石鹸でよく洗うこと。</p> <p>10.その他の注意</p> <p>(1)フルダラビンリン酸エステルと他の抗悪性腫瘍剤で治療された患者に、骨髄異形成症候群、急性白血病、エプスタイン・バーウイルス関連リンパ増殖性疾患が発生したとの報告がある。</p> <p>(2)本剤の治療中又は治療後に、皮膚癌の発生、悪化又は再燃が報告されている。</p> <p>(3)固形腫瘍患者を対象とした外国の第Ⅰ相臨床試験で、顆粒球数が最低値を示すまでの平均期間（中央値）は、13日（範囲：3～25日）であり、血小板については16日（範囲：2～32日）であった。</p> <p>(4)動物実験（ラット、イヌ）において精巣毒性が認められ、4週間の休薬期間では回復性が確認されていないので、不妊など性腺に対する影響を考慮すること。また、男性において、本剤による治療中、精子のDNA損傷が認められたという報告がある。</p>

1.7 同種同効品一覧
マブキャンパス点滴静注 30mg

一般的名称	アレムツズマブ（遺伝子組換え）	フルダラビンリン酸エステル
添付文書の作成年月	—	2013年1月改訂（第19版）
備考	—	—

1.7 同種同効品一覧
マブキャンパス点滴静注 30mg

同種同効品一覧表 (2)

一般的名称	シクロホスファミド水和物	オフアツムマブ（遺伝子組換え）
販売名	注射用エンドキサン 100mg 注射用エンドキサン 500mg	アーゼラ点滴静注液 100mg アーゼラ点滴静注液 1000mg
会社名	塩野義製薬株式会社	グラクソ・スミスクライン株式会社
承認年月日	1965年12月14日	2013年3月25日
再評価年月 再審査年月	1982年8月10日（結果公表日） 再審査は実施されていない	— —
規制区分	劇薬、処方せん医薬品	生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品
構造式		<p>オフアツムマブは、遺伝子組換えヒト抗ヒト CD20 モノクローナル抗体である IgG1 である。オフアツムマブは、マウスミエローマ（NS0）細胞により産生される。オフアツムマブは、452 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 分子及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 分子で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）である。</p>
剤形・含量	<p>注射用エンドキサン 100mg： 1 瓶中シクロホスファミド水和物 106.9mg（無水物として 100mg に相当）</p> <p>注射用エンドキサン 500mg： 1 瓶中シクロホスファミド水和物 534.5mg（無水物として 500mg に相当）</p>	<p>アーゼラ点滴静注液 100mg： 1 バイアル（5mL）中のオフアツムマブ（遺伝子組換え）100mg 含有</p> <p>アーゼラ点滴静注液 1000mg： 1 バイアル（50mL）中のオフアツムマブ（遺伝子組換え）1000mg 含有</p>

1.7 同種同効品一覧
 マブキャンパス点滴静注 30mg

一般的名称	シクロホスファミド水和物	オフアツムマブ（遺伝子組換え）
<p>効能・効果</p>	<p>1. 下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解</p> <p>多発性骨髄腫, 悪性リンパ腫 (ホジキン病, リンパ肉腫, 細網肉腫), 肺癌, 乳癌急性白血病, 真性多血症, 子宮頸癌, 子宮体癌, 卵巣癌, 神経腫瘍 (神経芽腫, 網膜芽腫), 骨腫瘍</p> <p>ただし, 下記の疾患については, 他の抗悪性腫瘍剤と併用することが必要である。</p> <p>慢性リンパ性白血病, 慢性骨髄性白血病, 咽頭癌, 胃癌, 膵癌, 肝癌, 結腸癌, 睾丸腫瘍, 絨毛性疾患 (絨毛癌, 破壊胞状奇胎, 胞状奇胎), 横紋筋肉腫, 悪性黒色腫</p> <p>2. 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法</p> <p>乳癌 (手術可能例における術前, あるいは術後化学療法)</p> <p>3. 褐色細胞腫</p> <p>4. 下記疾患における造血幹細胞移植の前治療</p> <p>急性白血病, 慢性骨髄性白血病, 骨髄異形成症候群, 重症再生不良性貧血, 悪性リンパ腫, 遺伝性疾患 (免疫不全, 先天性代謝障害及び先天性血液疾患: Fanconi 貧血, Wiskott-Aldrich 症候群, Hunter 病等)</p> <p>5. 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患</p> <p>全身性エリテマトーデス, 全身性血管炎 (顕微鏡的多発血管炎, ヴェゲナ肉芽腫症, 結節性多発動脈炎, Churg-Strauss 症候群, 大動脈炎症候群等), 多発性筋炎/皮膚筋炎, 強皮症, 混合性結合組織病, 及び血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患</p> <p><効能・効果に関連する使用上の注意></p> <p>遺伝性疾患に対する造血幹細胞移植の前治療に用いる場合には, それぞれの疾患に対する治療の現状と造血幹細胞移植を実施するリスク・ベネフィットを考慮した上で本剤を適応すること。</p>	<p>再発又は難治性の CD20 陽性の慢性リンパ性白血病</p> <p><効能又は効果に関連する使用上の注意></p> <p>フローサイトメトリー法等により検査を行い, CD20 抗原が陽性であることが確認された患者に使用すること。</p>

1.7 同種同効品一覧
マブキャンパス点滴静注 30mg

一般的名称	シクロホスファミド水和物	オフアツムマブ（遺伝子組換え）
<p>用法・用量</p>	<p>1. 下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解</p> <p>(1) 単独で使用する場合</p> <p>通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として1日1回 100mg を連日静脈内に注射し、患者が耐えられる場合は1日量を 200mg に増量する。総量 3000～8000mg を投与するが、効果が認められたときは、できる限り長期間持続する。白血球数が減少してきた場合は、2～3日おきに投与し、正常の 1/2 以下に減少したときは、一時休薬し、回復を待って再び継続投与する。間欠的には、通常成人 300～500mg を週 1～2 回静脈内に注射する。必要に応じて筋肉内、胸腔内、腹腔内又は腫瘍内に注射又は注入する。また、病巣部を灌流する主幹動脈内に1日量 200～1000mg を急速に、あるいは、持続的に点滴注入するか、体外循環を利用して1回 1000～2000mg を局所灌流により投与してもよい。なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>(2) 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合</p> <p>単独で使用する場合に準じ、適宜減量する</p> <p>2. 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法</p> <p>(1) ドキソルビシン塩酸塩との併用において、標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は、シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回 600mg/m²（体表面積）を静脈内投与後、20日間休薬する。これを1クールとし、4クール繰り返す。</p> <p>なお、年齢、症状により適宜減量する。</p> <p>(2) エピルビシン塩酸塩との併用において、標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は、シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回 600mg/m²（体表面積）を静脈内投与後、20日間休薬する。これを1クールとし、4～6クール繰り返す。</p> <p>なお、年齢、症状により適宜減量する。</p>	<p>通常、成人には週 1 回、オフアツムマブ（遺伝子組換え）として、初回は 300mg、2 回目以降は 2000mg を点滴静注し、8 回目まで投与を繰り返す。8 回目の投与 4～5 週間から、4 週間に 1 回 2000mg を点滴静注し、12 回目まで投与を繰り返す。</p>

1.7 同種同効品一覧
マブキャンパス点滴静注 30mg

<p>用法・用量</p>	<p>(3) エピルピシン塩酸塩，フルオロウラシルとの併用において，標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は，シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回 500mg/m²（体表面積）を静脈内投与後，20日間休薬する。これを1クールとし，4～6クール繰り返す。</p> <p>なお，年齢，症状により適宜減量する。</p> <p>3. 褐色細胞腫</p> <p>ビンクリスチン硫酸塩，ダカルバジンとの併用において，通常，成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として1日1回 750mg/m²（体表面積）を静脈内投与後，少なくとも20日間休薬する。これを1クールとし，投与を繰り返す。</p> <p>なお，患者の状態により適宜減量する。</p> <p>4. 下記疾患における造血幹細胞移植の前治療</p> <p>(1) 急性白血病，慢性骨髄性白血病，骨髄異形成症候群の場合</p> <p>通常，成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として，1日1回 60mg/kgを2～3時間かけて点滴静注し，連日2日間投与する。</p> <p>(2) 重症再生不良性貧血の場合</p> <p>通常，成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として，1日1回 50mg/kgを2～3時間かけて点滴静注し，連日4日間投与する。</p> <p>(3) 悪性リンパ腫の場合</p> <p>通常，成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として，1日1回 50mg/kgを2～3時間かけて点滴静注し，連日4日間投与する。</p> <p>患者の状態，併用する薬剤により適宜減量すること。</p>	<p>通常，成人には週1回，オフアツムマブ（遺伝子組換え）として，初回は300mg、2回目以降は2000mgを点滴静注し，8回目まで投与を繰り返す。8回目の投与4～5週間後から，4週間に1回2000mgを点滴静注し，12回目まで投与を繰り返す。</p>
---------------------	---	--

1.7 同種同効品一覧
マブキャンパス点滴静注 30mg

<p>用法・用量</p>	<p>(4) 遺伝性疾患（免疫不全，先天性代謝障害及び先天性血液疾患：Wiskott-Aldrich 症候群，Hunter 病等）の場合</p> <p>通常，シクロホスファミド（無水物換算）として，1日1回 50mg/kg を2～3時間かけて点滴静注し，連日4日間又は1日1回 60mg/kg を2～3時間かけて点滴静注し，連日2日間投与するが，疾患及び患者の状態により適宜減量する。</p> <p>Fanconi 貧血に投与する場合には，細胞の脆弱性により，移植関連毒性の程度が高くなるとの報告があるので，総投与量40mg/kg（5～10mg/kg を4日間）を超えないこと。</p> <p>5. 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患</p> <p>(1) 成人</p> <p>通常，シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回 500～1000mg/m²（体表面積）を静脈内に注射する。原則として投与間隔を4週間とする。</p> <p>なお，年齢，症状により適宜増減する。</p> <p>(2) 小児</p> <p>通常，シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回 500mg/m²（体表面積）を静脈内に注射する。原則として投与間隔を4週間とする。</p> <p>なお，年齢，症状により適宜増減する。</p>	
--------------	--	--

1.7 同種同効品一覧
マブキャンパス点滴静注 30mg

一般的名称	シクロホスファミド水和物	オフアツムマブ（遺伝子組換え）
<p>用法・用量に関する使用上の注意</p>	<p>1. 造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合には、下記の点に注意すること。</p> <p>(1) 肥満患者には、投与量が過多にならないように、標準体重から換算した投与量を考慮すること。</p> <p>(2) 投与終了後 24 時間は 150mL/時間以上の尿量を保つように、1 日 3L 以上の輸液を投与するとともにメスナを併用すること。患者の年齢及び状態を考慮し、輸液の量を調節すること。</p> <p>2. 褐色細胞腫患者において、本剤を含む化学療法施行後に高血圧クリーゼを含む血圧変動が報告されていることから、本剤を含む化学療法開始前にα遮断薬等を投与すること。</p> <p>3. 注射液の調製法</p> <p>シクロホスファミド（無水物換算）100mg あたり 5mL の生理食塩液、注射用水等を加えて溶解する。</p> <p>静脈内等へのワンショット投与の場合には、溶液が低張となるため注射用水を使用しないこと。</p> <p>点滴静注の場合には、溶解後適当な補液で希釈すること。</p>	<p>1. 本剤投与時に発現する infusion reaction（発熱、発疹、疼痛、咳嗽等）を軽減させるために、本剤投与の 30 分から 2 時間前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤及び副腎皮質ホルモン剤の前投与を行うこと。なお、3 回目以降の投与において、副腎皮質ホルモン剤の前投与は、患者の状態により適宜実施すること。（「警告」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）</p> <p>2. 本剤は生理食塩液を用い希釈後の総量として 1000mL となるよう、下記のとおり、用時希釈調製して使用すること。（「適用上の注意」の項参照）</p>

一般的名称	シクロホスファミド水和物	オフアツムマブ（遺伝子組換え）
<p>警告</p>	<p>1. 本剤とペントスタチンを併用しないこと。 [外国においてシクロホスファミドとペントスタチンとの併用により、心毒性が発現し死亡した症例が報告されている¹⁾。]</p> <p>2. 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。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。</p> <p>3. 造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合には、下記の点に注意すること。</p> <p>(1) 造血幹細胞移植に十分な知識と経験を有する医師のもとで行うこと。</p> <p>(2) 強い骨髄抑制により致命的な感染症等が発現するおそれがあるので、下記につき十分注意すること。</p> <p>1) 重症感染症を合併している患者には投与しないこと。</p> <p>2) 本剤投与後、患者の観察を十分にいき、感染症予防のための処置（抗感染症薬の投与等）を行うこと。</p> <p>(3) 「禁忌」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項を参照し、慎重に投与すること。</p> <p>4. 治療抵抗性のリウマチ性疾患に本剤を投与する場合には、緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と治療抵抗性のリウマチ性疾患治療の経験を持つ医師のもとで行うこと</p>	<p>1. 本剤の投与は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみに行うこと。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に説明し、同意を得てから投与を開始すること。</p> <p>2. アナフィラキシー様症状、発熱、悪寒、発疹、疼痛、咳嗽、呼吸困難、気管支痙攣、血圧下降等の infusion reaction が認められている。Infusion reaction は投与回数にかかわらず投与開始後 3 時間以内に多く認められるが、それ以降でも発現が報告されている。また、infusion reaction により本剤の投与を中断後に再開した場合にも infusion reaction が再び認められているので、本剤投与中はバイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）のモニタリングや自他覚症状の観察を行うとともに、投与後も患者の状態を十分観察すること。</p> <p>Infusion reaction があらわれた場合には、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）</p> <p>3. B 型肝炎ウイルスの再活性化により肝不全に至り死亡した例が報告されている。本剤の治療期間中又は治療終了後は、肝炎の増悪、肝不全が発現するおそれがあるので、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）</p>

1.7 同種同効品一覧
マブキャンパス点滴静注 30mg

一般的名称	シクロホスファミド水和物	オフアツムマブ（遺伝子組換え）
<p>禁忌 (次の患者には投与しないこと)</p>	<p>1. ペントスタチンを投与中の患者 1) [「相互作用」の項参照]</p> <p>2. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者</p> <p>3. 重症感染症を合併している患者 [特に造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合は、感染症が増悪し致命的となる可能性がある。]</p>	<p>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>
<p>使用上の注意</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 肝障害のある患者 [肝障害が増悪するおそれがある。]</p> <p>(2) 腎障害のある患者 [腎障害が増悪するおそれがある。]</p> <p>(3) 骨髄抑制のある患者 [骨髄抑制が増強するおそれがある。]</p> <p>(4) 感染症を合併している患者 [骨髄抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある。]</p> <p>(5) 水痘患者 [致命的な全身障害があらわれることがある。]</p> <p>(6) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]</p> <p>(7) 造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合は、次の患者にも慎重に投与すること。</p> <p>1) 膀胱に障害のある患者 [膀胱の障害が悪化するおそれがある。]</p> <p>2) Fanconi 貧血の患者 [細胞の脆弱性が報告されており、副作用が強く発現するおそれがある。]</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 肺機能障害のある患者又はその既往歴のある患者 [投与中又は投与直後に気管支痙攣や低酸素症を伴う急性の呼吸器障害があらわれ、肺機能を悪化させるおそれがある。]</p> <p>(2) 肝炎ウイルスの感染又は既往を有する患者 [B 型肝炎ウイルスの再活性化により肝炎があらわれるおそれがある（「警告」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）。]</p> <p>(3) 心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者 [投与中又は投与後に不整脈、狭心症等を悪化又は再発させるおそれがある。]</p> <p>(4) 感染症（敗血症、肺炎、ウイルス感染等）を合併している患者 [免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。]</p> <p>(5) 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。]</p> <p>(6) 降圧剤による治療中の患者 [本剤投与中に一過性の血圧下降があらわれることがある。]</p>

1.7 同種同効品一覧
マブキャンパス点滴静注 30mg

一般的名称	シクロホスファミド水和物	オフアツムマブ（遺伝子組換え）
<p>使用上の注意</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 骨髄抑制，出血性膀胱炎等の重篤な副作用が起こることがあるので，頻回に臨床検査（血液検査，尿検査，肝機能・腎機能検査等）を行うなど，患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には，減量，休薬等の適切な処置を行うこと。出血性膀胱炎の防止のため尿量の増加を図ること。また，使用が長期間にわたると副作用が強くなり，遷延性に推移することがあるので，投与は慎重に行うこと。</p> <p>本剤を造血幹細胞移植の前治療に投与する場合には，出血性膀胱炎等の泌尿器系障害の発現頻度が高くなるとの報告²⁾があるため，頻回に臨床検査（尿検査等）を行うこと。また，泌尿器系障害の発現抑制のため，投与終了後24時間は150mL/時間以上の尿量を保つように，1日3L以上の輸液を投与するとともにメスナを併用すること。</p> <p>(2) 感染症，出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。</p> <p>(3) 本剤を造血幹細胞移植の前治療に使用する場合には，肝中心静脈閉塞症（hepatic veno-occlusive disease：VOD）の発現に注意すること。初期の症状として体重増加，肝腫及び肝の圧痛を有するとの報告があるので，体重，肝腫等に注意すること。（VODの適切な治療法は確立されていない）</p> <p>(4) 小児等に投与する場合には，副作用の発現に特に注意し，慎重に投与すること。</p> <p>(5) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には，性腺に対する影響を考慮すること。</p>	<p>2.重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤投与時の infusion reaction として，発熱，発疹，疼痛，咳嗽等が高頻度に報告されており，約半数の患者で複数回の infusion reaction が報告されている。また，2回目以降の投与時に初めて infusion reaction が発現したとの報告がある。患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には適切な処置（抗ヒスタミン剤，解熱鎮痛剤，副腎皮質ホルモン剤の投与等）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。（「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(2) 抗ヒスタミン剤，解熱鎮痛剤及び副腎皮質ホルモン剤の前投与を行った患者においても重篤な infusion reaction が発現したとの報告があるので，患者の状態を十分に観察すること（「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重大な副作用」の項参照）。</p> <p>(3) B型肝炎ウイルスキャリアの患者又はHBs抗原陰性の患者において，本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので，本剤投与に先立って肝炎ウイルス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。本剤の治療開始後及び治療終了後は，継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど，B型肝炎ウイルスの再活性化の兆候や症状の発現に注意すること。（「警告」、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照）</p>

1.7 同種同効品一覧
マブキャンパス点滴静注 30mg

<p>使用上の注意</p>	<p>(6) 二次性悪性腫瘍（急性白血病，骨髓異形成症候群，悪性リンパ腫，膀胱腫瘍，腎盂・尿管腫瘍等）が発生したとの報告があるため，本剤の投与終了後も長期間経過を観察するなど十分注意すること。</p> <p>(7) 褐色細胞腫に本剤を使用する際には，関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：シクロホスファミド水和物（褐色細胞腫（傍神経節細胞腫を含む））」等）を熟読すること。</p>	<p>(4) 不整脈や狭心症等の心機能障害を合併する患者又はその既往歴のある患者に投与する場合には，投与中又は投与直後に心電図，心エコー等による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。</p> <p>(5) 咽頭扁桃，口蓋扁桃部位に病巣のある患者で，抗 CD20 モノクローナル抗体製剤の投与により，炎症反応に起因する病巣の一過性の腫脹がみられ，病巣腫脹により呼吸困難をきたしたとの報告がある。このような症状が発現した場合には，副腎皮質ホルモン剤を投与するなど，適切な処置を行うこと。</p> <p>(6) 本剤の治療中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，また免疫グロブリンが減少した例が報告されていることなど，免疫抑制作用により細菌やウイルスによる感染症が生じる又は悪化する可能性があるため，患者の状態を十分観察すること。感染症が生じた場合には適切な治療を行うこと</p>
----------------------	---	--

一般的名称	シクロホスファミド水和物	オファツムマブ（遺伝子組換え）																
<p>使用上の注意</p>	<p>3. 相互作用</p> <p>本剤は、主に肝代謝酵素 CYP2B6 で代謝され、活性化される。また、CYP2C8, 2C9, 3A4, 2A6 も本剤の代謝に関与していることが報告されている。</p> <p>(1)併用禁忌（併用しないこと）</p> <table border="1" data-bbox="368 607 887 1570"> <thead> <tr> <th data-bbox="368 607 504 685">薬剤名等</th> <th data-bbox="504 607 715 685">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="715 607 887 685">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="368 685 504 1570"> <p>ペントスタチンコホリン</p> </td> <td data-bbox="504 685 715 1570"> <p>造血幹細胞移植の患者で、本剤投与中にペントスタチンを単回投与したところ、錯乱、呼吸困難、低血圧、肺水腫等が認められ、心毒性により死亡したとの報告がある。また、動物試験（マウス）においてペントスタチン（臨床用量の10倍相当量）とシクロホスファミド（LD₅₀前後）又はその類縁薬であるイホスファミド（LD₅₀前後）を同時期に単回投与したとき、それぞれを単回投与したときに比べて死亡率の増加が認められた¹⁾。</p> </td> <td data-bbox="715 685 887 1570"> <p>明らかな機序は不明である。本剤は用量依存性の心毒性があり、ペントスタチンは心筋細胞に影響を及ぼすATPの代謝を阻害する。両剤の併用により心毒性が増強すると考えられている¹⁾。</p> </td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	<p>ペントスタチンコホリン</p>	<p>造血幹細胞移植の患者で、本剤投与中にペントスタチンを単回投与したところ、錯乱、呼吸困難、低血圧、肺水腫等が認められ、心毒性により死亡したとの報告がある。また、動物試験（マウス）においてペントスタチン（臨床用量の10倍相当量）とシクロホスファミド（LD₅₀前後）又はその類縁薬であるイホスファミド（LD₅₀前後）を同時期に単回投与したとき、それぞれを単回投与したときに比べて死亡率の増加が認められた¹⁾。</p>	<p>明らかな機序は不明である。本剤は用量依存性の心毒性があり、ペントスタチンは心筋細胞に影響を及ぼすATPの代謝を阻害する。両剤の併用により心毒性が増強すると考えられている¹⁾。</p>	<p>3. 相互作用</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="919 450 1426 1200"> <thead> <tr> <th data-bbox="919 450 1090 528">薬剤名等</th> <th data-bbox="1090 450 1259 528">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="1259 450 1426 528">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="919 528 1090 763"> <p>生ワクチン又は弱毒生ワクチン</p> </td> <td data-bbox="1090 528 1259 763"> <p>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。</p> </td> <td data-bbox="1259 528 1426 1200" rowspan="3"> <p>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。</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="919 763 1090 909"> <p>不活化ワクチン</p> </td> <td data-bbox="1090 763 1259 909"> <p>ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="919 909 1090 1200"> <p>免疫抑制剤</p> </td> <td data-bbox="1090 909 1259 1200"> <p>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。</p> </td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	<p>生ワクチン又は弱毒生ワクチン</p>	<p>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。</p>	<p>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。</p>	<p>不活化ワクチン</p>	<p>ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。</p>	<p>免疫抑制剤</p>	<p>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。</p>
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																
<p>ペントスタチンコホリン</p>	<p>造血幹細胞移植の患者で、本剤投与中にペントスタチンを単回投与したところ、錯乱、呼吸困難、低血圧、肺水腫等が認められ、心毒性により死亡したとの報告がある。また、動物試験（マウス）においてペントスタチン（臨床用量の10倍相当量）とシクロホスファミド（LD₅₀前後）又はその類縁薬であるイホスファミド（LD₅₀前後）を同時期に単回投与したとき、それぞれを単回投与したときに比べて死亡率の増加が認められた¹⁾。</p>	<p>明らかな機序は不明である。本剤は用量依存性の心毒性があり、ペントスタチンは心筋細胞に影響を及ぼすATPの代謝を阻害する。両剤の併用により心毒性が増強すると考えられている¹⁾。</p>																
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																
<p>生ワクチン又は弱毒生ワクチン</p>	<p>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。</p>	<p>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。</p>																
<p>不活化ワクチン</p>	<p>ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。</p>																	
<p>免疫抑制剤</p>	<p>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。</p>																	

1.7 同種同効品一覧
マブキャンパス点滴静注 30mg

一般的名称	シクロホスファミド水和物			オファツムマブ (遺伝子組換え)
使用上の注意	(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	
	他の抗悪性腫瘍剤 アロプリノール 放射線照射	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。	共に骨髄抑制作用を有する。	
	フェノバルビタール	本剤の作用が増強することがある。	フェノバルビタールの酵素誘導により本剤の活性型への変換が促進される。	
	副腎皮質ホルモン クロラムフェニコール	本剤の作用が減弱することがある。	副腎皮質ホルモン、クロラムフェニコールは肝における本剤の代謝を競合的に阻害し、活性化を抑制する。	
	インスリン	血糖降下作用が増強されることがある。	本剤がインスリン抗体の生成を阻害するため、遊離のインスリン量が多くなり、血糖降下作用が増強される。	
	オキシトシン	オキシトシンの作用が増強されることがある。	機序は不明	
	バソプレシン	バソプレシンの作用が減弱されることがある。	本剤がバソプレシンの排泄を増加させる。	
	チオテパ	本剤の作用が減弱されるおそれがある。	本剤の活性化を抑制するとの報告がある。	
	アントラサイクリン系薬剤 ドキソルビシン塩酸塩、エピルビシン塩酸塩等	心筋障害が増強されるおそれがある。また、これらの薬剤との併用療法終了後に遅発性心毒性が発現したとの報告があるため、治療終了後も長期間経過を観察するなど十分注意すること。	明らかな機序は不明であるが、共に心筋障害を有する。	
脱分極性筋弛緩剤 スキサメトニウム等	脱分極性筋弛緩剤の作用が増強され、遷延性無呼吸を起こすおそれがある。	本剤がコリンエステラーゼによる脱分極性筋弛緩剤の分解を阻害すると考えられている。		

一般的名称	シクロホスファミド水和物	オフアツムマブ（遺伝子組換え）
<p>使用上の注意</p>	<p>4. 副作用</p> <p>再評価結果時の安全性評価対象例 5021 例（経口投与を含む）中、主なものは、白血球減少 1903 例（37.90%）、悪心・嘔吐 1041 例（20.73%）、脱毛 1221 例（24.32%）等であった。</p> <p>また、急性白血病等の造血幹細胞移植の前治療における本剤の第2相臨床試験の安全性評価対象例 67 例中、主なものは悪心・嘔吐 61 例（91%）、下痢、口内炎各 42 例（各 63%）、脱毛 38 例（57%）であった。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>（副作用の発現頻度は再評価結果の成績による）</p> <p>造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合には、副作用の発現頻度が高くなり、重篤性が強くなるおそれがあるので注意すること。</p> <p>1) ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明）：ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、呼吸困難、喘鳴、蕁麻疹、不快感等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 骨髄抑制（頻度不明）：汎血球減少、貧血、白血球減少、血小板減少、出血があらわれることがあるので、本剤投与期間中には末梢血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与間隔の延長、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。</p>	<p>4 副作用</p> <p>副作用等発現状況の概要</p> <p>国内第 I 相試験、日本及び韓国で実施した第 I/II 相試験の日本人の評価症例 15 例中全例（100.0%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、infusion reaction 15 例（100.0%）、好中球減少、白血球減少各 10 例（66.7%）、血中乳酸脱水素酵素増加 7 例（46.7%）であった。（承認時）</p> <p>海外で実施した第 II 相試験の評価症例 223 例中 149 例（66.8%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、infusion reaction 111 例（49.8%）、感染症 44 例（19.7%）、好中球減少 34 例（15.2%）であった。（承認時）</p> <p>副作用の頻度については、海外で実施した第 II 相試験の結果に基づき算出した。なお、この臨床試験以外から報告された副作用については頻度不明とした。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) Infusion reaction（49.8%）：アナフィラキシー様症状、発熱、悪寒、発疹、疼痛、咳嗽、呼吸困難、気管支痙攣、血圧下降等を含む infusion reaction があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。重篤な infusion reaction が認められた場合には本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。（「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>2) 腫瘍崩壊症候群（0.4%）：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。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。</p>

<p>使用上の注意</p>	<p>3) 出血性膀胱炎, 排尿障害 (頻度不明*) : 出血性膀胱炎, 排尿障害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, 減量, 休薬等の適切な処置を行うこと。</p> <p>本剤を造血幹細胞移植の前治療に投与する場合には, 出血性膀胱炎等の泌尿器系障害の発現頻度が高くなるとの報告があるため, 頻回に臨床検査 (尿検査等) を行うこと。また, 泌尿器系障害の発現抑制のため, 投与終了後 24 時間は 150mL/時間以上の尿量を保つように, 1 日 3L 以上の輸液を投与するとともにメスナを併用すること。</p> <p>〔※: 造血幹細胞移植の前治療に, メスナ未使用で本剤を投与した場合, 出血性膀胱炎の発現頻度が 35% (肉眼的血尿) であったとの報告がある²⁾。〕 [「重要な基本的注意」の項参照]</p> <p>4) イレウス, 胃腸出血 (5%未満) : イレウス, 胃腸出血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。</p> <p>5) 間質性肺炎, 肺線維症 (頻度不明) : 間質性肺炎, 肺線維症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。</p> <p>6) 心筋障害, 心不全 (5%未満), 心タンポナーデ, 心膜炎 (頻度不明) : 心筋障害, 心不全, 心タンポナーデ, 心膜炎, 心嚢液貯留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。特に本剤を高用量で投与する場合 (造血幹細胞移植の前治療等) は, 十分に注意すること。</p>	<p>3) 進行性多巣性白質脳症 (PML) (0.4%) : 進行性多巣性白質脳症 (PML) があらわれることがあるので, 本剤の治療期間中及び治療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。</p> <p>4) B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎, 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すること。異常が認められた場合には投与を中止し, 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。 (「警告」, 「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照)</p> <p>5) 肝機能障害, 黄疸 (0.9%) : AST (GOT), ALT (GPT), Al-P, ビリルビン上昇等を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがあるので, 定期的に肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。</p> <p>6) 汎血球減少 (頻度不明), 白血球減少 (2.2%), 好中球減少 (15.2%), 貧血 (5.8%), 血小板減少 (1.8%) : 重篤な血球減少があらわれることがあるので, 本剤の治療期間中及び治療終了後は定期的に血液検査を行うなど, 患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には休薬等の適切な処置を行うこと。</p> <p>7) 感染症 (19.7%) : 細菌, 真菌, あるいはウイルスによる重篤な感染症 (敗血症, 肺炎等) があらわれることがあるので, 本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。</p>
----------------------	---	---

<p>使用上の注意</p>	<p>7) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) (頻度不明) : 低ナトリウム血症, 低浸透圧血症, 尿中ナトリウム排泄量の増加, 高張尿, 痙攣, 意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) があらわれることがあるので, このような場合には投与を中止し, 水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。</p> <p>8) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN) , 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (頻度不明) : 中毒性表皮壊死融解症, 皮膚粘膜眼症候群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し, 適切な処置を行うこと。</p> <p>9) 肝機能障害, 黄疸 (頻度不明) : 肝機能障害, 黄疸があらわれることがあるので, 肝機能検査を行うなど観察を十分に行い, 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。</p> <p>10) 急性腎不全 (頻度不明) : 急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので, 腎機能検査を行うなど観察を十分に行い, 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。</p>	<p>8) 間質性肺炎 (頻度不明) : 間質性肺炎があらわれることがあるので, 患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し, 適切な処置を行うこと。</p> <p>9) 心障害 (頻度不明) : 心不全, 心筋梗塞, 肺水腫, 心筋症等があらわれることがあるので, これらの症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し, 適切な処置を行うこと。</p> <p>10) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN) (頻度不明) : 中毒性表皮壊死融解症等の重篤な皮膚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すること。異常が認められた場合には, 投与を中止し, 適切な処置を行うこと。</p> <p>11) 腸閉塞 (頻度不明) : 腸閉塞があらわれることがあるので観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には本剤の投与を中止し, 適切な処置を行うこと。</p> <p>12) 重篤な腎障害 (頻度不明) : 腎不全等の重篤な腎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すること。尿量減少, 血清クレアチニンや BUN の上昇が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。</p> <p>13) 血圧下降 (頻度不明) : 一過性の血圧下降があらわれることがあるので, このような症状があらわれた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。</p>
---------------	--	---

1.7 同種同効品一覧
マブキャンパス点滴静注 30mg

<p>使用上の注意</p>		<p>(2)重大な副作用（類薬）</p> <p>1) 消化管穿孔：抗 CD20 モノクローナル抗体製剤を投与された患者で消化管穿孔が報告されている。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し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 可逆性後白質脳症症候群等の脳神経症状：抗 CD20 モノクローナル抗体製剤を投与された患者で可逆性後白質脳症症候群（症状：痙攣発作、頭痛、精神症状、視覚障害、高血圧等）が報告されている。また、治療終了後 6 ヶ月までの間に、失明、難聴等の視聴覚障害、感覚障害、顔面神経麻痺等の脳神経障害が報告されている。患者の状態を十分に観察し、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>
---------------	--	---

1.7 同種同効品一覧
マブキャンパス点滴静注 30mg

一般的名称	シクロホスファミド水和物				オファツムマブ（遺伝子組換え）																																																																																			
使用上の注意	(2)その他の副作用 1)再評価結果及び自発報告によるその他の副作用				(3)その他の副作用																																																																																			
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>5%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td>肝機能異常, 黄疸</td> <td>コリンエステラーゼ低下</td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td></td> <td>蛋白尿, 浮腫</td> <td></td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>悪心・嘔吐</td> <td>口渇, 潰瘍性口内炎, 腹痛, 便秘, 下痢</td> <td>食欲不振, 味覚異常, 胸やけ, おくび, 腹部膨満感</td> </tr> <tr> <td>過敏症</td> <td></td> <td>発疹</td> <td></td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td></td> <td>皮膚炎, 色素沈着, 爪の変形・変色</td> <td></td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td>頭痛, 眩暈, 不眠, 運動失調</td> <td>倦怠感</td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td></td> <td></td> <td>肺水腫</td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td>心電図異常, 心悸亢進, 低血圧</td> <td>血圧上昇</td> </tr> <tr> <td>内分泌系</td> <td></td> <td>副腎皮質機能不全</td> <td>甲状腺機能亢進</td> </tr> <tr> <td>性腺</td> <td></td> <td>無月経</td> <td>無精子症, 卵巣機能不全</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>発熱, 注射時熱感, 局所痛, CK (CPK) 上昇</td> <td>創傷の治癒遅延, 高血糖, 低ナトリウム血症</td> </tr> </tbody> </table>					5%以上	5%未満	頻度不明	肝臓		肝機能異常, 黄疸	コリンエステラーゼ低下	腎臓		蛋白尿, 浮腫		消化器	悪心・嘔吐	口渇, 潰瘍性口内炎, 腹痛, 便秘, 下痢	食欲不振, 味覚異常, 胸やけ, おくび, 腹部膨満感	過敏症		発疹		皮膚		皮膚炎, 色素沈着, 爪の変形・変色		精神神経系		頭痛, 眩暈, 不眠, 運動失調	倦怠感	呼吸器			肺水腫	循環器		心電図異常, 心悸亢進, 低血圧	血圧上昇	内分泌系		副腎皮質機能不全	甲状腺機能亢進	性腺		無月経	無精子症, 卵巣機能不全	その他		発熱, 注射時熱感, 局所痛, CK (CPK) 上昇	創傷の治癒遅延, 高血糖, 低ナトリウム血症	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>2%以上</th> <th>2%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症</td> <td></td> <td></td> <td>過敏症、アナフィラキシー反応(アナフィラキシーショックを含む)</td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td>頻脈</td> <td>低血圧、高血圧、動悸</td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td>咳嗽</td> <td>咽喉頭疼痛、呼吸困難、アレルギー性鼻炎、気管支痙攣、鼻閉、低酸素症</td> <td>胸部不快感</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>下痢、腹痛</td> <td>悪心、嘔吐</td> <td>食欲減退</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td></td> <td>発疹、そう痒症、ほてり</td> <td>蕁麻疹、潮紅</td> </tr> <tr> <td>全身症状</td> <td>疲労、発熱</td> <td>悪寒、筋肉痛、無力症</td> <td>多汗症、サイトカイン放出症候群、背部痛</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>高尿酸血症、末梢性浮腫、回転性めまい、低ナトリウム血症</td> <td>血中乳酸脱水素酵素増加、総蛋白減少、血中アルブミン減少、血中カリウム減少</td> </tr> </tbody> </table>					2%以上	2%未満	頻度不明	過敏症			過敏症、アナフィラキシー反応(アナフィラキシーショックを含む)	循環器		頻脈	低血圧、高血圧、動悸	呼吸器	咳嗽	咽喉頭疼痛、呼吸困難、アレルギー性鼻炎、気管支痙攣、鼻閉、低酸素症	胸部不快感	消化器	下痢、腹痛	悪心、嘔吐	食欲減退	皮膚		発疹、そう痒症、ほてり	蕁麻疹、潮紅	全身症状	疲労、発熱	悪寒、筋肉痛、無力症	多汗症、サイトカイン放出症候群、背部痛	その他		高尿酸血症、末梢性浮腫、回転性めまい、低ナトリウム血症	血中乳酸脱水素酵素増加、総蛋白減少、血中アルブミン減少、血中カリウム減少
		5%以上	5%未満	頻度不明																																																																																				
	肝臓		肝機能異常, 黄疸	コリンエステラーゼ低下																																																																																				
	腎臓		蛋白尿, 浮腫																																																																																					
	消化器	悪心・嘔吐	口渇, 潰瘍性口内炎, 腹痛, 便秘, 下痢	食欲不振, 味覚異常, 胸やけ, おくび, 腹部膨満感																																																																																				
	過敏症		発疹																																																																																					
	皮膚		皮膚炎, 色素沈着, 爪の変形・変色																																																																																					
	精神神経系		頭痛, 眩暈, 不眠, 運動失調	倦怠感																																																																																				
	呼吸器			肺水腫																																																																																				
	循環器		心電図異常, 心悸亢進, 低血圧	血圧上昇																																																																																				
	内分泌系		副腎皮質機能不全	甲状腺機能亢進																																																																																				
	性腺		無月経	無精子症, 卵巣機能不全																																																																																				
	その他		発熱, 注射時熱感, 局所痛, CK (CPK) 上昇	創傷の治癒遅延, 高血糖, 低ナトリウム血症																																																																																				
	2%以上	2%未満	頻度不明																																																																																					
過敏症			過敏症、アナフィラキシー反応(アナフィラキシーショックを含む)																																																																																					
循環器		頻脈	低血圧、高血圧、動悸																																																																																					
呼吸器	咳嗽	咽喉頭疼痛、呼吸困難、アレルギー性鼻炎、気管支痙攣、鼻閉、低酸素症	胸部不快感																																																																																					
消化器	下痢、腹痛	悪心、嘔吐	食欲減退																																																																																					
皮膚		発疹、そう痒症、ほてり	蕁麻疹、潮紅																																																																																					
全身症状	疲労、発熱	悪寒、筋肉痛、無力症	多汗症、サイトカイン放出症候群、背部痛																																																																																					
その他		高尿酸血症、末梢性浮腫、回転性めまい、低ナトリウム血症	血中乳酸脱水素酵素増加、総蛋白減少、血中アルブミン減少、血中カリウム減少																																																																																					

1.7 同種同効品一覧
マブキャンパス点滴静注 30mg

一般的名称	シクロホスファミド水和物		オフアツムマブ（遺伝子組換え）	
使用上の注意	2) 造血幹細胞移植の前治療に対する第2相臨床試験における安全性評価対象例の集計			
		5%以上	5%未満	頻度不明
	血液		血清 FDP 増加, AT-3 減少, 播種性血管内凝固症候群	
	肝臓	AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, ビリルビン値上昇, Al-P 上昇, LDH 上昇		
	腎臓		クレアチニン上昇, BUN 上昇	
	消化器	悪心・嘔吐, 下痢, 口内炎, 便秘	胃痛	
	皮膚	脱毛	そう痒, 色素沈着	
	精神神経系		頭痛	
	循環器		心電図異常, 不整脈	
	その他		咽頭炎, 咽頭痛, 疼痛, ウイルス性脳炎, 血清カリウム上昇, 血清クロール低下, 血清総蛋白減少, 血清マグネシウム低下	

一般的名称	シクロホスファミド水和物	オフアツムマブ（遺伝子組換え）
<p>使用上の注意</p>	<p>5. 高齢者への投与</p> <p>高齢者では、生理機能が低下していることが多く、副作用があらわれやすいので、用量並びに投与間隔に留意すること。</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。〔催奇形性を疑う症例報告があり、また、動物試験（ラット）で催奇形作用が報告されている 3）。〕</p> <p>(2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。〔乳汁中に分泌されることが報告されている。〕</p> <p>7. 小児等への投与</p> <p>(1) 自覚的並びに他覚的症状の緩解、乳癌及び褐色細胞腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法、造血幹細胞移植の前治療の場合：低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔「重要な基本的注意」の項参照〕</p> <p>(2) 治療抵抗性のリウマチ性疾患の場合：低出生体重児、新生児、乳児又は幼児に対する安全性は確立していない。〔低出生体重児、新生児に対しては使用経験がない。乳児、幼児に対しては使用経験が少ない。（「重要な基本的注意」の項参照）〕</p> <p>8. 適用上の注意</p> <p>(1) 調製方法：本剤は溶解後速やかに使用すること。</p> <p>(2) 筋肉内注射時：筋肉内注射にあたっては、下記の点に注意すること。</p> <p>1) 筋肉内投与はやむを得ない場合にのみ必要最小限に行うこと。同一部位への反復注射は行わないこと。特に低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児には注意すること。</p> <p>2) 神経走行部位を避けること。</p> <p>3) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。</p> <p>4) 注射部位に疼痛、硬結をみることがある。</p>	<p>5. 高齢者への投与</p> <p>一般に高齢者では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。</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。〔本剤を用いた動物での出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は実施されていないが、サルを用いた胚胎児発生に関する試験においてオフアツムマブは胎盤を通過することが確認されており、胎児で末梢血 B 細胞数の減少及び脾臓重量の減少が認められている。〕</p> <p>(2) 授乳中の投与に関する安全性は確立していないので、授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔ヒト IgG は母乳中に移行することが知られている。〕</p> <p>7. 小児等への投与</p> <p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p> <p>8. 適用上の注意</p> <p>(1) 調製時</p> <p>1) 目視による確認を行い、変色している場合は使用しないこと。</p> <p>2) 希釈液として生理食塩液以外は使用しないこと。</p> <p>3) 本剤はたん白製剤であるため、振盪しないこと。</p> <p>4) 希釈後の液は速やかに使用すること。また、使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。</p>

1.7 同種同効品一覧
マブキャンパス点滴静注 30mg

一般的名称	シクロホスファミド水和物	オファツムマブ（遺伝子組換え）
<p>使用上の注意</p>	<p>9. その他の注意</p> <p>本剤を投与した雄ラットを、本剤を投与しない雌ラットと交配させたところ、胎児の死亡増加及び奇形を認めたとの報告がある⁴⁾。</p>	<p>(2) 投与時</p> <p>1) 本剤の投与は点滴静注のみとし、急速静注、静脈内大量投与はしないこと。</p> <p>2) 他剤との混注はしないこと。</p> <p>(3) 投与速度</p> <p>1) 初回投与時</p> <p>「用法・用量に関連する使用上の注意」の記載に従って、4.5 時間以上かけて投与すること。</p> <p>2) 2 回目以降の投与時</p> <p>直近の投与時に重度の副作用が発現しなかった場合には、「用法・用量に関連する使用上の注意」の記載に従って、4 時間以上かけて投与すること。</p> <p>9. その他の注意</p> <p>本剤の投与と抗オファツムマブ抗体の発現との関連性は不明である</p>
<p>添付文書の作成年月</p>	<p>2013 年 3 月改訂（第 13 版）</p>	<p>2013 年 3 月改訂（第 1 版）</p>
<p>備考</p>	<p>—</p>	<p>—</p>

貯 法：2～8℃に遮光して保存

使用期限：外箱に表示

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

抗悪性腫瘍剤／ヒト化抗CD52モノクローナル抗体

マブキャンパス点滴静注30mg

MabCampath

アレムツズマブ（遺伝子組換え）製剤

日本標準商品分類番号

承認番号

薬価収載

販売開始

SANOFI 

【 警 告 】

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。
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。〔〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、〔2. 重要な基本的注意〕及び〔(1)重大な副作用〕の項参照〕
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。〔〔2. 重要な基本的注意〕及び〔(1)重大な副作用〕の項参照〕

【 禁忌（次の患者には投与しないこと） 】

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反応の既往歴のある患者
2. 重篤な感染症を合併している患者
3. 妊婦、妊娠している可能性のある婦人 〔〔6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照〕

【 組成・性状 】

販 売 名	マブキャンパス点滴静注30mg	
	成 分	1バイアル(1 mL)中の分量
有効成分	アレムツズマブ(遺伝子組換え) ^{注)}	30mg
添 加 物	エデト酸ナトリウム水和物 塩化カリウム リン酸二水素カリウム リン酸水素二ナトリウム二水和物 ポリソルベート80 等張化剤、pH調節剤	0.0187mg 0.2mg 0.2mg 1.44mg 0.1mg
性 状	無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白色を呈する液	
pH	7.0～7.4	
浸透圧比	0.9～1.1（日局生理食塩液に対する比）	

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。

【 効能又は効果 】

再発又は難治性の慢性リンパ性白血病

【 用法及び用量 】

通常、成人にはアレムツズマブ（遺伝子組換え）として1日1回3mgの連日点滴静注から開始し、1日1回10mgを連日点滴静注した後、1日1回30mgを週3回隔日に点滴静注する。ただし、投与開始から12週間までの投与とする。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

1. 1日1回3mg及び1日1回10mgの連日点滴静注において、Grade 3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。（注：GradeはNCI CTCAEv3.0に準じる）
2. 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。
3. 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。
4. 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。

5. 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。

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。

6. 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。〔2. 重要な基本的注意〕及び〔(1)重大な副作用〕の項参照]
7. 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。〔2. 重要な基本的注意〕及び〔(1)重大な副作用〕の項参照]
8. 注射液の調製法及び点滴時間 [〔9. 適用上の注意〕の項参照]
- 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で希釈して使用すること。
 - 2) 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。

【 使用上の注意 】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者〔心不全等の心障害があらわれることがある。〔2. 重要な基本的注意〕及び〔(1)重大な副作用〕の項参照]
- (2) 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。〔2. 重要な基本的注意〕及び〔(1)重大な副作用〕の項参照]
- (3) 重篤な骨髓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。〔2.

重要な基本的注意〕及び〔(1)重大な副作用〕の項参照]

(4) 感染症を合併している患者〔免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。〔2. 重要な基本的注意〕及び〔(1)重大な副作用〕の項参照]

(5) 肝炎ウイルス、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〔免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。〔2. 重要な基本的注意〕及び〔(1)重大な副作用〕の項参照]

2. 重要な基本的注意

- (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うこと。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。〔〔(1)重大な副作用〕の項参照]
- (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し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。〔〔(1)重大な副作用〕の項参照]
- (3) 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が発現する可能性がある。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)重大な副作用〕の項参照]
- (4) 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、及び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に本剤を投与する際には、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。〔〔(1)重大な副作用〕の項参照]
- (5) 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り、B型肝炎ウイルスキャリアの患者又はHBs抗原陰性かつHBc抗体若しくはHBs抗体陽性の患者において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。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ことおそれがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス、結核、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し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。〔〔(1)重大な副作用〕の項参照]
- (6) 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。

3. 相互作用

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。

4. 副作用

〈国内臨床試験成績〉

再発又は難治性の慢性リンパ性白血病患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験において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。(承認時)

〈海外臨床試験成績〉

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海外第Ⅱ相臨床試験において安全性評価対象症例123例中122例(99.2%)に副作用が認められた。主な副作用は、悪寒106例(86.2%)、発熱92例(74.8%)、悪心59例(48.0%)、嘔吐40例(32.5%)であった。(承認時)

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患者に対する国内臨床試験及び海外臨床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。

(1) 重大な副作用

1) 顆粒球減少症(頻度不明)、無顆粒球症(頻度不明)、単球減少(0.8%)、汎血球減少(3.9%)、好中球減少(14.7%)、白血球減少(1.6%)、血小板減少(8.5%)、貧血(7.0%)、骨髓機能不全(1.6%)…重篤な血球減少があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。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。

2) Infusion reaction (96.9%)…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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

3) 感染症(45.7%)…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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

4) 免疫障害…自己免疫性溶血性貧血(0.8%)、自己免疫性血小板減少症(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)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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5) 腫瘍崩壊症候群(頻度不明)…腫瘍崩壊症候群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。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。

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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

7) 出血…頭蓋内出血(頻度不明)、胃腸出血(頻度不明)、粘膜出血(0.8%)、舌出血(0.8%)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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

8) 進行性多巣性白質脳症(PML)(頻度不明)…進行性多巣性白質脳症(PML)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。

9) B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪(頻度不明)…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すること。異常が認められた場合には投与を中止し、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。

(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	副鼻腔炎、鼻咽頭炎、感染	喉頭炎、鼻炎、咽頭炎、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、溶血性貧血、リンパ節症
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	口渇、低カリウム血症、糖尿病、高血糖
精神障害		不安、うつ病、傾眠	錯乱状態、不眠症、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	運動過多、味覚消失、ジストニー、知覚過敏、末梢性ニューロパチー、味覚異常
眼障害			眼部腫脹、眼内炎	結膜炎
心臓障害		頻脈	心房細動、上室性頻脈、徐脈	動悸、洞性頻脈、洞性徐脈、狭心症、上室性不整脈、上室性期外収縮
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
呼吸器、胸部及び縦隔障害		咯血、咳嗽、喘鳴	鼻出血、咽喉絞扼感、胸水、呼吸音異常、鼻漏、口腔咽頭不快感、上気道の炎症、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	口腔内潰瘍形成、舌潰瘍、歯肉炎、口内乾燥、腹部膨満、胃炎、腹部不快感	おくび、イレウス、口腔内不快感
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、蕁麻疹、発疹	多汗症、寝汗	皮膚障害、紅斑性皮疹、皮下出血、紅斑	水疱性皮膚炎、斑状丘疹状皮疹、アレルギー性皮膚炎、そう痒性皮膚炎、皮膚炎、斑状皮疹

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
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、筋痙攣	筋骨格痛、筋骨格系胸痛
腎及び尿路障害			尿失禁	血尿、尿量減少、多尿、腎機能障害、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	胸痛、インフルエンザ様疾患、無力症、倦怠感、疼痛、末梢性浮腫、胸部不快感、冷感、熱感	急性肺水腫、浮腫、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、体重増加、サイトメガロウイルス検査陽性、LDH増加、総蛋白減少、AST (GOT)増加、ALP増加、血中ビリルビン増加	ハプトグロビン減少、肝機能検査異常、ALT (GPT)増加、血中アルブミン減少	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

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。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。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。]

(2)授乳中の婦人に投与する場合は、本剤投与中及び本剤の消失半減期を考慮し最終投与後一定期間は授乳を中止させること。[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。【薬物動態】の項参照]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児における安全性及び有効性は確立されていない。[使用経験がない。]

8. 過量投与

過量投与により、重度の発熱、低血圧、貧血等の発現頻度が高くなることが報告されている。なお、本剤を体外に除去する方法は知られていない。

9. 適用上の注意

(1)調製方法

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。本剤が皮膚又は粘膜に触れた場合には、直ちに石鹸でよく洗うこと。
- 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) 投与経路

本剤は点滴静脈内投与とし、急速静注は行わないこと。

(3) 投与時

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。

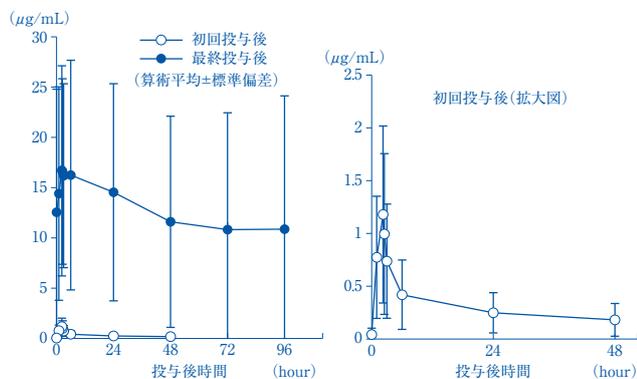
10. その他の注意

初発の慢性リンパ性白血病患者を対象とした海外第Ⅲ相試験において、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。

【薬物動態】

1. 血清中濃度

日本人慢性リンパ性白血病患者に本剤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。本剤30mgの初回投与時と最終投与時を比較すると C_{max} 、 $AUC_{0-\tau}$ 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30mgの初回投与及び最終投与後の血清中濃度-時間プロット

アレムツズマブ30mgの薬物動態パラメータ

		C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (h)	$AUC_{0-\tau}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	CL (mL/h/kg)	V_{ss} (L/kg)	$t_{1/2z}$ (h)
初回投与後	被験者数	5	5	6	6	5	5
	算術平均	1.2	2.23	14.4	35.47	1.241	33.13
	標準偏差	0.8	0.07	10.7	37.70	0.677	24.06
最終投与後	被験者数	4	4	4	4	4	4
	算術平均	17.8	3.40	773	0.93	0.155	185.2
	標準偏差	10.6	1.74	592	0.41	0.043	141.4

【臨床成績】

1. 国内臨床試験成績¹⁾

再発又は難治性の慢性リンパ性白血病患者^{*}を対象に、国内第Ⅰ相試験を実施した。奏効率は33.3% (2/6例)であり、内訳は完全奏効が1例及び部分奏効が1例であった。

※：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レジメンである患者

2. 海外臨床試験成績

(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を対象に、海外第Ⅱ相試験を実施した。奏効率は33.3% (31/93例)であり、内訳は完全奏効が2例(2.2%)及び部分奏効が29例(31.2%)であった²⁾。

(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を対象に海外第Ⅱ相試験を実施した。奏効率は33.3% (9/27例)であり、内訳は完全奏効が2例(7.4%)及び部分奏効が7例(25.9%)であった³⁾。

【薬効薬理】

本剤は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 (CLL) 細胞に発現している。本剤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。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：アレムツズマブ (遺伝子組換え)

Alemtuzumab (Genetical Recombination)

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 鎖) 2分子からなる糖タンパク質 (分子量：約150,000) である。

【包装】

1 mL × 1 バイアル

【 主要文献 】

- 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臨床試験
- 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相試験
- 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相試験

【 文献請求先 】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

サノフィ株式会社

コールセンター くすり相談室

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

フリーダイヤル 0120-109-905 FAX (03)6301-3010

製造販売：

サノフィ株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

2. 添付文書（案）の「効能又は効果」、「用法及び用量」の設定根拠

2.1 「効能又は効果」（案）

慢性リンパ性白血病

2.2 設定根拠

2.2.1 慢性リンパ性白血病

CLLは形態学的には成熟しているが、免疫学的には成熟度が低いBリンパ球性の慢性白血病であり、血液、骨髄及びリンパ組織にこのような細胞が進行性に蓄積することによって発症する。CLLでは血液中のリンパ球数が通常 5,000 cells/ μ L 以上となり、CLL細胞は特徴的な免疫表現型（CD5、CD19、CD20 及び CD23 陽性）を示す。また、アレムツズマブがその標的とする CD52 も CLL細胞に高度に発現していることが報告されている¹⁾。

CLLは欧米諸国では成人で最も頻度の高い白血病であり、全白血病患者に占める CLL患者の割合は約 20～30%である。一方、欧米諸国と比較してわが国での CLLの発症頻度は極めて低い²⁾。本邦における CLLの発症頻度は年間 10万人あたり 0.27人であり欧米の約 1/10である³⁾。

CLLの発症原因や発症機序は不明であるが、放射線の曝露や化学物質、アルキル化剤、あるいはウイルスとの関連はないとされている。また、CLLは欧米では最も多くみられる白血病であるが、本邦を含む東南アジアではまれにしかみられないこと、米国へ移住した日本人における発症頻度が低いことから、環境的な因子よりも、遺伝的な素因の関与が推測されている。発症は 50歳以上の高齢者に多く、30歳未満の若年者での発症はほとんど認められない。男女比は 1.4～1.6と男性に多い²⁾。CLLの臨床病期分類には、臓器腫大と正常血球の減少という臨床パラメータに基づいた Rai分類と Binet分類が用いられ、初診時の 80%以上の症例では、臨床病期は早期（Rai分類の 0期、Binet分類の A期）に分類される。表 1に示すとおり、通常 CLLは緩慢な経過をたどり、生存期間中央値は、Rai分類では 0期で 10年以上、I・II期で 7～9年、III・IV期で 5年、もしくは Binet分類では A期で 7～10年、B期で 5～7年、C期で 2～5年である⁴⁾。

表 1 - CLL の病期分類

Rai 分類

病期		基準	生存期間
Low Risk	0	リンパ球増加 ^{*1}	>10 年
Intermediate Risk	I	リンパ節腫大	9 年
	II	脾腫	7 年
High Risk	III	貧血 (Hb<11 g/dL)	5 年
	IV	血小板減少 (Plt<100,000/μL)	5 年

Binet 分類

病期		基準	生存期間
A		リンパ球増加 ^{*1}	>7~10 年
B		リンパ節腫大領域 3 カ所以上 ^{*2}	5~7 年
C		Hb<10 g/dL 又は Plt<100,000/μL	<2~5 年

*1 : リンパ球数増加は、WHO/IWCLL に従い、リンパ球 5,000 /μL 以上または B 細胞 5,000 /μL 以上を用いる。

*2 : 頸部リンパ節、腋リンパ節、鼠頸部リンパ節、肝、脾の 5 カ所のうち、何カ所が腫れているかで数える。

2.2.2 慢性リンパ性白血病の治療

CLL の治療は原則として早期の場合は無治療で経過を観察し、病期が進展し活動性となったときに開始される。治療は化学療法が基本であり、局所対症療法としての放射線療法や、治癒を目指した造血幹細胞移植が一部の患者で行われている。CLL は欧米では成人で高頻度にみられるリンパ球系腫瘍のひとつであるが、本邦での CLL 患者は非常に少なく治療研究成果が乏しいため、本邦での治療の多くは海外の治療成績を参考にして行われている。CLL は化学療法のみで治癒を得ることは困難であり、治療の主な目的は病勢と病状のコントロール、無増悪生存期間及び全生存期間の延長となる。

CLL に対する化学療法として、欧米ではプリンヌクレオチドアナログ（以下、プリンアナログ）であるフルダラビンリン酸エステル（以下、フルダラビン）や、アルキル化剤である chlorambucil 等が標準治療薬として用いられている。欧米の CLL 治療に関するガイドラインとして、National Comprehensive Cancer Network（以下 NCCN）編のがん診療ガイドラインがあり、種々の薬剤やその併用療法が推奨されている⁵⁾。しかし、現時点で日本国内において CLL の適応を有する薬剤は、フルダラビン、シクロホスファミド、オフアツムマブ、メソトレキセート、マイトマイシン C 及びステロイドに限定されている。NCCN ガイドラインに記載されている薬剤のうち、本剤（アレムツズマブ）や chlorambucil、

リツキシマブ、ベンダムスチン、クラドリビン及びペントスタチンが日本国内での CLL の適応を取得しておらず、本邦では欧米に比べて治療の選択肢に制約が多い状況下にある。

2.2.3 アレムツズマブの特徴

海外において実施された再発・難治性 CLL 患者及び未治療 CLL 患者を対象とした臨床試験成績及び非臨床薬理試験成績から得られているアレムツズマブの特徴は以下のとおりである。

フルダラビンあるいはアルキル化剤による既治療の CLL 患者に対して、良好な寛解率が認められた [Module 2.5.4]。

未治療の進行性 CLL 患者においても、アレムツズマブの一次治療における有効性が示された [Module 2.5.4]。

未治療の進行性 CLL 患者を対象とした臨床試験における副次解析の結果、染色体 17p 欠失又は 11q 欠失等の予後不良因子を有する患者における本剤の有効性が示された [Module 2.5.4]。

Infusion reaction（発熱、悪寒、悪心など）、感染症、血液毒性などの有害事象の発現に注意が必要ではあるが、CLL 患者の治療において忍容可能と考えられる安全性プロファイルを示した [Module 2.5.5]。

CLL 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活性及び補体依存性細胞傷害活性を介して細胞溶解を引き起こすと考えられている。また、サイトカイン産生誘導やアポトーシス（細胞死）の誘発作用も示すことが報告されている [Module 2.5.1]。

2.2.4 効能・効果の設定根拠

効能・効果はアレムツズマブの国内外の臨床試験結果に基づき設定した。本剤は、海外で実施された既治療 CLL 患者を対象とした第 II 相臨床試験及び未治療 CLL 患者を対象とした第 II 相臨床試験において有効性及び安全性が確認され、「慢性リンパ性白血病」を適応症とする承認を取得している。以下に効能・効果の設定根拠を示す。

本剤の 2 本の第 II 相臨床試験（125-005-C92 試験及び 125-009-C92 試験）では、既治療の CLL 患者 56 名を対象として、独立効果判定委員会（IRRP）の評価で各々 28.1%（9/32）及び 33.3%（8/24）の寛解率が認められた [Module 2.7.6.2.8 及び 2.7.6.2.9]。

続く CAM211 試験（欧米で承認申請するための主要試験と位置付けられた第 II 相臨床試験）では、アルキル化剤による治療歴がありフルダラビン投与が無効であった CLL 患者を対象に、本剤の安全性及び有効性が評価された。その結果、IRRP による評価での寛解率（CR+PR）は 33.3%（31/93）であった。また安全性に関して、有害事象の多くは初回投与時に発現し、軽度又は中等度であった。感染症を含む有害事象の発現率は、本試験よりも病期が早く、且つ強力な前治療の投与歴がない被験者を対象としたプリンアナログ治療で認められた結果と同等であった [Module 2.7.6.2.2]。

これらの臨床試験結果に基づき、FDA に対する本剤の新薬承認申請が行われ、「アルキル化剤の投与歴があり、フルダラビンが無効の B 細胞性慢性リンパ性白血病」の効能・効果にて、米国での承認を 2001 年 5 月に取得した。一方、欧州では承認申請後に、欧州医薬品審査庁（EMA：当時）から 30

1.8 添付文書案
マブキャンパス点滴静注 30mg

mg 週 3 回投与時の詳細な薬物動態解析結果を求められたため、既治療の CLL 患者を対象とした第 II 相臨床試験 (CAM213 試験) の成績[Module 2.7.6.2.3]を承認審査期間中に追加提出し、2001 年 7 月に米国と同様の効能・効果で承認を取得した。

上記承認取得後に、未治療 CLL 患者を対象として実施された第 III 相ランダム化比較試験 (CAM307 試験) において、本剤は、海外での標準治療薬の一つである chlorambucil に比べて無増悪生存期間、寛解率及び他治療までの期間において有意に優れていることが示された[Module 2.7.6.2.4]。本試験で未治療 CLL 患者においても安全性及び有効性が確認されたことから、この成績を基に、未治療 CLL 患者に対する効能・効果の適応拡大承認申請が行われ、米国では 2007 年 9 月に、欧州では同年 12 月に、各々承認を取得した (表 2)。

表 2 - 米国において承認された効能・効果

米国において承認された効能・効果
Indication and Usage
Campath* is a CD52-directed cytolytic antibody indicated as a single agent for the treatment of B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL).

*注：「Campath」は米国における alemtuzumab の販売名である。

本邦においては、2007 年 1 月 22 日に開催された「第 11 回未承認薬使用問題検討会議」において、「CLL に対して医療上の有用性があり、早期に治験を開始すべき」との検討結果が示され (第 11 回未承認薬使用問題検討会議 WG 報告書)、これに基づき、厚生労働省医薬食品局審査管理課より、CLL に対する開発についての検討の要請を受けた。その後、2009 年より日本人既治療 CLL 患者を対象に、本薬の安全性、有効性及び薬物動態プロファイルを検討することを目的とした第 I 相臨床試験 (CAMCLL07709 試験) を実施した。この試験の結果、日本人既治療 CLL 患者における寛解率は 33.3% (2/6) と、被験者数は少ないが海外の既治療例の試験成績と同様の結果を示し、また、安全性についても忍容可能な結果であることが確認された。また、薬物動態に関する CAM213 試験との比較において、日本人と外国人との間で、本剤の薬物動態に明らかな差はないことが推察された[Module 2.7.6.2.1]。

上記の通り、日本人の有効性、安全性及び薬物動態において、海外の成績と矛盾しない結果が得られたことから、米国及び欧州での承認申請に用いられた既治療の CLL 患者を対象とした臨床試験成績を加えて、本邦で承認申請することとした。なお、本邦では未治療 CLL 患者を対象とした臨床試験は実施していないが、既治療例における成績を踏まえ、CAM307 試験の成績も加えて、未治療 CLL 患者も対象に含めた承認申請を行うこととした。

以上のことから、本申請における効能・効果は、米国及び欧州と同様の「慢性リンパ性白血病」と設定した。

1.8 添付文書案
マブキャンパス点滴静注 30mg

申請後、審査の過程における議論の結果、本邦での臨床成績が得られていない未治療 CLL 患者は対象とせず、「効能又は効果」を以下に変更した。

再発又は難治性の慢性リンパ性白血病

2.3 参考文献

1. Klabusay M, Sukova V, Coupek P, Brychtova Y, Mayer J, Different Levels of CD52 Antigen Expression Evaluated by Quantitative Fluorescence Cytometry are Detected on B-Lymphocytes, CD 34+ Cells and Tumor Cells of Patients with Chronic B-cell Lymphoproliferative Diseases. Clinical Cytometry. 2007;72B:363- 370.[資料番号 5.4-3]
2. 押味和夫, 慢性リンパ性白血病, カラーテキスト血液病学. 2007: p347-349.[資料番号 5.4-6]
3. 小林透,北堅吉, 大野敏之, 白川茂, 本邦における慢性リンパ性白血病の特性.臨床血液 1990;31:554-563[資料番号 5.4-7]
4. Rozman C., Montserrat E., Chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 1995; 333: 1052-1057.[資料番号 5.4-10]
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Hodgikin' s Lymphomas, Version 2, 2012.[資料番号 5.4-15]

2.4 「用法及び用量」 (案)

通常、成人にはアレムツズマブ（遺伝子組換え）として 30 mg/日を週 3 回、1 日おきに投与する（隔日投与）。初回投与時及び 7 日以上休薬した後に再開する場合には、1 日量 30 mg/日に到達するまでの間、以下の手順に従って用量を漸増する。用量漸増の期間を含め、いずれも 1 日量を 2 時間かけて点滴静注する。投与期間は、用量漸増の期間を含め 12 週間とする。

[用量漸増手順]

- 開始用量はアレムツズマブ（遺伝子組換え）として 3 mg/日とし、連日投与する。
- 3 mg/日投与による infusion reaction がグレード 2 以下の場合、投与量をアレムツズマブ（遺伝子組換え）として 10 mg/日に増量する。10 mg/日に増量後、グレード 3 以上の infusion reaction が認められた場合にはグレード 2 以下となるまで、この用量を連日投与する。
- 10 mg/日投与による infusion reaction がグレード 2 以下の場合、投与量をアレムツズマブ（遺伝子組換え）として 30 mg/日に増量する。以降はこの用量を週 3 回、隔日投与する。

2.5 設定根拠

上記用法用量は、本剤の海外における承認用法用量と同内容である。

海外において開発初期に実施された、CLL 患者及び非ホジキンリンパ腫 (NHL) 患者を対象とした第 I / II 相用量探索試験 125-001-C91 試験、125-002-C91 試験及び 125-003-C91 試験において、各々週 3 回投与レジメン (検討用量 : 2.5、8、25 又は 80 mg/日)、週 1 回投与レジメン (同 : 7.5、24、75 又は 240 mg/日) 及び週 5 回投与レジメン (同 : 0.5、5 又は 50 mg/日) が検討された。[Module 2.7.6.2.5、2.7.6.2.6 及び 2.7.6.2.7]

上記 3 試験全体で寛解例 (病勢の 50%以上の改善が認められた症例) 18 例のうち 15 例は週 3 回投与レジメンを検討した 125-001-C91 試験で、残り 3 例は週 5 回投与レジメンを検討した 125-003-C91 試験で認められたものであった。週 1 回投与レジメンを検討した 125-002-C91 試験では寛解例は認められなかった。また、125-001-C91 試験では 25 mg の週 3 回投与を受けた症例の 35.3% (6/17) で、同じく 80 mg の週 3 回投与では 25.0% (6/24) で寛解が認められた。すなわち 125-001-C91 試験における寛解例 15 例のうち 12 例が、25 mg 又は 80 mg の週 3 回投与レジメンで認められたものであった。

一方、同じく 125-001-C91 試験において、一日量 80 mg 以上の用量では血液毒性の増加が認められた。具体的には、投与開始後にグレード 3 又は 4 となったヘモグロビン、好中球数及び血小板数の異常変動の割合は、2.5、8 及び 25 mg/日群に比べて 80 mg/日群で高かった。同様に、投与開始後にグレード 3 又は 4 となった貧血は、2.5、8 及び 25 mg/日群でそれぞれ 0.0、22.2 及び 17.6%の被験者に認められたのに対し、80 mg/日群では 30.4%であった。グレード 3 又は 4 の好中球減少症は、2.5、8 及び 25 mg/日群でそれぞれ 12.5、15.8 及び 18.8%の被験者に認められたのに対し、80 mg/日群では 33.3%であった。グレード 3 又は 4 の血小板減少症は、2.5、8 及び 25 mg/日群でそれぞれ 0.0、31.6 及び 17.6%の被験者に認められたのに対し、80 mg/日群では 41.7%であった。

これらのデータに基づき、当時の開発会社であった Burroughs-Wellcome (BW) (現 GlaxoSmithKline [GSK]) 社は、一日量として少なくとも 25 mg の週 3 回投与が優れたリスク/ベネフィット比を期待できる用量だと考え、以降の第 II 相臨床試験で引き続き検討すべき標的用量と位置付けた。また、上記 3 試験では infusion reaction と考えられる有害事象 (発熱、悪寒、悪心、頭痛、嘔吐等) が多く認められ、投与開始直後の数回はそれら症状の発現率や重症度が高かったことから、投与開始初期では用量漸増しながら投与を行うことが望ましいと考えられた。

上記のような経緯を経て、続く 2 本の第 II 相臨床試験 (125-005-C92 試験及び 125-009-C92 試験) では、既治療の CLL 患者 56 名を対象として、開始用量 3 mg 又は 10 mg からの増量を経た後に 30 mg の週 3 回投与を行うレジメンが検討された [Module 2.7.6.2.8 及び 2.7.6.2.9]。両試験の有効性は 1996 年の NCI-WG ガイドラインを用いて独立効果判定委員会 (IRRP) にて評価された。その結果、上記 56 名 (125-005-C92 試験 : 32 例 [注 : 皮下投与例 7 例を含む]、125-009-C92 試験 24 例) において各々 28.1% (9/32) 及び 33.3% (8/24)、すなわち 2 試験の合計では 30.4% (17/56) の寛解率が認められた。この成績は、両試験で対象とした既治療の患者層において有望な成績であると考えられた。また、両試

1.8 添付文書案

マブキャンパス点滴静注 30mg

験の安全性の結果についても、フルダラビンを含む既存の治療が不成功に終わった後の十分な治療選択肢が無い患者においては受容可能なプロファイルを有すると考えられた。

これを受けて、続く CAM211 試験では、上記の 2 本の第 II 相臨床試験と同様に、30 mg の週 3 回投与を行うレジメンが採用された。第 1 週目では本剤の開始用量を 3 mg/日とし、許容できない副作用（グレード 3 以上）が発現しなければ 10 mg/日、30 mg/日まで増量するという用量漸増を行うこととした。その後、第 2 週目以降は 30 mg/日の週 3 回静脈内投与とし、最長 12 週間投与することとした。CAM211 試験は、欧米で承認申請するための主要試験と位置付けられた第 II 相臨床試験であり、過去にアルキル化剤による治療歴がありフルダラビン投与が無効であった CLL 患者を対象に、本剤の安全性及び有効性が評価された。本試験では、IRRP による評価での寛解率（CR+PR）が 33.3%（31/93）と、米国食品医薬品局（FDA）と事前に合意していた目標寛解率である 20%を大きく上回る等、30 mg の週 3 回投与レジメンにおける本剤の有効性が確認された。また安全性に関して、有害事象の多くは初回投与時に発現し、軽度又は中等度であった[Module 2.7.6.2.2]。感染症を含む有害事象の発現率は、本試験よりも病期が早く、且つ強力な前治療の投与歴がない被験者を対象としたプリンアナログ治療で認められた結果と同等であった。結論として、強力な前治療が実施され、フルダラビンが無効であった進行期 CLL 患者に対しての、本剤のリスク/ベネフィット比は良好と考えられた。

これらの臨床試験結果に基づき、FDA に対する本剤の新薬承認申請が行われ、「アルキル化剤の投与歴があり、フルダラビンが無効の B 細胞性慢性リンパ性白血病」の効能・効果にて、米国での承認を 2001 年 5 月に取得した。承認用法用量は、CAM211 試験で用いられたものと同様に、用量漸増を経た後に 30 mg/日の週 3 回投与を行うレジメンとなった。一方、欧州では承認申請後に、欧州医薬品審査庁（EMA：当時）から 30 mg 週 3 回投与時の詳細な薬物動態解析結果を求められたため、既治療の CLL 患者を対象とした第 II 相臨床試験（CAM213 試験）の成績[Module 2.7.6.2.3]を承認審査期間中に追加提出し、2001 年 7 月に米国と同様の効能・効果及び用法用量で承認を取得した。

その後、未治療 CLL 患者を対象として実施された第 III 相ランダム化比較試験（CAM307 試験）においても同様の投与レジメンが用いられ、未治療 CLL 患者における安全性及び有効性が確認された[Module 2.7.6.2.4]ことから、この成績を基に、未治療 CLL 患者に対する効能・効果の適応拡大承認申請が行われ、米国では 2007 年 9 月に、欧州では同年 12 月に、各々承認を取得した。

これを受けて、日本人既治療 CLL 患者を対象に 2010 年より日本国内で実施した第 I 相臨床試験（CAMCLL07709 試験）[Module 2.7.6.2.1]においても、既治療例を対象とした海外試験（CAM211 試験及び CAM213 試験）及び未治療例を対象とした海外試験（CAM307 試験）と同様の投与レジメンを用いた。この試験の結果、日本人既治療 CLL 患者における寛解率は 33.3%（2/6）と被験者数は少ないが海外の既治療例の試験成績と同様の結果を示し、また、安全性についても忍容可能な結果であることが確認された。

以上のことから、国内においても米国及び欧州の承認時と同一の用法用量である、「通常、成人にはアテムツズマブ（遺伝子組換え）として 30 mg/日を週 3 回、1 日おきに投与する（隔日投与）。初回投与時及び 7 日以上休薬した後に再開する場合には、1 日量 30 mg/日に到達するまでの間、用量を

1.8 添付文書案

マブキャンパス点滴静注 30mg

漸増する。用量漸増の期間を含め、いずれも1日量を2時間かけて点滴静注する。投与期間は、用量漸増の期間を含め12週間とする。」と設定した。

申請後、審査の過程における議論の結果、「用法及び用量」及び「用法及び用量に関連する使用上の注意」を以下に変更した。

【用法及び用量】

通常、成人にはアレムツズマブ（遺伝子組換え）として1日1回3mgの連日点滴静注から開始し、1日1回10mgを連日点滴静注した後、1日1回30mgを週3回隔日に点滴静注する。ただし、投与開始から12週間までの投与とする。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

1. 1日1回3mg及び1日1回10mgの連日点滴静注において、Grade 3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。（注：GradeはNCI CTCAE v3.0に準じる）
2. 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。
3. 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。
4. 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。
5. 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。

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。

1.8 添付文書案

マブキャンパス点滴静注 30mg

6. 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。[「2. 重要な基本的注意」及び「(1) 重大な副作用」の項参照]
7. 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。[「2. 重要な基本的注意」及び「(1) 重大な副作用」の項参照]
8. 注射液の調製法及び点滴時間 [「9. 適用上の注意」の項参照]
 - 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 で希釈して使用すること。
 - 2) 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。

3. 添付文書（案）の「使用上の注意」（案）の設定根拠

【警告】

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。
2. 本剤の投与により、重度の血液障害（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、骨髄機能不全等）があらわれる場合がある。本剤の治療中は、血液検査を頻回に行うなど、患者の状態を十分観察すること。[＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照]
3. 本剤の投与により、自己免疫性血小板減少症及び自己免疫性溶血性貧血があらわれ、死亡に至る場合があるため、異常が認められた場合は本剤の投与を中止すること。[＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照]
4. 本剤の投与により、重度の infusion reaction（低血圧、悪寒、発熱、息切れ、発疹、気管支痙攣等）があらわれ、死亡に至る場合がある。投与中は患者を注意深くモニタリングし、グレード3あるいはグレード4の infusion reaction が認められた場合は本剤の投与を中止すること。[＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照]
5. 本剤の投与により、重度の感染症（細菌、ウイルス、真菌、寄生虫）があらわれ、死亡に至る場合がある。ニューモシスチス肺炎やサイトメガロウイルスを含むヘルペスウイルス科の感染症等に対し、あらかじめ感染症対策を講じるとともに、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。[「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照]

[設定根拠]

1. 既承認の類薬の使用上の注意を参考に設定した。
2. ～5. 国内外で実施された臨床試験成績及び本剤の CCDS を基に設定した。

申請後の審査の過程における議論の結果、【警告】の項を以下に変更した。

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。

1.8 添付文書（案）

マブキャンパス点滴静注 30mg

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。[<用法及び用量に関連する使用上の注意>、「2. 重要な基本的注意」及び「(1) 重大な副作用」の項参照]
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。[「2. 重要な基本的注意」及び「(1) 重大な副作用」の項参照]

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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反応の既往歴のある患者
2. 重篤な感染症のある患者
3. ヒト免疫不全ウイルス（H I V）に感染しているあるいは活動性二次性悪性腫瘍のある患者
4. 妊婦、妊娠している可能性のある婦人又は授乳中の婦人 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

[設定根拠]

本剤の CCDS を基に設定した。

申請後の審査の過程における議論の結果、【禁忌】の項を以下に変更した。

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反応の既往歴のある患者
2. 重篤な感染症を合併している患者
3. 妊婦、妊娠している可能性のある婦人 [「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

1. 自己免疫性貧血又は自己免疫性血小板減少症を発症した場合は本剤による治療を中止すること。[「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照]
2. 重篤な感染症が発現した場合は症状が回復するまで休薬すること。[「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照]
3. 本剤の漸増期（3 mg/日あるいは10 mg/日）において、サイトカイン放出による中等度から重度の infusion reaction（低血圧、悪寒、発熱、息切れ、発疹、気管支痙攣等）があらわれた場合は、同用量で投与を続け、患者の状態が安定するまで増量しないこと。7日間以上休薬した場合は、漸増期より開始すること。[「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照]
4. 本剤の投与により十分な臨床効果が得られず症状が悪化した場合は投与を中止すること。
5. 好中球減少及び血小板減少に対しては下表を参考に本剤の用量を調節すること。
6. 重度のリンパ球減少があらわれた場合の推奨される本剤の用量調節基準はない。

好中球減少又は血小板減少に対する用量調節基準

血液検査項目の値	用量調節基準 ^{注)}
好中球絶対数 250/ μ L 未満又は血小板数 25,000/ μ L 以下	
初回発症時	本剤の投与を中断すること。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、本剤の投与を 30 mg/日で再開する。
2回目発症時	本剤の投与を中断すること。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、本剤の投与を 10 mg/日で再開する。
3回目発症時	本剤の投与を中止すること。
ベースライン好中球絶対数 250/ μ L 以下又はベースライン血小板数 25,000/ μ L 以下で治療を開始した患者において、ベースラインからの数値が 50%以上減少した場合	
初回発症時	本剤の投与を中断すること。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、本剤の投与を 30 mg/日で再開する。
2回目発症時	本剤の投与を中断すること。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、本剤の投与を 10 mg/日で再開する。
3回目発症時	本剤の投与を中止すること。

注) 投与間隔が7日以上になった場合、本剤投与を 3 mg から開始して 10 mg に増量し、忍容性が示された場合には 30 mg に増量する。

[設定根拠]

1. ～3. 国内外で実施された臨床試験成績及び本剤の CCDS を基に設定した。
4. ～6. 本剤の CCDS 及び米国添付文書に基づき設定した。

申請後の審査の過程における議論の結果、<用法及び用量に関連する使用上の注意>の項を以下に変更した。

1.8 添付文書（案）

マブキャンパス点滴静注 30mg

1. 1日1回3mg及び1日1回10mgの連日点滴静注において、Grade 3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。（注：GradeはNCI CTCAE v3.0に準じる）
2. 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。
3. ベースライン時の好中球絶対数が500/μL以下の患者について、有効性及び安全性は確立していない。
4. 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。
5. 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。

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/μL超で治療を開始した患者において、好中球絶対数が250/μL未満となった場合、又はベースラインの血小板数が25,000/μL超で治療を開始した患者において、血小板数が25,000/μL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/μL以上及び血小板数50,000/μL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/μL以上及び血小板数50,000/μL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/μL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。

6. 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。[「2. 重要な基本的注意」及び「(1) 重大な副作用」の項参照]
7. 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。[「2. 重要な基本的注意」及び「(1) 重大な副作用」の項参照]
8. 注射液の調製法及び点滴時間 [「9. 適用上の注意」の項参照]
 - 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で希釈して使用すること。
 - 2) 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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 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 [うっ血性心不全、心筋症、駆出率低下が報告されている。「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照]
- (2) 虚血性心疾患、狭心症のある患者あるいは降圧剤による治療を行っている患者 [一過性の低血圧、心筋梗塞、心不全が報告されている。「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照]
- (3) 肝機能障害患者及び腎機能障害患者 [肝機能障害患者及び腎機能障害患者に本剤を投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない。]

[設定根拠]

- (1)、(2) 国内外で実施された臨床試験成績及び本剤の CCDS を基に設定した。
- (3) これらの患者に対する臨床試験は実施しておらず、本剤を投与した場合の有効性、安全性に対する成績が得られていないこと及び本剤の CCDS を基に設定した。

申請後の審査の過程における議論の結果、「慎重投与」の項を以下に変更した。

- (1) 心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者 [心不全等の心障害があらわれることがある。「2. 重要な基本的注意」及び「(1) 重大な副作用」の項参照]
- (2) 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。「2. 重要な基本的注意」及び「(1) 重大な副作用」の項参照]
- (3) 重篤な骨髓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。「2. 重要な基本的注意」及び「(1) 重大な副作用」の項参照]
- (4) 感染症を合併している患者 [免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。「2. 重要な基本的注意」及び「(1) 重大な副作用」の項参照]
- (5) 肝炎ウイルス、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 [免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。「2. 重要な基本的注意」及び「(1) 重大な副作用」の項参照]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の初回投与後 2 週の間にはグレード 3 又は 4 の血小板減少が、また 5～8 週の間にはグレード 3 又は 4 の好中球減少が高頻度にあらわれることがある。本剤投与中は血液検査（全血算）を定期的に行い、好中球減少、又は血小板減少が悪化するようであればより頻回に実施すること。[「**重大な副作用**」の項参照]
- (2) 本剤の投与により、重度の感染症があらわれることがあるので感染症予防策を講じること。特に、ニューモシスチス肺炎に対し週 3 回程度の予防薬を投与すること。これらの感染症予防は本剤投与中及び本剤治療終了後、少なくとも 2 ヶ月間又は CD4 細胞数が 200/ μ L 以上になるまで継続すること。[「**重大な副作用**」の項参照]
- (3) 本剤による治療終了後少なくとも 12 ヶ月間は生ワクチンを接種しないこと。
- (4) 本剤による治療中に他の化学療法剤を投与する場合は、3 週間の間隔を空けることが望ましい。
- (5) 輸血後移植片対宿主病が発症する可能性があるため、本剤による治療を受けた患者に対しては、放射線照射した血液製剤を投与することが望ましい。
- (6) 本剤投与の際、サイトカイン放出により低血圧、悪寒、発熱、息切れ、発疹、悪心、嘔吐、蕁麻疹、疲労、呼吸困難、頭痛、そう痒症、下痢、気管支痙攣等の **infusion reaction** が発現する可能性がある。これらの **infusion reaction** は初回投与開始 1 週間に最も頻度が高く、2 週目又は 3 週目にかけて低くなる。重度の **infusion reaction** に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。これらの **infusion reaction** を軽減するため、本剤の漸増期間中及びその後の投与にあたり、必要に応じ本剤の投与 30～60 分前に副腎皮質ステロイド剤を投与することが望ましい。また、それに加え前投薬として抗ヒスタミン剤並びに解熱鎮痛剤を投与してもよい。その後は患者の状態を十分に観察し適切な処置を行うこと。**Infusion reaction** の症状が持続する場合は、本剤の注入速度を緩め、本剤調製後 8 時間まで延長することを考慮すること。[「**重大な副作用**」の項参照]
- (7) 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、虚血性心疾患、狭心症のある患者や降圧剤による治療を行っている患者に本剤を投与する際には、心機能検査（心電図、心エコー、心拍数等）や体重を慎重にモニターすること。[「**重大な副作用**」の項参照]
- (8) 本剤を投与する際には、患者とそのパートナーに対して、本剤の投与中及び本剤による治療後 6 ヶ月間は適切な避妊を行うよう指導すること。[「**妊婦、産婦、授乳婦等への投与**」の項参照]
- (9) 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。

[設定根拠]

- (1)～(2)、(6)、(7) 国内外で実施された臨床試験成績及び本剤の CCDS を基に設定した。

(3)～(5)、(8)、(9) 本剤の CCDS に基づき設定した。

申請後の審査の過程における議論の結果、「重要な基本的注意」の項を以下に変更した。

(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うこと。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。[「(1) 重大な副作用」の項参照]

(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し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。[「(1) 重大な副作用」の項参照]

(3) 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** が発現する可能性がある。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) 重大な副作用」の項参照]

(4) 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、及び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に本剤を投与する際には、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。[「(1) 重大な副作用」の項参照]。

(5) 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り、B型肝炎ウイルスキャリアの患者又はHBs抗原陰性かつHBc抗体若しくはHBs抗体陽性の患者において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。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ので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス、結核、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し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。[「(1) 重大な副作用」の項参照]

(6) 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。

申請後の審査の過程における議論の結果、「相互作用」の項を以下のとおり追加した。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名	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。

4. 副作用

<p>< 国内臨床試験成績 ></p> <p>国内における再発・難治性慢性リンパ性白血病（CLL）患者を対象とした臨床試験（CAMCLL07709 試験）において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。（承認時）</p> <p>< 海外臨床試験成績 ></p> <p>海外における未治療の進行性 B 細胞慢性リンパ性白血病患者を対象とした臨床試験（CAM307 試験）及び前治療歴のある慢性リンパ性白血病患者を対象とした臨床試験（CAM211 試験、CAM213 試験）の併合解析において安全性評価対象症例 270 例中 264 例（97.8%）に副作用（関連性が unlikely のものを除く）が認められた。主な副作用は、発熱 186 例（68.9%）、悪寒 179 例（66.3%）、サイトメガロウイルス血症 79 例（29.3%）、悪心各 78 例（28.9%）であった。（承認時）</p>
--

[設定根拠]

1.8 添付文書（案）
マブキャンパス点滴静注 30mg

国内外で実施された臨床試験成績に基づき設定した。

申請後の審査の過程における議論の結果、「副作用」の項を以下に変更した。

< 国内臨床試験成績 >

再発又は難治性の慢性リンパ性白血病患者を対象とした国内第 I 相臨床試験において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。（承認時）

< 海外臨床試験成績 >

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海外第 II 相臨床試験において安全性評価対象症例 123 例中 122 例（99.2%）に副作用が認められた。主な副作用は、悪寒 106 例（86.2%）、発熱 92 例（74.8%）、悪心 59 例（48.0%）、嘔吐 40 例（32.5%）であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

1) 血液障害（10%以上^{注1)}、10%以上^{注2)}）：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、骨髓機能不全等の血液障害があらわれることがあるので、血液検査（全血算）を定期的に行い、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。

2) Infusion reaction、過敏反応（10%以上^{注1)}、10%以上^{注2)}）：気管支痙攣、低酸素症、失神、肺浸潤、急性呼吸窮迫症候群、呼吸停止、呼吸困難、呼吸不全、心筋梗塞、不整脈、急性心不全、心停止などの重度の infusion reaction やアナフィラキシーショック、過敏症、血管浮腫などの重度の過敏反応があらわれ、ときに致命的な転帰をたどる場合がある。これらの症状を軽減するため、あらかじめ本剤の投与前に副腎皮質ステロイド剤及び抗ヒスタミン剤並びに解熱鎮痛剤の前投薬を行うなど適切な処置を行い、本剤の漸増期間中及びその後もバイタルサインや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。

3) 感染症（10%以上^{注1)}、10%以上^{注2)}）：潜伏感染の再活性化を含むウイルス感染症（ニューモシスチス肺炎、ヘルペスウイルス感染、サイトメガロウイルス感染、アデノウイルス感染、パラインフルエンザウイルス感染、B 型肝炎ウイルス感染、進行性多巣性白質脳症（PML）等）、細菌感染症（結核、β 溶血性レンサ球菌感染、ブドウ球菌性菌血症、非定型抗酸菌症、ノカルジア症等）、真菌感染症（カンジダ症、鼻脳型ムコール症等）、寄生虫感染症（トキソプラズマ原虫）があらわれることがあり、致命的な転帰をたどる場合があるので、あらかじめ感染症対策を講じるとともに、観察を十分に行い、日和見感染や敗血症など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。

1.8 添付文書（案）

マブキャンパス点滴静注 30mg

4) 自己免疫現象（頻度不明^{注1)}、1%未満^{注2)}）：自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性血小板減少症、再生不良性貧血、ギラン・バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発神経炎、輸血後移植片対宿主病があらわれることがあり、ときに致命的な転帰をたどることがあるので、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。

5) 腫瘍崩壊症候群（1%未満^{注1)}、頻度不明^{注2)}）：腫瘍崩壊症候群があらわれることがあり、ときに致命的な転帰をたどることがあるので、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。異常が認められた場合には休薬又は投与を中止し、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）を行うこと。

6) 心障害（頻度不明^{注1)}、頻度不明^{注2)}）：うっ血性心不全、心筋症、駆出率低下が報告されているので、本剤による治療中は心機能検査（心電図、心エコー、心拍数等）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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

7) 出血傾向（頻度不明^{注1)}、10%未満^{注2)}）：頭蓋内出血、胃腸出血、粘膜出血、舌出血などの重度の出血が報告されており、致命的な転帰をたどることがあるので、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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注1) 発現頻度は、海外臨床試験（CAM307 試験）から報告された副作用に基づき算出した。なお、当該臨床試験以外からの報告は頻度不明とした。

注2) 発現頻度は、国内臨床試験（CAMCLL07709 試験）及び海外臨床試験（CAM211 試験、CAM213 試験）から報告された副作用に基づき算出した。なお、これらの臨床試験以外からの報告は頻度不明とした。

[設定根拠]

国内外で実施された臨床試験成績及び本剤の CCDS を基に設定した。

申請後の審査の過程における議論の結果、「重大な副作用」の項を以下に変更した。

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及び海外臨床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。

(1) 重大な副作用

1) 顆粒球減少症（頻度不明）、無顆粒球症（頻度不明）、単球減少（0.8%）、汎血球減少（3.9%）、好中球減少（14.7%）、白血球減少（1.6%）、血小板減少（8.5%）、貧血（7.0%）、骨髄機能不全（1.6%）：重篤な血球減少があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。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。

2) Infusion reaction (96.9%)：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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

3) **感染症（45.7%）**：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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

4) **免疫障害**：自己免疫性溶血性貧血（0.8%）、自己免疫性血小板減少症（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）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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5) **腫瘍崩壊症候群（頻度不明）**：腫瘍崩壊症候群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。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。

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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

7) **出血**：頭蓋内出血（頻度不明）、胃腸出血（頻度不明）、粘膜出血（0.8%）、舌出血（0.8%）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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

8) **進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）**：進行性多巣性白質脳症（PML）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。

9) **B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪（頻度不明）**：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すること。異常が認められた場合には投与を中止し、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。

1.8 添付文書（案）
マブキャンパス点滴静注 30mg

(2) その他の副作用

1) 化学療法による前治療歴のない慢性リンパ球性白血病患者 ^{注1)}				
	10%以上	1%～10%未満	1%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症		気管支炎	肺炎、咽頭炎、気管支肺炎	
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、リンパ節症	
代謝及び栄養障害			高血糖、食欲減退	
精神障害		不安		
神経系障害		浮動性めまい、振戦、錯感覚、感覚鈍麻、頭痛		
眼障害			結膜炎	
心臓障害		徐脈、頻脈、洞性頻脈	狭心症、心房細動、上室性不整脈、洞性徐脈、上室性期外収縮	
血管障害	低血圧	高血圧	起立性低血圧、ほてり、潮紅	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			胸水、発声障害、鼻漏、鼻出血	
胃腸障害	悪心、	嘔吐、腹痛	イレウス、腹部不快感、下痢	口腔内不快感
皮膚及び皮下組織障害	蕁麻疹、発疹	アレルギー性皮膚炎、そう痒症、多汗症、紅斑	そう痒性皮疹、斑状皮疹、紅斑性皮疹、皮膚炎	
筋骨格系及び結合組織障害		筋肉痛、筋骨格痛、背部痛	骨痛、関節痛、筋骨格系胸痛、筋痙縮	
腎及び尿路障害			排尿困難	
一般・全身障害及び投与部位の状態	発熱、悪寒	疲労、無力症	粘膜の炎症、注射部位紅斑、限局性浮腫、注射部位浮腫、倦怠感	
その他		体重減少	総蛋白減少、回転性めまい、尿量減少	

1.8 添付文書（案）

マブキャンパス点滴静注 30mg

注 1) 発現頻度は、海外臨床試験（CAM307 試験）から報告された副作用に基づき算出した。なお、当該臨床試験以外からの報告は頻度不明とした。

2) 化学療法による前治療歴のある慢性リンパ球性白血病患者^{注 2)}

	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	副鼻腔炎、咽頭炎、感染	喉頭炎、鼻炎
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、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	口渇、低カリウム血症、糖尿病
精神障害		不安、うつ病、傾眠	錯乱、不眠症、人格障害	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	運動過多、味覚消失、ジストニー、知覚過敏、末梢性ニューロパチー、味覚異常
眼障害			眼部腫脹、眼内炎	結膜炎
心臓障害		頻脈	心房細動、上室性頻脈、徐脈	動悸
血管障害	低血圧	高血圧、潮紅		血管痙攣、末梢性虚血
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		喀血、咳嗽、上気道性喘鳴	鼻出血、咽喉絞扼感、胸水、呼吸音異常、鼻漏、口腔咽頭不快感、上気道の炎症、しゃっくり	呼吸障害
胃腸障害	嘔吐、悪心、下痢	口内炎、腹痛、消化不良、便秘	口腔内潰瘍形成、舌潰瘍、歯肉炎、口内乾燥、鼓腸、胃腸炎	おくび
皮膚及び皮下組織障	そう痒症、蕁麻疹、	多汗症	皮膚障害、紅斑性皮	水疱性皮膚炎、斑状

1.8 添付文書（案）
マブキャンパス点滴静注 30mg

筋骨格系及び結合組織障害		筋肉痛、背部痛、四肢痛	関節痛、筋緊張亢進	筋骨格痛
腎及び尿路障害			尿失禁	血尿、尿流量減少、多尿、腎機能障害
一般・全身障害及び投与部位の状態	悪寒、発熱、疲労	胸痛、インフルエンザ様疾患、無力症、倦怠感、疼痛、末梢性浮腫	肺水腫、浮腫、注射部位血腫、体温上昇	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
臨床検査		体重減少、体重増加、サイトメガロウイルス検査陽性、LDH増加、総蛋白減少、AST(GOT)増加、ALP増加、血中ビリルビン増加	ハプトグロビン減少、肝機能異常、ALT(GPT)増加、血中アルブミン減少	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

注2) 発現頻度は、国内臨床試験（CAMCLL07709試験）及び海外臨床試験（CAM211試験、CAM213試験）から報告された副作用に基づき算出した。なお、これらの臨床試験以外からの報告は頻度不明とした。

[設定根拠]

国内外で実施された臨床試験成績及び本剤のCCDSを基に設定した。

申請後の審査の過程における議論の結果、「その他の副作用」の項を以下に変更した。

1.8 添付文書（案）
マブキャンパス点滴静注 30mg

	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	副鼻腔炎、鼻咽頭炎、感染	喉頭炎、鼻炎、咽頭炎、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、溶血性貧血、リンパ節症
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	口渇、低カリウム血症、糖尿病、高血糖
精神障害		不安、うつ病、傾眠	錯乱状態、不眠症、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	運動過多、味覚消失、ジストニー、知覚過敏、末梢性ニューロパチー、味覚異常
眼障害			眼部腫脹、眼内炎	結膜炎
心臓障害		頻脈	心房細動、上室性頻脈、徐脈	動悸、洞性頻脈、洞性徐脈、狭心症、上室性不整脈、上室性期外収縮
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
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咯血、咳嗽、喘鳴	鼻出血、咽喉絞扼感、胸水、呼吸音異常、鼻漏、口腔咽頭不快感、上気道の炎症、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	口腔内潰瘍形成、舌潰瘍、歯肉炎、口内乾燥、腹部膨満、胃炎、腹部不快感	おくび、イレウス、口腔内不快感
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、蕁麻疹、発疹	多汗症、寝汗	皮膚障害、紅斑性皮疹、皮下出血、紅斑	水疱性皮膚炎、斑状丘疹状皮疹、アレル

1.8 添付文書（案）

マブキャンパス点滴静注 30mg

				ギー性皮膚炎、そう痒性皮膚疹、皮膚炎、斑状皮膚疹
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			尿失禁	血尿、尿量減少、多尿、腎機能障害、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	胸痛、インフルエンザ様疾患、無力症、倦怠感、疼痛、末梢性浮腫、胸部不快感、冷感、熱感	急性肺水腫、浮腫、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、体重増加、サイトメガロウイルス検査陽性、LDH 増加、総蛋白減少、AST(GOT) 増加、ALP 増加、血中ビリルビン増加	ハプトグロビン減少、肝機能検査異常、ALT(GPT) 増加、血中アルブミン減少	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

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、65歳以上の患者に投与する場合は注意すること。

[設定根拠]

高齢者における一般的注意事項として設定した。

申請後の審査の過程における議論の結果、「高齢者への投与」の項を以下に変更した。

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある婦人には、本剤の投与中及び本剤による治療後6ヵ月間は避妊するよう指導すること。〔トランスジェニックマウスの生殖発生毒性試験において、受胎能の低下及び胚・胎児毒性がみられた。本剤は胎盤関門を通過するため、胎児のB及びT細胞リンパ球枯渇を引き起こす可能性がある。本剤を妊婦に投与した場合、生殖能力への影響又は胎児への影響は明らかになっていない。〕

(2) 授乳中の婦人は、本剤の投与中及び本剤による治療後4週間は授乳を中止させること。〔トランスジェニックマウスの生殖発生毒性試験において、本剤の乳汁への移行が確認されている。本剤がヒト乳汁中へ移行するかは不明である。〕

[設定根拠]

(1) 本剤のCCDS及び動物を用いた生殖発生毒性試験の検討結果を基に設定した。

(2) 本剤のCCDSを基に設定した。

申請後の審査の過程における議論の結果、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項を以下に変更した。

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。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

1.8 添付文書（案）
マブキャンパス点滴静注 30mg

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。]

(2) 授乳中の婦人に投与する場合は、本剤投与中及び本剤の消失半減期を考慮し最終投与後一定期間は授乳を中止させること。[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。【薬物動態】の項参照]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児における安全性及び有効性は確立されていない。[使用経験がない。]

[設定根拠]

本剤の小児等を対象とした臨床試験は実施されていないことから設定した。

8. 過量投与

本剤を 240mg まで増量した患者ではグレード 3 又は 4 の発熱、低血圧、貧血の発現頻度が高くなる可能性がある。本剤の過量投与時の解毒剤は知られていない。本剤の過量投与が疑われた場合は、本剤の投与を中止し、症状に応じ適切な処置を行うこと。

[設定根拠]

海外で実施された臨床試験成績並びに CCDS を基に設定した。

申請後の審査の過程における議論の結果、「過量投与」の項を以下に変更した。

過量投与により、重度の発熱、低血圧、貧血等の発現頻度が高くなることが報告されている。なお、本剤を体外に除去する方法は知られていない。

9. 適用上の注意

(1) 調製方法

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100 mL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) 投与経路

本剤は点滴静脈内投与とし、急速静注は行わないこと。

(3) 投与時

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。

[設定根拠]

(1)本剤の CCDS 並びに安定性試験成績を基に設定した。

(2)本剤の CCDS を基に設定した。

(3)本剤と他の注射剤との配合試験を実施していないことから設定した。

1.8 添付文書（案）
マブキャンパス点滴静注 30mg

申請後の審査の過程における議論の結果、「その他の注意」の項を以下のとおり追記した。

10. その他の注意

初発の慢性リンパ性白血病患者を対象とした海外第Ⅲ相試験において、本剤群 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。



サノフィ株式会社

マブキャンパス点滴静注 30mg

1.9 一般的名称に係る文書

Total number of pages: 4

1 JAN

平成 24 年 3 月 7 日の医薬品名称調査会において以下のように決定され、平成 24 年 5 月 17 日付医薬審第 0517 第 1 号により通知された。

JAN:	(日本名)	アレムツズマブ (遺伝子組換え)
	(英名)	Alemtuzumab (Genetical Recombination)
本質記載:	(日本名)	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。
	(英名)	Alemtuzumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from rat anti-human CD52 antibody and framework regions and constant regions derived from human IgG1. Alemtuzumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Alemtuzumab is a glycoprotein (molecular weight: ca.150,000) consisting of two light chains (κ-chain) with 214 amino acid residues and two heavy chains (γ1-chain) with 450 amino acid residues.
分子式及び分子量 :		C ₆₄₆₈ H ₁₀₀₆₆ N ₁₇₃₂ O ₂₀₀₅ S ₄₀ : 約 150,000 (タンパク質部分、4 本鎖) H 鎖 C ₂₂₂₆ H ₃₄₃₈ N ₅₈₄ O ₆₉₅ S ₁₅ : 49,982 L 鎖 C ₁₀₄₄ H ₁₆₃₃ N ₂₈₃ O ₃₄₅ S ₆ : 23,861.54

構造式:

Alemtuzumab のアミノ酸配列

L 鎖					
1-50	DIQMTQSPSS	LSASVGDRV T	ITCKASQNI D	KYLNWYQQK P	GKAPKLLIYN
51-100	TNNLQTGVPS	RFSGSGSGTD	FTFTISLQ P	EDIATYYCL Q	HISRPRTFGQ
101-150	GTKVEIKRTV	AAPSVFIFPP	SDEQLKSGT A	SVVCLLN NFY	PREAKVQWKV
151-200	DNALQSGNSQ	ESVTEQDSK D	STYSLSS TL T	LSKADYEKHK	VYACEVTHQG
201-214	LSSPVTKSFN	RGEC			
H 鎖					
1-50	<QVQLQESGPG	LVRPSQTL SL	TCTVSGFT FT	DFYMNWVRQP	PGRGLEWIGF
51-100	IRDKAKGYTT	EYNPSVKGR V	TMLVDTSKN Q	FSLRLSSVTA	ADTAVYYCAR

1.9 一般的名称に係る文書
マブキャンパス点滴静注 30mg

101-150	EGHTAAPFDY	WGQGSLVTVS	SASTKGPSVF	PLAPSSKSTS	GGTAALGCLV
151-200	KDYFPEPVTV	SWNSGALTSG	VHTFPAVLQS	SGLYSLSSVV	TVPSSSLGTQ
201-250	TYICNVNHKP	SNTKVDKKVE	PKSCDKTHTC	PPCPAPELLG	GPSVFLFPPK
251-300	PKDTLMISRT	PEVTCVVVDV	SHEDPEVKFN	WYVDGVEVHN	AKTKPREEQY
301-350	<u>N</u> STYRVVSVL	TVLHQDWLNG	KEYKCKVSNK	ALPAPIEKTI	SKAKGQPREP
351-400	QVYTLPPSRD	ELTKNQVSLT	CLVKGFYPSD	IAVEWESNGQ	PENNYKTPP
401-450	VLDSGDGSFFL	YSKLTVDKSR	WQQGNVFSCS	VMHEALHNHY	TQKSLSLSPG

H 鎖 Q1 : ピログルタミン酸

H 鎖 N301 : 糖鎖結合

L 鎖 C214-H 鎖 C224, H 鎖 C230-H 鎖 C230, H 鎖 C233-H 鎖 C233 : ジスルフィド結合

1.9 一般的名称に係る文書
マブキャンパス点滴静注 30mg

2 INN

alemtuzumab

Recommended INN: List 45, WHO Drug Information, 15 (1): 2001,p.32

薬食審査発 0517 第 1 号
平成 24 年 5 月 17 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

なお、本件写しについては、日本製薬団体連合会あて通知していることを申し添える。

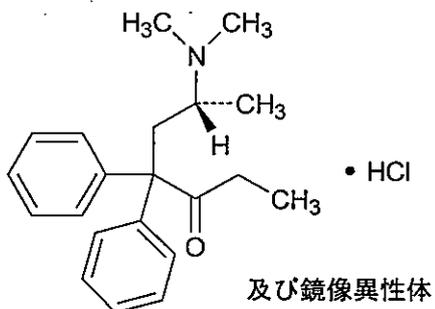
別表1 INNとの整合性が図られる可能性のあるもの

(平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表1)

登録番号： 23-4-A2

JAN (日本名)：メサドン塩酸塩

JAN (英名)：Methadone Hydrochloride



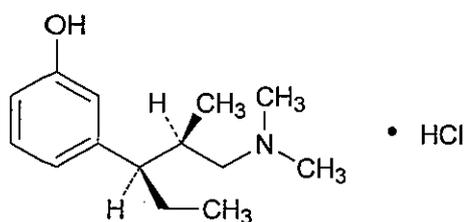
別表2 INNに収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

(平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表2)

登録番号： 23-4-B7

JAN (日本名)：タペンタドール塩酸塩

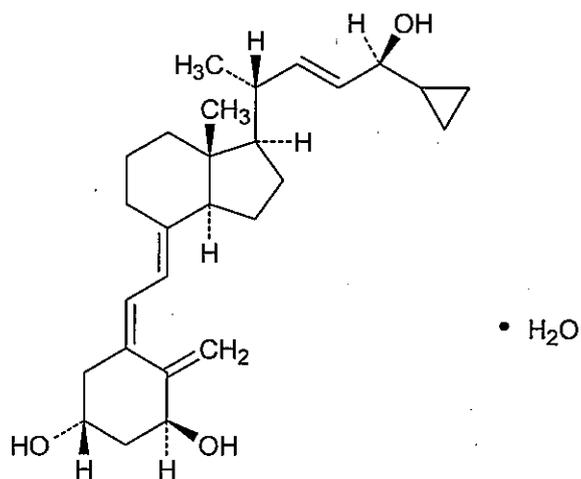
JAN (英名)：Tapentadol Hydrochloride



登録番号： 23-4-B8

JAN (日本名)：カルシポトリオール水和物

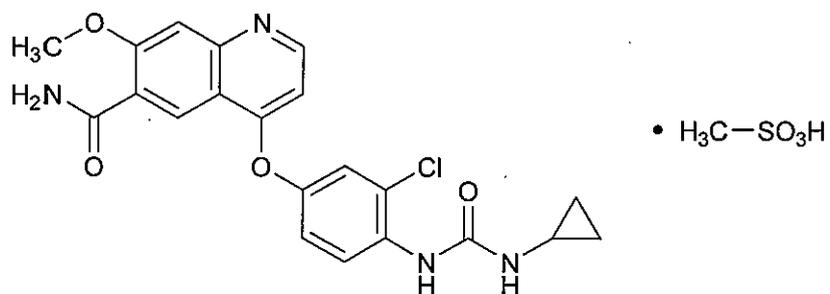
JAN (英名)：Calcipotriol Hydrate



登録番号： 23-4-B9

JAN (日本名)：レンバチニブメシル酸塩

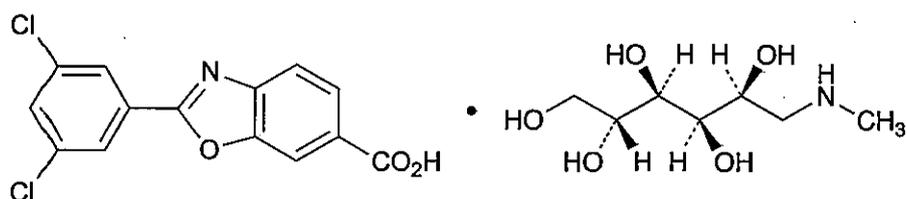
JAN (英名)：Lenvatinib Mesilate



登録番号： 23-4-B10

JAN (日本名)：タファミジスメグルミン

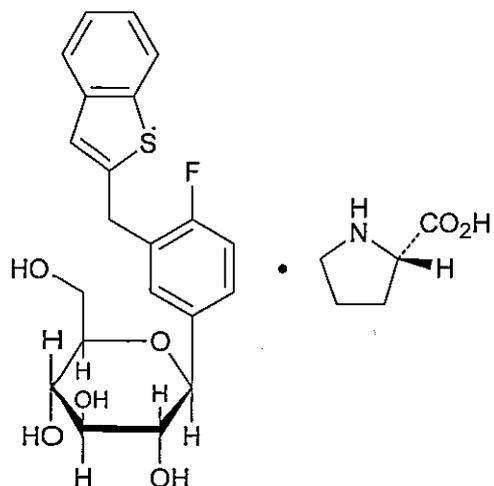
JAN (英名)：Tafamidis Meglumine



登録番号： 23-5-B1

JAN (日本名)：イプラグリフロジン L-プロリン

JAN (英名)：Ipragliflozin L-Proline



登録番号： 23-5-B3

JAN (日本名)：アテムツズマブ (遺伝子組換え)

JAN (英名)：Alemtuzumab (Genetical Recombination)

【本質記載】

英名：

Alemtuzumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from rat anti-human CD52 antibody and framework regions and constant regions derived from human IgG1. Alemtuzumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Alemtuzumab is a glycoprotein (molecular weight: ca.150,000) consisting of two light chains (κ -chain) with 214 amino acid residues and two heavy chains (γ 1-chain) with 450 amino acid residues.

日本名：

アテムツズマブは、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 IgG 1 のフレームワーク部及び定常部からなる。アテムツズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。アテムツズマブは、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。

【アミノ酸配列等】

Alemtuzumab のアミノ酸配列

L 鎖

1-50 DIQMTQSPSS SASVGDRVT LITCKASQNIK KYLNWYQQKP GKAPKLLIYN

51-100 TNNLQTGVPS RFSGSGSGTD FTFTISLQP EDIATYYCLQ HISRPRTFGQ

101-150 GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV

151-200 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYKHK VYACEVTHQG

201-214 LSSPVTKSFN RGEK

H 鎖

1-50 <QVQLQESGPG LVRPSQTLSL TCTVSGFTFT DFYMNWVRQP PGRGLEWIGF

51-100 IRDKAKGYTT EYNPSVKGRV TMLVDTSKNQ FSLRLSSVTA ADTAVYYCAR

101-150 EGHTAAPFDY WGQGS�VTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV

151-200 KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ

201-250 TYICNVNHKP SNTKVDKKE PKSCDKHTC PPCPAPELLG GPSVFLFPPK

251-300 PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY

301-350 NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP

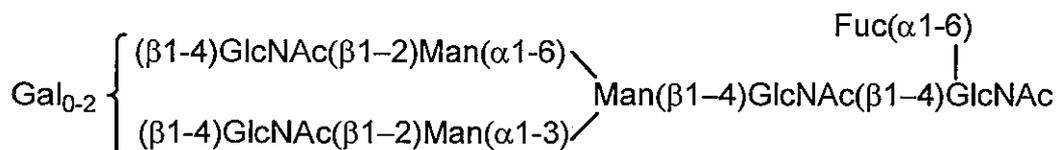
351-400 QVYTLPPSRD ELTKNQVSLT CLVKGFPYSD IAVEWESNGQ PENNYKTPP

401-450 VLDSGGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG

H 鎖 Q1 : ピログルタミン酸

L 鎖 C214-H 鎖 C224, H 鎖 C230-H 鎖 C230, H 鎖 C233-H 鎖 C233 : ジスルフィド結合

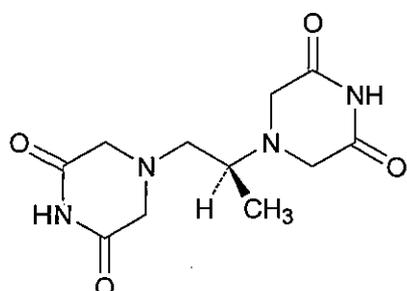
Alemtuzumab の推定主要糖鎖構造



登録番号： 23-5-B4

JAN (日本名)：デクスラゾキサン

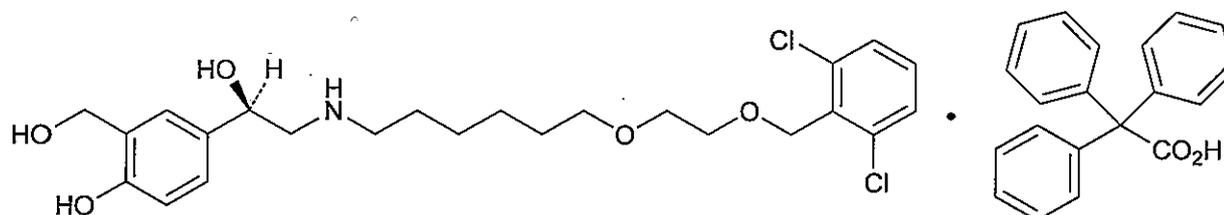
JAN (英名)：Dexrazoxane



登録番号： 23-5-B5

JAN (日本名)：ビランテロールトリフェニル酢酸塩

JAN (英名)：Vilanterol Trifenatate



International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 45

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy. Lists of Proposed (1–73) and Recommended (1–35) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 9, 1996*.

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES (DCI Rec): Liste 45

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie. On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–73) et recommandées (1–35) dans la *Liste récapitulative No. 9, 1996*.

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS (DCI Rec.): Lista 45

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia. Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–73) y Recomendadas (1–35) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 9, 1996*.

Latin, English, French, Spanish:

Recommended INN Chemical name or description; Molecular formula; Graphic formula

DCI Recommandée Nom chimique ou description; Formule brute; Formule développée

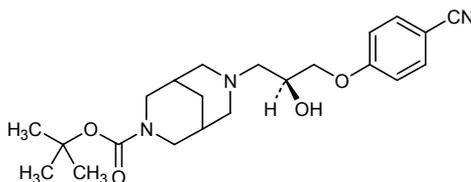
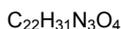
DCI Recomendada Nombre químico o descripción; Fórmula empírica; Fórmula desarrollada

adekalantum

adekalant *tert*-butyl 7-[(*S*)-3-(*p*-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-3,7-diazabicyclo [3.3.1] nonane-3-carboxylate

adékalant 7-[(2*S*)-3-(4-cyanophénoxy)-2-hydroxypropyl]-3,7-diazabicyclo[3.3.1] nonane-3-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle

adekalant 7-[(*S*)-3-(*p*-cianofenoxi)-2-hidroxiopropil]-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de *terc*-butilo



alemtuzumabum

alemtuzumab immunoglobulin G 1 (human-rat monoclonal CAMPATH-1H γ 1-chain anti-human antigen CD52), disulfide with human-rat monoclonal CAMPATH-1H light chain, dimer

alemtuzumab immunoglobuline G1 anti-(antigène CD52 humain) (chaîne γ 1 de l'anticorps monoclonal de rat CAMPATH-1H humanisé), dimère du disulfure avec la chaîne légère de l'anticorps monoclonal de rat CAMPATH-1H humanisé

alemtuzumab inmunoglobulina G 1 anti-(antígeno humano CD52) (cadena γ 1 del anticuerpo monoclonal hombre-rata CAMPATH-1H), dímero del disulfuro con la cadena ligera del anticuerpo monoclonal hombre-rata CAMPATH-1H



サノフィ株式会社

マブキャンパス点滴静注 30mg

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

Total number of pages: 4

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	<p>アレムツズマブは、遺伝子組換えヒト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（$\gamma 1$ 鎖）2 分子からなる糖タンパク質（分子量：約 150,000）である。</p> <p>（別名：アレムツズマブ（遺伝子組換え））</p>																																	
構造式	<p>別紙 1 のとおり</p>																																	
効能・効果	<p>再発又は難治性の慢性リンパ性白血病</p>																																	
用法・用量	<p>通常、成人にはアレムツズマブ（遺伝子組換え）として 1 日 1 回 3mg の連日点滴静注から開始し、1 日 1 回 10mg を連日点滴静注した後、1 日 1 回 30mg を週 3 回隔日に点滴静注する。ただし、投与開始から 12 週間までの投与とする。なお、患者の状態により適宜減量する。</p>																																	
劇薬等の指定	<p>—</p>																																	
市販名及び有効成分・分量	<p>原薬：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（1 バイアル（1mL）中、アレムツズマブ（遺伝子組換え）を 30mg 含有する。）</p>																																	
毒性	<p>急性：</p> <table border="1" data-bbox="384 1361 1114 1507"> <thead> <tr> <th>単回投与</th> <th>動物種</th> <th>投与経路</th> <th>概略の致死量 (mg/kg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>サル</td> <td>静脈内</td> <td>>3</td> </tr> <tr> <td></td> <td>サル</td> <td>静脈内</td> <td>>30</td> </tr> </tbody> </table> <p>*5 日間連日投与の Day1 の成績</p> <p>亜急性：</p> <table border="1" data-bbox="384 1653 1347 1906"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与経路</th> <th>投与量 (mg/kg/日)</th> <th>無毒性量 (mg/kg/日)</th> <th>所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">サル</td> <td rowspan="4">静脈内/ 皮下</td> <td>0</td> <td>NA</td> <td rowspan="4">3mg/kg/日：試験 17~28 日に一時的かつ軽度から中等度の発熱、歯肉の出血（試験 27~46 日）並びに歯肉の外傷及び歯肉の出血による貧血に起因した粘膜の蒼白化（試験 35 日）、好中球数の減少 >1mg/kg/日：リンパ球減少、白血球減少</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td></td> </tr> <tr> <td>1.5</td> <td></td> </tr> <tr> <td>2</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>3</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	単回投与	動物種	投与経路	概略の致死量 (mg/kg)		サル	静脈内	>3		サル	静脈内	>30	動物種	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	所見	サル	静脈内/ 皮下	0	NA	3mg/kg/日：試験 17~28 日に一時的かつ軽度から中等度の発熱、歯肉の出血（試験 27~46 日）並びに歯肉の外傷及び歯肉の出血による貧血に起因した粘膜の蒼白化（試験 35 日）、好中球数の減少 >1mg/kg/日：リンパ球減少、白血球減少	1		1.5		2				3		
単回投与	動物種	投与経路	概略の致死量 (mg/kg)																															
	サル	静脈内	>3																															
	サル	静脈内	>30																															
動物種	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	所見																														
サル	静脈内/ 皮下	0	NA	3mg/kg/日：試験 17~28 日に一時的かつ軽度から中等度の発熱、歯肉の出血（試験 27~46 日）並びに歯肉の外傷及び歯肉の出血による貧血に起因した粘膜の蒼白化（試験 35 日）、好中球数の減少 >1mg/kg/日：リンパ球減少、白血球減少																														
		1																																
		1.5																																
		2																																
		3																																

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
マブキャンパス点滴静注 30mg

	<p>投与方法：1日投与量は試験開始8日目に1.5 mg/kgに増量し、その後試験11日以降2 mg/kgに、2つの群のみで試験15日以降に3 mg/kgに増量した。</p> <p>亜急性（生殖発生毒性2試験のデータ）：</p> <table border="1" data-bbox="368 365 1350 622"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与経路</th> <th>投与量 (mg/kg/日)</th> <th>無毒性量 (mg/kg/日)</th> <th>所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>huCD52 トラン スジェ ニック マウス</td> <td>静脈内</td> <td>0 3 10</td> <td>雄：10 雌：3</td> <td>10mg/kg/日（雌）：体重低値</td> </tr> </tbody> </table> <p>投与方法：交配前の試験1～5日に1日1回投与した。</p>	動物種	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	所見	huCD52 トラン スジェ ニック マウス	静脈内	0 3 10	雄：10 雌：3	10mg/kg/日（雌）：体重低値																														
動物種	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	所見																																					
huCD52 トラン スジェ ニック マウス	静脈内	0 3 10	雄：10 雌：3	10mg/kg/日（雌）：体重低値																																					
<p>副作用</p>	<table border="1" data-bbox="368 674 1409 1149"> <thead> <tr> <th colspan="2">外国人</th> <th colspan="2">日本人</th> </tr> <tr> <th>副作用発現率</th> <th>264/270 =97.8%</th> <th>副作用発現率</th> <th>6/6 =100%</th> </tr> <tr> <th>副作用の種類</th> <th>件数</th> <th>副作用の種類</th> <th>件数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>発熱</td> <td>186</td> <td>好中球減少症</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>悪寒</td> <td>179</td> <td>血小板減少症</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>サイトメガロウイルス血症</td> <td>78</td> <td>自己免疫性溶血性貧血</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>悪心</td> <td>78</td> <td>悪心</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>蕁麻疹</td> <td>53</td> <td>嘔吐</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>発熱</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>サイトメガロウイルス検査陽性</td> <td>4</td> </tr> </tbody> </table>	外国人		日本人		副作用発現率	264/270 =97.8%	副作用発現率	6/6 =100%	副作用の種類	件数	副作用の種類	件数	発熱	186	好中球減少症	6	悪寒	179	血小板減少症	5	サイトメガロウイルス血症	78	自己免疫性溶血性貧血	5	悪心	78	悪心	4	蕁麻疹	53	嘔吐	4			発熱	4			サイトメガロウイルス検査陽性	4
外国人		日本人																																							
副作用発現率	264/270 =97.8%	副作用発現率	6/6 =100%																																						
副作用の種類	件数	副作用の種類	件数																																						
発熱	186	好中球減少症	6																																						
悪寒	179	血小板減少症	5																																						
サイトメガロウイルス血症	78	自己免疫性溶血性貧血	5																																						
悪心	78	悪心	4																																						
蕁麻疹	53	嘔吐	4																																						
		発熱	4																																						
		サイトメガロウイルス検査陽性	4																																						
<p>会社</p>	<p>サノフィ株式会社（製剤・輸入）</p>																																								

Alemtuzumab のアミノ酸配列

L 鎖

1-50 DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQNID KYLNWYQQKP GKAPKLLIYN

51-100 TNNLQTGVPS RFSGSGSGTD FTFTISLQP EDIATYYCLQ HISRPRTFGQ

101-150 GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV

151-200 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSLT LSKADYKHK VYACEVTHQG

201-214 LSSPVTKSFN RGEK

H 鎖

1-50 <QVQLQESGPG LVRPSQTLST TCTVSGFTFT DFYMNWVRQP PGRGLEWIGF

51-100 IRDKAKGYTT EYNPSVKGRV TMLVDTSKNQ FSLRLSSVTA ADTAVYYCAR

101-150 EGHTAAPFDY WGQGSLLTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV

151-200 KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ

201-250 TYICNVNHKP SNTKVDKKVE PKSCDKTHTC PPCPAPELLG GPSVFLFPPK

251-300 PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY

301-350 NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP

351-400 QVYTLPPSRD ELTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTPP

401-450 VLDSGDSFLL YSKLTVDKSR WQQGNVFCSS VMHEALHNHY TQKLSLSLSPG

H 鎖 Q1 : ピログルタミン酸

H 鎖 N301 : 糖鎖結合位置

L 鎖 C214-H 鎖 C224, H 鎖 C230-H 鎖 C230, H 鎖 C233-H 鎖 C233 : ジスルフィド結合

別紙様式1

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定審査資料のまとめ（案）

一般名：	アレムツズマブ（遺伝子組換え）
販売名：	マブキャンパス点滴静注 30 mg
申請者：	サノフィ株式会社
効能・効果：	再発又は難治性の慢性リンパ性白血病
用法・用量：	通常、成人にはアレムツズマブ（遺伝子組換え）として1日1回3mgの連日点滴静注から開始し、1日1回10mgを連日点滴静注した後、1日1回30mgを週3回隔日に点滴静注する。ただし、投与開始から12週間までの投与とする。なお、患者の状態により適宜減量する。
生物由来原料又は材料の使用の有無 ^{注1)}	<input checked="" type="checkbox"/> 使用 ^{注2)} <input type="checkbox"/> 不使用
指定の案*	<input type="checkbox"/> 該当せず・ <input type="checkbox"/> 生物由来製品・ <input type="checkbox"/> 特定生物由来製品
備考欄*	

注1) 動物由来原料基準(1)において細菌又はウイルスの感染リスクが否定されていることが科学的に公知のものとされるものは除く。反芻動物においては、脂肪酸、グリセリン、脂肪酸エステル、アミノ酸、合成オリゴペプチドその他反芻動物由来原料基準(1)に規定する高温及びアルカリ処理により製造するものを除く。

注2) 生物由来原料又は材料を使用している場合には、詳細を別紙様式2に記載する。

* 事務局記入欄

別紙様式2

使用した生物由来原料又は材料の名称 ^{注1)} 、 ^{注2)}	ウシ胎児血清（ウシの血清）
使用した生物由来原料又は材料の分類	<input type="checkbox"/> 人血液由来成分、 <input type="checkbox"/> 人細胞組織、 <input type="checkbox"/> 人尿由来成分、 <input type="checkbox"/> 人由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 <input checked="" type="checkbox"/> 反芻動物由来成分、 <input type="checkbox"/> 動物細胞組織、 <input type="checkbox"/> 動物由来成分、 <input type="checkbox"/> その他（ ）
生物由来原料又は材料の使用目的	<input type="checkbox"/> 製剤有効成分、 <input type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input type="checkbox"/> 培地添加物、 <input type="checkbox"/> その他の製造原料又は材料（ ）、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input checked="" type="checkbox"/> その他（マスターセルバンクの凍結溶液の構成成分）
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容 ^{注3)}	ウシ胎児血清は、ウシ（ニュージーランド産）の血清に由来するものであって、その製造において健康な動物に由来する原料を使用し、BSEに感染している動物由来の原料及び生物由来原料基準に定める使用してはならない部位が製造工程において混入しないよう、採取した血清を原料として製する。
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容 ^{注4)}	ウシ胎児血清は、 XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX 処理がなされたものである。
製造工程の概要（フローチャート） ^{注5)} ^{注6)} （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙1のとおり
ウイルスクリアランス試験結果の概要 ^{注7)}	別紙2のとおり

- 注1) 複数の生物由来原料又は材料を使用している場合、別紙様式2は当該原料又は材料毎に作成する。
- 注2) 動物種、使用部位も記載する。
- 注3) 合致する告示・通知等がある場合は引用する。
- 注4) 生物由来原料又は材料の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。
- 注5) 滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料又は材料を使用している場合には本欄は共通となるので、「○○（共通となる原料又は材料名と同じ）」と記載してもよい。
- 注6) 生物由来原料又は材料の製造工程については、記載する必要はない。
- 注7) ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料又は材料の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

別紙様式2

使用した生物由来原料又は材料の名称 ^{注1)} 、 ^{注2)}	ウシ血清アルブミン（ウシの血清）
使用した生物由来原料又は材料の分類	<input type="checkbox"/> 人血液由来成分、 <input type="checkbox"/> 人細胞組織、 <input type="checkbox"/> 人尿由来成分、 <input type="checkbox"/> 人由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 <input checked="" type="checkbox"/> 反芻動物由来成分、 <input type="checkbox"/> 動物細胞組織、 <input type="checkbox"/> 動物由来成分、 <input type="checkbox"/> その他（ ）
生物由来原料又は材料の使用目的	<input type="checkbox"/> 製剤有効成分、 <input type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input type="checkbox"/> 培地添加物、 <input type="checkbox"/> その他の製造原料又は材料（ ）、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input checked="" type="checkbox"/> その他（ワーキングセルバンクの凍結溶液の構成成分）
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容 ^{注3)}	ウシ血清アルブミンは、ウシ（ニュージーランド産）の血清に由来するものであって、その製造において健康な動物に由来する原料を使用し、BSEに感染している動物由来の原料及び生物由来原料基準に定める使用してはならない部位が製造工程において混入しないよう、採取した血清を原料として製する。
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容 ^{注4)}	ウイルス等の不活化及び除去処理等の処理は行っていない。ただし、別紙3に示すとおり、本品のウイルス汚染のリスクは極めて低いと考えられる。
製造工程の概要（フローチャート） ^{注5)} ^{注6)} （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙1のとおり
ウイルスクリアランス試験結果の概要 ^{注7)}	別紙2のとおり

注1) 複数の生物由来原料又は材料を使用している場合、別紙様式2は当該原料又は材料毎に作成する。

注2) 動物種、使用部位も記載する。

注3) 合致する告示・通知等がある場合は引用する。

注4) 生物由来原料又は材料の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。

注5) 滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料又は材料を使用している場合には本欄は共通となるので、「〇〇（共通となる原料又は材料名）と同じ」と記載してもよい。

注6) 生物由来原料又は材料の製造工程については、記載する必要はない。

注7) ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料又は材料の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

別紙様式2

使用した生物由来原料又は材料の名称 ^{注1)} 、 ^{注2)}	CHO 細胞 ████████ 株 (チャイニーズハムスター卵巣細胞)
使用した生物由来原料又は材料の分類	<input type="checkbox"/> 人血液由来成分、 <input type="checkbox"/> 人細胞組織、 <input type="checkbox"/> 人尿由来成分、 <input type="checkbox"/> 人由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 <input type="checkbox"/> 反芻動物由来成分、 <input checked="" type="checkbox"/> 動物細胞組織、 <input type="checkbox"/> 動物由来成分、 <input type="checkbox"/> その他（ ）
生物由来原料又は材料の使用目的	<input type="checkbox"/> 製剤有効成分、 <input checked="" type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input type="checkbox"/> 培地添加物、 <input type="checkbox"/> その他の製造原料又は材料（ ）、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input type="checkbox"/> その他（ ）
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容 ^{注3)}	別紙4のとおり
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容 ^{注4)}	
製造工程の概要（フローチャート） ^{注5)} ^{注6)} (不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載)	別紙1のとおり
ウイルスクリアランス試験結果の概要 ^{注7)}	別紙2のとおり

注1) 複数の生物由来原料又は材料を使用している場合、別紙様式2は当該原料又は材料毎に作成する。

注2) 動物種、使用部位も記載する。

注3) 合致する告示・通知等がある場合は引用する。

注4) 生物由来原料又は材料の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。

注5) 滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料又は材料を使用している場合には本欄は共通となるので、「○○(共通となる原料又は材料名)と同じ」と記載してもよい。

注6) 生物由来原料又は材料の製造工程については、記載する必要はない。

注7) ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料又は材料の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

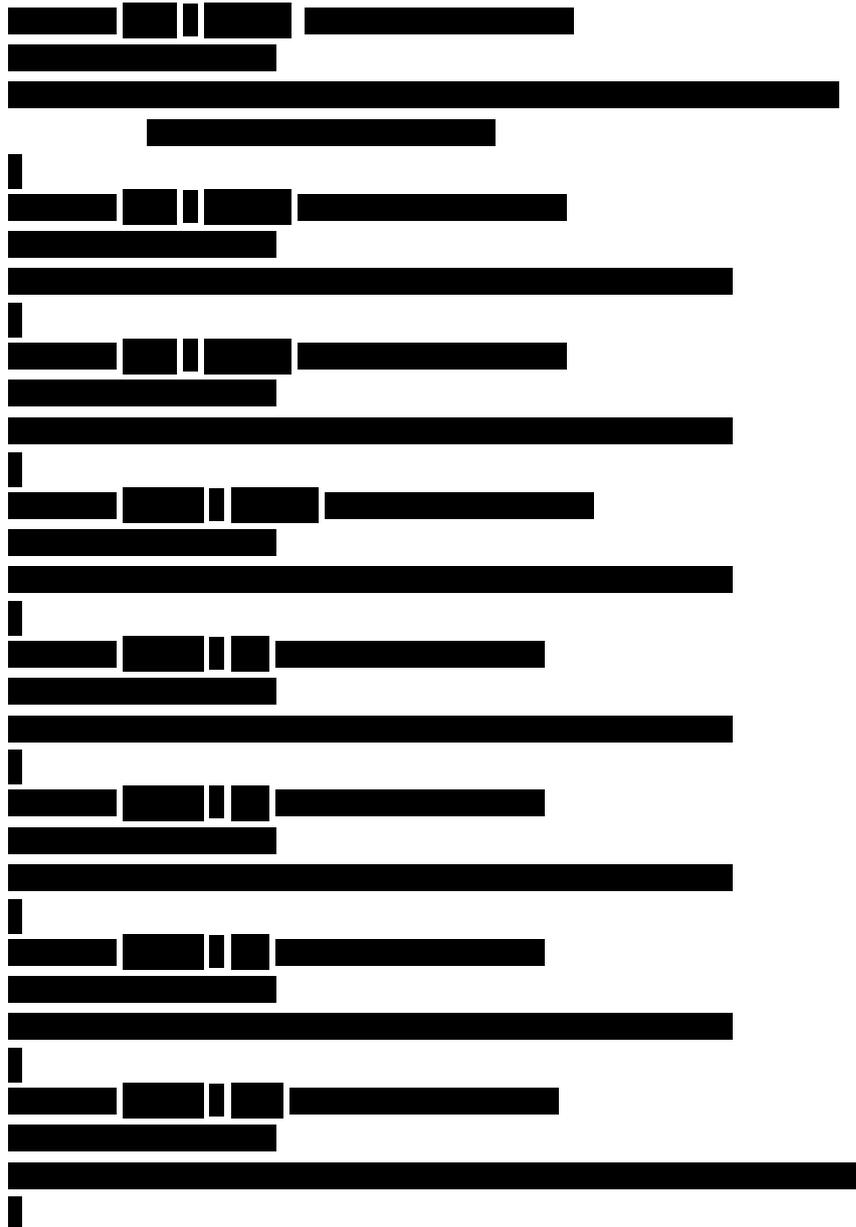
製造工程の流れ図 (アテムツズマブ, 1/3)

細胞培養工程

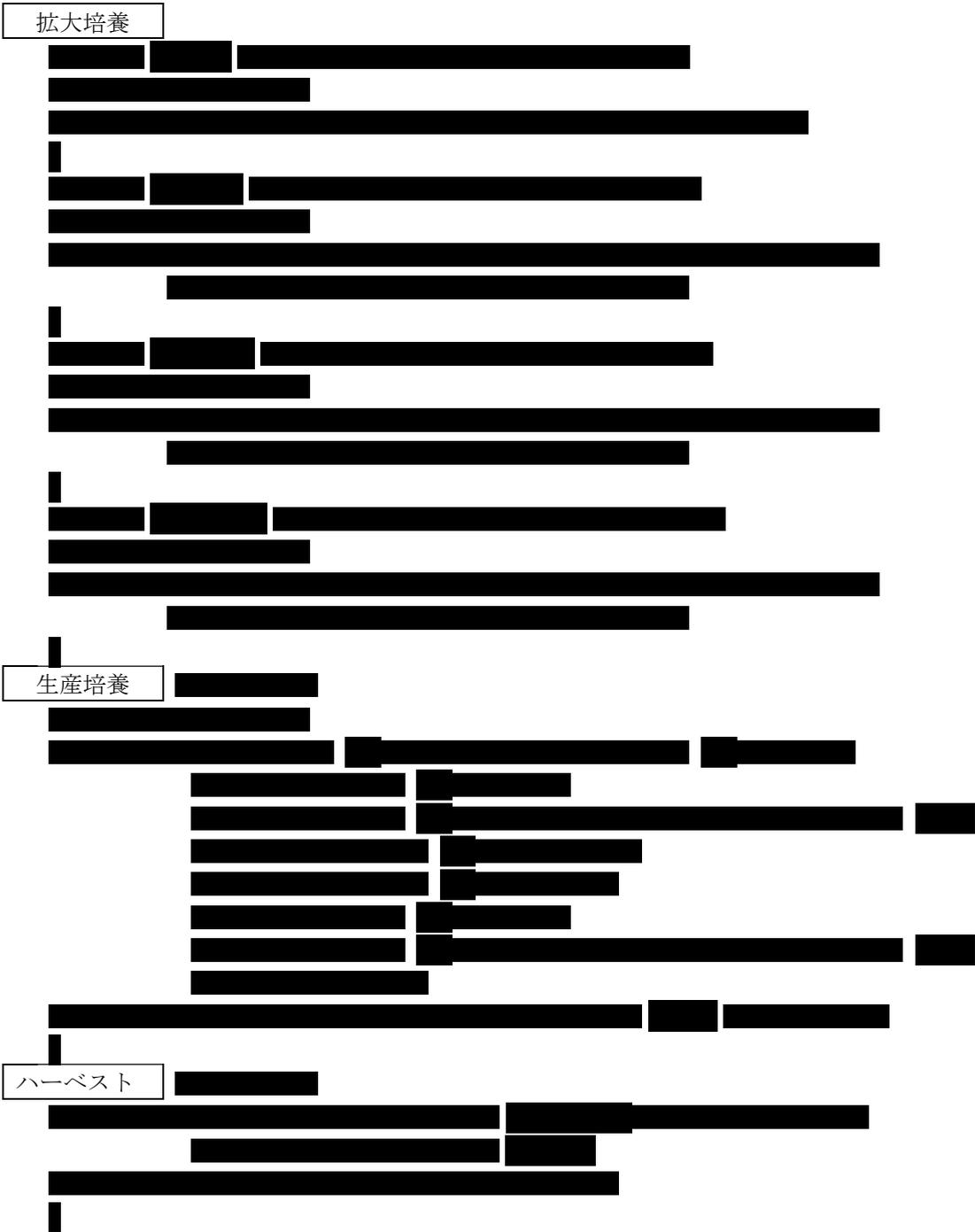
種培養

ステップ 1: WCB の解凍

↓

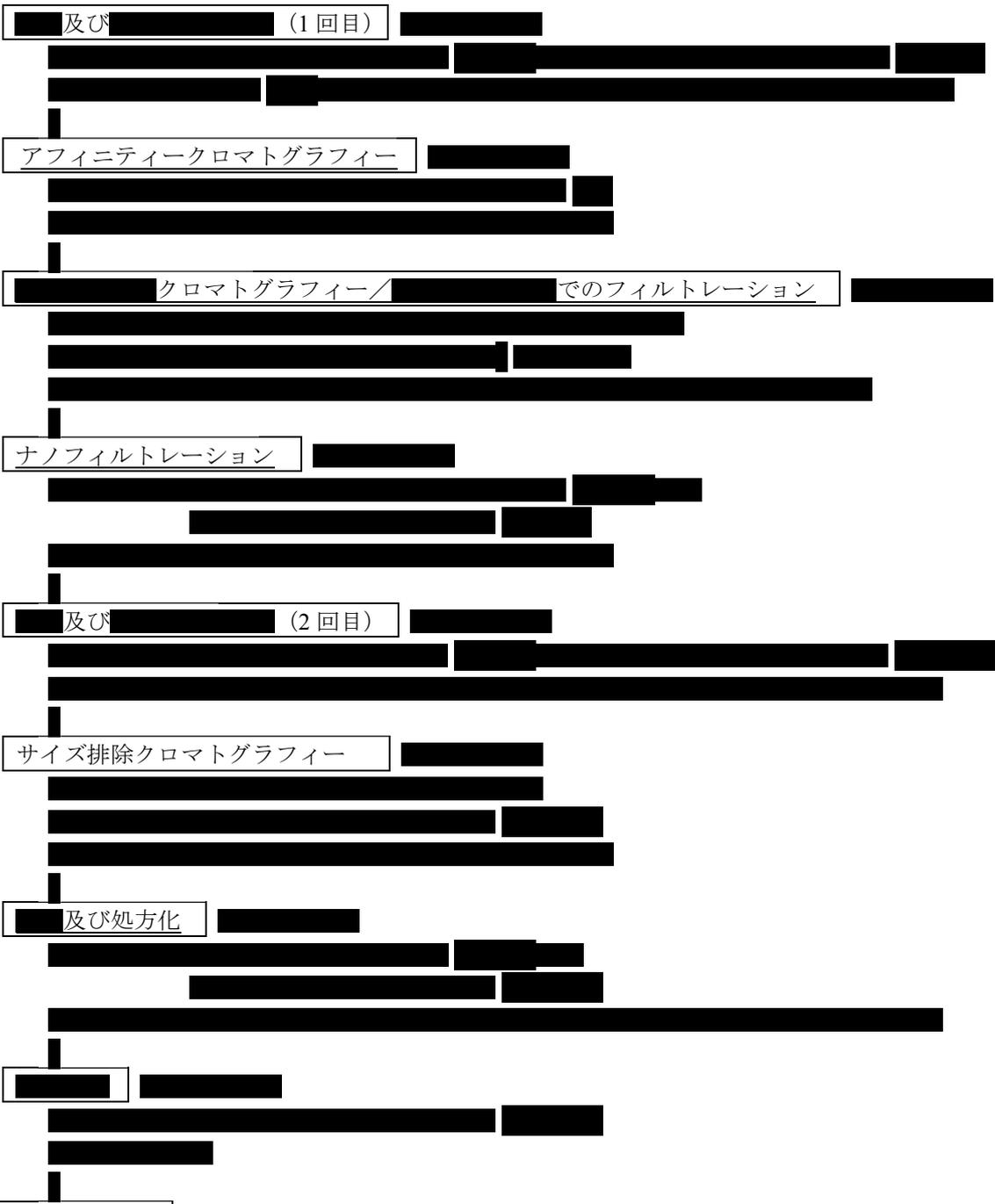


製造工程の流れ図 (アテムツズマブ, 2/3)



製造工程の流れ図 (アテムツズマブ, 3/3)

精製及び処方化工程



包装・保管・試験工程

ウイルスクリアランスの工程評価及び工程特性解析

原薬の精製及び処方化工程において、アフィニティークロマトグラフィー、XXXXXXXXXXでのフィルトレーション及びナノフィルトレーション工程がウイルスの除去に寄与すると考えられる。また、アフィニティークロマトグラフィーにおけるXXXXXXXXの使用及びXXXXXXXXを用いた処方化がウイルスの不活化に寄与すると考えられる。

原薬のウイルスクリアランス工程特性を明らかにするために、3回の解析を実施した。1回目の解析では、アフィニティークロマトグラフィーXXXXXXXXXX／XXXXXXXX、XXXXXXXXクロマトグラフィー／XXXXXXXXでのフィルトレーション、ナノフィルトレーション及びXXXXXXXXを用いた処方化工程を対象とした。2回目の解析では、XXXX回使用したカラム樹脂を使用したアフィニティークロマトグラフィー工程のみを対象とした。更に、3回目の解析では、アフィニティークロマトグラフィー、XXXXXXXXXXでのフィルトレーション及びナノフィルトレーションに關し、ウイルスクリアランス能力に影響を及ぼす可能性がある操作条件（XXXXXXXXXX等）について、ワーストケースを想定して、評価を行った。

1. モデルウイルス

本試験に用いたウイルス及びそれらの特性を表1に示す。原薬の製造において、宿主細胞として使用するCHO細胞（チャイニーズハムスター卵巣細胞）には、レトロウイルス様粒子が内在することが知られているため、「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価（平成12年2月22日医薬審第329号）」に沿って、マウス白血病ウイルス（MuLV）を特異的モデルウイルスとして使用した。更に、ゲノム、外皮の有無、科、サイズ及び物理化学的処理に対する抵抗性が異なる4種のウイルス、仮性狂犬病ウイルス（PRV）、レオウイルス3型（Reo3）、SV40及びマウスマイニュートウイルス（MVM）を非特異的モデルウイルスとして用いた。なお、MVMは3回目の解析のみに用いた。

表1 - 使用したモデルウイルス及びその特性

ウイルス	ゲノム	外皮	科	サイズ (nm)	物理化学的処理に対する抵抗性
マウス白血病ウイルス (MuLV)	RNA	有	レトロウイルス	80~110	低
仮性狂犬病ウイルス (PRV)	DNA	有	ヘルペスウイルス	120~200	中
レオウイルス3型 (Reo3)	RNA	無	レオウイルス	60~80	高
SV40	DNA	無	パポーバウイルス	40~50	高
マウスマイニュートウイルス (MVM) ¹⁾	DNA	無	パルボウイルス	20~26	高

1) 3回目の解析のみに用いた

イズの異なる3種類ウイルス（MuLV、MVM及びSV40）を用いて評価した。3回目の解析で得られたアフィニティークロマトグラフィー、XXXXXXXXXXでのフィルトレーション及びナノフィルトレーションのウイルスクリアランス指数（Log₁₀）、並びに1回目の解析で得られたXXXXXXXXXXを用いた処方化のウイルスクリアランス指数（Log₁₀）を用いて算出した、MuLVについての総ウイルスクリアランス指数（Log₁₀）は、17.77以上であった。

これら3回の解析結果から、製造工程のうち、アフィニティークロマトグラフィー、XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXフィルトレーション及びナノフィルトレーションにおいて、ウイルスが効果的に減少することが示され、またその一貫性も示された。

表 3- ウイルスクリアランス工程特性解析の結果（解析 1 回目及び 2 回目）

工程	ウイルスクリアランス指数 (Log ₁₀)							
	マウス白血病ウイルス (MuLV)		仮性狂犬病ウイルス (PRV)		レオウイルス 3 型 (Reo3)		SV40	
	1 回目	2 回目	1 回目	2 回目	1 回目	2 回目	1 回目	2 回目
アフィニティークロマトグラフィー (樹脂: 1回使用 ¹⁾ 2)	■	■	■	■	■	■	■	■
アフィニティークロマトグラフィー (樹脂: ■) 3)	■	■	■	■	■	■	■	■
■ クロマトグラフィー ³⁾	■	■	■	■	■	■	■	■
■でのフィルトレーション ³⁾	■	■	■	■	■	■	■	■
ナノフィルトレーション ³⁾	■	■	■	■	■	■	■	■
■を用いた処方化 ³⁾	■	■	■	■	■	■	■	■
総ウイルスクリアランスの最小値 ⁴⁾	≥ 14.49		≥ 19.58		≥ 9.97		10.99	

- 1) 樹脂の繰り返し使用回数の上限
- 2) ウイルスクリアランス工程特性解析 2 回目で実施
- 3) ウイルスクリアランス工程特性解析 1 回目で実施
- 4) 総ウイルスクリアランスの最小値の計算には試験 1 回目と試験 2 回目の平均値を使用 (標準偏差は含んでいない)
- 5) 総ウイルスクリアランスの最小値の計算に含まれていない

表 4- ウイルスクリアランス工程特性解析の結果（解析 3 回目）

工程	ウイルススクリアランス指数 (Log ₁₀)									
	マウス白血病ウイルス (MuLV)		仮性狂犬病ウイルス (PRV)		レオウイルス 3 型 (Reo3)		SV40		マウスマイニュートウイルス (MVM)	
	1 回目	2 回目	1 回目	2 回目	1 回目	2 回目	1 回目	2 回目	1 回目	2 回目
アフィニティークロマトグラフィー ¹⁾	■■■■	■■■■	■■■ ■	■■■ ■	■■■ ■ ■	■■■ ■ ■	■■■	■■■	■■■■	■■■■
■■■■でのフィルトレーション	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■ ■	■■■ ■	■■■	■■■	■■■■ ■	■■■■ ■
ナノフィルトレーション	■■■■	■■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■■ ■	■■■■ ■	■■■■ ■	■■■■ ■
■■■■ ■■■■ ■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
総ウイルススクリアランスの最小値 ³⁾	≥ 17.77		≥ 16.92		4.56		≥ 4.25		2.38	

- 1) 1 回目は■■■■、2 回目は■■回（樹脂の繰り返し使用回数の上限）使用した樹脂を用いた。
- 2) ウイルスクリアランス工程特性解析 1 回目の結果である
- 3) 総ウイルススクリアランスの最小値の計算には試験 1 回目と試験 2 回目の平均値を使用（標準偏差は含んでいない）
- 4) 総ウイルススクリアランスの最小値の計算に含まれていない

4. 投与量当たりのウイルス安全性ファクター

3回目の解析結果から、投与量一回当たりのウイルス安全性ファクターを計算した。表5に、6バッチにおけるハーベスト前のレトロウイルス様粒子数（電子顕微鏡による観察結果）、アテムツズマブ濃度及びアテムツズマブ量、原薬バッチ中のアテムツズマブ量及び収率を示す。この中から、最小アテムツズマブ濃度の [REDACTED] mg/mL（バッチ [REDACTED]）及び最小収率の [REDACTED] %（バッチ [REDACTED]）をワーストケースと仮定して、ウイルス安全性ファクターの算出に用いた。

表5 バッチにおけるレトロウイルス様粒子数、アテムツズマブ濃度、アテムツズマブ量及び収率

バッチ	ハーベスト前			原薬バッチ中のアテムツズマブ量	収率
	レトロウイルス様粒子数	アテムツズマブ濃度	アテムツズマブ量		
[REDACTED]	[REDACTED] 個/mL	[REDACTED] mg/mL	[REDACTED] g	[REDACTED] g	[REDACTED] %
[REDACTED]	[REDACTED] 個/mL	[REDACTED] mg/mL	[REDACTED] g	[REDACTED] g	[REDACTED] %
[REDACTED]	[REDACTED] 個/mL	[REDACTED] mg/mL	[REDACTED] g	[REDACTED] g	[REDACTED] %
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] mg/mL	[REDACTED] g	[REDACTED] g	[REDACTED] %
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] mg/mL	[REDACTED] g	[REDACTED] g	[REDACTED] %
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] mg/mL	[REDACTED] g	[REDACTED] g	[REDACTED] %

1) [REDACTED] バッチ（[REDACTED]）全てで一貫していたため、実施していない

ウイルス安全性ファクターを、以下のように求めた。

1. 患者への最大投与量 = 30 mg
2. 投与量当たりのアテムツズマブを得るための培養液量（ハーベスト前）：
[REDACTED]
3. 投与量当たりのレトロウイルス様粒子： [REDACTED]
4. MuLV のウイルス減少 = $\geq 17.77 \text{ Log}_{10}$
5. 投与量当たりのウイルス安全性ファクター = [REDACTED]

得られたウイルス安全性ファクターは、投与量当たり [REDACTED] [REDACTED] 又は [REDACTED] [REDACTED] 回投与量当たり 1 個未満であった。

5. ウイルスクリアランス試験のまとめ

以上より、仮に原薬の製造工程にウイルスが混入した場合においても、工程中でウイルスの不活化及び除去が効果的に行われることから、原薬の製造工程における高いウイルス安全性が示された。

MCB2, WCB177 及び EOPCB59026 の微生物学的評価

試験項目	管理基準	MCB2	EOPCB59026 ¹⁾	現行 WCB177
無菌試験	認めない	認めない	認めない	認めない
生細胞率	50 %以上	80 %	88 % ²⁾	76 % ³⁾
細胞増殖	細胞増殖を認める	N/A	未実施	細胞増殖を認める
アイソザイム	宿主と一致	宿主と一致	宿主と一致	宿主と一致
██████████	生細胞に対する割合 (%)	C 型レトロウイルスを除くウイルス、ウイルス様粒子、バクテリア、真菌及びマイコプラズマを認めない (非誘導培養：3%，誘導培養 12%)	未実施	未実施
マイコプラズマ	認めない	認めない	認めない	認めない
外来性ウイルス (In vitro 試験)	認めない	認めない	認めない	認めない
外来性ウイルス (In vivo 試験)	認めない	認めない	認めない	認めない
ウシウイルス	認めない	認めない	未実施	認めない
レトロウイルス活性 ██████████ ██████████	認めない	認めない	未実施	認めない
レトロウイルス活性 ██████████ ██████████	マウス同種指向性レトロウイルスを認めない	マウス同種指向性レトロウイルスを認めない	未実施	未実施
逆転写酵素活性	逆転写酵素活性を認めない	タイプ B (Mg ²⁺) に対するレトロウイルス活性を認めない。 タイプ C (Mn ²⁺) に対するレトロウイルス活性の疑いがある。	未実施	未実施
染色体検査	CHO-DUK ⁴⁾ の染色体と一致することを確認	CHO-DUK ⁴⁾ の染色体と一致することを確認	未実施	未実施
ハムスター抗体	認めない	認めない	未実施	未実施
ベシウイルス	認めない	未実施	未実施	未実施

N/A：MCB2 製造時はこの管理基準で実施していないが、WCB の結果から MCB2 もこの管理基準に適合しているものと考えられる。

1) インビトロ細胞齢の上限を超えて培養された現行 WCB177 由来の細胞

2) 培養 █████ 日目のデータ

3) 凍結保存工程における初期、中期及び後期の各 █████ サンプル、合計 █████ 本の平均生細胞率

4) CHO-DUK：プラスミドが組み込まれていない CHO 細胞

1.12 添付資料一覧
マブキャンパス点滴静注30mg



サノフィ株式会社

マブキャンパス点滴静注用 30mg

1.12 添付資料一覧

第3部の添付資料

3.2.S 原薬

3.2.S.1 一般情報

3.2.S.1.1 名称

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-1	Nomenclature	████████	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.1.2 構造

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-2	Structure	████████	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.1.3 一般特性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-3	General properties	████████	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.2 製造

3.2.S.2.1 製造業者

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-4	Manufacturer(s)	████████	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-5	Description of Manufacturing Process and Process Controls	████████	-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-6	Errata for Description of Manufacturing Process and Process Controls	████████	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.2.3 原材料の管理

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-7	Control of Materials	████████	-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-8	Appendices - Nucleic Acid Sequence_Heavy and Light Chain	████████	-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-9	Appendices - sequence information of ██████████ (vector)	████████	-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-10	Appendices - sequence information of ██████████ (vector)	████████	-	-	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧
マブキャンバス点滴静注30mg

3.2.S-11	Appendices - Raw material	■■■■■	-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-12	Errata for Control of Materials	■■■■■	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-13	Controls of Critical Steps and Intermediates	■■■■■	-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-14	Errata for Controls of Critical Steps and Intermediates	■■■■■	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション/プロセス評価

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-15	Process Validation and/or Evaluation	■■■■■	-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-16	Errata for Process Validation and/or Evaluation	■■■■■	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-17	Manufacturing Process Development	■■■■■	-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-18	Errata for Manufacturing Process Development	■■■■■	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.3 特性

3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-19	Elucidation of structure and other characteristics	■■■■■	-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-20	Appendices - Determination of amino acid composition	■■■■■	~19■■年 ■■月■■日	■■■■■	社内資料	評価資料
3.2.S-21	Errata for Elucidation of structure and other characteristics	■■■■■	-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-22	The effect of the ■■■■■ and ■■■■■ of ■■■■■ and ■■■■■ on the ■■■■■	■■■■■	~19■■年 ■■月■■日	■■■■■	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧
マブキャンバス点滴静注30mg

3.2.S.3.2 不純物

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-23	Impurities		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-24	Errata for Impurities		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-25	-induced degradation		~19年 月日		社内資料	評価資料
3.2.S-26	-induced degradation (1)		~19年 月日		社内資料	評価資料
3.2.S-27	-induced degradation		~19年 月日		社内資料	評価資料
3.2.S-28	-induced degradation (4)		~19年 月日		社内資料	評価資料
3.2.S-29	-induced and -induced degradation		~19年 月日		社内資料	評価資料
3.2.S-30	-induced degradation (2)		~19年 月日		社内資料	評価資料
3.2.S-31	-induced degradation (3)		~19年 月日		社内資料	評価資料
3.2.S-32	-induced and -induced degradation		~19年 月日		社内資料	評価資料

3.2.S.4 原薬の管理

3.2.S.4.1 規格及び試験方法

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-33	Specification		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-34	Analytical Procedures		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-35	Analytical procedure of microbial limit test		~20年 月日		社内資料	評価資料
3.2.S-36	Analytical procedure of by		~20年 月日		社内資料	評価資料
3.2.S-37	Analytical procedure of by SEC-HPLC		~20年 月日		社内資料	評価資料
3.2.S-38	Analytical procedure of by		~20年 月日		社内資料	評価資料
3.2.S-39	Analytical procedure of peptide mapping		~20年 月日		社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧
マブキャンバス点滴静注30mg

3.2.S-40	Analytical procedure of clarity and colour	■■■■	~20■■年 ■月■日	■■■■■■■■■■	社内資料	評価資料
3.2.S-41	Analytical procedure of pH value	■■■■	~20■■年 ■月■日	■■■■■■■■■■	社内資料	評価資料
3.2.S-42	Analytical procedure of osmolarity	■■■■	~20■■年 ■月■日	■■■■■■■■■■	社内資料	評価資料
3.2.S-43	Analytical procedure of bacterial endotoxins	■■■■	~20■■年 ■月■日	■■■■■■■■■■	社内資料	評価資料
3.2.S-44	Analytical procedure of protein concentration by UV	■■■■	~20■■年 ■月■日	■■■■■■■■■■	社内資料	評価資料
3.2.S-45	Analytical procedure of SDS PAGE ■■■■	■■■■	~20■■年 ■月■日	■■■■■■■■■■	社内資料	評価資料
3.2.S-46	Analytical Procedure of SDS PAGE ■■■■ ■■■■	■■■■	~20■■年 ■月■日	■■■■■■■■■■	社内資料	評価資料
3.2.S-47	Analytical procedure of isoelectric focusing (IEF)	■■■■	~20■■年 ■月■日	■■■■■■■■■■	社内資料	評価資料
3.2.S-48	Analytical procedure of oligosaccharides profile	■■■■	~20■■年 ■月■日	■■■■■■■■■■	社内資料	評価資料
3.2.S-49	List of corrigenda for 3.2.S.4.2 Analytical Procedures	■■■■	-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-50	List of corrigenda for 3.2.S.4.2 Peptide mapping (QA10391)	■■■■	-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-51	List of corrigenda for 3.2.S.4.2 IEF (Coomassie coloration) (018-QA10795)	■■■■	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-52	Validation of Analytical Procedures	■■■■	-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-53	Analytical validation of SDS PAGE ■■■■ (1)	■■■■	~20■■年 ■月■日	■■■■■■■■■■	社内資料	評価資料
3.2.S-54	Analytical validation of isoelectric focusing (IEF) (1)	■■■■	~20■■年 ■月■日	■■■■■■■■■■	社内資料	評価資料
3.2.S-55	Analytical validation of SDS PAGE ■■■■ (1)	■■■■	-	■■■■■■■■■■	社内資料	評価資料
3.2.S-56	Analytical validation of SDS PAGE ■■■■ (2)	■■■■	~20■■年 ■月■日	■■■■■■■■■■	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧
マブキャンバス点滴静注30mg

3.2.S-57	Analytical validation of [redacted] by [redacted] (1)	[redacted]	~20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価資料
3.2.S-58	Analytical validation of [redacted] by [redacted] (2)	[redacted]	~20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価資料
3.2.S-59	Analytical validation of protein concentration by UV	[redacted]	~20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価資料
3.2.S-60	Analytical validation of [redacted] by SEC-HPLC (1)	[redacted]	~20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価資料
3.2.S-61	Analytical validation of [redacted] by [redacted] (1)	[redacted]	~20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価資料
3.2.S-62	Analytical validation of [redacted] by SEC-HPLC (2)	[redacted]	-	[redacted]	社内資料	評価資料
3.2.S-63	Analytical validation of clarity and colour (1)	[redacted]	-	[redacted]	社内資料	評価資料
3.2.S-64	Analytical validation of peptide mapping (1)	[redacted]	~20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価資料
3.2.S-65	Analytical validation of SDS PAGE [redacted] (2)	[redacted]	~19[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価資料
3.2.S-66	Analytical validation of isoelectric focusing (IEF) (2)	[redacted]	~19[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価資料
3.2.S-67	Analytical validation of peptide mapping (2)	[redacted]	~19[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価資料
3.2.S-68	Analytical validation of [redacted] by SEC-HPLC (3)	[redacted]	~19[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価資料
3.2.S-69	Analytical validation of clarity and colour (2)	[redacted]	~19[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	-	社内資料	評価資料
3.2.S-70	Analytical validation of [redacted] by [redacted] (2)	[redacted]	~19[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価資料
3.2.S-71	Analytical validation of oligosaccharides profile (1)	[redacted]	~19[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価資料
3.2.S-72	Analytical validation of oligosaccharides profile (2)	[redacted]	~20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価資料
3.2.S-73	List of corrigenda for 3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧
マブキャンバス点滴静注30mg

3.2.S-74	List of corrigenda for 3.2.S.4.3 Analytical validation of protein concentration by UV (BPH27966-01R)		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-75	List of corrigenda for 3.2.S.4.3 Analytical validation of [redacted] by [redacted] (BTP1068)		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.4.4 ロット分析

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-76	Batch Analyses		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-77	Justification of Specification		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.5 標準品又は標準物質

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-78	Reference Standards or Materials		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.6 容器及び施栓系

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-79	Container Closure Systems		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.7 安定性

3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-80	Stability Summary and Conclusion		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-81	Post Approval Stability Protocol and Stability Commitment		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.7.3 安定性データ

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-82	Stability Data		~20[redacted]年 [redacted]月(試料保存期間)	[redacted]	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧
マブキャンバス点滴静注30mg

3.2.P 製剤

3.2.P.1 製剤及び処方

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-1	Description and Composition of the Drug Product		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.2 製剤開発の経緯

3.2.P.2.1 製剤成分

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-2	Components of Drug Product		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-3	List of corrigenda for Components of Drug Product		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.2.2 製剤

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-4	Drug Product		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-5	Manufacturing Process Development		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-6	List of corrigenda for Manufacturing Process Development		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.2.4 容器及び施栓系

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-7	Container Closure System		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-8	Container compatibility studies		~19年 月日	Wellcome foundation LTD.	社内資料	評価資料
3.2.P-9	List of corrigenda for Container Closure System		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-10	Microbiological Attr butes		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器／用具との適合性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-11	Compatibility		-	-	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧
マブキャンバス点滴静注30mg

3.2.P.3 製造

3.2.P.3.1 製造者

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-12	Manufacturer(s)		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.3.2 製造処方

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-13	Batch Formula		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-14	Description of Manufacturing Process and Process Controls		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-15	Controls of Critical Steps and Intermediates		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-16	Process Validation and/or Evaluation		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-17	List of corrigenda for Description and Composition of the Drug Product		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.4 添加剤の管理

3.2.P.4.1 規格及び試験方法

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-18	Specification(s)		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.4.2 試験方法（分析方法）

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-19	Analytical Procedures		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-20	Validation of Analytical Procedures		-	-	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧
マブキャンバス点滴静注30mg

3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-21	Justification of Specifications		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-22	Excipients of Human or Animal Origin		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.4.6 新規添加剤

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-23	Novel Excipients		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.5 製剤の管理

3.2.P.5.1 規格及び試験方法

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-24	Specifications		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-25	Analytical Pocedures		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-26	Analytical procedure of		~20 年 月 日		社内資料	評価資料
3.2.P-27	Analytical procedure of sterility		~20 年 月 日		社内資料	評価資料
3.2.P-28	Analytical procedure of insoluble particulate matter		~20 年 月 日		社内資料	評価資料
3.2.P-29	Analytical procedure of determination		~20 年 月 日		社内資料	評価資料
3.2.P-30	Analytical procedure of		~20 年 月 日		社内資料	評価資料

3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-31	Validation of Analytical Procedures		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-32	Analytical validation of insoluble particulate matter		~20 年 月 日		社内資料	評価資料
3.2.P-33	Analytical validation of		~20 年 月 日		社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧
マブキャンバス点滴静注30mg

3.2.P-34	Analytical validation of [redacted] determination	[redacted]	-	[redacted]	社内資料	評価資料
3.2.P-35	Analytical validation of sterility	[redacted]	~20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価資料
3.2.P-36	Analytical validation of [redacted] (1)	[redacted]	~20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価資料
3.2.P-37	Analytical validation of [redacted] (2)	[redacted]	~20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価資料
3.2.P-38	List of corrigenda for 3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.5.4 ロット分析

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-39	Batch Analyses	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-40	List of corrigenda for 3.2.P.5.4	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.5.5 不純物の特性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-41	Characterization of Impurities	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-42	Justification of Specification(s)	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-43	List of corrigenda for 3.2.P.5.6	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.6 標準品又は標準物質

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-44	Reference Standards or Materials	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.7 容器及び施栓系

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-45	Container Closure System	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.8 安定性

3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-46	Stability Summary and Conclusion	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧
マブキャンバス点滴静注30mg

3.2.P-47	List of corrigenda for 3.2.P.8.1	■■■■■	-	-	社内資料	評価資料
----------	----------------------------------	-------	---	---	------	------

3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-48	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	■■■■■	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.8.3 安定性データ

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-49	Stability Data	■■■■■	~20■■年■■月(試料保存期間)	-	社内資料	評価資料
3.2.P-50	List of corrigenda for 3.2.P.8.3	■■■■■	-	-	社内資料	評価資料

3.2.A その他

3.2.A.1 製造施設及び設備

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.A-1	Facilities and Equipment	■■■■■	-	-	社内資料	評価資料

3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.A-2	Adventitious Agents Safety Evaluation	■■■■■	-	-	社内資料	評価資料

3.2.A.3 新規添加剤

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.A-3	Excipients	■■■■■	-	-	社内資料	評価資料

3.2.R 各極の要求資料

該当資料なし

3.3 参考文献

資料番号	第三部参考文献
3.3-1	Cheetham GM1998p85-99Crystal structures of a rat anti-CD52 (CAMPATH-1) therapeutic ant body Fab fragment and its humanized counterpart.
3.3-2	Crowe JS1992p105-10Humanized monoclonal antibody CAMPATH-1H.
3.3-3	Epp O1974p513-24Crystal and molecular structure of a dimer composed of the variable portions of the Bence-Jones protein REI.
3.3-4	Galfrè G1979p131-3Rat x rat hybrid myelomas and a monoclonal anti-Fd portion of mouse IgG.
3.3-5	Gilliland LK1999p3663-71Elimination of the immunogenicity of therapeutic antibodies.
3.3-6	Hale C1996p183-90Recognition of CD52 allelic gene products by CAMPATH-1H antibodies.

1.12 添付資料一覧
マブキャンバス点滴静注30mg

3.3-7	Hale G1983p873-82Removal of T cells from bone marrow for transplantation: a monoclonal antilymphocyte antibody that fixes human complement.
3.3-8	Hale G1995p175-87Synthetic peptide mimotope of the CAMPATH-1 (CD52) antigen, a small glycosylphosphatidylinositol-anchored glycoprotein.
3.3-9	Hale G1987p59-67Isolation of low-frequency class-switch variants from rat hybrid myelomas.
3.3-10	Hale G1983p305-19Removal of T cells from bone marrow for transplantation. Comparison of rat monoclonal anti-lymphocyte antibodies of different isotypes.
3.3-11	Hale G1990p118-27The CAMPATH-1 antigen (CDw52).
3.3-12	James LC1999p293-3011.9 A structure of the therapeutic antibody CAMPATH-1H fab in complex with a synthetic peptide antigen.
3.3-13	Kaufman RJ1982p601-21Amplification and expression of sequences cotransfected with a modular dihydrofolate reductase complementary dna gene.
3.3-14	Page MJ1991p64-8High level expression of the humanized monoclonal antibody Campath-1H in Chinese hamster ovary cells.
3.3-15	Redpath S1998p595-600Activation of complement by human IgG1 and human IgG3 antibodies against the human leucocyte antigen CD52.
3.3-16	Riechmann L1988p323-7Reshaping human antibodies for therapy.
3.3-17	Salisbury JR1994p313-7Immunohistochemical analysis of CDw52 antigen expression in non-Hodgkin's lymphomas.
3.3-18	Stoller RG1977p630-4Use of plasma pharmacokinetics to predict and prevent methotrexate toxicity.
3.3-19	Treumann A1995p6088-99Primary structure of CD52.
3.3-20	Urlaub G1980p4216-20Isolation of Chinese hamster cell mutants deficient in dihydrofolate reductase activity.
3.3-21	Wan LS1974p136-7CMC of polysorbates.
3.3-22	Xia MQ1993p633-40Structure of the CAMPATH-1 antigen, a glycosylphosphatidylinositol-anchored glycoprotein which is an exceptionally good target for complement lysis.
3.3-23	Xia MQ1991p1677-84Characterization of the CAMPATH-1 (CDw52) antigen: biochemical analysis and cDNA cloning reveal an unusually small peptide backbone.

1.12 添付資料一覧
マブキャンバス点滴静注30mg

4.2.1.1-10	Campath pharmacodynamics following a single intravenous or subcutaneous administration to transgenic CD 52 mice		年 月 日 ~ 年 月 日	Genzyme Corporation, Framingham, MA, USA	社内資料	評価資料
4.2.1.1-11	Evaluation of lymphocyte depletion and repopulation after 5 daily doses of Campath in huCD52Tg mice		年 月 日 ~ 年 月 日	Genzyme Corporation, Framingham, MA, USA	社内資料	評価資料
4.2.1.1-12	Evaluation of lymphocyte depletion and repopulation after 5 daily doses of Campath in huCD52Tg mice		年 月 日 ~ 年 月 日	Genzyme Corporation, Framingham, MA, USA	社内資料	評価資料

4.2.1.2 副次的薬理試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.1.2-1	Cytokine Release Following a Single Intravenous Administration of GLD52 or Alemtuzumab in Heterozygous huCD52 Transgenic		年 月 日 ~ 年 月 日	Genzyme Corporation, Framingham, MA, USA	社内資料	評価資料
4.2.1.2-2	Cytokine Release Following a Single Subcutaneous Administration of GLD52 or Alemtuzumab in Heterozygous huCD52 Transgenic Mice		年 月 日 ~ 年 月 日	Genzyme Corporation, Framingham, MA, USA	社内資料	評価資料

4.2.1.3 安全性薬理試験
該当なし

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験
該当なし

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.2.1-1	Enzyme-Linked Immunosorbant Assay (ELISA) to Detect Campath® in +/- CD 52 Transgenic Mouse Serum		~ 年 月 日	Genzyme Corporation, Framingham, MA, USA	社内資料	評価資料
4.2.2.1-2	Enzyme-Linked Immunosorbant Assay (ELISA) to Detect Campath® in Cynomolgus Monkey Serum		~ 年 月 日	Genzyme Corporation, Framingham, MA, USA	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧
マブキャンバス点滴静注30mg

4.2.2.1-3	Technical Report Meso Scale Discovery (MSD) Assays to Detect Ant bodies against Campath in Cynomolgus Monkey Serum and +/- CD52 Tg Mouse Serum		~ 年 月 日	Genzyme Corporation, Framingham, MA, USA	社内資料	評価資料
-----------	--	--	---------------	--	------	------

4.2.2.2 吸収

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.2.2-1	Alemtuzumab (Campath) pharmacokinetics following a single intravenous or subcutaneous administration to heterozygous huCD52 transgenic mice.		年 月 日 ~ 年 月 日	Genzyme Corporation, Framingham, MA, USA	社内資料	評価資料
4.2.2.2-2	Pharmacokinetic Comparison of Campath in Heterozygote CD52 Transgenic Mice Following a Single or Multiple Intravenous or Subcutaneous Administrations		年 月 日 ~ 年 月 日	Genzyme Corporation, Framingham, MA, USA	社内資料	評価資料
4.2.2.2-3	Pharmacokinetic Assessment following a Single Intravenous Administration of Alemtuzumab at 1.0 mg/kg in CD-1 and Human CD52 Transgenic (huCD52 Tg) Mice		年 月 日 ~ 年 月 日	Genzyme Corporation, Framingham, MA, USA	社内資料	評価資料
4.2.2.2-4	Pharmacokinetics and pharmacodynamics following intravenous and subcutaneous administration of Campath-1H to naïve male and female Cynomolgus monkeys		年 月 日 ~ 年 月 日	USA Genzyme Corporation, Framingham, MA, USA	社内資料	評価資料
4.2.2.2-5	Pharmacokinetic Assessment following a Single 5-day Intravenous Cycle of Alemtuzumab at 3 and 10 mg/kg in Human CD52 Transgenic (huCD52 Tg) Mice		年 月 日 ~ 年 月 日	Genzyme Corporation, Framingham, MA, USA	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧
マブキャンバス点滴静注30mg

4.2.2.2-6	Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Following Intravenous Administration of Alemtuzumab (Campath) to Male and Female Cynomolgus Monkeys	[REDACTED]	[REDACTED]年 [REDACTED]月 [REDACTED]日 ~ [REDACTED]年 [REDACTED]月 [REDACTED]日	[REDACTED] USA	社内資料	評価資料
4.2.2.2-7	Pharmacokinetic Assessment of Alemtuzumab in Pregnant Female Heterozygous Human CD52 Transgenic Mice following a Single 5-Day Intravenous Cycle, Including a Limited Exposure Assessment and Pharmacodynamic Evaluation of the F1 Generation	[REDACTED]	[REDACTED]年 [REDACTED]月 [REDACTED]日 ~ [REDACTED]年 [REDACTED]月 [REDACTED]日	Genzyme Corporation, Framingham, MA, USA	社内資料	評価資料

4.2.2.3 分布
該当なし

4.2.2.4 代謝
該当なし

4.2.2.5 排泄
該当なし

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
該当なし

4.2.2.7 その他の薬物動態試験
該当なし

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.1-1	A PRELIMINARY STUDY OF THE TOXICITY, PHARMACODYNAMICS AND PHARMACOKINETICS OF CAMPATH-IH IN THE CYNOMOLGUS MONKEY FOLLOWING INTRAVENOUS ADMINISTRATION AT 0.1, 1 AND 3MG/KG	[REDACTED]	[REDACTED]年 [REDACTED]月 [REDACTED]日 ~ [REDACTED]年 [REDACTED]月 [REDACTED]日	[REDACTED] UK	社内資料	参考資料

1.12 添付資料一覧
マブキャンバス点滴静注30mg

4.2.3.1-2	Contract Laboratory Report on the Cardiovascular and Respiratory Effects of Intravenous Campath-I H in the Anaesthetized Cynomolgus Monkey	[REDACTED]	~ [REDACTED] 年 [REDACTED] 月	[REDACTED] UK	社内資料	参考資料
4.2.3.1-3	A PRELIMINARY STUDY OF THE TOXICITY, PHARMACODYNAMICS AND PHARMACOKINETICS OF CAMPATH-IH IN THE CYNOMOLGUS MONKEY FOLLOWING INTRAVENOUS ADMINISTRATION AT 1, 2 AND 3MG/KG	[REDACTED]	~ [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日	[REDACTED] K	社内資料	参考資料

4.2.3.2 反復投与毒性試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.2-1	A Preliminary Toxicity Study with Campath™-1H by Intravenous and Subcutaneous Injection in Cynomolgus Monkeys	[REDACTED]	~ [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日	[REDACTED] SA	社内資料	参考資料
4.2.3.2-2	Toxicokinetic and Pharmacodynamic Study After Repeat Administration of Campath-1H (alemtuzumab) via Intravenous Infusion in Cynomolgus Monkeys	[REDACTED]	[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日 ~ [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日	[REDACTED] USA	社内資料	参考資料

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 In Vitro 試験
該当なし

4.2.3.3.2 In Vivo 試験
該当なし

4.2.3.4 がん原性試験
該当なし

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.5.1-1	Repeat dose toxicity study of alemtuzumab (Campath) in male huCD52 transgenic mice	[REDACTED]	[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日 ~ [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日	Genzyme Corporation, Framingham, MA, USA	社内資料	参考資料
4.2.3.5.1-2	Repeat dose toxicity study of alemtuzumab (Campath) in pregnant huCD52 transgenic mice	[REDACTED]	[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日 ~ [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日	Genzyme Corporation, Framingham, MA, USA	社内資料	参考資料

1.12 添付資料一覧
マブキャンバス点滴静注30mg

4.2.3.5.1-3	Intravenous (Injection) Fertility and General Reproduction Toxicity Study of Alemtuzumab in huCD52 Tg Male Mice		年 月 日 ~ 年 月 日	USA	社内資料	評価資料
4.2.3.5.1-4	Intravenous (Injection) Fertility and General Reproduction Toxicity Study of Alemtuzumab in huCD52 Tg Female Mice		年 月 日 ~ 年 月 日	USA	社内資料	評価資料

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.5.2-1	Intravenous Developmental Toxicity Study of Alemtuzumab in huCD52 Tg Mice		年 月 日 ~ 年 月 日	USA	社内資料	評価資料

4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.5.3-1	Intravenous Developmental and Perinatal/Postnatal Reproduction Toxicity Study of Alemtuzumab in huCD52 Tg Mice, Including a Postnatal Behavioral/Functional Evaluation and Immunophenotyping and Exposure in Pups		年 月 日 ~ 年 月 日	USA	社内資料	評価資料
4.2.3.5.3-2	Intravenous Developmental and Perinatal/Postnatal Immune Toxicity Study of Alemtuzumab in huCD52 Transgenic F1 Generation Mice after Maternal Exposure during Lactation		年 月 日 ~ 年 月 日	USA	社内資料	評価資料

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

該当なし

4.2.3.5.5 その他の生殖発生毒性試験

該当なし

4.2.3.6 局所刺激性試験

該当なし

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験

該当なし

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

該当なし

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

1.12 添付資料一覧
マブキャンバス点滴静注30mg

該当なし

4.2.3.7.4 依存性試験
該当なし

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験
該当なし

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験
該当なし

4.2.3.7.7 その他の試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.7.7-1	REPORT OF A CROSS-REACTIVITY STUDY OF CAMPATH 1H ON NORMAL HUMAN TISSUES	[REDACTED]	[REDACTED]年 [REDACTED]月 [REDACTED]日	[REDACTED] UK	社内資料	参考資料
4.2.3.7.7-2	INVESTIGATION OF THE CROSS REACTIVITY OF CAMPATH 1H ON A SELECTION OF NORMAL HUMAN TISSUES	[REDACTED]	[REDACTED]年 [REDACTED]月 [REDACTED]日 ~ [REDACTED]年 [REDACTED]月 [REDACTED]日	[REDACTED] K	社内資料	参考資料
4.2.3.7.7-3	Report of the investigation of the reactivity of Campath 1-H with human peripheral blood and bone marrow cells	[REDACTED]	[REDACTED]年 [REDACTED]月 [REDACTED]日	[REDACTED] K	社内資料	参考資料
4.2.3.7.7-4	CHARACTERISATION OF CAMPATH 1H REACTIVITY IN HUMAN. EPIDIDYMIS, SPERMATOZOA AND SEMINAL FLUID AS DETERMINED BY WESTERN BLOTTING	[REDACTED]	[REDACTED]年 [REDACTED]月 [REDACTED]日 ~ [REDACTED]年 [REDACTED]月 [REDACTED]日	[REDACTED] K	社内資料	参考資料
4.2.3.7.7-5	REPORT OF CHARACTERISATION OF CELL TYPES REACTIVE WITH CAM PATH 1-H AND DETERMINATION OF THEIR TISSUE DISTRIBUTION IN NORMAL HUMAN SKIN	[REDACTED]	[REDACTED]年 [REDACTED]月 [REDACTED]日	[REDACTED] UK	社内資料	参考資料
4.2.3.7.7-6	PRELIMINARY BINDING STUDY OF CAMPATH-1H CONJUGATES ON NORMAL HUMAN TISSUES	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] UK	社内資料	参考資料
4.2.3.7.7-7	Tissue Cross-Reactivity of CAMPATH-1H with Transgenic Mouse and Human Tissues Ex Vivo	[REDACTED]	[REDACTED]年 [REDACTED]月 [REDACTED]日 ~ [REDACTED]年 [REDACTED]月 [REDACTED]日	[REDACTED] USA	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧
マブキャンバス点滴静注30mg

4.2.3.7.7-8	Tissue Cross-Reactivity of CAMPATH-1H with Human and Cynomolgus Monkey Tissues Ex Vivo		年 月 日 ~ 年 月 日	SA	社内資料	評価資料
-------------	--	--	------------------------	----	------	------

4.3 参考文献

資料番号	第四部参考文献
4.3-1	Ginaldi L et al. Levels of expression of CD52 in normal and leukemic B and T cells: correlation with in vivo therapeutic responses to Campath-1H. <i>Leuk Res.</i> 1998;22(2):185-91.
4.3-2	Klabusay M et al. Different Levels of CD52 Antigen Expression Evaluated by Quantitative Fluorescence Cytometry are Detected on B-Lymphocytes, CD 34+ Cells and Tumor Cells of Patients. <i>Clinical Cytometry.</i> 2007;72B:363-70.
4.3-3	Hale G et al. The glycosylphosphatidylinositol-anchored lymphocyte antigen CDw52 is associated with the epididymal maturation of human spermatozoa. <i>J Reprod Immunol.</i> Mar 1993;23(2):189-205.
4.3-4	Kirchhoff C et al. Molecular characterization of epididymal proteins. <i>Rev Reprod.</i> May 1998;3(2):86-95.
4.3-5	Derr P et al. Synthesis and glycosylation of CD52, the major 'maturation-associated' antigen of rat spermatozoa, in the cauda epididymidis. <i>Reproduction.</i> Mar 2001;121(3):435-46.
4.3-6	Hasegawa A et al. CD52 is synthesized in cumulus cells and secreted into the cumulus matrix during ovulation. <i>Am J Reprod Immunol.</i> Sep 2008;60(3):187-91.
4.3-7	Bindon CI et al. Importance of antigen specificity for complement-mediated lysis by monoclonal antibodies. <i>Eur J Immunol.</i> 1988;18(10):1507-14.
4.3-8	Hale G et al. The CAMPATH-1 antigen (CDw52). <i>Tissue Antigens.</i> Mar 1990;35(3):118-27.
4.3-9	Rodig SJ et al. Heterogeneous CD52 expression among hematologic neoplasms: implications for the use of alemtuzumab (CAMPATH-1H). <i>Clin Cancer Res.</i> 2006;12(23):7174-9.
4.3-10	de Giorgi et al. The inheritance of a Macaca fascicularis red cell antigen detected by CAMPATH-1 antibody. <i>Immunol Lett.</i> Jun 1987;15(2):101-3.
4.3-11	Hale G, Rao P. Comparison of the affinity of CAMPATH-1H for cynomolgus and human CD52 antigen. Unpublished report. 1999.
4.3-12	Cox AL et al. Lymphocyte homeostasis following therapeutic lymphocyte depletion in multiple sclerosis. <i>Eur J Immunol.</i> Nov 2005;35(11):3332-42.
4.3-13	Siders WM et al. Involvement of neutrophils and natural killer cells in the anti-tumor activity of alemtuzumab in xenograft tumor models. <i>Leuk Lymphoma.</i> 2010;51(7):1293-304.
4.3-14	Lapalombella R et al. A novel Raji-Burkitt's lymphoma model for preclinical and mechanistic evaluation of CD52-targeted immunotherapeutic agents. <i>Clin Cancer Res.</i> 2008;14(2):569-78.
4.3-15	Nguyen TH et al. Alemtuzumab induction of intracellular signaling and apoptosis in malignant B lymphocytes. <i>Leuk Lymphoma.</i> 2012;53(4):699-709.
4.3-16	Hale G et al. Blood concentrations of alemtuzumab and antiglobulin responses in patients with chronic lymphocytic leukemia following intravenous or subcutaneous routes of administration. <i>Blood.</i> 2004;104(4):948-55.
4.3-17	Hutchins JT et al. Improved biodistribution, tumor targeting, and reduced immunogenicity in mice with a gamma 4 variant of Campath-1H. <i>Proc Natl Acad Sci USA.</i> 1995;92(26):11980-4
4.3-18	Kumamoto K et al. CD52 expression is induced in the mouse uterus at the time of embryo implantation. <i>J Reprod Immunol.</i> 2009;82(1):32-9.

1.12 添付資料一覧
マブキャンバス点滴静注30mg

4.3-19	Yamaguchi R et al. CD52, known as a major maturation-associated sperm membrane antigen secreted from the epididymis, is not required for fertilization in the mouse. <i>Genes Cells</i> . 2008;13(8):851-61.
4.3-20	Topfer-Petersen E. Carbohydrate-based interactions on the route of a spermatozoon to fertilization. <i>Hum Reprod Update</i> . 1999;5(4):314-29.
4.3-21	Silver RM et al. Lipopolysaccharide-induced fetal death: the role of tumor-necrosis factor alpha. <i>Biology of Reproduction</i> . 1994;50:1108-12.
4.3-22	Lea RG et al. Tumor necrosis factor-alpha mRNA-positive cells in spontaneous resorption in rodents. <i>Am J Reprod Immunol</i> . 1998;39(1):50-7.
4.3-23	Peltier MR. Immunology of term and preterm labor. <i>Reprod Biol Endocrinol</i> . 2003;1:122.
4.3-24	Hu Y et al. Investigation of the mechanism of action of alemtuzumab in a human CD52 transgenic mouse model. <i>Immunology</i> . 2009;128(2):260-70.
4.3-25	Moreau T et al. CAMPATH-1H in multiple sclerosis. <i>Mult Scler</i> . 1996;1(6):357-65.
4.3-26	Freedman MS et al. Insights into the Mechanisms of the Therapeutic Efficacy of Alemtuzumab in Multiple Sclerosis. <i>J Clin Cell Immunol</i> .
4.3-27	Coles AJ et al. Monoclonal antibody treatment exposes three mechanisms underlying the clinical course of multiple sclerosis. <i>Ann Neurol</i> . 1999;46(3):296-304.
4.3-28	Cobbold et al. A simple method for measuring patient anti-globulin responses against isotypic or idiotypic determinants. <i>J Immunol Methods</i> . 1990;127(1):19-24.
4.3-29	Kirchhoff C. CD52 is the 'major maturation-associated' sperm membrane antigen. <i>Mol hum reprod</i> . 1996;2(1):9-17.
4.3-30	Hale C et al. Recognition of CD52 allelic gene products by CAMPATH-1H antibodies. <i>Immunology</i> . 1996;88(2):183-90.
4.3-31	Gilleece MH et al. Effect of Campath-1H Antibody on Human Hematopoietic Progenitors In Vitro. <i>Blood</i> . 1993;82(3):807-12.
4.3-32	Xia MQ et al. Characterization of the CAMPATH-1 (CDw52) antigen: biochemical analysis and cDNA cloning reveal an unusually small peptide backbone. <i>Eur J Immunol</i> . 1991;21(7):1677-84.
4.3-33	Xia MQ et al. Structure of the CAMPATH-1 antigen, a glycosylphosphatidylinositol-anchored glycoprotein which is an exceptionally good target for complement lysis. <i>Biochem J</i> 1993;293:633-40.
4.3-34	Hale G. Synthetic peptide mimotope of the CAMPATH-1 (CD52) antigen, a small glycosylphosphatidylinositol-anchored glycoprotein. <i>Immunotechnology</i> . 1995;1(3-4):175-87.
4.3-35	Golay J et al. Effect of alemtuzumab on neoplastic B cells. <i>Haematologica</i> . 2004;89(12):1476-83.
4.3-36	Zent CS et al. Alemtuzumab (CAMPATH 1H) does not kill chronic lymphocytic leukemia cells in serum free medium. <i>Leuk Res</i> . 2004;28(5):495-507.
4.3-37	Nüchel H et al. Alemtuzumab induces enhanced apoptosis in vitro in B-cells from patients with chronic lymphocytic leukemia by antibody-dependent cellular cytotoxicity. <i>Eur J Pharmacol</i> . 2005;514(2-3):217-24.
4.3-38	Stanglmaier M et al. Rituximab and alemtuzumab induce a nonclassic, caspase-independent apoptotic pathway in B-lymphoid cell lines and in chronic lymphocytic leukemia cells. <i>Ann Hematol</i> . 2004;83(10):634-45.
4.3-39	Hale G. CD52 (CAMPATH-1). <i>J Biol Regul Homeost Agents</i> . 2001;15:386-91.

1.12 添付資料一覧
マブキャンバス点滴静注30mg

4.3-40	Seidel UJ et al. Natural killer cell mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity in tumor immunotherapy with therapeutic antibodies. <i>Front Immunol.</i> 2013;4(76):1-8.
4.3-41	Perry AC et al. Identification of an abundant monkey epididymal transcript encoding a homologue of human CAMPATH-1 antigen precursor. <i>Biochim Biophys Acta.</i> 1992;1171(1):122-4.
4.3-42	American Cancer Society [Internet]. Atlanta: The Society; c2014. Leukemia--Chronic Lymphocytic [updated 2014 Apr 18; cited 2013 Jul 31]. Available from: http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003111-pdf.pdf .

第5部の添付資料

5.2 臨床試験一覧表

5.3 試験報告書及び関連情報

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書 該当なし

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書 該当なし

5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書 該当なし

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
5.3.1.4-1	VALIDATION REPORT: Campath PK Quantitation Immunoassay	[REDACTED]	~[REDACTED]年 [REDACTED]月	Genzyme, US	社内資料	評価資料
5.3.1.4-2	Measurement of serum levels of CAMPATH-1H Validation of Assay	[REDACTED]	~[REDACTED]年 [REDACTED]月	[REDACTED] UK	社内資料	評価資料
5.3.1.4-3	Analysis of Campath 1H by EIA in human serum samples from phase I/II studies in Non-Hodgkins Lymphoma and Rheumatoid Arthritis	[REDACTED]	[REDACTED]年 [REDACTED]月~[REDACTED]年 [REDACTED]月	[REDACTED] UK	社内資料	参考資料
5.3.1.4-4	Validation Results: An Electrochemiluminescent Assay for the Detection of Ant bodies to CAMPATH	[REDACTED]	~[REDACTED]年 [REDACTED]月	Genzyme, US	社内資料	評価資料
5.3.1.4-5	Measurement of anti-immunoglobulin responses to CAMPATH-1H	[REDACTED]	~[REDACTED]年 [REDACTED]月	[REDACTED] UK	社内資料	評価資料
5.3.1.4-6	Validation of a Method for Characterisation of Neutralising Activity of Anti-Campath Ant bodies in Human Serum Using a Cell-Based, Flow Cytometry Assay	[REDACTED]	[REDACTED]年 [REDACTED]月~[REDACTED]年 [REDACTED]月	[REDACTED] UK	社内資料	評価資料
5.3.1.4-7	Development and Validation of a Kinetic Enzyme Immunoassay for the Quantitation of Ant bodies to CAMPATH-1H Monoclonal Ant body in Human Serum	[REDACTED]	~[REDACTED]年 [REDACTED]月	[REDACTED], USA	社内資料	参考資料

1.12 添付資料一覧
 マブキャンバス点滴静注30mg

5.3.1.4-8	Detection of Anti-Campath Ant bodies in Serum Samples From a Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Front-line Therapy with Alemtuzumab (Campath®, MabCampath™) vs Chlorambucil in Patients with Progressive B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia		年 月~ 年 月	UK	社内資料	評価資料
5.3.1.4-9	Bioanalytical Results of an Evaluation of the Immunogenicity of CAMPATH-1H Humanized Monoclonal Antibody Administered Intravenously to Patients with Non-Hodgkin's Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia (Study 125/P73/K32-001)		年 月~ 年 月	SA	社内資料	参考資料
5.3.1.4-10	Bioanalytical Results of an Evaluation of the Immunogenicity of CAMPATH-1H Humanized Monoclonal Antibody Administered Intravenously Once per Week to Patients with Non-Hodgkin's Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia (Study 125/P73/K32-002)		年 月~ 年 月	SA	社内資料	参考資料
5.3.1.4-11	Bioanalytical Results of an Evaluation of the Immunogenicity of CAMPATH-1H Humanized Monoclonal Antibody Administered by Daily Intravenous Doses to Patients with Non-Hodgkin's Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia (Study 125/P73-003)		年 月~ 年 月	SA	社内資料	参考資料

1.12 添付資料一覧
マブキャンバス点滴静注30mg

5.3.1.4-12	Bioanalytical Results of the Evaluation of the Immunogenicity of CAMPATH-1H Humanized Monoclonal Antibody in Non-Hodgkin's Lymphoma, Chronic Lymphocytic Leukemia and Acute Lymphoblastic Leukemia Patients (Studies P125-004, P125-005, P125-006, P125-007, P125-009, P125-010, and P125-011)		~ ■■■■ 年 ■月	BURROUGHS WELLCOME CO., USA	社内資料	参考資料
------------	--	--	--	-----------------------------	------	------

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

該当なし

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

該当なし

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

該当なし

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

該当なし

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
5.3.3.2-1	Protocol CAM213 Pharmacokinetic Report	John M. Trang	~2001年9月	PK/PD International, Inc., US	社内資料	評価資料
5.3.3.2-2	Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Report 125-005-C92	Lee Brettman	1993年2月~1999年11月	L&I Partners, LP, US	社内資料	参考資料

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

該当なし

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

該当なし

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

該当なし

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

該当なし

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
5.3.4.2-1	Analysis of CD52 Expression in Study CAM307	Alan Lackey	~2007年1月	Esoterix Clinical Trials Services, US	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧
マブキャンバス点滴静注30mg

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
5.3.5.1	A Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Front-line Therapy with alemtuzumab (Campath, MabCampath) vs Chlorambucil in Patients with Progressive B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia	Cynthia Sirard	2001年12月5日～2005年5月4日	44 study sites in US (9) and Europe (35)	Proc Amer Soc Hema. Proc Amer Soc Clin Oncol. Proc European Hema Assoc.	評価資料

5.3.5.2 非対照試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
5.3.5.2-1	A Phase I Study of Alemtuzumab in Japanese Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia	Yasuhiro Tabata	2010年2月22日～2011年8月19日	5 study sites in Japan	社内資料	評価資料
5.3.5.2-2	A Phase II Study of CAMPATH-1H (CAMPATH) in Patients with B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia Who Have Received an Alkylating Agent and Failed Fludarabine Therapy	Lee Brettman	1998年3月31日～1998年7月31日	22 study sites in the US and Europe	Hematologica	評価資料
5.3.5.2-3	A Phase II Study, including pharmacokinetics, of CAMPATH-1H in patients with B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia who have received treatment with a purine analogue	Thomas Williams	1999年7月9日～2000年10月16日	5 study sites in the UK	社内資料	評価資料
5.3.5.2-4	A Multi-Centre Phase I/II Study of CAMPATH-1H Given Three Times A Week to Patients with Non-Hodgkin's Lymphoma (Including Chronic Lymphocytic Leukaemia)	Lee Brettman	1992年1月6日～1993年5月6日	13 study sites in the US and Europe	Blood	参考資料
5.3.5.2-5	A Multi-Center Phase I/II Study of CAMPATH-1H Given Once Weekly to Patients with Non-Hodgkin's Lymphoma (Including Chronic Lymphocytic Leukemia)	Lee Brettman	1992年1月3日～1993年6月1日	14 study sites in the US and Europe	Blood	参考資料

1.12 添付資料一覧
マブキャンバス点滴静注30mg

5.3.5.2-6	A Multi-Center Phase I/II Study of CAMPATH-1H Given Five Times a Week to Patients with Non-Hodgkin's Lymphoma (Including Chronic Lymphocytic Leukemia)	Lee Brettman	1992年1月10日～1993年3月24日	6 study sites in the US	Blood	参考資料
5.3.5.2-7	A Multi-Centre Phase II Study of CAMPATH-1H Given Three Times a Week to Patients with Non-Hodgkin's Lymphoma (Including Chronic Lymphocytic Leukemia)	Lee Brettman	1993年2月12日～1995年5月8日	24 study sites in Europe.	J Clin Onc. Brit J Haem.	参考資料
5.3.5.2-8	A Multi-Centre Phase II Study of CAMPATH 1H in Patients with Chronic Lymphocytic Leukaemia Who Have Failed Treatment with Fludarabine	Lee Brettman	1993年2月8日～1993年2月8日	6 study sites in the US	社内資料	参考資料

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書
該当なし

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書
該当なし

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
5.3.6-1	14th Periodic Safety Update Report for Campath/MabCampath (alemtuzumab) [Period Covering: 08-MAY-2011 to 07-MAY-2012]	Omer de Mol, M.D.	2011年5月8日～2012年5月7日	米国、EUを含む世界51カ国	社内資料	参考資料

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

資料番号	症例一覧表
5.3.7.1	試験症例一覧表
5.3.7.2	副作用一覧表
5.3.7.3	重篤な有害事象一覧表
5.3.7.4	臨床検査値異常変動症例一覧表
5.3.7.5	臨床検査値変動図(該当なし)

5.4 参考文献

資料番号	第五部参考文献
5.4-1	厚生労働省 未承認薬使用問題検討会議：資料2-1；ワーキンググループ検討結果報告書，平成19年1月22日
5.4-2	Hale G, Xia MQ, Tighe HP, Dyer MJ, Waldmann H., The CAMPATH-1 antigen (CDw52). Tissue Antigens 1990;35(3):118-27.
5.4-3	Klabusay M, Sukova V, Coupek P, Brychtova Y, Mayer J, Different Levels of CD52 Antigen Expression Evaluated by Quantitative Fluorescence Cytometry are Detected on B-Lymphocytes, CD 34+ Cells and Tumor Cells of Patients with Chronic B-cell Lymphoproliferative Diseases. Clinical Cytometry. 2007;72B:363–370.
5.4-4	Hale C, Bartholomew M, Taylor V, Stables J, Topley P, Tite J. Recognition of CD52 allelic gene products by CAMPATH-1H antibodies. Immunology 1996;88(2):183-90.
5.4-5	Bindon CI, Hale G, Waldmann H. Importance of antigen specificity for complement-mediated lysis by monoclonal antibodies. Eur J Immunol 1988;18(10):1507-14.
5.4-6	押味和夫，慢性リンパ性白血病，カラーテキスト血液病学. 2007: p347-349.
5.4-7	小林透,北堅吉,大野敏之,白川茂,臨床血液 1990;31:554-563
5.4-8	厚生労働省統計表データベースシステム，平成20年度患者調査，閲覧第4表，推計患者数，性×傷病小分類別（白血病のみ）
5.4-9	Lymphoma Study Group of Japanese Pathologists, The World Health Organization classification of malignant lymphomas in Japan: Incidence of recently recognized entities, Pathol Int 2000;50:696-702.
5.4-10	Rozman C., Montserrat E., Chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 1995; 333: 1052-1057.
5.4-11	Zenz T, Eichhorst B, Busch R, Denzel T, Häbe S, Winkler D, et al. TP53 Mutation and Survival in Chronic Lymphocytic Leukemia, J Clin Oncol 2010; 28(29): p4473-4479.
5.4-12	Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Kröber A, Bullinger L, et al. Genomic Aberrations and Survival in Chronic Lymphocytic Leukemia, N Engl J Med 2000; 343(19): p1910-1916.
5.4-13	Damle RN, Wasil T, Fais F, Ghiotto F, Valetto A, Allen SL, et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia, Blood 1999; p1840-1847.
5.4-14	Crespo M, Bosch F, Villamor N, Bellosillo B, Colomer D, Rozman M, et al. ZAP-70 expression as a surrogate for immunoglobulin-variable-region mutations in chronic lymphocytic leukemia., N Engl J Med 2003; 348(18): p1764-1775.
5.4-15	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Hodgkin's Lymphomas, Version 2, 2012.
5.4-16	Cheng MM, Goulart B, Veenstra DL, Blough DK, Devine EB. A network meta-analysis of therapies for previously untreated chronic lymphocytic leukemia. Cancer Treat Rev. 2012 Mar 9.
5.4-17	Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, Kolitz J, Elias L, Shepherd L, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2000;343(24):1750-1757.[資料番号5.4-17]
5.4-18	Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, et al., Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2010; 376 (9747): 1164-74.
5.4-19	Johnson S, Smith AG, Loffler H, Osby E, Juliusson G, Emmerich B, et al. Multicentre prospective randomised trial of fludarabine versus cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (CAP) for treatment of advanced-stage chronic lymphocytic leukaemia. The French Cooperative Group on CLL. Lancet. 1996;347(9013):1432-1438.

1.12 添付資料一覧
マブキャンバス点滴静注30mg

5.4-20	Leporrier M, Chevret S, Cazin B, Boudjerra N, Feugier P, Desablens B, et al., Randomized comparison of fludarabine, CAP, and ChOP in 938 previously untreated stage B and C chronic lymphocytic leukemia patients. <i>Blood</i> . 2001; 98:2319-25.
5.4-21	Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S, Stauch M, Bergmann MA, Ritgen M, et al., First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. <i>Blood</i> . 2009;114: 3382-91.
5.4-22	押味和夫編集 白血病・リンパ腫・骨髄腫、今日の診断と治療 第4版 2011:445-454.
5.4-23	Stilgenbauer S, Zenz T, Winkler D, Bühler A, Schlenk RF, Groner S, et al., Subcutaneous alemtuzumab in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia: clinical results and prognostic marker analyses from the CLL2H study of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. <i>J Clin Oncol</i> . 2009;27:3994-4001.
5.4-24	Zenz T, Mertens D, Döhner H, Stilgenbauer S., Importance of genetics in chronic lymphocytic leukemia. <i>Blood Review</i> . 2011;25: p131-137.
5.4-25	Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, Stilgenbauer S, Williams CD, Hellmann A, et al., Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. <i>J Clin Oncol</i> . 2010;28:1749-55.
5.4-26	Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, Liberati A, Loscertales J, Herbrecht R, et al., Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. <i>J Clin Oncol</i> . 2009; 27: 4378-84.
5.4-27	Pocock SJ, Simon R. Sequential treatment assignment with balancing for prognostic factors in the controlled clinical trial. <i>Biometrics</i> . 1975 Mar;31(1):103-15.
5.4-28	O'Brien SM, Keating MJ, Mocarski ES. Updated guidelines on the management of cytomegalovirus reactivation in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with alemtuzumab. <i>Clin Lymphoma Myeloma</i> 2006;7(2):125-30.
5.4-29	O'Brien S., del Giglio A., Keating MJ., Advances in the Biology and Treatment of B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia. <i>Blood</i> ;1995: 85: 307-318.
5.4-30	Keating MJ, O'Brien S, Kantarjian H, Plunkett W, Estey E, Koller C, et al. Long-Term Follow-up of Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia Treated With Fludarabine as a Single Agent. <i>Blood</i> ;1993: 81: 2878-2884.
5.4-31	Robak T, Bloński JZ, Kasznicki M, Konopka L, Ceglarek B, Dmoszyńska A, et al, Cladr bine with or without prednisone in the treatment of previously treated and untreated B-cell chronic lymphocytic leukaemia - updated results of the multicentre study of 378 patients. <i>Br J Haem</i> ; 2000: 108: 357-368.
5.4-32	O'Brien S, Kantarjian H, Estey E, Koller C, Robertson B, Beran M, et al. Lack of effect of 2-chlorodeoxyadenosine therapy in patients with chronic lymphocytic leukemia refractory to fludarabine therapy. <i>NEJM</i> ; 2000: 330: 5: 319-322.
5.4-33	Glaspy J, Bukowski R, Steinberg D, Taylor C, Tchekmedyan S, Vadhan-Raj S, Impact of Therapy With Epoetin Alfa on Clinical Outcomes in Patients With Nonmyeloid Malignancies During Cancer Chemotherapy in Community Oncology Practice. <i>J Clin Oncol</i> ; 1997: 15: 1218-1234.
5.4-34	Demetri GD, Kris M, Wade J, Degos L, Cella D, Quality-of-Life Benefit in Chemotherapy Patients Treated With Epoetin Alfa Is Independent of Disease Response or Tumor Type: Results From a Prospective Community Oncology Study. <i>J Clin Oncol</i> ; 1998: 16: 3412-3425.
5.4-35	Hainsworth JD, Litchy S, Barton JH, Houston GA, Hermann RC, Bradof JE, et al. Single-agent rituximab as first-line and maintenance treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: a phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. <i>J Clin Oncol</i> . 2003; 21(9):1746-1751.

1.12 添付資料一覧
マブキャンバス点滴静注30mg

5.4-36	Flinn IW, Neuberg DS, Grever MR, Dewald GW, Bennett JM, Palletta EM, et al. Phase III trial of fludarabine plus cyclophosphamide compared with fludarabine for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: US Intergroup Trial E2997. <i>J Clin Oncol.</i> 2007;25(7):793-798.
5.4-37	Robak T, Blonski JZ, Gora-Tybor J, Jamrozak K, Dwilewicz-Trojaczek J, Tomaszewska A, et al., Cladr bine alone and in combination with cyclophosphamide or cyclophosphamide plus mitoxantrone in the treatment of progressive chronic lymphocytic leukemia: report of a prospective, multicenter, randomized trial of the Polish Adult Leukemia Group (PALG CLL2). <i>Blood.</i> 2006;108:473-479.
5.4-38	Byrd JC, Peterson BL, Morrison VA, Park K, Jacobson R, Hoke E, et al. Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent versus sequential treatment with rituximab in symptomatic, untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 9712 (CALGB 9712). <i>Blood.</i> 2003;101(1):6-14.
5.4-39	Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, Lerner S, Plunkett W, Giles F, et al. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. <i>J Clin Oncol.</i> 2005;23(18):4079-4088.
5.4-40	Eichhorst BF, Busch R, Hopfinger G, et al. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. <i>Blood.</i> 2006;107(3):885-891.
5.4-41	Pettitt AR, Jackson R, Carruthers S, Dodd J, Dodd S, Oates M, et al. Alemtuzumab in combination with methylprednisolone is a highly effective induction regimen for patients with chronic lymphocytic leukemia and deletion of TP53: Final results of the National Cancer Research Institute CLL206 Trial. <i>J Clin Oncol.</i> 2012;30(14): 1647-1655.
5.4-42	Hale G, Bright S, Chumbley G, Hoang T, Metcalf D, Munro AJ, et al. Removal of T cells from bone marrow for transplantation: a monoclonal antilymphocyte antibody that fixes human complement. <i>Blood</i> 1983;62(4):873-882.
5.4-43	Dyer MJS, Hale G, Marcus R, Waldmann H. Remission induction in patients with lymphoid malignancies using unconjugated CAMPATH-1 monoclonal antibodies. <i>Leukemia and Lymphoma</i> 1990;2:179-193.
5.4-44	MQ, Hale G, Lively MR, Ferguson MA, Campbell D, Packman L, et al. Structure of the CAMPATH-1 antigen, a glycosylphosphatidylinositol-anchored glycoprotein which is an exceptionally good target for complement lysis. <i>Biochem J.</i> 1993;293(Pt 3):633-640.
5.4-45	Brett SJ, Baxter G, Cooper H, et al. Emergence of CD52-, glycosylphosphatidylinositol-anchor-deficient lymphocytes in rheumatoid arthritis patients following Campath-1H treatment. <i>Int. Immunol.</i> 1996;8(3):325-334.
5.4-46	Taylor VC, Sims M, Brett S, Field MC., Antibody selection against CD52 produces a paroxysmal nocturnal haemoglobinuria phenotype in human lymphocytes by a novel mechanism. <i>Biochem J.</i> 1997; 322:919-925.
5.4-47	Osterborg, A, Werner A. et al., Clonal CD8+ and CD52-T cells are induced in responding B cell lymphoma patients treated with Campath-1H (anti-CD52), <i>Eur J. Haematol UK</i> 1997;58:5-13.
5.4-48	Hertenstein B, Wagner B, Bunjes D, Duncker C, Raghavachar A, Arnold R, et al., Emergence of CD52-, phosphatidylinositolglycan-anchor-deficient T lymphocytes after in vivo application of Campath-1H for refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. <i>Blood</i> 1995;86(4):1487-1492.
5.4-49	Rawstron AC, Rollinson SJ, Richards S, Short MA, English A, Morgan GJ, et al., The PNH phenotype cells that emerge in most patients after CAMPATH-1H therapy are present prior to treatment. <i>Br. J. Haematol,</i> 1999;107:148-153.
5.4-50	Mould DR, Baumann A, Kuhlmann J, Keating MJ, Weitman S, et al. Population pharmacokinetics-pharmacodynamics of alemtuzumab (Campath®) in patients with chronic lymphocytic leukaemia and its link to treatment response, <i>Br. J. Clin. Pharmacol,</i> 2007; 64(3): 278-291.
5.4-51	Ng CM, Joshi A, Dedrick RL, Garovoy MR, Bauer RJ. Pharmacokinetic-pharmacodynamic-efficacy analysis of efalizumab in patients with moderate to severe psoriasis. <i>Pharm Res</i> 2005; 22(7): 1088-1100.

添付すべき資料がない項目リスト

第3部 品質に関する文書

CTD番号	項目名
3.2.R	各極の要求資料

第4部 非臨床試験報告書

CTD番号	項目名
4.2.1.3	安全性薬理試験
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験
4.2.2.3	分布
4.2.2.4	代謝
4.2.2.5	排泄
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用(非臨床)
4.2.2.7	その他の薬物動態試験
4.2.3.3	遺伝毒性試験
4.2.3.4	がん原性試験
4.2.3.5.4	新生児を用いた試験
4.2.3.5.5	その他の生殖発生毒性試験
4.2.3.6	局所刺激性試験
4.2.3.7.1	抗原性試験
4.2.3.7.2	免疫毒性試験
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験
4.2.3.7.4	依存性試験
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験

第5部 臨床試験報告書

CTD番号	項目名
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書
5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書
5.3.1.3	In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書
5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書
5.3.2.2	肝代謝及び薬物相互作用試験報告書
5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書
5.3.3.1	健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書

1.12 添付資料一覧
マブキャンバス点滴静注30mg

5.3.3.5	ポピュレーションPK試験報告書
5.3.4.1	健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書
5.3.5.4	その他の臨床試験報告書