

審議結果報告書

令和 2 年 12 月 9 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] マブキャンパス点滴静注30 mg
[一 般 名] アレムツズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] サノフィ株式会社
[申請年月日] 令和 2 年 3 月30日

[審 議 結 果]

令和 2 年 12 月 4 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 10 年とされた。

[承 認 条 件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

令和 2 年 11 月 16 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] マブキャンパス点滴静注 30 mg
[一 般 名] アレムツズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] サノフィ株式会社
[申 請 年 月 日] 令和 2 年 3 月 30 日
[剤 形 ・ 含 量] 1 バイアル（1.0 mL）中にアレムツズマブ（遺伝子組換え）30 mg を含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（R2 薬）第 463 号、令和 2 年 3 月 17 日付け薬生薬
審発 0317 第 1 号）
[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の同種造血幹細胞移植の前治療に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、感染症、血液毒性、出血、心臓障害、infusion reaction、自己免疫性溶血性貧血及び自己免疫性血小板減少症、進行性多巣性白質脳症及び B 型肝炎ウイルスの再活性化について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

再発又は難治性の慢性リンパ性白血病
同種造血幹細胞移植の前治療

（下線部追加）

[用法及び用量]

再発又は難治性の慢性リンパ性白血病

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

同種造血幹細胞移植の前治療

通常、成人にはアレムツズマブ（遺伝子組換え）として 1 日 1 回 0.16 mg/kg を 6 日間点滴静注する。
(下線部追加)

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

令和 2 年 10 月 1 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

〔販 売 名〕	マブキャンパス点滴静注 30 mg
〔一 般 名〕	アレムツズマブ（遺伝子組換え）
〔申 請 者〕	サノフィ株式会社
〔申請年月日〕	令和 2 年 3 月 30 日
〔剤形・含量〕	1 バイアル（1.0 mL）中にアレムツズマブ（遺伝子組換え）30 mg を含有する注射剤
〔申請時の効能・効果〕	再発又は難治性の慢性リンパ性白血病 <u>同種造血幹細胞移植の前治療</u>

（下線部追加）

〔申請時の用法・用量〕	<u>慢性リンパ性白血病</u> 通常、成人にはアレムツズマブ（遺伝子組換え）として 1 日 1 回 3 mg の連日点滴静注から開始し、1 日 1 回 10 mg を連日点滴静注した後、1 日 1 回 30 mg を週 3 回隔日に点滴静注する。ただし、投与開始から 12 週間までの投与とする。なお、患者の状態により適宜減量する。 <u>造血幹細胞移植前治療</u> 通常、アレムツズマブ（遺伝子組換え）として 1 日 1 回 0.16 mg/kg を緩徐に点滴静注する。投与期間は 6 日間とする。
-------------	---

（下線部追加）

〔目 次〕

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	4
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	20
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	20

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

造血器悪性腫瘍、再生不良性貧血等に対する標準的治療の一つである同種 HSCT の施行に際しては、移植片拒絶等の合併症を抑制することを目的として、免疫抑制作用等を有する前治療が実施されている (Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation, 5th edition (Wiley, 2016, USA) 等)。

本薬は、英国ケンブリッジ大学及び Medical Research Council, Laboratory of Molecular Biology により創製された、ヒト CD52 に対する免疫グロブリン G1 サブクラスのヒト化モノクローナル抗体である。本薬は、CLL 細胞及びヒト免疫細胞 (B 細胞、T 細胞、NK 細胞等) の細胞膜に発現する CD52 と結合し、ADCC 活性及び CDC 活性を誘導することにより、これらの細胞に対して増殖抑制作用を示すと考えられている。

本邦において、本薬は、2014 年 9 月に「再発又は難治性の慢性リンパ性白血病」を効能・効果として、承認されている。

1.2 開発の経緯等

同種 HSCT の前治療に対する本薬の臨床開発として、本邦において、国家公務員共済組合連合会 虎の門病院等により、厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業、再生医療等研究事業及び医療技術実用化総合研究事業) による医師主導治験として、再生不良性貧血患者を対象とした第 I / II 相試験 (03 試験) が 2005 年 1 月から実施された。その後、同実施者により、厚生労働科学研究費補助金 (ヒトゲノム・再生医療等研究事業及び再生医療等研究事業) による医師主導治験として、造血器悪性腫瘍患者を対象とした第 I / II 相試験 (02 試験) が 2005 年 4 月から実施された。

なお、2020 年 9 月時点において、同種 HSCT の前治療に関する効能・効果にて、本薬が承認されている国又は地域はない。

今般、02 試験及び 03 試験を主要な試験成績として、同種 HSCT の前治療に係る効能・効果及び用法・用量を追加する本薬の一変申請が行われた。

なお、本薬は、2020 年 3 月に「同種造血幹細胞移植の前治療」を予定される効能・効果として、希少疾病用医薬品に指定されている (指定番号: (R2 薬) 第 463 号)。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

6.1.1 本薬の測定法

ヒト血清中の本薬の定量は、固相化した CD52 及び蛍光標識した本薬を用いた競合的な蛍光測定法により行われた（定量下限値：20 ng/mL）。

6.2 臨床薬理試験

がん患者における本薬の PK は、本薬と Flu 及び CY との併用投与時等¹⁾について検討された。

6.2.1 国内第 I / II 相試験（CTD 5.3.5.2-2 : 03 試験<2005 年 1 月～2010 年 4 月>）

HLA 適合若しくは HLA 一座不適合の血縁者ドナー、又は臍帯血を除いた HLA 適合若しくは HLA DRB1 一座不適合の非血縁者ドナーから同種 HSCT を施行予定の、再生不良性貧血の重症度基準（厚生省特定疾患 血液系疾患調査研究班 特発性造血障害分科会 平成 10 年度研究業績報告書）でやや重症以上で輸血依存とされた、20 歳以上の後天性再生不良性貧血患者 15 例（PK 解析対象は 15 例）を対象に、本薬の有効性、安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、Flu/CY/TBI との併用²⁾で、本薬 1 回 0.16 又は 0.20 mg/kg を HSCT 施行 10～5 日前（6 日間）に QD で 4 時間かけて静脈内投与することとされ、血清中本薬濃度が検討された。

本薬最終投与後の本薬の PK パラメータは表 1 のとおりであった。

抗アレムツズマブ抗体の測定が実施された 15 例において、本薬投与後に抗アレムツズマブ抗体は検出されなかった。

表 1 本薬の PK パラメータ

投与量 (mg/kg)	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{inf} (µg·day/mL)	t _{1/2} (day)	CL (mL/day)	V _z (mL)
0.16	12	10.9±1.47	114±25.6	10.2±1.64	465±117	6,640±1,330
0.20	3	13.2±0.950	169±47.8	10.8±2.73	407±192	6,190±3,060

平均値±標準偏差

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 2 に示す国内第 I / II 相試験 2 試験が提出された。

¹⁾ 同種 HSCT を施行予定の 20 歳以上の造血器悪性腫瘍患者を対象にした国内第 I / II 相試験（02 試験）では、本薬の PK は、本薬と①CY 又は②Flu 及び Bu との併用投与時について検討された。

²⁾ TBI 1 回 2 Gy を QD で HSCT 施行 1 日前に照射、Flu 1 回 30 mg/m² 及び CY 1 回 25 mg/kg を QD で HSCT 施行前 6～3 日前（4 日間）にそれぞれ 30 分間及び 3 時間かけて静脈内投与することとされた。なお、HLA 適合の血縁者ドナーからの HSCT の場合には TBI は実施しないこととされた。

表2 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	02 試験	I / II	同種 HSCT を施行予定の造血器悪性腫瘍患者	①11 ② 3	CY/TBI* ¹ 又は Flu/Bu/TBI* ² との併用で、本薬①0.16 又は②0.2 mg/kg/日を QD で 6 日間連日静脈内投与	有効性 安全性 PK
		03 試験	I / II	同種 HSCT を施行予定の後天性再生不良性貧血患者	①12 ② 3	Flu/CY/TBI* ³ との併用で、本薬①0.16 又は②0.2 mg/kg/日を QD で 6 日間連日静脈内投与	有効性 安全性 PK

*1 : CY 60 mg/kg/日の 2 日間静脈内投与及び TBI 4 Gy/日の 3 日間照射との併用、*2 : Flu 30 mg/m²/日の 6 日間静脈内投与、Bu 4 mg/kg/日の 2 日間経口投与及び TBI 4 Gy/日の 1 日間照射との併用、*3 : Flu 30 mg/m²/日及び CY 25 mg/kg/日の 4 日間静脈内投与と TBI 2 Gy/日の 1 日間照射との併用（なお、HLA 適合の血縁者ドナーからの HSCT の場合には TBI は実施しないこととされた）

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK に関する試験成績は「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国内臨床試験

7.1.1.1 国内第 I / II 相試験（CTD 5.3.5.2-1 : 02 試験<2005 年 4 月～2011 年 6 月>）

HLA 適合若しくは一抗原不適合の血縁者ドナー、又は HLA 適合の非血縁者ドナーのいない、同種 HSCT³⁾ を施行予定の 20 歳以上の造血器悪性腫瘍患者⁴⁾（目標症例数：21～48⁵⁾ 例）を対象に、同種 HSCT の前治療としての本薬の有効性、安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 9 施設で実施された。

用法・用量は、CY/TBI 又は Flu/Bu/TBI との併用⁶⁾ で、本薬 1 回 0.16 又は 0.20 mg/kg を QD で HSCT 施行 8～3 日前（6 日間）に 4 時間かけて静脈内投与することとされた⁷⁾。

本試験に登録され、治験薬が投与された 14 例（0.16 mg/kg 群 11 例、0.20 mg/kg 群 3 例）が有効性の解析対象とされた。また、同一の集団が安全性の解析対象とされた。

³⁾ HLA 型のうち、日本人において血清学的検査で適合しても遺伝子型検査で不適合が高頻度に認められる HLA 型（A2、A26、DR4 等）については遺伝子型検査で、それ以外の HLA 型については血清学的検査で HLA 型を同定し、GVH 方向に HLA の A、B 又は DR 座が二座以上不適合の血縁者ドナーとされた。

⁴⁾ AML、ALL、CML、MDS 及び ATLL を除く悪性リンパ腫患者。

⁵⁾ 治験実施計画書第 9 版（2010 年 1 月 22 日改訂）において、推奨用量として 11 例が集積された時点から正確な逐次検定を実施し、移植成功例数が予め設定した棄却域に達した場合に有効性が示されたとみなし試験を終了することと変更された。なお、棄却域は試験全体の第 1 種の過誤確率が片側 5%未満となるよう、二項確率に基づき導出された。

⁶⁾ ①自家 HSCT の施行歴のない 55 歳未満の患者では、TBI 1 回 2 Gy を BID で HSCT 施行 7～5 日前（3 日間）に照射、及び CY 1 回 60 mg/kg を QD で HSCT 施行前 3 及び 2 日前（2 日間）に 3 時間かけて静脈内投与、②自家 HSCT の施行歴のある患者又は 55 歳以上の患者では、TBI 1 回 2 Gy を BID で HSCT 施行 1 日前に照射、Flu 1 回 30 mg/m² を QD で同種 HSCT 施行 8～3 日前（6 日間）に 30 分かけて静脈内投与、及び Bu 1 回 1 mg/kg を 1 日 4 回、同種 HSCT 施行 6 及び 5 日前（2 日間）に経口投与することとされた。

⁷⁾ 急性 GVHD 予防として、MTX を HSCT 施行後第 1 日目に 15 mg/m²、第 3、6 及び 11 日目に 10 mg/m² を静脈内投与、シクロスポリン 3 mg/kg/日を HSCT 施行 1 日前に 24 時間かけて静脈内投与し、その後は患者の状態等に応じて投与を継続することとされた。

有効性について、主要評価項目とされた推奨用量（0.16 mg/kg）⁸⁾ 群での移植成功率^{9)、10)} [95%CI] (%) は、90.9 [58.7, 99.8]（10/11 例）であった。

安全性について、治験薬投与期間中又は HSCT 施行後 365 日以内¹¹⁾ の死亡は、0.16 mg/kg 群で 3/11 例（27.3%）、0.20 mg/kg 群で 2/3 例（66.7%）に認められ、死因は、0.16 mg/kg 群で白血病再発/死亡、敗血症性ショック及びリンパ節症各 1 例、0.20 mg/kg 群で白血病再発/肺炎/呼吸不全、腎不全各 1 例であった。このうち、0.16 mg/kg の敗血症性ショック 1 例¹²⁾、0.20 mg/kg 群の腎不全 1 例¹³⁾ では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.1.1.2 国内第 I / II 相試験（CTD 5.3.5.2-2 : 03 試験<2005 年 1 月～2010 年 4 月>）

HLA 適合若しくは HLA 一座不適合の血縁者ドナー、又は臍帯血を除いた HLA 適合若しくは HLA DRB1 一座不適合の非血縁者ドナーから同種 HSCT¹⁴⁾ を施行予定の、再生不良性貧血の重症度基準（厚生省特定疾患 血液系疾患調査研究班 特発性造血障害分科会 平成 10 年度研究業績報告書）でやや重症以上で輸血依存とされた、20 歳以上の後天性再生不良性貧血患者（目標症例数：17～38 例）を対象に、同種 HSCT の前治療としての本薬の有効性、安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 8 施設で実施された。

用法・用量は、Flu/CY/TBI との併用²⁾ で、本薬 1 回 0.16 又は 0.2 mg/kg を QD で HSCT 施行 10～5 日前（6 日間）に 4 時間かけて静脈内投与することとされた¹⁵⁾。

本試験に登録され、治験薬が投与された 15 例（0.16 mg/kg 群 12 例、0.20 mg/kg 群 3 例）が有効性の解析対象とされた。また、同一の集団が安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた推奨用量（0.16 mg/kg）⁸⁾ 群での移植成功率^{9)、16)} [95%CI] (%) は、91.7 [61.5, 99.8]（11/12 例）であった。

⁸⁾ CRM 法により推定された GVHD の非発現率が、予め設定された GVHD 非発現率の期待値（60%）を超える確率が 90% 以上となることを基準として用量選択が行われた結果、0.16 mg/kg が推奨用量とされた。

⁹⁾ 次の①～③をすべて満たす場合に「移植成功」と定義された。①HSCT 施行日から 60 日間以内に生着（HSCT 施行後、好中球数が最低値となった後、3 回の検査で連続して 500/mm³ 以上を確認できた状態）、②HSCT 施行日から 60 日間以内に、急性 GVHD の Grade 分類（Bone Marrow Transplant 1995; 15: 825-8）に基づく Grade III 以上（02 試験）又は Grade II 以上（03 試験）の急性 GVHD を認めない、③HSCT 施行日（第 0 日）から 60 日間以上生存。

¹⁰⁾ ①HLA 一座不適合血縁者ドナーからの同種 HSCT において、約 10%の生着不全と約 30%の重症 GVHD が認められること（Blood 2003; 102: 1541-7）、及び②本試験の対象患者は HLA 二座以上不適合の血縁者ドナーから同種 HSCT を実施する患者であることを考慮し、移植成功率の閾値は 50%と設定された。

¹¹⁾ 02 試験では、HSCT 施行前 8 日から HSCT 施行後 180 日までの期間が有害事象の収集期間とされ、すべての死亡については HSCT 施行後 365 日まで情報収集することとされた。

¹²⁾ 46 歳女性、AML 患者。生着前の HSCT 後第 19 日目に、緑膿菌による敗血症性ショックが発現し、第 20 日目に死亡した。

¹³⁾ 61 歳男性、AML 患者。HSCT 後第 37 日目に腎不全が発現し、持続緩徐式血液濾過透析等の治療が実施されたが、HSCT 後第 178 日目に死亡した。

¹⁴⁾ HLA 型のうち、日本人において血清学的検査で適合しても遺伝子型検査で不適合が高頻度に認められる HLA 型（A2、A26、DR4 等）については遺伝子型検査で、それ以外の HLA 型については血清学的検査で HLA を同定した。

¹⁵⁾ 急性 GVHD 予防として、MTX を HSCT 施行後第 1 日目に 10 mg/m²、第 3 及び 6 日目に 7 mg/m² に静脈内投与、シクロスポリン 3 mg/kg/日を HSCT 施行 1 日前に 24 時間かけて静脈内投与し、その後は患者の状態等に応じて投与を継続することとされた。

¹⁶⁾ 再生不良性貧血患者に対する HLA 適合の非血縁者ドナーからの同種 HSCT において、約 10%の生着不全と約 30%の Grade II 以上の急性 GVHD が認められること（Blood 2002; 100: 799-803）等を参考に、移植成功率の閾値は 60%と設定された。

安全性について、治験薬投与期間中又は HSCT 施行後 365 日以内¹⁷⁾ の死亡は、0.16 mg/kg 群 2/12 例 (16.7%)、0.20 mg/kg 群 1/3 例 (33.3%) に認められ、死因は、0.16 mg/kg 群で敗血症性ショック 1 例、生着症候群 1 例¹⁸⁾、0.20 mg/kg 群で胃腸出血/呼吸不全 1 例であった。このうち、0.16 mg/kg 群の敗血症性ショック 1 例¹⁹⁾、0.20 mg/kg 群の胃腸出血 1 例²⁰⁾ では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床的位置付け及び有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、同種 HSCT における前治療として、本薬の一定の有効性は示され、本薬は同種 HSCT の前治療の治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

7.R.1.1 本薬の臨床的位置付けについて

国内外の診療ガイドライン、並びに同種 HSCT 及び造血器疾患の代表的な教科書における、同種 HSCT の前治療に関する本薬の記載内容については、以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- 造血細胞移植ガイドライン HLA 不適合血縁者間移植 第 2 版 2018 年 9 月（日本造血細胞移植学会編）：HLA 二抗原以上不適合の血縁者ドナーからの同種 HSCT の前治療の選択肢の一つとして、本薬を含む前治療レジメンが記載されている。
- 造血細胞移植ガイドライン 再生不良性貧血（成人） 第 2 版 2019 年 9 月（日本造血細胞移植学会編）：本薬は ATG よりも強い GVHD 抑制効果を示すため、海外では、再生不良性貧血患者に対する、HLA 適合の血縁者又は HLA 適合の非血縁者ドナーからの同種 HSCT の前治療として本薬が使用されている旨が記載されている。
- Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anemia (Br J Haematol 2016; 172: 187-207)：再生不良性貧血患者に対する、HLA 適合の血縁者ドナー又は臍帯血移植を除いた非血縁者ドナーからの同種 HSCT の前治療の選択肢の一つとして、本薬を含む前治療レジメンが記載されている。

<教科書>

- Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation, 5th edition (Wiley. 2016, USA)：①造血器悪性腫瘍患者における HLA 部分適合の血縁者ドナーからの同種 HSCT、及び②40 歳超の再生不良性貧血患者における同種 HSCT の前治療の選択肢の一つとして、本薬を含む前治療レジメンが記載されている。

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

造血器悪性腫瘍患者に対する同種 HSCT のうち、HLA 適合のドナーからの同種 HSCT は標準的治療の一つと位置付けられている（NCCN ガイドライン (v.2.2020)、Biol Blood Marrow Transplant 2020; 27: 1247-56 等）。当該 HSCT の前治療としては、①CY、BU 等の大量化学療法及び TBI による骨髄破壊の前治

¹⁷⁾ 03 試験では、HSCT 施行前 10 日から HSCT 施行後 180 日までの期間が有害事象の収集期間とされ、すべての死亡については HSCT 施行後 365 日まで情報収集することとされた。

¹⁸⁾ 33 歳男性。二次性生着不全により HSCT 施行後第 47 日目に治験を中止し、治験中止後に再度移植が実施されたが、その後生着症候群により死亡した。なお、当該症例は治験治療により死亡した症例とは扱われなかった。

¹⁹⁾ 35 歳女性。HSCT 後第 321 日目に敗血症性ショックにより死亡した。

²⁰⁾ 42 歳男性。HSCT 後第 258 日目に胃腸出血及び呼吸不全により死亡した。

療、並びに②ドナーから移植された造血幹細胞の移植片に対する拒絶反応及びドナーからの移植片が引き起こす合併症である GVHD を抑制することを目的とした ATG 等の免疫抑制剤を併用する治療が実施されているが、標準的な前治療は確立されていない。また、造血器悪性腫瘍患者に対する同種 HSCT のうち、HLA 適合のドナー等が存在しない場合には、やむを得ず HLA 二座以上不適合の血縁者ドナー等からの同種 HSCT が実施されるものの、当該ドナーからの同種 HSCT における前治療の効果は限定的であり、当該ドナーからの同種 HSCT は、HLA 適合のドナーからの同種 HSCT と比較して、移植片拒絶や GVHD による移植関連死亡のリスクが高く予後不良である (Bone Marrow Transplant 2016; 51: 391-97 等)。

再生不良性貧血患者に対する同種 HSCT について、HLA 適合のドナーからの同種 HSCT は標準的治療の一つと位置付けられているものの (Biol Blood Marrow Transplant 2020; 27: 1247-56 等)、当該同種 HSCT の前治療に係る効能・効果を有する薬剤は極めて限定的であり、標準的な前治療は確立されていない。

以上のような状況において、02 試験及び 03 試験における移植成功率の結果 (7.1.1.1 及び 7.1.1.2 参照) 等を考慮すると、本薬は同種 HSCT の前治療における治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

なお、本邦において同種 HSCT の前治療に係る効能・効果で承認されており、本薬と同様に CY や BU 等の骨髄破壊的前治療と併用される薬剤である ATG と本薬との使い分けについて、ATG は T 細胞を抑制するものの、本薬は T 細胞に加え B 細胞も抑制するため、同種 HSCT 後の EBV-LPD が少ないことが報告されている (Expert Opin Biol Ther 2011; 11: 1099-111)。したがって、HSCT の既往歴を有する等の同種 HSCT 後の EBV-LPD のリスク因子を有する患者 (造血細胞移植ガイドライン ウイルス感染症の予防と治療 EB ウイルス関連リンパ増殖症 2018 年 2 月 (日本造血細胞移植学会編)) に対しては、ATG ではなく本薬が選択されると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

現時点において、同種 HSCT における標準的な前治療は確立しておらず、かつ治療選択肢が限られていること等を考慮すると、02 試験及び 03 試験の結果 (7.R.1.2 及び 7.R.2 参照) には臨床的意義があり、本薬は同種 HSCT の前治療における治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。なお、同種 HSCT の前治療として本薬と ATG の臨床的有用性を比較した臨床試験成績は得られていないこと等から、現時点で両薬剤の使い分けについて明確に結論付けることは困難であり、HSCT に対して十分な知識と経験を持つ医師により、患者の状態等に応じて適切な薬剤が選択されるものとする。

7.R.1.2 有効性の評価項目について

申請者は、02 試験及び 03 試験における主要評価項目について、以下のように説明している。

02 試験及び 03 試験の主要評価項目は、下記の点等を考慮し、①HSCT 施行日から 60 日間以内に生着 (HSCT 施行後、好中球数が最低値となった後、3 回の検査で連続して 500/mm³ 以上を確認できた状態)、②HSCT 施行日から 60 日間以内に、急性 GVHD の Grade 分類 (Bone Marrow Transplant 1995; 15: 825-8) に基づく Grade III 以上 (02 試験) 又は Grade II 以上 (03 試験) の急性 GVHD を認めない、③HSCT 施行日 (第 0 日) から 60 日間以上生存を全て満たした場合に「移植成功」と定義した上で、移植成功率と設定した。

上記①について：

- 同種 HSCT において生着が得られることが前治療の最大の目的の一つとされていること (造血細胞移植ガイドライン 移植前処置 第 2 版 2020 年 5 月 (日本造血細胞移植学会編)) 等を考慮する

と、02 試験及び 03 試験の対象患者において生着が得られることには臨床的意義があると考えること。

- 同種 HSCT においては、通常は生着が得られた後に急性 GVHD が発現する（Front Immunol 2016; 7: 1-15）ことから、移植成功の定義の一つである急性 GVHD の評価時点を 60 日以内と設定したことを踏まえ、HSCT 施行日から 60 日以内に生着が得られる必要があると考えること。

上記②について：

- 同種 HSCT では、急性 GVHD 等の合併症による HSCT 施行後早期の移植関連死亡が問題となること（Bone Marrow Transplant 2016; 51: 391-7、Blood 2002; 100: 799-803）から、急性 GVHD の発現リスクを低下させることは移植成績の向上に繋がり、臨床的意義があると考えること。
- 急性 GVHD の Grade について、以下の点等から 02 試験では Grade III 以上、03 試験では Grade II 以上と設定することが適切と考えること。
 - 造血器悪性腫瘍患者では、同種 HSCT 後の急性 GVHD の Grade が高いほど HSCT 後 5 年時点の疾患非再発死亡率が高い一方で、疾患再発率は低い旨が報告されていること、Grade II の急性 GVHD と Grade III の急性 GVHD を発現した患者における再発死亡率に明らかな差異は認められていないこと（Leukemia 2004; 18: 1013-9）等を考慮すると、02 試験の対象患者における Grade III 未満の急性 GVHD の発現については、移植関連死の増加を抑えつつ、移植片による同種免疫からの GVL 効果により疾患再発率の低下が期待できると考えられ、当該事象は許容されることが考えること。
 - 再生不良性貧血患者では、上記の GVL 効果は不要であることから、03 試験では 02 試験よりも厳格な基準である Grade II 以上と設定することが適切と考えること。
- 急性 GVHD の評価期間について、試験計画当時の国内の診療ガイドラインでは、急性 GVHD の評価対象期間は HSCT 後 100 日までとされていた（造血細胞移植ガイドライン GVHD の診断と治療に関するガイドライン 第 1 版 1999 年 7 月（日本造血細胞移植学会編））ものの、（i）造血器悪性腫瘍患者及び（ii）再生不良性貧血患者における同種 HSCT において（i）Grade III 以上及び（ii）Grade II 以上の GVHD が移植後 61 日以降に認められなかった旨が報告されていること（Blood 2002; 100: 799-803、Blood 2003; 102: 1541-7 等）から、急性 GVHD の評価期間を同種 HSCT 施行後 60 日間以内と設定することは可能と考えること。

上記③について：

- 同種 HSCT 施行後に生着を達成した患者が生着後早期に死亡し、かつ急性 GVHD を発現していない場合、同種 HSCT 施行後 60 日以内における急性 GVHD の非発現例と取り扱われることから、HSCT 施行日から 60 日間以上生存していることを移植成功の定義に含めることは適切と考えること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

02 試験及び 03 試験の対象患者において、上記の定義に基づく「移植成功」を達成することに臨床的意義がある旨の申請者の説明は一定の理解は可能である。しかしながら、当該移植成功率は、患者背景やドナーの HLA 適合度等の相違によって影響を受ける可能性のある HSCT 施行後 60 日間以上の生存、Grade II 以上又は III 以上の GVHD の発症の有無からなる複合的な評価項目であること等を考慮すると、

少数例かつ非盲検非対照試験として実施された 02 試験及び 03 試験の主要評価項目の結果のみに基づき、同種 HSCT の前治療としての本薬の有効性を評価することには限界があると考ええる。以上より、同種 HSCT の前治療としての本薬の有効性については、主要評価項目とされた移植成功率の結果に加え、生着率等の結果についても確認することとした。

7.R.1.3 有効性の評価結果について

02 試験及び 03 試験において主要評価項目とされた移植成功率について、推奨用量とされた 0.16 mg/kg 群の移植成功率の 95%CI の下限値は、いずれも事前に設定された閾値（02 試験及び 03 試験でそれぞれ 50%及び 60%）を上回った（7.1.1.1 及び 7.1.1.2 参照）。

なお、02 試験及び 03 試験において本薬 0.16 mg/kg 群における生着率、生着までの日数²¹⁾ 及び HSCT 施行後 365 日の生存率の結果は、表 3 のとおりであった。

表 3 有効性の結果（02 試験及び 03 試験の本薬 0.16 mg/kg 群、有効性解析対象）

	02 試験 11 例	03 試験 12 例
生着率 [95%CI] (%)	90.9 [58.7, 99.8]	100 [75.3, 100]
生着までの日数（中央値（範囲））（日）	16.0 (13, 20)	15.5 (12, 26)
HSCT 施行後 365 日の生存率 [95%CI] (%)	71.6 [35.0, 89.9]	83.3 [48.2, 95.6]

また、HSCT 施行後 100 日以内の急性 GVHD の発現状況は、02 試験の本薬 0.16 mg/kg 群で 5 例²²⁾、03 試験の本薬 0.16 mg/kg 群で 2 例²³⁾ に認められ、02 試験の 0.16 mg/kg 群において Grade III 以上の急性 GVHD は認められず、03 試験の 0.16 mg/kg 群において Grade II 以上の急性 GVHD は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

02 試験及び 03 試験において一定の移植成功例が認められたことに加えて、生着率等の結果も考慮すると、同種 HSCT の前治療としての本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.2 安全性について（有害事象については、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、同種 HSCT の前治療としての本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する審査時等に注意が必要と判断された事象（infusion reaction、感染症、血液毒性、AIHA 及び自己免疫性血小板減少症、免疫障害（AIHA 及び自己免疫性血小板減少症を除く）、出血、心臓障害、PML、TLS、HBV の再活性化並びに頭頸部動脈解離）（「平成 26 年 8 月 20 日付け審査報告書 マブキャンパス点滴静注 30 mg」及び「マブキャンパス点滴静注 30 mg 添付文書」参照）であり、本薬の使用にあたっては、既承認の効能・効果と同様に、これらの有害事象の発現に注意すべきと判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、HSCT の施行に対して十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。ただし、同種 HSCT の前治療として

²¹⁾ HSCT 施行後、好中球数が最低値となった後に、連続した 3 回の血液検査において、好中球数が 500/mm³ 以上であることが確認できた状態を生着と定義し、その 1 回目の血液検査が実施された日を生着日と定義した。

²²⁾ Grade I の急性 GVHD が 4 例（皮膚 4 例）、Grade II の急性 GVHD が 2 例（皮膚及び肝臓各 1 例）（重複あり）。

²³⁾ Grade I の急性 GVHD が 2 例（皮膚 2 例）。

の本薬の投与経験は極めて限られていることから、製造販売後において更なる安全性情報の収集が必要であると判断した（7.R.5 参照）。

7.R.2.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、02 試験及び 03 試験において認められた本薬の安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

02 試験及び 03 試験における安全性の概要²⁴⁾ は、表 4 のとおりであった。

表 4 安全性の概要（02 試験及び 03 試験の本薬 0.16 mg/kg 群）		
	例数（%）	
	02 試験 11 例	03 試験 12 例
全有害事象	11（100）	12（100）
Grade 3 以上の有害事象	11（100）	11（91.7）
死亡に至った有害事象	3（27.3）	1（8.3）
重篤な有害事象	6（54.5）	6（50.0）
治験薬の投与中止に至った有害事象*	0	0

*：本薬、CY、Flu 又は Bu のいずれかの投与中止

02 試験及び 03 試験の本薬 0.16 mg/kg 群のいずれかで発現率が 70%以上の全 Grade の有害事象は、表 5 のとおりであった。

表 5 02 試験及び 03 試験の本薬 0.16 mg/kg 群のいずれかで 70%以上に認められた有害事象				
SOC PT (MedDRA/J ver.18.0)	例数（%）			
	02 試験 11 例		03 試験 12 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	11（100）	11（100）	12（100）	11（91.7）
代謝及び栄養障害				
食欲減退	9（81.8）	8（72.7）	9（75.0）	6（50.0）
神経系障害				
頭痛	8（72.7）	0	7（58.3）	0
胃腸障害				
下痢	10（90.9）	5（45.5）	8（66.7）	0
悪心	10（90.9）	5（45.5）	10（83.3）	5（41.7）
口内炎	8（72.7）	7（63.6）	7（58.3）	1（8.3）
嘔吐	8（72.7）	0	8（66.7）	0
皮膚及び皮下組織障害				
脱毛症	4（36.4）	0	9（75.0）	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
発熱	11（100）	3（27.3）	7（58.3）	0
倦怠感	9（81.8）	3（27.3）	8（66.7）	1（8.3）
浮腫	8（72.7）	0	4（33.3）	0
臨床検査				
血中 LDH 増加	11（100）	0	8（66.7）	0
CRP 増加	11（100）	2（18.2）	10（83.3）	1（8.3）
サイトメガロウイルス検査陽性	10（90.9）	1（9.1）	12（100）	1（8.3）
体重減少	8（72.7）	5（45.5）	6（50.0）	0

02 試験の本薬 0.16 mg/kg 群において、重篤な有害事象は、6 例（54.5%：肺炎 2 例、菌血症、敗血症、敗血症性ショック、白血病再発、リンパ節症、下痢、腎機能障害、発熱、末梢腫脹、血中クレアチニン

²⁴⁾ 02 試験及び 03 試験において、治験薬の休薬及び減量については規定されていなかった。

増加及び血圧低下各 1 例（重複あり））に認められ、うち、肺炎 2 例、菌血症、敗血症、敗血症性ショック、下痢、腎機能障害、末梢腫脹、血中クレアチニン増加及び血圧低下各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

03 試験の本薬 0.16 mg/kg 群において、重篤な有害事象は、6 例（50.0%：サイトメガロウイルス検査陽性 3 例、アデノウイルス性出血性膀胱炎、帯状疱疹、くも膜下出血、検査異常及び血液幹細胞移植生着不全各 1 例（重複あり））に認められ、うち、サイトメガロウイルス検査陽性 3 例、アデノウイルス性出血性膀胱炎、帯状疱疹、くも膜下出血、検査異常及び血液幹細胞移植生着不全各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

申請者は、同種 HSCT の前治療として本薬を投与した際と、既承認の再発又は難治性の CLL 患者に対して本薬を投与した際との間での本薬の安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

同種 HSCT を施行予定の造血器悪性腫瘍及び再生不良性貧血患者を対象とした 02 試験及び 03 試験、並びに CLL 患者を対象とした国内第 I 相試験（CAMCLL07709 試験）及び海外第 III 相試験（CAM307 試験）の本薬群における安全性の概要は表 6 のとおりであった。

表 6 安全性の概要（02 試験及び 03 試験の本薬 0.16 mg/kg 群、CAMCLL07709 試験並びに CAM307 試験の本薬群）

	例数 (%)			
	02 試験 (本薬 0.16 mg/kg 群)	03 試験 (本薬 0.16 mg/kg 群)	CAMCLL07709 試験	CAM307 試験 (本薬群)
	11 例	12 例	6 例	147 例
全有害事象	11 (100)	12 (100)	6 (100)	145 (98.6)
Grade 3 以上の有害事象	11 (100)	11 (91.7)	6 (100)	72 (49.0)
死亡に至った有害事象	3 (27.3)	1 (8.3)	0	1 (0.7)
重篤な有害事象	6 (54.5)	6 (50.0)	3 (50.0)	52 (35.4)
投与中止に至った有害事象*	0	0	1 (16.7)	32 (21.8)

*：02 試験及び 03 試験については、本薬、CY、Flu 又は Bu のいずれかの投与中止

CAMCLL07709 試験及び CAM307 試験の本薬群と比較して、02 試験又は 03 試験の本薬 0.16 mg/kg 群でいずれの試験よりも発現率が 40%以上高かった有害事象は、CRP 増加（02 試験：11 例（100%）、03 試験：10 例（83.3%）、CAMCLL07709 試験：0 例、CAM307 試験 1 例（0.7%）、以下、同順）、血中 LDH 増加（11 例（100%）、8 例（66.7%）、3 例（50.0%）、0 例）、下痢（10 例（90.9%）、8 例（66.7%）、1 例（16.7%）、15 例（10.2%））、倦怠感（9 例（81.8%）、8 例（66.7%）、2 例（33.3%）、2 例（1.4%））、頭痛（8 例（72.7%）、7 例（58.3%）、1 例（16.7%）、21 例（14.3%））、口内炎（8 例（72.7%）、7 例（58.3%）、1 例（16.7%）、1 例（0.7%））、浮腫（8 例（72.7%）、4 例（33.3%）、0 例、3 例（2.0%））、ALT 増加（7 例（63.6%）、6 例（50.0%）、1 例（16.7%）、0 例）、低マグネシウム血症（7 例（63.6%）、2 例（16.7%）、0 例、0 例）、GGT 増加（6 例（54.5%）、3 例（25.0%）、0 例、0 例）、敗血症（6 例（54.5%）、3 例（25.0%）、0 例、0 例）、白血球数減少（6 例（54.5%）、2 例（16.7%）、0 例、0 例）、血中カリウム減少（6 例（54.5%）、1 例（8.3%）、0 例、0 例）、低カリウム血症（5 例（45.5%）、3 例（25.0%）、0 例、0 例）、血小板数減少（5 例（45.5%）、2 例（16.7%）、0 例、0 例）、リンパ球形態異常（5 例（45.5%）、1 例（8.3%）、0 例、0 例）、肛門周囲痛（5 例（45.5%）、1 例（8.3%）、0 例、0 例）、血中ナトリウム減少（5 例（45.5%）、0 例、0 例、0 例）、脱毛症（4 例（36.4%）、9 例（75.0%）、0 例、0 例）、過敏症（1 例（9.1%）、5 例（41.7%）、0 例、2 例（1.4%））及び血圧上昇（0 例、5 例（41.7%）、0 例、0 例）であった。CAMCLL07709 試験及び CAM307 試験の本薬群と比較して、02 試験

又は 03 試験の本薬 0.16 mg/kg 群でいずれの試験よりも発現率が 30%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、食欲減退（8 例（72.7%）、6 例（50.0%）、0 例、0 例）、口内炎（7 例（63.6%）、1 例（8.3%）、0 例、0 例）、敗血症（6 例（54.5%）、3 例（25.0%）、0 例、0 例）、白血球数減少（6 例（54.5%）、2 例（16.7%）、0 例、0 例）、悪心（5 例（45.5%）、5 例（41.7%）、0 例、0 例）、下痢（5 例（45.5%）、0 例、0 例、1 例（0.7%））、体重減少（5 例（45.5%）、0 例、0 例、0 例）、発熱性好中球減少症（4 例（36.4%）、2 例（16.7%）、0 例、7 例（4.8%））及び好中球数減少（4 例（36.4%）、2 例（16.7%）、0 例、1 例（0.7%））であった。CAMCLL07709 試験及び CAM307 試験の本薬群と比較して、02 試験又は 03 試験の本薬 0.16 mg/kg 群でいずれの試験よりも発現率が高く、かつ複数例に認められた重篤な有害事象は、肺炎（2 例（18.2%）、0 例、0 例、1 例（0.7%））及びサイトメガロウイルス検査陽性（0 例、3 例（25.0%）、0 例、0 例）であった。CAMCLL07709 試験及び CAM307 試験の本薬群と比較して、02 試験又は 03 試験の本薬 0.16 mg/kg 群でいずれの試験よりも発現率が高く、かつ複数例に認められた死亡に至った有害事象、02 試験又は 03 試験の本薬 0.16 mg/kg 群でいずれの試験よりも発現率が高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

02 試験及び 03 試験において発現率が高かった有害事象については注意が必要である。また、同種 HSCT の前治療としての本薬投与時と既承認の再発又は難治性の CLL 患者に対する本薬投与時の安全性の比較について、本薬の用法・用量、併用薬等が異なるため評価には限界があるものの、CAMCLL07709 試験及び CAM307 試験の本薬群と比較して、02 試験又は 03 試験でいずれの試験よりも発現率が高かった有害事象については、同種 HSCT の前治療としての本薬投与時に注意が必要である。しかしながら、上記の有害事象はいずれも本薬の既知の有害事象であること等から、HSCT の施行に対して十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・中止等の適切な対応がなされるのであれば、同種 HSCT の前治療として本薬の投与は忍容可能であると判断した。

7.R.3 効能・効果について

本薬の申請効能・効果は「同種造血幹細胞移植の前治療」と設定され、効能・効果に関連する注意の項は設定されていなかった。

機構は、「7.R.1 臨床的位置付け及び有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、効能・効果に関連する注意の項で以下の旨を注意喚起することを前提として、本薬の効能・効果を申請どおり設定することが適切であると判断した。

- 臨床試験に組み入れられた患者の原疾患、ドナーの種類等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

7.R.3.1 本薬の投与対象及び効能・効果について

機構は、本薬の効能・効果が特定の疾患やドナーの種類に限定しない同種 HSCT の前治療と設定されていたことから、①本薬の投与対象となる疾患及び②同種 HSCT におけるドナーの種類を踏まえ、申請効能・効果の適切性について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

- ① 本薬の投与対象となる疾患について：

02 試験では、同種 HSCT の適応となる造血器悪性腫瘍のうち、本邦において同種 HSCT の実施件数が多い（一般社団法人日本造血細胞移植データセンター 日本における造血幹細胞移植の実績 2019 年度）AML、ALL、CML、MDS 及び悪性リンパ腫患者、03 試験では同種 HSCT の適応となる再生不良性貧血患者が対象とされたものの、下記の点等を考慮すると、本薬の投与対象を上記以外の疾患の患者を含めた、同種 HSCT の適応となる疾患の患者とすることは可能であり、本薬の効能・効果において、特定の疾患に限定する必要性は低いと考える。

- 同種 HSCT の適応となる疾患については、国内の診療ガイドライン（造血細胞移植ガイドライン（日本造血細胞移植学会編）等）で規定されており、かつ各疾患に対する同種 HSCT の前治療の種類に明確な差異はないこと。
- 同種 HSCT の合併症である生着不全、GVHD 等は原疾患にかかわらず認められるものであり、本薬の作用機序等を考慮すると、原疾患にかかわらず同種 HSCT の前治療としての本薬の有効性は期待できると考えること。

② 同種 HSCT におけるドナーの種類について：

02 試験では、合併症の発現リスクがより高い HLA 二座以上不適合の血縁者ドナーからの同種 HSCT を施行予定の造血器悪性腫瘍患者が対象とされ、HLA 適合又は一抗原不適合の血縁者ドナー、HLA 遺伝子型適合、一アレル型不適合又は一抗原不適合の非血縁者ドナー、及び HLA 適合度を問わない臍帯血ドナーからの同種 HSCT を施行予定の患者は対象とされなかった²⁵⁾。しかしながら、HLA 適合度以外にも女性ドナーから男性患者への移植、ドナーと患者の年齢等が GVHD 等の合併症のリスク因子とされている（Wintrobe's Clinical Hematology 14th edition（Wolters Kluwer, 2018, USA））ことを考慮すると、02 試験で対象とされなかった HLA が一座以内の不適合のドナー等からの同種 HSCT であっても、上記のリスク因子により合併症の発現リスクが高いと考えられる患者については、HLA 二座以上不適合の血縁者ドナーからの同種 HSCT と同様に本薬の有効性が期待できることから、本薬の投与対象になり得ると考える。

また、03 試験では、HLA 適合又は HLA 一座不適合の血縁者ドナー、及び臍帯血を除いた HLA 適合又は HLA DRB1 一座不適合の非血縁者ドナーからの同種 HSCT を施行予定の再生不良性貧血患者が対象とされ、（i）HLA DRB1 座以外の HLA 一座不適合の非血縁者ドナー、（ii）HLA 二座以上不適合の血縁者ドナー及び（iii）HLA 適合度を問わない臍帯血ドナーからの同種 HSCT を施行予定の患者は対象とされず、（iv）HLA 一座不適合の血縁者ドナーからの同種 HSCT を施行予定の患者は、03 試験の対象とされたものの当該ドナーからの同種 HSCT は施行されなかった²⁶⁾。しかしながら、下記の点等を考慮すると、上記（i）～（iv）のドナーからの同種 HSCT を施行予定の再生不良性貧血患者についても、同種 HSCT の前治療として本薬の投与対象になり得ると考える。

- 上記（i）の患者について、03 試験の計画当時、HLA DRB1 座の一座不適合は、GVHD の発現リスクに影響を及ぼさない一方で、HLA クラス I（HLA A、B 及び C 座）の不適合は重症の GVHD の発現リスクが高いと考えられていたこと（造血細胞移植ガイドライン HLA 不適合血縁者間移植 第 2 版 2018 年 9 月（日本造血細胞移植学会編））から、03 試験の対象からは除外された。しかし

²⁵⁾ 02 試験の本薬 0.16 mg/kg 群において組み入れられた患者に対する同種 HSCT におけるドナーは、HLA 二座不適合の血縁者ドナー 7 例、HLA 三座不適合の血縁者ドナー 4 例であった。

²⁶⁾ 03 試験の本薬 0.16 mg/kg 群において組み入れられた患者に対する同種 HSCT におけるドナーは、HLA 適合の血縁者ドナー 3 例、HLA 適合の非血縁者ドナー 4 例、HLA DRB1 一座不適合の非血縁者ドナー 5 例であった。

ながら、現在では、非血縁者ドナーからの同種 HSCT は、HLA の座ではなく不適合の数を優先すべきとされていること（造血幹細胞移植診療実践マニュアル 第2版（南江堂, 2015））。

- 上記（ii）の患者について、HLA 半合致移植を含む HLA 二座以上不適合の血縁者ドナーからの同種 HSCT の前治療として本薬は推奨されていない（Br J Haematol 2016; 172: 187-207）ものの、HLA 二座以上不適合の血縁者ドナーからの同種 HSCT を施行予定の造血器悪性腫瘍患者を対象とした 02 試験の結果を考慮すると、HLA 二座以上不適合の血縁者ドナーからの同種 HSCT を施行予定の再生不良性貧血患者に対しても、本薬の有効性が期待できると考えること。
- 上記（iii）の患者について、再生不良性貧血患者における HLA の適合度を問わない臍帯血ドナーからの同種 HSCT では、確立された前治療はないものの、本薬と同様に T 細胞を抑制する ATG を含む前治療レジメンが推奨されていること（Br J Haematol 2016; 172: 187-207）を考慮すると、当該患者に対しても、本薬の有効性が期待できると考えること。
- 上記（iv）の患者について、HLA 一座不適合の血縁者ドナーは、GVHD のリスク等を考慮したドナーの優先順位として、HLA 一座不適合の非血縁者ドナーと同様に第三優先のドナーと位置付けとされていること（造血細胞移植ガイドライン HLA 不適合血縁者間移植 第2版 2018年9月（日本造血細胞移植学会編））から、当該ドナーからの同種 HSCT については、HLA 一座不適合の非血縁者ドナーからの同種 HSCT と同様に本薬の有効性が期待できると考えること。

以上より、本薬の効能・効果を「同種造血幹細胞移植の前治療」と設定することは可能と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

①02 試験及び 03 試験の対象とされなかった造血器悪性腫瘍及び再生不良性貧血以外の疾患の患者、並びに②02 試験及び 03 試験の対象とされなかったドナーからの同種 HSCT を施行予定の患者に対する本薬の有効性及び安全性は検討されていないことから、現時点において当該患者に対する同種 HSCT の前治療としての本薬の臨床的有用性は不明であると考え。しかしながら、①本薬は HSCT の施行に対して十分な知識と経験を持つ医師により使用される薬剤であること、②本邦において同種 HSCT の前治療に使用可能な薬剤等は極めて限定的であり、かつ確立された標準的な治療はないこと（7.R.1 参照）等を考慮すると、臨床試験で対象とされた患者の原疾患、ドナーの種類等を添付文書の臨床成績の項に記載した上で、効能・効果に関連する注意の項で下記の旨を注意喚起することを前提として、本薬の効能・効果を申請どおり「同種造血幹細胞移植の前治療」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する注意>

- 臨床試験に組み入れられた患者の原疾患、ドナーの種類等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

7.R.4 用法・用量について

同種 HSCT の前治療に係る本薬の申請用法・用量は、「通常、アレムツズマブ（遺伝子組換え）として 1 日 1 回 0.16 mg/kg を緩徐に点滴静注する。投与期間は 6 日間とする。」と設定された。また、用法・用量に関連する注意の項については、本申請後に、02 試験及び 03 試験における設定に基づき①本薬投与時に infusion reaction が認められた場合の対応及び②本薬の投与速度に関する内容が追加され、以下の旨が設定された。

<用法・用量に関連する注意>

- infusion reaction を軽減させる目的の抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤及び副腎皮質ステロイド剤の投与について。
- infusion reaction が発現した際の対応について。
- 本薬の投与速度について。

機構は、「7.R.1 臨床的位置付け及び有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、同種 HSCT の前治療としての本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項²⁷⁾をそれぞれ以下のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

通常、成人にはアテムツズマブ（遺伝子組換え）として 1 日 1 回 0.16 mg/kg を 6 日間点滴静注する。

<用法・用量に関連する注意>

- infusion reaction を軽減するため、本薬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、本薬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。
- 本薬投与中に Grade 1*又は Grade 2*の infusion reaction が認められた場合には、直ちに投与を中断し、副腎皮質ステロイド剤の投与を行い、回復した場合、投与を再開することができる。
- 本薬と併用する薬剤等について、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。
- 本薬の初回投与時は 3 mg を 2 時間かけて投与し、忍容性が良好であれば、残りの用量を 2 時間かけて投与する。2 回目以降の投与は 1 日量を 4 時間かけて点滴静注すること。

* : Grade は NCI-CTCAE v3.0 に準じる

7.R.4.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の申請用法・用量について、以下のように説明している。

02 試験及び 03 試験における用法・用量は、日本人の造血器悪性腫瘍患者を対象とした臨床研究（Transplantation 2005; 79: 1351-7）で検討された用法・用量に基づき、CY/TBI、Flu/Bu/TBI 又は Flu/CY/TBI²⁸⁾との併用で、本薬 0.16 又は 0.2 mg/kg を 6 日間連日静脈内投与と設定された。02 試験及び 03 試験において、推奨用量⁸⁾とされた本薬 0.16 mg/kg 群において同種 HSCT の前治療としての本薬の臨床的有用性が認められたこと（7.R.1 及び 7.R.2 参照）から、当該試験の用法・用量に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

機構は、02 試験及び 03 試験はいずれも 20 歳以上の患者が対象とされた一方で、申請用法・用量は成人に限定せず小児に対しても投与可能な設定であったことから、小児患者に対する同種 HSCT の前治療としての本薬の投与について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

外国人の小児患者を対象に、同種 HSCT の前治療としての本薬の臨床的有用性を検討した複数の臨床試験において、小児患者に対して本薬の有効性と安全性が期待される旨の結果が報告されていること（Br

²⁷⁾ 既承認の効能・効果に係る用法・用量に関連する注意と共通の内容を含む。

²⁸⁾ 03 試験では HLA 適合の血縁者ドナーからの HSCT の場合には TBI は実施しないこととされた。

J Haematol 2001; 114: 701-5、Pediatr Blood Cancer 2015; 62: 1270-6 等) から、小児患者に対する同種 HSCT の前治療として本薬の投与は推奨されると考える。なお、上記の報告における本薬の投与量は 0.2～1.0 mg/kg、2～20 mg/m² 又は 10 mg～20 mg、投与期間は 3～5 日間であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

02 試験及び 03 試験において本薬の臨床的有用性が認められたことから、当該試験の設定に基づき、同種 HSCT の前治療に対する本薬の用法・用量を設定することが適切であると判断した。一方、日本人の小児患者を対象に、同種 HSCT の前治療としての本薬 0.16 mg/kg の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないこと等を考慮すると、現時点で当該患者に対する本薬の推奨用法・用量は不明であるとする。以上より、同種 HSCT の前治療に対する本薬の用法・用量については、「通常、成人にはアレムツズマブ（遺伝子組換え）として 1 日 1 回 0.16 mg/kg を 6 日間点滴静注する。」と設定することが適切であると判断した。

7.R.4.2 本薬の単独投与及び本薬と併用する治療について

申請者は、同種 HSCT の前治療としての本薬の単独投与、並びに本薬と 02 試験及び 03 試験で併用された治療以外の治療との併用について、以下のように説明している。

同種 HSCT の前治療として本薬を単独投与した際の臨床的有用性を示した臨床試験成績は得られていないこと等から、本薬の単独投与は推奨されないと考える。

また、本薬と 02 試験及び 03 試験で併用された治療以外の治療との併用について、同種 HSCT の前治療として用いられる薬剤等の標準的な組み合わせは確立されておらず、原疾患、合併症、ドナーの種類等により複数の薬剤等から選択されている（Blood 2014; 124: 344-53、造血細胞移植ガイドライン 移植前処置 第 2 版 2020 年 5 月（日本造血細胞移植学会編）等）ことを考慮すると、本薬は 02 試験及び 03 試験において併用された前治療以外の治療とも併用される可能性はあると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

同種 HSCT の前治療として、本薬を単独投与、並びに本薬を 02 試験及び 03 試験で併用された治療以外の治療と併用した際の臨床試験成績は得られていない。しかしながら、本薬は HSCT の施行に対して十分な知識と経験を持つ医師により使用される薬剤であること等を考慮すると、添付文書の臨床成績の項に、02 試験及び 03 試験で本薬と併用された治療、並びに本薬の投与時期を記載し、用法・用量に関連する注意の項で下記の旨を注意喚起することを前提として、本薬の用法・用量を設定すること（7.R.4.1 参照）が適切であると判断した。

<用法・用量に関連する注意>

- 本薬と併用する薬剤等について、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。

7.R.4.3 本薬の投与速度及び infusion reaction 発現時の対応について

申請者は、同種 HSCT の前治療として本薬を投与する際の投与速度について、以下のように説明している。

02 試験及び 03 試験において、本薬の用法・用量は、初回投与時は本薬 3 mg を 2 時間かけて投与した後、残りの用量を 2 時間かけて投与し、2 回目以降は、全量を 4 時間かけて投与すると設定されていた。

また、02 試験及び 03 試験では、本薬投与による infusion reaction を軽減する目的で、本薬投与前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤及び副腎皮質ステロイド剤を投与することとされ、本薬投与に伴いアナフィラキシー様症状等の infusion reaction が発現した場合には、本薬の投与を中断し、副腎皮質ステロイド剤の投与を行い、当該事象が回復してから本薬の投与を再開する旨が設定されていた。

上記の設定で実施された 02 試験及び 03 試験において、同種 HSCT の前治療としての本薬の忍容性が示されたことから、用法・用量に関連する注意の項において、02 試験及び 03 試験で設定された本薬の投与速度に関する規定、infusion reaction の前投薬に関する規定、及び infusion reaction 発現時の対応について、下記のように注意喚起する。

なお、本薬の既承認の効能・効果である再発又は難治性の CLL では、infusion reaction 発現時の対応について注意喚起されていないものの、当該内容については対象患者にかかわらず注意喚起を行うことが適切であると考え、再発又は難治性の CLL に対しても注意喚起を行うこととした。

<用法・用量に関連する注意>

- infusion reaction を軽減するため、本薬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、本薬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。
- 本薬投与中に Grade 1*又は Grade 2*の infusion reaction が認められた場合には、直ちに投与を中断し、副腎皮質ステロイドの投与を行い、回復した場合、投与を再開することができる。
- 本薬の初回投与時は 3 mg を 2 時間かけて投与する。その後、忍容性が十分に確認された場合、残りの用量を 2 時間かけて投与する。2 回目以降の投与は 1 日量を 4 時間かけて点滴静注すること。

* : Grade は NCI-CTCAE v3.0 に準じる

機構は、申請者の説明を概ね了承し、用法・用量に関連する注意については、下記のように整備した上で設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する注意>

- infusion reaction を軽減するため、本薬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、本薬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。
- 本薬投与中に Grade 1*又は Grade 2*の infusion reaction が認められた場合には、直ちに投与を中断し、副腎皮質ステロイド剤の投与を行い、回復した場合、投与を再開することができる。
- 本薬の初回投与時は 3 mg を 2 時間かけて投与し、忍容性が良好であれば、残りの用量を 2 時間かけて投与する。2 回目以降の投与は 1 日量を 4 時間かけて点滴静注すること。

* : Grade は NCI-CTCAE v3.0 に準じる

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、同種 HSCT の前治療として本薬が投与された全例を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の安全性検討事項については、02 試験及び 03 試験における有害事象の発現状況等を考慮し、感染症、血液毒性、出血及び心臓障害を設定した。

調査予定症例数については、上記の安全性検討事項に設定した事象の 02 試験及び 03 試験における発現率等を考慮し、50 例と設定した。

観察期間については、02 試験及び 03 試験における移植前処置関連毒性の観察期間を考慮し、本薬の投与開始から同種 HSCT 施行 28 日後までと設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

①同種 HSCT の前治療として本薬使用時の安全性情報は極めて限られていること、②現時点で既承認の効能・効果に係る製造販売後調査の結果が得られていないこと等から、製造販売後の一定期間は同種 HSCT の前治療として本薬が投与された全例を対象とする調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

本調査の安全性検討事項については、既承認の効能・効果に係る製造販売後調査において設定されている項目及び本調査の対象となる疾患背景を考慮し、申請者が設定した項目に加えて infusion reaction、AIHA 及び自己免疫性血小板減少症、PML 及び HBV の再活性化を設定することが適切であると判断した。

また、本調査の調査予定症例数及び観察期間については、上記の安全性検討事項に設定した事象の臨床試験における発現状況等を考慮した上で再検討する必要があると判断した。

7.2 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.2.1 国内第 I / II 相試験 (02 試験)

有害事象は、0.16 mg/kg 群で 11/11 例 (100%)、0.20 mg/kg 群で 3/3 例 (100%) に認められ、全例で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。各群で発現率が 50%以上の有害事象は、0.16 mg/kg 群で発熱、血中 LDH 増加及び CRP 増加各 11 例 (100%)、下痢、悪心及びサイトメガロウイルス検査陽性各 10 例 (90.9%)、食欲減退及び倦怠感各 9 例 (81.8%)、頭痛、口内炎、嘔吐、浮腫及び体重減少各 8 例 (72.7%)、低マグネシウム血症、便秘及び ALT 増加各 7 例 (63.6%)、敗血症、発疹、血中カリウム減少、GGT 増加及び白血球数減少各 6 例 (54.5%)、0.20 mg/kg 群で発熱性好中球減少症、下痢、悪心、口内炎、血中 LDH 増加、CRP 増加、ALT 増加、AST 増加及び血中 ALP 増加各 3 例 (100%)、肺炎、貧血、低カリウム血症、高クロール血症、高カルシウム血症、高尿酸血症、結膜出血、嘔吐、便秘、発疹、皮膚乾燥、蕁麻疹、頻尿、発熱、浮腫、サイトメガロウイルス検査陽性、体重減少、血中カリウム減少、GGT 増加、白血球数減少、好中球数減少、血中ビリルビン増加、血中クレアチニン増加及び血中尿素増加各 2 例 (66.7%) であった。

重篤な有害事象は、0.16 mg 群で 6/11 例 (54.5%)、0.20 mg/kg 群で 3/3 例 (100%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、0.16 mg 群で肺炎 2 例 (18.2%)、菌血症、敗血症、敗血症性ショック、白血病再発、リンパ節症、下痢、腎機能障害、発熱、末梢腫脹、血中クレアチニン増加及び血圧低下各 1 例 (9.1%)、0.20 mg/kg 群で肺炎、咽頭炎、白血病再発、意識変容状態、呼吸不全、腎不全及び発熱各 1 例 (33.3%) であった。このうち、0.16 mg 群の肺炎 2 例、菌血症、敗血症、敗血症性ショック、下痢、腎機能障害、末梢腫脹、血中クレアチニン増加及び血圧低下各 1 例、0.20 mg/kg 群の咽頭炎、意識変容状態、腎不全及び発熱各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2.2 国内第 I / II 相試験 (03 試験)

有害事象は、0.16 mg/kg 群で 12/12 例 (100%)、0.20 mg/kg 群で 3/3 例 (100%) に認められ、全例で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。各群で発現率が 50%以上の有害事象は、0.16 mg/kg 群でサイトメガロウイルス検査陽性 12 例 (100%)、悪心及び CRP 増加各 10 例 (83.3%)、食欲減退及び脱毛症各 9 例 (75.0%)、下痢、嘔吐、倦怠感及び血中 LDH 増加各 8 例 (66.7%)、頭痛、口内炎及び発熱各 7 例 (58.3%)、発疹、ALT 増加及び体重減少各 6 例 (50.0%)、0.20 mg/kg 群で発熱性好中球減少症、低カリウム血症、頭痛、悪心、下痢、発疹、発熱、サイトメガロウイルス検査陽性、CRP 増加、ALT 増加、血中クレアチニン増加及び白血球数減少各 3 例 (100%)、食欲減退、低ナトリウム血症、高血圧、口内炎、腹痛、脱毛症、そう痒症、蕁麻疹、血中 LDH 増加、体重減少、AST 増加、体重増加、血中アルブミン減少、血中 ALP 増加、好中球数減少、血小板数減少及び総タンパク減少各 2 例 (66.7%) であった。

重篤な有害事象は、0.16 mg 群で 6/12 例 (50.0%)、0.20 mg/kg 群で 0/3 例 (0%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、0.16 mg 群でサイトメガロウイルス検査陽性 3 例 (25.0%)、アデノウイルス性出血性膀胱炎、帯状疱疹、くも膜下出血、検査異常及び血液幹細胞移植生着不全各 1 例 (8.3%) であった。このうち、サイトメガロウイルス検査陽性 3 例、アデノウイルス性出血性膀胱炎、帯状疱疹、くも膜下出血、検査異常及び血液幹細胞移植生着不全各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の同種 HSCT の前治療としての一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、同種 HSCT の前治療に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考ええる。また、機構は、本薬の臨床的位置付け、有効性、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 2 年 11 月 16 日

申請品目

[販 売 名] マブキャンパス点滴静注 30 mg
[一 般 名] アレムツズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] サノフィ株式会社
[申請年月日] 令和 2 年 3 月 30 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 臨床的位置付け及び有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.1 臨床的位置付け及び有効性について」の項における検討の結果、02 試験及び 03 試験において一定の移植成功例が認められたことに加えて、生着率等の結果を考慮すると、同種 HSCT の前治療としての本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

また、機構は、現時点において、同種 HSCT における標準的な前治療は確立しておらず、かつ治療選択肢が限られていること等を考慮すると、上記の 02 試験及び 03 試験の結果には臨床的意義があり、本薬は同種 HSCT の前治療に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 安全性について」の項における検討の結果、同種 HSCT の前治療としての本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する審査時に注意が必要と判断された事象（infusion reaction、感染症、血液毒性、AIHA 及び自己免疫性血小板減少症、免疫障害（AIHA 及び自己免疫性血小板減少症を除く）、出血、心臓障害、PML、TLS、HBV の再活性化並びに頭頸部動脈解離）であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、HSCT の施行に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 効能・効果について」の項における検討の結果、臨床試験で対象とされた患者の原疾患、ドナーの種類等を添付文書の臨床成績の項に記載し、効能・効果に関連する注意の項に以下の旨を注意喚起することを前提として、本薬の効能・効果を申請どおり「同種造血幹細胞移植の前治療」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する注意>

- 臨床試験に組み入れられた患者の原疾患、ドナーの種類等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果に関連する注意の項を設定するよう指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 用法・用量について」の項における検討の結果、同種 HSCT の前治療に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、それぞれ以下のように設定することが適切であると判断した。

<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0.16 mg/kgを6日間点滴静注する。

<用法・用量に関連する注意>

- infusion reaction を軽減するため、本薬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、本薬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。
- 本薬投与中に Grade 1*又は Grade 2*の infusion reaction が認められた場合には、直ちに投与を中断し、副腎皮質ステロイド剤の投与を行い、回復した場合、投与を再開することができる。
- 本薬と併用する薬剤等について、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。
- 本薬の初回投与時は3 mgを2時間かけて投与し、忍容性が良好であれば、残りの用量を2時間かけて投与する。2回目以降の投与は1日量を4時間かけて点滴静注すること。

*: Grade は NCI-CTCAE v3.0 に準じる

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、同種 HSCT の前治療として本薬が投与された全例を対象に、調査予定症例数を 50 例、観察期間を本薬の投与開始から同種 HSCT 施行 28 日後までと設定した製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告（1）の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とする調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

また、本調査の実実施計画について、以下のように判断した。

- 本調査の安全性検討事項については、感染症、血液毒性、出血、心臓障害、infusion reaction、AIHA 及び自己免疫性血小板減少症、PML 及び HBV の再活性化を設定することが適切である。
- 本調査の調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の臨床試験における発現状況等を考慮した上で再検討する必要がある。

専門協議において、専門委員からは、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 02 試験及び 03 試験において検討された症例数が限られていること等を考慮すると、本調査において、生着の有無、急性 GVHD の発現の有無等の移植成績に関する情報についても適切に情報収集することが望ましい。

機構は、上記の専門協議における議論を踏まえ、本調査の実実施計画を再検討するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

- 本調査の安全性検討事項については、感染症、血液毒性、出血、心臓障害、infusion reaction、AIHA 及び自己免疫性血小板減少症、PML 及び HBV の再活性化と設定する。
- 本調査において、移植成績に関する情報として、生着の有無及び急性 GVHD の発現の有無についても情報収集する。
- 本調査の調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の臨床試験における発現状況等を考慮し、それぞれ 50 例及び本薬の投与開始から同種 HSCT 施行 60 日後までと設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 7 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 8 及び 9 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 7 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
- infusion reaction - 感染症 - 血液毒性 - AIHA 及び自己免疫性血小板減少症 - 出血 - TLS - HBV の再活性化 - 心臓障害 - 頭頸部動脈解離	- 免疫障害（AIHA 及び自己免疫性血小板減少症を除く） - PML	該当なし
有効性に関する検討事項		
使用実態下における再発又は難治性の CLL 患者での有効性		

今般の一変申請において変更なし

表 8 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
- 再発又は難治性の CLL 患者を対象とした使用成績調査（全例調査） - 同種 HSCT を施行予定の患者を対象とした使用成績調査（全例調査）	再発又は難治性の CLL 患者を対象とした使用成績調査（全例調査）	医療従事者向け資材の作成及び提供

下線：今般追加する効能・効果及び用法・用量に対して実施予定の活動

表 9 製造販売後調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における本薬の安全性を検討すること。
調査方法	全例調査方式
対象患者	同種 HSCT の前治療として本薬が投与された全ての患者
観察期間	本薬の投与開始から同種 HSCT 施行 60 日後まで
調査予定症例数	50 例
主な調査項目	安全性検討事項：感染症、血液毒性、出血、心臓障害、infusion reaction、AIHA 及び自己免疫性血小板減少症、PML 及び HBV の再活性化 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、原疾患名、合併症、既往歴等）、本薬の投与状況、併用薬、HSCT 実施状況、移植成績等

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、全体としては承認申請資料が信頼性の基準に従って収集、かつ作成されていたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、CTD 5.3.5.2-1 において以下の事項が認められたため、申請者に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

自ら治験を実施する者

- データ固定後に統計解析計画書初版を作成していた

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1、CTD 5.3.5.2-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、HSCT の施行に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本薬は「同種造血幹細胞移植の前治療」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されていることから、今回追加する効能・効果に対して再審査期間は 10 年と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]（下線部追加）

再発又は難治性の慢性リンパ性白血病

同種造血幹細胞移植の前治療

[用法・用量]（下線部追加）

再発又は難治性の慢性リンパ性白血病

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

同種造血幹細胞移植の前治療

通常、成人にはアレムツズマブ（遺伝子組換え）として 1 日 1 回 0.16 mg/kg を 6 日間点滴静注する。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

[警告]（下線部追加）

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療又は造血幹細胞移植に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
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。

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。

[禁 忌] (変更なし)

1. 本剤の成分又はマウスタンパク質由来製品に対する過敏症又はアナフィラキシーの既往歴のある患者
2. 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女性

[効能・効果に関連する注意] (下線部追加)

＜同種造血幹細胞移植の前治療＞

臨床試験に組み入れられた患者の原疾患、ドナーの種類等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する注意] (下線部追加、取消線部削除)

＜効能共通＞

1. infusion reaction を軽減するため、本剤の投与前に抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を投与すること。
さらに、本剤投与前に副腎皮質ステロイド剤を投与すると infusion reaction が軽減されることがある。

2. 本剤投与中に Grade1*又は Grade2*の infusion reaction が認められた場合には、直ちに投与を中断し、副腎皮質ステロイド剤の投与を行い、回復した場合、投与を再開することができる。

＜再発又は難治性の慢性リンパ性白血病＞

3. 本剤は、いずれの用量も1日量を2時間以上かけて点滴静注すること。

14. 1日1回3 mg及び1日1回10 mgの連日点滴静注において、Grade 3*以上の infusion reaction が認められない場合、1日1回3 mgでは1日1回10 mgの連日点滴静注に、1日1回10 mgでは1日1回30 mgの週3回隔日点滴静注に、それぞれ増量することができる。—(注：GradeはNCI-CTCAE v3.0に準じる)—

25. 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. 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。

46. 本剤の投与中に好中球数減少及び血小板数減少が認められた場合、下表を参考に本剤の用量を調節すること。なお、ベースライン時の好中球絶対数が500 / μ L以下の患者について、有効性及び安全性は確立していない。

休薬、中止又は再開基準

ベースラインの好中球絶対数が500 / μ L超で治療を開始した患者において、好中球絶対数が250 / μ L未満となった場合、又はベースラインの血小板数が25,000 / μ L超で治療を開始した患者において、血小板数が25,000 / μ L以下となった場合

初回発現時	休薬すること。好中球絶対数 500 / μ L 以上及び血小板数 50,000 / μ L 以上に回復した場合、休薬時の用量で投与を再開できる。ただし、7 日以上休薬した場合、再開時の開始用量は 1 日 1 回 3 mg とすること。
2 回目発現時	休薬すること。好中球絶対数 500 / μ L 以上及び血小板数 50,000 / μ L 以上に回復した場合、本剤 1 日 1 回 10 mg 又は休薬時の用量のいずれか低い方の用量で投与を再開できる。ただし、7 日以上休薬した場合、再開時の開始用量は 1 日 1 回 3 mg とすること。
3 回目発現時	本剤の投与を中止すること。
ベースラインの血小板数が 25,000 / μ L 以下で治療を開始した患者において、ベースラインの数値から 50%以上減少した場合	
初回発現時	休薬すること。好中球絶対数及び血小板数がベースライン値に回復した場合、休薬時の用量で投与を再開できる。ただし、7 日以上休薬した場合、再開時の開始用量は 1 日 1 回 3 mg とすること。
2 回目発現時	休薬すること。好中球絶対数及び血小板数がベースライン値に回復した場合、本剤 1 日 1 回 10 mg 又は休薬時の用量のいずれか低い方の用量で投与を再開できる。ただし、7 日以上休薬した場合、再開時の開始用量は 1 日 1 回 3 mg とすること。
3 回目発現時	本剤の投与を中止すること。

5. 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。

<同種造血幹細胞移植の前治療>

7. 本剤と併用する薬剤等について、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。

8. 本剤の初回投与時は 3 mg を 2 時間かけて投与し、忍容性が良好であれば、残りの用量を 2 時間かけて投与する。2 回目以降の投与は 1 日量を 4 時間かけて点滴静注すること。

* : Grade は NCI-CTCAE v3.0 に準じる

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADCC	antibody dependent cell mediated cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
AIHA	autoimmune hemolytic anemia	自己免疫性溶血性貧血
ALL	acute lymphoblastic leukemia	急性リンパ性白血病
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AML	acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATG	antithymocyte globulin	抗胸腺細胞グロブリン
ATLL	adult T-cell leukemia/lymphoma	成人 T 細胞性白血病/リンパ腫
BID	bis in die	1 日 2 回
Bu		ブスルファン
CDC	complement dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CI	confidence interval	信頼区間
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
CML	chronic myeloid leukemia	慢性骨髄性白血病
CRM	continual reassessment method	連続再評価法
CRP	C reactive protein	C 反応性タンパク
CY		シクロホスファミド水和物
CY/TBI		CY と TBI の併用
EBV-LPD	Epstein-Barr virus associated lymphoproliferative disease	エプスタイン・バールウイルス関連リンパ増殖症
Flu		フルダラビンリン酸エステル
Flu/Bu/TBI		Flu、Bu 及び TBI の併用
Flu/CY/TBI		Flu、CY 及び TBI の併用
GGT	gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GVHD	graft-versus-host disease	移植片対宿主病
GVL	graft-versus leukemia	移植片対白血病
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HLA	human leukocyte antigen	ヒト白血球型抗原
HSCT	hematopoietic stem cell transplantation	造血幹細胞移植
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MDS	myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	MedDRA 日本語版
MTX	methotrexate	メトトレキサート
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Hematopoietic Cell Transplantation (HCT)	

NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PML	progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
PT	preferred term	基本語
QD	quaque die	1 日 1 回
SOC	system organ class	器官別大分類
TBI	total body irradiation	全身放射線照射
TLS	tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本薬		アレムツズマブ（遺伝子組換え）
02 試験		HE0402 試験
03 試験		HE0403 試験