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: 6

目　　次

マブキャンパス点滴静注 30mg 1

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 1

目　　次 2

図　目　次 3

1　　起原又は発見の経緯及び開発の経緯 4

1.1　　開発の経緯 5

1.1.1　　非臨床試験 5

1.1.2　　臨床試験 5

図　目　次

図 1　アレムツズマブに係る造血幹細胞移植の前治療薬での開発の経緯図 6

1　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 は、慢性リンパ性白血病細胞や正常なリンパ球の表面に発現する CD52 抗原を標的とするヒト化モノクローナル抗体のアレムツズマブ（遺伝子組換え）を有効成分とする点滴静注用製剤である。

CD52 は、T 細胞、B 細胞、ナチュラルキラー細胞、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 1 つである。アレムツズマブは、リンパ球やその他の免疫細胞又は腫瘍細胞上の 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。

アレムツズマブの最初の臨床開発は抗腫瘍効果に着目したものであり、1992 年 1 月より血液悪性腫瘍患者を対象にした臨床開発が開始された。その後の臨床試験成績に基づき、2001 年 5 月に米国、同年 7 月に欧州で慢性リンパ性白血病の治療薬として承認された。本邦においても、再発又は難治性の慢性リンパ性白血病を適応として 2014 年 9 月 26 日に製造販売承認を取得している（製品名：マブキャンパス点滴静注 30mg）。

一方、抗 CD52 抗体が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させることから、企業主導の抗血液悪性腫瘍薬としての開発に並行して、強力なリンパ球減少効果に着目した研究報告が認められるようになった。その中でも、同種造血幹細胞移植時のアレムツズマブを含む移植前処置による移植片対宿主病（GVHD）の抑制効果が報じられ、本邦においても 2004 年 12 月より造血幹細胞移植の前治療薬としてのアレムツズマブの開発を目的とした、以下の 2 つの医師主導治験（第 I/II 相臨床試験）が開始された。

- HE0402 試験：造血器疾患患者を対象としたアレムツズマブを用いた HLA 不一致血縁ドナーからの同種造血幹細胞移植療法の安全性及び有効性の検討
- HE0403 試験：再生不良性貧血に対するアレムツズマブを用いた同種造血幹細胞移植療法の安全性及び有効性の検討

今般、国内医師主導治験の成績を踏まえ、医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

また、本薬は 2020 年 3 月に「同種造血幹細胞移植の前治療」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。

1.1 開発の経緯

アレムツズマブの造血幹細胞移植の前治療薬としての開発経緯を図 1 に示す。本申請に際して新たに提出する品質に関するデータはない。

1.1.1 非臨床試験

非臨床試験に関するデータは Module 2.4 [非臨床試験の概括評価]に示す。

1.1.2 臨床試験

造血幹細胞移植の前治療薬としてのアレムツズマブの臨床開発プログラムの概要を Module 2.5 [1.3 項]に示す。

図 1　アレムツズマブに係る造血幹細胞移植の前治療薬での開発の経緯図

資料区分	試験項目		2005年 平成17年	2006年 平成18年	2007年 平成19年	2008年 平成20年	2009年 平成21年	2010年 平成22年	2011年 平成23年
第五部	臨床試験	第 I/II 相試験 （HE0402）	4 ━━━	━━━	━━━	━━━	━━━	━━━	━━━ 6
		第 I/II 相試験 （HE0403）	1 ━━━	━━━	━━━	━━━	━━━	━━━ 4	

━━━ ：国内試験
数字は開始及び終了月を示す。

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: 3

目　　次

1.6 外国における使用状況等に関する資料 1

1　外国での承認(許可)及び使用状況 3

1　外国での承認(許可)及び使用状況

アレムツズマブ（遺伝子組換え）は、米国（米国販売名 Campath）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 又は 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（現 サノフィ社）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にした。同時に、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。2020 年 3 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。

本剤の企業中核データシートを以下に添付する。

SANOFI

CAMPATH

Solution for infusion

COMPANY CORE DATA SHEET

[redacted] Approval Date: [redacted] Version: [redacted] Total number of pages: 18

＊ 2～18ページは非公開のため削除した。

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

＊最新の添付文書を参照してください。

Total number of pages: 2

販売名	マブキャンパス点滴静注 30mg	サイモグロブリン点滴静注用 25mg
一般名	アレムツズマブ（遺伝子組換え）	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン
会社名	サノフィ株式会社	サノフィ株式会社
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	○ 中等症以上の再生不良性貧血 ○ 造血幹細胞移植の前治療 ○ 造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病 ○ 下記の臓器移植後の急性拒絶反応の治療 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植
添付文書改訂日	—	2014 年 9 月

＊この添付文書（案）は審査段階のものであるため、最新の添付文書を参照してください。

添付文書（案）

20XX 年 XX 月作成（第　版）

貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：3 年
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

日本標準商品分類番号
874291

承認番号	22600AMX01312
販売開始	2015 年 1 月

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 I.V. Infusion

アレムツズマブ（遺伝子組換え）製剤

SANOFI

1. 警告

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

1.2 本剤の投与により、低血圧、悪寒、発熱、呼吸困難、発疹、気管支痙攣等の infusion reaction があらわれ、死亡に至った症例も報告されている。本剤投与中は患者を注意深くモニタリングし、重度の infusion reaction が認められた場合は直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[7.1、11.1.2 参照]

1.3 本剤の投与により、末梢血リンパ球の減少があらわれ、治療終了後も持続することなど、免疫抑制作用により、細菌、ウイルス、真菌、寄生虫による感染症が生じる又は悪化する可能性がある。また、重篤な感染症により死亡に至った症例が報告されている。本剤投与に先立って感染症対策を講じるとともに、本剤投与中は患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。[8.2、8.3、9.1.5-9.1.7、11.1.3、11.1.9 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

2.2 重篤な感染症を合併している患者

2.3 妊婦、妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	マブキャンパス点滴静注 30mg	
成　　分		1 バイアル（1mL）中の分量
有効成分	アレムツズマブ（遺伝子組換え）注)	30mg
添加剤	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

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。

3.2 製剤の性状

販　売　名	マブキャンパス点滴静注 30mg
性　　状	無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白色を呈する液
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）

4. 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

5. 効能又は効果に関連する注意

〈同種造血幹細胞移植の前治療〉
臨床試験に組み入れられた患者の原疾患、ドナーの種類等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

6. 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 3mg の連日点滴静注から開始し、1 日 1 回 10mg を連日点滴静注した後、1 日 1 回 30mg を週 3 回隔日に点滴静注する。ただし、投与開始から 12 週間までの投与とする。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈同種造血幹細胞移植の前治療〉
通常、成人にはアレムツズマブ（遺伝子組換え）として 1 日 1 回 0.16mg/kg を 6 日間点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 infusion reaction を軽減するため、本剤の投与前に抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を投与すること。さらに、本剤投与前に副腎皮質ステロイド剤を投与すると infusion reaction が軽減されることがある。［1.2、11.1.2 参照］

7.2 本剤投与中に Grade1*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〉

7.3 本剤は、いずれの用量も 1 日量を 2 時間以上かけて点滴静注すること。

7.4 1 日 1 回 3mg 及び 1 日 1 回 10mg の連日点滴静注において、Grade3*以上の infusion reaction が認められない場合、1 日 1 回 3mg では 1 日 1 回 10mg の連日点滴静注に、1 日 1 回 10mg では 1 日 1 回 30mg の週 3 回隔日点滴静注に、それぞれ増量することができる。

7.5 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.6 本剤の投与中に好中球数減少及び血小板数減少が認められた場合、下表を参考に本剤の用量を調節すること。なお、ベースライン時の好中球絶対数が 500/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。［11.1.1 参照］

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。

〈同種造血幹細胞移植の前治療〉

7.7 本剤と併用する薬剤等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。

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

*:Grade は NCI-CTCAEv3.0 に準じる

8. 重要な基本的注意

8.1 血小板減少、好中球減少等の重篤な血球減少があらわれることがあるので、本剤投与に際しては定期的に血液検査を行い患者の状態を十分に観察すること。なお、血球減少は投与開始初期からあらわれることがある。[9.1.4、11.1.1 参照]

8.2 本剤の投与により、重篤な感染症があらわれることがあるので、本剤投与に先立って、感染症に対する予防投与を行うとともに、定期的にサイトメガロウイルス検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。[1.3、9.1.5、11.1.3 参照]

8.3 本剤の免疫抑制作用により、細菌、真菌、ウイルス又は原虫による感染症や日和見感染が発現又は悪化することがある。本剤投与により、肝炎ウイルス、結核等が再活性化又はヒト免疫不全ウイルスが活性化するおそれがあるので、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すること。[1.3、9.1.5-9.1.7、11.1.3、11.1.9 参照]

8.4 錯乱、傾眠が発現することがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意させること。

8.5 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.5 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者

心機能検査（心電図、心エコー、心拍数等）を行う等患者の状態を十分に観察すること。虚血性心疾患、狭心症等の心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者で心不全等の心障害があらわれることがある。[11.1.6 参照]

9.1.2 アントラサイクリン系薬剤等の心毒性を有する薬剤による前治療歴のある患者

心機能検査（心電図、心エコー、心拍数等）を行う等患者の状態を十分に観察すること。[11.1.6 参照]

9.1.3 降圧剤による治療を行っている患者

本剤投与中に一過性の低血圧があらわれることがある。[11.1.2 参照]

9.1.4 重篤な骨髄機能低下のある患者

好中球減少及び血小板減少を増悪させ重篤化させるおそれがある。[8.1、11.1.1 参照]

9.1.5 感染症を合併している患者

本剤の免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。[1.3、8.2、8.3、11.1.3 参照]

9.1.6 肝炎ウイルスの感染又は既往を有する患者

肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど患者の状態を十分に観察すること。B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）において、B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれるおそれがある。[1.3、8.3、11.1.3、11.1.9 参照]

9.1.7 結核、ヒト免疫不全ウイルスの感染又は既往を有する患者

本剤の免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。[1.3、8.3、11.1.3 参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性及びパートナーには、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。動物実験（トランスジェニックマウス）において、受胎能の低下及び胚・胎児毒性が認められている。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。妊娠動物（トランスジェニックマウス）に投与した試験で、本剤の胎児への移行及び胎児の B 細胞リンパ球減少が認められている。[2.3 参照]

9.6 授乳婦

本剤による治療期間及び本剤の消失半減期を考慮し、本剤投与中及び最終投与後一定期間は授乳しないことが望ましい。動物実験（トランスジェニックマウス）において、本剤の乳汁への移行が確認されており、哺乳中の出生児の血清中から本剤が検出されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン又は弱毒生ワクチン	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行うこと。	ワクチン接種に対する応答が不明であり、また、生ワクチンによる二次感染が否定できない。
不活化ワクチン	ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。	
免疫抑制剤	発熱などの感染症（細菌及びウイルス等）に基づく症状が発現した場合には、適切な処置を行うこと。	過度の免疫抑制作用による感染症誘発の危険性がある。
降圧剤［11.1.2 参照］	一過性の血圧下降があらわれることがある。	血圧下降を増強させるおそれがある

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 血球減少

顆粒球減少症（頻度不明）、無顆粒球症（頻度不明）、単球減少（0.7%）、汎血球減少（3.3%）、好中球減少（13.2%）、白血球減少（1.3%）、血小板減少（7.2%）、貧血（6.6%）、骨髄機能不全（1.3%）

があらわれることがあり、重篤な血球減少も報告されている。［7.6、8.1、9.1.4 参照］

11.1.2 Infusion reaction（97.4%）

低血圧、悪寒、発熱、呼吸困難、発疹、気管支痙攣等の infusion reaction があらわれることがある。これらの症状は投与開始 1 週間以内に最も頻度が高いことが報告されている。infusion reaction が認められた場合は適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。［1.2、7.1、9.1.3、10.2 参照］

11.1.3 感染症（53.3%）

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

11.1.4 免疫障害

自己免疫性溶血性貧血（0.7%）、自己免疫性血小板減少症（頻度不明）、自己免疫性肝炎（頻度不明）、再生不良性貧血（頻度不明）、ギラン・バレー症候群（頻度不明）、慢性炎症性脱髄性多発神経炎（頻度不明）、輸血後移植片対宿主病（頻度不明）等の免疫障害があらわれることがあり、死亡に至った症例も報告されている。自己免疫性溶血性貧血又は自己免疫性血小板減少症が認められた場合、本剤の投与を中止すること。

11.1.5 腫瘍崩壊症候群（頻度不明）

死亡に至った症例も報告されている。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。［8.5 参照］

11.1.6 心障害

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

11.1.7 出血

頭蓋内出血（頻度不明）、胃腸出血（0.7%）、粘膜出血（0.7%）、舌出血（0.7%）等の重篤な出血があらわれることがあり、死亡に至った症例も報告されている。

11.1.8 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

死亡に至った症例も報告されているので、本剤投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察すること。意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合には、MRI による画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.9 B 型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎、肝炎の増悪（頻度不明）

B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎の増悪による肝不全があらわれることがある。異常が認められた場合には、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。［1.3、8.3、9.1.6 参照］

11.1.10 頭頚部動脈解離（頻度不明）

頚動脈、椎骨動脈等の頭頚部動脈解離があらわれることがあり、虚血性脳卒中に至った症例が報告されている。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症	肺炎	尿路感染、気管支炎、上気道感染、膿瘍、鼻咽頭炎、感染	副鼻腔炎、咽頭炎	喉頭炎、鼻炎、気管支肺炎
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）			びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	偽リンパ腫
血液及びリンパ系障害		発熱性好中球減少症	リンパ球減少症、紫斑、歯肉出血、播種性血管内凝固、リンパ節症	溶血性貧血
代謝及び栄養障害	食欲減退	低カルシウム血症、脱水、低アルブミン血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症	口渇、高血糖	糖尿病
精神障害		不安、うつ病、傾眠、不眠症	錯乱状態、人格変化	離人症、思考異常、勃起不全、神経過敏
神経系障害	頭痛	浮動性めまい、振戦、錯感覚、感覚鈍麻	歩行障害、末梢性ニューロパチー	運動過多、味覚消失、ジストニー、知覚過敏、味覚異常
眼障害			眼部腫脹、眼内炎	結膜炎
心臓障害		頻脈、徐脈、動悸、洞性徐脈	心房細動、上室性頻脈、上室性不整脈、上室性期外収縮	洞性頻脈、狭心症
血管障害	低血圧	高血圧、潮紅		血管痙攣、末梢性虚血、起立性低血圧、ほてり
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		喀血、咳嗽、喘鳴、鼻出血、鼻漏、口腔咽頭不快感、上気道の炎症	咽喉絞扼感、胸水、呼吸音異常、しゃっくり、上気道性喘鳴	呼吸障害、発声障害
胃腸障害	嘔吐、悪心、下痢、口内炎	腹痛、消化不良、便秘、口内乾燥、胃炎、腹部不快感	口腔内潰瘍形成、舌潰瘍、歯肉炎、腹部膨満	おくび、イレウス、口腔内不快感
肝胆道系障害		肝機能異常		
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、蕁麻疹、発疹	多汗症、寝汗、紅斑	皮膚障害、紅斑性皮疹、皮下出血、そう痒性皮疹	水疱性皮膚炎、斑状丘疹状皮疹、アレルギー性皮膚炎、皮膚炎、斑状皮疹
筋骨格系		筋肉痛、背	筋緊張、骨	筋骨格痛、筋骨

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
及び結合組織障害		部痛、四肢痛、関節痛	痛、筋痙縮	格系胸痛
腎及び尿路障害		血尿、尿量減少、腎機能障害	尿失禁	多尿、排尿困難
一般・全身障害及び投与部位の状態	悪寒、発熱、疲労、倦怠感	胸痛、インフルエンザ様疾患、無力症、疼痛、末梢性浮腫、胸部不快感、冷感、熱感、浮腫	急性肺水腫、注射部位血腫、体温上昇、注射部位紅斑	口腔浮腫、注入部位反応、注入部位皮膚炎、注入部位疼痛、粘膜の炎症、粘膜潰瘍、限局性浮腫、注射部位浮腫
臨床検査	体重減少、サイトメガロウイルス検査陽性、LDH増加	体重増加、総蛋白減少、AST(GOT)増加、ALP増加、血中ビリルビン増加、ALT(GPT)増加、血中アルブミン減少	ハプトグロビン減少、肝機能検査異常	血液学的検査異常、心電図異常
その他		回転性めまい、高ビリルビン血症	耳鳴	難聴

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤の調製は安全キャビネット内で行うことが望ましい。調製前に本剤の着色及びバイアル内に粒子が含まれていないか、目視検査し、異常があればそのバイアルは使用しないこと。

14.1.2 本剤の投与時には必要量を注射筒で抜き取り、点滴バッグ等を用い生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液100mLで希釈し、穏やかに転倒混和する。これらの溶液以外での希釈は行わないこと。

14.1.3 本剤は振とうしないこと。

14.1.4 本剤の取扱い及び調製にあたっては、手袋、防護メガネを使用するなど慎重に行うこと。本剤が皮膚又は粘膜に触れた場合には、直ちに石鹸でよく洗うこと。

14.1.5 本剤は保存剤を含有していないため、希釈後は8時間以内に使用すること。なお、希釈後、やむをえず保存する場合は2～8℃で遮光して保存すること。

14.1.6 未使用の調製後溶液及び注入後の残液は適切に廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

他の注射剤との配合試験は実施していないため、他剤との混注はしないこと。また、同じ点滴ラインを用いて他剤を同時に投与しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

〈再発又は難治性の慢性リンパ性白血病〉

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

〈同種造血幹細胞移植の前治療〉

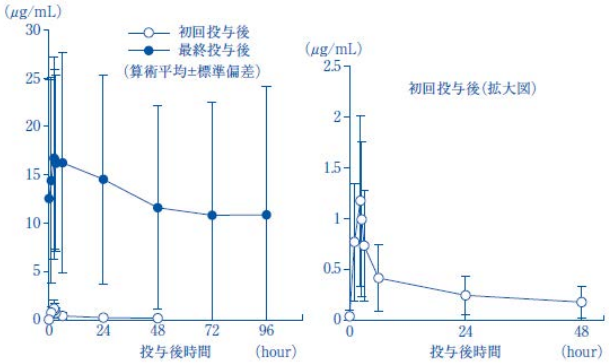
同種造血幹細胞移植を施行予定の造血器悪性腫瘍患者又は後天性再生不良性貧血患者を対象とした国内第1/2相試験において、血清中に抗アレムツズマブ抗体は検出されなかった。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

〈再発又は難治性の慢性リンパ性白血病〉

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} (μg/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0-\tau}$ (μg·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

〈同種造血幹細胞移植の前治療〉

同種造血幹細胞移植を施行予定の後天性再生不良性貧血患者を対象とした国内第1/2相試験において、12例にアレムツズマブを0.16mg/kg/日の用量で1日1回、移植前10日から移植前5日までの6日間、4時間かけて点滴静注した時の最終投与後の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

再生不良性貧血患者におけるアレムツズマブ0.16mg/kg/日の薬物動態パラメータ（n=12）

	C_{max} (μg/mL)	AUC_{inf} (μg·day/mL)	CL (mL/day)	V_z (mL)	$t_{1/2}$ (day)
算術平均	10.9	114	465	6640	10.2
標準偏差	1.47	25.6	117	1330	1.64

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈再発又は難治性の慢性リンパ性白血病〉

17.1.1 国内第1相臨床試験

再発又は難治性の慢性リンパ性白血病患者[注1)]を対象に、国内第1相臨床試験を実施した。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。

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[1)]。

17.1.2 海外第2相臨床試験

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2相臨床試験を実施した。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。

安全性評価対象症例93例中93例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は、悪寒83例（89.2%）、発熱77例（82.8%）、悪心44例（47.3%）、嘔吐31例（33.3%）、発疹26例（28.0%）などであった[2)]。

17.1.3 海外第2相臨床試験

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2相臨床試験を実施した。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。

安全性評価対象症例30例中29例（96.7%）に副作用が認められた。主な副作用は、悪寒22例（73.3%）、発熱17例（56.7%）、悪心15例（50.0%）、嘔吐9例（30.0%）、皮膚炎7例（23.3%）、蕁麻疹、疲労、低血圧各6例（各20.0%）であった[3)]。

〈同種造血幹細胞移植の前治療〉

17.1.4 国内第1/2相臨床試験

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、同種造血幹細胞移植を施行予定の造血器悪性腫瘍患者[注2)]を対象に、国内第1/2相臨床試験を実施した。11例にシクロホスファミド水和物と全身放射線照射との併用、又はフルダラビンリン酸エステル、ブスルファン及び全身放射線照射との併用[注3)]で、アレムツズマブ0.16mg/kgを1日1回、移植前8日から移植前3日までの6日間投与した。主要評価項目とされた移植成功率[注4)][95%信頼区間](%)は90.9[58.7,99.8]（10/11例）であった。

安全性評価対象症例11例中11例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢、発熱、血中乳酸脱水素酵素増加、C-反応性蛋白増加、サイトメガロウイルス検査陽性各10例（各90.9%）、倦怠感9例(81.8%)、食欲減退、悪心各8例(各72.7%)、低マグネシウム血症、口内炎、嘔吐及び浮腫各7例(各63.6%)であった[4)]。

17.1.5 国内第1/2相臨床試験

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造血幹細胞移植を施行予定の後天性再生不良性貧血患者を対象に、国内第1/2相臨床試験を実施した。12例にフルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物及び全身放射線照射[注5)]との併用で、アレムツズマブ0.16mg/kgを1日1回、移植前10日から移植前5日までの6日間投与した。主要評価項目とされた移植成功率[注6)][95%信頼区間](%)は91.7[61.5,99.8]（11/12例）であった。

安全性評価対象症例12例中12例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は、サイトメガロウイルス検査陽性12例(100%)、悪心10例（83.3%）、食欲減退、C-反応性蛋白増加各9例（各75.0%）、倦怠感8例（66.6%）、頭痛、下痢、嘔吐、発熱及び血中乳酸脱水素酵素増加各7例（各58.3%）であった[5)]。

注1) 過去に受けた慢性リンパ性白血病に対する治療レジメン数が1～3レジメンである患者。

注2) 急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群及び成人T細胞性白血病／リンパ腫を除く悪性リンパ腫患者。

注3) ①自家造血幹細胞移植の施行歴のない55歳未満の患者では、シクロホスファミド水和物と全身放射線照射との併用、②自家造血幹細胞移植の施行歴のある患者又は55歳以上の患者では、フルダラビンリン酸エステル、ブスルファン及び全身放射線照射との併用投与とされた。

注4) 本治験において、「移植成功」は「①移植後60日以上生存する、②移植後60日以内に生着の定義（移植後、好中球数が最低値となった後、連続した3回の血液検査で好中球数が500/μL以上を確認できた状態）を満たす、及び③移植後60日以内でGrade3以上の急性移植片対宿主病（GVHD）を発現していないをすべて満たす場合」と定義された。

注5) HLA適合の血縁者ドナーからの同種造血幹細胞移植の場合には全身放射線照射は実施しないこととされた。

注6) 本治験において、「移植成功」は「①移植後60日以上生存する、②移植後60日以内に生着の定義（移植後、好中球数が最低値となった後、連続した3回の血液検査で好中球数が500/μL以上を確認できた状態）を満たす、及び③移植後60日以内でGrade2以上のGVHDを発現していないをすべて満たす場合」と定義された。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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[6)]。

19. 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（γ1鎖）2分子からなる糖タンパク質（分子量：約150,000）である。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 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。

22. 包装

1mL×1バイアル

23. 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（2014年9月26日承認、CTD2.7.6.2）

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2相試験(2014年9月26日承認、CTD2.7.6.2)

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2相試験（2014年9月26日承認、CTD2.7.6.2）

4) 社内資料：HLA不一致ドナーからの同種造血幹細胞移植（20XX年X月X日承認、CTD2.7.6.2）

5) 社内資料：再生不良性貧血に対する同種造血幹細胞移植（20XX年X月X日承認、CTD2.7.6.2）

6) 社内資料:非臨床概要 緒言(2014年9月26日承認、CTD2.6.1)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 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

添付文書（案）の「効能又は効果」、「用法及び用量」の設定根拠

4 「効能又は効果」（案）

同種造血幹細胞移植の前治療

[設定根拠]

アレムツズマブの効能・効果（案）は、主に、以下の 2 つの医師主導治験（第 I/II 相臨床試験）の成績に基づき設定した。

- HE0402 試験：造血器疾患患者を対象としたアレムツズマブを用いた HLA 不一致血縁ドナーからの同種造血幹細胞移植療法の安全性及び有効性の検討
- HE0403 試験：再生不良性貧血に対するアレムツズマブを用いた同種造血幹細胞移植療法の安全性及び有効性の検討

造血器悪性腫瘍患者を対象としてヒト白血球型抗原（HLA）不一致血縁ドナーからの同種造血幹細胞移植におけるアレムツズマブの有効性及び安全性を検討した HE0402 試験では、本剤 0.16 mg/kg/日又は 0.20 mg/kg/日を 6 日間、他の移植前処置薬と併用し、HLA 二座以上不一致血縁ドナーから同種造血幹細胞移植を行った。

有効性の主要評価項目としては、移植後 60 日以上生存し、移植後 60 日以内に生着し、かつ移植後 60 日の時点で Grade 3 以上の急性移植片対宿主病（GVHD）が発症していない症例を成功例と定義し、その比率（成功率）を評価した。その結果、0.16 mg/kg 群では、11 名中 10 名が成功と判定され、成功率（95%信頼区間）は 90.9%（58.7%～99.8%）であった。0.20 mg/kg 群では、3 名中 3 名が成功と判定され、成功率（95%信頼区間）は 100.0%（29.2%～100.0%）であった。患者の原疾患別の成功率は、0.16 mg/kg 群では、急性骨髄性白血病 7 名中 6 名成功、急性リンパ性白血病 1 名中 1 名成功、骨髄異形成症候群 2 名中 2 名成功、悪性リンパ腫 1 名中 1 名成功であり、0.20 mg/kg 群では、急性骨髄性白血病 2 名中 2 名成功、慢性骨髄性白血病 1 名中 1 名成功であった。また、ドナー種別では、全 14 名が血縁ドナーであり、HLA 一致度別では、二座不一致が 7 名中 6 名成功（全て 0.16 mg/kg 群）、三座不一致が 7 名中 7 名成功（0.16 mg/kg 群：4 名、0.20 mg/kg 群：3 名）であった。

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

さらに、移植後 100 日以内に生じた GVHD を急性 GVHD、移植後 101 日以降に生じた GVHD を慢性 GVHD と定義し、GVHD の抑制効果を評価した。Grade 3 以上の急性 GVHD 又は GVHD に関連した死亡例は 0.16 mg/kg 群及び 0.20 mg/kg 群ともに認められなかった。Grade 3 未満の急性 GVHD は、0.16 mg/kg 群の 5 名（Grade 1：3 名、Grade 2：2 名）及び 0.20 mg/kg 群の 1 名（Grade 1：1 名）で認められた。慢性 GVHD は、0.16 mg/kg 群 2 名及び 0.20 mg/kg 群 2 名に発現した。0.16 mg/kg 群 2 名では広範な慢性 GVHD が認められた。

重症再生不良性貧血患者を対象として HLA 一致血縁ドナー、HLA 一座不一致血縁ドナー、HLA 一致非血縁ドナー又は HLA DRB1 一座不一致非血縁ドナーからの同種造血幹細胞移植におけるアレムツズマブの有効性及び安全性を検討した HE0403 試験では、HE0402 試験と同様に、本剤の 0.16 mg/kg/日又は 0.20 mg/kg/日を 6 日間、他の移植前処置薬と併用し、上記ドナーからの同種造血幹細胞移植を行った。

有効性の主要評価項目としては、移植後 60 日以上生存し、移植後 60 日以内に生着し、かつ移植後 60 日の時点で Grade 2 以上の急性 GVHD が発症していない症例を成功例と定義し、その比率（成功率）を評価した。その結果、0.16 mg/kg 群では、12 名中 11 名が成功と判定され、成功率（95%信頼区間）は 91.7%（61.5%～99.8%）であった。0.20 mg/kg 群では、3 名中 3 名が成功と判定され、成功率（95%信頼区間）は 100.0%（29.2%～100.0%）であった。ドナー種別の成功率は、血縁ドナーが 3 名中 3 名成功（全て 0.16 mg/kg 群）、非血縁ドナーが 12 名中 11 名成功（0.16 mg/kg 群：9 名中 8 名成功、0.20 mg/kg 群：3 名中 3 名成功）であり、HLA 一致度別では、一致が 10 名中 10 名成功（0.16 mg/kg 群：7 名中 7 名成功、0.20 mg/kg 群：3 名中 3 名成功）、不一致が 5 名中 4 名成功（全て 0.16 mg/kg 群）であった。

移植後 365 日の全生存率（95%信頼区間）は、0.16 mg/kg 群で 83.3%（48.2%～95.6%）、0.20 mg/kg 群で 66.7%（5.4%～94.5%）であった。生存期間の中央値は、両群ともに算出できなかった。

さらに、HE0402 試験と同様に、移植後 100 日以内に生じた GVHD を急性 GVHD、移植後 101 日以降に生じた GVHD を慢性 GVHD と定義し、GVHD の抑制効果を評価した。Grade 2 以上の急性 GVHD 又は GVHD に関連した死亡例は 0.16 mg/kg 群及び 0.20 mg/kg 群ともに認められなかった。Grade 2 未満の急性 GVHD は、0.16 mg/kg 群の 2 名（Grade 1：2 名）に発現したが、0.20 mg/kg 群では認められなかった。慢性 GVHD は、0.16 mg/kg 群 2 名及び 0.20 mg/kg 群 3 名に発現し、そのうち 0.16 mg/kg 群 1 名及び 0.20 mg/kg 群 2 名では広範な慢性 GVHD が認められた。

上記のとおり、HE0402 試験及び HE0403 試験結果から、アレムツズマブを含む移植前処置は、疾患、血縁・非血縁、HLA の一致度にかかわらず、同種造血幹細胞移植時の移植片拒絶及び GVHD 抑制に有効であることが確認されたことから、効能・効果（案）は「同種造血幹細胞移植の前治療」とした。

6 「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 1 日 1 回 0.16mg/kg を 6 日間点滴静注する。

[設定根拠]

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

両試験の開始用量については、日本で神田らによって実施された臨床研究（Transplantation. 2005;79(10):1351–7［Module [5.4-20]］）を参考に決定された。本研究においては、造血器疾患患者 12 名に 0.2 mg/kg/日（6 日間）のアレムツズマブが投与され、その有効性及び安全性が確認された。本研究における用量は、海外臨床研究で汎用されているアレムツズマブの投与量が総量として 100 mg（20 mg/日×5 日間）であることから、日本人との体格差を考慮して設定された。すなわち、欧米人の総投与量 100 mg は、体重を 70～80 kg と考えたとき、1.2～1.4 mg/kg（6 日間投与の場合、1 日当たり 0.2～0.23 mg/kg）に相当することから、本研究では日本人の投与量として 0.2 mg/kg/日（6 日間）に設定した。

HE0402 試験及び HE0403 試験では、上記神田らの研究において有効性及び安全性が確認された 0.20 mg/kg/日を開始用量として日本人の至適用量を連続再評価法で探索した。HE0402 試験では、3 名が 0.20 mg/kg/日で本剤投与を開始し、移植後 60 日以内の Grade 3 以上の急性 GVHD 発生は認められなかった。そのため減量して 0.16 mg/kg/日で 11 名に投与したところ、10 名が成功と判定された（成功率：90.9%、95%信頼区間：58.7%～99.8%）。あらかじめ設定した試験成功の基準（11 名のうち不成功が 2 名以下）を満たしているため、有効性が検証されたとみなされ、推奨用量は 0.16 mg/kg/日に決定された。HE0403 試験でも、3 名が 0.20 mg/kg/日で本剤投与を開始し、移植後 60 日以内の Grade 2 以上の急性 GVHD 発生は認められなかった。そのため減量して 0.16 mg/kg/日で 12 名に投与したところ、11 名が成功と判定された（成功率：91.7%、95%信頼区間：61.5%～99.8%）。目標症例数の 14 名には未達であったものの点推定値が期待成功率 90%を上回り、また 95%信頼区間下限も閾値成功率 60%を上回っていることより、有効性が示されたと考えられ、推奨用量は 0.16 mg/kg/日に決定された。この推奨用量の 0.16 mg/kg/日（6 日間）について、アレムツズマブの投与開始日又は投与中に発熱や発疹などの注入関連事象が認められるものの、投与後に認められた事象の多くは移植関連あるいは原疾患に起因すると考えられるものであり、アレムツズマブの安全性プロファイルは臨床的に許容できる範囲であった。

上記及び「効能又は効果」（案）の設定根拠より、0.16 mg/kg/日（6 日間）投与で十分に移植片拒絶及び重症 GVHD を抑制したこと、より高用量のアレムツズマブ投与では過度な免疫抑制に起因する感染症の発現が懸念されることから、アレムツズマブの同種造血幹細胞移植の前処置としての日本人での推奨用法・用量は、1 日 1 回 0.16 mg/kg の 6 日間投与であると判断した。

なお、アレムツズマブの投与開始日について、HE0402 試験では移植前 8 日から投与開始し、HE0403 試験では移植前 10 日から投与開始している。これは、HE0402 試験ではドナーとの HLA 適合度の関係から GVHD 予防が最重要であり、移植後のアレムツズマブの血中濃度を長期間保つことを重視したため移植日に近い投与開始日としたのに対し、HE0403 試験では主に適合ドナーからの移植となるため、患者の免疫抑制による移植片拒絶予防効果を重視してより早めの投与開始としたものである。このように、造血幹細胞移植における移植片拒絶及び急性 GVHD の予防目的や各症例の基礎疾患、ドナーとの HLA 適合度、前治療レジメン、併用される GVHD 予防薬が多岐にわたることなどにより、適切な投与開始日は個々の患者により異なる可能性があることから、投与開始のタイミングについては規定しないこととした。

上記のことから、用法・用量（案）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 0.16mg/kg を 6 日間点滴静注する。」とした。

添付文書（案）の「使用上の注意」（案）の設定根拠

1　警告

1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療又は造血幹細胞移植に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
1.2 本剤の投与により、低血圧、悪寒、発熱、呼吸困難、発疹、気管支痙攣等の infusion reaction があらわれ、死亡に至った症例も報告されている。本剤投与中は患者を注意深くモニタリングし、重度の infusion reaction が認められた場合は直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。［7.1、11.1.2 参照］
1.3 本剤の投与により、末梢血リンパ球の減少があらわれ、治療終了後も持続することなど、免疫抑制作用により、細菌、ウイルス、真菌、寄生虫による感染症が生じる又は悪化する可能性がある。また、重篤な感染症により死亡に至った症例が報告されている。本剤投与に先立って感染症対策を講じるとともに、本剤投与中は患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。［8.2、8.3、9.1.5-9.1.7、11.1.3、11.1.9 参照］

[設定根拠]

安全性に配慮した適正使用が必要であることから、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旨を追記した。また、用法及び用量に関連する使用上の注意の項目番号変更に伴い、参照番号を変更した。

2　禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分又はマウスタンパク質由来製品に対する過敏症又はアナフィラキシーの既往歴のある患者
2.2 重篤な感染症を合併している患者
2.3 妊婦、妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

[設定根拠]

今回製造販売承認事項一部変更承認申請（一変申請）に伴う変更はない。

5　効能又は効果に関連する注意

〈同種造血幹細胞移植の前治療〉
臨床試験に組み入れられた患者の原疾患、ドナーの種類等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

[設定根拠]

本剤の対象患者の選択が適切に実施できるように、「17.臨床成績」の項に詳細を記載の上、これに留意する必要がある旨の注意喚起を行う目的で設定した。

7　用法及び用量に関連する使用上の注意

〈効能共通〉

7.1 infusion reaction を軽減するため、本剤の投与前に抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を投与すること。さらに、本剤投与前に副腎皮質ステロイド剤を投与すると infusion reaction が軽減されることがある。［1.2、11.1.2 参照］

7.2 本剤投与中に Grade1* 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〉

7.3 本剤は、いずれの用量も 1 日量を 2 時間以上かけて点滴静注すること。

7.4 1 日 1 回 3mg 及び 1 日 1 回 10mg の連日点滴静注において、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。

7.5 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.6 本剤の投与中に好中球数減少及び血小板数減少が認められた場合、下表を参考に本剤の用量を調節すること。なお、ベースライン時の好中球絶対数が 500/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。［11.1.1 参照］

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。

〈同種造血幹細胞移植の前治療〉

7.7 本剤と併用する薬剤等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。

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

*:Grade は NCI-CTCAEv3.0 に準じる

[設定根拠]

7.2 本剤投与による infusion reaction が発現した場合に推奨される対処方法について注意喚起するため設定した。なお、再発又は難治性の慢性リンパ性白血病においても同様の注意喚起を行うことが適切と考え、効能共通に設定した。

7.7 本剤と併用する薬剤等の投与にあたり、本剤との併用投与における臨床成績の詳細及び有効性及び安全性を十分理解する必要があることから設定した。

7.8 本剤を安全に投与するため、臨床試験での投与方法に基づいて設定した。

8　重要な基本的注意

8.1　血小板減少、好中球減少等の重篤な血球減少があらわれることがあるので、本剤投与に際しては定期的に血液検査を行い患者の状態を十分に観察すること。なお、血球減少は投与開始初期からあらわれることがある。［9.1.4、11.1.1 参照］

8.2　本剤の投与により、重篤な感染症があらわれることがあるので、本剤投与に先立って、感染症に対する予防投与を行うとともに、定期的にサイトメガロウイルス検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。［1.3、9.1.5、11.1.3 参照］

8.3　本剤の免疫抑制作用により、細菌、真菌、ウイルス又は原虫による感染症や日和見感染が発現又は悪化することがある。本剤投与により、肝炎ウイルス、結核等が再活性化又はヒト免疫不全ウイルスが活性化するおそれがあるので、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すること。［1.3、9.1.5-9.1.7、11.1.3、11.1.9 参照］

8.4　錯乱、傾眠が発現することがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意させること。

8.5　腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.5 参照］

[設定根拠]

今回一変申請に伴う変更はない。

9　特定の背景を有する患者に関する注意

9.1　合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者

心機能検査（心電図、心エコー、心拍数等）を行う等患者の状態を十分に観察すること。虚血性心疾患、狭心症等の心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者で心不全等の心障害があらわれることがある。［11.1.6 参照］

9.1.2 アントラサイクリン系薬剤等の心毒性を有する薬剤による前治療歴のある患者

心機能検査（心電図、心エコー、心拍数等）を行う等患者の状態を十分に観察すること。［11.1.6 参照］

9.1.3 降圧剤による治療を行っている患者

本剤投与中に一過性の低血圧があらわれることがある。［11.1.2 参照］

9.1.4 重篤な骨髄機能低下のある患者

好中球減少及び血小板減少を増悪させ重篤化させるおそれがある。［8.1、11.1.1 参照］

9.1.5 感染症を合併している患者

本剤の免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。［1.3、8.2、8.3、11.1.3 参照］

9.1.6 肝炎ウイルスの感染又は既往を有する患者

肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど患者の状態を十分に観察すること。B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）において、B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれるおそれがある。［1.3、8.3、11.1.3、11.1.9 参照］

9.1.7 結核、ヒト免疫不全ウイルスの感染又は既往を有する患者

本剤の免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。［1.3、8.3、11.1.3 参照］

9.4　生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性及びパートナーには、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。動物実験（トランスジェニックマウス）において、受胎能の低下及び胚・胎児毒性が認められている。

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。妊娠動物（トランスジェニックマウス）に投与した試験で、本剤の胎児への移行及び胎児の B 細胞リンパ球減少が認められている。［2.3 参照］

9.6 授乳婦
本剤による治療期間及び本剤の消失半減期を考慮し、本剤投与中及び最終投与後一定期間は授乳しないことが望ましい。動物実験（トランスジェニックマウス）において、本剤の乳汁への移行が確認されており、哺乳中の出生児の血清中から本剤が検出されている。

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

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

[設定根拠]

今回一変申請に伴う変更はない。

10 相互作用

10.2 併用注意 （併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン又は弱毒生ワクチン	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行うこと。	ワクチン接種に対する応答が不明であり、また、生ワクチンによる二次感染が否定できない。
不活化ワクチン	ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。	
免疫抑制剤	発熱などの感染症（細菌及びウイルス等）に基づく症状が発現した場合には、適切な処置を行うこと。	過度の免疫抑制作用による感染症誘発の危険性がある。
降圧剤 ［11.1.2 参照］	一過性の血圧下降があらわれることがある。	血圧下降を増強させるおそれがある。

[設定根拠]

今回一変申請に伴う変更はない。

11　副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1　血球減少

顆粒球減少症（頻度不明）、無顆粒球症（頻度不明）、単球減少（0.7%）、汎血球減少（3.3%）、好中球減少（13.2%）、白血球減少（1.3%）、血小板減少（7.2%）、貧血（6.6%）、骨髄機能不全（1.3%）があらわれることがあり、重篤な血球減少も報告されている。［7.5、8.1、9.1.4 参照］

11.1.2　Infusion reaction（97.4%）

低血圧、悪寒、発熱、呼吸困難、発疹、気管支痙攣等の infusion reaction があらわれることがある。これらの症状は投与開始 1 週間以内に最も頻度が高いことが報告されている。infusion reaction が認められた場合は適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。［1.2、7.1、9.1.3、10.2 参照］

11.1.3　感染症（53.3%）

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

11.1.4　免疫障害

自己免疫性溶血性貧血（0.7%）、自己免疫性血小板減少症（頻度不明）、自己免疫性肝炎（頻度不明）、再生不良性貧血（頻度不明）、ギラン・バレー症候群（頻度不明）、慢性炎症性脱髄性多発神経炎（頻度不明）、輸血後移植片対宿主病（頻度不明）等の免疫障害があらわれることがあり、死亡に至った症例も報告されている。自己免疫性溶血性貧血又は自己免疫性血小板減少症が認められた場合、本剤の投与を中止すること。

11.1.5　腫瘍崩壊症候群（頻度不明）

死亡に至った症例も報告されている。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。［8.5 参照］

11.1.6　心障害

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

11.1.7　出血

頭蓋内出血（頻度不明）、胃腸出血（0.7%）、粘膜出血（0.7%）、舌出血（0.7%）等の重篤な出血があらわれることがあり、死亡に至った症例も報告されている。

11.1.8　進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

死亡に至った症例も報告されているので、本剤投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察すること。意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合には、MRI による画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.9　B 型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎、肝炎の増悪（頻度不明）

B 型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎の増悪による肝不全があらわれることがある。異常が認められた場合には、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。［1.3、8.3、9.1.6 参照］

11.1.10 頭頚部動脈解離（頻度不明）

頚動脈、椎骨動脈等の頭頚部動脈解離があらわれることがあり、虚血性脳卒中に至った症例が報告されている。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

[設定根拠]

国内第 1/2 相臨床試験結果を加えた集計結果に基づき記載した。

11.2　その他の副作用

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

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
心臓障害		頻脈、徐脈、動悸、洞性徐脈	心房細動、上室性頻脈、上室性不整脈、上室性期外収縮	洞性頻脈、狭心症
血管障害	低血圧	高血圧、潮紅		血管痙攣、末梢性虚血、起立性低血圧、ほてり
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		喀血、咳嗽、喘鳴、鼻出血、鼻漏、口腔咽頭不快感、上気道の炎症	咽喉絞扼感、胸水、呼吸音異常、しゃっくり、上気道性喘鳴	呼吸障害、発声障害
胃腸障害	嘔吐、悪心、下痢、口内炎	腹痛、消化不良、便秘、口内乾燥、胃炎、腹部不快感	口腔内潰瘍形成、舌潰瘍、歯肉炎、腹部膨満	おくび、イレウス、口腔内不快感
肝胆道系障害		肝機能異常		
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、蕁麻疹、発疹	多汗症、寝汗、紅斑	皮膚障害、紅斑性皮疹、皮下出血、そう痒性皮疹	水疱性皮膚炎、斑状丘疹状皮疹、アレルギー性皮膚炎、皮膚炎、斑状皮疹
筋骨格系及び結合組織障害		筋肉痛、背部痛、四肢痛、関節痛	筋緊張、骨痛、筋痙縮	筋骨格痛、筋骨格系胸痛
腎及び尿路障害		血尿、尿量減少、腎機能障害	尿失禁	多尿、排尿困難
一般・全身障害及び投与部位の状態	悪寒、発熱、疲労、倦怠感	胸痛、インフルエンザ様疾患、無力症、疼痛、末梢性浮腫、胸部不快感、冷感、熱感、浮腫	急性肺水腫、注射部位出腫、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

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
臨床検査	体重減少、サイトメガロウイルス検査陽性、LDH 増加	体重増加、総蛋白減少、AST (GOT)増加、ALP 増加、血中ビリルビン増加、ALT(GPT)増加、血中アルブミン減少	ハプトグロビン減少、肝機能検査異常	血液学的検査異常、心電図異常
その他		回転性めまい、高ビリルビン血症	耳鳴	難聴

[設定根拠]

国内第 1/2 相臨床試験結果を加えた集計結果に基づき記載した。

14　適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1　本剤の調製は安全キャビネット内で行うことが望ましい。調製前に本剤の着色及びバイアル内に粒子が含まれていないか、目視検査し、異常があればそのバイアルは使用しないこと。

14.1.2 本剤の投与時には必要量を注射筒で抜き取り、点滴バッグ等を用い生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液 100mL で希釈し、穏やかに転倒混和する。これらの溶液以外での希釈は行わないこと。

14.1.3 本剤は振とうしないこと。

14.1.4 本剤の取扱い及び調製にあたっては、手袋、防護メガネを使用するなど慎重に行うこと。本剤が皮膚又は粘膜に触れた場合には、直ちに石鹸でよく洗うこと。

14.1.5 本剤は保存剤を含有していないため、希釈後は 8 時間以内に使用すること。なお、希釈後、やむをえず保存する場合は 2～8℃で遮光して保存すること。

14.1.6 未使用の調製後溶液及び注入後の残液は適切に廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

他の注射剤との配合試験は実施していないため、他剤との混注はしないこと。また、同じ点滴ラインを用いて他剤を同時に投与しないこと。

[設定根拠]

今回一変申請に伴う変更はない。

15　その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

〈再発又は難治性の慢性リンパ性白血病〉

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

〈同種造血幹細胞移植の前治療〉

同種造血幹細胞移植を施行予定の造血器悪性腫瘍患者又は後天性再生不良性貧血患者を対象とした国内第 1/2 相試験において、血清中に抗アレムツズマブ抗体は検出されなかった。

[設定根拠]

国内第 1/2 相臨床試験結果に基づき追記した。

サノフィ株式会社

マブキャンパス点滴静注30mg

1.12　添付資料一覧

第4部の添付資料

4.2 試験報告書

該当資料なし

4.3 参考文献

資料番号	第四部参考文献
4.3-1	Chen X et al. Prevention of acute graft-versus-host disease in a xenogeneic SCID mouse model by the humanized anti-CD74 antagonistic antibody milatuzumab. Biol Blood Marrow Transplant. 2013;19:28-39.
4.3-2	De Mercanti S et al. Alemtuzumab long-term immunologic effect: Treg suppressor function increases up to 24 months. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2016:21;3:e194.
4.3-3	Masuyama J et al. A novel costimulation pathway via the 4C8 antigen for the induction of CD4+ regulatory T cells. J Immunol. 2002;169:3710-6.
4.3-4	Watanabe T et al. CD52 is a novel costimulatory molecule for induction of CD4+ regulatory T cells. Clin Immunol. 2006;120:247-59.
4.3-5	Wilson J et al. Antibody to the dendritic cell surface activation antigen CD83 prevents acute graft-versus-host disease. J Exp Med. 2009;206:387-98.

第5部の添付資料

5.2 臨床試験一覧表

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
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

該当資料なし

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

該当資料なし

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

該当資料なし

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	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.1.4-1	Partial validation of ZK 217699 (Campath, Alemtuzumab) immunoassay in human serum (A33497)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	無	参考資料
5.3.1.4-2	Measurement of anti-immunoglobulin responses to CAMPATH-1H (TAC/01/13.1)	19[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	無	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

該当資料なし

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

該当資料なし

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

該当資料なし

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

該当資料なし

5.3.5.2 非対照試験報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.5.2-1	造血器疾患患者を対象としたアレムツズマブを用いたHLA不一致血縁ドナーからの同種造血幹細胞移植療法の安全性及び有効性の検討（多施設共同医師主導治験）（HE0402）	2005年4月～2011年6月	無	評価資料
5.3.5.2-2	再生不良性貧血に対するアレムツズマブを用いた同種造血幹細胞移植療法の安全性及び有効性の検討（多施設共同医師主導治験）（HE0403）	2005年1月～2010年4月	無	評価資料

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

該当資料なし

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

該当資料なし

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.6-1	PERIODIC BENEFIT RISK EVALUATION REPORT (08-May-2018 through 07-May-2019)	2018年5月8日～2019年5月7日	無	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	副作用発現症例一覧表
5.3.7-3	重篤な有害事象発現症例一覧表
5.3.7-4	臨床検査値異常変動症例一覧表

5.4 参考文献

資料番号	第五部参考文献
5.4-1	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. 2018年度.
5.4-2	Sullivan KM, Agura E, Anasetti C, Appelbaum F, Badger C, Bearman S, et al. Chronic graft-versus-host disease and other late complications of bone marrow transplantation. Semin Hematol. 1991;28(3):250–9.
5.4-3	Petersdorf EW, Longton GM, Anasetti C, Martin PJ, Mickelson EM, Smith AG, et al. The significance of HLA-DRB1 matching on clinical outcome after HLA-A, B, DR identical unrelated donor marrow transplantation. Blood. 1995;86:1606–13.
5.4-4	Sasazuki T, Juji T, Morishima Y, Kinukawa N, Kashiwabara H, Inoko H, et al. Effect of matching of class I HLA alleles on clinical outcome after transplantation of hematopoietic stem cells from an unrelated donor. Japan Marrow Donor Program. N Engl J Med. 1998;339:1177–85. Erratum in: N Engl J Med. 1999;340(5):402.

5.4-5	Kanda Y, Chiba S, Hirai H, Sakamaki H, Iseki T, Kodera Y, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from family members other than HLA-identical siblings over the last decade (1991-2000). Blood. 2003 Aug 15;102(4):1541–7.
5.4-6	日本造血細胞移植学会. 造血細胞移植ガイドライン: HLA不適合血縁者間移植. 2018年9月（第2版）.
5.4-7	再生不良性貧血の診断基準と診療の参照ガイド作成のためのワーキンググループ. 再生不良性貧血診療の参照ガイド（2018年改訂）.
5.4-8	Mary JY, Baumelou E, Guiguet M. Epidemiology of aplastic anemia in France: a prospective multicentric study. The French Cooperative Group for Epidemiological Study of Aplastic Anemia. Blood. 1990 Apr 15;75(8):1646–53.
5.4-9	Montane E, Ibanez L, Vidal X, Ballarin E, Puig R, Garcia N, et al. Epidemiology of aplastic anemia: a prospective multicenter study. Haematologica. 2008 Apr;93(4):518–23.
5.4-10	Frickhofen N, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H, Raghavachar A, Vogt HG, Herrmann F, et al. Treatment of aplastic anemia with antilymphocyte globulin and methylprednisolone with or without cyclosporine. The German Aplastic Anemia Study Group. N Engl J Med. 1991;324:1297–304.
5.4-11	Kojima S, Hibi S, Kosaka Y, Yamamoto M, Tsuchida M, Mugishima H, et al. Immunosuppressive therapy using antithymocyte globulin, cyclosporine, and danazol with or without human granulocyte colony-stimulating factor in children with acquired aplastic anemia. Blood. 2000;96:2049–54.
5.4-12	Teramura M, Kimura A, Iwase S, Yonemura Y, Nakao S, Urabe A, et al. Treatment of severe aplastic anemia with antithymocyte globulin and cyclosporin A with or without G-CSF in adults: a multicenter randomized study in Japan. Blood. 2007;110:1756–61.
5.4-13	日本造血細胞移植学会. 造血細胞移植ガイドライン: 再生不良性貧血（成人）. 2019年9月（第2版）.
5.4-14	Wakabayashi S, Ohashi K, Hanajiri R, Kobayashi T, Yamashita T, Akiyama H, et al. Rapidly progressive Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorder unpredictable by weekly viral load monitoring. Intern Med. 2010;49:931–5.
5.4-15	Morris EC, Rebello P, Thomson KJ, Peggs KS, Kyriakou C, Goldstone AH, et al. Pharmacokinetics of alemtuzumab used for in vivo and in vitro T-cell depletion in allogeneic transplantations: relevance for early adoptive immunotherapy and infectious complications. Blood. 2003;102(1):404–6.
5.4-16	Hale G, Cobbold S, Novitzky N, Bunjes D, Willemze R, Prentice HG, et al. CAMPATH-1 antibodies in stem-cell transplantation. Cytotherapy. 2001;3(3):145–64.
5.4-17	Hale G, Slavin S, Goldman JM, Mackinnon S, Giralt S, Waldmann H. Alemtuzumab (Campath-1H) for treatment of lymphoid malignancies in the age of nonmyeloablative conditioning?. Bone Marrow Transplantation. 2002;30:797–804.
5.4-18	Kottaridis PD, Milligan DW, Chopra R, Chakraverty RK, Chakrabarti S, Robinson S, et al. In vivo CAMPATH-1H prevents graft-versus-host disease following nonmyeloablative stem cell transplantation. Blood. 2000 Oct;96(7):2419–25.
5.4-19	Chakrabarti S, Mackinnon S, Chopra R, Kottaridis PD, Peggs K, O'Gorman P, et al. High incidence of cytomegalovirus infection after nonmyeloablative stem cell transplantation: potential role of Campath-1H in delaying immune reconstitution. Blood. 2002;99(12):4357–63.
5.4-20	Kanda Y, Oshima K, Asano-Mori Y, Kandabashi K, Nakagawa M, Sakata-Yanagimoto M, et al. In vivo alemtuzumab enables haploidentical human leukocyte antigen-mismatched hematopoietic stem-cell transplantation without ex vivo graft manipulation. Transplantation. 2005 May 27;79(10):1351–7.

5.4-21	Chakraverty R, Peggs K, Chopra R, Milligan DW, Kottaridis PD, Verfuerth S, et al. Limiting transplantation-related mortality following unrelated donor stem cell transplantation by using a nonmyeloablative conditioning regimen. Blood. 2002 Feb 1;99(3):1071–8.
5.4-22	Rizzieri DA, Koh LP, Long GD, Gasparetto C, Sullivan KM, Horwitz M, et al. Partially matched, nonmyeloablative allogeneic transplantation: clinical outcomes and immune reconstitution. J Clin Oncol. 2007 Feb 20;25(6):690–7.
5.4-23	Delgado J, Thomson K, Russell N, Ewing J, Stewart W, Cook G, et al. Results of alemtuzumab-based reduced-intensity allogeneic transplantation for chronic lymphocytic leukemia: a British Society of Blood and Marrow Transplantation Study. Blood. 2006 Feb 15;107(4):1724–30.
5.4-24	Das-Gupta EP, Russell NH, Shaw BE, Pearce RM, Byrne JL. Long-term outcome of unrelated donor transplantation for AML using myeloablative conditioning incorporating pretransplant alemtuzumab. Biol Blood Marrow Transplant. 2007 Jun;13(6):724–33.
5.4-25	Peggs KS, Hunter A, Chopra R, Parker A, Mahendra P, Milligan D, et al. Clinical evidence of a graft-versus-Hodgkin's-lymphoma effect after reduced-intensity allogeneic transplantation. Lancet. 2005 Jun 4;365(9475):1934–41.
5.4-26	Gupta V, Ball SE, Sage D, Ortin M, Freires M, Gordon-Smith EC, et al. Marrow transplants from matched unrelated donors for aplastic anaemia using alemtuzumab, fludarabine and cyclophosphamide based conditioning. Bone Marrow Transplant. 2005 Mar;35(5):467–71.
5.4-27	Kako S, Akahoshi Y, Harada N, Nakano H, Kameda K, Ugai T, et al. HLA-mismatched haploidentical transplantation using low-dose anti-thymocyte globulin (ATG: thymoglobulin). Hematology. 2017;22(3):129–35.
5.4-28	Bacigalupo A, Socié G, Schrezenmeier H, Tichelli A, Locasciulli A, Fuehrer M, et al. Bone marrow versus peripheral blood as the stem cell source for sibling transplants in acquired aplastic anemia: survival advantage for bone marrow in all age groups. Haematologica. 2012;97:1142–8.
5.4-29	Kojima S, Matsuyama T, Kato S, Kigasawa H, Kobayashi R, Kikuta A, et al. Outcome of 154 patients with severe aplastic anemia who received transplants from unrelated donors: the Japan Marrow Donor Program. Blood. 2002;100:799–803.
5.4-30	医薬食品局審査管理課. 抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン審査報告書; 2008.
5.4-31	Landgren O, Gilbert ES, Rizzo JD, Socie G, Banks PM, Sobocinski KA, et al. Risk factors for lymphoproliferative disorders after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Blood. 2009;113(20):4992–5001.
5.4-32	Cohen J, Gandhi M, Naik P, Cubitt D, Rao K, Thaker U, et al. Increased incidence of EBV-related disease following paediatric stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning. Br J Haematol. 2005;129(2):229–39.
5.4-33	日本造血細胞移植学会. 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. サイトメガロウイルス感染症. 2018年8月（第4版）.
5.4-34	Peggs KS, Sureda A, Qian W, Caballero D, Hunter A, Urbano-Ispizua A, et al. Reduced-intensity conditioning for allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma: impact of alemtuzumab and donor lymphocyte infusions on long-term outcomes. Br J Haematol. 2007 Oct;139(1):70–80.
5.4-35	Alvarez I, Sureda A, Caballero MD, Urbano-Ispizua A, Ribera JM, Canales M, et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation is an effective therapy for refractory or relapsed Hodgkin lymphoma: results of a Spanish prospective cooperative protocol. Biol Blood Marrow Transplant. 2006 Feb;12(2):172–83.

添付すべき資料がない項目リスト

第2部　CTDの概要（サマリー）

CTD番号・項目名
2.3 品質に関する概括資料
2.6.1 緒言
2.6.3 薬理試験の概要表
2.6.4 薬物動態試験の概要文
2.6.5 薬物動態試験の概要表
2.6.6 毒性試験の概要文
2.6.7 毒性試験の概要表

第3部　品質に関する文書

CTD番号・項目名
3 品質に関する文書

第4部　非臨床試験報告書

CTD番号・項目名
4.2 非臨床試験報告書

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 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書
5.3.4 臨床薬力学（PD）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
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