サノフィ株式会社

マブキャンパス点滴静注 30mg

CTD 第二部ー臨床に関する概括評価

2.5 臨床に関する概括評価

Total number of pages: 47

目　　次

2.5 臨床に関する概括評価 1

目　　次 2

表　目　次 5

図　目　次 5

略号と用語の定義 6

1　　製品開発の根拠 7

1.1　　臨床的背景 7

1.1.1　　造血幹細胞移植について 7

1.1.2　　再生不良性貧血における造血幹細胞移植について 8

1.1.3　　臨床的背景のまとめ 9

1.2　　薬理学的分類及び作用機序 10

1.3　　臨床開発プログラム 10

1.3.1　　臨床開発の経緯 10

1.3.2　　臨床試験の概略及び臨床データパッケージ 11

1.3.3　　規制当局との対面助言等の経緯 13

2　　生物薬剤学に関する概括評価 14

3　　臨床薬理に関する概括評価 15

3.1　　薬物動態 15

3.2　　薬力学 15

3.3　　薬物動態及び薬力学（及び投与量の選択）に関する結論 15

4　　有効性の概括評価 17

4.1　　有効性評価に用いた臨床試験及び臨床研究 17

4.1.1 HE0402 試験：HLA 不一致ドナーからの同種造血幹細胞移植 17
4.1.2 HE0403 試験：再生不良性貧血に対する同種造血幹細胞移植 18
4.2 有効性の評価結果 20
4.2.1 HE0402 試験：HLA 不一致ドナーからの同種造血幹細胞移植 20
4.2.1.1 有効性評価対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 20
4.2.1.2 主要評価項目 20
4.2.1.3 GVHD 抑制 21
4.2.1.4 移植後 365 日の全生存率 21
4.2.2 HE0403 試験：再生不良性貧血に対する同種造血幹細胞移植 23
4.2.2.1 有効性評価対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 23
4.2.2.2 主要評価項目 23
4.2.2.3 GVHD 抑制 24
4.2.2.4 移植後 365 日の全生存率 24
4.2.3 臨床研究 26
4.3 有効性のまとめ 26
5 安全性の概括評価 29
5.1 安全性評価に用いた臨床試験及び臨床研究 29
5.2 HE0402 試験及び HE0403 試験の安全性の評価方法 29
5.3 HE0402 試験及び HE0403 試験の安全性評価結果 32
5.3.1 全般的な曝露状況 32
5.3.2 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 32
5.3.3 有害事象 32
5.3.3.1 比較的よくみられる有害事象 32
5.3.3.2 死亡 36
5.3.3.3 その他の重篤な有害事象 37
5.3.3.4 その他の重要な有害事象 37
5.3.4 臨床検査値の評価 38
5.3.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 39
5.4 臨床研究 39
5.5 長期投与時の安全性 39
5.6 その他の安全性情報 39

5.6.1 薬物相互作用 39
5.6.2 免疫発現 39
5.6.3 免疫原性 40
5.6.4 小児への使用 40
5.6.5 妊娠及び授乳時の使用 40
5.6.6 過量投与 40
5.6.7 薬物乱用 40
5.6.8 離脱症状及び反跳現象 41
5.6.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 41
5.7 市販後の使用経験 41
5.8 安全性のまとめ 41
6 ベネフィットとリスクに関する結論 43
6.1 ベネフィット 43
6.2 リスク 43
6.3 ベネフィット・リスク評価 44
7 参考文献 45

表　目　次

表 1 - 本剤の製造販売承認事項一部変更承認申請に用いた臨床試験一覧 12
表 2 - 成功率 - HE0402 試験（PPS） 21
表 3 - 移植後 365 日の全生存率 - HE0402 試験（PPS） 22
表 4 - 成功率 - HE0403 試験（PPS） 24
表 5 - 移植後 365 日の全生存率 - HE0403 試験（PPS） 25
表 6 - HE0402 試験成績と国内の同種造血幹細胞移植成績の比較 26
表 7 - HE0403 試験成績と国内外の同種造血幹細胞移植成績の比較 27
表 8 -「CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG 版」に記載のない項目についての有害事象の重症度判定基準 - HE0402 試験及び HE0403 試験 30
表 9 - 有害事象と治験薬との関連性 - HE0402 試験及び HE0403 試験 31
表 10 - 治療観察期間中に 10%以上の患者に発現した有害事象 - HE0402 試験及び HE0403 試験（安全性解析対象集団） 33

図　目　次

図 1 - 全生存率の Kaplan-Meier 曲線 - HE0402 試験（PPS） 22
図 2 - 全生存率の Kaplan-Meier 曲線 - HE0403 試験（PPS） 25

略号と用語の定義

ATG:	抗胸腺細胞グロブリン（antithymocyte globulin）
AUC_{∞}:	投与開始から無限時間まで外挿した血清中濃度－時間曲線下面積（area under the concentration-time curve calculated from time 0 extrapolated to infinity）
CL:	全身クリアランス（total body clearance）
C_{peak}:	最終投与回の点滴静注終了時点での最高血清中濃度（peak observed concentation）
CRM:	連続再評価法（continual reassessment method）
CTCAE:	有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events）
CYP:	シトクロム P450（cytochrome P450）
EB:	エプスタイン・バー（Epstein-Barr）
ECOG-PS:	米国東海岸がん臨床試験グループ・パフォーマンスステータス（Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status）
FAS:	完全解析対象集団（full analysis set）
GVHD:	移植片対宿主病（graft-versus-host disease）
GVL:	移植片対白血病・リンパ腫（graft-versus-leukemia/lymphoma）
HLA:	ヒト白血球型抗原（human leukocyte antigen）
HSCT:	造血幹細胞移植（hematopoietic stem cell transplantation）
IgG:	免疫グロブリン G（immunoglobulin G）
JCOG:	日本臨床腫瘍研究グループ（Japan Clinical Oncology Group）
MedDRA:	国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities）
MHC:	主要組織適合性複合体（major histocompatibility complex）
PPS:	治験実施計画書適合集団（per protocol set）
PT:	基本語（preferred term）
SOC:	器官別大分類（system organ class）
$t_{1/2}$:	消失半減期（elimination half life）
V_z:	終末相における分布容積（apparent volume of distribution during the terminal phase）

1　製品開発の根拠

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。

1.1　臨床的背景

1.1.1　造血幹細胞移植について

現在、造血幹細胞移植は、白血病などの血液悪性腫瘍、固形腫瘍及び遺伝性疾患などにおいて根治が期待できる治療法として世界各国で実施されている。造血幹細胞移植では、まずは患者の体内の腫瘍細胞を減少させ、患者の機能不全の骨髄を排除し、かつ患者の免疫を適切に抑制するために、免疫抑制剤や抗がん剤の投与、全身放射線照射などによる移植前処置を行う。移植前処置後、造血幹細胞を輸注して患者の造血機能を再構築する。造血幹細胞移植には大別して、自己幹細胞を用いる自家移植と、ヒト白血球型抗原（HLA）が完全又はほぼ一致した正常ドナーの幹細胞を用いる同種移植がある。また、造血幹細胞の供給源として骨髄を用いる場合を骨髄移植、末梢血から幹細胞を採取する場合を末梢血幹細胞移植、臍帯血を用いる場合を臍帯血移植という。

自家移植と同種移植は、病気の種類や状態、患者の状態などを総合的に判断し、どちらを選択するか決定される。自家移植は、大量の抗がん剤や全身放射線照射などの移植前処置の抗腫瘍効果により原疾患の治癒を目指し、移植前処置によって強く抑制された骨髄の造血機能を、あらかじめ凍結保存しておいた患者自身の造血幹細胞を移植することによって速やかに回復させる治療法である。一方で同種移植では､自家移植と異なり､造血機能の再構築だけでなくドナーリンパ球による抗腫瘍効果（移植片対白血病・リンパ腫［GVL］効果）が期待できる。日本では、16歳以上における同種移植は、急性白血病（急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病）で最も多く、同種移植全体のおよそ56%を占める。 ついで、非ホジキンリンパ腫、骨髄異形成症候群、慢性骨髄性白血病で多く施行されている(1)。同種造血幹細胞移植の最大の障害の一つは、移植片対宿主病（GVHD）であるが(2)、GVHDとGVL効果は背中合わせの関係にあり、GVHDを十分にコントロールできない状況においてはGVL効果の利益を得ることはできないとされている。すなわち、GVL効果を得るためには、まずは移植片拒絶を防ぐことによりドナー造血幹細胞を生着させ､かつ移植後早期のGVHDを適切に予防することが必要である。1.2項に示すように、アレムツズマブを同種造血幹細胞移植の前処置に加えることにより、アレムツズマブの作用によるレシピエント及びドナー由来のT細胞を除去することによる移植片拒絶及びGVHDの予防効果が期待される。

同種移植の成否を決定する重要な因子として、HLA適合性がある。HLAはヒトの主要組織適合性複合体（MHC）、すなわち、自己と非自己を認識する最も重要な抗原である。HLAを決定する遺伝子は6番染色体上に並んで存在し、各遺伝子の組み合わせ（ハプロタイプ）として遺伝する。親子間

では、子は父母からそれぞれハプロタイプを 1 つずつ受け継ぐので、親と子は必ずハプロタイプを 1 つ共有している。同種造血幹細胞移植においては、ドナーとレシピエントの間に HLA の不一致があると、お互いにより強く非自己であるとみなすことによって、移植片拒絶と GVHD の頻度が増加する。また、HLA の検査としては血清学的検査が古くから行われているが、この方法では検出できない HLA の差異が臨床的に重要性を有する場合があることがわかり(3)(4)、現在では必要に応じて HLA の遺伝子型（アレル）レベルでの検査が行われている。血縁者間における同種造血幹細胞移植においては、従来、HLA クラス I に属する A、B 座とクラス II に属する DR 座の抗原レベルでの不適合のみでカウントされていた。つまり、それぞれ両親から遺伝した抗原を有するため、合計 6 個の抗原についてドナー候補者と患者間で比較する。抗原レベルでカウントする理由は、同胞で HLA-A、B、DR 座が抗原レベルで一致していればアレルレベルでも一致していると考えて良いとされてきたからである。しかしながら、HLA 不適合血縁者間移植が増加しつつある現在では、アレルレベルや HLA-C 座の不適合に関する知見も集まり概念が変わりつつある。非血縁者間における同種造血幹細胞移植においては、HLA クラス I に属する A、B、C 座とクラス II に属する DRB1 座の評価が重要であると考えられており、ルーチンでアレルレベルでの評価が標準となっている。

過去の同種造血幹細胞移植成績から、選択するドナーの優先順位が推奨されており、HLA 適合血縁者が第一優先であり、第二優先としては HLA 遺伝子型適合非血縁者（A、B、C、DRB1 アレル適合）が上げられ、HLA 一抗原不適合血縁者も有力な候補となる。しかし、移植を必要としながらも、血縁者に一抗原不適合までのドナーが見つからない場合には、HLA 一アレル不適合非血縁者間移植、HLA 一抗原不適合非血縁者間移植、次いで、HLA 二抗原以上不適合血縁者間移植、非血縁者間臍帯血移植が候補として考えられる。臍帯血移植は、二抗原の HLA 不適合があっても GVHD の頻度は許容範囲内であるが、生着不全の確率が高いことや生着まで長期間を要すること、また造血器悪性腫瘍においては移植後再発時にドナーリンパ球輸注療法を行えないという問題がある。HLA 二抗原以上不適合血縁者間移植においては、HLA の不適合による拒絶の増加と GVHD の増加が問題となり、HLA 二抗原以上不適合血縁者間移植の移植成績は不良であったことから（5）、当該ドナーからの移植成績を改善するための移植前処置法について様々な試みが行われており、アレムツズマブを含む移植前処置もそのうちの 1 つである(6)。

上記のように、同種造血幹細胞移植に最も適したドナーは HLA 型が適合した血縁者であるが、完結出生児数が約 2 にすぎない日本では HLA 適合血縁ドナーが得られる確率は 25%前後であると考えられる。血縁者間移植において、HLA 適合移植が最も多いが、2000 年以降の移植登録件数はほぼ横ばいである。一方で、2010 年以降、HLA 二-三抗原不適合（ハプロ）移植件数は著しく増加しており(1)、ハプロ移植に対する効果的な GVHD 予防が望まれる。

1.1.2 再生不良性貧血における造血幹細胞移植について

再生不良性貧血は、末梢血での全ての血球の減少（汎血球減少）と骨髄の細胞密度の低下（低形成）を特徴とする一つの症候群であり、同種造血幹細胞移植の適応となる疾患の一つである。日本の医療受給者数（有病数）は、2014 年で約 11,000 人、有病率 8.7（/人口 10 万対）である。受給申請時に提

出される臨床調査個人票による調査では、2004 年～2012 年の 9 年間の罹患数は約 9,500 人（年間約 1,000 人）、罹患率は 8.2（/100 万人年）と推計された(7)。罹患率の性比（女／男）は 1.16 であり、男女とも 10～20 歳代と 70～80 歳代でピークが認められ、高齢のピークの方が大きかった。欧米諸国の罹患率は 1.5～2.5（/100 万人年）と報告されており(8)(9)、日本の罹患率はこれらに比べて高い。病因としては、Fanconi 貧血などが知られる先天性の再生不良性貧血と、後天性の再生不良性貧血があり、病態、治療方法が異なる。また、再生不良性貧血は重症度によって予後や治療方針が大きく異なるため、血球減少の程度によって重症度を判定する必要があり、日本においては最重症、重症、やや重症、中等症及び軽症の 5 段階に重症度が分けられている。やや重症、重症及び最重症の再生不良性貧血に対しては、免疫抑制療法か同種造血幹細胞移植かのいずれかの治療が行われる。40 歳未満で HLA 一致同胞ドナーのいない患者と 40 歳以上の患者では、抗胸腺細胞グロブリン（ATG）とシクロスポリン A、又は、ATG、シクロスポリン A 及びエルトロンボパグの併用療法が推奨される。これまで ATG 製剤としては主にウマ ATG が使用されていたが(10)(11)(12)、ウマ ATG の製造中止に伴い日本でも 2008 年からウサギ ATG（サイモグロブリン）が使用されている。この治療によって約 50%が輸血不要となり、90%に長期生存が期待できる。免疫抑制療法無効例に対しては、HLA クラス I DNA 完全一致非血縁ドナーからの骨髄移植、それ以外では HLA 一アレル不一致非血縁ドナー・HLA 半合致血縁ドナーからの造血幹細胞移植、又は臍帯血移植が考慮され、移植適応のない患者に対しては、輸血とデフェラシクロスによる支持療法が考慮される。40 歳未満で HLA 一致同胞を有する患者は、骨髄移植が第一選択の治療となる。

再生不良性貧血患者の同種造血幹細胞移植に対しての移植前処置レジメンは最適なものが十分に定まってはいないが、シクロフォスファミド＋ATG の併用、フルダラビンリン酸エステル＋シクロフォスファミド（120 mg/kg）＋ATG（5.0 mg/kg）の併用、フルダラビンリン酸エステル＋シクロフォスファミド（100 mg/kg）＋ATG（2.5 mg/kg）の併用、及びフルダラビンリン酸エステル＋メルファラン＋ATG の併用が推奨される(13)。しかしながら、ATG の投与は、日本人ではエプスタイン・バー（EB）ウイルスによる移植後リンパ増殖性疾患や、その他のウイルス感染症の頻度が高まる可能性がある(14)。また、同種造血幹細胞移植の前に ATG による免疫療法を既に受けている患者の場合は、ATG に対する耐性が問題となる。そのため、ATG に代わる新たな治療オプションが望まれる。

1.1.3 臨床的背景のまとめ

以上をまとめると、造血器悪性腫瘍患者のうち造血幹細胞移植以外の治療方法では根治が望めない病状を有しながら、HLA 一致若しくは一抗原不適合血縁ドナー又は HLA 遺伝子型適合非血縁ドナーがいない患者は益々増加すると予想され、HLA 二抗原以上の不適合であっても安全に同種造血幹細胞移植が行える前処置法が求められている。また、重症再生不良性貧血における造血幹細胞移植では、ATG に代わる新たな移植前処置のオプションが望まれる。

1.2 薬理学的分類及び作用機序

アレムツズマブは細胞表面上の糖蛋白質である CD52 を標的とするヒト化免疫グロブリン G（IgG）1κ モノクローナル抗体である。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。

造血幹細胞移植においては、アレムツズマブを造血幹細胞移植の前処置に加えることで、レシピエント由来の T 細胞が除去されることにより移植片拒絶を防ぐことが期待されることに加え、移植後もドナー由来の T 細胞を除去できる濃度を長期に維持することで（移植前にアレムツズマブの 20 mg/日を 5 日間投与することで、移植後約 2 か月間リンパ球レベルの濃度が維持される(15)）、GVHD を予防することが期待される(16)(17)。

1.3 臨床開発プログラム

1.3.1 臨床開発の経緯

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 GVHD の抑制効果が報じられ(18)(19)、当時に開発権を所有していた日本シェーリング株式会社（現バイエル薬品株式会社）の協力の下、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

その後、アレムツズマブの開発権の所有者が 2009 年にバイエル薬品株式会社よりジェンザイム・ジャパン株式会社へ、その後合併によりサノフィ株式会社へと承継されたが、これにかかわらず 2 つ医師主導治験は完遂された。

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。

1.3.2 臨床試験の概略及び臨床データパッケージ

同種造血幹細胞移植の前処置を適応とする本剤の承認申請を目的とした海外臨床試験はなく、同適応は承認されていないが、英国等ではアレムツズマブのフリーアクセスプログラムを通じた臨床使用の報告が多い。

本邦では、東京大学の神田らが HLA 一致又は HLA 一座不一致の血縁ドナー及び HLA 一致非血縁ドナーのない造血器疾患患者 12 名を対象とした臨床研究を行った(20)。HLA 二座以上不一致血縁ドナーからの移植で、アレムツズマブを他の前処置と組み合わせて使用したとき、全例でドナー細胞の速やかな生着が認められ、Grade 3 以上の急性 GVHD は 1 名にのみ認められるなど、良好な成績が得られた。

この神田らによる国内臨床研究の結果を基に、上述した同種造血幹細胞移植時の GVHD 及び移植片拒絶の抑制を目的とした前処置薬としてのアレムツズマブの有効性と安全性を検討する 2 つの医師主導第 I/II 相臨床試験（HE0402 試験及び HE0403 試験）が実施された。

以下に、HE0402 試験及び HE0403 試験の試験概要を記載する。

造血器悪性腫瘍患者を対象として 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。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。

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 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。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。

HE0402 試験及び HE0403 試験の両試験で治療観察期間中（前処置開始～移植後 180 日まで）に認められた主な有害事象は、注入関連事象、感染症及び血液毒性であり、日本における既承認の適応症で

ある慢性リンパ性白血病の治療時にみられる有害事象と種類や重症度は同様であり、同種造血幹細胞移植におけるアレムツズマブを含む移植前処置の安全性及び忍容性は許容可能なものであることが確認された。

以上より、本承認申請の臨床データパッケージは、国内第 I/II 相医師主導治験である HE0402 試験及び HE0403 試験の成績を日本人における薬物動態、有効性及び安全性の評価資料とした。

本承認申請に利用する臨床データパッケージを表 1 に示す。

表 1 - 本剤の製造販売承認事項一部変更承認申請に用いた臨床試験一覧

	相	対象となる治療	臨床薬理	有効性	安全性	試験番号（試験期間）
国内臨床試験（医師主導治験）	第 I/II 相	造血器悪性腫瘍患者に対する HLA 不一致血縁ドナーからの同種造血幹細胞移植療法	評価資料	評価資料	評価資料	HE0402（2005 年 4 月 27 日 *a* -2011 年 6 月 2 日 *b*）
	第 I/II 相	重症再生不良性貧血患者に対する同種造血幹細胞移植療法	評価資料	評価資料	評価資料	HE0403（2005 年 1 月 20 日 *a* -2010 年 4 月 2 日 *b*）

a 最初の患者の組入れ日

b 最終の患者の完了日

1.3.3 規制当局との対面助言等の経緯

これまでに医薬品第Ⅰ相試験開始前相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）、医薬品申請前相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）、医薬品追加相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）を通じて開発計画に関する協議が行われた。この間、アレムツズマブの開発権の所有者は、2007年に事業統合により日本シェーリング株式会社からバイエル薬品株式会社に、2009年にバイエル薬品株式会社よりジェンザイム・ジャパン株式会社へ、その後合併によりサノフィ株式会社へと承継された。

本承認申請の臨床データパッケージについて、医薬品申請前相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）において協議し、医薬品医療機器総合機構より相談者の提示する臨床データパッケージ（案）をもって、本剤の製造販売承認事項一部変更承認申請を行うことは可能との助言を得た。

本承認申請に関する医薬品医療機器総合機構との相談記録を Module 1.13.2-1 [医薬品第Ⅰ相試験開始前相談]、Module 1.13.2-2 [医薬品申請前相談]、Module 1.13.2-3 [医薬品追加相談] 及び Module 1.13.2-4 [医薬品申請前相談]にそれぞれ示す。

2　生物薬剤学に関する概括評価

本剤は点滴静注用製剤であるため、ヒトにおけるバイオアベイラビリティーに関する臨床試験は実施していない。

3　臨床薬理に関する概括評価

3.1　薬物動態

日本人造血器悪性腫瘍患者を対象とした HE0402 試験及び日本人再生不良性貧血患者を対象とした HE0403 試験において、アレムツズマブを 0.16 mg/kg/日又は 0.20 mg/kg/日で 1 日 1 回 6 日間反復投与し、薬物動態を評価した。

HE0402 試験において造血器悪性腫瘍患者にアレムツズマブを 0.16 mg/kg/日で 1 日 1 回 6 日間反復投与したとき、血清中アレムツズマブ濃度は反復投与ごとに上昇し、最終投与回の点滴静注終了時点での最高血清中濃度（C_{peak}）は 8.21（5.54：15.6）μg/mL（平均値［最小値：最大値］、以降同様）であった。その後、アレムツズマブ濃度は減少し、消失半減期（$t_{1/2}$）は 10.3（6.58：12.6）日であった。投与開始から無限時間まで外挿した血清中濃度－時間曲線下面積（AUC_{∞}）は 94.5（59.0：184）μg·day/mL であり、全身クリアランス（CL）及び終末相における分布容積（V_z）はそれぞれ 599（271：862）mL/day 及び 8.77（4.62：12.0）L であった。

HE0403 試験において再生不良性貧血患者にアレムツズマブを 0.16 mg/kg/日で 1 日 1 回 6 日間反復投与したとき、血清中アレムツズマブ濃度は反復投与ごとに上昇し、C_{peak} は 10.9（8.70：13.3）μg/mL であった。その後、アレムツズマブ濃度は減少し、$t_{1/2}$ は 10.2（7.40：12.9）日であった。AUC_{∞}は 114（69.8：148）μg·day/mL であり、CL 及び V_z はそれぞれ 465（264：602）mL/day 及び 6.64（4.90：8.54）L であった。

造血器悪性腫瘍患者又は再生不良性貧血患者を対象としたいずれの試験においても、アレムツズマブを 0.16 mg/kg/日で投与した患者群の曝露量（C_{peak} 及び AUC_{∞}）は、0.20 mg/kg/日で投与した患者群のものと比べて低かった。ただし、症例数が限られているため、検討した用法・用量におけるアレムツズマブの薬物動態の用量比例性について結論付けることはできなかった。

造血器悪性腫瘍患者又は再生不良性貧血患者を対象としたいずれの試験においても、抗アレムツズマブ抗体は検出されなかった。

3.2　薬力学

本申請には該当しない。

3.3　薬物動態及び薬力学（及び投与量の選択）に関する結論

日本人造血器悪性腫瘍患者又は日本人再生不良性貧血患者を対象としたいずれの試験においても、アレムツズマブの投与量を 0.20 mg/kg/日から 0.16 mg/kg/日に減量することに伴い、曝露量の減少が認められた。

推奨用法・用量である 0.16 mg/kg/日（6 日間）を投与したとき、造血器悪性腫瘍患者と再生不良性貧血患者の曝露量に大きな差は認められず、$t_{1/2}$、CL 及び V_z についても、造血器悪性腫瘍患

者と再生不良性貧血患者の間で概ね同様であった。そのため、アレムツズマブの薬物動態は造血器悪性腫瘍患者と再生不良性貧血患者の間で類似していると考えられる。

4　有効性の概括評価

4.1　有効性評価に用いた臨床試験及び臨床研究

同種造血幹細胞移植の前処置としての本剤の有効性を国内の 2 つの医師主導治験（HE0402 試験及び HE0403 試験）で評価した。さらに、アレムツズマブを GVHD 予防目的で用いたときの有効性データを補完するために、文献検索を行うことにより関連した国内外の臨床研究の評価を行なった。

以下に、HE0402 試験及び HE0403 試験のデザインを要約する。

4.1.1　HE0402 試験：HLA 不一致ドナーからの同種造血幹細胞移植

HE0402 試験は、アレムツズマブを用いることにより HLA 二座以上不一致の血縁ドナーからの同種造血幹細胞移植を安全に行うことが可能であるかどうかを検討する多施設共同オープン試験である。対象患者は、他に有効な治療法がなく HLA 一致又は一座不一致の血縁・非血縁ドナーを有さない造血器疾患患者（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、悪性リンパ腫）とした。なお、対照群は設定しなかった。

有効性の主要評価項目は、移植後 60 日以上生存し、移植後 60 日以内に生着（「移植後、好中球数が最低値となった後、3 ポイント連続して 500/mm^3（0.5×10^9/L）以上を確認できた状態」と定義し、生着日は 1 ポイント目の検査を行った日とした）し、かつ移植後 60 日の時点で Grade 3 以上の急性 GVHD が発症していない症例の比率とした。有効性の副次評価項目は、移植後 365 日の無増悪生存率（期間）、移植後 365 日の無増悪死亡率、移植後 365 日の全生存率、及び抗腫瘍効果とした。治験責任医師は、前処置開始後から移植後 365 日まで、身体所見、臨床検査、造血回復の評価、抗腫瘍効果の評価、完全キメラ（ドナー由来の細胞が 90%以上と定義した）の評価、急性 GVHD の評価、免疫能の評価、及び慢性 GVHD の評価を実施した。

移植前処置は、自家移植の既往のない 55 歳未満の若年者を対象とした前処置（前処置 A）と自家移植の既往のある患者又は 55 歳以上の高齢者を対象とした前処置（前処置 B）のいずれかとした。また、アレムツズマブの投与量は、0.20 mg/kg を開始用量として、GVHD 非発現率の期待値が 60%を超える確率が 90%以上となることを基準とした連続再評価法（CRM）による検討結果を参考として、3 名ずつのコホート法により、0.16 mg/kg、0.20 mg/kg 又は 0.25 mg/kg を投与して CRM の開始用量を決定し、その後の CRM においても同様の基準で用量選択を行い、最も早く必要症例数に達した用量を推奨用量と定めた。

前処置 A（アレムツズマブ＋シクロホスファミド＋全身放射線照射）

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

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

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

また、得られた結果の解析方法として、登録され治験治療を実施された患者のうち、登録時情報で不適格が確認された症例を除外した症例で構成された集団を完全解析対象集団（FAS）とし、そのうち幹細胞移植が行われ、治験実施計画書からの重大な違反（適格条件や併用薬違反など解析結果に影響を与えると判断される違反）がない症例で構成された集団（治験実施計画書適合集団［PPS］）を有効性評価項目の解析対象とした。主要評価項目の解析では、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 GVHD が発症していない症例を成功例とし、解析対象に対する比率を成功率と定義し、その点推定値及び正確な 95%信頼区間を算出した。期待成功率を 80%、閾値成功率を 50%とした。

4.1.2 HE0403 試験：再生不良性貧血に対する同種造血幹細胞移植

HE0403 試験は、アレムツズマブを用いることにより再生不良性貧血に対する同種造血幹細胞移植を安全に行うことが可能であるかどうかを検討する多施設共同オープン試験であり、再生不良性貧血の新重症度分類（1998 年度）にもとづく輸血依存性のやや重症、重症及び最重症の再生不良性貧血患者で、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を有する患者を対象とした。対照群については設定しなかった。

有効性の主要評価項目は、移植後 60 日以上生存し、移植後 60 日以内に生着（「移植後、好中球数が最低値となった後、3 ポイント連続して 500/mm^3（0.5×10^9/L）以上を確認できた状態」と定義し、生着日は 1 ポイント目の検査を行った日とした）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の比率とした。有効性の副次評価項目は、移植後 365 日の全生存率、及び再生不良性貧血に対する治療効果とした。治験責任医師は、前処置開始後から移植後 365 日まで、

身体所見、臨床検査、造血回復の評価、造血機能の評価、完全キメラ（ドナー由来の細胞が 90%以上と定義した）の評価、急性 GVHD の評価、免疫能の評価、及び慢性 GVHD の評価を実施した。

移植前処置としては、アレムツズマブ、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド及び全身放射線照射を行った。具体的には、アレムツズマブを移植前 10 日から移植前 5 日まで 6 日間投与した。投与初日は安全性確認のため、アレムツズマブ 3 mg を 2 時間かけて点滴静注した。アナフィラキシー様反応の発現など安全性に問題がなければ、残りの投与量を 2 時間かけて点滴静注した。2 回目以降のアレムツズマブの投与時は全量を 4 時間かけて点滴静注した。フルダラビンリン酸エステルは 30 mg/m^2/日を移植前 6 日から移植前 3 日までの 4 日間、各日とも 30 分かけて点滴静注した。シクロホスファミドは 25 mg/kg/日を移植前 6 日から移植前 3 日までの 4 日間、各日とも 3 時間かけて点滴静注した。HLA 一座不一致血縁ドナー、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移植の場合のみ、1 回 2 Gy、1 日 1 回の全身放射線照射を移植前日に行った。肺の遮蔽は行わなかった。また、アレムツズマブの投与量は、0.20 mg/kg を開始用量として、GVHD 非発現率の期待値が 60%を超える確率が 90%以上となることを基準とした CRM による検討結果を参考として、3 名ずつのコホート法により、0.16 mg/kg 又は 0.25 mg/kg を投与して CRM の開始用量を決定した。その後の CRM においても同様の基準を用いて用量選択を行い、最も早く必要症例数に達した用量を推奨用量と定めた。

また、得られた結果の解析方法として、登録され治験治療を実施された患者のうち、登録時情報で不適格が確認された症例を除外した症例で構成された集団を FAS とし､そのうち幹細胞移植が行われ、治験実施計画書からの重大な違反（適格条件や併用薬違反など解析結果に影響を与えると判断される違反）がない症例で構成された集団（PPS）を有効性評価項目の解析対象とした。主要評価項目の解析では、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し、解析対象に対する比率を成功率と定義し、その点推定値及び正確な 95%信頼区間を算出した。期待成功率を 90%、閾値成功率を 60%とした。

4.2 有効性の評価結果

HE0402 試験及び HE0403 試験の主な評価結果を以下に示す。

4.2.1 HE0402 試験：HLA 不一致ドナーからの同種造血幹細胞移植

4.2.1.1 有効性評価対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

患者の内訳

本治験には 14 名の患者が組み入れられ、3 名が 0.20 mg/kg、11 名が 0.16 mg/kg の用量で治験薬投与を受けた。治験薬投与後に移植中止となった患者は報告されなかった。治療観察期間（移植後 180 日まで）での観察中止が 3 名に認められ、治療観察期間完了例は 11 名であった。観察中止理由の内訳は、死亡が 2 名、原疾患の増悪又は再発が 1 名であった。治療観察期間完了後に 3 名が追跡中止となり、8 名が追跡期間（移植後 181～365 日）を完了した。追跡中止理由の内訳は、死亡が 2 名、原疾患の増悪又は再発が 1 名であった。

人口統計学的及びその他の疾患特性

患者の性別は、男性が 6 名（0.16 mg/kg 群：5 名、0.20 mg/kg 群：1 名）、女性が 8 名（0.16 mg/kg 群：6 名、0.20 mg/kg 群：2 名）であり、年齢は 55 歳未満が 10 名（0.16 mg/kg 群：9 名、0.20 mg/kg 群：1 名）であった。原疾患は、急性骨髄性白血病が 9 名（0.16 mg/kg 群：7 名、0.20 mg/kg 群：2 名）、急性リンパ性白血病が 1 名（0.16 mg/kg 群）、慢性骨髄性白血病が 1 名（0.20 mg/kg 群）、骨髄異形成症候群が 2 名（全て 0.16 mg/kg 群）、悪性リンパ腫が 1 名（0.16 mg/kg 群）であり、仮登録時の抗腫瘍効果の評価は、完全寛解が 7 名（0.16 mg/kg 群：5 名、0.20 mg/kg 群：2 名）、非寛解が 5 名（0.16 mg/kg 群：4 名、0.20 mg/kg 群：1 名）であった。米国東海岸がん臨床試験グループ・パフォーマンスステータス（ECOG-PS）は、0 が 11 名（0.16 mg/kg 群：8 名、0.20 mg/kg 群：3 名）、1 が 3 名（全て 0.16 mg/kg 群）であった。

ドナー種別及び HLA 一致度は、全 14 名が血縁ドナーであり、二座不一致が 7 名（全て 0.16 mg/kg 群）、三座不一致が 7 名（0.16 mg/kg 群：4 名、0.20 mg/kg 群：3 名）であった。

4.2.1.2 主要評価項目

HE0402 試験における成功率を表 2 に示す。主要評価項目について、14 名中 13 名で成功と判定された。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%）であり、点推定値が期待成功率 80%を上回り、また 95%信頼区間下限も閾値成功率 50%を上回っていることより、有効性が示されたと考えられた。1 名は移植後 20 日に死亡したため失敗例となった。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。

表 2 - 成功率 - HE0402 試験（PPS）

投与群	患者数	不成功	成功	成功率(%) (95%信頼区間)
Alemtuzumab 0.16 mg/kg	11	1 (9.1%)	10 (90.9%)	90.9 (58.7-99.8)
Alemtuzumab 0.20 mg/kg	3	0 (0.0%)	3 (100.0%)	100.0 (29.2-100.0)
合計	14	1 (7.1%)	13 (92.9%)	92.9 (66.1-99.8)

期待成功率：80%　閾値成功率：50%

4.2.1.3　GVHD 抑制

GVHD の診断は臨床症状及び可能な限り病理組織学的診断に基づくものとした。急性と慢性 GVHD の区別は便宜的に移植後 100 日と規定し、移植後 100 日以内に生じたものを急性、移植後 101 日以降に生じたものを慢性とした。

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。敗血症性ショックにより移植後 20 日に死亡した 1 名を含む 14 名全例で移植後 60 日時点の Grade 3 以上の急性 GVHD 抑制効果は「有」と判断された。

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。Grade 2 以上の急性 GVHD 発現の移植後 100 日の累積発現率（95%信頼区間）は、0.16 mg/kg 群 18.2%（2.5%～45.6%）、0.20 mg/kg 群 0%（算出できず）であった。

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。

4.2.1.4　移植後 365 日の全生存率

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

移植後 365 日の全生存率を表 3 に、Kaplan-Meier 曲線を図 1 に示す。

移植後 20 日に敗血症性ショックで死亡した 0.16 mg/kg 群の 1 名を除く 13 名が移植後 60 日を超えて生存した。生存期間は、0.16 mg/kg 群の 3 名（それぞれ移植後 20 日、127 日及び 256 日に死亡）及び 0.20 mg/kg 群の 2 名（それぞれ移植後 178 日及び 185 日に死亡）を除く 9 名が 365 日以上であった。

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。

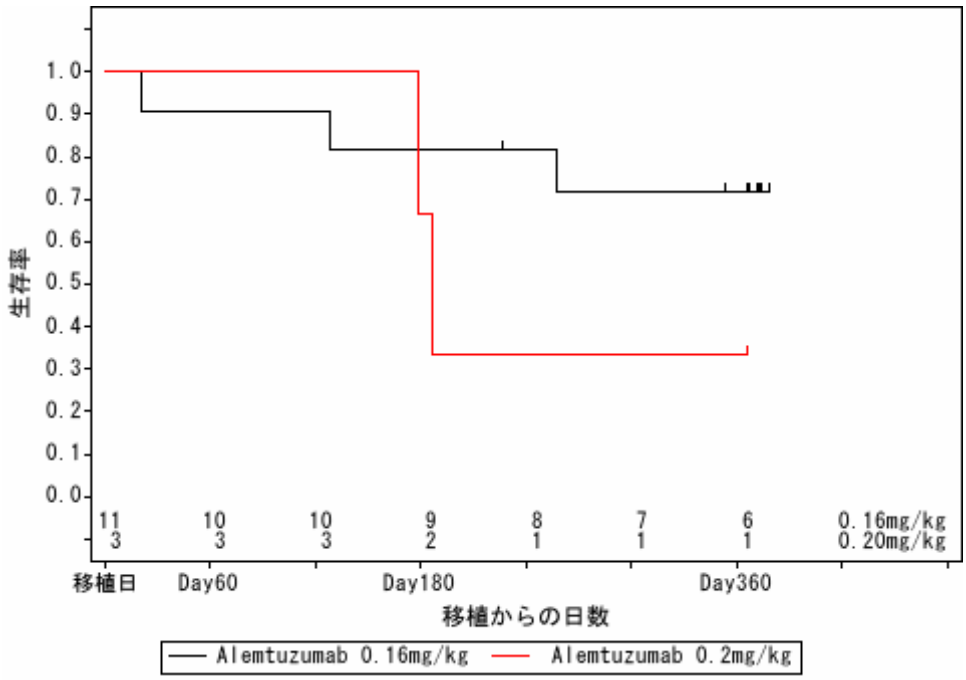
死亡の原因は、0.16 mg/kg 群では敗血症性ショック 1 名及び原疾患の増悪又は再発 2 名、0.20 mg/kg では腎不全 1 名及び原疾患の増悪又は再発 1 名であった。

表 3 - 移植後 365 日の全生存率 - HE0402 試験（PPS）

投与群	患者数	生存期間 中央値	死亡数 （死亡率） †	移植後 365 日の全生存率(%)‡ （95%信頼区間）
Alemtuzumab 0.16 mg/kg	11	-	3 (27.3%)	71.6 (35.0-89.9)
Alemtuzumab 0.20 mg/kg	3	186	2 (66.7%)	33.3 (0.9-77.4)
合計	14	-	5 (35.7%)	63.5 (33.1-83.0)

†：二項分布に基づく確率
‡：Kaplan-Meier 法による確率

図 1 - 全生存率の Kaplan-Meier 曲線 - HE0402 試験（PPS）



4.2.2 HE0403 試験：再生不良性貧血に対する同種造血幹細胞移植

4.2.2.1 有効性評価対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

患者の内訳

本治験には 15 名の患者が組み入れられ、3 名が 0.20 mg/kg、12 名が 0.16 mg/kg の用量で治験薬投与を受けた。治験薬投与後に移植中止となった患者は報告されなかった。治療観察期間（移植後 180 日まで）での観察中止が 1 名に認められ、治療観察期間完了例は 14 名であった。1 名の観察中止の理由は、不生着、二次性生着不全であった。治療観察期間完了後に 2 名が追跡中止となり、12 名が追跡期間（移植後 181～365 日）を完了した。追跡中止の理由は、2 名とも死亡であった。

人口統計学的及びその他の疾患特性

患者の性別は、男性が 4 名（0.16 mg/kg 群：3 名、0.20 mg/kg 群：1 名）、女性が 11 名（0.16 mg/kg 群：9 名、0.20 mg/kg 群：2 名）であり、年齢は 40 歳未満が 8 名（0.16 mg/kg 群：7 名、0.20 mg/kg 群：1 名）であった。原疾患は、全 15 名（0.16 mg/kg 群：12 名、0.20 mg/kg 群：3 名）が再生不良性貧血であった。重症度の内訳は、やや重症が 6 名（0.16 mg/kg 群：5 名、0.20 mg/kg 群：1 名）、重症が 5 名（0.16 mg/kg 群：4 名、0.20 mg/kg 群：1 名）、最重症が 4 名（0.16 mg/kg 群：3 名、0.20 mg/kg 群：1 名）であった。ECOG-PS は、0 が 5 名（全て 0.16 mg/kg 群）、1 が 10 名（0.16 mg/kg 群：7 名、0.20 mg/kg 群：3 名）であった。

ドナー種別は、血縁ドナーが 3 名（全て 0.16 mg/kg 群）、非血縁ドナーが 12 名（0.16 mg/kg 群：9 名、0.20 mg/kg 群：3 名）であり、HLA 一致度は、一致が 10 名（0.16 mg/kg 群：7 名、0.20 mg/kg 群：3 名）、不一致が 5 名（全て 0.16 mg/kg 群）であった。

4.2.2.2 主要評価項目

HE0403 試験における成功率を表 4 に示す。主要評価項目について、15 名中 14 名で成功と判定された。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%）であり、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た。1 名は、移植後 60 日以内に二次性生着不全を発現して治験中止となったため失敗例となった。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。

表 4 - 成功率 - HE0403 試験（PPS）

投与群	患者数	不成功	成功	成功率(%) （95%信頼区間）
Alemtuzumab 0.16 mg/kg	12	1 (8.3%)	11 (91.7%)	91.7 (61.5-99.8)
Alemtuzumab 0.20 mg/kg	3	0 (0.0%)	3 (100.0%)	100.0 (29.2-100.0)
合計	15	1 (6.7%)	14 (93.3%)	93.3 (68.1-99.8)

期待成功率：90%　閾値成功率：60%

4.2.2.3　GVHD 抑制

GVHD の診断は臨床症状及び可能な限り病理組織学的診断に基づくものとした。急性と慢性 GVHD の区別は便宜的に移植後 100 日と規定し、移植後 100 日以内に生じたものを急性、移植後 101 日以降に生じたものを慢性とした。

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 群ともに認められず、15 名全例で移植後 60 日時点の Grade 2 以上の急性 GVHD 抑制効果は「有」と判断された。

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。

4.2.2.4　移植後 365 日の全生存率

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

移植後 365 日の全生存率を表 5 に、Kaplan-Meier 曲線を図 2 に示す。

全 15 名が移植後 60 日を超えて生存した。生存期間は、0.16 mg/kg 群の 2 名（それぞれ移植後 69 日及び 321 日に死亡）及び 0.20 mg/kg 群の 1 名（移植後 258 日に死亡）を除く 12 名が 365 日以上であった。

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。

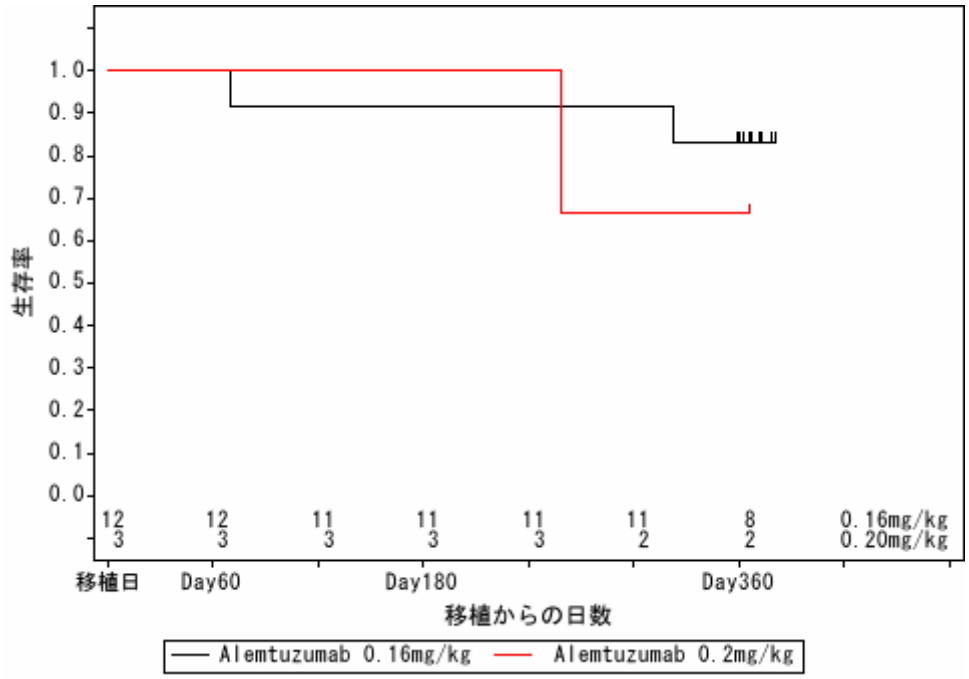
死亡の原因は、0.16 mg/kg 群では、生着症候群が 1 名、敗血症性ショックが 1 名であり、0.20 mg/kg 群では、胃腸出血及び呼吸不全が 1 名であった。

表 5 - 移植後 365 日の全生存率 - HE0403 試験（PPS）

投与群	患者数	生存期間 中央値	死亡数 （死亡率） †	移植後 365 日の全生存率(%)‡ (95%信頼区間)
Alemtuzumab 0.16 mg/kg	12	-	2 (16.7%)	83.3 (48.2-95.6)
Alemtuzumab 0.20 mg/kg	3	-	1 (33.3%)	66.7 (5.4-94.5)
合計	15	-	3 (20.0%)	80.0 (50.0-93.1)

†：二項分布に基づく確率
‡：Kaplan-Meier 法による確率

図 2 - 全生存率の Kaplan-Meier 曲線 - HE0403 試験（PPS）



4.2.3 臨床研究

アレムツズマブを同種造血幹細胞移植の前処置として用いたときの有効性データを補完するために、米国の医学文献データベース PubMed で関連文献を検索の上、臨床研究に関する主要文献 7 報(20)(21)(22)(23)(24)(25)(26)について評価した（Module 2.7.3 [3.4 項] 参照）。

その結果、これらの臨床研究においてもアレムツズマブを含む移植前処置による GVHD の抑制効果、生着の促進効果及び生存期間の延長効果が認められた。

4.3 有効性のまとめ

HE0402 試験において、アレムツズマブ 0.16 mg/kg/日又は 0.20 mg/kg/日の 6 日間投与を含む移植前処置により、14 名中 13 名で成功と判定された。推奨用量となった 0.16 mg/kg/日では、11 名中 10 名が成功と判定され、あらかじめ設定した試験成功の基準（11 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た。成功率（95%信頼区間）は 90.9%（58.7%～99.8%）であり、点推定値が期待成功率 80%を上回り、また 95%信頼区間下限も閾値成功率 50%を上回っていた。また、ドナーの種類や疾患の種類にかかわらず有効であった。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。また、移植後 365 日の全生存率（95%信頼区間）は、推奨用量となった 0.16 mg/kg/日で 71.6%（35.0%～89.9%）であった。

HE0402 試験成績をより客観的に評価するために、レトロスペクティブに国内の同種造血幹細胞移植成績(5)(27)と比較を行った（表 6）。その結果、HE0402 試験の症例数は少なく、かつレトロスペクティブによる比較のため解釈には限界があり注意が必要であるものの、アレムツズマブ 0.16 mg/kg/日を含む移植前処置は、HLA 二-三座不一致ドナーからの同種造血幹細胞移植成績を改善し、更に HLA 一致及び HLA 一座不一致ドナーからの移植と同程度の移植成績が期待できると考えられた。

表 6 - HE0402 試験成績と国内の同種造血幹細胞移植成績の比較

		Kanda Y (5)		Kako S (27)	HE0402 試験
ドナーの種類	一致	一座不一致	二-三座不一致	二-三座不一致	二-三座不一致
患者数	2805 名	クラス I：70 名 クラス II：42 名	30 名	12 名	11 （0.16 mg/kg）
生着不全率（%）	2.4%	クラス I：9% クラス II：0%	10%	8.3%	9.1%
急性 GVHD（Grade 3 以上）発現率（%）	9%	31%	NA	8.3%	0%
1 年後の生存率（%）	50～80%	40～70%	20～30%	≦41.7%	71.6%

HE0403 試験において、アレムツズマブ 0.16 mg/kg/日又は 0.20 mg/kg/日の 6 日間投与を含む移植前処置により、15 名中 14 名で成功と判定された。推奨用量となった 0.16 mg/kg/日では、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%）であり、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。また、移植後 365 日の全生存率（95%信頼区間）は、推奨用量となった 0.16 mg/kg/日で 83.3%（48.2%～95.6%）であった。

HE0403 試験成績をより客観的に評価するために、レトロスペクティブに国内外の再生不良性貧血患者を対象とした同種造血幹細胞移植成績(28)(29)との比較を行った（表 7）。その結果、HE0403 試験の症例数は少なく、かつレトロスペクティブによる比較のため解釈には限界があり注意が必要であるものの、アレムツズマブ 0.16 mg/kg/日を含む移植前処置は、標準的に実施されている移植前処置と同程度の移植成績が期待できると考えられた。

表 7 - HE0403 試験成績と国内外の同種造血幹細胞移植成績の比較

	Bacigalupo A (28)	**Kojima S (29)**	**HE0403 試験**
ドナーなどの種類	HLA 一致血縁者（骨髄移植又は末梢血移植）	HLA 一致又は HLA 一座以上不一致非血縁者（骨髄移植）	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（骨髄移植）
患者数	骨髄移植：1163 名 末梢血移植：723 名	HLA 一致：79 名 HLA 一座以上不一致：75 名	12 名（0.16 mg/kg）
生着率（%）	90.7%（骨髄移植） 89.9%（末梢血移植）	89%	91.7%（11/12 名）
急性 GVHD（Grade 2 以上）発現率（%）	11%（骨髄移植） 17%（末梢血移植）	29%	0%
一年後の生存率（%）	90%（骨髄移植） 75%（末梢血移植）	64.3%	83.3%

国内外の臨床研究（主要文献 7 報）においても、アレムツズマブを含む移植前処置による GVHD の抑制効果、生着の促進効果及び生存期間の延長効果が認められた。

以上より、HE0402 試験及び HE0403 試験の結果から、造血器悪性腫瘍患者及び再生不良性貧血患者を対象とした同種造血幹細胞移植の移植前処置におけるアレムツズマブの推奨投与量は 0.16 mg/kg/日となり、更に国内外の臨床研究も含め、アレムツズマブを含む移植前処置はドナータイプや疾患の種類にかかわらず有効であることが確認された。また、HLA 二-三座不一致ドナーからの同種造血幹細胞移植成績を改善し、更に HLA 一致及び HLA 一座不一致ドナーからの移植と同等の移植成績が期待できることが示唆された。

5　安全性の概括評価

5.1　安全性評価に用いた臨床試験及び臨床研究

同種造血幹細胞移植の前処置としての本剤の安全性を国内の 2 つの医師主導治験（HE0402 試験及び HE0403 試験）で評価した。さらに、アレムツズマブを同種造血幹細胞移植の前処置として用いたときの安全性データを補完するために、文献検索を行うことにより関連した国内外の臨床研究の評価を行なった。

5.2　HE0402 試験及び HE0403 試験の安全性の評価方法

各試験でのアレムツズマブ投与の安全性は、移植前処置開始から幹細胞移植後 180 日までの治療観察期間における有害事象（感染症を含む）、臨床検査値、身体的所見及びバイタルサインにより評価した。感染症、重篤な有害事象及び死亡については追跡期間（移植後 181 日から 365 日まで）中も収集した。さらに、前処置開始から移植後 28 日までの前処置関連毒性についても評価した。有害事象は、HE0402 試験では医薬品規制調和国際会議 国際医薬用語集（MedDRA）ver.18.0 を、HE0403 試験では MedDRA ver.19.0 を用いてコード化した。重症度については、治験責任／分担医師が「有害事象共通用語規準（CTCAE）v3.0 日本語訳 日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）版」（以下、CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG 版）のグレード分類に基づいて判定した。「CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG 版」に基準が記載されていない項目は表 8 の重症度判定基準を用いた。これらの基準において 1 グレード以上悪化した場合を有害事象とした。治験薬との因果関係については、治験責任／分担医師は表 9 の定義に従い、有害事象と治験薬との関連性を判定した。「関連なし」以外を因果関係が否定できない有害事象とした。

また、HE0402 試験及び HE0403 試験のデータは、アレムツズマブの安全性を解析するために併合した。有害事象は MedDRA ver.18.0 を用いてコード化し、主に器官別大分類（SOC）、基本語（PT）及び重症度グレード別に集計した。有害事象については治療観察期間中（前処置開始～移植後 180 日まで）に認められた事象について、死亡については治験期間中（移植後 365 日まで）に確認された症例について記述する。

表 8 - 「CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG 版」に記載のない項目についての有害事象の重症度判定基準
- HE0402 試験及び HE0403 試験

Grade	判定基準
Grade 0	正常 有害事象が観察されない、又は検査値が正常値
Grade 1	軽度の有害事象 軽度；治療を要さない；症状がない画像所見異常/検査値異常
Grade 2	中等度の有害事象 最低限の治療/局所的治療/非侵襲的治療を要する
Grade 3	高度の有害事象 入院や侵襲的治療/IVR/輸血/治療的内視鏡/手術などを要する顕著な症状を有する
Grade 4	生命を脅かす、又は活動不能/動作不能となる有害事象 急性で生命を脅かす代謝性/心血管系の合併症など。 集中治療や緊急処置（緊急 IVR/治療的内視鏡/手術など）を要する。
Grade 5	有害事象による死亡

IVR：インターベンショナルラジオロジー

表 9 - 有害事象と治験薬との関連性 - HE0402 試験及び HE0403 試験

カテゴリー	定義
関連なし	下記のいずれか若しくは両方を満たす ① 治験薬の投与と有害事象の発現・悪化との間の時間的経過から因果関係が否定されている ② 他の原因が確定され、しかも有害事象の発現・悪化への治験薬の関与が示されていない
関連あるかもしれない	下記のいずれかを満たす ① 治験薬又は有効成分の薬理学的性状からもっともらしい因果関係が推定できるが、他の原因が関与していることも知られている ② 治験薬又は有効成分の薬理学的性状から何らの関与を示さないが、因果関係を明確に説明する他の原因も知られていない
おそらく関連あり	下記のいずれか若しくは全てにより、有害事象の発生・悪化に関してその治験薬との因果関係が示唆されるが、他の原因も除外できない場合 ① 治験薬又は有効成分の薬理学的性状 ② 投与中止後の有害事象の経過及び、投与再開が可能な場合に限り、投与後の有害事象の経過 ③ 特異的テスト（例えば陽性アレルギーテスト、治験薬・代謝物質に対する抗体）
明らかに関連あり	下記の全てにより、有害事象の発生・悪化に関してその治験薬との因果関係が明示され、他に原因を示すものが存在しない場合 ① 治験薬又は有効成分の薬理学的性状 ② 投与中止後の有害事象の経過及び、投与再開が可能な場合に限り、投与後の有害事象の経過 ③ 特異的テスト（例えば陽性アレルギーテスト、治験薬・代謝物質に対する抗体）
関連不明	因果関係の分類に十分な情報が入手できない場合

5.3 HE0402 試験及び HE0403 試験の安全性評価結果

5.3.1 全般的な曝露状況

HE0402 試験では 3 名が 0.20 mg/kg、11 名が 0.16 mg/kg の用量で、HE0403 試験では 3 名が 0.20 mg/kg、12 名が 0.16 mg/kg の用量で治験薬投与を受け、併せて 0.16 mg/kg 群に 23 名、0.20 mg/kg 群に 6 名の合計 29 名にアレムツズマブが移植前の 6 日間投与された。なお、両試験において 0.25 mg/kg の治験薬投与はされなかった。

5.3.2 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

HLA 不一致ドナーからの同種造血幹細胞移植試験（HE0402 試験）及び再生不良性貧血に対する同種造血幹細胞移植試験（HE0403 試験）を併合した患者背景について、0.16 mg/kg 群及び 0.20 mg/kg 群の年齢の中央値はそれぞれ 40.0 歳（範囲：20～59 歳）及び 47.5 歳（範囲：20～61 歳）であり、全体の年齢の中央値は 42.0 歳（範囲：20～61 歳）であった。0.16 mg/kg 群及び 0.20 mg/kg 群の体重の中央値はそれぞれ 53.90 kg（範囲：41.7～87.2 kg）及び 54.60 kg（範囲：42.9～70.9 kg）であり、全体の体重の中央値は 53.90 kg（範囲：41.7～87.2 kg）であった。年齢の中央値が 0.16 mg/kg 群に比べて 0.20 mg/kg 群でやや高かったものの、両投与群で患者背景に大きな差はなかった。

5.3.3 有害事象

5.3.3.1 比較的よくみられる有害事象

HE0402 試験及び HE0403 試験の併合で治療観察期間中（前処置開始～移植後 180 日まで）に 10%以上（29 名中 3 名以上）の患者に発現した有害事象を表 10 に示す。

両試験で有害事象は、全例（100%、0.16 mg/kg 群 23 名及び 0.20 mg/kg 群 6 名）に発現した。発現割合が高かった事象は、C-反応性蛋白増加 27 名（93.1%、0.16 mg/kg 群及び 0.20 mg/kg 群でそれぞれ 21 名及び 6 名、以下同順）、サイトメガロウイルス検査陽性 27 名（93.1%、22 名及び 5 名）、悪心 26 名（89.7%、20 名及び 6 名）、下痢 24 名（82.8%、18 名及び 6 名）、血中乳酸脱水素酵素増加 24 名（82.8%、19 名及び 5 名）、発熱 23 名（79.3%、18 名及び 5 名）、食欲減退 21 名（72.4%、18 名及び 3 名）、口内炎 20 名（69.0%、15 名及び 5 名）、頭痛 19 名（65.5%、15 名及び 4 名）、嘔吐 19 名（65.5%、16 名及び 3 名）、倦怠感 19 名（65.5%、17 名及び 2 名）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 19 名（65.5%、13 名及び 6 名）、体重減少 18 名（62.1%、14 名及び 4 名）、発疹 17 名（58.6%、12 名及び 5 名）、脱毛症 16 名（55.2%、13 名及び 3 名）、浮腫 15 名（51.7%、12 名及び 3 名）、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 15 名（51.7%、10 名及び 5 名）であった。

両試験で Grade 3 以上の有害事象は 28 名（96.6%）に発現し、0.16 mg/kg 群 22 名（95.7%）及び 0.20 mg/kg 群 6 名（100%）であった。発現割合が高かった事象は、食欲減退 17 名（58.6%、0.16 mg/kg 群及び 0.20 mg/kg 群でそれぞれ 14 名及び 3 名、以下同順）、白血球数減少 12 名（41.4%、8 名及び 4 名）、発熱性好中

球減少症 11 名（37.9%、6 名及び 5 名）、悪心 11 名（37.9%、10 名及び 1 名）、口内炎 11 名（37.9%、8 名及び 3 名）、敗血症 10 名（34.5%、9 名及び 1 名）、及び好中球数減少 10 名（34.5%、6 名及び 4 名）であった。

表 10 - 治療観察期間中に 10%以上の患者に発現した有害事象 - HE0402 試験及び HE0403 試験
（安全性解析対象集団）

	Alemtuzumab					
	0.16mg/kg (N=23)		0.20mg/kg (N=6)		All (N=29)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
Any class	23 (100)	22 (95.7)	6 (100)	6 (100)	29 (100)	28 (96.6)
感染症および寄生虫症	21 (91.3)	12 (52.2)	6 (100)	5 (83.3)	27 (93.1)	17 (58.6)
敗血症	9 (39.1)	9 (39.1)	1 (16.7)	1 (16.7)	10 (34.5)	10 (34.5)
肺炎	3 (13.0)	2 (8.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	5 (17.2)	3 (10.3)
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	3 (13.0)	1 (4.3)	1 (16.7)	0	4 (13.8)	1 (3.4)
毛包炎	4 (17.4)	0	0	0	4 (13.8)	0
鼻咽頭炎	3 (13.0)	0	1 (16.7)	0	4 (13.8)	0
膀胱炎	2 (8.7)	0	1 (16.7)	0	3 (10.3)	0
血液およびリンパ系障害	14 (60.9)	10 (43.5)	6 (100)	5 (83.3)	20 (69.0)	15 (51.7)
発熱性好中球減少症	7 (30.4)	6 (26.1)	6 (100)	5 (83.3)	13 (44.8)	11 (37.9)
貧血	1 (4.3)	1 (4.3)	3 (50.0)	3 (50.0)	4 (13.8)	4 (13.8)
免疫系障害	8 (34.8)	0	0	0	8 (27.6)	0
過敏症	6 (26.1)	0	0	0	6 (20.7)	0
代謝および栄養障害	21 (91.3)	17 (73.9)	6 (100)	5 (83.3)	27 (93.1)	22 (75.9)
食欲減退	18 (78.3)	14 (60.9)	3 (50.0)	3 (50.0)	21 (72.4)	17 (58.6)
低カリウム血症	8 (34.8)	4 (17.4)	5 (83.3)	3 (50.0)	13 (44.8)	7 (24.1)
低マグネシウム血症	9 (39.1)	2 (8.7)	0	0	9 (31.0)	2 (6.9)
低アルブミン血症	4 (17.4)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	5 (17.2)	1 (3.4)
高クロール血症	2 (8.7)	0	2 (33.3)	0	4 (13.8)	0
低ナトリウム血症	1 (4.3)	1 (4.3)	3 (50.0)	3 (50.0)	4 (13.8)	4 (13.8)
高血糖	2 (8.7)	1 (4.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (10.3)	2 (6.9)
低カルシウム血症	1 (4.3)	0	2 (33.3)	0	3 (10.3)	0
低蛋白血症	2 (8.7)	0	1 (16.7)	0	3 (10.3)	0
精神障害	8 (34.8)	0	2 (33.3)	0	10 (34.5)	0
不眠症	7 (30.4)	0	1 (16.7)	0	8 (27.6)	0
神経系障害	21 (91.3)	2 (8.7)	5 (83.3)	1 (16.7)	26 (89.7)	3 (10.3)
頭痛	15 (65.2)	0	4 (66.7)	0	19 (65.5)	0
味覚異常	5 (21.7)	0	1 (16.7)	0	6 (20.7)	0
浮動性めまい	5 (21.7)	0	0	0	5 (17.2)	0

	Alemtuzumab					
	0.16mg/kg (N=23)		0.20mg/kg (N=6)		All (N=29)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
傾眠	3 (13.0)	0	0	0	3 (10.3)	0
眼障害	5 (21.7)	0	3 (50.0)	0	8 (27.6)	0
結膜出血	1 (4.3)	0	2 (33.3)	0	3 (10.3)	0
眼乾燥	2 (8.7)	0	1 (16.7)	0	3 (10.3)	0
耳および迷路障害	3 (13.0)	0	0	0	3 (10.3)	0
耳痛	3 (13.0)	0	0	0	3 (10.3)	0
心臓障害	9 (39.1)	1 (4.3)	4 (66.7)	1 (16.7)	13 (44.8)	2 (6.9)
動悸	3 (13.0)	0	0	0	3 (10.3)	0
頻脈	2 (8.7)	0	1 (16.7)	0	3 (10.3)	0
血管障害	11 (47.8)	2 (8.7)	4 (66.7)	0	15 (51.7)	2 (6.9)
高血圧	8 (34.8)	1 (4.3)	2 (33.3)	0	10 (34.5)	1 (3.4)
潮紅	2 (8.7)	0	1 (16.7)	0	3 (10.3)	0
血腫	1 (4.3)	0	2 (33.3)	0	3 (10.3)	0
血管痛	3 (13.0)	0	0	0	3 (10.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15 (65.2)	2 (8.7)	5 (83.3)	2 (33.3)	20 (69.0)	4 (13.8)
鼻出血	6 (26.1)	0	1 (16.7)	0	7 (24.1)	0
咳嗽	6 (26.1)	0	0	0	6 (20.7)	0
口腔咽頭痛	4 (17.4)	1 (4.3)	2 (33.3)	1 (16.7)	6 (20.7)	2 (6.9)
上気道の炎症	4 (17.4)	0	1 (16.7)	0	5 (17.2)	0
呼吸困難	2 (8.7)	0	1 (16.7)	0	3 (10.3)	0
胃腸障害	23 (100)	15 (65.2)	6 (100)	5 (83.3)	29 (100)	20 (69.0)
悪心	20 (87.0)	10 (43.5)	6 (100)	1 (16.7)	26 (89.7)	11 (37.9)
下痢	18 (78.3)	5 (21.7)	6 (100)	2 (33.3)	24 (82.8)	7 (24.1)
口内炎	15 (65.2)	8 (34.8)	5 (83.3)	3 (50.0)	20 (69.0)	11 (37.9)
嘔吐	16 (69.6)	0	3 (50.0)	0	19 (65.5)	0
便秘	10 (43.5)	0	2 (33.3)	0	12 (41.4)	0
上腹部痛	7 (30.4)	1 (4.3)	1 (16.7)	0	8 (27.6)	1 (3.4)
腹痛	5 (21.7)	0	2 (33.3)	0	7 (24.1)	0
肛門周囲痛	6 (26.1)	0	1 (16.7)	0	7 (24.1)	0
腹部不快感	3 (13.0)	0	0	0	3 (10.3)	0
口内乾燥	3 (13.0)	0	0	0	3 (10.3)	0
胃炎	2 (8.7)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (10.3)	1 (3.4)
口腔障害	3 (13.0)	2 (8.7)	0	0	3 (10.3)	2 (6.9)
肝胆道系障害	9 (39.1)	3 (13.0)	1 (16.7)	0	10 (34.5)	3 (10.3)
肝機能異常	6 (26.1)	1 (4.3)	0	0	6 (20.7)	1 (3.4)
高ビリルビン血症	2 (8.7)	0	1 (16.7)	0	3 (10.3)	0

	Alemtuzumab					
	0.16mg/kg (N=23)		0.20mg/kg (N=6)		All (N=29)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
皮膚および皮下組織障害	22 (95.7)	0	6 (100)	1 (16.7)	28 (96.6)	1 (3.4)
発疹	12 (52.2)	0	5 (83.3)	1 (16.7)	17 (58.6)	1 (3.4)
脱毛症	13 (56.5)	0	3 (50.0)	0	16 (55.2)	0
そう痒症	5 (21.7)	0	3 (50.0)	0	8 (27.6)	0
皮膚乾燥	5 (21.7)	0	2 (33.3)	0	7 (24.1)	0
蕁麻疹	3 (13.0)	0	4 (66.7)	0	7 (24.1)	0
紅斑	3 (13.0)	0	1 (16.7)	0	4 (13.8)	0
ざ瘡	2 (8.7)	0	1 (16.7)	0	3 (10.3)	0
点状出血	2 (8.7)	0	1 (16.7)	0	3 (10.3)	0
筋骨格系および結合組織障害	15 (65.2)	1 (4.3)	2 (33.3)	0	17 (58.6)	1 (3.4)
四肢痛	6 (26.1)	1 (4.3)	0	0	6 (20.7)	1 (3.4)
関節痛	5 (21.7)	0	0	0	5 (17.2)	0
背部痛	4 (17.4)	0	1 (16.7)	0	5 (17.2)	0
筋肉痛	3 (13.0)	0	1 (16.7)	0	4 (13.8)	0
腎および尿路障害	7 (30.4)	2 (8.7)	4 (66.7)	2 (33.3)	11 (37.9)	4 (13.8)
腎機能障害	5 (21.7)	1 (4.3)	0	0	5 (17.2)	1 (3.4)
頻尿	0	0	3 (50.0)	0	3 (10.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	23 (100)	6 (26.1)	6 (100)	3 (50.0)	29 (100)	9 (31.0)
発熱	18 (78.3)	3 (13.0)	5 (83.3)	1 (16.7)	23 (79.3)	4 (13.8)
倦怠感	17 (73.9)	4 (17.4)	2 (33.3)	0	19 (65.5)	4 (13.8)
浮腫	12 (52.2)	0	3 (50.0)	1 (16.7)	15 (51.7)	1 (3.4)
悪寒	4 (17.4)	0	1 (16.7)	0	5 (17.2)	0
カテーテル留置部位関連反応	3 (13.0)	0	0	0	3 (10.3)	0
胸部不快感	3 (13.0)	0	0	0	3 (10.3)	0
末梢性浮腫	3 (13.0)	0	0	0	3 (10.3)	0
疼痛	2 (8.7)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (10.3)	1 (3.4)
臨床検査	23 (100)	19 (82.6)	6 (100)	6 (100)	29 (100)	25 (86.2)
Ｃ－反応性蛋白増加	21 (91.3)	3 (13.0)	6 (100)	3 (50.0)	27 (93.1)	6 (20.7)
サイトメガロウイルス検査陽性	22 (95.7)	2 (8.7)	5 (83.3)	0	27 (93.1)	2 (6.9)
血中乳酸脱水素酵素増加	19 (82.6)	0	5 (83.3)	2 (33.3)	24 (82.8)	2 (6.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13 (56.5)	4 (17.4)	6 (100)	3 (50.0)	19 (65.5)	7 (24.1)
体重減少	14 (60.9)	5 (21.7)	4 (66.7)	2 (33.3)	18 (62.1)	7 (24.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10 (43.5)	2 (8.7)	5 (83.3)	2 (33.3)	15 (51.7)	4 (13.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	8 (34.8)	0	5 (83.3)	1 (16.7)	13 (44.8)	1 (3.4)
白血球数減少	8 (34.8)	8 (34.8)	5 (83.3)	4 (66.7)	13 (44.8)	12 (41.4)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	9 (39.1)	2 (8.7)	3 (50.0)	2 (33.3)	12 (41.4)	4 (13.8)
血中アルブミン減少	7 (30.4)	1 (4.3)	3 (50.0)	0	10 (34.5)	1 (3.4)

	Alemtuzumab					
	0.16mg/kg (N=23)		0.20mg/kg (N=6)		All (N=29)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
血中クレアチニン増加	5 (21.7)	0	5 (83.3)	1 (16.7)	10 (34.5)	1 (3.4)
好中球数減少	6 (26.1)	6 (26.1)	4 (66.7)	4 (66.7)	10 (34.5)	10 (34.5)
血小板数減少	7 (30.4)	4 (17.4)	3 (50.0)	3 (50.0)	10 (34.5)	7 (24.1)
血中カリウム減少	7 (30.4)	4 (17.4)	2 (33.3)	1 (16.7)	9 (31.0)	5 (17.2)
総蛋白減少	6 (26.1)	1 (4.3)	3 (50.0)	0	9 (31.0)	1 (3.4)
体重増加	7 (30.4)	0	2 (33.3)	0	9 (31.0)	0
血中尿素増加	5 (21.7)	1 (4.3)	3 (50.0)	1 (16.7)	8 (27.6)	2 (6.9)
血中カリウム増加	5 (21.7)	0	1 (16.7)	0	6 (20.7)	0
リンパ球形態異常	6 (26.1)	0	0	0	6 (20.7)	0
血中ビリルビン増加	2 (8.7)	2 (8.7)	3 (50.0)	2 (33.3)	5 (17.2)	4 (13.8)
血圧上昇	5 (21.7)	0	0	0	5 (17.2)	0
血中ナトリウム減少	5 (21.7)	1 (4.3)	0	0	5 (17.2)	1 (3.4)
アミラーゼ増加	4 (17.4)	3 (13.0)	0	0	4 (13.8)	3 (10.3)
血中マグネシウム減少	4 (17.4)	1 (4.3)	0	0	4 (13.8)	1 (3.4)
血中カルシウム減少	3 (13.0)	1 (4.3)	0	0	3 (10.3)	1 (3.4)
血中クロール増加	3 (13.0)	0	0	0	3 (10.3)	0
尿中血陽性	3 (13.0)	0	0	0	3 (10.3)	0
好酸球数増加	3 (13.0)	0	0	0	3 (10.3)	0
酸素飽和度低下	2 (8.7)	0	1 (16.7)	0	3 (10.3)	0
赤血球数減少	2 (8.7)	2 (8.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (10.3)	3 (10.3)
網状赤血球数減少	1 (4.3)	0	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (10.3)	1 (3.4)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MedDRA 18.0
n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT in all group
Only PT with frequency >= 3 patients in all group are presented
PGM=PRODOPS/CAMPATH/OVERALL/CTD_2019_01_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_pt3_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_pt3_s_t_j_i.rtf (20JAN2020 3:23)

5.3.3.2 死亡

HE0402 試験では、治験期間中に発現した有害事象による死亡が 5 名に報告され、内訳は 0.16 mg/kg 群で 3 名、0.20 mg/kg 群で 2 名であった。治験責任／分担医師により治療関連で死亡したと判断された患者 2 名で認められた死亡に至った有害事象は、敗血症性ショック（0.16 mg/kg 群 1 名）及び腎不全（0.20 mg/kg 群 1 名）であり、いずれの事象も治験薬との関連性は否定されなかった。他 3 名は、治験責任／分担医師により原疾患の増悪又は再発により死亡したと判断され、これらの患者に認められた死亡に至った有害事象はいずれも治験薬との因果関係は否定された。

HE0403 試験では、治験期間中に発現した有害事象による死亡が 2 名に報告され、内訳は 0.16 mg/kg 群 1 名、0.20 mg/kg 群 1 名であった。2 名とも治験責任／分担医師により治療関連で死亡したと判断され、これらの患者に認められた死亡に至った有害事象は、敗血症性ショック（0.16 mg/kg 群 1 名）、

胃腸出血及び呼吸不全（0.20 mg/kg 群 1 名）であった。これらの有害事象のうち呼吸不全は治験薬との関連性が否定された。さらに、0.16 mg/kg 群の 1 名は、治験中止後、再移植を行なったが生着症候群にて死亡した。

5.3.3.3 その他の重篤な有害事象

両試験で治療観察期間中（前処置開始～移植後 180 日まで）に重篤な有害事象は 15 名（51.7%）に発現し、0.16 mg/kg 群 12 名（52.2%）及び 0.20 mg/kg 群 3 名（50.0%）であった。2 名以上に発現した事象は、肺炎 3 名（10.3%、0.16 mg/kg 群及び 0.20 mg/kg 群でそれぞれ 2 名及び 1 名、以下同順）、サイトメガロウイルス検査陽性 3 名（10.3%、3 名及び 0 名）、白血病再発 2 名（6.9%、1 名及び 1 名）、及び発熱 2 名（6.9%、1 名及び 1 名）であった。

両試験で Grade 3 以上の重篤な有害事象は 11 名（37.9%）に発現し、0.16 mg/kg 群 8 名（34.8%）及び 0.20 mg/kg 群 3 名（50.0%）であった。2 名以上に発現した事象は、肺炎 3 名（10.3%、0.16 mg/kg 群及び 0.20 mg/kg 群でそれぞれ 2 名及び 1 名、以下同順）、及び白血病再発 2 名（6.9%、1 名及び 1 名）であった。

5.3.3.4 その他の重要な有害事象

5.3.3.4.1 アレムツズマブ投与期間中に発現した有害事象

両試験でアレムツズマブ投与期間中に発現した有害事象は全例（100%、0.16 mg/kg 群 23 名及び 0.20 mg/kg 群 6 名）に認められた。発現割合が高かった事象は、C-反応性蛋白増加 22 名（75.9%、0.16 mg/kg 群及び 0.20 mg/kg 群でそれぞれ 16 名及び 6 名、以下同順）、発熱 15 名（51.7%、12 名及び 3 名）、食欲減退 13 名（44.8%、12 名及び 1 名）、倦怠感 12 名（41.4%、12 名及び 0 名）、悪心 10 名（34.5%、10 名及び 0 名）、頭痛 7 名（24.1%、6 名及び 1 名）、発疹 7 名（24.1%、5 名及び 2 名）、血中乳酸脱水素酵素増加 7 名（24.1%、4 名及び 3 名）、過敏症 6 名（20.7%、6 名及び 0 名）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 6 名（20.7%、5 名及び 1 名）、及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 6 名（20.7%、4 名及び 2 名）であった。

5.3.3.4.2 前処置関連毒性

両試験で前処置開始から移植後 28 日までに発現した前処置関連毒性は全例（100%、0.16 mg/kg 群 23 名及び 0.20 mg/kg 群 6 名）に認められた。発現割合が高かった事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 26 名（89.7%、0.16 mg/kg 群及び 0.20 mg/kg 群でそれぞれ 20 名及び 6 名、以下同順）、下痢 23 名（79.3%、18 名及び 5 名）、口内炎（診察所見）22 名（75.9%、17 名及び 5 名）、及び口内炎（機能／症状）22 名（75.9%、17 名及び 5 名）であった。

両試験で Grade 3 以上の前処置関連毒性は 19 名（65.5%）に発現し、0.16 mg/kg 群 16 名（69.6%）及び 0.20 mg/kg 群 3 名（50.0%）であった。発現割合が高かった事象は、口内炎（機能／症状）14 名（48.3%、

0.16 mg/kg 群及び 0.20 mg/kg 群でそれぞれ 11 名及び 3 名、以下同順）、及び口内炎（診察所見）9 名（31.0%、8 名及び 1 名）であった。

5.3.3.4.3 感染症

両試験で治療観察期間中に発現した感染症は 27 名（93.1%）に認められ、0.16 mg/kg 群 21 名（91.3%）及び 0.20 mg/kg 群 6 名（100%）であった。3 名以上にみられた事象は、敗血症 10 名（34.5%、0.16 mg/kg 群及び 0.20 mg/kg 群でそれぞれ 9 名及び 1 名、以下同順）、肺炎 5 名（17.2%、3 名及び 2 名）、サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎 4 名（13.8%、3 名及び 1 名）、毛包炎 4 名（13.8%、4 名及び 0 名）、鼻咽頭炎 4 名（13.8%、3 名及び 1 名）、及び膀胱炎 3 名（10.3%、2 名及び 1 名）であった。

両試験で治療観察期間中に発現した Grade 3 以上の感染症は 17 名（58.6%）に認められ、0.16 mg/kg 群 12 名（52.2%）及び 0.20 mg/kg 群 5 名（83.3%）であった。3 名以上にみられた事象は、敗血症 10 名（34.5%、0.16 mg/kg 群及び 0.20 mg/kg 群でそれぞれ 9 名及び 1 名、以下同順）、及び肺炎 3 名（10.3%、2 名及び 1 名）であった。

5.3.3.4.4 サイトメガロウイルス関連事象

治療観察期間中に両試験でサイトメガロウイルス感染症は 5 名（17.2%、0.16 mg/kg 群 3 名及び 0.20 mg/kg 群 2 名）に発現した。認められた事象は、サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎 4 名（13.8%、0.16 mg/kg 群 3 名及び 0.20 mg/kg 群 1 名）、及びサイトメガロウイルス性腸炎 1 名（3.4%、0.20 mg/kg 群 1 名）であった。そのうち、サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎 1 名（0.16 mg/kg 群）及びサイトメガロウイルス性腸炎 1 名（0.20 mg/kg 群）は Grade 3 以上であった。これらのサイトメガロウイルス感染症で重篤なものはなかった。

5.3.3.4.5 有害事象による中止例

HE0402 試験では、治験薬の投与中止例及び移植中止例は認められなかった。アレムツズマブ投与後の治療観察期間中（前処置開始～移植後 180 日まで）での観察中止が 3 名に認められ、治療観察期間完了例は 11 名であった。治療観察中止理由の内訳は、死亡が 2 名及び原疾患の増悪又は再発が 1 名であった。

HE0403 試験では、治験薬の投与中止例及び移植中止例は認められなかった。アレムツズマブ投与後の治療観察期間中での観察中止が 1 名に認められ、治療観察期間完了例は 14 名であった。治療観察中止理由の内訳は、不生着、二次性生着不全が 1 名であった。

5.3.4 臨床検査値の評価

両試験で治療観察期間中（前処置開始～移植後 180 日まで）に Grade 3 以上の臨床検査値異常が全 29 名（100%、0.16 mg/kg 群 23 名及び 0.20 mg/kg 群 6 名）に発現した。主な Grade 3 以上の臨床検査値異常は、白血球減少 29 名（100%、0.16 mg/kg 群 23 名、0.20 mg/kg 群 6 名）、ヘモグロビン減少 29 名（100%、0.16 mg/kg 群 23 名、0.20 mg/kg 群 6 名）、血小板減少 29 名（100%、0.16 mg/kg 群 23 名、0.20 mg/kg

群 6 名）、リンパ球減少 29 名（100%、0.16 mg/kg 群 23 名、0.20 mg/kg 群 6 名）、及び好中球減少 28 名（96.6%、0.16 mg/kg 群 23 名、0.20 mg/kg 群 5 名）であった。各試験とも血液毒性が高い頻度で認められた。

5.3.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

両試験で治療観察期間中（前処置開始～移植後 180 日まで）に発現したバイタルサイン又は身体的所見に関する主な有害事象は、体重減少が 18 名（62.1%、0.16 mg/kg 群 14 名及び 0.20 mg/kg 群 4 名）、体重増加が 9 名（31.0%、0.16 mg/kg 群 7 名及び 0.20 mg/kg 群 2 名）であった。これらのうち Grade 3 以上の事象は、体重減少 7 名（24.1%、0.16 mg/kg 群 5 名及び 0.20 mg/kg 群 2 名）で、体重増加は Grade 3 以上のものはなかった。

5.4 臨床研究

アレムツズマブを同種造血幹細胞移植の前処置として用いたときの安全性データを補完するために、米国の医学文献データベース PubMed で関連文献を検索の上、臨床研究に関する主要文献 7 報(20)(21)(22)(23)(24)(25)(26)について評価した（Module 2.7.4 [2.1.4.5 項] 参照）。

その結果、これらの臨床研究において、感染症や治療関連毒性が比較的高頻度で発現しているものの安全性及び忍容性は許容可能であることが確認された。

5.5 長期投与時の安全性

HE0402 試験及び HE0403 試験並びに国内外で実施された臨床研究において報告されている造血幹細胞移植の前処置におけるアレムツズマブの投与日数は 5～6 日程度であり、長期間の投与は想定されていない。したがって、長期投与時の安全性を評価する試験は実施していない。

5.6 その他の安全性情報

5.6.1 薬物相互作用

抗体医薬の特性を考慮すると、アレムツズマブの代謝にシトクロム P450（CYP）酵素は関与しないと考えられることから、CYP 酵素に関連する薬物相互作用を評価する試験は実施しなかった。

5.6.2 免疫発現

アレムツズマブ投与後の生ワクチン接種の安全性については検討されていない。アレムツズマブ投与後に接種したワクチンに対して一次又は二次免疫応答を示すかどうかは検討されていない。本邦のアレムツズマブ（遺伝子組換え）の添付文書では、生ワクチン又は弱毒生ワクチンは、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ため、併用注意となっている。

5.6.3 免疫原性

アレムツズマブは他の抗体医薬と同様、免疫原性を有する可能性がある。アレムツズマブに対して過敏症のある患者は、他のモノクローナル抗体に対してもアレルギー反応又は過敏症反応を示す可能性がある。

HE0402 試験及び HE0403 試験でアレムツズマブが投与された 29 名では、アレムツズマブに対する抗体は認められなかった。しかしながら、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（CAM307 試験）ではアレムツズマブが投与された 133 名中 11 名（8.3%）でアレムツズマブに対する抗体が認められた。

5.6.4 小児への使用

小児を対象としたアレムツズマブの臨床試験は実施されていない。小児患者におけるアレムツズマブの安全性及び有効性は確立されていない。

5.6.5 妊娠及び授乳時の使用

妊婦を対象としたアレムツズマブの適切にコントロールされた臨床試験は実施されていない。ヒト IgG は胎盤関門を通過することが知られている。アレムツズマブも胎盤関門を通過する可能性があるため、胎児にリスクをもたらす可能性がある。アレムツズマブが妊婦に投与されたときに胎児に害を及ぼす可能性や生殖能力に影響する可能性は明らかになっていない。妊娠の可能性のある女性は、アレムツズマブによる治療中及び治療後 6 か月間は効果的な避妊手段を使用する必要がある。予定外の妊娠が報告された場合は投与を中止すべきである。本邦のアレムツズマブ（遺伝子組換え）の添付文書では、妊婦、妊娠している可能性のある婦人への投与は禁忌となっている。

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、アレムツズマブの乳汁への移行が確認されている。ヒト母乳へのアレムツズマブの移行については検討されていないが、ヒト IgG は母乳中に移行することが知られている。授乳中の婦人に投与する場合は、アレムツズマブ投与中及び最終投与後一定期間は授乳を中止させなければならない。

5.6.6 過量投与

HE0402 試験及び HE0403 試験で、過量投与は報告されていない。

過量投与により、発熱、低血圧、貧血などの Grade 3 又は 4 の有害事象の発現頻度が高くなる可能性がある。アレムツズマブに対する解毒薬は明らかにされていない。過量投与の場合は、投与中止や支持療法で対処する。

5.6.7 薬物乱用

本剤は、専門の医療機関で処方・投与されるため、乱用の可能性は限りなく低い。これまでに薬物乱用に関する試験は実施していない。

5.6.8 離脱症状及び反跳現象

HE0402 試験及び HE0403 試験で、離脱症状及び反跳現象の報告はされていない。

5.6.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に関する試験は実施されていない。しかしながら錯乱及び傾眠が報告されていることを踏まえて、自動車運転等危険を伴う機械を操作する際には十分に注意させることが必要である。

5.7 市販後の使用経験

本邦でマブキャンパス点滴静注 30mg は 2014 年 9 月 26 日に承認され、2015 年 1 月に販売を開始した。

海外においては、2001 年 5 月 7 日に米国で CAMPATH との名称で承認され、2019 年 5 月 7 日時点で世界では 4 か国（米国、オーストラリア、カナダ及び日本）において承認されている。また、様々な適応症に対し、代替療法のない患者を治療するため、世界的な CAMPATH アクセスプログラムがある。市販後における発売以降 20[redacted] 年 4 月 30 日までの累積曝露数は約 [redacted]326 人である。

最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告（2018 年 5 月 8 日～2019 年 5 月 7 日まで）及び国内安全性定期報告（2018 年 5 月 8 日～2019 年 5 月 7 日）の市販後データから新たな安全性上の懸念は特定されていない。

5.8 安全性のまとめ

HE0402 試験及び HE0403 試験の両試験でアレムツズマブ投与後に認められた主な有害事象は、注入関連事象、感染症及び血液毒性であったが、日本における既承認の適応症である慢性リンパ性白血病の治療時にみられる有害事象と種類や重症度は同様であった。両試験での感染症の発現割合（93.1%）は、過去のアレムツズマブの治験での発現割合（CAM307 試験：76.2%、CAM211 試験・CAM213 試験併合解析：54.5%、CAMCLL07709 試験：50.0%、Module 1.13.1-2 [初回申請時審査報告書] 参照）よりも高い傾向にあり、アレムツズマブとの因果関係が否定できない感染症による死亡も 2 名（1 名：HE0402 試験の 0.16 mg/kg 群における敗血症性ショック、1 名：HE0403 試験の 0.16 mg/kg 群における敗血症性ショック）で確認されたが、HE0402 試験及び HE0403 試験でのアレムツズマブの使用目的が、同種造血幹細胞移植時の移植前処置であることも原因と考えられる。また、両試験において、サイトメガロウイルス感染症が 5 名（17.2%、0.16 mg/kg 群 3 名及び 0.20 mg/kg 群 2 名）で認められたものの、いずれも重篤なものではなかった。

HE0402 試験及び HE0403 試験成績をより客観的に評価するために、参考として、造血幹細胞移植の前治療薬として国内で承認され、現在標準的に投与されている抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン（ATG）の骨髄移植後の拒絶及び急性 GVHD 抑制を評価することを目的とした ATG の国内第 II 相試験の成績を以下に示す(30)。なお、HE0402 試験及び HE0403 試験においては、前処置開始から移植後

180 日に発現した有害事象を評価したが、ATG の国内第 II 相試験では、ATG 投与開始時から ATG 投与開始後 100 日に発現した有害事象が評価されていることに注意が必要である。ATG の国内第 II 相試験では、安全性解析対象 91 名全例（2.5 mg/kg 群 85 名、3.75 mg/kg 群 6 名）に有害事象が認められた。臨床検査値異常を除く主な有害事象は、発熱（100%、2.5 mg/kg 群 85 名、3.75 mg/kg 群 6 名）、熱感（92.3%、2.5 mg/kg 群 78 名、3.75 mg/kg 群 6 名）、下痢 NOS（78.0%、2.5 mg/kg 群 68 名、3.75 mg/kg 群 3 名）、悪心（75.8%、2.5 mg/kg 群 63 名、3.75 mg/kg 群 6 名）、嘔吐 NOS（73.6%、2.5 mg/kg 群 62 名、3.75 mg/kg 群 5 名）、脱力（60.4%、2.5 mg/kg 群 51 名、3.75 mg/kg 群 4 名）、頭痛 NOS（54.9%、2.5 mg/kg 群 47 名、3.75 mg/kg 群 3 名）、及び皮膚炎 NOS（50.5%、2.5 mg/kg 群 42 名、3.75 mg/kg 群 4 名であった。SOC 別有害事象のうち「感染症および寄生虫症」の発現割合は 73.6%（2.5 mg/kg 群 61 名、3.75 mg/kg 群 6 名）であった。重篤な有害事象も安全性解析対象 91 名全例に認められ、臨床検査値異常を除く主な重篤な有害事象は、発熱（35.2%、2.5 mg/kg 群 30 名、3.75 mg/kg 群 2 名）、熱感（26.4%、2.5 mg/kg 群 22 名、3.75 mg/kg 群 2 名）、脱力（16.5%、2.5 mg/kg 群 13 名、3.75 mg/kg 群 2 名）、悪心（14.3%、2.5 mg/kg 群 12 名、3.75 mg/kg 群 1 名）、嘔吐 NOS（14.3%、2.5 mg/kg 群 13 名、3.75 mg/kg 群 0 名）、下痢 NOS（13.2%、2.5 mg/kg 群 12 名、3.75 mg/kg 群 0 名）、及び皮膚炎 NOS（12.1%、2.5 mg/kg 群 10 名、3.75 mg/kg 群 1 名）であった。重篤な有害事象のうち「感染症および寄生虫症」の発現割合は 26.4%（2.5 mg/kg 群 21 名、3.75 mg/kg 群 3 名）であった。臨床検査値異常についても安全性解析対象 91 名全例に認められ、主な重篤な臨床検査値異常は、白血球数減少（97.8%、2.5 mg/kg 群 83 名、3.75 mg/kg 群 6 名）、血小板数減少（93.4%、2.5 mg/kg 群 80 名、3.75 mg/kg 群 5 名）、好中球数減少（73.6%、2.5 mg/kg 群 64 名、3.75 mg/kg 群 3 名）、赤血球数減少（56.0%、2.5 mg/kg 群 49 名、3.75 mg/kg 群 2 名）、ヘモグロビン減少（54.9%、2.5 mg/kg 群 48 名、3.75 mg/kg 群 2 名）、及び LDH 増加（44.0%、2.5 mg/kg 群 37 名、3.75 mg/kg 群 3 名）であった。ATG の国内第 II 相試験で確認された有害事象の種類は HE0402 試験及び HE0403 試験と同様のものであるが、ATG のほうが重篤な有害事象の発現割合が高い。これは、ATG と併用される移植前処置薬の種類や投与量による違いの可能性もある。

国内外の臨床研究（主要文献 7 報）においても、アレムツズマブを含む移植前処置では感染症や治療関連毒性が比較的高頻度で発現しているが、安全性及び忍容性は許容可能であることが確認された。

また、アレムツズマブの発売以降 20[redacted] 年 4 月 30 日までの累積曝露数は約 [redacted]326 人であるが、新たな安全性上の懸念は特定されていない。

以上より、アレムツズマブの移植前処置における投与は、現行のアレムツズマブの医薬品リスク管理計画書と同様に注入関連事象、感染症や血液毒性などに関する有害事象に注意は必要であるが、同種造血幹細胞移植におけるアレムツズマブを含む移植前処置の安全性及び忍容性は許容可能なものであった。

6　ベネフィットとリスクに関する結論

造血幹細胞移植時の移植前処置としてのアレムツズマブ投与におけるベネフィットとリスクについて検討した。

6.1　ベネフィット

HE0402 試験及び HE0403 試験の試験成績並びに国内外の臨床研究の報告から、アレムツズマブを含む移植前処置は以下のベネフィットを医療現場にもたらすと考えられる。

- 通常の同種造血幹細胞移植の移植方法（前処置、GVHD 予防）に 0.16 mg/kg/日のアレムツズマブの投与を追加するだけで可能であり、移植片拒絶及び GVHD の発症の少ない安全な造血幹細胞移植を簡便に提供できる移植法として期待される。
- 特に治療不応性・再発性の造血器悪性腫瘍の治療における二-三抗原不適合血縁者間移植はアンメットニーズとなっており、かつ少子化の影響によりこの治療法の必要性が更に高まっている現状において、アレムツズマブを含む移植前処置はドナータイプや疾患の種類を問わず有効であることから、このアンメットニーズを満たすことが期待される。
- 国内で承認されている ATG は、体内で T 細胞を除去するという点で、アレムツズマブと同様の薬効を果たす。しかし、ATG と比較すると、アレムツズマブは B 細胞も抑制するため、移植後の EB ウイルスによるリンパ増殖性疾患の発症が少ない(31)(32)。通常の GVHD 予防に ATG 2.5 mg/kg/日の 2 日間の投与を加えた HLA 二抗原以上不適合移植では、12 名中 1 名ずつに Grade 2 及び Grade 3 の急性 GVHD が出現し、3 名が広範型の慢性 GVHD を発症したことから、当該用量の ATG はアレムツズマブの 0.16 mg/kg/日の 6 日間投与よりも GVHD 予防効果は弱いと考えられるが、それにもかかわらず 12 名中 4 名が EB ウイルスの再活性化に対してリツキシマブの投与を必要とした(27)。このことは、同種造血幹細胞移植時の移植前処置において、アレムツズマブが ATG に代わる新たな治療オプションを医療現場にもたらすことが期待される。
- ATG による免疫療法を既に受けている再生不良性貧血患者に対する同種造血幹細胞移植における移植前処置において、アレムツズマブは ATG に代わる新たな治療オプションを医療現場にもたらすことが期待される。

6.2　リスク

HE0402 試験及び HE0403 試験の試験成績並びに国内外の臨床研究の報告から、アレムツズマブを含む移植前処置は以下のリスクがあると考えられる。

- 注入関連事象、感染症や血液毒性の発現に注意する必要がある。特に死亡に至る感染症が発現することは否定できないため、患者の状態を慎重に観察する必要がある。さらに、サイトメガ

ロウイルスの再活性化、及びサイトメガロウイルス感染症の発現にも注意が必要であり、ガイドライン(33)に従い、適切なモニタリングと抗ウイルス薬の投与を検討する必要がある。

- 6.1 項で述べたように、安全かつ簡便に HLA 二抗原以上不適合血縁者間移植を実現する移植方法である一方、現状においては強力な GVL 効果を期待する移植方法ではなく、原疾患の再発リスクがある。

6.3 ベネフィット・リスク評価

0.16 mg/kg/日のアレムツズマブを含む移植前処置は、疾患、HLA の一致度、血縁・非血縁にかかわらず、移植片拒絶及び GVHD 発症の少ない安全な造血幹細胞移植を簡便に提供できる移植法として期待される。注入関連事象、感染症や血液毒性などの安全性への注意が必要であり、原疾患の悪化のリスクも否定できないが、造血器悪性腫瘍患者などの根治のために早急に移植を実施しなければならない患者や適切なドナーが見つからない患者におけるハプロ移植の医療ニーズ、及び ATG に代わる新たな移植前処置のオプションが求められている現状を鑑みると、同種造血幹細胞移植における 0.16 mg/kg/日のアレムツズマブを含む移植前処置は、ベネフィットがリスクを上回っていると考えられる。

7　参考文献

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.
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.
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.
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. 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.
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）.
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）.
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.
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.
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.
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.
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.
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）.

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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.

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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
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）.