サノフィ株式会社

マブキャンパス点滴静注 30mg

CTD 第二部－臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

Total number of pages: 9

目　　次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 1

目　　次 2

表　目　次 3

略号と用語の定義 4

1　　背景及び概観 5

2　　個々の試験結果の要約 6

2.1　　分析法 6

2.1.1　　アレムツズマブ濃度測定 6

2.1.2　　抗アレムツズマブ抗体測定 6

3　　全試験を通しての結果の比較と解析 7

4　　付録 8

表　目　次

表 1 - HE0402 試験及び HE0403 試験で用いた生物学的分析法の要約 9

略号と用語の定義

ELISA:	酵素結合免疫吸着測定法（enzyme-linked immunosorbent assay）
IgG:	免疫グロブリン G（immunoglobulin G）
NK:	ナチュラルキラー（natural killer）
U:	単位（unit）

1　背景及び概観

マブキャンパス点滴静注 30mg の有効成分であるアレムツズマブ（遺伝子組換え）（以下、アレムツズマブ）は、細胞表面抗原の CD52 に対する遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体である。

CD52 は主に正常リンパ球、異常リンパ球、ナチュラルキラー（NK）細胞、単球、マクロファージ及び男性生殖器系の組織の表面に発現する。アレムツズマブは、ラット骨髄腫に由来する免疫グロブリン G（IgG）2a ラットモノクローナル抗体の相補性決定領域を遺伝子組換えヒト IgG1 免疫グロブリン分子に組み入れたヒト化 IgG1κ モノクローナル抗体である。

国内で医師主導により実施された 2 つの第 I/II 相非対照オープン臨床試験（治験実施計画書番号：HE0402 及び HE0403［以下、HE0402 試験及び HE0403 試験］）では、アレムツズマブ濃度及び抗アレムツズマブ抗体を測定した（Module [2.7.6]）。血清中アレムツズマブの濃度測定のため、時間分解蛍光免疫測定法を開発し、バリデートした（2.1.1 項）。また、血清中抗アレムツズマブ抗体測定のため、酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）を開発し、バリデートした（2.1.2 項）。

なお、HE0402 試験及び HE0403 試験では、本邦で市販されている製剤であるマブキャンパス点滴静注 30mg と同じ組成の治験薬が使用された。

2　個々の試験結果の要約

2.1　分析法

本項では、ヒト血清中のアレムツズマブ濃度及び抗アレムツズマブ抗体の測定法について記述した。

2.1.1　アレムツズマブ濃度測定

HE0402 試験及び HE0403 試験におけるヒト血清中アレムツズマブ濃度は、SYRINX Bioanalytics 社（旧 Schering Oy 社、フィンランド）でバリデートした時間分解蛍光免疫測定法を用いて測定した。

本測定法では、CD52 受容体を含む細胞又は細胞膜をフィルタープレートの膜上に結合させた。検体中の薬物（Campath-1H）及び薬物と競合する標識体（Campath-1H-Eu）をフィルタープレートに添加して、CD52 受容体と結合させた。結合しなかった試薬は真空吸引による洗浄によりフィルター膜を通過し除去された。膜上の CD52 受容体と結合した標識体の蛍光発光量を時間分解蛍光免疫測定法によりプレートリーダーで測定した。本測定法によるヒト血清中のアレムツズマブ濃度の定量下限は 20 ng/mL であった。

測定法の詳細及びバリデーションの結果を Module [5.3.1.4-1]に示した。

2.1.2　抗アレムツズマブ抗体測定

HE0402 試験及び HE0403 試験におけるヒト血清中抗アレムツズマブ抗体は、BioAnaLab 社（旧 Therapeutic Antibody Centre 社、英国）でバリデートした ELISA を用いて測定した。

検体をアレムツズマブで被覆されたマイクロタイタープレート上でインキュベーションし、ビオチン標識したアレムツズマブとアビジンペルオキシダーゼにより、結合した抗アレムツズマブ抗体を検出した。標準物質として抗イディオタイプモノクローナル抗体（YID13.9）を用いた場合、本測定法の感度は 244 U/mL（1 ng の YID13.9 を 1 単位［U］として）であった。

測定法の詳細及びバリデーションの結果を Module [5.3.1.4-2]に示した。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

ヒトにおけるバイオアベイラビリティに関する臨床試験は実施していない。

4　付録

表 1 - HE0402 試験及び HE0403 試験で用いた生物学的分析法の要約

測定項目	検体	測定方法	検量線範囲（ng/mL）	真度（%）	精度（%）	参照先 (試験番号)
アレムツズマブ	ヒト血清	時間分解蛍光免疫測定法	20 ~ 600	83 ~ 115	2.4 ~ 20.9	Module [5.3.1.4-1]（A33497）
抗アレムツズマブ抗体	ヒト血清	ELISA	—	—	14	Module [5.3.1.4-2]（TAC/01/13.1）

サノフィ株式会社

マブキャンパス点滴静注 30mg

CTD 第二部－臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

Total number of pages: 18

目　　次

2.7.2 臨床薬理試験 1

目　　次 2

表　目　次 4

図　目　次 4

略号と用語の定義 5

1　　背景及び概観 6

1.1　　背景 6

1.2　　概観及び評価方法 6

1.2.1　　日本人患者における薬物動態評価 8

1.2.2　　日本人患者における免疫原性評価 8

2　　個々の試験結果の要約 9

2.1　　国内臨床試験 9

2.1.1　　HE0402 試験（評価資料） 9

2.1.1.1　　薬物動態 9

2.1.1.2　　抗アレムツズマブ抗体 10

2.1.2　　HE0403 試験（評価資料） 13

2.1.2.1　　薬物動態 13

2.1.2.2　　抗アレムツズマブ抗体 14

3　　全試験を通しての結果の比較と解析 17

3.1　　患者における薬物動態 17

3.2　　免疫原性 17

4 特別な試験 18

表　目　次

表 1 - 薬物動態を検討した臨床試験一覧 7

表 2 - 造血器悪性腫瘍患者（3 名）にアレムツズマブを 0.20 mg/kg/日の用量で投与したときの薬物動態パラメータの要約（HE0402 試験） 11

表 3 - 造血器悪性腫瘍患者（11 名）にアレムツズマブを 0.16 mg/kg/日の用量で投与したときの薬物動態パラメータの要約（HE0402 試験） 11

表 4 - 再生不良性貧血患者（3 名）にアレムツズマブを 0.20 mg/kg/日の用量で投与したときの薬物動態パラメータの要約（HE0403 試験） 15

表 5 - 再生不良性貧血患者（12 名）にアレムツズマブを 0.16 mg/kg/日の用量で投与したときの薬物動態パラメータの要約（HE0403 試験） 15

図　目　次

図 1 -造血器悪性腫瘍患者にアレムツズマブを 0.20 mg/kg/日の用量で投与したときの個別及び平均血清中濃度推移（HE0402 試験） 12

図 2 -造血器悪性腫瘍患者にアレムツズマブを 0.16 mg/kg/日の用量で投与したときの個別及び平均血清中濃度推移（HE0402 試験） 12

図 3 -再生不良性貧血患者にアレムツズマブを 0.20 mg/kg/日の用量で投与したときの個別及び平均血清中濃度推移（HE0403 試験） 16

図 4 -再生不良性貧血患者にアレムツズマブを 0.16 mg/kg/日の用量で投与したときの個別及び平均血清中濃度推移（HE0403 試験） 16

略号と用語の定義

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）
AUC_t:	投与開始から最終定量可能時点までの血清中濃度－時間曲線下面積（area under the concentration-time curve from time 0 until the time corresponding to the last concentration above the lower limit of quantification）
CDR:	相補性決定領域（complementarity determining region）
CL:	全身クリアランス（total body clearance）
C_{last}:	最終定量可能時点での血清中濃度（last observed concentration above the lower limit of quantification）
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）
ELISA:	酵素結合免疫吸着測定法（enzyme-linked immunosorbent assay）
GVHD:	移植片対宿主病（graft-versus-host disease）
HLA:	ヒト白血球型抗原（human leukocyte antigen）
IgG:	免疫グロブリン G（immunoglobulin G）
λ_z :	終末相における消失速度定数（terminal elimination rate constant）
$t_{1/2}$:	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　背景及び概観

1.1　背景

アレムツズマブは、ヒト可変領域フレームワーク及び定常領域、並びにラットモノクローナル抗体に由来する相補性決定領域（CDR）からなるヒト免疫グロブリン G（IgG）1 抗体であり、分子量は約 150 kD である。アレムツズマブは、抗体依存性細胞傷害及び補体依存性細胞傷害を介して細胞融解を引き起こす。アレムツズマブが標的とする CD52 は 21 ~ 28 kD の細胞表面糖たん白質であり、ヒトの全末梢血リンパ球、単球及びマクロファージ等に存在している。アレムツズマブはヒト補体の存在下でリンパ球を効率的に融解するが、単球に対しては効率的に融解しないと考えられる。

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、移植片対宿主病（GVHD） を予防することが期待される。

1.2　概観及び評価方法

本申請適応では、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て、日本人の造血器悪性腫瘍患者及び再生不良性貧血患者を対象に実施した 2 つの第 I/II 相医師主導治験（治験実施計画書番号 : HE0402 及び HE0403［以下、HE0402 試験及び HE0403 試験］）においてアレムツズマブの有効性、安全性と共に薬物動態を評価した（表 1）。

表 1 - 薬物動態を検討した臨床試験一覧

試験番号 （実施国）	試験目的	試験デザイン 及び対照の種類	被験薬：用法/用量/期間	患者数	対象	実施時期 添付資料番号 申請区分
HE0402 （日本）	有効性 安全性 薬物動態	第 I/II 相 多施設共同非対照オープン医師主導治験	アレムツズマブ ： 静脈内投与 0.16 又は 0.20 mg/kg/日 6 日間投与	14 名	造血器悪性腫瘍	2005.4.27～2011.6.2 [5.3.5.2-1] 評価資料
HE0403 （日本）	有効性 安全性 薬物動態	第 I/II 相 多施設共同非対照オープン医師主導治験	アレムツズマブ ： 静脈内投与 0.16 又は 0.20 mg/kg/日 6 日間投与	15 名	再生不良性貧血	2005.1.20～2010.4.2 [5.3.5.2-2] 評価資料

1.2.1　日本人患者における薬物動態評価

アレムツズマブの薬物動態の評価は、造血器悪性腫瘍患者を対象とした HE0402 試験及び再生不良性貧血患者を対象とした HE0403 試験において、日本人にアレムツズマブを 6 日間反復投与して行った。薬物動態評価のため、血清中アレムツズマブ濃度をバリデートされた時間分解蛍光免疫測定法により SYRINX Bioanalytics 社（旧 Schering Oy 社、フィンランド）にて測定した。測定法の詳細は Module [2.7.1]に示した。

1.2.2　日本人患者における免疫原性評価

抗アレムツズマブ抗体の測定は、造血器悪性腫瘍患者を対象とした HE0402 試験及び再生不良性貧血患者を対象とした HE0403 試験において行った。血清中抗アレムツズマブ抗体は、バリデートされた酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）により BioAnaLab 社（旧 Therapeutic Antibody Centre 社、英国）にて測定した。測定法の詳細は Module [2.7.1]に示した。

2　個々の試験結果の要約

2.1　国内臨床試験

2.1.1　HE0402 試験（評価資料）

造血器悪性腫瘍患者に対する移植前処置は、自家移植の既往のない 55 歳未満の若年者と自家移植の既往のある患者あるいは 55 歳以上の高齢者で異なるが、アレムツズマブについてはいずれも移植前 8 日から移植前 3 日までの 6 日間にわたり 0.16 mg/kg/日（11 名）又は 0.20 mg/kg/日（3 名）を投与した。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。

その他の移植前処置は、自家移植の既往のない 55 歳未満の若年者においては、シクロホスファミドを 60 mg/kg/日で移植前 3 日及び移植前 2 日の 2 日間にわたり 1 日 1 回 3 時間かけて点滴静注し、また、全身放射線照射を移植前 7 日から移植前 5 日まで 3 日間にわたり 1 回 2 Gy の照射量で 1 日 2 回行った。自家移植の既往のある患者あるいは 55 歳以上の高齢者においては、フルダラビンリン酸エステルを 30 mg/m^2/日で移植前 8 日から移植前 3 日までの 6 日間にわたり 1 日 1 回 30 分かけて点滴静注し、また、ブスルファンを 4 mg/kg/日で移植前 6 日及び移植前 5 日に 1 日 4 回 6 時間毎に経口投与し、さらに、全身放射線照射を移植前日に 1 回 2 Gy の照射量で 1 日 2 回行った。

アレムツズマブを反復投与後、以下の時間で採血し、各測定用の血清を得た。

- 血清中アレブツズマブ濃度測定：各点滴静注開始前及び開始 4 時間後（終了直前）、並びに最終投与回（6 回目）の点滴静注終了後 1、2、3、4、6、10、17、24、31、38、45、52、59、66 及び 73 日目
- 血清中抗アレムツズマブ抗体測定：移植前 8 日のアレムツズマブ点滴静注開始前並びに最終投与回の点滴静注終了後 10、38 及び 73 日目

2.1.1.1　薬物動態

造血器悪性腫瘍患者にアレムツズマブ 0.20 mg/kg/日を投与したときの薬物動態パラメータ及び血清中濃度推移をそれぞれ表 2 及び図 1 に、アレムツズマブ 0.16 mg/kg/日を投与したときの薬物動態パラメータ及び血清中濃度推移をそれぞれ表 3 及び図 2 に示した。

アレムツズマブ 0.20 又は 0.16 mg/kg/日を 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、0.20 mg/kg 群で 19.4（13.1：25.5）μg/mL（平均値［最小値：最大値］、以降同様）、0.16 mg/kg 群で 8.21（5.54：15.6）μg/mL 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、0.20 mg/kg 群で 10.5（8.51：12.7）日、0.16 mg/kg 群で 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、0.20 mg/kg 群で 233（227：241）μg·day/mL 及び 0.16 mg/kg 群で 94.5（59.0：184）μg·day/mL であった。全身クリアランス（CL）は、0.20 mg/kg 群で 267（248 : 280）mL/day、0.16 mg/kg 群で 599（271 : 862）mL/day であり、終末相における分布容積（V_z）は、0.20 mg/kg 群で 4.00（3.37：4.54）L、0.16 mg/kg 群で 8.77（4.62：12.0）L であった。

0.16 mg/kg 群におけるアレムツズマブの曝露量（C_{peak} 及び AUC_{∞}）は、0.20 mg/kg 群に比べて低く、投与量の減量に伴い減少した。$t_{1/2}$ は両用量で概ね同様であったが、CL 及び V_z は、0.20 mg/kg/日の用量で低い傾向が見られた。

2.1.1.2 抗アレムツズマブ抗体

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

表 2 - 造血器悪性腫瘍患者（3 名）にアレムツズマブを 0.20 mg/kg/日の用量で投与したときの薬物動態パラメータの要約（HE0402 試験）

	平均値	標準偏差	最小値	最大値
Dose (mg)	62.4	4.33	57.6	66.0
C_{peak} (ng/mL)	19400	6200	13100	25500
C_{last} (ng/mL)	131	91.2	45.3	227
AUC_t (ng·day/mL)	231000	7840	225000	240000
AUC_∞(ng·day/mL)	233000	6890	227000	241000
λ_z	0.0681	0.0135	0.0545	0.0814
$t_{1/2}$ (day)	10.5	2.12	8.51	12.7
CL (mL/day)	267	17.4	248	280
V_z (mL)	4000	592	3370	4540

C_{peak}: peak observed concentation, C_{last}: last observed concentration above the lower limit of quantification, AUC_t: area under the concentration-time curve from time 0 until the time corresponding to the last concentration above the lower limit of quantification, AUC_∞: area under the concentration-time curve calculated from time 0 extrapolated to infinity, λ_z: terminal elimination rate constant, $t_{1/2}$: elimination half life, CL: total body clearance, V_z: apparent volume of distribution during the terminal phase

表 3 - 造血器悪性腫瘍患者（11 名）にアレムツズマブを 0.16 mg/kg/日の用量で投与したときの薬物動態パラメータの要約（HE0402 試験）

	平均値	標準偏差	最小値	最大値
Dose (mg)	52.0	9.11	40.2	66.0
C_{peak} (ng/mL)	8210	2650	5540	15600
C_{last} (ng/mL)	246	403	0	1250
AUC_t (ng·day/mL)	91400	35800	58500	181000
AUC_∞(ng·day/mL)	94500	36500	59000	184000
λ_z	0.0694	0.0136	0.0551	0.105
$t_{1/2}$ (day)	10.3	1.64	6.58	12.6
CL (mL/day)	599	170	271	862
V_z (mL)	8770	2470	4620	12000

C_{peak}: peak observed concentation, C_{last}: last observed concentration above the lower limit of quantification, AUC_t: area under the concentration-time curve from time 0 until the time corresponding to the last concentration above the lower limit of quantification, AUC_∞: area under the concentration-time curve calculated from time 0 extrapolated to infinity, λ_z: terminal elimination rate constant, $t_{1/2}$: elimination half life, CL: total body clearance, V_z: apparent volume of distribution during the terminal phase

図 1 - 造血器悪性腫瘍患者にアレムツズマブを 0.20 mg/kg/日の用量で投与したときの個別及び平均血清中濃度推移（HE0402 試験）

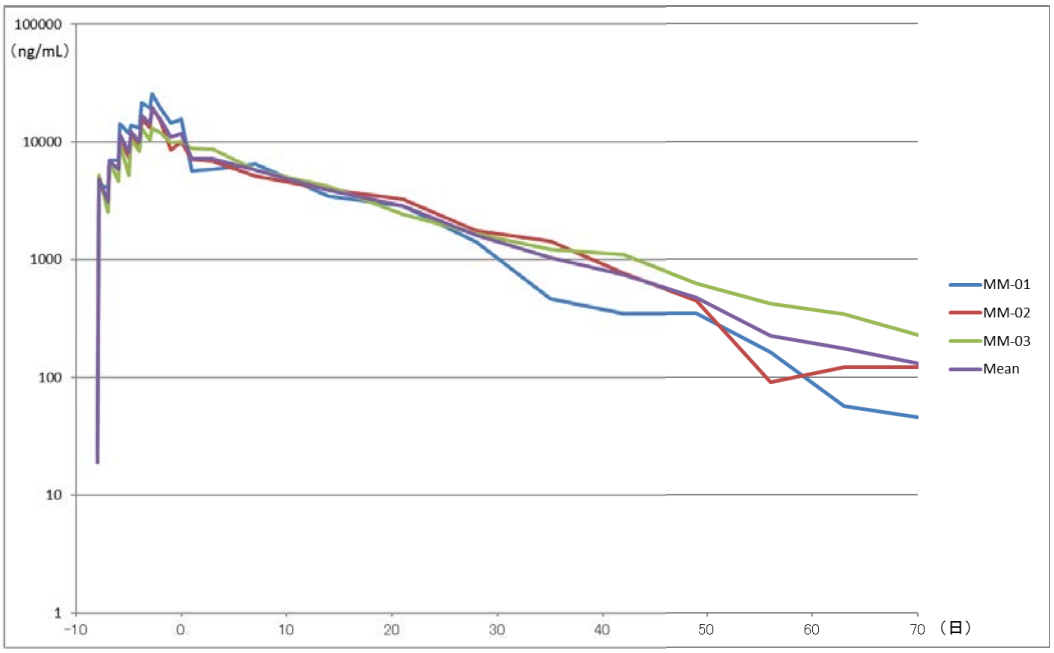
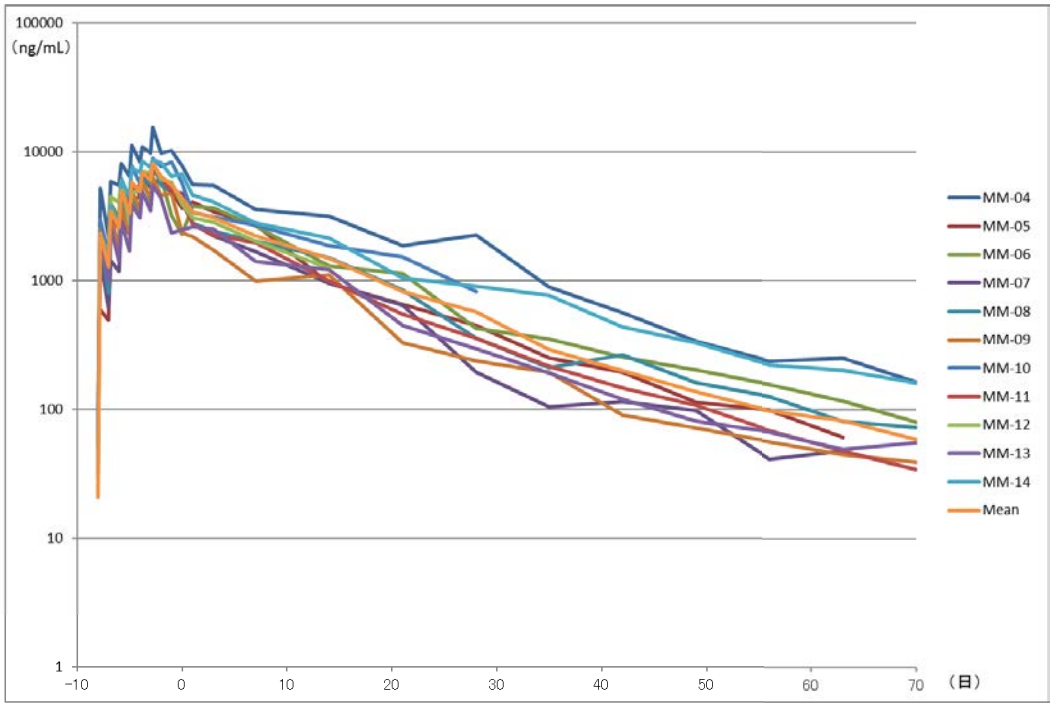


図 2 - 造血器悪性腫瘍患者にアレムツズマブを 0.16 mg/kg/日の用量で投与したときの個別及び平均血清中濃度推移（HE0402 試験）



2.1.2 HE0403 試験（評価資料）

再生不良性貧血患者に対する移植前処置として、アレムツズマブを移植前 10 日から移植前 5 日までの 6 日間にわたり 0.16 mg/kg/日（12 例）又は 0.20 mg/kg/日（3 例）で投与した。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日間にわたり1日1回30分かけて点滴静注し、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 日間にわたり 1 日 1 回 3 時間かけて点滴静注した。また、ヒト白血球型抗原（HLA）一座不一致の血縁者、HLA 一致の非血縁者あるいは HLA DRB1 一座不一致非血縁者からの移植の場合のみ、移植前日に 1 回 2 Gy で 1 日 1 回の全身放射線照射を行った。

アレムツズマブを反復投与後、以下の時間に採血し、以下の各測定用の血清を得た。

- 血清中アレブツズマブ濃度測定：各点滴静注開始前及び開始 4 時間後（終了直前）、並びに最終投与回（6 回目）の点滴静注終了後 1、2、3、4、5、6、8、12、19、26、33、40、47、54、61、68 及び 75 日目
- 血清中抗アレムツズマブ抗体測定：移植前 10 日のアレムツズマブ点滴静注開始前並びに最終投与回の点滴静注終了後 12、40 及び 75 日目

2.1.2.1 薬物動態

再生不良性貧血患者にアレムツズマブ 0.20 mg/kg/日を投与したときの薬物動態パラメータ及び血清中濃度推移をそれぞれ表 4 及び図 3 に、アレムツズマブ 0.16 mg/kg/日を投与したときの薬物動態パラメータ及び血清中濃度推移をそれぞれ表 5 及び図 4 に示した。

アレムツズマブを 0.20 又は 0.16 mg/kg/日の用量で 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、0.20 mg/kg 群で 13.2（12.3 : 14.2）μg/mL（平均値［最小値：最大値］、以降同様）、0.16 mg/kg 群で 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、0.20 mg/kg 群で 10.8（8.00 : 13.5）日、0.16 mg/kg 群で 10.2（7.40 : 12.9）日であった。AUC_{∞}は、0.20 mg/kg 群で 169（133 : 223）μg·day/mL 及び 0.16 mg/kg 群で 114（69.8 : 148）μg·day/mL であった。CL は、0.20 mg/kg 群で 407（231 : 613）mL/day、0.16 mg/kg 群で 465（264 : 602）mL/day であり、V_z は、0.20 mg/kg 群で 6.19（4.35 : 9.72）L、0.16 mg/kg 群で 6.64（4.90 : 8.54）L であった。

0.16 mg/kg 群におけるアレムツズマブの曝露量（C_{peak} 及び AUC_{∞}）は、0.20 mg/kg 群に比べて低く、投与量の減量に伴い減少した。また、$t_{1/2}$、CL 及び V_z は両用量で概ね同様であった。

2.1.2.2　抗アレムツズマブ抗体

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

表 4 - 再生不良性貧血患者（3 名）にアレムツズマブを 0.20 mg/kg/日の用量で投与したときの薬物動態パラメータの要約（HE0403 試験）

	平均値	標準偏差	最小値	最大値
Dose (mg)	63.2	16.1	51.6	81.6
C_{peak} (ng/mL)	13200	950	12300	14200
C_{last} (ng/mL)	96.6	69.4	35.4	172
AUC_t (ng·day/mL)	167000	46500	132000	220000
AUC_∞(ng·day/mL)	169000	47800	133000	223000
λ_z	0.0670	0.0179	0.0515	0.0866
$t_{1/2}$ (day)	10.8	2.73	8.00	13.5
CL (mL/day)	407	192	231	613
V_z (mL)	6190	3060	4350	9720

C_{peak}: peak observed concentation, C_{last}: last observed concentration above the lower limit of quantification, AUC_t: area under the concentration-time curve from time 0 until the time corresponding to the last concentration above the lower limit of quantification, AUC_∞: area under the concentration-time curve calculated from time 0 extrapolated to infinity, λ_z: terminal elimination rate constant, $t_{1/2}$: elimination half life, CL: total body clearance, V_z: apparent volume of distribution during the terminal phase

表 5 - 再生不良性貧血患者（12 名）にアレムツズマブを 0.16 mg/kg/日の用量で投与したときの薬物動態パラメータの要約（HE0403 試験）

	平均値	標準偏差	最小値	最大値
Dose (mg)	50.5	7.43	41.4	64.2
C_{peak} (ng/mL)	10900	1470	8700	13300
C_{last} (ng/mL)	63.9	44.4	25.0	160
AUC_t (ng·day/mL)	113000	25000	69500	146000
AUC_∞(ng·day/mL)	114000	25600	69800	148000
λ_z	0.0700	0.0116	0.0538	0.0936
$t_{1/2}$ (day)	10.2	1.64	7.40	12.9
CL (mL/day)	465	117	264	602
V_z (mL)	6640	1330	4900	8540

C_{peak}: peak observed concentation, C_{last}: last observed concentration above the lower limit of quantification, AUC_t: area under the concentration-time curve from time 0 until the time corresponding to the last concentration above the lower limit of quantification, AUC_∞: area under the concentration-time curve calculated from time 0 extrapolated to infinity, λ_z: terminal elimination rate constant, $t_{1/2}$: elimination half life, CL: total body clearance, V_z: apparent volume of distribution during the terminal phase

図 3 - 再生不良性貧血患者にアレムツズマブを 0.20 mg/kg/日の用量で投与したときの個別及び平均血清中濃度推移（HE0403 試験）

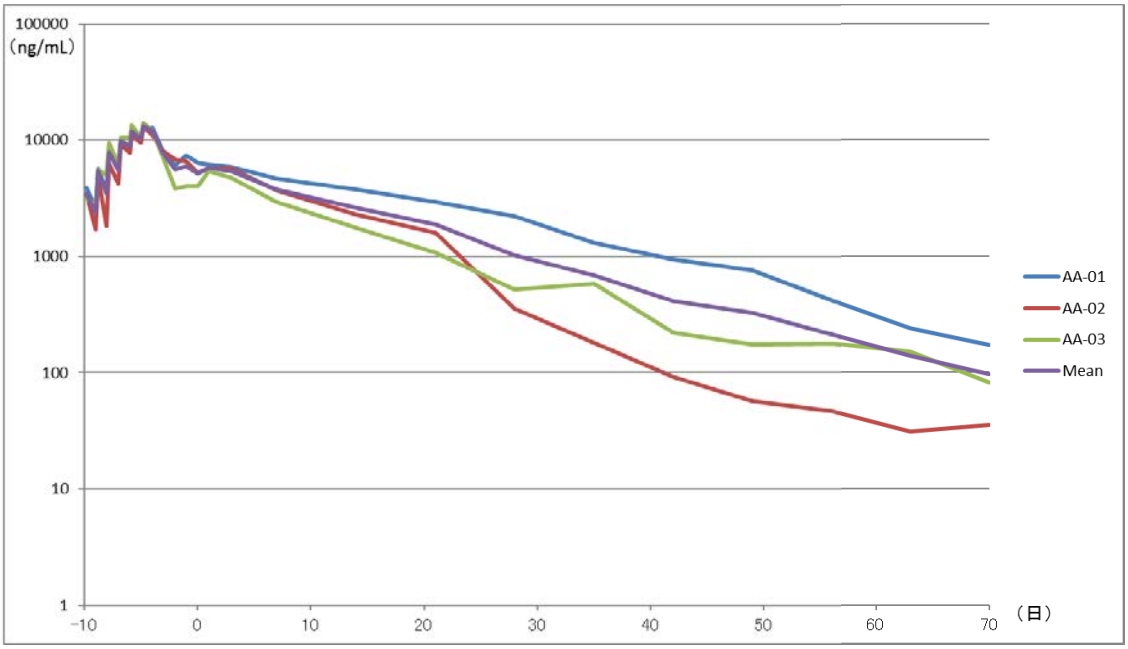
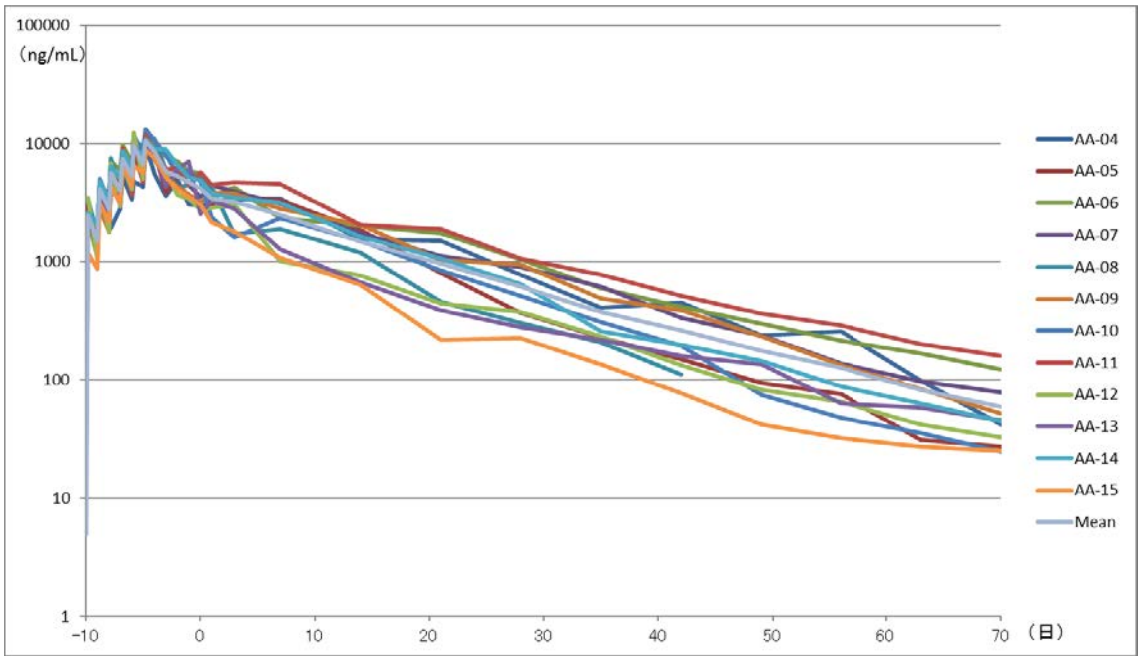


図 4 - 再生不良性貧血患者にアレムツズマブを 0.16 mg/kg/日の用量で投与したときの個別及び平均血清中濃度推移（HE0403 試験）



3　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　患者における薬物動態

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、0.16 mg/kg 群における曝露量（C_{peak} 及び AUC_{∞}）は、0.20 mg/kg 群に比べて低く、投与量の減量に伴い減少した。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。

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なかった。また、$t_{1/2}$、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。

3.2　免疫原性

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。

4　特別な試験

本申請において、特別な試験は実施していない。

サノフィ株式会社

マブキャンパス点滴静注 30mg

CTD 第二部－臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

Total number of pages: 56

目　　次

2.7.3 臨床的有効性 1

目　　次 2

表　目　次 4

図　目　次 5

略号と用語の定義 6

1　　背景及び概観 7

1.1　有効性に関する臨床試験デザインの概観 7

1.2　対象患者 10

1.2.1　HE0402 試験：HLA 不一致ドナーからの同種造血幹細胞移植 10

1.2.2　HE0403 試験：再生不良性貧血に対する同種造血幹細胞移植 12

1.3　投与方法 13

1.3.1　HE0402 試験：HLA 不一致ドナーからの同種造血幹細胞移植 13

1.3.2　HE0403 試験：再生不良性貧血に対する同種造血幹細胞移植 13

1.4　有効性評価及びパラメータ 14

1.4.1　HE0402 試験：HLA 不一致ドナーからの同種造血幹細胞移植 14

1.4.2　HE0403 試験：再生不良性貧血に対する同種造血幹細胞移植 14

2　　個々の試験結果の要約 16

2.1　HE0402 試験：HLA 不一致ドナーからの同種造血幹細胞移植 16

2.1.1　試験デザイン及び投与期間 16

2.1.2　試験の結果 16

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 17

2.2.1　試験デザイン及び投与期間 17

2.2.2　試験の結果 18

3 全試験を通しての結果の比較と解析 19

3.1 試験対象集団 19

3.1.1 HE0402 試験：HLA 不一致ドナーからの同種造血幹細胞移植 19

3.1.2 HE0403 試験：再生不良性貧血に対する同種造血幹細胞移植 21

3.2 全有効性試験の結果の比較検討 24

3.2.1 造血回復（生着） 24

3.2.1.1 HE0402 試験：HLA 不一致ドナーからの同種造血幹細胞移植 24

3.2.1.2 HE0403 試験：再生不良性貧血に対する同種造血幹細胞移植 30

3.2.2 GVHD 抑制 36

3.2.2.1 HE0402 試験：HLA 不一致ドナーからの同種造血幹細胞移植 36

3.2.2.2 HE0403 試験：再生不良性貧血に対する同種造血幹細胞移植 40

3.2.3 移植後 365 日の全生存率 44

3.2.3.1 HE0402 試験：HLA 不一致ドナーからの同種造血幹細胞移植 44

3.2.3.2 HE0403 試験：再生不良性貧血に対する同種造血幹細胞移植 45

3.3 部分集団における結果の比較 47

3.3.1 HE0402 試験：HLA 不一致ドナーからの同種造血幹細胞移植 47

3.3.2 HE0403 試験：再生不良性貧血に対する同種造血幹細胞移植 47

3.4 臨床研究 49

4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 54

5 効果の持続、耐薬性 55

6 参 考 文 献 56

表 目 次

表 1 - 有効性評価に用いた臨床試験一覧（医師主導治験 2 試験） 9
表 2 - HE0402 試験の対象患者 11
表 3 - 再生不良性貧血の重症度分類 12
表 4 - 人口統計学的及び他の基準値の特性 - HE0402 試験（FAS） 20
表 5 - 移植及び疾患特性 - HE0402 試験（FAS） 21
表 6 - 人口統計学的及び他の基準値の特性 - HE0403 試験（FAS） 22
表 7 - 移植及び疾患特性 - HE0403 試験（FAS） 23
表 8 - 成功率 - HE0402 試験（PPS） 25
表 9 - 有効性の反応の要約 - HE0402 試験（PPS） 26
表 10 - 造血回復の評価（60 日以内）の要約 - HE0402 試験（PPS） 27
表 11 - 完全キメラの評価の要約 - HE0402 試験（PPS） 28
表 12 - 成功率 - HE0403 試験（PPS） 31
表 13 - 有効性の反応の要約 - HE0403 試験（PPS） 32
表 14 - 造血回復の評価（60 日以内）の要約 - HE0403 試験（PPS） 33
表 15 - 完全キメラの評価の要約 - HE0403 試験（PPS） 34
表 16 - 急性 GVHD 及び移植片拒絶発現状況の要約 - HE0402 試験（PPS） 37
表 17 - 急性 GVHD 発現状況の要約 - HE0402 試験（PPS） 38
表 18 - 慢性 GVHD 発現状況の要約 - HE0402 試験（PPS） 39
表 19 - 急性 GVHD 及び移植片拒絶発現状況の要約 - HE0403 試験（PPS） 41
表 20 - 急性 GVHD 発現状況の要約 - HE0403 試験（PPS） 42
表 21 - 慢性 GVHD 発現状況の要約 - HE0403 試験（PPS） 43
表 22 - 移植後 365 日の全生存率 - HE0402 試験（PPS） 44
表 23 - 移植後 365 日の全生存率 - HE0403 試験（PPS） 46
表 24 - 同種造血幹細胞移植の前処置にアレムツズマブを用いた臨床研究における有効性 50

図　目　次

図 1 - HE0402 試験の試験計画 8
図 2 - HE0403 試験の試験計画 8
図 3 - 移植後 365 日の全生存率の Kaplan-Meier 曲線 - HE0402 試験（PPS） 45
図 4 - 移植後 365 日の全生存率の Kaplan-Meier 曲線 - HE0403 試験（PPS） 46

略号と用語の定義

CRM:	連続再評価法（continual reassessment method）
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）
GVH:	移植片対宿主（graft-versus-host）
GVHD:	移植片対宿主病（graft-versus-host disease）
HLA:	ヒト白血球型抗原（human leukocyte antigen）
HSCT:	造血幹細胞移植（hematopoietic stem cell transplantation）
PPS:	治験実施計画書適合集団（per protocol set）

1　背景及び概観

1.1　有効性に関する臨床試験デザインの概観

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時の移植片対宿主病（GVHD）及び移植片拒絶の抑制に対するアレムツズマブの有効性は、国内で医師主導により実施された 2 つの第 I/II 相非対照オープン臨床試験（治験実施計画書番号：HE0402 及び HE0403［以下、HE0402 試験及び HE0403 試験］）で評価した。

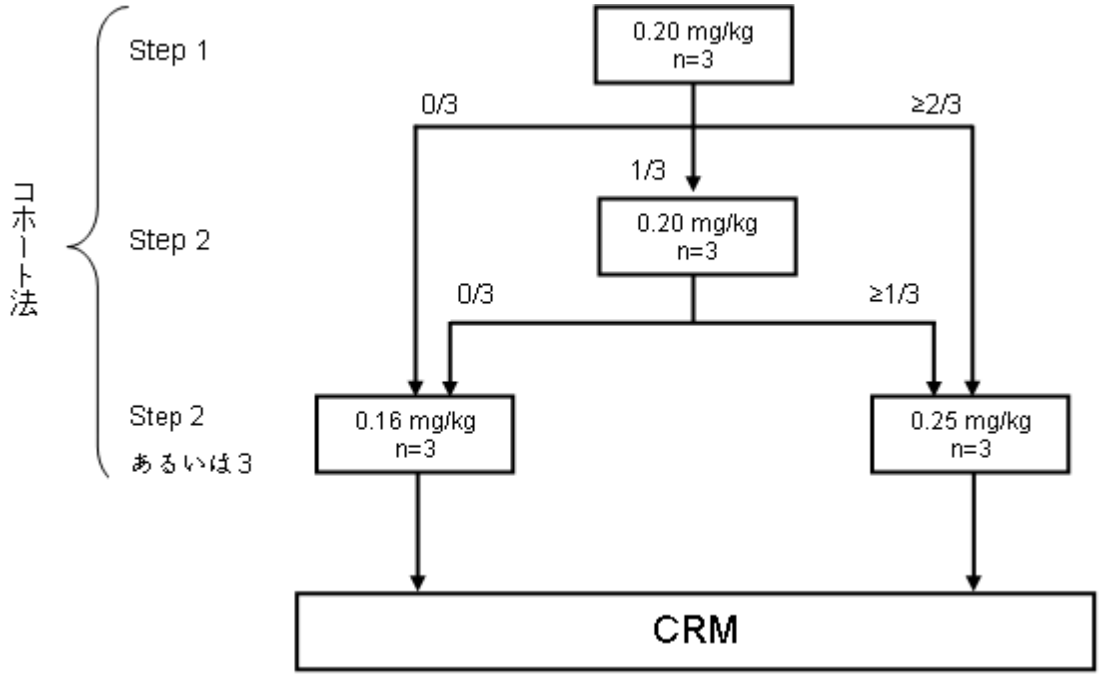
HE0402 試験は、アレムツズマブを用いることによりヒト白血球型抗原（HLA）二座以上不一致の血縁ドナーからの同種造血幹細胞移植を安全に行うことが可能であるかどうかを検討する多施設共同オープン試験であり、他に有効な治療法がなく HLA 一致又は一座不一致の血縁・非血縁ドナーを有さない造血器疾患患者を対象とした。対照群は設定しなかった。主要評価項目は、幹細胞移植後 60 日以上生存し、移植後 60 日以内に生着し、かつ移植後 60 日の時点で Grade 3 以上の急性 GVHD が発症していない症例（成功例）の比率とした。幹細胞移植後 180 日まで有効性及び安全性評価のための検査を実施し、移植後 181 日から 365 日までは、慢性 GVHD、感染症等の移植関連毒性、抗腫瘍効果、重篤な有害事象、及び転帰について調査を行った。なお、急性 GVHD 予防及び治療、造血回復、感染症のための処置等については規定を設け、適宜実施した。

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った。対照群については設定しなかった。主要評価項目は、幹細胞移植後 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（成功例）の比率とした。幹細胞移植後 180 日まで有効性及び安全性評価のための検査を実施し、移植後 181 日から 365 日までは、慢性 GVHD、感染症等の移植関連毒性、再生不良性貧血の治療効果、重篤な有害事象、及び転帰について調査を行った。なお、急性 GVHD 予防及び治療、造血回復、感染症のための処置等については規定を設け、適宜実施した。

HE0402 試験及び HE0403 試験の投与計画をそれぞれ図 1及び図 2に示した。

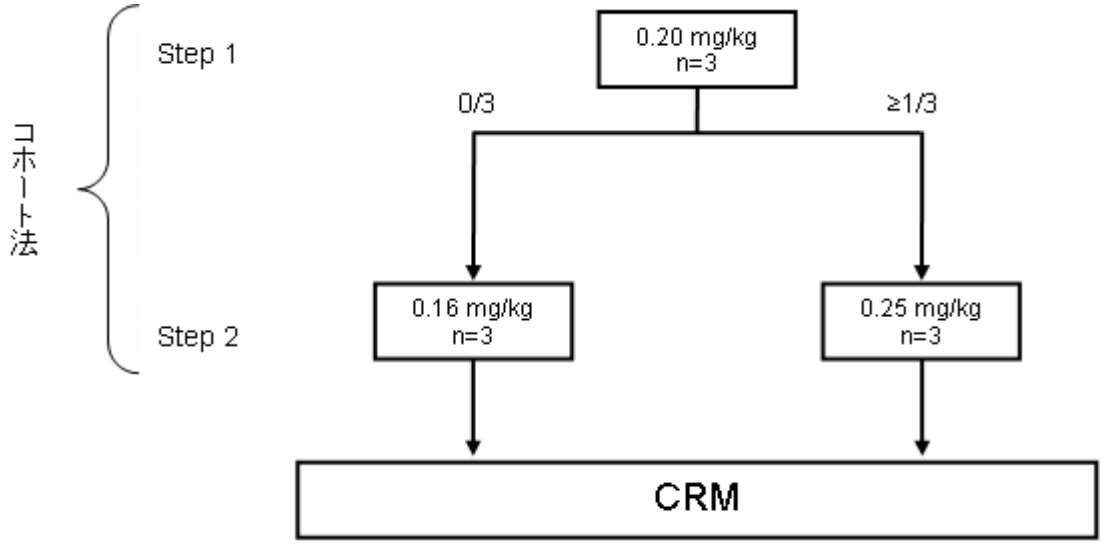
HE0402 試験では、0.20 mg/kg を開始用量（Step 1）として、GVHD 非発現率の期待値が 60%を超える確率が 90%以上となることを基準とした連続再評価法（CRM）による検討結果を参考として、3 名ずつのコホート法により、0.16 mg/kg、0.20 mg/kg 又は 0.25 mg/kg を投与（Step 2 又は 3）し、CRM の開始用量を決定した。Step 3 又は 4 以降の CRM でも、同様に用量選択を行い、最も早く必要症例数に達した用量を推奨用量と定めた。HE0403 試験では、0.20 mg/kg を開始用量（Step 1）として、GVHD 非発現率の期待値が 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（Step 2）し、CRM の開始用量を決定した。Step 3 以降の CRM でも、同様に用量選択を行い、最も早く必要症例数に達した用量を推奨用量と定めた。

図 1 - HE0402 試験の試験計画



CRM：連続再評価法
該当する用量での患者数を分母とし、移植後 60 日以内に Grade 3 以上の急性 GVHD が発症した患者数を分子として示す。

図 2 - HE0403 試験の試験計画



CRM：連続再評価法
該当する用量での患者数を分母とし、移植後 60 日以内に Grade 2 以上の急性 GVHD が発症した患者数を分子として示す。

有効性の評価に用いた医師主導治験 2 試験の概要を表 1に示す。

表 1 - 有効性評価に用いた臨床試験一覧（医師主導治験 2 試験）

試験番号	相	試験デザイン	試験の目的	対象	移植前処置	アレムツズマブの投与方法	患者数	評価項目
HE0402	I/II	オープン非対照	推奨用量を連続再評価法により検討すること。有効性、安全性及び薬物動態を検討すること。	造血器悪性腫瘍	シクロホスファミド＋全身放射線照射＋アレムツズマブ 又は、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	0.16 mg/kg/日、0.20 mg/kg/日 又は 0.25 mg/kg/日、1 日 1 回、移植前 6 日間、静脈内投与	14 名（0.16 mg/kg 群：11 名、0.20 mg/kg 群：3 名）	有効性、安全性、薬物動態
HE0403	I/II	オープン非対照	推奨用量を連続再評価法により検討すること。有効性、安全性及び薬物動態を検討すること。	再生不良性貧血	シクロホスファミド＋フルダラビンリン酸エステル＋全身放射線照射[a]＋アレムツズマブ	0.16 mg/kg/日、0.20 mg/kg/日 又は 0.25 mg/kg/日、1 日 1 回、移植前 6 日間、静脈内投与	15 名（0.16 mg/kg 群：12 名、0.20 mg/kg 群：3 名）	有効性、安全性、薬物動態

a HLA 一致血縁者からの移植時には放射線照射を実施しない。

1.2　対象患者

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

HE0402 試験では、同意取得時の年齢が 20 歳以上かつ 65 歳以下、米国東海岸がん臨床試験グループ・パフォーマンスステータス（ECOG-PS）が 0 又は 1 であり、表 2に該当する造血器疾患患者で、HLA の A/B/DR 座の血清学的検査で移植片対宿主（GVH）方向に HLA 一致又は一座不一致の血縁ドナーがおらず、HLA の A/B/DR 座の血清学的検査及び HLA の A/B/DRB1 座の遺伝子型検査で GVH 方向に完全一致の非血縁ドナーがいない、かつ HLA の A/B/DR 座の血清学的検査で GVH 方向に完全に一致していて HLA の A/B/DRB1 座の遺伝子型検査で GVH 方向に DRB1 のみに一座不一致が認められたドナーがいない患者を対象とした。

なお、GVH 方向の不一致座とは、患者が有する HLA 型でドナーが有していない HLA 型を意味する。例えば、患者の A 座が 24 と 31 でドナーの A 座が 24 と 26 の場合は、A 座は GVH 方向に一座不一致であるが、患者の A 座が 24 のみ（24 のホモ）でドナーの A 座が 24 と 26 の場合は、A 座は GVH 方向には不一致を認めないと判断する。日本人において血清学的検査で一致していても遺伝子型検査での不一致が高頻度に認められる HLA 血清型（HLA-A2、HLA-DR4 など）については遺伝子型検査を行うが、血縁者の HLA 型の検索によって一致していることが確認された場合には遺伝子型検査は不要である。また、遺伝子型検査の結果は適格条件に影響しない。

表 2 - HE0402 試験の対象患者

急性骨髄性白血病（AML） 以下のいずれかを満たす • 完全寛解到達後に再発を生じた • 初発時に 2 回以上の寛解導入療法を施行したが、完全寛解が得られない（再発の回数やその後の再寛解の有無は問わない） • 骨髄異形成症候群より移行した急性骨髄性白血病患者（第一寛解期患者を含む）
急性リンパ性白血病（ALL） 以下のいずれかを満たす • 完全寛解到達後に再発を生じた • 初発時に寛解導入療法開始から 50 日以内に完全寛解が得られない（再発の回数やその後の再寛解の有無は問わない） • フィラデルフィア染色体陽性の急性リンパ性白血病（第一寛解期患者を含む）
慢性骨髄性白血病（CML） • 一度でも移行期あるいは急性転化期に進行した（その後治療によって再度慢性期に到達したかどうかは問わない）
骨髄異形成症候群（MDS） • 好中球 500/μL（0.5×10^9/L）未満の状態が 1 か月以上遷延している（ただし、骨髄中の芽球が 20%以上を占めている場合は、好中球 500/μL［0.5×10^9/L］以上であっても、適格とする）
悪性リンパ腫 以下のいずれかを満たす • 初発時に 2 種類以上の寛解導入療法を施行したが、完全寛解が得られない • 再発時に再寛解導入を施行したが、部分寛解あるいは完全寛解が得られない • 自家移植後に再発 （いずれもその後の寛解導入の有無は問わない）

1.2.2 HE0403 試験：再生不良性貧血に対する同種造血幹細胞移植

HE0403 試験では、同意取得時の年齢が 20 歳以上かつ 65 歳以下、ECOG-PS が 0 又は 1 であり、表 3 に該当する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。

表 3 - 再生不良性貧血の重症度分類

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

出典：再生不良性貧血の新重症度分類（1998 年度）

a 定期的な輸血とは毎月 2 単位以上の赤血球輸血が必要なものを指す。

1.3　投与方法

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

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。

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 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。

1.3.2　HE0403 試験：再生不良性貧血に対する同種造血幹細胞移植

アレムツズマブを移植前処置として移植前 10 日から移植前 5 日まで 6 日間投与した。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 一座不一致の血縁ドナー、HLA 一致の非血縁ドナー又は HLA DRB1 一座不一致非血縁ドナーからの移植の場合のみ、1 回 2 Gy、1 日 1 回の全身放射線照射を移植前日に行った。肺の遮蔽は行わなかった。

1.4　有効性評価及びパラメータ

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

HE0402 試験での主要評価項目は、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。

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、11 名が集積された時点から正確な逐次検定において第 1 種の過誤を保ったままあらかじめ設定する基準を超えたときに有効性が検証されたとみなすこととした。

1.4.2　HE0403 試験：再生不良性貧血に対する同種造血幹細胞移植

HE0403 試験での主要評価項目は、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。

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、14 名中 12 名以上が成功であった場合に有効性が検証されたとみなすこととした。

2　個々の試験結果の要約

2.1　HE0402 試験：HLA 不一致ドナーからの同種造血幹細胞移植

2.1.1　試験デザイン及び投与期間

本治験は、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ことを検討する多施設共同オープン医師主導治験であった。0.20 mg/kg を開始用量（Step 1）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、0.20 mg/kg 又は 0.25 mg/kg を投与（Step 2 又は 3）し、CRM の開始用量を決定した。Step 3 又は 4 以降の CRM でも、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。

自家移植の既往のない 55 歳未満の患者の場合、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 日までの 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。

自家移植の既往のある患者又は 55 歳以上の高齢者の場合、アレムツズマブは自家移植の既往のない 55 歳未満の患者の場合と同様に投与した。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。ただし、腎機能が低下している患者（体表面積あたりのクレアチニン・クリアランスが 20～47 mL/min/m^2）では、腎機能の低下に応じて投与量を減量した。ブスルファンは 4 mg/kg/日を 4 分割で移植前 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。

2.1.2　試験の結果

本治験の主要評価項目は成功率であり、移植後 60 日以上生存し、移植後 60 日以内に生着（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）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。14 名中 13 名で移植後 60 日以上生存が確認され、それら 13 名全例で移植後 60 日以内に生着（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）が認められた。Grade 3 以上の急性 GVHD の発現は認められなかった。移植後 60 日時点で Grade 3 未満の急性 GVHD は 5 名

（Grade 1：3 名、Grade 2：2 名）に認められた。主解析の結果、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。

本治験の副次評価項目は、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 28 日の移植前処置関連毒性、移植後 365 日の感染症発症、移植後 365 日の全生存率、及び抗腫瘍効果とした。

移植後 365 日の無増悪生存期間について、0.16 mg/kg 群では無増悪生存期間の中央値は算出できず、無増悪生存率（95%信頼区間）は 63.6%（29.7%～84.5%）であった。0.20 mg/kg 群では無増悪生存期間の中央値は 179 日であり、無増悪生存率は 0.0%（95%信頼区間算出できず）であった。

移植後 365 日の無増悪死亡率（95%信頼区間）は、0.16 mg/kg 群では 9.1%（0.4%～34.7%）であり、0.20 mg/kg 群では 33.3%（0.0%～86.1%）であった。

移植後 28 日の移植前処置関連毒性は、Grade 3 以上の事象が 0.16 mg/kg 群では 11 名中 11 名、0.20 mg/kg 群では 3 名中 3 名に認められた。

移植後 365 日の感染症発症は、0.16 mg/kg 群では 11 名中 10 名（Grade 3 以上は 8 名）、0.20 mg/kg 群では 3 名中 3 名（Grade 3 以上は 3 名）に認められた。

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

抗腫瘍効果判定は、0.16 mg/kg 群では、移植後 365 日で 8 名中 7 名（87.5%）が完全寛解と判定された。移植後 365 日で部分寛解と判定された患者はいなかったため、部分寛解＋完全寛解も 7 名（87.5%）であった。0.20 mg/kg 群では、移植後 180 日で 2 名中 1 名（50.0%）が完全寛解と判定された。移植後 180 日で部分寛解と判定された患者はいなかったため、部分寛解＋完全寛解も 1 名（50.0%）であった。

以上より、他に有効な治療法を持たない造血器疾患患者で HLA 一致又は一座不一致の血縁ドナーや HLA 一致の非血縁ドナーを有さない患者を対象とした HLA 二座以上不一致の血縁ドナーからの同種造血幹細胞移植において、アレムツズマブを 0.20 mg/kg/日又は 0.16 mg/kg/日で 6 日間投与した結果、主要評価項目に対する有効性が確認された。GVHD の抑制効果及び複数の副次評価項目に対する有効性も確認された。

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

2.2.1 試験デザイン及び投与期間

本試験は、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った。0.20 mg/kg を開始用量（Step 1）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（Step 2）し、CRM の開始用量を決定した。Step 3 以降の CRM でも、同様に用量選択を行い、最も早く必要症例数に達した用量を推奨用量と定めた。

アレムツズマブを移植前処置として移植前 10 日から移植前 5 日まで 6 日間投与した。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 一座不一致の血縁ドナー、HLA 一致の非血縁ドナー又は HLA DRB1 一座不一致非血縁ドナーからの移植の場合のみ、1 回 2 Gy、1 日 1 回の全身放射線照射を移植前日に行った。肺の遮蔽は行わなかった。

2.2.2 試験の結果

本治験の主要評価項目は成功率であり、移植後 60 日以上生存し、移植後 60 日以内に生着（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）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。治験中止 1 名を含む 15 名全例で移植後 60 日以上生存が確認され、14 名で移植後 60 日以内に生着（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）が認められた。Grade 2 以上の急性 GVHD の発現は認められなかった。主解析の結果、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。

本治験の副次評価項目は、移植後 28 日の移植前処置関連毒性、移植後 365 日の感染症発症、移植後 365 日の全生存率、及び再生不良性貧血に対する治療効果とした。

移植後 28 日の移植前処置関連毒性は、0.16 mg/kg 群では 12 名中 12 名（Grade 3 以上は 5 名）、0.20 mg/kg 群では 3 名中 3 名（Grade 3 以上はなし）に認められた。

移植後 365 日の感染症発症は、0.16 mg/kg 群では 12 名中 11 名（Grade 3 以上は 5 名）、0.20 mg/kg 群では 3 名中 3 名（Grade 3 以上は 2 名）であった。

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

再生不良性貧血に対する治療効果判定は、0.16 mg/kg 群では移植後 180 日で 11 名中 8 名、0.20 mg/kg 群では移植後 180 日で 3 名中 1 名が有効と判定された。

以上より、輸血依存性のやや重症、重症又は最重症の再生不良性貧血患者を対象とする同種造血幹細胞移植において、アレムツズマブを 0.20 mg/kg/日又は 0.16 mg/kg/日で 6 日間投与した結果、主要評価項目に対する有効性が確認された。GVHD の抑制効果及び複数の副次評価項目に対する有効性も確認された。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　試験対象集団

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

HLA 不一致ドナーからの同種造血幹細胞移植試験（HE0402 試験）に登録された患者の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 4に、移植及び疾患特性を表 5に示す。

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、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、0.2 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。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。罹病期間は、1 年未満が 3 名（全て 0.16 mg/kg 群）、1 年以上が 5 名（0.16 mg/kg 群：3 名、0.20 mg/kg 群：2 名）、未記載が 6 名（0.16 mg/kg 群：5 名、0.20 mg/kg 群：1 名）であった。再発のリスクは、less advanced が 9 名（0.16 mg/kg 群 : 7 名、0.20 mg/kg 群 : 2 名）、advanced が 5 名（0.16 mg/kg 群 : 4 名、0.20 mg/kg 群：1 名）であった。化学療法の前治療歴は 13 名（0.16 mg/kg 群：10 名、0.20 mg/kg 群：3 名）で認められたが、放射線療法の前治療歴は 2 名（全て 0.16 mg/kg 群）のみであった。その他の療法の前治療歴は 8 名（全て 0.16 mg/kg 群）であった。

表 4 - 人口統計学的及び他の基準値の特性 - HE0402 試験（FAS）

投与群		アレムツズマブ 0.16 mg/kg	アレムツズマブ 0.20 mg/kg	合計
	患者数	11	3	14
性別	男	5 (45.5%)	1 (33.3%)	6 (42.9%)
	女	6 (54.5%)	2 (66.7%)	8 (57.1%)
年齢(歳)	＜55	9 (81.8%)	1 (33.3%)	10 (71.4%)
	≧55	2 (18.2%)	2 (66.7%)	4 (28.6%)
原疾患	急性骨髄性白血病（AML）	7 (63.6%)	2 (66.7%)	9 (64.3%)
	急性リンパ性白血病（ALL）	1 (9.1%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
	慢性骨髄性白血病（CML）	0 (0.0%)	1 (33.3%)	1 (7.1%)
	骨髄異形成症候群（MDS）	2 (18.2%)	0 (0.0%)	2 (14.3%)
	悪性リンパ腫	1 (9.1%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
抗腫瘍効果の血液学的評価(白血病・MDS)	完全寛解	5 (50.0%)	2 (66.7%)	7 (53.8%)
	非寛解	4 (40.0%)	1 (33.3%)	5 (38.5%)
	判定不能	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (7.7%)
ECOG-PS	0	8 (72.7%)	3 (100.0%)	11 (78.6%)
	1	3 (27.3%)	0 (0.0%)	3 (21.4%)
罹病期間	1 年未満	3 (27.3%)	0 (0.0%)	3 (21.4%)
	1 年以上	3 (27.3%)	2 (66.7%)	5 (35.7%)
	未記載	5 (45.5%)	1 (33.3%)	6 (42.9%)
前治療化学療法	無	1 (9.1%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
	有	10 (90.9%)	3 (100.0%)	13 (92.9%)
前治療放射線療法	無	9 (81.8%)	3 (100.0%)	12 (85.7%)
	有	2 (18.2%)	0 (0.0%)	2 (14.3%)
前治療その他の療法	無	3 (27.3%)	3 (100.0%)	6 (42.9%)
	有	8 (72.7%)	0 (0.0%)	8 (57.1%)

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

表 5 - 移植及び疾患特性 - HE0402 試験（FAS）

	Alemtuzumab		
	0.16mg/kg (N=11)	0.20mg/kg (N=3)	All (N=14)
Donor [n (%)]			
Related	11 (100)	3 (100)	14 (100)
HLA mismatch [n (%)]			
2-antigen-mismatch	7 (63.6)	0	7 (50.0)
3-antigen-mismatch	4 (36.4)	3 (100)	7 (50.0)
Risk of relapse [n (%)]			
Less advanced	7 (63.6)	2 (66.7)	9 (64.3)
Advanced	4 (36.4)	1 (33.3)	5 (35.7)

PGM=PRODOPS/CAMPATH/OVERALL/CTD_2019_01_JPN/REPORT/PGM/dem_disease_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_disease_he0402_s_t_i.rtf (20JAN2020 3:25)

3.1.2 HE0403 試験：再生不良性貧血に対する同種造血幹細胞移植

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）に登録された患者の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 6に、移植及び疾患特性を表 7に示す。

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。罹病期間は、1 年未満が 2 名（全て 0.16 mg/kg 群）、1 年以上が 6 名（0.16 mg/kg 群：5 名、0.20 mg/kg 群：1 名）、未記載が 7 名（0.16 mg/kg 群：5 名、0.20 mg/kg 群：2 名）であった。全 15 名（0.16 mg/kg 群：12 名、0.20 mg/kg 群：3 名）が前治療歴を有していた。

表 6 - 人口統計学的及び他の基準値の特性 - HE0403 試験（FAS）

投与群		アレムツズマブ 0.16 mg/kg	アレムツズマブ 0.20 mg/kg	合計
	患者数	12	3	15
性別	男	3 (25.0%)	1 (33.3%)	4 (26.7%)
	女	9 (75.0%)	2 (66.7%)	11 (73.3%)
年齢(歳)	＜40	7 (58.3%)	1 (33.3%)	8 (53.3%)
	≧40	5 (41.7%)	2 (66.7%)	7 (46.7%)
ECOG-PS	0	5 (41.7%)	0 (0.0%)	5 (33.3%)
	1	7 (58.3%)	3 (100.0%)	10 (66.7%)
罹病期間	1 年未満	2 (16.7%)	0 (0.0%)	2 (13.3%)
	1 年以上	5 (41.7%)	1 (33.3%)	6 (40.0%)
	未記載	5 (41.7%)	2 (66.7%)	7 (46.7%)
前治療	無	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	有	12 (100.0%)	3 (100.0%)	15 (100.0%)

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

表 7 - 移植及び疾患特性 - HE0403 試験（FAS）

	Alemtuzumab		
	0.16mg/kg (N=12)	**0.20mg/kg (N=3)**	**All (N=15)**
Donor [n (%)]			
Related	3 (25.0)	0	3 (20.0)
Unrelated	9 (75.0)	3 (100)	12 (80.0)
HLA mismatch [n (%)]			
Match	7 (58.3)	3 (100)	10 (66.7)
Mismatch	5 (41.7)	0	5 (33.3)
Diagnosis [n (%)]			
Aplastic Anemia	12 (100)	3 (100)	15 (100)
Severity [n (%)]			
Rather severe	5 (41.7)	1 (33.3)	6 (40.0)
Severe	4 (33.3)	1 (33.3)	5 (33.3)
Very severe	3 (25.0)	1 (33.3)	4 (26.7)

PGM=PRODOPS/CAMPATH/OVERALL/CTD_2019_01_JPN/REPORT/PGM/dem_disease_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_disease_he0403_s_t_i.rtf (20JAN2020 3:25)

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1 造血回復（生着）

成功率が本治験の主要評価項目であり、移植後 60 日以上生存し、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、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）を満たし、かつ移植後 60 日の時点で急性 GVHD（HE0402 試験では Grade 3 以上、HE0403 試験では Grade 2 以上）を発症していない症例を成功例と定義した。なお、移植後 60 日以内に二次性生着不全を発現した場合は、失敗例とした。

さらに、造血回復の評価のため、移植後 60 日以内の好中球数の回復（好中球数が 3 ポイント連続して 500/mm^3［0.5×10^9/L］以上）及び血小板数の回復（直前の血小板輸血から 3 日以上経過した後に、血小板数が 3 ポイント連続して 2.0×10^4/mm^3［20×10^9/L］以上又は 5.0×10^4/mm^3［50×10^9/L］以上）を検討した。

また、生着の指標としてキメラ解析を行い、完全キメラを評価した。

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

HE0402 試験での主要評価項目である成功率を表 8に、各患者の有効性の反応の要約を表 9に示す。また、造血回復の評価の要約を表 10に、完全キメラの評価の要約を表 11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（表 8及び表 9）。0.16 mg/kg 群では、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。1 名（症例番号：MM-[redacted]）は移植後 20 日に死亡したため失敗例となった（Module 2.7.4 [2.1.2 項]）。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 8）。

造血回復の評価について、好中球数（0.5×10^9/L 以上）は 13 名で、血小板数の各項目（20×10^9/L 以上及び 50×10^9/L 以上）はそれぞれ 9 名で移植後 60 日以内の生着が確認された（表 10）。

好中球数（0.5×10^9/L 以上）での判定において、13 名が移植後 13～20 日の期間内に生着が確認され、生着率は 92.9%（13/14 名）であった。好中球数が 0.5×10^9/L 以上となるまでの日数の中央値は、0.16 mg/kg 群で 17 日、0.20 mg/kg 群で 15 日であり、移植後 60 日の累積発現率（95%信頼区間）は、0.16 mg/kg 群 90.9%（37.2%～99.1%）、0.20 mg/kg 群 100.0%（算出できず）であった。

血小板数（20×10^9/L 以上）での判定において、9 名が移植後 14～44 日の期間内に生着が確認され、生着率は 64.3%（9/14 名）であった。血小板数が 20×10^9/L 以上となるまでの日数の中央値は、0.16 mg/kg

群で 45 日、0.20 mg/kg 群で 17 日であり、移植後 60 日の累積発現率（95%信頼区間）は、0.16 mg/kg 群 54.5%（20.6%～79.3%）、0.20 mg/kg 群 100.0%（算出できず）であった。

血小板数（50×10^9/L 以上）での判定において、9 名が移植後 14～24 日の期間内に生着が確認され、生着率は 64.3%(9/14 名)であった。血小板数が 50×10^9/L 以上となるまでの日数の中央値は、0.16 mg/kg 群で 25 日、0.20 mg/kg 群で 20 日であり、移植後 60 日の累積発現率（95%信頼区間）は、0.16 mg/kg 群 54.5%（20.9%～79.1%）、0.20 mg/kg 群 100.0%（算出できず）であった。

本試験では、ドナー由来の細胞が 90%以上に達した場合に完全キメラであると定義した。完全キメラの評価の要約を表 11に示す。キメリズムの識別は 14 名中 13 名で可能であった。13 名全例で初回検査日に相当する移植後 30 日で完全キメラ化が確認された。そのうち 9 名は原疾患の増悪又は再発が認められず、持続性の完全ドナーキメラ現象を示したが、残りの 3 名（症例番号：MM-[redacted]、MM-[redacted]、MM-[redacted]）は原疾患の増悪又は再発が認められ、ドナー由来の細胞が 90%未満の混合キメラ状態となった。残りの 1 名（症例番号：MM-[redacted]）は移植後 30 日に原疾患の増悪又は再発により中止したが、同日の測定では完全キメラ化が確認された。

なお、ドナーリンパ球輸注が 2 名で行われた。1 名（症例番号：MM-[redacted]）は、好中球数及び血小板数の各項目で移植後 60 日以内の生着が確認されたが、再発のために移植後 122 日、160 日及び 174 日にドナーリンパ球輸注を施行した。また、1 名（症例番号：MM-[redacted]）は好中球数で移植後 16 日に生着が確認されたが、移植後 155 日、204 日及び 258 日にドナーリンパ球輸注を施行した。

表 8 - 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%

表 9 - 有効性の反応の要約 - HE0402 試験（PPS）

症例番号	投与群 (mg/kg)	主要評価項目	生着日	Grade 3 以上の急性 GVHD の有無[a]	移植後 60 日の転帰
MM-[redacted]	0.20	成功	Day 15	No	Alive
MM-[redacted]	0.20	成功	Day 14	No	Alive
MM-[redacted]	0.20	成功	Day 13	No	Alive
MM-[redacted]	0.16	成功	Day 14	No (Grade 1)	Alive
MM-[redacted]	0.16	成功	Day 20	No	Alive
MM-[redacted]	0.16	成功	Day 17	No (Grade 1)	Alive
MM-[redacted]	0.16	成功	Day 16	No	Alive
MM-[redacted]	0.16	成功	Day 16	No (Grade 1)	Alive
MM-[redacted]	0.16	成功	Day 15	No (Grade 2)	Alive
MM-[redacted]	0.16	成功	Day 13	No	Alive (Discontinuation [Day30], Death [Day127])[b]
MM-[redacted]	0.16	成功	Day 20	No	Alive
MM-[redacted]	0.16	不成功	基準満たさず	No	Death (Day 20)[c]
MM-[redacted]	0.16	成功	Day 14	No (Grade 2)	Alive
MM-[redacted]	0.16	成功	Day 16	No	Alive

a Grade 3 未満の GVHD が発現した場合、カッコ内にその重症度グレードを示した。

b 治験中止後に発現した右肺尖部のリンパ腫増大による閉塞性肺炎のため移植後 127 日に死亡した。

c 敗血症性ショックにより移植後 20 日に死亡した。

表 10 - 造血回復の評価（60 日以内）の要約 - HE0402 試験（PPS）

Patient identifier	Dose level (mg/kg)	Lowest value of neutrophils (/uL)	Lowest value of platelet count (x10^4/uL)	Neutrophils		Platelet count 2.0x10^4/uL		Platelet count 5.0x10^4/uL	
				Successful engraftment	Engraftment day[a]	Successful engraftment	Engraftment day[a]	Successful engraftment	Engraftment day[a]
MM-[redacted]	0.20	0	0.7	Y	24/15	Y	25/16	Y	28/19
MM-[redacted]	0.20	<=100	0.7	Y	23/14	Y	28/19	Y	28/19
MM-[redacted]	0.20	<=100	0.5	Y	22/13	Y	23/14	Y	23/14
MM-[redacted]	0.16	<=100	0.9	Y	23/14	Y	29/20	Y	29/20
MM-[redacted]	0.16	3.325	1.1	Y	29/20	Y	53/44	N	
MM-[redacted]	0.16	0	1.9	Y	26/17	Y	30/21	Y	30/21
MM-[redacted]	0.16	<=10	0.9	Y	25/16	Y	33/24	Y	33/24
MM-[redacted]	0.16	<=30	2.5	Y	25/16	Not evaluable		Y	29/20
MM-[redacted]	0.16	<=20	1	Y	24/15	Y	31/22	Y	32/23
MM-[redacted]	0.16	0	2.2	Y	22/13				
MM-[redacted]	0.16	0	0.6	Y	29/20	N		N	
MM-[redacted]	0.16	0	0.4	Not evaluable		Not evaluable		Not evaluable	
MM-[redacted]	0.16	<=100	1	Y	23/14	Y	27/18	Y	27/18
MM-[redacted]	0.16	8.5	1.5	Y	25/16	N		N	

[a] Relative day to first treatment/Relative day to date of transplantation

PGM=PRODOPS/CAMPATH/OVERALL/CTD_2019_01_JPN/REPORT/PGM/eff_hem_f_1.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_hem_he0402_f_1_i.rtf (07JAN2020 5:11)

表 11 - 完全キメラの評価の要約 - HE0402 試験（PPS）

Patient identifier	Dose level (mg/kg)	Period	Assessment day[a]	Donor	Recipient	Comment
MM-[redacted]	0.20	Day30±7	38/29	95	5	ドナー95%以上
		Day60±7	65/56	95	5	ドナー95%以上
		Day90±7	100/91	95	5	ドナー95%以上
		Day180±15	184/175	95	5	95%以上
		Day365±15	373/364	8	92	原疾患再発
MM-[redacted]	0.20	Day30±7	37/28	95	5	ドナー由来細胞の割合≧95%
		Day60±7	65/56	95	5	ドナー由来細胞の割合≧95%
		Day90±7	93/84	95	5	95%以上 ドナータイプ、検出限界 5%
		Day180±15	194/185	5	95	95%以上 レシピエントタイプ
		Day365±15				
MM-[redacted]	0.20	Day30±7	38/29	95	5	ドナー由来細胞の割合≧95%
		Day60±7	66/57	95	5	ドナー由来細胞の割合≧95%
		Day90±7	98/89	95 以上	5 未満	95%以上 ドナータイプ
		Day180±15	185/176	95 以上	5 未満	95%以上 ドナータイプ
		Day365±15				
MM-[redacted]	0.16	Day30±7	39/30	≧95	＜5	ドナー由来細胞 95%以上 検出限界 5%
		Day60±7	68/59	≧95	＜5	ドナー由来細胞 95%以上 検出限界 5%
		Day90±7	100/91	95 以上	5 未満	
		Day180±15	184/175	95 以上	5 未満	
		Day365±15	380/371	95 以上	5 未満	
MM-[redacted]	0.16	Day30±7	42/33	95%以上		
		Day60±7	70/61	95%以上		
		Day90±7	99/90	95%以上		
		Day180±15	186/177	73%		
		Day365±15				
MM-[redacted]	0.16	Day30±7	39/30	≧95		
		Day60±7	68/59	≧95		
		Day90±7	99/90	≧95%		
		Day180±15	190/181	90%		
		Day365±15	373/364	94%		
MM-[redacted]	0.16	Day30±7	40/31	95%以上		
		Day60±7	67/58	95%以上		
		Day90±7	99/90	95%以上		
		Day180±15	190/181	95%以上		

Patient identifier	Dose level (mg/kg)	Period	Assessment day[a]	Donor	Recipient	Comment
		Day365±15	361/352	95%以上		
MM-[redacted]	0.16	Day30±7	39/30	95%以上		
		Day60±7	66/57	95%以上		
		Day90±7	94/85	95%以上		
		Day180±15	192/183	95%以上		
		Day365±15				
MM-[redacted]	0.16	Day30±7	43/34	95%以上		
		Day60±7	66/57	95%以上		
		Day90±7	101/92	95%以上		
		Day180±15	192/183	95%以上		
		Day365±15	381/372	95%以上		
MM-[redacted]	0.16	Day30±7	39/30	≧95%		
		Day60±7				
		Day90±7				
		Day180±15				
		Day365±15				
MM-[redacted]	0.16	Day30±7	38/29	≧95%		
		Day60±7	66/57	≧95%		
		Day90±7	92/83	≧95%		
		Day180±15	186/177	≧95%		
		Day365±15	375/366	≧95%		
MM-[redacted]	0.16	Day30±7				
		Day60±7				
		Day90±7				
		Day180±15				
		Day365±15				
MM-[redacted]	0.16	Day30±7	37/28	≧95		
		Day60±7	66/57	≧95		
		Day90±7	100/91	≧95		
		Day180±15	185/176	≧95		
		Day365±15	374/365	≧95%		
MM-[redacted]	0.16	Day30±7	39/30	95%以上		
		Day60±7	71/62	95%以上		
		Day90±7	99/90	95%以上		
		Day180±15	190/181	95%以上		
		Day365±15	382/373	95%以上		

[a] Relative day to first treatment/Relative day to date of transplantation
PGM=PRODOPS/CAMPATH/OVERALL/CTD 2019 01 JPN/REPORT/PGM/eff chimer f l.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_chimer_he0402_f_l_i.rtf (20JAN2020 3:26)

3.2.1.2 HE0403 試験：再生不良性貧血に対する同種造血幹細胞移植

HE0403 試験での主要評価項目である成功率を表 12に、各患者の有効性の反応の要約を表 13に示す。また、造血回復の評価の要約を表 14に、完全キメラの評価の要約を表 15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（表 12及び表 13）。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（症例番号：AA-[redacted]）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。

造血回復の評価について、好中球数（0.5×10^9/L 以上）は 15 名で、血小板数の各項目（20×10^9/L 以上及び 50×10^9/L 以上）はそれぞれ 12 名で移植後 60 日以内の生着が確認された（表 14）。

好中球数（0.5×10^9/L 以上）での判定において、15 名が移植後 12～26 日の期間内に生着が確認され、生着率は 100%（15/15 名）であった。好中球数が 0.5×10^9/L 以上となるまでの日数の中央値は、0.16 mg/kg 群で 16 日、0.20 mg/kg 群で 18 日であり、移植後 60 日の累積発現率（95%信頼区間）は、0.16 mg/kg 群及び 0.20 mg/kg 群ともに 100.0%（算出できず）であった。

血小板数（20×10^9/L 以上）での判定において、12 名が移植後 14～37 日の期間内に生着が確認され、生着率は 80.0%（12/15 名）であった。血小板数が 20×10^9/L 以上となるまでの日数の中央値は、0.16 mg/kg 群で 29 日、0.20 mg/kg 群で 35 日であり、移植後 60 日の累積発現率（95%信頼区間）は、0.16 mg/kg 群 83.3%（40.3%～96.4%）、0.20 mg/kg 群 66.7%（0.2%～97.3%）であった。

血小板数（50×10^9/L 以上）での判定において、11 名が移植後 16～56 日の期間内に生着が確認され、生着率は 73.3%（11/15 名）であった。血小板数が 50×10^9/L 以上となるまでの日数の中央値は、0.16 mg/kg 群で 30 日、0.20 mg/kg 群で 57 日であり、移植後 60 日の累積発現率（95%信頼区間）は、0.16 mg/kg 群 75.0%（36.3%～92.2%）であり、0.20 mg/kg 群 66.7%（0.2%～97.3%）であった。

本試験では、ドナー由来の細胞が 90%以上に達した場合に完全キメラであると定義した。完全キメラの評価の要約を表 15に示す。キメリズムの識別は全 15 名で可能であった。そのうち 13 名で初回検査日に相当する移植後 30 日で完全キメラ化が確認された。1 名（症例番号：AA-[redacted]）は、移植後 30 日、60 日及び 90 日では混合キメラ状態であったが、その後、ドナーリンパ球輸注を行い、移植後 180 日で完全キメラ化が確認された。1 名（症例番号：AA-[redacted]）は、移植後 30 日でドナー：レシピエント比が 53 : 47 と混合キメラ状態であり、移植後 60 日以内に二次性生着不全を発現し、試験を中止した。移植後 30 日で完全キメラ化が確認された 13 名中 9 名で移植後 365 日又は 180 日で完全キメラ化が確認され、持続性の完全ドナーキメラ現象を示した。残りの 4 名は移植後 30 日で完全キメラ化を認めたが、経時的に低下し移植後 365 日ではドナー由来の細胞が 90%未満の混合キメラ状態となった。

なお、ドナーリンパ球輸注は 3 名で行われた。1 名（症例番号：AA-[redacted]）は、ドナーとレシピエントの細胞が平衡状態のために移植後 104 日及び 127 日にドナーリンパ球輸注を実施した。残りの 2 名（症例番号：AA-[redacted]、AA-[redacted]）は、免疫抑制剤の減量に反応しないため、それぞれ移植後 217 日、移植後 169 日にドナーリンパ球輸注を実施した。

表 12 - 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%

表 13 - 有効性の反応の要約 - HE0403 試験（PPS）

症例番号	投与群 (mg/kg)	主要評価項目	生着日	Grade 3 以上の急性 GVHD の有無[a]	移植後 60 日の転帰
AA-[redacted]	0.20	成功	Day 15	No	Alive
AA-[redacted]	0.20	成功	Day 17	No	Alive
AA-[redacted]	0.20	成功	Day 17	No	Alive
AA-[redacted]	0.16	成功	Day 16	No	Alive
AA-[redacted]	0.16	成功	Day 15	No	Alive
AA-[redacted]	0.16	成功	Day 12	No	Alive
AA-[redacted]	0.16	成功	Day 15	No	Alive
AA-[redacted]	0.16	不成功	Secondary graft failure	No	Alive (Discontinuation [Day47], Death [Day 69])[b]
AA-[redacted]	0.16	成功	Day 16	No	Alive
AA-[redacted]	0.16	成功	Day 26	No (Grade 1)	Alive
AA-[redacted]	0.16	成功	Day 15	No	Alive
AA-[redacted]	0.16	成功	Day 17	No (Grade 1)	Alive
AA-[redacted]	0.16	成功	Day 20	No	Alive
AA-[redacted]	0.16	成功	Day 14	No	Alive
AA-[redacted]	0.16	成功	Day 15	No	Alive

a Grade 3 未満の GVHD が発現した場合、カッコ内にその重症度グレードを示した。

b 治験中止後、再移植を行なったが生着症候群にて移植後 69 日に死亡した。

表 14 - 造血回復の評価（60 日以内）の要約 - HE0403 試験（PPS）

Patient identifier	Dose level (mg/kg)	Lowest value of neutrophils (/uL)	Lowest value of platelet count (x10^4/uL)	Neutrophils		Platelet count 2.0x10^4/uL		Platelet count 5.0x10^4/uL	
				Successful engraftment	Engraftment day[a]	Successful engraftment	Engraftment day[a]	Successful engraftment	Engraftment day[a]
AA-[redacted]	0.20	<=100	2.8	Y	26/15	Y	40/29	Y	40/29
AA-[redacted]	0.20	0	0.9	Y	28/17	N	71/60	N	71/60
AA-[redacted]	0.20	0	0.4	Y	28/17	Y	45/34	Y	67/56
AA-[redacted]	0.16	<=20	0.4	Y	27/16	Y	42/31	Y	58/47
AA-[redacted]	0.16	0	1.5	Y	26/15	Y	36/25	Y	36/25
AA-[redacted]	0.16	0	3.4	Y	23/12	Y	27/16	Y	27/16
AA-[redacted]	0.16	0	1.3	Y	26/15	Not evaluable		Y	46/35
AA-[redacted]	0.16	7.525	0.3	Y	28/17	N		N	
AA-[redacted]	0.16	<=30	1.7	Y	27/16	Y	33/22	Y	40/29
AA-[redacted]	0.16	0	0.4	Y	37/26	Y	48/37	N	
AA-[redacted]	0.16	0.6	0.8	Y	26/15	Y	29/18	Y	40/29
AA-[redacted]	0.16	<=20	1.1	Y	28/17	Y	39/28	N	71/60
AA-[redacted]	0.16	0	1.3	Y	31/20	Y	43/32	Y	43/32
AA-[redacted]	0.16	0.5	1.5	Y	25/14	Y	25/14	Y	32/21
AA-[redacted]	0.16	0	1.8	Y	26/15	Y	33/22	Y	36/25

[a] Relative day to first treatment/Relative day to date of transplantation
PGM=PRODOPS/CAMPATH/OVERALL/CTD_2019_01_JPN/REPORT/PGM/eff_hem_f_l.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_hem_he0403_f_l_i.rtf (07JAN2020 5:11)

表 15 - 完全キメラの評価の要約 - HE0403 試験（PPS）

Patient identifier	Dose level (mg/kg)	Period	Assessment day[a]	Donor	Recipient	Comment
AA-[redacted]	0.20	Day30±7	40/29	95	5	ドナー95%以上
		Day60±7	71/60	95	5	ドナー95%以上
		Day90±7	103/92	95%以上		ドナー≧95%
		Day180±15	191/180	95%以上		ドナー≧95%
		Day365±15				
AA-[redacted]	0.20	Day30±7	40/29	58	42	混合キメラ状態
		Day60±7	75/64	16	84	混合キメラ状態
		Day90±7	101/90	36	64	
		Day180±15	204/193	95%以上		
		Day365±15	368/357	95%以上	5%未満	95%以上 ドナー由来
AA-[redacted]	0.20	Day30±7	35/24	95	5	ドナー由来細胞の割合≧95%
		Day60±7	70/59	95	5	ドナー由来細胞の割合≧95%
		Day90±7	101/90	≧95%		
		Day180±15	180/169	94%		
		Day365±15	376/365	≧95%		
AA-[redacted]	0.16	Day30±7	39/28	95	5	ドナー由来細胞の割合≧95%
		Day60±7	74/63	91	9	
		Day90±7	102/91	72	28	
		Day180±15	185/174	63	37	
		Day365±15	376/365	53	47	
AA-[redacted]	0.16	Day30±7	39/28	95%以上		
		Day60±7	74/63	95%以上		
		Day90±7	104/93	≧95%		
		Day180±15	195/184	85%	15%	
		Day365±15	377/366	73	27	
AA-[redacted]	0.16	Day30±7	39/28	≧95%		
		Day60±7	70/59	≧95%		
		Day90±7	106/95	94%	6%	
		Day180±15	188/177	94%	6%	
		Day365±15	370/359	≧95		
AA-[redacted]	0.16	Day30±7	39/28	≧95%		
		Day60±7	72/61	≧95%		
		Day90±7	97/86	≧95%		
		Day180±15	191/180	94%	6%	
		Day365±15	382/371	95%以上		

2.7.3 臨床的有効性
マブキャンパス点滴静注 30mg - HSCT

Patient identifier	Dose level (mg/kg)	Period	Assessment day[a]	Donor	Recipient	Comment
AA-[redacted]	0.16	Day30±7	42/31	53	47	
		Day60±7				
		Day90±7				
		Day180±15				
		Day365±15				
AA-[redacted]	0.16	Day30±7	40/29	≧95		
		Day60±7	72/61	≧95		
		Day90±7	96/85	90	10	
		Day180±15	202/191	62	38	
		Day365±15	369/358	≧95		
AA-[redacted]	0.16	Day30±7	41/30	≧95%		
		Day60±7	69/58	≧95%		
		Day90±7	102/91	≧95%		
		Day180±15	194/183	≧95%		
		Day365±15	383/372	≧95%		
AA-[redacted]	0.16	Day30±7	40/29	≧95%		
		Day60±7	71/60	≧95%		
		Day90±7	96/85	≧95%		
		Day180±15	187/176	≧95%		
		Day365±15	369/358	≧95%		
AA-[redacted]	0.16	Day30±7	42/31	95%以上		
		Day60±7	70/59	95%以上		
		Day90±7	102/91	95%以上		
		Day180±15				
		Day365±15	329/318	100%		参考データ(骨髄液で実施)
AA-[redacted]	0.16	Day30±7	40/29	≧95		
		Day60±7	72/61	≧95		
		Day90±7	102/91	≧95%		
		Day180±15	194/183	92	8	
		Day365±15	383/372	≧95		
AA-[redacted]	0.16	Day30±7	42/31	≧95%		ドナー由来細胞≧95%
		Day60±7	74/63	≧95%		ドナー由来細胞≧95%
		Day90±7	102/91	92	8	
		Day180±15	192/181	78	22	
		Day365±15	388/377	84	16	

2.7.3 臨床的有効性
マブキャンパス点滴静注 30mg - HSCT

Patient identifier	Dose level (mg/kg)	Period	Assessment day[a]	Donor	Recipient	Comment
AA-[redacted]	0.16	Day30±7	40/29	90	10	
		Day60±7	71/60	61	39	
		Day90±7	99/88	43	57	
		Day180±15	190/179	40	60	
		Day365±15	372/361	23	77	

[a] Relative day to first treatment/Relative day to date of transplantation
PGM=PRODOPS/CAMPATH/OVERALL/CTD_2019_01_JPN/REPORT/PGM/eff_chimer_f_l.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_chimer_he0403_f_l_i.rtf (20JAN2020 3:26)

3.2.2 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。

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

急性 GVHD 及び移植片拒絶発現状況の要約を表 16及び表 17に、慢性 GVHD 発現状況の要約を表 18 に示す。

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。

表 16 - 急性 GVHD 及び移植片拒絶発現状況の要約 - HE0402 試験（PPS）

Patient identifier	Dose level (mg/kg)	Outcome (day 60[a])	Successful engraftment (day 60[a])	Prevention of acute GVHD[b]	Without secondary graft failure (day 60[a])	Neutrophils		Survival time	
						Successful engraftment	Engraftment day[a]	Survival time[a]	Censored
MM-[redacted]	0.20	Alive	Y	Y	Y	Y	24/15	365	Y
MM-[redacted]	0.20	Alive	Y	Y	Y	Y	23/14	185	N
MM-[redacted]	0.20	Alive	Y	Y	Y	Y	22/13	178	N
MM-[redacted]	0.16	Alive	Y	Y	Y	Y	23/14	371	Y
MM-[redacted]	0.16	Alive	Y	Y	Y	Y	29/20	256	N
MM-[redacted]	0.16	Alive	Y	Y	Y	Y	26/17	378	Y
MM-[redacted]	0.16	Alive	Y	Y	Y	Y	25/16	352	Y
MM-[redacted]	0.16	Alive	Y	Y	Y	Y	25/16	225	Y
MM-[redacted]	0.16	Alive	Y	Y	Y	Y	24/15	372	Y
MM-[redacted]	0.16	Alive	Y	Y	Y	Y	22/13	127	N
MM-[redacted]	0.16	Alive	Y	Y	Y	Y	29/20	366	Y
MM-[redacted]	0.16	Died	N	Y	Y	Not evaluable		20	N
MM-[redacted]	0.16	Alive	Y	Y	Y	Y	23/14	365	Y
MM-[redacted]	0.16	Alive	Y	Y	Y	Y	25/16	373	Y

[a] Relative day to date of transplantation
[b] Absence of Grade 3-4 acute GVHD based on day60 CRF
[c] Relative day to first treatment/Relative day to date of transplantation
PGM=PRODOPS/CAMPATH/OVERALL/CTD_2019_01_JPN/REPORT/PGM/eff_act_gvhd_rjc_f_l.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_act_gvhd_rjc_he0402_f_l_i.rtf (09MAR2020 3:00)

表 17 - 急性 GVHD 発現状況の要約 - HE0402 試験（PPS）

Patient identifier	Dose level (mg/kg)	Onset day[a]	Worst Grade	Histological evidence	Biopsy location	Organ stage at the worst Grade Skin/Liver/Gut	Outcome day[a]	GVHD duration	Outcome[b]
MM-[redacted]	0.20	100/91	1	N		2/0/0	107/98	8	1
MM-[redacted]	0.16	24/15	1	N		1/0/0	31/22	8	1
		43/34	1	N		1/0/0	78/69	36	1
MM-[redacted]	0.16	39/30	1	Y	Skin	2/0/0	108/99	70	2
MM-[redacted]	0.16	37/28	1	N		2/0/0	44/35	8	1
MM-[redacted]	0.16	24/15	2	N		0/1/0	26/17	3	2
		39/30	1	N		2/0/0	59/50	21	1
		66/57	1	N		1/0/0	95/86	30	1
MM-[redacted]	0.16	31/22	2	Y	Skin	3/0/0	96/87	66	1

[a] Relative day to first treatment/Relative day to date of transplantation

[b] Outcome:1=Recovered / Resolved; 2=Recovering / Resolving; 3=Not Recovered / Not Resolved; 4=Recovered / Resolved With Sequelae; 5=Fatal

PGM=PRODOPS/CAMPATH/OVERALL/CTD_2019_01_JPN/REPORT/PGM/eff_act_gvhd_f_l.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_act_gvhd_he0402_f_l_i.rtf (20JAN2020 3:26)

表 18 - 慢性 GVHD 発現状況の要約 - HE0402 試験（PPS）

Patient identifier	Dose level (mg/kg)	Onset of chronic GVHD	Onset day[a]	Organ	Organ if other	Type of onset	Worst Grade	Histological evidence	Biopsy location	Outcome day[a]	GVHD duration	Outcome[b]	Comment
MM-[redacted]	0.20	Y	184/175	Skin		De novo type	Limited	N		191/182	8	1	
			268/259	Skin		De novo type	Limited	N		275/266	8	1	
MM-[redacted]	0.20	Y	137/128	Skin				N		158/149	22	1	DLI 後の GVHD であり急性 GVHD 皮膚 stage Ⅰ grade Ⅰにあたる。
			185/176	Skin				N		194/185	10	5	DLI 後の GVHD stage2 grade Ⅰにあたる
MM-[redacted]	0.20	N											
MM-[redacted]	0.16	N											
MM-[redacted]	0.16	N											
MM-[redacted]	0.16	Y	118/109	Skin, Lip, Gut, Lung		Quiescent type	Extensive	Y	Skin, Lip	387/378	270	2	
MM-[redacted]	0.16	N											
MM-[redacted]	0.16	N											
MM-[redacted]	0.16	N											
MM-[redacted]	0.16	N											
MM-[redacted]	0.16	Y	253/244	Skin, Lip, Liver, Lung, Other	体重減少・脾腫	De novo type	Extensive	N		375/366	123	3	本事象は未回復であるが、PBSCT によるもので因果関係なし。よってこれ以上の追跡不要である。
MM-[redacted]	0.16	N											
MM-[redacted]	0.16	N											
MM-[redacted]	0.16	N											

[a] Relative day to first treatment/Relative day to date of transplantation
[b] Outcome:1=Recovered / Resolved; 2=Recovering / Resolving; 3=Not Recovered / Not Resolved; 4=Recovered / Resolved With Sequelae; 5=Fatal
PGM=PRODOPS/CAMPATH/OVERALL/CTD_2019_01_JPN/REPORT/PGM/eff_chronic_gvhd_f_l.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_chronic_gvhd_he0402_f_l_i.rtf (20JAN2020 3:26)

3.2.2.2　HE0403 試験：再生不良性貧血に対する同種造血幹細胞移植

急性 GVHD 及び移植片拒絶発現状況の要約を表 19及び表 20に、慢性 GVHD 発現状況の要約を表 21に示す。

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。

表 19 - 急性 GVHD 及び移植片拒絶発現状況の要約 - HE0403 試験（PPS）

Patient identifier	Dose level (mg/kg)	Outcome (day 60[a])	Successful engraftment (day 60[a])	Prevention of acute GVHD[b]	Without secondary graft failure (day 60[a])	Neutrophils		Survival time	
						Successful engraftment	Engraftment day[a]	Survival time[a]	Censored
AA-[redacted]	0.20	Alive	Y	Y	Y	Y	26/15	258	N
AA-[redacted]	0.20	Alive	Y	Y	Y	Y	28/17	365	Y
AA-[redacted]	0.20	Alive	Y	Y	Y	Y	28/17	365	Y
AA-[redacted]	0.16	Alive	Y	Y	Y	Y	27/16	365	Y
AA-[redacted]	0.16	Alive	Y	Y	Y	Y	26/15	366	Y
AA-[redacted]	0.16	Alive	Y	Y	Y	Y	23/12	359	Y
AA-[redacted]	0.16	Alive	Y	Y	Y	Y	26/15	371	Y
AA-[redacted]	0.16	Alive	Y	Y	N	Y	28/17	69	N
AA-[redacted]	0.16	Alive	Y	Y	Y	Y	27/16	380	Y
AA-[redacted]	0.16	Alive	Y	Y	Y	Y	37/26	372	Y
AA-[redacted]	0.16	Alive	Y	Y	Y	Y	26/15	358	Y
AA-[redacted]	0.16	Alive	Y	Y	Y	Y	28/17	321	N
AA-[redacted]	0.16	Alive	Y	Y	Y	Y	31/20	372	Y
AA-[redacted]	0.16	Alive	Y	Y	Y	Y	25/14	377	Y
AA-[redacted]	0.16	Alive	Y	Y	Y	Y	26/15	361	Y

[a] Relative day to date of transplantation
[b] Absence of Grade 2-4 acute GVHD based on day60 CRF
[c] Relative day to first treatment/Relative day to date of transplantation
PGM=PRODOPS/CAMPATH/OVERALL/CTD_2019_01_JPN/REPORT/PGM/eff_act_gvhd_rjc_f_1.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_act_gvhd_rjc_he0403_f_1_i.rtf (09MAR2020 3:00)

表 20 - 急性 GVHD 発現状況の要約 - HE0403 試験（PPS）

Patient identifier	Dose level (mg/kg)	Onset day[a]	Worst Grade	Histological evidence	Biopsy location	Organ stage at the worst Grade Skin/Liver/Gut	Outcome day[a]	GVHD duration	Outcome[b]
AA-[redacted]	0.16	31/20	1	N		1/0/0	35/24	5	1
		42/31	1	Y	Skin	1/0/0	80/69	39	1
AA-[redacted]	0.16	29/18	1	N		1/0/0	31/20	3	1

[a] Relative day to first treatment/Relative day to date of transplantation
[b] Outcome:1=Recovered / Resolved; 2=Recovering / Resolving; 3=Not Recovered / Not Resolved; 4=Recovered / Resolved With Sequelae; 5=Fatal
PGM=PRODOPS/CAMPATH/OVERALL/CTD_2019_01_JPN/REPORT/PGM/eff_act_gvhd_f_l.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_act_gvhd_he0403_f_l_i.rtf (20JAN2020 3:26)

表 21 - 慢性 GVHD 発現状況の要約 - HE0403 試験（PPS）

Patient identifier	Dose level (mg/kg)	Onset of chronic GVHD	Onset day[a]	Organ	Organ if other	Type of onset	Worst Grade	Histological evidence	Biopsy location	Outcome day[a]	GVHD duration	Outcome[b]	Comment
AA-[redacted]	0.20	Y	122/111	Skin, Gut		De novo type	Extensive	Y	Gut	269/258	148	3	
AA-[redacted]	0.20	Y	158/147	Skin		De novo type	Unassessable	N		170/159	13	1	ドナーリンパ球輸注後の GVHD
AA-[redacted]	0.20	Y	130/119	Skin, Gut, Liver, Other	血小板減少	De novo type	Extensive	N		376/365	247	1	
AA-[redacted]	0.16	N											
AA-[redacted]	0.16	N											
AA-[redacted]	0.16	N											
AA-[redacted]	0.16	Y	117/106	Gut, Other	発熱	De novo type	Extensive	Y	Gut	382/371	266	2	マイルドな CGVHD のため追跡の必要なし。
AA-[redacted]	0.16	N											
AA-[redacted]	0.16	N											
AA-[redacted]	0.16	N											
AA-[redacted]	0.16	Y	149/138	Skin		De novo type	Limited	N		264/253	116	1	
AA-[redacted]	0.16	N											
AA-[redacted]	0.16	N											
AA-[redacted]	0.16	N											
AA-[redacted]	0.16	N											

[a] Relative day to first treatment/Relative day to date of transplantation
[b] Outcome:1=Recovered / Resolved; 2=Recovering / Resolving; 3=Not Recovered / Not Resolved; 4=Recovered / Resolved With Sequelae; 5=Fatal
PGM=PRODOPS/CAMPATH/OVERALL/CTD_2019_01_JPN/REPORT/PGM/eff_chronic_gvhd_f_l.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_chronic_gvhd_he0403_f_l_i.rtf (20JAN2020 3:27)

3.2.3　移植後 365 日の全生存率

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

移植後 365 日の全生存率を表 22に、Kaplan-Meier 曲線を図 3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。

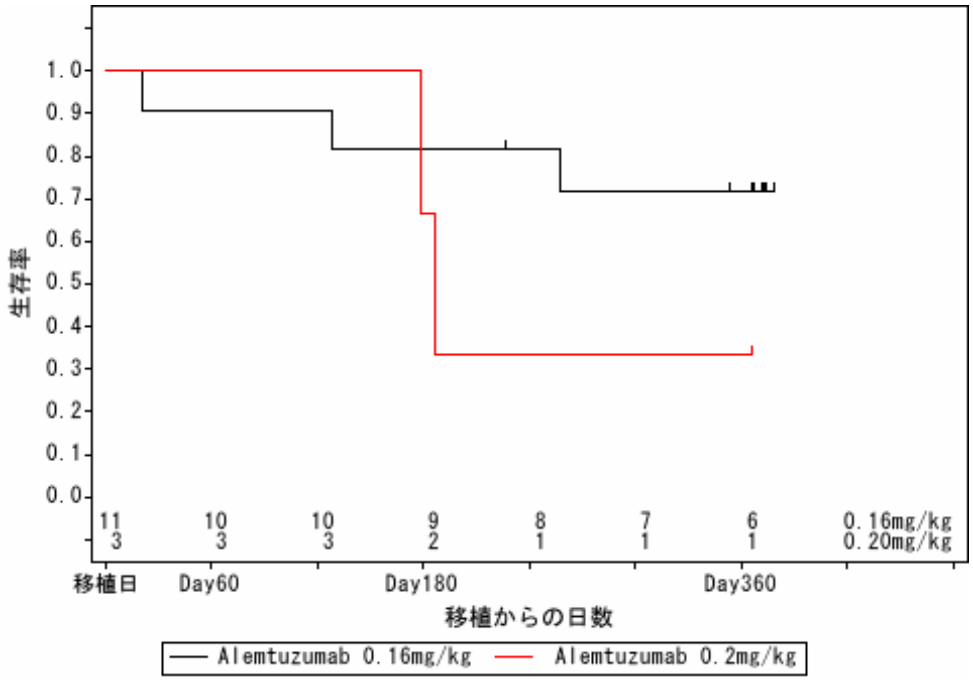
死亡の原因は、0.16 mg/kg 群では敗血症性ショック 1 名及び原疾患の増悪又は再発 2 名、0.20 mg/kg では腎不全 1 名及び原疾患の増悪又は再発 1 名であった（Module 2.7.4 [表 20] 参照）。

表 22 - 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(日)	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 3 - 移植後 365 日の全生存率の Kaplan-Meier 曲線 - HE0402 試験（PPS）



3.2.3.2　HE0403 試験：再生不良性貧血に対する同種造血幹細胞移植

移植後 365 日の全生存率を表 23に、Kaplan-Meier 曲線を図 4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。

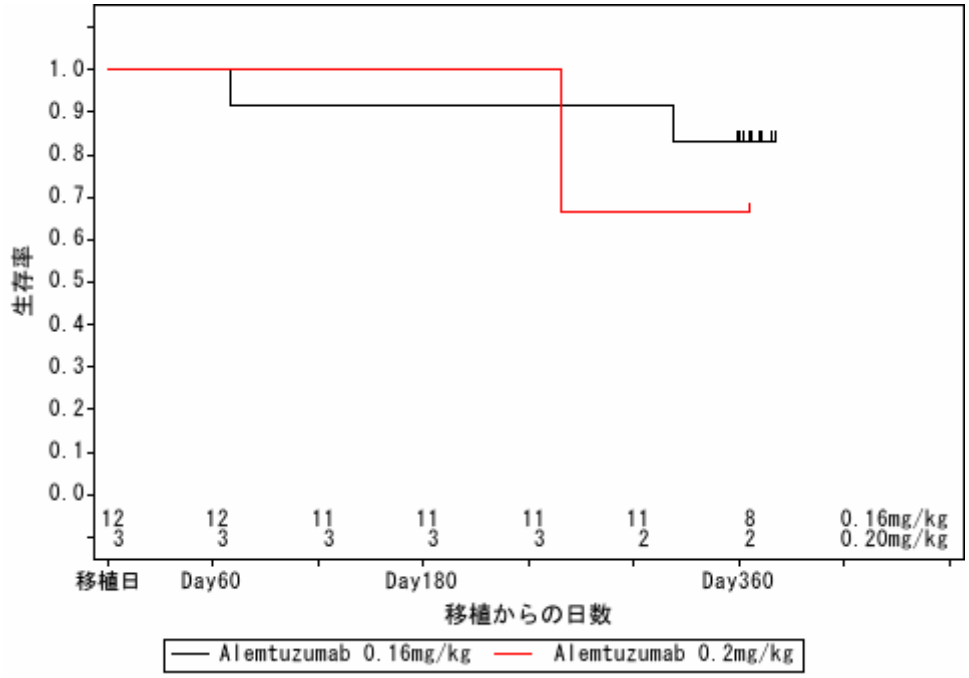
死亡の原因は、0.16 mg/kg 群では、生着症候群が 1 名、敗血症性ショックが 1 名であり、0.20 mg/kg 群では、胃腸出血及び呼吸不全が 1 名であった（Module 2.7.4 [表 21] 参照）。

表 23 - 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(日)	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 4 - 移植後 365 日の全生存率の Kaplan-Meier 曲線 - HE0403 試験（PPS）



3.3　部分集団における結果の比較

主要評価項目である成功率について、背景因子のカテゴリー別（再発リスク［HE0402 試験のみ］、年齢）に検討した。

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（HE0402 試験）又は再生不良性貧血に対する同種造血幹細胞移植（HE0403 試験）の部分集団において、いずれも高い生着率、GVHD 抑制効果及び生存率が得られた。

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

主要評価項目である成功率について、背景因子のカテゴリー別（再発リスク［advanced、less advanced］、年齢［55 歳以上、55 歳未満］）に検討した。

<u>再発リスク</u>

0.16 mg/kg 群では、advanced の患者は 4 名中 4 名が成功し、成功率（95%信頼区間）は 100.0%（39.8%～100.0%）であり、less advanced の患者は 7 名中 6 名が成功し、成功率（95%信頼区間）は 85.7%（42.1%～99.6%）であった。

0.20 mg/kg 群では、advanced の患者は 1 名中 1 名が成功し、成功率（95%信頼区間）は 100.0%（2.5%～100.0%）であり、less advanced の患者は 2 名中 2 名が成功し、成功率（95%信頼区間）は 100.0%（15.8%～100.0%）であった。

<u>年齢</u>

0.16 mg/kg 群では、55 歳以上の患者は 2 名中 2 名が成功し、成功率（95%信頼区間）は 100.0%（15.8%～100.0%）であり、55 歳未満の患者は 9 名中 8 名が成功し、成功率（95%信頼区間）は 88.9%（51.8%～99.7%）であった。

0.20 mg/kg 群では、55 歳以上の患者は 2 名中 2 名が成功し、成功率（95%信頼区間）は 100.0%（15.8%～100.0%）であり、55 歳未満の患者は 1 名中 1 名が成功し、成功率（95%信頼区間）は 100.0%（2.5%～100.0%）であった。

3.3.2　HE0403 試験：再生不良性貧血に対する同種造血幹細胞移植

主要評価項目である成功率について、背景因子のカテゴリー別（年齢［40 歳以上、40 歳未満］）に検討した。

0.16 mg/kg 群では、40 歳以上の患者は 5 名中 5 名が成功し、成功率（95%信頼区間）は 100.0%（47.8%～100.0%）であり、40 歳未満の患者は 7 名中 6 名が成功し、成功率（95%信頼区間）は 85.7%（42.1%～99.6%）であった。

0.20 mg/kg 群では、40 歳以上の患者は 2 名中 2 名が成功し、成功率（95%信頼区間）は 100.0%（15.8%～100.0%）であり、40 歳未満の患者は 1 名中 1 名が成功し、成功率（95%信頼区間）は 100.0%（2.5%～100.0%）であった。

3.4　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 で関連文献を検索した。2019 年 12 月 12 日時点で、PubMed にてキーワード「alemtuzumab」、「campath」、「transplantation」、「clinical study」、及び「graft versus host disease」を用いて文献検索を行った結果、105 件の文献が得られた。このうち、今回の申請に関連する文献として臨床研究に関する主要文献 7 報を選択した(1)(2)(3)(4)(5)(6)(7)。

そのうちの Peggs らの 1 報(7)については、過去に実施された臨床研究のうち、アレムツズマブを含む移植前処置を行った臨床研究(8)とアレムツズマブを含まない移植前処置を行った臨床研究(9)をレトロスペクティブに比較した結果、アレムツズマブを含む移植前処置は生存率に悪影響を与えず GVHD の発現率を低下させることを示唆している。前者の臨床研究に基づく Peggs らの文献(8)の方がアレムツズマブによる移植前処置を受けた広範な患者集団の結果が得られることから、本項ではそちらを採用することとした。

以下に、最終的に選択された文献 7 報（国内 1 報、海外 6 報）の要約を示す（表 24）。7 報のうち 6 報は造血器悪性腫瘍患者を対象とした臨床研究に関するものであり、そのうち 1 報は国内で実施された試験であった。残りの 1 報は再生不良性貧血患者を対象とした臨床研究であった。いずれの臨床研究もオープン試験であり、多くの試験で同種造血幹細胞移植の前処置としてアレムツズマブ 10 mg/日又は 20 mg/日が 5 日間投与された。

表 24 - 同種造血幹細胞移植の前処置にアレムツズマブを用いた臨床研究における有効性

文献番号 筆頭著者	対象 （例数）	本剤の用量・用量 （総投与量）	ドナー	移植片拒絶	急性 GVHD[a]	移植関連死亡 （移植後 100 日）
文献 1 Kanda Y (1)	造血器腫瘍[b] （12 名）	0.2 mg/kg/日、6 日 （72 mg）[e]	HLA 二-三座不一致血縁	0%	9%	8.3%
文献 2 Chakraverty R (2)	造血器腫瘍[c] （47 名）	20 mg/日、5 日（100 mg）	HLA 一致非血縁 HLA 不一致非血縁	4.5%	6.4%	14.9%
文献 3 Rizzieri DA (3)	再発・難治性造血器腫瘍[d] （49 名）	20 mg/日、5 日（100 mg）	HLA 一-三座不一致血縁	6%	8%	10.2%
文献 4 Delgado J (4)	進行期 CLL （41 名）	20 mg/日、5 日（100 mg） 30 mg/日、2 日（60 mg） 25 mg/日、2 日（50 mg） 20 mg/日、2 日（40 mg）	HLA 一致血縁 HLA 一致非血縁 HLA 一座不一致非血縁	7.3%	10%	5% （26%：移植後 2 年）
文献 5 Das-Gupta EP (5)	AML （55 名）	10 mg/日、5 日（50 mg）	HLA 一致非血縁 HLA 一-二座不一致非血縁	0%	1.8%	11% （26%：移植後 1 年）
文献 6 Peggs KS (8)	再発性 HL （49 名）	20 mg/日、5 日（100 mg） 30 mg/日、3 日（90 mg） 30 mg/日、2 日（60 mg） 10 mg/日、5 日（50 mg）	HLA 一致血縁 HLA 一致非血縁	0%	4.1%	4.1%
文献 7 Gupta V (6)	再生不良性貧血 （7 名）	小児：0.2 mg/kg/日、5 日（30 mg）[e] 成人：20 mg/日、5 日（100 mg）	HLA 一致非血縁	0%	0%	14.3%

AML：急性骨髄性白血病、CLL：慢性リンパ性白血病、HL：ホジキンリンパ腫、HLA：ヒト白血球型抗原、GVHD：移植片対宿主病

a Grade 3 以上

b 急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、慢性骨髄性白血病、非ホジキンリンパ腫

c 多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、慢性骨髄性白血病、ホジキン病、急性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、T 細胞前リンパ球性リンパ腫、形質細胞性白血病、慢性骨髄単球性白血病

d リンパ腫／骨髄腫、慢性骨髄性白血病、白血病／骨髄形成異常症、骨髄増殖性疾患

e 総投与量については、成人の体重 60 kg、小児の体重 30 kg として換算

文献 1：Kanda Y, et al. Transplantation. 2005;79:1351-7 (1)

急性リンパ性白血病患者 5 名、急性骨髄性白血病患者 2 名、骨髄異形成症候群患者 2 名、慢性骨髄性白血病の急性転化患者 1 名、及び非ホジキンリンパ腫患者 2 名の合計 12 名を対象に、アレムツズマブ、全身放射線照射及びシクロホスファミド、又は 50 歳以上の患者にはアレムツズマブ、フルダラビンリン酸エステル及びブスルファンで移植前処置を行った後、末梢血幹細胞移植を実施した。アレムツズマブは、0.2 mg/kg/日の用量で移植前 8 日から移植前 3 日の 6 日間投与された。ドナータイプは、HLA 二座不一致又は三座不一致の血縁であった。移植片拒絶は認められなかった。1 名を除き全例で持続的な完全ドナー型キメラが達成された。Grade 3～4 の急性 GVHD の累積発現率は 9%であった。2 名に治療を要さない慢性 GVHD が認められた。非再発死亡は 2 名であった。うち移植後 100 日以内の死亡は 1 名で、死亡原因は血栓性微小血管症及び腸管出血であった。感染症に関連する死亡は認められなかった。CD3 陽性/CD4 陽性 T 細胞及び CD3 陽性/CD8 陽性 T 細胞は移植後 2 か月以内で強く抑制されたが、90 日目までには回復していた。移植前に活動性疾患を有していた 8 名中 5 名の患者で再発が認められたが、移植前に寛解であった 3 名の患者では再発は認められなかった。

文献 2：Chakraverty R, et al. Blood. 2002;99:1071-8 (2)

造血器悪性腫瘍患者 47 名を対象に、フルダラビンリン酸エステル、メルファランを含む移植前処置に加えてアレムツズマブ 20 mg/日を移植前 8 日から移植前 4 日の 5 日間投与した後、非血縁ドナーからの同種造血幹細胞移植を実施した。20 名では HLA 不一致であった。移植片拒絶が、評価可能な 44 名中2名に認められたものの、その他の患者では、速やかな生着が認められた。Grade 3～4 の急性 GVHD が 3 名のみに認められたが、全身型慢性 GVHD は認められなかった。移植後 100 日の非再発死亡率は 14.9%であり、1 年全生存率は 75.5%、無増悪生存率は 61.5%であった。1 名がサイトメガロウイルス性肺炎で死亡した。

文献 3：Rizzieri DA, et al. Journal of Clinical Oncology. 2007;25:690-7 (3)

再発・難治性造血器腫瘍患者 49 名を対象に、アレムツズマブ（20 mg/日の移植前 4 日から移植当日の 5 日間投与）、フルダラビンリン酸エステル及びシクロホスファミドで移植前処置を行った後、HLA 一-三座不一致の血縁者間同種造血幹細胞移植を実施した。HLA の一致度は、三座一致が 29 名、四座一致が 16 名、五座一致が 4 名であった。その結果、高い生着率（94%）と高い完全寛解率（75%）が得られた。Grade 3 以上の急性 GVHD の発現率は 8%であった。7 名（14%）で慢性 GVHD 又は成長障害が認められた。86%の患者でサイトメガロウイルスの再活性化が認められた。全症例での 1 年生存率は 31%であったが、標準リスクの患者での 1 年生存率は 63%であり、HLA 一致非血縁移植や臍帯血移植の結果と比較して良好な結果が得られている。また、移植後 100 日の移植関連死亡は 10.2%と低かった。

文献 4：Delgado J, et al. Blood. 2006;107:1724-30 (4)

進行期慢性リンパ性白血病患者 41 名を対象に、アレムツズマブ、フルダラビンリン酸エステル及びメルファランで移植前処置を行った後、同種造血幹細胞移植を実施した。アレムツズマブの用法・用量は、20 mg/日の移植前 8 日から移植前 4 日の 5 日間投与としたが、14 名の患者は 30 mg/日、25 mg/日又は 20 mg/日の移植前 2 日から移植前日の 2 日間投与を受けた。ドナータイプは、HLA 一致血縁が 24 名、HLA 一致非血縁が 13 名、HLA 一座不一致非血縁が 4 名であった。3 名を除いた全例で移植後早期の血液学的回復が認められた。11 名（27%）が再発し、ドナーリンパ球輸注を行ったが、3 名のみしか反応しなかった。急性 GVHD が 17 名（41%）、慢性 GVHD が 13 名（33%）に認められた。17 名（41%）が死亡し、そのうち 5 名は疾患の進行であった。2 年全生存率は 51%、移植関連死亡率は 26%であった。アレムツズマブを用いたレジメンは慢性リンパ性白血病患者に対して有用であり、GVHD の発現率も低かった。しかし、ウイルス及び真菌感染による移植関連死亡が比較的多かった。

文献 5：Das-Gupta EP, et al. Biology of Blood and Marrow Transplantation 2007:13:724-33 (5)

急性骨髄性白血病患者 55 名を対象に、アレムツズマブ、シクロホスファミド及び全身放射線照射で移植前処置を行った後、同種造血幹細胞移植を実施した。アレムツズマブの用法・用量は、10 mg/日の移植前 5 日から移植前日の 5 日間投与であった。移植時に完全寛解であった症例は 41 名であり、その内訳は、第一寛解期が 20 名、第二寛解期が 20 名、第三寛解期が 1 名であった。ドナータイプは、HLA 一致非血縁が 35 名、HLA 一座不一致非血縁が 16 名、HLA 二座不一致非血縁が 4 名であった。全症例で造血回復が認められ、拒絶反応は認められなかった。Grade 2～4 の急性 GVHD の発現はわずか 2 名（Grade 2：1 名、Grade 4：1 名）であった。慢性 GVHD の発現が評価可能 42 名中 14 名（33.3%）に認められたが、全身型の発現は 3 名のみであった。移植関連死亡は 55 名中 14 名（25.5%）で、そのうち 12 名が感染症による死亡であった。サイトメガロウイルス感染歴のある 34 名中 16 名に再活性化が認められ、うち 1 名がサイトメガロウイルス性肺炎で死亡した。累積 5 年再発率は、全体で 36%、移植時完全寛解患者で 28%であった。また、累積 5 年生存率は、全体で 38%、移植時完全寛解患者で 49%であった。細胞遺伝学的リスクがあり、第一寛解期に移植を受けた 12 名中 7 名の患者が寛解のまま生存しており、これらの患者の推定 5 年生存率は 50%であった。これらの結果から、第一寛解期のリスクの高い急性骨髄性白血病患者、第二寛解期の再発急性骨髄性白血病患者を対象に実施した非血縁造血幹細胞移植でアレムツズマブの有用性が示された。また、アレムツズマブの移植前処置は、再発リスクを増加させることなく拒絶反応、重篤な急性 GVHD、全身型慢性 GVHD を予防するのに効果的であることが示された。

文献 6：Peggs KS, et al. Lancet. 2005;365:1934-41 (8)

再発性ホジキンリンパ腫患者 49 名を対象に、アレムツズマブ、フルダラビンリン酸エステル及びメルファランで移植前処置を行った後、HLA 一致血縁又は非血縁ドナーからの同種造血幹細胞移植を実施した。アレムツズマブの用量は、36 名が 100 mg（20 mg/日の移植前 8 日から移植前 4 日の 5 日間）、

他の 13 名が 100 mg 未満（30 mg/日の移植前 8 日から移植前 6 日の 3 日間：1 名、30 mg/日の移植前 8 日から移植前 7 日の 2 日間：9 名、10 mg/日の移植前 5 日から移植前日の 5 日間：3 名）であった。全例で生着による造血回復が認められた。ドナーリンパ球輸注施行前に Grade 2 以上の急性 GVHD が 8 名（Grade 2：6 名、Grade 3：2 名）、慢性 GVHD が 7 名（限局型：4 名、全身型：3 名）に認められた。推定 4 年全生存率は 55.7%、無増悪生存率は 39.0%であり、化学療法歴のあるホジキンリンパ腫患者に対して持続的な改善の可能性が示された。移植関連死亡は 16.3%（観察期間 730 日）と低く抑えられた。

文献 7：Gupta V, et al. Bone Marrow Transplantation. 2005;35:467-71 (6)

再生不良性貧血患者 7 名を対象に、アレムツズマブ、フルダラビンリン酸エステル及びシクロホスファミドで移植前処置を行った後、HLA 一致非血縁ドナーからの同種骨髄移植を実施した。アレムツズマブの用法・用量は、小児では 0.2 mg/kg/日（移植前 9 日から移植前 5 日）、成人では 20 mg/日（移植前 7 日から移植前 3 日）の 5 日間投与とした。その結果、全例で生着が認められたが、移植関連の死亡が 7 名中 2 名に認められた。1 名は重度の出血性膀胱炎及びアデノウイルス性肺炎を発現し、移植後 54 日に死亡した。もう 1 名は全身型の皮膚の慢性 GVHD 及びサイトメガロウイルス性網膜炎を発現し、移植後 425 日に死亡した。Grade 2 の急性 GVHD が 3 名で認められたが、Grade 3～4 の急性 GVHD は認められなかった。また、慢性 GVHD は 1 名のみに認められた。本前処置法は、非血縁ドナーからの同種骨髄移植で十分に免疫を抑制し、安定した生着の持続に有効であると考えられる。

4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本邦で神田らによって実施された臨床研究(1)では、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、当該臨床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。

引き続いて実施した第 I/II 相臨床試験の 2 試験（HE0402 試験、HE0403 試験）では、0.20 mg/kg/日を開始用量として至適用量を CRM 法で探索した。HE0402 試験において、3 名が 0.20 mg/kg で治験薬投与を開始し移植後 60 日以内の Grade 3 以上の急性 GVHD 発生が認められなかったため、その後は減量して 0.16 mg/kg で 11 名に投与を行った。HE0403 試験においても、3 名が 0.20 mg/kg で治験薬投与を開始し移植後 60 日以内の Grade 2 以上の急性 GVHD 発生が認められなかったため、その後は減量して 0.16 mg/kg で 12 名に投与を行った。0.20 mg/kg/日及び 0.16 mg/kg/日の 6 日間投与が検討され、いずれの用量でも、生着前に敗血症性ショックで死亡した 1 名及び二次性生着不全により治験中止した 1 名を除く全例で移植片拒絶及び重症急性 GVHD を抑制することが確認された。これらの臨床試験で示された有効性の成績は、欧米で行われた移植前処置の臨床研究と同程度であった(2)(3)(4)(5)(6)(8)。また、安全性についても、アレムツズマブの投与開始日あるい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。

以上より、アレムツズマブ投与による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、0.16 mg/kg/日（6 日間）投与でも十分に移植片拒絶及び重症急性 GVHD を抑制したことから、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。

5　効果の持続、耐薬性

本申請適応では、本剤は造血幹細胞移植の移植前処置として用いられるものであり、長期間の投与は行われないため、長期投与時の有効性データはない。

6 参考文献

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.

サノフィ株式会社

マブキャンパス点滴静注 30mg

CTD 第二部－臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

Total number of pages: 88

目　　次

2.7.4 臨床的安全性 1

目　　次 2

表　目　次 4

略号と用語の定義 6

1　医薬品への曝露 7

1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 7

1.2　全般的な曝露状況 11

1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 11

2　有害事象 13

2.1　有害事象の解析 13

2.1.1　比較的よく見られる有害事象 13

2.1.2　死亡 23

2.1.3　その他の重篤な有害事象 24

2.1.4　その他の重要な有害事象 29

2.1.4.1　アレムツズマブ投与期間中に発現した有害事象 29

2.1.4.2　前処置関連毒性 33

2.1.4.3　感染症 35

2.1.4.4　有害事象による中止例 38

2.1.4.5　臨床研究で認められた感染・治療関連毒性 38

2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析 45

2.2　個別有害事象の文章による説明 46

3　臨床検査値の評価 47

4　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 48

5　特別な患者集団及び状況下における安全性 49

5.1 内因性要因 49
5.2 外因性要因 49
5.3 薬物相互作用 49
5.4 免疫発現 49
5.5 免疫原性 49
5.6 小児への使用 49
5.7 妊娠及び授乳時の使用 50
5.8 過量投与 50
5.9 薬物乱用 50
5.10 離脱症状及び反跳現象 50
5.11 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 50
6 市販後データ 51
6.1 使用成績調査 51
6.1.1 使用成績調査 51
6.2 国内市販後安全性情報 52
6.3 海外市販後安全性情報 54
参 考 文 献 56
7 付録 57

表 目 次

表 1 - 試験デザインの概要 - HE0402 試験及び HE0403 試験 8

表 2 -「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 9

表 3 - 有害事象と治験薬との関連性 - HE0402 試験及び HE0403 試験 10

表 4 - 人口統計学的特性 - HE0402 試験及び HE0403 試験（安全性解析対象集団） 12

表 5 - 安全性概要：治療観察期間中 - HE0402 試験及び HE0403 試験（安全性解析対象集団） 13

表 6 - 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） 16

表 7 - 治療観察期間中に 10%以上の患者に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象 - HE0402 試験及び HE0403 試験（安全性解析対象集団） 20

表 8 - 治療観察期間中に発現した重篤な有害事象 - HE0402 試験及び HE0403 試験（安全性解析対象集団） 26

表 9 - 治療観察期間中に発現した因果関係が否定できない重篤な有害事象 - HE0402 試験及び HE0403 試験（安全性解析対象集団） 28

表 10 - アレムツズマブ投与期間中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） 30

表 11 - 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 - HE0402 試験及び HE0403 試験 （安全性解析対象集団） 34

表 12 - 治療観察期間中に発現した感染症 - HE0402 試験及び HE0403 試験（安全性解析対象集団） 36

表 13 - 追跡調査期間中に発現した感染症 - HE0402 試験及び HE0403 試験（安全性解析対象集団） 37

表 14 - 同種造血幹細胞移植の前処置にアレムツズマブを用いた臨床研究で報告された感染・治療関連毒性 39

表 15 - 治療観察期間中に発現した臨床検査値異常 - HE0402 試験及び HE0403 試験（安全性解析対象集団） 47

表 16 - 市販後に報告されたマブキャンパス点滴静注 30mg との因果関係が否定できない重篤な副作用 ..52

表 17 - 国内外において市販後に報告された副作用（器官別大分類）（2019 年 5 月 7 日まで） 54

表 18 - 治療観察期間中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） ... 58

表 19 - 治療観察期間中に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象 - HE0402 試験及び HE0403 試験（安全性解析対象集団） 67

表 20 - 死亡症例一覧 - HE0402 試験（安全性解析対象集団） 75

表 21 - 死亡症例一覧 - HE0403 試験（安全性解析対象集団） 77

表 22 - 重篤な有害事象一覧 - HE0402 試験（安全性解析対象集団） 78

表 23 - 重篤な有害事象一覧 - HE0403 試験（安全性解析対象集団） 85

略号と用語の定義

ALP:	アルカリホスファターゼ（alkaline phosphatase）
ALT:	アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase）
AML:	急性骨髄性白血病（acute myeloid leukemia）
AST:	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase）
CMV:	サイトメガロウイルス（cytomegalovirus）
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）
GGT:	γ－グルタミルトランスフェラーゼ（γ-glutamyltransferase）
GVHD:	移植片対宿主病（graft-versus-host disease）
HLA:	ヒト白血球型抗原（human leukocyte antigen）
ICH:	医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use）
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）
PT:	基本語（preferred term）
RS:	呼吸器合胞体（respiratory syncytial）
SOC:	器官別大分類（system organ class）

1　医薬品への曝露

1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

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時の移植片対宿主病（GVHD）及び移植片拒絶の抑制に対するアレムツズマブの安全性は、国内で医師主導により実施された 2 つの第 I/II 相非対照オープン臨床試験（治験実施計画書番号:HE0402 及び HE0403［以下、HE0402 試験及び HE0403 試験］）を用いて評価した。HE0402 試験及び HE0403 試験の概要を表 1に示す。

HE0402 試験は、アレムツズマブを用いることによりヒト白血球型抗原（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り、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を対象とした。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った。

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（ICH）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 2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 3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。

本文書では、2 つの医師主導国内臨床試験（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。安全性を評価する対象集団は、登録された患者において移植前処置のための薬剤及び放射線治療を一回も受けていない症例を除いた症例で構成される集団と定義される安全性解析対象集団とした。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。

また、安全性データを補完するために、アレムツズマブの臨床研究に関する文献を検索し、そのうち 7 報における安全性に関する成績を2.1.4.5項に記載した。

表 1 - 試験デザインの概要 - HE0402 試験及び HE0403 試験

	HE0402 試験	HE0403 試験
主な選択基準	他に有効な治療法を持たない、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	輸血依存性のやや重症、重症又は最重症の再生不良性貧血患者
他の選択基準	年齢：20 歳以上かつ 65 歳以下 ECOG-PS：0～1	年齢：20 歳以上かつ 65 歳以下 ECOG-PS：0～1
投与量（1 日）	0.16 mg/kg、0.20 mg/kg 又は 0.25 mg/kg	0.16 mg/kg、0.20 mg/kg 又は 0.25 mg/kg
投与経路	静脈内投与	静脈内投与
投与時間	4 時間	4 時間
投与期間	移植前 6 日間（移植前 8 日～移植前 3 日）	移植前 6 日間（移植前 10 日～移植前 5 日）
他の移植前処置	シクロホスファミド＋全身放射線照射、又は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	シクロホスファミド＋フルダラビンリン酸エステル＋全身放射線照射[a]
安全性評価項目		
有害事象	治療観察期間（移植前 8 日～移植後 180 日）[b]	治療観察期間（移植前 10 日～移植後 180 日）[b]
感染症	治療観察期間及び追跡期間（移植前 8 日～移植後 365 日）	治療観察期間及び追跡期間（移植前 10 日～移植後 365 日）
CMV 抗原血症検査	週 1 回（生着確認～移植後 365 日）	週 1 回（生着確認～移植後 365 日）
EB ウィルス DNA	移植後 90±7 日、180±15 日	移植後 90±7 日、180±15 日
前処置関連毒性	移植前 8 日～移植後 28 日	移植前 10 日～移植後 28 日
臨床検査、身体所見、バイタルサイン	移植前 8 日～移植後 28 日：週 3 回[c] 移植後 29～60 日：移植後 34±3 日、41±3 日、48±3 日、55±3 日 移植後 61～180 日：移植後 90±7 日、120±7 日、150±7 日、180±7 日	移植前 10 日～移植後 28 日：週 3 回[c] 移植後 29～60 日：移植後 34±3 日、41±3 日、48±3 日、55±3 日 移植後 61～180 日：移植後 90±7 日、120±7 日、150±7 日、180±7 日
抗アレムツズマブ抗体	移植後 7±1 日、35±2 日、70±2 日	移植後 7±1 日、35±2 日、70±2 日
安全性評価対象患者数	14 名（0.16 mg/kg 群：11 名、0.20 mg/kg 群：3 名）	15 名（0.16 mg/kg 群：12 名、0.20 mg/kg 群：3 名）

CMV：サイトメガロウイルス、EB：エプスタイン・バー、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

a HLA 一致血縁者からの移植時には放射線照射を実施しない。

b 重篤な有害事象及び全ての死亡は移植後 365 日まで収集。

c ただし、経過良好で患者が退院した場合は、外来にて週 1 回実施。

表 2 -「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 3 - 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

1.2　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。

1.3　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（表 4）。

表 4 - 人口統計学的特性 - 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)**
Age (years)			
Number	23	6	29
Mean (SD)	38.3 (11.6)	42.8 (17.4)	39.3 (12.8)
Median	40.0	47.5	42.0
Q1 ; Q3	26.0 ; 46.0	24.0 ; 57.0	26.0 ; 46.0
Min ; Max	20 ; 59	20 ; 61	20 ; 61
Age group [n (%)]			
Number	23	6	29
From 20 - 64 years	23 (100)	6 (100)	29 (100)
From 65 - 84 years	0	0	0
85 years and over	0	0	0
Sex [n (%)]			
Number	23	6	29
Male	8 (34.8)	2 (33.3)	10 (34.5)
Female	15 (65.2)	4 (66.7)	19 (65.5)
Baseline Weight (kg)			
Number	23	6	29
Mean (SD)	56.40 (12.10)	55.40 (9.20)	56.19 (11.41)
Median	53.90	54.60	53.90
Q1 ; Q3	46.60 ; 62.30	51.65 ; 57.75	47.60 ; 61.50
Min ; Max	41.7 ; 87.2	42.9 ; 70.9	41.7 ; 87.2
Baseline Weight by category (kg) [n (%)]			
Number	23	6	29
< 50	9 (39.1)	1 (16.7)	10 (34.5)
50 to < 100	14 (60.9)	5 (83.3)	19 (65.5)
≥ 100	0	0	0
Baseline Surface Area (m^2)			
Number	23	6	29
Mean (SD)	1.505 (0.144)	1.478 (0.160)	1.500 (0.145)
Median	1.467	1.442	1.467
Q1 ; Q3	1.402 ; 1.639	1.359 ; 1.529	1.391 ; 1.622
Min ; Max	1.30 ; 1.79	1.34 ; 1.76	1.30 ; 1.79

PGM=PRODOPS/CAMPATH/OVERALL/CTD_2019_01_JPN/REPORT/PGM/dem_demo_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_demo_s_t_i.rtf (07JAN2020 5:12)

2　有害事象

2.1　有害事象の解析

本項では、HE0402 試験及び HE0403 試験で認められた有害事象について両試験を併合解析した結果を示した。有害事象名は MedDRA ver.18.0 を用いてコード化し、主に SOC、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した。

また、公表論文に基づき、臨床研究で認められた感染や治療関連毒性についても記述した。

2.1.1　比較的よく見られる有害事象

HE0402 試験及び HE0403 試験で治療観察期間中（前処置開始～移植後 180 日）に認められた有害事象の要約を表 5に示す。全例（29 名）に有害事象が発現し、そのうち 28 名（96.6%）で Grade 3 以上の有害事象が認められた。治療観察期間中に認められた死亡（Grade 5）に至った有害事象は 5 名（0.16 mg/kg 群 3 名、0.20 mg/kg 群 2 名）に認められた。重篤な有害事象は 15 名（51.7%）に認められた。

表 5 - 安全性概要：治療観察期間中 - HE0402 試験及び HE0403 試験（安全性解析対象集団）

	Alemtuzumab		
n (%)	**0.16mg/kg (N=23)**	**0.20mg/kg (N=6)**	**All (N=29)**
Patients with any TEAE	23 (100)	6 (100)	29 (100)
Patients with any grade ≥3 TEAE	22 (95.7)	6 (100)	28 (96.6)
Patients with any grade 3-4 TEAE	22 (95.7)	6 (100)	28 (96.6)
Patients with any grade 5 TEAE[a]	3 (13.0)	2 (33.3)	5 (17.2)
Patients with any treatment emergent SAE	12 (52.2)	3 (50.0)	15 (51.7)
Patients with any treatment-related TEAE	23 (100)	6 (100)	29 (100)

TEAE: Treatment emergent adverse event , SAE: Serious adverse event
If a patient has a grade 4 AE and later dies (grade 5), then the patient is counted in rows for grade >=3 TEAE, grade 3-4 TEAE and grade 5 TEAE.
a: Grade 5 TEAE occurring during the treatment period.
n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE
PGM=PRODOPS/CAMPATH/OVERALL/CTD_2019_01_JPN/REPORT/PGM/ae_overview_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_s_t_i.rtf (20JAN2020 3:23)

HE0402 試験及び HE0403 試験の併合で治療観察期間中に 10%以上（29 名中 3 名以上）の患者に発現した有害事象を表 6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。

0.16 mg/kg 群と比べて 0.20 mg/kg 群で発現割合が高かった有害事象（40%以上の差）は、発熱性好中球減少症（0.16 mg/kg 群及び 0.20 mg/kg 群でそれぞれ 30.4%及び 100%、以下同順）、血中クレアチニン増加（21.7%及び 83.3%）、蕁麻疹（13.0%及び 66.7%）、頻尿（0%及び 50.0%）、低カリウム血症（34.8%及び 83.3%）、血中アルカリホスファターゼ増加（34.8%及び 83.3%）、白血球数減少（34.8%及び 83.3%）、貧血（4.3%及び 50.0%）、低ナトリウム血症（4.3%及び 50.0%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（56.5%及び 100%）、血中ビリルビン増加（8.7%及び 50.0%）、及び好中球数減少（26.1%及び 66.7%）であった。一方、0.16 mg/kg 群で 0.20 mg/kg 群より発現割合が高かった主な有害事象（40%以上の差）は、倦怠感（0.16 mg/kg 群及び 0.20 mg/kg 群でそれぞれ 73.9%及び 33.3%）であった。

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（2.1.4.1項参照）、感染症、及び血液毒性であり、既承認の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。

HE0402 試験及び HE0403 試験の併合で治療観察期間中に 10%以上（29 名中 3 名以上）の患者に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 7に示す。

両試験で治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、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、サイトメガロウイルス検査陽性 27 名（93.1%、0.16 mg/kg 群及び 0.20 mg/kg 群でそれぞれ 22 名及び 5 名、以下同順）、C-反応性蛋白増加 25 名（86.2%、19 名及び 6 名）、悪心 24 名（82.8%、18 名及び 6 名）、下痢 22 名（75.9%、17 名及び 5 名）、発熱 22 名（75.9%、17 名及び 5 名）、血中乳酸脱水素酵素増加 22 名（75.9%、17 名及び 5 名）、食欲減退 19 名（65.5%、17 名及び 2 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 18 名（62.1%、12 名及び 6 名）、口内炎 16 名（55.2%、13 名及び 3 名）、嘔吐 16 名（55.2%、14 名及び 2 名）、頭痛 15 名（51.7%、12 名及び 3 名）、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）、及び体重減少 15 名（51.7%、11 名及び 4 名）であった。

両試験で Grade 3 以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 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 15 名（51.7%、0.16 mg/kg 群及び 0.20 mg/kg 群でそれぞれ 13 名及び 2 名、以下同順）、発熱性好中球減少症 10 名（34.5%、6 名及び 4 名）、敗血症 9 名（31.0%、8 名及び 1 名）、口内炎 9 名（31.0%、7 名及び 2 名）、悪心 8 名（27.6%、7 名及び 1 名）、白血球数減少 8 名（27.6%、6 名及び 2 名）、下痢 7 名（24.1%、5 名及び 2 名）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 7 名（24.1%、4 名及び 3 名）、及び好中球数減少 7 名（24.1%、4 名及び 3 名）であった。

0.16 mg/kg 群と比べて 0.20 mg/kg 群で発現割合が高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象（40%以上の差）は、蕁麻疹（0.16 mg/kg 群及び 0.20 mg/kg 群でそれぞれ 8.7%及び 66.7%、以下同順）、発熱性好中球減少症（30.4%及び 83.3%）、発疹（30.4%及び 83.3%）、血中アルカリホスファターゼ増加（34.8%及び 83.3%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（52.2%及び 100%）、低ナトリウム血症（4.3%及び 50.0%）、血中ビリルビン増加（4.3%及び 50.0%）、及び低カリウム血症（26.1%及び 66.7%）であった。一方、0.16 mg/kg 群で 0.20 mg/kg 群より発現割合が高かった主な治験薬との因果関係が否定できない有害事象（40%以上の差）は、倦怠感（0.16 mg/kg 群及び 0.20 mg/kg 群でそれぞれ 73.9%及び 33.3%、以下同順）及び食欲減退（73.9%及び 33.3%）であった。

表 6 - 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
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

	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
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
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)

	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
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)
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)

	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)

表 7 - 治療観察期間中に 10%以上の患者に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象
- 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)	11 (47.8)	6 (100)	4 (66.7)	27 (93.1)	15 (51.7)
敗血症	8 (34.8)	8 (34.8)	1 (16.7)	1 (16.7)	9 (31.0)	9 (31.0)
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
肺炎	3 (13.0)	2 (8.7)	1 (16.7)	0	4 (13.8)	2 (6.9)
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	11 (47.8)	8 (34.8)	6 (100)	4 (66.7)	17 (58.6)	12 (41.4)
発熱性好中球減少症	7 (30.4)	6 (26.1)	5 (83.3)	4 (66.7)	12 (41.4)	10 (34.5)
貧血	1 (4.3)	1 (4.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	3 (10.3)	3 (10.3)
免疫系障害	7 (30.4)	0	0	0	7 (24.1)	0
過敏症	6 (26.1)	0	0	0	6 (20.7)	0
代謝および栄養障害	19 (82.6)	15 (65.2)	6 (100)	5 (83.3)	25 (86.2)	20 (69.0)
食欲減退	17 (73.9)	13 (56.5)	2 (33.3)	2 (33.3)	19 (65.5)	15 (51.7)
低カリウム血症	6 (26.1)	3 (13.0)	4 (66.7)	3 (50.0)	10 (34.5)	6 (20.7)
低マグネシウム血症	8 (34.8)	2 (8.7)	0	0	8 (27.6)	2 (6.9)
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)
高クロール血症	1 (4.3)	0	2 (33.3)	0	3 (10.3)	0
低アルブミン血症	2 (8.7)	0	1 (16.7)	0	3 (10.3)	0
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	5 (21.7)	0	1 (16.7)	0	6 (20.7)	0
不眠症	3 (13.0)	0	1 (16.7)	0	4 (13.8)	0
神経系障害	19 (82.6)	2 (8.7)	5 (83.3)	1 (16.7)	24 (82.8)	3 (10.3)
頭痛	12 (52.2)	0	3 (50.0)	0	15 (51.7)	0
味覚異常	5 (21.7)	0	1 (16.7)	0	6 (20.7)	0
眼障害	5 (21.7)	0	2 (33.3)	0	7 (24.1)	0
眼乾燥	2 (8.7)	0	1 (16.7)	0	3 (10.3)	0
心臓障害	9 (39.1)	1 (4.3)	3 (50.0)	0	12 (41.4)	1 (3.4)
頻脈	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
血管障害	6 (26.1)	2 (8.7)	3 (50.0)	0	9 (31.0)	2 (6.9)
高血圧	4 (17.4)	1 (4.3)	1 (16.7)	0	5 (17.2)	1 (3.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14 (60.9)	2 (8.7)	4 (66.7)	1 (16.7)	18 (62.1)	3 (10.3)
鼻出血	5 (21.7)	0	0	0	5 (17.2)	0
口腔咽頭痛	3 (13.0)	1 (4.3)	2 (33.3)	1 (16.7)	5 (17.2)	2 (6.9)
上気道の炎症	4 (17.4)	0	1 (16.7)	0	5 (17.2)	0
咳嗽	3 (13.0)	0	0	0	3 (10.3)	0
呼吸困難	2 (8.7)	0	1 (16.7)	0	3 (10.3)	0
胃腸障害	22 (95.7)	12 (52.2)	6 (100)	5 (83.3)	28 (96.6)	17 (58.6)
悪心	18 (78.3)	7 (30.4)	6 (100)	1 (16.7)	24 (82.8)	8 (27.6)
下痢	17 (73.9)	5 (21.7)	5 (83.3)	2 (33.3)	22 (75.9)	7 (24.1)
口内炎	13 (56.5)	7 (30.4)	3 (50.0)	2 (33.3)	16 (55.2)	9 (31.0)
嘔吐	14 (60.9)	0	2 (33.3)	0	16 (55.2)	0
便秘	7 (30.4)	0	1 (16.7)	0	8 (27.6)	0
腹痛	5 (21.7)	0	2 (33.3)	0	7 (24.1)	0
上腹部痛	4 (17.4)	1 (4.3)	1 (16.7)	0	5 (17.2)	1 (3.4)
肛門周囲痛	5 (21.7)	0	0	0	5 (17.2)	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	7 (30.4)	3 (13.0)	1 (16.7)	0	8 (27.6)	3 (10.3)
肝機能異常	5 (21.7)	1 (4.3)	0	0	5 (17.2)	1 (3.4)
高ビリルビン血症	2 (8.7)	0	1 (16.7)	0	3 (10.3)	0
皮膚および皮下組織障害	19 (82.6)	0	6 (100)	1 (16.7)	25 (86.2)	1 (3.4)
発疹	7 (30.4)	0	5 (83.3)	1 (16.7)	12 (41.4)	1 (3.4)
脱毛症	6 (26.1)	0	1 (16.7)	0	7 (24.1)	0
皮膚乾燥	5 (21.7)	0	2 (33.3)	0	7 (24.1)	0
蕁麻疹	2 (8.7)	0	4 (66.7)	0	6 (20.7)	0
そう痒症	4 (17.4)	0	1 (16.7)	0	5 (17.2)	0
ざ瘡	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	9 (39.1)	0	1 (16.7)	0	10 (34.5)	0
四肢痛	4 (17.4)	0	0	0	4 (13.8)	0
関節痛	3 (13.0)	0	0	0	3 (10.3)	0
背部痛	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
腎および尿路障害	7 (30.4)	1 (4.3)	3 (50.0)	2 (33.3)	10 (34.5)	3 (10.3)
腎機能障害	4 (17.4)	0	0	0	4 (13.8)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	23 (100)	6 (26.1)	6 (100)	1 (16.7)	29 (100)	7 (24.1)
発熱	17 (73.9)	3 (13.0)	5 (83.3)	1 (16.7)	22 (75.9)	4 (13.8)
倦怠感	17 (73.9)	4 (17.4)	2 (33.3)	0	19 (65.5)	4 (13.8)
浮腫	11 (47.8)	0	2 (33.3)	0	13 (44.8)	0
悪寒	4 (17.4)	0	1 (16.7)	0	5 (17.2)	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
臨床検査	23 (100)	18 (78.3)	6 (100)	6 (100)	29 (100)	24 (82.8)
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)
Ｃ－反応性蛋白増加	19 (82.6)	3 (13.0)	6 (100)	2 (33.3)	25 (86.2)	5 (17.2)
血中乳酸脱水素酵素増加	17 (73.9)	0	5 (83.3)	1 (16.7)	22 (75.9)	1 (3.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	12 (52.2)	4 (17.4)	6 (100)	3 (50.0)	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)
体重減少	11 (47.8)	4 (17.4)	4 (66.7)	2 (33.3)	15 (51.7)	6 (20.7)
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)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	9 (39.1)	1 (4.3)	3 (50.0)	2 (33.3)	12 (41.4)	3 (10.3)
白血球数減少	6 (26.1)	6 (26.1)	3 (50.0)	2 (33.3)	9 (31.0)	8 (27.6)
血中アルブミン減少	6 (26.1)	1 (4.3)	2 (33.3)	0	8 (27.6)	1 (3.4)
体重増加	6 (26.1)	0	2 (33.3)	0	8 (27.6)	0
血中クレアチニン増加	4 (17.4)	0	3 (50.0)	1 (16.7)	7 (24.1)	1 (3.4)
血中尿素増加	5 (21.7)	1 (4.3)	2 (33.3)	1 (16.7)	7 (24.1)	2 (6.9)
好中球数減少	4 (17.4)	4 (17.4)	3 (50.0)	3 (50.0)	7 (24.1)	7 (24.1)
総蛋白減少	5 (21.7)	1 (4.3)	2 (33.3)	0	7 (24.1)	1 (3.4)
血中カリウム減少	4 (17.4)	3 (13.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	6 (20.7)	4 (13.8)
血中カリウム増加	4 (17.4)	0	1 (16.7)	0	5 (17.2)	0
リンパ球形態異常	5 (21.7)	0	0	0	5 (17.2)	0
血小板数減少	4 (17.4)	3 (13.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	5 (17.2)	4 (13.8)
血中ビリルビン増加	1 (4.3)	1 (4.3)	3 (50.0)	2 (33.3)	4 (13.8)	3 (10.3)
血圧上昇	4 (17.4)	0	0	0	4 (13.8)	0
血中ナトリウム減少	4 (17.4)	1 (4.3)	0	0	4 (13.8)	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)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MedDRA 18.0

	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

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_rel_pt3_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_rel_pt3_s_t_j_i.rtf (20JAN2020 3:24)

なお、治療観察期間中に発現した全ての有害事象を表 18に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 19に示した。また、試験ごとの治療観察期間中に発現した有害事象を Module 2.7.6 [表 2]（HE0402 試験）及び[表 6]（HE0403 試験）に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象を[表 3]（HE0402 試験）及び[表 7]（HE0403 試験）に示した。

2.1.2 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（症例番号：MM-[redacted]、MM-[redacted]、MM-[redacted]）、0.20 mg/kg 群で 2 名（症例番号：MM-[redacted]、MM-[redacted]）であった（表 20）。

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［症例番号：MM-[redacted]］）及び腎不全（0.20 mg/kg 群 1 名［症例番号：MM-[redacted]］）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（症例番号：MM-[redacted]、MM-[redacted]、MM-[redacted]）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、これらの症例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。

以下に、治験責任／分担医師により治療関連で死亡に至ったと判断された症例の詳細を記載する。

- 患者（症例番号：MM-[redacted]、6[redacted]歳男性、急性骨髄性白血病［AML］、0.20 mg/kg 群）は、移植後 37 日に発現した腎不全により移植後 178 日に死亡に至った。死亡以外の重篤な有害事象として移植後 47 日に意識変容状態（Grade 4）が報告され、死亡時点で未回復であった。治験薬との因果関係について、腎不全及び意識変容状態ともに「関連あるかもしれない」と判断された。
- 患者（症例番号：MM-[redacted]、4[redacted]歳女性、AML、0.16 mg/kg 群）は、移植後 19 日に発現した敗血症性ショックにより移植後 20 日に死亡に至った。死亡以外の重篤な有害事象として移植後 15 日に肺炎（Grade 4）が報告され、死亡時点で未回復であった。移植後、生着前に敗血症、敗血症性ショックとなり死亡した。血液培養検出菌は緑膿菌であった。本患者は糖尿病を合併しており、インスリンでコントロールされていたもののその影響も考えられた。敗血症性ショック及び肺炎の治験薬との因果関係については「関連あるかもしれない」と判断された。

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（症例番号：AA-[redacted]）、0.20 mg/kg 群 1 名（症例番号：AA-[redacted]）であった（表 21）。

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［症例番号：AA-[redacted]］）、胃腸出血及び呼吸不全（0.20 mg/kg 群 1 名［症例番号：AA-[redacted]］）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（症例番号：AA-[redacted]）は、不生着・二次性生着不全により移植後 47 日に治験中止後、生着症候群にて移植後 69 日に死亡した。

以下に、治験責任／分担医師により治療関連で死亡に至ったと判断された症例の詳細を記載する。

- 患者（症例番号：AA-[redacted]、4[redacted]歳男性、0.20 mg/kg 群）は、移植後 217 日に発現した胃腸出血及び移植後 258 日に発現した呼吸不全により移植後 258 日に死亡に至った。治験薬との因果関係については、胃腸出血は「関連あるかもしれない」、呼吸不全は「関連なし」と判断された。治験責任医師によると、胃腸出血及び腎機能低下の原因としては血栓性微小血管障害が最も強く疑われた。また、皮膚症状など他の GVHD の所見に乏しく、サイトメガロウイルス抗原血症は移植後 256 日の時点で陰性であったが、GVHD やサイトメガロウイルス感染症が胃腸出血及び腎機能低下の発現に関与した可能性も否定できないとの見解であった。
- 患者（症例番号：AA-[redacted]、3[redacted]歳女性、0.16 mg/kg 群）は、移植後 320 日に発現した敗血症性ショックにより移植後 321 日に死亡した。患者は、血液中サイトメガロウイルス抗原値上昇のため入院となったが、その後、心不全、肺高血圧症の症状が出現し、コントロールのため長期入院していた。全身状態は改善傾向であったが、突然ショック状態となり翌日死亡した。治験薬との因果関係については、原因不明のため、「関連あるかもしれない」と判断された。

2.1.3 その他の重篤な有害事象

HE0402 試験及び HE0403 試験において治療観察期間中（前処置開始～移植後 180 日）に発現した重篤な有害事象を表 8に、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象を表 9に示す。また、重篤な有害事象の詳細を一覧表形式で表 22（HE0402 試験）及び表 23（HE0403 試験）に示した。

両試験で重篤な有害事象は 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。

両試験で治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 12 名（41.4%）に発現し、0.16 mg/kg 群 10 名（43.5%）及び 0.20 mg/kg 群 2 名（33.3%）であった。2 名以上に発現した事象は、サイトメガロウイルス検査陽性 3 名（10.3%、0.16 mg/kg 群及び 0.20 mg/kg 群でそれぞれ 3 名及び 0 名、以下同順）、及び肺炎 2 名（6.9% 、2 名及び 0 名）であった。

両試験で治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の重篤な有害事象は 8 名（27.6%）に発現し、0.16 mg/kg 群 6 名（26.1%）及び 0.20 mg/kg 群 2 名（33.3%）であった。2 名以上に発現した事象は、肺炎 2 名（6.9%、0.16 mg/kg 群及び 0.20 mg/kg 群でそれぞれ 2 名及び 0 名）であった。

表 8 - 治療観察期間中に発現した重篤な有害事象 - 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	12 (52.2)	8 (34.8)	3 (50.0)	3 (50.0)	15 (51.7)	11 (37.9)
感染症および寄生虫症	6 (26.1)	4 (17.4)	2 (33.3)	2 (33.3)	8 (27.6)	6 (20.7)
肺炎	2 (8.7)	2 (8.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (10.3)	3 (10.3)
アデノウイルス性出血性膀胱炎	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.4)	0
菌血症	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)
帯状疱疹	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.4)	0
咽頭炎	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (3.4)	1 (3.4)
敗血症	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)
敗血症性ショック	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (4.3)	1 (4.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (6.9)	2 (6.9)
白血病再発	1 (4.3)	1 (4.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (6.9)	2 (6.9)
血液およびリンパ系障害	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)
リンパ節症	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)
神経系障害	1 (4.3)	1 (4.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (6.9)	2 (6.9)
意識変容状態	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (3.4)	1 (3.4)
くも膜下出血	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (3.4)	1 (3.4)
呼吸不全	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (3.4)	1 (3.4)
胃腸障害	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)
下痢	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)
腎および尿路障害	1 (4.3)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (6.9)	1 (3.4)
腎不全	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (3.4)	1 (3.4)
腎機能障害	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.4)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (8.7)	1 (4.3)	1 (16.7)	0	3 (10.3)	1 (3.4)
発熱	1 (4.3)	0	1 (16.7)	0	2 (6.9)	0
末梢腫脹	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)
臨床検査	5 (21.7)	1 (4.3)	0	0	5 (17.2)	1 (3.4)
サイトメガロウイルス検査陽性	3 (13.0)	0	0	0	3 (10.3)	0
血中クレアチニン増加	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.4)	0
血圧低下	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	1 (3.4)	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
検査異常	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.4)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)
血液幹細胞移植生着不全	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)

SAE: Serious adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MedDRA 18.0
n (%) = number and percentage of patients with at least one treatment emergent SAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and PT sorted by decreasing frequency according to all TEAE summary
PGM=PRODOPS/CAMPATH/OVERALL/CTD_2019_01_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_rel_sae_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_sae_trt_s_t_j_i.rtf (07JAN2020 5:12)

表 9 - 治療観察期間中に発現した因果関係が否定できない重篤な有害事象 - 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	10 (43.5)	6 (26.1)	2 (33.3)	2 (33.3)	12 (41.4)	8 (27.6)
感染症および寄生虫症	6 (26.1)	4 (17.4)	1 (16.7)	1 (16.7)	7 (24.1)	5 (17.2)
肺炎	2 (8.7)	2 (8.7)	0	0	2 (6.9)	2 (6.9)
アデノウイルス性出血性膀胱炎	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.4)	0
菌血症	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)
帯状疱疹	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.4)	0
咽頭炎	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (3.4)	1 (3.4)
敗血症	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)
敗血症性ショック	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)
神経系障害	1 (4.3)	1 (4.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (6.9)	2 (6.9)
意識変容状態	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (3.4)	1 (3.4)
くも膜下出血	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)
胃腸障害	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)
下痢	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)
腎および尿路障害	1 (4.3)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (6.9)	1 (3.4)
腎不全	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (3.4)	1 (3.4)
腎機能障害	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.4)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (4.3)	1 (4.3)	1 (16.7)	0	2 (6.9)	1 (3.4)
末梢腫脹	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)
発熱	0	0	1 (16.7)	0	1 (3.4)	0
臨床検査	5 (21.7)	1 (4.3)	0	0	5 (17.2)	1 (3.4)
サイトメガロウイルス検査陽性	3 (13.0)	0	0	0	3 (10.3)	0
血中クレアチニン増加	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.4)	0
血圧低下	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)
検査異常	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.4)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)
血液幹細胞移植生着不全	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)

IMP: Investigational medicinal product; SAE: Serious adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MedDRA 18.0
n (%) = number and percentage of patients with at least one treatment emergent SAE related to IMP
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and PT sorted by decreasing frequency according to all TEAE summary
PGM=PRODOPS/CAMPATH/OVERALL/CTD_2019_01_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_sae_rel_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_rel_sae_trt_s_t_j_i.rtf (07JAN2020 5:12)

なお、試験ごとの治療観察期間中に発現した重篤な有害事象を Module 2.7.6 [表 4]（HE0402 試験）及び[表 8]（HE0403 試験）に、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象を[表 5]（HE0402 試験）及び[表 9]（HE0403 試験）に示した。

2.1.4　その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象として、アレムツズマブ投与期間中に発現した有害事象、前処置開始から移植後 28 日までに発現が確認された前処置関連毒性、感染症、サイトメガロウイルス関連事象、及び中止に至った有害事象について検討した。また、文献に基づき、臨床研究で認められた感染や治療関連毒性についても記述した。

2.1.4.1　アレムツズマブ投与期間中に発現した有害事象

HE0402 試験及び HE0403 試験のアレムツズマブ投与期間中に発現した有害事象を表 10に示す。

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。

両試験でアレムツズマブ投与期間中に発現した Grade 3 以上の有害事象は 17 名（58.6%）に認められ、0.16 mg/kg 群 15 名（65.2%）及び 0.20 mg/kg 群 2 名（33.3%）であった。発現割合が高かった事象は、食欲減退 7 名（24.1%、0.16 mg/kg 群及び 0.20 mg/kg 群でそれぞれ 6 名及び 1 名、以下同順）、悪心 4 名（13.8%、4 名及び 0 名）、倦怠感 3 名（10.3%、3 名及び 0 名）、低カリウム血症 2 名（6.9%、2 名及び 0 名）、口腔咽頭痛 2 名（6.9%、1 名及び 1 名）、C-反応性蛋白増加 2 名（6.9%、1 名及び 1 名）、及びリンパ球数減少 2 名（6.9%、2 名及び 0 名）であった。

表 10 - アレムツズマブ投与期間中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)	15 (65.2)	6 (100)	2 (33.3)	29 (100)	17 (58.6)
血液およびリンパ系障害	2 (8.7)	1 (4.3)	0	0	2 (6.9)	1 (3.4)
発熱性好中球減少症	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)
出血性素因	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.4)	0
免疫系障害	6 (26.1)	0	0	0	6 (20.7)	0
過敏症	6 (26.1)	0	0	0	6 (20.7)	0
代謝および栄養障害	15 (65.2)	8 (34.8)	4 (66.7)	1 (16.7)	19 (65.5)	9 (31.0)
食欲減退	12 (52.2)	6 (26.1)	1 (16.7)	1 (16.7)	13 (44.8)	7 (24.1)
低カリウム血症	3 (13.0)	2 (8.7)	2 (33.3)	0	5 (17.2)	2 (6.9)
低アルブミン血症	2 (8.7)	0	1 (16.7)	0	3 (10.3)	0
低蛋白血症	2 (8.7)	0	1 (16.7)	0	3 (10.3)	0
高血糖	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.4)	0
精神障害	2 (8.7)	0	0	0	2 (6.9)	0
不眠症	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.4)	0
物質誘発性精神病性障害	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.4)	0
神経系障害	8 (34.8)	0	1 (16.7)	0	9 (31.0)	0
頭痛	6 (26.1)	0	1 (16.7)	0	7 (24.1)	0
浮動性めまい	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.4)	0
嗜眠	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.4)	0
傾眠	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.4)	0
眼障害	1 (4.3)	0	1 (16.7)	0	2 (6.9)	0
結膜出血	0	0	1 (16.7)	0	1 (3.4)	0
眼痛	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.4)	0
心臓障害	5 (21.7)	0	0	0	5 (17.2)	0
洞性徐脈	2 (8.7)	0	0	0	2 (6.9)	0
頻脈	2 (8.7)	0	0	0	2 (6.9)	0
動悸	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.4)	0
血管障害	2 (8.7)	1 (4.3)	1 (16.7)	0	3 (10.3)	1 (3.4)
高血圧	2 (8.7)	1 (4.3)	1 (16.7)	0	3 (10.3)	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
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (17.4)	1 (4.3)	2 (33.3)	1 (16.7)	6 (20.7)	2 (6.9)
口腔咽頭痛	1 (4.3)	1 (4.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (6.9)	2 (6.9)
アレルギー性呼吸器疾患	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.4)	0
胸痛	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.4)	0
呼吸困難	0	0	1 (16.7)	0	1 (3.4)	0
口腔咽頭不快感	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.4)	0
咽頭浮腫	0	0	1 (16.7)	0	1 (3.4)	0
胃腸障害	15 (65.2)	4 (17.4)	1 (16.7)	0	16 (55.2)	4 (13.8)
悪心	10 (43.5)	4 (17.4)	0	0	10 (34.5)	4 (13.8)
便秘	3 (13.0)	0	1 (16.7)	0	4 (13.8)	0
嘔吐	4 (17.4)	0	0	0	4 (13.8)	0
下痢	3 (13.0)	1 (4.3)	0	0	3 (10.3)	1 (3.4)
腹部不快感	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.4)	0
上腹部痛	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.4)	0
口内乾燥	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.4)	0
痔核	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.4)	0
口唇乾燥	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.4)	0
口腔障害	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.4)	0
耳下腺腫大	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.4)	0
肛門周囲痛	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.4)	0
肝胆道系障害	2 (8.7)	0	0	0	2 (6.9)	0
肝機能異常	2 (8.7)	0	0	0	2 (6.9)	0
皮膚および皮下組織障害	7 (30.4)	0	6 (100)	0	13 (44.8)	0
発疹	5 (21.7)	0	2 (33.3)	0	7 (24.1)	0
蕁麻疹	1 (4.3)	0	4 (66.7)	0	5 (17.2)	0
そう痒症	1 (4.3)	0	1 (16.7)	0	2 (6.9)	0
多汗症	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.4)	0
そう痒性皮疹	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.4)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.4)	0
関節痛	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.4)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	19 (82.6)	3 (13.0)	3 (50.0)	0	22 (75.9)	3 (10.3)
発熱	12 (52.2)	0	3 (50.0)	0	15 (51.7)	0
倦怠感	12 (52.2)	3 (13.0)	0	0	12 (41.4)	3 (10.3)
悪寒	3 (13.0)	0	1 (16.7)	0	4 (13.8)	0
胸部不快感	2 (8.7)	0	0	0	2 (6.9)	0
カテーテル留置部位出血	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.4)	0
カテーテル留置部位関連反応	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.4)	0
疲労	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.4)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Alemtuzumab 0.16mg/kg (N=23) All Grades	0.16mg/kg (N=23) Grade ≥3	Alemtuzumab 0.20mg/kg (N=6) All Grades	0.20mg/kg (N=6) Grade ≥3	All (N=29) All Grades	All (N=29) Grade ≥3
臨床検査	19 (82.6)	6 (26.1)	6 (100)	1 (16.7)	25 (86.2)	7 (24.1)
Ｃ－反応性蛋白増加	16 (69.6)	1 (4.3)	6 (100)	1 (16.7)	22 (75.9)	2 (6.9)
血中乳酸脱水素酵素増加	4 (17.4)	0	3 (50.0)	0	7 (24.1)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (21.7)	1 (4.3)	1 (16.7)	0	6 (20.7)	1 (3.4)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (17.4)	1 (4.3)	2 (33.3)	0	6 (20.7)	1 (3.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (17.4)	1 (4.3)	0	0	4 (13.8)	1 (3.4)
血中アルブミン減少	2 (8.7)	0	1 (16.7)	0	3 (10.3)	0
アミラーゼ増加	2 (8.7)	1 (4.3)	0	0	2 (6.9)	1 (3.4)
尿中血陽性	2 (8.7)	0	0	0	2 (6.9)	0
リンパ球数減少	2 (8.7)	2 (8.7)	0	0	2 (6.9)	2 (6.9)
酸素飽和度低下	1 (4.3)	0	1 (16.7)	0	2 (6.9)	0
補正カルシウム減少	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.4)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.4)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (16.7)	0	1 (3.4)	0
血中クロール増加	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.4)	0
血中カリウム減少	0	0	1 (16.7)	0	1 (3.4)	0
血圧上昇	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.4)	0
Ｃ－反応性蛋白異常	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.4)	0
尿中ブドウ糖陽性	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.4)	0
心拍数減少	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.4)	0
総蛋白減少	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.4)	0
体重増加	0	0	1 (16.7)	0	1 (3.4)	0
白血球数増加	0	0	1 (16.7)	0	1 (3.4)	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (8.7)	0	0	0	2 (6.9)	0
注入に伴う反応	2 (8.7)	0	0	0	2 (6.9)	0

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 during alemtuzumab infusion
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT in all group
PGM=PRODOPS/CAMPATH/OVERALL/CTD_2019_01_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_inf_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_inf_s_t_j_i.rtf (07JAN2020 5:13)

2.1.4.2 前処置関連毒性

HE0402 試験及び HE0403 試験において、前処置開始から移植後 28 日までに治験責任／分担医師により報告された前処置関連毒性を表 11に示す。

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。

表 11 - 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 - 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)	
n (%)	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
Any regimen related toxicity	23 (100)	16 (69.6)	6 (100)	3 (50.0)	29 (100)	19 (65.5)
上室性および洞性不整脈	5 (21.7)	0	1 (16.7)	0	6 (20.7)	0
左心室収縮機能不全	0	0	1 (16.7)	0	1 (3.4)	0
泌尿生殖器出血－血尿	8 (34.8)	0	2 (33.3)	0	10 (34.5)	0
クレアチニン	6 (26.1)	0	1 (16.7)	0	7 (24.1)	0
低酸素血症	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.4)	0
呼吸困難（息切れ）	2 (8.7)	0	1 (16.7)	0	3 (10.3)	0
肺線維症（画像上の変化）	0	0	0	0	0	0
T-Bil [a]	13 (56.5)	1 (4.3)	3 (50.0)	0	16 (55.2)	1 (3.4)
AST	14 (60.9)	2 (8.7)	4 (66.7)	0	18 (62.1)	2 (6.9)
ALT	20 (87.0)	6 (26.1)	6 (100)	0	26 (89.7)	6 (20.7)
ALP	12 (52.2)	0	4 (66.7)	0	16 (55.2)	0
肝不全（臨床的）	0	0	0	0	0	0
体重増加	6 (26.1)	0	1 (16.7)	0	7 (24.1)	0
腹水（良性）	0	0	0	0	0	0
意識レベルの低下	2 (8.7)	1 (4.3)	0	0	2 (6.9)	1 (3.4)
痙攣	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)
口内炎（診察所見）	17 (73.9)	8 (34.8)	5 (83.3)	1 (16.7)	22 (75.9)	9 (31.0)
口内炎（機能/症状）	17 (73.9)	11 (47.8)	5 (83.3)	3 (50.0)	22 (75.9)	14 (48.3)
下痢	18 (78.3)	4 (17.4)	5 (83.3)	1 (16.7)	23 (79.3)	5 (17.2)

[a] Total Bilirubin
n (%) = number and percentage of patients with at least one regimen related toxicity
Regimen related toxicity was assessed based on Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE)
Source: PGM=PRODOPS/CAMPATH/OVERALL/CTD_2019_01_JPN/REPORT/PGM/ae_rrt_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_rrt_s_t_j_i.rtf (07JAN2020 5:13)

2.1.4.3 感染症

HE0402 試験及び HE0403 試験において、治療観察期間中（前処置開始から移植後 180 日まで）に発現した感染症を表 12に、追跡期間中（移植後 181～365 日）に発現した感染症を表 13に示す。

2.1.4.3.1 SOC「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象

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。

両試験で追跡期間中に発現した感染症は 11 名（37.9%）に認められ、0.16 mg/kg 群 10 名（43.5%）及び 0.20 mg/kg 群 1 名（16.7%）であった。3 名以上にみられた事象は、肺炎 3 名（10.3%、0.16 mg/kg 群 3 名及び 0.20 mg/kg 群 0 名）であった。

両試験で追跡期間中に発現した Grade 3 以上の感染症は 0.16 mg/kg 群 5 名（21.7%）のみに認められ、0.20 mg/kg 群ではみられなかった。主な事象は、肺炎 2 名（6.9%、0.16 mg/kg 群 2 名）であった。

表 12 - 治療観察期間中に発現した感染症 - 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	21 (91.3)	12 (52.2)	6 (100)	5 (83.3)	27 (93.1)	17 (58.6)
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
アデノウイルス性出血性膀胱炎	2 (8.7)	0	0	0	2 (6.9)	0
気管支炎	2 (8.7)	0	0	0	2 (6.9)	0
帯状疱疹	2 (8.7)	0	0	0	2 (6.9)	0
麦粒腫	1 (4.3)	0	1 (16.7)	0	2 (6.9)	0
好中球減少性感染	2 (8.7)	2 (8.7)	0	0	2 (6.9)	2 (6.9)
咽頭炎	1 (4.3)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (6.9)	1 (3.4)
副鼻腔炎	2 (8.7)	0	0	0	2 (6.9)	0
上気道感染	2 (8.7)	0	0	0	2 (6.9)	0
肛門膿瘍	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.4)	0
菌血症	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)
蜂巣炎	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)
結膜炎	0	0	1 (16.7)	0	1 (3.4)	0
サイトメガロウイルス性腸炎	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (3.4)	1 (3.4)
医療機器関連感染	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (3.4)	1 (3.4)
熱性感染症	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.4)	0
感染	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)
インフルエンザ	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.4)	0
髄膜炎	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (3.4)	1 (3.4)
口腔ヘルペス	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.4)	0
敗血症性ショック	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)
ブドウ球菌感染	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)
ブドウ球菌性敗血症	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)
結核性胸膜炎	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.4)	0
尿路感染	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.4)	0
ウイルス感染	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.4)	0

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 treatment emergent infection
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT in all group
PGM=PRODOPS/CAMPATH/OVERALL/CTD_2019_01_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_infect_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_infect_trt_s_t_j_i.rtf (07JAN2020 5:13)

表 13 - 追跡調査期間中に発現した感染症 - 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	10 (43.5)	5 (21.7)	1 (16.7)	0	11 (37.9)	5 (17.2)
感染症および寄生虫症	10 (43.5)	5 (21.7)	1 (16.7)	0	11 (37.9)	5 (17.2)
肺炎	3 (13.0)	2 (8.7)	0	0	3 (10.3)	2 (6.9)
敗血症	1 (4.3)	1 (4.3)	1 (16.7)	0	2 (6.9)	1 (3.4)
菌血症	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.4)	0
気管支肺アスペルギルス症	0	0	1 (16.7)	0	1 (3.4)	0
サイトメガロウイルス性腸炎	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.4)	0
丹毒	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)
大腸菌性敗血症	0	0	1 (16.7)	0	1 (3.4)	0
帯状疱疹	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.4)	0
口腔ヘルペス	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.4)	0
敗血症性ショック	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)
上気道感染	1 (4.3)	0	0	0	1 (3.4)	0

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 post-treatment emergent infection
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT in all group
PGM=PRODOPS/CAMPATH/OVERALL/CTD_2019_01_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_infect_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_infect_posttrt_s_t_j_i.rtf (07JAN2020 5:13)

2.1.4.3.2 サイトメガロウイルス関連事象

SOC「感染症および寄生虫症」に分類されるサイトメガロウイルス関連事象をサイトメガロウイルス感染症として評価した。

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）及びサイトメガロウイルス性腸炎 1 名（0.20 mg/kg）は Grade 3 以上であった（表 12）。

追跡期間中に両試験でサイトメガロウイルス感染症は 1 名（3.4%、0.16 mg/kg 群 1 名）に発現し、認められた事象は Grade 3 未満のサイトメガロウイルス性腸炎であった（表 13）。

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。

2.1.4.4　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。治療観察期間完了後、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。治療観察期間完了後、2 名が追跡中止となり、12 名が追跡期間を完了した。追跡中止理由の内訳は、死亡が 2 名であった。

2.1.4.5　臨床研究で認められた感染・治療関連毒性

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 で関連文献を検索した。2019 年 12 月 12 日時点で、PubMed にてキーワード「alemtuzumab」、「campath」、「transplantation」、「clinical study」、及び「graft versus host disease」を用いて文献検索を行った結果、105 件の文献が得られた。このうち、今回の申請に関連する文献として、臨床研究に関する主要文献 7 報を選択した(1)(2)(3)(4)(5)(6)(7)。

そのうちの Peggs らの 1 報(7)については、過去に実施された臨床研究のうち、アレムツズマブを含む移植前処置を行った臨床研究(8)とアレムツズマブを含まない移植前処置を行った臨床研究(9)をレトロスペクティブに比較した結果、アレムツズマブを含む移植前処置は生存率に悪影響を与えず GVHD の発現率を低下させることを示唆している。前者の臨床研究に基づく Peggs らの文献(8)の方がアレムツズマブによる移植前処置を受けた広範な患者集団の結果が得られることから、本項ではそちらを採用することとした。

以下に、同種造血幹細胞移植に特有の安全性評価の指標として、最終的に選択された文献 7 報（国内 1 報、海外 6 報）において報告された感染や治療関連毒性について要約した（表 14）。対象疾患は、7 報のうち 6 報は造血器悪性腫瘍で、残りの 1 報は再生不良性貧血であった。アレムツズマブは多くの試験で同種造血幹細胞移植の前処置として 10 mg/日又は 20 mg/日が 5 日間投与された（Module 2.7.3 [表 24]）。

表 14 - 同種造血幹細胞移植の前処置にアレムツズマブを用いた臨床研究で報告された感染・治療関連毒性

文献番号 筆頭著者	感染[a]	治療関連毒性[a]
文献 1 Kanda Y(1)	• CMV 再活性化：10 名（83.3%） • CMV 性網膜炎：2 名（16.7%） • CMV 感染を伴う出血性膀胱炎：1 名（8.3%） • 侵襲性肺アスペルギルス症：1 名（8.3%）	移植関連死：2 名（16.7%） • 血栓性微小血管症及び腸管出血：1 名（8.3%） • 間質性肺炎の悪化：1 名（8.3%）
文献 2 Chakraverty R (2)	感染による死亡：5 名（10.6%） • 侵襲性真菌感染：1 名（2.1%） • CMV 性肺炎：1 名（2.1%） • パラインフルエンザ III 型：1 名（2.1%） • EB ウイルス関連リンパ増殖性障害 : 1 名（2.1%） • 脳トキソプラズマ症：1 名（2.1%）	移植関連死（感染以外）：5 名（10.6%） • 特発性間質性肺炎：2 名（4.3%） • 多臓器不全：2 名（4.3%） • 穿孔性十二指腸潰瘍：1 名（2.1%）
文献 3 Rizzieri DA (3)	重度の感染症：12 名（24.5%） • グラム陽性菌血症：4 名（8.2%） • パラインフルエンザ／RS ウイルス感染／播種性帯状疱疹：3 名（6.1%） • 真菌血症（アスペルギルス）：2 名（4.1%） • グラム陰性菌血症：3 名（6.1%） CMV 疾患：7 名（14.3%） CMV 再活性化：42 名（85.7%）	移植関連死：5 名（10.2%）（100 日以内） • 感染症：4 名（8.2%） • 神経毒性：1 名（2.0%）
文献 4 Delgado J (4)	感染による死亡：9 名（22.0%） • 肺アスペルギルス症：2 名（4.9%） • 細菌性肺炎：2 名（4.9%） • 好中球減少性敗血症：2 名（4.9%） • RS ウイルス肺炎：1 名（2.4%） • 移植後 EB ウイルス関連リンパ増殖性障害：1 名（2.4%） • 真菌性脳膿瘍：1 名（2.4%） その他の感染症： • 単純ヘルペスウイルス口腔感染：4 名（9.8%） • アデノウイルス血症：2 名（4.9%） • 胃腸炎：1 名（2.4%） • 帯状疱疹：2 名（4.9%） • インフルエンザ上気道感染：1 名（2.4%） • パラインフルエンザ上気道感染：1 名（2.4%） • リンパ腫の証拠がない EB ウイルス血症：1 名（2.4%） • *Nocardia asteroides* 脳膿瘍：1 名（2.4%） • 敗血症：6 名（14.6%） • 細菌性下気道感染の再発：3 名（7.3%） CMV 再活性化：19 名（46.3%）	移植関連死（感染以外）：3 名（7.3%） • 急性呼吸窮迫症候群：1 名（2.4%） • 心筋梗塞：1 名（2.4%） • 不明：1 名（2.4%）

文献番号 筆頭著者	感染[a]	治療関連毒性[a]
文献 5 Das-Gupta EP (5)	感染による死亡：12 名（21.8%） • RS ウイルス：3 名（5.5%） • A 型インフルエンザ：1 名（1.8%） • CMV 感染：1 名（1.8%） • ニューモシスチスカリニ肺炎：1 名（1.8%） • MRSA 感染：1 名（1.8%） • カンジダ症：1 名（1.8%） • 原因不明の肺炎：4 名（7.3%） CMV 再活性化：16 名（29.1%）	移植関連死（感染以外）：2 名（3.6%） • 急性 GVHD：1 名（1.8%） • 自己免疫性溶血：1 名（1.8%）
文献 6 Peggs KS (8)	• CMV 感染：19 名（38.8%） • 水痘帯状疱疹再活性化：10 名（20.4%） • 侵襲性肺アスペルギルス症：5 名（10.2%） • RS ウイルス感染：4 名（8.2%） • パラインフルエンザ感染：4 名（8.2%） • A 型インフルエンザ感染：2 名（4.1%） • 全身性アデノウイルス性疾患：1 名（2.0%） • アデノウイルス性胃腸障害：1 名（2.0%）	移植関連死：5 名（10.2%） • CMV 疾患：2 名（4.1%） • 全身性アデノウイルス感染：1 名（2.0%） • 血栓性血小板減少性紫斑病：1 名（2.0%） • 細菌性肺炎：1 名（2.0%）
文献 7 Gupta V (6)	感染症：5 名（71.4%） • CMV 感染：2 名（28.6%） • 表皮ブドウ球菌：2 名（28.6%） • パラインフルエンザ：2 名（28.6%） • アデノウイルス性肺炎：1 名（14.3%） • グラム陰性菌性敗血症：1 名（14.3%） • ニューモシスティスカリニ肺炎：1 名（14.3%） CMV 再活性化：2 名（28.6%）	移植関連死：2 名（28.6%） • 出血性膀胱炎及び肺炎：1 名（14.3%） • 全身型の皮膚の慢性 GVHD 及び CMV 性網膜炎：1 名（14.3%）

CMV：サイトメガロウイルス、EB：エプスタイン・バー、GVHD：移植片対宿主病、MRSA：メチシリン耐性黄色ブドウ球菌、RS：呼吸器合胞体

a 発現割合は全患者に対する割合として算出

文献 1：Kanda Y, et al. Transplantation. 2005;79:1351-7 (1)

急性リンパ性白血病患者 5 名、急性骨髄性白血病患者 2 名、骨髄異形成症候群患者 2 名、慢性骨髄性白血病の急性転化患者 1 名、及び非ホジキンリンパ腫患者 2 名の合計 12 名を対象に、アレムツズマブ、全身放射線照射及びシクロホスファミド、又は 50 歳以上の患者にはアレムツズマブ、フルダラビンリン酸エステル及びブスルファンで移植前処置を行った後、末梢血幹細胞移植を実施した。アレムツズマブは、0.2 mg/kg/日の用量で移植前 8 日から移植前 3 日の 6 日間投与された。最近又は活動性の侵襲性肺アスペルギルス症が移植前に認められた 5 名の患者のうち、1 名が移植後の好中球減少期の間にアスペルギルス症を再発したが、好中球回復後に症状は改善した。移植後いずれの時期でも重度の細菌又は真菌感染は認められなかった。感染症による死亡はなかった。移植前にサイトメガロウイルス陽性であった又はドナーがサイトメガロウイルス陽性であった 11 名の患者のうち、10 名（90.9%：全患者の 83.3%）にサイトメガロウイルスの再活性化が認められた。しかし、サイトメガロウイルス感染に関連した重度の疾患又は死亡は認められなかった。2 名の患者には、それぞれ 149 日目及び 160 日目に無症候性のサイトメガロウイルス性網膜炎が認められ、1 名の患者には、45 日目にサイトメガロウイルスウイルス感染を伴う出血性膀胱炎が認められたが、いずれの患者もガンシクロビルにより治療された。非再発死亡例は 2 名（16.7%）であった。1 名の死亡原因は血栓性微小血管症及び腸管出血であり、他の 1 名は間質性肺炎の悪化により死亡した。

文献 2：Chakraverty R, et al. Blood. 2002;99:1071-8 (2)

造血器悪性腫瘍患者 47 名を対象に、フルダラビンリン酸エステル、メルファランを含む移植前処置に加えてアレムツズマブ 20 mg/日を移植前 8 日から移植前 4 日の 5 日間投与した後、同種造血幹細胞移植を実施した。感染が最も頻度の高い死亡の原因であり、5 名（10.6%）の患者がそれぞれ侵襲性真菌感染、サイトメガロウイルス性肺炎、パラインフルエンザ III 型、エプスタイン・バー（EB）ウイルス関連リンパ増殖性障害、又は脳トキソプラズマ症により死亡した。他の移植関連の死亡（5 名：10.6%）は、特発性間質性肺炎（2 名：4.3%）、多臓器不全（2 名：4.3%）、又は穿孔性十二指腸潰瘍（1 名：2.1%）による二次性の死亡であった。静脈閉塞性疾患はいずれの患者にも認められなかった。Grade 3 又は 4 の粘膜炎も認められなかった。重篤な感染症が評価可能症例 45 名中 28 名（62.2%）に認められた。抗ウイルス薬投与を必要とするサイトメガロウイルス血症が 22 名に認められ、そのうち 1 名がサイトメガロウイルス性肺炎で死亡したが、その他の患者はサイトメガロウイルス疾患を発症しなかった。その他の感染症として、細菌感染が 6 名、パラインフルエンザ III 型／呼吸器合胞体（RS）ウイルス感染が 6 名、アデノウイルス感染が 2 名、その他のウイルス感染が 4 名、侵襲性肺アスペルギルス症が 2 名、移植後 EB ウイルス関連リンパ増殖性障害、マイコバクテリア感染、及び脳トキソプラズマ症が各 1 名に認められた。

文献 3：Rizzieri DA, et al. Journal of Clinical Oncology. 2007;25:690-7 (3)

再発・難治性造血器腫瘍患者 49 名を対象に、アレムツズマブ（20 mg/日の移植前 4 日から移植当日の 5 日間投与）、フルダラビンリン酸エステル及びシクロホスファミドで移植前処置を行った後、同種造血幹細胞移植を実施した。一過性の Grade 2 又は 3 の悪心／嘔吐又は下痢が 14 名（28.6%）に、心機能の悪化が 4 名（8.2%）に、一過性の Grade 2 又は 3 の腎機能不全が 6 名（12.2%）に、透析を必要とする患者が 1 名（2.0%）に認められた。移植関連の死亡は少なく、5 名（10.2%）が移植後 100 日以内に疾患進行とは関係なく死亡し、4 名（8.2%）は感染症、1 名（2.0%）は神経毒性により死亡した。24.5%の患者に重度の感染症が認められ、85.7%の患者にサイトメガロウイルスの再活性化が認められたが、サイトメガロウイルス疾患の発現は 7 名（14.3%）に限られた。

文献 4：Delgado J, et al. Blood. 2006;107:1724-30 (4)

進行期慢性リンパ性白血病患者 41 名を対象に、アレムツズマブ、フルダラビンリン酸エステル及びメルファランで移植前処置を行った後、同種造血幹細胞移植を実施した。アレムツズマブの用法・用量は、20 mg/日の移植前 8 日から移植前 4 日の 5 日間投与としたが、14 名の患者は 30 mg/日、25 mg/日又は 20 mg/日の移植前 2 日から移植前日の 2 日間投与を受けた。感染は最も頻度の高かった死亡の原因であり、罹患率も高かった。9 名（22.0%）が感染症により死亡し、そのうち 4 名（9.8%）が GVHD に関連していた。死亡原因は、肺アスペルギルス症が 2 名（4.9%）、細菌性肺炎が 2 名（4.9%）、好中球減少性敗血症が 2 名（4.9%）、RS ウイルス肺炎、移植後 EB ウイルス関連リンパ増殖性障害、及び真菌性脳膿瘍が各 1 名（2.4%）であった。他に認められた感染症は、単純ヘルペスウイルス口腔感染（4 名）、アデノウイルス血症（2 名）、胃腸炎（1 名）、帯状疱疹（2 名）、インフルエンザ上気道感染（1 名）、パラインフルエンザ上気道感染（1 名）、リンパ腫の証拠がない EB ウイルス血症（1 名）、*Nocardia asteroides* 脳膿瘍（1 名）であった。6 名に敗血症が認められ、原因菌の内訳は、*Pseudomonas aeruginosa*（2 名）、*Staphylococcus aureus*（2 名）、*Enterobacter spp*（1 名）、*Listeria monocytogenes*（1 名）であった。3 名に細菌性下気道感染が再発した。サイトメガロウイルス再活性化のリスクのあった 28 名のうち 19 名（67.9%：全患者の 46.3%）に再活性化が認められたが、2 名（10.5%：全患者の 4.9%）のみが、迅速なガンシクロビル処置にかかわらず、サイトメガロウイルス疾患（肝炎、大腸炎）を発症した。サイトメガロウイルス疾患が認められた 1 名はガンシクロビルに反応しなかったが、ホスカルネット及び cidofovir により治療された。感染以外の移植関連死は、急性呼吸窮迫症候群が 1 名（2.4%）、心筋梗塞が 1 名（2.4%）、不明が 1 名（2.4%）であった。

文献 5：Das-Gupta EP, et al. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2007;13:724-33 (5)

急性骨髄性白血病患者 55 名を対象に、アレムツズマブ、シクロホスファミド及び全身放射線照射で移植前処置を行った後、同種造血幹細胞移植を実施した。アレムツズマブの用法・用量は、10 mg/日の移植前 5 日から移植前日の 5 日間投与であった。移植関連死亡は 14 名（25.5%）であり、そのうち 12 名（21.8%）が感染症による死亡であった。その内訳は、RS ウイルス感染が 3 名（5.5%）、A 型イ

ンフルエンザ感染、サイトメガロウイルス感染、ニューモシスチスカリニ肺炎、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染及びカンジダ症が各 1 名（1.8%）、原因不明の肺炎が 4 名（7.3%）であった。感染以外の移植関連死は、急性 GVHD 及び自己免疫性溶血が各 1 名（1.8%）であった。サイトメガロウイルス感染歴のある 34 名中 16 名（47.1%：全患者の 29.1%）に再活性化が認められ、うち 1 名がガンシクロビル及びホスカルネットによる治療にかかわらず、サイトメガロウイルス肺炎により死亡した。その他はサイトメガロウイルス疾患の発現は認められなかった。

文献 6：Peggs KS, et al. Lancet. 2005;365:1934-41 (8)

再発性ホジキンリンパ腫患者 49 名を対象に、アレムツズマブ、フルダラビンリン酸エステル及びメルファランで移植前処置を行った後、同種造血幹細胞移植を実施した。アレムツズマブの用量は、36 名が 100 mg（20 mg/日の移植前 8 日から移植前 4 日の 5 日間）、他の 13 名が 100 mg 未満（30 mg/日の移植前 8 日から移植前 6 日の 3 日間：1 名、30 mg/日の移植前 8 日から移植前 7 日の 2 日間：9 名、10 mg/日の移植前 5 日から移植前日の 5 日間：3 名）であった。サイトメガロウイルスが血清陽性であった感染リスクの高い 17 名の患者のうち 15 名（88.2%：全患者の 30.6%）にサイトメガロウイルス感染が認められた。また、ドナーのサイトメガロウイルスが血清陽性であった感染リスクが中程度の 9 名の患者のうち 4 名（44.4%：全患者の 8.2%）にサイトメガロウイルス感染が認められた。これらの患者のうち、2 名にサイトメガロウイルス疾患が認められた。49 名中 2 名（4.1%）でアデノウイルス性疾患が認められ、1 名は全身性、1 名は胃腸障害を呈した。他に認められたウイルス感染は、RS ウイルス（4 名）、パラインフルエンザ（4 名）、A 型インフルエンザ（2 名）、及び水痘帯状疱疹の再活性化（10 名）であった。侵襲性肺アスペルギルス症が 5 名の患者に認められた。その他の臓器への毒性はまれであり、臓器への毒性で死亡した患者もなかった。1 名に原因不明の間質性肺炎、1 名に心筋症、1 名に 2 件の吐血が認められた。また 1 名に血栓性血小板減少性紫斑病、1 名に二次性の急性骨髄性白血病、1 名に無菌性骨壊死が認められた。5 名（10.2%）の患者が移植後早期の合併症で死亡した。内訳は、サイトメガロウイルス疾患が 2 名、全身性アデノウイルス感染が 1 名、血栓性血小板減少性紫斑病が 1 名、細菌性肺炎が 1 名であった。

文献 7：Gupta V, et al. Bone Marrow Transplantation. 2005;35:467-71 (6)

再生不良性貧血患者 7 名を対象に、アレムツズマブ、フルダラビンリン酸エステル及びシクロホスファミドで移植前処置を行った後、同種骨髄移植を実施した。アレムツズマブの用法・用量は、小児（4 名）では 0.2 mg/kg/日（移植前 9 日から移植前 5 日）、成人（3 名）では 20 mg/日（移植前 7 日から移植前 3 日）の 5 日間投与とした。移植関連の合併症により 2 名（28.6%）が死亡した。1 名は重度の出血性膀胱炎及び肺炎を発現し、移植後 54 日目に死亡した。アデノウイルスが血液及び尿から分離され、サイトメガロウイルスの再活性化が終末期で認められた。もう 1 名は全身型の皮膚の慢性 GVHD 及びサイトメガロウイルス性網膜炎を発現し、移植後 425 日目に死亡した。このサイトメガロウイルス疾患以外に、移植後 100 日目以降に臨床上問題となる感染症は認められなかった。重度の粘膜炎又

は静脈閉塞性疾患はいずれの患者にも認められず、経静脈栄養を必要とする患者もなかった。前処置に関連する特異な有害事象も移植後最初の 30 日間では認められなかった。

2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

両試験で治療観察期間中（前処置開始～移植後 180 日まで）の有害事象は、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（表 18）。発現割合が高かった SOC は、胃腸障害 29 名（100%、0.16 mg/kg 群及び 0.20 mg/kg 群でそれぞれ 23 名及び 6 名、以下同順）、一般・全身障害および投与部位の状態 29 名（100%、23 名及び 6 名）、臨床検査 29 名（100%、23 名及び 6 名）、皮膚および皮下組織障害 28 名（96.6%、22 名及び 6 名）、感染症および寄生虫症 27 名（93.1%、21 名及び 6 名）、代謝および栄養障害 27 名（93.1%、21 名及び 6 名）、神経系障害 26 名（89.7%、21 名及び 5 名）、血液およびリンパ系障害 20 名（69.0%、14 名及び 6 名）、呼吸器、胸郭および縦隔障害 20 名（69.0%、15 名及び 5 名）、筋骨格系および結合組織障害 17 名（58.6%、15 名及び 2 名）、並びに血管障害 15 名（51.7%、11 名及び 4 名）であった。

両試験で治療観察期間中の 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（表 18）。発現割合が高かった SOC は、臨床検査 25 名（86.2%、0.16 mg/kg 群及び 0.20 mg/kg 群でそれぞれ 19 名及び 6 名、以下同順）、代謝および栄養障害 22 名（75.9%、17 名及び 5 名）、胃腸障害 20 名（69.0%、15 名及び 5 名）、感染症および寄生虫症 17 名（58.6%、12 名及び 5 名）、血液およびリンパ系障害 15 名（51.7%、10 名及び 5 名）、並びに一般・全身障害および投与部位の状態 9 名（31.0%、6 名及び 3 名）であった。

両試験で治療観察期間中の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は全29名（100%、0.16 mg/kg 群 23 名及び 0.20 mg/kg 群 6 名）に発現した（表 19）。発現割合が高かった SOC は、一般・全身障害および投与部位の状態 29 名（100%、0.16 mg/kg 群及び 0.20 mg/kg 群でそれぞれ 23 名及び 6 名、以下同順）、臨床検査 29 名（100%、23 名及び 6 名）、胃腸障害 28 名（96.6%、22 名及び 6 名）、感染症および寄生虫症 27 名（93.1%、21 名及び 6 名）、代謝および栄養障害 25 名（86.2%、19 名及び 6 名）、皮膚および皮下組織障害 25 名（86.2%、19 名及び 6 名）、神経系障害 24 名（82.8%、19 名及び 5 名）、呼吸器、胸郭および縦隔障害 18 名（62.1%、14 名及び 4 名）、並びに血液およびリンパ系障害 17 名（58.6%、11 名及び 6 名）であった。

両試験で治療観察期間中の治験薬との因果関係が否定できない 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（表 19）。発現割合が高かった SOC は、臨床検査 24 名（82.8%、0.16 mg/kg 群及び 0.20 mg/kg 群でそれぞれ 18 名及び 6 名、以下同順）、代謝および栄養障害 20 名（69.0%、15 名及び 5 名）、胃腸障害 17 名（58.6%、12 名及び 5 名）、感染症および寄生虫症 15 名（51.7%、11 名及び 4 名）、並びに血液およびリンパ系障害 12 名（41.4%、8 名及び 4 名）であった。

2.2　個別有害事象の文章による説明

死亡症例一覧を表 20（HE0402 試験）及び表 21（HE0403 試験）に、重篤な有害事象一覧を表 22（HE0402 試験）及び表 23（HE0403 試験）に示した。また、治験責任／分担医師により治療関連で死亡に至ったと判断された症例の簡単な叙述を2.1.2項に記載した。

3　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（表 15）。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。

表 15 - 治療観察期間中に発現した臨床検査値異常 - 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)	
n (%)	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
白血球	23 (100)	23 (100)	6 (100)	6 (100)	29 (100)	29 (100)
ヘモグロビン	23 (100)	23 (100)	6 (100)	6 (100)	29 (100)	29 (100)
血小板	23 (100)	23 (100)	6 (100)	6 (100)	29 (100)	29 (100)
リンパ球減少	23 (100)	23 (100)	6 (100)	6 (100)	29 (100)	29 (100)
好中球	23 (100)	23 (100)	5 (83.3)	5 (83.3)	28 (96.6)	28 (96.6)
低アルブミン血症	23 (100)	1 (4.3)	6 (100)	1 (16.7)	29 (100)	2 (6.9)
AST	19 (82.6)	3 (13.0)	5 (83.3)	1 (16.7)	24 (82.8)	4 (13.8)
ALT	22 (95.7)	7 (30.4)	6 (100)	3 (50.0)	28 (96.6)	10 (34.5)
アルカリフォスファターゼ	16 (69.6)	0	5 (83.3)	0	21 (72.4)	0
GGT	17 (73.9)	5 (21.7)	5 (83.3)	2 (33.3)	22 (75.9)	7 (24.1)
クレアチニン	13 (56.5)	1 (4.3)	5 (83.3)	1 (16.7)	18 (62.1)	2 (6.9)
低ナトリウム血症	16 (69.6)	2 (8.7)	3 (50.0)	3 (50.0)	19 (65.5)	5 (17.2)
高ナトリウム血症	1 (4.3)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (6.9)	1 (3.4)
低カリウム血症	22 (95.7)	8 (34.8)	6 (100)	3 (50.0)	28 (96.6)	11 (37.9)
高カリウム血症	8 (34.8)	1 (4.3)	3 (50.0)	1 (16.7)	11 (37.9)	2 (6.9)
ビリルビン	15 (65.2)	3 (13.0)	4 (66.7)	1 (16.7)	19 (65.5)	4 (13.8)
低カルシウム血症	15 (65.2)	1 (4.3)	6 (100)	0	21 (72.4)	1 (3.4)
高カルシウム血症	2 (8.7)	0	2 (33.3)	0	4 (13.8)	0

AST: Aspartate aminotransferase, ALT: Alanine aminotransferase, GGT: Gamma-glutamyl transpeptidase
n (%) = number and percentage of patients with at least one laboratory abnormality
Note: When albumin was <4.0 g/dL, hypocalcemia was assessed using corrected calcium (mg/dL) derived by the following formula: corrected calcium (mg/dL) = calcium (mg/dL) - 0.8 [albumin (g/dL) - 4].
Laboratory abnormalities were graded based on the Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE)
PGM=PRODOPS/CAMPATH/OVERALL/CTD_2019_01_JPN/REPORT/PGM/lab_selgrade_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_selgrade_s_t_j_i.rtf (20JAN2020 10:18)

4　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 SOC「臨床検査」に属する有害事象として報告されたバイタルサイン又は身体的所見について検討した。

主な有害事象として、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）に認められた（表 18）。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。

治験薬との因果関係が否定できない主な有害事象として、体重減少が 15 名（51.7%、0.16 mg/kg 群 11 名及び 0.20 mg/kg 群 4 名）、体重増加が 8 名（27.6%、0.16 mg/kg 群 6 名及び 0.20 mg/kg 群 2 名）に認められた（表 19）。これらのうち Grade 3 以上の治験薬との因果関係が否定できない事象は、体重減少が 6 名（20.7%、0.16 mg/kg 群 4 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　特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1　内因性要因

HE0402 試験及び HE0403 試験の症例数が少ないため、内因性要因を検討するためのサブグループ解析は実施しなかった。

5.2　外因性要因

HE0402 試験及び HE0403 試験の症例数が少ないため、外因性要因を検討するためのサブグループ解析は実施しなかった。

5.3　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。

5.4　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。

5.5　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（Module 1.13.1-2 [初回申請時審査報告書]）。

5.6　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。

5.7　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。ヒト免疫グロブリン G（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。

5.8　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。

5.9　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。

5.10　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。

5.11　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。

6　市販後データ

6.1　使用成績調査

6.1.1　使用成績調査

承認条件に基づく全例調査として、再発又は難治性の慢性リンパ性白血病患者に対する本剤の使用実態下における安全性、有効性に関する情報を収集することを目的として、本剤発売日（2015 年 1 月 15 日）より調査予定症例数 216 名又は調査開始後 8 年間に本剤を投与した全症例にて調査を実施中である。

第 7 回安全性定期報告では、2019 年 5 月 7 日までに 69 名が登録され、41 名の調査票を回収し、安全性解析対象症例は 41 名であった。

安全性解析対象症例 41 名中、副作用は 33 名において発現し、副作用発現割合は 80.49%（33/41 名）であった。主な副作用は発熱が 19 名（46.34%）、サイトメガロウイルス感染及び血小板数減少が各 8 名（19.51%）、サイトメガロウイルス血症、悪寒及び好中球数減少が各 6 名（14.63%）、白血球数減少及びサイトメガロウイルス検査陽性が各 5 名（12.20%）、発熱性好中球減少症及びリンパ球数減少が各 4 名（9.76%）であった。

また、重篤な副作用は 24 名において発現し、発現割合は 58.54%（24/41 名）であった。重篤な副作用は、サイトメガロウイルス感染が 6 名（14.63%）、サイトメガロウイルス血症及び好中球数減少が各 5 名（12.20%）、白血球数減少が 4 名（9.76%）、血小板数減少及び発熱性好中球減少症が各 3 名（7.32%）、発熱、リンパ球数減少、腫瘍崩壊症候群及び出血性膀胱炎が各 2 名（4.88%）、リンパ球減少症、嘔吐、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、貧血、蕁麻疹、倦怠感、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、気管支肺アスペルギルス症、肺炎、腸球菌性敗血症、真菌性肺炎、高アルカリホスファターゼ血症、可逆性後白質脳症症候群、心不全、発声障害、呼吸困難、呼吸障害、膵炎、全身紅斑、排尿困難、アミラーゼ増加及びリパーゼ増加が各 1 名（2.44%）であった。これらの事象の転帰は、出血性膀胱炎及び発熱は未回復各 1 名及び回復 1 名、気管支肺アスペルギルス症は死亡 1 名、腸球菌性敗血症は未回復 1 名、貧血及び倦怠感は不明各 1 名であった。それ以外の事象の転帰については、回復又は軽快であった。

6.2　国内市販後安全性情報

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。

国内市販後の安全性情報について、表 16に 2019 年 5 月 7 日までに報告され、医薬品医療機器総合機構へ報告を行ったマブキャンパス点滴静注 30mg と因果関係が否定できない重篤な副作用の件数を示す。

表 16 - 市販後に報告されたマブキャンパス点滴静注 30mg との因果関係が否定できない重篤な副作用

System Organ Class(SOC) Preferred Term(PT)	**例数(SOC)** 件数(PT)
感染症および寄生虫症	**38**
気管支肺アスペルギルス症	1
蜂巣炎	1
サイトメガロウイルス感染	20
帯状疱疹	1
髄膜炎	2
肺炎	4
敗血症	1
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	1
サイトメガロウイルス性小腸炎	1
腸球菌性敗血症	1
サイトメガロウイルス血症	8
真菌性肺炎	1
サイトメガロウイルス性皮膚粘膜潰瘍	1
帯状疱疹性髄膜炎	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**3**
慢性骨髄性白血病	1
エプスタイン・バーウイルス関連リンパ増殖性障害	2
血液およびリンパ系障害	**8**
貧血	1
発熱性好中球減少症	4
白血球減少症	1
リンパ球減少症	1
血球減少症	1
代謝および栄養障害	**2**
腫瘍崩壊症候群	2
高アルカリホスファターゼ血症	1
神経系障害	**1**
可逆性後白質脳症症候群	1
心臓障害	**2**

System Organ Class(SOC) Preferred Term(PT)	**例数(SOC)** 件数(PT)
心房細動	1
心不全	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2**
発声障害	1
呼吸困難	1
低酸素症	1
呼吸障害	1
胃腸障害	**2**
膵炎	1
嘔吐	1
皮膚および皮下組織障害	**4**
多形紅斑	1
皮膚障害	1
蕁麻疹	1
全身紅斑	1
中毒性皮疹	1
腎および尿路障害	**4**
出血性膀胱炎	3
急性腎障害	1
一般・全身障害および投与部位の状態	**5**
倦怠感	1
発熱	3
多臓器機能不全症候群	1
臨床検査	**13**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1
血圧低下	1
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	1
リンパ球数減少	3
好中球数減少	7
血小板数減少	6
白血球数減少	7
傷害、中毒および処置合併症	**3**
注入に伴う反応	3

MedDRA/J Version Number (22.0)
器官別大分類の集計は症例数、基本語の集計は件数で行い作成した。

6.3 海外市販後安全性情報

アレムツズマブ（遺伝子組換え）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おり、このうち日本でのみ販売されている。

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。

表 18に 2019 年 5 月 7 日までに海外において市販後（文献を含む）に報告された副作用（SOC）の例数を示す。報告例数が多い順に、「感染症および寄生虫症」、「血液およびリンパ系障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「臨床検査」であった。

国内外において市販後に CAMPATH（マブキャンパス点滴静注 30mg）において報告された副作用の PT 別件数を Module 5.3.6-1 [Appendix 2.2]に示す。

表 17 - 国内外において市販後に報告された副作用（器官別大分類）（2019 年 5 月 7 日まで）

器官別大分類（SOC）	自発報告（文献及び当局からの報告を含む）			非介入的市販後調査及びその他の情報源からの非自発報告	合計
	重篤	非重篤	合計	重篤	
感染症および寄生虫症	2,407	234	2,641	1,420	4,061
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	469	8	477	95	572
血液およびリンパ系障害	872	235	1,107	920	2,027
免疫系障害	448	49	497	75	572
内分泌障害	73	4	77	12	89
代謝および栄養障害	69	46	115	106	221
精神障害	29	19	48	26	74
神経系障害	235	54	289	169	458
眼障害	36	6	42	7	49
耳および迷路障害	8	1	9	3	12
心臓障害	174	28	202	126	328
血管障害	124	44	168	109	277
呼吸器、胸郭および縦隔障害	340	87	427	321	748
胃腸障害	188	141	329	283	612
肝胆道系障害	96	9	105	33	138

器官別大分類（SOC）	自発報告（文献及び当局からの報告を含む）			非介入的市販後調査及びその他の情報源からの非自発報告	合計
	重篤	非重篤	合計	重篤	
皮膚および皮下組織障害	131	96	227	80	307
筋骨格系および結合組織障害	55	31	86	26	112
腎および尿路障害	159	23	182	92	274
妊娠、産褥および周産期の状態	1	0	1	0	1
生殖系および乳房障害	13	1	14	4	18
先天性、家族性および遺伝性障害	13	0	13	3	16
一般・全身障害および投与部位の状態	607	353	960	838	1,798
臨床検査	290	258	548	309	857
傷害、中毒および処置合併症	150	294	444	43	487
外科および内科処置	13	0	13	9	22

MedDRA/J Version Number (22.0)

参 考 文 献

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.

サノフィ株式会社

マブキャンパス点滴静注 30mg

CTD 第二部－臨床概要

2.7.5 参考文献

Total number of pages: 2

Module 2.7.3 及び Module 2.7.4 の参考文献は、それぞれの参考文献の項に示した。

サノフィ株式会社

マブキャンパス点滴静注 30mg

CTD 第二部－臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

Total number of pages: 51

目　　次

2.7.6 個々の試験のまとめ 1

目　　次 2

表　目　次 3

1　　臨床試験報告書一覧表 4

2　　個々の試験の概要 5

2.1　　HLA 不一致ドナーからの同種造血幹細胞移植（HE0402 試験、評価資料） 5

2.1.1　　概要 5

2.2　　再生不良性貧血に対する同種造血幹細胞移植（HE0403 試験、評価資料） 30

2.2.1　　概要 30

表 目 次

表 1 - 有効性及び安全性試験報告書 4

表 2 - 治療観察期間中に発現した有害事象 - HE0402 試験（安全性解析対象集団） 15

表 3 - 治療観察期間中に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象 - HE0402 試験 （安全性解析対象集団） 22

表 4 - 治療観察期間中に発現した重篤な有害事象 - HE0402 試験（安全性解析対象集団） 28

表 5 - 治療観察期間中に発現した治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象 - HE0402 試験 （安全性解析対象集団） 29

表 6 - 治療観察期間中に発現した有害事象 - HE0403 試験（安全性解析対象集団） 39

表 7 - 治療観察期間中に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象 - HE0403 試験 （安全性解析対象集団） 45

表 8 - 治療観察期間中に発現した重篤な有害事象 - HE0403 試験（安全性解析対象集団） 50

表 9 - 治療観察期間中に発現した治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象 - HE0403 試験 （安全性解析対象集団） 51

1　臨床試験報告書一覧表

表 1 - 有効性及び安全性試験報告書

試験番号	相	試験デザイン	試験の目的	対象	移植前処置	アレムツズマブの投与方法	患者数	評価項目
HE0402	I/II	オープン非対照	推奨用量を連続再評価法により検討すること。有効性、安全性及び薬物動態を検討すること。	造血器悪性腫瘍	シクロホスファミド＋全身放射線照射＋アレムツズマブ又は、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	0.16 mg/kg/日、0.20 mg/kg/日又は0.25 mg/kg/日、1 日 1 回、移植前 6 日間、静脈内投与	14 名（0.16 mg/kg 群：11 名、0.20 mg/kg 群：3 名）	有効性、安全性、薬物動態
HE0403	I/II	オープン非対照	推奨用量を連続再評価法により検討すること。有効性、安全性及び薬物動態を検討すること。	再生不良性貧血	シクロホスファミド＋フルダラビンリン酸エステル＋全身放射線照射[a]＋アレムツズマブ	0.16 mg/kg/日、0.20 mg/kg/日又は0.25 mg/kg/日、1 日 1 回、移植前 6 日間、静脈内投与	15 名（0.16 mg/kg 群：12 名、0.20 mg/kg 群：3 名）	有効性、安全性、薬物動態

a　HLA 一致血縁者からの移植時には放射線照射を実施しない。

2　個々の試験の概要

2.1　HLA 不一致ドナーからの同種造血幹細胞移植（HE0402 試験、評価資料）

[Module 5.3.5.2-1]

2.1.1　概要

治験依頼者名：自ら治験を実施する者（治験責任医師）計 9 名	
商品名：マブキャンパス点滴静注 30mg	
有効成分名：アレムツズマブ（遺伝子組換え）	
治験の標題： 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）	
治験責任医師名：谷口 修一、他（計 9 名）	
実施医療機関：国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 血液科、他（計 9 施設）	
公表文献： Kanda Y, Oshima K, Kako S, Fukuda T, Uchida N, Miyamura K, et al. In vivo T-cell depletion with alemtuzumab in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Combined results of two studies on aplastic anemia and HLA-mismatched haploidentical transplantation. Am J Hematol. 2013 Apr;88(4):294-300.	
治験期間（年数）：（約 6 年） （最初の被験者の組入れ日）2005 年 4 月 27 日 （最終の被験者の完了日）2011 年 6 月 2 日	開発のフェーズ： 第 I/II 相
目的： ・ 他に有効な治療法を持たない造血器疾患患者で、ヒト白血球型抗原（HLA）一致又は一座不一致の血縁ドナーや HLA 一致の非血縁ドナーを有さない患者を対象とし、HLA 二座以上不一致の血縁ドナーからの同種造血幹細胞移植におけるアレムツズマブの推奨用量を連続再評価法（CRM）により検討するとともに、当該用量において HLA 二座以上不一致の血縁ドナーからの同種造血幹細胞移植を安全に行うことが可能であることを検討する。 ・ 前処置薬投与後の薬物動態として、アレムツズマブの血清中濃度、並びにフルダラビンリン酸エステルの血漿中主要代謝物濃度、シクロホスファミド及びブスルファンの各血漿中未変化体濃度について検討する。	
治験方法： 多施設共同非盲検医師主導治験	
被験者数： 計画時：最少 21 名 解析時：14 名（0.16 mg/kg 群 11 名、0.20 mg/kg 群 3 名）	

診断及び主要な組入れ基準：
仮登録時患者選択・除外基準：
仮登録時患者選択基準
下記の全ての条件を満たす患者を適格とした。
(1) 1)～5)のいずれかの条件を満たす疾患を有する。
1) 急性骨髄性白血病
以下のいずれかを満たす患者。
・ 完全寛解到達後に再発を生じた。
・ 初発時に 2 回以上の寛解導入療法を施行したが、完全寛解が得られない。
（再発の回数やその後の再寛解の有無は問わない）
・ 骨髄異形成症候群より移行した急性骨髄性白血病患者。
（第一寛解期患者を含む）
2) 急性リンパ性白血病
以下のいずれかを満たす患者。
・ 完全寛解到達後に再発を生じた。
・ 初発時に寛解導入療法開始から 50 日以内に完全寛解が得られない。
（再発の回数やその後の再寛解の有無は問わない）
・ フィラデルフィア染色体陽性の急性リンパ性白血病。
（第一寛解期患者を含む）
3) 慢性骨髄性白血病
以下のいずれかを満たす患者。
・ 一度でも移行期あるいは急性転化期に進行した。
（その後治療によって再度慢性期に到達したかどうかは問わない）
4) 骨髄異形成症候群
以下のいずれかを満たす患者。
・ 好中球 500/μL（0.5×10^9/L）未満の状態が 1 か月以上遷延している。
ただし、骨髄中の芽球が 20%以上を占めている場合は、好中球 500/μL（0.5×10^9/L）以上であっても、適格とする。
5) 悪性リンパ腫
以下のいずれかを満たす患者。ただし、成人 T 細胞性白血病の患者は対象としない。
・ 初発時に 2 種類以上の寛解導入療法を施行したが、完全寛解が得られない。
・ 再発時に再寛解導入を施行したが、部分寛解あるいは完全寛解が得られない。
・ 自家移植後に再発。
（いずれもその後の寛解導入の有無は問わない）
(2) HLA の A/B/DR 座の血清学的検査で移植片対宿主（GVH）方向に HLA 一致又は一座不一致の血縁ドナーがいない。
(3) HLA の A/B/DR 座の血清学的検査および HLA の A/B/DRB1 座の遺伝子型検査で GVH 方向に完全一致の非血縁ドナーがいない、かつ HLA の A/B/DR 座の血清学的検査で GVH 方向に完全に一致していて HLA の A/B/DRB1 座の遺伝子型検査で GVH 方向に DRB1 のみに一座不一致が認められたドナーがいない。
(4) 同意取得時の年齢が 20 歳以上かつ 65 歳以下。
(5) 米国東海岸がん臨床試験グループ・パフォーマンスステータス（ECOG-PS）が 0 又は 1 である。
(6) 以下の全ての主要臓器機能が保持されている。
・ 酸素非投与での動脈血液中酸素飽和度が 94%以上（非観血的測定でも可）。
・ 血清クレアチニン値が 1.5 mg/dL 以下。
・ 血清総ビリルビン値が 1.5 mg/dL 以下。

・ アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)及びアラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)値が施設基準値上限の 3 倍以下。
・ 心電図上、治療を要する異常所見がない。
・ 心エコー上、左室駆出率が 55%以上。
治療歴において、ドキソルビシンの換算投与量が 550 mg/m^2 未満であること。ただしドキソルビシン以外のアントラサイクリン系抗がん剤については、それぞれの投与量に、ダウノルビシンは 0.5、ピラルビシンは 0.8、ミトザントロンは 3.4、エピルビシンは 0.6、イダルビシンは 1.6、アクラルビシンは 0.1 を乗じて加算する。
(7) 治験薬投与後、最低 6 か月は有効な避妊方法を使用することに同意している。
(8) 治験参加について本人から文書での同意が得られている。

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

<u>仮登録時ドナー選択・除外基準：</u>
仮登録時ドナー選択基準
下記の全ての条件を満たすドナーを適格とした。
(1) 患者と二親等以内（患者とドナーが親子関係あるいは兄弟姉妹関係にある。孫、祖父母は除く）の同意取得時の年齢が 12 歳以上 65 歳以下の血縁者（虎の門病院では、20 歳以上 65 歳以下の血縁者)。
(2) 患者と血清学的検査で HLA の A/B/DR 座が GVH 方向に六座中、三～四座一致。
日本人において血清学的検査で一致していても遺伝子型検査での不一致が高頻度に認められる HLA 血清型（HLA-A2、HLA-DR4 など）については遺伝子型検査を行うが、血縁者の HLA 型の検索によって一致していることが確認された場合には遺伝子型検査は不要である。
(3) ECOG-PS が 0 である。
(4) ドナーとしての十分な心・肺・腎・肝機能を有する者。
・ 心電図上虚血性変化や治療を要する不整脈を認めない者。
・ 血清クレアチニン値が 1.5 mg/dL 未満及び血清総ビリルビン値が 1.5 mg/dL 以下の者。
・ 胸部 X 線写真で異常がなく、酸素非投与時の酸素飽和度が 94%（非観血的測定でも可）以上の者。
・ 血清 AST 及び血清 ALT が施設基準値上限の 2 倍未満の者。
(5) ドナーとして十分な造血能を有する者。
・ 白血球数が 3,000/μL（3×10^9/L）以上の者。
・ 血小板数が 13 万/μL（130×10^9/L）以上の者。

・ ヘモグロビン濃度が 13.0 g/dL 以上の男性、又は 12.0 g/dL 以上の女性。

(6) 本治験参加に対する同意が本人から文書により得られている者。ただし、ドナーが未成年者の場合又は同意能力を欠く場合には、その代諾者から文書による同意が得られていることとするが、ドナー本人からも可能な限り同意を得ることとする。

仮登録時ドナー除外基準

下記のいずれかに該当するドナーは除外した。

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

本登録時患者選択基準：

下記の全ての条件を満たす患者を適格とした。

(1) 本治験の参加の同意の撤回がない。
(2) ドナーより採取した CD34 陽性細胞数が本登録時の患者体重（kg）あたり 3.0×10^6 個以上である。
(3) 以下の全ての主要臓器機能が保持されている。

・ 酸素非投与での動脈血液中酸素飽和度が 94%以上（非観血的測定でも可）。
・ 血清クレアチニン値が 1.5 mg/dL 以下。
  クレアチニン・クリアランス値が 30 mL/min/m^2 以上。
・ 血清総ビリルビン値が 1.5 mg/dL 以下。
・ AST 及び ALT 値が施設基準値上限の 3 倍以下。

被験薬	一般名	アレムツズマブ（遺伝子組換え）
	用量	1 日 1 回、0.16、0.2 又は 0.25 mg/kg
	投与方法	点滴静脈内投与
	識別番号	SH L03520B
	投与期間	6 日間連日投与
対照薬	一般名	該当せず
	用量	該当せず
	投与方法	該当せず
	識別番号	該当せず
	投与期間	該当せず

評価基準：
有効性：
主要評価項目
　移植後 60 日以上生存し､移植後 60 日以内に生着の定義*を満たし､かつ移植後 60 日の時点で Grade 3 以上の急性 GVHD を発症していない症例を成功例と定義し、その比率（成功率）とした。
*：本治験において「生着」とは「移植後、好中球数が最低値となった後、3 ポイント連続して 500/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。また、移植後 60 日までに 3 ポイント連続して好中球数 500/mm^3（0.5×10^9/L）以上を確認できなかった場合を「生着不全」と定義した。

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

安全性：
「有害事象共通用語規準（CTCAE）v3.0 日本語訳 日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）版」（以下、CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG 版）に基準が記載されている項目は、その規準における重症度が悪化した場合を、また基準が記載されていない項目は、重症度が悪化した場合を有害事象とした。副作用とは、有害事象のうち治験薬との因果関係が否定できないものとした。
なお、有害事象以外の安全性に関する変数は以下のとおりとした。
- 臨床検査値（血液検査、生化学検査）
- 身体所見（ECOG-PS、体重）
- 理学検査（バイタルサイン、心電図）

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

薬力学：本治験では検討しなかった。

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

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

副次評価項目：
移植後 365 日の無増悪生存期間
移植日を起算日（1 日目）とし、原疾患の増悪若しくは再発又はあらゆる原因による死亡をイベント、イベント発現日のうち最も早い日までの日数を無増悪生存期間と定義し、Kaplan-Meier 法により検討した。

移植後 365 日の無増悪死亡率
原疾患の増悪を認めない状態での死亡を無増悪死亡と定義し、原疾患の増悪を競合リスクとみなした移植後 365 日の無増悪死亡率について、Kaplan-Meier 法により推定し、Greenwood の公式を用いて両側 95%信頼区間を求めた。

移植後 28 日の移植前処置関連毒性
移植後 28 日までの移植前処置関連毒性を CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG 版を用いて評価した。事象ごと、重症度グレードごと（Grade 3 以上）に前処置関連毒性の発現例数及び発現割合を算出した。

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

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

造血器疾患の効果（抗腫瘍効果）
移植時に非寛解の血液悪性腫瘍について、移植後 60 ±3 日、移植後 90±7 日、移植後 180±15 日、移植後 365±15 日に抗腫瘍効果を判定し、各時点での完全寛解（CR）率、CR+部分寛解（PR）率を算出した。

その他の変数
造血回復（生着）の評価のため、移植日を起算日（1 日目）とし、血小板数の回復（直前の血小板輸血から 3 日以上経過した後に、血小板数が 3 ポイント連続して $2.0\times10^4/mm^3$［$20\times10^9/L$］以上又は $5.0\times10^4/mm^3$［$50\times10^9/L$］以上となった最初の日）及び好中球数の回復（好中球数が 3 ポイント連続して $500/mm^3$［$0.5\times10^9/L$］以上となった最初の日）までの日数を Kaplan-Meier 法により検討した。

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

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

要約・結論：
患者の内訳：
本治験には 14 名の患者が仮登録され、全員が本登録となった。治験薬未投与の患者はなく、3 名が 0.20 mg/kg、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なかった。治療観察期間中に 3 名が観察中止となり、治療観察期間完了例は 11 名であった。治療観察期間完了後に 3 名が追跡中止となり、8 名が追跡期間を完了した。
本治験では、0.20 mg/kg で治験薬投与を開始して 3 名が登録され、そのうち移植後 60 日以内の Grade 3 以上の急性 GVHD 発生が 0 名であったため減量して 0.16 mg/kg に 11 名が登録された。投与順と異なるが、結果は投与用量順に記載した。

データの取扱い：
本治験では登録された患者 14 名全てが FAS に採用された。そのうち PPS から除外した患者はなかったため、PPS 対象の患者は FAS 対象の患者 14 名に一致した。また、登録された患者 14 名全てが、治験実施計画書に規定されたとおりに治験薬投与を受け、SAS に採用された（0.16 mg/kg 群 11 名、0.20 mg/kg 群 3 名）。

有効性の結果：
主要評価：
主解析の結果、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。

副次評価：
移植後 365 日の無増悪生存期間について、0.16 mg/kg 群では無増悪生存期間の中央値は算出できず、無増悪生存率（95%信頼区間）は 63.6%（29.7%～84.5%）であった。0.20 mg/kg 群では無増悪生存期間の中央値は 179 日であり、無増悪生存率（95%信頼区間）は 0.0%（算出できず）であった。

移植後 365 日の無増悪死亡率について、0.16 mg/kg 群ではイベント発現までの日数の中央値は算出できず、累積発現率（95%信頼区間）は 9.1%（0.4%～34.7%）であった。0.20 mg/kg 群ではイベント発現までの日数の中央値は算出できず、累積発現率（95%信頼区間）は 33.3%（0.0%～86.1%）であった。

移植後 28 日の移植前処置関連毒性は、Grade 3 以上の事象が 0.16 mg/kg 群では 11 名中 11 名、0.20 mg/kg 群では 3 名中 3 名に認められた。

移植後 365 日の感染症発症は、0.16 mg/kg 群では 11 名中 10 名（Grade 3 以上は 8 名）、0.20 mg/kg 群では 3 名中 3 名（Grade 3 以上は 3 名）であった。

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

抗腫瘍効果判定は、0.16 mg/kg 群では、移植後 365 日で 8 名中 7 名（87.5%）が CR と判定された。移植後 365 日で PR と判定された患者はいなかったため、PR + CR も 7 名（87.5%）であった。0.20 mg/kg 群では、移植後 180 日で 2 名中 1 名（50.0%）が CR と判定された。移植後 180 日で PR と判定された患者はいなかったため、PR + CR も 1 名（50.0%）であった。

血小板数が 20×10^9/L 以上となるまでの日数の中央値は、0.16 mg/kg 群では 45 日、0.20 mg/kg 群では 17 日であった。移植後 60 日の累積発現率（95%信頼区間）は、0.16 mg/kg 群では 54.5%（20.6%～79.3%）、0.20 mg/kg 群では 100.0%（算出できず）であった。

血小板数が 50×10^9/L 以上となるまでの日数の中央値は、0.16 mg/kg 群では 25 日、0.20 mg/kg 群では 20 日であった。移植後 60 日の累積発現率（95%信頼区間）は 0.16 mg/kg 群では 54.5%（20.9%～79.1%）、0.20 mg/kg 群では 100.0%（算出できず）であった。

好中球数が 0.5×10^9/L 以上となるまでの日数の中央値は、0.16 mg/kg 群では 17 日、0.20 mg/kg 群では 15 日であった。移植後 60 日の累積発現率（95%信頼区間）は、0.16 mg/kg 群では 90.9%（37.2%～99.1%）、0.20 mg/kg 群では 100.0%（算出できず）であった。

Grade 3 以上の GVHD 発現は認められなかった。Grade 2 以上の GVHD の発現は、0.16 mg/kg 群では、イベント発現までの日数の中央値は算出できず、移植後 100 日の累積発現率（95%信頼区間）は 18.2%（2.5%～45.6%）であった。0.20 mg/kg 群では、イベント発現までの日数の中央値は算出できず、移植後 100 日の累積発現率（95%信頼区間）は 0.0%（算出できず）であった。

安全性の結果：

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以下に記載する。

［有害事象］

0.16 mg/kg 群では、有害事象は 11 名中 11 名に認められた。主な事象は、発熱、血中乳酸脱水素酵素増加、C-反応性蛋白増加（各 11 名）、下痢、悪心、サイトメガロウイルス検査陽性（各 10 名）、食欲減退、倦怠感（各 9 名）、頭痛、口内炎、嘔吐、浮腫、及び体重減少（各 8 名）であった。Grade 3 以上の有害事象は 11 名中 11 名に認められた。患者の 3 名以上にみられた事象は、食欲減退（8 名）、口内炎（7 名）、敗血症、白血球数減少（各 6 名）、下痢、悪心、体重減少（各 5 名）、発熱性好中球減少症、好中球数減少（各 4 名）、発熱、倦怠感、血中カリウム減少、及び血小板数減少（各 3 名）であった。

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

2 名）であった。

［治験薬との因果関係が否定できない有害事象］
0.16 mg/kg 群では、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 11 名中 11 名に認められた。主な事象は、下痢、発熱、血中乳酸脱水素酵素増加、C-反応性蛋白増加、サイトメガロウイルス検査陽性（各 10 名）、倦怠感（9 名）、食欲減退、悪心（各 8 名）、低マグネシウム血症、口内炎、嘔吐、及び浮腫（各 7 名）であった。Grade 3 以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 11 名中 11 名に認められた。患者の 3 名以上にみられた事象は、食欲減退（7 名）、口内炎（6 名）、敗血症、下痢、白血球数減少（各 5 名）、発熱性好中球減少症、体重減少（各 4 名）、悪心、発熱、倦怠感、及び好中球数減少（各 3 名）であった。
0.20 mg/kg 群では、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 3 名中 3 名に認められた。3 名全例にみられた事象は、発熱性好中球減少症、下痢、悪心、血中乳酸脱水素酵素増加、C-反応性蛋白増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、及び血中アルカリホスファターゼ増加であった。Grade 3 以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 3 名中 3 名に認められた。患者の 2 名以上にみられた事象は、 発熱性好中球減少症（3 名）、低カリウム血症、口内炎、C-反応性蛋白増加、及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（各 2 名）であった。

［サイトメガロウイルスの感染］
0.16 mg/kg 群では、サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎が 2 名に認められた。
0.20 mg/kg 群では、サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎が 1 名に認められた。
本治験で認められ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。

［重篤な有害事象］
0.16 mg/kg 群では、重篤な有害事象が 11 名中 6 名に認められた。認められた事象は、肺炎（2 名）、菌血症、敗血症、敗血症性ショック、白血病再発、リンパ節症、下痢、腎機能障害、発熱、末梢腫脹、血中クレアチニン増加、及び血圧低下（各 1 名）であった。
0.20 mg/kg 群では、重篤な有害事象が 3 名中 3 名に認められた。認められた事象は、肺炎、咽頭炎、白血病再発、意識変容状態、呼吸不全、腎不全、及び発熱（各 1 名）であった。

［死亡］
治験期間中に発現した有害事象による死亡が 5 名に認められ、内訳は 0.16 mg/kg 群 3 名、0.20 mg/kg 群 2 名であった。治療関連で死亡した患者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）、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 名の死因は原疾患の増悪又は再発であった。

［バイタルサインと身体所見］
バイタルサインと身体所見に関して特記すべき変化は認められなかった。

<u>アレムツズマブの薬物動態：</u>
アレムツズマブの薬物動態パラメータの平均値（標準偏差）は、0.16 mg/kg 群では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}）が 8210（2650） ng/mL、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_{∞}）が 94500（36500）ng•day/mL、消失半減期（$t_{1/2}$）が 10.3（1.64）日であった。0.20 mg/kg 群では C_{peak} が 19400（6200）ng/mL、AUC_{∞}が 233000（6890）ng•day/mL、$t_{1/2}$ が 10.5（2.12）日であった。
血清中抗アレムツズマブ抗体は、全ての患者で検出限界（250 U/mL）未満であり、陰性であった。

結論： 　他に有効な治療法を持たない造血器疾患患者で、HLA 一致又は一座不一致の血縁ドナーや HLA 一致の非血縁ドナーを有さない患者を対象とし、HLA 二座以上不一致の血縁ドナーからの同種造血幹細胞移植において、アレムツズマブを 0.20 mg/kg/日又は 0.16 mg/kg/日、6 日間投与した結果、主要評価項目に対する有効性が確認された。GVHD の抑制効果及び複数の副次評価項目に対する有効性も確認された。サイトメガロウイルス感染症が認められたが重篤なものはなく、アレムツズマブの安全性と忍容性に問題はなかった。
報告書の日付： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

表 2 - 治療観察期間中に発現した有害事象 - HE0402 試験（安全性解析対象集団）

	Alemtuzumab					
	0.16mg/kg (N=11)		0.20mg/kg (N=3)		All (N=14)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
Any class	11 (100)	11 (100)	3 (100)	3 (100)	14 (100)	14 (100)
感染症および寄生虫症	10 (90.9)	8 (72.7)	3 (100)	3 (100)	13 (92.9)	11 (78.6)
敗血症	6 (54.5)	6 (54.5)	1 (33.3)	1 (33.3)	7 (50.0)	7 (50.0)
肺炎	3 (27.3)	2 (18.2)	2 (66.7)	1 (33.3)	5 (35.7)	3 (21.4)
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	2 (18.2)	0	1 (33.3)	0	3 (21.4)	0
毛包炎	3 (27.3)	0	0	0	3 (21.4)	0
好中球減少性感染	2 (18.2)	2 (18.2)	0	0	2 (14.3)	2 (14.3)
菌血症	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
気管支炎	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
蜂巣炎	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
膀胱炎	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
医療機器関連感染	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (7.1)	1 (7.1)
麦粒腫	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
感染	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
鼻咽頭炎	0	0	1 (33.3)	0	1 (7.1)	0
口腔ヘルペス	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
咽頭炎	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (7.1)	1 (7.1)
敗血症性ショック	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
副鼻腔炎	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
ブドウ球菌感染	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
ブドウ球菌性敗血症	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
上気道感染	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
尿路感染	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (9.1)	1 (9.1)	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (14.3)	2 (14.3)
白血病再発	1 (9.1)	1 (9.1)	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (14.3)	2 (14.3)
血液およびリンパ系障害	8 (72.7)	7 (63.6)	3 (100)	3 (100)	11 (78.6)	10 (71.4)
発熱性好中球減少症	4 (36.4)	4 (36.4)	3 (100)	3 (100)	7 (50.0)	7 (50.0)
貧血	1 (9.1)	1 (9.1)	2 (66.7)	2 (66.7)	3 (21.4)	3 (21.4)
播種性血管内凝固	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
溶血性貧血	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
リンパ節症	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
血小板減少症	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (7.1)	1 (7.1)
免疫系障害	3 (27.3)	0	0	0	3 (21.4)	0
薬物過敏症	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
過敏症	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0

	Alemtuzumab					
	0.16mg/kg (N=11)		0.20mg/kg (N=3)		All (N=14)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
低γグロブリン血症	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
代謝および栄養障害	11 (100)	10 (90.9)	3 (100)	3 (100)	14 (100)	13 (92.9)
食欲減退	9 (81.8)	8 (72.7)	1 (33.3)	1 (33.3)	10 (71.4)	9 (64.3)
低カリウム血症	5 (45.5)	2 (18.2)	2 (66.7)	2 (66.7)	7 (50.0)	4 (28.6)
低マグネシウム血症	7 (63.6)	2 (18.2)	0	0	7 (50.0)	2 (14.3)
低アルブミン血症	4 (36.4)	0	1 (33.3)	1 (33.3)	5 (35.7)	1 (7.1)
高クロール血症	1 (9.1)	0	2 (66.7)	0	3 (21.4)	0
高カルシウム血症	0	0	2 (66.7)	0	2 (14.3)	0
高尿酸血症	0	0	2 (66.7)	1 (33.3)	2 (14.3)	1 (7.1)
低カルシウム血症	1 (9.1)	0	1 (33.3)	0	2 (14.3)	0
低ナトリウム血症	1 (9.1)	1 (9.1)	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (14.3)	2 (14.3)
低蛋白血症	1 (9.1)	0	1 (33.3)	0	2 (14.3)	0
脱水	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
高アミラーゼ血症	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (7.1)	1 (7.1)
高血糖	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (7.1)	1 (7.1)
高カリウム血症	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (7.1)	1 (7.1)
高マグネシウム血症	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
高ナトリウム血症	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (7.1)	1 (7.1)
低クロール血症	0	0	1 (33.3)	0	1 (7.1)	0
精神障害	6 (54.5)	0	2 (66.7)	0	8 (57.1)	0
不眠症	5 (45.5)	0	1 (33.3)	0	6 (42.9)	0
適応障害	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
感情不安定	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
落ち着きのなさ	0	0	1 (33.3)	0	1 (7.1)	0
物質誘発性精神病性障害	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
神経系障害	10 (90.9)	1 (9.1)	2 (66.7)	1 (33.3)	12 (85.7)	2 (14.3)
頭痛	8 (72.7)	0	1 (33.3)	0	9 (64.3)	0
浮動性めまい	5 (45.5)	0	0	0	5 (35.7)	0
味覚異常	3 (27.3)	0	1 (33.3)	0	4 (28.6)	0
意識変容状態	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (7.1)	1 (7.1)
体位性めまい	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
ジスキネジア	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
感覚鈍麻	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
嗜眠	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
痙攣発作	0	0	1 (33.3)	0	1 (7.1)	0
傾眠	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
振戦	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
眼障害	3 (27.3)	0	2 (66.7)	0	5 (35.7)	0

	Alemtuzumab					
	0.16mg/kg (N=11)		0.20mg/kg (N=3)		All (N=14)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
結膜出血	1 (9.1)	0	2 (66.7)	0	3 (21.4)	0
眼乾燥	1 (9.1)	0	1 (33.3)	0	2 (14.3)	0
眼痛	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
耳および迷路障害	3 (27.3)	0	0	0	3 (21.4)	0
耳痛	3 (27.3)	0	0	0	3 (21.4)	0
心臓障害	5 (45.5)	0	2 (66.7)	0	7 (50.0)	0
頻脈	2 (18.2)	0	1 (33.3)	0	3 (21.4)	0
上室性不整脈	1 (9.1)	0	1 (33.3)	0	2 (14.3)	0
動悸	2 (18.2)	0	0	0	2 (14.3)	0
上室性期外収縮	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
心室機能不全	0	0	1 (33.3)	0	1 (7.1)	0
血管障害	6 (54.5)	2 (18.2)	2 (66.7)	0	8 (57.1)	2 (14.3)
高血圧	4 (36.4)	1 (9.1)	0	0	4 (28.6)	1 (7.1)
血腫	1 (9.1)	0	1 (33.3)	0	2 (14.3)	0
血管痛	2 (18.2)	0	0	0	2 (14.3)	0
潮紅	0	0	1 (33.3)	0	1 (7.1)	0
出血	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
低血圧	0	0	1 (33.3)	0	1 (7.1)	0
頚静脈血栓症	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (63.6)	1 (9.1)	2 (66.7)	2 (66.7)	9 (64.3)	3 (21.4)
咳嗽	4 (36.4)	0	0	0	4 (28.6)	0
鼻出血	3 (27.3)	0	0	0	3 (21.4)	0
口腔咽頭痛	2 (18.2)	1 (9.1)	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (21.4)	2 (14.3)
胸痛	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
呼吸困難	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
鼻閉	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
口腔咽頭不快感	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
呼吸不全	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (7.1)	1 (7.1)
頻呼吸	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
上気道の炎症	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
胃腸障害	11 (100)	9 (81.8)	3 (100)	3 (100)	14 (100)	12 (85.7)
下痢	10 (90.9)	5 (45.5)	3 (100)	1 (33.3)	13 (92.9)	6 (42.9)
悪心	10 (90.9)	5 (45.5)	3 (100)	1 (33.3)	13 (92.9)	6 (42.9)
口内炎	8 (72.7)	7 (63.6)	3 (100)	3 (100)	11 (78.6)	10 (71.4)
嘔吐	8 (72.7)	0	2 (66.7)	0	10 (71.4)	0
便秘	7 (63.6)	0	2 (66.7)	0	9 (64.3)	0
肛門周囲痛	5 (45.5)	0	1 (33.3)	0	6 (42.9)	0
上腹部痛	4 (36.4)	1 (9.1)	1 (33.3)	0	5 (35.7)	1 (7.1)

	Alemtuzumab					
	0.16mg/kg (N=11)		0.20mg/kg (N=3)		All (N=14)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
口内乾燥	3 (27.3)	0	0	0	3 (21.4)	0
口腔障害	3 (27.3)	2 (18.2)	0	0	3 (21.4)	2 (14.3)
腹部不快感	2 (18.2)	0	0	0	2 (14.3)	0
腹痛	2 (18.2)	0	0	0	2 (14.3)	0
耳下腺腫大	1 (9.1)	0	1 (33.3)	0	2 (14.3)	0
腹部膨満	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
下腹部痛	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
腹部圧痛	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
裂肛	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
口唇炎	0	0	1 (33.3)	0	1 (7.1)	0
齲歯	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
心窩部不快感	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
胃炎	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
胃食道逆流性疾患	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
痔出血	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
痔核	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
口唇乾燥	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
口腔粘膜びらん	0	0	1 (33.3)	0	1 (7.1)	0
肛門周囲紅斑	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
顎下腺腫大	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
肝胆道系障害	5 (45.5)	3 (27.3)	1 (33.3)	0	6 (42.9)	3 (21.4)
肝機能異常	2 (18.2)	1 (9.1)	0	0	2 (14.3)	1 (7.1)
高ビリルビン血症	1 (9.1)	0	1 (33.3)	0	2 (14.3)	0
胆管閉塞	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
薬物性肝障害	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
肝障害	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
皮膚および皮下組織障害	11 (100)	0	3 (100)	0	14 (100)	0
発疹	6 (54.5)	0	2 (66.7)	0	8 (57.1)	0
脱毛症	4 (36.4)	0	1 (33.3)	0	5 (35.7)	0
皮膚乾燥	2 (18.2)	0	2 (66.7)	0	4 (28.6)	0
そう痒症	3 (27.3)	0	1 (33.3)	0	4 (28.6)	0
蕁麻疹	2 (18.2)	0	2 (66.7)	0	4 (28.6)	0
紅斑	1 (9.1)	0	1 (33.3)	0	2 (14.3)	0
褥瘡性潰瘍	0	0	1 (33.3)	0	1 (7.1)	0
異汗性湿疹	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
湿疹	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
多汗症	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
嵌入爪	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
爪の障害	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
掌蹠角皮症	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0

	Alemtuzumab					
	0.16mg/kg (N=11)		0.20mg/kg (N=3)		All (N=14)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
皮膚剥脱	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
筋骨格系および結合組織障害	7 (63.6)	1 (9.1)	1 (33.3)	0	8 (57.1)	1 (7.1)
関節痛	3 (27.3)	0	0	0	3 (21.4)	0
背部痛	3 (27.3)	0	0	0	3 (21.4)	0
四肢痛	3 (27.3)	1 (9.1)	0	0	3 (21.4)	1 (7.1)
筋肉痛	1 (9.1)	0	1 (33.3)	0	2 (14.3)	0
関節腫脹	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
顎痛	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
腎および尿路障害	3 (27.3)	0	2 (66.7)	1 (33.3)	5 (35.7)	1 (7.1)
腎機能障害	3 (27.3)	0	0	0	3 (21.4)	0
頻尿	0	0	2 (66.7)	0	2 (14.3)	0
出血性膀胱炎	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (7.1)	1 (7.1)
血尿	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
水腎症	0	0	1 (33.3)	0	1 (7.1)	0
夜間頻尿	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
腎不全	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (7.1)	1 (7.1)
尿閉	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (100)	5 (45.5)	3 (100)	2 (66.7)	14 (100)	7 (50.0)
発熱	11 (100)	3 (27.3)	2 (66.7)	1 (33.3)	13 (92.9)	4 (28.6)
倦怠感	9 (81.8)	3 (27.3)	1 (33.3)	0	10 (71.4)	3 (21.4)
浮腫	8 (72.7)	0	2 (66.7)	0	10 (71.4)	0
カテーテル留置部位関連反応	3 (27.3)	0	0	0	3 (21.4)	0
悪寒	3 (27.3)	0	0	0	3 (21.4)	0
カテーテル留置部位疼痛	2 (18.2)	0	0	0	2 (14.3)	0
胸部不快感	2 (18.2)	0	0	0	2 (14.3)	0
疲労	2 (18.2)	1 (9.1)	0	0	2 (14.3)	1 (7.1)
末梢性浮腫	2 (18.2)	0	0	0	2 (14.3)	0
疼痛	1 (9.1)	0	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (14.3)	1 (7.1)
末梢腫脹	2 (18.2)	1 (9.1)	0	0	2 (14.3)	1 (7.1)
投与部位紅斑	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
カテーテル留置部位紅斑	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
カテーテル留置部位出血	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
注射部位反応	0	0	1 (33.3)	0	1 (7.1)	0
局所腫脹	0	0	1 (33.3)	0	1 (7.1)	0
口渇	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
臨床検査	11 (100)	11 (100)	3 (100)	3 (100)	14 (100)	14 (100)
血中乳酸脱水素酵素増加	11 (100)	0	3 (100)	2 (66.7)	14 (100)	2 (14.3)
Ｃ－反応性蛋白増加	11 (100)	2 (18.2)	3 (100)	2 (66.7)	14 (100)	4 (28.6)

	Alemtuzumab					
	0.16mg/kg (N=11)		0.20mg/kg (N=3)		All (N=14)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
サイトメガロウイルス検査陽性	10 (90.9)	1 (9.1)	2 (66.7)	0	12 (85.7)	1 (7.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (63.6)	1 (9.1)	3 (100)	2 (66.7)	10 (71.4)	3 (21.4)
体重減少	8 (72.7)	5 (45.5)	2 (66.7)	0	10 (71.4)	5 (35.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (45.5)	1 (9.1)	3 (100)	1 (33.3)	8 (57.1)	2 (14.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (45.5)	0	3 (100)	0	8 (57.1)	0
血中カリウム減少	6 (54.5)	3 (27.3)	2 (66.7)	1 (33.3)	8 (57.1)	4 (28.6)
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	6 (54.5)	2 (18.2)	2 (66.7)	1 (33.3)	8 (57.1)	3 (21.4)
白血球数減少	6 (54.5)	6 (54.5)	2 (66.7)	2 (66.7)	8 (57.1)	8 (57.1)
好中球数減少	4 (36.4)	4 (36.4)	2 (66.7)	2 (66.7)	6 (42.9)	6 (42.9)
血小板数減少	5 (45.5)	3 (27.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	6 (42.9)	4 (28.6)
血中アルブミン減少	4 (36.4)	1 (9.1)	1 (33.3)	0	5 (35.7)	1 (7.1)
血中ナトリウム減少	5 (45.5)	1 (9.1)	0	0	5 (35.7)	1 (7.1)
リンパ球形態異常	5 (45.5)	0	0	0	5 (35.7)	0
総蛋白減少	4 (36.4)	1 (9.1)	1 (33.3)	0	5 (35.7)	1 (7.1)
血中ビリルビン増加	2 (18.2)	2 (18.2)	2 (66.7)	1 (33.3)	4 (28.6)	3 (21.4)
血中クレアチニン増加	2 (18.2)	0	2 (66.7)	1 (33.3)	4 (28.6)	1 (7.1)
血中尿素増加	2 (18.2)	1 (9.1)	2 (66.7)	1 (33.3)	4 (28.6)	2 (14.3)
アミラーゼ増加	3 (27.3)	2 (18.2)	0	0	3 (21.4)	2 (14.3)
血中カリウム増加	2 (18.2)	0	1 (33.3)	0	3 (21.4)	0
酸素飽和度低下	2 (18.2)	0	1 (33.3)	0	3 (21.4)	0
体重増加	3 (27.3)	0	0	0	3 (21.4)	0
アンチトロンビンＩＩＩ減少	2 (18.2)	0	0	0	2 (14.3)	0
アスペルギルス検査	2 (18.2)	2 (18.2)	0	0	2 (14.3)	2 (14.3)
血中クロール減少	2 (18.2)	0	0	0	2 (14.3)	0
血中クロール増加	2 (18.2)	0	0	0	2 (14.3)	0
尿中血陽性	2 (18.2)	0	0	0	2 (14.3)	0
好酸球数増加	2 (18.2)	0	0	0	2 (14.3)	0
単球数異常	2 (18.2)	0	0	0	2 (14.3)	0
赤血球数減少	2 (18.2)	2 (18.2)	0	0	2 (14.3)	2 (14.3)
網状赤血球数減少	1 (9.1)	0	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (14.3)	1 (7.1)
網状赤血球数増加	1 (9.1)	0	1 (33.3)	0	2 (14.3)	0
白血球数増加	1 (9.1)	0	1 (33.3)	0	2 (14.3)	0
補正カルシウム減少	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
アミラーゼ減少	0	0	1 (33.3)	0	1 (7.1)	0
好塩基球数増加	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
血中カルシウム減少	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
血中カルシウム増加	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (7.1)	1 (7.1)
血中ブドウ糖増加	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
血中マグネシウム減少	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0

	Alemtuzumab					
	0.16mg/kg (N=11)		0.20mg/kg (N=3)		All (N=14)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
血中リン減少	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (7.1)	1 (7.1)
血中リン増加	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (7.1)	1 (7.1)
血圧低下	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
血中尿素異常	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
尿中細胞	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
白血球百分率数異常	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
眼底検査異常	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
糸球体濾過率減少	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
尿中ブドウ糖陽性	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
ヘモグロビン減少	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
心拍数減少	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
血清フェリチン増加	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
甲状腺機能検査異常	0	0	1 (33.3)	0	1 (7.1)	0
尿量減少	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (18.2)	1 (9.1)	0	0	2 (14.3)	1 (7.1)
上腕骨骨折	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
処置による疼痛	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0

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
PGM=PRODOPS/CAMPATH/OVERALL/CTD_2019_01_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_he0402_s_t_j_i.rtf (07JAN2020 5:12)

表 3 - 治療観察期間中に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象 - HE0402 試験
（安全性解析対象集団）

	Alemtuzumab					
	0.16mg/kg (N=11)		0.20mg/kg (N=3)		All (N=14)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
Any class	11 (100)	11 (100)	3 (100)	3 (100)	14 (100)	14 (100)
感染症および寄生虫症	10 (90.9)	7 (63.6)	3 (100)	2 (66.7)	13 (92.9)	9 (64.3)
敗血症	5 (45.5)	5 (45.5)	1 (33.3)	1 (33.3)	6 (42.9)	6 (42.9)
肺炎	3 (27.3)	2 (18.2)	1 (33.3)	0	4 (28.6)	2 (14.3)
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	2 (18.2)	0	1 (33.3)	0	3 (21.4)	0
毛包炎	3 (27.3)	0	0	0	3 (21.4)	0
菌血症	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
気管支炎	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
蜂巣炎	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
膀胱炎	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
医療機器関連感染	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (7.1)	1 (7.1)
麦粒腫	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
感染	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
鼻咽頭炎	0	0	1 (33.3)	0	1 (7.1)	0
好中球減少性感染	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
口腔ヘルペス	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
咽頭炎	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (7.1)	1 (7.1)
敗血症性ショック	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
副鼻腔炎	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
ブドウ球菌感染	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
ブドウ球菌性敗血症	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
上気道感染	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
尿路感染	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
血液およびリンパ系障害	6 (54.5)	5 (45.5)	3 (100)	3 (100)	9 (64.3)	8 (57.1)
発熱性好中球減少症	4 (36.4)	4 (36.4)	3 (100)	3 (100)	7 (50.0)	7 (50.0)
貧血	1 (9.1)	1 (9.1)	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (14.3)	2 (14.3)
播種性血管内凝固	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
血小板減少症	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (7.1)	1 (7.1)
免疫系障害	2 (18.2)	0	0	0	2 (14.3)	0
過敏症	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
低γグロブリン血症	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
代謝および栄養障害	10 (90.9)	8 (72.7)	3 (100)	3 (100)	13 (92.9)	11 (78.6)
食欲減退	8 (72.7)	7 (63.6)	1 (33.3)	1 (33.3)	9 (64.3)	8 (57.1)
低マグネシウム血症	7 (63.6)	2 (18.2)	0	0	7 (50.0)	2 (14.3)

	Alemtuzumab					
	0.16mg/kg (N=11)		0.20mg/kg (N=3)		All (N=14)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
低カリウム血症	4 (36.4)	1 (9.1)	2 (66.7)	2 (66.7)	6 (42.9)	3 (21.4)
高クロール血症	1 (9.1)	0	2 (66.7)	0	3 (21.4)	0
低アルブミン血症	2 (18.2)	0	1 (33.3)	0	3 (21.4)	0
高カルシウム血症	0	0	2 (66.7)	0	2 (14.3)	0
低カルシウム血症	1 (9.1)	0	1 (33.3)	0	2 (14.3)	0
低ナトリウム血症	1 (9.1)	1 (9.1)	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (14.3)	2 (14.3)
低蛋白血症	1 (9.1)	0	1 (33.3)	0	2 (14.3)	0
脱水	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
高アミラーゼ血症	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (7.1)	1 (7.1)
高カリウム血症	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (7.1)	1 (7.1)
高マグネシウム血症	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
高ナトリウム血症	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (7.1)	1 (7.1)
高尿酸血症	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (7.1)	1 (7.1)
低クロール血症	0	0	1 (33.3)	0	1 (7.1)	0
精神障害	3 (27.3)	0	1 (33.3)	0	4 (28.6)	0
不眠症	1 (9.1)	0	1 (33.3)	0	2 (14.3)	0
適応障害	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
感情不安定	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
物質誘発性精神病性障害	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
神経系障害	9 (81.8)	1 (9.1)	2 (66.7)	1 (33.3)	11 (78.6)	2 (14.3)
頭痛	5 (45.5)	0	0	0	5 (35.7)	0
味覚異常	3 (27.3)	0	1 (33.3)	0	4 (28.6)	0
浮動性めまい	2 (18.2)	0	0	0	2 (14.3)	0
意識変容状態	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (7.1)	1 (7.1)
体位性めまい	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
ジスキネジア	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
感覚鈍麻	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
嗜眠	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
痙攣発作	0	0	1 (33.3)	0	1 (7.1)	0
傾眠	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
眼障害	3 (27.3)	0	1 (33.3)	0	4 (28.6)	0
結膜出血	1 (9.1)	0	1 (33.3)	0	2 (14.3)	0
眼乾燥	1 (9.1)	0	1 (33.3)	0	2 (14.3)	0
眼痛	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
耳および迷路障害	2 (18.2)	0	0	0	2 (14.3)	0
耳痛	2 (18.2)	0	0	0	2 (14.3)	0
心臓障害	5 (45.5)	0	2 (66.7)	0	7 (50.0)	0
頻脈	2 (18.2)	0	1 (33.3)	0	3 (21.4)	0

	Alemtuzumab					
	0.16mg/kg (N=11)		0.20mg/kg (N=3)		All (N=14)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
上室性不整脈	1 (9.1)	0	1 (33.3)	0	2 (14.3)	0
動悸	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
上室性期外収縮	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
心室機能不全	0	0	1 (33.3)	0	1 (7.1)	0
血管障害	4 (36.4)	2 (18.2)	2 (66.7)	0	6 (42.9)	2 (14.3)
高血圧	3 (27.3)	1 (9.1)	0	0	3 (21.4)	1 (7.1)
潮紅	0	0	1 (33.3)	0	1 (7.1)	0
血腫	0	0	1 (33.3)	0	1 (7.1)	0
低血圧	0	0	1 (33.3)	0	1 (7.1)	0
頚静脈血栓症	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (63.6)	1 (9.1)	1 (33.3)	1 (33.3)	8 (57.1)	2 (14.3)
鼻出血	3 (27.3)	0	0	0	3 (21.4)	0
咳嗽	2 (18.2)	0	0	0	2 (14.3)	0
口腔咽頭痛	1 (9.1)	1 (9.1)	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (14.3)	2 (14.3)
胸痛	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
呼吸困難	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
鼻閉	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
口腔咽頭不快感	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
頻呼吸	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
上気道の炎症	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
胃腸障害	10 (90.9)	8 (72.7)	3 (100)	3 (100)	13 (92.9)	11 (78.6)
下痢	10 (90.9)	5 (45.5)	3 (100)	1 (33.3)	13 (92.9)	6 (42.9)
悪心	8 (72.7)	3 (27.3)	3 (100)	1 (33.3)	11 (78.6)	4 (28.6)
口内炎	7 (63.6)	6 (54.5)	2 (66.7)	2 (66.7)	9 (64.3)	8 (57.1)
嘔吐	7 (63.6)	0	1 (33.3)	0	8 (57.1)	0
便秘	4 (36.4)	0	1 (33.3)	0	5 (35.7)	0
肛門周囲痛	4 (36.4)	0	0	0	4 (28.6)	0
上腹部痛	2 (18.2)	1 (9.1)	1 (33.3)	0	3 (21.4)	1 (7.1)
口内乾燥	3 (27.3)	0	0	0	3 (21.4)	0
口腔障害	3 (27.3)	2 (18.2)	0	0	3 (21.4)	2 (14.3)
腹部不快感	2 (18.2)	0	0	0	2 (14.3)	0
腹痛	2 (18.2)	0	0	0	2 (14.3)	0
耳下腺腫大	1 (9.1)	0	1 (33.3)	0	2 (14.3)	0
下腹部痛	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
腹部圧痛	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
齲歯	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
胃炎	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
胃食道逆流性疾患	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
痔核	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0

	Alemtuzumab					
	0.16mg/kg (N=11)		0.20mg/kg (N=3)		All (N=14)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
口唇乾燥	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
口腔粘膜びらん	0	0	1 (33.3)	0	1 (7.1)	0
肛門周囲紅斑	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
顎下腺腫大	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
肝胆道系障害	4 (36.4)	3 (27.3)	1 (33.3)	0	5 (35.7)	3 (21.4)
肝機能異常	2 (18.2)	1 (9.1)	0	0	2 (14.3)	1 (7.1)
高ビリルビン血症	1 (9.1)	0	1 (33.3)	0	2 (14.3)	0
胆管閉塞	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
薬物性肝障害	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
皮膚および皮下組織障害	8 (72.7)	0	3 (100)	0	11 (78.6)	0
発疹	3 (27.3)	0	2 (66.7)	0	5 (35.7)	0
皮膚乾燥	2 (18.2)	0	2 (66.7)	0	4 (28.6)	0
そう痒症	2 (18.2)	0	1 (33.3)	0	3 (21.4)	0
蕁麻疹	1 (9.1)	0	2 (66.7)	0	3 (21.4)	0
脱毛症	2 (18.2)	0	0	0	2 (14.3)	0
褥瘡性潰瘍	0	0	1 (33.3)	0	1 (7.1)	0
紅斑	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
掌蹠角皮症	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
筋骨格系および結合組織障害	4 (36.4)	0	0	0	4 (28.6)	0
関節痛	2 (18.2)	0	0	0	2 (14.3)	0
背部痛	2 (18.2)	0	0	0	2 (14.3)	0
四肢痛	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
顎痛	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
腎および尿路障害	3 (27.3)	0	2 (66.7)	1 (33.3)	5 (35.7)	1 (7.1)
腎機能障害	3 (27.3)	0	0	0	3 (21.4)	0
頻尿	0	0	2 (66.7)	0	2 (14.3)	0
出血性膀胱炎	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (7.1)	1 (7.1)
血尿	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
水腎症	0	0	1 (33.3)	0	1 (7.1)	0
腎不全	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (7.1)	1 (7.1)
尿閉	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (100)	5 (45.5)	3 (100)	1 (33.3)	14 (100)	6 (42.9)
発熱	10 (90.9)	3 (27.3)	2 (66.7)	1 (33.3)	12 (85.7)	4 (28.6)
倦怠感	9 (81.8)	3 (27.3)	1 (33.3)	0	10 (71.4)	3 (21.4)
浮腫	7 (63.6)	0	2 (66.7)	0	9 (64.3)	0
悪寒	3 (27.3)	0	0	0	3 (21.4)	0
胸部不快感	2 (18.2)	0	0	0	2 (14.3)	0
疲労	2 (18.2)	1 (9.1)	0	0	2 (14.3)	1 (7.1)

	Alemtuzumab					
	0.16mg/kg (N=11)		0.20mg/kg (N=3)		All (N=14)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
末梢性浮腫	2 (18.2)	0	0	0	2 (14.3)	0
局所腫脹	0	0	1 (33.3)	0	1 (7.1)	0
末梢腫脹	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
口渇	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
臨床検査	11 (100)	10 (90.9)	3 (100)	3 (100)	14 (100)	13 (92.9)
血中乳酸脱水素酵素増加	10 (90.9)	0	3 (100)	1 (33.3)	13 (92.9)	1 (7.1)
Ｃ－反応性蛋白増加	10 (90.9)	2 (18.2)	3 (100)	2 (66.7)	13 (92.9)	4 (28.6)
サイトメガロウイルス検査陽性	10 (90.9)	1 (9.1)	2 (66.7)	0	12 (85.7)	1 (7.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (54.5)	1 (9.1)	3 (100)	2 (66.7)	9 (64.3)	3 (21.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (45.5)	1 (9.1)	3 (100)	1 (33.3)	8 (57.1)	2 (14.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (45.5)	0	3 (100)	0	8 (57.1)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	6 (54.5)	1 (9.1)	2 (66.7)	1 (33.3)	8 (57.1)	2 (14.3)
体重減少	6 (54.5)	4 (36.4)	2 (66.7)	0	8 (57.1)	4 (28.6)
白血球数減少	5 (45.5)	5 (45.5)	1 (33.3)	1 (33.3)	6 (42.9)	6 (42.9)
血中カリウム減少	3 (27.3)	2 (18.2)	2 (66.7)	1 (33.3)	5 (35.7)	3 (21.4)
リンパ球形態異常	5 (45.5)	0	0	0	5 (35.7)	0
血中アルブミン減少	3 (27.3)	1 (9.1)	1 (33.3)	0	4 (28.6)	1 (7.1)
血中ナトリウム減少	4 (36.4)	1 (9.1)	0	0	4 (28.6)	1 (7.1)
好中球数減少	3 (27.3)	3 (27.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	4 (28.6)	4 (28.6)
総蛋白減少	3 (27.3)	1 (9.1)	1 (33.3)	0	4 (28.6)	1 (7.1)
血中ビリルビン増加	1 (9.1)	1 (9.1)	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (21.4)	2 (14.3)
血中クレアチニン増加	2 (18.2)	0	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (21.4)	1 (7.1)
血中尿素増加	2 (18.2)	1 (9.1)	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (21.4)	2 (14.3)
酸素飽和度低下	2 (18.2)	0	1 (33.3)	0	3 (21.4)	0
血小板数減少	3 (27.3)	2 (18.2)	0	0	3 (21.4)	2 (14.3)
アンチトロンビンＩＩＩ減少	2 (18.2)	0	0	0	2 (14.3)	0
アスペルギルス検査	2 (18.2)	2 (18.2)	0	0	2 (14.3)	2 (14.3)
血中クロール減少	2 (18.2)	0	0	0	2 (14.3)	0
血中クロール増加	2 (18.2)	0	0	0	2 (14.3)	0
血中カリウム増加	1 (9.1)	0	1 (33.3)	0	2 (14.3)	0
尿中血陽性	2 (18.2)	0	0	0	2 (14.3)	0
好酸球数増加	2 (18.2)	0	0	0	2 (14.3)	0
赤血球数減少	2 (18.2)	2 (18.2)	0	0	2 (14.3)	2 (14.3)
網状赤血球数増加	1 (9.1)	0	1 (33.3)	0	2 (14.3)	0
体重増加	2 (18.2)	0	0	0	2 (14.3)	0
補正カルシウム減少	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
アミラーゼ減少	0	0	1 (33.3)	0	1 (7.1)	0
好塩基球数増加	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
血中カルシウム減少	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)

	Alemtuzumab					
	0.16mg/kg (N=11)		0.20mg/kg (N=3)		All (N=14)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
血中カルシウム増加	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (7.1)	1 (7.1)
血中リン減少	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (7.1)	1 (7.1)
血中リン増加	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (7.1)	1 (7.1)
血圧低下	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
血中尿素異常	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
尿中細胞	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
眼底検査異常	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
糸球体濾過率減少	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
尿中ブドウ糖陽性	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
ヘモグロビン減少	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
心拍数減少	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
単球数異常	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
網状赤血球数減少	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
甲状腺機能検査異常	0	0	1 (33.3)	0	1 (7.1)	0
尿量減少	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
白血球数増加	0	0	1 (33.3)	0	1 (7.1)	0

IMP: Investigational medicinal product; 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 related to IMP
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and PT sorted by decreasing frequency according to all TEAE summary
PGM=PRODOPS/CAMPATH/OVERALL/CTD_2019_01_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_rel_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_rel_he0402_s_t_j_i.rtf (07JAN2020 5:12)

表 4 - 治療観察期間中に発現した重篤な有害事象 - HE0402 試験（安全性解析対象集団）

	Alemtuzumab					
	0.16mg/kg (N=11)		0.20mg/kg (N=3)		All (N=14)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
Any class	6 (54.5)	6 (54.5)	3 (100)	3 (100)	9 (64.3)	9 (64.3)
感染症および寄生虫症	4 (36.4)	4 (36.4)	2 (66.7)	2 (66.7)	6 (42.9)	6 (42.9)
肺炎	2 (18.2)	2 (18.2)	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (21.4)	3 (21.4)
菌血症	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
咽頭炎	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (7.1)	1 (7.1)
敗血症	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
敗血症性ショック	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (9.1)	1 (9.1)	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (14.3)	2 (14.3)
白血病再発	1 (9.1)	1 (9.1)	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (14.3)	2 (14.3)
血液およびリンパ系障害	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
リンパ節症	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
神経系障害	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (7.1)	1 (7.1)
意識変容状態	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (7.1)	1 (7.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (7.1)	1 (7.1)
呼吸不全	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (7.1)	1 (7.1)
胃腸障害	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
下痢	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
腎および尿路障害	1 (9.1)	0	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (14.3)	1 (7.1)
腎不全	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (7.1)	1 (7.1)
腎機能障害	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (18.2)	1 (9.1)	1 (33.3)	0	3 (21.4)	1 (7.1)
発熱	1 (9.1)	0	1 (33.3)	0	2 (14.3)	0
末梢腫脹	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
臨床検査	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
血中クレアチニン増加	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
血圧低下	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)

SAE: Serious adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MedDRA 18.0
n (%) = number and percentage of patients with at least one treatment emergent SAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and PT sorted by decreasing frequency according to all TEAE summary
PGM=PRODOPS/CAMPATH/OVERALL/CTD_2019_01_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_rel_sae_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_sae_trt_he0402_s_t_j_i.rtf (07JAN2020 5:12)

表 5 - 治療観察期間中に発現した治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象 - HE0402 試験
（安全性解析対象集団）

	Alemtuzumab					
	0.16mg/kg (N=11)		0.20mg/kg (N=3)		All (N=14)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
Any class	4 (36.4)	4 (36.4)	2 (66.7)	2 (66.7)	6 (42.9)	6 (42.9)
感染症および寄生虫症	4 (36.4)	4 (36.4)	1 (33.3)	1 (33.3)	5 (35.7)	5 (35.7)
肺炎	2 (18.2)	2 (18.2)	0	0	2 (14.3)	2 (14.3)
菌血症	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
咽頭炎	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (7.1)	1 (7.1)
敗血症	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
敗血症性ショック	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
神経系障害	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (7.1)	1 (7.1)
意識変容状態	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (7.1)	1 (7.1)
胃腸障害	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
下痢	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
腎および尿路障害	1 (9.1)	0	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (14.3)	1 (7.1)
腎不全	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (7.1)	1 (7.1)
腎機能障害	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (9.1)	1 (9.1)	1 (33.3)	0	2 (14.3)	1 (7.1)
末梢腫脹	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
発熱	0	0	1 (33.3)	0	1 (7.1)	0
臨床検査	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
血中クレアチニン増加	1 (9.1)	0	0	0	1 (7.1)	0
血圧低下	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)

IMP: Investigational medicinal product; SAE: Serious adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MedDRA 18.0
n (%) = number and percentage of patients with at least one treatment emergent SAE related to IMP
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and PT sorted by decreasing frequency according to all TEAE summary
PGM=PRODOPS/CAMPATH/OVERALL/CTD_2019_01_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_sae_rel_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_rel_sae_trt_he0402_s_t_j_i.rtf (07JAN2020 5:12)

2.2　再生不良性貧血に対する同種造血幹細胞移植（HE0403 試験、評価資料）

[Module 5.3.5.2-2]

2.2.1　概要

治験依頼者名：自ら治験を実施する者（治験責任医師）計 8 名	
商品名：マブキャンパス®点滴静注 30 mg	
有効成分名：アレムツズマブ（遺伝子組換え）	
治験の標題： 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）	
治験責任医師名：谷口 修一、他（計 8 名）	
実施医療機関：国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 血液科、他（計 8 施設）	
公表文献： Kanda Y, Oshima K, Kako S, Fukuda T, Uchida N, Miyamura K, et al. In vivo T-cell depletion with alemtuzumab in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Combined results of two studies on aplastic anemia and HLA-mismatched haploidentical transplantation. Am J Hematol. 2013 Apr;88(4):294-300.	
治験期間（年数）：（約 5 年） （最初の被験者の組入れ日）2005 年 1 月 20 日 （最終の被験者の完了日）2010 年 4 月 2 日	開発のフェーズ： 第 I/II 相
目的： ・ 輸血依存性のやや重症、重症及び最重症の再生不良性貧血患者を対象として、同種造血幹細胞移植におけるアレムツズマブの推奨用量を連続再評価法（CRM）により検討するとともに、当該用量において同種造血幹細胞移植を安全に行うことが可能であることを検討する。 ・ 前処置薬投与後の薬物動態として、アレムツズマブの血清中濃度について検討する。	
治験方法： 多施設共同非盲検医師主導治験	
被験者数： 計画時：最少 17 名 解析時：15 名（0.16 mg/kg 群 12 名、0.20 mg/kg 群 3 名）	
診断及び主要な組入れ基準： 仮登録時患者選択・除外基準： **仮登録時患者選択基準** 下記の全ての条件を満たす患者を適格とした。 (1) シクロスポリンと抗胸腺細胞グロブリンの併用あるいは抗胸腺細胞グロブリン単独による免疫抑制療法施行後、6 か月以上経過したにもかかわらず、輸血依存性が解消されなかったやや重症、重症又は最重症の後天性再生不良性貧血患者。ただし、ヒト白血球型抗原（HLA）一致血縁ドナーを有する場合は、免疫抑制療法の前治療の有無を問わない。 なお、診断基準は旧厚生省特発性造血障害調査研究班の分類に従った。また、重症度分類は再生不良性貧血の新重症度分類（1998 年度）に従った。 ＜診断基準＞ 1) 臨床所見として貧血、出血傾向、ときに発熱を呈する 2) 末梢血において汎血球減少症を認める（成人において赤血球数は男性 400 万/μL［4×10^{12}/L］、女性 350 万/μL［3.5×10^{12}/L］未満、白血球数 4000/μL［4×10^{9}/L］未満、血小板数 10 万/μL［100×10^{9}/L］未満を呈する状態を汎血球減少とする） 3) 汎血球減少となる原因疾患を認めない	

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

＜重症度分類＞

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

*定期的な輸血とは毎月 2 単位以上の赤血球輸血が必要なものを指す。

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

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

(6) 治験薬投与後、最低 6 か月は有効な避妊方法を使用することに同意している。
(7) 治験参加について本人から文書での同意が得られている。

仮登録時患者除外基準
下記のいずれかに該当する患者は除外した。

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

仮登録時ドナー選択・除外基準：

仮登録時ドナー選択基準

下記の全ての条件を満たすドナーを適格とした。
HLA 検査については下記に従った。

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

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

設での健康診断で採取可能と判定された者。
1) 白血球数が 3,000/μL（3×10^9/L）以上の者。
2) 血小板数が 13 万/μL（130×10^9/L）以上の者。
3) ヘモグロビン濃度が 13.0 g/dL 以上の男性、又は 12.0 g/dL 以上の女性。

(5) 本治験参加に対する同意が本人から文書により得られている者。ただし、ドナーが未成年者の場合又は同意能力を欠く場合には、その代諾者から文書による同意が得られていることとするが、ドナー本人からも可能な限り同意を得ることとする。
非血縁ドナーの場合は日本骨髄バンクを介して行われる最終同意面談で同意が得られた者。

仮登録時ドナー除外基準

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

<u>本登録時患者選択基準：</u>

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

被験薬	一般名	アレムツズマブ（遺伝子組換え）
	用量	1 日 1 回、0.16、0.2 又は 0.25 mg/kg
	投与方法	点滴静脈内投与
	識別番号	SH L03520B
	投与期間	6 日間連日投与
対照薬	一般名	該当せず
	用量	該当せず
	投与方法	該当せず
	識別番号	該当せず
	投与期間	該当せず

評価基準：
有効性：
主要評価項目
移植後 60 日以上生存し、移植後 60 日以内に生着の定義*を満たし、かつ移植後 60 日の時点で Grade 2 以上の急性 GVHD を発症していない症例を成功例と定義し、その比率（成功率）とした。
*：本治験において「生着」とは「移植後、好中球数が最低値となった後、3 ポイント連続して 500/mm³（0.5×10⁹/L）以上を確認できた状態」と定義し、生着日は 1 ポイント目の検査を行った日とした。また、移植後 60 日までに 3 ポイント連続して好中球数 500/mm³（0.5×10⁹/L）以上を確認できなかった場合を「生着不全」と定義した。

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

安全性：
「有害事象共通用語規準（CTCAE）v3.0 日本語訳 日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）版」（以下、CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG 版）に基準が記載されている項目は、その規準における重症度が悪化した場合を、また基準が記載されていない項目は、重症度が悪化した場合を有害事象とした。副作用とは、有害事象のうち治験薬との因果関係が否定できないものとした。
なお、有害事象以外の安全性に関する変数は以下のとおりとした。
- 臨床検査値（血液検査、生化学検査）
- 身体所見（ECOG-PS、体重）
- 理学検査（バイタルサイン、心電図）

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

薬力学：本治験では検討しなかった。

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

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

副次評価項目：
移植後 28 日の移植前処置関連毒性
移植後 28 日までの移植前処置関連毒性を CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG 版を用いて評価した。事象ごと、重症度グレードごと（Grade 3 以上）に前処置関連毒性の発現例数及び発現割合を算出した。

移植後 365 日の感染症発症

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

移植後 365 日の全生存率

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

再生不良性貧血に対する治療効果

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

その他の変数

造血回復（生着）の評価のため、移植日を起算日（1 日目）とし、血小板数の回復（直前の血小板輸血から 3 日以上経過した後に、血小板数が 3 ポイント連続して $2.0\times10^4/mm^3$［$20\times10^9/L$］以上又は $5.0\times10^4/mm^3$［$50\times10^9/L$］以上となった最初の日）及び好中球数の回復（好中球数が 3 ポイント連続して $500/mm^3$［$0.5\times10^9/L$］以上となった最初の日）までの日数を Kaplan-Meier 法により検討した。

症例数の決定：

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

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

要約・結論：

患者の内訳：

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

本治験では、0.20 mg/kg で治験薬投与を開始して 3 名が登録され、そのうち移植後 60 日以内の Grade 2 以上の急性 GVHD 発生が 0 名であったため減量して 0.16 mg/kg に 12 名が登録された。投与順と異なるが結果は投与用量順に記載した。

データの取扱い：

本治験では登録された患者 15 名全てが FAS に採用された。そのうち PPS から除外した患者はなかったため、PPS 対象の患者は FAS 対象の患者 15 名に一致した。また、登録された患者 15 名全てが、治験実施計画書に規定されたとおりに治験薬投与を受け、SAS に採用された（0.16 mg/kg 群 12 名、0.20 mg/kg 群 3 名）。

有効性の結果：

主要評価：

主解析の結果、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。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。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。

副次評価：

移植後 28 日の移植前処置関連毒性は、0.16 mg/kg 群では 12 名中 12 名（Grade 3 以上は 5 名）、0.20 mg/kg 群では 3 名中 3 名（Grade 3 以上はなし）に認められた。

移植後 365 日の感染症発症は、0.16 mg/kg 群では 12 名中 11 名（Grade 3 以上は 5 名）、0.20 mg/kg 群では 3 名中 3 名（Grade 3 以上は 2 名）であった。

移植後 365 日の全生存率について、0.16 mg/kg 群では生存期間の中央値は算出できず、全生存率（95%信頼区間）は 83.3%（48.2%～95.6%）であった。0.20 mg/kg 群では生存期間の中央値は算出できず、全生存率（95%信頼区間）は、66.7%（5.4%～94.5%）であった。

再生不良性貧血に対する治療効果判定は、0.16 mg/kg 群では移植後 180 日で 11 名中 8 名、0.20 mg/kg 群では移植後 180 日で 3 名中 1 名が有効と判定された。移植後 365 日は臨床検査値が測定されなかったため判定できなかった。

血小板数が 20×10^9/L 以上となるまでの日数の中央値は、0.16 mg/kg 群では 29 日、0.20 mg/kg 群では 35 日であった。移植後 60 日の累積発現率（95%信頼区間）は、0.16 mg/kg 群では 83.3%（40.3%～96.4%）、0.20 mg/kg 群では 66.7%（0.2%～97.3%）であった。

血小板数が 50×10^9/L 以上となるまでの日数の中央値は、0.16 mg/kg 群では 30 日、0.20 mg/kg 群では 57 日であった。移植後 60 日の累積発現率（95%信頼区間）は、0.16 mg/kg 群では 75.0%（36.3%～92.2%）、0.20 mg/kg 群では 66.7%（0.2%～97.3%）であった。

好中球数が 0.5×10^9/L 以上となるまでの日数の中央値は、0.16 mg/kg 群では 16 日、0.20 mg/kg 群では 18 日であった。移植後 60 日の累積発現率（95%信頼区間）は 0.16 mg/kg 群及び 0.20 mg/kg 群ともに 100.0%（算出できず）であった。

Grade 2 以上の GVHD は、0.16 mg/kg 群及び 0.20 mg/kg 群ともに発現しなかった。

<u>安全性の結果：</u>

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以下に記載する。

［有害事象］

0.16 mg/kg 群では、有害事象は 12 名中 12 名に認められた。主な事象は、サイトメガロウイルス検査陽性（12 名）、悪心、C-反応性蛋白増加（各 10 名）、食欲減退、脱毛症（各 9 名）、下痢、嘔吐、倦怠感、血中乳酸脱水素酵素増加（各 8 名）、頭痛、口内炎、及び発熱（各 7 名）であった。Grade 3 以上の有害事象は 12 名中 11 名に認められた。患者の 2 名以上にみられた事象は、食欲減退（6 名）、悪心（5 名）、敗血症、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（各 3 名）、発熱性好中球減少症、好中球減少症、低カリウム血症、白血球数減少、好中球数減少、及びリンパ球数減少（各 2 名）であった。

0.20 mg/kg 群では、有害事象は 3 名中 3 名に認められた。3 名全例にみられた事象は、発熱性好中球減少症、低カリウム血症、頭痛、悪心、下痢、発疹、発熱、サイトメガロウイルス検査陽性、C-反応性蛋白増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチニン増加、及び白血球数減

少であった。Grade 3 以上の有害事象は 3 名中 3 名に認められた。患者の 2 名以上にみられた事象は、発熱性好中球減少症、食欲減退、低ナトリウム血症、体重減少、白血球数減少、好中球数減少、及び血小板数減少（各 2 名）であった。

［治験薬との因果関係が否定できない有害事象］
0.16 mg/kg 群では、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 12 名中 12 名に認められた。主な事象は、サイトメガロウイルス検査陽性（12 名）、悪心（10 名）、食欲減退、C-反応性蛋白増加（各 9 名）、倦怠感（8 名）、頭痛、下痢、嘔吐、発熱、及び血中乳酸脱水素酵素増加（各 7 名）であった。Grade 3 以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 12 名中 11 名に認められた。患者の 2 名以上にみられた事象は、食欲減退（6 名）、悪心（4 名）、敗血症、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（各 3 名）、発熱性好中球減少症、低カリウム血症、及びリンパ球数減少（各 2 名）であった。
0.20 mg/kg 群では、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 3 名中 3 名に認められた。3 名全例にみられた事象は、頭痛、悪心、発疹、発熱、サイトメガロウイルス検査陽性、C-反応性蛋白増加、及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加であった。Grade 3 以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 3 名中 3 名に認められた。患者の 2 名以上にみられた事象は、低ナトリウム血症、体重減少、及び好中球数減少（各 2 名）であった。

［サイトメガロウイルス感染］
0.16 mg/kg 群では、サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎が 1 名に認められた。
0.20 mg/kg 群では、サイトメガロウイルス性腸炎が 1 名に認められた。
本治験で認められ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。

［重篤な有害事象］
0.16 mg/kg 群では、重篤な有害事象が 12 名中 6 名に認められた。認められた事象は、サイトメガロウイルス検査陽性（3 名）、アデノウイルス性出血性膀胱炎、帯状疱疹、くも膜下出血、検査異常、及び血液幹細胞移植生着不全（各 1 名）であった。
0.20 mg/kg 群では、重篤な有害事象は認められなかった。

［死亡］
治験期間中に発現した有害事象による死亡が 2 名に認められ、内訳は 0.16 mg/kg 群 1 名、0.20 mg/kg 群 1 名であった。
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。
なお、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。

［バイタルサインと身体所見］
バイタルサインと身体所見に関して特記すべき変化は認められなかった。

<u>アレムツズマブの薬物動態：</u>
アレムツズマブの薬物動態パラメータの平均値（標準偏差）は、0.16 mg/kg 群では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}）が 10900（1470）ng/mL、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_{∞}）が 114000（25600）ng•day/mL、消失半減期（$t_{1/2}$）が 10.2（1.64）日であった。0.20 mg/kg 群では C_{peak} が 13200（950）ng/mL、AUC_{∞} が 167000（47800）ng•day/mL、$t_{1/2}$ が 10.8（2.73）日であった。
血清中抗アレムツズマブ抗体は、全ての患者で検出限界（250 U/mL）未満であり、陰性であった。

結論： 輸血依存性のやや重症、重症又は最重症の再生不良性貧血患者を対象とする同種造血幹細胞移植において、アレムツズマブを 0.20 mg/kg/日又は 0.16 mg/kg/日、6 日間投与した結果、主要評価項目に対する有効性が確認された。GVHD の抑制効果及び複数の副次評価項目に対する有効性も確認された。サイトメガロウイルス感染症が認められたが重篤なものはなく、アレムツズマブの安全性と忍容性に問題はなかった。
報告書の日付： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

表 6 - 治療観察期間中に発現した有害事象 - HE0403 試験（安全性解析対象集団）

	Alemtuzumab					
	0.16mg/kg (N=12)		0.20mg/kg (N=3)		All (N=15)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	**All Grades**	**Grade ≥3**	**All Grades**	**Grade ≥3**	**All Grades**	**Grade ≥3**
Any class	12 (100)	11 (91.7)	3 (100)	3 (100)	15 (100)	14 (93.3)
感染症および寄生虫症	11 (91.7)	4 (33.3)	3 (100)	2 (66.7)	14 (93.3)	6 (40.0)
鼻咽頭炎	3 (25.0)	0	0	0	3 (20.0)	0
敗血症	3 (25.0)	3 (25.0)	0	0	3 (20.0)	3 (20.0)
アデノウイルス性出血性膀胱炎	2 (16.7)	0	0	0	2 (13.3)	0
膀胱炎	1 (8.3)	0	1 (33.3)	0	2 (13.3)	0
帯状疱疹	2 (16.7)	0	0	0	2 (13.3)	0
肛門膿瘍	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
気管支炎	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
結膜炎	0	0	1 (33.3)	0	1 (6.7)	0
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)
サイトメガロウイルス性腸炎	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (6.7)	1 (6.7)
熱性感染症	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
毛包炎	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
麦粒腫	0	0	1 (33.3)	0	1 (6.7)	0
インフルエンザ	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
髄膜炎	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (6.7)	1 (6.7)
咽頭炎	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
副鼻腔炎	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
結核性胸膜炎	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
上気道感染	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
ウイルス感染	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
血液およびリンパ系障害	6 (50.0)	3 (25.0)	3 (100)	2 (66.7)	9 (60.0)	5 (33.3)
発熱性好中球減少症	3 (25.0)	2 (16.7)	3 (100)	2 (66.7)	6 (40.0)	4 (26.7)
好中球減少症	2 (16.7)	2 (16.7)	0	0	2 (13.3)	2 (13.3)
貧血	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (6.7)	1 (6.7)
骨髄機能不全	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
溶血	0	0	1 (33.3)	0	1 (6.7)	0
出血性素因	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
リンパ節症	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
血栓性微小血管症	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
免疫系障害	5 (41.7)	0	0	0	5 (33.3)	0
過敏症	5 (41.7)	0	0	0	5 (33.3)	0
代謝および栄養障害	10 (83.3)	7 (58.3)	3 (100)	2 (66.7)	13 (86.7)	9 (60.0)
食欲減退	9 (75.0)	6 (50.0)	2 (66.7)	2 (66.7)	11 (73.3)	8 (53.3)
低カリウム血症	3 (25.0)	2 (16.7)	3 (100)	1 (33.3)	6 (40.0)	3 (20.0)

	Alemtuzumab					
	0.16mg/kg (N=12)		0.20mg/kg (N=3)		All (N=15)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
高血糖	2 (16.7)	1 (8.3)	0	0	2 (13.3)	1 (6.7)
低マグネシウム血症	2 (16.7)	0	0	0	2 (13.3)	0
低ナトリウム血症	0	0	2 (66.7)	2 (66.7)	2 (13.3)	2 (13.3)
糖尿病	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
高クロール血症	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
高カリウム血症	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
高トリグリセリド血症	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
低カルシウム血症	0	0	1 (33.3)	0	1 (6.7)	0
低蛋白血症	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
精神障害	2 (16.7)	0	0	0	2 (13.3)	0
不眠症	2 (16.7)	0	0	0	2 (13.3)	0
神経系障害	11 (91.7)	1 (8.3)	3 (100)	0	14 (93.3)	1 (6.7)
頭痛	7 (58.3)	0	3 (100)	0	10 (66.7)	0
味覚異常	2 (16.7)	0	0	0	2 (13.3)	0
傾眠	2 (16.7)	0	0	0	2 (13.3)	0
感覚鈍麻	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
腓骨神経麻痺	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
くも膜下出血	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)
振戦	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
眼障害	2 (16.7)	0	1 (33.3)	0	3 (20.0)	0
結膜充血	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
眼乾燥	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
網膜出血	0	0	1 (33.3)	0	1 (6.7)	0
硝子体浮遊物	0	0	1 (33.3)	0	1 (6.7)	0
心臓障害	4 (33.3)	1 (8.3)	2 (66.7)	1 (33.3)	6 (40.0)	2 (13.3)
洞性徐脈	2 (16.7)	0	0	0	2 (13.3)	0
狭心症	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (6.7)	1 (6.7)
不整脈	0	0	1 (33.3)	0	1 (6.7)	0
徐脈	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
心不全	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)
動悸	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
心室機能不全	0	0	1 (33.3)	0	1 (6.7)	0
血管障害	5 (41.7)	0	2 (66.7)	0	7 (46.7)	0
高血圧	4 (33.3)	0	2 (66.7)	0	6 (40.0)	0
潮紅	2 (16.7)	0	0	0	2 (13.3)	0
血腫	0	0	1 (33.3)	0	1 (6.7)	0
血管痛	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0

	Alemtuzumab					
	0.16mg/kg (N=12)		0.20mg/kg (N=3)		All (N=15)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
血管炎	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (66.7)	1 (8.3)	3 (100)	0	11 (73.3)	1 (6.7)
鼻出血	3 (25.0)	0	1 (33.3)	0	4 (26.7)	0
上気道の炎症	3 (25.0)	0	1 (33.3)	0	4 (26.7)	0
口腔咽頭痛	2 (16.7)	0	1 (33.3)	0	3 (20.0)	0
咳嗽	2 (16.7)	0	0	0	2 (13.3)	0
呼吸困難	1 (8.3)	0	1 (33.3)	0	2 (13.3)	0
アレルギー性呼吸器疾患	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
咽頭浮腫	0	0	1 (33.3)	0	1 (6.7)	0
胸膜炎	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
湿性咳嗽	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
肺高血圧症	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)
鼻漏	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
睡眠時無呼吸症候群	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
胃腸障害	12 (100)	6 (50.0)	3 (100)	2 (66.7)	15 (100)	8 (53.3)
悪心	10 (83.3)	5 (41.7)	3 (100)	0	13 (86.7)	5 (33.3)
下痢	8 (66.7)	0	3 (100)	1 (33.3)	11 (73.3)	1 (6.7)
口内炎	7 (58.3)	1 (8.3)	2 (66.7)	0	9 (60.0)	1 (6.7)
嘔吐	8 (66.7)	0	1 (33.3)	0	9 (60.0)	0
腹痛	3 (25.0)	0	2 (66.7)	0	5 (33.3)	0
上腹部痛	3 (25.0)	0	0	0	3 (20.0)	0
便秘	3 (25.0)	0	0	0	3 (20.0)	0
胃炎	1 (8.3)	0	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (13.3)	1 (6.7)
腹部不快感	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
口唇炎	0	0	1 (33.3)	0	1 (6.7)	0
齲歯	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
消化不良	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
口唇乾燥	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
口腔内出血	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
口内丘疹	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
肛門周囲痛	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
上部消化管出血	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)
肝胆道系障害	4 (33.3)	0	0	0	4 (26.7)	0
肝機能異常	4 (33.3)	0	0	0	4 (26.7)	0
高ビリルビン血症	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
皮膚および皮下組織障害	11 (91.7)	0	3 (100)	1 (33.3)	14 (93.3)	1 (6.7)
脱毛症	9 (75.0)	0	2 (66.7)	0	11 (73.3)	0
発疹	6 (50.0)	0	3 (100)	1 (33.3)	9 (60.0)	1 (6.7)

	Alemtuzumab					
	0.16mg/kg (N=12)		0.20mg/kg (N=3)		All (N=15)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
そう痒症	2 (16.7)	0	2 (66.7)	0	4 (26.7)	0
ざ瘡	2 (16.7)	0	1 (33.3)	0	3 (20.0)	0
皮膚乾燥	3 (25.0)	0	0	0	3 (20.0)	0
点状出血	2 (16.7)	0	1 (33.3)	0	3 (20.0)	0
蕁麻疹	1 (8.3)	0	2 (66.7)	0	3 (20.0)	0
紅斑	2 (16.7)	0	0	0	2 (13.3)	0
皮膚炎	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	1 (33.3)	0	1 (6.7)	0
湿疹	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
多汗症	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
多毛症	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
嵌入爪	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
丘疹	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
色素沈着障害	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
紅斑性皮疹	0	0	1 (33.3)	0	1 (6.7)	0
丘疹性皮疹	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
そう痒性皮疹	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	8 (66.7)	0	1 (33.3)	0	9 (60.0)	0
四肢痛	3 (25.0)	0	0	0	3 (20.0)	0
関節痛	2 (16.7)	0	0	0	2 (13.3)	0
背部痛	1 (8.3)	0	1 (33.3)	0	2 (13.3)	0
筋肉痛	2 (16.7)	0	0	0	2 (13.3)	0
椎間板突出	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
筋骨格硬直	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
骨壊死	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
腎および尿路障害	4 (33.3)	2 (16.7)	2 (66.7)	1 (33.3)	6 (40.0)	3 (20.0)
腎機能障害	2 (16.7)	1 (8.3)	0	0	2 (13.3)	1 (6.7)
出血性膀胱炎	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (6.7)	1 (6.7)
膀胱炎様症状	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
血尿	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
頻尿	0	0	1 (33.3)	0	1 (6.7)	0
蛋白尿	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)
生殖系および乳房障害	5 (41.7)	0	0	0	5 (33.3)	0
月経困難症	2 (16.7)	0	0	0	2 (13.3)	0
不正子宮出血	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
前立腺炎	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
外陰腟不快感	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (100)	1 (8.3)	3 (100)	1 (33.3)	15 (100)	2 (13.3)

	Alemtuzumab					
	0.16mg/kg (N=12)		0.20mg/kg (N=3)		All (N=15)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
発熱	7 (58.3)	0	3 (100)	0	10 (66.7)	0
倦怠感	8 (66.7)	1 (8.3)	1 (33.3)	0	9 (60.0)	1 (6.7)
浮腫	4 (33.3)	0	1 (33.3)	1 (33.3)	5 (33.3)	1 (6.7)
悪寒	1 (8.3)	0	1 (33.3)	0	2 (13.3)	0
胸部不快感	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
胸痛	0	0	1 (33.3)	0	1 (6.7)	0
顔面浮腫	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
注入部位紅斑	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
末梢性浮腫	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
疼痛	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
臨床検査	12 (100)	8 (66.7)	3 (100)	3 (100)	15 (100)	11 (73.3)
サイトメガロウイルス検査陽性	12 (100)	1 (8.3)	3 (100)	0	15 (100)	1 (6.7)
Ｃ－反応性蛋白増加	10 (83.3)	1 (8.3)	3 (100)	1 (33.3)	13 (86.7)	2 (13.3)
血中乳酸脱水素酵素増加	8 (66.7)	0	2 (66.7)	0	10 (66.7)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (50.0)	3 (25.0)	3 (100)	1 (33.3)	9 (60.0)	4 (26.7)
体重減少	6 (50.0)	0	2 (66.7)	2 (66.7)	8 (53.3)	2 (13.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (41.7)	1 (8.3)	2 (66.7)	1 (33.3)	7 (46.7)	2 (13.3)
血中クレアチニン増加	3 (25.0)	0	3 (100)	0	6 (40.0)	0
体重増加	4 (33.3)	0	2 (66.7)	0	6 (40.0)	0
血中アルブミン減少	3 (25.0)	0	2 (66.7)	0	5 (33.3)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (25.0)	0	2 (66.7)	1 (33.3)	5 (33.3)	1 (6.7)
血圧上昇	5 (41.7)	0	0	0	5 (33.3)	0
白血球数減少	2 (16.7)	2 (16.7)	3 (100)	2 (66.7)	5 (33.3)	4 (26.7)
血中尿素増加	3 (25.0)	0	1 (33.3)	0	4 (26.7)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (25.0)	0	1 (33.3)	1 (33.3)	4 (26.7)	1 (6.7)
好中球数減少	2 (16.7)	2 (16.7)	2 (66.7)	2 (66.7)	4 (26.7)	4 (26.7)
血小板数減少	2 (16.7)	1 (8.3)	2 (66.7)	2 (66.7)	4 (26.7)	3 (20.0)
総蛋白減少	2 (16.7)	0	2 (66.7)	0	4 (26.7)	0
血中マグネシウム減少	3 (25.0)	1 (8.3)	0	0	3 (20.0)	1 (6.7)
血中カリウム増加	3 (25.0)	0	0	0	3 (20.0)	0
血中カルシウム減少	2 (16.7)	0	0	0	2 (13.3)	0
リンパ球数減少	2 (16.7)	2 (16.7)	0	0	2 (13.3)	2 (13.3)
アミラーゼ増加	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)
血中ビリルビン増加	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (6.7)	1 (6.7)
血中クロール増加	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
血中カリウム減少	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)
血圧低下	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
血中尿酸増加	0	0	1 (33.3)	0	1 (6.7)	0
尿中血陽性	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
Ｃ－反応性蛋白異常	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0

	Alemtuzumab					
	0.16mg/kg (N=12)		0.20mg/kg (N=3)		All (N=15)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
好酸球数増加	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
ヘモグロビン減少	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (6.7)	1 (6.7)
心拍数減少	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
検査異常	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
リンパ球形態異常	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
平均赤血球ヘモグロビン減少	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)
単球数減少	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
単球数増加	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
赤血球数減少	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (6.7)	1 (6.7)
網状赤血球数異常	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
網状赤血球数減少	0	0	1 (33.3)	0	1 (6.7)	0
尿量減少	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
視野検査異常	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
傷害、中毒および処置合併症	4 (33.3)	1 (8.3)	0	0	4 (26.7)	1 (6.7)
注入に伴う反応	2 (16.7)	0	0	0	2 (13.3)	0
血液幹細胞移植生着不全	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)
靱帯捻挫	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
放射線皮膚損傷	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MedDRA 19.0
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
PGM=PRODOPS/CAMPATH/OVERALL/CTD_2019_01_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_he0403_s_t_j_i.rtf (07JAN2020 5:12)

表 7 - 治療観察期間中に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象 - HE0403 試験
（安全性解析対象集団）

	Alemtuzumab					
	0.16mg/kg (N=12)		0.20mg/kg (N=3)		All (N=15)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
Any class	12 (100)	11 (91.7)	3 (100)	3 (100)	15 (100)	14 (93.3)
感染症および寄生虫症	11 (91.7)	4 (33.3)	3 (100)	2 (66.7)	14 (93.3)	6 (40.0)
鼻咽頭炎	3 (25.0)	0	0	0	3 (20.0)	0
敗血症	3 (25.0)	3 (25.0)	0	0	3 (20.0)	3 (20.0)
アデノウイルス性出血性膀胱炎	2 (16.7)	0	0	0	2 (13.3)	0
膀胱炎	1 (8.3)	0	1 (33.3)	0	2 (13.3)	0
帯状疱疹	2 (16.7)	0	0	0	2 (13.3)	0
肛門膿瘍	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
気管支炎	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
結膜炎	0	0	1 (33.3)	0	1 (6.7)	0
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)
サイトメガロウイルス性腸炎	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (6.7)	1 (6.7)
熱性感染症	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
毛包炎	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
麦粒腫	0	0	1 (33.3)	0	1 (6.7)	0
インフルエンザ	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
髄膜炎	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (6.7)	1 (6.7)
咽頭炎	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
副鼻腔炎	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
結核性胸膜炎	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
上気道感染	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
ウイルス感染	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
血液およびリンパ系障害	5 (41.7)	3 (25.0)	3 (100)	1 (33.3)	8 (53.3)	4 (26.7)
発熱性好中球減少症	3 (25.0)	2 (16.7)	2 (66.7)	1 (33.3)	5 (33.3)	3 (20.0)
貧血	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (6.7)	1 (6.7)
溶血	0	0	1 (33.3)	0	1 (6.7)	0
出血性素因	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
リンパ節症	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
好中球減少症	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)
血栓性微小血管症	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
免疫系障害	5 (41.7)	0	0	0	5 (33.3)	0
過敏症	5 (41.7)	0	0	0	5 (33.3)	0
代謝および栄養障害	9 (75.0)	7 (58.3)	3 (100)	2 (66.7)	12 (80.0)	9 (60.0)
食欲減退	9 (75.0)	6 (50.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	10 (66.7)	7 (46.7)

	Alemtuzumab					
	0.16mg/kg (N=12)		0.20mg/kg (N=3)		All (N=15)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
低カリウム血症	2 (16.7)	2 (16.7)	2 (66.7)	1 (33.3)	4 (26.7)	3 (20.0)
低ナトリウム血症	0	0	2 (66.7)	2 (66.7)	2 (13.3)	2 (13.3)
高血糖	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
高カリウム血症	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
低カルシウム血症	0	0	1 (33.3)	0	1 (6.7)	0
低マグネシウム血症	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
低蛋白血症	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
精神障害	2 (16.7)	0	0	0	2 (13.3)	0
不眠症	2 (16.7)	0	0	0	2 (13.3)	0
神経系障害	10 (83.3)	1 (8.3)	3 (100)	0	13 (86.7)	1 (6.7)
頭痛	7 (58.3)	0	3 (100)	0	10 (66.7)	0
味覚異常	2 (16.7)	0	0	0	2 (13.3)	0
傾眠	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
くも膜下出血	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)
眼障害	2 (16.7)	0	1 (33.3)	0	3 (20.0)	0
結膜充血	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
眼乾燥	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
網膜出血	0	0	1 (33.3)	0	1 (6.7)	0
硝子体浮遊物	0	0	1 (33.3)	0	1 (6.7)	0
心臓障害	4 (33.3)	1 (8.3)	1 (33.3)	0	5 (33.3)	1 (6.7)
洞性徐脈	2 (16.7)	0	0	0	2 (13.3)	0
不整脈	0	0	1 (33.3)	0	1 (6.7)	0
徐脈	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
心不全	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)
動悸	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
心室機能不全	0	0	1 (33.3)	0	1 (6.7)	0
血管障害	2 (16.7)	0	1 (33.3)	0	3 (20.0)	0
高血圧	1 (8.3)	0	1 (33.3)	0	2 (13.3)	0
潮紅	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (58.3)	1 (8.3)	3 (100)	0	10 (66.7)	1 (6.7)
上気道の炎症	3 (25.0)	0	1 (33.3)	0	4 (26.7)	0
口腔咽頭痛	2 (16.7)	0	1 (33.3)	0	3 (20.0)	0
呼吸困難	1 (8.3)	0	1 (33.3)	0	2 (13.3)	0
鼻出血	2 (16.7)	0	0	0	2 (13.3)	0
アレルギー性呼吸器疾患	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
咳嗽	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
咽頭浮腫	0	0	1 (33.3)	0	1 (6.7)	0

	Alemtuzumab					
	0.16mg/kg (N=12)		0.20mg/kg (N=3)		All (N=15)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
胸膜炎	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
湿性咳嗽	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
肺高血圧症	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)
鼻漏	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
胃腸障害	12 (100)	4 (33.3)	3 (100)	2 (66.7)	15 (100)	6 (40.0)
悪心	10 (83.3)	4 (33.3)	3 (100)	0	13 (86.7)	4 (26.7)
下痢	7 (58.3)	0	2 (66.7)	1 (33.3)	9 (60.0)	1 (6.7)
嘔吐	7 (58.3)	0	1 (33.3)	0	8 (53.3)	0
口内炎	6 (50.0)	1 (8.3)	1 (33.3)	0	7 (46.7)	1 (6.7)
腹痛	3 (25.0)	0	2 (66.7)	0	5 (33.3)	0
便秘	3 (25.0)	0	0	0	3 (20.0)	0
上腹部痛	2 (16.7)	0	0	0	2 (13.3)	0
胃炎	1 (8.3)	0	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (13.3)	1 (6.7)
腹部不快感	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
口唇炎	0	0	1 (33.3)	0	1 (6.7)	0
齲歯	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
消化不良	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
口唇乾燥	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
口腔内出血	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
口内丘疹	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
肛門周囲痛	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
肝胆道系障害	3 (25.0)	0	0	0	3 (20.0)	0
肝機能異常	3 (25.0)	0	0	0	3 (20.0)	0
高ビリルビン血症	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
皮膚および皮下組織障害	11 (91.7)	0	3 (100)	1 (33.3)	14 (93.3)	1 (6.7)
発疹	4 (33.3)	0	3 (100)	1 (33.3)	7 (46.7)	1 (6.7)
脱毛症	4 (33.3)	0	1 (33.3)	0	5 (33.3)	0
ざ瘡	2 (16.7)	0	1 (33.3)	0	3 (20.0)	0
皮膚乾燥	3 (25.0)	0	0	0	3 (20.0)	0
蕁麻疹	1 (8.3)	0	2 (66.7)	0	3 (20.0)	0
点状出血	2 (16.7)	0	0	0	2 (13.3)	0
そう痒症	2 (16.7)	0	0	0	2 (13.3)	0
湿疹	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
紅斑	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
多汗症	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
丘疹	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
色素沈着障害	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
そう痒性皮疹	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0

	Alemtuzumab					
	0.16mg/kg (N=12)		0.20mg/kg (N=3)		All (N=15)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
筋骨格系および結合組織障害	5 (41.7)	0	1 (33.3)	0	6 (40.0)	0
四肢痛	3 (25.0)	0	0	0	3 (20.0)	0
筋肉痛	2 (16.7)	0	0	0	2 (13.3)	0
関節痛	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
背部痛	0	0	1 (33.3)	0	1 (6.7)	0
筋骨格硬直	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
骨壊死	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
腎および尿路障害	4 (33.3)	1 (8.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	5 (33.3)	2 (13.3)
出血性膀胱炎	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (6.7)	1 (6.7)
膀胱炎様症状	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
血尿	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
蛋白尿	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)
腎機能障害	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
生殖系および乳房障害	4 (33.3)	0	0	0	4 (26.7)	0
月経困難症	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
不正子宮出血	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
前立腺炎	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
外陰腟不快感	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (100)	1 (8.3)	3 (100)	0	15 (100)	1 (6.7)
発熱	7 (58.3)	0	3 (100)	0	10 (66.7)	0
倦怠感	8 (66.7)	1 (8.3)	1 (33.3)	0	9 (60.0)	1 (6.7)
浮腫	4 (33.3)	0	0	0	4 (26.7)	0
悪寒	1 (8.3)	0	1 (33.3)	0	2 (13.3)	0
胸部不快感	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
胸痛	0	0	1 (33.3)	0	1 (6.7)	0
顔面浮腫	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
末梢性浮腫	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
疼痛	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
臨床検査	12 (100)	8 (66.7)	3 (100)	3 (100)	15 (100)	11 (73.3)
サイトメガロウイルス検査陽性	12 (100)	1 (8.3)	3 (100)	0	15 (100)	1 (6.7)
Ｃ－反応性蛋白増加	9 (75.0)	1 (8.3)	3 (100)	0	12 (80.0)	1 (6.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (50.0)	3 (25.0)	3 (100)	1 (33.3)	9 (60.0)	4 (26.7)
血中乳酸脱水素酵素増加	7 (58.3)	0	2 (66.7)	0	9 (60.0)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (41.7)	1 (8.3)	2 (66.7)	1 (33.3)	7 (46.7)	2 (13.3)
体重減少	5 (41.7)	0	2 (66.7)	2 (66.7)	7 (46.7)	2 (13.3)
体重増加	4 (33.3)	0	2 (66.7)	0	6 (40.0)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (25.0)	0	2 (66.7)	1 (33.3)	5 (33.3)	1 (6.7)
血中アルブミン減少	3 (25.0)	0	1 (33.3)	0	4 (26.7)	0

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

IMP: Investigational medicinal product; TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MedDRA 19.0
n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE related to IMP
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and PT sorted by decreasing frequency according to all TEAE summary
PGM=PRODOPS/CAMPATH/OVERALL/CTD_2019_01_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_rel_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_rel_he0403_s_t_j_i.rtf (07JAN2020 5:12)

表 8 - 治療観察期間中に発現した重篤な有害事象 - HE0403 試験（安全性解析対象集団）

	Alemtuzumab					
	0.16mg/kg (N=12)		0.20mg/kg (N=3)		All (N=15)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	**All Grades**	**Grade ≥3**	**All Grades**	**Grade ≥3**	**All Grades**	**Grade ≥3**
Any class	6 (50.0)	2 (16.7)	0	0	6 (40.0)	2 (13.3)
感染症および寄生虫症	2 (16.7)	0	0	0	2 (13.3)	0
アデノウイルス性出血性膀胱炎	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
帯状疱疹	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
神経系障害	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)
くも膜下出血	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)
臨床検査	4 (33.3)	0	0	0	4 (26.7)	0
サイトメガロウイルス検査陽性	3 (25.0)	0	0	0	3 (20.0)	0
検査異常	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)
血液幹細胞移植生着不全	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)

SAE: Serious adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MedDRA 19.0
n (%) = number and percentage of patients with at least one treatment emergent SAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and PT sorted by decreasing frequency according to all TEAE summary
PGM=PRODOPS/CAMPATH/OVERALL/CTD_2019_01_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_rel_sae_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_sae_trt_he0403_s_t_j_i.rtf (07JAN2020 5:12)

表 9 - 治療観察期間中に発現した治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象 - HE0403 試験
（安全性解析対象集団）

	Alemtuzumab					
	0.16mg/kg (N=12)		0.20mg/kg (N=3)		All (N=15)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	**All Grades**	**Grade ≥3**	**All Grades**	**Grade ≥3**	**All Grades**	**Grade ≥3**
Any class	6 (50.0)	2 (16.7)	0	0	6 (40.0)	2 (13.3)
感染症および寄生虫症	2 (16.7)	0	0	0	2 (13.3)	0
アデノウイルス性出血性膀胱炎	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
帯状疱疹	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
神経系障害	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)
くも膜下出血	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)
臨床検査	4 (33.3)	0	0	0	4 (26.7)	0
サイトメガロウイルス検査陽性	3 (25.0)	0	0	0	3 (20.0)	0
検査異常	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)
血液幹細胞移植生着不全	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)

IMP: Investigational medicinal product; SAE: Serious adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MedDRA 19.0
n (%) = number and percentage of patients with at least one treatment emergent SAE related to IMP
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and PT sorted by decreasing frequency according to all TEAE summary
PGM=PRODOPS/CAMPATH/OVERALL/CTD_2019_01_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_sae_rel_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_rel_sae_trt_he0403_s_t_j_i.rtf (07JAN2020 5:12)