

総合製品情報概要

抗悪性腫瘍剤／ヒト化抗CD52モノクローナル抗体

薬価基準収載



1. 警告

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

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

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

CONTENTS

■ 開発の経緯	3
■ 特徴	4
■ 製品情報	
警告・禁忌	5
組成・性状	5
効能又は効果	6
効能又は効果に関連する注意	6
用法及び用量	6
用法及び用量に関連する注意	6
重要な基本的注意	7
特定の背景を有する患者に関する注意	8
相互作用	9
副作用	9
適用上の注意	12
その他の注意	12
■ 臨床成績	
国内第Ⅰ相臨床試験〔CAMCLL07709試験〕	13
海外第Ⅱ相臨床試験〔CAM211試験〕(海外データ)	16
海外第Ⅱ相臨床試験〔CAM213試験〕(海外データ)	21
国内医師主導第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験〔HE0402試験〕	24
国内医師主導第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験〔HE0403試験〕	32

日本標準商品分類番号 874291

抗悪性腫瘍剤／ヒト化抗CD52モノクローナル抗体

薬価基準収載

マブキャンパス® 点滴静注30mg

MabCampath®

アレムツズマブ(遺伝子組換え)製剤

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品*

*注意－医師等の処方箋により使用すること

■ 薬物動態

血清中濃度

- ・国内データ(CAMCLL07709試験) 39
- ・外国人データ(CAM213試験) 40
- ・国内データ(HE0402試験) 41
- ・国内データ(HE0403試験) 42

分布

- ・胎児への移行性(マウス) 43
- ・乳汁への移行性(マウス) 43
- ・組織への移行性(マウス) 43

代謝 44

排泄 44

■ 薬効薬理

作用機序 45

非臨床試験

- ・ヒトT細胞に対するアレムツズマブの抗体依存性細胞傷害(ADCC)、補体依存性細胞傷害(CDC)作用の検討(*in vitro*) 46
- ・免疫細胞減少作用(マウス) 48

■ 安全性薬理試験及び毒性試験

安全性薬理試験

- ・安全性薬理試験(カニクイザル) 49

毒性試験

- ・単回投与毒性試験(カニクイザル) 50
- ・反復投与毒性試験(カニクイザル) 51
- ・生殖発生毒性試験(マウス) 52
- ・組織交差反応性試験(*in vitro*) 53

■ 有効成分に関する理化学的知見 54

■ 製剤学的事項

製剤の安定性

- ・各種条件下における安定性 55

■ 取扱い上の注意 56

■ 包装 56

■ 関連情報 56

■ 主要文献 57

■ 製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む) 57

開発の経緯

慢性リンパ性白血病は、本邦では発症頻度は極めて低く患者数の少ない疾患であり、その治療は病期が進展し活動性となった場合に開始されます。この疾患は化学療法のみで治癒を得ることは困難であり、特に再発又は難治性の場合は治療選択肢が限られていることが治療上の課題となっています。

マブキャンパス®点滴静注30mg[一般名：アレムツズマブ(遺伝子組換え)製剤]は、慢性リンパ性白血病細胞やリンパ球の細胞表面上に発現する糖たん白質CD52抗原を標的とするヒト化IgG1モノクローナル抗体です。マブキャンパスは慢性リンパ性白血病患者のリンパ球及びその他の免疫細胞上のCD52抗原に結合し、抗体依存性細胞傷害作用(ADCC)及び補体依存性細胞傷害作用(CDC)を介して細胞溶解を引き起こし、抗腫瘍効果を発揮します。

マブキャンパスは、海外第Ⅱ相臨床試験において、プリンアナログやアルキル化剤による治療歴を有する場合やフルダラビンリン酸エステル(フルダラビン)による治療に対して無効であった再発又は難治性の慢性リンパ性白血病患者において良好な奏効率と忍容性が認められました。本邦においては、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」(厚生労働省医薬食品局審査管理課 厚生労働省医政局研究開発振興課)にて早急に開発を進めるべき薬剤に指定され開発、承認申請を行いました。マブキャンパスは、2012年8月に希少疾病用医薬品として指定を受け、2014年9月に「再発又は難治性の慢性リンパ性白血病」を効能又は効果として、製造販売が承認されました。

本邦において2004年12月より造血幹細胞移植の前治療薬としての開発を目的とした、2つの医師主導治験(第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験)が開始され、その結果を踏まえて医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととし、2020年12月に「同種造血幹細胞移植の前治療」の効能又は効果が追加承認されました。

ADCC : Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity

CDC : Complement Dependent Cytotoxicity

特 徴

1. マブキャンパスは慢性リンパ性白血病細胞やリンパ球の細胞表面上に発現する糖たん白質CD52抗原を標的とするヒト化IgG1モノクローナル抗体です¹⁰⁾。
2. 免疫細胞上のCD52抗原に結合し、抗体依存性細胞傷害作用(ADCC)及び補体依存性細胞傷害作用(CDC)を介して細胞溶解を引き起こしました(*in vitro*)。(45～47頁¹⁰⁻¹²⁾)
3. 再発又は難治性の慢性リンパ性白血病患者に対して、単剤での有効性・安全性が審査され承認されました。(13～23頁¹⁻³⁾)
4. 同種造血幹細胞移植患者に対する前治療として、単剤での有効性・安全性が審査され承認されました*。(24～38頁⁴⁻⁶⁾)
5. 重大な副作用として、血球減少、Infusion reaction、感染症、免疫障害、腫瘍崩壊症候群、心障害、出血、進行性多巣性白質脳症(PML)、B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎、肝炎の増悪、頭頸部動脈解離が報告されています。
主な副作用は、肺炎、食欲減退、頭痛、低血圧、嘔吐、悪心、下痢、口内炎、そう痒症、蕁麻疹、発疹、悪寒、発熱、疲労、倦怠感、体重減少、サイトメガロウイルス検査陽性、LDH増加でした。
電子化された添付文書の副作用の項及び臨床成績の項の安全性の結果をご参照ください。

*：臨床成績には承認用量よりも高用量が使用された症例が含まれます。

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等の改訂には十分で留意ください。

警告・禁忌

1. 警告

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

組成・性状

3.1 組成

販 売 名	マブキャンパス点滴静注30mg	
	成 分	1バイアル(1mL)中の分量
有 効 成 分	アレムツマブ(遺伝子組換え) ^{注)}	30mg
添 加 剤	エデト酸ナトリウム水和物	0.0187mg
	塩化カリウム	0.2mg
	リン酸二水素カリウム	0.2mg
	リン酸水素二ナトリウム二水和物	1.44mg
	ポリソルベート80	0.1mg
	等張化剤、pH調節剤	

注) 本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

マスターセルバンク及びワーキングセルバンク構築時にウシ血清由来成分(胎児血清及び血清アルブミン)を使用している。

3.2 製剤の性状

販 売 名	マブキャンパス点滴静注30mg	
性 状	無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白色を呈する液	
pH	7.0～7.4	
浸 透 圧 比	0.9～1.1(日局生理食塩液に対する比)	

効能又は効果

効能又は効果に 関連する注意

用法及び用量

用法及び 用量に 関連する注意

- 再発又は難治性の慢性リンパ性白血病
- 同種造血幹細胞移植の前治療

〈同種造血幹細胞移植の前治療〉

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

〈再発又は難治性の慢性リンパ性白血病〉

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

〈同種造血幹細胞移植の前治療〉

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

〈効能共通〉

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

7.2 本剤投与中にGrade 1^注又はGrade 2^注のinfusion reactionが認められた場合には、直ちに投与を中断し、副腎皮質ステロイド剤の投与を行い、回復した場合、投与を再開することができる。

〈再発又は難治性の慢性リンパ性白血病〉

7.3 本剤は、いずれの用量も1日量を2時間以上かけて点滴静注すること。

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

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

7.6 本剤の投与中に好中球数減少及び血小板数減少が認められた場合、下表を参考に本剤の用量を調節すること。なお、ベースライン時の好中球絶対数が500/ μ L以下の患者について、有効性及び安全性は確立していない。[11.1.1参照]

用法及び 用量に 関連する注意

休薬、中止又は再開基準

ベースラインの好中球絶対数が $500/\mu\text{L}$ 超で治療を開始した患者において、好中球絶対数が $250/\mu\text{L}$ 未満となった場合、又はベースラインの血小板数が $25,000/\mu\text{L}$ 超で治療を開始した患者において、血小板数が $25,000/\mu\text{L}$ 以下となった場合	
初回発現時	休薬すること。好中球絶対数 $500/\mu\text{L}$ 以上及び血小板数 $50,000/\mu\text{L}$ 以上に回復した場合、休薬時の用量で投与を再開できる。ただし、7日以上休薬した場合、再開時の開始用量は1日1回3mgとすること。
2回目発現時	休薬すること。好中球絶対数 $500/\mu\text{L}$ 以上及び血小板数 $50,000/\mu\text{L}$ 以上に回復した場合、本剤1日1回10mg又は休薬時の用量のいずれか低い方の用量で投与を再開できる。ただし、7日以上休薬した場合、再開時の開始用量は1日1回3mgとすること。
3回目発現時	本剤の投与を中止すること。
ベースラインの血小板数が $25,000/\mu\text{L}$ 以下で治療を開始した患者において、ベースラインの数値から50%以上減少した場合	
初回発現時	休薬すること。好中球絶対数及び血小板数がベースライン値に回復した場合、休薬時の用量で投与を再開できる。ただし、7日以上休薬した場合、再開時の開始用量は1日1回3mgとすること。
2回目発現時	休薬すること。好中球絶対数及び血小板数がベースライン値に回復した場合、本剤1日1回10mg又は休薬時の用量のいずれか低い方の用量で投与を再開できる。ただし、7日以上休薬した場合、再開時の開始用量は1日1回3mgとすること。
3回目発現時	本剤の投与を中止すること。

〈同種造血幹細胞移植の前治療〉

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

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

注) GradelはNCI-CTCAEv3.0に準じる

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

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

8.3 本剤の免疫抑制作用により、細菌、真菌、ウイルス又は原虫による感染症や日和見感染が発現又は悪化することがある。本剤投与により、肝炎ウイルス、結核等が再活性化又はヒト免疫不全ウイルスが活性化するおそれがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス、結核、ヒト免疫不全ウイルス等の感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。また、本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意すること。[1.3、9.1.5-9.1.7、11.1.3、11.1.9参照]

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

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

重要な 基本的注意

重要な 基本的注意

特定の背景を 有する患者に 関する注意

8.6 甲状腺機能異常があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は甲状腺機能検査を行い患者の状態を十分に観察すること。[11.1.4参照]

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者

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

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

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

9.1.3 降圧剤による治療を行っている患者

本剤投与中に一過性の低血圧があらわれることがある。[11.1.2参照]

9.1.4 重篤な骨髓機能低下のある患者

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

9.1.5 感染症を合併している患者

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

9.1.6 肝炎ウイルスの感染又は既往を有する患者

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

9.1.7 結核、ヒト免疫不全ウイルスの感染又は既往を有する患者

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

9.4 生殖能を有する者

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

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

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

副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 血球減少

顆粒球減少症(頻度不明)、無顆粒球症(頻度不明)、単球減少(0.7%)、汎血球減少(3.3%)、好中球減少(13.2%)、白血球減少(1.3%)、血小板減少(7.2%)、貧血(6.6%)、骨髓機能不全(1.3%)があらわれることがあり、重篤な血球減少も報告されている。[7.6、8.1、9.1.4参照]

11.1.2 Infusion reaction (97.4%)

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

11.1.3 感染症(53.3%)

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

11.1.4 免疫障害

自己免疫性溶血性貧血(0.7%)、自己免疫性血小板減少症(頻度不明)、自己免疫性肝炎(頻度不明)、再生不良性貧血(頻度不明)、自己免疫性脳炎(頻度不明)、ギラン・バレー症候群(頻度不明)、慢性炎症性脱髄性多発神経炎(頻度不明)、輸血後移植片対宿主病(頻度不明)、甲状腺機能低下症(頻度不明)、甲状腺機能亢進症(頻度不明)、糸球体腎炎(頻度不明)等の免疫障害があらわれることがあり、死亡に至った症例も報告されている。自己免疫性溶血性貧血又は自己免疫性血小板減少症が認められた場合、本剤の投与を中止すること。[8.6参照]

11.1.5 腫瘍崩壊症候群(頻度不明)

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

副作用

11.1.6 心障害

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

11.1.7 出血

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

11.1.8 進行性多巣性白質脳症(PML)(頻度不明)

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

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

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

11.1.10 頭頸部動脈解離(頻度不明)

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

11.2 その他の副作用

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

副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
心臓障害		頻脈、徐脈、動悸、洞性徐脈	心房細動、上室性頻脈、上室性不整脈、上室性期外収縮	洞性頻脈、狭心症
血管障害	低血圧	高血圧、潮紅		血管痙攣、末梢性虚血、起立性低血圧、ほてり
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		喀血、咳嗽、喘鳴、鼻出血、鼻漏、口腔咽頭不快感、上気道の炎症	咽喉絞扼感、胸水、呼吸音異常、しゃっくり、上気道性喘鳴	呼吸障害、発声障害
胃腸障害	嘔吐、悪心、下痢、口内炎	腹痛、消化不良、便秘、口内乾燥、胃炎、腹部不快感	口腔内潰瘍形成、舌潰瘍、歯肉炎、腹部膨満	おくび、イレウス、口腔内不快感
肝胆道系障害		肝機能異常		
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、蕁麻疹、発疹	多汗症、寝汗、紅斑	皮膚障害、紅斑性皮疹、皮下出血、そう痒性皮疹	水疱性皮膚炎、斑状丘疹状皮疹、アレルギー性皮膚炎、皮膚炎、斑状皮疹
筋骨格系及び結合組織障害		筋肉痛、背部痛、四肢痛、関節痛	筋緊張、骨痛、筋痙攣	筋骨格痛、筋骨格系胸痛
腎及び尿路障害		血尿、尿量減少、腎機能障害	尿失禁	多尿、排尿困難
一般・全身障害及び投与部位の状態	悪寒、発熱、疲労、倦怠感	胸痛、インフルエンザ様疾患、無力症、疼痛、末梢性浮腫、胸部不快感、冷感、熱感、浮腫	急性肺水腫、注射部位血腫、体温上昇、注射部位紅斑	口腔浮腫、注入部位反応、注入部位皮膚炎、注入部位疼痛、粘膜の炎症、粘膜潰瘍、限局性浮腫、注射部位浮腫
臨床検査	体重減少、サイトメガロウイルス検査陽性、LDH増加	体重増加、総蛋白減少、AST(GOT)増加、ALP増加、血中ビリルビン増加、ALT(GPT)増加、血中アルブミン減少	ハプトグロビン減少、肝機能検査異常	血液学的検査異常、心電図異常
その他		回転性めまい、高ビリルビン血症	耳鳴	難聴

適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 本剤の調製は安全キャビネット内で行うことが望ましい。調製前に本剤の着色及びバイアル内に粒子が含まれていないか、目視検査し、異常があればそのバイアルは使用しないこと。
- 14.1.2 本剤の投与時には必要量を注射筒で抜き取り、点滴バッグ等を用い生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液100mLで希釈し、穏やかに転倒混和する。これらの溶液以外での希釈は行わないこと。
- 14.1.3 本剤は振とうしないこと。
- 14.1.4 本剤の取扱い及び調製にあたっては、手袋、防護メガネを使用するなど慎重に行うこと。本剤が皮膚又は粘膜に触れた場合には、直ちに石鹼でよく洗うこと。
- 14.1.5 本剤は保存剤を含有していないため、希釈後は8時間以内に使用すること。なお、希釈後、やむをえず保存する場合は2～8℃で遮光して保存すること。
- 14.1.6 未使用の調製後溶液及び注入後の残液は適切に廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

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

その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

〈再発又は難治性の慢性リンパ性白血病〉

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

〈同種造血幹細胞移植の前治療〉

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

2023年8月改訂(第3版)電子化された添付文書に基づき作成

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等は5～12頁をご参照ください。

承認時に評価されたデータを掲載していますが、医師主導第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験のため一部国内の承認内容と異なる成績が含まれています。〔HE0402試験及びHE0403試験〕

国内第Ⅰ相 臨床試験 〔CAMCLL 07709試験〕

■ 国内第Ⅰ相臨床試験〔CAMCLL07709試験〕¹⁾

■ 試験概要

目的及び対象：再発又は難治性の慢性リンパ性白血病患者^{*1} 6例を対象に、安全性、有効性、薬物動態を検討する。

- ^{*1}：過去に受けた慢性リンパ性白血病に対する治療レジメン数が1～3レジメン
Rai分類Ⅲ/Ⅳ期あるいは0～Ⅱ期で以下のいずれか1つ以上が認められる
- ・貧血あるいは血小板減少症の発現又は悪化が認められる進行性骨髓機能不全
 - ・巨大脾腫（左肋骨縁下に＞6cm）又は進行性脾腫
 - ・2ヵ月間で＞50%増加した又は6ヵ月以内に2倍に増加することが予測される進行性リンパ球増加症
 - ・リンパ球数＞100,000/ μ L
 - ・B症状（発熱、体重の減少、盗汗〔顕著な寝汗〕）

方 法：多施設共同非盲検非対照試験

マブキャンパスを1日1回3mgの連日点滴静注から開始し、1日1回10mgを連日点滴静注した後、1日1回30mgを週3回隔日に点滴静注する^{*2}。

^{*2}：投与期間は用量漸増期間を含めて最長12週間とした

評 価 項 目：＜主要評価項目＞

安全性（NCI-CTCのGrade判定に基づいて評価）

＜副次評価項目＞

有効性（1996 NCI-WG効果判定基準に従って評価）、薬物動態

1) 国内第Ⅰ相臨床試験（CAMCLL07709試験）（承認時評価資料）

国内第Ⅰ相
臨床試験
〔CAMCLL
07709試験〕

■患者背景

		症例数 (n=6)
年齢中央値〔範囲〕		62.5歳〔42～67〕
性別	男性	4 (66.7%)
	女性	2 (33.3%)
WHO PS	0	5 (83.3%)
	1	1 (16.7%)
	2	0
臨床病期 (Rai分類)	0期	0
	I期	1 (16.7%)
	II期	0
	III期	1 (16.7%)
	IV期	4 (66.7%)
リンパ節腫大	なし	1 (16.7%)
	全てのリンパ節≤2cm	2 (33.3%)
	1つ以上のリンパ節>2、<5cm	3 (50.0%)
	1つ以上のリンパ節≥5cm	0
肝腫大	あり	1 (16.7%)
	なし	5 (83.3%)
脾腫	あり	3 (50.0%)
	なし	3 (50.0%)
B症状	あり	0
	なし	6 (100%)
CD38	陽性	3 (50.0%)
	陰性	3 (50.0%)
CLL罹病期間中央値〔範囲〕		7.5年〔4.0～21.0〕
前治療歴	1回	2
	2回	1
	3回	3
	中央値〔範囲〕	2.5回〔1～3〕

CLL：慢性リンパ性白血病

国内第Ⅰ相 臨床試験 〔CAMCLL 07709試験〕

■安全性(主要評価項目)

安全性評価対象症例6例中6例(100%)に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症6例(100%)、貧血、血小板減少症各5例(各83.3%)、悪心、嘔吐、発熱、サイトメガロウイルス検査陽性各4例(各66.7%)であった。

Grade 3以上の副作用は好中球減少症6例、血小板減少症3例、貧血2例、サイトメガロウイルス感染、肺結核、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、白血球減少症、リンパ球減少症、高ビリルビン血症、疲労各1例であった。

重篤な副作用は3例(肺結核、サイトメガロウイルス感染、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫各1例)に認められ、死亡例は認められなかった。

投与中止に至った副作用は、自己免疫性溶血性貧血1例であった。

●副作用発現状況(3例以上)

	症例数(%)	
	全Grade	Grade 3以上
好中球減少症	6(100%)	6(100%)
貧血	5(83.3%)	2(33.3%)
血小板減少症	5(83.3%)	3(50.0%)
悪心	4(66.7%)	0
嘔吐	4(66.7%)	0
発熱	4(66.7%)	0
サイトメガロウイルス検査陽性	4(66.7%)	0
食欲減退	3(50.0%)	0
悪寒	3(50.0%)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	3(50.0%)	0

■有効性(副次評価項目)

●奏効率

完全奏効(CR)は1/6例、部分奏効(PR)は1/6例であり、奏効率(CR+PR)は2/6例であった。

n=6	症例数
完全奏効(CR)	1/6
部分奏効(PR)	1/6
安定(SD)	3/6
病態進行(PD)	1/6
奏効率(CR+PR)	2/6

海外第Ⅱ相 臨床試験 〔CAM211試験〕

■ 海外第Ⅱ相臨床試験〔CAM211試験〕(海外データ)²⁾

■ 試験概要

目的及び対象：フルダラビンリン酸エステル(フルダラビン)に抵抗性^{*1}かつアルキル化剤による治療歴を有する慢性リンパ性白血病患者^{*2} 93例を対象に、有効性、安全性を検討する。

***1：**以下のいずれかが認められる

- ・フルダラビンを含む1種類以上の治療を受けてもCR又はPRが得られなかった
- ・フルダラビンによる治療中に疾患進行が認められた
- ・フルダラビンの最終投与後6ヵ月以内に再発した

***2：**Rai分類Ⅲ/Ⅳ期あるいは0～Ⅱ期で以下のいずれか1つ以上が認められる

- ・貧血あるいは血小板減少症の発症又は悪化が認められる進行性骨髓機能不全
- ・コルチコステロイドによる治療が無効な自己免疫性貧血又は血小板減少症
- ・巨大脾腫(左肋骨縁下に>6cm)又は進行性脾腫
- ・2ヵ月間で>50%増加した又は6ヵ月以内に2倍に増加することが予測される進行性リンパ球増加症
- ・リンパ球数>100,000/ μ L
- ・B症状(発熱、体重の減少、盗汗[顕著な寝汗])

方 法：多施設共同非盲検非対照試験

マブキャンパスを1日1回3mgの連日点滴静注から開始し、1日1回10mgを連日点滴静注した後、1日1回30mgを週3回隔日に点滴静注する^{*3}。

***3：**投与期間は用量漸増期間を含めて最長12週間とした

評 価 項 目：<主要評価項目>

有効性：奏効率(CR+PR) [1996 NCI-WG効果判定基準に従って評価]

<副次評価項目>

有効性(無増悪生存期間、全生存期間など)、安全性(NCI-CTCのGrade判定に基づいて評価)

2) 海外第Ⅱ相臨床試験(CAM211試験)(承認時評価資料)

海外第Ⅱ相 臨床試験 〔CAM211試験〕

■患者背景

		症例数 (n=93)
年齢中央値〔範囲〕		66歳〔32～86〕
性別	男性	73 (78.5%)
	女性	20 (21.5%)
WHO PS	0	24 (25.8%)
	1	50 (53.8%)
	2	19 (20.4%)
臨床病期 (Rai分類)	0期	1 (1.1%)
	I期	5 (5.4%)
	II期	16 (17.2%)
	III期	16 (17.2%)
	IV期	55 (59.1%)
リンパ節腫大	なし	22 (23.7%)
	全てのリンパ節≤2cm	25 (26.9%)
	1つ以上のリンパ節>2、<5cm	29 (31.2%)
	1つ以上のリンパ節≥5cm	17 (18.3%)
肝腫大	あり	34 (36.6%)
	なし	59 (63.4%)
脾腫	あり	51 (54.8%)
	なし	26 (28.0%)
	脾臓摘出術の実施	16 (17.2%)
B症状	あり	39 (41.9%)
	なし	54 (58.1%)
CLL罹病期間中央値〔範囲〕		6.1年〔0.7～37.0〕
フルダラビン又はプリンアナログが全く無効*		45 (48.4%)
前治療歴	2回	26
	3回	28
	4回	25
	5回	8
	6回	5
	7回	1
	中央値〔範囲〕	3回〔2～7〕

*：フルダラビン又はプリンアナログによる治療でCR又はPRが得られなかった

海外第Ⅱ相 臨床試験 〔CAM211試験〕

■有効性

●奏効率(主要評価項目)

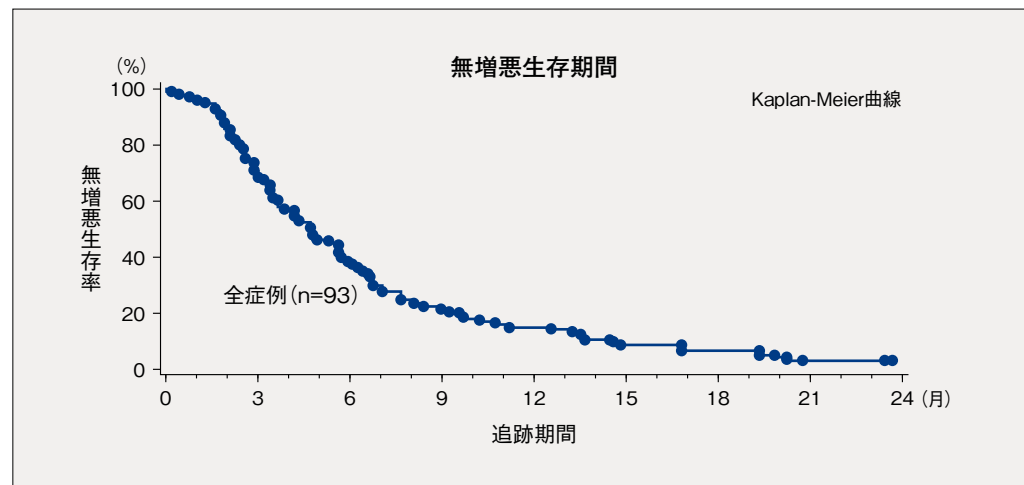
CR率は2.2%(2/93例)、PR率は31.2%(29/93例)であり、奏効率(CR+PR)は33.3%(31/93例)であった。

n=93	症例数(%)
CR	2(2.2%)
PR	29(31.2%)
SD	50(53.8%)
PD	8(8.6%)
評価不能(NE)	4(4.3%)
奏効率(CR+PR) [95%信頼区間]	31(33.3%) [23.9~43.9]

●無増悪生存期間*(副次評価項目)

無増悪生存期間中央値は、全症例(93例)で4.7ヵ月であった。

	症例数	無増悪生存期間中央値[95%信頼区間]
全症例	93	4.7ヵ月[3.7~5.8]



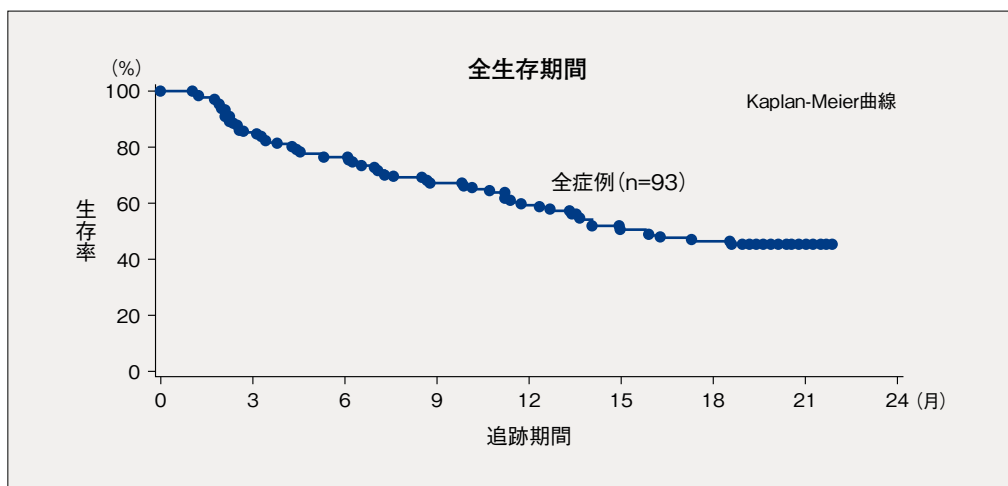
* 無増悪生存期間：投与開始日から最初に増悪が記録された日、他治療に変更した日、又は原因を問わない死亡日のうち、最も早い日までの期間

海外第Ⅱ相
臨床試験
〔CAM211試験〕

●全生存期間* (副次評価項目)

全生存期間中央値は、全症例 (93例) で16.0ヵ月であった。

	症例数	全生存期間中央値[95%信頼区間]
全症例	93	16.0ヵ月[11.8～推定不能]



* 全生存期間：投与開始日から原因を問わない死亡までの期間

海外第Ⅱ相 臨床試験 〔CAM211試験〕

■安全性(副次評価項目)

安全性評価対象症例93例中93例(100%)に副作用が認められた。主な副作用は、悪寒83例(89.2%)、発熱75例(80.6%)、悪心44例(47.3%)、嘔吐31例(33.3%)、蕁麻疹25例(26.9%)、発疹23例(24.7%)、疲労20例(21.5%)であった。

Grade 3以上の主な副作用(3例以上)は発熱12例、悪寒11例、肺炎8例、好中球減少症、呼吸困難各7例、敗血症6例、貧血、血小板減少症、蕁麻疹各4例、汎血球減少症、脱水、疲労各3例であった。

重篤な有害事象は46例(5例以上は発熱27例、肺炎12例、敗血症11例、呼吸困難、顆粒球減少症各9例、貧血、好中球減少性発熱各7例、無力症、サイトメガロウイルス感染、血小板減少症各6例、悪寒5例)に認められ、死亡例(投与期間中又は投与終了から30日以内)は9例(原疾患の進行3例、肺炎2例、敗血症伴う肺炎、敗血症、副鼻腔炎、肺塞栓症各1例)に認められた。

投与中止に至った有害事象は25例(感染8例、血液毒性6例、傾眠、疲労又は発熱5例、Infusion Reaction 3例、死亡2例、治験薬との因果関係のない進行性免疫抑制1例)に認められた。

●副作用発現状況(10%以上)

	症例数(%)	
	全Grade	Grade 3以上
悪寒	83(89.2%)	11(11.8%)
発熱	75(80.6%)	12(12.9%)
悪心	44(47.3%)	0
嘔吐	31(33.3%)	1(1.1%)
蕁麻疹	25(26.9%)	4(4.3%)
発疹	23(24.7%)	0
疲労	20(21.5%)	3(3.2%)
呼吸困難	16(17.2%)	7(7.5%)
そう痒症	13(14.0%)	0
頭痛	12(12.9%)	0
低血圧	12(12.9%)	1(1.1%)
下痢	12(12.9%)	1(1.1%)
高血圧	10(10.8%)	2(2.2%)
多汗症	10(10.8%)	0

海外第Ⅱ相 臨床試験 〔CAM213試験〕

■ 海外第Ⅱ相臨床試験〔CAM213試験〕(海外データ)³⁾

■ 試験概要

目的及び対象：プリンアナログによる治療歴を有する*¹慢性リンパ性白血病患者*² 30例を対象に、有効性、安全性、薬物動態を検討する。

(有効性評価対象症例27例、安全性評価対象症例30例)

*1：以下のいずれかが認められる

- ・ プリンアナログによる治療が無効であった
- ・ プリンアナログに対して抵抗性を示した
- ・ プリンアナログによる治療後に再発した

*2：Rai分類Ⅲ/Ⅳ期あるいは0～Ⅱ期で以下のいずれか1つ以上が認められる

- ・ 貧血あるいは血小板減少症の発症又は悪化が認められる進行性骨髓機能不全
- ・ コルチコステロイドによる治療が無効な自己免疫性貧血又は血小板減少症
- ・ 巨大脾腫(左肋骨縁下に>6cm)又は進行性脾腫
- ・ 2ヵ月間で>50%増加した又は6ヵ月以内に2倍に増加することが予測される進行性リンパ球増加症
- ・ リンパ球数>100,000/ μ L
- ・ B症状(発熱、体重の減少、盗汗[顕著な寝汗])

方 法：多施設共同非盲検非対照試験

マブキャンパスを1日1回3mgの連日点滴静注から開始し、1日1回10mgを連日点滴静注した後、1日1回30mgを週3回隔日に点滴静注する*³。

*3：投与期間は用量漸増期間を含めて最長12週間とした

評 価 項 目：＜主要評価項目＞

有効性：奏効率(CR+PR) [1996 NCI-WG効果判定基準に従って評価]

＜副次評価項目＞

有効性(無増悪生存期間、全生存期間など)、安全性(NCI-CTCのGrade判定に基づいて評価)、薬物動態

3) 海外第Ⅱ相臨床試験(CAM213試験)(承認時評価資料)

海外第Ⅱ相 臨床試験 〔CAM213試験〕

■患者背景

		症例数 (n=30)
年齢中央値〔範囲〕		60歳〔41～74〕
性別	男性	25 (83.3%)
	女性	5 (16.7%)
WHO PS	0	15 (50.0%)
	1	10 (33.3%)
	2	4 (13.3%)
	不明	1 (3.3%)
臨床病期 (Rai分類)	0期	1 (3.3%)
	I期	2 (6.7%)
	Ⅱ期	7 (23.3%)
	Ⅲ期	4 (13.3%)
	Ⅳ期	16 (53.3%)
リンパ節腫大	なし	12 (40.0%)
	全てのリンパ節≤2cm	11 (36.7%)
	1つ以上のリンパ節>2、<5cm	2 (6.7%)
	1つ以上のリンパ節≥5cm	5 (16.7%)
肝腫大	あり	4 (13.3%)
	なし	26 (86.7%)
脾腫	あり	15 (50.0%)
	なし	13 (43.3%)
	脾臓摘出術の実施	2 (6.7%)
B症状	あり	12 (40.0%)
	なし	18 (60.0%)
CLL罹病期間中央値〔範囲〕		4.5年〔0.6～25.7〕

■有効性

●奏効率(主要評価項目)

CR率は7.4% (2/27例)、PR率は25.9% (7/27例) であり、奏効率 (CR+PR) は33.3% (9/27例) であった。

n=27	症例数 (%)
CR	2 (7.4%)
PR	7 (25.9%)
SD	9 (33.3%)
PD	6 (22.2%)
評価不能 (NE)	3 (11.1%)
奏効率 (CR+PR) [95%信頼区間]	9 (33.3%) [16.5～54.0]

海外第Ⅱ相 臨床試験 〔CAM213試験〕

●無増悪生存期間* (副次評価項目)

無増悪生存期間中央値は未達であった。

* 無増悪生存期間：投与開始日から最初に増悪が記録された日、又は原因を問わない死亡日のうち、最も早い日までの期間

●全生存期間* (副次評価項目)

全生存期間中央値は未達であった。

* 全生存期間：投与開始日から原因を問わない死亡までの期間

■安全性(副次評価項目)

安全性評価対象症例30例中29例(96.7%)に副作用が認められた。主な副作用は、悪寒23例(76.7%)、発熱17例(56.7%)、悪心15例(50.0%)、嘔吐9例(30.0%)、発疹7例(23.3%)、疲労、蕁麻疹、低血圧各6例(各20.0%)であった。

Grade 3以上の主な副作用(3例以上)はサイトメガロウイルス感染、悪寒各4例、好中球減少症3例であった。

重篤な有害事象は14例(感染症及び寄生虫症9例、一般・全身障害及び投与部位の状態6例、胃腸障害、呼吸器、胸郭及び縦隔障害各3例、血液及びリンパ系障害、肝・胆道系障害各2例、心臓障害、代謝及び栄養障害、腎及び尿路障害、血管障害各1例)に認められ、死亡例(投与期間中又は投与終了から30日以内)は3例(慢性リンパ性白血病進行及び腎不全、肺炎、サイトメガロウイルス感染各1例)に認められた。

投与中止に至った有害事象は6例(感染症4例など)に認められた。

●副作用発現状況(10%以上)

	症例数(%)	
	全Grade	Grade 3以上
悪寒	23(76.7%)	4(13.3%)
発熱	17(56.7%)	2(6.7%)
悪心	15(50.0%)	1(3.3%)
嘔吐	9(30.0%)	0
発疹	7(23.3%)	1(3.3%)
蕁麻疹	6(20.0%)	0
低血圧	6(20.0%)	1(3.3%)
疲労	6(20.0%)	0
好中球減少症	4(13.3%)	3(10.0%)
サイトメガロウイルス感染	4(13.3%)	4(13.3%)
冷感	4(13.3%)	0
頭痛	3(10.0%)	0
浮動性めまい	3(10.0%)	0
咳嗽	3(10.0%)	0

国内医師主導 第Ⅰ/Ⅱ相 臨床試験 (HE0402試験)

■ 国内医師主導第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験(HE0402試験)^{4,5)}

■ 試験概要

目的及び対象：他に有効な治療法を持たない、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造血器悪性腫瘍患者14例を対象に、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マブキャンパス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。

方 法：多施設共同非盲検医師主導治験

シクロホスファミド水和物と全身放射線照射との併用、又はフルダラビンリン酸エステル、ブスルファン及び全身放射線照射との併用で、マブキャンパスを1日1回0.16又は0.20mg/kgで、移植前8日から移植前3日まで6日間連日点滴静注する。

評 価 項 目：<主要評価項目>

有効性：0.16mg/kg群における移植成功率(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日以内にGrade 3以上の急性移植片対宿主病[GVHD]を発症していない症例の比率)

*：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>

有効性 (0.16mg/kg群における移植後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] 版に基づいて評価)、薬物動態

4) 国内医師主導第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験 (HE0402試験) (承認時評価資料)

5) Kanda Y et al. Am J Hematol 88(4): 294-300, 2013

マブキャンパスの〈同種造血幹細胞移植の前治療〉に対する用法及び用量
通常、成人にはアレムツズマブ (遺伝子組換え) として1日1回0.16mg/kgを6日間点滴静注する。

国内医師主導
第I/II相
臨床試験
(HE0402試験)

患者背景

		マブキャンパス		
		0.16mg/kg群	0.20mg/kg群	合計
症例数		11	3	14
性別	男性	5(45.5%)	1(33.3%)	6(42.9%)
	女性	6(54.5%)	2(66.7%)	8(57.1%)
年齢	<55歳	9(81.8%)	1(33.3%)	10(71.4%)
	≥55歳	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	1(7.1%)
	慢性骨髄性白血病 (CML)	0	1(33.3%)	1(7.1%)
	骨髄異形成症候群 (MDS)	2(18.2%)	0	2(14.3%)
	悪性リンパ腫	1(9.1%)	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	1(7.7%)
ECOG PS	0	8(72.7%)	3(100.0%)	11(78.6%)
	1	3(27.3%)	0	3(21.4%)
罹病期間	1年未満	3(27.3%)	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	なし	1(9.1%)	0	1(7.1%)
	あり	10(90.9%)	3(100.0%)	13(92.9%)
前治療 放射線療法	なし	9(81.8%)	3(100.0%)	12(85.7%)
	あり	2(18.2%)	0	2(14.3%)
前治療 その他の療法	なし	3(27.3%)	3(100.0%)	6(42.9%)
	あり	8(72.7%)	0	8(57.1%)

MDS: 骨髄異形成症候群

マブキャンパスの〈同種造血幹細胞移植の前治療〉に対する用法及び用量
通常、成人にはアレムソズマブ(遺伝子組換え)として1日1回0.16mg/kgを6日間点滴静注する。

国内医師主導
第Ⅰ/Ⅱ相
臨床試験
(HE0402試験)

■有効性

●移植成功率(主要評価項目)

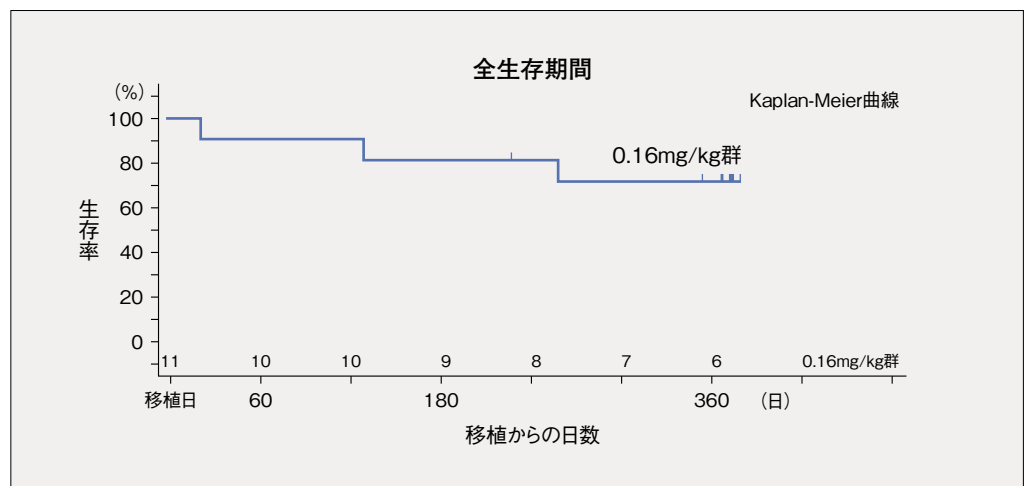
0.16mg/kg群では、11例中10例が成功と判定され、あらかじめ設定した試験成功の基準(11例のうち不成功が2例以下)を満たしているため、有効性が確認された。移植成功率[95%信頼区間]は90.9%[58.7~99.8]であり、点推定値が期待成功率80%を上回り、また95%信頼区間下限も閾値成功率50%を上回っていた。

	症例数	不成功	成功	移植成功率 [95%信頼区間]
0.16mg/kg群	11	1(9.1%)	10(90.9%)	90.9% [58.7~99.8]

期待成功率：80%、閾値成功率：50%

●移植後365日の全生存率(副次評価項目)

0.16mg/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。



国内医師主導
第Ⅰ/Ⅱ相
臨床試験
〔HE0402試験〕

●移植後365日の無増悪生存期間(副次評価項目)

0.16mg/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。

●移植後365日の無増悪死亡率(副次評価項目)

0.16mg/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。

●移植後28日の移植前処置関連毒性(副次評価項目)

Grade 3以上の事象が0.16mg/kg群では11例中11例に認められた。

●移植後365日の感染症発症(副次評価項目)

0.16mg/kg群では11例中10例(Grade 3以上は8例)であった。

●造血器疾患の効果(抗腫瘍効果)(副次評価項目)

0.16mg/kg群では、移植後365日で8例中7例が完全寛解(CR)と判定された。移植後365日で部分寛解(PR)と判定された患者はいなかったため、PR+CRも7例であった。

国内医師主導
第Ⅰ/Ⅱ相
臨床試験
(HE0402試験)

■安全性(副次評価項目)

0.16mg/kg群

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

重篤な副作用は11例中4例に認められた。認められた事象は、肺炎(2例)、菌血症、敗血症、敗血症性ショック、下痢、腎機能障害、末梢腫脹、血中クレアチニン増加及び血圧低下(各1例)であった。

投与中止に至った有害事象は認められず、副作用による死亡が1例(敗血症性ショック)に認められた。

0.20mg/kg群

安全性評価対象症例3例中3例に副作用が認められた。主な副作用(3例全例に認められた副作用)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各3例であった。

重篤な副作用は3例中2例に認められた。認められた事象は、咽頭炎、意識変容状態、腎不全及び発熱(各1例)であった。

投与中止に至った有害事象は認められず、副作用による死亡が1例(腎不全)に認められた。

●副作用発現状況(いずれかの投与群で10%以上)

	症例数(%)			
	0.16mg/kg群(n=11)		0.20mg/kg群(n=3)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
全副作用	11(100.0%)	11(100.0%)	3(100.0%)	3(100.0%)
感染症および寄生虫症	10(90.9%)	7(63.6%)	3(100.0%)	2(66.7%)
敗血症	5(45.5%)	5(45.5%)	1(33.3%)	1(33.3%)
肺炎	3(27.3%)	2(18.2%)	1(33.3%)	0
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	2(18.2%)	0	1(33.3%)	0
毛包炎	3(27.3%)	0	0	0
医療機器関連感染	0	0	1(33.3%)	1(33.3%)
鼻咽頭炎	0	0	1(33.3%)	0
咽頭炎	0	0	1(33.3%)	1(33.3%)
血液およびリンパ系障害	6(54.5%)	5(45.5%)	3(100.0%)	3(100.0%)
発熱性好中球減少症	4(36.4%)	4(36.4%)	3(100.0%)	3(100.0%)
貧血	1(9.1%)	1(9.1%)	1(33.3%)	1(33.3%)
血小板減少症	0	0	1(33.3%)	1(33.3%)
代謝および栄養障害	10(90.9%)	8(72.7%)	3(100.0%)	3(100.0%)
食欲減退	8(72.7%)	7(63.6%)	1(33.3%)	1(33.3%)

マブキャンパスの〈同種造血幹細胞移植の前治療〉に対する用法及び用量
通常、成人にはアレムソズマブ(遺伝子組換え)として1日1回0.16mg/kgを6日間点滴静注する。

国内医師主導
第I/II相
臨床試験
(HE0402試験)

	症例数(%)			
	0.16mg/kg群 (n=11)		0.20mg/kg群 (n=3)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
低マグネシウム血症	7 (63.6%)	2 (18.2%)	0	0
低カリウム血症	4 (36.4%)	1 (9.1%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)
高クロール血症	1 (9.1%)	0	2 (66.7%)	0
低アルブミン血症	2 (18.2%)	0	1 (33.3%)	0
高カルシウム血症	0	0	2 (66.7%)	0
低カルシウム血症	1 (9.1%)	0	1 (33.3%)	0
低ナトリウム血症	1 (9.1%)	1 (9.1%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)
低蛋白血症	1 (9.1%)	0	1 (33.3%)	0
高アミラーゼ血症	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)
高カリウム血症	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)
高ナトリウム血症	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)
高尿酸血症	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)
低クロール血症	0	0	1 (33.3%)	0
精神障害	3 (27.3%)	0	1 (33.3%)	0
不眠症	1 (9.1%)	0	1 (33.3%)	0
神経系障害	9 (81.8%)	1 (9.1%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)
頭痛	5 (45.5%)	0	0	0
味覚異常	3 (27.3%)	0	1 (33.3%)	0
浮動性めまい	2 (18.2%)	0	0	0
意識変容状態	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)
痙攣発作	0	0	1 (33.3%)	0
眼障害	3 (27.3%)	0	1 (33.3%)	0
結膜出血	1 (9.1%)	0	1 (33.3%)	0
眼乾燥	1 (9.1%)	0	1 (33.3%)	0
耳および迷路障害	2 (18.2%)	0	0	0
耳痛	2 (18.2%)	0	0	0
心臓障害	5 (45.5%)	0	2 (66.7%)	0
頻脈	2 (18.2%)	0	1 (33.3%)	0
上室性不整脈	1 (9.1%)	0	1 (33.3%)	0
心室機能不全	0	0	1 (33.3%)	0
血管障害	4 (36.4%)	2 (18.2%)	2 (66.7%)	0
高血圧	3 (27.3%)	1 (9.1%)	0	0
潮紅	0	0	1 (33.3%)	0
血腫	0	0	1 (33.3%)	0
低血圧	0	0	1 (33.3%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (63.6%)	1 (9.1%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)
鼻出血	3 (27.3%)	0	0	0
咳嗽	2 (18.2%)	0	0	0
口腔咽頭痛	1 (9.1%)	1 (9.1%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)
胃腸障害	10 (90.9%)	8 (72.7%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)
下痢	10 (90.9%)	5 (45.5%)	3 (100.0%)	1 (33.3%)

マブキャンパスの〈同種造血幹細胞移植の前治療〉に対する用法及び用量

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

国内医師主導
第I/II相
臨床試験
(HE0402試験)

	症例数(%)			
	0.16mg/kg群(n=11)		0.20mg/kg群(n=3)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
悪心	8(72.7%)	3(27.3%)	3(100.0%)	1(33.3%)
口内炎	7(63.6%)	6(54.5%)	2(66.7%)	2(66.7%)
嘔吐	7(63.6%)	0	1(33.3%)	0
便秘	4(36.4%)	0	1(33.3%)	0
肛門周囲痛	4(36.4%)	0	0	0
上腹部痛	2(18.2%)	1(9.1%)	1(33.3%)	0
口内乾燥	3(27.3%)	0	0	0
口腔障害	3(27.3%)	2(18.2%)	0	0
腹部不快感	2(18.2%)	0	0	0
腹痛	2(18.2%)	0	0	0
耳下腺腫大	1(9.1%)	0	1(33.3%)	0
口腔粘膜びらん	0	0	1(33.3%)	0
肝胆道系障害	4(36.4%)	3(27.3%)	1(33.3%)	0
肝機能異常	2(18.2%)	1(9.1%)	0	0
高ビリルビン血症	1(9.1%)	0	1(33.3%)	0
皮膚および皮下組織障害	8(72.7%)	0	3(100.0%)	0
発疹	3(27.3%)	0	2(66.7%)	0
皮膚乾燥	2(18.2%)	0	2(66.7%)	0
そう痒症	2(18.2%)	0	1(33.3%)	0
蕁麻疹	1(9.1%)	0	2(66.7%)	0
脱毛症	2(18.2%)	0	0	0
褥瘡性潰瘍	0	0	1(33.3%)	0
筋骨格系および結合組織障害	4(36.4%)	0	0	0
関節痛	2(18.2%)	0	0	0
背部痛	2(18.2%)	0	0	0
腎および尿路障害	3(27.3%)	0	2(66.7%)	1(33.3%)
腎機能障害	3(27.3%)	0	0	0
頻尿	0	0	2(66.7%)	0
出血性膀胱炎	0	0	1(33.3%)	1(33.3%)
水腎症	0	0	1(33.3%)	0
腎不全	0	0	1(33.3%)	1(33.3%)
一般・全身障害および 投与部位の状態	11(100.0%)	5(45.5%)	3(100.0%)	1(33.3%)
発熱	10(90.9%)	3(27.3%)	2(66.7%)	1(33.3%)
倦怠感	9(81.8%)	3(27.3%)	1(33.3%)	0
浮腫	7(63.6%)	0	2(66.7%)	0
悪寒	3(27.3%)	0	0	0
胸部不快感	2(18.2%)	0	0	0
疲労	2(18.2%)	1(9.1%)	0	0
末梢性浮腫	2(18.2%)	0	0	0
局所腫脹	0	0	1(33.3%)	0
臨床検査	11(100.0%)	10(90.9%)	3(100.0%)	3(100.0%)
血中乳酸脱水素酵素増加	10(90.9%)	0	3(100.0%)	1(33.3%)

国内医師主導
第I/II相
臨床試験
(HE0402試験)

	症例数(%)			
	0.16mg/kg群 (n=11)		0.20mg/kg群 (n=3)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
C-反応性蛋白増加	10 (90.9%)	2 (18.2%)	3 (100.0%)	2 (66.7%)
サイトメガロウイルス検査陽性	10 (90.9%)	1 (9.1%)	2 (66.7%)	0
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 (100.0%)	2 (66.7%)
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 (100.0%)	1 (33.3%)
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (45.5%)	0	3 (100.0%)	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%)
体重減少	6 (54.5%)	4 (36.4%)	2 (66.7%)	0
白血球数減少	5 (45.5%)	5 (45.5%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)
血中カリウム減少	3 (27.3%)	2 (18.2%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)
リンパ球形態異常	5 (45.5%)	0	0	0
血中アルブミン減少	3 (27.3%)	1 (9.1%)	1 (33.3%)	0
血中ナトリウム減少	4 (36.4%)	1 (9.1%)	0	0
好中球数減少	3 (27.3%)	3 (27.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)
総蛋白減少	3 (27.3%)	1 (9.1%)	1 (33.3%)	0
血中ビリルビン増加	1 (9.1%)	1 (9.1%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)
血中クレアチニン増加	2 (18.2%)	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)
血中尿素増加	2 (18.2%)	1 (9.1%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)
酸素飽和度低下	2 (18.2%)	0	1 (33.3%)	0
血小板数減少	3 (27.3%)	2 (18.2%)	0	0
アンチトロンビンIII減少	2 (18.2%)	0	0	0
アスペルギルス検査	2 (18.2%)	2 (18.2%)	0	0
血中クロール減少	2 (18.2%)	0	0	0
血中クロール増加	2 (18.2%)	0	0	0
血中カリウム増加	1 (9.1%)	0	1 (33.3%)	0
尿中血陽性	2 (18.2%)	0	0	0
好酸球数増加	2 (18.2%)	0	0	0
赤血球数減少	2 (18.2%)	2 (18.2%)	0	0
網状赤血球数増加	1 (9.1%)	0	1 (33.3%)	0
体重増加	2 (18.2%)	0	0	0
アミラーゼ減少	0	0	1 (33.3%)	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%)
血中リン減少	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)
血中リン増加	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)
甲状腺機能検査異常	0	0	1 (33.3%)	0
白血球数増加	0	0	1 (33.3%)	0

国内医師主導 第Ⅰ/Ⅱ相 臨床試験 (HE0403試験)

■ 国内医師主導第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験(HE0403試験)^{5,6)}

■ 試験概要

目的及び対象：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15例を対象に、同種造血幹細胞移植におけるマブキャンパス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。

方 法：多施設共同非盲検医師主導治験
フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物及び全身放射線照射との併用で、マブキャンパスを1日1回0.16又は0.20mg/kgで、移植前10日から移植前5日まで6日間連日点滴静注する。

評 価 項 目：＜主要評価項目＞

有効性：0.16mg/kg群における移植成功率(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日以内にGrade 2以上の急性移植片対宿主病[GVHD]を発症していない症例の比率)

*：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＞

有効性(0.16mg/kg群における移植後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]版に基づいて評価)、薬物動態

5) Kanda Y et al. Am J Hematol 88(4): 294-300, 2013

6) 国内医師主導第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験(HE0403試験)(承認時評価資料)

マブキャンパスの〈同種造血幹細胞移植の前治療〉に対する用法及び用量
通常、成人にはアレムツズマブ(遺伝子組換え)として1日1回0.16mg/kgを6日間点滴静注する。

国内医師主導
第Ⅰ/Ⅱ相
臨床試験
(HE0403試験)

■ 患者背景

		マブキャンパス		
		0.16mg/kg群	0.20mg/kg群	合計
症例数		12	3	15
性別	男性	3(25.0%)	1(33.3%)	4(26.7%)
	女性	9(75.0%)	2(66.7%)	11(73.3%)
年齢	<40歳	7(58.3%)	1(33.3%)	8(53.3%)
	≥40歳	5(41.7%)	2(66.7%)	7(46.7%)
ECOG PS	0	5(41.7%)	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	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	なし	0	0	0
	あり	12(100.0%)	3(100.0%)	15(100.0%)

マブキャンパスの〈同種造血幹細胞移植の前治療〉に対する用法及び用量
通常、成人にはアレムツズマブ(遺伝子組換え)として1日1回0.16mg/kgを6日間点滴静注する。

国内医師主導
第Ⅰ/Ⅱ相
臨床試験
(HE0403試験)

■有効性

●移植成功率(主要評価項目)

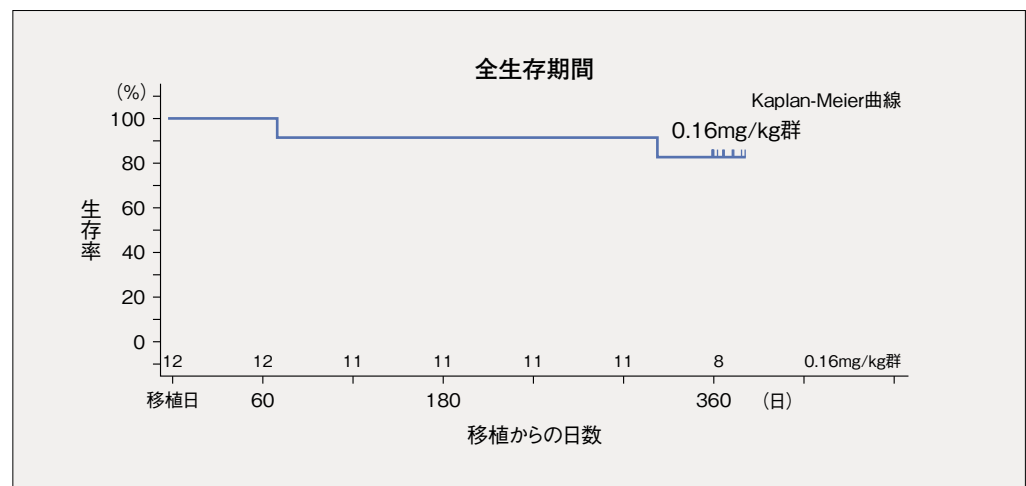
0.16mg/kg群では、12例中11例が成功と判定され、移植成功率[95%信頼区間]は91.7%[61.5～99.8]であり、目標症例数の14例には未達であったものの、点推定値が期待成功率90%を上回り、また95%信頼区間下限も閾値成功率60%を上回っていることより、有効性が示された。

	症例数	不成功	成功	移植成功率 [95%信頼区間]
0.16mg/kg群	12	1(8.3%)	11(91.7%)	91.7% [61.5～99.8]

期待成功率：90%、閾値成功率：60%

●移植後365日の全生存率(副次評価項目)

移植後365日の全生存率[95%信頼区間]は、0.16mg/kg群で83.3%[48.2～95.6]であり、生存期間の中央値は算出できなかった。



国内医師主導 第Ⅰ/Ⅱ相 臨床試験 (HE0403試験)

●移植後28日の移植前処置関連毒性(副次評価項目)

0.16mg/kg群では12例中12例(Grade 3以上は5例)に認められた。

●移植後365日の感染症発症(副次評価項目)

0.16mg/kg群では12例中11例(Grade 3以上は5例)であった。

●再生不良性貧血に対する治療効果(副次評価項目)

0.16mg/kg群では移植後180日で11例中8例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。

0.20mg/kg群は承認用量外のため、有効性の結果を省略した。

■安全性(副次評価項目)

0.16mg/kg群

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

重篤な副作用は12例中6例に認められた。認められた事象は、サイトメガロウイルス検査陽性(3例)、アデノウイルス性出血性膀胱炎、带状疱疹、くも膜下出血、検査異常及び血液幹細胞移植生着不全(各1例)であった。

投与中止に至った有害事象は認められず、副作用による死亡が1例(敗血症性ショック)に認められた。

0.20mg/kg群

安全性評価対象症例3例中3例に副作用が認められた。主な副作用(3例全例に認められた副作用)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トランスフェラーゼ増加各3例であった。

重篤な副作用及び投与中止に至った有害事象は認められず、副作用による死亡が1例(胃腸出血)に認められた。

●副作用発現状況(いずれかの投与群で10%以上)

	症例数(%)			
	0.16mg/kg群(n=12)		0.20mg/kg群(n=3)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
全副作用	12(100.0%)	11(91.7%)	3(100.0%)	3(100.0%)
感染症および寄生虫症	11(91.7%)	4(33.3%)	3(100.0%)	2(66.7%)
鼻咽頭炎	3(25.0%)	0	0	0
敗血症	3(25.0%)	3(25.0%)	0	0
アデノウイルス性出血性膀胱炎	2(16.7%)	0	0	0

マブキャンパスの〈同種造血幹細胞移植の前治療〉に対する用法及び用量

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

国内医師主導
第I/II相
臨床試験
(HE0403試験)

	症例数(%)			
	0.16mg/kg群 (n=12)		0.20mg/kg群 (n=3)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
膀胱炎	1 (8.3%)	0	1 (33.3%)	0
帯状疱疹	2 (16.7%)	0	0	0
結膜炎	0	0	1 (33.3%)	0
サイトメガロウイルス性腸炎	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)
麦粒腫	0	0	1 (33.3%)	0
髄膜炎	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)
血液およびリンパ系障害	5 (41.7%)	3 (25.0%)	3 (100.0%)	1 (33.3%)
発熱性好中球減少症	3 (25.0%)	2 (16.7%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)
貧血	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)
溶血	0	0	1 (33.3%)	0
免疫系障害	5 (41.7%)	0	0	0
過敏症	5 (41.7%)	0	0	0
代謝および栄養障害	9 (75.0%)	7 (58.3%)	3 (100.0%)	2 (66.7%)
食欲減退	9 (75.0%)	6 (50.0%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)
低カリウム血症	2 (16.7%)	2 (16.7%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)
低ナトリウム血症	0	0	2 (66.7%)	2 (66.7%)
低カルシウム血症	0	0	1 (33.3%)	0
精神障害	2 (16.7%)	0	0	0
不眠症	2 (16.7%)	0	0	0
神経系障害	10 (83.3%)	1 (8.3%)	3 (100.0%)	0
頭痛	7 (58.3%)	0	3 (100.0%)	0
味覚異常	2 (16.7%)	0	0	0
眼障害	2 (16.7%)	0	1 (33.3%)	0
網膜出血	0	0	1 (33.3%)	0
硝子体浮遊物	0	0	1 (33.3%)	0
心臓障害	4 (33.3%)	1 (8.3%)	1 (33.3%)	0
洞性徐脈	2 (16.7%)	0	0	0
不整脈	0	0	1 (33.3%)	0
心室機能不全	0	0	1 (33.3%)	0
血管障害	2 (16.7%)	0	1 (33.3%)	0
高血圧	1 (8.3%)	0	1 (33.3%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (58.3%)	1 (8.3%)	3 (100.0%)	0
上気道の炎症	3 (25.0%)	0	1 (33.3%)	0
口腔咽頭痛	2 (16.7%)	0	1 (33.3%)	0
呼吸困難	1 (8.3%)	0	1 (33.3%)	0
鼻出血	2 (16.7%)	0	0	0
咽頭浮腫	0	0	1 (33.3%)	0
胃腸障害	12 (100.0%)	4 (33.3%)	3 (100.0%)	2 (66.7%)
悪心	10 (83.3%)	4 (33.3%)	3 (100.0%)	0
下痢	7 (58.3%)	0	2 (66.7%)	1 (33.3%)
嘔吐	7 (58.3%)	0	1 (33.3%)	0
口内炎	6 (50.0%)	1 (8.3%)	1 (33.3%)	0
腹痛	3 (25.0%)	0	2 (66.7%)	0

国内医師主導
第I/II相
臨床試験
(HE0403試験)

	症例数(%)			
	0.16mg/kg群 (n=12)		0.20mg/kg群 (n=3)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
便秘	3(25.0%)	0	0	0
上腹部痛	2(16.7%)	0	0	0
胃炎	1(8.3%)	0	1(33.3%)	1(33.3%)
口唇炎	0	0	1(33.3%)	0
肝胆道系障害	3(25.0%)	0	0	0
肝機能異常	3(25.0%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	11(91.7%)	0	3(100.0%)	1(33.3%)
発疹	4(33.3%)	0	3(100.0%)	1(33.3%)
脱毛症	4(33.3%)	0	1(33.3%)	0
ざ瘡	2(16.7%)	0	1(33.3%)	0
皮膚乾燥	3(25.0%)	0	0	0
蕁麻疹	1(8.3%)	0	2(66.7%)	0
点状出血	2(16.7%)	0	0	0
そう痒症	2(16.7%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	5(41.7%)	0	1(33.3%)	0
四肢痛	3(25.0%)	0	0	0
筋肉痛	2(16.7%)	0	0	0
背部痛	0	0	1(33.3%)	0
腎および尿路障害	4(33.3%)	1(8.3%)	1(33.3%)	1(33.3%)
出血性膀胱炎	0	0	1(33.3%)	1(33.3%)
一般・全身障害および 投与部位の状態	12(100.0%)	1(8.3%)	3(100.0%)	0
発熱	7(58.3%)	0	3(100.0%)	0
倦怠感	8(66.7%)	1(8.3%)	1(33.3%)	0
浮腫	4(33.3%)	0	0	0
悪寒	1(8.3%)	0	1(33.3%)	0
胸痛	0	0	1(33.3%)	0
臨床検査	12(100.0%)	8(66.7%)	3(100.0%)	3(100.0%)
サイトメガロウイルス検査陽性	12(100.0%)	1(8.3%)	3(100.0%)	0
C-反応性蛋白増加	9(75.0%)	1(8.3%)	3(100.0%)	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(100.0%)	1(33.3%)
血中乳酸脱水素酵素増加	7(58.3%)	0	2(66.7%)	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%)
体重減少	5(41.7%)	0	2(66.7%)	2(66.7%)
体重増加	4(33.3%)	0	2(66.7%)	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%)
血中アルブミン減少	3(25.0%)	0	1(33.3%)	0
血中クレアチニン増加	2(16.7%)	0	2(66.7%)	0
血圧上昇	4(33.3%)	0	0	0

マブキャンパスの〈同種造血幹細胞移植の前治療〉に対する用法及び用量
通常、成人にはアレムツズマブ(遺伝子組換え)として1日1回0.16mg/kgを6日間点滴静注する。

国内医師主導
第I/II相
臨床試験
(HE0403試験)

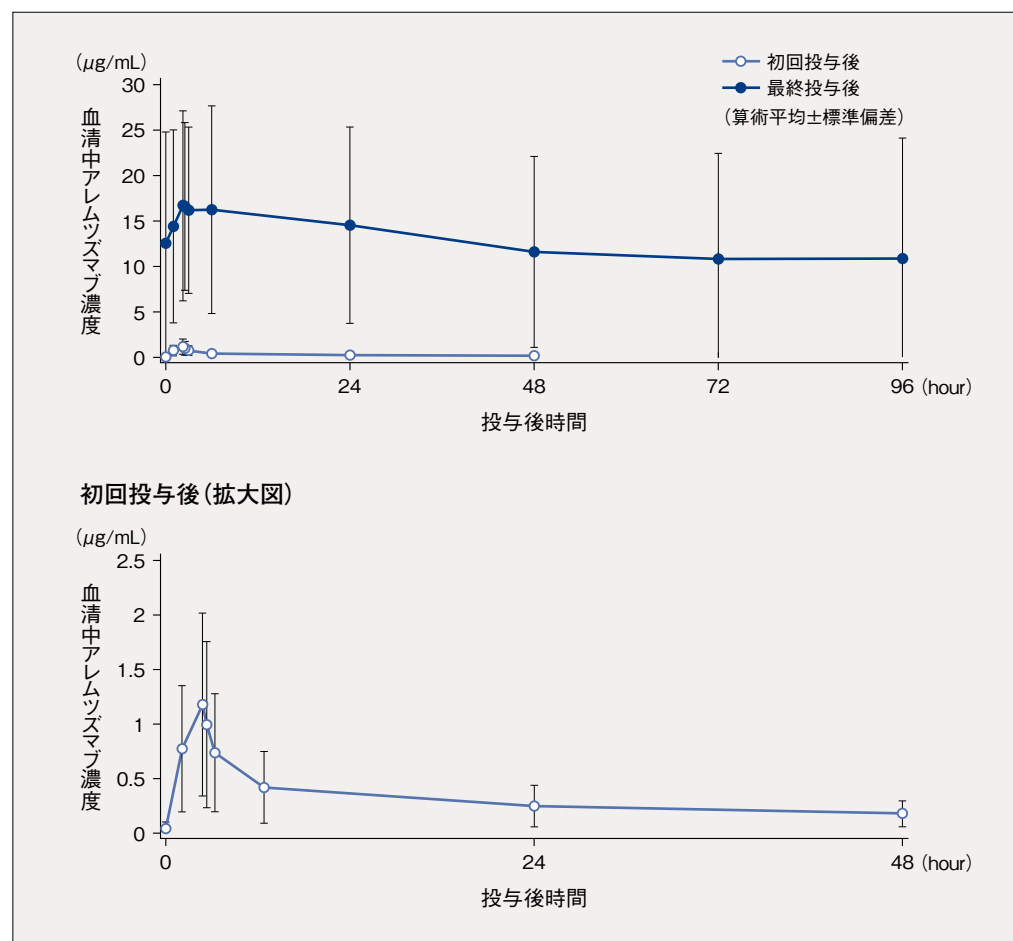
	症例数(%)			
	0.16mg/kg群 (n=12)		0.20mg/kg群 (n=3)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
血中尿素増加	3(25.0%)	0	1(33.3%)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3(25.0%)	0	1(33.3%)	1(33.3%)
血中カリウム増加	3(25.0%)	0	0	0
好中球数減少	1(8.3%)	1(8.3%)	2(66.7%)	2(66.7%)
総蛋白減少	2(16.7%)	0	1(33.3%)	0
白血球数減少	1(8.3%)	1(8.3%)	2(66.7%)	1(33.3%)
血中マグネシウム減少	2(16.7%)	1(8.3%)	0	0
リンパ球数減少	2(16.7%)	2(16.7%)	0	0
血小板数減少	1(8.3%)	1(8.3%)	1(33.3%)	1(33.3%)
血中ビリルビン増加	0	0	1(33.3%)	1(33.3%)
血中尿酸増加	0	0	1(33.3%)	0
ヘモグロビン減少	0	0	1(33.3%)	1(33.3%)
赤血球数減少	0	0	1(33.3%)	1(33.3%)
網状赤血球数減少	0	0	1(33.3%)	0
傷害、中毒および処置合併症	3(25.0%)	1(8.3%)	0	0
注入に伴う反応	2(16.7%)	0	0	0

血清中濃度

■国内データ(CAMCLL07709試験)¹⁾

日本人慢性リンパ性白血病患者にマブキャンパス3mgを開始用量として30mgまで増量した後、週3回隔日で30mgを12週間反復静脈内投与したときの30mgの初回及び最終投与後の血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

●マブキャンパス30mgの初回投与及び最終投与後の血清中濃度－時間プロット



●アレムツズマブの薬物動態パラメータ

投与時期	n	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-56h} (μg·h/mL)	CL (mL/h/kg)	V _{ss} (L/kg)	t _{1/2z} (h)
初回	6	1.2 ±0.8*	2.23 ±0.07*	14.4 ±10.7	35.47 ±37.70	1.241 ±0.677*	33.13 ±24.06*
最終	4	17.8 ±10.6	3.40 ±1.74	773 ±592	0.93 ±0.41	0.155 ±0.043	185.2 ±141.4

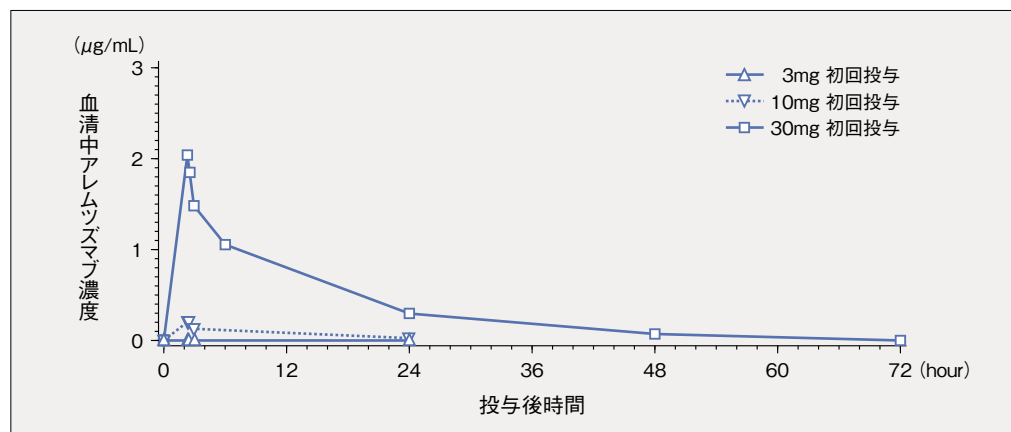
平均値±標準偏差、*: n=5

血清中濃度

■外国人データ(CAM213試験)³⁾

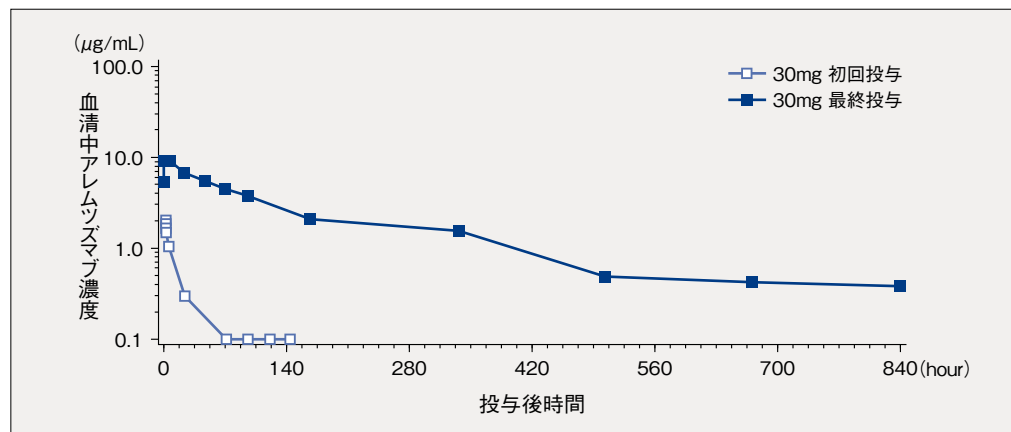
外国人慢性リンパ性白血病患者にマブキャンパス3mgを開始用量として30mgまで増量した後、週3回隔日で30mgを12週間反復静脈内投与したときの30mgの初回及び最終投与後の血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

●マブキャンパス3、10、及び30mgの初回投与後の平均血清中濃度－時間プロット



定量下限=0.5µg/mL

●マブキャンパス30mgの初回及び最終投与後の平均血清中濃度－時間プロット



定量下限=0.5µg/mL、定量限界未満値は0.1µg/mLと表示

●アレムツズマブの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	投与 時期	n	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (µg·h/mL)	AUC _{0-56h} (µg·h/mL)	CL (mL/h/kg)	V _{ss} (L/kg)	t _{1/2z} (h)
10	初回	8	0.8 ±0.2	4.97 ±6.85	6.58 ±4.31* ¹	—	—	—	—
30	初回	22	2.7 ±1.9	2.61 ±0.43	24.4 ±23.5* ²	58.5 ±49.3* ³	17.39 ±18.12* ³	0.111 ±0.041* ³	10.65 ±10.05* ³
	最終	21	10.2 ±5.8	4.71 ±10.40	—	404 ±326	2.00 ±1.63	0.185 ±0.084* ⁴	147.5 ±82.5* ⁴

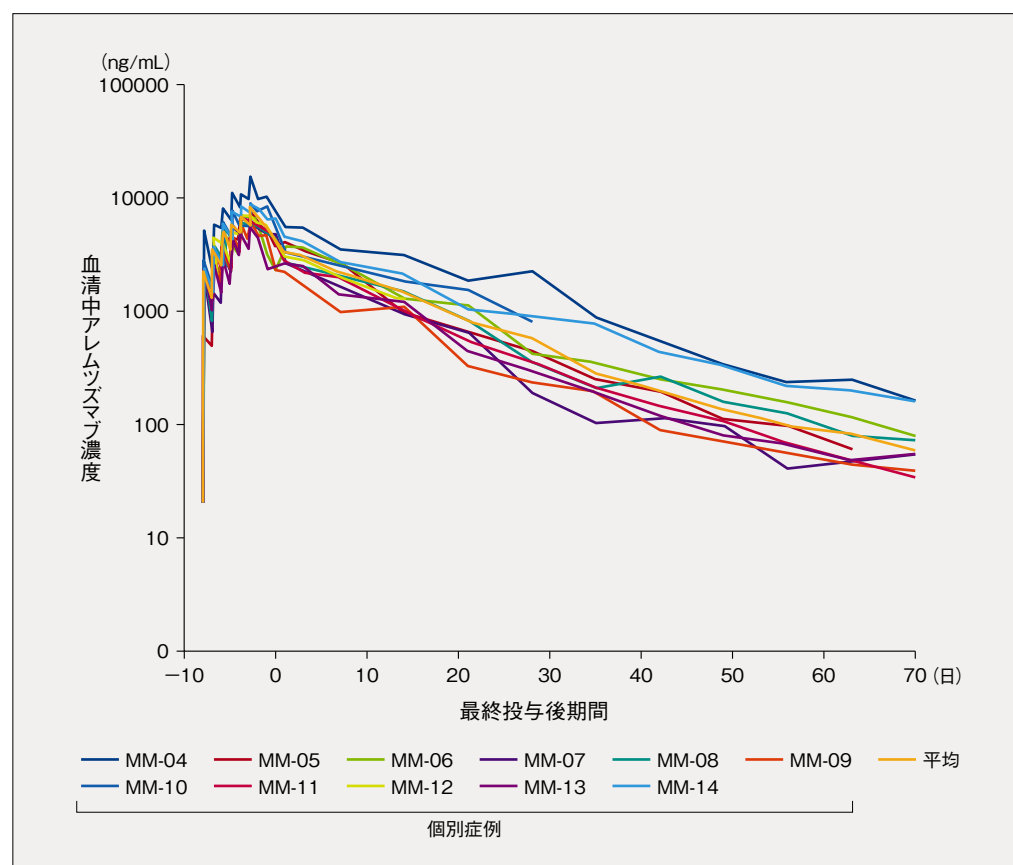
平均値±標準偏差、*1：n=7、*2：n=17、*3：n=8、*4：n=16、—：該当せず

血清中濃度

■国内データ(HEO402試験)⁴⁾

同種造血幹細胞移植を施行予定の造血器悪性腫瘍患者を対象とした国内第I/II相試験において、11例にマブキャンパスを0.16mg/kg/日の用量で1日1回、移植前8日から移植前3日までの6日間、4時間かけて点滴静注した時の最終投与後の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

●マブキャンパス0.16mg/kg/日投与時の個別及び平均血清中濃度－時間プロット



●アレムツズマブの薬物動態パラメータ(n=11)

	平均値	標準偏差	最小値	最大値
投与量* ¹ (mg)	52.0	9.11	40.2	66.0
C _{peak} * ² (ng/mL)	8210	2650	5540	15600
AUC _∞ (ng·day/mL)	94500	36500	59000	184000
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

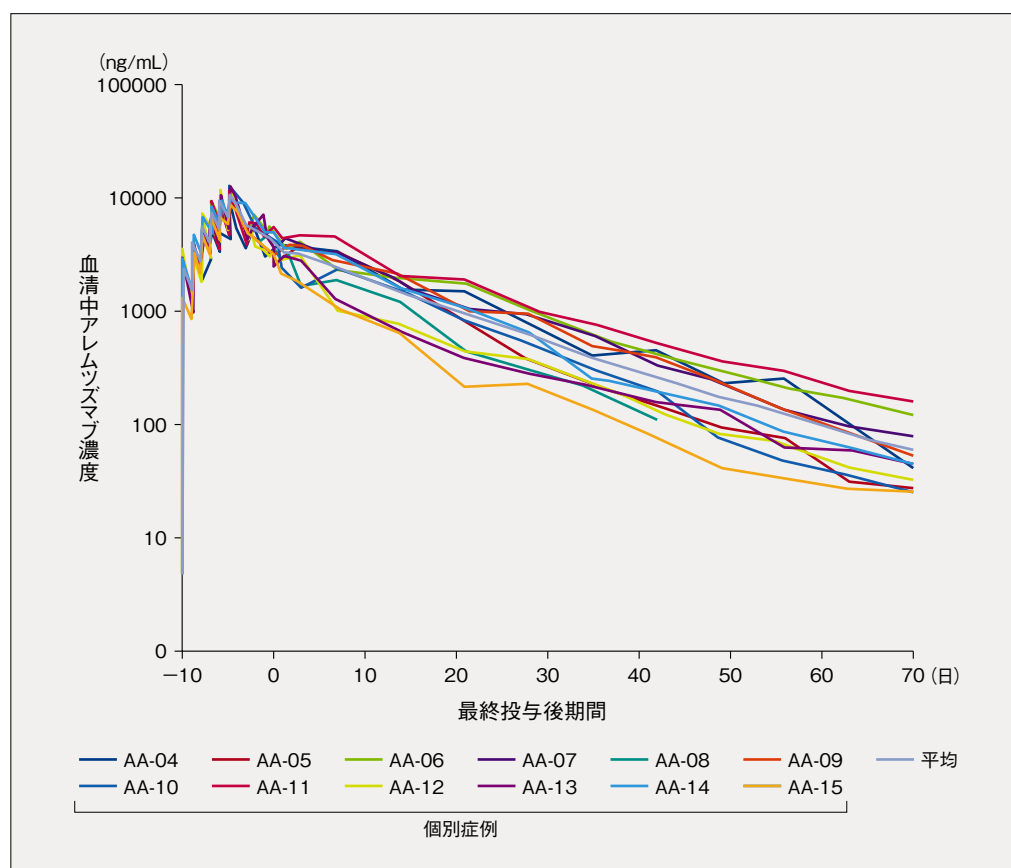
*1: 6日間投与の積算投与量、*2: 最終投与回の点滴静注終了時点での最高血清中濃度

血清中濃度

■国内データ(HEO403試験)⁶⁾

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

●マブキャンパス0.16mg/kg/日投与時の個別及び平均血清中濃度－時間プロット



●アレムツマブの薬物動態パラメータ (n=12)

	平均値	標準偏差	最小値	最大値
投与量*1 (mg)	50.5	7.43	41.4	64.2
C _{peak} *2 (ng/mL)	10900	1470	8700	13300
AUC _∞ (ng·day/mL)	114000	25600	69800	148000
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

*1: 6日間投与の積算投与量、*2: 最終投与回の点滴静注終了時点での最高血清中濃度

分 布

■胎児への移行性(マウス)⁷⁾

雄野生型マウスと交配させた妊娠6又は11日の雌ヒトCD52トランスジェニックマウスにアレムツズマブ3及び10mg/kgを1日1回5日間連日静脈内投与し、胎児組織内アレムツズマブ濃度を検討した。妊娠6～10日における10mg/kg投与群の母動物由来胎児でアレムツズマブ累積投与量の約2.5%が検出され、3mg/kg投与群の母動物由来胎児では定量法の定量下限未満であった。また、妊娠6～10日群と比較して妊娠11～15日群の母動物由来胎児でアレムツズマブ濃度が高値を示した。妊娠11～15日群において、3及び10mg/kg投与群の母動物由来胎児からそれぞれ累積投与量の8.89%及び8.93%に相当するアレムツズマブが認められた。この結果から、アレムツズマブは胎盤を通過することが示唆された。

■乳汁への移行性(マウス)⁸⁾

授乳期の雌ヒトCD52トランスジェニックマウスにアレムツズマブ10mg/kgを授乳開始8日目から1日1回5日間連日静脈内投与し、乳汁中及び血清中アレムツズマブ濃度を検討した。乳汁中及び血清中アレムツズマブ濃度の平均値はそれぞれ9及び44 μ g/mLであった。この結果から、アレムツズマブが乳汁中に移行することが示唆された。

■組織への移行性(マウス)⁹⁾

CHO-10/D4担癌ヌードマウスに³⁵S標識アレムツズマブ0.01mgを単回静脈内投与したときの組織内放射能濃度を測定した。この結果は、アレムツズマブと腫瘍組織における標的分子との結合親和性を示唆するものと考えられる。

●CHO-10/D4担癌ヌードマウスに³⁵S標識アレムツズマブ0.01mgを静脈内投与したときの組織内放射能濃度

組織	組織内放射能濃度(投与量%/g)		
	7時間	24時間	48時間
血液	12.1	4.1	6.5
脾臓	32.8	18.1	6.2
肝臓	20.2	13.6	8.5
肺	7.5	5.5	5.3
腎臓	6.7	5.6	6.0
胃	4.2	6.1	5.8
小腸	6.6	7.8	6.7
骨	5.1	3.3	1.7
腫瘍	5.8	8.8	20.7

注) 値は平均値(n=4)を示す

血液、骨及び腫瘍を除いた組織内放射能濃度は毛細管血液除外の補正を行った

代 謝

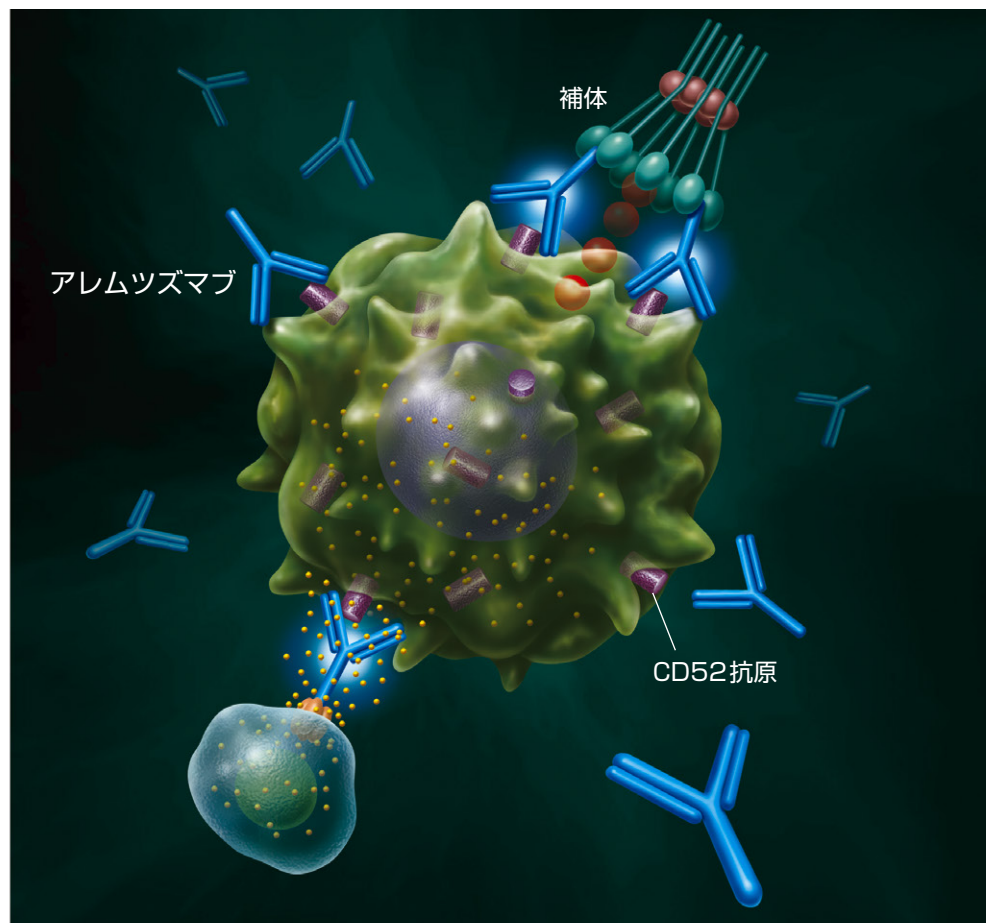
アレムツズマブはたん白質であり、加水分解により分解される。

排 泄

該当資料なし

作用機序

アレムツズマブはCD52抗原に結合するヒト化モノクローナル抗体である。CD52抗原はB細胞、T細胞、単球、マクロファージ、ナチュラルキラー(NK)細胞及び慢性リンパ性白血病(CLL)細胞に発現している。アレムツズマブは慢性リンパ性白血病細胞の表面のCD52抗原に結合し、抗体依存性細胞傷害(ADCC)活性と補体依存性細胞傷害(CDC)活性を介した細胞溶解を起こすと考えられている。



- 10) Hale C et al. Immunology 88(2): 183-190, 1996
11) Bindon CI et al. Eur J Immunol 18(10): 1507-1514, 1988

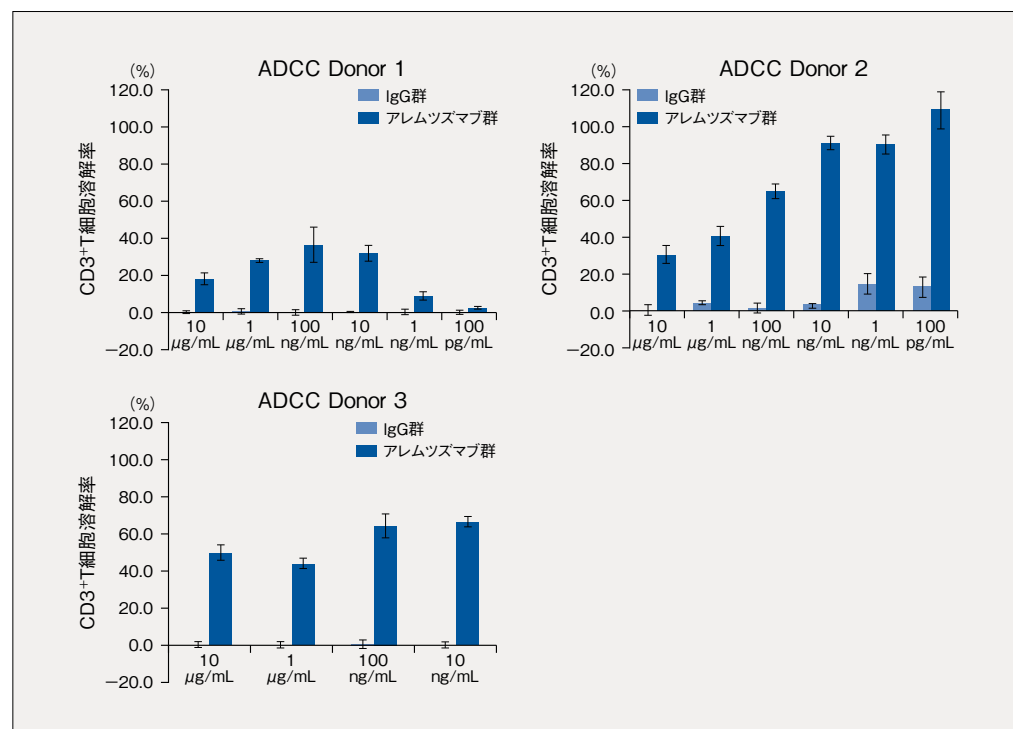
非臨床試験

■ ヒトT細胞に対するアレムツズマブの抗体依存性細胞傷害 (ADCC)、補体依存性細胞傷害(CDC)作用の検討 (in vitro)

① ADCC¹²⁾

アレムツズマブ100pg/mL～10μg/mLを添加した健常人(3例)由来の⁵¹Cr標識CD3⁺T細胞に精製NK細胞を作用させ、ADCC活性を検討した。IgG1コントロール抗体群及びアレムツズマブ群の細胞死の割合は以下のとおりであった。

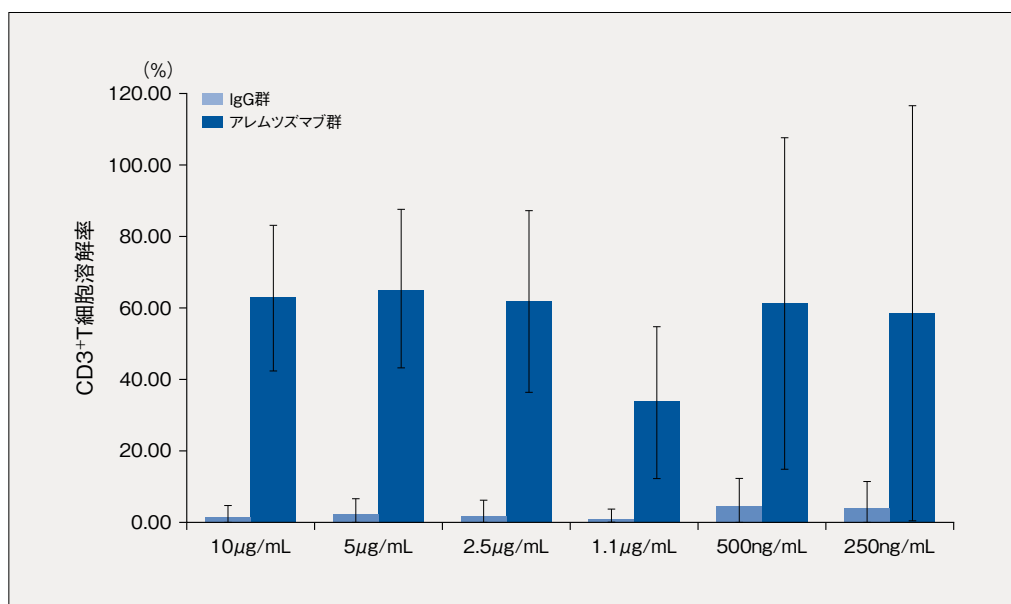
- 健常人(3例)由来のCD3⁺T細胞をアレムツズマブ又はIgGコントロール抗体に曝露したときの抗体依存性細胞傷害活性



非臨床試験

②CDC¹²⁾

ヒト補体存在下でアレムツズマブ1.1 μ g/mL $\sim$ 10 μ g/mLの濃度を健常人(10例)由来の⁵¹Cr標識CD3⁺T細胞に添加して測定し、さらに250ng/mL $\sim$ 10 μ g/mLの濃度範囲に広げて健常人(3例)由来の⁵¹Cr標識CD3⁺T細胞に添加してCDC活性を検討した結果、IgG1コントロール抗体群及びアレムツズマブ群のCDC溶解率は以下のとおりであった。

●CD3⁺T細胞に対するアレムツズマブ及びIgGコントロール抗体の補体依存性細胞傷害活性

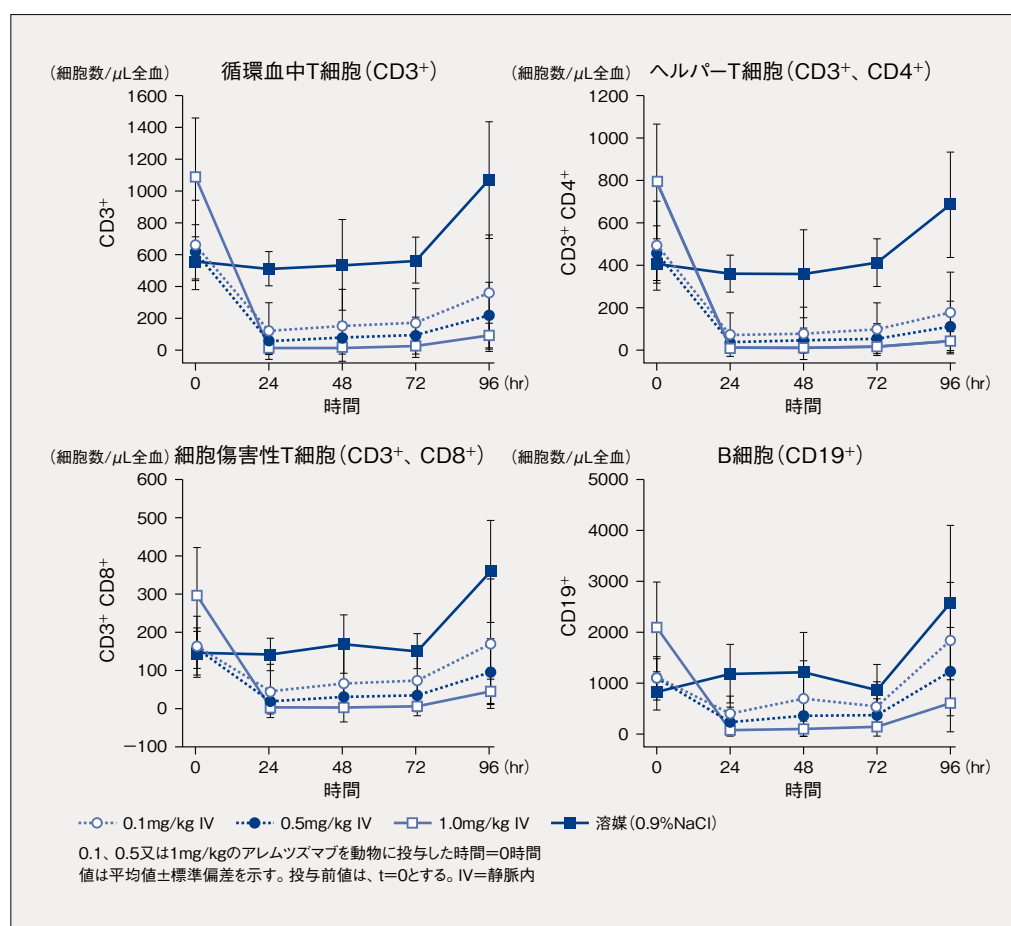
アレムツズマブは*in vitro*でヒトT細胞に対してADCC及びCDCの両機序を介して細胞溶解作用を示すことが確認された。

非臨床試験

■免疫細胞減少作用(マウス)¹²⁾

雌雄ヒトCD52トランスジェニックマウスにアレムツズマブ0.1、0.5及び1mg/kgを単回静脈内投与したときのT及びB細胞減少作用を検討した結果、循環血中T細胞、ヘルパーT細胞、細胞傷害性T細胞及びB細胞の減少がみられた。全用量でT及びB細胞の全てのサブタイプに対する減少作用が投与後24時間で認められ、投与後48～72時間においても作用は持続した。最高用量(1mg/kg)では、血液中の標的細胞が減少し、投与後24時間では、循環血中T及びB細胞が投与前値の細胞数のそれぞれ1.4%及び5.2%に減少した。1mg/kg投与後4日(96時間)のT及びB細胞はそれぞれ投与前値の8.4%及び26.5%であった。低用量(0.1及び0.5mg/kg)においても、減少が認められた。0.1及び0.5mg/kgの投与後24時間の循環血中T細胞は、それぞれ投与前値の細胞数の18.2%及び11.2%に減少し、B細胞はそれぞれの投与前値の細胞数の40.5%及び42.6%であった。

●アレムツズマブをヒトCD52トランスジェニックマウスに単回静脈内投与したときのリンパ球に対する作用



安全性
薬理試験

■ 安全性薬理試験(カニクイザル)¹³⁾

評価対象となる組織	試験系	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別/動物数/群	特記すべき所見
心血管系及び呼吸系	カニクイザル	静脈内 (単回) 40分間持続	0、3、 10、30	全13例 0mg/kg： 雌 2/雄 1 3mg/kg： 雌 2/雄 0 10、30mg/kg： 雌 2/雄 2	ペントバルビタールナトリウム麻酔下で試験を実施した。3mg/kgにおいて、心血管系及び呼吸系に重大な影響は認められなかった。高用量(10及び30mg/kg)における特徴として、軽度の頻脈を伴う中等度の低血圧が投与中又は投与後短時間に発現し、最長で3.5時間持続した。30mg/kgを投与した雌1例において、1度回復した後に二次的な低血圧並びにそれに伴う頻脈及び過呼吸が認められ、投与6時間後に死亡した。
心血管系	カニクイザル	静脈内 (5回投与) 180分間持続	0、3、 10、30	全8例 3、10mg/kg： 雌 1/雄 1 30mg/kg： 雌 2/雄 2	無麻酔カニクイザルで試験を実施した。いずれの用量においても心拍数、血圧又はECGに明らかな又は生物学的に問題となる変化はなく、投薬に関連する不整脈は認められなかった。ECG全てにおいて定性的に正常範囲内であったが、例外として1例について8日目(アレムツズマブ30mgの投与初日)に測定したECGでは、投与開始300分後に9回の心室性期外収縮が認められた。心室性期外収縮はカニクイザルにおける正常範囲内の変化であり、また、発現したのは1例の1間隔であった。

ECG：心電図

毒性試験

■ 単回投与毒性試験(カニクイザル)¹⁴⁾

動物種/ 系統	投与方法 (溶媒/ 投与形態)	投与量 (mg/kg)	性別及び 動物数/群	最大 非致死量 (mg/kg)	概略の 致死量 (mg/kg)	特記すべき所見
カニクイ ザル	40分間 持続注入 (生理食塩液)	0、1、3	雄 1	3	該当なし	アレムツズマブ1及び3mg/kgを 単回静脈内投与後に、投与に関 連したリンパ球数の減少が認めら れたが、一般状態には変化はな かった。 投与による肉眼的及び病理組織 学的変化は観察されなかった。
		1、3	雄 1			
カニクイ ザル	麻酔下 40分間 持続注入 (生理食塩液)	0	雄 1、雌 2	10	30	麻酔下のカニクイザルにおいてア レムツズマブ3、10又は30mg/ kgの静脈内投与によりリンパ球 数が減少した。 10及び30mg/kgの投与で血 液生化学的変化が認められた。 3mg/kgでは心血管系及び呼吸 系に影響を示さなかった。高用量 (10及び30mg/kg)の投与中 又は投与直後から軽度の頻脈 を伴う中等度の低血圧が発現し 3.5時間まで持続した。30mg/kg を投与した雌1例で頻脈及び過 呼吸を伴う重度の低血圧が再度 発現し、投与後6時間に心血管 虚脱に続く呼吸停止により死亡 した。
		3	雌 2			
		10	雄 2、雌 2			
		30	雄 2、雌 2			

毒性試験

■反復投与毒性試験(カニクイザル)¹⁵⁾

麻酔下のカニクイザル^{*1}にアレムツズマブ1、1.5、2及び3mg/kg/日で漸増しつつ14日間又は30日間連日静脈内又は皮下投与により検討した結果、いずれの投与経路とも全ての用量群でリンパ球減少による重度の白血球減少が認められた。好中球数の絶対値の減少が30日間静脈内及び皮下投与群で認められ、投与前値と比較して3～10%まで減少した。最低値は21日目から25日目にかけて観察された。14日間静脈内投与群でも好中球数の絶対値の低下(試験14日に投与前値の18～54%まで減少)が認められた。リンパ球及び好中球減少は、投与経路又は投与期間に関わらず投与期間終了後に回復が認められた。病理組織学的検査ではリンパ網内系組織でアレムツズマブの投与に関連する変化が認められ、その他は骨髓を含め投与に関連する変化は認められなかった。

覚醒下のカニクイザル^{*2}にアレムツズマブ3、10及び30mg/kg/日を180分間持続注入で5日間連日静脈内投与により検討した結果、心血管系及び呼吸系の変化は認められなかった。また、アレムツズマブの初回投与後にB細胞及びT細胞(CD4⁺及びCD8⁺)の減少が認められ、その後の4日間の投与で減少した。投与又は試料採取に用いた血管アクセスポートの周囲等に抗生物質耐性菌(コアグラエゼ陽性ブドウ球菌)の感染が認められたため、30mg/kg/日群の3例を試験中に安楽死させ、3mg/kg/日群の2例を観察期間終了後に安楽死させた。また30mg/kg/日群では、赤血球数、ヘマトクリット値及びヘモグロビン量の減少が認められた。本試験でリンパ球減少によると考えられる感染症が発現した。

*1 静脈内投与群：雌雄各1例/群、皮下投与群：雌2例/群

*2 3及び10mg/kg/日群：雌雄各1例/群、30mg/kg/日群：雌雄各2例/群

毒性試験

■生殖発生毒性試験(マウス)¹⁶⁾

雌ヒトCD52トランスジェニックマウスにアレムツズマブ3又は10mg/kg/日を交配前に1日1回5日間連日静脈内投与により検討した結果、10mg/kg/日群では、溶媒対照群と比較して妊娠中の体重増加量が低下した。さらに、帝王切開時には、10mg/kg/日群で母体あたりの平均黄体数及び着床数の減少が認められた。

雄ヒトCD52トランスジェニックマウスにアレムツズマブ3又は10mg/kg/日を交配前に1日1回5日間連日静脈内投与により検討した結果、3及び10mg/kg/日群では、精子形態学的検査において正常精子数が対照群と比較して有意に減少し(約10%の減少)($p \leq 0.05 \sim p \leq 0.01$ 、Dunnett's test)、頭部のみの精子と頭部のない精子の数(10mg/kg/日群のみ)並びに異常精子の比率が有意に増加した($p \leq 0.05 \sim p \leq 0.01$ 、Dunnett's test)。しかし雄マウスの精子運動能及び精子数、並びに交配及び受胎能パラメータには影響は認められなかった。

妊娠ヒトCD52トランスジェニックマウスの胎児器官形成期(妊娠6～10日又は妊娠11～15日)にアレムツズマブ3又は10mg/kg/日を1日1回5日間連日静脈内投与により検討した結果、明らかな母体毒性はみられず、胎児の外表、軟組織又は骨格への肉眼的影響は認められなかった。しかし、アレムツズマブ10mg/kg/日を妊娠11～15日に投与した群では、全胚・胎児死亡又は吸収を示す母動物の数が増加し、これに伴い生存胎児を有する母動物の数が増加した。

ヒトCD52トランスジェニックマウスの妊娠期間(妊娠6～10日又は妊娠11～15日)及び分娩後の授乳8～12日にアレムツズマブ3又は10mg/kg/日を1日1回5日間連日静脈内投与により検討した結果、妊娠11～15日に投与した3又は10mg/kg/日群のF1雄もしくは3mg/kg/日群のF1雌にB細胞数の減少が認められた。

毒性試験

■組織交差反応性試験(*in vitro*)¹⁷⁾

動物種及び系統	性別及び例数/群	特記すべき所見
ヒト組織及び細胞検体	男性 5 女性 5	両性の正常ヒト組織においてリンパ系組織及び単核食細胞系に広範囲なアレムツズマブの結合が示された。また、中枢及び末梢神経系、精巣上体、精子及び皮膚においてもアレムツズマブの結合を示す染色が認められた。
ヒト組織及び細胞検体	男性 5 女性 5	リンパ球、単球、マクロファージ及び骨髄リンパ細胞へのアレムツズマブの特異的結合が観察された。皮膚では中程度から多数存在する小単核細胞及び樹状細胞が一貫して染色された。また成熟過程の精子、精巣上体及び精囊の上皮細胞及び分泌物にも結合が認められた。
ヒト末梢血及び骨髄細胞	男性 5 女性 5	末梢血において、T細胞、B細胞、NK細胞、単球並びに顆粒球の一部がアレムツズマブと反応したが、一方で赤血球及び血小板は反応しなかった。骨髄において、T細胞、B細胞、NK細胞の一部、単球及び骨髄細胞はアレムツズマブと反応した。
ヒト精巣上体、精子、精液、扁桃	男性 5～7	アレムツズマブは正常ヒト扁桃、精巣上体、精液及び精子と結合した。
ヒト皮膚及び細胞検体	男性 5 女性 6	アレムツズマブはヒト皮膚検体において主にCD4陽性ヘルパーT細胞に対して結合した。検体にはCD8陽性T細胞も極少数存在し、これらの一部においてアレムツズマブ抗体の結合が認められた。ごく少数ながら存在したB細胞ともアレムツズマブは結合した。
ヒト組織及び細胞検体	男性 5 女性 5	リンパ系組織(リンパ節、脾臓、胸腺及び扁桃)、血液及び骨髄において、T細胞、B細胞、単球及びマクロファージは試験した全希釈濃度のアレムツズマブに対し陽性に染色された。精巣上体では管腔内(即ち分泌物)、精巣上体細胞及び精子が陽性に染色されたが、精細管内の精原細胞と精子は染色されなかった。末梢血及び骨髄の両方において、アレムツズマブで細胞質内が染色された成熟骨髄細胞の小垂集団が認められた。中枢神経系の突起を有する細胞は強く染色され、末梢神経での紡錘細胞は中程度に染色された。
ヒト及びヒトCD52トランスジェニックマウス組織及び細胞検体	器官あたり ヒトドナー 1 雄ヒトCD52 マウス 3 雌ヒトCD52 マウス 3	ビオチン標識アレムツズマブを用いた免疫染色は、トランスジェニックマウス組織とヒト組織で、標的特異性、特徴及び強度が互いに類似しており、トランスジェニックマウス及びヒト組織とも試験した濃度全て(2及び10 μ g/mL)で結合が観察された。ヒト及びトランスジェニックマウス両方における多くの組織の単核細胞、一部の組織の顆粒球、及び骨髄の造血系細胞においてビオチン標識アレムツズマブ特異的結合が認められた。トランスジェニックマウスにおいてはさらに雌雄生殖系組織(卵子の透明帯を含む)でも確認された。

有効成分に 関する 理化学的知見

一般的名称：アテムツズマブ（遺伝子組換え）

Alemtuzumab (Genetical Recombination)

本 質：アテムツズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、ラット抗ヒトCD52抗体の相補性決定部、並びにヒトIgG1のフレームワーク部及び定常部からなる。アテムツズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。アテムツズマブは、214個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ 鎖)2分子と450個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ 1鎖)2分子からなる糖タンパク質（分子量：約150,000）である。

製剤の安定性

■ 各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	5±3℃	36ヵ月	ガラスバイアル	いずれの試験項目においても36ヵ月まで規格値に適合していた。
苛酷試験 (光安定性試験)	120万lx・hr以上、200W・h/m ² を超える光を照射			確認試験及び純度試験において、規格値を逸脱した。

取扱い上の注意

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
取扱い上の注意：外箱開封後は遮光して保存すること。

貯 法：2～8℃で保存

有 効 期 間：36箇月

包 装

1mL×1バイアル

関連情報

- 承認番号 : 22600AMX01312
- 承認年月 : 2014年9月
- 薬価基準収載年月 : 2014年11月
- 販売開始年月 : 2015年1月
- 承認条件 : 21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
- 再審査期間満了年月：2024年9月(10年)

主要文献

- 1) 国内第I相臨床試験 (CAMCLL07709試験) (承認時評価資料)
- 2) 海外第II相臨床試験 (CAM211試験) (承認時評価資料)
- 3) 海外第II相臨床試験 (CAM213試験) (承認時評価資料)
- 4) 国内医師主導第I/II相臨床試験 (HE0402試験) (承認時評価資料)
- 5) Kanda Y et al. Am J Hematol 88(4): 294-300, 2013
- 6) 国内医師主導第I/II相臨床試験 (HE0403試験) (承認時評価資料)
- 7) 社内資料：胎児への移行性(マウス)
- 8) 社内資料：乳汁への移行性(マウス)
- 9) Hutchins JT et al. Proc Natl Acad Sci USA 92(26): 11980-11984, 1995
- 10) Hale C et al. Immunology 88(2): 183-190, 1996
- 11) Bindon CI et al. Eur J Immunol 18(10): 1507-1514, 1988
- 12) 社内資料：薬効薬理試験
- 13) 社内資料：安全性薬理試験
- 14) 社内資料：単回投与毒性試験
- 15) 社内資料：反復投与毒性試験
- 16) 社内資料：生殖発生毒性試験
- 17) 社内資料：組織交差反応性試験

製造販売業者 の氏名又は 名称及び住所 (文献請求先及び 問い合わせ先を 含む)

製造販売元：サノフィ株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

文献請求先及び問い合わせ先：

サノフィ株式会社

コールセンター くすり相談室

フリーダイヤル 0120-109-905

詳しくは製品情報
サイトをご覧ください。



e-MR

検索

