

審議結果報告書

平成 26 年 9 月 11 日
医薬食品局審査管理課

〔販 売 名〕 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）
〔申 請 者 名〕 サノフィ株式会社
〔申請年月日〕 平成 25 年 12 月 20 日

〔審 議 結 果〕

平成 26 年 9 月 5 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品に該当するとされた。

〔承認条件〕

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

審査報告書

平成 26 年 8 月 20 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名]	マブキャンパス点滴静注 30mg
[一 般 名]	アレムツズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名]	サノフィ株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 25 年 12 月 20 日
[剤 形 ・ 含 量]	1 バイアル（1.0mL）中にアレムツズマブ（遺伝子組換え）30mg を含有する注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[本 質]	アレムツズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、ラット抗ヒト CD52 抗体の相補性決定部、並びにヒト IgG1 のフレームワーク部及び定常部からなる。アレムツズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。アレムツズマブは、214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 分子と 450 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 分子からなる糖タンパク質（分子量：約 150,000）である。 Alemtuzumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from rat anti-human CD52 antibody and framework regions and constant regions derived from human IgG1. Alemtuzumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Alemtuzumab is a glycoprotein (molecular weight: ca.150,000) consisting of two light chains (κ-chain) with 214 amino acid residues and two heavy chains (γ1-chain) with 450 amino acid residues.
[構 造]	
1-50	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQNID KYLNWYQQKP GKAPKLLIYN
51-100	TNNLQTGVPS RFSGSGSGTD FTFTISSLQP EDIATYYCLQ HISRPRTFGQ
101-150	GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNIFY PREAKVQWKV
151-200	DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
201-214	LSSPVTKSFN RGEK

1-50	<QVQLQESGPG	LVRPSQTLSL	TCTVSGFTFT	DFYMNWVRQP	PGRGLEWIGF
51-100	IRDKAKGYTT	EYNPSVKGRV	TMLVDTSKNQ	FSLRLSSVTA	ADTAVYYCAR
101-150	EGHTAAPFDY	WGQGSLVTVS	SASTKGPSVF	PLAPSSKSTS	GGTAALGCLV
151-200	KDYFPEPVTV	SWNSGALTSG	VHTFPAVLQS	SGLYSLSSVV	TVPSSSLGTQ
201-250	TYICNVNHKP	SNTKVDKKVE	PKSCDKHTHC	PPCPAPELLG	GPSVFLFPPK
251-300	PKDTLMISRT	PEVTCVVVDV	SHEDPEVKFN	WYVDGVEVHN	AKTKPREEQY
301-350	NSTYRVVSVL	TVLHQDWLNG	KEYKCKVSNK	ALPAPIEKT	SKAKGQPREP
351-400	QVYTLPPSRD	ELTKNQVSLT	CLVKGFYPSD	IAVEWESNGQ	PENNYKTTTP
401-450	VLDSDGSFFL	YSKLTVDKSR	WQQGNVFSCS	VMHEALHNHY	TQKSLSLSPG

重鎖

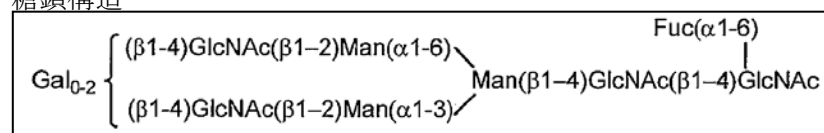
分子内ジスルフィド結合：実線

分子間ジスルフィド結合：軽鎖C214－重鎖C224、重鎖C230－重鎖C230、重鎖C233－重鎖C233

ピログルタミン酸：重鎖 Q1

糖鎖結合：重鎖N301

糖鎖構造



Gal : D-ガラクトース、GlcNAc : N-アセチルグルコサミン、Man : D-マンノース、
Fuc : L-フコース

分子式：C₆₄₆₈H₁₀₀₆₆N₁₇₃₂O₂₀₀₅S₄₀（タンパク部分）

分子量：約150,000

[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品（指定番号：(24 薬) 第 280 号、平成 24 年 8 月 16 日付薬食審査発 0816 第 6 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)

[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

審査結果

平成 26 年 8 月 20 日

[販 売 名] 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）
[申 請 者 名] サノフィ株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 12 月 20 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本薬の再発又は難治性の慢性リンパ性白血病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、**infusion reaction**、感染症、免疫障害（自己免疫性溶血性貧血及び自己免疫性血小板減少症を含む）、血液毒性、出血、心臓障害、腫瘍崩壊症候群、B 型肝炎ウイルスの再活性化及び進行性多巣性白質脳症については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 再発又は難治性の慢性リンパ性白血病
[用法・用量] 通常、成人にはアレムツズマブ（遺伝子組換え）として 1 日 1 回 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。
[承認条件] 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

平成 26 年 6 月 19 日

I. 申請品目

[販 売 名]	マブキャンパス点滴静注 30mg/1mL
[一 般 名]	アレムツズマブ (遺伝子組換え)
[申 請 者 名]	サノフィ株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 12 月 20 日
[剤形・含量]	1 バイアル (1.0mL) 中にアレムツズマブ (遺伝子組換え) 30mg を含有する注射剤
[申請時効能・効果]	慢性リンパ性白血病
[申請時用法・用量]	通常、成人にはアレムツズマブ (遺伝子組換え) として 30mg/日を週3回、1日おきに投与する (隔日投与)。初回投与時及び7日以上休薬した後に再開する場合には、1日量 30mg/日に到達するまでの間、以下の手順に従って用量を漸増する。用量漸増の期間を含め、いずれも1日量を2時間かけて点滴静注する。投与期間は、用量漸増の期間を含め12週間とする。 【用量漸増手順】 - 開始用量は、アレムツズマブ (遺伝子組換え) として 3mg/日とし、連日投与する。 3mg/日投与による infusion reaction がグレード 2 以下の場合、投与量をアレムツズマブ (遺伝子組換え) として 10mg/日に増量する。10mg/日に増量後、グレード 3 以上の infusion reaction が認められた場合にはグレード 2 以下となるまで、この用量を連日投与する。 10mg/日投与による infusion reaction がグレード 2 以下の場合、投与量をアレムツズマブ (遺伝子組換え) として 30mg/日に増量する。以降はこの用量を週 3 回、隔日投与する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

(1) 申請品目の概要

CD52 は、主にヒトの免疫細胞 (B 細胞、T 細胞、NK 細胞等) の細胞膜に発現する糖タンパクであり、慢性リンパ性白血病 (以下、「CLL」) 細胞の細胞膜にも発現していることが知られている。

アレムツズマブ (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) は、ケンブリッジ大学及び Medical Research Council, Laboratory of Molecular Biology により創製された、ヒト CD52 に対する免疫グロブリン (Ig) G1 サブクラスのヒト化モノクローナル抗体である。本薬は、CLL 細胞の細胞膜に発現する CD52 と結合し、主に CLL 細胞に対して抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性及び補体依存性細胞傷害 (CDC) 活性を誘導することで腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

(2) 開発の経緯等

海外において、Burroughs-Wellcome 社 (現 GlaxoSmithKline 社) により、1992 年 1 月から

再発又は難治性の非ホジキンリンパ腫及び CLL 患者を対象とした第 I / II 相試験 (125-001-C91 試験) が実施された。また、本薬の開発権を承継した Millennium & ILEX Partners 社 (前 Leukosite and ILEX Partners 社) により、1998 年 3 月及び 1999 年 7 月から、化学療法歴を有する CLL 患者を対象とした 2 つの第 II 相試験 (以下、「CAM211 試験」及び「CAM213 試験」) が実施された。その後、本薬の開発権を承継した Genzyme 社により、2001 年 12 月から化学療法未治療の CLL 患者を対象とした第 III 相試験 (以下、「CAM307 試験」) が実施された。

CAM211試験及びCAM213試験を主要な試験成績として、米国では2001年5月に「Campath is indicated for the treatment of B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL) in patients who have been treated with alkylating agents and who have failed fludarabine therapy. Determination of the effectiveness of Campath is based on overall response rates. Comparative, randomized trials demonstrating increased survival or clinical benefits such as improvement in disease-related symptoms have not yet been conducted.」、EUでは同年7月に「MabCampath is indicated for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) who have been treated with alkylating agents and who have failed to achieve a complete or partial response or achieved only a short remission (less than 6 months) following fludarabine phosphate therapy.」を効能・効果として本薬が承認された。その後、CAM307試験を主要な試験成績として、米国では2007年9月に「Campath is indicated as a single agent for the treatment of B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL).」、EUでは同年12月に「MabCampath is indicated for the treatment of patients with B-cell chronic lymphocytic leukaemia (BCLL) for whom fludarabine combination chemotherapy is not appropriate.」を効能・効果として承認された。

なお、本薬の海外開発権を有していたGenzyme社が他の適応での開発を行うことを決定したため、EUでは2012年8月に本薬の承認が取り下げられた。また、2014年5月時点において、本薬はCLLに関する適応にて3カ国で承認されているが、上記の理由により本薬の販売は行われておらず、(Mab) Campath Access Programにより、本薬の無償提供が行われている。

本邦においては、2007 年 1 月に開催された第 11 回未承認薬使用問題検討会議において、ワーキンググループの検討結果 (平成 19 年 1 月 22 日付け 厚生労働省未承認薬使用問題検討会議：ワーキンググループ検討結果報告書) を踏まえ、B 細胞性慢性リンパ性白血病に対する治験が早期に開始されるべきと判断され (<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/04/dl/s0426-6g.pdf>)、ジェンザイム・ジャパン株式会社により、2010 年 2 月から再発又は難治性の CLL 患者を対象とした第 I 相試験 (以下、「CAMCLL07709 試験」) が実施された。今般、ジェンザイム・ジャパン株式会社が有する本薬の国内開発権を承継した申請者により、CAMCLL07709 試験、CAM211 試験、CAM213 試験及び CAM307 試験を主要な試験成績として、本薬の製造販売承認申請が行われた。

なお、本薬は「慢性リンパ性白血病」を予定される効能・効果として、2012 年 8 月に希少疾病用医薬品に指定されている (指定番号：(24 薬) 第 280 号)。また、本薬は「マブキャンパス点滴静注 30mg/1mL」を販売名として承認申請されたが、医療安全上の観点から「マブキャンパス点滴静注 30mg」へ変更することとされた。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 細胞基材の調製及び管理

ヒト [] で免疫したラットの脾臓細胞とラットミエローマ細胞の融合により、ラット抗ヒト CD52 モノクローナル抗体を発現するハイブリドーマ細胞が作製された。ハイブリドーマ細胞より調製された cDNA より相補鎖決定領域をコードする遺伝子配列が決定され、また、当該遺伝子配列を基に設計された合成オリゴヌクレオチドを用いてヒト免疫グロブ

リン（以下、「Ig」）G1 の可変領域をコードする遺伝子配列を置換することにより、ヒト化抗ヒト CD52 モノクローナル抗体の[]及び[]をコードする遺伝子断片が構築された。これらの遺伝子断片を挿入したプラスミドにより Y0 ミエローマ細胞を形質転換したところ、得られた細胞株における[]の[]が[]ことから、形質転換体より単離された[]及び[]をコードする遺伝子断片を新たなプラスミドに挿入し、遺伝子発現構成体が再構築された。当該遺伝子発現構成体により形質転換されたチャイニーズハムスター卵巣細胞の中から、アレムツズマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）の製造に適した細胞株が選択された。当該細胞株を起源としてマスターセルバンク（以下、「MCB」）が調製され、MCB からワーキングセルバンク（以下、「WCB」）が調製された。

MCB、WCB 及び *in vitro* 細胞齢の上限まで培養した細胞（以下、「CAL」）について、特性解析（cDNA 塩基配列分析、制限酵素解析、遺伝子発現構成体のコピー数、転写 mRNA サイズ、アイソザイム分析又は染色体検査）が実施され、製造期間中の遺伝的安定性が確認された。また、純度試験（無菌試験、マイコプラズマ試験、[]、逆転写酵素活性、レトロウイルス活性試験（[]、[]、[]）、ウシウイルス試験、ハムスター抗体産生試験又は外来性ウイルス試験（*in vitro* 試験及び *in vivo* 試験（成熟マウス、モルモット、乳飲みマウス及び発育鶏卵））が実施された。げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性のレトロウイルス様粒子以外に、実施された試験項目の範囲で外来性ウイルス及び非ウイルス性感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は液体窒素の気相中で保存されている。また、MCB の更新予定はないが、WCB は必要に応じて更新される。

2) 製造方法

原薬の製造工程は、種培養、拡大培養、生産培養、ハーベスト、[]及び[]（1 回目）、アフィニティクロマトグラフィー、[]クロマトグラフィー/[]でのフィルトレーション、ナノフィルトレーション、[]及び[]（2 回目）、サイズ排除クロマトグラフィー（以下、「SE-HPLC」）、[]及び処方化、[]並びに包装・保管・試験工程からなる。得られた原薬は、ステンレス製タンクにて $5\pm3^{\circ}\text{C}$ で保存される。

[]の工程が重要工程とされており、[]の[]が重要中間体として管理されている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

3) 外来性感感染性物質の安全性評価

MCB 及び WCB の凍結保存用培地にニュージーランド産ウシ由来のウシ胎児血清及びウシ血清アルブミンが添加されているが、当該原材料は生物由来原料基準に適合することが確認されている。

MCB、WCB 及び CAL について純度試験が実施されている（「1）細胞基材の調製及び管理」の項参照）。また、未加工/未精製バルクについて、無菌試験、マイコプラズマ試験及び外来性ウイルス試験（*in vitro*）が実施され、実施された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性外来性感感染性物質による汚染は認められなかった。なお、重要中間体である[]について無菌試験、マイコプラズマ試験及び外来性ウイルス試験（*in vitro*）が実施され、[]の工程内管理試験としてバイオバーデン試験が実施される。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された。

ウイルスクリアランス試験の結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)				
	マウス白血病ウイルス	仮性狂犬病ウイルス	レオウイルス 3 型	シミアンウイルス 40	マウス微小ウイルス
アフィニティクロマトグラフィー*1	■	■	■*3	■	■
■クロマトグラフィー*2	■	■	■*3	■*3	■
■でのフィルトレーション*2	■	■	■	■	■*3
ナノフィルトレーション*2	■	■	■	■	■*3
■を用いた処方化*2	■	■	■	■	■
総ウイルスクリアランス指数	≥14.49	≥19.58	≥9.97	≥10.99	2.38

*1：■回使用した樹脂を用いた 2 試験の最小値、*2：2 試験の最小値、*3：総ウイルスクリアランス指数の算出には使用されない

4) 製造工程の開発の経緯（同等性/同質性）

原薬の開発過程における製造方法の主な変更は、以下のとおりである（それぞれの製法を、製法 A、B、C、D 及び E（申請製法）とする）。

- 製法 A から製法 B：■、■工程における■及び■、■の手法、■工程における■での■工程及び■工程の導入、並びに■の■の変更（■の■）
- 製法 B から製法 C：■及び■の方法、並びに■の変更
- 製法 C から製法 D：■の■、■工程の追加、並びに■及び■の変更
- 製法 D から製法 E：■に■する■の変更

これらの製法変更時には、原薬の品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、変更前後の原薬の同等性/同質性が確認されている。

5) 特性

①構造・組成

i) 一次構造

- アミノ酸組成解析の結果、アミノ酸組成は cDNA 配列から予想される理論値と一致することが確認された。
- ペプチドマップ分析（トリプシン消化及びアスパラギン酸の N 末端切断）、各消化ペプチドの■分析（以下、「■」）、■分析（以下、「■」）及び N 末端アミノ酸配列分析の結果、重鎖及び軽鎖のアミノ酸配列は cDNA 配列から予想されるアミノ酸配列と一致することが確認された。
- の■により、重鎖は N 末端がピログルタミル化され、C 末端のリシン残基が欠損していることが確認された。
- トリプシン消化後、液体クロマトグラフィー/質量分析（以下、「LC/MS」）により解析した結果、■番目及び■番目のメチオニン残基の酸化が確認された。原薬及び製剤の酸化体の割合は■～■%であった。
- を■、■から■に■に変換し、■クロマトグラフィーにより解析した結果、原薬及び製剤の■は■%以下であった。

ii) 高次構造

- 遠紫外領域における円二色性スペクトル分析の結果、β シート構造に特徴的なスペクトル及びジスルフィド結合に起因すると考えられる■の吸収帯が確認された。
- 近紫外領域における円二色性スペクトル分析の結果、芳香族アミノ酸が一定の状態に

収まった立体構造を有していることが確認された。

- Fab フラグメントの X 線結晶構造解析の結果、抗原結合部位の二次構造及び三次構造は [] を持つ IgG クラス抗体の構造と一致することが確認された。

iii) 糖鎖構造

- [] により、重鎖の 301 番目のアスパラギン残基に糖鎖が結合していること、及び主要な糖鎖構造は非還元末端にガラクトース残基が 0~2 個付加したフコシル化 2 本鎖糖鎖 (G0F、G1F 及び G2F) であることが確認された。
- [] 及び [] 酸処理後、[] クロマトグラフィーにより原薬を分析した結果、ガラクトース残基が付加していない非フコシル化 2 本鎖糖鎖、G0F、[] に [] のマンノース残基を含む高マンノース型糖鎖、ガラクトース残基が 1 個付加した非フコシル化 2 本鎖糖鎖、G1F 及び G2F の割合は、それぞれ [] ~ []、[] ~ []、[] ~ [] 及び [] ~ [] % であった。
- 単糖組成分析の結果、製剤のフコース、N-アセチルグルコサミン、ガラクトース及びマンノース含量は、それぞれ [] ~ []、[] ~ []、[] ~ [] 及び [] ~ [] % であった。また、シアル酸含量を測定した結果、本薬 1mol あたりの N-アセチルノイラミン酸及び N-グリコリルノイラミン酸の含量はいずれも [] mol 未満であった。
- LC/MS により、軽鎖は糖鎖修飾を受けていないことが確認された。

②物理的化学的性質

i) 分子量

非還元及び還元条件下の LC/MS により、本薬、軽鎖及び重鎖の分子量はアミノ酸配列及び糖鎖構造から予想される分子量と一致することが確認された。

ii) 電気泳動

- キャピラリー等電点電気泳動の結果、pI [] ~ [] の間に主ピークが認められ、他に pI [] 及び [] 付近にピークが検出された。
- SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動 (以下、「SDS-PAGE」) の結果、非還元条件下では、主バンドが [] kDa 付近に、マイナーバンドが []、[]、[] 及び [] ~ [] kDa 付近に確認された。また、還元条件下では、重鎖及び軽鎖の主バンドがそれぞれ [] 及び [] kDa 付近に確認された。

iii) 液体クロマトグラフィー

SE-HPLC の結果、主ピークその他、二量体及び凝集体に由来するピークが確認された。

③生物学的性質

- 表面プラズモン共鳴解析の結果、抗原ペプチドに対する原薬及び製剤の解離定数は [] ~ [] nmol/L であった。
- クロム 51 で標識したヒト末梢血単核球細胞 (以下、「⁵¹Cr 標識ヒト末梢血単核球細胞」) と本薬をインキュベートし、エフェクター細胞として非標識ヒト末梢血単核球細胞を添加した結果、⁵¹Cr 標識ヒト末梢血単核球細胞に対する抗体依存性細胞傷害 (以下、「ADCC」) 活性が確認された。
- ヒト血清存在下で、CD52 陽性の [] 腫由来 [] 細胞株に対する補体依存性細胞傷害 (以下、「CDC」) 活性が確認された。
- [] 分析により、腫瘍壊死因子 (TNF) - α を誘導する活性が確認された。

④目的物質関連物質

目的物質関連物質として特定された分子種はない。

⑤不純物

i) 製造工程由来不純物

宿主細胞由来不純物（宿主細胞由来タンパク及び宿主細胞由来 DNA）及び精製工程由来不純物（プロテイン A、不純物A*、不純物B* 及び 不純物C* ）が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。

ii) 目的物質由来不純物

凝集体、切断体、脱アミド体、酸化体及び電荷変化体（酸性分子種及び塩基性分子種）が目的物質由来不純物とされた。脱アミド体及び酸化体については、これまでの製造実績及び安定性試験成績を踏まえ、製造工程において適切に管理可能とされている。凝集体及び切断体については、原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理される（電荷変化体の管理については、「＜審査の概略＞（2）電荷変化体の管理方法について」の項参照）。

iii) 分解生成物

- ・ 条件において、の 番目の 残基と 番目の 残基間の により、の SDS-PAGE における の が し、及び kDa 付近にバンドが検出された。
- ・ 示差走査熱量測定により、pH において、は °C以下、は °C以下で相転移を生じ、高次構造が崩壊することが確認された。
- ・ で、と の 番目の 残基により 番目の 残基と 番目の 残基の が惹起され、SE-HPLC 及び非還元条件下の SDS-PAGE において 及び kDa のペプチド断片が検出された。

6) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（等電点電気泳動、ペプチドマップ、オリゴ糖プロファイル、SDS-PAGE（非還元）/クーマシー染色）、浸透圧、pH、純度試験（SE-HPLC、SDS-PAGE（還元）/クーマシー染色、SDS-PAGE（還元及び非還元）/、不純物D* ）、エンドトキシン、微生物限度、力価（ ）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

7) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は、下表のとおりである。

原薬の安定性試験					
	製造方法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	製法 D	7	5±3℃	カ月	ステンレス製容器
	製法 E	4			
加速試験	製法 D	4	±2℃ ±5%RH	日	
	製法 E	2	±2℃ ±5%RH	日	

長期保存試験では、6 カ月時点まではいずれのロットも申請規格に適合していたが、18 カ月時点における純度試験 について1 ロットが、9 及び 18 カ月時点における純度試験 についてそれぞれ2 及び 1 ロットが、

*新薬承認情報提供時に置き換え

以上より、原薬の有効期間は、ステンレス製容器を用いて $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$ で保存するとき、6 か月とされた。

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

2) 製造方法

3) 製造工程の開発の経緯 (同等性/同質性)

4) 製剤の管理

5) 製剤の安定性

製剤の安定性試験

	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	10	5±3℃	36 カ月	ガラスバイアル
加速試験	3	25±2℃ 60±5%RH	12 カ月	
苛酷試験	3	25±2℃ 60±5%RH	6 カ月	
光安定性試験	1	120 万 lux・h 以上及び総近紫外放射エネルギーとして 200W・h/m ² 以上		ガラスバイアル及びびアルミホイルで遮光したガラスバイアル
温度サイクル試験	1			ガラスバイアル

長期保存試験では、試験期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験及び苛酷試験では、[]の減少、[]及び[]の増加、[]の増加、並びに[]の減少傾向が認められた。

光安定性試験では、遮光していない試料で、[]、[] 及び [] において [] 又は [] の低下が認められたが、アルミホイルで遮光した試料では品質特性に明確な変化は認められなかった。

温度サイクル試験では、試験期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

以上より、製剤の有効期間は、遮光下で $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ で保存するとき、36 カ月とされた。

(3) 標準物質

標準物質は原薬から選択される。標準物質の規格項目は、純度試験（不純物D*）、エンドトキシン、微生物限度及び[]が設定されていないことを除き、原薬の規格項目と同じであり、力価（[]）については原薬より厳しい管理基準が設定されている。一次標準物質及び常用標準物質は 2°C で保存される。一次標準物質の保存中の安定性は[]年ごとに確認され、現時点までに[]年以上の安定性が確認されている。常用標準物質の保存中の安定性は[]年ごとに確認され、現時点までに[]年以上の安定性が確認されている。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されていると判断した。

(1) ADCC 活性の管理方法について

マウスを用いた試験において、本薬の腫瘍増殖抑制作用にはADCC活性及びCDC活性の両方が寄与しているものの、ADCC活性の寄与がより高いことが示唆されている（Luek Lymphoma 2010; 51: 1293-304）。一方、申請者は、ADCC活性及びCDC活性はいずれも本薬のC γ 2ドメインの機能に依存しており、原薬及び製剤の力価試験に設定した[]により[]を含めたC γ 2ドメインの機能が維持されていることが確認できるため[]に関する規格項目を設定する必要はない旨を説明していた。

機構は、以下の理由から[]のみを管理することで[]を含めたC γ 2ドメインの機能を保証することは困難と考え、原薬及び製剤の規格項目として[]を設定するよう求め、申請者はこれに対応する旨を回答した。

- IgG1抗体のFcフラグメントにおいてADCC活性に関わるFc γ RⅢとの結合部位とCDC活性に関わるC1qとの結合部位は一致していないこと（J Immunol 2000; 164: 4178-84、J Biol Chem 2001; 276: 6591-604）。
- ADCC活性及びCDC活性に影響を与える糖鎖構造は異なること（Curr Opin Immunol 2008; 20: 471-8等）。

機構は、申請者の説明を了承した。

(2) 電荷変化体の管理方法について

機構は、本薬の電荷変化体は目的物質由来不純物に位置付けられており、①加速条件下で原薬及び製剤中の[]が増加すること、並びに②原薬と比較して製剤で[]の含量が高いことが確認されていることを踏まえ、ロット間の恒常性、並びに製造工程及び保存期間における品質を保証するために、原薬及び製剤において[]の含量を管理するための規格項目を設定するよう求め、申請者はこれに対応する旨を回答した。

機構は、申請者の説明を了承した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

1) ヒトCD52に対する結合特性 (Immunology 1996; 88: 183-90 [参考資料])

アレムツズマブ (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) のヒトCD52に対する結合特性が、フルオレセインイソチオシアネート (以下、「FITC」) 標識した本薬、並びにヒトCD52を強制発現させたチャイニーズハムスター卵巣由来CHO細胞株及びヒトT細胞性白血病由来Jurkat細胞株を用いて、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、本薬は、CHO細胞株及びJurkat細胞株に結合しないものの、ヒトCD52を強制発現させたCHO細胞株 (以下、「CHO-CD52細胞株」) 及びJurkat細胞株に結合することが確認された。

2) 免疫細胞数に対する減少作用 (報告書 ■-0326Rib、■GSTR050、■GSTR051、■-2244、■-0142、■-1727、■-00373、■-00283、FFA00066、FFA00142、FFA00109、■GSTR059、■GSTR079、■GSTR058)

①ヒトCD52トランスジェニックマウス (ヘテロ接合型)

ヒト末梢血単核細胞 (以下、「PBMC」) 由来のリンパ球と同程度のヒトCD52をB細胞、T細胞、ナチュラルキラー (以下、「NK」) 細胞、骨髄系細胞等に強制発現させたトランスジェニック (以下、「Tg」) マウス (ヘテロ接合型) を用いて、ヒトCD52を発現した免疫細胞に対する本薬の作用がフローサイトメトリー法により検討された結果、以下のとおりであった。

- 本薬 (0.5mg/kg) の単回静脈内投与により、血液中における総B細胞数及び総T細胞数は、本薬投与24時間後においてそれぞれ本薬投与前の42.6及び11.2%であった。
- 本薬 (0.5mg/kg) の5日間連日反復静脈内投与により、対照 (リン酸緩衝食塩液、以下、「PBS」) 群と比較して、本薬最終投与24時間後の血液中及び脾臓組織内における総B細胞数及び総T細胞数が統計学的に有意に減少した。
- 本薬 (0.5mg/kg) の5日間連日反復静脈内投与により、対照 (PBS) 群と比較して、本薬最終投与7日後の血液中及び脾臓組織内における総T細胞数及び総B細胞数は統計学的に有意に減少した。
- 本薬 (0.5mg/kg) の単回皮下投与により、血液中における総B細胞数及び総T細胞数は、本薬投与24時間後において減少する傾向が認められた。

②カニクイザル

本薬は、カニクイザル由来の細胞に結合*することから (社内資料 [参考資料])、カニクイザルを用いて、CD52を発現する免疫細胞数に対する本薬の作用がフローサイトメトリー法により検討された結果、以下のとおりであった。

- 本薬 (3mg/kg) の単回静脈内投与により、本薬投与前と比較して、総リンパ球数、総白血球数及び単球数が統計学的に有意に減少した。
- 本薬 (3、10及び30mg/kg) の5日間連日反復静脈内投与により、最終投与直後における総B細胞数並びにCD4陽性及びCD8陽性のT細胞数は、いずれも本薬投与前の2.0%未満であった。
- 本薬 (3mg/kg) を5日間連日反復静脈内投与し、28日間休薬した後 (投与開始33日後)、並びに当該休薬後に3日間連日反復静脈内投与し、28及び46日間休薬した後 (投与開始63及び81日後) における総リンパ球数は、それぞれ本薬投与前の29.1～66.7、並びに30.9～59.0及び47.7～86.1%であった。
- 本薬 (3mg/kg) の単回皮下投与により、本薬投与前と比較して、総リンパ球数及び総白血球数が統計学的に有意に減少した。

*：本薬のカニクイザルCD52に対する結合親和性はヒトCD52に対する結合親和性の1/10であった。

③ヒト

CD52 はヒトの免疫細胞（B 細胞、T 細胞、NK 細胞等）に発現していることから、各種免疫細胞に対する本薬の細胞傷害作用が検討された結果、以下のとおりであった。

- インターロイキン（以下、「IL」）-2 存在下で、NK 細胞を介したクロム 51（以下、「⁵¹Cr」）で標識した健康成人由来の CD3 陽性 T 細胞（以下、「⁵¹Cr 標識 CD3 陽性 T 細胞」）に対する本薬（100pg/mL～10μg/mL）の抗体依存性細胞傷害（以下、「ADCC」）活性（n=3）が検討された。その結果、⁵¹Cr 標識 CD3 陽性 T 細胞に対する ADCC 活性が認められた。
- ヒト補体存在下で、①ヒト由来の PBMC に対する本薬（10μg/mL）の補体依存性細胞傷害（以下、「CDC」）活性（n=4）、及び②⁵¹Cr 標識 CD3 陽性 T 細胞に対する本薬（1.1～10μg/mL）の CDC 活性（n=13）が検討された。その結果、PBMC 及び ⁵¹Cr 標識 CD3 陽性 T 細胞に対する CDC 活性が認められた。また、ヒト補体存在下において本薬（10μg/mL）により残存する T 細胞では、対照（ヒト由来 IgG 抗体）と比較して制御性 T 細胞（FoxP3 陽性 CD4 陽性 T 細胞）の割合が増加することが示唆された。

3) 腫瘍細胞に対する細胞傷害作用（Leuk Res 2004; 28: 495-507、Haematologica 2004; 89: 1476-83 [すべて参考資料]）

慢性リンパ性白血病（以下、「CLL」）細胞に対する本薬の細胞傷害作用について、以下の内容が報告されている。

- IL-2 で処理したヒト由来 NK 細胞存在下で、CLL 患者から分離された CLL 細胞に対する本薬（10μg/mL）の ADCC 活性が検討された結果、当該活性が認められた。
- ヒト補体存在下で、CLL 患者から分離された CLL 細胞に対する本薬（10 及び 20μg/mL）の CDC 活性が検討された結果、当該活性が認められた。

4) 細胞株移植マウスの生存期間に対する延長効果（Leuk Lymphoma 2010; 51: 1293-304 [参考資料]）

ヒト腫瘍由来の各種細胞株及びヒトCD52を強制発現させた細胞株を静脈内及び皮下移植した重症複合免疫不全（以下、「SCID」）マウスを用いて、生存期間に対する本薬の延長効果が検討された。静脈内移植では、ヒトバーキットリンパ腫由来細胞株（B104、Raji及び Ramos細胞株）及びヒト多発性リンパ骨髄腫由来IM-9細胞株、並びに皮下移植では、B104、Raji及びCHO-CD52細胞株が使用された。各種細胞株のCD52の発現量（細胞あたりのCD52分子数）については、B104細胞株（358,000）、Raji細胞株（458,000）、Ramos細胞株（陰性・低発現及び高発現の両方を含み、高発現では366,000）、IM-9細胞株（7,000）及びCHO-CD52細胞株（840,000）であった。

上記の各種細胞株をそれぞれ静脈内移植後1～21日目より、本薬10mg/kgが週2回腹腔内投与された。その結果、B104及びRaji細胞株を静脈内移植したSCIDマウスにおいて、対照（PBS）群と比較して本薬群で統計学的に有意な生存期間の延長が認められた。一方、Ramos及びIM-9細胞株を静脈内移植したSCIDマウスにおいては、本薬投与による統計学的に有意な生存期間の延長は認められなかった。Ramos及びIM-9細胞株を静脈内移植したSCIDマウスにおいて、本薬群で生存期間の延長が認められなかった理由として、それぞれCD52の発現量が少ないこと及びCD52陰性の細胞集団が増殖したことが考えられる、と申請者は説明している。

また、上記の各細胞株をそれぞれ皮下移植後1～14日目より、本薬10mg/kgが週2回腹腔内投与された。その結果、B104細胞株を皮下移植したSCIDマウスにおける本薬群及び無処理群の生存期間の中央値はそれぞれ44及び19日、並びにCHO-CD52細胞株を皮下移植したSCIDマウスにおける本薬群及び無処理群の中央値はそれぞれ37超及び18日であった。

さらに、本薬の生存期間に対する効果における免疫細胞の寄与を検討することを目的として、各種免疫細胞を不活化した条件下における本薬の生存期間に対する効果が検討された。その結果、未処理、補体の不活性化、NK細胞の枯渇及び好中球の枯渇下における生存期間の中央値は、B104細胞株を移植したSCIDマウスではそれぞれ44、35、32及び26日、並びにCHO-CD52細胞株を移植したSCIDマウスではそれぞれ37超、37超、37超及び20日であった。また、本薬の生存期間の延長効果に対する好中球の寄与を再検討することを目的として、顆粒球コロニー形成刺激因子（以下、「G-CSF」）製剤を用いて生存期間の延長効果が検討された。その結果、Raji細胞株を移植したSCIDマウスにおいて、本薬群と比較して本薬とG-CSF製剤との併用投与群で移植後80日目における生存率（本薬群60%、本薬とG-CSF製剤との併用投与群100%）が増加した。以上の結果より、本薬の生存期間の延長効果には、CDC活性と比較してADCC活性の寄与が大きく、また、本薬のADCC活性には主に好中球が関与することが示唆された、と申請者は説明している。

（2）副次的薬理試験

1) 造血前駆細胞に対する作用（報告書BPAT/■/0062 [参考資料]）

造血前駆細胞の造血能に対する本薬の作用に関する以下の検討の結果（n=10）から、初期の造血前駆細胞の造血能に対して、本薬が影響を及ぼす可能性は低いことが示唆された、と申請者は説明している。

- ・ ヒト補体の存在下及び非存在下において、健康成人の骨髄由来単核細胞（以下、「BMMNC」）を用いて、造血前駆細胞の分化能に対する本薬（100µg/mL）の作用が顆粒球/赤血球/単球/巨核球コロニー形成単位（以下、「CFU-GEMM」）分析法により検討された。その結果、ヒト補体存在下及び非存在下のいずれにおいても、造血前駆細胞の分化能に対する本薬の影響は認められなかった。
- ・ FITC 標識した本薬を用いて、造血前駆細胞の指標である CD34 陽性細胞を BMMNC から分離した後、ヒト補体存在下で、CD34 陽性細胞に対する本薬（100µg/mL）の CDC 活性が CFU-GEMM 分析法により検討された。その結果、CD34 陽性細胞に対する本薬の CDC 活性は認められなかった。
- ・ FITC 標識した本薬を用いて、BMMNC を、本薬が結合した画分（陽性画分）及び本薬が結合していない画分（以下、「本薬陰性画分」）に分離した結果、造血前駆細胞の多くは本薬陰性画分に存在した。
- ・ BMMNC を放射線照射したストローマ細胞上に接種し、BMMNC の造血巣形成に対する本薬（100µg/mL）の作用が検討された。その結果、本薬は、BMMNC の造血巣形成を阻害しなかった。

2) サイトカイン放出に対する作用（報告書■-00624、■-00632）

ヒトCD52-Tgマウス（雌雄各5例/群）を用いて、血液中における各種サイトカイン（IL-6、IL-10、単球走化性タンパク（以下、「MCP」）-1、腫瘍壊死因子（以下、「TNF」）-α、インターフェロン（以下、「IFN」）-γ及びIL-12p70）の放出に対する本薬（0.5及び3mg/kg）の静脈内投与による作用が検討された。その結果、対照群と比較して本薬群で血液中におけるIL-6、IL-10、MCP-1及びTNF-αの濃度が統計学的に有意に上昇した。一方、血液中におけるIL-12p70及びIFN-γの濃度については、本薬投与による統計学的に有意な上昇は認められなかった。

また、上記各種サイトカインに対する本薬（0.5及び3mg/kg）の皮下投与による作用についても検討された結果、IL-10は統計学的に有意に上昇しなかったものの、IL-10以外のサイトカインについては、静脈内投与と同様の結果が得られた。

上記の検討で認められたサイトカイン放出に対する本薬の亢進作用は、臨床使用時に認められるinfusion reaction（「4.（iii）＜審査の概略＞（3）2）infusion reaction」の項参照）と関連がある、と申請者は説明している。

(3) 安全性薬理試験 (BPHP/0039 [参考資料]、FFA00142 [非 GLP 試験、参考資料])

麻酔下のカニクイザルに本薬 (3、10 及び 30mg/kg) を 40 分間かけて静脈内投与し、心血管系 (動脈圧、心拍数及び心電図) 及び呼吸系 (呼吸気流、呼吸数、分時換気量及び 1 回換気量) に及ぼす影響が検討された。また、動脈血を採取し、血液ガス及び酸塩基状態の測定、血液学的検査並びに血液生化学的検査が実施された。なお、各投与群の例数について、対照群である溶媒 (PBS) 群では雌 2 例及び雄 1 例であり、本薬群では雌 2 例 (3mg/kg 群) 及び雌雄各 2 例 (10 及び 30mg/kg 群) であった。

その結果、本薬 3mg/kg 投与により、心拍数の増加 (雌 2 例) が認められた。また、本薬 10mg/kg により、血圧上昇 (雄 1 例)、血圧低下 (雄 1 例、雌 2 例) 及び心拍数の増加 (全例) が認められた。さらに、本薬 30mg/kg により、血圧低下 (全例) 及び死亡 (雌 1 例) が認められた。死亡した本薬 30mg/kg 群の雌 1 例は、頻脈及び過呼吸を伴う顕著な血圧低下を示し、投与 6 時間後に心血管虚脱を示した後に呼吸停止した。

当該試験で認められた所見及び死因について、本薬による infusion reaction に起因している可能性があるものの、本薬は麻酔下で投与されたことを踏まえると、本薬との因果関係を明確に判断することは困難である。ただし、上記の結果に加えて、臨床試験においても本薬投与により infusion reaction が認められていること (「4. (iii) <審査の概略> (3) 2) infusion reaction」の項参照) 等から、これらの事象については添付文書等を用いて注意喚起を行う予定である、と申請者は説明している。

また、無麻酔下のカニクイザルに本薬 (3、10 及び 30mg/kg) を 180 分間かけて、1 日 1 回、5 日間連日静脈内投与し、血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響が検討された。なお、各投与群の例数は、対照 (生理食塩水) 群は雌雄各 4 例、本薬 3 及び 10mg/kg/日群は雌雄各 1 例、並びに本薬 30mg/kg/日群は雌雄各 2 例であった。

その結果、本薬投与による血圧及び心拍数の変化は認められなかった。一方、心電図については、本薬 30mg/kg/日群の雄 1 例で投与開始 300 分後に 9 回の心室性期外収縮が認められた。本薬 30mg/kg/日群で認められた心室性期外収縮について、当該所見は投与開始 300 分後の 1 測定時点のみで認められたこと、及び他の個体では当該所見が認められなかったことから、本薬投与に関連する可能性は低い、と申請者は説明している。

なお、上記の無麻酔下のカニクイザルを用いた検討等において、一般状態観察で本薬の中枢神経系への影響を示唆する所見は認められなかったことから、本薬が中枢神経系に影響を与える可能性は低い、と申請者は説明している。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、CLL に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

本薬の作用機序について

申請者は、本薬の作用機序について、以下のように説明している。

ヒト CD52 は、主に免疫細胞 (B 細胞、T 細胞、NK 細胞等) に発現しており、CLL 患者では CLL 細胞にも発現している、グリコシルホスファチジルイノシトール (GPI) 結合で細胞膜に結合している糖タンパク (12 アミノ酸) であると考えられている (Eur J Immunol 1991; 21: 1677-84、Biochem J 1993; 293: 633-40)。

本薬は、ヒト CD52 に対する免疫グロブリン (Ig) G1 サブクラスのヒト化モノクローナル抗体であり、CLL 細胞の細胞膜に発現する CD52 と結合し、CLL 細胞に対して ADCC 活性及び CDC 活性を誘導した (「<提出された資料の概略> (1) 3) 腫瘍細胞に対する細胞傷害作用」の項参照)。また、マウスを用いた試験において、本薬の腫瘍増殖抑制作用等には ADCC 活性及び CDC 活性の両方が寄与しているものの、ADCC 活性の寄与がより高く、その ADCC 活

性には好中球が重要であることが報告されている（「＜提出された資料の概略＞（1）4）細胞株移植マウスの生存期間に対する延長効果」の項参照）。さらに、ヒトCD52の機能は解明されていないが、本薬は、サイトカイン放出に対する亢進作用及びアポトーシスの誘発作用を有することも報告されている（Luck Lymphoma 2012; 53: 699-709）。

以上の点を踏まえると、本薬は、CLL 細胞に対して主に ADCC 及び CDC 活性を誘導することで腫瘍増殖抑制作用を示すと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

（ii）薬物動態試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

動物における本薬の薬物動態（以下、「PK」）は、野生型マウス、ヒト CD52-Tg マウス及びカニクイザルにおいて検討された。

（1）分析法

1) 本薬の定量法

マウス血清中の本薬の定量は、固相化したヤギ抗 IgG 抗体、ビオチン標識したヤギ抗ヒト IgG 抗体及び Horse radish peroxidase（以下、「HRP」）標識したストレプトアビジンを用いた酵素免疫測定法（以下、「ELISA」）により行われた。サル血漿及び血清中の本薬の定量は、①固相化したヒト T 細胞白血病由来 HUT78 細胞株及び ^{125}I 標識した本薬を用いた競合的放射免疫測定法（以下、「RIA」）並びに②固相化したマウス抗アレムツズマブ抗体、ビオチン標識したヤギ抗ヒト IgG 抗体及び HRP 標識したストレプトアビジンを用いた ELISA により行われた。

2) 抗アレムツズマブ抗体の定量法

マウス及びサル血清中の抗アレムツズマブ抗体の定量は、①固相化した本薬及び ^{125}I 標識した本薬を用いた RIA 並びに②固相化したストレプトアビジン、ビオチン標識した本薬及びルテニウム標識した本薬を用いた電気化学発光法により行われた。

（2）吸収

1) 単回投与

雌雄ヒト CD52-Tg マウス（雌雄各 4 例）に本薬 0.5mg/kg を単回静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された（下表）。いずれの PK パラメータにおいても明確な性差は認められなかった。また、6/8 例で抗アレムツズマブ抗体が検出されたが、抗アレムツズマブ抗体価と $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ の間に明確な関連性は認められなかった、と申請者は説明している。

本薬の PK パラメータ（雌雄ヒト CD52-Tg マウス、単回静脈内投与）

性別	n	$t_{1/2}$ (h)	CL (mL/h/kg)	V_z (mL/kg)	$\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$\text{AUC}_{0-\text{last}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
雄	4	42.7 $\pm$ 22.2	11.0 $\pm$ 4.15	581 $\pm$ 236	100 $\pm$ 35.5	7.08 $\pm$ 0.206	94.2 $\pm$ 32.0
雌	3*	34.7 $\pm$ 20.7	12.8 $\pm$ 5.76	527 $\pm$ 193	87.6 $\pm$ 31.9	7.37 $\pm$ 0.963	83.2 $\pm$ 29.5

平均値 $\pm$ 標準偏差、*： $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ が決定されなかった個体を除いた個体数

雌雄ヒト CD52-Tg マウス（雌雄各 4 例）に本薬 1mg/kg を単回静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された（下表）。雌と比較して雄で V_{ss} が低値を示す傾向が認められたが、当該理由について、例数が少なく、かつばらつきが大きかったことから個体間差に起因すると考えられる、と申請者は説明している。

本薬の PK パラメータ (雌雄ヒト CD52-Tg マウス、単回静脈内投与)

性別	n	t _{1/2α} (h)	t _{1/2β} (h)	CL (mL/h/kg)	V _{ss} (mL/kg)	AUC _{0-inf} (μg·h/mL)	C _{max} (μg/mL)
雄	4	2.08±1.93	34.6±24.3	7.76±3.46	276±148	146±53.4	28.4±37.0
雌	4	0.868±1.07	46.5±42.0	10.5±5.39	413±172	125±80.5	20.3±13.2

平均値±標準偏差

雌雄野生型マウス及びヒト CD52-Tg マウス (雌雄各 6 例) に本薬 1mg/kg を単回静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された (下表)。いずれの PK パラメータにおいても明確な性差は認められなかった。また、野生型マウスとヒト CD52-Tg マウスとの間で C_{max} に明確な差異は認められなかった。一方、野生型マウスと比較してヒト CD52-Tg マウスで、t_{1/2} は約 1/3、CL は約 9 倍、V_z は約 3 倍、AUC_{0-inf} は約 1/8 であった。本薬の消失経路として、CD52 との結合を介した経路が想定され、当該理由について、リンパ球上のヒト CD52 の発現の有無に起因すると考えられる、と申請者は説明している。

本薬の PK パラメータ (雌雄マウス、単回静脈内投与)

遺伝型	性別	n	t _{1/2} (h)	CL (mL/h/kg)	V _z (mL/kg)	AUC _{0-inf} (μg·h/mL)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-last} (μg·h/mL)
野生型	雄	2*	117	0.724	122	1382	11.0	833
	雌	4*	133±59.3	0.604±0.111	109±31.7	1,700±333	14.1±2.58	1,010±77.4
ヒト CD52-Tg	雄	6	44.4±18.0	4.97±1.64	323±152	218±62.8	13.3±1.44	201±65.1
	雌	5*	41.6±9.00	5.26±1.27	329±138	201±59.2	10.9±1.87	188±65.3

平均値±標準偏差、* : AUC_{0-inf}が決定されなかった個体を除いた個体数

雌雄カニクイザル (投与量別に雌雄各 3 例) に本薬 0.3 及び 3mg/kg を 40 分間かけて単回静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された (下表)。3mg/kg 投与群において、雌と比較して雄で AUC が高値及び CL が低値を示したが、当該理由について、例数が少なく、かつばらつきが大きかったことから個体間差に起因すると考えられる、と申請者は説明している。

本薬の PK パラメータ (雌雄カニクイザル、単回静脈内投与)

投与量 (mg/kg)	性別	n	t _{1/2α} (h)	t _{1/2β} (h)	CL (mL/h/kg)	V _{ss} (mL/kg)	AUC _{0-inf} (μg·h/mL)	C _{max} (μg/mL)
0.3	雄	3	6.35±5.13	112±45.3	0.586±0.0859	83.3±19.6	520±92.5	6.97±0.720
	雌	3	8.05±6.49	109±42.1	0.655±0.209	85.7±7.93	468±125	7.05±0.797
3	雄	3	16.2±2.82	200±44.6	0.346±0.0904	76.0±23.7	8,980±2,400	109±5.07
	雌	3	13.3±9.77	121±83.7	0.657±0.164	72.3±30.5	4,770±1,100	113±13.4

平均値±標準偏差

雄性カニクイザル (2 例) に本薬 0.1、1 及び 3mg/kg を 40 分間かけて単回静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された (下表)。なお、3mg/kg 群の 1 例では投与約 4 週間前に本薬 0.1mg/kg が、また、その他の 1 例では投与約 8 週間前に本薬 1mg/kg がそれぞれ投与されていた。検討された用量範囲において、AUC_{0-inf} 及び C_{max} は概ね用量に比例して上昇した。また、血清からの本薬の消失は緩徐であり、全投与量における t_{1/2β} の平均値は 233.2 時間であった。本薬の分布は、血液コンパートメント (0.0734L/kg) (Pharm Res 1993; 10: 1093-5) に近い容積に限定されることが示された、と申請者は説明している。

本薬の PK パラメータ (雄性カニクイザル、単回静脈内投与)

投与量 (mg/kg)	n	t _{1/2α} (h)	t _{1/2β} (h)	CL (mL/h/kg)	V _d (mL/kg)	AUC _{0-inf} (μg·h/mL)	C _{max} (μg/mL)
0.1	1	4.1	233.4	0.19	0.06	541	3.2
1	1	3.4	219.7	0.25	0.08	3,976	36.1
3*	2	13.5	240	0.28	0.10	10,584	104

個別値、* : 平均値

雌雄カニクイザル（3mg/kg は雌 2 例、その他は雌雄各 2 例）に本薬 3、10 及び 30mg/kg を 40 分間かけて単回静脈内投与し、AUC の初期部分（投与後 0～8 時間）の血漿中本薬濃度が検討された（下表）。本薬の血漿中濃度は、投与終了後 20 分以内に C_{max} に達し、また、 C_{max} 及び AUC_{0-8} は、検討された用量範囲において概ね用量に比例して上昇した。

本薬の PK パラメータ（雌雄カニクイザル、単回静脈内投与）

投与量 (mg/kg)	性別	n	$t_{1/2}^*$ (h)	AUC_{0-8} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)
3	雌	2	11.5	429	72.1
10	雌雄	4	17.9 $\pm$ 6.4	1,822 $\pm$ 345	275.7 $\pm$ 56.3
30	雌雄	4	17.6 $\pm$ 12.6	5,396 $\pm$ 855	1,036.1 $\pm$ 280.7

平均値 $\pm$ 標準偏差、*：0次注入の1-コンパートメントモデルに血漿中濃度を当てはめることにより算出

2) 反復投与

雌雄ヒト CD52-Tg マウス（雌雄各 4 例）に本薬 1mg/kg を 1 日 1 回、5 日間連日静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された（下表）。雌と比較して雄で CL 及び V_{ss} が低値を示す傾向が認められた。また、単回投与時（「(2) 1) 単回投与」の項参照）と比較して反復投与時で CL 及び V_{ss} が低値を示したが、当該理由について、ヒト CD52-Tg マウスに本薬を投与したときに血液中リンパ球数の減少が認められたこと（「(i) <提出された資料の概略> (1) 2) ①ヒト CD52 トランスジェニックマウス（ヘテロ接合型）」の項参照）を踏まえると、持続的な本薬曝露によって血液中リンパ球数が減少し、本薬の標的分子であるヒト CD52 が減少したことが考えられる、と申請者は説明している。

本薬の PK パラメータ（雌雄ヒト CD52-Tg マウス、反復静脈内投与）

性別	n	$t_{1/2\alpha}$ (h)	$t_{1/2\beta}$ (h)	CL (mL/h/kg)	V_{ss} (mL/kg)	$AUC_{0-\text{inf}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)
雄	4	1.04*1	17.9 $\pm$ 2.67	3.43 $\pm$ 0.260	87.9 $\pm$ 9.05	293 $\pm$ 21.8	16.5 $\pm$ 1.81
雌	4	1.92*2	23.1 $\pm$ 8.39	4.97 $\pm$ 1.23	160 $\pm$ 45.6	210 $\pm$ 48.1	15.5 $\pm$ 1.03

平均値 $\pm$ 標準偏差、*1：n=1、*2：n=2

雌雄ヒト CD52-Tg マウス（投与量別に雌雄各 5 例）に本薬 3 及び 10mg/kg を 1 日 1 回、5 日間連日静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された（下表）。3 及び 10mg/kg の用量間で $t_{1/2}$ 、 V_z 、CL 及び投与量で補正した $AUC_{0-\text{inf}}$ （以下、「 $AUC_{0-\text{inf}}/\text{dose}$ 」）に有意な差は認められなかった。また、3mg/kg 投与群において、雄と比較して雌で C_{max} が約 1.4 倍高値を示したが、10mg/kg 投与群では C_{max} に明確な性差は認められなかった。

本薬の PK パラメータ（雌雄ヒト CD52-Tg マウス、反復静脈内投与）

投与量 (mg/kg)	性別	n*1	$t_{1/2}$ (h)	CL (mL/h)	V_z (mL)	$AUC_{0-\text{inf}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$AUC_{0-\text{last}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$AUC_{0-\text{inf}}/\text{dose}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}/\text{mg}$)
3	雄	4	13.6 $\pm$ 1.45	0.047 $\pm$ 0.011	0.914 $\pm$ 0.204	2,866 $\pm$ 528	89.1 $\pm$ 18.5	2,842 $\pm$ 507	22,255 $\pm$ 5,543
	雌	3	13.2 $\pm$ 1.36	0.047 $\pm$ 0.011	0.886 $\pm$ 0.125	2,234 $\pm$ 382	124 $\pm$ 14.4*2	2,062 $\pm$ 626	21,882 $\pm$ 4,717
10	雄	4	36.2 $\pm$ 22.6	0.056 $\pm$ 0.023	2.38 $\pm$ 1.16	9,125 $\pm$ 3,146	323 $\pm$ 114	9,068 $\pm$ 3,081	20,251 $\pm$ 7,583
	雌	4	11.1 $\pm$ 5.09	0.060 $\pm$ 0.018	0.928 $\pm$ 0.362	6,118 $\pm$ 1,174	313 $\pm$ 125	5,549 $\pm$ 1,600	17,585 $\pm$ 4,228

平均値 $\pm$ 標準偏差、*1： $AUC_{0-\text{inf}}$ が決定されなかった個体及び明確な外れ値を示した個体を除いた個体数、*2：雄に対して $p<0.05$ (t 検定)

ヒト CD52-Tg マウスを用いた上記の反復投与試験において一部の PK パラメータで性差

がある傾向が認められたが、両試験間で一貫した傾向は認められていないことから、PK パラメータに明確な性差は認められていない、と申請者は説明している。

雌雄カニクイザルに本薬 3mg/kg を 1 日 1 回、40 分間かけて 5 日間連日静脈内投与（以下、「サイクル 1」）し、28 日間の休薬の後に、1 日 1 回、40 分間かけて 3 日間連日静脈内投与（以下、「サイクル 2」）し、血清中本薬濃度が検討された。サイクル 1 における C_{max} は 249 μ g/mL、 $t_{1/2}$ は 4.45 日、初回投与から最終投与後 28 日までの本薬曝露量 ($AUC_{0-Day\ 33}$) は 1,755 μ g $\cdot$ day/mL であった。また、サイクル 2 における本薬の C_{max} は 190 μ g/mL、 $t_{1/2}$ は 5.66 日、サイクル 2 の開始時点（試験開始 32 日目）から 62 日目までの本薬曝露量 ($AUC_{Day\ 32-62}$) は 944 μ g $\cdot$ day/mL であった。さらに、本薬投与前に抗アレムツズマブ抗体が 1/6 例で検出された。当該個体では、サイクル 2 において血清中に本薬が検出されなかったが、当該理由について、抗アレムツズマブ抗体の中和活性によるものである、と申請者は説明している。

交配 6 又は 11 日後の雌性ヒト CD52-Tg マウスに本薬 3 及び 10mg/kg をそれぞれ 1 日 1 回、5 日間連日静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された（下表）。3 及び 10mg/kg 投与のいずれにおいても、交配 6～10 日後に本薬が投与された妊娠マウスと比較して交配 11～15 日後に本薬が投与された妊娠マウスで CL 及び V_d は高値及び $AUC_{0-inf}/dose$ は低値を示した。また、非妊娠マウスと比較して妊娠マウスで CL 及び V_d は高値並びに AUC_{0-inf} 、 C_{max} 及び $t_{1/2}$ は低値を示した。当該理由について、妊娠の進行に伴う生理的変化（血漿容量の増加、体内総水分量の増加、循環血液量の増加等）が原因と考えられる、と申請者は説明している。さらに、投与期間によらず、3mg/kg 投与群と比較して 10mg/kg 投与群で CL 及び V_d は低値並びに $AUC_{0-inf}/dose$ は高値を示した。当該理由について、3mg/kg 投与群と比較して 10mg/kg 投与群で標的抗原を発現するリンパ球数の減少が認められたことが考えられる、と申請者は説明している。

本薬の PK パラメータ（妊娠ヒト CD52-Tg マウス、反復静脈内投与）

投与時期	投与量 (mg/kg)	妊娠	n	$t_{1/2}$ (h)	CL (mL/h)	V_d (mL)	AUC_{0-inf} (μ g $\cdot$ h/mL)	C_{max} (μ g/mL)	AUC_{0-last} (μ g $\cdot$ h/mL)	$AUC_{0-inf}/dose$ (μ g $\cdot$ h/mL/mg)
交配 6～10 日後	3	有	12	11.7 $\pm$ 3.31	0.091 $\pm$ 0.022	1.54 $\pm$ 0.598	1,275 $\pm$ 288	61.9 $\pm$ 6.21	1,171 $\pm$ 352	11,684 $\pm$ 3,031
		無	4	17.7 $\pm$ 7.80	0.032 $\pm$ 0.009	0.764 $\pm$ 0.241	3,052 $\pm$ 945	95.4 $\pm$ 17.5	3,000 $\pm$ 953	33,912 $\pm$ 10,499
	10	有	13	11.2 $\pm$ 3.20	0.071 $\pm$ 0.024	1.14 $\pm$ 0.478	5,726 $\pm$ 1,708	276 $\pm$ 61.45	5,592 $\pm$ 1,883	15,730 $\pm$ 5,503
		無	4	25.6 $\pm$ 9.85	0.035 $\pm$ 0.015	1.17 $\pm$ 0.159	11,231 $\pm$ 5,185	412 $\pm$ 74.4	10,279 $\pm$ 3,645	33,097 $\pm$ 17,566
交配 11～15 日後	3	有	9	10.6 $\pm$ 1.72	0.219 $\pm$ 0.065	3.36 $\pm$ 1.25	747 $\pm$ 161	60.2 $\pm$ 6.14	739 $\pm$ 157	4,925 $\pm$ 1,390
		無	3	20.6 $\pm$ 7.33	0.040 $\pm$ 0.002	1.19 $\pm$ 0.372	2,404 $\pm$ 251	77.6 $\pm$ 2.49	1,816 $\pm$ 567	24,837 $\pm$ 1,513
	10	有	4	9.09 $\pm$ 1.99	0.170 $\pm$ 0.028	2.25 $\pm$ 0.640	3,131 $\pm$ 389	265 $\pm$ 48.7	3,113 $\pm$ 391	6,022 $\pm$ 1,048

平均値 $\pm$ 標準偏差

(3) 分布

ヒト CD52 を安定発現させた CHO-10/D4 細胞株を皮下移植したヌードマウスに 35 S 標識した本薬 0.01mg を単回静脈内投与し、組織内の放射能分布が検討された。投与 7 時間後（初回測定時点）において、脾臓、肝臓及び血液の放射能濃度が高値を示し、それぞれ 32.8、20.2 及び 12.1%/g（組織重量あたりの投与総放射能に対する割合、以下、同様）であった。脾臓、肝臓及び血液の放射能濃度は、投与 7 時間後に最高濃度を示し、投与 48 時間後における放射能濃度は、脾臓及び肝臓では最高濃度の 42%以下並びに血液では最高濃度の 54%

以下に低下した。また、腫瘍組織中の放射能濃度は、投与後経時的に上昇し、投与 48 時間後では 20.7%/g（投与 7 時間後の 3.6 倍）であった。以上の結果より、本薬は腫瘍に集積することが示唆された、と申請者は説明している。

雄性野生型マウスと交配させた妊娠 6 又は 11 日の雌性ヒト CD52-Tg マウスに本薬 3 及び 10mg/kg を 1 日 1 回、5 日間連日静脈内投与し、胎児組織内本薬濃度が検討された。野生型胎児とヒト CD52 を発現する胎児との間で本薬濃度に明確な差異は認められなかった。3mg/kg 投与群と比較して 10mg/kg 投与群の母動物由来胎児で本薬濃度が高値を示した。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本薬濃度が高値を示した。さらに、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%に相当する本薬が認められ、本薬の通過率は 3mg/kg 投与群と 10mg/kg 投与群との間で同程度であった。以上の結果より、本薬は胎盤を通過することが示唆された、と申請者は説明している。

授乳期の雌性ヒト CD52-Tg マウスに本薬 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、乳汁及び血清中本薬濃度が検討された。本薬群における乳汁及び血清中本薬濃度の平均値はそれぞれ 8,990 及び 44,060ng/mL であったことから、本薬が乳汁中に移行することが示唆された、と申請者は説明している。

(4) 代謝・排泄

本薬はタンパクであり、加水分解により分解されることから、本薬に関する代謝・排泄試験は実施されていない。

<審査の概略>

機構は、提出された資料から、本薬の吸収、分布、代謝及び排泄に関する申請者の説明は受け入れ可能と判断した。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 単回投与毒性試験

カニクイザル（雄 2 例）に本薬 0.1、1 及び 3mg/kg が 40 分間かけて単回静脈内投与された（参考資料、非 GLP 試験）。1 例は、本薬 0.1mg/kg 投与後、約 4 週間休薬した後に 3mg/kg を投与し、最終投与 11 週間後に剖検された。他方の 1 例は、本薬 1mg/kg 投与後、約 8 週間休薬した後に 3mg/kg を投与し、最終投与 4 週間後に剖検された。本薬 1 及び 3mg/kg 投与後にリンパ球減少が用量依存的に認められたが、一般状態観察では毒性所見は認められず、死亡例も認められなかった。以上より、本試験における概略の致死量は 3mg/kg 超と判断された。

カニクイザル（雌雄各 1～2 例/群）に本薬 3、10 及び 30mg/kg/日が 1 日 1 回、180 分間かけて 5 日間連日静脈内投与された（「(2) 2) カニクイザル 5 日間反復静脈内投与トキシコキネティクス試験」の項参照）。初回投与後の結果に基づき本薬の急性毒性が評価され、一般状態観察では毒性所見は認められず、死亡例も認められなかった。以上より、本試験における概略の致死量は 30mg/kg 超と判断された。

カニクイザル（本薬 0、10 及び 30mg/kg 群は雌雄各 1～2 例/群、3mg/kg 群は雌 2 例）にペントバルビタールナトリウムによる麻酔下で、本薬 0（溶媒対照：PBS）、3、10 及び 30mg/kg が 40 分間かけて単回静脈内投与された（参考資料、GLP 試験）。30mg/kg 群の雌 1 例で死亡が認められたが、本薬は麻酔下で投与されたため、当該死亡について本薬との因果関係を明確に判断することは困難である、と申請者は説明している（「(i) <提出された資料の概略> (3) 安全性薬理試験」の項参照）。当該死亡例において、剖検及び病理組織学的検

査が実施され、腎臓の蒼白化、肝臓の壊死、肺胞出血及び肺水腫が認められた。また、①3mg/kg 以上の群でリンパ球数減少及び②10mg/kg 以上の群で赤血球数、血球容積、ヘモグロビン、尿素、乳酸脱水素酵素、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、 α -ヒドロキシ酪酸脱水素酵素及びクレアチンホスホキナーゼの高値、並びに頻脈を伴う血圧低下が認められた。本試験は麻酔下で本薬が投与されていることから、本薬の概略の致死量を求める試験としては不適切であると判断されている。

(2) 反復投与毒性試験

1) カニクイザル 14 又は 30 日間反復静脈内及び皮下投与毒性試験 (参考資料、GLP 試験)

カニクイザル (静脈内投与群は雌雄各 1 例/群、皮下投与群は雌 2 例/群) にケタミン塩酸塩による麻酔下で、本薬 0 (溶媒対照：生理食塩水) 及び 1~3mg/kg/日^{*1} が、14 又は 30 日間、1 日 1 回、40 分間かけて連日静脈内投与又は皮下投与された。投与終了翌日に 1 例/群が剖検され、残りは投与開始から 227 日目に剖検され回復性が検討された。本薬投与に起因した死亡例は認められなかった。①30 日間静脈内投与群の 1 例で発熱 (投与開始から 17~28 日目) 及び歯肉の出血 (投与開始から 27~46 日目)、②14 日間皮下投与群を除く本薬群で好中球数の絶対値の低値、③30 日間静脈内投与及び 14 日間皮下投与の本薬群で胸腺の退縮、及び④全ての本薬群でリンパ球数の絶対値の低値並びに血清総タンパク濃度及びアルブミン濃度の低値、脾臓及びリンパ節の退縮が認められたが、血液総タンパク濃度及びアルブミン濃度の低値を除き、いずれの所見も回復性が認められた。本試験における本薬の曝露量について、カニクイザルにおける本薬 3mg/kg/日の 5 日間反復静脈内投与時の曝露量 (AUC_{0-33}) は、 $1,755\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$ ($42,120\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$) であったことから (「(ii) <提出された資料の概略> (2) 2) 反復投与」の項参照)、当該曝露量を下回ることではないと推定された。したがって、本試験における本薬の曝露量は、臨床曝露量^{*2} の約 60 倍以上であったと推定されている。

*1: 投与開始から 1~7 日目は 1mg/kg/日、8~10 日目は 1.5mg/kg/日、11~14 日目は 2mg/kg/日、及び 15 日目以降は 3mg/kg/日を投与することとされた。

*2: 再発又は難治性の CLL 患者を対象とした国内第 I 相試験 (CAMCLL07709 試験) において、本薬 30mg/日静脈内投与における本薬最終投与時の $AUC_{0-\text{last}}$ の中央値は、 $660\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であった。

2) カニクイザル 5 日間反復静脈内投与トキシコキネティクス試験 (参考資料、非 GLP 試験)

カニクイザル (雌雄各 1~2 例/群) に溶媒 (生理食塩水) を 5 日間投与後、本薬 3、10 及び 30mg/kg/日 (3 及び 10mg/kg/日群は雌雄各 1 例/群、30mg/kg/日群は雌雄各 2 例) が 1 日 1 回、180 分間かけて 5 日間連日静脈内投与され、本薬投与開始 72 日目まで観察された。本薬が投与された全例で B 細胞及び T 細胞数の減少が認められ、30mg/kg/日投与群の 3 例 (1 例は 4 回投与後、2 例は投与終了後の休薬期間中) 及び 3mg/kg/日投与群の 2 例 (いずれも観察期間終了後) は、いずれも本薬投与に用いた血管アクセスポート部位の感染により安楽死された。当該動物では白血球数及びリンパ球数の減少により、感染に対する感受性が増加した可能性がある、と申請者は説明している。

(3) 遺伝毒性試験

本薬は、抗体医薬品であり、遺伝毒性についての懸念は低いことから、遺伝毒性試験は実施されていない。

(4) がん原性試験

本薬は、がん原性試験に汎用されるげっ歯類の CD52 に対して交差反応性を示さないと考えられること (J Biol Regul Homeost Agents 2001; 15: 386-91) から、がん原性試験は実施されていない。

(5) 生殖発生毒性試験

本薬は、げっ歯類の CD52 と結合しないため、ヒト CD52-Tg マウスを用いた雌雄受胎能を評価する試験、並びに胚胎児発生期及び授乳期に本薬を投与した生殖発生毒性試験が実施された。本薬の投与期間について、予備試験の結果より、①本薬を長期投与（本薬 3 及び 10mg/kg/日を 7 週間 3～4 日間隔で静脈内投与）すると投与第 2 週から重篤な過敏性反応が認められ、死亡例も認められたこと、②妊娠ヒト CD52-Tg マウスにおいて、本薬 10mg/kg/日を 1 日 1 回、5 日間連日投与で忍容性が認められたこと等から、いずれの試験においても 5 日間連日投与することとされた。

なお、雄受胎能に関する試験においては本薬投与の影響は認められていないものの、以下の理由から、本薬が精子及び受胎能に影響を及ぼす可能性がある、と申請者は説明している。

- 本薬は、ヒトの精巣上体、精子及び精漿への結合が示されていること（「(6) 交差反応性試験」の項参照）。
- 精子の糖タンパクのうち、CD52 は最も多く存在する糖タンパクであること（Genes Cells 2008; 13: 851-61）。
- CD52 は、精子の表面電荷及びレクチン結合特性の変化に関与することが示唆されており、精子上の炭水化物鎖が雌の卵管上皮及び卵母細胞の透明帯と相互作用して授精過程を補助すると考えられていること（Hum Reprod Update 1999; 5: 314-29）。

1) 雄性ヒト CD52-Tg マウスの受胎能に関する試験

雄性ヒト CD52-Tg マウス（本薬群 25 例/群、溶媒対照群 50 例）に本薬 0（溶媒対照：PBS、0.05mmol/L EDTA 及び 0.01%ポリソルベート 80）、3 及び 10mg/kg が交配前に 1 日 1 回、5 日間連日静脈内投与され、無処置の雌性 CD-1 マウスと交配させて、最長 7 日間の交配期間終了後に雄、妊娠 13 日に雌がそれぞれ剖検された。①3mg/kg/日以上投与群で正常精子数の低値、頭部のみの精子数及び異常精子比率の高値、及び②10mg/kg/日投与群で頭部のない精子数の高値が認められたが、精子運動能、精子数、交配及び受胎能に本薬投与の影響は認められなかったことから、毒性所見と判断されなかった。また、3mg/kg/日以上投与群において精子濃度の低値が認められたが、試験実施施設の背景データの範囲内であったことから毒性所見と判断されなかった。

以上より、本薬の雄動物の一般毒性及び生殖能に関する無毒性量は、いずれも 10mg/kg/日と判断された。

2) 雌性ヒト CD52-Tg マウスの受胎能に及ぼす影響を評価する試験

雌性ヒト CD52-Tg マウス（本薬群 25 例/群、溶媒対照群 47 例）に本薬 0（溶媒対照：PBS、0.05mmol/L EDTA 及び 0.01%ポリソルベート 80）、3 及び 10mg/kg が交配前に 1 日 1 回、5 日間連日静脈内投与され、無処置の雄性 CD-1 マウスと交配させて、最長 7 日間の交配期間終了後、妊娠 13 日に剖検された。10mg/kg/日投与群で妊娠期間全体（妊娠 0～13 日）、妊娠 0～7 日及び妊娠 10～13 日の体重増加量が減少し、妊娠 13 日の体重も低値であった。また、10mg/kg/日投与群では、母体あたりの平均黄体数及び着床数が低値であった。

以上より、本薬の雌動物の一般毒性及び生殖能に関する無毒性量はいずれも 3mg/kg/日と判断された。

3) ヒト CD52-Tg マウスの胚・胎児発生に及ぼす影響を評価する試験

妊娠ヒト CD52-Tg マウスに本薬 0（溶媒対照：PBS、0.05mmol/L EDTA 及び 0.01%ポリソルベート 80）、3 及び 10mg/kg/日が、溶媒対照群（46 例）は妊娠 6～15 日に、本薬群は妊娠 6～10 日（21～24 例/群）又は 11～15 日（21～24 例/群）に、1 日 1 回静脈内投与された。妊娠 11～15 日に本薬 10mg/kg/日が投与された群において、3/21 例（14.3%）の母動物で本薬投与に関連すると考えられる胎・胚児死亡が認められ、うち 2 例の母動物ではすべての

胚・胎児、残りの 1 例の母動物では一部の胚・胎児の死亡が認められた。当該胚・胎児死亡の発現率は、試験実施施設における背景データ (0.2%) よりも高かったが、①本薬投与に関連すると考えられる胚・胎児死亡が認められた母動物は一部のみであること、及び②一腹にヒト CD52-Tg と野生型の胚・胎児が混在することが予想されるにも係わらず、一腹における胎児間の毒性発現に差異が認められなかったことから、本薬の胎児への直接の毒性によるものではなく、本薬投与による母動物のサイトカイン放出 (「(i) <提出された資料の概略> (2) 2) サイトカイン放出に対する作用」の項参照) が、胚・胎児死因として考えられる、と申請者は説明している。また、①妊娠 6～10 日に本薬を投与された群において胎児体重の高値、及び②妊娠 11～15 日に 10mg/kg/日投与された群において着床前胚死亡率の高値が認められたが、①については試験実施施設の背景データの範囲内であったこと、及び②については着床完了後の投与であったことから、それぞれ本薬投与には関連しないと判断されている。

以上より、本薬の胚・胎児発生に関する無毒性量は、妊娠 6～10 日に投与した時は 10mg/kg/日、妊娠 11～15 日に投与した時は 3mg/kg/日と判断された。

4) ヒト CD52-Tg マウスの発生及び出生前/出生後の生殖毒性試験

妊娠ヒト CD52-Tg マウスに本薬 0 (溶媒対照 : PBS、0.05mmol/L EDTA 及び 0.01%ポリソルベート 80)、3 及び 10mg/kg/日が、溶媒対照群 (10 例) は妊娠 6～15 日に、本薬群は妊娠 6～10 日 (10 例/群) 又は 11～15 日 (10 例/群) に、1 日 1 回静脈内投与され、F1 出生児は生後 21±5 日に採血及び安楽死され、末梢血の免疫表現型及びリンパ球数絶対値が評価された。また、授乳中のヒト CD52-Tg マウスに本薬 0mg/kg/日 (溶媒対照 : PBS、0.05mmol/L EDTA 及び 0.01%ポリソルベート 80) (50 例/群) 及び本薬 10mg/kg/日 (25 例/群) が、授乳 8～12 日に、1 日 1 回静脈内投与され、本薬の F1 出生児に対する発達への影響、さらに F1 出生児を交配させて F2 胎児に対する本薬の影響が評価された。

本薬群の母動物 (F0) において死亡例は認められず、本薬投与に関連すると考えられる毒性所見は認められなかった。妊娠中に本薬を投与された F1 出生児の免疫表現型解析について、妊娠 11～15 日に本薬 3 及び 10mg/kg/日が投与された群では B 細胞数の低値が認められ、本薬投与の影響と判断されている。

授乳中の母動物に本薬が投与された検討では、F1 出生児 (雌) の NK 細胞数の高値を除き、F1 出生児及び F2 胎児に本薬投与の影響は認められなかった。

以上より、授乳中に本薬が投与された群において、本薬の母動物及び出生児に関する無毒性量はいずれも 10mg/kg/日と判断された。

5) ヒト CD52-Tg マウスにおける F1 世代の免疫毒性試験

授乳中のヒト CD52-Tg マウスに本薬 0mg/kg/日 (溶媒対照 : PBS、0.05mmol/L EDTA 及び 0.01%ポリソルベート 80) (32 例/群) 及び 10mg/kg/日 (16 例/群) が授乳 8～12 日に、1 日 1 回静脈内投与され、ヒト CD52 陽性の F1 出生児 (96 例) において、離乳後に T 細胞依存性抗体反応 (以下、「TDAR」) を検討する群 (以下、「検討①群」)、並びに脾細胞の表現型検査、NK 細胞アッセイ及び抗 CD3 増殖アッセイを安楽死時点 (生後 67 日目又は 69～73 日目) で評価する群 (以下、「検討②群」) に割り付けられた。

検討①群において、キーホールリンペットヘモシアニン (以下、「KLH」) に対する血清 IgM 及び IgG の反応がそれぞれ KLH 投与 5 日後 (生後 60～64 日目) 及び 14 日後 (生後 67～73 日目) に評価され、母動物に 10mg/kg/日投与した F1 動物について、雄では KLH 特異的 IgM 反応が検出されなかった個体は 5/8 例であり、溶媒対照群の雄 2/16 例と比較して発現率が高かったが、雌では KLH 特異的 IgM レベルが溶媒対照群と比較して有意に低値を示した。投与 14 日後 (生後 67～73 日) に評価された KLH 特異的 IgG 反応は全ての個体で検出され、本薬投与の影響は認められなかった。また、検討②群において、本薬投与の影響は認められなかった。

以上より、KLH に対する IgM 反応に本薬投与が関連した可能性は否定できないものの、以下の点から当該所見の毒性学的意義は低い、と申請者は説明している。

- 検討①群における生後 67～73 日目の KLH に対する IgG 反応に本薬投与の影響は認められなかったこと。
- 検討②群における本薬の免疫機能への影響が認められていないこと。

なお、本試験における、10mg/kg/日投与群の乳汁中の本薬濃度の平均値は 8,990ng/mL、F1 出生児における生後 13 日の血清中の本薬濃度の平均値は約 66,521ng/mL であった。

(6) 交差反応性試験

ヒトの正常組織等を用いた本薬の組織交差反応性試験並びにヒト CD52-Tg マウス組織及びヒト組織を用いた本薬の組織交差反応性試験が実施され、以下の試験成績が提出された。

- 未成熟 B 細胞と比較して成熟 B 細胞で本薬との結合が強いことが示唆された。
- ヒト組織においては、本薬は B 細胞、T 細胞、単球、胸腺細胞、マクロファージ、顆粒球、雄性生殖器（精巣上体、精子、精漿及び精囊）及び皮膚の血管周囲の CD4 陽性 T 細胞との結合が認められ、また非特異的な Fc 結合が肝臓、内分泌腺、神経系等で認められた。
- ヒト CD52-Tg マウス組織において本薬が結合した組織は、ヒト組織交差反応性試験の結果と概ね一致した。ヒト CD52-Tg マウスの雌性生殖器（卵子の透明帯）に本薬特異的な結合が認められたが、ヒトの卵巣に対する本薬特異的な結合は認められなかった。なお、ヒトの成熟卵子及び透明帯については適切な試料を得ることが困難であるため、現時点では評価されていないが、CD52 はヒト及びマウスの排卵後卵丘細胞上に存在することが報告されている（Am J Reprod Immunol 2008; 60: 187-91）。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、非臨床毒性の評価において本薬の臨床使用に関する問題は認められないと判断した。

反復投与毒性試験の充足性について

機構は、臨床使用時における本薬の投与期間は 12 週間と設定されていることを踏まえ、30 日間を超える長期間の反復投与毒性試験（以下、「長期反復投与試験」）を実施しなかった理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬に対して交差反応性を示す動物はカニクイザル及びヒト CD52-Tg マウスであるが、当該動物において下記の所見等が認められたことから、長期反復投与試験を実施することは困難であった。なお、現時点で得られている本薬の非臨床試験及び臨床試験の結果、並びに海外での製造販売後の使用経験（推定患者数約 43,000 例）を踏まえると、本薬の安全性について一定の知見が得られていると考える。

- カニクイザルに本薬を 5 日間投与した結果、投与部位を中心とした感染症に起因すると思われる所見が全例発現し、5/8 例が倫理上の観点から安楽死に至ったこと。（「<提出された資料の概略>（2）2）カニクイザル 5 日間反復静脈内投与トキシコキネティクス試験」の項参照）
- ヒト CD52-Tg マウスに本薬を 7 週間 3～4 日間隔で投与した結果、投与第 2 週からヒト化抗体をマウスに反復投与したことに起因すると考えられる重篤な過敏性反応が認められ、また、当該事象による死亡例も認められたこと（「<提出された資料の概略>（5）生殖発生毒性試験」の項参照）。

機構は、以下のように考える。

長期反復投与試験の実施が困難であった旨の申請者の説明については、受け入れ可能と

考える。ただし、長期反復投与試験において本薬の安全性に関する評価は実施されていないことから、本薬の安全性については、臨床試験の結果（「4. (iii) <審査の概略> (3) 安全性について」の項参照）も踏まえて、最終的に判断する必要があると考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

(1) 分析法

1) アレムツズマブ（遺伝子組換え）の定量法

アレムツズマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）の定量は、以下の①～③の測定法により行われた。

- ① 固相化したヒト T 細胞由来 HUT78 細胞株、ビオチン標識した本薬及びアルカリホスファターゼ（以下、「ALP」）標識したストレプトアビジンを用いた競合的エンザイムイムノアッセイ法（以下、「EIA」）（定量下限：60ng/mL）。
- ② 固相化した HUT78 細胞株及びフルオレセインイソチオシアネート（以下、「FITC」）標識した抗ヒト免疫グロブリン（以下、「Ig」）G Fc 領域抗体を用いた間接蛍光抗体法（定量下限：500ng/mL）。
- ③ 固相化したマウス抗アレムツズマブ抗体及びルテニウム標識した抗ヒト IgG1 モノクローナル抗体を用いた電気化学発光免疫測定法（以下、「ECLIA」）（定量下限：60ng/mL）。

2) 抗アレムツズマブ抗体の定量法

ヒト血清中の抗アレムツズマブ抗体は、以下の①～③の測定法により定量された。

- ① 固相化した本薬、ビオチン標識した本薬及び ALP 標識したストレプトアビジンを用いた酵素免疫測定法（以下、「ELISA」）（定量下限：160ng/mL）。
- ② 固相化した本薬、ビオチン標識した本薬及びペルオキシダーゼ標識したアビジンを用いた ELISA（定量下限：250ng/mL）。
- ③ 固相化したストレプトアビジン、ビオチン標識した本薬及びルテニウム標識した本薬を用いた ECLIA（定量下限値：50ng/mL）。

また、開発の過程で、抗アレムツズマブ抗体の定量結果に及ぼす血清中の本薬の影響を軽減する改良がなされ、海外第Ⅲ相試験（CAM307 試験）で使用された上記の②の定量法では、非標識の本薬 1μg/mL の存在下において、抗アレムツズマブ抗体 1μg/mL の定量が困難であった一方、国内第Ⅰ相試験（CAMCLL07709 試験）で使用された上記の③の定量法では、非標識の本薬 5μg/mL の存在下において、抗アレムツズマブ抗体 50ng/mL の定量が可能であった。なお、上記の①の測定法については、血清中の本薬が及ぼす影響は検討されていない。

さらに、抗アレムツズマブ中和抗体の測定は、固相化した HUT78 細胞株、本薬及び FITC 標識した抗ヒト IgG 抗体を用いた EIA（定量下限：1.5μg/mL）により行われた。

申請者は、抗アレムツズマブ抗体の定量法について、以下のように説明している。

CAM307 試験では、血清中本薬濃度は測定されておらず、CAM307 試験における抗アレムツズマブ抗体の定量結果に対する血清中の本薬による影響は否定できない。一方、CAMCLL07709 試験で確認された血清中本薬濃度の最大値は 2.38μg/mL であったことを踏まえると、CAMCLL07709 試験における抗アレムツズマブ抗体の定量結果に対して血清中の本薬は影響を及ぼさないと考える。

(2) 原薬及び製造工程の変更が及ぼす影響

開発過程において原薬の製造工程の変更が行われた（「2. <提出された資料の概略> (1)

4) 製造工程の開発の経緯（同等性/同質性）」の項参照）。今般の承認申請において提出さ

れた臨床試験のうち、125-001-C91 試験、125-002-C91 試験、125-003-C91 試験、125-005-C92 試験及び 125-009-C92 試験では製法 A 製剤、CAM211 試験、CAM213 試験及び CAM307 試験の一部では製法 B 製剤、並びに CAM307 試験の一部及び CAMCLL07709 試験では製法 C 製剤がそれぞれ使用された。

申請者は、以下の理由から、原薬及び製造工程の変更が本薬の薬物動態（以下、「PK」）に影響を及ぼす可能性は低い、と説明している。

- 製法 A 製剤から製法 C 製剤に至るまでの製法変更時には、品質特性に関する同等性/同質性の評価が実施され、当該変更前後で原薬は同等/同質であると判断されていること（「2. <提出された資料の概略> (1) 4) 製造工程の開発の経緯（同等性/同質性）」の項参照）。
- 製法 B 製剤が使用された CAM213 試験、及び製法 C 製剤が使用された CAMCLL07709 試験の結果から、両製剤で本薬の PK に明確な差異はなかったこと（「(ii) (5) 日本人と外国人における本薬の PK の差異について」の項参照）。

（ii）臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

（1）国内第 I 相試験（5.3.5.2.1 : CAMCLL07709 試験<2010 年 2 月～2011 年 8 月>）

再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（以下、「CLL」）患者 6 例を対象に、本薬の PK 等の検討を目的とした非盲検非対照試験が実施された。本薬 3、10 及び 30mg/日を患者の忍容性が認められる限り 1 日ごとに漸増し、30mg に到達した後は、30mg を 2 時間かけて、週 3 回隔日で 12 週間静脈内投与し、血漿中本薬濃度が検討された。

本薬 30mg の初回及び最終投与時における本薬の PK パラメータは下表のとおりであった。反復投与により C_{max} 、 AUC_{0-t} 及び $t_{1/2z}$ の増加並びに CL の減少が認められた。当該結果について、本薬の反復投与により本薬と結合できる CD52 陽性細胞数が減少したことが原因と考えられる、と申請者は説明している。

また、いずれの患者においても、抗アレムツズマブ抗体は検出されなかった。

本薬の PK パラメータ

投与時期	n	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (h)	AUC_{0-56h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	AUC_{0-last} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	CL (mL/h/kg)	V_z (L/kg)	V_{ss} (L/kg)	$t_{1/2z}$ (h)
初回	6	1.2 $\pm 0.8^*$	2.23 $\pm 0.07^*$	14.4 ± 10.7	13.5 ± 11.9	35.47 ± 37.70	1.352 $\pm 0.742^*$	1.241 $\pm 0.677^*$	33.13 $\pm 24.06^*$
最終	4	17.8 ± 10.6	3.40 ± 1.74	773 ± 592	1,147 $\pm 1,052$	0.93 ± 0.41	0.186 ± 0.069	0.155 ± 0.043	185.2 ± 141.4

平均値 $\pm$ 標準偏差、* : n=5

（2）海外第 II 相試験（5.3.5.2.3 : CAM213 試験<1999 年 7 月～2001 年 9 月>）

再発又は難治性の CLL 患者 30 例を対象に、本薬の PK 等の検討を目的とした非盲検非対照試験が実施された。本薬 3、10 及び 30mg/日を患者の忍容性が認められる限り 1 日ごとに漸増し、30mg に到達した後は、30mg を 2 時間かけて、週 3 回隔日で 12 週間静脈内投与し、血漿中本薬濃度が検討された。

本薬 10mg の初回投与時並びに 30mg の初回及び最終投与時における本薬の PK パラメータは下表のとおりであった。 C_{max} 及び AUC_{0-24} は、用量と比例して増加した。また、本薬 30mg 最終投与後の V_z 及び V_{ss} は、ヒトにおける血漿容量 (0.043L/kg) (Pharm Res 1993; 10: 1093-5) より高値であり、細胞外液容量 (0.260L/kg) (Pharm Res 1993; 10: 1093-5) と同程度であったことから、本薬は血漿及び血管外液中に分布していると考えられる、と申請者は説明している。

反復投与時の本薬の PK 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 _z (L/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}	0.113 ±0.037 ^{*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	0.252 ±0.168 ^{*4}	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

(3) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1：CAM307 試験<2001 年 12 月～2006 年 6 月>)

初発の CLL 患者 297 例 (PK 解析対象は本薬群の 133 例) を対象に、本薬投与時 (以下、「本薬群」) と chlorambucil (本邦未承認、以下、「CLB」) 40mg/m²/日投与時 (以下、「CLB 群」) との有効性及び安全性の検討を目的とした非盲検無作為化比較試験が実施された。本薬群においては、本薬 3、10 及び 30mg/日を患者の忍容性が認められる限り漸増し、30mg に到達した後は、30mg を 2 時間かけて、週 3 回隔日で 12 週間静脈内投与された。

本薬群 11/133 例 (8.3%) において、抗アレムツズマブ抗体が血清中に検出された。当該患者 11 例のうち、2 例で中和抗体が認められた。

(4) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.7：125-005-C92 試験<1993 年 2 月～1995 年 5 月>)

再発又は難治性の CLL を含む非ホジキンリンパ腫 (以下、「NHL」) 患者 125 例を対象に (PK 解析対象は、再発又は難治性の CLL 患者 30 例)、本薬の PK 等の検討を目的とした非盲検非対照試験が実施された。本薬 3、10 及び 30mg/日を患者の忍容性が認められる限り 1 日ごとに漸増し、30mg に到達した後は、30mg を 2 時間かけて、週 3 回隔日で 12 週間静脈内投与し、血漿中本薬濃度が検討された。

再発又は難治性の CLL 患者における本薬の C_{max} 及びトラフ濃度はそれぞれ 5.30±5.68μg/mL 及び 1.76±3.70μg/mL であった。また、以下の点より、血中リンパ球数が本薬の PK に影響を及ぼすことが示唆された、と申請者は説明している。

- 本薬の C_{max} 及びトラフ濃度と血中リンパ球数との関連が検討された結果、本薬の初回投与後から 3～4 週間後までは、リンパ球数の減少に伴い本薬の C_{max} 及びトラフ濃度はいずれも増加し、平均リンパ球数が最小値に達する 6 週間後までに C_{max} は定常状態に達した。
- 本薬の初回投与前のリンパ球絶対数 (以下、「ALC」) が 30×10⁹/L 以下及び 30×10⁹/L 超の患者の 2 つの部分集団に分け、C_{max} 及びトラフ濃度と循環血中の ALC との関連が検討された結果、本薬の初回投与後から 4 週間後まで、本薬の初回投与前の ALC が 30×10⁹/L 超の患者では、30×10⁹/L 以下の患者に比べて C_{max} 及びトラフ濃度が低値を示した。

(5) 日本人と外国人における本薬の PK の差異について

国内第Ⅰ相試験 (CAMCLL07709 試験) 及び海外第Ⅱ相試験 (CAM213 試験) について、本薬 30mg の最終投与時の PK パラメータは下表のとおりであり、本薬の PK について日本人と外国人との間に明確な差異は認められていない、と申請者は説明している。

反復投与時の本薬の PK パラメータ

	n	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-t} (μg·h/mL)	CL (mL/h/kg)	V _{ss} (L/kg)
日本人	4	13.9 (10.2, 33.3)	2.74 (2.17, 5.97)	513 (414, 1,651)	1.12 (0.31, 1.15)	0.156 (0.101, 0.204)
外国人	21	8.3 (2.8, 24.1)	2.50 (0, 50.00)	311 (64, 1,241)	1.22 (0.32, 5.77)	0.154* (0.088, 0.397)

中央値 (範囲)、*：n=16

(6) 母集団薬物動態 (PPK) 解析

海外第 I / II 相試験 (125-002-C91 試験、125-003-C91 試験及び 125-005-C92 試験) 及び海外第 II 相試験 (CAM213 試験) の 4 試験から得られた CLL 患者 67 例 (1,565 測定時点) の PK データを基に、非線形混合効果モデル (NONMEM v.V) により母集団薬物動態 (以下、「PPK」) 解析が実施された。なお、本薬の PK は 0 次の注入速度とミカエリス・メンテン型消失を有する 2-コンパートメントモデルにより記述された。本薬の PK パラメータ (最大消失速度、以下、「 $V_{\max}$ 」) に対する共変量として、年齢、体表面積 (BSA)、体格指数 (BMI)、性別、人種、試験、白血球数及びリンパ球数が検討された結果、 $V_{\max}$ に対する有意な共変量として白血球数が選択された。また、本薬の薬力学モデルは、間接反応モデル (付加誤差モデル) により記述された。当該モデルに対して共変量の検討は実施されなかった。

PK 及び薬力学の最終モデルを用い、本薬の血清中濃度及び白血球数の推移が検討された。その結果、本薬の反復投与により白血球数が $100 \times 10^9/L$ (本薬投与前値) から $0.5 \times 10^9/L$ に減少した場合における $V_{\max}$ の推定値は、 $1,590 \mu g/h$ から $570 \mu g/h$ に減少したことから、本薬の消失速度は白血球数に依存することが示唆された、と申請者は説明している。

(7) 曝露量と有効性及び安全性との関連

1) 曝露量と有効性との関連

再発又は難治性の CLL 患者を対象とした海外第 II 相試験 (125-005-C92 試験及び CAM213 試験) に基づき、本薬の曝露量 ($C_{\min,ss}$ 及び $AUC_{0-\tau}$) と奏効の有無との関連について、ロジスティック回帰分析法を用いて検討された。その結果、曝露量 ($C_{\min,ss}$ 及び $AUC_{0-\tau}$) と奏効の有無との間に統計学的に有意な関連が認められた (p 値: 0.0229 及び 0.0297)。

2) 曝露量と安全性との関連

再発又は難治性の CLL 患者を対象とした海外第 I / II 相試験 (125-001-C91 試験) に基づき、本薬の曝露量 ($C_{\min}$ 及び $C_{\max}$) と Grade 3 以上の血液毒性の発現率との関連について、ロジスティック回帰分析法を用いて検討された。その結果、曝露量 ($C_{\min}$ 及び $C_{\max}$) と血液毒性の発現率との間に統計学的に有意な関連は認められなかった (p 値: 0.1845 及び 0.4428)。

<審査の概略>

(1) 肝機能及び腎機能障害患者における本薬の用量調節の必要性について

機構は、肝機能及び腎機能障害患者における本薬の用量調節の必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

肝機能及び腎機能障害患者を対象に、本薬の PK を検討する臨床試験は実施されていない。しかしながら、下記の理由から、現時点において、肝機能及び腎機能障害患者に対して本薬の用量を調節する必要はないと考える。

- ① CLL 患者を対象とした海外第 II 相試験 (CAM211 試験及び CAM213 試験) 及び海外第 III 試験 (CAM307 試験) において、試験開始前の肝機能検査値 (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、「AST」)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」)) 及び腎機能検査値 (クレアチニンクリアランス (以下、「Ccr」)) の異常の有無は、安全性及び有効性に顕著な影響を与えなかったこと。
- ② 承認申請後に多発性硬化症 (以下、「MS」) 患者を対象とした臨床試験結果に基づく PPK 解析結果が提出され、当該解析において、肝機能検査値 (ALP 値、ALT 値、AST 値及びビリルビン値) 及び腎機能検査値 (Ccr) は本薬の PK に影響を与える有意な共変量として選択されなかったこと。

機構は、以下のように考える。

CAM211 試験、CAM213 試験及び CAM307 試験は肝機能及び腎機能障害患者を除外して

実施された試験であることを踏まえると、上記の①の結果に基づき肝機能及び腎機能障害患者に対する本薬の用量調節の必要性について結論付けることには限界があると考えられる。しかしながら、本薬はタンパクであり、加水分解により分解されること、及び上記の②の PPK 解析の結果を踏まえると、現時点において、肝機能及び腎機能障害患者に対して本薬の用量を調節する必要性は低いと判断した。

(2) 本薬の PK に対する抗アレムツズマブ抗体の影響について

機構は、抗アレムツズマブ抗体が本薬の PK に与える影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

MS 患者を対象とした臨床試験 (CAMMS323 試験及び CAMMS324 試験) では、本薬 12mg が 5 日間連日静脈内投与され、その後、12 カ月後に本薬 12mg が 3 日間連日静脈内投与され、抗アレムツズマブ抗体及び血清中本薬濃度が検討された。その結果、試験開始 1、3、13 及び 15 カ月後の血清中本薬濃度が定量下限値 (60ng/mL) 未満及び定量下限値以上であった検体における抗アレムツズマブ抗体の陽性率は、それぞれ 79% (481/611 検体) 及び 17% (19/113 検体) であった。

以上より、抗アレムツズマブ抗体陰性群と比較して陽性群で血中からの本薬の消失が速いことが示唆されており、抗アレムツズマブ抗体が本薬の PK に影響を及ぼす可能性があると考えられる。

機構は、以下のように考える。

CAMMS323 試験及び CAMMS324 試験は、MS 患者を対象に申請用法・用量と異なる用法・用量で実施された試験であり、申請用法・用量で本薬が投与された際の本薬の PK に対する抗アレムツズマブ抗体の影響について結論付けることは困難であると考えられる。したがって、当該内容については引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

なお、抗アレムツズマブ抗体が本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響については、「(iii) <審査の概略> (4) 抗アレムツズマブ抗体について」の項に記載した。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内第 I 相試験 1 試験、海外第 II 相試験 2 試験、海外第 III 相試験 1 試験の計 4 試験が提出された。また、参考資料として、海外試験 5 試験が提出された。

有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	CAMCLL07709	I	再発又は難治性の CLL 患者	6	本薬3 (連日)、10 (連日) 及び 30mg/日 (週3回隔日) の順に漸増し静脈内投与	有効性 安全性 PK
	海外	CAM211	II	再発又は難治性の CLL 患者	94	本薬3 (連日)、10 (連日) 及び 30mg/日 (週3回隔日) の順に漸増し静脈内投与	有効性 安全性
		CAM213	II	再発又は難治性の CLL 患者	30	本薬3 (連日)、10 (連日) 及び 30mg/日 (週3回隔日) の順に漸増し静脈内投与	有効性 安全性 PK
		CAM307	III	初発の CLL 患者	①149 ②148	①本薬3 (連日)、10 (連日) 及び 30mg/日 (週3回隔日) の順に漸増し静脈内投与 ②CLB40mg/m ² を28日間間隔反復経口投与	有効性 安全性

資料 区分	実施 地域	試験名	相	対象患者	登録 例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
参考	海外	125-001-C91	I / II	再発又は難治性の NHL 及び CLL 患者	68	本薬2.5、8、25又は80mg/日を週3 回反復静脈内投与	有効性 安全性 PK
		125-002-C91	I / II	再発又は難治性の NHL 及び CLL 患者	71	本薬7.5、24、75又は240mg/日を 週1回反復静脈内投与	有効性 安全性 PK
		125-003-C91	I / II	再発又は難治性の NHL 及び CLL 患者	36	本薬0.5、5又は50mg/日を週5回反 復静脈内投与	有効性 安全性 PK
		125-005-C92	II	再発又は難治性の NHL 及び CLL 患者	125	本薬30mg/日を週3回反復静脈内 投与。	有効性 安全性 PK
		125-009-C92	II	再発又は難治性の CLL 患者	24	本薬30又は80mg/日を週3回反 復静脈内投与	有効性 安全性

CLL：慢性リンパ性白血病、PK：薬物動態、CLB：chlorambucil（本邦未承認）、NHL：非ホジキンリンパ腫

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「(iv) 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK 等に関する試験成績は、「(i) 生物薬剤学的試験成績及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項に記載した。

<評価資料>

(1) 国内臨床試験

国内第 I 相試験 (5.3.5.2.1 : CAMCLL07709 試験<2010 年 2 月～2011 年 8 月>)

再発又は難治性の CLL 患者（目標症例数：6 例）を対象に、本薬の有効性、安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が国内 5 施設で実施された。

用法・用量は、開始用量として本薬 3mg/日を連日 2 時間かけて静脈内投与され、当該用量に忍容可能な場合は 10mg/日に増量し連日 2 時間かけて静脈内投与して忍容性を確認した後、本薬 30mg/日を週 3 回隔日で 2 時間かけて静脈内投与することとされた。また、本薬の投与期間は、用量漸増期間を含めて最長 12 週間とされた。

本試験に登録された 7 例のうち、不適格とされた 1 例を除外した 6 例に本薬が投与され、有効性の解析対象とされた。また、同一の集団が安全性の解析対象とされた。

有効性について、治験責任医師判定による 1996 年版の米国国立がん研究所ワーキンググループの効果判定基準（以下、「NCIWG 基準」）（Blood 1996; 87: 4990-7）に基づく奏効（完全奏効（以下、「CR」）及び部分奏効（以下、「PR」）、以下、同様）率は下表のとおりであった。

奏効率（治験責任医師判定、6 例）	
最良総合効果	例数 (%)
CR	1 (16.7)
PR	1 (16.7)
血液学的回復を伴わない PR	0
安定 (SD)	3 (50.0)
病勢進行 (PD)	1 (16.7)
評価不能 (NE)	0
奏効率 [95%信頼区間] (%)	33.3 [4.3, 77.7]

安全性について、投与期間中又は投与終了後 24 週間以内の死亡は認められなかった。

(2) 海外臨床試験

1) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.2 : CAM211 試験<1998 年 3 月～2000 年 2 月>)

フルダラビンリン酸エステル（以下、「フルダラビン」）に抵抗性かつアルキル化剤による治療歴を有する CLL 患者（目標症例数：75 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が海外 22 施設で実施された。

用法・用量は、開始用量として本薬 3mg/日を連日 2 時間かけて静脈内投与され、当該用量に忍容可能な場合は 10mg/日に増量し連日 2 時間かけて静脈内投与して忍容性を確認した後、本薬 30mg/日を週 3 回隔日で 2 時間かけて静脈内投与することとされた。また、本薬の投与期間は用量漸増期間を含めて最長 12 週間とされた。

本試験に登録された 94 例のうち、本薬投与前に病勢進行した患者 1 例を除外した 93 例に本薬が投与され、有効性の解析対象とされた。また、同一の集団が安全性の解析対象とされた。

有効性について、独立効果判定委員会（以下、「独立判定」）による NCIWG 基準に基づく奏効率は下表のとおりであった。なお、当初、各患者の増悪は治験責任医師判定により決定されていたものの、後に、NCIWG 基準には治療寛解後の増悪を判定するための基準がなく、一貫した判定がなされていないことが明らかになったため、米国食品医薬品局（FDA）との協議により、治験依頼者が後向きに増悪を判定するための基準が作成された。さらに、FDA によるデータの収集及び再解析が実施され、その結果、独立判定により PR と判定していた 2 例が安定（以下、「SD」）、SD と判定していた 2 例が PR、4 例が病勢進行（以下、「PD」）及び 1 例が評価不能（以下、「NE」）に修正された（下表）。

最良総合効果	奏効率（独立判定、93 例）	
	独立判定	修正後の結果
CR	2 (2.2)	2 (2.2)
PR	29 (31.2)	29 (31.2)
SD	55 (59.1)	50 (53.8)
PD	4 (4.3)	8 (8.6)
NE	3 (3.2)	4 (4.3)
奏効率 [95%信頼区間] (%)	33.3 [23.9, 43.9]	33.3 [23.9, 43.9]

安全性について、投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 9 例に認められた。死因は、病勢進行 3 例、肺炎 2 例、敗血症を伴う肺炎、敗血症、副鼻腔炎及び肺塞栓症各 1 例であり、肺炎 2 例、敗血症を伴う肺炎、敗血症及び副鼻腔炎各 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

2) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.3 : CAM213 試験<1999 年 7 月～2001 年 3 月>)

プリンアナログによる治療歴を有する CLL 患者（目標症例数：30 例）を対象に、本薬の有効性、安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が海外 5 施設で実施された。

用法・用量は、開始用量として本薬 3mg/日を連日 2 時間かけて静脈内投与され、当該用量に忍容可能な場合は 10mg/日に増量し連日 2 時間かけて静脈内投与して忍容性を確認した後、本薬 30mg/日を週 3 回隔日で 2 時間かけて静脈内投与することとされた。また、本薬の投与期間は用量漸増期間を含めて最長 12 週間とされた。

本試験に登録された 30 例全例に本薬が投与され、登録後にプリンアナログによる治療歴を有さないことが判明した患者 3 例を除外した 27 例が有効性の解析対象とされた。また、本薬が投与された 30 例全例が安全性の解析対象とされた。

有効性について、治験責任医師判定による NCIWG 基準に基づく奏効率は下表のとおりであった。

奏効率* (治験責任医師判定、27 例)	
最良総合効果	例数 (%)
CR	2 (7.4)
PR	7 (25.9)
SD	9 (33.3)
PD	6 (22.2)
NE	3 (11.1)
奏効率 [95%信頼区間] (%)	33.3 [16.5, 54.0]

*：末梢血幹細胞移植の施行前に評価が報告されなかった 2 例について、臨床的評価に基づき、CR 1 例及び PR 1 例とされた。

安全性について、投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 3 例に認められた。死因は、感染 2 例（肺炎及びサイトメガロウイルス（以下、「CMV」）感染各 1 例）、腎不全/治療抵抗性 CLL 1 例であり、感染 2 例では本薬との因果関係は否定されなかった。

3) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1 : CAM307 試験<2001 年 12 月～2006 年 6 月>)

初発の CLL 患者（目標症例数：284 例）を対象に、本薬と CLB（本邦未承認）の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検無作為化比較試験が海外 44 施設で実施された。

用法・用量は、本薬群では、開始用量として本薬 3mg/日を連日 2 時間かけて静脈内投与し、当該用量に忍容可能な場合は 10mg/日を連日 2 時間かけて静脈内投与し忍容性を確認した後、本薬 30mg/日を週 3 回隔日で 2 時間かけて静脈内投与することとされた。また、本薬の投与期間は用量漸増期間を含めて最長 12 週間とされた。CLB 群では、1 サイクルを 28 日間として CLB 40mg/m²を 28 日間間隔で 1 日 1 回経口投与することとされた。CLB の投与期間は最長 12 サイクルとされた。

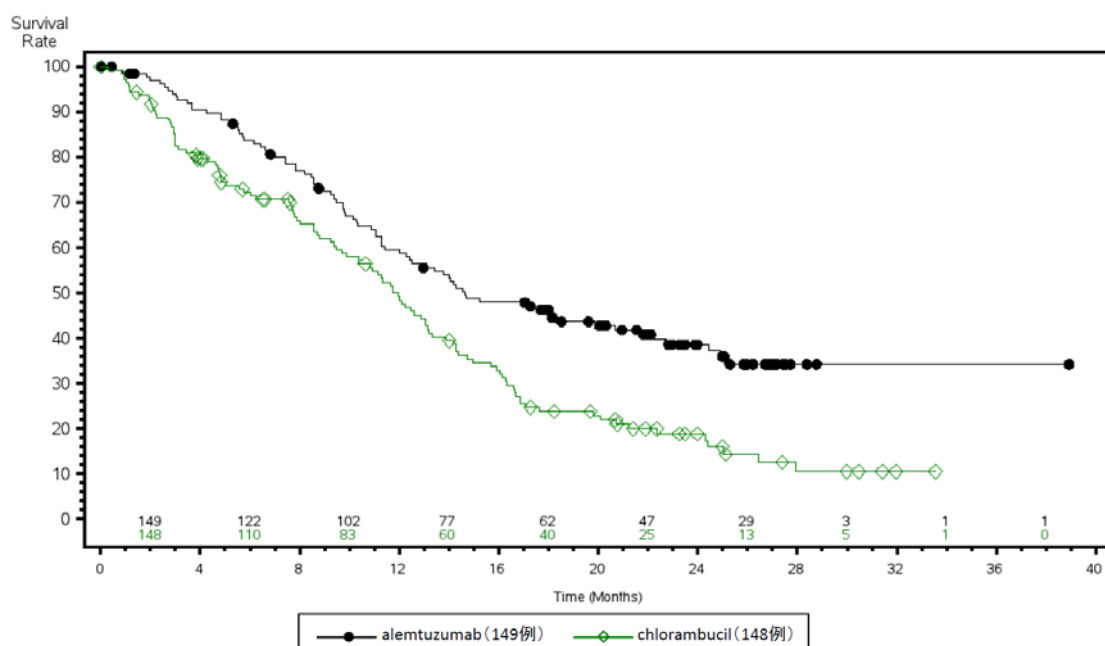
本試験に登録された 297 例（本薬群 149 例、CLB 群 148 例）全例が intent-to-treat（以下、「ITT」）集団として、有効性の解析対象とされた。また、治験薬が少なくとも 1 回以上投与された 294 例（本薬群 147 例、CLB 群 147 例）が安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は、独立判定による NCIWG 基準に基づく無増悪生存期間（以下、「PFS」）と設定された。また、PFS に関して 95 件のイベントが発現した時点において有効性評価を目的とした中間解析を実施し、第一種の過誤確率を両側 5.0%に制御するため、O'Brien-Fleming の方法に基づき、中間解析での有意水準は 0.5%、最終解析での有意水準は 4.8%と設定された。

有効性について、計画どおり実施された PFS の中間解析では、事前に規定された有効性の判断基準を満たさず、最終解析の結果は下表及び下図のとおりであった。

PFS の最終解析の結果 (ITT 集団、独立判定、2006 年 6 月 1 日データカットオフ)		
	本薬群	CLB 群
例数	149	148
死亡又は増悪数 (%)	82 (55.0)	109 (73.6)
中央値 [95%信頼区間] (カ月)	14.6 [12.3, 21.7]	11.7 [9.9, 13.2]
ハザード比 [95%信頼区間] *1	0.58 [0.43, 0.77]	
p 値 (両側) *2	0.0001	

*1 : Rai 分類 (Ⅰ/Ⅱ期、Ⅲ/Ⅳ期) により調節した Cox 比例ハザードモデル、*2 : 層別 log-rank 検定 (Rai 分類 (Ⅰ/Ⅱ期、Ⅲ/Ⅳ期) により層別)、有意水準両側 0.048



PFS の最終解析の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、独立判定、2006 年 6 月 1 日データカットオフ)

安全性について、投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、本薬群 1/147 例 (0.7%)、CLB 群 3/147 例 (2.0%) に認められた。死因は、本薬群では、腎不全/心不全/肺不全/カンジダ感染 1 例、CLB 群では、原因不明の突然死、リステリア性脳炎及び心不全各 1 例であった。このうち、CLB 群のリステリア性脳炎 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

<参考資料>

海外臨床試験

1) 海外第 I / II 相試験 (5.3.5.2.4 : 125-001-C91 試験<1992 年 1 月～1993 年 5 月>)

NHL 及び CLL 患者 (目標症例数 : 40 例) を対象に、本薬の有効性、安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が海外 13 施設で実施された。

本試験に登録された 68 例全例に本薬が投与され、投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 10 例に認められた。死因は、病勢進行 4 例、感染 3 例、うっ血性心不全、腎不全及び毛細血管漏出症候群各 1 例であり、感染 3 例、腎不全及び毛細血管漏出症候群各 1 例では本薬との因果関係が否定されなかった。

2) 海外第 I / II 相試験 (5.3.5.2.5 : 125-002-C91 試験<1992 年 1 月～1993 年 6 月>)

NHL 及び CLL 患者 (目標症例数 : 40 例) を対象に、本薬の有効性、安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が海外 14 施設で実施された。

本試験に登録された 71 例全例に本薬が投与され、投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 13 例に認められた。死因は、病勢進行 5 例、リンパ腫/肝不全、病勢進行/敗血症、敗血症/リンパ腫、心不全による呼吸不全、呼吸不全、消化管穿孔/リンパ腫、NHL 及び薬物毒性各 1 例であり、心不全による呼吸不全及び病勢進行/敗血症各 1 例では本薬との因果関係は否定されなかった。

3) 海外第 I / II 相試験 (5.3.5.2.6 : 125-003-C91 試験<1992 年 1 月～1993 年 3 月>)

NHL 及び CLL 患者 (目標症例数 : 33 例) を対象に、本薬の有効性、安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が海外 6 施設で実施された。

本試験に登録された 36 例全例に本薬が投与され、投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 4 例に認められた。死因は、病勢進行 3 例、CMV 性肺炎 1 例であり、CMV 性肺炎 1 例では本薬との因果関係は否定されなかった。

4) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.7 : 125-005-C92 試験<1993 年 2 月～1995 年 5 月>)

NHL 及び CLL 患者 (目標症例数 : 110 例) を対象に、本薬の有効性、安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が海外 24 施設で実施された。

本試験に登録された 125 例全例に本薬が投与され、投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 21 例に認められた。死因は、病勢進行 5 例、前リンパ性白血病、喀血、敗血症性ショック/病勢進行、間質性肺疾患/内臓不全、脳梗塞、多臓器不全、NHL/病勢進行、敗血症、リンパ腫/心筋梗塞、呼吸不全/病勢進行、呼吸不全/肺炎、広範囲肺塞栓症の疑い、多臓器不全/病勢進行、急性膵炎/呼吸不全/心不全、血小板減少症を伴う頭蓋内出血の疑い及び汎血球減少症/感染各 1 例であり、病勢進行 2 例、前リンパ性白血病、敗血症性ショック/病勢進行、間質性肺疾患/内臓不全、敗血症、リンパ腫/心筋梗塞、呼吸不全/病勢進行、多臓器不全/病勢進行、血小板減少症を伴う頭蓋内出血の疑い及び汎血球減少症/感染各 1 例では本薬との因果関係は否定されなかった。

5) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.7 : 125-009-C92 試験<1993 年 2 月～1995 年 2 月>)

フルダラビンに抵抗性又は再発の CLL 患者 (目標症例数 : 25 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が海外 6 施設で実施された。

本試験に登録された 24 例全例に本薬が投与され、投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 3 例に認められた。死因は、脳出血、自殺及び病勢進行/敗血症/心停止各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

<審査の概略>

(1) 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で最も重要な臨床試験は、初発の CLL 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (CAM307 試験) であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

また、日本人における本薬の有効性及び安全性については、再発又は難治性の CLL 患者を対象とした国内第Ⅰ相試験 (CAMCLL07709 試験) を中心に評価する方針とした。

(2) 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、CLL 患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

1) 対照群について

申請者は、CAM307 試験の計画時点において、初発の CLL 患者に対する標準的な治療は CLB であったことから、CAM307 試験の対照群として CLB 群を設定したことは適切であった旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

2) 有効性の評価項目について

申請者は、CAM307 試験の有効性の評価項目について、以下のように説明している。

CLL 患者に対する主な治療目的は、症状の改善、病勢進行の遅延及び延命であり、PFS の延長は、病勢進行の遅延だけでなく、次治療までの期間の延長も期待されることから、臨床的に意義がある。また、CLL 患者では、低リスク患者では 10 年以上、高リスク患者でも 2～5 年の生存が見込まれ、PFS の評価は全生存期間 (以下、「OS」) に比べて後治療の

影響を受けず、短期間での評価も可能であることも考慮すると、CAM307 試験の主要評価項目として NCIWG 基準に基づく PFS を設定したことは妥当であったと考える。

機構は、以下のように考える。

CLL 患者に対する主な治療目的は延命であることを踏まえると、本薬の有効性をより厳密に評価する上では、OS を主要評価項目とすることが適切であったと考える。しかしながら、当該疾患領域では、延命効果が検証された治療法のみならず、PFS の延長等により臨床的意義が明確に示された治療選択肢自体が極めて限られていたことを考慮すると、CLL 患者で PFS が延長することには一定の臨床的意義があると考えられることから、NCIWG 基準に基づく PFS の結果に基づき、その効果の大きさも加味した上で、本薬の有効性評価を行うことは可能と判断した。

以上より、CAM307 試験の有効性評価については、主要評価項目として設定された NCIWG 基準に基づく PFS を中心に評価し、OS についても確認することとした。

3) 有効性の評価結果について

CAM307 試験において、主要評価項目とされた独立判定による NCIWG 基準に基づく PFS について、CLB 群と比較して本薬群で統計学的に有意な延長が認められた（「＜提出された資料の概略＞＜評価資料＞（2）3 海外第Ⅲ相試験」の項参照）。また、感度解析として実施された治験責任医師判定による NCIWG 基準に基づく PFS の結果は下表のとおりであった。

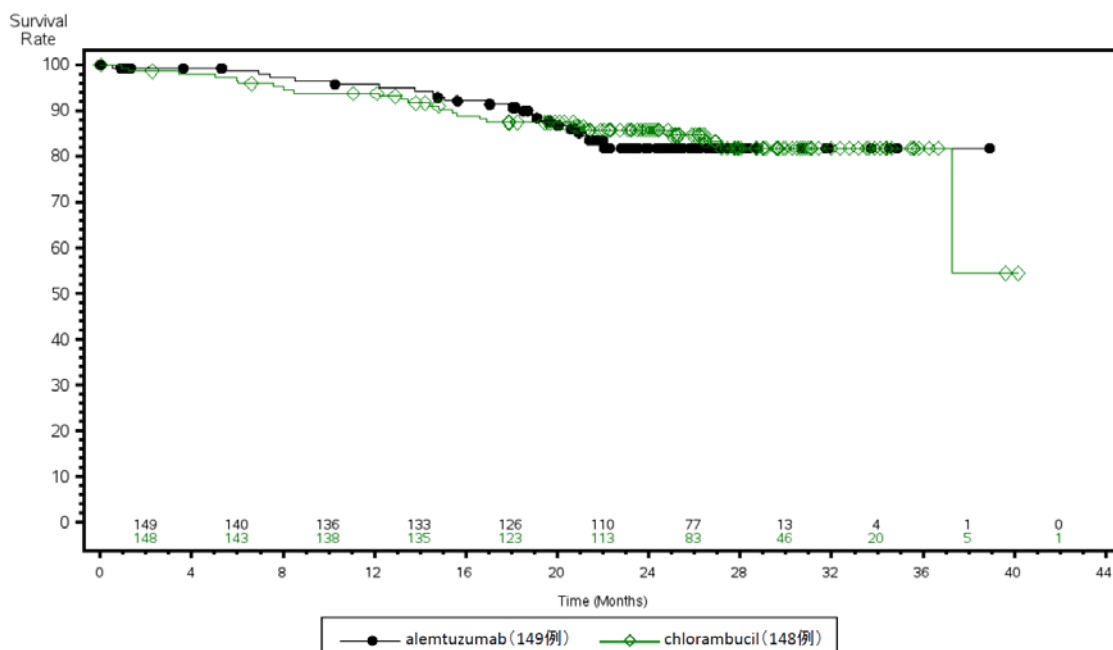
PFS の最終解析の結果（ITT 集団、治験責任医師判定、2006 年 6 月 1 日データカットオフ）		
	本薬群	CLB 群
例数	149	148
死亡又は増悪数（%）	95（63.8）	106（71.6）
中央値［95%信頼区間］（カ月）	14.9［12.3, 20.3］	12.6［10.4, 14.0］
ハザード比［95%信頼区間］*1	0.67［0.503, 0.881］	
p 値（両側）*2	0.0043	

*1：Rai 分類（Ⅰ/Ⅱ期、Ⅲ/Ⅳ期）により調節した Cox 比例ハザードモデル、*2：層別 log-rank 検定（Rai 分類（Ⅰ/Ⅱ期、Ⅲ/Ⅳ期）により層別）

さらに、副次評価項目の一つとされた OS の結果は下表及び下図のとおりであった。

OS の解析結果（ITT 集団、2006 年 12 月 22 日データカットオフ）		
	本薬群	CLB 群
例数	149	148
死亡数（%）	24（16.1）	24（16.2）
中央値［95%信頼区間］（カ月）	NE	NE
ハザード比［95%信頼区間］*1	1.08［0.610, 1.917］	
p 値（両側）*2	0.7897	

NE：推定不能、*1：Rai 分類（Ⅰ/Ⅱ期、Ⅲ/Ⅳ期）により調節した Cox 比例ハザードモデル、*2：層別 log-rank 検定（Rai 分類（Ⅰ/Ⅱ期、Ⅲ/Ⅳ期）により層別）



OS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2006 年 12 月 22 日データカットオフ)

機構は、以下のように考える。

CAM307 試験において、主要評価項目とされた独立判定による NCIWG 基準に基づく PFS について、CLB 群と比較して本薬群で優越性が検証され、かつ得られた PFS の延長効果は臨床的に意義があるものと考ええる。

また、副次評価項目とされた OS については、CAM307 試験では①死亡イベントが少なかったこと、及び②十分な追跡期間が設定されていなかったことを考慮すると、当該結果に基づいて本薬の OS に対する効果を評価することには限界があるものの、CLB 群と比較して本薬群で明らかに下回る傾向は確認されなかった。

以上より、CLL 患者に対して本薬の有効性は示されたと判断した。

4) 日本人患者における有効性の評価結果について

機構は、日本人 CLL 患者に対する本薬の有効性について、以下のように考える。

CAM307 試験において本薬の有効性は示されており、日本人 CLL 患者に対する本薬の投与経験は限られているものの、再発又は難治性の CLL 患者を対象とした国内第 I 相試験 (CAMCLL07709 試験) において、本薬投与により奏効例が認められた (「<提出された資料の概略><評価資料> (1) 国内臨床試験」の項参照) ことも踏まえると、日本人 CLL 患者において本薬の有効性は期待できると考える。

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

機構は、以下の検討を行った結果、本薬投与時に注意を要する有害事象は、infusion reaction、感染症、免疫障害 (自己免疫性溶血性貧血 (以下、「AIHA」) 及び自己免疫性血小板減少症を含む)、血液毒性、出血、心臓障害並びに腫瘍崩壊症候群であり、本薬の使用にあたっては、当該事象の発現に注意すべきと考える。しかしながら、機構は、本薬の使用にあたって、造血器悪性腫瘍に対する化学療法に十分な知識と経験を有する医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。ただし、日本人患者に対する本薬の投与経験は極めて限られていることから、製造販売後に更なる安全性情報の収集が必要であると考え (「(7) 製造販売後の検討事項に

ついて」の項参照）。

1) 本薬の安全性プロファイル及び安全性の国内外差について

申請者は、CAM307 試験において認められた本薬群及び CLB 群の安全性に係る情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

CAM307 試験における安全性の概要は下表のとおりであった。

安全性の概要 (CAM307 試験)		
	例数 (%)	
	本薬群 147 例	CLB 群 147 例
全有害事象	145 (98.6)	120 (81.6)
Grade 3 以上の有害事象	72 (49.0)	40 (27.2)
死亡に至った有害事象	1 (0.7)	3 (2.0)
重篤な有害事象	52 (35.4)	23 (15.6)
投与中止に至った有害事象	32 (21.8)	17 (11.6)
休薬に至った有害事象	84 (57.1)	31 (21.1)

CAM307 試験の本薬群で発現率が 15%以上の有害事象は下表のとおりであった。

本薬群で発現率が 15%以上の有害事象				
器官区分・事象名 (MedDRA Ver. 14.0)	例数 (%)			
	本薬群 147 例		CLB 群 147 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	145 (98.6)	72 (49.0)	120 (81.6)	40 (27.2)
感染症及び寄生虫症				
CMV 血症	81 (55.1)	6 (4.1)	11 (7.5)	0
CMV 感染	23 (15.6)	6 (4.1)	0	0
血管障害				
低血圧	24 (16.3)	2 (1.4)	0	0
胃腸障害				
悪心	25 (17.0)	0	54 (36.7)	1 (0.7)
皮膚及び皮下組織障害				
蕁麻疹	23 (15.6)	3 (2.0)	1 (0.7)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
悪寒	77 (52.4)	5 (3.4)	1 (0.7)	0
発熱	102 (69.4)	14 (9.5)	15 (10.2)	1 (0.7)

CMV：サイトメガロウイルス

CAM307 試験の本薬群で複数例に認められた重篤な有害事象は、CMV 血症 16 例 (10.9%)、CMV 感染 8 例 (5.4%)、発熱 5 例 (3.4%)、ブドウ球菌性敗血症、悪寒、気管支肺炎、急性腎不全及び発熱性好中球減少症各 2 例 (1.4%) であった。このうち、CMV 血症 16 例、CMV 感染 8 例、発熱性好中球減少症 2 例、ブドウ球菌性敗血症、悪寒及び気管支肺炎各 1 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。また、CAM307 試験の本薬群で複数例に認められた投与中止に至った有害事象は、CMV 血症 8 例 (5.4%)、CMV 感染 6 例 (4.1%)、蕁麻疹 4 例 (2.7%)、好中球減少症各 3 例 (2.0%)、CLB 群では血小板減少症、貧血及び呼吸困難各 2 例 (1.4%) であった。このうち、本薬群の CMV 血症 8 例、CMV 感染 6 例、蕁麻疹 4 例、好中球減少症 2 例、CLB 群の血小板減少症 2 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。

CLB 群と比較して本薬群で 10%以上発現率が高かった全 Grade の有害事象 (本薬群、CLB 群、以下、同順) は、CMV 血症 (55.1%、7.5%)、CMV 感染 (15.6%、0%)、低血圧 (16.3%、

0%)、高血圧 (12.9%、2.0%)、蕁麻疹 (15.6%、0.7%)、発熱 (69.4%、10.2%) 及び悪寒 (52.4%、0.7%) であった。また、CLB 群と比較して本薬群で 5%以上発現率が高かった有害事象について、Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症 (8.2%、2.7%) 及び発熱 (9.5%、0.7%)、重篤な有害事象は、CMV 血症 (10.9%、0%) 及び CMV 感染 (5.4%、0%)、投与中止に至った有害事象は、CMV 血症 (5.4%、0%)、休薬に至った有害事象は、CMV 血症 (28.6%、0%)、CMV 感染 (10.2%、0%)、悪寒 (16.3%、0%) 及び発熱 (15.0%、0.7%) であった。一方、本薬群と比較して CLB 群で 10%以上発現率が高かった全 Grade の有害事象は、悪心 (17.0%、36.7%) であり、本薬群と比較して CLB 群で 5%以上発現率が高かった Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象は、いずれも認められなかった。

また、申請者は、既治療の CLL 患者を対象とした国内第 I 相試験 (CAMCLL07709 試験) 及び海外第 II 相試験 (CAM211 試験及び CAM213 試験) において認められた安全性に係る情報を基に、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

CAMCLL07709 試験、CAM211 試験及び CAM213 試験における本薬の安全性の概要は下表のとおりであった。なお、CAM211 試験では、本薬の休薬の情報が収集されていなかったため、休薬に至った有害事象は不明であった。

安全性の概要 (CAMCLL07709 試験、CAM211 試験及び CAM213 試験)

	例数 (%)		
	日本人患者	外国人患者	
	CAMCLL07709 試験 6 例	CAM211 試験 93 例	CAM213 試験 30 例
全有害事象	6 (100)	93 (100)	30 (100)
Grade 3 以上の有害事象	6 (100)	62 (66.7)	15 (50.0)
死亡に至った有害事象	0	9 (9.7)	3 (10.0)
重篤な有害事象	1 (16.7)	46 (49.5)	14 (46.7)
投与中止に至った有害事象	1 (16.7)	25 (26.9)	6 (20.0)

CAMCLL07709 試験、CAM211 試験及び CAM213 試験において、日本人患者にのみ認められた有害事象について、全 Grade の有害事象 (重複あり) では、CMV 検査陽性 4 例 (66.7%)、血中乳酸脱水素酵素増加 3 例 (50.0%)、高ビリルビン血症、皮下出血、血中 ALP 増加、総タンパク減少及び体重増加各 2 例 (33.3%)、感染、リンパ球減少症、単球減少症、眼瞼出血、口腔咽頭不快感、上気道の炎症、歯肉炎、舌出血、不正子宮出血、腋窩痛、AST 増加、ALT 増加及び血中アルブミン減少各 1 例 (16.7%) であった。また、日本人患者にのみ認められた有害事象について、Grade 3 以上の有害事象は、リンパ球減少症及び高ビリルビン血症各 1 例、投与中止に至った有害事象は、AIHA 1 例、休薬に至った有害事象は、低酸素症及び高ビリルビン血症各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。なお、日本人患者のみに発現した重篤な有害事象は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

CAM307 試験において、本薬群で発現率が高かった有害事象については、本薬投与時の特徴的な事象として注意が必要であり、当該事象の発現状況について、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

また、日本人 CLL 患者に対する本薬の投与経験は極めて限られていることから、現時点で、国内外における安全性プロファイルの差異の有無について判断することには限界があると考えられる。したがって、本薬の製造販売後において、更なる安全性情報を収集するとともに、CAMCLL07709 試験において日本人患者で認められた事象については、本邦での使用において注意が必要と考えることから、当該事象の発現状況を医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

以下の項では、本薬群で発現率の高かった有害事象、日本人患者にのみ認められた有害事象、及び海外の添付文書において注意喚起されている有害事象に着目して、各事象の検討を行った。

2) infusion reaction

①発現状況について

申請者は、本薬投与による infusion reaction の発現状況について、以下のように説明している。

CAM307 試験、CAM211 試験及び CAM213 試験の併合解析、並びに CAMCLL07709 試験における infusion reaction 関連事象（MedDRA 基本語で「発熱」、「悪寒」、「悪心」、「倦怠感」、「疲労」、「低血圧」、「呼吸困難」、「低酸素症」、「気管支痙攣」、「発疹」、「そう痒症」、「そう痒性皮疹」、「全身性そう痒症」、「蕁麻疹」、「嘔吐」、「下痢」、「浮腫」、「末梢性浮腫」、「限局性浮腫」、「口腔咽頭不快感」、「注入に伴う反応」及び「頭痛」に該当する事象）の発現状況は下表のとおりであった。なお、CAM211 試験では、本薬の休薬の情報が収集されていなかったため、休薬に至った有害事象は不明であった。

Infusion reaction 関連事象の概要				
	例数 (%)			
	CAM307 試験		CAM211 試験・ CAM213 試験併合解析	CAMCLL 07709 試験
	本薬群 147 例	CLB 群 147 例	123 例	6 例
全有害事象	128 (87.1)	79 (53.7)	122 (99.2)	6 (100)
Grade 3 以上の有害事象	30 (20.4)	5 (3.4)	50 (40.7)	1 (16.7)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	10 (6.8)	4 (2.7)	39 (31.7)	0
投与中止に至った有害事象	8 (5.4)	3 (2.0)	8 (6.5)	0
休薬に至った有害事象	43 (29.3)	3 (2.0)	3 (10.0) *	3 (50.0)

*：CAM211 試験の 93 例を除く CAM213 試験の 30 例での結果

また、全 Grade の有害事象について、CAM307 試験の本薬群、若しくは CAM211 試験及び CAM213 試験の併合解析で発現率が 10%以上の事象、又は CAMCLL07709 試験で 1 例以上に認められた事象は、下表のとおりであった。

一定数以上認められた全 Grade の infusion reaction 関連事象				
	例数 (%)			
	CAM307 試験		CAM211 試験・ CAM213 試験併合解析	CAMCLL 07709 試験
	本薬群 147 例	CLB 群 147 例	123 例	6 例
頭痛	21 (14.3)	11 (7.5)	23 (18.7)	1 (16.7)
低血圧	24 (16.3)	0	21 (17.1)	2 (33.3)
呼吸困難	19 (12.9)	9 (6.1)	30 (24.4)	0
低酸素血症	1 (0.7)	0	3 (2.4)	1 (16.7)
口腔不快感	0	0	0	1 (16.7)
悪心	25 (17.0)	54 (36.7)	65 (52.8)	4 (66.7)
嘔吐	16 (10.9)	27 (18.4)	45 (36.6)	4 (66.7)
下痢	15 (10.2)	6 (4.1)	26 (21.1)	1 (16.7)
蕁麻疹	23 (15.6)	1 (0.7)	34 (27.6)	2 (33.3)
発疹	19 (12.9)	5 (3.4)	35 (28.5)	1 (16.7)
そう痒症	5 (3.4)	4 (2.7)	18 (14.6)	1 (16.7)
発熱	102 (69.4)	15 (10.2)	98 (79.7)	4 (66.7)

	例数 (%)			
	CAM307 試験		CAM211 試験・ CAM213 試験併合解析	CAMCLL 07709 試験
	本薬群 147 例	CLB 群 147 例	123 例	6 例
悪寒	77 (52.4)	1 (0.7)	108 (87.8)	3 (50.0)
疲労	17 (11.6)	18 (12.2)	35 (28.5)	2 (33.3)
末梢性浮腫	6 (4.1)	6 (4.1)	10 (8.1)	2 (33.3)
倦怠感	2 (1.4)	0	7 (5.7)	2 (33.3)

重篤な有害事象について、CAM307 試験の本薬群、又は CAM211 試験及び CAM213 試験の併合解析で発現率が 2.5%以上の事象（CAM307 試験の本薬群、CLB 群、CAM211 試験及び CAM213 試験の併合解析、以下、同順）は、呼吸困難（1 例（0.7%）、1 例（0.7%）、10 例（8.1%））、嘔吐（0 例、1 例（0.7%）、5 例（4.1%））、発熱（5 例（3.4%）、2 例（1.4%）、32 例（26.0%））及び悪寒（2 例（1.4%）、0 例、6 例（4.9%））であった。

投与中止に至った有害事象について、CAM307 試験の本薬群、又は CAM211 試験及び CAM213 試験の併合解析で複数例に認められた事象（CAM307 試験の本薬群、CLB 群、CAM211 試験及び CAM213 試験の併合解析、以下同順）は、蕁麻疹（4 例（2.7%）、0 例、0 例）、悪寒（1 例（0.7%）、0 例、3 例（2.4%））、発熱（1 例（0.7%）、1 例（0.7%）、4 例（3.3%））及び疲労（0 例、0 例、2 例（1.6%））であった。

休薬に至った有害事象（CAM211 試験は除く）について、CAM307 試験の本薬群又は CAM213 試験で複数例に認められた事象（CAM307 試験の本薬群、CLB 群、CAM213 試験、以下同順）は、低血圧（5 例（3.4%）、0 例、2 例（6.7%））、呼吸困難（3 例（2.0%）、1 例（0.7%）、0 例）、悪心（4 例（2.7%）、0 例、0 例）、嘔吐（2 例（1.4%）、0 例、0 例）、発疹（4 例（2.7%）、0 例、0 例）、蕁麻疹（2 例（1.4%）、0 例、0 例）、悪寒（24 例（16.3%）、0 例、0 例）及び発熱（22 例（15.0%）、1 例（0.7%）、1 例（3.3%））であった。また、CAMCLL07709 試験で認められた休薬に至った事象は、悪寒 3 例（50.0%）、発熱、低酸素症及び疲労各 1 例（16.7%）であった。

本薬の臨床試験及び海外での製造販売後に本薬が投与された患者 43,312 例について検討した結果、重篤及び死亡に至った有害事象がそれぞれ 674 例（1.6%）及び 16 例（0.04%）認められ、このうち 575 例及び 11 例では本薬との因果関係が否定されなかった。

②発現時期について

申請者は、本薬投与による infusion reaction の発現時期について、以下のように説明している。

CAM307 試験及び CAM211 試験における本薬の投与時期別の infusion reaction 関連事象の発現状況は下表のとおりであり、infusion reaction の発現率は投与第 1 週が最も高く、第 2 週以降に減少した。

infusion reaction の発現時期（CAM307 試験・CAM211 試験併合解析）

投与時期 (週)	n	例数 (%)	
		全 Grade	件数
1	240	202 (84.2)	803
2	228	86 (37.7)	195
3	225	63 (28.0)	166
4	213	62 (29.1)	165
5	176	52 (29.5)	109
6	153	33 (21.6)	58
7	151	28 (18.5)	40
8	152	25 (16.4)	40
9	137	20 (14.6)	42

投与時期 (週)	n	例数 (%)	
		全 Grade	件数
10	137	20 (14.6)	39
11	138	17 (12.3)	34
12	133	9 (6.8)	20
>12	59	12 (20.3)	44

③投与速度の管理及び前投薬について

申請者は、infusion reaction に対する本薬の投与速度の管理及び前投薬について、CAM307 試験、CAM211 試験、CAM213 試験及び CAMCLL07709 試験の設定に基づき、以下のように説明している。

本薬の投与速度について、上記 4 つの試験いずれにおいても、2 時間以上かけて投与することとされていた。

また、前投薬について、上記 4 つの試験いずれにおいても抗ヒスタミン剤及び解熱剤の前投与が設定されていた。当該 4 試験の本薬群 (276 例) における、infusion reaction に対する前投薬の実施状況について、本薬群全例で前投薬が実施されており、その内訳は、抗ヒスタミン剤 96.4% (266/276 例)、解熱鎮痛剤 98.9% (273/276 例) 及び副腎皮質ステロイド剤 35.5% (98/276 例) であった。また、前投薬と infusion reaction の発現との関連について、本薬が投与された患者全例にいずれかの前投薬が実施されていたため、前投薬の有無による検討はできなかった。副腎皮質ステロイド剤の前投与の有無別の infusion reaction の発現状況について、infusion reaction は副腎皮質ステロイド剤非投与群では 169/178 例 (94.9%)、副腎皮質ステロイド剤投与群では 87/98 例 (88.8%) に認められた。

機構は、上記の①～③での検討を踏まえ、以下のように考える。

CAM307 試験、CAM211 試験、CAM213 試験及び CAMCLL07709 試験において本薬が投与された患者の 85%以上で infusion reaction が認められ、かつ重篤及び投与中止に至った事象も認められたことを踏まえると、本薬投与時において当該事象の発現には注意が必要であり、重篤な infusion reaction の発現に関する注意喚起、及び臨床試験における当該事象の発現状況に関する情報提供を添付文書等で行う必要があると考える。また、臨床試験における本薬の投与速度及び前投薬の設定を踏まえると、下記の旨を用法・用量に関連する使用上の注意の項で注意喚起することが適切と判断した。

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

3) 感染症

①発現状況について

申請者は、本薬投与による感染症の発現状況について、以下のように説明している。

CAM307 試験、CAM211 試験及び CAM213 試験の併合解析、並びに CAMCLL07709 試験における感染症関連事象 (MedDRA 器官別大分類「感染症及び寄生虫症」に該当する事象) の発現状況は下表のとおりであった。なお、CAM211 試験では、本薬の休薬の情報が収集されていなかったため、休薬に至った有害事象は不明であった。

感染症関連事象の概要

	例数 (%)			
	CAM307 試験		CAM211 試験・ CAM213 試験併合解析	CAMCLL 07709 試験
	本薬群 147 例	CLB 群 147 例	123 例	6 例
全有害事象	112 (76.2)	74 (50.3)	67 (54.5)	3 (50.0)
Grade 3 以上の有害事象	23 (15.6)	10 (6.8)	33 (26.8)	2 (33.3)
死亡に至った有害事象	1 (0.7)	1 (0.7)	7 (5.7)	0
重篤な有害事象	31 (21.1)	12 (8.2)	36 (29.3)	1 (16.7)
投与中止に至った有害事象	16 (10.9)	7 (4.8)	13 (10.6)	0
休薬に至った有害事象	59 (40.1)	18 (12.2)	0*	1 (16.7)

* : CAM211 試験の 93 例を除く CAM213 試験の 30 例での結果

また、全 Grade の有害事象について、CAM307 試験の本薬群、若しくは CAM211 試験・CAM213 試験併合解析で発現率が 5%以上の事象、又は CAMCLL07709 試験で 1 例以上に認められた事象は、下表のとおりであった。

一定数以上認められた全 Grade の感染症関連事象

	例数 (%)			
	CAM307 試験		CAM211 試験・ CAM213 試験併合解析	CAMCLL 07709 試験
	本薬群 147 例	CLB 群 147 例	123 例	6 例
CMV 血症	81 (55.1)	11 (7.5)	0	0
CMV 感染	23 (15.6)	0	9 (7.3)	1 (16.7)
口腔カンジダ症	9 (6.1)	3 (2.0)	9 (7.3)	0
肺炎	2 (1.4)	3 (2.0)	11 (8.9)	1 (16.7)
敗血症	0	1 (0.7)	10 (8.1)	0
口腔ヘルペス	0	2 (1.4)	7 (5.7)	0
感染	2 (1.4)	1 (0.7)	0	1 (16.7)
肺結核	1 (0.4)	0	0	1 (16.7)

CMV : サイトメガロウイルス

重篤な有害事象について、CAM307 試験の本薬群、又は CAM211 試験及び CAM213 試験の併合解析で発現率が 2.5%例以上の事象 (CAM307 試験の本薬群、CLB 群、CAM211 試験及び CAM213 試験の併合解析、以下同順) は、肺炎 (1 例 (0.7%)、2 例 (1.4%)、10 例 (8.1%))、CMV 感染 (8 例 (5.4%)、0 例、8 例 (6.5%))、CMV 血症 (16 例 (10.9%)、0 例、0 例)、及び敗血症 (0 例、0 例、10 例 (8.1%)) であった。このうち、肺炎 (1 例、0 例、10 例)、CMV 感染 (8 例、0 例、8 例)、CMV 血症 (16 例、0 例、0 例)、敗血症 (0 例、0 例、9 例) では治験薬との因果関係が否定されなかった。また、CAMCLL07709 試験では、CMV 感染 1 例 (16.7%) が認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象について、CAM307 試験の本薬群、又は CAM211 試験及び CAM213 試験の併合解析で複数例に認められた事象 (CAM307 試験の本薬群、CLB 群、CAM211 試験及び CAM213 試験の併合解析、以下同順) は、CMV 感染 (6 例 (4.1%)、0 例、5 例 (4.1%))、CMV 血症 (8 例 (5.4%)、0 例、0 例) 及び肺炎 (0 例、1 例 (0.7%)、3 例 (2.4%)) であった。いずれの事象も本薬との因果関係は否定されなかった。

休薬に至った有害事象 (CAM211 試験は除く) について、CAM307 試験の本薬群で複数例に認められた事象 (CAM307 試験の本薬群、CLB 群、以下、同順) は、CMV 血症 (42 例 (28.6%)、0 例)、CMV 感染 (15 例 (10.2%)、0 例)、感染 (2 例 (1.4%)、0 例) 及び口腔カンジダ症 (2 例 (1.4%)、0 例) であった。このうち、CMV 血症 41 例、CMV 感染 11

例及び口腔カンジダ症 1 例では本薬との因果関係が否定されなかった。さらに、CAMCLL07709 試験で認められた休薬に至った有害事象は CMV 感染 1 例 (16.7%) であり、本薬との因果関係は否定されなかった。

投与期間中又は投与終了から 30 日以内の死亡について、CAM307 試験の本薬群では、カンジダ感染/心・肺・腎不全 1 例が認められ、本薬との因果関係は否定された。また、CAM211 試験では敗血症を伴う肺炎、肺炎 2 例、敗血症及び副鼻腔炎各 1 例が認められ、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。さらに、CAM213 試験では肺炎及び CMV 感染各 1 例が認められ、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。CAM307 試験の本薬群、CAM211 試験及び CAM213 試験における感染症による死亡例の詳細は下表のとおりであった。

感染症による死亡例 (CAM307 試験の本薬群、CAM211 試験及び CAM213 試験)

年齢 性別	試験名	Rai 分類	最良総合判定	事象名	試験期間 (日)	発現時期 (日)	死亡時期 (日)	本薬投与	因果関係の有無
78 女	CAM211	III	SD	敗血症を伴う肺炎	52	53	54	中止	有
74 女	CAM211	IV	SD	肺炎	54	71	73	中止	有
79 女	CAM211	IV	SD	副鼻腔炎	31	56	60	中止	有
59 女	CAM211	IV	SD	敗血症	29	49	56	中止	有
70 女	CAM211	III	SD	肺炎	52	52	71	中止	有
70 男	CAM213	IV	NE	肺炎	75	77	77	中止	有
62 女	CAM213	IV	NE	CMV 感染	23	29	39	中止	有
73 女	CAM307	III	NE	カンジダ感染/ 心・肺・腎不全	11	13	14	中止	無

CMV : サイトメガロウイルス

本薬の臨床試験及び海外での製造販売後に本薬が投与された患者 43,312 例について検討した結果、重篤及び死亡に至った有害事象がそれぞれ 2,071 例 (4.8%) 及び 556 例 (1.3%) 認められ、このうち 1,875 例及び 502 例では本薬との因果関係が否定されなかった。

②感染症と血液毒性との関連について

機構は、感染症と血液毒性（白血球減少症、好中球減少症及びリンパ球減少症）との関連について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

CAM307 試験の本薬群、又は CAM211 試験及び CAM213 試験の併合解析において、Grade 3 以上の白血球減少症、好中球減少症及びリンパ球減少症の発現別の感染症関連事象の発現状況は下表のとおりであった。

白血球減少症、好中球減少症及びリンパ球減少症の発現別の感染症の発現状況

	例数 (%)	
	CAM307 試験	CAM211 試験・ CAM213 試験併合解析
	本薬群 147 例	123 例
Grade 3 以上の白血球減少症		
発現あり	76/92 (82.6)	50/91 (54.9)
発現なし	36/55 (65.5)	17/32 (53.1)
Grade 3 以上の好中球減少症		
発現あり	53/70 (75.7)	55/98 (56.1)
発現なし	59/77 (76.6)	12/25 (48.0)
Grade 3 以上のリンパ球減少症		
発現あり	112/143 (78.3)	61/113 (54.0)
発現なし	0/4	6/10 (60.0)

CAM307 試験の本薬群、又は CAM211 試験及び CAM213 試験の併合解析の感染症関連事象の発現率について Grade 3 以上の白血球減少症及び好中球減少症が発現した群と発現しなかった群との間で、それぞれ明確な差異は認められなかった。また、CAM307 試験の本薬群では、Grade 3 以上のリンパ球減少症が発現した群と比較して発現しなかった群で感染症関連事象の発現率が低値を示したものの、Grade 3 以上のリンパ球減少症の発現例が少数であったため、明確に結論付けることは困難と考える。また、CAMCLL07709 試験では、感染症が発現した患者全例で Grade 3 以上の血液毒性（白血球減少症、好中球減少症及びリンパ球減少症）が発現したため、比較できなかった。以上の結果を踏まえると、Grade 3 以上の血液毒性（白血球減少症、好中球減少症及びリンパ球減少症）と感染症関連事象の発現率の関連について、現時点では結論付けることは困難と考える。

③予防投与について

申請者は、感染症に対する予防投与の必要性について、以下のように説明している。

臨床試験（CAM307 試験、CAM211 試験、CAM213 試験及び CAMCLL07709 試験）における感染症に対する予防投与及びモニタリングの設定は、下表のとおりであった。

各臨床試験での感染症に対する予防投与及びモニタリングの設定

	予防投与薬	モニタリング
CAM307 試験	SMX/TMP 週 3 回 BID 及びファムシクロビル BID を、それぞれ投与終了 2 カ月後まで投与。	投与期間中：毎月観察。毎週 CMV 測定（PCR）。 追跡調査期間中：腫瘍の増悪、他治療の開始又は 18 カ月間いずれか早い時点まで毎月観察。
CAM211 試験	SMX/TMP 週 3 回 BID 及びファムシクロビル BID を、それぞれ Day 8 から投与終了 2 カ月後まで投与。	投与期間中：毎週観察。臨床上必要な場合に CMV 抗原測定。 追跡調査期間中：最初の 6 カ月間は毎月観察、その後、他治療の開始又は死亡まで 3 カ月間隔で観察。
CAM213 試験	SMX/TMP 週 3 回 BID 及びアシクロビル BID を、それぞれリンパ球数が正常値に回復するまで投与。	投与期間中：毎週観察。毎月 CMV 抗原測定。 追跡調査期間中：最初の 6 カ月間は毎月観察、その後、腫瘍縮小効果が認められた場合のみ腫瘍の増悪まで 6～12 カ月間隔で観察。
CAMCLL07709 試験	SMX/TMP 週 3 回 BID 及びファムシクロビル BID を、それぞれ CD4 陽性細胞数が 200/ μ L 以上又はベースライン値に回復するまで投与。	投与期間中：毎週観察及び CMV 測定（PCR）。 追跡調査期間中：24 週まで毎月観察。4、8 週後に CMV 測定（PCR）。

SMX：スルファメトキサゾール、TMP：トリメトプリム、BID：1 日 2 回、CMV：サイトメガロウイルス

CAM307 試験の本薬群、CAM211 試験、CAM213 試験及び CAMCLL07709 試験を併合し

た全本薬投与例（276 例）において、予防投与が実施された患者（以下、「予防投与群」）は 225 例（81.5%）、予防投与が実施されなかった患者（以下、「非予防投与群」）は 51 例（18.5%）認められた。予防投与の内訳は、抗菌薬 216 例（78.3%）、抗ウイルス薬 198 例（71.7%）、抗真菌薬 16 例（5.8%）及び抗マラリア薬 2 例（0.7%）であった。また、予防投与の有無別の感染症関連事象の発現率について、全 Grade の有害事象の発現率は、予防投与群 152/225 例（67.6%）及び非予防投与群 30/51 例（58.8%）であり、重篤な有害事象の発現率は、予防投与群 72/225 例（32.0%）及び非予防投与群 20/51 例（39.2%）であった。発現率が 5%以上の重篤な有害事象（予防投与群、非予防投与群、以下同順）は、CMV 血症（6.7%、2.0%）、CMV 感染（7.1%、2.0%）、肺炎（6.7%、13.7%）、敗血症（3.1%、9.8%）、細菌性敗血症（0.4%、5.9%）及び気管支炎（0.9%、7.8%）であった。

感染症に対する予防投与の必要性について、以下の理由から、感染症の対策として、ニューモシスチス肺炎に対するスルファメトキサゾール/トリメトプリムの予防投与及びヘルペスウイルス感染症に対するファムシクロビル等の抗ウイルス薬の予防投与を週 3 回程度、本薬投与中及び本薬投与終了後少なくとも 2 カ月間、又は CD4 陽性細胞数が 200/ μ L 以上になるまで実施する旨を、添付文書の重要な基本的注意の項で注意喚起することが適切と考える。また、CMV 感染について、本薬投与にあたり感染症予防対策を講じるとともに、CMV 血症が認められた際は、適切な処置を実施する旨を添付文書で注意喚起する。

- 全 Grade の感染症関連事象では、予防投与群と比較して非予防投与群で発現率が低い傾向が認められたものの、重篤な感染症関連事象では非予防投与群と比較して予防投与群で発現率が低い傾向が認められたこと。
- 臨床試験において予防投与が設定されていたこと。

機構は、上記の①～③での検討を踏まえ、以下のように考える。

感染症の発現について、原疾患である CLL に伴う免疫不全、前治療による免疫機能の低下等がリスク要因の一つと考えられるものの、臨床試験において、重篤な感染症が約 3 割の患者に認められたこと、及び本薬との因果関係が否定されない死亡例が認められたこと等を踏まえると、本薬投与時において当該事象の発現に注意が必要であり、臨床試験において重篤な感染症の発現により死亡に至った患者が認められたことも含めて当該事象の発現状況を添付文書等で適切に情報提供及び注意喚起する必要があると考える。また、感染症に対する予防投与を実施する旨及び定期的に CMV 検査を行う等、患者の状態を十分に観察するとともに、異常が認められた場合には適切な処置を行う旨を添付文書等で適切に注意喚起する必要があると考える。加えて、Grade 3 以上の血液毒性（白血球減少症、好中球減少症及びリンパ球減少症）と感染症との関連について、現時点では明確に結論付けることは困難と考えることから、引き続き情報収集するとともに、新たな知見が得られた際は、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

4) AIHA 及び自己免疫性血小板減少症

申請者は、本薬投与による AIHA 及び自己免疫性血小板減少症について、以下のように説明している。

本薬投与による AIHA 及び自己免疫性血小板減少症について、CAM307 試験の本薬群、CAM211 試験、CAM213 試験及び CAMCLL07709 試験における発現状況について検討した結果^{*1}、AIHA が 2/276 例（0.7%）（CAM211 試験及び CAMCLL07709 試験各 1 例）、自己免疫性血小板減少症が 1/276 例（0.4%）（CAM211 試験）に認められた。このうち、AIHA 1 例（CAMCLL07709 試験）は、本薬の投与中止に至った有害事象であり、また、自己免疫性血小板減少症 1 例は、Grade 3 以上かつ重篤な有害事象であった。いずれの事象も本薬との因果関係は否定されなかった。なお、休薬又は最終投与 30 日以内の死亡に至った有害事象は認められなかったが、自己免疫性血小板減少症の 1 例^{*2}では、最終投与 30 日以内に発現した後、最終投与 30 日以降に死亡に至った。なお、CAM307 試験の CLB 群では、AIHA 1 例

及び自己免疫性血小板減少症 1 例が認められた。

さらに、本薬の臨床試験及び海外での製造販売後に本薬が投与された患者 43,312 例について検討した結果、重篤及び死亡に至った有害事象がそれぞれ 111 例 (0.3%) 及び 14 例 (0.03%) 認められ、このうち 100 例及び 12 例では本薬との因果関係が否定されなかった。

*1：CAM211試験では、処置の情報が収集されていなかったため、休薬に至った有害事象は不明であった。

*2：51歳男性、Day 91に本薬の投与を受けた後、Day 94に紫斑及び血小板減少を発現し、自己免疫性血小板減少症と診断された。当該患者では、輸血、免疫グロブリン、ステロイド、ビンクリスチン硫酸塩及びシクロホスファミド水和物投与、血漿交換並びに脾臓摘出が実施されたが改善が認められず、Day 130に腹腔内出血を発現し死亡に至った。本薬との因果関係は否定されなかった。

機構は、以下のように考える。

本薬投与による AIHA 及び自己免疫性血小板減少症について、重篤な有害事象、及び投与中止又は死亡に至った有害事象が認められたことを踏まえると、本薬投与時において、当該事象の発現に注意が必要であり、臨床試験における AIHA 及び自己免疫性血小板減少症の発現状況について、添付文書等で情報提供するとともに、当該事象が認められた際には適切な処置を行う旨を医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

5) 血液毒性

申請者は、本薬投与による血液毒性について、以下のように説明している。

CAM307試験（本薬群、CLB群）、CAM211試験及びCAM213試験の併合解析並びにCAMCLL07709試験における血液毒性関連事象（MedDRA器官別大分類「血液及びリンパ系障害」に該当する事象）の発現状況は下表のとおりであった。なお、CAM211試験では、本薬の休薬の情報が収集されていなかったため、休薬に至った有害事象は不明であった。

血液毒性関連事象の概要

	例数 (%)			
	CAM307 試験		CAM211 試験・ CAM213 試験併合解析	CAMCLL 07709 試験
	本薬群 147 例	CLB 群 147 例	123 例	6 例
全有害事象	34 (23.1)	28 (19.0)	39 (31.7)	6 (100)
Grade 3 以上の有害事象	29 (19.7)	21 (14.3)	26 (21.1)	6 (100)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	6 (4.1)	7 (4.8)	26 (21.1)	0
投与中止に至った有害事象	4 (2.7)	7 (4.8)	6 (4.9)	1 (16.7)
休薬に至った有害事象	17 (11.6)	11 (7.5)	3 (10.0) *	1 (16.7)

*：CAM211 試験の 93 例を除く CAM213 試験の 30 例での結果

また、全 Grade の有害事象について、CAM307 試験の本薬群、若しくは CAM211 試験及び CAM213 試験の併合解析で発現率が 5%以上の事象、又は CAMCLL07709 試験で 1 例以上に認められた事象は下表のとおりであった。

一定数以上認められた全 Grade の血液毒性関連事象

	例数 (%)			
	CAM307 試験		CAM211 試験・ CAM213 試験併合解析	CAMCLL 07709 試験
	本薬群 147 例	CLB 群 147 例	123 例	6 例
好中球減少症	15 (10.2)	4 (2.7)	15 (12.2)	6 (100)
貧血	11 (7.5)	12 (8.2)	8 (6.5)	6 (100)
血小板減少症	10 (6.8)	9 (6.1)	7 (5.7)	5 (83.3)

	例数 (%)			
	CAM307 試験		CAM211 試験・ CAM213 試験併合解析	CAMCLL 07709 試験
	本薬群 147 例	CLB 群 147 例	123 例	6 例
発熱性好中球減少症	7 (4.8)	4 (2.7)	8 (6.5)	0
白血球減少症	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (16.7)
AIHA	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (16.7)
リンパ球減少症	1 (0.7)	0	0	1 (16.7)
単球減少症	0	0	0	1 (16.7)

AIHA：自己免疫性溶血性貧血

重篤な有害事象について、CAM307 試験の本薬群、又は CAM211 試験及び CAM213 試験の併合解析で発現率が 2.5%以上の事象（CAM307 試験の本薬群、CLB 群、CAM211 試験及び CAM213 試験の併合解析、以下、同順）は、好中球減少症（1 例（0.7%）、1 例（0.7%）、10 例（8.1%））、発熱好中球減少症（2 例（1.4%）、2 例（1.4%）、8 例（6.5%））、貧血（0 例、3 例（2.0%）、8 例（6.5%））及び血小板減少症（0 例、2 例（1.4%）、5 例（4.1%））であった。

投与中止に至った有害事象について、CAM307 試験の本薬群又は CAM211 試験及び CAM213 試験の併合解析で複数例に認められた事象（本薬群、CLB 群、CAM211 試験及び CAM213 試験の併合解析、以下同順）は、好中球減少症（3 例（2.0%）、1 例（0.7%）、0 例）、血小板減少症（1 例（0.7%）、2 例（1.4%）、3 例（2.4%））及び汎血球減少症（0 例、0 例、3 例（2.4%））であった。また、CAMCLL07709 試験で認められた事象は、AIHA 1 例（16.7%）であった。

休薬に至った有害事象（CAM211 試験は除く）について、CAM307 試験の本薬群、又は CAM213 試験で複数例に認められた事象（CAM307 試験の本薬群、CLB 群及び CAM213 試験、以下、同順）は、好中球減少症（9 例（6.1%）、2 例（1.4%）、2 例（6.7%））、血小板減少症（8 例（5.4%）、7 例（4.8%）、1 例（3.3%））及び発熱性好中球減少症（4 例（2.7%）、0 例、0 例）であり、CAMCLL07709 試験で認められた事象は、血小板減少症 1 例（16.7%）であった。

本薬の臨床試験及び海外での製造販売後に本薬が投与された患者 43,312 例について検討した結果、重篤及び死亡に至った有害事象がそれぞれ 1,098 例（2.5%）及び 98 例（0.2%）認められ、このうち 1,000 例及び 86 例では本薬との因果関係が否定されなかった。

また、申請者は、各血球数の最低値及び回復時期について、以下のように説明している。

CAM307試験の本薬群、CAM211試験及びCAM213試験の併合解析並びにCAMCLL07709試験において、各血球数（好中球数、リンパ球数、血小板数及びヘモグロビン値）がGrade 1以上となった患者における、各血球数が最低値となるまでの期間及びGrade 0へ回復するまでの期間は下表のとおりであった。

各血球数が最低値となる時期及び回復時期

CAM307 試験・CAM211・CAM213 本薬群併合解析		CAMCLL07709 試験
270 例		6 例
投与開始から血球数が最低値となるまでの期間の中央値（日）（血球数の最低値（ $\times 10^9/L$ ）*）		
好中球数	14.0 (1.400)	4.5 (1.369)
リンパ球数	15.0 (0.120)	9.5 (0.327)
血小板数	8.0 (82.0)	2.0 (62.5)
ヘモグロビン値	8.0 (106.0)	2.0 (107.5)
最終投与から Grade 0 に回復するまでの期間の中央値（日）		
好中球数	17.0	32.0
リンパ球数	60.0	24.0
血小板数	6.0	12.0
ヘモグロビン値	27.0	88.0

*：ヘモグロビン値の単位は g/L

機構は、以下のように考える。

本薬投与による血液毒性について、日本人患者数は限られているものの、日本人患者全例で Grade 3 以上の有害事象が認められ、かつ外国人患者と比較して発現率が高かったことを踏まえると、本薬投与時において当該事象の発現に注意が必要であると考え。したがって、臨床試験における血液毒性の発現状況を添付文書等で情報提供するとともに、定期的に血液検査を行う等、患者の状態を十分に観察する旨を添付文書等により適切に注意喚起する必要があると考える。また、血液毒性が発現した際に適切な対応が可能となるよう、臨床試験で規定された本薬の休薬・中止の目安を添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項により、医療現場に適切に情報提供及び注意喚起する必要があると判断した（「(6) 2) 本薬の用量調節について」の項参照）。

6) 出血

申請者は、本薬投与による出血について、以下のように説明している。

CAM307試験（本薬群、CLB群）、CAM211試験及びCAM213試験の併合解析、並びにCAMCLL07709試験における出血関連事象（MedDRA標準検索式（以下、「SMQ」）で「出血」に該当する事象）の発現状況は下表のとおりであった。なお、CAM211試験では、本薬の休薬の情報が収集されていなかったため、休薬に至った有害事象は不明であった。

出血関連事象の概要

	例数 (%)			
	CAM307 試験		CAM211 試験・ CAM213 試験併合解析	CAMCLL 07709 試験
	本薬群 147 例	CLB 群 147 例	123 例	6 例
全有害事象	4 (2.7)	8 (5.4)	32 (26.0)	2 (33.3)
Grade 3 以上の有害事象	1 (0.7)	2 (1.4)	6 (4.9)	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.6)	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0
休薬に至った有害事象	0	0	0*	0

*：CAM211 試験の 93 例を除く CAM213 試験の 30 例での結果

また、CAM307 試験の本薬群、若しくは CAM211 試験及び CAM213 試験の併合解析で複数例に認められた事象、又は CAMCLL07709 試験で 1 例以上に認められた事象は、下表のとおりであった。

一定数以上認められた全 Grade の出血関連事象

	例数 (%)			
	CAM307 試験		CAM211 試験・ CAM213 試験併合解析	CAMCLL 07709 試験
	本薬群 147 例	CLB 群 147 例	123 例	6 例
鼻出血	4 (2.7)	2 (1.4)	11 (8.9)	0
挫傷	0	1 (0.7)	8 (6.5)	0
点状出血	0	2 (1.4)	4 (3.3)	0
斑状出血	0	0	4 (3.3)	0
歯肉出血	0	2 (1.4)	3 (2.4)	0
直腸出血	0	0	3 (2.4)	0
喀血	0	2 (1.4)	3 (2.4)	0
口腔内出血	0	1 (0.7)	2 (1.6)	0
眼瞼出血	0	0	0	1 (16.7)
舌出血	0	0	0	1 (16.7)
皮下出血	0	0	0	2 (33.3)
不正子宮出血	0	0	0	1 (16.7)

重篤な有害事象について、CAM307 試験の本薬群、又は CAM211 試験及び CAM213 試験の併合解析で認められた事象 (CAM307 試験の本薬群、CLB 群、CAM211 試験及び CAM213 試験の併合解析、以下、同順) は、胃腸出血 (0 例、0 例、1 例 (0.8%))、出血 (0 例、0 例、1 例 (0.8%))、鼻出血 (1 例 (0.7%)、0 例、0 例)、及び血尿 (0 例、1 例 (0.7%)、0 例) であった。このうち、出血及び鼻出血では本薬との因果関係は否定されなかった。

本薬の臨床試験及び海外での製造販売後に本薬が投与された患者 43,312 例について検討した結果、重篤及び死亡に至った有害事象がそれぞれ 177 例 (0.4%) 及び 55 例 (0.1%) 認められ、このうち 130 例及び 45 例では本薬との因果関係が否定されなかった。

また、申請者は、出血関連事象の発現時期及び血小板減少の発現別の出血関連事象の発現状況について、以下のように説明している。

CAM307 試験、CAM211 試験、CAM213 試験及び CAMCLL07709 試験において、本薬が投与された患者 276 例のうち 38 例に出血関連事象が認められた。当該事象の初回発現時期の内訳は、投与開始 1～2 週間では 24/38 例 (63.2%)、3～4 週間では 5/38 例 (13.2%)、5～6 週間では 2/38 例 (5.3%)、7 週間以降では 7/38 例 (18.4%) であった。

また、CAM307 試験、CAM211 試験、CAM213 試験及び CAMCLL07709 試験における、血小板減少の発現別の出血関連事象の発現状況は、下表のとおりであった。

出血関連事象と血小板減少との関連		
血小板減少	出血関連事象 (例数 (%))	
	CAM307 試験、CAM211 試験、CAM213 試験及び CAMCLL07709 試験	
	発現あり 38 例	発現なし 238 例
発現あり		
全 Grade (219 例)	25/219 (11.4)	194/219 (88.6)
Grade 3 以上 (85 例)	19/85 (22.4)	66/85 (77.6)
発現なし (46 例)	2/46 (4.3)	44/46 (95.7)
不明 (11 例)	11/11 (100)	0

機構は、以下のように考える。

本薬投与による出血について、日本人患者数は限られているものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かったことを踏まえると、本薬投与時において当該事象の発

現に注意が必要であり、臨床試験における当該事象の発現状況については、添付文書等で医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

7) 心臓障害

申請者は、本薬投与による心臓障害について、以下のように説明している。

CAM307試験（本薬群、CLB群）、CAM211試験及びCAM213試験の併合解析、並びにCAMCLL07709試験における心臓障害関連事象（MedDRA器官別大分類「心臓障害」に該当する事象）の発現状況は下表のとおりであった。なお、CAM211試験では、本薬の休薬の情報収集されていなかったため、休薬に至った有害事象は不明であった。

心臓障害関連事象の概要				
	例数 (%)			
	CAM307 試験		CAM211 試験・ CAM213 試験併合解析	CAMCLL 07709 試験
	本薬群 147 例	CLB 群 147 例	123 例	6 例
全有害事象	29 (19.7)	9 (6.1)	15 (12.2)	0
Grade 3 以上の有害事象	6 (4.1)	3 (2.0)	4 (3.3)	0
死亡に至った有害事象	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
重篤な有害事象	6 (4.1)	3 (2.0)	3 (2.4)	0
投与中止に至った有害事象	4 (2.7)	0	0	0
休薬に至った有害事象	7 (4.8)	1 (0.7)	0*	0

* : CAM211 試験の 93 例を除く CAM213 試験の 30 例での結果

また、CAM307 試験の本薬群、又は CAM211 試験及び CAM213 試験の併合解析で複数例に認められた事象は、下表のとおりであった。

一定数以上認められた全 Grade の心臓障害関連事象				
	例数 (%)			
	CAM307 試験		CAM211 試験・ CAM213 試験併合解析	CAMCLL 07709 試験
	本薬群 147 例	CLB 群 147 例	123 例	6 例
頻脈	13 (8.8)	1 (0.7)	10 (8.1)	0
徐脈	3 (2.0)	0	1 (0.8)	0
洞性頻脈	4 (2.7)	0	0	0
心房細動	1 (0.7)	3 (2.0)	2 (1.6)	0
チアノーゼ	2 (1.4)	0	0	0
上室性期外収縮	2 (1.4)	0	0	0

重篤な有害事象について、認められた事象は、CAM307 試験の本薬群では心筋梗塞、心房細動、心筋虚血、心停止、心肺不全及び洞性徐脈各 1 例 (0.7%)、CAM307 試験の CLB 群では心房細動 2 例 (1.4%) 及び心不全 1 例 (0.7%)、CAM211 試験及び CAM213 試験の併合解析では心筋梗塞、急性心筋梗塞、心肺停止及び頻脈各 1 例 (0.8%) であった。このうち、CAM307 試験の本薬群の心筋梗塞、心房細動、心停止及び洞性徐脈各 1 例 (0.7%)、CAM211 試験及び CAM213 試験の併合解析の心筋梗塞、心房細動、心肺停止及び頻脈各 1 例では治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、CAM307 試験の本薬群のみに認められ、事象の内訳は、心停止、心肺不全、心房細動及び洞性徐脈（各 1/147 例 (0.7%)）であった。このうち、心停止、心房細動及び洞性徐脈では本薬との因果関係は否定されなかった。

休薬に至った有害事象（CAM211 試験は除く）について、CAM307 試験の本薬群で認められた事象の内訳は、頻脈 4 例 (2.7%)、徐脈、上室性期外収縮及び洞性頻脈各 1 例 (0.7%)

であった。いずれの事象も本薬との因果関係は否定されなかった。

死亡に至った有害事象について、CAM307試験の本薬群において心不全/腎不全/肺不全/カンジダ感染1例*が認められた。

本薬の臨床試験及び海外での製造販売後に本薬が投与された患者43,312例について検討した結果、重篤及び死亡に至った有害事象がそれぞれ226例(0.5%)及び69例(0.2%)認められ、このうち171例及び52例では本薬との因果関係が否定されなかった。

*: 73歳女性。高血圧、狭心症、ネフローゼ症候群、AIHA及び胆石症の既往歴あり。Day 11に本薬の投与を受けた後、Day 12よりカンジダ感染により全身状態が悪化し、抗真菌薬等の治療を受けた。Day 14に心/肺/腎不全が出現し死亡に至った。心/肺/腎不全は合併症によるものと判断され、本薬との因果関係は否定された。

また、申請者は、心臓障害関連事象の発現時期について、以下のように説明している。

CAM307試験、CAM211試験、CAM213試験及びCAMCLL07709試験において、本薬が投与された患者276例のうち44例に心臓障害が認められた。当該事象の初回発現時期の内訳は、投与開始1～2週間では32/44例(72.7%)、3～4週間では5/44例(11.4%)、5～6週間では2/44例(4.5%)、7週間以降では5/44例(11.4%)であった。

機構は、以下のように考える。

本薬投与による心臓障害について、現時点において日本人患者では認められていないものの、本薬との因果関係が否定されない重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象が認められたことを踏まえると、本薬投与時において当該事象の発現には注意が必要であり、臨床試験における当該事象の発現状況については、添付文書等で適切に情報提供する必要があると判断した。

8) 腫瘍崩壊症候群

申請者は、本薬投与による腫瘍崩壊症候群について、以下のように説明している。

CAM307試験の本薬群、CAM211試験及びCAM213試験の併合解析、並びにCAMCLL07709試験において、腫瘍崩壊症候群(MedDRA SMQ)は、CAM307試験の本薬群1例*に認められ、当該事象では本薬との因果関係は否定されなかった。

*: 63歳男性、Rai分類に基づく病期IV期。治療開始前の血液検査は白血球数467,100/μL、リンパ球絶対数425,100/μL、血色素量9.1g/dL、血小板数87,000/μLであった。本薬の初回投与において解熱鎮痛剤及び抗ヒスタミン剤を事前投与されていたが、Day 1投与開始後に悪寒及び戦慄の後、強い背部痛が認められたため、休薬し、副腎皮質ステロイド剤、解熱鎮痛剤及びコデインリン酸塩が投与された。背部痛は軽快せず、入院となり、生理食塩液、副腎皮質ステロイド剤及び抗ヒスタミン剤が投与された。入院後の同日、発熱、低血圧、低酸素を伴う呼吸困難及び乏尿を認め、酸素吸入を行った。また、血清尿酸値が17.7mg/dLに上昇(Grade 4)したことを踏まえ、腫瘍崩壊症候群(Grade 3)と診断された。その他、本薬との因果関係の否定できない腸閉塞(Grade 3)及び心筋梗塞(Grade 2)も認められた。なお、初回投与が規定されていた3mg/日ではなく30mg/日で実施されていたことが後に判明した。その後、尿酸生成抑制剤が投与され、当該事象はDay 7に消失した。Day 16に尿酸生成抑制剤、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤及び副腎皮質ステロイド剤が予防投与された上で、本薬の投与を3mg/日から再開し、Day 17に10mg/日、Day 18に30mg/日に増量し、投与継続された。本患者における最良総合判定はPRであった。

また、本薬の臨床試験及び海外での製造販売後に本薬が投与された患者43,312例について検討した結果、重篤な事象が23例(0.05%)に認められ、このうち22例では本薬との因果関係が否定されなかった。また、死亡に至った事象は5例に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。

機構は、以下のように考える。

本薬投与による腫瘍崩壊症候群について、下記の点を踏まえると、腫瘍崩壊症候群については、本薬投与に際して注意すべきであり、当該事象の発現状況について、添付文書等

で適切に情報提供する必要があると考える。

- ・ 臨床試験において本薬との因果関係が否定されない重篤な腫瘍崩壊症候群が1例認められたこと。
- ・ 海外での製造販売後において、本薬との因果関係が否定されない重篤及び死亡に至った腫瘍崩壊症候群が複数例認められたこと。

9) その他

①免疫障害

申請者は、本薬投与によるAIHA及び自己免疫性血小板減少症以外の免疫障害について、以下のように説明している。

臨床試験（CAM307試験の本薬群、CAM211試験、CAM213試験及びCAMCLL07709試験）において、免疫障害関連事象（MedDRA基本語で「グッドパスチャー症候群」、「グレーブス病」、「再生不良性貧血」、「ギランバレー症候群」、「慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー」、「血清病」及び「輸血関連移植片対宿主病」に該当する事象）の発現例は認められなかった。

また、海外での製造販売後に本薬が投与された患者43,312例について検討した結果、重篤な事象が41例（0.09%）認められた。当該事象の内訳は、ギランバレー症候群19例、再生不良性貧血9例、グレーブス病6例、グッドパスチャー症候群3例、血清病2例、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー及び輸血関連移植片対宿主病各1例であり、ギランバレー症候群1例を除き、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。また、死亡に至った事象は、ギランバレー症候群3例、再生不良性貧血2例、血清病及び輸血関連移植片対宿主病各1例であり、いずれの事象も本薬との因果関係が否定されなかった。

機構は、以下のように考える。

臨床試験においてAIHA及び自己免疫性血小板減少症以外の免疫障害は認められなかったものの、海外での製造販売後において、本薬との因果関係が否定されない重篤及び死亡に至った免疫障害関連事象が複数例認められたことから、本薬投与に際して当該事象の発現に注意が必要であると考ええる。

②視神経症

申請者は、本薬投与による視神経症について、以下のように説明している。

臨床試験（CAM307試験の本薬群、CAM211試験、CAM213試験及びCAMCLL07709試験）において、視神経症の発現例は認められなかった。

また、海外での製造販売後に本薬が投与された患者43,312例について検討した結果、重篤な虚血性視神経症が1例（0.002%）認められた。当該事象では、本薬との因果関係は否定されなかった。

機構は、以下のように考える。

臨床試験において視神経症は認められなかったものの、海外での製造販売後において、本薬との因果関係が否定されない重篤な虚血性視神経症が認められたことから、本薬投与に際して当該事象の発現に注意が必要であると考ええる。

(4) 抗アレムツズマブ抗体について

機構は、海外臨床試験において、抗アレムツズマブ抗体及び中和抗体の発現例が認められたことから（「(ii) <提出された資料の概略> (3) 海外第Ⅲ相試験」及び「(ii) <審査の概略> (2) 本薬の PK に対する抗アレムツズマブ抗体の影響について」の項参照）、抗アレムツズマブ抗体が本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

CAM307試験において、抗アレムツズマブ抗体の陽性患者及び陰性患者がそれぞれ11例及び122例認められた。有効性について、抗アレムツズマブ抗体陽性及び陰性患者の奏効率は、それぞれ90.9% (10/11例) 及び90.2% (110/122例) であった。また、安全性について、抗アレムツズマブ抗体陽性及び陰性患者における有害事象の発現率は、それぞれ100% (11/11例) 及び99.2% (121/122例) であった。以上より、抗アレムツズマブ抗体陽性患者と陰性患者との間で本薬の有効性及び安全性に明確な差異は認められていないと考える。

機構は、以下のように考える。

現時点において、抗アレムツズマブ抗体が本薬の有効性及び安全性に影響を与えることを示唆する結果は得られていないと考えるものの、臨床試験において認められた抗アレムツズマブ抗体陽性患者は限られていることから、抗アレムツズマブ抗体が本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響について結論付けることは困難と考える。したがって、臨床試験において中和抗体が発現した患者が報告されていることについて、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供するとともに、本薬の製造販売後において、当該有効性及び安全性に関する情報について公表論文等も含めて引き続き収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

(5) 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「慢性リンパ性白血病」と設定されていた。

機構は、「(2) 有効性について」、「(3) 安全性について」及び本項における以下の検討の結果、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等を添付文書の臨床成績の項に記載した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項に以下の旨を記載し、医療現場に注意喚起することを前提として、本薬の効能・効果を「慢性リンパ性白血病」と設定することは可能と判断した。

- 患者の前治療歴等について、臨床成績の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

1) 本薬の臨床的位置付けについて

機構は、国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における本薬の記載について、以下の旨であることを確認した。

<診療ガイドライン>

- 米国 National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Hodgkin's Lymphomas (NCCN ガイドライン) (v.2.2014) :
11 番染色体長腕 (以下、「11q」) 欠失若しくは 17 番染色体短腕 (以下、「17p」) 欠失を有さない又は 11q 欠失を有する再発又は難治性の CLL 患者に対して、本薬単独投与又は本薬とリツキシマブ (遺伝子組換え) (以下、「リツキシマブ」)、若しくはフルダラビンとの併用投与が治療選択肢の一つである。また、17p 欠失を有する初発又は再発若しくは難治性の CLL 患者に対して、本薬単独投与又は本薬とリツキシマブ若しくはシクロホスファミド水和物、フルダラビン及びリツキシマブとの併用投与が治療選択肢の一つである。
- National Cancer Institute Physician Data Query (NCI PDQ) Chronic Lymphocytic Leukemia Treatment (2014 年 4 月 16 日版) :
本薬は 17p 欠失又は p53 遺伝子変異を有する CLL 患者に有効であるとされている。本薬とフルダラビンとの併用投与は、フルダラビン単独投与と比較して PFS の延長が認められた。また、本薬の免疫抑制作用のため、CMV の再活性化のモニタリングと予防投与が重要である。

＜教科書＞

- Williams Hematology, 8th edition (McGraw-Hill Companies, Inc. 2010, USA) :
本薬投与時において、初発及び再発又は難治性の CLL 患者における奏効率は、それぞれ 83%及び 38%であり、主な副作用は infusion reaction 並びに好中球及び T 細胞の減少である。また、ニューモシスチス・ジロヴェシ及びヘルペスウイルスに対する予防投与並びに CMV 感染に関するモニタリングが必要である。

また、申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、CAM307 試験、CAM211 試験、CAM213 試験及び CAMCLL07709 試験の結果（「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項参照）から、本薬は CLL 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられる旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

2) 本薬の投与対象について

申請者は、本薬の投与対象について、以下のように説明している。

初発の CLL 患者を対象とした CAM307 試験において、本薬の有効性及び安全性が示された。また、再発又は難治性の CLL 患者を対象とした CAMCLL07709 試験、CAM211 試験及び CAM213 試験において、本薬投与により奏効が認められたことから一定の有効性が示され、かつ本薬は忍容可能であった。初発の日本人 CLL 患者を対象とした臨床試験成績は得られていないものの、再発又は難治性の CLL 患者では有効性及び安全性に明確な国内外差が認められなかった（「＜提出された資料の概略＞＜評価資料＞（1）国内臨床試験及び（2）海外臨床試験」並びに「（3）安全性について」の項参照）ことも踏まえると、初発、再発又は難治性を問わず日本人 CLL 患者に対して本薬の投与は許容され则认为る。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、初発の日本人 CLL 患者を対象とした臨床試験成績が得られていないことについては、適切に情報提供する必要があると考えることから、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等を添付文書の臨床成績の項において情報提供した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項に下記の旨を注意喚起することが適切と判断した。また、再発又は難治性の CLL 患者も含めて、日本人 CLL 患者における有効性及び安全性の情報は極めて限られていることから、本薬の製造販売後において、本薬の有効性及び安全性に関する情報を収集するとともに、得られた情報については医療現場に対して適切に情報提供する必要があると考える（「(7) 製造販売後の検討事項について」の項参照）。

- 患者の前治療歴等について、臨床成績の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

3) CD52 の発現について

申請者は、本薬投与前に CD52 の発現の有無を確認する必要性について、以下のように説明している。

本薬は、ヒト化抗 CD52 モノクローナル抗体であるものの、CAM307 試験において、CD52 の発現の有無を問わず患者を組み入れた結果、本薬の有効性及び安全性が示された（「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項参照）ため、本薬投与前に CD52 の発現の有無を確認する必要性は低いと考える。なお、CAM307 試験、CAM211 試験、CAM213 試験及び CAMCLL07709 試験における有効性解析対象 275 例のうち、128 例で CD52 の発現の有無が測定された結果、CD52 陽性と判定された患者は 99.2%（127/128 例）であり、CD52 陰性

と判定された患者1例（CAM211試験）の最良総合効果はPRであった。

機構は、申請者の説明を了承した。

(6) 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、以下のように設定されていた。

<申請用法・用量>

通常、成人にはアレムツズマブ（遺伝子組換え）として 30mg/日を週 3 回、1 日おきに投与する（隔日投与）。初回投与時及び 7 日以上休薬した後に再開する場合には、1 日量 30mg/日に到達するまでの間、以下の手順に従って用量を漸増する。用量漸増の期間を含め、いずれも 1 日量を 2 時間かけて点滴静注する。投与期間は、用量漸増の期間を含め 12 週間とする。

[用量漸増手順]

- 開始用量はアレムツズマブ（遺伝子組換え）として 3mg/日とし、連日投与する。
- 3mg/日投与による infusion reaction が Grade 2 以下の場合、投与量をアレムツズマブ（遺伝子組換え）として 10mg/日に増量する。10mg/日に増量後、Grade 3 以上の infusion reaction が認められた場合には Grade 2 以下となるまで、この用量を連日投与する。
- 10mg/日投与による infusion reaction が Grade 2 以下の場合、投与量をアレムツズマブ（遺伝子組換え）として 30mg/日に増量する。以降はこの用量を週 3 回、隔日投与する。

機構は、「(3) 2) infusion reaction」の項及び本項における以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項については、以下の旨を設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

通常、成人にはアレムツズマブ（遺伝子組換え）として 1 日 1 回 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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 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。
- 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。
- infusion reaction を軽減するため、本薬の投与前に抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を投与すること。さらに、本薬投与前に副腎皮質ステロイド剤を投与すると infusion reaction が軽減されることがある。
- 1 日 1 回 3mg 及び 1 日 1 回 10mg の連日点滴静注において、Grade 3 以上の infusion reaction が認められない場合、1 日 1 回 3mg では 1 日 1 回 10mg の連日点滴静注に、1 日 1 回 10mg では 1 日 1 回 30mg の週 3 回隔日点滴静注にそれぞれ増量することができる。
- 本薬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、下表を参考に本薬の用量を調節すること。

休薬、中止又は再開基準

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

- AIHA 又は自己免疫性血小板減少症が認められた場合、本薬の投与を中止すること。
- 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。
- 注射液の調製法及び点滴時間
 - 本薬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 で希釈して使用すること。
 - 本薬は、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。

1) 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の申請用法・用量について、以下のように説明している。

海外第Ⅱ相試験（CAM211 試験）では、開始用量を 3mg/日とし、許容できない副作用が発現しなければ 10mg/日、30mg/日に用量漸増し、以後は 30mg/日の週 3 回隔日投与を行うレジメンが用いられた。さらに、海外第Ⅱ相試験（CAM213 試験）、海外第Ⅲ相試験（CAM307 試験）及び国内第Ⅰ相試験（CAMCLL07709 試験）において、申請用法・用量と同様の投与レジメンが用いられ、本薬の有効性及び安全性が示されたことから、当該設定に基づき申請用法・用量を設定した。なお、CAMCLL07709 試験における日本人 CLL 患者 6 例における用量漸増の結果は、下表のとおりであった。

日本人患者における用量漸増の結果 (CAMCLL07709 試験)

患者	3mg/日		投与 開始日	10mg/日		30mg/日 投与 開始日
	infusion reaction			infusion reaction		
	発現日	事象名		発現日	事象名	
001	Day 1	発熱（Grade 1）	Day 2	Day 2	発熱（Grade 1）	Day 3
002	Day 1	発熱、悪寒及び低血圧 （いずれも Grade 1）	Day 3	－		Day 4
003	Day 1	発熱、悪寒（Grade 1）及び 低酸素血症（Grade 2）	Day 3	Day 3	発熱（Grade 2）	Day 4
	Day 2	発熱（Grade 2）及び悪寒 （Grade 1）				
004	Day 1	発熱（Grade 2）及び疲労 （Grade 1）	Day 2	－		Day 3
005	－		Day 2	－		Day 3
006	－		Day 2	－		Day 3

機構は、以下のように考える。

CAM307 試験等において本薬の有効性及び安全性が示された（「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項参照）ことから、本薬の用法・用量を当該試験の設定に基づき設定することは受け入れ可能であり、用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を下記のように設定することが適切と判断した。

<用法・用量>

通常、成人にはアレムツズマブ（遺伝子組換え）として1日1回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。

<用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意>

- 1日1回3mg及び1日1回10mgの連日点滴静注において、Grade 3以上のinfusion reactionが認められない場合、1日1回3mgでは本薬1日1回10mgの連日点滴静注、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。

2) 本薬の用量調節について

申請者は、本薬の用量調節について、以下のように説明している。

CAM307 試験及び CAMCLL07709 試験において、開始用量を3mg/日の連日投与とし、10mg/日の連日投与、次いで30mg/日の週3回隔日投与への増量の目安は、忍容性が認められた場合（発現した投与関連毒性がGrade 2以下）と設定されていたことから、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、当該基準と同様の内容で本薬を漸増する旨の注意喚起を設定した。また、国内外で実施された臨床試験成績に基づき、AIHA、自己免疫性血小板減少症及び重篤な感染症が発現した場合には、本薬を投与中止又は休薬する旨の注意喚起を用法・用量に関連する使用上の注意の項に設定した。

機構は、好中球数減少又は血小板数減少に対する用量調節の目安について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

添付文書案の用法・用量に関連する使用上の注意の項に設定した用量調節の目安では、①好中球絶対数が250/μL未満又は血小板数が25,000/μL以下となった場合、及び②ベースラインの好中球絶対数が250/μL以下又はベースラインの血小板数が25,000/μL以下で治療を開始した患者において、それぞれのベースライン値から50%以上減少した場合、いずれも休薬することとした。また、上記①では、好中球絶対数が500/μL以上及び血小板数が

50,000/ μ L 以上に回復した場合、上記②では、好中球絶対数及び血小板数がベースライン値以上に回復した場合、休薬が初回の場合は休薬時の用量、2 回目の場合は 10mg/日で再開可能とし、休薬が 3 回目の場合は、本薬の投与を中止することとした。

なお、上記の用量調節の目安は、米国の添付文書と同様の設定であるが、CAM307 試験では好中球絶対数が 500/ μ L 未満の患者、CAMCLL07709 試験では好中球絶対数が 500/ μ L 未満又は血小板数が 50,000/ μ L 未満の患者が除外されていたこと等から、米国の添付文書と比較して下記の内容が異なっている。

＜CAM307 試験における主な差異＞

- ・ ベースライン時の好中球絶対数が 250/ μ L 以下の患者における用量調節の目安が設定されていないこと。
- ・ ベースライン時の血小板数が 25,000/ μ L 以下の患者における投与再開時の用量が規定されていないこと。

＜CAMCLL07709 試験における主な差異＞

- ・ ベースライン時の好中球絶対数が 250/ μ L 以下又はベースライン時の血小板数が 25,000/ μ L 以下の患者における用量調節の目安が設定されていないこと。

機構は、以下のように考える。

本薬の有効性及び安全性を評価する上で最も重要な臨床試験は CAM307 試験であり、本薬の用量調節の目安については、当該試験に基づき設定することが適切であると判断した。ただし、好中球減少又は血小板減少に対する用量調節の目安のうち、ベースライン時の血小板数が 25,000/ μ L 以下の患者における投与再開時の用量について、CAM307 試験では規定されていなかったことを踏まえると、安全性担保の観点からより保守的かつ具体的な設定である承認申請時の添付文書案の内容を設定することは受け入れ可能と考える。

また、CAM307 試験において、ベースライン時の好中球絶対数が 500/ μ L 以下の患者は除外されていたことから、当該患者における有効性及び安全性は確立していない旨を用法・用量に関連する使用上の注意の項において注意喚起することが適切と判断した。

3) 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与について

申請者は、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与に関する注意喚起の必要性について、以下のように説明している。

本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、複数の併用レジメンでの海外臨床試験成績が報告されている（Cancer 2010; 116: 2360-5、Leukemia 2006; 20: 1441-5 等）ものの、確立された治療法はないことから、具体的な内容を注意喚起することは困難である。ただし、いずれの併用投与においても、本薬単独投与と同様に、重篤な感染症の発現に注意する必要があることから、添付文書等で当該事象に対する注意喚起等を行う。

機構は、以下のように考える。

本製造販売承認申請において、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与における臨床試験成績は提出されておらず、日本人 CLL 患者における有効性及び安全性は不明と考える。したがって、現時点においては、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、下記の旨を注意喚起することが適切と判断した。

- ・ 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) 製造販売後の検討事項について

申請者は、本薬が新たに投与された CLL 患者全症例を対象に、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査の実施を計画しており、調査計画について以下のように説明している。

本調査の重点調査項目は、国内外の臨床試験における有害事象の発現状況を踏まえ、

infusion reaction、感染症及び血液毒性を設定した。

調査予定例数は、3年間の登録期間中に本薬が投与された患者全例を対象とすることから、年間の推定使用患者数(■例)を踏まえて少なくとも60例は収集可能となる見込みである。

観察期間は、下記の理由から、最長20週間(本薬投与終了後8週間まで)と設定した。

- 本薬の投与期間は、用量漸増の期間を含めて12週間であること。
- CAM307試験、CAM211試験、CAM213試験及びCAMCLL07709試験で認められた有害事象を発現時期別に検討した結果、本薬の規定投与期間終了後となる13週以降に初めて発現が認められた事象は複数認められるものの、発現率が明確に増加した事象は認められなかったこと。
- CAM307試験、CAM211試験、CAM213試験及びCAMCLL07709試験で認められた有害事象を投与終了又は中止時点起点に検討すると、投与終了後4週間までが34.1%、投与終了後5週間～8週間が5.4%であり、9週間目以降の4週間間隔での発現率は3%前後で推移しており、ほとんどの有害事象は投与終了後8週間までに発現したこと。
- 国内臨床試験(CAMCLL07709試験)での投与終了後の好中球数は1～60日(中央値4日)でGrade1以下へ回復したことから、本薬の感染症に対する影響は投与終了後8週間までで確認可能と考えること。
- 本薬の $t_{1/2\alpha}$ の平均値±標準偏差は 185.2 ± 141.4 hであったこと(本薬が概ね体内から消失すると考えられる $t_{1/2\alpha}$ (平均値)の5倍の期間は、約5.5週間)。

機構は、以下のように考える。

日本人CLL患者に本薬を投与した際の情報は極めて限られていることから、製造販売後の一定期間は全例調査において、迅速かつ偏りなく情報を収集し、得られた安全性情報を迅速に医療現場に提供する必要があると考える。

本調査の重点調査項目は、申請者が設定した項目に加え、本薬投与時に注意を要する有害事象である免疫障害(AIHA及び自己免疫性血小板減少症を含む)、出血、心臓障害並びに腫瘍崩壊症候群を設定することが適切であると考え。目標症例数については、再発又は難治性のCD20陽性のCLLを効能・効果として承認されたオフアツムマブ(遺伝子組換え)(「平成25年1月21日付け審査報告書 アーゼラ点滴静注液100mg、同点滴静注液1000mg」参照)において目標症例数300例の全例調査が実施されていることを踏まえると、登録期間を含め、再検討する必要があると考える。なお、観察期間については、申請者の計画した内容で差し支えないと考える。

(iv) 臨床試験において認められた有害事象等

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

(1) 国内第I相試験(CAMCLL07709試験)

有害事象は6/6例(100%)に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は6/6例(100%)に認められた。2例以上に発現が認められた有害事象は下表のとおりであった。

2例以上に発現が認められた有害事象

器官区分・事象名 (MedDRA Ver. 14.0)	例数 (%)	
	6例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	6 (100)	6 (100)
血液及びリンパ系障害		
貧血	6 (100)	3 (50.0)
好中球減少症	6 (100)	6 (100)

器官区分・事象名 (MedDRA Ver. 14.0)	例数 (%)	
	6 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
血小板減少症	5 (83.3)	3 (50.0)
代謝及び栄養障害		
食欲減退	4 (66.7)	0
血管障害		
低血圧	2 (33.3)	0
胃腸障害		
悪心	4 (66.7)	0
嘔吐	4 (66.7)	0
便秘	2 (33.3)	0
胃炎	2 (33.3)	0
皮膚及び皮下組織障害		
皮下出血	2 (33.3)	0
蕁麻疹	2 (33.3)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
発熱	4 (66.7)	0
悪寒	3 (50.0)	0
疲労	2 (33.3)	1 (16.7)
倦怠感	2 (33.3)	0
末梢性浮腫	2 (33.3)	0
臨床検査		
CMV 検査陽性	4 (66.7)	0
血中 LDH 増加	3 (50.0)	0
血中 ALP 増加	2 (33.3)	0
総タンパク減少	2 (33.3)	0
体重減少	2 (33.3)	0
体重増加	2 (33.3)	0

CMV：サイトメガロウイルス、LDH：乳酸脱水素酵素、ALP：アルカリホスファターゼ

重篤な有害事象は、1/6 例（16.7%）に認められ、認められた重篤な有害事象は、CMV 感染 1 例（16.7%）であり、本薬との因果関係が否定されなかった。本薬の投与中止に至った有害事象は、1/6 例（16.7%）に認められ、認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、AIHA 1 例（16.7%）であり、本薬との因果関係が否定されなかった。

(2) 海外第Ⅱ相試験（CAM211試験）

有害事象は 93/93 例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 93/93 例（100%）に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

発現率が 10%以上の有害事象		
器官区分・事象名 (MedDRA Ver. 14.0)	例数 (%)	
	93 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	93 (100)	62 (66.7)
代謝及び栄養障害		
食欲減退	17 (18.3)	3 (3.2)
精神障害		
不眠症	11 (11.8)	0
神経系障害		
浮動性めまい	13 (14.0)	1 (1.1)
頭痛	18 (19.4)	0
血管障害		

器官区分・事象名 (MedDRA Ver. 14.0)	例数 (%)	
	93 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
低血圧	14 (15.1)	2 (2.2)
高血圧	11 (11.8)	3 (3.2)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
咳嗽	23 (24.7)	3 (3.2)
呼吸困難	24 (25.8)	11 (11.8)
胃腸障害		
悪心	49 (52.7)	0
嘔吐	35 (37.6)	1 (1.1)
下痢	24 (25.8)	1 (1.1)
消化不良	12 (12.9)	0
皮膚及び皮下組織障害		
発疹	27 (29.0)	0
多汗症	13 (14.0)	0
蕁麻疹	28 (30.1)	4 (4.3)
そう痒症	16 (17.2)	0
筋骨格系及び結合組織障害		
背部痛	10 (10.8)	3 (3.2)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
悪寒	84 (90.3)	13 (14.0)
発熱	78 (83.9)	19 (20.4)
疲労	29 (31.2)	6 (6.5)
無力症	15 (16.1)	5 (5.4)
臨床検査		
体重減少	10 (10.8)	0

重篤な有害事象は、46/93 例 (49.5%) に認められた。2 例以上に発現が認められた重篤な有害事象 (重複あり) は、発熱 27 例 (29.0%)、呼吸困難、好中球減少症及び敗血症各 9 例 (9.7%)、肺炎 8 例 (8.6%)、発熱性好中球減少症及び貧血各 7 例 (7.5%)、無力症 6 例 (6.5%)、悪寒及び血小板減少症各 5 例 (5.4%)、CMV 感染及び嘔吐各 4 例 (4.3%)、胸水 3 例 (3.2%)、シェードモナス感染、シェードモナス性敗血症、下痢、咳嗽、口腔カンジダ症、細菌性敗血症、真菌性肺炎、脱水、低血圧、汎血球減少症及び疲労各 2 例 (2.2%) であった。このうち、発熱 19 例、好中球減少症及び敗血症各 9 例、肺炎 8 例、発熱性好中球減少症 7 例、呼吸困難 6 例、CMV 感染、血小板減少症及び貧血各 4 例、悪寒及び無力症各 3 例、シェードモナス感染、シェードモナス性敗血症、口腔カンジダ症、細菌性敗血症、真菌性肺炎、脱水及び汎血球減少症各 2 例、下痢、咳嗽、低血圧、疲労及び嘔吐各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、25/93 例 (26.9%) に認められた。2 例以上に発現が認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、汎血球減少症及び血小板減少症各 3 例 (3.2%)、発熱 2 例 (2.2%) であり、いずれの事象も本薬との因果関係が否定されなかった。

(3) 海外第Ⅱ相試験 (CAM213試験)

有害事象は30/30例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は29/30 例 (96.7%) に認められた。発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

発現率が 10%以上の有害事象

器官区分・事象名 (MedDRA Ver. 14.0)	例数 (%)	
	30 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	30 (100)	15 (50.0)
感染症及び寄生虫症		
下気道感染	3 (10.0)	1 (3.3)
口腔カンジダ症	3 (10.0)	0
鼻咽頭炎	3 (10.0)	0
CMV 感染	4 (13.3)	4 (13.3)
血液及びリンパ系障害		
好中球減少症	6 (20.0)	5 (16.7)
代謝及び栄養障害		
食欲減退	4 (13.3)	1 (3.3)
神経系障害		
頭痛	5 (16.7)	0
浮動性めまい	5 (16.7)	0
嗜眠	5 (16.7)	0
血管障害		
低血圧	7 (23.3)	1 (3.3)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
咳嗽	10 (33.3)	1 (3.3)
鼻出血	4 (13.3)	0
ラ音	3 (10.0)	1 (3.3)
呼吸困難	6 (20.0)	1 (3.3)
胃腸障害		
悪心	16 (53.3)	1 (3.3)
嘔吐	10 (33.3)	0
皮膚及び皮下組織障害		
発疹	8 (26.7)	1 (3.3)
蕁麻疹	6 (20.0)	0
筋骨格系及び結合組織障害		
背部痛	4 (13.3)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
発熱	20 (66.7)	3 (10.0)
末梢性浮腫	5 (16.7)	0
悪寒	24 (80.0)	5 (16.7)
疲労	6 (20.0)	0
冷感	5 (16.7)	0
傷害、中毒及び処置合併症		
挫傷	4 (13.3)	0

CMV：サイトメガロウイルス

重篤な有害事象は、14/30 例（46.7%）に認められた。認められた重篤な有害事象（重複あり）は、発熱 5 例（16.7%）、CMV 感染 4 例（13.3%）、咳嗽、好中球減少性敗血症及び肺炎各 2 例（6.7%）、RS ウイルス感染、インフルエンザ、カンピロバクター腸感染、ラ音、レンサ球菌感染、悪寒、悪心、下気道感染、気管支肺炎アスペルギルス症、血中ビリルビン異常、呼吸困難、呼吸不全、口腔内潰瘍形成、好中球減少症、食欲減退、心房細動、腎機能障害、低アルブミン血症、低血圧、敗血症、発熱性好中球減少症、貧血、蜂巣炎、無力症及び嘔吐各 1 例（3.3%）であった。このうち、CMV 感染 4 例、発熱 3 例、咳嗽、好中球減少性敗血症及び肺炎各 2 例、RS ウイルス感染、ラ音、悪寒、悪心、気管支肺炎アスペルギルス症、呼吸困難、呼吸不全、口腔内潰瘍形成、食欲減退、低アルブミン血症、低血圧、無力症及び嘔吐各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった

本薬の投与中止に至った有害事象は、6/30 例（20.0%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、投与中止に至った有害事象は、CMV 感染 3 例（10.0%）、悪寒 2 例（6.7%）、ラ音、口腔内潰瘍形成、食欲減退、低血圧、肺炎、発熱及び無力症各 1 例（3.3%）であった。このうち、CMV 感染 3 例、悪寒 2 例、ラ音、口腔内潰瘍形成、食欲減退、低血圧、肺炎及び無力症各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

(4) 海外第Ⅲ相試験（CAM307試験）

有害事象は、本薬群 145/147 例（98.6%）、CLB 群 120/147 例（81.6%）に認められた。治験薬（本薬及び CLB）との因果関係が否定できない有害事象は、本薬群 142/147 例（96.6%）、CLB 群 85/147 例（57.8%）に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

器官区分・事象名 (MedDRA Ver. 14.0)	例数 (%)			
	本薬群 147 例		CLB 群 147 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	145 (98.6)	72 (49.0)	120 (81.6)	40 (27.2)
感染症及び寄生虫症				
CMV 血症	81 (55.1)	6 (4.1)	11 (7.5)	0
CMV 感染	23 (15.6)	6 (4.1)	0	0
血液及びリンパ系障害				
好中球減少症	15 (10.2)	12 (8.2)	4 (2.7)	4 (2.7)
精神障害				
不眠症	15 (10.2)	0	5 (3.4)	0
神経系障害				
頭痛	21 (14.3)	1 (0.7)	11 (7.5)	0
血管障害				
高血圧	19 (12.9)	6 (4.1)	3 (2.0)	1 (0.7)
低血圧	24 (16.3)	2 (1.4)	0	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
呼吸困難	19 (12.9)	5 (3.4)	9 (6.1)	2 (1.4)
胃腸障害				
悪心	25 (17.0)	0	54 (36.7)	1 (0.7)
嘔吐	16 (10.9)	0	27 (18.4)	1 (0.7)
下痢	15 (10.2)	1 (0.7)	6 (4.1)	0
皮膚及び皮下組織障害				
発疹	19 (12.9)	1 (0.7)	5 (3.4)	0
蕁麻疹	23 (15.6)	3 (2.0)	1 (0.7)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
悪寒	77 (52.4)	5 (3.4)	1 (0.7)	0
発熱	102 (69.4)	14 (9.5)	15 (10.2)	1 (0.7)
疲労	17 (11.6)	1 (0.7)	18 (12.2)	1 (0.7)

CMV：サイトメガロウイルス

重篤な有害事象は、本薬群 52/147 例（35.4%）、CLB 群 23/147 例（15.6%）に認められた。2 例以上に発現が認められた重篤な有害事象（重複あり）は、本薬群では、CMV 血症 16 例（10.9%）、CMV 感染 8 例（5.4%）、発熱 5 例（3.4%）、ブドウ球菌性敗血症、悪寒、気管支肺炎、急性腎不全及び発熱性好中球減少症各 2 例（1.4%）であり、CLB 群では、細菌性肺炎及び貧血各 3 例（2.0%）、血小板減少症、心房細動、肺炎、発熱及び発熱性好中球減少症各 2 例（1.4%）であった。このうち、本薬群の CMV 血症 16 例、CMV 感染 8 例、発熱性好中球減少症 2 例、ブドウ球菌性敗血症、悪寒及び気管支肺炎各 1 例、CLB 群の細菌性肺炎及び発熱性好中球減少症各 2 例、血小板減少症及び貧血各 1 例は、治験薬との因果関係が

否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群 32/147 例 (21.8%)、CLB 群 17/147 例 (11.6%) に認められた。2 例以上に発現が認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群では CMV 血症 8 例 (5.4%)、CMV 感染 6 例 (4.1%)、蕁麻疹 4 例 (2.7%)、好中球減少症 3 例 (2.0%)、CLB 群では血小板減少症、呼吸困難及び貧血各 2 例であった。このうち、本薬群の CMV 血症 8 例、CMV 感染 6 例、蕁麻疹 4 例及び好中球減少症 2 例、CLB 群の血小板減少症 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(5) 海外第 I / II 相試験 (125-001-C91試験)

有害事象は 2.5mg 群で 12/12 例 (100%)、8mg 群で 12/12 例 (100%)、25mg 群で 14/14 例 (100%)、80mg 群で 30/30 例 (100%) に認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、2.5mg 群で 11/12 例 (91.7%)、8mg 群で 12/12 例 (100%)、25mg 群で 14/14 例 (100%)、25mg 群で 30/30 例 (100%) に認められた。いずれかの群で発現率が 20% 以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 20% 以上の有害事象

器官区分・事象名 (MedDRA Ver. 16.1)	例数 (%)							
	2.5mg 群 12 例		8mg 群 12 例		25mg 群 14 例		80mg 群 30 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	12 (100)	7 (58.3)	12 (100)	7 (58.3)	14 (100)	11 (78.6)	30 (100)	27 (90.0)
感染症及び寄生虫症								
上気道感染	1 (8.3)	0	0	0	3 (21.4)	0	4 (13.3)	0
単純ヘルペス	1 (8.3)	0	7 (58.3)	1 (8.3)	4 (28.6)	0	8 (26.7)	2 (6.7)
カンジダ感染	0	0	3 (25.0)	0	2 (14.3)	0	5 (16.7)	0
代謝及び栄養障害								
食欲減退	1 (8.3)	0	0	0	4 (28.6)	1 (7.1)	7 (23.3)	1 (3.3)
神経系障害								
頭痛	6 (50.0)	1 (8.3)	5 (41.7)	0	8 (57.1)	1 (7.1)	13 (43.3)	1 (3.3)
血管障害								
低血圧	1 (8.3)	0	4 (33.3)	0	2 (14.3)	1 (7.1)	10 (33.3)	3 (10.0)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害								
気管支痙攣	0	0	1 (8.3)	0	0	0	6 (20.0)	3 (10.0)
呼吸困難	3 (25.0)	0	1 (8.3)	1 (8.3)	3 (21.4)	2 (14.3)	12 (40.0)	7 (23.3)
咳嗽	2 (16.7)	0	2 (16.7)	0	3 (21.4)	1 (7.1)	11 (36.7)	2 (6.7)
胃腸障害								
悪心	3 (25.0)	0	6 (50.0)	0	6 (42.9)	0	18 (60.0)	1 (3.3)
嘔吐	3 (25.0)	0	3 (25.0)	1 (8.3)	8 (57.1)	4 (28.6)	11 (36.7)	4 (13.3)
下痢	1 (8.3)	0	4 (33.3)	0	3 (21.4)	1 (7.1)	13 (43.3)	1 (3.3)
腹痛	2 (16.7)	1 (8.3)	3 (25.0)	1 (8.3)	2 (14.3)	0	6 (20.0)	0
皮膚及び皮下組織障害								
そう痒症	0	0	0	0	0	0	6 (20.0)	0
発疹	2 (16.7)	0	2 (16.7)	0	3 (21.4)	1 (7.1)	14 (46.7)	4 (13.3)
多汗	4 (33.3)	0	0	0	4 (28.6)	0	6 (20.0)	1 (3.3)
蕁麻疹	0	0	1 (8.3)	0	4 (28.6)	1 (7.1)	8 (26.7)	3 (10.0)
筋骨格系及び結合組織障害								
背部痛	3 (25.0)	0	2 (16.7)	1 (8.3)	0	0	6 (20.0)	1 (3.3)
筋肉痛	0	0	3 (25.0)	0	2 (14.3)	0	5 (16.7)	2 (6.7)
一般・全身障害及び投与部位の状態								
発熱	11 (91.7)	1 (8.3)	12 (100)	2 (16.7)	12 (85.7)	2 (14.3)	29 (96.7)	9 (30.0)
悪寒	9 (75.0)	4 (33.3)	9 (75.0)	3 (25.0)	11 (78.6)	2 (14.3)	29 (96.7)	6 (20.0)
疲労	4 (33.3)	0	2 (16.7)	1 (8.3)	4 (28.6)	0	14 (46.7)	5 (16.7)

重篤な有害事象は、2.5mg群で4/12例（33.3%）、8mg群で3/12例（25.0%）、25mg群で7/14例（50.0%）、80mg群で19/30例（63.3%）に認められた。2例以上に発現が認められた重篤な有害事象（重複あり）は、2.5mg群で死亡2例（16.7%）、8mg群で敗血症及び顆粒球減少症2例（16.7%）、25mg群で発熱2例（14.3%）、80mg群で呼吸困難及び発熱各8例（26.7%）、低血圧及び顆粒球減少症4例（13.3%）、気管支痙攣及び肺炎各3例（10.0%）、ニューモシスチス・イロベチイ感染、悪寒、咳嗽、血小板減少症、骨髓機能不全、食欲減退、腎機能障害、低酸素症、汎血球減少症及び浮腫各2例（6.7%）であった。このうち、8mg群の顆粒球減少症2例、80mg群の呼吸困難及び発熱各8例、顆粒球減少症4例、気管支痙攣及び肺炎各3例、ニューモシスチス・イロベチイ感染、悪寒、咳嗽、血小板減少症、骨髓機能不全、低血圧、低酸素症及び汎血球減少症各2例、食欲減退及び腎機能障害各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、8mg群で1/12例（8.3%）、25mg群で1/14例（7.1%）、80mg群で12/30例（40.0%）に認められた。2例以上に発現が認められた治験薬の投与中止に至った有害事象（重複あり）は、80mg群で発熱6例（20.0%）、呼吸困難5例（16.7%）、悪寒、体重減少及び肺炎各3例（10.0%）、咳嗽、肝機能異常、気管支痙攣、腎機能障害、低酸素症、疲労及び頻脈各2例（6.7%）であった。このうち、発熱6例、呼吸困難5例、悪寒、体重減少及び肺炎各3例、咳嗽、肝機能異常、気管支痙攣、低酸素症、疲労及び頻脈各2例、腎機能障害1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

（6）海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（125-002-C91試験）

有害事象は7.5mg群では13/13例（100%）、24mg群で16/16例（100%）、75mg群で22/22例（100%）、240mg群で20/20例（100%）に認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、7.5mg群で13/13例（100%）、24mg群で16/16例（100%）、75mg群で22/22例（100%）、240mg群で20/20例（100.0%）に認められた。いずれかの群で発現率が20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が20%以上の有害事象

器官区分・事象名 (MedDRA Ver. 16.1)	例数 (%)							
	7.5mg 群 13 例		24mg 群 16 例		75mg 群 22 例		240mg 群 20 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	13 (100)	6 (46.2)	16 (100)	13 (81.3)	22 (100)	15 (68.2)	20 (100)	15 (75.0)
感染症及び寄生虫症								
単純ヘルペス	3 (23.1)	0	4 (25.0)	1 (6.3)	5 (22.7)	0	5 (25.0)	0
神経系障害								
頭痛	8 (61.5)	0	3 (18.8)	0	8 (36.4)	0	5 (25.0)	0
傾眠	1 (7.7)	0	2 (12.5)	1 (6.3)	4 (18.2)	1 (4.5)	4 (20.0)	1 (5.0)
血管障害								
低血圧	3 (23.1)	1 (7.7)	6 (37.5)	0	10 (45.5)	1 (4.5)	12 (60.0)	4 (20.0)
潮紅	0	0	0	0	3 (13.6)	0	4 (20.0)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害								
呼吸困難	2 (15.4)	1 (7.7)	9 (56.3)	5 (31.3)	2 (9.1)	0	8 (40.0)	4 (20.0)
咳嗽	2 (15.4)	0	4 (25.0)	1 (6.3)	5 (22.7)	0	5 (25.0)	0
気管支痙攣	1 (7.7)	1 (7.7)	2 (12.5)	2 (12.5)	2 (9.1)	2 (9.1)	4 (20.0)	3 (15.0)
呼吸障害	0	0	0	0	1 (4.5)	0	4 (20.0)	1 (5.0)
胃腸障害								
悪心	8 (61.5)	0	12 (75.0)	0	11 (50.0)	0	13 (65.0)	0
嘔吐	8 (61.5)	1 (7.7)	10 (62.5)	3 (18.8)	14 (63.6)	1 (4.5)	12 (60.0)	5 (25.0)
下痢	1 (7.7)	0	4 (25.0)	1 (6.3)	2 (9.1)	0	5 (25.0)	0
腹痛	4 (30.8)	1 (7.7)	2 (12.5)	1 (6.3)	1 (4.5)	0	3 (15.0)	0
皮膚及び皮下組織障害								

器官区分・事象名 (MedDRA Ver. 16.1)	例数 (%)							
	7.5mg 群 13 例		24mg 群 16 例		75mg 群 22 例		240mg 群 20 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
蕁麻疹	2 (15.4)	0	4 (25.0)	0	10 (45.5)	1 (4.5)	12 (60.0)	2 (10.0)
発疹	1 (7.7)	0	5 (31.3)	1 (6.3)	5 (22.7)	0	5 (25.0)	2 (10.0)
そう痒症	0	0	2 (12.5)	1 (6.3)	6 (27.3)	0	5 (25.0)	0
多汗症	1 (7.7)	0	4 (25.0)	1 (6.3)	3 (13.6)	1 (4.5)	2 (10.0)	0
筋骨格系及び結合組織障害								
背部痛	4 (30.8)	1 (7.7)	3 (18.8)	0	3 (13.6)	0	3 (15.0)	1 (5.0)
一般・全身障害及び投与部位の状態								
発熱	13 (100)	1 (7.7)	13 (81.3)	2 (12.5)	22 (100)	3 (13.6)	17 (85.0)	2 (10.0)
悪寒	11 (84.6)	2 (15.4)	13 (81.3)	6 (37.5)	19 (86.4)	8 (36.4)	18 (90.0)	5 (25.0)
胸痛	3 (23.1)	0	3 (18.8)	0	4 (18.2)	1 (4.5)	5 (25.0)	1 (5.0)
疲労	3 (23.1)	0	3 (18.8)	0	4 (18.2)	1 (4.5)	4 (20.0)	1 (5.0)
体温変動感	2 (15.4)	0	2 (12.5)	0	4 (18.2)	0	4 (20.0)	0
疼痛	2 (15.4)	0	1 (6.3)	1 (6.3)	4 (18.2)	1 (4.5)	4 (20.0)	1 (5.0)

重篤な有害事象は、7.5mg 群で 4/13 例 (30.8%)、24mg 群で 10/16 例 (62.5%)、75mg 群で 9/22 例 (40.9%)、240mg 群で 7/20 例 (35.0%) に認められた。2 例以上に発現が認められた重篤な有害事象 (重複あり) は、24mg 群で呼吸困難 4 例 (25.0%)、死亡 3 例 (18.8%)、気管支痙攣及び低血圧各 2 例 (12.5%)、75mg 群で死亡 2 例 (9.1%)、240mg 群で敗血症 3 例 (15.0%)、低血圧、呼吸困難及び顆粒球減少症各 2 例 (10.0%) であった。このうち、24mg 群の呼吸困難 3 例、低血圧 2 例、気管支痙攣 1 例、240mg 群の低血圧及び顆粒球減少症各 2 例、敗血症 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、24mg 群で 7/16 例 (43.8%)、75mg 群で 9/22 例 (40.9%)、240mg 群で 4/20 例 (20.0%) に認められた。2 例以上に発現が認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、75mg 群で低血圧及び頭痛各 2 例 (9.1%)、240mg 群で呼吸困難及び敗血症各 2 例 (10.0%) であった。このうち、75mg 群の低血圧 2 例、頭痛 1 例、240mg 群の呼吸困難及び敗血症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(7) 海外第 I / II 相試験 (125-003-C91試験)

有害事象は 0.5mg 群で 5/5 例 (100%)、5mg 群で 27/27 例 (100%)、50mg 群で 4/4 例 (100%) に認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、0.5mg 群で 5/5 例 (100.0%)、5mg 群で 26/27 例 (96.3%)、50mg 群で 4/4 例 (100%) に認められた。いずれかの群で 3 例以上に発現が認められた有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で3例以上に発現が認められた有害事象						
器官区分・事象名 (MedDRA Ver. 16.1)	例数 (%)					
	0.5mg 群 5 例		5mg 群 27 例		50mg 群 4 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	5 (100)	0	27 (100)	19 (70.4)	4 (100)	3 (75.0)
感染症及び寄生虫症						
単純ヘルペス	0	0	5 (18.5)	1 (3.7)	1 (25.0)	0
代謝及び栄養障害						
食欲不振	1 (20.0)	0	3 (11.1)	0	0	0
脱水	0	0	3 (11.1)	0	0	0
神経系障害						
頭痛	1 (20.0)	0	7 (25.9)	1 (3.7)	0	0

器官区分・事象名 (MedDRA Ver. 16.1)	例数 (%)					
	0.5mg 群 5 例		5mg 群 27 例		50mg 群 4 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
浮動性めまい	1 (20.0)	0	3 (11.1)	0	1 (25.0)	0
傾眠	0	0	3 (11.1)	0	0	0
心臓障害						
頻脈	0	0	6 (22.2)	1 (3.7)	0	0
血管障害						
高血圧	0	0	6 (22.2)	0	0	0
低血圧	0	0	8 (29.6)	3 (11.1)	2 (50.0)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						
咳嗽	2 (40.0)	0	4 (14.8)	0	2 (50.0)	0
呼吸困難	1 (20.0)	0	9 (33.3)	2 (7.4)	1 (25.0)	0
胃腸障害						
下痢	1 (20.0)	0	5 (18.5)	1 (3.7)	2 (50.0)	0
腹痛	0	0	3 (11.1)	1 (3.7)	0	0
悪心	2 (40.0)	0	13 (48.1)	0	3 (75.0)	0
嘔吐	2 (40.0)	0	11 (40.7)	0	1 (25.0)	1 (25.0)
皮膚及び皮下組織障害						
蕁麻疹	0	0	3 (11.1)	0	3 (75.0)	1 (25.0)
発疹	0	0	4 (14.8)	0	2 (50.0)	0
そう痒症	0	0	4 (14.8)	0	1 (25.0)	0
多汗	0	0	4 (14.8)	0	0	0
筋骨格系及び結合組織障害						
背部痛	0	0	12 (44.4)	3 (11.1)	2 (50.0)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態						
胸痛	0	0	6 (22.2)	0	2 (50.0)	0
浮腫	0	0	4 (14.8)	0	1 (25.0)	0
悪寒	2 (40.0)	0	24 (88.9)	5 (18.5)	4 (100)	0
末梢性浮腫	0	0	3 (11.1)	1 (3.7)	0	0
疼痛	0	0	3 (11.1)	1 (3.7)	0	0
発熱	4 (80.0)	0	21 (77.8)	5 (18.5)	3 (75.0)	0
疲労	2 (40.0)	0	9 (33.3)	1 (3.7)	0	0

重篤な有害事象は、5mg 群で 9/27 例 (33.3%)、50mg 群で 2/4 例 (50.0%) に認められた。2 例以上に発現が認められた重篤な有害事象 (重複あり) は、5mg 群で低血圧 4 例 (14.8%)、呼吸困難及び発熱各 3 例 (11.1%)、頻脈 2 例 (7.4%) であった。このうち、低血圧 4 例、呼吸困難 3 例、発熱及び頻脈各 2 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、5mg 群では 9/27 例 (33.3%)、50mg 群で 3/4 例 (75.0%) に認められた。2 例以上に発現が認められた治験薬の投与中止に至った有害事象 (重複あり) は、5mg 群で低血圧 3 例 (11.1%)、ニューモシスチス・イロベチイ感染、悪寒、胸痛及び発熱各 2 例 (7.4%) であった。このうち、低血圧 3 例、ニューモシスチス・イロベチイ感染、悪寒及び胸痛各 2 例、発熱 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(8) 海外第Ⅱ相試験 (125-005-C92試験)

有害事象は123/125例 (98.4%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は123/125例 (98.4%) に認められた。発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

発現率が 10%以上の有害事象

器官区分・事象名 (MedDRA Ver. 16.1)	例数 (%)	
	125 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	123 (98.4)	84 (67.2)
神経系障害		
頭痛	33 (26.4)	2 (1.6)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
咳嗽	17 (13.6)	1 (0.8)
呼吸困難	27 (21.6)	11 (8.8)
肺炎	15 (12.0)	3 (2.4)
血管障害		
低血圧	65 (52.0)	6 (4.8)
皮膚及び皮下組織障害		
そう痒症	23 (18.4)	2 (1.6)
多汗症	19 (15.2)	1 (0.8)
蕁麻疹	27 (21.6)	4 (3.2)
発疹	27 (21.6)	5 (4.0)
胃腸障害		
悪心	57 (45.6)	4 (3.2)
下痢	20 (16.0)	1 (0.8)
嘔吐	46 (36.8)	8 (6.4)
筋骨格系及び結合組織障害		
筋肉痛	15 (12.0)	0
感染症及び寄生虫症		
単純ヘルペス	33 (26.4)	0
カンジダ感染	15 (12.0)	3 (2.4)
敗血症	18 (14.4)	11 (8.8)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
悪寒	93 (74.4)	17 (13.6)
疲労	22 (17.6)	5 (4.0)
食欲減退	13 (10.4)	0
発熱	101 (80.8)	10 (8.0)
疼痛	25 (20.0)	6 (4.8)
血液及びリンパ系障害		
血小板減少症	18 (14.4)	15 (12.0)
貧血	19 (15.2)	12 (9.6)

重篤な有害事象は、71/125 例 (56.8%) に認められた。2 例以上に発現が認められた重篤な有害事象 (重複あり) は、敗血症 18 例 (14.4%)、発熱 13 例 (10.4%)、呼吸困難及び肺炎各 8 例 (6.4%)、血小板減少症 7 例 (5.6%)、CMV 感染及び汎血球減少症各 5 例 (4.0%)、気管支痙攣及び顆粒球減少症各 4 例 (3.2%)、疲労、低血圧、肝機能異常、感染及び肺臓炎各 3 例 (2.4%)、疼痛、悪心、冠動脈疾患、播種性血管内凝固、带状疱疹、細菌感染、ウイルス感染、カンジダ感染、ニューモシスチス・イロベチイ感染、胸水、肺水腫、腎機能障害及び尿路感染各 2 例 (1.6%) であった。このうち、敗血症 15 例、発熱 9 例、血小板減少症 7 例、肺炎 6 例、CMV 感染及び呼吸困難各 5 例、気管支痙攣、顆粒球減少症及び汎血球減少症各 4 例、肝機能異常、带状疱疹、感染、ウイルス感染、カンジダ感染、胸水、肺臓炎及び尿路感染各 2 例、疲労、疼痛、低血圧、悪心、播種性血管内凝固、細菌感染、ニューモシスチス・イロベチイ感染、肺水腫及び腎機能障害各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、47/125 例 (37.6%) に認められ、2 例以上に発現が認められた本薬の投与中止に至った有害事象 (重複あり) は、発熱 12 例 (9.6%)、血小板

減少症 9 例 (7.2%)、嘔吐、敗血症、呼吸困難及び顆粒球減少症各 5 例 (4.0%)、悪寒、悪心、CMV 感染、感染、気管支痙攣及び胸水各 3 例 (2.4%)、疲労、低血圧、腹痛、肝機能異常、播種性血管内凝固、貧血、ウイルス感染、肺炎及び腎機能障害各 2 例 (1.6%) であった。このうち、発熱 11 例、血小板減少症 8 例、敗血症、呼吸困難及び顆粒球減少症各 5 例、悪寒、CMV 感染及び気管支痙攣各 3 例、腹痛、嘔吐、肝機能異常、貧血、ウイルス感染、胸水及び肺炎各 2 例、疲労、低血圧、悪心、播種性血管内凝固、感染及び腎機能障害各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(9) 海外第Ⅱ相試験 (125-009-C92試験)

有害事象は24/24例(100%)に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は24/24例(100%)に認められた。発現率が20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

発現率が 20%以上の有害事象		
器官区分・事象名 (MedDRA Ver. 16.1)	例数 (%)	
	24 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	24 (100)	17 (70.8)
感染症及び寄生虫症		
咽頭炎	5 (20.8)	0
肺炎	5 (20.8)	3 (12.5)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
発熱	24 (100)	4 (16.7)
悪寒	22 (91.7)	4 (16.7)
疲労	10 (41.7)	0
疼痛	7 (29.2)	0
倦怠感	5 (20.8)	0
胃腸障害		
悪心	15 (62.5)	2 (8.3)
嘔吐	13 (54.2)	4 (16.7)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
咳嗽	5 (20.8)	0
呼吸困難	5 (20.8)	1 (4.2)
血管障害		
低血圧	16 (66.7)	3 (12.5)
皮膚及び皮下組織障害		
蕁麻疹	10 (41.7)	1 (4.2)
発疹	7 (29.2)	1 (4.2)
そう痒症	5 (20.8)	0
多汗症	5 (20.8)	0
神経系障害		
頭痛	7 (29.2)	1 (4.2)
代謝及び栄養障害		
食欲減退	5 (20.8)	1 (4.2)

重篤な有害事象は、19/24 例 (79.2%) に認められた。認められた重篤な有害事象（重複あり）は、発熱 6 例 (25.0%)、肺炎 5 例 (20.8%)、低血圧及び肺臓炎各 3 例 (12.5%)、喀血及び悪寒各 2 例 (8.3%)、腹痛、膿瘍、溶血性貧血、心停止、脳出血、錯乱状態、CMV 感染、うつ病、食道炎、歯肉出血、顆粒球減少症、血尿、带状疱疹、低酸素症、白血球減少症、偽リンパ腫、汎血球減少症、ニューモシスチス・イロベチイ感染、腎機能障害、呼吸障害、呼吸不全、敗血症、頻脈及び血小板減少症各 1 例 (4.2%) であった。このうち、発熱 5 例、肺炎 4 例、低血圧 3 例、肺臓炎及び悪寒各 2 例、腹痛、膿瘍、錯乱状態、CMV 感染、顆粒球減少症、带状疱疹、白血球減少症、偽リンパ腫、汎血球減少症、ニューモシ

スチス・イロベチイ感染、呼吸障害及び敗血症各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、9/24 例（37.5%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象（重複あり）は、肺炎 3 例（12.5%）、肺臓炎及び発熱各 2 例（8.3%）、溶血性貧血、気管支痙攣、心停止、脳出血、錯乱状態、咳嗽、CMV 感染、下痢、呼吸困難、胃腸出血、血尿、高血糖、高血圧、低血圧、汎血球減少症、急性腎不全、呼吸不全、敗血症及び頻脈各 1 例（4.2%）であった。このうち、肺炎 3 例、肺臓炎及び発熱各 2 例、溶血性貧血、錯乱状態、CMV 感染、呼吸困難、汎血球減少症及び敗血症各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、慢性リンパ性白血病に対する本薬の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は主にヒトの免疫細胞（B 細胞、T 細胞、NK 細胞等）の細胞膜に発現する CD52 に結合することにより、慢性リンパ性白血病細胞に対して抗体依存性細胞傷害活性及び補体依存性細胞傷害活性を示すと考えられている新有効成分含有医薬品であり、慢性リンパ性白血病に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考ええる。また、機構は、安全性、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに議論したい。

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

審査報告 (2)

平成 26 年 8 月 11 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	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）
〔申 請 者 名〕	サノフィ株式会社
〔申請年月日〕	平成 25 年 12 月 20 日

II. 審査内容

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

(1) 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「II. 4. (iii) <審査の概略> (2) 有効性について」の項における検討の結果、初発の慢性リンパ性白血病（以下、「CLL」）患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CAM307 試験）において、対照群として設定された chlorambucil（本邦未承認、以下、「CLB」）群と比較してアレムツズマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）群で、主要評価項目と設定された無増悪生存期間（以下、「PFS」）の延長が検証されたこと、副次評価項目と設定された全生存期間について、CLB 群と比較して本薬群で明らかに下回る傾向は確認されなかったこと等から、CLL 患者に対して本薬の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、専門委員から以下の意見が出された上で、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

- CAM307 試験の対照である CLB は本邦で未承認の薬剤であることから、日本人の CLL 患者に対する CAM307 試験の結果解釈には慎重を期する必要があるが、CLB は海外において初発 CLL 患者に対する標準的な治療の一つとされていること等を踏まえると、機構の判断は支持できる。

(2) 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「II. 4. (iii) <審査の概略> (3) 安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に注意を要する有害事象は、infusion reaction、感染症、免疫障害（自己免疫性溶血性貧血（以下、「AIHA」）及び自己免疫性血小板減少症を含む）、血液毒性、出血、心臓障害及び腫瘍崩壊症候群であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきであると判断した。

また、本薬の使用にあたって、造血器悪性腫瘍に対する化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は日本人 CLL 患者において忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- AIHA 及び自己免疫性血小板減少症について、当該事象は原疾患である CLL の自然経過においても発現が認められる事象であり（Blood 2010; 115: 187-97）、①CAM307 試験の本薬群で認められた当該事象の発現率及び重症度は、自然経過と同様であったこと、並びに②CAM307 試験の CLB 群と本薬群との間で、当該事象の安全性プロファイ

ルに明確な差異が認められなかったこと（審査報告（1）「Ⅱ．4．（iii）＜審査の概略＞（3）4）AIHA 及び自己免疫性血小板減少症」の項参照）から、現時点において、添付文書で注意喚起する必要性は低い。

- 一般に、造血器悪性腫瘍に対する化学療法による免疫機能の低下時において、B 型肝炎ウイルス、ヘルペスウイルス、結核菌等の再活性化及び進行性多巣性白質脳症（以下、「PML」）等の日和見感染症の発現が報告されており、本薬は免疫抑制作用を有することも考慮すると、本薬投与により当該事象が発現するおそれがある旨を添付文書で注意喚起すべきである。

機構は、以下のように考える。

本薬と AIHA 及び自己免疫性血小板減少症の発現との関連について、上記の専門委員の意見に加えて下記の公表論文も踏まえると、現時点で結論付けることは困難であり、添付文書の警告で注意喚起する必要性は低いと考えるものの、自己免疫性血小板減少症では、本薬との因果関係が否定されない死亡例が認められたこと等を考慮すると、添付文書でも適切に情報提供する必要があると判断した。

- 多発性硬化症患者を対象とした 2 つの臨床試験において、インターフェロン ベータ -1a 群と比較して本薬群で自己免疫性血小板減少症の発現率が高かったこと（N Engl J Med 2008; 359: 1786-801、Lancet 2012; 380: 1819-28）

また、B 型肝炎ウイルス等の再活性化及び日和見感染症について、上記の専門委員の意見に加えて、①海外第Ⅲ相試験（CAM307 試験）において B 型肝炎ウイルスの再活性化によると思われる肝不全の死亡例が認められたこと、及び②臨床試験では PML の発現は認められなかったものの、海外の製造販売後において PML による死亡例が認められたことを考慮すると、B 型肝炎ウイルス等の再活性化及び PML 等の日和見感染症が発現するおそれがある旨を添付文書で適切に注意喚起する必要があると判断した。

機構は、以上の内容について適切に対応するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

（3）臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告（1）の「Ⅱ．4．（iii）＜審査の概略＞（5）臨床的位置付け及び効能・効果について」の項での検討を踏まえ、初発の日本人 CLL 患者を対象とした臨床試験成績は得られていないものの、初発、再発又は難治性を問わず日本人 CLL 患者に対して本薬の投与は許容され则认为ることから、臨床試験に組み入れられた対象患者の前治療歴等を添付文書の臨床成績の項において情報提供した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項で以下の旨を注意喚起することを前提として、本薬の効能・効果を「慢性リンパ性白血病」と設定することは可能と判断した。

- 患者の前治療歴等について、臨床成績の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

専門協議において、専門委員より以下の意見が出された。

- 下記の点等を考慮すると、フルダラビンリン酸エステル（以下、「FLU」）に不適応の CLL 患者又は 17 番染色体短腕欠失を有する初発の CLL 患者を含め、少なくとも初発の日本人 CLL 患者における本薬のベネフィットとリスクのバランスは不明であることから、初発の日本人 CLL 患者に対して本薬を投与すべきでない。したがって、本薬の投与対象については、効能・効果で再発又は難治性の CLL 患者に限定する必要がある。
 - CAM307 試験の本薬群の結果（投与 2 年後の無増悪生存率：約 40%）は、異なる試験間の比較ではあるものの、本邦における初発の CLL 患者に対する標準的な治

療である FLU とシクロホスファミド水和物との併用投与（以下、「FC レジメン」）の結果（投与 5 年後の無増悪生存率：36%）（Lancet 2007; 370: 230-9）と比較して極めて低い成績であったことから、FLU が投与可能な初発の患者に対しては、本薬の臨床的有用性は極めて低く、FC レジメン等の FLU を含む治療が優先して選択されるべきであること。

- 初発の日本人 CLL 患者を対象とした臨床試験成績が得られていないこと。

機構は、以下のように考える。

専門委員から、初発の日本人 CLL 患者に対して本薬を投与すべきでない旨の意見が出されたこと等を踏まえると、本薬の投与対象を再発又は難治性の CLL 患者に明確に限定する必要があると考えることから、効能・効果を「再発又は難治性の慢性リンパ性白血病」と設定することが適切であると判断した。なお、本薬の投与対象について、効能・効果により注意喚起することから、審査報告（1）の作成時点において効能・効果に関連する使用上の注意の項に設定していた上記の内容については、設定不要と判断した。

機構は、以上の内容について適切に対応するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

（4）用法・用量について

機構は、審査報告（1）の「Ⅱ. 4. （iii）＜審査の概略＞（6）用法・用量について」の項における検討を踏まえ、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を、下記のように設定することが適切であると判断した。

＜用法・用量＞

通常、成人にはアテムツズマブ（遺伝子組換え）として 1 日 1 回 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。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- 1 日 1 回 3mg 及び 1 日 1 回 10mg の連日点滴静注において、Grade 3 以上の infusion reaction が認められない場合、1 日 1 回 3mg では 1 日 1 回 10mg の連日点滴静注に、1 日 1 回 10mg では 1 日 1 回 30mg の週 3 回隔日点滴静注にそれぞれ増量することができる。（注：Grade は NCI CTCAE v.3.0 に準じる）
- 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。
- 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。
- infusion reaction を軽減するため、本薬の投与前に抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を投与すること。さらに、本薬投与前に副腎皮質ステロイド剤を投与すると infusion reaction が軽減されることがある。
- 本薬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、下表を参考に本薬の用量を調節すること。

休薬、中止又は再開基準

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

- ・ AIHA 又は自己免疫性血小板減少症が認められた場合、本薬の投与を中止すること。
- ・ 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。
- ・ 注射液の調製法及び点滴時間
 - 本薬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 で希釈して使用すること。
 - 本薬は、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。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

(5) 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が新たに投与された CLL 患者全例を対象に、予定症例数を年間の推定使用者数（例）を踏まえて 3 年間の登録期間中に少なくとも 60 例、観察期間を最長 20 週間（本薬投与終了後 8 週間まで）とした製造販売後調査（以下、「本調査」）を計画している。また、本調査の重点調査項目としては、infusion reaction、感染症及び血液毒性を設定することを計画している。

機構は、審査報告（1）の「Ⅱ. 4. (iii) <審査の概略>（7）製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、現時点で得られている日本人患者における本薬の安全性情報は極めて限られていることから、全例調査によって安全性情報を迅速かつ偏りなく収集し、更なる安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

重点調査項目については、申請者が設定した項目に加えて、本薬投与時に注意を要する有害事象である免疫障害（AIHA 及び自己免疫性血小板減少症を含む）、出血、心臓障害並びに腫瘍崩壊症候群も設定することが適切であると判断した。また、目標症例数については、登録期間を含め、再検討する必要があると判断した。なお、観察期間については、申請者が計画した内容で差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により概ね支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 目標症例数及び登録期間について、日本人 CLL 患者数を踏まえると、本薬の年間推定使用患者数を 300 例程度と想定することは妥当であり、仮に目標症例数を再発又は難治性の CD20 陽性の CLL を効能・効果として直近に承認されたオフアツムマブ（遺伝子組換え）と同じ 300 例と設定した場合には、登録期間が長期間となることが考えられることから、実施可能性も考慮した上で慎重に検討すべきと考える。
- 観察期間について、リンパ球数減少を来す他の抗悪性腫瘍剤におけるリンパ球数の回復期間を踏まえると、投与終了後 8 週間以内では本薬投与により認められたリンパ球数減少が十分に回復しない可能性が考えられることから、12 週間以上の長期間の設定とすることが望ましい。

機構は、専門協議での議論及び「(2) 安全性について」の項での検討を踏まえ、①重点調査項目については、上記の機構の判断に加えて、PML 及び B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎及び肝炎の増悪を設定すること、及び②観察期間については、投与終了後 3 カ月間以上の期間を設定することが適切であると判断した。

機構は、以上の検討を踏まえ、本調査の計画を再検討するよう求め、申請者は以下のよう

に回答した。

本調査の計画について、以下の点を変更する。

- 重点調査項目について、免疫障害 (AIHA 及び自己免疫性血小板減少症を含む)、出血、心臓障害、腫瘍崩壊症候群、PML 並びに B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎及び肝炎の増悪を追加する。
- 目標症例数について、216 例（調査開始 8 年間で 216 例に達しない場合は、当該期間中に登録された症例数）と設定する。
- 観察期間について、最長 24 週間（投与終了後 12 週間まで）と設定する。

機構は、申請者の説明を概ね了承した。ただし、本調査の登録期間が長期間となることから、中間解析を実施し、必要に応じて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。また、本調査の調査結果を踏まえてさらなる調査の必要性等について、検討することが適切と考える。

また、機構は、上記の議論及び「(2) 安全性について」の項での検討を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、下表のとおり、安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

機構は、以上の本項における検討内容について適切に対応するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
- infusion reaction - 感染症 - 血液毒性 - AIHA 及び自己免疫性血小板減少症 - 出血 - 心臓障害 - 腫瘍崩壊症候群 - B 型肝炎ウイルスの再活性化	- 免疫障害 (AIHA 及び自己免疫性血小板減少症を除く) - PML	なし
有効性に関する検討事項		
使用実態下における有効性		

医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
- 市販直後調査 - 製造販売後調査（計画の骨子は下表参照）	- 市販直後調査による情報提供 - 医療従事者向け資材の作成及び配布

製造販売後調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における本薬の安全性等を検討すること
調査方法	全例調査方式
対象患者	本薬が初めて投与された再発又は難治性の CLL 患者
観察期間	最長 24 週間（本薬投与終了後 12 週間まで）
予定症例数	216 例（調査開始 8 年間で 216 例に達しない場合は、当該期間中に登録された症例数）
主な調査項目	重点調査項目：infusion reaction、感染症、血液毒性、免疫障害（AIHA 及び自己免疫性血小板減少症を含む）、出血、心臓障害、腫瘍崩壊症候群、PML、B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎及び肝炎の増悪 上記以外の主な調査項目：患者背景、本薬投与開始前の CLL に対する治療、infusion reaction 及び感染に対する予防投与の状況、臨床検査値（リンパ球数等）等

III. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
20	1	低下した。	低下した。肝臓、脾臓等の臓器に放射能が認められたことについて、主に、本薬が肝臓、脾臓等の細網内皮系に取り込まれた後、徐々に代謝されて生じた一部の放射能を有する代謝物が検出された可能性が考えられる、と申請者は説明している。

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

1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査

を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者において以下の事項が認められたため、治験依頼者に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

治験依頼者

- 実施医療機関に対する安全性情報に係る定期報告の遅延

V. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍に対する化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本薬は希少疾病用医薬品であることから再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品に該当すると判断する。

- | | |
|---------|--|
| [効能・効果] | 再発又は難治性の慢性リンパ性白血病 |
| [用法・用量] | 通常、成人にはアレムツズマブ（遺伝子組換え）として 1 日 1 回 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。 |
| [承認条件] | 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。 |
| [警告] | <ol style="list-style-type: none">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に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。2. 本剤の投与により、低血圧、悪寒、発熱、呼吸困難、発疹、気管支痙攣等の infusion reaction があらわれ、死亡に至った症例も報告されている。本剤投与中は患者を注意深くモニタリングし、重度の infusion reaction が認められた場合は直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。3. 本剤の投与により、末梢血リンパ球の減少があらわれ、治療終了後も持続することなど、免疫抑制作用により、細菌、ウイルス、真菌、寄生虫による感染症が生じる又は悪化する可能性がある。また、重篤な感染症により死亡に至った症例が報告されている。本剤投与に先立って感染症対策を講じるとともに、本剤投与中は患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。 |

[禁忌]

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反応の既往歴のある患者
2. 重篤な感染症を合併している患者
3. 妊婦、妊娠している可能性のある婦人

[用法・用量に関連する使用上の注意]

1. 1日1回3mg及び1日1回10mgの連日点滴静注において、Grade 3以上のinfusion reactionが認められない場合、1日1回3mgでは1日1回10mgの連日点滴静注に、1日1回10mgでは1日1回30mgの週3回隔日点滴静注にそれぞれ増量することができる。（注：GradeはNCI CTCAE v.3.0に準じる）
2. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
3. 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。
4. 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。
5. 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。

休薬、中止又は再開基準

ベースラインの好中球絶対数が500/ μ L超で治療を開始した患者において、好中球絶対数が250/ μ L未満となった場合、又はベースラインの血小板数が25,000/ μ L超で治療を開始した患者において、血小板数が25,000/ μ L以下となった場合	
初回発現時	休薬すること。好中球絶対数500/ μ L以上及び血小板数50,000/ μ L以上に回復した場合、休薬時の用量で投与を再開できる。ただし、7日以上休薬した場合、再開時の開始用量は1日1回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/ μ L以上及び血小板数50,000/ μ L以上に回復した場合、本剤1日1回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/ μ L以下で治療を開始した患者において、ベースラインの数値から50%以上減少した場合	
初回発現時	休薬すること。好中球絶対数及び血小板数がベースライン値に回復した場合、休薬時の用量で投与を再開できる。ただし、7日以上休薬した場合、再開時の開始用量は1日1回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。

6. 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。
7. 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。
8. 注射液の調製法及び点滴時間
 - 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で希釈して使用すること。
 - 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。