医薬品リスク管理計画対象製品

日本標準商品分類番号 87639

市販直後調査
販売開始後６カ月間

総合製品情報概要

抗Ig軽鎖アミロイド線維モノクローナル抗体

発売準備中

薬価基準未収載

アミロペイブ® 点滴静注300mg
（アンセラミマブ）

一般名：アンセラミマブ（遺伝子組換え）
生物由来製品、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

アレクシオンファーマ合同会社

目次

Ⅰ 開発の経緯 …… **3**
Ⅱ 特徴 …… **4**
Ⅲ 製品情報（ドラッグインフォメーション） …… **5**
2. 禁忌 …… 5
3. 組成・性状 …… 5
3.1 組成 …… 5
3.2 製剤の性状 …… 5
4. 効能又は効果 …… 5
5. 効能又は効果に関連する注意 …… 5
6. 用法及び用量 …… 5
7. 用法及び用量に関連する注意 …… 6
8. 重要な基本的注意 …… 6
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 …… 6
9.5 妊婦 …… 6
9.6 授乳婦 …… 6
9.7 小児等 …… 6
11. 副作用 …… 6
11.1 重大な副作用 …… 6
11.2 その他の副作用 …… 6
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 …… 7
14. 適用上の注意 …… 7
14.1 薬剤調製時の注意 …… 7
14.2 薬剤投与時の注意 …… 7
15. その他の注意 …… 7
15.1 臨床使用に基づく情報 …… 7
Ⅳ 臨床成績 …… **8**
国際共同第Ⅲ相試験（CARES試験）（国際共同試験、検証試験） …… 8
海外第Ⅱ相試験（CAEL101-203試験）（用量設定試験、海外データ） …… 24
Ⅴ 薬物動態 …… **32**
1. 血中濃度 …… 32
2. 分布 …… 33
3. 代謝 …… 33
4. 排泄 …… 33
Ⅵ 薬効薬理 …… **34**
1. 作用機序 …… 34
2. 非臨床試験：効力を裏付ける試験 …… 34
Ⅶ 安全性薬理試験及び毒性試験 …… **46**
1. 安全性薬理試験 …… 46
2. 毒性試験 …… 46
Ⅷ 有効成分に関する理化学的知見／製剤学的事項 …… **49**
1. 有効成分に関する理化学的知見 …… 49
2. 製剤学的事項 …… 49
Ⅸ 取扱い上の注意／包装 …… **50**
1. 取扱い上の注意 …… 50
2. 包装 …… 50
Ⅹ 関連情報 …… **51**
Ⅺ 主要文献 …… **52**
Ⅻ 製造販売業者の氏名又は名称及び住所（文献請求先及び問い合わせ先を含む） …… **53**

Ⅰ 開発の経緯

アミロイドーシスは、ミスフォールディングを起こした前駆タンパクが、特有のβシート構造に富むアミロイド線維を形成し、全身のさまざまな臓器に沈着することで機能障害を引き起こす疾患の総称である[1)]。複数の臓器にアミロイドが沈着する場合は「全身性アミロイドーシス」と呼ばれ、その中でも全身性ALアミロイドーシスは、異常形質細胞より産生される単クローン性免疫グロブリンの軽鎖に由来するアミロイドタンパクが全身諸臓器に沈着して臓器障害を引き起こし、死に至ることもある予後不良の重篤な疾患である。また、由来する免疫グロブリン軽鎖（AL）にはλ鎖とκ鎖のサブタイプがあり、ALアミロイドーシス患者の約８割がλ鎖由来のλ型であり、κ型は約２割との報告がある[2)]。

全身性ALアミロイドーシスに対する現在の治療は、遊離軽鎖のサブタイプ（κ型、λ型）にかかわらず、形質細胞異常症（PCD）療法のダラツムマブ＋シクロホスファミド＋ボルテゾミブ＋デキサメタゾン（DCyBorD）療法が推奨されており、ダラツムマブが承認されていない国ではシクロホスファミド＋ボルテゾミブ＋デキサメタゾン（CyBorD）療法が標準的に実施される。しかし、これらの治療法によって血液学的奏効*は認められるものの、既に沈着したアミロイド及びその臓器障害に対する直接的な効果は確認されていない[3)]。また、予後が極めて不良なMayo Stage Ⅲbの患者でのベネフィットを示すデータは得られていない[3)]。このように、全身性ALアミロイドーシスの標準治療におけるアンメットメディカルニーズが存在していることから、新たな治療薬の開発が望まれていた。

アミロペイブ®点滴静注300mg（以降、アミロペイブ。一般名：アンセラミマブ［遺伝子組換え］。以降、アンセラミマブ）は、アミロイド線維のミスフォールドした軽鎖を標的とするキメラ型免疫グロブリン（Ig）G1κモノクローナル抗体である[4)]。アミロペイブの親抗体であるマウスIgG1κ抗体m11-1F4は、変性ヒトκ4型Bence Jonesタンパクを免疫原として作製され、非天然構造をもつκ及びλ型軽鎖タンパクのN末端に位置するエピトープに結合することが示されている[5)]。さらに、アミロペイブが軽鎖に結合すると、Fcγ受容体を介したアミロイド線維の食作用が増加することが報告されている[6)]。

上記の薬理学的作用に基づき、全身性ALアミロイドーシス患者を対象にアミロペイブの２つの国際共同第Ⅲ相試験であるCAEL101-301試験及びCAEL101-302試験を実施し、PCDに対する標準治療下でアミロペイブを投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較した[7-9)]。当該２試験のデータを併合してCARES試験として主解析を実施した結果、主要評価項目は達成されなかったものの、事前に規定したサブグループ解析でκ型患者に対するアミロペイブの有効性及び安全性が確認された結果、承認された[7-9)]。アミロペイブは、アミロイド線維のミスフォールドした非天然構造をもつκ及びλ型軽鎖タンパクのN末端に位置するエピトープに結合するが、最近の非臨床データではナノモルの親和性でκ型線維に結合し、κ型線維の食作用を増強する一方、λ型線維への結合はより弱く、*in vitro*で食作用の増強は認められないことが示唆されており、上記臨床試験の成績は非臨床データと一致した傾向の結果であった[4)]。

アミロペイブは、米国において2009年12月に、欧州において2019年11月にALアミロイドーシスの治療薬として希少疾病用医薬品指定を受け、本邦では、2025年８月に全身性ALアミロイドーシスの治療薬として希少疾病用医薬品指定を受けた。アレクシオンファーマ合同会社は2025年11月に製造販売承認申請を行い、2026年９月に「全身性ALアミロイドーシス（免疫グロブリン軽鎖がκ型優位の場合に限る）」の効能又は効果で製造販売承認を取得した。現時点、米国及び欧州連合では承認されていない。
なお、アミロペイブはCaelum Biosciences社が創薬し、本邦での開発及び販売はアレクシオンファーマ合同会社が行うこととなった。

＊ FLC量及び比の正常化、免疫固定法による検査で血清と尿中のM蛋白がともに消失（iFLCが基準値上限未満、及び免疫固定法による血清と尿の検査結果が陰性である場合は、CRの条件としてuninvolved遊離軽鎖及びFLC比の正常化はいずれも必要ない）

3) Kastritis E, et al. N Engl J Med. 2021;385(1):46-58. (PMID: 34192431) [COI：著者のなかにはAlexion Pharmaceuticals, Inc. 及び AstraZeneca plc. 、Caelum Biosciences, Inc.より謝礼を受領している者が含まれる。]
6) Costello M, et al. Blood. 2023;142(Supplement 1):3307-3308. [COI：著者のなかにはAlexion Pharmaceuticals, Inc. 及び AstraZeneca plc. の株式を保有する社員が含まれる。]
9) Wechalekar AD, et al. J Clin Oncol. 2026;44(20):1899-1910. (PMID: 42212672) [COI：本研究はAlexion Pharmaceuticals, Inc. 及び AstraZeneca plc.、Caelum Biosciences, Inc.より資金的支援を受けた。著者のなかには同社よりコンサルティング料等を受領している者、同社の株式を保有する役員が含まれる。]

Ⅱ 特徴

適応症

●アミロペイブは、アミロイド線維のミスフォールドした軽鎖を標的とするキメラ型免疫グロブリンG1κモノクローナル抗体であり[4]、「全身性ALアミロイドーシス（免疫グロブリン軽鎖がκ型優位の場合に限る）」を効能又は効果として承認されている薬剤である。

作用機序

●アミロペイブは、アミロイド線維のミスフォールドしたκ型線維に結合し、κ型線維の食作用を増強する[4]。

>> 34頁

有効性

●ALアミロイドーシス患者集団*での「ACMまでの期間とCVH頻度の階層的複合エンドポイント」に対して、アミロペイブ群のプラセボ群と比較したWin Ratio（95%CI）は1.12（0.83, 1.52）であり、統計学的有意差は認められず、アミロペイブ群の優越性は検証されなかった（p=0.301、F-S法）（検証的な解析結果）[7]。

＊ 一部、承認外（λ型のALアミロイドーシス患者）の成績を含みますが、承認時評価資料のため紹介します。

>> 15頁

●主要評価項目のサブグループ解析である、κ型ALアミロイドーシス患者集団での「ACMまでの期間とCVH頻度の階層的複合エンドポイント」のアミロペイブ群のプラセボ群と比較したWin Ratio（95%CI）は2.15（1.02, 4.52）であり、統計学的有意差は認められなかった（名目上のp値=0.078、F-S法）。しかし、その構成要素である「ACMまでの期間」のハザード比（95%CI）は0.38（0.17, 0.83）（層別Cox比例ハザードモデル）であり、相対リスクはハザード比に基づき62%減少することが示され、生存率において統計学的有意差が認められた（名目上のp値=0.012、層別log-rank検定）。また、「CVH頻度」の発現率比（95%CI）は0.28（0.09, 0.83）であり、相対リスクが72%減少することが示された（名目上のp値=0.022、負の二項回帰モデル）[7]。

>> 19頁

安全性

●重大な副作用としてInfusion reaction、重篤な過敏症があらわれることがある。
主な副作用は肺炎、COVID-19、高尿酸血症、発熱（1～10%未満）が認められた。

詳細は、電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

ACM：全死因死亡、CVH：心血管事象に関連する入院

4. 効能又は効果
全身性ALアミロイドーシス（免疫グロブリン軽鎖がκ型優位の場合に限る）

Ⅲ 製品情報（ドラッグインフォメーション）

2026年9月作成（第1版）の電子添文に基づき作成

2. 禁忌

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	アミロペイブ点滴静注300mg
有効成分	1バイアル（10mL）中 アンセラミマブ（遺伝子組換え）300mg
添加剤	1バイアル（10mL）中 酢酸ナトリウム水和物30.1mg 氷酢酸1.9mg 塩化ナトリウム29.2mg D-マンニトール100mg ポリソルベート80 1.0mg

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

3.2 製剤の性状

販売名	アミロペイブ点滴静注300mg
性状	本品は無色～黄色の澄明又は乳白光を呈する液である
pH	5.2～5.8
浸透圧比（生理食塩液対比）	約1（生理食塩水により希釈後（4.0～10.8mg/mL））

4. 効能又は効果

全身性ALアミロイドーシス（免疫グロブリン軽鎖がκ型優位の場合に限る）

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 κ/λ比等において免疫グロブリン軽鎖がκ 型優位である場合にのみ投与すること。[17.1.1参照]

5.2 Mayo Stage[注)] IIIa又はIIIbの患者に投与すること。[17.1.1参照]

注）Mayo Clinic Staging（2004年）のEU改訂版（2013年）

5.3「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤の使用の必要性を慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1参照]

6. 用法及び用量

他の化学療法との併用において、通常、成人にはアンセラミマブ（遺伝子組換え）として、1回1000mg/m^2（体表面積）を1週間隔で4回点滴静注し、以降は2週間隔で点滴静注する。ただし、1回量は2700mgを上限とする。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

7.2 臨床試験において用いられた併用薬等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知した上で、本剤と併用する異常形質細胞を標的とした化学療法を選択すること。本剤投与により異常形質細胞の増殖を抑制する作用は示されていない。[17.1.1 参照]

7.3 Infusion reactionのリスクを低減するため、2時間以上かけて点滴静注すること。また、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の前投与を考慮すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は全身性ALアミロイドーシスの診断及び治療に関する十分な知識・経験を持ち、本剤の臨床試験成績を十分に理解した医師のもとで使用すること。[17.1.1 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていないが、一般にヒトIgGは胎盤を通過することが知られている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行は不明であるが、一般にヒトIgGは乳汁中に移行することが知られている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 Infusion reaction（5.9%）、**重篤な過敏症**（0.7%）

発疹、斑状丘疹状皮疹等があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	1～10%未満
感染症および寄生虫症	肺炎、COVID-19
代謝および栄養障害	高尿酸血症
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤はキメラ型IgG1κモノクローナル抗体であり、血清中Mタンパクの血清蛋白電気泳動法及び血清免疫固定法の結果に干渉する可能性がある。全身性ALアミロイドーシス患者における血液学的完全奏効（CR）の評価及びCRからの再発の評価に影響を及ぼす可能性があるため注意すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 投与に必要なバイアル数を冷蔵庫から取り出し、調製前に30分～2時間かけて常温に戻すこと。バイアルを振ったり、加熱したりしないこと。

14.1.2 希釈前に、バイアル内の溶液が無色～黄色であることを確認すること。不溶性の粒子や異物が認められる場合には使用しないこと。

14.1.3 生理食塩液250mLを含む点滴バッグから、本剤の必要量と同量の希釈液をあらかじめ抜き取ること。

14.1.4 滅菌した注射針及びシリンジでバイアルから本剤の必要量を抜き取り、点滴バッグに注入し、ゆっくり反転させて混和すること。点滴バッグは振盪しないこと。バイアル内の未使用残液は廃棄すること。

14.1.5 調製した溶液をすぐに使用しない場合は、2～8℃で18時間まで、又は20～30℃で5時間まで保存できる。20～30℃の保存時間には点滴静注の時間を含む。保存中は遮光すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 急速静注で投与しないこと。インラインフィルターを使用する場合は、無菌の蛋白結合性の低い0.2又は0.22ミクロンのインラインフィルターを使用すること。

14.2.2 本剤は、独立したラインにより投与するものとし、他の注射剤・輸液等と混合しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤を投与された患者のうちアンセラミマブ（遺伝子組換え）に対する抗体産生が認められた患者の割合は、6.0%（17/284例）であり、この17例のうち9例においては、アンセラミマブ（遺伝子組換え）に対する中和抗体が認められた（本剤による治療開始前に抗体が検出されていた患者を含む）。本剤投与開始前に抗体産生が認められた患者の一部で、投与開始から一定期間本剤の血中濃度が低下する傾向が認められた。

一部承認外の効能又は効果の成績を含みますが、承認時評価資料であるためご紹介します。

Ⅳ 臨床成績

国際共同第Ⅲ相試験（CARES試験）（国際共同試験、検証試験）

7) 社内資料：臨床的有効性の概要（CTD 2.7.3.2、承認時評価資料）
8) 社内資料：臨床的安全性の概要（CTD 2.7.4.2、承認時評価資料）
9) Wechalekar AD, et al. J Clin Oncol. 2026;44(20):1899-1910. (PMID: 42212672)
[COI：本研究はAlexion Pharmaceuticals, Inc. 及び AstraZeneca plc.、Caelum Biosciences, Inc.より資金的支援を受けた。
著者のなかには同社よりコンサルティング料等を受領している者、同社の株式を保有する役員が含まれる]

試験概要

目的

未治療のALアミロイドーシス患者を対象に、PCDに対する標準治療下で、アミロペイブを投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較する。

対象

Mayo Clinic Staging（2004年）のEU改訂版（2013年）[10-12]に基づき、Stage Ⅲa又はStage Ⅲbに分類された18歳以上の全身性ALアミロイドーシス患者405例（日本人17例［アミロペイブ群10例、プラセボ群7例］）

主な組み入れ基準	●18歳以上の患者。 ●スクリーニング時点で、Mayo Clinic Staging（2004年）のEU改訂版（2013年）に基づき、301試験ではALアミロイドーシスのMayo Stage Ⅲbに分類され、かつNT-proBNPが8500ng/L超である患者、302試験ではALアミロイドーシスのMayo Stage Ⅲaに分類され、かつNT-proBNPが650ng/L以上8500ng/L以下である患者。 ●スクリーニング時に以下の１つ以上によって定義される測定可能な血液病変を有する患者： a. involved遊離軽鎖（FLC）（iFLC）とuninvolved FLCの差（dFLC）が4mg/dL超 b. iFLCが4mg/dL超かつκ/λ比の異常 c. 血清タンパク電気泳動検査でMピーク（m-spike）が0.5g/dL超 ●コンゴーレッド染色組織検体での緑色の複屈折物質の偏光顕微鏡像に基づきアミロイドーシスと病理組織学的に診断され、かつ以下の１つ以上によって免疫グロブリン軽鎖由来のアミロイド沈着が確認されている患者： a. 免疫組織化学法／免疫蛍光法 b. 質量分析法 c. 電子顕微鏡／免疫電子顕微鏡所見の特性 ●以下によって定義される心臓合併症を有する患者： a. ALアミロイドーシスと確定診断され、心不全の診断を裏付ける臨床徴候や症状の記録が存在し、心不全のその他の原因がない場合かつ b. 以下の１つ以上に該当する： i. 心内膜心筋生検によりAL心アミロイドーシスが示される ii. 心エコーで拡張期の平均左室壁厚（［心室中隔厚＋左室後壁厚］/2として算出）が12mm超であり、壁肥厚の程度を十分に説明する他の原因が存在しない iii. ガドリニウム造影剤を用いた心臓の磁気共鳴画像法（MRI）により心アミロイドーシスと診断される

主な除外基準	●ALアミロイドーシス以外の病型のアミロイドーシスを有する患者。 ●ALアミロイドーシス又は多発性骨髄腫に対する治療歴がある患者。ただし、スクリーニング検査用の検体を採取されてからランダム割付けまでCyBorDをベースとしたPCD療法の投与が2週間以下の場合は組み入れてもよい。 ●POEMS症候群、又は（同意説明文書の署名前3ヵ月以内又はスクリーニング期間中に実施した）骨髄生検で10%を超えるクローン性骨髄形質細胞、又は（同意説明文書の署名前3ヵ月以内又はスクリーニング期間中に実施した）生検で診断された骨性もしくは髄外性形質細胞腫、かつ以下のCRAB（高カルシウム血症、腎不全、貧血、骨病変）症状のいずれか1つ以上を認めると定義される多発性骨髄腫を有する患者： a. 基礎疾患の形質細胞増殖性障害に起因する以下の末端臓器障害のエビデンス： i. 高カルシウム血症：血清カルシウムが基準値上限から0.25mmol/L（1mg/dL）超えている、又は2.75mmol/L（11mg/dL）超、又は ii. 腎機能不全：クレアチニンクリアランスが40mL/分未満、又は血清クレアチニンが177μmol/L（2mg/dL）超、又は iii. 貧血：ヘモグロビン値が基準値下限よりも20g/Lを超えて低下、又は100g/L未満、又は iv. 骨病変：（同意説明文書の署名前3ヵ月以内又はスクリーニング期間中に実施した）画像検査で1つ以上の溶骨性病変：骨X線検査、コンピューター断層撮影（CT）検査、陽電子放出断層撮影（PET）／CT検査、又はMRI検査。骨髄中のクローン性形質細胞が10%未満の場合は、微小骨髄浸潤を有する孤立性形質細胞腫を除外するため、2ヵ所以上の骨病変を認めることが必要、又は b. 以下の悪性腫瘍バイオマーカーを1つ以上認める： i. 骨髄検査でクローン性形質細胞が60%以上、又は ii. MRIで5mm以上の限局性骨病変が2ヵ所以上 ●仰臥位収縮期血圧が90mmHg未満、又は症候性起立性低血圧症（体液量の減少がなく、内科的治療が奏効せず、立位での収縮期血圧が30mmHg超低下する場合と定義）を有する患者。 ●10mg/日超のプレドニゾロン（又は相当量のステロイド）を服用中の患者。 ●ドキシサイクリンを服用中の患者。 ●透析中の患者。

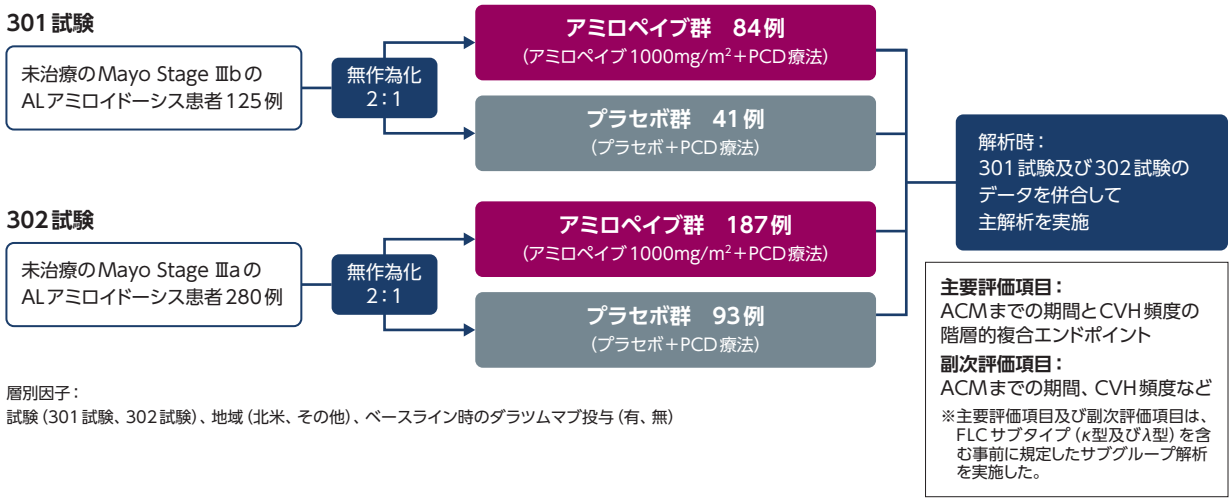
方法

301試験及び302試験のいずれも、対象患者を2：1の割合でアミロペイブ群又はプラセボ群にランダムに割り付け、アミロペイブの用量は1000mg/m^{2}とし、最初の4週間は7日（±1日）ごと、その後は主要評価期終了まで14日（±2日）ごとに点滴静脈内投与（点滴静注）した。総投与量はスクリーニング期での体表面積（BSA）に基づき決定し、20%以上の体重変化がなければBSAの再算出は不要とした。点滴静注は約2時間かけて行い、アミロペイブの最大許容用量は2700mgとした。プラセボ群に割付けられた患者には、アミロペイブ相当量の0.9%生理食塩液を投与した。なお、PCD療法と同日に投与する場合には、治験薬を先に投与した。

4.効能又は効果
全身性ALアミロイドーシス（免疫グロブリン軽鎖がκ型優位の場合に限る）
6.用法及び用量
他の化学療法との併用において、通常、成人にはアンセラミマブ（遺伝子組換え）として、1回1000mg/m^2（体表面積）を1週間隔で4回点滴静注し、以降は2週間隔で点滴静注する。ただし、1回量は2700mgを上限とする。

試験デザイン

第Ⅲ相、多施設共同、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照試験



層別因子：
試験（301試験、302試験）、地域（北米、その他）、ベースライン時のダラツムマブ投与（有、無）

評価項目

301試験及び302試験共通

主要評価項目、検証的解析項目

- 全死因死亡（ACM）までの期間と心血管事象に関連する入院（CVH）頻度の階層的複合エンドポイント

主な副次評価項目

- ベースラインからWeek 50までのKansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Score（KCCQ-OS）*1の変化量
- ベースラインからWeek 50までの6分間歩行試験（6MWT）の歩行距離の変化量
- ACMまでの期間
- CVH頻度
- ベースラインからWeek 50までの長軸方向ストレイン（GLS）%の変化量

その他の副次評価項目

- ベースラインからWeek 50までのShort Form 36 Health Survey version 2 身体的側面のスコア（SF-36v2® PCS）*2の変化量
- ベースラインからWeek 50までのNT-proBNPの変化量

探索的評価項目

- ベースラインからの経時的な、NT-proBNP、cTnT、dFLC、及びCRPの変化量
- Week 14、26、38、50、74時点で心奏効を認めた患者の割合
- 心奏効達成までの期間
- Week 14、26、38、50、74時点で複合心奏効（以下をいずれも満たす）を認めた患者の割合
  - NT-proBNP値の30%超かつ300ng/L超の低下
  - GLS%の2%以上の改善
- 以下の階層的複合エンドポイント：
  - 死亡（心臓移植及び左室補助人工心臓装置導入は死亡として取り扱う）、又は
  - （推算糸球体濾過量［eGFR］の25%以上の減少を伴わない状況下での）NT-proBNP値の30%超かつ300ng/L以上の上昇、又は
  - GLS%の2%以上の悪化
- Week 14、26、38、50、74時点で、グレード分類（CarCR、CarVGPR、CarPR、CarNR）別で心奏効を認めた患者の割合
- グレード分類された心奏効までの期間

■ 腎奏効を認めた患者の割合
■ 腎奏効達成までの期間
■ 腎進行までの期間
■ グレード分類（renCR、renVGPR、renPR、renNR）別で腎奏効を認めた患者の割合
■ グレード分類された腎奏効までの期間
■ Week 14、26、38、50、74時点で肝奏効を認めた患者の割合
■ 肝奏効達成までの期間
■ Week 14、26、38、50、74時点で、グレード分類（hepCR、hepVGPR、hepPR、hepNR）別で肝奏効を認めた患者の割合
■ グレード分類された肝奏効までの期間
■ ベースラインからの経時的なAST、ALT、ALP及びGGTを含む肝機能の変化
■ ベースラインからの経時的なeGFR、血清クレアチニン及び24時間尿タンパクを含む腎機能の変化
■ ベースラインからの経時的なKCCQの領域スコア及び要約スコア、SF-36v2®の尺度領域スコア、精神面側面のQoL要約スコア、EQ-5D-5L™指標スコア及び視覚的アナログ尺度によるQoLの変化
■ ベースラインからの経時的なNew York Heart Association（NYHA）心機能分類の変化

＊1 KCCQ-OS：KCCQは、心不全患者を対象としたQoLを評価するために使用される自己記入式の質問票であり、7つのドメイン（身体的制限、症状の安定性、症状の頻度、症状の重症度、自己効力感、QoL、社会的制限）に分類される23項目から構成される。各ドメインスコアは0～100のスケールで表され、低いスコアはより重度の症状及び/又は制限を示す。KCCQ-OSは、身体的制限スコア、総症状スコア、QoLスコア、社会的制限スコアの平均として算出される。

＊2 SF-36v2® PCS：SF-36v2は、健康関連QoLを評価するために使用される自己記入式の質問票であり、8つのドメイン（活力、身体機能、身体の痛み、全体的健康感、身体的役割機能、精神的役割機能、社会的役割機能、精神的健康）に分類される35項目と自己評価による変化の単一項目から構成される。これらのドメインは身体的側面のスコア（PCS）と精神的側面のスコア（MCS）に分類される。高いスコアはより良いQoLを示す。

解析計画

■ 有効性の主解析対象集団はintent to treat（ITT）集団であり、その定義は「ランダム割付けされたすべての患者」とした。また、per protocol（PP）解析対象集団での感度分析も実施することとし、その定義は「ITTの定義を満たし、かつ有効性の評価項目の解釈に影響を及ぼす可能性のある治験実施計画書からの逸脱が認められていないすべての患者」とした。安全性解析対象集団は治験薬が投与されたすべての患者とした。

■ 有効性の主要評価項目は「ACMまでの期間とCVH頻度の階層的複合エンドポイント」とした。「ACMまでの期間」は「ランダム割付から死亡までの週数」と定義し、主要評価期（最後の患者のランダム割付日から18ヵ月経過した時点まで）終了時点で生存している患者は、最終生存確認日で評価打ち切りとした。また、CVHは臨床事象判定委員会が中央判定することとした。主要評価項目の主解析での中間事象（心臓移植／左室補助人工心臓装置導入）は死亡として扱い、他の中間事象（治験薬の投与中止、治験実施計画書からの重大な逸脱）は治療方針ストラテジーを適用し、中間事象後のデータをそのまま解析に含めた。主要評価項目の主解析での仮説検定にはFinkelstein-Schoenfeld（F-S）法を用い、投与効果の推定にはWin Ratioを算出した。試験（301試験、302試験）、地域（北米、その他）、及びベースライン時のダラツムマブ投与（有、無）により層別化し、各層内の各群から1例ずつの組（ペア）を作り、アウトカムを階層的に対比較した。これを層内すべての組（ペア）に対して実施した。まず、臨床的に重要性の高い評価項目である「ACMまでの期間」を比較し、勝敗がつかない場合は「CVH頻度」を比較した。帰無仮説は「ACMまでの期間及びCVH頻度のいずれにも、アミロペイブ群とプラセボ群で群間差はない」とし、対立仮説は「ACMまでの期間及びCVH頻度のうち少なくとも1つには、アミロペイブ群とプラセボ群で群間差がある」とした。

4.効能又は効果
全身性ALアミロイドーシス（免疫グロブリン軽鎖がκ型優位の場合に限る）
6.用法及び用量
他の化学療法との併用において、通常、成人にはアンセラミマブ（遺伝子組換え）として、1回1000mg/m^2（体表面積）を1週間隔で4回点滴静注し、以降は2週間隔で点滴静注する。ただし、1回量は2700mgを上限とする。

■ 主な副次評価項目は、主要評価項目が有意水準両側5%で統計学的に有意であった場合に、事前に規定した順序で階層的に検定することとした。有効性の副次評価項目のうち、KCCQ-OS、GLS%、6MWTの歩行距離、SF-36v2® PCS、NT-proBNPのベースラインからWeek 50までの変化量の群間差の検定には順位付け共分散分析（Ranked ANCOVA）モデルを用いた。Ranked ANCOVAモデルでは、投与群、試験、地域、ベースライン時のダラツムマブ投与を固定効果とし、当該評価項目のベースライン値の順位を共変量とした。また、群間差の中央値としてHodges-Lehmann推定値及びその95%信頼区間（CI）を示した。

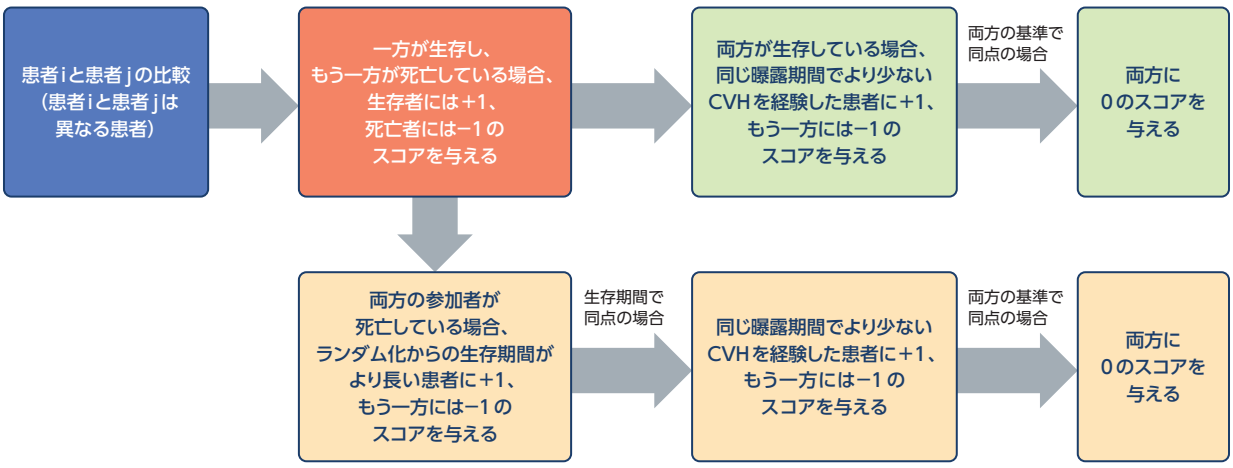
■ 主要評価項目及び副次評価項目は、事前に規定したサブグループ（試験、地域、ベースライン時のダラツムマブ投与、試験中のダラツムマブ投与、性別、人種、年齢、iFLCのサブタイプ、ベースライン時のGLS%、ベースライン時のNYHA）を対象に解析した。なお、κ型の部分集団解析を対象に検証を目的とした事前仮説は設定していなかった。

■ ACMまでの期間の比較には、試験、地域、ベースライン時のダラツムマブ投与による層別log-rank検定を用いた。また、試験、地域及びベースライン時のダラツムマブ投与によって補正した層別Cox比例ハザードモデルを用いてプラセボ群に対するアミロペイブ群のハザード比及び95%CIを算出した。

■ CVH頻度の比較の検定には負の二項回帰モデルを用いた。投与群、試験、地域及びベースライン時のダラツムマブ投与を固定効果とし、各患者の追跡期間の対数をオフセット項としてモデルに含めた。また、投与群間の推定発現率比とその95%CI、及びCVH年間発現頻度とその95%CIを算出した。

■ 安全性の解析には安全性解析対象集団を用いた。有害事象は、医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）version 28.0を用いてコード化し、器官別大分類及び基本語別、治験薬との関連性別、重症度別に要約した。臨床検査値及びバイタルサインは各来院時点の実測値及びベースラインからの変化量を投与群別に記述的に要約した。また、米国国立がん研究所有害事象共通用語規準（NCI CTCAE）のグレード別での臨床検査値異常の発現割合を要約した。

■ CARES試験全体に加えて、事前に規定したFLCサブタイプκ型患者集団及びλ型患者集団での安全性解析対象集団を対象に、有害事象の発現状況の概要、有害事象、重篤な有害事象、死亡に至った有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の解析を実施した。



Finkelstein-Schoenfeldスコアリングアルゴリズム[9)]

主要評価項目に対するFinkelstein-Schoenfeldスコアリングアルゴリズム

シナリオ	患者i/j	ACMまでの期間		CVHの頻度[c]	スコア
		生存状況	死亡者の生存期間/生存者の打ち切りまでの期間（ランダム化から）		
1	i	死亡	短い	-	−1
	j	生存	長い	-	+1
2	i	死亡	等しい	-	−1
	j	生存	等しい	-	+1
3[a]	i	死亡	長い	高い	−1
	j	生存	短い	低い	+1
4[a]	i	死亡	長い	低い	+1
	j	生存	短い	高い	−1
5[a]	i	死亡	長い	等しい	0
	j	生存	短い	等しい	0
6	i	死亡	短い	-	−1
	j	死亡	長い	-	+1
7[b]	i	死亡	等しい	高い	−1
	j	死亡	等しい	低い	+1
8[b]	i	死亡	等しい	等しい	0
	j	死亡	等しい	等しい	0
9[b]	i	生存	-	高い	−1
	j	生存	-	低い	+1
10[b]	i	生存	-	等しい	0
	j	生存	-	等しい	0

a：患者jが患者iの死亡前に生存していたが打ち切りとなった場合、ACMまでの期間は同点とし、CVHの頻度で比較する。
b：両方が生存している又はACMまでの期間が同点の場合、CVHの頻度で比較する。
c：両者でCVHに対する追跡期間が異なる場合、短い方の追跡期間により評価する。

4.効能又は効果
全身性ALアミロイドーシス（免疫グロブリン軽鎖がκ型優位の場合に限る）
6.用法及び用量
他の化学療法との併用において、通常、成人にはアンセラミマブ（遺伝子組換え）として、1回1000mg/m^2（体表面積）を1週間隔で4回点滴静注し、以降は2週間隔で点滴静注する。ただし、1回量は2700mgを上限とする。

患者背景（ITT集団）

		アミロペイブ群 N=271	プラセボ群 N=134
年齢（歳）	平均値（SD）	64.6（10.27）	67.8（9.50）
	中央値（範囲）	66.0（36, 91）	69.0（36, 90）
男性、n（%）		183（67.5）	87（64.9）
人種、n（%）	アメリカインディアン又はアラスカ先住民	1（0.4）	0
	アジア人	43（15.9）	14（10.4）
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	13（4.8）	7（5.2）
	ネイティヴ・ハワイアン又は太平洋系人種	1（0.4）	0
	白人	183（67.5）	92（68.7）
	その他	30（11.1）	21（15.7）
地域、n（%）	北米	102（37.6）	51（38.1）
	その他	169（62.4）	83（61.9）
BSA（m^2）	平均値（SD）	1.9（0.24）	1.9（0.23）
	中央値（範囲）	1.9（1, 3）	1.9（1, 3）
ベースライン時のダラツムマブ投与あり、n（%）		155（57.2）	85（63.4）
ベースラインの Mayo Stage、n（%）	Stage Ⅱ	12（4.4）	7（5.2）
	Stage Ⅲa	169（62.4）	81（60.4）
	Stage Ⅲb	90（33.2）	45（33.6）
	不明	0	1（0.7）
NT-proBNP（ng/L）	n	271	133
	平均値（SD）	8921.3（9213.52）	8891.1（9541.50）
High Sensitivity cTnT（ng/mL）[a]	n	270	133
	平均値（SD）	0.1228（0.10637）	0.1286（0.13362）
cTnT（ng/mL）[b]	n	38	20
	平均値（SD）	0.0898（0.03661）	0.1014（0.05120）
cTnI（ng/mL）	n	7	3
	平均値（SD）	0.2142（0.19553）	0.1430（0.11453）
dFLC（mg/dL）	n	267	132
	平均値（SD）	56.13（92.468）	52.28（64.528）
κ/λ比、κ型iFLC	n	48	23
	平均値（SD）	115.11（329.720）	82.01（89.520）
κ/λ比、λ型iFLC	n	219	109
	平均値（SD）	0.10（0.110）	0.11（0.117）
iFLCのサブタイプ、 n（%）	κ型	48（17.7）	23（17.2）
	λ型	219（80.8）	109（81.3）
	不明	4（1.5）	2（1.5）
KCCQ-OS	n	258	125
	平均値（SD）	52.21（22.028）	48.49（22.466）
GLS%	n	257	124
	平均値（SD）	−12.38（3.541）	−13.15（3.911）
6MWTでの 歩行距離（m）	n	262	132
	平均値（SD）	295.233（128.6435）	275.658（131.7447）
SF-36v2® PCS	n	251	124
	平均値（SD）	36.57（8.545）	35.70（8.344）

a：中央検査機関又は院内検査室における第５世代高感度心筋トロポニンTアッセイ
b：各施設内の検査室による第４世代の心筋トロポニンT測定

有効性

■ ACMまでの期間とCVH頻度の階層的複合エンドポイント［主要評価項目、検証的解析結果］

「ACMまでの期間とCVH頻度の階層的複合エンドポイント」に対し、Win Ratio（95%CI）は1.12（0.83, 1.52）であり、優越性は検証されなかった（p=0.301、F-S法）。

ACMまでの期間とCVH頻度の階層的複合エンドポイント（ITT集団）

		アミロペイブ群 N=271	プラセボ群 N=134
ACMまでの期間とCVH頻度の階層的複合エンドポイント[a]	Win Ratio（95%CI）	1.12（0.83, 1.52）	
	p値（F-S法）	0.301	

a：試験、地域、ベースライン時のダラツムマブ投与により層別化し、各層内の各患者のアウトカムを対比較した。まず、臨床的に重要性の高い評価項目である「ACMまでの期間」を比較し、勝敗がつかない場合は、「CVH頻度」を比較した。

■ ベースラインからWeek 50までのKCCQ-OSの変化量、ベースラインからWeek 50までの6MWTの歩行距離の変化量、ACMまでの期間、CVH頻度、ベースラインからWeek 50までのGLS%の変化量［主な副次評価項目］、ベースラインからWeek 50までのSF-36v2® PCSの変化量、ベースラインからWeek 50までのNT-proBNPの変化量［その他の副次評価項目］

いずれの副次評価項目でも、アミロペイブ群とプラセボ群との間で名目上の統計学的な有意差は認められなかった。

主な副次評価項目及びその他の副次評価項目（ITT集団）

			アミロペイブ群 N=271	プラセボ群 N=134
主な副次評価項目	ACMまでの期間[a]	n	271	134
		死亡数、n（%）	90（33.2）	52（38.8）
		50週時点でのKaplan-Meier推定値（95%CI）	0.75（0.69, 0.79）	0.67（0.59, 0.75）
		50週時点での相対リスク減少率（%）	22.32	
		ハザード比（層別Cox比例ハザードモデル）（95%CI）	0.80（0.57, 1.12）	
		名目上のp値（層別log-rank検定）	0.270	
	CVH頻度[b]	n	271	134
		年間CVH頻度（95%CI）	0.59（0.42, 0.83）	0.89（0.56, 1.44）
		相対リスク減少率（%）	34.05	
		発現率比（負の二項回帰モデル）（95%CI）	0.66（0.38, 1.14）	
		名目上のp値（負の二項回帰モデル）	0.136	

4. 効能又は効果
全身性ALアミロイドーシス（免疫グロブリン軽鎖がκ型優位の場合に限る）
5. 効能又は効果に関連する注意（抜粋）
5.2 Mayo Stage注）IIIa又はIIIbの患者に投与すること。［17.1.1参照］
注）Mayo Clinic Staging（2004年）のEU改訂版（2013年）
6. 用法及び用量
他の化学療法との併用において、通常、成人にはアンセラミマブ（遺伝子組換え）として、1回1000mg/m²（体表面積）を1週間隔で4回点滴静注し、以降は2週間隔で点滴静注する。ただし、1回量は2700mgを上限とする。

			アミロペイブ群 N=271	プラセボ群 N=134
主な 副次評価項目	ベースラインから Week 50までの KCCQ-OSの 変化量[c]	n	152	75
		平均値 (SD)	13.10 (23.562)	14.02 (23.015)
		群間差 (中央値) (Hodges-Lehmann法) (95%CI)	−2.08 (−8.33, 4.42)	
		名目上のp値 (Ranked ANCOVAモデル)	0.941	
	ベースラインから Week 50までの 6MWTの 歩行距離 (m) の変化量[c]	n	158	72
		平均値 (SD)	36.3842 (139.16974)	64.5414 (138.94595)
		群間差 (中央値) (Hodges-Lehmann法) (95%CI)	−14.00 (−46.50, 16.75)	
		名目上のp値 (Ranked ANCOVAモデル)	0.344	
	ベースラインから Week 50までの GLS%の変化量[c]	n	138	69
		平均値 (SD)	0.09 (3.771)	−0.09 (4.150)
		群間差 (中央値) (Hodges-Lehmann法) (95%CI)	−0.00 (−1.10, 1.10)	
		名目上のp値 (Ranked ANCOVAモデル)	0.624	
その他の 副次評価項目	ベースラインから Week 50までの SF-36v2® PCS の変化量[c]	n	145	74
		平均値 (SD)	4.23 (8.814)	3.79 (9.075)
		群間差 (中央値) (Hodges-Lehmann法) (95%CI)	0.37 (−2.10, 2.90)	
		名目上のp値 (Ranked ANCOVAモデル)	0.802	
	ベースラインから Week 50までの NT-proBNP (ng/L) の変化量[c]	n	164	73
		平均値 (SD)	−1641.7 (8402.86)	−3193.2 (7176.07)
		群間差 (中央値) (Hodges-Lehmann法) (95%CI)	683.45 (−241.02, 1617.06)	
		名目上のp値 (Ranked ANCOVAモデル)	0.395	

a：層として試験、地域、及びベースライン時のダラツムマブ投与を考慮した。
b：投与群、試験、地域、及びベースライン時のダラツムマブ投与を固定効果とし、各患者の追跡期間の対数をオフセット項としてモデルに含めた。
c：投与群、試験、地域、及びベースライン時のダラツムマブ投与を固定効果として調整した。また、各評価項目のベースライン時の順位を共変量とした。

■感度分析（事後解析）

主要評価項目の構成要素である「ACMまでの期間」及び「CVH頻度」に対して、κ型のALアミロイドーシス患者集団を対象に、試験、地域、ベースライン時のダラツムマブ投与有無、ベースライン時のNT-proBNP及びdFLCの5つの変数を調整して感度分析を実施した。

試験、地域、ベースライン時のダラツムマブ投与有無はCARES試験で事前に規定していた層別因子であり、ベースライン時のNT-proBNP及びdFLCはκ型のALアミロイドーシス患者集団でベースライン時にアミロペイブ群とプラセボ群との間で差が認められた患者背景因子であった。なお、Mayo Stageも投与群間で差が認められたが、301試験にMayo Stage Ⅲb、302試験にMayo Stage Ⅲaの患者が登録されたことから、「試験（301試験／302試験）」としてまとめて取り扱うこととした。

変数の調整には逆確率重み付け法（IPTW法）を用いた。

CARES試験のκ型集団での「ACMまでの期間」及び「CVH頻度」に対するIPTW法による調整前後の結果

		調整前		調整後[a]	
		アミロペイブ群 N=48	プラセボ群 N=23	アミロペイブ群 N=48	プラセボ群 N=23
ACMまでの期間	死亡数、n（%）	15（31.3）	14（60.9）	15（31.3）	14（60.9）
	ハザード比（95%CI）	0.38（0.17, 0.83）		0.36（0.17, 0.74）	
	名目上のp値	0.012		0.006	
CVH頻度	年間CVH頻度（95%CI）	0.40（0.20, 0.81）	1.45（0.60, 3.49）	0.41（0.20, 0.83）	1.62（0.61, 4.28）
	発現率比（95%CI）	0.28（0.09, 0.83）		0.25（0.08, 0.82）	
	名目上のp値	0.022		0.021	

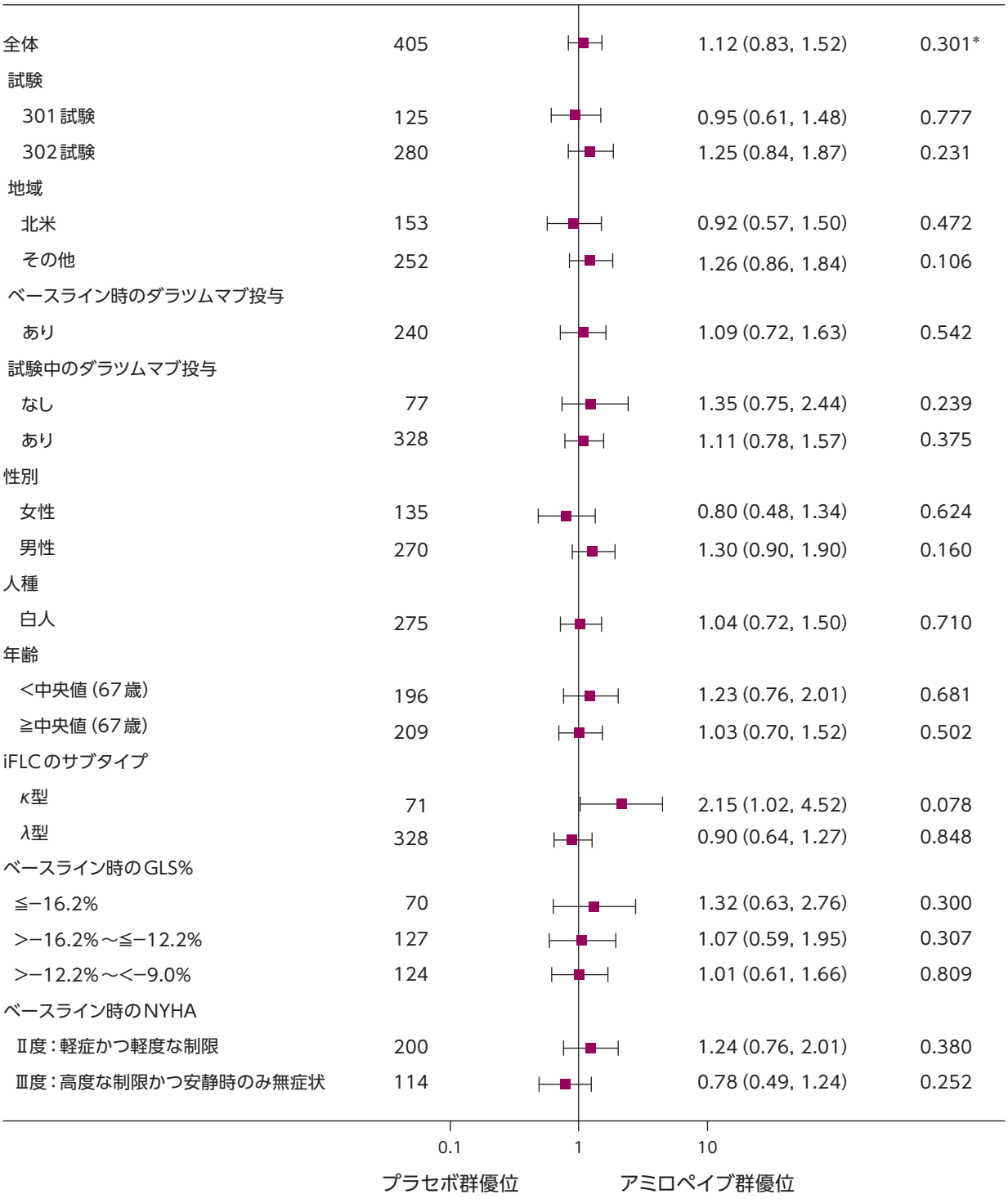
a：IPTW法では5つの変数から算出した傾向スコアの逆数で重み付けを行うことで偏りを調整した。傾向スコアは試験、地域、ベースライン時のダラツムマブ投与有無、ベースライン時のNT-proBNP及びdFLCを含めたロジスティック回帰モデルを用いて推定した。「ACMまでの期間」に対する治療効果の推定には、IPTW法による重み付けを行い、Cox比例ハザードモデルを適用し、検定にはlog-rank検定を用いた。また、「CVH頻度」に対する治療効果の推定及び検定には、IPTW法による重み付けを行い、負の二項回帰モデルを適用し、投与群を固定効果としてモデルに含めた。また、患者のCVHに対する追跡期間の対数をオフセット項として含めた。

4.効能又は効果
全身性ALアミロイドーシス（免疫グロブリン軽鎖がκ型優位の場合に限る）
6.用法及び用量
他の化学療法との併用において、通常、成人にはアンセラミマブ（遺伝子組換え）として、1回1000mg/m^2（体表面積）を1週間隔で4回点滴静注し、以降は2週間隔で点滴静注する。ただし、1回量は2700mgを上限とする。

■主要評価項目のサブグループ解析

ACM及びCVHに対するアミロペイブによる治療効果をさらに分析するために、主要評価項目の「ACMまでの期間とCVH頻度の階層的複合エンドポイント」に対し、事前に規定した、主な患者背景因子、ベースラインの疾患特性、ダラツムマブの使用等に基づくサブグループ解析を実施した。

	例数	Win Ratio (95%CI)	F-S法 名目上のp値
全体	405	1.12 (0.83, 1.52)	0.301*
試験			
301試験	125	0.95 (0.61, 1.48)	0.777
302試験	280	1.25 (0.84, 1.87)	0.231
地域			
北米	153	0.92 (0.57, 1.50)	0.472
その他	252	1.26 (0.86, 1.84)	0.106
ベースライン時のダラツムマブ投与			
あり	240	1.09 (0.72, 1.63)	0.542
試験中のダラツムマブ投与			
なし	77	1.35 (0.75, 2.44)	0.239
あり	328	1.11 (0.78, 1.57)	0.375
性別			
女性	135	0.80 (0.48, 1.34)	0.624
男性	270	1.30 (0.90, 1.90)	0.160
人種			
白人	275	1.04 (0.72, 1.50)	0.710
年齢			
<中央値 (67歳)	196	1.23 (0.76, 2.01)	0.681
≧中央値 (67歳)	209	1.03 (0.70, 1.52)	0.502
iFLCのサブタイプ			
κ型	71	2.15 (1.02, 4.52)	0.078
λ型	328	0.90 (0.64, 1.27)	0.848
ベースライン時のGLS%			
≦−16.2%	70	1.32 (0.63, 2.76)	0.300
>−16.2%～≦−12.2%	127	1.07 (0.59, 1.95)	0.307
>−12.2%～<−9.0%	124	1.01 (0.61, 1.66)	0.809
ベースライン時のNYHA			
Ⅱ度：軽症かつ軽度な制限	200	1.24 (0.76, 2.01)	0.380
Ⅲ度：高度な制限かつ安静時のみ無症状	114	0.78 (0.49, 1.24)	0.252



*検証的解析結果

主要評価項目のサブグループ別のForest Plot（ITT集団）

主要評価項目に対するサブグループ解析の結果を踏まえ、FLCサブタイプ別でのアミロペイブの有効性を評価した。κ型ALアミロイドーシス患者集団での「ACMまでの期間とCVH頻度の階層的複合エンドポイント」のWin Ratio (95%CI) は2.15 (1.02, 4.52) であり、統計学的有意差は認められなかった (名目上のp値=0.078、F-S法)。また、λ型ALアミロイドーシス患者集団での「ACMまでの期間とCVH頻度の階層的複合エンドポイント」のWin Ratio (95%CI) は0.90 (0.64, 1.27) であり、統計学的有意差は認められなかった (名目上のp値=0.848、F-S法)。

FLCサブタイプ別 (κ型、λ型) の主要評価項目 (ITT集団)

		κ型		λ型	
		アミロペイブ群 N=48	プラセボ群 N=23	アミロペイブ群 N=219	プラセボ群 N=109
ACMまでの期間とCVH頻度の階層的複合エンドポイント[a]	Win Ratio (95%CI)	2.15 (1.02, 4.52)		0.90 (0.64, 1.27)	
	名目上のp値 (F-S法)	0.078		0.848	

a：試験、地域、ベースライン時のダラツムマブ投与 (λ型のみ) により層別化し、各層内の各患者のアウトカムを対比較した。まず、臨床的に重要性の高い評価項目である「ACMまでの期間」を比較し、勝敗がつかない場合は、「CVH頻度」を比較した。

■副次評価項目のサブグループ解析

κ型集団における「ACMまでの期間」では、主要評価期での相対リスクが62%減少し (ハザード比 [95%CI]：0.38 [0.17, 0.83]、層別Cox比例ハザードモデル)、生存率において有意差が認められた (名目上のp値=0.012、層別log-rank検定)。また、κ型集団における「CVH頻度」では、相対リスクが72%減少した (発現率比 [95%CI]：0.28 [0.09, 0.83]、名目上のp値=0.022、負の二項回帰モデル)。一方、λ型集団では「ACMまでの期間」及び「CVH頻度」で有意差は認められなかった (ACMまでの期間：層別log-rank検定、CVH頻度：負の二項回帰モデル)。

FLCサブタイプ別 (κ型、λ型) の主な副次評価項目及びその他の副次評価項目 (ITT集団)

		κ型		λ型	
		アミロペイブ群 N=48	プラセボ群 N=23	アミロペイブ群 N=219	プラセボ群 N=109
ACMまでの期間[a]	死亡数、n (%)	15 (31.3)	14 (60.9)	73 (33.3)	37 (33.9)
	50週時点でのKaplan-Meier推定値 (95%CI)	0.75 (0.60, 0.85)	0.52 (0.31, 0.70)	0.75 (0.68, 0.80)	0.71 (0.61, 0.79)
	50週時点での相対リスク減少率 (%)	47.73		12.39	
	ハザード比 (層別Cox比例ハザードモデル) (95%CI)	0.38 (0.17, 0.83)		1.02 (0.68, 1.52)	
	名目上のp値 (層別log-rank検定)	0.012		0.647	
CVH頻度[b]	年間CVH頻度 (95%CI)	0.40 (0.20, 0.81)	1.45 (0.60, 3.49)	0.66 (0.44, 0.98)	0.76 (0.43, 1.34)
	相対リスク減少率 (%)	72.06		13.22	
	発現率比 (負の二項回帰モデル) (95%CI)	0.28 (0.09, 0.83)		0.87 (0.46, 1.65)	
	名目上のp値 (負の二項回帰モデル)	0.022		0.664	

a：層として試験、地域、及びベースライン時のダラツムマブ投与を考慮した。
b：投与群、試験、地域、及びベースライン時のダラツムマブ投与を固定効果とし、各患者の追跡期間の対数をオフセット項としてモデルに含めた。

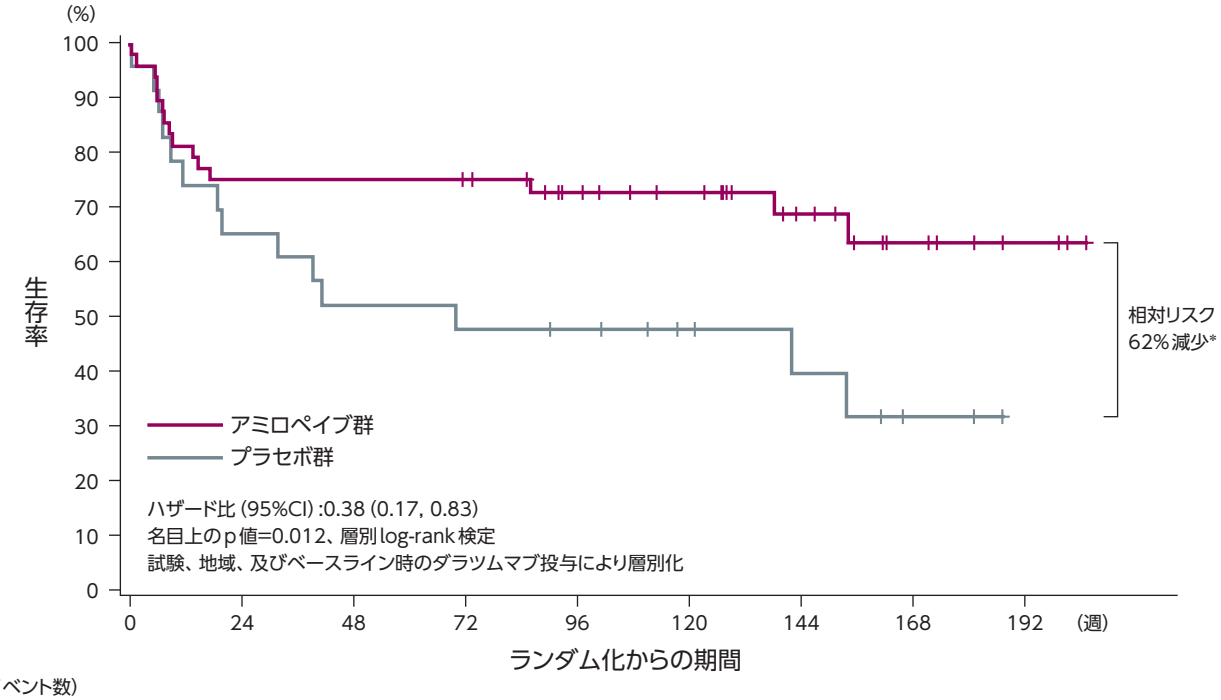
4.効能又は効果
全身性ALアミロイドーシス (免疫グロブリン軽鎖がκ型優位の場合に限る)
6.用法及び用量
他の化学療法との併用において、通常、成人にはアンセラミマブ (遺伝子組換え) として、1回1000mg/m^2 (体表面積) を1週間隔で4回点滴静注し、以降は2週間隔で点滴静注する。ただし、1回量は2700mgを上限とする。

		κ型		λ型	
		アミロペイブ群 N=48	プラセボ群 N=23	アミロペイブ群 N=219	プラセボ群 N=109
ベースラインからWeek 50までのKCCQ-OSの変化量[c]	n	28	12	121	62
	平均値 (SD)	18.46 (25.919)	9.82 (21.981)	12.33 (22.986)	14.31 (23.125)
	群間差 (中央値) (Hodges-Lehmann法) (95%CI)	10.37 (−9.38, 26.56)		−3.38 (−9.90, 3.65)	
	名目上のp値 (Ranked ANCOVAモデル)	0.130		0.464	
ベースラインからWeek 50までの6MWTの歩行距離 (m)の変化量[c]	n	29	11	126	61
	平均値 (SD)	41.0117 (111.48550)	35.1091 (116.63508)	36.8306 (144.39410)	69.8489 (142.79587)
	群間差 (中央値) (Hodges-Lehmann法) (95%CI)	18.00 (−71.60, 95.92)		−18.59 (−54.40, 15.95)	
	名目上のp値 (Ranked ANCOVAモデル)	0.161		0.910	
ベースラインからWeek 50までのGLS%の変化量[c]	n	25	11	110	57
	平均値 (SD)	−0.52 (3.972)	−1.11 (4.669)	0.05 (3.539)	0.14 (4.089)
	群間差 (中央値) (Hodges-Lehmann法) (95%CI)	0.40 (−3.70, 4.30)		−0.20 (−1.40, 1.00)	
	名目上のp値 (Ranked ANCOVAモデル)	0.276		0.860	
ベースラインからWeek 50までのSF-36v2® PCSの変化量[c]	n	27	12	115	61
	平均値 (SD)	5.94 (8.063)	4.68 (8.697)	4.03 (8.936)	3.72 (9.246)
	群間差 (中央値) (Hodges-Lehmann法) (95%CI)	1.04 (−4.58, 6.70)		0.28 (−2.41, 3.08)	
	名目上のp値 (Ranked ANCOVAモデル)	0.218		0.719	
ベースラインからWeek 50までのNT-proBNP (ng/L)の変化量[c]	n	30	12	131	60
	平均値 (SD)	−3890.6 (9976.85)	−1376.9 (5363.79)	−1294.6 (7799.26)	−3537.3 (7527.61)
	群間差 (中央値) (Hodges-Lehmann法) (95%CI)	−1384.28 (−5269.56, 1323.52)		946.13 (−2.88, 2047.52)	
	名目上のp値 (Ranked ANCOVAモデル)	0.071		0.931	

c：投与群、試験、地域、及びベースライン時のダラツムマブ投与を固定効果として調整した。また、各評価項目のベースライン時の順位を共変量とした。

4. 効能又は効果
全身性ALアミロイドーシス（免疫グロブリン軽鎖がκ型優位の場合に限る）
6. 用法及び用量
他の化学療法との併用において、通常、成人にはアンセラミマブ（遺伝子組換え）として、1回1000mg/m^2（体表面積）を1週間隔で4回点滴静注し、以降は2週間隔で点滴静注する。ただし、1回量は2700mgを上限とする。

● FLCサブタイプκ型

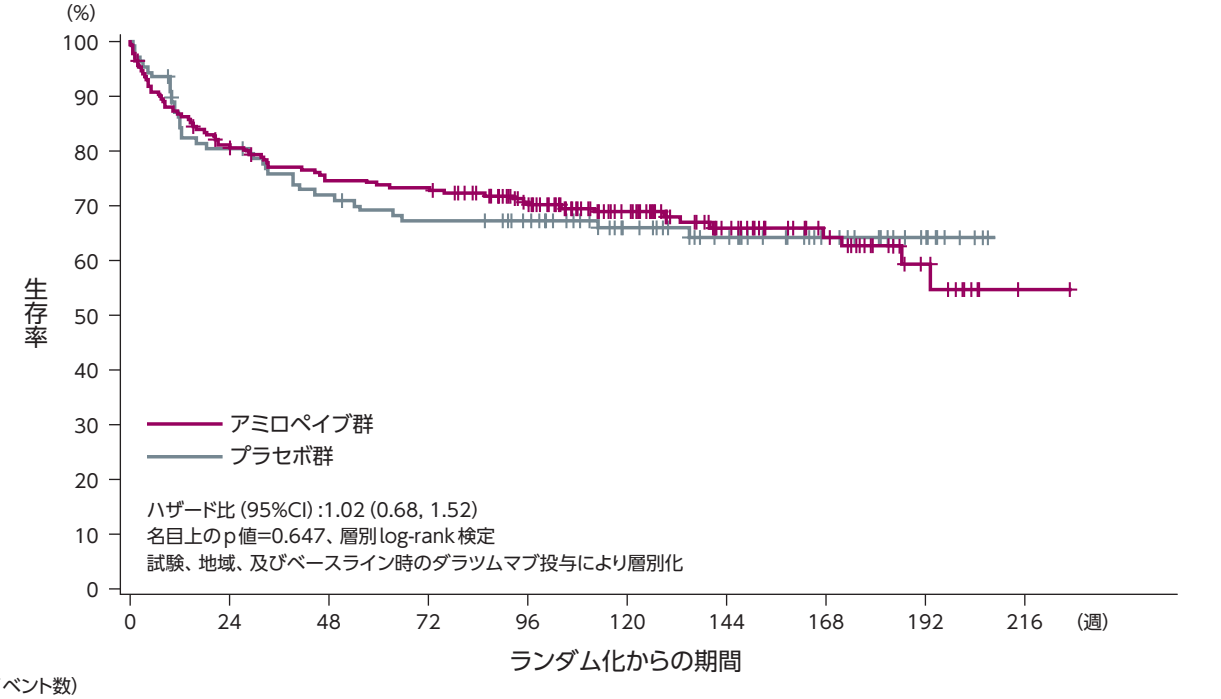


リスク患者 (累計イベント数)

アミロペイプ群	48 (0)	36 (12)	36 (12)	35 (12)	29 (13)	23 (13)	15 (14)	9 (15)	3 (15)
プラセボ群	23 (0)	15 (8)	12 (11)	11 (12)	10 (12)	7 (12)	5 (13)	2 (14)	0 (14)

*ハザード比 (95%CI) : 0.38 (0.17, 0.83)、層別Cox比例ハザードモデル

● FLCサブタイプλ型



リスク患者 (累計イベント数)

アミロペイプ群	219 (0)	174 (42)	159 (55)	156 (58)	129 (63)	86 (66)	58 (69)	39 (70)	16 (72)	1 (73)
プラセボ群	109 (0)	86 (21)	76 (30)	70 (35)	65 (35)	43 (36)	33 (37)	20 (37)	9 (37)	0 (37)

「ACMまでの期間」に対するFLCサブタイプ別 (κ型、λ型) のKaplan-Meier曲線 (ITT集団)

安全性

副作用はアミロペイブ群57.6%（156/271例）、プラセボ群63.9%（85/133例）に認められた。
主な副作用は、アミロペイブ群では下痢14.0%（38例）、悪心11.1%（30例）、便秘10.0%（27例）、プラセボ群では下痢11.3%（15例）、悪心11.3%（15例）、便秘10.5%（14例）、疲労10.5%（14例）であった。
重篤な副作用はアミロペイブ群で44例、プラセボ群で19例に認められた。主な重篤な副作用は、アミロペイブ群では肺炎11例、心不全、大腸炎、下痢が各3例、プラセボ群では心不全3例、末梢性浮腫、呼吸困難が各2例であった。
死亡に至った副作用は、アミロペイブ群では敗血症、心停止、回腸穿孔、骨髄抑制、多臓器機能不全症候群が各1例、プラセボ群では突然死、心停止、心アミロイドーシスが各1例であった。
投与中止に至った副作用は報告されなかった。
κ型患者での治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）の発現頻度は、アミロペイブ群58.3%（28/48例）、プラセボ群で69.6%（16/23例）であった。

副作用の発現状況（いずれかの群で基本語の発現割合5%以上）（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	アミロペイブ群 N=271	プラセボ群 N=133
副作用	156 (57.6)	85 (63.9)
血液およびリンパ系障害	44 (16.2)	16 (12.0)
貧血	26 (9.6)	6 (4.5)
リンパ球減少症	15 (5.5)	4 (3.0)
胃腸障害	75 (27.7)	39 (29.3)
下痢	38 (14.0)	15 (11.3)
悪心	30 (11.1)	15 (11.3)
便秘	27 (10.0)	14 (10.5)
嘔吐	23 (8.5)	7 (5.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	58 (21.4)	35 (26.3)
疲労	26 (9.6)	14 (10.5)
末梢性浮腫	20 (7.4)	10 (7.5)
感染症および寄生虫症	47 (17.3)	23 (17.3)
肺炎	15 (5.5)	3 (2.3)
上気道感染	7 (2.6)	9 (6.8)
神経系障害	42 (15.5)	21 (15.8)
浮動性めまい	17 (6.3)	6 (4.5)
味覚不全	9 (3.3)	7 (5.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	34 (12.5)	21 (15.8)
呼吸困難	10 (3.7)	9 (6.8)
皮膚および皮下組織障害	37 (13.7)	19 (14.3)
そう痒症	14 (5.2)	5 (3.8)
斑状丘疹状皮疹	5 (1.8)	7 (5.3)

注：同一事象が同一患者に複数回発現した場合は1件として取り扱った。有害事象名はMedDRA/J version 28.0を用いて表示した。 n (%)

κ型患者における有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）

	アミロペイブ群 N=48	プラセボ群 N=23
有害事象	48 (100)	23 (100)
治験薬との関連性が否定できない有害事象	28 (58.3)	16 (69.6)
Grade 3以上の有害事象	42 (87.5)	21 (91.3)
重症度別		
Grade 1	44 (91.7)	20 (87.0)
Grade 2	44 (91.7)	22 (95.7)
Grade 3	40 (83.3)	17 (73.9)
Grade 4	11 (22.9)	4 (17.4)
Grade 5	13 (27.1)	13 (56.5)
重篤な有害事象	38 (79.2)	19 (82.6)
治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象	5 (10.4)	2 (8.7)
死亡に至った有害事象	13 (27.1)	13 (56.5)
治験薬の投与中止に至った有害事象	3 (6.3)	2 (8.7)

n (%)

4. 効能又は効果
全身性ALアミロイドーシス（免疫グロブリン軽鎖がκ型優位の場合に限る）
6. 用法及び用量
他の化学療法との併用において、通常、成人にはアンセラミマブ（遺伝子組換え）として、1回1000mg/m^2（体表面積）を1週間隔で4回点滴静注し、以降は2週間隔で点滴静注する。ただし、1回量は2700mgを上限とする。

海外第Ⅱ相試験（CAEL101-203試験）（用量設定試験、海外データ）

7) 社内資料：臨床的有効性の概要（CTD 2.7.3.2、承認時評価資料）
8) 社内資料：臨床的安全性の概要（CTD 2.7.4.2、承認時評価資料）

試験概要

目的

Mayo Stage Ⅰ、Ⅱ又はⅢaの全身性ALアミロイドーシス患者を対象にアミロペイブをCyBorD療法又はDCyBorD療法と併用投与したときの安全性及び忍容性を評価し、RP3D（第Ⅲ相試験で用いる推奨用法・用量）を決定する。

対象

Mayo Clinic Staging（2004年）のEU改訂版（2013年）[10-12]に基づき、Stage Ⅰ、Ⅱ又はⅢaに分類される18歳以上の全身性ALアミロイドーシス患者25例

主な組み入れ基準	●18歳以上の成人。 ●6ヵ月以上の生存が期待される。 ●スクリーニング時点で、Mayo Clinic Staging（2004年）のEU改訂版（2013年）に基づきALアミロイドーシスのStage Ⅰ、Ⅱ又はⅢaである。 ●Part Aに限り、以下の1つ以上によって定義される測定可能な血液病変を有する。 a. dFLCが5mg/dL超、又は b. κ/λ比率が異常でFLCが5mg/dL超 c. 血清タンパク電気泳動検査でMピーク（m-spike）が0.5g/dL超 測定可能病変を伴わないALアミロイドーシスと確定診断された患者は、治験依頼者のメディカルモニター又はその被指名者と協議し、承認を得た上で登録することができた。 ●免疫組織化学的検査及び偏光顕微鏡検査によるコンゴーレッド染色組織検体（骨髄以外の臓器）での緑色の複屈折物質の検出又は特徴的な電子顕微鏡所見に基づき病理組織学的にアミロイドーシスと診断されている。 ●Part A：標準治療としてCyBorDを週1回投与する併用化学療法を現在受けている、又は開始を予定している患者。Mayo Stage Ⅲaの患者は、アミロペイブの初回投与時にCyBorDの投与を3ヵ月を超えて受けていないこと。 Part B：標準治療としてDCyBorDの併用化学療法を現在受けている、又は開始を予定している患者。Mayo Stage Ⅲaの患者は、アミロペイブの初回投与時にCyBorDの投与を3ヵ月を超えて受けていないこと。

主な除外基準	●二次性、遺伝性、老人性、限局性、透析関連又は白血球走化性因子2（ALECT2）関連のアミロイドーシス。 ●国際骨髄腫ワーキンググループ（IMWG）による多発性骨髄腫の定義を満たす患者。アミロイドーシスにのみ起因する徴候又は症状を有し、IMWGによるくすぶり型骨髄腫の定義を満たさない患者は、メディカルモニターの承認を得た上で組み入れ可能とする。 ●仰臥位での収縮期血圧が90mmHg未満、又は症候性起立性低血圧（体液量の減少がなく、内科的治療によっても立位での収縮期血圧が20mmHg超低下する場合と定義）の患者。 ●10mg/日を超えるプレドニゾン又は同等の薬剤を服用中の患者。 ●透析中の患者。 ●過去6ヵ月以内に心エコー又はマルチゲート収集スキャンで測定した左室駆出率が45%未満の患者。 ●重度の弁狭窄又は重度の先天性心疾患を有する患者。 ●持続性心室性頻脈又はaborted ventricular fibrillationの既往歴、もしくはペースメーカー／植込み型除細動器（ICD）が適応だが未実施の房室結節もしくは洞房結節の機能不全の既往歴がある患者（ペースメーカー／ICDを装着している患者は本試験に参加できる）。 ●Fridericia式を用いた補正QT間隔（QTcF）500msec超の患者。ペースメーカーを装着済みの患者は、算出したQTc間隔とは関係なく組み入れ可能。 ●POEMS症候群（多発神経障害、臓器腫大、内分泌障害、Mタンパク血症及び皮膚症状を伴う形質細胞疾患）を有する患者。

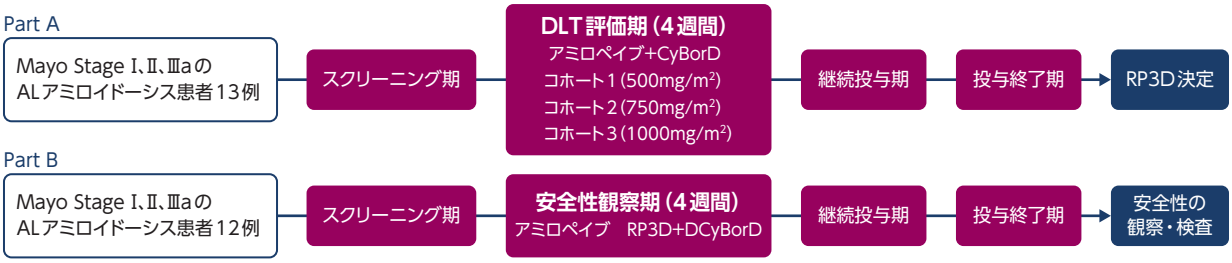
方法

Part Aでは、アミロペイブを500mg/m^2、750mg/m^{2}又は1000mg/m^{2}の用量で投与した。RP3Dが特定された時点で、すべての患者でRP3D（1000mg/m^2）に変更した。Part Bでは、Part Aで決定したRP3D（1000mg/m^2）でアミロペイブを投与した。アミロペイブは約2時間かけて点滴静注し、最初の4週間は週1回（±1日）、その後は2週に1回（±2日）投与した。約50週間の投与完了後は4週に1回の維持投与レジメンに切り替えることができた。Part AではアミロペイブをCyBorDと併用し、Part BではアミロペイブをDCyBorDと併用した。

4.効能又は効果
全身性ALアミロイドーシス（免疫グロブリン軽鎖がκ型優位の場合に限る）
6.用法及び用量
他の化学療法との併用において、通常、成人にはアンセラミマブ（遺伝子組換え）として、1回1000mg/m^2（体表面積）を1週間隔で4回点滴静注し、以降は2週間隔で点滴静注する。ただし、1回量は2700mgを上限とする。

試験デザイン

第Ⅱ相、多施設共同、オープンラベル、用量設定試験



RP3D：第Ⅲ相試験で用いる推奨用法・用量、DLT：用量制限毒性

主要評価項目：安全性、Part AのDLT評価期でのDLT

評価項目

主要評価項目

- 安全性及び忍容性：試験治療下で発現した重篤な有害事象、有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、臨床的に重要な臨床検査値異常、身体検査所見の異常、バイタルサインの異常、臨床的に重要な心電図異常
- RP3Dの決定：Part Aの用量制限毒性（DLT）評価期でのDLT

副次評価項目

- Part A：CyBorDと併用投与したときのアミロペイブの安全性及び忍容性
- Part B：DCyBorDと併用投与したときのアミロペイブの安全性及び忍容性
- Part A及びB：試験治療下で発現した重篤な有害事象、有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、身体検査所見の異常、バイタルサインの異常、臨床的に重要な心電図異常、及び臨床的安全性に懸念がある臨床検査パラメータの変化
- 薬物動態：PKパラメータ（最高濃度、最低濃度、濃度-時間曲線下面積等）

探索的評価項目

- 有効性：以下のパラメータを評価する。
  - 心臓：NT-proBNP、cTnT、cTnI、GLS%
  - 腎臓：24時間尿タンパク及びeGFR
  - 肝臓：アルカリホスファターゼ（ALP）

解析計画

- 安全性解析対象集団は、アミロペイブが1回以上投与されたすべての患者とした。Part Aでは、用量コホートごとにDLTの発現割合を評価した。その他のデータはパート別（Part A、Part B）及び全体で集計した。有害事象は、MedDRA version 26.1を用いてコード化し、器官別大分類及び基本語別、治験薬との関連性別、重症度別に要約した。臨床検査値及びバイタルサインは記述統計量で要約した。
- 薬物動態解析対象集団は、測定可能な血清中濃度が1回以上得られたすべての患者とした。PKパラメータは、パート別に記述統計量を用いて要約した。
- 有効性の解析は、安全性解析対象集団を対象に実施した。各有効性評価項目に対して記述統計量を算出した。臓器障害（心臓、腎臓、肝臓）を有する患者を、ベースライン時の臓器特異的バイオマーカーの最小閾値を用いて特定し、心病変を有する評価可能患者、腎病変を有する評価可能患者、肝病変を有する評価可能患者と定義した。該当する患者での臓器特異的バイオマーカーの経時的変化を評価した。臓器効果の定義に従って、臓器別で奏効、安定、進行に分類し、来院ごとの要約を示した。心臓の奏効は「投与後にNT-proBNPの>30%減少かつ>300ng/Lの低下」、進行は「NT-proBNPの>30%の増加かつ≧300ng/Lの上昇（eGFR≧25%減少が認められない場合）」、安定は「奏効又は進行のいずれにも該当しない」と定義した。腎臓の奏効は「eGFR≧25%減少がなく、尿タンパクが≧30%減少又は<0.5g/24hへ減少」、進行は「eGFR≧25%悪化」、安定は「奏効又は進行のいずれにも該当しない」と定義した。肝臓の奏効は「血清ALP値≧50%低下又は正常化」、進行は「血清ALP値≧50%上昇」、安定は「奏効又は進行のいずれにも該当しない」と定義した。

患者背景（安全性解析対象集団）

		Part A N=13	Part B N=12	全体 N=25
年齢（歳）	平均値（SD）	65.2（10.93）	65.3（6.70）	65.2（8.96）
	中央値（範囲）	70.0（48, 80）	63.5（56, 77）	64.0（48, 80）
男性、n（%）		10（76.9）	8（66.7）	18（72.0）
人種、n（%）	黒人又はアフリカ系アメリカ人	2（15.4）	0	2（8.0）
	白人	11（84.6）	12（100）	23（92.0）
ALアミロイドーシス診断からの期間（年）、平均値（SD）		2.53（3.518）	2.08（2.640）	2.31（3.072）
ベースラインのMayo Stage、n（%）	Stage Ⅰ	1（7.7）	1（8.3）	2（8.0）
	Stage Ⅱ	9（69.2）	10（83.3）	19（76.0）
	Stage Ⅲa	3（23.1）	1（8.3）	4（16.0）
心アミロイドーシスあり、n（%）		8（61.5）	11（91.7）	19（76.0）
NT-proBNP（ng/L）、平均値（SD）		3178.2（5120.06）	2517.4（3089.33）	2861.0（4194.68）
cTnT（ng/mL）[a]、平均値（SD）		0.0281（0.02791）	0.0205（0.01479）	0.0251（0.02337）
dFLC（mg/dL）、平均値（SD）		2.16（3.762）	8.43（9.795）	5.17（7.827）

a：Part A：n=12、Part B：n=8

4. 効能又は効果
全身性ALアミロイドーシス（免疫グロブリン軽鎖がκ型優位の場合に限る）
5. 効能又は効果に関連する注意（抜粋）
5.2 Mayo Stage[注)] IIIa又はIIIbの患者に投与すること。[17.1.1参照]
注）Mayo Clinic Staging（2004年）のEU改訂版（2013年）
6. 用法及び用量
他の化学療法との併用において、通常、成人にはアンセラミマブ（遺伝子組換え）として、1回1000mg/m^2（体表面積）を1週間隔で4回点滴静注し、以降は2週間隔で点滴静注する。ただし、1回量は2700mgを上限とする。

■安全性及び忍容性［主要評価項目］

Part Aでは、アミロペイブを500mg/m^2（4例）、750mg/m^2（3例）及び1000mg/m^2（6例）の用量で投与したいずれの患者でもDLTは認められず、DLT評価期中の安全性、忍容性は良好であった。これらの安全性及び忍容性データに基づき、RP3Dは1000mg/m^{2}と決定され、Part Bでは全員に1000mg/m^{2}が投与された。

■安全性［主要評価項目、副次評価項目］

有害事象は100%（25例）に認められた。主な有害事象は、疲労52.0%（13例）、咳嗽48.0%（12例）、貧血、便秘、下痢、悪心が各44.0%（11例）であった。

主な重篤な有害事象は、心不全4例、急性心不全、敗血症、転倒、失神が各2例であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、心不全3例、食欲減退1例であった。

死亡に至った有害事象は、敗血症2例、心室細動1例であった。

有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）

	Part A N=13	Part B N=12	全体 N=25
有害事象発現例数	13（100）	12（100）	25（100）
重篤な有害事象	9（69.2）	7（58.3）	16（64.0）
治験薬の投与中止に至った有害事象	3（23.1）	1（8.3）	4（16.0）
死亡に至った有害事象	1（7.7）	2（16.7）	3（12.0）
治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象	2（15.4）	1（8.3）	3（12.0）
治験薬と有害事象の関連性			
関連性が否定できない	9（69.2）	2（16.7）	11（44.0）
関連性なし	13（100）	12（100）	25（100）
重症度			
Grade 1	13（100）	11（91.7）	24（96.0）
Grade 2	13（100）	11（91.7）	24（96.0）
Grade 3	10（76.9）	7（58.3）	17（68.0）
Grade 4	4（30.8）	2（16.7）	6（24.0）
Grade 5	1（7.7）	2（16.7）	3（12.0）
治験薬と重篤な有害事象の関連性			
関連性が否定できない	0	0	0
関連性なし	9（69.2）	7（58.3）	16（64.0）

n（%）

4. 効能又は効果
全身性ALアミロイドーシス（免疫グロブリン軽鎖がκ型優位の場合に限る）
6. 用法及び用量
他の化学療法との併用において、通常、成人にはアンセラミマブ（遺伝子組換え）として、1回1000mg/m^2（体表面積）を1週間隔で4回点滴静注し、以降は2週間隔で点滴静注する。ただし、1回量は2700mgを上限とする。

■有効性［探索的評価項目］

心病変を有する評価可能患者（ベースラインのNT-proBNP≧650ng/L）を対象に心奏効*を評価した。心病変を有する評価可能患者19例のうち、心奏効はWeek 14で4例（21.1%）に認められ、評価期間全体では9例（47.4%）に認められた。

＊ 心臓の奏効は「投与後にNT-proBNPの>30%減少かつ>300ng/Lの低下」、進行は「NT-proBNPの>30%の増加かつ≧300ng/Lの上昇（eGFR≧25%減少が認められない場合）」、安定は「奏効又は進行のいずれにも該当しない」と定義した。

心病変を有する評価可能患者での心奏効の達成状況（Visit別）（安全性解析対象集団）

Visit	心奏効	Part A (N=9) n/N	Part B (N=10) n/N (%)	全体 (N=19) n/N (%)
Week 14	奏効	2/9	2/10 (20.0)	4/19 (21.1)
	安定	4/9	5/10 (50.0)	9/19 (47.4)
	進行	2/9	0 (0.0)	2/19 (10.5)
	不明	1/9	3/10 (30.0)	4/19 (21.1)
Week 26	奏効	1/9	4/10 (40.0)	5/19 (26.3)
	安定	6/9	2/10 (20.0)	8/19 (42.1)
	進行	1/9	0 (0.0)	1/19 (5.3)
	不明	1/9	4/10 (40.0)	5/19 (26.3)
Week 38	奏効	1/9	5/10 (50.0)	6/19 (31.6)
	安定	5/9	2/10 (20.0)	7/19 (36.8)
	進行	2/9	0 (0.0)	2/19 (10.5)
	不明	1/9	3/10 (30.0)	4/19 (21.1)
Week 50	奏効	5/9	4/10 (40.0)	9/19 (47.4)
	安定	0	2/10 (20.0)	2/19 (10.5)
	進行	3/9	0 (0.0)	3/19 (15.8)
	不明	1/9	4/10 (40.0)	5/19 (26.3)
Week 62	奏効	2/9	4/10 (40.0)	6/19 (31.6)
	安定	5/9	3/10 (30.0)	8/19 (42.1)
	進行	1/9	0 (0.0)	1/19 (5.3)
	不明	1/9	3/10 (30.0)	4/19 (21.1)
Week 74	奏効	1/9	4/10 (40.0)	5/19 (26.3)
	安定	6/9	2/10 (20.0)	8/19 (42.1)
	進行	1/9	0 (0.0)	1/19 (5.3)
	不明	1/9	4/10 (40.0)	5/19 (26.3)
Week 86	奏効	3/9	4/10 (40.0)	7/19 (36.8)
	安定	4/9	1/10 (10.0)	5/19 (26.3)
	進行	0	1/10 (10.0)	1/19 (5.3)
	不明	2/9	4/10 (40.0)	6/19 (31.6)

Visit	心奏効	Part A (N=9) n/N	Part B (N=10) n/N (%)	全体 (N=19) n/N (%)
Week 98	奏効	3/9	5/10 (50.0)	8/19 (42.1)
	安定	2/9	0 (0.0)	2/19 (10.5)
	進行	1/9	1/10 (10.0)	2/19 (10.5)
	不明	3/9	4/10 (40.0)	7/19 (36.8)
Week 110	奏効	2/9	5/10 (50.0)	7/19 (36.8)
	安定	2/9	2/10 (20.0)	4/19 (21.1)
	進行	2/9	0 (0.0)	2/19 (10.5)
	不明	3/9	3/10 (30.0)	6/19 (31.6)
Week 122	奏効	2/9	4/10 (40.0)	6/19 (31.6)
	安定	3/9	0 (0.0)	3/19 (15.8)
	進行	0	0 (0.0)	0 (0.0)
	不明	4/9	6/10 (60.0)	10/19 (52.6)

腎病変を有する評価可能患者（ベースラインの24時間尿タンパク>0.5g/24h）を対象に腎奏効*を評価した。腎病変を有する評価可能患者7例のうち、腎奏効はWeek 14で2例に認められ、評価期間全体では6例に認められた。

＊ 腎臓の奏効は「eGFR≧25%減少がなく、尿タンパクが≧30%減少又は<0.5g/24hへ減少」、進行は「eGFR≧25%悪化」、安定は「奏効又は進行のいずれにも該当しない」と定義した。

腎病変を有する評価可能患者での腎奏効の達成状況（Visit別）（安全性解析対象集団）

Visit	腎奏効	Part A (N=5) n/N	Part B (N=2) n/N	全体 (N=7) n/N
Week 14	奏効	2/5	0	2/7
	安定	2/5	2/2	4/7
	進行	0	0	0
	不明	1/5	0	1/7
Week 26	奏効	2/5	1/2	3/7
	安定	2/5	1/2	3/7
	進行	0	0	0
	不明	1/5	0	1/7
Week 38	奏効	3/5	1/2	4/7
	安定	1/5	1/2	2/7
	進行	0	0	0
	不明	1/5	0	1/7
Week 50	奏効	3/5	1/2	4/7
	安定	0	1/2	1/7
	進行	0	0	0
	不明	2/5	0	2/7

Visit	腎奏効	Part A (N=5) n/N	Part B (N=2) n/N	全体 (N=7) n/N
Week 62	奏効	4/5	2/2	6/7
	安定	0	0	0
	進行	1/5	0	1/7
	不明	0	0	0
Week 74	奏効	4/5	1/2	5/7
	安定	0	1/2	1/7
	進行	1/5	0	1/7
	不明	0	0	0
Week 86	奏効	3/5	2/2	5/7
	安定	0	0	0
	進行	1/5	0	1/7
	不明	1/5	0	1/7
Week 98	奏効	4/5	2/2	6/7
	安定	0	0	0
	進行	0	0	0
	不明	1/5	0	1/7
Week 110	奏効	3/5	1/2	4/7
	安定	0	0	0
	進行	1/5	0	1/7
	不明	1/5	1/2	2/7
Week 122	奏効	3/5	2/2	5/7
	安定	1/5	0	1/7
	進行	1/5	0	1/7
	不明	0	0	0
Week 134	奏効	1/5	0	1/7
	安定	1/5	0	1/7
	進行	1/5	0	1/7
	不明	2/5	2/2	4/7

肝病変を有する評価可能患者（ALP>1.5×施設基準値上限）を対象に肝奏効*を評価した。肝病変を有する評価可能患者は全体で4例（Part A：2例、Part B：2例）であり、Part Aの1例に肝奏効が認められた。

*肝臓の奏効は「血清ALP値≧50%低下又は正常化」、進行は「血清ALP値≧50%上昇」、安定は「奏効又は進行のいずれにも該当しない」と定義した。

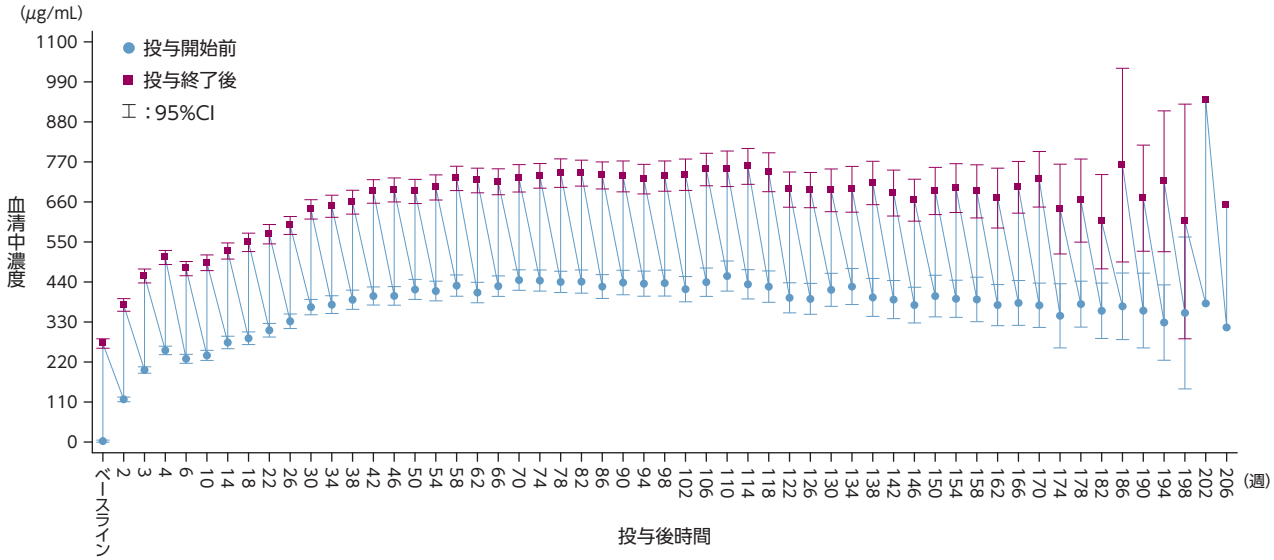
4.効能又は効果
全身性ALアミロイドーシス（免疫グロブリン軽鎖がκ型優位の場合に限る）
6.用法及び用量
他の化学療法との併用において、通常、成人にはアンセラミマブ（遺伝子組換え）として、1回1000mg/m^2（体表面積）を1週間隔で4回点滴静注し、以降は2週間隔で点滴静注する。ただし、1回量は2700mgを上限とする。

V 薬物動態

1. 血中濃度[13,14)]

● 反復投与（日本人及び外国人データ）

Mayo Stage Ⅲa又はⅢbの全身性ALアミロイドーシス患者（日本人患者を含む）271例にアンセラミマブ1000mg/m²を週1回の頻度で計4回、その後はアンセラミマブ1000mg/m²を2週に1回の頻度で点滴静脈内投与した時の血清中濃度推移及び4週目、26週目、50週目及び102週目での点滴静脈内投与開始前及び終了後の血清中アンセラミマブ濃度は以下のとおりであり、50週目以降に定常状態に達した。



全身性ALアミロイドーシス患者（日本人患者を含む）にアンセラミマブ1000mg/m²を週1回の頻度で計4回、その後はアンセラミマブ1000mg/m²を2週に1回の頻度で点滴静脈内投与した時の血清中濃度推移（平均値）

全身性ALアミロイドーシス患者（日本人患者を含む）に本剤1000mg/m²を週1回の頻度で計4回、その後は本剤1000mg/m²を2週に1回の頻度で点滴静脈内投与した時の投与開始前及び投与終了後の血清中アンセラミマブ濃度

測定時点	患者集団	4週目	26週目	50週目	102週目
投与開始前	全体	228 (59.2) (n=231)	300 (54.1) (n=184)	379 (51.8) (n=162)	381 (49.0) (n=102)
	日本人	283 (19.3) (n=9)	357 (36.4) (n=6)	606 (12.4) (n=5)	700 (20.9) (n=4)
投与終了後	全体	480 (37.9) (n=238)	570 (31.0) (n=184)	656 (33.2) (n=159)	703 (31.3) (n=99)
	日本人	542 (25.7) (n=9)	640 (22.5) (n=6)	923 (2.70) (n=5)	1,079 (16.1) (n=4)

幾何平均値（μg/mL）（幾何変動係数［%］）

2. 分布

● 消失速度定数（外国人データ）[14)]

非線形消失パラメータである最大速度（V_{max}）及びミカエリス・メンテン定数（K_m）は、それぞれ21mg/日及び23.4mg/Lと推定された。アンセラミマブの消失には線形及び非線形の消失経路が存在するため、第Ⅲ相試験のALアミロイドーシス患者でのアンセラミマブの半減期は濃度依存性を示し、25日から73日までの範囲と推定された。

●クリアランス（外国人データ）[14)]

一次消失及び標的介在性の消失過程としてミカエリス・メンテン型の消失を仮定した2コンパートメントモデルによる母集団PK解析の結果、典型的なクリアランス（CL）は0.207L/日（95%CI:0.196, 0.218）と推定され、その個体間変動係数は39.4%であった。

● 分布容積（外国人データ）[14)]

IgGの分布は、通常、細胞外液に限定される。アンセラミマブの中央コンパートメントの分布容積（V_c）及び末梢コンパートメントの分布容積（V_p）はそれぞれ6.98及び12Lであり、これはIgGの典型的な値であった。

● その他の組織への移行性（カニクイザル）[15)]

カニクイザルを用いて、45日間の観察期間を含むアンセラミマブ（工程B）の単回投与試験（医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準［GLP］非適用）を実施し、アンセラミマブの毒性及びトキシコキネティクス（TK）を評価した。アンセラミマブは25～250mg/kgの用量範囲で単回静脈内（IV）持続投与を行い、その後45日間の観察期間を設けた。また、本試験では、工程A及び工程Bで製造されたアンセラミマブの毒性及びTKを25mg/kgの用量で比較した。

CLの平均値はアンセラミマブ（工程B）で0.222～0.317mL/h/kgの範囲で、アンセラミマブ（工程A）は0.336mL/h/kgであった。V_{ss}平均値はアンセラミマブ（工程B）で58.0～75.7mL/kgの範囲で、アンセラミマブ（工程A）は74.0mL/kgであった。V_{ss}の平均値は体重5kgのサルの体水分量（693mL/kg）を超えず、総血液量（73.4mL/kg）とほぼ同程度であったことから、アンセラミマブ（工程A及び工程B）はIV持続投与後に血液以外の組織へはほとんど分布しない可能性が示された。

3. 代謝

● 代謝部位及び代謝経路

アンセラミマブはモノクローナル抗体（mAb）であり、代謝経路は小さなペプチドや個々のアミノ酸への通常の異化的分解であると予想されることから、*in vitro*又は*in vivo*代謝試験を実施する意義はないと考えられる。

4. 排泄

● 排泄

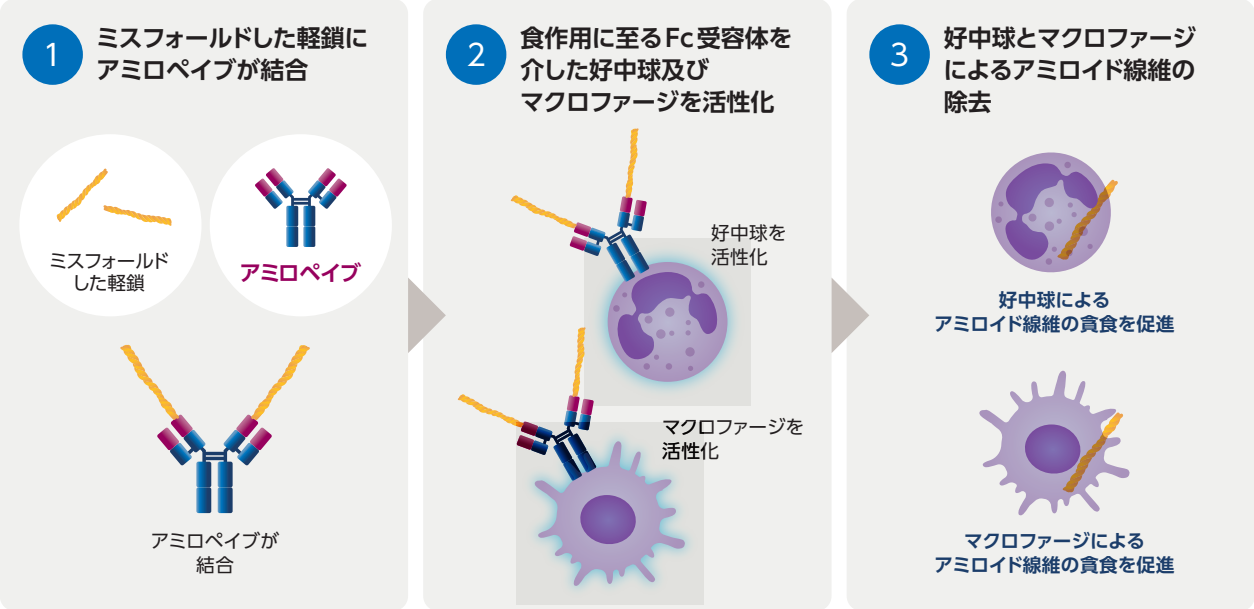
mAbは分子サイズが大きいため腎で濾過されることなく、IgGの大部分がリソソーム分解による細胞内異化作用を介して消失する[16)]ことから、アンセラミマブの排泄及び消失は評価しなかった。

4.効能又は効果
全身性ALアミロイドーシス（免疫グロブリン軽鎖がκ型優位の場合に限る）
6.用法及び用量
他の化学療法との併用において、通常、成人にはアンセラミマブ（遺伝子組換え）として、1回1000mg/m^2（体表面積）を1週間隔で4回点滴静注し、以降は2週間隔で点滴静注する。ただし、1回量は2700mgを上限とする。

Ⅵ 薬効薬理

1. 作用機序

アミロペイブは可溶性のミスフォールドした前駆アミロイド線維及び不溶性アミロイド線維の立体構造に依存して特異的に反応を示し、天然型のポリペプチド鎖とは反応しない[5)]。アミロペイブはミスフォールドした免疫グロブリンκ型軽鎖に選択的に結合し、フラグメント結晶化可能γ受容体（FcγR）特異的な結合を介して好中球及びマクロファージ応答を増強することによって、抗体依存性の食作用によるアミロイドの除去をもたらす[17,18)]。



2. 非臨床試験：効力を裏付ける試験[4)]

1）アンセラミマブの薬理試験（*in vitro*）

1-1）Ch11-1F4*の作用機序：結合試験

遺伝子組換えによって生成したLEN線維（κ型軽鎖のミスフォールディングにより生成したβシート構造を有する線維）へのアンセラミマブの結合動態を２通りのアッセイ（GLP非適用）で評価した。

アンセラミマブを生成するために適したアミロイドーシス治療の標的分子として、熱変性した合成κ型LEN線維を多発性骨髄腫患者の尿から単離したκ4型Bence Jonesタンパク質の一種から生成した[19)]。熱変性したLENは、アンセラミマブを生成するために最初に用いた免疫原であった。また、LEN線維はアンセラミマブ抗体の作用機序を検討するモデル系として用いられている[20)]。

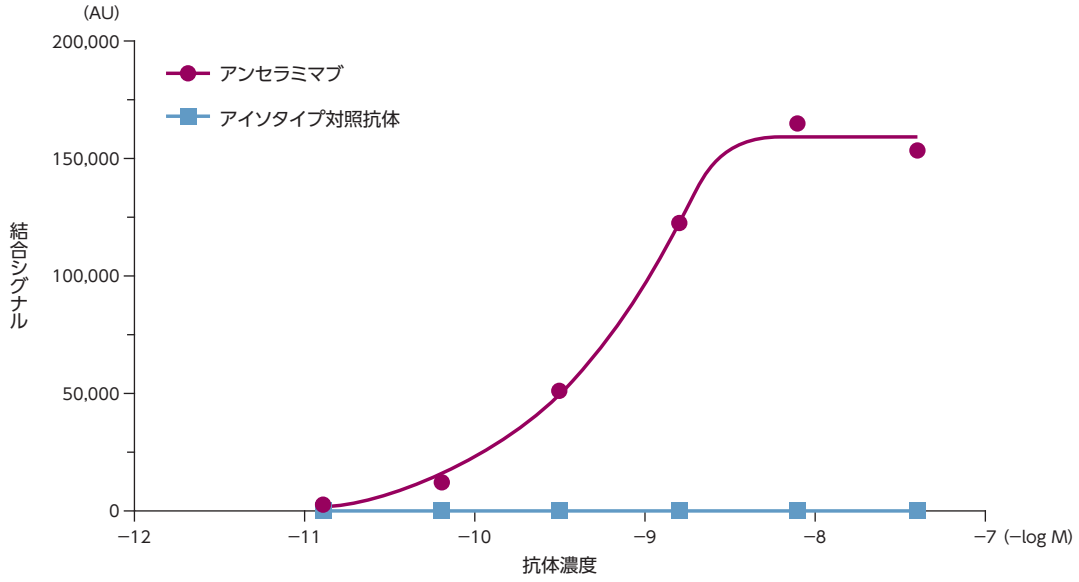
＊ キメラ11-1F4（アンセラミマブ）

20) Sizova DV, et al. Biochem Biophys Rep. 2023:34:101442. (PMID: 36875796)
［COI：本研究はAlexion Pharmaceuticals, Inc. 及び AstraZeneca plc. より資金的支援を受けた。］

MSDアッセイ

プレートを用いたMSDアッセイでは、段階希釈したアンセラミマブ及びIgG1κアイソタイプ対照抗体*を、MSDプレート上で乾燥させた合成LEN線維とインキュベートし、結合シグナルの強さ及びEC_{50}を両抗体で比較した。アンセラミマブは合成LEN線維と結合を示した（EC_{50}：6.346×10^{-10}mol/L）が、アイソタイプ対照抗体は線維に結合しなかった。MSDにより測定したアンセラミマブのLEN線維との結合を以下に示す。

＊ アンセラミマブと同じIgG1κアイソタイプを有する対照抗体。結合試験により、LEN線維（κ型軽鎖のミスフォールディングにより生成したβシート構造を有する線維）には結合しないことが示された。

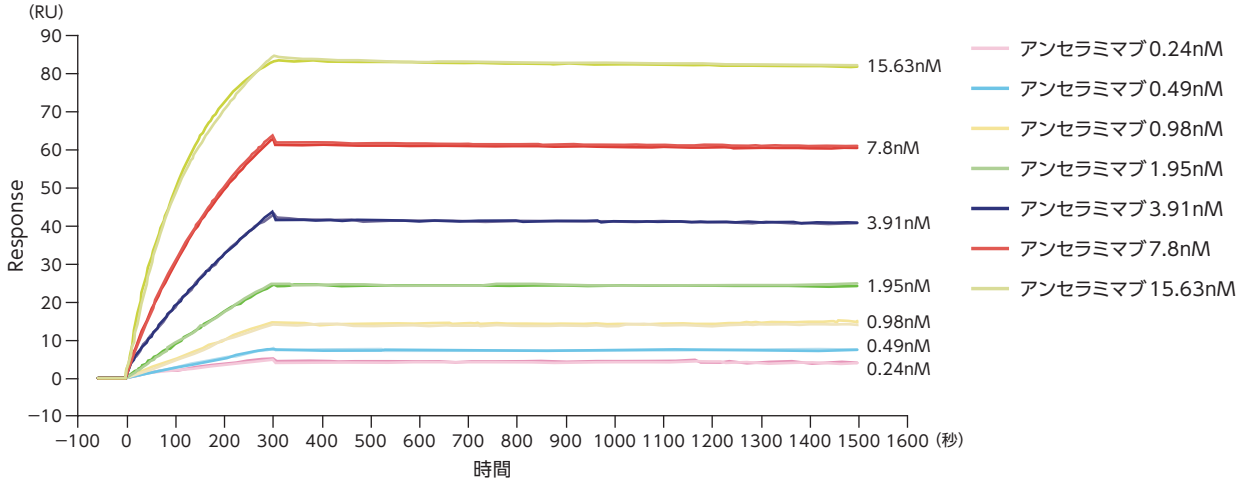


MSDプレート上の電気化学発光により結合を検出した。アンセラミマブ及びIgG1κアイソタイプ対照抗体の希釈系列とLEN線維の結合シグナルを示す（平均値、N=3）。

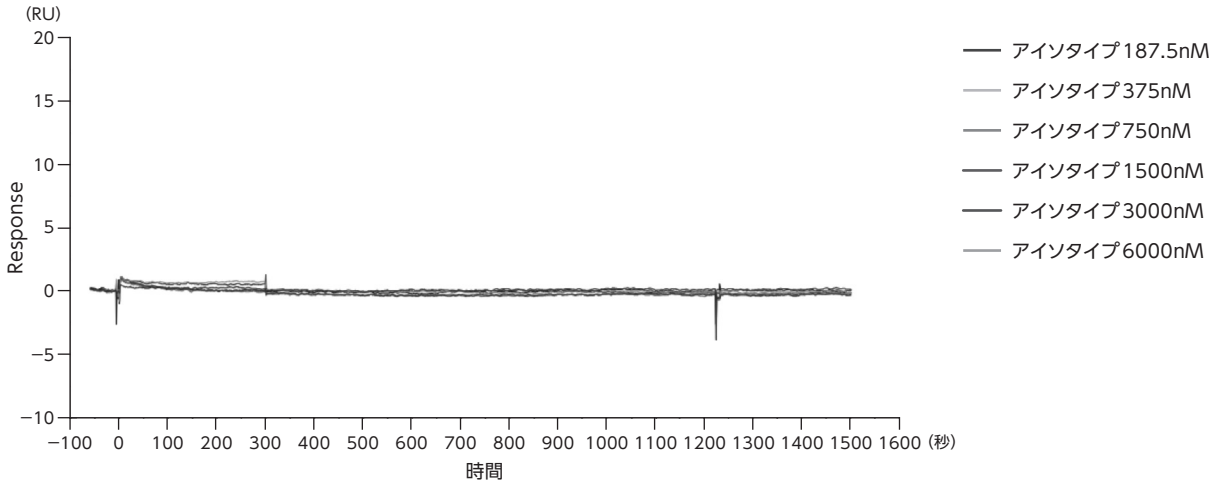
MSDにより測定したアンセラミマブのLEN線維との結合

● 表面プラズモン共鳴法（SPR）

アンセラミマブ及びアイソタイプ対照抗体のLEN線維への結合動態をSPRにより評価した。アンセラミマブはpH 7.4でアミロイド線維に結合した（K_D：2.66×10^{-11}mol/L）が、アイソタイプ対照抗体は合成LEN線維に結合しなかった。SPRにより測定したアンセラミマブ及びアイソタイプ対照抗体のLEN線維への結合動態を、それぞれ以下に示す。



SPRによるpH 7.4でのアンセラミマブのLEN線維への結合動態



アイソタイプ対照抗体はpH 7.4で合成LEN線維に結合しなかった（N=3）。

SPRによるpH 7.4でのアイソタイプ対照抗体のLEN線維への結合動態

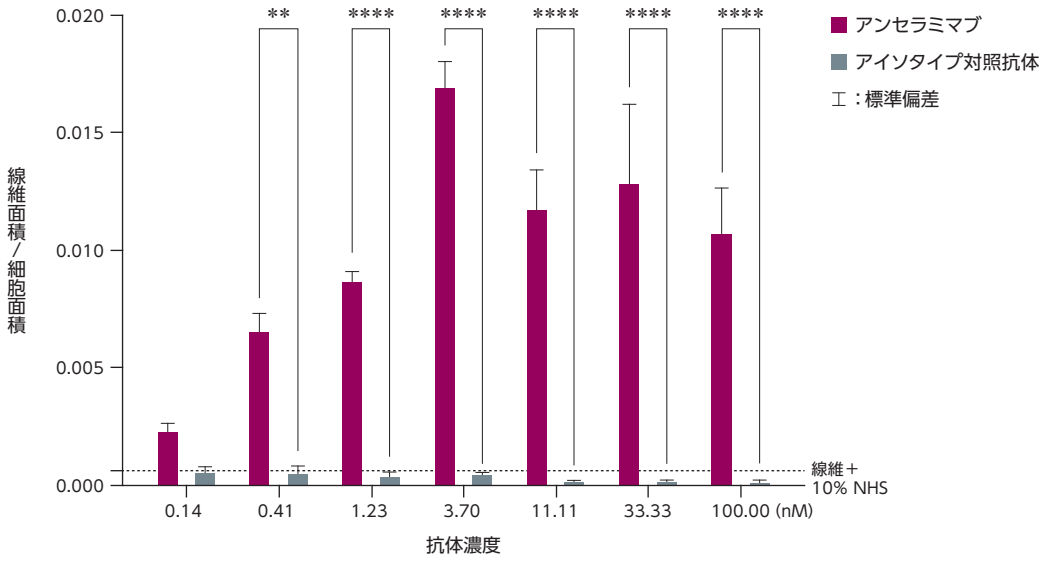
1-2）Ch11-1F4の作用機序：機能試験

アンセラミマブの作用機序を3通りの食作用アッセイ（GLP非適用）で評価した。本試験は、ヒト好中球及びTHP-1細胞による合成LEN線維の食作用を研究用試薬グレードのアンセラミマブが増強する能力を評価するようデザインした。THP-1はヒト単球系白血病細胞株であり、単球／マクロファージの機能、機序、シグナル経路並びに栄養及び薬物の輸送の研究に広く用いられており、単球及びマクロファージ活性の調節を評価する一般的なモデルになりつつある[21]。好中球も自然免疫系の一部であり、食作用に積極的な役割を果たすことが知られている。

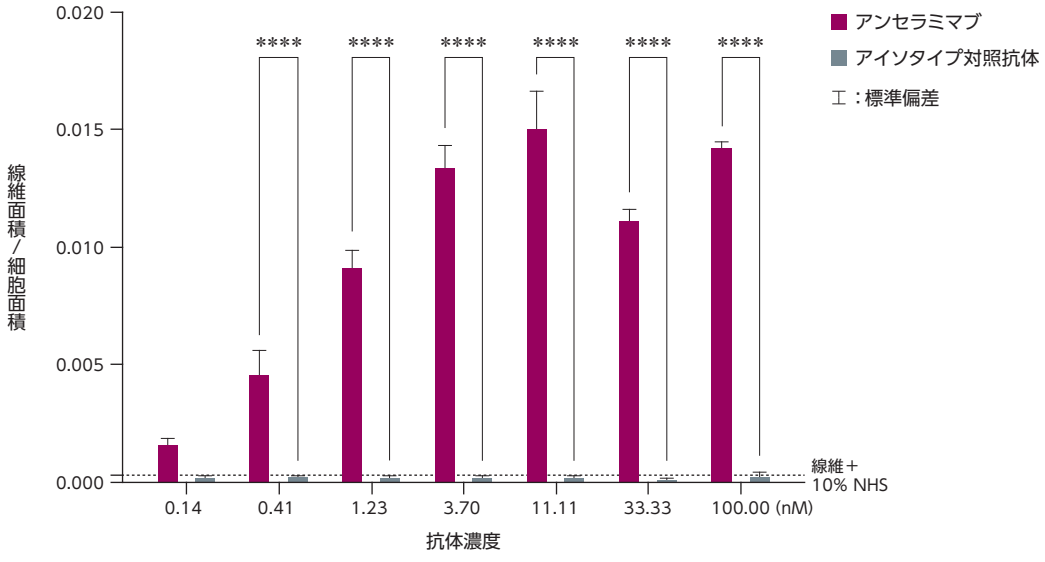
● 食作用アッセイ

線維の食作用アッセイでは、アンセラミマブは3時間のインキュベーションにより、ヒト好中球（4×10⁴個/ウェル）によるLEN線維（0.3μmol/L）の食作用を増強した。この増強作用はIgG1κアイソタイプ対照抗体又はFc受容体遮断薬（2μL/ウェル）存在下より有意に強かった（p<0.05、二元配置ANOVA）。0.41nmol/L以上（0.41～100nmol/L）のアンセラミマブ存在下での食作用の増強は、アイソタイプ対照抗体又は線維のみの場合と比較して統計学的に有意であった（p<0.05、二元配置ANOVA）。

●ドナーA：3時間時点でのアンセラミマブとアイソタイプ対照抗体の比較



●ドナーB：3時間時点でのアンセラミマブとアイソタイプ対照抗体の比較

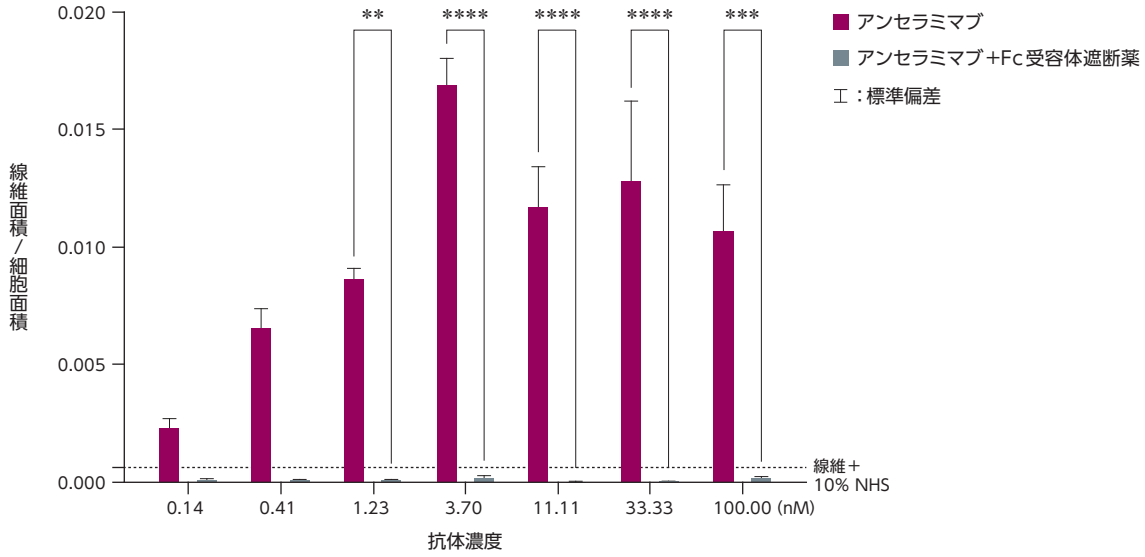


いずれのドナーの好中球でも各濃度において3時間時点で用量反応関係が認められた（N=3）。

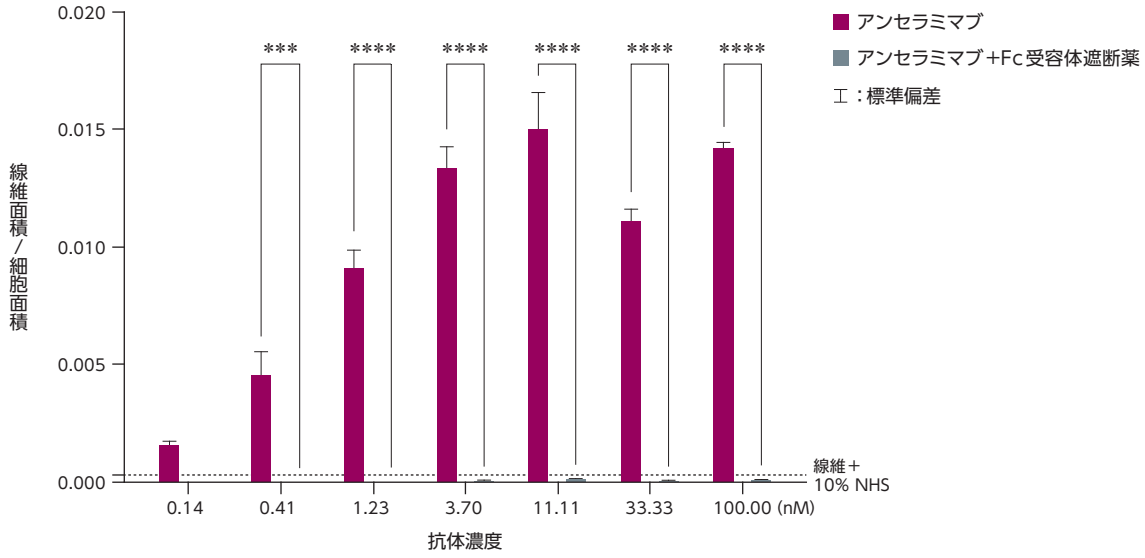
** p<0.01、**** p<0.0001、二元配置ANOVA
NHS：正常ヒト血清

アンセラミマブ存在下での食作用の増強

●ドナーA：3時間時点でのFc受容体遮断薬の有無別のアンセラミマブ



●ドナーB：3時間時点でのFc受容体遮断薬の有無別のアンセラミマブ

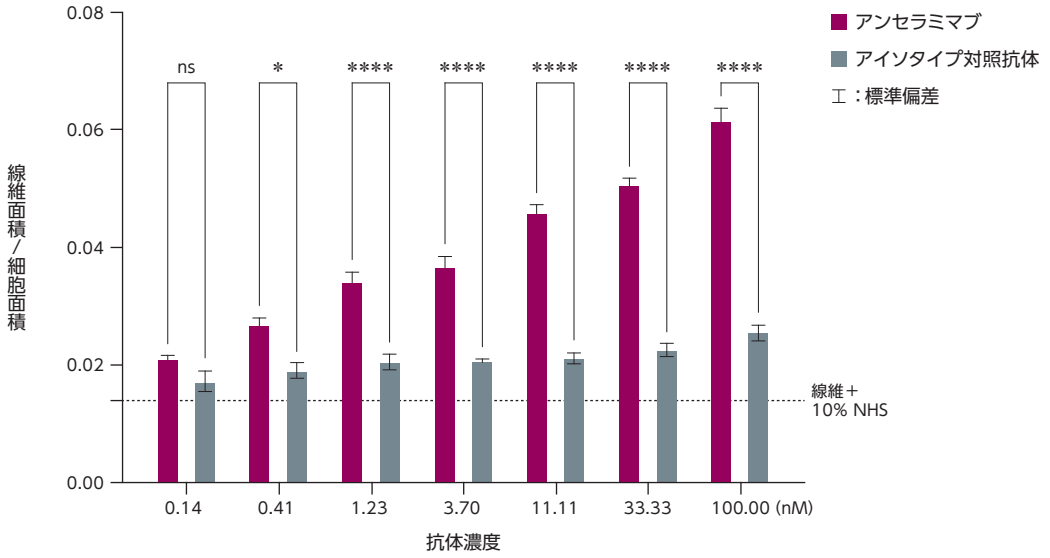


Fc受容体遮断薬存在下では食作用の増強が認められなかった（N=3）。

** p<0.01、*** p<0.001、**** p<0.0001、二元配置ANOVA
NHS：正常ヒト血清

Fc受容体遮断薬存在下での食作用増強の抑制

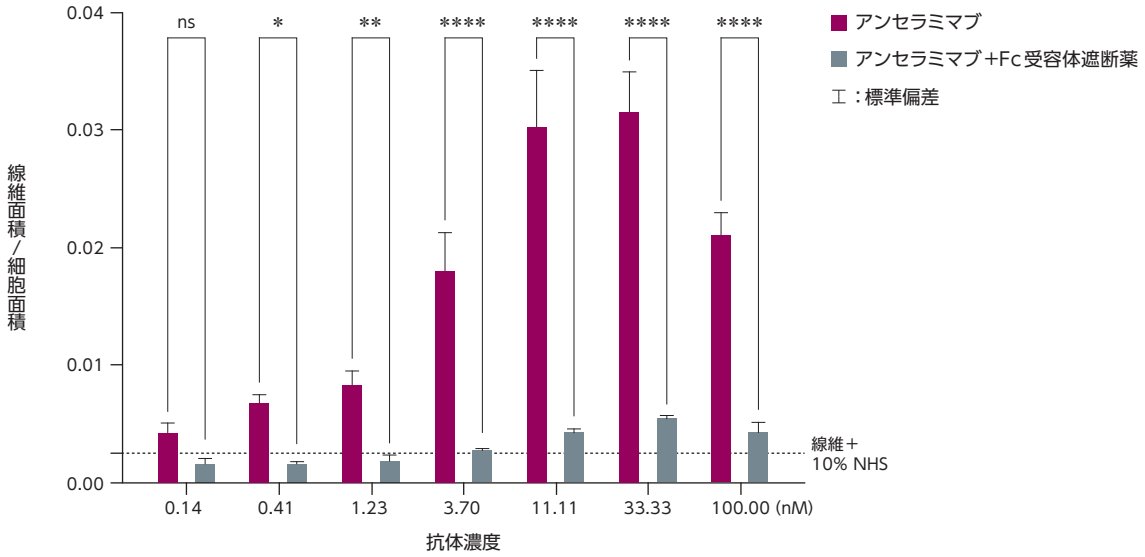
THP-1細胞を用いた食作用アッセイでは、ホルボールミリスチン酸アセテート（PMA）で分化させたTHP-1細胞による合成LEN線維の食作用をアンセラミマブが増強する能力を評価した。好中球における結果と同様に、アンセラミマブはTHP-1細胞による食作用をIgG1κアイソタイプ対照抗体又はFc受容体遮断薬存在下よりも強く増強した。0.41nmol/L以上（0.41～100nmol/L）のアンセラミマブ存在下での食作用の増強は、アイソタイプ対照抗体又は線維のみの場合と比較して統計学的に有意であった（p<0.05、二元配置ANOVA）。最初のアッセイと同様、Fc受容体遮断薬の存在下では食作用の増強は認められなかった。



アンセラミマブ存在下での食作用の増強は、3時間インキュベーション時点で抗体濃度0.41nmol/L以上で統計学的に有意であった（p<0.05、二元配置ANOVA）（N=3）。

ns：有意差なし、* p<0.05、**** p<0.0001、二元配置ANOVA
PMA：ホルボールミリスチン酸アセテート、THP-1：ヒト単球系白血病細胞株、NHS：正常ヒト血清

3時間時点でのアンセラミマブ存在下での食作用の増強



Fc受容体遮断薬非存在下での食作用の増強は、3時間インキュベーション時点において、抗体濃度0.41nmol/L以上で統計学的に有意であった（p<0.05、二元配置ANOVA）（N=3）。

ns：有意差なし、* p<0.05、** p<0.01、**** p<0.0001、二元配置ANOVA
PMA：ホルボールミリスチン酸アセテート、THP-1：ヒト単球系白血病細胞株、NHS：正常ヒト血清

3時間時点でのFc受容体介在性食作用の増強

THP-1細胞を用いた補体介在性食作用アッセイでは、アンセラミマブ（100nmol/L）存在下でのPMA分化THP-1細胞による合成LEN線維（各ウェル0.3μmol/L）の食作用の増強における補体の役割について評価した。食作用は10% NHS存在下で増強され、その作用は10% C1q/fD除去血清（それぞれ古典経路及び第二経路の活性化を制限するために用いた）存在下及びNHS非存在下と比較して強かった。この増強作用は統計学的に有意であった（$p<0.05$、二元配置ANOVA）。

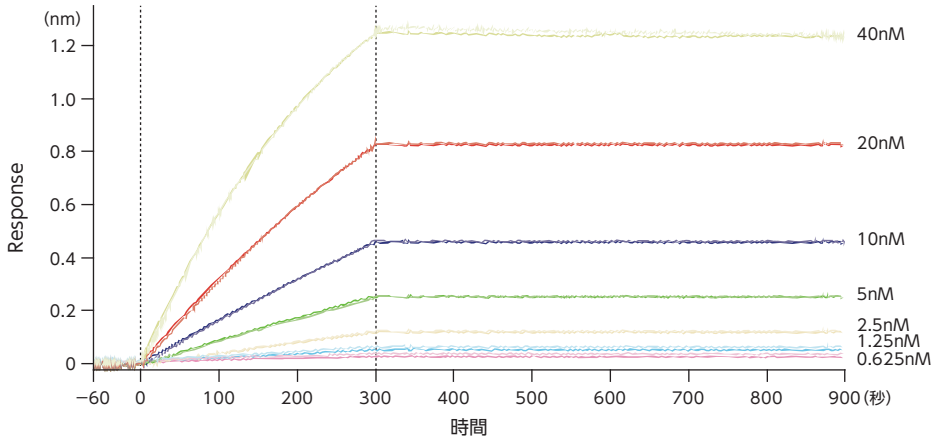
1-3）Ch11-1F4の作用機序：可溶性アミロイド前駆体への結合試験

アンセラミマブがミスフォールドした可溶性軽鎖タンパク質に結合し、前駆線維性軽鎖による細胞毒性を緩和する能力について評価した。

各試験に適した試験材料を生成するための酸性又は中性緩衝液を用いた2つの社内試験プロトコルを作成した。前駆線維性可溶性軽鎖を生成するためのプロトコルには、遺伝子組換えSMA VLタンパク質を用いた。SMAは軽鎖アミロイドーシス患者のリンパ節から単離したκ4型アミロイド原性軽鎖タンパク質である[19]。最初のプロトコルでは、インキュベーション有無の双方の条件下で、酸変性によりタンパク質のミスフォールディングを誘導した。第二のプロトコルでは、インキュベーション有無の双方の条件下で、SMA VL軽鎖を中性緩衝液中で希釈した。このプロトコルではタンパク質の変性が認められなかったため、比較対照として用いた。上述のプロトコルで生成した遺伝子組換えVL軽鎖タンパク質及びアミロイド物質は、軽鎖アミロイドーシス研究に適したサロゲートであると考えられる。

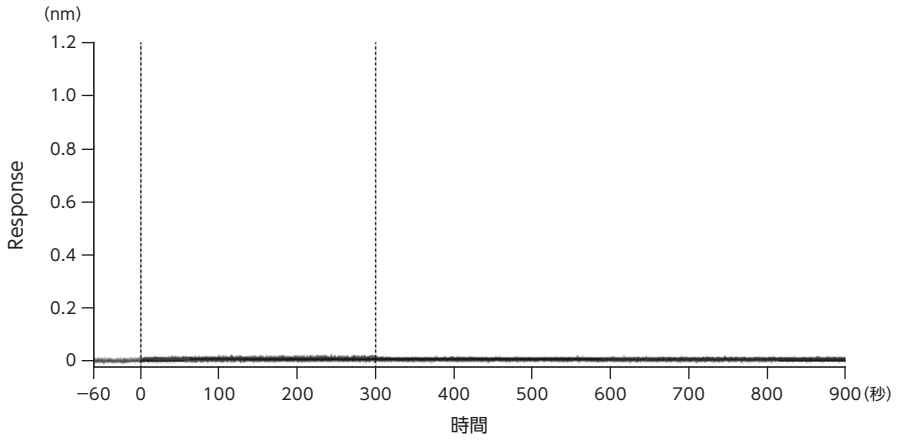
● Octetバイオレイヤー干渉法（BLI）

Octet BLIプラットフォームを用いて、アンセラミマブがミスフォールドした可溶性物質に結合するか否かを評価した。アンセラミマブの可溶性物質への結合動態を、自然にフォールディングした軽鎖タンパク質への結合動態と比較した。固相化した可溶性のミスフォールドしたSMA VL軽鎖物質に対するアンセラミマブ及びアイソタイプ対照抗体の親和性の検討結果を以下に示す。Octet BLI結合アッセイにおいて、Ch11-1F4が攪拌条件下のインキュベーションによって、酸性緩衝液で希釈した可溶性SMA VL軽鎖に2.001×10^{-10}mol/Lの親和性（K_D）で結合することが示された。同じ固相化した可溶性のSMA VL軽鎖タンパク質に対し、アイソタイプ対照抗体は親和性を示さなかった。インキュベートしない条件下でも同様に、Octet BLI結合アッセイにおいて、Ch11-1F4が酸性緩衝液で希釈した可溶性SMA VL軽鎖に9.724×10^{-10}mol/Lの親和性（K_D）で結合することが示された。同じ固相化した可溶性のSMA VL軽鎖タンパク質に対し、アイソタイプ対照抗体は親和性を示さなかった。



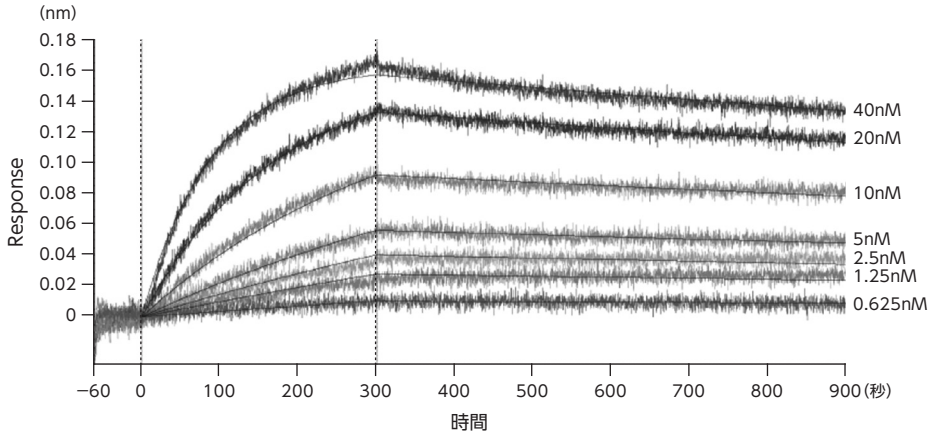
処理方法：1×ABCで希釈後、37℃、900rpmで20分間インキュベートし、15000rpmで1時間遠心分離した。

酸性緩衝液で希釈しインキュベートする条件下で固相化した
可溶性ミスフォールドSMA VL軽鎖に対するアンセラミマブの結合動態



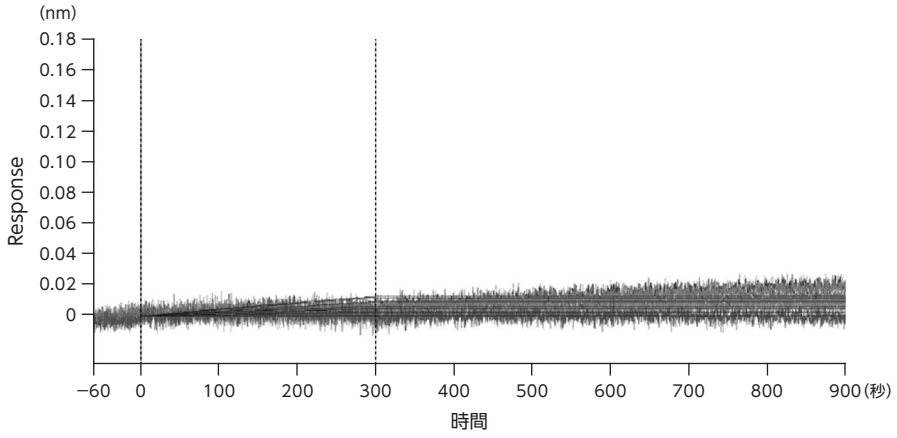
処理方法：1×ABCで希釈後、37℃、900rpmで20分間インキュベートし、15000rpmで1時間遠心分離した。

酸性緩衝液で希釈しインキュベートする条件下で固相化した
可溶性ミスフォールドSMA VL軽鎖に対するアイソタイプ対照抗体の結合動態



処理方法：1×ABCで希釈後、15000rpmで1時間遠心分離した。

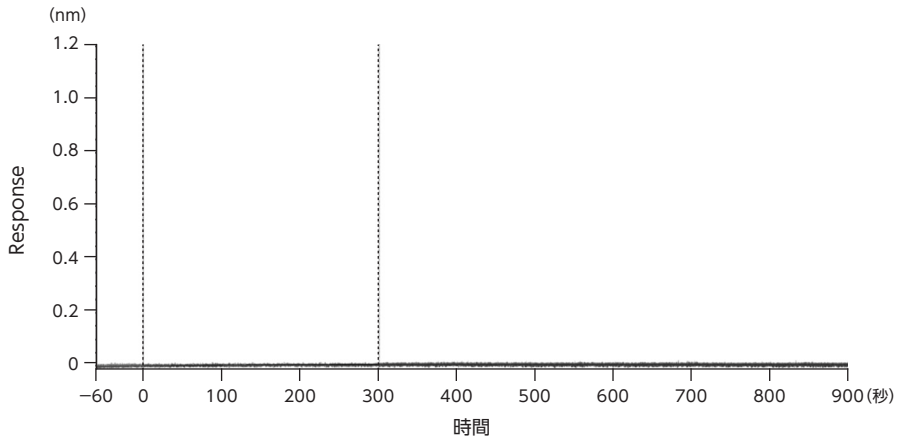
酸性緩衝液で希釈し固相化した可溶性ミスフォールドSMA VL軽鎖に対するアンセラミマブの結合動態



処理方法：1×ABCで希釈後、15000rpmで1時間遠心分離した。

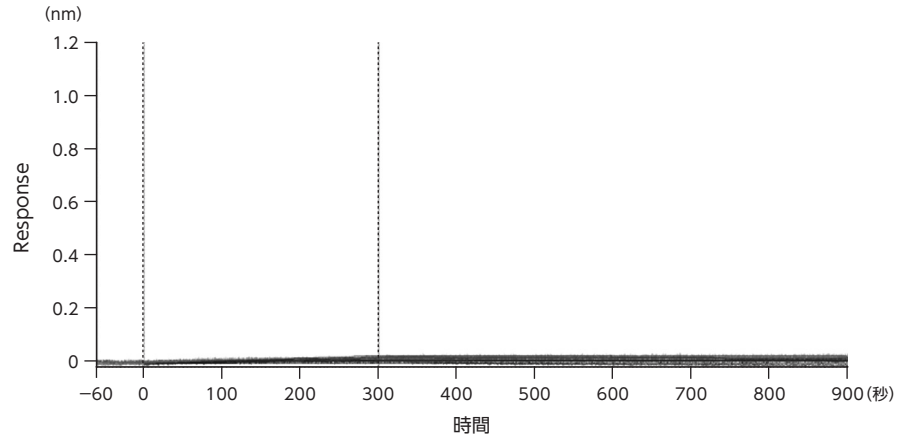
酸性緩衝液で希釈し固相化した可溶性ミスフォールドSMA VL軽鎖に対するアイソタイプ対照抗体の結合動態

固相化した可溶性のミスフォールドしたSMA VL軽鎖物質に対するアンセラミマブ及びアイソタイプ対照抗体の親和性を中性緩衝液中、インキュベーション有無の双方の条件下で検討した結果を以下に示す。これらのアッセイでは、天然型立体配座のSMA VL軽鎖を用いて前述と同じOctet BLIアッセイを実施した。このOctet BLI結合アッセイの結果、Ch11-1F4及びアイソタイプ対照抗体はいずれも、インキュベーションの有無にかかわらず、中性緩衝液中で調製した可溶性SMA VL軽鎖への結合を示さなかった。



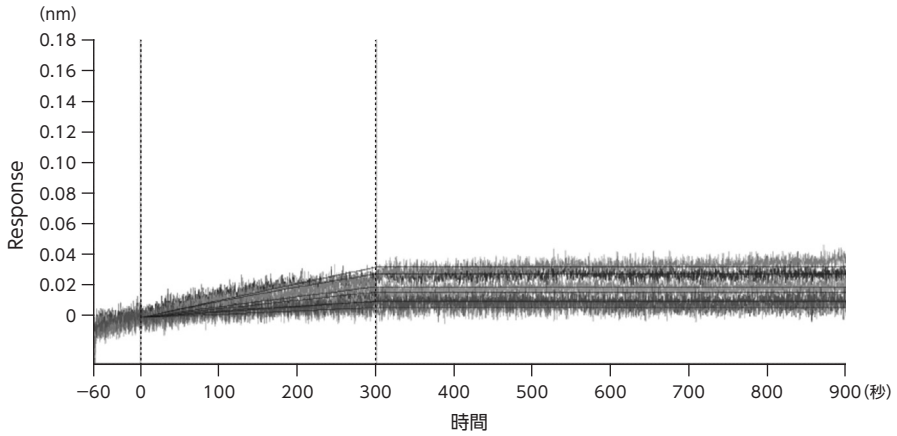
処理方法：1×PBS緩衝液で希釈し、37℃、900rpmで20分間インキュベートした後、15000rpmで1時間遠心分離した。

中性緩衝液で希釈しインキュベートする条件下で固相化した
可溶性SMA VL軽鎖（天然型立体配座）に対するアンセラミマブの結合動態



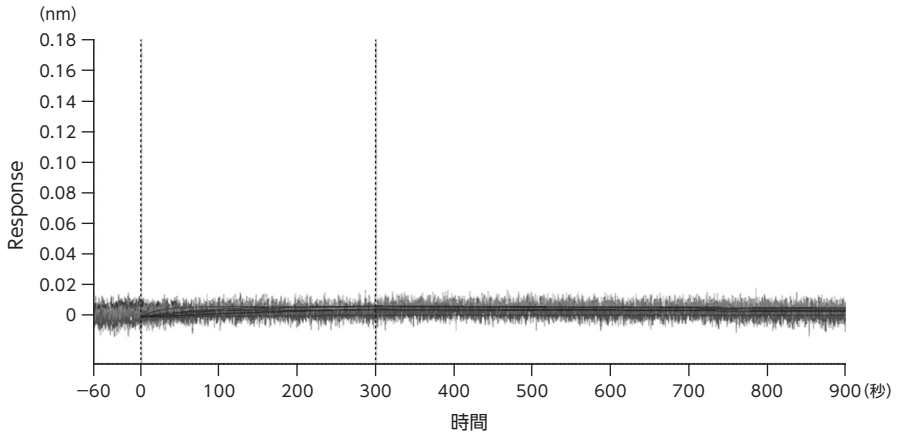
処理方法：1×PBS緩衝液で希釈し、37℃、900rpmで20分間インキュベートした後、15000rpmで1時間遠心分離した。

中性緩衝液で希釈しインキュベートする条件下で固相化した
可溶性SMA VL軽鎖（天然型立体配座）に対するアイソタイプ対照抗体の結合動態



処理方法：1×PBS緩衝液で希釈し、15000rpmで1時間遠心分離した。

中性緩衝液で希釈し固相化した可溶性SMA VL軽鎖（天然型立体配座）に対するアンセラミマブの結合動態



処理方法：1×PBS緩衝液で希釈し、15000rpmで1時間遠心分離した。

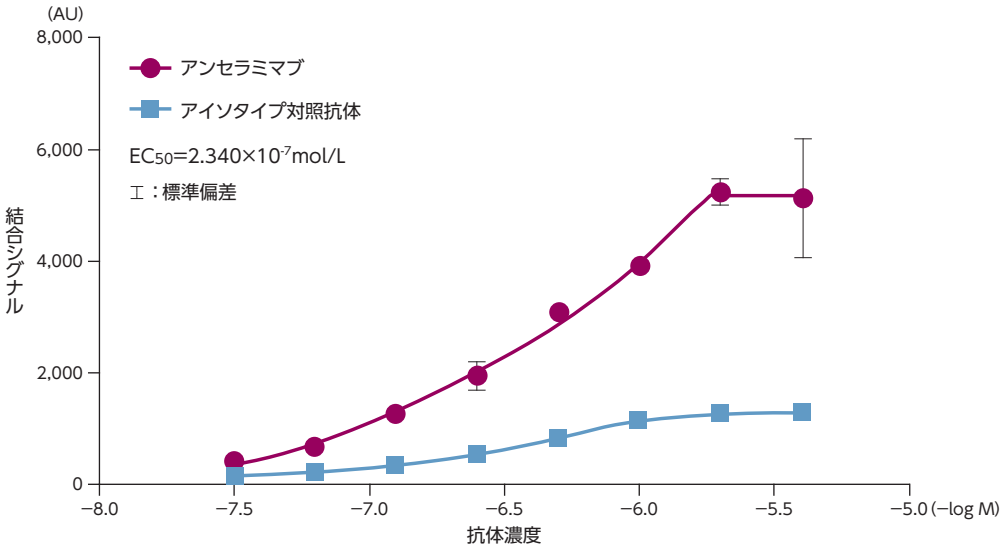
中性緩衝液で希釈し固相化した可溶性SMA VL軽鎖（天然型立体配座）に対するアイソタイプ対照抗体の結合動態

1-4）λ型WIL線維を用いたアンセラミマブの結合と食作用

遺伝子組換えによって生成したλ型アミロイド線維（WIL線維）へのアンセラミマブの結合動態を2通りの*in vitro*アッセイ（GLP非適用）で評価した。

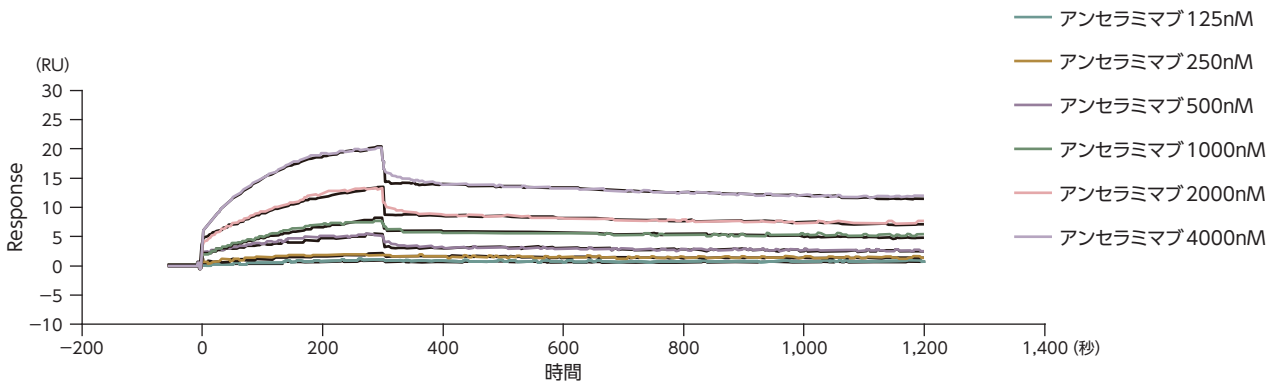
●MSDアッセイ及びSPRアッセイ

アンセラミマブのWIL線維への結合動態を、プレートを用いたMSDアッセイ（3.13×10^{-8}～4.00×10^{-6}mol/L）及びSPRアッセイ（pH 7.4、3.91×10^{-9}～4.00×10^{-6}mol/L）で評価した結果、MSDアッセイでは、アンセラミマブはWIL線維に2.340×10^{-7}mol/LのEC$_{50}$の親和性で結合した。SPRアッセイでは、アンセラミマブはWIL線維にK_D 1.155×10^{-7}mol/L（pH 7.4）の親和性で結合した。



MSDプレート上の電気化学発光により結合を検出した。アンセラミマブ及びIgG1κアイソタイプ対照抗体の希釈系列とWIL線維の結合シグナルを示す。

MSDにより測定したアンセラミマブのWIL線維との結合



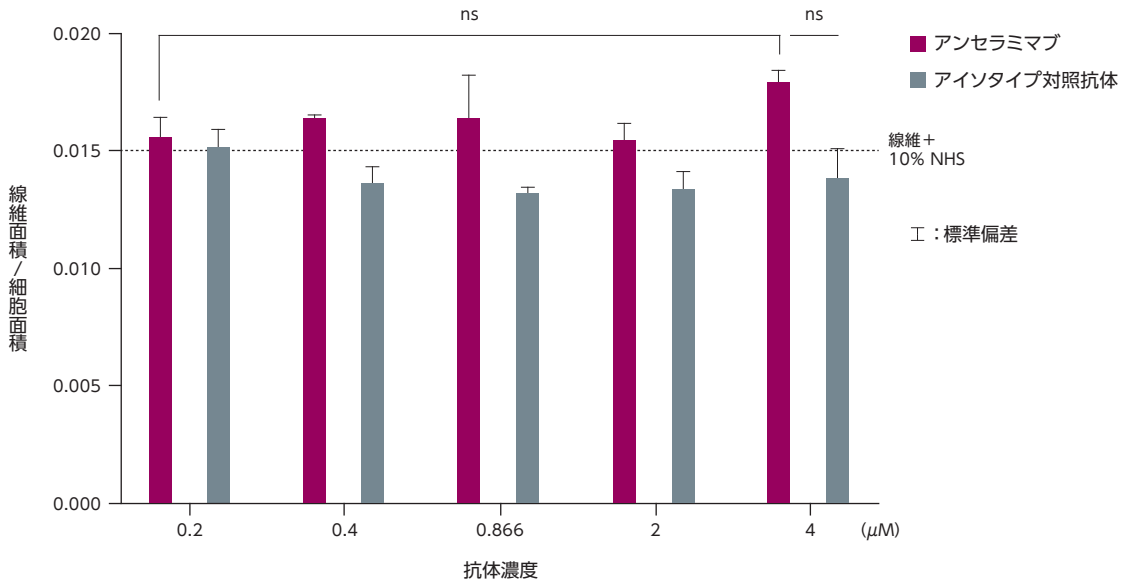
SPRによるpH 7.4でのアンセラミマブのWIL線維への結合動態

アンセラミマブのWIL線維への結合動態

抗原	pH	K_a (1/Ms)	K_d (1/s)	K_D (M)	χ^2
アンセラミマブ	7.4	2,197	2.538×10^{-4}	1.155×10^{-7}	2.97×10^{-1}

● 食作用アッセイ

THP-1細胞による食作用アッセイでは、アンセラミマブ存在下でPMAで誘導したTHP-1細胞による合成WIL線維への食作用を評価した。測定3時間では、アイソタイプ対照抗体又は線維のみの場合と比較して、アンセラミマブ存在下の食作用の増強はみられなかった（2.00×10^{-7}～4.00×10^{-6}mol/L;$p<0.05$、二元配置ANOVA）。λ型線維の貪食促進については、評価した濃度範囲で作用はみられなかった。



ns：有意差なし、二元配置ANOVA
PMA：ホルボールミリスチン酸アセテート、THP-1：ヒト単球系白血病細胞株、NHS：正常ヒト血清

3時間時点でのTHP-1細胞によるWIL線維の食作用

2）アンセラミマブの薬理試験（*in vivo*）

2-1）カニクイザルを用いた^{124}I標識キメラ11-1F4 mAbの画像試験

3及び16mgのいずれの用量群においても最も高い最大標準摂取率（SUV_{max}）を示した関心領域（ROI）は甲状腺（3次元［3D］）であり、各群でそれぞれ50.6及び61.0であった。これは、甲状腺によるヨウ素の能動的取込みに起因する可能性が高いと考えられる。血管系に対する結合活性は2用量間で同程度であり、ROIである心臓（3D；3及び16mgにおけるSUV_{max}はそれぞれ3.4及び3.3）並びに腹部大動脈（2次元［2D］；3及び16mgにおけるSUV_{max}はいずれも1.9）で結合活性が認められたことから、[^{124}I]アンセラミマブが長時間循環していたことが示された。本試験のデータより、カニクイザルにおいては被験物質に特異的なアンセラミマブの組織結合や取込みは認められなかった。
忍容性に関する評価項目は限られており、生死、一般状態、体温、体重、摂餌量及び臨床病理検査（血液学的検査、血液凝固検査及び血液生化学的検査）について評価を実施した。[^{124}I]アンセラミマブに関連した所見は認められなかった。

4. 効能又は効果
全身性ALアミロイドーシス（免疫グロブリン軽鎖がκ型優位の場合に限る）

Ⅶ 安全性薬理試験及び毒性試験

1. 安全性薬理試験[22)]

試験項目	動物種/系統	性別 匹数/群	投与期間/ 投与経路	投与量	試験結果
中枢神経系 呼吸器系 心血管系	カニクイザル (29～36月齢)	雌雄 0/250mg/kg/週 各5匹/性/群 25/80mg/kg/週 各3匹/性/群	反復/ 30分IV持続投与、 週1回、計5回	0、25、80、 250mg/kg/週	変化なし 無毒性量 (NOAEL): 250mg/kg/週

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験[23,24)]

動物種/系統	性別 匹数/群	投与経路	投与量	NOAEL	試験結果
カニクイザル (28～37月齢)	雌雄 各2匹/性/群	30分IV持続投与	0 (0.9%生理食塩液)、 25、80、250 (工程B)、 25 (工程A) mg/kg	250mg/kg	変化なし
CD2F1マウス (7週齢)	雌雄 主試験群 32匹/性/群 サテライト群 雌20匹/群	IV投与	0 (20mmol/L クエン酸ナトリウム、 120mmol/L 塩化ナトリウム、 0.01% Tween 80、 pH 6.0)、1.5、5、 15mg/kg	15mg/kg	変化なし

(2) 反復投与毒性試験[22)]

29～36月齢の雌雄カニクイザルにアンセラミマブを4週間以上にわたって週1回、計5回、30分かけてIV持続投与し、その後60日間の回復期間を設けたときの毒性及びTKを評価した（GLP適用）。動物は4つの投与群に割り付けた。対照群（0mg/kg/週、第1群）及びアンセラミマブ250mg/kg/週を投与した第4群は5匹/性/群とし、うち2匹/性/群は60日間の回復性試験に供した。アンセラミマブ25mg/kg/週を投与した第2群及び80mg/kg/週を投与した第3群は3匹/性/群とした。動物には試験1、8、15、22及び29日に各1回、0mg/kg（溶媒、USP 0.9%生理食塩液）、25、80又は250mg/kgのアンセラミマブを伏在静脈よりカテーテルを用いてIV投与した。その結果、毒性所見は認められなかった。TK解析の結果、アンセラミマブの血清クリアランスに対する抗薬物抗体（ADA）の影響の可能性は示唆されず、またADAの存在に起因する毒性又は病理所見が認められなかったことから、ADAの評価は実施しなかった。無毒性量は250mg/kg/週であった。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

〈参考〉

ICH S6 (R1) ガイドライン「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」では、アンセラミマブのようなバイオテクノロジー応用医薬品について遺伝毒性試験は要求されていない。ICH S2 (R1) ガイドライン「医薬品の遺伝毒性試験及び解釈に関するガイダンス」の基準に基づくと、アンセラミマブに遺伝毒性の可能性があるとのエビデンスはない。したがって、アンセラミマブの遺伝毒性試験は実施していない。遺伝毒性試験の免除に関する前向き証拠の重み付け (WoE) 評価が検討され、FDAと合意している。

(4) がん原性試験

該当資料なし

〈参考〉

アンセラミマブは高分子のマウス：ヒトキメラmAbからなる生物学的製剤である。生物学的製剤に属する薬剤はがん原性を有しないと考えられている。ICH S1ガイドライン「医薬品のがん原性試験に関するガイドライン」のS1B (R1) に基づく改正“Addendum to S1B Testing for Carcinogenicity of Pharmaceuticals”に従って実施した前向きWoE評価より、ラット及びヒトにおけるがん原性の可能性は低いため、ラットを用いた2年間がん原性試験を実施しても、ヒト発がんリスク評価に価値を付与する可能性は低いと考えられる。このアプローチはICH S6 (R1) ガイドラインとも合致している。がん原性試験の免除に関する前向きWoE評価が検討され、FDAと合意している。

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

〈参考[25]〉

ALアミロイドーシスに罹患する患者はほとんどが55歳超の高齢成人であることから[26]、アンセラミマブの生殖発生毒性 (DART) 試験は計画していない。さらに、アンセラミマブの臨床試験に参加する患者はすべて、生殖への危険性が知られている細胞毒性薬を含む標準療法に曝露されているか併用療法を受けている。

雌雄サルにアンセラミマブを最高250mg/kg/週の用量で4週間IV投与したところ、生殖系において毒性を示唆するような病理組織学的変化は認められなかった。DART試験免除に関するWoE評価はFDAに承認され、2019年の欧州医薬品庁ヒト用医薬品委員会 (CHMP) によるScientific Adviceとも合致していることから、DART試験は計画していない。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

〈参考[27]〉

アンセラミマブの局所刺激性はカニクイザルを用いた4週間反復投与毒性試験において注射部位の検査によって評価した。安楽死前の一般状態及び安楽死後の解剖学的病理検査のいずれにおいてもアンセラミマブに関連する毒性所見は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性[24)]

・交差反応性試験 (*in vitro*)

アンセラミマブのヒト正常組織凍結切片及びヒト患部 (原発性アミロイドーシス) 組織のホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 切片との交差反応性の可能性を評価した (GLP適用)。アンセラミマブをヒト正常組織の凍結切片 (入手可能な場合、各組織3ドナー) あるいは原発性アミロイドーシス (AL) を有する心臓及び腎臓組織のFFPE切片 (各組織3ドナー) に2種類の濃度 (5及び20μg/mL) で適用した。

種々のヒト正常組織におけるアンセラミマブの染色は細胞質領域に限定されていたことから、生物学的意義は低いと考えられた (ICH S6 (R1))。アンセラミマブは罹患した心臓及び腎臓のいずれのアミロイド沈着にも予想どおり結合し、免疫グロブリン軽鎖、アミロイドβ及び可溶性アミロイド前駆体タンパク質の分布と一致した。それ以外の染色はアミロイド前駆体タンパク質もしくはアミロイドβ又はκ4型などの免疫グロブリン軽鎖と考えられた。したがって、本試験で観察された染色はすべて、予想されたもの (アミロイド) 又はオフターゲット結合の評価には関連しないもの (細胞質) と考えられた。

・リンパ球刺激試験 (*Ex vivo*)

アンセラミマブのヒトドナー由来末梢血単核球 (PBMC) における炎症性サイトカイン誘導能及び増殖誘導能について評価した (GLP非適用)。キメラモノクローナル抗体14.18 (Ch14.18) を陰性対照として用いた。細胞は複数の96ウェル平底プレートで培養した。アンセラミマブ及びCh14.18の濃度は、それぞれ0.003～3.0μg/mL及び0.01～3.0μg/mLとし、その他に培地のみ及び特異的マイトジェン対照のウェルを設けた。9種類のサイトカインについて、臨床的に得られる濃度 (1000mg/m^{2}投与時のC_{max}：777μg/mL) よりも低濃度のアンセラミマブ濃度で試験した。

4人の健康ドナー由来のPBMCをアンセラミマブと培養しても、炎症性サイトカイン、すなわちインターロイキン (IL) -2、IL-8、IL-12p70、IL-1β、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF)、IL-6、IL-10、インターフェロン (IFN) -γ及び腫瘍壊死因子 (TNF) -αの産生に対する測定可能な影響は一貫して認められず、リンパ球増殖も誘導されなかった。アンセラミマブの活性強度はCh14.18アイソタイプ対照抗体との培養で認められた変化と同程度であった。

Ⅷ 有効成分に関する理化学的知見/製剤学的事項

1. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

アンセラミマブ（遺伝子組換え）（JAN）

本質

アンセラミマブは、免疫グロブリンL鎖から形成されたアミロイド線維に対する遺伝子組換えモノクローナル抗体であり、その可変部はマウス抗体に由来し、その他はヒトIgG1に由来する。アンセラミマブは、CHO細胞により産生される。アンセラミマブは、441個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2本及び219個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約147,000）である。

2. 製剤学的事項

製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	2～8℃	－	－	バイアル	24箇月	規格内
加速試験	25℃	60%RH	－	バイアル	6箇月	分解物の増加が認められた（規格外）
光安定性試験	－	－	曝光	箱入りバイアル	総照度120万lx・hr以上、総近紫外放射エネルギー200W・h/m^2以上	規格内

試験項目：性状、pH、純度試験、生物活性、定量法

Ⅸ 取扱い上の注意 / 包装

1. 取扱い上の注意

規　制　区　分：生物由来製品、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること。）

貯　　法：2～8℃で保存

有　効　期　間：24箇月

取扱い上の注意：外箱開封後は遮光して保存すること。

2. 包装

10mL［1バイアル］



X 関連情報

承　認　番　号：30800AMX00341000

承　認　年　月：2026年9月

国 際 誕 生 年 月：2026年9月

薬価基準収載年月：薬価基準未収載

販 売 開 始 年 月：

再審査期間満了年月：2036年9月（10年間）（希少疾病用医薬品）

承　認　条　件：医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

医薬品リスク管理計画：

保険給付上の注意：

XI 主要文献

1) 日本循環器学会 (編) . 2020年版心アミロイドーシス診療ガイドライン. p.11. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2020_Kitaoka.pdf (2026年9月参照)
2) Staron A, et al. Blood Cancer J. 2021;11(8):139. (PMID: 34349108)
3) Kastritis E, et al. N Engl J Med. 2021;385(1):46-58. (PMID: 34192431)
4) 社内資料：効力を裏付ける試験 (CTD 2.6.2.2、承認時評価資料)
5) O'Nuallain B, et al. Biochemistry. 2007;46(5):1240-1247. (PMID: 17260953)
6) Costello M, et al. Blood. 2023;142(Supplement 1):3307-3308.
7) 社内資料：臨床的有効性の概要 (CTD 2.7.3.2、承認時評価資料)
8) 社内資料：臨床的安全性の概要 (CTD 2.7.4.2、承認時評価資料)
9) Wechalekar AD, et al. J Clin Oncol. 2026;44(20):1899-1910. (PMID: 42212672)
10) Wechalekar AD, et al. Blood. 2013;121(17):3420-3427. (PMID: 23479568)
11) Palladini G, Merlini G. Blood. 2016;128(2):159-168. (PMID: 27053535)
12) Dispenzieri A, et al. J Clin Oncol. 2004;22(18):3751-3757. (PMID: 15365071)
13) 社内資料：臨床薬理の概要 (CTD 2.7.2.2、承認時評価資料)
14) 社内資料：臨床薬理の概要 (CTD 2.7.2.3、承認時評価資料)
15) 社内資料：薬物動態 (CTD 2.6.4.3、承認時評価資料)
16) Ryman JT, Meibohm B. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2017;6(9):576-588. (PMID: 28653357)
17) Hrncic R, et al. Am J Pathol. 2000;157(4):1239-1246. (PMID: 11021828)
18) Solomon A, et al. Clin Cancer Res. 2003;9(10 Pt 2):3831S-3838S. (PMID: 14506180)
19) Stevens PW, et al. Protein Sci. 1995;4(3):421-432. (PMID: 7795526)
20) Sizova DV, et al. Biochem Biophys Rep. 2023;34:101442. (PMID: 36875796)
21) Chanput W, et al. Int Immunopharmacol. 2014;23(1):37-45. (PMID: 25130606)
22) 社内資料：反復投与毒性試験 (CTD 2.6.6.3、承認時評価資料)
23) 社内資料：単回投与毒性試験 (CTD 2.6.6.2、承認時評価資料)
24) 社内資料：その他の毒性試験 (CTD 2.6.6.8、承認時評価資料)
25) 社内資料：生殖発生毒性試験 (CTD 2.6.6.6、承認時評価資料)
26) Cohen AD, Comenzo RL. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2010;2010:287-294. (PMID: 21239808)
27) 社内資料：局所刺激性試験 (CTD 2.6.6.7、承認時評価資料)

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

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

製造販売元

アレクシオンファーマ合同会社
〒108-0023
東京都港区芝浦三丁目1番1号
田町ステーションタワーN

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

アレクシオンファーマ合同会社
メディカル インフォメーション センター
〒108-0023
東京都港区芝浦三丁目1番1号
田町ステーションタワーN
TEL：0120-577-657

製造販売元［文献請求先及び問い合わせ先］
アレクシオンファーマ合同会社
メディカル インフォメーション センター

〒108-0023
東京都港区芝浦三丁目1番1号
田町ステーションタワーN
フリーダイヤル 0120-577-657
受付時間：9:00~17:30（土日、祝日及び弊社休業日を除く）

AMP-009-2609
2026年9月作成