

衛 研 発 第 3694 号  
平成 13 年 10 月 25 日

厚生労働省医薬局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

## 審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品等にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を下記の通り報告する。

## 記

[販 売 名]	シムレクト注射用 20mg
[一 般 名]	バシリキシマブ(遺伝子組換え)
[申 請 者]	日本チバガイギー株式会社
[申請年月日]	平成 13 年 2 月 2 日
[薬効分類名]	639 (その他の生物学的製剤)
[申請区分]	新有効成分含有医薬品 (1)
[化学構造式]	
分子式及び分子量	軽鎖 : $C_{1002}H_{1554}N_{268}O_{330}S_9$ 22,923.26 重鎖 : $C_{2198}H_{3375}N_{579}O_{673}S_{17}$ 49,223.94
構造式	別紙参照
化学名 (本質)	日本名 : マウス抗ヒト CD25 モノクローナル抗体の可変領域及びヒト IgG1 定常領域からなるヒト/マウスキメラ型モノクローナル抗体をコードするゲノム DNA を導入したマウスハイブリドーマ SP2/O-Ag14.10 細胞で産生される 211 個のアミノ酸残基 ( $C_{1002}H_{1554}N_{268}O_{330}S_9$ ; 分子量 : 22,923.26) からなる軽鎖 2 分子と 447 個のアミノ酸残基 ( $C_{2198}H_{3375}N_{579}O_{673}S_{17}$ ; 分子量 : 49,223.94) からなる重鎖 2 分子からなる、軽鎖アミノ末端のグルタミンがピログルタミン酸に変換された糖たん白質 (分子量 : 約 147,000) 英名 : glycoprotein (molecular weight : ca.147,000) whose glutamine at the aminoterminal of the light chain is converted to pyroglutamic acid, consisting of two molecules of light chain containing 211 amino acid residues ( $C_{1002}H_{1554}N_{268}O_{330}S_9$ ; molecular weight : 22,923.26) and two molecules of heavy chain containing 447 amino acid residues ( $C_{2198}H_{3375}N_{579}O_{673}S_{17}$ ; molecular weight : 49,223.94) , produced in mouse hybridoma SP2/O-Ag14.10 cells transfected with genomic DNA encoding human/mouse chimeric monoclonal antibody consisting of a variable region derived from mouse anti human CD25 monoclonal antibody and a constant region from human IgG1

[特記事項] 希少疾病用医薬品（平成11年8月25日指定）

[審査担当部] 審査第一部

(別紙)

構造式  
(アミノ酸配列)

軽鎖

10 20  
 pGlu-Ile-Val-Leu-Thr-Gln-Ser-Pro-Ala-Ile-Met-Ser-Ala-Ser-Pro-Gly-Glu-Lys-Val-Thr-  
 30 40  
 Met-Thr-Cys-Ser-Ala-Ser-Ser-Ser-Ile-Ser-Tyr-Met-Gln-Trp-Tyr-Gln-Gln-Lys-Pro-Gly-  
 50 60  
 Thr-Ser-Pro-Lys-Arg-Trp-Ile-Tyr-Asp-Thr-Ser-Lys-Leu-Ala-Ser-Gly-Val-Pro-Ala-Arg-  
 70 80  
 Phe-Ser-Gly-Ser-Gly-Ser-Gly-Thr-Ser-Tyr-Ser-Leu-Thr-Ile-Ser-Ser-Met-Glu-Ala-Glu-  
 90 100  
 Asp-Ala-Ala-Thr-Tyr-Tyr-Cys-His-Gln-Arg-Ser-Ser-Tyr-Thr-Phe-Gly-Gly-Gly-Thr-Lys-  
 110 120  
 Leu-Glu-Ile-Lys-Arg-Thr-Val-Ala-Ala-Pro-Ser-Val-Phe-Ile-Phe-Pro-Pro-Ser-Asp-Glu-  
 130 140  
 Gln-Leu-Lys-Ser-Gly-Thr-Ala-Ser-Val-Val-Cys-Leu-Leu-Asn-Asn-Phe-Tyr-Pro-Arg-Glu-  
 150 160  
 Ala-Lys-Val-Gln-Trp-Lys-Val-Asp-Asn-Ala-Leu-Gln-Ser-Gly-Asn-Ser-Gln-Glu-Ser-Val-  
 170 180  
 Thr-Glu-Gln-Asp-Ser-Lys-Asp-Ser-Thr-Tyr-Ser-Leu-Ser-Ser-Thr-Leu-Thr-Leu-Ser-Lys-  
 190 200  
 Ala-Asp-Tyr-Glu-Lys-His-Lys-Val-Tyr-Ala-Cys-Glu-Val-Thr-His-Gln-Gly-Leu-Ser-Ser-  
 210 220  
 Pro-Val-Thr-Lys-Ser-Phe-Asn-Arg-Gly-Glu-Cys

重鎖

10 20  
 Glu-Val-Gln-Leu-Gln-Gln-Ser-Gly-Thr-Val-Leu-Ala-Arg-Pro-Gly-Ala-Ser-Val-Lys-Met-  
 30 40  
 Ser-Cys-Lys-Ala-Ser-Gly-Tyr-Ser-Phe-Thr-Arg-Tyr-Trp-Met-His-Trp-Ile-Lys-Gln-Arg-  
 50 60  
 Pro-Gly-Gln-Gly-Leu-Glu-Trp-Ile-Gly-Ala-Ile-Tyr-Pro-Gly-Asn-Ser-Asp-Thr-Ser-Tyr-  
 70 80  
 Asn-Gln-Lys-Phe-Glu-Gly-Lys-Ala-Lys-Leu-Thr-Ala-Val-Thr-Ser-Ala-Ser-Thr-Ala-Tyr-  
 90 100  
 Met-Glu-Leu-Ser-Ser-Leu-Thr-His-Glu-Asp-Ser-Ala-Val-Tyr-Tyr-Cys-Ser-Arg-Asp-Tyr-  
 110 120  
 Gly-Tyr-Tyr-Phe-Asp-Phe-Trp-Gly-Gln-Gly-Thr-Thr-Leu-Thr-Val-Ser-Ser-Ala-Ser-Thr-  
 130 140  
 Lys-Gly-Pro-Ser-Val-Phe-Pro-Leu-Ala-Pro-Ser-Ser-Lys-Ser-Thr-Ser-Gly-Gly-Thr-Ala-  
 150 160  
 Ala-Leu-Gly-Cys-Leu-Val-Lys-Asp-Tyr-Phe-Pro-Glu-Pro-Val-Thr-Val-Ser-Trp-Asn-Ser-  
 170 180  
 Gly-Ala-Leu-Thr-Ser-Gly-Val-His-Thr-Phe-Pro-Ala-Val-Leu-Gln-Ser-Ser-Gly-Leu-Tyr-  
 190 200  
 Ser-Leu-Ser-Ser-Val-Val-Thr-Val-Pro-Ser-Ser-Ser-Leu-Gly-Thr-Gln-Thr-Tyr-Ile-Cys-  
 210 220  
 Asn-Val-Asn-His-Lys-Pro-Ser-Asn-Thr-Lys-Val-Asp-Lys-Arg-Val-Glu-Pro-Lys-Ser-Cys-  
 \* 230 \* 240  
 Asp-Lys-Thr-His-Thr-Cys-Pro-Pro-Cys-Pro-Ala-Pro-Glu-Leu-Leu-Gly-Gly-Pro-Ser-Val-  
 250 260  
 Phe-Leu-Phe-Pro-Pro-Lys-Pro-Lys-Asp-Thr-Leu-Met-Ile-Ser-Arg-Thr-Pro-Glu-Val-Thr-  
 270 280  
 Cys-Val-Val-Val-Asp-Val-Ser-His-Glu-Asp-Pro-Glu-Val-Lys-Phe-Asn-Trp-Tyr-Val-Asp-  
 290 300  
 Gly-Val-Glu-Val-His-Asn-Ala-Lys-Thr-Lys-Pro-Arg-Glu-Glu-Gln-Tyr-Asn-Ser-Thr-Tyr-  
 310 320  
 Arg-Val-Val-Ser-Val-Leu-Thr-Val-Leu-His-Gln-Asp-Trp-Leu-Asn-Gly-Lys-Glu-Tyr-Lys-  
 330 340  
 Cys-Lys-Val-Ser-Asn-Lys-Ala-Leu-Pro-Ala-Pro-Ile-Glu-Lys-Thr-Ile-Ser-Lys-Ala-Lys-  
 350 360  
 Gly-Gln-Pro-Arg-Glu-Pro-Gln-Val-Tyr-Thr-Leu-Pro-Pro-Ser-Arg-Glu-Glu-Met-Thr-Lys-  
 370 380  
 Asn-Gln-Val-Ser-Leu-Thr-Cys-Leu-Val-Lys-Gly-Phe-Tyr-Pro-Ser-Asp-Ile-Ala-Val-Glu-  
 390 400  
 Trp-Glu-Ser-Asn-Gly-Gln-Pro-Glu-Asn-Asn-Tyr-Lys-Thr-Thr-Pro-Pro-Val-Leu-Asp-Ser-  
 410 420  
 Asp-Gly-Ser-Phe-Phe-Leu-Tyr-Ser-Lys-Leu-Thr-Val-Asp-Lys-Ser-Arg-Trp-Gln-Gln-Gly-  
 430 440  
 Asn-Val-Phe-Ser-Cys-Ser-Val-Met-His-Glu-Ala-Leu-His-Asn-His-Tyr-Thr-Gln-Lys-Ser-  
 Leu-Ser-Leu-Ser-Pro-Gly-Lys

pGlu: ピログルタミン酸  
 Asn: 糖鎖結合部位

重鎖 Asn<sub>297</sub> 部位糖鎖構造

GlcNAc β 1 → 2Man α 1

↓ 6  
 Man β 1 → 4GlcNAc β 1 → 4GlcNAc → Asn<sub>297</sub>

↗ 3  
 GlcNAc β 1 → 2Man α 1

Fuc α 1  
 ↓  
 6  
 Man β 1 → 4GlcNAc β 1 → 4GlcNAc → Asn<sub>297</sub>

GlcNAc: N-アセチルD-グルコサミン  
 Man: D-マンノース  
 Fuc: D-フコース

\* Cys<sub>226</sub>及びCys<sub>229</sub>: 上記軽鎖及び重鎖が、もう一対の相同な軽鎖及び重鎖と、互いの重鎖Cys<sub>226</sub>及びCys<sub>229</sub>で更にジスルフィド結合したホモ2量体である。

## 審査結果

平成 13 年 10 月 25 日作成

[販 売 名]	シムレクト注射用 20mg
[一 般 名]	バシリキシマブ(遺伝子組換え)
[申 請 者]	日本チバガイギー株式会社
[申請年月日]	平成 13 年 2 月 2 日

### [審査結果]

#### 有効性について

成人腎移植（生体及び死体腎移植）患者を対象として実施された国内試験において、本薬による拒絶反応抑制効果が認められ、患者生存率及び移植腎生着率について海外試験とほぼ同様の成績が得られた。小児腎移植患者については、国内での使用経験はなく、用法・用量を確立する必要性があることから、小児適応に関して承認条件を付した。

#### 安全性について

国内試験で認められた有害事象発現状況は海外とほぼ同様であったものの、海外に比して国内で IL-2 受容体抑制期間の延長傾向が認められ、過剰な免疫抑制の可能性が否定できないことから、感染症増加等の副作用に十分留意するよう添付文書等により注意を喚起した。市販後には血中濃度データを収集し、日本人における体内動態を検討することとした。

医薬品医療機器審査センターの審査の結果、以下の承認条件を付した上で、本品目を下記の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。

#### <効能・効果>

腎移植後の急性拒絶反応の抑制

#### <用法・用量>

通常、成人にはバシリキシマブ(遺伝子組換え)として 40mg を総用量とし、20mg ずつ 2 回に分けて、静脈内に注射する。初回投与は移植術前 2 時間以内に、2 回目の投与は移植術 4 日後に行う。

静脈内注射に際しては、本剤 1 バイアルを添付の溶解液（注射用水）5mL で溶解し、全量を投与する。

#### <承認条件>

国内での小児の用法・用量を検討するため、市販後臨床試験を含む市販後調査を実施すること。

## 審査報告 (1)

平成 13 年 9 月 20 日作成

### 1. 申請品目

[販 売 名]	シムレクト注射用 20mg
[一 般 名]	バシリキシマブ(遺伝子組換え)
[申 請 者]	日本チバガイギー株式会社
[申請年月日]	平成 13 年 2 月 2 日
[剤型・含量]	注射剤:1 バイアル中にバシリキシマブ(遺伝子組換え)20mg を含有する。
[申請時効能・効果]	腎移植後の急性拒絶反応の抑制
[申請時用法・用量]	通常、成人には 40mg を総用量とし、20mg ずつ 2 回に分けて、 静脈内に注射する。初回投与は移植術前 2 時間以内に、2 回目の投与は移植術 4 日後に行う。 静脈内注射に際しては、本剤 20mg (1 バイアル) を添付の 溶解液 (注射用水) 5mL で溶解して用いる。
[特 記 事 項]	希少疾病用医薬品 (平成 11 年 8 月 25 日指定)

### 2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概略

#### イ. 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

本邦における 1999 年の年間腎移植例数は 708 例と報告されている。腎移植において移植腎生着の長期成績に影響する重要な因子として、腎移植後早期に発現する急性拒絶反応が挙げられている。この急性拒絶反応を抑制するため、現在ではシクロスポリン、タクロリムス又はステロイド剤等の多剤併用療法が行われているが、腎移植後 1 年以内に 40%~50%の頻度で急性拒絶反応が発現することが報告されている。

急性拒絶反応の発現には T 細胞の活性化が関与していることから、T 細胞に対するより選択的な効果を期待して、ヒト T 細胞表面に発現する CD3 等の抗原認識複合体に対するモノクローナル抗体又は抗原により活性化された T 細胞表面に発現するインターロイキン-2 (IL-2) 受容体  $\alpha$  鎖に対するモノクローナル抗体についての検討が行われ、臓器移植後の急性拒絶反応の発現率を低下させることが報告された。しかし、これらの抗体は免疫原性が問題とされている。

ノバルティス ファーマ社は、G. Janosy により 1986 年に報告されたヒト IL-2 受容体  $\alpha$  鎖に対するマウス RFT-5 モノクローナル抗体分泌細胞株の免疫グロブリン遺伝子をもとに、その可変領域遺伝子を人免疫グロブリンの定常領域遺伝子に連結し、RFT-5 モノクローナル抗体のヒト IL-2 受容体  $\alpha$  鎖に対する特異性を保持したまま、免疫原性の減弱と半減期の延長を図ったヒト/マウスキメラ型モノクローナル抗体であるバシリキシマブ(遺伝子組換え) (以下、本薬) を作製した。本薬は、活性化 T 細胞の表面に発現するヒト IL-2 受容体  $\alpha$  鎖を特異的に認識して結合することにより IL-2 の受容体への結合を阻害し、T 細胞活性化を抑制することから、臓器移植後に発現す

る急性拒絶反応を抑制するものと考えられている。

本薬は、海外において、米国、欧州をはじめ 70 カ国において承認され、本邦においては 1999 年 8 月に希少疾病用医薬品に指定されている。

#### ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

本薬は、IL-2 受容体に対するヒト/マウスキメラ型抗体であり、ヒト IL-2 受容体  $\alpha$  鎖に対するマウス RFT-5 モノクローナル抗体 ( $\gamma 2a, \kappa$ ) を分泌するハイブリドーマ細胞株 (Current Topics In Pathology 75: 89, 1986.) をもとに作製されている。本薬の産生細胞株樹立までの手法は次のとおりである。ヒト IL-2 を認識する可変領域は、

より、定常領域は により得ている。クローニングされたマウス軽鎖及び重鎖可変領域遺伝子をヒト軽鎖及び重鎖定常領域遺伝子に結合し、それぞれを を基本骨格とするプラスミドに組み込み、各発現ベクターが構築された。各発現ベクターをマウスハイブリドーマ SP2/0-Ag14 (Nature 276: 269, 1978.) からクローン化した SP2/0-Ag14.10 を宿主細胞とし、エレクトロポレーション法により導入して抗体産生細胞が得られた。この細胞をクローニングし、 によりプライマリー・シード・ロットが選択され、この一部を によりマスターセルバンク (MCB) が樹立された。 MCB は凍結保存され、

が実施されて規格への適合性が確認されるとともに、その使用期間は と設定された。MCB から更に第 1 及び第 2 ワーキングセルバンク (WCB) が調製されており、第 1 WCB は 年までに生産用として使用された後は永久保存とされ、その後の生産及び分析には第 2 WCB を使用するとしている。WCB についても、

が実施されて、規格への適合性が確認されるとともに、その使用期間は と設定された。なお、これまでに生産された MCB 及び WCB について、遺伝子発現構成体中の本薬をコードする塩基配列等は両者間で安定しており、更にエクステンディッドセルバンク (ECB) についても MCB の結果と一致することが確認されている。

培養上清から本薬を精製する工程は、陽イオン交換クロマトグラフィー、ウイルス不活化処理、 フィルトレーション、プロテイン A クロマトグラフィー、 クロマトグラフィー、 クロマトグラフィー、限外ろ過により構成され、培地及び宿主由来成分、 分解物 等が除去される。 原薬とされ、 $-60^{\circ}\text{C}$  以下で凍結保存される。各工程には工程管理試験及び適合基準が定められ、管理されている。

本薬の構造について、アミノ酸組成、N 末端アミノ酸配列、C 末端構造、ペプチドマップ、ジスルフィド結合、糖鎖構造及び免疫グロブリンサブクラスが明らかにされ、物理化学的性質として、紫外吸収スペクトル、円偏光二色性スペクトル、電気泳動的

性質、クロマトグラフィー的性質並びに質量スペクトルによる解析が実施された。本薬の一次構造は DNA 配列より推定されたアミノ酸配列と を除いて一致し、 していることが確認されている。本薬は を反映する試験法において が検出されており、これは が存在するためであることが確認されている。 変動が認められたが、 同等であったとしている。申請者は、 原因について、 によると考えている。また、本薬の抗体としての生物学的性質について、

が検討されているが、 が本薬の原薬の規格及び試験方法として採用されている（生物学的性質についてはホ項を参照のこと）。

原薬の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（IEF、アミノ末端配列）、pH、 純度試験（重金属、類縁物質 ）、生物学的活性試験、含量（SEC による測定）が設定されている。

製剤は、原薬に を添加したものを凍結乾燥して製した、用時注射用水に溶解して用いる注射剤である。規格及び試験方法として、性状、確認試験（IEF）、pH、純度試験（類縁物質 ）、水分、エンドトキシン、含量均一性試験、無菌試験、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、生物学的活性試験、含量（SEC による測定）が設定されている。含量は、充填時のバラツキ及び注射液調製時のロスを考慮し、表示量の ～ %とされている。

審査センターは、原薬の純度試験において宿主細胞由来タンパク質についても規格値を設けて管理する必要があると判断し、その旨、申請者に照会中である。

#### ハ. 安定性に関する資料

原薬について、長期保存試験（-60℃以下、3年間、テフロン容器）、加速試験（5℃、9ヵ月、テフロン容器）、苛酷試験（温度及び湿度（25℃、60%RH、9ヵ月；40℃、75%RH、3ヵ月；いずれもテフロン容器）、光（96000 lux・hr、ガラス容器））が実施された。測定は性状、確認試験、pH、類縁物質、生物学的活性試験、含量について行われた。長期保存試験及び加速試験において、変化は認められなかった。苛酷試験（温度及び湿度）において、経時的に含量が低下し



分解物が増加した。光照射による影響は認められなかった。以上より、原薬は-60℃以下において3年間安定であるとされた。

製剤について、長期保存試験（5℃、3年間）、加速試験（25℃、60%RH、9ヵ月）、苛酷試験（温度及び湿度（40℃、75%RH、6ヵ月）、光（120万 lux・hr））が実施された（いずれも無色ガラスバイアル）。測定は性状、確認試験、pH、類縁物質、

無菌試験、生物学的活性試験、含量について行われた。長期保存試験及び加速試験においていずれの測定項目においても変化は認められず、苛酷試験（温度及び湿度）において含量の低下

分解物の増加が認められた。光照射による影響は認められなかった。以上より、製剤は5℃で3年間安定であるとされた。

またこのほか、製剤の溶解後の安定性について、5℃又は室温で8日間保存した結果、いずれの条件においても全ての測定項目で変化は認められなかったこと、更に生理食塩液及び5%ブドウ糖注射液で希釈した液を2時間保存しても安定であり、輸液容器への吸着がないことも確認された。

審査センターは、これらの結果より、有効期間の設定は妥当であると判断した。

## 二. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料

本薬はヒト IL-2 受容体  $\alpha$  鎖を特異的に認識するヒト/マウスキメラ型のモノクローナル抗体であるため、通常のラット及びイヌを用いた毒性試験系では、生物学的応答が示されないことが考えられ、抗体の産生も予測されるため、適当な毒性評価を行うことは困難であると考えられた。サルでは抗体の産生が予測されるものの、ヒトと同様に本薬により認識される IL-2 受容体を発現することから、本薬の毒性評価には主としてサルが用いられている。

急性毒性は、アカゲザルを用いた 39 週間静脈内投与試験（6、12、24mg/kg、週 1 回投与）の投与 2 回目までの成績から検討されている。本薬の 24mg/kg 投与により死亡動物、投与に起因する変化は観察されず、2 回目の投与後に実施した血液学的検査及び血液生化学的検査においても投与に起因する変化は認められなかった。最小致死量は 24mg/kg を超える量と判断されている。

反復投与毒性は、本薬の臨床適用が移植術日と術後 4 日目の 2 回投与であることから、アカゲザルを用いた①4 週間静脈内投与試験（1、5mg/kg、週 2 回投与、計 8 回）及び②4 週間静脈内投与（0.5、1.5、4.5mg/kg、4 日に 1 回投与、計 7 回）後 8 週間の回復期間を設けた 2 試験が実施されている。両試験とも死亡動物は認められず、一般状態、体重、摂餌量に変化はなく、臨床検査値、剖検及び病理組織学的検査においても本薬投与に起因した異常は観察されていない。無毒性量は、①の試験で 5mg/kg、②の試験で 4.5mg/kg と判断されている。また、①の試験の 1mg/kg 投与群において抗バシリキシマブイデオタイプ抗体を測定した結果、8 例中 6 例の動物で抗体が検出されている。

生殖発生毒性試験は、カニクイザルを用いて胚・胎児発生に関する静脈内投与試験（1、5mg/kg、週2回投与、計9回）が実施されている。本薬の投与に起因した母動物の異常、胎児への影響は認められず、催奇形性も認められていない。母動物に対する一般毒性学的無毒性量、胎児に対する無毒性量はいずれも5mg/kgと判断されている。受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験については、本薬の臨床適用期間が短期間であり、更にサルを用いた試験の実施・評価が困難であるという観点から実施されていない。しかし、反復投与毒性試験において生殖器及び内分泌器官への影響が見られていないこと、本薬のヒト生殖組織・内分泌組織への交叉反応性が見られていないことから、これらの生殖発生に影響を及ぼす可能性は低いものと判断されている。

遺伝毒性試験は、細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験が実施されており、いずれも陰性の結果が得られている。

がん原性試験は、本薬の臨床適用期間が短期間であることから、実施されていない。

局所刺激性試験は、ウサギの耳介静脈への単回灌流投与（1.3、4.0mg/mL、4分間、流速0.5mL/分）で検討され、臨床での投与時濃度である4.0mg/mLにおいて、静脈及び周辺組織への局所刺激性はないものと判断されている。

抗原性試験は、本薬の種特異性あるいは異種タンパク質として抗体産生が考えられたため、通常の抗原性試験で用いられる実験動物での評価は適当でないと判断され、実施されていない。

依存性試験は、本薬の臨床適用期間が短期間であること、サルにおける4週間静脈内反復投与、4週間静脈内投与後8週間回復毒性試験で中枢神経系に影響を及ぼした一般症状及び行動異常が認められなかったことより、実施されていない。

免疫組織化学的手法を用いて、種々のヒト正常組織に対する本薬の交叉反応性が検討されている。骨髄、パイエル板、扁桃腺、脾臓、胸腺のリンパ組織内部の単核球及び樹状細胞の一部で交叉反応性が認められ、本薬が結合した細胞は、Tリンパ球又はマクロファージと確認された。その他のヒト正常組織との交叉反応性は認められていない。

審査センターは、本薬がヒトIL-2受容体の特異的に認識するモノクローナル抗体であるため、サル以外での毒性試験が困難であることを考慮し、IL-2受容体ノックアウト動物での知見を尋ねた。

申請者は、IL-2受容体 $\alpha$ 鎖（CD25）ノックアウトマウスでは、生後4～6週目から全身のリンパ節と脾臓が腫脹し、T細胞及びB細胞の異常増殖が見られ生後8～20週で約25%のマウスが自己免疫性溶血により死亡し、12～16週目から潰瘍性大腸炎様病理像を呈するが、本薬を投与した動物ではこれらの所見は認められなかったと回答し

た。審査センターは、これを了承した。

審査センターは、ヒトとサルにおいて本薬の血中濃度に差が認められることについて、考察を求めた。

申請者は、サルは急速静脈内投与であるのに対し、ヒトは30分の点滴静脈内投与であることから、投与方法の違いが考えられると回答した。審査センターは、これを了承した。

審査センターは、サルを用いた生殖発生毒性試験で、申請者は胚・胎児発生に関する静脈内投与試験のみ施行し、受胎能及び着床までの初期発生、出生前及び出生後の機能に関する試験を行わなかった理由として、実施・評価が困難であることを挙げていることについて、説明を求めた。

申請者は、これら試験に関する実施経験が少なく、かつ背景データが乏しく一般的に安全性評価に用いる系として十分に確立されておらず、その実施意義は低いと回答した。

これに対し審査センターは、回答は科学的根拠に乏しく、胎盤を通過する可能性もあり、受胎能・出生前・出生後の安全性は確立されたとは考えないが、本薬の使用対象が臓器移植者であること、投与回数が2回と少ないことを考慮し、了承した。

以上、審査センターは、本薬の特性に基づき、主にサルにおいて毒性試験が行われたが、試験成績を見る限り、ヒトに対して重篤な毒性はないと判断した。

#### ホ. 薬理作用に関する資料

本薬の IL-2 受容体  $\alpha$  鎖に対する結合能を、 $^{125}\text{I}$ -IL-2 を用い、ヒト IL-2 受容体  $\alpha$  鎖陽性 MT4 細胞株にて検討したところ、本薬は 0.01~3 $\mu\text{g}/\text{mL}$  の範囲で濃度依存性に  $^{125}\text{I}$ -IL-2 の結合を阻害し、 $\text{IC}_{50}$  値は 0.3~1 $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった。また、表面プラズモン共鳴現象を利用したタンパク質-タンパク質間相互作用の速度論的解析によると、本薬の可溶性 IL-2 受容体に対する結合速度定数、解離速度定数及び親和定数（結合速度定数/解離速度定数）はそれぞれ  $2.0\sim 7.1\times 10^6 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{秒}^{-1}$ 、 $2.2\sim 9.7\times 10^{-5} \text{ 秒}^{-1}$  及び  $0.2\sim 3.2\times 10^{11} \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$  であった。ヒト、アカゲザル、カニクイザル及びイヌの末梢血単核細胞画分を 10ng/mL ヒト IL-2 存在下あるいは非存在下にて、1 $\mu\text{g}/\text{mL}$  のフィトヘマグルチニン (PHA) で刺激し、刺激後 1~4 日目における、1 $\mu\text{g}/\text{mL}$  のフルオレセインイソチオシアネート (FITC) 標識した本薬の芽球化 T 細胞への結合能を検討した結果、ヒト芽球化 T 細胞における FITC 標識した本薬の結合の経時的変化はヒト IL-2 の存在下及び非存在下で同等であり、PHA 刺激 3 日目ではほぼ最大に達した。アカゲザル及びカニクイザルの芽球化 T 細胞では、ヒト IL-2 の存在下において PHA 刺激後 3 及び 4 日に FITC 標識した本薬の結合が増加した。なお、ヒト IL-2 存在下、PHA 刺激後 4 日目における芽球化 T 細胞への FITC 標識した本薬の結合は、ヒト、アカゲザル及びカニクイザルでほぼ同等であったが、イヌの芽球化 T 細胞では、いずれの条件においても、PHA 刺激後 4 日目まで FITC 標識した本薬の結合は認められなかった。一方、ヒト IL-

2 存在下、PHA で 4 日間刺激したヒト、アカゲザル及びカニクイザルの芽球化 T 細胞において、0.05 $\mu$ g/mL の FITC 標識した本薬と、その濃度に対し 1~1000 倍の非標識の本薬を添加し FITC 標識した本薬の結合を測定した結果、FITC 標識した本薬と非標識の本薬との競合的結合反応曲線はほぼ同等であった。また、ヒト、アカゲザル及びカニクイザルの芽球化 T 細胞を、あらかじめ 0.01~100 $\mu$ g/mL のヒト IL-2 とともに氷上で 5 時間処理した後、0.37 $\mu$ g/mL の FITC 標識化した本薬を添加し、FITC 標識した本薬の結合を測定した結果、いずれの動物由来の芽球化 T 細胞においても 0.1~100 $\mu$ g/mL のヒト IL-2 存在化において濃度依存性に FITC 標識した本薬の結合は阻害され、100 $\mu$ g/mL のヒト IL-2 存在下において FITC 標識した本薬の結合は約 80%阻害された。

本薬の抗原特異的で HLA クラス II 拘束性の T 細胞活性化に対する影響を評価する目的で、ヒト末梢血リンパ球を 30 $\mu$ g/mL の精製無タンパクツベルクリン (PPD) 及び本薬の存在下で 6 日間培養し、細胞内への  $^3$ H-チミジンの取り込み量を測定した結果、本薬は 1~300ng/mL で濃度依存性に  $^3$ H-チミジンの取り込みを抑制し、EC<sub>50</sub> 値は 30~100ng/mL であった。また、アロ抗原に対する T 細胞活性化を反映する混合リンパ球反応に対する影響を評価する目的で、X 線照射処理した HLA 不一致ヒト末梢血リンパ球を本薬存在下で 6 日間培養し、細胞内への  $^3$ H-チミジンの取り込み量を測定した結果、本薬は 0.3~300ng/mL で濃度依存性に  $^3$ H-チミジンの取り込みを抑制し、EC<sub>50</sub> 値は約 3ng/mL であった。

本薬の *in vivo* における薬効薬理試験は実施されていないが、マウス抗ヒト IL-2 受容体  $\alpha$  鎖モノクローナル抗体 (Tac-M 抗体) 及びヒト型化 Tac-M 抗体 (Tac-H 抗体) での成績が参考資料として提出されている。Tac-M 抗体はカニクイザルの腎移植において、2mg/kg を移植前日より 1 日おきに静脈内投与することにより、1/4 例で 7 日後に拒絶反応を認めたが、残り 3/4 例では 14 日目まで拒絶反応が遅延した (Transplant. Proc. 19: 594-598, 1987.)。また、カニクイザルの心移植において、無処置群、Tac-M 抗体 (1mg/kg) を移植直前より 1 日おきに静脈内投与した群及び Tac-H 抗体 (1mg/kg) を移植直前より 1 日おきに静脈内投与した群における平均生着日数は、約 9.2 日、約 14 日及び約 20 日であり、抗ヒト IL-2 受容体  $\alpha$  鎖モノクローナル抗体による拒絶反応抑制効果が確認された (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88: 2663-2667, 1991.)。

本薬の一般薬理試験は、抗ヒト IL-2 受容体  $\alpha$  鎖モノクローナル抗体であることから、マウス、ラット及びイヌを用いた試験は適当ではないとの理由で実施されていないが、アカゲザルを用いた反復投与毒性試験 (4 週間静脈内投与試験並びに 4 週間静脈内投与及び 8 週間回復試験) の結果では、一般症状、血圧、心拍数、心電図、摂餌量、排便、尿量、尿 pH、尿糖、尿タンパク並びに血中電解質イオン (ナトリウム、カリウム、塩素及びカルシウム) において、本薬 0.5~5mg/kg の投与により薬理作用を示唆するような変化は認められていない。

審査センターは、本薬の *in vivo* における評価資料が提出されていないことに関しては不十分と考えるが、臨床試験において IL-2 受容体に対する抑制作用が検討されていることより、評価上は問題ないものと判断した。

## へ、吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

### 1) 被験物質及び定量法

本薬濃度の測定法は、ラジオイムノアッセイ法 (RIA) 及び酵素免疫測定法 (ELISA) を用いた。RIA は 50~450 ng/mL の濃度範囲で測定が可能で、初期の臨床試験で用いた。また、ELISA の定量可能な濃度範囲は 8~1024 ng/mL であり、動物試験 (サル) 及び臨床試験における本薬の濃度測定に用いた。

免疫原性の測定は、ヒト抗キメラ抗体 (HACA: human anti-chimeric antibodies) については ELISA とフローサイトメトリー法の組み合わせ、又は本薬濃度測定と同じイデオタイプ抗体を用いた ELISA によって行った。ヒト抗マウス抗体 (HAMA: human anti-mouse antibodies) 濃度測定は、市販キットである HAMA ELISA kit によって行った。リウマトイド因子活性の測定はラテックス法によりヒト免疫グロブリン反応性のリウマトイド因子活性を、RAPA (rheumatoid antibody particle agglutination) 法により異種免疫グロブリン反応性のリウマトイド因子活性の測定を行った。IL-2 受容体陽性末梢血 T リンパ球数の測定は、フローサイトメトリー法により行った。

審査センターは、本薬の定量法に用いた抗体について、①RIA 及び ELISA で用いた本薬の抗体の作製法、②本薬に対する特異性について、説明を求めた。

申請者は、①RIA と ELISA で用いた本薬に対するイデオタイプ抗体 (ポリクローナル抗体) は同じものを使用している。本薬に対するポリクローナル抗体は、英国の Royal Free Hospital の Academic Department of Clinical Immunology において作成された。3羽のウサギによって本薬に対する抗血清を作成し、RIA と ELISA における測定はこれらの個体の血清をプールして使用した。②本薬に対する交叉反応性については、このポリクローナル抗体に対して CHH380 (CD7 に対する抗体でヒト定常領域が IgG1 及び  $\kappa$  と同一)、及び他の CD25 に対するモノクローナル抗体 (RFT5  $\gamma$ 1、33B3-1 及び anti-Tac) について検討を行った。その結果、いずれの抗体に対しても交叉反応性は認められず、このポリクローナル抗体の特異性に問題点はないと考えられたと回答した。審査センターは、これを了承した。

### 2) 動物における成績

#### 吸収

雌雄アカゲザル (雌雄とも各 5 例) に、本薬を 0.5、1.5 及び 4.5 mg/kg で 4 日ごとに 4 週間 (合計 7 回) 反復静脈内投与した。初回投与後の血中濃度推移から求めた薬物動態パラメータは線形性が認められ、雌雄間の差はなかった。最終投与後の血中濃度は個体間変動が大きくなったが、これは一部の個体で抗バシリキシマブイデオタイプ抗体が産生され、血中濃度測定値に影響を与えたためと考えられた。

#### 分布、代謝、排泄

動物における分布、代謝、排泄に関する検討は、以下の理由により、実施されていない。

①アカゲザルに本薬を静脈内投与したときの  $V_{ss}$  は 40~60mL/kg であった。この値はサルにおける体重あたりの血漿量 (36.4mL/kg) に近いこと、本薬は体循環中に投与された後の細胞内への移行性は非常に低く、組織への移行は本薬の体内動態に大きな役割を果たしていないと考えられる。一般的に高分子医薬品の体内への分布は細胞内への取り込みが少なく、多くは細胞外液中に分布することが知られているので、本薬も通常の高分子医薬品と同様の挙動をしていると考えられた。

②「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」(平成12年2月22日医薬審第326号)により、本薬のような薬剤については、分布、代謝、排泄に関する動物試験は必ずしも要求されていない。

### 3) ヒトにおける成績

#### (1) 海外試験

##### CHIB101 試験

外国人新規成人死体腎移植患者 24 例を対象に、本薬 15、30、60、90 mg 及び 150 mg を移植術日、術後 2、6、11、17 及び 24 日目の 6 回に分割して点滴静脈内投与した時、 $AUC_{0-12}$  は累積投与量に比例して増加したこと、また、投与量で補正した値 ( $AUC_{0-12}/Dose$ ) はほぼ一定であったことから、本薬の薬物動態は投与量により変化しないと考えた。消失半減期は 9.7~23.2 日 ( $15.3 \pm 4.3$  日) で、用量による差は認められなかった。

##### CHIB105 試験

外国人新規成人死体腎移植患者 37 例を対象に、本薬を 6 種類の用法・用量、20 mg × 1 回投与 (移植術日 [移植術前 2 時間以内、以下同様])、15 mg × 2 回投与 (移植術日及び術後 7 日)、20 mg × 2 回投与 (移植術日及び術後 7 日)、20 mg × 2 回投与 (移植術日及び術後 4 日)、20 mg × 3 回投与 (移植術日、術後 2 及び 4 日)、20 mg × 3 回投与 (移植術日、術後 4 及び 10 日) にて点滴静脈内投与した時、最終投与後の消失半減期は 4.4~28.3 日 (全平均  $13.1 \pm 5.8$  日) であった (血中薬物濃度の測定は RIA による)。ELISA にて本薬の血中濃度を測定した 15 例について、本薬 20 mg 初回投与後の  $C_{max}$  は  $7.1 \pm 5.1 \mu\text{g/mL}$  であった。平均消失半減期は  $8.3 \pm 4.5$  日で、RIA の測定結果より算出された平均消失半減期 ( $11.8 \pm 6.5$  日) と比較しやや短かった。本薬投与後の血中薬物濃度推移は二相性のプロファイルを示し、 $V_c$  は  $3.7 \pm 2.1$  L であり、血漿容量とほぼ同じであったが、 $V_{ss}$  は  $8.0 \pm 6.2$  L で本薬の組織への移行が示唆された。また、 $CL_{101}$  は  $33.4 \pm 22.3$  mL/h と低いクリアランスが推定された。

##### CHIB106 試験

外国人新規成人死体腎移植患者 30 例を対象に、本薬 40 及び 60 mg を単回点滴静脈内投与した時、 $V_c$ 、 $V_{ss}$  及び  $CL_{101}$  は両投与量間 (40 及び 60mg) でほぼ同様であった。 $AUC_{0-12}$  は投与量に対して有意な相関を示し、その切片の 95%信頼性区間は原点を含んだ。以上の結果から、本薬の薬物動態は投与量に対しほぼ線形であると考えた。体重と  $CL_{101}$  との間には有意な相関が認められた ( $p=0.014$ ) が、相関係数 ( $r=0.45$ ) は比較的小さかった。一方、体重と  $V_z$  との間には有意な相関は認められなかった ( $p=0.116$ )。男女

間において  $CL_{tot}$ 、 $V_z$  とともに有意な差はなかった ( $CL_{tot}$  :  $p=0.263$ 、 $V_z$  :  $p=0.722$ )。

#### ヨーロッパ及びカナダにおけるプラセボ対照二重盲検比較試験 (CHIB201 試験)

外国人新規成人死体腎移植患者 39 例を対象として本薬 40 mg を、移植術日と術後 4 日の 2 回に分けて投与した時、2 回目投与後の消失半減期は 3.2~40.2 日 ( $9.2 \pm 7.0$  日) であった。

#### 米国におけるプラセボ対照二重盲検比較試験 (CHIB352 試験)

外国人新規成人死体腎移植患者及び成人生体腎移植患者 166 例を対象として本薬 40 mg を、移植術日と術後 4 日の 2 回に分けて投与した時、初回投与後のトラフ濃度 (中央値) は  $1.5 \mu\text{g/mL}$  であり、97% (161/166) の患者では閾値濃度 ( $0.2 \mu\text{g/mL}$ ) 以上の血中濃度が維持されていた。初回投与後のトラフ濃度と体重との間に有意な相関が認められた ( $p=0.0134$ ) が、相関係数 ( $r=0.1916$ ) は比較的小さく、またその回帰直線の傾きは  $-0.012$  と非常に小さく、本薬の血中濃度に対する体重の影響は大きなものではなかった。消失半減期は 1.6~21.0 日であった。消失半減期を各背景因子ごとに見ると、人種間、性別、尿タンパク異常所見の有無においていずれも有意な差は認められなかった。初回投与後のトラフ濃度においても患者背景による違いは認められず、全ての群の平均値は  $1.4 \sim 2.0 \mu\text{g/mL}$  の範囲にあった。消失半減期と年齢の間には有意な相関は認められなかった ( $p=0.0568$ )。

本薬の血中濃度から外挿した IL-2 受容体抑制期間、すなわち閾値濃度 ( $0.2 \mu\text{g/mL}$ ) 持続時間の中央値 [四分位範囲] は 35 日 [25~43 日] であった。

#### (2) 国内試験

##### 新規腎移植患者における臨床薬理試験 (CCHI621 1101 試験)

日本人新規成人生体腎移植患者 11 例を対象に、本薬 40 mg を移植術日と術後 4 日の 2 回にそれぞれ 20 mg ずつ投与した時、初回投与終了後に  $C_{max}$  ( $6.4 \pm 1.3 \mu\text{g/mL}$ ) に達した。その後、移植術後 4 日目の 2 回目投与直前の本薬の血中濃度は  $2.5 \pm 0.6 \mu\text{g/mL}$  [ $1.9 \sim 3.3 \mu\text{g/mL}$ ] であり、解析対象 11 例全ての患者で閾値濃度 ( $0.2 \mu\text{g/mL}$ ) 以上が維持されていた。2 回目投与後は  $C_{max}$  に達した後、5.6~13.3 日の半減期で消失し、初回投与後 35.6~70.4 日まで閾値濃度は維持されていた。本薬の血中濃度の経時的推移は二相性のプロファイルを示し、 $V_c$  は  $3.7 \pm 0.7 \text{L}$  であり、血漿容量とほとんど同じであったが、 $V_{ss}$  は  $5.4 \pm 1.1 \text{L}$  で本薬の組織への移行が示唆された。また、 $CL_{tot}$  は  $17.3 \pm 3.7 \text{ mL/h}$  であった。

本薬の血中濃度から外挿した IL-2 受容体抑制期間、すなわち閾値濃度 ( $0.2 \mu\text{g/mL}$ ) 持続時間の中央値 [四分位範囲] は 45 日 [44~54 日] であった。

#### 薬物動態に関する日本人と外国人との比較

国内臨床薬理試験と 5 つの海外試験で得られた血中薬物動態パラメータを比較検討した。

①本薬 20mg 初回投与後の  $C_{max}$  は、国内試験で  $6.4 \pm 1.3 \mu\text{g/mL}$ 、海外 CHIB105 試験では  $7.1 \pm 5.1 \mu\text{g/mL}$  と国内外で差は認められなかった。

②消失半減期は、国内試験で  $8.2 \pm 2.5$  日、海外試験では  $8.3 \pm 4.5$  日 (CHIB105 試験)、 $5.8 \pm 2.0$  日及び  $6.0 \pm 1.9$  日 (CHIB106 試験)、 $9.2 \pm 7.0$  日 (CHIB201 試験)、 $7.7 \pm 3.3$  日 (CHIB352 試験) と国内外で差は認められなかった。

③ $V_c$  は、国内試験で  $3.7 \pm 0.7$  L、海外試験では  $3.7 \pm 2.1$  L (CHIB105 試験)、 $4.9 \pm 1.5$  L 及び  $4.7 \pm 1.3$  L (CHIB106 試験) と国内外で差は認められなかった。

④ $V_{ss}$  は、国内試験で  $5.4 \pm 1.1$  L、海外試験では  $8.0 \pm 6.2$  L (CHIB105 試験)、 $9.1 \pm 2.6$  L 及び  $7.8 \pm 1.6$  L (CHIB106 試験) であり、 $V_z$  は、国内試験で  $5.8 \pm 1.4$  L、海外試験では  $9.8 \pm 10.9$  L (CHIB105 試験)、 $9.9 \pm 2.9$  L 及び  $8.1 \pm 1.6$  L (CHIB106 試験) と、日本人の分布容積が外国人に比べ小さかった。

⑤ $CL_{10t}$  は、国内試験で  $17.3 \pm 3.7$  mL/h、海外試験では  $33.4 \pm 22.3$  mL/h (CHIB105 試験)、 $47.9 \pm 16.2$  mL/h 及び  $35.8 \pm 10.5$  mL/h (CHIB106 試験) と、日本人のクリアランスが外国人に比べ小さかった。

しかし、国内外で試験デザイン (用法・用量や採血スケジュール) が必ずしも同じではないことから、CHIB105 試験のうち、薬物濃度測定法、用法・用量、採血スケジュールが国内試験と同様であった症例を 5 例抽出し、国内試験の 11 例と比較した。その結果、 $V_z$  は日本人で  $4.7 \pm 1.6$  L、外国人では  $5.0 \pm 1.7$  L、 $CL_{10t}$  は日本人で  $16.7 \pm 3.4$  L、外国人では  $21.0 \pm 9.5$  L であった。日本人の  $V_z$  及び  $CL_{10t}$  は外国人に比べ小さかったものの、その差は減少し、国内外の薬物動態プロファイルは類似する傾向を示した。

審査センターは、外国人に比して日本人では、分布容積及びクリアランスが小さかったこと、IL-2 受容体抑制期間が大きかったことについて、①分布容積の大きさと IL-2 受容体抑制期間との関係、②クリアランスの大きさと IL-2 受容体抑制期間との関係について尋ねた。

申請者は、国内臨床薬理試験の成績 (11 例) 及び海外 CHIB106 試験における 40 mg 投与群の成績 (24 例) について、本薬の薬力学的効果の指標である CD25 発現率から求めた IL-2 受容体抑制期間と分布容積及びクリアランスとの関係を検討した。

① $V_c$  及び  $V_{ss}$  と IL-2 受容体抑制期間 (Duration) との間にはいずれの試験においても統計的に有意な相関は認められなかった (国内試験  $V_c$ : Duration =  $-0.0879 \times V_c + 51.1$  [ $p=0.982$ ,  $r^2=5.93 \times 10^{-5}$ ]、 $V_{ss}$ : Duration =  $2.09 \times V_{ss} + 39.5$  [ $p=0.428$ ,  $r^2=0.0712$ ]、海外試験  $V_c$ : Duration =  $-0.437 \times V_c + 22.3$  [ $p=0.720$ ,  $r^2=0.00626$ ]、 $V_{ss}$ : Duration =  $1.08 \times V_{ss} + 14.6$  [ $p=0.121$ ,  $r^2=0.111$ ])。

②クリアランス (CL) と IL-2 受容体抑制期間の間にはいずれの試験においても統計的に有意な負の相関が認められた (国内試験: Duration =  $-1.50 \times CL + 76.8$  [ $p=0.0293$ ,  $r^2=0.427$ ]、海外試験: Duration =  $-0.230 \times CL + 35.5$  [ $p=0.0357$ ,  $r^2=0.194$ ])。

従って、分布容積の大きさは IL-2 受容体抑制期間に影響せず、クリアランスの増加又は減少は IL-2 受容体抑制期間を短縮又は延長すると考えられたと回答した。審査センターは、これを了承した。



## ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

### 【提出された臨床試験成績の概略】

#### 1) 海外臨床第 I / II 相試験

成人腎移植患者を対象に本薬の安全性及び耐受性の確認並びに用法・用量の確立を目的として臨床第 I / II 相試験が実施された。本薬の用法・用量の確立にあたっては、腎移植後の急性拒絶反応が高頻度で見られる移植後 30～45 日間に IL-2 受容体を抑制し、その後は作用を示さないような用法・用量を選択することを目標として、3つの試験が実施された。

#### CHIB101 試験

初回死体腎移植患者 24 例を対象に、本薬の耐受性及び安全性の評価、末梢血中及び腎組織中に発現している IL-2 受容体陽性 T リンパ球に対する作用の測定、薬物動態特性の決定、薬力学的に有効な用法・用量の決定、免疫原性の評価、拒絶抑制効果の観察を目的としたオープン試験が実施された。本薬の累積投与量は、30mg から開始し、安全性を確認しながら最高 150mg までを 6 回分割投与により検討された。各施設の規定に従い、シクロスポリン及びステロイド剤等（一部の症例はシクロスポリン、ステロイド剤、アザチオプリンの 3 剤）が併用された。試験期間は 12 週間であった（薬物動態についてはへ項を参照のこと）。

安全性について、試験期間中に死亡例は認められなかったが、移植後 272 日目に 60mg 群（10mg×6 回）の 1 例がリンパ球増殖性疾患を発生し、その後、肺水腫と低血糖により死亡し、因果関係は「Probably related」と判定された。死亡例を除く重篤な有害事象は 13 例であった。多く認められた有害事象は、代謝・栄養障害（糖尿病、高血糖、高カリウム血症等）8 例、泌尿器系障害（カテーテル除去や自己腎切除術等）7 例及び白血球・網内系障害（リンパ球減少、顆粒球減少等）7 例であったが、本薬投与量と有害事象の発現率及びその種類と程度の間には明らかな関連性はないと判断された。また、10 例に感染症が見られたが、本薬投与量と発現率及び種類等との間に明らかな相関性はないと判断された。主な臨床検査値異常は、ヘモグロビン減少 7 例、白血球数増加 5 例、リンパ球数減少 8 例、クレアチニン上昇 11 例、血糖値上昇 4 例、カリウム上昇 6 例であった。抗イデオタイプ抗体反応は、2 種類の測定法で測定され、6 例にいずれかの測定法で陽性反応が見られたが、両測定法ともに陽性を示した患者はなく、本薬が抗イデオタイプ抗体反応を発現するという確証は得られなかった。リウマトイド因子活性の測定では、2 例にリウマトイド因子活性の上昇が認められたが、これらの症例は ATG 又は OKT-3 の投与を受けた患者であった。

IL-2 受容体の発現の完全な抑制を、末梢血中の IL-2 受容体陽性 T 細胞発現率（CD25 発現率）が 3%以下と定義した場合、最低有効血中濃度（RIA）は 1 $\mu$ g/mL になると考えられた。また、本薬の累積投与量の増加に伴い、IL-2 受容体の発現を完全に抑制する期間（IL-2 受容体抑制期間）の延長が見られた。

#### CHIB105 試験

本薬の薬物動態の検討、安全性及び耐受性の評価、薬力学的効果の検討、投与量、

投与間隔の決定、免疫原性の評価、急性拒絶反応の抑制作用の探索を目的に、初回死体腎移植患者 39 例を対象としたオープン試験が 6 種類の用法・用量〔20mg×1 回 (Day 0)、15mg×2 回 (Day 0、7)、20mg×2 回 (Day 0、7)、20mg×2 回 (Day 0、4)、20mg×3 回 (Day 0、4、10)、20mg×3 回 (Day 0、2、4)〕で実施された。シクロスポリン及びステロイド剤等が併用された。試験期間は 12 週間であった (薬物動態についてはへ項を参照のこと)。

副次的に評価された有効性評価では、試験期間中 2 例で移植腎機能が廃絶し、16 例に拒絶反応が発現した。移植後 52 週までの期間では更に 1 例の患者で移植腎が廃絶し、新たに 4 例に拒絶反応が発現した。

安全性の検討において、試験期間中の死亡例は、移植後 41 日に腸穿孔と脳梗塞による 1 例で、本薬との関連は「Not related」と判定された。52 週までの期間では、移植後 337 日目の移植後リンパ球増殖性障害及び肺塞栓症による 1 例、移植後 190 日目に悪性脳腫瘍と肺腫瘍による 1 例、移植後 239 日目に脳膿瘍による 1 例の計 3 例が死亡し、因果関係はそれぞれ「Unlikely」、「Not related」、「Possibly」と判定された。重篤な有害事象の発現した症例は 25 例で、投与量又は用法の違いによる有害事象発現状況の明らかな差は見られないと判断された。試験期間中 34 例に少なくとも 1 件の有害事象が見られた。最も多く見られた有害事象は消化器系障害 (悪心、嘔吐、腹痛、便秘等) 31% (12/39 例)、一般的全身障害 (浮腫、胸痛、疼痛等) 28% (11/39 例)、泌尿器系障害 26% (10/39 例) 等であった。試験期間中の感染症の発現は 16 例に見られ、感染症の種類と本薬投与量との間に明らかな相関性は見られないと判断された。試験期間中の主な臨床検査値異常は、ヘモグロビン減少 13 例、白血球数増加 11 例、リンパ球数減少 16 例、ALT (GPT) 上昇 4 例、クレアチニン上昇 17 例、カリウム上昇 7 例であった。抗イデオタイプ抗体反応においては、1 例が FACS 阻害法、ELISA のいずれの測定法においても抗体反応が見られた。リウマトイド因子活性では、ヒト免疫グロブリン反応性のリウマトイド因子の上昇が見られた症例はなかった。

薬力学の検討において、累積投与量 40mg (20mg×2 回) の投与での閾値濃度持続期間の中央値は 33 日 (範囲: 16~45 日) で、他の用法・用量に比べ、目標とした 30~45 日の IL-2 受容体の抑制を最も効率良く達成すると考えられた。また、移植術日及び移植後 7 日の 2 回に分けて本薬を投与した場合、2 回目の投与直前の血中濃度が閾値濃度を下回る症例があったのに対し、移植術日及び移植後 4 日の 2 回に分けて投与した場合にはこのような症例がなかったことから、本薬の累積投与量 40mg を 2 回に分けて移植術日と移植 4 日に各々 20mg 投与することが、本薬の用法・用量として最も妥当であると判断された。

### CHIB106 試験

薬物動態学的検討、腎組織中での IL-2 受容体発現に対する効果の検討、臨床的に安全で薬理的に有効な量及び投与間隔の決定を主要な目的とし、初回死体腎移植患者 32 例を対象にした、本薬 40mg 及び 60mg の単回投与によるオープン試験が実施された。各施設の規定に従いステロイド剤、アザチオプリン、シクロスポリンが併用された。試験期間は 12 週間であった (薬物動態についてはへ項を参照のこと)。

試験期間中3例に移植腎の廃絶、16例に拒絶反応が見られ、1例が死亡した。52週までの期間では更に1例に拒絶反応が認められたが、新たに死亡又は移植腎廃絶に至った症例はなかった。

安全性において、死亡例は、移植後18日目に敗血症性ショック、心不全、肝不全及び肺炎を引き起こした、60mg群の1例であり、本薬との因果関係は「Possibly」であった。重篤な有害事象は24例に見られ、60mg群の1例は移植10ヵ月後に移植後リンパ球増殖性疾患(PTLD)を発症し、治験薬との因果関係は否定されなかった。追跡期間中に新たな死亡例はなかった。試験期間中、29例の患者に少なくとも1件の有害事象が見られた。最も多かった有害事象は消化器系障害(主に便秘)17例、泌尿器系障害(クレアチニン上昇等)14例、代謝・栄養障害(低リン酸血症等)12例等であった。試験期間中に24例46件に感染症の発現が見られ、感染症の発現率及びその種類において本薬投与量との明らかな相関性は見られないと判断された。主な臨床検査値異常は、ヘモグロビン減少8例、白血球数減少7例、白血球数増加4例、リンパ球数減少5例、クレアチニン上昇16例であった。

ELISAを用いた抗イデオタイプ抗体の検出を行った結果、本薬投与後に抗イデオタイプ抗体反応が認められた症例はなかった。

ELISAにより測定された血中薬物濃度推移から算出した閾値濃度持続時間は、40mg単回投与時の中央値が25日(範囲:16~46日)であり、60mg単回投与時の中央値が30日(範囲:22~51日)であった。また、フローサイトメトリー法により測定されたCD25発現率から算出したIL-2受容体抑制期間については、40mg単回投与時の中央値は25日(範囲:15~42日)であり、60mg単回投与時の中央値は28日(範囲:15~49日)であった。これらの結果と、薬物動態の検討結果を併せて考えると、本薬の累積投与量40~60mgの投与により、移植術後の拒絶反応頻発期である移植後30~45日の免疫抑制が可能であると考えられるものの、先に実施されたCHIB105試験において、累積投与量60mgの投与で目標上限を超える長期の免疫抑制を起こす可能性が高いと考えられたため、累積投与量40mgが妥当であると判断された。

以上より申請者は、これら3つの試験成績に基づき、本薬の安全性、耐受性及び推奨用法・用量について、以下のとおり結論した。

- ①本薬の耐受性は良好であり、これまでのリンパ球を標的とした抗体製剤投与時に認められていたサイトカイン遊離現象又はアナフィラキシー反応は認められなかった。
- ②試験期間中に認められた有害事象は新規腎移植患者においてシクロスポリンを中心とする免疫抑制療法により生じることが知られている有害事象と同様であった。
- ③投与量選択の目標とした移植後30~45日間のIL-2受容体抑制は、総投与量40mg投与時に得られた。
- ④投与時期は移植術前2時間以内及び移植術4日後の2回に、1回20mgずつに分けて投与するのが患者の安全を考慮すると臨床使用上妥当であると考えられた。

## 2) 海外臨床第Ⅲ相試験

本薬の有効性、安全性及び臨床薬理学的検証を目的に、移植後6ヵ月間の急性拒絶

反応（又は死亡、移植腎廃絶）の抑制を指標とし、2つのプラセボ対照第Ⅲ相二重盲検比較試験が実施された。本試験は、シクロスポリン及びステロイド剤の併用免疫抑制療法下にて実施された。

#### ヨーロッパ及びカナダにおけるプラセボ対照二重盲検比較試験（CHIB201試験）

本薬の死体腎移植患者における6ヵ月間の急性拒絶反応予防を評価することを主要な目的とし、初回HLA不適合死体腎移植患者を対象としたプラセボ対照二重盲検群間比較試験が実施された。本薬の用法・用量は、移植術当日と移植4日後に本薬20mg又はプラセボを静脈内投与することとされ、併用療法として、ステロイド剤及びシクロスポリンが併用された。移植総症例381例のうち、少なくとも1回治験薬が投与され、かつ、腎移植が施行された376例（本薬群190例、プラセボ群186例）が有効性及び安全性の評価の対象とされた（薬物動態についてはへ項を参照のこと）。

主要評価項目である移植後6ヵ月におけるKaplan-Meier（以下、KM）法による死亡、移植腎廃絶又は初回拒絶反応の無発現率の推定値は、本薬群58.4%、プラセボ群43.0%であり、統計学的に有意（KM推定量の差、 $p=0.003$ ）であった。移植後12ヵ月までの期間でも本薬群53.5%、プラセボ群39.8%と同様に統計学的に有意（KM推定量の差、 $p=0.007$ ）であった。

安全性において、移植後12ヵ月間における死亡例は14例で、本薬群4.7%（9/190例）、プラセボ群2.7%（5/186例）であった。本薬群における死亡例9例のうち5例は重篤感染症（心血管障害・モニリア症・肺炎・呼吸不全1例、多臓器不全・肺炎・敗血症1例、肺炎1例、敗血症2例）であったが、4例については、治験薬との因果関係が否定されなかった。一方、プラセボ群における死亡例5例のうち4例が重篤感染症であったが、2例については、治験薬との因果関係が否定されなかった。移植後12ヵ月間における重篤な有害事象は本薬群63%（120/190例）、プラセボ群64%（119/186例）で両群間の有害事象発生状況は同程度であり、有害事象は本薬群99%（188/190例）、プラセボ群98%（182/186例）であった。少なくとも1回の感染症を起こした患者は本薬群87%（165/190例）、プラセボ群88%（164/186例）に見られ、10%以上の頻度で見られた感染症はウイルス感染症（本薬群21%、プラセボ群26%）、上気道感染症（本薬群14%、プラセボ群14%）、単純ヘルペス感染症（本薬群13%、プラセボ群12%）、尿路感染症（本薬群58%、プラセボ群61%）であった。移植後12ヵ月間に見られた明らかな臨床検査値異常は、尿酸の異常値発現率が32.4%（60/185例）、プラセボ群43.2%（79/183例）と本薬群で有意に低かったが、他には両群間で差が見られた項目はなく、安全性上問題となる所見はないと考えられた。

本試験では79例が血清薬物濃度を測定され、本薬投与群のうち、2回目投与後の3時点で薬物濃度が測定された39例の消失半減期は3.2～40.2日でその中央値〔四分位範囲〕は8.0日〔6～10日〕であり、血中濃度から外挿したIL-2受容体抑制期間の中央値〔四分位範囲〕は、35日〔27～49日〕と第Ⅰ/Ⅱ相試験において用法・用量の選択の基準とした移植後30～45日のIL-2受容体完全抑制期間に一致すると判断された。

## 米国におけるプラセボ対照二重盲検比較試験 (CHIB352 試験)

本薬の初回 HLA 不適合死体腎移植患者又は初回 HLA 不適合生体腎移植患者における移植 6 ヶ月及び 12 ヶ月間の急性拒絶反応予防効果を評価することを主要な目的とし、初回 HLA 不適合腎移植患者を対象としたプラセボ対照二重盲検群間比較試験が実施された。本薬の用法・用量は、移植術当日と移植 4 日後に本薬 20mg 又はプラセボを静脈内投与することとされ、併用療法として、ステロイド剤及びシクロスポリンが併用された。移植総症例 348 例のうち、少なくとも 1 回治験薬が投与され、かつ、腎移植が施行された 346 例 (本薬群 173 例、プラセボ群 173 例) が有効性及び安全性の評価の対象とされた (薬物動態についてはへ項を参照のこと)。

主要評価項目である移植後 6 ヶ月における KM 法による死亡、移植腎廃絶又は初回拒絶反応の無発現率の推定値は、本薬群 61.9%、プラセボ群 45.1%であり、統計学的に有意 (KM 推定量の差、 $p=0.002$ ) であった。また、移植後 12 ヶ月までの期間でも本薬群 59.0%、プラセボ群 41.6%と同様に統計学的に有意 (KM 推定量の差、 $p=0.001$ ) であった。

安全性において、移植後 12 ヶ月間における死亡例は 12 例で、本薬群 3% (5/173 例)、プラセボ群 4% (7/173 例) であった。担当医師により死因と治験薬との因果関係が疑われた死亡例は、プラセボ群のみで、死に至るまでの有害事象が膿瘍・良性腫瘍、失語症・カテーテル関連の反応・脳血管障害・片側不全麻痺・感染症・排尿障害・腎盂腎炎・敗血症・外科的創傷合併症・尿路感染症による 2 例であった。移植後 12 ヶ月間における重篤な有害事象は本薬群 54% (94/173 例)、プラセボ群 61% (106/173 例) で両群間の有害事象発生状況は同程度であり、有害事象は本薬群、プラセボ群ともに 100%であった。少なくとも 1 回の感染症を起こした患者は本薬群 75% (129/173 例)、プラセボ群 73% (127/173 例) に見られた。移植後 12 ヶ月間に見られた明らかな臨床検査値異常は、トリグリセリドの上昇が本薬群 5.3% (9/170 例)、プラセボ群 1.2% (2/171 例) と有意に本薬群に多く見られたが、各測定時点の検査値の比較ではいずれの時点でも有意な差は見られておらず、本薬による影響は少ないと考えられた。その他は両群間で差が見られた項目はなく、安全性上問題となる所見はないと考えられた。

本試験の閾値濃度持続期間より求めた IL-2 受容体抑制期間は 12~91 日であり、これまでの試験結果と一致したが、本薬 40mg の投与による IL-2 受容体抑制期間は約半分の症例で目標としていた 4~6 週間の範囲内にあり、90%の症例では 3~7 週間の範囲内にあることから、個体内で多少のバラツキが見られると考えられた。

以上、欧米におけるプラセボを対照とした二重盲検比較試験の結果、有効性が認められ、本薬に特異的な有害事象は見られなかったことより、本薬の併用投与はシクロスポリン及びステロイド剤からなる免疫抑制療法の危険性を高めないと考えられた。また、これまで抗 CD3 抗体等で問題視されていた投与直後のサイトカイン遊離現象又はアナフィラキシー反応を示唆する所見は見られないとされ、第Ⅲ相試験における薬物動態・薬力学的検討において、本薬の用法・用量は総投与量 40mg を移植術前 2 時間以内及び移植後 4 日の 2 回に分けて投与する方法が妥当であると判断された。