

審査報告書

平成 20 年 2 月 14 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]	シムレクト小児用静注用 10mg
[一 般 名]	バシリキシマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名]	ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 19 年 7 月 13 日
[剤型・含量]	1 バイアル中バシリキシマブ（遺伝子組換え）10.75mg を含有する凍結乾燥注射剤
[申 請 区 分]	1-(6)、(7) 新用量医薬品、剤型追加に係る医薬品
[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]	新薬審査第一部

審査結果

平成 20 年 2 月 14 日

[販 売 名] シムレクト小児用静注用 10mg
[一 般 名] バシリキシマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 19 年 7 月 13 日
[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品（平成 11 年 8 月 25 日指定）

[審 査 結 果]

提出された資料から、小児腎移植患者に対するバシリキシマブ（遺伝子組換え）（以下、本薬）の有効性及び安全性が以下のように示されたと判断する。

有効性については、国内小児臨床試験（SIL-3-01）成績等から、小児腎移植患者において、本薬の有効性は期待できると判断した。

安全性については、本薬の投与により国内小児腎移植患者に特有の有害事象が認められる可能性は低いと考えるものの、国内小児臨床試験（SIL-3-01）では国内外の添付文書に記載されていない副作用として脳症が認められており、注意が必要であると考え。本邦の小児腎移植患者における臨床試験成績が極めて限られていることを考慮し、製造販売後には本邦の小児腎移植患者の安全性プロファイルの十分な把握を行うために、本薬が投与された全症例を対象とする調査を実施し、有効性及び安全性情報を収集する必要があると考える。

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、以下の承認条件を付した上で、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。

また、提出された国内小児臨床試験（SIL-3-01）及び国内使用成績調査（JP01 及び JP02）から、シムレクト注射用 20mg の承認条件である「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。」の内容について確認できたものとする。

【効能・効果】

腎移植後の急性拒絶反応の抑制

【用法・用量】

通常、幼児・小児にはバシリキシマブ（遺伝子組換え）として 20mg を総用量とし、10mg 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）2.5mL で溶解し、全量を投与する。

<承認条件>

国内の臨床試験成績は限られていることから、製造販売後一定期間は本剤を投与された小児患者の全症例を対象に使用成績調査を実施し、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 (I)

平成 20 年 2 月 1 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	シムレクト小児用静注用 10mg
〔一 般 名〕	バシリキシマブ（遺伝子組換え）
〔申 請 者 名〕	ノバルティス ファーマ株式会社
〔申請年月日〕	平成 19 年 7 月 13 日
〔剤型・含量〕	1 バイアル中バシリキシマブ（遺伝子組換え）10.75mg を含有する凍結乾燥注射剤
〔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、幼児・小児にはバシリキシマブ（遺伝子組換え）として 20mg を総用量とし、10mg 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）2.5mL で溶解し、全量を投与する。
〔特 記 事 項〕	希少疾病用医薬品（平成 11 年 8 月 25 日指定）

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構（以下、機構）における審査の概要

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

バシリキシマブ（遺伝子組換え）（以下、本薬）はヒトインターロイキン（以下、IL、Interleukin）-2 受容体 α 鎖（以下、IL-2R α ：CD25 抗原）に対するマウス RFT-5 モノクローナル抗体をヒト/マウスキメラ化したモノクローナル抗体である。本薬は IL-2R α と結合し、IL-2 による T 細胞の活性化を抑制することにより、臓器移植後の急性拒絶反応を抑制すると考えられている。

また、小児に特有な先天性の低形成腎や異形成腎、巣状分節性糸球体硬化症及び慢性糸球体腎炎等により、年間 200 例前後の小児が慢性腎不全に移行すると報告されている（小児 PD 研究会雑誌 12: 66-73, 1999）。小児腎不全に対しては腹膜及び血液透析が行われており、透析技術の進歩により生命予後は改善しているものの、長期透析による合併症や成長・発達障害が問題とされている。このような背景から、QOL の向上や成長障害の回避を期待して、年間 90 例前後（国内すべての腎移植の 1 割程度）の小児腎移植が行われている。

腎移植においては、カルシニューリン阻害剤（以下、CNI：calcineulin inhibitor；シクロスポリン〈以下、CsA：cyclosporin A〉及びタクロリムス〈以下、TAC：tacrolimus〉）、ステロイド剤（以下、ST：steroids）及び代謝拮抗剤（ミコフェノール酸モフェチル〈以下、MMF：mycophenolate mofetil〉及びミゾリビン等）の 3 剤併用療法に、本薬を追加した海外臨床試験において、感染症を含む副作用発現を上昇させることなく、良好な移植成績が得られている。また、国内成人腎移植患者を対象とした臨床試験においても、海外臨床試験と同様な本薬の有効性及び安全性が認められており、2002 年 1 月に「腎移植後の急性拒絶反応の抑制」を効

能・効果として本薬の 20mg 製剤が承認された（シムレクト注射用 20mg、以下、20mg 製剤）。販売開始後約 3 年間で国内腎移植患者の約 85%に本薬が用いられていることが報告されている（移植 41: 340-350, 2006）。

小児については、海外で実施された小児腎移植患者を対象とした臨床試験において、成人腎移植患者と同様の薬力学的効果及び安全性プロファイルが得られており（Transplantation 74:961-966, 2002; Transplantation 74: 966-971, 2002）、欧米では小児用量が設定されている（35kg 未満の小児には 1 回 10mg、35kg 以上の小児には 1 回 20mg を、それぞれ移植術前 2 時間以内及び移植術後 4 日目の 2 回投与）。この試験成績は本邦での 20mg 製剤承認申請時にも提出されたが、国内小児に対する使用経験がなかったことから、本邦では小児用量は設定されず、「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。」との承認条件が付与された。申請者は、20mg 製剤承認時の経緯をふまえ、本邦において小児を対象とした臨床薬理試験を実施し、本申請に至った。なお、小児（体重 35kg 未満）に対しては投与量が成人の半量となることから、本薬の 10mg 製剤（以下、本剤）が申請されている。

本剤は、2003 年 1 月に米国において「腎移植後の急性拒絶反応の抑制」を適応症として承認を取得し、2008 年 1 月現在、56 カ国で承認されている。

なお、本薬については、平成 11 年 8 月 25 日付で「腎移植後の急性拒絶反応の抑制」に対する希少疾病用医薬品の指定を受けている。

2. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

<提出された資料の概略>

1) 原薬

原薬（バシリキシマブ（遺伝子組換え））は既承認製剤「シムレクト注射用 20mg」で用いている原薬と同じである。

2) 製剤

本剤は既承認製剤である 20mg 製剤と各成分の規格、各成分の配合比率が同一の含量違い製剤である。製造方法に関しても、充てん量が 20mg 製剤の半量であること、 が異なり、 条件及び を含む の の工程は 20mg 製剤と同じである。また、添付溶解液についても、20mg 製剤と同じ日本薬局方「注射用水」を使用している。

(1) 規格及び試験方法

規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（ポリアクリルアミドゲル等電点電気泳動法）、pH、純度試験（類縁物質）、水分、エンドトキシン、製剤均一性（含量均一性試験）、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、生物学的活性試験及び定量法（液体クロマトグラフィー）が設定されている。

(2) 安定性

安定性については、下記の試験が実施された。なお、長期保存試験に関しては、3 ロット

のうち 2 ロットでは 36 ヶ月までの結果が得られているが、1 ロットでは 24 ヶ月までであり、現在継続中である。

- ・ 長期保存試験 (5℃/ガラスバイアル/36 ヶ月)
- ・ 加速試験 (25℃/60%RH/ガラスバイアル/9 ヶ月)
- ・ 苛酷試験 (40℃/75%RH/ガラスバイアル/6 ヶ月)
- ・ 光安定性試験 (キセノンランプ/ガラスバイアル/120 万 lux・hr、200W・h/m² 以上)

長期保存試験の結果、水分の増加（試験開始時に比べ最大 ■■■ %）が認められたものの、その他の試験項目において経時的な変化は認められなかった。

加速試験の結果、類縁物質の増加（試験法Ⅰによる類縁物質は試験開始時に比べ最大 ■■■ %、試験法Ⅱによる類縁物質は試験開始時に比べ最大 ■■■ %）、水分の増加（試験開始時に比べ最大 ■■■ %）、含量の低下（試験開始時に比べ最大 ■■■ %）が認められた。

苛酷試験の結果、類縁物質の増加（試験法Ⅰによる類縁物質は試験開始時に比べ最大 ■■■ %、試験法Ⅱによる類縁物質は試験開始時に比べ最大 ■■■ %）、水分の増加（試験開始時に比べ最大 ■■■ %）、含量の低下（試験開始時に比べ最大 ■■■ %）が認められた。

光安定性試験の結果、変化は認められず光に対し安定であった。

以上の結果から、ガラスバイアルで 2～8℃保存するとき、有効期間は 3 年と設定された。

(3) 標準物質

既承認製剤である 20mg 製剤のバシリキシマブ（遺伝子組換え）標準物質と同じである。

<機構における審査の概略>

機構は、本剤の有効期間について、① 実施中の長期保存試験 3 ロットのうち、1 ロットは申請時点で 24 ヶ月までの成績しか得られていないこと、② 加速試験 9 ヶ月時点において明確な品質の変化（類縁物質量及び水分量）が認められていることを踏まえると、10mg 製剤の安定性は既承認製剤である 20mg 製剤と同等であるかという点については懸念が残ることから、現在安定性試験継続中の残り 1 ロットの 36 ヶ月長期保存試験成績が得られる予定時期、及びデータの提出予定時期について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

申請後、20■■■ 月に 36 ヶ月の長期保存試験結果が得られ、その結果、水分の増加（試験開始時に比べ最大 ■■■ %）が認められたものの、その他の試験項目において経時的な変化は認められなかった。したがって、本剤は 20mg 製剤と同様に、2～8℃で密封容器で保存するとき、36 ヶ月間安定であると考える。

機構は、新たに追加提出された残り 1 ロットの 36 ヶ月長期保存試験成績の結果を踏まえ、本剤の有効期間をガラスバイアルで 2～8℃保存するとき、有効期間を 3 年とすることは妥当と判断した。

3. 非臨床に関する資料

本申請では、非臨床に関する資料は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

1) 生物薬剤学試験成績の概要

本申請では、生物薬剤学試験に関する資料は提出されていない。

2) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請にあたり、国内小児臨床薬理試験及び海外小児臨床薬理試験各 1 試験の成績が評価資料として提出された。

(1) 国内小児臨床試験（試験番号 SIL-3-01：5.3.4.2-1<20 年 月～20 年 月>）

体重35kg未満かつ15歳未満の新規小児腎移植患者を対象（目標症例数6例）に、本薬の薬物動態及び薬力学的効果を検討する目的で、非盲検非対照試験が国内1施設で行われた。

用法・用量は、移植術施行日（移植術後0日）の移植術開始前2時間以内及び移植後4日目に、本薬10mgをそれぞれ20～30分かけて点滴静脈内投与することとし、CsA（血中トラフ値：移植後4週以内200ng/mL以上及び移植後5週以降100ng/mL以上）及びSTを併用することとされた。観察期間は移植術後26週間とされた。

総投与症例6例全例が薬物動態、薬力学的効果、有効性及び安全性解析対象とされた。

薬物動態及び薬力学的効果について、本薬初回投与後の最高血中濃度は $11.6 \pm 4.4 \mu\text{g/mL}$ （平均値 $\pm$ 標準偏差）であり、2回目の投与により再度上昇した。本薬の薬物動態パラメータ及び閾値濃度持続期間を表1に示した。

<表1 薬物動態パラメータ及び閾値濃度持続期間>

例数	$C_{\max}^a)$ ($\mu\text{g/mL}$)	$t_{1/2}$ (day)	AUC_{0-t} ($\mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$)	CL (mL/h)	V_{ss} (L)	閾値濃度持続期間 (day)
6例	14.4 ± 4.3	7.1 ± 2.1	152 ± 42	5.8 ± 1.7	1.2 ± 0.5	45.8 ± 4.9

n=6、平均値 $\pm$ 標準偏差

$C_{\max}$ ：最高血中濃度、 $t_{1/2}$ ：消失半減期、AUC：血中濃度-時間曲線下面積、CL：クリアランス、

V_{ss} ：定常状態分布容積

a) 本薬1回目及び2回目投与を含めた最高血中濃度

有効性について、移植後26週間における腎生検又は臨床的に確認された拒絶反応発現率〔95%信頼区間〕は、50%（3/6例）〔11.8%, 88.2%〕であった。拒絶反応が認められた3例について、拒絶反応発現日は移植術後35日、37日及び177日であり、いずれも4週以内に回復が認められた。また、臨床的重症度はいずれも軽度であった。なお、拒絶反応が認められた3例のうち1例については移植術後142日に2回目の拒絶反応が認められたが、同様に臨床的重症度は軽度であり、7週以内に回復した。

安全性について、有害事象及び因果関係の否定できない有害事象（以下、副作用）は100.0%（6/6例）に認められた。2例以上に認められた有害事象を表2に示した。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は83.3%（5/6例）に認められ、心不全・ウイルス感染・サイトメガロウイルス（以下、CMV：cytomegalovirus）感染・尿路感染・中耳炎、心不全・脳症、ウイルス感染・尿路感染、肺水腫及び可逆性後白質脳症症候群が各1例であ

った。このうち、ウイルス感染1例と脳症*1例については本薬との因果関係は否定されなかったが、いずれも試験期間中に回復又は軽快が認められた。

<表2 2例以上に認められた有害事象>

有害事象	発現率	例数	有害事象	発現率	例数
クッシング様	100.0%	6	心不全	33.3%	2
創合併症	83.3%	5	結膜炎	33.3%	2
ヘマトクリット減少	83.3%	5	痔核	33.3%	2
ヘモグロビン減少	83.3%	5	腸管機能障害	33.3%	2
赤血球数減少	83.3%	5	嘔吐	33.3%	2
多毛症	83.3%	5	カテーテル留置部位疼痛	33.3%	2
高血圧	83.3%	5	肝腫大	33.3%	2
腹水	66.7%	4	ウイルス感染	33.3%	2
浮腫	66.7%	4	真菌感染	33.3%	2
C-反応性タンパク増加	66.7%	4	尿路感染	33.3%	2
血中アルブミン減少	66.7%	4	ALT 増加	33.3%	2
血中マグネシウム減少	66.7%	4	AST 増加	33.3%	2
低カリウム血症	66.7%	4	血中コレステロール増加	33.3%	2
浮動性めまい	66.7%	4	血中尿素減少	33.3%	2
血尿	66.7%	4	赤血球数増加	33.3%	2
発熱	50.0%	3	尿中血陽性	33.3%	2
CMV 感染	50.0%	3	尿量減少	33.3%	2
気管支炎	50.0%	3	振戦	33.3%	2
中耳炎	50.0%	3	水腎症	33.3%	2
血小板数増加	50.0%	3	咳嗽	33.3%	2
血中リン減少	50.0%	3	胸水	33.3%	2
呼吸音異常	50.0%	3	咽頭浮腫	33.3%	2
総タンパク減少	50.0%	3	上気道の炎症	33.3%	2
白血球数増加	50.0%	3	無気肺	33.3%	2
湿性咳嗽	50.0%	3	脱毛症	33.3%	2
肺水腫	50.0%	3	発疹	33.3%	2
出血性貧血	33.3%	2	皮膚びらん	33.3%	2
鉄欠乏性貧血	33.3%	2	蕁麻疹	33.3%	2
貧血	33.3%	2	リンパ囊腫	33.3%	2
心拡大	33.3%	2			

n-6

(2) 海外小児臨床試験（試験番号 B152：5.3.4.2-2<19 年 月～19 年 月>；Transplantation 74: 961-966, 2002 及び Transplantation 74: 966-971, 2002）

16歳未満の新規小児腎移植患者を対象（目標症例数40例）に、本薬の薬物動態及び薬力学効果を検討する目的で、非盲検非対照試験が海外8施設で実施された。

用法・用量は、Phase 1及びPhase 2として、それぞれ下記のように設定され、CsA（血中トラフ値：移植後4週以内150～500ng/mL及び移植後5週以降100～400ng/mL）及びSTが併用され、移植後28日目以降に必要な応じアザチオプリン（以下、AZA）が併用可能とされた。また、観察期間は移植術後12ヵ月間とされた。

Phase 1：本薬12mg/m^{2†}（最高投与量20mg）を移植術前及び移植後4日目にそれぞれ静脈内投与することとされた。

Phase 2：体重40kg未満の小児には本薬10mg、体重40kg以上の小児には本薬20mgを移植術前及び移植後4日目にそれぞれ静脈内投与することとされた。

総投与症例41例[‡]（Phase 1 13例及びPhase 2 28例）が有効性及び安全性解析対象とされ、本薬の投与が計画どおり行われていなかった患者と血液サンプルが採取されていなかった患者の2例を除く39例が薬物動態解析対象とされた。

薬物動態及び薬力学的効果について、本薬初回投与後のC_{max}（平均値±標準偏差）はPhase

* 移植術後4日目の本薬投与後、呼びかけに反応するものの眼球左方固定が認められた。

† 体表面積（m²）＝（身長（cm）×体重（kg）/3600）^{1/2} として算出

‡ 腎移植時の年齢が16歳40日の患者1例は治験実施計画書からの逸脱であったが、解析対象とされた

1 5.9±2.2µg/mL及びPhase 2 5.7±2.0µg/mLであり、2回目の投与により再度上昇した。本薬の薬物動態パラメータ及び閾値濃度持続期間を表3に示した。

<表3 薬物動態パラメータ及び閾値濃度持続期間>

	例数	C _{max} ^{a)} (µg/mL)	t _{1/2} (day)	AUC _{0-t} (µg·day/mL)	CL (mL/h)	V _{ss} (L)	閾値濃度持続期間 (day)
Phase 1	12 例 ^{b)}	6.4±2.4	10.0±5.7	41.4±18.1	26.5±19.5	6.9±5.1	31±12
Phase2	26 例	6.6±2.3	9.0±3.6	56.9±32.1	20.4±11.0	5.4±3.0	36±14
全体	11 歳≥	25 例	7.0±2.3	9.5±4.5	54.2±30.1	17.2±6.4	4.8±2.1
	12 歳≤ ≤16 歳	14 例	5.6±2.1	9.1±3.9	48.6±27.0	31.3±19.1	7.8±5.1

平均値±標準偏差

a) 本薬1回目及び2回目投与を含めた最高血中濃度

b) 血液サンプルの回収が遅れ、1例除外された

有効性について、移植術後6ヵ月まで及び12ヵ月までの死亡、腎臓絶及び拒絶反応発現（臨床的に判断された場合又は拒絶反応に対する治療が行われた場合）の発現率は、6ヵ月までが26.8%（11/41例）（Cohort 1[§] 16.7%〈3/18例〉及びCohort 2 34.8%〈8/23例〉）、及び12ヵ月までが36.6%（15/41例）（Cohort 1 22.2%〈4/18例〉及びCohort 2 47.8%〈11/23例〉）であった。

安全性について、有害事象は100.0%（41/41例）及び副作用は14.6%（6/41例）に認められた。全体の10.0%以上に認められた有害事象を表4に示した。

<表4 全体の10.0%以上に認められた有害事象>

有害事象 ^{a)}	Cohort 1 (18例)		Cohort 2 (23例)		合計 (41例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
高血圧	50.0%	9	47.8%	11	48.8%	20
多毛症	55.6%	10	43.5%	10	48.8%	20
鼻炎	55.6%	10	43.5%	10	48.8%	20
尿路感染	66.7%	12	30.4%	7	46.3%	19
発熱	55.6%	10	26.1%	6	39.0%	16
上気道感染	38.9%	7	21.7%	5	29.3%	12
便秘	33.3%	6	17.4%	4	24.4%	10
敗血症	38.9%	7	13.0%	3	24.4%	10
気管支炎	16.7%	3	26.1%	6	22.0%	9
下痢	27.8%	5	17.4%	4	22.0%	9
歯肉増殖	27.8%	5	17.4%	4	22.0%	9
ウイルス感染	22.2%	4	21.7%	5	22.0%	9
咽頭炎	16.7%	3	26.1%	6	22.0%	9
腹痛	11.1%	2	26.1%	6	19.5%	8
貧血	22.2%	4	17.4%	4	19.5%	8
胃腸炎	22.2%	4	17.4%	4	19.5%	8
低カリウム血症	33.3%	6	8.7%	2	19.5%	8
嘔吐	33.3%	6	8.7%	2	19.5%	8
咳嗽	27.8%	5	8.7%	2	17.1%	7
頭痛	5.6%	1	26.1%	6	17.1%	7
高カリウム血症	16.7%	3	17.4%	4	17.1%	7
そう痒症	22.2%	4	13.0%	3	17.1%	7
肺水腫	27.8%	5	8.7%	2	17.1%	7
発疹	27.8%	5	8.7%	2	17.1%	7
関節症	0.0%	0	26.1%	6	14.6%	6
腸炎	27.8%	5	4.3%	1	14.6%	6
グルココルチコイド増加	11.1%	2	17.4%	4	14.6%	6
血尿	16.7%	3	13.0%	3	14.6%	6
低マグネシウム血症	11.1%	2	17.4%	4	14.6%	6
中耳炎	22.2%	4	8.7%	2	14.6%	6
四肢痛	11.1%	2	17.4%	4	14.6%	6
外科的創傷合併症	27.8%	5	4.3%	1	14.6%	6
疼痛	11.1%	2	13.0%	3	12.2%	5
鼓腸	16.7%	3	8.7%	2	12.2%	5
低リン血症	16.7%	3	8.7%	2	12.2%	5
疣贅	0.0%	0	21.7%	5	12.2%	5

a) 申請者独自の基準による集計

§ Cohort 1：9歳未満、Cohort 2：9歳以上16歳以下

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は58.5% (24/41例) に認められ、主なものは発熱14.6% (6/41例)、敗血症12.2% (5/41例)、ウイルス感染、胃腸炎、肺炎及び尿路感染9.8% (4/41例) であった。重篤な有害事象のうち、発熱、腸炎及びCMV感染各1例は本薬との因果関係は否定されなかったが、無処置で回復が認められた。

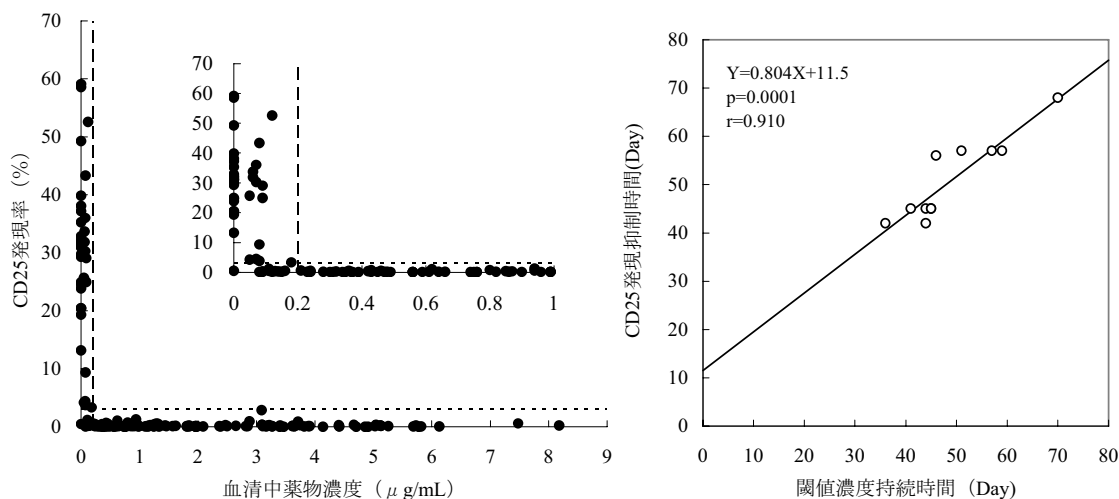
<機構における審査の概略>

(1) 本薬の薬物動態・薬力学的効果が有効性及び安全性に与える影響について

機構は、国内小児臨床試験 (SIL-3-01) と海外小児臨床試験 (B152) で得られた薬物動態パラメータを比較すると、国内小児患者のクリアランスが小さく、曝露量が高い傾向が認められたことから (表 1 及び表 3 参照)、薬物動態の差異が国内小児患者における本薬の有効性及び安全性に与える影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内小児臨床試験 (SIL-3-01) と海外小児臨床試験 (B152) を比較した場合、クリアランス及び分布容積は国内小児患者で小さい傾向が認められたが、半減期は同程度であった。閾値濃度持続期間 (平均値) は国内小児患者で長くなる傾向が認められたものの、海外小児患者の範囲内であった (表 1 及び表 3 参照)。

また、本薬の薬物動態・薬力学的効果について、国内成人臨床試験 (1101) において血清中本薬濃度 0.2µg/mL 以上で CD25 陽性末梢血 T リンパ球数 (%) がほぼ完全に抑制されており (図 1 左図)、この CD25 陽性末梢血 T リンパ球数 (%) をほぼ完全に抑制する CD25 発現抑制期間と閾値濃度持続期間の間には良好な相関が示された (図 1 右図)。海外成人臨床試験 (B105) でも同様な関係が示されている。



<図 1 国内成人臨床試験 (1101) における本薬血清中濃度と CD25 発現率の関係及び閾値濃度持続期間と CD25 発現抑制期間の相関>

左図：血清中濃度と CD25 発現率 (CD25 陽性末梢血 T リンパ球数 (%))

右図：閾値濃度持続期間と CD25 発現抑制期間 (CD25 陽性末梢血 T リンパ球数が 3%以下の期間)

CD25 発現抑制と有効性及び安全性の関係について検討するために、海外成人臨床試験 (B201 39 例及び B352 164 例、計 203 例) のデータを CD25 発現抑制期間により層別し、CD25 発現抑制期間と拒絶反応、有害事象及び感染症発現との関係を表 5 に示した。

＜表 5 CD25 発現抑制期間と拒絶反応、有害事象及び感染症発現との関係（移植後 52 週間）＞

	CD25 発現抑制期間	B201	B352	合計
拒絶反応	全体	72/190 例 (37.9%)	65/173 例 (37.6%)	137/363 例 (37.7%)
	<30 日	7/13 例 (53.8%)	24/60 例 (40.0%)	31/73 例 (42.5%)
	30 日 ≤ ≤45 日	8/15 例 (53.3%)	32/74 例 (43.2%)	40/89 例 (44.9%)
	45 日 <	2/11 例 (18.2%)	6/30 例 (20.0%)	11/41 例 (19.5%)
有害事象	全体	188/190 例 (98.9%)	173/173 例 (100%)	361/363 例 (99.4%)
	<30 日	13/13 例 (100%)	60/60 例 (100%)	73/73 例 (100%)
	30 日 ≤ ≤45 日	15/15 例 (100%)	74/74 例 (100%)	89/89 例 (100%)
	45 日 <	10/11 例 (90.9%)	30/30 例 (100%)	40/41 例 (97.6%)
感染症	全体	165/190 例 (86.8%)	129/173 例 (74.6%)	294/363 例 (81.0%)
	<30 日	13/13 例 (100%)	44/60 例 (73.3%)	57/73 例 (78.1%)
	30 日 ≤ ≤45 日	14/15 例 (93.3%)	54/74 例 (73.0%)	68/89 例 (76.4%)
	45 日 <	8/11 例 (72.7%)	25/30 例 (83.3%)	33/41 例 (80.5%)

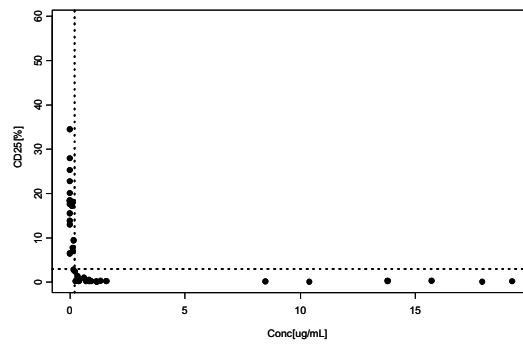
CD25 発現抑制期間の延長に伴い、拒絶反応発現率は低下する傾向を示したものの、有害事象及び感染症の発現割合の増加は認められなかった。また、同様に国内成人臨床試験（1101）においても、CD25 発現抑制期間と有害事象発現に相関は認められなかった。

なお、本薬と AZA 又は MMF を併用した場合、本薬のクリアランスが低下し、閾値濃度持続期間が延長することが海外で報告されているが（Clinical Transplantation 15: 123-130, 2001）、CsA、ST 及び AZA に本薬又はプラセボを併用した成人の海外比較臨床試験（INT10）、CsA、ST 及び MMF に本薬又はプラセボを併用した成人の海外比較臨床試験（INT11）における移植後 6 ヶ月間の有害事象及び感染症の発現割合は、本薬群とプラセボ群で同程度であった。

以上より、海外小児と比較して国内小児患者ではクリアランスが小さく、曝露量の増加が予想されたが、国内外の成人腎移植患者の成績から、曝露量の増加に伴う閾値濃度持続時間の増加は CD25 発現抑制期間と相関すると考えるが、安全性について大きな影響を与えないことが推察された。

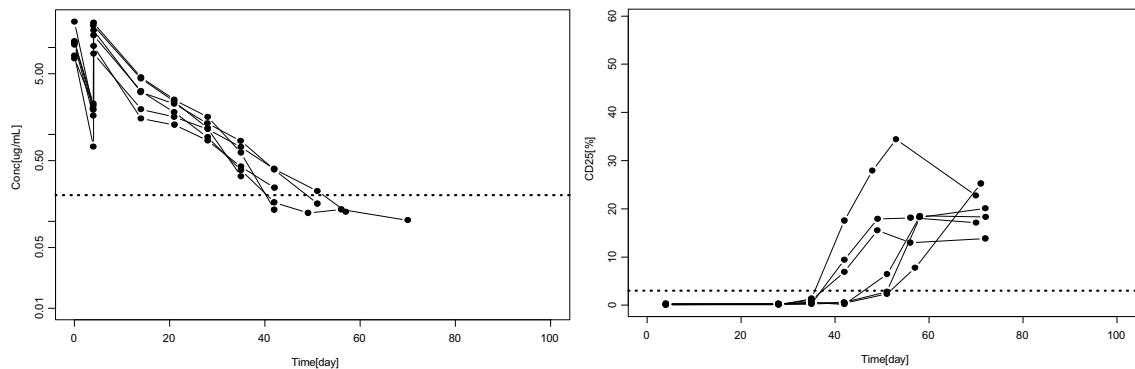
機構は、国内小児臨床試験（SIL-3-01）の症例は少数であったことから、海外小児患者に対して国内小児患者で曝露量が高い傾向が認められた理由を明確にすることは困難であるとする。しかし、① 国内成人臨床試験（1101）で閾値濃度持続時間と CD25 発現抑制時間の関連が示唆されること、② 国内小児臨床試験（SIL-3-01）においても国内成人臨床試験（1101）と同様に本薬血清中濃度 0.2µg/mL 以上で CD25 陽性末梢血 T リンパ球数（%）がほぼ完全に抑制されることが示唆されたこと（図 2 及び図 3）から、国内小児患者において、閾値濃度持続時間と CD25 発現抑制期間は相関する可能性が考えられ、閾値濃度が持続することで本薬の有効性は期待できると考える。一方、安全性についての申請者の考察は、海外の成人腎移植患者における試験成績に基づいたものであり、組入れ例数が少ない国内小児患者における本薬の曝露量と安全性の関係については明確になっていないと考えられるため、製造販売後に引き続き情報収集に努める必要があると考える（「3）有効性及び安全性試験成績の概要＜機構における審査の概略＞（7）製造販売後調査等について」の項参照）。

以上の機構の判断については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。



●：国内小児患者
破線（水平線）：3%、破線（垂線）：0.2μg/mL

＜図2 国内小児臨床試験（SIL-3-01）における本薬血清中濃度とCD25陽性末梢血Tリンパ球数（%）の関係＞



●：国内小児患者、破線：0.2μg/mL（左図）、破線：3%（右図）

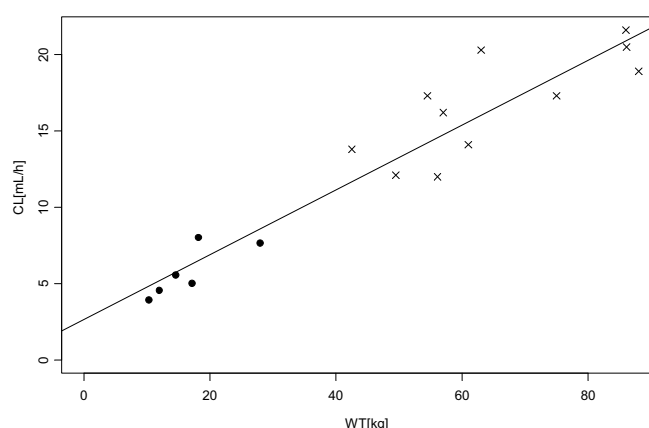
＜図3 国内小児臨床試験（SIL-3-01）における本薬血清中濃度（左図）とCD25陽性末梢血Tリンパ球数（%）（右図）の推移＞

(2) 低体重患者への影響について

機構は、国内小児臨床試験（SIL-3-01）及び公表論文（移植 42: 136-142, 2007）によると、本薬のクリアランスは体重と相関し、体重の増加に伴いクリアランスが増加する傾向が認められているため、特に低体重患者に対する本薬投与の影響について、説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内成人臨床試験（1101）及び海外成人臨床試験（B105、B106、B201 及び B352）で得られた総ての血清中薬物濃度を基にした非線形混合モデルによる母集団解析からクリアランスに影響を与える因子として体重が挙げられた。海外小児臨床試験（B152）では 12 歳未満の患者でクリアランスと体重に相関は認められなかったものの、国内小児及び成人臨床試験（SIL-3-01 及び 1101）から、クリアランスと体重の関係を検討した結果、成人腎移植患者に比べ小児腎移植患者ではクリアランスが小さく、体重とクリアランスの間に相関が認められている（図 4）。



●：国内小児、×：国内成人

＜図 4 国内小児及び成人臨床試験（SIL-3-01 及び 1101）における体重とクリアランスの関係＞

したがって、特に低体重患者においてクリアランスが低下することが予想されるが、「(1) 本薬の薬物動態・薬力学的効果が有効性及び安全性に与える影響について」の項に記載したとおり、本薬の曝露量の増加及び CD25 発現抑制期間の増加が安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。ただし、低体重患者への使用経験数は非常に限られていることから、「体重 10kg 未満の患者に対する使用経験は少ない」旨を情報提供する予定である。

機構は、国内小児低体重患者（体重 10kg 未満）への投与経験は、使用成績調査（JP01）で 2 例（3 歳 9.5kg 及び 1 歳 8.6kg）のみであることから、国内小児低体重患者における本薬の曝露量と安全性の関係については不明であるため、注意喚起するとともに製造販売後に引き続き情報収集に努める必要があると考える（「3) 有効性及び安全性試験成績の概要 ＜機構における審査の概略＞ (7) 製造販売後調査」の項参照）。

3) 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＞

国内小児臨床試験（SIL-3-01）1 試験及び海外小児臨床試験（B152）1 試験が評価資料として提出され（試験成績については、「2) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）、国内成人臨床試験（1101 及び 1102）、国内使用成績調査（JP01）及び特定使用成績調査（JP02）が参考資料として提出された（表 6 及び表 7）。

＜表 6 臨床試験提出資料一覧＞

	試験番号	対象患者	試験期間	例数	本薬の 1 回用量	併用免疫抑制剤	資料区分
国内	SIL-3-01	小児腎移植患者	2003 年 4 月～ 2006 年 4 月	6	10mg	CsA+ST	評価
	1101	成人腎移植患者	1999 年 9 月～ 2000 年 11 月	11	20mg	CsA+ST	参考
	1102	成人腎移植患者	2000 年 1 月～ 2000 年 10 月	20	20mg	CsA+ST	参考
海外	B152	小児腎移植患者	1997 年 3 月～ 1999 年 8 月	41	Phase 1 : 12mg/m ² Phase 2 : 40kg 未満 10mg 40kg 以上 20mg	CsA+ST	評価

<表 7 調査に関する提出資料一覧>

	調査番号		対象患者	試験期間	例数	本薬の1回用量	併用免疫抑制剤	資料区分
国内	JP01	使用成績調査	腎移植患者*	2002年4月～2007年10月	44	10～20mg	CNI+ST ±代謝拮抗薬	参考
	JP02	特定使用成績調査 薬物動態	腎移植患者*	2002年4月～2005年10月	1	10mg	CNI+ST+MMF	参考

* 製造販売後調査のうち小児例のみ抽出

(1) 国内新規腎移植患者を対象とした日本人成人臨床薬理試験(試験番号 1101 : 5.3.4.2-3<19 年 月～20 年 月>) (参考資料)

18歳以上、65歳未満の新規成人腎移植患者を対象(目標症例数10例)に、本薬の薬物動態及び薬力学的効果を検討する目的で、非盲検非対照試験が国内1施設で実施された。

用法・用量は、本薬20mgを移植術施行日の移植術前2時間以内及び移植術後4日目に、それぞれ30分かけて点滴静脈内投与することとされCsA及びSTが併用された。CsAの血中トラフ値は、移植後1ヵ月以内200ng/mL以上及び移植後1ヵ月以降100ng/mL以上とされた。観察期間は移植術後24週間とされ、移植後52週に追跡調査を実施することとされた。

総投与症例11例が薬物動態、薬力学的効果、有効性及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、本薬初回投与後の C_{max} は $6.4 \pm 1.3 \mu\text{g/mL}$ (平均値±標準偏差)であり、2回目の投与により再び上昇が認められた。本薬の薬物動態パラメータ及び閾値濃度($0.2 \mu\text{g/mL}$)持続期間を表8に示した。

<表 8 薬物動態パラメータ及び閾値濃度持続期間>

例数	$C_{max}^a)$ ($\mu\text{g/mL}$)	$t_{1/2}$ (day)	AUC_{0-t} ($\mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$)	CL (mL/h)	V_{ss} (L)	閾値濃度持続期間 (day)
11例	9.4 ± 1.7	8.2 ± 2.5	104 ± 22	16.7 ± 3.4	5.0 ± 1.2	49 ± 10

平均値±標準偏差

^{a)} 本薬1回目及び2回目投与を含めた最高血中濃度

薬力学的効果について、CD25発現抑制期間(平均値±標準偏差)は 51 ± 9 日であった。

有効性について、移植術後24週までに腎生検による診断又は血清クレアチニンの繰り返し測定や腎血流量の測定により診断された拒絶反応発現率は36.4%(4/11例)であった。なお、追跡調査を行った移植後52週までに、死亡及び移植腎廃絶に至った症例は認められなかった。

安全性について、有害事象は100.0%(11/11例)及び副作用は81.8%(9/11例)に認められた。2例以上に認められた有害事象を表9に示した。

<表9 2例以上に認められた有害事象>

有害事象	発現率	例数	有害事象	発現率	例数
ざ瘡 NOS	72.7%	8	上腹部痛	18.2%	2
高血圧 NOS	63.6%	7	歯肉厚肥	18.2%	2
多毛症	54.5%	6	痔核	18.2%	2
不眠症 NEC	45.5%	5	四肢不快感 NOS	18.2%	2
皮膚乾燥	45.5%	5	筋痛	18.2%	2
下痢 NOS	36.4%	4	体位性めまい	18.2%	2
咽喉痛 NOS	36.4%	4	腰部痛	18.2%	2
CMV 感染	27.3%	3	咳嗽	18.2%	2
高コレステロール血症	27.3%	3	鼻漏	18.2%	2
背部痛	27.3%	3	喀痰増加	18.2%	2
高血圧増悪	27.3%	3	そう痒症 NOS	18.2%	2
発熱	27.3%	3	視力低下	18.2%	2

n=11

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は36.4%（4/11例）にヘルニア、下肢浮腫、CMV感染及び成人水痘症が各1例に認められた。そのうち、CMV感染1例及び成人水痘症1例は本薬との因果関係は否定されなかった。

(2) 国内新規腎移植患者を対象とした一般臨床試験（試験番号 1102 : 5.3.5.2-1<20 年 月～20 年 月>）（参考資料）

18歳以上、65歳未満の新規成人腎移植患者を対象（目標症例数20例）に、本薬投与時の安全性を検討する目的で、非盲検非対照試験が国内8施設で実施された。

用法・用量は、本薬20mgを移植術施行日の移植術前2時間以内及び移植術後4日目に、それぞれ30分かけて点滴静脈内投与することとされ、CsA（血中トラフ値：移植後1ヵ月以内200ng/mL以上及び移植後1ヵ月以降100ng/mL以上）及びSTを併用することとされ、必要に応じて、AZAが併用可能とされた。観察期間は移植術後24週間とされ、移植後52週に追跡調査を実施することとされた。

総投与症例20例が安全性及び有効性解析対象とされた。

安全性について、有害事象は100.0%（20/20例）及び副作用は80.0%（16/20例）に認められた。全体の10.0%以上に認められた有害事象を表10に示した。

<表10 全体の10.0%以上に認められた有害事象>

有害事象	発現率	例数	有害事象	発現率	例数
便秘	65.0%	13	悪寒	15.0%	3
発熱	45.0%	9	関節痛	15.0%	3
浮腫 NOS	40.0%	8	背部痛	15.0%	3
下痢 NOS	40.0%	8	不眠症 NEC	15.0%	3
鼻咽頭炎	40.0%	8	血小板血症	10.0%	2
ざ瘡 NOS	40.0%	8	耳鳴	10.0%	2
嘔気	30.0%	6	腹部膨満	10.0%	2
CMV感染	30.0%	6	腹痛 NOS	10.0%	2
頭痛 NOS	30.0%	6	歯肉厚肥	10.0%	2
倦怠感	25.0%	5	歯痛	10.0%	2
中毒性ネフロパシー	25.0%	5	感染 NOS	10.0%	2
高マグネシウム血症	25.0%	5	排尿障害	10.0%	2
嘔吐 NOS	20.0%	4	頻尿	10.0%	2
感覚減退	20.0%	4	多毛症	10.0%	2
二次性貧血	15.0%	3	静脈血栓症 NOS	10.0%	2
胸痛 NEC	15.0%	3			

n=20

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は30.0%（6/20例）に、CMV感染・血中クレアチニン増加、CMV感染、中毒性ネフロパシー、真菌感染NOS、第三脳神経麻痺、肺塞栓症が各1例に認められた。CMV感染2例、真菌感染NOS 1例、第三脳神経麻痺1例及び肺塞栓症1例は本薬との因果関係は否定されなかった。

有効性について、腎生検においてBanff分類 I A以上と診断又は臨床的に診断された拒絶反応の発現率〔95%信頼区間〕は25.0%（5/20例）〔8.7%, 49.1%〕であった。

(3) 使用成績調査（調査番号 JP01 : 5.3.6-1 及び 5.3.6-9<20 年 月～20 年 月>）（中間報告）

腎移植患者（可能な限り全症例）を対象に本薬の使用実態下における安全性及び有効性を

確認する目的で、国内 53 施設（20 年 月時点）において使用成績調査が実施されている。

用法・用量は、本薬 20mg を移植術施行日の移植術前 2 時間以内及び移植術後 4 日目に、それぞれ 30 分かけて点滴静脈内投与することとされ、免疫抑制剤（CNI+ST±代謝拮抗剤）が併用された。観察期間は移植術後 6 ヶ月とされた。なお、20 年 月 日までの登録症例に対しては 1 年 1 回、移植腎の生着の有無及び拒絶反応に関する 5 年間の追跡調査が実施された。

総登録症例 881 例のうち 479 例が 6 ヶ月調査を完了した。本薬未使用であった 1 例を除く 478 例が解析対象とされ、このうち 15 歳未満の小児腎移植患者は 44 例（35kg 未満 37 例及び 35kg 以上 7 例）であった。なお、1 年目 311 例（小児 29 例）、2 年目 251 例（小児 22 例）、3 年目 127 例（小児 17 例）、4 年目 36 例（小児 5 例）の調査結果が得られている。

体重 35kg 未満の小児腎移植患者に対し、本薬 10mg の 2 回投与（30 例）、本薬 20mg の 2 回投与（4 例）、本薬 10mg の 1 回投与（2 例）、本薬 20mg の 1 回投与（1 例）が行われ、体重 35kg 以上の小児腎移植患者に対し、本薬 20mg の 2 回投与（6 例）、10mg の 2 回投与（1 例）が行われた。

15 歳未満の小児腎移植患者での有効性について、移植後 26 週までの拒絶反応発現率は 11.4%（5/44 例）、及び移植腎の生着率は 95.5%（42/44 例）であった。また、拒絶反応発現率は 1 年目 11.4%（5/44 例）、2 年目 11.4%（5/44 例）、3 年目 15.9%（7/44 例）及び 4 年目 15.9%（7/44 例）であり、移植腎の生着率は 4 年目 95.5%（42/44 例）であった。

安全性について、有害事象は 27.3%（12/44 例）及び副作用は 15.9%（7/44 例）に認められた。2 例以上に認められた有害事象は、CMV 感染 7 例、腎静脈血栓症 2 例及び高血圧 2 例であった。死亡例は認められず、重篤な有害事象は 6.8%（3/44 例）に認められ、腎静脈血栓症 2 例、下痢 1 例及びエプスタインバーウイルス（以下、EBV：Epstein-Barr virus）感染 1 例であった。腎静脈血栓症 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

(4) 特定使用成績調査（調査番号 JP02：5.3.6-1<20 年 月～20 年 月>）

腎移植患者（目標症例数30例）を対象に本薬の使用実態下における薬物動態、安全性及び有効性を確認する目的で、国内3施設で特定使用成績調査が実施された。

用法・用量は、本薬20mgを移植術施行日の移植術前2時間以内及び移植術後4日目に、それぞれ30分かけて点滴静脈内投与することとされ、免疫抑制剤（CNI+ST±代謝拮抗剤）が併用された。観察期間は移植術後6ヵ月とされた。

総登録症例30例全例が安全性及び有効性解析対象とされ、本薬10mgが2回投与された1例、重篤な有害事象により投与が中止された1例、15歳未満の小児患者1例の計3例を除く27例が薬物動態解析対象とされた。

小児腎移植患者1例における薬物動態について、本薬の $t_{1/2}$ は10.6日、及び閾値濃度持続期間は30.9日であった。

有効性について、拒絶反応が認められたが、治療により回復し、6ヵ月の時点では移植腎は生着していた。

安全性については、巣状分節性糸球体硬化症、CMV感染及び急性腎盂腎炎が認められ、CMV感染と急性腎盂腎炎は本薬との因果関係は否定されなかった。重篤な有害事象は巣状分節性糸球体硬化症及びCMV感染でCMV感染は本薬との因果関係は否定されなかった。

<機構における審査の概略>

機構は、以下の点を中心に審査を行った。

(1) 国内外の小児腎移植医療における差異について

機構は、小児腎移植医療における国内外の差異及びそれを踏まえた海外臨床試験成績の利用可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

小児腎移植臨床統計小委員会の国内臨床集計（移植 42: 347-353, 2007）（以下、国内集計）及び North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies の北米臨床調査（NAPRTCS 2006 annual report）（<https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/annlrept2006.pdf> <2008 年 2 月時点>）（以下、北米調査）を比較して以下に示す。（小児の定義：国内集計 20 歳未満、北米調査 21 歳未満）。

① 移植時年齢

5 歳未満の腎移植は国内集計では 6.5%（132/2,028 例）であったが、北米調査では 16.6%（1,632/9,837 例）であり、国内では乳幼児期の移植が北米に比べ少なかった。

② 原疾患

国内集計及び北米調査における小児腎移植患者における慢性腎不全に至った原疾患の比較を表 11 に示した。

<表 11 小児腎移植患者における慢性腎不全に至った原疾患>

	北米調査 (8,990 例)	国内集計 (1,751 例)
糸球体腎炎	13.0% (1,167 例)	40.7% (712 例)
巣状分節状糸球体硬化症	11.7% (1,049 例)	7.7% (134 例)
腎の構造や形成の異常	23.8% (2,137 例)	12.2% (214 例)
その他	51.6% (4,637 例)	39.5% (691 例)

国内集計で報告された原疾患名を、北米調査の集計に用いた 4 類型（糸球体腎炎、巣状分節状糸球体硬化症、腎の構造や形成の異常及びその他）に当てはめ比較

北米調査に比べ国内集計で糸球体腎炎の発現割合が高く、巣状分節状糸球体硬化症、腎の構造や形成の異常及びその他が低い傾向が認められた。しかし、国内集計では、腎生検で確認されていない糸球体腎炎及び不明と判定された症例も糸球体腎炎に含め集計されているため（糸球体腎炎の 35.4%）、一概に比較することは困難である。

③ 移植腎（ドナー）

国内小児腎移植は生体腎移植が 90.5%であり、死体腎移植は 9.4%でほとんどは心臓死からの臓器提供によると推定される（移植 41: 340-350, 2006）。一方、海外では生体腎移植は 52.2%、死体腎移植は 47.8%であり、また、死体腎移植のほとんどが脳死からの臓器提供によるものと考えられる（NAPRTCS 2006 annual report）（<https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/annlrept2006.pdf> <2008 年 2 月時点>）。

④ 組織適合性及び免疫学的リスク

臓器の組織学的的一致性については、死体腎、生体腎の構成比の違いに応じて、国内外共にそれぞれ、パネル反応性抗体テスト、ダイレクトクロスマッチテストなどの方法で適切にスクリーニングされているため、大きな違いはないと考えられる。

⑤ 感染

小児腎移植患者では、移植時にウイルス等の感染歴がない症例が成人腎移植患者と比べて相対的に多いため、移植後の管理において CMV 等のウイルス感染に注意が必要とされている（日本小児腎不全学会雑誌 24: 204-205, 2004）。

成人の CMV 感染率は本邦では 70%を超えると考えられており、欧米では 40～50%と報告されている（日本臨床 64: 451-454, 2006）。一方、小児期の CMV 感染率についての欧米における報告は認められていないが、国内では 60%程度と報告されている（日本小児腎不全学会雑誌 24: 204-205, 2004）。国内では死体腎移植が少なく、兄弟間の移植の機会は倫理的観点から減少しているため、国内小児腎移植患者では成人をドナーとする腎移植が多くなると推測され、さらに、国内外の成人での CMV 感染率の差を考慮すれば、欧米に比べ国内小児腎移植患者で CMV 陽性ドナーから CMV 陰性レシピエントへの移植は多くなる可能性が考えられた。

以上、①～⑤より、国内外の小児腎移植患者では、年齢分布、ドナーの種別及び移植後合併症のリスクである CMV 感染について相違が認められた。

以上の点を考慮し、海外小児臨床試験成績を国内申請に利用可能と考える理由については、以下のように考えている。

国内小児臨床試験の対象患者は 15 歳未満で、海外小児臨床試験（B152）の対象患者の 16 歳未満とほぼ同様であった。また、海外小児臨床試験（B152）の解析に基づくと、本薬の用量は体重により区分されると考えられることから、国内外での年齢分布の相違は、問題にならないと考えられる。

ドナーの種別については、海外では死体腎ドナーのうち、脳死からの移植腎が多いと推定されるため、移植腎の機能や障害の程度は心臓死からの移植腎よりも生体からの移植腎に近いと考えられること、また、死体腎移植では組織適合性を考慮した上でレシピエントの選定がなされることから、ドナーの種別の違いが国内外での拒絶反応発現率及び生着率に大きく影響することはないと考えられる。

CMV 感染について、CMV 陽性ドナーから陰性レシピエントの移植は CMV 感染症のリスク因子であり、急性拒絶反応の発症リスクとなり、さらに、慢性拒絶反応のリスクとなる。しかし、近年では臓器移植における CMV 感染のリスクに対する認識は周知されており、特に CMV 陽性ドナーから陰性レシピエントの移植では抗ウイルス剤による予防投与等の感染防止対策が執られているため、国内外での CMV 感染率の相違が移植成績に及ぼす影響は大きくないと考えられる。

以上、国内外で本薬の薬物動態及び薬力学的効果に影響を及ぼす小児腎移植の背景因子に大きな差異はなく、また、本薬の有効性及び安全性への影響についても、大きな差異は

ないか、又は、国内外で適切な対処方法があると考えられる。したがって、本薬による腎移植の試験成績に国内外の小児腎移植医療の差異が影響する可能性は低いと考えられることから、海外小児臨床試験（B152）を申請に利用することに問題はないと考える。

機構は、本申請における海外臨床試験成績の利用について、以下のように考える。本申請では、国内小児患者について 6 例を対象とする臨床試験（SIL-3-01）が実施されたのみであり、6 例の試験成績から国内小児に対する本薬の有効性及び安全性並びに用法・用量を十分に評価することは困難と考える。しかしながら、本邦で小児腎移植の施行は年間 90 例前後（国内すべての腎移植の 1 割程度）と非常に限られており、国内小児腎移植患者を対象とした臨床試験の実施は非常に困難であることも踏まえ、海外小児及び国内成人の試験・調査結果も参考に評価することはやむを得ないと考える。ただし、国内外の小児腎移植に関する医療環境には類似しているといい難い点もあることから、本薬の治療効果に対して医療環境の差が与える影響は明確ではなく、製造販売後には調査成績を集積し確認していく必要があると考える。

以上、機構の判断については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

(2) 有効性について

本薬の臨床試験及び製造販売後調査の有効性について、表 12 にまとめた。

＜表 12 本薬の臨床試験及び調査における成績＞

		国内	海外	国内	海外				国内
		小児臨床試験	小児臨床試験	成人臨床試験	成人臨床試験		成人臨床試験		小児使用成績調査
		SIL-3-01	B152	1101 及び 1102	B201 及び B352		INT10 及び INT11		JP01 及び JP02
	例数	6 例	41 例	31 例	363 例	359 例	227 例	236 例	45 例
6 ヶ月	拒絶反応、死亡又は移植腎廃絶	50.0% (3 例)	26.8% (11 例)	29.0% (9 例)	39.9% (145 例)	56.0% (201 例)	23.3% (53 例)	37.7% (89 例)	17.7% (8 例)
	死亡	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	3.3% (12 例)	2.2% (8 例)	0.9% (2 例)	1.3% (3 例)	0.0% (0 例)
	移植腎廃絶	0.0% (0 例)	12.2% (5 例)	0.0% (0 例)	6.6% (24 例)	8.1% (29 例)	6.2% (14 例)	9.7% (23 例)	4.4% (2 例)
	拒絶反応発現	50.0% (3 例)	14.6% (6 例)	29.0% (9 例)	34.7% (126 例)	52.1% (187 例)	19.4% (44 例)	32.6% (77 例)	17.7% (8 例)
	抗体療法を必要とした拒絶反応	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	9.7% (3 例)	14.0% (51 例)	25.3% (91 例)	5.3% (12 例)	11.4% (27 例)	2.2% (1 例)

* 拒絶反応の定義

SIL-3-01、1101 及び 1102 試験：Banff 97 分類で Grade Ia 以上の拒絶反応又は臨床的に診断された事象

B152 試験：治験担当医師により臨床的に診断され治療が行われた事象

B201 及び B352 試験：治験担当医師により診断され治療が行われた事象

INT10 及び INT11 試験：治験担当医師により診断された事象又は拒絶反応に対する治療が行われた事象

JP01 及び JP02 調査：調査担当医師により診断された事象

** 併用免疫抑制剤

CsA+ST：SIL-3-01、B152、1101、1102、B201 及び B352

CNI+ST+代謝拮抗剤：INT10、INT11、JP01 及び JP02

機構は、国内小児臨床試験（SIL-3-01）における移植後 6 ヶ月の拒絶反応（死亡及び腎廃絶を含む）の発現率が 50.0%と、他試験と比較して相違が認められた理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内小児臨床試験（SIL-3-01）において、拒絶反応又は移植腎生着のリスク因子となり得る背景要因（原疾患、ドナータイプ、組織適合性、クロ

スマッチ、移植歴、輸血歴、透析歴及び阻血時間）について検討したが、リスク因子として特定できるものはなかった。一方、CsA 及び ST を併用した本薬の臨床試験（SIL-3-01、1101、1102 及び B152）において、国内小児臨床試験（SIL-3-01）における CsA のトラフ値は、日本人成人臨床試験（1101 及び 1102）及び海外小児臨床試験（B152）よりも低かったことから（表 13）、CsA の低曝露量が拒絶反応発現のリスク要因となった可能性が考えられる。しかしながら、免疫抑制療法は患者の状態に応じて必要な強度の免疫抑制を得るために複数の免疫抑制剤を併用しながら調整するものである。国内小児臨床試験（SIL-3-01）での CsA の曝露量は相対的に低いものの、試験途中から代謝拮抗剤が併用されていることもあり、一概に免疫抑制不足であったとは言えないと考える。

<表 13 CsA のトラフ値及び ST 投与量の推移>

移植後	CsA トラフ値 (ng/mL)						ST 投与量 (mg/kg/日)					
	国内小児臨床試験 (SIL-3-01)		国内成人臨床試験 (1101 及び 1102)		海外小児臨床試験 (B152)		国内小児臨床試験 (SIL-3-01)		国内成人臨床試験 (1101 及び 1102)		海外小児臨床試験 (B152)	
	平均値 ±標準偏差	例数	平均値 ±標準偏差	例数	平均値 ±標準偏差	例数	平均値 ±標準偏差	例数	平均値 ±標準偏差	例数	平均値 ±標準偏差	例数
1 週目	324.3±217.0	6	323.9±23.6	26	257.3±91.3	40	0.93±0.09	6	0.55±0.29	31	3.42±1.74	41
2 週目	254.5±127.8	6	292.6±21.3	30	241.3±102.6	40	0.93±0.08	6	0.55±0.48	31	1.92±1.97	41
4 週目	148.2±35.2	6	243.9±12.3	30	241.3±121.8	37	0.65±0.12	6	0.55±0.89	31	0.86±0.54	41
8 週目	114.5±45.9	6	205.1±13.5	29	184.9±72.0	37	0.38±0.11	6	0.44±0.96	31	0.66±0.88	41
12 週目	139.5±48.8	6	171.8±12.3	29	165.3±79.6	35	0.30±0.07	6	0.21±0.09	31	0.81±2.36	41

国内小児臨床試験（SIL-3-01）は症例数が 6 例と少なく、薬物動態及び薬力学的効果を検討する目的で実施されたものである。上述のように拒絶反応の発現率が高い確定的な原因については不明であるが、小児の使用成績調査（JP01 及び JP02）の結果を考慮に入れると、日本人小児腎移植患者での有効性は、成人腎移植患者での有効性と遜色ないものと考えた。

機構は、国内小児臨床試験（SIL-3-01）は少数例（6 例）での試験成績であることから、当該試験成績に基づいて国内小児における有効性が乏しいと結論することは適当ではないと考える。CsA 及び ST を併用した国内成人臨床試験（1101 及び 1102）、海外小児臨床試験（B152）及び海外成人臨床試験（B201 及び B352）において概ね同程度の有効性が認められていること、CNI、ST 及び代謝拮抗剤を併用した海外成人臨床試験（INT10 及び INT11）、並びに調査ではあるものの小児使用成績調査（JP01 及び JP02）の有効性が概ね同程度であったことも考慮し、国内小児腎移植患者においても本剤の有効性は期待できると判断した。しかし、国内小児腎移植患者における臨床試験（SIL-3-01）及び使用成績調査（JP01）の成績は限られていることから、今後も継続して、拒絶反応発現率や移植腎の生着率等の本薬の有効性に関する調査を継続する必要があると考える。

以上、機構の判断については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

(3) 安全性について

機構は、国内小児腎移植患者への投与経験は極めて限られているため、小児腎移植患者に対する投与経験が少ないことを注意喚起するとともに、有効性及び安全性に関する情報提供

を広く行う必要があると考える。

以下に、本薬の小児に対する安全性について、臨床試験及び調査から確認された事項、並びに成人での使用経験から、本薬特有の有害事象として懸念されている過敏症及び二次性悪性腫瘍について検討した結果を示す。

① 国内小児患者における特異的な事象の発現リスクについて

申請者は、国内小児臨床試験（SIL-3-01）で認められた重篤な有害事象、重篤な感染症、急性過敏症及び 2 例以上に認められた副作用について、海外小児臨床試験（B152）及び国内成人臨床試験（1101 及び 1102）と比較し（表 14）、国内小児患者における特異的な有害事象の発現リスクについて、以下のように説明した。

<表 14 重篤な有害事象、重篤な感染症、急性過敏症及び国内小児臨床試験で 2 例以上に認められた副作用>

		国内小児						海外小児		国内成人	
		臨床試験 SIL-3-01 (6 例)		使用成績調査 JP01 (35 例)		SIL-3-01、JP01 及び JP02 の合計 (42 例)		海外小児臨床試験 B152 (41 例)		臨床試験 1101 及び 1102 (31 例)	
		発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
副作用	重篤な有害事象	83.3%	5	5.7%	2	19.0%	8	58.5%	24	32.3%	10
	重篤な感染症	33.3%	2	2.9%	1	9.5%	4	41.5%	17	16.1%	5
	急性過敏症	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	2.4%	1	0.0%	0
	全体	100.0%	6	11.4%	4	26.2%	11	14.6%	6	93.5%	29
	CMV 感染	50.0%	3	5.7%	2	14.3%	6	2.4%	1	22.6%	7
	高血圧	33.3%	2	2.9%	1	7.1%	3	0.0%	0	0.0%	0
	真菌感染	33.3%	2	0.0%	0	4.8%	2	0.0%	0	3.2%	1
発疹	33.3%	2	0.0%	0	4.8%	2	0.0%	0	3.2%	1	
蕁麻疹	33.3%	2	0.0%	0	4.8%	2	0.0%	0	0.0%	0	

国内小児腎移植患者（SIL-3-01、JP01 及び JP02）で認められ、海外小児臨床試験（B152）及び国内成人臨床試験（1101 及び 1102）で認められなかった重篤な有害事象は、心不全 2 例、EBV 感染 1 例、巣状糸球体硬化症 1 例、中耳炎 1 例、脳症 1 例、可逆性後白質脳症症候群 1 例及び肺水腫 1 例であり、脳症は国内外の添付文書に記載されていない副作用であった。これらの重篤な有害事象は、本薬又は免疫抑制療法を受けた腎移植患者で発現することが知られている事象であった。また、重篤な感染症は国内小児腎移植患者で特段高いとは考えられなかった。

急性過敏症は、海外小児臨床試験（B152）で 1 例認められたが、国内臨床試験（SIL-3-01、1101 及び 1102）、使用成績調査（JP01）及び特定使用成績調査（JP02）では認められていない。しかし、国内小児腎移植患者で本薬投与後のアナフィラキシー様症状が 1 例自発報告されている。

国内小児臨床試験（SIL-3-01）で 2 例以上に認められた副作用は、すべて海外小児臨床試験（B152）及び国内成人臨床試験（1101 及び 1102）に比べ高い発現率であったが、患者数が 6 例であるため、単純には比較できない。ただし、国内外の腎移植患者の背景因子の比較から、本薬の副作用と関連する可能性のあるリスク因子の検討を行った結果、海外に比較し国内小児腎移植患者では CMV 感染症のハイリスク患者が国内で多いと考えられたことから、CMV 感染症については発現頻度が上昇する可能性があると考えられる。しかしながら、CMV 感染症は移植後免疫抑制療法を受ける移植患者において注意すべき事項として一般に知られており、国内において CMV に対する予防治療の必要性は十分に認識されていることから、管理可能と考える。

移植後リンパ球増殖性疾患（以下、PTLD：post-transplantation lymphoproliferative disorder）に関しては、海外成人臨床試験（B201 及び B352）における移植後 5 年間の発現状況の追跡調査から、プラセボ群と本薬群とで PTLD の発現率に差は認められていない。また、小児腎移植患者で本薬が PTLD の発現を増加させるとは考えられておらず（Pediatr Drugs 9: 323-341, 2007）、本薬が PTLD の発現頻度を高めるという確定的な報告はない。

また、国内小児臨床試験（SIL-3-01）において 2 例以上に認められた重症度がグレード 3 以上の有害事象は、心不全 2 例（移植 2 日及び 3 日後に発現）であったが（本薬との因果関係は否定されている）、海外小児臨床試験（B152）及び国内成人臨床試験（1101 及び 1102）では心不全は認められなかった。国内小児臨床試験（SIL-3-01）で心不全が報告された原因として、国内小児腎移植では成人がドナーとなることが多く（移植 42: 347-353, 2007）、体格に比べて移植される腎臓のサイズが大きことから、十分な血流量を確保するために大量の輸液が投与され、結果として水分過負荷となったと考えている。このように、海外小児腎移植患者や国内成人腎移植患者に比べ、国内小児腎移植患者では周術期における心不全等の循環器系合併症の発現頻度が高くなる可能性がある。

以上、国内小児臨床試験（SIL-3-01）で認められた重篤な有害事象、重篤な感染症、急性過敏症及び 2 例以上に認められた各副作用は、免疫抑制療法を受けている腎移植患者で発現することが知られている事象であり、本薬の副作用としても既に知られている事象であった。また、2 例以上に認められた重症度がグレード 3 以上の有害事象である心不全は、成人がドナーとなることが多い国内特有の事由によるものであるが、本薬による日本人小児患者で特有の有害事象の発現が上昇すると断定できる結果は得られていない。なお、本薬の警告欄には「本剤の投与は、免疫抑制療法及び臓器移植患者の管理に精通している医師のもとで使用すること」と記載の上、これらの事象についても副作用として記載し、小児腎臓移植医への注意喚起を行うこととする。

機構は、国内小児臨床試験（SIL-3-01）では国内外の添付文書に記載されていない副作用として脳症が認められており、また、これまでの投与症例数も極めて限られていることから、製造販売後には調査が必要であり、製造販売後調査において注意すべき事象が認められた際は、速やかに医療現場へ情報提供する必要があると考える。また、CMV 感染症については、移植医療現場では感染予防対策の必要性が一般に認識されているとはいえ、再度十分な注意喚起が必要と考える。

② 本薬及びマウス由来製剤の投与歴のある患者における有効性及び安全性について

機構は、本薬はヒト/マウスキメラ抗体でありヒト抗マウス抗体（以下、HAMA：human anti-mouse antibodies）の発現等による過敏症の発現について、また、本薬又はマウス由来抗体製剤の投与歴のある患者に対する本薬の有効性及び安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

異種タンパクである抗免疫リンパ球免疫グロブリン（以下、ALG：antilymphocyte

globulin) やムロモナブ-CD3 (以下、OKT3 : muromonab-CD3) に比べ、ヒト/マウスキメラ抗体である本薬は抗原性が減じられており、海外の開発段階では過敏症は認められていなかった。しかし、海外の市販後調査において、移植患者 (17 例) 及び関節リウマチ患者 (1 例) に過敏症が報告され、移植患者 17 例のうち 3 例は再移植患者であったことから、過去に本薬の投与を受けた再移植例での過敏症発現に関する注意喚起が米国の添付文書及び Core data sheet に追加された。国内では 20mg 製剤の承認申請時に本薬と OKT3 との相互作用、特に過敏症惹起の可能性について照会され、その際に、OKT3 と過敏症発現に関する報告は得られていないものの、腎移植患者に OKT3 が投与された場合、18~75% の患者で HAMA の発現がみられるため、本薬と OKT3 による HAMA を介した交差反応が生じる可能性があるという回答している。そのため、20mg 製剤の添付文書には、本薬のみならず他のマウス由来製剤の投与歴のある患者に対しても過敏症の発現に対する注意喚起を行っており、本剤についても同様の記載を行うこととした。

本薬又はマウス由来製剤は、本薬と反応性を示す HAMA 及び抗イデオタイプ抗体を出現させる可能性があり、有効性及び安全性に影響を与える可能性があると考えられる。本薬では再移植患者を対象とした臨床試験は実施していないため、本薬又は OKT3 等の抗マウス抗体製剤の投与を受けたことのある再移植患者における本薬の有効性及び安全性は明確ではないが、HAMA は海外成人臨床試験 (B352) では 3.5% (6/172 例)、国内成人臨床試験 (1101 及び 1102) では 3.2% (1/31 例) の患者が陽性を示し、本薬投与により HAMA が出現することが確認された (海外成人臨床試験の HAMA 陽性患者 6 例中 4 例は、本薬投与後に拒絶反応治療のため OKT3 投与もされていた)。

また、国内外の市販後調査において、本薬が投与された再移植患者で過敏症反応の発現が報告されている。国内では、20mg 製剤の第 1 回までの安全性定期報告 (20 年 1 月 1 日) において収集された患者のうち、移植の既往歴がある患者は 19 例であったが、過敏症の発現は認められなかった。しかし、使用成績調査以外で収集された自発報告 (20 年 1 月 1 日) の再移植症例 2 例のうちの 1 例でアナフィラキシー様症状が報告された (肝移植実施時に本薬が投与され、その後の腎移植時に本薬が再投与された小児患者)。また、海外の自発報告及び論文では、再移植患者で本薬投与後 12 例に過敏症反応が確認されており、そのうち 10 例で本薬の投与歴があった。

以上、本薬を含むマウス由来抗体製剤の再投与患者への過敏症反応に対する注意喚起は添付文書で行うこととした。

機構は、本薬初回投与時、また、本薬及び他マウス由来製剤使用歴を有する場合の再投与時に HAMA の出現や過敏症反応を発現する可能性は否定できないため、小児においても十分な注意喚起が必要であると考えた。

③ 二次性悪性腫瘍 (移植後リンパ増殖性疾患を含む) の発生について

機構は、国内外でこれまでに報告されている二次性悪性腫瘍 (PTLD を含む) に関して、国内外の発症頻度及び本剤の特徴について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。20 年 月 日まで申請者の安全性データベースに集積された情報では、国内外で計 142 例に悪性腫瘍の発現が報告されている**（表 15）。

＜表 15 本薬投与患者における悪性腫瘍報告例数＞

	国内	海外	合計
血液・造血器	6 (54.5%)	45 (34.4%)	51 (35.9%)
皮膚付属器官	0 (0.0%)	19 (14.5%)	19 (13.4%)
その他の固形癌	5 (45.5%)	67 (51.1%)	72 (50.7%)
合計	11 (100.0%)	131 (100.0%)	142 (100.0%)

国内で認められた悪性腫瘍では、発現症例の 72.7% (8/11 例) で TAC と MMF が併用されており、このうち 5 例が血液・造血器の悪性腫瘍、3 例が皮膚付属器官以外の固形癌であった。27.3% (3/11 例) で CsA が併用されており、このうち 2 例は皮膚付属器官以外の固形癌、1 例は血液・造血器の悪性腫瘍であった。海外報告では CsA+ミコフェノール酸（以下、MPA）（MMF 又はミコフェノール酸ナトリウム）及び TAC+MPA 併用例でそれぞれ 22.1% (29/131 例) 及び 4.6% (6/131 例) に悪性腫瘍が認められた。CsA+MPA 及び TAC+MPA 併用例で血液・造血器の悪性腫瘍の占める割合はそれぞれ、48.3% (14/29 例)、50.0% (3/6 例) であった。

また、悪性腫瘍の発症時期††は、国内では腎移植後 6 ヶ月以内 36.4% (4/11 例)、腎移植後 6 ヶ月～1 年以内 0.0% (0/0 例)、腎移植後 1 年～2 年 27.3% (3/11 例)、発症時期不明 36.4% (4/11 例) であり、一方、海外では腎移植後 6 ヶ月以内 27.5% (36/131 例)、腎移植後 6 ヶ月～1 年以内 29.8% (39/131 例)、腎移植後 1 年～2 年 11.5% (15/131 例)、腎移植後 2 年以降 14.5% (19/131 例)、発症時期不明 16.8% (22/131 例) であった。

機構は、免疫抑制剤投与と悪性腫瘍発現リスクの上昇に関して、明確な結論は得られていないものの、悪性腫瘍発現は免疫抑制療法における重大なリスクであると考え。一般に、本薬を含む免疫抑制剤の使用が悪性腫瘍発現に影響する可能性があることは医療現場に認識されていることから、小児への適応に際しても引き続き十分な注意喚起を行い情報収集を継続していくことが必要と考える。

以上の機構の判断について、最終的に専門協議の議論も踏まえて判断したい。

(4) 本薬の臨床的位置づけについて

機構は、これまでに公表されている本薬に関する主要な比較臨床試験成績を踏まえ、本薬の成人及び小児腎移植後免疫抑制療法における現在の臨床的位置付けについて、他剤と比較の上、国内及び欧米に分けて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

① 公表論文

公表論文において、腎移植における本薬のプラセボ又は実薬を対照とした主要なプロスペクティブ、無作為割付、比較試験について調査した。

** 申請者の安全性データベースは、臨床試験、市販後調査、自発報告、公表論文から収集された情報であり、母集団が不明確であるため、発現割合に関する適切な考察はできない。

†† 安全性データベースでの国内報告症例数を分母として頻度を記載

成人における実薬対照比較試験として、CsA、ST 及び AZA 又は MMF の 3 剤療法に本薬又は抗胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン（以下、ATG：antithymocyte globulin）を併用した比較試験（N Engl J Med 355: 1967-1977, 2006; Transplantation 78: 584-590, 2004; Am J Transplant 2: 48-56, 2002; Transplantation 72: 1915-1919, 2001）、3 剤併用療法に本薬単回投与、ATG（ATG-Fresenius S）単回投与及び導入療法未実施の 3 群による 1 年間及び 5 年間の経過を比較した成績が報告された（Transplantation 84: 75-82, 2007）。これら試験において、本薬の有効性は、拒絶反応発現抑制の観点では ATG と比較して同程度、又は免疫学的にハイリスクの患者では劣る可能性も考えられたが、移植腎の生着率及び生存率に差異は認められなかった。また、安全性については、ATG に比べて本薬の感染症、白血球減少症及び血小板減少症の発現率は低かった。

また、成人におけるプラセボ対照比較試験では、本薬の有効性はプラセボに比べて優れており、安全性は同程度であった（Transplantation 75: 37-43, 2003; Transplantation 72: 1261-1267, 2001; Transplantation 67: 276-284, 1999; Lancet 350: 1193-1198, 1997）。

一方、18 歳未満の小児腎移植患者を対象とした比較対照試験として、TAC、ST 及び AZA の 3 剤療法に本薬と導入療法未実施（対照群）との比較が行われた（Am J Transplant 6: 1666-1672, 2006）。移植後 6 ヶ月での腎生検で確認された急性拒絶反応（以下、BPAR：biopsy proven acute rejection）の発現率に有意な差は認められず（本薬群 19.2%及び対照群 20.4%）、移植腎廃絶の発現率も同様であったため（本薬群 5.1%及び対照群 5.4%）、TAC、ST 及び AZA の 3 剤療法に本薬を併用しても有効性におけるベネフィットはないとされた。しかし、TAC、ST 及び AZA の移植後 6 ヶ月の拒絶反応発現率は 36.9%であるとの報告があること（Pediatr Nephrol 17: 141-149, 2002）、2005 年の小児腎移植において AZA を用いた免疫抑制療法はわずか 1.7%であること（NAPRTCS 2006 annual report、<https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/annlrept2006.pdf> <2008 年 2 月時点>）、当該報告では対照群で安全性の理由による早期脱落が高いため、対照群としての適切性に疑問があり、また、途中で組み入れを中止し解析を行っていることから、臨床試験成績の評価にも疑問があることを踏まえると、当該報告のみに基づいて、小児腎移植患者における本薬の有効性を結論付けることはできないと、申請者は考えている。

② メタアナリシス

腎移植における抗 IL-2 受容体抗体（本薬又は daclizumab）に関するメタアナリシスでは、抗 IL-2 受容体抗体による導入療法は導入療法未実施と比較して、急性拒絶反応の抑制に関しては明確なベネフィットは認められるが、移植腎廃絶に関しては導入療法未実施群と比較してリスクが低くなる傾向が見られたものの有意差は見られておらず、明確なベネフィットは示されなかったと結論され、また、その他の抗体導入療法（OKT3、ATG 及び ALG）と比較して、抗 IL-2 受容体抗体の有効性は同様であったが、副作用のリスクは抗 IL-2 受容体抗体の方が低かったと結論されている（Transplantation 2004; 77: 166-176）。

③ 欧米のガイドライン

ヨーロッパ腎臓学会（European Renal Association）のガイドライン（European Best Practice Guidelines For Renal Transplantation 〈European Renal Association 2000〉）では、抗 IL-2 受容体抗体を用いた導入療法が、安全かつ有効であると記載されている（Nephrol Dial Transplant 15: 52-85, 2000）。

ヨーロッパ泌尿器科学会（European Association of Urology）のガイドライン（Guideline on Renal Transplantation 〈European Association of Urology, 2006〉）では、ポリクローナル抗体（ATG 及び ALG）又は抗 CD3 モノクローナル抗体製剤（OKT3）の使用に関する安全性上の問題が強く懸念され、これらリンパ球を減少させる抗体製剤はウイルス感染症と悪性腫瘍のリスクの観点から、免疫学的リスクの低い初回腎移植患者に対して使用すべきでないと提唱されている。一方、抗 IL-2 受容体抗体については、既存の免疫抑制剤と併用しても安全でかつ良好に早期の急性拒絶反応の発現率を低下させることが示されているが、免疫学的リスクとの観点からはその使用について言及されていない。

英国の National Institute for Clinical Excellence（以下、NICE）のガイドライン「成人の腎移植に対する免疫抑制療法（Immunosuppressive Therapy for Renal Transplantation in Adults）」（National Institute for Clinical Excellence, 2004）では、成人腎移植患者に対する導入療法として、免疫学的リスクにかかわらず、抗 IL-2 受容体抗体が選択肢とされている。同時に、安全性の観点から、ポリクローナル抗体（ATG 及び ALG）及び抗 CD3 モノクローナル抗体（OKT3）を用いた導入療法の使用を制限することを推奨している。

一方、NICE のガイドライン「小児期及び青年期の腎移植における免疫抑制療法（Immunosuppressive Therapy For Renal Transplantation in Children and Adolescents）」（National Institute for Clinical Excellence 2006）では、CsA をベースとする免疫抑制療法の一部として用いられる抗 IL-2 受容体抗体について、患者の免疫学的リスクにかかわらず、小児腎移植患者（青年期も含む）における急性拒絶反応予防の導入療法の選択肢として推奨している。

④ 海外の状況

移植後早期の急性拒絶反応の発現を予防する目的で使用される導入療法の使用の割合は欧州に比べ米国で高く、米国では 2005 年で成人腎移植患者の約 75%で抗体導入療法が実施されており、使用された薬剤の内訳は ATG が約 40%、次いで、抗 IL-2 受容体抗体が約 28%であった（2006 OPTN/SRTR Annual report、http://www.optn.org/AR2006/506a_KI.htm <2008 年 2 月時点>）。一方、米国の小児腎移植患者では、全体の 67%で導入療法が実施されており、そのうち、抗 IL-2 受容体抗体は 1998 年以降増加して、現在では 55%と最も多く、次いで ATG 及び ALG が 12%であった（NAPRTCS 2006 annual report、<https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/annlrept2006.pdf> <2008 年 2 月時点>）。

⑤ 国内の状況

国内ではプロスペクティブな比較対照試験は実施されていないが、国内でも 85%の腎移

植において本薬の導入療法が実施されており（移植 41: 340-350, 2006）、標準的な導入療法として位置づけられているものとする。

機構は、本薬のこれまでに得られている公表論文での有効性及び安全性に係る情報、海外ガイドライン及び国内外の状況を踏まえ、本薬の小児腎移植における臨床的位置づけについて、以下のように考える。

成人も含め、公表された海外臨床試験成績及びメタアナリシスより、本薬を含む抗 IL-2 受容体抗体を使用した導入療法は、急性拒絶反応の抑制に対しては有効性が示されているが、移植腎廃絶に関する明確な有効性は確立していないことが示されている。移植腎廃絶を主要評価とした検証試験成績や長期の追跡によるエビデンスが十分ではないと考えられるため、現時点ではこれらの情報により本薬の腎移植における有用性が必ずしも否定されるものではないと考えるが、今後得られる情報に注意が必要と考える。また、抗 CD3 モノクローナル抗体（OKT3）及びポリクローナル抗体（ATG 及び ALG）との比較では、有効性においては同様であり、安全性においては副作用のリスクが低いことが示されている。

また、海外の複数のガイドラインより、本薬を含む抗 IL-2 受容体抗体は、成人及び小児腎移植における導入療法において、他の免疫抑制剤と併用して使用される位置付けとされており、小児において特に成人と異なる位置づけにあるとの記載は見受けられない。国内には、小児腎移植の免疫抑制療法についてのガイドラインがなく、国内においてどのような患者に本薬を使用するか、又は制限するか等、本薬の臨床的位置づけは明確となっていない。しかし、本薬は導入療法で使用する薬剤の一選択肢となるものと考えられ、また、海外でも導入療法を実施するか、その際にどの薬剤を使用するか、具体的なレジメンについては各施設によっても異なっていることを考慮すると（Am J Transplant 6: 1111-1131, 2006）、併用する薬剤等を含めた導入療法のレジメンについては、国内移植施設の専門医師が総合的に判断するものとする。なお、本薬を含む免疫抑制療法のリスクとして、ウイルス感染症や悪性腫瘍発現については既に知られていることから、今後も情報収集を行い、適切に情報提供を行うべきである。

(5) 用法・用量について

申請者は、用法・用量について、以下のように説明している。

海外小児臨床試験（B152）の Phase 1 において、本薬 $12\text{mg}/\text{m}^2$ を移植手術日及び移植後 4 日目に投与した際の薬物動態パラメータを解析した結果、1～11 歳又は体重 40kg 未満の患者のクリアランスは、成人腎移植患者の約半分であったが、12 歳以上又は体重 40kg 以上の患者のクリアランスには、成人腎移植患者と大きな差は認められなかった。そのため、海外小児臨床試験（B152）の Phase 2 では 40kg 未満の患者には成人患者の半量である本薬 10mg を 2 回投与、40kg 以上の患者には成人患者と同量の本薬 20mg を 2 回投与することとされた。海外小児臨床試験（B152）から得られた薬物動態パラメータと年齢、体重及び体表面積との相関についても検討を行ったが、12 歳未満の患者ではクリアランスと体重、クリアランスと体表面積に相関は認められず、また、分布容積及び消失半減期についても、年齢、体重、

体表面積との間に相関は認められなかった。12 歳以上の患者ではクリアランスと分布容積が成人腎移植患者と類似していた。

一方、海外成人臨床試験（B105 及び B106）成績から、本薬の血中濃度が 0.2µg/mL（閾値濃度）以上のとき CD25 陽性末梢血 T リンパ球がほぼ完全に抑制されるとの解析結果が得られたため、海外小児臨床試験（B152）における 0.2µg/mL 以上の閾値濃度持続期間を評価したところ、Phase 2 で本薬 10mg が 2 回投与された 40kg 未満の患者の閾値濃度持続期間（平均値±標準偏差〈最小値, 最大値〉）は、35±15 日（13 日, 66 日）であり、海外成人臨床試験（B201）の 41±23 日（15 日, 152 日）、及び海外成人臨床試験（B352）の 36±14 日（12 日, 91 日）と類似していた。しかし、海外小児臨床試験（B152）の 36kg 及び 38kg の患者の閾値濃度持続期間はそれぞれ、13 日及び 14 日であり、成人腎移植患者の分布の低値に相当したことから、35kg 以上 40kg 未満の患者では 10mg の 2 回投与では用量が不足する可能性があると考えた。また、35kg 以上の患者 3 例に本薬 20mg を 2 回投与したときの閾値濃度持続時間は 2 例が 37 日、1 例が 48 日であったことから、35kg 以上の患者には成人と同様の本薬 20mg を 2 回投与することが適切であると考えられた。

以上のように、海外小児臨床試験（B152）の検討を基に、国内小児臨床試験（SIL-3-01）では 35kg 未満の患者を対象に本薬 10mg を 2 回投与する用法・用量で実施した。国内成人臨床試験（1101）や海外小児臨床試験（B152）と比較して、クリアランス及び分布容積は小さい傾向が認められたが、半減期及び閾値濃度持続期間に大きな差異は認められなかった（表 1、表 3 及び表 8 参照）。

なお、国内の小児腎移植患者における 35kg 以上の患者の割合に関する集計データはないが、20mg 製剤の使用成績調査（20 年 月～20 年 月）における小児使用例数 44 例のうち 15 歳未満で体重 35kg 以上の患者は 7 例であり、このうち本薬 20mg の 2 回投与が行われたのは 6 例であった。また、により 19 年から 20 年までの 16 年間に集積された 15 歳未満の小児腎移植患者は 135 例で、体重に関するデータが得られた 119 例のうち体重 35kg 以上の患者は 9 例（12 歳 1 例、13 歳 4 例及び 14 歳 4 例）であった。以上のことを勘案しても、35kg 以上の小児腎移植患者は年間数例程度と非常に限られていると考える。

以上の薬物動態及び薬力学的効果の試験成績を比較した結果、海外と同様に 35kg 未満の患者には成人用量の半分である本薬 10mg を 2 回投与する用法・用量が適切である。また、体重 35kg 以上の患者には、35kg 以上の国内小児臨床試験成績はないため、用法及び用量欄に記載することはできないと考えるが、用法・用量に関連する使用上の注意の項に成人用量と同様の本薬 20mg を 2 回投与することを推奨することとし、医師の判断により投与量が決定されるべきと考えた。

機構は、以下のように考える。

国内小児臨床試験（SIL-3-01）成績は 6 例と非常に少ないため、用法・用量の検討に際し、海外小児臨床試験（B152）成績も参考にした。海外小児臨床試験（B152）では、表 16 のような有効性、安全性及び薬力学的効果の成績が得られている。

＜表 16 国内外小児臨床試験の体重別、投与量別の有効性及び安全性＞

	国内小児臨床試験 (SIL-3-01)		海外小児臨床試験 (B152)							
患者体重	<35kg		35kg<		35kg≤ ≤40kg		<40kg		40kg≤	
投与量	10mg 2 回投与		10mg 2 回投与		10mg 2 回投与		10mg 2 回投与		20mg 2 回投与	
例数	6 例		16 例		6 例		22 例		3 例	
移植 6 ヶ月後の拒絶反応、 移植腎廃絶及び死亡	50.0%	3 例	18.8%	3 例	33.3%	2 例	22.7%	5 例	66.7%	2 例
有害事象	100.0%	6 例	100.0%	16 例	100.0%	6 例	100.0%	22 例	100.0%	3 例
重篤な有害事象	83.3%	5 例	68.8%	11 例	16.7%	1 例	54.5%	12 例	33.3%	1 例
感染症	83.3%	5 例	100.0%	16 例	66.7%	4 例	90.9%	20 例	100.0%	3 例
重篤な感染症	33.3%	2 例	50.0%	8 例	0.0%	0 例	36.4%	8 例	33.3%	1 例
副作用	100.0%	6 例	12.5%	2 例	0.0%	0 例	9.1%	2 例	33.3%	1 例
閾値濃度持続期間*	46±5 日 (40 日, 52 日)		36±13 日 (23 日, 66 日)		33±20 日 (13 日, 60 日)		35±15 日 (13 日, 66 日)		41±6 日 (37 日, 48 日)	

* 平均値±標準偏差（最小値, 最大値）

移植 6 ヶ月後の拒絶反応、移植腎廃絶及び死亡の発現割合、有害事象発現割合等について、体重及び用量による一定の傾向は認められなかった。申請者は、35kg 以上 40kg 未満の小児腎移植患者において閾値濃度持続期間が短期になる患者が認められたため、当該患者に対しては本薬 20mg の 2 回投与を推奨するとしているものの、35kg 以上 40kg 未満の小児患者に対し本薬 20mg を 2 回投与した成績はない。本薬 10mg を 2 回投与した 35kg 以上 40kg 未満の小児患者における移植 6 ヶ月後の拒絶反応、移植腎廃絶及び死亡の発現割合、並びに閾値濃度持続期間からは、一概に本薬 10mg の 2 回投与では用量が不足するかは不明であり、本薬 20mg の 2 回投与が適当であるかを上記の成績から判断することは困難である。

一方で、CD25 陽性末梢血 T リンパ球発現抑制期間と拒絶反応発現割合の関係については、海外成人臨床試験（B201 及び B352）において、CD25 発現抑制期間 30 日未満で 42.5%（31/73 例）、30 日以上 45 日以下で 44.9%（40/89 例）及び 45 日超で 19.5%（11/41 例）に拒絶反応が発現しており（表 5 参照）、CD25 陽性末梢血 T リンパ球発現抑制期間が長いほど拒絶反応発現率が低い傾向が示唆された。したがって、35kg 以上 40kg 未満の小児患者に本薬 10mg を 2 回投与した場合には、十分な有効性が得られない小児患者も中には存在する可能性があると考えられる。

以上、海外小児臨床試験（B152）の薬物動態解析及び国内外の小児臨床試験（SIL-3-01 及び B152）成績から、小児に対する本薬の用法・用量は 10mg を 2 回投与とすることとするが、体重 35kg 以上の小児患者には、曝露量の増加による安全性と有効性を考慮した上で、本薬 20mg の 2 回投与についても考慮するよう注意喚起することは適当であると考えた。

以上、機構の判断については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

(6) CsA 以外の CNI との併用について

提出された総ての臨床試験（SIL-3-01、B152、1101 及び 1102）で CNI として CsA が併用されていることから、申請者に対し、他の CNI と併用した際に本剤の有効性、安全性及び薬物動態パラメータが変化する可能性、また、本薬が CNI の薬物動態に及ぼす影響について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

小児腎移植患者において本薬の薬物動態が評価された報告では（移植 42: 136-142, 2007）、CNI として CsA が 10 例に、TAC が 11 例に投与された。35kg 以下で 10mg を 2 回投与した小児腎移植患者 12 例において、 C_{max} 、 $t_{1/2}$ 、AUC、CL、 V_{ss} 及び閾値濃度持続期間に両併用群間で著しい差は認められなかったため、本薬の薬物動態は CsA を併用した場合と TAC を併用した場合で大きな差はないものと考えられた。また安全性に関しても、臨床使用上特に問題となる有害事象は報告されなかった。

国内成人腎移植患者を対象とした特定使用成績調査（JP02）では、20mg を 2 回投与した 27 例のうち CsA 併用群 18 例と TAC 併用群 9 例で本薬の血清中濃度推移及び薬物動態パラメータに違いは認められなかった。また、特定使用成績調査（JP02）に組入れられ安全性が評価された 30 例に関し、CsA 併用群と TAC 併用群で違いは認められなかった。

また、成人腎移植患者を対象とした CsA 群（本薬、CsA、MPA 及び ST）と TAC 群（本薬、TAC、MPA 及び ST）との比較試験では、CsA 群及び TAC 群の移植後 6 ヶ月での BPAR、移植腎廃絶又は死亡の発現率は、それぞれ 12.8%及び 9.8%と有意な差は認められなかった（Am J Transplant 7: 1506-1514, 2007）。

以上から、CsA 以外の CNI である TAC と併用した際に、本薬の有効性、安全性及び薬物動態が大きく異なる可能性は小さいと考える。

一方、CNI の薬物動態に及ぼす本薬の影響については、本薬はモノクローナル抗体であることから、主に CYP3A4 で代謝される CsA 及び TAC との相互作用は生じないと推察される。

本薬と CsA を併用した新規腎移植患者を対象に、血清中本薬濃度が 0.2 μ g/mL を超える期間と 0.2 μ g/mL 未満に低下した期間で CsA のトラフ濃度を経時的に測定した。その結果、両期間で CsA のトラフ値に変化は認められず、本薬の CsA の体内動態への影響はないものと考えられた（Transplant Proc 33: 3172-3173, 2001）。

TAC への影響については、腎移植患者を対象に本薬併用群 12 例と非併用群 8 例で TAC の血中トラフ値をレトロスペクティブに比較したところ、非併用群に比べ本薬併用群では一過性に TAC のトラフ濃度高値であったが（Transplant Proc 34: 1730-1732, 2002）、少数例のデータに基づくレトロスペクティブな比較のため、TAC の体内動態に及ぼす本薬の影響は明確ではないと考えた。TAC の使用に際し、血中トラフモニタリングによる投与量の調節が行われること、JP02 の成績等から、安全性上大きな問題となるような相互作用は生じないものと考えた。

機構は、申請者の主張のように本薬と CNI に特段の相互作用は認められないと推察はするものの、海外成人臨床試験を含めた本薬の臨床試験では CNI として CsA が用いられていたことから、本薬と TAC の併用については、推奨できるだけの情報が得られていないと考える。しかし、20mg 製剤の使用成績調査（JP01 及び JP02）や公表論文から、既に TAC と併用されている現状にあると考えられるため、TAC との併用については今後も情報を収集し、必要に応じて、情報提供する必要があると考える。

(7) 製造販売後調査等について

申請者は、製造販売後調査について下記のように説明した。

現在、20mg 製剤の使用成績調査として 53 施設（20 年 月 日現在、そのうち小児病院/小児科は 5 施設）で全例調査（契約締結可能な施設における全例調査）を実施しており、15 歳未満の小児に関する調査も実施している（「(3) 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＞ (3) 使用成績調査」の項参照）。本薬は国内で実施される腎移植の 85%に使用されているため（移植 41: 340-350, 2006）、小児腎臓移植においても同程度の割合で使用されていると推定される。したがって、現在実施している 20mg 製剤の使用成績調査に本剤を追加し、成人及び小児腎移植患者に対する本薬使用患者に対する調査を継続することで、成人から小児までの全年代を網羅することが可能と考えた。

機構は、国内小児臨床試験における患者数は極めて少ないこと、国内小児臨床試験（SIL-3-01）では国内外の添付文書に記載されていない副作用として脳症が認められていること等を踏まえると、今後、拒絶反応や移植腎の生着等、腎移植の有効性に関する長期間の調査及び安全性に関する調査を、小児腎移植患者において全例を対象に実施する必要があると考える。また、20mg 製剤の使用成績調査では 20 年 月 日までの登録症例に対して、拒絶反応や移植腎の生着等の有効性に関する 5 年間の追跡調査が実施されているものの、小児腎移植患者の調査成績は 1 年目 29 例、2 年目 22 例、3 年目 17 例、4 年目 5 例のみであった。今後、上記の全例に対する使用成績調査とは別に、新たに小児腎移植患者を対象とした長期使用に係る特定使用成績調査も実施すべきと考える。

製造販売後調査については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

III. 承認審査資料適合性調査結果及び判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

後日報告。

2. GCP 実地調査結果に対する判断

後日報告。

IV. 総合評価

以上の検討から、機構は小児における本薬の有効性及び安全性を確認し、承認可能と判断しており、以下の点を中心に専門協議で議論を行い、最終的に判断したい。

- ・ 機構の審査方針について
- ・ 薬物動態・薬力学的効果が有効性及び安全性に与える影響について
- ・ 有効性について
- ・ 安全性について
- ・ 用法・用量について
- ・ 製造販売後調査について

審査報告 (2)

平成 20 年 2 月 14 日

1. 申請品目

[販 売 名] シムレクト小児用静注用 10mg
[一 般 名] バシリキシマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 19 年 7 月 13 日

2. 審査内容

医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は、審査報告 (1) をもとに専門委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、「平成 19 年 5 月 8 日付「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2 (1) 各項に該当しない旨の申し出がなされている。

1) 機構の審査方針について

6 例を対象とした国内小児臨床試験（SIL-3-01）成績から国内小児に対する本薬の有効性及び安全性並びに用法・用量を十分に評価することはできないものの、本邦における小児腎移植の施行は年間 90 例前後と非常に限られており、国内小児腎移植患者を対象とした臨床試験の実施は非常に困難であると考えられるため、海外小児臨床試験（B152）、国内成人臨床試験（1101 及び 1102）及び国内使用成績調査（JP01 及び JP02）結果を参考に評価することはやむを得ないとする機構の判断は、専門委員より支持された。

2) 本薬の薬物動態・薬力学的効果が有効性及び安全性に与える影響について

機構は、① 国内成人臨床試験（1101）より閾値濃度持続時間と CD25 発現抑制時間の関連が示唆されること、② 国内小児臨床試験（SIL-3-01）においても国内成人臨床試験（1101）と同様に本薬血清中濃度 0.2µg/mL 以上で CD25 陽性末梢血 T リンパ球数（%）がほぼ完全に抑制されることが示唆されたことから、国内小児患者においても、閾値濃度持続時間と CD25 発現抑制期間は相関する可能性があり、閾値濃度が持続することで本薬の有効性は期待できる可能性があると考えている。一方、国内小児臨床試験（SIL-3-01）及び特定使用成績調査（JP02）で検討された患者数は少数であり、国内小児患者における本薬の曝露量と安全性の関係について、明確になっていないと考えられるため、製造販売後に引き続き情報収集に努める必要がある。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。機構は、製造販売後調査において、小児腎移植患者における本薬の安全性及び有効性並びにこれらと薬物動態との関連について検討するよう、申請者に求めた。

申請者は、医療機関が自主的に測定した場合及び医療機関から測定依頼があった場合について、本薬の血中濃度データを可能な限り集積し、検討する予定であると回答したため、機構は

了承した。

なお、専門委員から、国内外の薬物動態（本薬のクリアランス及び分布容積）の差異の原因を明確にすることは、臨床使用の適正化を図る上でも重要であるとする意見が出され、試験方法等の詳細について再度申請者に確認したが、原因を特定することはできなかった。

3) 有効性について

国内小児臨床試験（SIL-3-01）の対象例数は少数（6 例）であったため、有効性を明確に評価することは困難であるが、国内成人臨床試験（1101 及び 1102）、海外小児臨床試験（B152）及び小児使用成績調査（JP01 及び JP02）の有効性の成績も考慮し、国内小児腎移植患者においても本剤の有効性は期待できるとする機構の判断は、専門委員より支持された。

4) 安全性について

国内小児臨床試験（SIL-3-01）、国内成人臨床試験（1101 及び 1102）及び海外小児臨床試験（B152）の安全性を比較した結果を踏まえると、本薬の投与により、国内小児腎移植患者に特有の有害事象が認められる可能性は低いと考える。しかしながら、国内小児臨床試験（SIL-3-01）では国内外の添付文書に記載されていない副作用として脳症が認められており、今後も未知の有害事象が発現する可能性が否定できないこと、また、これまでの投与例数が極めて限られていることから、製造販売後には全例を対象とした調査が必要であり、製造販売後調査において注意すべき事象が認められた際は、速やかに医療現場へ情報提供する必要があるとする機構の判断は、専門協議において支持された。

また、本薬の有害事象として懸念されている過敏症、及び本薬を含む免疫抑制剤の有害事象として懸念されている二次性悪性腫瘍については、継続して注意が必要であるとする機構の判断も、専門協議において支持された。

5) 用法・用量について

本邦の小児に対する本薬の用法・用量は、10mg を 2 回投与とすることとして差し支えないとする機構の判断は、専門協議において支持された。

また、35kg 以上の小児患者に対する用量については、本薬 20mg の 2 回投与を推奨できるだけの根拠はないと考えるものの、35kg 以上 40kg 未満の患者の中には本薬 10mg を 2 回投与した場合に閾値濃度持続期間が低下する患者が認められることから、35kg 以上の小児患者に対しては、本薬 20mg の 2 回投与を検討するよう注意喚起をしておく必要があるとする機構の判断も、専門協議において支持された。

機構は、＜用法・用量に関連する使用上の注意＞を変更するよう申請者に求め、変更された内容は適切であると判断した。

また、機構は、体重 35kg 以上の小児には本薬 20mg を 2 回投与することとなるため、20mg 製剤に対する小児用法・用量の追加の必要性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。20mg 製剤の使用成績調査（20 月～20 年

月)において、15 歳未満で 35kg 以上の患者は 7 例で、また、[REDACTED]による調査(19[REDACTED]年~20[REDACTED]年)では、体重 35kg 以上の患者は 9 例であった([REDACTED], 2007)。以上から、体重 35kg 以上の国内小児腎移植患者は年間数例程度であると考えられ、非常に限られた患者集団を対象に 20mg 製剤に対する小児用法・用量の追加を行う必要性は高くないと考える。しかし、本薬の製造販売後調査を実施する中で、20mg 製剤に対する小児用法・用量の追加が必要と考えられた際には、20mg 製剤の小児用法・用量のための一部変更承認申請を改めて検討したいと考える。

機構は、今後の調査や腎移植医療環境の変化により小児においても 20mg 製剤の必要性が高くなる可能性も否定できないと考えられるため、必要に応じ 20mg 製剤に対する小児用法・用量の追加を行うとする申請者の回答を了承した。

6) CsA 以外の CNI との併用について

機構は、本薬と CNI との相互作用が認められる可能性は低いと考えるものの、海外成人臨床試験を含めた本薬の総ての臨床試験で CNI として CsA が用いられていたことから、本薬と TAC の併用を推奨できるだけの十分な情報は得られていないと考えている。しかし、20mg 製剤の使用成績調査(JP01 及び JP02)及び公表論文から、本薬が TAC と併用されている現状にあることを勘案すると、敢えて TAC との併用を制限する必要はないとする機構の判断は、専門協議において支持された。

7) 製造販売後調査等について

機構は、国内小児臨床試験(SIL-3-01)における患者数は極めて少ないこと、また、国内小児臨床試験(SIL-3-01)では国内外の添付文書に記載されていない副作用として脳症が認められていること等を踏まえると、今後、拒絶反応や移植腎の生着等、腎移植における有効性及び安全性に関する調査を、本薬を投与された小児腎移植患者全例を対象に実施する必要があると考える。また、現在実施中の 20mg 製剤の使用成績調査(移植後 5 年間の追跡調査)に登録された小児腎移植患者のうち 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日までに調査票が固定された症例は、1 年目 29 例、2 年目 22 例、3 年目 17 例、4 年目 5 例のみであったため、今後、新たに小児腎移植患者を対象とした拒絶反応や移植腎の生着等の有効性に関する長期使用(成人と同様に 5 年間)に係る特定使用成績調査も実施すべきと考える。

以上の機構の判断は、専門協議において支持された。

機構は、小児腎移植患者を対象とした全例調査を実施する際の製造販売後調査計画の骨子を提示するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬が投与された小児腎移植患者全例を対象として、調査期間 7 年、各患者に対する観察期間は 6 ヶ月、追跡期間を 5 年とする特定使用成績調査を実施し、表 17 のような安全性及び有効性についての評価を行うこととする。

機構は、回答を了承した。

<表 17 特定使用成績調査計画骨子（案）>

目的	本薬使用実態下における安全性及び有効性を検討、問題点の把握
対象	本薬を投与された小児腎移植患者
調査方法	・本薬の納入を希望する施設に対し特定使用成績調査への協力が必須であることを説明し、文書による同意が得られた施設に本薬を納入 ・中央登録方式による全例調査
登録期間	発売日～2010 年3 月31 日
調査期間	発売日～2015 年3 月31 日
安全性観察期間	6 ヶ月
安全性調査	患者背景、本薬及びマウス由来抗体製剤の投与歴の有無、ヒト抗マウス抗体（HAMA）及びヒト抗キメラ抗体（HACA）の有無、移植関連事項（原疾患、既往歴、合併症、移植前透析、HLA タイプ及び血液型等）、本薬の投与状況、基本免疫抑制剤の投与状況、臨床経過（血圧、血清クレアチニン及びBUN）、拒絶反応、有害事象 重点調査項目：過敏症の有無、二次性悪性腫瘍の有無
有効性評価	急性拒絶反応の有無 生着の有無
長期における有効性	1年、2 年、3 年、4 年及び5 年目に拒絶反応の有無・生着の有無を追跡調査

8) 20mg 製剤の承認条件について

20mg 製剤の承認時に「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。」との承認条件が付与された。

機構は、今般の申請における以上の検討を踏まえた結果、20mg 製剤の承認時に付与された承認条件である「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。」との内容について確認できたものとする。

3. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) を以下のとおり訂正する。なお、この変更により審査結果に変更は生じない。

頁	行	訂正前	訂正後
28	18	・・・、半減期及び閾値濃度持続期間に大きな差異は認められなかった（表 1、表 3 及び表 8 参照）。	・・・、半減期に大きな差異は認められなかった。また、閾値濃度持続期間についても大きな差異は認められなかった（表 1、表 3 及び表 8 参照）。

4. 承認審査資料適合性調査結果及び判断

1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

書面による調査の結果、特に問題は認められなかったことから、機構は、本品目について提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

2) GCP 実地調査結果に対する判断

薬事法に基づき承認申請資料に添付すべき資料（試験番号 SIL-3-01：5.3.4.2-1）に対して GCP 実地調査を実施し、その結果、治験実施医療機関において治験依頼者より通知された重篤で予測出来ない副作用等の報告の一部について、治験審査委員会の治験継続の可否についての意見を聴いていなかった事例が認められたものの大きな問題は認められなかったことから、

提出された承認申請資料に基づき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。

5. 総合評価

以上の審査の結果、機構は、本薬の効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、以下の承認条件を付した上で、承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は20mg製剤の腎移植後の急性拒絶反応の抑制の効能・効果承認時に付した再審査期間の残余期間（平成24年1月16日まで）とすることが適当であると判断する。

また、提出された国内小児臨床試験（SIL-3-01）及び国内使用成績調査（JP01及びJP02）から、20mg製剤の承認条件である「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。」の内容について確認できたものとする。

【効能・効果】

腎移植後の急性拒絶反応の抑制

【用法・用量】

通常、幼児・小児にはバシリキシマブ（遺伝子組換え）として 20mg を総用量とし、10mg 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）2.5mL で溶解し、全量を投与する。

<承認条件>

国内の臨床試験成績は限られていることから、製造販売後一定期間は本剤を投与された小児患者の全症例を対象に使用成績調査を実施し、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収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。