サノフィ株式会社

マブキャンパス点滴静注 30mg

CTD 第二部 ー 非臨床概要

2.4 非臨床試験の概括評価

Total number of pages: 9

目　　次

2.4 非臨床試験の概括評価 1

目　　次 2

略号と用語の定義 3

1　　非臨床試験計画概略 4

2　　薬理試験 5

3　　薬物動態試験 6

4　　毒性試験 7

5　　総括及び結論 8

6　　参考文献一覧 9

略号と用語の定義

略号、用語	定義
GVHD	移植片対宿主病（graft-versus host disease）
PBMC	末梢血単核細胞（peripheral blood mononuclear cells）
Treg 細胞	制御性 T 細胞（regulatory T cell）

1　非臨床試験計画概略

マブキャンパス点滴静注 30mg［一般名：アレムツズマブ（遺伝子組換え）］は、細胞表面抗原 CD52 を標的とするヒト化モノクローナル抗体である。今回の一部変更承認申請は、「同種造血幹細胞移植の前治療」の適応追加を目的としたものである。

アレムツズマブによる同種造血幹細胞移植の際の移植片拒絶予防は、CD52 を発現するレシピエントの免疫細胞がアレムツズマブにより除去されることによるものと考えられる（この免疫細胞除去作用については初回申請 CTD Module 2.6.2 の 2 項「効力を裏付ける試験」を参照のこと）。同種造血幹細胞移植の際の移植片対宿主病（GVHD）予防に関しては、本申請にあたって社内で追加実施された非臨床薬理試験はなく、文献情報を用いて評価した。

また、副次的薬理試験、安全性薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験に関しては、用法・用量が既承認の範囲内であることから、今回の新効能及び新用量に関する追加の情報は必要ないと判断した。

2　薬理試験

アレムツズマブは細胞表面抗原 CD52 を標的とするヒト化モノクローナル抗体である。

アレムツズマブによる同種造血幹細胞移植の際の移植片拒絶予防は、CD52 を発現するレシピエントの免疫細胞がアレムツズマブにより除去されることによるものと考えられる。この免疫細胞除去作用については初回申請 CTD Module 2.6.2 の 2 項「効力を裏付ける試験」を参照のこと。

GVHD 予防に関しては、本申請にあたって社内で追加実施された非臨床薬理試験はなく、文献情報を用いて評価した。

hu-PBL-SCID モデルマウス及び xenogeneic GVHD モデルマウスを用いた *in vivo* 試験において、ヒト末梢血単核細胞（PBMC）移植後の GVHD がアレムツズマブあるいはアレムツズマブで誘導したヒト制御性 T 細胞（Treg 細胞）により抑制されることが示された(1)(2)。

今回の一部変更承認申請に伴う副次的薬理試験及び安全性薬理試験の資料はない。本剤の初回申請時に実施した副次的薬理試験及び安全性薬理試験については、初回申請 CTD Module 2.6.2 を参照のこと。

3　薬物動態試験

今回の一部変更承認申請に伴う薬物動態試験資料はない。

本剤の初回申請時に実施した薬物動態試験については、初回申請 CTD Module 2.6.4 を参照のこと。

4　毒性試験

今回の一部変更承認申請に伴う毒性試験資料はない。

本剤の初回申請時に実施した毒性試験については、初回申請 CTD Module 2.6.6 を参照のこと。

5　総括及び結論

アレムツズマブによる同種造血幹細胞移植の際の移植片拒絶予防は、CD52 を発現するレシピエントの免疫細胞がアレムツズマブにより除去されることによるものと考えられる。この免疫細胞除去作用については初回申請 CTD Module 2.6.2 の 2 項「効力を裏付ける試験」を参照のこと。

アレムツズマブによる GVHD 予防に関しては、本申請にあたって社内で追加実施された非臨床薬理試験はなく、文献情報を用いて評価した。GVHD の hu-PBL-SCID モデルマウス及び xenogeneic GVHD モデルマウスを用いた *in vivo* 試験において、ヒト PBMC 移植後の GVHD がアレムツズマブあるいはアレムツズマブで誘導したヒト Treg 細胞により抑制されることが示されており(1)(2)、ヒトにおいても同様の効果が期待された。

副次的薬理試験、安全性薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験に関しては、用法・用量が既承認の範囲内であることから、今回の新効能及び新用量に関する追加の情報は必要ないと判断した。なお、既提出の非臨床試験成績における総括及び結論は、初回申請 CTD Module 2.4 を参照のこと。

6　参考文献一覧

1. Chen X, Chang CH, Stein R, Cardillo TM, Gold DV, Goldenberg DM. Prevention of acute graft-versus-host disease in a xenogeneic SCID mouse model by the humanized anti-CD74 antagonistic antibody milatuzumab. Biol Blood Marrow Transplant. 2013;19:28-39.
2. Watanabe T, Masuyama J, Sohma Y, Inazawa H, Horie K, Kojima K, Uemura Y, Aoki Y, Kaga S, Minota S, Tanaka T, Yamaguchi Y, Kobayashi T, Serizawa I. CD52 is a novel costimulatory molecule for induction of CD4+ regulatory T cells. Clin Immunol. 2006;120:247-59.