

審議結果報告書

令和3年2月4日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] レミトロ点滴静注用300 μ g
[一般名] デニロイキン ジフチトクス（遺伝子組換え）
[申請者名] エーザイ株式会社
[申請年月日] 令和2年3月26日

[審議結果]

令和3年1月29日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は8年、原体及び製剤はそれぞれ毒薬及び劇薬に該当するとされた。

[承認条件]

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

審査報告書

令和3年1月7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] レミトロ点滴静注用 300 µg
- [一般名] デニロイキン ジフチトクス (遺伝子組換え)
- [申請者] エーザイ株式会社
- [申請年月日] 令和2年3月26日
- [剤形・含量] 1バイアル中にデニロイキン ジフチトクス (遺伝子組換え) 330 µg を含有する用時溶解注射剤
- [申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
- [本質] デニロイキン ジフチトクスは、遺伝子組換え融合タンパク質であり、2~387番目はジフテリア毒素の部分配列、389~521番目はヒトインターロイキン-2から構成される。デニロイキン ジフチトクスは、521個のアミノ酸残基からなるタンパク質である。

Denileukin diftitox is a recombinant fusion protein composed of partial sequence of diphtheria toxin at positions 2-387 and human interleukin-2 at positions 389-521. Denileukin diftitox is a protein consisting of 521 amino acid residues.

[構造]

アミノ酸配列：

MGADDVVDSS	KSFVMENFSS	YHGTPKPGYVD	SIQKGIQKPK	SGTQGNYYYY
WKGFYSTDNK	YDAAGYSVDN	ENPLSGKAGG	VVKVTYPGLT	KVLALKVDNA
ETIKKELGLS	LTEPLMEQVG	TEEFIKRFGD	GASRVVLSLP	FAEGSSSVEY
INNWEQAKAL	SVELEINFET	RGKRGQDAMY	EYMAQACAGN	RVRRSVGSSL
SCINLDWDVI	RDKTKTKIES	LKEHGPIKNK	MSESPNKTVS	EKAKQYLEE
FHQTALEHPE	LSELKTVTGT	NPVFAGANYA	AWAVNVAQVI	DSETADNLEK
TTAALSILPG	IGSVMGIADG	AVHHNTEEIV	AQSIALSSLM	VAQAIPLVGE
LVDIGFAAYN	FVESIINLFQ	VVHNSYNRPA	YSPGHKTHAP	TSSSTKKTQL
QLEHLLLDLQ	MILNGINNYK	NPKLTRMLTF	KFYMPKKATE	LKHLQCLEEE
LKPLEEVLNL	AQSKNFHLRP	RDLISNINVI	VLELKGSETT	FMCEYADETA
TIVEFLNRWI	TFCQSIISTL	T		

鎖内ジスルフィド結合：実線

部分的ホルミルメチオニン：M1

部分的プロセシング：M1

分子式：C₂₅₆₀H₄₀₃₈N₆₇₈O₇₉₉S₁₇

分子量：57,642.62

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫及び再発又は難治性の皮膚 T 細胞性リンパ腫に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、毛細血管漏出症候群、infusion reaction、横紋筋融解症、骨髄抑制、感染症、肝機能障害、視力障害・色覚異常、虚血性心疾患・不整脈・心不全及び重度の皮膚障害について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫

再発又は難治性の皮膚 T 細胞性リンパ腫

[用法及び用量]

通常、成人にはデニロイキン ジフチトクス（遺伝子組換え）として 1 日 1 回 9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を 1 時間かけて 5 日間点滴静注した後、16 日間休薬する。この 21 日間を 1 サイクルとして、最大 8 サイクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

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

審査報告 (1)

令和2年11月20日

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

申請品目

[販売名]	レミトロ点滴静注用 300 µg
[一般名]	デニロイキン ジフチトクス (遺伝子組換え)
[申請者]	エーザイ株式会社
[申請年月日]	令和2年3月26日
[剤形・含量]	1バイアル中にデニロイキン ジフチトクス (遺伝子組換え) 330 µg を含有する用時溶解注射剤
[申請時の効能・効果]	再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫 再発又は難治性の皮膚 T 細胞性リンパ腫
[申請時の用法・用量]	通常、成人にはデニロイキン ジフチトクス (遺伝子組換え) として 9 µg/kg を 1 日 1 回 1 時間かけて 5 日間点滴静注した後、16 日間休薬する。この 3 週間を 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	7
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	10
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	12
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	21
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	27
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	56
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価.....	56

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

成熟 T 細胞を含むリンパ球及び T 細胞性腫瘍の細胞表面に発現している IL-2R は、IL-2 と結合することで二量体を形成し、下流のシグナル伝達を介して T 細胞の活性化、増殖等に関与することが報告されている (J Immunol 2000; 165: 2556-62、Pathol Int 2008; 58: 89-97 等)。

本薬は、米国 Seragen 社 (現 Ligand Pharmaceuticals 社) により創製された DT の一部のアミノ酸配列とヒト IL-2 の全アミノ酸配列を融合した遺伝子組換え融合タンパクである。本薬は、腫瘍細胞の細胞膜上に発現する IL-2R に結合し、細胞内に取り込まれた後に DT が切断され、遊離した DT (酵素活性部位) がタンパク合成を阻害すること等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

1.2 開発の経緯等

海外では、本薬の臨床開発として、米国 Seragen 社により、悪性リンパ腫患者を対象とした第 I / II 相試験 (04-01 試験) が 1995 年 5 月から実施された (Blood 1998; 91: 399-405)。その後、Seragen 社により、再発又は難治性の CD25 陽性の CTCL 患者を対象とした第 III 相試験 (L4389-11 試験及び 04-10 試験) 及び再発又は難治性の CTCL 患者 (CD25 陰性の患者を含む) を対象とした第 III 相試験 (L4389-14 試験) が、それぞれ 1995 年 5 月、1995 年 9 月及び 1995 年 9 月から実施された。

米国では、04-10 試験を主要な臨床試験成績として、1997 年 12 月に CD25 陽性の再発又は難治性の CTCL に関する本薬の承認申請が行われ、1999 年 2 月に「ONTAK is indicated for the treatment of patients with persistent or recurrent cutaneous T-cell lymphoma whose malignant cells express the CD25 component of the IL-2 receptor.」を効能・効果として迅速承認 (accelerated approval) された。その際、①プラセボ対照第 III 相試験成績の提出及び②製剤純度の向上が完全承認の条件とされた。その後、上記①の条件への対応として L4389-11 試験及び L4389-14 試験の成績が提出され、当該試験成績に基づき、2008 年 10 月に「Ontak is indicated for the treatment of patients with persistent or recurrent cutaneous T-cell lymphoma whose malignant cells express the CD25 component of the IL-2 receptor.」を効能・効果として完全承認 (full approval) された。しかしながら、申請者は、上記②の条件については未対応であったことから、完全承認後に、本薬の純度を向上させた本申請製剤の開発を行うこととした (「2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略」の項参照)。

なお、2020 年 10 月時点において、本薬は再発又は難治性の CD25 陽性の CTCL に関する効能・効果にて、米国のみで承認されている¹⁾。

本邦では、2010 年 4 月に開催された第 3 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、本薬について医療上の必要性に係る基準に該当すると判断され、同年 5 月に厚生労働省から本薬の再発又は難治性の CTCL に対する開発が要請された (https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/kaihatsuyousei/ (最終確認日: 2020 年 11 月 20 日))。以上を踏まえ、申請者により、再発又は難治性の PTCL 及び CTCL 患者を対象とした本薬の①第 I 相試験 (101 試験) 及び②第 II 相試験 (205 試験) が、それぞれ①2011 年 6 月及び②2016 年 3 月から実施された。

今般、205 試験を主要な臨床試験成績として、本薬の申請が行われた。

¹⁾ 海外で承認されているのは旧原薬を含有する製剤 (ONTAK) であり、新原薬を含有する本申請製剤が承認されている国又は地域はない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の米国での迅速承認時において、製剤中に不純物（DNA、変化体A*、変化体B*）が高含量で認められていたことから、製剤中の本薬の純度を向上させ、当該不純物の含量を低下させるために製造方法を改良する旨が承認条件とされた（1.2 参照）。当該承認条件を踏まえ、[]工程の改良及び[]工程の追加等により旧原薬の製造方法が改良され、有効成分*の含量の向上及び変化体B*、変化体A*等の含量の低下に伴い、生物活性²⁾が向上した新原薬が開発された。本項では、上記の改良後の新原薬及び当該新原薬を用いた製剤の品質について評価した。

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

[]したヒト IL-2 遺伝子及び DT の酵素部位の遺伝子配列を結合し得られた遺伝子断片を、ベクターに挿入することにより、DD の遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体を大腸菌株に導入し、得られた細胞株から DD の製造に最適なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び CAL について特性解析及び純度試験が ICH Q5B 及び Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、実施された試験項目の範囲で、大腸菌以外の微生物による汚染は認められなかった。

MCB 及び WCB は液体窒素（気相）で保存される。MCB の更新予定はなく、WCB は必要に応じて更新される。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、種培養、生産培養（拡大培養及び[]）、回収（セル・ハーベスト、[]、[]-1 及び 2 並びに[]）、精製（[]、逆相クロマトグラフィー、[]、陰イオン交換クロマトグラフィー及び[]）及び最終ろ過・充てん工程からなる。

重要工程は、[]、[]、[]、[]、[]及び[]工程とされている。

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

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

生物由来原材料として、MCB 調製時に用いる培地にウシ乳由来のカゼインペプトン、並びに WCB 調製時に用いる培地及び培養工程で用いる培地にウシ乳由来のカザミノ酸が使用されており、いずれの原材料も生物由来原料基準に適合することが確認されている。

²⁾ IL2-R を発現した[]を用いて、細胞内に取り込まれた[]の代謝により生成するタンパクの減少を測定することにより、本薬（旧原薬及び新原薬）の生物活性（細胞傷害活性）を評価した結果、本薬（旧原薬）と比較して本薬（新原薬）で生物活性が高かった（それぞれ[]～[]及び[]～[] kU/mg）。

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬（新原薬）の開発過程における製造方法の主な変更点は、以下のとおりである（それぞれの製法を、製法 A、B 及び申請製法とする）。なお、臨床試験には、製法 A 及び B の原薬を用いて製造された製剤が使用された。

- 製法 A から製法 B：██████、██████、██████、██████、██████、██████の変更等。
- 製法 B から申請製法：██████の追加、██████及び██████の変更等。

品質に関する同等性/同質性評価の結果、変更前後の原薬の同等性/同質性が確認されている。製造工程の開発には QbD の手法が利用されている（2.3 参照）。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表 1 に示す特性解析が実施された。

表 1 特性解析における評価項目

一次構造/高次構造	アミノ酸配列、翻訳後修飾（██████、██████、██████、██████、██████）、ジスルフィド結合、遊離チオール基、二次構造
物理的・化学的性質	分子量、等電点、吸光係数、██████
生物学的性質	IL-2R 結合活性
	細胞傷害活性

生物学的性質について、検討が行われ、以下のとおりであった。

- 競合的結合試験法により、本薬の IL-2R への結合活性が確認された（3.1.1 参照）。
- 細胞により██████を測定することにより、██████に対する細胞傷害活性が確認された。
- C91/PL 細胞株を用いて、ADP リボシル化の程度を ³H 標識した NAD の取込み量を測定することにより、DT による ADP リボシル化を介した細胞傷害活性を示すことが確認された（3.1.2 参照）。

2.1.5.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

「2.1.5.1 構造及び特性」における特性解析結果等に基づき、██████（変化体C*）が目的物質関連物質とされた。また、変化体A*、変化体D*、変化体E*、変化体F*、変化体G* 及び██████（変化体I*）が目的物質由来不純物とされた。いずれの目的物質由来不純物も、原薬及び製剤の規格及び試験方法により適切に管理されている。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

不純物A*、不純物B*、不純物C*、不純物D*、不純物E*、不純物F*、不純物G*、宿主細胞由来タンパク及び宿主細胞由来 DNA が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。なお、宿主細胞由来タンパク及び宿主細胞由来 DNA は原薬の規格及び試験方法により管理される。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（██████）、浸透圧、pH、メチオニン、ポリソルベート 20、純度試験（逆相 LC、電気泳動（非還元）、イオン交換クロマトグラフィー、キャピラリー電気泳動（還元及び非還元）、██████████（ペプチドマップ）、宿主細胞由来タンパク（ECL 法）及び宿主細胞由来 DNA（qPCR 法））、エンドトキシン、微生物限度、生物活性（細胞傷害活性測定法）及び定量法（LC）が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表 2 のとおりである。

表 2 原薬の主要な安定性試験の概略

	製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	申請製法	3	-70±10℃	12 カ月	
加速試験	申請製法	1	███±██℃	██ カ月	███ キャップ付き███
苛酷試験	申請製法	1	███±██℃	██ カ月	███ 製容器
	申請製法	1	███±██℃、███±██%RH	██ カ月	

長期保存試験、加速試験及び苛酷試験（██℃）では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

苛酷試験（██℃）では、███における不純物量の増加及び主ピークの減少、███における███の増加及び主ピークの減少、並びに███の低下が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、███ キャップ付き███製容器を用いて、-70±10℃で保存するとき、12 カ月とされた。なお、長期保存試験は██ カ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ガラスバイアルあたり原薬 330 µg を含有する凍結乾燥注射剤である。製剤には、トレハロース水和物、L-メチオニン、ポリソルベート 20、エデト酸ナトリウム水和物、クエン酸水和物及び水酸化ナトリウムが添加剤として含まれる。なお、本薬は、注射用水 2.1 mL を用いて溶解（溶解後のタンパク濃度は 150 µg/mL）した際に本薬 300 µg を採取できるよう、表示量に対して過量に充てんされている。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、原薬融解、均一化、無菌ろ過、無菌充てん、凍結乾燥、巻き締め、外観選別、バルク包装、外観選別、表示及び包装工程からなる。重要工程は、███、███及び███工程とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程における製造方法の主な変更点は、以下のとおりである（それぞれの製法を、製法 A、B 及び申請製法とする）。

- 製法 A から製法 B：███の変更。
- 製法 B から申請製法：███、███等の変更。

品質に関する同等性/同質性評価の結果、変更前後の製剤の同等性/同質性が確認されている。
製造工程の開発には QbD の手法が利用されている (2.3 参照)。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 ()、pH、メチオニン、ポリソルベート 20、溶状、純度試験 (逆相 LC、電気泳動 (非還元)、イオン交換クロマトグラフィー及びキャピラリー電気泳動 (還元及び非還元))、水分、エンドトキシン、製剤均一性 (質量偏差試験)、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、再溶解性、生物活性 (細胞傷害活性測定法) 及び定量法 (LC) が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表 3 のとおりである。

表 3 製剤の主要な安定性試験の概略

	ロット数*	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3	5±3°C	30 カ月	ゴム栓、ガラスバイアル及びアルミニウムキャップ
加速試験	3	± °C、± %RH	カ月	
苛酷試験	3	± °C、± %RH	カ月	
光安定性試験	1	総照度 120 万 lux・h 以上 及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上		

*: 申請製法で製造された製剤

長期保存試験では、試験期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速及び苛酷試験では、 の増加及び主ピークの減少が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、 ゴム栓、ガラスバイアル及びアルミニウムキャップを用いて、2~8°Cで保存するとき、30 カ月とされた。なお、長期保存試験は カ月まで継続予定である。

2.3 QbD

原薬及び製剤の開発には QbD の手法が利用され、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築された。

- CQA の特定:

目的物質関連物質、目的物質由来不純物、製造工程由来不純物 (2.1.5.2 及び 2.1.5.3 参照) 及び製剤特性を含む品質特性について、本薬の開発段階で得られた情報、関連する知見等に基づき、下記の CQA が特定された。

- 原薬の CQA: 、宿主細胞由来タンパク、変化体E*、 変化体B* 、DNA、変化体A*、pH、ポリソルベート 20、エンドトキシン、微生物限度
- 製剤の CQA: 無菌、エンドトキシン、生物活性、タンパク濃度、純度、不溶性微粒子、不溶性異物、製剤均一性、 、pH

- 工程の特性解析:

CQA 及び工程の性能に重要な影響を及ぼす工程管理パラメータをリスクアセスメント等から選定し、許容範囲が確認された。

- 管理方法の策定：

上記の工程の特性解析を含む工程知識、ロット分析結果、安定性試験結果等に基づき、工程パラメータ及び性能特性の管理、工程内管理並びに規格及び試験方法の組合せによる本薬の品質特性の管理方法が策定された（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、2.1.5.2 及び 2.1.5.3 参照）。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

非臨床薬理試験では、本薬として旧原薬が用いられた（「2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略」の項参照）。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 IL-2R に対する結合親和性 (CTD 4.2.1.1.4)

C91/PL 細胞株を用いて、IL-2R に対する本薬の結合親和性が、競合的結合試験法により検討された。その結果、本薬の K_i 値（平均値±標準偏差、n=5）は 95.5 ± 121.1 pmol/L であった。

3.1.2 ADP リボシル化作用 (CTD 4.2.1.1.5)

C91/PL 細胞株を用いて、EF-2 の本薬による ADP リボシル化作用が、 ^3H 標識した NAD の取込み量を指標に検討された。その結果、本薬 1、10、100 及び 1,000 pmol/L で処理³⁾ した C91/PL 細胞株における EF-2 の ADP リボシル化率⁴⁾ は、それぞれ 38、93、100 及び 100% であった。

3.1.3 タンパク合成に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1.5)

HH 細胞株、ヒト ATLL 由来 MT-2 細胞株、C91/PL 細胞株、及びヒト T-ALL 由来 C8215 細胞株を用いて、細胞のタンパク合成に対する本薬の阻害作用が、 ^{14}C 標識したロイシンの取込み量を指標に検討された。その結果、タンパク合成に対する本薬の阻害作用が認められた一方で、クロロキン添加時において、タンパク合成率の上昇が認められた（表 4）。

表 4 タンパク合成に対する本薬の阻害作用

細胞株	由来	本薬濃度 (pmol/L) *1	タンパク合成率 (%) *2	
			クロロキン非添加	クロロキン添加
HH	CTCL	110	50	91
MT-2	ATL	110	47	79
C91/PL		12	41	79
C8215	T-ALL	120	53	>100

n=1、*1：各種細胞株における本薬の IC_{50} 値、*2：本薬非処理時のタンパク合成率を 100%としたときの、本薬処理時のタンパク合成率が算出された

³⁾ 本薬 1、10、100 及び 1,000 pmol/L で処理した後、再度本薬による処理を行い、新たに EF-2 が ADP リボシル化される量を算出した。

⁴⁾ 本薬で処理した C91/PL 細胞株における EF-2 の ADP リボシル化率 (%) = $100 - (\text{再度本薬で処理したときの C91/PL 細胞株における EF-2 の ADP リボシル化率} (\%))$

3.1.4 アポトーシス誘導作用 (CTD 4.2.1.1.7)

ヒト PBMC に対する本薬のアポトーシス誘導作用が、DNA の断片化を指標に検討された。その結果、本薬 0、40 及び 10,000 pmol/L におけるアポトーシス細胞の割合 (平均値±標準偏差、n=7) は、それぞれ 10±6、32±17 及び 54±15%であった。

3.1.5 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

3.1.5.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1.1)

21 種類のヒト悪性腫瘍由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が、¹⁴C 標識したロイシンの取込み量を指標に検討された。その結果、各細胞における本薬の IC₅₀ 値は、表 5 のとおりであった。

表 5 各種ヒト悪性腫瘍由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用

細胞株	由来	IC ₅₀ 値 (nmol/L)	細胞株	由来	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
HUT102/6TG	CTCL	0.002	YT2C2	T-ALL	2
MJ		0.004	C8215		2
HH		0.4	SKW6.4		90
H9		>100	HL-60	急性前骨髄球性白血病	>100
HUT78		>100	THP-1	AML	>100
MT-2	ATLL	0.01	SW684	軟部肉腫	>100
C91/PL		0.01	HT1080	線維肉腫	>100
C10/MJ		0.01	MCF7	乳癌	>100
MT-1		>100	U118MG	膠芽腫	>100
U937	組織球性リンパ腫	>100	NCI-H929	骨髄腫	>100
Daudi	パーキットリンパ腫	>100			

n=1

3.1.5.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1.11)

マウス T 細胞リンパ腫由来 CP3 細胞株を尾静脈内に移植したマウス (10 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍移植日を第 0 日とし、第 1 日目から本薬 7、15、30 及び 60 µg/kg を QD で 10 日間静脈内投与し、生存期間が測定された。その結果、対照 (生理食塩液) 群と比較して、すべての本薬群で統計学的に有意な生存期間の延長が認められた (図 1)。

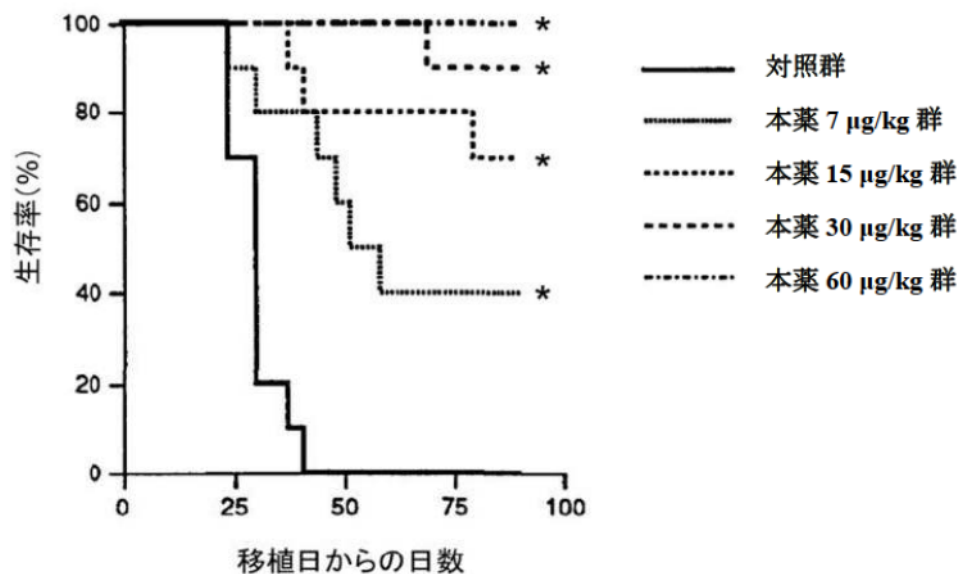


図 1 CP3 細胞株を尾静脈内に移植したマウスにおける本薬の腫瘍増殖抑制作用
n=10、* : 対照群に対して p<0.001 (Mantel-Cox log-rank 検定)

3.2 安全性薬理試験

3.2.1 中枢神経系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.1 [非 GLP 試験])

マウス (9 又は 10 例/群) に本薬 27、85 及び 270 µg/kg が単回静脈内投与され、運動量等に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

3.2.2 心血管系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.2 [非 GLP 試験])

ラット (4 例/群) に本薬 14.8、53.2 及び 149 µg/kg が 5 日間反復静脈内投与され、心拍数及び血圧 (平均動脈圧、収縮期血圧及び拡張期血圧) に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬 149 µg/kg 群において、死亡並びに平均動脈圧、収縮期血圧及び拡張期血圧の低下が認められた。

3.2.3 呼吸系に及ぼす影響

以下の毒性試験において、本薬投与による呼吸数に及ぼす影響が検討され、本薬による影響は認められなかった。

- カニクイザルを用いた本薬 31 µg/kg 投与の 14 日間反復投与毒性試験 (5.2 参照)。
- カニクイザルを用いた本薬 2.5、10 及び 25 µg/kg 投与の 2 及び 4 週間反復投与毒性試験、並びに 6 週間間歇反復投与毒性試験 (5.2 参照)。

3.2.4 腎・泌尿器系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.3 [非 GLP 試験])

ラット (10 例/群) に本薬 25 µg/kg が 10 日間反復静脈内投与され、腎機能 (GFR 及び RPF) に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与により RPF の減少等が認められた。

腎機能障害等について、上記の結果に加えて、臨床試験においても腎不全等の腎・泌尿器系への影響が認められていること (7.3 参照) 等から、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起を行う予定である、と申請者は説明している。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の非臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

3.R.1 本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、本薬の作用機序並びに PTCL 及び CTCL に対する有効性について、以下のように説明している。

成熟 T 細胞を含むリンパ球及び T 細胞性腫瘍の細胞表面に発現している IL-2R は、IL-2 と結合することで二量体を形成し、下流のシグナル伝達を介して T 細胞の活性化、増殖等に関与することが報告されている (J Immunol 2000; 165: 2556-62、Pathol Int 2008; 58: 89-97 等)。

本薬は、DT の一部のアミノ酸配列とヒト IL-2 の全アミノ酸配列を融合した遺伝子組換えタンパクであり、腫瘍細胞の細胞膜上に発現する IL-2R に結合し (3.1.1 参照)、細胞内に取り込まれた後にセリンプロテアーゼにより DT が分解され、DT (酵素活性部位) が遊離する (J Biol Chem 1993; 268: 26461-5 等)。遊離した DT (酵素活性部位) は細胞質内へ移行し (J Biol Chem 1993; 268: 12077-82)、EF-2 の ADP リボシル化を介してタンパク合成を阻害し (3.1.2 及び 3.1.3 参照)、アポトーシスを誘導すること

により（3.1.4 参照）、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられる。

上記の作用機序に加えて、本薬はヒト CTCL 由来細胞株に対して増殖抑制作用を示したこと（3.1.5.1 参照）等を考慮すると、CTCL に対する本薬の有効性は期待できると考える。また、ヒト PTCL 由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用を検討した非臨床試験成績は得られていないものの、本薬はヒト T 細胞性腫瘍由来細胞株（ヒト ATLL 由来 MT-2、C91/PL 及び C10/MJ 細胞株、ヒト T-ALL 由来 YT2C2 及び C8215 細胞株等）を含む複数の腫瘍細胞に対して増殖抑制作用を示したこと（3.1.5.1 参照）等を考慮すると、T 細胞性腫瘍の一つである PTCL に対しても有効性を示す可能性はあると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

非臨床薬物動態試験では、特に記載のない限り、本薬として旧原薬が用いられた（「2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略」の項参照）。

動物における本薬の PK は、ラット等において検討された。また、本薬の血漿タンパク結合等に関する検討は、ヒト又は動物由来の生体試料を用いて行われた。

4.1 分析法

4.1.1 本薬の測定法

ラット血清中の本薬の定量は、固相化した抗 DT フラグメント B 抗体、ビオチン化した抗 IL-2 抗体、及び ALP 標識したストレプトアビジンを用いた ELISA 法により行われた。

4.1.2 抗 DD 抗体の測定法

ラット血清中の抗 DD 抗体の検出は、固相化したストレプトアビジン、ビオチン化した本薬及びルテニウム標識した本薬を用いた ECL 法により行われた。

4.2 吸収

4.2.1 単回投与

雄性ラットに本薬（①新原薬⁵⁾ 及び②旧原薬）40 µg/kg を単回静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された（表 6）。上記①と②の原薬間で本薬の PK パラメータに明確な差異は認められなかった。

表 6 本薬の PK パラメータ（雄性ラット、単回静脈内投与）

本薬	C ₀ (ng/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/h/kg)	V _{ss} (mL/kg)
新原薬	977±172	627±76	0.61±0.10	64.6±7.69	49.0±6.02
旧原薬	1,041±515	654±108	0.80±0.20	63.0±12.7	60.5±13.9

平均値±標準偏差、n=9

4.2.2 反復投与

雌雄ラットに、1 サイクルを 14 日間として、本薬⁵⁾ 40.53 µg/kg を第 1～5 日目に QD で反復静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された（表 7）。本薬の曝露量に明確な性差及び蓄積は認められなかった。

抗 DD 抗体は雌 1/6 例で検出された。

⁵⁾ 本薬として新原薬が用いられた（「2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略」の項参照）。

表7 本薬のPKパラメータ（雌雄ラット、4週間反復静脈内投与）

測定日 (日)	性別	n	C ₀ (ng/mL)	AUC _{mf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/h/kg)	V _{ss} (mL/kg)
1	雄	7	1,165±207	852±142	0.60±0.07	49±7.3	42±4.7
	雌	7	1,248±299	716±67	0.58±0.10	57±5.8	48±9.1
5	雄	7	1,189±386	806±238	0.61±0.15	54±17	45±9.8
	雌	7	946±408	645±208*	0.61±0.09*	70±29*	59±18*
29	雄	2	1,820、2,337	810、653	0.50、0.32	50、62	35、27
	雌	6	1,421±480	648±261	0.38±0.18	69±19	33±7.2

平均値±標準偏差（n=2の場合は個別値）、*：n=6

4.3 分布

4.3.1 組織分布

雌雄アルビノラットに³⁵S 標識体 25 µg/kg を単回静脈内投与し、放射能の組織分布が検討された。雌雄アルビノラットにおいて、放射能は広範な組織に分布し、血漿を含む大部分の組織における投与放射能に対する割合は投与 24 時間後までに最高値に達した。投与 15 分後における投与放射能に対する割合が特に高値を示した組織は、肝臓及び腎臓（雄でそれぞれ 7.6 及び 1.8%、並びに雌でそれぞれ 13.4 及び 3.7%）であった。大部分の組織において投与 48 時間後まで放射能が検出された。卵巣、精巣上体及び前立腺における投与放射能に対する割合はいずれも 1%未満であった。

4.3.2 血球移行性

ラット及びヒトの血液に³⁵S 標識体 (0.4 又は 0.5 µg/mL) を添加し、本薬の血球移行性が検討された。ラット及びヒトにおける放射能の血液/血漿中濃度比は、それぞれ 0.41~0.55 及び 0.52~0.79 であった。以上より、本薬は主に血漿に分布することが示唆された、と申請者は説明している。

4.3.3 胎盤通過性及び胎児移行性

妊娠ラットに³⁵S 標識体 25 µg/kg を単回静脈内投与し、放射能の胎盤通過性及び胎児移行性が検討された。投与 1 及び 24 時間後の①胎児及び②胎盤において放射能が検出された結果、投与放射能に対する割合は、それぞれ①0.7 及び 1.2%、並びに②0.2 及び 0.1%であった。以上より、本薬又は本薬の代謝物は胎盤を通過し、胎児に移行する可能性がある、と申請者は説明している。

4.4 代謝

以下の検討結果に基づき、本薬投与後の循環血中において本薬から nicked DD (DT を構成するフラグメント A とフラグメント B の間のアミド結合が開裂した代謝物) が生成することが示唆された、と申請者は説明している。

- ラットの血液に³⁵S 標識体 (1.5 µg/mL) を添加した後の血清中における本薬と nicked DD の和に対する本薬の割合は 20~32%であった。
- 雌性ラットに本薬 25 µg/kg を単回静脈内投与した後の血漿中における本薬と nicked DD の和に対する本薬の割合は経時的に低下した。

4.5 排泄

4.5.1 尿及び糞中排泄

雌雄ラットに³⁵S 標識体 25 µg/kg を単回静脈内投与し、放射能の尿及び糞中排泄率（投与放射能に対

する割合)が検討された。その結果、投与48時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率は、雄でそれぞれ6.8及び18.0%、雌でそれぞれ11.7及び7.8%であった。放射能の尿及び糞中排泄率が低値を示した理由について、本薬はタンパク製剤であることから、タンパク分解酵素によって本薬から遊離した標識アミノ酸がタンパク合成に再利用されたことに起因したと考える、と申請者は説明している。

4.5.2 乳汁中排泄

本薬の乳汁中排泄は検討されていない。しかしながら、本薬の構成成分であるIL-2はヒト乳汁中に検出される旨が報告されていること(Cytokine 2006; 33: 289-93)等を考慮すると、本薬も乳汁に排泄される可能性がある、と申請者は説明している。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本薬の非臨床薬物動態に関する申請者の考察は受入れ可能と判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

毒性試験では、特に記載のない限り、本薬として旧原薬が用いられた(「2 品質に関する資料及び機構における審査の概略」の項参照)。

また、本項では、特に記載のない限り、本薬は注射用生理食塩液又はリン酸緩衝生理食塩水に溶解して用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

ラットにおける以下の毒性試験の結果に基づき、本薬⁵⁾の急性毒性が評価され、静脈内投与下の概略の致死量は40 µg/kg/日超であった(表8)。また、マウス、モルモット及びラットを用いた本薬単回経口投与毒性試験がそれぞれ腹腔内、腹腔内、及び皮下投与下で実施され、概略の致死量はそれぞれ15 µg/日超、450 µg/日、及び2,430 µg/kg/日超であった(表8)。

表8 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量	主な所見	概略の致死量	添付資料CTD
雌雄 ラット (Sprague Dawley)	静脈内	0、2、10、40 ⁵⁾ (µg/kg/日)	急性毒性について、反復静脈内投与毒性試験(5.2項)の結果に基づき評価 ≥2: ポルフィリンによる被毛の汚れ ≥10: 自発運動の低下、不安定な呼吸、軟便、体重増加抑制・減少、摂餌量減少	>40 (µg/kg/日)	4.2.3.2.8
雌 マウス (ICR)	腹腔内	0、7.5、15、30 (µg/日)	7.5: 体重減少(軽度) ≥15: 被毛の汚れ、死亡	15 ^{b)} (µg/日)	4.2.3.1.1 参考
雌 モルモット (Hartley)	腹腔内	0、75、150、450 (µg/日)	75: 体重減少(軽度) 450: 死亡	450 ^{c)} (µg/日)	
雌雄 ラット (Sprague Dawley)	皮下	0 ^{a)} 、2,430 (µg/kg/日)	2,430: 体重減少(軽度)、AST・ALT・SDHの増加	>2,430 (µg/kg/日)	4.2.3.1.2 参考

a) 100 µmol/L グルタチオン、3%マンニトール、0.35%ポリソルベート-20、50 µmol/L EDTA 及び 12 mmol/L クエン酸塩を含むクエン酸緩衝液(pH 7.2)、b) 体重当たりの概略の致死量は 691 µg/kg/日、c) 体重当たりの概略の致死量は 1,230 µg/kg/日

5.2 反復投与毒性試験

ラット（6及び14週間間歇）を用いた本薬⁵⁾の反復投与毒性試験が実施された（表9）。また、マウス（2週間反復、2～4週間間歇）、ラット（10日間反復、6週間間歇）及びカンクイザル（2及び4週間）を用いた本薬の反復投与毒性試験が実施された（表9）。本薬投与より、主に活動性低下、体重減少、摂餌量減少、白血球数及びリンパ球数減少、好中球数の増加、アルブミンの低下、肝及び腎毒性、種々の臓器におけるリンパ球/好酸球浸潤等が認められ、毒性プロファイルに種差は認められなかった。ラットを用いた本薬⁵⁾の14週間反復投与毒性試験の無毒性量（2 µg/kg/日未満）における本薬の曝露量（C₀及びAUC_{0-5h}）は、それぞれ34.4 ng/mL及び13.7 ng·h/mLであり、臨床曝露量⁶⁾と比較して、0.26及び0.05倍未満であった。

表9 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (µg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Sprague Dawley)	静脈内	6週間間歇 (1サイクル 14日間 (5日間投与+9日間休業)を3サイクル)	0、2、10、40 ⁵⁾ 、40 ^{a)}	死亡又は瀕死：40 (雄5/15例、雌3/15例) ≥2：被毛の汚れ、体重増加量・摂餌量減少、リンパ球数減少、種々の臓器におけるリンパ球/好酸球の浸潤等 ≥10：網赤血球数増加 ^{a)} 、血中ALT・AST・GGT増加、副腎皮質空胞化、骨髄顆粒球系造血亢進等 40：便性状・排便量の変化、活動性低下、円背位、触知時冷感、皮膚緊張度の低下、削瘦等の一般状態変化、体重・摂餌量減少、好中球数・血小板数の増加、リンパ球数・赤血球数・ヘモグロビン濃度・ヘマトクリット値・平均赤血球容積減少、プロトロンビン時間・活性化部分トロンボプラスチン時間の延長、血中尿素窒素・クレアチニン・ALP増加、血中アルブミン・A/G比・総コレステロール減少、腎臓・肝臓・ハーダー腺・甲状腺・消化管・肺・副腎等の色調変化、雄生殖器官の小型化、肺・脾臓相対重量増加、副腎・下垂体重量減少、副腎出血、腎臓再生性尿細管、肝臓の単細胞壊死・クッパー細胞肥大、膵臓萎縮、精巣精細管の萎縮、精巣上体精子細胞減少、前立腺腺房萎縮、精囊分泌物減少、肺慢性炎症（限局性）、骨髄造血細胞減少、十二指腸のびらん、脾臓・胸腺のリンパ球数減少等	<2	4.2.3.2.8
雌雄ラット (Sprague Dawley)	静脈内	14週間間歇 (1サイクル 14日間 (5日間投与+9日間休業)を7サイクル)	0、2、10、20 ⁵⁾	瀕死：20 (雄2/17例) ≥2：臼歯の歯肉におけるリンパ球/好酸球浸潤 ≥10：耳介浮腫、歯の白色化、体重増加抑制、摂餌量減少、甲状腺におけるリンパ球/好酸球浸潤等 20：白血球数・好中球数・単球数・好酸球数・好塩基球数・血小板数増加、血中AST・ALT・尿素窒素・トリグリセリド・ナトリウム・クロール増加、胸腺・脾臓・白髄・下顎リンパ節・回腸パイエル板・切歯乳頭層・精巣・精巣上体・前立腺・乳腺腺房の萎縮、種々の臓器におけるリンパ球/好酸球浸潤、腎臓再生性尿細管、精巣上体上皮細胞単細胞壊死、精囊・凝固腺の分泌物減少、下垂体前葉好塩基性細胞肥大、副腎皮質の肥大・空胞化、耳介軟骨症等	<2	4.2.3.2.9
雌マウス (ICR)	静脈内	2週間 (QD)	0、19、38、77、164、327、653	死亡又は瀕死：≥327 (全例) ≥19：体重増加抑制、肺の出血・急性炎症、リンパ組織のリンパ球数減少・過形成等 ≥38：腎間質の炎症 ≥77：肺壊死 ^{a)} 、体重減少、腎臓の好酸球浸潤・尿細管壊死、肝臓の壊死・髓外造血亢進・脂肪変化、副腎皮髄境界部壊死、脾臓のリンパ球数減少・過形成、胸腺の壊死・胸腺細胞減少、大腿骨骨髄の造血亢進、血中AST・ALT増加等	評価なし	4.2.3.2.1 参考

⁶⁾ 日本人の再発又は難治性のPTCL及びCTCL患者を対象とした205試験において、1サイクルを21日間として、本薬9 µg/kg/日を第1～5日目に1時間かけて静脈内投与した際の第1サイクルの投与1日目の本薬のC_{max} (132 ng/mL)及びAUC₀₋₁ (293 ng·h/mL)。

試験系	投与経路	投与期間	用量 (µg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
				≥164: 肺慢性炎症 ^{d)} 、活動性低下、血管周囲の出血・炎症 (投与部位) 等 ≥327: 削瘦 ^{d)} 、粗毛、姿勢異常、異常呼吸、血中尿素窒素・クレアチニン・ALT 増加等 653: 血中 ALP 増加等		
雌マウス (ICR)	静脈内	2又は4週間 間歇 (1サイクル7日間 (5日間投与+2日間休薬)を2又は4サイクル)	0、10、25	死亡: 25 (1/45 例) ≥10: 血中カリウム・AST・ALT・総ビリルビン増加 ^{d)} 、肝細胞空胞化、脾臓リンパ球過形成、肺肉芽腫性炎症等 25: 体重減少、血中 AST・ALT・総ビリルビン増加、血中グロブリン減少又は増加等	評価なし	4.2.3.2.3 参考
雌雄ラット (Sprague Dawley)	静脈内	10日間 (QD)	0、30、75、90	≥30: 体重増加抑制 ^{d)} 、腎尿管上皮細胞の壊死・再生、肝臓の炎症細胞浸潤、肝細胞壊死 ^{e)} 等 ≥75: 粗毛、削瘦、体重減少、血中 AST・ALT 増加等 90: 活動性低下等	評価なし	4.2.3.2.6 参考
雌雄ラット (Sprague Dawley)	静脈内	6週間間歇 (1サイクル14日間 (5日間投与+9日間休薬)を3サイクル)	0、2、10、40	≥2: 色素性鼻汁、腎臓・肝臓・肺・脾臓・精巢上体・前立腺等の血管周囲リンパ球浸潤、副腎皮質空胞化、投与部位炎症 ^{d)} 等 ≥10: 耳介の肥厚・発赤、体重・体重増加量減少、血中 ALT・AST 増加、肝臓・脾臓相対重量増加、副腎相対重量減少等 40: 紅涙、活動性低下、摂餌量減少、白血球数・リンパ球数減少又は増加、好中球数増加、腎臓相対重量増加等	<2	4.2.3.2.7 参考
雌雄カニクイザル	静脈内	2週間 (QD)	31	切迫剖検: 31 (雌 1/3 例) 31: 投与部位の紫斑 ^{e)} 、粘膜蒼白、脱水 (軽度)、体重減少、白血球数・リンパ球数減少、単球数増加、血中 AST・ALT・クレアチニン増加、血中アルブミン減少等	評価なし	4.2.3.2.10 参考
雌雄カニクイザル	静脈内	2若しくは4週間 (QD) 又は6週間間歇 (15日間投与+14日休薬+15日投与)	0、25 ^{b)} 、10 ^{b)} 、25 ^{c)}	死亡又は瀕死: 25 (雄 1/7 例, 雌 4/9 例) ≥2.5: 体重・摂餌量減少、リンパ球数減少、血中 GGT・カルシウム減少等 ≥10: 異常便、食欲不振、脱水、活動性低下、削瘦、脾臓・リンパ節の腫大、血中 AST・ALT・グロブリン・LDH 増加、血中アルブミン・総タンパク減少、脾臓重量増加、胸腺重量減少、種々の臓器における単核細胞/好酸球の浸潤、脾臓・胸腺・リンパ節のリンパ球枯渇、肝細胞の空胞化・変性・壊死、クッパー細胞の色素沈着・肥大、肝臓における血管炎、腎糸球体細胞数増加、赤脾髄血管内皮細胞の過形成、精巢精細管変性、骨髄過形成等 25: 網赤血球数増加、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット値減少等	<2.5	4.2.3.2.11 参考 4.2.3.2.12 参考

a) 40 µg/kg/日群のみ、新原薬に加えて、比較対照として旧原薬が設定された。両原薬で同様の毒性所見が認められたものの、新原薬と比較して旧原薬の毒性の程度は軽く、死亡及び瀕死は認められなかった、b) 4週間 (30日) 投与群が設定された、c) 4週間 (29日) 投与群、2週間 (15日) 投与群及び6週間間歇投与群 (2週間 (15日) 投与後14日休薬し、さらに2週間 (15日) 投与する分割投与群) が設定された、d) 当該用量のみ観察された、e) 90 µg/kg/日群を除く、f) 対照群を含む、g) 肉眼的に紫斑がみられたが、病理組織学的な炎症性変化は認められなかった

5.3 遺伝毒性試験

本薬はタンパク製剤であり、DNA 及び他の染色体成分に直接相互作用するとは考えられないものの、本薬について、*in vitro* 試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験 (CTD 4.2.3.3.1.1、参考資料) 及びほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験 (CTD 4.2.3.3.1.2、参考資料) がそれぞれ実施され、いずれも陰性であった。

5.4 がん原性試験

本薬は進行癌患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

本薬は進行癌患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であること及び胚・胎児発生への悪影響が予想されることから、生殖発生毒性試験は実施されていない。

以下の理由等から、本薬が受胎能及び着床までの初期胚発生並びに胚・胎児発生に悪影響を及ぼす可能性がある、と申請者は説明している。

- 本薬の薬理作用として、Treg 細胞の増殖抑制作用が報告されていること (Blood 2007; 110: 3192-201、J Immunol 2006; 177: 84-91 等) に加えて、Treg の機能等について、下記の点が報告されていること。
 - 胎盤形成に必要な血管形成等を介して胎盤発達と妊娠の維持に重要な役割を担っていること (Hypertension 2018; 72: 177-87、Cell 2012; 150: 29-38)。
 - 胎児母体間の免疫寛容の維持に重要な役割を担っていること (Front Immunol 2014; 5: Article 389、J Clin Invest 2018; 128: 4224-35)。
 - 精巣における自己免疫防御機構に重要な役割を担っており、当該機構の破綻は自己免疫性精巣炎や男性不妊の原因になることが報告されていること (Am J Reprod Immunol 2015; 73: 109-25、Andrologia 2018; 50: e13092 等)。
- 本薬⁵⁾のラットを用いた反復投与毒性試験 (5.2 参照) において、男性生殖器 (精巣、精巣上体、前立腺、精囊及び凝固腺) における広範なリンパ球及び好酸球の浸潤、萎縮性変化等が認められたこと。

5.6 局所刺激性試験

局所刺激性試験は実施されていないものの、本薬⁵⁾のラットを用いた反復静脈内投与毒性試験 (5.2 参照) において、局所刺激性が評価された。病理組織学的には、2 µg/kg/日 (2 µg/mL/日) 以上の群で薬理作用に関連するリンパ球/好酸球浸潤等が認められた一方で、肉眼的には、40 µg/kg/日 (40 µg/mL/日) までの群で局所刺激性を示唆する変化は認められなかった。

また、マウス、ラット及びカニクイザルを用いた本薬の反復静脈内投与毒性試験 (5.2 参照) において、局所刺激性が評価された。病理組織学的には、164 µg/kg/日 (41 µg/mL/日)、2 µg/kg/日 (2 µg/mL/日) 及び 10 µg/kg/日 (60 µg/mL/日) の群でリンパ球/好酸球浸潤等が認められた一方で、肉眼的には、164 µg/kg/日 (41 µg/mL/日)、40 µg/kg/日 (40 µg/mL/日) 及び 31 µg/kg/日 (329 µg/mL/日) の群でも局所刺激性を示唆する変化は認められなかった。

本薬の局所刺激性について、薬理作用に関連する病理組織学的な炎症性変化等が生じる可能性はあるものの、肉眼的に観察される局所刺激性は認められず、本薬に薬剤起因性の重篤な局所刺激性は有さない、と申請者は説明している。

5.7 その他の毒性試験

5.7.1 免疫毒性試験

マウス及びラットを用いた本薬の免疫毒性試験が実施された (表 10)。マウスへの免疫機能に影響は認められなかった。また、マウスへの DT 又はラットへの本薬感作は本薬の毒性を軽減又は軽減する傾向を示した (表 10)。

表 10 免疫毒性試験

試験の内容	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
免疫毒性	マウス ^{a)} (B6C3F1)	本薬 0 及び 36 µg/kg/日を 10 日間反復静脈内投与し、 <i>ex vivo</i> (マイトジェン刺激、混合リンパ球反応、NK 細胞毒性、マクロファージ細胞毒性) 及び <i>in vivo</i> (抗 SRBC 抗体産生能、遅延型過敏反応、B16 メラノーマ移植に対する抵抗性、リステリア感染への抵抗性) にて免疫機能を評価。	影響なし	4.2.3.7.2.1 参考
DT 感作の影響	雌 マウス (ICR)	DT 50 µg/日を週 1 回 3 回皮下投与後、2 週間経過した後に、本薬 0、36 及び 106 µg/kg/日を 10 日間反復静脈内投与。DT 感作が本薬の一般毒性に及ぼす影響を評価。	<DT 感作あり> 一般毒性に影響なし <DT 感作なし> 106: 体重減少、血中 AST・ALT・LDH 増加、肝細胞壊死、尿管壊死	4.2.3.7.2.2 参考
本薬感作の影響	雌 ラット (Sprague Dawley)	本薬 50 µg/日を 4 日間皮下投与後、約 3 週間経過した後に、本薬 0 ^{b)} 、25 及び 100 µg/kg/日をそれぞれ 14、14 及び 3 日間反復静脈内投与。本薬感作が本薬の一般毒性に及ぼす影響を評価。	<本薬感作あり> ≥25: 呼吸困難、チアノーゼ、よろめき歩行、被毛の汚れ、うずくまり、削瘦、腎臓好塩基性尿細管等 100: 肝臓多巣性単核細胞浸潤 <本薬感作なし> 25: 肝臓多巣性単核細胞浸潤 ≥25: 被毛の汚れ、うずくまり、削瘦、体重減少、腎好塩基性尿細管等	4.2.3.7.2.3 参考

a) 性別不明、b) 55 µmol/L EDTA、1%ポリソルベート 20 及び 21 mmol/L クエン酸ナトリウムを含むクエン酸緩衝液

5.7.2 毒性発現機序に関する試験

5.7.2.1 肝臓及び腎臓への影響に関する試験

①ラット肝及び腎初代培養細胞及び②ヒト肝及び腎スライスを用いた本薬の肝臓及び腎臓への影響に関する *in vitro* 試験が実施された。①ラットにおいて非特異的エンドサイトーシスによると考えられるタンパク合成阻害が高濃度処理時に認められた一方で、②ヒト肝及び腎スライスのタンパク合成能に対する影響は認められなかった (表 11)。

また、ヒト各種初代培養細胞を用いた本薬の肝臓及び腎臓への影響に関する *in vitro* 試験が実施され、ヒト各種初代培養細胞において IL-2R は発現していない又は低レベルの発現しか認められず、本薬によるタンパク合成能に影響は認められなかった (表 11)。

表 11 肝臓及び腎臓への影響に関する試験

試験の内容	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
ラット初代培養肝及び腎細胞に対する影響	<i>in vitro</i>	本薬 0.06～11,529 ng/mL をラット初代培養肝細胞、腎近位尿管上皮細胞、クッパー細胞に処理した際の細胞傷害活性について、タンパク合成能を指標に評価。さらに、クッパー細胞については、IL-1β 及び TNF-α 放出刺激活性を評価。	<ul style="list-style-type: none"> 本薬の細胞毒性は、いずれの細胞においても IL-2 による阻害を示さなかった。 本薬はクッパー細胞のサイトカイン放出を刺激しなかった。 	4.2.3.7.3.1 参考
ヒト肝及び腎スライスに対する影響	<i>in vitro</i>	本薬 0.06～576 ng/mL をヒト肝及び腎スライスに処理した際のタンパク合成能を評価。	タンパク合成に影響は認められなかった。	4.2.3.7.3.2 参考
種々のヒト初代培養細胞に対する影響	<i>in vitro</i>	本薬 0.3～576 ng/mL を種々のヒト初代培養細胞（ヒト上皮、腎、内皮、平滑筋、骨格筋、表皮角化細胞、線維芽細胞）に処理した際の①IL-2R の p55 及び p75 鎖の mRNA 発現及び②細胞傷害活性について、タンパク合成能を指標に評価。	<ul style="list-style-type: none"> mRNA 発現解析では、腎メサンギウム細胞、骨格筋細胞及び表皮角化細胞において、IL-2R の p75 鎖が低レベルに認められるのみであった。 ヒト悪性腫瘍由来細胞株と異なり、いずれの細胞株も細胞毒性は認められなかった。 	4.2.3.7.3.3 参考

5.7.2.2 血管透過性への影響に関する試験

本薬の臨床試験において、CLS、infusion reaction 等の有害事象が認められたこと（7.R.3.2 及び 7.R.3.3 参照）から、検討試験が実施された（表 12）。ヒトの血管内皮細胞に対する本薬の直接作用は認められなかった。また、本薬を投与したラットでは血漿中サイトカインに明らかな影響は認められなかったものの、血管透過性に対する軽度の影響が認められた（表 12）。

表 12 血管透過性への影響に関する試験

試験の内容	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
ヒト初代培養血管内皮細胞に対する影響	<i>in vitro</i>	本薬 0.6～5,765 ng/mL をヒト初代培養血管内皮細胞に処理した際のタンパク合成阻害活性、細胞の形態変化及びサイトカイン（IL-1α、TNF-α 及び IL-6）産生に対する影響を評価。	<ul style="list-style-type: none"> 本薬 2,882 ng/mL で処理した際に、正常ヒト肺動脈内皮細胞で非特異的な作用が認められたが、ヒトの皮膚、肺の毛細血管内皮細胞及び臍帯静脈内皮細胞では影響は認められなかった。 本薬 5,765 ng/mL で処理した際に、形態学的な変化が認められたものの、比較対照^{a)}でも同様の変化が認められたことから、非特異的な変化と考えられた。 サイトカイン産生に対する影響は認められなかった。 	4.2.3.7.3.4 参考
毛細血管透過性への影響	雌性ラット (Sprague Dawley)	本薬 25 μg/kg/日を単回又は 10 日間投与した後に ¹²⁵ I 標識ウシ血清アルブミンを静脈内投与した際の各臓器（肝、腎、脾、肺及び耳）の湿重量当たりの放射活性量を指標に毛細血管透過性への影響を評価。また、本薬 5 μg/日を 4 日間投与後、本薬 25 μg/kg/日を 1 又は 10 日間投与し、本薬感作が透過性に及ぼす影響も評価。	<ul style="list-style-type: none"> 本薬単回投与後の透過性指数は、脾及び耳介で 20%～30%上昇、腎で 20%低下した。 本薬投与 10 日後の透過性指数は、耳介で 40%低下、その他の組織では増加（肝臓・腎臓・脾臓：20%、肺：30%）した。 本薬感作後、投与 1 及び 2 日の投与直後に、重篤な活動性の低下とチアノーゼが観察されたものの、それ以降に変化は認められなかった。本薬投与 10 日後の透過性指数は脾及び肺で増加（20%）、腎臓で低下（40%）した。 	4.2.3.7.3.5 参考
サイトカイン放出への影響	雌性ラット (Sprague Dawley)	本薬 50 μg/kg/日を 1 又は 10 日間投与した際のサイトカイン（IL-1β、TNF-α 及び IFN-γ）産生に対する影響を評価。	影響なし	4.2.3.7.3.6 参考

a) DD の構造異性体 (DA_{gh53}B389IL-2 及び DAB₃₈₉IL-2_{Δ8-19})、IL-2、フィブロネクチン（脱グリコシルリシン A 鎖による臍帯静脈障害に対する阻害作用を有する）及びヒトアルブミン（非特異的タンパクとして）

5.7.3 その他の試験

5.7.3.1 不純物に関する試験

本薬の不純物である変化体A*（変化体J*、変化体K* 又は 変化体L* ）⁷⁾の毒性及び免疫原性を評価するために、ラットを用いた本薬 有効成分* 及び変化体A* の反復静脈内投与試験が実施された(表 13)。有効成分* と比較して、変化体A* で血中クリアランスは高く、変化体A* の血中曝露は低かった。また、変化体A* 投与群で認められた毒性は体重増加抑制のみであり、本薬又は有効成分* 投与群で認められた種々の毒性は認められなかった。

上記の点等から、変化体A* が毒性発現に及ぼす影響は限定的であり、本薬の臨床使用に際し安全性上の懸念は低い、と申請者は説明している。

表 13 不純物の毒性試験

試験の内容	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
変化体A*の毒性	雌性 ラット (Sprague Dawley)	本薬 0 及び 75 µg/kg/日、有効成分*、 変化体J*、変化体K* 又は 変化体L* を 10 日間反復静脈 内投与した際の一般毒性を評価。	本薬及び有効成分*投与群： 一般状態の悪化、体重減少、血中グルコース・ コレステロール減少、血中尿素窒素・クレア チニン・総ビリルビン・GGT・ALT・AST 増 加）、肝・腎における病理組織学的変化 （両群で同程度の変化が認められた） すべての変化体A*投与群： 体重増加抑制のみ すべての変化体A*投与群で 有効成分* 投与群と比 較して、血中クリアランスは高く、血中曝露 量は低かった。	4.2.3.7.6.1 参考
変化体A*の免疫原性に対する影響	雌性 ラット (Sprague Dawley)	本薬 25 µg/kg/日、有効成分*、変化体J* 、変化体K* 又は変化体L* を 5 日間反復静脈内投与 後、16 日間休薬し、さらに 5 日間 反復静脈内投与した際の投与 19 及び 40 日目の抗 DD 抗体及び抗 DD 中和抗体を評価。	<ul style="list-style-type: none"> • 本薬、有効成分*、変化体K* 及び変化体L* 群で投与 19 日目に、全群で投与 40 日目に抗 DD 抗体を検出した。 • 有効成分*、変化体K* 及び 変化体L* 投与群で投与 40 日目に抗 DD 中和抗体を 検出した。 • 有効成分* 投与群の抗 DD 抗体及び抗 DD 中 和抗体価は本薬投与群よりも高く、すべて の変化体A* 投与群の抗 DD 抗体及び抗 DD 中 和抗体価は本薬投与群の同程度以下であ った。 	4.2.3.7.6.2 参考

5.7.3.2 ■■■■■■■■■■に関する試験

本薬の不純物である ■■■■■■■■■■（変化体H*、変化体C* および変化体I*）が本薬の毒性発現に及ぼす影響を評価するために、ラットを用いた本薬及び ■■■■■■■■■■（変化体H*及び変化体C*）の反復静脈内投与毒性試験が実施された(表 14)。本薬と ■■■■■■■■■■（変化体H*及び変化体C*）との間で毒性の程度にわずかな差異（本薬と比較して、変化体H*で弱く、変化体C*で強い傾向）が認められたものの、毒性プロファイルに明確な差異は認められなかった。また、本薬と ■■■■■■■■■■（変化体H*及び変化体C*）との間で PK に明確な差異は認められなかった。

上記に加え、以下の点等から、変化体I*を含む ■■■■■■■■■■について、本薬の臨床使用に際し安全性上の懸念はない、と申請者は説明している。

⁷⁾ 品質の審査においては 変化体J*、変化体K* 及び 変化体L* を纏めて「変化体A*」として評価した（「2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略」の項参照）。

- [REDACTED] (変化体H*、変化体C*および 変化体I*) の生物活性について、標準物質に対する相対力価がそれぞれ約 [REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] %と推定されたこと。
- 本薬の米国申請時には、変化体I*の分離及び分析法が確立されておらず、[REDACTED] も規格設定されていなかったことから、[REDACTED] (変化体H*及び変化体C*) の毒性を評価した反復投与毒性試験において変化体I*の定量及び評価は行われていなかったものの、下記の点等を踏まえると、これまでに実施された毒性試験においても実質的には変化体I*が含まれており、変化体I*も含む本薬の毒性が評価されていると考えられること。
 - ▶ 変化体I* は大腸菌のタンパク合成の初期に作られるタンパクで、大腸菌の [REDACTED] [REDACTED] による [REDACTED] により変化体H*となるが、一部が変化体I*としてそのまま残存すること。

表 14 [REDACTED] に関する試験

試験の内容	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
[REDACTED] の毒性	雌性ラット (Sprague Dawley)	本薬及び [REDACTED] (変化体H*及び変化体C*) (いずれも 0、25 及び 75 µg/kg/日) を 10 日間反復静脈内投与した際の一般状態、体重、血液生化学的及び病理組織学的影響を評価。	本薬：25 µg/kg/日以上で体重減少、胆管上皮細胞の過形成 変化体C*：25 µg/kg/日以上で粗毛、体重減少 変化体H*：75 µg/kg/日で体重減少 共通の変化 ^{a)} ：75 µg/kg/日で肝細胞の変性・壊死、細胞質空胞化、有糸分裂増加、肝細胞肥大、近位尿細管の変性・壊死	4.2.3.7.4 参考

a) 毒性発現の程度について、本薬と比較して、変化体H*は弱く、変化体C*で強い傾向が認められた

5.7.3.3 DD 構造変異体に関する試験

本薬の毒性発現における構造特異性を評価するために、マウス又はラットを用いた本薬及び DD の構造異性体 (①IL-2R 結合能はあるが DT の酵素活性が欠損している DA_{glu53}B₃₈₉IL-2、及び②IL-2R 結合能は欠損しているが DT の酵素活性が存在する DAB₃₈₉IL-2_{Δ8-19}) の反復静脈内投与毒性試験が実施された (表 15)。

DT の酵素活性又は IL-2R 結合能の欠損により毒性が消失したことから、本薬の毒性発現には DT の酵素活性及び IL-2R 結合ドメインの両方が必要であると考えられるものの、DT の酵素活性が存在する DAB₃₈₉IL-2_{Δ8-19} において、本薬と類似した軽度な毒性が認められたこと等から、DT の非特異的な酵素活性も本薬の毒性発現に部分的に関与することが示唆された、と申請者は説明している。

表 15 DD 構造変異体に関する試験

試験の内容	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
マウスにおける DD 構造変異体の毒性	雌性マウス (ICR)	本薬 (0 及び 82 µg/kg/日)、DA _{gh53} B ₃₈₉ IL-2 (74 µg/kg/日) 又は DAB ₃₈₉ IL-2 _{Δ8-19} (81 µg/kg/日) を 10 日間反復静脈内投与した際の一般状態、体重、血液生化学検査及び病理組織学的検査 (肝臓、腎臓等) を実施。	本薬: 体重減少、血中 ALT・AST・LDH 増加、肝細胞壊死、腎尿細管壊死等 DA _{gh53} B ₃₈₉ IL-2: 影響なし DAB ₃₈₉ IL-2 _{Δ8-19} : 影響なし	4.2.3.7.7.5 参考
ラットにおける DD 構造変異体の毒性	雌性ラット (Sprague Dawley)	本薬 (0、50 µg/kg/日)、DA _{gh53} B ₃₈₉ IL-2 (200 µg/kg/日) 又は DAB ₃₈₉ IL-2 _{Δ8-19} (200 µg/kg/日) を 10 日間反復静脈内投与した際の一般状態、体重、血液生化学検査及び病理組織学的検査 (肝臓、腎臓等) を実施。	本薬: 粗毛、削瘦、体重減少、血中 ALT・AST 増加、肝細胞壊死、腎尿細管壊死、再生尿細管等 DA _{gh53} B ₃₈₉ IL-2: 影響なし DAB ₃₈₉ IL-2 _{Δ8-19} : 粗毛、体重減少、血中 ALT・AST 増加、肝細胞壊死、腎尿細管壊死、再生尿細管等 ^o	4.2.3.7.7.6 参考
	雌性ラット (Sprague Dawley)	本薬 (0 ^a)、25 µg/kg/日)、DA _{gh53} B ₃₈₉ IL-2 (170 µg/kg/日)、DAB ₃₈₉ IL-2 _{Δ8-19} (112 µg/kg/日) を 4 週間間歇反復静脈内投与 ^b した際の一般状態、体重、血液学的検査、血液生化学検査及び病理組織学的検査 (肝臓、腎臓、脾臓、肺等) を実施。	瀕死: 本薬投与群の 1/10 例 本薬: 粗毛、尾腫脹、耳介発赤、体重減少、血中 ALT・AST 増加、血小板数増加、腎好塩基性尿細管、肝臓単核細胞浸潤、脾臓リンパ球過形成等 DA _{gh53} B ₃₈₉ IL-2: 影響なし DAB ₃₈₉ IL-2 _{Δ8-19} : 影響なし	4.2.3.7.7.7 参考

a) 50 µmol/L EDTA、0.5%ポリソルベート 20 及び 20 mmol/L クエン酸ナトリウムを含むクエン酸緩衝液、b) 1 サイクル 7 日間 (5 日間投与+2 日休薬) を 4 サイクル投与、c) いずれの所見も本薬と比較して軽度であった

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の毒性に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。なお、本薬の毒性試験では、本申請製剤に含まれる新原薬及び米国既承認製剤に含まれる旧原薬が用いられたが、両原薬は①同一の MCB から作製されていること、②活性体は同一であること、③反復投与毒性試験の結果から、毒性プロファイルに明確な差異はないと考えられたこと (5.2 参照) 等から、当該毒性試験等の成績に基づき、本薬の毒性を評価することは可能と判断した。

5.R.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与について

申請者は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

本薬の胚・胎児発生に対するリスク (5.5 参照) を踏まえると、本薬を妊婦又は妊娠している可能性のある女性に投与した場合には、本薬の薬理作用に起因して胎盤発達、妊娠維持等に影響を与え、妊娠障害、流産等の悪影響を及ぼす可能性があることから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与は推奨されない。しかしながら、本薬の適応となる再発又は難治性の PTCL 及び CTCL は予後不良な疾患であること等を考慮すると、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合には、医師及び患者が本薬投与による胎児への潜在的リスクについて十分理解することを前提として、本薬を慎重に投与することは許容されると考える。以上より、本薬投与時の胚・胎児発生に対するリスクについて、添付文書等を用いて適切に注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。

5.R.2 視力低下について

機構は、本薬の国内外の臨床試験及び米国の既承認製剤（ONTAK）の製造販売後において失明を含む視力低下が認められていること（7.R.3.8 参照）等から、本薬投与後に認められた視力低下に関して、本薬の薬理作用との関連について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

米国の既承認製剤（ONTAK）の臨床試験及び製造販売後に認められた視力低下は、①中心視野欠損や色覚異常が認められ、黄斑部の色素変化、網膜電位図の振幅低下等を伴う網膜機能障害による視力低下、及び②中心暗点や色覚異常が認められる後部虚血性視神経症による視力低下であり、重度又は重篤な変化であった。上記①の視力低下については、Treg を枯渇させた胸腺摘出マウスにおいて、網膜への自己抗体が生成され、網膜炎が発症する旨が報告されている（Invest Ophthalmol Vis Sci 2004; 45: 1879-86）。また、上記②の視力低下については、低血圧に関連して発症する可能性が示唆されており、本薬の持続静脈内投与による低血圧や、本薬投与後に発現する CLS に関連した低血圧が認められる場合がある旨が報告されている（Leuk Lymphoma 2007; 48: 808-11）。以上の点等を踏まえると、上記①及び②の視力低下の発現に、本薬の薬理作用が関与している可能性は否定できないものの、下記の点等を考慮すると、患者の背景病変等が関与している可能性も考えられることから、本薬投与後に認められた視力低下と薬理作用の関連性について明確に結論付けることは困難と考える。ただし、安全性の観点等を考慮し、本薬投与による視力低下の発現について、添付文書等を用いて適切に注意喚起するとともに、慎重にモニタリングを行う旨を注意喚起する。

- 本薬のラット及びカニクイザルを用いた非臨床安全性試験の眼科学的検査において影響は認められなかったこと。
- 本薬の国内外の臨床試験⁸⁾で認められた眼障害（霧視、光視症、色覚異常及び視力障害）（7.R.3.8 参照）は、上記①及び②の視力低下との関連を示唆する事象ではないと考えること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

視力低下は、発現した場合に患者に及ぼす影響が大きく、発症後の QOL が著しく低下すること等を考慮すると、視力低下の発現に関して添付文書等を用いて適切に注意喚起する必要があると判断した。また、視力低下の発現機序及びリスク因子については、本薬の製造販売後も引き続き情報収集、評価・検討を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。なお、本薬の臨床使用時の眼に対する安全性については 7.R.3.8 に記載する。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

臨床薬理試験では、本薬として新原薬が用いられた（「2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略」の項参照）。

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

6.1.1 分析法

6.1.1.1 本薬の測定法

ヒト血清中の本薬の定量は、以下の①又は②を用いた ECL 法により行われた。

- ① 固相化したストレプトアビジン、ビオチン化した抗 DT フラグメント B 抗体及びルテニウム標識し

⁸⁾ 205 試験、101 試験及び 302 試験。

た抗 IL-2 抗体（定量下限値：30.0 ng/mL）⁹⁾。

- ② 固相化したストレプトアビジン、ビオチン化した抗 IL-2 抗体及びルテニウム標識した抗 DT フラグメント B 抗体（定量下限値：10.0 ng/mL）¹⁰⁾。

上記②の測定法では、検体中の抗 DD 抗体及び抗 IL-2 抗体の抗体価がそれぞれ 2,933 及び 81 超の場合、本薬の測定に影響を及ぼすことが確認された。なお、上記①の測定法では、検体中の抗 DD 抗体及び抗 IL-2 抗体が本薬の測定に及ぼす影響は評価されていない。

6.1.1.2 抗 DD 抗体の測定法

ヒト血清中の抗 DD 抗体の検出は、固相化したストレプトアビジン、ビオチン化した本薬及びルテニウム標識した本薬を用いた ECL 法により行われた（検出感度：152 ng/mL）。

ヒト血清中の抗 DD 中和抗体の検出は、ヒト CTCL 由来 HH 細胞株及び本薬を用いた測定法により行われた（検出感度：9.60 µg/mL¹¹⁾）。

6.1.1.3 抗 IL-2 抗体の測定法

ヒト血清中の抗 IL-2 抗体の検出は、固相化したストレプトアビジン、ビオチン化した IL-2 及びルテニウム標識した IL-2 を用いた ECL 法により行われた（検出感度：2.44～4.88 ng/mL）。

6.1.2 開発過程における原薬の製造工程の変更

開発過程において原薬の製造工程の変更が行われた（2.1.4 参照）。本申請で提出された国内第 I 相試験（101 試験）では製法 A の原薬、国内第 II 相試験（205 試験）では製法 B の原薬が使用された。

製法 A から申請製法に至るまでの間における原薬の製法変更時には、品質特性に関する同等性/同質性の評価が実施され、変更前後で原薬は同等/同質であることが確認されている（2.1.4 参照）。

6.2 臨床薬理試験

がん患者における本薬の PK は、本薬単独投与時について検討された。

6.2.1 国内臨床試験

6.2.1.1 国内第 I 相試験（CTD 5.3.3.2.1：101 試験＜2011 年 6 月～2015 年 8 月＞）

再発又は難治性の PTCL 及び CTCL 患者 13 例（PK 解析対象は 13 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、1 サイクルを 21 日間として、本薬 6.84～13.68 µg/kg¹²⁾ を第 1～5 日目に 1 時間かけて静脈内投与することとされ、血清中本薬濃度が検討された。本薬の PK パラメータは表 16 のとおりであった。

⁹⁾ 101 試験の血清検体が測定された。

¹⁰⁾ 205 試験及び 302 試験の血清検体が測定された。

¹¹⁾ 205 試験の血清検体は、検出感度 78.3 µg/mL の測定法で検出された。

¹²⁾ 6.84 及び 13.68 µg/kg の投与量について、試験計画時はそれぞれ 6 及び 12 µg/kg と設定されていたが、本薬のタンパク濃度測定法の変更に伴い、実際の投与量はそれぞれ 6.84 及び 13.68 µg/kg となった。なお、9 µg/kg 投与は当該濃度測定法の変更に実施されたため、実際の投与量に変更はない。

表 16 本薬の PK パラメータ

投与量 (μg/kg)	サイクル	投与日 (日)	n	C _{max} (ng/mL)	AUC _t (ng・min/mL)	t _{1/2} (min)	CL (mL/min/kg)	V _{ss} (mL/kg)
6.84	1	1	3	120±16.5	11,000±1,530	92.5±14.8	0.398±0.0241	58.4±3.24
		5	3	87.9±23.5	8,190±2,780	70.3、135*1	—	—
	3	1	1	140	13,800	—	—	—
	5	1	1	106	9,800	77.7	—	—
9	1	1	5	164±46.1	16,400±4,200	75.5±21.0*2	0.430±0.169*2	47.9±12.5*2
		5	5	195±40.7	21,600±3,460	83.8±7.21*2	—	—
	3	1	1	154	20,100	—	—	—
	5	1	1	156	15,900	55.4	—	—
13.68	1	1	2	158、204	14,000、23,200	87.4*3	0.393*3	54.1*3
		5	2	159、241	18,900、21,600	110*3	—	—

平均値±標準偏差 (n=1 又は 2 の場合は個別値)、*1 : n=2、*2 : n=4、*3 : n=1、— : 算出せず

6.2.1.2 国内第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2.1 : 205 試験<2016年3月~2019年4月>)

再発又は難治性の PTCL 及び CTCL 患者 37 例 (PK 解析対象は 37 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、1 サイクルを 21 日間として、本薬 9 μg/kg を第 1~5 日目に 1 時間かけて静脈内投与することとされ、血清中本薬濃度が検討された。

本薬の PK パラメータ¹³⁾ は表 17 のとおりであった。本薬の累積係数¹⁴⁾ は 0.827 であった。

表 17 本薬の PK パラメータ

サイクル	投与日 (日)	n	C _{max} (ng/mL)	AUC _t (ng・min/mL)	t _{1/2} (min)	CL (mL/min/kg)	V _{ss} (mL/kg)
1	1	11	132±43.1	17,600±8,040	96.0±19.6*	0.465±0.250*	57.4±13.5*
3	1	1	142	15,800	116	—	—
5	1	1	140	16,500	69.2	0.421	44.1

平均値±標準偏差 (n=1 の場合は個別値)、* : n=10、— : 算出せず

6.2.2 海外臨床試験

6.2.2.1 海外第Ⅰ/Ⅲ相試験 第Ⅰ相パート (CTD 5.3.3.2.2 : 302 試験<2013年5月~2014年11月>)

再発又は難治性の CTCL 患者 21 例 (PK 解析対象は 21 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、1 サイクルを 21 日間として、本薬 6~15 μg/kg を第 1~5 日目に 1 時間かけて静脈内投与することとされ、血清中本薬濃度が検討された。

本薬の PK パラメータ¹³⁾ は表 18 のとおりであった。検討された用量範囲において、本薬の C_{max} 及び AUC_t は概ね線形性を示した。

表 18 本薬の PK パラメータ

投与量 (μg/kg)	サイクル	投与日 (日)	n	C _{max} (ng/mL)	AUC _t (ng・min/mL)	t _{1/2} (min)	CL (mL/min/kg)	V _{ss} (mL/kg)
6	1	1	2	116、153	14,200、22,800	74.5、109	0.23、0.402	36.4、43.2
	3	1	1	59.5	4,670	39.6	1.21	69.1
9	1	1	7	118±70.8	18,200±13,100	106±37.0*1	0.491±0.376*1	60.3±19.5*1
12	1	1	8	183±65.3	23,600±12,900	95.2±27.9*2	0.552±0.483*2	61.0±21.8*2
	5	1	1	105	6,730	20.5	1.80	53.3
15	1	1	2	289、477	36,800、42,700	71.5、129	0.359*3	37.0*3

平均値±標準偏差 (n=1 又は 2 の場合は個別値)、*1 : n=4、*2 : n=5、*3 : n=1

¹³⁾ 抗 DD 抗体及び抗 IL-2 抗体が本薬の測定に影響を及ぼさないことが確認された抗体価 (それぞれ 2,933 及び 81、6.1.1.1 参照) 以下であった患者のデータのみを PK パラメータの解析に使用した。

¹⁴⁾ 第 1 日目の AUC_{inf} に対する第 85 日目の AUC_{inf} の比。