Table of Contents

1 非臨床試験計画概略 4
2 薬理試験 5
3 薬物動態試験 5
4 毒性試験 5
5 総括及び結論 6

List of in-text Tables

Table 1-1: 幼若動物を用いた毒性試験及びその関連試験 5

用語及び略号一覧

略号	英語	日本語
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
JIA	Juvenile idiopathic arthritis	若年性特発性関節炎
KLH	Keyhole limpet hemocyanin	キーホールリンペットヘモシアニン
RA	Rheumatoid arthritis	関節リウマチ
TDAR	T cell dependent antibody response	T 細胞依存性抗体反応

1 非臨床試験計画概略

アバタセプト（BMS-188667）は、ヒト cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4（CTLA-4）の細胞外ドメインとヒト IgG1 の Fc ドメイン（ヒンジ-CH2-CH3 ドメイン）より構成された遺伝子組換え可溶性融合蛋白である。本薬は Fcγ 受容体に結合するが、ヒト IgG1 のヒンジドメインに変異を有し、補体結合反応が誘導される可能性は低い。また、CD80/CD86 に高い親和性を示し、T 細胞の活性化を選択的かつ抑制的に調節する。静止期にある T 細胞の活性化には少なくとも 2 種類のシグナルが必要であり、第一シグナルは T 細胞受容体により伝達され、第二シグナルは共刺激分子を介する。共刺激分子は複数存在するが、T 細胞表面の CD28 と抗原提示細胞（APC）表面の CD80/CD86 との相互作用が T 細胞の活性化に最も重要なシグナルである。アバタセプトは CD80/CD86 に結合することで CD28 を介した共刺激シグナルを阻害し、抗原特異的な T 細胞の増殖及び炎症性サイトカインの産生を抑制する。

現在、アバタセプトの点滴静注用製剤（オレンシア点滴静注用 250mg）及び皮下注製剤（オレンシア皮下注 125mg シリンジ 1mL）が、成人関節リウマチ（RA）の治療薬として 2010 年 7 月及び 2013 年 6 月にそれぞれ本邦で承認されている。

今回、点滴静注用製剤による若年性特発性関節炎（JIA）を適応とした承認事項一部変更承認申請を行う。JIA 治療のための推奨用法・用量は、「1 回 10mg/kg（体重）を点滴静注する。初回投与後、2 週、4 週に投与し、以後 4 週間の間隔で投与を行うこと。」を予定している。

アバタセプトの非臨床における薬理試験（効力を裏付ける試験及び安全性薬理試験）及び薬物動態試験の成績については、成人 RA を適応とした点滴静注用製剤の初回申請時［「オレンシア点滴静注用 250mg」承認申請 CTD（以下、点滴静注用 CTD）］に幼若動物における動態を含めて既に評価されていることから、新たな試験は実施しなかった。

毒性試験成績に関しては、幼若動物の毒性試験が点滴静注用製剤の初回申請時に既に評価されている（点滴静注用 CTD）。幼若ラットにアバタセプトを生後 4 日から 3 ヵ月間、3 日に 1 回皮下投与（生後 28 日まで）及び静脈内投与（生後 31 日以降）した試験において、免疫学的パラメータの変化並びに膵島及び甲状腺の炎症などの自己免疫様の所見が認められたため、その発現機序に関する免疫毒性試験を成熟及び幼若ラットを用いて実施した。さらに、これらの成熟及び幼若ラット免疫毒性試験で発現した自己免疫様の所見について、アバタセプトの抗原性［抗薬物抗体（ADA）産生］との関連性を検討する成熟ラットを用いた免疫毒性試験を追加実施し、その成績は皮下注製剤の承認事項一部変更申請時に評価されている［「オレンシア皮下注 125mg シリンジ 1mL」承認申請 CTD（以下、皮下注 CTD）］。

今回の JIA を追加適応とする点滴静注用製剤の承認事項一部変更承認申請にあたり、本邦における点滴静注用製剤の承認取得後に実施された幼若ラットの 3 ヵ月間間歇（Q2W）皮下投与免疫毒性試験の成績を記載する。本試験は、成熟ラットを用いた追加免疫毒性試験の結果を幼若ラットで確認することを目的とし、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）適用下で実施した。

実施したアバタセプトの幼若動物を用いた毒性試験及び関連する免疫毒性試験を Table 1-1 に示す。

Table 1-1: 幼若動物を用いた毒性試験及びその関連試験

試験の種類	投与経路	試験系	試験番号	記載箇所
幼若動物試験	皮下・静脈内	幼若ラット	DN07013	点滴静注用 CTD M.2.6.6.6.4.1
幼若動物試験	皮下・静脈内	幼若ラット	DS07165	点滴静注用 CTD M.2.6.6.6.4.2
免疫毒性試験	静脈内	成熟ラット	DS07166	点滴静注用 CTD M.2.6.6.3.2.2
免疫毒性試験	皮下	成熟ラット	DS09175	皮下注 CTD M.2.6.6.8.1.1
免疫毒性試験	皮下	幼若ラット	DN11153	【モジュール 4.2.3.5.4-1】

M.：モジュール

2 薬理試験

新たな非臨床薬理試験は実施しなかった。薬理試験の成績は、点滴静注用 CTD モジュール 2.6.2 及び 2.6.3 に記載されている。

3 薬物動態試験

新たな非臨床薬物動態試験は実施しなかった。薬物動態試験の成績は、点滴静注用 CTD モジュール 2.6.4 及び 2.6.5 に記載されている。

4 毒性試験

アバタセプトの毒性は、成人 RA を適応とした点滴静注用製剤の初回申請時資料に添付した毒性試験成績により既に評価されている（点滴静注用 CTD モジュール 2.6.6 及び 2.6.7）。JIA 適応のための毒性試験として、Table 1-1 に示す 5 試験を実施した。

幼若ラットを用いた最初の毒性試験において、アバタセプトを生後 4 日から 3 ヵ月間、3 日に 1 回皮下投与（生後 28 日まで）及び静脈内投与（生後 31 日以降）した結果、末梢血リンパ球数の変化並びに甲状腺及び膵島のリンパ球性炎症性細胞浸潤などの免疫系への影響が認められたことから、その発現機序検討のための免疫毒性試験を幼若及び成熟ラットを用いて実施した（点滴静注用 CTD モジュール 2.6.6.6.4 及び 2.6.6.3.2.2）。さらに、これらの追加試験で認められた自己免疫様の所見（甲状腺及び膵島のリンパ球性炎症性細胞浸潤）とアバタセプトの免疫原性（抗アバタセプト抗体及び抗 CTLA4 抗体産生）との関連性を検討するため成熟ラットを用いた免疫毒性試験を追加実施し、その成績は皮下注製剤の承認事項一部変更申請時に評価されている（皮下注 CTD モジュール 2.6.6.8.1）。これらの試験の結果から、幼若及び成熟ラットの反復投与毒性試験で認められた非リンパ性器官の自己免疫様の炎症が疑われる所見（リンパ球性炎症性細胞浸潤）は、ラットに特異的なアバタセプトの作用に関連したものであり、免疫原性（抗アバタセプト抗体の産生）との関連性はなく、自己免疫様反応の発現が ADA 抗体価に依存する可能性はないことが確認された。

成熟ラットで確認された自己免疫様反応の発現と ADA 産生との関連性がないことを幼若ラットにおいて確認するため、幼若ラット 3 ヵ月間間歇（Q2W）皮下投与免疫毒性試験を実施した。本試験では、投与開始時 28 日齢のラット（1 群雌雄各 20 匹）にアバタセプトを 0（溶媒対照）及び 0.03

mg/kg の用量で 2 週間に 1 回（試験 1、15、29 及び 43 日）、間歇皮下投与した。対照群には溶媒（0.9%食塩水）を同様に投与した。投与容量はいずれも 1 mL/kg とした。評価項目として、生死及び一般状態観察、トキシコキネティクス測定、体重及び摂餌量測定、免疫原性検査、キーホールリンペットヘモシアニン（KLH）に対する T 細胞依存性抗体反応（TDAR）検査、末梢血中制御性 T 細胞フェノタイピング、器官重量測定、剖検及び病理組織学的検査を実施した。投与開始から 3 ヵ月後（試験 92 日）全例について剖検を行った。

試験 1 日及び 43 日に血清中アバタセプト濃度を測定した結果、試験 1 日では投与 24 時間後までにアバタセプトが検出されたが、試験 43 日では雌雄ともに測定下限未満であった。投与に関連した変化は認められなかった。KLH に対する TDAR の阻害はみられず、末梢血中 CD4+CD25+Foxp3+リンパ球サブセット（制御性 T 細胞）に変化がみられなかったことから、アバタセプトの投与量 0.03 mg/kg（週 2 回投与）は、薬理作用を示さない用量と考えられた。試験 29 日までに全例で抗アバタセプト抗体及び抗 CTLA-4 抗体反応が検出され、アバタセプトの曝露量は抗体反応を惹起させ得る量であった。一方、甲状腺及び膵島のリンパ球性炎症性細胞浸潤は認められなかった。これらのことから、幼若及び成熟ラットを用いた 3 ヵ月間反復投与試験（点滴静注用 CTD モジュール 2.6.6.6.4 及び 2.6.6.3.2.2）で認められた非リンパ性器官の自己免疫様の炎症は、ラットにおけるアバタセプトの種特異的な作用によるものと推察され、免疫原性によるものではないと考えられた。

5 総括及び結論

今回の JIA を追加適応とする点滴静注用製剤の承認事項一部変更承認申請にあたり、本邦における点滴静注用製剤の承認取得後に実施された幼若ラットの 3 ヵ月間間歇皮下投与免疫毒性試験の成績を追加提出する。本試験は、成熟ラットを用いた追加免疫毒性試験（皮下注 CTD モジュール 2.6.6.8.1）の結果を幼若ラットにおいて確認する目的で実施した。

幼若ラットを用いた免疫毒性試験において成熟ラットと同様の結果が得られたことから、幼若及び成熟ラットで認められた非リンパ性器官の自己免疫様の炎症は、ラットにおけるアバタセプトの種特異的な作用によるものと推察され、免疫原性によるものではないと考えられた。

以上の非臨床試験成績により、JIA を適応としたアバタセプト点滴静注用製剤の臨床使用における有効性及び安全性が裏付けられたと結論した。