Table of Contents

1 まとめ....4
2 単回投与毒性試験....5
3 反復投与毒性試験....5
4 遺伝毒性試験....5
5 がん原性試験....5
6 生殖発生毒性試験....5
6.1 新生児を用いた試験：幼若ラット 3 ヵ月間間歇（Q2W）皮下投与免疫毒性試験....5
7 局所刺激性試験....6
8 その他の毒性試験....6
9 考察及び結論....6
10 参考文献....7

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 4
Table 6.1-1: アバタセプトの幼若ラット免疫毒性試験におけるトキシコキネティクス値 6

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 まとめ

アバタセプト（BMS-188667）の毒性については、既承認の成人関節リウマチ（RA）を適応とした点滴静注用製剤（オレンシア点滴静注用 250mg）の長期静脈内投与の安全性を担保するために実施した毒性試験成績により評価されている。

小児適応のための毒性試験に関しては、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［「オレンシア点滴静注用 250mg」承認申請 CTD（以下、点滴静注用 CTD）］。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成熟及び幼若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（甲状腺及び膵島のリンパ球性炎症性細胞浸潤）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）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。

今回の若年性特発性関節炎（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）適応下で実施した。本試験の結果、成熟ラットを用いた追加免疫毒性試験と同様の結果が得られ、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であり、本薬の免疫原性によるものではないと考えられた。

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 単回投与毒性試験

該当なし。

3 反復投与毒性試験

該当なし。

4 遺伝毒性試験

該当なし。

5 がん原性試験

該当なし。

6 生殖発生毒性試験

6.1 新生児を用いた試験：幼若ラット 3 ヵ月間間歇（Q2W）皮下投与免疫毒性試験

本試験は、アバタセプトの成熟及び幼若ラット試験において認められた甲状腺及び膵臓（膵島）のリンパ球性炎症性細胞浸潤に対する本薬の免疫原性（ADA 産生反応）との関連性を検討するために実施した。成熟ラットを用いた免疫毒性試験の結果、上記の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ている。この成熟ラットを用いた免疫毒性試験の結果を幼若ラットにおいても確認した。

幼若ラット（1 群雌雄各 20 匹、投与開始時生後 28 日）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。0.03 mg/kg は、成熟ラットにおいて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）が阻害されなかったことから、薬理作用を示さない用量であることが確認されている。アバタセプトを溶媒（0.9%食塩水）に調製し、投与容量 1 mL/kg で投与した。評価項目は、生死及び一般状態、トキシコキネティクス、体重、摂餌量、免疫原性、KLH に対する TDAR、末梢血中制御性 T 細胞フェノタイピング、器官重量、剖検及び病理組織学的検査とした。投与開始から 3 ヵ月後（試験 92 日）に全例を剖検した。

試験 1 日の投与後 24 時間までに全例の血中にアバタセプトが検出され、性差はみられなかった。試験 43 日の測定では血中アバタセプト濃度は定量下限（[redacted] ng/mL）未満に低下したが、ADA の存在によるアバタセプトの消失への影響又はアバタセプト測定系の検出阻害によるものと考えられた（Table 6.1-1）。

Table 6.1-1: **アバタセプトの幼若ラット免疫毒性試験におけるトキシコキネティクス値**

投与量 (mg/kg)	採血日	採血時点（投与後時間）	血清中アバタセプト濃度 (ng/mL)	
			雄	雌
0.03	Day 1	6	16.18	14.33
		24	21.44	23.03
	Day 43	6	< LLOQ	< LLOQ
		24	< LLOQ	< LLOQ

LLOQ：定量下限（[redacted] ng/mL）

いずれの評価項目でも投与に関連した変化は認められず、アバタセプトの忍容性は良好であった。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、0.03 mg/kg の用量で 2 週間に 1 回、4 回皮下投与したアバタセプトは薬理作用を示さなかったものと考えられた。一方、試験 29 日までに全例で抗アバタセプト抗体及び抗 cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4（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の惹起には十分であったが、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であり、免疫原性によるものではないと考えられた。

7 局所刺激性試験

該当なし。

8 その他の毒性試験

該当なし。

9 考察及び結論

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。本試験において、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）と同様の結果が得られた。したがって、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。

以上に示した幼若動物を用いた追加試験の成績並びに既承認の点滴静注用製剤及び皮下注製剤申請時に提出した毒性試験の成績により、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安全性が裏付けられた。

10 参考文献

なし

Table of Contents

1 毒性試験：一覧表 2
2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表 3
3 トキシコキネティクス：試験成績の一覧 3
4 毒性試験：被験物質　使用ロット 4
5 単回投与毒性試験 5
6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 5
7 反復投与毒性試験：重要な試験 5
8 *In vitro* 遺伝毒性試験 5
9 *In vivo* 遺伝毒性試験 5
10 がん原性試験 5
11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 5
12 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 6
13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 6
14 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 6
15 新生児を用いた試験 7
16 局所刺激性試験 8
17 その他の毒性試験 8

1 毒性試験：一覧表

試験の種類	動物種及び系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg)	GLP 適用	実施施設	試験番号	記載箇所
幼若動物の免疫毒性試験	SD ラット	皮下（Q2W）	試験 1、15、29 及び 43 日	0、0.03	適	米国 BMS 社	DN11153	4.2.3.5.4-1

SD：Sprague Dawley、Q2W：2 週間に 1 回、BMS：ブリストル・マイヤーズ スクイブ

2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表

該当なし

3 トキシコキネティクス：試験成績の一覧

該当なし

4　　毒性試験：被験物質　使用ロット

ロット番号	蛋白質含量[a]	サイズ排除クロマトグラフィー[b] モノマー（面積%）	サイズ排除クロマトグラフィー[b] HMW（面積%）	SDS-PAGE[c]	試験番号	試験の種類
[redacted]4905	[redacted] mg/vial	[redacted]	[redacted]	適合	DN11153	幼若動物の免疫毒性試験

HMW：アバタセプト高分子種、SDS-PAGE：ドデシル硫酸ナトリウムポリアクリルアミドゲル電気泳動
[a] 凍結乾燥製剤の[redacted]を基に算出した蛋白質含量
[b] サイズ排除クロマトグラフィーを用いてモノマーと HMW の面積百分率（%）を算出
[c] 還元及び非還元下でクマシーブルー染色及び銀染色を実施

5 単回投与毒性試験

該当なし

6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

該当なし

7 反復投与毒性試験：重要な試験

該当なし

8 *In vitro* 遺伝毒性試験

該当なし

9 *In vivo* 遺伝毒性試験

該当なし

10 がん原性試験

該当なし

11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

該当なし

12　　生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

該当なし

13　　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

該当なし

14　　生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

該当なし

15　新生児を用いた試験

動物種及び系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg)	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	試験番号
SD ラット（幼若）	皮下（Q2W）	試験 1、15、29 及び 43 日	0、0.03	雌雄各 20	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 6 時間後及び 24 時間後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（2 週間に 1 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の惹起には十分であった。 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。	DN11153

SD：Sprague Dawley、Q2W：2 週間に 1 回、KLH：キーホールリンペットヘモシアニン、TDAR：T 細胞依存性抗体反応、CTLA-4：cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4

16 局所刺激性試験

該当なし

17 その他の毒性試験

該当なし