

22. 引用文献

- 1) 厚生労働省 患者調査の概要 平成 23 年 (2011)、参考表 5
- 2) 足立 満ほか「日本における喘息死と喘息の疾患負担」『アレルギー・免疫』12(10): 1438-1447, 2005
- 3) 研究代表者 森 晶夫、厚生労働科学研究費補助金 (免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業) 総合研究報告書、重症・難治性喘息の病因・病態の解明に関する研究、2012、P.38 - 55
- 4) 「喘息予防・管理ガイドライン 2012」作成委員、「喘息予防・管理ガイドライン 2012」

23. 添付資料 / 別紙

別紙 1 : 治験責任医師及び治験実施のための組織

別紙 2 : オレンシア®点滴静注用 250mg の添付文書

別紙 3 : 喘息コントロール質問票 (ACQ)

別紙 4 : 各吸入ステロイド薬の投与用量の目安 (ABA-SA-001 版)

アバタセプト (オレンシア®)

点滴静注用 250mg

治験薬概要書

発行日：2014年9月18日

版番号：第1.0.0版

本治験薬概要書に含まれる情報は、治験調整医師*が所有権を有しているものであり、本治験に参加する意思のある治験実施医療機関の長、治験責任医師、治験分担医師、治験協力者、治験薬管理者、治験事務局及び治験審査委員会に提供しています。

よって、被験者に説明する場合を除き、治験調整医師の文書による同意なしに第三者に開示することはできません。

本治験薬概要書の受領者は、本資料を機密情報として取り扱うようお願い申し上げます。

*：独立行政法人国立病院機構相模原病院臨床研究センター先端技術開発研究部長 森 晶夫

略語一覧

略語	定義（英語）	定義（日本語）
Ach	acetylcholine	アセチルコリン
ACQ	Asthma Control Questionnaire	喘息コントロール質問票
ACR	American College of Rheumatology	米国リウマチ学会
AE	Adverse event	有害事象
ANOVA	Analysis of variance	分散分析
AUC	Area under the concentration-time curve	血清中濃度曲線下面積
CAP-RAST	capsulated hydrophilic carrier polymer-radioallergosorbent test	CAP-RAST 法 特異的 IgE 抗体を測定する方法の一つ
CD XX	Cluster of Differentiation XX	CDXX 抗原
CI	Confidence interval	信頼区間
CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Antigen-4	ヒト細胞傷害性 T リンパ球抗原-4
CRF	Case record form	症例報告書
CRP	C-reactive protein	C 反応蛋白
DMARD	Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug	疾患修飾性抗リウマチ薬
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫吸着測定法
EMA	European Medicinal Agency	欧州医薬品庁
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FEV1	forced expiratory volume 1.0 (sec)	努力肺活量測定最初の 1 秒間の努力呼気量
%FEV ₁	forced expiratory volume 1.0 (sec) %	年齢、体重から計算した正常者の努力肺活量測定最初の 1 秒間の努力呼気量を 100%としたときの、割合。正常値は 71%以上。
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
ICH	International Conference of Harmonization	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
ICS	inhaled corticosteroid	吸入ステロイド
IL X	Interleukin X	インターロイキン X
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IRB	institutional review board	治験審査委員会
ITT	Intent to treat	---
IV	Intravenous	静脈内の、点滴静脈内投与
LABA	long-acting β 2 agonist	長時間作用型 β 2 刺激薬

略語	定義（英語）	定義（日本語）
MAST	multiple antigen simultaneous test	MAST 法 特異的 IgE 抗体を測定する検査の 1 つ
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drug	非ステロイド系抗炎症薬
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPS	Per protocol set	有効性の解析対象集団
PMA	Phorbol myristate acetate	ホルボールミリスチン酸アセテート
PT	Preferred term	基本語（MedDRA）
RA	Rheumatoid arthritis	関節リウマチ
SABA	Short-acting $\beta 2$ agonist	短時間作用型 $\beta 2$ 刺激薬
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SC	Subcutaneous, subcutaneously	皮下（注射）
SD	Standard deviation	標準偏差
SOC	System organ class	器官別大分類（MedDRA）
SOP	Standard operational procedure	標準操作手順（書）
SRL	SRL Inc.	株式会社エスアールエル
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子

目次

略語一覧	79
序文	85
1. 発見の経緯、外国における開発ならびに使用状況	85
1.1. 重症喘息	85
1.2. 関節リウマチ	87
有効成分及び製剤に関する項目	88
2. 物理、化学、薬剤に関する重要な情報	88
2.1. 原薬	88
2.1. 点滴静注用製剤	89
3. 毒性、薬物動態及び薬物代謝	93
3.1. 安全性薬理試験	93
3.2. 毒性試験	93
薬効薬理に関する項目	100
4. 薬理作用	100
4.1. 作用部位・作用機序	100
4.2. 薬効を裏付ける試験成績	101
薬物動態に関する項目	109
5. 血中濃度	109
5.1. 臨床試験で確認された血中濃度	109
5.2. 薬物速度論的パラメータ	110
5.3. 吸収	111
5.4. 分布	111
5.5. 代謝	113
5.6. 排泄	113
5.7. 透析等による除去率	113
臨床試験に関する項目	114
6. 臨床試験成績	114
6.1. 臨床試験一覧	114
6.2. 臨床試験成績の概要	114
6.3. 有効性に関する試験：重症喘息	120
6.4. 有効性に関する試験：関節リウマチ	120
6.5. 製造販売後の使用経験	122
データの要約及び臨床研究責任医師に対するガイダンス	129
7. 臨床研究責任医師に対するガイダンス	129
7.1. オレンシア静注製剤の特性	129
7.2. 予定する効能・効果	130
7.3. 用法・用量	130
7.4. 注意事項	131

7.5. 注射液の調整方法	134
7.6. 注射液の投与方法	136
8. データの要約	137
8.1. 静注用製剤の副作用一覧	137
参考文献一覧	149
引用文献一覧	150

表の目次

表 1-1	重症喘息患者と軽症喘息患者での吸入ステロイド使用前後の末梢血 T 細胞の活動性	86
表 2-1	オレンシア静注の添加物一覧	90
表 2-2	活性成分の安定性	90
表 2-3	静注製剤の各種条件下における安定性	91
表 2-4	静注製剤の溶解後の各種条件下における安定性	91
表 3-1	アバタセプトの心血管系、中枢/末梢神経系及び呼吸器系に対する影響	93
表 3-2	アバタセプトの単回投与毒性試験	93
表 3-3	アバタセプトの反復投与毒性試験	94
表 3-4	アバタセプトの生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	96
表 3-5	アバタセプトの生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験	96
表 3-6	アバタセプトの生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に	97
表 5-1	関節リウマチ患者にアバタセプトを単回点滴静注したときの薬物動態パラメータ	109
表 5-2	関節リウマチ患者にアバタセプトを反復点滴静注したときの薬物動態パラメータ	109
表 5-3	母動物及び胎児血清中アバタセプト濃度 (n=10 の平均値)	111
表 5-4	母動物及び胎児血清中アバタセプト濃度 (n=5 の平均値)	112
表 5-5	母動物乳汁中アバタセプト濃度 (n=10 の平均値)	112
表 5-6	幼若ラット血清中アバタセプト濃度 (n=10 の平均値)	112
表 6-1	アバタセプト静注製剤の臨床試験一覧	114
表 6-2	アバタセプト静注製剤の有害事象一覧 (国内 IM101-071 試験)	116
表 6-3	アバタセプト静注製剤の有害事象一覧 (国内 IM101-129 試験)	116
表 6-4	アバタセプト静注製剤の 100 人・年当たりの有害事象発現頻度 (海外 IM101-102LT 試験)	117
表 6-5	アバタセプト静注製剤の 100 人・年当たりの有害事象発現頻度 (海外 IM101-029LT 試験)	117
表 6-6	アバタセプト皮下注製剤の有害事象発現頻度 (海外 IM101250 試験)	120
表 6-7	アバタセプト静注製剤の有効性 (海外 IM101-102 試験)	121
表 6-8	アバタセプト静注製剤の有効性 (海外 IM101-029 試験)	122
表 6-9	重点調査項目・類薬の副作用に関連した調査項目の副作用発現状況	127
表 6-10	全登録症例 (12,060 例) での副作用発現状況	128
表 8-1	国内臨床試験におけるグレード別の全副作用発現状況 (臨床検査値異常を含む) (承認時)	138
表 8-2	オレンシア群の発現頻度がプラセボ群よりも 0.2% 以上高かった副作用：海外二重盲検比較試験	143
表 8-3	点滴静注用製剤の国内使用成績調査；重篤度別副作用発現状況一覧	145

図の目次

図 1-1	ステロイド依存性喘息の臨床像	86
図 2-1	アバタセプトの構造	88
図 4-1	アバタセプトの作用機序の概略	100
図 4-2	ヒトナイーブ T 細胞の増殖に対するアバタセプトの作用 (平均値±SD)	101
図 4-3	ヒトメモリーT 細胞の増殖に対するアバタセプトの作用 (平均値±SD)	102
図 4-4	ヒトナイーブ T 細胞によるサイトカイン産生に対するアバタセプトの作用 (平均値±SD)	103
図 4-5	ヒトメモリーT 細胞によるサイトカイン産生に対するアバタセプトの作用 (平均値±SD)	104
図 4-6	アバタセプト (CTLA4-Ig) によるステロイド感受性の回復 (平均値±SD)	105
図 4-7	ステロイド抵抗性喘息モデルに対するアバタセプトの治療効果	106
図 4-8	ラットコラーゲン誘発関節炎モデルにおける足浮腫の経時的変化	107
図 4-9	ラットコラーゲン誘発関節炎モデルにおけるサイトカイン産生への作用	107
図 4-10	ラットコラーゲン誘発関節炎モデルにおける関節破壊の抑制作用	108
図 5-1	関節リウマチ患者にアバタセプトを反復点滴静注したときの血清中濃度推移	110
図 6-1	オレンシア®点滴静注用 250mg の使用成績調査 (関節リウマチ) : 患者の内訳	123
図 6-2	副腎皮質ステロイドの併用有無別での副作用発現率	127
図 7-1	オレンシア静注製剤の投与方法	131

序文

1. 発見の経緯、外国における開発ならびに使用状況

オレンシア®点滴静注用 250mg（以下、オレンシア静注）あるいはオレンシア®皮下注 125mg シリンジ 1mL（以下、オレンシア皮下注）の有効成分であるアバタセプト（遺伝子組換え）[Abatacept (Genetical Recombination)] は、米国ブリストル・マイヤーズ スクイブ社により開発され、小野薬品工業株式会社により販売されているヒト細胞傷害性 T リンパ球抗原-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タンパク質である。アバタセプトは免疫応答において、抗原提示細胞表面の CD80 及び CD86 に特異的に結合することで、T 細胞の活性化に必要な CD80/86 と CD28 の相互作用による共刺激シグナルを選択的かつ抑制的に調節する。

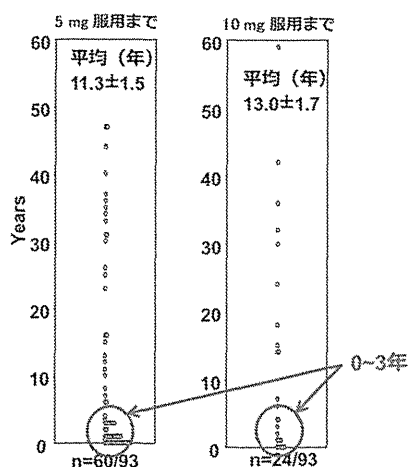
アバタセプトについては、オレンシア静注が関節リウマチの効能効果で 2005 年 12 月 23 日に米国で最初に承認され、欧州では中央審査方式により 2007 年 5 月 21 日に承認された。2013 年 2 月現在、アバタセプトは世界 50 カ国以上で承認されている。米国では 2008 年 4 月 7 日、欧州では 2010 年 1 月に若年性特発性関節炎で追加承認された。日本では、ブリッジング戦略にもとづいた開発を行い、関節リウマチの効能効果で 2010 年 7 月 23 日に承認を取得した。

なお、新剤形としてオレンシア®皮下注 125mg シリンジ 1mL が米国で 2011 年 7 月 29 日に承認され、欧州では 2012 年 10 月 4 日に承認された。本邦においては 2013 年 6 月 28 日に承認を取得した。2013 年 3 月現在、アバタセプト皮下注製剤は世界 9 カ国で承認されている。

1.1. 重症喘息

喘息患者は全国で約 400 万人と言われており¹、その内成人患者は約 150 万人程度と推定される。喘息患者のおよそ 10%（40 万人、うち成人患者は約 15 万人）では、現在の標準治療薬である吸入ステロイド（ICS）の高用量と長時間作用型 β_2 刺激薬（long-acting β_2 agonist、LABA）を併用してもコントロール不良な重症喘息患者である。医療経済的にはこの重症喘息患者での治療費が喘息治療費全体の 50%以上を占めている。特に、経口ステロイド薬を常時使用するステロイド依存性の重症喘息患者は、喘息死の予備軍と位置づけられ、必ずしも近年の治療成績向上の恩恵には浴していない。

これまで、喘息の重症・難治化の要因は早期介入の失敗によって長年の間に気管支での高度のリモデリングが蓄積された結果と認識されてきた。しかし、森ら²の報告によると、重症喘息の 2/3 が喘息発症 0~3 年以内というごく初期にステロイド依存状態に陥っており、重症喘息の 50%~60%（約 5 万~8 万人）での機序は発症時から通常の喘息と異なっていることが示唆された、としている（図 1-1）。



プレドニソロン換算 5 mg 以上を連日服用するステロイド依存性重症喘息症例の平均年齢は 62 歳と年長者が多く、発症年齢では成人発症が圧倒的に多い。発症からステロイド依存までの期間は、平均 11 年であるが、その内訳は 0~3 年以内の症例が 3 分の 2 を占めていた。

図 1-1 ステロイド依存性喘息の臨床像

さらに、わが国のステロイド依存性喘息では、その 90%以上の患者が成人発症であり、70%の患者が IgE 抗体の認められない非アトピー型喘息で占めていることから、これらの重症喘息患者での気道閉塞は通常のアレルギー発現機序である IgE-マスト細胞-ケミカルメディエータ経路とは異なる機序で発現していることが示唆されている。森ら²は、軽症喘息患者と高用量 ICS+経口ステロイド使用中の重症喘息患者での ICS 使用前後の末梢血 T 細胞での活動性を比較している (表 1-1)。

表 1-1 重症喘息患者と軽症喘息患者での吸入ステロイド使用前後の末梢血 T 細胞の活動性

	重症喘息患者		軽症喘息患者	
	ICS+PSL	Before ICS	After ICS	
N	11	10		
Age	58.4 ± 6.4	45.9 ± 6.0		
M/F	6/5	6/4		
アトピー性/非アトピー性	2/9	7/3		
%FEV ₁	52.7 ± 8.4	74.7 ± 4.4	84.7 ± 4.4	
Eosinophil (/mL)	189.7 ± 39.4	548.0 ± 162.3	492.7 ± 135.7	
Ach PC ₂₀ (g/mL)	567 ± 264.4	9332 ± 3205		
Cytokine 産生* (pg/mL)				
IL-5	46.5 ± 16.4	46.1 ± 11.8	4.4 ± 2.0	
IL-2	2029 ± 489	4954 ± 522	3132 ± 824	
IL-4	196.9 ± 41.9	403.8 ± 117.7	227.4 ± 53.4	

* 末梢血単核球 (2 x 10⁶/well)を、PMA (20 nM) + ionomycin (1 μM) で 24 時間刺激し、上清のサイトカイン IL-5、IL-2、IL-4 を特異的 ELISA で測定した。

軽症喘息患者では、吸入ステロイドを使用すると末梢血 T 細胞の IL-5 産生に代表されるアレルギー性炎症の速やかな沈静化が起こり、呼吸機能 (%FEV₁) の改善が見られている。一方、ステロイド依存性の重症喘息患者では、高用量吸入ステロイドの使用にも係わらず、末梢血 T 細胞の IL-5 産生は高止まりしていた。このことから、重症喘息患者では、軽～中等症喘息患者とは異なって、T 細胞のステロイド感受性が低下していると考えられる。

森らの細胞レベルでの研究によると、重症喘息に特徴的な T 細胞レベルでのステロイド抵抗性は T 細胞に対する共刺激シグナルとサイトカインによって誘導される、ことが明らかにされている。T 細胞の活性化に必要な CD80/86 と CD28 の相互作用による共刺激シグナルを選択的かつ抑制的に調節するアバタセプトは、培養系 (*in vitro*) において、T 細胞のステロイド感受性を回復せしめた。

次いで、森ら²の前臨床研究において、ステロイド抵抗性を示す重症喘息モデルが作成され、アバタセプトのステロイド感受性回復効果、好酸球性炎症治療効果が証明された。

1.2. 関節リウマチ

アバタセプトは免疫応答において、抗原提示細胞表面の CD80/86 に特異的に結合することで、T 細胞の活性化に必要な CD80/86 と CD28 の相互作用による共刺激シグナルを選択的かつ抑制的に調節する新規作用機序により、関節リウマチの症候及び症状、身体機能、健康関連の生活の質の改善作用を発揮する。

アバタセプトは点滴静注用製剤として自己免疫疾患を治療対象に臨床開発が開始され、成人関節リウマチ (RA) の治療薬としては、米国で 2005 年 12 月 23 日に最初に承認された。その後、欧州では中央審査方式により 2007 年 5 月 21 日に承認され、日本ではブリッジング戦略にもとづいた開発を行い、2010 年 7 月 23 日に承認を取得した。2013 年 2 月現在、アバタセプトは世界 50 カ国以上で承認されている。

さらに、2003 年に関節リウマチ患者への治療選択肢の拡充及び利便性向上を目的に皮下注製剤の臨床開発を開始し、オレンシア点滴静注用と同様の効果が認められた。そして、関節リウマチ治療薬として 2011 年 7 月 29 日に米国で最初に承認され、欧州では 2012 年 10 月 4 日に承認された。2013 年 3 月現在、アバタセプト皮下注製剤は 9 カ国で承認されている³。

オレンシア点滴静注用において 2010 年 9 月の販売と同時に、使用全例を対象とした使用成績調査 (全例調査) を実施し、2012 年 8 月 31 日までに登録された登録症例数は 9359 例で、2013 年 6 月に結果が報告されている⁴。一方、オレンシア皮下注用は 2014 年 2 月に市販直後調査を終了した。

有効成分及び製剤に関する項目

2. 物理、化学、薬剤に関する重要な情報原薬

(1) 化学式及び構造式

治験薬コード名： 該当しない

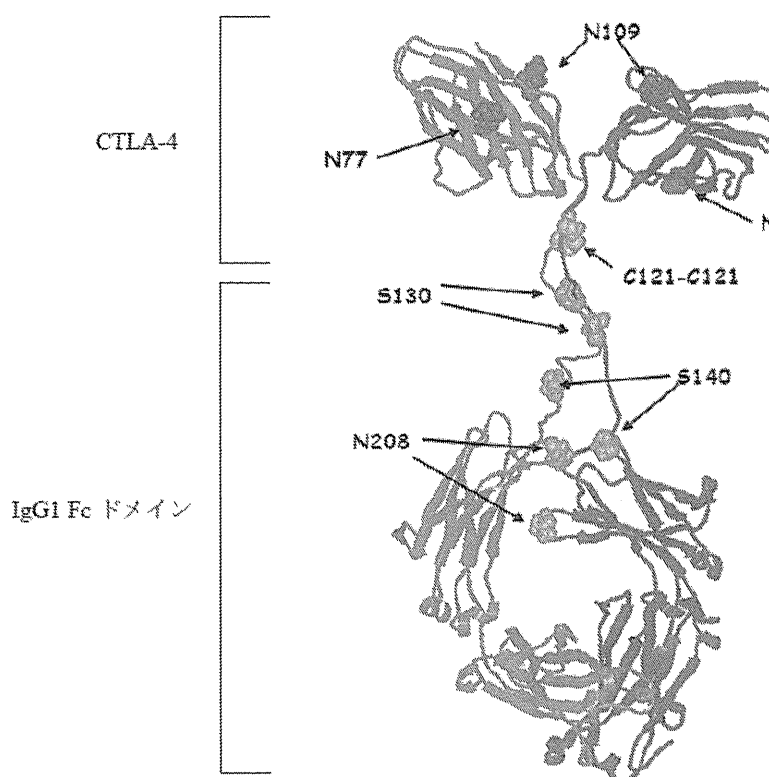
一般的名称： アバタセプト（遺伝子組換え）（JAN）

Abatacept（Genetical Recombination）（JAN）

abatacept（INN）

化学名： アバタセプトは CTLA-4 の細胞外ドメイン及びヒンジ、CH2 及び CH3 ドメインを含むヒト免疫グロブリン G 定常領域（C γ 1）からなる融合たん白質である。アバタセプトは、アミノ酸 358 個よりなる同一ポリペプチドの 2 本鎖で構成される糖たん白質で、鎖間ジスルフィド結合による共有結合二量体として存在する。

構造式：



N77, N109 及び N208：N-結合型糖鎖付加位置

S130 及び S140：O-結合型糖鎖付加位置

C121-C121：ジスルフィド結合位置

図 2-1 アバタセプトの構造

分子式： C₃₅₀₄H₅₄₅₀N₉₂₄O₁₀₉₂S₃₂（ポリペプチド部分）

分子量： 79018.38（二量体）

CAS 登録番号： 332348-12-6

薬効分類： 生物由来製品（T 細胞選択的共刺激調節剤）

(2) 物理的・化学的性質

性状	: 無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液
溶解性	: 該当しない
吸湿性	: 該当しない
融点	: 該当しない
酸塩基乖離定数	: 該当しない
分配係数	: 該当しない
その他の示性値	: pH : 6.8～7.4

本剤の原薬であるアバタセプト (BMS-188667) は、ヒト 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 Fc γ 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。

ヒト CTLA-4 とヒト IgG1 の結晶構造を用いたアバタセプトの構造を図 2-1 に示した。本薬は二量体構造であり、SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動により分子量約 100 kDa (非還元型) と約 50 kDa (還元型) の蛋白に分離される。ヒト IgG1 遺伝子に変異を有するため、Fc 鎖間でジスルフィド結合が形成されない。そのため、本薬は CTLA-4 の一カ所のジスルフィド結合のみで二量体構造をとっている。また、CTLA-4 及び IgG1 にそれぞれ糖鎖付加位置を有する。

2.1. 点滴静注用製剤

オレンシア点滴静注用 250mg は、用時溶解して用いる凍結乾燥注射剤である。

(1) 剤形の区別、規格及び性状

区別：用時溶解して用いる凍結乾燥注射剤

規格：オレンシア点滴静注用 250mg :

1 バイアル中アバタセプト (遺伝子組換え) として 250mg 含有

性状：白色～微黄白色の塊又は粉末。(1 バイアルを日局注射用水 10mL で溶解後は、無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液である。)

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH : 7.2～7.8 [25mg/mL 日局注射用水]

浸透圧比 (生理食塩液に対する比) : 約 0.8 [25mg/mL 日局注射用水]

粘度 : 該当資料なし

比重 : 該当資料なし

安定な pH 域 : 7～8

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素が陰圧状態で封入されている。

(4) 製剤組成

本剤は、1 バイアル中アバタセプト (遺伝子組換え) として 250mg 含有する。

有効成分はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。培養工程の培地成分として、ウシの乳由来の D-ガラクトースを使用している。また、培養工程で遺伝子組換えヒトインスリンを使用しており、遺伝子組換えヒトインスリンの精製工程において、ブタ膵臓由来トリプシンを使用している。

本剤の添加物を表 2-1 に示した。

表 2-1 オレンシア静注の添加物一覧

		1 バイアル中の分量
添加剤	マルトース水和物	500 mg
	リン酸二水素ナトリウム一水和物	17.2 mg
	その他、等張化剤及び pH 調節剤を含有する。	

電解質の濃度 : 該当しない

添付溶解液の組成及び容量 : 該当しない

その他 : 該当しない

(5) 注射剤の調製法

本剤に添付されたシリコーン油を塗布していない専用のディスポーザブルシリンジ及び 18～21G の注射針を用いて、本剤 1 バイアル当たり 10 mL の日局注射用水（日局生理食塩液も使用可）で溶解し、日局生理食塩液で希釈する〔シリコーン油が塗布されたシリンジを用いて調製した場合、本剤の溶液中に浮遊物が生じることがあるため廃棄すること〕。

(6) 活性成分の安定性

アバタセプトは遺伝子組換え融合タンパク質で、内因性の蛋白と同一の分解経路によりアミノ酸へと代謝されると考えられるため、活性を持つ代謝物は産生されない。

活性成分の各種条件下における安定性は以下のとおりである（表 2-2）。

表 2-2 活性成分の安定性

試験	保存条件	包装形態	保存期間	試験結果
長期保存試験 (暗所)	-40℃	PC ボトル	30 ヶ月	すべての測定項目において規格に適合した。
	5℃	PC ボトル	6 ヶ月	すべての測定項目において規格に適合した。
加速試験 (暗所)	25℃ / 40%RH	PC ボトル	3 ヶ月	モノマーは、3 ヶ月目で、高分子種は 2 ヶ月目で規格をはずれた。また、脱アミド体が増加し、1 ヶ月以降で規格に適合しなかった。
光安定性	5℃室内散光	PC ボトル	4 週	高分子種量が経時的に増加するが、4 週までは規格に適合した。
	25℃/ 60%RH 室内散光	PC ボトル	1 週	高分子種量が経時的に増加するが、1 週までは規格に適合した。
	25℃高照度光/ 紫外線	PC ボトル	8 日	高分子種量、モノマー、SDS-PAGE*及び IL-2 阻害活性が規格不適合となった。

測定項目：外観、pH、たん白質濃度、ペプチドマップ、サイズ排除クロマトグラフィー、SDS-PAGE、B7Ig 結合活性、IL-2 阻害活性、等電点電気泳動

PC ボトル：ポリカーボネート製ボトル

*：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）

(7) 静注製剤の安定性

静注製剤の各種条件下における安定性は以下のとおりである（表 2-3）。

表 2-3 静注製剤の各種条件下における安定性

試験	温度	湿気	光	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	5℃	---	暗所	無色 ガラス バイアル	36 ヶ月	36 ヶ月まで安定であった。	
加速試験	25℃	60%RH	暗所	無色 ガラス バイアル	36 ヶ月	高分子種量が増加し、 SDS-PAGE*、ペプチドマ ップが規格不適合となっ た。 IL-2 阻害活性のわずかな 上昇傾向が認められた。	
苛酷試験	温度・ 湿度	30℃	75%RH	暗所	無色 ガラス バイアル	12 ヶ月	高分子種量が増加し、 SDS-PAGE*、ペプチドマ ップが規格不適合となっ た。 IL-2 阻害活性のわずかな 上昇傾向が認められた。
		40℃	75%RH	暗所		6 ヶ月	
	光	25℃	---	高照度光/ 紫外線	無色 ガラス バイアル 無色ガラ スシリン ジ +紙箱 (遮光)	4 日 (120 万 lx・hr、 200W・ hr/m ²)	高分子種量が増加し、 SDS-PAGE*が規格不適 合となった。 安定であった。

測定項目：凍結乾燥品の外観、溶液の外観、pH、たん白質濃度、サイズ排除クロマトグラフィー、SDS-PAGE、等電点電気泳動、B7Ig結合活性、IL-2 阻害活性、水分含量、溶解時間、ペプチドマップ、不溶性微粒子、エンドトキシン、無菌

*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）

静注製剤の溶解時の各種条件下における安定性は以下のとおりである（表 2-4）。

一般に調製後の注射液を保存した場合、雑菌等の繁殖が懸念されるため、無菌性の観点から用時調製し、調製後は速やかに使用すること（なお、希釈後やむをえず保存する場合は、2～25℃で保存し、24 時間以内に使用すること）。

表 2-4 静注製剤の溶解後の各種条件下における安定性

溶解方法	保存条件	保存期間	結果
日局注射用水で 25mg/mL に溶解	5℃/暗所	24 時間	安定であった。
	室温/室内散光下	24 時間	安定であった。
日局生理食塩液で 25mg/mL に溶解	5℃/暗所	24 時間	安定であった。
	室温/室内散光下	24 時間	安定であった。
日局生理食塩液で 25mg/mL に溶解後、 さらに日局生理食塩液で 1mg/mL に希釈	5℃/暗所	24 時間	安定であった。
	室温/室内散光下	24 時間	安定であった。

確認試験法 : ペプチドマップ (液体クロマトグラフィー)

定量法 : 紫外可視吸光度測定法 (波長 280nm)

生物学的試験法 : 該当しない

力価 : 該当しない

他剤との配合変化 (物理化学的变化) : 該当資料なし

本剤は、独立したラインにより投与するものとし、他の注射剤・輸液等と混合しないこと。

製剤中の有効成分の確認試験法 : ペプチドマップ (液体クロマトグラフィー)

混入する可能性のある夾雑物 : 高分子種、酸化体、脱アミド体、低分子種

(8) 治療上注意が必要な容器に関する情報

静注製剤に添付されたシリコーン油を塗布していない専用のディスポーザブルシリンジ及び 18~21G の注射針を用いて、本剤 1 バイアル当たり 10 mL の日局注射用水 (日局生理食塩液も使用可) で溶解し、日局生理食塩液で希釈する [シリコーン油が塗布されたシリンジを用いて調製した場合、本剤の溶液中に浮遊物が生じることがあるため廃棄すること]。

(9) 静注製剤の保存条件及び使用期限

貯法 : 遮光し、凍結を避け、2~8℃で保存

使用期限 : 3年 (使用期限の年月は外箱に記載。)

3. 毒性、薬物動態及び薬物代謝安全性薬理試験

GLP 適合下で実施したサルを用いた 1 ヶ月間及び 1 年間間歇静脈内投与毒性試験の一環として、アバタセプトの心血管系、中枢/末梢神経系及び呼吸器系に対する影響を検討した（表 3-1）。

表 3-1 アバタセプトの心血管系、中枢/末梢神経系及び呼吸器系に対する影響

評価対象	動物種	投与方法	用量 (mg/kg)	性別/ 例数	特記すべき所見
心血管系 中枢/末梢神経系 呼吸器系	サル	静脈内 (q2d×15) 1 ヶ月間	0、10、 22.4、50	雌雄/ 各 3	アバタセプトに関連する変化は認められなかった。
	サル	静脈内 (qW) 1 年間	0、10、 22、50	雌雄/ 各 5	アバタセプトに関連する変化は認められなかった。
ケミカル メディエーター	サル	静脈内 (qW) 1 年間	0、10、 22、50	雌雄/ 各 5	血漿中又は血清中のヒスタミン、C3a、TNF-α 及び IL-6 濃度にアバタセプトに関連する変化は認められなかった。

q2d：隔日、qw：1 回/週

略語：IL = インターロイキン、TNF = 腫瘍壊死因子

3.2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

GLP に準拠して実施し、アバタセプトはヒトの投与量(約 10mg/kg)の約 10 倍の投与量(100mg/kg)で忍容性を示した。投与後 15 日目に剖検したサルでは標的器官の毒性は認められず、概略の致死量は 100mg/kg を超えると推定された。(表 3-2)

表 3-2 アバタセプトの単回投与毒性試験

動物種/ 系統	投与経路	投与量 (mg/kg)	動物数 / 群	最大非致死量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)	特記すべき所見
カニクイザル	静脈内	90	雄 1	90	>90	2 週間の観察期間を通してサルは臨床的に正常であった。摂餌量は軽度減少したが、体重に影響はみられなかった。15~42 日目にリンパ球数の減少(投与前値の 50% 未満)が認められたが、背景値の範囲内であった。
カニクイザル	静脈内	0、 10、 33、 100	雄 2 雌 2	100	>100	<u>10 及び 33mg/kg 投与群：</u> 42 日までに、10mg/kg 投与群の 2/4 例及び 33mg/kg 投与群の 3/4 例で抗アバタセプト抗体が検出された。 <u>100mg/kg 投与群：</u> 毒性徴候は認められなかった。体重・摂餌量・体温・リンパ球の活性化又はフェノタイプ解析・血清免疫グロブリンのアイソタイプには投薬に関連した影響はみられなかった。投与後 14 日間抗アバタセプト抗体は検出されなかった。

(2) 反復投与毒性試験

マウス、ラット及びビサルを用いて反復投与毒性試験を実施した。適切な試験計画の下、GLP 及び ICH ガイドラインに準拠して実施し、アバタセプトの全身曝露量、動物における毒性プロファイル並びにマウス及びビサルではアバタセプト投与に関連した変化の回復性について検討した。(表 3-3)

表 3-3 アバタセプトの反復投与毒性試験

動物種/ 系統	投与経路/ 投与期間	投与量 (mg/kg)	動物数 / 群	無毒性量 (mg/kg)	特記すべき所見
CD-1 マウス	皮下 /6 ヶ月間 (qw)	0、 20、 65、 200	雄 20 雌 20	200	<p>全投与量群：良好な忍容性が認められた。</p> <p>65 及び 200mg/kg 投与群： 免疫系に関連した可逆的な変化として、血清 IgG 量の一過性の低下、雄で脾臓 B 細胞比率の低下並びに B 細胞及び T 細胞活性化の幼若化反応の抑制が認められた。また病理組織学的変化として、腎臓で軽度の慢性多巣性炎、リンパ球浸潤及び尿細管細胞変性を伴う尿細管上皮細胞における巨大核の発現頻度及び程度の可逆的な上昇が認められた。臨床病理学的検査では腎機能に及ぼす悪影響はみられなかった。</p>
SD ラット	皮下・ 静脈内 /13 日間 (q2d×7)	皮下： 0、 80、 200 静脈内： 0、200	雄 5 雌 5	200	<p>投与量 200mg/kg まで薬剤投与に関連した肉眼病理学的変化又は病理組織学的変化はみられなかった。また、皮下投与による投与部位の変化は忍容可能と考えられた。アバタセプトはいずれの投与経路においても免疫原性を示したが（皮下投与でより強い影響がみられた）、血清中のアバタセプト濃度が免疫抑制作用を示す濃度を下回ると免疫原性が発現すると考えられた。</p>
SD ラット	静脈内 /3 ヶ月間	0、 65、 200	雄 20 雌 20	<65	<p>全投与量群：</p> <p>1) 以下の免疫学的パラメータ及び臨床病理学的パラメータの変化が認められた。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 14 及び 21 週目に血清 IgG 量の減少（対照群と比較して 0.07～0.30 倍）による血清グロブリン量の減少 ・ 4、8、13 及び 21 週目に、主にヘルパー T 細胞（CD4 陽性 CD8 陰性）数の増加（対照群と比較して 1.32 ～2.01 倍）による、総リンパ球数の増加と関連した T 細胞総数の増加 ・ 4、8、13 及び 21 週目に、制御性 T 細胞（CD4 陽性 CD25 陽性 Foxp3 陽性）数の減少（対照群と比較して 0.23～ 0.60 倍） <p>2) 以下の病理組織学的所見が認められた。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 脾臓及び腸管膜/下顎リンパ節で、T 細胞領域の拡大及び胚中心の減少（数及び大きさ）を特徴とする B 細胞領域の縮小 ・ 甲状腺及び膵島のリンパ球性炎が 14 週目よりも 21 週目で増加（総発現頻度として、甲状腺：6%、膵島：18%）

カニクイザル	静脈内 /1 ヶ月間 (q2d)	0、 10、 22.4、 50	雄 3 雌 3	50	<p><u>全投与量群：</u> 投薬に関連した毒性学的に意義のある変化はみられなかった。1 ヶ月の投与期間終了時に血清 IgG 量の用量依存的で軽微な減少がみられた (IgM 及び IgA 量には変化なし) が、休薬期間中に回復した。</p> <p><u>10 及び 22.4mg/kg 投与群：</u> 10mg/kg 投与群の 2 例及び 22.4mg/kg 投与群の 1 例で投与終了後 6~9 週目に抗アバタセプト抗体が検出された。</p>
カニクイザル	静脈内 /1 年間 (qw)	0、 10、 22、 50	雄 5 雌 5	50	<p><u>全投与量群：</u> 忍容性が認められ、投薬に関連した毒性徴候、体重・摂餌量の変化、眼科学的变化、心電図 (心拍数を含む)・血圧・体温の変化、臨床病理学的変化、肉眼病理学的変化及び器官重量の変化は認められなかった。病理組織学的変化として、脾臓及び下顎リンパ節における胚中心の活性低下を反映した軽度から中等度の胚中心減少 (数及び直径) がみられたが、3 ヶ月の休薬期間中に完全に回復した。10mg/kg 投与群の雄 1 例を除き、アバタセプトはサルに免疫原性を示さなかった。投与直後の血清又は血漿中のヒスタミン・補体 C3a・TNFα・IL-6 量には投薬に関連した変化はみられなかった。試験開始前のウイルス検査で全動物が 1 種類以上のウイルス (RhLCV、ヘルペス B ウイルス、RhCMV 及び SV40) に感染していたことが確認されたが、アバタセプトを 1 年間投与してもウイルス感染の臨床徴候は認められなかった。さらに、増殖性病変、前がん病変及び腫瘍性病変を誘発する可能性があるウイルスが存在していたにもかかわらず、いずれの動物の末梢血及びリンパ系組織もこれらの変化は認められなかった。KLH の免疫により、休薬 9 週目に明らかな抗体産生が認められ、全投与量で免疫機能の活性が確認された。</p> <p><u>50mg/kg 投与群：</u> 雄で、32 週目に血清 IgG 量の軽微で一過性の減少がみられた (IgM 又は IgA 量には変化なし) が、51 週目までには投与前値にまで回復した。</p>

qw : 1 回/ 週、q2d : 隔日、KLH : keyhole limpet hemocyanin