

(3) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

ラットにアバタセプトを投与したところ、投与量 200mg/kg (臨床用量でのヒトの曝露量の 11 倍の曝露量)まで雌雄の親動物の生殖能及び次世代の初期胚発生に及ぼす影響は認められなかった。(表 3-4)

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

動物種/ 系統	投与経路	投与量 (mg/kg)	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)		特記すべき所見
				親動物	胚・胎児	
SD ラット	静脈内	雄：交配前 2 週間～ 剖検予定日 (q3d×17)  雌：交配前 2 週間～ 交配期間中 (q3d) 及び妊娠 0、3、6 日	0、 10、 45、 200	一般毒性 200 生殖毒性 200	発生毒性 200	<ul style="list-style-type: none"> <li>いずれの投与量においても、親動物で本剤投与に関連した死亡例、臨床徴候、体重・摂餌量の変化はみられず、雌雄の交配能又は生殖能にも影響は認められなかった。</li> <li>雌では性周期及び帝王切開パラメータには本剤投与に関連した変化はみられず、次世代の初期胚発生に対する影響もみられなかった。</li> </ul>

q3d : 3 日毎

2) 胚・胎児発生に関する試験

いずれの動物種でもアバタセプト投与の影響はみられなかった (ラット及びウサギの曝露量は、ヒトの曝露量のそれぞれ 30 倍及び 29 倍であった)。試験に用いたいずれの動物種においても、アバタセプトは母動物又は胚・胎児に毒性を示さなかった (表 3-5)。

ラット及びウサギを用いた試験では、アバタセプトの胎盤通過が確認されたことから、アバタセプトを投与された母動物由来の胎児はアバタセプトに曝露されていたと考えられる。

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

動物種/ 系統	投与経路	投与時期	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)		特記すべき所見
				親動物	胚・胎児	
CD-1 マウス	静脈内	妊娠 6～15 日	0、 10、 55、 300	一般毒性 300 生殖毒性 300	発生毒性 300	いずれの投与量においても、アバタセプトは母動物及び胚・胎児に毒性を示さなかった。
SD ラット	静脈内	妊娠 6～15 日	0、 10、 45、 200	一般毒性 200 生殖毒性 200	発生毒性 200	<ul style="list-style-type: none"> <li>母動物及び胎児におけるアバタセプトの血清中濃度は用量依存的に増加し、胎児より母動物でアバタセプト濃度が高かった。</li> <li>いずれの投与量においても、アバタセプトは母動物及び胚・胎児に毒性を示さなかった。</li> </ul>

NZW ウサギ	静脈内	妊娠 7、10、13、 16、19 日	0、 10、 45、 200	一般毒性 200  生殖毒性 200	発生毒性 200	<ul style="list-style-type: none"> <li>妊娠 19 日の母動物及び胎児におけるアバタセプトの血清中濃度は用量依存的に増加した。</li> <li>いずれの投与量においても、アバタセプトは母動物及び胎児に毒性を示さなかった。</li> </ul>
------------	-----	------------------------	-------------------------	--------------------------------	-------------	---

### 3) 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

ラットの母動物 (F0) にアバタセプトをほぼ 3 日に 1 回静脈内投与したところ、母動物では投与量 200mg/kg (臨床用量でのヒトの曝露量の 11 倍の曝露量) まで、出生児 (F1) では 45mg/kg (臨床用量でのヒトの曝露量の 7 倍の曝露量) まで本剤投与の影響はみられなかった。投与量 200mg/kg では、本剤投与に関連する F1 雌ラットの変化として、キーホールリンペットヘモシアニン (KLH : keyhole limpet hemocyanin) に対する T 細胞依存性抗体応答の亢進 (対照群の 9 倍) 及び 1 例で中等度のびまん性甲状腺炎が認められた。これらの所見は片性 (雌) 又は 1 例の動物 (雌) に限定された変化であり、その他の免疫学的パラメータ [脾臓リンパ球のフェノタイプ、血清 Ig 量及び抗核抗体産生] には影響がみられなかった。(表 3-6)

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関する試験

動物種/ 系統	投与経路	投与時期	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)		特記すべき所見
				親動物	胚・胎児	
SD ラット	静脈内	妊娠 6 日～ 授乳 21 日 (約 q3d)	0、 10、 45、 200	一般毒性 200  生殖毒性 200	発生毒性 雄：200 雌：45	<ul style="list-style-type: none"> <li>授乳 12 日に、用量依存的なアバタセプトの母乳及び血清中濃度の上昇が認められたが、抗アバタセプト抗体は検出されなかった。</li> <li>F1 ラットでは、出生後 21 日のみに用量依存的なアバタセプト濃度の上昇がみられた。</li> <li>出生後 21、63 及び 112 日の F1 ラットでは、抗アバタセプト抗体は検出されなかった。</li> <li>出生後 56 日に、投与量 200mg/kg の F1 雌ラットで本剤投与に関連した T 細胞依存性抗体応答の亢進 (9 倍) が認められた。</li> <li>投与量 200mg/kg の F1 雌ラット 10 例中 1 例で、出生後 112 日に中等度の慢性びまん性甲状腺炎が認められた。</li> </ul>

#### 4) その他の特殊毒性

##### ① 遺伝毒性

代謝活性化系 [Aroclor 1254 誘導ラット肝臓酵素 (S9 分画)] の存在又は非存在下で、一連の *in vitro* の試験系を用い、アバタセプトの遺伝毒性について検討した。S9 代謝活性化系の有無にかかわらず、アバタセプトは復帰突然変異 (Ames) 試験では濃度 5000 µg/plate まで、CHO/HGPRT 遺伝子座を用いる遺伝子突然変異試験では濃度 3180 µg/mL まで変異原性を示さなかった。初代培養ヒトリンパ球を用いる *in vitro* 染色体異常試験では、アバタセプトは S9 代謝活性化系の有無にかかわらず濃度 3110 µg/mL まで染色体異常誘発性を示さなかった。

##### ② がん原性

アバタセプトをマウスに投与量 20、65 及び 200 mg/kg で週 1 回、雄には最長 84 週間、雌には最長 88 週間皮下投与した。アバタセプトの薬理作用から予想されたように、低投与量の 1 例を除き、抗薬物抗体 (薬物特異抗体) の産生抑制がみられたことから、持続的な免疫抑制作用が発現していたと考えられる。全投与量でリンパ腫、中・高投与量の雌で乳腺腫瘍の発生率が上昇した。マウスでは、レトロウイルス [マウス白血病ウイルス (MLV) 及びマウス乳癌ウイルス (MMTV)] が、それぞれリンパ腫及び乳腺腫瘍を誘発することが知られている。本試験で使用した CD-1 マウスのゲノム中にはポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) 法により内在性 MLV の DNA が検出され、乳腺腫瘍の透過型電子顕微鏡検査及び免疫組織化学的検査により MMTV の存在が確認された。これらの成績から、アバタセプト投与群のマウスにおけるリンパ腫及び乳腺腫瘍の発生率上昇は、長期にわたる免疫抑制作用によりこれら特定のウイルスに対する免疫監視機構が低下したことと関連していると考えられた。また、非腫瘍性病変として、全投与量で腎臓尿細管上皮細胞での巨大核の発現頻度及び程度の上昇がみられた。

##### ③ 局所刺激性

アバタセプト静注製剤の臨床投与経路は静脈内であることから、NZW ウサギの静脈内、動脈内及び静脈周囲に単回投与し、局所刺激性について検討した。その結果、いずれの投与経路でも投与部位の刺激性変化は認められなかった。さらに、サル of 反復投与毒性試験では、最長 1 年間静脈内投与しても投与部位の刺激性変化はみられなかった。

臨床用プレフィルドシリンジ製剤 (RTU 製剤) の局所刺激性を検討するため、ラットを用いた皮下投与試験 (2 試験、pH7.6 及び pH7.2 の製剤)、ウサギを用いた誤投与時の局所刺激性を検討する静脈内、動脈内、静脈周囲及び筋肉内投与試験 (pH7.2 の製剤) を実施した。これらの試験の結果、皮下注製剤に局所刺激性は認められなかった。なお、皮下注臨床製剤の用法は 1 週間に 1 回の投与で、同一箇所を繰り返し注射することは避けることとしているため、本製剤の累積刺激性を検討する試験は実施しなかった。

#### ④ 免疫原性

アバタセプトが異種蛋白であることから予測されたように、試験に使用した全動物種に免疫原性を示した。しかし、アバタセプトがすべての動物種に活性を示し、免疫抑制作用を示す濃度では自己免疫応答を抑制することから、すべての試験において投与期間中アバタセプトの曝露は維持されていたと考えられた。なお、急性の過敏反応を特徴とする抗体が関与する毒性は、マウス及びイヌでアバタセプトの惹起投与後にのみ認められた。

なお、動物におけるヒト型蛋白の免疫原性からヒトにおける免疫原性は予測できないことから、ヒトに対する免疫原性については各臨床試験の項を参照のこと。

#### ⑤ 免疫毒性

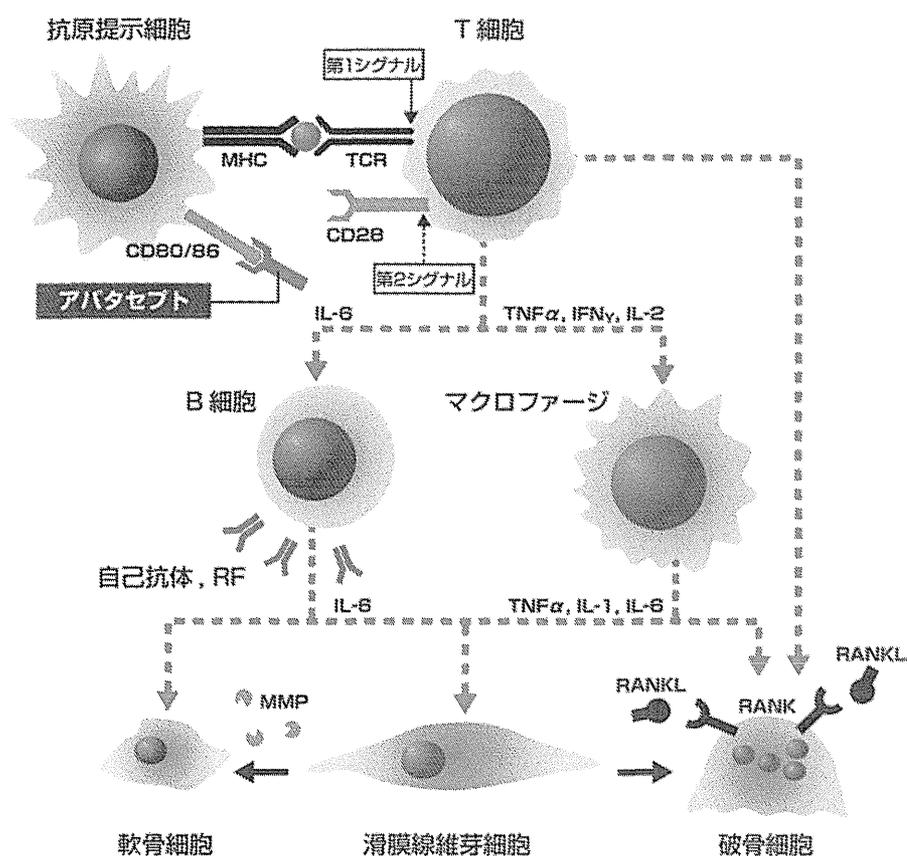
アバタセプトは選択的免疫調節剤であるために、免疫系に対して影響を与えることが予測される。単回及び反復投与毒性試験でアバタセプト投与による免疫学的影響について検討したことに加え、マウス及びサルを用いた免疫毒性試験を数試験実施した。さらに、結核菌慢性感染モデルマウスにおけるアバタセプト投与の影響についても検討した。その結果、アバタセプトをヒトに投与する場合の安全性上の特段の懸念は認められなかった。

## 薬効薬理に関する項目

### 4. 薬理作用

#### 4.1. 作用部位・作用機序

関節リウマチの発症に際しては、ナイーブ T 細胞及びメモリー T 細胞の関与<sup>5</sup>が示唆され、重症喘息の発症に際しては、T 細胞の共刺激シグナルの関与<sup>2</sup>が示唆されている。T 細胞は自身の活性化により増殖し、炎症性サイトカインを産生する。静止期の T 細胞の活性化には、第 1 シグナル（抗原特異的シグナル）及び第 2 シグナル（共刺激シグナル）の少なくとも 2 種類のシグナルが必要である<sup>6,7</sup>。第 1 シグナルは T 細胞受容体（TCR）と抗原提示細胞（APC）表面の主要組織適合遺伝子複合体（MHC）により伝達され、共刺激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 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共刺激シグナルである。



APC: antigen-presenting cell、MHC: major histocompatibility complex、TCR: T cell receptor、TNF $\alpha$ : tumor necrosis factor alpha、IFN $\gamma$ : interferon gamma、IL-1、2、6: interleukin-1、2、6、RANK (L) : receptor activator of nuclear factor kappa B (ligand)、RF: rheumatoid factor

図 4-1 アバタセプトの作用機序の概略

アバタセプトはヒト CTLA-4 の細胞外ドメインとヒト IgG1 の Fc 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 APC 表面の CD80/CD86 に結合し、CD28 共刺激シグナルを阻害することで T 細胞の活性化を抑制する。なお、アバタセプトは Fc $\gamma$  受容体に

結合するが、補体依存性細胞傷害活性や抗体依存性細胞傷害活性は誘導しなかった<sup>7</sup>。これはヒト IgG1 のヒンジドメインに変異を導入したことに起因すると考えられる。(図 4-1)

#### 4.2. 薬効を裏付ける試験成績

##### (1) T細胞の増殖及びサイトカイン産生に対する作用

CD28 共刺激シグナルを介した CD4 陽性 T 細胞の増殖及びサイトカイン産生に対するアバタセプトの作用について検討した<sup>8</sup>。

##### ① ヒトナイーブ T 細胞に対する作用 (*in vitro*)

アバタセプトは 0.3~30  $\mu\text{g/mL}$  の濃度範囲でヒトナイーブ T 細胞の増殖を 40%~80% 阻害した。阻害作用は約 10~30  $\mu\text{g/mL}$  で最大となり、100  $\mu\text{g/mL}$  まで濃度を上昇させても作用の増強は認められなかった(図 4-2)。さらに、アバタセプトはヒトナイーブ T 細胞による抗原特異的なインターロイキン (IL) -2、インターフェロン (IFN) - $\gamma$  及び腫瘍壊死因子 (TNF) - $\alpha$  の産生を有意に抑制した ( $P<0.001$ ; ANOVA 検定)(図 4-4)。

##### ② ヒトメモリー T 細胞に対する作用 (*in vitro*)

アバタセプトは破傷風毒素に対するヒトメモリー T 細胞の増殖をヒトナイーブ T 細胞と同じ濃度範囲 (約 10~30  $\mu\text{g/mL}$ ) で最大 60%~80% 阻害した(図 4-3)。さらに、IL-2、IFN- $\gamma$  及び TNF- $\alpha$  の産生を有意に抑制した ( $P<0.01$  又は  $P<0.001$ ; t 検定)(図 4-5)。

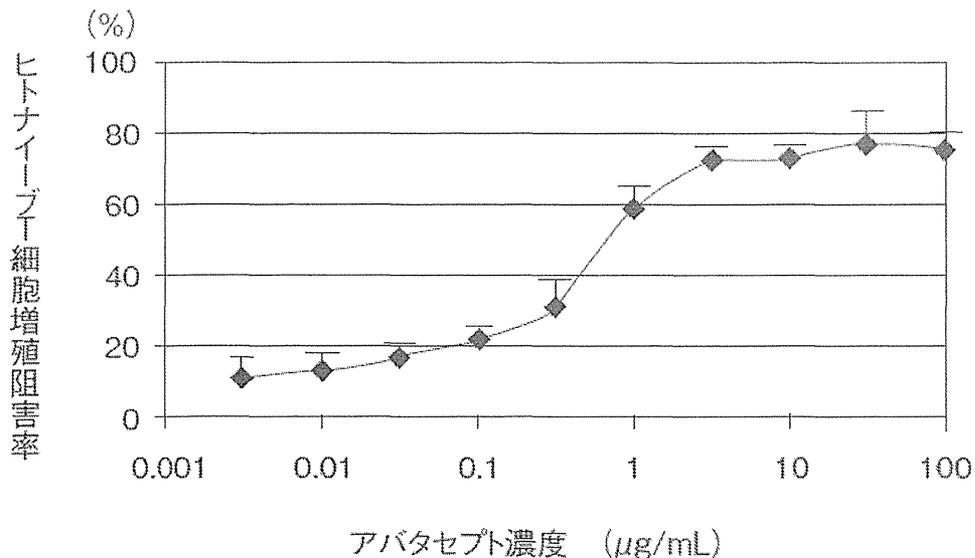


図 4-2 ヒトナイーブ T 細胞の増殖に対するアバタセプトの作用 (平均値 $\pm$ SD)

【方法】ヒトナイーブ T 細胞として末梢血 T 細胞、抗原提示細胞として同種異系 B リンパ芽球細胞を用いた。抗原提示細胞と T 細胞の細胞数比が 1: 50 となるようプレート上に播種し、0~100  $\mu\text{g/mL}$  のアバタセプト存在下で 5 日間培養した。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は 3H-チミジンの取り込み量を測定することで評価した。

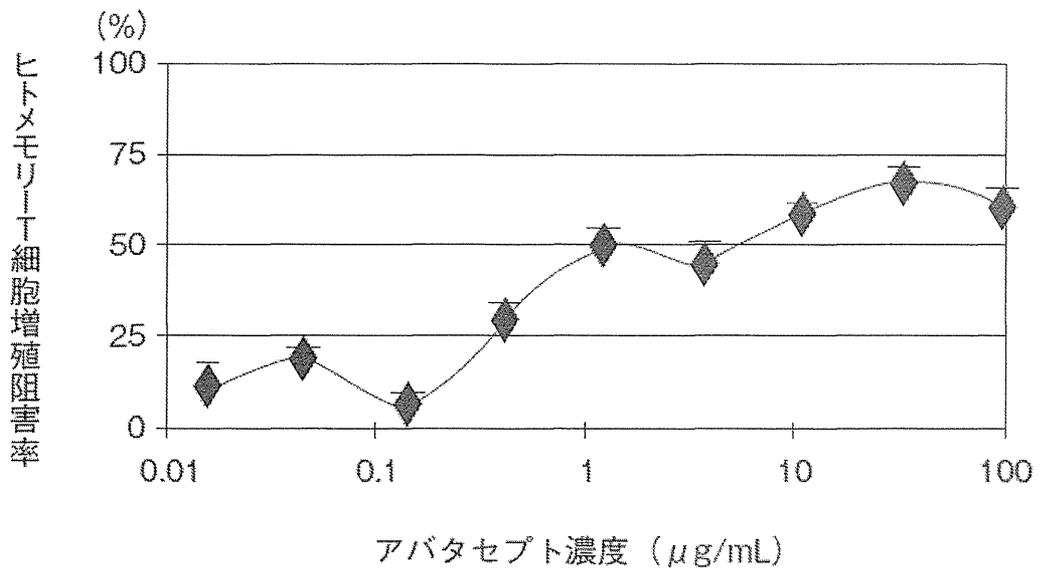


図 4-3 ヒトメモリーT 細胞の増殖に対するアバタセプトの作用 (平均値±SD)

【方法】 健常人の末梢血単核細胞をプレート上に播種し、0~100 μg/mL のアバタセプト存在下で 500ng/mL の破傷風毒素により刺激し 6 日間培養した。ヒトメモリーT 細胞の増殖に対するアバタセプトの阻害率 (%) は 3H-チミジンの取り込み量を測定することで算出した。

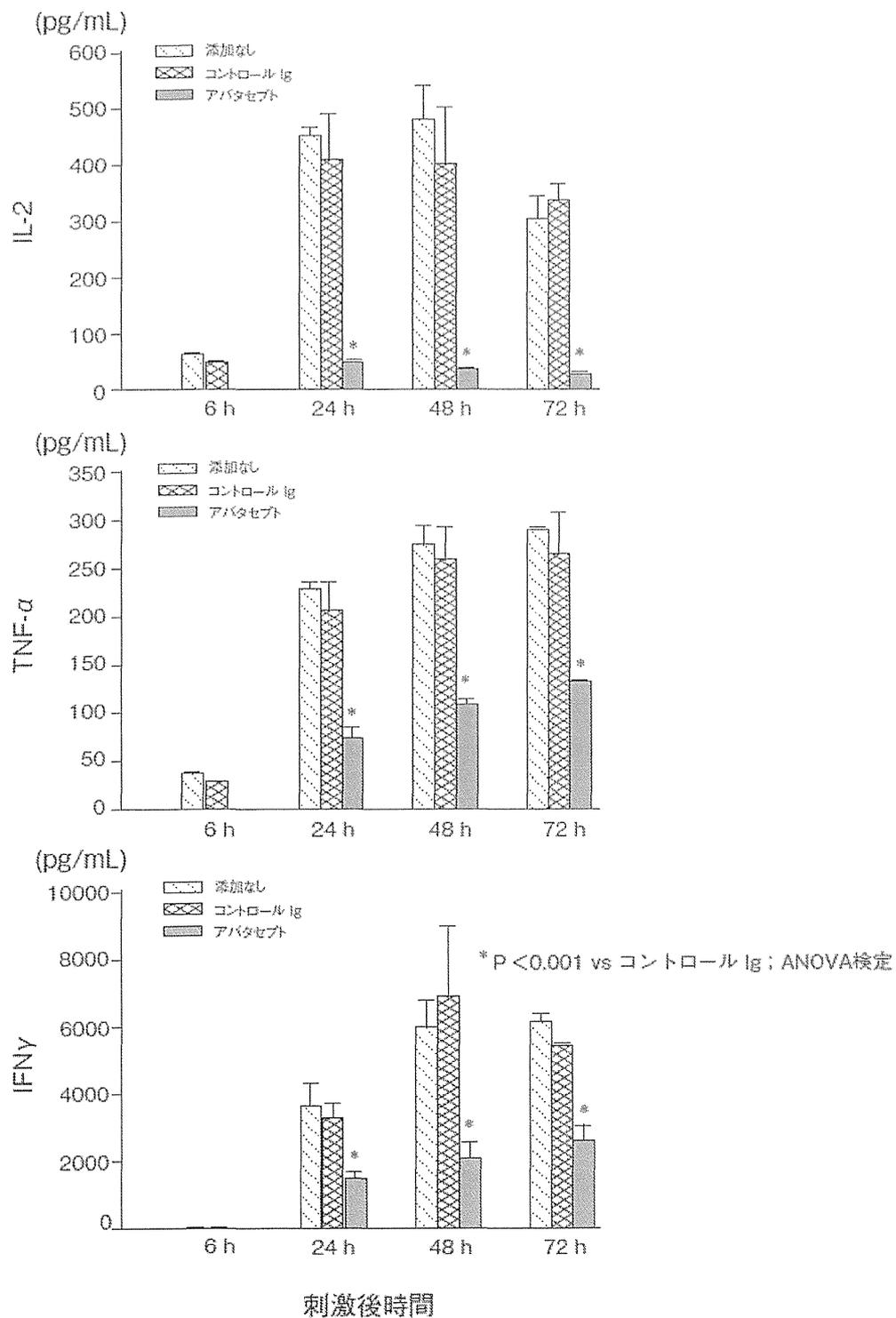


図 4-4 ヒトナイーブ T 細胞によるサイトカイン産生に対するアバタセプトの作用 (平均値±SD)

【方法】ヒトナイーブ T 細胞として末梢血 T 細胞、抗原提示細胞として同種異系 B リンパ芽球細胞を用いた。抗原提示細胞と T 細胞の細胞数比が 1 : 10 あるいは 1 : 50 となるようプレート上に播種し、30 μg/mL のアバタセプト又はコントロール Ig 存在下で培養後、6、24、48 及び 72 時間目における培養液中のサイトカイン濃度を ELISA 法により測定した。

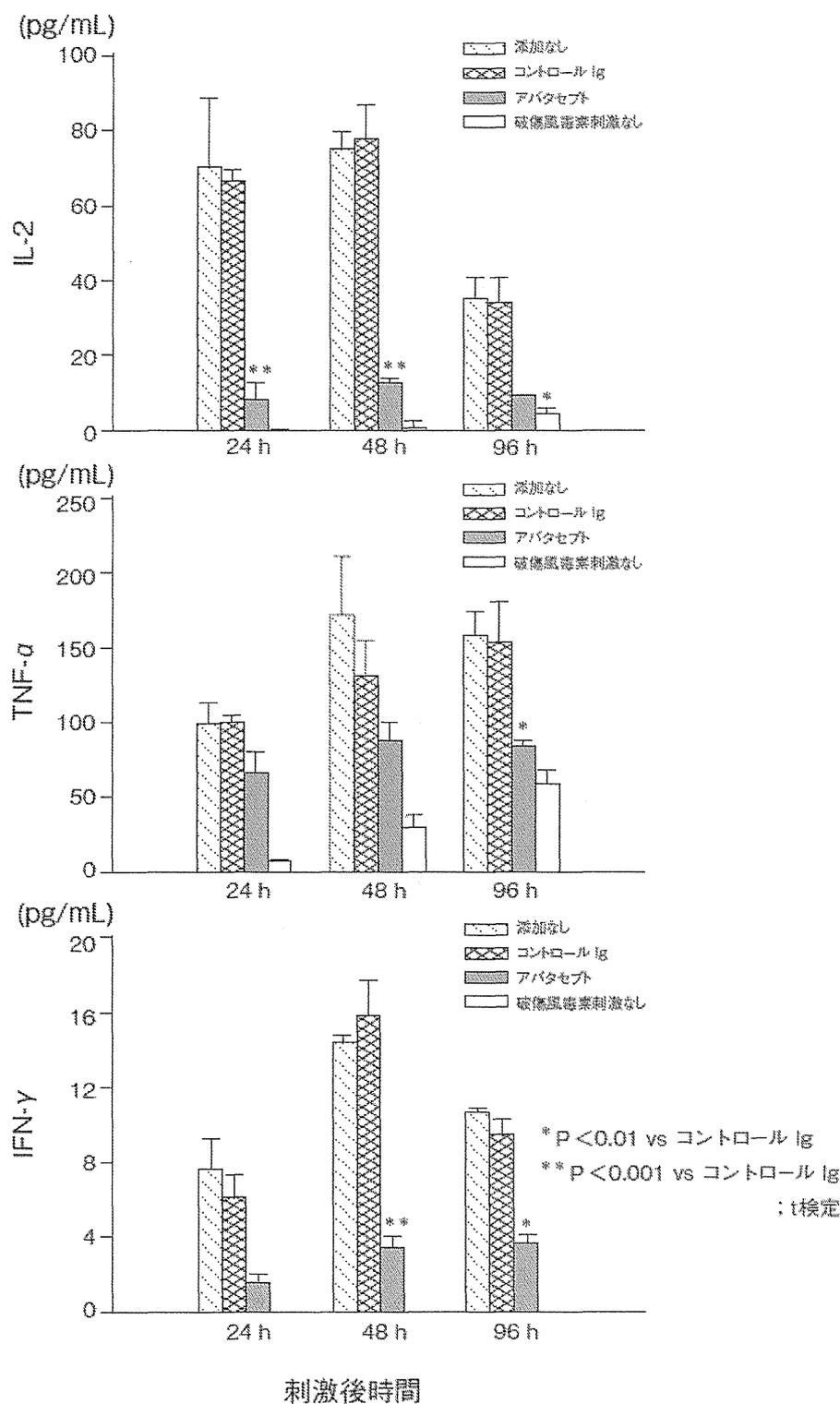


図 4-5 ヒトメモリーT細胞によるサイトカイン産生に対するアバタセプトの作用 (平均値 $\pm$ SD)

【方法】 単一健康人の末梢血単核細胞から抗原提示細胞を精製し、さらに骨髄細胞から T 細胞を調製した。抗原提示細胞と T 細胞の細胞数比が 1 : 4 となるようプレート上に播種し、 $30 \mu\text{g/mL}$  のアバタセプト又はコントロール Ig 存在下で破傷風毒素により刺激し、24、48 及び 96 時間目における培養液中のサイトカイン濃度を ELISA 法により測定した。

(2) アバタセプト (CTLA4-Ig) によるステロイド感受性回復に関する作用 (*in vitro*)

ステロイド抵抗性を示す重症喘息におけるステロイド感受性回復に関するアバタセプト (CTLA4-Ig) の作用をまず *in vitro* にて検討した。

アトピー型喘息患者より樹立したアレルゲン特異的 T 細胞クローンを固相化抗 CD3 抗体 (Anti-CD3) で活性化し、細胞増殖応答 (Stimulation index) のステロイド感受性を評価した。CD3 シグナル単独では、デキサメサゾンによって用量依存的に抑制されたが、CD80, CD86 を高発現した樹状細胞 (Dendritic cells: DC) を共存させると、CD28 を介した共刺激シグナルが供給されて、ステロイド抵抗性が誘導される。培養中に CTLA4-Ig (3  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) が存在すると、共刺激シグナルが阻害されるため、デキサメサゾンが再び用量依存的に細胞増殖応答を抑制し、アバタセプト (CTLA4-Ig) が CD28 シグナルによるステロイド抵抗性を *in vitro* で解除することが示された (図 4-6)。

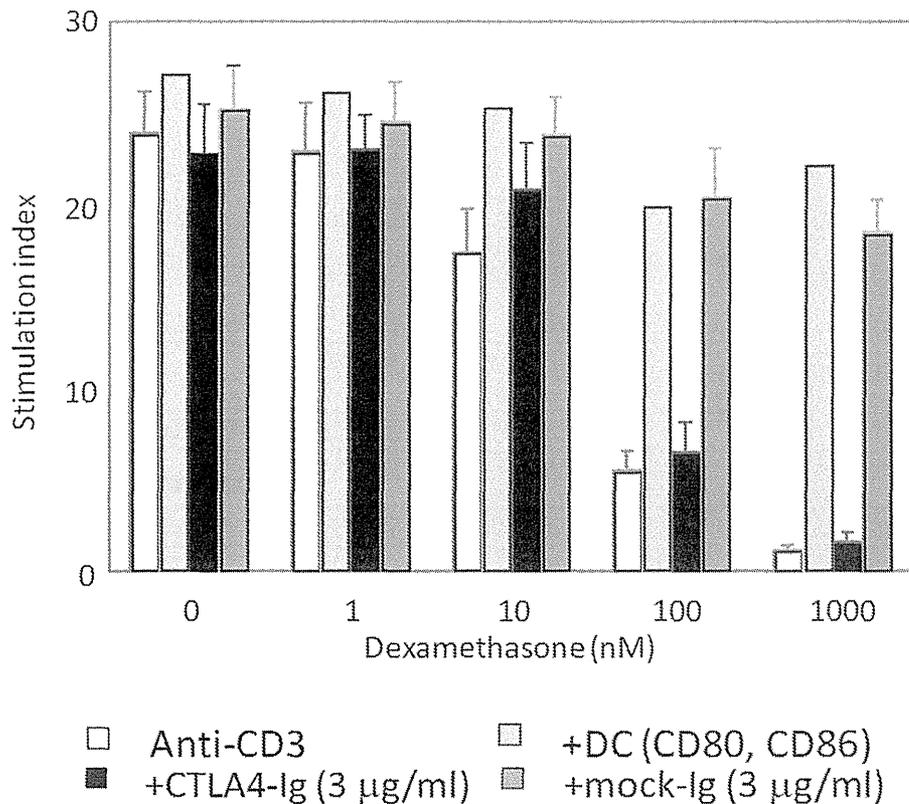


図 4-6 アバタセプト (CTLA4-Ig) によるステロイド感受性の回復 (平均値 $\pm$ SD)

【方法】アトピー型喘息患者末梢血単核球を主要ダニアレルゲン Der f 2 で刺激、限界希釈法にてヘルパーT細胞クローンを樹立した。96 well culture plate に抗 CD3 抗体を固相化し、T 細胞クローン ( $10^5/\text{well}$ ) を刺激した。72 時間培養の、最終 16 時間  $^3\text{H}$ -thymidine をパルスし、細胞増殖反応を測定した。樹状細胞 (DC,  $10^4/\text{well}$ )、CTLA4-Ig、対照の mock-Ig は、培養開始時に該当する well に加えた。

### (3) アバタセプト (CTLA4-Ig) によるステロイド抵抗性喘息モデルに対する作用 (*in vivo*)

前臨床エビデンスとして、喘息モデルにおけるアバタセプトのステロイド感受性回復効果を証明する目的に、卵白アルブミン (OVA) 特異的 T 細胞クローンを樹立した。無処置の Balb/c マウスに T 細胞クローンを細胞移入した後、抗原 (OVA) チャレンジすることで、T 細胞依存性喘息モデルを樹立した。クローン T6-7 を移入されたマウス喘息モデルは、デキサメサゾン (DEX) 単独投与では気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中の好酸球数は有意に減少せず、ステロイド抵抗性喘息モデルと考えられた。本モデルにおけるアバタセプトのステロイド感受性回復効果を解析した (図 4-7)。

アバタセプト単独投与あるいはデキサメサゾン (DEX) 単独投与では好酸球性炎症に対する治療効果はみられなかったが (ステロイド抵抗性喘息)、アバタセプトとデキサメサゾンを併用投与した場合には BALF (気管支肺胞洗浄液) 中の好酸球数が有意に減少した。このことは、デキサメサゾンにアバタセプトを併用することで、ステロイド抵抗性が解除されることを示唆している。

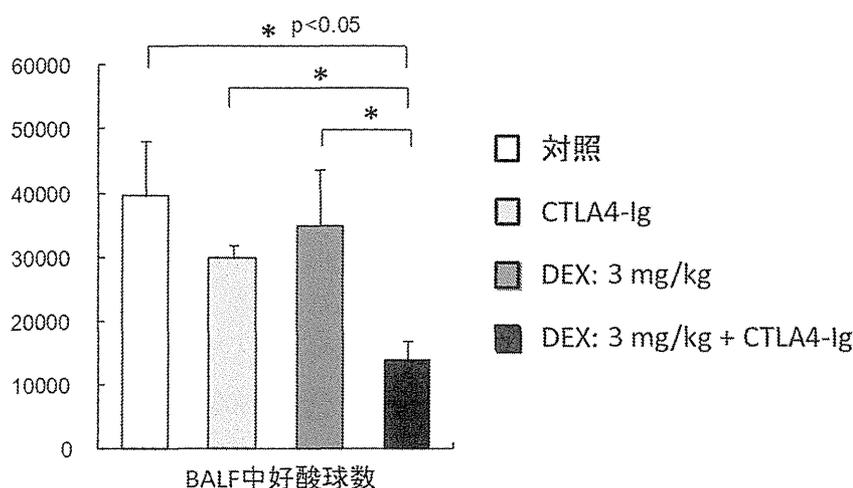


図 4-7 ステロイド抵抗性喘息モデルに対するアバタセプトの治療効果

【方法】卵白アルブミン (OVA) 特異的 T 細胞クローン (T6-7、 $10^7$ /匹) を、無処置 Balb/c マウスに尾静脈より投与し (Day 0)、翌日 OVA チャレンジ (Day 1)、48 時間後に気管支肺胞洗浄液 (BALF) を採取し (Day 3)、好酸球数を計測した。デキサメサゾン (DEX、3 mg/kg)、アバタセプト (100 microg/匹) を、皮下投与した (Day 1,2)。

### (4) 関節炎モデルに対する作用

ラットのコラーゲン誘発関節炎モデルにアバタセプトを腹腔内投与し、足浮腫、サイトカイン産生及び関節破壊に対するアバタセプトの予防的効果を検討した<sup>9)</sup>。

#### ① 足浮腫に対する作用 (ラット)

足浮腫 (後肢関節容積) の経時変化を検討した結果、アバタセプト投与群では足浮腫の発症が有意に抑制された ( $P < 0.05$ ; t 検定)。このとき、アバタセプトは抗コラーゲン抗体の産生も抑制した (図 4-8)。

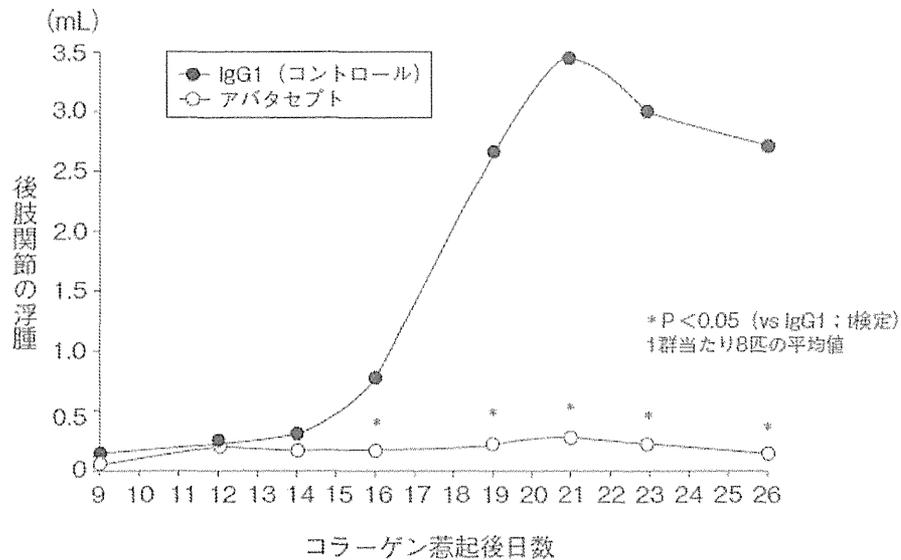


図 4-8 ラットコラーゲン誘発関節炎モデルにおける足浮腫の経時的変化

【方法】 DA 系ラットの尾根部皮内にウシ II 型コラーゲン 300  $\mu$ g を投与しコラーゲン誘発関節炎を惹起した。このモデルにアバタセプト 1mg/kg 又はヒト IgG1 をコラーゲン惹起前日、惹起日、惹起後 2、4、6、8 及び 10 日目に腹腔内投与した。試験期間中、定期的の後肢関節容積を mL 単位で測定し、その変化量を足浮腫として評価した。

② サイトカイン産生に対する作用 (ラット)

IgG1 投与群ではコラーゲン惹起を行わなかった正常ラットと比較して IL-2 及び IFN- $\gamma$  が関節炎の発症/進行により上昇したが、これらサイトカインの上昇はアバタセプト投与群では有意に抑制された ( $P < 0.05$ ; t 検定)。(図 4-9)

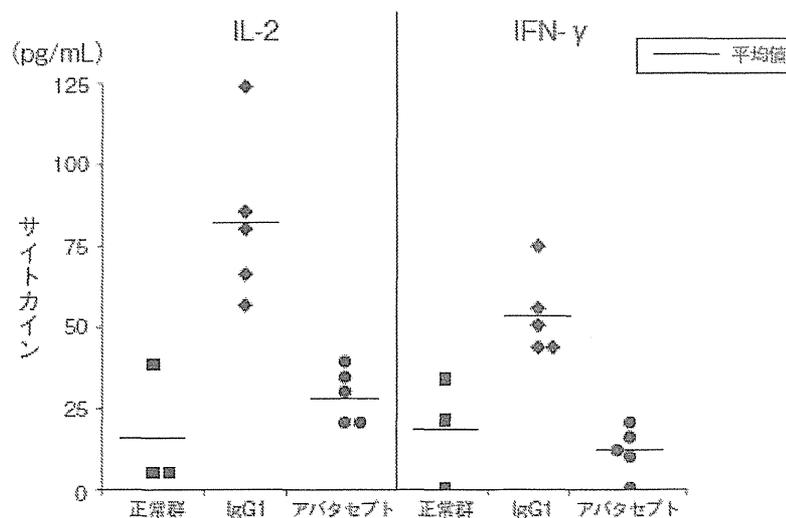


図 4-9 ラットコラーゲン誘発関節炎モデルにおけるサイトカイン産生への作用

【方法】 コラーゲン誘発関節炎モデル試験の終了時 (27 日目) に血清サンプルを採取し、IL-2 及び IFN- $\gamma$  濃度を測定した。なお、正常ラットを病態発症の比較対照として設定した。

③ 関節破壊の抑制作用（ラット）

病理組織学的評価によりアバタセプトの骨破壊に対する予防的効果を検討した結果、アバタセプト投与群での炎症、パニヌス、軟骨障害及び骨吸収の各評価スコアが有意に低下した（ $P < 0.05$  ; t 検定）。（図 4-10）

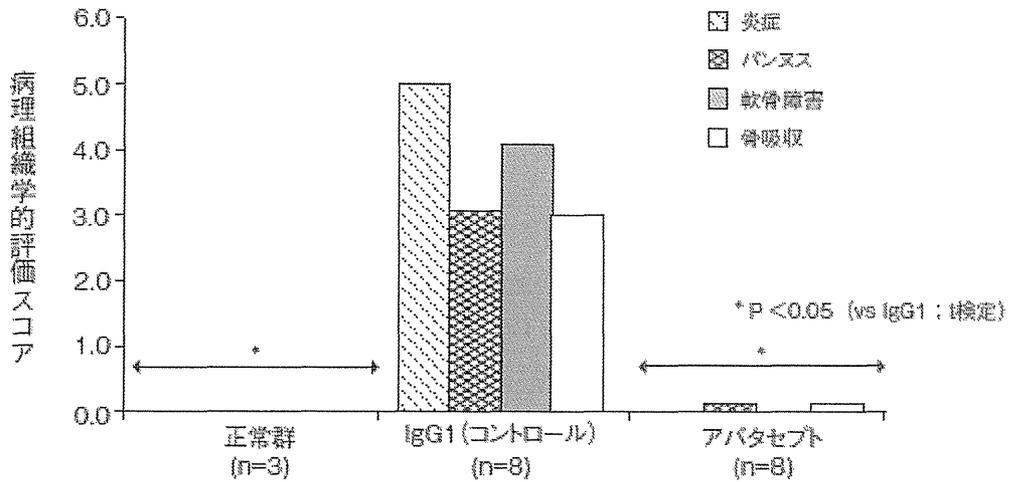


図 4-10 ラットコラーゲン誘発関節炎モデルにおける関節破壊の抑制作用

【方法】コラーゲン誘発関節炎モデル試験の終了時（27日目）に足関節をホルマリン固定し、炎症、パニヌス、軟骨障害及び骨吸収について6段階のスコア化による病理組織学的評価を行った。なお、正常ラットを病態発症の比較対照として設定した。

(5) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## 薬物動態に関する項目

### 5. 血中濃度

#### 5.1. 臨床試験で確認された血中濃度

##### (1) 単回投与

日本人の関節リウマチ患者に本剤 2~16 mg/kg を 30 分かけて単回点滴静注したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す (表 5-1)。点滴静注後、アバタセプトの血清中濃度は緩やかに減少し、半減期 ( $t_{1/2}$ ) は約 10 日であった。また、 $C_{max}$  及び AUC はほぼ用量比例的に増加し、 $t_{1/2}$ 、CL 並びに  $V_{ss}$  の平均値は投与量に依存しなかった。

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

投与量 (mg/Kg)	$C_{max}^a$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	AUC <sup>a,b</sup> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	$t_{1/2}^c$ (日)	CL <sup>c</sup> (mL/h/Kg)	$V_{ss}^c$ (L/Kg)
2 (n=6)	36 (24)	4509 (36)	8.8 (3.2)	0.46 (0.15)	0.11 (0.02)
8 (n=7)	161 (14)	21330 (23)	9.5 (2.6)	0.38 (0.09)	0.10 (0.02)
16 (n=6)	318 (43)	46065 (44)	10.3 (4.5)	0.37 (0.16)	0.12 (0.06)

a 幾何平均値 (変動係数%)

b 0 時間から無限時間までの血清中濃度曲線下面積

c 平均値 (標準偏差)

##### (2) 反復投与 (IM101250)

日本人の関節リウマチ患者に本剤 2~16 mg/kg を 1、15、29 及び 57 日目に 30 分かけて反復点滴静注したときの最終投与時の薬物動態パラメータ及び血清中濃度推移を以下に示す (表 5-2、図 5-1)。 $C_{max}$  及び AUC はほぼ用量比例的に増加し、 $t_{1/2}$ 、CL 並びに  $V_{ss}$  の平均値は投与量に依存しなかった。

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

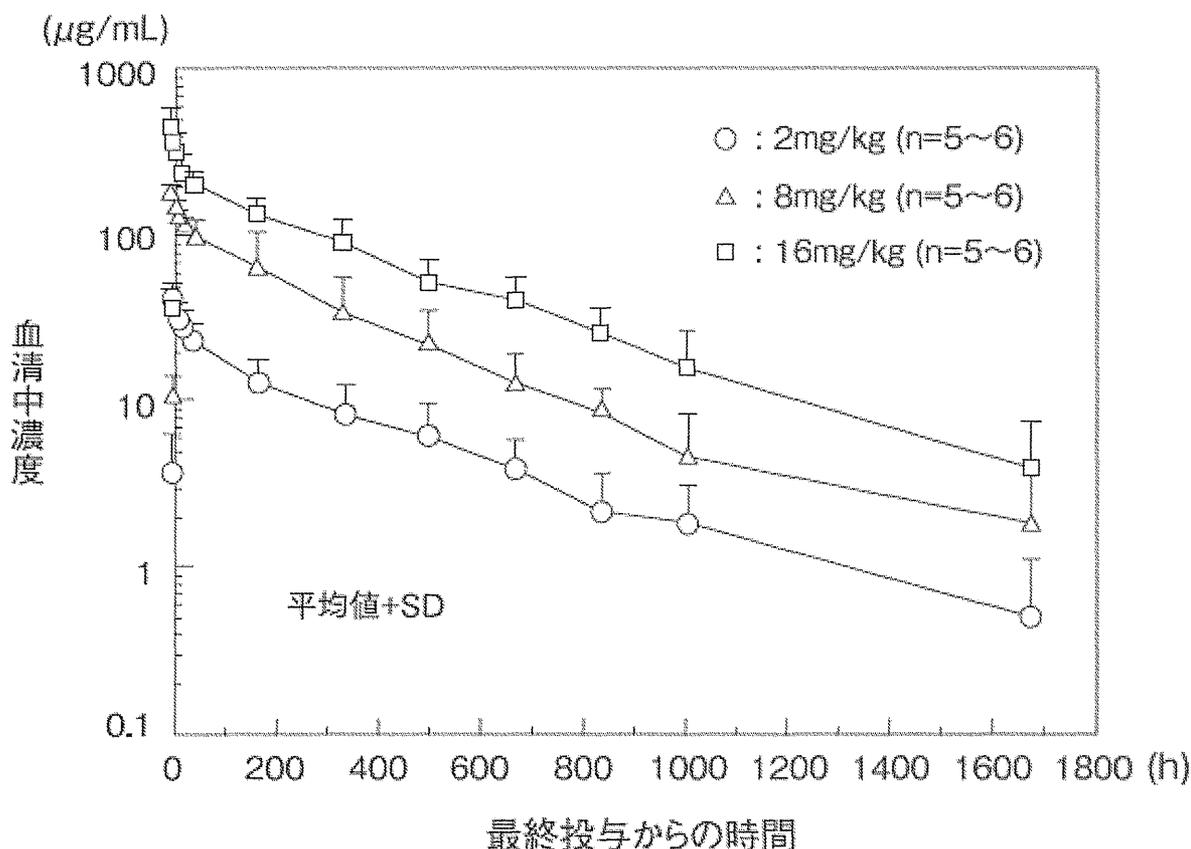
投与量 (mg/Kg)	$C_{max}^a$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	AUC <sup>a,b</sup> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	$t_{1/2}^c$ (日)	CL <sup>c</sup> (mL/h/Kg)	$V_{ss}^c$ (L/Kg)
2 (n=6)	43 (21)	6715 (35)	12.7 (5.1)	0.32 (0.10)	0.11 (0.03)
8 (n=6)	188 (15)	27271 (37)	9.7 (2.4)	0.31 (0.10)	0.09 (0.02)
16 (n=6)	454 (28)	69918 (18)	10.8 (4.1)	0.23 (0.04)	0.08 (0.02)

1、15、29 及び 57 日目に反復点滴静注したときの最終投与後のデータ

a 幾何平均値 (変動係数%)

b 0 時間から無限時間までの血清中濃度曲線下面積

c 平均値 (標準偏差)



1、15、29 及び 57 日目に反復点滴静注したときの最終投与後のデータ

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

(3) 食事・併用薬の影響

静注製剤での該当資料なし。

(4) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（IM101250）において得られた血清中濃度を用いて、日本人成人関節リウマチ患者における PPK 解析を実施したところ、全身クリアランス（CL）、中心コンパートメント及び末梢コンパートメントの分布容積（VC 及び VP）の変動要因として体重が認められたが、体重の影響を調整した後、アバタセプトの薬物動態に対する年齢、性別及び併用薬、民族間差（日本人/日本人以外）の影響はみられなかった。

5.2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（IM101250）において得られた血清中濃度をもとにノンコンパートメント解析法により薬物動態パラメータを算出した。さらに国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（IM101250）及び海外第Ⅲ相臨床試験において得られた血清中濃度を用いて実施した PPK 解析では 2-コンパートメントモデルを採用した。

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) バイオアベイラビリティ

静注製剤は該当しない。

皮下注製剤では、国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（IM101250）において、アバタセプト皮下投与後と点滴静脈内投与後の用量調整をした AUC〔1投与間隔（7日間）における血清中濃度曲線下面積〕を比較した結果、本剤の絶対バイオアベイラビリティは 78.4%と推定された。

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

表 5-2 参照

(6) 分布容積

表 5-2 参照

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

5.3. 吸収

該当しない

5.4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>ラット

妊娠ラットにアバタセプトを 10、45 及び 200 mg/kg の投与量で、妊娠 6 日から 15 日にかけて 1 日 1 回静脈内投与したところ、妊娠 20 日において母動物及び胎児の血清からアバタセプトが検出され、アバタセプトの血液－胎盤関門通過性が確認された（表 5-3）。

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）

投与量 (mg/kg)	母動物血清中濃度 ( $\mu$ g/mL)	胎児血清中濃度 ( $\mu$ g/mL)	胎児血清中濃度/ 母動物血清中濃度比
10	8.4	5.0	0.60
45	26.7	14.7	0.55
200	81.0	33.1	0.41

<参考>ウサギ

妊娠ウサギにアバタセプトを 10、45 及び 200 mg/kg の投与量で、妊娠 7 日から 19 日にかけて 3 日に 1 回静脈内投与したところ、妊娠 19 日において母動物及び胎児の血清からアバタセプトが検出され、アバタセプトの血液－胎盤関門通過性が確認された（表 5-4）。

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)

投与量 (mg/kg)	母動物血清中濃度 ( $\mu$ g/mL)	胎児血清中濃度 ( $\mu$ g/mL)	胎児血清中濃度/ 母動物血清中濃度比
10	200.7	0.6	0.003
45	989.7	1.1	0.001
200	7261.2	4.3	<0.001

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>ラット

妊娠ラットにアバタセプトを 10、45 及び 200 mg/kg の投与量で、妊娠 6 日から授乳 21 日にかけてほぼ 3 日に 1 回静脈内投与したところ、授乳 12 日の母動物の血清及び乳汁、並びに生後 21 日の幼若ラットの血清からアバタセプトが検出され、アバタセプトの乳汁への移行が確認された (表 5-5、表 5-6)。

表 5-5 母動物乳汁中アバタセプト濃度 (n=10 の平均値)

投与量 (mg/kg)	血清中濃度 ( $\mu$ g/mL)	乳汁中濃度 ( $\mu$ g/mL)	胎児血清中濃度/ 母動物血清中濃度比
10	69.6	6.2	0.09
45	299	28.1	0.09
200	1726	135	0.08

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)

投与量 (mg/kg)	血清中濃度 ( $\mu$ g/mL)	
	雌	雄
10	2.1	1.9
45	7.4	8.2
200	30.6	21.7

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

## 5.5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

アバタセプトは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。また、全身に存在するプロテアーゼやペプチダーゼのような蛋白分解酵素により代謝される可能性がある。したがって、アバタセプトは肝臓中でのみ代謝されるのではなく、血液中や他の組織中でも代謝されると考えられる。

### (2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

アバタセプトの立体構造及び親水性から、肝での CYP450 による代謝は受けないと考えられる。

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

### (4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## 5.6. 排泄

### (1) 活性代謝物の速度論的パラメータ

アバタセプトの分子量は大きいため、腎を介した排泄はほとんどないと考えられる。

### (2) 排泄率

該当資料なし

### (3) 排泄速度

該当資料なし

## 5.7. 透析等による除去率

腹膜透析：該当資料なし

血液透析：該当資料なし

直接血液灌流：該当資料なし

## 臨床試験に関する項目

### 6. 臨床試験成績

#### 6.1. 臨床試験一覧

表 6-1 アバタセプト静注製剤の臨床試験一覧

試験の種類	国内/海外試験の相試験番号	試験の目的	試験デザイン	試験薬用法用量	組み入れ被験者数	対象	投与期間
安全性	国内第 I 相 IM101-034	安全性及び有効性の検討	非盲検試験	本剤 2, 8 又は 16 mg/kg を単回投与期間 1 日目及び反復投与期間 1、15、29、57 日目に点滴静脈内投与	単回：19 例 反復：18 例	関節リウマチ患者	単回及び反復 57 日間
有効性・安全性	国内第 II 相 IM101-071	有効性及び安全性の検討	プラセボ対照二重盲検比較試験	本剤 2 mg/kg、10 mg/kg もしくはプラセボをメトトレキサート併用下 (6~8mg/週) に点滴静脈内投与	2 mg：67 例 10 mg：61 例 プラセボ：66 例	関節リウマチ患者	85 日間
有効性・安全性	海外第 II 相 IM103-002	有効性及び安全性の検討	プラセボ対照二重盲検比較試験	本剤 0.5、2、10 mg/kg 又はプラセボを 1、15、29、57 日目に点滴静脈内投与	0.5 mg：26 例 2 mg：32 例 10 mg：32 例 プラセボ：32 例	関節リウマチ患者	85 日間
有効性・安全性	国内第 II 相 IM101-100	有効性及び安全性の検討	プラセボ対照二重盲検比較試験	本剤 2 mg/kg、10 mg/kg もしくはプラセボをメトトレキサート併用下に点滴静脈内投与	2 mg：105 例 10 mg：115 例 プラセボ：119 例	関節リウマチ患者	330 日間
有効性・安全性	海外第 III 相 IM101-102	有効性及び安全性の検討	プラセボ対照二重盲検比較試験	本剤 10 mg/kg もしくはプラセボをメトトレキサート併用下に点滴静脈内投与	10 mg：424 例 プラセボ：214 例	関節リウマチ患者	337 日間
有効性・安全性	海外第 III 相 IM101-029	有効性及び安全性の検討	プラセボ対照二重盲検比較試験	本剤 10 mg/kg もしくはプラセボを DMARD 併用下に点滴静脈内投与	10 mg：256 例 プラセボ：133 例	関節リウマチ患者	6 ヶ月間
安全性	国内第 III 相 IM101-129	長期投与時の安全性の検討	オープンラベル、長期継続投与試験	国内第 I 相及び第 II 相試験に参加した被験者に、4 週間ごとにアバタセプト 10mg/kg を点滴静脈内投与	217 例	関節リウマチ患者	48 週：中間解析

#### 6.2. 臨床試験成績の概要

静注製剤の承認時まで実施した臨床試験における副作用の概要を以下に示す。

##### < 国内臨床試験 >

国内臨床試験の二重盲検期間 (6 ヶ月間) において、静注製剤投与群 59 例中 35 例 (59.3%) に副作用が認められた。主な副作用は、上気道感染 14 例 (23.7%)、発疹 4 例 (6.8%)、高血圧 4 例 (6.8%) 等であった。

## <海外臨床試験>

海外臨床試験の二重盲検期間(6ヵ月間)において、静注製剤投与群 721 例中 210 例(29.1%)に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛 29 例(4.0%)、下痢 16 例(2.2%)、気管支炎 15 例(2.1%)等であった。

なお、重大な副作用として、敗血症(0.4%)、肺炎(0.9%)、蜂巣炎(0.4%)、局所感染(0.2%)、尿路感染(0.1%)、気管支炎(0.1%)、憩室炎(0.1%)、急性腎盂腎炎(0.1%)等の重篤な感染症、ショック、アナフィラキシー様症状及び低血圧、蕁麻疹、呼吸困難等の重篤な過敏症(頻度不明)、間質性肺炎(1.7%)が現れることがある。

### (1) 薬物動態学的試験

「5.1 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照。

### (2) 忍容性、安全性に関する試験

#### ① 第Ⅰ相：IM101-034 試験(国内臨床試験)

疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARD)にて効果不十分な関節リウマチ患者(RA)を対象に単回投与期間 1 日目及び反復投与期間 1、15、29、57 日目に本剤 2、8 又は 16 mg/kg を点滴静脈内投与し、安全性を評価した。単回投与期間は 19 例(2 mg/kg 群 6 例、8 mg/kg 群 7 例、16 mg/kg 群 6 例)、反復投与期間は 18 例(2 mg/kg 群 6 例、8 mg/kg 群 6 例、16 mg/kg 群 6 例)に本剤を投与した。

単回投与期間、反復投与期間ともに死亡及び有害事象による中止は認められなかったが、反復投与期間に 2 mg/kg 群の 1 例で重篤な有害事象(右下肢打撲部位の皮下血腫)が発現した。程度は中程度で、入院を要したため重篤な有害事象とされた。治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。本試験の結果、安全性上特に問題となるものは認められず、本剤の忍容性は良好と考えられた。

#### ② 第Ⅱ相：IM103-002 試験(海外臨床試験)

少なくとも 1 剤の疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARD)もしくはエタネルセプトに対し効果不十分な活動性関節リウマチ患者(診断後 7 年以内)を対象に、本剤 0.5、2、10 mg/kg 又はプラセボを 1、15、29、57 日目に点滴静脈内投与した。

その結果、3 ヶ月の治療期間において副作用はプラセボ群 40.6%(13/32 例)、本剤投与群 42.2%(38/90 例)に発現し、本剤の安全性プロファイルは 0.5 ~10 mg/kg の用量範囲でおおむね同様であった。さらに、薬物に特異的な抗体も誘導されなかった。

#### ③ 第Ⅲ相：IM101-100 試験(海外臨床試験)

メトトレキサート(MTX)に対して効果不十分な活動性関節リウマチ患者を対象に、本剤 2、10 mg/kg 又はプラセボを 1、15、30 日目及び以後 30 日ごとに 330 日目まで、計 13 回点滴静脈内投与に加え、MTX を一定の用法・用量で併用投与した。

その結果、有害事象の発現頻度は本剤 10 mg/kg 群 90.4%(104/115 例)、2mg/kg 群 99.0%(104/105 例)、プラセボ群 94.1%(112/119 例)で、重篤な有害事象はそれぞれ 12.2%(14/115 例)、18.1%(19/105 例)、16.0%(19/119 例)、治験中止に至った有害事象はそれぞれ 5.2%