表 1.7-2　同種同効品一覧表（アダリムマブ（遺伝子組換え）、インフリキシマブ（遺伝子組換え））（続き）

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）	インフリキシマブ（遺伝子組換え）
	短期間に同一部位へ繰り返し注射は行わないこと。新たな注射部位は、前回の注射部位から少なくとも 3 cm 離すこと。 2）乾癬の部位又は皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発疹、発赤、硬結等の部位）には注射しないこと。 3）他の薬剤と混合しないこと。 4）本剤は 1 回使用の製剤であり、再使用しないこと。	筋肉内には投与しないこと。本剤は独立したラインにて投与するものとし、他の注射剤、輸液等と混合しないこと（ブドウ糖注射液等の汎用される注射液でも配合変化が確認されているため）。また、原則、2 時間以上をかけて緩徐に点滴静注すること。 なお、6 週の投与以後、それまでの投与で infusion reaction が認められなければ、点滴速度を上げて点滴時間を短縮することができる。ただし、平均点滴速度は 1 時間当たり 5 mg/kg を投与する速度を超えないこと（臨床試験において投与経験がない）。また、点滴時間を短縮した際に infusion reaction が認められた場合には、次回以降の投与では、点滴時間を短縮せずに投与すること。〔「重要な基本的注意」の項 8）、「重大な副作用」の項 3）参照〕 3）溶解方法：本剤は用時溶解とすること。（溶解後 3 時間以内に投与開始をすること。） ・ゴム栓をエタノール綿等で清拭した後、21-G あるいはさらに細い注射針を用いて、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）を静かに注入すること。（その際に陰圧状態でないバイアルは使用しないこと。） ・バイアルを回転させながら緩やかに溶解し、溶解後は 5 分間静置すること。（抗体蛋白が凝集するおそれがあるため、決して激しく振らず、長時間振り混ぜないこと。） ・蛋白製剤なので、溶解後の性状として、無色から薄黄色及び乳白色をしており、僅かながら半透明の微粒子を含むことがあるが、力価等に影響はない。（変色、異物、その他の異常を認めたものは使用しないこと。） ・溶解後の残液の再使用や保存は行わないこと。 4）希釈方法：患者の体重当たりで計算した必要量を成人は約 250 mL、体重が 25 kg 未満の小児は約 50 mL、25 kg 以上の小児は約 100 mL の日局生理食塩液に希釈すること。（ブドウ糖注射液等を含め日局生理食塩液以外の注射液は用いないこと。）日局生理食塩液で希釈する際は、溶解液を緩徐に注入し、混和の際も静かに行うこと。希釈後のインフリキシマブ濃度は、0.4～4 mg/mL とすること。
	10. その他の注意 （1）本剤の臨床試験は、国内で 299 週間まで、海外では 13 年間までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立されていない。	8. その他の注意 1）本剤の臨床試験は、国内では 62 週間（1 年）まで、海外では 102 週間（2 年）までの期間で実施されている。また、本剤の長期使用に関する特定使用成績調査は 2 年間までの期間で実施されている。こ

表 1.7-2　同種同効品一覧表（アダリムマブ（遺伝子組換え）、インフリキシマブ（遺伝子組換え））（続き）

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）	インフリキシマブ（遺伝子組換え）
	(2) 尋常性乾癬、関節症性乾癬及び膿疱性乾癬患者において、本剤と紫外線療法又は既存の全身療法との併用について、有効性及び安全性は確立されていない。 (3) 海外の臨床試験において、抗核抗体（ANA）陽性化が認められた本剤投与患者の割合は、プラセボ群と比較して増加した。これらの患者においてまれに、新たにループス様症候群を示唆する徴候が認められたが、投与中止後に改善した。 (4) 本剤は、マウス及びラット等げっ歯類に投与すると、中和抗体陽性化と薬理学的活性の消失が認められ、十分な曝露量が得られない。このため、がん原性試験は実施されていない。 (5) 本剤はうっ血性心不全患者を対象とした臨床試験を実施していないが、本剤投与下でうっ血性心不全の悪化が報告されている。また、他の抗 TNF 製剤におけるうっ血性心不全を対象とした臨床試験では、心不全症状の悪化、死亡率の上昇が報告されている。	れらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。 2) 150 例の中等度から重度のうっ血性心不全の患者（左室駆出率 35%以下で、NYHA 心機能分類 III/IV 度）に、プラセボ及び本剤 5、10 mg/kg を初回、2 週後、6 週後に 3 回投与した海外での臨床試験を実施した。その結果、本剤投与群、特に 10 mg/kg 群において心不全症状の悪化及び死亡が高率に認められたとの報告がある。初回投与後 28 週時点において、10 mg/kg 群で 3 例、5 mg/kg 群で 1 例の死亡が認められ、プラセボ群では死亡例はなかった。また、症状悪化による入院は、10 mg/kg 群 51 例中 11 例、5 mg/kg 群 50 例中 3 例、プラセボ群 49 例中 5 例であった。さらに、1 年後の評価における死亡例は、10 mg/kg 群で 8 例であったのに対し、5 mg/kg 群及びプラセボ群ではそれぞれ 4 例であった。 3) 本剤はヒト及びチンパンジーの TNFα のみに結合能を有し、ラットやカニクイザル等の一般的に動物実験に使用される動物種の TNFα と結合しない。このため、がん原性試験は実施されていない。 4) 海外で行われた関節リウマチ患者を対象とした市販後臨床試験において、初回から 10 mg/kg を投与された患者では、3 mg/kg を投与された患者よりも重篤な感染症の発現頻度が有意に高かったとの報告がある[1)]。 5) 乾癬患者において、本剤と紫外線療法又は既存の全身治療との併用に対する有効性と安全性は確立していない（使用経験がない）。
添付文書 作成年月	2018 年 3 月改訂（第 28 版）	2018 年 2 月改訂（第 34 版）

表 1.7-3　同種同効品一覧表（ゴリムマブ（遺伝子組換え））

一般的名称	ゴリムマブ（遺伝子組換え）
販売名	シンポニー皮下注 50 mg シリンジ
販売会社名	ヤンセンファーマ株式会社
承認年月日	2011 年 7 月 1 日
再評価年月 再審査年月	－
規制区分	生物由来製品　劇薬　処方箋医薬品
化学構造式 分子式 分子量	分子式：H 鎖　$C_{2222}H_{3427}N_{595}O_{680}S_{17}$ L 鎖　$C_{1043}H_{1608}N_{280}O_{333}S_5$ 分子量：149,802～151,064
剤型・含量	1 シリンジ中にゴリムマブ（遺伝子組換え）50 mg を含有する無色～淡黄色の澄明又はわずかに混濁した液
効能・効果	既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の改善及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ 関節リウマチ 1. 過去の治療において、少なくとも 1 剤の抗リウマチ薬（生物製剤を除く）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。 2. 本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。（「重要な基本的注意」の項参照） 潰瘍性大腸炎 過去の治療において、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。
用法・用量	関節リウマチ メトトレキサートを併用する場合 通常、成人にはゴリムマブ（遺伝子組換え）として 50 mg を 4 週に 1 回、皮下注射する。なお、患者の状態に応じて 1 回 100 mg を使用することができる。 メトトレキサートを併用しない場合 通常、成人にはゴリムマブ（遺伝子組換え）として 100 mg を 4 週に 1 回、皮下注射する。 潰瘍性大腸炎 通常、成人にはゴリムマブ（遺伝子組換え）として初回投与時に 200 mg、初回投与 2 週後に 100 mg を皮下注射する。初回投与 6 週目以降は 100 mg を 4 週に 1 回、皮下注射する。

表 1.7-3　同種同効品一覧表（ゴリムマブ（遺伝子組換え））（続き）

一般的名称	ゴリムマブ（遺伝子組換え）
	＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 関節リウマチ 1. 100 mg 投与を行う際は、100 mg 投与は 50 mg 投与に比較して、一部の重篤な副作用の発現頻度が高まる可能性があることを考慮すること。（「その他の注意」の項参照） 2. 本剤 3～4 回投与後に治療反応が得られない場合は、治療継続の可否も含め、治療計画を再考すること。 3. メトトレキサート併用下での 100 mg 投与は、50 mg 投与に比べて関節の構造的損傷の進展防止効果が優ることが示唆されていることから、患者の症状、関節の画像検査所見、臨床検査値等を勘案して関節の構造的損傷の進展が早いと考えられる場合に慎重に考慮すること。（「臨床成績」の項参照） 4. 本剤単独投与による有効性はメトトレキサート併用時に比べ低いことが示されているため、本剤の単独投与はメトトレキサートが使用できない場合等に考慮すること。（「臨床成績」の項参照） 5. 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である。（「重要な基本的注意」の項参照） 潰瘍性大腸炎 本剤の投与開始後、14 週目の投与までに治療反応が得られない場合、本剤の継続の可否も含め、治療法を再考すること。
警　告	1. 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の新たな発現若しくは悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設において医師の管理指導のもとで使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。 2. 感染症 1）重篤な感染症 敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。 2）結核 播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（胸膜、リンパ節等）を含む結核が発症し、致命的な例も報告されている。本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン-γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する患者及び結核の感染が疑われる患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。 3. 脱髄疾患（多発性硬化症等）の臨床症状・画像診断上の新たな発現若しくは悪化が、本剤を含む抗 TNF 製剤でみられたとの報告がある。脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。 4. 関節リウマチ患者では、本剤の治療を行う前に、少なくとも 1 剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。 5. 潰瘍性大腸炎患者では、本剤の治療を行う前に、ステロイド又は免疫調節剤等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と潰瘍

表 1.7-3　同種同効品一覧表（ゴリムマブ（遺伝子組換え））（続き）

一般的名称	ゴリムマブ（遺伝子組換え）
	性大腸炎治療の経験をもつ医師が使用すること。
禁　忌	1）重篤な感染症（敗血症等）の患者［症状を悪化させるおそれがある。］ 2）活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある。］ 3）本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 4）脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者［症状の再燃及び悪化のおそれがある。］ 5）うっ血性心不全の患者［症状を悪化させるおそれがある。］
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 1）感染症の患者又は感染症が疑われる患者［本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性があるので、適切な処置と十分な観察が必要である（「重要な基本的注意」の項参照）。］ 2）結核の既往歴を有する患者［結核を活動化させるおそれがあるので、胸部レントゲン検査等を定期的に行うなど、結核症の発現に十分注意すること（「重要な基本的注意」の項参照）。］ 3）脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者［脱髄疾患発現のおそれがあるため、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること（「重要な基本的注意」の項参照）。］ 4）重篤な血液疾患（汎血球減少症、白血球減少、好中球減少、血小板減少等）の患者又はその既往を有する患者［症状が悪化するおそれがある。］ 5）間質性肺炎の既往歴のある患者［間質性肺炎が増悪又は再発することがある。］（「重大な副作用」の項参照） 6）高齢者（「高齢者への投与」の項参照） 2. 重要な基本的注意 1）本剤は、細胞性免疫反応を調節する TNFα（腫瘍壊死因子 α）の生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。そのため本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。 また、他の生物製剤との切り替えの際も注意を継続すること。 患者には、感染症のリスクについて情報を提供し、感染源への接触を避けるようにすること。また、患者に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。さらに、真菌症が流行している地域に居住又は渡航した患者が、重篤な全身性疾患を発現した場合には、流行性、侵襲性真菌感染症を検討すること。 2）本剤を含む抗 TNF 製剤で、悪性リンパ腫、白血病の発現が報告されている。本剤を含む抗 TNF 製剤の臨床試験において、抗 TNF 製剤投与群の悪性リンパ腫の発現頻度は、コントロール群に比較して高かった。 また、関節リウマチのような慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫等のリスクが高まることが報告されている。さらに、抗 TNF 製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。 本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること（「臨床成績」の項参照）。 3）本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン-γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。下記のいずれかの患者には、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与すること。 （1）胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者 （2）結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者 （3）インターフェロン-γ 遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者 （4）結核患者との濃厚接触歴を有する患者

表 1.7-3　同種同効品一覧表（ゴリムマブ（遺伝子組換え））（続き）

一般的名称	ゴリムマブ（遺伝子組換え）
	また、本剤投与中も、胸部レントゲン検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに担当医に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと。（「禁忌」、「慎重投与」の項参照） 4）本剤を含む抗 TNF 製剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）において、B 型肝炎ウイルスの再活性化が認められている。報告された症例の多くは、免疫抑制作用をもつ薬剤を併用していた症例である。本剤投与に先立って、B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。また、B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者においては、B 型肝炎に関して専門知識を持つ医師に相談することが望ましい。 5）本剤投与中は、感染症発現のリスクを否定できないので、生ワクチン接種は行わないこと。 6）抗 TNF 療法において、中枢神経系（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎等）及び末梢神経系（ギラン・バレー症候群等）の脱髄疾患の発現や悪化が報告されている。そのため脱髄疾患及びその既往歴のある患者へは本剤を投与しないこと。脱髄疾患が疑われる患者については、各患者で神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行うこと。 7）本剤の投与において、新たな自己抗体（抗核抗体、抗 ds-DNA 抗体）の発現が報告されている。本剤投与後に抗核抗体陽性のループス様症候群を発現した場合は、投与を中止すること。 8）充填済み注射器の注射針部分のカバーは、乾燥天然ゴム（ラテックス類縁物質）を含むため、ラテックス過敏症の既往歴あるいは可能性のある場合はアレルギー反応を起こすことがあるので注意すること。 9）メトトレキサート製剤による治療に併用して用いる場合、メトトレキサート製剤の添付文書についても熟読し、リスク・ベネフィットを判断した上で本剤を投与すること。 10）本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において、抗 TNF 製剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず、感染症及び重篤な感染症の発現率が抗 TNF 製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった。また、本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。 11）関節リウマチに対する注意 （1）自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。 （2）自己投与の適用後、感染症等の本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、医療施設へ連絡するよう患者に指導を行うこと。 （3）使用済みの注射器を再使用しないように患者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みの注射器を廃棄する容器を提供すること。 3. 副作用 関節リウマチ 既存治療で効果不十分な関節リウマチ患者を対象に実施した国内臨床試験における安全性評価対象症例 581 例中 449 例（77.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主なものは、鼻咽頭炎 131 例（22.5%）、上気道感染 66 例（11.4%）、注射部位紅斑 54 例（9.3%）、注射部位反

表 1.7-3　同種同効品一覧表（ゴリムマブ（遺伝子組換え））（続き）

一般的名称	ゴリムマブ（遺伝子組換え）

応 32 例（5.5%）、咽頭炎 32 例（5.5%）であった。（承認時）
潰瘍性大腸炎
既存治療で効果不十分な中等症から重症の潰瘍性大腸炎患者を対象に実施した国際共同試験及び国内臨床試験における安全性評価対象症例 1357 例中 453 例（33.4%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主なものは、注射部位反応 40 例（2.9%）、発疹 36 例（2.7%）、鼻咽頭炎 35 例（2.6%）、上気道感染 30 例（2.2%）、細菌感染 23 例（1.7%）であった。日本人では 212 例中 66 例（31.1%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主なものは、注射部位反応 11 例（5.2%）、細菌感染 6 例（2.8%）、帯状疱疹 4 例（1.9%）、鼻咽頭炎 4 例（1.9%）、発疹 4 例（1.9%）であった。（効能追加承認時）

1）重大な副作用

（1）敗血症性ショック、敗血症（頻度不明）、肺炎（0.9%）等の重篤な感染症：重篤な感染症及び真菌感染症等の日和見感染症があらわれることがある。また、B 型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行い、感染症が消失するまで本剤を投与しないこと。なお、感染症により死亡に至った症例が報告されている。

（2）間質性肺炎（0.5%）：間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部レントゲン検査、胸部 CT 検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎との鑑別診断（β-D グルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的に問診を行うなど、注意すること。

（3）結核（頻度不明）：結核（播種性結核、肺外結核を含む）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

（4）脱髄疾患（頻度不明）：中枢神経系又は末梢神経系の脱髄疾患（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎、ギラン・バレー症候群等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

（5）重篤な血液障害（頻度不明）：汎血球減少症、白血球減少、好中球減少、血小板減少等の重篤な血液障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

（6）うっ血性心不全（頻度不明）：うっ血性心不全の発現又は悪化があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

（7）重篤なアレルギー反応（頻度不明）：アナフィラキシー様症状等の重篤なアレルギー反応があらわれることがあり、本剤初回投与後に発現した症例もある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

（8）ループス様症候群（頻度不明）：ループス様症候群があらわれることがあるので、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2）その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明[注)]
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎、上気道感染	咽頭炎、細菌感染、気管支炎、口腔ヘルペス、膀胱炎、皮膚真菌感染、帯状疱疹、副鼻腔炎	扁桃炎、爪囲炎、インフルエンザ、蜂巣炎、膿瘍、喉頭炎、髄膜炎、鼻炎、侵襲性真菌感染、腎盂腎炎、ニューモシスティス症	ウイルス感染、下気道感染、非定型マイコバクテリア感染、原虫感染、細菌性関節炎、感染性滑液包炎、ヒストプラスマ症、コクシジオイデス症

表 1.7-3　同種同効品一覧表（ゴリムマブ（遺伝子組換え））（続き）

一般的名称	ゴリムマブ（遺伝子組換え）

血液およびリンパ系障害			貧血	
免疫系障害		アレルギー反応	サルコイドーシス	自己抗体陽性
神経系障害		浮動性めまい		錯感覚
血管障害		高血圧	全身性血管炎	
胃腸障害		便秘		
肝胆道系障害		ALT（GPT）上昇	AST（GOT）上昇	
皮膚および皮下組織障害		発疹	乾癬（手掌/足底乾癬、膿疱性乾癬）、皮膚血管炎、脱毛症	皮膚剥脱、水疱性皮膚炎
全身障害および投与局所様態	注射部位反応（紅斑、硬結、そう痒感、蕁麻疹等）	発熱		

頻度は関節リウマチを対象とした国内臨床試験及び、潰瘍性大腸炎を対象とした国内臨床試験及び国際共同試験（日本人症例のみ）の集計結果による。

注）外国で報告されており、国内でも発生が予測される副作用

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能（免疫機能等）が低下しているので、感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1）妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、使用上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［本剤は IgG1 モノクローナル抗体であり、IgG 抗体は胎盤通過性があることが知られている。従って、本剤の投与を受けた患者から産まれた乳児においては、感染のリスクが高まる可能性があるため、乳児に生ワクチンを投与する際には注意が必要である。］

2）本剤投与中は授乳を避けさせること。［本剤のヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、動物実験（サル）で乳汁中へ移行することが報告されている。］

6. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

7. 過量投与

臨床試験において、10 mg/kg までの用量の単回静脈内投与で用量制限毒性は認められていない。過量投与時には、副作用の徴候や症状を注意深く観察し、症状が認められた場合には速やかに適切な対症療法を行うこと。

8. 適用上の注意

1）投与経路：皮下のみに投与すること。

2）投与方法

皮下注射にあたっては、次の点に注意すること。

（1）投与は、上腕部、腹部又は大腿部を選ぶこと。同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。

（2）投与前に冷蔵庫から取り出し室温に戻しておくことが望ましい。

表 1.7-3　同種同効品一覧表（ゴリムマブ（遺伝子組換え））（続き）

一般的名称	ゴリムマブ（遺伝子組換え）
	9. その他の注意 1）関節リウマチについて、国内では 52 週間を超えた長期投与時の安全性は確立していない。 2）本剤のがん原性試験は実施されていない。 3）本剤はうっ血性心不全患者を対象とした臨床試験を実施していないが、本剤投与下でうっ血性心不全の発現又は悪化が報告されている。他の抗 TNF 製剤におけるうっ血性心不全を対象とした臨床試験では、心不全症状の悪化、死亡率の上昇が報告されている。 4）関節リウマチ、関節症性乾癬、軸性脊椎関節炎を対象とした海外臨床試験の併合解析における 5 年間の長期投与時の安全性データは以下の通りである。 （1）本剤の海外臨床試験のプラセボ対照期間及び非対照期間において、100 人年あたりのリンパ腫の発現率は、50 mg 群が追跡期間 3185 人年で 0.03（1 例）であったのに対して、100 mg 群が追跡期間 5547 人年で 0.14（8 例）と高かった。 （2）本剤の海外臨床試験のプラセボ対照期間及び非対照期間において、100 人年あたりの重篤な感染症の発現率は、50 mg 群が追跡期間 3185 人年で 2.54（64 例）であったのに対して、100 mg 群が追跡期間 5549 人年で 4.40（159 例）と高かった。 また、100 人年あたりの結核の発現率は、50 mg 群が追跡期間 3185 人年で 0.13（4 例）であったのに対して、100 mg 群が追跡期間 5549 人年で 0.34（19 例）と高かった。 さらに、100 人年あたりの日和見感染症の発現率は、50 mg 群が追跡期間 3185 人年で 0.09（3 例）であったのに対して、100 mg 群が追跡期間 5549 人年で 0.31（17 例）と高かった。 （3）本剤の海外臨床試験のプラセボ対照期間及び非対照期間において、100 人年あたりの脱髄疾患の発現率は、50 mg 群が追跡期間 3185 人年で 0.00（0 例）であったのに対して、100 mg 群が追跡期間 5545 人年で 0.13（7 例）と高かった。
添付文書 作成年月	2018 年 4 月改訂（第 10 版）

最新の添付文書を参照すること

目次

1.8 添付文書（案） 3
1.8.1 添付文書（案） 3
1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠 9
1.8.2.1 効能・効果（案） 9
1.8.2.2 効能・効果の設定根拠 9
1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠 11
1.8.3.1 用法・用量（案） 11
1.8.3.2 用法・用量の設定根拠 11
1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠 13
1.8.4.1 警告 13
1.8.4.1.1 警告（案） 13
1.8.4.1.2 警告の設定根拠 13
1.8.4.2 禁忌 13
1.8.4.2.1 禁忌（案） 13
1.8.4.2.2 禁忌の設定根拠 13
1.8.4.3 効能・効果に関連する使用上の注意 14
1.8.4.3.1 効能・効果に関連する使用上の注意（案） 14
1.8.4.3.2 効能・効果に関連する使用上の注意の設定根拠 14
1.8.4.4 用法・用量に関連する使用上の注意 14
1.8.4.4.1 用法・用量に関連する使用上の注意（案） 14
1.8.4.4.2 用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠 14
1.8.4.5 慎重投与 14
1.8.4.5.1 慎重投与（案） 14
1.8.4.5.2 慎重投与設定の根拠 14
1.8.4.6 重要な基本的注意 15
1.8.4.6.1 重要な基本的注意（案） 15
1.8.4.6.2 重要な基本的注意の設定根拠 16
1.8.4.7 相互作用 16
1.8.4.7.1 相互作用（案） 16
1.8.4.7.2 相互作用の設定根拠 16
1.8.4.8 副作用 17
1.8.4.8.1 副作用（案） 17
1.8.4.8.2 副作用の設定根拠 18
1.8.4.9 高齢者への投与 18
1.8.4.9.1 高齢者への投与（案） 18
1.8.4.9.2 高齢者への投与の設定根拠 18
1.8.4.10 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 18
1.8.4.10.1 妊婦、産婦、授乳婦等への投与（案） 18

1.8.4.10.2 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の設定根拠 18
1.8.4.11 小児等への投与 18
1.8.4.11.1 小児等への投与（案） 18
1.8.4.11.2 小児等への投与の設定根拠 18
1.8.4.12 適用上の注意 19
1.8.4.12.1 適用上の注意（案） 19
1.8.4.12.2 適用上の注意の設定根拠 19
1.8.4.13 その他の注意 19
1.8.4.13.1 その他の注意（案） 19
1.8.4.13.2 その他の注意の設定根拠 20

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

添付文書（案）を次頁に添付した。

添付文書案

日本標準商品分類番号　872399

ヒト化抗ヒト$\alpha_4\beta_7$インテグリンモノクローナル抗体製剤

生物由来製品　劇薬　　処方箋医薬品[注1)]

承認番号	薬価収載	販売開始

貯　　法：遮光保存。2～8℃で保存。
使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること。
（使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。）

エンタイビオ点滴静注用 300mg

「タケダ」

Entyvio for I.V. Infusion 300mg.

ベドリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注用

【警告】

1.肺炎、敗血症、結核等の重篤な感染症が報告されていること及び本剤は疾病を完治させる薬剤でないことを患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤の投与において、重篤な副作用があらわれることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師の管理指導のもとで使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。

2. 本剤の治療を行う前に、ステロイド又は免疫調節剤等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と潰瘍性大腸炎治療の経験をもつ医師が使用すること。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

有効成分（1バイアル中）	ベドリズマブ（遺伝子組換え）[注2)]	331.2mg[注3)]
添加物（1バイアル中）	L-ヒスチジン L-ヒスチジン塩酸塩水和物 L-アルギニン塩酸塩 精製白糖 ポリソルベート 80	25.33mg 23.63mg 145.34mg 552mg 3.31mg
性状	白色からほとんど白色の塊又は粉末（凍結乾燥製剤）	
pH	6.3[注4)]	
浸透圧比	約 1[注4)] （生理食塩液に対する比）	

注 2) 本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。製造工程でトリプシン（ブタ膵臓由来）、カゼイン水解物（ウシ乳由来）を使用している。

注 3) 注射液吸引時の損失を考慮し、1 バイアルから 300mg を注射するに足る量を確保するために過量充填されており、注射用水 4.8mL で溶解した薬液全量のうち、5mL に含まれる量は 300mg となる。

注 4) 注射用水 4.8mL で溶解後、生理食塩液 100mL で希釈したとき。

【効能・効果】

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

過去の治療において、他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残り、本剤の投与が適切と判断した場合に投与すること。（**【臨床成績】**の項参照）

【用法・用量】

通常、成人にはベドリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 300mg を点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以降 8 週間隔で点滴静注する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

（1）本剤を 3 回投与しても治療反応が得られない場合、治療法を再考すること。（**【臨床成績】**の項参照）

（2）本剤は、凍結乾燥製剤（注射剤）であり、投与前に日局注射用水を用いて溶解した後、日局生理食塩液で希釈する。調製後の希釈液を 30 分以上かけて点滴静脈内投与すること。（「適用上の注意」の項参照）

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

（1）感染症の患者又は感染症が疑われる患者［本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性があるので、十分に観察すること。］（**【警告】**、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）

（2）結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）［結核を活動化させるおそれがある。］（**【警告】**、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）

2. 重要な基本的注意

（1）本剤は$\alpha_4\beta_7$インテグリンに結合しリンパ球の遊走を阻害するため、感染症に対する免疫能に影響を及ぼす可能性がある。結核、敗血症、サイトメガロウイルス感染、リステリア症及び日和見感染等の重度の感染症患者については、感染症がコントロールされるまで本剤の投与を開始しないこと。本剤の投与に際しては十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。本剤投与中に重篤な感染症を発現した場合には、速やかに適切な処置を行い、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。また、患者に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに医師に相談するよう指導すること。（**【警告】**、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照）

（2）本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン-γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。

1）胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者

2）結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者

3）インターフェロン-γ 遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者

4）結核患者との濃厚接触歴を有する患者

また、本剤投与中も、胸部レントゲン検査等の適切な検

注 1）処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに医師に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合には本剤を投与しないこと。

(3) 本剤投与中及び本剤投与終了後 2 時間以内に発現するアナフィラキシーや Infusion reaction（呼吸困難、気管支痙攣、蕁麻疹、潮紅、発疹、血圧変動、心拍数増加等）に十分注意すること。本剤の投与はアナフィラキシーや重度の Infusion reaction の発現に備えて緊急時に十分な対応ができる準備を行ったうえで開始し、投与終了後もバイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）、臨床検査値及び自他覚症状等、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、直ちに投与を中断し、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者を十分に観察すること。また、投与を再開する場合には、必要に応じて投与速度を減じて慎重に投与すること。(**【禁忌】**及び「重大な副作用」の項参照)

(4) 他のインテグリン拮抗薬であるナタリズマブにおいて進行性多巣性白質脳症（PML）の発現が報告されているため、ナタリズマブを過去に投与された患者に本剤を投与する際は PML の発現に十分注意すること。また、ナタリズマブを投与されている患者では、本剤との併用を避けること。

(5) 本剤と他の免疫抑制作用を有する生物製剤の併用について臨床試験は実施していないため、本剤との併用を避けること。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン	接種した生ワクチンの病原に基づく症状が発現した場合には、適切な処置を行うこと。	生ワクチンによる感染症発現の可能性が否定できない。

4. 副作用

承認時までの国内臨床試験において本剤 300mg を投与された 293 例中 71 例（24.2%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められており、主な副作用は潰瘍性大腸炎 7 例（2.4%）、関節痛 7 例（2.4%）及び鼻咽頭炎 6 例（2.0%）であった。

また、海外臨床試験において本剤 300 mg を投与された 620 例中 200 例（32%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められており、主な副作用は頭痛 32 例（5%）及び上気道感染 17 例（3%）であった。

(1) 重大な副作用

1) **Infusion reaction**（3.5%[注5)]）

アナフィラキシーや Infusion reaction（呼吸困難、気管支痙攣、蕁麻疹、潮紅、発疹、血圧変動、心拍数増加等）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察するとともに、アナフィラキシーや重度の Infusion reaction が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置（酸素吸入、昇圧剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等）を行うこと。(**【禁忌】**及び「重要な基本的注意」の項参照)

2) **重篤な感染症**（0.8%[注5)]）

肺炎、敗血症、結核、リステリア症、サイトメガロウイルス感染、日和見感染等の重篤な感染症があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。(**【警告】**、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照)

3) **進行性多巣性白質脳症**（PML）（0%[注5)]）

他のインテグリン拮抗薬であるナタリズマブにおいて PML の発現が報告されているので、観察を十分に行い、片麻痺、四肢麻痺、認知機能障害、失語症、視覚障害等の PML が疑われる症状が認められた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。(「重要な基本的注意」の項参照)

(2) その他の副作用

以下のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	0.1～5.0%[注5)]
1) **精神神経系**	頭痛
2) **消化器**	悪心
3) **呼吸器**	口腔咽頭痛、咳嗽
4) **皮膚**	発疹、そう痒症
5) **筋・骨格系**	関節痛、背部痛、四肢痛
6) **その他**	鼻咽頭炎、発熱、気管支炎、上気道感染、インフルエンザ、副鼻腔炎、疲労

注 5）本剤の国内外臨床試験における頻度

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能（免疫機能等）が低下しているので、感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の妊婦に対する有益性が胎児への危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[動物試験（サル）で妊娠期間中に本剤を投与した母動物の分娩後に乳仔の血清中から本剤が検出された。妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

(2) 授乳中の女性には、治療上の母親への有益性と哺乳中の児への潜在的な危険性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。[ヒトで乳汁中への本剤の移行が報告されている。[1,2)]本剤の哺乳中の児への影響は不明である。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. 適用上の注意

本剤の調製は、無菌的操作で行うこと。

(1) 溶解

1) バイアルからフリップオフキャップを取り外し、ゴム栓部をアルコール綿で拭き取る。ゴム栓の中心を通してバイアル内に 18～25 ゲージ針付きのシリンジを挿入し、気泡が生じないように日局注射用水 4.8mL をバイアルの壁面に伝って流れるように注入する。

2) バイアルを 15 秒以上ゆっくりと回転させ、凍結乾燥製剤を溶解する。その際にバイアルを振盪させたり上下に反転させないこと。気泡を消散させるために、バイアルを約 20 分間静置する。20 分後に溶解が不十分であった場合には、更に回転させた後に 10 分間静置する。

3) 溶解した薬液は澄明又は乳白光があり、無色から帯褐黄色であることを確認する。変色や粒子が認められた場合には使用しないこと。

4) 溶解後は速やかに希釈すること。やむをえず溶解後速やかに希釈しない場合には、2～8℃ で保存し、溶解後 8 時間以内に希釈すること。

(2) 希釈

1) 溶解した薬液を抜き取る前にバイアルを静かに 3 回上下反転させ、確実に混合する。溶解した薬液 5mL をバイアルから 18～25 ゲージ針付きのシリンジで抜き取り、日局生理食塩液 100mL で希釈する。バッグを数回上下に反転させ、確実に混合すること。他剤と混和してはならない。

2) 本剤は保存剤を含有していないため、希釈後は速やかに使用すること。やむを得ず希釈後速やかに投与開始しない場合には、常温保存では凍結乾燥製剤の溶解後 12 時間以内、又は 2～8℃（凍結させない）での保存では凍結乾燥製剤の溶解後 24 時間以内に投与すること。未使用分は廃棄すること。

(3) 投与時

1）本剤は 30 分以上かけて点滴静脈内投与し、急速投与は行わないこと。
2）投与終了時には、ラインを生理食塩液 30mL でフラッシュすること。

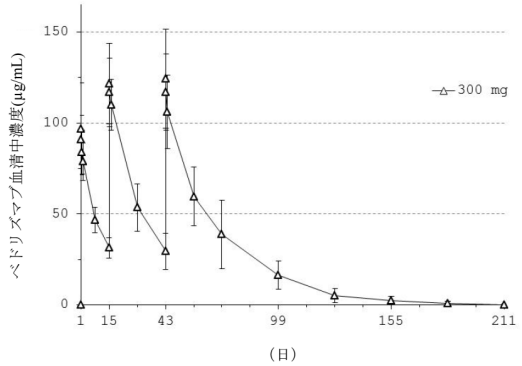
9. その他の注意

（1）国内外臨床試験において、患者数は限られているが本剤に対する抗体の産生が報告されている。（**【臨床成績】**の項参照）
（2）外国人健康成人を対象とした海外臨床試験において、本剤を投与した被験者では、経口不活化コレラ毒素ワクチンに対する適応免疫応答の減弱が報告されている。[3)]

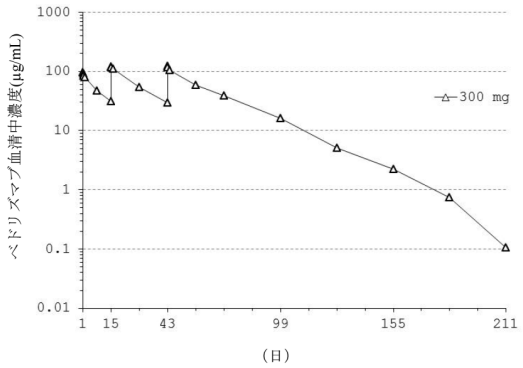
【薬物動態】

1. 血中濃度 [4)]

（1）日本人潰瘍性大腸炎患者を対象に、本剤 300mg を 0、2 及び 6 週（1、15 及び 43 日目）に点滴静注した時のベドリズマブの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりであった。



日本人潰瘍性大腸炎患者における本剤反復投与時のベドリズマブの血清中濃度推移（算術平均値±標準偏差）



日本人潰瘍性大腸炎患者における本剤反復投与時のベドリズマブの血清中濃度推移（算術平均値）

日本人潰瘍性大腸炎患者における本剤反復投与時のベドリズマブの薬物動態パラメータ

パラメータ	例数	1 日目	43 日目
AUC (Day 0-14) (μg･day/mL)[注 6)]	6	739 (12.4)	1154 (22.2)
AUC (Day 0-56) (μg･day/mL)[注 7)]	6	-	2511 (33.1)
Cmax (μg/mL)	6	97.3 (23.5)	124.3 (21.1)
$T_{1/2}$ (day)	6	9.46 (10.5)	17.4 (22.1)
CL (L/day)	6	0.258 (16.2)	-
Vz (L)	6	3.50 (12.2)	-

[幾何平均値（CV%）、$T_{1/2}$ は算術平均値]

注 6）投与から 14 日目までの血中濃度-時間曲線下面積
注 7）投与から 56 日目までの血中濃度-時間曲線下面積

（2）中等症から重症の日本人潰瘍性大腸炎患者を対象に本剤 300mg を 0 週、2 週、6 週に点滴静注し、以降 8 週間隔で点滴静注した時の 14、22 及び 30 週のベドリズマブの血清中トラフ濃度を以下に示す。

	14 週	22 週	30 週
例数	30	26	25
血清中トラフ濃度（μg/mL）	17.31±7.19	14.45±6.03	13.77±6.37

[算術平均値±標準偏差]

2. 分布 [5)]

外国人の健康成人を対象にベドリズマブ 450mg を静脈内点滴投与した時、脳脊髄液中にベドリズマブは検出されなかった。（外国人のデータ）（本剤の承認用量は【用法・用量】の項参照）

3. 排泄

ベドリズマブはヒト IgG1 モノクローナル抗体であることから、内因性の免疫グロブリンの消失経路と同じと推察される。

【臨床成績】

1. 国内第 III 相臨床試験 [6)]

(1) 導入療法

他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、抗 TNFα 製剤のうち少なくとも 1 剤）で効果不十分な中等症から重症の日本人潰瘍性大腸炎患者を対象とした二重盲検比較試験を実施した。本剤 300mg 又はプラセボを 0 週、2 週、6 週時に点滴静注した。3 回投与後、10 週時点の改善率は下表のとおりであり、本剤群はプラセボ群に対して統計学的な有意差は認められなかった。

二重盲検比較試験　10 週時点成績

		改善率[注 8)]		p 値[注 9)]
		本剤	プラセボ	
全体		39.6% (65/164 例)	32.9% (27/82 例)	0.2722
部分集団	抗 TNFα 治療歴無	53.2% (42/79 例)	36.6% (15/41 例)	-
	抗 TNFα 治療歴有	27.1% (23/85 例)	29.3% (12/41 例)	-

注 8)改善：以下の条件をともに満たした場合
- 完全 Mayo スコアがベースラインから 3 ポイント以上減少かつ 30%以上減少
- 血便サブスコアがベースラインから 1 ポイント以上減少又は血便サブスコアが 1 以下

注 9)抗 TNFα 製剤前治療歴の有無を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

(2) 維持療法

他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、抗 TNFα 製剤のうち少なくとも 1 剤）で効果不十分な中等症から重症の日本人潰瘍性大腸炎患者を対象とした二重盲検比較試験を実施した。本剤 300mg を 3 回（0 週、2 週、6 週）点滴静注後に改善が認められた患者に、以降 8 週間隔で本剤 300mg 又はプラセボを点滴静注した。60 週時点の寛解率は下表のとおりであり、本剤群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に高い寛解率が認められた。

二重盲検比較試験　60 週時点成績

		寛解率[注 10)]		p 値[注 11)]
		本剤	プラセボ	
全体		56.1% (23/41 例)	31.0% (13/42 例)	0.0210
部分集団	抗 TNFα 治療歴無	54.2% (13/24 例)	35.7% (10/28 例)	-
	抗 TNFα 治療歴有	58.8% (10/17 例)	21.4% (3/14 例)	-

注 10) 寛解：完全 Mayo スコアが 2 以下かつ全てのサブスコアが 1 以下
注 11) 抗 TNFα 製剤前治療歴の有無を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

2. 海外第 III 相臨床試験 [7)]

(1) 導入療法

他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、抗 TNFα 製剤のうち少なくとも 1 剤）で効果不十分な中等症から重症の外国人潰瘍性大腸炎患者を対象とした二重盲検比較試験を実施した。本剤 300mg 又はプラセボを 0 週、2 週時に点滴静注後、6 週時点の改善率は下表のとおりであり、本剤群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に高い改善率が認められた。

二重盲検比較試験　6 週時点成績

		改善率[注 12)]		p 値[注 13)]
		本剤	プラセボ	
全体		47.1% (106/225 例)	25.5% (38/149 例)	<0.0001
部分集団	抗 TNFα 治療歴無	53.1% (69/130 例)	26.3% (20/76 例)	-
	抗 TNFα 治療歴有	38.9% (37/95 例)	24.7% (18/73 例)	-

注 12)改善：以下の条件をともに満たした場合
- 完全 Mayo スコアがベースラインから 3 ポイント以上減少かつ 30%以上減少
- 血便サブスコアがベースラインから 1 ポイント以上減少又は血便サブスコアが 1 以下

注 13) 無作為化の層別因子による Cochran-Mantel-Haenszel 検定

(2) 維持療法

他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、抗 TNFα 製剤のうち少なくとも 1 剤）で効果不十分な中等症から重症の外国人潰瘍性大腸炎患者を対象とした二重盲検比較試験を実施した。本剤 300mg を 0 週、2 週時に点滴静注後に改善が認められた患者に、以降 8 週間隔で本剤 300mg 又はプラセボを点滴静注した。52 週時点の寛解率は下表のとおりであり、本剤群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に高い寛解率が認められた。

二重盲検比較試験　52 週時点成績

		寛解率[注 14)]		p 値[注 15)]
		本剤	プラセボ	
全体		41.8% (51/122 例)	15.9% (20/126 例)	<0.0001
部分集団	抗 TNFα 治療歴無	45.8% (33/72 例)	19.0% (15/79 例)	-
	抗 TNFα 治療歴有	36.0% (18/50 例)	10.6% (5/47 例)	-

注 14) 寛解：完全 Mayo スコアが 2 以下かつ全てのサブスコアが 1 以下
注 15) 無作為化の層別因子による Cochran-Mantel-Haenszel 検定

3. 本剤に対する抗体産生

中等症から重症の日本人潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験で、本剤 300mg を継続的に投与された患者のうち、いずれかの時点で抗体産生が認められた患者の割合は 3.0%（5 例/167 例中）であった。中等症から重症の外国人潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験で、本剤 300mg を継続的に投与された患者のうち、いずれかの時点で抗体産生が認められた患者の割合は 6.3%（39 例/620 例中）であった。

【薬効薬理】

1. 作用機序

$\alpha_4\beta_7$インテグリンはメモリーT リンパ球表面に発現する。$\alpha_4\beta_7$ インテグリンは、消化管粘膜の血管内皮細胞表面に発現する粘膜アドレシン細胞接着分子-1（MAdCAM-1）に接着することによって消化管粘膜及び腸管関連リンパ系組織へのリンパ球浸潤を媒介する。ベドリズマブは$\alpha_4\beta_7$インテグリンに特異的に結合し、$\alpha_4\beta_7$インテグリンと主に消化管に発現する MAdCAM-1 との結合を阻害する一方で、中枢神経、皮膚等多くの臓器に発現する血管細胞接着分子-1（VCAM-1）との結合は阻害しなかった。[8)] (*in vitro*)

2. 薬理作用

(1) ベドリズマブのマウス相同抗体である Act-1 はワタボウシタマリン（慢性大腸炎を自然発症するタマリン類のサル）において消化管粘膜へのリンパ球浸潤を阻害し、潰瘍性大腸炎で見られる消化管粘膜の炎症を低減させた。[9)]

(2) ベドリズマブはカニクイザルにおいて消化管へのリンパ球浸潤を選択的に抑制した。[10)]

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ベドリズマブ（遺伝子組換え）
(Vedolizumab [Genetical Recombination])〔JAN〕

本　質：ベドリズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト $\alpha_4\beta_7$インテグリン抗体の相補性決定部、並びにヒト IgG1 のフレームワーク及び定常部からなり、H 鎖の 239 及び 241 番目のアミノ酸残基が Ala に置換されている。ベドリズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ベドリズマブは、451 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 219 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 150,000）である。

【包　装】

点滴静注用 300mg：1 バイアル

【主要文献】

1) Lahat A, et al.:J Crohns Colitis.,12(1):120,2018
2) Julsgaard M, et al.:Gastroenterology, 154(3):752,2018
3) ベドリズマブの薬力学試験成績（社内資料）
4) ベドリズマブの薬物動態試験成績①（社内資料）
5) ベドリズマブの薬物動態試験成績②（社内資料）
6) ベドリズマブの国内第Ⅲ相臨床試験成績（社内資料）
7) ベドリズマブの海外第Ⅲ相臨床試験成績（社内資料）
8) Soler D, et al.:J Pharmacol Exp Ther.,330(3):864,2009
9) Hesterberg PE, et al.:Gastroenterology,111(5):1373,1996
10) Fedyk ER, et al.:Inflamm Bowel Dis.,18(11): 2107,2012

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

武田薬品工業株式会社　くすり相談室
〒103-8668　東京都中央区日本橋二丁目１２番１０号
フリーダイヤル　0120-566-587
受付時間 9:00～17:30（土日祝日・弊社休業日を除く）

製造販売元
武田薬品工業株式会社
〒540-8645　大阪市中央区道修町四丁目1番1号

1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

1.8.2.2 効能・効果の設定根拠

MLN0002（以下、本剤）は、Millennium Pharmaceuticals, Inc.が創製したヒトリンパ球 $\alpha_4\beta_7$ インテグリンに対するヒト化免疫グロブリン（Ig）G1 モノクローナル抗体である。本剤は、ヒトリンパ球 $\alpha_4\beta_7$ インテグリンに特異的に結合することにより、$\alpha_4\beta_7$ インテグリンと消化管粘膜に発現する粘膜アドレシン細胞接着分子-1（MAdCAM-1）の接着に拮抗し、消化管粘膜及び腸管関連リンパ系組織へのリンパ球浸潤を抑制する。MAdCAM-1 はそのほとんどが消化管の血管内皮細胞に発現しているため、本剤は、消化管選択的に作用するという特徴を有する。また、本剤は、多指向性 $\alpha_4\beta_1$ インテグリンや $\alpha_E\beta_7$ インテグリンなど、他の α_4 又は β_7 のヘテロ二量体には結合しないため、血管細胞接着分子-1（VCAM-1）を介したリンパ球浸潤は抑制しない。そのため、本剤は、全身性の免疫抑制をきたす可能性が少ない世界初の消化管選択的な免疫調節薬になることが期待される。

本剤は、既存の治療薬とは異なる新規作用機序を有する薬剤として、中等症から重症の潰瘍性大腸炎の新たな治療選択肢になり得ると考え、開発を行った。

本剤の効能・効果（案）を裏付ける主な試験成績として、中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内第 III 相導入・維持検証試験（CCT-101 試験）及び海外第 III 相導入・維持検証試験（C13006 試験）の成績の要約を以下に示した。

（1）国内第 III 相導入・維持検証試験（CCT-101 試験）

CCT-101 試験は、中等症又は重症の日本人潰瘍性大腸炎患者を対象に、本剤 300 mg の導入療法及び維持療法の有効性及び安全性を検討するプラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験である。本試験は主に導入期（0～14 週目）及び維持期（14～60 週目）からなり、それぞれ 10 週目改善率及び 60 週目寛解率を主要評価項目として実施した。また、導入期非改善例、維持期の中止例及び完了例については、非盲検コホートにおいて本剤の投与を継続できることとした。

維持期の主要評価項目である 60 週目寛解率については、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証され、抗 TNFα 抗体治療歴の有無にかかわらず、本剤群はプラセボ群を上回る結果が得られた。一方、導入期の主要評価項目である 10 週目改善率については、統計学的に有意な差は見られず、本剤群のプラセボ群に対する優越性は検証されなかったものの、本剤群はプラセボ群を上回っていた。特に、CCT-101 試験の 10 週目改善率の部分集団解析では、抗 TNFα 抗体治療歴なしの被験者の本剤群とプラセボ群の投与群間差（両側 95%信頼区間）は 16.6%（-1.818%～34.976%）であり、別試験の成績との厳密な比較は困難であるものの、この投与群間差は既存の抗 TNFα 抗体の臨床試験成績と同程度であることを考慮すると、臨床的に意味がある差であると考えられた。

導入期、維持期及び非盲検コホートにおける本剤の忍容性は良好であり、安全性に大きな問題は見られなかった（2.7.6.9）。

（2）海外第 III 相導入・維持検証試験（C13006 試験）

C13006 試験は、海外の中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者を対象に、本剤 300 mg の導入療法及び維持療法の有効性及び安全性を検討するプラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験である。本試験は導入期（0～6 週目）及び維持期（6～52 週目）からなり、それぞれ 6 週目改善率及び 52 週目寛解率を主要評価項目として実施した。

導入期では、主要評価項目である 6 週目改善率、並びに副次評価項目である 6 週目寛解率及び 6 週目粘膜治癒率について、本剤群とプラセボ群の間で有意な差が見られた。また、維持期では、主要評価項目である 52 週目寛解率、並びに副次評価項目である持続改善率、52 週目粘膜治癒率、持続寛解率及び 52 週目ステロイドフリー寛解率について、本剤群とプラセボ群の間で有意な差が見られた。導入期及び維持期の主要及び副次評価項目のいずれも、抗 TNF α 抗体治療歴の有無にかかわらず、本剤群がプラセボ群を上回っていた。

導入期及び維持期における本剤の忍容性は良好であり、安全性に大きな問題は見られなかった。また、維持期の本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群の安全性プロファイルに明らかな違いはなかった。

以上のことから、抗 TNFα 抗体治療失敗歴を有する被験者及び抗 TNFα 抗体治療歴なしの被験者を含めた潰瘍性大腸炎患者に対して、本剤は有効であり、忍容性は良好であることが示された（2.7.6.10）。

C13006 試験では、導入期の主要評価項目である 6 週目改善率について、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証された一方、CCT-101 試験では、導入期の主要評価項目である 10 週目改善率について、本剤群のプラセボ群に対する優越性は検証されなかった。しかしながら、CCT-101 試験の 10 週目改善率は本剤群がプラセボ群を上回っており、副次評価項目である 10 週目寛解率及び 10 週目粘膜治癒率についても、統計学的に有意でないものの、本剤群がプラセボ群を上回っていたことから、試験間で一定の類似性は見られたと考えられた。

また、CCT-101 試験及び C13006 試験ともに、導入期及び維持期の本剤の忍容性は良好であり、安全性プロファイルについてこれらの試験間で明らかな違いは見られなかった。

以上の臨床試験成績から、中等症から重症の潰瘍性大腸炎における本剤の有効性は国内外で一定の類似性が確認され、安全性プロファイルは類似していた。

以上より、本剤の効能・効果（案）を「中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）」と設定した。

1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 用法・用量（案）

通常、成人にはベドリズマブ（遺伝子組換え）として1回300 mgを点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以降8週間隔で点滴静注する。

1.8.3.2 用法・用量の設定根拠

海外第II相用量反応性試験（M200-022試験）では、海外の潰瘍性大腸炎患者に本剤0.5又は2.0 mg/kgを1及び29日目に投与した。このときの43日目の寛解率は、プラセボ群、本剤0.5 mg/kg群及び本剤2.0 mg/kg群でそれぞれ14%、33%及び32%であり、本剤0.5 mg/kg群及び本剤2.0 mg/kg群では、プラセボ群に比べ、統計学的に有意な差が見られた。本剤の有効性は0.5 mg/kg以上で確認されたものの、抗ベドリズマブ抗体（AVA）の抗体価が5以上となった被験者の割合は、本剤0.5 mg/kg群及び本剤2.0 mg/kg群でそれぞれ66%及び24%であり、低用量群では抗体価が5以上となった被験者の割合が高かった（2.7.6.5）。また、海外第I相単回投与試験（C13001試験）では、海外の健康成人に本剤0.2～10.0 mg/kgを投与したとき、高用量群で持続的なAVA発現が低くなる傾向が見られた（2.7.6.2）。これらの結果から、より高用量を用いることで、AVA発現率の低下及びより高い有効性が期待できると考えられた。

海外第II相反復投与試験（C13002試験）では、海外の潰瘍性大腸炎患者に本剤2.0～10.0 mg/kgを1、15、29及び85日目に投与したとき、本剤の投与量の増加に伴う有害事象の発現頻度の増加は見られず、本剤10.0 mg/kgまでの忍容性は良好であり、安全性に大きな問題は見られなかった（2.7.6.6）。

海外第I相低体重及び高体重の比較試験（C13005試験）では、海外の健康成人に対し、本剤を体重換算の用量で投与しても、異なる体重の被験者において同程度のMLN0002の曝露量が得られないことが示された（2.7.6.3）。

以上のことから、海外第III相導入・維持検証試験（C13006試験）では、すべての被験者で投与量を固定用量の300 mg(2 mg/kgの2倍量である4 mg/kgを体重75 kgで換算)とした。また、他の生物学的製剤では負荷投与法（loading regimen）を用いることで免疫原性の低下が見られることを考慮し、負荷投与法による免疫寛容効果を誘発させるため、導入療法として0及び2週目に投与を行い、6週目以降は血清中MLN0002濃度を維持するため、4又は8週ごとに投与を行うこととした。

C13006試験では、中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者を対象に、プラセボ又は本剤300 mgを0、2、6週目及び以降4又は8週ごとに投与したときの有効性及び安全性を検討した。本試験は導入期（0～6週目）及び維持期（6～52週目）からなり、それぞれ6週目改善率及び52週目寛解率を主要評価項目として実施した。

C13006試験の導入期では、主要評価項目である6週目改善率、並びに副次評価項目である6週目寛解率及び6週目粘膜治癒率について、本剤群とプラセボ群の間で有意な差が見られた。また、維持期では、主要評価項目である52週目寛解率、並びに副次評価項目である持続改善率、52週目粘膜治癒率、持続寛解率及び52週目ステロイドフリー寛解率について、本剤群とプラセボ群の間で有意な差が見られた。導入期及び維持期の主要及び副次評価項目のいずれも、抗TNFα抗体治療歴の有無にかかわらず、本剤群がプラセボ群を上回っていた。

C13006 試験の導入期及び維持期における本剤の忍容性は良好であり、安全性に大きな問題は見られなかった。また、維持期の本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群の安全性プロファイルに明らかな違いは見られなかった（2.7.6.10）。

上記のとおり、海外で本剤の用量を検討した結果、C13006 試験で本剤 300 mg を設定したことを踏まえ、国内第 I 相反復投与試験（CPH-001 試験）では、300 mg 及びその半量である 150 mg について安全性、忍容性及び薬物動態を検討した。CPH-001 試験では、日本人潰瘍性大腸炎患者に本剤 150 又は 300 mg を 1、15 及び 43 日目に投与したとき、いずれの投与量でも忍容性は良好であった（2.7.6.4）。さらに、CPH-001 試験と C13002 試験で薬物動態を比較したとき、本剤の薬物動態プロファイルは人種間で類似していた（2.7.2.3.4.6）。

以上の臨床試験成績を踏まえ、国内第 III 相導入・維持検証試験（CCT-101 試験）では、C13006 試験と同様、本剤 300 mg を 0、2、6 週目及び以降 8 週ごとに投与する用法・用量を設定した。

CCT-101 試験では、中等症又は重症の日本人潰瘍性大腸炎患者を対象に、プラセボ又は本剤 300 mg を 0、2、6 週目及び以降 8 週ごとに投与したときの有効性及び安全性を検討した。本試験は主に導入期（0～14 週目）及び維持期（14～60 週目）からなり、それぞれ 10 週目改善率及び 60 週目寛解率を主要評価項目として実施した。また、導入期非改善例、維持期の中止例及び完了例については、非盲検コホートにおいて本剤の投与を継続できることとした。

CCT-101 試験の維持期の主要評価項目である 60 週目寛解率については、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証され、抗 TNFα 抗体治療歴の有無にかかわらず、本剤群はプラセボ群を上回る結果が得られた。一方、導入期の主要評価項目である 10 週目改善率については、統計学的に有意な差は見られず、本剤群のプラセボ群に対する優越性は検証されなかった。しかしながら、本剤群の 10 週目改善率はプラセボ群を上回っており、副次評価項目である 10 週目寛解率及び 10 週目粘膜治癒率についても、統計学的に有意でないものの、本剤群はプラセボ群を上回っていた。特に抗 TNFα 抗体治療歴なしの被験者では、10 週目改善率の本剤群とプラセボ群の投与群間差（両側 95%信頼区間）は 16.6%（-1.818%～34.976%）であり、C13006 試験と同様に本剤群がプラセボ群を上回っていた。また、別試験の成績との厳密な比較は困難であるものの、この投与群間差は既存の抗 TNFα 抗体の臨床試験成績と同程度であることを考慮すると臨床的に意味がある差であると考えられた。

CCT-101 試験の導入期、維持期及び非盲検コホートでの本剤の忍容性は良好であり、安全性に大きな問題は見られなかった（2.7.6.9）。

以上より、本剤の用法・用量は、本剤 300 mg を 0、2、6 週目及び以降 8 週ごとに投与することとした。

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.4.1 警告

1.8.4.1.1 警告（案）

【警告】

1. 肺炎、敗血症、結核等の重篤な感染症が報告されていること及び本剤は疾病を完治させる薬剤でないことを患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤の投与において、重篤な副作用があらわれることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師の管理指導のもとで使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。
2. 本剤の治療を行う前に、ステロイド又は免疫調節剤等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と潰瘍性大腸炎治療の経験をもつ医師が使用すること。

1.8.4.1.2 警告の設定根拠

1. 本剤は、全身的な免疫抑制を伴わずに消化管選択的な免疫調節作用を発揮すると考えられ、消化管に関連する感染症が発症又は悪化する可能性が考えられる。
   国内臨床試験〔第 I 相反復投与試験（CPH-001 試験）及び第 III 相導入・維持検証試験（CCT-101 試験）、以下同様〕では、本剤との因果関係が「関連あり」である重篤な感染症の発現頻度は本剤 300 mg 投与例で 1.7%（5/293 例）であり、また、有害事象収集期間後（治験薬最終投与後）に発現した事象であるが、死亡例として肺炎が報告されている。これまでに実施した海外臨床試験及び海外製造販売後の自発報告で、肺炎、敗血症及び結核等の重篤な感染症が報告されている。
   以上より、国内外臨床試験及び海外製造販売後の自発報告では消化管以外の感染症の発現も報告されており、消化管に関連する感染症を含むすべての感染症の発症又は悪化について特に注意喚起する必要があると考え設定した。
2. CCT-101 試験及び海外第 III 相導入・維持検証試験（C13006 試験、以下同様）の対象患者及び類薬の添付文書の記載とあわせて設定した。

1.8.4.2 禁忌

1.8.4.2.1 禁忌（案）

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者

1.8.4.2.2 禁忌の設定根拠

本剤は、モノクローナル抗体の注射剤であることから、注射部位反応等の過敏症が発現する可能性が考えられるが、本剤の成分に対し注射部位反応等の過敏症の既往歴を有する患者も医師判断の下にベネフィット・リスクを考慮されたうえで本剤の投与対象となり得ると考える。しかしながら、本剤の成分に対し重度の過敏症を有する患者には投与すべきではないと考え設定した。

1.8.4.3 効能・効果に関連する使用上の注意

1.8.4.3.1 効能・効果に関連する使用上の注意（案）

過去の治療において、他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残り、本剤の投与が適切と判断した場合に投与すること。（**【臨床成績】**の項参照）

1.8.4.3.2 効能・効果に関連する使用上の注意の設定根拠

CCT-101 試験及び C13006 試験の対象患者に基づき設定した。

1.8.4.4 用法・用量に関連する使用上の注意

1.8.4.4.1 用法・用量に関連する使用上の注意（案）

(1) 本剤を 3 回投与しても治療反応が得られない場合、治療法を再考すること。（【臨床成績】の項参照）

(2) 本剤は、凍結乾燥製剤（注射剤）であり、投与前に日局注射用水を用いて溶解した後、日局生理食塩液で希釈する。調製後の希釈液を 30 分以上かけて点滴静脈内投与すること。（「適用上の注意」の項参照）

1.8.4.4.2 用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠

(1) CCT-101 試験及び C13006 試験の結果に基づき、治療効果の判定と本剤の投与継続を検討する時点を設定した。

(2) 企業中核データシートに基づき設定した。

1.8.4.5 慎重投与

1.8.4.5.1 慎重投与（案）

(1) 感染症の患者又は感染症が疑われる患者［本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性があるので、十分に観察すること。］（**【警告】**、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）

(2) 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）［結核を活動化させるおそれがある。］（**【警告】**、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）

1.8.4.5.2 慎重投与設定の根拠

(1) 前述のとおり、すべての感染症の悪化に留意する必要があると考えられることから、感染症又はその疑いを有する患者に対する投与は慎重に判断する必要があると考え設定した。

(2) 国内臨床試験では結核は見られなかったが、海外臨床試験及び海外製造販売後の自発報告では結核の発現が報告されていることから、既感染者に対する投与は慎重に判断する必要があると考え設定した。

1.8.4.6 重要な基本的注意

1.8.4.6.1 重要な基本的注意（案）

(1) 本剤は$\alpha_4\beta_7$インテグリンに結合しリンパ球の遊走を阻害するため、感染症に対する免疫能に影響を及ぼす可能性がある。結核、敗血症、サイトメガロウイルス感染、リステリア症及び日和見感染等の重度の感染症患者については、感染症がコントロールされるまで本剤の投与を開始しないこと。本剤の投与に際しては十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。本剤投与中に重篤な感染症を発現した場合には、速やかに適切な処置を行い、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。また、患者に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに医師に相談するよう指導すること。（**【警告】**、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照）

(2) 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。

1) 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
2) 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
3) インターフェロン-γ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者

また、本剤投与中も、胸部レントゲン検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに医師に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合には本剤を投与しないこと。

(3) 本剤投与中及び本剤投与終了後2時間以内に発現するアナフィラキシーやInfusion reaction（呼吸困難、気管支痙攣、蕁麻疹、潮紅、発疹、血圧変動、心拍数増加等）に十分注意すること。本剤の投与はアナフィラキシーや重度のInfusion reactionの発現に備えて緊急時に十分な対応ができる準備を行ったうえで開始し、投与終了後もバイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）、臨床検査値及び自他覚症状等、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、直ちに投与を中断し、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者を十分に観察すること。また、投与を再開する場合には、必要に応じて投与速度を減じて慎重に投与すること。（**【禁忌】**及び「重大な副作用」の項参照）

(4) 他のインテグリン拮抗薬であるナタリズマブにおいて進行性多巣性白質脳症（PML）の発現が報告されているため、ナタリズマブを過去に投与された患者に本剤を投与する際はPMLの発現に十分注意すること。また、ナタリズマブを投与されている患者では、本剤との併用を避けること。

(5) 本剤と他の免疫抑制作用を有する生物製剤の併用について臨床試験は実施していないため、本剤との併用を避けること。

1.8.4.6.2 重要な基本的注意の設定根拠

(1) 前述のとおり、すべての感染症の発症又は悪化に留意する必要があると考えられ、本剤の国内外臨床試験及び海外製造販売後の自発報告では、重篤な事象も報告されていることから、注意喚起及び対処法に関する情報提供として設定した。

(2) 国内臨床試験では結核は見られなかったが、海外臨床試験及び海外製造販売後の自発報告では結核が報告されている。また、国内では結核の罹患率が欧米と比較して高いことが報告されていることから、既感染者への注意喚起及び対処法に関する情報提供として設定した。

(3) 国内臨床試験で Infusion reaction が認められていること、また、海外臨床試験及び海外製造販売後の自発報告ではアナフィラキシーを含む重度の Infusion reaction が報告されていることから、注意喚起及び対処法に関する情報提供として設定した。

(4) 他のインテグリン拮抗薬であるナタリズマブは本剤と類似した作用機序を有しており、国内では潰瘍性大腸炎の適応を有していないが、多発性硬化症の治療薬として承認されている。国内の多発性硬化症と潰瘍性大腸炎を併発している患者においてナタリズマブの前治療歴のある患者に本剤が投与される可能性は否定できない。しかしながら、ナタリズマブでは PML の発現が報告されていること及び臨床試験においてナタリズマブによる前治療歴のある患者への本剤の投与はこれまでに検討していないことを考慮すると、ナタリズマブによる治療歴のある患者に本剤を投与する際には PML の発現に十分注意する必要がある。また、ナタリズマブと本剤との併用は避ける必要があると考え設定した。

(5) 抗 TNFα 製剤などの他の免疫抑制作用を有する生物製剤との併用時の有効性及び安全性は臨床試験で検討しておらず、併用は避けるべきであると考え設定した。

1.8.4.7 相互作用

1.8.4.7.1 相互作用（案）

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン	接種した生ワクチンの病原に基づく症状が発現した場合には、適切な処置を行うこと。	生ワクチンによる感染症発現の可能性が否定できない。

1.8.4.7.2 相互作用の設定根拠

本剤は、免疫調節作用を有することから、生ワクチンの接種に起因する感染症発現の可能性が否定できないと考え設定した。

1.8.4.8 副作用

1.8.4.8.1 副作用（案）

承認時までの国内臨床試験において本剤 300 mg を投与された 293 例中 71 例（24.2%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められており、主な副作用は潰瘍性大腸炎 7 例（2.4%）、関節痛 7 例（2.4%）及び鼻咽頭炎 6 例（2.0%）であった。
また、海外臨床試験において本剤 300 mg を投与された 620 例中 200 例（32%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められており、主な副作用は頭痛 32 例（5%）及び上気道感染 17 例（3%）であった。

（1）重大な副作用

1) Infusion reaction（3.5%[注 5)]）

アナフィラキシーや Infusion reaction（呼吸困難、気管支痙攣、蕁麻疹、潮紅、発疹、血圧変動、心拍数増加等）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察するとともに、アナフィラキシーや重度の Infusion reaction が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置（酸素吸入、昇圧剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等）を行うこと。（【禁忌】及び「重要な基本的注意」の項参照）

2) 重篤な感染症（0.8%[注 5)]）

肺炎、敗血症、結核、リステリア症、サイトメガロウイルス感染、日和見感染等の重篤な感染症があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。（**【警告】**、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照）

3) 進行性多巣性白質脳症（PML）（0%[注 5)]）

他のインテグリン拮抗薬であるナタリズマブにおいて PML の発現が報告されているので、観察を十分に行い、片麻痺、四肢麻痺、認知機能障害、失語症、視覚障害等の PML が疑われる症状が認められた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）

（2）その他の副作用

以下のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	0.1～5.0%[注 5)]
1) **精神神経系**	頭痛
2) **消化器**	悪心
3) **呼吸器**	口腔咽頭痛、咳嗽
4) **皮膚**	発疹、そう痒症
5) **筋・骨格系**	関節痛、背部痛、四肢痛
6) **その他**	鼻咽頭炎、発熱、気管支炎、上気道感染、インフルエンザ、副鼻腔炎、疲労

注 5）本剤の国内外臨床試験における頻度

1.8.4.8.2 副作用の設定根拠

（1） 1)、2)は国内外臨床試験成績及び海外製造販売後の自発報告に基づき設定した。
3)は本剤と類似した作用機序を有する薬剤であるナタリズマブにおいてPMLの発現が報告されていることから設定した。

（2） 国内外臨床試験成績に基づき設定した。

1.8.4.9 高齢者への投与

1.8.4.9.1 高齢者への投与（案）

一般に高齢者では生理機能（免疫機能等）が低下しているので、感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。

1.8.4.9.2 高齢者への投与の設定根拠

国内外臨床試験成績及び海外製造販売後の自発報告では、特に高齢者で本剤投与による安全性上の懸念は見られていないが、一般的に高齢者では生理機能の低下が認められていることから設定した。

1.8.4.10 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1.8.4.10.1 妊婦、産婦、授乳婦等への投与（案）

（1） 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の妊婦に対する有益性が胎児への危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［動物試験（サル）で妊娠期間中に本剤を投与した母動物の分娩後に乳仔の血清中から本剤が検出された。妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。］ （2） 授乳中の女性には、治療上の母親への有益性と哺乳中の児への潜在的な危険性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。［ヒトで乳汁中への本剤の移行が報告されている。[1,2]本剤の哺乳中の児への影響は不明である。］

1.8.4.10.2 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の設定根拠

（1） 妊婦における安全性は確立していないこと及び妊娠サルを対象とした動物試験の結果、本剤の乳仔血清中への移行が報告されていることから設定した。

（2） ヒトにおいて本剤の乳汁への移行が報告されており、本剤の哺乳中の児への影響は結論できないことから設定した。

1.8.4.11 小児等への投与

1.8.4.11.1 小児等への投与（案）

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

1.8.4.11.2 小児等への投与の設定根拠

小児等における安全性は確立していないことから設定した。

1.8.4.12 適用上の注意

1.8.4.12.1 適用上の注意（案）

本剤の調製は、無菌的操作で行うこと。

（1）**溶解**

1) バイアルからフリップオフキャップを取り外し、ゴム栓部をアルコール綿で拭き取る。ゴム栓の中心を通してバイアル内に18～25ゲージ針付きのシリンジを挿入し、気泡が生じないように日局注射用水4.8 mLをバイアルの壁面に伝って流れるように注入する。
2) バイアルを15秒以上ゆっくりと回転させ、凍結乾燥製剤を溶解する。その際にバイアルを振盪させたり上下に反転させないこと。気泡を消散させるために、バイアルを約20分間静置する。20分後に溶解が不十分であった場合には、更に回転させた後に10分間静置する。
3) 溶解した薬液は澄明又は乳白光があり、無色から帯褐黄色であることを確認する。変色や粒子が認められた場合には使用しないこと。
4) 溶解後は速やかに希釈すること。やむをえず溶解後速やかに希釈しない場合には、2～8 °Cで保存し、溶解後8時間以内に希釈すること。

（2）**希釈**

1) 溶解した薬液を抜き取る前にバイアルを静かに3回上下反転させ、確実に混合する。溶解した薬液5 mLをバイアルから18～25ゲージ針付きのシリンジで抜き取り、日局生理食塩液100 mLで希釈する。バッグを数回上下に反転させ、確実に混合すること。他剤と混和してはならない。
2) 本剤は保存剤を含有していないため、希釈後は速やかに使用すること。やむを得ず希釈後速やかに投与開始しない場合には、常温保存では凍結乾燥製剤の溶解後12時間以内、又は2～8°C（凍結させない）での保存では凍結乾燥製剤の溶解後24時間以内に投与すること。未使用分は廃棄すること。

（3）**投与時**

1) 本剤は30分以上かけて点滴静脈内投与し、急速投与は行わないこと。
2) 投与終了時には、ラインを生理食塩液30 mLでフラッシュすること。

1.8.4.12.2 適用上の注意の設定根拠

（1）～（3）本剤の溶解、希釈及び投与時の注意点について、企業中核データシートに基づき設定した。

1.8.4.13 その他の注意

1.8.4.13.1 その他の注意（案）

（1）国内外臨床試験において、患者数は限られているが本剤に対する抗体の産生が報告されている。（**【臨床成績】**の項参照）

（2）外国人健康成人を対象とした海外臨床試験において、本剤を投与した被験者では、経口不活化コレラ毒素ワクチンに対する適応免疫応答の減弱が報告されている。[3)]

1.8.4.13.2 その他の注意の設定根拠

（4）抗ベドリズマブ抗体発現と本剤の有効性又は安全性との間に明らかな関連性は認められていないが、国内外臨床試験では抗ベドリズマブ抗体の産生が報告されていることから情報提供のため設定した。

（5）健康成人を対象とした海外第 I 相免疫応答検討試験（C13013 試験）の結果、経口不活化コレラ毒素ワクチン接種において適応免疫応答が減弱したため、情報提供のため設定した。

目次

1.9 一般的名称に係る文書 2

1.9 一般的名称に係る文書

（1）JAN

平成 28 年 5 月 31 日付薬生審査発 0531 第 4 号により以下のとおり通知された。

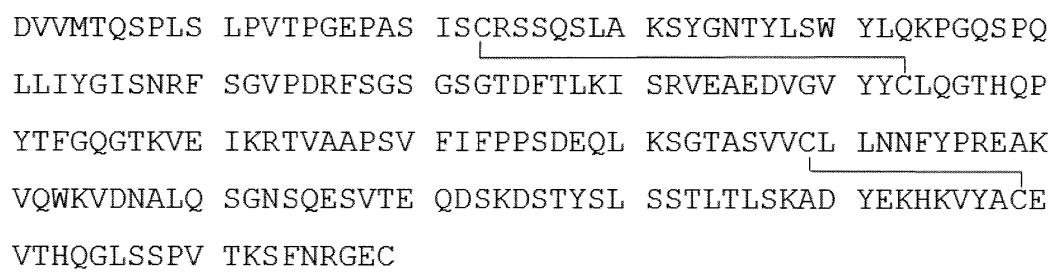
（日本名）ベドリズマブ（遺伝子組換え）
（英　名）Vedolizumab (Genetical Recombination)
（化学名）
［日本名］

ベドリズマブは，遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり，マウス抗ヒト α4β7 インテグリン抗体の相補性決定部，並びにヒト IgG1 のフレームワーク及び定常部からなり，H 鎖の 239 及び 241 番目のアミノ酸残基が Ala に置換されている．ベドリズマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．ベドリズマブは，451 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 219 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 150,000）である．

［英名］

Vedolizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human α4β7 integrin monoclonal antibody and framework regions and constant regions derived from human IgG1, whose amino acid residues at positions 239 and 241 in the H-chains are substituted by Ala. Vedolizumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Vedolizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 150,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 451 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 219 amino acid residues each.

（構造式）
アミノ酸配列及びジスルフィド結合：
L 鎖

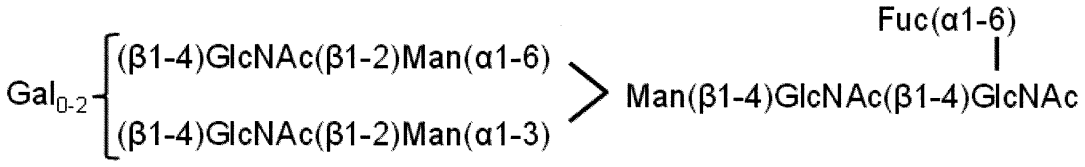


H 鎖

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKGSGYTFT SYWMHWVRQA PGQRLEWIGE
IDPSESNTNY NQKFKGRVTL TVDISASTAY MELSSLRSED TAVYYCARGG
YDGWDYAIDY WGQGTLVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV
KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ
TYICNVNHKP SNTKVDKKVE PKSCDKTHTC PPCPAPELAG APSVFLFPPK
PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY
NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP
QVYTLPPSRD ELTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP
VLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG
K

H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；H 鎖 N301：糖鎖結合；H 鎖 K451：部分的プロセシング
L 鎖 C219－H 鎖 C224，H 鎖 C230－H 鎖 C230，H 鎖 C233－H 鎖 C233：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造：



（2）INN

vedolizumab [List 62, p.267, WHO Drug Information, Vol 23, No. 3, 2009]

薬生審査発０５３１第４号
平成２８年５月３１日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）
日本医薬品一般名称データベース：URL　http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

登録番号　27-1-B5

JAN（日本名）：ベドリズマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Vedolizumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

L 鎖

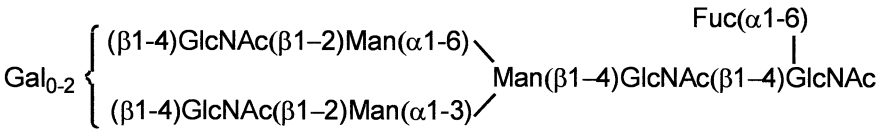
DVVMTQSPLS LPVTPGEPAS ISCRSSQSLA KSYGNTYLSW YLQKPGQSPQ
LLIYGISNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCLQGTHQP
YTFGQGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK
VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE
VTHQGLSSPV TKSFNRGEC

H 鎖

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKGSGYTFT SYWMHWVRQA PGQRLEWIGE
IDPSESNTNY NQKFKGRVTL TVDISASTAY MELSSLRSED TAVYYCARGG
YDGWDYAIDY WGQGTLVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV
KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ
TYICNVNHKP SNTKVDKKVE PKSCDKTHTC PPCPAPELAG APSVFLFPPK
PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY
NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP
QVYTLPPSRD ELTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP
VLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG
K

H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；H 鎖 N301：糖鎖結合；H 鎖 K451：部分的プロセシング
L 鎖 C219 – H 鎖 C224，H 鎖 C230 – H 鎖 C230，H 鎖 C233 – H 鎖 C233：ジスフィルド結合

主な糖鎖の推定構造：



$C_{6528}H_{10080}N_{1732}O_{2042}S_{42}$（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖　$C_{2209}H_{3404}N_{584}O_{681}S_{15}$

L 鎖　$C_{1055}H_{1636}N_{282}O_{340}S_{6}$

ベドリズマブは，遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり，マウス抗ヒトα4β7インテグリン抗体の相補性決定部，並びにヒトIgGlのフレームワーク及び定常部からなり，H鎖の239及び241番目のアミノ酸残基がAlaに置換されている．ベドリズマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．ベドリズマブは，451個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2本及び219個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約150,000）である．

Vedolizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human α4β7 integrin monoclonal antibody and framework regions and constant regions derived from human IgG1, whose amino acid residues at positions 239 and 241 in the H-chains are substituted by Ala. Vedolizumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Vedolizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 150,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 451 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 219 amino acid residues each.

目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 2

表

表 1.10-1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 2

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

平成 10 年 3 月 18 日医薬審査第 268 号医薬安全局審査管理課長通知「新医薬品の毒薬及び劇薬の指定に関する資料の提出について」に従い、作成した。

表 1.10-1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

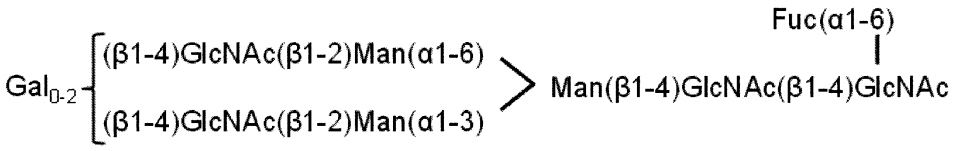
化学名・別名	ベドリズマブは，遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり，マウス抗ヒト α4β7 インテグリン抗体の相補性決定部，並びにヒト IgGl のフレームワーク及び定常部からなり，H 鎖の 239 及び 241 番目のアミノ酸残基が Ala に置換されている．ベドリズマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．ベドリズマブは，451 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 219 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 150,000）である．
構造式	アミノ酸配列及びジスルフィド結合： L 鎖 DVVMTQSPLS LPVTPGEPAS ISCRSSQSLA KSYGNTYLSW YLQKPGQSPQ LLIYGISNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCLQGTHQP YTFGQGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE VTHQGLSSPV TKSFNRGEC H 鎖 QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKGSGYTFT SYWMHWVRQA PGQRLEWIGE IDPSESNTNY NQKFKGRVTL TVDISASTAY MELSSLRSED TAVYYCARGG YDGWDYAIDY WGQGTLVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ TYICNVNHKP SNTKVDKKVE PKSCDKTHTC PPCPAPELAG APSVFLFPPK PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP QVYTLPPSRD ELTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP VLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG K H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；H 鎖 N301：糖鎖結合；H 鎖 K451：部分的プロセシング L 鎖 C219－H 鎖 C224，H 鎖 C230－H 鎖 C230，H 鎖 C233－H 鎖 C233：ジスルフィド結合 主な糖鎖の推定構造： 
効能・効果	中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）
用法・用量	通常、成人にはベドリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 300 mg を点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以降 8 週間隔で点滴静注する。
劇薬等の指定	

表 1.10-1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（続き）

<table>
<tr><td>市販名及び
有効成分・分量</td><td>原体：ベドリズマブ（遺伝子組換え）
製剤：エンタイビオ点滴静注用 300mg（1 バイアル中、ベドリズマブ（遺伝子組換え）として 331.2 mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>
<table>
<tr><th>試験名</th><th>投与量
(mg/kg/日)</th><th>投与期間</th><th>無毒性量
(mg/kg/日)</th><th>主要所見</th></tr>
<tr><td colspan="5">急性毒性（単回投与毒性試験）</td></tr>
<tr><td>1. カニクイザル
（非 GLP）</td><td>10 及び 100</td><td>単回</td><td>100</td><td>特記すべき所見なし
概略致死量：100 mg/kg 以上（雌）</td></tr>
<tr><td>2. カニクイザル</td><td>0、10 及び 30</td><td>単回</td><td>30</td><td>特記すべき所見なし
概略致死量：30 mg/kg 以上（雌雄）</td></tr>
<tr><td colspan="5">亜急性毒性及び慢性毒性（反復投与毒性試験）</td></tr>
<tr><td>1. New Zealand white ウサギ</td><td>0、30 及び 100</td><td>3 ヵ月（回復 4 週）</td><td>100</td><td>· 30 mg/kg/日以上：グロブリン及び総タンパクの高値、アルブミン／グロブリン比（A:G）の低値、リンパ球及び白血球数の高値及び／あるいは正円小嚢の粘膜下リンパ組織（パイエル板）のリンパ濾胞の縮小</td></tr>
<tr><td>2. カニクイザル</td><td>2.5</td><td>14 日</td><td>2.5</td><td>特記すべき所見なし</td></tr>
<tr><td>3. カニクイザル</td><td>0、2.5 及び 10</td><td>3 ヵ月（回復 10 週）</td><td>10</td><td>特記すべき所見なし</td></tr>
<tr><td>4. カニクイザル</td><td>0、10、30 及び 100</td><td>13 週（回復 12 週）</td><td>100</td><td>· 30 mg/kg/日以上：盲腸及び結腸のバランチジウム属原虫数の増加（雌）</td></tr>
<tr><td>5. カニクイザル</td><td>0、10、30 及び 100</td><td>26 週（回復 12 週）</td><td>100</td><td>· 10 mg/kg/日以上：消化管パイエル板のリンパ球減少（雄）、リンパ球形質細胞性胃炎部位における粘膜再生の程度の増加傾向</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>国内臨床試験（300mg 投与例）
副作用発現率（臨床検査値異常を含む）　71/ 293 = 24.2%
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>例数 (%)</th></tr>
<tr><td>関節痛</td><td>7 (2.4)</td></tr>
<tr><td>潰瘍性大腸炎</td><td>7 (2.4)</td></tr>
<tr><td>鼻咽頭炎</td><td>6 (2.0)</td></tr>
<tr><td>頭痛</td><td>5 (1.7)</td></tr>
<tr><td>倦怠感</td><td>5 (1.7)</td></tr>
<tr><td>悪心</td><td>5 (1.7)</td></tr>
<tr><td>発熱</td><td>5 (1.7)</td></tr>
<tr><td>発疹</td><td>5 (1.7)　等</td></tr>
</table>
臨床検査値異常発現率　7/ 293 ＝ 2.4%
<table>
<tr><th>臨床検査値異常の種類</th><th>例数 (%)</th></tr>
<tr><td>好酸球数増加</td><td>2 (0.7)</td></tr>
<tr><td>白血球数減少</td><td>2 (0.7)</td></tr>
<tr><td>胸部Ｘ線異常</td><td>1 (0.3)</td></tr>
<tr><td>肝酵素上昇</td><td>1 (0.3)</td></tr>
<tr><td>肝機能検査値上昇</td><td>1 (0.3)</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>武田薬品工業株式会社　製剤：輸入</td></tr>
</table>

化学名の命名に関する資料は「一般的名称に係る文書」参照のこと。

別紙様式 1

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定審査資料のまとめ（案）

一般名：	ベドリズマブ（遺伝子組換え）
販売名：	エンタイビオ点滴静注用 300 mg
申請者：	武田薬品工業株式会社
効能・効果：	中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）
用法・用量：	通常、成人にはベドリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 300 mg を点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以降 8 週間隔で点滴静注する。
生物由来原料等の使用の有無	☒使用→　使用している場合は以下の欄を記入 ☐不使用
使用した生物由来原料等	☐ヒト由来細胞・組織、☐ヒト由来成分（血液、尿、その他）、☒動物由来細胞・組織、☒動物由来成分（血液、その他） 原材料名；チャイニーズハムスター卵巣細胞、トリプシン、カゼイン水解物
生物由来原料等の使用目的	☒宿主細胞、☒培地添加物、☐その他の製造原材料、☐製剤添加物、☐その他（　　）
原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容：	合致する基準の告示・通知等があれば引用（生物由来原料基準（厚生労働省告示第 375 号））
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	別紙様式 2 を参照。
ウイルスクリアランス試験結果の概要	各生物由来原料等のウイルスクリアランス試験結果は、別紙様式 2 を参照。製品の製造工程に対するウイルスクリアランス試験結果は、添付資料 3 を参照。
製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）	添付資料 2 を参照。

別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称	チャイニーズハムスター卵巣細胞（チャイニーズハムスター卵巣由来株化細胞）
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、☒動物細胞組織、□動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、☒宿主細胞、□培地添加物、 □その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	[redacted]から譲り受けたチャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO）の[redacted]株[redacted]に遺伝子導入及びスクリーニングを行い、マスターセルバンク及びワーキングセルバンクを作製する。各セルバンクに対し、ウイルス安全性試験を行って外来性感染性物質がないことを確認する（添付資料 1 を参照）。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	ウイルス等の不活化及び除去工程はない。
製造工程の概要（フローチャート）（不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	添付資料 2 を参照。
ウイルスクリアランス試験結果の概要	[redacted] 製品の製造工程に対するウイルスクリアランス試験結果の概要は、添付資料 3 を参照。

別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称	トリプシン（ブタ膵臓由来） （マスターセルバンク、ワーキングセルバンク及び細胞培養工程の培地成分として使用される[redacted]の精製工程において使用される。）
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、□動物細胞組織、☒動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、□宿主細胞、☒培地添加物、 □その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	生物由来原料基準（厚生労働省告示第 375 号）に適合する。 健康な動物に由来する。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	製造工程において、[redacted]の加熱及び[redacted]処理がなされており、ウイルスの存在を無視できるレベルに低減されている。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	添付資料 2 を参照。
ウイルスクリアランス試験結果の概要	本原料の製造工程に対するウイルスリアランス試験結果の概要は、添付資料 4 を参照。 製品の製造工程に対するウイルスクリアランス試験結果の概要は、添付資料 3 を参照。

別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称	カゼイン水解物（ウシ乳由来） （ワーキングセルバンク及び細胞培養工程の培地成分として使用される[redacted]の製造工程において使用）
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、☒反芻動物由来成分、□動物細胞組織、☒動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、□宿主細胞、☒培地添加物、 □その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	生物由来原料基準（厚生労働省告示 375 号）に適合する。 健康な動物に由来する原料を使用し、BSE に感染している動物由来の原料及び生物由来原料基準反芻動物由来原料基準に定める使用してはならない部位が製造工程中で混入しないよう管理された低リスク原料等に該当するものである。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	製造工程において、[redacted]による溶解がなされている。
製造工程の概要（フローチャート）（不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	添付資料 2 を参照。
ウイルスクリアランス試験結果の概要	[redacted] 製品の製造工程に対するウイルスクリアランス試験結果の概要は、添付資料 3 を参照。

添付資料 1

表 1-1　セルバンクの安全性試験結果

試験	MCB [redacted]	WCB [redacted]	PPCB [redacted]	WCB [redacted]	PPCB [redacted]
無菌試験（静菌作用試験含む）	・陰性 ・静菌作用を認めず	・陰性 ・静菌作用を認めず	・陰性 ・静菌作用を認めず	・陰性 ・静菌作用を認めず	・陰性 ・静菌作用を認めず
マイコプラズマ否定試験（静マイコプラズマ作用試験含む）	・陰性 ・静マイコプラズマ作用を認めず	・陰性 ・静マイコプラズマ作用を認めず	・陰性 ・静マイコプラズマ作用を認めず	・陰性 ・静マイコプラズマ作用を認めず	・陰性 ・静マイコプラズマ作用を認めず
[redacted]ウイルス試験（qPCR）	・陰性	・非実施	・陰性	・陰性	・非実施
電子顕微鏡観察（細胞微細構造・ウイルス様粒子）	・非検出	・非実施	・A タイプ粒子のみ検出[a]	・非実施	・A タイプ粒子のみ検出[b]
逆転写酵素活性試験	・陰性	・非実施	・陰性	・非実施	・非検出
In vitro 外来性[redacted]否定試験	・非実施	・非実施	・非検出	・非実施	・非検出
In vitro 試験[c]	・陰性	・陰性	・陰性[d]	・非検出[d]	・非検出[d]
In vivo 試験[e]	・陰性	・非実施	・陰性	・非実施	・非検出
ハムスター抗体産生試験（ウイルス 11 種）	・陰性	・陰性	・陰性	・非実施	・陰性
[redacted]抗体産生試験（[redacted]）	・陰性	・陰性	・陰性	・非実施	・陰性
[redacted]ウイルス否定試験	・非検出	・非実施	・非検出	・非実施	・非検出
[redacted]ウイルス否定試験	・非検出	・非実施	・非検出	・非実施	・非検出
混合培養					
[redacted]細胞	・陰性[f]	・非実施	・非検出[g]	・非実施	・非検出
[redacted]細胞	・非実施	・非実施	・非検出 ・逆転写酵素活性陰性	・非実施	・非検出
[redacted]細胞	・非実施	・非実施	・非検出 ・逆転写酵素活性陰性	・非実施	・非検出

[redacted]：[redacted]ウイルス

(a)：[redacted]細胞中[redacted]細胞中に A タイプ粒子を認めた。

(b)：[redacted]細胞中[redacted]細胞中に A タイプ粒子を認めた。

(c)：指示細胞には[redacted]、[redacted]及び[redacted]を用いた。

(d)：指示細胞には[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]を用いた。

(e)：指示細胞には[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]を用いた。

(f)：異種、両種指向性のレトロウイルス及び[redacted]（[redacted]ウイルス）は検出されず。

(g)：複製能のあるレトロウイルスを[redacted]細胞により検出する方法による。

添付資料 2

表 2-2　原薬製造工程

生物由来原料又は材料	工程	ウイルス等の不活化及び除去工程
CHO 細胞、トリプシン CHO 細胞、トリプシン、カゼイン水解物 CHO 細胞、カゼイン水解物	**マスターセルバンク作製** ↓ **ワーキングセルバンク作製** ↓ **培養工程** 拡大培養 ↓ワーキングセルバンクの解凍・播種 ↓振とうフラスコ ↓振とうフラスコ ↓細胞培養バッグ ↓バイオリアクター ↓バイオリアクター 生産培養 ↓	
	ハーベスト ↓	
	精製 1 工程 [redacted]クロマトグラフィー ↓ [redacted]ウイルス不活化 ↓	[redacted]クロマトグラフィー担体 [redacted]
	精製 2 工程 [redacted]クロマトグラフィー ↓ [redacted]クロマトグラフィー ↓ [redacted]クロマトグラフィー・ウイルスろ過 ↓ 限外ろ過／透析ろ過 ↓	[redacted]クロマトグラフィー担体 [redacted] ウイルスろ過フィルター
	ろ過，充填，保管 ろ過，充填 ↓ 試験，保管	

添付資料 3

ウイルスクリアランス試験

本原薬の製造工程には、以下に示す異なる原理に基づくウイルス不活化除去を目的とした工程が 2 つ組み込まれている。

- [redacted]クロマトグラフィー溶出液を[redacted]で[redacted]以上保持することによるウイルス不活化
- [redacted]クロマトグラフィー／ウイルスろ過工程における、ウイルスろ過フィルターによるウイルスろ過

これらの工程に加えて、ウイルス不活化除去に寄与すると考えられる製造工程についてウイルスクリアランス試験を行い、本品の原薬製造工程におけるウイルスクリアランス能を評価した。以下にその結果を示す。

表 3-3　原薬製造工程のウイルスクリアランス試験

工程／ステップ名	Log_{10} Reduction Factor			
	x-MuLV	PRV	Reo-3	MVM
[redacted]クロマトグラフィー	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]ウイルス不活化	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]クロマトグラフィー	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]クロマトグラフィー・ウイルスろ過				
[redacted]クロマトグラフィー [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ウイルスろ過 [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ウイルスろ過 [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Total LRF [(b)]	>20.2	>22.5	>14.1	4.3

LRF : 対数減少指数、MVM : マウス微小ウイルス、PRV : 仮性狂犬病ウイルス、Reo-3 : レオウイルス 3 型、x-MuLV : 異種指向性マウス白血病ウイルス、NT : 試験せず

クリアランス試験で得られた最小値を各ウイルスのクリアランス指数とした。

(a) : [redacted]

(b) : [redacted]は[redacted]より同等又はそれ以上のクリアランス指数を示したが、Total LRF は工程をより厳しく評価するために[redacted]のデータを採用した。

添付資料 4

表 4-4　トリプシン製造工程に対するウイルスクリアランス試験結果

ウイルス	対数減少値
[redacted]ウイルス	[redacted]
[redacted]ウイルス	[redacted]
[redacted]ウイルス	[redacted]
[redacted]ウイルス	[redacted]

処理条件：

- [redacted]以上、[redacted]：[redacted]以下
- [redacted]：[redacted]未満、[redacted]以上

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2 データ又は報告書							
3.2.S 原薬							
3.2.S.1 一般情報							
3.2.S.1.1 名称							
3.2.S.1.1-1	Nomenclature	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.2 構造							
3.2.S.1.2-1	Structure	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.3 一般特性							
3.2.S.1.3-1	General Properties	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2 製造							
3.2.S.2.1 製造業者							
3.2.S.2.1-1	Manufacturer(s)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール							
3.2.S.2.2-1	Description of Manufacturing Process and Process Controls[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.2-2	Description of Manufacturing Process and Process Controls[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3 原材料の管理							
3.2.S.2.3-1	Control of Materials	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理							
3.2.S.2.4-1	Control of Critical Steps and Intermediates[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.4-2	Control of Critical Steps and Intermediates[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション/プロセス評価							
3.2.S.2.5-1-1	Process Validation and/or Evaluation[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.S.2.5-1-2	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5-1-3	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5-1-4	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5-1-5	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5-1-6	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5-1-7	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5-1-8	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5-1-9	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5-1-10	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5-1-11	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5-1-12	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5-1-13	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5-1-14	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5-1-15	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5-1-16	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.S.2.5-1-17	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5-1-18	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5-1-19	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5-1-20	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5-1-21	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5-1-22	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5-1-23	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5-1-24	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5-1-25	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5-1-26	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5-1-27	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5-2-1	Process Validation and or Evaluation[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5-2-2	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5-2-3	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5-2-4	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.S.2.5-2-5	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5-2-6	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5-2-7	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5-2-8	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5-2-9	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5-2-10	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5-2-11	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯							
3.2.S.2.6-1-1	Manufacturing Process Development History	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6-1-2	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6-1-3	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6-1-4	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6-1-5	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6-1-6	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6-1-7	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6-1-8	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.S.2.6-1-9	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6-1-10	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6-1-11	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6-1-12	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6-1-13	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6-1-14	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6-1-15	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6-1-16	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6-1-17	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6-1-18	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6-1-19	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6-1-20	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6-1-21	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.3 特性							
3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明							
3.2.S.3.1-1	Elucidation of Structure and Other Characteristics	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.S.3.2 不純物							
3.2.S.3.2-1	Impurities	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.4 原薬の管理							
3.2.S.4.1 規格及び試験方法							
3.2.S.4.1-1	Specifications	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2 試験方法(分析方法)							
3.2.S.4.2-1	Analytical Procedures	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-1-1	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-1-2	Charge Profile by Isoelectric Focusing	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-1-3	Identity by Tryptic Peptide Map	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-1-4	Charge Profile by CEX	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-1-5	Purity Analysis by CE-SDS Reduced	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-1-6	Purity Analysis by CE-SDS Non-reduced	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-1-7	% Monomer, % Aggregates by SEC	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-1-8	Oligosaccharide Profile[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-1-9	Host Cell Protein[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-1-10	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.S.4.2-1-11	Protein Concentration by UV Spectrophotometry	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-1-12	Appearance by Visual Inspection	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-2	Additional Analytical Procedures	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3 試験方法(分析方法)のバリデーション							
3.2.S.4.3-1	Validation of Analytical Procedures	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-1-1-1	Charge Profile by Isoelectric Focusing	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-1-1-2	Charge Profile by IEF Validation Report [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-1-2-1	Identity by Tryptic Peptide Map	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-1-2-2	Identity by Tryptic Peptide Map Validation Report [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-1-3-1	Charge Profile by CEX	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-1-3-2	Charge Profile by CEX Validation Report [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-1-4	Purity Analysis by CE-SDS Reduced	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-1-5-1	Purity Analysis by CE-SDS Non-reduced	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-1-5-2	Purity Analysis by CE-SDS Reduced and Non-Reduced Validation Report [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-1-6-1	Purity Analysis by SEC	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-1-6-2	Purity Analysis by SEC Validation Report [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.S.4.3-1-7-1	Oligosaccharide Profile[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-1-7-2	Oligosaccharide Profile[redacted]Validation Report[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-1-8-1	Host Cell Protein[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-1-8-2	Host Cell Protein [redacted]Validation Report[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-1-9-1	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-1-9-2	[redacted]Validation Report[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-1-10-1	Protein Concentration by UV Spectrophotometry	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-1-10-2	Protein Concentration by UV Spectrophotometry Validation Report[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-1-11	Compendial Methods	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-1-12	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-1-13	validation-analyt-procedure[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.4 ロット分析							
3.2.S.4.4-1-1	Batch Analysis[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.4-1-2	Table 4-1 Batch Analysis Data[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.4-1-3	Table 4-2 Batch Analysis Data[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.4-1-4	Table 4-3 Batch Analysis Data[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価

第3部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.S.4.4-1-5	Table 3.2.S.4.4-2 Batch Analysis Data [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.4-1-6	Table 2.1.S.4-16 Batch Analysis Data [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.4-1-7	Table 4-5 Additional Batch Analysis Data of Drug Substance	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.4-1-8	Table 4-6 Batch Analysis Data [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.4-1-9	Table 4-7 Additional Batch Analysis Data [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.4-2-1	Batch Analysis [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.4-2-2	Table 4-1 Batch Analysis Data [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.4-2-3	Table 4-1 Batch Analysis Data [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性							
3.2.S.4.5-1	Justification of Specifications	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質							
3.2.S.5-1	Reference Standard or Materials	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.5-2	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.6 容器及び施栓系							
3.2.S.6-1	Container Closure System	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.7 安定性							
3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論							
3.2.S.7.1-1	Stability Summary and Conclusions	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.S.7.1-2	Stability Summary and Conclusions [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施							
3.2.S.7.2-1	Post-Approval Stability Commitment	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3 安定性データ							
3.2.S.7.3-1-1	Stability Data [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-1-2	Table 1-1 Stability for MLN0002 Drug Substance, [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-1-3	Table 1-2 Stability for MLN0002 Drug Substance, [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-1-4	Table 1-3 Stability for MLN0002 Drug Substance, [redacted]-20°C	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-1-5	Table 1-4 Stability for MLN0002 Drug Substance, [redacted]5°C	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-1-6	Table 1-5 Stability for MLN0002 Drug Substance, [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-1-7	Table 1-6 Stability for MLN0002 Drug Substance, [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-1-8	Table 1-7 Stability for MLN0002 Drug Substance, [redacted]-20°C	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-1-9	Table 1-8 Stability for MLN0002 Drug Substance, [redacted]5°C	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-1-10	Table 1-9 Stability for MLN0002 Drug Substance, [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-1-11	Table 1-10 Stability for MLN0002 Drug Substance, [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-1-12	Table 1-11 Stability for MLN0002 Drug Substance, [redacted]-20°C	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.S.7.3-1-13	Table 1-12 Stability for MLN0002 Drug Substance, [redacted]5°C	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-1-14	Table 1-13 Stability for MLN0002 Drug Substance, [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-1-15	Table 1-14 Stability for MLN0002 Drug Substance, [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-1-16	Table 1-15 Stability for MLN0002 Drug Substance, [redacted]20°C	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-1-17	Table 1-16 Stability for MLN0002 Drug Substance, [redacted]5°C	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-1-18	Table 1-17 Stability for MLN0002 Drug Substance, [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-1-19	Table 1-18 Stability for MLN0002 Drug Substance, [redacted]20°C	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-1-20	Table 1-19 Stability for MLN0002 Drug Substance, [redacted]5°C	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-1-21	Table 1-20 Stability for MLN0002 Drug Substance, [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-1-22	Table 1-21 Stability for MLN0002 Drug Substance, [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-1-23	Table 1-22 Stability for MLN0002 Drug Substance, [redacted]20°C	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-1-24	Table 1-23 Stability for MLN0002 Drug Substance, [redacted]5°C	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-1-25	Table 1-24 Stability for MLN0002 Drug Substance, [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-1-26	Table 1-25 Stability for MLN0002 Drug Substance, [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-1-27	Table 1-26 Stability for MLN0002 Drug Substance, [redacted]20°C	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.S.7.3-1-28	Table 1-27 Stability for MLN0002 Drug Substance, [redacted]5°C	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-1-29	Table 1-28 Stability for MLN0002 Drug Substance, [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-1-30	Table 1-29 Stability for MLN0002 Drug Substance, [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-1-31	Table 1-30 Stability for MLN0002 Drug Substance, [redacted]20°C	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-1-32	Table 1-31 Stability for MLN0002 Drug Substance, [redacted]5°C	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-1-33	Table 1-32 Stability for MLN0002 Drug Substance, [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-1-34	Stability for MLN0002 Drug Substance[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-1-35	Stability for MLN0002 Drug Substance[redacted]5°C	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-1-36	Stability for MLN0002 Drug Substance,[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-1-37	Stability for MLN0002 Drug Substance,[redacted]5°C	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-1-38	Stability for MLN0002 Drug Substance,[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-1-39	Stability for MLN0002 Drug Substance,[redacted]5°C	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-1-40	Stability for MLN0002 Drug Substance,[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-1-41	Stability for MLN0002 Drug Substance,[redacted]5°C	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-2-1	Stability Data[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価

第3部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.S.7.3-2-2	Table 1-1 Stability for MLN0002 Drug Substance, [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-2-3	Table 1-2 Stability for MLN0002 Drug Substance, [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-2-4	Table 1-3 Stability for MLN0002 Drug Substance, [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-2-5	Table 1-4 Stability for MLN0002 Drug Substance, [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-2-6	Table 1-5 Stability for MLN0002 Drug Substance, [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-2-7	Table 1-6 Stability for MLN0002 Drug Substance, [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-2-8	Table 1-7 Stability for MLN0002 Drug Substance, [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-2-9	Table 1-8 Stability for MLN0002 Drug Substance, [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-2-10	Table 1-9 Stability for MLN0002 Drug Substance, [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-2-11	Table 1-10 Stability for MLN0002 Drug Substance, [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-2-12	Table 1-11 Stability for MLN0002 Drug Substance, [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-2-13	Table 1-12 Stability for MLN0002 Drug Substance, [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-2-14	Table 1-13 Stability for MLN0002 Drug Substance [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-2-15	Table 1-14 Stability for MLN0002 Drug Substance, [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-2-16	Table 1-15 Stability for MLN0002 Drug Substance, [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P 製剤							
3.2.P.1 製剤及び処方							
3.2.P.1-1	Description and Composition of the Drug Product	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯							
3.2.P.2.1 製剤成分							
3.2.P.2.1-1-1	Components of the Drug Product	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.1-1-2	Drug Substance	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.1-2	Excipients	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.2 製剤							
3.2.P.2.2-1	Formulation Development	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.2-2	Overages	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.2-3	Physicochemical and Biological Properties	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯							
3.2.P.2.3-1	Manufacturing Process Development	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.3-2	Manufacturing Process Developmen[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.3-3	Manufacturing Process Development[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.3-4	Manufacturing Process Development[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.4 容器及び施栓系							
3.2.P.2.4-1	Container Closure System	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.4-2	Container Closure System[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴							
3.2.P.2.5-1	Microbiological Attributes	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.5-2	Microbiological Attributes[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器／用具との適合性							
3.2.P.2.6-1	Compatibility	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.3 製造							
3.2.P.3.1 製造者							
3.2.P.3.1-1	Manufacturer(s)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.2 製造処方							
3.2.P.3.2-1	Batch Formula[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.2-2	Batch Formula[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール							
3.2.P.3.3-1	Description of Manufacturing Process and Process Controls	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.3-2	Description of Manufacturing Process and Process Controls[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理							
3.2.P.3.4-1	Control of Critical Steps and Intermediates[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.4-2	Control of Critical Steps and Intermediates[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価							
3.2.P.3.5-1-1	Process Validation and or Evaluation	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5-1-2	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.3.5-1-3	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5-1-4	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5-1-5	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5-1-6	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5-1-7	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5-1-8	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5-1-9	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5-1-10	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5-1-11	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5-1-12	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5-2-1	Process Validation and or Evaluation[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5-2-2	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5-2-3	3.2.P.3.5 Process Validation and or Evaluation[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5-2-4	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5-2-5	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.3.5-3-1	Process Validation and or Evaluation[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5-3-2	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5-3-3	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.4 添加剤の管理							
3.2.P.4.1 規格及び試験方法							
3.2.P.4.1-1	Specifications	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.2 試験方法(分析方法)							
3.2.P.4.2-1	Analytical Procedures	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.3 試験方法(分析方法)のバリデーション							
3.2.P.4.3-1	Validation of Analytical Procedures	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性							
3.2.P.4.4-1	Justification of Specifications	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤							
3.2.P.4.5-1	Excipients of Animal or Human Origin	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.6 新規添加剤							
3.2.P.4.6-1	Novel Excipients	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.5 製剤の管理							
3.2.P.5.1 規格及び試験方法							
3.2.P.5.1-1	Specifications	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2 試験方法(分析方法)							
3.2.P.5.2-1	Analytical Procedures	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2-1-1	Charge Profile by Isoelectric Focusing	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.5.2-1-2	Charge Profile by Cation Exchange Chromatgraphy	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2-1-3	Purity Analysis by CE-SDS Reduced	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2-1-4	Purity Analysis by CE-SDS Non-reduced	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2-1-5	Percent Monomer, Percent Aggregates by SEC	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2-1-6	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2-1-7	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2-1-8	Protein Concentration by UV	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2-1-9	Appearance - Cake by Visual Inspection and Reconsititution	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2-1-10	Moisture Content[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2-1-11	Clarity and Color of Solution	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2-1-12	Assay by UV and Content Uniformity	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2-2	Additional Analytical Procedures	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3 試験方法(分析方法)のバリデーション							
3.2.P.5.3-1	Validation of Analytical Procedures	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-1-1	Charge Profile by Isoelectric Focusing	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-1-2	Charge profile by CEX	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.5.3-1-3	Purity Analysis by CE-SDS Reduced	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-1-4	Purity Analysis by CE-SDS Non-reduced	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-1-5	Purity Analysis by SEC	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-1-6	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-1-7	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-1-8	Moisture Content	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-1-9	Assay by UV Spectrophotometry	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-1-10	Compendial methods	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.4 ロット分析							
3.2.P.5.4-1-1	Batch Analyses[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.4-1-2	Drug Product Batch Analyses Table 4-1	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.4-1-3	Drug Product Batch Analyses Table 4-2	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.4-1-4	Drug Product Batch Analyses Table 4-3	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.4-1-5	Drug Product Batch Analyses Table 4-4	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.4-1-6	Drug Product Batch Analyses Table 4-5	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.4-1-7	Batch Analyses[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価

第3部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.5.4-1-8	Table 4-1 Batch Analysis Data of Drug Product Lots for MLN0002[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.4-2-1	Batch Analyses[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.4-2-2	Drug Product Batch Analyses Table 4-1	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.5 不純物の特性							
3.2.P.5.5-1	Characterization of Impurities	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性							
3.2.P.5.6-1	Justification of Specification(s)	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質							
3.2.P.6-1	Reference Standards or Materials	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.7 容器及び施栓系							
3.2.P.7-1	Container Closure System	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.8 安定性							
3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論							
3.2.P.8.1-1	Stability Summary and Conclusion	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.1-2	Stability Summary and Conclusion[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.1-3	Stability Summary and Conclusions[redacted] Lyophilizers 12 and 13	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.1-4	Stability Summary and Conclusion[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施							
3.2.P.8.2-1	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価

第3部 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.8.3 安定性データ							
3.2.P.8.3-1-1	Stability Data	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-1-2	Table 1-1 Stability for MLN0002 Drug Product, [redacted] 5°C	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-1-3	Table 1-2 Stability for MLN0002 Drug Product, [redacted] 25°C/60 %RH	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-1-4	Table 1-3 Stability for MLN0002 Drug Product [redacted] 40°C/75 %RH	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-1-5	Table 1-4 Stability for MLN0002 Drug Product, [redacted] 5°C	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-1-6	Table 1-5 Stability for MLN0002 Drug Product, [redacted] 25°C/60 %RH	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-1-7	Table 1-6 Stability for MLN0002 Drug Product, [redacted] 40°C/75 %RH	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-1-8	Table 1-7 Stability for MLN0002 Drug Product, [redacted] 5°C	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-1-9	Table 1-8 Stability for MLN0002 Drug Product, [redacted] 25°C/60 %RH	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-1-10	Table 1-9 Stability for MLN0002 Drug Product, [redacted] 40°C/75 %RH	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-1-11	Table 1-10 Stability for MLN0002 Drug Product, [redacted] 5°C	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-1-12	Table 1-11 Stability for MLN0002 Drug Product, [redacted] 25°C/60 %RH	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-1-13	Table 1-12 Stability for MLN0002 Drug Product, [redacted] 40°C/75 %RH	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-1-14	Table 1-13 Stability for MLN0002 Drug Product, [redacted] 5°C	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-1-15	Table 1-14 Stability for MLN0002 Drug Product, [redacted] 25°C/60 %RH	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.8.3-1-16	Table 1-15 Stability for MLN0002 Drug Product, [redacted] 40°C/75 %RH	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-1-17	Table 1-16 Stability for MLN0002 Drug Product, [redacted] 5°C	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-1-18	Table 1-17 Stability for MLN0002 Drug Product, [redacted] 25°C/60%RH	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-1-19	Table 1-18 Stability for MLN0002 Drug Product, [redacted] 40°C/75%RH	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-1-20	Table 1-19 Stability for MLN0002 Drug Product, [redacted] 5°C	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-1-21	Table 1-20 Stability for MLN0002 Drug Product, [redacted] 25°C/60 %RH	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-1-22	Table 1-21 Stability for MLN0002 Drug Product, [redacted] 40°C/75 %RH	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-1-23	Table 1-22 Stability for MLN0002 Drug Product [redacted] 5°C	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-1-24	Table 1-23 Stability for MLN0002 Drug Product [redacted] 25°C/60%RH	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-1-25	Table 1-24 Stability for MLN0002 Drug Product [redacted] 40°C/75%RH	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-1-26	Table 1-25 Stability for MLN0002 Drug Product [redacted] -70°C	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-1-27	Table 1-26 Stability for MLN0002 Drug Product [redacted] -70°C	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-1-28	Table 1-27 Stability for MLN0002 Drug Product [redacted] -20°C	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-1-29	Table 1-28 Stability for MLN0002 Drug Product [redacted] -70°C	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-1-30	Table 1-29 Stability for MLN0002 Drug Product [redacted] -20°C	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.8.3-1-31	Table 1-30 Stability for MLN0002 Drug Product [redacted]5°C	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-1-32	Table 1-31 Stability for MLN0002 Drug Product [redacted]25°C/60%RH	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-1-33	Table 1-32 Stability for MLN0002 Drug Product [redacted]-70°C	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-1-34	Table 1-33 Stability for MLN0002 Drug Product [redacted]-20°C	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-1-35	Table 1-34 Stability for MLN0002 Drug Product [redacted]5°C	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-1-36	Table 1-35 Stability for MLN0002 Drug Product [redacted]25°C	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-1-37	Table 1-36 Stability for MLN0002 Drug Product [redacted]40°C	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-1-38	Table 1-37 Stability for MLN0002 Drug Product [redacted]5°C	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-1-39	Table 1-38 Stability for MLN0002 Drug Product [redacted]25°C	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-1-40	Table 1-39 Stability for MLN0002 Drug Product [redacted]40°C	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-1-41	Table 1-40 Stability for MLN0002 Drug Product [redacted]5°C	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-1-42	Table 1-41 Stability for MLN0002 Drug Product [redacted]25°C	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-1-43	Table 1-42 Stability for MLN0002 Drug Product [redacted]40°C	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-1-44	Stab Data Table 1-43 [redacted]5°C, 9Mo	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-1-45	Stab Data Table 1-43 [redacted]25°C, 9Mo	Takeda Pharmaceutical Company Limited			海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.8.3-1-46	Stab Data Table 1-45 [redacted] 6 Mo	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-1-47	Stab Data Table 1-46 [redacted] 9Mo	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-1-48	Stab Data Table 1-47 [redacted] 9Mo	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-1-49	Stab Data Table 1-48 [redacted] 6 Mo	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-2-1	3.2.P.8.3 Stability Data [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-2-2	Table 1-1 Stability for MLN0002 Drug Product [redacted] 5°C	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-2-3	Table 1-2 Stability for MLN0002 Drug Product [redacted] 25°C	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-2-4	Table 1-3 Stability for MLN0002 Drug Product [redacted] 40°C	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-2-5	Table 1-4 Stability for MLN0002 Drug Product [redacted] 5°C	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-2-6	Table 1-5 Stability for MLN0002 Drug Product [redacted] 25°C	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-2-7	Table 1-6 Stability for MLN0002 Drug Product [redacted] 40°C	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-2-8	Table 1-7 Stability for MLN0002 Drug Product [redacted] 5°C	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-2-9	Table 1-8 Stability for MLN0002 Drug Product [redacted] 25°C	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-2-10	Table 1-9 Stability for MLN0002 Drug Produc [redacted] 40°C	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-2-11	Table 1-10 Stability for MLN0002 Drug Product, [redacted] 5°C	Takeda Pharmaceutical Company Limited	—	—	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.8.3-2-12	Table 1-11 Stability for MLN0002 Drug Product, [redacted]25°C/60% RH	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-2-13	Table 1-12 Stability for MLN0002 Drug Product, [redacted]40°C/75% RH	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-2-14	Table 1-13 Stability for MLN0002 Drug Product, [redacted]5°C	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-2-15	Table 1-14 Stability for MLN0002 Drug Product, [redacted]25°C/60% RH	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-2-16	Table 1-15 Stability for MLN0002 Drug Product, [redacted]40°C/75% RH	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-2-17	Stability for MLN0002 Drug Product,[redacted]5°C	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-2-18	Stability for MLN0002 Drug Product,[redacted]25°C	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-2-19	Stability for MLN0002 Drug product,[redacted]40°C	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.A その他							
3.2.A.1 製造施設及び設備							
3.2.A.1-1-1	Facilities and Equipment[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-1-2	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-1-3	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-1-4	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-1-5	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-1-6	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.A.1-1-7	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-1-8	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-1-9	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-1-10	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-1-11	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-1-12	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-1-13	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-1-14	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-1-15	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-1-16	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-1-17	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-1-18	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-2-1	Facilities and Equipment [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-2-2	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-2-3	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.A.1-2-4	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-2-5	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-2-6	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-2-7	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-2-8	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-2-9	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-2-10	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-2-11	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-2-12	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-2-13	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-2-14	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-2-15	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-2-16	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-2-17	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-2-18	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.A.1-2-19	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-2-20	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-2-21	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-2-22	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-2-23	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-2-24	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-2-25	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-2-26	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-3-1	3.2.A.1 Facilities and Equipmen[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-3-2	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-3-3	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-3-4	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-3-5	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-3-6	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-4-1	Facilities and Equipmen[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.A.1-4-2	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-4-3	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-4-4	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-4-5	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価							
3.2.A.2-1	3.2.A.2 Adventitious Agents Safety Evaluation	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.A.2-2	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.A.2-3	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.A.2-4	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.A.3 添加剤							
3.2.A.3-1	3.2.A.3 Novel Excipients	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.R 各極の要求資料							
3.2.R.1	[redacted]	武田薬品工業株式会社	[redacted]	[redacted]	国内	社内資料	評価
3.3 参考文献							
該当なし							

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	同一添付資料番号
4.2 試験報告書									
4.2.1 薬理試験									
4.2.1.1 効力を裏付ける試験									
4.2.1.1-1	RPT-01097 Amendment 1	Selectivity of binding of MLN0002 for alpha4beta7 verus alpha4beta1 and alphaEbeta7	Dulce Soler-Ferran	2007年2月～2007年5月	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価	---
4.2.1.1-2	RPT-01099	Selectivity of binding of MLN0002 for alpha4beta7 verus alpha4beta1 in human whole blood	Dulce Soler and Tobias Chapman	2006年10月～2007年10月	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考	---
4.2.1.1-3	RPT-02274 Amendment 1	Differentiation of the mechanism of the action of the alpha4beta7 integrin antagonist vedolizumab from the alpha4beta1 and alpha4beta7 integrin antagonist natalizumab and relevance to the incidence of PML	Eric Fedyk	～2013年6月	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料/Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 2009; 330 (3):864-75	参考	---
4.2.1.1-4	RPT-01140	Evaluation of the effect of MLN0002 on cytokine release and T lymphocyte activation upon incubation in diluted whole blood	Dulce Soler	2007年11月～2007年11月	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考	---
4.2.1.1-5	RPT-01954	Potential effect of vedolizumab upon human regulatory T cell function in vitro	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考	---
4.2.1.1-6	RPT-01139	Effect of MLN0002 on complement-dependent cytotoxicity (CDC) of human peripheral blood mononuclear (PBMCs) in vitro	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考	---
4.2.1.1-7	RPT-01138	Effect of MLN0002 on antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) of alpha4beta7-expressing RPMI8866 cells	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考	---
4.2.1.1-8	RPT-01098	Selectivity of MLN0002 for inhibition of alpha4beta7-mediated cell adhesion interactions	Dulce Soler	2007年3月～2007年12月	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考	---
4.2.1.1-9	[redacted]	Preliminary studies of cross reactivity of a humanized monoclonal antibody LDP-02	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考	4.2.3.7.7-1
4.2.1.1-10	[redacted]	A cross-reactivity study of MLN0002 with normal cynomolgus monkey tissues	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価	4.2.3.7.7-2
4.2.1.1-11	[redacted]	Cross reactivity of mouse monoclonal antibody ACT-1 with normal human tissues	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価	4.2.3.7.7-3
4.2.1.1-12	[redacted]	Cross reactivity of humanized monoclonal IgG1 LDP-02/3A9-8E3.C1 antibody with normal human tissues	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価	4.2.3.7.7-4
4.2.1.1-13	[redacted]	Cross-reactivity study of MLN0002 with normal human tissues	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価	4.2.3.7.7-5

第4部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	同一添付資料番号
4.2.1.1-14	[redacted]	Binding of vedolizumab (MLN0002) to Th17 and Treg cells in human peripheral blood in vitro	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考	---
4.2.1.1-15	RPT-01436	The kinetics of reconstitution of alpha4beta7 function in human CD4-positive memory T lymphocytes after removal of MLN0002 in vitro	Lili Yang	2008年11月～2009年3月	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考	---
4.2.1.1-16	RPT-00709	Investigative assessment of the potential binding of MLN0002 and ACT-1 to the alpha4beta7 integrin on peripheral blood mononuclear cells of the mouse, rat, guinea pig, rabbit, and cynomolgus monkey	Dulce Soler	～2006年12月	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価	---
4.2.1.1-17	RPT-01101 Amendment 1	Comparison of the binding affinity of CHO-derived MLN0002 to the alpha4beta7 integrin on peripheral blood human and rabbit lymphocytes	Dulce Soler-Ferran	2007年3月～2007年3月	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価	---
4.2.1.1-18	RPT-01052	Determination of the binding affinity of CHO-derived MLN0002 to the alpha4beta7 integrin on peripheral blood mononuclear cells of human and cynomolgus monkey	Dulce Soler-Ferran	2006年11月～2006年12月	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価	---
4.2.1.1-19	RPT-01337	A comparison of the binding affinity of natalizumab and vedolizumab to integrins on peripheral blood mononuclear cells of rhesus macaques, cynomolgus macaques, and humans	Lili Yang	2009年4月～2009年4月	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考	---
4.2.1.1-20	RPT-00240	Relative binding affinity of LDP-02 on T cells from human and cynomolgus monkeys	Tim Wyant	2003年3月～2003年3月	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考	---
4.2.1.1-21	CMP-06-004	Comparison of the relative potencies of multiple lots of MLN0002 and Act-1 in competition binding assays in human whole blood lymphocytes	Dulce Soler-Ferran	～2007年4月	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	参考	---
4.2.1.1-22	[redacted]	Rapid resolution of chronic colitis in the cotton-top tamarin with an antibody to a gut-homing integrin α4β7	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	Gastroenterology 1996;111:1373-80	参考	---
4.2.1.1-23	RPT-01673 Amendment 1	Evaluation of humanized monoclonal antibodies against alpha4 integrinsin the rhMOG-induced experimental autoimmune encephalomyelitis model in rhesus monkeys (Macaca mulatta)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考	---
4.2.1.2 副次的薬理試験									
4.2.1.2-1	RPT-02274 Amedment 1	Differentiation of the mechanism of the action of the alpha4beta7 integrin antagonist vedolizumab from the alpha4beta1 and alpha4beta7 integrin antagonist natalizumab and relevance to the incidence of PML	Eric Fedyk	～2013年6月	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料/Journal of Pharmacological and . Experimental Therapeutics. 2009;330 (3):864-75	参考	---
4.2.1.3 安全性薬理試験									
4.2.1.3-1	[redacted]	A cardiovascular safety pharmacology study of MLN0002 administered by a one hour intravenous infusion to cynomolgus monkeys	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価	---
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験									
該当なし									