2.6.7.7D 反復投与毒性試験：サル 13 週（続き）

								4.2.3.2-5 報告書番号：[redacted]	
								被験物質：MLN0002（製造法 B 製剤）	
報告書の題名：A 13-week intravenous injection toxicity study of MLN0002 in the cynomolgus monkey (with a 12-week recovery period)									
投与量 (mg/kg)		0（対照）		10		30		100	
動物数		6 M	6 F	6 M	6 F	6 M	6 F	6 M	6 F
眼科学的検査		—	—	—	—	—	—	—	—
尿検査		—	—	—	—	—	—	—	—
心電図検査		—	—	—	—	—	—	—	—
血液学的検査		—	—	—	—	—	—	—	—
血液凝固系検査		—	—	—	—	—	—	—	—
血液生化学的検査		—	—	—	—	—	—	—	—
剖検		—	—	—	—	—	—	—	—
器官重量		—	—	—	—	—	—	—	—
病理組織学的検査 [b]	検査数	4 M	4 F	4 M	4 F	4 M	4 F	4 M	4 F
盲腸									
バランチジウム属原虫	軽微	4	4	2	2	2	2	2	1
	軽度	0	0	0	1	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	1	0	2
結腸									
バランチジウム属原虫	軽微	0	2	0	1	0	3	2	1
	軽度	0	0	0	0	0	0	0	2
免疫毒性評価		概要表 2.6.7.17 を参照							
回復性評価：									
動物数		2 M	2 F	2 M	2 F	2 M	2 F	2 M	2 F
特記所見		—	—	—	—	—	—	—	—

— = 特記所見なし；M = 雄；F = 雌。

b 所見が認められた動物数を示す。

2.6.7.7 E 反復投与毒性試験：サル 26 週

		4.2.3.2-6 報告書番号：[redacted]
		被験物質：MLN0002（製造法 B 製剤）
報告書の題名：A 26-week toxicity study of MLN0002 administered by intravenous infusions to cynomolgus monkeys, with a 12-week recovery period		
動物種／系統：カニクイザル	投与期間：26 週間（2 週間に 1 回、計 13 回）	休薬期間：12 週間
試験開始時齢：雄 3.4～7.1 歳；雌 2.8～4.6 歳	溶媒／投与形態：生理食塩液	GLP：適用
初回投与年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	投与方法：20 分間持続静注	
特記事項：免疫毒性学的評価（CSF のリンパ球イムノフェノタイピング）及び結腸粘膜における β_7 インテグリン発現細胞に関する免疫組織学的検討を実施		
無毒性量：100 mg/kg		

投与量 (mg/kg)：	0（対照）		10		30		100	
動物数：	6 M	6 F	4 M	4/3[c] F	4 M	4 F	6 M	6 F
トキシコキネティクス[a,b]：								
$AUC_{0\text{-}336hr}$ (hr*μg/mL)： 1 日目	N/A		38,200		113,000		376,000	
$AUC_{0\text{-}333hr}$ (hr*μg/mL)： 169 日目	N/A		82,500		232,000		876,000	
C_{max} (μg/mL)： 1 日目	N/A		296		946		2,720	
169 日目	N/A		503		1,400		5,260	
PAHA[a]	0／12		7／8		7／8		10／12	
PD（結合 MLN0002 に陽性を示した割合%）[a,b]								
$CD4^+/CD45RA^+$： 1 日目（336 時間）	N/A		49.2		58.9		43.1	
169 日目（333 時間）	N/A		69.4		58.3		38.9	
$CD4^+/CD45RA^-$： 1 日目（336 時間）	N/A		59.8		66.0		54.0	
169 日目（333 時間）	N/A		67.8		65.4		56.5	
特記所見								
死亡動物	0	0	0	1[c]	0	0	0	0
一般状態	—	—	—	—	—	—	—	—

GLP＝ 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準；$AUC_{0\text{-}333hr}$ = 0 時間から 333 時間までの血中濃度－時間曲線下面積；$AUC_{0\text{-}336hr}$ = 0 時間から 336 時間までの血中濃度－時間曲線下面積；C_{max} = 最高濃度；— = 特記所見なし；M = 雄；F = 雌；PAHA = サル抗ヒト抗体；PD = 薬力学；CSF = 脳脊髄液。

a 雌雄統合値、PAHA は PAHA が認められた動物数／評価動物数を示す。

b PAHA による中和作用が認められた動物のデータを除外して計算（n = 3～12）。

c 定期的に実施されるツベルクリン皮膚試験において陽性反応を示したため、64 日目に人道的見地から安楽殺した。

2.6.7.7E 反復投与毒性試験：サル 26 週（続き）

4.2.3.2-6 報告書番号：[redacted]

被験物質：MLN0002（製造法 B 製剤）

報告書の題名：A 26-week toxicity study of MLN0002 administered by intravenous infusions to cynomolgus monkeys, with a 12-week recovery period

投与量 (mg/kg)：		0（対照）		10		30		100	
動物数：		6 M	6 F	4 M	4/3[c] F	4 M	4 F	6 M	6 F
体重		—	—	—	—	—	—	—	—
摂餌量		—	—	—	—	—	—	—	—
心電図検査		—	—	—	—	—	—	—	—
眼科学的検査		—	—	—	—	—	—	—	—
尿検査		—	—	—	—	—	—	—	—
血液学的検査		—	—	—	—	—	—	—	—
血液凝固系検査		—	—	—	—	—	—	—	—
血液生化学的検査		—	—	—	—	—	—	—	—
剖検		—	—	—	—	—	—	—	—
器官重量		—	—	—	—	—	—	—	—
病理組織学的検査[d]	検査数	4 M	4 F	4 M	3 F	4 M	4 F	4 M	4 F
パイエル板									
リンパ球減少	軽微	0	0	1	0	2	0	1	0
	軽度	0	0	0	0	0	0	1	0
胃									
リンパ球形質細胞性胃炎部位における粘膜再生	軽微	1	2	1	0	1	0	1	0
	軽度	1	1	1	2	1	1	1	1
	中等度	0	1	2	1	1	3	2	1
	重度	0	0	0	0	0	0	0	1
免疫毒性学的評価（脳脊髄液・リンパ球イムノフェノタイピング）		—	—	—	—	—	—	—	—
結腸粘膜における β_7 インテグリン発現細胞数		—		N/A		N/A		減少	

— = 特記所見なし；M = 雄；F = 雌；N/A = 該当せず。

c　定期的に実施されるツベルクリン皮膚試験において陽性反応を示したため、64 日目に人道的見地から安楽殺した。

d　所見が認められた動物数を示す。

2.6.7.7E 反復投与毒性試験：サル 26 週（続き）

4.2.3.2-6 報告書番号：[redacted]									
被験物質：MLN0002（製造法 B 製剤）									
報告書の題名：A 26-week toxicity study of MLN0002 administered by intravenous infusions to cynomolgus monkeys, with a 12-week recovery period									
投与量 (mg/kg)：		0（対照）		10		30		100	
回復性評価：									
動物数：		2 M	2 F	0 M	0 F	0 M	0 F	2 M	2 F
特記所見									
病理組織学的検査 [d]	検査数	2 M	2 F	0 M	0 F	0 M	0 F	2 M	2 F
パイエル板									
リンパ球減少	軽微	0	0	N/A	N/A	N/A	N/A	0	1

M = 雄；F = 雌；N/A = 該当せず。

d 所見が認められた動物数を示す。

2.6.7.11 生殖発生毒性試験：用量設定試験：GLP 非適用

被験物質：MLN0002 (製造法 B 製剤)

動物種／系統	投与方法 (溶媒／投与形態)	投与期間	投与量 (mg/kg)	妊娠動物数／群	特記すべき所見	添付資料番号 報告書番号
ウサギ／NZW	15 分間持続静注 （生理食塩液）	単回（妊娠 7 日目）	0、10、30 及び 100	8	特記すべき所見なし。 MLN0002 を投与したウサギ 24 匹中 2 匹が持続静注後に死亡したが、ウサギに異種蛋白質を投与した際にしばしば認められる過敏性反応に起因した可能性が高いと判断された。	4.2.3.5.2-1 [redacted]

NZW = New Zealand white。

2.6.7.13 生殖発生毒性試験：ウサギ胚・胎児発生に関する試験

		4.2.3.5.2-2 報告書番号：[redacted]
		被験物質：MLN0002（製造法 B 製剤）
報告書の題名：An intravenous infusion study of the effects of MLN0002 on embryo/fetal development in rabbits		
動物種／系統：ウサギ/NZW	投与期間：単回投与（妊娠 7 日目）	交尾確認日：妊娠 0 日目
試験開始時齢：約 5.5 ヵ月	溶媒／投与形態： 生理食塩液	剖検日：妊娠 29 日目
初回投与年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]～[redacted]日	投与方法：60 分間持続静注	GLP 適用：適
無毒性量：母動物：100 mg/kg、胎児：100 mg/kg		

投与量 (mg/kg)		0（対照）	10	30	100
母動物：	トキシコキネティクス[a,b]：				
	C_{max} (μg/mL)	N/A	244	818	3020
	$AUC_{0\text{-}337hr}$ (hr*μg/mL)	N/A	28,300	102,000	366,000
	RAHA[a]	0／3	2／3	0／3	0／3
	PD[a,b]（結合 MLN0002 に陽性を示した $CD4^+$細胞の割合%）				
	妊娠 7 日目投与前	18.5	7.23	5.83	26.9
	妊娠 20 日目、337 時間	8.8	35.2	97.1	96.3
	妊娠動物数	24	24	22	22
	死亡動物数	0	0	0	0
	一般状態	—	—	—	—
	体重	—	—	—	—
	摂餌量	—	—	—	—
	剖検	—	—	—	—
胎児：	胎児観察母動物数	24	24	22	22
	生存胎児数	194	200	201	171
	子宮重量	—	—	—	—
	子宮内発育及び生存	—	—	—	—
	奇形及び変異	—	—	—	—

GLP = 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準； $AUC_{0\text{-}337hr}$ = 0 時間から 337 時間までの血中濃度－時間曲線下面積；C_{max} = 最高濃度；— = 特記所見なし；N/A = 該当せず；RAHA = ウサギ抗ヒト抗体；PD = 薬力学；NZW = New Zealand white。

a n = 3、RAHA は RAHA が認められた動物数／評価動物数を示す。

b 10 mg/kg 群では、妊娠 20 日目（投与後 2 週間）に 3 匹中 2 匹（動物番号 49694 及び 49702）に高抗体価の RAHA（≥ 18750）がみられ、RAHA による中和作用が認められたが、平均値は、すべての動物のデータを用いて計算した。

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

		4.2.3.5.3-1 報告書番号：[redacted]
		被験物質：MLN0002（製造法 B 製剤）
報告書の題名：MLN0002: Intravenous infusion study for effects on pre- and postnatal development in cynomolgus monkeys		
動物種／系統：カニクイザル	投与期間：妊娠 20～140 日目にわたり 2 週間に 1 回	交尾確認日：妊娠 0 日目
試験開始時齢：3 歳以上	溶媒／投与形態：生理食塩液	剖検日：分娩後 181 日目
初回投与年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	投与方法：20～30 分間持続静注	GLP 適用：適
特記事項：乳汁中薬物濃度測定を実施		
無毒性量：母動物：100 mg/kg、F1 児：100 mg/kg		

投与量 (mg/kg)		0（対照）	10	100
乳汁分析：				
乳汁中薬物濃度（μg/mL）：	分娩後 28 日目	BQL [c]	BQL [c]	0.0591 [f]
母動物：				
トキシコキネティクス [a]：				
C_{max} (μg/mL)：	妊娠 20 日目	N/A	333	2920
	妊娠 132 日目	N/A	364	4140
$AUC_{0\text{-}336hr}$ (hr*μg/mL)：	妊娠 20 日目	N/A	38,200	440,000
	妊娠 132 日目	N/A	62,200	692,000
PAHA [b]		0／12	9／12	9／12
PD（結合 MLN0002 に陽性を示した細胞の割合%）[a]				
$CD4^+/CD45RA^+$：	妊娠 20 日目	4.80	62.5 [c]	29.0
	分娩後 181 日目	4.61 [c]	5.23 [d]	10.5 [e]
$CD4^+/CD45RA^-$：	妊娠 20 日目	5.14	28.5 [c]	23.0
	分娩後 181 日目	4.99 [c]	4.65 [d]	9.74 [e]

GLP＝ 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準； $AUC_{0\text{-}336hr}$ = 0 時間から 336 時間までの血中濃度－時間曲線下面積；C_{max} = 最高濃度；BQL＝ 定量限界未満；N/A＝ 該当せず；PAHA ＝ サル抗ヒト抗体；PD＝ 薬力学。

a PAHA による中和作用が認められた動物（10 mg/kg 群の 5 匹）のデータを除外して計算。

b PAHA が認められた動物数／評価動物数を示す。

c n = 7。

d n = 4。

e n = 9。

f n=11。

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

4.2.3.5.3-1 報告書番号：[redacted]

被験物質：MLN0002（製造法 B 製剤）

報告書の題名：MLN0002: Intravenous infusion study for effects on pre- and postnatal development in cynomolgus monkeys

投与量 (mg/kg)	0（対照）	10	100
母動物：			
妊娠動物数	12	12	12
死亡動物数	0	0	2[g]
一般状態	—	—	—
体重	—	—	—
摂餌量	—	—	—
膣スメア	—	—	—
F_1 同腹仔：			
流産数	1	1	0
死産数	2	2	1
早期帝王切開数	1	1	0
帝王切開数	1	1	0
出生日の新生仔生存数	7	7	11
4 日目までの出生後生存数	7	7	11
総死亡数	5	5	2[h]
一般状態	—	—	—
体重	—	—	—
発育･形態	—	—	—
行動・機能	—	—	—
血液学的検査・血液生化学的検査	—	—	—
剖検・器官重量	—	—	—
病理組織学的検査	—	—	—

— = 特記所見なし。

g 下痢、体重減及び脱水を伴う状態悪化がみられたため、分娩後 35 日あるいは 53 日目にそれぞれ安楽殺した。病理組織学的検査の結果大腸に炎症性変化が認められたため、カニクイザルにしばしばみられる細菌感染症による変化であり、被験物質との関連はないと判断された。妊娠期間のストレス及び出産後の体力低下が、感染に関する感受性を高めた可能性も考えられる。なお、2 匹ともに出生児に異常はみられなかった。

h 分娩後 35 日目に安楽殺した 100 mg/kg 群の 1 匹から産まれた乳仔が同安楽殺日の前日に状態悪化を示したため、母動物と共に安楽死した。当該乳仔の状態悪化は、母動物の状態悪化に関連していると考えられ、MLN0002 投与に起因した変化ではないと判断した。

2.6.7.15 幼若動物毒性試験：サル 13 週

		4.2.3.5.4-1 報告書番号：[redacted]
		被験物質：MLN0002 (製造法 C 製剤)
報告書の題名：MLN0002: A 13-week intravenous infusion toxicity study in juvenile cynomolgus monkeys with a 12-week recovery period		
動物種／系統：カニクイザル	投与期間：13 週間（2 週間に 1 回）	休薬期間：12 週間
試験開始時齢：11～15 ヵ月齢	溶媒／投与形態：生理食塩液	GLP 適用：適
初回投与年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	投与方法：30 分間持続静注	
特記事項：免疫毒性学的評価（血液及び CSF のリンパ球イムノフェノタイピング及び TDAR 試験）を実施		
無毒性量：100 mg/kg		

投与量 (mg/kg)		0（対照）		10		30		100	
動物数		6 M	6 F	4 M	4 F	4 M	4 F	6 M	6 F
トキシコキネティクス：									
$AUC_{0\text{-}168hr}$ (hr*μg/mL)：	1 日目	N/A	N/A	22,270	22,300	66,100	56,600	209,000	259,000
	85 日目	N/A	N/A	ND	ND	114,000[a]	51,700[a]	311,000	362,000
C_{max} (μg/mL)：	1 日目	N/A	N/A	253	286	712	675	2460	3370
	85 日目	N/A	N/A	7.87	41.3	1090[a]	754[a]	3030	3710
PAHA[b]		0／6	0／6	4／4	4／4	1／4	2／4	0／6	0／6
PD（MLN0002 未結合 $\alpha_4\beta_7$ を有する CD4+/CD45RA-細胞の割合%）									
	1 日目（投与前）	31.7	37.2	29.8	36.4	35.0	32.7	32.4	38.2
	1 日目（24 時間）	34.0	39.6	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
	85 日目（24 時間）	29.9	33.6	0.2	0.3	0.2	0.2	0.2	0.1
特記所見：									
死亡動物		0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態		—	—	—	—	—	—	—	—
体重		—	—	—	—	—	—	—	—
摂餌量		—	—	—	—	—	—	—	—

GLP = 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準；$AUC_{0\text{-}168hr}$：0 時間から 168 時間までの血中濃度－時間曲線下面積；C_{max} =最高濃度；— = 特記所見なし；M = 雄；F = 雌；N/A = 該当せず；ND = 全例で PAHA による顕著な中和作用が認められたことによりデータなし；PAHA = サル抗ヒト抗体；PD = 薬力学；CSF = 脳脊髄液；TDAR = T 細胞依存性抗体産生。

a PAHA による顕著な中和作用が認められた雌雄各 n = 1 匹のデータは除外、n = 3。

b PAHA が認められた動物数／評価動物数を示す。

2.6.7.15 幼若動物毒性試験：サル 13 週（続き）

4.2.3.5.4-1 報告書番号：[redacted]

被験物質：MLN0002 (製造法 C 製剤)

報告書の題名：MLN0002: A 13-week intravenous infusion toxicity study in juvenile cynomolgus monkeys with a 12-week recovery period

投与量 (mg/kg)	0（対照）		10		30		100	
動物数	6 M	6 F	4M	4 F	4M	4 F	6 M	6 F
眼科学的検査	—	—	—	—	—	—	—	—
尿検査	—	—	—	—	—	—	—	—
心電図検査	—	—	—	—	—	—	—	—
血液学的検査	—	—	—	—	—	—	—	—
血液凝固系検査	—	—	—	—	—	—	—	—
血液生化学的検査	—	—	—	—	—	—	—	—
剖検	—	—	—	—	—	—	—	—
器官重量	—	—	—	—	—	—	—	—
病理組織学的検査	—	—	—	—	—	—	—	—
免疫毒性評価 [c]	—	—	—	—	—	—	—	—

— = 特記所見なし；M = 雄；F = 雌。

c　血液及び CSF のリンパ球イムノフェノタイピング及び TDAR 試験。

2.6.7.16 局所忍容性試験

		4.2.3.6-1 報告書番号：[redacted]
		被験物質：MLN0002（製造法 C 製剤）
報告書の題名：A single-dose local toxicity study of MLN0002 administered either subcutaneously or intramuscularly to male New Zealand white rabbits		
動物種／系統：ウサギ/NZW	投与期間：単回投与	GLP：適用
試験開始時齢：14 週齢	溶媒／投与形態：ヒスチジン／ヒスチジン塩酸塩、アルギニン塩酸塩、ポリソルベート 80 及びスクロース（2 種類の濃度で調製）	
初回投与日：2[redacted]年[redacted]月[redacted]日	投与方法：筋肉内（第 1 群及び第 4 群）；皮下（第 2 群及び第 3 群）	
局所忍容性：あり		

群番号	1		2		3		4	
被験物質及び投与経路	IM（対照）		SC（対照）		SC（MLN0002）		IM（MLN0002）	
濃度（mg/mL）	低濃度[a]	高濃度[b]	低濃度[a]	高濃度[b]	30	60	30	60
性別及び動物数	4 M[c]		4 M[d]		6 M[e]		6 M[f]	
特記所見								
死亡動物	0		0		0		0	
体重	—		—		—		—	
一般状態								
投与部位の腫脹	—	—	+	+	+	+	—	—
投与部位の発赤	—	—	—	—	—	—	+	—
投与部位の肉眼観察								
充血及び変色	—	+	—	+	+	+	—	—
投与部位の病理組織学的検査								
出血	+	+	—	—	+	+	+	+
炎症	+	+	+	+	—	+	+	+

— = 所見なし；＋ = 所見あり；GLP = 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準；M = 雄；IM = 筋肉内；SC = 皮下；NZW = New Zealand white。

a ヒスチジン／ヒスチジン塩酸塩 25 mM、アルギニン塩酸塩 62.5 mM、0.03% ポリソルベート 80、5% スクロース、pH 6.3、315 mOsm/kg。

b ヒスチジン／ヒスチジン塩酸塩 50 mM、アルギニン塩酸塩 125 mM、0.06% ポリソルベート 80、10% スクロース、pH 6.3、655 mOsm/kg。

c 各動物の左右大腿部外側広筋に低及び高濃度の溶媒をそれぞれ筋肉内投与。

d 各動物の背部 2 ヵ所に低及び高濃度の溶媒を皮下投与。

e 各動物の背部 2 ヵ所に 30 及び 60 mg/mL の MLN0002 を皮下投与。

f 各動物の左右大腿部外側広筋に 30 及び 60 mg/mL の MLN0002 をそれぞれ筋肉内投与。

2.6.7.17 その他の毒性試験

がん原性に関する *in vitro* 検討試験

		4.2.3.4.3-1 報告書番号：[redacted]
		被験物質：Act-1
報告書の題名：A study of binding specificity of ACT-1 in malignant human tumors（GLP 非適用）		
試験系	濃度	特記所見
ヒト悪性腫瘍組織（結腸粘膜由来の悪性腫瘍、10 ドナー）	2 及び 20 μg/mL	$\alpha_4\beta_7$ インテグリンの発現を確認したところ、浸潤白血球に染色性が認められたものの、腫瘍細胞上に発現は認められなかった。

GLP = 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準。

		4.2.3.4.3-2 報告書番号：[redacted]
		被験物質：Act-1
報告書の題名：Effect of ACT-1 antibody on the growth of the alpha 4 beta 7-expressing RPMI 8866 human B-cell lymphoma cell line（GLP 非適用）		
試験系	濃度	特記所見
RPMI 8866 ヒト B 細胞リンパ腫細胞株	0.039～20 μg/mL	腫瘍細胞株の細胞増殖及び細胞死に影響を及ぼさなかった。

GLP = 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準。

2.6.7.17 その他の毒性試験（続き）

免疫毒性試験

		4.2.3.7.2-1 報告書番号：[redacted]
		被験物質：MLN0002 (製造法 B 製剤)
報告書の題名：A 13-week intravenous injection toxicity study of MLN0002 in the cynomolgus monkey (with a 12-week recovery period)		
動物種／系統：カニクイザル	投与期間：13 週間（2 週間に 1 回）	休薬期間：12 週間
試験開始時齢：3～3.5 年齢	溶媒／投与形態：生理食塩液	GLP 適用：適
初回投与年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	投与方法：10 分間持続静注	
特記事項：血液及び CSF のリンパ球イムノフェノタイピング、NK 細胞活性及び TDAR 試験（抗 KLH 抗体測定） サル 13 週試験の一環として実施（概要表 2.6.7.7D も参照のこと）		
無毒性量：100 mg/kg		

投与量（mg/kg）	0（対照）		10		30		100	
動物数	6 M	6 F	6 M	6 F	6 M	6 F	6 M	6 F
血液及び CSF のリンパ球イムノフェノタイピング	—		—		—		—	
NK 細胞活性	—		—		—		—	
TDAR 試験（抗 KLH 抗体測定）	—		—		—		—	

GLP = 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準；— = 特記所見なし；CSF = 脳脊髄液；NK 細胞 = ナチュラルキラー細胞；TDAR = T 細胞依存性抗体産生；KLH = キーホールリンペットヘモシアニン。

2.6.7.17 その他の毒性試験（続き）

免疫毒性試験（natalizumab との比較試験）

		4.2.3.7.2-2 報告書番号：[redacted]
		被験物質：MLN0002（製造法 C 製剤）及び natalizumab
報告書の題名：A 3-week comparative immunotoxicity study of natalizumab (Tysabri®) and vedolizumab (MLN0002) administered by intravenous infusion to cynomolgus monkeys		
動物種：カニクイザル	投与期間：3 週間（1 週間に 1 回、計 3 回）	
試験開始時齢：雄：2.8～4.4 年齢；雌：2.7～5.8 年齢	溶媒／投与形態：生理食塩液	GLP：適用 [a]
初回投与年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日又は[redacted]日	投与方法：30 分間持続静注	
特記事項：リンパ球イムノフェノタイピング、TDAR 試験（抗 KLH 抗体及び抗 TT 抗体測定）		
結論：natalizumab 群では、血液中の総白血球数、リンパ球数、単球数、好酸球数、好塩基球数、B リンパ球数、T リンパ球数、ヘルパーT リンパ球数、細胞傷害性 T リンパ球数、メモリーT リンパ球数の高値がみられたが、MLN0002 群ではこれら変動はみられなかった。		

被験物質：		生理食塩液		natalizumab		MLN0002	
投与量 (mg/kg)：		0（対照）		30		30	
動物数：		5 M	5 F	5 M	5 F	5 M	5 F
トキシコキネティクス [b]：							
C_{max} (μg/mL)：	1 日目	N/A		601		608	
	15 日目	N/A		900 [c]		1010 [d]	
$AUC_{0\text{-}168hr}$ (hr*μg/mL)：	1 日目	N/A		45,800		53,000	
	15 日目	N/A		64,200 [c]		107,000 [d]	
PAHA [b]		0／10		10／10		6／10	
PD アッセイ，平均陽性率（範囲）[e]							
$CD4^+/CD45RA^-$：	1 日目	0.380 – 1.18	0.28 – 0.64	12.2 – 54.5	0.980 – 40.3	0.880 – 55.8	1.88 – 37.5
	15 日目	1.86 – 6.80	0.160 – 12.4	64.8 – 89.0	18.4 – 86.6	50.8 – 61.5	42.0 – 56.3
$CD4^+/CD45RA^+$：	1 日目	0.440 – 1.62	0.420 – 0.820	4.06 – 24.2	0.860 – 19.3	1.34 – 23.4	1.56 – 15.3
	15 日目	1.16 – 6.52	0.220 – 6.44	29.9 – 60.9	9.30 – 56.2	21.5 – 62.6	17.7 – 42.5

GLP = 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準；$AUC_{0\text{-}168hr}$ = 0 時間から 168 時間までの血中濃度－時間曲線下面積；C_{max} = 最高濃度；M = 雄；F = 雌；N/A = 該当せず；PD = 薬力学；PAHA = サル抗ヒト抗体；TDAR = T 細胞依存性抗体産生；KLH = キーホールリンペットヘモシアニン；TT = 破傷風トキソイド。

a 本試験は以下を除き GLP 適用で実施した：被験物質の特性及び安定性評価（FDA 医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準 [GMP] に従って実施）、MLN0002 の PD 解析並びに natalizumab のトキシコキネティクス [TK]、PD 及び PAHA 解析（GLP 非適用で実施）。

b 雌雄統合値、PAHA は PAHA が認められた動物数／評価動物数を示す。

c PAHA による中和作用が認められた動物のデータを除外して計算（n = 6）。

d PAHA による中和作用が認められた動物のデータを除外して計算（n = 8）。

e 結合 MLN0002 又は結合 natalizumab に陽性を示した $CD4^+/CD45RA^+$ 細胞及び $CD4^+/CD45RA^-$ 細胞の割合の平均値の範囲。

2.6.7.17 その他の毒性試験（続き）

免疫毒性試験（natalizumab との比較試験）（続き）

4.2.3.7.2-2 報告書番号：[redacted]							
被験物質：MLN0002（製造法 C 製剤）及び natalizumab							
報告書の題名：A 3-week comparative immunotoxicity study of natalizumab (Tysabri®) and vedolizumab (MLN0002) administered by intravenous infusion to cynomolgus monkeys							
被験物質：		生理食塩液		natalizumab		MLN0002	
投与量 (mg/kg)：		0（対照）		30		30	
動物数：		5 M	5 F	5 M	5 F	5 M	5 F
抗 KLH 抗体測定		脚注 f を参照		脚注 f を参照		脚注 f を参照	
抗 TT 抗体測定		脚注 f を参照		脚注 f を参照		脚注 f を参照	
特記所見							
死亡動物数		0		0		0	
一般状態		—		—		—	
体重		—		—		—	
摂餌量		—		—		—	
血液学的検査							
白血球数 (10^3 /μL)：	8 日目	14.39		27.18*		13.79	
	15 日目	11.10		26.56*		15.10	
	22 日目	13.19		25.40*		13.67	
リンパ球数 (/μL)：	8 日目	7982.8		19,215.1*		8314.0	
	15 日目	5869.1		17,021.9*		6302.3	
	22 日目	6782.3		16,349.3*		7274.0	
単球数 (/μL)：	8 日目	394.4		708.6*		253.4	
	15 日目	283.4		777.7*		279.6	
	22 日目	446.4		759.2		380.2	

— = 特記すべき所見なし；* $p \leq 0.05$（Dunnett/Dunn 検定）；M = 雄；F = 雌；KLH = キーホールリンペットヘモシアニン；TT =破傷風トキソイド

f 抗 KLH IgM 抗体産生量及び抗 KLH IgG 抗体産生量並びに抗 TT IgM 抗体産生量及び抗 TT IgG 抗体産生量のいずれも、その平均値及び個別値共に各群間で相違はみられなかった。

2.6.7.17 その他の毒性試験（続き）

免疫毒性試験（natalizumab との比較試験）（続き）

4.2.3.7.2-2 報告書番号：[redacted]

被験物質：MLN0002（製造法 C 製剤）及び natalizumab

報告書の題名：A 3-week comparative immunotoxicity study of natalizumab (Tysabri®) and vedolizumab (MLN0002) administered by intravenous infusion to cynomolgus monkeys

被験物質：		生理食塩液		natalizumab		MLN0002	
投与量 (mg/kg)：		0（対照）		30		30	
動物数：		5 M	5 F	5 M	5 F	5 M	5 F
血液学的検査（続き）							
好酸球数(/μL)：	8 日目	440.8		923.1*		350.0	
	15 日目	228.5		762.3*		249.2	
	22 日目	276.9		502.9		246.8	
好塩基球数(/μL)：	8 日目	75.7		381.4*		71.2	
	15 日目	37.9		275.8*		61.7	
	22 日目	48.0		266.2*		53.9	
分類不能細胞数(/μL)：	8 日目	121.6		411.8*		102.4	
	15 日目	61.6		379.5*		79.0	
	22 日目	89.2		388.1*		92.8	
リンパ球イムノフェノタイピング							
$CD20^+$ (B リンパ球数) 絶対数(/μL)：	8 日目	1708.10		6115.80*		1852.60	
	15 日目	1374.60		5763.90*		1562.30	
	22 日目	1831.60		5853.10*		2011.80	
$CD3^+$ (T リンパ球数) 絶対数(/μL)：	8 日目	5726.00		12,325.00*		5849.10	
	15 日目	3906.30		10,221.40*		4216.50	
	22 日目	4327.80		9342.80*		4617.90	

* $p \leq 0.05$（Dunnett/Dunn 検定）；M＝ 雄；F＝ 雌。

2.6.7.17 その他の毒性試験（続き）

免疫毒性試験（natalizumab との比較試験）（続き）

4.2.3.7.2-2 報告書番号：[redacted]

被験物質：MLN0002（製造法 C 製剤）及び natalizumab

報告書の題名：A 3-week comparative immunotoxicity study of natalizumab (Tysabri®) and vedolizumab (MLN0002) administered by intravenous infusion to cynomolgus monkeys

被験物質：		生理食塩液		natalizumab		MLN0002	
投与量 (mg/kg)：		0（対照）		30		30	
動物数：		5 M	5 F	5 M	5 F	5 M	5 F
リンパ球イムノフェノタイピング（続き）							
$CD3^+$ $CD4^+$ (ヘルパーT リンパ球数) 絶対数(/μL)：	8 日目	3024.80		6580.00*		3315.20	
	15 日目	2264.50		5686.20*		2605.40	
	22 日目	2353.80		5041.70*		2748.90	
$CD3^+$ $CD8^+$ (細胞傷害性/サプレッサーT リンパ球) 絶対数(/μL)：	8 日目	2214.90		4161.10*		2055.00	
	15 日目	1385.10		3582.10*		1391.20	
	22 日目	1699.20		3434.70*		1644.30	
$CD3^+$ $CD8^+$ $CD45RA^-$ (メモリーT リンパ球) 絶対数(/μL)：	8 日目	193.60		419.20*		162.20	
	15 日目	145.90		512.40*		178.10	
	22 日目	187.60		602.90*		219.10	
$CD3^+$ $CD4^+$ $CD45RA^-$ (メモリーT リンパ球) 絶対数(/μL)：	8 日目	994.10		2881.20*		1124.70	
	15 日目	930.30		2924.60*		1175.70	
	22 日目	986.30		2683.70*		1390.50	

* $p \leq 0.05$（Dunnett/Dunn 検定）；M = 雄；F = 雌。

2.6.7.17 その他の毒性試験（続き）

免疫毒性試験（遅延型過敏反応・GLP 非適用）

被験物質：Act-1

動物種／系統	投与方法 (溶媒／投与形態)	投与期間	投与量 (mg/kg)	動物数／群	特記すべき所見	添付資料番号 報告書番号
アカゲザル	静脈内（1 日目）及び筋肉内（2～10 日目）投与	10 日間	0 及び 2.0	3	破傷風トキソイドを用いた皮膚の遅延型過敏反応モデルにおいて、Act-1 投与は皮膚の適応免疫応答に影響を及ぼさなかった。	4.2.3.7.2-3 [redacted]

2.6.7.17 その他の毒性試験（続き）

組織交差反応性試験（アッセイ条件の最適化・GLP 非適用）

4.2.3.7.7-1 報告書番号：[redacted]		
被験物質：MLN0002（製造法 A 製剤；標識／非標識）及び Act-1（標識／非標識）		
動物種／系統	濃度 (μg/mL)	特記すべき所見
ヒト及びカニクイザル組織	MLN0002：1、2、4、5、8、10、15 及び 20 Act-1：1、5、10、15 及び 20	5～20 μg/mL の濃度範囲で良好な染色性が得られた。

2.6.7.17 その他の毒性試験（続き）

組織交差反応性試験（サル）

		4.2.3.7.7-2 報告書番号：[redacted]
		被験物質：MLN0002（製造法 B 製剤）
報告書の題名：A cross-reactivity study of MLN0002 with normal cynomolgus monkey tissues（GLP 適用）		
動物種／系統	濃度 (μg/mL)	特記すべき所見
カニクイザル組織 （35 部位、2 ドナー）	2 及び 20	リンパ組織内の白血球、血管腔内の白血球、又は様々な非リンパ系組織において認められた浸潤白血球に限定して染色性が認められた。 陽性細胞：血液中のリンパ球、並びに、結腸（粘膜固有層及び粘膜下リンパ小節）、小腸（上皮内、粘膜固有層及び粘膜下リンパ小節）、胃（粘膜固有層）、心臓（心筋間質）、肺（気管支／細気管支近傍の気管支関連リンパ組織 [BALT]）、リンパ節、唾液腺（間質の浸潤細胞巣）、脾臓（動脈周囲リンパ鞘 [PALS]）、胸腺（髄質で顕著）、扁桃（主に濾胞間領域及び粘膜下組織）、並びに膀胱（主に固有層-粘膜下層内の浸潤細胞巣）内のリンパ球など。

2.6.7.17 その他の毒性試験（続き）

組織交差反応性試験（ヒト）

		4.2.3.7.7-3 報告書番号：[redacted]
		被験物質：Act-1
報告書の題名：Cross reactivity of mouse monoclonal antibody ACT-1 with normal human tissues（GLP 適用）		
動物種／系統	濃度（μg/mL）	特記すべき所見
ヒト組織 （37 部位、3 ドナー／組織）	5 及び 20	リンパ組織内の白血球、血管腔内の白血球、又は様々な非リンパ系組織において認められた浸潤白血球に限定して染色性が認められた。 陽性細胞：リンパ節の T 細胞領域（傍皮質／マントル帯）、扁桃（濾胞間領域／マントル帯）、脾臓（動脈周囲リンパ鞘 [PALS]）、リンパ節、腸管関連リンパ組織（GALT）、胸腺、骨髄のリンパ球、脳（大脳）、肝臓及びリンパ節の血管内腔のリンパ球、並びに肝臓の静脈周囲、前立腺及び甲状腺内の浸潤リンパ球など。
		4.2.3.7.7-4 報告書番号：[redacted]
		被験物質：MLN0002（製造法 A 製剤）
報告書の題名：Cross reactivity of humanized monoclonal IgG1 LDP-02/3A9-8E3.C1 antibody with normal human tissues（GLP 適用）		
ヒト組織 （37 部位、3 ドナー／組織）	5 及び 20	リンパ組織内の白血球、血管腔内の白血球、又は様々な非リンパ系組織において認められた浸潤白血球に限定して染色性が認められた。 陽性細胞：リンパ節の T 細胞領域（傍皮質／マントル帯）、扁桃（濾胞間領域／マントル帯）、脾臓（PALS）、リンパ節、GALT、胸腺のリンパ球、肝臓、肺及びリンパ節の血管内腔のリンパ球、並びに肝臓の静脈周囲、前立腺及び甲状腺内の浸潤リンパ球など。
		4.2.3.7.7-5 報告書番号：[redacted]
		被験物質：MLN0002（製造法 B 製剤）
報告書の題名：Cross-reactivity study of MLN0002 with normal human tissues（GLP 適用）		
ヒト （35 部位、3 ドナー／組織）	2 及び 20	リンパ組織内の白血球、血管腔内の白血球、又は様々な非リンパ系組織において認められた浸潤白血球に限定して染色性が認められた。 陽性細胞：血管内、副腎、骨髄、乳腺、結腸、食道、小腸、胃、腎臓、肝臓、リンパ節、卵管、前立腺、唾液腺、皮膚、脾臓、胸腺、扁桃、膀胱及び子宮頸部のリンパ球など。

GLP＝ 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準。