目次

略号一覧表 2
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.1.1 製剤開発の経緯 3
2.7.1.1.2 生物薬剤学に関連する臨床試験の概要 4
2.7.1.1.3 分析方法の概要 6
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 9
2.7.1.2.1 C13009 試験（製造法 C 製剤と製造法 B 製剤の製剤比較試験） 9
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 13
2.7.1.3.1 製造法 A 製剤と製造法 B 製剤の比較 13
2.7.1.3.2 製造法 B 製剤と製造法 C 製剤の比較 13
2.7.1.3.3 結論 14
2.7.1.4 参考文献 14

表

表 2.7.1.1-1　製造法 A、B 及び C 製剤の概要 3
表 2.7.1.1-2　各臨床試験で使用した製剤の一覧 5
表 2.7.1.1-3　各製造法による製剤を投与された被験者数 6
表 2.7.1.1-4　生体試料分析法に関する要約 6
表 2.7.1.1-5　臨床試験で用いられた免疫原性測定法の概要 7
表 2.7.1.2-1　MLN0002 についての生物薬剤学試験の一覧 9
表 2.7.1.2-2　各製剤投与における MLN0002 の薬物動態学的パラメータ（薬物動態データの解析対象集団） 11
表 2.7.1.2-3　製造法 B 製剤と製造法 C 製剤の生物学的同等性 11
表 2.7.1.2-4　本剤単回静脈内点滴投与後における薬力学パラメータ：$\alpha_4\beta_7$ インテグリン飽和度（Act-1 及び MAdCAM-1-Fc 結合阻害率）（薬力学データの解析対象集団） 12
表 2.7.1.2-5　AVA の発現状況（安全性データの解析対象集団） 13

図

図 2.7.1.2-1　各製剤投与における MLN0002 の血清中濃度推移（標準目盛）（薬物動態データの解析対象集団） 10
図 2.7.1.2-2　各製剤投与における MLN0002 の血清中濃度推移（片対数目盛）（薬物動態データの解析対象集団） 10

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明
$\alpha_4\beta_7$	Integrin involved in lymphocyte recruitment to normal gastrointestinal mucosa and gut associated lymphoid tissue〔正常な胃腸粘膜及び腸管関連リンパ組織へのリンパ球動員に関与するインテグリン〕
Act-1	Mouse monoclonal antibody which was the predecessor homologue to MLN0002 targeting $\alpha_4\beta_7$〔$\alpha_4\beta_7$インテグリンを標的にしたMLN0002の先行相同体のマウスモノクローナル抗体〕
AUC	Area under the serum concentration-time curve〔血清中濃度-時間曲線下面積〕
AUC_{∞}	Area under the serum concentration-time curve from time 0 to infinity, calculated using the observed value of the last quantifiable concentration〔0時間から無限大時間までの血清中濃度-時間曲線下面積〕
AUC_{last}	Area under the serum concentration-time curve from time 0 to time of the last quantifiable concentration〔0時間から最終定量可能時間までの血清中濃度-時間曲線下面積〕
$AUEC_{last}$	Area under the effect time curve from time 0 to infinity, calculated using the observed value of the last quantifiable effect concentration〔0時間から無限大時間までの効果-時間曲線下面積〕
AVA	Anti-vedolizumab antibody〔抗ベドリズマブ抗体〕
CHO細胞株	Chinese hamster ovary cell line〔チャイニーズハムスター卵巣細胞株〕
C_{max}	Maximum observed serum concentration〔最高血清中濃度（実測値）〕
CL	Total clearance after intravenous administration, calculated using the observed value of the last quantifiable concentration〔全身クリアランス〕
CV	Coefficient of variance〔変動係数〕
ECL	Electrochemiluminescence〔電気化学発光〕
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay〔酵素免疫測定法〕
E_{max}	Maximum effect〔最大効果〕
GLP	Good Laboratory Practice〔医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施に関する基準〕
HRP	Horseradish peroxidase〔西洋わさびペルオキシダーゼ〕
Ig	Immunoglobulin〔免疫グロブリン〕
MAdCAM-1	Mucosal addressin cell adhesion molecule-1〔粘膜アドレシン細胞接着分子-1〕
NS0細胞株	A mouse myeloma cell line〔マウス骨髄腫細胞株〕
RE	Relative error〔相対誤差〕
$t_{1/2z}$	Terminal disposition phase half-life〔見かけの終末消失相の消失半減期〕
V_{ss}	Volume of distribution at steady state〔定常状態での分布容積〕
V_z	Volume of distribution during the terminal disposition phase after intravenous administration, calculated using the observed value of the last quantifiable concentration〔終末消失相における分布容積〕

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

MLN0002（以下、本剤）は、ヒトリンパ球$\alpha_4\beta_7$インテグリンを標的としたヒト化免疫グロブリンG1（IgG1）モノクローナル抗体である。海外での開発開始以降、本剤の製造法を2度変更し、非臨床試験及び海外臨床試験においては、製造法A、B及びCという3つの異なる製造法で製造した製剤を使用した。変更の詳細は2.3.P.2及び2.3.S.2示した。なお、申請製剤は製造法C製剤である。

本剤の開発では産生細胞、製剤処方及び製造工程を変更しており、非臨床試験の結果から、本剤の生物学的特性は、製造法A及びB製剤の間でほぼ維持されていることが確認された（2.6.2.2.2及び2.6.4.8.2.3）。また、製造法B製剤から製造法C製剤への変更においては臨床試験を実施し、製造法B及びC製剤が生物学的同等性の基準を満たすことを確認した。なお、国内で実施した臨床試験2試験ではいずれも申請製剤である製造法C製剤を用いた。

臨床試験で用いた本剤の血清中濃度測定法及び血清中抗ベドリズマブ抗体（AVA）測定法はそれぞれ2.7.1.1.3.1及び2.7.1.1.3.2に、製剤間比較のために実施した臨床試験成績は2.7.1.2.1に、製造法の異なる製剤の試験結果の総合的比較は2.7.1.3に記載した。

2.7.1.1.1 製剤開発の経緯

本剤の開発において使用した製造法A～C製剤の概要、各製剤を使用した試験及び使用時期を表2.7.1.1-1に示した。

表2.7.1.1-1　製造法A、B及びC製剤の概要

	特徴	使用した試験	使用時期
製造法A製剤	マウス骨髄腫細胞株（NS0細胞株）で産生した原薬を使用、凍結溶液製剤	海外臨床試験（第I、II相）	[redacted]年
製造法B製剤	チャイニーズハムスター卵巣細胞株（CHO細胞株）で産生した原薬を使用、凍結溶液製剤	非臨床試験、海外臨床試験（第I、II相）	[redacted]年
製造法C製剤	チャイニーズハムスター卵巣細胞株（CHO細胞株）で産生した原薬を使用、凍結乾燥製剤	海外臨床試験（第III相）、海外第I相試験、海外市販後の非臨床試験、国内臨床試験（第I、III相）	[redacted]年以降

2.7.1.1.1.1 製剤開発：製造法A製剤から製造法B製剤への変更

製造法A製剤はマウス骨髄腫細胞株（NS0細胞株）を用いて産生されており、本剤の臨床効果は、製造法A製剤を用いた海外第II相試験で証明された。その後、チャイニーズハムスター卵巣細胞株（CHO細胞株）を用いた製造法B製剤を開発した。

製造法A及びB製剤に対して実施した非臨床試験において、ヒト組織を用いた組織交差反応性試験及びヒト全血を用いた種間交差反応性試験の結果から、製造法A及びB製剤は、$\alpha_4\beta_7$インテグリンに対してほぼ同等の結合特異性、親和性、選択的拮抗作用を持つと考えられた（2.6.2.2.2）。また、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施に関する基準（GLP）非適用で実施したサルを対象とした2週間の反復投与試験の結果から、製造法A及びB製剤間で薬物動態、薬力学的作用、免疫原性についてはほとんど差がないと考えられた（2.6.4.8.2.3）。

2.7.1.1.1.2 製剤開発：製造法 B 製剤から製造法 C 製剤への変更

海外第 III 相臨床試験に備え、1 バイアル 1 用量となるよう含量を増やし、さらに冷蔵保存できるよう剤型を凍結溶液製剤から凍結乾燥製剤に変更するために、製剤処方及び製造工程の改良を行い、製造法 C 製剤を開発した。詳細は 2.3.S.2 と 2.3.P.2 に示す。製造法 B 製剤が凍結溶液製剤であるのに対して、製造法 C 製剤は、投薬が容易で 2～8°C において安定な凍結乾燥注射剤であり、両製剤の類似性は生物学的及び物理化学的特性を評価するための試験及び臨床試験によって確認した。

2.7.1.1.1.3 製剤開発：臨床第 III 相実施中に製造法 C 製剤に行った変更

製造法 C 製剤については海外第 III 相臨床試験実施中に原薬の生産スケールの拡大と製剤の製造業者の変更を行なった。詳細は 2.3.S.2 及び 2.3.P.2 に示す。これらの変更前後での製剤の類似性は生物学的及び物理化学的特性を評価するための試験によって確認した。

2.7.1.1.2 生物薬剤学に関連する臨床試験の概要

各臨床試験で使用した各製剤（製造法 A、B 及び C 製剤）の概要を表 2.7.1.1-2 に示す。

表 2.7.1.1-2　各臨床試験で使用した製剤の一覧

臨床相	臨床試験番号	評価/参考	使用製剤の製造法	ロット番号
I 相（健康成人）	C13001	参考	B	[redacted]
	C13005	参考	B	[redacted]
	C13012	評価	C	[redacted]
	C13013	評価	C	[redacted]
	C13009	評価	B	[redacted]（B 製剤）
			C	[redacted]（C 製剤）
Ib/II 相（潰瘍性大腸炎患者）	M200-022	参考	A	[redacted]
	C13002	参考	B	[redacted]
	CPH-001	評価	C	[redacted]
III 相（潰瘍性大腸炎患者）	C13006	参考	C	[redacted]
	C13008[1)]	参考	C	[redacted]
	CCT-101	評価	C	[redacted]

1)　潰瘍性大腸炎患者だけでなくクローン病患者も含む

各製剤の投与を受けた被験者数の概要は表 2.7.1.1-3 に示す。

表 2.7.1.1-3　各製造法による製剤を投与された被験者数

製造法 A 製剤		製造法 B 製剤		製造法 C 製剤	
試験番号	被験者数（人）	試験番号	被験者数（人）	試験番号	被験者数（人）
M200-022（海外）	118	C13001（海外）	39	C13006（海外）	746
		C13002（海外）	38	C13009（海外）	39
		C13005（海外）	26	C13012（海外）	14
		C13009（海外）	23	C13013（海外）	64
				C13008（海外）	421[1)]
				CPH-001（国内）	9
				CCT-101（国内）	214
計	**118**	**計**	**126**	**計**	**1507**

1) C13008 試験については新規に組み入れられた被験者のみを集計対象とした

海外第 III 相検証試験で使用した製造法 C 製剤の生物薬剤学的特性の評価は C13009 試験によって実施し、C13009 試験の結果から、製造法 B 製剤と製造法 C 製剤が生物学的同等性の基準を満たすことを確認した。本治験結果に関する詳細な説明は 2.7.1.2.1 に記載した。

2.7.1.1.3 分析方法の概要

2.7.1.1.3.1 薬物動態測定

：添付資料番号 5.3.2.3-1（評価）、-2（評価）、-3（評価）、-4（評価）、-5（評価）

ヒト血清中の MLN0002 濃度は、酵素免疫測定法（ELISA）を用いて定量した。本法では本剤を捕捉するため抗 MLN0002 抗体をマイクロタイタープレートに固定した後、血清検体を加え、抗 MLN0002 抗体に結合した本剤を二次抗体である西洋わさびペルオキシダーゼ(HRP)で標識したマウス抗ヒト IgG を用いて比色分析した。臨床試験 CPH-001、C13006、C13009、C13012 及び C13013 試験で用いた方法の血清中における定量下限は 0.125 μg/mL であり、最低 100 倍希釈（1%血清）を必要とした。臨床試験 CCT-101 試験においては定量下限を 0.200 μg/mL に変更した方法を用いた。定量上限を超える濃度の検体は、定量範囲の濃度になるように希釈した。なお、本剤のヒト血清検体の長期保存安定性の検討では、-70°C で 765 日間安定であった。臨床試験 C13012 試験においてはヒト脳脊髄液中の MLN0002 を血清と同様のサンドイッチ ELISA を用いて定量し、その定量下限は 0.125 μg/mL であった。本剤のヒト脳脊髄液検体の長期保存安定性の検討では、-70°C で 543 日間安定であった。

生体試料分析法に関する要約を表 2.7.1.1-4 に示す。

表 2.7.1.1-4　生体試料分析法に関する要約

臨床試験	測定施設	試料	測定対象化合物	定量下限 (μg/mL)	バリデーション結果				バリデーション報告書
					真度（RE%）		精度（CV%）		
					日内	日間	日内	日間	
CPH-001、C13006、C13009、C13012 及び C13013	[redacted]	血清	MLN0002	0.125	1.4～9.6	-2.5～10.1	≤3.1	≤16.2	5.3.2.3-1 5.3.2.3-2 5.3.2.3-3
CCT-101				0.200	-2.0～4.4	-	≤10.7	-	5.3.2.3-4
C13012		脳脊髄液		0.125	-10.6～11.2	-8.6～12.0	≤5.5	≤6.8	5.3.2.3-5

2.7.1.1.3.2 抗ベドリズマブ抗体（AVA）測定

：添付資料番号 5.3.1.4-1（参考）、-2（参考）、-3（参考）、-4（参考）、-5（参考）、-6（参考）、-7（参考）、-8（参考）、-9（参考）、-10（参考）、-11（参考）

CPH-001 試験、C13006 試験及び他の海外臨床試験での本剤の免疫原性は ELISA 法（旧測定法）を用いて評価した。しかし、本法の薬剤耐性は 500 ng/mL の陽性対照存在下では 500 ng/mL～1 μg/mL であったことから、本剤が残存した検体で評価された本剤の免疫原性は過小評価されている可能性が考えられたため、より高感度の電気化学発光（ECL）法（新測定法）を開発し、CPH-001 試験及び C13006 試験の保存検体を用いて試験終了後に新測定法によって免疫原性の再評価を行った。ECL 法の薬剤耐性は 500 ng/mL の陽性対照存在下では 50 μg/mL であり、100 ng/mL の陽性対照存在下では 25 μg/mL であった。また、中和抗体の評価は当初はフローサイトメトリー法（旧測定法）で行っていたが、より高感度の ECL 法（新測定法）を開発し、保管検体を用いて中和抗体の再評価を行った。国内第 III 相試験の CCT-101 試験においては AVA 及び中和抗体の測定はいずれも新測定法である ECL 法を用いて行われた。分析法の一覧は、表 2.7.1.1-5 に示す。

表 2.7.1.1-5　臨床試験で用いられた免疫原性測定法の概要

臨床試験	測定施設	測定項目	測定法	定量下限	特異度	真度	精度（CV%）		薬剤耐性	バリデーション報告書
							日内	日間		
C13009 C13012 C13013 CPH-001 C13006 C13008	[redacted]	AVA スクリーニング試験	ELISA	NA	ブランクの 70%がカットオフ値以下	NA	< 5	< 42	500 ng/mL（440 pg/mL 陽性対照存在下） 20 μg/mL（5 μg/mL 陽性対照存在下）	5.3.1.4-1 5.3.1.4-2 5.3.1.4-3 5.3.1.4-4 5.3.1.4-5 5.3.1.4-6
CPH-001 C13006 C13008		AVA 確認試験								5.3.1.4-7
CCT-101 CPH-001 [1)] C13006 [1)]	[redacted]	AVA スクリーニング試験及び確認試験	ECL	3.9 ng/mL	Plate cut point = mean NC*1.25	NA	< 10	< 25	5 μg/mL（10 ng/mL 陽性対照存在下） 50 μg/mL（500 ng/mL 陽性対照存在下）	5.3.1.4-8
C13009 CPH-001 C13006 C13008 CCT-101	[redacted]	中和抗体測定	Cell-based assay（フローサイトメトリー）	NA	陰性検体の 10 倍の S/N 比	NA	< 6	< 20	100 ng/mL（低濃度陽性対照存在下） 1 μg/mL（高濃度陽性対照存在下）	5.3.1.4-9 5.3.1.4-10
CCT-101 CPH-001 [1)] C13006 [1)]	[redacted]	中和抗体測定	ECL	31.3 ng/mL	Plate cut point = mean NC*0.750	NA	< 15	< 25	5 μg/mL（80 ng/mL 陽性対照存在下） 50 μg/mL（250 ng/mL 陽性対照存在下）	5.3.1.4-11

1)　保存検体を用いての再測定

国内試験（CPH-001 試験及び CCT-101 試験）及び海外第 III 相試験（C13006 試験及び C13008 試験）では免疫原性の測定はスクリーニング試験と確認試験によって実施した。すなわち、初めに全ての検体に対してスクリーニング試験を行い、スクリーニング試験で陽性と判定された検体に対して確認試験を実施し、抗体価の測定を行った。確認試験で抗体価が測定された検体のみを陽性と判定し、陽性検体については続いて中和抗体の測定を行った。その他の海外試験では、確認試験を実施せず、スクリーニング試験で陽性と判定された検体は全て陽性として扱った。各測定法の概要を以下に記す。

（1）ELISA 法による AVA の測定（旧測定法）

本試験ではまず、血清検体中の AVA の有無を 1：5 及び 1：50 に希釈したスクリーニング検体を用いて判定した。CPH-001 試験及び海外第 III 相試験（C13006 試験及び C13008 試験）では、陽性検体に対して、確認試験を行い抗体価を測定し、さらに抗体価が得られた陽性検体について中和活性測定試験を行った。

スクリーニング測定は、血清中の AVA を検出するためのブリッジングアッセイである。本測定法のカットオフ値は、各プレートの陰性対照の正常ヒト血清検体 10 検体の吸光度の平均値と標準偏差の 1.65 倍の値の和を用いたが、本カットオフ値では、約 5%の片側偽陽性率となる。本測定法は陽性検体が高濃度（5 μg/mL）であれば、本剤濃度が 20 μg/mL まで AVA は検出可能であるが、陽性検体の濃度が低い（440 pg/mL）場合には、本剤濃度が 0.5 μg/mL 程度であっても検出できなかった。

（2）Cell based assay（フローサイトメトリー）による中和抗体の測定（旧測定法）

競合フローサイトメトリー法によって、標識 MLN0002 の $\alpha_4\beta_7$ インテグリン発現細胞への結合に対する血清中 AVA の結合阻害活性を評価した。

（3）ECL 法による AVA の測定（新測定法）

ヒト血清検体をビオチン標識 MLN0002 と SULFO-TAG-MLN0002 と共にインキュベートし、血清中の AVA とビオチン標識 MLN0002 及び SULFO-TAG-MLN0002 の両方との間で複合体を形成させた。次いでストレプトアビジンでコーティングされたプレート｛Meso-Scale Discovery (MSD) Plate｝上でインキュベートし、ストレプトアビジンと結合させた。SULFO-TAG 標識体はトリプロピルアミン含有緩衝液中で電圧をかけることで化学発光し、この化学発光の強度を測定することで検体中の AVA 濃度を測定できる。陽性対照としてウサギ抗ベドリズマブ抗体を用いた。

（4）ECL 法による中和抗体の測定（新測定法）

ヒト血清検体をビオチン標識 MLN0002 と共にインキュベートし、血清中 AVA とビオチン標識 MLN0002 との間で抗原抗体複合体を形成させ、次いでストレプトアビジンでコーティングされたプレート上でインキュベートすることでストレプトアビジンと結合させた。洗浄後、プレートに結合した MLN0002 を酸処理によって遊離させ、次いで SULFO-TAG-MLN0002 と共にインキュベートした。インキュベート後、$\alpha_4\beta_7$ インテグリンコートされた MSD プレー

トに移し、トリプロピルアミン含有緩衝液中でSULFO-TAGの化学発光を測定した。血清検体中に中和抗体が存在する場合には陰性対照と比較して化学発光の強度が低下した。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

本剤の開発においては生物薬剤学的プロファイルの評価のためにC13009試験を実施した。C13009試験は、健康成人における製造法C製剤を単回静脈内点滴投与した時の薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性を評価するとともに、製造法C製剤と製造法B製剤の相対的バイオアベイラビリティを評価することを目的として実施した。試験デザインの概要は表2.7.1.2-1、薬物動態及び薬力学の結果を2.7.1.2.1に示す。

本剤は非経口経路で投与されることから、各臨床試験においては食事に関する制限は設けておらず、本剤の薬物動態に対する食事の影響試験は実施しなかった。

C13009試験についてはバイオアベイラビリティに関する薬物動態、薬力学データのみ本項に記載し、安全性データは2.7.4に記載した。

表2.7.1.2-1　MLN0002についての生物薬剤学試験の一覧

試験番号	目的	試験デザイン
C13009	・製造法C製剤300 mgを単回静脈内点滴投与した際の薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性を検討する。 ・製造法C製剤600 mgを単回静脈内点滴投与した際の薬物動態及び薬力学を製造法B製剤600 mgを単回静脈内点滴投与した際の薬物動態及び薬力学と比較検討する。 ・製造法C製剤600 mgを単回静脈内点滴投与した際の安全性及び忍容性を検討する。 ・本剤の心室再分極に対する影響を検討する。	パート1： 製造法C製剤300 mgを単回静脈内点滴投与した際の薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性を確認するための非盲検試験 パート2： 製造法B製剤、製造法C製剤600 mgを単回静脈内点滴投与した際の薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性を確認するための無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験

2.7.1.2.1 C13009試験（製造法C製剤と製造法B製剤の製剤比較試験）

：添付資料番号5.3.3.1-1（評価）

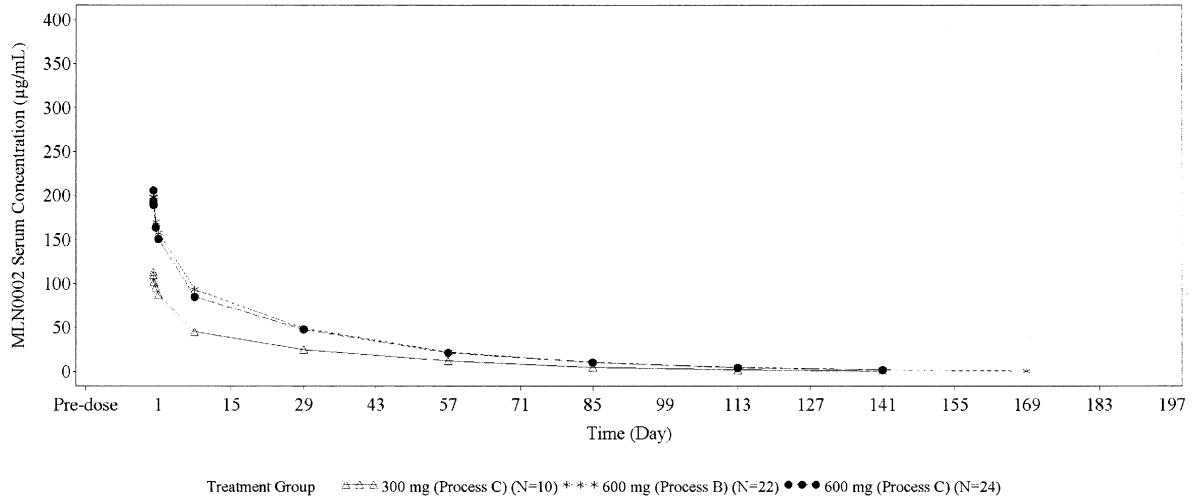
（1）試験デザイン：

C13009試験は、健康成人における製造法C製剤を単回静脈内点滴投与した際の薬物動態、薬力学及び安全性を検討するとともに、製造法C製剤と製造法B製剤の相対的バイオアベイラビリティを評価することを目的として実施した。本治験は2つのパートから構成され、パート1は製造法C製剤300 mgを単回静脈内点滴投与する非盲検試験であり、パート2は製造法B製剤600 mg（単回投与）群、製造法C製剤600 mg（単回投与）群、又はプラセボ群のいずれかの群に1:1:1の割合で被験者を無作為に割り付ける、無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験である。いずれの投与量も30分かけて静脈内点滴投与した。本治験は19～45歳の健康成人男性又は女性被験者を対象に実施した。

（2）結果：

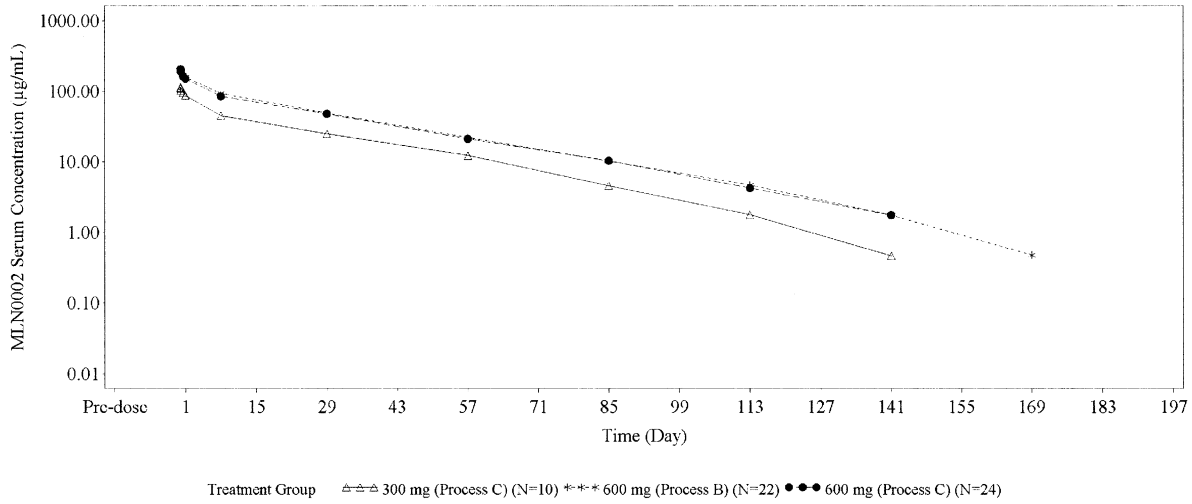
パート1及び2を合わせて本剤を投与した62例のうち6例を解析対象から除外し〔4例はヒトベドリズマブ抗体（AVA）陽性のため、2例は静脈内点滴投与を反映した薬物動態プロファイルが得られなかったため〕、56例を対象として解析を行った。

MLN0002 の血清中薬物濃度推移については図 2.7.1.2-1、図 2.7.1.2-2 に、薬物動態学的パラメータについての要約は表 2.7.1.2-2 に、最高血清中濃度（C_{max}）及び血清中濃度-時間曲線下面積（AUC）パラメータにおける製造法 B 製剤と製造法 C 製剤の生物学的同等性の要約は表 2.7.1.2-3 に示す。



総括報告書（5.3.3.1-1）Figure 11-1 から引用

図 2.7.1.2-1　各製剤投与における MLN0002 の血清中濃度推移（標準目盛）（薬物動態データの解析対象集団）



総括報告書（5.3.3.1-1）Figure 11-2 から引用

図 2.7.1.2-2　各製剤投与における MLN0002 の血清中濃度推移（片対数目盛）（薬物動態データの解析対象集団）

表 2.7.1.2-2　各製剤投与における MLN0002 の薬物動態学的パラメータ（薬物動態データの解析対象集団）

パラメータ	製剤の種類／投与量 製造法 C 製剤 300 mg	製造法 C 製剤 600 mg	製造法 B 製剤 600 mg
C_{max}（μg/mL）	115（31.1）	206（23.7）	205（12.6）
AUC_{last}（μg·day/mL）	1990（13.5）	3750（22.9）	3980（17.1）
AUC_{∞}（μg·day/mL）	2000（13.2）	3890（20.7）	4040（16.1）
$t_{1/2z}$（day）	18.3（22.1）	21.0（20.9）	19.4（21.1）
CL（L/day）	0.150（12.2）	0.154（19.7）	0.148（13.9）
V_z（L）	3.87（18.9）	4.57（27.8）	4.06（17.0）
V_{ss}（L）	4.49（14.3）	4.95（20.9）	4.69（13.1）

数値は幾何平均（$t_{1/2z}$のみ算術平均）、（ ）内は CV%
総括報告書（5.3.3.1-1）Table 11-2 から引用

表 2.7.1.2-3　製造法 B 製剤と製造法 C 製剤の生物学的同等性

	幾何平均比 製造法 B 製剤 600 mg/ 製造法 C 製剤 600 mg	90%信頼区間 下限	上限
C_{max}	0.995	0.908	1.091
AUC_{∞}	1.037	0.944	1.140

総括報告書（5.3.3.1-1）Table 11-3 から引用

一般的な静脈内点滴投与製剤と同様に本剤についても大半の被験者が初回測定時点（投与終了直後）に C_{max} に達した。C_{max} 到達後は、MLN0002 の濃度は急速に低下する分布相に次いで、緩やかに減少する消失相が現れるという 2 相性の消失パターンを示した。製造法 B 製剤 600 mg と製造法 C 製剤 600 mg の平均血清中濃度推移は類似のプロファイルを示した（図 2.7.1.2-1、図 2.7.1.2-2）。C_{max}、AUC_{last}、AUC_{∞}は、検討用量の範囲（300 mg と 600 mg）においては用量比例的に増加し、製造法 B 製剤と製造法 C 製剤の本剤 600 mg を投与された被験者間で同程度であった（表 2.7.1.2-2）。MLN0002 の曝露量についての個体間変動は、C_{max} と AUC パラメータの変動係数が 13%～31%であった。

用量間又は製剤間での本剤の変動に関しては明確な差は確認されなかった。製造法 C 製剤 600 mg 投与群に対する製造法 B 製剤 600 mg 投与群における C_{max} 及び AUC_{∞}の幾何平均値の比の 90%信頼区間を算出したところ（表 2.7.1.2-3）、生物学的同等性ガイドラインに規定された生物学的同等性の基準（90%信頼区間が基準範囲 0.80～1.25 内）を満たしていた[1][2]。

CL、V_z、V_{ss}、$t_{1/2z}$ の各平均値は、全 3 投与群で同程度であったことから、投与量又は製造法の違いによる影響を受けないと考えられ、CL は約 0.15 L/日、$t_{1/2z}$ は約 18～21 日であった。分布容積の推定値は約 4～5 L であり、モノクローナル抗体医薬品で一般的に推定される値と一致した。

薬力学評価項目の要約は表 2.7.1.2-4 に示す。

表 2.7.1.2-4　本剤単回静脈内点滴投与後における薬力学パラメータ：$\alpha_4\beta_7$ インテグリン飽和度（Act-1 及び MAdCAM-1-Fc 結合阻害率）（薬力学データの解析対象集団）

	製剤の種類／含量		
	製造法 C 製剤 300 mg (n = 9)	製造法 C 製剤 600 mg (n = 24)	製造法 B 製剤 600 mg (n = 18) [1)]
Act-1$^+$[CD4$^+$CD45RO^{high}]			
E_{max} (%)	99.8 (0.285)	99.7 (0.378)	99.7 (0.268)
$AUEC_{last}$ (%·day)	11800 (34.3)	11600 (41.1)	15700 (20.1)
MAdCAM$^+$[CD4$^+$/CD45RO^{high}]			
E_{max} (%)	99.2 (0.567)	98.0 (2.18)	98.3 (0.945)
$AUEC_{last}$ (%·day)	11300 (32.3)	11400 (38.6)	15300 (19.1)

数値は幾何平均、（ ）内は CV%
総括報告書（5.3.3.1-1）Table 11-6 から引用
1)　MAdCAM-1-Fc 結合阻害率については n = 17

本剤は静脈内点滴投与後の初回採血時（投与 24 時間後）までに $\alpha_4\beta_7$ インテグリンを標的にしたマウスモノクローナル抗体（Act-1）及び粘膜アドレシン細胞接着分子（MAdCAM）-1 と抗体の定常部位である Fc の融合蛋白質である MAdCAM-1-Fc の $\alpha_4\beta_7$ インテグリンに対する結合をほぼ完全に阻害した。本剤 300 mg 投与、600 mg 投与においてそれぞれ投与後 113 日間及び 141 日間にわたって本剤は Act-1 と MAdCAM-1-Fc の $\alpha_4\beta_7$ インテグリンに対する結合を 90%以上阻害した。製造法 B 製剤又は製造法 C 製剤 600 mg 投与後における薬力学的作用については両製剤間で明確な差は認められなかった。また、両投与量においていずれもほぼ完全な結合阻害作用が認められたことから、最大効果（E_{max}）にかかわる用量反応関係、濃度反応関係は評価できなかった。

（3）免疫原性の比較：

海外第 I 相～第 III 相試験期間中、健康成人及び患者を対象として本剤に対する AVA と中和抗体の検査を実施し、3 つの製造法で製造したそれぞれの製剤の免疫原性を評価した。臨床試験における免疫原性評価に関する詳細は 2.7.2.4 に示す。

C13009 試験では、被験者を AVA 陽性被験者（投与後のいずれかの測定時点において AVA が検出された被験者）、又は AVA 陰性被験者（全ての測定時点で AVA 陰性、若しくは投与開始前の測定値のみ陽性であった被験者）のいずれかに分類した。さらに、AVA 陽性被験者を、一過性陽性（抗体価< 25 の AVA 陽性検体が 1 時点のみに検出された被験者）、又は持続性陽性（AVA 陽性検体が 2 時点以上検出される又は抗体価≥ 25 の AVA 陽性検体が 1 時点で検出された被験者）のいずれかに分類した。AVA が検出された場合は、さらに検体中の中和抗体を評価した。

AVA についての評価結果の概要は表 2.7.1.2-5 に示す。製造法 C 製剤については本剤 300 mg 投与群、600 mg 投与群においてそれぞれ 3 例（23%）、2 例（8%）（両者とも持続性陽性）が AVA 陽性を示したのに対し、製造法 B 製剤 600 mg 投与群では AVA 陽性被験者は確認されなかった。中和抗体は AVA が確認された 5 例の被験者のうち、4 例（製造法 C 製剤 300 mg 群 3 例及び製造法 C 製剤 600 mg 群 1 例）において確認された。

本試験は製造法 B 製剤と製造法 C 製剤を直接比較した唯一の試験であるが、被験者数が少なかったことから、両製造法間の免疫原性の差についての結論は出せなかった。

本剤の製造法C製剤に関連するAVA発現率についての詳細は2.7.2.4.1で述べる。

表2.7.1.2-5　AVAの発現状況（安全性データの解析対象集団）

	パート1		パート2		パート1及び2
該当被験者数	MLN0002 300 mg (製造法C製剤) n = 13	プラセボ n = 25	MLN0002 600 mg (製造法B製剤) n = 23	MLN0002 600 mg (製造法C製剤) n = 26	MLN0002 合計 n = 62
AVA陰性[1]	10（77）	25（100）	23（100）	24（92）	57（92）
いずれかの時点でAVA陽性	3（23）	0	0	2（8）	5（8）
一過性[2]	1（8）	0	0	0	1（2）
持続性[3]	2（15）	0	0	2（8）	4（6）
いずれかの時点で中和抗体陽性	3（23）	0	0	1（4）	4（6）

数字は例数、（ ）内は%

1) AVA結果が陰性の被験者

2) 1検体のみAVAが陽性で抗体価が<25の被験者

3) 2検体以上のAVAが陽性又は抗体価が≥25の被験者

総括報告書（5.3.3.1-1）Table 11-4から引用

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

臨床開発プログラムで使用した製剤は、製造法A製剤、製造法B製剤及び製造法C製剤の3種類である。なお、国内で実施した臨床試験2試験ではいずれも製造法C製剤を用いた（表2.7.1.1-2）。

2.7.1.3.1 製造法A製剤と製造法B製剤の比較

非臨床において、製造法A及びB製剤に対して実施した、ヒト組織を用いた組織交差反応性試験及びヒト全血を用いた種間交差反応性試験の結果から、製造法A及びB製剤は、$\alpha_4\beta_7$インテグリンに対してほぼ同等の結合特異性、親和性、選択的拮抗作用を持つと考えられた（2.6.2.2.2）。また、GLP非適用で実施したサルを対象とした2週間の反復投与試験の結果から、製造法A及びB製剤間で薬物動態、薬力学的作用、免疫原性についてはほとんど差がないと考えられた（2.6.4.8.2.3）。なお、製造法A製剤とそれ以降の新しい製造法製剤における薬物動態又は薬力学を直接比較する臨床試験は実施していない。

2.7.1.3.2 製造法B製剤と製造法C製剤の比較

製造法B製剤と製造法C製剤の本剤600 mgを比較するために海外臨床試験（C13009）を実施した（2.7.1.2.1）。なお、国内第I相試験及び第III相試験は申請製剤である製造法C製剤を用いていることから、第III相試験使用製剤と申請製剤との生物学的同等性試験は実施していない。

2.7.1.3.2.1 薬物動態

C13009試験の結果から、両製剤の薬物動態が生物学的同等性の基準〔AUC_∞及びC_{max}の幾何平均値の比の90%信頼区間が0.80～1.25の範囲内〕を満たしていた。C_{max}及びAUCパラメータの変動係数は13%～31%であった。本剤の製造法間の変動に大きな差は認められなかった。

2.7.1.3.2.2 薬力学

製造法 B 製剤又は製造法 C 製剤 600 mg 投与時にはいずれの製剤においても $\alpha_4\beta_7$ インテグリンの結合をほぼ完全に阻害したことから、薬力学的作用については両製剤間に明確な差は認められなかった。

2.7.1.3.2.3 免疫原性

C13009 試験は製造法 B 製剤と製造法 C 製剤を直接比較する唯一の試験であったが、被験者数が少なかったことから、両製剤間での免疫原性の差については明確な結論を得ることはできなかった。

2.7.1.3.3 結論

以上の結果から、製造法 A 製剤、製造法 B 製剤及び製造法 C 製剤の薬物動態及び薬力学的作用は類似していると考えられ、製造法 A 製剤及び製造法 B 製剤を用いて海外で実施した探索的試験の結果は、国内臨床試験で使用した製造法 C 製剤についての臨床データパッケージに利用可能であると考えられた。

2.7.1.4 参考文献

[1] U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry: Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies. 2002 December.（添付なし）

[2] European Medicines Agency (EMEA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1/Corr. Guideline on the Investigation of Bioequivalence. 2010.（添付なし）

目次

略号一覧表 5
2.7.2 臨床薬理試験 6
2.7.2.1 背景及び概観 6
2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 6
2.7.2.1.2 臨床薬理試験 6
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 11
2.7.2.2.1 健康成人対象の臨床試験 11
2.7.2.2.2 潰瘍性大腸炎患者対象の臨床試験 24
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 35
2.7.2.3.1 単回静脈内点滴投与による薬物動態及び薬力学 35
2.7.2.3.2 反復静脈内点滴投与による薬物動態及び薬力学 39
2.7.2.3.3 外因性要因の検討 40
2.7.2.3.4 内因性要因の検討 41
2.7.2.3.5 母集団薬物動態 47
2.7.2.3.6 曝露反応関係 50
2.7.2.4 特別な試験 52
2.7.2.4.1 免疫原性 52
2.7.2.4.2 QTc 間隔への影響 63
2.7.2.5 参考文献 64

表

表 2.7.2.1-1　臨床試験一覧 8
表 2.7.2.2-1　本剤単回静脈内点滴投与後における薬物動態学的パラメータ（C13001 試験）　（薬物動態データの解析対象集団） 11
表 2.7.2.2-2　本剤単回静脈内点滴投与後における薬力学パラメータ（C13001 試験）（薬力学データの解析対象集団） 12
表 2.7.2.2-3　本剤単回静脈内点滴投与後の薬物動態学的パラメータ（C13005 試験）（薬物動態データの解析対象集団） 13
表 2.7.2.2-4　投与後の各測定時点での QTcF 間隔及びベースラインからの変化量（C13009 試験）（主な心電図データの解析対象集団） 15
表 2.7.2.2-5　血清中 MLN0002 濃度（C13012 試験）　（血清中薬物動態データの解析対象集団） 16
表 2.7.2.2-6　脳脊髄液中 $CD4^+/CD8^+$ 比に対する影響（C13012 試験）　（脳脊髄液中 $CD4^+/CD8^+$ 比データの解析対象集団） 17
表 2.7.2.2-7　脳脊髄液中 $CD4^+$ 及び $CD8^+$ リンパ球数に対する影響（C13012 試験）　（脳脊髄液中 $CD4^+/CD8^+$ 比データの解析対象集団） 18

表 2.7.2.2-8　各評価時点での末梢血中の $CD4^+$及び $CD8^+$リンパ球数に対する影響（C13012 試験）（薬力学データの解析対象集団）..... 20
表 2.7.2.2-9　各評価時点での末梢血中の $CD4^+CD45RO^+$及び $CD8^+CD45RO^+$リンパ球数の割合（C13012 試験）（薬力学データの解析対象集団）..... 20
表 2.7.2.2-10　74 日目における B 型肝炎ワクチンに対するセロコンバージョン率（C13013 試験）（治験実施計画書に適合した解析対象集団）..... 21
表 2.7.2.2-11　74 日目における経口コレラワクチンに対するセロコンバージョン率（C13013 試験）（Dukoral 解析対象集団）..... 22
表 2.7.2.2-12　MLN0002 の薬物動態学的パラメータ（CPH-001 試験）（薬物動態データの解析対象集団）..... 25
表 2.7.2.2-13　薬力学パラメータ：$\alpha_4\beta_7$インテグリン飽和度（CPH-001 試験）（薬力学データの解析対象集団）..... 26
表 2.7.2.2-14　MLN0002 の薬物動態学的パラメータ（C13002 試験）（薬物動態データの解析対象集団）..... 28
表 2.7.2.2-15　薬力学パラメータ：$\alpha_4\beta_7$インテグリン飽和度（Act-1 及び MAdCAM-1-Fc 結合阻害率）（C13002 試験）（薬力学データの解析対象集団）..... 30
表 2.7.2.2-16　潰瘍性大腸炎患者における血清中 MLN0002 濃度（CCT-101 試験）（維持期の最大の解析対象集団）..... 33
表 2.7.2.2-17　維持期における投与量及び投与方法（C13006 試験）..... 33
表 2.7.2.2-18　潰瘍性大腸炎患者における血清中 MLN0002 濃度（C13006 試験）（薬物動態データの解析対象集団）..... 34
表 2.7.2.3-1　単回静脈内点滴投与での検討用量における薬物動態（薬物動態データの解析対象集団）..... 37
表 2.7.2.3-2　性別ごとの MLN0002 の薬物動態学的パラメータ（C13009 試験）（薬物動態データの解析対象集団）..... 44
表 2.7.2.3-3　日本人と外国人の AUC 及び C_{max}（薬物動態データの解析対象集団）..... 46
表 2.7.2.3-4　国内外の潰瘍性大腸炎患者における MLN0002 の血清中トラフ濃度..... 46
表 2.7.2.3-5　基本モデルとして組み込まれた共変量..... 47
表 2.7.2.3-6　最終モデルより得られた母集団パラメータ推定値..... 49
表 2.7.2.3-7　有効性評価時点の血清中 MLN0002 濃度の四分位点ごとの改善率..... 51
表 2.7.2.3-8　抗 TNFα 抗体治療歴の有無別の有効性評価時点の血清中 MLN0002 濃度の四分位点ごとの改善率..... 51
表 2.7.2.4-1　各試験における AVA 及び中和抗体の評価時点..... 52
表 2.7.2.4-2　CPH-001 試験における AVA 発現状況（安全性解析対象集団）..... 53
表 2.7.2.4-3　CCT-101 試験での AVA 発現状況..... 54
表 2.7.2.4-4　CCT-101 試験での測定時点ごとの AVA 発現状況..... 55
表 2.7.2.4-5　C13006 試験での AVA 発現状況（維持期の安全性解析対象集団）..... 55
表 2.7.2.4-6　C13006 試験での測定時点ごとの AVA 発現状況（維持期の安全性解析対象集団）..... 56
表 2.7.2.4-7　ベースラインにおいて AVA 陽性であった被験者の分布（13006 試験）..... 57

表 2.7.2.4-8　CCT-101 試験での治験責任医師によって注入に伴う反応と判定された有害事象の発現の有無による AVA 発現状況 58
表 2.7.2.4-9　C13006 試験での治験責任医師によって注入に伴う反応と判定された有害事象の発現の有無による AVA 発現状況（維持期の安全性解析対象集団） 59
表 2.7.2.4-10　CCT-101 試験の維持期での免疫調節薬の併用の有無による AVA 発現状況 60
表 2.7.2.4-11　C13006 試験の維持期での免疫調節薬の併用の有無による AVA 発現状況（安全性解析対象集団） 61
表 2.7.2.4-12　C13006 試験での AVA の発現状況ごとの MLN0002 の血清中トラフ濃度（μg/mL）の時間推移（ITT 解析対象集団のうち血清中濃度の測定が適切に行われた被験者） 62
表 2.7.2.4-13　最終投与 16 週後における AVA の出現頻度 63

図

図 2.7.2.2-1　本剤投与前後における脳脊髄液中 $CD4^+/CD8^+$比（個別及び平均値）（C13012 試験）（脳脊髄液中 $CD4^+/CD8^+$比データの解析対象集団） 18
図 2.7.2.2-2　脳脊髄液中 $CD4^+$リンパ球数（左図）及び $CD8^+$リンパ球数（右図）の分布（C13012 試験）（脳脊髄液中 $CD4^+/CD8^+$比データの解析対象集団） 19
図 2.7.2.2-3　投与群ごとの抗 HBs 抗体価（幾何平均値）の経時的推移（C13013 試験）（ITT 解析対象集団） 22
図 2.7.2.2-4　経口コレラワクチンに対する血清中 IgG、IgM 及び IgA 抗体の幾何平均値の経時的推移（C13013 試験）（Dukoral 解析対象集団） 23
図 2.7.2.2-5　MLN0002 の平均血清中濃度推移（片対数目盛）（CPH-001 試験）（薬物動態データの解析対象集団） 24
図 2.7.2.2-6　本剤反復投与後の MAdCAM-1-Fc 結合率（左図）及び $\alpha_4\beta_7$ インテグリン飽和度（右図）（平均値・標準偏差）（CPH-001 試験）（薬力学データの解析対象集団） 26
図 2.7.2.2-7　MLN0002 の平均血清中濃度推移（片対数目盛）（C13002 試験）（薬物動態データの解析対象集団） 28
図 2.7.2.2-8　各投与群の用量補正した AUC（C13002 試験）（薬物動態データの解析対象集団） 29
図 2.7.2.2-9　Act-1 結合率の経時的推移（C13002 試験）（薬力学データの解析対象集団） 31
図 2.7.2.2-10　MAdCAM-1-Fc 結合率の経時的推移（C13002 試験）（薬力学データの解析対象集団） 31
図 2.7.2.3-1　MLN0002 の平均血清中濃度推移（片対数目盛）（C13001 試験）（薬物動態データの解析対象集団） 35
図 2.7.2.3-2　用量補正後の AUC_∞の平均値及び標準偏差（C13001 試験）（薬物動態データの解析対象集団） 36

図 2.7.2.3-3　末梢血における全 $CD34^+$細胞割合の経時的推移（平均値･標準偏差）（C13009 試験）..... 38
図 2.7.2.3-4　本剤のクリアランスに及ぼす免疫調節薬の影響..... 41
図 2.7.2.3-5　MLN0002 の C_{max} 及び AUC_∞ と体重との関係（C13009 試験）　（薬物動態データの解析対象集団）..... 43
図 2.7.2.3-6　性別ごとの MLN0002 の C_{max}（上図）及び AUC_∞（下図）（C13009 試験）（薬物動態データの解析対象集団）..... 45
図 2.7.2.3-7　MLN0002 の CL_L に及ぼす共変量の影響..... 50

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明
$\alpha_4\beta_7$	Integrin involved in lymphocyte recruitment to normal gastrointestinal mucosa and gut associated lymphoid tissue〔正常な胃腸粘膜及び腸管関連リンパ組織へのリンパ球動員に関与するインテグリン〕
Act-1	Mouse monoclonal antibody which was the predecessor homologue to MLN0002 targeting $\alpha_4\beta_7$〔$\alpha_4\beta_7$インテグリンを標的にしたMLN0002の先行相同体のマウスモノクローナル抗体〕
AUC	Area under the serum concentration-time curve〔血清中濃度-時間曲線下面積〕
AUC_∞	Area under the serum concentration-time curve from time 0 to infinity, calculated using the observed value of the last quantifiable concentration〔0時間から無限大時間までの血清中濃度-時間曲線下面積〕
AUC_{last}	Area under the serum concentration-time curve from time 0 to time of the last quantifiable concentration〔0時間から最終定量可能時間までの血清中濃度-時間曲線下面積〕
AUEC	Area under the effect-time curve〔効果-時間曲線下面積〕
AVA	Anti-vedolizumab antibody〔抗ベドリズマブ抗体〕
CL	Total clearance after intravenous administration, calculated using the observed value of the last quantifiable concentration〔全身クリアランス〕
CL_L	Clearance of linear elimination pathway〔線形消失過程のクリアランス〕
C_{max}	Maximum observed serum concentration〔最高血清中濃度（実測値）〕
CRP	C-reactive protein〔C反応性蛋白〕
CYP	Cytochrome P450〔チトクローム P450〕
CV	Coefficient of variance〔変動係数〕
ECL	Electrochemiluminescence〔電気化学発光〕
E_{max}	Maximum effect〔最大効果〕
HBs	Hepatitis B surface〔B型肝炎表面〕
hERG	Human ether-á-go-go related gene〔ヒト Ether-a-go-go 遺伝子〕
Ig	Immunoglobulin〔免疫グロブリン〕
IL-6	Interleukin-6〔インターロイキン-6〕
ITT	Intention-to-treat
K_m	Concentration at half-maximum elimination rate〔最大消失速度の50%を示す濃度〕
MAdCAM-1	Mucosal addressin cell adhesion molecule-1〔粘膜アドレシン細胞接着分子-1〕
NC	Not calculated〔算出せず〕
NK	Natural killer〔ナチュラルキラー〕
p-ANCA	Perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody 〔核周辺部抗好中球細胞質抗体〕
PML	Progressive multifocal leukoencephalopathy〔進行性多巣性白質脳症〕
Q	Intercompartmental clearance〔コンパートメント間クリアランス〕
QT	QT interval〔QT間隔〕
QTc	Corrected QT interval〔心拍数で補正したQT間隔〕
QTcF	QT interval corrected by Fridericia formula〔Fridericia式で補正したQT間隔〕
TNFα	Tumor Necrosis Factor-α〔腫瘍壊死因子α〕
$t_{1/2z}$	Terminal disposition phase half-life〔見かけの終末消失相の消失半減期〕
V_c	Central volume of distribution〔中心コンパートメントの分布容積〕
V_{max}	Maximum elimination rate〔最大消失速度〕
V_p	Peripheral volume of distribution〔末梢コンパートメントの分布容積〕
V_{ss}	Volume of distribution at steady state〔定常状態での分布容積〕
V_z	Volume of distribution during the terminal disposition phase after intravenous administration, calculated using the observed value of the last quantifiable concentration〔終末消失相における分布容積〕

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

MLN0002（以下、本剤）は、ヒト $\alpha_4\beta_7$ インテグリンを標的としたヒト化免疫グロブリン G1（IgG1）モノクローナル抗体であり、主な消失経路は内因性の免疫グロブリンの消失経路と同じ蛋白質分解及び受容体媒介性の消失であると考えられる[1]。分解の結果得られたアミノ酸は再利用され、内因性蛋白質の合成に活用される。本剤の消失プロファイルを踏まえ、ヒト肝ミクロソーム／チトクローム P450（CYP）分子種の発現系細胞を用いた標準的な *in vitro* 試験での薬物動態及び相互作用の検討は行わなかった。

2.7.2.1.2 臨床薬理試験

本剤の薬物動態及び薬力学評価に用いた臨床試験一覧を表 2.7.2.1-1 に示した。

その内訳は、健康成人における試験が 5 試験、潰瘍性大腸炎を対象とした第 I/II 相試験が 3 試験、潰瘍性大腸炎患者を対象とした第 III 相試験が 2 試験であり、国内 2 試験、海外 8 試験の計 10 試験であった。

国内では、潰瘍性大腸炎患者を対象に本剤 150 及び 300 mg を 1、15 及び 43 日目（計 3 回）に静脈内点滴投与し薬物動態及び薬力学を検討した（CPH-001 試験）。また、潰瘍性大腸炎患者での導入療法及び維持療法時の血清中薬物濃度（トラフ濃度）の検討及び母集団薬物動態解析を実施した（CCT-101 試験）。

一方、海外では健康成人を対象に単回静脈内点滴投与（検討用量：0.2～10.0 mg/kg、300～750 mg）（C13001 試験、C13005 試験、C13009 試験、C13012 試験及び C13013 試験）での薬物動態、薬力学の検討、及び潰瘍性大腸炎患者を対象に 1 及び 29 日目（計 2 回）に反復静脈内点滴投与（0.5、2.0 mg/kg）（M200-022 試験）並びに、1、15、29 及び 85 日目（計 4 回）に反復静脈内点滴投与（2.0、6.0、10.0 mg/kg）（C13002 試験）での薬物動態及び薬力学の検討を行った。また、潰瘍性大腸炎患者での本剤 300 mg 反復静脈内点滴投与したときの薬物動態は第 III 相試験で検討した（CCT-101 試験及び C13006 試験）。

内因性要因の薬物動態に及ぼす影響としては、主に国内及び海外臨床試験データを用いた母集団薬物動態解析から検討した。体重（低体重、高体重）、性別及び人種については、第 I/II 相試験データからも検討した。薬物間相互作用等の外因性要因の薬物動態に及ぼす影響については、本剤がモノクローナル抗体であり、サイトカイン調節作用がないことと、投与経路が静脈内点滴投与であることから、他剤との間で相互作用が惹起される可能性は低いと考えられるため、通常の臨床薬理試験は実施せず、5-アミノサリチル酸及び免疫調節薬（アザチオプリン、メトトレキセート及び 6-メルカプトプリン）との併用による本剤の薬物動態に及ぼす影響については海外臨床試験データを用いた母集団薬物動態解析にて検討した。

本剤の薬力学は、作用機序に関連する $\alpha_4\beta_7$ インテグリン飽和度を指標として検討した。また、薬力学として便中カルプロテクチン、脳脊髄液中及び血中リンパ球への影響、抗原投与による免疫応答についても検討した。

国内 2 試験（CPH-001 試験及び CCT-101 試験）及び海外第 III 相試験（C13006 試験）において本剤の免疫原性を検討した。さらに、海外の健康成人において本剤の QTc 間隔に及ぼす影響についても検討した（C13009 試験）。

今回の承認申請では、薬物動態及び薬力学に関する評価資料として、国内で実施した2試験（CPH-001試験及びCCT-101試験）、及び海外で実施した4試験（C13006試験、C13009試験、C13012試験及びC13013試験）を用いることとし、それ以外の海外で実施した4試験（M200-022試験、C13001試験、C13002試験及びC13005試験）は参考資料とした。

表 2.7.2.1-1　臨床試験一覧

試験番号（資料区分）	試験デザイン／対象被験者	用法・用量、使用製剤	割付例数 ／薬物動態検討例数	主要な薬物動態／薬力学の検討項目
健康成人における第 I 相試験				
C13001（参考） <海外>	二重盲検、無作為割付、プラセボ対照試験、単回投与、用量漸増 健康成人（18～65 歳）	製造法 B 製剤 0.2 mg/kg、0.5 mg/kg、2.0 mg/kg、6.0 mg/kg、10.0 mg/kg 又はプラセボ単回静脈内点滴投与	全体：49 例 本剤投与：39 例 プラセボ投与：10 例 薬物動態検討例：28 例	用量漸増単回投与時の薬物動態の検討 リンパ球上の $\alpha_4\beta_7$ インテグリン飽和度の検討 薬物動態と薬力学との関係の検討
C13005（参考） <海外>	非盲検、単回投与 低体重及び高体重の健康成人（18～65 歳）	製造法 B 製剤 6.0 mg/kg 単回静脈内点滴投与	全体:26 例 本剤投与：26 例 薬物動態検討例：23 例	低体重及び高体重の男女での単回投与の薬物動態の検討
C13009（評価） <海外>	非盲検、単回投与（パート 1） 二重盲検、無作為割付、プラセボ対照試験、単回投与（パート 2） 健康成人（18～45 歳）	製造法 C 製剤 300 mg 単回静脈内点滴投与（パート 1） 製造法 B 製剤 600 mg 単回静脈内点滴投与、製造法 C 製剤 600 mg 単回静脈内点滴投与、プラセボ単回静脈内点滴投与（パート 2）	全体：87 例 本剤投与：62 例 プラセボ投与：25 例 薬物動態検討例：56 例	製造法 C 製剤の単回投与の薬物動態及び薬力学の検討 製造法 B 製剤 600 mg と比較した製造法 C 製剤 600 mg の薬物動態及び薬力学の検討 心臓再分極に及ぼす作用の検討
C13012（評価） <海外>	非盲検、単一群、単回投与 健康成人（18～45 歳）	製造法 C 製剤 450 mg 単回静脈内点滴投与	全体:14 例 本剤投与：14 例 薬物動態検討例：14 例	脳脊髄液中 $CD4^+/CD8^+$ 比の変化量の検討
C13013（評価） <海外>	二重盲検、無作為割付、プラセボ対照試験、単回投与 健康成人（18～39 歳）	製造法 C 製剤 750 mg 単回静脈内点滴投与	全体：127 例 本剤投与：64 例 プラセボ投与：63 例 薬物動態検討例：64 例	単回投与後の非経口 B 型肝炎ワクチンに対するセロコンバージョン率の検討 単回投与後の経口コレラワクチンに対するセロコンバージョン率の検討 単回投与後の抗 HBs 抗体価の変化量の検討

表 2.7.2.1-1　臨床試験一覧（続き）

試験番号（資料区分）	試験デザイン／対象被験者	用法・用量、使用製剤	割付例数 ／薬物動態検討例数	主要な薬物動態／薬力学の検討項目
潰瘍性大腸炎患者における第 I/II 相試験				
CPH-001（評価） <国内>	非盲検、反復投与 潰瘍性大腸炎患者（18～70 歳）	製造法 C 製剤 150 mg、3 回静脈内点滴投与 製造法 C 製剤 300 mg、3 回静脈内点滴投与	全体：9 例 本剤投与：9 例 薬物動態検討例：9 例	1 回 150 mg 又は 300 mg 反復投与時の薬物動態の検討 1 回 150 mg 又は 300 mg 反復投与時の $\alpha_4\beta_7$ インテグリン飽和度の検討
C13002（参考） <海外>	二重盲検、無作為割付、プラセボ対照試験、反復投与 潰瘍性大腸炎患者（18～70 歳）	製造法 B 製剤 2.0 mg/kg、6.0 mg/kg、10.0 mg/kg 又はプラセボ、4 回静脈内点滴投与	全体：47 例 本剤投与：38 例 プラセボ投与：9 例 薬物動態検討例：35 例	1 回 2.0 mg/kg、6.0 mg/kg 又は 10.0 mg/kg 反復投与時の薬物動態の検討 リンパ球上の $\alpha_4\beta_7$ インテグリン飽和度の検討 血清中濃度とリンパ球上の $\alpha_4\beta_7$ インテグリン飽和度との関係の検討
M200-022（参考） <海外>	二重盲検、無作為割付、プラセボ対照、群間比較 副腎皮質ステロイド又は免疫抑制薬での治療歴のない活動期の潰瘍性大腸炎患者（18～80 歳）	製造法 A 製剤 0.5 mg/kg 又は 2.0 mg/kg 又はプラセボ、2 回静脈内点滴投与	全体：181 例 本剤投与：118 例 プラセボ投与：63 例 薬物動態検討例：22 例	副腎皮質ステロイド又は免疫抑制薬の治療歴のない患者における薬物動態の検討

表 2.7.2.1-1　臨床試験一覧（続き）

試験番号（資料区分）	試験デザイン／対象被験者	用法・用量、使用製剤	割付例数 ／薬物動態検討例数	主要な薬物動態／薬力学の検討項目
潰瘍性大腸炎患者における第 III 相試験				
CCT-101（評価） <国内>	二重盲検、無作為割付、プラセボ対照、群間比較、導入期、維持期 中等症又は重症の日本人潰瘍性大腸炎患者（15～80 歳）	製造法 C 製剤、反復投与 導入期（0、2、6 週目） 300 mg 又はプラセボ、静脈内点滴投与	コホート 1（盲検） 本剤投与：164 例 プラセボ投与：82 例 コホート 2（非盲検） 本剤投与：46 例	中等症又は重症の日本人潰瘍性大腸炎患者における血清中薬物濃度の検討
		維持期（60 週まで） 300 mg（8 週ごと）又はプラセボ、静脈内点滴投与	本剤投与：41 例 プラセボ投与：42 例 プラセボ継続（導入期からの）：26 例 薬物動態検討例：65 例	
		非盲検コホート 300 mg（8 週ごと）静脈内点滴投与	258 例	
C13006（評価） <海外>	二重盲検、無作為割付、プラセボ対照試験、導入期、維持期 1 剤以上の免疫調節薬又は抗 TNFα 抗体が効果不十分、効果減弱又は不耐の中等症又は重症の活動期潰瘍性大腸炎患者（18～80 歳）	製造法 C 製剤、反復投与 導入期（0、2 週目） 300 mg 又はプラセボ、静脈内点滴投与	ITT 本剤投与：225 例 プラセボ投与：149 例 非 ITT 本剤投与：521 例	中等症又は重症の活動期潰瘍性大腸炎患者における薬物動態の検討、母集団薬物動態解析の検討 中等症又は重症の活動期潰瘍性大腸炎患者における薬力学の検討 薬物動態と薬力学との関係の検討 便中カルプロテクチンへの影響の検討
		維持期（52 週まで） 300 mg（4 週ごと）、300 mg（8 週ごと）又はプラセボ、静脈内点滴投与	ITT 本剤投与（4 週ごと）：125 例 本剤投与（8 週ごと）：122 例 プラセボ投与：126 例 非 ITT 本剤投与（4 週ごと）：373 例 プラセボ投与：149 例 薬物動態検討例：654 例	

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 健康成人対象の臨床試験

2.7.2.2.1.1 安全性、忍容性及び薬物動態の検討

（1）海外第 I 相 単回静脈内点滴投与用量漸増試験（C13001 試験）

：添付資料番号 5.3.3.1-2（参考）

1）試験デザイン及び方法

本治験は、第 I 相、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、単回静脈内点滴投与用量漸増試験で、本剤の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を検討した。各コホート 10 例の被験者（本剤：8 例、プラセボ：2 例）の合計 5 コホートから構成され、本剤製造法 B 製剤 0.2、0.5、2.0、6.0、10.0 mg/kg 又はプラセボの単回静脈内点滴投与を実施した（30 分間かけて点滴投与）。被験者の評価は、0.2 及び 0.5 mg/kg のコホートは 85 日目まで、2.0 mg/kg のコホートは 150 日目まで、6.0 及び 10.0 mg/kg のコホートは 206 日目まで実施した。

2）結果

合計 49 例が本治験に組み入れられ、このうち 39 例に本剤を投与した。薬物動態解析及び薬力学解析の対象はそれぞれ 28 例及び 26 例であった（薬物動態学的又は薬力学パラメータの推定にあたってデータが不十分であった被験者、又は抗ベドリズマブ抗体（AVA）が持続的に陽性の被験者は解析から除外された）。

本剤の薬物動態学的及び薬力学パラメータの要約を、表 2.7.2.2-1 及び表 2.7.2.2-2 に示す。

表 2.7.2.2-1　本剤単回静脈内点滴投与後における薬物動態学的パラメータ（C13001 試験）（薬物動態データの解析対象集団）

パラメータ	投与量（静脈内点滴投与）				
	0.2 mg/kg n = 4	0.5 mg/kg n = 4	2.0 mg/kg n = 7	6.0 mg/kg n = 6	10.0 mg/kg n = 7
C_{max} (μg/mL)	5.62 (11.1)	10.4 (19.7)	58.4 (19.6)	150 (12.6)	243 (9.07)
AUC_{last} (μg·day/mL)	31.3 (15.8)	119 (37.9)	955 (15.2)	3020 (24.2)	4840 (12.8)
AUC_{∞} (μg·day/mL)	39.1 (14.7)	127 (36.5)	969 (14.9)	3030 (24.2)	4850 (13.0)
V_z (L)	4.02 (3.76)	4.89 (12.6)	3.28 (19.9)	2.92 (21.6)	2.73 (35.2)
CL (L/day)	0.412 (10.1)	0.297 (34.3)	0.164 (10.7)	0.136 (22.0)	0.139 (16.9)
$t_{1/2z}$ (day)	6.79 (10.8)	11.7 (24.2)	14.1 (18.9)	15.1 (20.9)	14.8 (49.8)

数値は幾何平均（$t_{1/2z}$ は算術平均）、（ ）内は CV%
総括報告書（5.3.3.1-2）Table 11-2 から引用

血清中 MLN0002 濃度は、点滴投与終了時又はその付近で C_{max} に到達し、約 1～10 μg/mL に低下するまで 2 相性の消失を示した後、それ以降は非線形のより速やかな消失プロファイルを示した。C_{max} は検討用量範囲において用量比に応じた増加を示し、AUC_{∞} は 2.0 mg/kg まで用量比以上の増加を示したものの、より高用量側では用量比に応じた増加を示した。同様に、CL 及び $t_{1/2z}$ の推定値は、0.2～2.0 mg/kg の範囲内において用量依存的であり、投与量が増加するにつれて CL は減少し $t_{1/2z}$ は延長した。しかし、投与量が 2.0 から 10.0 mg/kg に増加するにつれて、これらのパラメータに明らかな変化は見られなかった。

表 2.7.2.2-2　本剤単回静脈内点滴投与後における薬力学パラメータ（C13001 試験）
（薬力学データの解析対象集団）

パラメータ	投与量（静脈内点滴投与）				
	0.2 mg/kg n = 4	0.5 mg/kg n = 4	2.0 mg/kg n = 6	6.0 mg/kg n = 6	10.0 mg/kg n = 6
Act-1$^+$[CD4$^+$CD45RO^{high}]					
E_{max} (%)	99.6 (0.388)	99.5 (0.602)	99.9 (0.172)	100 (0.000)	99.7 (0.327)
$AUEC_\infty$ (%·day)	3920 (25.2)	6300 (22.6)	13200 (4.72)	16500 (18.1)	19300 (3.33)
MAdCAM$^+$[CD4$^+$CD45RO^{high}]					
E_{max} (%)	99.2 (0.542)	99.6 (0.324)	99.7 (0.366)	99.8 (0.280)	100 (0.000)
$AUEC_\infty$ (%·day)	3970 (14.4)	6660 (20.6)	13000 (6.12)	15900 (20.5)	17700 (7.50)

数値は幾何平均、（ ）内は CV%
総括報告書（5.3.3.1-2）Table 11-3 及び Table 11-4 から引用

血清中 MLN0002 濃度が定量可能な全ての時点において、本剤は $\alpha_4\beta_7$ インテグリンを標的にしたマウスモノクローナル抗体（Act-1）及び粘膜アドレシン細胞接着分子（MAdCAM）-1 と抗体の定常部位である Fc の融合蛋白質である MAdCAM-1-Fc の $\alpha_4\beta_7$ インテグリンへの結合をほぼ完全に阻害した。血清中 MLN0002 濃度が定量下限未満となった時点では、Act-1 及び MAdCAM-1-Fc への阻害作用は、ほぼベースライン値まで戻っていた。

2.7.2.2.1.2 内因性要因の検討

（1）海外第 I 相 低体重及び高体重の健康成人における単回投与試験（C13005 試験）
：添付資料番号 5.3.3.1-3（参考）

1）試験デザイン及び方法

本治験は、第 I 相、単回投与、非盲検試験で、低体重及び高体重の健康成人における本剤の薬物動態、安全性及び忍容性を検討した。低体重は女性で 60 kg 以下、男性で 70 kg 以下、高体重は女性で 90 kg 以上、130 kg 以下、男性で 100 kg 以上、140 kg 以下と定義した。被験者に対して、本剤製造法 B 製剤 6.0 mg/kg を 30 分かけて単回静脈内点滴投与した。薬物動態及び安全性は、投与後 206 日目まで評価した。

2）結果

合計 26 例が本剤の投与を受け、このうち 23 例が薬物動態評価を完了し、薬物動態解析の対象となった。MLN0002 の薬物動態学的パラメータの要約を表 2.7.2.2-3 に示す。

表 2.7.2.2-3　本剤単回静脈内点滴投与後の薬物動態学的パラメータ（C13005 試験）
（薬物動態データの解析対象集団）

	MLN0002 6.0 mg/kg	
パラメータ	低体重群（n = 10）	高体重群（n = 13）
C_{max} (μg/mL) [1)]	109 (21.2)	170 (17.2)
AUC_{last} (μg·day/mL)	2320 (27.8)	3180 (16.6)
AUC_{∞} (μg·day/mL)	2340 (27.4)	3210 (16.1)
V_z (L)	3.56 (33.8)	5.74 (19.6)
CL (L/day)	0.149 (51.7)	0.219 (24.1)
$t_{1/2z}$ (day)	17.0 (23.0)	18.6 (21.9)

1) 総括報告書（5.3.3.1-3）Table 11-1 では「μg/L」となっているが、Table 14.2.2.1 より「μg/mL」であることを確認し訂正。
数値は幾何平均（$t_{1/2z}$ は算術平均）、（ ）内は CV%
総括報告書（5.3.3.1-3）Table 11-1 から引用

C_{max} に到達後、血清中 MLN0002 濃度は 2 相性の消失を示し、投与後 100 日目以降は非線形のより速やかな消失プロファイルを示した。

本剤を体重換算（6.0 mg/kg）で投与した結果、低体重群と比較して高体重群では、血清中 MLN0002 の平均 C_{max} 及び平均 AUC_{∞} が大きかった。CL 及び V_z について、体重で標準化した場合は低体重群と比較して高体重群では小さかったが、体表面積で標準化した場合は両体重群で顕著な違いは見られなかった。

これらの薬物動態学的所見は、本剤を体重換算の投与量で投与しても、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ということを示唆するものであった。

2.7.2.2.1.3 薬力学的作用の検討

（1）海外第 I 相 単回投与薬物動態試験（C13009 試験）

：添付資料番号 5.3.3.1-1（評価）

1）試験デザイン及び方法

本治験は健康成人を対象に本剤の製造法 B 製剤又は製造法 C 製剤を単回静脈内点滴投与したときの薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性（QT 再分極及び免疫表現型検査）を検討した。また、製造法 C 製剤及び製造法 B 製剤の MLN0002 の相対的バイオアベイラビリティも合わせて評価した。本治験は 2 つのパートから構成され、パート 1 では製造法 C 製剤 300 mg を非盲検下で投与した。パート 2 では製造法 B 製剤 600 mg 群、製造法 C 製剤 600 mg 群又はプラセボ群に 1:1:1 の比で無作為割付し、二重盲検下で投与した。対象被験者は年齢 18～45 歳の健康な男女であった。

① 心電図評価

全ての被験者において、スクリーニング及び 197 日目（又は中止時）に心電図を測定した。パート 1 では、さらに投与前及び静脈内点滴投与の開始後約 24 時間の時点においても心電図を測定した。パート 2 では、ベースラインのデータ取得時には、静脈内点滴投与開始 1.5 時間前から 1 時間の連続心電図記録を実施し、1 日目の投与開始約 1 時間後、2、8、29 及び 85 日目の各時点において、5 分間の連続心電図記録を実施した。1 日目以降の全ての心電図は、1 日目の投与前とほぼ同時刻（±2 時間）に実施した。197 日目（又は中止時）を除き、スクリーニング後の全ての心電図は電子的に記録され、指定の心電図中央検査室による中央判定

が実施された。心電図中央検査室は、5 分間の心電図記録から 1 時点あたり 3 つの心電図データを抽出し、QTcF の算出、全体的な心電図評価及び波形評価を行った。これらの心電図評価は盲検下で実施した。さらに、試験期間中、各心電図評価時に治験担当医師が異常の有無を評価するため追加の心電図を測定した。

② 免疫表現型の評価

免疫表現型検査のための血液検体を、1 日目の投与前、2、8、29、113、141 及び 197 日目に採取した。本剤の末梢血細胞分画に対する効果を評価する目的で、フローサイトメトリーの 8 色の染色パネルを使用して末梢血を染色した。パネルは、CD103（α_Eインテグリン）発現末梢細胞集団、β_7発現細胞（本剤とほとんど競合しない抗体を使用）及び$CD34^+$リンパ血液造血系幹細胞及び前駆細胞の変化を検討するものであった。また、活性マーカーCD25（インターロイキン 2 受容体の高親和性鎖）を使用して、細胞集団を活性化状態及び非活性化状態に分類した。

2）結果

合計 87 例が本治験に組み入れられ、このうちパート 1 又は 2 において 62 例が本剤の投与を受けた。73 例が「主要な心電図データの解析対象集団」に組み入れられた。

製剤間の相対的バイオアベイラビリティ評価については、2.7.1.2.1 に示す。

① QTcF 間隔

パート 2 における QTcF 間隔のベースライン値、時間を一致させた最大変化量及びベースラインからの変化量の要約統計量を表 2.7.2.2-4 に示す。QTcF 間隔の時間を一致させたベースラインからの調整済み平均変化量について、本剤群（製造法 B 製剤 600 mg 及び製造法 C 製剤 600 mg 群）とプラセボ群の投与群間差は、8 日目に最大となった。プラセボ群の QTcF 間隔の時間を一致させたベースラインからの調整済み平均変化量は-4.5 msec であり、本剤群（製造法 B 製剤 600 mg 及び製造法 C 製剤 600 mg 群）では 0.6 msec であった。8 日目における、QTcF 間隔の時間を一致させたベースラインからの調整済み最大平均変化量について、本剤群（製造法 B 製剤 600 mg 及び製造法 C 製剤 600 mg 群）とプラセボ群の投与群間差の両側 90%信頼区間の上限は 9.3 msec であり、QTc/QT 延長の薬理学的閾値である 10 msec を下回っていた[2]。したがって、QTc 間隔に対する本剤の影響は見られなかった。また、QTc 間隔が 450 msec 超又はベースラインからの変化量が 60 msec 以上の被験者はいなかった。

表 2.7.2.2-4　投与後の各測定時点での QTcF 間隔及びベースラインからの変化量（C13009 試験）（主な心電図データの解析対象集団）

	プラセボ n = 24	MLN0002[1] 600 mg n = 49
1 日目（例数）	24	45
ベースライン平均（標準誤差）	397.6 (3.24)	403.2 (3.34)
投与後平均（標準誤差）	397.6 (3.45)	403.3 (2.72)
ベースラインからの平均変化量（標準誤差）	0.0 (1.50)	0.1 (1.59)
ベースラインからの調整済み平均変化量[2]（標準誤差）	-0.8 (1.74)	0.6 (1.27)
両側 90%信頼区間	(-3.7, 2.1)	(-1.6, 2.7)
ベースラインからの調整済み平均変化量のプラセボとの差：		
平均値（標準誤差）		1.4 (2.16)
両側 90%信頼区間		(-2.2, 5.0)
時間を一致させた最大値- 8 日目（例数）	23	40
ベースライン平均（標準誤差）	396.9 (3.29)	401.9 (3.50)
投与後平均（標準誤差）	393.2 (3.37)	401.6 (2.79)
ベースラインからの平均変化量（標準誤差）	-3.7 (1.96)	0.1 (1.85)
ベースラインからの調整済み平均変化量[2]（標準誤差）	-4.5 (2.02)	0.6 (1.53)
両側 90%信頼区間	(-7.9, -1.2)	(-2.0, 3.1)
ベースラインからの調整済み平均変化量のプラセボとの差：		
平均値（標準誤差）		5.1 (2.54)
両側 90%信頼区間		(0.8, 9.3)

単位：msec
1) 製造法 B 製剤 600 mg 及び製造法 C 製剤 600 mg
2) ベースライン QTcF で調整した共分散分析モデルでの結果
注：被験者識別コード 58300-403 は治験実施計画書の逸脱のため集計に含めなかった。
総括報告書（5.3.3.1-1）Table 12-5 から引用

② 免疫表現型

白血球数、総リンパ球数、及び CD34（前駆細胞）又は CD103 発現細胞数のベースラインからの変化について、プラセボ群と比較して本剤群（製造法 C 製剤 300 mg 群、製造法 B 製剤 600 mg 群及び製造法 C 製剤 600 mg 群）で臨床的に意味のある変化は見られなかった。$CD4^+$、$CD25^+$、$CD45RO^+$、β_7^{high} 発現細胞の割合がベースラインと比較して増加したが、本剤の作用機序と一致する現象であると考えられた。

(2) 海外第 I 相 単回投与試験（C13012 試験）

：**添付資料番号 5.3.4.1-1（評価）**

1) 試験デザイン及び方法

本治験は第 I 相単一群試験で、健康成人を対象に脳脊髄液中 $CD4^+/CD8^+$ 比に対する本剤の影響を非盲検下で検討した。全ての被験者に本剤製造法 C 製剤 450 mg を 30 分かけて単回静脈内点滴投与した。

本治験においては、主要評価項目である脳脊髄液中 $CD4^+/CD8^+$ 比を評価する 5 週目において、末梢細胞に MLN0002 濃度が十分維持されているよう 450 mg が投与量として選択された。脳脊髄液は投与前及び 5 週目に腰椎穿刺で採取した。血清中 MLN0002 濃度及び薬力学マーカー測定用の末梢血検体を採取し、MLN0002 の曝露量及び $\alpha_4\beta_7$ インテグリン飽和度を確認した。AVA 測定用の血液検体も採取した（必要に応じて AVA 中和活性も測定）。投与後の脳脊髄液検体においても MLN0002 濃度を測定した。末梢血の $CD4^+$ 及び $CD8^+$ リンパ球数を

脳脊髄液検体と合わせて投与前後に測定することにより、末梢血の変化が脳脊髄液のリンパ球数に及ぼす影響を検討した。MLN0002 に及ぼす AVA の影響も合わせて検討した。

2）結果

合計 14 例が投与を受け、このうち 1 例は AVA が陽性となったため、薬物動態及び薬力学解析から除外された。

投与後に得られた血清中 MLN0002 濃度の要約を表 2.7.2.2-5 に示す。

表 2.7.2.2-5　血清中 MLN0002 濃度（C13012 試験）
（血清中薬物動態データの解析対象集団）

	1 日目（投与後）	5 週目	16 週目
例数	13	13	12
中央値（最小値、最大値）	187.0 (140, 221)	32.5 (24.9, 47.9)	3.86 (2.48, 7.94)

総括報告書（5.3.4.1-1）Table 11-1 から引用

本剤 450 mg を 30 分かけて静脈内点滴投与したとき、投与終了 5 分後の血清中 MLN0002 濃度（C_{max} とみなす）の中央値は 187.0 μg/mL であり、評価項目の測定時点である 5 週目には 32.5 μg/mL まで低下した。5 週目に AVA が陽性であった被験者 1 例は血清中薬物動態データの解析対象集団から除外された。当該被験者の 5 週目における血清中 MLN0002 濃度は約 0.4 μg/mL であり、これは AVA が陰性の被験者の血清中 MLN0002 濃度の中央値（32.5 μg/mL）の約 1.23%であった。また、16 週目では当該被験者の血清中に本剤は検出されなかった。

脳脊髄液中に本剤は検出されず（本剤の定量下限値は 0.125 μg/mL）、本剤は脳脊髄液中には分布しないことが示唆された〔総括報告書（5.3.4.1-1）、Table 14.2.1.2B〕。

薬力学マーカーの MAdCAM-1-Fc は、本剤による $\alpha_4\beta_7$ インテグリン飽和度の評価に使用された。5 週目における血清中 MLN0002 濃度と $CD4^+$ 及び $CD8^+$ リンパ球に対する MAdCAM-1-Fc 結合のベースラインからの変化率（リンパ球に対する MAdCAM-1-Fc 結合率が低いことは、本剤による $\alpha_4\beta_7$ インテグリン飽和度が高いことを意味する）の関係を検討した。今回検討された血清中濃度範囲では、MAdCAM-1-Fc 結合率が低かった。5 週目において大部分の被験者で $\alpha_4\beta_7$ インテグリン飽和度は 90%を超えており、本剤の血清中濃度は $\alpha_4\beta_7$ インテグリンとの結合が飽和する十分な濃度を維持していたことが示された〔総括報告書（5.3.4.1-1）、Table 14.2.1.3B〕。

① 免疫表現型検査

本治験に組み入れられた 14 例の被験者のうち、1 例は 5 及び 16 週目の検査で AVA が陽性であったため「脳脊髄液中 $CD4^+/CD8^+$ 比データの解析対象集団」から除外された。全ての被験者の脳脊髄液細胞数及び血液生化学検査結果は、ベースライン及び 5 週目において正常であった。免疫表現型検査で評価した全ての脳脊髄液検体中の赤血球数は、3 個/μL 以下であった。

② 脳脊髄液中 $CD4^+/CD8^+$比に対する影響

「脳脊髄液中 $CD4^+/CD8^+$比データの解析対象集団」における2つの主要な評価項目の結果を表2.7.2.2-6に示す。

本剤投与前及び投与後における脳脊髄液中 $CD4^+/CD8^+$比の平均値はそれぞれ3.592及び3.605であり、主要評価項目である5週目での脳脊髄液中 $CD4^+/CD8^+$比のベースラインからの変化量の平均値（両側90%信頼区間）は0.013（-0.337～0.363）であった。本剤投与前後において、脳脊髄液中 $CD4^+/CD8^+$比の平均値に意味のある変化は見られなかった。

副次評価項目では、5週目の脳脊髄液中 $CD4^+/CD8^+$比が1未満に減少するという帰無仮説について、有意水準5%（片側検定）の1標本t検定を実施したところ帰無仮説は棄却され（$p<0.0001$）、本剤投与後に脳脊髄液中 $CD4^+/CD8^+$比は1未満に減少しないことが示唆された。

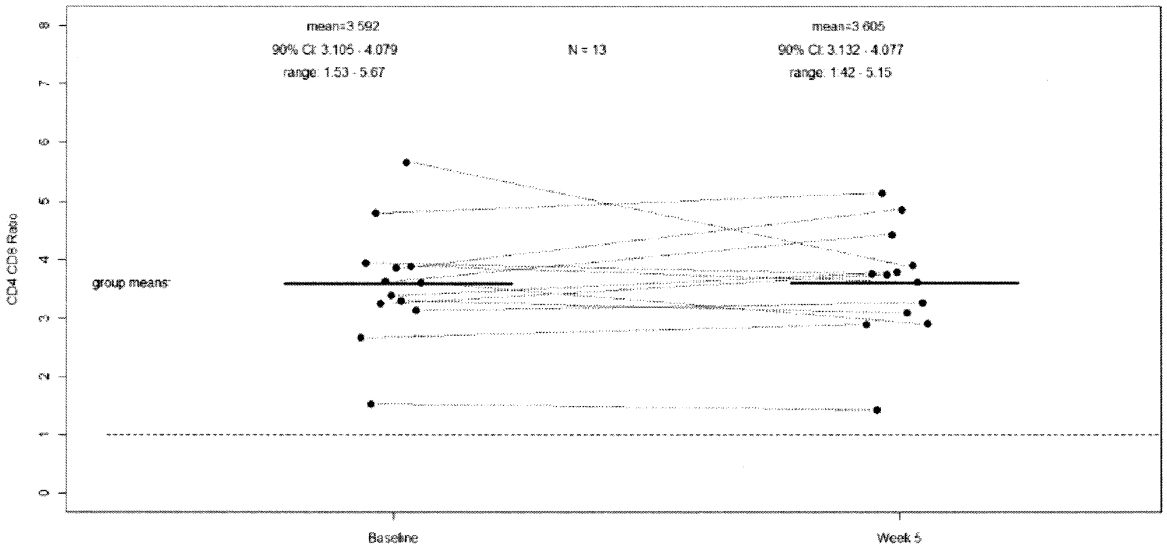
表2.7.2.2-6　脳脊髄液中 $CD4^+/CD8^+$比に対する影響（C13012試験）
（脳脊髄液中 $CD4^+/CD8^+$比データの解析対象集団）

	n = 13	p値 [1)]
ベースラインでの $CD4^+/CD8^+$比		
平均値（標準偏差）	3.592 (0.9852)	
5週目での $CD4^+/CD8^+$比		
平均値（標準偏差）	3.605 (0.9560)	<0.0001
（両側90%信頼区間）	(3.132, 4.077)	
$CD4^+/CD8^+$比の差 [2)]		
平均値（標準偏差）	0.013 (0.7087)	
（両側90%信頼区間） [3)]	(-0.337, 0.363)	

1) 副次評価項目のp値は片側、1標本t検定で求めた。$H_0: \mu < 1$ vs $H_1: \mu \geq 1$
2) 差は5週目比からベースライン比を引いた。
3) 主要評価項目の検定には、両側90%信頼区間の下限を用いた。下限が-1.67以上の場合、帰無仮説は棄却される。
総括報告書（5.3.4.1-1）Table 11-2から引用

「16週目の脳脊髄液中 $CD4^+/CD8^+$比データの解析対象集団」及び「安全性データの解析対象集団」においても、同様の結果が認められた〔総括報告書（5.3.4.1-1）、Table 14.3.1.2B及びTable 14.3.1.2A〕。

本剤投与前後の各被験者の脳脊髄液中 $CD4^+/CD8^+$比を図2.7.2.2-1に示す。5週目で解析した13例中6例では、脳脊髄液中 $CD4^+/CD8^+$比はベースラインから減少したが、7例では増加した。



ベースラインとして投与開始前の直近の値を用いた。
黒丸は個別値を太い実線は平均値を示す。
総括報告書（5.3.4.1-1）Figure 11-4 から引用

図 2.7.2.2-1　本剤投与前後における脳脊髄液中 $CD4^+/CD8^+$比（個別及び平均値）（C13012 試験）（脳脊髄液中 $CD4^+/CD8^+$比データの解析対象集団）

これらの結果より、健康成人に本剤を単回投与した場合、脳脊髄液中 $CD4^+/CD8^+$比は低下しないことが示された。

③ 脳脊髄液中 $CD4^+$及び $CD8^+$リンパ球数に対する影響

「脳脊髄液中 $CD4^+/CD8^+$比データの解析対象集団」において、脳脊髄液中 $CD4^+$及び $CD8^+$リンパ球数、並びに全リンパ球数に対する $CD4^+$及び $CD8^+$リンパ球数の割合について、ベースラインからの平均変化量又は平均変化率に意味のある変化は見られず、いずれもベースラインからの変化量の両側 95%信頼区間も 0 を含んでいた（表 2.7.2.2-7）。本剤単回投与後の全リンパ球数に対する $CD4^+$及び $CD8^+$リンパ球数の割合の変化量の平均値は 1%未満であった。

ベースライン及び 5 週目での $CD4^+$及び $CD8^+$リンパ球数の割合は、健康成人の試験で公表されているデータと一致するものであった[3]。

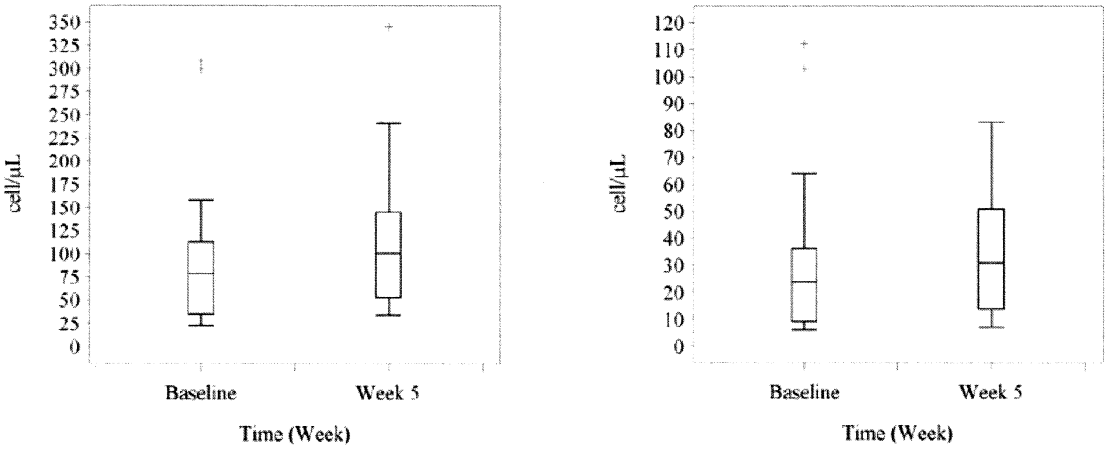
表 2.7.2.2-7　脳脊髄液中 $CD4^+$及び $CD8^+$リンパ球数に対する影響（C13012 試験）（脳脊髄液中 $CD4^+/CD8^+$比データの解析対象集団）

	ベースライン		5 週目		ベースラインからの変化量			
	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	中央値	両側 95%信頼区間
$CD4^+$ (cells/μL)	108.2	94.93	122.5	90.20	14.4	57.72	5.0	(-20.493, 49.263)
$CD4^+$/リンパ球 (%)	75.16	7.383	74.22	6.373	-0.94	4.037	-0.07	(-3.384, 1.495)
$CD8^+$ (cells/μL)	35.3	35.72	37.1	25.85	1.8	19.59	3.0	(-10.070, 13.609)
$CD8^+$/リンパ球 (%)	22.27	5.432	22.01	6.162	-0.27	2.911	-0.87	(-2.024, 1.494)

パーセントはリンパ球の割合
ベースラインは治験薬投与開始直前に得られた値とした。
総括報告書（5.3.4.1-1）Table 11-5 から引用

「16 週目の脳脊髄液中 $CD4^+/CD8^+$比データの解析対象集団」及び「安全性データの解析対象集団」でも同様の結果が見られた。

「脳脊髄液中 $CD4^+/CD8^+$比データの解析対象集団」における各評価時点での脳脊髄液中 $CD4^+$及び $CD8^+$リンパ球数の分布を図 2.7.2.2-2 に示す。



ベースラインは治験薬投与開始直前に得られた値とした。各箱の中央線は中央値に対応、箱の上端及び下端は 75 パーセント点及び 25 パーセント点に対応する。枠外のバーは、四分位範囲の 1.5 倍以下の最もはずれた測定値に対応する。この線より外ははずれ値を表す。

総括報告書（5.3.4.1-1）Figure 11-5 から引用

図 2.7.2.2-2　脳脊髄液中 $CD4^+$リンパ球数（左図）及び $CD8^+$リンパ球数（右図）の分布（C13012 試験）（脳脊髄液中 $CD4^+/CD8^+$比データの解析対象集団）

これらの結果より、本剤の単回投与は脳脊髄液中 $CD4^+$及び $CD8^+$リンパ球数の平均値並びに $CD4^+/CD8^+$比の平均値に対して影響を及ぼさないことが示された。

④ 血液免疫表現型検査

各評価時点での末梢血中 $CD4^+$及び $CD8^+$リンパ球数に対する影響の結果を表 2.7.2.2-8 に、各評価時点での末梢血中 $CD4^+CD45RO^+$及び $CD8^+CD45RO^+$リンパ球数の割合を表 2.7.2.2-9 に示した。ベースラインから 5 週目までの末梢血中 $CD3^+$リンパ球数に対する $CD4^+$及び $CD8^+$リンパ球数の変化量の平均値はそれぞれ 0.87 及び-1.05 であった。また、ベースライン及び 5 週目の $CD4^+CD45RO^+$並びに $CD8^+CD45RO^+$リンパ球数の割合（平均値はそれぞれ 27.8%及び 27.1%、11.2%及び 10.8%）にもほとんど変化は見られなかった。これらの結果より、脳脊髄液中 $CD4^+/CD8^+$比に影響を及ぼすような末梢血の変化はないことが示された。

表 2.7.2.2-8　各評価時点での末梢血中の $CD4^+$ 及び $CD8^+$ リンパ球数に対する影響（C13012 試験）（薬力学データの解析対象集団）

	ベースライン			治験期間中		ベースラインからの変化量			
	例数	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	中央値	両側 95% 信頼区間
$CD3^+/CD4^+$ (%)									
ベースライン	13	43.47	5.906						
2 週目	12	43.81	6.035	44.52	5.434	0.71	2.876	0.05	(-1.119, 2.536)
5 週目	13	43.47	5.906	44.34	5.179	0.87	3.015	0.30	(-0.952, 2.691)
16 週目／早期中止	12	43.70	6.107	44.49	4.554	0.79	4.749	0.25	(-2.225, 3.809)
$CD3^+/CD8^+$ (%)									
ベースライン	13	25.76	4.737						
2 週目	12	26.40	4.324	25.78	4.343	-0.63	1.176	-0.45	(-1.372, 0.122)
5 週目	13	25.76	4.737	24.71	4.564	-1.05	1.106	-0.90	(-1.722, -0.386)
16 週目／早期中止	12	26.01	4.859	23.98	4.362	-2.03	1.533	-1.95	(-2.999, -1.051)

パーセントはリンパ球の割合
ベースラインは治験薬投与開始直前に得られた値とした。
各来院時でのベースラインの平均値（±標準偏差）は来院の結果に相当するベースライン結果のみが含まれている。
総括報告書（5.3.4.1-1）Table 11-6 から引用

表 2.7.2.2-9　各評価時点での末梢血中の $CD4^+CD45RO^+$ 及び $CD8^+CD45RO^+$ リンパ球数の割合（C13012 試験）（薬力学データの解析対象集団）

	例数	平均値（標準偏差）	中央値
$CD4^+CD45RO^+$ (%)			
ベースライン	13	27.8 (4.98)	28.6
5 週目	13	27.1 (5.02)	26.2
$CD8^+CD45RO^+$ (%)			
ベースライン	13	11.2 (3.40)	12.5
5 週目	13	10.8 (2.98)	10.7

パーセントはリンパ球の割合。
ベースラインは 1 日目の投与前である。
総括報告書（5.3.4.1-1）Table 11-7 から引用

（3）海外第Ⅰ相 免疫応答への影響検討試験（C13013 試験）

：添付資料番号 5.3.4.1-2（評価）

1）試験デザイン及び方法

健康成人を対象として、本剤製造法 C 製剤 750 mg を単回静脈内点滴投与したときの非経口遺伝子組換え B 型肝炎ワクチン及び不活化経口コレラワクチンに対する免疫応答への影響を検討した。合計で 127 例の健康成人が、本剤群又はプラセボ群のいずれかに 1：1 の比で無作為割付された。B 型肝炎及びコレラの感染歴又は非経口 B 型肝炎ワクチン及びコレラワクチン投与歴のある被験者は除外した。4 日目以降推奨レジメンに従って全被験者が非経口 B 型肝炎ワクチン及び経口コレラワクチンの投与を受けた。ワクチンに対する免疫応答を 74 日目まで、安全性を 127 日目まで定期的に評価し、主要及び副次評価項目は、それぞれ非経口 B 型肝炎ワクチン及び経口コレラワクチンに対するセロコンバージョン率とした。セロコンバージョンは、B 型肝炎ワクチンについては抗 B 型肝炎表面（HBs）抗体価 10 IU/L 以上及びコレラワクチンについては血清中 IgG、IgA 又は IgM がベースラインから 4 倍増加とそれぞれ定義した。

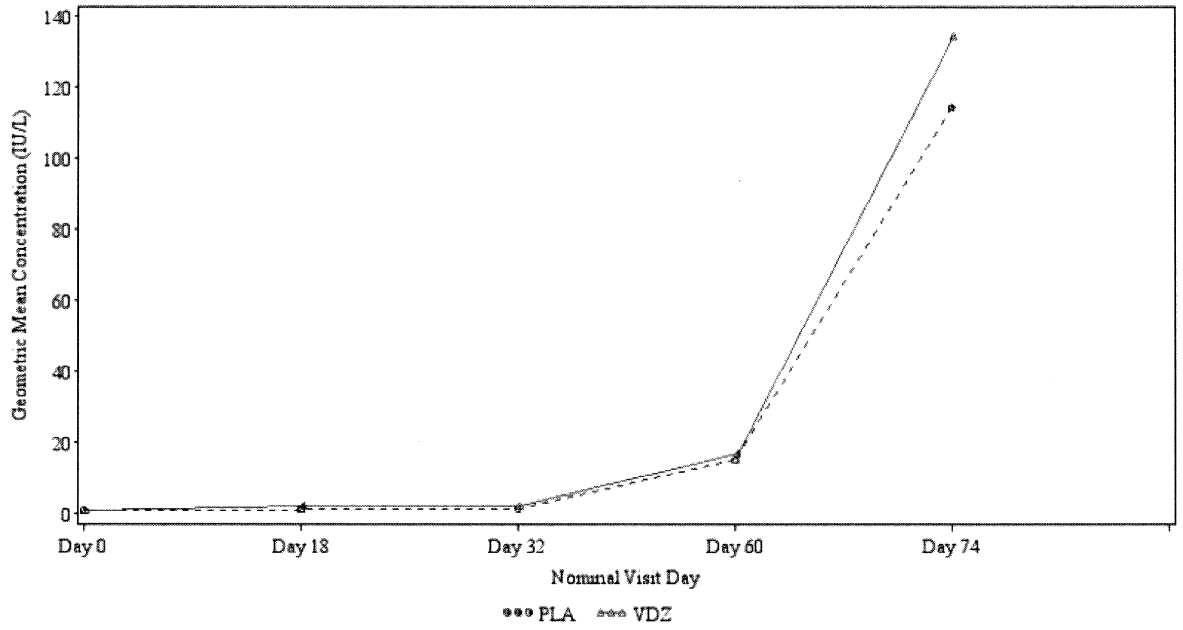
2）結果

「治験実施計画書に適合した解析対象集団」及び「Intention-to-treat（ITT）解析対象集団」において、本剤は B 型肝炎ワクチンに対するセロコンバージョン率（表 2.7.2.2-10）及び抗 HBs 抗体価の幾何平均値の経時的推移（図 2.7.2.2-3）のいずれにも影響を及ぼさなかった。一方、本剤の経口コレラワクチンに対するセロコンバージョン率はプラセボ群より低く（表 2.7.2.2-11）、血清中 IgG 及び IgA 抗体の幾何平均値の経時的推移もプラセボ群より低値を推移した（図 2.7.2.2-4）。74 日目における MLN0002 の平均血清中濃度（標準偏差）は 20.1（7.55）μg/mL であった。C_{max} 及び AUC_{∞} の平均値（標準偏差）は、それぞれ 242.97（46.6）μg/mL 及び 5928.55（1202）μg·day/mL、$t_{1/2z}$ の平均値は 26.21 日であった。なお、本治験では薬物濃度の評価時点数の限界により、AUC_{last} 及び AUC_{∞} はやや過大推定となっている。有害事象の発現例数（頻度）はプラセボ群及び本剤群のそれぞれで 50 例（79%）及び 41 例（64%）であり、各有害事象の発現頻度について、両投与群間で大きな差異は見られなかった。

表 2.7.2.2-10　74 日目における B 型肝炎ワクチンに対するセロコンバージョン率（C13013 試験）（治験実施計画書に適合した解析対象集団）

	プラセボ n = 62	MLN0002 n = 61
セロコンバージョン率 (%)	56 (90.3)	54 (88.5)
95%信頼区間	(83.0, 97.7)	(80.5, 96.5)
プラセボ群との投与群間差		-1.8
プラセボ群との投与群間差の 95%信頼区間		(-12.7, 9.1)

セロコンバージョンは、抗 HBs 抗体価 ≥10 IU/L と定義した。
総括報告書（5.3.4.1-2）Table 11-2 から引用



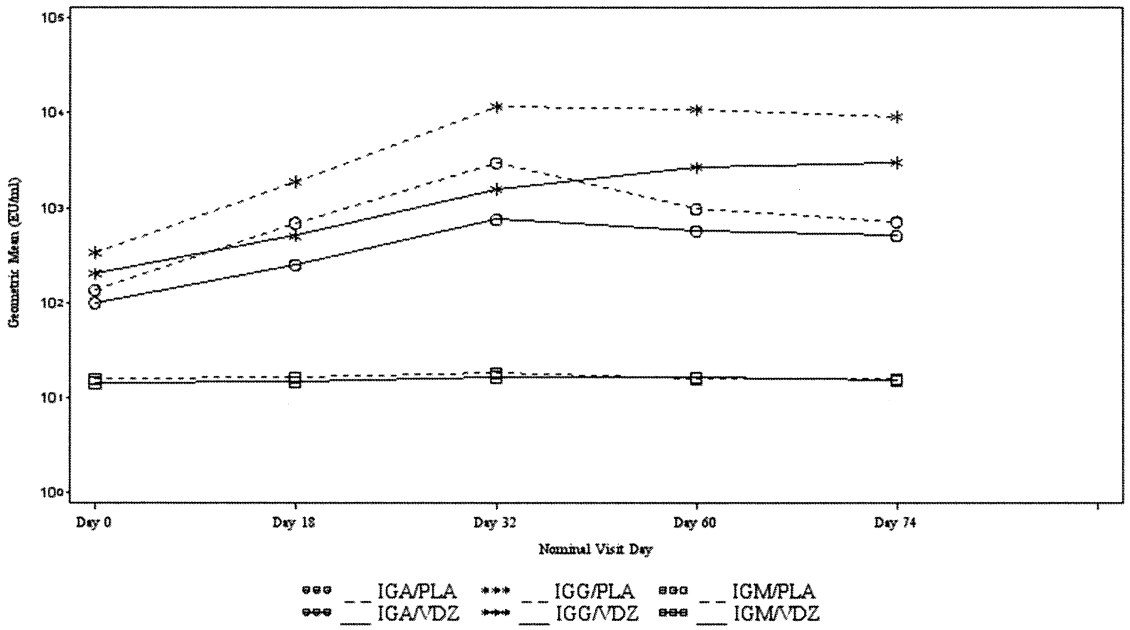
PLA = プラセボ群、VDZ = 本剤群
総括報告書（5.3.4.1-2）Figure 14.3.1.2D から引用

図 2.7.2.2-3　投与群ごとの抗 HBs 抗体価（幾何平均値）の経時的推移（C13013 試験）（ITT 解析対象集団）

表 2.7.2.2-11　74 日目における経口コレラワクチンに対するセロコンバージョン率（C13013 試験）（Dukoral 解析対象集団）

	プラセボ n = 62	MLN0002 n = 63
セロコンバージョン率 (%)	60 (96.8)	52 (82.5)
95%信頼区間	(92.4, 100.0)	(73.2, 91.9)
プラセボ群との投与群間差		-14.2
プラセボ群との投与群間差の 95%信頼区間		(-24.6, -3.9)

セロコンバージョンは、血清中 IgG、IgA 又は IgM がベースラインから 4 倍の増加と定義した。
「Dukoral 解析対象集団」は、抗コレラトキシン抗体が評価可能な検体を有する全ての被験者とした。
総括報告書（5.3.4.1-2）Table 11-6 から引用



PLA = プラセボ群、VDZ = 本剤群
総括報告書（5.3.4.1-2）Figure 11-1 から引用

図 2.7.2.2-4　経口コレラワクチンに対する血清中 IgG、IgM 及び IgA 抗体の幾何平均値の経時的推移（C13013 試験）（Dukoral 解析対象集団）

これらの結果は本剤の推定作用機序を裏付けるものである。本剤は非経口での抗原投与に対する免疫応答には影響を及ぼさないが、経口（胃腸）での抗原投与に対する免疫応答を減弱することが示された。

2.7.2.2.2 潰瘍性大腸炎患者対象の臨床試験

2.7.2.2.2.1 第 I/II 相試験

（1）国内第 I 相 潰瘍性大腸炎患者を対象とした反復投与試験（CPH-001 試験）

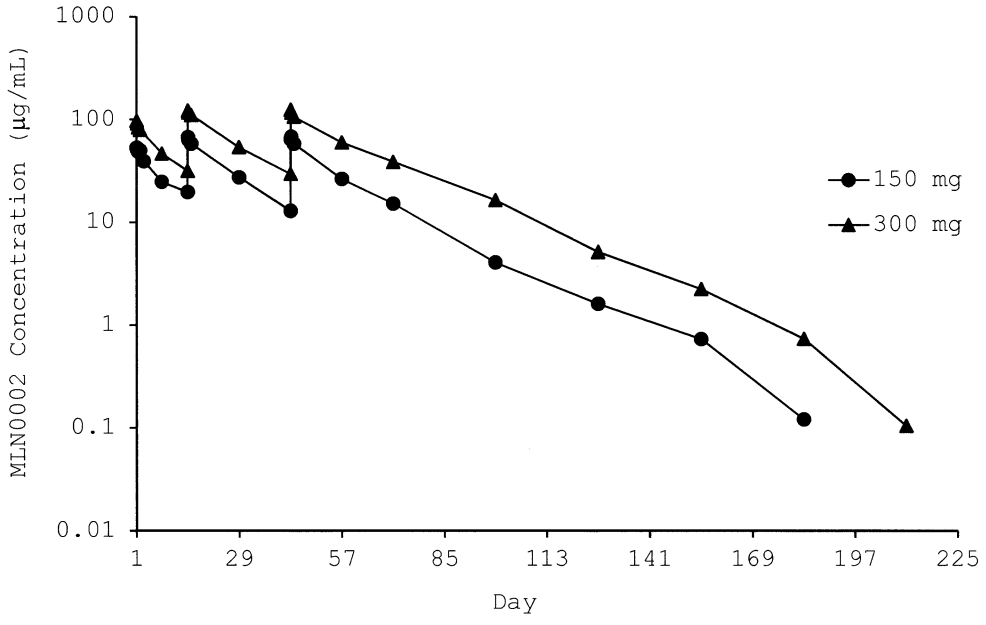
：添付資料番号 5.3.3.2-1（評価）

1）試験デザイン及び方法

本治験は、日本人の潰瘍性大腸炎患者を対象として、本剤を反復静脈内点滴投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性を非盲検下にて検討した。また、本剤の薬力学及び有効性も合わせて検討した。本治験は 2 ステップから構成され、ステップ 1 では本剤製造法 C 製剤 150 mg、ステップ 2 では本剤製造法 C 製剤 300 mg を、それぞれ 1、15 及び 43 日目に 30～60 分かけて静脈内点滴投与した。

2）結果

合計 9 例の被験者が組み入れられ、3 例に本剤 150 mg、6 例に本剤 300 mg が投与された。本剤 150 mg 群の 1 例が本剤投与完了後に発現した有害事象のために未完了であった。治験薬を投与された全例が、「薬物動態データの解析対象集団」、「薬力学データの解析対象集団」、「安全性データの解析対象集団」及び「有効性データの解析対象集団」に採用された。血清中 MLN0002 濃度推移及び薬物動態学的パラメータをそれぞれ図 2.7.2.2-5 及び表 2.7.2.2-12 に示す。



添付資料（5.3.5.3-3）Figure 1.2.1 から引用

図 2.7.2.2-5　MLN0002 の平均血清中濃度推移（片対数目盛）（CPH-001 試験）
（薬物動態データの解析対象集団）

表 2.7.2.2-12　MLN0002 の薬物動態学的パラメータ（CPH-001 試験）
（薬物動態データの解析対象集団）

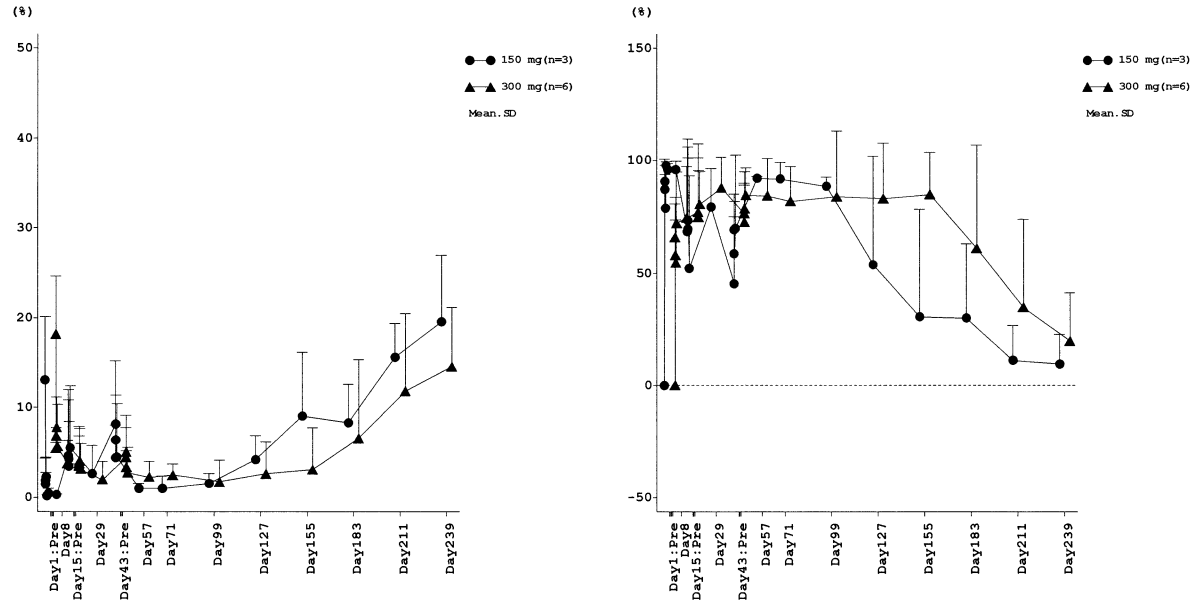
パラメータ	投与量	例数	1 日目	43 日目
AUC (Day 0-14) (μg·day/mL)	150 mg	3	406 (11.8)	580 (9.5)
	300 mg	6	739 (12.4)	1154 (22.2)
AUC (Day 0-56) (μg·day/mL)	150 mg	3	-	1128 (25.7)
	300 mg	6	-	2511 (33.1)
C_{max} (μg/mL)	150 mg	3	52.2 (19.8)	68.4 (11.4)
	300 mg	6	97.3 (23.5)	124.3 (21.1)
$t_{1/2z}$ (day)	150 mg	3	10.4 (23.7)	15.7 (31.1)
	300 mg	6	9.46 (10.5)	17.4 (22.1)
CL (L/day)	150 mg	3	0.214 (15.5)	-
	300 mg	6	0.258 (16.2)	-
V_z (L)	150 mg	3	3.16 (20.8)	-
	300 mg	6	3.50 (12.2)	-

数値は幾何平均値（$t_{1/2z}$は算術平均）、（ ）内はCV%
添付資料（5.3.5.3-3）Table 2.1.1.1、Table 2.1.1.2 から引用

1、15 及び 43 日目における本剤静脈内点滴投与後の血清中 MLN0002 濃度推移は投与量に応じて上昇し、同一投与量内において 15 及び 43 日目の投与前の血清中 MLN0002 濃度は概ね同じであり、反復投与による蓄積は見られなかった。また、MLN0002 の曝露量（AUC 及び C_{max}）は 1 日目及び 43 日目とも投与量に比例した増加が見られた。終末相の $t_{1/2z}$ は 150 mg 群で約 16 日、300 mg 群で約 17 日と同程度であった。300 mg 群の 6 例の被験者のうち、1 例は 183、211 及び 239 日目の検査で AVA が陽性であり、183 日目に中和抗体陽性であった。

本剤による $\alpha_4\beta_7$ インテグリン飽和度を MAdCAM-1-Fc を用いて評価した。MAdCAM-1-Fc 結合率及び本剤による $\alpha_4\beta_7$ インテグリン飽和度（MAdCAM-1-Fc 結合の阻害率）の経時的推移を図 2.7.2.2-6 に示す。本剤 150 mg 及び 300 mg のいずれの投与量でも、初回投与直後にほぼ完全な $\alpha_4\beta_7$ インテグリン飽和を示し、150 mg 群では最終投与（43 日目）後、99 日目まで、300 mg 群では最終投与（43 日目）後、155 日目まで高い値が維持された。

本剤による $\alpha_4\beta_7$ インテグリン飽和度の最大効果（E_{max}）は本剤 150 mg 及び 300 mg のいずれの投与量でも投与 1 回目と投与 3 回目に大きな差異は見られなかった。また、本剤による $\alpha_4\beta_7$ インテグリン飽和度の効果-時間曲線下面積（AUEC）(Day 0-98)にも投与量間の差異は見られなかった（表 2.7.2.2-13）。



総括報告書（5.3.3.2-1）Figure 11.b から引用

図 2.7.2.2-6　本剤反復投与後の MAdCAM-1-Fc 結合率（左図）及び $\alpha_4\beta_7$ インテグリン飽和度（右図）（平均値・標準偏差）（CPH-001 試験）（薬力学データの解析対象集団）

表 2.7.2.2-13　薬力学パラメータ：$\alpha_4\beta_7$ インテグリン飽和度（CPH-001 試験）（薬力学データの解析対象集団）

パラメータ	投与量	要約統計量			
		例数	幾何平均値	CV%	中央値
E_{max} (Day 1)	150 mg	3	99.1	1.0	99.4
(%)	300 mg	5	95.3	3.0	94.0
E_{max} (Day 43)	150 mg	2	95.4	5.8	95.5
(%)	300 mg	6	98.1	1.4	98.7
E_{max} (All)	150 mg	2	99.7	0.4	99.7
(%)	300 mg	5	98.8	0.5	98.8
AUEC (Day 0-98)	150 mg	3	7920.7	12.3	8188.6
(%·day)	300 mg	5	7826.8	16.6	8358.0

添付資料（5.3.5.3-3）Table 2.1.2.1、Table 2.1.2.2、Table 2.1.2.3 から引用

（2）海外第 II 相 潰瘍性大腸炎患者を対象とした用量反応性試験（M200-022 試験）

：添付資料番号 5.3.3.2-2（参考）

1）試験デザイン及び方法

本治験は、副腎皮質ステロイド又は免疫抑制薬の治療を受けていない軽症又は中等症の潰瘍性大腸炎患者を対象として、本剤の有効性、安全性、薬物動態及び薬力学を無作為割付、二重盲検、プラセボ対照により検討した。被験者はプラセボ群、本剤 0.5 mg/kg 群又は本剤 2.0 mg/kg 群に 1 : 1 : 1 の比で無作為に割り付けられ、1 及び 29 日目に静脈内点滴投与した。被験者は 180 日目まで経過観察を実施した。

2）結果

合計 181 例の被験者が組み入れられ、本剤又はプラセボが投与された。

MLN0002 の曝露量は投与量に比例して増加し、初回投与後の $t_{1/2z}$ は本剤 0.5 及び 2.0 mg/kg 群でそれぞれ約 9 及び 12 日間と概ね同じであった。血清中 MLN0002 濃度が 1～10 μg/mL 以上では、$CD4^+CD45RO^+$ リンパ球 $\alpha_4\beta_7$ インテグリン飽和度は約 90%以上と飽和していた。AVA 陰性の被験者に本剤 0.5 又は 2.0 mg/kg を 1 及び 29 日目に静脈内点滴投与した後、メモリーT 細胞 $\alpha_4\beta_7$ インテグリンは完全に飽和し、その飽和はそれぞれ平均して 57 及び 85 日目まで持続した。

本剤投与を受けた被験者の一部において AVA の発現が見られた。被験者の 44%は 57 日目までに AVA 陽性となり、AVA 陽性率は治療中止後に増加し、180 日目までには 72%に達した。本剤高用量群では AVA 陽性率が減弱する傾向にあった。

（3）海外第 II 相 潰瘍性大腸炎患者を対象とした反復投与試験（C13002 試験）

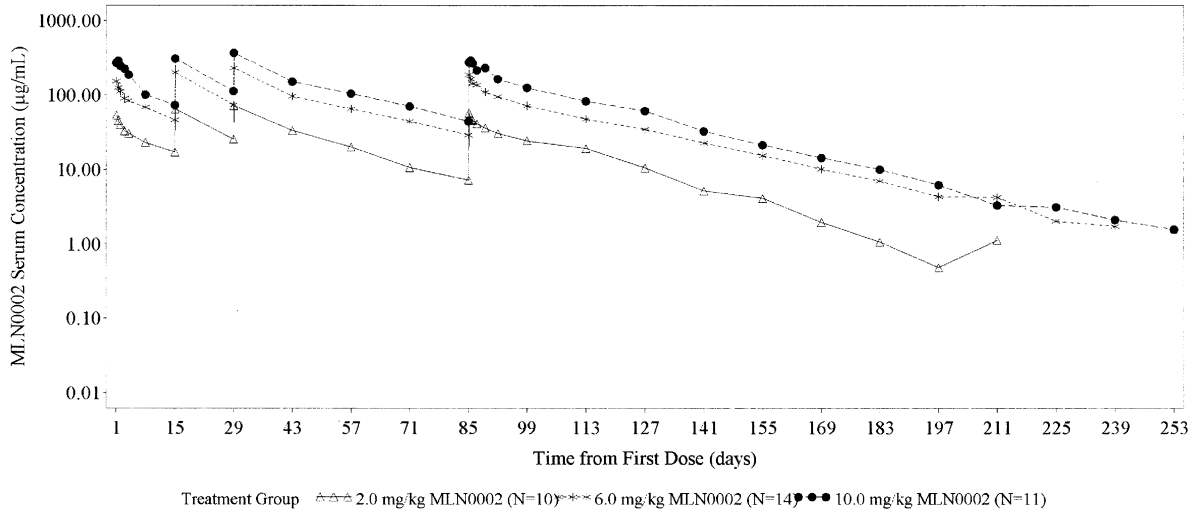
：添付資料番号 5.3.3.2-3（参考）

1）試験デザイン及び方法

本治験は、潰瘍性大腸炎患者を対象として、本剤を反復静脈内点滴投与したときの安全性、薬物動態及び薬力学を無作為割付、二重盲検、プラセボ対照により検討した。探索的な有効性評価項目（部分 Mayo スコア）及びバイオマーカー〔核周辺部抗好中球細胞質抗体（p-ANCA）、便中カルプロテクチン及び C 反応性蛋白（CRP）〕、並びにファーマコゲノミクスも評価した。被験者は 3 つのコホート（2.0、6.0 及び 10.0 mg/kg）のいずれかに組み入れられ、各コホートにおいて本剤群又はプラセボ群に 4：1 の比で無作為に割り付けられ、1、15、29 及び 85 日目に静脈内点滴投与した。投与スケジュールは、次試験以降のレジメンを決定するため、1～29 日目に負荷用量投与を実施した後、8 週間の休薬期間を経て最終投与が実施された。薬物動態、薬力学及び安全性を 253 日目まで評価した。Act-1 及び MAdCAM-1-Fc を用いて、本剤による $\alpha_4\beta_7$ インテグリン飽和度を評価した。

2）結果

合計 47 例の被験者が無作為割付され、このうち 46 例が治験薬の投与を受けた。そのうち、37 例が本剤群であった。本治験から 2 例が脱落し、1 例はプラセボ群で疾患活動性が悪化し、197 日目に早期中止した。もう 1 例は、本剤 2.0 mg/kg 群の被験者で、最終投与（29 日目投与）から約 3 ヵ月後に同意を撤回した。「薬物動態データの解析対象集団」及び「薬力学データの解析対象集団」はそれぞれ 35 例及び 33 例であった。2 例（いずれも 2.0 mg/kg のコホート）の被験者が、AVA が持続的に陽性であったため両解析対象集団から除外された。また別の 2 例（いずれも 6.0 mg/kg のコホート）の被験者は、投与前の薬力学用検体がないか不適切であったため「薬力学データの解析対象集団」から除外された。血清中 MLN0002 濃度推移及び薬物動態学的パラメータの要約をそれぞれ図 2.7.2.2-7 及び表 2.7.2.2-14 に示す。



本剤は 1、15、29 及び 85 日目に 30 分かけて静脈内点滴投与した。
総括報告書（5.3.3.2-3）Figure 11-2 から引用

図 2.7.2.2-7　MLN0002 の平均血清中濃度推移（片対数目盛）（C13002 試験）
（薬物動態データの解析対象集団）

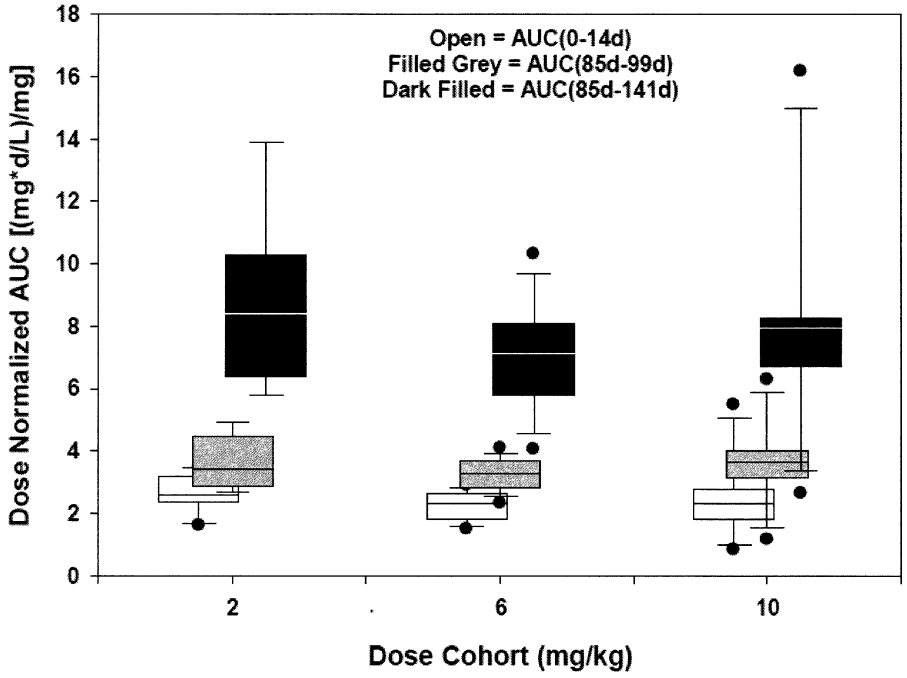
表 2.7.2.2-14　MLN0002 の薬物動態学的パラメータ（C13002 試験）
（薬物動態データの解析対象集団）

	MLN0002 投与量		
	2.0 mg/kg	6.0 mg/kg	10.0 mg/kg
例数	9[1)]	14	11
C_{max} (Day 1) (µg/mL)	53.4 (16.4)	149.2 (26.9)	243.1 (60.2)
C_{max} (Day 85) (µg/mL)	59.2 (20.7)	187.9 (22.2)	273.5 (32.6)
C_{min} (Day 85) (µg/mL)	6.84 (33.20)	26.24 (45.56)	40.58 (44.26)
AUC (Day 0-14) (µg·day/mL)	370 (16)	1026 (26)	1622 (47)
AUC (Day 85-99) (µg·day/mL)	465 (19)	1514 (15)	2463 (31)
AUC (Day 85-141) (µg·day/mL)	1056 (22)	3248 (21)	5305 (34)
$t_{1/2z}$ (day)	15.1 (13.4)	22.0 (30.3)	20.6 (35.0)

数値は幾何平均（$t_{1/2z}$ は算術平均）、（ ）内は CV%
1)　C_{max} (Day 1)及び AUC (Day 0-14)は、n = 10
総括報告書（5.3.3.2-3）Table 11-2 から引用

C_{max} に到達後、血清中 MLN0002 濃度は、全ての投与群で 2 相性の消失を示した。注意すべき点として、本剤は 30 分間かけて静脈内点滴投与されたが、最初の薬物動態用検体は投与終了後 1.5 時間に採取されているため、実際の C_{max} は本治験で見られた C_{max} よりも高い可能性がある。1 及び 85 日目のいずれの投与日においても C_{max} 及び AUC 共に 2.0～10.0 mg/kg の用量範囲において投与量の増加に伴い増加し、用量補正した AUC(Day 0-14)、AUC(Day 85-99)及び AUC(Day 85-141)は投与群間で差異は見られなかった（図 2.7.2.2-8）。治験薬投与前の血清中 MLN0002 濃度は 1 日目から 29 日目に増加し、85 日目は 29 日目と比較して低かったため、8 週間の投与間隔は MLN0002 が血清中から消失するために十分な期間であることが示唆された。このことは、1 及び 85 日目の C_{max} がほぼ同程度であったこと、また AUC(Day 0-14)と比較して、AUC(Day 85-99)では MLN0002 がほとんど蓄積されていないこ

とともに一致している。終末相の平均 $t_{1/2z}$ は 15～22 日であり、検討した用量範囲内で用量依存性は見られなかった。



網掛けなしの箱は、用量補正した AUC (Day 0-14)、網掛けありの箱は用量補正した AUC (Day 85-99)、塗りつぶした箱は用量補正した AUC (Day 85-141)。箱の下端及び上端は 25 及び 75 パーセント点を示し、下のヒゲ及び上のヒゲは 10 及び 90 パーセント点を示す。箱の中央線は中央値を示す。黒丸は 10 パーセント点／90 パーセント点の外側の被験者を示す。
総括報告書（5.3.3.2-3）Figure 11-6 から引用

図 2.7.2.2-8　各投与群の用量補正した AUC（C13002 試験）
（薬物動態データの解析対象集団）

本剤の 2.0、6.0 及び 10.0 mg/kg を 30 分かけて静脈内点滴投与したときの Act-1 及び MAdCAM-1-Fc 結合阻害率を表 2.7.2.2-15 に示す。

表 2.7.2.2-15　薬力学パラメータ：$\alpha_4\beta_7$ インテグリン飽和度（Act-1 及び MAdCAM-1-Fc 結合阻害率）（C13002 試験）（薬力学データの解析対象集団）

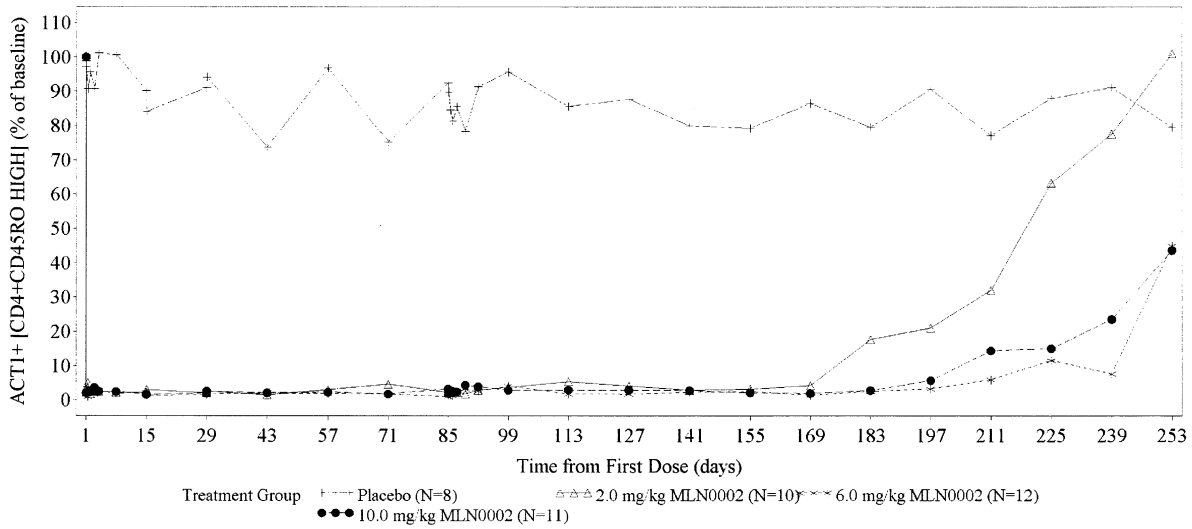
パラメータ	プラセボ n = 8	MLN0002 投与量		
		2.0 mg/kg n = 10[1)]	6.0 mg/kg n = 12	10.0 mg/kg n = 11
Act-1				
E_{max} (Day 1) (%)	17.1 (104.8)	98.0 (1.1)	99.0 (0.8)	98.3 (1.3)
E_{max} (Day 85) (%)	29.6 (67.3)	98.7 (1.2)	99.1 (0.7)	98.6 (0.8)
E_{max} (All) (%)	48.0 (52.2)	99.5 (0.6)	99.8 (0.3)	99.8 (0.3)
$AUEC_{last}$ (%·day)	3045.6 (70.9)	19793.9 (18.9)	22572.1 (9.8)	23561.1 (6.7)
MAdCAM-1-Fc				
E_{max} (Day 1) (%)	21.2 (129.2)	96.3 (1.9)	98.8 (33.2)	96.8 (3.0)
E_{max} (Day 85) (%)	8.5 (92.8)	98.3 (1.1)	98.3 (2.3)	96.2 (2.7)
E_{max} (All) (%)	37.0 (63.0)	99.3 (0.6)	99.8 (0.3)	99.3 (0.7)
$AUEC_{last}$ (%·day)	1306.0 (70.7)	18443.6 (18.9)	22240.4 (8.8)	22423.4 (7.6)

数値は幾何平均、（ ）内は CV%

1) E_{max} (Day 1) は、n = 9

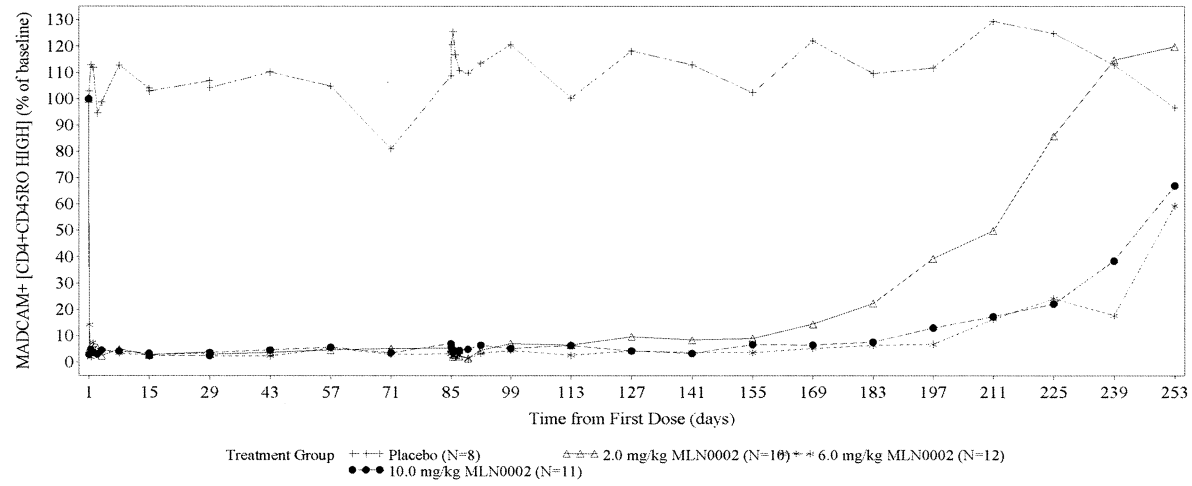
総括報告書（5.3.3.2-3）Table 11-3 及び Table 11-4 から引用

本剤投与後の Act-1 結合阻害率及び MAdCAM-1-Fc 結合阻害率の $AUEC_{last}$ は、いずれも 2.0 mg/kg 群より 6.0 mg/kg 群でわずかに高く、6.0 mg/kg 群と 10.0 mg/kg 群では同程度であった。図 2.7.2.2-9 及び図 2.7.2.2-10 に示したように、検討した 2.0～10.0 mg/kg の用量範囲では、急速かつほぼ完全な Act-1 結合阻害率及び MAdCAM-1-Fc 結合阻害率の飽和が確認された。また 85 日目の最終投与後、本剤の $\alpha_4\beta_7$ インテグリン飽和が失われるまでの時間に用量依存性が見られた。



本剤は 1、15、29 及び 85 日目に 30 分かけて静脈内点滴投与した。
総括報告書（5.3.3.2-3）Figure 11-7 から引用

図 2.7.2.2-9　Act-1 結合率の経時的推移（C13002 試験）
（薬力学データの解析対象集団）



本剤は 1、15、29 及び 85 日目に 30 分かけて静脈内点滴投与した。
総括報告書（5.3.3.2-3）Figure11-8 から引用

図 2.7.2.2-10　MAdCAM-1-Fc 結合率の経時的推移（C13002 試験）
（薬力学データの解析対象集団）

本剤は、いずれの投与群でも $\alpha_4\beta_7$ インテグリンに対する Act-1 及び MAdCAM-1-Fc の結合をほぼ完全に阻害し、概して各被験者の初回検体に E_{max} が見られた。また、血清中 MLN0002 濃度が低下し検出下限を下回ると、Act-1 及び MAdCAM-1-Fc 結合率はほぼベースラインに戻った。$\alpha_4\beta_7$ インテグリンに対する Act-1 及び MAdCAM-1-Fc の結合のほぼ完全な阻害が、全ての投与群にて本剤の初回投与後から見られたため、$\alpha_4\beta_7$ インテグリン結合阻害について明確な用量反応関係又は血清中濃度反応関係は見られなかった。視覚的な評価では、本剤投与により $\alpha_4\beta_7$ インテグリンに対する Act-1 の結合はそれぞれ 183 日間（2.0 mg/kg 群）、225 日間（6.0 mg/kg 群）及び 211 日間（10.0 mg/kg 群）にわたり 90%以上が阻害され、$\alpha_4\beta_7$ イン

テグリンに対するMAdCAM-1-Fcの結合は、それぞれ169日間（2.0 mg/kg群）、211日間（6.0 mg/kg群）及び197日間（10.0 mg/kg群）にわたり90%以上が阻害された。プラセボ群ではAct-1及びMAdCAM-1-Fcの結合の阻害は非常に小さく、個体間変動が大きかった。AVA持続的陽性被験者2例のうち1例で、同じ投与群のAVA陰性被験者と比較して、血清中MLN0002の消失が早く、$\alpha_4\beta_7$インテグリンの飽和も速やかに消失した。

2.7.2.2.2.2 第III相試験

（1）国内第III相 潰瘍性大腸炎患者を対象とした導入・維持検証試験（CCT-101試験）：添付資料番号 5.3.5.1-1（評価）

1）試験デザイン及び方法

本治験は、中等症又は重症の日本人潰瘍性大腸炎患者を対象として、本剤製造法C製剤300 mgを静脈内点滴投与したときの導入療法及び維持療法における有効性、安全性及び薬物動態を二重盲検、無作為割付、プラセボ対照により検討した。本治験は、スクリーニング期、導入期（0～14週目）、維持期（14～60週目）及び非盲検コホートで構成された。導入期は2つのコホートで構成され、コホート1ではプラセボ群又は本剤群に1：2の比で無作為割付され、二重盲検下でプラセボ又は本剤300 mgを、コホート2では非盲検下で本剤300 mgを、それぞれ0、2及び6週目（計3回）に30～60分かけて静脈内点滴投与した。導入期の有効性主要評価は10週目に実施した。維持期には、10週目改善例が組み入れられ、導入期でプラセボ群に割り付けられた被験者は維持期終了（60週目）まで継続し、導入期で本剤300 mg群に割り付けられた被験者は、プラセボ群又は本剤群に1：1の比で無作為割付され、二重盲検下でプラセボ又は本剤300 mgを14、22、30、38、46及び54週目（計6回）に30～60分かけて静脈内点滴投与した。非盲検コホートには、10週目非改善例を組入れ可とし、組入れ時を0x週目として、本剤300 mgを0x、2x、6x週目及び以降8週おきに、最短46週間、最長94週間非盲検下で投与した。

薬物動態評価用の血液検体は、2、6、10、14、22、30及び60週目の投与前に採取し、血清中MLN0002濃度を測定した。投与前の血液検体は可能な限り投与直前に採取した。

2）結果

治験実施計画書規定の採血時点における血清中MLN0002濃度を表2.7.2.2-16に示す。本剤群では、0、2、6週目及び以降8週ごとの投与により、14、22及び30週目のMLN0002の血清中トラフ濃度の中央値は10 μg/mLを超えて推移した。

表 2.7.2.2-16　潰瘍性大腸炎患者における血清中 MLN0002 濃度（CCT-101 試験）
（維持期の最大の解析対象集団）

投与群	血清中 MLN0002 濃度（μg/mL）	導入期 2 週目（投与前）	導入期 6 週目（投与前）	導入期 10 週目（投与前）	維持期 14 週目（投与前）	維持期 22 週目（投与前）	維持期 30 週目（投与前）	維持期 60 週目 [1)]
MLN0002	例数	30	27	32	30	26	25	25
	中央値	35.05	32.20	41.65	16.20	14.15	13.20	20.50
	最小値	16.6	17.7	16.6	4.40	0.838	0.845	2.16
	最大値	49.8	68.3	64.9	31.6	25.2	27.9	38.3

1)　60 週目は最終投与から 6 週後
総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Table 4.1.1m から引用

（2）海外第 III 相 潰瘍性大腸炎患者を対象とした導入・維持検証試験（C13006 試験）
：添付資料番号 5.3.5.1-2（評価）

1）試験デザイン及び方法

本治験は、中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者を対象として、本剤製造法 C 製剤 300 mg を静脈内点滴投与したときの導入療法及び維持療法における有効性を無作為割付、プラセボ対照、二重盲検により検討した。また、導入療法及び維持療法における本剤の安全性も合わせて検討した。本治験は、導入期（0～6 週目）及び維持期（6～52 週目）で構成された。導入期は 2 つのコホートから構成され、コホート 1（導入試験）では二重盲検下でプラセボ又は本剤 300 mg を、コホート 2 では非盲検下で本剤 300 mg を、それぞれ 0 及び 2 週目（計 2 回）に 30～60 分かけて静脈内点滴投与した。維持期では、導入期でプラセボ群に割り付けられた被験者は維持期終了（52 週目）まで継続し、導入期で本剤 300 mg 群に割り付けられ 6 週目に改善が見られなかった被験者では、維持期終了まで本剤 300 mg を 4 週ごとに静脈内点滴投与した。導入期で本剤 300 mg 群に割り付けられ 6 週目に改善が見られた被験者は、維持期として維持試験に二重盲検下で組み入れられ、表 2.7.2.2-17 のとおり、維持期終了（52 週目）まで静脈内点滴投与を行った。

表 2.7.2.2-17　維持期における投与量及び投与方法（C13006 試験）

投与群	投与量	投与方法
プラセボ	－	プラセボを 4 週ごと（6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46 及び 50 週目の計 12 回）に 30～60 分かけて静脈内点滴投与
Q4W	本剤 300 mg	MLN0002 300 mg を 4 週ごと（6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46 及び 50 週目の計 12 回）に 30～60 分かけて静脈内点滴投与
Q8W	本剤 300 mg	MLN0002 300 mg を 8 週ごと（6, 14, 22, 30, 38 及び 46 週目の計 6 回）に 30～60 分かけて静脈内点滴投与

薬物動態評価用の血液検体は、0、2、6、22 及び 46 週目の投与前後に、14 及び 38 週目は投与前のみそれぞれ採取し、血清中 MLN0002 濃度を測定した。また、基礎疾患の悪化時による規定外の来院時にも採血を実施した。投与前の血液検体は投与前 30 分以内に採取し、投与後の血液検体は、可能な限り点滴終了時点に近くかつ点滴開始後 2 時間以内となるよう採取した。

2）結果

治験実施計画書規定の採血時点における血清中 MLN0002 濃度を表 2.7.2.2-18 に示す。Q4W 群及び Q8W 群における投与前の血清中 MLN0002 濃度（トラフ濃度）は、導入期では同程度であったが、維持期では Q8W 群と比較して Q4W 群で高値を示した。

表 2.7.2.2-18　潰瘍性大腸炎患者における血清中 MLN0002 濃度（C13006 試験）
（薬物動態データの解析対象集団）

投与群	血清中 MLN0002 濃度（μg/mL）	導入期	維持期			
		6 週目（投与前）	14 週目（投与前）	22 週目（投与前）	38 週目（投与前）	46 週目（投与前）
Q4W	例数	122	115	98	87	82
	中央値	29.0	35.0	35.9	38.0	39.0
	（最小値、最大値）	(6.9, 140.0)	(2.2, 186.0)	(5.8, 129.0)	(0.0, 129.0)	(4.0, 179.0)
Q8W	例数	119	110	86	79	77
	中央値	26.8	10.0	9.6	9.5	9.8
	（最小値、最大値）	(1.9, 78.6)	(0.5, 172.0)	(0.4, 28.0)	(1.2, 167.0)	(2.4, 42.8)

総括報告書（5.3.5.1-2）Table 14.2.1.1BM から引用

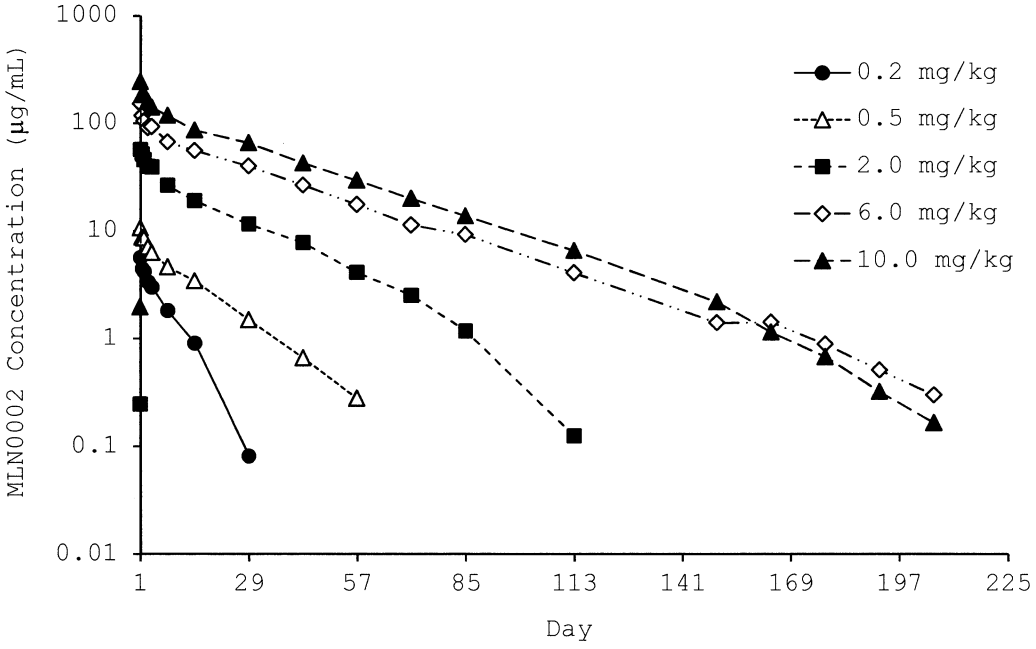
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 単回静脈内点滴投与による薬物動態及び薬力学

2.7.2.3.1.1 単回静脈内点滴投与による薬物動態

本剤 0.2～10.0 mg/kg 及び 300～750 mg の投与量において、単回静脈内点滴投与後の薬物動態データが得られた。血清中 MLN0002 濃度は、点滴投与終了時又はその付近で C_{max} に到達し、約 1～10 μg/mL に低下するまで 2 相性の消失を示した後、それ以降は非線形のより速やかな消失プロファイルを示した。このことから、低濃度域ではクリアランスが増加することが示唆された。

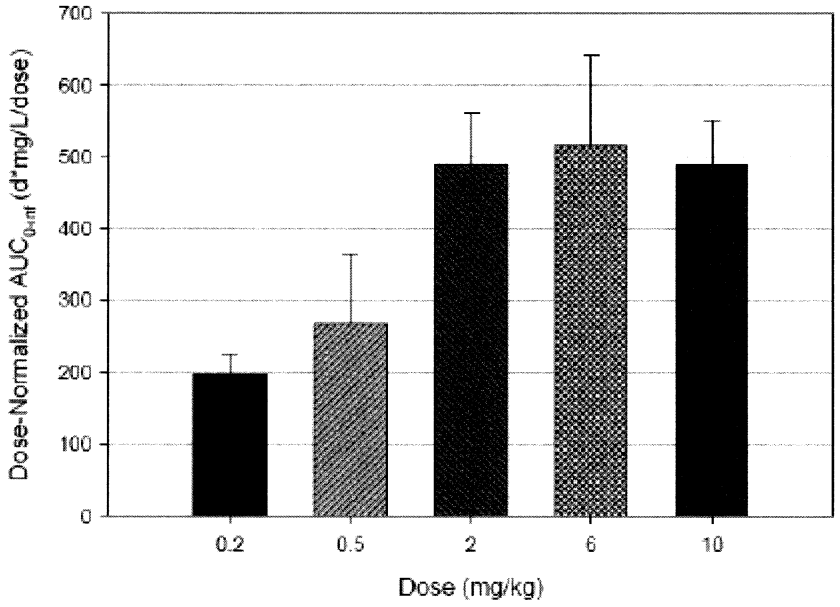
外国人の健康成人に本剤製造法 B 製剤 0.2～10.0 mg/kg を単回静脈内点滴投与したとき（C13001 試験）の平均血清中 MLN0002 濃度推移を図 2.7.2.3-1 に示す。



添付資料（5.3.5.3-3）Figure 1.1.1 から引用

図 2.7.2.3-1　MLN0002 の平均血清中濃度推移（片対数目盛）（C13001 試験）
（薬物動態データの解析対象集団）

C13001 試験において、用量補正した MLN0002 の AUC_{∞} を算出し、用量比例性について検討した。図 2.7.2.3-2 に示したように用量補正後の AUC_{∞} は、本剤 2.0 mg/kg までは投与量に伴い増加し、低い用量範囲（0.2～2.0 mg/kg）では MLN0002 の薬物動態は非線形性を示した。しかし、本剤 2.0 から 10.0 mg/kg までの用量範囲では、用量補正した AUC_{∞} に増加傾向は見られなかった。



総括報告書（5.3.3.1-2）Figure 11-3 から引用

図 2.7.2.3-2　用量補正後の AUC_{∞} の平均値及び標準偏差（C13001 試験）
（薬物動態データの解析対象集団）

同様に、クリアランス及び終末相の消失半減期の推定値は、検討した本剤 0.2～2.0 mg/kg の用量範囲において用量依存的であった。投与量の増加に伴いクリアランスは減少し終末相の消失半減期が延長した。しかし、本剤 2.0～10.0 mg/kg の用量範囲では、これら薬物動態学的パラメータに明確な変化は見られず、高濃度域では標的介在性の薬物消失（急速な消失過程）が飽和状態になることが示唆された。このため、本剤の高用量においては、内因性の抗体の消失経路である緩徐な線形の消失過程によるクリアランスが大部分を占めていると考えられた。

本剤の固定用量の単回静脈内点滴投与したときの薬物動態については、複数用量を検討した試験である C13009 試験における本剤 300 mg 群及び 600 mg 群を用いて検討した。MLN0002 の C_{max} 及び AUC_{∞} は、用量比に応じた増加を示した（表 2.7.2.3-1）。一方、クリアランス及び分布容積は、検討した用量範囲では投与量に依存しなかった。これは、体重換算の投与量を用いた C13001 試験成績と一致するものであった。

一般に、モノクローナル抗体医薬品は、標的抗原との飽和性の結合によって非線形の分布及び消失を示すことが知られている[1]。そのため、MLN0002 の薬物動態学的パラメータは、投与量及び濃度によって変動したものと考えられた。

表 2.7.2.3-1　単回静脈内点滴投与での検討用量における薬物動態
（薬物動態データの解析対象集団）

	製造法 C 製剤 単回投与試験			
パラメータ	300 mg (C13009 試験)	450 mg (C13012 試験)	600 mg (C13009 試験)	750 mg (C13013 試験)
例数	n = 10[1)]	n = 13	n = 24[2)]	n = 64[3)]
C_{max} (μg/mL)	115 (31.1)	187.5 (12.64)	206 (23.7)	238.86 (18.6)
AUC_{last} (μg·day/mL)	1990 (13.5)	NC	3750 (22.9)	5487.89 (23.3)
AUC_{∞} (μg·day/mL)	2000 (13.2)	NC	3890 (20.7)	5812.54 (20.2)
$t_{1/2z}$ (day)	18.3 (22.1)	NC	21.0 (20.9)	26.21 (16.9)
CL (L/day)	0.150 (12.2)	NC	0.154 (19.7)	NC
V_z (L)	3.87 (18.9)	NC	4.57 (27.8)	NC
V_{ss} (L)	4.49 (14.3)	NC	4.95 (20.9)	NC

NC：Not calculated

$t_{1/2z}$ を除くパラメータは、幾何平均（CV%）で表示した。$t_{1/2z}$ は算術平均（CV%）で表示した。各試験で採血スケジュールが異なる。全ての試験で静脈内点滴終了 5～10 分後を測定した。C13009 試験では、投与 1、2、12 及び 24 時間後、さらに 8～197 日目の間で 8 検体を測定した。C13012 試験では、5 及び 16 週目に測定した。C13013 試験では、18～127 日目の間に 5 検体を測定した。

1) C_{max} を除くパラメータでは n = 8
2) C_{max} を除くパラメータでは n = 22
3) C_{max} 及び AUC_{last} を除くパラメータでは n = 62

C13009 試験は総括報告書（5.3.3.1-1）Table 11-2 から引用
C13012 試験は総括報告書（5.3.4.1-1）Table 11-1 から引用
C13013 試験は総括報告書（5.3.4.1-2）Table 14.2.1.1C から引用

2.7.2.3.1.2 $\alpha_4\beta_7$ インテグリン飽和度

本剤の開発過程では、本剤の $\alpha_4\beta_7$ インテグリンへの結合の程度を評価する目的で 2 種類の薬力学マーカー（Act-1 及び MAdCAM-1-Fc）を用いた。Act-1 は本剤のイディオタイプドメイン由来のマウスモノクローナル抗体であり、本剤と同じ結合部位を有する。MAdCAM-1-Fc は、マウスモノクローナル抗体の Fc 部分の重鎖及び軽鎖と MAdCAM-1 との融合体で、MAdCAM-1 は $\alpha_4\beta_7$ インテグリンの内因性のリガンドである。これらの測定法では、$\alpha_4\beta_7$ インテグリンを有する細胞表面での Act-1 及び MAdCAM-1-Fc の結合度は、$\alpha_4\beta_7$ インテグリン結合部位数（本剤により結合阻害されていない部位）を示す。そのため、本剤による $\alpha_4\beta_7$ インテグリン結合部位への Act-1 及び MAdCAM-1-Fc の結合阻害の程度は、本剤による $\alpha_4\beta_7$ インテグリン飽和度を示す。

Act-1 は製造法 A 製剤を使用した試験で使用された唯一の結合バイオマーカーである。製造法 B 製剤を使用した C13001、C13002 及び C13009 試験では Act-1 及び MAdCAM-1-Fc の両者を用いた。2 種類のバイオマーカーから得られた所見は、概ね一致するものであった。MAdCAM-1 は $\alpha_4\beta_7$ インテグリンの内因性のリガンドであり、本剤に対する中和抗体による干渉を受ける可能性が低いことから、Act-1 測定法より測定精度が高いと考え、後期の臨床検討（C13006 試験、CPH-001 試験）では MAdCAM-1-Fc 結合阻害測定法のみを用いた。

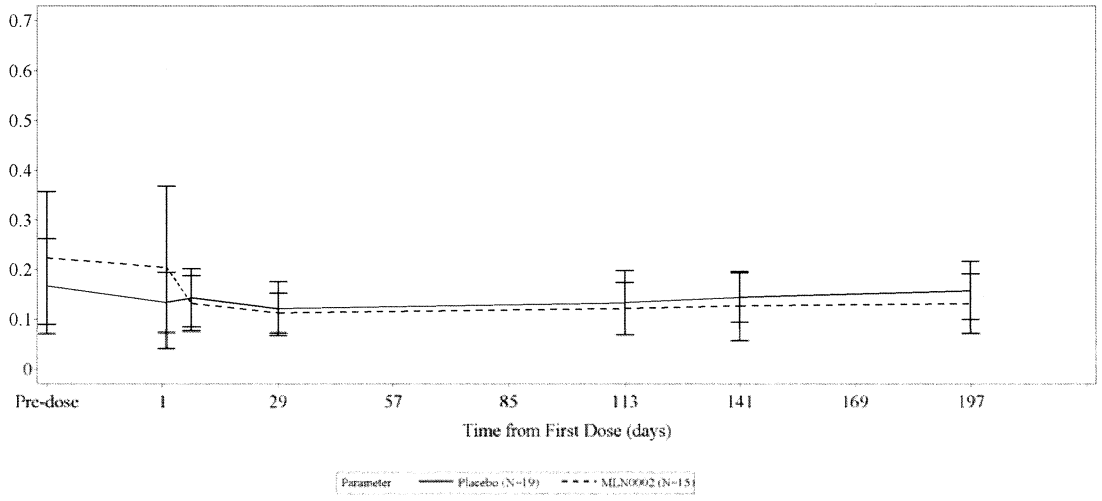
血清中 MLN0002 濃度と $\alpha_4\beta_7$ インテグリン飽和度の関係は本剤の開発過程で検討した。C13001 試験で示されたように、本剤の $\alpha_4\beta_7$ インテグリンへの結合は、本剤 0.2～10.0 mg/kg 投与後速やかに飽和することが明らかとなった。そのため、$\alpha_4\beta_7$ インテグリン結合阻害について明確な用量反応関係又は濃度反応関係を見出すことは困難であった。

臨床試験で用いた低用量を含む全ての投与量で、MLN0002 により $\alpha_4\beta_7$ インテグリンがほぼ完全に飽和されたことから、$\alpha_4\beta_7$ インテグリンへの Act-1 及び MAdCAM-1-Fc の結合の阻害は臨床効果の感度の良い予測指標とはならなかった。

2.7.2.3.1.3 白血球数

本剤が投与された被験者では、8 日目に $CD4^+$、$CD45RO^+$bright、$CD25^+$、β_7^+（腸管指向性）bright 細胞の小集団（$CD3^+$細胞の 2%未満）のみがベースラインから増加し、より程度は少ないが $CD8^+$、$CD45RO^+$bright、$CD25^+$、β_7^+（腸管指向性）bright 細胞も増加した（C13009 試験）。このリンパ球の小集団は、本剤が結合している細胞と考えられた。しかしながら、同様の増加は、その後の臨床試験（C13012 試験及び C13013 試験）では見られておらず、この増加の臨床的な意味合いは明確ではない。

全体及びフローサイトメトリーで選別された $CD34^+$細胞（造血前駆細胞）（図 2.7.2.3-3）、全 $CD3^+$細胞、$CD103^+$（α_E）細胞、全 $CD4^+$細胞、全 $CD8^+$細胞、β_7 メモリー細胞又は $CD25^-$T 細胞にはベースラインからの変化は見られず、また、B 細胞又はナチュラルキラー（NK）細胞にも明らかな変化は見られなかった。これらの結果は、循環白血球の増加や骨髄前駆細胞の循環血中への動員のような全身作用を引き起こすことなく、腸管選択性を示すという本剤の作用機序と一致していた（C13009 試験）。



総括報告書（5.3.3.1-1）Figure 11-5 から引用

図 2.7.2.3-3　末梢血における全 $CD34^+$細胞割合の経時的推移（平均値･標準偏差）（C13009 試験）

2.7.2.3.1.4 ヒトでの中枢系免疫監視機構

本剤の中枢系免疫監視機構に対する影響を検討するため、C13012 試験においてヒト脳脊髄液中のリンパ球数に対する本剤の影響を検討した。本剤はヒトの脳脊髄液中 $CD4^+$細胞数、$CD8^+$細胞数又は $CD4^+/CD8^+$細胞比に対して影響を及ぼさないことが示された。このことから、脳脊髄液中の免疫機構を障害し、進行性多巣性白質脳症（PML）のような日和見感染症のリスクを増加させる可能性は低いと考えられる。

2.7.2.3.1.5 抗原投与に対する免疫応答

本剤は経口コレラワクチンに対するセロコンバージョン率を低下させた。しかし、非経口のB型肝炎ワクチンに対するセロコンバージョン率は変化せず、経時的な抗HBs抗体価の幾何平均値も変化しなかった（C13013試験）。このことから、本剤は腸管での適応免疫応答を減弱するが、全身の適応免疫応答には影響を及ぼさないことが示された。

2.7.2.3.2 反復静脈内点滴投与による薬物動態及び薬力学

2.7.2.3.2.1 反復静脈内点滴投与による薬物動態

日本人の潰瘍性大腸炎患者を対象に、本剤150又は300 mgを1、15及び43日目に投与したとき（CPH-001試験）、血清中MLN0002濃度は投与量の増加に伴い増加し、同一投与量内において15及び43日目の投与前の血清中MLN0002濃度は概ね同じであり、反復投与による蓄積傾向は見られなかった。43日目のMLN0002のC_{max}及びAUCはいずれも投与量に比例して増加し、半減期は約16～17日と投与量間で差異は見られなかった。

海外の潰瘍性大腸炎患者を対象に本剤2.0、6.0又は10.0 mg/kgを1、15、29及び85日目に投与したとき（C13002試験）、血清中MLN0002濃度は投与量の増加に伴い増加し、15、29及び85日目の投与前の血清中MLN0002濃度は概ね同じであり、反復投与による蓄積傾向は見られなかった。85日目のMLN0002のC_{max}及びAUCはいずれも投与量に比例して増加し、半減期は約15～22日と投与量間で差異は見られず、本剤2.0～10.0 mg/kgの用量範囲で用量依存性は見られなかった。

2.7.2.3.2.2 $\alpha_4\beta_7$インテグリン飽和度

日本人の潰瘍性大腸炎患者に、本剤150及び300 mgを1、15及び43日目に投与し（CPH-001試験）、MAdCAM-1-Fc結合率から本剤のヒト$\alpha_4\beta_7$インテグリン飽和度を経時的に測定した成績から、本剤とヒト$\alpha_4\beta_7$インテグリンとの結合は投与期間中ほぼ完全に飽和していた。

海外の潰瘍性大腸炎患者に、本剤2.0、6.0及び10.0 mg/kgを、1、15、29及び85日目に投与し（C13002試験）、MAdCAM-1-Fc結合から本剤の$\alpha_4\beta_7$インテグリン飽和度を経時的に測定した成績から、本剤とヒト$\alpha_4\beta_7$インテグリンとの結合はいずれの投与量でも投与期間中ほぼ完全に飽和しており、最終投与から飽和状態の消失までの時間は投与量に比例した。

2.7.2.3.2.3 便中カルプロテクチン

便中カルプロテクチンは、炎症反応中に放出される好中球顆粒蛋白質で、好中球から便中へ放出されたカルプロテクチンは、腸管での炎症の程度と関連すると考えられる。

海外の潰瘍性大腸炎患者を対象としたC13006試験において、炎症のバイオマーカーとして便中カルプロテクチンを評価したところ、潰瘍性大腸炎患者では本剤の投与により便中カルプロテクチン量の減少傾向が見られた。

2.7.2.3.3 外因性要因の検討

2.7.2.3.3.1 薬物間相互作用

（1）他剤に及ぼす影響

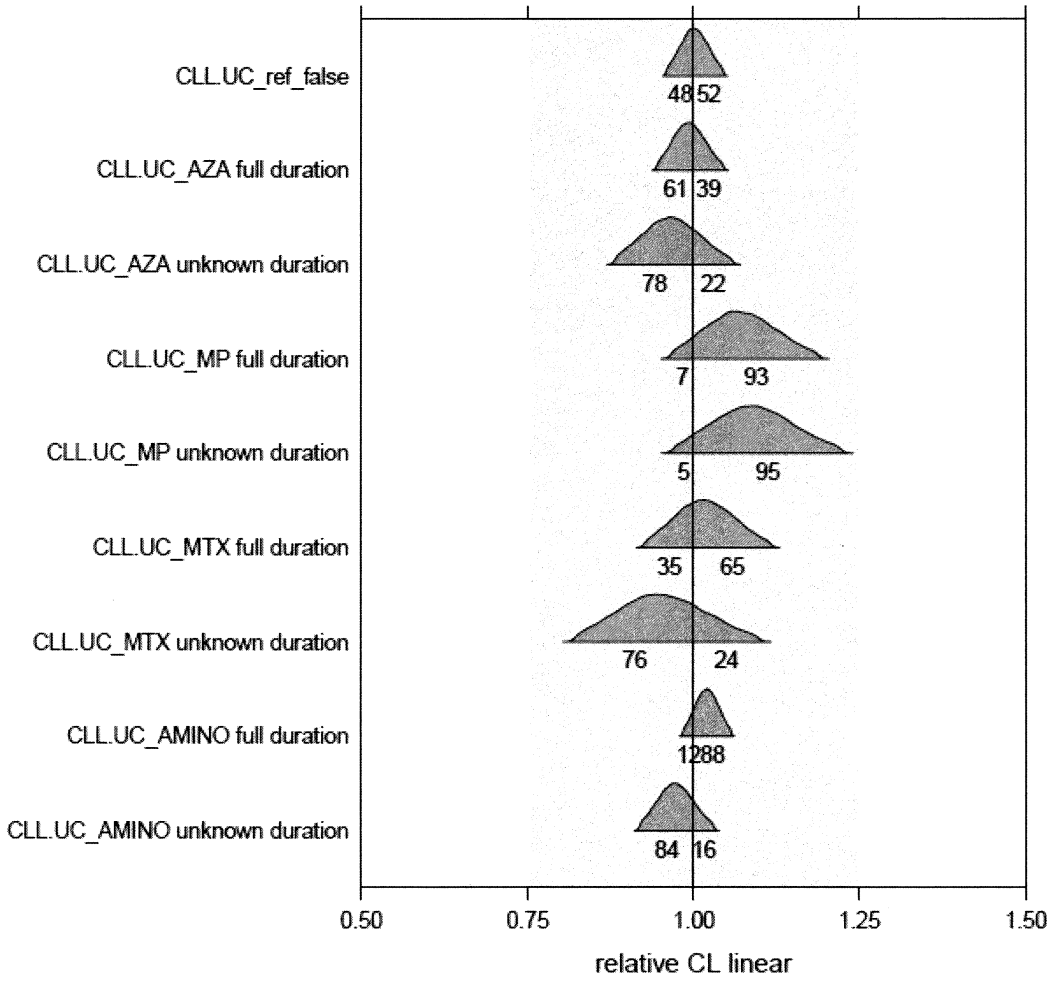
本剤の消失特性を考慮し、ヒト肝ミクロソーム／CYP 発現細胞のようなヒト生体試料を使用した標準的な *in vitro* 試験による薬物動態や相互作用の検討は実施しなかった。

公表されているデータから、臨床的に意味のあるモノクローナル抗体と併用薬剤間の相互作用は、作用機序のオーバーラップ、ターゲットの変化又は薬剤と疾患との相互作用時に発現することが示唆されている。サイトカインを調節するモノクローナル抗体は、P450 酵素の制御機構に影響を及ぼすことにより P450 を基質とする薬物の代謝に影響を与える可能性がある[4]。インターロイキン-6（IL-6）をはじめとするサイトカインは、様々な CYP 分子種を濃度依存的に抑制することが知られており、抗 IL-6 受容体抗体のようなサイトカイン調節薬は、CYP 分子種に対するサイトカインの抑制効果を打ち消し、CYP 活性を正常化することで、CYP 活性を変化させると考えられている[5][6][7]。

本剤はサイトカイン調節薬ではなく、作用は腸管に選択的であることから、全身性及び直接的にサイトカインに作用する薬剤と比較して、P450 酵素を介した薬物相互作用を惹起する可能性は低いと考えられる。

（2）他剤から受ける影響

免疫調節薬と本剤を併用投与した場合における免疫調節薬の MLN0002 に及ぼす影響及び MLN0002 が免疫調節薬に及ぼす影響を検討した臨床試験は実施されていない。海外試験データを用いた母集団薬物動態解析により、併用した免疫調節薬の本剤クリアランスに及ぼす影響を検討した。5-アミノサリチル酸及び免疫調節薬であるアザチオプリン、メトトレキセート及び 6-メルカプトプリンについて、全期間併用及び併用期間不明に分けて検討した。その結果、併用した 5-アミノサリチル酸及び免疫調節薬は本剤のクリアランスには臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。5-アミノサリチル酸及び免疫調節薬が本剤のクリアランスに及ぼす影響を図 2.7.2.3-4 に示す。



添付資料（5.3.3.5-2）Figure 35 から引用
CL_L = clearance of linear elimination pathway; UC = ulcerative colitis; AZA = azathioprine; MP = 6-mercaptopurine; MTX = methotrexate; AMINO = aminosalicylate.
（注）網掛けしたポリゴン（三角図形）は、薬物動態学的パラメータのマルコフ連鎖モンテカルロ法（MCMC）の事後分布から 60000 検体の 95%中央範囲（0.025< p< 0.975）内の測定値の平坦密度を表す。ポリゴンの幅は、不確実性に比例する。すべてのベイジアン MCMC サンプルは、最終の母集団解析モデルでの PK パラメータの点推定値で割って正規化した。
1 の値は共変量効果なしを示す。垂直線は参照値で引いており、網掛けした領域は最小の注目すべき不確実範囲を示すために用いた参照値の±25%である。ポリゴンの下の数値は参照範囲に対する事後分布の割合（パラメータ参照値両側の網掛けしていない及び網掛けした領域）を示す。

図 2.7.2.3-4　本剤のクリアランスに及ぼす免疫調節薬の影響

2.7.2.3.4 内因性要因の検討

海外臨床試験データを用いた母集団薬物動態解析から臨床的に意味のある共変量と考えられた血清アルブミン、体重、免疫原性（AVA）及び人種について、国内臨床試験及び海外臨床試験を併合したデータを用いた母集団薬物動態解析を実施することにより、これら内因性要因の薬物動態に及ぼす影響を検討した。体重（低体重、高体重）、性別及び人種については、第 I/II 相試験データからも検討した。

2.7.2.3.4.1 血清アルブミン値

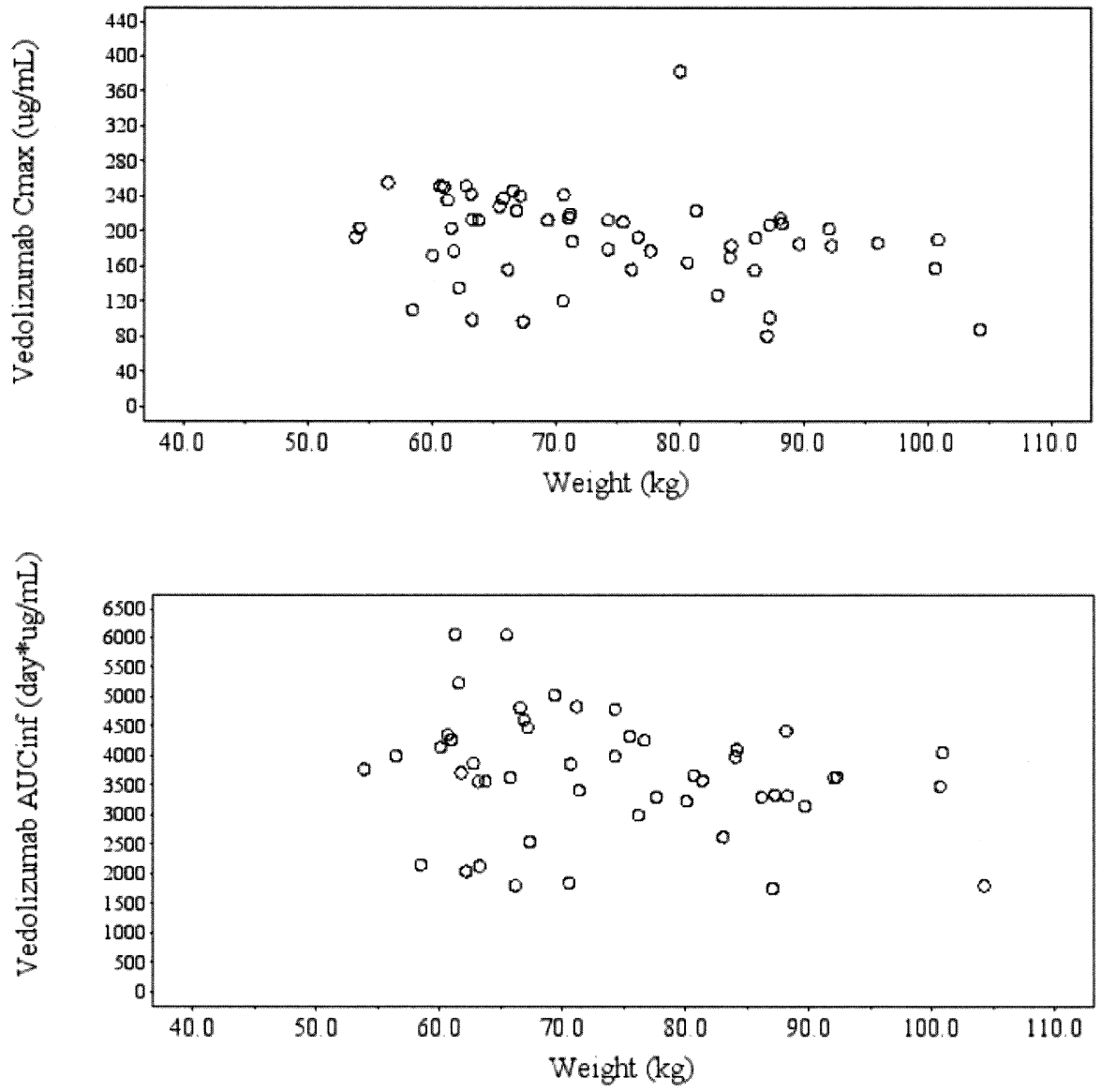
アルブミンは他の抗体薬のクリアランスに影響を及ぼすことが知られている[8]ため、本剤の薬物動態に及ぼす血清アルブミンのベースライン値の影響を、国内及び海外臨床試験デー

タを用いた母集団薬物動態解析により検討した。その結果、血清アルブミン値の点推定値は-1.19、その95%信頼区間は-1.26～-1.10と狭く、本剤のクリアランス（CL_L）に臨床的意味のある影響を及ぼす共変量であると考えられた（表2.7.2.3-6）。血清アルブミン値が2.7及び4.5 g/dL（5及び95パーセンタイル点）の被験者における本剤のクリアランスは、参照値（体重：70 kg、血清アルブミン値：4 g/dL、人種：非アジア人、AVA：陰性）の被験者の1.59（95%信頼区間：1.55～1.64）及び0.87倍（95%信頼区間：0.84～0.90）と推定された（図2.7.2.3-7）。

2.7.2.3.4.2 体重

本剤の薬物動態に及ぼす体重の影響を、健康成人及び患者にて検討した。第III相試験開始前に実施された第I相試験（C13005試験）において、体重換算した投与量を投与した場合、高体重の被験者では低体重の被験者と比べて曝露量が低い傾向が見られたことから、固定用量の投与を上回る利点はないことが示唆された。そのため、第III相試験は固定用量で実施した。

また、本剤300又は600 mgを単回投与したC13009試験の薬物動態データを用いて体重の影響を探索的に検討したところ、MLN0002のC_{max}及びAUC_{∞}は体重が大きいほどやや減少する傾向が見られた（図2.7.2.3-5）。



添付資料（5.3.5.3-2）Figure 14.2.3.8B、Figure 14.2.3.8A から引用

図 2.7.2.3-5　MLN0002 の C_{max} 及び AUC_{∞} と体重との関係（C13009 試験）
（薬物動態データの解析対象集団）

また、本剤の薬物動態に及ぼす体重の影響を、国内及び海外臨床試験データを用いた母集団薬物動態解析により検討した。体重は身体の大きさを表す変数として、アロメトリックな関係をモデルに含めて体重とクリアランスとの関係を検討した結果、点推定値は 0.477、その 95%信頼区間は 0.417～0.538 であった（表 2.7.2.3-6）。体重が 46 及び 106 kg（5 及び 95 パーセンタイル点）の被験者における本剤のクリアランスは、参照値（体重：70 kg、血清アルブミン値：4 g/dL、人種：非アジア人、AVA：陰性）の被験者の 0.82（95%信頼区間：0.79～0.85）及び 1.22 倍（95%信頼区間：1.18～1.26）と推定された（図 2.7.2.3-7）。

2.7.2.3.4.3 性別

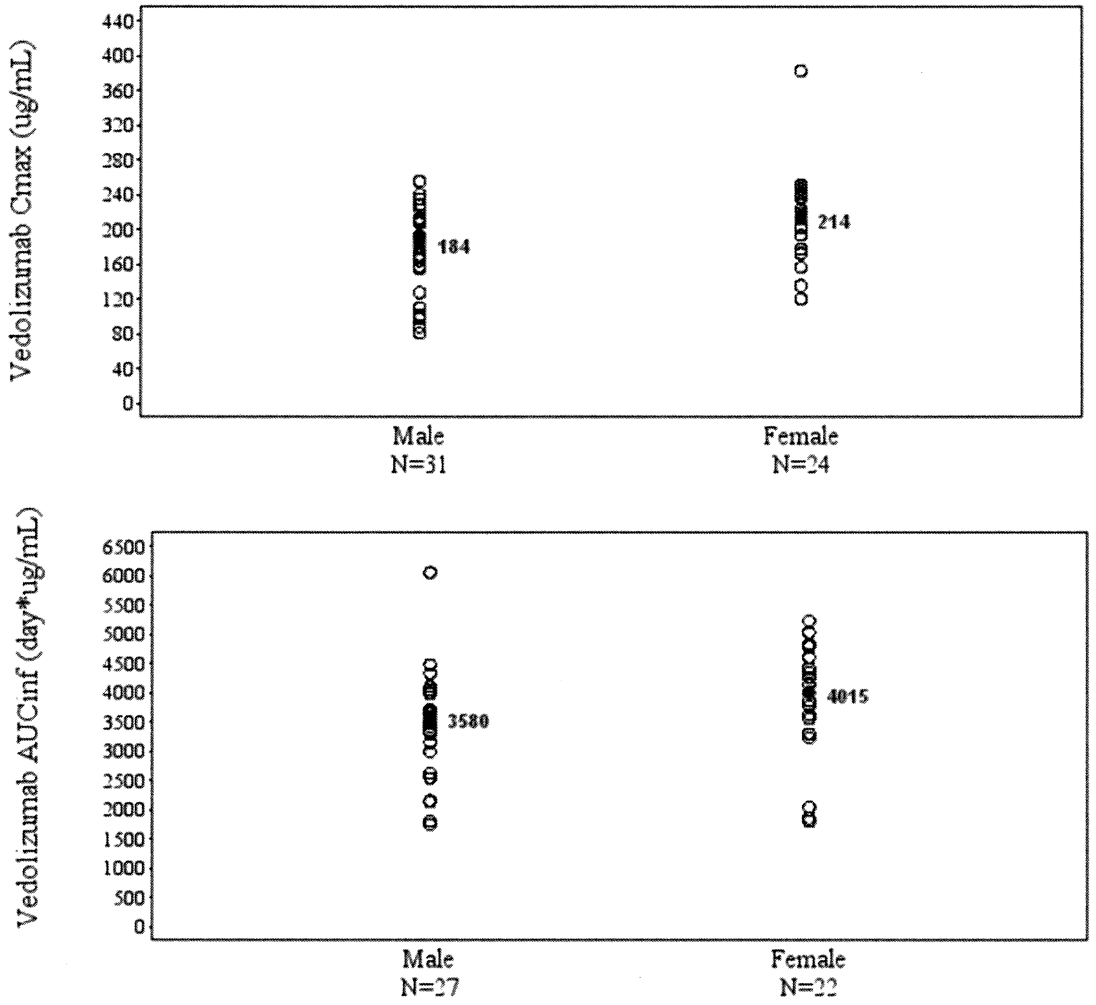
他の抗体薬では、性別が薬物動態に影響を及ぼすことが知られている[9][10]。本剤の薬物動態に及ぼす性別の影響は、第 I 相試験成績から検討した。

本剤の薬物動態に及ぼす性別の影響を検討する目的で、C13009 試験の薬物動態学的パラメータを性別ごとに集計した。本剤の C_{max} 及び AUC_{∞} は女性の方が男性に比べやや高かった（表 2.7.2.3-2 及び図 2.7.2.3-6）。

表 2.7.2.3-2　性別ごとの MLN0002 の薬物動態学的パラメータ（C13009 試験）
（薬物動態データの解析対象集団）

	MLN0002 300 mg 又は 600 mg	
パラメータ	男性	女性
例数	31	24
C_{max} (μg/mL)	168 (32%)	210 (23%)
例数	27	22
AUC_{∞} (μg·day/mL)	3388 (31%)	3739 (31%)

測定値は幾何平均（CV%）で表示した。
添付資料（5.3.5.3-2）Table 14.2.5.1A、Table 14.2.5.1B から引用



白丸：個別値、黒丸：中央値
添付資料（5.3.5.3-2）Figure 14.2.3.6B、Figure 14.2.3.6A から引用

図 2.7.2.3-6　性別ごとの MLN0002 の C_{max}（上図）及び AUC_{∞}（下図）（C13009 試験）（薬物動態データの解析対象集団）

2.7.2.3.4.4 免疫原性

本剤の薬物動態に及ぼす AVA の影響を、国内及び海外臨床試験データを用いた母集団薬物動態解析により検討した。その結果、AVA が陽性（抗体価=250）の被験者における本剤のクリアランスは、参照値（体重：70 kg、血清アルブミン値：4 g/dL、人種：非アジア人、AVA：陰性）の被験者の 1.49 倍（95%信頼区間：1.34～1.64）と推定された（図 2.7.2.3-7）。また、臨床試験成績に基づく検討結果の詳細については、2.7.2.4.1 に示す。

2.7.2.3.4.5 腎及び肝機能障害

本剤は、ヒト $\alpha_4\beta_7$ インテグリンを標的としたヒト化 IgG1 モノクローナル抗体であり、主な消失経路は内因性の免疫グロブリンの消失経路と同じ蛋白質分解及び受容体媒介性の消失であると考えられることから、腎機能及び肝機能障害患者を対象にした臨床試験は実施しなかった。

2.7.2.3.4.6 人種

本剤の薬物動態に及ぼす人種の影響を、国内及び海外の第 I/II 相及び第 III 相試験成績から検討した。

(1) 国内及び海外第 I/II 相試験

CPH-001 試験は、日本人において経時的に血清中 MLN0002 濃度を測定し薬物動態を評価した唯一の試験であり、体重換算の投与量を用いた成績はない。本剤の 2.0～10.0 mg/kg の用量範囲において MLN0002 の薬物動態は用量比例性が確認されていることから、外国人の体重を 75 kg と想定し C13002 試験 2.0 mg/kg（固定用量として 150 mg）と CPH-001 試験 150 mg の薬物動態学的パラメータを比較した結果、人種間で大きな差は見られなかった。なお、C13002 試験 2.0 mg/kg 群の薬物動態データの解析対象集団 10 例の体重の平均値は 71.81 kg で、実際の個体当たりの投与量の平均値は 143.62 mg であり、CPH-001 試験での投与量（150 mg）と同程度であった。以上のことから、実体重に基づいても、薬物動態学的パラメータについて、人種間で大きな差は見られなかった（表 2.7.2.3-3）。

表 2.7.2.3-3　日本人と外国人の AUC 及び C_{max}（薬物動態データの解析対象集団）

試験	投与量	例数	AUC (Day 0-14) (μg·day/mL)	C_{max} (μg/mL)
CPH-001 試験 [1)]	150 mg [2)]	n=3	406 (11.8)	52.2 (19.8)
C13002 試験 [3)]	2.0 mg/kg [4)]	n=10	370 (16)	53.4 (16.4)

数値は幾何平均、（ ）内は CV%

1)　添付資料（5.3.5.3-3）Table 2.1.1.1 から引用

2)　CPH-001 試験の被験者 3 例の体重の平均値（標準偏差）は 58.97 (17.655) kg であった。

3)　総括報告書（5.3.3.2-3）Table 11-2 から引用

4)　実際の外国人 10 例の体重の平均値（標準偏差）は 71.81 (20.823) kg であり、投与量の平均値は 143.62 mg であった。

(2) 国内及び海外第 III 相試験

国内及び海外の潰瘍性大腸炎患者に、本剤 300 mg を 0 及び 2 週目、6 週目から 8 週ごとに投与した第 III 相試験〔CCT-101 試験及び C13006 試験〕の血清中トラフ濃度を比較したところ、国内外で大きな差は見られなかった（表 2.7.2.3-4）。

表 2.7.2.3-4　国内外の潰瘍性大腸炎患者における MLN0002 の血清中トラフ濃度

試験		導入期	維持期			
		6 週目（投与前）	14 週目（投与前）	22 週目（投与前）	38 週目（投与前）	46 週目（投与前）
CCT-101 試験 [1)]	例数	27	30	26		
	中央値	32.20	16.20	14.15	NA	NA
	（最小値、最大値）	(17.7, 68.3)	(4.40, 31.6)	(0.838, 25.2)		
C13006 試験 [2)]	例数	119	110	86	79	77
	中央値	26.8	10.0	9.6	9.5	9.8
	（最小値、最大値）	(1.9, 78.6)	(0.5, 172.0)	(0.4, 28.0)	(1.2, 167.0)	(2.4, 42.8)

NA：データなし

1) 総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Table 4.1.1 m から引用

2) 総括報告書（5.3.5.1-2）Table 14.2.1.1BM から引用

また、本剤の薬物動態に及ぼす人種の影響を、国内及び海外臨床試験データを用いた母集団薬物動態解析により検討した。その結果、アジア人の被験者における本剤のクリアランスは、参照値（体重：70 kg、血清アルブミン値：4 g/dL、人種：非アジア人、AVA：陰性）の被験者の 1.08 倍（95%信頼区間：1.03～1.12）と推定されたことから、人種間で本剤の薬物動態は類似していると考えられた（図 2.7.2.3-7）。

2.7.2.3.5 母集団薬物動態

2.7.2.3.5.1 国内及び海外臨床試験データを用いた母集団薬物動態

日本人の潰瘍性大腸炎患者における本剤の薬物動態特性を把握し、本剤の薬物動態に及ぼす共変量の影響を評価するため、国内及び海外臨床試験より得られたデータを用いて母集団薬物動態を行った。

（1）方法

国内 CPH-001 試験及び CCT-101 試験、海外 C13006 試験及び C13007 試験（計 4 試験）を併合した試験成績から母集団薬物動態解析用のデータセットを作成し、モデル構築は海外申請時に潰瘍性大腸炎患者（C13002 試験及び 13006 試験）、クローン病患者（C13007 試験及び 13011 試験）及び健康成人（C13009 試験）の広範な薬物動態及び被験者背景データをもとに構築された最終モデルを参考とした。

構造モデルとして線形消失過程のクリアランス（CL_L）、最大消失速度（V_{max}）、最大消失速度の 50%を示す濃度（K_m）、中心コンパートメントの分布容積（V_c）、末梢コンパートメントの分布容積（V_p）及びコンパートメント間クリアランス（Q）を用いた 0 次吸収、線形及び非線形クリアランスを含む 2-コンパートメントモデルを選択した。基本モデルは、構造モデルに血清アルブミン、体重、AVA 及び人種の影響を組み込んだモデル（表 2.7.2.3-5）を選択し、共変量モデル及び誤差モデル等の検討を行い最終モデルを構築した。

表 2.7.2.3-5　基本モデルとして組み込まれた共変量

共変量	パラメータ
血清アルブミン	CL_L
体重	CL_L、V_{max}、V_c、V_p、Q
AVA	CL_L
人種（アジア人、非アジア人）	CL_L

添付資料（5.3.3.5-1）Table 2 から引用

（2）結果及び考察

本剤の母集団薬物動態解析には、1870 例の被験者から得られた合計 16412 時点の評価可能な血清中 MLN0002 濃度データを用いた。本剤の薬物動態は、0 次吸収、線形及び非線形クリアランスを含む 2-コンパートメントモデルにより表現可能であり、CL_L、V_c、V_p、V_{max} 及び Q の個体間変動は、アロメトリックスケール式で組み込んだ体重によって説明された。血清アルブミン、AVA 及び人種は CL_L の予測因子（人種以外は時間依存的因子）として組み込まれ、人種以外の共変量は本剤の薬物動態に臨床的意味のある影響を及ぼす共変量と考えられた。診断プロットから、最終モデルは実測値と概ね一致しており系統的バイアスも見られな

かった。モデルの評価結果により、最終モデルの固定効果及び変量効果ともに実測値を反映していることが確認された。比例残差誤差の推定値は17.8%CVと比較的小さい値であった。

当該最終モデルにおける共変量は、海外申請時の最終モデルと比較してCL_Lの共変量にAVA及び人種がそれぞれ組み込まれている点に差異が見られた。しかしながら、海外申請時のAVA測定法には薬剤耐性による感度の問題も知られていることから、CL_Lに及ぼすAVAの影響の程度を両最終モデル間で直接比較することは不可能である。また、人種はCL_Lに対して統計学的に有意な共変量であったものの、非アジア人に対するアジア人のCL_Lの比は1.08倍と低値であった。

最終モデルより得られた母集団パラメータ推定値（95%信頼区間）及びCL_Lに及ぼす共変量の影響をそれぞれ表2.7.2.3-6及び図2.7.2.3-7に示す。

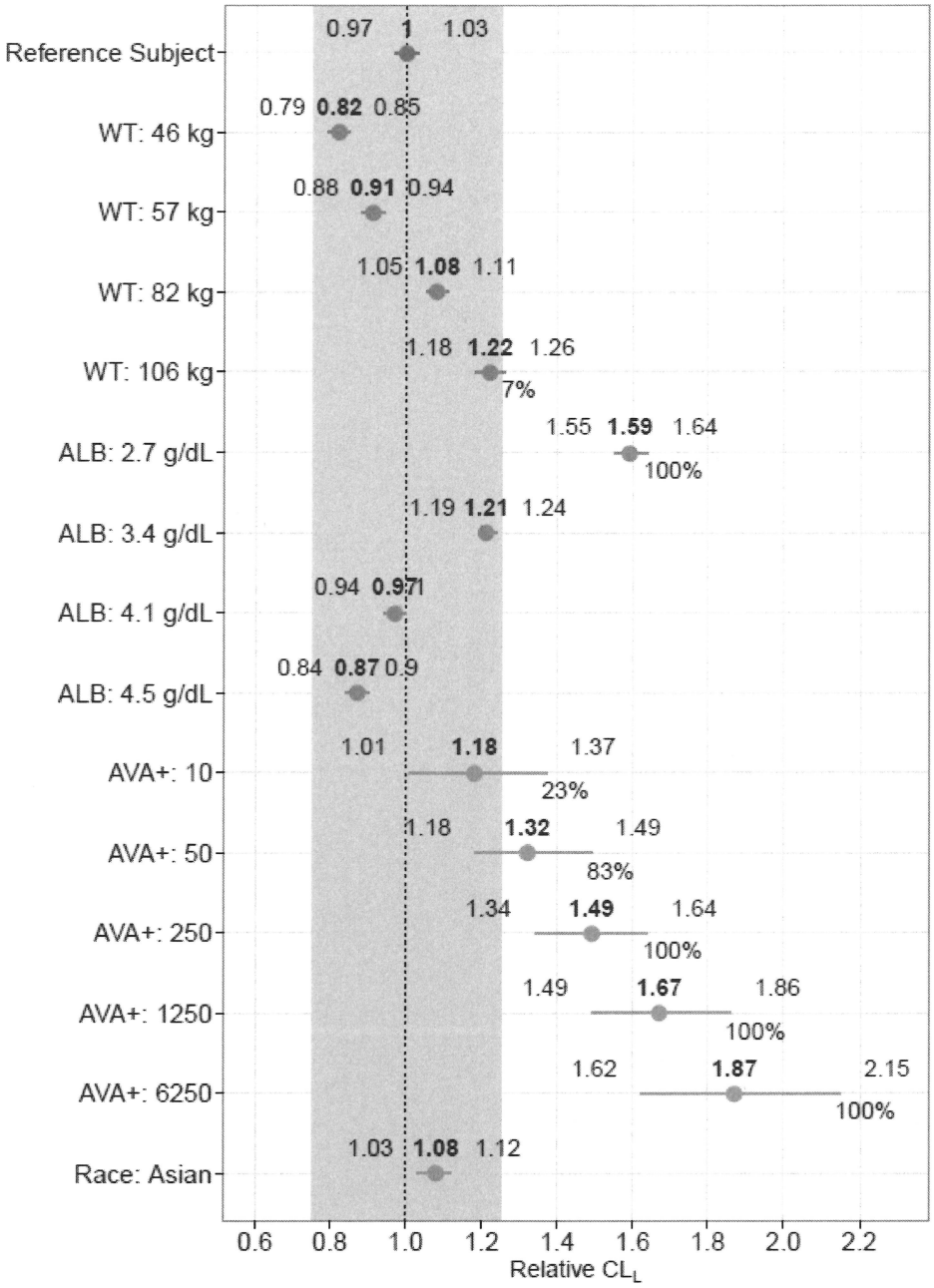
表 2.7.2.3-6 最終モデルより得られた母集団パラメータ推定値

薬物動態パラメータ	NONMEM パラメータ	推定値 [1)]	95%信頼区間 [1)]
AVA– CL_L (L/day)	$\exp(\theta_1)$	0.164	(0.160, 0.169)
AVA+ CL_L (L/day)	$\exp(\theta_2)$	0.244	(0.220, 0.270)
Vc (L)	$\exp(\theta_3)$	3.16	(3.11, 3.21)
Vp (L)	$\exp(\theta_4)$	1.85	(1.72, 1.99)
$Vmax$ (mg/day)	$\exp(\theta_5)$	0.241	(0.192, 0.308)
Q (L/day)	$\exp(\theta_6)$	0.160	(0.149, 0.172)
Km (μg/mL)	$\exp(\theta_7)$	0.855	(0.624, 1.15)
CL_L ~ WT	θ_8	0.477	(0.417, 0.538)
CL_L ~ ALB	θ_9	-1.19	(-1.26, -1.10)
CL_L ~ AVA+	θ_{10}	0.0710	(0.0386, 0.105)
CL_L ~ Race : Asian	$\exp(\theta_{11})$	1.08	(1.03, 1.12)
V_c ~ WT	θ_{12}	0.470	(0.429, 0.512)
V_p ~ WT	θ_{13}	1.00 Fixed	
V_{max} ~ WT	θ_{14}	0.750 Fixed	
Q ~ WT	θ_{15}	0.750 Fixed	
IIV CL_L ($\omega^2_{CL_L}$)	$\Omega_{1.1}$ CL_L (η_1)	0.0900 (%CV=30.7)	(0.0827, 0.0980)
$COV_{CL_L-V_c}$	$\Omega_{2.1}$ $COV_{CL_L-V_c}$	0.0350 (CORR=0.583)	(0.0309, 0.0394)
IIV V_c ($\omega^2_{V_c}$)	$\Omega_{2.2}$ V_c (η_2)	0.0400 (%CV=20.2)	(0.0364, 0.0440)
$COV_{CL_L-V_p}$	$\Omega_{3.1}$ $COV_{CL_L-V_p}$	0.00805 (CORR=0.0422)	(-0.00661, 0.0227)
$COV_{V_c-V_p}$	$\Omega_{3.2}$ $COV_{CL_L-V_p}$	0.0483 (CORR=0.380)	(0.0371, 0.0600)
IIV V_p ($\omega^2_{V_p}$)	$\Omega_{3.3}$ V_p (η_3)	0.404 (%CV=70.5)	(0.334, 0.489)
IIV V_{max} ($\omega^2_{V_{max}}$)	$\Omega_{4.4}$ V_{max} (η_4)	0.00 Fixed	
IIV Q (ω^2_Q)	$\Omega_{5.5}$ Q (η_5)	0.00 Fixed	
IIV K_m ($\omega^2_{K_m}$)	$\Omega_{6.6}$ K_m (η_6)	0.00 Fixed	
IOV CL_L ($\omega^2_{\text{IOV } CL_L}$)	$\Omega_{7.7}$ IOV CL_L (η_{7-18})	0.0409 (%CV=20.4)	(0.0353, 0.0469)
Res_{prop} (σ^2_{prop})	$\Sigma_{1.1,prop}$ (ε_1)	0.0317 (%CV=17.8)	(0.0303, 0.0333)

1) 自然対数領域でモデル化された θ の推定値はべき乗して示した。パラメータ推定値と 95%信頼区間はベイジアン事後確率分布の中央値、2.5 及び 97.5 パーセンタイル点から得られた。薬物動態モデルパラメータの各共変量における推定値は参照値［体重（WT）：70 kg、血清アルブミン値（ALB）：4 g/dL、人種（Race）：非アジア人、AVA–：抗体価<10、AVA+：抗体価=250］に基づき示した。

ALB = 血清アルブミン値(g/dL)、CORR = 相関係数(r)、COV = 共分散、%CV = パーセント変動係数、IIV = 個体間変動(分散：ω^2)、IOV = 時期間変動(分散：ω^2)、Res_{prop} = 比例残差変動(分散：σ^2_{prop})、WT = 体重(kg)

添付資料（5.3.3.5-1）Table 7 から引用



参照値［体重（WT）：70 kg、血清アルブミン値（ALB）：4 g/dL、人種（Race）：非アジア人、AVA：陰性（抗体価<10）］の被験者に対する相対 CL_L を共変量値ごとにプロットした。体重及び血清アルブミン値は 5、25、75 及び 95 パーセンタイル点について、AVA 陽性は各抗体価についてそれぞれ評価した。
丸印及び水平線は相対 CL_L の中央値及び 95%信頼区間を、網掛け領域は参照値の被験者（相対 CL_L=1）の ± 25%変動範囲をそれぞれ示す。
添付資料（5.3.3.5-1）Figure 23 から引用

図 2.7.2.3-7　MLN0002 の CL_L に及ぼす共変量の影響

2.7.2.3.6 曝露反応関係

CCT-101 試験での 10 週目の MLN0002 の血清中トラフ濃度（μg/mL）の四分位点（Min<= - <18.60、18.60<= - <32.35、32.35<= - <40.70、40.70<= - <=Max）別の 10 週目改善率、並びに C13006 試験での 6 週目の MLN0002 の血清中トラフ濃度（μg/mL）の四分位点（Min<= - <17.2、17.2<= - <24.9、24.9<= - <33.4、33.4<= - <=Max）別の 6 週目改善率を表 2.7.2.3-7 に示す。

表 2.7.2.3-7　有効性評価時点の血清中 MLN0002 濃度の四分位点ごとの改善率

			MLN0002 血清中トラフ濃度（μg/mL）[1]			
		プラセボ	Q1	Q2	Q3	Q4
CCT-101 試験	例数	82	27	28	27	28
	改善 [2]	27 (32.9)	5 (18.5)	9 (32.1)	14 (51.9)	23 (82.1)
C13006 試験	例数	149	52	53	51	54
	改善 [3]	38 (25.5)	15 (28.8)	25 (47.2)	23 (45.1)	40 (74.1)

数字は例数。（ ）内は%

1)　MLN0002 の血清中トラフ濃度は CCT-101 試験については 10 週目のものを、C13006 試験については 6 週目のものをそれぞれ用いた。それぞれの四分位点については、CCT-101 試験が（Min<= - <18.60、18.60<= - <32.35、32.35<= - <40.70、40.70<= - <=Max）であり、C13006 試験が（Min<= - <17.2、17.2<= - <24.9、24.9<= - <33.4、33.4<= - <=Max）であった。

2)　10 週目の改善率

3)　6 週目の改善率

CTD 用解析結果 8（5.3.5.3-11）の Table 1.3 MLN0002 Conc. (μg/mL) at Week 10_2 及び MLN0002 Conc. (μg/mL) at Week 6 Predose から引用

CCT-101 試験の 10 週目の血清中 MLN0002 濃度別の 10 週目改善率、C13006 試験の 6 週目の血清中 MLN0002 濃度別の 6 週目改善率は、一部の層を除き、概ね血清中 MLN0002 濃度が高いほど改善率が高い傾向が見られた。

抗 TNFα 抗体治療歴の有無別に検討した結果を表 2.7.2.3-8 に示す。

表 2.7.2.3-8　抗 TNFα 抗体治療歴の有無別の有効性評価時点の血清中 MLN0002 濃度の四分位点ごとの改善率

	抗 TNFα 抗体治療歴（有／無）			MLN0002 血清中トラフ濃度（μg/mL）[1]			
			プラセボ	Q1	Q2	Q3	Q4
CCT-101 試験	有	例数	41	16	21	14	5
		改善 [2]	12 (29.3)	2 (12.5)	6 (28.6)	7 (50.0)	3 (60.0)
	無	例数	41	11	7	13	23
		改善 [2]	15 (36.6)	3 (27.3)	3 (42.9)	7 (53.8)	20 (87.0)
C13006 試験	有	例数	73	24	25	25	12
		改善 [3]	18 (24.7)	5 (20.8)	11 (44.0)	10 (40.0)	9 (75.0)
	無	例数	76	28	28	26	42
		改善 [3]	20 (26.3)	10 (35.7)	14 (50.0)	13 (50.0)	31 (73.8)

数字は例数。（ ）内は%

1)　MLN0002 の血清中トラフ濃度は CCT-101 試験については 10 週目のものを、C13006 試験については 6 週目のものをそれぞれ用いた。それぞれの四分位点については、抗 TNFα 抗体治療歴の有無で層別したものではなく、全体に対する四分位点を用いた。CCT-101 試験が（Min<= - <18.60、18.60<= - <32.35、32.35<= - <40.70、40.70<= - <=Max）であり、C13006 試験が（Min<= - <17.2、17.2<= - <24.9、24.9<= - <33.4、33.4<= - <=Max）であった。

2)　10 週目の改善率

3)　6 週目の改善率

CTD 用解析結果 8（5.3.5.3-11）の Table 1.1 及び Table 1.2 MLN0002 Conc. (μg/mL) at Week 10_2 及び MLN0002 Conc. (μg/mL) at Week 6 Predose から引用

表 2.7.2.3-8 からも血清中 MLN0002 濃度が高いほど改善率が高くなる傾向が見られた。さらに、抗 TNFα 抗体治療歴ありの集団では抗 TNFα 抗体治療歴なしの集団と比較して、同一濃度における有効性が低い傾向も見られた。同様の傾向が C13006 試験でも認められていることから、国内外の曝露反応関係に大きな差はないと考えられた。

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 免疫原性

CPH-001 試験及び C13006 試験での本剤の免疫原性は酵素免疫測定（ELISA）法を用いて評価したが、本法の薬剤耐性は 500 ng/mL の陽性対照存在下では 500 ng/mL～1 μg/mL であり、本剤が残存した検体を用いて評価したことにより、本剤の免疫原性が過小評価されている可能性が考えられた。そのため、より高感度の電気化学発光（ECL）法を開発し、CPH-001 試験及び C13006 試験の終了後に保存検体を用いて再評価した。ECL 法の薬剤耐性は 500 ng/mL の陽性対照存在下では 50 μg/mL であり、100 ng/mL の陽性対照存在下では 25 μg/mL であった。同様に、CPH-001 試験及び C13006 試験での中和抗体はフローサイトメトリー法を用いて評価したが、より高感度の ECL 法を開発し、両試験の終了後に保存検体を用いて再評価した。CCT-101 試験では AVA 及び中和抗体はいずれも新測定法である ECL 法を用いて評価した。分析の詳細は、2.7.1.1.3.2 に記載した。

いずれの測定法でも初めに全ての検体に対してスクリーニング検査を行い、スクリーニング検査で陽性と判定された検体に対して確認試験によって力価を測定し、力価が測定された検体のみを陽性と判定した。陽性検体については続いて中和抗体の測定を行った。

本項では、申請製剤である製造法 C 製剤を用いた日本人を対象に実施した反復投与試験（CPH-001 試験）及び第 III 相試験（CCT-101 試験、C13006 試験）における新測定法（ECL 法）を用いた免疫原性の結果について記載し、他の臨床試験（C13009 試験、C13012 試験、C13013 試験及び C13008 試験）における免疫原性の結果、並びに CPH-001 試験及び C13006 試験での旧測定法を用いた免疫原性の結果については、それぞれの治験総括報告書に記載した。

2.7.2.4.1.1 臨床試験におけるヒト抗ヒト抗体（AVA）結果

本剤に対する AVA 及び中和抗体の測定は、以下の表 2.7.2.4-1 に記載した時点で行った。

表 2.7.2.4-1　各試験における AVA 及び中和抗体の評価時点

試験	評価時点
CPH-001	0 週、2、4、6、8、10、14、18、22、26、30、34 週
CCT-101	盲検コホート：0 週、10（又は早期終了）、30、60（又は早期終了）、最終投与 16 週後 非盲検コホート：0 週、0x、10x、30x、62x、94x 週及び最終投与 16 週後
C13006 [1)]	0 週（投与前）、6、14、26、38、52 週（又は早期終了）及び最終投与 16 週後（66 週）

1) AVA 及び中和抗体評価用の検体については上記の評価時点に加えて、疾患悪化による予定外の来院時にも採取した。

（1）定義

この分析において使用される AVA の定義は、以下のとおりである。

- AVA 陰性：スクリーニング試験で陰性と判定された検体及びスクリーニング試験で陽性と判定されたが、確認試験で陽性結果が再現されなかった検体
- AVA 陽性：スクリーニング試験と確認試験の両方で陽性と判定された検体
- AVA 中和陽性：中和抗体測定試験で陽性と判定された検体

被験者の AVA ステータスは、以下のように 3 つのカテゴリーに分類した。

- 陰性：MLN0002 投与後のいずれの時点においても AVA 陰性と判定された被験者

○ 陽性：MLN0002 投与後のいずれかの時点で AVA 陽性と判定された被験者
・一過性陽性：投与後の 1 時点において AVA 陽性と判定された被験者
・持続性陽性：投与後 2 時点以上で連続して AVA 陽性と判定された被験者

なお、ベースライン時に AVA 陽性の被験者は、0 週（投与前）の検体が AVA 陽性である被験者と定義した。

免疫原性データは、試験の感度及び特異性に強く依存する。さらに、各試験における抗体陽性率は、抗体検査のために採取された被験者の血液中の本剤の薬物濃度、検体の取り扱い、検体採取のタイミング、併用薬及び基礎疾患などを含め、様々な要因の影響を受ける可能性がある。こうした理由から、本剤に対する抗体の陽性率とその他の製剤に対する抗体の陽性率については単純には比較することはできないことに留意が必要である。

(2) 出現頻度

MLN0002 の投与期間が異なる被験者は臨床試験及び被験者ごとに異なることから、AVA 及び中和抗体の出現頻度については被験者を以下の 4 つのグループに分類して集計した。

○ 本剤を 1、15 及び 43 日目に合計 3 回投与（CCT-101 試験の導入期に相当）された被験者（CPH-001 試験）
○ 継続的に本剤の投与を受けた被験者（CCT-101 試験及び C13006 試験）
○ 継続的にプラセボの投与を受けた被験者（C13006 試験）
○ 導入期に本剤の投与を受けた後で、維持期にプラセボを投与された被験者（CCT-101 試験及び C13006 試験）

1) 本剤を導入期のみに 3 回投与された被験者（CPH-001 試験）

安全性解析対象集団において、本剤 150 mg 群では 3 例中 1 例で陽性が確認された。この被験者は一過性陽性であり、中和抗体も確認された。本剤 300 mg 群では 6 例中 1 例で陽性が確認された。この被験者は AVA 持続性陽性であり、中和抗体も確認された（表 2.7.2.4-2）。

表 2.7.2.4-2　CPH-001 試験における AVA 発現状況（安全性解析対象集団）

AVA 発現状況	MLN0002 150 mg n= 3	MLN0002 300 mg n= 6
AVA 陰性	2 (66.7)	5 (83.3)
AVA 陽性	1 (33.3)	1 (16.7)
一過性	1 (33.3)	0
持続性	0	1 (16.7)
中和抗体陽性	1 (33.3)	1 (16.7)

数字は例数、( ) 内は%。割合は欠測していないデータに基づいて算出した。
陰性：MLN0002 投与後のいずれの時点においても AVA 陰性と判定された被験者
陽性：MLN0002 投与後のいずれかの時点で AVA 陽性と判定された被験者
一過性陽性：投与後の 1 時点において AVA 陽性と判定された被験者
持続性陽性：投与後 2 時点以上で連続して AVA 陽性と判定された被験者
総括報告書補遺 1（5.3.3.2-1）Table 2.a から引用

2）導入期と維持期において本剤の継続的な投与を受けた被験者（CCT-101 試験及び C13006 試験）

CCT-101 試験における導入期及び維持期を含めた全期間での AVA の発現状況を表 2.7.2.4-3 に示す。本試験では、維持期に本剤群に割り付けられた全 33 例は、導入期を含めて本剤投与が継続されており、これらの被験者においては AVA 陽性の被験者はいなかった。本試験では導入期の 10 週目非改善例や、維持期における疾患悪化例、救済治療例、60 週目完了例は非盲検コホートへ組入れられた。非盲検コホートに組み入れられた被験者には、組入れ時を 0x 週目として、本剤 300 mg が 0x、2x、6x 週目及び以降 8 週おきに最長 94 週間非盲検下で投与されたが、非盲検コホートに組み入れられた被験者のうちで一定期間継続して本剤を投与された被験者（導入期で本剤を投与された後に維持期にプラセボ群に割り付けられてから非盲検コホートに組み入れられた群を除外した）は 165 例であり、これらの被験者のうち、本剤投与後いずれかの時点で AVA が検出された被験者は 5 例（3.0%）であった。これらの 5 例は全て一過性の AVA 陽性であり、1 例では中和抗体が見られた。CCT-101 試験の最終投与後 16 週の時点では 60 例中 2 例（3.3%）の被験者が AVA 陽性であった（表 2.7.2.4-4）

表 2.7.2.4-3　CCT-101 試験での AVA 発現状況

	維持期無作為化例 [1] n (%)		非盲検コホート [2] n (%)	継続的に本剤を投与された被験者 [3] n (%)
AVA 発現状況	プラセボ [4] n= 32	MLN0002 n= 33	MLN0002 n= 165	MLN0002 n= 167
AVA 陰性	27 (84.4)	33 (100.0)	160 (97.0)	162 (97.0)
AVA 陽性	5 (15.6)	0	5 (3.0)	5 (3.0)
一過性	2 (6.3)	0	5 (3.0)	5 (3.0)
持続性	3 (9.4)	0	0	0
中和抗体陽性	5 (15.6)	0	1 (0.6)	1 (0.6)

数字は例数、( ) 内は%。割合は欠測していないデータに基づいて算出した。
陰性：MLN0002 投与後のいずれの時点においても AVA 陰性と判定された被験者
陽性：MLN0002 投与後のいずれかの時点で AVA 陽性と判定された被験者
一過性陽性：投与後の 1 時点において AVA 陽性と判定された被験者
持続性陽性：投与後 2 時点以上で連続して AVA 陽性と判定された被験者
1)　維持期の最大の解析対象集団のうち、AVA 及び中和抗体の測定が適切に行われた被験者
2)　非盲検コホートの最大の解析対象集団から維持期にプラセボ群に割り付けられた被験者を除いた被験者の中で、AVA 及び中和抗体の測定が適切に行われた被験者
3)　1)の被験者集団のうち非盲検コホートに移行しなかった被験者と 2)の被験者集団の合計
4)　導入期に本剤を投与され、維持期にプラセボ投与を受けた被験者
総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Table 5.1.1.1m 及び Table 5.1.1.3m 並びに CTD 用解析結果 4（5.3.5.3-6）Table 5.1.1.1o、5.1.2.1o、6.1.2.1o 及び 6.1.3.1o から引用

表 2.7.2.4-4　CCT-101 試験での測定時点ごとの AVA 発現状況

	維持期無作為化例 [1] n（%）			非盲検コホート [2] n（%）
	プラセボ [3]	MLN0002 Q8W		MLN0002 Q8W
いずれかの時点で AVA 陽性（%）	5/32 (15.6)	0/33	いずれかの時点で AVA 陽性（%）	5/165 (3.0)
0 週目（投与前）	0/32	0/33	0 週目（投与前）	0/103
10 週目	0/32	0/33	0x 週目	1/103 (1.0)
30 週目	4/31 (12.9)	0/32	10x 週目	0/158
60 週目/早期中止	1/17 (5.9)	0/25	30x 週目	0/134
最終投与 16 週後	0/4	0/2	62x 週目	2/75 (2.7)
			94x 週目	0/34
			最終投与 16 週後	2/60 (3.3)

数字は AVA 陽性の例数及び各時点の全体の例数、( ) 内は%。割合は欠測していないデータに基づいて算出した。
1)　維持期の最大の解析対象集団のうち、AVA 及び中和抗体の測定が適切に行われた被験者
2)　非盲検コホートの最大の解析対象集団から維持期にプラセボ群に割り付けられた被験者を除いた被験者の中で、AVA 及び中和抗体の測定が適切に行われた被験者
3)　導入期に本剤を投与され、維持期にプラセボ投与を受けた被験者
総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Table 5.1.1.1m 及び CTD 用解析結果 4（5.3.5.3-6）Table 5.1.1.1o から引用

C13006 試験の導入期及び維持期を含めた全期間における、AVA の発現状況を表 2.7.2.4-5 に示す。本試験では維持期の本剤群 620 全例は、導入期を含めて本剤投与が継続されており、導入期又は維持期のいずれかの時点で AVA が検出された被験者は 39 例（6%）であった。これらの 39 例のうち、30 例は一過性で、9 例は持続性陽性であり、27 例では中和抗体が見られた。また、ベースライン時に 5 例の被験者が AVA 陽性であった。最終投与後 16 週の時点では 107 例中 14 例（13%）の被験者が AVA 陽性であった（表 2.7.2.4-6）。

表 2.7.2.4-5　C13006 試験での AVA 発現状況（維持期の安全性解析対象集団）

	ITT 解析対象集団 n（%）			非 ITT 解析対象集団 n（%）		合計 n（%）
AVA 発現状況	プラセボ [1] n=126	MLN0002 Q8W n=122	MLN0002 Q4W n=125	プラセボ [2]（0 週より） n=149	MLN0002 Q4W n=373	MLN0002 n= 620
AVA 陰性	95 (75)	115 (94)	119 (95)	142 (97)	346 (93)	581 (94)
AVA 陽性	31 (25)	7 (6)	6 (5)	5 (3)	26 (7)	39 (6)
一過性	4 (3)	5 (4)	5 (4)	0	20 (5)	30 (5)
持続性	27 (21)	2 (2)	1 (1)	5 (3)	6 (2)	9 (1)
中和抗体陽性	26 (21)	4 (3)	4 (3)	2 (1)	19 (5)	27 (4)

Q4W = 4 週ごと投与、Q8W = 8 週ごと投与、ITT = intent-to-treat
数字は例数、( ) 内は%。割合は欠測していないデータに基づいて算出した。
陰性：MLN0002 投与後のいずれの時点においても AVA 陰性と判定された被験者
陽性：MLN0002 投与後のいずれかの時点で AVA 陽性と判定された被験者
一過性陽性：投与後の 1 時点において AVA 陽性と判定された被験者
持続性陽性：投与後 2 時点以上で連続して AVA 陽性と判定された被験者
1)　導入期に本剤を投与され、維持期にプラセボ投与を受けた被験者
2)　導入期にプラセボが投与され、維持期も引き続きプラセボ投与を受けた被験者
総括報告書補遺 2（5.3.5.1-2）Table 2-2 から引用

表 2.7.2.4-6　C13006 試験での測定時点ごとの AVA 発現状況（維持期の安全性解析対象集団）

	ITT 解析対象集団 n（%）			非 ITT 解析対象集団 n（%）		合計 n（%）
	プラセボ [1] n= 126	MLN0002 Q8W n= 122	MLN0002 Q4W n= 125	プラセボ [2]（0 週より） n= 149	MLN0002 Q4W n= 373	MLN0002 n= 620
いずれかの時点で AVA 陽性（%）	31/126 (25)	7/122 (6)	6/125 (5)	5/147 (3)	26/373 (7)	39/620 (6)
0 週目（投与前）	1/124 (1)	0/119	2/122 (2)	3/141 (2)	3/364 (1)	5/605 (1)
6 週目	0/123	2/121 (2)	2/122 (2)	4/131 (3)	11/316 (3)	15/559 (3)
14 週目	12/108 (11)	6/114 (5)	2/116 (2)	2/92 (2)	4/255 (2)	12/485 (2)
26 週目	19/77 (25)	1/85 (1)	1/95 (1)	0/47	1/180 (1)	3/360 (1)
38 週目	12/57 (21)	0/79	1/86 (1)	1/35 (3)	0/147	1/312 (0)
52 週目	13/54 (24)	0/76	0/81	1/30 (3)	0/137	0/294
66 週目（最終安全性評価）	0/7	1/7 (14)	0/13	0/18	13/87 (15)	14/107 (13)
早期中止	16/69 (23)	3/39 (8)	0/40	4/108 (4)	6/197 (3)	9/276 (3)

Q4W = 4 週ごと投与、Q8W = 8 週ごと投与、ITT = intent-to-treat
数字は AVA 陽性の例数及び各時点の全体の例数、( ) 内は%。割合は欠測していないデータに基づいて算出した。
1)　導入期に本剤を投与され、維持期にプラセボ投与を受けた被験者
2)　導入期にプラセボが投与され、維持期も引き続きプラセボ投与を受けた被験者
総括報告書補遺 2（5.3.5.1-2）Table 14.4.4.8EM から引用

3）導入期と維持期の両期間中にプラセボの投与を受けていた被験者（C13006 試験の非 ITT プラセボ群）

C13006 試験の維持期における非 ITT 解析対象集団の中でプラセボを投与された被験者は導入期及び維持期のいずれの治療期においてもプラセボを投与された被験者であり、その中で AVA の測定が行われた被験者は 147 例であった。この 147 例のうち、投与期間中又は投与後のいずれかの時点で AVA 陽性であった被験者は 5 例（3%）であり、5 例全ての被験者が AVA の持続性陽性であり、2 例（1%）に中和抗体が確認された（表 2.7.2.4-5）。

4）導入期に本剤投与を受けた後で、維持期にプラセボ群に無作為に割り付けられた被験者（CCT-101 試験及び C13006 試験）

CCT-101 試験における「維持期の最大の解析対象集団」のプラセボ群に割り付けられた被験者 32 例は導入期に 3 回の本剤投与を受けたのみの被験者であり、それらの被験者のうち投与期間中又は投与後のいずれかの時点で AVA 陽性であった被験者は 5 例（15.6%）であった。そのうち 3 例は持続性陽性であり、5 例に中和抗体が確認された（表 2.7.2.4-3）。C13006 試験における「維持試験の ITT 解析対象集団」のプラセボ群に割り付けられた被験者 126 例は導入期に 2 回の本剤投与を受けたのみの被験者であり、それらの被験者のうち投与期間中又は投与後のいずれかの時点で AVA 陽性であった被験者は 31 例（25%）であった。そのうち 27 例（21%）は持続性陽性であり、26 例（21%）に中和抗体が確認された（表 2.7.2.4-5）。

CPH-001 試験において CCT-101 試験の導入期に相当する期間に本剤を投与された被験者については本剤 150 mg 群及び 300 mg 群においてそれぞれ 3 例中 1 例及び 6 例中 1 例において AVA 陽性被験者が確認されたが、全体の例数が少ないため、AVA の出現頻度について他の試験と比較することは困難であった。

2.7.2.4.1.2 ベースラインにおいてAVA陽性の被験者（投与前）

CPH-001試験及びCCT-101試験でベースライン時にAVA陽性であった被験者はいなかった。C13006試験のベースライン時にAVA陽性であった被験者は、合計で9例であった。ベースラインにAVA陽性であった被験者の分布は、表2.7.2.4-7に示す。

表2.7.2.4-7　ベースラインにおいてAVA陽性であった被験者の分布（13006試験）

	被験者数	ITT解析対象集団			非ITT解析対象集団	
試験	（人）	プラセボ [1)]	Q8W	Q4W	プラセボ [2)]	Q4W
C13006	9	1	0	2	3	3

Q4W = 4週ごと投与、Q8W = 8週ごと投与、ITT = intent-to-treat

1)　導入期に本剤を投与され、維持期にプラセボ投与を受けた被験者

2)　導入期にプラセボが投与され、維持期も引き続きプラセボ投与を受けた被験者

総括報告書補遺2（5.3.5.1-2）Table 14.4.4.8EMから引用

2.7.2.4.1.3 AVAに関連する安全性

CCT-101試験の維持期及び非盲検コホート並びにC13006試験の維持期において、治験責任医師によって注入に伴う反応と判定された有害事象ごとのAVAステータスを、それぞれ表2.7.2.4-8及び表2.7.2.4-9に示す。

CCT-101試験でいずれかの時点で本剤投与を受けた被験者（維持期のプラセボ群と継続的に本剤投与を受けた被験者）では10例がAVA陽性であったが、これらの中で治験責任医師によって注入に伴う反応と判定された有害事象を経験した被験者はいなかった（表2.7.2.4-8）。

C13006試験で導入期と維持期のいずれかの時点で本剤の投与を受けた被験者（維持期のプラセボ群と維持期のITT及び非ITTコホートでの本剤群）では70例がAVA陽性であり、これらの中で治験責任医師によって注入に伴う反応と判定された有害事象を経験した被験者は6例であった。また、70例のAVA陽性被験者のうち36例がAVA持続性陽性であり、これらの被験者では治験責任医師によって注入に伴う反応と判定された有害事象を経験した被験者は4例であった（表2.7.2.4-9）。

表 2.7.2.4-8 CCT-101 試験での治験責任医師によって注入に伴う反応と判定された有害事象の発現の有無による AVA 発現状況

	維持期無作為化例 [1] n（%）	継続的に本剤の投与を受けた被験者 [2] n（%）
治験責任医師に注入に伴う反応と判定された有害事象の有/無	プラセボ [3] n = 32	MLN0002 n = 167
注入に伴う反応あり	0	5
AVA 陰性	0	5 (100.0)
AVA 陽性	0	0
一過性	0	0
持続性	0	0
中和抗体陽性	0	0
注入に伴う反応なし	32	162
AVA 陰性	27 (84.4)	157 (96.9)
AVA 陽性	5 (15.6)	5 (3.1)
一過性	2 (6.3)	5 (3.1)
持続性	3 (9.4)	0
中和抗体陽性	5 (15.6)	1 (0.6)

数字は例数、( ) 内は%。割合は欠測していないデータに基づいて算出した。
陰性：MLN0002 投与後のいずれの時点においても AVA 陰性と判定された被験者
陽性：MLN0002 投与後のいずれかの時点で AVA 陽性と判定された被験者
一過性陽性：投与後の 1 時点において AVA 陽性と判定された被験者
持続性陽性：投与後 2 時点以上で連続して AVA 陽性と判定された被験者
注入に伴う反応と判定された有害事象については CRF を基に集計
1) 維持期の最大の解析対象集団のうち、AVA 及び中和抗体の測定が適切に行われた被験者
2) 非盲検コホートの最大の解析対象集団から維持期にプラセボ群に割り付けられた被験者を除いた被験者と維持期に本剤を投与され、非盲検コホートに移行しなかった被験者の中で、AVA 及び中和抗体の測定が適切に行われた被験者の合計
3) 導入期に本剤を投与され、維持期にプラセボ投与を受けた被験者
CTD 用解析結果 4（5.3.5.3-6）Table 2.3.2.1.1m、2.3.2.1.2m、2.3.2.1.3m、6.1.2.2o 及び 6.1.3.2o から引用

表 2.7.2.4-9　C13006 試験での治験責任医師によって注入に伴う反応と判定された有害事象の発現の有無による AVA 発現状況（維持期の安全性解析対象集団）

治験責任医師に注入に伴う反応と判定された有害事象の有/無	維持期の ITT 解析対象集団 [1] n（%） プラセボ [3] n = 126	維持期 MLN0002 投与群 [2] n（%） MLN0002 n = 620
注入に伴う反応あり	2	28
AVA 陰性	0	24 (86)
AVA 陽性	2 (100)	4 (14)
一過性	0	2 (7)
持続性	2 (100)	2 (7)
中和抗体陽性	2 (100)	4 (14)
注入に伴う反応なし	124	592
AVA 陰性	95 (77)	557 (94)
AVA 陽性	29 (23)	35 (6)
一過性	4 (3)	28 (5)
持続性	25 (20)	7 (1)
中和抗体陽性	24 (19)	23 (4)

数字は例数、( ) 内は%。割合は欠測していないデータに基づいて算出した。
陰性：MLN0002 投与後のいずれの時点においても AVA 陰性と判定された被験者
陽性：MLN0002 投与後のいずれかの時点で AVA 陽性と判定された被験者
一過性陽性：投与後の 1 時点において AVA 陽性と判定された被験者
持続性陽性：投与後 2 時点以上で連続して AVA 陽性と判定された被験者
注入に伴う反応と判定された有害事象については CRF を基に集計
1)　維持期に「ITT 解析対象集団」に無作為割付された被験者
2)　維持期に ITT 解析対象集団に無作為割付されて本剤を投与された被験者と、維持期に非 ITT 解析対象集団として本剤を投与された被験者の合計
3)　導入期に本剤を投与され、維持期にプラセボ投与を受けた被験者
総括報告書補遺 2（5.3.5.3-9）Table 18.2.4.3AM から引用

2.7.2.4.1.4 AVA に及ぼす併用薬の影響

CCT-101 試験及び C13006 試験の維持期における AVA ステータスへの免疫調節薬の併用（免疫調節薬以外の併用薬の有無は問わない）の影響を評価した（表 2.7.2.4-10 及び表 2.7.2.4-11）。

CCT-101 試験で導入期に本剤投与後、維持期にプラセボ群に割付けられた被験者での免疫調節薬の併用群 17 例において、AVA 陽性被験者は 2 例（11.8 %）であり、いずれの被験者も AVA 持続性陽性であった。一方、免疫調節薬の非併用群 15 例では、3 例（20.0 %）が AVA 陽性であり、そのうち 1 例（6.7 %）が AVA 持続性陽性であった。継続的に本剤を投与された 167 例の被験者では免疫調節薬の併用群 91 例において AVA 陽性被験者は 3 例（3.3 %）であり、いずれの被験者も一過性の AVA 陽性であった。免疫調節薬非併用群 76 例では、2 例（2.6 %）が AVA 陽性であり、いずれの被験者も一過性の AVA 陽性であった。

表 2.7.2.4-10　CCT-101 試験の維持期での免疫調節薬の併用の有無による AVA 発現状況

免疫調節薬の併用[1]（有／無）	維持期無作為化例[2] n（%） プラセボ[4] n = 32	継続的に本剤の投与を受けた被験者[3] n（%） MLN0002 n = 167
あり	17	91
AVA 陰性	15 (88.2)	88 (96.7)
AVA 陽性	2 (11.8)	3 (3.3)
一過性	0	3 (3.3)
持続性	2 (11.8)	0
中和抗体陽性	2 (11.8)	0
なし	15	76
AVA 陰性	12 (80.0)	74 (97.4)
AVA 陽性	3 (20.0)	2 (2.6)
一過性	2 (13.3)	2 (2.6)
持続性	1 (6.7)	0
中和抗体陽性	3 (20.0)	1 (1.3)

数字は例数、( ) 内は%。割合は欠測していないデータに基づいて算出した。
陰性：MLN0002 投与後のいずれの時点においても AVA 陰性と判定された被験者
陽性：MLN0002 投与後のいずれかの時点で AVA 陽性と判定された被験者
一過性陽性：投与後の 1 時点において AVA 陽性と判定された被験者
持続性陽性：投与後 2 時点以上で連続して AVA 陽性と判定された被験者
1) 副腎皮質ステロイド剤を含む他の併用薬にかかわらず免疫調節薬の投与を受けた被験者を含む
2) 維持期の最大の解析対象集団のうち、AVA 及び中和抗体の測定が適切に行われた被験者
3) 非盲検コホートの最大の解析対象集団から維持期にプラセボ群に割り付けられた被験者を除いた被験者と維持期に本剤を投与され、非盲検コホートに移行しなかった被験者の中で、AVA 及び中和抗体の測定が適切に行われた被験者の合計
4) 維持期に「最大の解析対象集団」に無作為割付され、プラセボ投与を受けた被験者。これらの被験者はベースライン、2 及び 6 週目に本剤投与を受けた。
総括報告書（5.3.5.1-1）Section 15 Table 5.3.1m 及び CTD 用解析結果 4（5.3.5.3-6）Table 6.1.2.2o 及び 6.1.3.2o から引用

C13006 試験において、導入期に本剤を投与後、維持期にプラセボ群に割り付けられた被験者 126 例では、免疫調節薬の併用群 23 例での AVA 陽性被験者は 4 例（17%）であり、これらの被験者は全て AVA 持続性陽性であり、2 例から中和抗体が確認された。一方、免疫調節薬の非併用群 103 例では、27 例（26%）が AVA 陽性であり、そのうち 23 例（22%）が AVA 持続性陽性であった。また、24 例（23%）に中和抗体が確認された。本剤群に割り付けられた被験者 620 例では、免疫調節薬の併用群 94 例での AVA 陽性被験者は 5 例（5%）であり、その中の 1 例が AVA 持続性陽性であった。また、2 例（2%）に中和抗体が確認された。一方、免疫調節薬の非併用群 526 例では、34 例（6%）が AVA 陽性であり、そのうち 8 例（2%）が AVA 持続性陽性であった。また、25 例（5%）に中和抗体が確認された。

表 2.7.2.4-11　C13006 試験の維持期での免疫調節薬の併用の有無による AVA 発現状況
（安全性解析対象集団）

免疫調節薬の併用 [1]（有／無）	維持期の ITT 解析対象集団 [2] n（%） プラセボ [4] n = 126	維持期 MLN0002 投与群 [3] n（%） MLN0002 n = 620
免疫調節薬の併用あり	23	94
AVA 陰性	19 (83)	89 (95)
AVA 陽性	4 (17)	5 (5)
一過性	0	4 (4)
持続性	4 (17)	1 (1)
中和抗体陽性	2 (9)	2 (2)
免疫調節薬の併用なし	103	526
AVA 陰性	76 (74)	492 (94)
AVA 陽性	27 (26)	34 (6)
一過性	4 (4)	26 (5)
持続性	23 (22)	8 (2)
中和抗体陽性	24 (23)	25 (5)

ITT = intent-to-treat
数字は例数、( ) 内は%。割合は欠測していないデータに基づいて算出した。
陰性：MLN0002 投与後のいずれの時点においても AVA 陰性と判定された被験者
陽性：MLN0002 投与後のいずれかの時点で AVA 陽性と判定された被験者
一過性陽性：投与後の 1 時点において AVA 陽性と判定された被験者
持続性陽性：投与後 2 時点以上で連続して AVA 陽性と判定された被験者
1) 副腎皮質ステロイド剤を含む他の併用薬にかかわらず免疫調節薬の投与を受けた被験者を含む。
2) 維持期に「ITT 解析対象集団」に無作為割付され、プラセボ投与を受けた被験者。これらの被験者はベースライン及び 2 週目に本剤投与を受けた。
3) 維持期に ITT 解析対象集団に無作為割付されて本剤を投与された被験者と、維持期に非 ITT 解析対象集団として本剤を投与された被験者の合計
4) 導入期に本剤を投与され、維持期にプラセボ投与を受けた被験者
総括報告書補遺 2（5.3.5.1-2）Table 2-3 から引用

被験者の数が少なかったことから CCT-101 試験の結果からは AVA の発現に及ぼす免疫調節薬の影響を評価することは難しかった。C13006 試験の結果から、導入期に本剤投与後に維持期にプラセボに割り付けられた被験者においては免疫調節薬の併用によって AVA 陽性率がやや低下する傾向が認められたが、継続的に本剤を投与された被験者においてはいずれの群においても AVA 陽性率が低かったことから、AVA 陽性率に対する免疫調節薬併用の明確な影響は確認できなかった。

2.7.2.4.1.5 AVA の薬物動態に及ぼす影響

本剤の薬物動態に及ぼす AVA の影響を、国内及び海外臨床試験データを用いた母集団薬物動態解析により検討した。その結果、AVA が陽性（抗体価=250）の被験者における本剤のクリアランスは、参照値（体重：70 kg、血清アルブミン値：4 g/dL、人種：非アジア人、AVA：陰性）の被験者と比較して、1.49 倍（95%信頼区間：1.34～1.64）に変化すると推定された。（2.7.2.3.4.4）

CCT-101 試験では、血清中薬物濃度を測定していた維持期本剤群で AVA 陽性の被験者がいなかったことから日本人における本剤の薬物動態への AVA の影響を評価することはできなかった。

C13006試験では、血清中MLN0002濃度はAVA陰性群と比べてAVA一過性陽性群で低く、AVA持続性陽性群で最も低かった。52週での血清中MLN0002濃度の中央値はAVA陰性、AVA一過性陽性及びAVA持続性陽性被験者においてそれぞれ20.5 μg/mL、18.4 μg/mL及び定量下限未満（< 0.125 μg/mL）であった（表2.7.2.4-12）。以上より、AVAの持続性陽性被験者においては血清中MLN0002濃度が低下することが示唆された。

表2.7.2.4-12　C13006試験でのAVAの発現状況ごとのMLN0002の血清中トラフ濃度（μg/mL）の時間推移（ITT解析対象集団のうち血清中濃度の測定が適切に行われた被験者）

AVA発現状況	血清中トラフ濃度（μg/mL）			
例数（%）	例数	平均値（標準偏差）	幾何平均（CV%）	中央値（最大値、最小値）
6週投与前				
AVA陰性	364	30.8 (15.92)	26.98 (60.2)	28.7 (1.9, 140.0)
AVA陽性	7	19.3 (20.66)	14.30 (156.9)	9.9 (0.0, 49.3)
一過性	7	19.3 (20.66)	14.30 (156.9)	9.9 (0.0, 49.3)
持続性				
中和抗体陽性	4	4.8 (4.21)	5.72 (61.7)	4.6 (0.0, 9.9)
14週投与前				
AVA陰性	315	19.7 (21.61)	11.80 (160.2)	12.1 (0.0, 186.0)
AVA陽性	24	8.1 (14.96)	2.61 (498.2)	1.6 (0.0, 53.6)
一過性	22	8.8 (15.47)	2.74 (553.6)	1.9 (0.0, 53.6)
持続性	2	0.5 (0.74)		0.5 (0.0, 1.1)
中和抗体陽性	18	4.2 (6.81)	1.74 (452.9)	0.5 (0.0, 21.9)
38週投与前				
AVA陰性	207	21.2 (24.29)	16.75 (160.0)	13.2 (0.0, 167.0)
AVA陽性	21	7.7 (17.44)	9.73 (569.0)	0.0 (0.0, 59.6)
一過性	8	17.6 (25.16)	17.62 (159.0)	6.3 (0.0, 59.6)
持続性	13	1.6 (5.60)	2.20 (13596.5)	0.0 (0.0, 20.2)
中和抗体陽性	14	2.8 (6.23)	4.46 (742.5)	0.0 (0.0, 20.2)
52週投与前				
AVA陰性	193	32.9 (33.31)	29.41 (107.4)	20.5 (0.0, 164.0)
AVA陽性	20	14.8 (29.74)	37.45 (104.9)	0.0 (0.0, 94.5)
一過性	7	34.7 (40.61)	34.85 (119.8)	18.4 (0.0, 94.5)
持続性	13	4.1 (14.87)		0.0 (0.0, 53.6)
中和抗体陽性	14	6.7 (15.65)	26.01 (89.8)	0.0 (0.0, 53.6)

陰性：MLN0002投与後のいずれの時点においてもAVA陰性と判定された被験者
陽性：MLN0002投与後のいずれかの時点でAVA陽性と判定された被験者
一過性陽性：投与後の1時点においてAVA陽性と判定された被験者
持続性陽性：投与後2時点以上で連続してAVA陽性と判定された被験者
総括報告書補遺2（5.3.5.1-2）Table 14.4.4.8HMから引用

2.7.2.4.1.6 AVAの有効性に及ぼす影響

CCT-101試験では、維持期本剤群においてAVA陽性の被験者がいなかったためAVAと有効性の関連を評価することはできなかった。

C13006試験では、本剤Q8W投与のITT解析対象集団（n = 122）及びQ4W投与のITT解析対象集団（n = 125）において、AVA陽性被験者は合計で13例であり、そのうち3例がAVAの持続性陽性の被験者であった。その中でQ4Wの1例は52週の時点で臨床的寛解及び粘膜治癒を達成していたが、Q8Wの2例では52週の時点では臨床的寛解も粘膜治癒も確認出来なかった。AVA持続性陽性被験者の数が少なかったため、AVAの有無による治療成績の比較は行わなかった。

2.7.2.4.1.7 休薬期間中の AVA の出現頻度

薬剤投与終了後（最終投与 16 週後）の AVA 陽性率を評価するため、各試験において最終投与の 16 週後（CPH-001 試験では 22 週目（155 日目）、CCT-101 試験では 110 週目、C13006 試験では 66 週目）の AVA 陽性率を評価した（表 2.7.2.4-13）。薬剤投与終了後（最終投与 16 週後）の AVA 発現頻度は CCT-101 試験及び C13006 試験においてそれぞれ 3.2%（62 例中 2 例）及び 13%（107 例中 14 例）であった。

表 2.7.2.4-13　最終投与 16 週後における AVA の出現頻度

	CPH-001 試験 [1] n= 6 [4]	CCT-101 試験 [2] n= 62	C13006 試験 [3] n= 107
最終投与 16 週後における AVA の出現頻度 n（%）	1 (16.7)	2 (3.2)	14 (13)

1) CPH-001 試験 総括報告書補遺 1（5.3.3.2-1）Table 2.a から引用
2) CCT-101 試験 CTD 用解析結果 4（5.3.5.3-6）Table 6.1.1.1o から引用
3) C13006 試験 総括報告書補遺 2（5.3.5.1-2）Table 14.4.4.8EM から引用
4) 本剤 300 mg 群のみ集計

2.7.2.4.1.8 免疫原性の結論

- 国内第 III 相試験（CCT-101 試験）の導入期及び維持期又は非盲検コホートで継続的に本剤を投与された被験者は 167 例であり、本剤投与後いずれかの時点で AVA が検出された被験者は 5 例（3.0%）であった。これらの 5 例はいずれも一過性陽性であり、その中で 1 例で中和抗体が見られた。海外第 III 相試験（C13006 試験）で導入期及び維持期に本剤を投与された被験者は 620 例であり、導入期又は維持期のいずれかの時点で AVA が検出された被験者は 39 例（6%）であった。これら 39 例のうち、30 例は一過性陽性で、9 例は持続性陽性であり、27 例では中和抗体が見られた。AVA の発現率は CCT-101 試験で若干低い傾向が見られたものの、C13006 試験との間に大きな差はないと考えられた。
- 薬剤投与終了後（最終投与 16 週後）の AVA 発現頻度は CCT-101 試験及び C13006 試験においてそれぞれ 3.2%（62 例中 2 例）及び 13 %（107 例中 14 例）であった。
- 導入期に本剤を投与され、維持期にプラセボに割り付けられた群では免疫調節薬の併用によって、AVA の発現率が若干低下する傾向が見られたが、本剤の継続投与群では AVA 陽性率が低かったことから免疫調節薬の併用による AVA の発現への影響を評価することは難しかった。
- 本剤群において AVA 陽性の被験者の数が少なかったことから、本剤投与時の有効性及び安全性への AVA の影響について評価することができなかった。
- AVA の持続的な陽性によって、血清中 MLN0002 濃度が低下することが示唆された。
- 母集団薬物動態解析の結果から、AVA の陽性によって本剤のクリアランスが上昇することが示唆された。

2.7.2.4.2 QTc 間隔への影響

本剤については QT/QTc 試験は実施していない。

一般に、薬剤誘発性の QT 延長はヒト Ether-a-go-go related gene（hERG）カリウムチャネルを阻害することによって引き起こされることが知られている。本剤をはじめとするモノクロ

ーナル抗体医薬品は標的に対して高い特異性を有していることから、hERG カリウムチャネルや QT 延長に関連するイオンチャネルを直接的に阻害する可能性は低いと考えられる[11]。

また、本剤はヒトリンパ球に発現する $\alpha_4\beta_7$ 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 MAdCAM-1 の接着に拮抗することで、消化管選択的に炎症反応を抑制する作用を有する薬剤であることから、心筋細胞に発現する hERG カリウムチャネル及びその他のイオンチャネルに対して 2 次的に影響を及ぼす可能性も低いと考えられる。

実際の臨床試験においては、健康成人男女を対象に本剤 600 mg を単回投与した C13009 試験のパート 2 において本剤の QTcF 間隔に及ぼす影響を検討したところ、本剤による QTcF 間隔への作用が最大となった 8 日目において、QTcF 間隔の時間を一致させたベースラインからの調整済み最大平均変化量の本剤群とプラセボ群との投与群間差の両側 90%信頼区間の上限は、QTc/QT 延長の薬理学的閾値である 10 msec を下回っていた。また、QTc 間隔が 450 msec 超又はベースラインからの変化量が 60 msec 以上の被験者は確認されなかった。

以上のことから、本剤はその化合物としての特性及び作用機序から QT 延長を引き起こす可能性は低く、また、実際の臨床試験（C13009 試験）からも QT 延長を示唆するデータは得られていないことから、本剤は QT 延長を惹起しないと考えられた。

2.7.2.5 参考文献

[1] Keizer RJ, Huitema AD, Schellens JH, Beijnen JH. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet. 2010;49(8):493-507.

[2] ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs E14. 12 May 2005.（添付なし）

[3] Svenningsson A, Andersen O, Edsbagge M, Stemme S. Lymphocyte phenotype and subset distribution in normal cerebrospinal fluid. J Neuroimmunol. 1995;63(1):39-46.

[4] U.S.Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Guidance for Industry: Drug Interaction Studies – Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations. 2012 February.（添付なし）

[5] Lee JI, Zhang L, Men AY, Kenna LA, Huang SM. CYP-mediated therapeutic protein-drug interactions: clinical findings, proposed mechanisms and regulatory implications. Clin Pharmacokinet. 2010;49(5):295-310.

[6] Kraynov E, Martin SW, Hurst S, Fahmi OA, Dowty M, Cronenberger C, et al. How current understanding of clearance mechanisms and pharmacodynamics of therapeutic proteins can be applied for evaluation of their drug-drug interaction potential. Drug Metab Dispos. 2011;39(10):1779-83.

[7] Girish S, Martin SW, Peterson MC, Zhang LK, Zhao H, Balthasar J, et al. AAPS Workshop Report: Strategies to Address Therapeutic Protein–Drug Interactions during Clinical Development. AAPS J. 2011;13(3):405-16.

[8] Fasanmade AA, Adedokun OJ, Olson A, Strauss R, Davis HM. Serum albumin concentration: a predictive factor of infliximab pharmacokinetics and clinical response in patients with ulcerative colitis. Int J Clin Pharmacol Ther. 2010;48(5):297-308.

[9] Ordás I, Mould DR, Feagan BG, Sandborn WJ. Anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: pharmacokinetics-based dosing paradigms. Clin Pharmacol Ther. 2012;91(4):635-46.

[10] Ternant D, Aubourg A, Magdelaine-Beuzelin C, Degenne D, Watier H, Picon L, et al. Infliximab pharmacokinetics in inflammatory bowel disease patients. Ther Drug Monit. 2008;30(4):523-9.

[11] Rodriguez I, Erdman A, Padhi D, Garnett CE, Zhao H, Targum SL, et al. Electrocardiographic assessment for therapeutic proteins--scientific discussion. Am Heart J. 2010;160(4):627-34.

目次

略号一覧表 4
2.7.3 臨床的有効性 5
2.7.3.1 背景及び概観 5
2.7.3.1.1 治験デザイン 10
2.7.3.1.2 有効性の評価方法 14
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 17
2.7.3.2.1 国内試験 18
2.7.3.2.2 海外試験 21
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 25
2.7.3.3.1 試験対象集団 25
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 55
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 64
2.7.3.3.4 国内試験と海外試験の有効性データの比較 72
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 80
2.7.3.4.1 用法・用量 80
2.7.3.4.2 用法・用量の設定根拠 80
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 83
2.7.3.6 参考文献 83

表

表 2.7.3.1-1 有効性評価に用いた臨床試験一覧 6
表 2.7.3.1-2 有効性評価項目の一覧（CPH-001、CCT-101、M200-022 及び C13006） 14
表 2.7.3.2-1 被験者ごとの部分 Mayo スコアの推移（有効性データの解析対象集団）（CPH-001） 18
表 2.7.3.2-2 導入期の有効性評価項目の結果（導入期の最大の解析対象集団）（CCT-101） 19
表 2.7.3.2-3 維持期の有効性評価項目の結果（維持期の最大の解析対象集団）（CCT-101） 20
表 2.7.3.2-4 43 日目における寛解率（ITT 解析対象集団）（M200-022） 21
表 2.7.3.2-5 各副次評価項目の 43 日目の結果（ITT 解析対象集団）（M200-022） 22
表 2.7.3.2-6 導入期の有効性評価項目の結果（導入試験の ITT 解析対象集団）（C13006） 23
表 2.7.3.2-7 維持期の有効性評価項目の結果（維持試験の ITT 解析対象集団）（C13006） 24
表 2.7.3.3-1 対象の選択・除外基準（CPH-001、CCT-101、C13006 及び M200-022） 26

表 2.7.3.3-2　人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性データの解析対象集団）（CPH-001）..... 39
表 2.7.3.3-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（導入期に組み入れられた全例）（CCT-101）..... 40
表 2.7.3.3-4　人口統計学的及び他の基準値の特性（維持期に組み入れられた全例）（CCT-101）..... 42
表 2.7.3.3-5　人口統計学的及び他の基準値の特性（ITT 解析対象集団）（M200-022）..... 43
表 2.7.3.3-6　人口統計学的及び他の基準値の特性（導入期の安全性データの解析対象集団）（C13006）..... 45
表 2.7.3.3-7　人口統計学的及び他の基準値の特性（維持期の安全性データの解析対象集団）（C13006）..... 48
表 2.7.3.3-8　治験終了状態（導入期に組み入れられた全例）（CCT-101）..... 52
表 2.7.3.3-9　治験終了状態（維持期に組み入れられた全例）（CCT-101）..... 53
表 2.7.3.3-10　治験終了状態（ITT 解析対象集団）（M200-022）..... 53
表 2.7.3.3-11　治験終了状態（導入期に組み入れられた全例）（C13006）..... 54
表 2.7.3.3-12　治験終了状態（維持期の安全性データの解析対象集団）（C13006）..... 55
表 2.7.3.3-13　10 週目改善率（導入期の最大の解析対象集団）（CCT-101）..... 56
表 2.7.3.3-14　6 週目改善率（導入試験の ITT 解析対象集団）（C13006）..... 56
表 2.7.3.3-15　10 週目寛解率（導入期の最大の解析対象集団）（CCT-101）..... 57
表 2.7.3.3-16　6 週目寛解率（導入試験の ITT 解析対象集団）（C13006）..... 57
表 2.7.3.3-17　10 週目粘膜治癒率（導入期の最大の解析対象集団）（CCT-101）..... 58
表 2.7.3.3-18　6 週目粘膜治癒率（導入試験の ITT 解析対象集団）（C13006）..... 58
表 2.7.3.3-19　60 週目寛解率（維持期の最大の解析対象集団）（CCT-101）..... 59
表 2.7.3.3-20　52 週目寛解率（維持試験の ITT 解析対象集団）（C13006）..... 59
表 2.7.3.3-21　持続改善率（維持期の最大の解析対象集団）（CCT-101）..... 60
表 2.7.3.3-22　52 週目までの持続改善率（維持試験の ITT 解析対象集団）（C13006）..... 61
表 2.7.3.3-23　60 週目粘膜治癒率（維持期の最大の解析対象集団）（CCT-101）..... 61
表 2.7.3.3-24　52 週目粘膜治癒率（維持試験の ITT 解析対象集団）（C13006）..... 62
表 2.7.3.3-25　持続寛解率（維持期の最大の解析対象集団）（CCT-101）..... 62
表 2.7.3.3-26　52 週目までの持続寛解率（維持試験の ITT 解析対象集団）（C13006）..... 63
表 2.7.3.3-27　60 週目ステロイドフリー寛解率 （維持期の最大の解析対象集団のうち 0 週目副腎皮質ステロイド併用例）（CCT-101）..... 63
表 2.7.3.3-28　ベースラインで経口副腎皮質ステロイドを投与していた被験者における 52 週目ステロイドフリー寛解率（維持試験の ITT 解析対象集団）（C13006）..... 64
表 2.7.3.3-29　10 週目改善率の部分集団解析結果（導入期の最大の解析対象集団）（CCT-101）..... 65
表 2.7.3.3-30　60 週目寛解率の部分集団解析結果（維持期の最大の解析対象集団）（CCT-101）..... 67
表 2.7.3.3-31　6 週目改善率の部分集団解析結果(導入試験の ITT 解析対象集団)(C13006)..... 69

表 2.7.3.3-32　52 週目寛解率の部分集団解析結果（維持試験の ITT 解析対象集団）（C13006）..... 71
表 2.7.3.3-33　6 及び 10 週目の部分 Mayo 改善率（CCT-101 及び C13006）..... 73
表 2.7.3.3-34　6 及び 10 週目の部分 Mayo 寛解率（CCT-101）..... 73
表 2.7.3.3-35　導入期改善率（CCT-101 及び C13006）..... 74
表 2.7.3.3-36　維持期寛解率（CCT-101 及び C13006）..... 75

図

図 2.7.3.1-1　治験デザインの概略図（CCT-101）..... 12
図 2.7.3.1-2　治験デザインの概略図（C13006）..... 13
図 2.7.3.4-1　導入期でプラセボが投与された 10 週目非改善例における 部分 Mayo スコアに基づく改善率及び寛解率の推移（CCT-101）..... 83

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明
5-ASA	5-Aminosalicylic acid〔5-アミノサリチル酸〕
6-MP	6-Mercaptopurine〔6-メルカプトプリン〕
ALT	Alanine aminotransferase〔アラニンアミノトランスフェラーゼ〕
ALP	Alkaline phosphatase〔アルカリホスファターゼ〕
ANCOVA	Analysis of covariance〔共分散分析〕
AST	Aspartate aminotransferase〔アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ〕
AVA	Anti-vedolizumab antibody〔抗ベドリズマブ抗体〕
AZA	Azathioprine〔アザチオプリン〕
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CRP	C-reactive protein〔C 反応性たん白〕
HBc	Hepatitis B core〔B 型肝炎コア〕
HBs	Hepatitis B surface〔B 型肝炎表面〕
HBV	Hepatitis B virus〔B 型肝炎ウイルス〕
HCV	Hepatitis C virus〔C 型肝炎ウイルス〕
HIV	Human immunodeficiency virus〔ヒト免疫不全ウイルス〕
IBD	Inflammatory Bowel Disease〔炎症性腸疾患〕
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire〔炎症性腸疾患質問票〕
ITT	Intent-to-treat
p-ANCA	Perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody〔核周辺部抗好中球細胞質抗体〕
PML	Progressive multifocal leukoencephalopathy〔進行性多巣性白質脳症〕
PTE	Pretreatment event
Q4W	Once every 4 weeks〔4 週ごと（投与）〕
Q8W	Once every 8 weeks〔8 週ごと（投与）〕
TNFα	Tumor Necrosis Factor-α〔腫瘍壊死因子 α〕
UCCS	Ulcerative Colitis Clinical Score〔潰瘍性大腸炎臨床スコア〕