目次

2.6.1 緒言 3
2.6.1.1 薬理学的分類—選択的免疫抑制薬 4
2.6.1.2 用法及び用量 4
2.6.1.3 効能又は効果 4
2.6.1.4 非臨床に関する背景 4

表

表 2.6.1.1-1 MLN0002 に関する一般情報 3

略号一覧表

略号	略していない表現	説明
Act-1	murine homologue of MLN0002(vedolizumab)	MLN0002（ベドリズマブ）のマウスホモログ
AUC	area under the concentration-time curve	血中濃度－時間曲線下面積
BLA	Biologics License Application	生物製剤承認申請書
CAS	Chemical Abstracts Service	国際一般名
CD	Crohn's disease	クローン病
CDR	complimentarity-determining region	相補性決定領域
CL	clearance	クリアランス
Cmax	maximum observed concentration	最高血中濃度
CNS	central nervous system	中枢神経系
CSR	clinical study report	治験総括報告書
EAE	experimental autoimmune encephalitis	実験的自己免疫性脳脊髄炎
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定（法）
GI	gastrointestinal(ly)	消化管
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
IBD	inflammatory bowel disease	炎症性腸疾患
ICH	International Council for Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
IgG1	immunoglobulin G1	免疫グロブリン G1
IM	intramuscular(ly)	筋肉内
IND	Investigational New Drug	臨床試験実施（申請）
IV	intravenous(ly)	静脈内
mAb	monoclonal antibody	モノクローナル抗体
MAdCAM-1	mucosal addressin cell adhesion molecule-1	粘膜アドレシン細胞接着分子-1
NOAEL	no-observed-adverse-effect level	無毒性量
PAHA	primate antihuman antibody	霊長類（サル）抗ヒト抗体
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学
PFS	prefilled syringe	プレフィルドシリンジ
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
Q2W	once every 2 weeks	2 週ごとに 1 回
RAHA	rabbit antihuman antibody	ウサギ抗ヒト抗体
sBLA	supplementary Biologics License Application	生物学的製剤承認一部変更申請
SC	subcutaneous(ly)	皮下
$t_{1/2}$	half-life	半減期
TK	toxicokinetic(s)	トキシコキネティクス
TNF-α	tumor necrosis factor-alpha	腫瘍壊死因子-α
Treg	regulatory T lymphocytes	制御性 T 細胞
UC	ulcerative colitis	潰瘍性大腸炎
VCAM-1	vascular cell adhesion molecule-1	血管細胞接着分子-1
V_{ss}	volume of distribution at steady-state after intravenous administration	定常状態での分布容積

2.6.1 緒言

MLN0002（ベドリズマブ（遺伝子組換え））は、ヒトリンパ球の $\alpha_4\beta_7$ インテグリンに結合する遺伝子組換えヒト化 IgG1 mAb である。MLN0002 は MAdCAM-1 への接着を阻害し、消化管へのリンパ球の遊走を選択的に阻害する。MLN0002 はκ鎖サブクラスからなる 2 本の軽鎖と 2 本の重鎖で構成される。

MLN0002 は、Act-1 の CDR をヒト IgG1 の重鎖及び軽鎖に置き換えることにより作製された。したがって、MLN0002 と Act-1 は、重鎖及び軽鎖の両方のさまざまな領域において同じ抗原認識モチーフ（又は CDR）を有している。

MLN0002 静脈内投与製剤（以下、MLN0002 IV）は、免疫調節薬、副腎皮質ステロイド剤、抗 TNF-α 抗体などによる従来の治療法により効果が得られなかった、中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎（UC）又はクローン病（CD）を有する成人患者の治療薬として、日本を含む世界 70 ヵ国以上で販売許可を取得した。承認されている用法・用量では、初回投与後 2 週、6 週に投与し、以降 8 週間隔で、MLN0002 として 1 回 300 mg を 30 分以上かけて点滴静脈内投与する。

本承認申請は、単回使用のニードルセーフティデバイス付き PFS 又はオートインジェクター付き PFS を用いて投与する液体製剤である MLN0002 皮下投与製剤（以下、MLN0002 SC）を支持するものである。

命名法、CAS 登録番号、分子式及び分子量などの主な薬剤情報を表 2.6.1.1-1 に示す。

表 2.6.1.1-1　MLN0002 に関する一般情報

JAN	日本名：ベドリズマブ（遺伝子組換え） 英名：Vedolizumab (Genetical Recombination)
INN	vedolizumab
化学名	ベドリズマブは，遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり，マウス抗ヒト α4β7 インテグリン抗体の相補性決定部，並びにヒト IgGl のフレームワーク及び定常部からなり，H 鎖の 239 及び 241 番目のアミノ酸残基が Ala に置換されている．ベドリズマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．ベドリズマブは，451 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 219 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 150,000）である． Vedolizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human α4β7 integrin monoclonal antibody and framework regions and constant regions derived from human IgG1, whose amino acid residues at positions 239 and 241 in the H-chains are substituted by Ala. Vedolizumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Vedolizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 150,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 451 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 219 amino acid residues each.
CAS 登録番号	*943609-66-3*
分子式	$C_{6528}H_{10080}N_{1732}O_{2042}S_{42}$
分子量	146,842.99（タンパク質部分、4 本鎖） H 鎖: 49,519.14　L 鎖: 23,902.35

CAS = Chemical Abstracts Service；INN = 国際一般名

MLN0002 SC は、ポリプロピレン製アウターシェル付きゴム製針キャップ及びブロモブチルストッパーを備えたタイプ I ガラス製プレフィルドシリンジに入った状態で 1 回使用分として提供される無菌の溶液製剤である。プレフィルドシリンジはステンレス鋼製針付きのシ

リンジである。当初、MLN0002 SC 治験薬には、同一処方の注射液の充てん量の違いによって 54 mg/0.34 mL、108 mg/0.68 mL 及び 160 mg/1.00 mL の 3 種類の製剤があった。継続中の臨床試験では 108 mg/0.68 mL の製剤のみを使用している。

添加剤：MLN0002 SC は、有効成分である MLN0002 160 mg/mL の他、以下の添加剤を含有する：クエン酸水和物／クエン酸ナトリウム水和物、L-ヒスチジン／L-ヒスチジン塩酸塩水和物、L-アルギニン塩酸塩及びポリソルベート 80。MLN0002 SC に含まれる添加剤はすべて局方に収載されたものであり、新規の添加剤は含まれていない。MLN0002 SC の添加剤はモジュール 2.3.P.1 に示した。

使用時の容器／用具との適合性：MLN0002 SC は、プレフィルドシリンジから直接投与される。プレフィルドシリンジ構成成分との不適合性がないことを確認している。

2.6.1.1 薬理学的分類—選択的免疫抑制薬

MLN0002 は、ヒトリンパ球の $\alpha_4\beta_7$ インテグリンを標的とするヒト化 IgG1 mAb である。

2.6.1.2 用法及び用量

本剤の用法及び用量（案）を以下に示す。

通常、成人にはベドリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 108mg を 2 週間隔で皮下注射する。

2.6.1.3 効能又は効果

本剤の効能又は効果（案）を以下に示す。

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

2.6.1.4 非臨床に関する背景

MLN0002 IV 開発プログラムを裏付けるため実施された非臨床薬理、薬力学、薬物動態及び毒性試験は MLN0002 SC を対象とした本承認申請に適用可能であると考えられる。

MLN0002 SC 使用の裏付けに必要と考え追加で実施された非臨床試験は、ウサギを用いた単回皮下投与局所忍容性試験のみであった。この試験の結果は 2.4、2.6.6 及び 2.6.7 に記載する。本承認申請では、MLN0002 IV の非臨床データを参照する。

MLN0002 SC 製剤での MLN0002 IV からの処方変更は本タンパク質の一次構造に影響を与えず、生化学的特性及び *in vitro* での機能活性は MLN0002 IV と同等であることが示されている（2.3.P.2）。したがって MLN0002 IV 承認申請時に提出した MLN0002 IV の非臨床情報がすべて本承認申請に適用可能であると考えられる。以上のように、新たに実施した局所忍容性試験は、MLN0002 IV 開発プログラムで実施された非臨床試験と合わせて、MLN0002 SC の承認申請を支持するものである。

目次

略号一覧表 2
2.6.2 薬理試験の概要文 3
2.6.2.1 まとめ 3
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 3
2.6.2.3 副次的薬理試験 3
2.6.2.4 安全性薬理試験 3
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験 3
2.6.2.6 考察及び結論 3
2.6.2.7 図表 3
2.6.2.8 参考文献一覧 4

略号一覧表

略号	略していない表現	説明
Act-1	murine homologue of MLN0002（vedolizumab)	MLN0002（ベドリズマブ）のマウスホモログ
AUC	area under the concentration-time curve	血中濃度－時間曲線下面積
BLA	Biologics License Application	生物製剤承認申請書
CAS	Chemical Abstracts Service	国際一般名
CD	Crohn’s disease	クローン病
CDR	complimentarity-determining region	相補性決定領域
CL	clearance	クリアランス
C_{max}	maximum observed concentration	最高血中濃度
CNS	central nervous system	中枢神経系
CSR	clinical study report	治験総括報告書
EAE	experimental autoimmune encephalitis	実験的自己免疫性脳脊髄炎
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定（法）
GI	gastrointestinal(ly)	消化管
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
IBD	inflammatory bowel disease	炎症性腸疾患
ICH	International Council for Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
IgG1	immunoglobulin G1	免疫グロブリン G1
IM	intramuscular(ly)	筋肉内
IND	Investigational New Drug	臨床試験実施（申請）
IV	intravenous(ly)	静脈内
mAb	monoclonal antibody	モノクローナル抗体
MAdCAM-1	mucosal addressin cell adhesion molecule-1	粘膜アドレシン細胞接着分子-1
NOAEL	no-observed-adverse-effect level	無毒性量
PAHA	primate antihuman antibody	霊長類（サル）抗ヒト抗体
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学
PFS	prefilled syringe	プレフィルドシリンジ
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
Q2W	once every 2 weeks	2 週ごとに 1 回
RAHA	rabbit antihuman antibody	ウサギ抗ヒト抗体
sBLA	supplementary Biologics License Application	生物学的製剤承認一部変更申請
SC	subcutaneous(ly)	皮下
$t_{1/2}$	half-life	半減期
TK	toxicokinetic(s)	トキシコキネティクス
TNF-α	tumor necrosis factor-alpha	腫瘍壊死因子-α
Treg	regulatory T lymphocytes	制御性 T 細胞
UC	ulcerative colitis	潰瘍性大腸炎
VCAM-1	vascular cell adhesion molecule-1	血管細胞接着分子-1
V_{ss}	volume of distribution at steady-state after intravenous administration	定常状態での分布容積

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

MLN0002（ベドリズマブ（遺伝子組換え））は、κ鎖サブクラスからなる 2 本の軽鎖及び 2 本の IgG1 重鎖から構成される、遺伝子組換えヒト化 IgG1 mAb である。MLN0002 はヒトリンパ球の $\alpha_4\beta_7$ インテグリンに特異的に結合する。$\alpha_4\beta_7$ インテグリンは、血管細胞接着分子 MAdCAM-1 に結合することにより、リンパ球の腸管関連リンパ組織及び粘膜固有層への遊走を媒介する役割をもつ、腸管免疫及び腸管炎症の重要なメディエーターである。MLN0002 静脈内投与製剤（以下、MLN0002 IV）は、免疫調節薬、副腎皮質ステロイド剤、抗 TNF-α 抗体などによる従来の治療法により効果が得られなかった、中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎（UC）又はクローン病（CD）を有する成人患者の治療薬として、本邦も含め、世界 70 ヵ国以上で販売許可を取得した。承認されている用法・用量では、初回投与後、2 週、6 週に投与し、以降 8 週間隔で MNL0002 として 1 回 300 mg を 30 分以上かけて点滴静脈内投与する。

本承認申請は、単回使用のニードルセーフティデバイス付き PFS 又はオートインジェクター付き PFS を用いて投与する液体製剤である MLN0002 皮下投与製剤（以下、MLN0002 SC）を支持するものである。MLN0002 SC の開発にあたり、液体製剤として長期安定性を向上するため、MLN0002 IV 製剤に変更を加えたが、タンパク質の一次構造に影響を及ぼす変更は加えておらず、生化学的特性及び *in vitro* での機能活性は同等であることが確認されている（2.3.P.2）。したがって、MLN0002 IV の非臨床薬理情報は今回の承認申請を説明するに十分と考えられることから、MLN0002 SC を用いて新たに追加した非臨床薬理試験はない。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

該当なし。

2.6.2.3 副次的薬理試験

該当なし。

2.6.2.4 安全性薬理試験

該当なし。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当なし。

2.6.2.6 考察及び結論

該当なし。

2.6.2.7 図表

該当なし。

2.6.2.8 参考文献一覧

該当なし。

目次

2.6.3 薬理試験概要表 2

2.6.3 薬理試験概要表

該当なし。