目次

2.6.6 毒性試験の概要文 ..... 3
2.6.6.1 まとめ ..... 3
2.6.6.2 単回投与毒性試験 ..... 3
2.6.6.3 反復投与毒性試験（トキシコキネティクス評価を含む） ..... 3
2.6.6.4 遺伝毒性試験 ..... 3
2.6.6.5 がん原性試験（トキシコキネティクス評価を含む） ..... 3
2.6.6.6 生殖発生毒性試験（用量設定試験及びトキシコキネティクス評価を含む） ..... 3
2.6.6.7 局所忍容性試験 ..... 4
2.6.6.8 その他の毒性試験（実施している場合） ..... 4
2.6.6.9 考察及び結論 ..... 4
2.6.6.10 図表 ..... 5
2.6.6.11 参考文献一覧 ..... 5

表

表 2.6.6.7-1 ウサギにおける MLN0002 SC の局所忍容性試験 ..... 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 |

## 2.6.6 毒性試験の概要文

### 2.6.6.1 まとめ

MLN0002（ベドリズマブ（遺伝子組換え））は、κサブクラスの軽鎖 2 本及び IgG1 の重鎖 2 本から構成される、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特有の役割をもつ、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・承認を取得した。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。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 の処方に変更を加えたが、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 の非臨床情報はすべて MLN0002 SC に関連があり、本承認申請の際に適用可能であると考えられる。

MLN0002 SC の開発の裏付けのために追加で実施された毒性試験は、Japanese white ウサギを用いた MLN0002 SC の局所忍容性試験のみである。

### 2.6.6.2 単回投与毒性試験

該当なし。

### 2.6.6.3 反復投与毒性試験（トキシコキネティクス評価を含む）

該当なし。

### 2.6.6.4 遺伝毒性試験

該当なし。

### 2.6.6.5 がん原性試験（トキシコキネティクス評価を含む）

該当なし。

### 2.6.6.6 生殖発生毒性試験（用量設定試験及びトキシコキネティクス評価を含む）

該当なし。

### 2.6.6.7 局所忍容性試験

ウサギを用いて MLN0002 SC の局所忍容性を検討する GLP 適用試験を実施した（概要表 2.6.7.16; 4.2.3.6-1）。

8 匹の雄 Japanese white ウサギ（Kbl:JW）に対し、1 匹につき腹部の離れた 3 ヵ所に、それぞれ生理食塩水、溶媒及び MLN0002 SC をそれぞれ 1 mL/部位で皮下投与した。MLN0002 SC は当初、同じ組成で充填用量の異なる 3 含量、54 mg/0.34 mL、108 mg/0.68 mL 及び 160 mg/1.00 mL が製造されたが、ウサギにおける局所忍容性試験では、MLN0002 SC の 160 mg/mL が投与された。なお、実施中の臨床試験では投与量 108 mg/0.68 mL の製剤のみが用いられている。投与 2 又は 14 日後にウサギ 4 匹ずつを安楽殺し、各投与部位について採材し、病理組織学的に評価した。

本試験のデザイン及び結果を表 2.6.6.7-1 に示す。

表 2.6.6.7-1　ウサギにおける MLN0002 SC の局所忍容性試験

| 動物 | 雄 Kbl:JW ウサギ、投与時 17 週齢 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 群 | 1 | | | 2 | | |
| 動物数 | 4 | | | 4 | | |
| 剖検［投与後（日）］ | 2 | | | 14 | | |
| 被験物質 | 生理食塩水 | 溶媒 | MLN0002 SC | 生理食塩水 | 溶媒 | MLN0002 SC |
| 投与量（mg/部位） | 0 | 0 | 160 | 0 | 0 | 160 |
| 投与容量（mL/部位） | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 肉眼病理所見 | - | - | - | - | - | - |
| 病理組織学的所見 | | | | | | |
| 評価数 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| 浮腫（軽微） | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 限局性線維化（軽微） | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |

病理組織学的検査において、投与 2 日後に、MLN0002 SC を投与した 1 匹の皮下組織に軽微な浮腫が認められ、投与 14 日後には、MLN0002 SC を投与した 1 匹の皮下組織に軽微な限局性線維化が認められた。これらの変化は程度が弱く（軽微）、壊死や重度の炎症などの所見がみられなかったことから、本製剤の忍容性は良好であると考えられた。

### 2.6.6.8 その他の毒性試験（実施している場合）

該当なし。

### 2.6.6.9 考察及び結論

MLN0002 IV の毒性プロファイルは、UC 又は CD 患者の治療薬としての臨床開発及び承認を裏付けるために実施された一連の包括的非臨床安全性試験において、評価済みである[1]。これら非臨床安全性試験は最新の規制ガイドライン［ICH S6（R1）、M3（R2）、S8 及び S10 を含む］に基づいて実施され、また承認申請のための主要な試験はすべて GLP に準拠して実施された。MLN0002 SC の非臨床安全性は、MLN0002 IV の既存の非臨床安全性試験[1]及び本稿に記載されたウサギを用いた MLN0002 SC の局所忍容性試験により裏付けられ、新たに実施したウサギの局所忍容性試験において、MLN0002 SC 製剤による有害局所作用は認められなかった。

### 2.6.6.10 図表

該当なし。

### 2.6.6.11 参考文献一覧

[1] エンタイビオ点滴静注用 300mg 製造販売承認申請添付資料 CTD2.6.6.

目次

2.6.7 毒性試験概要表 ..... 2
2.6.7.1 毒性試験：一覧表—被験物質：MLN0002 SC ..... 2
2.6.7.2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表 ..... 3
2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧 ..... 3
2.6.7.4 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧 ..... 4
2.6.7.5 単回投与毒性試験 ..... 5
2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 ..... 5
2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験 ..... 5
2.6.7.8 *In Vitro* 遺伝毒性試験 ..... 5
2.6.7.9 *In Vivo* 遺伝毒性試験 ..... 5
2.6.7.10 がん原性試験 ..... 5
2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 ..... 5
2.6.7.12 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 ..... 5
2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 ..... 5
2.6.7.14 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 ..... 6
2.6.7.15 新生児を用いた試験 ..... 6
2.6.7.16 局所忍容性試験 ..... 7
2.6.7.17 その他の毒性試験 ..... 8

## 2.6.7 毒性試験概要表

### 2.6.7.1 毒性試験：一覧表—被験物質：MLN0002 SC

| 試験の種類 | 動物種／系統 | 投与方法 | 投与期間 | 1 日投与量（mg/kg） | GLP | 実施施設 | 添付資料番号 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **局所忍容性試験** | | | | | | | |
| | ウサギ/Kbl:JW | SC | 単回投与 | MLN0002 SC：<br>0（生理食塩水）、0（溶媒）、<br>及び 160 mg/mL | 適用 | Takeda Pharmaceutical Co., Ltd. | 4.2.3.6-1 |

SC：皮下投与

### 2.6.7.2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表

該当なし。

### 2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧

該当なし。

## 2.6.7.4 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧

被験物質：MLN0002 SC

| ロット番号 | 純度(%) | 添付資料番号 | 試験の種類 |
|---|---|---|---|
| [redacted] | 99.2 | 4.2.3.6-1 | Japanese white ウサギを用いた局所忍容性試験 |

2.6.7.5 単回投与毒性試験

該当なし。

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

該当なし。

2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験

該当なし。

2.6.7.8 *In Vitro* 遺伝毒性試験

該当なし。

2.6.7.9 *In Vivo* 遺伝毒性試験

該当なし。

2.6.7.10 がん原性試験

該当なし。

2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

該当なし。

2.6.7.12 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

該当なし。

2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

該当なし。

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

該当なし。

2.6.7.15 新生児を用いた試験

該当なし。

## 2.6.7.16 局所忍容性試験

### 2.6.7.16A　局所忍容性試験—被験物質：MLN0002 SC

| **実施施設** | Takeda Pharmaceutical Co., Ltd. | | **GLP(a)** | 適用 | |
|---|---|---|---|---|---|
| **動物種／系統** | **投与方法（溶媒）** | **投与量（mg/部位）(b)** | **性別及び一群の動物数** | **特記すべき所見** | **添付資料番号** |
| ウサギ/Kbl:JW | 皮下投与［L-ヒスチジン（5.725 mg/mL）、L-ヒスチジン塩酸塩（2.746 mg/mL）、L-アルギニン塩酸塩（26.332 mg/mL）、クエン酸ナトリウム二水和物（6.975 mg/mL）、クエン酸一水和物（0.269 mg/mL）、ポリソルベート 80（2 mg/mL）含有溶液］ | MLN0002 SC：0（生理食塩水）、0（溶媒）、及び 160 | 8 匹、雄 | MLN0002 に関連する所見：<br>肉眼所見：<br>ごく軽微な紅斑（注射部位 8 ヵ所中 7 ヵ所）；投与 3 日後以降は紅斑認めず。<br>投与 2 日後の病理組織学的所見：軽微な浮腫（投与部位 4 ヵ所中 1 ヵ所）。<br>投与 14 日後の病理組織学的所見：軽微な限局性線維化（投与部位 4 ヵ所中 1 ヵ所）。<br>投与部位に MLN0002 の局所刺激作用による軽微な変化が認められたものの、MLN0002 SC の 160 mg/部位を単回皮下投与した場合の忍容性は良好であった。 | 4.2.3.6-1 |

GLP = 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準、JW = Japanese White、SC = 皮下。

(a) 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令、日本厚生省令第 21 号、1997 年 3 月 26 日、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令、厚生労働省令第 114 号、2008 年 6 月 13 日。

(b) MLN0002 SC は製造法 C-SC により調製した液体製剤である。ロット番号 [redacted]。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付試験成績書。

2.6.7.17 その他の毒性試験

該当なし。