目次

略号一覧表 4
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 5
2.7.1.1 背景及び概観 5
2.7.1.1.1 序文 5
2.7.1.1.2 分子構造及び化学名 6
2.7.1.1.3 製剤組成 6
2.7.1.1.4 製剤開発の経緯 6
2.7.1.1.5 生物薬剤学に関連する臨床試験の概要 7
2.7.1.1.6 分析法の概要 8
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 9
2.7.1.2.1 MLN0002SC_101 試験 10
2.7.1.2.2 C13010 試験 15
2.7.1.2.3 VedolizumabSC-1017 試験（パイロット試験：PFS+NSD と PFS との比較） 19
2.7.1.2.4 VedolizumabSC-1018 試験（PFS+NSD と PFS との比較） 22
2.7.1.2.5 VedolizumabSC-1021 試験（パイロット試験：PFS+AI と PFS との比較） 27
2.7.1.2.6 VedolizumabSC-1022 試験（PFS+AI と PFS との比較） 30
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 34
2.7.1.3.1 MLN0002 の PK 比較 34
2.7.1.3.2 本剤 PFS+NSD と PFS+AI の比較 35
2.7.1.3.3 全般的結論 35
2.7.1.4 参考文献 35
2.7.1.5 付録 35

表

表 2.7.1.1-1 SC 製剤及びデバイスを用いた臨床試験の概要 7
表 2.7.1.1-2 血清中 MLN0002 濃度の分析法の要約 8
表 2.7.1.1-3 AVA 及び中和抗体の分析法の要約 9
表 2.7.1.2-1 MLN0002 についての生物薬剤学試験の一覧 10
表 2.7.1.2-2 母集団薬物動態解析の最終モデルにおける各パラメータの推定値（SC-101 試験） 13
表 2.7.1.2-3 単回 IV 又は SC 投与後の PK パラメータの要約統計量（SC-101 試験） 14
表 2.7.1.2-4 併合集団（日本人及び外国人）における投与群別及び測定法別の AVA 及び中和抗体の発現状況（SC-101 試験） 15
表 2.7.1.2-5 MLN0002 の PK パラメータ（C13010 試験） 18
表 2.7.1.2-6 AVA 及び中和抗体の発現状況（安全性解析対象集団） 18

表 2.7.1.2-7　MLN0002 の PK パラメータの要約統計量（投与部位併合）　（SC-1017 試験）..... 21
表 2.7.1.2-8　MLN0002 の PK パラメータの統計解析の要約（SC-1017 試験）..... 21
表 2.7.1.2-9　AVA 及び中和抗体の発現状況（SC-1017 試験）..... 21
表 2.7.1.2-10　MLN0002 の PK パラメータの要約統計量（SC-1018 試験）..... 24
表 2.7.1.2-11　MLN0002 の PK パラメータの統計解析の要約（SC-1018 試験）..... 24
表 2.7.1.2-12　AVA 及び中和抗体の発現状況（SC-1018 試験）..... 26
表 2.7.1.2-13　MLN0002 の PK パラメータの要約統計量（投与部位併合）　（SC-1021 試験）..... 29
表 2.7.1.2-14　MLN0002 の PK パラメータの統計解析の要約（SC-1021 試験）..... 29
表 2.7.1.2-15　AVA 及び中和抗体の発現状況（SC-1021 試験）..... 30
表 2.7.1.2-16　MLN0002 の PK パラメータの要約統計量（SC-1022 試験）..... 32
表 2.7.1.2-17　MLN0002 の PK パラメータの統計解析の要約（SC-1022 試験）..... 32
表 2.7.1.2-18　AVA 及び中和抗体の発現状況（SC-1022 試験）..... 34
表 2.7.1.3-1　健康成人に単回 IV 又は SC 投与したときの MLN0002 の PK パラメータの要約統計量（SC-101 試験及び C13010 試験）..... 35
表 2.7.1.3-2　健康成人に本剤 PFS+NSD（SC-1017 試験及び SC-1018 試験）又は PFS+AI（SC-1021 試験及び SC-1022 試験）を投与したときの MLN0002 の PK パラメータの要約統計量..... 35

図

図 2.7.1.1-1　MLN0002 の分子構造..... 6
図 2.7.1.1-2　本剤 PFS+NSD..... 7
図 2.7.1.1-3　本剤 PFS+AI..... 7
図 2.7.1.2-1　健康成人の日本人及び外国人被験者（男女併合）に単回 IV 又は SC 投与したときの MLN0002 の平均血清中濃度推移（SC-101 試験）..... 11
図 2.7.1.2-2　母集団薬物動態モデルの構造..... 12
図 2.7.1.2-3 健康成人被験者に単回 SC、IM 及び IV 投与したときの MLN0002 の平均血清中濃度推移（C13010 試験）..... 17
図 2.7.1.2-4　AVA 陽性及び陰性被験者に単回 SC 投与したときの MLN0002 の平均血清中濃度推移（C13010 試験）..... 19
図 2.7.1.2-5　健康成人被験者に本剤 PFS 又は PFS+NSD を単回 SC 投与したときの MLN0002 の平均血清中濃度推移（SC-1017 試験）..... 20
図 2.7.1.2-6　健康成人被験者に本剤 PFS 又は PFS+NSD を単回 SC 投与したときの MLN0002 の平均血清中濃度推移（SC-1018 試験）..... 23
図 2.7.1.2-7　各投与部位及び全投与部位併合時における投与別の MLN0002 の C_{max} 及び AUC の個別値並びに中央値（SC-1018 試験）..... 25
図 2.7.1.2-8　健康成人被験者に本剤 PFS 又は PFS+AI を単回 SC 投与したときの MLN0002 の平均血清中濃度推移（SC-1021 試験）..... 28

図 2.7.1.2-9 健康成人被験者に本剤 PFS 又は PFS+AI を単回 SC 投与したときの MLN0002 の平均血清中濃度推移（SC-1022 試験） 31
図 2.7.1.2-10 各投与部位及び全投与部位併合時における投与別の MLN0002 の C_{max} 及び AUC の個別値並びに中央値（SC-1022 試験） 32

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明
AI	autoinjector/pen〔オートインジェクター〕
AUC	area under the concentration-time curve〔血清中濃度-時間曲線下面積〕
AUC_{inf}	area under the serum concentration-time curve from time 0 to infinity〔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〕
AVA	anti-vedolizumab antibodies〔抗ベドリズマブ抗体〕
CD	Crohn's disease〔クローン病〕
C_{max}	maximum observed serum concentration〔最高血清中濃度（実測値）〕
CI	confidence interval〔信頼区間〕
CL	clearance〔全身クリアランス〕
CL_L	clearance of linear elimination pathway〔線形消失過程の全身クリアランス〕
CL/F	apparent total clearance after extravascular administration〔見かけの全身クリアランス〕
CV	coefficient of variance〔変動係数〕
ECL	electrochemiluminescence〔電気化学発光〕
ELISA	enzyme-linked immune-sorbent assay〔ELISA 法〕
IgG_1	Immunoglobulin G (isotypes)〔ヒト化免疫グロブリン G_1〕
IM	Intramuscular〔筋肉内〕
IV	Intravenous〔静脈内〕
NSD	needle safety device〔ニードルセーフティデバイス〕
PFS	pre-filled syringe〔プレフィルドシリンジ〕
PK	pharmacokinetic(s)〔薬物動態〕
SC	Subcutaneous〔皮下〕
$t_{1/2}$	half-life〔消失半減期〕
t_{max}	time of first occurrence of Cmax〔最高血清中濃度到達時間〕
UC	ulcerative colitis〔潰瘍性大腸炎〕
V_z/F	apparent volume of distribution during the terminal elimination phase after extravascular administration〔見かけの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

2.7.1.1.1 序文

MLN0002 IV 製剤（エンタイビオ®点滴静注用 300 mg）は IV 投与用の凍結乾燥製剤であり、米国（US）及び欧州連合（EU）をはじめ世界 70 ヵ国以上の多くの地域において、免疫調節薬、副腎皮質ステロイド又は腫瘍壊死因子 α（TNF-α）拮抗薬などの従来の治療法が奏効しなかった中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎又はクローン病の成人患者の治療を適応として販売承認を取得済みである。本邦でも「中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）」及び「中等症から重症の活動期クローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）」を効能・効果として医薬品製造販売承認を取得済みであり、それ以外の複数の国々において販売承認申請の審査中である。

MLN0002 SC 製剤（以下、本剤）は、SC 投与用に開発された新規の液体製剤である。本剤開発の目的は、MLN0002 IV 製剤による導入療法で改善を認めた後の維持療法として、MLN0002 IV 製剤の継続又は本剤への切換えを選択できるようにすることである。潰瘍性大腸炎及びクローン病の治療は長期にわたることが多く、医療機関での IV 投与を不便に感じる患者も存在するが、本剤は在宅自己投与を視野に入れた製剤として開発したことから、MLN0002 による治療選択肢の拡充という点で有用と考えられる。本剤の開発において MLN0002 IV 製剤からタンパク質の一次構造に影響を与えるような変更は加えられておらず、生化学的性質及び in vitro での機能活性の同等性が証明されている（2.3.P.2）。したがって、MLN0002 IV 製剤を用いて実施した試験で得られた非臨床及び臨床情報は本剤に適用可能と考えられる。

IV 製剤の生化学的、物理化学的及び生物物理学的特性の評価、in vitro 及び in vivo での非臨床評価、並びに臨床試験に基づく MLN0002 の生物薬剤学的特性評価の要約は、「エンタイビオ®点滴静注用 300 mg」の初回申請時に提出済である[1]。

本剤の開発において、最初の探索的な位置づけで実施した海外臨床試験（C13010 試験）では凍結乾燥製剤を用いて SC 投与用溶液を調製し、その後の試験（第 1 相試験 5 試験及び第 3 相試験 3 試験を含む）では液体製剤を使用した。

本剤の生物薬剤学試験に該当する臨床試験は以下 6 試験が実施されている。

- MLN0002SC_101 試験（以下、SC-101 試験）は、健康成人を対象に SC 投与時の MLN0002（液体製剤）の絶対的バイオアベイラビリティを評価する第 1 相試験であった。
- C13010 試験は、健康成人を対象に SC 及び IM 投与時の MLN0002（凍結乾燥製剤）の絶対的バイオアベイラビリティを評価する第 1 相試験であった。
- 上記のほかに 4 試験を実施し、異なる送達デバイスのコンビネーション製品を用いて投与したときの本剤の薬物動態（PK）を評価した。VedolizumabSC-1017 試験（以下、SC-1017 試験）及び VedolizumabSC-1018 試験（以下、SC-1018 試験）では本剤をプレフィルドシリンジ（以下、PFS）又は PFS+NSD で単回 SC 投与したときの MLN0002 の PK を比較し、VedolizumabSC-1021 試験（以下、SC-1021 試験）及び VedolizumabSC-1022 試験（以下、SC-1022 試験）では本剤を PFS 又は PFS+AI で単回 SC 投与したときの MLN0002 の PK を比較した。

本剤の申請剤形は、PFS+NSD 及び PFS+AI である。なお、本剤は SC 用製剤として開発しているため、食事の影響の評価は意義がないものとみなし実施していない。

2.7.1.1.2 分子構造及び化学名

MLN0002 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 G_1（IgG_1）モノクローナル抗体であり、2 つのジスルフィド架橋によって結合した 2 本の重鎖と 2 本の κ 型軽鎖が結合して IgG_1 に典型的な Y 字型の分子を形成している（図 2.7.1.1-1）。

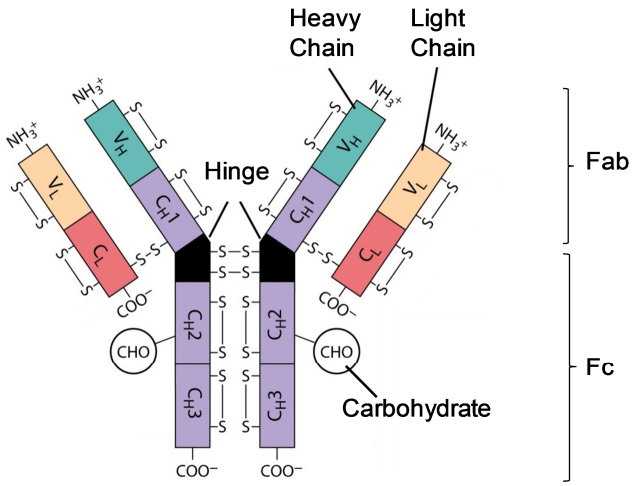


図 2.7.1.1-1　MLN0002 の分子構造

2.7.1.1.3 製剤組成

本剤は、SC 投与を目的として PFS に充てんされた単回使用の液体製剤である。処方は、ベドリズマブ、クエン酸／クエン酸塩、ヒスチジン／ヒスチジン塩酸塩、アルギニン塩酸塩及びポリソルベート 80 から構成される pH6.5 の溶液である。

2.7.1.1.4 製剤開発の経緯

本剤は、液剤として[redacted]を[redacted]ため、その処方について MLN0002 IV 製剤から変更が加えられた。いずれの製剤もヒスチジン緩衝剤及びアルギニンを同一の濃度で含有するが、[redacted]、[redacted]及び[redacted]、並びに[redacted]における[redacted]を確保するため、本剤にはクエン酸塩も添加され、ポリソルベート 80 [redacted]されている。また本剤では、SC 投与を[redacted]いる。本剤の製剤開発に関する詳細情報は 2.3.P.2 に示す。

第 3 相 SC 投与試験では PFS を使用した。MLN0002SC-3030 試験では PFS+NSD 及び PFS+AI への切替えも一部で実施した。本剤の申請剤形は、PFS+NSD 及び PFS+AI である。

本剤 PFS+NSD は、単回使用、固定用量のコンビネーション製品である（図 2.7.1.1-2）。



図 2.7.1.1-2　本剤 PFS+NSD

本剤 PFS+AI は、単回使用、固定用量のコンビネーション製品である（図 2.7.1.1-3）

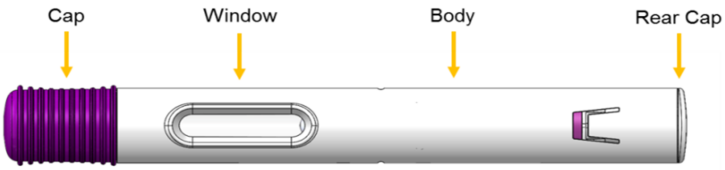


図 2.7.1.1-3　本剤 PFS+AI

2.7.1.1.5 生物薬剤学に関連する臨床試験の概要

本剤を用いて実施した臨床試験の概要を表 2.7.1.1-1 に示した。

表 2.7.1.1-1　SC 製剤及びデバイスを用いた臨床試験の概要

臨床相	臨床試験番号	SC 製剤	使用デバイス	投与された被験者数
1 相（健康成人)	SC-101	液体製剤	PFS	36
	SC-1017	液体製剤	PFS, PFS+NSD	24
	SC-1018	液体製剤	PFS, PFS+NSD	102
	SC-1021	液体製剤	PFS, PFS+AI	24
	SC-1022	液体製剤	PFS, PFS+AI	204
	C13010	凍結乾燥製剤	投与前に調製	14
3 相（UC 患者）	SC-3027	液体製剤	PFS	106
3 相（UC/CD 患者）	SC-3030	液体製剤	PFS, PFS+NSD, PFS+AI	236

臨床薬理試験 2 試験（SC-101 試験及び C13010 試験）は、本剤の生物薬剤学的特性の評価に直接寄与するものである。これらの試験は主として、健康成人において、MLN0002 を単回 SC 投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ、PK、安全性及び忍容性を検討するためにデザインされた。両試験ともに市販の MLN0002 IV 製剤を対照薬として使用し、IV 投与はすべて 30 分間の点滴静注とした。本剤の絶対的バイオアベイラビリティは約 75%であり、用量又は製剤の種類の影響を受けないと考えられた。

本剤の申請デバイスは、PFS+NSD 及び PFS+AI である。本剤 PFS 投与時に対する本剤 PFS+NSD 又は PFS+AI 投与時の MLN0002 の PK をパイロット試験 2 試験（SC-1017 試験及び SC-1021 試験）で評価し、さらに 2 試験（SC-1018 試験及び SC-1022 試験）において検出力を高めて PK の類似性を検討した。

抗ベドリズマブ抗体（AVA）の評価は各試験で行われた。

2.7.1.1.6 分析法の概要

2.7.1.1.6.1 薬物動態測定

本剤を用いて実施した臨床試験において使用した血清中 MLN0002 濃度の分析法の要約を表 2.7.1.1-2 に示した。なお、本分析法のバリデーション試験成績は、「エンタイビオ®点滴静注用 300 mg」の初回申請時に提出済みである[1]。

表 2.7.1.1-2　血清中 MLN0002 濃度の分析法の要約

臨床試験番号	測定施設	試料	測定対象化合物	測定法	定量下限（μg/mL）	バリデーション結果			
						真度（RE%）		精度（CV%）	
						日内	日間	日内	日間
C13010	[redacted]	血清	MLN0002	ELISA	0.125	1.4～9.6	-2.5～10.1	≤3.1	≤16.2
SC-101, SC-1017, SC-1018, SC-1021, SC-1022, SC-3027 及び SC-3030					0.200	-2.0～4.4	-	≤10.7	-

2.7.1.1.6.2 抗ベドリズマブ抗体（AVA）及び中和抗体測定

本剤を用いて実施した臨床試験において使用した AVA 及び中和抗体の分析法の要約を表 2.7.1.1-3 に示した。なお、本分析法のバリデーション試験成績は、「エンタイビオ®点滴静注用 300 mg」の初回申請時に提出済みである[1]。

表 2.7.1.1-3　AVA 及び中和抗体の分析法の要約

臨床試験番号	測定施設	測定項目	測定法	定量下限	特異度	精度（CV%）		薬剤耐性
						日内	日間	
C13010	[redacted]	AVA スクリーニング試験	ELISA（旧測定法）	NA	ブランクの70%がカットオフ値以下	< 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）
C13010		AVA 確認試験						
SC-101, SC-1017, SC-1018, SC-1021, SC-1022, SC-3027 及び SC-3030	[redacted]	AVA スクリーニング試験及び確認試験	ECL（新測定法）	3.9 ng/mL	Plate cut point = mean NC*1.25	< 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）
C13010	[redacted]	中和抗体測定	Cell- based assay（フローサイトメトリー）（旧測定法）	NA	陰性検体の10 倍の S/N 比	< 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）
SC-101, SC-1017, SC-1018, SC-1021, SC-1022, SC-3027 及び SC-3030	[redacted]	中和抗体測定	ECL（新測定法）	31.3 ng/mL	Plate cut point = mean NC*0.750	< 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）

1)　保存検体を用いての再測定
NC: 陰性対照

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

本剤の生物薬剤学試験に該当する臨床試験は 6 試験が実施されている。SC-101 試験では、健康成人を対象に、本剤を単回 SC 投与したときの MLN0002 の絶対的バイオアベイラビリティ及び PK を評価した。C13010 試験は探索的な位置づけの臨床試験であり、健康成人を対象に、単回 SC 投与及び IM 投与したときの MLN0002（凍結乾燥製剤）の絶対的バイオアベイラビリティ及び PK を評価した。SC-1017 試験及び SC-1018 試験では単回 SC 投与したときの本剤の PK を PFS と PFS+NSD とで比較し、SC-1021 試験及び SC-1022 試験では単回 SC 投与したときの本剤の PK を PFS と PFS+AI とで比較した。

試験デザインの概要を表 2.7.1.2-1 に、PK の結果を 2.7.1.2.1～2.7.1.2.6 に示した。

表 2.7.1.2-1　MLN0002 についての生物薬剤学試験の一覧

試験	目的	試験デザイン
SC-101	本剤を単回 SC 投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ及び PK を評価する	第 1 相、非盲検、無作為割付、単回投与、並行群間比較 · MLN0002 IV 投与 300 mg · 本剤 SC 投与 54 mg · 本剤 SC 投与 108 mg · 本剤 SC 投与 160 mg
C13010	MLN0002（凍結乾燥製剤）を単回 SC 及び IM 投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ及び PK を評価する	第 1 相、非盲検、無作為割付、単回投与 · MLN0002 IV 投与 180 mg · MLN0002 SC 投与 180 mg · MLN0002 IM 投与 180 mg
SC-1017	本剤を PFS 又は PFS+NSD で単回 SC 投与したときの PK を比較する	第 1 相、非盲検、無作為割付、単回投与、並行群間比較、パイロット試験 · 本剤 PFS 108 mg · 本剤 PFS+NSD 108 mg
SC-1018	本剤を PFS 又は PFS+NSD で単回 SC 投与したときの PK を比較する	第 1 相、非盲検、無作為割付、単回投与、並行群間比較 · 本剤 PFS 108 mg · 本剤 PFS+NSD 108 mg
SC-1021	本剤を PFS 又は PFS+AI で単回 SC 投与したときの PK を比較する	第 1 相、非盲検、無作為割付、単回投与、並行群間比較、パイロット試験 · 本剤 PFS 108 mg · 本剤 PFS+AI 108 mg
SC-1022	本剤を PFS 又は PFS+AI で単回 SC 投与したときの PK を比較する	第 1 相、非盲検、無作為割付、単回投与、並行群間比較 · 本剤 PFS 108 mg · 本剤 PFS+AI 108 mg

2.7.1.2.1 MLN0002SC_101 試験

：**添付資料番号 5.3.3.1-1（評価）**

（1）デザイン及び方法

本試験は、第 1 相、非盲検、並行群間比較試験で、健康成人を対象に単回 SC 投与したときの本剤の絶対的バイオアベイラビリティ及び PK を評価するために実施した。計 48 例（日本人 24 例、外国人 24 例）の健康成人（18 歳以上 60 歳以下）を組み入れ、人種（日本人又は外国人）ごとに男性被験者と女性被験者を同数組み入れる計画とした。被験者を人種により層別したうえで、4 つの投与群のいずれかに 1：1：1：1 の比で無作為割付した（各群 12 例）。4 つの投与群は以下のとおりであった。

· MLN0002（凍結乾燥剤）300 mg を IV 投与
· 本剤 54 mg を SC 投与
· 本剤 108 mg を SC 投与
· 本剤 160 mg を SC 投与

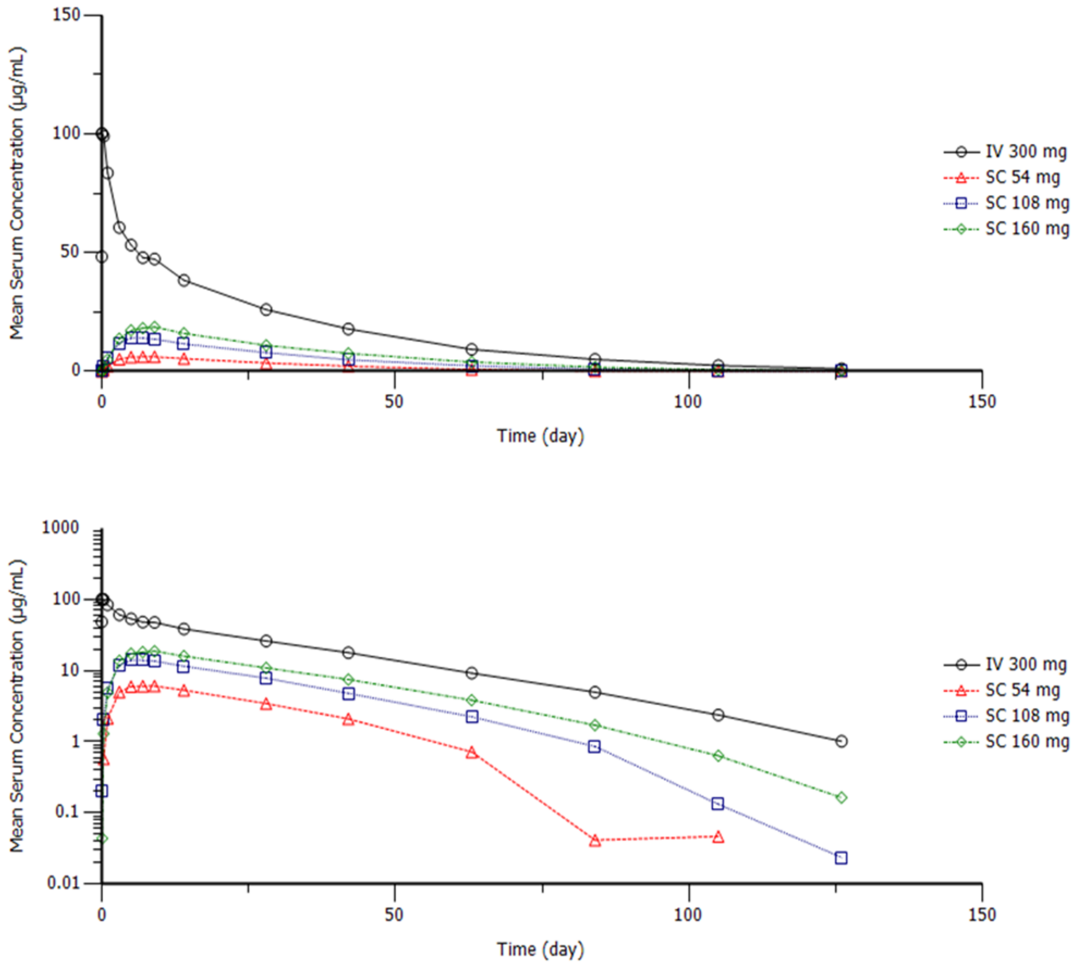
本剤の SC 投与に推奨した投与部位は、下腹部及び大腿前部であった。

（2）薬物動態の結果

計 48 例が無作為に割り付けられ、全被験者が試験を完了した。MLN0002 の PK に対する AVA の影響を探索的に評価した結果、抗体価が持続的に中程度又は高値を示した場合（すなわち、抗体価が 14 週間以上にわたって 250 以上）、MLN0002 のクリアランスに大きな影響

がみられることが示された。このため、4 例（54 mg 群及び 108 mg 群の各 2 例）を最終的な母集団薬物動態解析から除外した。モデルによらない解析では無作為割付された 48 例全例を PK データセットに含めたが、PK パラメータの要約統計量からは上記の 4 例を除外した。

平均血清中 MLN0002 濃度推移を図 2.7.1.2-1 に示した。



上図：標準プロット
下図：片対数プロット
AVA 評価に基づき本剤 54 mg 群及び 108 mg 群の各 2 例のデータは集計から除外した。
Source：SC-101 CSR（5.3.3.1-1）Figure 11.a から引用

図 2.7.1.2-1　健康成人の日本人及び外国人被験者（男女併合）に単回 IV 又は SC 投与したときの MLN0002 の平均血清中濃度推移（SC-101 試験）

MLN0002（凍結乾燥剤）300 mg を IV 投与したとき、血清中 MLN0002 濃度は 2 相性の消失プロファイルを示した。本剤 54、108 又は 160 mg の単回 SC 投与したとき、投与約 1 週間後に最高血清中濃度（C_{max}）に到達し、約 1～10 µg/mL に低下するまで 1 相性の消失を示した後、それ以降はより速やかな消失プロファイルを示した。同一投与群では、日本人は外国人に比べ血清中 MLN0002 濃度がやや高かった。

母集団薬物動態解析

過去に構築した母集団薬物動態モデル（図 2.7.1.2-2）を基に、本試験における MLN0002 の PK は、線形消失過程のクリアランス（CL_L）、中心コンパートメントの分布容積（V_2）、末梢コンパートメントの分布容積（V_3）、最大消失速度（V_{max}）及びコンパートメント間クリアランス（Q）のそれぞれに体重を共変量として組み込んだ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説明することができた［添付資料（5.3.3.5-1）］。本剤の SC 投与については、新たに吸収コンパートメントを追加し、関連するパラメータとして吸収速度（K_a）及びバイオアベイラビリティ（F1）を設定した。

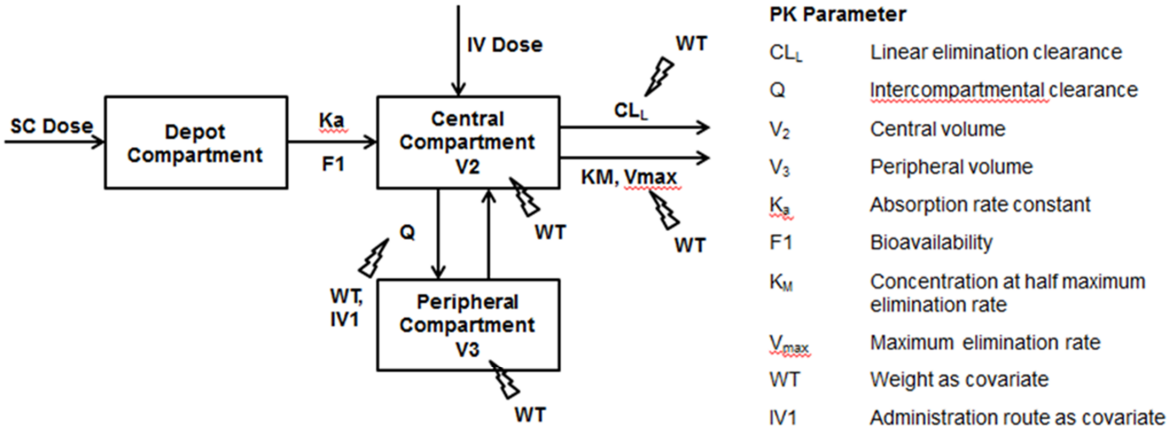


図 2.7.1.2-2　母集団薬物動態モデルの構造

PK モデルに、年齢、用量、人種（日本人又は外国人）、性別及び投与経路（IV 又は SC、IV1 と称する）等のいくつかの共変量を組み込み、各共変量が MLN0002 の CL_L、V_2、Q、F1 又は K_a に及ぼす影響をステップワイズ法を用いて検討した。検討した共変量のうち、Q に及ぼす投与経路の共変量効果のみが有意であると判断されたため、Q に共変量 IV1 を組み込んだモデルを最終モデルとした。また、投与部位（腹部又は大腿部）の影響も共変量として検討したが、PK パラメータへの影響はないことが示された。最終モデルにおける各パラメータの推定値を表 2.7.1.2-2 に示した。

表 2.7.1.2-2　母集団薬物動態解析の最終モデルにおける各パラメータの推定値（SC-101 試験）

	最終パラメータ推定値		
パラメータ	推定値	95%信頼区間の下限	95%信頼区間の上限
CL_L (L/day)	0.144	0.133	0.156
V_2 (L)	3.16	2.93	3.40
V_3 (L)	1.92	1.63	2.25
V_{max} (mg/day)	0.160	0.124	0.208
Q (L/day)	0.239	0.188	0.305
K_m (μg/mL)	0.093	0.021	0.399
F1	0.751	0.689	0.819
K_a (L/day)	0.188	0.037	0.947
CL_L-WT	0.842	0.53	1.15
V_2-WT	0.799	0.52	1.08
V_3-WT	1	1	1
V_{max} -WT	0.75	0.75	0.75
Q-WT	0.75	0.75	0.75
Q-IV1	-0.598	-0.731	-0.465

WT=体重（共変量）
Source：SC-101 CSR（5.3.3.1-1）Table 11.f から引用

本母集団薬物動態解析より、本剤 SC 投与の絶対的バイオアベイラビリティは 75.1%であると推定され、用量による違いはみられなかった。また、CL_L 又は V_2 に及ぼす人種（日本人又は外国人）の影響も認められなかった。さらに本試験のデータではバイオアベイラビリティに個体間変動を考慮したモデルが選択されなかったため、被験者ごとのバイオアベイラビリティを推定することができなかった。

モデルによらない解析の結果

MLN0002 の PK パラメータの要約統計量を表 2.7.1.2-3 に示した。

表 2.7.1.2-3　単回 IV 又は SC 投与後の PK パラメータの要約統計量（SC-101 試験）

投与群 集団	N	t_{max} (day)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{last} (day*μg/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (day*μg/mL)	$t_{1/2}$ (day)
300 mg IV						
日本人	6	0.09 (0.02, 0.33)	114.83 (16)	2219 (15)	2242 (15)	19.8 (14)
外国人	6	0.05 (0.02, 0.33)	94.36 (20)	1953 (15)	1996 (15)	23.2 (16)
全体	12	0.08 (0.02, 0.33)	104.09 (20)	2082 (16)	2115 (16)	21.5 (17)
54 mg SC						
日本人	5	8.81 (7.00, 9.00)	5.54 (34)	193 (33)	203 (31)	13.3 (15)
外国人	5	5.00 (5.00, 7.00)	7.07 (19)	207 (37)	216 (34)	14.0 (35)
全体	10	7.00 (5.00, 9.00)	6.26 (27)	200 (33)	210 (31)	13.6 (26)
108 mg SC						
日本人	5	7.00 (5.00, 7.00)	16.18 (33)	579 (30)	593 (29)	15.4 (20)
外国人	5	8.86 (3.00, 9.06)	13.05 (20)	426 (16)	435 (17)	14.6 (18)
全体	10	7.00 (3.00, 9.06)	14.53 (30)	496 (30)	508 (30)	15.0 (18)
160 mg SC						
日本人	6	8.91 (7.00, 9.86)	22.52 (19)	884 (22)	900 (21)	17.3 (24)
外国人	6	8.93 (6.83, 9.27)	16.44 (36)	604 (41)	617 (40)	16.1 (15)
全体	12	8.93 (6.83, 9.86)	19.24 (29)	730 (34)	746 (33)	16.7 (19)

t_{max} は中央値(最小値、最大値)、$t_{1/2}$ は算術平均値（CV%）、その他のパラメータは幾何平均値（CV%）を示す。
注）持続的に中等度から高度の AVA 陽性を示した 4 例（SC 54 mg 群 2 例、SC 108 mg 群 2 例）は解析から除外した。また、投与 8 時間後の測定値が異常であった 2 例（IV 300 mg 群 1 例、SC 54 mg 群 1 例）の該当時点データを解析から除外した。
Source：SC-101 CSR（5.3.3.1-1）Table 15.2.2.2 から引用

t_{max} の中央値は本剤 3 用量で同様であり、単回 SC 投与後 5.00～8.93 日であった。C_{max} は 54 mg から 160 mg まで概ね用量比に応じた増加がみられたが、AUC は 54 mg から 160 mg までの間で用量比を超えて増加し、低濃度域ではより速やかな消失を示す MLN0002 の PK 特性と一致するものであった。MLN0002 の $t_{1/2}$ の平均値は、13.6 日（54 mg SC 投与群）～21.5 日（300 mg IV 投与群）の範囲であった。C_{max} 及び AUC の個体間変動は、SC 投与群（16%～41%）に比べて IV 投与群（15%～20%）でわずかに小さかった。

日本人被験者における C_{max} 及び AUC は、54 mg SC 投与群では外国人被験者と同様かわずかに低値であったが、他の投与群（300 mg IV、108 mg SC 及び 160 mg SC）では外国人被験者と比較して 12～41%程度高い値を示した。

（3）免疫原性の結果

ECL 法及び ELISA 法による AVA 発現状況の概要を表 2.7.1.2-4 に示した。

表 2.7.1.2-4　併合集団（日本人及び外国人）における投与群別及び測定法別の AVA 及び中和抗体の発現状況（SC-101 試験）

	N (%)				
	投与群				全体
AVA Status	IV 300 mg N=12	SC 54 mg N=12	SC 108 mg N=12	SC 160 mg N=12	N=48
	ECL 法				
AVA 陰性	8 (66.7)	5 (41.7)	4 (33.3)	7 (58.3)	24 (50.0)
AVA 陽性	4 (33.3)	7 (58.3)	8 (66.7)	5 (41.7)	24 (50.0)
一過性 [a]	2 (50.0)	2 (28.6)	3 (37.5)	2 (40.0)	9 (37.5)
持続性 [a]	2 (50.0)	5 (71.4)	5 (62.5)	3 (60.0)	15 (62.5)
中和抗体陽性 [a]	4 (100.0)	6 (85.7)	8 (100.0)	4 (80.0)	22 (91.7)
抗体価 [a,b,c]					
Low	1 (25.0)	1 (14.3)	2 (25.0)	2 (40.0)	6 (25.0)
Moderate	2 (50.0)	4 (57.1)	5 (62.5)	3 (60.0)	14 (58.3)
High	1 (25.0)	2 (28.6)	1 (12.5)	0	4 (16.7)
	ELISA 法				
AVA 陰性	11 (91.7)	6 (50.0)	8 (66.7)	10 (83.3)	35 (72.9)
AVA 陽性	1 (8.3)	6 (50.0)	4 (33.3)	2 (16.7)	13 (27.1)
一過性 [a]	1 (100.0)	0	2 (50.0)	2 (100.0)	5 (38.5)
持続性 [a]	0	6 (100.0)	2 (50.0)	0	8 (61.5)
抗体価 [a,b,c]					
Low	1 (100.0)	3 (50.0)	2 (50.0)	1 (50.0)	7 (53.8)
Moderate	0	0	0	1 (50.0)	1 (7.7)
High	0	3 (50.0)	2 (50.0)	0	5 (38.5)

数字は例数、( ) 内は%
a AVA 陽性被験者の例数を分母として割合を算出。
b AVA 陽性被験者において最も高い抗体価の区分において 1 回のみカウント。
c Low: ≤250、Moderate: 250-2500、High: >2500
Source：SC-101 CSR（5.3.3.1-1）Addendum 01 Ad Hoc Table 1 (ECL); SC-101 CSR（5.3.3.1-1）Table 15.3.4.3.7 (ELISA).

AVA 陽性被験者の割合は、いずれの測定法（ECL 法又は ELISA 法）を用いた場合も、IV 投与群（ECL 法で 33.3%、ELISA 法では 8.3%）に比べて SC 投与群（ECL 法で被験者の 41.7～66.7%、ELISA 法では被験者の 16.7～50.0%）で高値であった。AVA 陽性被験者のうち持続性陽性であった被験者の割合は、IV 投与群に比べて SC 投与群で高かったが、AVA 発現状況に明確な用量依存的傾向はみられなかった。

2.7.1.2.2 C13010 試験

：**添付資料番号 5.3.1.2-1（参考）**

（1）デザイン及び方法

本試験は、第 1 相、非盲検試験で、健康成人を対象に単回 SC 投与及び単回 IM 投与したときの MLN0002（凍結乾燥製剤）の絶対的バイオアベイラビリティ及び PK を評価するために実施した。計 42 例の外国人健康成人男性（18 歳以上 60 歳以下）を組み入れる計画であった。被験者は、登録順に以下の 3 つの投与群に無作為割付した。

・MLN0002（凍結乾燥製剤）180 mg を SC 投与
・MLN0002（凍結乾燥製剤）180 mg を IM 投与
・MLN0002（凍結乾燥製剤）180 mg を IV 投与

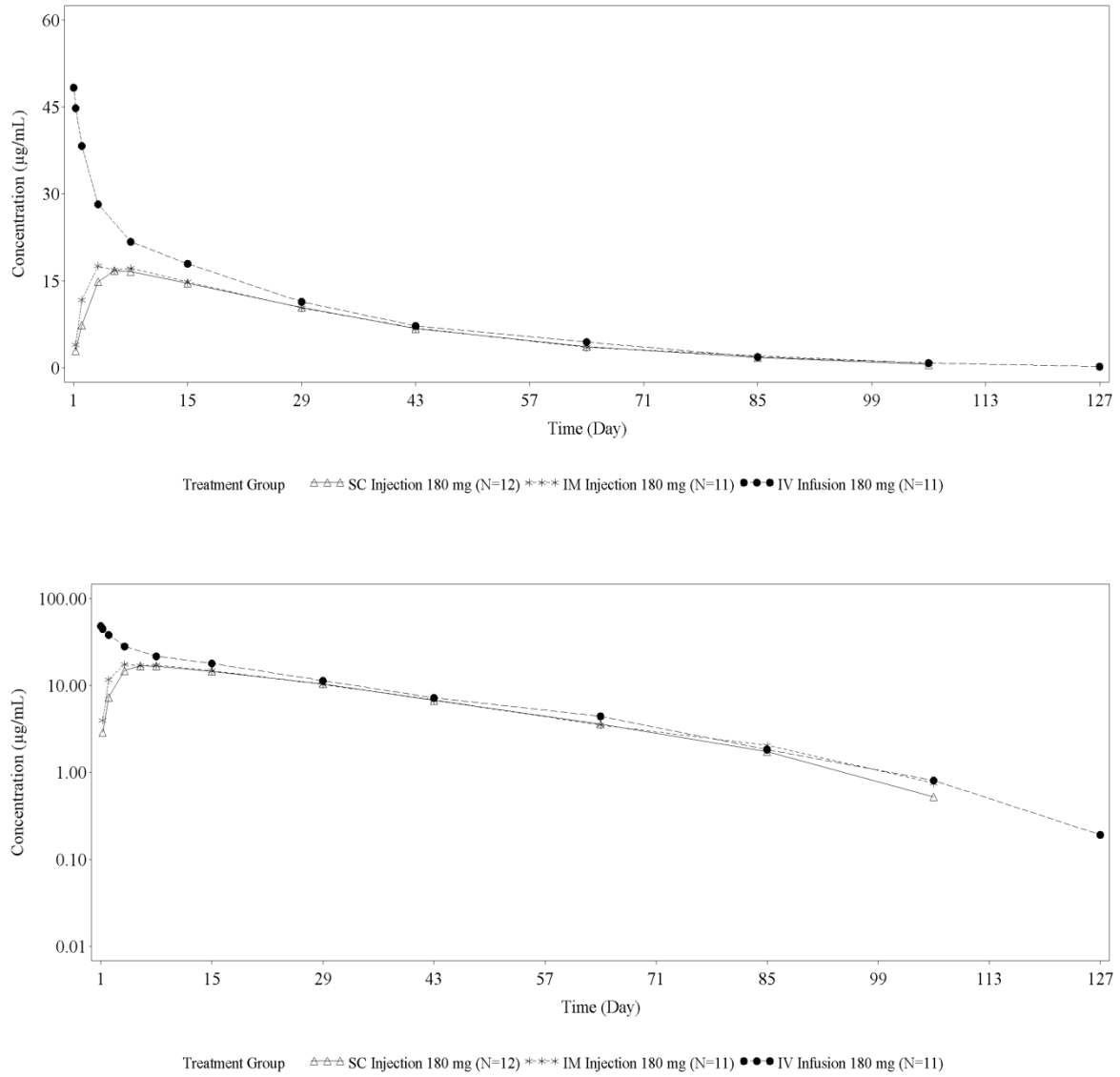
SC 投与に推奨した投与部位は、1）鎖骨中線上臍高部の腹壁及び 2）腹部の反対側とした。

（2）薬物動態の結果

計 42 例が無作為に割り付けられ（各投与群に 14 例）、40 例が試験を完了した。8 例（SC 投与群の 2 例、IM 投与群及び IV 投与群の各 3 例）で AVA が検出され、当該被験者は PK の要約統計量から除外し、PK 解析対象集団は 34 例（SC、IM 及び IV 投与群でそれぞれ 12、11 及び 11 例）であった。

平均血清中 MLN0002 濃度の推移図を図 2.7.1.2-3 に示した。

SC 及び IM 投与したとき、MLN0002 の血清中濃度は、最高濃度に到達した後、1 相性の消失を示した。IV 投与時には、MLN0002 の血清中濃度は 2 相性の消失を示した。投与後 100 日目以降はより速やかな消失プロファイルを示す傾向がみられた。



上図：標準プロット
下図：片対数プロット
AVA 評価に基づき SC 投与群の 2 例、IM 及び IV 投与群の各 3 例、計 8 例を除外した。
Source：C13010 CSR（5.3.1.2-1）Figure 11-1 及び Figure 11-2 から引用

図 2.7.1.2-3 健康成人被験者に単回 SC、IM 及び IV 投与したときの MLN0002 の平均血清中濃度推移（C13010 試験）

MLN0002 の PK パラメータの要約統計量を表 2.7.1.2-5 に示した。

MLN0002 の絶対的バイオアベイラビリティは、SC 投与では約 75%［幾何平均比（80%CI）：0.746（0.666, 0.836）］、IM 投与では約 80%［幾何平均比（80%CI）：0.799（0.721, 0.885）］であった（5.3.1.2-1 Table 14.2.1.1）。

表 2.7.1.2-5　MLN0002 の PK パラメータ（C13010 試験）

パラメータ	180 mg SC 投与 N=12	180 mg IM 投与 N=11	180 mg IV 投与 N=11
C_{max} (µg/mL)	17.4 (21.0)	18.2 (27.2)	48.2 (13.0)
t_{max} (day)	7.00 (3.00, 14.0)	5.00 (2.98, 14.0)	NC
AUC_{last} (day*µg/mL)	663 (20.1)	621 (27.7)	884 (19.0)
AUC_{inf} (day*µg/mL)	671 (19.6)	718 (12.2)[a]	899 (18.0)
$t_{1/2}$ (day)	13.0 (19.9)	15.1 (17.2)[a]	14.3 (20.0)
CL (L/day)[b]	0.268 (20.3)	0.251 (12.6)[a]	0.200 (25.5)
V_z (L)[c]	4.94 (29.3)	5.38 (16.3)[a]	4.05 (33.1)
V_{ss} (L)	NC	NC	5.72 (14.8)

NC：Not Calculated
t_{max} は中央値(最小値、最大値)、$t_{1/2}$ は算術平均値（CV%）、その他のパラメータは幾何平均値（CV%）を示す。
[a] N=10.
[b] SC 及び IM 投与群においては、CL/F の値を示す。
[c] SC 及び IM 投与群においては、V_z/F の値を示す。
Source：C13010 CSR（5.3.1.2-1）Table 14.2.1.3 から引用

（3）免疫原性の結果

ELISA 法による AVA 発現状況の概要を表 2.7.1.2-6 に示した。

1 回以上の時点で AVA 陽性であった被験者は、全体で 8 例（19%）あり、その割合は IM 投与群及び IV 投与群（各 21%）に比べて SC 投与群（14%）で低かった。これら AVA 陽性の被験者のうち 7 例に持続性陽性が認められ、測定時点のうち AVA が最も高頻度に検出されたのは投与後 127 日目（7 例）であった（5.3.1.2-1 Table 14.5.1.2）。

AVA 陽性の検体について中和抗体を測定し、計 5 例（IM 及び IV 投与群でそれぞれ 2 例及び 3 例）に中和抗体が認められた。

表 2.7.1.2-6　AVA 及び中和抗体の発現状況（安全性解析対象集団）

	SC 投与 180 mg (N = 14)	IM 投与 180 mg (N = 14)	IV 投与 180 mg (N = 14)	全体 (N = 42)
AVA 陰性 [a]	12 (86)	11 (79)	11 (79)	34 (81)
AVA 陽性	2 (14)	3 (21)	3 (21)	8 (19)
一過性 [b]	0	1 (7)	0	1 (2)
持続性 [c]	2 (14)	2 (14)	3 (21)	7 (17)
中和抗体陽性	0	2 (14)	3 (21)	5 (12)

数字は例数、( ) 内は%
a すべての結果が AVA 陰性であった被験者
b 1 検体のみで AVA が陽性、かつ抗体価が<25 の被験者
c 2 検体以上で AVA 陽性又は 1 検体で抗体価≥25 の陽性を示した被験者
Source：C13010 CSR（5.3.1.2-1）Table 12-3 から引用

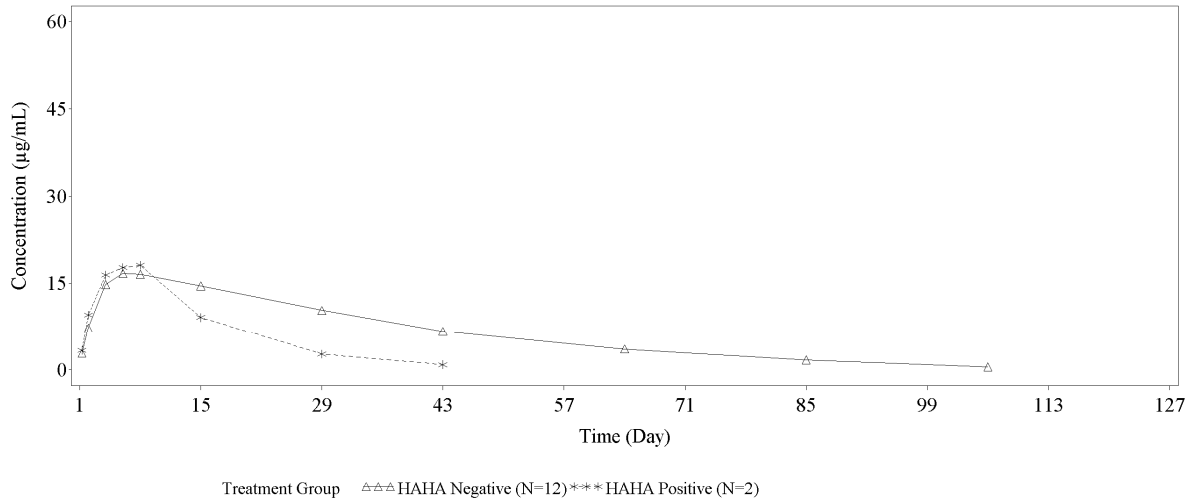
（4）薬物動態に対する AVA の影響

AVA は MLN0002 の薬理学的特性に影響を及ぼす可能性があるため、AVA 陽性被験者から収集された PK データは当該試験の主要な PK 評価から除外した。

ここでは、AVA 陽性被験者から得られた PK データを AVA 陰性被験者の PK データと比較し、ヒトにおける MLN0002 の体内動態に及ぼす AVA の影響を検討した。

AVA 陽性被験者 8 例のうち、ほとんどの被験者で各投与群内の AVA 陰性被験者に比べて MLN0002 の消失が速やかであった。SC 投与群［14 例中 2 例（14%）が AVA 陽性］の平均

血清中 MLN0002 濃度推移を一例として図 2.7.1.2-4 に示した。IM 投与群及び IV 投与群においても同様の傾向がみられた。



HAHA: human antihuman antibodies
Source：C13010 CSR（5.3.1.2-1）Figure 11-4.

図 2.7.1.2-4　AVA 陽性及び陰性被験者に単回 SC 投与したときの MLN0002 の平均血清中濃度推移（C13010 試験）

2.7.1.2.3 VedolizumabSC-1017 試験（パイロット試験：PFS+NSD と PFS との比較）

：添付資料番号 5.3.1.2-2（参考）

（1）デザイン及び方法

本試験は、第 1 相、非盲検、無作為化、並行群間比較試験（パイロット試験）で、健康成人を対象に本剤 PFS 又は PFS+NSD 108 mg を単回 SC 投与したときの MLN0002 の PK を評価するために実施した。計 24 例の外国人健康成人（18 歳以上 65 歳以下）を組み入れる計画であった。

被験者は、以下の 2 つの投与群に無作為割付した。

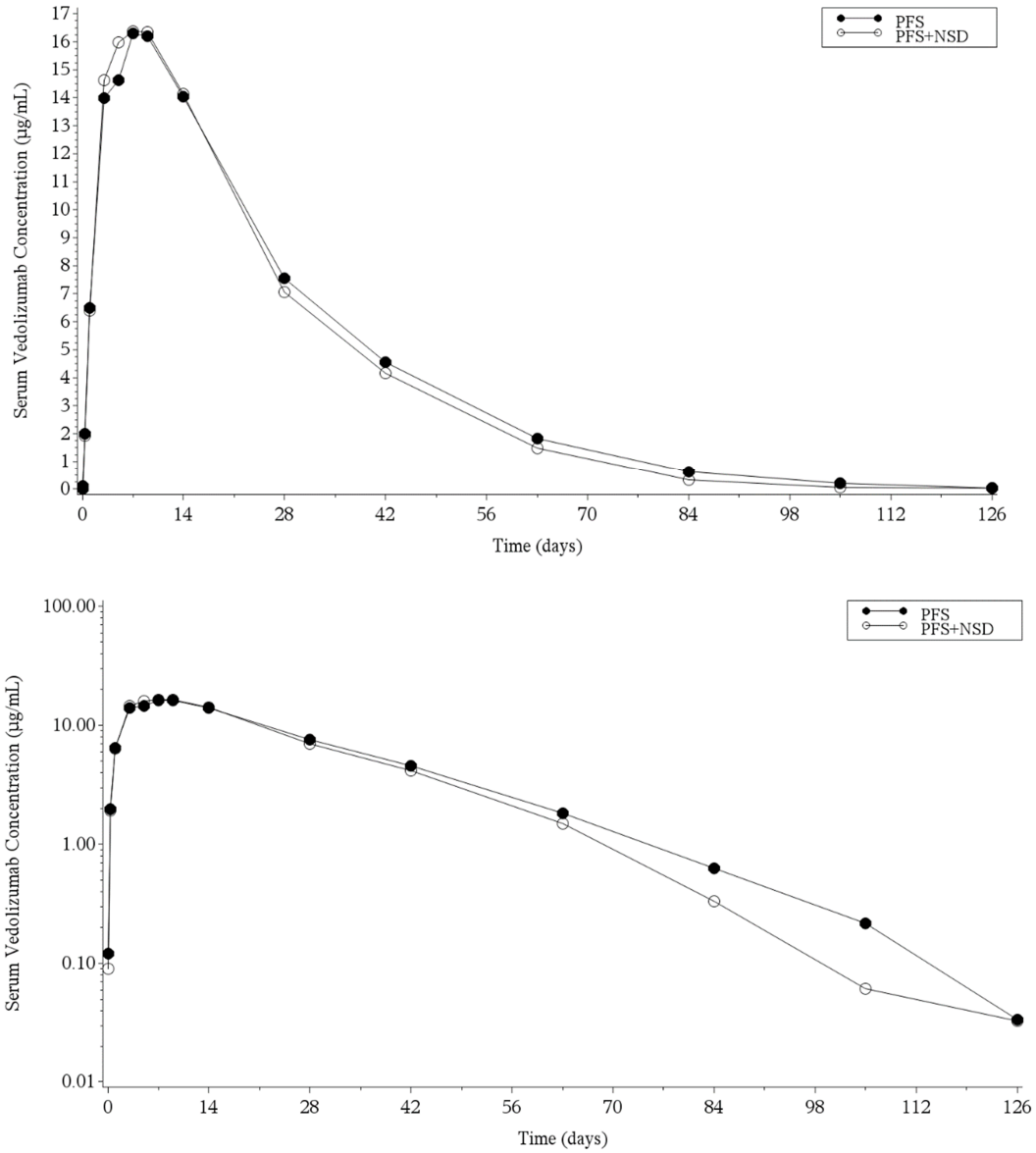
・本剤 PFS 108 mg を SC 投与
・本剤 PFS+NSD 108 mg を SC 投与

各投与群に無作為割付された被験者を、さらに 3 つの異なる投与部位（腹部、大腿部又は腕）に無作為割付した。

（2）薬物動態の結果

計 24 例が無作為に割り付けられ[PFS 群又は PFS+NSD 群に各 12 例、各群を投与部位（腕、腹部又は大腿部）ごとに 4 例ずつに分割]、全被験者が試験を完了した。「PK データの解析対象集団」には 24 例全例が採用された。

すべての投与部位を併合したときの平均血清中 MLN0002 濃度推移を図 2.7.1.2-5 に示した。血清中 MLN0002 濃度の平均値は、126 日間の治験期間全体を通じて両投与群で概ね同様に推移した。



上図：標準プロット
下図：片対数プロット
Source：SC-1017 CSR（5.3.1.2-2）Figure 15.2.2.1 及び Figure 15.2.2.2 から引用

図 2.7.1.2-5　健康成人被験者に本剤 PFS 又は PFS+NSD を単回 SC 投与したときの MLN0002 の平均血清中濃度推移（SC-1017 試験）

MLN0002 の PK パラメータの要約統計量を表 2.7.1.2-7 に示した。

血清中 MLN0002 の PK パラメータは、すべての投与部位を併合した場合も各投与部位ごとに要約した場合も両投与群で同様であった。本パイロット試験において PFS 及び PFS+NSD の各投与群間の C_{max} 及び AUC を統計学的に比較した結果、幾何平均比が 100%に近い値であったことから、両投与群で血清中 MLN0002 の PK は同様であることが示唆された（表 2.7.1.2-8）。

表 2.7.1.2-7　MLN0002 の PK パラメータの要約統計量（投与部位併合）（SC-1017 試験）

パラメータ	PFS N=12	PFS+NSD N=12
C_{max} (µg/mL)	16.5 (21.4)	17.0 (17.2)
t_{max} (days)	7.01 (3.00, 9.00)	8.00 (3.00, 14.00)
AUC_{last} (day*µg/mL)	494 (34.9)	486 (23.7)
AUC_{inf} (day*µg/mL)	515 (34.1)	505 (21.7)
$t_{1/2}$ (days)	14.7 (27.9)	13.6 (22.5)
CL/F (L/day)	0.210 (34.1)	0.214 (21.7)
V_z/F (L)	4.29 (23.7)	4.08 (21.8)

t_{max} は中央値(最小値、最大値)、$t_{1/2}$ は算術平均値（CV%）、その他のパラメータは幾何平均値（幾何 CV%）を示す。
Source：SC-1017 CSR（5.3.1.2-2）Table 15.2.1.3 及び Table 15.2.1.4 から引用

表 2.7.1.2-8　MLN0002 の PK パラメータの統計解析の要約（SC-1017 試験）

パラメータ	100 × PFS+NSD / PFS (%) 最小二乗幾何平均比 [a]	90% CI [b]
C_{max}	101.62	(90.01, 114.73)
AUC_{last}	96.32	(79.38, 116.88)
AUC_{inf}	96.06	(79.80, 115.62)

[a] 対数変換後の PK パラメータに対して、投与群を要因、体重を共変量とした共分散分析モデルに基づき算出した。
[b] 信頼区間は共分散分析モデルから得た各投与群での標準誤差及び誤差の自由度における t 値を用いて算出した。
Source：SC-1017 CSR（5.3.1.2-2）Table 15.2.1.6 から引用

（3）免疫原性の結果

ECL 法による AVA 発現状況の概要を表 2.7.1.2-9 に示した。

AVA 陽性であった被験者は全体で 13 例（54%）であり、そのうち一過性陽性は 2 例、持続性陽性は 11 例であった。中和抗体陽性は全体で 10 例（42%）にみられ、そのうち PFS 群が 3 例（25%）、PFS+NSD 群が 7 例（58%）であった。

AVA 陽性であった被験者は、PFS 群 5 例（42%）及び PFS+NSD 群 8 例（67%）で、PFS+NSD 群が PFS 群に比べて多かった。AVA 陽性であった被験者の投与部位別の内訳は、PFS 群では、腕部 3 例（75%）、腹部及び大腿部が各 1 例（25%）、PFS+NSD 群では腕部及び大腿部が各 3 例（75%）、腹部が 2 例（50%）であった。

表 2.7.1.2-9　AVA 及び中和抗体の発現状況（SC-1017 試験）

	PFS				PFS+NSD				
	全投与部位 N=12	腹部 N=4	腕部 N=4	大腿部 N=4	全投与部位 N=12	腹部 N=4	腕部 N=4	大腿部 N=4	合計 N=24
AVA 陰性	7 (58)	3 (75)	1 (25)	3 (75)	4 (33)	2 (50)	1 (25)	1 (25)	11 (46)
AVA 陽性	5 (42)	1 (25)	3 (75)	1 (25)	8 (67)	2 (50)	3 (75)	3 (75)	13 (54)
一過性 [a]	1 (8)	0 (0)	0 (0)	1 (25)	1 (8)	0 (0)	0 (0)	1 (25)	2 (8)
持続性 [b]	4 (33)	1 (25)	3 (75)	0 (0)	7 (58)	2 (50)	3 (75)	2 (50)	11 (46)
中和抗体陽性	3 (25)	1 (25)	2 (50)	0 (0)	7 (58)	2 (50)	3 (75)	2 (50)	10 (42)

数字は例数、( ) 内は%
a 1 時点のみで AVA が陽性
b 2 時点以上で AVA が陽性
Source：SC-1017 CSR（5.3.1.2-2）Table 15.3.1.15 から引用

2.7.1.2.4 VedolizumabSC-1018 試験（PFS+NSD と PFS との比較）

：添付資料番号 5.3.1.2-3（参考）

（1）デザイン及び方法

本試験は、第 1 相、非盲検、無作為化、並行群間比較試験で、健康成人を対象に本剤 PFS 又は PFS+NSD 108 mg を単回 SC 投与したときの MLN0002 の PK を評価するために実施した。計 102 例の外国人健康成人（18 歳以上 65 歳以下）を組み入れる計画であった。

被験者は、以下の 2 つの投与群に無作為割付した。

・本剤 PFS 108 mg を SC 投与

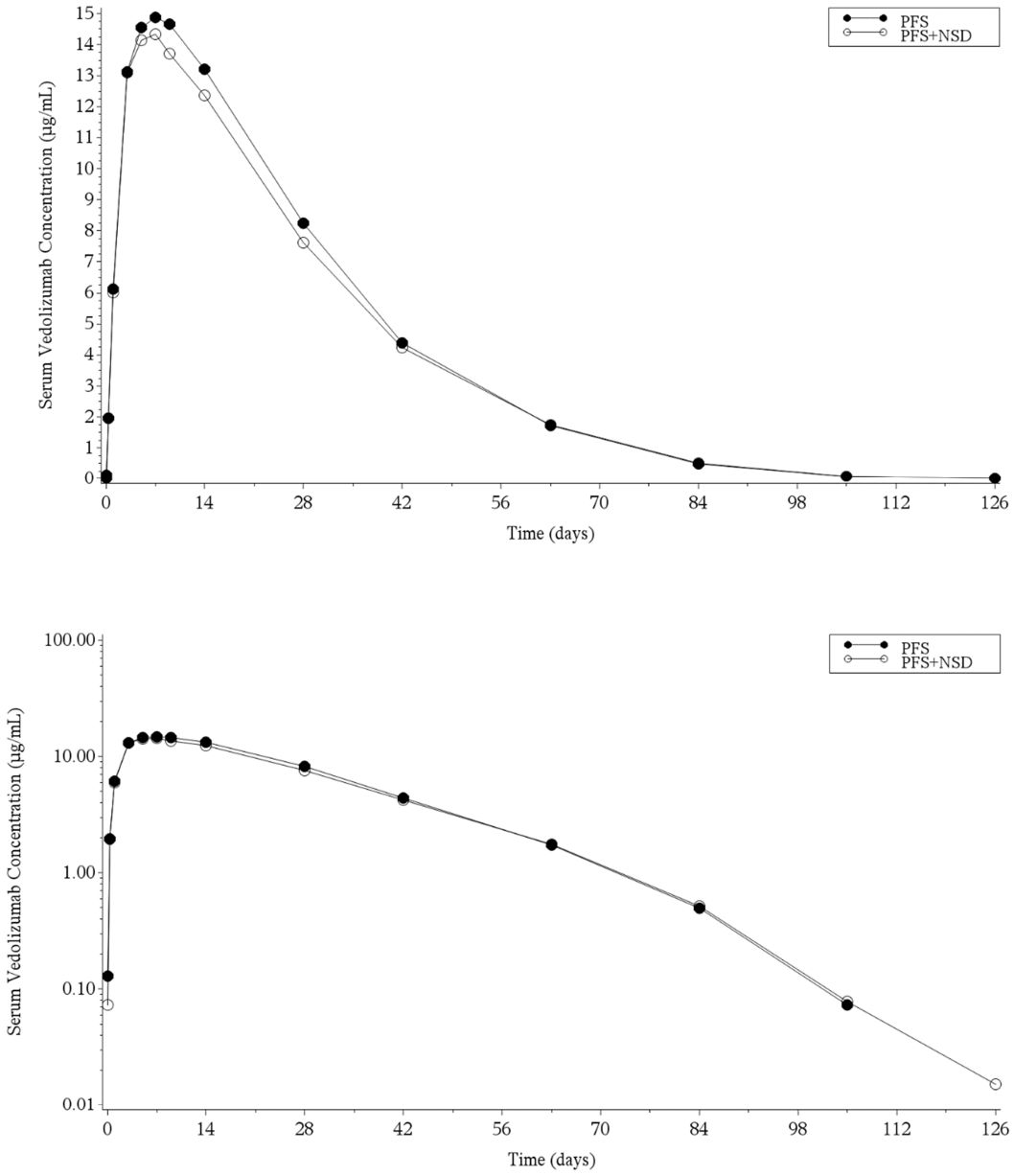
・本剤 PFS+NSD 108 mg を SC 投与

各投与群に無作為割付された被験者を、さらに 3 つの異なる投与部位（腹部、大腿部又は腕）に無作為割付した。

（2）薬物動態の結果

計 102 例が無作為に割り付けられ[PFS 群又は PFS+NSD 群に各 51 例、各群を投与部位（腕、腹部又は大腿部）ごとに 17 例ずつに分割]、101 例が試験を完了した。「PK データの解析対象集団」には 102 例全例が採用された。

すべての投与部位を併合したときの平均血清中 MLN0002 濃度推移を図 2.7.1.2-6 に示した。血清中 MLN0002 濃度の平均値は、126 日間の治験期間全体を通じて両投与群で概ね同様に推移した。



上図：標準プロット
下図：片対数プロット
Source：SC-1018 CSR（5.3.1.2-3）Figure 15.2.2.1 及び Figure 15.2.2.2 から引用

図 2.7.1.2-6　健康成人被験者に本剤 PFS 又は PFS+NSD を単回 SC 投与したときの MLN0002 の平均血清中濃度推移（SC-1018 試験）

MLN0002 の PK パラメータの要約統計量を表 2.7.1.2-10 に示した。

血清中 MLN0002 の PK パラメータは、すべての投与部位を併合した場合も各投与部位ごとに要約した場合も両投与群で同様であった。当該試験において PFS 及び PFS+NSD の各投与群間の C_{max} 及び AUC を統計学的に比較した結果、幾何平均比が約 100%であり、その両側信頼区間はいずれも生物学的同等性の判定基準である 80～125%の範囲内であった（表 2.7.1.2-11）。また、各投与群における投与部位ごとの C_{max} 及び AUC を検討した結果からも、両投与群に差がないことが示唆された（図 2.7.1.2-7）。

表 2.7.1.2-10　MLN0002 の PK パラメータの要約統計量（SC-1018 試験）

	PFS				PFS+NSD			
パラメータ	腹部 N=17	大腿部 N=17	腕部 N=17	全投与部位 N=51	腹部 N=17	大腿部 N=17	腕部 N=17	全投与部位 N=51
C_{max} (µg/mL)	15.5 (19.5)	15.0 (23.2)	15.8 (17.6)	15.4 (19.9)	15.8 (25.6)	14.8 (19.0)	14.0 (27.6)	14.9 (24.4)
t_{max} (day)	5.00 (2.99, 13.94)	7.00 (2.99, 13.99)	6.99 (2.96, 9.00)	6.99 (2.96, 13.99)	5.00 (2.95, 9.14)	6.97 (3.00, 9.00)	6.96 (2.97, 13.99)	6.96 (2.95, 13.99)
AUC_{last} (day*µg/mL)	506 (23.1)	457 (23.7)	517 (19.7)	493 (22.5)	472 (37.1)	458 (36.3)	435 (31.2)[a]	455 (34.4)[b]
AUC_{inf} (day*µg/mL)	522 (22.5)	466 (23.1)	527 (19.3)	504 (22.0)	486 (36.0)	503 (24.9)[a]	448 (30.7)[a]	478 (30.7)[c]
$t_{½}$ (day)	13.6 (22.1)	12.3 (22.7)	13.6 (19.7)	13.2 (21.6)	13.4 (21.2)	14.0 (19.1)[a]	13.0 (23.3)[a]	13.4 (21.0)[c]
CL/F (L/day)	0.207 (22.5)	0.232 (23.1)	0.205 (19.3)	0.214 (22.0)	0.222 (36.0)	0.215 (24.9)[a]	0.241 (30.7)[a]	0.226 (30.7)[c]
V_z/F (L)	3.97 (24.2)	4.00 (25.1)	3.95 (18.5)	3.97 (22.3)	4.18 (29.4)	4.27 (30.0)[a]	4.39 (22.8)[a]	4.28 (27.1)[c]

t_{max} は中央値(最小値、最大値)、$t_{1/2}$ は算術平均値（CV%）、その他のパラメータは幾何平均値（幾何 CV%）を示す。
[a] N=16
[b] N=50
[c] N=49
Source：SC-1018 CSR（5.3.1.2-3）Table 15.2.1.3 及び Table 15.2.1.4 から引用

表 2.7.1.2-11　MLN0002 の PK パラメータの統計解析の要約（SC-1018 試験）

	100 × PFS+NSD / PFS (%)	
パラメータ	最小二乗幾何平均比 [a]	90% CI [b]
C_{max}	100.60	(94.20, 107.43)
AUC_{last}	98.46	(90.40, 107.23)
AUC_{inf}	100.17	(92.55, 108.41)

[a] 対数変換後の PK パラメータに対して、投与群を要因、体重を共変量とした共分散分析モデルに基づき算出した。
[b] 信頼区間は共分散分析モデルから得た各投与群での標準誤差及び誤差の自由度における t 値を用いて算出した。
Source：SC-1018 CSR（5.3.1.2-3）Table 15.2.1.6 から引用

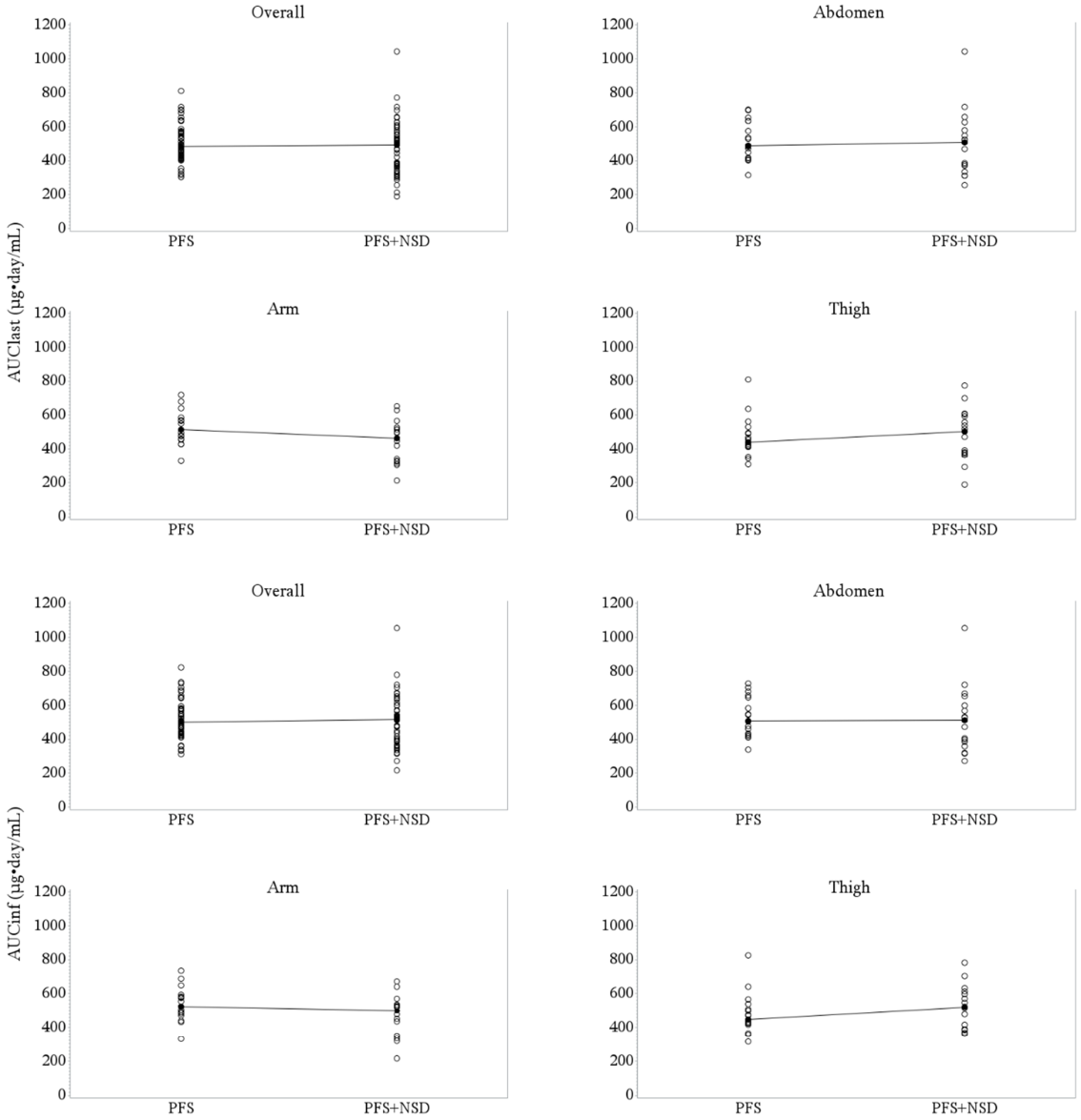
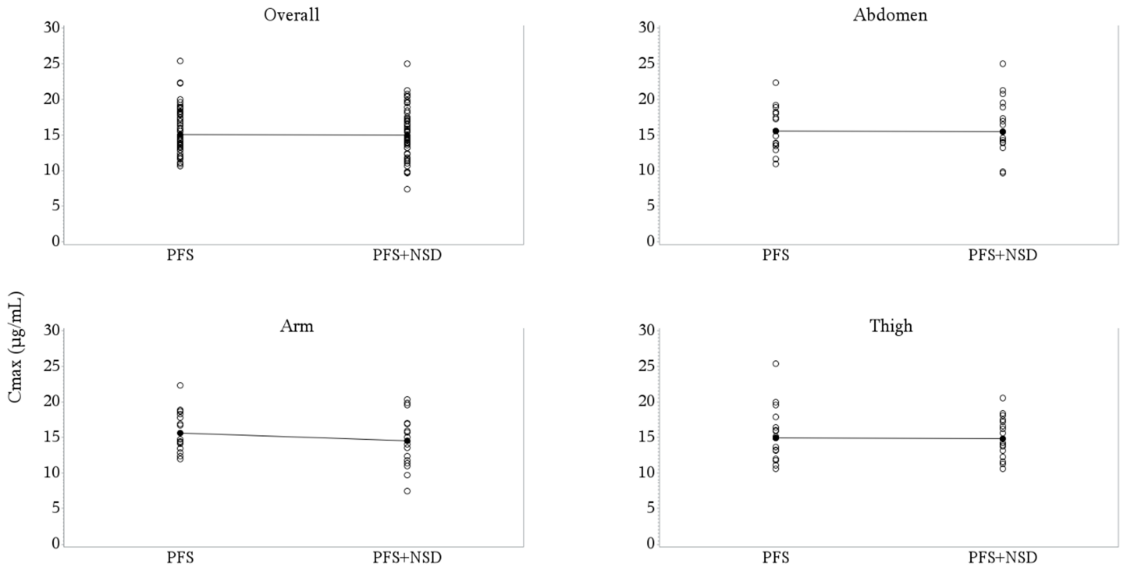


図 2.7.1.2-7　各投与部位及び全投与部位併合時における投与別の MLN0002 の C_{max} 及び AUC の個別値並びに中央値（SC-1018 試験）



○: 個別値
●: 中央値
Source：SC-1018 CSR（5.3.1.2-3）Figure 15.2.2.3、Figure 15.2.2.4 及び Figure 15.2.2.5 から引用

図 2.7.1.2-7　各投与部位及び全投与部位併合時における投与別の MLN0002 の Cmax 及び AUC の個別値並びに中央値（SC-1018 試験）（続き）

（3）免疫原性の結果

ECL 法による AVA 発現状況の概要を表 2.7.1.2-12 に示した。

AVA 陽性であった被験者は全体で 56 例（55%）であり、そのうち一過性陽性は 4 例、持続性陽性は 52 例であった。中和抗体陽性は全体で 49 例（48%）にみられ、そのうち PFS 群が 25 例（49%）、PFS+NSD 群が 24 例（47%）であった。

AVA 陽性であった被験者は、PFS 群 29 例（57%）及び PFS+NSD 群 27 例（53%）で、両投与群で差はみられなかった。AVA 陽性であった被験者の投与部位別の内訳は、PFS 群では腹部 11 例（65%）大腿部 10 例（59%）及び腕部 8 例（47%）、PFS+NSD 群では大腿部 12 例（71%）、腹部 8 例（47%）及び腕部 7 例（41%）であった。

表 2.7.1.2-12　AVA 及び中和抗体の発現状況（SC-1018 試験）

	PFS				PFS+NSD				
	全投与部位 N=51	腹部 N=17	腕部 N=17	大腿部 N=17	全投与部位 N=51	腹部 N=17	腕部 N=17	大腿部 N=17	合計 N=102
AVA 陰性	22 (43)	6 (35)	9 (53)	7 (41)	24 (47)	9 (53)	10 (59)	5 (29)	46 (45)
AVA 陽性	29 (57)	11 (65)	8 (47)	10 (59)	27 (53)	8 (47)	7 (41)	12 (71)	56 (55)
一過性 [a]	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (8)	1 (6)	0 (0)	3 (18)	4 (4)
持続性 [b]	29 (57)	11 (65)	8 (47)	10 (59)	23 (45)	7 (41)	7 (41)	9 (53)	52 (51)
中和抗体陽性	25 (49)	9 (53)	7 (41)	9 (53)	24 (47)	7 (41)	7 (41)	10 (59)	49 (48)

数字は例数、( ) 内は%
a 1 時点のみで AVA が陽性
b 2 時点以上で AVA が陽性
Source：SC-1018 CSR（5.3.1.2-3）Table 15.3.1.15 から引用

2.7.1.2.5 VedolizumabSC-1021 試験（パイロット試験：PFS+AI と PFS との比較）

：添付資料番号 5.3.1.2-4（参考）

（1）デザイン及び方法

本試験は、第 1 相、非盲検、無作為化、並行群間比較試験（パイロット試験）で、健康成人を対象に本剤 PFS 又は PFS+AI 108 mg を単回 SC 投与したときの MLN0002 の PK を評価するために実施した。計 24 例の外国人健康成人（18 歳以上 65 歳以下）を組み入れる計画であった。

被験者は、以下の 2 つの投与群に無作為割付した。

・本剤 PFS 108 mg を SC 投与

・本剤 PFS+AI 108 mg を SC 投与

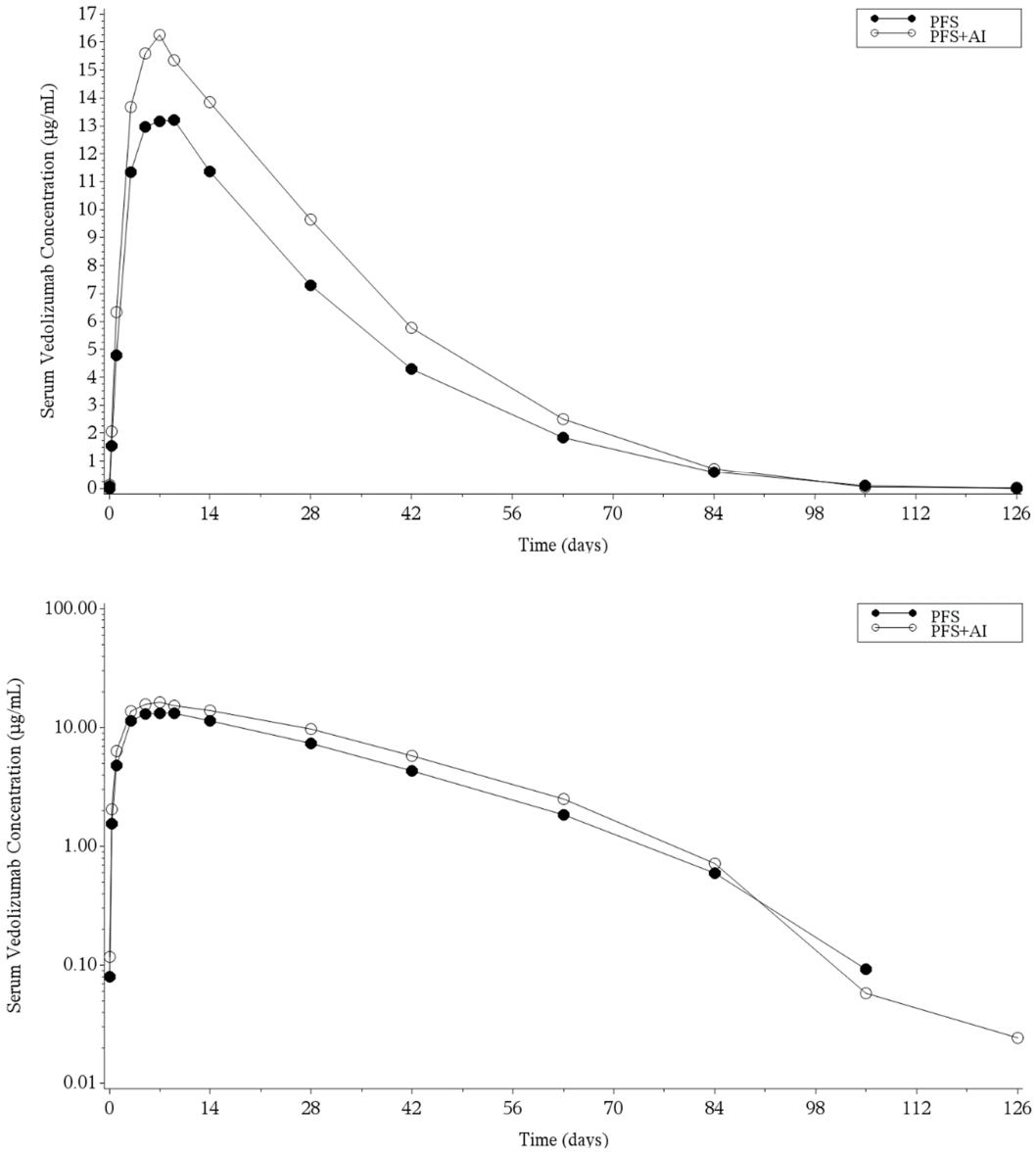
各投与群に無作為割付された被験者を、さらに 3 つの異なる投与部位（腹部、大腿部又は腕）に無作為割付した。

（2）薬物動態の結果

計 24 例が無作為に割り付けられ［PFS 群又は PFS+AI 群に各 12 例、各群を投与部位（腕、腹部又は大腿部）ごとに 4 例ずつに分割］、全被験者が試験を完了した。「PK データの解析対象集団」には、PFS+AI 群で全量を投与されなかった可能性のある 1 例（腹部投与後、投与部位に液滴が目視確認された）を除外した 23 例が採用された。

すべての投与部位を併合したときの平均血清中 MLN0002 濃度推移及び MLN0002 の PK パラメータの要約統計量をそれぞれ図 2.7.1.2-8 及び表 2.7.1.2-13 に示した。

血清中 MLN0002 濃度の平均値は、すべての投与部位を併合した場合も投与部位ごとに要約した場合も、126 日間の治験期間全体を通じて PFS+AI 群が PFS 群に比べて高値を示した。PFS 群及び PFS+AI 群の C_{max} の平均値は、それぞれ約 14 μg/mL 及び約 17 μg/mL であり、t_{max} の中央値は両投与群ともに約 7 日であった。また、両投与群の $t_{1/2}$ は約 12～16 日で、血清中濃度の消失速度は同程度であった。



上図：標準プロット
下図：片対数プロット
Source：SC-1021 CSR（5.3.1.2-4）Figure 15.2.2.1 及び 15.2.2.2 から引用.

図 2.7.1.2-8　健康成人被験者に本剤 PFS 又は PFS+AI を単回 SC 投与したときの MLN0002 の平均血清中濃度推移（SC-1021 試験）

表 2.7.1.2-13　MLN0002 の PK パラメータの要約統計量（投与部位併合）（SC-1021 試験）

パラメータ	PFS N=12	PFS+AI N=11
C_{max} (µg/mL)	13.7 (24.2)	16.5 (26.9)
t_{max} (day)	7.00 (2.99, 9.00)	7.00 (3.00, 9.02)
AUC_{last} (day*µg/mL)	433 (38.3)	560 (26.3)
AUC_{inf} (day*µg/mL)	447 (36.2)	594 (23.6)
$t_{1/2}$ (day)	12.2 (19.3)	16.3 (14.0)
CL/F (L/day)	0.242 (36.2)	0.182 (23.6)
V_z/F (L)	4.18 (29.2)	4.23 (21.5)

t_{max} は中央値(最小値、最大値)、$t_{1/2}$ は算術平均値（CV%）、その他のパラメータは幾何平均値（幾何 CV%）を示す。
PFS+AI 群の 1 例（被験者 [redacted]）は、投与部位に数滴の溶液が認められたことから、全量が投与されなかった可能性がある。このため、同被験者は要約統計量の集計から除外した。
Source：SC-1021 CSR（5.3.1.2-4）Table 15.2.1.3 及び Table 15.2.1.4 から引用

本パイロット試験において PFS 及び PFS+AI の各投与群間の C_{max} 及び AUC を統計学的に比較した結果、PFS+AI 群の MLN0002 の曝露量は PFS 群に比べて約 20～33%高いことが示唆された（表 2.7.1.2-14）。

表 2.7.1.2-14　MLN0002 の PK パラメータの統計解析の要約（SC-1021 試験）

パラメータ	100 × PFS+AI / PFS (%)	
	最小二乗幾何平均比 [a]	90% CI [b]
C_{max}	119.78	(103.94, 138.04)
AUC_{last}	129.24	(107.86, 154.86)
AUC_{inf}	132.74	(111.47, 158.07)

[a] 対数変換後の PK パラメータに対して、投与群を要因、体重を共変量とした共分散分析モデルに基づき算出した。
[b] 信頼区間は共分散分析モデルから得た各投与群での標準誤差及び誤差の自由度における t 値を用いて算出した。
PFS+AI 群の 1 例（被験者 [redacted]）は、投与部位に数滴の溶液が認められたことから、全量が投与されなかった可能性がある。このため、同被験者は要約統計量の集計から除外した。
Source：SC-1021 CSR（5.3.1.2-4）Table 15.2.1.6 から引用

（3）免疫原性の結果

ECL 法による AVA 発現状況の概要を表 2.7.1.2-15 に示した。

AVA 陽性であった被験者は全体で 13 例（54%）であり、そのうち一過性陽性は 1 例、持続性陽性は 12 例であった。中和抗体陽性は全体で 10 例（42%）にみられ、そのうち PFS 群が 4 例（33%）、PFS+AI 群が 6 例（50%）であった。

AVA 陽性であった被験者は、PFS 群 6 例（50%）及び PFS+AI 群 7 例（58%）で、PFS+AI 群が PFS 群と比べて多かった。AVA 陽性であった被験者の投与部位別の内訳は、PFS 群では、腕部 3 例（75%）、腹部 2 例（50%）及び大腿部 1 例（25%）、PFS+AI 群では腹部 4 例（100%）、腕部 2 例（50%）及び大腿部 1 例（25%）であった。