表 2.7.1.2-15　AVA 及び中和抗体の発現状況（SC-1021 試験）

	PFS				PFS+AI				
	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	6 (50)	2 (50)	1 (25)	3 (75)	5 (42)	0 (0)	2 (50)	3 (75)	11 (46)
AVA 陽性	6 (50)	2 (50)	3 (75)	1 (25)	7 (58)	4 (100)	2 (50)	1 (25)	13 (54)
一過性 [a]	1 (8)	1 (25)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)
持続性 [b]	5 (42)	1 (25)	3 (75)	1 (25)	7 (58)	4 (100)	2 (50)	1 (25)	12 (50)
中和抗体陽性	4 (33)	0 (0)	3 (75)	1 (25)	6 (50)	4 (100)	1 (25)	1 (25)	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-1021 CSR（5.3.1.2-4）Table 15.3.1.15 から引用

2.7.1.2.6 VedolizumabSC-1022 試験（PFS+AI と PFS との比較）

：添付資料番号 5.3.1.2-5（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+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 204 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

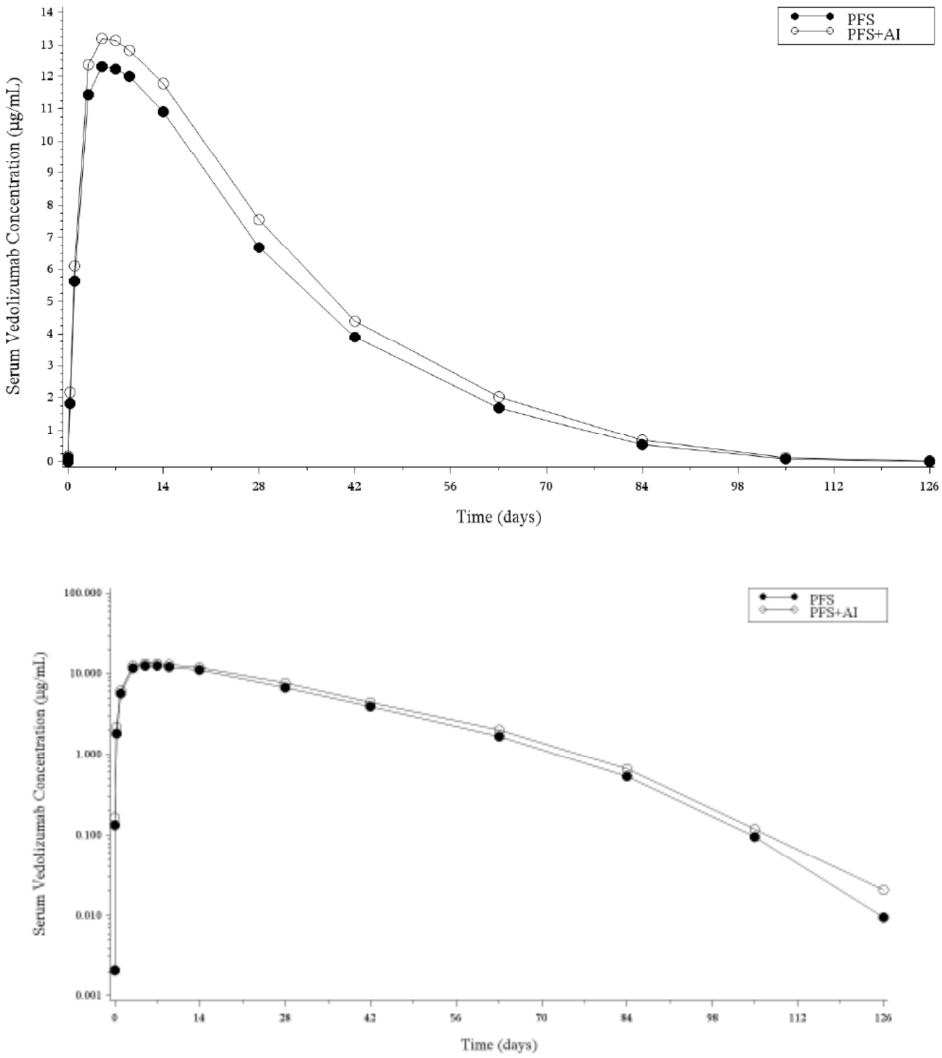
・本剤 PFS+AI 108 mg を SC 投与

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 204 例が無作為に割り付けられ[PFS 群又は PFS+AI 群に各 102 例、各群を投与部位（腕、腹部又は大腿部）ごとに 34 例ずつに分割]、200 例が試験を完了した。「PK データの解析対象集団」には、全量を投与されなかった可能性のある 4 例（各投与群 2 例）を除外した 200 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 2.7.1.2-9 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-1022 CSR（5.3.1.2-5）Figure 15.2.2.1 及び Figure 15.2.2.2 から引用
全量を投与されなかった可能性のある 4 例（PFS 群：被験者 [redacted] 及び [redacted]、PFS+AI 群：被験者 [redacted] 及び [redacted]）はグラフから除外した。

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）

MLN0002 の PK パラメータの要約統計量を表 2.7.1.2-16 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+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、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 2.7.1.2-17）。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 2.7.1.2-10）。

表 2.7.1.2-16　MLN0002 の PK パラメータの要約統計量（SC-1022 試験）

	PFS				PFS+AI			
パラメータ	腹部 N=34	大腿部 N=34	腕部 N=34	全投与部位 N=102	腹部 N=34	大腿部 N=34	腕部 N=34	全投与部位 N=102
C_{max} (µg/mL)	12.99 (28.4)	14.20 (24.1)	10.96 (28.5)	12.60 (29.1)	13.4 (33.6)	15.57 (23.2)	12.27 (18.7)	13.66 (27.6)
t_{max} (day)	6.99 (2.99, 14.0)	5.00 (2.98, 8.99)	7.00 (1.00, 14.0)	6.99 (1.00, 14.0)	6.99 (2.99, 14.0)	5.00 (2.98, 14.0)	8.98 (2.99, 14.0)	7.00 (2.98, 14.0)
AUC_{last} (day*µg/mL)	423.2 (38.2)	445.5 (30.2)	348.6 (41.5)	402.8 (38.3)	400.0 (52.6)	531.7 (23.0)	438.2 (29.6)	452.3 (39.0)
AUC_{inf} (day*µg/mL)	438.1 (37.5)	462.4 (28.9)	376.2 (37.1)	424.3 (35.6)	441.7 (33.4)	547.1 (22.5)	457.7 (28.4)	479.8 (29.8)
t½ (day)	14.31 (26.2)	14.34 (25.2)	13.21 (23.3)	13.97 (25.1)	13.55 (20.6)	15.20 (17.3)	15.17 (31.2)	14.63 (24.2)
CL/F (L/day)	0.247 (37.5)	0.234 (28.9)	0.287 (37.1)	0.255 (35.6)	0.245 (33.4)	0.197 (22.5)	0.236 (28.4)	0.225 (29.8)
V_z/F (L)	4.89 (29.4)	4.69 (30.4)	5.28 (30.3)	4.95 (30.1)	4.67 (27.1)	4.23 (25.2)	4.92 (28.0)	4.60 (27.3)

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-1022 CSR（5.3.1.2-5）Table 15.2.1.3 及び Table 15.2.1.4 から引用

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）

	100 × PFS+AI / PFS (%)	
パラメータ	最小二乗幾何平均比 [a]	90% CI [b]
C_{max}	104.65	(99.35, 110.23)
AUC_{last}	107.34	(99.63, 115.65)
AUC_{inf}	108.24	(101.69, 115.21)

[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-1022 CSR（5.3.1.2-5）Table 15.2.1.6 から引用

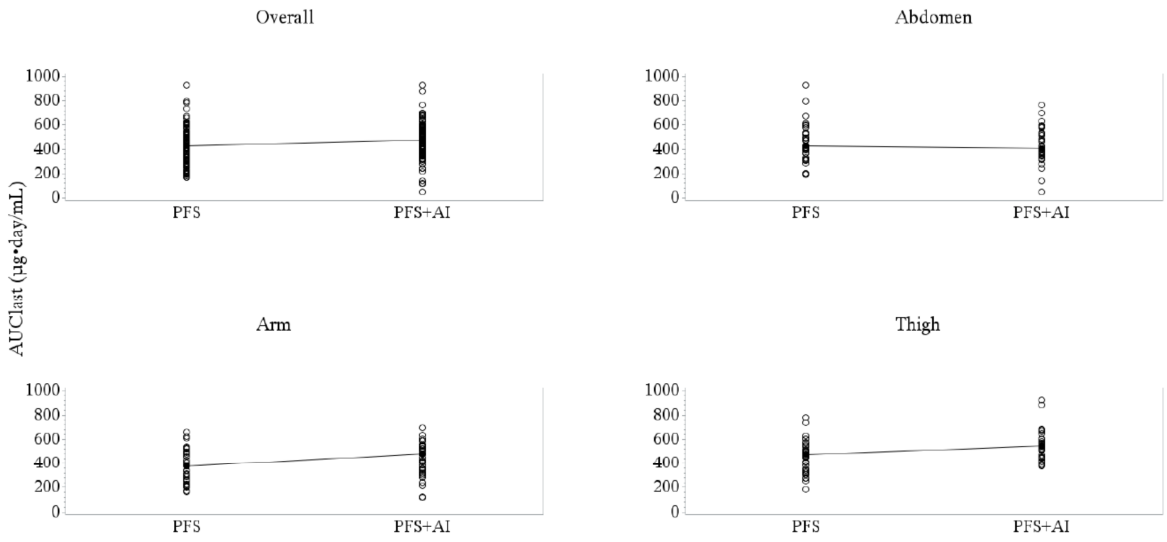
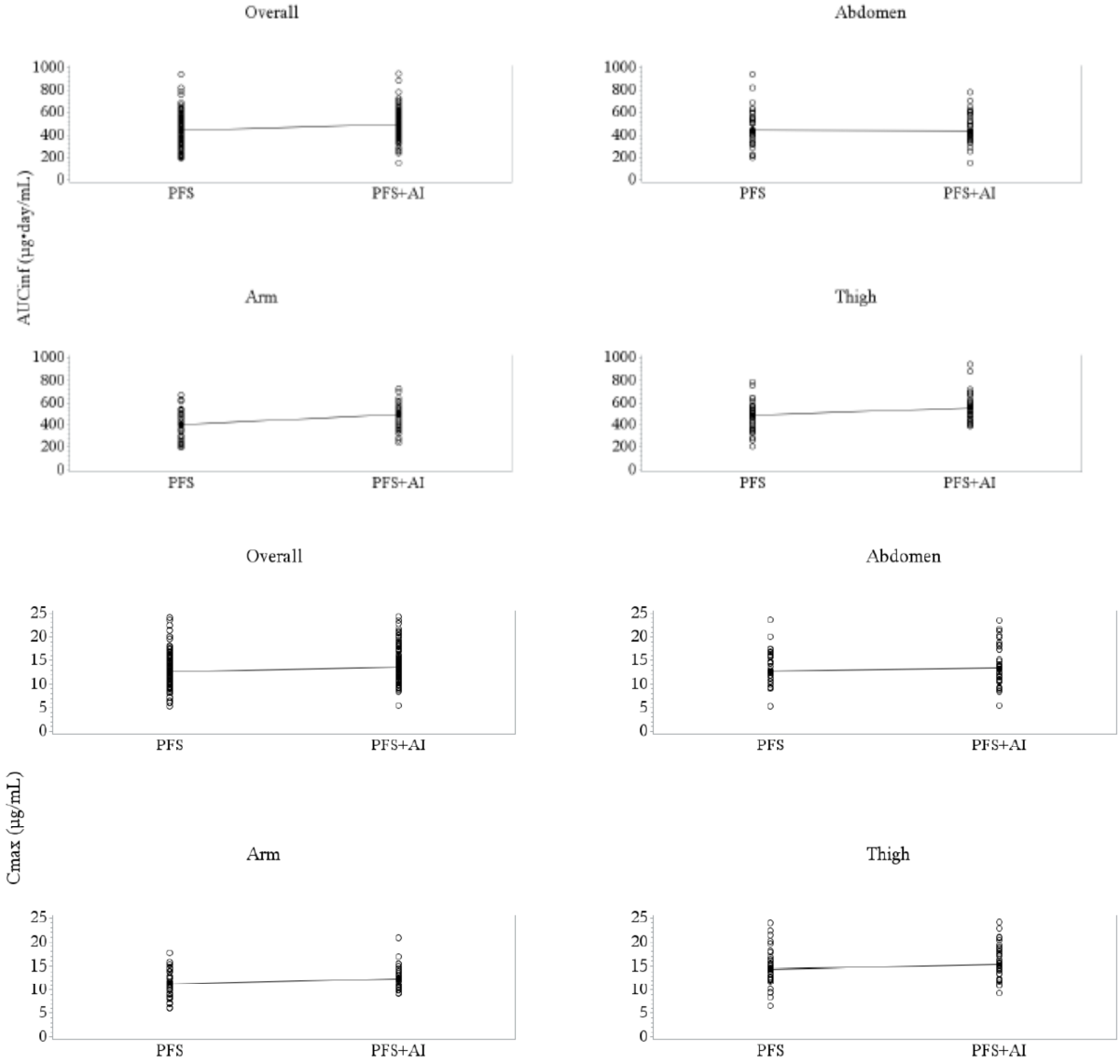


図 2.7.1.2-10　各投与部位及び全投与部位併合時における投与別の MLN0002 の C_{max} 及び AUC の個別値並びに中央値（SC-1022 試験）



○: 個別値
●: 中央値
AUC_{last}：被験者 [redacted] (PFS; 腹部), [redacted] (PFS; 腕部), [redacted] (PFS+AI; 腕部), [redacted] (PFS; 大腿部), [redacted] (PFS+AI; 大腿部), [redacted] (PFS+AI; 腕部),[redacted] (PFS+AI; 大腿部), [redacted] (PFS+AI; 腕部), [redacted] (PFS; 大腿部)及び [redacted] (PFS; 大腿部) の個別値はグラフ中に表示したが、中央値の算出からは除外した。
AUC_{inf}: 被験者 [redacted] (PFS+AI; 腹部), [redacted] (PFS; 腕部) [redacted] (PFS+AI; 腕部), [redacted] (PFS; 腕部) 及び [redacted] (PFS+AI; 腕部)については算出しなかった。被験者 [redacted] (PFS; 腹部), [redacted] (PFS; 腕部), [redacted] (PFS; 大腿部) , [redacted] (PFS+AI; 大腿部), [redacted] (PFS+AI; 大腿部), [redacted] (PFS+AI; 腕部), [redacted] (PFS; 大腿部) 及び [redacted] (PFS; 大腿部) の個別値はグラフ中に表示したが、中央値の算出からは除外した。
C_{max}：被験者 [redacted] (PFS; 大腿部), [redacted] (PFS+AI; 大腿部), [redacted] (PFS+AI; 大腿部), [redacted] (PFS+AI; 腕部), [redacted] (PFS; 大腿部) 及び [redacted] (PFS; 大腿部)の個別値はグラフ中に表示したが、中央値の算出からは除外した。
Source：SC-1022 CSR（5.3.1.2-5）Figure 15.2.2.3、Figure 15.2.2.4 及び Figure 15.2.2.5 から引用

図 2.7.1.2-10　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 Cmax 及び AUC の個別値並びに中央値（SC-1022 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 2.7.1.2-18 に示した。

AVA 陽性であった被験者は全体で 125 例（61%）であり、そのうち一過性陽性は 14 例、持続性陽性は 111 例であった。中和抗体陽性は全体で 97 例（48%）にみられ、そのうち PFS 群は 51 例（50%）、PFS+AI 群は 46 例（45%）であった。

AVA 陽性であった被験者は、PFS 群 69 例（68%）及び PFS+AI 群 56 例（55%）で、PFS 群が PFS+AI 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、大腿部 26 例（76%）、腕部 23 例（68%）及び腹部 20 例（59%）、PFS+AI 群では大腿部 18 例（53%）、腕部 22 例（65%）及び腹部 16 例（47%）であった。

表 2.7.1.2-18　AVA 及び中和抗体の発現状況（SC-1022 試験）

	PFS				PFS+AI				
	全投与部位 N=102	腹部 N=34	腕部 N=34	大腿部 N=34	全投与部位 N=102	腹部 N=34	腕部 N=34	大腿部 N=34	合計 N=204
AVA 陰性	33 (32)	14 (41)	11 (32)	8 (24)	46 (45)	18 (53)	12 (35)	16 (47)	79 (39)
AVA 陽性	69 (68)	20 (59)	23 (68)	26 (76)	56 (55)	16 (47)	22 (65)	18 (53)	125 (61)
一過性 [a]	8 (8)	3 (9)	1 (3)	4 (12)	6 (6)	1 (3)	4 (12)	1 (3)	14 (7)
持続性 [b]	61 (60)	17 (50)	22 (65)	22 (65)	50 (49)	15 (44)	18 (53)	17 (50)	111 (54)
中和抗体陽性	51 (50)	13 (38)	18 (53)	20 (59)	46 (45)	14 (41)	19 (56)	13 (38)	97 (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-1022 CSR（5.3.1.2-5）Table 15.3.1.15 から引用

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 MLN0002 の PK 比較

本剤の臨床開発プログラムでは、凍結乾燥製剤（医薬品製造販売承認を取得済みの IV 製剤）及び液体製剤（SC 投与用の申請製剤）の 2 種類の製剤を使用し検討を行った。この 2 種類の製剤を同一の投与経路で直接比較した臨床試験は実施していないものの、市販の凍結乾燥製剤の IV 投与を対照として絶対的バイオアベイラビリティを検討することにより、凍結乾燥製剤及び液体製剤を SC 投与した際の PK を比較した。これらの試験は異なる用量を用いて実施されたが、製剤間及び用量間で PK プロファイルは類似しており、それぞれの製剤の SC 投与時の絶対的バイオアベイラビリティは製剤の種類及び用量にかかわらず約 75%であった。

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）

投与群	N	t_{max} (day)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{last} (day*μg/mL)	AUC_{inf} (day*μg/mL)	$t_{1/2}$ (day)
300 mg IV[a]	12	0.08 (0.02, 0.33)	104.09 (20)	2082 (16)	2115 (16)	21.5 (17)
54 mg SC[a]	10	7.00 (5.00, 9.00)	6.26 (27)	200 (33)	210 (31)	13.6 (26)
108 mg SC[a]	10	7.00 (3.00, 9.06)	14.53 (30)	496 (30)	508 (30)	15.0 (18)
160 mg SC[a]	12	8.93 (6.83, 9.86)	19.24 (29)	730 (34)	746(33)	16.7 (19)
180 mg IV[b]	11	NC	48.2 (13.0)	884 (19.0)	899 (18.0)	14.3 (20.0)
180 mg SC[b]	12	7.00 (3.00, 14.0)	17.4 (21.0)	663 (20.1)	671 (19.6)	13.0 (19.9)

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] SC-101
[b] C13010
Source: SC-101 CSR（5.3.3.3-1）Table 15.2.2.2、C13010 CSR（5.3.1.2-1） Table 14.2.1.3 から引用

2.7.1.3.2 本剤 PFS+NSD と PFS+AI の比較

SC-1017 試験及び SC-1018 試験の PFS+NSD 群、並びに SC-1021 試験及び SC-1022 試験の PFS+AI 群の PK データをそれぞれ併合し、本剤 PFS+NSD 又は PFS+AI 投与時の MLN0002 の PK を比較した結果、両投与群でいずれの PK パラメータも大きな差はみられず PK プロファイルは類似していると考えられた。

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

デバイス	t_{max} (day)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{last} (day*μg/mL)	AUC_{inf} (day*μg/mL)	$t_{1/2}$ (day)
AI	6.997 (2.98, 14.00) [n=110]	13.92 (28.1) [n=110]	462.3 (38.4) [n=108]	490.5 (29.9) [n=107]	14.793 ± 3.4601 [n=108]
NSD	6.972 (2.95, 14.00) [n=63]	15.24 (23.7) [n=63]	461.1 (32.5) [n=62]	483.6 (29.0) [n=61]	13.469 ± 2.8401 [n=61]

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: MLN0002 SC 108 mg Cross-Study Comparison Results (5.3.5.3-8) Table 1

2.7.1.3.3 全般的結論

これまでに得られている試験成績から、MLN0002SC 投与時の絶対的バイオアベイラビリティは製剤の種類及び用量にかかわらず約 75%であった。

本剤 PFS+NSD 及び PFS+AI は第 3 相試験で使用された PFS と同様の PK プロファイルを示した。また、本剤 PFS+NSD と PFS+AI の PK プロファイルも類似していた。

2.7.1.4 参考文献

[1]　エンタイビオ®点滴静注用 300 mg 製造販売承認申請書添付資料 CTD M2.7.1.1

2.7.1.5 付録

該当なし

目次

略号一覧表 4
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 序文 6
2.7.2.1.2 臨床薬理プログラムの目的 6
2.7.2.1.3 臨床薬理プログラムの概要 6
2.7.2.1.4 分析法及び解析 12
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 12
2.7.2.2.1 国際共同第 3 相試験 12
2.7.2.2.2 母集団薬物動態解析の要約 16
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 17
2.7.2.3.1 第 3 相 IV 及び SC 投与試験での MLN0002 の血清中トラフ濃度の比較 17
2.7.2.3.2 内因性要因の検討 19
2.7.2.3.3 母集団薬物動態 22
2.7.2.3.4 曝露－反応（有効性）関係 31
2.7.2.3.5 推奨投与レジメンの根拠 37
2.7.2.4 特別な試験 38
2.7.2.4.1 免疫原性 38
2.7.2.5 参考文献 50
2.7.2.6 付録 50

表

表 2.7.2.1-1　臨床試験一覧 9
表 2.7.2.2-1　活動期潰瘍性大腸炎患者における MLN0002 IV 製剤投与後 6 週目の MLN0002 の血清中トラフ濃度（SC-3027 試験） 13
表 2.7.2.2-2　活動期潰瘍性大腸炎患者における本剤投与後定常状態（46 週目）での MLN0002 の血清中トラフ濃度（SC-3027 試験） 13
表 2.7.2.2-3　活動期潰瘍性大腸炎患者における MLN0002 IV 製剤投与後 6 週目の MLN0002 の血清中トラフ濃度（SC-3027 試験日本人部分集団） 13
表 2.7.2.2-4　活動期潰瘍性大腸炎患者における本剤投与後定常状態（46 週目）での MLN0002 の血清中トラフ濃度（SC-3027 試験日本人部分集団） 14
表 2.7.2.2-5　日本人潰瘍性大腸炎患者におけるデバイス切替え前後の MLN0002 の血清中トラフ濃度－20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの解析結果（SC-3030 試験） 16
表 2.7.2.2-6　母集団薬物動態解析及び曝露－反応解析の要約 17
表 2.7.2.3-1　第 3 相試験における 6 週目の MLN0002 の血清中トラフ濃度 中央値（最小値、最大値） 18

表 2.7.2.3-2　第 3 相試験での定常状態（46 週目）における MLN0002 の血清中トラフ濃度 中央値（最小値、最大値） 18
表 2.7.2.3-3　第 3 相試験における MLN0002 の平均血清中濃度（C_{avg}）の推定値 19
表 2.7.2.3-4　第 3 相試験における MLN0002 の血清中トラフ濃度（C_{trough}）の推定値 19
表 2.7.2.3-5　抗 TNF-α 抗体治療歴の有無別の 6 週目の MLN0002 の血清中トラフ濃度（SC-3027 試験） 21
表 2.7.2.3-6　抗 TNF-α 抗体治療歴の有無別の 46 週目の MLN0002 の血清中トラフ濃度（SC-3027 試験） 21
表 2.7.2.3-7　本剤の投与レジメンのシミュレーションに用いた母集団パラメータ値 23
表 2.7.2.3-8　異なる投与レジメンの定常状態における MLN0002 の平均血清中濃度及び血清中トラフ濃度の推定値 24
表 2.7.2.3-9　母集団薬物動態解析の最終モデルより得られたパラメータ推定値 29
表 2.7.2.3-10　母集団薬物動態解析の最終モデルより得られた個体間／時期間変動及び相関係数の推定値 30
表 2.7.2.3-11　維持期での MLN0002 の平均血清中濃度のモデル推定値の四分位群別の寛解率 （SC-3027 試験：SC 投与群） 32
表 2.7.2.3-12　維持期での MLN0002 の平均血清中濃度のモデル推定値の四分位群別の寛解率 （SC-3027 試験：IV 投与群） 32
表 2.7.2.3-13　維持期での MLN0002 の血清中トラフ濃度のモデル推定値の四分位群別の寛解率（SC-3027 試験：SC 投与群） 32
表 2.7.2.3-14　維持期での MLN0002 の血清中トラフ濃度のモデル推定値の四分位群別の寛解率（SC-3027 試験：IV 投与群） 33
表 2.7.2.3-15　維持期での MLN0002 の平均血清中濃度のモデル推定値の四分位群別の粘膜治癒率（SC-3027 試験：SC 投与群） 33
表 2.7.2.3-16　維持期での MLN0002 の平均血清中濃度のモデル推定値の四分位群別の粘膜治癒率（SC-3027 試験：IV 投与群） 33
表 2.7.2.3-17　維持期での MLN0002 の血清中トラフ濃度のモデル推定値の四分位群別の粘膜治癒率（SC-3027 試験：SC 投与群） 34
表 2.7.2.3-18　維持期での MLN0002 の血清中トラフ濃度のモデル推定値の四分位群別の粘膜治癒率（SC-3027 試験：IV 投与群） 34
表 2.7.2.4-1　ベースラインにおける AVA 陽性であった被験者の分布（SC-3027 試験） 39
表 2.7.2.4-2　SC-3027 試験での AVA 発現状況（ECL 法） 40
表 2.7.2.4-3　SC-3027 試験での測定時点ごとの AVA 発現状況（ECL 法） 41
表 2.7.2.4-4　SC-3027 試験日本人部分集団での AVA 発現状況（ECL 法） 41
表 2.7.2.4-5　SC-3027 試験での注射部位反応の有無別の AVA 発現状況 （安全性解析対象集団） 42
表 2.7.2.4-6　SC-3027 試験での過敏症反応の有無別の AVA 発現状況 （安全性解析対象集団） 43
表 2.7.2.4-7　SC-3027 試験での免疫調節薬のみ併用の有無別の AVA 発現状況 （安全性解析対象集団） 44

表 2.7.2.4-8　SC-3027 試験での免疫調節薬併用の有無別の AVA 発現状況　（安全性解析対象集団） 44
表 2.7.2.4-9　SC-3027 試験での免疫調節薬又はステロイド併用の有無別の AVA 発現状況（安全性解析対象集団） 45
表 2.7.2.4-10　SC-3027 試験での測定時点ごとの AVA 発現状況別の MLN0002 の 血清中トラフ濃度（μg/mL） 46
表 2.7.2.4-11　SC-3027 試験での 52 週目の寛解／非寛解別の AVA 発現状況 47
表 2.7.2.4-12　SC-3027 試験での 52 週目で粘膜治癒／非粘膜治癒別の AVA 発現状況 48
表 2.7.2.4-13　SC-3030 試験での日本人潰瘍性大腸炎患者におけるデバイス切替え前後の AVA ステータス一覧表 49

図

図 2.7.2.2-1　MLN0002 の血清中トラフ濃度の中央値（四分位範囲）－時間推移（SC-3027 試験） 14
図 2.7.2.2-2　MLN0002 の血清中トラフ濃度の中央値（四分位範囲）－時間推移（SC-3030 試験） 16
図 2.7.2.3-1　異なる投与レジメンにおける MLN0002 の血清中濃度の推定値（中央値）－時間推移（本剤 108 mg Q2W SC 投与） 25
図 2.7.2.3-2　異なる投与レジメンにおける MLN0002 の血清中濃度の推定値（中央値）－時間推移（本剤 108 mg QW SC 投与） 26
図 2.7.2.3-3　MLN0002 の CL_L に及ぼす共変量の影響 31
図 2.7.2.3-4　無作為化された全被験者（SC Q2W 及び IV Q8W 併合）において 52 週目に寛解に達する確率と MLN0002 の曝露量との関係（SC-3027 試験） 35
図 2.7.2.3-5　無作為化された全被験者（SC Q2W 及び IV Q8W 併合）において 52 週目に粘膜治癒に達する確率と MLN0002 の曝露量との関係（SC-3027 試験） 36

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〕
AI	autoinjector/pen〔オートインジェクター〕
AVA	anti-vedolizumab antibodies〔抗ベドリズマブ抗体〕
%CV	percent coefficient of variation〔%変動係数〕
C_{avg}	average concentration during a dosing interval〔平均血清中濃度〕
$C_{avg,ss}$	average concentration during a dosing interval at steady state〔定常状態時の 1 投与間隔における平均血清中濃度〕
CD	Crohn's disease〔クローン病〕
CL	clearance〔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_{trough}	concentration at the end of dosing interval〔血清中トラフ濃度〕
$C_{trough,ss}$	concentration at the end of dosing interval, at steady state〔定常状態時の血清中トラフ濃度〕
ECL	electrochemiluminescence〔電気化学発光〕
F	bioavailability〔バイオアベイラビリティ〕
IgG_1	immunoglobulin G_1〔ヒト化免疫グロブリン G_1〕
IM	intramuscular〔筋肉内〕
ITT	intent-to-treat
IV	intravenous〔静脈内〕
K_m	concentration at half-maximum elimination rate〔最大消失速度の 50%を示す速度〕
LOQ	lower limits of quantitation〔定量下限〕
MAdCAM-1	mucosal addressin cell adhesion molecule-1〔粘膜アドレシン細胞接着分子-1〕
MLN0002	vedolizumab〔ベドリズマブ〕
NSD	needle safe device〔ニードルセーフティデバイス〕
PFS	prefilled syringe〔プレフィルドシリンジ〕
PFS+AI	prefilled syringe in an autoinjector/pen〔オートインジェクター付きプレフィルドシリンジ〕
PFS+NSD	prefilled syringe in a needle safety device〔ニードルセーフティデバイス付きプレフィルドシリンジ〕
PK	pharmacokinetic(s)〔薬物動態〕
QW	once weekly〔1 週ごと〕
Q2W	once every 2 weeks〔2 週ごと〕
Q4W	once every 4 weeks〔4 週ごと〕
Q8W	once every 8 weeks〔8 週ごと〕
SC	subcutaneous〔皮下〕
SMQ	standardised MedDRA queries〔MedDRA 標準検索式〕
TNF-α	tumor necrosis factor-α〔腫瘍壊死因子 α〕
UC	ulcerative colitis〔潰瘍性大腸炎〕
V_c	central volume of distribution〔中心コンパートメントの分布容積〕
VDZ	Vedolizumab〔ベドリズマブ〕
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〕
E-R	exposure-response
Q	inter-compartmental clearance〔コンパートメント間クリアランス〕

略号	略していない表現又は説明
ALB	Albumin〔血清アルブミン〕
WT	body weight〔体重〕
CORR	correlation coefficient (r)〔相関係数(r)〕
COV	Covariance〔共分散〕
IIV	interindividual variability (variance, ω^2)〔個体間変動(分散：ω^2)〕
IOV	interoccasion variability (variance, ω^2)〔時期間変動(分散：ω^2)〕
Res_{prop}	proportional residual variability (variance, σ^2_{prop})〔比例残差変動(分散：σ^2_{prop})〕

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 序文

MLN0002 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 G_1（IgG_1）モノクローナル抗体であり、腸管選択的に免疫調節作用を示すと考えられる。

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、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。

2.7.2.1.2 臨床薬理プログラムの目的

MLN0002 の作用機序や全身循環に到達後の薬物動態特性は投与経路や適用疾患とは関連がないと考えられている。本剤の維持期の推奨投与レジメン［108 mg を 2 週ごと（Q2W）投与］は、MLN0002 IV 製剤を 8 週ごと（Q8W）投与時と同程度の定常状態時の平均血清中濃度を得るために選択された。同程度の平均血清中濃度を得ることにより、MLN0002 IV 製剤の Q8W 投与時と比較して、最高血清中濃度は低く血清中トラフ濃度が高くなるものの、多くの国で承認された投与レジメンであり広範囲な安全性データが存在する MLN0002 IV 製剤の 4 週ごと（Q4W）投与時と同程度の血清中トラフ濃度が得られることが期待された。本剤の安全性及び有効性は、注射部位反応のような局所投与で予想されるものを除き MLN0002 IV 製剤と同様と考えられる。

本剤の臨床薬理試験の目的は健康成人及び潰瘍性大腸炎患者に本剤を単回及び反復投与したときの薬物動態（PK）及び免疫原性を検討することであった。本剤の PK 及び免疫原性に影響を及ぼす要因については、第 3 相試験［MLN0002SC-3027 試験（以下、SC-3027 試験）及び MLN0002SC-3030 試験（以下、SC-3030 試験）］の PK データを用いた母集団薬物動態解析によって検討した。また、本剤の申請投与レジメンをサポートする目的で、潰瘍性大腸炎患者の曝露-反応関係についても検討した。

2.7.2.1.3 臨床薬理プログラムの概要

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が、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。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。本モジュールで参照する海外及び国内第 3 相試験（C13006 試験、C13007 試験、CCT-101 試験及び CCT-001 試験）の臨床試験成績は、「エンタイビオ®点滴静注用 300 mg」の新薬承認申請時又は一部変更承認申請時に提出済である。本申請資料第 1 部にエンタイビオの製造販売承認申請資料第 2 部を添付した[1][2][3][4]。

SC 投与

SC 投与時の PK 評価は健康成人、潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者で実施された。合計 9 試験の臨床試験が実施され、そのうち 6 試験は健康成人を対象とした第 1 相単回投与試験、3 試験は患者を対象とした第 3 相試験であった。第 1 相試験の 6 試験は、MLN0002 IV 投与時と比較して SC 投与したときの絶対的バイオアベイラビリティを評価する試験［C13010 試験及び MLN0002SC-101 試験（以下、SC-101 試験）］、又は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 PK を評価する試験［VedolizumabSC-1017 試験（以下、SC-1017 試験）、VedolizumabSC-1018 試験（以下、SC-1018 試験）、VedolizumabSC-1021 試験（以下、SC-1021 試験）及び VedolizumabSC-1022 試験（以下、SC-1022 試験）］であった。これら試験成績の詳細については 2.7.1.2 に示した。

第 3 相試験の 3 試験は、活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした SC-3027 試験、クローン病患者を対象とした MLN0002SC-3031 試験（以下 SC-3031 試験）及び UC 及びクローン病患者を対象とした SC-3030 試験であった。本モジュールでは、第 3 相試験については、SC-3031 試験及び SC-3030 試験のクローン病患者の試験成績は含めず、潰瘍性大腸炎患者の試験成績のみを記載する。SC-3030 試験は 2019 年 8 月時点で継続中であり、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（試験全体）及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（日本人デバイス切替え）にカットオフされた中間データを本承認申請に使用した。なお、第 1 相試験の 6 試験及び SC-3027 試験は完了している。

臨床試験一覧を表 2.7.2.1-1 に示した。

IV 投与

SC 投与時の PK モデルを用いた母集団薬物動態解析には、MLN0002 IV 製剤の海外第 3 相試験（C13006 試験及び C13007 試験）の PK データも含めた。MLN0002 IV 製剤を 4 週ごと（Q4W）投与したときの PK 成績を参照情報として 2.7.2.3.1 に示した。また、日本人の第 3 相試験（CCT-001 試験及び CCT-101 試験）の PK データについても、外国人患者との PK 比較のために 2.7.2.3.1 に示した。

免疫原性

本剤の免疫原性は電気化学発光（ECL）分析法を用いた複数の試験から評価した。SC-3027 試験で安全性、PK 及び有効性に及ぼす抗ベドリズマブ抗体（AVA）発現の影響を検討した結果を 2.7.2.4.1.1 に示した。AVA 及び中和抗体測定法の要約を 2.7.1.1.6 に示した。第 1 相試験での免疫原性の結果を 2.7.1.2 に示した。

薬物動態解析

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 2.7.1.1.6 に示した。PK 検体採取が密に行われた健康成人対象の第 1 相試験では、標準的なモデルによらない解析に基づき PK パラメータを算出した。MLN0002 の PK に及ぼす被験者背景や共変量の影響を検討するため、第 3 相試験のデータに基づき非線形混合効果モデルを用いた母集団薬物動態解析や視覚的な解析を実施した。また、有効性評価項目に及ぼす MLN0002 の平均血清中濃度及び血清中トラフ濃度の影響を評価するため、曝露－反応解析も実施した。

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／PK 検討例数	主要な PK、曝露－反応関係の検討項目
健康被験者における本剤の第 1 相試験				
C13010 （参考） <海外>	SC 及び IM 投与における絶対的バイオアベイラビリティの検討のための非盲検、単回投与、並行群間、第 1 相試験 健康成人（18～60 歳）	単回投与 180 mg SC 投与（n=12） 180 mg IM 投与（n=11） 180 mg IV 投与（n=11） 凍結乾燥製剤	合計：42 例 PK 検討例：34 例	（IV 投与を比較対照として）SC 及び IM 投与時の MLN0002 の絶対的バイオアベイラビリティの検討
SC-101 （評価） <海外>	SC 投与における絶対的バイオアベイラビリティの検討のための非盲検、単回投与、並行群間、第 1 相試験 健康成人（18～60 歳の非日本人又は 20～60 歳の日本人）	単回投与 300 mg IV 投与（n=12） 54 mg SC 投与（n=12） 108 mg SC 投与（n=12） 160 mg SC 投与（n=12） IV 投与：凍結乾燥製剤 SC 投与：液体製剤	合計：48 例 PK 検討例：48 例	本剤 SC 投与時の MLN0002 の絶対的バイオアベイラビリティ及び PK の検討
SC-1017 （参考） <海外>	本剤 PFS 又は PFS+NSD 単回 SC 投与時の PK の比較検討のための非盲検、無作為割付、パイロット、並行群間、第 1 相試験 健康成人（18～65 歳）	単回投与 108 mg PFS SC 投与（n=12） 108 mg PFS+NSD SC 投与（n=12） 液体製剤	合計：24 例 PK 検討例：24 例	本剤 PFS 又は PFS+NSD SC 投与時の PK の比較検討
SC-1018 （参考） <海外>	本剤 PFS 又は PFS+NSD 単回 SC 投与時の PK の比較検討のための非盲検、無作為割付、並行群間、第 1 相試験 健康成人（18～65 歳）	単回投与 108 mg PFS SC 投与（n=51） 108 mg PFS+NSD SC 投与（n=51） 液体製剤	合計：102 例 PK 検討例：102 例	本剤 PFS 又は PFS+NSD SC 投与時の PK の比較検討

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／PK 検討例数	主要な PK、曝露－反応関係の検討項目
SC-1021 （参考） <海外>	本剤 PFS 又は PFS+AI 単回 SC 投与時の PK の比較検討のための非盲検、無作為割付、パイロット、並行群間、第 1 相試験 健康成人（18～65 歳）	単回投与 108 mg PFS SC 投与（n=12） 108 mg PFS+AI SC 投与（n=12） 液体製剤	合計：24 例 PK 検討例：23 例	本剤 PFS 又は PFS+AI SC 投与時の PK の比較検討
SC-1022 （参考） <海外>	本剤 PFS 又は PFS+AI 単回 SC 投与時の PK の比較検討のための非盲検、無作為割付、並行群間、第 1 相試験 健康成人（18～65 歳）	単回投与 108 mg PFS SC 投与（n=102） 108 mg PFS+AI SC 投与（n=102） 液体製剤	合計：204 例 PK 検討例：200 例	本剤 PFS 又は PFS+AI SC 投与時の PK の比較検討
潰瘍性大腸炎患者における本剤の第 3 相試験				
SC-3027 （評価） <国内／海外>	6 週目に改善を認めた被験者に本剤の維持療法を行った、無作為割付、二重盲検、多施設共同、プラセボ対照、第 3 相試験 免疫調節薬、抗 TNF-α 抗体又はステロイドの 1 剤以上で効果不十分、効果減弱又は不耐を示した中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者（18～80 歳）	反復投与 導入期（0-2 週） 300 mg IV 投与 非改善例（6 週） 300 mg IV 投与 改善例（6 週目より開始） 108 mg SC投与（2 週ごと） 300 mg IV 投与（8 週ごと） プラセボ IV 投与：凍結乾燥製剤 SC 投与：液体製剤	導入期：383 例 維持期：合計 216 例 SC 投与：106 例 IV 投与：54 例 プラセボ： PK 検討例：56 例 PK 検討例合計：375 例	・SC 投与後の中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者における PK 解析のための母集団薬物動態モデルの構築 ・中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者における PK 特性の検討 ・中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者における曝露－反応関係の検討 ・免疫原性の評価

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／PK 検討例数	主要な PK、曝露－反応関係の検討項目
SC-3030 （評価） <国内／海外>	本剤を長期投与したときの安全性及び有効性評価、非盲検、第 3b 相試験 （SC-3027 試験に参加した潰瘍性大腸炎患者）	反復投与 108 mg SC 投与（2 週ごと） 108 mg SC 投与（1 週ごと） 液体製剤	約：692 例 1）SC-3027 試験又は SC-3031 試験の維持期に無作為割付された被験者： 潰瘍性大腸炎患者：約 169 例 クローン病患者：約 348 例 2）6 週目非改善例となり MLN0002 IV 製剤の 3 回目投与後、14 週目に改善が認められた被験者： 潰瘍性大腸炎患者：約 73 例 クローン病患者：約 102 例 PK 検討例合計：NA	・SC 投与後の中等症から重症の潰瘍性大腸炎患者における PK 解析のための母集団薬物動態モデルの構築 ・中等症から重症の潰瘍性大腸炎患者における PK 特性の検討 ・免疫原性の評価

NA: not applicable

2.7.2.1.4 分析法及び解析

本剤の臨床試験で用いられた分析法の要約を 2.7.1.1.6 に示した。

2.7.2.1.4.1 モデルによらない解析

第 1 相試験では、モデルによらない解析及び母集団薬物動態解析を用いて PK パラメータを算出した。

2.7.2.1.4.2 SC 投与時の母集団薬物動態モデル

MLN0002 の個体間及び残差変動と同時に標準的な母集団パラメータを求めるため、潰瘍性大腸炎患者の SC 投与時の母集団薬物動態モデルを構築した。過去に構築した IV 投与時のモデルと同様、アルブミン、体重、人種（アジア人又は非アジア人）、投与部位（腹部、大腿部又は腕）及び AVA に焦点をあて、MLN0002 の PK に及ぼす共変量の影響を検討した。母集団薬物動態解析には、SC-3027 試験、SC-3030 試験、C13006 試験及び C13007 試験のデータ、並びに SC-3030 試験に組み入れられたすべての潰瘍性大腸炎患者のデータを用いた（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。

母集団薬物動態モデルは、非線形混合効果のプログラム NONMEM Version 7.3（ICON Development Solutions, Hanover, MD）を用いて構築した。過去に C13002 試験、C13009 試験、C13010 試験及び SC-101 試験のデータを用いて構築した IV 及び SC 投与時の母集団薬物動態モデルを、ベースモデル構築の始点として用いた。

母集団薬物動態解析の詳細を 2.7.2.3.3 に示した。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 国際共同第 3 相試験

2.7.2.2.1.1 MLN0002SC-3027 試験

：**添付資料番号 5.3.5.1-1（評価）**

本試験は、MLN0002 IV 製剤 300 mg を 0 週目及び 2 週目に非盲検下で投与し、6 週目に改善を認めた中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎成人患者を対象に、本剤 108 mg による維持療法を行ったときの有効性及び安全性を、無作為割付、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照試験により検討した。また、MLN0002 IV 製剤 300 mg を参照群とし、製剤間の有効性、安全性及び免疫原性を記述的に比較した。

維持期では被験者は 6 週目から開始し 50 週目まで、2 週ごとに本剤 108 mg、8 週ごとに MLN0002 IV 製剤 300 mg 又はプラセボを 2：1：1 の割合で無作為割付された。6 週目に改善を認めなかった被験者は維持期に組み入れず、引き続き 6 週目に MLN0002 IV 製剤 300 mg の 3 回目の投与を非盲検下で行った。SC 投与の投与部位は腕、腹部又は大腿部が推奨された。連続投与に対して被験者には注射部位の変更が促された。PK 評価用の血液検体は、導入期の初回投与前及び 6 週目、維持期の 7、8、14、22、30、38、46、50、51、52 週目及び安全性最終確認来院時の 68 週目に採取された。採取時間に規定がない 7、51 及び 52 週目を除き、血液検体はすべて投与前に採取された。免疫原性評価用の血液検体は 1 日目、6、8、14、22、30、38、46、52、68 週目及び予定外来院時に採取された。便中カルプロテクチン評価用の便検体は、初回投与前及び 6、30 及び 52 週目に採取された。

母集団薬物動態解析、曝露－反応解析及び免疫原性の結果をそれぞれ 2.7.2.3.3.2、2.7.2.3.4 及び 2.7.2.4 に示した。

6 及び 46 週目の MLN0002 の血清中トラフ濃度の要約統計量をそれぞれ表 2.7.2.2-1 及び表 2.7.2.2-2 に示した。維持期における本剤 108 mg 群、MLN0002 IV 製剤 300 mg 群及びプラセボ群の評価時点別の MLN0002 の血清中トラフ濃度の中央値及び四分位範囲を図 2.7.2.2-1 に示した。本剤 108 mg 群では平均血清中トラフ濃度が 36 µg/mL 以下で 22 週目までに定常状態に達することが示唆された。同様に、MLN0002 IV 製剤 300 mg 群では平均血清中トラフ濃度が 12 µg/mL 以下で 22 週目までに定常状態に達することが示唆された。

また、日本人部分集団における 6 及び 46 週目の MLN0002 の血清中トラフ濃度の要約統計量をそれぞれ表 2.7.2.2-3 及び表 2.7.2.2-4 に示した。日本人部分集団における 6 及び 46 週目の血清中トラフ濃度は、全集団のばらつきの範囲内に分布しており、全集団と大きな差はみられなかった。

表 2.7.2.2-1　活動期潰瘍性大腸炎患者における MLN0002 IV 製剤投与後 6 週目の MLN0002 の血清中トラフ濃度（SC-3027 試験）

	MLN0002 の血清中トラフ濃度（µg/mL）	
	6 週目（改善例） （N=216）	6 週目（非改善例） （N=159）
例数	215	143
平均値（標準偏差）	31.4 (16.1)	25.9 (12.5)
中央値（最小値、最大値）	30.0 (0, 140)	24.5 (2.4, 55.9)

トラフ濃度が欠測している被験者は除く
Source: SC-3027 CSR（5.3.5.1-1） Table 15.2.6.1.1 から引用

表 2.7.2.2-2　活動期潰瘍性大腸炎患者における本剤投与後定常状態（46 週目）での MLN0002 の血清中トラフ濃度（SC-3027 試験）

	MLN0002 の血清中トラフ濃度（µg/mL）		
	MLN0002 IV 300 mg （N=54）	本剤 108 mg （N=106）	プラセボ （N=56）
例数	41	76	23
平均値（標準偏差）	12.0 (6.4)	35.8 (15.2)	0
中央値（最小値、最大値）	10.4 (1.8, 26.3)	36.4 (6.4, 76.4)	0

トラフ濃度が欠測している被験者は除く
Source: SC-3027 CSR（5.3.5.1-1） Table 15.2.6.1.6 から引用

表 2.7.2.2-3　活動期潰瘍性大腸炎患者における MLN0002 IV 製剤投与後 6 週目の MLN0002 の血清中トラフ濃度（SC-3027 試験日本人部分集団）

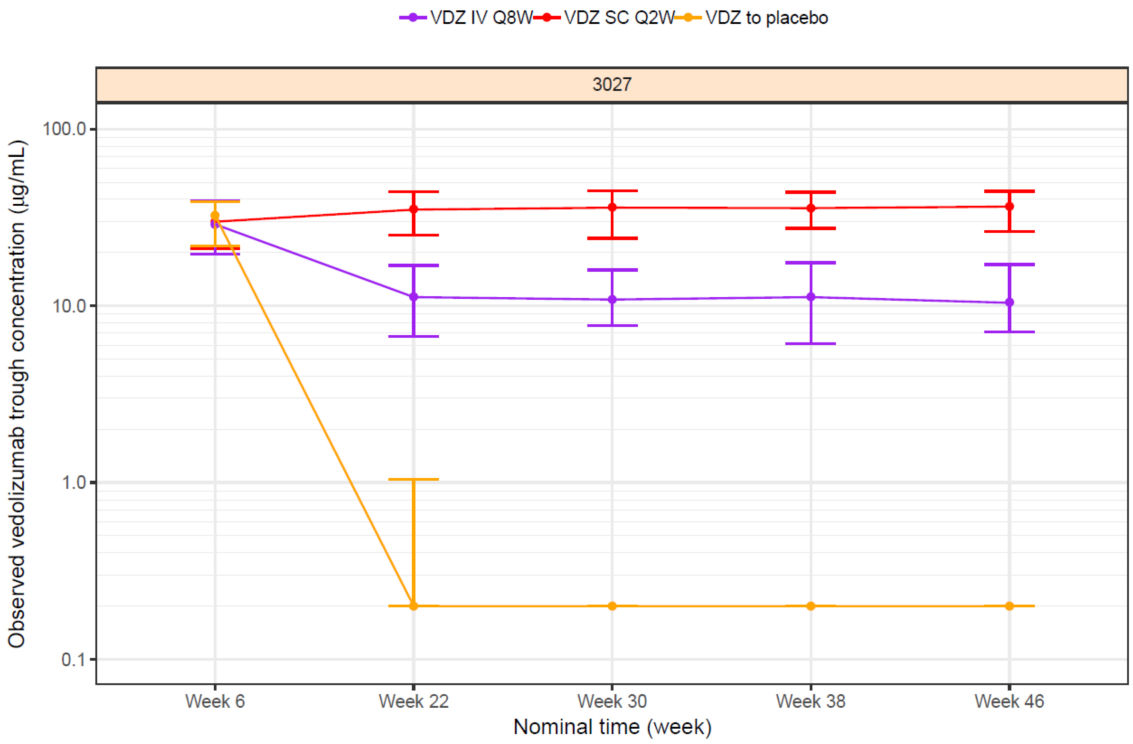
	MLN0002 の血清中トラフ濃度（µg/mL）	
	6 週目（改善例） （N=22）	6 週目（非改善例） （N=27）
例数	22	25
平均値（標準偏差）	41.6 (15.9)	33.3 (12.9)
中央値（最小値、最大値）	37.4 (18.8, 75.4)	35.4 (12.1, 55.9)

トラフ濃度が欠測している被験者は除く
Source: SC-3027 日本人部分集団解析（5.3.5.4-1） Table 15.2.6.1.1J から引用

表 2.7.2.2-4　活動期潰瘍性大腸炎患者における本剤投与後定常状態（46 週目）での MLN0002 の血清中トラフ濃度（SC-3027 試験日本人部分集団）

	MLN0002 の血清中トラフ濃度（μg/mL）		
	MLN0002 IV 300 mg（N=2）	本剤 108 mg（N=10）	プラセボ（N=10）
例数	1	8	2
平均値（標準偏差）	16.2	34.9 (18.7)	0
中央値（最小値、最大値）	-	37.9 (6.8, 58.0)	0

トラフ濃度が欠測している被験者は除く
Source: SC-3027 日本人部分集団解析（5.3.5.4-1） Table 15.2.6.1.6J から引用



VDZ: vedolizumab
Source: 添付資料（5.3.3.5-2） Figure 10 から引用

図 2.7.2.2-1　MLN0002 の血清中トラフ濃度の中央値（四分位範囲）－時間推移（SC-3027 試験）

2.7.2.2.1.2 MLN0002SC-3030 試験

：添付資料番号 5.3.5.2-1、5.3.5.2-2、5.3.5.2-3（評価）

本試験は、先行試験である SC-3027 試験又は SC-3031 試験において、維持期（52 週目）を完了した被験者（52 週目完了例）、疾患悪化若しくは救済治療が必要となったため維持期を早期に中止した被験者（維持期治療失敗例）、及び導入期 6 週目非改善例となり MLN0002 IV 製剤の 3 回目の投与を受けた後 14 週目に改善が認められた被験者（14 週目改善例）を対象に、本剤を 1 週ごと（QW）又は Q2W に長期投与したときの安全性及び有効性を非盲検下で検討した。

本治験では、以下に従い組み入れられたすべての被験者に本剤 108 mg を投与した。

・先行試験の 52 週目完了例である潰瘍性大腸炎患者又はクローン病患者には本剤 108 mg を Q2W 投与した。
・先行試験の維持期治療失敗例である潰瘍性大腸炎患者又はクローン病患者には本剤 108 mg を QW 投与した。
・先行試験の 14 週目改善例である潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者には本剤 108 mg を Q2W 投与した。

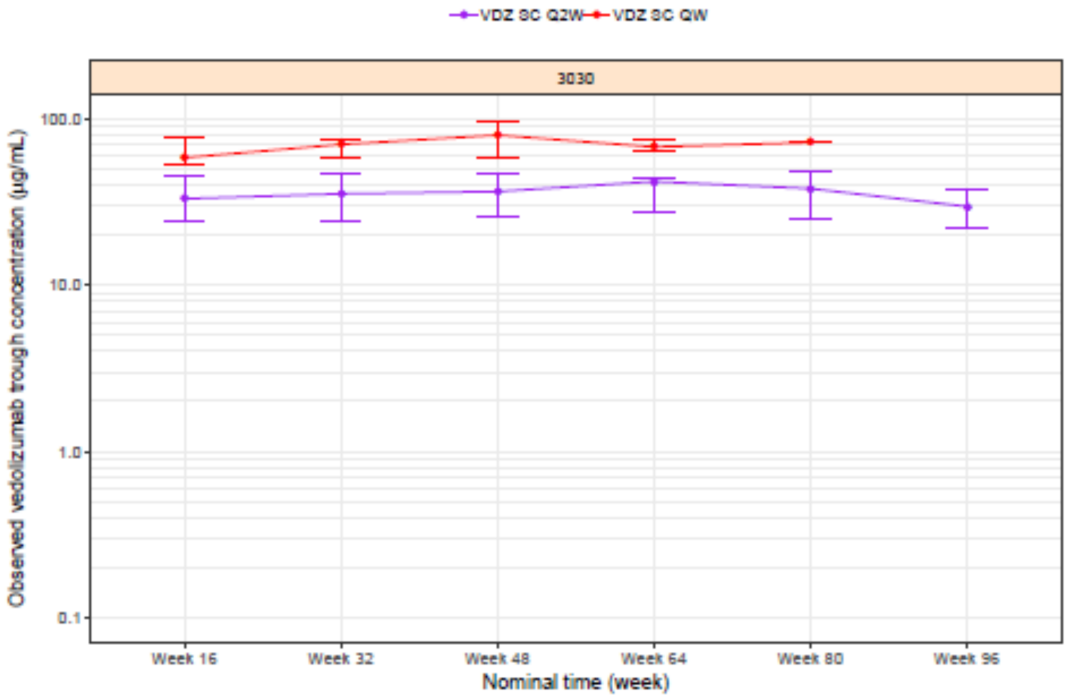
MLN0002 の血清中トラフ濃度及び免疫原性評価のための血液検体は 16 週ごとの投与前に採取された。本試験は 2019 年 8 月時点で継続中であり、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（試験全体）にカットオフされた中間データを本承認申請に使用した。

なお、本剤の PFS から申請製剤である PFS+NSD 又は PFS+AI へのデバイス切替えに伴う有効性、薬物動態及び安全性の検討には、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（日本人デバイス切替えのデータカットオフ日）までに PFS+NSD 群又は PFS+AI 群に無作為割り付けされた日本人潰瘍性大腸炎患者 22 例（PFS+NSD 群 12 例及び PFS+AI 群 10 例）の中間データを使用した。

免疫原性の結果は 2.7.2.4 に示した。

本剤 QW 及び Q2W 投与後の MLN0002 の血清中トラフ濃度の中央値及び四分位範囲を図 2.7.2.2-2 に示した。予想された通り、血清中トラフ濃度は Q2W 投与と比較して QW 投与で高かった。本試験の Q2W 投与後の血清中トラフ濃度の中央値は SC-3027 試験の Q2W 投与後と同程度であった。

また、日本人潰瘍性大腸炎患者における PFS+NSD 又は PFS+AI へのデバイス切替え前後の MLN0002 の血清中トラフ濃度の要約統計量を表 2.7.2.2-5 に示した。デバイス切替え前後で血清中トラフ濃度の分布は概ね重なり合っており、デバイス切替えによる明確な変化はみられなかった。



VDZ: vedolizumab.
Source: 添付資料（5.3.3.5-2） Figure 11 から引用

図 2.7.2.2-2　MLN0002 の血清中トラフ濃度の中央値（四分位範囲）－時間推移（SC-3030 試験）

表 2.7.2.2-5　日本人潰瘍性大腸炎患者におけるデバイス切替え前後の MLN0002 の血清中トラフ濃度－20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの解析結果（SC-3030 試験）

		MLN0002 の血清中トラフ濃度（µg/mL）	
		PFS+NSD（N=12）	PFS+AI（N=10）
デバイス切替え前	例数	11	8
	平均値（標準偏差）	73.7 (45.9)	53.2 (29.4)
	中央値（最小値、最大値）	50.4 (21.2, 154.0)	44.5 (21.5, 97.1)
デバイス切替え後（8 週目）	例数	11	8
	平均値（標準偏差）	65.1 (44.4)	53.1 (24.1)
	中央値（最小値、最大値）	43.6 (11.1, 129.0)	44.4 (32.2, 104.0)
デバイス切替え後（16 週目）	例数	4	5
	平均値（標準偏差）	78.9 (41.1)	40.8 (15.0)
	中央値（最小値、最大値）	77.4 (30.9, 130.0)	35.3 (28.2, 66.3)

トラフ濃度が欠測している被験者は除く
Source: SC-3030 CSR addendum-2 (5.3.5.2-3) Table 15.2.6 から引用

2.7.2.2.2 母集団薬物動態解析の要約

本項では、複数の臨床試験（表 2.7.2.2-6）から蓄積された試験成績に基づき実施した母集団薬物動態解析の概要とその主要な結論を要約した。

表 2.7.2.2-6　母集団薬物動態解析及び曝露－反応解析の要約

報告書の概要及びタイトル	対象試験	主要な結論
第 3 相 IV 及び SC 投与試験の潰瘍性大腸性患者における母集団薬物動態解析 ［添付資料（5.3.3.5-2）］	SC-3027 SC-3030 （UC 患者のみ） C13006 C13007	· PK モデルとして、0 次吸収（IV 投与）と 1 次吸収（SC）、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が選択された。 · バイオアベイラビリティは約 79%と推定された。 · 潰瘍性大腸炎及びクローン病患者の PK 特性は類似していた。 · MLN0002 の V_d：約 5L · AVA 陰性の被験者の CL_L の半減期：約 24 日 · V_{max}：0.211 mg/day、K_m：0.859 µg/mL · CL_L, V_c, V_{max} 及び Q の個体間変動はアロメトリックな関係で体重をモデルに組むことにより部分的に説明可能であった。 · 血清アルブミンの極値は、CL_L に臨床的意味のある影響を及ぼす予測因子であった。 · 体重の極値は、CL_L 及び V_c に臨床的意味のある影響を及ぼす予測因子であった。 · AVA 陽性は、CL_L に臨床的意味のある影響を及ぼす予測因子であった。 · 人種及び炎症性腸疾患の診断は、CL_L に臨床的意味のある影響を及ぼす予測因子ではなかった。 · CL_L の時期間変動：21.3 %CV · 残差誤差：17.9 %CV.
潰瘍性大腸炎患者における曝露-反応（有効性）解析 ［添付資料（5.3.3.5-3）］	SC-3027	· 探索的な曝露-反応解析から、MLN0002 の平均血清中濃度が高いほど 52 週目寛解率及び粘膜治癒率が高くなる傾向がみられた。

CL_L: 線形消失過程のクリアランス; %CV: パーセント変動係数; E-R: 曝露-反応; Q: コンパートメント間クリアランス; UC: 潰瘍性大腸炎; V_d: 分布容積; V_c: 中心コンパートメントの分布容積; V_{max}: 最大消失速度

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 第 3 相 IV 及び SC 投与試験での MLN0002 の血清中トラフ濃度の比較

すべての第 3 相試験について、0 週及び 2 週目に MLN0002 IV 製剤を 300 mg 投与した後の 6 週目の MLN0002 の血清中トラフ濃度の中央値を表 2.7.2.3-1 に示した。

本剤 108 mg Q2W 群の定常状態（46 週目）における MLN0002 の血清中トラフ濃度の中央値は、MLN0002 IV 製剤 300 mg Q4W 群と同程度であり、MLN0002 IV 製剤 300 mg Q8W 群と比較して高値であった（表 2.7.2.3-2）。

表 2.7.2.3-1　第 3 相試験における 6 週目の MLN0002 の血清中トラフ濃度
中央値（最小値、最大値）

試験	例数	6 週目 [b,c]
SC-3027 (UC)	358	27.4 (0.0, 140)
C13006 (UC)	208	24.9 (1.3, 65.6)
C13007 (CD)	194	24.3 (3.6, 142)
CCT-101 (UC)	96	28.7 (2.52, 68.3)[a]
CCT-001 (CD)	50	19.6 (0.22, 59.3)

CD: クローン病患者、UC: 潰瘍性大腸炎患者
濃度の単位: µg/mL
[a] コホート 1 のみ
[b] 6 週目に改善を認めた及び認めなかった被験者を含む
[c] 0 及び 2 週目に MLN0002 IV 製剤 300 mg を投与された被験者
Source: SC-3027 CSR（5.3.5.1-1） Table 15.2.6.1.1, C13006 CSR Addendum 2 [1] Table 14.2.1.1A, C13007 CSR Addendum 2 [2] Table 14.2.1.1A, CCT-101 CSR [3] Table 11-I.z 及び CCT-001 CSR [4] Table 11-I.hh から引用

表 2.7.2.3-2　第 3 相試験での定常状態（46 週目）における MLN0002 の血清中トラフ濃度
中央値（最小値、最大値）

試験	N	導入期 IV + MLN0002 IV 300 mg Q8W	N	導入期 IV + MLN0002 IV 300 mg Q4W	N	導入期 IV + 本剤 108 mg Q2W
SC-3027 SC (UC)[a]	41	10.4 (1.8, 26.3)	-	NA	76	36.4 (6.4, 76.4)
C13006 IV (UC)[a]	75	9.9 (2.4, 42.8)	79	39.2 (4.0, 179)	-	NA
C13007 IV (CD)[a]	70	11.4 (0.4, 54.5)	83	30.1 (3.5, 139)	-	NA
CCT-101 IV (UC)[b]	25	13.2 (0.845, 27.9)	-	NA	-	NA
CCT-001 IV (CD)[b]	8	6.450 (0, 20.1)	-	NA	-	NA

CD: クローン病患者、UC: 潰瘍性大腸炎患者、NA: not applicable
濃度の単位: µg/mL
[a] 46 週目
[b] 30 週目
Source: SC-3027 CSR（5.3.5.1-1） Table 15.2.6.1.6, C13006 CSR Addendum 2 [1] Table 14.2.1.1BM, C13007 CSR Addendum 2 [2] Table 14.2.1.1AM, CCT-101 CSR [3] Table 11-M.aa 及び CCT-001 CSR [4] Table 11-M.y から引用

2.7.2.3.3.2 に記載の母集団薬物動態解析の最終モデルを用いて、定常状態時の平均血清中濃度及び血清中トラフ濃度をシミュレーションした。推定された MLN0002 の PK の変動には、パラメータの不確定性、個体間変動、残差変動及び被験者の共変量による影響が含まれる。シミュレーションのより詳細な情報は添付資料（5.3.3.5-2）の 3.4.7 項に示した。第 3 相試験における MLN0002 の平均血清中濃度及びトラフ濃度の推定値の中央値及び 90 %信頼区間をそれぞれ表 2.7.2.3-3 及び表 2.7.2.3-4 に示した。本剤 108 mg Q2W 群の定常状態における MLN0002 の平均血清中濃度は、MLN0002 IV Q8W 群と同程度であり、本剤 Q2W 投与時の定常状態における MLN0002 の血清中トラフ濃度は、MLN0002 IV 300 mg Q4W 群と同程度であった。

表 2.7.2.3-3　第 3 相試験における MLN0002 の平均血清中濃度（C_{avg}）の推定値

試験	導入期 IV + MLN0002 IV 300 mg Q8W	導入期 IV+ MLN0002 IV 300 mg Q4W	導入期 IV+ 本剤 108 mg Q2W	導入期 IV+ 本剤 108 mg QW
SC-3027 (UC)	32.2 (16.5, 60.7)	NA	39.8 (20.8, 75.4)	NA
SC-3030 (UC)	NA	NA	36.8 (19.1, 69.9)	80.8 (41.9, 154)
C13006 IV (UC)	28.3 (14.7, 53.7)	59.5 (31.1, 114)	NA	NA

CD: クローン病患者、UC: 潰瘍性大腸炎患者、NA: not applicable
濃度の単位: µg/mL
表示の値は中央値（90%信頼区間）
母集団薬物動態解析の最終モデルを用いて、1 群あたり 1000 例分の被験者データをシミュレートした。
Source: 添付資料（5.3.3.5-2） Table 11 から引用

表 2.7.2.3-4　第 3 相試験における MLN0002 の血清中トラフ濃度（C_{trough}）の推定値

試験	導入期 IV + MLN0002 IV 300 mg Q8W	導入期 IV+ MLN0002 IV 300 mg Q4W	導入期 IV+ 本剤 108 mg Q2W	導入期 IV+ 本剤 108 mg QW
SC-3027 (UC)	11.1 (2.05, 34.2)	NA	34.6 (15.5, 72.8)	NA
SC-3030 (UC)	NA	NA	23.1 (9.04, 60.6)	77.0 (36.6, 157)
C13006 IV (UC)	8.49 (1.34, 28.1)	30.4 (9.31, 79.4)	NA	NA

CD: クローン病患者、UC: 潰瘍性大腸炎患者、NA: not applicable
濃度の単位: µg/mL
表示の値は中央値（90%信頼区間）
母集団薬物動態解析の最終モデルを用いて、1 群あたり 1000 例分の被験者データをシミュレートした。
Source: 添付資料（5.3.3.5-2） Table 11 から引用

2.7.2.3.2 内因性要因の検討

MLN0002 の線形消失過程のクリアランス（CL_L）に及ぼす、血清アルブミン、体重、炎症性腸疾患の診断（潰瘍性大腸炎又はクローン病）、免疫原性、人種及び投与部位の影響を第 3 相 IV 及び SC 投与試験成績を用いた母集団薬物動態解析により検討した。また、MLN0002 の PK に及ぼす腫瘍壊死因子発現状況の影響を、6 及び 46 週目の血清中トラフ濃度の要約統計量に基づき検討した。

2.7.2.3.2.1 血清アルブミン

本解析の対象集団は、血清アルブミン値が 1.40～5.30 g/dL（中央値 3.80 g/dL）の範囲の被験者で構成された。MLN0002 の CL_L に及ぼす血清アルブミンの影響は、エンタイビオ®点滴静注用 300 mg の承認申請資料に示した MLN0002 IV 製剤の結果と類似していた。

血清アルブミン値の点推定は-1.19、その 95%確信区間は-1.29～-1.11 と狭く、MLN0002 の 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 2.7.2.3-9）。血清アルブミン値が 2.7 及び 4.6 g/dL（5 及び 95 パーセンタイル点）の被験者における MLN0002 の CL_L は、参照値（4 g/dL）の被験者の 1.60（95%確信区間：1.55, 1.66）及び 0.85（95%確信区間：0.82, 0.88）倍と推定された（図 2.7.2.3-3）。

同様の結果が他の抗体薬でも報告されている[5][6][7]。

2.7.2.3.2.2 体重

本解析の対象集団は、体重が 28.0～172 kg（中央値 68.6 kg）の範囲の被験者で構成された。MLN0002 の CL_L に及ぼす体重の影響は、MLN0002 IV 製剤の結果と類似していた。

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CL_Lとの関係を検討した結果、点推定値は0.471、その95%確信区間は0.406～0.531であった。体重が47 kg及び106 kg（5及び95パーセンタイル点）の被験者におけるMLN0002のCL_Lは、参照値（70 kg）の被験者の0.83（0.80, 0.86）及び1.22（1.17, 1.26）倍と推定された（図2.7.2.3-3）。

2.7.2.3.2.3 炎症性腸疾患の診断

本解析の対象集団は、潰瘍性大腸炎患者1119例（54%）及びクローン病患者966例（46%）の被験者で構成された。

炎症性腸疾患の診断（潰瘍性大腸炎及びクローン病）は、MLN0002のCL_Lに臨床的意味のある影響を及ぼさず、クローン病患者におけるMLN0002のCL_Lは、潰瘍性大腸炎患者と比較して0.968（95%確信区間：0.943, 0.993）倍と推定された（表2.7.2.3-9及び図2.7.2.3-3）。

なお、クローン病患者のデータはC13007試験のものであり、現時点においてSC投与試験で利用可能なクローン病患者のデータは得られていない。

2.7.2.3.2.4 免疫原性

MLN0002のCL_Lに及ぼす免疫原性の影響は、2.7.2.4.1.4に記載した。

2.7.2.3.2.5 人種（アジア人又は非アジア人）

本解析の対象集団は、白人1788例（86%）、アジア人241例（12%）、黒人33例（1.6%）、その他12例（0.6%）、アメリカ先住民又はアラスカ先住民8例（0.4%）及びハワイ先住民3例（0.1%）で構成された。少数の人種グループであったアメリカ先住民、黒人、ハワイ先住民及びその他の被験者は、白人の被験者と同様、非アジア人のカテゴリーに分類した。そのため、MLN0002のCL_Lに及ぼす人種の影響は2つのカテゴリー（アジア人及び非アジア人）の分類を用いて検討した。

人種はMLN0002のCL_Lに臨床的意味のある影響を及ぼさず、アジア人におけるMLN0002のCL_Lは、非アジア人と比較して1.02（95%確信区間：0.982, 1.06）倍と推定された（表2.7.2.3-9）。

同様の結果が他の抗体薬でも報告されている[5][7]。

2.7.2.3.2.6 投与部位

SC投与群の投与部位は、大部分が腹部（7259例）であり、続いて大腿部（899例）、上腕（183例）であった。SC投与後はトラフのみのPK検体であったため、バイオアベイラビリティ（F）に及ぼす共変量の影響を検討するために必要な情報が限定的であり、投与部位の影響は正確には推定できなかった。本剤を大腿部及び腕に投与された被験者の吸収速度定数（k_a）は、腹部に投与した場合と比較してそれぞれ0.510（95%確信区間：0.299, 0.882）及び0.416（95%確信区間：0.201, 0.921）倍と推定され、大腿部又は腕に本剤を投与された被験者は、腹部に投与された被験者よりも吸収速度が遅いことが示唆された（表2.7.2.3-9）。

2.7.2.3.2.7 抗 TNF-α 抗体治療歴

MLN0002 の CL_L に及ぼす抗 TNFα 抗体治療歴の影響は、エンタイビオ®点滴静注用 300 mg の承認申請資料に示した MLN0002 IV 製剤の母集団薬物動態モデルを用いて検討されている（5.3.3.5-1）。SC 投与試験における MLN0002 の PK に及ぼす抗 TNFα 抗体治療歴の影響は、6及び46週目のMLN0002の血清中トラフ濃度に基づき検討した（表 2.7.2.3-5 及び表 2.7.2.3-6）。MLN0002 IV 製剤の母集団薬物動態モデルで得られた結果と同様、抗 TNFα 抗体治療歴は MLN0002 の PK に臨床的意味のある影響を及ぼす共変量ではないと考えられた。

表 2.7.2.3-5　抗 TNF-α 抗体治療歴の有無別の 6 週目の MLN0002 の血清中トラフ濃度（SC-3027 試験）

	導入期	維持期				合計
抗 TNF-α 抗体治療歴	MLN0002 IV 300 mg (N=159)	導入期 IV + プラセボ (N=56)	導入期 IV+ 本剤 108 mg (N=106)	導入期 IV+ MLN0002 IV 300 mg (N=54)	PK 合計 (N=216)	(N=375)
無						
n	75	37	67	32	136	211
中央値（最小値、最大値）	24.80 (2.4, 55.9)	29.90 (0.0, 68.7)	32.60 (3.3, 67.8)	31.40 (13.2, 52.5)	32.00 (0.0, 68.7)	29.70 (0.0, 68.7)
有						
n	68	19	39	21	79	147
中央値（最小値、最大値）	23.30 (5.6, 54.5)	33.10 (7.3, 48.0)	25.20 (8.0, 68.8)	26.10 (0.0, 140.0)	26.70 (0.0, 140.0)	24.90 (0.0, 140.0)

各測定時点においてトラフ濃度に欠測がない被験者の数を n とした。
濃度の単位: μg/mL
Source: SC-3027 CSR（5.3.5.1-1） Table 15.2.6.1.5 から引用

表 2.7.2.3-6　抗 TNF-α 抗体治療歴の有無別の 46 週目の MLN0002 の血清中トラフ濃度（SC-3027 試験）

抗 TNF-α 抗体治療歴	導入期 IV+ プラセボ (N=56)	導入期 IV+ 本剤 108 mg (N=106)	導入期 IV+ MLN0002 IV 300 mg (N=54)
無			
n	17	46	26
中央値（最小値、最大値）	0.00 (0.0, 0.0)	36.70 (6.4, 71.0)	11.10 (1.8, 26.3)
有			
n	6	30	15
中央値（最小値、最大値）	0.00 (0.0, 0.0)	33.70 (6.8, 76.4)	9.83 (3.9, 22.3)

各測定時点においてトラフ濃度に欠測がない被験者の数を n とした。
濃度の単位: μg/mL
Source: SC-3027 CSR（5.3.5.1-1） Table 15.2.6.1.10 から引用

2.7.2.3.3 母集団薬物動態

2.7.2.3.3.1 本剤第 3 相試験での用量選択をサポートする母集団薬物動態モデル

本解析の目的は、SC 製剤の第 3 相試験での投与レジメンの選択をサポートすることであり、エンタイビオ®点滴静注用 300 mg の新薬承認申請時に構築した MLN0002 IV 製剤の母集団薬物動態モデルに SC 投与の試験成績を加えて更新した。

モデルの更新

既存の母集団薬物動態解析の基本モデルは、C13002 試験及び C13009 試験の MLN0002 IV 製剤のデータを用いて構築された。本解析では、C13002 試験及び C13009 試験のデータに加えて、C13010 試験及び SC-101 試験の IV 及び SC 投与の試験成績を併合したデータを用いた。SC 投与の絶対的バイオアベイラビリティ（F）及び一次吸収速度定数（k_a）を推定するため、基本モデルにこれらパラメータを追加した。

既存の母集団薬物動態解析の最終モデルは、IV 投与のみのデータ（C13006 試験、C13007 試験及び C13011 試験）に基づいて構築されていたため、母集団パラメータを事前情報として更新した基本モデルを単に再実行するのではなく、SC 投与用の F 及び k_a のパラメータも含めて再推定した。母集団薬物動態解析の最終モデルにおける他のパラメータ値は、エンタイビオ®点滴静注用 300 mg の新薬承認申請資料に示した既存の推定値を用いた。SC 投与用のパラメータも含めて更新した最終モデルを用いてシミュレーションを行った。シミュレーションに用いた固定効果モデルのパラメータ値は表 2.7.2.3-7 に示した。

シミュレーション

PK パラメータの母集団推定値を用いてシミュレーションを行った。シミュレーションの際には、パラメータ推定値の被験者内のばらつきや不確かさを含めなかった。CL_L、V_c、末梢コンパートメントの分布容積（V_p）、最大消失速度（V_{max}）及びコンパートメント間のクリアランス（Q）に、体重及び血清アルブミン（CL_L のみ）の影響を組み込んだモデルを選択した。体重及び血清アルブミンの被験者データは、多変量正規分布から無作為に発生させてシミュレーションに用いた。この仮定した分布は、第 3 相 IV 投与試験の C13006 試験、C13007 試験及び C13011 試験での体重及び血清アルブミンのベースライン値に基づき設定し、これら共変量以外の影響はないものと仮定してシミュレーションを行った。

表 2.7.2.3-7　本剤の投与レジメンのシミュレーションに用いた母集団パラメータ値

パラメータ	推定値
CL_L	0.155 L/day
V_c	3.19 L
V_p	1.66 L
V_{max}	0.274 mg/day
Q	0.119 L/day
K_m	0.974 µg/mL
$k_{\alpha,sc}$	0.184 day^{-1}
F_{sc}	0.79
CL_L ~ WT	0.368
CL_L ~ ALB	-1.18
V_c ~ WT	0.469
V_p ~ WT	1.0
V_{max} ~ WT	0.75
Q ~ WT	0.75
V_c ~ CD	1.01

ALB: 血清アルブミン; CD: クローン病; CL_L: 線形消失過程のクリアランス; F_{sc}: SC 投与のバイオアベイラビリティ; $k_{a,sc}$: SC 投与の吸収速度定数; K_m: 最大消失速度の 50%を示す濃度; Q: コンパートメント間クリアランス; V_c: 中心コンパートメントの分布容積; V_{max}: 最大消失速度; V_p: 末梢コンパートメントの分布容積; WT: 体重
Source: 添付資料（5.3.3.5-2） Appendix B Table 2 から引用

（1）シミュレーション結果

MLN0002 の異なる投与レジメンについて、0～52 週目までの MLN0002 の血清中濃度推移をシミュレーションするため、更新した母集団薬物動態解析の最終モデルを用いた。各投与レジメンあたり 1000 例分のシミュレーションデータを発生させた。

以下に検討した投与レジメンを示した。第 3 相 IV 投与試験で検討された 300 mg Q4W 及び Q8W 投与は参照投与レジメンとして含めた。

- 0 及び 2 週目に 300 mg IV 投与、続いて 6 週目から本剤 108 mg QW SC 投与
- 0 及び 2 週目に 300 mg IV 投与、続いて 6 週目から本剤 108 mg Q2W SC 投与
- 0、2 及び 6 週目に 300 mg IV 投与、その後 300 mg Q8W IV 投与（参照レジメン）
- 0、2 及び 6 週目に 300 mg IV 投与、その後 300 mg Q4W IV 投与（参照レジメン）

MLN0002 の異なる投与レジメンについて得られた定常状態における平均血清中濃度及び血清中トラフ濃度のシミュレーション結果の比較を表 2.7.2.3-8 に示した。

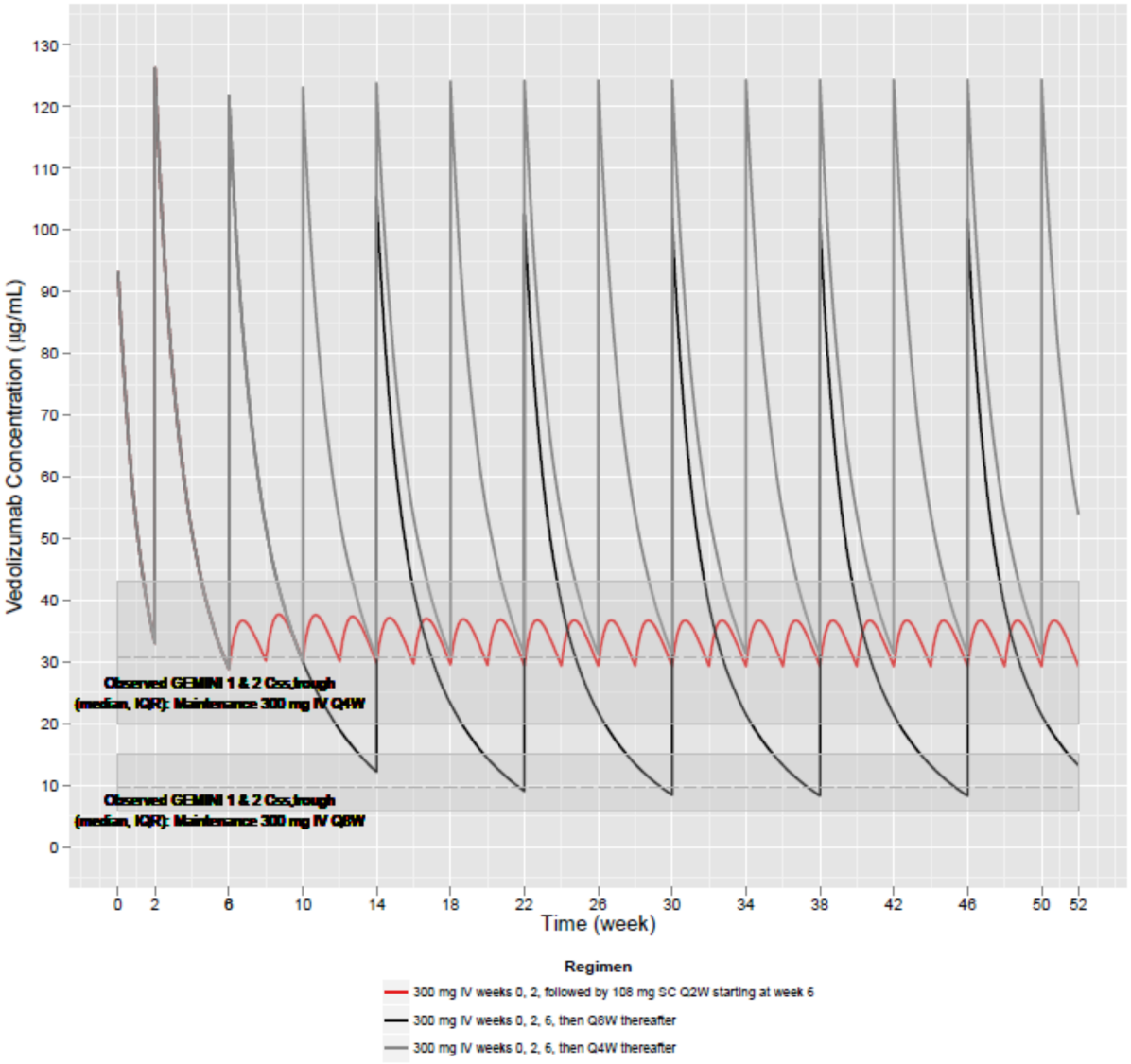
シミュレーションデータに基づき、本剤 108 mg Q2W SC 群の定常状態における平均血中濃度の推定値は、300 mg Q8W IV 群と同程度で、300 mg Q4W IV 群より低いことが示唆された。また、本剤 108 mg Q2W SC 群の定常状態における血清中トラフ濃度の推定値は、300 mg Q4W IV 群と同程度で、300 mg Q8W IV 群より高いことが示唆された。

各投与レジメンにおける MLN0002 の血清中濃度の推定値－時間推移をそれぞれ図 2.7.2.3-1 及び図 2.7.2.3-2 に示した。

表 2.7.2.3-8　異なる投与レジメンの定常状態における MLN0002 の平均血清中濃度及び血清中トラフ濃度の推定値

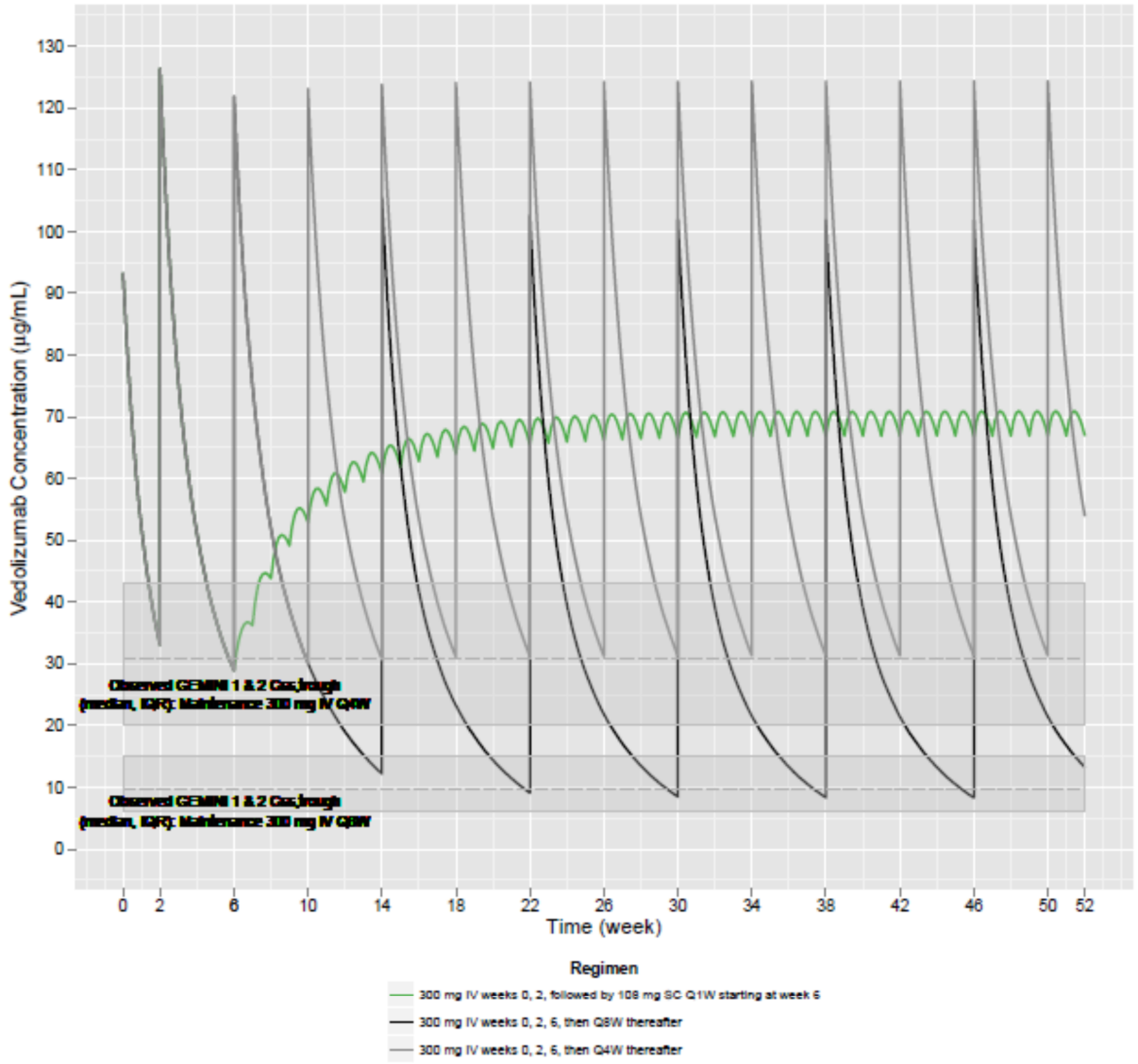
Regimen	中央値 (95% PI)	
	$C_{avg,ss}$ (µg/mL)	$C_{trough,ss}$ (µg/mL)
300 mg IV Weeks 0, 2, followed by 108 mg SC QW starting at Week 6	69.5 (41.6, 93.2)	66.9 (39.1, 90.1)
300 mg IV Weeks 0, 2 followed by 108 mg SC Q2W starting at Week 6	34.0 (20.3, 45.9)	29.3 (15.9, 40.3)
300 mg IV Weeks 0, 2, 6 then IV Q4W thereafter	61.0 (36.5, 81.8)	31.3 (12.6, 47.0)
300 mg IV Weeks 0, 2, 6 then IV Q8W thereafter	29.8 (17.8, 40.3)	8.31 (2.26, 14.0)

$C_{avg,ss}$: 定常状態時の 1 投与間隔における平均血清中濃度
$C_{trough,ss}$: 定常状態時の血清中トラフ濃度
PI: 予測区間
Source: 添付資料（5.3.3.5-2） Appendix B Table 3 及び Appendix C Table 1 から引用



推定値（中央値）ー時間推移を実線で示した。
シミュレーション結果は、C13006 試験及び C13007 試験の維持期に 300 mg Q4W 及び Q8W IV 投与で得られた定常状態時の血清中トラフ濃度の中央値及び四分位範囲と重ね合わせて比較した。
Source: 添付資料（5.3.3.5-2） Appendix B Figure 7 から引用

図 2.7.2.3-1　異なる投与レジメンにおける MLN0002 の血清中濃度の推定値（中央値）ー時間推移（本剤 108 mg Q2W SC 投与）



推定値（中央値）－時間推移を実線で示した。
シミュレーション結果は、C13006 試験及び C13007 試験の維持期に 300 mg Q4W 及び Q8W IV 投与で得られた定常状態時の血清中トラフ濃度の中央値及び四分位範囲と重ね合わせて比較した。
Source: 添付資料（5.3.3.5-2） Appendix C Figure 1 から引用

図 2.7.2.3-2　異なる投与レジメンにおける MLN0002 の血清中濃度の推定値（中央値）－時間推移（本剤 108 mg QW SC 投与）

2.7.2.3.3.2 第 3 相試験における本剤の母集団薬物動態モデル

方法

母集団薬物動態解析用のデータセットは、C13002 試験、C13006 試験、C13007 試験、C13009 試験、C13010 試験、SC-101 試験、SC-3027 試験及び SC-3030 試験を併合した試験成績（潰瘍性大腸炎患者のみ）から作成した。

結果と考察

本剤の母集団薬物動態解析には、2085 例の被験者から得られた合計 18171 時点（IV 投与：16801 時点、SC 投与：1370 時点）の評価可能な血清中 MLN0002 濃度データを用いた。解析

に含まれた被験者のベースライン共変量及び背景データは、男性 1097 例（53%）及び女性 988 例（47%）、体重 28.0～172 kg（中央値 : 68.6 kg）、血清アルブミン値 1.40～5.30 g/dL（中央値：3.80 g/dL）及び年齢 17.7～77.7 歳（中央値：36.2 歳）であった。炎症性腸疾患の内訳は、潰瘍性大腸炎患者 1119 例（54%）及びクローン病患者 966 例（46%）であった。AVA 陰性と判定された被験者は 1899 例（91%）で、1 時点以上で AVA 陽性であった被験者は 186 例（8.9%）であった。人種の内訳は、白人 1788 例（86%）、アジア人 241 例（12%）、黒人 33 例（1.6%）、その他 12 例（0.6%）、アメリカ先住民又はアラスカ先住民 8 例（0.4%）、及びハワイ先住民又はその他太平洋諸島民 3 例（0.1%）であった。MLN0002 の CL_L に及ぼす人種の影響は、アジア人及び非アジア人の 2 つのカテゴリーに分類して検討した。アメリカ先住民、黒人、ハワイ先住民及びその他の被験者は少数の人種グループであったため、白人の被験者と同様、非アジア人のカテゴリーに分類した。SC 投与の投与部位は大部分が腹部（7259 例）であり、続いて大腿部（899 例）、上腕（183 例）であった。得られた濃度データの大部分はトラフ時のものであり、ピーク付近の濃度データは C13006 試験及び C13007 試験で得られたものであった。

母集団薬物動態解析の最終 PK 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（IV 投与）と 1 次吸収（SC）、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。個体間変動は、CL_L、V_c、V_p 及び k_a に組み入れた。

フルモデルでは、興味のある共変量を事前に設定し、体重はクリアランス及び分布容積に関連する PK パラメータの予測因子として、また同様に、血清アルブミン、炎症性腸疾患の診断、AVA 発現状況及び人種は CL_L の予測因子として、それぞれモデル化した。投与部位（腕、腹部又は大腿部）は k_a の予測因子としてモデル化した。時期間変動（IOV）をモデルに含めることにより、CL_L の時間依存性をモデル化した。人種及び炎症性腸疾患の診断を除く、すべての共変量は経時的に変化した。

MLN0002 の PK データは、母集団薬物動態解析の最終モデルにより適切に説明された。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。モデル評価の結果、最終モデルの固定及び変量効果とも、実測値の濃度データを適切に反映していることが示された。

最終モデルより得られたパラメータ推定値、個体間変動（相関係数）の推定値をそれぞれ表 2.7.2.3-9 及び表 2.7.2.3-10 に示した。MLN0002 の CL_L に及ぼす共変量の影響を図 2.7.2.3-3 に示した。本解析で構築した最終モデルを用いて、IV 及び SC 投与の異なる投与レジメンについて定常状態における平均血清中濃度及び血清中トラフ濃度をシミュレーションした。本解析の詳細は添付資料（5.3.3.5-2）に示す。

結論

4 つの第 3 相試験（C13006 試験、C13007 試験、SC-3027 試験及び SC-3030 試験）を併合したデータを用いて、潰瘍性大腸炎及びクローン病患者における IV 及び SC 投与の母集団薬物動態解析を実施した。時間依存的共変量及び時期間変動を考慮したモデルから、MLN0002 の CL_L の時間依存的変化を示唆するような結果は得られなかった。

最終モデルの結果から、体重及び血清アルブミンの極値並びに AVA 陽性は、MLN0002 の CL_L に臨床的意味のある影響を及ぼす可能性が示唆された。一方、人種（アジア人又は非アジア人）及び炎症性腸疾患の診断（潰瘍性大腸炎又はクローン病）は、MLN0002 の CL_L に臨床的意味のある影響を及ぼす共変量ではないことが示唆された。本最終モデルは、定常状態における MLN0002 の平均血清中濃度及び血清中トラフ濃度をシミュレーションするために用いられた。