

エンタイビオ[®]皮下注108mgペン及び エンタイビオ[®]皮下注108mgシリンジを 投与する際の注意事項

ヒト化抗ヒト $\alpha_4\beta_7$ インテグリンモノクローナル抗体製剤

薬価基準収載

エンタイビオ[®]

皮下注 108mg ペン
皮下注 108mg シリンジ生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

一般名：ベドリズマブ(遺伝子組換え) *Entyvio*[®] vedolizumab

1. 警告

〈効能共通〉

1.1 肺炎、敗血症、結核等の重篤な感染症が報告されていること及び本剤は疾病を完治させる薬剤でないことを患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤の投与において、重篤な副作用があらわれることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師の管理指導のもとで使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。
[8.1、8.2、9.1.1-9.1.3、11.1.2参照]

〈潰瘍性大腸炎〉

1.2 本剤の治療を行う前に、ステロイド又は免疫調節剤等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と潰瘍性大腸炎治療の経験をもつ医師が使用すること。[5.2参照]

〈クローン病〉

1.3 本剤の治療を行う前に、栄養療法、ステロイド又は免疫調節剤等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とクローン病治療の経験をもつ医師が使用すること。[5.3参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者[11.1.1参照]

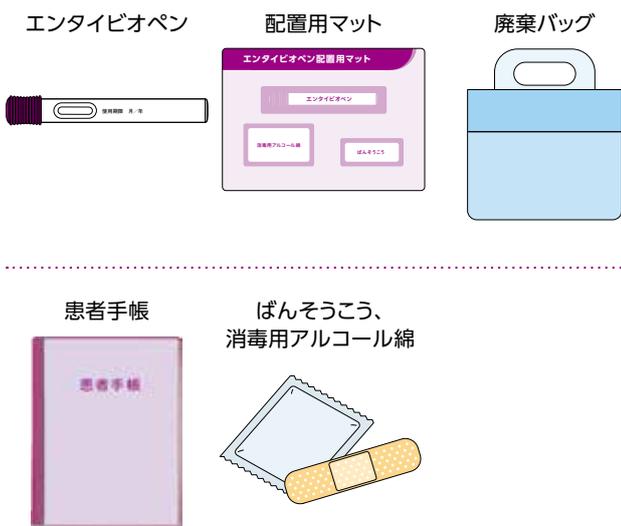


エンタイビオ[®] 皮下注 108mg ペン 自己注射のご

1 投与前の準備 (自己注射ガイドブックP3~P4)

- ご使用になるペンについて、患者さんにしっかりご理解いただき、注射に必要なものとペンの保管方法についてご指導ください。
- 冷蔵庫での保管を必ず守っていただき、薬剤は冷蔵庫で保管することをご家族にも伝えておくようご指導ください。

注射に必要なもの



ペンの保管方法

箱のまま2℃から8℃の冷蔵庫で保管してください。旅行などでやむを得ず冷蔵保存できないときは、箱に入れた状態で室温が25℃以下の場合は、7日以内に使用してください。室温が25℃超30℃以下の場合は、24時間以内に使用してください。

凍結させないでください。

子供の手の届かない場所に保管してください。



直射日光下に放置しないでください。



2 ペンの確認 (自己注射ガイドブックP5~P6)

- 注射は常に清潔な場所で行うようご指導ください。
- ペンはブリスターに入った状態で室温に戻すようご指導ください。

注射の前に

① 清潔で平らな場所を準備してください。

② ペンを室温に戻してください。

室温に戻すために30分間待機してください。

!

- 箱の封が貼られていなかったり破れていたりする場合には、本剤を使用しないでください。
- 箱に記載されている**使用期限を確認してください**。使用期限が過ぎている場合には**使用しないでください**。

- 別の方法で温めないでください。
- 直射日光下に放置しないでください。
- 注射の準備ができるまで本剤をブリスターから出さないでください。

ペンの確認

① 石鹸で手を洗う。

② ペンを取り出す。

③ 使用期限の確認。

④ 薬剤を確認してください。通常は、無色から黄色をしています。

!

- 一部でも破損している場合には、本剤を使用しないでください。
- 使用期限が過ぎている場合には**使用しないでください**。
- 変色又は粒子が認められた場合には本剤を使用しないでください。
- ペンの内部に気泡が見えることがありますが、問題ありません。
- 振らないでください。

3 注射の仕方 (自己注射ガイドブックP7~P8)

- 継続して自己注射を行う場合は、前回の注射部位よりも少なくとも3cmは離して注射するようご指導ください。
- 注射部位に対してペンを直角にあて、しっかりと押し込んで注射するようご指導ください。
- 黄色のニードルシールドを手や指で触ったり押ししたりしないようご指導ください。

注射部位の確認

注射部位として、次のいずれか1か所を選んでください。

腹部
※へその周囲
5cm以上は
避けてください。

上腕背部
※ご家族が
注射する場合



太もも前面



- 注射する部位は毎回変えてください。
- 前回の注射部位から少なくとも3cmは離してください。
- ほくろ、傷跡、あざのある部位や、皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位(傷、発疹、発赤、硬結等)には注射しないでください。

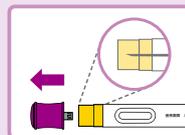
注射手順

① 注射部位を消毒用アルコール綿で消毒し、その後、皮膚をよく乾かしてください。



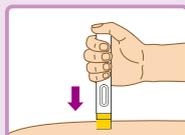
- 注射する部位には触れないでください。

② 紫色のキャップをまっすぐ抜き、廃棄してください。
ペンは清潔な場所に置きましょう。



- 針刺し、異物混入、薬液の乾燥による針詰まり等が生じるおそれがあるため、キャップは投与直前まで取り外さないでください。
- 黄色のニードルシールドを手や指で触ったり押ししたりしないでください。
- 一度外したキャップは戻さないでください。
- ペンを落とした場合には使用しないでください。

③ 注射部位に対してペンを直角にあててください。
薬液確認窓が見えるようにペンを持ちましょう。



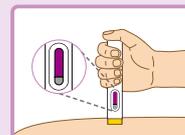
- 黄色の先端部を注射部位にあててください。
- 注射の準備ができるまでは押し込まないでください。

④ ペンをしっかりと押し込みながら、10秒間待ちます。



- 注入の開始時と終了直前の計2回カチッという音が聞こえることがあります。

⑤ 薬液確認窓が紫色になっているのを確認してから、ペンを注射部位から離してください。黄色のニードルシールドが降り、針を覆ってロックします。



- 窓の一部は灰色に見えますが、問題ありません。
- 注射部位に少量の出血がある場合には、必要に応じて注射部位にばんそうこうを貼ってください。
- 本剤は1回使用の製剤であり、再使用しないでください。
- 薬液確認窓が紫色にならなかった場合は、医療機関にご連絡ください。一部の薬剤が注入されなかった可能性があります。

皮下注射とは

皮膚と筋肉組織の間にある脂肪層に行う注射のことです。皮下注射に適している部位は、たるみがあって柔らかく、関節や神経、血管、骨などから離れている部位です。皮下脂肪の多い部位は、比較的痛苦が少ないといわれています。

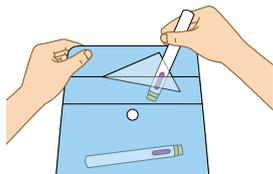


4 注射が終わったら (自己注射ガイドブックP15~P16)

- 使用済みのペンは医療廃棄物となります。必ず専用の廃棄バッグに入れて廃棄するようご指導ください。
- 注射の記録は、治療を進める上で重要な情報となりますので、必ず「患者手帳」にご記入いただき、医療機関を受診する際は持参するようご指導ください。
- 何らかの体調の変化に気づいたらすぐに医療機関に連絡するようご指導ください。

ペンの廃棄

- 使用済みのペンは、使用後ただちに専用の廃棄バッグに入れてください。
- キャップなど、その他の消耗品は家庭の一般ゴミまたは廃棄バッグに廃棄してください。
- ペンは、家庭ごみとして廃棄(処分)しないでください。



体調の変化に気づいたら

エンタイビオの投与後に、「おかしいな」と思うことがありましたら、すぐに主治医もしくは看護師、薬剤師にお申し出ください。その際、自己注射を記録した患者手帳がとても役立ちます。ご自身の症状を詳細に伝えるために、普段から患者手帳に記録することを心がけましょう。

特に、下記のような症状に気がついたら、次の診察日を待たずに、すぐに主治医もしくは看護師、薬剤師にお申し出ください。

注射の記録

体調をチェックし、自己注射の記録を「患者手帳」に書きましょう。

注射が終わったら、注射した日時と部位を患者手帳に記録します。これによって、次回の注射予定日や部位を確認することができます。体調の変化についても忘れずに記録しましょう。



気をつけるべき症状

- 息苦しい
- 全身に発赤が出る
- 咳
- 皮膚が赤くなる
- 心拍数が増える
- 鼻水
- じんましんが出る
- 発熱

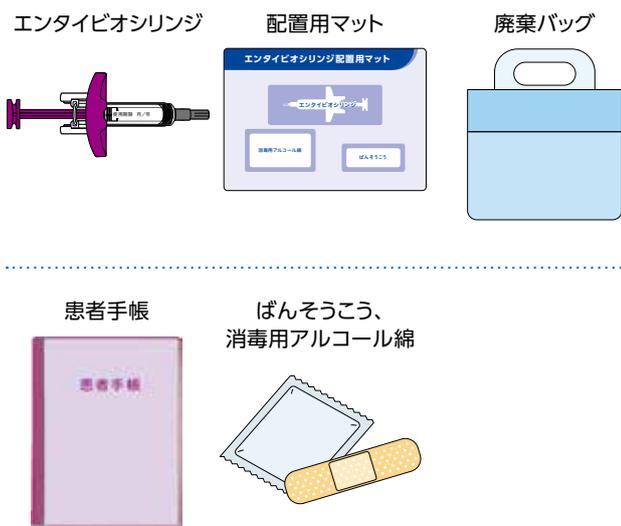


エンタイビオ[®] 皮下注 108mg シリンジ 自己注射

1 投与前の準備 (自己注射ガイドブックP9~P10)

- ご使用になるシリンジについて、患者さんにしっかりご理解いただき、注射に必要なものとシリンジの保管方法についてご指導ください。
- 冷蔵庫での保管を必ず守っていただき、薬剤は冷蔵庫で保管することをご家族にも伝えておくようご指導ください。

注射に必要なもの



シリンジの保管方法

箱のまま2℃から8℃の冷蔵庫で保管してください。旅行などでやむを得ず冷蔵保存できないときは、箱に入れた状態で室温が25℃以下の場合は、7日以内に使用してください。室温が25℃超30℃以下の場合は、24時間以内に使用してください。

凍結させないでください。

子供の手の届かない場所に保管してください。



直射日光下に放置しないでください。



2 シリンジの確認 (自己注射ガイドブックP11~P12)

- 注射は常に清潔な場所で行うようご指導ください。
- シリンジはブリスターに入った状態で室温に戻すようご指導ください。
- シリンジをブリスターから取り出す際は、誤って薬液を排出しないようご指導ください。

注射の前に

① 清潔で平らな場所を準備してください。

② シリンジを室温に戻してください。

待機 30分

室温に戻すために30分間待機してください。

!

- 箱の封が貼られていなかったり破れていたりする場合には、本剤を使用しないでください。
- 箱に記載されている**使用期限を確認してください**。使用期限が過ぎている場合には**使用しないでください**。

- 別の方法で温めないでください。
- 直射日光下に放置しないでください。
- 注射の準備ができるまで本剤をブリスターから出さないでください。

シリンジの確認

① 石鹸で手を洗う。

② シリンジを取り出す。

③ 使用期限の確認。

④ 薬剤を確認してください。通常は、無色から黄色をしています。

!

- 紫色のプランジャーを触ったり持ち上げたりしないでください。
- 注射の準備ができるまでニードルキャップを取り外さないでください。
- 一部でも破損している場合には、本剤を使用しないでください。

!

- 使用期限が過ぎている場合には使用しないでください。

!

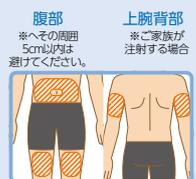
- 変色又は粒子が認められた場合には本剤を使用しないでください。
- シリンジの内部に気泡が見えることがありますが、問題ありません。
- 振らないでください。

3 注射の仕方 (自己注射ガイドブックP13~P14)

- 継続して自己注射を行う場合は、前回の注射部位よりも少なくとも3cmは離して注射するようご指導ください。
- 安定した注射部位を確保するために、注射部位のまわりの皮膚をしっかりとつまんで注射するようご指導ください。
- 自己注射を安全に行うために、正しい注射の角度、針の深度などをご指導ください。

注射部位の確認

注射部位として、次のいずれか1カ所を選んでください。



太もも前面



- 注射する部位は毎回変えてください。
- 前回の注射部位から**少なくとも3cmは離してください。**
- ほくろ、傷跡、あざのある部位や、皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位(傷、発疹、発赤、硬結等)には注射しないでください。

注射手順

① 注射部位を消毒用アルコール綿で消毒し、その後、皮膚をよく乾かしてください。



- 注射する部位には触れないでください。

② ニードルキャップをまっすぐ抜き廃棄してください。



- 針刺し、異物混入、薬液の乾燥による針詰まり等が生じるおそれがあるため、キャップは投与前まで取り外さないでください。
- プランジャーに触れたり、引き戻したりしないでください。
- 針の先端から薬液が垂れることがありますが、問題ありません。
- 針に触れたり、一度外したニードルキャップを戻したりしないでください。
- シリンジを落とした場合には使用しないでください。
- 針が曲がったり折れたりしたものは使用しないでください。

③ 片手でシリンジを持ち、もう一方の手で注射部位のまわりの皮膚をつまんでください。



④ 注射が完了するまでつまんだ皮膚を離さないでください。約45度の角度でつまんだ皮膚の中へ最後まで針を刺してください。



⑤ 薬剤が入りきるまでプランジャーを押し込んでください。注射が終わったら、プランジャーを押し込んだ状態で皮膚から針を抜いてください。



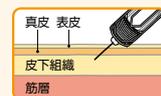
⑥ プランジャーから親指を離すとニードルガードが針を覆います。



- 注射部位に少量の出血がある場合には、必要に応じて注射部位にばんそうこうを貼ってください。
- 本剤は1回使用の製剤であり、再使用しないでください。

皮下注射とは

皮膚と筋肉組織の間にある脂肪層に行う注射のことです。皮下注射に適している部位は、たるみがあって柔らかく、関節や神経、血管、骨などから離れている部位です。皮下脂肪の多い部位は、比較的痛みが少ないといわれています。

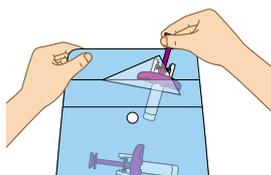


4 注射が終わったら (自己注射ガイドブックP15~P16)

- 使用済みのシリンジは医療廃棄物となります。必ず専用の廃棄バッグに入れて廃棄するようご指導ください。
- 注射の記録は、治療を進める上で重要な情報となりますので、必ず「患者手帳」にご記入いただき、医療機関を受診する際は持参するようご指導ください。
- 何らかの体調の変化に気づいたらすぐに医療機関に連絡するようご指導ください。

シリンジの廃棄

- 使用済みのシリンジは、使用后ただちに専用の廃棄バッグに入れてください。
- キャップなど、その他の消耗品は家庭の一般ゴミまたは廃棄バッグに廃棄してください。
- シリンジは家庭ごみとして廃棄(処分)しないでください。



体調の変化に気づいたら

エンタイビオの投与後に、「おかしいな」と思うことがありましたら、すぐに主治医もしくは看護師、薬剤師にお申し出ください。その際、自己注射を記録した患者手帳がとても役立ちます。ご自身の症状を詳細に伝えるために、普段から患者手帳に記録することを心がけましょう。

特に、下記のような症状に気がいたら、次の診察日を待たずに、すぐに主治医もしくは看護師、薬剤師にお申し出ください。

注射の記録

体調をチェックし、自己注射の記録を「患者手帳」に書きましょう。

注射が終わったら、注射した日時と部位を患者手帳に記録します。これによって、次回の注射予定日や部位を確認することができます。体調の変化についても忘れずに記録しましょう。



気をつけるべき症状

- 息苦しい
- 全身に発赤が出る
- 咳
- 皮膚が赤くなる
- 心拍数が増える
- 鼻水
- じんましんが出る
- 発熱

副作用の概要

【本文中の略語表記】ベドリズムブ点滴静注用300mg：ベドリズムブIV 300mg
ベドリズムブ皮下注108mg：ベドリズムブSC 108mg

副作用

〈潰瘍性大腸炎〉

ベドリズムブIV 300mgの非盲検投与で改善を認めた中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相検証試験における副作用発現頻度は、ベドリズムブSC 108mg群では、26.4% (28/106例)でした。主な副作用は、潰瘍性大腸炎5.7% (6/106例)、注射部位反応(発疹、腫脹等)8.5% (9/106例)、頭痛3.8% (4/106例)でした。

〈クローン病〉

ベドリズムブIV 300mgの非盲検投与で改善を認めた中等症から重症の活動期クローン病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相検証試験における副作用発現頻度は、ベドリズムブSC 108mg群では、19.3% (53/275例)でした。主な副作用は、クローン病2.2% (6/275例)、注射部位反応(紅斑、そう痒感等)2.9% (8/275例)、関節痛1.1% (3/275例)、頭痛1.1% (3/275例)でした。

重大な副作用

1) 過敏症反応(3.5%)

アナフィラキシー等の重度の過敏症反応(呼吸困難、気管支痙攣、じん麻疹、潮紅、発疹、血圧変動、心拍数増加等)があらわれることがある。そのような場合には、投与を中止し、適切な処置(酸素吸入、昇圧剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等)を行うとともに、症状が回復するまで患者を十分に観察すること。

2) 重篤な感染症(0.5%)

肺炎、敗血症、結核、リステリア症、サイトメガロウイルス感染、日和見感染等の重篤な感染症があらわれることがある。本剤投与中に重篤な感染症を発現した場合には、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。

3) 進行性多巣性白質脳症(Progressive Multifocal Leukoencephalopathy:PML) (頻度不明)

PMLの発現が報告されているので、観察を十分に行い、片麻痺、四肢麻痺、認知機能障害、失語症、視覚障害等のPMLが疑われる症状が認められた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) 間質性肺疾患(頻度不明)

間質性肺疾患(間質性肺炎、好酸球性肺炎等)が報告されているので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常(捻髪音)等があらわれた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

過敏症反応に関する留意点

国際共同臨床試験における副作用発現頻度

〈潰瘍性大腸炎〉

ベドリズマブIV 300mgの非盲検投与で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ベドリズマブSC 108mgを投与した国際共同第Ⅲ相検証試験では、過敏症関連の副作用発現頻度は5.7%(6/106例)であり、その内訳は注射部位発疹及びそう痒症が各1.9%(2/106例)、湿疹及び末梢腫脹、紅斑、じん麻疹が各0.9%(1/106例)でした。

ベドリズマブSC 108mg群で発現したいずれの副作用も程度は軽度又は中等度であり、重篤な副作用はみられませんでした。

〈クローン病〉

ベドリズマブIV 300mgの非盲検投与で改善を認めた中等症から重症の活動期クローン病成人患者を対象にベドリズマブSC 108mgを投与した国際共同第Ⅲ相検証試験では、過敏症関連の副作用発現頻度は2.5%(7/275例)であり、その内訳は紅斑、注射部位発疹、注入に伴う反応、過敏症、薬物過敏症、注射部位じん麻疹、眼瞼浮腫及び限局性浮腫が各0.4%(1/275例)でした。

ベドリズマブSC 108mg群で発現したいずれの副作用も程度は軽度であり、重篤な副作用はみられませんでした。

症状

一般に、モノクローナル抗体製剤を投与する際には、アナフィラキシー等の重度の過敏症反応(呼吸困難、気管支痙攣、じん麻疹、潮紅、発疹、血圧変動、心拍数増加等)が発現する可能性があります。

投与前の注意

ベドリズマブSC 108mg(本剤)投与前には、本剤の成分に対する重度の過敏症の既往歴の有無を確認してください。既往歴がある場合は、本剤を投与しないでください。

投与時の注意

- アナフィラキシー等の重度の過敏症反応(呼吸困難、気管支痙攣、じん麻疹、潮紅、発疹、血圧変動、心拍数増加等)に十分注意してください。
- 上記症状が認められた場合は、投与を中止し、適切な処置(酸素吸入、昇圧剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等)を行うとともに、症状が回復するまで患者を十分に観察してください。

進行性多巣性白質脳症 (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy:PML) に関する留意点

臨床試験における副作用発現頻度

ベドリズマブの国内外の臨床試験では進行性多巣性白質脳症(以下、PML)の報告はありませんが、海外製造販売後において、ベドリズマブとの関連は明確ではないものの、PMLの発現が報告されています。

症状

麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、認知機能障害、失語症、視覚障害等の症状があらわれる可能性があります。

投与前の注意

ナタリズマブを過去に投与された患者にベドリズマブSC 108mg(本剤)を投与する際はPMLの発現に十分注意してください。また、ナタリズマブを投与されている患者では、本剤との併用を避けてください。

投与時の注意

- 上記症状が認められた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止してください。
- 神経内科医等と連携し、適切な処置を行ってください。また、診療ガイドライン^{*}も参照してください。

※ 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 .
進行性多巣性白質脳症 (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy : PML) 診療ガイドライン 2020.
http://prion.umin.jp/guideline/pdf/guideline_PML_2020.pdf

感染症に関する留意点

国際共同臨床試験における副作用発現頻度

〈潰瘍性大腸炎〉

ベドリズムブIV 300mgの非盲検投与で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ベドリズムブSC 108mgを投与した国際共同第Ⅲ相検証試験では、感染症関連の副作用発現頻度は3.8% (4/106例) であり、その内訳は、肛門膿瘍及び上咽頭炎、肺炎、耳感染が各0.9% (1/106例) でした。ベドリズムブSC 108mg群で発現したいずれの副作用も程度は軽度又は中等度であり、重篤な副作用はみられませんでした。

〈クローン病〉

ベドリズムブIV 300mgの非盲検投与で改善を認めた中等症から重症の活動期クローン病成人患者を対象にベドリズムブSC 108mgを投与した国際共同第Ⅲ相検証試験では、感染症関連の副作用発現頻度は3.6% (10/275例) であり、その内訳は、腸管膿瘍及び肛門膿瘍、クロストリジウム・ディフィシレ感染、真菌性舌感染、気管支炎、肺炎、癩風、上咽頭炎、副鼻腔炎、上気道感染が各0.4% (1/275例) でした。ベドリズムブSC 108mg群で発現した重篤な副作用は腸管膿瘍及び肺炎が各1例でした。

症状

ベドリズムブSC 108mgは $\alpha_4\beta_7$ インテグリンに結合し、リンパ球の遊走を阻害するため、感染症に対する免疫能に影響を及ぼし感染症（発熱、倦怠感、上咽頭炎、心拍数の増加、下痢、腹痛等）が発現する可能性があります。

投与前の注意

肺炎、敗血症、結核等の重篤な感染症が報告されていること及びベドリズムブSC 108mgは疾病を完治させる薬剤でないことを患者に十分に説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与してください。

投与時の注意

- 肺炎、結核、敗血症、サイトメガロウイルス感染、リステリア症及び日和見感染等の重度の感染症患者については、感染症がコントロールされるまで、ベドリズムブSC 108mg（本剤）の投与を開始しないでください。
- 本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意してください。
- 本剤の投与中に重篤な感染症を発現した場合には、速やかに適切な処置を行い、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止してください。
- 患者に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに医師に相談するようご指導ください。

結核に関する留意点

生物学的製剤と結核の概要

本邦では、多くの生物学的製剤が免疫性炎症性疾患の適用を取得しており、さまざまな作用機序で免疫反応を調節しています。

一方で、感染症に対する免疫反応も抑制されてしまうため、一般的に生物学的製剤投与下では感染症の発症率が高くなるといわれています。

特に結核は、陳旧性病巣からの再燃や新規感染のいずれも起こり得るとされているため、生物学的製剤の投与前に結核スクリーニングを徹底し、必要に応じて潜在性結核に対する治療を実施することが重要とされています。

投与前の検査

既存の生物学的製剤の全例調査より、生物学的製剤使用時の結核併発の危険因子として以下のものが知られています。

- 結核の既往歴、家族歴あり
- 胸部X線写真や胸部CT画像における陳旧性結核の所見あり
- ツベルクリン反応強陽性
- IGRA (Interferon-Gamma Release Assay) 検査陽性

そのため、生物学的製剤の投与前にはこれらをチェックするスクリーニング検査 (P.13参照) が重要となります。結核の既往歴を有する場合、結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談してください。

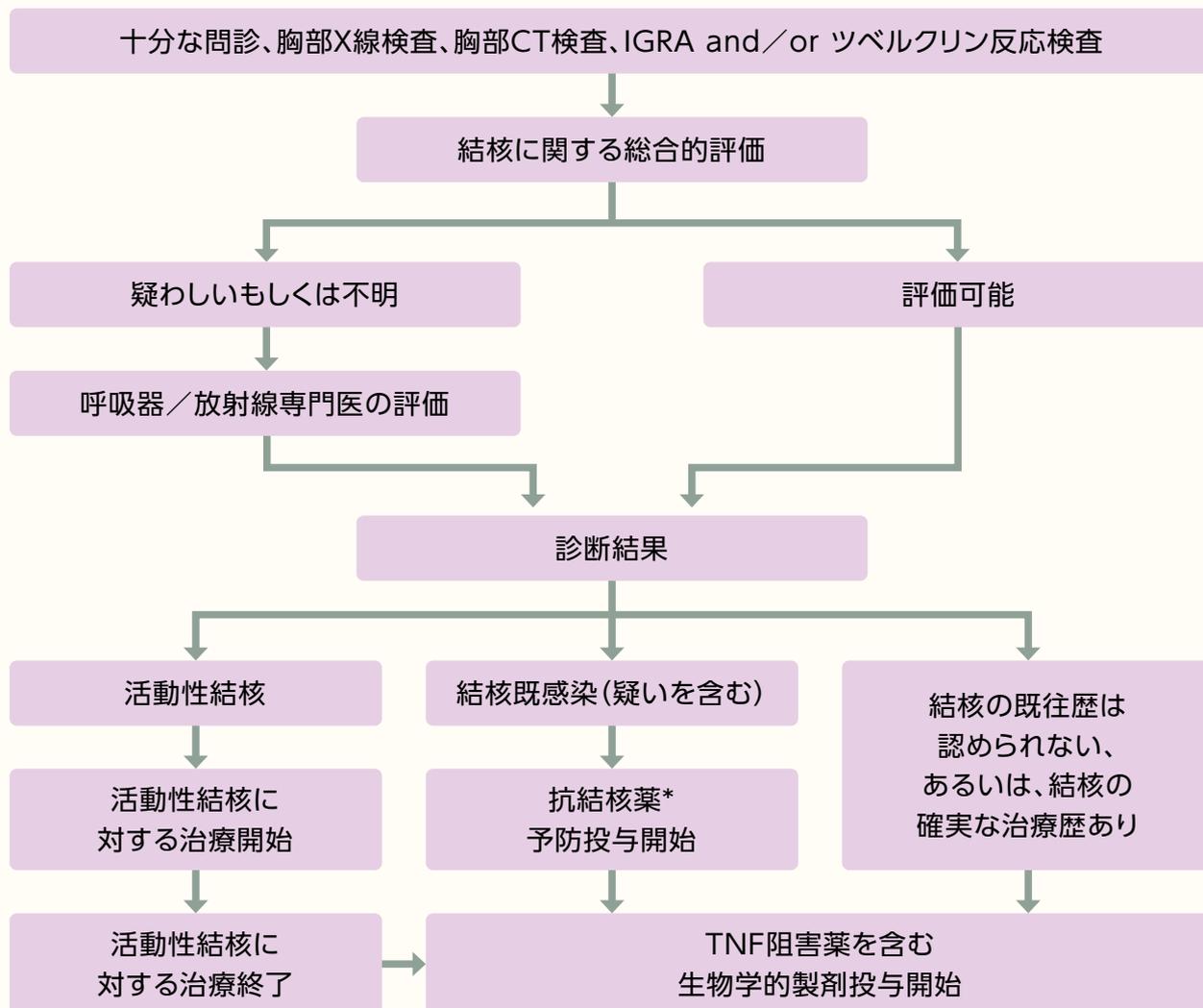
炎症性疾患に対する生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き 第2版
(日本呼吸器学会 炎症性疾患に対する生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き 第2版作成委員会 編), p62, 日本呼吸器学会, 2020.

投与時の注意

- 本剤投与中も、胸部レントゲン検査等の適切な検査を定期的に行うなど、結核の発現には十分に注意してください。
- 結核の活動性が確認された場合には、投与を中止してください。
- 患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合 (持続する咳、発熱等) には速やかに医師に連絡するよう説明してください。

● 参考) 生物学的製剤投与時の結核予防対策

(生物学的製剤投与開始時のスクリーニング検査)



*TNF阻害薬投与に先立つ3週間、抗結核薬 (INH等) の投与を行い、以後も計6~9ヵ月間並行して投与。

炎症性疾患に対する生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き 第2版
(日本呼吸器学会 炎症性疾患に対する生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き 第2版作成委員会 編), p68, 日本呼吸器学会, 2020.

● 潜在性結核感染の治療法

薬剤名	標準量 mg/kg/日	最大量 mg/body/日	投与期間 (月)	格付け*	(エビデンス)**
				HIV(-)	HIV(+)
イソニアジド	5	300	9	A(II)	A(II)
イソニアジド	5	300	6	B(I)	C(I)
リファンピシン	10	600	4	B(II)	B(III)

*A:推奨, B:代替方法として選択可, C:AおよびBを投与できないときに選択。

**I:無作為割付臨床試験, II:無作為割付でない、もしくは、ほかの集団で実施された臨床試験, III:専門家の意見。

注)格付け, エビデンスは, CDC. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society. MMWR Recomm Rep 2000; 49: 1-54に拠る。

日本結核病学会予防委員会・治療委員会: 結核 2013;88(5):497-512.

間質性肺疾患に関する留意点

概要

製造販売後に本剤との関連が否定できない重篤な間質性肺疾患(間質性肺炎、好酸球性肺炎等)が報告されています。

症状

初期に乾性咳嗽、労作時呼吸困難などの症状がみられます。本剤投与後に、患者が乾性咳(空咳)や、息切れ・呼吸困難などを訴えた場合は、間質性肺疾患の発症を疑ってください。また、発熱や皮疹を伴うことがあります。

投与時の注意

- 本剤の投与後、患者が発熱、息切れ・呼吸困難、乾性咳などを訴えた場合は、速やかに胸部X線、胸部CT検査、血液検査(CRPなどの炎症所見に加え、KL-6、SP-Dなどの間質性肺疾患の血清マーカー等)及び動脈血酸素飽和度の測定等を実施してください。
- 間質性肺疾患が疑われた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行ってください。
- 間質性肺疾患の診断、対処方法については、呼吸器疾患に精通した医師と連携し、「日本呼吸器学会薬剤性肺障害の診断・治療の手引き」、「厚生労働省重篤副作用疾患別対応マニュアル 間質性肺炎」、「厚生労働省重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性好酸球性肺炎」も参照してください。

エンタイビオ[®]皮下注 108mg を投与する際の注意事項

投与前の注意事項

投与開始について	
<input type="checkbox"/> 投与開始にあたって	本剤の投与において、重篤な副作用があらわれることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師の管理指導のもとで使用してください。 肺炎、敗血症、結核等の重篤な感染症が報告されていること及び本剤は疾病を完治させる薬剤でないことを患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与してください。
<input type="checkbox"/> 注意すべき事項	〈潰瘍性大腸炎〉 本剤の治療を行う前に、ステロイド又は免疫調節剤等の使用を十分勘案してください。また、本剤についての十分な知識と潰瘍性大腸炎治療の経験をもつ医師が使用してください。 〈クローン病〉 本剤の治療を行う前に、栄養療法、ステロイド又は免疫調節剤等の使用を十分勘案してください。また、本剤についての十分な知識とクローン病治療の経験をもつ医師が使用してください。
<input type="checkbox"/> 患者への注意喚起	本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えてください。
<input type="checkbox"/> 自己投与の適用	自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、投与方法等について十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施してください。
<input type="checkbox"/> 自己投与継続の判断	感染症等本剤による副作用が疑われる場合や、自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行ってください。

投与時/投与中の注意事項

用法及び用量について	
<input type="checkbox"/> 投与は点滴静注製剤を2回以上投与後	ベドリズマブ(遺伝子組換え)の点滴静注製剤を2回以上投与し治療反応が認められた場合に、点滴静注製剤の次の投与予定日から切り替えて投与を開始してください。
<input type="checkbox"/> 1回の投与量は108mg	通常、成人にはベドリズマブ(遺伝子組換え)として1回108mgを皮下注射してください。
<input type="checkbox"/> 投与間隔	2週間隔で皮下注射してください。

投与時の注意点について	
<input type="checkbox"/> 投与準備	室温に戻すために30分間待機してください。針刺し、異物混入、薬液の乾燥による針詰まり等が生じるおそれがあるため、投与直前までは、本剤(ペン)先端部のキャップ又は本剤(シリンジ)の注射針のキャップを外さないでください。
<input type="checkbox"/> 投与前確認事項	投与前に、内容物を目視により確認してください。 本剤は、無色から黄色の溶液です。変色又は粒子が認められた場合には使用しないでください。
<input type="checkbox"/> 投与部位	投与部位は、大腿部、腹部又は上腕部が望ましく、注射部位は、前回の注射部位から少なくとも3cm離してください。 また、皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位(傷、発疹、発赤、硬結等)には注射しないでください。
<input type="checkbox"/> 再使用不可	本剤は1回使用の製剤であり、再使用しないでください。

投与後の注意事項

副作用について	
<input type="checkbox"/> 過敏症反応	<p>アナフィラキシー等の重度の過敏症反応(呼吸困難、気管支痙攣、じん麻疹、潮紅、発疹、血圧変動、心拍数増加等)に十分注意してください。</p> <p>本剤の投与において、重篤な副作用があらわれることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師の管理指導のもとで使用し、副作用が発現した場合には、医師に連絡するよう説明してください。</p> <p>異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置(酸素吸入、昇圧剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等)を行うとともに、症状が回復するまで患者を十分に観察してください。</p>
<input type="checkbox"/> 感染症の注意喚起	<p>本剤投与後、肺炎、敗血症、結核、リステリア症、サイトメガロウイルス感染、日和見感染等の重篤な感染症があらわれることがあるため、十分な観察を行うなど感染症の発現や増悪に注意してください。</p> <p>本剤投与中に重篤な感染症を発現した場合には、速やかに適切な処置を行い、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止してください。また、患者に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに医師に相談するよう指導してください。</p>
<input type="checkbox"/> 結核の注意喚起	<p>本剤投与中は、胸部レントゲン検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合(持続する咳、発熱等)には速やかに医師に連絡するよう説明してください。</p> <p>なお、結核の活動性が確認された場合には本剤を投与しないでください。</p>
<input type="checkbox"/> 進行性多巣性白質脳症(PML)の注意喚起	<p>PMLの発現が報告されているので、観察を十分に行い、片麻痺、四肢麻痺、認知機能障害、失語症、視覚障害等のPMLが疑われる症状が認められた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行ってください。</p>
<input type="checkbox"/> 間質性肺疾患の注意喚起	<p>本剤の投与後、患者が発熱、息切れ・呼吸困難、乾性咳などを訴えた場合は、速やかに胸部X線、胸部CT検査、血液検査(CRPなどの炎症所見に加え、KL-6、SP-Dなどの間質性肺疾患の血清マーカー等)及び動脈血酸素飽和度の測定等を実施してください。</p> <p>間質性肺疾患が疑われた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行ってください。</p> <p>間質性肺疾患の診断、対処方法については、呼吸器疾患に精通した医師と連携し、「日本呼吸器学会 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き」、「厚生労働省重篤副作用疾患別対応マニュアル 間質性肺炎」、「厚生労働省重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性好酸球性肺炎」も参照してください。</p>

参考) 国際共同第Ⅲ相検証試験 (SC-3027試験：VISIBLE 1 trial)の概要

ベドリズムブの潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験成績(社内資料、承認審査時評価資料)
Sandborn WJ, et al.: Gastroenterology 2020; 158(3): 562-572.

本試験はTakedaが実施した。本論文の著者のうち5名は同社の社員である。著者には同社よりコンサルタント料等を受領している者が含まれる。

日本人部分集団解析: Kobayashi T, et al.: Intest Res 2021; 19(4): 448-460.

本試験は武田薬品工業株式会社が実施した。本論文の著者のうち4名は同社の社員である。

著者には同社よりコンサルタント料等を受領している者が含まれる。

試験概要

目的	ベドリズムブ点滴静注製剤(IV) 300mgを投与し、改善を認めた中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象にベドリズムブ皮下投与製剤(SC) 108mgによる維持療法を行ったときの有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルブライマー、プラセボ対照、ベドリズムブIV参照試験
試験の種類	国際共同第Ⅲ相試験、検証試験
対象	中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎 ^{注1)} 成人患者において、免疫調節薬[アザチオプリン(AZA)又は6-メルカプトプリン(6-MP) ^{注2)} 、抗TNFα抗体製剤又はステロイドのうち、少なくとも1剤において、治療失敗歴を有する患者 ^{注3)} で、ベドリズムブIV 300mgを0週目及び2週目に非盲検下で投与し、6週目に改善 ^{注4)} を認めた患者
例数	216例(日本人症例22例を含む)
投与方法・投与量及び投与期間	<p><導入期(0~6週目)> 組み入れられた全患者に対し、ベドリズムブIV 300mgを0週目及び2週目に投与した。6週目非改善例に対しては、維持期に組み入れず、ベドリズムブIV 300mgを6週目にも投与した。</p> <p><維持期(6~52週目)> 維持期の各投与群で6~52週目にかけて以下の治験薬投与を行った。</p> <ul style="list-style-type: none"> ●ベドリズムブSC 108mg群:ベドリズムブSC 108mgを2週ごとに、プラセボIVを8週ごとに投与 ●ベドリズムブIV 300mg群:プラセボSCを2週ごとに、ベドリズムブIV 300mgを8週ごとに投与 ●プラセボ群:プラセボSCを2週ごとに、プラセボIVを8週ごとに投与
主要評価項目	52週目臨床的寛解率(検証項目) ^{注5)}
副次評価項目	(1)52週目粘膜治癒率 ^{注6)} 、(2)持続改善率 ^{注7)} 、(3)持続寛解率 ^{注8)} 、(4)52週目ステロイドフリー寛解率 ^{注9)} (各項目ともに上位評価項目が統計学的に有意であった場合のみ検証項目とする。)
探索的評価項目	便中カルプロテクチン量(ベースライン、6、30、52週目)、部分Mayoスコア変化量の経時的推移(6、14、22、30、38、46、50、52週目)、組織学的評価(6週目及び52週目における組織学的寛解率 ^{注10)} 、組織学的疾患活動性 ^{注11)} の消失率)、重大な潰瘍性大腸炎関連イベントが発生した患者割合 等
薬物動態	ベドリズムブの血清中トラフ濃度
安全性	副作用、有害事象 等
免疫原性	抗ベドリズムブ抗体(AVA)陽性率、中和抗体陽性率 等
解析計画	<p>「最大の解析対象集団」^{注12)}を対象に有効性の解析を行った。ただし、ステロイドフリー寛解率については、「最大の解析対象集団のうち、ベースラインで経口ステロイドを服用していた患者」を対象に解析を行った。主要評価項目及び副次評価項目全体の第1種の過誤確率を調整するため、主要評価項目が統計学的に有意であった場合にのみ1番目の副次評価項目の統計学的検定を行い、2番目以降の副次評価項目についても同様の閉手順により統計学的検定を行った。</p> <p>(1) 主要評価項目の解析:52週目臨床的寛解率について、投与群別に要約統計量を算出した。また、無作為割付時の層別因子(経口ステロイド併用の有無、6週目寛解の有無、抗TNFα抗体製剤治療失敗歴又は免疫調節薬併用の有無)を用いたCMH検定を行い、p値、調整済み投与群間差及びその95%信頼区間を算出した。ただし、いずれかの投与群で寛解が5例以下の場合にはCMH検定と同様の層別因子を用いてFisherの正確確率検定を行った。52週目臨床的寛解率の検定結果が有意であった場合に、52週目臨床的寛解率についてベドリズムブSC 108mg投与のプラセボ投与に対する優越性が検証されたとした。ベドリズムブSC 108mg群とIV 300mg群の間では、統計学的検定を行わなかった。また、背景因子別^{注13)}及び日本人部分集団のサブグループ解析を行った。</p> <p>(2) 副次評価項目の解析:主要評価項目と同様の解析を行い、各副次評価項目の検定結果が有意であった場合に、ベドリズムブSC 108mg投与のプラセボ投与に対する優越性が検証されたとした。ただし、いずれかの投与群で各評価項目の結果が5例以下の場合にはCMH検定ではなく、Fisherの正確確率検定を行った。また、背景因子別^{注13)}及び日本人部分集団のサブグループ解析を行った。</p> <p>(3) 安全性の解析:「安全性データの解析対象集団」^{注14)}を対象に解析を行った。また、日本人部分集団のサブグループ解析を行った。</p>

注1) 完全Mayoスコアが6以上12以下、かつMayo内視鏡サブスコアが2以上

注2) 6-メルカプトプリン(6-MP)は潰瘍性大腸炎に対しては本邦未承認

注3) 効果不十分、効果減弱又は不耐であった者

注4) 完全Mayoスコアが0週目(ベースライン)から3ポイント以上減少かつ30%以上減少、かつ血便サブスコアがベースラインから1ポイント以上減少又は1以下

注5) 完全Mayoスコアが2以下、かつ全てのサブスコアが1以下

注6) Mayo内視鏡サブスコアが1以下

注7) 6週目及び52週目の両時点で改善[完全Mayoスコアが0週目(ベースライン)から3ポイント以上減少かつ30%以上減少、かつ血便サブスコアがベースラインから1ポイント以上減少又は1以下]

注8) 6週目及び52週目の両時点で寛解

注9) 0週目(ベースライン)で経口ステロイドを服用していたが、ステロイド不使用下で寛解を認めた場合

注10) Geboesスコアが2未満又はRobarts Histopathology Indexが3未満

注11) Geboesスコアが3.2未満又はRobarts Histopathology Indexが5未満の場合を組織学的に疾患活動性が低いと定義した。

注12) 無作為割付され、治験薬を少なくとも1回投与された患者

注13) 抗TNFα抗体製剤治療歴の有無、抗TNFα抗体製剤治療失敗歴の有無

注14) 無作為割付され、プラセボSC又はベドリズムブSC 108mgを1回以上投与された患者

参考) 国際共同第Ⅲ相検証試験 (SC-3031試験：VISIBLE 2 trial)の概要

ベドリズマブのクローン病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験成績(社内資料、承認審査時評価資料)

Vermeire S, et al.: J Crohns Colitis 2022; 16(1): 27-38.

本試験はTakedaが実施した。本論文の著者のうち6名は同社の社員である。

著者には同社よりコンサルタント料等を受領している者が含まれる。

試験概要

目的	ベドリズマブ点滴静注製剤(IV) 300mgを投与し、改善を認めた中等症から重症の活動期クローン病患者を対象にベドリズマブ皮下投与製剤(SC) 108mgによる維持療法を行ったときの有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照
試験の種類	国際共同第Ⅲ相試験、検証試験
対象	中等症から重症の活動期クローン病 ^{注1)} 成人患者において、回腸又は結腸にクローン病の病変を認め、免疫調節薬[アザチオプリン(AZA)、6-メルカプトプリン(6-MP) ^{注2)} 又はメトトレキサート ^{注2)} 、抗TNF α 抗体製剤又はステロイドのうち、少なくとも1剤において、治療失敗歴を有する患者 ^{注3)} で、ベドリズマブIV 300mgを0週目及び2週目に非盲検下で投与し、6週目に改善 ^{注4)} を認めた患者
例数	409例(日本人症例9例を含む)
投与方法・投与量及び投与期間	<p><導入期(0~6週目)> 組み入れられた全患者に対し、非盲検下でベドリズマブIV 300mgを0週目及び2週目に投与した。6週目非改善例に対しては、維持期に組み入れず、ベドリズマブIV 300mgを6週目にも投与した。</p> <p><維持期(6~52週目)> 維持期の各投与群で6~50週目にかけて二重盲検下で以下の試験薬投与を行った。</p> <ul style="list-style-type: none"> ●ベドリズマブSC 108mg群:ベドリズマブSC 108mgを2週ごとに投与 ●プラセボ群:プラセボSCを2週ごとに投与
主要評価項目	52週目臨床的寛解率(検証項目) ^{注5)}
副次評価項目	(1)52週目CDAI-100改善率 ^{注6)} 、(2)52週目ステロイドフリー寛解率 ^{注7)} 、(3)抗TNF α 抗体製剤治療歴なしの患者における52週目臨床的寛解率(各項目ともに上位評価項目が統計学的に有意であった場合のみ検証項目とする。)等
探索的評価項目	便中カルプロテクチン量(ベースライン、6、30、52週目)、CDAIスコア変化量の経時的推移(2、6、14、22、30、38、46、50、52週目)、52週目における90日間又は180日間ステロイドフリー寛解率 ^{注7)} 、持続寛解率 ^{注8)} 、重大なクローン病関連イベントが発生した患者割合 等
薬物動態	ベドリズマブの血清中トラフ濃度
安全性	副作用、有害事象 等
免疫原性	抗ベドリズマブ抗体(AVA)陽性率、中和抗体陽性率 等
解析計画	<p>「最大の解析対象集団」^{注9)}を対象に有効性の解析を行った。ただし、ステロイドフリー寛解率については、「最大の解析対象集団のうち、0週目(ベースライン)で経口ステロイドを服用していた患者」を対象に解析を行った。主要評価項目及び副次評価項目全体の第1種の過誤確率を調整するため、主要評価項目が統計学的に有意であった場合にのみ1番目の副次評価項目の統計学的検定を行い、2番目以降の副次評価項目についても同様の閉手順により統計学的検定を行った。</p> <p>(1)主要評価項目の解析:52週目臨床的寛解率について、投与群別に要約統計量を算出した。また、無作為割付時の層別因子(経口ステロイド併用の有無、6週目寛解の有無、抗TNFα抗体製剤治療失敗歴又は免疫調節薬併用の有無)を用いたCMH検定を行い、p値、調整済み投与群間差及びその95%信頼区間を算出した。ただし、いずれかの投与群で寛解又は非寛解が5例以下の場合にはCMH検定と同様の層別因子を用いてFisherの正確確率検定を行った。また、背景因子別^{注10)}及び日本人部分集団のサブグループ解析を行った。</p> <p>(2)副次評価項目の解析:主要評価項目と同様の解析を行い、各副次評価項目の検定結果が有意であった場合に、ベドリズマブSC 108mg投与のプラセボ投与に対する優越性が検証されたとした。ただし、いずれかの投与群で各評価項目の結果が5例以下の場合にはCMH検定ではなく、Fisherの正確確率検定を行った。また、背景因子別^{注10)}及び日本人部分集団のサブグループ解析を行った。</p> <p>(3)安全性の解析:「安全性データの解析対象集団」^{注11)}を対象に解析を行った。また、日本人部分集団のサブグループ解析を行った。</p>

注1) CDAIスコアが220以上450以下

注2) 6-メルカプトプリン(6-MP)、メトトレキサートはクローン病に対しては本邦未承認

注3) 効果不十分、効果減弱又は不耐であった者

注4) CDAIスコアが0週目(ベースライン)から70ポイント以上減少

注5) CDAIスコアが150以下

注6) CDAIスコアが0週目(ベースライン)から100ポイント以上減少

注7) 0週目(ベースライン)で経口ステロイドを併用していたがこれを中止し、52週目に寛解を認めた患者の割合

注8) 6週目及び52週目の両時点で寛解(CDAIスコアが150以下)

注9) 無作為割付され、試験薬を1回以上投与された患者

注10) 抗TNF α 抗体製剤治療歴の有無、抗TNF α 抗体製剤治療失敗歴の有無、性別、年齢、体重、重症度、クローン病の罹病期間、病型、6週目の寛解/非寛解

注11) 無作為割付され、プラセボSC又はベドリズマブSC 108mgを1回以上投与された患者

CDAI[Crohn's Disease Activity Index]:クローン病活動性指数

参考) 国際共同第Ⅲb相長期投与試験 (SC-3030試験)【中間解析】の概要

ベドリズマブの潰瘍性大腸炎又はクローン病患者を対象とした国際共同第Ⅲb相臨床試験成績(社内資料、承認審査時評価資料)

本試験には承認外の用法及び用量である、短い間隔で投与された潰瘍性大腸炎患者、クローン病患者[ベドリズマブSC 108mgを1週ごとに投与(QW)]の情報が含まれておりますが、本試験は承認時評価資料であることから試験成績を紹介しています。有効性に関しては承認外の成績を除き紹介しています。

試験概要

目的	潰瘍性大腸炎又はクローン病患者を対象にベドリズマブ皮下投与製剤(SC)108mgを長期投与したときの安全性及び有効性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検試験
試験の種類	国際共同第Ⅲb相試験
対象	先行した国際共同第Ⅲ相試験(SC-3027試験又はSC-3031試験)において、維持期を完了(52週目完了例)、疾患悪化又は救済治療が必要となったため維持期を早期に中止(維持期治療失敗例)、及び導入期6週目に非改善例となりベドリズマブ点滴静注製剤(IV)300mgの3回目の投与を受けた後14週目に改善を認めた(6週目非改善かつ14週目改善例)潰瘍性大腸炎又はクローン病成人患者
例数	【潰瘍性大腸炎】288例、【クローン病】458例
投与方法・投与量及び投与期間	<ul style="list-style-type: none"> ●52週目完了例:ベドリズマブSC 108mgを2週ごとに1回投与(Q2W)^{注1)} ●6週目非改善かつ14週目改善例:ベドリズマブSC 108mgを2週ごとに1回投与(Q2W)^{注1)} ●維持期治療失敗例:ベドリズマブSC 108mgを1週ごとに投与(QW)
主要評価項目	ベドリズマブSC 108mgの長期投与中に発現した、曝露年あたりの有害事象及び重篤な有害事象の発現率 ※潰瘍性大腸炎患者とクローン病患者をそれぞれ分けて評価した。
副次評価項目	SC-3027試験の52週目完了例における臨床的寛解率 ^{注2)} 及び改善率 ^{注3)} (ベースライン、2、4、8、16、24週目)、SC-3027試験の6週目非改善かつ14週目改善例における臨床的寛解率 ^{注2)} 及び改善率 ^{注3)} (ベースライン、2、4、8、16、24、32、40、48、56、64週目)、SC-3031試験の52週目完了例及び6週目非改善かつ14週目改善例における臨床的寛解率 ^{注4)} 及びHBIスコアの変化量(ベースライン、2、4、8、16、24、32、40、48、56、64、72週目)等 ※潰瘍性大腸炎患者とクローン病患者をそれぞれ分けて評価した。
解析計画	<p>(1) 主要評価項目の解析:「安全性データの解析対象集団」^{注5)}を対象に、試験薬の投与開始日から最終投与18週間後までに発現した全ての有害事象(因果関係の有無は問わない)及び重篤な有害事象をMedDRA/J ver.21.0あるいはver.22.0で読み替え、曝露年あたりの発現率を集計した。</p> <p>(2) 副次評価項目の解析:「最大の解析対象集団」^{注6)}を対象に解析を行った。部分Mayoスコア及びHBIスコアの解析には、95%信頼区間を含む要約統計量を用いた。また、日本人部分集団のサブグループ解析を行った。</p> <p>(3) 安全性の解析:「安全性データの解析対象集団」を対象に解析を行った。また、日本人部分集団のサブグループ解析を行った。</p>

注1) 投与中に疾患が悪化又は救済治療が必要となり治療失敗に至った患者には、投与間隔を1週ごとに短縮し投与量を増量した。

注2) 部分Mayoスコアが2以下、かつ全てのサブスコアが1以下

注3) 部分Mayoスコアが0週目(ベースライン)から2ポイント以上減少かつ25%以上減少、かつ血便サブスコアが1ポイント以上減少又は1以下

注4) HBIスコアが4以下

注5) 本試験中に試験薬を1回以上投与された患者

注6) 本試験に組み入れられた全ての潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者

HBI[Harvey-Bradshaw Index]

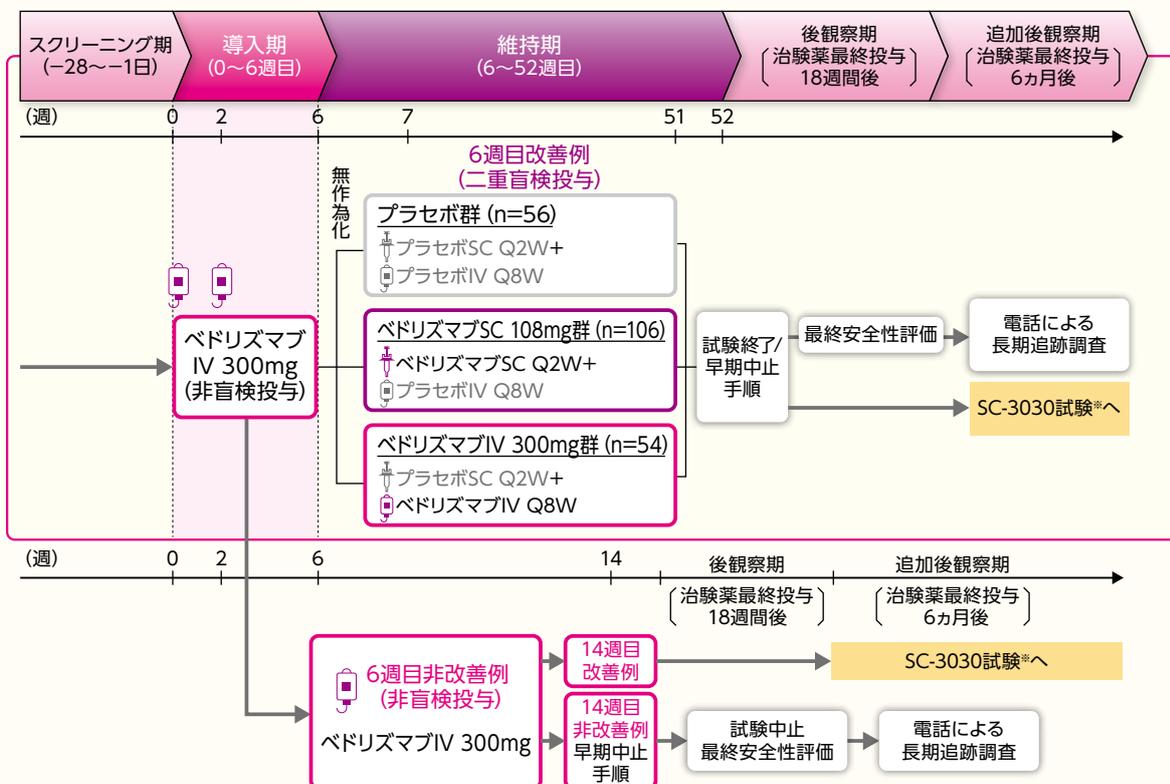
注意 4. 効能又は効果

- 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り)
- 中等症から重症の活動期クローン病の維持療法(既存治療で効果不十分な場合に限り)

参考) 試験デザイン

- 1) ベドリズムブの潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験成績 (社内資料、承認審査時評価資料)
- 2) ベドリズムブのクローン病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験成績 (社内資料、承認審査時評価資料)

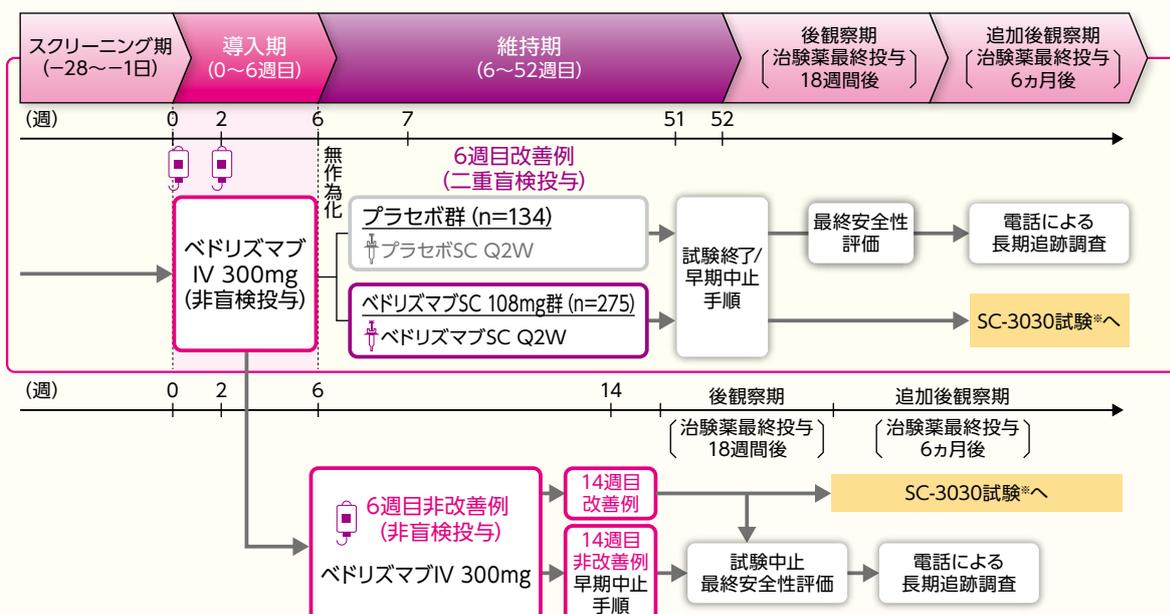
SC-3027試験 (VISIBLE 1 trial) デザイン¹⁾



Q2W:2週ごと投与 Q8W:8週ごと投与

※潰瘍性大腸炎又はクローン病患者を対象にベドリズムブSC 108mgを長期投与したときの安全性及び有効性を検討した国際共同第Ⅲb相長期投与試験

SC-3031試験 (VISIBLE 2 trial) デザイン²⁾



Q2W:2週ごと投与

※潰瘍性大腸炎又はクローン病患者を対象にベドリズムブSC 108mgを長期投与したときの安全性及び有効性を検討した国際共同第Ⅲb相長期投与試験

注意 6.用法及び用量

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

参考) 国際共同第Ⅲ相検証試験 (SC-3027試験 : VISIBLE 1 trial) における副作用発現頻度

ベドリズムブの潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験成績(社内資料、承認審査時評価資料)

ベドリズムブIV 300mgの非盲検投与で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とした国際共同第Ⅲ相検証試験における副作用発現頻度は以下のとおりでした。

全症例

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (n=56)	本剤群 (n=106)	IV300mg群 (n=54)
副作用発現例数	10 (17.9)	28 (26.4)	9 (16.7)
血液およびリンパ系障害	0	0	3 (5.6)
白血球減少症	0	0	2 (3.7)
リンパ球減少症	0	0	1 (1.9)
眼障害	0	1 (0.9)	0
眼痛	0	1 (0.9)	0
霧視	0	1 (0.9)	0
胃腸障害	3 (5.4)	8 (7.5)	1 (1.9)
肛門周囲痛	0	1 (0.9)	0
潰瘍性大腸炎	2 (3.6)	6 (5.7)	1 (1.9)
下痢	1 (1.8)	0	0
悪心	0	1 (0.9)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.8)	11 (10.4)	1 (1.9)
適用部位紅斑	0	1 (0.9)	0
無力症	0	1 (0.9)	0
発熱	0	1 (0.9)	0
インフルエンザ様疾患	1 (1.8)	0	0
末梢腫脹	0	1 (0.9)	0
注射部位反応	0	4 (3.8)	0
注射部位発疹	0	2 (1.9)	0
注射部位腫脹	0	2 (1.9)	0
注射部位内出血	0	1 (0.9)	0
注射部位紅斑	0	1 (0.9)	0
注射部位そう痒感	0	0	1 (1.9)
感染症および寄生虫症	6 (10.7)	4 (3.8)	2 (3.7)
肛門膿瘍	0	1 (0.9)	0
耳感染	0	1 (0.9)	0
口腔ヘルペス	1 (1.8)	0	0
肺炎	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (1.9)
気管支炎	0	0	1 (1.9)
膿疱性皮疹	1 (1.8)	0	0
上咽頭炎	4 (7.1)	1 (0.9)	0
臨床検査	0	3 (2.8)	2 (3.7)
便中カルプロテクチン量増加	0	1 (0.9)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.9)	1 (1.9)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.9)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (1.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.9)	0
白血球数減少	0	1 (0.9)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (1.9)	0
関節痛	0	1 (0.9)	0
四肢痛	0	1 (0.9)	0
神経系障害	2 (3.6)	5 (4.7)	0
頭痛	2 (3.6)	4 (3.8)	0
感覚鈍麻	0	1 (0.9)	0
精神障害	1 (1.8)	1 (0.9)	0
不眠症	0	1 (0.9)	0
パニック発作	1 (1.8)	0	0
腎および尿路障害	0	1 (0.9)	0
蛋白尿	0	1 (0.9)	0
呼吸器、胸部および縦隔障害	0	1 (0.9)	0
咳嗽	0	1 (0.9)	0
皮膚および皮下組織障害	0	4 (3.8)	1 (1.9)
皮膚乾燥	0	0	1 (1.9)
湿疹	0	1 (0.9)	0
紅斑	0	1 (0.9)	0
そう痒症	0	2 (1.9)	0
酒さ	0	1 (0.9)	0
蕁麻疹	0	1 (0.9)	0

例数(%)

MedDRA/J ver.21.0

参考) 国際共同第Ⅲ相検証試験 (SC-3031試験 : VISIBLE 2 trial) における副作用発現頻度

ベドリズムブのクローン病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験成績 (社内資料、承認審査時評価資料)

ベドリズムブIV 300mgの非盲検投与で改善を認めた中等症から重症の活動期クローン病成人患者を対象とした国際共同第Ⅲ相検証試験における副作用発現頻度は以下のとおりでした。

全症例

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (n=134)	本剤群 (n=275)
副作用発現例数	20 (14.9)	53 (19.3)
血液およびリンパ系障害	1 (0.7)	3 (1.1)
鉄欠乏性貧血	1 (0.7)	0
貧血	0	1 (0.4)
リンパ球減少症	0	2 (0.7)
眼障害	0	3 (1.1)
ドライアイ	0	1 (0.4)
眼瞼浮腫	0	1 (0.4)
眼そう痒症	0	1 (0.4)
胃腸障害	8 (6.0)	15 (5.5)
腹部腫瘍	0	2 (0.7)
裂肛	0	1 (0.4)
クローン病	1 (0.7)	6 (2.2)
下痢	1 (0.7)	0
小腸閉塞	1 (0.7)	1 (0.4)
回腸狭窄	0	1 (0.4)
消化不良	2 (1.5)	0
腹部膨満	0	1 (0.4)
腹痛	4 (3.0)	1 (0.4)
上腹部痛	1 (0.7)	0
便秘	0	1 (0.4)
排便回数増加	1 (0.7)	0
悪心	1 (0.7)	2 (0.7)
嘔吐	1 (0.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (2.2)	12 (4.4)
無力症	1 (0.7)	1 (0.4)
疲労	0	2 (0.7)
倦怠感	0	1 (0.4)
発熱	0	1 (0.4)
末梢腫脹	1 (0.7)	0
注射部位紅斑	0	3 (1.1)
注射部位疼痛	1 (0.7)	1 (0.4)
注射部位そう痒感	0	2 (0.7)
注射部位発疹	0	1 (0.4)
注射部位反応	0	1 (0.4)
注射部位蕁麻疹	0	1 (0.4)
限局性浮腫	0	1 (0.4)
疼痛	0	1 (0.4)
肝胆道系障害	0	1 (0.4)
薬物性肝障害	0	1 (0.4)
免疫系障害	0	2 (0.7)
過敏症	0	1 (0.4)
薬物過敏症	0	1 (0.4)
感染症および寄生虫症	3 (2.2)	10 (3.6)
腸管膿瘍	0	1 (0.4)
肛門膿瘍	0	1 (0.4)
胃腸炎	1 (0.7)	0
クロストリジウム・ディフィシル感染	0	1 (0.4)
真菌性舌感染	0	1 (0.4)
気管支炎	0	1 (0.4)
肺炎	0	1 (0.4)
癩風	0	1 (0.4)
上咽頭炎	0	1 (0.4)
副鼻腔炎	0	1 (0.4)
上気道感染	0	1 (0.4)
尿路感染	2 (1.5)	0

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (n=134)	本剤群 (n=275)
傷害、中毒および処置合併症 注入に伴う反応	0	1 (0.4)
臨床検査	2 (1.5)	4 (1.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.4)
血中リン減少	0	1 (0.4)
C-反応性蛋白増加	1 (0.7)	1 (0.4)
血中クレアチニン増加	0	1 (0.4)
尿中血陽性	1 (0.7)	0
尿中蛋白陽性	0	1 (0.4)
代謝および栄養障害	0	2 (0.7)
食欲減退	0	1 (0.4)
食欲亢進	0	1 (0.4)
低リン酸血症	0	1 (0.4)
筋骨系および結合組織障害	2 (1.5)	3 (1.1)
関節痛	1 (0.7)	3 (1.1)
関節腫脹	1 (0.7)	0
筋肉痛	1 (0.7)	1 (0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む) 甲状腺の良性新生物	1 (0.7)	0
神経系障害	2 (1.5)	3 (1.1)
頭痛	2 (1.5)	3 (1.1)
精神障害	1 (0.7)	1 (0.4)
白日夢	1 (0.7)	0
不眠症	0	1 (0.4)
腎および尿路障害	1 (0.7)	2 (0.7)
出血性膀胱炎	0	1 (0.4)
蛋白尿	1 (0.7)	1 (0.4)
生殖系および乳房障害	0	1 (0.4)
子宮頸部上皮異形成	0	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.7)	2 (0.7)
咳嗽	1 (0.7)	1 (0.4)
副鼻腔不快感	0	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	2 (1.5)	4 (1.5)
脱毛症	0	1 (0.4)
皮膚乾燥	0	1 (0.4)
皮膚疼痛	1 (0.7)	0
皮膚障害	1 (0.7)	0
紅斑	0	1 (0.4)
丘疹性皮疹	1 (0.7)	1 (0.4)
斑状皮疹	1 (0.7)	0

例数 (%)

MedDRA/J ver. 22.0



製造販売(輸入)元
武田薬品工業株式会社
〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

【文献請求先及び問い合わせ先】
武田薬品工業株式会社 くすり相談室
フリーダイヤル 0120-566-587
受付時間 9:00～17:30(土日祝日・弊社休業日を除く)