

エンタイビオ点滴静注用 300 mg
エンタイビオ皮下注 108 mg ペン
エンタイビオ皮下注 108 mg シリンジ
に係る

医薬品リスク管理計画書

武田薬品工業株式会社

**エンタイビオ点滴静注用 300 mg、エンタイビオ皮下注 108 mg ペン、
エンタイビオ皮下注 108 mg シリンジに係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要**

販売名	エンタイビオ点滴静注用 300 mg エンタイビオ皮下注 108 mg ペン エンタイビオ皮下注 108 mg シリンジ	有効成分	ベドリズマブ（遺伝子組換え）
製造販売業者	武田薬品工業株式会社	薬効分類	87239
提出年月日		令和 6 年 4 月 1 日	

1.1 安全性検討事項

【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
Infusion reaction 及び過敏症反応	感染症（進行性多巣性白質脳症以外）	該当なし
	進行性多巣性白質脳症	
	悪性腫瘍	

1.2 有効性に関する検討事項

該当なし	
------	--

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
特定使用成績調査（点滴静注：潰瘍性大腸炎）
特定使用成績調査（点滴静注：クローン病）
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
医療従事者向け資材 [エンタイビオを投与する際の注意事項（点滴静注）] の作成及び提供
医療従事者向け資材 [エンタイビオを投与する際の注意事項（皮下注）] の作成及び提供
患者向け資材 [エンタイビオによる治療を受けられる患者さんへ（点滴静注）] の作成及び提供
患者向け資材 [エンタイビオによる治療を受けられる患者さんへ（皮下注）] の作成及び提供

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

会社名：武田薬品工業株式会社

品目の概要			
承認年月日	①2018年7月2日 ②③2023年3月27日	薬効分類	87239
再審査期間	①10年 ②③6年	承認番号	①23000AMX00483000 ②30500AMX00103000 ③30500AMX00104000
国際誕生日	2014年5月20日		
販売名	①エンタイビオ点滴静注用 300 mg ②エンタイビオ皮下注 108 mg ペン ③エンタイビオ皮下注 108 mg シリンジ		
有効成分	ベドリズマブ（遺伝子組換え）		
含量及び剤形	①1 バイアル中にベドリズマブ（遺伝子組換え） 331.2 mg を含有する凍結乾燥製剤（注射剤） ②ペン 1 キット 0.68 mL 中ベドリズマブ（遺伝子組換え） 108 mg を含有する注射剤 ③シリンジ 1 キット 0.68 mL 中ベドリズマブ（遺伝子組換え） 108 mg を含有する注射剤		
用法及び用量	①通常、成人にはベドリズマブ（遺伝子組換え）として1回 300 mg を点滴静注する。 初回投与後、2週、6週に投与し、以降8週間隔で点滴静注する。 ②③通常、成人にはベドリズマブ（遺伝子組換え）として1回 108 mg を2週間隔で皮下注射する。		
効能又は効果	①○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） ○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） ②③○中等症から重症の潰瘍性大腸炎の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） ○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る）		
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。		
備考	1. 2019年5月22日に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）の効能又は効果について、「エンタイビオ点滴静注用 300 mg」として承認事項一部変更承認を取得。 2. 2023年3月27日に中等症から重症の潰瘍性大腸炎の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）の効能又は効果について、「エンタイビオ皮下注 108 mg ペン」及び「エンタイビオ皮下注 108 mg シリンジ」として医薬品製造販売承認を取得。 3. 2023年9月25日に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る）の効能又は効果について、「エンタイビオ皮下注 108 mg ペン」及び「エンタイビオ皮下注 108 mg シリンジ」として承認事項一部変更承認を取得。		

変更の履歴

前回提出日

令和5年9月25日

変更内容の概要：

1. 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の「追加の医薬品安全性監視活動」より「市販直後調査（皮下注）」及び「4. リスク最小化計画の概要」の「追加のリスク最小化活動」より「市販直後調査（皮下注）による情報提供」を削除。（軽微変更）
2. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」の「追加の医薬品安全性監視活動」の「市販直後調査（皮下注）」の実施状況並びに報告書の作成予定日及び「5.3 リスク最小化計画の一覧」の「追加のリスク最小化活動」の「市販直後調査（皮下注）による情報提供」の実施状況を更新。（軽微変更）
3. 医療従事者向け資材 [エンタイビオを投与する際の注意事項（皮下注）] から市販直後調査マークを削除。（軽微変更）

変更理由：

1~3. エンタイビオ皮下注 108 mg ペン及びエンタイビオ皮下注 108 mg シリンジの市販直後調査が終了したため。

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
<p>Infusion reaction 及び過敏症反応</p>	
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ エンタビオ点滴静注用 300 mg（以下、IV 製剤）を用いた潰瘍性大腸炎（Ulcerative Colitis、以下、UC）患者を対象とした国内第 III 相導入・維持検証試験（以下、CCT-101 試験）及びクローン病（Crohn's Disease、以下、CD）患者を対象とした国内第 III 相導入検証・維持小規模比較試験（以下、CCT-001 試験）では、治験薬の注入開始から注入後 1 時間以内に発現した有害事象について、治験担当医師が注入に伴う反応かどうかを判定し、注入に伴う反応関連の有害事象としてデータを収集した。 ・ CCT-101 試験では、注入に伴う反応関連の有害事象の発現頻度は IV 製剤群で 4.2%（12/287 例）であり、3%以上発現した有害事象はなかったものの、2 例以上で発現した有害事象は、注射部位紅斑 1.0%（3/287 例）、悪心、紅斑及び蕁麻疹各 0.7%（2/287 例）であった。導入期（0～14 週、以下同様）の二重盲検コホート（コホート 1）における発現頻度は IV 製剤群で 3.0%（5/164 例）、プラセボ群で 2.4%（2/82 例）であった。維持期（14～60 週間、以下同様）無作為化例では注入に伴う反応関連の有害事象の発現は見られなかった。導入期のコホート 1 で発現したいずれの有害事象も程度は軽度であり、重篤な有害事象は見られなかった。 ・ CCT-001 試験では、注入に伴う反応関連の有害事象の発現頻度は IV 製剤群で 6.3%（9/144 例）であり、3%以上発現した有害事象はなかったものの、2 例以上で発現した有害事象は、発疹 1.4%（2/144 例）であった。導入期（0～14 週、以下同様）における発現頻度は IV 製剤群で 5.1%（4/79 例）、プラセボ群で 1.3%（1/78 例）であった。維持期（14～60 週間、以下同様）無作為化例では IV 製剤群に注入に伴う反応関連の有害事象の発現は見られなかった。導入期の IV 製剤群で発現したいずれの有害事象も程度は軽度であり、重篤な有害事象は見られなかった。 ・ エンタビオ皮下注 108 mg（以下、SC 製剤）を用いた UC 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（以下、MLN0002SC-3027 試験）では、過敏症関連の有害事象の発現頻度は SC 製剤群で 15.1%（16/106 例）、プラセボ群で 3.6%（2/56 例）、IV 製剤群で 13.0%（7/54 例）であった。SC 製剤群で 3%以上発現した有害事象はなかったものの、2 例以上で発現した有害事象は、湿疹 2.8%（3/106 例）、末梢腫脹、注射部位発疹及びそう痒症各 1.9%（2/106 例）であった。SC 製剤群で発現したいずれの有害事象も程度は軽度又は中等度であり、重篤な有害事象は見られなかった。 ・ SC 製剤を用いた CD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（以下、MLN0002SC-3031 試験）では、過敏症関連の有害事象の発現頻度は SC 製剤群で 8.7%（24/275 例）、プラセボ群で 9.7%（13/134 例）であった。SC 製剤群で 3%以上発現した有害事象はなかったものの、2 例以上で発現した有害事象は、末梢性浮腫及び発疹各 1.1%（3/275 例）、薬物過敏症、手皮膚炎及び紅斑各 0.7%（2/275 例）であった。SC 製剤群で発現した有害事象の程度は、高度とされた季節性アレルギー（1 例）を除き軽度又は中等度であった。SC 製剤群で重篤な有害事象は見られなかった。 <p>IV 製剤及び SC 製剤（以下、本剤）はモノクローナル抗体の注射剤であり、Infusion reaction 及び過敏症反応が発現する可能性が考えられる。また、IV 製剤の海外臨床試験及び製造販売後の自発報告では、アナフィラキシー等の重篤な有害事象又は副作用が報告されていることから、Infusion reaction 及び過敏症反応を重要な特定されたリスクとした。</p>	
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（点滴静注：潰瘍性大腸炎） 2. 特定使用成績調査（点滴静注：クローン病） 	

<p>【選択理由】</p> <p>特定使用成績調査において、非重篤な症例を含めた安全性プロファイル（重篤性、発現時期、転帰、発現後の IV 製剤の投与状況、発現時の処置等）を確認するため。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子化された添付文書（以下、電子添文）の「2. 禁忌」の項に本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者を設定し、さらに「8. 重要な基本的注意（IV 製剤のみ）」及び「11.1 重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材 [エンタイビオを投与する際の注意事項（点滴静注）] 及び [エンタイビオを投与する際の注意事項（皮下注）] の作成及び提供 2. 患者向け資材 [エンタイビオによる治療を受けられる患者さんへ（皮下注）] の作成及び提供 <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. アナフィラキシー等の重篤な Infusion reaction 及び過敏症反応に対しては、発現後に早期の対応が必要であることから、疑われる事象が発現した際には直ちに適切な処置を行うよう医療従事者に対して注意喚起するため。 2. SC 製剤による過敏症反応に対しては、疑われる事象が認められた際には直ちに医療機関を受診するよう患者又はその家族（介護者）に対して指導することが重要であるため。

重要な潜在的リスク	
感染症（進行性多巣性白質脳症以外）	
<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ CCT-101 試験では、器官別大分類（以下、SOC）が「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現頻度は、IV 製剤群で 67.6%（194/287 例）であり、3%以上発現した有害事象は、鼻咽頭炎 45.6%（131/287 例）、胃腸炎 6.6%（19/287 例）、インフルエンザ 4.9%（14/287 例）、気管支炎 3.8%（11/287 例）、咽頭炎及び感染性腸炎各 3.5%（10/287 例）、扁桃炎 3.1%（9/287 例）であった。導入期のコホート 1 における発現頻度は IV 製剤群で 20.7%（34/164 例）、プラセボ群で 20.7%（17/82 例）であった。維持期無作為化例における発現頻度は IV 製剤群で 53.7%（22/41 例）、プラセボ群で 42.9%（18/42 例）であった。導入期のコホート 1 及び維持期無作為化例で発現したいずれの有害事象も程度は軽度又は中程度であり、重篤な有害事象は、導入期のコホート 1 における IV 製剤群の肺炎（1 例）、プラセボ群の肛門膿瘍、クロストリジウム・ディフィシレ感染（各 1 例）、維持期無作為化例における IV 製剤群の虫垂炎（1 例）及びプラセボ群の細菌性腸炎（1 例）であった。 ・ CCT-001 試験では、SOC が「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現頻度は、IV 製剤群で 68.8%（99/144 例）であり、3%以上発現した有害事象は、ウイルス性上気道感染 41.0%（59/144 例）、インフルエンザ 10.4%（15/144 例）、肛門膿瘍 9.0%（13/144 例）、上気道感染 7.6%（11/144 例）、咽頭炎 6.3%（9/144 例）、胃腸炎 5.6%（8/144 例）、感染性腸炎 4.2%（6/144 例）及び口腔ヘルペス 3.5%（5/144 例）であった。導入期における発現頻度は IV 製剤群で 30.4%（24/79 例）、プラセボ群で 23.1%（18/78 例）であった。維持期無作為化例における発現頻度は IV 製剤群で 50.0%（6/12 例）、プラセボ群で 50.0%（6/12 例）であった。導入期及び維持期無作為化例の IV 製剤群で発現したほとんどの有害事象の程度は、高度とされた導入期における肛門膿瘍（1 例）を除き軽度又は中程度であった。IV 製剤群の重篤な有害事象は、導入期における肛門膿瘍及びウイルス性胃腸炎（各 1 例）であり、維持期無作為化例では見られなかった。 ・ MLN0002SC-3027 試験では、SOC が「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現頻度は、SC 製剤群、プラセボ群及び IV 製剤群でそれぞれ 36.8%（39/106 例）、35.7%（20/56 例）及び 37.0%（20/54 例）であり、SC 製剤群で 3%以上発現した有害事象は、上咽頭炎 10.4%（11/106 例）、上気道感染 9.4%（10/106 例）であった。SC 製剤群で発現したほとんどの有害事象の程度は、高度とされた腹膜炎（1 例）を除き軽度又は中程度であった。SC 製剤群の重篤な有害事象は肛門膿瘍、腹膜炎及び扁桃炎（各 1 例）であった。 	

<p>・ MLN0002SC-3031 試験では、SOCが「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現頻度は、SC製剤群で31.3%（86/275例）、プラセボ群で34.3%（46/134例）であり、SC製剤群で3%以上発現した有害事象は、上咽頭炎9.1%（25/275例）、上気道感染6.2%（17/275例）、インフルエンザ3.3%（9/275例）であった。SC製剤群で発現した有害事象の程度は、高度とされた腸管膿瘍（1例）を除き軽度又は中等度であった。SC製剤群の重篤な有害事象は肛門膿瘍、腸管膿瘍、直腸膿瘍及び肺炎（各1例）であった。</p> <p>本剤は消化管選択的な免疫調節作用を発揮する[1]と考えられ、消化管における免疫機能が低下し、主に消化管に関連する感染症が発症する可能性が考えられるが、国内外臨床試験及び製造販売後の自発報告では、消化管以外の感染症も報告されている。以上の理由により、感染症（進行性多巣性白質脳症以外）を重要な潜在的リスクとした。</p>
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（点滴静注：潰瘍性大腸炎） 2. 特定使用成績調査（点滴静注：クローン病） <p>【選択理由】</p> <p>特定使用成績調査において、IV製剤における非重篤な症例を含めた安全性プロファイル（発現頻度、重篤性、発現時期、転帰、発現時の処置等）を確認するため。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「1. 警告」、「8. 重要な基本的注意」、「9.1 合併症・既往歴等のある患者」及び「11.1 重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材 [エンタイビオを投与する際の注意事項（点滴静注）] 及び [エンタイビオを投与する際の注意事項（皮下注）] の作成及び提供 2. 患者向け資材 [エンタイビオによる治療を受けられる患者さんへ（点滴静注）] 及び [エンタイビオによる治療を受けられる患者さんへ（皮下注）] の作成及び提供 <p>【選択理由】</p> <p>感染症（進行性多巣性白質脳症以外）に対しては、発現後に早期の対応が必要であることから、事象が発現した際には直ちに適切な処置を行うよう医療従事者に対して注意喚起するとともに、疑われる事象が認められた際には直ちに医療機関を受診するように患者又はその家族（介護者）に対して指導することが重要であるため。</p>
<p>進行性多巣性白質脳症</p>
<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>国内外臨床試験において進行性多巣性白質脳症（以下、PML）の確定診断に至った症例は報告されておらず、これまでに実施した国内外臨床試験及び公表文献等情報から、本剤がPMLの発現リスクを増加させるという結果は得られていない。しかし、本剤の海外製造販売後に、本剤との関連は明確ではないものの、PMLの確定診断に至った症例が報告されていること、他のインテグリン拮抗薬においてもPMLが報告されていること[2]及びPMLの臨床的重要性を考慮し、PMLを重要な潜在的リスクとした。</p>
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>本剤によるPMLの発現頻度は極めて低いと考えられることから、通常の医薬品安全性監視活動として文献調査等での国内外の知見の収集に努める。</p>

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「8. 重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 医療従事者向け資材 [エンタイベオを投与する際の注意事項 (点滴静注)] 及び [エンタイベオを投与する際の注意事項 (皮下注)] の作成及び提供
 2. 患者向け資材 [エンタイベオによる治療を受けられる患者さんへ (点滴静注)] 及び [エンタイベオによる治療を受けられる患者さんへ (皮下注)] の作成及び提供

【選択理由】

PML に対しては、発現後に早期の対応が必要であることから、事象が発現した際には直ちに適切な処置を行うよう医療従事者に対して注意喚起するとともに、疑われる事象が認められた際には直ちに医療機関を受診するように患者又はその家族 (介護者) に対して指導することが重要であるため。

悪性腫瘍

重要な潜在的リスクとした理由：

- ・ CCT-101 試験では、被験者 287 例のうち SOC が「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)」の有害事象の発現頻度は、IV 製剤群で 2.4% (7/287 例) であり、内訳は、肛門性器疣贅、大腸腺種、血管腫、骨髄異形成症候群、口腔乳頭腫、前立腺癌及び子宮平滑筋腫各 0.3% (1/287 例) であった。このうち重篤な有害事象は、大腸腺種、前立腺癌及び子宮平滑筋腫 (各 1 例) であった。導入期のコホート 1 における発現頻度は IV 製剤群で 0.6% (1/164 例) であり、プラセボ群での発現及び維持期無作為化例における発現は見られなかった。
- ・ CCT-001 試験では、被験者 144 例のうち SOC が「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)」の有害事象の発現頻度は、IV 製剤群で 1.4% (2/144 例) であり、内訳は、肛門性器疣贅及び甲状腺腺腫各 0.7% (1/144 例) であった。このうち重篤な有害事象は、甲状腺腺腫 (1 例) であった。導入期における発現頻度は IV 製剤群で 1.3% (1/79 例)、プラセボ群で 1.3% (1/78 例) であった。維持期無作為化例における発現は見られなかった。
- ・ MLN0002SC-3027 試験では、被験者 216 例のうち SOC が「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)」の有害事象の発現頻度は、IV 製剤群 1.9% (1/54 例) であり、SC 製剤群及びプラセボ群では見られなかった。IV 製剤群の事象は非重篤の基底細胞癌であり、重篤な有害事象は見られなかった。
- ・ MLN0002SC-3031 試験では、被験者 409 例のうち SOC が「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)」の有害事象の発現頻度は、SC 製剤群で 0.7% (2/275 例)、プラセボ群で 2.2% (3/134 例) であり、SC 製剤群の内訳は乳管内乳頭腫、基底細胞癌及び皮膚有棘細胞癌各 0.4% (1/275 例；基底細胞癌及び皮膚有棘細胞癌は同一症例) であった。このうち重篤な有害事象は乳管内乳頭腫 (1 例) であった。

炎症性腸疾患患者では、一般的な集団と比較して結腸癌及び非黒色腫皮膚癌を発現するリスクが高いことが報告されている[3][4]。また、免疫調節薬の長期投与に伴うリンパ腫のリスク上昇の可能性が知られている[5]。これまでに実施した国内外臨床試験では、本剤が悪性腫瘍の発現リスクを増加させるという結果は得られていないが、製造販売後の自発報告で本剤との関連が否定できない悪性腫瘍が報告されていること、本剤は免疫調節作用を有する薬剤であることから、悪性腫瘍を重要な潜在的リスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常 of 医薬品安全性監視活動

【選択理由】

本剤による悪性腫瘍の発現頻度は極めて低いと考えられることから、通常 of 医薬品安全性監視活動として文献調査等での国内外の知見の収集に努める。

<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 なし</p> <p>【選択理由】 現状、特記すべき注意喚起内容はなく、新たな情報が得られた場合には検討する。</p>
--

重要な不足情報
該当なし

参考文献

- [1] Soler D, Chapman T, Yang LL, Wyant T, Egan R et al. The Binding Specificity and Selective Antagonism of Vedolizumab, an Anti- $\alpha_4\beta_7$ Integrin Therapeutic Antibody in Development for Inflammatory Bowel Diseases. *J Pharmacol Exp Ther.* 2009;330(3):864-75.
- [2] Assche GV, Rans MV, Sciot R, Dubois B, Vermeire S et al. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy after Natalizumab Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med.* 2005;353(4) 362-8.
- [3] Basseri RJ, Basseri B, Papadakis KA. Dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;5(1):59-66.
- [4] Long MD, Herfarth HH, Pipkin CA, Porter CQ, Sandler RS et al. Increased Risk for Non-Melanoma Skin Cancer in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(3): 268-74.
- [5] Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, Colombel JF, Lémann M et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet.* 2009;374(9701):1617-25.

1.2 有効性に関する検討事項

該当なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
<p>通常の医薬品安全性監視活動の概要：</p> <p>自発報告、文献・学会情報及び外国措置情報等の収集・評価・分析を実施し、それらの結果に基づく安全対策を検討し、実行する。</p> <p>本剤は、新規作用機序の薬剤であることから、予測できない副作用の発現には特に留意し、頻回の副作用集積評価を実施し、安全対策について検討する。</p>	
追加の医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査（点滴静注：潰瘍性大腸炎）	
<p>【安全性検討事項】</p> <p>Infusion reaction 及び過敏症反応、感染症（進行性多巣性白質脳症以外）</p> <p>【目的】</p> <p>日本での日常診療における使用実態下での UC 患者に対する IV 製剤長期投与時の安全性及び有効性を評価・検討する。</p> <p>【実施計画】</p> <p>調査期間：2019年2月～2024年10月31日</p> <p>患者登録期間：2019年2月～2023年6月30日</p> <p>予定症例数：1,000例（うち、抗 TNFα 抗体治療歴ありの症例 300例以上、抗 TNFα 抗体治療歴なしの症例 300例以上）</p> <p>実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は 54 週間。</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>54 週間の長期投与における副作用発現状況を確認するため、本調査を計画した。</p> <p>CCT-101 試験における IV 製剤群での注入に伴う反応関連の有害事象の発現頻度は 4.2%（12/287 例）、SOC が「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現頻度は 67.6%（194/287 例）であった。これらの安全性検討事項及び日常診療下におけるその他の副作用発現状況を確認するため、本調査では 1,000 例を症例数として設定する。1,000 例の症例数では、0.3%以上の頻度で発現する副作用を 95%以上の信頼度で 1 例以上検出することが可能である。</p> <p>なお、予定症例数 1,000 例のうち、抗 TNFα 抗体治療歴ありの症例及び抗 TNFα 抗体治療歴なしの症例をそれぞれ 300 例以上組み込み、IV 製剤長期投与時の安全性及び有効性を評価・検討する。また、中間解析として抗 TNFα 抗体治療歴ありの症例及び抗 TNFα 抗体治療歴なしの症例について、それぞれ IV 製剤 3 回投与後の評価可能例数が 90 例以上集積され次第、導入期における導入療法の有効性を評価し、必要に応じて安全性評価も行う。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <p>安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行うため。</p> <p>中間集計実施 6 ヶ月後（中間報告書作成時）：抗 TNFα 抗体治療歴ありの症例及び抗 TNFα 抗体治療歴なしの症例について、それぞれ IV 製剤 3 回投与後の評価可能例数が 90 例以上集積された時点で中間集計を実施し、導入期の有効性評価を行い、必要に応じて安全性評価も行う。また、中間報告書を作成し、提出する。</p> <p>調査終了 9 ヶ月後（最終報告書作成時）：登録症例全例のデータ固定後に最終集計を実施し、最終報告書を作成し、提出する。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討する。 ・新たな安全性検討事項に対するリスク最小化計画の策定要否について検討する。 	
特定使用成績調査（点滴静注：クローン病）	

【安全性検討事項】

Infusion reaction 及び過敏症反応、感染症（進行性多巣性白質脳症以外）

【目的】

日常診療における使用実態下での CD 患者に対する IV 製剤長期投与時の安全性及び有効性を評価・検討する。

【実施計画】

調査期間：2019年7月～2025年10月31日

患者登録期間：2019年7月～2024年6月30日

予定症例数：300例（うち、抗 TNF α 抗体治療歴なしの症例 45 例以上）

実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は 54 週間。

【実施計画の根拠】

54 週間の長期投与における副作用発現状況を確認するため、本調査を計画した。

CCT-001 試験における IV 製剤群での注入に伴う反応関連の有害事象の発現頻度は 6.3%（9/144 例）、感染症の発現頻度は 68.8%（99/144 例）であった。

これらの安全性検討事項及び日常診療下におけるその他の副作用発現状況を確認するため、本調査では 300 例を症例数として設定する。300 例を収集することで、1%以上の頻度で発現する副作用を 95%以上の確率で検出できる。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行うため。

調査終了 9 ヶ月後（報告書作成時）：登録症例全例のデータ固定後に最終集計を実施し、報告書を作成し、提出する。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

- ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討する。
- ・新たな安全性検討事項に対するリスク最小化計画の策定要否について検討する。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文及び患者向医薬品ガイドにより情報提供及び注意喚起を行う。	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材 [エンタイベオを投与する際の注意事項（点滴静注）] の作成及び提供	
	<p>【安全性検討事項】 Infusion reaction 及び過敏症反応、感染症（進行性多巣性白質脳症以外）、進行性多巣性白質脳症</p> <p>【目的】 IV 製剤による Infusion reaction 及び過敏症反応、感染症（進行性多巣性白質脳症以外）及び進行性多巣性白質脳症の発現状況、早期検出及び適切な診断・治療のための情報を提供する。</p> <p>【具体的な方法】 納入時に医薬情報担当者が提供、説明し、資材の活用を依頼する。</p> <p>【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時に Infusion reaction 及び過敏症反応、感染症（進行性多巣性白質脳症以外）及び進行性多巣性白質脳症の発現状況を確認する。本結果から、リスク最小化計画の更なる強化が必要と判断される場合、新たな安全性検討事項又は現在の安全性検討事項において新たに注意すべき内容が認められた場合には、資材の改訂、実施方法の改訂及び追加の資材の作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告時</p>
医療従事者向け資材 [エンタイベオを投与する際の注意事項（皮下注）] の作成及び提供	
	<p>【安全性検討事項】 Infusion reaction 及び過敏症反応、感染症（進行性多巣性白質脳症以外）、進行性多巣性白質脳症</p> <p>【目的】 SC 製剤による過敏症反応、感染症（進行性多巣性白質脳症以外）及び進行性多巣性白質脳症の発現状況、早期検出及び適切な診断・治療のための情報を提供する。</p> <p>【具体的な方法】 納入時に医薬情報担当者が提供、説明し、資材の活用を依頼する。</p> <p>【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時に過敏症反応、感染症（進行性多巣性白質脳症以外）及び進行性多巣性白質脳症の発現状況を確認する。本結果から、リスク最小化計画の更なる強化が必要と判断される場合、新たな安全性検討事項又は現在の安全性検討事項において新たに注意すべき内容が認められた場合には、資材の改訂、実施方法の改訂及び追加の資材の作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告時</p>
患者向け資材 [エンタイベオによる治療を受けられる患者さんへ（点滴静注）] の作成及び提供	
	<p>【安全性検討事項】 感染症（進行性多巣性白質脳症以外）、進行性多巣性白質脳症</p> <p>【目的】 IV 製剤による感染症（進行性多巣性白質脳症以外）又は進行性多巣性白質脳症が発現した際の早期発見につながる自覚症状について、患者の確実な理解を促し、疑われる症状が見られた場合には早期受診を促すための情報を提供する。</p> <p>【具体的な方法】 納入時に医薬情報担当者が医療従事者に対して、提供、説明し、資材の活用を依頼する。</p> <p>【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時に感染症（進行性多巣性白質脳症以外）及び進行性多巣性白質脳症の発現状況を確認する。本結果から、リスク最小化計画の更なる強化が必要と判断される場合、新たな安全</p>

	<p>性検討事項又は現在の安全性検討事項において新たに注意すべき内容が認められた場合には、資材の改訂、実施方法の改訂及び追加の資材の作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告時</p>
<p>患者向け資材 [エンタイビオによる治療を受けられる患者さんへ（皮下注）] の作成及び提供</p>	
	<p>【安全性検討事項】 Infusion reaction 及び過敏症反応、感染症（進行性多巣性白質脳症以外）、進行性多巣性白質脳症</p> <p>【目的】 SC 製剤による過敏症反応、感染症（進行性多巣性白質脳症以外）又は進行性多巣性白質脳症が発現した際の早期発見につながる自覚症状について、患者の確実な理解を促し、疑われる症状が見られた場合には早期受診を促すための情報を提供する。</p> <p>【具体的な方法】 納入時に医薬情報担当者が医療従事者に対して、提供、説明し、資材の活用を依頼する。</p> <p>【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時に過敏症反応、感染症（進行性多巣性白質脳症以外）又は進行性多巣性白質脳症の発現状況を確認する。本結果から、リスク最小化計画の更なる強化が必要と判断される場合、新たな安全性検討事項又は現在の安全性検討事項において新たに注意すべき内容が認められた場合には、資材の改訂、実施方法の改訂及び追加の資材の作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告時</p>

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報及び外国措置情報等の収集・評価・分析を実施し、それらの結果に基づく安全対策を検討し、実行する。				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査（点滴静注）	該当せず	販売開始6ヵ月後	終了	作成済（2019年6月提出）
市販直後調査（皮下注）	該当せず	販売開始6ヵ月後	終了	作成済（2024年2月提出）
特定使用成績調査（点滴静注：潰瘍性大腸炎）	抗TNF α 抗体治療歴ありの症例及び抗TNF α 抗体治療歴なしの症例について、評価可能例数としてそれぞれ90例以上	中間集計実施6ヵ月後（中間報告書作成時）	実施中	作成済（2021年8月提出）
	1,000例（うち、抗TNF α 抗体治療歴ありの症例300例、抗TNF α 抗体治療歴なしの症例300例）	安全性定期報告時 調査終了9ヵ月後（最終報告書作成時）		調査終了9ヵ月後（最終報告書作成時）
特定使用成績調査（点滴静注：クローン病）	300例（うち、抗TNF α 抗体治療歴なしの症例45例以上）	安全性定期報告時	実施中	
		調査終了9ヵ月後（報告書作成時）		調査終了9ヵ月後（報告書作成時）

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
該当なし				

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文及び患者向医薬品ガイドにより情報提供及び注意喚起を行う。		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査（点滴静注）による情報提供	販売開始6ヵ月後	終了

市販直後調査（皮下注）による 情報提供	販売開始6ヵ月後	<u>終了</u>
医療従事者向け資材〔エンタイ ビオを投与する際の注意事項 （点滴静注）〕の作成及び提供	安全性定期報告時	実施中
医療従事者向け資材〔エンタイ ビオを投与する際の注意事項 （皮下注）〕の作成及び提供	安全性定期報告時	実施中
患者向け資材〔エンタイビオに よる治療を受けられる患者さん へ（点滴静注）〕の作成及び提 供	安全性定期報告時	実施中
患者向け資材〔エンタイビオに よる治療を受けられる患者さん へ（皮下注）〕の作成及び提供	安全性定期報告時	実施中