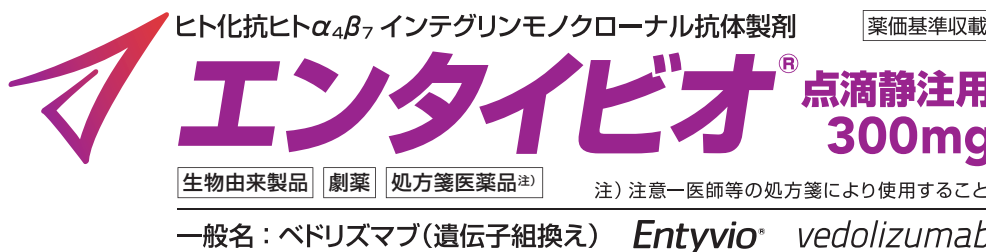


エンタイビオを 投与する際の注意事項



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。[5.1参照]

〈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。[5.2参照]

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[8.3、11.1.1参照]

エンタイビオの調製・投与方法

エンタイビオを調製する際は、以下の手順に従って調製してください。

注意:無菌的操作で行うこと。

溶解



バイアルからフリップオフキャップを取り外し、ゴム栓部をアルコール綿で拭き取る。



ゴム栓の中心を通してバイアル内に18～25ゲージ針付きのシリンジを挿入し、気泡が生じないように日局注射用水、日局生理食塩液又は日局L-乳酸ナトリウムリンゲル液4.8mLをバイアルの壁面に伝って流れるように注入する。

希釈



溶解した薬液は澄明又は乳白光があり、無色から帯褐黄色であることを確認する。

注意:変色や粒子が認められた場合には使用しないこと。



溶解した薬液を抜き取る前にバイアルを静かに3回上下反転させ、確実に混合する。

投与



本剤は30分以上かけて点滴静脈内投与する。

注意:

- ・本剤は急速投与は行わないこと。
- ・投与終了時には、ラインを日局生理食塩液30mLでフラッシュすること。



バイアルを15秒以上ゆっくりと回転させ、凍結乾燥製剤を溶解する。

注意: バイアルを振盪させたり上下に反転させないこと。



気泡を消散させるために、バイアルを約20分間静置する。

注意: 20分後に溶解が不十分であった場合には、更に回転させた後に10分間静置すること。



溶解した薬液5mLをバイアルから18～25ゲージ針付きのシリンジで抜き取る。



抜き取った薬液を、日局生理食塩液100mLで希釈する。バッグを数回上下に反転させ、確実に混合すること。

注意: 他剤と混和しないこと。

その他の注意:

【溶解時】

- 溶解後は速やかに希釈すること。
- やむを得ず溶解後速やかに希釈しない場合には、2～8℃で保存し、溶解後8時間以内に希釈すること。

【希釈時】

- 本剤は保存剤を含有していないため、希釈後は速やかに使用すること。
- やむを得ず希釈後速やかに投与開始しない場合には、常温保存では凍結乾燥製剤の溶解後12時間以内、又は2～8℃(凍結させない)での保存では凍結乾燥製剤の溶解後24時間以内に投与すること。
- 未使用分は廃棄すること。

副作用の概要(潰瘍性大腸炎・クローン病)

副作用

■ 国内臨床試験

承認時までの国内臨床試験において本剤300mgを投与された437例中109例(24.9%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められており、主な副作用はウイルス性上気道感染9例(2.1%)、発熱8例(1.8%)及び潰瘍性大腸炎、悪心、倦怠感、関節痛、発疹各7例(1.6%)でした。

■ 海外臨床試験

海外臨床試験において本剤300mgを投与された1,922例中642例(33.4%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められており、主な副作用は頭痛89例(4.6%)、悪心66例(3.4%)及び上気道感染44例(2.3%)でした。

重大な副作用

1) Infusion reaction (3.6%)

アナフィラキシーやInfusion reaction(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。アナフィラキシーや重度のInfusion reaction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すること。また、投与を再開する場合には、必要に応じて投与速度を減じて慎重に投与すること。

2) 重篤な感染症(1.4%)

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(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。

Infusion reactionに関する留意点

国内臨床試験における有害事象発現頻度

<潰瘍性大腸炎>

潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験では、エンタイビオを少なくとも1回以上投与された被験者における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) であり、このうち、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) でした。

導入期の二重盲検コホートにおける発現頻度は本剤群で3.0% (5/164例)、プラセボ群で2.4% (2/82例) でした。維持期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みられませんでした。いずれの有害事象も程度は軽度であり、重篤な有害事象はみられませんでした。

<クローン病>

クローン病患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験では、エンタイビオを少なくとも1回以上投与された被験者における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) であり、このうち、2例以上で発現した有害事象は、発疹1.4% (2/144例) でした。

導入期における発現頻度は本剤群で5.1% (4/79例)、プラセボ群で1.3% (1/78例) でした。維持期無作為化例では本剤群に注入に伴う反応関連の有害事象の発現はみられませんでした。

本剤群で発現したいずれの有害事象も程度は軽度であり、重篤な有害事象はみられませんでした。

※注入に伴う反応関連の有害事象: 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で、治験担当医師が注入に伴う反応と判断した有害事象

症状

一般に、モノクローナル抗体製剤を点滴静注する際には、アナフィラキシー様症状やInfusion reaction (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

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

- 本剤投与中及び本剤投与終了後2時間以内に発現するアナフィラキシーやInfusion reactionに十分注意してください。
- 重度のInfusion reactionに備えて、緊急時に十分な対応のできる治療環境*を整えたうえで、本剤を投与してください。
- 本剤投与中及び本剤投与終了後もバイタルサイン(血圧、脈拍、呼吸数等)、臨床検査値、及び自他覚症状等、患者の状態を十分に観察してください。
- 異常が認められた場合には、直ちに投与を中断し、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者を十分に観察してください。
- 投与を再開する場合には、必要に応じて投与速度を減じて、慎重に投与してください。
- 重度のInfusion reactionを発現した場合には、投与は再開しないでください。

*治療環境:

- 蘇生機器(AED等)
- 酸素吸入器
- アドレナリン、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤、気管支拡張薬等の薬剤

進行性多巣性白質脳症

(progressive multifocal leukoencephalopathy:PML) に関する留意点

臨床試験における有害事象発現頻度

エンタイビオの国内外の臨床試験では、PMLの報告はありませんが、海外製造販売後において、本剤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さんに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さんでは、本剤との併用を避けてください。

投与時の注意

- 上記症状があらわれた場合は、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 難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)

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2023.

<https://square.umin.ac.jp/prion/guideline/index.html>

感染症に関する留意点

国内臨床試験における有害事象発現頻度

■ 感染症

<潰瘍性大腸炎>

潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験では、エンタイビオを少なくとも1回以上投与された287例のうち、器官別大分類が「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現頻度は、本剤群で67.6%(194/287例)でした。

このうち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3.5%(10/287例)、感染性腸炎3.5%(10/287例)及び扁桃炎3.1%(9/287例)でした。

導入期の二重盲検コホートにおける発現頻度は本剤群で20.7%(34/164例)、プラセボ群で20.7%(17/82例)であり、維持期無作為化例における発現頻度は本剤群で53.7%(22/41例)、プラセボ群で42.9%(18/42例)でした。本剤群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した。重篤な有害事象は2例にみられ、内訳は肺炎(1例)、虫垂炎(1例)でした。

<クローン病>

クローン病患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験では、エンタイビオを少なくとも1回以上投与された144例のうち、器官別大分類が「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現頻度は、本剤群で68.8%(99/144例)でした。

このうち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)でした。

導入期における発現頻度は本剤群で30.4%(24/79例)、プラセボ群で23.1%(18/78例)でした。維持期無作為化例における発現頻度は本剤群で50.0%(6/12例)、プラセボ群で50.0%(6/12例)でした。導入期及び維持期無作為化例の本剤群で発現したほとんどの有害事象の程度は軽度又は中程度でした。程度が高度の事象は、導入期で肛門膿瘍(1例)のみでした。

本剤群の重篤な有害事象は、導入期の肛門膿瘍(1例)及びウイルス性胃腸炎(1例)であり、維持期無作為化例ではみられませんでした。

症状

本剤は $\alpha_4\beta_7$ 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、鼻咽頭炎、心拍数の増加、下痢、腹痛等)が発現する可能性があります。

投与時の注意

- 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、本剤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

現在本邦では、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

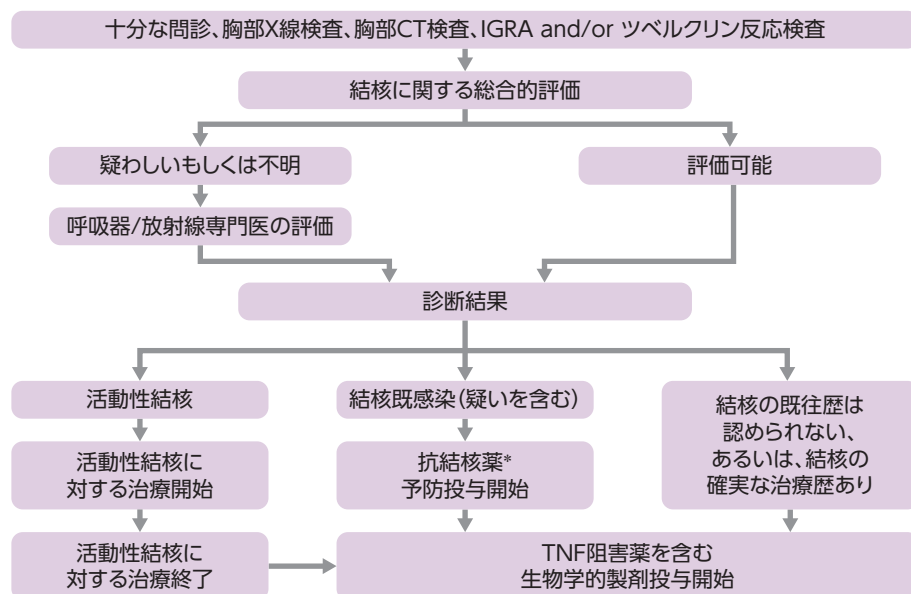
そのため、生物学的製剤の投与前にはこれらをチェックするスクリーニング検査(p.14参照)が重要となります。結核の既往歴を有する場合、結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談してください。

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、本剤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に説明してください。

●【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

間質性肺疾患の概要

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。

エンティビオを投与する際の注意事項

投与前の注意事項

効能又は効果について

☐ 中等症から重症の潰瘍性大腸炎	軽症またはその他の疾患の場合、承認された効能又は効果と異なります。
☐ 他の薬物療法等の適切な治療を行っても、臨床症状が残る	過去の治療において、他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残り、本剤の投与が適切と判断した場合に本剤を投与してください。
☐ 中等症から重症の活動期クローン病	軽症またはその他の疾患の場合、承認された効能又は効果と異なります。
☐ 栄養療法、他の薬物療法等の適切な治療を行っても、臨床症状が残る	過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残り、本剤の投与が適切と判断した場合に本剤を投与してください。

投与患者について

☐ 成人	【小児】 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していません。 【高齢者】 一般に高齢者では生理機能（免疫機能等）が低下しているので、感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行ってください。
☐ 妊娠/妊娠している可能性	妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の妊婦に対する有益性が胎児への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。
☐ 授乳中	授乳中の女性には、治療上の母親への有益性と哺乳中の児への潜在的な危険性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討してください。
☐ ナタリズマブの治療歴	ナタリズマブを過去に投与された患者に本剤を投与する際は進行性多巣性白質脳症（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。
☐ 免疫抑制作用を有する生物製剤の併用	本剤と他の免疫抑制作用を有する生物製剤の併用について臨床試験は実施していないため、本剤との併用を避けてください。
☐ 生ワクチンの接種	生ワクチンによる感染症発現の可能性が否定できないため、本剤投与中は接種した生ワクチンの病原に基づく症状に注意し、症状が発現した場合には、適切な処置を行ってください。

感染症について

☐ 感染症の罹患	感染症の患者又は感染症が疑われる患者の場合、本剤の投与により正常な免疫応答に影響を与える可能性があるため、慎重に投与してください。 また、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本剤の投与を開始しないでください。
☐ 結核の既往歴/治療歴/感染の疑い	結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）の場合、結核を活動化させるおそれがあるため、慎重に投与してください。 また、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認してください。 結核の既往歴を有する場合及び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。 以下のいずれかの患者には、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与してください。 1) 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者 2) 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者 3) インターフェロン-γ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者 4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者

過敏症について

☐ 本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴	ありの場合は本剤の禁忌となります。 本剤を投与しないでください。
---	-------------------------------------

投与中/投与後の注意事項

用法及び用量について	
☐ 1回の投与量は300mg	通常、成人にはベドリズマブ(遺伝子組換え)として1回300mgを点滴静注してください。
☐ 投与間隔	初回投与後、2週、6週に投与し、以降8週間隔で点滴静注してください。
☐ 投与時間は30分以上	本剤は、凍結乾燥製剤(注射剤)です。投与前に日局注射用水、日局生理食塩液又は日局L-乳酸ナトリウムリンゲル液を用いて溶解した後、日局生理食塩液で希釈してください。調製後の希釈液を30分以上かけて点滴静脈内投与してください。
副作用について	
☐ アナフィラキシー・ Infusion reaction	本剤投与中及び本剤投与終了後2時間以内に発現するアナフィラキシーやInfusion reaction(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。 本剤の投与はアナフィラキシーや重度のInfusion reactionの発現に備えて緊急時に十分な対応ができる準備を行ったうえで開始し、投与終了後もバイタルサイン(血圧、脈拍、呼吸数等)、臨床検査値及び自他覚症状等、患者の状態を十分に観察してください。 異常が認められた場合には、直ちに投与を中断し、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者を十分に観察してください。 また、投与を再開する場合には、必要に応じて投与速度を減じて慎重に投与してください。
☐ 感染症の注意喚起	本剤投与後、肺炎、敗血症、結核等の重篤な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症や増悪に注意してください。 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。
☐ 結核の注意喚起	本剤投与後、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。 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。
☐ 進行性多巣性白質脳症(PML) の注意喚起	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。
☐ 間質性肺疾患の注意喚起	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。

国内第Ⅲ相臨床試験(潰瘍性大腸炎)の概要

試験概要

目 的	中等症又は重症の日本人潰瘍性大腸炎患者の導入療法及び維持療法における、ベドリズマブ(300mg)を点滴静注したときの有効性、安全性及び薬物動態を検討する。	
試 験 デ ザ イ ン	多施設共同、無作為化、二重盲検並行群間比較試験	
試 験 の 種 類	国内第Ⅲ相導入・維持検証試験	
対 象	中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者 ^{注1)} で、副腎皮質ステロイド、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)} 又は抗腫瘍壊死因子α(TNFα)抗体のうち、少なくとも1剤について治療失敗歴を有する者 ^{注3)}	
例 数	292例	
投 与 方 法 ・ 投 与 量 及 び 投 与 期 間	<導入期(0～14週目)> ■コホート1 被験者をプラセボ群又はベドリズマブ300mg群に1:2の割合で無作為割付し、治験薬を0、2及び6週目に二重盲検下で静脈内点滴投与した。 ■コホート2 維持期の症例数確保のため、被験者にベドリズマブ300mgを0、2及び6週目に非盲検下で静脈内点滴投与した。 <維持期(14～60週目)> ■導入期(コホート1及び2)でベドリズマブ投与、かつ10週目に改善^{注4)}した被験者 14週目に維持期に組み入れ、プラセボ群又はベドリズマブ300mg群に1:1の割合で無作為割付し、二重盲検下で治験薬を14週目から54週目まで8週ごとに静脈内点滴投与した。 ■導入期(コホート1)でプラセボ投与、かつ10週目に改善した被験者 引き続き二重盲検下でプラセボを投与するプラセボ継続例とし、14週目から54週目まで8週ごとに静脈内点滴投与した。 <非盲検コホート> 10週目非改善例は10週目に非盲検コホートへの組み入れを可とした。非盲検コホートに組み入れられた被験者は、組み入れ時を0x週目として、ベドリズマブ300mgを0x、2x、6x週目及び以降8週おきに最長94週間非盲検下で投与した。	
	導入期	維持期
主要評価項目	10週目改善率(検証項目) ^{注4)}	60週目寛解率(検証項目) ^{注5)}
副次評価項目	10週目寛解率 ^{注5)} 、 10週目粘膜治癒率 ^{注6)}	持続改善率 ^{注7)} 、60週目粘膜治癒率 ^{注6)} 、 持続寛解率 ^{注8)} 、60週目ステロイドフリー寛解率 ^{注9)}
薬 物 動 態	ベドリズマブの血清中薬物濃度	
安 全 性	有害事象、臨床検査値(血液生化学検査、血液学的検査、尿検査)、体重、バイタルサイン、心電図	
免 疫 原 性	抗ベドリズマブ抗体、中和抗体	

注1)完全Mayoスコアが6以上、12以下、かつ粘膜所見サブスコアが2以上

注2)潰瘍性大腸炎に対しては本邦未承認

注3)ステロイド抵抗例/依存例/不耐例、免疫調節薬不応例/不耐例、抗TNFα抗体一次無効例/二次無効例/不耐例のいずれかに該当する者

注4)下記の2条件をともに満たした場合とした。

- ・完全Mayoスコアがベースラインから3ポイント以上減少かつ30%以上減少(完全Mayoスコアが実施されないVISITの場合は、部分Mayoスコアがベースラインから2ポイント以上減少かつ25%以上減少)
- ・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血便サブスコアが1以下

注5)完全Mayoスコアが2以下かつすべてのサブスコアが1以下

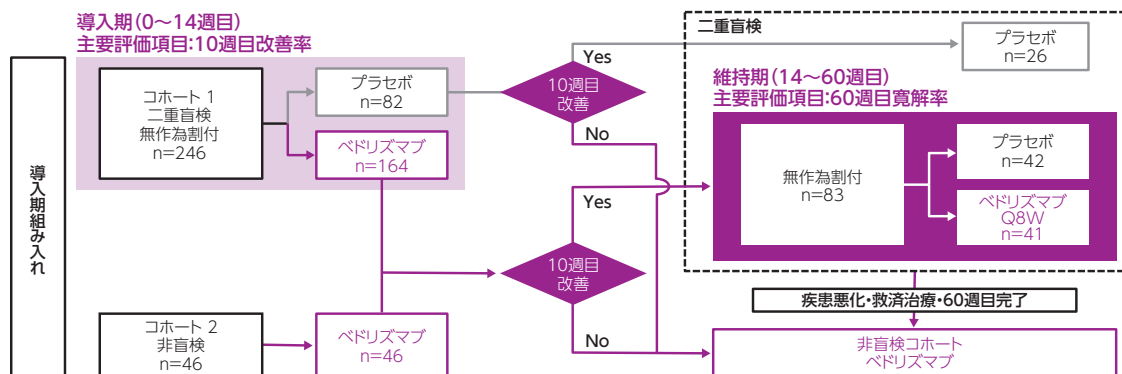
注6)完全Mayoスコアの粘膜所見サブスコアが1以下

注7)10及び60週目の両時点で改善

注8)10及び60週目の両時点で寛解

注9)治験薬投与開始時に副腎皮質ステロイドを使用していたが、60週目の時点で副腎皮質ステロイドの使用を中止しており、かつ寛解状態

試験デザイン



導入期:プラセボ群とベドリズマブ群に1:2の割合で無作為に割り付けるコホート1への組み入れ完了後にコホート2に組み入れた。 Q8W:8週ごと投与
維持期:ベドリズマブ投与による10週目改善例をプラセボ群とベドリズマブ群に1:1に無作為に割り付けた。

参考)

国内第Ⅲ相臨床試験(クローン病)の概要

試験概要

目的	中等症又は重症の日本人クローン病患者の導入療法及び維持療法における、ベドリズマブ(300mg)を点滴静注したときの有効性、安全性及び薬物動態を検討する。	
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検並行群間比較試験	
試験の種類	国内第Ⅲ相導入検証・維持小規模比較試験	
対象	中等症又は重症のクローン病患者 ^{注1)} で、副腎皮質ステロイド、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(MTX) ^{注2)} 又は抗腫瘍壊死因子 α (TNF α)抗体のうち、少なくとも1剤について治療失敗歴を有する者 ^{注3)}	
例数	157例	
投与方法・投与量及び投与期間	<導入期(0~14週目)> 被験者をプラセボ群又はベドリズマブ300mg群に1:1の割合で無作為割付し、治験薬を0、2及び6週目に二重盲検下で静脈内点滴投与した。 <維持期(14~60週目)> ■導入期でベドリズマブ投与、かつ10週目に改善(CDAI-70改善^{注4)})した被験者 14週目に維持期に組み入れ、プラセボ群又はベドリズマブ300mg群のいずれかに1:1の割合で無作為割付し、二重盲検下で治験薬を14週目から54週目まで8週ごとに静脈内点滴投与した。 ■導入期でプラセボ投与、かつ10週目に改善(CDAI-70改善)した被験者 引き続き二重盲検下でプラセボを投与するプラセボ継続例とし、14週目から54週目まで8週ごとに静脈内点滴投与した。 <非盲検コホート> 10週目非改善例は10週目に非盲検コホートへの組み入れを可とした。非盲検コホートに組み入れられた被験者は、組み入れ時を0x週目として、ベドリズマブ300mgを0x、2x、6x週目及び以降8週おきに、最短46週間、最長94週間非盲検下で投与した。	
	導入期	維持期
主要評価項目	10週目CDAI-100改善率(検証項目) ^{注5)}	60週目寛解率 ^{注6)}
副次評価項目	10週目寛解率 ^{注6)} 、ベースラインのCRP値が0.30mg/dLを超える被験者におけるCRP値の経時的推移	60週目CDAI-100改善率 ^{注5)} 、維持期持続寛解率 ^{注7)} 、60週目ステロイドフリー寛解率 ^{注8)}
薬物動態	ベドリズマブの血清中薬物濃度	
安全性	有害事象、臨床検査値(血液生化学検査、血液学的検査、尿検査)、体重、バイタルサイン、心電図	
免疫原性	抗ベドリズマブ抗体、中和抗体	

注1)クローン病活動性指数(CDAI)スコアが220以上、450以下

注2)クローン病に対しては本邦未承認

注3)ステロイド抵抗例/依存例/不耐例、免疫調節薬不応例/不耐例、抗TNF α 抗体一次無効例/二次無効例/不耐例のいずれかに該当する者

注4)CDAIスコアがベースラインから70ポイント以上減少

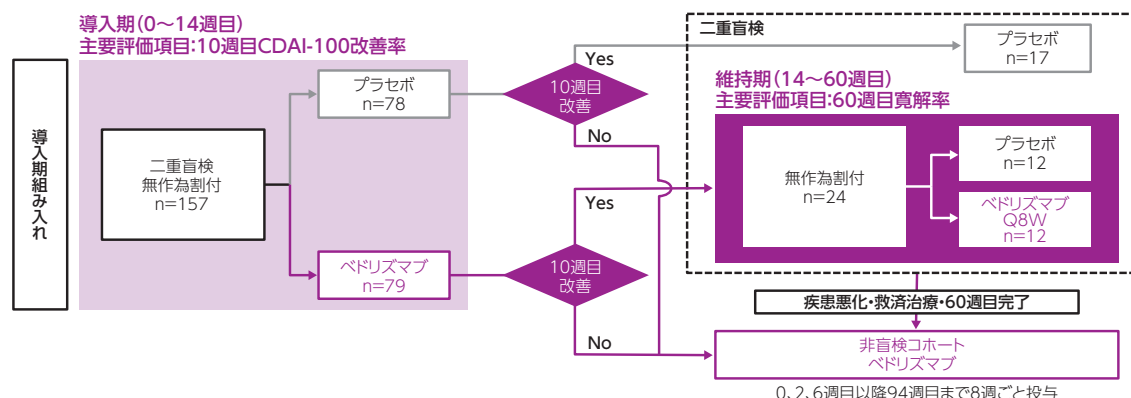
注5)CDAIスコアがベースラインから100ポイント以上減少

注6)CDAIスコアが150以下

注7)60週目を含め、維持期の規定VISITの80%以上で寛解

注8)治験薬投与開始時に副腎皮質ステロイドを使用していたが、60週目の時点で副腎皮質ステロイドの使用を中止しており、かつ寛解状態

試験デザイン



導入期:プラセボ群とベドリズマブ群に1:1の割合で無作為に割り付けた。

維持期:ベドリズマブ投与による10週目改善例をプラセボ群とベドリズマブ群に1:1に無作為に割り付けた。

Q8W:8週ごとと投与

【参考】

海外第Ⅲ相長期投与試験(潰瘍性大腸炎)における有害事象及び副作用発現頻度(海外データ:最終データ)

海外第Ⅲ相長期投与試験にてエンタイビオを投与した潰瘍性大腸炎患者における有害事象及び副作用のうち、器官別大分類:感染症および寄生虫症の発現頻度は以下のとおりでした。

	潰瘍性大腸炎 (n=894)			
	有害事象	副作用	重篤な有害事象	重篤な副作用
感染症および寄生虫症	591 (66)	160 (18)	61 (7)	20 (2)
鼻咽頭炎	252 (28)	49 (5)	0	0
上気道感染	166 (19)	37 (4)	1 (<1)	0
副鼻腔炎	88 (10)	19 (2)	0	0
咽頭炎	36 (4)	4 (<1)	0	0
鼻炎	17 (2)	2 (<1)	0	0
扁桃炎	14 (2)	2 (<1)	1 (<1)	0
喉頭炎	5 (<1)	2 (<1)	0	0
急性扁桃炎	6 (<1)	1 (<1)	0	0
急性副鼻腔炎	4 (<1)	0	0	0
慢性副鼻腔炎	4 (<1)	1 (<1)	0	0
気管炎	2 (<1)	1 (<1)	0	0
扁桃周囲膿瘍	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
副鼻腔気管支炎	1 (<1)	0	0	0
気管気管支炎	1 (<1)	0	0	0
慢性扁桃炎	1 (<1)	1 (<1)	0	0
喉頭気管炎*	1 (<1)	0	0	0
咽頭扁桃炎	1 (<1)	0	0	0
胃腸炎	91 (10)	7 (<1)	5 (<1)	0
肛門膿瘍	1 (<1)	0	0	0
虫垂炎	9 (1)	2 (<1)	9 (1)	2 (<1)
感染性下痢	4 (<1)	0	1 (<1)	0
消化管感染	3 (<1)	0	0	0
直腸周囲膿瘍	1 (<1)	0	1 (<1)	0
憩室炎	2 (<1)	0	1 (<1)	0
直腸膿瘍	1 (<1)	0	0	0
感染性腸炎	1 (<1)	0	0	0
感染性小腸結腸炎	2 (<1)	0	0	0
穿孔性虫垂炎	1 (<1)	0	1 (<1)	0
気管支炎	74 (8)	12 (1)	1 (<1)	0
肺炎	23 (3)	6 (<1)	9 (1)	3 (<1)
下気道感染	22 (2)	6 (<1)	0	0
大葉性肺炎	2 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	2 (<1)
気管支肺炎	1 (<1)	0	0	0
尿路感染	60 (7)	10 (1)	2 (<1)	0
膀胱炎	21 (2)	3 (<1)	0	0
腎盂腎炎	3 (<1)	1 (<1)	0	0
腎感染	2 (<1)	0	0	0
尿道炎	2 (<1)	0	0	0
急性腎盂腎炎	1 (<1)	0	1 (<1)	0
尿管炎	1 (<1)	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	28 (3)	1 (<1)	0	0
ウイルス感染	22 (2)	3 (<1)	0	0
ウイルス性上気道感染	16 (2)	0	0	0
ウイルス性気道感染	6 (<1)	0	0	0
ウイルス性咽頭炎	5 (<1)	1 (<1)	0	0
ウイルス性消化管感染	3 (<1)	0	0	0
ウイルス性腸炎	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
ウイルス性下痢	1 (<1)	0	0	0
ウイルス性気管支炎	2 (<1)	1 (<1)	0	0
ウイルス性喉頭炎	1 (<1)	0	0	0
ウイルス性下気道感染	1 (<1)	0	0	0
ウイルス性眼感染	1 (<1)	0	0	0
ウイルス性胃炎	1 (<1)	0	0	0
ウイルス性髄膜炎	1 (<1)	0	1 (<1)	0
ウイルス性肺炎	2 (<1)	0	1 (<1)	0

	潰瘍性大腸炎 (n=894)			
	有害事象	副作用	重篤な有害事象	重篤な副作用
前庭神経炎	1 (<1)	0	1 (<1)	0
インフルエンザ	90 (10)	10 (1)	1 (<1)	0
H1N1インフルエンザ	1 (<1)	0	0	0
口腔ヘルペス	26 (3)	9 (1)	0	0
帯状疱疹	16 (2)	6 (<1)	0	0
単純ヘルペス	5 (<1)	3 (<1)	0	0
陰部ヘルペス	1 (<1)	1 (<1)	0	0
水痘	1 (<1)	0	0	0
耳帯状疱疹	1 (<1)	0	0	0
気道感染	32 (4)	3 (<1)	0	0
限局性感染	9 (1)	0	0	0
術後創感染	2 (<1)	0	0	0
四肢膿瘍	4 (<1)	0	0	0
創傷感染	2 (<1)	0	0	0
切開部位感染	2 (<1)	1 (<1)	0	0
処置後感染	2 (<1)	0	0	0
骨盤膿瘍	1 (<1)	0	1 (<1)	0
術後膿瘍	1 (<1)	0	0	0
咬傷感染	1 (<1)	0	0	0
化膿性分泌物	1 (<1)	0	0	0
感染	1 (<1)	0	0	0
歯膿瘍	12 (1)	3 (<1)	0	0
歯感染	19 (2)	3 (<1)	0	0
歯肉感染	2 (<1)	0	0	0
唾液腺炎	2 (<1)	2 (<1)	0	0
歯髄炎	1 (<1)	0	0	0
歯肉膿瘍	1 (<1)	0	0	0
口腔感染	2 (<1)	1 (<1)	0	0
蜂巣炎	14 (2)	5 (<1)	3 (<1)	3 (<1)
毛包炎	10 (1)	5 (<1)	0	0
細菌性腔炎	2 (<1)	0	0	0
細菌の過剰増殖	3 (<1)	1 (<1)	0	0
細菌感染	1 (<1)	0	0	0
皮膚細菌感染	1 (<1)	0	0	0
無症候性細菌尿	1 (<1)	0	1 (<1)	0
外耳蜂巣炎	1 (<1)	1 (<1)	0	0
切開部位蜂巣炎	1 (<1)	1 (<1)	0	0
細菌性肺炎	1 (<1)	1 (<1)	0	0
耳感染	26 (3)	4 (<1)	1 (<1)	0
中耳炎	9 (1)	1 (<1)	0	0
外耳炎	4 (<1)	0	0	0
迷路炎	2 (<1)	0	0	0
せつ	8 (<1)	1 (<1)	0	0
皮下組織膿瘍	6 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	0
膿疱性皮膚疹	1 (<1)	1 (<1)	0	0
爪囲炎	1 (<1)	0	0	0
膿疱疹	1 (<1)	0	0	0
癩	1 (<1)	1 (<1)	0	0
毛巣嚢胞	1 (<1)	0	0	0
爪床感染	1 (<1)	0	0	0
脂腺感染	1 (<1)	0	0	0
外陰腔真菌感染	9 (1)	3 (<1)	0	0
爪真菌症	6 (<1)	1 (<1)	0	0
真菌感染	2 (<1)	0	0	0
皮膚真菌感染	2 (<1)	1 (<1)	0	0
口腔真菌感染	1 (<1)	0	0	0

	潰瘍性大腸炎 (n=894)			
	有害事象	副作用	重篤な有害事象	重篤な副作用
真菌性口腔咽頭炎	1(<1)	0	0	0
口腔カンジダ症	9(1)	5(<1)	0	0
外陰部腔カンジダ症	6(<1)	0	1(<1)	0
カンジダ症	2(<1)	1(<1)	0	0
食道カンジダ症	2(<1)	0	0	0
肛門カンジダ症	1(<1)	0	0	0
中咽頭カンジダ症	2(<1)	0	0	0
皮膚カンジダ	1(<1)	1(<1)	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	20(2)	0	0	0
丹毒	1(<1)	0	0	0
猩紅熱	1(<1)	0	0	0
レンサ球菌性膿疱疹	1(<1)	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシル大腸炎	15(2)	8(<1)	7(<1)	4(<1)
クロストリジウム感染	15(2)	3(<1)	1(<1)	1(<1)
麦粒腫	9(1)	3(<1)	0	0
眼感染	8(<1)	2(<1)	0	0
眼瞼感染	1(<1)	1(<1)	0	0
感染性結膜炎	1(<1)	1(<1)	0	0
足部白癬	5(<1)	0	0	0
体部白癬	4(<1)	1(<1)	0	0
股部白癬	1(<1)	0	0	0
癬風	4(<1)	1(<1)	0	0
白癬感染	1(<1)	0	0	0
皮膚糸状菌症	1(<1)	1(<1)	0	0
腔感染	3(<1)	0	0	0
子宮頸管炎	1(<1)	0	0	0
腔膿瘍	1(<1)	0	0	0
骨盤内炎症性疾患	1(<1)	0	0	0
カンピロバクター胃腸炎	2(<1)	0	0	0
カンピロバクター腸感染	4(<1)	0	0	0
カンピロバクター感染	3(<1)	0	0	0
敗血症	2(<1)	1(<1)	1(<1)	1(<1)
敗血症性ショック	2(<1)	0	1(<1)	0
腹部敗血症	1(<1)	0	1(<1)	0
サルモネラ菌性胃腸炎	4(<1)	1(<1)	1(<1)	1(<1)
サルモネラ症	1(<1)	0	0	0
サイトメガロウイルス性大腸炎	3(<1)	1(<1)	2(<1)	1(<1)
サイトメガロウイルス性消化管感染	1(<1)	1(<1)	0	0
ブドウ球菌感染	1(<1)	0	0	0
ブドウ球菌皮膚感染	1(<1)	0	0	0
ブドウ球菌性蜂巣炎	1(<1)	0	0	0
ジアルジア症	5(<1)	0	1(<1)	0
ダニ皮膚炎	1(<1)	0	0	0
トコジラミ寄生	1(<1)	0	0	0
伝染性単核症	2(<1)	0	0	0
乳頭腫ウイルス感染	1(<1)	0	0	0
肛門性器疣贅	1(<1)	0	0	0
肺結核	1(<1)	0	1(<1)	0
前立腺感染	1(<1)	0	0	0
ライム病	1(<1)	0	0	0
ノロウイルス性胃腸炎	1(<1)	0	0	0
ヘリコバクター性胃炎	1(<1)	0	0	0
蟻虫症	3(<1)	1(<1)	0	0
泌尿生殖器トリコモナス症	1(<1)	0	0	0
トリコモナス性外陰部腔炎	1(<1)	0	0	0
エンテロバクター感染	1(<1)	0	0	0

	潰瘍性大腸炎 (n=894)			
	有害事象	副作用	重篤な有害事象	重篤な副作用
腸球菌感染	1(<1)	0	0	0
大腸菌性腔炎	1(<1)	0	0	0
クレブシエラ感染	1(<1)	0	1(<1)	0
ロタウイルス感染	1(<1)	0	0	0
赤痢菌感染	1(<1)	0	0	0
チクングニヤウイルス感染	1(<1)	0	0	0
ウエストナイルウイルス感染	1(<1)	1(<1)	1(<1)	1(<1)
E型肝炎	1(<1)	0	0	0
化膿性胆管炎	1(<1)	0	1(<1)	0
ムンプス	1(<1)	0	0	0
注入部位感染	1(<1)	0	1(<1)	0
エルシニア菌性胃腸炎	1(<1)	0	0	0

*LLT

同一被験者は各PT及びSOCで1回のみカウントした。

数字は例数、()内は%

事象名:MedDRA/J ver. 14.0

対象と方法:

潰瘍性大腸炎又はクローン病患者を対象とした先行試験を完了した被験者及び中止した被験者の一部、並びに以前にベドリズムマブの投与を受けたことがない新規被験者を対象として、ベドリズムマブ300mgを4週ごとに静脈内点滴投与した海外第Ⅲ相非盲検試験のうち、潰瘍性大腸炎患者894例

[試験期間:2009年5月22日～2017年10月31日、

投与期間:2017年7月まで]

※本邦におけるベドリズムマブの効能又は効果:

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)

※本邦におけるベドリズムマブの用法及び用量:

通常、成人にはベドリズムマブ(遺伝子組換え)として1回300mg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。

社内資料

【参考】

海外第Ⅲ相長期投与試験(クローン病)における 有害事象及び副作用発現頻度(海外データ:最終データ)

海外第Ⅲ相長期投与試験にてエンタイビオを投与したクローン病患者における有害事象及び副作用のうち、器官別大分類:感染症および寄生虫症の発現頻度は以下のとおりでした。

	クローン病(n=1349)			
	有害事象	副作用	重篤な有害事象	重篤な副作用
感染症および寄生虫症	937(69)	291(22)	146(11)	35(3)
鼻咽頭炎	342(25)	61(5)	1(<1)	0
上気道感染	213(16)	57(4)	0	0
副鼻腔炎	148(11)	24(2)	2(<1)	0
咽頭炎	57(4)	5(<1)	0	0
鼻炎	33(2)	4(<1)	0	0
扁桃炎	18(1)	5(<1)	1(<1)	1(<1)
喉頭炎	16(1)	1(<1)	1(<1)	0
急性扁桃炎	12(<1)	2(<1)	0	0
急性副鼻腔炎	8(<1)	2(<1)	1(<1)	1(<1)
慢性副鼻腔炎	6(<1)	0	0	0
気管炎	2(<1)	2(<1)	0	0
扁桃周囲膿瘍	1(<1)	0	1(<1)	0
副鼻腔気管支炎	1(<1)	0	0	0
気管気管支炎	1(<1)	0	0	0
胃腸炎	138(10)	14(1)	14(1)	2(<1)
肛門膿瘍	77(6)	6(<1)	33(2)	3(<1)
腹部膿瘍	20(1)	6(<1)	13(<1)	5(<1)
虫垂炎	8(<1)	1(<1)	8(<1)	1(<1)
感染性下痢	9(<1)	1(<1)	2(<1)	1(<1)
消化管感染	8(<1)	2(<1)	1(<1)	1(<1)
直腸周囲膿瘍	10(<1)	1(<1)	3(<1)	1(<1)
憩室炎	5(<1)	3(<1)	2(<1)	1(<1)
直腸膿瘍	5(<1)	1(<1)	1(<1)	0
痔瘻感染	4(<1)	2(<1)	0	0
腸管膿瘍	3(<1)	0	0	0
感染性腸炎	2(<1)	0	0	0
感染性小腸結腸炎	1(<1)	0	1(<1)	0
腹壁膿瘍	2(<1)	0	1(<1)	0
穿孔性虫垂炎	1(<1)	0	1(<1)	0
胃感染	1(<1)	0	0	0
気管支炎	143(11)	37(3)	0	0
肺炎	41(3)	14(1)	12(<1)	6(<1)
下気道感染	38(3)	7(<1)	0	0
大葉性肺炎	4(<1)	0	0	0
気管支肺炎	2(<1)	0	0	0
肺感染	2(<1)	0	1(<1)	0
原発性異型肺炎	1(<1)	0	0	0
尿路感染	117(9)	30(2)	3(<1)	0
膀胱炎	36(3)	12(<1)	0	0
腎盂腎炎	4(<1)	1(<1)	1(<1)	0
腎感染	3(<1)	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	66(5)	9(<1)	3(<1)	1(<1)
ウイルス感染	33(2)	2(<1)	4(<1)	1(<1)
ウイルス性上気道感染	9(<1)	1(<1)	0	0
ウイルス性気道感染	16(1)	1(<1)	0	0
ウイルス性咽頭炎	12(<1)	3(<1)	0	0
ウイルス性消化管感染	4(<1)	1(<1)	0	0
ウイルス性腸炎	3(<1)	0	0	0
ウイルス性下痢	3(<1)	1(<1)	0	0
ウイルス性気管支炎	1(<1)	0	0	0
ウイルス性喉頭炎	2(<1)	0	0	0
ウイルス性下気道感染	2(<1)	0	0	0
ウイルス性眼感染	1(<1)	0	0	0
ウイルス性胃炎	1(<1)	0	0	0
ウイルス性髄膜炎	1(<1)	0	1(<1)	0
ウイルス性角膜炎	1(<1)	1(<1)	0	0
ウイルス性発疹	1(<1)	0	0	0
ウイルス性鼻炎	1(<1)	0	0	0
ウイルス性扁桃炎	1(<1)	0	0	0
インフルエンザ	120(9)	17(1)	1(<1)	0
H1N1インフルエンザ	2(<1)	1(<1)	0	0
口腔ヘルペス	38(3)	7(<1)	0	0
帯状疱疹	40(3)	21(2)	1(<1)	0
単純ヘルペス	11(<1)	2(<1)	1(<1)	1(<1)
陰部ヘルペス	5(<1)	1(<1)	0	0
水痘	3(<1)	0	0	0
ヘルペスウイルス感染	3(<1)	2(<1)	0	0

	クローン病(n=1349)			
	有害事象	副作用	重篤な有害事象	重篤な副作用
眼部単純ヘルペス	1(<1)	0	0	0
眼帯状疱疹	1(<1)	0	1(<1)	0
ヘルペス性角膜炎	1(<1)	0	0	0
気道感染	25(2)	2(<1)	0	0
限局性感染	10(<1)	3(<1)	0	0
術後創感染	6(<1)	2(<1)	2(<1)	0
四肢膿瘍	3(<1)	1(<1)	0	0
創傷感染	5(<1)	0	0	0
切開部位感染	4(<1)	0	1(<1)	0
処置後感染	3(<1)	0	0	0
膿瘍	4(<1)	1(<1)	1(<1)	1(<1)
骨盤膿瘍	3(<1)	1(<1)	3(<1)	1(<1)
術後膿瘍	3(<1)	0	2(<1)	0
巣状部膿瘍	3(<1)	1(<1)	0	0
咬傷感染	2(<1)	1(<1)	0	0
リンパ節感染	2(<1)	0	0	0
化膿性分泌物	1(<1)	0	0	0
直腸腔中隔膿瘍	2(<1)	0	0	0
軟部組織膿瘍	1(<1)	0	0	0
性器膿瘍	1(<1)	0	0	0
粘膜感染	1(<1)	0	0	0
憩室周囲膿瘍	1(<1)	0	1(<1)	0
歯膿瘍	47(3)	10(<1)	1(<1)	0
歯感染	26(2)	1(<1)	0	0
歯肉感染	3(<1)	1(<1)	0	0
唾液腺炎	3(<1)	0	0	0
歯髄炎	3(<1)	0	0	0
口腔膿瘍	3(<1)	1(<1)	0	0
歯肉膿瘍	1(<1)	0	0	0
歯槽骨炎	1(<1)	0	0	0
耳下腺炎	1(<1)	1(<1)	0	0
蜂巣炎	23(2)	7(<1)	4(<1)	2(<1)
毛包炎	25(2)	7(<1)	0	0
細菌性腔炎	9(<1)	2(<1)	0	0
小腸内細菌過剰増殖	9(<1)	0	0	0
細菌の過剰増殖	4(<1)	1(<1)	0	0
細菌性咽頭炎	4(<1)	1(<1)	0	0
細菌感染	2(<1)	0	0	0
細菌性眼感染	2(<1)	2(<1)	0	0
細菌性胃腸炎	2(<1)	0	0	0
皮膚細菌感染	1(<1)	0	0	0
細菌性関節炎	1(<1)	0	1(<1)	0
細菌性下痢	1(<1)	0	0	0
細菌性鼻炎	1(<1)	0	0	0
細菌性消化管感染	1(<1)	0	0	0
細菌性爪床感染	1(<1)	0	0	0
眼窩周囲蜂巣炎	1(<1)	1(<1)	0	0
細菌性副鼻腔炎	1(<1)	0	0	0
細菌性上気道感染	1(<1)	0	0	0
腔蜂巣炎	1(<1)	0	1(<1)	0
女性外陰部蜂巣炎	1(<1)	0	1(<1)	0
耳感染	31(2)	5(<1)	0	0
中耳炎	13(<1)	1(<1)	0	0
外耳炎	10(<1)	2(<1)	0	0
迷路炎	3(<1)	1(<1)	0	0
乳様突起炎	1(<1)	0	1(<1)	0
慢性中耳炎	1(<1)	1(<1)	0	0
せつ	15(1)	2(<1)	0	0
皮下組織膿瘍	15(1)	2(<1)	1(<1)	0
膿瘍性皮膚	12(<1)	7(<1)	0	0
皮膚感染	8(<1)	2(<1)	0	0
爪囲炎	5(<1)	1(<1)	0	0
膿疱疹	3(<1)	1(<1)	0	0
感染性水疱	2(<1)	0	1(<1)	0
癰	1(<1)	0	0	0
感染性湿疹	2(<1)	1(<1)	0	0
爪感染	2(<1)	0	0	0
毛巣囊胞	1(<1)	0	1(<1)	0

	クローン病 (n=1349)			
	有害事象	副作用	重篤な有害事象	重篤な副作用
感染性皮膚炎	1(<1)	0	0	0
感染性皮脂嚢腫	1(<1)	0	0	0
感染性皮膚潰瘍	1(<1)	0	0	0
膿皮症	1(<1)	0	0	0
外陰腔真菌感染	34(3)	9(<1)	0	0
爪真菌症	9(<1)	2(<1)	0	0
真菌感染	8(<1)	1(<1)	0	0
皮膚真菌感染	8(<1)	0	0	0
真菌性性器感染	3(<1)	1(<1)	0	0
口腔真菌感染	2(<1)	1(<1)	0	0
真菌性肛門感染	1(<1)	0	0	0
真菌性耳感染	1(<1)	1(<1)	0	0
真菌性尿路感染	1(<1)	0	0	0
口腔カンジダ症	22(2)	10(<1)	0	0
外陰部腔カンジダ症	9(<1)	4(<1)	0	0
カンジダ症	5(<1)	0	0	0
食道カンジダ症	5(<1)	2(<1)	1(<1)	0
肛門カンジダ症	2(<1)	0	0	0
中咽頭カンジダ症	1(<1)	0	0	0
皮膚カンジダ	2(<1)	0	0	0
性器カンジダ症	1(<1)	0	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	30(2)	4(<1)	0	0
丹毒	1(<1)	0	0	0
レンサ球菌感染	1(<1)	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	16(1)	2(<1)	4(<1)	1(<1)
クロストリジウム感染	8(<1)	3(<1)	4(<1)	2(<1)
クロストリジウム性大腸炎	1(<1)	0	1(<1)	0
麦粒腫	11(<1)	2(<1)	0	0
眼感染	11(<1)	1(<1)	0	0
眼瞼感染	4(<1)	1(<1)	0	0
感染性結膜炎	2(<1)	1(<1)	0	0
足部白癬	9(<1)	1(<1)	1(<1)	0
体部白癬	3(<1)	1(<1)	0	0
股部白癬	5(<1)	1(<1)	0	0
癬風	2(<1)	0	0	0
白癬感染	4(<1)	1(<1)	0	0
陰感染	5(<1)	2(<1)	0	0
外陰部膿瘍	4(<1)	1(<1)	1(<1)	0
子宮頸管炎	2(<1)	0	0	0
陰膿瘍	2(<1)	0	0	0
子宮内膜炎	1(<1)	0	0	0
卵管炎	1(<1)	0	0	0
子宮感染	1(<1)	1(<1)	0	0
外陰部炎	1(<1)	1(<1)	0	0
カンピロバクター胃腸炎	7(<1)	4(<1)	0	0
カンピロバクター腸感染	2(<1)	1(<1)	1(<1)	0
カンピロバクター感染	2(<1)	0	0	0
敗血症	6(<1)	0	5(<1)	0
敗血症性ショック	2(<1)	1(<1)	2(<1)	1(<1)
腹部敗血症	1(<1)	1(<1)	1(<1)	1(<1)
菌血症	1(<1)	0	0	0
尿毒性敗血症	1(<1)	0	1(<1)	0
サルモネラ菌性胃腸炎	3(<1)	1(<1)	1(<1)	0
サルモネラ症	1(<1)	0	0	0
サイトメガロウイルス性大腸炎	2(<1)	1(<1)	1(<1)	0
サイトメガロウイルス性消化管感染	1(<1)	0	0	0
サイトメガロウイルス感染	1(<1)	0	0	0
ブドウ球菌感染	3(<1)	1(<1)	0	0
ブドウ球菌皮膚感染	1(<1)	1(<1)	0	0
ブドウ球菌性膿瘍	1(<1)	0	0	0
ジアルジア症	2(<1)	1(<1)	0	0
ダニ皮膚炎	3(<1)	1(<1)	0	0
シラミ寄生	1(<1)	0	0	0
会陰膿瘍	3(<1)	1(<1)	0	0
胸壁膿瘍	1(<1)	0	0	0
会陰感染	1(<1)	0	0	0
腰筋膿瘍	1(<1)	0	1(<1)	0
伝染性単核症	2(<1)	2(<1)	1(<1)	1(<1)

	クローン病 (n=1349)			
	有害事象	副作用	重篤な有害事象	重篤な副作用
エプスタイン・バーウイルス感染	1(<1)	0	0	0
乳頭腫ウイルス感染	2(<1)	1(<1)	0	0
肛門性器疣贅	1(<1)	0	0	0
肺結核	3(<1)	3(<1)	2(<1)	2(<1)
潜伏結核	1(<1)	0	0	0
エンテロウイルス感染	3(<1)	1(<1)	0	0
エンテロウイルス性胃腸炎	1(<1)	0	0	0
精巣炎	3(<1)	1(<1)	0	0
顎膿瘍	2(<1)	1(<1)	1(<1)	1(<1)
骨髄炎	1(<1)	0	0	0
ライム病	1(<1)	0	0	0
ポリアリ感染	1(<1)	0	0	0
乳腺炎	2(<1)	0	0	0
乳房膿瘍	1(<1)	0	0	0
ノロウイルス性胃腸炎	2(<1)	0	0	0
手足口病	2(<1)	1(<1)	0	0
コクサッキーウイルス感染	1(<1)	0	0	0
ガードネラ菌性陰炎	3(<1)	1(<1)	0	0
ヘリコバクター感染	2(<1)	0	0	0
トリコモナス症	1(<1)	0	0	0
エンテロバクター感染	1(<1)	0	0	0
腸球菌性尿路感染	1(<1)	0	0	0
大腸菌性陰炎	1(<1)	1(<1)	0	0
クレブシエラ性敗血症	1(<1)	0	1(<1)	0
ロタウイルス感染	1(<1)	0	0	0
赤痢菌性胃腸炎	1(<1)	1(<1)	0	0
髄膜炎	1(<1)	0	1(<1)	0
クリプトスポリジウム感染	1(<1)	0	1(<1)	0
ヘモフィルス感染	1(<1)	0	0	0
細菌性疾患キャリアー	1(<1)	0	0	0
伝染性軟属腫	1(<1)	0	0	0
トキソプラズマ症	1(<1)	0	0	0
ヒブリオ性胃腸炎	1(<1)	0	0	0

同一被験者は各PT及びSOCで1回のみカウントした。

数字は例数、()内は%

事象名: MedDRA/J ver. 14.0

対象と方法:

潰瘍性大腸炎又はクローン病患者を対象とした先行試験を完了した被験者及び中止した被験者の一部、並びに以前にベドリズマブの投与を受けたことがない新規被験者を対象として、ベドリズマブ 300mgを4週ごとに静脈内点滴投与した海外第Ⅲ相盲検試験のうち、クローン病患者1349例

[試験期間: 2009年5月22日～2017年10月31日、
投与期間: 2017年7月まで]

※本邦におけるベドリズマブの効能又は効果:

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り)

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り)

※本邦におけるベドリズマブの用法及び用量:

通常、成人にはベドリズマブ(遺伝子組換え)として1回300mg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。

Entyvio®