エンタイビオ点滴静注用300mg

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、武田薬品工業株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

武田薬品工業株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 2
1.5.1 起原又は発見の経緯 2
1.5.2 MLN0002 の開発の科学的背景・根拠 2
1.5.2.1 潰瘍性大腸炎の病態及び疫学 2
1.5.2.2 潰瘍性大腸炎の治療の現状及び問題点 2
1.5.2.3 本剤を開発する意義 3
1.5.3 開発の経緯 3
1.5.3.1 品質 3
1.5.3.2 非臨床試験 4
1.5.3.2.1 薬理試験 4
1.5.3.2.2 薬物動態試験 4
1.5.3.2.3 毒性試験 5
1.5.3.3 臨床試験 6
1.5.3.3.1 臨床開発計画 6
1.5.4 申請製剤、申請効能以外での開発 15
1.5.5 予定する効能又は効果、用法及び用量 15
1.5.6 治験相談等の経緯 15
1.5.7 本剤の特徴及び有用性 16
1.5.8 参考文献 17

表

表 1.5.3.3-1　GEMINI プログラムの概要（潰瘍性大腸炎患者を対象とした試験） 6
表 1.5.3.3-2　開発の経緯 12
表 1.5.5-1　効能又は効果、用法及び用量 15

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

MLN0002〔一般名：ベドリズマブ（遺伝子組換え）〕は、Millennium Pharmaceuticals, Inc.（2008 年より当社の米国子会社）が創製した、ヒトリンパ球の $\alpha_4\beta_7$ インテグリンに対するヒト化免疫グロブリン（Ig）G1 モノクローナル抗体である。

MLN0002 は、ヒトリンパ球上の $\alpha_4\beta_7$ インテグリンに特異的に結合し、$\alpha_4\beta_7$ インテグリンと消化管粘膜に発現する粘膜アドレシン細胞接着分子-1（MAdCAM-1）との接着を拮抗することで、消化管粘膜及び腸管関連リンパ系組織へのリンパ球浸潤を抑制する、新規作用機序の薬剤である。

1.5.2 MLN0002 の開発の科学的背景・根拠

1.5.2.1 潰瘍性大腸炎の病態及び疫学

炎症性腸疾患は原因が特定されていない慢性非特異性腸炎であり、潰瘍性大腸炎はクローン病と並んで炎症性腸疾患の一つとされる。

潰瘍性大腸炎は、直腸から結腸にかけての連続的な粘膜の炎症を特徴とし、しばしばびらんや潰瘍を形成するびまん性非特異性炎症である[1]。遺伝因子、免疫因子、環境因子等が組み合わさって発症すると考えられているが、病因はいまだに十分解明されていない。若年者から高齢者まで幅広い年齢層で発症し、発症年齢のピークは男性で 20～24 歳、女性で 25～29 歳である。若年者にも多い疾患であるため、疾患の発症が患者の社会生活に著しい影響を与えることが少なくない。近年、「難病の患者に対する医療等に関する法律」第 5 条第 1 項の規定に基づく、潰瘍性大腸炎の特定医療費（指定難病）受給者証所持者数は増加傾向にあり、平成 27 年度末時点では 166,085 人と報告されている[2]。

病態は寛解と再燃を繰り返し、活動期の主な症状としては、慢性の血便や粘血便、頻回の下痢、腹痛といった消化器症状の他、発熱、倦怠感、体重減少、貧血等の全身症状、その他に関節炎、壊疽性膿皮症等の腸管外合併症が見られる。中等症又は重症の患者では、左側結腸に病変が見られることが多く、排便回数の増加、血便、それに関連する腹部不快感を伴う。頻回の下痢の場合は外出も不自由になり、生活の質（QOL）も低下する。

1.5.2.2 潰瘍性大腸炎の治療の現状及び問題点

潰瘍性大腸炎の内科的治療戦略の基本は、速やかな寛解導入を図り、寛解状態を長期に維持することである。さらに望ましくはステロイド不使用状態で寛解を維持し、合併症の抑制、及び入院や手術の必要性を低減することである。

潰瘍性大腸炎の治療は、通常 5-アミノサリチル酸（5-ASA）製剤又はステロイド局所投与から開始し、効果の見られない患者に対しては全身性ステロイド又は免疫調節薬等のより強力な治療薬を併用又は単独で用いる。このような治療で十分な効果が得られる場合もあるが、多くの患者では効果不十分（抵抗性）であったり、ステロイドに対する依存性のため、ステロイドの長期投与を余儀なくされるといった問題が存在する。

近年、抗腫瘍壊死因子 α（TNFα）抗体の使用により、潰瘍性大腸炎の治療は改善されたが、抗 TNFα 抗体を投与しても効果が見られない症例（一次無効例）や、抗 TNFα 抗体に対する抗体の形成又はその他原因不明の抵抗性により寛解維持療法中に無効となる症例（二次無効

例）が見られることが問題となっている。海外で実施された他の抗 TNFα 抗体の臨床試験では、潰瘍性大腸炎患者の約 2/3 は抗 TNFα 抗体治療開始 1 年後の時点で寛解に至っていないことが示されており[3]、レトロスペクティブな海外の臨床研究では、潰瘍性大腸炎患者に対するインフリキシマブ及びアダリムマブの維持療法での二次無効率は、いずれも約 60%であったと報告されている[4]。初回の抗 TNFα 抗体治療失敗後は、一般的に次の抗 TNFα 抗体に対する反応性が大きく低下する傾向にある。

また、抗 TNFα 抗体は全身の免疫を抑制するため、結核の再発[5]、日和見感染症[6]や悪性腫瘍[7]といった重大な有害事象との関連性も指摘されている。免疫調節薬でも長期投与に伴う重篤な感染症や日和見感染症、リンパ腫の発現増加を引き起こす可能性があり、高用量のステロイドも種々の全身性の副作用（高血圧症、骨粗鬆症、感染症等）が見られる等、安全性に関する問題も多い。

以上のことから、既存の薬物治療では効果不十分な、中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者には、長期にわたり有効かつ安全な治療に対する大きなアンメットニーズが存在し、それを克服する新たな薬物治療が求められている。

1.5.2.3 本剤を開発する意義

MLN0002 は、$\alpha_4\beta_7$ インテグリンを標的とした新規モノクローナル抗体である。MLN0002 は $\alpha_4\beta_7$ インテグリンに特異的に結合し、$\alpha_4\beta_7$ インテグリンと MAdCAM-1 の接着に拮抗することで、消化管粘膜及び腸管関連リンパ系組織へのリンパ球浸潤を抑制し、潰瘍性大腸炎で見られる消化管粘膜の炎症を低減させる。一方で、他の α_4 又は β_7 インテグリンのヘテロ二量体（$\alpha_4\beta_1$ インテグリンや $\alpha_E\beta_7$ インテグリン等）には結合せず、中枢神経、皮膚等多くの臓器に発現する血管細胞接着分子-1（VCAM-1）との接着には拮抗しないため、全身的な免疫応答を阻害しないと考えられ、消化管選択的な免疫調節作用を示すことが期待される。

潰瘍性大腸炎の既存治療では、上述のとおり、十分な効果が得られない、又は全身性の免疫抑制作用に基づく副作用のため治療を継続できないといった治療上の問題が存在する。MLN0002 は、作用機序における特徴から、全身的な免疫抑制を伴わないと考えられ、既存治療で十分な効果が得られなかった患者にも有効性が期待できると考えられている。このような MLN0002 のプロファイルは、潰瘍性大腸炎に対する臨床上のニーズにこたえるものであり、中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の新たな治療選択肢となる可能性がある。

以上のことから、MLN0002 は、中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の既存治療における問題点を克服した新規治療薬として、開発の意義があると考えた。

1.5.3 開発の経緯

1.5.3.1 品質

MLN0002 の規格及び試験方法は、物理的化学的性質、安定性試験の成績及びバッチ分析結果並びに「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来製品）の規格及び試験方法の設定について」（平成 13 年 5 月 1 日付医薬審発第 571 号）に基づき設定した。また、設定した試験方法につきバリデーションを実施し、設定した規格及び試験方法が妥当であることを確認した。試験方法は特に規定しない場合は日本薬局方の通則、製剤総則及び一般試験法に準拠した。

本剤の安定性試験は、「生物薬品（バイオテクノロジー応用製品／生物起源由来製品）の安定性試験について」（平成10年1月6日付医薬審第6号）及び「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドライン」（平成9年5月28日付薬審第422号）に基づき実施した。長期保存試験では経時的な変化及び変動をほとんど示されなかった。加速試験において、[redacted]及び[redacted]にわずかに経時的変化は認められたものの全て規格の範囲内であり、本剤の保存温度2～8 °C での有効期間を36箇月と設定した。

1.5.3.2 非臨床試験

1.5.3.2.1 薬理試験

MLN0002による阻害は、$\alpha_4\beta_7$インテグリン/MAdCAM-1経路及び$\alpha_4\beta_7$インテグリン/フィブロネクチン経路に限定されることがこれまでの研究により示されている。

MLN0002は作動薬ではないので、免疫細胞からのサイトカインの放出は惹起せず、Treg細胞のTリンパ球に対する分裂抑制機能も阻害しない。細胞の$\alpha_4\beta_7$インテグリン機能は、MLN0002が除去されると24時間以内に曝露前の約50%に回復し、4日後にはほぼ完全に回復したことから、標的細胞の障害を誘導しないことが示唆された。

MLN0002の主な標的は、$\alpha_4\beta_7$インテグリンを高発現する白血球のサブタイプである。白血球のサブタイプには、$\alpha_4\beta_1$又は$\alpha_4\beta_7$のインテグリンのいずれかしか発現しないものも存在することから、MLN0002の薬力学的（PD）作用は、natalizumabなどの$\alpha_4\beta_1$及び$\alpha_4\beta_7$のインテグリン二重拮抗薬よりも選択的であると考えられる。サルにおいて、MLN0002及びnatalizumabによる細静脈外への白血球遊出を阻害したところ、結果的に血管系内の白血球が増加する作用はMLN0002投与よりnatalizumab投与で明らかに高く、MLN0002がnatalizumabに比べ、白血球の静脈から組織への游出に及ぼす影響が少ないことが示された。免疫監視機構には、白血球の静脈から組織への漏出が必要であることを考えると、MLN0002が、$\alpha_4\beta_1$及び$\alpha_4\beta_7$のインテグリン二重拮抗薬であるnatalizumabに比べ免疫監視機構を広範囲に損ねることはないことが推察される。また、サル実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）モデルを用いた実験から、中枢神経系（CNS）における免疫監視機能に対するMLN0002の影響がnatalizumabより限定されているという仮説が実証された。

また、MLN0002の薬理学的作用が消化管選択的な作用を示す追加データとして、全身の免疫監視機構に影響しないこと、すなわち、皮下免疫抗原に対する全身性のB細胞及びT細胞による免疫応答の誘導を損ねることはなく、皮膚、リンパ管及び二次リンパ器官の免疫監視機構も安定していたことが示された。さらに、適切な薬理学的応答を示す動物種を用いたGLP適用での安全性薬理試験及び毒性試験において、MLN0002は、消化管系、泌尿器系、呼吸器系、心血管系及び中枢神経系への影響を誘発しなかった。

以上の結果から、MLN0002は胃腸組織以外の免疫監視機構を損ねることのない消化管選択的な薬理学的プロファイルをもつことが示され、CNSなどの消化管以外の組織での免疫低下及び感染性合併症を最小限にすることができると期待される。

1.5.3.2.2 薬物動態試験

薬物動態試験では、薬物動態（PK）、トキシコキネティクス（TK）、PD及び免疫原性について評価した。

MLN0002は、他のモノクローナル抗体製剤と同様にCLが低値であり、V_{ss}も低値であった。MLN0002の$t_{1/2}$は、他のモノクローナル抗体製剤で報告された範囲内であった。MLN0002は、検討した投与量の範囲において概ね線形的なPKを示した。$\alpha_4\beta_7$インテグリンに対する結合飽和は投与直後に現れ、飽和が維持された期間は投与量に依存した。

MLN0002の免疫原性は、ウサギ抗ヒト抗体(RAHA)及び霊長類(サル)抗ヒト抗体(PAHA)を測定することで評価した。RAHA及びPAHAの発現は、単回及び反復投与毒性試験間により様々であった。低及び中用量（10及び30 mg/kg）の一部の動物では、RAHA/PAHAは、MLN0002のPK及びPDパラメータに対して中和作用を示したが、RAHA/PAHAが中和作用を示さない動物では、$\alpha_4\beta_7$インテグリンの持続的な結合飽和が認められた。最高用量（100 mg/kg）では、RAHA/PAHAはMLN0002のPK又はPDパラメータにほとんど影響を及ぼさなかった。無毒性量（NOAEL）である同用量において、反復投与毒性試験で用いたほとんどの動物で投与期間及び休薬期間にわたり標的である$\alpha_4\beta_7$インテグリンの持続的な飽和が維持された。

以上のように、MLN0002のPK、TK及びPDプロファイルを評価した結果、MLN0002は一般的なモノクローナル抗体製剤と類似したPKプロファイルを示し、検討した動物種においてMLN0002は$\alpha_4\beta_7$インテグリンへの阻害作用を示した。

1.5.3.2.3 毒性試験

単回及び反復投与毒性試験において、MLN0002の試験した最大曝露量において良好な忍容性を示し、毒性所見も認められなかった。GLP適用での13週間及び26週間反復投与毒性試験における機能的及び病理学的な検査成績、並びにカニクイザルを用いたGLP適用での単回投与による心血管系に関する安全性薬理試験成績から、MLN0002は、心血管系、消化管系、泌尿器系、呼吸器系及び中枢神経系に有害な作用を示さないと判断された。消化管粘膜でβ_7インテグリンを発現している白血球の減少が認められたが、これはMLN0002の主要な薬理学的作用（$\alpha_4\beta_7$インテグリンを発現している白血球の腸管への遊走を抑制）を示す変化と考えられた。

MLN0002の投与により最長で9ヵ月間$\alpha_4\beta_7$インテグリンを飽和させたサルにおいても顕性又は不顕性感染率は高値を示さなかったが、これらの成績は、MLN0002が、T細胞依存性抗体産生（TDAR）の一次応答及び二次応答など、全身性の自然免疫応答及び適応免疫応答に影響を及ぼさなかった成績と一致し、MLN0002による$\alpha_4\beta_7$インテグリンの阻害が、全身性の免疫応答に影響を及ぼさないこと、すなわち、MLN0002の消化管選択的な$\alpha_4\beta_7$インテグリン/MAdCAM-1経路阻害作用を示すものである。

MLN0002は、New Zealand whiteウサギの胚・胎児発生、カニクイザルの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に影響を及ぼさず、幼若カニクイザルを用いた反復投与毒性試験においても毒性所見は認められなかった。また、MLN0002は*in vitro*で$\alpha_4\beta_7$インテグリンを発現するヒト血液腫瘍細胞の細胞増殖及び細胞死に影響を及ぼさなかったこと、反復投与毒性試験において、細胞増殖及び細胞死に影響を及ぼさなかったこと、全身性の免疫抑制を示唆する変化は認められなかったことから、発がん性を有する可能性は低いと考えられた。さらに、MLN0002持続静注による局所刺激性は認められなかった。

以上のように、安全性薬理試験、反復投与毒性試験、がん原性に関する検討試験、生殖発生毒性試験及び幼若動物毒性試験において、ヒトの安全性に関して懸念される知見は認められなかった。

1.5.3.3 臨床試験

1.5.3.3.1 臨床開発計画

1.5.3.3.1.1 海外における臨床開発計画

海外では1998年にMLN0002（以下、本剤）の臨床開発を開始し、潰瘍性大腸炎の効能・効果取得のため、第I相及び第II相試験として計14試験（健康成人、潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者を対象とした試験を含む）を実施した。また、GEMINIプログラムと名づけた第III相試験では、中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者を対象に導入療法及び維持療法の有効性を検討したC13006試験、並びに長期投与試験であるC13008試験の2試験を実施した（表1.5.3.3-1）。

表1.5.3.3-1　GEMINIプログラムの概要（潰瘍性大腸炎患者を対象とした試験）

試験番号	治験の標題
C13006	中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者を対象にMLN0002の導入療法及び維持療法における有効性を検討する第III相、無作為割付、二重盲検、プラセボ対照試験（GEMINI 1）
C13008 [1)]	潰瘍性大腸炎又はクローン病患者を対象にMLN0002長期投与時の安全性及び有効性を検討する第III相非盲検試験（GEMINI LTS）

1) 20[redacted]年[redacted]月時点で最終報告書作成中

これらのGEMINIプログラムを含む臨床試験において、潰瘍性大腸炎患者における本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、米国、欧州でそれぞれ潰瘍性大腸炎の適応症について承認申請を行い、米国、欧州ともに2014年5月に販売許可を取得した。なお、米国、欧州ではクローン病の適応症も同時に販売許可を取得している。

1.5.3.3.1.2 国内での臨床開発計画

国内では、まず第I相試験（CPH-001試験）として、日本人の潰瘍性大腸炎患者を対象に、本剤150又は300 mgを反復投与したときの薬物動態及び安全性・忍容性を非盲検下で検討した。あわせて、本剤の薬力学的作用及び有効性についても検討した。

第I相試験終了後、海外の潰瘍性大腸炎患者で有効性が検証され、かつ安全性に大きな問題がなかった本剤300 mgを用いて、日本人潰瘍性大腸炎患者を対象に導入療法及び維持療法の有効性及び安全性を検討する第III相試験（CCT-101試験）を実施し、現在試験継続中である。

臨床データパッケージとしては、日本人潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内臨床試験（CPH-001試験及びCCT-101試験）に加え、海外第III相試験（C13006試験）及び第I相試験（C13009試験、C13012試験及びC13013試験）の計6試験を評価資料として用いた。また、本剤の薬物動態、薬力学的作用、有効性及び安全性を検討するために海外臨床試験（C13001試験、C13005試験、M200-022試験、C13002試験及びC13008試験）を参考資料として用いた。

以下に評価資料として用いた試験の結果概要について記載した。

(1) 国内第Ⅰ相 反復投与試験（CPH-001）

日本人の潰瘍性大腸炎患者を対象として、本剤150又は300 mgを3回（1、15及び43日目に各1回）反復投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性を検討することを主目的とした非盲検試験を実施した。あわせて、本剤の薬力学及び有効性についても検討した。

MLN0002の血清中濃度は、本剤投与後1、15及び43日目のいずれにおいても投与量に依存して上昇した。また、同一投与量内において15及び43日目の投与前の血清中MLN0002濃度は概ね同じであり、反復投与による蓄積は見られなかった。

本剤の薬力学作用として$\alpha_4\beta_7$インテグリン飽和度を評価した結果、本剤150及び300 mgのいずれの投与量でも、本剤の初回投与（1日目）直後からほぼ完全な$\alpha_4\beta_7$インテグリン飽和を示し、本剤150 mg群では99日目まで、本剤300 mg群では155日目までこの最大レベルの飽和が維持された。

有効性について、部分Mayoスコアにて評価したところ、本剤150 mg群の2例は、1日目投与前は寛解状態（部分Mayoスコアが2以下でかつすべてのサブスコアが1以下）でなかったが、本剤投与により71日目にいずれの被験者も改善（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、並びに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）が見られた。

安全性については、有害事象が9例全例に見られ、計35件報告された。最も多く見られた有害事象は鼻咽頭炎であり、本剤300 mg群の4例（66.7%）に見られた。重篤な有害事象は2例（本剤150 mg群の結腸異形成及び本剤300 mg群のイレウス）に発現し、いずれも治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。一方、死亡及び治験薬の投与中止に至った有害事象は見られなかった。

以上から、日本人の潰瘍性大腸炎患者を対象として、本剤300 mgまでの用量を1、15及び43日目に静脈内点滴投与したときの忍容性は良好であることが示された。

(2) 海外第Ⅰ相 製剤間比較・QT間隔検討試験（C13009試験）

健康成人を対象として、本剤の製造法C製剤300 mgを単回静脈内点滴投与したときの薬物動態及び薬力学を非盲検下で検討した。また、本剤の製造法B製剤600 mg又は製造法C製剤600 mgを単回静脈内点滴投与したときの薬物動態及び薬力学を検討するため、健康成人を対象とした二重盲検、無作為割付、プラセボ対照、並行群間比較試験を実施した。あわせて、安全性及び忍容性を検討した。

その結果、薬物動態プロファイルは製造法B製剤と製造法C製剤とでほぼ同等であり、2相性の消失を示した。製造法B製剤600 mg及び製造法C製剤600 mgの平均血清中薬物濃度推移は類似しており、両製剤のC_{max}及びAUC_{∞}は同程度で、製剤間の幾何平均値の比の90%信頼区間は生物学的同等性の基準内（0.80～1.25）であった。

薬力学マーカーであるAct-1及びMAdCAM-1-Fc結合阻害率については、投与後の最初の測定時点から、ほぼ完全な阻害作用（$\alpha_4\beta_7$インテグリンの飽和）を示し、$\alpha_4\beta_7$インテグリン飽和の持続期間は、製造法B製剤と製造法C製剤間、製造法C製剤の投与量間で同様の結果であった。

安全性については、本剤（製造法C製剤300 mg、製造法B製剤600 mg及び製造法C製剤600 mg）では、本剤の作用機序に関連すると考えられる上気道感染の増加が見られたが、そ

の安全性プロファイルは良好であった。また、本剤群（製造法 B 製剤 600 mg 群及び製造法 C 製剤 600 mg 群）では、いずれの測定時点においても QT 間隔の延長は見られなかった。

（3）海外第 I 相 $CD4^+/CD8^+$比検討試験（C13012）

健康成人を対象として、本剤 450 mg を単回静脈内点滴投与したときの投与前後における脳脊髄液中 $CD4^+/CD8^+$比の変化を検討することを主目的とした非盲検試験を実施した。

その結果、本剤は、ヒトの脳脊髄液中 $CD4^+$及び $CD8^+$リンパ球数、又は $CD4^+/CD8^+$比に対して影響を及ぼさないことが示され、本剤が中枢神経系の免疫系を阻害せず、PML 等の日和見感染症の発症リスクを増加させないという仮説を支持するものであった。

（4）海外第 I 相 免疫応答検討試験（C13013）

健康成人を対象として、本剤 750 mg を単回静脈内点滴投与したときの非経口 B 型肝炎ワクチン及び経口コレラワクチンに対する適応免疫応答への影響を検討することを主目的とした、二重盲検、無作為割付、プラセボ対照試験を実施した。

その結果、B 型肝炎ワクチン接種前に本剤を投与しても、測定された MLN0002 の血清中濃度範囲では、セロコンバージョン率及び抗 HBs 抗体価への影響は見られなかった。一方、経口コレラワクチン（Dukoral）投与前に本剤を投与すると、セロコンバージョン率の低下が見られた。本剤群では血清中抗コレラトキシン IgG 抗体価はプラセボ群より低く、便中のコレラトキシン特異的な IgA 抗体の全 IgA 抗体に対する割合も低かった。また、血清中ビブリオ菌抗体価は、本剤群と比較してプラセボ群の方が高かった。

以上のことから、本剤は非経口による抗原投与に対する適応免疫応答には影響しなかったが、経口（胃腸）での抗原投与に対する適応免疫応答を減弱させることが示された。

（5）国内第 III 相 導入・維持検証試験（CCT-101）

中等症又は重症の日本人潰瘍性大腸炎患者を対象として、本剤 300 mg を静脈内点滴投与したときの導入療法及び維持療法における有効性、安全性及び薬物動態を二重盲検、無作為割付、プラセボ対照により検討した（現在継続中）。

1）導入期

コホート 1 では、被験者をプラセボ群又は本剤 300 mg 群のいずれかに 1：2 の割合で無作為割付し、治験薬を二重盲検下で投与した。また、コホート 2 は、組み入れた被験者に対し、本剤 300 mg を非盲検下で投与した。

有効性について、主要評価項目である 10 週目改善率は、コホート 1 のプラセボ群及び本剤群でそれぞれ 32.9%及び 39.6%であった。10 週目改善率の本剤群とプラセボ群との投与群間差（両側 95%信頼区間）は 6.7%（-5.922%～19.337%）であり、統計学的に有意な差は見られなかったものの（p=0.2722）、10 週目改善率はプラセボ群と比較して本剤群で高かった。また、副次評価項目である 10 週目寛解率及び 10 週目粘膜治癒率についても、本剤群とプラセボ群との投与群間差（両側 95%信頼区間）は、それぞれ 6.1%（-3.131%～15.326%）及び 6.1%（-6.297%～18.492%）であり、統計学的に有意な差は見られなかったものの（それぞれ p=0.1980、p=0.3168）、10 週目寛解率及び 10 週目粘膜治癒はプラセボ群と比較して本剤群で高かった。

安全性について、有害事象の発現頻度は、コホート1のプラセボ群、コホート1の本剤群及びコホート2でそれぞれ52.4%（43/82例）、50.0%（82/164例）及び71.7%（33/46例）であった。有害事象の程度は大部分が軽度又は中等度であり、高度の有害事象は、コホート1のプラセボ群1例（肛門膿瘍）、コホート1の本剤群1例（潰瘍性大腸炎）、コホート2の4例（潰瘍性大腸炎、脱水及び急性腎前性腎不全の1例、潰瘍性大腸炎2例、高血糖1例）に見られた。重篤な有害事象の発現頻度は、コホート1のプラセボ群及び本剤群並びにコホート2でそれぞれ4.9%（4/82例）、6.1%（10/164例）及び13.0%（6/46例）であり、転帰はいずれも軽快又は回復だった。導入期における本剤の忍容性は良好であり、安全性について大きな問題は見られなかった。

2）維持期

導入期で本剤の投与を受け、10週目に改善した被験者（10週目改善例）を14週目に維持期に組み入れ、プラセボ群又は本剤300 mg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投与した。

導入期でプラセボの投与を受け、10週目に改善した被験者については、引き続き二重盲検下でプラセボ群に割り付けることとした。

有効性について、主要評価項目である60週目寛解率は、維持期無作為化例のプラセボ群及び本剤群でそれぞれ31.0%及び56.1%であった。60週目寛解率の本剤群とプラセボ群との投与群間差（両側95%信頼区間）は25.1%（4.500%～45.790%）であり、統計学的に有意な差が見られた（p=0.0210）。また、副次評価項目では、持続改善率及び60週目粘膜治癒率は、本剤群とプラセボ群との投与群間差（両側95%信頼区間）がそれぞれ30.1%（9.629%～50.650%）及び30.1%（9.572%～50.590%）であり、統計学的に有意な差が見られ（それぞれp=0.0067及びp=0.0066）、持続寛解率及び60週目ステロイドフリー寛解率は、本剤群とプラセボ群との投与群間差（両側95%信頼区間）がそれぞれ10.2%（-7.472%～27.797%）及び26.2%（-7.671%～59.979%）であり、統計学的に有意な差は見られなかった（それぞれp=0.2090及びp=0.1571）ものの、いずれもプラセボ群と比較して本剤群で高かった。

安全性について、有害事象の発現頻度は、維持期無作為化例のプラセボ群、維持期無作為化例の本剤群及びプラセボ継続例でそれぞれ78.6%（33/42例）、87.8%（36/41例）及び69.2%（18/26例）であった。有害事象の程度は大部分が軽度又は中等度であり、高度の有害事象は、維持期無作為化例のプラセボ群2例（子宮内膜症1例、潰瘍性大腸炎及び肉芽腫性皮膚炎を発現した1例）、維持期無作為化例の本剤群2例（発熱、筋肉痛及び関節痛を発現した1例、潰瘍性大腸炎1例）に見られた。重篤な有害事象の発現頻度は、維持期無作為化例のプラセボ群、本剤群及びプラセボ継続例でそれぞれ7.1%（3/42例）、9.8%（4/41例）及び3.8%（1/26例）であり、転帰はいずれも回復であった。維持期における本剤の忍容性は良好であり、安全性について大きな問題は見られなかった。

（6）海外第III相 導入・維持検証試験（C13006）

中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者を対象として本剤300 mgを静脈内点滴投与したときの導入療法及び維持療法における有効性を無作為割付、二重盲検、プラセボ対照により検討した。あわせて、導入療法及び維持療法における本剤の安全性を検討した。

1）導入期

コホート1では、被験者をプラセボ群又は本剤群のいずれかに2:3の割合で無作為割付し、二重盲検下で投与した。また、コホート2では、組み入れた被験者に対し、本剤300 mgを非盲検下で投与した。

有効性について、主要評価項目である6週目改善率は、プラセボ群及び本剤群でそれぞれ25.5%及び47.1%であった。調整済み改善率の本剤群とプラセボ群との投与群間差（両側95%信頼区間）は21.7%（11.6%～31.7%）であり、統計学的に有意な差が見られた（$p<0.0001$）。また、副次評価項目である6週目寛解率及び6週目粘膜治癒率についても、調整済み寛解率及び粘膜治癒率の本剤群とプラセボ群との投与群間差（両側95%信頼区間）は、それぞれ11.5%（4.7%～18.3%）及び16.1%（6.4%～25.9%）であり、いずれも統計学的に有意な差が見られた（それぞれ$p=0.0009$及び$p=0.0012$）。

安全性について、有害事象の発現頻度は、コホート1のプラセボ群、本剤群及びコホート2の本剤群でそれぞれ46%（69/149例）、40%（90/225例）及び47%（247/521例）であり、ほとんどの有害事象が軽度又は中等度であった。高度の有害事象の発現頻度はコホート1のプラセボ群、本剤群及びコホート2の本剤群でそれぞれ4%（6/149例）、2%（5/225例）及び3%（18/521例）であった。重篤な有害事象の発現頻度はコホート1のプラセボ群、本剤群及びコホート2でそれぞれ7%（10/149例）、2%（5/225例）及び4%（20/521例）であった。転帰は、ほとんどが回復であった。

2）維持期

導入期で本剤の投与を受け、6週目に改善した被験者については、プラセボ群、本剤4週ごと投与（Q4W）群又は本剤8週ごと投与（Q8W）群のいずれかに1：1：1の割合で無作為割付し、二重盲検下で投与した。

導入期で本剤の投与を受け、6週目に改善が見られなかった被験者については、本剤Q4W群に割付し、本剤300 mgを非盲検下で4週ごとに投与した。また、導入期でプラセボの投与を受けた被験者については、引き続きプラセボ群に割付し、二重盲検下で投与した。

有効性について、主要評価項目である52週目寛解率は、プラセボ群、本剤Q8W群及び本剤Q4W群でそれぞれ15.9%、41.8%及び44.8%であった。調整済み寛解率の本剤Q8W群及び本剤Q4W群とプラセボ群との投与群間差（両側95%信頼区間）は、それぞれ26.1%（14.9%～37.2%）及び29.1%（17.9%～40.4%）であり、本剤Q8W群及び本剤Q4W群ともに、統計学的に有意な差が見られた（いずれも$p<0.0001$）。また、副次評価項目である持続改善率、52週目粘膜治癒率、持続寛解率、52週目ステロイドフリー寛解率についても、本剤Q8W群及び本剤Q4W群では、統計学的に有意な差が見られた。

安全性について、有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤Q8W群及び本剤Q4W群でそれぞれ84%（106/126例）、82%（100/122例）及び81%（101/125例）であり、ほとんどの有害事象が軽度又は中等度であった。高度の有害事象の発現頻度はプラセボ群、本剤Q8W群及び本剤Q4W群でそれぞれ10%（13/126例）、6%（7/122例）及び8%（10/125例）であった。重篤な有害事象の発現頻度は、プラセボ群、本剤Q8W群及び本剤Q4W群でそれぞれ16%（20/126例）、8%（10/122例）及び9%（11/125例）であり、投与群間で発現頻度に大きな違いは見られなかった。転帰は、ほとんどが回復であった。

52 週間の治験では、本剤の忍容性は良好であり、本剤両投与群での安全性プロファイルに明らかな違いはなかった。

国内外の開発経緯については、表 1.5.3.3-2 に示した。

表 1.5.3.3-2　開発の経緯

試験項目			[redacted]
品質	製造	原薬	
		製剤	
	管理 (又は規格及び試験方法)	原薬	
		製剤	
	安定性試験	原薬	
		製剤	

表 1.5.3.3-2　開発の経緯（続き）

試験項目			[redacted]
非臨床	薬理	効力を裏付ける試験	
		副次的薬理試験	
		安全性薬理試験	
	動態	薬物動態試験	
	毒性	単回投与毒性試験	
		反復投与毒性試験	
		遺伝毒性試験	
		がん原性試験	
		生殖発生毒性試験	
		局所刺激性試験	
		その他の毒性試験	

表 1.5.3.3-2　開発の経緯（続き）

	地域	主要試験（試験番号）		資料区分
臨床	国内	第I相	反復投与試験（CPH-001）	評価
		第III相	導入・維持検証試験（CCT-101）	評価
	海外	第I相	製剤間比較・QT 間隔検討試験（C13009）	評価
			$CD4^+/CD8^+$比検討試験（C13012）	評価
			免疫応答検討試験（C13013）	評価
			単回投与試験（C13001）	参考
			低体重及び高体重の比較試験（C13005）	参考
		第II相	用量反応性試験（M200-022）	参考
			反復投与試験（C13002）	参考
		第III相	導入・維持検証試験（C13006）	評価
			長期投与試験（C13008）	参考

1.5.4 申請製剤、申請効能以外での開発

現在、国内では、クローン病を対象とした静注製剤の第 III 相試験実施中である。また、潰瘍性大腸炎及びクローン病の維持療法の効能取得のため、MLN0002 の皮下投与製剤の国際共同第 III 相試験を実施中である。また、海外では、潰瘍性大腸炎及びクローン病の小児患者を対象に、第 II 相試験を実施中であり、[redacted]である。

1.5.5 予定する効能又は効果、用法及び用量

品質、非臨床試験及び臨床試験を踏まえ、表 1.5.5-1 に示す効能又は効果、用法及び用量を設定した。

表 1.5.5-1　効能又は効果、用法及び用量

販売名	エンタイビオ点滴静注用 300 mg
申請区分	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
適応症（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）
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 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。

1.5.6 治験相談等の経緯

本剤の開発に際し、以下の対面助言を行った。

(1) [redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：受付番号第[redacted]号）
[redacted]の妥当性について相談し、総合機構の了承を得た。

(2) [redacted]相談（オーファン以外）（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：受付番号第[redacted]号）
[redacted]の妥当性について相談し、[redacted]等について総合機構の了承を得た。

(3) [redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：受付番号[redacted]号, [redacted]号, [redacted]号, [redacted]号, [redacted]号）
[redacted]について、[redacted]を受けた。

(4) [redacted]相談（オーファン以外）（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：受付番号第[redacted]号）
本剤の[redacted]の妥当性について相談し、総合機構の了承を得た。

1.5.7 本剤の特徴及び有用性

本剤は、ヒトリンパ球上の $\alpha_4\beta_7$ インテグリンに特異的に結合し、$\alpha_4\beta_7$ インテグリンと消化管粘膜に発現する MAdCAM-1 との接着を拮抗することで、消化管粘膜及び腸管関連リンパ系組織へのリンパ球浸潤を抑制し、潰瘍性大腸炎で見られる消化管粘膜の炎症を低減させる新しい作用機序の薬剤である。本剤は、消化管選択的に免疫システムを調節することにより、既存治療で十分な効果が得られなかったり、全身免疫作用に基づく副作用の問題から治療を継続できないような潰瘍性大腸炎患者にとって、新たな治療選択肢となる可能性がある。

中等症又は重症の日本人潰瘍性大腸炎患者を対象とした CCT-101 試験では、維持期の主要評価項目である 60 週目寛解率について本剤群とプラセボ群の間で統計学的に有意な差が見られ、維持期の有効性が検証された。また、維持期の主要及び副次評価項目は、抗 TNFα 抗体治療歴の有無にかかわらず、本剤群がプラセボ群を上回っており、加えて粘膜治癒効果が認められること、ステロイド依存から離脱し、ステロイド不使用状態での寛解が望めること、患者の QOL 改善が見られること等の付加的な有効性の結果も本剤の臨床試験成績から示された。

一方、導入期の主要評価項目である 10 週目改善率については、本剤群とプラセボ群の間で統計学的に有意な差は見られず、本剤群のプラセボ群に対する優越性は検証されなかった。その理由として、抗 TNFα 抗体治療歴なしの被験者では C13006 試験と同様に本剤群がプラセボ群を上回っていたものの、抗 TNFα 抗体治療歴ありの被験者では本剤群とプラセボ群の差が見られなかったことが考えられる。しかしながら、維持期では抗 TNFα 抗体治療歴の有無にかかわらず有効性が見られていること、導入期及び維持期を通じて抗 TNFα 抗体治療歴の有無にかかわらず安全性に大きな問題は見られていないことから、抗 TNFα 抗体治療歴ありの被験者においても投与継続によりベネフィットを享受できる場合が少なからず存在し、導入療法としての本剤の投与には意義があると考えられた。なお、長期にわたり治療効果が認められない患者に漫然と投与されることがないよう、本剤による治療反応を適切な時期に判定し、治療反応が得られない場合には、治療法を再考することを添付文書にて注意喚起することとした。さらに、製造販売後調査を通じて、日本の実臨床における本剤の有効性に関する情報も収集する予定である。

以上のことから、本剤は、中等症から重症の潰瘍性大腸炎患者で、他の薬物療法（副腎皮質ステロイド、AZA 等）等の適切な治療を行っても改善が見られず、抗 TNFα 抗体の使用が推奨されるような患者において、新たな治療選択肢になり得るものと考えられる。

一方で、本剤の作用機序、国内外臨床試験成績及び市販後データから、本剤投与時の重要な特定されたリスクとして過敏性反応を含む Infusion reaction、重要な潜在的リスクとして感染症（進行性多巣性白質脳症以外）、進行性多巣性白質脳症及び悪性腫瘍が挙げられる。しかしながら、医薬品リスク管理計画において、これらの有害事象を安全性検討事項とし、製造販売後も引き続き情報収集、添付文書及び患者向け医薬品ガイドでの注意喚起等を行うことから、これらのリスクは十分に管理できると考えられる。

以上、本剤は潰瘍性大腸炎の既存治療では十分な効果が得られない、又は全身性の免疫抑制作用に基づく副作用のため治療を継続できないといった患者における臨床上のニーズに応

えるものであり、新たな作用機序を有する治療選択肢の一つとして本剤の有用性は高いと考えられる。

1.5.8 参考文献

[1] 「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班（鈴木班）. 潰瘍性大腸炎診断基準（2010年2月改訂）. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究 平成27年度 分担研究報告書 別冊. 2016. p.1-3.

[2] 難病情報センター 特定医療費（指定難病）受給者証所持者数. 2017年5月10日閲覧. http://www.nanbyou.or.jp/entry/5354.

[3] Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med. 2005;353:2462-76.

[4] Ma C, Huang V, Fedorak DK, Kroeker KI, Dieleman LA, Halloran BP, et al. Outpatient Ulcerative Colitis Primary Anti-TNF Responders Receiving Adalimumab or Infliximab Maintenance Therapy Have Similar Rates of Secondary Loss of Response. J Clin Gastroenterol. 2015;49(8):675-82.

[5] Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. N Engl J Med. 2001;345(15):1098-104.

[6] Ford AC, Peyrin-Biroulet L. Opportunistic infections with anti-tumor necrosis factor-α therapy in inflammatory bowel disease: meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Gastroenterol. 2013;108(8):1268-76.

[7] Long MD, Martin CF, Pipkin CA, Herfarth HH, Sandler RS, Kappelman MD. Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer among patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2012;143(2):390-9.

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料 2

表

表 1.6-1　MLN0002 の潰瘍性大腸炎に対する承認取得状況 2

1.6 外国における使用状況等に関する資料

（1）外国での許可及び使用状況

MLN0002は、米国及び欧州で2014年5月に潰瘍性大腸炎及びクローン病の治療薬として販売許可を取得して以降、アジア、オーストラリア、欧州、北米及び南米を含む、60ヵ国以上にて潰瘍性大腸炎の適応で承認され、既に販売されている（2018年2月現在）。

米国及び欧州における、MLN0002の潰瘍性大腸炎に対する承認取得状況を表1.6-1に示す。米国及び欧州のlabeling及び企業中核データシートを添付した。

表1.6-1　MLN0002の潰瘍性大腸炎に対する承認取得状況

国名	販売名	販売許可／販売承認年月日	剤型	含量	効能・効果 用法・用量
米国	Entyvio™	2014年 5月20日	注射剤	300 mg バイアル	【効能・効果】 抗TNFα抗体又は免疫調節薬による治療に対し、効果不十分、効果減弱、若しくは不耐性である、又は副腎皮質ステロイドによる治療に対し、効果不十分、不耐性、若しくは依存性を示す、中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎を有する成人における、臨床的改善の導入及び維持、寛解の導入及び維持、内視鏡的粘膜所見の改善、並びに副腎皮質ステロイド非併用下での寛解達成 【用法・用量】 0、2、6週目及びその後8週ごとに本剤300 mgを約30分以上かけて静脈内点滴投与する
欧州	Entyvio®	2014年 5月22日	注射剤	300 mg バイアル	【効能・効果】 抗TNFα抗体又は従来の治療に対し、効果不十分、効果減弱、又は不耐性である、中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎を有する成人の治療 【用法・用量】 0、2、6週目及びその後8週ごとに本剤300 mgを静脈内点滴投与する。本剤の効果が減弱した患者については、本剤300 mgの投与頻度を4週ごとに増やすと有効なことがある

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use ENTYVIO safely and effectively. See full prescribing information for ENTYVIO.

ENTYVIO (vedolizumab) for injection, for intravenous use
Initial U.S. Approval: 2014

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Dosage and Administration	
Important Administration Instructions (2.1)	02/2018
Reconstitution and Dilution Instructions (2.4)	02/2018

----------INDICATIONS AND USAGE----------

ENTYVIO is an integrin receptor antagonist indicated for:

Adult Ulcerative Colitis (UC) (1.1)

- Adult patients with moderately to severely active UC who have had an inadequate response with, lost response to, or were intolerant to a tumor necrosis factor (TNF) blocker or immunomodulator; or had an inadequate response with, were intolerant to, or demonstrated dependence on corticosteroids:
  - inducing and maintaining clinical response
  - inducing and maintaining clinical remission
  - improving endoscopic appearance of the mucosa
  - achieving corticosteroid-free remission

Adult Crohn's Disease (CD) (1.2)

- Adult patients with moderately to severely active CD who have had an inadequate response with, lost response to, or were intolerant to a TNF blocker or immunomodulator; or had an inadequate response with, were intolerant to, or demonstrated dependence on corticosteroids:
  - achieving clinical response
  - achieving clinical remission
  - achieving corticosteroid-free remission

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

- Recommended dosage in UC and CD: 300 mg infused intravenously over approximately 30 minutes at zero, two and six weeks, then every eight weeks thereafter. (2.3)
- Discontinue ENTYVIO in patients who do not show evidence of therapeutic benefit by Week 14. (2.3)
- Reconstitute ENTYVIO lyophilized powder with Sterile Water for Injection and dilute in 250 mL of sterile 0.9% Sodium Chloride Injection or sterile Lactated Ringer's Injection prior to administration. See Full Prescribing Information for complete reconstitution, dilution and storage instructions. (2.4)
- Bring patients up to date with all immunizations (according to current immunization guidelines) before initiating treatment with ENTYVIO. (2.2)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

For injection: 300 mg vedolizumab in a single-dose vial. (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

Patients who have had a known serious or severe hypersensitivity reaction to ENTYVIO or any of its excipients. (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- Hypersensitivity Reactions (including anaphylaxis): Discontinue ENTYVIO if anaphylaxis or other serious allergic reactions occur. (5.1)
- Infections: Treatment with ENTYVIO is not recommended in patients with active, severe infections until the infections are controlled. Consider withholding ENTYVIO in patients who develop a severe infection while on treatment with ENTYVIO. (5.2)
- Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: Although no cases have been observed in ENTYVIO clinical trials, JCV infection resulting in progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) and death has occurred in patients treated with another integrin receptor antagonist. A risk of PML cannot be ruled out. Monitor patients for any new or worsening neurological signs or symptoms. (5.3)

----------ADVERSE REACTIONS----------

Most common adverse reactions (incidence ≥3% and ≥1% higher than placebo): nasopharyngitis, headache, arthralgia, nausea, pyrexia, upper respiratory tract infection, fatigue, cough, bronchitis, influenza, back pain, rash, pruritus, sinusitis, oropharyngeal pain, and pain in extremities. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Takeda Pharmaceuticals at 1-877-TAKEDA-7 (1-877-825-3327) or FDA at 1-800-FDA-1088 or *www.fda.gov/medwatch.*

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide

Revised: 02/2018

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
- 1.1 Adult Ulcerative Colitis
- 1.2 Adult Crohn's Disease

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
- 2.1 Important Preparation and Administration Instructions
- 2.2 Prior to Administration of ENTYVIO
- 2.3 Dosage in Adults with Ulcerative Colitis or Crohn's Disease
- 2.4 Reconstitution and Dilution Instructions

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
- 5.1 Infusion-Related Reactions and Hypersensitivity Reactions
- 5.2 Infections
- 5.3 Progressive Multifocal Leukoencephalopathy
- 5.4 Liver Injury
- 5.5 Live and Oral Vaccines

6 ADVERSE REACTIONS
- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Immunogenicity

7 DRUG INTERACTIONS
- 7.1 Natalizumab
- 7.2 TNF Blockers
- 7.3 Live Vaccines

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
- 8.1 Pregnancy
- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES
- 14.1 Clinical Studies in Ulcerative Colitis
- 14.2 Clinical Studies in Crohn's Disease

15 REFERENCES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Adult Ulcerative Colitis

ENTYVIO (vedolizumab) is indicated for:

- inducing and maintaining clinical response,
- inducing and maintaining clinical remission,
- improving the endoscopic appearance of the mucosa, and
- achieving corticosteroid-free remission

in adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis who have had an inadequate response with, lost response to, or were intolerant to a tumor necrosis factor (TNF) blocker or immunomodulator; or had an inadequate response with, were intolerant to, or demonstrated dependence on corticosteroids.

1.2 Adult Crohn's Disease

ENTYVIO (vedolizumab) is indicated for:

- achieving clinical response,
- achieving clinical remission, and
- achieving corticosteroid-free remission

in adult patients with moderately to severely active Crohn’s disease who have had an inadequate response with, lost response to, or were intolerant to a tumor necrosis factor (TNF) blocker or immunomodulator; or had an inadequate response with, were intolerant to, or demonstrated dependence on corticosteroids.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Important Preparation and Administration Instructions

- Administer ENTYVIO as an intravenous infusion over 30 minutes. Do not administer as an intravenous push or bolus.
- Reconstitute ENTYVIO lyophilized powder with Sterile Water for Injection and dilute in 250 mL of sterile 0.9% Sodium Chloride Injection or sterile Lactated Ringer’s Injection prior to administration *[see Dosage and Administration (2.4)]*.
- After the infusion is complete, flush with 30 mL of sterile 0.9% Sodium Chloride Injection or sterile Lactated Ringer’s Injection.
- ENTYVIO should be administered by a healthcare professional prepared to manage hypersensitivity reactions including anaphylaxis, if they occur *[see Warnings and Precautions (5.1)]*. Appropriate monitoring and medical support measures should be available for immediate use. Observe patients during infusion and until the infusion is complete.

2.2 Prior to Administration of ENTYVIO

- Prior to initiating treatment with ENTYVIO, all patients should be brought up to date with all immunizations according to current immunization guidelines.

2.3 Dosage in Adults with Ulcerative Colitis or Crohn’s Disease

The recommended dosage of ENTYVIO in adults with ulcerative colitis or Crohn's disease is 300 mg administered by intravenous infusion at zero, two and six weeks and then every eight weeks thereafter.

Discontinue therapy in patients who show no evidence of therapeutic benefit by Week 14.

2.4 Reconstitution and Dilution Instructions

Reconstitution Instructions

1. Remove the flip-off cap from the single-dose vial and wipe with alcohol swab. Reconstitute ENTYVIO vial containing lyophilized powder with 4.8 mL of Sterile Water for injection at room temperature (20° to 25°C [68º to 77ºF]), using a syringe with a 21- to 25- gauge needle.
2. Insert the syringe needle into the vial through the center of the stopper and direct the stream of Sterile Water for Injection to the glass wall of the vial to avoid excessive foaming.
3. Gently swirl the vial for at least 15 seconds to dissolve the lyophilized powder. Do not vigorously shake or invert.
4. Allow the solution to sit for up to 20 minutes at room temperature to allow for reconstitution and for any foam to settle; the vial can be swirled and inspected for dissolution during this time. If not fully dissolved after 20 minutes, allow another 10 minutes for dissolution. Do not use the vial if the drug product is not dissolved within 30 minutes.
5. Visually inspect the reconstituted ENTYVIO solution for particulate matter and discoloration prior to dilution. Solution should be clear or opalescent, colorless to light brownish yellow and free of visible particulates. Do not administer reconstituted solution showing uncharacteristic color or containing particulates.
6. Once dissolved, gently invert vial three times.
7. Immediately, withdraw 5 mL (300 mg) of reconstituted ENTYVIO solution using a syringe with a 21- to 25- gauge needle. Discard any remaining portion of the reconstituted solution in the vial.

Dilution Instructions

Add the 5 mL (300 mg) of reconstituted ENTYVIO solution to 250 mL of sterile 0.9% Sodium Chloride Injection or Lactated Ringer's Injection and gently mix the infusion bag. Do not add other medicinal products to the prepared infusion solution or intravenous infusion set. Once reconstituted and diluted, use the infusion solution as soon as possible.

Discard any unused portion of the infusion solution**.**

Storage

Specific storage conditions and timing for the reconstituted solution in vial and diluted solution in the infusion bag are outlined in Table 1.

Do not freeze the reconstituted solution in the vial or the diluted solution in the infusion bag.

Table 1: Storage Instructions		
	Storage Condition	
	Refrigeration (2° to 8°C [36º to 46ºF])	Room temperature (20° to 25°C [68º to 77ºF])
Reconstituted Solution (in Sterile Water for Injection inside vial)	8 hours	Use immediately after reconstitution
Diluted Solution (in 0.9% Sodium Chloride Injection)	24 hours*,†	12 hours*
Diluted Solution (in Lactated Ringer's Injection)	6 hours*	Use immediately after dilution

*This time assumes the reconstituted solution is immediately diluted in the 0.9% Sodium Chloride Injection or Lactated Ringer's Injection and held in the infusion bag only. Any time that the reconstituted solution was held in vial should be subtracted from the time the solution may be held in the infusion bag.

†This period may include up to 12 hours at room temperature (20° to 25°C [68º to 77ºF]).

The combined storage time of reconstituted ENTYVIO solution in the vial and the diluted solution in the infusion bag with 0.9% Sodium Chloride Injection is a total of 12 hours at room temperature (20° to 25°C [68° to 77°F]) or 24 hours refrigerated (2° to 8°C [36º to 46ºF]). This combined storage time may include up to eight hours of the reconstituted solution in the vial at 2° to 8°C.

The combined storage time of reconstituted ENTYVIO solution in the vial and the diluted solution in the infusion bag with Lactated Ringer's Injection is a total of six hours refrigerated (2° to 8°C [36º to 46ºF]).

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

For injection: 300 mg of vedolizumab as a white to off-white lyophilized cake in a single-dose vial for reconstitution.

4 CONTRAINDICATIONS

ENTYVIO is contraindicated in patients who have had a known serious or severe hypersensitivity reaction to ENTYVIO or any of its excipients (such as dyspnea, bronchospasm, urticaria, flushing, rash and increased heart rate) *[see Warnings and Precautions (5.1) and Adverse Reactions (6.1)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Infusion-Related Reactions and Hypersensitivity Reactions

In UC Trials I and II and CD Trials I and III, hypersensitivity reactions occurred including a case of anaphylaxis (one out of 1434 patients [0.07%]) *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Allergic reactions including dyspnea, bronchospasm, urticaria, flushing, rash, and increased blood pressure and heart rate have also been observed. The majority were mild to moderate in severity as assessed by the investigator. Experience with other biologic medications suggests that hypersensitivity reactions and anaphylaxis to ENTYVIO may vary in their time of onset

from during infusion or immediately post-infusion to occurring up to several hours post-infusion.

If anaphylaxis or other serious allergic reactions occur, discontinue administration of ENTYVIO immediately and initiate appropriate treatment (e.g., epinephrine and antihistamines).

5.2 Infections

Patients treated with ENTYVIO are at increased risk for developing infections *[see Adverse Reactions (6.1)]*. The most commonly reported infections in clinical trials occurring at a rate greater on ENTYVIO than placebo involved the upper respiratory and nasal mucosa (e.g., nasopharyngitis, upper respiratory tract infection). Serious infections have also been reported in patients treated with ENTYVIO, including anal abscess, sepsis (some fatal), tuberculosis, salmonella sepsis, Listeria meningitis, giardiasis and cytomegaloviral colitis.

ENTYVIO is not recommended in patients with active, severe infections until the infections are controlled. Consider withholding treatment in patients who develop a severe infection while on treatment with ENTYVIO. Exercise caution when considering the use of ENTYVIO in patients with a history of recurring severe infections. Consider screening for tuberculosis (TB) according to the local practice. For progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), see *Warnings and Precautions (5.3)*.

5.3 Progressive Multifocal Leukoencephalopathy

Another integrin receptor antagonist has been associated with progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), a rare and often fatal opportunistic infection of the central nervous system (CNS). PML is caused by the John Cunningham (JC) virus and typically only occurs in patients who are immunocompromised.

In ENTYVIO clinical trials, patients were actively monitored for PML with frequent and regular screenings, and evaluations of any new, unexplained neurological symptoms, as necessary. While zero cases of PML were identified among patients with at least 24 months of exposure, a risk of PML cannot be ruled out. No claims of comparative safety to other integrin receptor antagonists can be made based on this data.

Monitor patients on ENTYVIO for any new onset, or worsening, of neurological signs and symptoms. Typical signs and symptoms associated with PML are diverse, progress over days to weeks, and include progressive weakness on one side of the body or clumsiness of limbs, disturbance of vision, and changes in thinking, memory, and orientation leading to confusion and personality changes. The progression of deficits usually leads to death or severe disability over weeks or months. If PML is suspected, withhold dosing with ENTYVIO and refer to a neurologist; if confirmed, discontinue dosing permanently.

5.4 Liver Injury

There have been reports of elevations of transaminase and/or bilirubin in patients receiving ENTYVIO. In general, the combination of transaminase elevations and elevated bilirubin without evidence of obstruction is generally recognized as an important predictor of severe liver injury that may lead to death or the need for a liver transplant in some patients. ENTYVIO should be discontinued in patients with jaundice or other evidence of significant liver injury *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

5.5 Live and Oral Vaccines

Prior to initiating treatment with ENTYVIO, all patients should be brought up to date with all immunizations according to current immunization guidelines *[see Dosage and Administration (2.2)]*. Patients receiving ENTYVIO may receive non-live vaccines (e.g., influenza vaccine injection) and may receive live vaccines if the benefits outweigh the risks. There are no data on

the secondary transmission of infection by live vaccines in patients receiving ENTYVIO *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

The following topics are also discussed in detail in the Warnings and Precautions section:

- Infusion-Related Reactions and Hypersensitivity Reactions *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Infections *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Progressive Multifocal Leukoencephalopathy *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Liver Injury *[see Warnings and Precautions (5.4)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The data described below reflect exposure to ENTYVIO in 3,326 patients and healthy volunteers in clinical trials, including 1,396 exposed for greater than one year, and 835 exposed for greater than two years.

The safety data described in *Table 2* are derived from four controlled Phase 3 trials (UC Trials I and II, and CD Trials I and III); data from patients receiving open-label ENTYVIO treatment at Weeks 0 and 2 (prior to entry into UC Trial II and CD Trial III) and from Weeks 6 to 52 (non-responders at Week 6 of UC Trial I and CD Trial I) are included *[see Clinical Studies (14.1 and 14.2)]*.

In these trials, 1,434 patients received ENTYVIO 300 mg for up to 52 weeks, and 297 patients received placebo for up to 52 weeks. Of these, 769 patients had ulcerative colitis and 962 patients had Crohn's disease. Patients were exposed for a mean duration of 259 days (UC Trials I and II) and 247 days (CD Trials I and III).

Adverse reactions were reported in 52% of patients treated with ENTYVIO and 45% of patients treated with placebo (UC Trials I and II: 49% with ENTYVIO and 37% with placebo; CD Trials I and III: 55% with ENTYVIO and 47% with placebo). Serious adverse reactions were reported in 7% of patients treated with ENTYVIO compared to 4% of patients treated with placebo (UC Trials I and II: 8% with ENTYVIO and 7% with placebo; CD Trials I and III: 12% with ENTYVIO and 9%, with placebo).

The most common adverse reactions (reported by ≥3% of patients treated with ENTYVIO in the UC Trials I and II and CD Trials I and III combined group and ≥1% higher than in combined placebo group) were nasopharyngitis, headache, arthralgia, nausea, pyrexia, upper respiratory tract infection, fatigue, cough, bronchitis, influenza, back pain, rash, pruritus, sinusitis, oropharyngeal pain and pain in extremities (*Table 2*).

Table 2. Adverse Reactions in ≥3% of ENTYVIO-treated Patients and ≥1% Higher than in Placebo (UC Trials I and II* and CD Trials I and III*)

Adverse Reaction	ENTYVIO† (N=1434)	Placebo‡ (N=297)
Nasopharyngitis	13%	7%
Headache	12%	11%
Arthralgia	12%	10%
Nausea	9%	8%
Pyrexia	9%	7%
Upper respiratory tract infection	7%	6%
Fatigue	6%	3%
Cough	5%	3%
Bronchitis	4%	3%
Influenza	4%	2%
Back pain	4%	3%
Rash	3%	2%
Pruritus	3%	1%
Sinusitis	3%	1%
Oropharyngeal pain	3%	1%
Pain in extremities	3%	1%

*Data from patients receiving open-label ENTYVIO treatment at Weeks 0 and 2 (prior to entry into UC Trial II and CD Trial III) and from Weeks 6 to 52 (non-responders at Week 6 of UC Trial I and CD Trial I) are included.

†Patients who received ENTYVIO for up to 52 weeks.

‡Patients who received placebo for up to 52 weeks.

Safety data for patients (n=279) in UC Trials I and II and CD Trials I and III who received ENTYVIO at Weeks 0 and 2 and were then randomized to placebo at Week 6 for up to 52 weeks, and for patients (n=416) in CD Trial II, a 10 week Crohn's disease trial, are similar to those listed in *Table 2*.

Infusion-Related Reactions and Hypersensitivity Reactions

Serious infusion-related reactions and hypersensitivity reactions including anaphylaxis have been reported following ENTYVIO administration in clinical trials *[see Warnings and Precautions (5.1)]*. In UC Trials I and II and Crohn's Trials I and III, one case of anaphylaxis [one out of 1434 patients treated with ENTYVIO (0.07%)] was reported by a Crohn's disease patient during the second infusion (symptoms reported were dyspnea, bronchospasm, urticaria, flushing, rash and increased blood pressure and heart rate) and was managed with discontinuation of infusion and treatment with antihistamine and intravenous hydrocortisone.

In UC Trials I and II and CD Trials I and III, 4% of patients treated with ENTYVIO and 3% of patients treated with placebo experienced an infusion-related reaction (IRR). The most frequently observed IRR in the patients treated with ENTYVIO (reported more than twice) were nausea, headache, pruritus, dizziness, fatigue, infusion-related reaction, pyrexia, urticaria and vomiting (each of these adverse reactions occurred in <1% in all patients treated with ENTYVIO) and no individual adverse reaction reported occurred at a rate above 1%. These

reactions generally occurred within the first two hours after the infusion and resolved with no treatment or following antihistamine and/or IV hydrocortisone treatment. Less than 1% of patients treated with ENTYVIO had IRRs assessed by the investigator as severe, and IRRs requiring discontinuation of study treatment occurred in <1%.

In clinical trials, for patients with mild IRRs or hypersensitivity reactions, physicians were allowed to pretreat with standard medical treatment (e.g., antihistamine, hydrocortisone and/or acetaminophen) prior to next infusion.

Infections

In UC Trials I and II and CD Trials I and III, the rate of infections was 0.85 per patient-year in the patients treated with ENTYVIO and 0.7 per patient-year in the patients treated with placebo *[see Warnings and Precautions (5.2)]*. The infections consisted primarily of nasopharyngitis, upper respiratory tract infection, sinusitis, and urinary tract infection. Two percent of patients discontinued ENTYVIO due to infections.

In UC Trials I and II and CD Trials I and III, the rate of serious infections was 0.07 per patient-year in patients treated with ENTYVIO and 0.06 per patient-year in patients treated with placebo. Serious infections were more common in Crohn's disease patients than ulcerative colitis patients, and anal abscesses were the most frequently reported serious adverse reaction in Crohn's disease patients. Over 48 months, there was no increase in the rate of serious infections.

In controlled- and open-label long-term extension trials in adults treated with ENTYVIO, serious infections have been reported, including anal abscess, sepsis (some fatal), tuberculosis, salmonella sepsis, Listeria meningitis, giardiasis and cytomegaloviral colitis.

In UC Trials I and II and CD Trials I and III, sepsis, including bacterial sepsis and septic shock, was reported in four of 1434 (0.3%) patients treated with ENTYVIO and in two of 297 patients treated with placebo (0.7%). During these trials, two Crohn's disease patients treated with ENTYVIO died due to reported sepsis or septic shock; both of these patients had significant comorbidities and a complicated hospital course that contributed to the deaths. In an open label long-term extension trial, additional cases of sepsis (some fatal), including bacterial sepsis and septic shock, were reported. The rate of sepsis in patients with ulcerative colitis or Crohn's disease receiving ENTYVIO was two per 1000 patient-years.

In clinical trials, all patients were screened for tuberculosis. One case of latent, pulmonary tuberculosis was diagnosed during the controlled trials with ENTYVIO. Additional cases of pulmonary tuberculosis were diagnosed during the open-label trial. All of these observed cases occurred outside the United States, and none of the patients had extrapulmonary manifestations.

Liver Injury

There have been reports of elevations of transaminase and/or bilirubin in patients receiving ENTYVIO *[see Warnings and Precautions (5.4)]*. In UC Trials I and II and CD Trials I and III, three patients reported serious adverse reactions of hepatitis, manifested as elevated transaminases with or without elevated bilirubin and symptoms consistent with hepatitis (e.g., malaise, nausea, vomiting, abdominal pain, anorexia). These adverse reactions occurred following two to five ENTYVIO doses; however, based on case report information it is unclear if the reactions indicated drug-induced or autoimmune etiology. All patients recovered following discontinuation of therapy with some requiring corticosteroid treatment. In controlled trials, the incidence of ALT and AST elevations ≥3 x ULN was <2% in patients treated with ENTYVIO and in patients treated with placebo. In the open-label trial, one additional case of serious hepatitis was observed.

Malignancies

In UC Trials I and II and CD Trials I and III, malignancies (excluding dysplasia and basal cell carcinoma) were reported in six of 1434 (0.4%) patients treated with ENTYVIO, including colon cancer (n=2), transitional cell carcinoma (n=1), breast cancer (n=1), carcinoid tumor of the appendix (n=1) and squamous cell carcinoma (n=1). Malignancy was reported in one of 297 (0.3%) patients treated with placebo (squamous cell carcinoma).

Malignancies (excluding dysplasia and basal cell carcinoma) observed during the ongoing open-label long-term extension trial included B-cell lymphoma, breast cancer, colon cancer, malignant hepatic neoplasm, malignant lung neoplasm, malignant melanoma, lung cancer of primary neuroendocrine carcinoma, renal cancer and squamous cell carcinoma. Overall, the number of malignancies in the clinical trials was small; however, long-term exposure was limited.

Live and Oral Vaccines

There are no data on the secondary transmission of infection by live vaccines in patients receiving ENTYVIO.

In a placebo-controlled study of healthy volunteers, 61 subjects were given a single ENTYVIO 750 mg dose (2.5 times the recommended dose), and 62 subjects received placebo followed by intramuscular vaccination with Hepatitis B surface antigen and oral cholera vaccine. After intramuscular vaccination with three doses of recombinant Hepatitis B surface antigen, those treated with ENTYVIO did not have lower rates of protective immunity to Hepatitis B virus. However, those exposed to ENTYVIO did have lower seroconversion rates and anti-cholera titers relative to placebo after receiving the two doses of a killed, oral cholera vaccine. The impact on other oral vaccines and on nasal vaccines in patients is unknown.

6.2 Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is potential for immunogenicity. The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors, including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to vedolizumab in the studies described below with the incidence of antibodies in other studies or to other products may be misleading.

In UC Trials I and II and CD Trials I and III, in patients who received ENTYVIO, the frequency of antibodies detected in patients was 13% at 24 weeks after the last dose of study drug (greater than five half-lives after last dose). During treatment, 56 of 1434 (4%) of patients treated with ENTYVIO had detectable anti-vedolizumab antibody at any time during the 52 weeks of continuous treatment. Nine of 56 patients were persistently positive (at two or more study visits) for anti-vedolizumab antibody and 33 of 56 patients developed neutralizing antibodies to vedolizumab. Among eight of these nine subjects with persistently positive anti-vedolizumab antibody and available vedolizumab concentration data, six had undetectable and two had reduced vedolizumab concentrations *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. None of the nine subjects with persistently positive anti-vedolizumab antibody achieved clinical remission at Weeks 6 or 52 in the controlled trials.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Natalizumab

Because of the potential for increased risk of PML and other infections, avoid the concomitant use of ENTYVIO with natalizumab.

7.2 TNF Blockers

Because of the potential for increased risk of infections, avoid the concomitant use of ENTYVIO with TNF blockers.

7.3 Live Vaccines

Live vaccines may be administered concurrently with ENTYVIO only if the benefits outweigh the risks *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Exposure Registry

There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to ENTYVIO during pregnancy. Information about the registry can be obtained by calling 1-877-TAKEDA7 (1-877-825-3327).

Pregnancy Category B:

Risk Summary

There are no studies with ENTYVIO in pregnant women. No fetal harm was observed in animal reproduction studies with intravenous administration of vedolizumab to rabbits and monkeys at dose levels 20 times the recommended human dosage. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, this drug should be used during pregnancy only if the benefits to the mother outweigh the risk to the unborn child.

Clinical Considerations

Any adverse pregnancy effect from ENTYVIO would likely be greater during the second and third trimesters of pregnancy. Monoclonal antibodies are transported across the placenta in a linear fashion as pregnancy progresses, with the largest amount transferred during the third trimester.

Animal Data

A reproduction study has been performed in pregnant rabbits at single intravenous doses up to 100 mg/kg administered on gestation Day 7 (about 20 times the recommended human dosage) and has revealed no evidence of impaired fertility or harm to the fetus due to vedolizumab. A pre- and post-natal development study in monkeys showed no evidence of any adverse effect on pre- and post-natal development at intravenous doses up to 100 mg/kg (about 20 times the recommended human dosage).

8.3 Nursing Mothers

It is unknown whether vedolizumab is present in human milk. Vedolizumab was detected in the milk of lactating monkeys. Exercise caution when administering vedolizumab to a nursing woman.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of ENTYVIO in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

Clinical trials of ENTYVIO did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over (46 Crohn’s and ulcerative colitis patients aged 65 and over were treated with ENTYVIO during controlled Phase 3 trials) to determine whether they respond differently from younger subjects. However, no overall differences in safety or effectiveness were observed between these

patients and younger patients, and other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients.

11 DESCRIPTION

Vedolizumab, an integrin receptor antagonist, is a humanized IgG_1 monoclonal antibody produced in Chinese hamster ovary cells that binds to the human α4β7 integrin. ENTYVIO has an approximate molecular weight of 147 kilodaltons.

ENTYVIO (vedolizumab) for injection is supplied as a sterile, white to off-white, preservative-free, lyophilized cake for intravenous infusion. After reconstitution with 4.8 mL Sterile Water for Injection, USP, the final concentration is 60 mg/mL with a deliverable volume of 5 mL (300 mg) and the resulting pH is approximately 6.3.

Each single-dose vial contains 300 mg vedolizumab, L-arginine hydrochloride (131.7 mg), L-histidine (23 mg), L-histidine monohydrochloride (21.4 mg), polysorbate 80 (3 mg), and sucrose (500 mg).

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Vedolizumab is a humanized monoclonal antibody that specifically binds to the α4β7 integrin and blocks the interaction of α4β7 integrin with mucosal addressin cell adhesion molecule-1 (MAdCAM-1) and inhibits the migration of memory T-lymphocytes across the endothelium into inflamed gastrointestinal parenchymal tissue. Vedolizumab does not bind to or inhibit function of the α4β1 and αEβ7 integrins and does not antagonize the interaction of α4 integrins with vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1).

The α4β7 integrin is expressed on the surface of a discrete subset of memory T-lymphocytes that preferentially migrate into the gastrointestinal tract. MAdCAM-1 is mainly expressed on gut endothelial cells and plays a critical role in the homing of T-lymphocytes to gut lymph tissue. The interaction of the α4β7 integrin with MAdCAM-1 has been implicated as an important contributor to the chronic inflammation that is a hallmark of ulcerative colitis and Crohn's disease.

12.2 Pharmacodynamics

In clinical trials with ENTYVIO at doses ranging from 0.2 to 10 mg/kg (which includes doses outside of the recommended dose), saturation of α4β7 receptors on subsets of circulating lymphocytes involved in gut-immune surveillance was observed.

In clinical trials with ENTYVIO at doses ranging from 0.2 to 10 mg/kg and 180 to 750 mg (which include doses outside of the recommended dose) in healthy subjects and in patients with ulcerative colitis or Crohn's disease, vedolizumab did not elevate neutrophils, basophils, eosinophils, B-helper and cytotoxic T-lymphocytes, total memory helper T-lymphocytes, monocytes or natural killer cells.

A reduction in gastrointestinal inflammation was observed in rectal biopsy specimens from Phase 2 ulcerative colitis patients exposed to ENTYVIO for four or six weeks compared to placebo control as assessed by histopathology.

In a study of 14 healthy subjects, ENTYVIO did not affect the CD4+ lymphocyte cell counts, CD8+ lymphocyte cell counts, or the CD4+:CD8+ ratios in the CSF *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

12.3 Pharmacokinetics

Similar pharmacokinetics were observed in ulcerative colitis and Crohn's disease patients administered 300 mg ENTYVIO as a 30 minute intravenous infusion on Weeks 0 and 2, followed by 300 mg ENTYVIO every eight weeks starting from Week 6 *(Table 3).*

Table 3. Mean ± SD Vedolizumab Concentrations in Patients* with Ulcerative Colitis and Crohn's Disease

Patient Population	Weeks 0 to 6	Weeks 6 to 52 ENTYVIO Every 8 Weeks
	Trough Serum Concentration at Week 6 (mcg/mL)	Trough Serum Concentration at Week 46† (mcg/mL)
Ulcerative Colitis	26.3 ± 12.9 (N=210)	11.2 ± 7.2 (N=77)
Crohn's Disease	27.4 ± 19.2 (N=198)	13.0 ± 9.1 (N=72)

*Data from patients in UC Trials I and II and CD Trials I and III with pharmacokinetic data available; data from patients with anti-vedolizumab antibody were excluded.

†Steady-state trough serum concentration.

The presence of persistent anti-vedolizumab antibody was observed to substantially reduce serum concentrations of vedolizumab, either to undetectable or negligible levels at Weeks 6 and 52 (n=8).

Vedolizumab clearance depends on both linear and nonlinear pathways; the nonlinear clearance decreases with increasing concentrations. Population pharmacokinetic analyses indicated that the linear clearance was approximately 0.157 L/day, the serum half-life was approximately 25 days at 300 mg dosage, and the distribution volume was approximately 5 L.

Vedolizumab was not detected in the cerebrospinal fluid (CSF) of 14 healthy subjects at five weeks after a single intravenous administration of 450 mg ENTYVIO (1.5 times the recommended dosage).

Special Populations

Population pharmacokinetic analysis showed that the severity of disease state, body weight, prior treatment with TNF blocker therapy, age (18 to 78 years), serum albumin, co-administered immunomodulators (including azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate), and co-administered aminosalicylates did not have a clinically meaningful effect on the pharmacokinetics of ENTYVIO.

Pharmacokinetics of vedolizumab in patients with renal or hepatic insufficiency have not been studied.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Long-term studies in animals have not been performed to evaluate the carcinogenic potential of vedolizumab. Studies to evaluate the possible impairment of fertility or mutagenic potential of vedolizumab have not been performed.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Clinical Studies in Ulcerative Colitis

The safety and efficacy of ENTYVIO were evaluated in two randomized, double-blind, placebo-controlled trials (UC Trials I and II) in adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis (UC) defined as Mayo score of six to 12 with endoscopy subscore of two or three. The Mayo score ranges from zero to 12 and has four subscales that are each scored from zero (normal) to three (most severe): stool frequency, rectal bleeding, findings on endoscopy, and physician global assessment. An endoscopy subscore of two is defined by marked erythema, lack of vascular pattern, friability, and erosions; an endoscopy subscore of three is defined by spontaneous bleeding and ulceration.

Enrolled patients in the United States (US) had over the previous five-year period an inadequate response or intolerance to immunomodulator therapy (i.e., azathioprine or 6-mercaptopurine) and/or an inadequate response, loss of response, or intolerance to a TNF blocker. Outside the US, prior treatment with corticosteroids was sufficient for entry if over the previous five-year period the patients were corticosteroid dependent (i.e., unable to successfully taper corticosteroids without a return of the symptoms of UC) or had an inadequate response or intolerance to corticosteroids.

Patients that had received natalizumab ever in the past, and patients that had received a TNF blocker in the past 60 days were excluded from enrollment. Concomitant use of natalizumab or a TNF blocker was not allowed.

UC Trial I

In UC Trial I, 374 patients were randomized in a double-blind fashion (3:2) to receive ENTYVIO 300 mg or placebo by intravenous infusion at Week 0 and Week 2. Efficacy assessments were at Week 6. Concomitant stable dosages of aminosalicylates, corticosteroids (prednisone dosage ≤30 mg/day or equivalent), and immunomodulators (azathioprine or 6-mercaptopurine) were permitted through Week 6.

At baseline, patients received corticosteroids (54%), immunomodulators (azathioprine or 6-mercaptopurine) (30%), and/or aminosalicylates (74%). Thirty-nine percent of patients had an inadequate response, loss of response, or intolerance to a TNF blocker therapy. Eighteen percent of patients had an inadequate response, inability to taper or intolerance to prior corticosteroid treatment only (i.e., had not received prior immunomodulators or TNF blockers). The median baseline Mayo score was nine in the ENTYVIO group and eight in the placebo group.

In UC Trial I, a greater percentage of patients treated with ENTYVIO compared to patients treated with placebo achieved clinical response at Week 6 (defined in *Table 4*). A greater percentage of patients treated with ENTYVIO compared to patients treated with placebo also achieved clinical remission at Week 6 (defined in *Table 4*). In addition, a greater percentage of patients treated with ENTYVIO had improvement of endoscopic appearance of the mucosa at Week 6 (defined in *Table 4*).

Table 4. Proportion of Patients Meeting Efficacy Endpoints at Week 6 (UC Trial I)

Endpoint	Placebo N=149	ENTYVIO N=225	p-value	Treatment Difference and 95% CI
Clinical response* at Week 6	26%	47%	<0.001	22% (12%, 32%)
Clinical remission† at Week 6	5%	17%	0.001	12% (5%, 18%)
Improvement of endoscopic appearance of the mucosa‡ at Week 6	25%	41%	0.001	16% (6%, 26%)

*Clinical response: reduction in complete Mayo score of ≥3 points and ≥30% from baseline with an accompanying decrease in rectal bleeding subscore of ≥1 point or absolute rectal bleeding subscore of ≤1 point.

†Clinical remission: complete Mayo score of ≤2 points and no individual subscore >1 point.

‡Improvement of endoscopic appearance of the mucosa: Mayo endoscopy subscore of 0 (normal or inactive disease) or 1 (erythema, decreased vascular pattern, mild friability).

UC Trial II

In order to be randomized to treatment in UC Trial II, patients had to have received ENTYVIO and be in clinical response at Week 6. Patients could have come from either UC Trial I or from a group who received ENTYVIO open-label.

In UC Trial II, 373 patients were randomized in a double-blind fashion (1:1:1) to one of the following regimens beginning at Week 6: ENTYVIO 300 mg every eight weeks, ENTYVIO 300 mg every four weeks or placebo every four weeks. Efficacy assessments were at Week 52. Concomitant aminosalicylates and corticosteroids were permitted through Week 52. Concomitant immunomodulators (azathioprine or 6-mercaptopurine) were permitted outside the US but were not permitted beyond Week 6 in the US.

At Week 6, patients were receiving corticosteroids (61%), immunomodulators (azathioprine or 6-mercaptopurine) (32%) and aminosalicylates (75%). Thirty-two percent of patients had an inadequate response, loss of response or intolerance to a TNF blocker therapy. At Week 6, the median Mayo score was eight in the ENTYVIO every eight week group, the ENTYVIO every four week group, and the placebo group. Patients who had achieved clinical response at Week 6 and were receiving corticosteroids were required to begin a corticosteroid-tapering regimen at Week 6.

In UC Trial II, a greater percentage of patients in groups treated with ENTYVIO as compared to placebo achieved clinical remission at Week 52, and maintained clinical response (clinical response at both Weeks 6 and 52) *(Table 5)*. In addition, a greater percentage of patients in groups treated with ENTYVIO as compared to placebo were in clinical remission at both Weeks 6 and 52, and had improvement of endoscopic appearance of the mucosa at Week 52 *(Table 5)*. In the subgroup of patients who achieved clinical response at Week 6 and were receiving corticosteroid medication at baseline, a greater proportion of patients in groups treated with ENTYVIO as compared to placebo discontinued corticosteroids and were in clinical remission at Week 52 *(Table 5)*.

The ENTYVIO every four week dosing regimen did not demonstrate additional clinical benefit over the every eight dosing week regimen. The every four week dosing regimen is not the recommended dosing regimen *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

Table 5. Proportion of Patients Meeting Efficacy Endpoints at Week 52[*] (UC Trial II)

Endpoint	Placebo[†] N=126	ENTYVIO Every 8 Weeks N=122	p-value	Treatment Difference and 95% CI
Clinical remission at Week 52	16%	42%	<0.001	26% (15%, 37%)
Clinical response at both Weeks 6 and 52	24%	57%	<0.001	33% (21%, 45%)
Improvement of endoscopic appearance of the mucosa[‡] at Week 52	20%	52%	<0.001	32% (20%, 44%)
Clinical remission at both Weeks 6 and 52	9%	21%	0.008	12% (3%, 21%)
Corticosteroid-free clinical remission[§]	14%[§]	31%[§]	0.012	18% (4%, 31%)

[*]Patients must have achieved clinical response at Week 6 to continue into UC Trial II. This group includes patients that were not in clinical remission at Week 6.

[†]The placebo group includes those patients who received ENTYVIO at Week 0 and Week 2 and were randomized to receive placebo from Week 6 through Week 52.

[‡]Improvement of endoscopic appearance of the mucosa: Mayo endoscopy subscore of 0 (normal or inactive disease) or 1 (erythema, decreased vascular pattern, mild friability) at Week 52.

[§]Corticosteroid-free clinical remission: Assessed in the subgroup of patients who were receiving corticosteroids at baseline and who were in clinical response at Week 6 (n=72 for placebo and n=70 for ENTYVIO every eight weeks). Corticosteroid-free clinical remission was defined as the proportion of patients in this subgroup that discontinued corticosteroids by Week 52 and were in clinical remission at Week 52.

14.2 Clinical Studies in Crohn's Disease

The safety and efficacy of ENTYVIO were evaluated in three randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials (CD Trials I, II, and III) in adult patients with moderately to severely active Crohn's disease (CD) (Crohn's Disease Activity Index [CDAI] score of 220 to 450).[1]

Enrolled patients in the United States (US) had over the previous five-year period an inadequate response or intolerance to immunomodulator therapy (i.e., azathioprine, 6-mercaptopurine, or methotrexate) and/or an inadequate response, loss of response, or intolerance to one or more TNF blockers. Outside the US, prior treatment with corticosteroids was sufficient for entry if over the previous five-year period the patients were corticosteroid dependent (i.e., unable to successfully taper corticosteroids without a return of the symptoms of CD) or had an inadequate response or intolerance to corticosteroids.

Patients that had received natalizumab ever in the past, and patients that had received a TNF blocker in the past 30 to 60 days were excluded from enrollment. Concomitant use of natalizumab or a TNF blocker was not allowed.

CD Trial I

In CD Trial I, 368 patients were randomized in a double-blind fashion (3:2) to receive ENTYVIO 300 mg or placebo by intravenous infusion at Week 0 and Week 2. Efficacy assessments were at Week 6. Concomitant stable dosages of aminosalicylates, corticosteroids

(prednisone dosage ≤30 mg/day or equivalent), and immunomodulators (azathioprine, 6-mercaptopurine or methotrexate) were permitted through Week 6.

At baseline, patients were receiving corticosteroids (49%), immunomodulators (azathioprine, 6-mercaptopurine, or methotrexate) (35%), and/or aminosalicylates (46%). Forty-eight percent of the patients had an inadequate response, loss of response, or intolerance to a TNF blocker therapy. Seventeen percent of patients had inadequate response, inability to taper, or intolerance to prior corticosteroid treatment only (i.e., had not received prior immunomodulators or TNF blockers). The median baseline CDAI score was 324 in the ENTYVIO group and 319 in the placebo group.

In CD Trial I, a statistically significantly higher percentage of patients treated with ENTYVIO achieved clinical remission (defined as CDAI ≤150) as compared to placebo at Week 6 *(Table 6)*. The difference in the percentage of patients who demonstrated clinical response (defined as a ≥100-point decrease in CDAI score from baseline), was however, not statistically significant at Week 6.

CD Trial II

Compared to CD Trial I, CD Trial II enrolled a higher number of patients who had over the previous five-year period had an inadequate response, loss of response, or intolerance to one or more TNF blockers (76%); this was the primary analysis population. In CD Trial II, 416 patients were randomized in a double-blind fashion (1:1) to receive either ENTYVIO 300 mg or placebo at Weeks 0, 2 and 6. Efficacy assessments were at Weeks 6 and 10. Concomitant aminosalicylates, corticosteroids, and immunomodulators (azathioprine, 6-mercaptopurine, or methotrexate) were permitted through Week 10.

At baseline, patients were receiving corticosteroids (54%), immunomodulators (azathioprine, 6-mercaptopurine, or methotrexate) (34%), and aminosalicylates (31%). The median baseline CDAI score was 317 in the ENTYVIO group and 301 in the placebo group.

For the primary endpoint (clinical remission at Week 6), treatment with ENTYVIO did not result in statistically significant improvement over placebo *(Table 6)*. Secondary endpoints including assessments at Week 10 were not tested because the primary endpoint was not statistically significant.

Table 6. Proportion of Patients in Clinical Remission at Week 6 (CD Trials I and II)

	Placebo	**ENTYVIO**	**p-value**	**Treatment Difference and 95% CI**
CD Trial I: Clinical Remission* at Week 6	7% (10/148)	15% (32/220)	0.041‡	8% (1%, 14%)
CD Trial II†: Clinical Remission* at Week 6	12% (19/157)	15% (24/158)	NS§	3% (-5%, 11%)

*Clinical Remission: CDAI ≤150

†The primary analysis population for CD Trial II was patients that had an inadequate response, loss of response, or intolerance to one or more TNF blockers (76% of the overall population)

‡Adjusted p-value for multiple comparisons of two primary endpoints

§NS: Not significant (Secondary endpoints including assessments at Week 10 were not tested because the CD Trial II primary endpoint was not statistically significant)

CD Trial III

In order to be randomized to treatment in CD Trial III, patients had to have received ENTYVIO and be in clinical response (defined as a ≥70-point decrease in CDAI score from baseline) at Week 6. Patients could have come from either CD Trial I or from a group who received ENTYVIO open-label.

In CD Trial III, 461 patients were randomized in a double-blind fashion (1:1:1) to one of the following regimens beginning at Week 6: ENTYVIO 300 mg every eight weeks, ENTYVIO 300 mg every four weeks or placebo every four weeks. Efficacy assessments were at Week 52. Concomitant aminosalicylates and corticosteroids were permitted through Week 52. Concomitant immunomodulators (azathioprine, 6-mercaptopurine, or methotrexate) were permitted outside the US but were not permitted beyond Week 6 in the US.

At Week 6, patients were receiving corticosteroids (59%), immunomodulators (azathioprine, 6-mercaptopurine, or methotrexate) (31%), and aminosalicylates (41%). Fifty-one percent of patients had an inadequate response, loss of response, or intolerance to a TNF blocker therapy. At Week 6, the median CDAI score was 322 in the ENTYVIO every eight week group, 316 in the ENTYVIO every four week group, and 315 in the placebo group. Patients who had achieved clinical response (≥70 decrease in CDAI score from baseline) at Week 6 and were receiving corticosteroids were required to begin a corticosteroid-tapering regimen at Week 6.

In CD Trial III a greater percentage of patients in groups treated with ENTYVIO as compared to placebo were in clinical remission (defined as CDAI score ≤150) at Week 52. A greater percentage of patients in groups treated with ENTYVIO as compared to placebo had a clinical response (defined as ≥100 decrease in CDAI score from baseline) at Week 52 *(Table 7)*. In the subgroup of patients who were receiving corticosteroids at baseline and who were in clinical response at Week 6 (defined as ≥70 decrease in CDAI score from baseline), a greater proportion of patients in groups treated with ENTYVIO as compared to placebo discontinued corticosteroids by Week 52 and were in clinical remission at Week 52 *(Table 7)*.

The ENTYVIO every four week dosing regimen did not demonstrate additional clinical benefit over the every eight dosing week regimen. The every four week dosing regimen is not the recommended dosing regimen *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

Table 7. Proportion of Patients Meeting Efficacy Endpoints at Week 52* (CD Trial III)

	Placebo† N=153	**ENTYVIO Every 8 Weeks** N=154	**p-value**	**Treatment Difference and 95% CI**
Clinical remission‡ at Week 52	22%	39%	0.001	17% (7%, 28%)
Clinical response§ at Week 52	30%	44%	0.013	13% (3%, 24%)
Corticosteroid-free clinical remission#	16%#	32%#	0.015	16% (3%, 29%)

*This group includes patients that were not in clinical remission at Week 6. Patients must have achieved clinical response (defined as ≥70 decrease in CDAI from baseline) at Week 6 to continue into CD Trial III.

†The placebo group includes those patients who received ENTYVIO at Week 0 and Week 2, and were randomized to receive placebo from Week 6 through Week 52

‡Clinical remission: CDAI ≤150

§Clinical response: ≥100 decrease in CDAI from baseline

#Corticosteroid-free clinical remission: Assessed in the subgroup of patients who were receiving corticosteroids at baseline and who were in clinical response (defined as ≥70 decrease in CDAI from baseline) at Week 6 (n=82 for placebo and n=82 for ENTYVIO every eight weeks). Corticosteroid-free clinical remission was defined as the proportion of patients in this subgroup that discontinued corticosteroids by Week 52 and were in clinical remission at Week 52.

15 REFERENCES

1. Best WR, Becktel JM, Singleton JW, Kern F: Development of a Crohn's Disease Activity Index, National Cooperative Crohn's Disease Study. Gastroenterology 1976; 70(3): 439-444

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

ENTYVIO (vedolizumab) for injection is supplied in sterile 20 mL single-dose glass vials, containing 300 mg of vedolizumab as a white to off-white lyophilized cake.

NDC 64764-300-20 300 mg single-dose vial in individual carton

Refrigerate unopened vials at 2º to 8ºC (36º to 46ºF). Retain in original package to protect from light.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

Hypersensitivity Reactions

Instruct patients to report immediately if they experience symptoms consistent with a hypersensitivity reaction during or following an infusion of ENTYVIO *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Infections

Inform patients that they may be more likely to develop infections when taking ENTYVIO. Instruct patients to tell their healthcare provider if they develop any signs or symptoms of an infection *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Progressive Multifocal Leukoencephalopathy

Inform patients that progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) has occurred in patients who received a different integrin receptor antagonist product. Instruct patients to report if they experience any new onset or worsening of neurological signs and symptoms immediately, as these could be indicative of PML *[see Warnings and Precautions (5.3)].*

Liver Injury

Inform patients that elevated transaminase levels with or without elevated bilirubin has occurred in patients who received ENTYVIO. Instruct patients to report promptly any symptoms that may indicate liver injury, including fatigue, anorexia, right upper abdominal discomfort, dark urine or jaundice *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

Manufactured by:
Takeda Pharmaceuticals America, Inc.
Deerfield, IL 60015

U.S. License No. 1898

Medication Guide

ENTYVIO (en ti' vee oh)
(vedolizumab)

What is the most important information I should know about ENTYVIO?

ENTYVIO may cause serious side effects, including:

- **Infusion and serious allergic reactions**. These reactions can happen while you are receiving ENTYVIO or several hours after treatment. You may need treatment if you have an allergic reaction. Tell your healthcare provider or get medical help right away if you get any of these symptoms during or after an infusion of ENTYVIO: rash, itching, swelling of your lips, tongue throat or face, shortness of breath or trouble breathing, wheezing, dizziness, feeling hot, or palpitations (feel like your heart is racing).
- **Infections.** ENTYVIO may increase your risk of getting a serious infection. Before receiving ENTYVIO and during treatment with ENTYVIO, tell your healthcare provider if you think you have an infection or have symptoms of an infection such as fever, chills, muscle aches, cough, shortness of breath, runny nose, sore throat, red or painful skin or sores on your body, tiredness, or pain during urination.
- **Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML)**. Although it has not been reported with ENTYVIO, it may be possible for a person to get progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) (a rare, serious brain infection caused by a virus). People with weakened immune systems can get PML. PML can result in death or severe disability. There is no known treatment, prevention, or cure for PML. Tell your healthcare provider right away if you have any of the following symptoms: confusion or problems thinking, loss of balance, change in the way you walk or talk, decreased strength or weakness on one side of the body, blurred vision, or loss of vision.
- **Liver Problems**. Liver problems can happen in people who receive ENTYVIO. Tell your healthcare provider right away if you have any of the following symptoms: tiredness, loss of appetite, pain on the right side of your stomach (abdomen), dark urine, or yellowing of the skin and eyes (jaundice).

See **"What are the possible side effects of ENTYVIO?"** for more information about side effects.

What is ENTYVIO?

ENTYVIO is a prescription medicine used in adults:

- **with moderate to severe active ulcerative colitis (UC) when certain other UC medicines have not worked well enough or cannot be tolerated:**
  - to begin helping some of your symptoms
  - in people who respond to ENTYVIO, to help get UC under control (induce remission) and keep UC under control (maintain remission)
  - for people who respond to ENTYVIO, you may be able to reduce or stop the use of corticosteroid medicines
  - to improve the way the lining of your large intestine looks to your healthcare provider during colonoscopy

- **with moderate to severe active Crohn's disease when certain other Crohn's disease medicines have not worked well enough or cannot be tolerated:**
    - to begin helping some of your symptoms
    - in people who respond to ENTYVIO, to help get Crohn's disease under control (achieve remission)
    - for people who respond to ENTYVIO, you may be able to reduce or stop the use of corticosteroid medicines

It is not known if ENTYVIO is safe and effective in children under 18 years of age.

Who should not receive ENTYVIO?

Do not receive ENTYVIO if you have had an allergic reaction to ENTYVIO or any of the ingredients in ENTYVIO. See the end of this Medication Guide for a complete list of ingredients in ENTYVIO.

Before receiving ENTYVIO, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have an infection, think you may have an infection or have infections that keep coming back **(see "What is the most important information I should know about ENTYVIO?")**.
- have liver problems
- have tuberculosis (TB) or have been in close contact with someone with TB.
- have recently received or are scheduled to receive a vaccine. Talk to your healthcare provider about bringing your vaccines up-to-date before starting treatment with ENTYVIO.
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if ENTYVIO will harm your unborn baby. Tell your healthcare provider right away if you become pregnant while receiving ENTYVIO.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if ENTYVIO passes into your breast milk.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins and herbal supplements. Especially tell your healthcare provider if you take or have recently taken Tysabri (natalizumab), a Tumor Necrosis Factor (TNF) blocker medicine, a medicine that weakens your immune system (immunosuppressant), or corticosteroid medicine.

How will I receive ENTYVIO?

- ENTYVIO is given through a needle placed in a vein (intravenous infusion) in your arm.
- ENTYVIO is given to you over a period of about 30 minutes.
- Your healthcare provider will monitor you during and after the ENTYVIO infusion for side effects to see if you have a reaction to the treatment.

What are the possible side effects of ENTYVIO?

ENTYVIO may cause serious side effects, See **"What is the most important information I should know about ENTYVIO?"**

The most common side effects of ENTYVIO include: common cold, headache, joint pain, nausea, fever, infections of the nose and throat, tiredness, cough, bronchitis, flu, back pain, rash, itching, sinus infection, throat pain, and pain in extremities.

These are not all of the possible side effects of ENTYVIO.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

General information about ENTYVIO

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about ENTYVIO that is written for health professionals. Do not use ENTYVIO for a condition for which it was not prescribed.

What are the ingredients in ENTYVIO?

Active ingredient: vedolizumab

Inactive ingredients: L-arginine hydrochloride, L-histidine, L-histidine monohydrochloride, polysorbate 80 and sucrose

Manufactured by:
Takeda Pharmaceuticals America, Inc.
Deerfield, IL 60015

U.S. License No. 1898

For more information, go to www.ENTYVIO.com or call 1-877-825-3327

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Revised: February 2018

ENTYVIO is a trademark of Millennium Pharmaceuticals Inc. and is used under license by Takeda Pharmaceuticals America, Inc.

All other trademark names are the property of their respective owners.

©2014 – 2018 Takeda Pharmaceuticals America, Inc.

VMB245 R2

添付文書概要
本概要は、ENTYVIOを安全かつ有効に使用するために必要なすべての情報を含むものではない。ENTYVIOの添付文書全文を参照すること。

ENTYVIO（ベドリズマブ）注、静脈内投与用
米国での承認：2014年

----------最近の主な変更----------

用法・用量
投与に関する重要な指示事項（2.1） 2018年2月
溶解及び希釈に関する指示事項（2.4） 2018年2月

----------効能・効果----------

ENTYVIOはインテグリン受容体拮抗薬であり、以下の治療に適応される。

成人の潰瘍性大腸炎 （1.1）

- 抗TNFα抗体又は免疫調節薬による治療に対し、効果不十分、効果減弱、若しくは不耐性である、又は副腎皮質ステロイドによる治療に対し、効果不十分、不耐性、若しくは依存性を示す、中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎を有する成人における、臨床的改善の導入及び維持、寛解の導入及び維持、内視鏡的粘膜所見の改善、並びに副腎皮質ステロイド非併用下での寛解達成

成人のクローン病 （1.2）

- 抗TNFα抗体又は免疫調節薬による治療に対し、効果不十分、効果減弱、若しくは不耐性である、又は副腎皮質ステロイドによる治療に対し、効果不十分、不耐性、若しくは依存性を示す、中等症から重症の活動期クローン病を有する成人における、臨床的改善の達成、寛解の達成、並びに副腎皮質ステロイド非併用下での寛解達成抗TNFα抗体

----------用法・用量----------

- 潰瘍性大腸炎及びクローン病での推奨用量：0、2、6週目及びその後8週ごとに本剤300 mgを約30分以上かけて静脈内点滴投与する。（2.3）
- 14週までに治療的有用性のエビデンスがみられない患者においては本剤を中止すること。（2.3）
- 本剤の凍結乾燥粉末を注射用滅菌水で溶解し、投与前に250 mLの0.9%生理食塩水注射液又は滅菌乳酸リンゲル注射液に希釈すること。溶解、希釈、及び保管に関する詳細な指示事項については添付文書全文を参照すること。（2.4）
- 本剤の投与開始前にすべての最新の予防接種を実施すること（現行の予防接種ガイドラインに従う）。（2.2）

----------剤形・含量----------

点滴注射用：ベドリズマブ300 mg、1回投与分バイアル。（3）

----------禁忌----------

本剤の有効成分又は本剤の添加物に対する重篤又は重度の過敏症反応の既往を有する患者。（4）

----------警告及び使用上の注意----------

- 過敏症反応（アナフィラキシーを含む）：アナフィラキシー又は他の重篤なアレルギー反応が発現した場合は、本剤を中止すること。（5.1）
- 感染症：重度の活動性感染症を有する患者においては、感染症が管理されるまでは本剤の投与を推奨しない。本剤投与中に重度の感染を発現した患者においては本剤の中断を検討すること。（5.2）
- 進行性多巣性白質脳症：本剤の臨床試験で発現例は見られていないが、他のインテグリン受容体拮抗薬を投与された患者において、John Cunningham ウイルス（JCV）感染による進行性多巣性白質脳症（PML）及び死亡例が発現している。PMLのリスクは否定できない。神経学的徴候又は症状の新たな発現又は悪化について患者のモニタリングを実施すること。（5.3）

----------副作用----------

最も頻度の高い副作用（発現率が3%以上かつプラセボより1%以上高い）：鼻咽頭炎、頭痛、関節痛、悪心、発熱、上気道感染、疲労、咳嗽、気管支炎、インフルエンザ、背部痛、発疹、そう痒症、副鼻腔炎、口腔咽頭痛、四肢痛。（6.1）

副作用の疑いに関する報告は、武田薬品工業（1-877-TAKEDA-7［1-877-825-3327］）、又はFDA（1-800-FDA-1088、若しくは *www.fda.gov/medwatch*）に連絡すること。

患者カウンセリング情報及び患者用ガイド（Medication Guide）については17を参照すること。

改訂：2018年2月

添付文書全文：目次*

1 効能・効果
1.1 成人の潰瘍性大腸炎
1.2 成人のクローン病
2 用法・用量
2.1 調製及び投与に関する重要な指示事項
2.2 本剤投与前
2.3 潰瘍性大腸炎又はクローン病を有する成人における用量
2.4 溶解及び希釈に関する指示事項
3 剤形・含量
4 禁忌
5 警告及び使用上の注意
5.1 注入に伴う反応及び過敏症反応
5.2 感染症
5.3 進行性多巣性白質脳症
5.4 肝損傷
5.5 経口生ワクチン
6 副作用
6.1 臨床試験での使用経験
6.2 免疫原性
7 薬物相互作用
7.1 ナタリズマブ
7.2 抗TNFα抗体
7.3 生ワクチン
8 特別な患者集団における使用
8.1 妊婦
8.3 授乳婦
8.4 小児への使用
8.5 高齢者への使用
11 組織・性状
12 臨床薬理
12.1 作用機序
12.2 薬力学
12.3 薬物動態
13 非臨床毒性試験
13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害
14 臨床試験
14.1 潰瘍性大腸炎の臨床試験
14.2 クローン病の臨床試験
15 参考文献
16 包装/保管及び取扱い上の注意
17 患者に伝えるべき情報

*添付文書から省略された項は掲載していない。

添付文書全文

1　効能・効果

1.1 成人の潰瘍性大腸炎

抗 TNFα 抗体又は免疫調節薬による治療に対し、効果不十分、効果減弱、若しくは不耐性である、又は副腎皮質ステロイドによる治療に対し、効果不十分、不耐性、若しくは依存性を示す、中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎を有する成人における、臨床的改善の導入及び維持、寛解の導入及び維持、内視鏡的粘膜所見の改善、並びに副腎皮質ステロイド非併用下での寛解達成

1.2 成人のクローン病

抗 TNFα 抗体又は免疫調節薬による治療に対し、効果不十分、効果減弱、若しくは不耐性である、又は副腎皮質ステロイドによる治療に対し、効果不十分、不耐性、若しくは依存性を示す、中等症から重症の活動期クローン病を有する成人における、臨床的改善の達成、寛解の達成、並びに副腎皮質ステロイド非併用下での寛解達成

2　用法・用量

2.1 調製及び投与に関する重要な指示事項

- 30 分以上かけて本剤を静脈内点滴投与すること。静脈内注射又は急速で投与しないこと。
- 本剤の凍結乾燥粉末を注射用滅菌水で溶解し、投与前に 250 mL の 0.9%生理食塩水注射液又は滅菌乳酸リンゲル注射液に希釈すること *［用法・用量（2.4）を参照］*。
- 投与終了後、30 mL の 0.9%生理食塩水注射液又は滅菌乳酸リンゲル注射液で洗い流すこと。
- 本剤は、アナフィラキシーを含む過敏症反応が発現した場合にその管理に対応できる医療専門家が投与する *［警告及び使用上の注意（5.1）を参照］*。適切なモニタリング及び医学的処置を使用可能にしておき、投与中及び投与が終了するまで患者を観察すること。

2.2 本剤投与前

- 本剤の投与開始前に、現行の予防接種ガイドラインに従い、すべての患者に対しすべての最新の予防接種を実施する。

2.3 潰瘍性大腸炎又はクローン病を有する患者における用量

潰瘍性大腸炎又はクローン病を有する成人における本剤の推奨用量：0、2、6 週目及びその後 8 週ごとに本剤 300 mg を約 30 分以上かけて静脈内点滴投与する。

14 週までに治療効果がみられない患者に対しては、投与を中止すること。

2.4 溶解及び希釈に関する指示事項

溶解に関する指示事項

1. 1 回分のバイアルのフリップオフキャップを取り、アルコール綿で清拭すること。本剤の凍結乾燥粉末バイアルを、21～25 ゲージ針のシリンジを使用して室温［摂氏 20 度から 25 度（華氏 68 度から 77 度）］で 4.8 mL の注射用滅菌水に溶解すること。
2. シリンジ針をゴム栓の中心からバイアルに挿入し、余分な泡が立たないようにバイアルのガラス内壁に沿って注射用滅菌水を注入すること。
3. 凍結乾燥粉末を溶解させるため、バイアルを静かに少なくとも 15 秒回転させること。激しく振

ったり転倒混和させたりしないこと。

4. 溶解、消泡のため、溶液を室温で 20 分間静置すること。この間、バイアルを回転させて溶解を確認してもよい。20 分後に十分に溶解していない場合、さらに 10 分間静置する。薬剤が 30 分以内に溶解しない場合、そのバイアルは使用しないこと。
5. 本剤溶液に微粒子、変色がないか、希釈前に目視で確認すること。溶液は澄明又は乳白光があり、無色から帯褐黄色で、目視できる微粒子はない。異常な色、又は微粒子が見られる溶液を投与しないこと。
6. 溶解したら、バイアルを静かに 3 回転倒混和させること。
7. 本剤溶液 5 mL（300 mg）を 21～25 ゲージ針のシリンジを使用して直ちに抜き取ること。バイアル内の溶液の残液は廃棄すること。

希釈に関する指示事項

本剤溶液 5 mL（300 mg）を 250 mL の 0.9%生理食塩水注射液又は乳酸リンゲル注射液に添加し、静かに輸液バッグで混和すること。調製した点滴溶液又は点滴静注セットに他の薬剤を添加しないこと。溶解、希釈した溶液は直ちに使用すること。

使用しなかった点滴溶液は廃棄すること。

貯法

バイアル中の溶液及び輸液バッグ中の希釈液に関する具体的な保管条件及び時期は*表 1* に略述する。

バイアル中の溶液又は輸液バッグ中の希釈液を冷凍しないこと。

表 1：保管についての指示事項

	保管条件	
	冷蔵 ［摂氏 2 度から 8 度（華氏 36 度から 46 度）］	室温 ［摂氏 20 度から 25 度（華氏 68 度から 77 度）］
溶液 （バイアル中の注射用滅菌水）	8 時間	溶解後直ちに使用する
希釈液 （0.9%生理食塩水注射液に希釈）	24 時間*,†	12 時間*
希釈液 （乳酸リンゲル注射液に希釈）	6 時間*	希釈後直ちに使用する

*この時間は、溶液を 0.9%生理食塩水注射液又は乳酸リンゲル注射液の中で直ちに希釈した後に輸液バッグのみに保存したと仮定したものである。溶液が輸液バッグ中に保存される時間からバイアルに溶液を保存されていた時間を差し引くこと。

†12 時間までであれば室温で保存した時間がこの時間に含まれることがある［摂氏 20 度から 25 度（華氏 68 度から 77 度）］

バイアルに本剤溶液を保存した時間と輸液バッグに 0.9%生理食塩水注射液を用いた希釈液を保存した時間を合わせた保存時間は、室温で合計 12 時間［摂氏 20 度から 25 度（華氏 68 度から 77 度）］又は冷蔵温度で合計 24 時間［摂氏 2 度から 8 度（華氏 36 度から 46 度）］である。上記 2 つを合わせた保存時間

には、8 時間までであれば摂氏 2 度から 8 度でバイアル中に溶液を保存した時間が含まれることがある。

バイアルに本剤溶液を保存した時間と輸液バッグに乳酸リンゲル注射液を用いた希釈液を保存した時間を合わせた保存時間は、冷蔵温度で合計6時間である［摂氏2度から8度（華氏36度から46度）］。

3　剤形・含量

点滴静注用：ベドリズマブ 300 mg の白色からほとんど白色（off-white）の凍結乾燥の塊、溶解用 1 回投与分バイアル

4　禁忌

本剤は、本剤の有効成分又は本剤の添加物に対する重篤又は重度の過敏症反応（呼吸困難、気管支痙攣、蕁麻疹、潮紅、発疹、心拍数増加等）の既往を有する患者には禁忌である*［警告と使用上の注意（5.1）、副作用（6.1）参照］*。

5　警告及び使用上の注意

5.1 注入に伴う反応及び過敏症反応

潰瘍性大腸炎の試験（UC Trial）I、II 及びクローン病の試験（CD Trial）I、III において、アナフィラキシーを含む過敏症反応が発現した（患者 1434 例中 1 例［0.07%］）*［副作用（6.1）参照］*。呼吸困難、気管支痙攣、蕁麻疹、潮紅、発疹、血圧上昇及び心拍数増加を含むアレルギー反応も観察されている。試験責任医師の評価によると、重症度は大多数が軽度から中等度であった。他の生物学的製剤での経験により、本剤に対する過敏症反応及びアナフィラキシーは発現時間が様々であり、点滴中又は点滴終了直後から、点滴後数時間中に発現することがあると示唆されている。

アナフィラキシー又は他の重篤なアレルギー反応が発現した場合、本剤の投与を直ちに中止し、適切な治療を開始すること（例：エピネフリン及び抗ヒスタミン剤）。

5.2 感染症

本剤を投与されている患者は感染症発現のリスクが増加する*［副作用（6.1）参照］*。臨床試験で、本剤に関してプラセボよりも高い発現率で最も頻繁に報告された感染症は上気道及び鼻粘膜に関するものであった（例：鼻咽頭炎、上気道感染）。本剤を投与された患者において、肛門膿瘍、敗血症（死亡例あり）、結核、サルモネラ性敗血症、リステリア菌性髄膜炎、ジアルジア症、サイトメガロウイルス性大腸炎を含む重篤な感染症が報告されている。

重度の活動性感染症を有する患者においては、感染症が管理されるまでは本剤の投与を推奨しない。本剤投与中に重度の感染症を発現した患者においては本剤の中断を検討すること。重度の感染症再発の既往を有する患者において本剤の使用を検討する際は注意すること。地域の実務基準に従って結核のスクリーニングを検討すること。進行性多巣性白質脳症（PML）については、*警告と使用上の注意（5.3）*を参照すること。

5.3 進行性多巣性白質脳症

他のインテグリン受容体拮抗薬により進行性多巣性白質脳症（PML）が発現している。PML は、稀であるがしばしば致死の中枢神経系（CNS）の日和見感染である。PML は John Cunningham（JC）ウイルスを原因とし、通常は易感染性の患者にのみ発現する。

本剤の臨床試験においては、PML に関して患者を積極的にモニタリングし、頻繁な定期的スクリーニングと、必要であれば新たな原因不明の神経学的症状の評価を行った。曝露が少なくとも 24 カ月の患者では PML の症例はなかったが、PML のリスクは否定できない。このデータに基づいて、他のインテグ

リン受容体拮抗薬との安全性比較に関する意見を述べることはできない。

神経学的徴候又は症状の新たな発現又は悪化について、本剤投与中の患者のモニタリングを実施すること。PML に伴う典型的な徴候及び症状は様々で、数日から数週間で進行し、半身の進行性脱力、四肢の不自由、視覚障害、錯乱及び人格変化に至る思考・記憶・見当識の変化などがある。通常、障害の進行は数週間又は数カ月で死亡又は重度の障害に至る。PML が疑われる場合は本剤の投与を中断し、神経科医に紹介すること。PML が確認された場合は、投与を永久的に中止すること。

5.4 肝損傷

本剤を投与されている患者においてトランスアミナーゼ及び／又はビリルビンの増加の報告がある。概して、閉塞のエビデンスを伴わないトランスアミナーゼ増加とビリルビン増加の併発は重度の肝損傷の重要な予測因子として一般的に認識されており、患者によっては肝損傷により死亡する、又は肝移植が必要となることもある。黄疸又は他の重大な肝損傷のエビデンスを有する患者においては本剤を中止する *［副作用（6.1）参照］*。

5.5 経口生ワクチン

本剤の投与開始前に、現行の予防接種ガイドラインに従い、すべての患者に対しすべての最新の予防接種を実施する *［用法・用量（2.2）参照］*。本剤を投与されている患者に非生ワクチン（例：インフルエンザワクチン注射）、及び有用性がリスクを上回る場合は生ワクチンを投与することがある。本剤を投与されている患者における生ワクチンによる感染の副次的伝播に関するデータはない *［副作用（6.1）参照］*。

6 副作用

以下の点は警告と使用上の注意のセクションでも詳細に述べられている。

- 注入に伴う反応及び過敏症反応 *［警告と使用上の注意（5.1）参照］*
- 感染症 *［警告と使用上の注意（5.2）参照］*
- 進行性多巣性白質脳症 *［警告と使用上の注意（5.3）参照］*
- 肝損傷 *［警告と使用上の注意（5.4）参照］*

6.1 臨床試験での使用経験

臨床試験は多種多様な条件のもとで実施されるため、ある薬剤の臨床試験で観察された副作用発現率を、他剤の臨床試験での副作用発現率と直接比較することはできず、実際に観察される発現率を反映していないことがある。

以下で記述されているデータは、臨床試験における患者及び健康被験者 3,326 例の本剤への曝露を示すものであり、1 年以上曝露した 1,396 例、2 年以上曝露した 835 例を含んでいる。

表 2 に示す安全性データは第 3 相試験である 4 件の対照試験（潰瘍性大腸炎の試験［UC Trial］I、II 及びクローン病の試験［CD Trial］I、III）からのデータであり、本剤をオープンラベルで 0 週、2 週（UC Trial II 及び CD Trial III への登録前）、及び 6 週から 52 週まで（UC Trial I 及び CD Trial I の 6 週で無反応だった患者）投与された患者のデータが含まれている *［臨床成績（14.1、14.2）参照］*。

これらの試験では、患者 1,434 例が本剤 300 mg を 52 週まで投与され、297 例がプラセボを 52 週まで投与された。そのうち、769 例が潰瘍性大腸炎、962 例がクローン病を有していた。患者の曝露期間の平均値は 259 日（UC Trial の I、II）と 247 日（CD Trial の I、III）であった。

副作用は本剤を投与された患者の 52%、プラセボを投与された患者の 45%で報告された（UC Trial の I、II：本剤投与群で 49%とプラセボ群で 37%、CD Trial の I、III：本剤投与群で 55%とプラセボ群で 47%）。重篤な副作用は本剤を投与された患者の 7%、これに対しプラセボを投与された患者の 4%で報告された

（UC Trial の I、II：本剤投与群で 8%とプラセボ群で 7%、CD Trial の I、III：本剤投与群で 12%とプラセボ群で 9%）。

最も頻度の高い副作用（UC Trial の I、II 及び CD Trial の I、III を組み合わせた本剤投与群の 3%以上で報告され、組み合わせたプラセボ群より 1%以上高い）は鼻咽頭炎、頭痛、関節痛、悪心、発熱、上気道感染、疲労、咳嗽、気管支炎、インフルエンザ、背部痛、発疹、そう痒症、副鼻腔炎、口腔咽頭痛、四肢痛であった（*表 2*）。

表 2.　本剤を投与された患者の 3%以上で発現し、かつプラセボより 1%以上多かった副作用（UC Trial の I、II*及び CD Trial の I、III*）

副作用	ENTYVIO† (N=1434)	プラセボ‡ (N=297)
鼻咽頭炎	13%	7%
頭痛	12%	11%
関節痛	12%	10%
悪心	9%	8%
発熱	9%	7%
上気道感染	7%	6%
疲労	6%	3%
咳嗽	5%	3%
気管支炎	4%	3%
インフルエンザ	4%	2%
背部痛	4%	3%
発疹	3%	2%
そう痒症	3%	1%
副鼻腔炎	3%	1%
口腔咽頭炎	3%	1%
四肢痛	3%	1%

*本剤をオープンラベルで 0 週、2 週（UC Trial II 及び CD Trial III への登録前）、及び 6 週から 52 週まで（UC Trial I 及び CD Trial I の 6 週で無反応だった者）投与された患者のデータを含む。

†本剤を 52 週まで投与された患者

‡プラセボを 52 週まで投与された患者

UC Trial の I、II 及び CD Trial の I、III で 0 週、2 週で本剤を投与され、6 週から 52 週までプラセボに無作為化された患者（n=279）の安全性データと、CD Trial II（10 週間のクローン病の試験）の患者（n=416）の安全性データは、*表 2* に示されるように同等である。

注入に伴う反応*及び過敏症反応*

臨床試験において、本剤投与後の重篤な注入に伴う反応及びアナフィラキシーを含む過敏症反応が報告されている*［警告と使用上の注意（5.1）参照］*。UC Trial の I、II 及びクローン病 Trail の I、III では、アナフィラキシー1 例［本剤を投与された患者 1434 例のうち 1 例（0.07%）］がクローン病患者で 2 回目の点滴中に報告され（報告された症状は呼吸困難、気管支痙攣、蕁麻疹、潮紅、発疹、血圧上昇及び心拍数増加）、点滴中止及び抗ヒスタミン剤とヒドロコルチゾン静注の投与によって処置された。

UC Trial の I、II 及び CD Trial の I、III では、本剤を投与された患者の 4%とプラセボと投与された患者の 3%が注入に伴う反応（IRR）を発現した。本剤を投与された患者で最も頻繁に観察された IRR（報告が 2 回を超えるもの）は悪心、頭痛、そう痒症、浮動性めまい、疲労、注入に伴う反応、発熱、蕁麻疹、嘔吐（これらの副作用の各々は、本剤を投与された全患者の 1%未満で発現）であり、報告された副作用で 1%を超えて発現したものはなかった。これらの反応は一般的に点滴後最初の 2 時間以内に発現し、無治療で回復するかもしくは、抗ヒスタミン剤及び／又はヒドロコルチゾン静注の投与後に回復した。本剤を投与された患者の 1%未満が、治験責任医師により重度と評価された IRR を発現し、試験薬中止

が必要となったIRRの発現は1%未満であった。

臨床試験では、軽度のIRR又は過敏症反応を有する患者に対し、医師は次回点滴の前に、標準的な薬物療法（例：抗ヒスタミン剤、ヒドロコルチゾン、及び／又はアセトアミノフェン）による前治療を実施することが許容された。

感染症

UC TrialのI、II及びCD TrialのI、IIIでは、感染症の発現率は本剤を投与された患者で0.85 per-patient-year、プラセボを投与された患者で0.7 per-patient-yearであった*［警告と使用上の注意（5.2）参照］*。感染症は主に鼻咽頭炎、上気道感染、副鼻腔炎、尿路感染であった。患者の2%が感染症のため本剤を中止した。

UC TrialのI、II及びCD TrialのI、IIIでは、重篤な感染症の発現率は本剤を投与された患者で0.07 per-patient-year、プラセボを投与された患者で0.06 per-patient-yearであった。重篤な感染症は潰瘍性大腸炎の患者よりクローン病患者で頻度が高く、肛門膿瘍はクローン病患者で最も多く報告された重篤な副作用であった。48カ月間に重篤な感染症の発現率の増加はなかった。

本剤を投与された成人におけるオープンラベル長期延長試験では、肛門膿瘍、敗血症（死亡例あり）、結核、サルモネラ性敗血症、リステリア菌性髄膜炎、ジアルジア症、サイトメガロウイルス性大腸炎を含む重篤な感染症が報告されている。

UC TrialのI、II及びCD TrialのI、IIIでは、細菌性敗血症及び敗血症性ショックを含む敗血症が、本剤を投与された患者1434例のうち4例（0.3%）、プラセボを投与された患者297例のうち2例（0.7%）で報告された。これらの試験中、本剤を投与されたクローン病患者2人が、報告された敗血症又は敗血症性ショックのため死亡した。両患者は重大な合併症と複雑な入院経過を有しており、それらが死亡の一因となった。オープンラベル長期延長試験では、細菌性敗血症、敗血症性ショックを含む敗血症の症例（死亡例含む）がさらに報告された。本剤を投与された潰瘍性大腸炎又はクローン病患者における敗血症の発現率は、1000人・年あたり2例であった。

臨床試験では、全患者が結核のスクリーニングを受けた。本剤による対照試験中、1例が潜伏結核（肺結核）と診断された。オープンラベル試験中、さらなる症例が肺結核と診断された。これらの症例すべては米国以外で発現したものであり、肺外症状を発現した患者はいなかった。

肝損傷

本剤を投与されている患者においてトランスアミナーゼ及び／又はビリルビンの増加の報告がある*［警告と使用上の注意（5.4）参照］*。UC TrialのI、II及びCD TrialのI、IIIでは、患者3人が肝炎の重篤な副作用を報告したが、症状発現はトランスアミナーゼ増加で、ビリルビン増加を伴う場合も伴わない場合もあり、症状は肝炎と一致していた（例：倦怠感、悪心、嘔吐、腹痛、無食欲）。これらの副作用は本剤を2回から5回投与された後に発現した。しかしながら、症例報告情報に基づくと、これらの反応が薬剤誘発性か、又は自己免疫性の原因によるものかは不明である。すべての患者が投与中止後に回復したが、患者によってはコルチコステロイド投与を必要とした。対照試験では、ALT及びAST増加（ULN x 3以上）の発現率は、本剤を投与された患者及びプラセボを投与された患者の2%未満であった。オープンラベル試験では、さらにもう1例の重篤な肝炎が観察された。

悪性腫瘍

UC TrialのI、II及びCD TrialのI、IIIでは、悪性腫瘍（異形成、基底細胞癌を除く）が、本剤を投与された患者1434例のうち6例（0.4%）で報告され、結腸癌（n=2）、移行上皮癌（n=1）、乳癌（n=1）、虫垂のカルチノイド腫瘍（n=1）、扁平上皮癌（n=1）が含まれていた。悪性腫瘍はプラセボを投与された患者297例のうち1例（0.3%）で報告された（扁平上皮癌）。

進行中のオープンラベル長期延長試験中に観察された悪性腫瘍（異形成、基底細胞癌を除く）には、B細胞性リンパ腫、乳癌、結腸癌、肝の悪性新生物、肺の悪性新生物、悪性黒色腫、肺癌（原発性神経内分泌癌）、腎癌、扁平上皮癌が含まれていた。全体的に臨床試験での悪性腫瘍の数は少なかったが、長

期曝露は限定的であった。

経口生ワクチン

本剤を投与されている患者における生ワクチンによる感染の副次的伝播に関するデータはない。

健康被験者によるプラセボ対照試験では、被験者 61 例が本剤 750 mg を 1 回（推奨用量の 2.5 倍）、被験者 62 例がプラセボを投与された後、B 型肝炎表面抗原ワクチン筋肉内投与及びコレラ毒素ワクチン経口投与を受けた。組換え B 型肝炎表面抗原ワクチンを 3 回筋肉内投与後、本剤を投与された被験者で B 型肝炎ウイルスに対する防御免疫の発現率が低いということはなかった。しかし、本剤に曝露した被験者は、経口不活化コレラワクチンを 2 回投与後にプラセボを投与された被験者と比較して、血清抗体陽転率及び抗コレラ力価が低下していた。他の経口ワクチン、経鼻ワクチンが患者に及ぼす影響については不明である。

6.2 免疫原性

すべての治療用タンパク質と同様、免疫原性の可能性がある。抗体形成の検出は分析の感度及び特異度への依存度が高い。さらに、分析で観察された抗体（中和抗体含む）陽性の発現率は、分析方法、標本の取り扱い、標本採取時期、併用薬、基礎疾患など複数の要因の影響を受けることがある。これらの理由により、下記の複数の試験におけるベドリズマブに対する抗体発現率と、他の試験や他剤での抗体発現率の比較は、誤解を招く恐れがある。

UC Trial の I、II 及び CD Trial の I、III では、本剤を投与された患者において、試験薬の最終投与から 24 週間後に患者で検出された抗体の頻度は 13%であった（最終投与後 5 半減期より長い）。投与期間中、本剤を投与された患者 1434 例のうち 56 例（4%）が、52 週の継続試験中、検出可能な抗ベドリズマブ抗体を常に有していた。患者 56 例のうち 9 例が持続的に抗ベドリズマブ抗体陽性（来院 2 回又はそれ以上）であり、患者 56 例のうち 33 例がベドリズマブ中和抗体を発現した。これらの被験者 9 例のうち、持続的に抗ベドリズマブ抗体陽性でベドリズマブの濃度データが入手できたのは 8 例であり、そのうち 6 人ではベドリズマブ濃度が検出不能であり、2 人ではベドリズマブ濃度が減少していた *[臨床薬理（12.3）参照]*。持続的に抗ベドリズマブ抗体陽性であった被験者 9 例で、対照試験の 6 週又は 52 週での臨床的寛解達成はなかった。

7 薬物相互作用

7.1 ナタリズマブ

PML 及び他の感染症のリスク増加の可能性があるため、本剤とナタリズマブの併用は避けること。

7.2 抗 TNFα 抗体

感染症のリスク増加の可能性があるため、本剤と抗 TNFα 抗体の併用は避けること。

7.3 生ワクチン

有用性がリスクを上回る場合にのみ、生ワクチンを本剤と併用投与されることがある *[警告と使用上の注意（5.5）参照]*。

8 特別な患者集団における使用

8.1 妊婦

妊婦の曝露登録

妊娠中に本剤曝露した女性における妊娠転帰をモニタリングするため、妊婦の曝露登録を実施している。登録に関する情報は 1- 877-TAKEDA7 (1-877-825-3327)に電話して入手可能である。

妊娠カテゴリーB：

リスクの概要

妊婦における本剤の試験はない。ウサギとサルにヒトへの推奨用量の 20 倍のレベルでベドリズマブを静注投与した動物生殖試験では、胎仔への毒性は観察されなかった。動物生殖試験により常にヒトにおける反応が予測されるということはないので、妊娠中は、母親における有用性が未出生児におけるリスクを上回る場合にのみ、本剤を使用する。

臨床的検討

妊婦における本剤によるあらゆる有害作用は、妊娠第二期及び第三期に高くなる可能性がある。モノクローナル抗体は胎盤を通過するが、その量は妊娠の進行に伴って線形性があり、妊娠第三期に最も多く移行する。

動物データ

妊娠したウサギに本剤を 100 mg/kg までの用量で妊娠 7 日に 1 回静注投与（ヒトへの推奨用量の約 20 倍）した生殖試験が実施されているが、ベドリズマブによる受胎能障害又は胎仔への害のエビデンスは示されていない。サルにおける出生前後の発達試験では、100 mg/kg までの用量での静注投与（ヒトへの推奨用量の約 20 倍）で出生前後の発達に対する有害作用のエビデンスは示されなかった。

8.3 授乳婦

ベドリズマブがヒトの乳汁中に存在するか否かは不明である。授乳中のサルの乳汁中にベドリズマブが検出された。ベドリズマブを授乳婦に投与する際は注意すること。

8.4 小児への使用

小児患者における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。

8.5 高齢者への使用

本剤の臨床試験に含まれていた年齢が 65 歳以上の被験者数は不十分であったため（クローン病及び潰瘍性大腸炎の患者で 65 歳以上の 46 例が、第 3 相対照試験で本剤を投与された）、65 歳以上の被験者が若年被験者と異なる反応を示すか否かを判断することはできなかった。しかし、65 歳以上の患者と若年患者との間で安全性又は有効性において全体的な差異は認められず、他に報告された臨床成績でも、高齢者と若年患者との間で薬剤への反応に差異は確認されていない

11 組成・性状

インテグリン受容体拮抗薬であるベドリズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞で生成されるヒト化 IgG_1 モノクローナル抗体であり、ヒト α4β7 インテグリンに結合する。本剤の分子量は約 147 キロダルトンである。

ENTYVIO（ベドリズマブ）注は、無菌で、白色からほとんど白色（off-white）で保存剤を含まず、点滴静注用の凍結乾燥の塊として供給される。注射用滅菌水（USP）4.8 mL で溶解した後に得られる 5 mL（300 mg）の最終濃度は 60 mg/mL、pH はおよそ 6.3 である。

1 回投与分の各バイアル中、ベドリズマブ 300 mg、L-アルギニン塩酸（131.7 mg）、L-ヒスチジン（23 mg）、L-ヒスチジン一塩酸塩（21.4 mg）、ポリソルベート 80（3 mg）、白糖（500 mg）を含有する。

12 臨床薬理

12.1作用機序

ベドリズマブはヒト化モノクローナル抗体であり、α4β7 インテグリンに特異的に結合して、α4β7 インテグリンと粘膜アドレシン細胞接着分子-1（MAdCAM-1）との相互作用を遮断し、メモリーT リンパ球が内皮を通過して炎症のある消化管の実質組織に移動するのを阻害する。ベドリズマブは α4β1 及び αEβ7 インテグリンとは結合せず、その機能を阻害しないため、α4 インテグリンと血管細胞接着分子-1（VCAM-1）との相互作用には拮抗しない。

α4β7 インテグリンは、消化管に優先的に移動するメモリーT リンパ球の離散サブセットの表面に発現する。MAdCAM-1 は主として腸管内皮細胞に表出し、T リンパ球の腸管リンパ組織へのホーミングにおいて重要な役割を果たしている。α4β7 インテグリンと MAdCAM-1 との相互作用は、潰瘍性大腸炎及びクローン病の特徴である慢性炎症の重要な要因と考えられている。

12.2薬力学

本剤用量が 0.2 mg/kg から 10 mg/kg（推奨用量以外の用量含む）の臨床試験では、腸管の免疫監視に関与する循環リンパ球のサブセットでの α4β7 受容体飽和が観察された。

健康被験者及び潰瘍性大腸炎又はクローン病を有する患者を対象とした、本剤用量が 0.2 mg/kg から 10 mg/kg 及び 180 mg から 750 mg（推奨用量以外の用量含む）の臨床試験では、ベドリズマブで好中球、好塩基球、好酸球、B-ヘルパー及び細胞傷害性 T-リンパ球、メモリーヘルパーT-リンパ球総数、単球、ナチュラルキラー細胞は増加しなかった。

本剤に 4 週間又は 6 週間曝露した第 2 相の潰瘍性大腸炎患者の直腸生検からの検体では、プラセボ対照群と比較して、組織病理学的評価で腸炎症の減少が観察された。

健康被験者 14 例を対象とした試験では、本剤は脳脊髄液（CSF）の CD4+リンパ球細胞数、CD8+リンパ球細胞数、CD4+：CD8+比に影響を及ぼさなかった *[臨床薬理（12.3）参照]*。

12.3薬物動態

本剤 300 mg を 0 週及び 2 週に 30 分点滴静注、その後 6 週からは 8 週毎に本剤 300 mg を投与された潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者において、同等の薬物動態が観察された（*表 3*）。

表 3.　潰瘍性大腸炎及びクローン病を有する患者*におけるベドリズマブ濃度（平均値±SD）

患者群	0 週から 6 週	6 週から 52 週 ENTYVIO を 8 週毎
	6 週での血清トラフ濃度 (mcg/mL)	46 週での血清トラフ濃度† (mcg/mL)
潰瘍性大腸炎	26.3±12.9 (N=210)	11.2±7.2 (N=77)
クローン病	27.4±19.2 (N=198)	13.0±9.1 (N=72)

*UC Trial の I、II 及び CD Trial の I、III の患者からのデータで、薬物動態データが入手できるもの。抗ベドリズマブ抗体を有する患者からのデータは除外した。

†定常状態での血清トラフ濃度

抗ベドリズマブ抗体が持続的に存在することにより、6 週及び 52 週でベドリズマブの血清濃度が、検出不能又は極めて微量にまで、大幅に減少することが観察された（n=8）。

ベドリズマブのクリアランスには線形及び非線形の両方の経路があり、非線形クリアランスは濃度の増加に伴って減少する。患者群の薬物動態分析では、線形クリアランスがおよそ 0.157 L/日であることが示唆され、血清半減期は 300 mg 投与でおよそ 25 日、分布容積はおよそ 5 L であった。

本剤 450 mg の 1 回静脈内点滴投与（推奨用量の 1.5 倍）から 5 週間後の健康被験者 14 例の CSF 中にベドリズマブは検出されなかった。

特別な患者群

患者群の薬物動態分析では、疾患状態の重症度、体重、抗 TNFα 抗体投与による前治療歴、年齢（18 歳から 78 歳）、血清アルブミン、免疫調節薬（アザチオプリン、6-メルカプトプリン、メトトレキサートを含む）の併用、アミノサリチル酸の併用が、本剤の薬物動態に対し臨床的に意義のある影響を及ぼさないことが示された。

腎機能不全又は肝機能不全を有する患者におけるベドリズマブの薬物動態に関する試験は実施されていない。

13　非臨床毒性試験

13.1癌原性、変異原性、受胎能障害

ベドリズマブの癌原性を評価するための動物による長期試験は実施されていない。ベドリズマブの受胎能障害又は変異原性の可能性を評価するための試験は実施されていない。

14　臨床試験

14.1潰瘍性大腸炎の臨床試験

本剤の安全性及び有効性は、Mayo スコアで 6 から 12、かつ内視鏡サブスコアで 2 又は 3 と判定された中等度から重度の活動期潰瘍性大腸炎（UC）を有する成人患者における、2 件の無作為化二重盲検プラセボ対照試験（UC Trial I、II）で評価された。Mayo スコアは 0 から 12 まであり、さらに、それぞれ 0（正常）から 3（最重症）のスコアで採点する 4 つの下位尺度（排便回数、血便、内視鏡所見、医師による全般的評価）がある。内視鏡サブスコア 2 は、著明な紅斑、血管透見像消失、脆弱性、びらん、内視鏡サブスコア 3 は自然出血、潰瘍で定義される。

米国で登録された患者は、過去に 5 年以上、免疫調節薬（アザチオプリン又は 6-メルカプトプリン）に対して効果不十分もしくは忍容性不良、及び／又は抗 TNFα 抗体に対して効果不十分、効果消失、もしくは忍容性不良であった。米国外では、過去 5 年以上、患者がコルチコステロイド依存性であった場合（すなわち、UC の症状が再発するためコルチコステロイド漸減が成功しない）又はコルチコステロイドに対して効果不十分もしくは忍容性不良であった場合、登録に十分なコルチコステロイドによる前治療が実施されていた。

過去にナタリズマブを投与されたことのある患者、及び過去 60 日以内に抗 TNFα 抗体を投与されたことのある患者は、登録から除外された。ナタリズマブ又は抗 TNFα 抗体の併用は許容されなかった。

UC Trial I

UC Trial I では患者 374 例が二重盲検法で無作為化され（3:2）、本剤 300 mg 又はプラセボを点滴静注で 0 週、2 週に投与された。有効性の評価は 6 週で実施した。アミノサリチル酸、コルチコステロイド（プレドニゾン用量 30 mg／日以下又は同等用量）、免疫調節薬（アザチオプリン又は 6-メルカプトプリン）の継続的併用は 6 週まで許容された。

ベースライン時、患者はコルチコステロイド（54%）、免疫調節薬（アザチオプリン又は 6-メルカプト

プリン）（30%）、及び／又はアミノサリチル酸（74%）を投与されていた。患者の 39%が抗 TNFα 抗体に対して効果不十分、効果消失、又は忍容性不良であった。患者の 18%がコルチコステロイドのみによる前治療に対して効果不十分、漸減不可能、又は忍容性不良であった（すなわち、免疫調節薬や抗 TNFα 抗体の投与歴はなかった）。ベースラインの Mayo スコアの中央値は本剤投与群で 9、プラセボ投与群で 8 であった。

UC Trial I では、6 週で臨床的改善（*表 4* で定義）を達成した割合は、プラセボを投与された患者と比較して本剤を投与された患者で高かった。6 週で臨床的寛解（*表 4* で定義）を達成した割合も、プラセボを投与された患者と比較して本剤を投与された患者で高かった。さらに、6 週で内視鏡検査の粘膜所見の改善（*表 4* で定義）が認められた割合も、本剤を投与された患者で高かった。

表 4.　6 週で有効性エンドポイントに達した患者の比率（UC Trial I）

エンドポイント	プラセボ N=149	**ENTYVIO** N=225	**p 値**	**治療差と 95% CI**
6 週で臨床的改善*	26%	47%	<0.001	22% (12%, 32%)
6 週で臨床的寛解†	5%	17%	0.001	12% (5%, 18%)
6 週で内視鏡検査の粘膜所見の改善‡	25%	41%	0.001	16% (6%, 26%)

* 臨床的改善：完全 Mayo スコアが 3 点以上、かつベースラインから 30%以上低下し、以下を伴う。血便サブスコアが 1 点以上低下又は血便サブスコアが 1 点以下。

† 臨床的寛解：完全 Mayo スコアが 2 点以下、かつサブスコアで 1 点を超えたものがない。

‡ 内視鏡検査の粘膜所見の改善：Mayo の内視鏡検査サブスコアが 0（正常もしくは非活動性疾患）又は 1（紅斑、血管透見像減少、軽度の脆弱性）

UC Trial II

UC Trial II での投与に無作為化されるためには、患者は本剤を投与され、6 週で臨床的改善が得られなければならなかった。患者は UC Trial I からでもオープンラベルで本剤を投与された群からでも参加可能であった。

UC Trial II では患者 373 例が二重盲検法で無作為化され（1:1:1）、6 週から開始されるレジメンで、本剤 300 mg を 8 週毎、本剤 300 mg を 4 週毎、プラセボを 4 週毎のいずれかが投与された。有効性の評価は 52 週で実施した。アミノサリチル酸とコルチコステロイドの併用は 52 週中許容された。免疫調節薬（アザチオプリン又は 6-メルカプトプリン）の併用は米国以外では許容されたが、米国では 6 週以降は許容されなかった。

6 週で、患者はコルチコステロイド（61%）、免疫調節薬（アザチオプリン又は 6-メルカプトプリン）（32%）、アミノサリチル酸（75%）を投与されていた。患者の 32%が抗 TNFα 抗体投与に対して効果不十分、効果消失、又は忍容性不良であった。6 週で、Mayo スコアの中央値は、本剤 8 週毎投与群、本剤 4 週毎投与群、プラセボ投与群で 8 であった。6 週で臨床的改善を達成し、コルチコステロイドを投与されていた患者は、コルチコステロイドを漸減するレジメンを 6 週で開始する必要があった。

UC Trial II では、52 週臨床的寛解を達成、及び臨床的改善を維持（週 6 と週 52 の両時点で臨床的改善あり）した割合は、プラセボと比較して本剤を投与された患者で高かった（*表 5*）。さらに、6 週と 52 週の両時点で臨床的寛解であり、52 週で内視鏡検査の粘膜所見の改善が認められた割合は、プラセボと比較して本剤を投与された患者で高かった（*表 5*）。6 週で臨床的改善を達成し、ベースライン時にコルチコステロイドを投与されていた患者のサブグループでは、52 週でコルチコステロイドを中止し臨床的寛解にあった比率が、プラセボと比較して本剤を投与された患者で高かった（*表 5*）。

本剤 4 週毎投与レジメンで、8 週毎投与レジメン以上の追加的な臨床的有用性は示唆されなかった。4 週毎投与は推奨投与レジメンではない *[用法・用量（2.3）参照]*。

表 5.　52 週で有効性エンドポイントに達した患者の比率*（UC Trial II）

エンドポイント	プラセボ† N=126	ENTYVIO 8 週毎 N=122	p 値	治療差と 95% CI
52 週で臨床的寛解	16%	42%	<0.001	26% (15%, 37%)
6 週と 52 週で臨床的改善	24%	57%	<0.001	33% (21%, 45%)
52 週で内視鏡検査の粘膜所見の改善‡	20%	52%	<0.001	32% (20%, 44%)
6 週と 52 週の両時点で臨床的寛解	9%	21%	0.008	12% (3%, 21%)
コルチコステロイド不使用での臨床的寛解§	14%§	31%§	0.012	18% (4%, 31%)

* 継続して UC Trial II に参加するには、患者は 6 週で臨床的改善を達成していなければならなかった。この群は 6 週で臨床的寛解にない患者を含む。

† プラセボ群は、本剤を 0 週、2 週に投与され、6 週から 52 週までプラセボ投与に無作為化された患者を含む。

‡ 内視鏡検査の粘膜所見の改善：52 週で、Mayo の内視鏡検査サブスコアが 0（正常もしくは非活動性疾患）又は 1（紅斑、血管透見像減少、軽度の脆弱性）

§ コルチコステロイド不使用での臨床的寛解：ベースラインでコルチコステロイドを投与され、週 6 で臨床的改善があった患者のサブグループで評価した（プラセボ n=72、本剤 8 週毎投与 n=70）。コルチコステロイド不使用での臨床的寛解は、このサブグループにおいて、52 週までにコルチコステロイド中止、かつ 52 週で臨床的寛解があった患者の比率と定義した。

14.2クローン病の臨床試験

本剤の安全性及び有効性は、中等度から重度の活動期クローン病（CD）（Crohn's Disease Activity Index [CDAI] スコア 220 から 450）を有する成人患者における、3 件の無作為化二重盲検プラセボ対照試験（CD Trials I、II、III）で評価された[1]。

米国で登録された患者は、過去に 5 年にわたり、免疫調節薬（アザチオプリン、6-メルカプトプリン、メトトレキサート）に対して効果不十分もしくは忍容性不良、及び／又は 1 種類以上の抗 TNFα 抗体に対して効果不十分、効果消失、もしくは忍容性不良であった。米国外では、過去 5 年以上、患者がコルチコステロイド依存性であった場合（すなわち、CD の症状が再発するためコルチコステロイドの漸減ができない）又はコルチコステロイドに対して効果不十分もしくは忍容性不良であった場合、登録に十分なコルチコステロイドによる前治療が実施されていた。

過去にナタリズマブを投与されたことのある患者、及び過去 30 日から 60 日以内に抗 TNFα 抗体を投与されたことのある患者は、登録から除外された。ナタリズマブ又は抗 TNFα 抗体の併用は許容されなかった。

CD Trial I

CD Trial I では患者 368 例が二重盲検法で無作為化され（3:2）、本剤 300 mg かプラセボを点滴静注で 0 週、2 週に投与された。有効性の評価は 6 週で実施した。アミノサリチル酸、コルチコステロイド（プレドニゾン用量 30 mg／日以下又は同等用量）、免疫調節薬（アザチオプリン、6-メルカプトプリン、又はメトトレキサート）の継続的併用は 6 週まで許容された。

ベースライン時、患者はコルチコステロイド（49%）、免疫調節薬（アザチオプリン、6-メルカプトプリン、又はメトトレキサート）（35%）、及び／又はアミノサリチル酸（46%）を投与されていた。患者の 48%が抗 TNFα 抗体に対して効果不十分、効果消失、又は忍容性不良であった。患者の 17%がコルチコステロイドのみによる前治療に対して効果不十分、漸減不可能、又は忍容性不良であった（すなわち、免疫調節薬や抗 TNFα 抗体の投与歴はなかった）。ベースラインの CDAI スコアの中央値は本剤投与群で 324、プラセボ投与群で 319 であった。

CD Trial I では、6 週で臨床的寛解（CDAI が 150 以下と定義）を達成した割合は、プラセボと比較して

本剤を投与された患者で統計的に有意に高かった（*表 6*）。しかし、6 週で臨床的改善（ベースラインから CDAI スコアが 100 点以上低下と定義）を示した患者の割合に、統計的に有意な差はなかった。

CD Trial II

CD Trial I と比較すると、CD Trial II では、過去 5 年にわたり、1 種類以上の抗 TNFα 抗体に対して効果不十分、効果消失、もしくは忍容性不良であった患者が多く登録された（76%）が、これは一次解析の患者群であった。CD Trial II では患者 416 例が二重盲検法で無作為化され（1:1）、本剤 300 mg かプラセボを 0 週、2 週、6 週に投与された。有効性の評価は 6 週と 10 週で実施した。アミノサリチル酸、コルチコステロイド、免疫調節薬（アザチオプリン、6-メルカプトプリン、又はメトトレキサート）の併用は 10 週まで許容された。

ベースライン時、患者はコルチコステロイド（54%）、免疫調節薬（アザチオプリン、6-メルカプトプリン、又はメトトレキサート）（34%）、及びアミノサリチル酸（31%）を投与されていた。ベースラインの CDAI スコアの中央値は本剤投与群で 317、プラセボ投与群で 301 であった。

主要エンドポイント（6 週で臨床的寛解）について、本剤投与の結果はプラセボ以上に統計的に有意な改善を示さなかった（*表 6*）。主要エンドポイントが統計学的に有意でなかったため、10 週での評価による副次的エンドポイントの検定は実施しなかった。

表 6.　6 週で臨床的寛解となった患者の比率（CD Trials I and II）

	プラセボ	ENTYVIO	p 値	治療差と 95% CI
CD Trial I： 6 週で臨床的寛解*	7% (10/148)	15% (32/220)	0.041‡	8% (1%, 14%)
CD Trial II†： 6 週で臨床的寛解*	12% (19/157)	15% (24/158)	NS§	3% (-5%, 11%)

* 臨床的寛解：CDAI が 150 以下

† CD Trial II の一次解析の患者群は、1 種類以上の抗 TNFα 抗体に対して効果不十分、効果消失、又は忍容性不良であった患者（全患者の 76%）であった。

‡ 2 つの主要エンドポイントの多重比較のため p 値を補正した。

§ NS：Not significant（非有意：主要エンドポイントが統計学的に有意でなかったため、10 週での評価による副次的エンドポイントの検定は実施しなかった。）

CD Trial III

CD Trial III での投与に無作為化されるためには、患者は本剤を投与され、6 週で臨床的改善（ベースラインから CDAI スコアが 70 点以上低下と定義）が認められなければならなかった。患者は CD Trial I からでもオープンラベルで本剤を投与された群からでも参加可能であった。

UC Trial III では患者 461 例が二重盲検法で無作為化され（1:1:1）、6 週から開始されるレジメンで、本剤 300 mg を 8 週毎、本剤 300 mg を 4 週毎、プラセボを 4 週毎のいずれかが投与された。有効性の評価は 52 週で実施した。アミノサリチル酸とコルチコステロイドの併用は 52 週まで許容された。免疫調節薬（アザチオプリン、6-メルカプトプリン、又はメトトレキサート）の併用は米国以外では許容されたが、米国では 6 週以降は許容されなかった。

6 週で、患者はコルチコステロイド（59%）、免疫調節薬（アザチオプリン、6-メルカプトプリン、又はメトトレキサート）（31%）、アミノサリチル酸（41%）を投与されていた。患者の 51%が抗 TNFα 抗体投与に対して効果不十分、効果消失、又は忍容性不良であった。6 週で、CDAI スコアの中央値は、本剤 8 週毎投与群で 322、本剤 4 週毎投与群で 316、プラセボ投与群で 315 であった。6 週で臨床的改善（ベースラインから CDAI スコアが 70 以上低下）を達成し、コルチコステロイドを投与されていた患者は、コルチコステロイドを漸減するレジメンを 6 週で開始する必要があった。

UC Trial III では、52 週で臨床的寛解（CDAI スコアが 150 以下と定義）であった割合は、プラセボと比較して本剤を投与された患者で高かった。また、52 週で臨床的改善（ベースラインから CDAI スコアが

100 以上低下と定義）があった割合は、プラセボと比較して本剤を投与された患者で高かった（*表 7*）。ベースライン時にコルチコステロイドを投与されており、6 週で臨床的改善（ベースラインから CDAI スコアが 70 以上低下と定義）があった患者のサブグループでは、52 週までにコルチコステロイドを中止し 52 週で臨床的寛解にあった比率が、プラセボと比較して本剤を投与された患者で高かった（*表 7*）。

本剤 4 週毎投与レジメンで、8 週毎投与レジメン以上の追加的な臨床的有用性は示唆されなかった。4 週毎投与は推奨投与レジメンではない *［用法・用量（2.3）参照］*。

表 7.　52 週で有効性エンドポイントに達した患者の比率*（CD Trial III）

	プラセボ† N=153	ENTYVIO 8 週毎 N=154	p 値	治療差と 95% CI
52 週で臨床的寛解‡	22%	39%	0.001	17% (7%, 28%)
52 週で臨床的改善§	30%	44%	0.013	13% (3%, 24%)
コルチコステロイド不使用での臨床的寛解#	16%#	32%#	0.015	16% (3%, 29%)

* この群は 6 週で臨床的寛解になかった患者を含む。継続して CD Trial III に参加するには、患者は 6 週で臨床的改善（ベースラインから CDAI が 70 以上低下と定義）を達成していなければならなかった。

† プラセボ群は、本剤を 0 週、2 週に投与され、6 週から 52 週までプラセボ投与に無作為化された患者を含む。

‡ 臨床的寛解：CDAI が 150 以下

§ 臨床的改善：ベースラインから CDAI が 100 以上低下

コルチコステロイド不使用での臨床的寛解：ベースライン時にコルチコステロイドを投与され、6 週で臨床的改善（ベースラインから CDAI が 70 以上低下と定義）があった患者のサブグループで評価した（プラセボ n=82、本剤 8 週毎投与 n=82）。コルチコステロイド不使用での臨床的寛解は、このサブグループにおいて、52 週までにコルチコステロイド中止、かつ 52 週で臨床的寛解にあった患者の比率と定義した。

15 参考文献

1. Best WR, Becktel JM, Singleton JW, Kern F: Development of a Crohn's Disease Activity Index, National Cooperative Crohn's Disease Study. Gastroenterology 1976; 70(3): 439- 444

16 包装/保管及び取扱い上の注意

ENTYVIO（ベドリズマブ）注は無菌の 1 回投与分 20 mL ガラス製バイアルで供給され、白色からほとんど白色（off-white）の凍結乾燥したベドリズマブ 300 mg（塊）を含む。

NDC 64764-300-20　　1 箱に 300 mg 1 回投与分バイアル

未開封のバイアルを摂氏 2 度から 8 度（華氏 36 度から 46 度）冷蔵すること。遮光のため元の包装のままで保存すること。

17 患者に伝えるべき情報

FDA が承認した患者用ラベリング（Medication Guide）を参照のこと。

過敏症反応

本剤点滴中又は点滴後に過敏症反応と一致する症状を発現した場合は、直ちに報告するよう患者に指導すること *［警告と使用上の注意（5.1）参照］*。

感染症

本剤投与中は、感染症が発現する可能性が高くなることがあることを患者に告知すること。感染の徴候又は症状が発現した場合は、担当の医療提供者に伝えるよう患者に指導すること *［警告と使用上の注意（5.2）参照］*。

進行性多巣性白質脳症

他のインテグリン受容体拮抗薬製品を投与された患者において進行性多巣性白質脳症（PML）が発現していることを患者に告知すること。神経学的徴候及び症状の新たな発現又はそれらの悪化があった場合、それらは PML を示唆するものである可能性があるため、直ちに報告するよう患者に指導すること *［警告と使用上の注意（5.3）参照］*。

肝損傷

本剤を投与された患者において、トランスアミナーゼ増加（ビリルビン増加を伴う場合も伴わない場合もある）が発現したことを患者に告知すること。疲労、無食欲、右上腹部不快感、暗色尿、黄疸など、肝損傷を示唆することがある症状は即時に報告するよう患者に指導すること *［警告と使用上の注意（5.4）参照］*。

製造業者：

Takeda Pharmaceuticals America, Inc. Deerfield, IL 60015

U.S. License No. 1898

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Entyvio 300 mg powder for concentrate for solution for infusion

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each vial contains 300 mg of vedolizumab.

After reconstitution, each ml contains 60 mg of vedolizumab.

Vedolizumab is a humanised IgG_1 monoclonal antibody that binds to the human $\alpha_4\beta_7$ integrin and is produced in Chinese hamster ovary (CHO) cells.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder for concentrate for solution for infusion.

White to off-white lyophilised cake or powder.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Ulcerative Colitis

Entyvio is indicated for the treatment of adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis who have had an inadequate response with, lost response to, or were intolerant to either conventional therapy or a tumour necrosis factor-alpha (TNFα) antagonist.

Crohn's Disease

Entyvio is indicated for the treatment of adult patients with moderately to severely active Crohn's disease who have had an inadequate response with, lost response to, or were intolerant to either conventional therapy or a tumour necrosis factor-alpha (TNFα) antagonist.

4.2 Posology and method of administration

Entyvio treatment should be initiated and supervised by specialist healthcare professionals experienced in the diagnosis and treatment of ulcerative colitis or Crohn's disease (see section 4.4). Patients should be given the package leaflet and the Patient Alert Card.

Posology

Ulcerative Colitis

The recommended dose regimen of Entyvio is 300 mg administered by intravenous infusion at zero, two and six weeks and then every eight weeks thereafter.