

Continued therapy for patients with ulcerative colitis should be carefully reconsidered if no evidence of therapeutic benefit is observed by Week 10 (see section 5.1).

Some patients who have experienced a decrease in their response may benefit from an increase in dosing frequency to Entyvio 300 mg every four weeks.

In patients who have responded to treatment with Entyvio, corticosteroids may be reduced and/or discontinued in accordance with standard of care.

#### *Retreatment*

If therapy is interrupted and there is a need to restart treatment with Entyvio, dosing at every four weeks may be considered (see section 5.1). The treatment interruption period in clinical trials extended up to one year. Efficacy was regained with no evident increase in adverse events or infusion-related reactions during retreatment with vedolizumab (see section 4.8).

#### *Crohn's disease*

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.

Patients with Crohn's disease, who have not shown a response may benefit from a dose of Entyvio at Week 10 (see section 4.4). Continue therapy every eight weeks from Week 14 in responding patients. Therapy for patients with Crohn's disease should not be continued if no evidence of therapeutic benefit is observed by Week 14 (see section 5.1).

Some patients who have experienced a decrease in their response may benefit from an increase in dosing frequency to Entyvio 300 mg every four weeks.

In patients who have responded to treatment with Entyvio, corticosteroids may be reduced and/or discontinued in accordance with standard of care.

#### *Retreatment*

If therapy is interrupted and there is a need to restart treatment with Entyvio, dosing at every four weeks may be considered (see section 5.1). The treatment interruption period in clinical trials extended up to one year. Efficacy was regained with no evident increase in adverse events or infusion-related reactions during retreatment with vedolizumab (see section 4.8).

#### *Paediatric population*

The safety and efficacy of vedolizumab in children aged 0 to 17 years old have not been established. No data are available.

#### *Elderly patients*

No dose adjustment is required in elderly patients. Population pharmacokinetic analyses showed no effect of age (see section 5.2).

#### *Patients with renal or hepatic impairment*

Entyvio has not been studied in these patient populations. No dose recommendations can be made.

#### *Method of administration*

Entyvio is for intravenous use only. It is to be reconstituted and further diluted prior to intravenous administration, for instructions see section 6.6.

Entyvio is administered as an intravenous infusion over 30 minutes. Patients should be monitored during and after infusion (see section 4.4).

#### **4.3 Contraindications**

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Active severe infections such as tuberculosis, sepsis, cytomegalovirus, listeriosis, and opportunistic infections such as Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) (see section 4.4).

#### **4.4 Special warnings and precautions for use**

Vedolizumab should be administered in a healthcare setting equipped to allow management of acute hypersensitivity reactions including anaphylaxis, if they occur. Appropriate monitoring and medical support measures should be available for immediate use when administering vedolizumab. All patients should be observed continuously during each infusion. For the first two infusions, they should also be observed for approximately two hours following completion of the infusion for signs and symptoms of acute hypersensitivity reactions. For all subsequent infusions, patients should be observed for approximately one hour following completion of the infusion.

##### **Infusion-related reactions**

In clinical studies, infusion-related reactions (IRR) and hypersensitivity reactions have been reported, with the majority being mild to moderate in severity (see section 4.8).

If a severe IRR, anaphylactic reaction, or other severe reaction occurs, administration of Entyvio must be discontinued immediately and appropriate treatment initiated (e.g., epinephrine and antihistamines) (see section 4.3).

If a mild to moderate IRR occurs, the infusion rate can be slowed or interrupted and appropriate treatment initiated. Once the mild or moderate IRR subsides, continue the infusion. Physicians should consider pre-treatment (e.g., with antihistamine, hydrocortisone and/or paracetamol) prior to the next infusion for patients with a history of mild to moderate IRR to vedolizumab, in order to minimize their risks (see section 4.8).

##### **Infections**

Vedolizumab is a gut-selective integrin antagonist with no identified systemic immunosuppressive activity (see section 5.1).

Physicians should be aware of the potential increased risk of opportunistic infections or infections for which the gut is a defensive barrier (see section 4.8). Entyvio treatment is not to be initiated in patients with active, severe infections until the infections are controlled, and physicians should consider withholding treatment in patients who develop a severe infection while on chronic treatment with Entyvio. Caution should be exercised when considering the use of vedolizumab in patients with a controlled chronic severe infection or a history of recurring severe infections. Patients should be monitored closely for infections before, during and after treatment. Entyvio is contraindicated in patients with active tuberculosis (see section 4.3). Before starting treatment with vedolizumab, patients must be screened for tuberculosis according to the local practice. If latent tuberculosis is diagnosed, appropriate treatment must be started with anti-tuberculosis treatment in accordance with local recommendations, before beginning vedolizumab. In patients diagnosed with TB whilst receiving vedolizumab therapy, then vedolizumab therapy should be discontinued until the TB infection has been resolved.

Some integrin antagonists and some systemic immunosuppressive agents have been associated with progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), which is a rare and often fatal opportunistic

infection caused by the John Cunningham (JC) virus. By binding to the  $\alpha_4\beta_7$  integrin expressed on gut-homing lymphocytes, vedolizumab exerts an immunosuppressive effect on the gut. Although no systemic immunosuppressive effect was noted in healthy subjects the effects on systemic immune system function in patients with Inflammatory Bowel Disease patients is not known.

No cases of PML were reported in clinical studies of vedolizumab however, healthcare professionals should monitor patients on vedolizumab for any new onset or worsening of neurological signs and symptoms as outlined in physician education materials, and consider neurological referral if they occur. The patient is to be given a Patient Alert Card (see section 4.2). If PML is suspected, treatment with vedolizumab must be withheld; if confirmed, treatment must be permanently discontinued.

### Malignancies

The risk of malignancy is increased in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. Immunomodulatory medicinal products may increase the risk of malignancy (see section 4.8).

### Prior and concurrent use of biological products

No vedolizumab clinical trial data are available for patients previously treated with natalizumab or rituximab. Caution should be exercised when considering the use of Entyvio in these patients.

Patients previously exposed to natalizumab should normally wait a minimum of 12 weeks prior to initiating therapy with Entyvio, unless otherwise indicated by the patient's clinical condition.

No clinical trial data for concomitant use of vedolizumab with biologic immunosuppressants are available. Therefore, the use of Entyvio in such patients is not recommended.

### Live and oral vaccines

In a placebo-controlled study of healthy volunteers, a single 750 mg dose of vedolizumab did not lower rates of protective immunity to hepatitis B virus in subjects who were vaccinated intramuscularly with three doses of recombinant hepatitis B surface antigen. Vedolizumab-exposed subjects had lower seroconversion rates after receiving a killed, oral cholera vaccine. The impact on other oral and nasal vaccines is unknown. It is recommended that all patients be brought up to date with all immunisations in agreement with current immunisation guidelines prior to initiating Entyvio therapy. Patients receiving vedolizumab treatment may continue to receive non-live vaccines. There are no data on the secondary transmission of infection by live vaccines in patients receiving vedolizumab. Administration of the influenza vaccine should be by injection in line with routine clinical practice. Other live vaccines may be administered concurrently with vedolizumab only if the benefits clearly outweigh the risks.

### Induction of remission in Crohn's disease

Induction of remission in Crohn's disease may take up to 14 weeks in some patients. The reasons for this are not fully known and are possibly related to the mechanism of action. This should be taken into consideration, particularly in patients with severe active disease at baseline not previously treated with TNF $\alpha$  antagonists. (See also section 5.1.)

Exploratory subgroup analyses from the clinical trials in Crohn's disease suggested that vedolizumab administered in patients without concomitant corticosteroid treatment may be less effective for induction of remission in Crohn's disease than in those patients already receiving concomitant corticosteroids (regardless of use of concomitant immunomodulators; see section 5.1).

## **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

No interaction studies have been performed.

Vedolizumab has been studied in adult ulcerative colitis and Crohn's disease patients with concomitant administration of corticosteroids, immunomodulators (azathioprine, 6-mercaptopurine, and methotrexate), and aminosalicylates. Population pharmacokinetic analyses suggest that co-administration of such agents did not have a clinically meaningful effect on vedolizumab pharmacokinetics. The effect of vedolizumab on the pharmacokinetics of commonly co-administered medicinal compounds has not been studied.

#### Vaccinations

Live vaccines, in particular live oral vaccines, should be used with caution concurrently with Entyvio (see section 4.4).

### **4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

#### Women of childbearing potential

Women of childbearing potential are strongly recommended to use adequate contraception to prevent pregnancy and to continue its use for at least 18 weeks after the last treatment with Entyvio.

#### Pregnancy

There are limited amount of data from the use of vedolizumab in pregnant women.

Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section 5.3).

Entyvio is to be used during pregnancy only if the benefits clearly outweigh any potential risk to both the mother and foetus.

#### Breast-feeding

It is unknown whether vedolizumab is excreted in human milk or absorbed systemically after ingestion.

Available pharmacodynamic/toxicological data in animals have shown excretion of vedolizumab in milk (see section 5.3).

Because maternal antibodies (IgG) are excreted in breast milk, it is recommended that a decision be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from Entyvio therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

#### Fertility

There are no data on the effects of vedolizumab on human fertility. Effects on male and female fertility have not been formally evaluated in animal studies (see section 5.3).

### **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

Entyvio may have a minor influence on the ability to drive or operate machines, as dizziness has been reported in a small number of patients.

### **4.8 Undesirable effects**

#### Summary of safety profile

Vedolizumab has been studied in three placebo-controlled clinical trials in patients with ulcerative colitis (GEMINI I) or Crohn's disease (GEMINI II and III). In two controlled studies (GEMINI I and II) involving 1,434 patients receiving vedolizumab 300 mg at Week 0, Week 2 and then every eight

weeks or every four weeks from Week 6 for up to 52 weeks, and 297 patients receiving placebo for up to 52 weeks, adverse events were reported in 84% of vedolizumab-treated patients and 78% of placebo-treated patients. Over 52 weeks, 19% of vedolizumab-treated patients experienced serious adverse events compared to 13% of placebo-treated patients. Similar rates of adverse events were seen in the every eight week and every four week dosing groups in the Phase 3 clinical trials. The proportion of patients who discontinued treatment due to adverse events was 9% for vedolizumab-treated patients and 10% for placebo-treated patients. In the combined studies of GEMINI I and II the adverse reactions that occurred in  $\geq 5\%$  were nausea, nasopharyngitis, upper respiratory tract infection, arthralgia, pyrexia, fatigue, headache, cough. Infusion-related reactions were reported in 4% of patients receiving vedolizumab.

In the shorter (10 week) placebo controlled induction trial, GEMINI III, the types of adverse reactions reported were similar but occurred at lower frequency than the longer 52 week trials.

A further 279 patients were treated with vedolizumab at Week 0 and Week 2 and then with placebo for up to 52 weeks. Of these patients, 84% experienced adverse events and 15% experienced serious adverse events.

Patients (n=1,822) previously enrolled in Phase 2 or 3 vedolizumab studies were eligible to enrol in an ongoing open-label study and received vedolizumab 300 mg every four weeks.

#### Tabulated list of adverse reactions

The following listing of adverse reactions is based on the clinical trial experience and are displayed by system organ class. Within the system organ classes, adverse reactions are listed under headings of the following frequency categories: very common ( $\geq 1/10$ ), common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ) and uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

**Table 1. Adverse Reactions**

System Organ Class	Frequency	Adverse Reaction(s)
Infection and infestation	Very Common	Nasopharyngitis
	Common	Bronchitis, Gastroenteritis, Upper respiratory tract infection, Influenza, Sinusitis, Pharyngitis
	Uncommon	Respiratory tract infection, Vulvovaginal candidiasis, Oral Candidiasis
Nervous system disorders	Very Common	Headache
	Common	Paraesthesia
Vascular disorders	Common	Hypertension
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Common	Oropharyngeal pain, Nasal congestion, Cough
Gastrointestinal disorders	Common	Anal Abscess, Anal fissure, Nausea, Dyspepsia, Constipation, Abdominal distension, Flatulence, Haemorrhoids
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common	Rash, Pruritus, Eczema, Erythema, Night sweats, Acne
	Uncommon	Folliculitis
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Very Common	Arthralgia
	Common	Muscle spasms, Back pain, Muscular weakness, Fatigue, Pain in the extremity
General disorders and administration site conditions	Common	Pyrexia
	Uncommon	Infusion site reaction (including: Infusion site pain and Infusion site irritation), Infusion related reaction Chills, Feeling cold

## Description of selected adverse reactions

### Infusion-related reactions

In GEMINI I and II controlled studies, 4% of vedolizumab-treated patients and 3% of placebo-treated patients experienced an adverse event defined by the investigator as infusion-related reaction (IRR) (see section 4.4). No individual Preferred Term reported as an IRR occurred at a rate above 1%. The majority of IRRs were mild or moderate in intensity and <1% resulted in discontinuation of study treatment. Observed IRRs generally resolved with no or minimal intervention following the infusion. Most infusion related reactions occurred within the first 2 hours. Of those patients who had infusion related reactions, those dosed with vedolizumab had more infusion related reactions with in the first two hours as compared to placebo patients with infusion related reactions. Most infusion related reactions were not serious and occurred during the infusion or within the first hour after infusion is completed.

One serious adverse event of IRR was reported in a Crohn's disease patient during the second infusion (symptoms reported were dyspnoea, bronchospasm, urticaria, flushing, rash, and increased blood pressure and heart rate) and was successfully managed with discontinuation of infusion and treatment with antihistamine and intravenous hydrocortisone. In patients who received vedolizumab at Weeks 0 and 2 followed by placebo, no increase in the rate of IRR was seen upon retreatment with vedolizumab after loss of response.

### Infections

In GEMINI I and II controlled studies, the rate of infections was 0.85 per patient-year in the vedolizumab-treated patients and 0.70 per patient-year in the placebo-treated patients. The infections consisted primarily of nasopharyngitis, upper respiratory tract infection, sinusitis, and urinary tract infections. Most patients continued on vedolizumab after the infection resolved.

In GEMINI I and II controlled studies, the rate of serious infections was 0.07 per patient year in vedolizumab-treated patients and 0.06 per patient year in placebo-treated patients. Over time, there was no significant increase in the rate of serious infections.

In controlled and open-label studies in adults with vedolizumab, serious infections have been reported, which include tuberculosis, sepsis (some fatal), salmonella sepsis, listeria meningitis, and cytomegaloviral colitis.

### Immunogenicity

In GEMINI I and II controlled studies, vedolizumab showed an immunogenicity rate of 4% (56 of 1,434 patients who received continuous treatment with vedolizumab were anti-vedolizumab antibody-positive at any time during treatment). Nine out of 56 patients were persistently positive (anti-vedolizumab antibody-positive at two or more study visits) and 33 patients developed neutralizing anti-vedolizumab antibodies.

The frequency of anti-vedolizumab antibody detected in patients 16 weeks after the last dose of vedolizumab (approximately five half-lives after the last dose) was approximately 10% in GEMINI I and II.

In GEMINI I and II controlled studies, 5% (3 of 61) of the patients who had an adverse event assessed by the investigator as an IRR were persistently anti-vedolizumab antibody-positive.

Overall, there was no apparent correlation of anti-vedolizumab antibody development to clinical response or adverse events. However, the number of patients that developed anti-vedolizumab antibodies was too limited to make a definitive assessment.

## Malignancy

Overall, results from the clinical program to date do not suggest an increased risk for malignancy with vedolizumab treatment; however, the number of malignancies was small and long-term exposure was limited. Long-term safety evaluations are ongoing.

### Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via ~~the national reporting system listed in Appendix V.~~

## **4.9 Overdose**

Doses up to 10 mg/kg (approximately 2.5 times the recommended dose) have been administered in clinical trials. No dose-limiting toxicity was seen in clinical trials.

## **5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

Pharmacotherapeutic group: immunosuppressants, selective immunosuppressants, ATC code: L04AA33

### **5.1 Pharmacodynamic properties**

Vedolizumab is a gut-selective immunosuppressive biologic. It is a humanized monoclonal antibody that binds specifically to the  $\alpha_4\beta_7$  integrin, which is preferentially expressed on gut homing T helper lymphocytes. By binding to  $\alpha_4\beta_7$  on certain lymphocytes, vedolizumab inhibits adhesion of these cells to mucosal addressin cell adhesion molecule-1 (MAdCAM-1), but not to vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1). MAdCAM-1 is mainly expressed on gut endothelial cells and plays a critical role in the homing of T lymphocytes to tissues within the gastrointestinal tract. Vedolizumab does not bind to, nor inhibit function of, the  $\alpha_4\beta_1$  and  $\alpha_E\beta_7$  integrins.

The  $\alpha_4\beta_7$  integrin is expressed on a discrete subset of memory T helper lymphocytes which preferentially migrate into the gastrointestinal (GI) tract and cause inflammation that is characteristic of ulcerative colitis and Crohn's disease, both of which are chronic inflammatory immunologically mediated conditions of the GI tract. Vedolizumab reduces gastrointestinal inflammation in UC patients. Inhibiting the interaction of  $\alpha_4\beta_7$  with MAdCAM-1 with vedolizumab prevents transmigration of gut-homing memory T helper lymphocytes across the vascular endothelium into parenchymal tissue in nonhuman primates and induced a reversible 3-fold elevation of these cells in peripheral blood. The murine precursor of vedolizumab alleviated gastrointestinal inflammation in colitic cotton-top tamarins, a model of ulcerative colitis.

In healthy subjects, ulcerative colitis patients, or Crohn's disease patients, vedolizumab does not elevate neutrophils, basophils, eosinophils, B-helper and cytotoxic T lymphocytes, total memory T helper lymphocytes, monocytes or natural killer cells, in the peripheral blood with no leukocytosis observed.

Vedolizumab did not affect immune surveillance and inflammation of the central nervous system in Experimental Autoimmune Encephalomyelitis in non-human primates, a model of multiple sclerosis. Vedolizumab did not affect immune responses to antigenic challenge in the dermis and muscle (see section 4.4). In contrast, vedolizumab inhibited an immune response to a gastrointestinal antigenic challenge in healthy human volunteers (see section 4.4).

### Pharmacodynamic effects

In clinical trials with vedolizumab at doses ranging from 2 to 10 mg/kg, >95% saturation of  $\alpha_4\beta_7$  receptors on subsets of circulating lymphocytes involved in gut immune surveillance was observed in patients.

Vedolizumab did not affect CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> trafficking into the CNS as evidenced by the lack of change in the ratio of CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> in cerebrospinal fluid pre- and post-vedolizumab administration in healthy human volunteers. These data are consistent with investigations in nonhuman primates which did not detect effects on immune surveillance of the CNS.

### Clinical efficacy

#### Ulcerative Colitis

The efficacy and safety of vedolizumab for the treatment of adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis (Mayo score 6 to 12 with endoscopic sub score  $\geq 2$ ) was demonstrated in a randomised, double-blind, placebo-controlled study evaluating efficacy endpoints at Week 6 and Week 52 (GEMINI I). Enrolled patients had failed at least one conventional therapy, including corticosteroids, immunomodulators, and/or the TNF $\alpha$  antagonist infliximab (including primary non-responders). Concomitant stable doses of oral aminosalicylates, corticosteroids and/or immunomodulators were permitted.

For the evaluation of the Week 6 endpoints, 374 patients were randomised in a double-blind fashion (3:2) to receive vedolizumab 300 mg or placebo at Week 0 and Week 2. Primary endpoint was the proportion of patients with clinical response (defined as reduction in complete Mayo score of  $\geq 3$  points and  $\geq 30\%$  from baseline with an accompanying decrease in rectal bleeding subscore of  $\geq 1$  point or absolute rectal bleeding subscore of  $\leq 1$  point) at Week 6. Table 2 shows the results from the primary and secondary endpoints evaluated.

**Table 2. Week 6 Efficacy Results of GEMINI I**

Endpoint	Placebo N=149	Vedolizumab N=225
Clinical response	26%	47%*
Clinical remission <sup>§</sup>	5%	17%†
Mucosal healing <sup>¶</sup>	25%	41%‡

\*p<0.0001

†p≤0.001

‡p<0.05

<sup>§</sup>Clinical remission: Complete Mayo score of  $\leq 2$  points and no individual subscore  $> 1$  point

<sup>¶</sup>Mucosal healing: Mayo endoscopic subscore of  $\leq 1$  point

The beneficial effect of vedolizumab on clinical response, remission and mucosal healing was observed both in patients with no prior TNF $\alpha$  antagonist exposure as well as in those who had failed prior TNF $\alpha$  antagonist therapy.

In GEMINI I, two cohorts of patients received vedolizumab at Week 0 and Week 2: cohort 1 patients were randomised to receive either vedolizumab 300 mg or placebo in a double-blind fashion, and cohort 2 patients were treated with open-label vedolizumab 300 mg. To evaluate efficacy at Week 52, 373 patients from cohort 1 and 2 who were treated with vedolizumab and had achieved clinical response at Week 6 were randomised in a double-blind fashion (1:1:1) to one of the following regimens beginning at Week 6: vedolizumab 300 mg every eight weeks, vedolizumab 300 mg every four weeks, or placebo every four weeks. Beginning at Week 6, patients who had achieved clinical

response and were receiving corticosteroids were required to begin a corticosteroid-tapering regimen. Primary endpoint was the proportion of patients in clinical remission at Week 52. Table 3 shows the results from the primary and secondary endpoints evaluated.

**Table 3. Week 52 Efficacy Results of GEMINI I**

Endpoint	Placebo N = 126*	Vedolizumab Every 8 Weeks N = 122	Vedolizumab Every 4 Weeks N = 125
Clinical remission	16%	42% <sup>†</sup>	45% <sup>†</sup>
Durable clinical response <sup>¶</sup>	24%	57% <sup>†</sup>	52% <sup>†</sup>
Mucosal healing	20%	52% <sup>†</sup>	56% <sup>†</sup>
Durable clinical remission <sup>#</sup>	9%	20% <sup>§</sup>	24% <sup>‡</sup>
Corticosteroid-free clinical remission <sup>*</sup>	14%	31% <sup>§</sup>	45% <sup>†</sup>

\*The placebo group includes those subjects who received vedolizumab at Week 0 and Week 2, and were randomised to receive placebo from Week 6 through Week 52.

<sup>†</sup>p<0.0001

<sup>‡</sup>p<0.001

<sup>§</sup>p<0.05

<sup>¶</sup>Durable clinical response: Clinical response at Weeks 6 and 52

<sup>#</sup>Durable clinical remission: Clinical remission at Weeks 6 and 52

<sup>\*</sup>Corticosteroid-free clinical remission: Patients using oral corticosteroids at baseline who had discontinued corticosteroids beginning at Week 6 and were in clinical remission at Week 52.

Patient numbers were n=72 for placebo, n=70 for vedolizumab every eight weeks, and n=73 for vedolizumab every four weeks

Exploratory analyses provide additional data on key subpopulations studied. Approximately one-third of patients had failed prior TNF $\alpha$  antagonist therapy. Among these patients, 37% receiving vedolizumab every eight weeks, 35% receiving vedolizumab every four weeks, and 5% receiving placebo achieved clinical remission at Week 52. Improvements in durable clinical response (47%, 43%, 16%), mucosal healing (42%, 48%, 8%), durable clinical remission (21%, 13%, 3%) and corticosteroid-free clinical remission (23%, 32%, 4%) were seen in the prior TNF $\alpha$  antagonist failure population treated with vedolizumab every eight weeks, vedolizumab every four weeks and placebo, respectively.

Patients who failed to demonstrate response at Week 6 remained in the study and received vedolizumab every four weeks. Clinical response using partial Mayo scores was achieved at Week 10 and Week 14 by greater proportions of vedolizumab patients (32% and 39%, respectively) compared with placebo patients (15% and 21%, respectively).

Patients who lost response to vedolizumab when treated every eight weeks were allowed to enter an open-label extension study and receive vedolizumab every four weeks. In these patients, clinical remission was achieved in 25% of patients at Week 28 and Week 52.

Patients who achieved a clinical response after receiving vedolizumab at Week 0 and 2 and were then randomised to placebo (for 6 to 52 weeks) and lost response were allowed to enter the open-label extension study and receive vedolizumab every four weeks. In these patients, clinical remission was achieved in 45% of patients by 28 weeks and 36% of patients by 52 weeks.

In this open-label extension study, the benefits of vedolizumab treatment as assessed by partial Mayo score, clinical remission, and clinical response were shown for up to 124 weeks.

Health-related quality of life (HRQOL) was assessed by Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ), a disease specific instrument, and SF-36 and EQ-5D, which are general measures.

Exploratory analysis show clinically meaningful improvements were observed for vedolizumab groups, and the improvements were significantly greater as compared with the placebo group at

Week 6 and Week 52 on EQ-5D and EQ-5D VAS scores, all subscales of IBDQ (bowel symptoms, systemic function, emotional function and social function), and all subscales of SF-36 including the Physical Component Summary (PCS) and Mental Component Summary (MCS).

#### Crohn's Disease

The efficacy and safety of vedolizumab for the treatment of adult patients with moderately to severely active Crohn's Disease (Crohn's Disease Activity Index [CDAI] score of 220 to 450) were evaluated in two studies (GEMINI II and III). Enrolled patients have failed at least one conventional therapy, including corticosteroids, immunomodulators, and/or TNF $\alpha$  antagonists (including primary non-responders). Concomitant stable doses of oral corticosteroids, immunomodulators, and antibiotics were permitted.

The GEMINI II Study was a randomised, double-blind, placebo-controlled study evaluating efficacy endpoints at Week 6 and Week 52. Patients (n=368) were randomised in a double-blind fashion (3:2) to receive two doses of vedolizumab 300 mg or placebo at Week 0 and Week 2. The two primary endpoints were the proportion of patients in clinical remission (defined as CDAI score  $\leq 150$  points) at Week 6 and the proportion of patients with enhanced clinical response (defined as a  $\geq 100$ -point decrease in CDAI score from baseline) at Week 6 (see Table 4).

GEMINI II contained two cohorts of patients that received vedolizumab at Weeks 0 and 2: Cohort 1 patients were randomised to receive either vedolizumab 300 mg or placebo in a double-blind fashion, and Cohort 2 patients were treated with open-label vedolizumab 300 mg. To evaluate efficacy at Week 52, 461 patients from Cohorts 1 and 2, who were treated with vedolizumab and had achieved clinical response (defined as a  $\geq 70$ -point decrease in CDAI score from baseline) at Week 6, were randomised in a double-blind fashion (1:1:1) to one of the following regimens beginning at Week 6: vedolizumab 300 mg every eight weeks, vedolizumab 300 mg every four weeks, or placebo every four weeks. Patients showing clinical response at Week 6 were required to begin corticosteroid tapering. Primary endpoint was the proportion of patients in clinical remission at Week 52 (see Table 5).

The GEMINI III Study was a second randomised, double-blind, placebo-controlled study that evaluated efficacy at Week 6 and Week 10 in the subgroup of patients defined as having failed at least one conventional therapy and failed TNF $\alpha$  antagonist therapy (including primary non-responders) as well as the overall population, which also included patients who failed at least one conventional therapy and were naïve to TNF $\alpha$  antagonist therapy. Patients (n=416), which included approximately 75% TNF $\alpha$  antagonist failure patients, were randomised in a double-blind fashion (1:1) to receive either vedolizumab 300 mg or placebo at Weeks 0, 2, and 6. The primary endpoint was the proportion of patients in clinical remission at Week 6 in the TNF $\alpha$  antagonist failure subpopulation. As noted in Table 4, although the primary endpoint was not met, exploratory analyses show that clinically meaningful results were observed.

**Table 4. Efficacy Results for GEMINI II and III Studies at Week 6 and Week 10**

Study Endpoint	<b>Placebo</b>	<b>Vedolizumab</b>
<b>GEMINI II Study</b>		
Clinical remission, Week 6		
Overall	7% (n = 148)	15%* (n = 220)
TNFα Antagonist(s) Failure	4% (n = 70)	11% (n = 105)
TNFα Antagonist(s) Naïve	9% (n = 76)	17% (n = 109)
Enhanced clinical response, Week 6		
Overall	26% (n = 148)	31%† (n = 220)
TNFα Antagonist(s) Failure	23% (n = 70)	24% (n = 105)
TNFα Antagonist(s) Naïve	30% (n = 76)	42% (n = 109)
Serum CRP change from baseline to Week 6, median (mcg/mL)		
Overall‡	-0.5 (n = 147)	-0.9 (n = 220)
<b>GEMINI III Study</b>		
Clinical remission, Week 6		
Overall‡	12% (n = 207)	19% (n = 209)
TNFα Antagonist(s) Failure§	12% (n = 157)	15%§ (n = 158)
TNFα Antagonist(s) Naïve	12% (n = 50)	31% (n = 51)
Clinical remission, Week 10		
Overall	13% (n = 207)	29% (n = 209)
TNFα Antagonist(s) Failure¶,‡	12% (n = 157)	27% (n = 158)
TNFα Antagonist(s) Naïve	16% (n = 50)	35% (n = 51)
Sustained clinical remission#,¶		
Overall	8% (n = 207)	15% (n = 209)
TNFα Antagonist(s) Failure¶,‡	8% (n = 157)	12% (n = 158)
TNFα Antagonist(s) Naïve	8% (n = 50)	26% (n = 51)
Enhanced clinical response, Week 6		
Overall^	23% (n = 207)	39% (n = 209)
TNFα Antagonist(s) Failure‡	22% (n = 157)	39% (n = 158)
TNFα Antagonist(s) Naïve^	24% (n = 50)	39% (n = 51)

\*p&lt;0.05

†not statistically significant

‡secondary endpoint to be viewed as exploratory by pre-specified statistical testing procedure

§not statistically significant, the other endpoints were therefore not tested statistically

¶n=157 for placebo and n=158 for vedolizumab

#Sustained clinical remission: clinical remission at Weeks 6 and 10

^Exploratory Endpoint

**Table 5. Efficacy Results for GEMINI II at Week 52**

	Placebo N=153*	Vedolizumab Every 8 Weeks N=154	Vedolizumab Every 4 Weeks N=154
Clinical remission	22%	39% <sup>†</sup>	36% <sup>‡</sup>
Enhanced clinical response	30%	44% <sup>‡</sup>	45% <sup>‡</sup>
Corticosteroid-free clinical remission <sup>§</sup>	16%	32% <sup>‡</sup>	29% <sup>‡</sup>
Durable clinical remission <sup>¶</sup>	14%	21%	16%

\*The placebo group includes those subjects who received vedolizumab at Week 0 and Week 2, and were randomised to receive placebo from Week 6 through Week 52.

<sup>†</sup>p<0.001

<sup>‡</sup>p<0.05

<sup>§</sup>Corticosteroid-free clinical remission: Patients using oral corticosteroids at baseline who had discontinued corticosteroids beginning at Week 6 and were in clinical remission at Week 52. Patient numbers were n=82 for placebo, n=82 for vedolizumab every eight weeks, and n=80 for vedolizumab every four weeks

<sup>¶</sup>Durable clinical remission: Clinical remission at ≥80% of study visits including final visit (Week 52)

Exploratory analyses examined the effects of concomitant corticosteroids and immunomodulators on induction of remission with vedolizumab. Combination treatment, most notably with concomitant corticosteroids, appeared to be more effective in inducing remission in Crohn's disease than vedolizumab alone or with concomitant immunomodulators, which showed a smaller difference from placebo in the rate of remission. Clinical remission rate in GEMINI II at Week 6 was 10% (difference from placebo 2%, 95% CI: -6, 10) when administered without corticosteroids compared to 20% (difference from placebo 14%, 95% CI: -1, 29) when administered with concomitant corticosteroids. In GEMINI III at Week 6 and 10 the respective clinical remission rates were 18% (difference from placebo 3%, 95% CI: -7, 13) and 22% (difference from placebo 8%, 95% CI: -3, 19) when administered without corticosteroids compared to 20% (difference from placebo 11%, 95% CI: 2, 20) and 35% (difference from placebo 23%, 95% CI: 12, 33) respectively when administered with concomitant corticosteroids. These effects were seen whether or not immunomodulators were also concomitantly administered.

Exploratory analyses provide additional data on key subpopulations studied. In GEMINI II, approximately half of patients had previously failed TNF $\alpha$  antagonist therapy. Among these patients, 28% receiving vedolizumab every eight weeks, 27% receiving vedolizumab every four weeks, and 13% receiving placebo achieved clinical remission at Week 52. Enhanced clinical response was achieved in 29%, 38%, 21%, respectively, and corticosteroid-free clinical remission was achieved in 24%, 16%, 0%, respectively.

Patients who failed to demonstrate response at Week 6 in GEMINI II were retained in the study and received vedolizumab every four weeks. Enhanced clinical response was observed at Week 10 and Week 14 for greater proportions of vedolizumab patients 16% and 22%, respectively, compared with placebo patients 7% and 12%, respectively. There was no clinically meaningful difference in clinical remission between treatment groups at these time points. Analyses of Week 52 clinical remission in patients who were non-responders at Week 6 but achieved response at Week 10 or Week 14 indicate that non-responder CD patients may benefit from a dose of vedolizumab at Week 10.

Patients who lost response to vedolizumab when treated every eight weeks in GEMINI II were allowed to enter an open-label extension study and received vedolizumab every four weeks. In these patients, clinical remission was achieved in 23% of patients at Week 28 and 32% of patients at Week 52.

Patients who achieved a clinical response after receiving vedolizumab at Week 0 and 2 and were then randomised to placebo (for 6 to 52 weeks) and lost response were allowed to enter the open-label extension study and receive vedolizumab every four weeks. In these patients, clinical remission was achieved in 46% of patients by 28 weeks and 41% of patients by 52 weeks.

In this open-label extension study, clinical remission and clinical response were observed in patients for up to 124 weeks.

Exploratory analysis showed clinically meaningful improvements were observed for the vedolizumab every four weeks and every eight weeks groups in GEMINI II and the improvements were significantly greater as compared with the placebo group from baseline to Week 52 on EQ-5D and EQ-5D VAS scores, total IBDQ score, and IBDQ subscales of bowel symptoms and systemic function.

#### Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with vedolizumab in one or more subsets of the paediatric population in ulcerative colitis and Crohn's disease (see section 4.2).

#### **5.2 Pharmacokinetic properties**

The single and multiple dose pharmacokinetics of vedolizumab have been studied in healthy subjects and in patients with moderate to severely active ulcerative colitis or Crohn's disease.

In patients administered 300 mg vedolizumab as a 30 minute intravenous infusion on Weeks 0 and 2, mean serum trough concentrations at Week 6 were 27.9 mcg/ml ( $SD \pm 15.51$ ) in ulcerative colitis and 26.8 mcg/ml ( $SD \pm 17.45$ ) in Crohn's disease. Starting at Week 6, patients received 300 mg vedolizumab every eight or four weeks. In patients with ulcerative colitis, mean steady-state serum trough concentrations were 11.2 mcg/ml ( $SD \pm 7.24$ ) and 38.3 mcg/ml ( $SD \pm 24.43$ ), respectively. In patients with Crohn's disease mean steady-state serum trough concentrations were 13.0 mcg/ml ( $SD \pm 9.08$ ) and 34.8 mcg/ml ( $SD \pm 22.55$ ), respectively.

#### Distribution

Population pharmacokinetic analyses indicate that the distribution volume of vedolizumab is approximately 5 litres. The plasma protein binding of vedolizumab has not been evaluated. Vedolizumab is a therapeutic monoclonal antibody and is not expected to bind to plasma proteins.

Vedolizumab does not pass the blood brain barrier after intravenous administration. Vedolizumab 450 mg administered intravenously was not detected in the cerebrospinal fluid of healthy subjects.

#### Elimination

Population pharmacokinetic analyses indicate that vedolizumab has a total body clearance of approximately 0.157 L/day and a serum half-life of 25 days. The exact elimination route of vedolizumab is not known. Population pharmacokinetic analyses suggest that while low albumin, higher body weight, prior treatment with anti-TNF drugs and presence of anti-vedolizumab antibody may increase vedolizumab clearance, the magnitude of their effects is not considered to be clinically relevant.

#### Linearity

Vedolizumab exhibited linear pharmacokinetics at serum concentrations greater than 1 mcg/ml.

## Special populations

Age does not impact the vedolizumab clearance in ulcerative colitis and Crohn's disease patients based on the population pharmacokinetic analyses. No formal studies have been conducted to examine the effects of either renal or hepatic impairment on the pharmacokinetics of vedolizumab.

### **5.3 Preclinical safety data**

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, as well as reproductive and development toxicology studies.

Long-term animal studies with vedolizumab to assess its carcinogenic potential have not been conducted because pharmacologically responsive models to monoclonal antibodies do not exist. In a pharmacologically responsive species (cynomolgus monkeys), there was no evidence of cellular hyperplasia or systemic immunomodulation that could potentially be associated with oncogenesis in 13- and 26-week toxicology studies. Furthermore, no effects were found of vedolizumab on the proliferative rate or cytotoxicity of a human tumour cell line expressing the  $\alpha_4\beta_7$  integrin in vitro.

No specific fertility studies in animals have been performed with vedolizumab. No definitive conclusion can be drawn on the male reproductive organs in cynomolgus monkey repeated dose toxicity study, but given the lack of binding of vedolizumab to male reproductive tissue in monkey and human, and the intact male fertility observed in  $\beta 7$  integrin-knockout mice, it is not expected that vedolizumab will affect male fertility.

Administration of vedolizumab to pregnant cynomolgus monkeys during most of gestation resulted in no evidence of effects on teratogenicity, prenatal or postnatal development in infants up to 6 months of age. Low levels (<300 mcg/L) of vedolizumab were detected on post-partum Day 28 in the milk of 3 of 11 cynomolgus monkeys treated 100 mg/kg of vedolizumab dosed every 2 weeks and not in any animals that received 10 mg/kg. It is not known whether vedolizumab is excreted in human milk.

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of excipients**

L-histidine  
L-histidine monohydrochloride  
L-arginine hydrochloride  
sucrose  
polysorbate 80

### **6.2 Incompatibilities**

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

### **6.3 Shelf life**

3 years

Chemical and physical in-use stability of the reconstituted and diluted solution has been demonstrated for 12 hours at 20°C-25°C and 24 hours at 2°C-8°C. From a microbiological point of view, the product must be used immediately. Do not freeze the reconstituted or diluted solution. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and must not be longer than a total of 24 hours. This 24 hour hold may include up to 12 hours at 20°C-25°C; any additional hold time must be at 2°C-8°C.

## **6.4 Special precautions for storage**

Store in a refrigerator (2°C-8°C). Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

For storage conditions after reconstitution and dilution of the medicinal product, see section 6.3.

## **6.5 Nature and contents of container**

Entyvio 300 mg powder for concentrate for solution for infusion in Type 1 glass vial (20 ml) fitted with rubber stopper and aluminium crimp protected by a plastic cap.

Each pack contains 1 vial.

## **6.6 Special precautions for disposal and other handling**

### Instructions for reconstitution and infusion

Entyvio should be at room temperature (20°C-25°C) when reconstituted.

1. Use aseptic technique when preparing Entyvio solution for intravenous infusion. Remove flip-off cap from the vial and wipe with alcohol swab. Reconstitute vedolizumab with 4.8 ml of sterile water for injection, using a syringe with a 21-25 gauge needle.
2. Insert the needle into the vial through the centre of the stopper and direct the stream of liquid to the wall of the vial to avoid excessive foaming.
3. Gently swirl the vial for at least 15 seconds. Do not vigorously shake or invert.
4. Let the vial sit for up to 20 minutes 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.
5. Inspect the reconstituted solution visually for particulate matter and discolouration prior to administration. Solution should be clear or opalescent, colourless to light yellow and free of visible particulates. Reconstituted solution with uncharacteristic colour or containing particulates must not be administered.
6. Prior to withdrawing reconstituted solution from vial, gently invert vial 3 times.
7. Withdraw 5 ml (300 mg) of reconstituted Entyvio using a syringe with a 21-25 gauge needle.
8. Add the 5 ml (300 mg) of reconstituted Entyvio to 250 ml of sterile 0.9% sodium chloride solution, and gently mix the infusion bag (5 ml of 0.9% sodium chloride solution does not have to be withdrawn from the infusion bag prior to adding Entyvio). Do not add other medicinal products to the prepared infusion solution or intravenous infusion set. Administer the infusion solution over 30 minutes (see section 4.2).

Entyvio does not contain preservatives. Once reconstituted, the infusion solution should be used as soon as possible. However, if necessary, the infusion solution may be stored for up to 24 hours: this 24 hour hold may include up to 12 hours at 20°C-25°C; any additional hold time must be at 2°C-8°C. Do not freeze. Do not store any unused portion of the infusion solution for reuse.

Each vial is for single-use only.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

## **7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Denmark

**8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/14/923/001

**9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION**

Date of first authorisation: 22 May 2014

**10. DATE OF REVISION OF THE TEXT**

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>

本医薬品は追加モニタリングの対象である。これにより、新たな安全性情報の迅速な特定が可能になる。医療従事者には、副作用が疑われた際は必ず報告するようお願いする。副作用の報告方法については、4.8 項を参照のこと。

## 1. 医薬品の名称

Entyvio 300 mg 点滴用濃縮粉末製剤

## 2. 成分・含量

1 バイアル中、ベドリズマブ 300 mg を含む。

溶解後は、1 mL 中にベドリズマブ 60 mg を含む。

ベドリズマブは、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を用いて製造された、ヒト  $\alpha_4\beta_1$  インテグリンと結合するヒト化 IgG<sub>1</sub> モノクローナル抗体である。

詳細な添加物一覧については、6.1 項を参照のこと。

## 3. 剤形

点滴用濃縮粉末製剤

白色～ほとんど白色の塊、又は粉末（凍結乾燥製剤）

## 4. 臨床的特徴

### 4.1 効能・効果

#### 潰瘍性大腸炎

抗 TNF $\alpha$  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

#### クローン病

抗 TNF $\alpha$  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クローン病を有する成人の治療

### 4.2 用法・用量

本剤による治療は、潰瘍性大腸炎又はクローン病の診断・治療経験がある専門医・医療専門家の観察下で開始すること（4.4 項を参照）。患者には、患者向けリーフレット及び患者向け警告カードを提供すること。

#### 用量

#### 潰瘍性大腸炎

本剤の推奨用法・用量は、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。10 週目までに治療効果がみられない場合、潰瘍性大腸炎患者への治療継続については慎重に再検討すべきである（5.1 項を参照）。

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。

本剤による治療効果がみられた患者に対しては、標準治療に従って、コルチコステロイドを減量及び／又は中止してもよい。

## 再治療

本剤による治療を中断し治療を再開する必要がある場合には、4週間1回投与を検討してもよい(5.1項を参照)。臨床試験での治療中断期間は最大1年間であった。本剤による再治療の期間中、本剤の有効性は回復し、有害事象又は注入に伴う反応の明らかな頻度増加は認められなかった(4.8項を参照)。

## クローン病

本剤の推奨用法・用量は、0、2、6週目及びその後8週ごとに本剤300mgを静脈内点滴投与する。本剤による効果を示さなかったクローン病患者については、10週時の本剤投与が有効なことがある(4.4項を参照)。本剤による効果がみられた患者には、14週目から8週間1回投与により治療を継続する。14週目までに治療効果がみられない場合には、クローン病患者に対して本剤による治療を継続してはならない(5.1項を参照)。本剤の効果が減弱した患者については、本剤300mgの投与頻度を4週ごとに増やすと有効なことがある。本剤による治療効果がみられた患者に対しては、標準治療に従って、コルチコステロイドを減量及び／又は中止してもよい。

## 再治療

本剤による治療を中断し治療を再開する必要がある場合には、4週間1回投与を検討してもよい(5.1項を参照)。臨床試験での治療中断期間は最大1年間であった。本剤による再治療の期間中、本剤の有効性は回復し、有害事象又は注入に伴う反応(Infusion-related reactions)の明らかな頻度増加は認められなかった(4.8項を参照)。

## 小児患者

0～17歳の小児において、本剤の安全性及び有効性は確立されていない。これに関連するデータは得られていない。

## 高齢患者

高齢患者に対して用量調節の必要はない。母集団薬物動態解析では、年齢の影響は認められなかった(5.2項を参照)。

## 腎又は肝機能障害患者

本剤は当該患者集団を対象に検討されていない。したがって、本剤の推奨用量はない。

## 投与方法

本剤の使用は静脈内点滴投与に限る。本剤を溶解し、静脈内点滴投与前にさらに希釀する。詳しい方法については、6.6項を参照のこと。本剤を30分以上かけて静脈内点滴投与する。投与中及び投与後は患者を観察すること(4.4項を参照)。

## **4.3 禁忌**

本剤の有効成分又は本剤の添加物のいずれかに過敏症を有する患者(6.1項を参照)。

重度の活動性感染症(結核、敗血症、サイトメガロウイルス、リステリア症など)及び進行性多巣性白質脳症(PML)などの日和見感染症を有する患者(4.4項を参照)。

#### 4.4 特別な警告及び使用上の注意

アナフィラキシーなどの急性過敏症反応が起こった場合に管理可能な設備が整った医療機関で、本剤を投与すること。本剤を投与する際には、適切なモニタリング及び医療支援手段を直ちに利用できる状態にしておくべきである。投与中は必ず、すべての患者を継続的に観察すること。最初の2回の投与については、投与完了から約2時間、急性過敏症反応の徴候及び症状についても観察すること。それ以降の投与については、投与完了から約1時間、患者を観察すること。

##### 注入に伴う反応 (Infusion-related reactions)

臨床試験では、注入に伴う反応 (Infusion-related reactions : IRR) 及び過敏症反応が報告されており、その大半が軽度から中等度である (4.8 項を参照)。

重度のIRR、アナフィラキシー反応又はその他の重度の反応が生じた場合には、本剤の投与を直ちに中止し、適切な治療 (例えば、エピネフリン、抗ヒスタミン剤による治療) を開始しなければならない (4.3 項を参照)。軽度から中等度のIRRが生じた場合には、点滴静注速度を遅くするか投与を中断し、適切な治療を開始してもよい。軽度又は中等度のIRRが鎮静化すれば、引き続き投与を継続する。過去に本剤に対して軽度から中等度のIRRがみられた患者に対しては、リスクを最小限に抑えるため、次回投与前に、医師は前治療 (例えば、抗ヒスタミン剤、ヒドロコルチゾン及び／又はパラセタモールによる治療) を検討すること (4.8 項を参照)。

##### 感染症

ベドリズマブは、腸管選択性のインテグリン拮抗薬であり、全身性の免疫抑制作用は確認されていない (5.1 項を参照)。

医師は、日和見感染症又は腸が防御バリアとなっている感染症のリスクが上昇する可能性を認識しておくべきである (4.8 項を参照)。重度の活動性感染症患者には、その症状がコントロールできるようになるまで本剤による治療を開始しないこと。また、本剤による長期治療中に重度の感染症を発症する患者に対しては、医師は治療の中断を検討すること。コントロールされた重度の慢性感染症患者又は重度の感染症の再発歴のある患者に対して本剤の投与を検討する場合には注意が必要である。投与前、投与中及び投与後、感染症の発症の有無について患者を綿密に観察すること。本剤は、活動性結核患者には禁忌である (4.3 項を参照)。本剤による治療を開始する前に、各国の推奨基準に従い、結核について患者のスクリーニングを実施しなければならない。潜伏結核と診断される場合、本剤の投与開始前に各国の推奨に従って、抗結核治療薬による適切な治療を開始しなければならない。本剤による治療中に結核と診断された患者については、結核感染が回復するまで、本剤による治療を中止すること。

一部のインテグリン拮抗薬及び一部の全身性の免疫抑制薬は、まれではあるが John Cunningham (JC) ウィルスによって引き起こされ致死性であることが多い日和見感染症の一つである進行性多巣性白質脳症 (PML) を引き起こすことがある。ベドリズマブは、腸ホーミングリンパ球上に発現した  $\alpha_4\beta_1$  インテグリンと統合することにより、腸に対して免疫抑制作用を発現する。健康被験者に全身性の免疫抑制作用は認められなかつたが、炎症性腸疾患患者における全身の免疫系の機能に対する免疫抑制作用については (その有無は) 不明である。

ベドリズマブの臨床試験では PML の症例は報告されていないが、医療専門家は、医師向けの教育資料で説明しているように神経学的徴候及び症状の発現又は悪化すべてについて、ベドリズマブ投与中の患者を観察し、これが生じた場合には神経科医への紹介を検討する必要がある。患者には患者向け警告カードを提供する (4.2 項を参照)。PML が疑われる場合には、ベドリズマブによる治療を中断しなければならない。PML が確定した場合には、治療を恒久的に中止しなければならない。

## **悪性腫瘍**

潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者において、悪性腫瘍のリスクは上昇する。免疫調節薬は、悪性腫瘍のリスクを上昇させる可能性がある（4.8 項を参照）。

## 生物学的製剤の投与歴及び併用投与

ナタリズマブ又はリツキシマブによる治療歴がある患者を対象としたベドリズマブの臨床試験のデータは入手できていない。これらの患者に本剤の使用を考慮する場合は、注意が必要である。

ナタリズマブの投与歴がある患者については、患者の臨床症状によって適応とならない限り、（ナタリズマブの最終投与から）本剤による治療開始前に通常 12 週間以上は間隔を空けること。

ベドリズマブと生物学的免疫抑制薬との併用に関する臨床試験データは入手できていない。したがって、生物学的免疫抑制薬の投与を受けている患者には、本剤の投与は推奨されない。

## 生ワクチン及び経口ワクチン

健康被験者を対象とした 1 件のプラセボ対照試験では、筋肉内に遺伝子組換え B 型肝炎表面抗原の予防接種を 3 回受けた被験者にベドリズマブ 750 mg を単回投与したときに B 型肝炎ウイルスに対する防御免疫率の低下は認められなかった。ベドリズマブの投与を受けた被験者には、経口不活化コレラ毒素ワクチンの接種後に、血清抗体陽転率の低下が認められた。他の経口ワクチン及び経鼻ワクチンに対する本剤の影響は不明である。本剤による治療を開始する前には、最新の予防接種ガイドラインに従って、すべての患者にすべての予防接種を実施することが推奨される。ベドリズマブによる治療を受けた患者は、継続して不活化ワクチンの接種を受けてもよい。ベドリズマブ投与患者に関して、生ワクチンによる感染症の二次伝播に関するデータはない。ルーチンの実地臨床に従って、注射によりインフルエンザワクチンを接種すること。その他の生ワクチンについては、その有益性が明らかにリスクを上回る場合にのみ、ベドリズマブと併用してもよい。

## クローン病に対する寛解導入

一部の患者では、クローン病に対する寛解導入に最大 14 週間を要することもある。このように時間がかかる理由は、完全にはわかつておらず、ベドリズマブの作用機序に関連する可能性がある。特に、ベースライン時に重度の活動期疾患がみられ抗 TNF $\alpha$  抗体治療歴のない患者においては、このことを考慮する必要がある。（5.1 項も参照のこと）。

クローン病患者を対象とした臨床試験から得られたデータの探索的な部分集団別解析では、コルチコステロイド治療を併用せずにベドリズマブの投与を受けたクローン病患者における寛解導入に対する効果は、（免疫調節薬の併用に関係なく）コルチコステロイド治療をすでに併用している患者よりも低い可能性があることが示唆されている（5.1 項を参照）。

## **4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の形態の相互作用**

相互作用試験は実施されていない。

成人の潰瘍性大腸炎及びクローン病患者を対象として、ベドリズマブと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、メトトレキサート）及びアミノサリチル酸との併用投与について検討されている。母集団薬物動態解析では、これらの薬剤との併用は、ベドリズマブの薬物動態に臨床的に意義のある影響を及ぼさなかつたことが示唆されている。ベドリズマブが一般的に併用投与される医薬品の薬物動態に及ぼす影響については検討されていない。

## ワクチン接種

生ワクチン、特に経口生ワクチンと本剤を併用する場合には、慎重に実施すること（4.4 項を参照）。

## **4.6 妊孕性、妊娠及び授乳**

### 妊娠の可能性のある女性

妊娠の可能性のある女性には、妊娠を防ぐために適切な避妊法を用い、本剤の最終投与後少なくとも 18 週間は当該避妊法を継続するように強く推奨する。

### 妊娠

妊娠へのベドリズマブの使用に関するデータは限られている。

動物試験では、生殖毒性に関して、直接的又は間接的な悪影響は示されていない（5.3 項を参照）。

妊娠中は、本剤の有益性が明らかに母体と胎児の両方に対するあらゆる潜在的リスクを上回る場合にのみ、本剤を使用する。

### 授乳婦

ベドリズマブが、投与後にヒトの乳汁に排泄されるか、又は全身に吸収されるかどうかは不明である。

動物試験から入手できる薬力学／毒性データからは、ベドリズマブが乳汁に排泄されることが明らかになっている（5.3 項を参照）。

母体抗体（IgG）は母乳中に移行するため、乳児への授乳の有益性と患者に対する本剤による治療の有益性を考慮して、授乳を中止するか本剤による治療を中止又は控えるかを決定することを推奨する。

### 妊娠性

ベドリズマブがヒトの受胎能に及ぼす影響に関するデータはない。動物試験では、ベドリズマブが雄及び雌の受胎能に及ぼす影響については、正式に評価されていない（5.3 項を参照）。

## **4.7 自動車運転及び機械操作に対する影響**

少数の患者で浮動性めまいが報告されているので、本剤は自動車運転及び機械操作にわずかな影響を及ぼす可能性がある。

## **4.8 副作用**

### 安全性プロファイルの要約

ベドリズマブはこれまでに、潰瘍性大腸炎患者（GEMINI I 試験）又はクロール病患者（GEMINI II 試験及び GEMINI III 試験）を対象とした 3 つのプラセボ対照臨床試験で検討されている。0 週目、2 週目、以後は 6 週目から 52 週目まで 8 週間ごとに 1 回又は 4 週間ごとに 1 回、ベドリズマブ 300 mg の投与を受けた患者 1,434 例、そして 52 週目までプラセボ投与を受けた 297 例を含む 2 件の対照試験（GEMINI I 試験及び GEMINI II 試験）では、ベドリズマブ投与患者の 84%、プラセボ投与患者の 78% で有害事象が報告された。52 週をとおして、プラセボ投与患者の 13% と比較して、ベドリズマブ投与患者の 19% に重篤な有害事象が発現した。これらの第 3 相臨床試験では、有害事象の発現率はベドリズマブ 8 週間 1 回投与群と 4 週間 1 回投与群とで同程度であった。有害事象により治療を中止した患者の割合は、ベドリズマブ投与患者では 9%、プラセボ投与患者では 10% であった。GEMINI I 試験と GEMINI II 試験を合わせて、患者の 5% 以上に発現した副作用は、恶心、鼻咽頭炎、上気道感染、関節痛、発熱、疲労、頭痛、咳嗽であった。注入に伴う反応が、ベドリズマブ投与患者の 4% で報告された。

短期（10週間）プラセボ対照導入試験（GEMINI III 試験）で報告された副作用の種類は、長期（52週間の）臨床試験と類似していたが、その発現率は低かった。

さらに279例が、0週目及び2週目にベドリズマブの投与を受け、その後は52週目までプラセボ投与を受けた。これらの患者のうち84%に有害事象が、15%に重篤な有害事象が発現した。

これまでにベドリズマブの第2相又は第3相臨床試験に登録された1,822例が、進行中の非盲検試験に適格とされ、ベドリズマブ300mgの4週間1回投与を受けている。

### 副作用一覧表

以下の副作用一覧表は、臨床試験の経験に基づいて作成されており、器官別大分類別に副作用を示している。各器官別大分類の欄に、以下に定義した発現頻度ごとに副作用を分類して示す。

very common (1/10以上)、common (1/100以上1/10未満)、uncommon (1/1,000以上1/100未満)。発現頻度別の分類の欄に、副作用を重篤度の高い順に示す。

表1. 副作用

器官別大分類	発現頻度	副作用
感染症及び寄生虫症	Very Common	鼻咽頭炎
	Common	気管支炎、胃腸炎、上気道感染、インフルエンザ、副鼻腔炎、咽頭炎
	Uncommon	気道感染、外陰部腔カンジダ症、口腔カンジダ症
神経系障害	Very Common	頭痛
	Common	錯覚
血管障害	Common	高血圧
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	Common	口腔咽頭痛、鼻閉、咳嗽
胃腸障害	Common	肛門膿瘍、裂肛、恶心、消化不良、便秘、腹部膨満、鼓腸、痔核
皮膚及び皮下組織障害	Common	発疹、そう痒症、湿疹、紅斑、寝汗、ざ瘡
	Uncommon	毛包炎
筋骨格系及び結合組織障害	Very Common	関節痛
	Common	筋痙攣、背部痛、筋力低下、疲労、四肢の疼痛
一般・全身障害及び投与部位の状態	Common	発熱
	Uncommon	注入部位反応（注入部位疼痛及び注入部位刺激感を含む）、注入に伴う反応（悪寒、冷感）

## 特定の副作用の説明

### 注入に伴う反応

プラセボ対照試験である GEMINI I 及び II 試験では、ベドリズマブ投与患者の 4%及びプラセボ投与患者の 3%に治験責任医師が注入に伴う反応（IRR）と判断した有害事象が発現した（4.4 項を参照）。IRR として報告された個々の有害事象（基本語）のうち、発現率が 1%を超えたものはなかった。IRR の大半は軽度又は中等度であり、このうち、治験薬の投与中止に至ったものは 1%未満であった。観察された IRR は概して、点滴静注後、最低限の治療的介入により、又は治療的介入を受けることなく回復した。注入に伴う反応のほとんどは、点滴静注開始から最初の 2 時間以内に発現した。注入に伴う反応について、点滴静注開始から最初の 2 時間以内の発現率は、プラセボ投与患者よりもベドリズマブ投与患者において高かった。注入に伴う反応のほとんどは非重篤であり、点滴静注中に、又は点滴静注完了後 1 時間以内に発現した。

2 回目の投与中にクローン病患者 1 例で 1 件の重篤な有害事象として IRR が報告された（症状として、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が報告された）。当該事象は、ベドリズマブの投与を中止し、抗ヒスタミン剤を投与、ヒドロコルチゾンを静注することにより、効果的に処置された。0 週目及び 2 週目にベドリズマブを、その後プラセボ投与を受けた患者については、反応の消失後にベドリズマブを再投与した際に IRR の発現率の上昇は認められなかった。

### 感染症

プラセボ対照試験である GEMINI I 及び II 試験では、感染症の発現率は、ベドリズマブ投与患者では 0.85% per-patient-year プラセボ投与患者では 0.70% per-patient-year であった。主な感染症は、鼻咽頭炎、上気道感染、副鼻腔炎及び尿路感染であった。ほとんどの患者は、感染症の回復後にベドリズマブによる治療を継続した。

プラセボ対照試験である GEMINI I 及び II 試験では、重篤な感染症の発現率は、ベドリズマブ投与患者では 0.07 per-patient-year、プラセボ投与患者では 0.06 per-patient-year であった。重篤な感染症の発現率に有意な上昇は認められなかった。

成人患者を対象とした非盲検試験では、重篤な感染症が報告されている。当該事象には、結核、敗血症（致死的事象もみられた）、サルモネラ性敗血症、リステリア菌性髄膜炎及びサイトメガロウイルス大腸炎が含まれる。

### 免疫原性

プラセボ対照試験である GEMINI I 及び II 試験では、ベドリズマブの免疫原性率は 4%（ベドリズマブによる治療を継続した 1,434 例中 56 例に、治療中のいずれの時点においても抗ベドリズマブ抗体陽性が認められた）であった。56 例中 9 例が持続的に抗体陽性を示し（来院の 2 回以上で抗ベドリズマブ抗体陽性を示した）、33 例に抗ベドリズマブ中和抗体が発現した。

GEMINI I 試験及び GEMINI II 試験では、ベドリズマブの最終投与から 16 週後（最終投与から半減期の約 5 倍の期間が経過後）に患者から検出された抗ベドリズマブ抗体発現率は約 10% であった。

プラセボ対照試験である GEMINI I 及び II 試験では、治験責任医師が有害事象として IRR が発現したと判断した患者の 5%（61 例中 3 例）が、持続的に抗ベドリズマブ抗体陽性を示した。

概して、抗ベドリズマブ抗体発現と臨床的改善又は有害事象との明らかな相関は認められなかった。しかし、抗ベドリズマブ抗体が発現した患者数がごく限られているため、決定的な評価を下すことはできなかった。

### 悪性腫瘍

概して、これまでに臨床プログラムから得られた結果からは、ベドリズマブ投与により悪性腫瘍のリスクが上昇することは示唆されていない。しかし、悪性腫瘍の観察数が少なく、ベドリズマブの長期投与例は限られている。現在、長期安全性評価が実施されている。

## 副作用が疑われる事象の報告

本剤の販売承認後の副作用が疑われる事象の報告は重要である。この報告により、本剤のリスク・ベネフィットバランスを継続的にモニタリングすることが可能である。医療専門家には、イエローカード・スキーム（[www.mhra.gov.uk/yellowcard](http://www.mhra.gov.uk/yellowcard)）により、副作用が疑われるいかなる事象も報告することが求められる。

## 4.9 過量投与

臨床試験では、最大で 10 mg/kg（推奨用量の約 2.5 倍）が投与されている。臨床試験では、用量制限毒性は認められなかった。

## 5. 薬理学的特性

本剤が属する薬物治療薬群：免疫抑制薬、選択的免疫抑制薬（ATC コード：L04AA33）

### 5.1 薬力学的特性

ベドリズマブは、腸選択性免疫抑制作用を有する生物学的製剤の一つで、腸ホーミングヘルパーT リンパ球上に優先的に発現する  $\alpha_4\beta_7$  インテグリンと特異的に結合するヒトモノクローナル抗体である。ベドリズマブは、特定のリンパ球上の  $\alpha_4\beta_7$  インテグリンと結合することにより、 $\alpha_4\beta_7$  インテグリン細胞が、粘膜アドレシン細胞接着分子-1 (MAdCAM-1) に接着することを阻害する（しかし、血管細胞接着分子-1 [VCAM-1] に接着することについては阻害しない）。MAdCAM-1 は主に腸内皮細胞上に発現し、消化管内の T リンパ球組織へのホーミングにきわめて重要な役割を果たす。ベドリズマブは、 $\alpha_4\beta_1$  インテグリン及び  $\alpha_E\beta_7$  インテグリンとは結合せず、また、これらの機能も阻害しない。

$\alpha_4\beta_7$  インテグリンは、優先的に消化管に遊走し、潰瘍性大腸炎及びクローン病（ともに消化管の慢性の炎症性免疫介在性疾患）の特徴である炎症を引き起こす、メモリーヘルパーT 細胞の個々のサブセット上に発現する。ベドリズマブは、潰瘍性大腸炎患者における腸の炎症を緩和する。ベドリズマブによる  $\alpha_4\beta_7$  と MAdCAM-1 との相互作用の阻害により、ヒト以外の霊長類において、腸ホーミングヘルパーT 細胞の血管内皮を越えての実質組織への遊出は阻害され、腸ホーミングヘルパーT 細胞の末梢血中濃度は、（ベドリズマブを投与しなかった場合よりも）可逆的に 3 倍上昇した。潰瘍性大腸炎モデルの一つである潰瘍性ワタボウシタマリンモデルにおいて、マウスのベドリズマブ前駆体の投与により、腸の炎症は緩和した。

健康被験者、潰瘍性大腸炎患者又はクローン病患者においては、ベドリズマブの投与により、好中球、好塩基球、好酸球、ヘルパーB 細胞、細胞傷害性 T 細胞、トータルのメモリーヘルパーT 細胞、単球又はナチュラルキラー細胞の末梢血中濃度に上昇は認められず、白血球増加は観察されなかった。

ヒト以外の霊長類の多発性硬化症モデルを用いた実験的自己免疫性脳脊髄炎において、ベドリズマブは、中枢神経系の免疫監視及び炎症に影響を及ぼさなかった。ベドリズマブは、真皮及び筋肉内への抗原投与に対する免疫応答に影響を及ぼさなかった（4.4 項を参照）。これに対して、健康被験者においてベドリズマブは消化管への抗原投与に対する免疫応答を阻害した（4.4 項を参照）。

## 薬力学的作用

2~10 mg/kg の用量範囲でベドリズマブについて検討した臨床試験では、患者の腸免疫監視に関する循環リンパ球のサブセット上の  $\alpha_4\beta_7$  受容体の飽和度は 95% を超えていることが明らかになった。

健康被験者においてベドリズマブの投与前及び投与後の脳脊髄液中の CD4<sup>+</sup>細胞/CD8<sup>+</sup>細胞の比が変化しなかつたことから明らかなように、ベドリズマブは CD4<sup>+</sup> 及び CD8<sup>+</sup> 細胞の中枢神経系へのトラフィッキングに影響を及

ぼさなかつた。これらのデータは、ヒト以外の靈長類を用いた検討における、中枢神経系の免疫監視に及ぼす影響が認められなかつた結果と一致する。

### 臨床的有効性

#### 潰瘍性大腸炎

6週及び52週時の有効性エンドポイントを評価した無作為化二重盲検プラセボ対照試験（GEMINI I 試験）で、中等症から重症（Mayo スコアが 6～12 かつ内視鏡サブスコアが 2 以上）の成人の活動期潰瘍性大腸炎患者に対する治療におけるベドリズマブの有効性及び安全性が実証された。少なくとも 1 つの従来治療（コルチコステロイド、免疫調節薬及び／又は抗 TNF $\alpha$  抗体インフリキシマブによる治療など）で不応であった患者を当該試験に登録した（一次無効例を含む）。当該試験では、併用薬として、一定用量の経口アミノサリチル酸、コルチコステロイド及び／又は免疫調節薬の併用は許容された。

6週時点のエンドポイントを評価するために、374 例が二重盲検下でベドリズマブ 300 mg 群又はプラセボ群に 3:2 の割合で無作為化され 0 週目及び 2 週目に各治験薬の投与を受けた。主要エンドポイントは、6 週時点の臨床的改善率（「完全 Mayo スコアがベースラインから 3 ポイント以上かつ 30% 以上低下。これに加えて、血便サブスコアが 1 ポイント以上低下又は血便サブスコアの絶対値が 1 以下」と定義した患者の割合）であった。評価した主要及び副次的エンドポイントの結果を表 2 に示す。

表 2. GEMINI I 試験 6 週時点の有効性の結果

エンドポイント	プラセボ群 N=149	ベドリズマブ群 N=225
臨床的改善率	26%	47%*
臨床的寛解率 <sup>§</sup>	5%	17% <sup>†</sup>
粘膜治癒率 <sup>¶</sup>	25%	41% <sup>‡</sup>

\*p<0.0001

†p≤0.001

‡p<0.05

<sup>§</sup>臨床的寛解率：完全 Mayo スコアが 2 以下かつ個々のサブスコアで 1 を超えるものがない患者の割合

<sup>¶</sup>粘膜治癒率：Mayo 内視鏡サブスコアが 1 以下の患者の割合

抗 TNF $\alpha$  抗体治療歴のない患者と抗 TNF $\alpha$  抗体治療に不応であった患者の両方で臨床的改善、臨床的寛解及び粘膜治癒に対するベドリズマブの有益な効果が認められた。

GEMINI I 試験では、2 つの患者コホートが 0 週目及び 2 週目にベドリズマブの投与を受けた。コホート 1 の患者は、二重盲検下でベドリズマブ 300 mg 群又はプラセボ群に無作為化され、コホート 2 の患者は、非盲検下でベドリズマブ 300 mg の投与を受けた。52 週時点の有効性を評価するために、ベドリズマブの投与を受け、6 週時点での臨床的改善を達成したコホート 1 及び 2 の 373 例が、6 週目から二重盲検下で、ベドリズマブ 300 mg 8 週間 1 回投与群、ベドリズマブ 300 mg 4 週間 1 回投与群又はプラセボ 4 週間 1 回投与群に 1:1:1 の割合で無作為化された。臨床的改善を達成し、コルチコステロイドを投与中であった患者は、6 週目からコルチコステロイド漸減レジメンを開始する必要があった。主要エンドポイントは、52 週時点の臨床的寛解率であった。評価した主要及び副次的エンドポイントの結果を表 3 に示す。

表3. GEMINI I 試験 52週時点の有効性の結果

エンドポイント	プラセボ群 N = 126*	ベドリズマブ群 (8週間1回投与) N = 122	ベドリズマブ群 (4週間1回投与) N = 125
臨床的寛解率	16%	42% <sup>†</sup>	45% <sup>†</sup>
臨床的改善持続率 <sup>¶</sup>	24%	57% <sup>†</sup>	52% <sup>†</sup>
粘膜治癒率	20%	52% <sup>†</sup>	56% <sup>†</sup>
臨床的寛解持続率 <sup>#</sup>	9%	20% <sup>§</sup>	24% <sup>‡</sup>
コルチコステロイド不使用での臨床的寛解率 <sup>*</sup>	14%	31% <sup>§</sup>	45% <sup>†</sup>

\*プラセボ群には、0週目及び2週目にベドリズマブの投与を受け、6週目から52週までプラセボ投与群に無作為化された被験者が含まれる。

<sup>†</sup>p<0.0001

<sup>‡</sup>p<0.001

<sup>§</sup>p<0.05

<sup>¶</sup>臨床的改善持続率：6週及び52週時点で臨床的改善が認められた患者の割合

<sup>#</sup>臨床的寛解持続率：6週及び52週時点で臨床的寛解が認められた患者の割合

\*コルチコステロイド不使用での臨床的寛解率：ベースライン時に経口コルチコステロイドによる治療を受けていたが、6週目からコルチコステロイドの投与を中止し、52週時点で臨床的寛解を達成した患者の割合。患者数の内訳は、プラセボ群：72例、ベドリズマブ8週間1回投与群：70例、ベドリズマブ4週間1回投与群：73例

検討した主要な部分集団に関する追加データが、探索的解析から得られている。患者の約1/3が抗TNFα抗体治療不応例であった。これらの患者の52週時点の臨床的寛解率は、ベドリズマブ8週間1回投与群では37%、ベドリズマブ4週間1回投与群では35%、プラセボ群では5%であった。抗TNFα抗体治療に不応であった患者集団において、各エンドポイントの改善が認められた。各エンドポイントの結果は、ベドリズマブ8週間1回投与群、ベドリズマブ4週間1回投与群、プラセボ群の順にそれぞれ以下のとおりであった。

- ・臨床的改善持続率：47%、43%、16%
- ・粘膜治癒率：42%、48%、8%
- ・臨床的寛解持続率：21%、13%、3%
- ・コルチコステロイド不使用での臨床的寛解率：23%、32%、4%

6週時点で改善が認められなかった患者は、引き続き試験に参加し、ベドリズマブの4週間1回投与を受けた。部分Mayoスコアにより評価した結果、10週及び14週時点の臨床的改善率は、プラセボ投与患者よりも（それぞれ、15%及び21%）、ベドリズマブ投与患者（それぞれ、32%及び39%）の方が高かった。8週間1回投与群でベドリズマブによる改善が消失した患者は、非盲検延長試験に参加することができ、ベドリズマブの4週間1回投与を受けた。これらの患者の28週及び52週時点の臨床的寛解率は25%であった。

0週目及び2週目にベドリズマブの投与を受けた後に臨床的改善を達成し、その後（6週目から52週目まで）プラセボ群に無作為化され、改善が消失した患者は非盲検延長試験に参加することができ、ベドリズマブの4週間1回投与を受けた。これらの患者の臨床的寛解率は、28週時点で45%、52週時点で36%であった。

この非盲検延長試験では、Mayo の部分スコア、臨床的寛解率及び臨床的改善率により評価した結果、ベドリズマブによる治療効果が最大 124 週間認められた。

疾患特異的な評価尺度の一つである炎症性腸疾患質問票（IBDQ）並びに一般的な評価尺度である SF-36 及び EQ-5D により、健康関連 QOL（HRQOL）が評価された。探索的解析では、ベドリズマブ投与群に臨床的に意義のある改善が認められ、EQ-5D スコア、EQ-5D VAS スコア、IBDQ の全サブスコア（腸の症状、全身機能、情緒的機能及び社会的機能）、並びに身体的側面の QOL サマリースコア（Physical Component Summary:PCS）及び精神的側面の QOL サマリースコア（Mental component summary:MCS）を含む SF-36 の全サブスコアに基づく評価によると、6 週及び 52 週時点でプラセボ群と比較して有意に大きく改善されたことが明らかになっている。

### クローン病

2 件の臨床試験（GEMINI II 試験及び GEMINI III 試験）で、成人の中等症から重症の活動期クローン病患者（クローン病活動指数[CDAI]スコアが 220～450）治療に対するベドリズマブの有効性及び安全性が評価された。少なくとも 1 つの従来治療（コルチコステロイド、免疫調節薬及び／又は抗 TNF $\alpha$  抗体インフリキシマブによる治療など）で不応であった患者を当該試験に登録した（一次無効例を含む）。当該試験では、併用薬として、一定用量の経口コルチコステロイド、免疫調節薬及び抗生物質の使用が許容された。

GEMINI II 試験は、6 週及び 52 週時の有効性エンドポイントを評価する無作為化二重盲検プラセボ対照試験であった。368 例が二重盲検下でベドリズマブ 300 mg 群又はプラセボ群に 3:2 の割合で無作為化され 0 週目及び 2 週目に各治験薬の投与を受けた。2 つの主要エンドポイントは、6 週時点の臨床的寛解率（CDAI スコアの 150 ポイント以下の低下と定義される条件を満たした患者の割合）及び 6 週時点の臨床的改善率（CDAI スコアのベースラインからの 100 ポイント以上の低下と定義される条件を満たした患者の割合）（表 4 を参照）であった。GEMINI II 試験では、0 週目及び 2 週目にベドリズマブの投与を受ける 2 つの患者コホートが設定された。コホート 1 の患者は、二重盲検下でベドリズマブ 300 mg 群又はプラセボ群に無作為化され、コホート 2 の患者は、非盲検下でベドリズマブ 300 mg の投与を受けた。52 週時点の有効性を評価するために、ベドリズマブの投与を受け、6 週時点での臨床的改善（CDAI スコアのベースラインからの 70 ポイント以上の低下と定義される）を達成したコホート 1 及び 2 の 461 例が、6 週目から二重盲検下で、ベドリズマブ 300 mg 8 週間 1 回投与群、ベドリズマブ 300 mg 4 週間 1 回投与群又はプラセボ 4 週間 1 回投与群に 1:1:1 の割合で無作為化された。6 週時点で臨床的改善が認められた患者は、コルチコステロイドの漸減を開始する必要があった。主要エンドポイントは、52 週時点の臨床的寛解率であった（表 5 を参照）。

GEMINI III 試験は、少なくとも 1 つの従来治療で不応であり、かつ抗 TNF $\alpha$  抗体治療に不応であった（一次無効例を含む）と定義される患者サブグループだけでなく、少なくとも 1 つの従来治療で不応であり抗 TNF $\alpha$  抗体治療を受けていなかった患者も含む全患者集団を対象として、6 週及び 10 週時点の有効性を評価する 2 番目の無作為化二重盲検プラセボ対照試験であった。416 例（うち、約 75% が抗 TNF $\alpha$  抗体治療不応例）が、二重盲検下でベドリズマブ 300 mg 群又はプラセボ群に 1:1 の割合で無作為化され 0, 2 及び 6 週目に各治験薬の投与を受けた。主要エンドポイントは、抗 TNF $\alpha$  抗体治療に不応であった患者部分集団における 6 週時点の臨床的寛解率であった。表 4 に示したように、主要エンドポイントは満たされなかったが、探索的解析からは、臨床的に意義のある結果が得られたことが明らかになっている。

表 4. GEMINI II 試験（6 週時点）及び GEMINI III 試験（6 週及び 10 週時点）の有効性の結果

エンドポイント	プラセボ群	ベドリズマブ群
<b>GEMINI II 試験</b>		
6 週時点の臨床的寛解率		
全患者集団	7% (n = 148)	15%* (n = 220)

抗 TNF $\alpha$ 抗体治療に不応であった患者	4% (n = 70)	11% (n = 105)
抗 TNF $\alpha$ 抗体治療を受けていなかった患者	9% (n = 76)	17% (n = 109)
6週時点の臨床的改善率		
全患者集団	26% (n = 148)	31% <sup>†</sup> (n = 220)
抗 TNF $\alpha$ 抗体治療に不応であった患者	23% (n = 70)	24% (n = 105)
抗 TNF $\alpha$ 抗体治療を受けていなかった患者	30% (n = 76)	42% (n = 109)
ベースラインから 6 週目までの血清 CRP 値の変化量 (mcg/mL)		
全患者集団 <sup>‡</sup>	-0.5 (n = 147)	-0.9 (n = 220)
<b>GEMINI III 試験</b>		
6 週時点の臨床的寛解率		
全患者集団 <sup>‡</sup>	12% (n = 207)	19% (n = 209)
抗 TNF $\alpha$ 抗体治療に不応であった患者 <sup>¶</sup>	12% (n = 157)	15% <sup>§</sup> (n = 158)
抗 TNF $\alpha$ 抗体治療を受けていなかった患者	12% (n = 50)	31% (n = 51)
10 週時点の臨床的寛解率		
全患者集団	13% (n = 207)	29% (n = 209)
抗 TNF $\alpha$ 抗体治療に不応であった患者 <sup>¶,‡</sup>	12% (n = 157)	27% (n = 158)
抗 TNF $\alpha$ 抗体治療を受けていなかった患者	16% (n = 50)	35% (n = 51)
臨床的寛解持続率 <sup>#,¶</sup>		
全患者集団	8% (n = 207)	15% (n = 209)
抗 TNF $\alpha$ 抗体治療に不応であった患者 <sup>¶,‡</sup>	8% (n = 157)	12% (n = 158)
抗 TNF $\alpha$ 抗体治療を受けていなかった患者	8% (n = 50)	26% (n = 51)
6 週時点の臨床的改善率		
全患者集団 <sup>^</sup>	23% (n = 207)	39% (n = 209)
抗 TNF $\alpha$ 抗体治療に不応であった患者 <sup>‡</sup>	22% (n = 157)	39% (n = 158)
抗 TNF $\alpha$ 抗体治療を受けていなかった患者	24% (n = 50)	39% (n = 51)

た患者^		
*p<0.05		
†統計学的に有意ではなかった		
‡副次的エンドポイントは、事前に規定した統計検定手順により探索的エンドポイントとみなされる		
§統計学的に有意ではなかったため、他のエンドポイントは統計的に検定されなかった		
¶プラセボ群：157例、ベドリズマブ群：158例		
#臨床的寛解持続率：6週及び10週の時点で臨床的寛解が認められた患者の割合		
^探索的エンドポイント		

表 5. GEMINI III 試験 52 週時点の有効性の結果

	プラセボ群 N=153*	ベドリズマブ群 (8週間1回投与) N=154	ベドリズマブ群 (4週間1回投与) N=154
臨床的寛解率	22%	39%†	36%‡
臨床的改善率	30%	44%‡	45%‡
コルチコステロイド不使用での臨床的寛解率§	16%	32%‡	29%‡
臨床的寛解持続率¶	14%	21%	16%

\*プラセボ群には、0週目及び2週目にベドリズマブの投与を受け、6週目から52週までプラセボ投与群に無作為化された被験者が含まれる。

†p<0.001

‡p<0.05

§コルチコステロイド不使用での臨床的寛解率：ベースライン時に経口コルチコステロイドによる治療を受けていたが、6週目からコルチコステロイドの投与を中止し、52週時点で臨床的寛解を達成した患者の割合。患者数の内訳；プラセボ群：82例、ベドリズマブ8週間1回投与群：82例、ベドリズマブ4週間1回投与群：80例

¶臨床的寛解持続率：最終来院（52週目）を含めて来院時の80%以上で臨床的寛解が認められた患者の割合

探索的解析では、ベドリズマブによる寛解導入に対するコルチコステロイド及び免疫調節薬との併用の効果について検討された。併用療法、特にコルチコステロイドとの併用は、（寛解率においてプラセボ投与との差は小さかった）ベドリズマブ単独投与又は免疫調節薬との併用投与よりも、クローニ病に対する寛解導入に有効であると考えられる。GEMINI II 試験では、ベドリズマブ投与6週時点の臨床的寛解率は、コルチコステロイドを併用しなかった場合には10%（プラセボ投与の差：2%、95% CI : -6, 10）であったのに対し、コルチコステロイドを併用した場合には20%（プラセボ投与の差：14%、95% CI : -1, 29）であった。GEMINI III 試験では、ベドリズマブ投与6週及び10週時点の臨床的寛解率は、コルチコステロイドを併用しなかった場合にはそれぞれ、18%（プラセボ投与の差：3%、95% CI: -7, 13）及び22%（プラセボ投与の差：8%、95% CI: -3, 19）であったのに対し、コルチコステロイドを併用した場合にはそれぞれ、20%（プラセボ投与の差：11%、95% CI: 2, 20）及び35%（プラセボ投与の差：23%、95% CI: 12, 33）であった。また、免疫調節薬の併用投与の有無を問わず、このような効果が認められた。

検討した主要な部分集団に関する追加データが、探索的解析から得られている。GEMINI II 試験では、患者の約半数が抗 TNF $\alpha$  抗体治療不応例であった。これらの患者の 52 週時点の臨床的寛解率は、ベドリズマブ 8 週間 1 回投与群では 28%、ベドリズマブ 4 週間 1 回投与群では 27%、プラセボ群では 13% であった。ベドリズマブ 8 週間 1 回投与群、ベドリズマブ 4 週間 1 回投与群、プラセボ群の順に、臨床的改善率は 29%、38%、21%、また、コルチコステロイド不使用での臨床的寛解率は 24%、16%、0% であった。

GEMINI II 試験では、6 週時点で改善が認められなかった患者は引き続き試験に参加し、ベドリズマブの 4 週間 1 回投与を受けた。10 週及び 14 週時点の臨床的改善率は、プラセボ投与患者（それぞれ、7% 及び 12%）よりも、ベドリズマブ投与患者（それぞれ、16% 及び 22%）の方が高かった。これらの時点で、臨床的寛解率に、投与群間で臨床的に意義のある差は認められなかった。6 週時点では改善していなかったが 10 週又は 14 週時点で改善した患者を対象とした 52 週時点の臨床的寛解率の解析からは、（6 週時点で反応していなかった）クローン病患者には 10 週時点でのベドリズマブ投与が有益である可能性があることが示されている。

GEMINI II 試験では、8 週間 1 回投与群でベドリズマブによる改善が消失した患者は、非盲検延長試験に参加することができ、ベドリズマブの 4 週間 1 回投与を受けた。これらの患者の臨床的寛解率は、28 週時点で 23%、52 週時点で 32% であった。

0 週目及び 2 週目にベドリズマブの投与を受けた後に臨床的改善を達成し、その後（6 週目から 52 週目まで）プラセボ群に無作為化され、改善が消失した患者は非盲検延長試験に参加することができ、ベドリズマブの 4 週間 1 回投与を受けた。これらの患者の臨床的寛解率は、28 週時点で 46%、52 週時点で 41% であった。

この非盲検延長試験では、患者に臨床的寛解及び臨床的改善が最大 124 週間認められた。

GEMINI II 試験の探索的解析から、ベドリズマブの 4 週間 1 回投与群及び 8 週間 1 回投与群に臨床的に意義のある改善が認められ、EQ-5D スコア、EQ-5D VAS スコア、IBDQ 総スコア及び IBDQ サブスコア（腸の症状、全身機能）について、ベースラインから 52 週目までプラセボ群と比較して有意に大きく改善されたことが明らかになっている。

## 小児集団

欧州医薬品庁は、潰瘍性大腸炎及びクローン病小児患者集団の 1 つまたは複数のサブセットを対象とするベドリズマブの臨床試験の結果の提出義務を保留している（4.2 項を参照）。

## **5.2 薬物動態特性**

健康被験者及び中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者又はクローン病患者を対象として、ベドリズマブの単回投与及び反復投与時の薬物動態が検討されている。

0 週目及び 2 週目に 30 分かけてベドリズマブ 300 mg の静脈内点滴投与を受けた患者の 6 週時点の平均血清トラフ濃度は、潰瘍性大腸炎患者では 27.9 mcg/ml (SD  $\pm$  15.51)、クローン病患者では 26.8 mcg/ml (SD  $\pm$  17.45) であった。6 週目から、患者はベドリズマブ 300 mg の 8 週間 1 回投与又は 4 週間 1 回投与を受けた。潰瘍性大腸炎患者の定常状態時のベドリズマブの平均血清トラフ濃度は、8 週間 1 回投与及び 4 週間 1 回投与を受けた患者でそれぞれ、11.2 mcg/ml (SD  $\pm$  7.24) 及び 38.3 mcg/ml (SD  $\pm$  24.43) であった。クローン病患者の定常状態時の平均血清トラフ濃度は、8 週間 1 回投与及び 4 週間 1 回投与を受けた患者でそれぞれ、13.0 mcg/ml (SD  $\pm$  9.08) 及び 34.8 mcg/ml (SD  $\pm$  22.55) であった。

## 分布

母集団薬物動態解析からは、ベドリズマブの分布容積が約 5 L/kg であることが示されている。ベドリズマブの血漿タンパク結合については評価されていない。ベドリズマブは、治療的モノクローナル抗体の一つであり、血漿タンパクとは結合しないと予想される。

ベドリズマブは、静脈内点滴投与後に血液脳関門を通過しない。ベドリズマブ 450 mg を静脈内点滴投与後に、健康被験者の脳脊髄液中でベドリズマブは検出されなかった。

### 排泄

母集団薬物動態解析からは、ベドリズマブの全身クリアランスは約 0.157 L/day、血清半減期は 25 日であることが示されている。ベドリズマブの正確な排泄経路は不明である。母集団薬物動態解析からは、アルブミン値が低い、体重が重い、抗 TNF $\alpha$  抗体による治療歴がある、又は抗ベドリズマブ抗体がみられる場合には、ベドリズマブのクリアランスは低下する可能性があることが示唆されているが、このような影響の程度は、臨床的に意義はないと考えられる。

### 直線性

血清中濃度が 1 mcg/mL を超える場合、ベドリズマブの薬物動態は線形である。

### 特殊な集団

母集団薬物動態解析の結果に基づくと、潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者において、ベドリズマブのクリアランスに対する年齢の影響は認められない。ベドリズマブの薬物動態に対する腎又は肝障害の影響を検討する正式な試験はこれまでに実施されていない。

## 5.3 非臨床安全性データ

標準の安全性薬理試験、反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験の結果に基づき、非臨床データからは、ベドリズマブが特にヒトに害を及ぼさないことが明らかになっている。

モノクローナル抗体に薬理学的に反応する動物モデルは存在しないため、ベドリズマブの発癌性を評価する長期動物試験は実施されていない。薬理学的に反応する動物種の 1 種であるカニクイザルを用いた 13 週間及び 26 週間の毒性試験では、腫瘍形成と関連する可能性のある細胞過形成又は全身性免疫調節の証拠は認められなかった。さらに、in vitro では、 $\alpha_4\beta_1$  インテグリンを発現するヒト腫瘍細胞株の増殖速度又は細胞毒性に対するベドリズマブの影響は認められなかった。動物を用いたベドリズマブの受胎能試験は特に実施されていない。カニクイザルを用いた反復投与毒性試験では、雄生殖器に関して決定的な結論は導かれなかつたが、ベドリズマブがサルの雄生殖組織及びヒトの男性生殖組織と結合せず、 $\beta$  結インテグリンノックアウトマウスの雄受胎能がベドリズマブによって損なわれなかつたことを考慮すると、ベドリズマブは男性又は雄の受胎能に影響を及ぼさないと予想される。

妊娠中のほとんどの期間において妊娠カニクイザルにベドリズマブを投与した結果、ベドリズマブが催奇形性、出生前の発生及び出生後 6 月齢までの乳児の発生に影響を及ぼすという証拠は認められなかつた。2 週間ごとに 100 mg/kg の用量でベドリズマブの投与を受けたカニクイザル 11 匹中 3 匹の乳汁中で、分娩後の Day 28 に、低濃度（300 mcg/L 未満）のベドリズマブが検出されたが、10 mg/kg の用量でベドリズマブの投与を受けたカニクイザルの乳汁中では検出されなかつた。ベドリズマブがヒトの乳汁中に排泄されるかどうかは不明である。

## 6. 製剤学的特徴

### 6.1 添加物一覧

L-ヒスチジン

L-ヒスチジン一塩酸塩

L-アルギニン塩酸塩

白糖

## 6.2 配合禁忌

配合変化試験を実施しない場合には、本剤を他の医薬品と混合してはならない。

## 6.3 有効期間

3 年間

使用時に溶解・希釈した本剤溶液の化学的、物理的に安定な期間は、摂氏 20 度から 25 度で 12 時間、摂氏 2 度から 8 度で 24 時間であることが示されている。微生物学的見地から、溶解後は本剤を直ちに使用しなければならない。溶解後又は希釈後の本剤溶液を凍結しないこと。直ちに使用しない場合、使用前の本剤溶液の保存期間及び保存条件については、使用者が責任を負うものとし、24 時間を超えて保存してはならない。この最大 24 時間の保存条件としては、12 時間までは摂氏 20 度から 25 度で保存してもよい。ただし、それ以降は、必ず摂氏 2 度から 8 度で保存しなければならない。

## 6.4 保管に関する特別な注意

冷蔵庫（摂氏 2 度から 8 度）に保存すること。遮光のためにバイアルを外装箱内にて保存すること。本剤の溶解後及び希釈後の保存条件については、6.3 項を参照のこと。

## 6.5 容器の種類及び内容

本剤の容器は、プラスチック製キャップで保護されたゴム製ストッパー及びアルミニウム製クリンプ付きガラスバイアル（20 ml）（EU 薬局法タイプ 1）である。

1 包装につき 1 バイアルを含む。

## 6.6 廃棄及びその他の取扱いに関する特別な注意

### 溶解及び注入方法

本剤は、室温（摂氏 20 度から 25 度）で溶解すること。

- 点滴静注用に本剤溶液を調製する際には、無菌的に実施する。バイアルのフリップオフキャップを外し、ゴム栓表面をアルコール消毒綿で清拭する。21～25 ゲージの注射針をつけた注射器を用いて注射用滅菌水 4.8 mL を加えてベドリズマブを溶解する。以下に注射液の調製について説明する。
- バイアルのゴム栓の中心部に注射針を刺入し、過剰な泡立ちを避けるために、注射用滅菌水をバイアル内壁に沿って注入する。
- 15 秒間以上バイアルを緩やかに振り混ぜる。激しく振ったり転倒混和しないこと。
- 本剤が溶解し完全に消泡するように 20 分間以上バイアルを静置する。この間に、バイアルを振り動かして溶解していることを確認してもよい。20 分後、完全に溶解していない場合には、さらに 10 分間溶解してもよい。
- 投与前に、溶解した溶液に不溶性微粒子及び変色がみられないことを目視で確認すること。溶液は、澄明又は乳白光があり、無色から帯褐黄色の液体でなくてはならず、目に見える微粒子があつてはならない。溶解後の溶液について、上記に該当しない色であつたり、微粒子がみられる場合には、これを投与しないこと。
- 溶解後の本剤溶液をバイアルから注射針で吸引する前に、バイアルを 3 回緩やかに転倒混和する。
- 溶解した本剤溶液 5 mL（300 mg）を 21～25 ゲージの注射針をつけた注射器を用いて吸引する。
- 溶解した本剤溶液 5 mL（300 mg）を、注入バッグに予め入れておいた 0.9% 滅菌食塩水 250 mL に加えて静かに振り混ぜる（本剤溶液 5 mL を追加する前に、注入バッグから 0.9% 食塩水 5 mL を抜き取る必要はない）。

調製済みの注入液又は点滴静注セットに他の医薬品を加えないこと。30分かけて注入液を投与する（4.2項を参照）。

本剤は、保存剤を含まない。溶解後の注入液は、できるだけ早く使用すること。しかし、必要ならば、注入液を24時間まで保存してもよい。この最大24時間の保存条件としては、12時間までは摂氏20度から25度で保存してもよい。ただし、それ以降は、必ず摂氏2度から8度で保存しなければならない。凍結しないこと。一部未使用の注入液は決して、再使用を目的として保存しないこと。

各バイアルはすべて使い捨てである。

未使用の医薬品又は廃棄物はすべて、各国の規制要件に従って処分すること。

## 7. 製造販売業者

Takeda Pharma A/S

Dybendal Alle 10

2630 Taastrup

Denmark

## 8. 製造販売承認番号

EU/1/14/923/001

## 9. 初回承認取得日／承認更新日

初回認可日：2014年5月22日

## 10. 本文書の改訂日

2015年8月20日

本剤に関する詳細な情報は、欧州医薬品庁のウェブサイト (<http://www.ema.europa.eu>) 上で入手可能である。



**Company Core Data Sheet**  
**Vedolizumab**



[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]





This image shows a document page that has been heavily redacted. There are approximately 20 horizontal black bars of varying lengths scattered across the page. The longest bar is located near the bottom center. Other bars are positioned at the top, middle, and bottom edges. The rest of the page is white and contains no legible text.



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]



[View Details](#) | [Edit](#) | [Delete](#)

© 2014 Pearson Education, Inc.

**ANSWER** The answer is 1000.

1

Page 1

**ANSWER** The answer is 1000.

[View Details](#) | [Edit](#) | [Delete](#)

**ANSWER** The answer is 1000. The first two digits of the number are 10, so the answer is 1000.

**ANSWER** The answer is 1000. The first two digits of the number are 10, so the answer is 1000.

**ANSWER** *What is the name of the author of the book?*

© 2013 Pearson Education, Inc.

[View Details](#) | [Edit](#) | [Delete](#)

10 of 10

© 2013 Pearson Education, Inc.

**ANSWER** The answer is 1000.

© 2013 Pearson Education, Inc.

A set of small, light-colored navigation icons typically found in digital documents like PDFs or Microsoft Word files. They include symbols for back, forward, search, and other document-related functions.

Digitized by srujanika@gmail.com

© 2013 Pearson Education, Inc.

1

10 of 10

**ANSWER** The answer is 1000.

Page 1

[View Details](#) | [Edit](#) | [Delete](#)

[REDACTED]

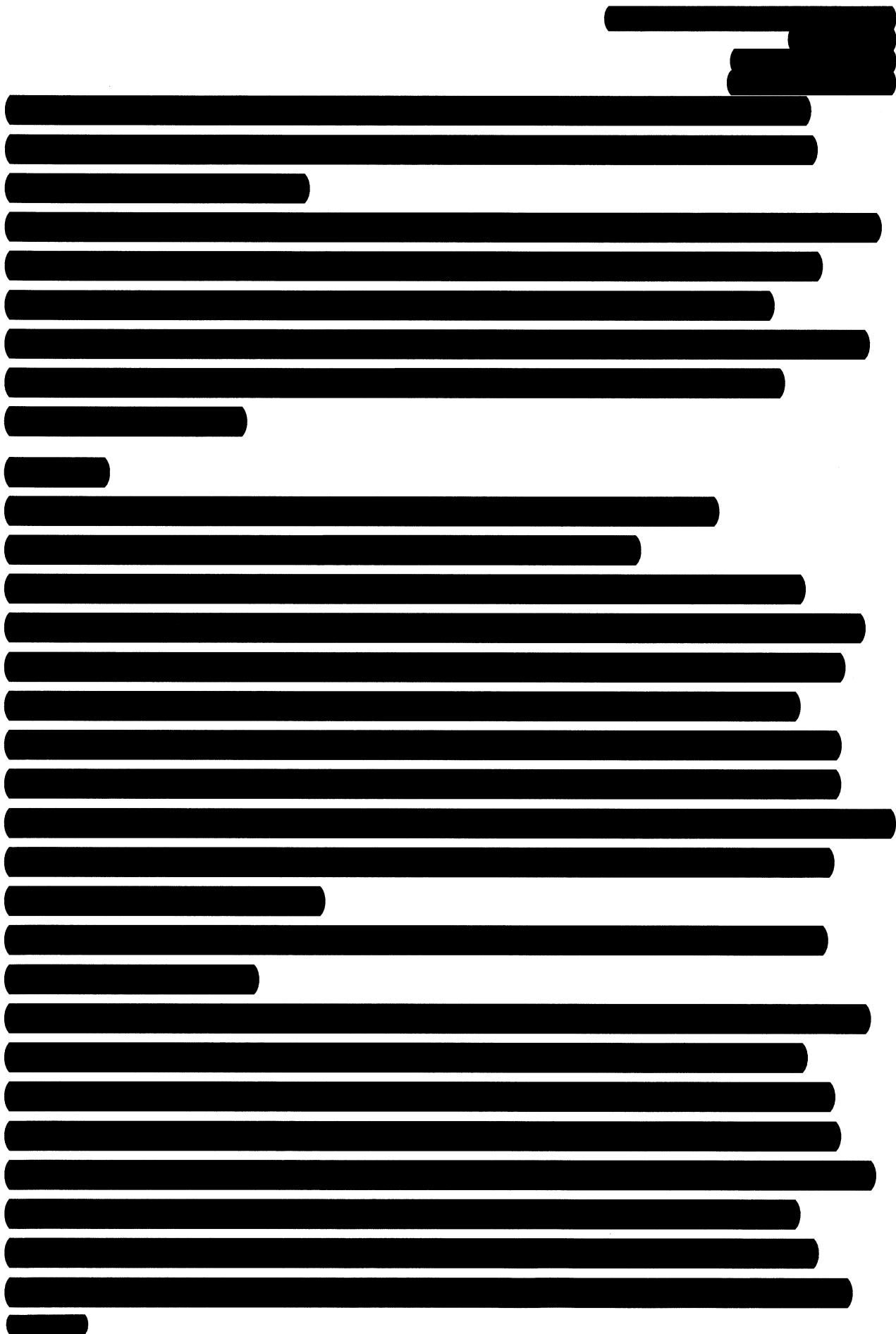
© 2013 Pearson Education, Inc.

10 of 10



A vertical column of 20 black horizontal bars of varying lengths, starting with a very long bar at the top and ending with a very short bar at the bottom. The bars are evenly spaced vertically.









[REDACTED]





[REDACTED]



Digitized by srujanika@gmail.com

© 2013 Pearson Education, Inc.

© 2013 Pearson Education, Inc.

[View this page online](#)

© 2013 Pearson Education, Inc.

**ANSWER** The answer is (A)  $\frac{1}{2}$ .

© 2013 Pearson Education, Inc.

**[REDACTED]**

A set of small, light-colored navigation icons typically found in digital document viewers like PDFs. They include symbols for back, forward, search, and other document-related functions.

A set of small, light-colored navigation icons typically found in digital document viewers like PDFs. They include symbols for back, forward, search, and other document-related functions.

**ANSWER** The answer is 1000. The first two digits of the number are 10, so the answer is 1000.

**ANSWER** The answer is (A)  $\frac{1}{2}$ .

[Home](#) | [About Us](#) | [Services](#) | [Contact Us](#)

10 of 10

© 2013 Pearson Education, Inc.

[Home](#) | [About Us](#) | [Services](#) | [Contact Us](#)

[View Details](#) | [Edit](#) | [Delete](#)

10 of 10

A set of small, light-colored navigation icons typically found in LaTeX Beamer presentations, including symbols for back, forward, search, and table of contents.

**ANSWER** *What is the name of the author of the book?*

**REVIEW ARTICLE** | **REVIEW ARTICLE** | **REVIEW ARTICLE** | **REVIEW ARTICLE**

[Privacy Policy](#) | [Terms of Service](#) | [Help](#) | [Feedback](#)

100

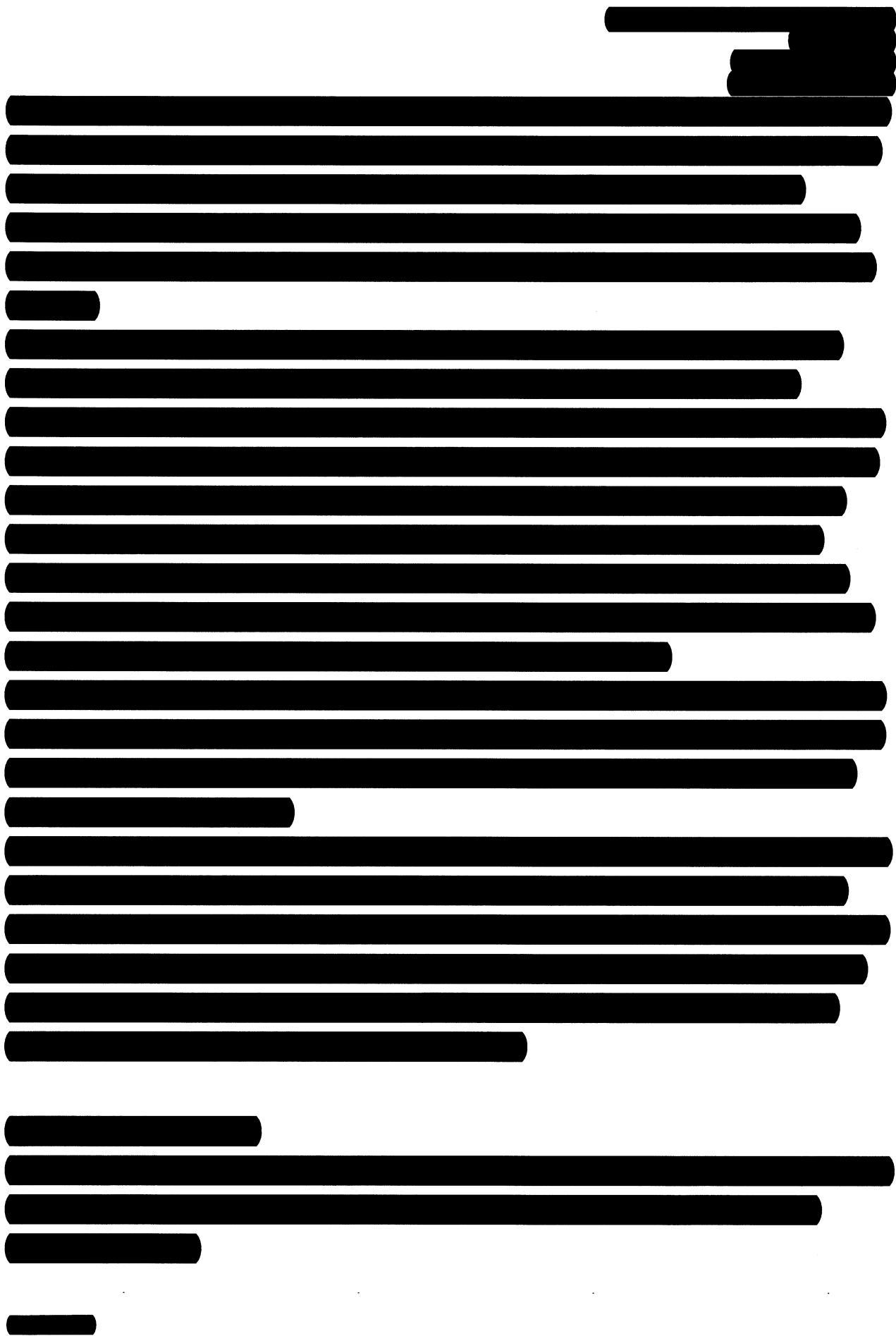
[View Details](#) | [Edit](#) | [Delete](#)

*Journal of Health Politics, Policy and Law*, Vol. 30, No. 4, December 2005  
DOI 10.1215/03616878-30-4 © 2005 by The University of Chicago

[View Details](#) | [Edit](#) | [Delete](#)

Digitized by srujanika@gmail.com

10 of 10





Term	Percentage (%)
Climate change	95
Global warming	92
Green energy	88
Sustainable development	85
Carbon footprint	82
Environmental protection	80
Recycling	78
Energy efficiency	75
Organic food	72



The image consists of a collection of black horizontal bars of varying lengths and vertical positions. The bars are arranged in several distinct groups. At the top left, there is a short bar. To its right, there are two groups of three bars each, stacked vertically. Below these, there is a long horizontal bar followed by a shorter one. Further down, there are two more groups of three bars each, stacked vertically. The bars are set against a white background.



A large black rectangular redaction box covers the majority of the page content, from approximately y=116 to y=883. The redaction is irregular at the top and bottom edges, suggesting it was applied over existing text. A thin white horizontal line runs across the page, intersecting the redaction. On the right side of this line, there are three vertical black bars of varying heights, and above them, a small cluster of black shapes.





A series of horizontal black bars of varying lengths, arranged vertically. The bars are thick and have rounded ends. They are positioned in such a way that they overlap each other, creating a sense of depth or a visual pattern. The lengths of the bars decrease as they move from left to right.





This image shows a document page that has been heavily redacted. There are approximately 20 horizontal black bars of varying lengths across the page. Some of these bars are very long, spanning most of the width of the page, while others are shorter. The bars are positioned at different vertical intervals, suggesting they have redacted entire paragraphs or sections of text. The rest of the page is white and devoid of any legible text.





The image consists of a vertical column of approximately 25 horizontal black bars. These bars vary significantly in length, creating a visual pattern. Some bars are very short, while others are extremely long, extending almost to the bottom of the frame. The bars are evenly spaced vertically. There is a small gap at the top of the image where the first few bars begin. The background is white, and the bars are solid black.



[REDACTED]



[REDACTED]



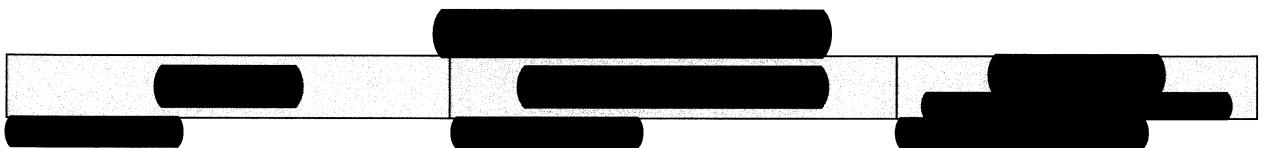
Category	Value
0	~45
1	~35
2	~15
3	~18
4	~12
5	~10
6	~15
7	~18
8	~12
9	~15
10	0

Topic	Percentage
The concept of climate change	100%
Global warming	100%
The Kyoto Protocol	100%
Carbon dioxide	100%
Greenhouse gases	100%
Global dimming	100%
Climate scepticism	~75%
Climate denial	~50%
Climate science	100%





	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]



## 目次

1.7 同種同効品一覧表 .....	2
--------------------	---

## 表

表 1.7-1 同種同効品一覧表（ベドリズマブ（遺伝子組換え）、ナタリズマブ（遺伝子組 換え）） .....	3
表 1.7-2 同種同効品一覧表（アダリムマブ（遺伝子組換え）、インフリキシマブ（遺伝 子組換え）） .....	13
表 1.7-3 同種同効品一覧表（ゴリムマブ（遺伝子組換え）） .....	41

各製品の最新の添付文書を参照すること

### 1.7 同種同効品一覧表

同種同効品としてナタリズマブ（遺伝子組換え）（タイサブリ<sup>®</sup>点滴静注 300 mg）、アダリムマブ（遺伝子組換え）（ヒュミラ<sup>®</sup>皮下注 20 mg シリンジ 0.4 mL／ヒュミラ<sup>®</sup>皮下注 20 mg シリンジ 0.2 mL／ヒュミラ<sup>®</sup>皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL／ヒュミラ<sup>®</sup>皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL／ヒュミラ<sup>®</sup>皮下注 80 mg シリンジ 0.8 mL／ヒュミラ<sup>®</sup>皮下注 40 mg ペン 0.4 mL／ヒュミラ<sup>®</sup>皮下注 80 mg ペン 0.8 mL）、インフリキシマブ（遺伝子組換え）（レミケード<sup>®</sup>点滴静注用 100）、ゴリムマブ（遺伝子組換え）（シンボニー<sup>®</sup>皮下注 50 mg シリンジ）の 4 製品を選定した。4 製品の添付文書を添付した。

表 1.7-1 同種同効品一覧表（ベドリズマブ（遺伝子組換え）、ナタリズマブ（遺伝子組換え））

一般的名称	ベドリズマブ（遺伝子組換え）	ナタリズマブ（遺伝子組換え）
販売名	エンタイビオ点滴静注用 300 mg	タイサブリ点滴静注 300 mg
販売会社名	武田薬品工業株式会社	バイオジエン・ジャパン株式会社
承認年月日	—	2014 年 3 月 24 日
再評価年月	—	—
再審査年月	—	—
規制区分	生物由来製品 効薬 処方箋医薬品	生物由来製品 効薬 処方箋医薬品
化学構造式 分子式 分子量	分子量：約 150,000	分子式： $C_{6486}H_{9992}N_{1720}O_{2036}S_{48}$ (タンパク質部分、4 本鎖) 分子量：146,178.16
剤型・含量	1 バイアル中にベドリズマブ（遺伝子組換え）有効成分 331.2 mg を含有する白色からほとんど白色の塊又は粉末（凍結乾燥製剤）	1 バイアル 15 mL 中ナタリズマブ（遺伝子組換え）有効成分 300 mg を含有する無色澄明～微白色の液剤
效能・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）  ＜效能・効果に関する使用上の注意＞ 過去の治療において、他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残り、本剤の投与が適切と判断した場合に投与すること。（【臨床成績】の項参照）	多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制  ＜效能・効果に関する使用上の注意＞ 1. 本剤は、他の多発性硬化症治療薬で十分な効果が得られない又は忍容性に問題があると考えられる場合、もしくは疾患活動性が高い場合にのみ使用すること。 2. 進行型多発性硬化症に対する本剤の有効性及び安全性は確立されていない。
用法・用量	通常、成人にはベドリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 300mg を点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以降 8 週間隔で点滴静注する。  ＜用法・用量に関する使用上の注意＞ (1) 本剤を 3 回投与しても治療反応が得られない場合、治療法を再考すること。（【臨床成績】の項参照） (2) 本剤は、凍結乾燥製剤（注射剤）であり、投与前に日局注射用水を用いて溶解した後、日局生理食塩液で希釈する。調製後の希釈液を 30 分以上かけて点滴静脈内投与すること。（「適用上の注意」の項参照）	通常、成人にはナタリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 300 mg を 4 週に 1 回 1 時間かけて点滴静注する。  ＜用法・用量に関する使用上の注意＞ 本剤による治療は単剤で行い、他の多発性硬化症治療薬又は免疫抑制剤とは併用しないこと（急性増悪の治療を目的とした短期のステロイド剤の使用を除く）【本剤の投与中及び投与中止後 12 週間は免疫系への相加的な抑制作用により、PML を含む感染症が誘発されるおそれがある。なお、本剤に他の多発性硬化症治療薬又は免疫抑制剤を上乗せしたときの効果の増強は検討されていない】。
警 告	1. 肺炎、敗血症、結核等の重篤な感染症が報告されていること及び本剤は疾病を完治させる薬剤でないことを患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤の投与において、重篤な副作用があらわれることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師	1. 本剤の投与により進行性多巣性白質脳症（PML）、ヘルペス脳炎又は髄膜炎等があらわれ、死亡又は重度の障害に至った例が報告されている。これらの情報を患者に十分に説明し同意を得た上で、本剤による治療が適切と判断される場合にのみ投与すること。また、本剤による治療においては、これらの副作用により致命的な経過をたどることがあるので、

表 1.7-1 同種同効品一覧表（ベドリズマブ（遺伝子組換え）、ナタリズマブ（遺伝子組換え））（続き）

一般的名称	ベドリズマブ（遺伝子組換え）	ナタリズマブ（遺伝子組換え）
	<p>の管理指導のもとで使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。</p> <p>2. 本剤の治療を行う前に、ステロイド又は免疫調節剤等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と潰瘍性大腸炎治療の経験をもつ医師が使用すること。</p>	<p>PML 等の重篤な副作用に十分対応できる医療施設において、本剤の安全性及び有効性についての十分な知識と多発性硬化症の治療経験をもつ医師のもとで投与すること〔「禁忌」「慎重投与」「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項参照〕。</p> <p>2. PML 発症のリスク因子として、抗 JC ウィルス (JCV) 抗体陽性であること、免疫抑制剤による治療歴を有することが報告されている。本剤の投与開始に際しては、これらのリスク因子の有無を確認し、治療上の有益性が危険性を上回るか慎重に判断すること。また、抗 JCV 抗体が陽性の患者においては、本剤の長期間の投与も PML 発症のリスク因子となることが報告されているため、投与中は定期的に治療上の有益性と危険性を評価し、投与継続の適切性について慎重に判断すること〔「禁忌」「慎重投与」「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項参照〕。</p> <p>3. 本剤の投与に際しては、PML を示唆する徴候・症状（片麻痺、四肢麻痺、認知機能障害、失語症、視覚障害等）の発現に十分注意し、そのような徴候・症状があらわれた場合は直ちに投与を中断し、PML の発症の有無を確認すること。なお、PML の発症が確認できなかつたが疑いが残る場合には、本剤の投与を再開せず、再検査を実施すること〔「禁忌」「慎重投与」「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項参照〕。</p>
禁 忌	本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者	<p>1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2. 進行性多巣性白質脳症 (PML) の患者又はその既往歴のある患者〔PML が増悪又は再発するおそれがある〕〔「警告」「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>3. 免疫不全患者又は免疫抑制剤の使用等により高度の免疫抑制状態にある患者〔PML を含む感染症が誘発されるおそれがある〕〔「警告」「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>4. 重篤な感染症を合併している患者〔感染症が増悪し致命的となるおそれがある〕〔「警告」「重大な副作用」の項参照〕</p>
使用上の注意	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 感染症の患者又は感染症が疑われる患者〔本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性があるので、十分に観察すること。〕〔【警告】、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>(2) 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）〔結核を活動化させるおそれがある。〕〔【警告】、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照〕</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 抗 JC ウィルス (JCV) 抗体陽性の患者〔PML の発症リスクが高いことが確認されている〕〔「警告」「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>(2) 感染症を合併している患者又は感染症が疑われる患者〔感染症が増悪するおそれがある〕〔「警告」「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>(3) 易感染性の状態にある患者〔感染症が誘発されるおそれがある〕〔「警告」「重大な副作用」の項参照〕</p>

表 1.7-1 同種同効品一覧表（ベドリズマブ（遺伝子組換え）、ナタリズマブ（遺伝子組換え））（続き）

一般的名称	ベドリズマブ（遺伝子組換え）	ナタリズマブ（遺伝子組換え）
	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤は <math>\alpha_4\beta_1</math> インテグリンに結合しリンパ球の遊走を阻害するため、感染症に対する免疫能に影響を及ぼす可能性がある。結核、敗血症、サイトメガロウイルス感染、リストリア症及び日和見感染等の重度の感染症患者については、感染症がコントロールされるまで本剤の投与を開始しないこと。本剤の投与に際しては十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。本剤投与中に重篤な感染症を発現した場合には、速やかに適切な処置を行い、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。また、患者に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに医師に相談するよう指導すること。（【警告】、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(2) 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン-<math>\gamma</math> 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。</p> <p>1) 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者</p> <p>2) 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者</p> <p>3) インターフェロン-<math>\gamma</math> 遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者</p> <p>4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者</p> <p>また、本剤投与中も、胸部レントゲン検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに医師に連</p>	<p>(4) 抗ナタリズマブ抗体陽性が持続的に認められる患者〔本剤の有効性が減弱し、過敏症の発症リスクが高くなることが報告されている〕〔「重要な基本的注意」の項参照〕</p> <p>(5) 本剤の短期間投与後に長期間投与を中断している患者〔本剤の再投与時に過敏症の発症リスクが高くなることが報告されている〕〔「重要な基本的注意」の項参照〕</p> <p>(6) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤の投与により、進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれ、死亡又は重度の障害に至った例が報告されているため、本剤の投与開始前、投与中及び投与中止後は以下の点に注意すること〔「警告」「禁忌」「慎重投与」「重大な副作用」の項参照〕。</p> <p>1) 本剤による PML 発症のリスク因子として、抗 JC ウィルス（JCV）抗体陽性、免疫抑制剤による治療歴あり、長期間の投与が認められている。これらのすべての因子を有する患者、または免疫抑制剤による治療歴はないが、抗 JCV 抗体価が高く、かつ本剤の治療歴が長い患者において PML の発症リスクがより高いことが報告されている。リスクとベネフィットの考慮に際しては、最新の各リスク因子保有患者別の PML 発症状況（適正使用ガイド<sup>1)</sup> 等）を確認すること。</p> <p>2) 抗 JCV 抗体陽性であることが明らかな場合を除き、投与開始前に抗 JCV 抗体の検査を行い、検査結果を入手してから投与を開始すること。また、抗 JCV 抗体陰性患者では、新規感染又は偽陰性の可能性等を考慮し、6 カ月ごとに再検査を行うこと。</p> <p>3) PML の診断に有用であるため、投与開始前及び投与中は定期的に最新の MRI 画像を入手すること。PML リスクが高い患者では、MRI の頻度を増やすことを検討すること。</p> <p>4) 投与後は PML を示唆する徵候・症状（片麻痺、四肢麻痺、認知機能障害、失語症、視覚障害等）の発現に十分に注意し、そのような徵候・症状があらわれた場合は直ちに投与を中断すること。また、本剤投与中止時に PML を示唆する所見が認められなかつた患者において、投与中止後に PML が発症したという報告があるため、本剤投与中止後少なくとも 6 カ月は、PML を示唆する徵候・症状の発現に十分に注意すること。</p>

表 1.7-1 同種同効品一覧表（ベドリズマブ（遺伝子組換え）、ナタリズマブ（遺伝子組換え））（続き）

一般的名称	ベドリズマブ（遺伝子組換え）	ナタリズマブ（遺伝子組換え）
	<p>絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合には本剤を投与しないこと。</p> <p>(3) 本剤投与中及び本剤投与終了後 2 時間以内に発現するアナフィラキシーや Infusion reaction（呼吸困難、気管支痙攣、蕁麻疹、潮紅、発疹、血圧変動、心拍数増加等）に十分注意すること。本剤の投与はアナフィラキシーや重度の Infusion reaction の発現に備えて緊急時に十分な対応ができる準備を行ったうえで開始し、投与終了後もバイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）、臨床検査値及び自他覚症状等、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、直ちに投与を中断し、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者を十分に観察すること。また、投与を再開する場合には、必要に応じて投与速度を減じて慎重に投与すること。（【禁忌】及び「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(4) 他のインテグリン拮抗薬であるナタリズマブにおいて進行性多巣性白質脳症（PML）の発現が報告されているため、ナタリズマブを過去に投与された患者に本剤を投与する際は PML の発現に十分注意すること。また、ナタリズマブを投与されている患者では、本剤との併用を避けること。</p> <p>(5) 本剤と他の免疫抑制作用を有する生物製剤の併用について臨床試験は実施していないため、本剤との併用を避けること。</p>	<p>5) PML を発症した本剤投与例の大半で、本剤投与中止後又は血漿交換等による本剤除去後数日から数週間以内に免疫再構築炎症反応症候群（IRIS）の発症が認められている。IRIS は神経症状の増悪として急速に発症することがあり、重篤な神経症状を来し、死亡に至る可能性がある。本剤投与中止後又は血漿交換等による本剤除去後は IRIS の発症に十分に注意し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) 重篤な全身性過敏症（アナフィラキシー等）を含む過敏症があらわれることがあるので、適切な薬剤治療や緊急処置を直ちに実施できるようにしておくこと。また、投与開始後は患者の状態を十分に観察し、過敏症の徵候・症状（低血圧、高血圧、胸痛、胸部不快感、呼吸困難、発疹、蕁麻疹等）があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。臨床試験においてそれらの反応の多くは投与開始から 2 時間以内に発現している〔「禁忌」「重大な副作用」の項参照〕。</p> <p>(3) 本剤に対する抗ナタリズマブ抗体陽性が持続的に認められる場合（6 週間以上の測定間隔で 2 回検出）は、本剤の有効性が減弱し、過敏症の発症リスクが高くなることが報告されている。抗ナタリズマブ抗体の產生が疑われる場合は、持続的陽性の有無を確認し、持続的陽性が認められた場合は、本剤の投与を継続することのリスク及びペネフィットを慎重に考慮すること。また、本剤を短期間投与後に長期間休薬した患者では、再投与時に過敏症の発症リスク及び抗体产生リスクが高くなることが報告されている。再投与時はそれらのリスクを考慮し、慎重に投与すること〔「慎重投与」の項参照〕。</p> <p>(4) 本剤の投与により、急性網膜壞死があらわれ、両側性にあらわれたとの報告がある。急速に失明に至る事もあるため、本剤投与期間中は観察を十分に行うこと。患者に対し、視力低下、霧視、結膜充血、眼痛等の症状がみられた場合には速やかに眼科専門医の診察を受けるよう、指導すること。</p> <p>(5) 本剤は、マスターセルバンク作製前のクローニング時及びセルバンクの保存時において、ウシ胎児血清を、マスターセルバンク及びワーキングセルバンクの調製時にウシ血液由来成分（血清アルブミン）を用いて製造されたものである。これらは、伝達性海綿状脳症（TSE）回避のための欧州の公的機関である欧州薬局方委員会（EDQM）の評価基準に適合している。なお、本剤の製造工程に使用されたウシ</p>

表 1.7-1 同種同効品一覧表（ベドリズマブ（遺伝子組換え）、ナタリズマブ（遺伝子組換え））（続き）

一般的名称	ベドリズマブ（遺伝子組換え）	ナタリズマブ（遺伝子組換え）															
	<p>3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>生ワクチン</td><td>接種した生ワクチンの病原に基づく症状が発現した場合には、適切な処置を行うこと。</td><td>生ワクチンによる感染症発現の可能性が否定できない。</td></tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	生ワクチン	接種した生ワクチンの病原に基づく症状が発現した場合には、適切な処置を行うこと。	生ワクチンによる感染症発現の可能性が否定できない。	<p>由来成分は、最終製品の成分としては含まれていない。また、本剤の投与によりTSEがヒトに伝播したとの報告はない。しかしながら、TSE伝播の理論的リスクを完全には否定できないことから、疾病的治療上の必要性を十分に検討の上、本剤を投与すること。投与に際しては、その旨の患者への説明を考慮すること。</p> <p>(6) 本剤は、マスターセルバンク及びワーキングセルバンクの作製時に、培地成分の一部としてヒト血液由来成分であるヒトトランスフェリンを使用しているが、本剤の製造工程で使用されておらず、最終製品の成分としては含まれていない。これらヒト血液由来成分に対して原血漿を対象とした核酸増幅検査は実施していないが、血清学的検査によりウイルスの抗原又はウイルスに対する抗体が陰性であることを確認している。更に、これらヒト血液由来成分及びナタリズマブ（遺伝子組換え）の製造において、複数の工程によりウイルスの除去・不活化をしており、最終製品へのB型肝炎ウイルス(HBV)、C型肝炎ウイルス(HCV)及びヒト免疫不全ウイルス(HIV-1及びHIV-2)混入の可能性は極めて低い。また、ヒトトランスフェリンの製造に米国で採血したヒト血液を用いているが、本剤の投与により伝達性海綿状脳症(TSE)がヒトに伝播したとの報告はなく、TSEに関する理論的なリスク評価値は、一定の安全性を確保する目安に達しており、本剤によるTSE伝播のリスクは極めて低い。本剤の投与に際しては、その旨の患者又はその保護者への説明を考慮すること。</p> <p>3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>生ワクチン又は弱毒生ワクチン (BCGワクチン、ポリオワクチン、麻疹ワクチン、風疹ワクチン等)</td><td>接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行うこと。</td><td>ワクチン接種に対する応答が不明であり、また、生ワクチンによる二次感染が否定できない。</td></tr> <tr> <td>不活化ワクチン (日本脳炎ワクチン、インフルエンザワクチン等)</td><td>ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。</td><td></td></tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	生ワクチン又は弱毒生ワクチン (BCGワクチン、ポリオワクチン、麻疹ワクチン、風疹ワクチン等)	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行うこと。	ワクチン接種に対する応答が不明であり、また、生ワクチンによる二次感染が否定できない。	不活化ワクチン (日本脳炎ワクチン、インフルエンザワクチン等)	ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。	
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子															
生ワクチン	接種した生ワクチンの病原に基づく症状が発現した場合には、適切な処置を行うこと。	生ワクチンによる感染症発現の可能性が否定できない。															
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子															
生ワクチン又は弱毒生ワクチン (BCGワクチン、ポリオワクチン、麻疹ワクチン、風疹ワクチン等)	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行うこと。	ワクチン接種に対する応答が不明であり、また、生ワクチンによる二次感染が否定できない。															
不活化ワクチン (日本脳炎ワクチン、インフルエンザワクチン等)	ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。																

表 1.7-1 同種同効品一覧表（ベドリズマブ（遺伝子組換え）、ナタリズマブ（遺伝子組換え））（続き）

一般的名称	ベドリズマブ（遺伝子組換え）	ナタリズマブ（遺伝子組換え）
	<p>4. 副作用</p> <p>承認時までの国内臨床試験において本剤 300 mg を投与された 293 例中 71 例（24.2%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められており、主な副作用は潰瘍性大腸炎 7 例（2.4%）、関節痛 7 例（2.4%）及び鼻咽頭炎 6 例（2.0%）であった。</p> <p>また、海外臨床試験において本剤 300 mg を投与された 620 例中 200 例（32%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められており、主な副作用は頭痛 32 例（5%）及び上気道感染 17 例（3%）であった。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) Infusion reaction（3.5%<sup>注5)</sup>）</p> <p>アナフィラキシーや Infusion reaction（呼吸困難、気管支痙攣、蕁麻疹、潮紅、発疹、血圧変動、心拍数増加等）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察するとともに、アナフィラキシーや重度の Infusion reaction が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置（酸素吸入、昇圧剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等）を行うこと。（【禁忌】及び「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>2) 重篤な感染症（0.8%<sup>注5)</sup>）</p> <p>肺炎、敗血症、結核、リストリア症、サイトメガロウイルス感染、日和見感染等の重篤な感染症があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。（【警告】、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>3) 進行性多巣性白質脳症（PML）（0%<sup>注5)</sup>）</p> <p>他のインテグリン拮抗薬であるナタリズマブにおいて PML の発現が報告されているので、観察を十分に行い、片麻痺、四肢麻痺、認知機能障害、失語症、視覚障害等の PML が疑われる症状が認められた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>(2) その他の副作用</p> <p>以下のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p>	<p>4. 副作用</p> <p>国内で実施された第 II 相試験及び長期継続投与試験において、本剤を投与された 90 例中 31 例（34.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、疲労 3 例（3.3%）、発熱 3 例（3.3%）、鼻咽頭炎 2 例（2.2%）、不規則月経 2 例（2.2%）、湿疹 2 例（2.2%）、帯状疱疹 2 例（2.2%）、血中アルカリホスファターゼ増加 2 例（2.2%）、アナフィラキシー反応 2 例（2.2%）、好酸球増加症 2 例（2.2%）、マイコプラズマ感染 2 例（2.2%）であった。</p> <p>海外で実施された第 III 相試験及び長期継続投与試験において、本剤を投与された 886 例中 343 例（38.7%）に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛 79 例（8.9%）、疲労 34 例（3.8%）、恶心 32 例（3.6%）、浮動性めまい 23 例（2.6%）、鼻咽頭炎 20 例（2.3%）、過敏症 16 例（1.8%）、蕁麻疹 16 例（1.8%）、発疹 15 例（1.7%）、多発性硬化症再発 14 例（1.6%）、上気道感染 14 例（1.6%）であった。</p> <p>「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、特に記載のない限り、上記の主要な国内外臨床試験の結果を合算した。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 進行性多巣性白質脳症（PML）（0.4%<sup>注1)</sup>）、小脳顆粒細胞障害（granule cell neuronopathy : GCN）（頻度不明<sup>注3)</sup>）：PML があらわれることがあるので、本剤の投与期間中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察すること。片麻痺、四肢麻痺、認知機能障害、失語症、視覚障害、小脳症状（運動失調、眼振等）等の症状があらわれた場合は、直ちに投与を中断し、MRI による画像診断、脳脊髄液検査等により PML 発症の有無を確認するとともに血漿交換等の適切な処置を行うこと。また、本剤投与患者で JCV による GCN が報告されている。小脳症状があらわれた場合は GCN の可能性があることに留意すること。また、本剤投与中止後又は血漿交換による本剤除去後は免疫再構築炎症反応症候群の発症に十分注意すること〔「警告」「禁忌」「慎重投与」「重要な基本的注意」の項参照〕。</p> <p>注 1：頻度は承認時までに実施されたすべての海外臨床試験の結果に基づく</p> <p>2) 感染症（11.9%）：日和見感染症、ヘルペス感染を含む感染症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。なお、重篤な感染症が認</p>

表 1.7-1 同種同効品一覧表（ベドリズマブ（遺伝子組換え）、ナタリズマブ（遺伝子組換え））（続き）

一般的名称	ベドリズマブ（遺伝子組換え）		ナタリズマブ（遺伝子組換え）																																											
	<table border="1"> <tr> <td>1) 精神神経系</td><td>頭痛</td></tr> <tr> <td>2) 消化器</td><td>悪心</td></tr> <tr> <td>3) 呼吸器</td><td>口腔咽頭痛、咳嗽</td></tr> <tr> <td>4) 皮膚</td><td>発疹、そう痒症</td></tr> <tr> <td>5) 筋・骨格系</td><td>関節痛、背部痛、四肢痛</td></tr> <tr> <td>6) その他</td><td>鼻咽頭炎、発熱、気管支炎、上気道感染、インフルエンザ、副鼻腔炎、疲労</td></tr> </table>		1) 精神神経系	頭痛	2) 消化器	悪心	3) 呼吸器	口腔咽頭痛、咳嗽	4) 皮膚	発疹、そう痒症	5) 筋・骨格系	関節痛、背部痛、四肢痛	6) その他	鼻咽頭炎、発熱、気管支炎、上気道感染、インフルエンザ、副鼻腔炎、疲労	<p>められた場合には本剤を休薬又は中止し、適切な処置を行うこと。海外市販後には、ヘルペス脳炎又は髄膜炎等があらわれ、死亡又は重度の障害に至った例が報告されている〔「警告」「禁忌」「慎重投与」「重要な基本的注意」の項参照〕。</p> <p>3) 過敏症（3.6%）：アナフィラキシー等の重篤な事象を含め、低血圧、高血圧、胸痛、胸部不快感、呼吸困難、発疹、蕁麻疹等の過敏症の症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと〔「禁忌」「慎重投与」「重要な基本的注意」「その他の副作用」の項参照〕。</p> <p>4) 肝障害（0.2%）：肝硬変、肝不全、脂肪肝、黄疸等の重篤な肝障害がまれにあらわれることがあるので、必要に応じて肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 急性網膜壞死（acute retinal necrosis: ARN）（頻度不明<sup>注3)</sup>：急性網膜壞死があらわれることがあるので、視力低下、霧視、結膜充血、眼痛等の症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、眼科的検査等により ARN 発症の有無を確認するとともに、適切な処置を行うこと〔「重要な基本的注意」の項参照〕。</p> <p>(2) その他の副作用 次のような副作用が認められた場合には、投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>&gt;5%</th><th>1%～5%</th><th>&lt;1%</th><th>頻度不明</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>神経系障害</td><td>頭痛</td><td>浮動性めまい</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>胃腸障害</td><td></td><td>悪心、下痢</td><td>嘔吐、便秘</td><td></td></tr> <tr> <td>一般・全身障害および投与部位の状態</td><td></td><td>疲労、インフルエンザ様疾患、悪寒<sup>注2)</sup></td><td>発熱</td><td></td></tr> <tr> <td>感染症および寄生虫症</td><td></td><td>鼻咽頭炎、尿路感染</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>皮膚および皮下組織障</td><td></td><td>脱毛症、発疹</td><td>蕁麻疹</td><td></td></tr> </tbody> </table>			>5%	1%～5%	<1%	頻度不明	神経系障害	頭痛	浮動性めまい			胃腸障害		悪心、下痢	嘔吐、便秘		一般・全身障害および投与部位の状態		疲労、インフルエンザ様疾患、悪寒 <sup>注2)</sup>	発熱		感染症および寄生虫症		鼻咽頭炎、尿路感染			皮膚および皮下組織障		脱毛症、発疹	蕁麻疹	
1) 精神神経系	頭痛																																													
2) 消化器	悪心																																													
3) 呼吸器	口腔咽頭痛、咳嗽																																													
4) 皮膚	発疹、そう痒症																																													
5) 筋・骨格系	関節痛、背部痛、四肢痛																																													
6) その他	鼻咽頭炎、発熱、気管支炎、上気道感染、インフルエンザ、副鼻腔炎、疲労																																													
	>5%	1%～5%	<1%	頻度不明																																										
神経系障害	頭痛	浮動性めまい																																												
胃腸障害		悪心、下痢	嘔吐、便秘																																											
一般・全身障害および投与部位の状態		疲労、インフルエンザ様疾患、悪寒 <sup>注2)</sup>	発熱																																											
感染症および寄生虫症		鼻咽頭炎、尿路感染																																												
皮膚および皮下組織障		脱毛症、発疹	蕁麻疹																																											

注 5) 本剤の国内外臨床試験における頻度

表 1.7-1 同種同効品一覧表（ベドリズマブ（遺伝子組換え）、ナタリズマブ（遺伝子組換え））（続き）

一般的名称	ベドリズマブ（遺伝子組換え）	ナタリズマブ（遺伝子組換え）			
		害			
	筋骨格および結合組織障害		関節痛、四肢痛		
	その他		不規則月経		好酸球増加症 <sup>注3</sup>
<p>注 2：主要な国内外臨床試験以外の海外臨床試験で発現した副作用を記載</p> <p>注 3：海外自発報告に基づくため頻度不明</p>					
5. 高齢者への投与	一般に高齢者では生理機能（免疫機能等）が低下しているので、感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。	5. 高齢者への投与	一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。		
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	<p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の妊娠に対する有益性が胎児への危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔動物試験（サル）で妊娠期間中に本剤を投与した母動物の分娩後に乳仔の血清中から本剤が検出された。妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕</p> <p>(2) 授乳中の女性には、治療上の母親への有益性と哺乳中の児への潜在的な危険性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。〔ヒトで乳汁中への本剤の移行が報告されている。<sup>1,2)</sup>本剤の哺乳中の児への影響は不明である。〕</p>	<p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験において、臨床用量の 18 倍（累積曝露量換算）で、受胎能の低下及び新生児の生存率の低下（モルモット）が報告されており、臨床用量の 5 倍（投与量換算）で流産率の增加（サル）が報告されている。また、臨床用量の 18 倍（累積曝露量換算）を投与された母動物から生まれた胎児（サル）において、軽度の貧血、血小板数の減少、脾臓重量の増加、並びに脾臓の髓外造血の増加、胸腺の萎縮及び肝臓の髓外造血の減少と関連した肝臓及び胸腺重量の減少が報告されている。〕</p> <p>(2) 授乳中の女性には、授乳を中止させること。〔ヒト母乳中へ移行することが報告されている。本剤の乳汁からの消失時間に関するデータは得られていないが、血漿中での消失半減期を考慮し、本剤投与中及び最終投与後 12 週間は授乳を中止するよう指導すること。（「薬物動態」の項参照）〕</p>			
7. 小児等への投与	低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	7. 小児等への投与	低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕		
8. 適用上の注意	本剤の調製は、無菌的操作で行うこと。	8. 適用上の注意	(1) 調製時		
	(1) 溶解		1) 本剤は無色澄清～微白色の濃縮液である。使用前にバイアル中に異物の混入、又は薬液の変色がみられた場合は使用しないこと。		
	1) バイアルからフリップオフキャップを取り外し、ゴム栓部をア				

表 1.7-1 同種同効品一覧表（ベドリズマブ（遺伝子組換え）、ナタリズマブ（遺伝子組換え））（続き）

一般的名称	ベドリズマブ（遺伝子組換え）	ナタリズマブ（遺伝子組換え）
	<p>ルコール綿で拭き取る。ゴム栓の中心を通してバイアル内に 18～25 ゲージ針付きのシリンジを挿入し、気泡が生じないように日局注射用水 4.8 mL をバイアルの壁面に伝って流れるように注入する。</p> <p>2) バイアルを 15 秒以上ゆっくりと回転させ、凍結乾燥製剤を溶解する。その際にバイアルを振盪させたり上下に反転させないこと。気泡を消散させるために、バイアルを約 20 分間静置する。20 分後に溶解が不十分であった場合には、更に回転させた後に 10 分間静置する。</p> <p>3) 溶解した薬液は澄明又は乳白光があり、無色から帯褐黄色であることを確認する。変色や粒子が認められた場合には使用しないこと。</p> <p>4) 溶解後は速やかに希釈すること。やむをえず溶解後速やかに希釈しない場合には、2～8°C で保存し、溶解後 8 時間以内に希釈すること。</p> <p>(2) 希釈</p> <p>1) 溶解した薬液を抜き取る前にバイアルを静かに 3 回上下反転させ、確実に混合する。溶解した薬液 5 mL をバイアルから 18～25 ゲージ針付きのシリンジで抜き取り、日局生理食塩液 100 mL で希釈する。バッグを数回上下に反転させ、確実に混合すること。他剤と混和してはならない。</p> <p>2) 本剤は保存剤を含有していないため、希釈後は速やかに使用すること。やむを得ず希釈後速やかに投与開始しない場合には、常温保存では凍結乾燥製剤の溶解後 12 時間以内、又は 2～8°C（凍結させない）での保存では凍結乾燥製剤の溶解後 24 時間以内に投与すること。未使用分は廃棄すること。</p> <p>(3) 投与時</p> <p>1) 本剤は 30 分以上かけて点滴静脈内投与し、急速投与は行わないこと。</p> <p>2) 投与終了時には、ラインを生理食塩液 30 mL でフラッシュすること。</p> <p>9. その他の注意</p> <p>(1) 国内外臨床試験において、患者数は限られているが本剤に対する抗体の産生が報告されている。（【臨床成績】の項参照）</p> <p>(2) 外国人健康成人を対象とした海外臨床試験において、本剤を投与し</p>	<p>2) 本剤は用時生理食塩液 100 mL に希釈調製し使用すること。希釈液として、生理食塩液以外は使用しないこと。</p> <p>3) 本剤を希釈調製する時は無菌的に操作すること。</p> <p>4) 希釈時及び希釈後に激しく振とうしないこと。</p> <p>5) 他剤と混合しないこと。</p> <p>6) 希釈後は直ちに投与するか、又は 2～8°C の冷蔵庫で保存した場合は 8 時間以内に使用すること。冷蔵庫から取り出したら投与前に室温に戻すこと。凍結しないこと。</p> <p>(2) 投与時</p> <p>1) 希釈液中に異物の混入、又は薬液の変色がみられた場合は使用しないこと。</p> <p>2) 希釈液を約 2 mL/分の速度で、約 1 時間かけて点滴静注すること。</p> <p>3) 急速静注又は静脈内大量投与をしないこと。</p> <p>4) 投与終了後、生理食塩液で点滴ラインのフラッシングを行うこと。</p>

表 1.7-1 同種同効品一覧表（ベドリズマブ（遺伝子組換え）、ナタリズマブ（遺伝子組換え））（続き）

一般的名称	ベドリズマブ（遺伝子組換え）	ナタリズマブ（遺伝子組換え）
	た被験者では、経口不活化コレラ毒素ワクチンに対する適応免疫応答の減弱が報告されている。 <sup>3)</sup>	
添付文書 作成年月	—	2016年9月改訂（第4版）

表 1.7-2 同種同効品一覧表（アダリムマブ（遺伝子組換え）、インフリキシマブ（遺伝子組換え））

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）	インフリキシマブ（遺伝子組換え）
販売名	ヒュミラ皮下注 20 mg シリンジ 0.4 mL ヒュミラ皮下注 20 mg シリンジ 0.2 mL ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL ヒュミラ皮下注 80 mg シリンジ 0.8 mL ヒュミラ皮下注 40 mg ペン 0.4 mL ヒュミラ皮下注 80 mg ペン 0.8 mL	レミケード点滴静注用 100
販売会社名	アッヴィ合同会社	田辺三菱製薬株式会社
承認年月日	20 mg シリンジ 0.4 mL : 2011 年 7 月 1 日 20 mg シリンジ 0.2 mL : 2018 年 2 月 5 日 40 mg シリンジ 0.8 mL : 2008 年 4 月 16 日 40 mg シリンジ 0.4 mL : 2016 年 6 月 17 日 80 mg シリンジ 0.8 mL : 2016 年 6 月 17 日 40 mg ペン 0.4 mL : 2017 年 7 月 28 日 80 mg ペン 0.8 mL : 2017 年 12 月 19 日	2002 年 1 月 17 日
再評価年月 再審査年月	—	再審査年月 : 2017 年 12 月
規制区分	生物由来製品 効薬 処方箋医薬品	生物由来製品 効薬 処方箋医薬品
化学構造式 分子式 分子量	分子量 : 約 148,000	分子量 : 約 149,000
剤型・含量	1 シリンジ又はペン中にアダリムマブ（遺伝子組換え）有効成分 20 mg シリンジ 0.4 mL : 20 mg 20 mg シリンジ 0.2 mL : 20 mg 40 mg シリンジ 0.8 mL : 40 mg 40 mg シリンジ 0.4 mL : 40 mg 80 mg シリンジ 0.8 mL : 80 mg 40 mg ペン 0.4 mL : 40 mg 80 mg ペン 0.8 mL : 80 mg を含有する無色透明又はわずかにたん白質特有の乳白光を呈する液の注射剤（プレフィルドシリンジ又はペン）	1 バイアル中にインフリキシマブ（遺伝子組換え）有効成分 100 mg を含有する白色の塊（凍結乾燥ケーキ）の注射剤
効能・効果	ヒュミラ皮下注 20 mg シリンジ 0.4 mL ヒュミラ皮下注 20 mg シリンジ 0.2 mL ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL	既存治療で効果不十分な下記疾患 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） ペーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎

表 1.7-2 同種同効品一覧表（アダリムマブ（遺伝子組換え）、インフリキシマブ（遺伝子組換え））（続き）

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）	インフリキシマブ（遺伝子組換え）																																			
	<p>ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL ヒュミラ皮下注 40 mg ペン 0.4 mL 既存治療で効果不十分な下記疾患 　多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL ヒュミラ皮下注 80 mg シリンジ 0.8 mL ヒュミラ皮下注 40 mg ペン 0.4 mL ヒュミラ皮下注 80 mg ペン 0.8 mL 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） 既存治療で効果不十分な下記疾患 　尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬 　強直性脊椎炎 　腸管型ペーチェット病 　非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎 中等症又は重症の活動期にあるクローン病の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） 中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る） (参考)</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th colspan="5">ヒュミラ皮下注</th> </tr> <tr> <th></th> <th>20 mg シリ ンジ 0.4 mL</th> <th>40 mg シリ ンジ 0.4 mL</th> <th>40 mg シリ ンジ 0.8 mL</th> <th>80 mg シリ ンジ 0.8 mL</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>関節リウマチ</td> <td>—</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>尋常性乾癬、 関節症性乾癬</td> <td>—</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>強直性脊椎炎</td> <td>—</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>多関節に活動性 を有する若年性 特発性関節炎</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>腸管型ペーチェ ット病</td> <td>—</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> </tbody> </table>	ヒュミラ皮下注						20 mg シリ ンジ 0.4 mL	40 mg シリ ンジ 0.4 mL	40 mg シリ ンジ 0.8 mL	80 mg シリ ンジ 0.8 mL	関節リウマチ	—	○	○	○	尋常性乾癬、 関節症性乾癬	—	○	○	○	強直性脊椎炎	—	○	○	○	多関節に活動性 を有する若年性 特発性関節炎	○	○	○	—	腸管型ペーチェ ット病	—	○	○	○	<p>尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症 強直性脊椎炎 腸管型ペーチェット病、神経型ペーチェット病、血管型ペーチェット病 川崎病の急性期 次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） 　中等度から重度の活動期にある患者 　外癢を有する患者 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）</p> <p>&lt;効能・効果に関する使用上の注意&gt;</p> <p>&lt;関節リウマチ&gt;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬（メトトレキサート製剤を含む）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与を行うこと。また、メトトレキサート製剤に本剤を上乗せすることのリスク・ベネフィットを判断した上で使用すること。本剤による効果は、通常投与開始から 14 週以内に得られることが確認されている。14 週以内に全く効果が得られない場合や、增量や投与間隔の短縮を行っても効果が得られない場合には、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。</li> <li>本剤とアバセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。 〔「重要な基本的注意」の項 13) 参照〕</li> </ol> <p>&lt;ペーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎&gt;</p> <p>過去の治療において、他の薬物療法（シクロスボリン等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。</p> <p>&lt;乾癬&gt;</p> <p>過去の治療において、既存の全身療法（紫外線療法を含む）等の適切な治療を行っても、皮疹が体表面積の 10%以上に存在する場合、もしくは難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する場合に本剤の投与を行うこと。</p> <p>&lt;強直性脊椎炎&gt;</p> <p>過去の治療において、他の薬物療法（非ステロイド性抗炎症剤等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が</p>
ヒュミラ皮下注																																					
	20 mg シリ ンジ 0.4 mL	40 mg シリ ンジ 0.4 mL	40 mg シリ ンジ 0.8 mL	80 mg シリ ンジ 0.8 mL																																	
関節リウマチ	—	○	○	○																																	
尋常性乾癬、 関節症性乾癬	—	○	○	○																																	
強直性脊椎炎	—	○	○	○																																	
多関節に活動性 を有する若年性 特発性関節炎	○	○	○	—																																	
腸管型ペーチェ ット病	—	○	○	○																																	

表 1.7-2 同種同効品一覧表（アダリムマブ（遺伝子組換え）、インフリキシマブ（遺伝子組換え））（続き）

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）					インフリキシマブ（遺伝子組換え）
クローン病	—	○	○	○		残る場合に本剤の投与を行うこと。
潰瘍性大腸炎	—	○	○	○		<腸管型ベーチェット病、神經型ベーチェット病、血管型ベーチェット病>
非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎	—	○	○	○		過去の治療において、他の薬物療法等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。
<効能・効果に関する使用上の注意>						
関節リウマチ	<p>(1) 本剤の適用は、原則として既存治療で効果不十分な関節リウマチ患者に限定すること。ただし、関節の構造的損傷の進展が早いと予想される患者に対しては、抗リウマチ薬による治療歴がない場合でも使用できるが、最新のガイドライン等を参照した上で、患者の状態を評価し、本剤の使用の必要性を慎重に判断すること。</p> <p>(2) 本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと（「重要な基本的注意」の項参照）。</p>					<川崎病の急性期>
尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬	<p>(1) 少なくとも 1 種類の既存の全身療法（紫外線療法を含む）で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積（BSA）の 10%以上に及ぶ場合に投与すること。</p> <p>(2) 難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する場合に投与すること。</p>					過去の治療において、免疫グロブリン療法等を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。
強直性脊椎炎	過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。					<クローン病>
多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎	過去の治療において、少なくとも 1 剤の抗リウマチ薬（生物製剤を除く）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。全身型若年性特発性関節炎については、全身症状に対する有効性及び安全性が確立していないため、全身症状が安定し、多関節炎が主症状の場合に投与すること。					過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。
腸管型ベーチェット病	過去の治療において、既存治療薬（ステロイド又は免疫調節剤等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。					<潰瘍性大腸炎>

表 1.7-2 同種同効品一覧表（アダリムマブ（遺伝子組換え）、インフリキシマブ（遺伝子組換え））（続き）

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）	インフリキシマブ（遺伝子組換え）
	<p>クローン病 過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。なお、寛解維持投与は漫然と行わず経過を観察しながら行うこと。</p> <p>潰瘍性大腸炎            (1) 過去の治療において、他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン等）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。ただし、本剤よりも先に他の抗 TNF 製剤による治療を考慮すること〔国内臨床試験において主要評価項目の1つである投与8週時の寛解率ではプラセボ群との差は認められていない（「臨床成績」の項参照）〕。            (2) 寛解維持効果は確認されていないため、漫然と投与しないこと。            非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎 過去の治療において、既存治療薬（ベーチェット病によるぶどう膜炎ではシクロスポリン等、その他の非感染性ぶどう膜炎では経口ステロイド剤等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。</p>	
用法・用量	<p>ヒュミラ皮下注 20 mg シリンジ 0.4 mL            ヒュミラ皮下注 20 mg シリンジ 0.2 mL            ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL            ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL            ヒュミラ皮下注 40 mg ペン 0.4 mL</p> <p>多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として、体重 15 kg 以上 30 kg 未満の場合は 20 mg を、体重 30 kg 以上の場合は 40 mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。</p> <p>ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL            ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL            ヒュミラ皮下注 80 mg シリンジ 0.8 mL            ヒュミラ皮下注 40 mg ペン 0.4 mL            ヒュミラ皮下注 80 mg ペン 0.8 mL</p> <p>関節リウマチ 通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として 40 mg を 2 週に 1</p>	<p>&lt;関節リウマチ&gt; 通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重 1 kg 当たり 3 mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお、6 週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は段階的に行う。1 回の体重 1 kg 当たりの投与量の上限は、8 週間の間隔であれば 10 mg、投与間隔を短縮した場合であれば 6 mg とする。また、最短の投与間隔は 4 週間とする。本剤は、メトトレキサート製剤による治療に併用して用いること。</p> <p>&lt;ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎&gt; 通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重 1 kg 当たり 5 mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。</p> <p>&lt;乾癬&gt; 通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重 1 kg 当たり 5 mg</p>

表 1.7-2 同種同効品一覧表（アダリムマブ（遺伝子組換え）、インフリキシマブ（遺伝子組換え））（続き）

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）	インフリキシマブ（遺伝子組換え）
	<p>回、皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1回 80 mg まで增量できる。</p> <p>尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬</p> <p>通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 80 mg を皮下注射し、以後 2 週に 1 回、40 mg を皮下注射する。なお、効果不十分な場合には 1 回 80 mg まで增量できる。</p> <p>強直性脊椎炎</p> <p>通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として 40 mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1 回 80 mg まで增量できる。</p> <p>腸管型ベーチェット病</p> <p>通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160 mg を、初回投与 2 週間後に 80 mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、40 mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。</p> <p>クローン病</p> <p>通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160 mg を、初回投与 2 週間後に 80 mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、40 mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。なお、効果が減弱した場合には 1 回 80 mg に增量できる。</p> <p>潰瘍性大腸炎</p> <p>通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160 mg を、初回投与 2 週間後に 80 mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、40 mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。</p> <p>非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎</p> <p>通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 80 mg を、初回投与 1 週間後に 40 mg を皮下注射する。初回投与 3 週間後以降は、40 mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。</p> <p>&lt;用法・用量に関する使用上の注意&gt;</p> <p>(1) 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である（「重要な基本的注意」の項参照）。</p> <p>(2) 投与毎に注射部位を変えること。また、皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発疹、発赤、硬結等の部位）、乾癬の部位には注射しないこと（「適用上の注意」の項参照）。</p>	<p>を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお、6 週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の增量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の增量や投与間隔の短縮は患者の状態に応じて段階的に行う。1 回の体重 1 kg 当たりの投与量の上限は、8 週間の間隔であれば 10 mg、投与間隔を短縮した場合であれば 6 mg とする。また、最短の投与間隔は 4 週間とする。</p> <p>&lt;強直性脊椎炎&gt;</p> <p>通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重 1 kg 当たり 5 mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 6~8 週間の間隔で投与を行うこと。</p> <p>&lt;腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病&gt;</p> <p>通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重 1 kg 当たり 5 mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお、6 週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、体重 1 kg 当たり 10 mg を 1 回の投与量とすることができます。</p> <p>&lt;川崎病の急性期&gt;</p> <p>通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重 1 kg 当たり 5 mg を単回点滴静注する。</p> <p>&lt;クローン病&gt;</p> <p>通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重 1 kg 当たり 5 mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお、6 週の投与以後、効果が減弱した場合には、投与量の增量又は投与間隔の短縮が可能である。投与量を增量する場合は、体重 1 kg 当たり 10 mg を 1 回の投与量とすることができます。投与間隔を短縮する場合は、体重 1 kg 当たり 5 mg を 1 回の投与量とし、最短 4 週間の間隔で投与することができる。</p> <p>&lt;潰瘍性大腸炎&gt;</p> <p>通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重 1 kg 当たり 5 mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。</p> <p>なお、本剤投与時には、1.2 ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。</p>

表 1.7-2 同種同効品一覧表（アダリムマブ（遺伝子組換え）、インフリキシマブ（遺伝子組換え））（続き）

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）	インフリキシマブ（遺伝子組換え）
	<p>(3) 関節リウマチ及び強直性脊椎炎において、本剤による治療反応は、通常投与開始から 12 週以内に得られる。12 週以内に治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。また、增量を行っても効果が得られない場合、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。</p> <p>(4) 尋常性乾癬、関節症性乾癬及び膿疱性乾癬において、本剤による治療反応は、通常投与開始から 16 週以内に得られる。16 週以内に治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。また、增量を行っても効果が得られない場合、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。</p> <p>(5) 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎において、本剤による治療反応は、通常投与開始から 12 週以内に得られる。12 週以内に治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。</p> <p>(6) 腸管型ペーチェット病において、12 週以内に臨床症状や内視鏡所見等による治療反応が得られない場合は、本剤の継続投与の必要性を慎重に再考すること。</p> <p>(7) クローン病において、本剤による治療反応は、通常投与開始から 4 週以内に得られる。4 週時点での臨床症状や内視鏡所見等による治療反応が得られない場合は、本剤の継続投与の必要性を検討し、他の治療法への切替えを考慮すること。また、80 mg への增量は、40 mg による治療で効果は認められたものの、維持療法中に効果が減弱した患者に対して行うこと。80 mg に增量しても効果が得られない場合、本剤の継続投与の必要性を慎重に再考すること。</p> <p>(8) 潰瘍性大腸炎において、本剤による治療反応は、通常投与開始から 8 週以内に得られる。8 週時点での臨床症状や内視鏡所見等による明らかな改善効果が得られない場合は、本剤の投与を中止すること。</p> <p>(9) 本剤は 1 回に全量を使用すること。</p>	<p>&lt;用法・用量に関する使用上の注意&gt;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>溶解及び希釈方法 本剤 1 バイアル当たり 10 mL の日局注射用水で溶解する。患者の体重から換算した必要溶解液量を成人は約 250 mL、体重が 25 kg 未満の小児は約 50 mL、25 kg 以上の小児は約 100 mL の日局生理食塩液に希釈し、他の注射剤、輸液等とは混合しないこと。体重が 100 kg を超える患者に投与する場合には、希釈後のインフリキシマブ濃度が 4 mg/mL を超えないよう、日局生理食塩液の量を調整すること。〔「適用上の注意」の項参照〕</li> <li>投与方法 本剤は独立した点滴ラインにより、原則、2 時間以上をかけて緩徐に点滴静注すること。〔「適用上の注意」の項参照〕</li> <li>メトトレキサート製剤の併用（関節リウマチ） 国内及び海外の臨床試験により、メトトレキサート製剤併用での有効性及び安全性が確認されている。国内臨床試験におけるメトトレキサート製剤の併用量は、6 mg/週以上であり、メトトレキサート併用時の本剤に対する抗体の産生率は、メトトレキサート非併用時よりも低かった。なお、関節リウマチ患者におけるメトトレキサート製剤以外の抗リウマチ薬併用の有用性は確立していない。</li> <li>関節リウマチにおいて、初回、2 週、6 週投与までは 10 mg/kg 等への增量投与は行わないこと。また、增量により感染症の発現頻度が高まる恐れがあるため、感染症の発現には十分注意すること。〔10 mg/kg 等の高用量を初回投与から行うことにより、重篤な感染症の発現頻度が高まったとの報告がある「その他の注意」の項 4) 参照〕</li> <li>乾癬において、初回、2 週、6 週投与までは 10 mg/kg 等への增量投与は行わないこと。また、增量により感染症の発現頻度が高まる恐れがあるため、感染症の発現には十分注意すること〔関節リウマチ患者において、10 mg/kg 等の高用量を初回投与から行うことにより、重篤な感染症の発現頻度が高まったとの報告がある。「その他の注意」の項 4) 参照〕。本剤による効果が全く認められない場合や、增量や投与間隔の短縮を行っても症状の改善が認められない場合には、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。</li> </ol>

表 1.7-2 同種同効品一覧表（アダリムマブ（遺伝子組換え）、インフリキシマブ（遺伝子組換え））（続き）

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）	インフリキシマブ（遺伝子組換え）
		<p>と。</p> <p>6) 腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病及び血管型ベーチェット病において、初回、2週、6週投与までは 10 mg/kg への增量投与は行わないこと。增量を行っても、症状や検査所見の改善が認められない場合には、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。</p> <p>7) クローン病において、本剤を初回投与後、2週、6週と投与した後、臨床症状や内視鏡所見等により治療効果を評価すること。効果が認められない場合には、さらに継続投与を行っても効果が得られない可能性があり、他の治療法を考慮すること。また、10 mg/kg への增量や投与間隔の短縮は、5 mg/kg 8 週間隔投与による治療により効果は認められたものの、維持療法中に効果が減弱し、症状の再燃が認められた患者に対して行うこと。增量又は投与間隔の短縮を行っても効果が認められない場合には、他の治療法を考慮すること。</p> <p>8) 潰瘍性大腸炎において、本剤を初回投与後、2週、6週と投与した後、8週時点で臨床症状や内視鏡所見等により治療効果を評価すること。効果が認められない場合には、さらに継続投与を行っても効果が得られない可能性があり、他の治療法を考慮すること。</p>
警 告	<p>1. 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髓疾患の新たな発生もしくは悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師の管理指導のもとで使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。</p> <p>2. 感染症</p> <p>(1) 重篤な感染症 敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致命的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意</p>	<p>1) 本剤投与により、結核、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髓疾患の悪化等があらわれることがあり、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで投与し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。</p> <p>2) 感染症</p> <p>① 重篤な感染症 敗血症、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症があらわれることがあるため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意</p>

表 1.7-2 同種同効品一覧表（アダリムマブ（遺伝子組換え）、インフリキシマブ（遺伝子組換え））（続き）

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）	インフリキシマブ（遺伝子組換え）
	<p>すること。</p> <p>② 結核 播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（胸膜、リンパ節等）を含む結核が発症し、死亡例も認められている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、結核の既感染者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。</p> <p>3. 脱髓疾患（多発性硬化症等）の臨床症状・画像診断上の新たな発生もしくは悪化が、本剤を含む抗TNF製剤でみられたとの報告がある。脱髓疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髓疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。</p> <p>4. 関節リウマチ患者では、本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用し、自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること。</p> <p>5. 専常性乾癬、関節症性乾癬及び膿疱性乾癬の患者では、本剤の治療を行う前に、既存の全身療法（紫外線療法を含む）の適用を十分に勘案すること。乾癬の治療経験を持つ医師と本剤の副作用への対応について十分な知識を有する医師との連携のもと使用すること。自己投与の場合もこれらの医師の管理指導のもとで使用すること。</p> <p>6. 強直性脊椎炎では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と強直性脊椎炎の診断及び治療の経験をもつ医師が使用し、自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること。</p> <p>7. 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎の患者では、本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と若年性特発性関節炎治療の経験をもつ医師が使用し、自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること（「小児等への投与」の項参照）。</p> <p>8. 腸管型ベーチェット病では、本剤の治療を行う前に、ステロイド又は免</p>	<p>すること。</p> <p>② 結核 播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（髄膜、胸膜、リンパ節等）を含む結核が発症し、死亡例も認められている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。川崎病患者において、本剤の投与に緊急を要する場合には、少なくとも十分な問診、胸部レントゲン検査等を行うことにより、結核感染の有無を十分に確認すること。また、結核の既感染者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。</p> <p>3) 本剤投与に関連する反応</p> <p>① Infusion reaction 本剤投与中あるいは投与終了後2時間以内に発現するinfusion reactionのうち、重篤なアナフィラキシー様症状（呼吸困難、気管支痙攣、血圧上昇、血圧低下、血管浮腫、チアノーゼ、低酸素症、発熱、蕁麻疹等）、痙攣があらわれることがある。本剤は緊急時に十分な対応のできる準備をした上で投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うこと。また、重篤なinfusion reactionが発現した場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項8) 参照〕</p> <p>② 遅発性過敏症（再投与の場合） 本剤投与後3日以上経過後に重篤なものを含む遅発性過敏症（筋肉痛、発疹、発熱、多関節痛、そう痒、手・顔面浮腫、嚥下障害、蕁麻疹、咽頭痛、頭痛等）があらわれることがある。再投与には遅発性過敏症の発現に備え、十分な観察を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項8) 参照〕</p> <p>4) 脱髓疾患の臨床症状及び／又は画像診断上の悪化が、本剤を含むTNF抑制作用を有する薬剤であらわれることがある。脱髓疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髓疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。</p>

表 1.7-2 同種同効品一覧表（アダリムマブ（遺伝子組換え）、インフリキシマブ（遺伝子組換え））（続き）

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）	インフリキシマブ（遺伝子組換え）
	<p>疫調節剤等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と腸管型ベーチェット病治療の経験をもつ医師が使用し、自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること。</p> <p>9. クローン病では、本剤の治療を行う前に、栄養療法、ステロイド、免疫調節剤等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とクローン病治療の経験をもつ医師が使用し、自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること。</p> <p>10. 潰瘍性大腸炎では、本剤の治療を行う前に、ステロイド又は免疫調節剤等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と潰瘍性大腸炎治療の経験をもつ医師が使用し、自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること。</p> <p>11. 非感染性ぶどう膜炎では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬（ベーチェット病によるぶどう膜炎ではシクロスボリン等、その他の非感染性ぶどう膜炎では経口ステロイド剤等）の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と非感染性ぶどう膜炎治療の経験をもつ眼科医と本剤について十分な知識をもつ内科等の医師が診断と治療に対して十分な連携をとり使用し、自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること。</p>	<p>5) 関節リウマチ患者では、本剤の治療を行う前に、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。</p> <p>6) ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬（シクロスボリン等）の使用を十分勘案すること。また、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎の治療経験を持つ眼科医と本剤について十分な知識を有する内科等の医師が診断と治療に対して十分な連携をとり使用すること。</p> <p>7) 乾癬では、本剤の治療を行う前に、既存の全身療法（紫外線療法を含む）の使用を十分勘案すること。また、乾癬の治療経験を持つ医師と本剤について十分な知識を有する医師が連携をとり使用すること。</p> <p>8) 強直性脊椎炎では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症剤等）の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と強直性脊椎炎の診断及び治療の経験をもつ医師が使用すること。</p> <p>9) 腸管型ベーチェット病、神經型ベーチェット病及び血管型ベーチェット病では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と腸管型ベーチェット病、神經型ベーチェット病又は血管型ベーチェット病治療の十分な知識・経験をもつ医師が使用すること。</p> <p>10) 川崎病患者では、本剤の治療を行う前に、免疫グロブリン療法等の実施を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と川崎病治療の経験をもつ医師が使用すること。</p> <p>11) クローン病患者では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とクローン病治療の経験をもつ医師が使用すること。</p> <p>12) 潰瘍性大腸炎患者では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と潰瘍性大腸炎治療の経験をもつ医師が使用すること。</p>
禁 忌	<p>1. 重篤な感染症（敗血症等）の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕</p> <p>2. 活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕</p> <p>3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>4. 脱髓疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者〔症状の再燃及び悪化のおそれがある。〕</p>	<p>1) 重篤な感染症（敗血症等）の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕</p> <p>2) 活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕</p> <p>3) 本剤の成分又はマウス由来の蛋白質（マウス型、キメラ型、ヒト化抗体等）に対する過敏症の既往歴のある患者</p> <p>4) 脱髓疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者〔症状の再燃</p>

表 1.7-2 同種同効品一覧表（アダリムマブ（遺伝子組換え）、インフリキシマブ（遺伝子組換え））（続き）

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）	インフリキシマブ（遺伝子組換え）
	5. うつ血性心不全の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕	及び悪化のおそれがある。] 5) うつ血性心不全の患者〔症状を悪化させるおそれがある。「その他の注意」の項 2) 参照〕
使用上の注意	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 感染症の患者又は感染症が疑われる患者〔本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性があるので、適切な処置と十分な観察が必要である（「重要な基本的注意」の項参照）。〕</p> <p>(2) 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部X線上結核治癒所見のある患者）〔結核を活動化させるおそれがあるので、胸部X線検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること（「重要な基本的注意」の項参照）。〕</p> <p>(3) 脱髓疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者〔脱髓疾患発現のおそれがあるため、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること（「重要な基本的注意」の項参照）。〕</p> <p>(4) 重篤な血液疾患（汎血球減少、再生不良性貧血等）の患者又はその既往歴のある患者〔血液疾患が悪化するおそれがある（「副作用」の項参照）。〕</p> <p>(5) 間質性肺炎の既往歴のある患者〔間質性肺炎が増悪又は再発することがある（「副作用」の項参照）。〕</p> <p>(6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）</p> <p>(7) 小児等（「小児等への投与」の項参照）</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤は、細胞性免疫反応を調節するTNFα（腫瘍壞死因子α）の生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。そのため本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。また、投与中に重篤な感染症を発現した場合は、速やかに適切な処置を行い、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。他の生物製剤との切替えの際も注意すること。また、患者に対しても、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。</p> <p>(2) 本剤を含む抗TNF製剤の臨床試験で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現頻度が対照群に比し、高かったとの報告がある。また、関節リウマチのような慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>1) 感染症の患者又は感染症が疑われる患者〔本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性があるので、適切な処置と十分な観察が必要である。〕</p> <p>2) 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）〔結核を活動化させるおそれがあるので、胸部レントゲン検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること。〕</p> <p>3) 脱髓疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者〔脱髓疾患発現のおそれがあるため、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること。〕</p> <p>4) 間質性肺炎の既往歴のある患者〔間質性肺炎が増悪又は再発することがある。「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>5) 重篤な血液疾患（汎血球減少、再生不良性貧血等）の患者又はその既往歴のある患者〔血液疾患が悪化するおそれがある。「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>6) 本剤投与経験のある患者〔「警告」の項 3) 参照〕</p> <p>7) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕</p> <p>8) 小児等〔「小児等への投与」の項参照〕</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>1) 本剤は血中濃度が長期にわたり持続するため（5 mg/kg 投与時は少なくとも8~12週間）、この間には副作用の発現に注意すること。また、他の生物製剤との切り替えの際も注意すること。</p> <p>2) 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。川崎病患者において、本剤の投与に緊急を要する場合には、少なくとも十分な問診、胸部レントゲン検査等を行うことにより、結核感染の有無を十分に確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。</p>

表 1.7-2 同種同効品一覧表（アダリムマブ（遺伝子組換え）、インフリキシマブ（遺伝子組換え））（続き）

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）	インフリキシマブ（遺伝子組換え）
	<p>与した場合、感染症や悪性リンパ腫等のリスクが高まることが報告されている。また、抗 TNF 製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること（「臨床成績」の項参照）。本剤投与に先立って全ての患者（特に、免疫抑制剤の長期間投与経験がある患者又は PUVA 療法を行った経験のある乾癬患者）において、非黒色腫皮膚癌の有無を検査し、投与中も監視を継続すること。</p> <p>(3) 結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤の投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部 X 線検査に加え、インターフェロン-γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。</p> <p>1) 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者 2) 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者 3) インターフェロン-γ 遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者 4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者</p> <p>特に、重篤な疾患もしくは易感染状態の患者においては、ツベルクリン反応で偽陰性となる可能性があるので注意すること。また、本剤の適用にあたっては本剤投与のリスクベネフィットを慎重に検討すること。本剤投与前にツベルクリン反応等の検査が陰性の患者においても、投与後活動性結核があらわれることがあるため、本剤投与中は胸部 X 線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現に十分注意すること。患者に対し、結核の症状が疑われる場合（持続する咳、体重減少、発熱等）は速やかに主治医に連絡するよう説明すること。なお、活動性結核と診断された場合は本剤を投与しないこと。</p> <p>(4) 本剤を含む抗 TNF 製剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）において、B 型肝炎ウイルスの再活性化が認められ、致命的な例も報告されている。本剤投与に先立って、B 型肝炎ウイルス感染の有</p>	<p>(1) 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者 (2) 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者 (3) インターフェロン-γ 遊離試験やツベルクリン反応検査などの検査により、既感染が強く疑われる患者 (4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者</p> <p>また、本剤投与中も、胸部レントゲン検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと。</p> <p>3) 本剤を含む抗 TNF 製剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体または HBs 抗体陽性）において、B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。本剤投与に先立って、B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徵候や症状の発現に注意すること。なお、これらの報告の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きている。</p> <p>4) 間質性肺炎があらわれることがあるので、本剤を投与した後、発熱、咳嗽、呼吸困難等の症状があらわれた場合には速やかに主治医に連絡するよう患者に説明するとともに、このような症状があらわれた場合には胸部レントゲン検査及び胸部 CT 検査等を行い、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。主としてメトトレキサート製剤併用時において、間質性肺炎を発現し致命的な経過をたどった症例が報告されている。</p> <p>5) メトトレキサート製剤と併用する場合、メトトレキサート製剤の添付文書についても熟読し、リスク・ベネフィットを判断した上で本剤を投与すること。</p> <p>6) 本剤治療中は、生ワクチン接種を行わないこと。また、本剤の投与と生ワクチン接種との間隔は十分にあけることが望ましい。やむを得ず生ワクチン接種から本剤の投与まで十分な間隔をあけることができない場合には、リスク・ベネフィットを慎重に判断した上で使用すること（生ワクチンによる感染症発現の可能性が否定できない）。</p>

表 1.7-2 同種同効品一覧表（アダリムマブ（遺伝子組換え）、インフリキシマブ（遺伝子組換え））（続き）

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）	インフリキシマブ（遺伝子組換え）
	<p>無を確認すること。B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徵候や症状の発現に注意すること。なお、これらの報告の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きている（「副作用」の項参照）。</p> <p>(5) 本剤投与において、生ワクチンの接種に起因する感染症を発現したとの報告はないが、感染症発現のリスクを否定できないので、生ワクチン接種は行わないこと。小児患者には本剤投与前に必要なワクチンを接種しておくことが望ましい。</p> <p>(6) 本剤を含む抗 TNF 療法において、中枢神経系（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎等）及び末梢神経系（ギラン・バレー症候群等）の脱髓疾患の発現や悪化が報告されている。そのため脱髓疾患及びその既往歴のある患者へは本剤を投与しないこと。脱髓疾患が疑われる患者については、神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行うこと。</p> <p>(7) 本剤に関連したアナフィラキシーを含む重篤なアレルギー反応が報告されている。アレルギー反応が発現した場合は、速やかに投与を中止し適切な処置を行うこと。また、注射部位において紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒、出血等が多数認められているので、本剤を慎重に投与するとともに、発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと（「副作用」の項参照）。</p> <p>(8) 本剤を含む抗 TNF 療法において、新たな自己抗体（抗核抗体）の発現が報告されている。本剤投与後に抗核抗体陽性のループス様症候群を発現した場合は、投与を中止すること（本剤投与により、まれにループス様症候群を疑わせる症状が発現したとの報告がある。）（「その他の注意」の項参照）。</p> <p>(9) 本剤を含む抗 TNF 療法において、既存の乾癬の悪化もしくは新規発現（膿疱性乾癬を含む）が報告されている。これらの多くは、他の免疫抑制作用を有する薬剤を併用した患者において報告されている。多くの症例は抗 TNF 製剤の投与中止によって回復したが、他の抗 TNF 製剤の再投与によって再度発現した例もある。症状が重度の場合及び局所療法により改善しない場合は本剤の中止を考慮すること。</p>	<p>7) 本剤を含む抗 TNF 療法において、中枢神経系（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎等）及び末梢神経系（ギラン・バレー症候群等）の脱髓疾患の発現や悪化が報告されている。そのため脱髓疾患及びその既往歴のある患者へは本剤を投与しないこと。脱髓疾患が疑われる患者については、神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行うこと。</p> <p>8) 本剤投与により infusion reaction が発現する可能性があるため、適切な薬剤治療（アドレナリン、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤又はアセトアミノフェン等）や緊急処置を直ちに実施できるようにしておくこと。また、遅発性過敏症（3日以上経過後）が発現する可能性もあることから、患者に十分説明し、発疹、発熱、そう痒、手・顔面浮腫、蕁麻疹、頭痛等が発現した場合、主治医に連絡するよう指示するなど適切な対応をとること。</p> <p>9) 臨床試験における投与後 3 年間の追跡調査で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現が報告されている。慢性炎症性疾患のある患者に長期の免疫抑制剤を投与した場合、感染症や悪性リンパ腫の発現の危険性が高まることが報告されている。また、本剤を含む抗 TNF 製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤に起因するか明らかでないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。〔「臨床成績」の項 9 参照〕</p> <p>10) 本剤はマウス蛋白由来部分があるため、ヒトには異種蛋白であり、投与後、本剤に対する抗体が產生されることがある〔「薬物動態」の項 1 参照〕。臨床試験において本剤に対する抗体の產生が確認された患者群は、抗体が產生されなかった患者群に比べ、infusion reaction の発現が多い傾向にあり、また、本剤の血中濃度の持続が短くなる傾向がみられ、血中濃度が低下した患者では効果の減弱の可能性がある。なお、本剤の臨床試験において、メトトレキサート等の免疫抑制剤の投与を受けていた患者では、本剤に対する抗体の產生率は低かった。</p> <p>11) 本剤投与後にループス様症候群が発現し、さらに抗 dsDNA 抗体陽性となった場合は、投与を中止すること（本剤投与により抗 dsDNA 抗体の陽性化及びループス様症候群を疑わせる症状が発現することがある）。</p> <p>12) 本剤を投与した患者において、乾癬が悪化又は新規発現したとの報</p>

表 1.7-2 同種同効品一覧表（アダリムマブ（遺伝子組換え）、インフリキシマブ（遺伝子組換え））（続き）

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）	インフリキシマブ（遺伝子組換え）
	<p>(10) 本剤において、サルコイドーシスの悪化（皮膚、肺又は眼症状）が報告されている。サルコイドーシス患者に本剤を投与する場合には、十分な観察を行い、サルコイドーシスの悪化に注意すること。サルコイドーシス症状が悪化した場合には、適切な処置を行うこと。</p> <p>(11) メトトレキサート等の抗リウマチ薬を併用する場合は、80 mg 隔週投与への增量は行わないこと。</p> <p>(12) 本剤の投与により、本剤に対する抗体が産生されることがある。臨床試験における日本人での産生率は、関節リウマチ 44.0%（メトトレキサート併用下では 19.3%）、尋常性乾癥 11.6%、膿疱性乾癥 30.0%、強直性脊椎炎 16.0%、若年性特発性関節炎 20.0%（メトトレキサート併用下では 15.0%）、腸管型ペーチェット病 5.0%、クローリン病 6.1%、潰瘍性大腸炎 7.8%及び非感染性ぶどう膜炎 12.5%であった。臨床試験において本剤に対する抗体の産生が確認された患者においては、本剤の血中濃度が低下する傾向がみられた。血中濃度が低下した患者では効果減弱のおそれがある。</p> <p>(13) 1) 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や、自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>2) シリンジ又はペンの安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みのシリンジ又はペンを廃棄する容器を提供すること。</p> <p>(14) 本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において、本剤を含む抗 TNF 製剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず、感染症及び重篤な感染症の発現率が本剤を含む抗 TNF 製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった。また、本剤と他の生物製剤の併用について有効性及び安全性が確立していないので併用を避けること。</p>	<p>告がある。重症な場合には本剤投与の中止を考慮すること。</p> <p>13) 本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において、本剤を含む抗 TNF 製剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず、感染症及び重篤な感染症の発現率が本剤を含む抗 TNF 製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった。また、本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。</p> <p>14) 本剤は、培養工程においてウシ由来成分<sup>注)</sup>を培地に添加している。マスターセルバンクの調製には米国又はカナダ産を含むウシ胎児血清を、製造工程の培養段階における培地成分は、米国農務省の検疫により食用可能とされた健康な米国産を含むウシから採取されたものを用いて製造されたものであり、欧州の公的機関である欧州薬局方委員会（EDQM）の評価に適合することが証明されている。さらに、製造工程での安全対策として、TSE 伝播の原因であるプリオントロフィン蛋白を除去し得る工程として、脾臓及び血液由来成分（蛋白加水分解物）に対して限外ろ過処理を培地添加前に実施している。また、培養工程後の精製工程でもアフィニティクロマトグラフィー処理、ウイルス不活化／陽イオン交換カラム処理、ウイルスろ過処理を実施している。なお、これらの各処理で実際にプリオントロフィン蛋白を除去し得ることを証明するために、意図的にプリオントロフィン蛋白を大量添加し、処理後にプリオントロフィン蛋白が除去されていることを、欧州や日本において食品の安全性を判断するために用いられているウエスタンプロット法で測定し、陰性であることを確認している。本剤の投与により TSE がヒトに伝播したとの報告はない。このことから、本剤による TSE 伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが、理論的リスクは完全に否定し得ないため、その旨を上記の安全性に関する対策とともに患者へ説明することを考慮すること。</p> <p>注) : 血液由来成分（血清アルブミン、胎児血清、リポプロテイン、アポトランスクフェリン）、脾臓及び血液由来成分（蛋白加水分解物：分子量 1,000 以下のアミノ酸及びペプチド等に加水分解した成分）</p>

表 1.7-2 同種同効品一覧表（アダリムマブ（遺伝子組換え）、インフリキシマブ（遺伝子組換え））（続き）

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）	インフリキシマブ（遺伝子組換え）						
	<p>(15) 本剤の生産培養工程には、ウシ由来成分を含まない培養液を使用しているが、本剤のマスター・セル・バンクの保存培養液中に、ウシの脾臓及び血液由来成分が用いられている。この成分は、米国農務省により食用可能とされた米国産ウシからの由来成分であり、伝達性海綿状脳症（TSE）回避のための欧州連合（EU）基準に適合している。なお、本剤はマスター・セル・バンクの作製時に使用した培養液成分の一部として組換えヒトインスリンを使用している。この組換えヒトインスリンは製造工程の極めて初期の段階で、培地成分の一部としてカナダ産及び米国産のウシ由来成分を使用しているが、これらウシ由来成分は使用した組換えヒトインスリンの成分としては含まれていない。本剤の製造工程には、これら成分を洗い流す工程を含んでおり、TSE 伝播の原因であるプリオントン白を除去できることをウエスタンプロット法で確認している。従って、本剤の投与により TSE 伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが、理論的にリスクは完全には否定し得ないため、その旨を患者へ説明することを考慮すること。なお、本剤の投与により TSE をヒトに伝播したとの報告はない。</p> <p>3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>メトレキサート</td><td>本剤のクリアランスが低下するおそれがある。</td><td>機序不明</td></tr> </tbody> </table> <p>4. 副作用 本剤の臨床試験における副作用の発現状況は、以下のとおりである。 ＜国内臨床試験＞ 関節リウマチ、尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎、腸管型ベーチェット病、クローン病、潰瘍性大腸炎及び非感染性ぶどう膜炎の臨床試験において、日本人安全性評価対象 1,308 例中 1,079 例 (82.5%) に副作用が認められ、その主なものは、鼻咽頭炎 389 例 (29.7%)、注射部位紅斑 126 例 (9.6%)、注射部位反応 111 例 (8.5%)、発疹 98 例 (7.5%)、上気道感染 83 例 (6.3%) 等であった。 ＜海外臨床試験＞ 海外における関節リウマチ（本剤単独投与）、尋常性乾癬、関節症性乾癬、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎、クローン病、潰瘍性大腸炎</p> <p>3. 副作用 ＜承認時までの試験＞ 国内で実施された関節リウマチ、クローン病、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎、乾癬、強直性脊椎炎、潰瘍性大腸炎、腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病を含む臨床試験で、本剤が投与された 1,115 例中、副作用が報告されたのは 959 例 (86.0%) であり、その主なものは咽喉頭炎 (22.2%)、発熱 (9.9%)、発疹 (8.3%)、ウイルス感染 (5.1%) 等であった。また、主な臨床検査値異常変動は ALT (GPT) 増加 (8.8%)、AST (GOT) 増加 (6.6%)、LDH 増加 (6.0%)、血尿 (尿潜血) (5.1%) 等であった。また、海外で実施された関節リウマチ、クローン病、乾癬、強直性脊椎炎及び潰瘍性大腸炎を含む臨床試験で、本剤が投与された 5,979 例中、副作用が報告されたのは 3,226 例 (54.0%) であり、その主なものは、頭痛 (9.1%)、</p>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	メトレキサート	本剤のクリアランスが低下するおそれがある。	機序不明	
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子						
メトレキサート	本剤のクリアランスが低下するおそれがある。	機序不明						

表 1.7-2 同種同効品一覧表（アダリムマブ（遺伝子組換え）、インフリキシマブ（遺伝子組換え））（続き）

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）	インフリキシマブ（遺伝子組換え）
	<p>炎及び非感染性ぶどう膜炎の臨床試験において、本剤総症例数 6,594 例中 3,403 例 (51.6%) に認められた主な副作用は、鼻咽頭炎 361 例 (5.5%)、頭痛 347 例 (5.3%)、注射部位反応 316 例 (4.8%)、注射部位疼痛 247 例 (3.7%)、上気道感染 231 例 (3.5%) 等であった。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 敗血症 (0.3%)、肺炎 (2.8%) 等の重篤な感染症：敗血症、肺炎等の重篤な感染症（細菌、真菌（ニューモシスティス等）、ウイルス等の日和見感染によるもの）があらわれることがあるので、治療中は十分に観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止する等の適切な処置を行うこと。なお、感染症により死亡に至った症例が報告されている。</li> <li>2) 結核 (0.3%)：結核（肺外結核（胸膜、リンパ節等）、播種性結核を含む）があらわれることがある。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核があらわれることもある。結核の既感染者では、症状が顕在化するおそれがあるため、投与開始前に、結核菌感染の診断を行い、抗結核薬を投与すること。結核の既感染者には、問診及び胸部 X 線検査等を定期的に行うことにより、結核症状の発現に十分に注意すること。また、肺外結核（胸膜、リンパ節等）もあらわれることがあることから、その可能性も十分考慮した観察を行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</li> <li>3) ループス様症候群 (0.1%)：ループス様症候群があらわれることがある。このような場合には、投与を中止すること。</li> <li>4) 脱髓疾患（頻度不明<sup>注1)</sup>）：脱髓疾患（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎、ギラン・バレー症候群等）の新たな発生もしくは悪化があらわれることがある。異常が認められた場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。</li> <li>5) 重篤なアレルギー反応（頻度不明<sup>注1)</sup>）：アナフィラキシー等の重篤なアレルギー反応があらわれることがある。十分に観察を行い、このような反応が認められた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</li> <li>6) 重篤な血液障害（汎血球減少症、血小板減少症、白血球減少症、顆粒球減少症）（頻度不明<sup>注1)</sup>）：再生不良性貧血を含む汎血球減少症、血球減少症（血小板減少症、白血球減少症、顆粒球減少症等）があらわれことがある。異常が認められた場合には投与を中止</li> </ol>	<p>気道感染 (9.1%)、発疹 (5.6%)、恶心 (5.5%) 等であった。（クローン病用法・用量追加時）</p> <p>なお、国内で実施された川崎病に対する臨床試験で、本剤が投与された 16 例中、副作用が報告されたのは 11 例 (68.8%) であり、神経痛 (6.3%)、発疹 (6.3%) 等であった。（川崎病の急性期効能・効果追加時）</p> <p>＜承認後の調査＞</p> <p>関節リウマチ：使用成績調査及び特定使用成績調査において、8,341 例中 1,933 例 (23.2%) に副作用が報告された。主なものは発熱 (3.3%)、発疹 (2.3%)、頭痛 (2.2%)、ほてり (1.5%)、肺炎 (1.5%) 等であった。（再審査終了時）</p> <p>乾癬：特定使用成績調査において、764 例中 172 例 (22.5%) に副作用が報告された。主なものは注入に伴う反応 (3.9%)、発熱 (2.5%)、関節痛 (1.7%)、肝機能異常 (1.4%)、帯状疱疹 (1.2%) であった。（再審査終了時）</p> <p>クローン病：使用成績調査及び特定使用成績調査において、3,762 例中 901 例 (24.0%) に副作用が報告された。主なものは発熱 (2.8%)、頭痛 (2.2%)、白血球数減少 (1.7%)、発疹 (1.5%)、呼吸困難 (1.3%) であった。（調査終了時）</p> <p>潰瘍性大腸炎：特定使用成績調査において、557 例中 103 例 (18.5%) に副作用が報告された。主なものは注入に伴う反応 (6.3%)、発疹 (1.1%) であった。（調査終了時）</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 感染症 (3.5%)：敗血症、肺炎（ニューモシスティス肺炎を含む）、真菌感染症、脳炎、髄膜炎（リステリア菌性髄膜炎を含む）、骨髄炎等の重篤な感染症（日和見感染症を含む）があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。なお、死亡に至った症例の多くは、感染症によるものであった。</li> <li>2) 結核 (0.3%)：本剤投与による結核の発症は、投与初期からあらわれる可能性があるため、結核の既感染者には、本剤投与後、問診及び胸部レントゲン検査等を定期的（投与開始後 2 カ月間は可能な限り 1 カ月に 1 回、以降は適宜必要に応じて）に行うことにより、結核症状の発現に十分に注意すること。また、肺外結核（髄膜、胸膜、リンパ節等）もあらわれることがあることから、その可能性も十分考慮した観察を行うこと。異常が認められた場合には投与を中止</li> </ol>

表 1.7-2 同種同効品一覧表（アダリムマブ（遺伝子組換え）、インフリキシマブ（遺伝子組換え））（続き）

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）				インフリキシマブ（遺伝子組換え）							
	<p>し、適切な処置を行うこと。</p> <p>7) 間質性肺炎 (0.7%) : 肺線維症を含む間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤投与を中止するとともにニューモシティス肺炎と鑑別診断 (<math>\beta</math>-D-グルカンの測定等) を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的に問診を行うなど、注意すること。</p> <p>8) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全（頻度不明<sup>(注)</sup>）：劇症肝炎、著しいAST (GOT)、ALT (GPT) 等の上昇を伴う肝機能障害、黄疸、肝不全があらわれることがあるので、十分に観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止する等の適切な処置を行うこと。なお、これらの中にはB型肝炎ウイルスの再活性化によるものが含まれていた。</p> <p><sup>(注)</sup> 海外又は自発報告で認められた副作用のため、頻度は不明。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <p>次のような症状があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>1~5%未満</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明<sup>(注1)</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>精神神経系</td> <td>頭痛</td> <td>不眠症、回転性めまい、浮動性めまい、感覚減退</td> <td>脳出血、脳梗塞、味覚異常、ラクナ梗塞、神経痛、健忘、筋萎縮性側索硬化症、脳虚血、頸髄症、頭蓋内動脈瘤、頭蓋内圧上昇、片頭痛、腓骨神経麻痺、神経根障害、傾眠、くも膜下出血、振戦、三叉神経痛、迷走神経障害、不安障害、譫妄、摂食障害、神経症、良性神経鞘腫、意識消</td> <td>気分障害、神經過敏、激越、落ち着きのなさ、神經感覺障害（錯覚を含む）、睡眠障害</td> </tr> </tbody> </table>		5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 <sup>(注1)</sup>	精神神経系	頭痛	不眠症、回転性めまい、浮動性めまい、感覚減退	脳出血、脳梗塞、味覚異常、ラクナ梗塞、神経痛、健忘、筋萎縮性側索硬化症、脳虚血、頸髄症、頭蓋内動脈瘤、頭蓋内圧上昇、片頭痛、腓骨神経麻痺、神経根障害、傾眠、くも膜下出血、振戦、三叉神経痛、迷走神経障害、不安障害、譫妄、摂食障害、神経症、良性神経鞘腫、意識消	気分障害、神經過敏、激越、落ち着きのなさ、神經感覺障害（錯覚を含む）、睡眠障害	<p>し、適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 重篤な infusion reaction (0.6%) : ショック、アナフィラキシー様症状（呼吸困難、気管支痙攣、血圧上昇、血圧低下、血管浮腫、チアノーゼ、低酸素症、発熱、尋麻疹等の重篤な副作用）、痙攣があらわれることがある。重篤な infusion reaction が発現した場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、本剤投与の際には、infusion reaction の発現に備えて適切な薬剤治療（アドレナリン、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤又はアセトアミノフェン等）や緊急処置ができるよう十分な体制のもとで、投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うこと。</p> <p>4) 脱髓疾患 (0.1%) : 脱髓疾患（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎、ギラン・バレー症候群等）があらわれることがある。異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 間質性肺炎 (0.5%) : 間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部レントゲン検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤及びメトトレキサート製剤の投与を中止するとともにニューモシティス肺炎との鑑別診断 (<math>\beta</math>-D-グルカンの測定等) を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的に問診を行うなど、注意すること。〔「重要な基本的注意」の項4) 参照〕</p> <p>6) 肝機能障害 (0.1%) : AST (GOT)、ALT (GPT)、<math>\gamma</math>-GTP、LDH等の著しい上昇を伴う重篤な肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>7) 遅発性過敏症 (0.6%) : 遅発性過敏症（3日以上経過後）が発現する可能性もあることから、患者に十分説明し、発疹、発熱、そう痒、手・顔面浮腫、尋麻疹、頭痛等が発現した場合、主治医に連絡するよう指示するなど適切な対応をとること。</p> <p>8) 抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群 (0.4%) : 抗 dsDNA 抗体が陽性化し、関節痛、筋肉痛、皮疹等の症状があらわれことがある。このような場合には、投与を中止すること。</p> <p>9) 重篤な血液障害 (0.1%) : 汗血球減少、血小板減少、白血球減少、顆粒球減少、血球貪食症候群、血小板減少性紫斑病があらわれるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与</p>
	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 <sup>(注1)</sup>								
精神神経系	頭痛	不眠症、回転性めまい、浮動性めまい、感覚減退	脳出血、脳梗塞、味覚異常、ラクナ梗塞、神経痛、健忘、筋萎縮性側索硬化症、脳虚血、頸髄症、頭蓋内動脈瘤、頭蓋内圧上昇、片頭痛、腓骨神経麻痺、神経根障害、傾眠、くも膜下出血、振戦、三叉神経痛、迷走神経障害、不安障害、譫妄、摂食障害、神経症、良性神経鞘腫、意識消	気分障害、神經過敏、激越、落ち着きのなさ、神經感覺障害（錯覚を含む）、睡眠障害								

表 1.7-2 同種同効品一覧表（アダリムマブ（遺伝子組換え）、インフリキシマブ（遺伝子組換え））（続き）

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）					インフリキシマブ（遺伝子組換え）					
血液・リンパ	自己抗体陽性（抗DNA抗体陽性、抗核抗体陽性） (16.4%)	貧血、リンパ球数減少、好酸球数増加、白血球百分率数異常（白血球数増加を含む）	失、脳炎、錯覚、末梢性ニューロパシー、気分変化、体位性めまい、うつ病、感情障害、構音障害	リンパ球形態異常、血小板数増加、リンパ節症、リンパ節炎、脾臓出血、脾臓梗塞、リンパ管炎、リウマトイド因子（RF）増加、血中β-D-グルカン増加、リンパ球百分率異常（百分率増加を含む）、单球数異常（百分率増加及び減少を含む）、大小不同赤血球陽性、赤血球連鎖形成、赤血球数増加、好中球数増加、血中免疫グロブリンE増加、リンパ球数増加、トロンビン・アンチトロンビンIII複合体増加、血中アミラーゼ増加、血中トリプシン増加	特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、APTT延長	を中止し、適切な処置を行うこと。 10) 横紋筋融解症（0.01% <sup>注2)</sup> ）：横紋筋融解症があらわれることがあるので、脱力感、筋肉痛、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇に注意し、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (2) その他の副作用 副作用が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	頻度 種類	5%以上	1%以上～5%未満	1%未満	頻度不明 <sup>注1)</sup>
代謝・		血中トリ	血中リン減少、食			精神・神経系	頭痛	浮動性めまい、感覺鈍麻、異常感覚	頭部不快感、体位性めまい、知覚過敏、失神、嗅覚錯誤、味覚異常、神経痛、不随意性筋収縮、片頭痛、振戻、運動過多、ジスキネジー、脳梗塞、協調運動異常、不眠症、不安、神経過敏、うつ病、感情不安定、多幸気分、錯乱、傾眠（眠気）、ニューロパシー <sup>注2)</sup> 、てんかん発作 <sup>注2)</sup>	多発性神経障害	
					血液		貧血（鉄欠乏性貧血、溶血性貧血）、カリウム減少、血小板数増加	リンパ節炎、脾腫、单球減少症、リンパ球減少症、リンパ球増加症、单球増加症、白血球増加症、好中球増加症、好酸球増加症、赤血球異常、低力	血栓性血小板減少性紫斑病		

表 1.7-2 同種同効品一覧表（アダリムマブ（遺伝子組換え）、インフリキシマブ（遺伝子組換え））（続き）

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）				インフリキシマブ（遺伝子組換え）			
	栄養	グリセリド上昇、血中尿酸増加、血中コレステロール上昇、乳酸脱水素酵素 (LDH) 上昇、体重増加、高血糖、CK (CPK) 上昇、CRP 上昇、体重減少、高脂血症、糖尿病	欲不振、血中アルブミン減少、総蛋白增加、血中カリウム減少、血中カルシウム增加、血中クロール減少、血中コレステロール減少、血中ナトリウム減少、血中トリグリセリド減少、CK (CPK) 減少、総蛋白減少、脱水、高カリウム血症、痛風、食欲亢進、肥満、低血糖、血中マグネシウム增加、血中リン增加、グリコヘモグロビン增加			リウム血症、好酸球数減少、骨髄球数增加、アミラーゼ増加、総蛋白減少、総蛋白增加、アルブミン減少、クロール減少、ナトリウム減少、血沈亢進、リンパ球形態異常（異形リンパ球）、リンパ節症、後骨髄球数增加、尿酸增加、カリウム増加、CRP 増加、ヘマトクリット減少		
	感覚器	結膜炎、眼の異常感、麦粒腫	難聴、中耳炎、耳鳴、眼瞼浮腫、外耳炎、白内障、耳不快感、耳出血、結膜出血、眼脂、乾性角結膜炎、乱視、眼瞼炎、霰粒腫、複視、角膜炎、角膜症、高眼圧症、光視症、網膜変性、網膜静脈閉塞、高血圧性網膜症、強膜出血、強	眼の刺激又は炎症、視覚障害、眼球感覺障害、全眼球炎、虹彩炎、耳介腫脹、耳そう痒症	循環器	ほてり、潮紅、高血圧、低血圧、動悸、血圧低下、血圧上升	血腫、蒼白、末梢性虚血、徐脈、不整脈、頻脈、心室性期外収縮、狭心症、心不全、心拍数増加、血管炎（ヘノッホ・シェーンライン紫斑病） <sup>注2)</sup>	
					呼吸器	気道感染、咽喉頭炎	呼吸困難、気管支炎、咳嗽、鼻炎、副鼻腔炎	発声障害、咽喉絞扼感、鼻出血、胸膜炎、胸水、喘息、気管支痙攣、胸部X線（CT）異常、PaO <sub>2</sub> 低下、KL-6增加、扁桃炎
					肝臓		ALP 増加	脂肪肝、肝炎、胆囊炎、肝腫大、高ビリルビン血症

表 1.7-2 同種同効品一覧表（アダリムマブ（遺伝子組換え）、インフリキシマブ（遺伝子組換え））（続き）

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）				インフリキシマブ（遺伝子組換え）			
			膜炎、真珠腫、緑内障、耳痛、角膜損傷、耳垢栓塞、角膜びらん、眼出血、硝子体浮遊物、耳感染、聴覚刺激検査異常、涙增加、霧視、一過性視力低下、網膜出血、眼圧上昇		泌尿器 消化器	血尿（尿潜血） 悪心	尿路感染、尿中ブドウ糖陽性、尿中蛋白陽性、BUN 増加、尿沈渣 嘔吐、下痢、腹痛、便秘、胃腸炎	腎孟腎炎、排尿困難、尿中白球陽性、頻尿、クレアチニン増加、尿中ウロビリノーゲン増加、膀胱炎 上腹部痛、嚥下障害、逆流性食道炎、腸閉塞、腸管狭窄、消化不良、血便、腸管穿孔、胃炎、痔核、肛門周囲痛、憩室炎、腹部膨満、胃ポリープ、胃潰瘍、腹膜炎、腹部不快感、腸炎、胃不快感、軟便、放屁
循環器		高血圧	動悸、期外収縮、低血圧、心房細動、狭心症、心弁膜疾患、不整脈、心房頻脈、心不全、心タンポナーデ、心血管障害、冠動脈疾患、心室拡張、左房拡張、フィブリソDダイマー増加、頻脈、血栓性静脈炎、動脈硬化症、出血、ほてり、不安定血圧、末梢動脈瘤、静脈炎、壊死性血管炎、血管拡張、急性心筋梗塞、心電図異常、レイノ一現象	心停止、冠動脈不全、心囊液貯留、血腫、血管閉塞、大動脈狭窄、大動脈瘤		口内炎、歯周病	口腔内潰瘍形成、歯痛、口唇炎、口腔内痛、齶歯、唾液腺炎、口渴、舌炎	
呼吸器	上気道感染（鼻咽頭炎等） (55.1%)	インフルエンザ、鼻炎、鼻漏、鼻閉	慢性気管支炎、喘息、気管支肺炎、喉頭気管気管支炎、インフルエン	肺水腫、咽頭浮腫	皮膚	発疹（膿疱性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、小水疱性皮疹、そう痒性皮疹、湿疹、）、毛包炎、そう痒症、蕁麻疹、	白癬、皮膚炎（脂漏性皮膚炎、水疱性皮膚炎、乾癬様皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎）、毛包炎、そう痒症、蕁麻疹、	麦粒腫、せつ、皮膚真菌感染、皮膚裂傷、皮膚囊腫、ざ瘡、皮膚乾燥、皮膚変色、皮膚剥脱、脱毛症、乾癬、斑状出血、点状出血、皮膚潰瘍、脂漏、過角化、光線過敏性反応、皮膚

## 1.7 同種同効品一覧表

武田薬品工業株式会社

MLN0002

表 1.7-2 同種同効品一覧表（アダリムマブ（遺伝子組換え）、インフリキシマブ（遺伝子組換え））（続き）

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）				インフリキシマブ（遺伝子組換え）			
		）、咳嗽		ザ性肺炎、鼻出血、特発性器質化肺炎、発声障害、呼吸困難、中葉症候群、咽頭紅斑、くしゃみ、気管支狭窄、過換気、胸水、胸膜線維症、胸膜炎、気胸、喘鳴、声帯ポリープ、百日咳、喀血、下気道の炎症、肺塞栓症、扁桃肥大	紅斑性皮疹、頭部皰瘡疹、丘疹、血管炎性皮疹)	紅斑（発赤）、多汗症	腫瘤、多毛症、アトピー性皮膚炎	
消化器	下痢	腹痛、歯周病、便秘、恶心、口内炎、腸炎、齶歯、嘔吐、胃炎、口唇炎、腹部膨満、口腔ヘルペス、イレウス	胃不快感、ウイルス性胃腸炎、痔核、食道炎、歯痛（歯知覚過敏を含む）、胃潰瘍、口腔カンジダ症、口内乾燥、消化不良、歯肉腫脹、腹部不快感、腹部腫瘤、痔瘻、結腸ポリープ、腸憩室、十二指腸潰瘍、十二指腸炎、心窓部不快感、胃ポリープ、消化管アミロイドーシス、胃腸出血、歯肉形成不全、歯肉痛、舌痛、口の感覺鈍麻、過敏性腸症候群、食道潰瘍、腹膜炎、	憩室炎、口腔内潰瘍形成、直腸出血、大腸炎、小腸炎	投与部位 眼 耳 筋・骨格系 抵抗機構		注射部位反応（注射部位疼痛、注射部位炎症、注射部位腫脹、注射部位出血、注射部位そう痒感） 眼内炎、涙器障害、角膜炎、眼瞼炎、視覚障害、眼痛、眼球乾燥、羞明、強膜炎、緑内障、眼圧上昇、眼脂、結膜炎、結膜充血、視野欠損、網膜静脈閉塞 耳痛、回転性めまい、耳鳴、耳不快感（耳閉感）、耳感染（外耳炎、中耳炎、迷路炎） 関節痛、筋痛 膿瘍	

表 1.7-2 同種同効品一覧表（アダリムマブ（遺伝子組換え）、インフリキシマブ（遺伝子組換え））（続き）

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）			インフリキシマブ（遺伝子組換え）		
肝臓			肛門周囲痛、顎下腺腫大、舌苔、歯の脱落、食道静脈瘤、腹部膿瘍、胃腸感染、ヘルコバクター感染、耳下腺炎、歯膿瘍、歯感染、血便、便通不規則、歯不快感、口唇乾燥、耳下腺腫大、舌腫脹、歯の障害、カンピロバクター腸感染、肛門周囲膿瘍、歯齶炎、膵臓の良性新生物、腸管穿孔、肛門性器疣贅、肛門狭窄、横隔膜下膿瘍、瘢痕ヘルニア、肩径ヘルニア、胃酸過多、膵腫大、急性膵炎、直腸腺腫、胃腸異形成、口唇痛、唾液腺炎	陽性（抗DNA抗体陽性、抗カルジオリピン抗体陽性、抗核抗体陽性）、ウイルス感染（帯状疱疹、単純ヘルペス、インフルエンザ様疾患、インフルエンザ）	加、爪周囲炎、限局性感染、サイトメガロウイルス抗原陽性、食道カンジダ症、蜂巣炎、非結核性マイコバクテリア感染（非結核性抗酸菌症） <sup>注2)</sup> 、クリプトコッカス症 <sup>注2)</sup>	スティス症、サルモネラ症、サルコイドーシス
	肝酵素上昇	脂肪肝、血中ビリルビン增加	胆石症、アルコール性肝疾患、原発性胆汁性肝硬変、胆囊ポリープ、肝臓うつ血、肝機能検査値異常、ALP減少、胆囊炎、胆管炎	代謝	高コレステロール血症	糖尿病、高血糖、抗利尿ホルモン不適合分泌、コレステロール減少、トリグリセリド増加
			肝壊死、肝炎、B型肝炎の再燃	その他	発熱	悪寒、熱感、倦怠感、疲労、胸痛、疼痛、浮腫（末梢性浮腫、顔面浮腫、全身性浮腫、眼窩周囲浮腫、血管浮腫）、

表 1.7-2 同種同効品一覧表（アダリムマブ（遺伝子組換え）、インフリキシマブ（遺伝子組換え））（続き）

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）				インフリキシマブ（遺伝子組換え）			
	皮膚	発疹、そ う痒症、 湿疹、白 癬感染	紅斑、蕁麻 疹、毛包 炎、皮膚炎 (接触性 皮膚炎、ア レルギー性皮膚炎 を含む)、 皮膚真菌 感染、皮膚 乳頭腫、帶 状疱疹、ざ 瘡	皮下出血、脱毛 症、爪園炎、皮膚 潰瘍、皮膚乾燥、 過角化、皮下組織 膿瘍、紫斑、感染 性表皮囊胞、伝染 性軟属腫、皮膚細 菌感染、手足口 病、膿痂疹、膿皮 症、挫傷、結核菌 皮膚テスト陽性、 メラノサイト性 母斑、脂漏性角化 症、脂肪腫、黄色 腫、紅色汗疹、ヘ ノッホ・シェンラ イン紫斑病、膿疱 性乾癬、多汗症、 嵌入爪、乾癬、水 疱、褥瘍性潰瘍、 皮膚囊腫、発汗障 害、皮膚疼痛、光 線過敏性反応、脂 漏、皮膚びらん、 皮膚剥脱、皮膚硬 結、顔面腫脹、乾 皮症、黄色爪症候 群、せつ、冷汗、 面皰、皮膚エリテ マトーデス、痴 皮、皮膚小結節、 肉芽腫、肥厚性瘢 痕、多形紅斑、爪 の障害、口唇色素	血管浮腫、 斑状出血、 脂肪織炎、 血管神経性 浮腫、皮膚 血管炎		咽頭浮腫、 喉頭浮腫)	子宮平滑筋腫、リ ビドー減退、末梢 腫脹

副作用の頻度は承認時までの臨床試験に基づき算出した。

注 1) 国内、海外の市販後における自発報告等の頻度の算出できない副作用については、頻度不明とした。

注 2) 承認時までに認められなかった副作用については、承認後の調査結果に基づき頻度を算出した。

表 1.7-2 同種同効品一覧表（アダリムマブ（遺伝子組換え）、インフリキシマブ（遺伝子組換え））（続き）

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）				インフリキシマブ（遺伝子組換え）
	筋骨格系	背部痛、関節痛	沈着、禿瘡 骨折、四肢痛、筋痛、骨粗鬆症、滑液囊腫、腱断裂、骨密度減少、筋骨格硬直、变形性脊椎炎、関節破壊、筋骨格系胸痛、筋骨格痛、環軸椎不安定、単径部腫瘤、椎間板突出、関節腫脹、四肢不快感、腰部脊椎管狭窄、筋痙攣、筋力低下、頸部痛、骨関節炎、肩回旋筋腱板症候群、筋肉減少症、関節炎、関節障害、四肢の結節、脊椎すべり症、臀部痛、椎間板変性症、関節周囲炎、肩痛、椎間板炎、関節捻挫、頸部腫瘍、筋炎、手根管症候群、滑液包炎、ミオパチー、骨壊死	横紋筋融解症	
	内分泌系		甲状腺腫、甲状腺機能亢進症、血中ヒト絨毛性ゴナドトロピン增加、甲状腺機能低下症、副腎腺腫、ク	甲状腺障害	

## 1.7 同種同効品一覧表

MLN0002

武田薬品工業株式会社

表 1.7-2 同種同効品一覧表（アダリムマブ（遺伝子組換え）、インフリキシマブ（遺伝子組換え））（続き）

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）				インフリキシマブ（遺伝子組換え）
泌尿器・生殖器	血尿、膀胱炎、女性生殖器系感染、蛋白尿、尿沈渣陽性	ツシング様症状	血中尿素增加、尿中白血球エステラーゼ陽性、尿中ブドウ糖陽性、尿中ケトン体陽性、尿中細菌検出、夜間頻尿、不正子宮出血、腎・尿路結石、腎臓瘍、血中クレアチニン増加、子宮平滑筋腫、腎機能障害、頻尿、慢性腎不全、水腎症、腎梗塞、腺筋症、性器出血、月經過多、前立腺炎、陰部そう痒症、膣分泌物、尿pH上昇、陰嚢水瘤、尖圭コンジローマ、淋疾、尿道炎、尿中結晶陽性、排尿困難、尿意切迫、腎血管障害、良性前立腺肥大症、精巣上体炎、膣腫脹、前立腺特異性抗原増加、緊張性膀胱、無月経、不規則月経、閉経期症状	膀胱及び尿道症状、腎臓痛、月経周期障害	
全身症状	発熱	倦怠感、浮	異常感、胸部不快	インフルエ	

## 1.7 同種同効品一覧表

MLN0002

武田薬品工業株式会社

表 1.7-2 同種同効品一覧表（アダリムマブ（遺伝子組換え）、インフリキシマブ（遺伝子組換え））（続き）

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）				インフリキシマブ（遺伝子組換え）
		腫、胸痛、季節性アレルギー、単純ヘルペス感染	感、ウイルス感染、悪寒、冷感、化膿、口渴、疲労、腫瘍、顔面浮腫、熱感、低体温、治癒不良、異物感、潰瘍、食物アレルギー、抗酸性桿菌感染、クリプトコッカス症、感染、転倒、背部損傷、創腐敗、CT異常、胸部X線異常、免疫学的検査異常、全身性エリテマトーデス、線維腺腫、乳房の良性新生物、乳房痛、乳頭痛、側腹部痛、真菌感染、腋窩痛、細菌感染、疼痛、圧迫感、腫脹、金属アレルギー、大腸菌感染、無力症、成長遅延	ンザ様疾患、サルコイドーシス	
投与部位	注射部位反応 <sup>注2)</sup> (紅斑、そう痒感、発疹、出血、腫脹、硬結等) (25.4%)				

表 1.7-2 同種同効品一覧表（アダリムマブ（遺伝子組換え）、インフリキシマブ（遺伝子組換え））（続き）

一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）	インフリキシマブ（遺伝子組換え）
	<p>（頻度は国内の臨床試験の集計結果による）</p> <p>注 1) 海外臨床試験もしくは自発報告で認められている。</p> <p>注 2) 注射部位反応は投与開始から 1 カ月の間に高頻度で発現し、その後減少している。</p> <p>5. 高齢者への投与 高齢者において重篤な有害事象の発現率の上昇が認められている。また、一般に高齢者では生理機能（免疫機能等）が低下しているので、十分な観察を行い、感染症等の副作用の発現に留意すること。</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、使用上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない〕。</li> <li>(2) 本剤は胎盤通過性があるとの報告がある。従って、本剤の投与を受けた患者からの出生児においては、感染のリスクが高まる可能性があるため、生ワクチンを投与する際には注意が必要である。</li> <li>(3) 授乳中の投与に関する安全性は確立していない。授乳中の婦人には授乳を中止させること〔ヒト母乳中へ移行することが報告されている（「薬物動態」の項参照）〕。</li> </ul> <p>7. 小児等への投与</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(1) 若年性特発性関節炎 4 歳未満の幼児等に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）</li> <li>(2) 若年性特発性関節炎以外 小児等に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）</li> </ul> <p>8. 過量投与 ヒトにおける本剤の最大耐量は確立されていない。臨床試験において、関節リウマチ患者に本剤を最大 10 mg/kg まで反復投与した検討では、用量制限毒性は認められていない。過量投与の場合は、有害事象の徵候や症状を注意深く観察し、速やかに適切な対症療法を行うこと。</p> <p>9. 適用上の注意</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(1) 投与経路：皮下にのみ投与すること。</li> <li>(2) 投与時： <ul style="list-style-type: none"> <li>1) 注射部位は大腿部、腹部又は上腕部を選び、順番に場所を変更し、</li> </ul> </li> </ul>	<p>4. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能（免疫機能等）が低下しているので、感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。</p> <p>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。 〔本剤投与による生殖発生毒性試験は実施されていない（本剤がヒト TNF<math>\alpha</math> 特異的で動物実験が実施できないため）。また、マウス TNF<math>\alpha</math> を中和する抗体投与により、マウスを用いて検討された結果では、催奇形性、母体毒性、胎児毒性は認められていない。〕</li> <li>2) 本剤は胎盤通過性があるとの報告がある。従って、本剤の投与を受けた患者からの出生児においては、感染のリスクが高まる可能性があるため、生ワクチンを接種する際には注意が必要である。</li> <li>3) 授乳中の婦人には、授乳を中止させること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕</li> </ul> <p>6. 小児等への投与</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1) クローン病及び潰瘍性大腸炎 国内臨床試験において、6 歳未満の幼児等に対する使用経験が得られていないため、これらの患者には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与し、副作用の発現に十分注意すること。</li> <li>2) 川崎病の急性期 国内臨床試験において、1 歳未満の乳児に対する使用経験が得られていないため、これらの患者には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与し、副作用の発現に十分注意すること。</li> <li>3) 上記 1)、2) 以外の効能 小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。</li> </ul> <p>7. 適用上の注意</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1) 投与器具：本剤は無菌・バイロジエンフリーのインラインフィルター（ポアサイズ 1.2 ミクロン以下）を用いて投与すること。</li> <li>2) 投与経路及び投与速度：本剤は点滴静注用としてのみ用い、皮下・</li> </ul>