エンタイビオ皮下注108mgペン、同皮下注108mgシリンジに関する資料

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

武田薬品工業株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 2
1.5.1 起原又は発見の経緯 2
1.5.2 本剤の開発の科学的背景・根拠 2
1.5.2.1 潰瘍性大腸炎の病態、疫学及び治療 2
1.5.2.2 本剤を開発する意義 3
1.5.3 開発の経緯 3
1.5.3.1 品質 3
1.5.3.2 非臨床試験 4
1.5.3.3 臨床試験 4
1.5.4 申請製剤、申請効能以外での開発 8
1.5.5 予定する効能又は効果、用法及び用量 8
1.5.6 治験相談等の経緯 8
1.5.7 本剤の特徴及び有用性 8
1.5.8 参考文献 9

表

表 1.5.3-1 開発の経緯（品質、非臨床） 7
表 1.5.3-2 開発の経緯（臨床） 7
表 1.5.5-1 効能又は効果、用法及び用量 8

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

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

MLN0002 の点滴静注（IV）製剤（以下、MLN0002 IV 製剤）は静脈内投与用の凍結乾燥製剤であり、本邦において 2018 年 7 月に「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）」の効能・効果で、2019 年 5 月に「中等症から重症の活動期クローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）」の効能・効果でそれぞれ承認を取得している。

MLN0002 皮下投与（SC）製剤（以下、本剤）は、MLN0002 の新しい SC 用液体製剤の充填済みシリンジ（PFS）剤であり、MLN0002 IV 製剤による導入療法で改善を認めた後の維持療法として、MLN0002 IV 製剤の継続又は本剤への切換えの選択を可能にすることを目的に開発した。

1.5.2 本剤の開発の科学的背景・根拠

1.5.2.1 潰瘍性大腸炎の病態、疫学及び治療

潰瘍性大腸炎は、クローン病と並ぶ代表的な炎症性腸疾患であり、大腸粘膜に限定した炎症を特徴とする。活動期の主な症状は、慢性の血便や粘血便、頻回の下痢、腹痛といった消化器症状の他、発熱、倦怠感、体重減少、貧血等の全身症状、その他に関節炎、壊疽性膿皮症等の腸管外合併症がみられ、寛解と再燃を繰り返す。

2015 年に実施された全国疫学調査では、潰瘍性大腸炎の全国有病者数は約 22 万人（男性約 11.9 万人、女性約 10.1 万人）と報告されている[1]。また潰瘍性大腸炎の平成 29 年度特定医療費（指定難病）受給者証所持者数は 128,734 人と報告されている[2]。潰瘍性大腸炎は、10 代又は若年成人期にその診断を受ける場合が多く、これらの病態による若年層患者の生活の質（QOL）低下は深刻である[3]。

潰瘍性大腸炎の治療目標は寛解を導入し維持することである。さらに可能であれば、ステロイド不使用状態で寛解を維持し、粘膜治癒の導入及び維持とともに、合併症や入院、手術の必要性を低減することも望まれる。潰瘍性大腸炎における治療アプローチは、疾患活動性、病変部位及びその範囲に基づいて決定され、軽症の場合には主に抗炎症薬が使用されるが、重症度が高くなるほど強力な治療法が選択される等、治療は段階的に進められる。

炎症性腸疾患に用いられる既存の薬物治療には、経口 5-ASA、ステロイド及び免疫調節薬（AZA、6-メルカプトプリン及びメトトレキサート等）がある。また、最近では、潰瘍性大腸炎の治療薬として経口薬であるヤヌスキナーゼ阻害薬（トファシチニブ）が承認を取得している。さらに、炎症性腸疾患治療用の生物学的製剤では、抗 TNFα 抗体（インフリキシマブ、アダリムマブ、セルトリズマブ[1]等）、抗インターロイキン抗体（ウステキヌマブ等）、及び抗インテグリン抗体（ナタリズマブ[1]、ベドリズマブ等）が承認されている。

[1] 炎症性腸疾患の適応症は国内未承認

1.5.2.2 本剤を開発する意義

前述のとおり、既存治療で効果不十分な中等症から重症の潰瘍性大腸炎を有する成人患者の治療薬として MLN0002 IV 製剤が承認されている。本剤は、MLN0002 IV 製剤の導入療法後に行う維持療法として 2 週間ごとに SC 投与することで有効性が期待できる薬剤である。国内の潰瘍性大腸炎治療指針では、MLN0002 IV 製剤による寛解導入後は引き続き同製剤を用いた維持療法を行うこととされているが[4]、これに加えて、本剤による維持療法は MLN0002 IV 製剤による寛解導入後の新たな治療選択肢になり得るものである。

本剤は充填済みシリンジ剤であるため、IV 製剤で必要とされる薬液調製のための人員、器具、設備及び時間を削減できるうえ、薬液調製時又は投薬時の過誤、微生物汚染、異物混入等のリスクを低減することが可能である。さらに、投与時に静脈へアクセスする必要がないため、多くの患者でより容易に投与することができ、かつ投与 1 回あたりの所要時間も短くすることが可能である。

本剤の維持療法では 2 週間ごとの投与により期待する有効性が発揮されると考えられるが、潰瘍性大腸炎は若年層にも多い疾患であり、寛解導入後は、維持療法を受けながら就業・就学等の健常人と変わらない日常生活を送っていることが多いことを踏まえ、本剤の投与スケジュールに合わせた投薬を可能にし、通院によるストレスの低減及び患者の QOL 向上が期待できることから、在宅自己投与を前提として本剤の開発が進められた。

さらに、本剤自己投与時の患者の針刺し損傷防止、利便性向上及び治療選択肢の拡充を考慮し、市販製剤としてオートインジェクター（AI）付き PFS（以下、PFS+AI）及びニードルセーフティーデバイス（NSD）付き PFS（以下、PFS+NSD）という特徴の異なる 2 種類のデバイス付製剤を開発した。PFS+AI は、投与前後で注射針が安全カバーに覆われて見えない構造となっており、簡単な操作で薬液が自動的に注入されるため、注射の苦手な患者における心理的ストレスの軽減が期待できる。一方、PFS+NSD は、針先が見える構造であるので投与時に注射箇所を確認しやすく、投与者自身で注入速度をコントロールしながら投与することが可能である。患者ごとのニーズや状況に応じてこのような特徴の異なるデバイスが選択可能となる。

以上、本剤は、SC 製剤の特性に基づく利便性の観点、在宅自己投与を念頭においた治療と日常生活の両立を図るという診療上の必要性の観点から、潰瘍性大腸炎の長期維持療法の継続において有用な選択肢となると考える。

1.5.3 開発の経緯

本剤の開発の経緯を表 1.5.3-1 及び表 1.5.3-2 に示す。

1.5.3.1 品質

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

本剤の安定性試験は、「生物薬品（バイオテクノロジー応用製品／生物起源由来製品）の安定性試験について」（平成 10 年 1 月 6 日付医薬審第 6 号）及び「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドライン」（平成 9 年 5 月 28 日付薬審第 422 号）に基づき実施した。現在までに得られている長期保存試験結果より、本剤の有効期間を 24 箇月と設定した。

1.5.3.2 非臨床試験

本剤の開発において MLN0002 IV 製剤の処方から変更を加えたが、タンパク質の一次構造に影響を及ぼす変更は加えておらず、また生化学的特性及び in vitro での機能活性は同等であることが確認されている。したがって MLN0002 IV 製剤の承認申請時に提出した非臨床情報がすべて適用可能であると考えられる。本剤に関して追加で実施した非臨床試験はウサギを用いた GLP 適用の単回皮下投与局所忍容性試験のみであり、試験の結果、皮下投与部位に臨床的に意義のある所見又は有害な組織学的変化は認められず、本剤の忍容性は良好であり、ヒトにおける使用が安全であることが示唆された。

1.5.3.3 臨床試験

本剤の臨床試験プログラムには、健康被験者を対象にした本剤の生物薬剤学に関する 6 つの海外第 1 相試験、潰瘍性大腸炎患者を対象にした本剤の有効性及び安全性を評価する MLN0002SC-3027 試験（以下、SC-3027 試験）及びそれに継続する長期投与試験である MLN0002SC-3030 試験（以下、SC-3030 試験）の 2 つの国際共同第 3 相試験を含めた。

SC-3027 試験は、第 3 相無作為化二重盲検プラセボ比較対照試験であり、中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎（完全 Mayo スコア 6～12 かつ粘膜所見サブスコア 2 以上）を有し MLN0002 IV 製剤の 2 回（0 週目及び 2 週目）の非盲検投与後に改善を認めた 216 例を対象に、維持療法としての本剤の有効性及び安全性を 52 週間にわたって検討した。SC-3027 試験の維持期にはプラセボ対照群に加えて MLN0002 IV 製剤の投与群（以下、IV 群）を参照群として設定した。

SC-3030 試験は継続中の単群長期投与試験であり、SC-3027 試験及び MLN0002SC-3031 試験（クローン病における本剤の有効性及び安全性を評価する国際共同第 3 相試験、以下、SC-3031 試験）から適格と判定された潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者が組み入れられた。SC-3030 試験では、本剤を長期投与したときの安全性を主要評価項目に、有効性を副次及び探索的評価項目に設定した。また、日本人患者を対象に、本剤の PFS から PFS+AI 又は PFS+NSD に切り替えたときのデータ（日本人デバイス切替えデータ）についても評価した。

本剤の承認申請における臨床データパッケージは、海外第 1 相試験（MLN0002SC_101 試験）並びに国際共同第 3 相試験 2 試験（SC-3027 試験及び SC-3030 試験）を評価資料として、海外第 1 相試験 5 試験（C13010 試験、VedolizumabSC-1017 試験、VedolizumabSC-1018 試験、VedolizumabSC-1021 試験及び VedolizumabSC-1022 試験）を参考資料として構成される。

以下に評価資料として用いた試験の結果概要について記載した。

（1）海外第 1 相試験（MLN0002SC_101 試験）

健康成人を対象に、本剤 54、108 及び 160 mg を単回 SC 投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ及び薬物動態を非盲検、無作為割付、並行群間比較試験により検討した。また、

本剤を単回 SC 投与又は MLN0002 静注製剤 300 mg を単回 IV 投与したときの AVA 及び中和抗体の発現、並びに安全性及び忍容性についても検討した。

本剤 54、108 又は 160 mg を単回 SC 投与したとき、投与約 1 週間後に最高血清中濃度（C_{max}）に到達し、約 1～10 μg/mL に低下するまで 1 相性の消失を示した後、それ以降は非線形のより速やかな消失プロファイルを示した。

モデルを用いた母集団薬物動態解析より、本剤 SC 投与の絶対的バイオアベイラビリティは 75.1%であると推定され、用量による違いはみられなかった。また、消失クリアランス（CL_L）又は中央コンパートメント分布容積（V_2）に対する人種（日本人又は日本人以外）の影響はみられなかった。

AVA 陽性例及び AVA 持続性陽性例の割合は、SC 投与群の方が IV 投与群よりも高かったものの、用量依存性はみられなかった。

有害事象の発現例数は全体で 36 例（75.0%）であり、IV 投与群（IV 300 mg 群）及び SC 投与群（SC 54 mg 群、SC 108 mg 群及び SC 160 mg 群）の製剤間での発現頻度は同程度であった。有害事象の程度はすべて軽度又は中等度であり、程度別の発現頻度も IV 投与群と SC 投与群の製剤間及び各投与群間で同程度であった。以上から、本剤の忍容性は良好であることが示された。

（2）国際共同第 3 相試験（SC-3027 試験）

MLN0002 IV 製剤 300 mg を 0 週目及び 2 週目に非盲検下で投与し、6 週目に改善を認めた中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎成人患者を対象に、本剤 108 mg による維持療法を行ったときの有効性及び安全性を、無作為割付、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照試験により検討した。また、MLN0002 IV 製剤 300 mg を参照群（以下、IV 群）とし、製剤間の有効性、安全性及び免疫原性を記述的に比較した。

有効性について、維持期における主要評価項目の 52 週目寛解率は、プラセボ群（14.3%）と比べて本剤群（46.2%）で統計学的に有意に高く、本剤の有効性が検証された（$p<0.001$）。副次評価項目では、いずれの評価項目においても各評価基準を満たす被験者の割合は本剤群が一貫してプラセボ群を上回った。52 週目粘膜治癒率及び持続改善率においては、本剤群がプラセボ群を上回る統計学的に有意な治療効果の差が検証された（いずれも $p<0.001$）。持続寛解率及び 52 週目ステロイドフリー寛解率においては、統計学的に有意ではなかったものの、本剤群とプラセボ群との間には臨床的意義のある治療効果の差がみられた。

本試験において、本剤群と IV 群との間で統計学的手法を用いた比較は行わなかったものの、両群における各評価項目の有効性評価結果は全般的に類似していた。主要評価項目の 52 週目寛解率は、本剤群及び IV 群でそれぞれ 46.2%及び 42.6%であった。

安全性について、52 週間の治験期間において本剤の忍容性は良好であった。本剤群と IV 群の安全性プロファイルを比較したとき、注射部位反応関連事象が本剤群の 10.4%でみられた点を除き、製剤間で臨床的に意味のある違いはみられなかった。注射部位反応関連事象は皮下投与に起因するものと考えられ、有害事象の程度は大部分が軽度であり、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象はみられなかった。全体の有害事象の発現頻度は、プラセボ群（57.1%）及び IV 群（57.4%）に比べ、本剤群（40.6%）で低かった。有害事象の程度は、大部分が軽度又は中等度であった。

（3）国際共同第 3b 相試験（SC-3030 試験）

潰瘍性大腸炎又はクローン病患者を対象に実施した先行試験（SC-3027 試験又は SC-3031 試験）から適格と判定された被験者を対象に、本剤を長期投与したときの安全性及び有効性を非盲検下で検討した（2019 年 8 月時点で継続中）。日本においては、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付改訂の治験実施計画書に基づき、16 週間以上参加しているすべての被験者を、PFS による投与から PFS+NSD 又は PFS+AI による投与のいずれかに 1：1 の比で無作為割付し、PFS+NSD 又は PFS+AI により自己投与したときのデータを収集した。

安全性について、SC-3030 試験の潰瘍性大腸炎患者における有害事象の発現頻度は 52.3%であった。潰瘍性大腸炎患者でよくみられた有害事象は、上咽頭炎、上気道感染及び貧血であり、SC-3027 試験でみられた有害事象の傾向と同様であった。

有効性について、SC-3027 試験の維持期に無作為割付され本剤の Q2W 投与を完了し、SC-3030 試験でも引き続き本剤の Q2W 投与を受けた被験者は、52 週目以降も寛解及び改善を持続した。SC-3027 試験の維持期に無作為割付され MLN0002 IV 製剤の投与を完了し、SC-3030 試験 0 週目に本剤の投与を開始した被験者における寛解率及び改善率は本治験期間中持続した。さらに、SC-3027 試験でプラセボ群に無作為割付され、MLN0002 IV 製剤の投与後 46 週間 MLN0002 による治療を中断し、SC-3030 試験で本剤の Q2W 投与を開始した被験者における寛解率は、SC-3030 試験 0 週目、16 週目及び 24 週目の評価時点ごとに上昇した。SC-3030 試験 0 週目における、MLN0002 IV 製剤投与後の 14 週目改善例の寛解率は 57.0%で、本治験で本剤を投与した後も寛解は継続した。

本剤の PFS から PFS+NSD 又は PFS+AI に切り替えたときの有効性及び安全性に関して、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（日本人デバイス切替えのデータカットオフ日）までにデバイス切替え後 8 週目及び 16 週目評価を完了した日本人潰瘍性大腸炎患者について評価した。有効性について、部分 Mayo スコアに基づく改善率及び寛解率については、PFS+NSD 群及び PFS+AI 群のいずれにおいても、デバイス切替え前後で明らかな違いはみられなかった。安全性について、デバイス切替え前後 8 週間及び 16 週間で有害事象の発現頻度に大きな違いはみられず、デバイス切替えに伴う安全性の明らかな懸念は認められなかった。

表 1.5.3-1　開発の経緯（品質、非臨床）

試験項目			実施時期
品質	製造	原薬	[redacted]
		製剤	
	管理（又は規格及び試験方法）	原薬	
		製剤	
	安定性試験	原薬	
		製剤	
非臨床	毒性	局所忍容性試験	

表 1.5.3-2　開発の経緯（臨床）

	実施地域	試験内容（試験番号）		資料区分	実施時期	[redacted]
臨床	国際共同※日本を含む	第3相	検証試験（MLN0002SC-3027 試験）	評価	2015 年 12 月～2018 年 8 月	
			長期投与試験（MLN0002SC-3030 試験）	評価	2016 年 4 月～実施中	
	海外	第1相	単回投与試験（MLN0002SC_101 試験）	評価	2014 年 5 月～2015 年 1 月	
			単回投与試験（C13010 試験）	参考	20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月	
			単回投与試験（VedolizumabSC-1017 試験）	参考	2018 年 2 月～2018 年 7 月	
			単回投与試験（VedolizumabSC-1018 試験）	参考	2018 年 2 月～2018 年 9 月	
			単回投与試験（VedolizumabSC-1021 試験）	参考	2018 年 2 月～2018 年 8 月	
			単回投与試験（VedolizumabSC-1022 試験）	参考	2018 年 3 月～2018 年 11 月	

1.5.4 申請製剤、申請効能以外での開発

海外において実施された[redacted]を踏まえて、[redacted]を計画中であり、[redacted]である。

1.5.5 予定する効能又は効果、用法及び用量

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

表 1.5.5-1　効能又は効果、用法及び用量

販売名	エンタイビオ皮下注 108mg ペン エンタイビオ皮下注 108mg シリンジ
申請区分	医療用医薬品（3）新投与経路医薬品
適応症（効能又は効果）	中等症から重症の潰瘍性大腸炎の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）
用法及び用量	通常、成人にはベドリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 108mg を 2 週間隔で皮下注射する。

1.5.6 治験相談等の経緯

本剤の開発に際し、以下の対面助言を行った。

（1）[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：受付番号[redacted]）

本剤の[redacted]について相談し、機構の助言を得た。

（2）[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：受付番号[redacted]）

本剤の[redacted]について相談し、機構の助言を得た。本剤の[redacted]を実施し、[redacted]相談（受付番号：[redacted]）において機構の確認を得た。

1.5.7 本剤の特徴及び有用性

本剤は、MLN0002 の新しい SC 用液体製剤の PFS であり、MLN0002 IV 製剤による導入療法で改善を認めた後の維持療法として、MLN0002 IV 製剤の継続又は本剤への切換えの選択を可能にするものである。潰瘍性大腸炎の治療は長期にわたることが多く、医療機関での IV 投与を不便に感じる患者も存在するが、本剤は在宅自己投与を視野に入れた製剤として開発したことから、MLN0002 による治療選択肢の拡充という点で有用と考えられる。なお、本剤の市販製剤としては、患者自身による在宅自己投与を念頭におき、より簡便かつ安全に投与できるよう、PFS+AI 及び PFS+NSD の 2 種類を開発した。

MLN0002 IV 製剤による導入療法で改善が認められた潰瘍性大腸炎患者に維持療法として本剤 108 mg を Q2W 投与したときの有効性が十分コントロールされた試験において検証され、非盲検下での長期投与試験でもその治療効果が持続することが示された。中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者に対して臨床的に重要性のある複数の評価項目で有効性を評価した結果、本剤の治療効果が一貫して示された。

潰瘍性大腸炎患者において許容可能な安全性プロファイルが得られ、本剤の忍容性は良好であった。投与経路特有の注射部位反応関連事象を除き、本剤の安全性プロファイルは、MLN0002 IV 製剤の添付文書に示された安全性プロファイルと類似している。本剤投与後の注射部位における有害事象が非重篤かつその程度が軽度又は中等度で、臨床的影響はほとんどなく、被験者が本剤を在宅投与できなくなるような影響がなかったことを考慮すれば、全体的に注射部位反応関連事象のリスクは許容可能なリスクに相当する。

結論として、本剤の臨床開発プログラムから得た有効性及び安全性データは、潰瘍性大腸炎の維持療法における本剤の良好なベネフィット・リスクプロファイルを示しており、本剤が IV 投与とは別の利便性の高い薬剤として、MLN0002 による維持療法を受ける患者の負担を軽減できる可能性がある。それ以外にも上述したとおり、在宅自己投与を念頭においた診療上の必要性の観点から、潰瘍性大腸炎の長期維持療法の継続において有用な選択肢となると考える。また、PFS+AI 及び PFS+NSD という特徴の異なる 2 種類のデバイス付製剤の提供により、さらに患者及び医療従事者の事情やニーズに合わせた治療選択が可能となり有効性及び安全性を確保する観点からも良好な治療選択肢として、本邦における潰瘍性大腸炎治療の最適化に貢献できると考える。

1.5.8 参考文献

[1] 西脇祐司、村上義孝、桑原絵里加、大庭真梨、朝倉敬子、大藤さとこ、他．潰瘍性大腸炎およびクローン病の有病者数推計に関する全国疫学調査．厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業） 難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究 平成 28 年度 総括・分担研究報告書. 2017. p.62-76.

[2] 難病情報センター．特定医療費（指定難病）受給者証所持者数. 2019 年 6 月 6 日閲覧. http://www.nanbyou.or.jp/entry/5354（添付なし）

[3] Bernstein CN, Kraut A, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N, Walld R. The relationship between inflammatory bowel disease and socioeconomic variables. Am J Gastroenterol 2001;96(7):2117-25.

[4] 「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」（鈴木班）．潰瘍性大腸炎治療指針（平成 30 年度改訂版）．厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究 平成 30 年度 分担研究報告書. 2019. p.5-16.

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料 2

表

表 1.6-1 米国及び欧州における MLN0002 皮下投与製剤の潰瘍性大腸炎に対する許可及び使用状況 3

1.6 外国における使用状況等に関する資料

（1）外国での許可及び使用状況

MLN0002 皮下投与製剤は MLN0002 の皮下投与用液体製剤の充填済みシリンジ剤であり、2020 年 4 月 28 日に欧州（EU）においてニードルセーフティーデバイス（シリンジ）及びオートインジェクター（ペン）が承認されたほか、オーストラリア、スイス、カナダを含む 49 ヵ国で承認されている（2022 年 11 月時点）。米国においては、2019 年 3 月 7 日に許可申請を行い、2019 年 12 月 [redacted] 日に審査完了報告通知（CRL）を受領し 2022 年 11 月時点で再提出準備中である（表 1.6-1）。

なお、MLN0002 の点滴静注製剤は欧州及び米国を含む世界 70 ヵ国以上で承認を取得している（2022 年 11 月時点）。

また、欧州の添付文書及び企業中核データシートを次頁以降に添付した。

表 1.6-1　米国及び欧州における MLN0002 皮下投与製剤の潰瘍性大腸炎に対する許可及び使用状況

国名	販売名	販売許可／販売承認年月日	剤型	含量	効能・効果 用法・用量
欧州	Entyvio	2020 年 4 月 28 日	注射剤	108 mg シリンジ又はペン	【効能・効果】 従来の治療薬又は腫瘍壊死因子 α（TNFα）拮抗薬のいずれかで効果不十分、効果が消失した、又は忍容性がなかった中等症から重症の成人活動性潰瘍性大腸炎患者の治療を適応とする。 【用法・用量】 維持療法としてのベドリズマブの推奨用法・用量は、2 回以上点滴静注した後、108 mg を 2 週に 1 回皮下投与することである。次回の静脈内投与の代わりに初回皮下投与を行い、以後 2 週間隔で投与を行うこと。 Vedolizumab 皮下注製剤による維持療法で効果が減弱した患者が投与頻度を増やすことでベネフィットを得られるかどうかを判断するための十分なデータは得られていない。 維持療法中の vedolizumab 皮下注製剤から vedolizumab 静注製剤への移行に関するデータはない。 Vedolizumab による治療が奏効した患者では、コルチコステロイドを標準治療に従って中止/減量してもよい。 再投与及び投与忘れ Vedolizumab 皮下注製剤の投与を中断した場合又は予定された用量の Vedolizumab 皮下注製剤を投与しなかった場合は、次回の皮下注投与はできる限り速やかに行い、その後は 2 週間ごとに行うよう患者に指導する。臨床試験における投与中断期間は最長 46 週間であり、Vedolizumab 皮下注製剤の投与再開時に副作用及び注射部位反応の明らかな増加は認められなかった。
米国	ENTYVIO	審査中（再提出準備中）	注射剤	108 mg シリンジ又はペン	【効能・効果】 中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎 【用法・用量（案）】 2 回以上の点滴静脈内投与後、本剤 108 mg を 2 週ごとに皮下投与する。

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Entyvio 300 mg powder for concentrate for solution for infusion

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each vial contains 300 mg of vedolizumab.

After reconstitution, each mL contains 60 mg of vedolizumab.

Vedolizumab is a humanised IgG_1 monoclonal antibody produced in Chinese hamster ovary (CHO) cells by recombinant DNA technology.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder for concentrate for solution for infusion.

White to off-white lyophilised cake or powder.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Ulcerative colitis

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

Crohn's disease

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

Pouchitis

Entyvio is indicated for the treatment of adult patients with moderately to severely active chronic pouchitis, who have undergone proctocolectomy and ileal pouch anal anastomosis for ulcerative colitis, and have had an inadequate response with or lost response to antibiotic therapy.

4.2 Posology and method of administration

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

Posology

Ulcerative colitis

The recommended dose regimen of intravenous vedolizumab is 300 mg administered by intravenous infusion at 0, 2 and 6 weeks and then every 8 weeks thereafter.

Therapy for patients with ulcerative colitis should be discontinued 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 intravenous vedolizumab 300 mg every 4 weeks.

In patients who have responded to treatment with vedolizumab, 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 intravenous vedolizumab, dosing at every 4 weeks may be considered (see section 5.1). The treatment interruption period in clinical trials extended up to 1 year. Efficacy was regained with no evident increase in adverse reactions or infusion-related reactions during retreatment with vedolizumab (see section 4.8).

Crohn's disease

The recommended dose regimen of intravenous vedolizumab is 300 mg administered by intravenous infusion at 0, 2 and 6 weeks and then every 8 weeks thereafter.

Patients with Crohn's disease, who have not shown a response may benefit from a dose of intravenous vedolizumab at week 10 (see section 4.4). Therapy should be continued every 8 weeks from week 14 in responding patients. Therapy for patients with Crohn's disease should be discontinued 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 intravenous vedolizumab 300 mg every 4 weeks.

In patients who have responded to treatment with vedolizumab, 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 intravenous vedolizumab, dosing at every 4 weeks may be considered (see section 5.1). The treatment interruption period in clinical trials extended up to 1 year. Efficacy was regained with no evident increase in adverse reactions or infusion-related reactions during retreatment with vedolizumab (see section 4.8).

Pouchitis

The recommended dose regimen of intravenous vedolizumab is 300 mg administered by intravenous infusion at 0, 2 and 6 weeks and then every 8 weeks thereafter.

Treatment with vedolizumab should be initiated in parallel with standard of care antibiotic (e.g., four-week of ciprofloxacin) (see section 5.1).

Discontinuation of treatment should be considered if no evidence of therapeutic benefit is observed by 14 weeks of treatment with vedolizumab.

Retreatment
There are no retreatment data available in patients with pouchitis.

Special populations

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

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

Paediatric population

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

Method of administration

Entyvio 300 mg powder for concentrate for solution for infusion is for intravenous use only. It is to be reconstituted and further diluted prior to intravenous administration.

Entyvio 300 mg powder for concentrate for solution for infusion is administered as an intravenous infusion over 30 minutes. Patients should be monitored during and after infusion (see section 4.4).

For instructions on reconstitution and dilution of the medicinal product before administration, see section 6.6.

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

4.4 Special warnings and precautions for use

Intravenous 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 intravenous vedolizumab. All patients should be observed continuously during each infusion. For the first 2 infusions, they should also be observed for approximately 2 hours following completion of the infusion for signs and symptoms of acute hypersensitivity reactions. For all subsequent infusions, patients should be observed for approximately 1 hour following completion of the infusion.

Traceability

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

Infusion-related reactions and hypersensitivity 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). Vedolizumab 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 vedolizumab. 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.

Vedolizumab 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 specific to 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 is not known.

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 vedolizumab in these patients.

Patients previously exposed to natalizumab should normally wait a minimum of 12 weeks prior to initiating therapy with vedolizumab, 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 vedolizumab 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 3 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 vedolizumab 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 TNFα 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.

In adult patients with pouchitis, vedolizumab has been co-administered with antibiotics (see section 5.1). The pharmacokinetics of vedolizumab in patients with pouchitis has not been studied (see section 5.2).

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 vedolizumab (see section 4.4).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential

Women of childbearing potential should use adequate contraception to prevent pregnancy and to continue its use for at least 18 weeks after the last treatment.

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).

As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of vedolizumab during pregnancy unless the benefits clearly outweigh any potential risk to both the mother and foetus.

Breast-feeding

Vedolizumab has been detected in human milk. The effect of vedolizumab on breast-fed infants, and the effects on milk production are unknown. In a milk-only lactation study assessing the concentration of vedolizumab in breast milk of lactating women with active ulcerative colitis or Crohn's disease receiving vedolizumab, the concentration of vedolizumab in human breast milk was approximately 0.4% to 2.2% of the maternal serum concentration obtained from historical studies of vedolizumab. The estimated average daily dose of vedolizumab ingested by the infant was 0.02 mg/kg/day, which is approximately 21% of the body weight-adjusted average maternal daily dose.

The use of vedolizumab in lactating women should take into account the benefit of therapy to the mother and potential risks to the infant.

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

Vedolizumab has minor influence on the ability to drive and use machines, as dizziness has been reported in a small number of patients.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most commonly reported adverse reactions are infections (such as nasopharyngitis, upper respiratory tract infection, bronchitis, influenza and sinusitis), headache, nausea, pyrexia, fatigue, cough, arthralgia.

Infusion related reactions (with symptoms such as dyspnea, bronchospasm, urticaria, flushing, rash, and increased blood pressure and heart rate) have also been reported in patients treated with vedolizumab.

Tabulated list of adverse reactions

The following listing of adverse reactions is based on clinical trial and post marketing experience and is displayed by system organ class. Within the system organ classes, adverse reactions are listed under headings of the following frequency categories: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100), very rare (< 1/10,000) and not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 1. Adverse reactions

System organ class	Frequency	Adverse reaction(s)
Infections and infestations	Very common	Nasopharyngitis
	Common	Bronchitis, Gastroenteritis, Upper respiratory tract infection, Influenza, Sinusitis, Pharyngitis
	Uncommon	Respiratory tract infection, Vulvovaginal candidiasis, Oral candidiasis, Herpes zoster
	Very rare	Pneumonia
Immune system disorders	Very rare	Anaphylactic reaction, Anaphylactic shock
Nervous system disorders	Very common	Headache
	Common	Paraesthesia
Eye disorders	Very rare	Blurred vision
Vascular disorders	Common	Hypertension
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Common	Oropharyngeal pain, Nasal congestion, Cough
	Not known	Interstitial lung disease
Gastrointestinal disorders	Common	Anal Abscess, Anal fissure, Nausea, Dyspepsia, Constipation, Abdominal distension, Flatulence, Haemorrhoids, Rectal haemorrhage*
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, Infusion related reaction* (asthenia and chest discomfort)
	Uncommon	Infusion site reaction (including: Infusion site pain and Infusion site irritation), Infusion related reaction, Chills, Feeling cold
*Reported in the EARNEST pouchitis study		

Description of selected adverse reactions

Infusion-related reactions

In GEMINI 1 and 2 controlled studies (ulcerative colitis and Crohn's disease), 4% of intravenous vedolizumab-treated patients and 3% of placebo-treated patients experienced an adverse reaction 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 intravenous vedolizumab had more infusion related reactions with in the first 2 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 reaction 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 intravenous vedolizumab at weeks 0 and 2 followed by placebo, no increase in the rate of IRR was seen upon retreatment with intravenous vedolizumab after loss of response.

In EARNEST controlled study (pouchitis) with intravenous vedolizumab, hypersensitivity reactions, including IRRs, were reported in 3 out of 51 subjects (5.9%) in the vedolizumab group and 2 out of 51 subjects (3.9%) in the placebo group. The individual Preferred Terms included mouth ulceration, swelling, oedema peripheral, chest discomfort, asthenia, acute kidney injury, obstructive airway disorder and flushing. All events were reported as mild to moderate in intensity, none were considered serious and none resulted in study discontinuation.

Infections

In GEMINI 1 and 2 controlled studies (ulcerative colitis and Crohn's disease) with intravenous vedolizumab, 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 1 and 2 controlled studies with intravenous vedolizumab, 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 the EARNEST controlled study (pouchitis) with intravenous vedolizumab, only 1 out of 51 subjects (2.0%) in the vedolizumab group experienced a serious infection of gastroenteritis. The subject was hospitalized for observation, recovered from the event and completed the study.

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

In clinical studies with intravenous vedolizumab (ulcerative colitis and Crohn's disease), the rate of infections in vedolizumab-treated patients with BMI of 30 kg/m^2 and above was higher than for those with BMI less than 30 kg/m^2.

In clinical studies with intravenous vedolizumab (ulcerative colitis and Crohn's disease), a slightly higher incidence of serious infections was reported in vedolizumab-treated patients who had prior exposure to TNFα antagonist therapy compared to patients who were naïve to previous TNFα antagonist therapy.

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 intravenously in clinical trials. No dose-limiting toxicity was seen in clinical trials.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

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

Mechanism of action

Vedolizumab is a gut-selective immunosuppressive biologic. It is a humanised 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, CD and pouchitis 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).

Immunogenicity

Antibodies to vedolizumab may develop during vedolizumab treatment most of which are neutralising. The formation of anti-vedolizumab antibodies is associated with increased clearance of vedolizumab and lower rates of clinical remission.

Infusion related reactions after vedolizumab infusion are reported in subjects with anti-vedolizumab antibodies.

Pharmacodynamic effects

In clinical trials with intravenous 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 $CD4^+$ and $CD8^+$ trafficking into the CNS as evidenced by the lack of change in the ratio of $CD4^{+/}CD8^+$ 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 and safety

Ulcerative colitis

The efficacy and safety of intravenous vedolizumab for the treatment of adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis (Mayo score 6 to 12 with endoscopic sub score ≥ 2) was demonstrated in a randomised, double-blind, placebo-controlled study evaluating efficacy endpoints at week 6 and week 52 (GEMINI 1). Enrolled patients had failed at least one conventional therapy, including corticosteroids, immunomodulators, and/or the TNFα 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 ≥ 3 points and ≥ 30% from baseline with an accompanying decrease in rectal bleeding subscore of ≥ 1 point or absolute rectal bleeding subscore of ≤ 1 point) at week 6. Table 2 shows the results from the primary and secondary endpoints evaluated.

Table 2. Week 6 efficacy results of GEMINI 1

Endpoint	Placebo n = 149	Vedolizumab IV n = 225
Clinical response	26%	47%*
Clinical remission[§]	5%	17%[†]
Mucosal healing[¶]	25%	41%[‡]

*$p < 0.0001$
[†]$p \leq 0.001$
[‡]$p < 0.05$
[§]Clinical remission: Complete Mayo score of ≤ 2 points and no individual subscore > 1 point
[¶]Mucosal healing: Mayo endoscopic subscore of ≤ 1 point

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

In GEMINI 1, 2 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 8 weeks, vedolizumab 300 mg every 4 weeks, or placebo every 4 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 1

Endpoint	Placebo n = 126*	Vedolizumab IV every 8 weeks n = 122	Vedolizumab IV every 4 weeks n = 125
Clinical remission	16%	42%[†]	45%[†]
Durable clinical response[¶]	24%	57%[†]	52%[†]
Mucosal healing	20%	52%[†]	56%[†]
Durable clinical remission[#]	9%	20%[§]	24%[‡]
Corticosteroid-free clinical remission[♠]	14%	31%[§]	45%[†]

*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.
[†]$p < 0.0001$
[‡]$p < 0.001$
[§]$p < 0.05$
[¶]Durable clinical response: Clinical response at weeks 6 and 52
[#]Durable clinical remission: Clinical remission at weeks 6 and 52
[♠]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 8 weeks, and n = 73 for vedolizumab every 4 weeks

Exploratory analyses provide additional data on key subpopulations studied. Approximately one-third of patients had failed prior TNFα antagonist therapy. Among these patients, 37% receiving vedolizumab every 8 weeks, 35% receiving vedolizumab every 4 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 TNFα antagonist failure population treated with vedolizumab every 8 weeks, vedolizumab every 4 weeks and placebo, respectively.

Patients who failed to demonstrate response at week 6 remained in the study and received vedolizumab every 4 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 8 weeks were allowed to enter an open-label extension study and receive vedolizumab every 4 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 4 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 196 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 generic 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 intravenous 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 2 studies (GEMINI 2 and 3). Enrolled patients have failed at least one conventional therapy, including corticosteroids, immunomodulators, and/or TNFα antagonists (including primary non-responders). Concomitant stable doses of oral corticosteroids, immunomodulators, and antibiotics were permitted.

The GEMINI 2 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 2 doses of vedolizumab 300 mg or placebo at week 0 and week 2. The 2 primary endpoints were the proportion of patients in clinical remission (defined as CDAI score ≤ 150 points) at week 6 and the proportion of patients with enhanced clinical response (defined as a ≥ 100-point decrease in CDAI score from baseline) at week 6 (see Table 4).

GEMINI 2 contained 2 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 ≥ 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 8 weeks, vedolizumab 300 mg every 4 weeks, or placebo every 4 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 3 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 1 conventional therapy and failed TNFα antagonist therapy (including primary non-responders) as well as the overall population, which also included patients who failed at least 1 conventional therapy and were naïve to TNFα antagonist therapy. Patients (n = 416), which included approximately 75% TNFα antagonist failures 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 TNFα 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 2 and 3 studies at week 6 and week 10

Study Endpoint	Placebo	Vedolizumab IV
GEMINI 2 Study		
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)
GEMINI 3 Study		
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)

*$p < 0.05$
[†]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 2 at week 52

	Placebo n = 153*	Vedolizumab IV every 8 weeks n = 154	Vedolizumab IV every 4 weeks n = 154
Clinical remission	22%	39%[†]	36%[‡]
Enhanced clinical response	30%	44%[‡]	45%[‡]
Corticosteroid-free clinical remission[§]	16%	32%[‡]	29%[‡]
Durable clinical remission[¶]	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.

[†]$p < 0.001$

[‡]$p < 0.05$

[§]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 8 weeks, and n = 80 for vedolizumab every 4 weeks

[¶]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 2 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 3 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 2, approximately half of patients had previously failed TNFα antagonist therapy. Among these patients, 28% receiving vedolizumab every 8 weeks, 27% receiving vedolizumab every 4 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 2 were retained in the study and received vedolizumab every 4 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 8 weeks in GEMINI 2 were allowed to enter an open-label extension study and received vedolizumab every 4 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 4 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 196 weeks.

Exploratory analysis showed clinically meaningful improvements were observed for the vedolizumab every 4 weeks and every 8 weeks groups in GEMINI 2 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.

Pouchitis

The efficacy and safety of intravenous vedolizumab for the treatment of adult patients with chronic pouchitis were demonstrated in a randomised, double-blind, placebo-controlled study evaluating efficacy at week 14 and week 34 (EARNEST). Enrolled patients had undergone proctocolectomy and ileal pouch anal anastomosis (IPAA) for ulcerative colitis at least one year prior to randomisation and had developed active chronic pouchitis (defined as antibiotic-dependent (recurrent) or antibiotic-refractory), with a baseline modified Pouchitis Disease Activity Index (mPDAI) score ≥ 5 and endoscopic subscore ≥ 2. All patients received concomitant antibiotic treatment with ciprofloxacin 500 mg twice daily from the start of treatment through week 4. Patients received additional courses of antibiotics during the study as needed, including for pouchitis flares.

Patients (n=102) were randomised (1:1) to receive either intravenous vedolizumab 300 mg or intravenous placebo at 0, 2 and 6 weeks, and every 8 weeks thereafter, until week 30. The primary endpoint was clinical remission (defined as an mPDAI score < 5 and a reduction in total mPDAI score of ≥ 2 points from baseline) at week 14. Table 6 shows the results from the primary and secondary endpoints at week 14 and Table 7 shows the results from secondary endpoints at week 34.

Table 6. Efficacy results for EARNEST at week 14

Endpoint	Placebo n = 51	Vedolizumab IV n = 51	Difference Vedolizumab-Placebo (95% CI) [percentage points]
Clinical remission*	9.8%	31.4%†	21.6 (4.9, 37.5)
PDAI remission‡	9.8%	35.3%	25.5 (8.0, 41.4)
Clinical response§	33.3%	62.7%	29.4 (8.0, 47.6)

*Clinical remission is defined as mPDAI score < 5 and a reduction in total mPDAI score of ≥ 2 points from baseline
†$p < 0.05$
‡PDAI remission is defined as PDAI score < 7 and a reduction in PDAI score of ≥ 3 points from baseline
§Clinical response is defined as reduction of mPDAI score of ≥ 2 points from baseline

Table 7. Efficacy results for EARNEST at week 34

Endpoint	Placebo n = 51	Vedolizumab IV n = 51	Difference Vedolizumab-Placebo (95% CI) [percentage points]
Clinical remission*	17.6%	35.3%	17.6 (0.3, 35.1)
PDAI remission‡	17.6%	37.3%	19.6 (1.9, 37.0)
Clinical response§	29.4%	51.0%	21.6 (1.9, 39.8)

*Clinical remission is defined as mPDAI score < 5 and reduction in total mPDAI score of ≥ 2 points from baseline
‡ PDAI remission is defined as PDAI score < 7 and a reduction in PDAI score of ≥ 3 points from baseline
§Clinical response is defined as reduction of mPDAI score of ≥ 2 points from baseline

Approximately two-thirds of patients had received prior (for UC or pouchitis) TNF α antagonist therapy (33 in vedolizumab and 31 in placebo treatment groups). Among these patients, 33.3% in the vedolizumab group achieved clinical remission at W14 compared with 9.7% in the placebo group.

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, Crohn's disease and pouchitis (see section 4.2 for information on paediatric use).

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. The pharmacokinetics of vedolizumab has not been studied in patients with pouchitis but is expected to be similar to that 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 ± 15.51) in ulcerative colitis and 26.8 mcg/mL (SD ± 17.45) in Crohn's disease. In studies with intravenous vedolizumab, starting at week 6, patients received 300 mg intravenous vedolizumab every 8 or 4 weeks. In patients with ulcerative colitis, mean steady-state serum trough concentrations were 11.2 mcg/mL (SD ± 7.24) and 38.3 mcg/mL (SD ± 24.43), respectively. In patients with Crohn's disease mean steady-state serum trough concentrations were 13.0 mcg/mL (SD ± 9.08) and 34.8 mcg/mL (SD ± 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 based on intravenous and subcutaneous data indicate that the clearance of vedolizumab is approximately 0. 162 L/day (through linear elimination pathway) and the serum half-life is 26 days. The exact elimination route of vedolizumab is not known. Population pharmacokinetic analyses suggest that while low albumin, higher body weight and prior treatment with anti-TNF drugs 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. Age is not expected to impact the vedolizumab clearance in patients with pouchitis. 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, genotoxicity, carcinogenic potential, toxicity to reproduction and development.

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. Given the lack of binding of vedolizumab to male reproductive tissue in monkey and human, and the intact male fertility observed in β7 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.

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

In-use stability of the reconstituted solution in the vial has been demonstrated for 8 hours at 2°C-8°C. In-use stability of the diluted solution in sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection in infusion bag has been demonstrated for 12 hours at 20°C-25°C or 24 hours at 2°C-8°C.

The combined in-use stability of vedolizumab in the vial and infusion bag with sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection is a total of 12 hours at 20°C-25°C or 24 hours at 2°C-8°C. A 24 hour period may include up to 8 hours at 2°C-8°C for reconstituted solution in the vial and up to 12 hours at 20°C-25°C for diluted solution in the infusion bag but the infusion bag must be stored in the refrigerator (2°C-8°C) for the rest of the 24 hour period.

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

	Storage condition	
	Refrigerator (2°C-8°C)	20°C-25°C
Reconstituted solution in the vial	8 hours	Do not hold[1]
Diluted solution in sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection	24 hours[2,3]	12 hours[2]

[1] Up to 30 minutes are allowed for reconstitution
[2] This time assumes the reconstituted solution is immediately diluted in the sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection and held in the infusion bag only. Any time that the reconstituted solution was held in the vial should be subtracted from the time the solution may be held in the infusion bag.
[3] This period may include up to 12 hours at 20 °C-25 °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

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

1. Use aseptic technique when preparing Entyvio solution for intravenous infusion.
2. Remove flip-off cap from the vial and wipe with alcohol swab. Reconstitute vedolizumab with 4.8 mL of sterile water for injections at room temperature (20 °C-25 °C), using a syringe with a 21-25 gauge needle.
3. 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.
4. Gently swirl the vial for at least 15 seconds. Do not vigorously shake or invert.
5. Let the vial sit for up to 20 minutes at room temperature (20 °C-25 °C), 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.
6. Inspect the reconstituted solution visually for particulate matter and discolouration prior to dilution. 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.
7. Once dissolved, gently invert vial 3 times.
8. Immediately withdraw 5 mL (300 mg) of reconstituted Entyvio using a syringe with a 21-25 gauge needle.
9. Add the 5 mL (300 mg) of reconstituted Entyvio to 250 mL of sterile sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection, and gently mix the infusion bag (5 mL of sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection 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).

Once reconstituted, the infusion solution should be used as soon as possible.

Do not store any unused portion of the reconstituted solution or 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
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
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
Date of latest renewal: 12 December 2018

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

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Entyvio 108 mg solution for injection in pre-filled syringe
Entyvio 108 mg solution for injection in pre-filled pen

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Entyvio 108 mg solution for injection in pre-filled syringe

Each pre-filled syringe contains 108 mg of vedolizumab in 0.68 mL.

Entyvio 108 mg solution for injection in pre-filled pen

Each pre-filled pen contains 108 mg of vedolizumab in 0.68 mL.

Vedolizumab is a humanised IgG_1 monoclonal antibody produced in Chinese hamster ovary (CHO) cells by recombinant DNA technology.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection (injection).

Colourless to yellow solution.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Ulcerative colitis

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

Crohn's disease

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

4.2 Posology and method of administration

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

Posology

Ulcerative colitis and Crohn's disease

The recommended dose regimen of subcutaneous vedolizumab as a maintenance treatment, following at least 2 intravenous infusions, is 108 mg administered by subcutaneous injection once every

2 weeks. The first subcutaneous dose should be administered in place of the next scheduled intravenous dose and every 2 weeks thereafter.
For the intravenous dose regimen, see section 4.2 of the Entyvio 300 mg powder for concentrate for solution for infusion SmPC.

Insufficient data are available to determine if patients who experience a decrease in response on maintenance treatment with subcutaneous vedolizumab would benefit from an increase in dosing frequency.

There are no data on transition of patients from subcutaneous vedolizumab to intravenous vedolizumab during maintenance treatment.

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

Retreatment and missed dose(s)
If treatment with subcutaneous vedolizumab is interrupted or if a patient misses a scheduled dose(s) of subcutaneous vedolizumab, patient should be advised to inject the next subcutaneous dose as soon as possible and then every 2 weeks thereafter. The treatment interruption period in clinical trials extended up to 46 weeks with no evident increase in adverse reactions or injection site reactions during re-initiation of treatment with subcutaneous vedolizumab (see section 4.8).

Special populations

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

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

Paediatric population

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

Method of administration

Entyvio solution for injection (in a pre-filled syringe or a pre-filled pen) is for subcutaneous injection only.

After proper training on correct subcutaneous injection technique, a patient or caregiver may inject with subcutaneous vedolizumab if their physician determines it is appropriate. Comprehensive instructions for administration using the pre-filled syringe or the pre-filled pen are given in the respective package leaflet.

For further instructions on preparation and special precautions for handling, see section 6.6.

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

4.4 Special warnings and precautions for use

Traceability

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

Hypersensitivity reactions

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

If an anaphylactic reaction, or other severe reaction occurs, administration of vedolizumab must be discontinued immediately and appropriate treatment initiated (see section 4.3).

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). 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 vedolizumab. 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.

Vedolizumab 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 specific to 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 is not known.

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. 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 vedolizumab in these patients.

Patients previously exposed to natalizumab should normally wait a minimum of 12 weeks prior to initiating therapy with vedolizumab, 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 vedolizumab 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 3 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 vedolizumab 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 TNFα 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).

Sodium content

This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, that is to say essentially 'sodium-free'.

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 vedolizumab (see section 4.4).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential

Women of childbearing potential should use adequate contraception to prevent pregnancy and to continue its use for at least 18 weeks after the last treatment.

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).

As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of vedolizumab during pregnancy unless the benefits clearly outweigh any potential risk to both the mother and foetus.

Breast-feeding

Vedolizumab has been detected in human milk. The effect of vedolizumab on breast-fed infants, and the effects on milk production are unknown. In a milk-only lactation study assessing the concentration of vedolizumab in breast milk of lactating women with active ulcerative colitis or Crohn's disease receiving vedolizumab, the concentration of vedolizumab in human breast milk was approximately 0.4% to 2.2% of the maternal serum concentration obtained from historical studies of vedolizumab. The estimated average daily dose of vedolizumab ingested by the infant was 0.02 mg/kg/day, which is approximately 21% of the body weight-adjusted average maternal daily dose.

The use of vedolizumab in lactating women should take into account the benefit of therapy to the mother and potential risks to the infant.

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

Vedolizumab has minor influence on the ability to drive and use machines, as dizziness has been reported in a small number of patients.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most commonly reported adverse reactions are infections (such as nasopharyngitis, upper respiratory tract infection, bronchitis, influenza and sinusitis), headache, nausea, pyrexia, fatigue, cough, arthralgia.

No clinically relevant differences in the overall safety profile and adverse reactions were observed in patients who received subcutaneous vedolizumab compared to the safety profile observed in clinical studies with intravenous vedolizumab with the exception of injection site reactions (with subcutaneous administration).

Tabulated list of adverse reactions

The following listing of adverse reactions is based on clinical trial and post marketing experience and is displayed by system organ class. Within the system organ classes, adverse reactions are listed under

headings of the following frequency categories: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100), very rare (< 1/10,000) and not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 1. Adverse reactions

System organ class	**Frequency***	**Adverse reaction(s)**
Infections and infestations	Very common	Nasopharyngitis
	Common	Bronchitis, Gastroenteritis, Upper respiratory tract infection, Influenza, Sinusitis, Pharyngitis
	Uncommon	Respiratory tract infection, Vulvovaginal candidiasis, Oral candidiasis, Herpes zoster
	Very rare	Pneumonia
Immune system disorders	Very rare	Anaphylactic reaction, Anaphylactic shock
Nervous system disorders	Very common	Headache
	Common	Paraesthesia
Eye disorders	Very rare	Blurred vision
Vascular disorders	Common	Hypertension
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Common	Oropharyngeal pain, Nasal congestion, Cough
	Not known	Interstitial lung disease
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 Injection site reactions[#]
	Uncommon	Infusion site reaction (including: Infusion site pain and Infusion site irritation), Infusion related reaction, Chills,

System organ class	Frequency*	Adverse reaction(s)
		Feeling cold

*Frequency is based on clinical trial data with intravenous administration except where noted.
#Subcutaneous administration only.

Description of selected adverse reactions

Injection site reactions

Injection site reactions (including pain, oedema, erythema or pruritus) were reported in 5.1% of patients receiving subcutaneous vedolizumab (pooled safety analysis). None resulted in discontinuation of study treatment or changes to the dosing schedule. The majority of injection site reactions resolved within 1-4 days. There were no reports of anaphylaxis following subcutaneous vedolizumab administration.

Infections

In GEMINI 1 and 2 controlled studies with intravenous vedolizumab, 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 1 and 2 controlled studies with intravenous vedolizumab, 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 intravenous vedolizumab, serious infections have been reported, which include tuberculosis, sepsis (some fatal), salmonella sepsis, listeria meningitis, and cytomegaloviral colitis.

In clinical studies with subcutaneous vedolizumab, the rate of infections was 0.26 per patient year in vedolizumab-treated patients. The most frequent infections were nasopharyngitis, upper respiratory tract infection, bronchitis and influenza.

In clinical studies with subcutaneous vedolizumab, the rate of serious infections was 0.02 per patient year in subcutaneous vedolizumab-treated patients.

In clinical studies with intravenous and subcutaneous vedolizumab, the rate of infections in vedolizumab-treated patients with BMI of 30 kg/m^2 and above was higher than for those with BMI less than 30 kg/m^2.

In clinical studies with intravenous and subcutaneous vedolizumab, a slightly higher incidence of serious infections was reported in vedolizumab-treated patients who had prior exposure to TNFα antagonist therapy compared to patients who were naïve to previous TNFα antagonist therapy.

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 intravenously in clinical trials. No dose-limiting toxicity was seen in clinical trials.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

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

Mechanism of action

Vedolizumab is a gut-selective immunosuppressive biologic. It is a humanised 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 and CD 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).

Immunogenicity

Antibodies to vedolizumab may develop during vedolizumab treatment most of which are neutralising. The formation of anti-vedolizumab antibodies is associated with increased clearance of vedolizumab and lower rates of clinical remission.

Pharmacodynamic effects

In clinical trials with intravenous 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 $CD4^+$ and $CD8^+$ trafficking into the CNS as evidenced by the lack of change in the ratio of $CD4^+/CD8^+$ 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 and safety

Ulcerative colitis - vedolizumab for intravenous administration

The efficacy and safety of intravenous vedolizumab for the treatment of adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis (Mayo score 6 to 12 with endoscopic sub score ≥ 2) was demonstrated in a randomised, double-blind, placebo-controlled study evaluating efficacy endpoints at week 6 and week 52 (GEMINI 1). Enrolled patients had failed at least 1 conventional therapy, including corticosteroids, immunomodulators, and/or the TNFα 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 ≥ 3 points and ≥ 30% from baseline with an accompanying decrease in rectal bleeding subscore of ≥ 1 point or absolute rectal bleeding subscore of ≤ 1 point) at week 6. Table 2 shows the results from the primary and secondary endpoints evaluated.

Table 2. Week 6 efficacy results of GEMINI 1

Endpoint	Placebo n = 149	Vedolizumab n = 225
Clinical response	26%	47%*
Clinical remission[§]	5%	17%[†]
Mucosal healing[¶]	25%	41%[‡]

*$p < 0.0001$
[†]$p \leq 0.001$
[‡]$p < 0.05$
[§]Clinical remission: Complete Mayo score of ≤ 2 points and no individual subscore > 1 point
[¶]Mucosal healing: Mayo endoscopic subscore of ≤ 1 point

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

In GEMINI 1, 2 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 1 of the following regimens beginning at week 6: vedolizumab 300 mg every 8 weeks, vedolizumab 300 mg every 4 weeks, or placebo every 4 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 1

Endpoint	Placebo n = 126*	Vedolizumab IV every 8 weeks n = 122	Vedolizumab IV every 4 weeks n = 125
Clinical remission	16%	42%[†]	45%[†]
Durable clinical response[¶]	24%	57%[†]	52%[†]
Mucosal healing	20%	52%[†]	56%[†]
Durable clinical remission[#]	9%	20%[§]	24%[‡]
Corticosteroid-free clinical remission[♠]	14%	31%[§]	45%[†]

*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.
[†]$p < 0.0001$
[‡]$p < 0.001$
[§]$p < 0.05$
[¶]Durable clinical response: Clinical response at weeks 6 and 52
[#]Durable clinical remission: Clinical remission at weeks 6 and 52
[♠]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 8 weeks, and n = 73 for vedolizumab every 4 weeks

Exploratory analyses provide additional data on key subpopulations studied. Approximately one-third of patients had failed prior TNFα antagonist therapy. Among these patients, 37% receiving vedolizumab every 8 weeks, 35% receiving vedolizumab every 4 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 TNFα antagonist failure population treated with vedolizumab every 8 weeks, vedolizumab every 4 weeks and placebo, respectively.

Patients who failed to demonstrate response at week 6 remained in the study and received vedolizumab every 4 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 8 weeks were allowed to enter an open-label extension study and receive vedolizumab every 4 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 4 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 196 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 generic 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).

Ulcerative colitis - vedolizumab for subcutaneous administration

The efficacy and safety of subcutaneous vedolizumab for the treatment of adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis (Mayo score 6 to 12 with endoscopic sub score ≥ 2) was demonstrated in a randomised, double-blind, placebo-controlled study evaluating efficacy endpoints at week 52 (VISIBLE 1). In VISIBLE 1, enrolled patients (n = 383) had failed at least 1 conventional therapy, including corticosteroids, immunomodulators, and/or TNFα antagonists (including primary non responders). Concomitant stable doses of oral aminosalicylates, corticosteroids and/or immunomodulators were permitted.

Patients who achieved clinical response to open-label treatment with intravenous vedolizumab at week 6 were eligible to be randomised For the evaluation of the week 52 endpoints, 216 (56.4%) patients were randomised and treated in a double-blind fashion (2:1:1) to 1 of the following regimens: subcutaneous vedolizumab 108 mg every 2 weeks, intravenous vedolizumab 300 mg every 8 weeks, or placebo.

The baseline demographics were similar for patients in vedolizumab and placebo groups. The baseline Mayo score was between 9 to 12 (severe ulcerative colitis) in about 62% and 6 to 8 (moderate ulcerative colitis) in about 38% of the overall study population.

Primary study endpoint clinical remission was defined as a complete Mayo score of ≤ 2 points and no individual subscore > 1 point at 52 weeks in patients who had achieved a clinical response at week 6 of intravenous vedolizumab induction treatment. Clinical response was defined as a reduction in complete Mayo score of ≥ 3 points and ≥ 30% from baseline with an accompanying decrease in rectal bleeding subscore of ≥ 1 point or absolute rectal bleeding subscore of ≤ 2 points and no individual subscore >1 point.

Table 4 shows the evaluated results from the primary and secondary endpoints.

Table 4. Week 52 efficacy results of VISIBLE I

Endpoint[a]	Placebo[b] n = 56	Vedolizumab SC 108 mg every 2 weeks n = 106	Vedolizumab IV 300 mg every 8 weeks n = 54	Estimate[c] of treatment difference (95% CI) Vedolizumab SC vs. Placebo	P-value[c]
Clinical remission[d]	14.3%	46.2%	42.6%	32.3 (19.7, 45.0)	p < 0.001
Mucosal healing[e]	21.4%	56.6%	53.7%	35.7 (22.1, 49.3)	p < 0.001
Durable clinical response[f]	28.6%	64.2%	72.2%	36.1 (21.2, 50.9)	p < 0.001
Durable clinical remission[g]	5.4%	15.1%	16.7%	9.7 (-6.6, 25.7)	p = 0.076 (NS)
Corticosteroid-free remission[h]	8.3%	28.9%	28.6%	20.6 (-4.5, 43.7)	p = 0.067 (NS)

[a]Endpoints are presented in the order that fixed-sequence testing was performed for control of Type 1 error at 5%
[b]The placebo group includes those subjects who received intravenous vedolizumab at week 0 and week 2, and were randomised to receive placebo from week 6 through week 52.

[c]Estimate of treatment difference and the p-value for all endpoints is based on the Cochrane-Mantel-Haenszel method
[d]Clinical remission: Complete Mayo score of ≤ 2 points and no individual subscore > 1 point at week 52
[e]Mucosal healing: Mayo endoscopic subscore of ≤ 1 point
[f]Durable clinical response: Clinical response at weeks 6 and 52
[g]Durable clinical remission: Clinical remission at weeks 6 and 52
[h]Corticosteroid-free clinical remission: Patients using oral corticosteroids at baseline who had discontinued corticosteroids and were in clinical remission at week 52. Patient numbers using oral corticosteroids at baseline were n = 24 for placebo, n = 45 for subcutaneous vedolizumab and n = 21 for intravenous vedolizumab
NS = non significant (2-tailed p-value > 0.05)

The primary and secondary endpoints were analysed in subgroups of patients who had failed prior TNFα antagonist therapy (37%; n = 80) and patients who were naïve to previous TNFα antagonist therapy (63%; n = 136). Results of study patients treated with placebo and subcutaneous vedolizumab in these subgroups are presented in Table 5.

Table 5. VISIBLE 1 Study results at week 52 analysed by response to prior previous TNFα antagonist therapy

	Treatment once every 2 weeks	
	Placebo	Vedolizumab SC 108 mg
Failure prior TNFα antagonist therapy	n = 19	n = 39
Clinical remission	5.3%	33.3%
Mucosal healing	5.3%	46.2%
Durable clinical response	15.8%	66.7%
Durable clinical remission	0%	2.6%
Corticosteroid free clinical remission[a]	8.3%	27.3%
Naive TNFα antagonist therapy	n = 37	n = 67
Clinical remission	18.9%	53.7%
Mucosal healing	29.7%	62.7%
Durable clinical response	35.1%	62.7%
Durable clinical remission	8.1%	22.4%
Corticosteroid free clinical remission[b]	8.3%	30.4%

[a] Patients who had failed prior TNFα antagonist therapy and using oral corticosteroids at baseline were n = 12 for placebo and n = 22 for subcutaneous vedolizumab
[b] Patients who were naïve to prior TNFα antagonist therapy and using oral corticosteroids at baseline were n = 12 for placebo and n = 23 for subcutaneous vedolizumab

Health related quality of life (HRQOL) was assessed by Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ), a disease specific instrument, and EuroQol-5 Dimension (EQ-5D, including EQ 5D VAS), which is a generic measure. Work productivity was assessed by work productivity and activity impairment questionnaire (WPAI-UC). Patients treated with subcutaneous vedolizumab maintained improvements in IBDQ, EQ-5D and WPAI-UC scores at week 52 to a greater extent than patients who received placebo.

Patients who completed VISIBLE 1 were eligible to enrol in an ongoing, open-label extension study to evaluate long-term safety and efficacy of subcutaneous vedolizumab treatment in patients with ulcerative colitis or Crohn's disease.

Patients in VISIBLE 1 who did not achieve clinical response at week 6 received a third dose of vedolizumab 300 mg by intravenous infusion at week 6. Of patients who received a third dose of vedolizumab 300 mg by intravenous infusion at week 6, 79.7% (114/143) achieved a clinical response at week 14. Patients who achieved a clinical response at week 14 were eligible to enter the open-label extension study and receive subcutaneous vedolizumab 108 mg every 2 weeks. Clinical remission as

assessed by the partial Mayo score (a standardised measure that includes 3 of the 4 scored subscales of the complete Mayo score: stool frequency, rectal bleeding, and physician global assessment) was achieved by 39.2% (40/102) of these patients at week 40 after transitioning to subcutaneous vedolizumab in the open-label extension study.

Patients randomised to intravenous vedolizumab treatment group in VISIBLE 1 received vedolizumab 300 mg intravenously at weeks 0, 2, and 6 and every 8 weeks thereafter until week 52. At week 52, these patients entered the open-label extension study and received subcutaneous vedolizumab 108 mg every 2 weeks. Clinical remission as assessed by the partial Mayo score was maintained in 77% of patients at 24 weeks after transitioning to subcutaneous vedolizumab in the open-label extension study.

Crohn's disease – vedolizumab for intravenous administration

The efficacy and safety of intravenous 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 2 studies (GEMINI 2 and 3). Enrolled patients have failed at least 1 conventional therapy, including corticosteroids, immunomodulators, and/or TNFα antagonists (including primary non-responders). Concomitant stable doses of oral corticosteroids, immunomodulators, and antibiotics were permitted.

The GEMINI 2 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 2 doses of vedolizumab 300 mg or placebo at week 0 and week 2. The 2 primary endpoints were the proportion of patients in clinical remission (defined as CDAI score ≤ 150 points) at week 6 and the proportion of patients with enhanced clinical response (defined as a ≥ 100-point decrease in CDAI score from baseline) at week 6 (see Table 6).

GEMINI 2 contained 2 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 ≥ 70-point decrease in CDAI score from baseline) at week 6, were randomised in a double-blind fashion (1:1:1) to 1 of the following regimens beginning at week 6: vedolizumab 300 mg every 8 weeks, vedolizumab 300 mg every 4 weeks, or placebo every 4 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 7).

The GEMINI 3 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 1 conventional therapy and failed TNFα antagonist therapy (including primary non-responders) as well as the overall population, which also included patients who failed at least 1 conventional therapy and were naïve to TNFα antagonist therapy. Patients (n = 416), which included approximately 75% TNFα antagonist failures 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 TNFα antagonist failure subpopulation. As noted in Table 6, although the primary endpoint was not met, exploratory analyses show that clinically meaningful results were observed.

Table 6. Efficacy results for GEMINI 2 and 3 studies at week 6 and week 10

Study Endpoint	Placebo	Vedolizumab IV
GEMINI 2 Study		
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)
GEMINI 3 Study		
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)

*$p < 0.05$
[†]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 7. Efficacy results for GEMINI 2 at week 52

	Placebo n = 153*	Vedolizumab IV every 8 weeks n = 154	Vedolizumab IV every 4 weeks n = 154
Clinical remission	22%	39%[†]	36%[‡]
Enhanced clinical response	30%	44%[‡]	45%[‡]
Corticosteroid-free clinical remission[§]	16%	32%[‡]	29%[‡]
Durable clinical remission[¶]	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.
[†]$p < 0.001$
[‡]$p < 0.05$
[§]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 8 weeks, and n = 80 for vedolizumab every 4 weeks
[¶]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 2 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 3 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 2, approximately half of patients had previously failed TNFα antagonist therapy. Among these patients, 28% receiving vedolizumab every 8 weeks, 27% receiving vedolizumab every 4 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 2 were retained in the study and received vedolizumab every 4 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 8 weeks in GEMINI 2 were allowed to enter an open-label extension study and received vedolizumab every 4 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 4 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 196 weeks.

Exploratory analysis showed clinically meaningful improvements were observed for the vedolizumab every 4 weeks and every 8 weeks groups in GEMINI 2 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.

Crohn's disease - vedolizumab for subcutaneous administration

The efficacy and safety of subcutaneous vedolizumab for the treatment of adult patients with moderately to severely active Crohn's disease (CDAI score of 220 to 450) was demonstrated in a randomised, double-blind, placebo-controlled study evaluating efficacy endpoints at week 52 (VISIBLE 2). In VISIBLE 2, enrolled patients (n = 644) had inadequate response to, loss of response to, or intolerance to one conventional therapy, including corticosteroids, immunomodulators, and/or TNFα antagonists (including primary non-responders). Concomitant stable doses of oral aminosalicylates, corticosteroids and/or immunomodulators were permitted.

Patients who achieved clinical response to open-label treatment with intravenous vedolizumab at week 6 were eligible to be randomised. For the evaluation of the week 52 endpoints, 409 (64%) patients were randomised and treated in a double-blind fashion (2:1) to receive subcutaneous vedolizumab 108 mg (n = 275) or subcutaneous placebo (n = 134) every 2 weeks.

The baseline demographics were similar for patients in vedolizumab and placebo groups. The baseline CDAI was > 330 (severe Crohn's disease) in about 41% and ≤ 330 (moderate Crohn's disease) in about 59% of the overall study population.

Beginning at week 6, patients who had achieved clinical response (defined as a ≥ 70-point decrease in the CDAI score from baseline) and were receiving corticosteroids were required to begin a corticosteroid tapering regimen. Primary endpoint was the proportion of patients with clinical remission (CDAI score ≤ 150) at week 52. The secondary endpoints were the proportion of patients with enhanced clinical response (≥ 100 point decrease in CDAI score from baseline) at week 52, the proportion of patients with corticosteroid-free remission (patients using oral corticosteroids at baseline who had discontinued corticosteroids and were in clinical remission) at week 52, and the proportion of TNFα antagonist naïve patients who achieved clinical remission (CDAI score ≤ 150) at week 52.

Table 8 shows the evaluated results from the primary and secondary endpoints.

Table 8. Week 52 efficacy results of VISIBLE 2

Endpoint[*]	Placebo[†] n = 134	Vedolizumab SC 108 mg every 2 weeks n = 275	Estimate[‡] of treatment difference (95% CI) Vedolizumab SC vs. Placebo	P-value[‡]
Clinical remission[§]	34.3%	48.0%	13.7 (3.8, 23.7)	p = 0.008
Enhanced clinical response[#]	44.8%	52.0%	7.3 (-3.0, 17.5)	p = 0.167 (NS)
Corticosteroid-free remission[**]	18.2%	45.3%	27.1 (11.9, 42.3)	p = 0.002[‡‡]
Clinical remission in TNFα antagonist naïve patients[††]	42.9%	48.6%	4.3 (-11.6, 20.3)	p = 0.591[‡‡]

[*]Endpoints are presented in the order that fixed-sequence testing was performed for control of Type 1 error at 5%
[†]The placebo group includes those subjects who received intravenous vedolizumab at week 0 and week 2, and were randomised to receive placebo from week 6 through week 52.
[‡]Estimate of treatment difference and the p-value for all endpoints is based on the Cochrane-Mantel-Haenszel method
[§]Clinical remission: CDAI score ≤ 150, at week 52
[#]Enhanced clinical response: ≥ 100-point decrease in CDAI score from baseline (week 0), at week 52
**Corticosteroid-free clinical remission: Patients using oral corticosteroids at baseline who had discontinued corticosteroids and were in clinical remission at week 52. Patient numbers using oral corticosteroids at baseline were n = 44 for placebo and n = 95 for subcutaneous vedolizumab.
†† Clinical remission (CDAI score ≤ 150, at week 52) in TNFα antagonist naïve patients (n = 63 placebo; n = 107 subcutaneous vedolizumab
[‡‡] nominal p-value
NS = non significant (2-tailed p-value > 0.05)

The primary and secondary endpoints were analysed in subgroups of patients who were naïve to prior TNFα antagonist therapy (42%; n = 170), patients who had failed prior TNFα antagonist therapy (51%; n = 210), and patients who had exposure to prior TNFα antagonist therapy but did not experience treatment failure (7%; n = 29). Results of study patients treated with placebo and subcutaneous vedolizumab in these subgroups are presented in Tables 9 and 10.

Table 9. Week 52 efficacy results in TNFα antagonist naïve patients in VISIBLE 2

Endpoint	Placebo n = 63	Vedolizumab SC 108 mg every 2 weeks n = 107	Treatment difference (95% CI) Vedolizumab SC vs. Placebo
Clinical remission	42.9%	48.6%	4.3 (-11.6, 20.3)
Enhanced clinical response	47.6%	54.2%	4.4 (-11.6, 20.3)
Corticosteroid-free remission[**]	18.2%	41.0%	22.8 (-3.2, 46.8)

[**] Patients who were naïve to prior TNFα antagonist therapy and using oral corticosteroids at baseline were n = 22 for placebo and n = 39 for subcutaneous vedolizumab

Table 10. Week 52 efficacy results in patients who failed TNFα antagonist therapy in VISIBLE 2

Endpoint	Placebo n = 59	Vedolizumab SC 108 mg every 2 weeks n = 151	Treatment difference (95% CI) Vedolizumab SC vs. Placebo
Clinical remission	28.8%	46.4%	17.6 (3.8, 31.4)
Enhanced clinical response	45.8%	49.0%	3.2 (-11.8, 18.2)
Corticosteroid-free remission**	15.0%	46.2%	31.2 (5.2, 54.5)

** Patients who had failed prior TNFα antagonist therapy and using oral corticosteroids at baseline were n = 20 for placebo and n = 52 for subcutaneous vedolizumab

HRQOL was assessed by IBDQ, a disease specific instrument, and EQ-5D (including EQ-5D VAS), which is a generic measure. Work productivity was assessed by WPAI-CD. Patients treated with subcutaneous vedolizumab maintained improvements in IBDQ, EQ-5D and WPAI-CD scores at week 52 to a greater extent than patients who received placebo.
Patients who completed VISIBLE 2 were eligible to enrol in an ongoing, open-label extension study to evaluate long-term safety and efficacy of subcutaneous vedolizumab treatment in patients with ulcerative colitis or Crohn's disease.

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with vedolizumab in 1 or more subsets of the paediatric population in ulcerative colitis and Crohn's disease (see section 4.2 for information on paediatric use).

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.

Absorption

In patients administered 300 mg intravenous 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 ± 15.51) in ulcerative colitis and 26.8 mcg/mL (SD ± 17.45) in Crohn's disease. In studies with intravenous vedolizumab, starting at week 6, patients received 300 mg intravenous vedolizumab every 8 or 4 weeks. In patients with ulcerative colitis, mean steady-state serum trough concentrations were 11.2 mcg/mL (SD ± 7.24) and 38.3 mcg/mL (SD ± 24.43), respectively. In patients with Crohn's disease mean steady-state serum trough concentrations were 13.0 mcg/mL (SD ± 9.08) and 34.8 mcg/mL (SD ± 22.55), respectively.

In studies in patients with ulcerative colitis or Crohn's disease receiving subcutaneous vedolizumab, starting at week 6, patients received 108 mg subcutaneous vedolizumab every 2 weeks. The mean steady state serum trough concentrations were 35.8 mcg/mL (SD ± 15.2) in patients with ulcerative colitis and 31.4 mcg/mL (SD ± 14.7) in patients with Crohn's disease. The bioavailability of vedolizumab following single-dose subcutaneous administration of 108 mg relative to single-dose intravenous administration was approximately 75%. The median time to reach maximum serum concentration (t_{max}) was 7 days (range 3 to 14 days), and the mean maximum serum concentration (C_{max}) was 15.4 mcg/mL (SD ± 3.2).

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 based on intravenous and subcutaneous data indicate that the clearance of vedolizumab is approximately 0. 162 L/day (through linear elimination pathway) and the serum half-life is 26 days. The exact elimination route of vedolizumab is not known. Population pharmacokinetic analyses suggest that while low albumin, higher body weight and prior treatment with anti-TNF drugs 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, genotoxicity, carcinogenic potential, toxicity to reproduction and development.

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. Given the lack of binding of vedolizumab to male reproductive tissue in monkey and human, and the intact male fertility observed in β7 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.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Citric acid monohydrate
Sodium citrate dihydrate
L-histidine
L-histidine monohydrochloride
L-arginine hydrochloride
Polysorbate 80
Water for injections

6.2 Incompatibilities

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

6.3 Shelf life

24 months

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2 °C-8 °C). Keep the pre-filled syringe or pre-filled pen in the outer carton in order to protect from light.
Do not freeze.

If needed, the pre-filled syringe and pre-filled pen can be left out of the refrigerator in its original carton at room temperature (up to 25 °C) for up to 7 days. Do not use the pre-filled syringe or pre-filled pen if left out of the refrigerator for more than 7 days.

6.5 Nature and contents of container

Entyvio 108 mg solution for injection in pre-filled syringe

Solution for injection in a Type I glass 1 mL syringe with a fixed 27 gauge thin wall, 1.27 cm needle. The syringe has a rubber needle cover encased in a plastic shell and rubber stopper.
The subcutaneous vedolizumab pre-filled syringe is a single dose, disposable drug delivery system with manual injection operation. Each pre-filled syringe is equipped with a safety device that activates to extend and lock a guard over the needle once the injection is completed.

Packs of 1 pre-filled syringe, and multipacks of 2 (2 packs of 1) or 6 (6 packs of 1) pre-filled syringes.

Entyvio 108 mg solution for injection in pre-filled pen

Solution for injection in a pre-filled pen in a Type I glass 1 mL syringe and a fixed 27 gauge thin wall, 1.27 cm needle. The syringe has a rubber needle cover encased in a plastic shell and rubber stopper.
The subcutaneous vedolizumab pre-filled pen is a single dose, disposable drug delivery system with mechanical injection operation. Each pre-filled pen is equipped with an automated needle shield to extend and lock over the needle once the device is removed from the injection site.

Packs of 1 pre-filled pen, and multipacks of 2 (2 packs of 1) or 6 (6 packs of 1) pre-filled pens.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Instructions for administration

After removing the pre-filled syringe or pre-filled pen from the refrigerator, wait 30 minutes before injecting to allow the solution to reach room temperature.

Do not leave the pre-filled syringe or pre-filled pen in direct sunlight.

Do not freeze. Do not use if it has been frozen.

Inspect the solution visually for particulate matter and discoloration prior to administration. The solution should be colourless to yellow. Do not use pre-filled syringe or pre-filled pen with visible particulate matter or discoloration.

Each pre-filled syringe or pre-filled pen 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
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Denmark

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

Entyvio 108 mg solution for injection in pre-filled syringe

EU/1/14/923/002 1 pre-filled syringe
EU/1/14/923/003 Multipack: 2 (2 packs of 1) pre-filled syringes
EU/1/14/923/004 Multipack: 6 (6 packs of 1) pre-filled syringes

Entyvio 108 mg solution for injection in pre-filled pen

EU/1/14/923/005 1 pre-filled pen
EU/1/14/923/006 Multipack: 2 (2 packs of 1) pre-filled pens
EU/1/14/923/007 Multipack: 6 (6 packs of 1) pre-filled pens

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 22 May 2014
Date of latest renewal: 12 December 2018

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

ANNEX II

A. MANUFACTURERS OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURERS RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A. MANUFACTURERS OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURERS RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturers of the biological active substance

AbbVie Bioresearch Center
100 Research Drive
Worcester, MA
01605-4314
USA

Abbvie Biotechnology, Ltd
Road #2 Km 59.2
PO Box 2191
Barceloneta
Puerto Rico 00617

Lonza Biologics, Inc.
101 International Drive
Portsmouth
NH 03801
USA

Takeda Pharmaceuticals U.S.A. Inc.
9450 Winnetka Avenue North
Minneapolis
MN 55445
USA

Name and address of the manufacturers responsible for batch release

Takeda Austria GmbH
St. Peter-Straße 25
4020 Linz
Austria

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

If the dates for submission of a PSUR and the update of a RMP coincide, they can be submitted at the same time.

- **Additional risk minimisation measures**

The Marketing Authorisation Holder (MAH) shall ensure that, prior to launch, all physicians who are expected to prescribe/use Entyvio are provided with a physician pack containing the following:

- Summary of Product Characteristics and Package Leaflet
- Physician's Educational Material
- Patient alert card when treatment with vedolizumab is first initiated (with Entyvio 300 mg powder for concentrate for solution for infusion),

The Physican's Educational Material should contain the following key messages:

- Consider the patient's full medical history, including any prior or concurrent biological medicine use
- There is no clinical trial experience with Entyvio in patients previously treated with natalizumab. Given the known risk of PML development in patients with previous natalizumab exposure, physicians should normally wait 12 weeks after the last natalizumab dose prior to initiating Entyvio treatment.
- Patients treated with Entyvio should be monitored for any new onset or worsening of neurological signs and symptoms such as those listed below:
    - Progressive weakness on one side of the body or clumsiness of limbs
    - Disturbance of vision
    - Changes in thinking, memory, and orientation, leading to confusion and personality changes
- Any patients with new onset or worsening signs and symptoms suggestive of PML should be considered for neurological referral at a center equipped to diagnose PML.

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON (300 mg)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Entyvio 300 mg powder for concentrate for solution for infusion
vedolizumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each vial contains 300 mg of vedolizumab.
After reconstitution each mL contains 60 mg of vedolizumab.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: Sucrose, L-histidine, L-histidine monohydrochloride, L-arginine hydrochloride, polysorbate 80.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Powder for concentrate for solution for infusion
1 vial

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
For intravenous use after reconstitution and dilution.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator. Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Denmark

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/14/923/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted.

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

VIAL LABEL (300 mg)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Entyvio 300 mg powder for concentrate for solution for infusion
vedolizumab
For intravenous use after reconstitution and dilution.

2. METHOD OF ADMINISTRATION

For intravenous use after reconstitution and dilution.

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

300 mg

6. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON (WITH BLUE BOX) – PRE-FILLED SYRINGE (108 mg)
(EXCLUDING MULTIPACKS)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Entyvio 108 mg solution for injection in pre-filled syringe
vedolizumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each pre-filled syringe contains 108 mg of vedolizumab.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: citric acid monohydrate, sodium citrate dihydrate, L-histidine, L-histidine monohydrochloride, L-arginine hydrochloride, polysorbate 80, water for injections. See the package leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection
1 pre-filled syringe

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Subcutaneous use
For single use only.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze.
Keep the pre-filled syringe in the outer carton in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Denmark

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/14/923/002

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Entyvio 108 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON FOR MULTIPACK (WITH BLUE BOX) (108 mg)
(2x1 AND 6x1 PRE-FILLED SYRINGES)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Entyvio 108 mg solution for injection in pre-filled syringe
vedolizumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each pre-filled syringe contains 108 mg of vedolizumab.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: citric acid monohydrate, sodium citrate dihydrate, L-histidine, L-histidine monohydrochloride, L-arginine hydrochloride, polysorbate 80, water for injections. See the package leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection

Multipack: 2 (2 packs of 1) pre-filled syringes
Multipack: 6 (6 packs of 1) pre-filled syringes

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Subcutaneous use
For single use only.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze.
Keep the pre-filled syringe in the outer carton in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Denmark

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/14/923/003 (2x1 pre-filled syringes)
EU/1/14/923/004 (6x1 pre-filled syringes)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Entyvio 108 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

INTERMEDIATE CARTON OF MULTIPACK (WITHOUT BLUE BOX) – PRE-FILLED SYRINGES (108 mg)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Entyvio 108 mg solution for injection in pre-filled syringe
vedolizumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each pre-filled syringe contains 108 mg of vedolizumab.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: citric acid monohydrate, sodium citrate dihydrate, L-histidine, L-histidine monohydrochloride, L-arginine hydrochloride, polysorbate 80, water for injections. See the package leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection
1 pre-filled syringe

Component of a multipack, cannot be sold separately.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Subcutaneous use
For single use only.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze.
Keep the pre-filled syringe in the outer carton in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Denmark

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/14/923/003 (2x1 pre-filled syringe)
EU/1/14/923/004 (6x1 pre-filled syringe)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Entyvio 108 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTER OR STRIPS

LIDDING (PRE-FILLED SYRINGE) (108 mg)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Entyvio 108 mg solution for injection in pre-filled syringe
vedolizumab

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Takeda Pharma A/S (as Takeda logo)

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

For single use only.

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

SYRINGE LABEL (108 mg)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Entyvio 108 mg injection
vedolizumab
SC

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

0.68 mL

6. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON (WITH BLUE BOX) – PRE-FILLED PEN (108 mg)
(EXCLUDING MULTIPACKS)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Entyvio 108 mg solution for injection in pre-filled pen
vedolizumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each pre-filled pen contains 108 mg of vedolizumab.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: citric acid monohydrate, sodium citrate dihydrate, L-histidine, L-histidine monohydrochloride, L-arginine hydrochloride, polysorbate 80, water for injections. See the package leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection
1 pre-filled pen

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Subcutaneous use
Read the package leaflet before use.
For single use only.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze.
Keep the pre-filled pen in the outer carton in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Denmark

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/14/923/005

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Entyvio 108 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON FOR MULTIPACK (WITH BLUE BOX) (108 mg)
(2x1 AND 6x1 PRE-FILLED PENS)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Entyvio 108 mg solution for injection in pre-filled pen
vedolizumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each pre-filled pen contains 108 mg of vedolizumab.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: citric acid monohydrate, sodium citrate dihydrate, L-histidine, L-histidine monohydrochloride, L-arginine hydrochloride, polysorbate 80, water for injections. See the package leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection

Multipack: 2 (2 packs of 1) pre-filled pens
Multipack: 6 (6 packs of 1) pre-filled pens

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Subcutaneous use
For single use only.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze.
Keep the pre-filled pen in the outer carton in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Denmark

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/14/923/006 (2x1 pre-filled pens)
EU/1/14/923/007 (6x1 pre-filled pens)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Entyvio 108 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING
INTERMEDIATE CARTON OF MULTIPACK (WITHOUT BLUE BOX) – PRE-FILLED PEN (108 mg)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Entyvio 108 mg solution for injection in pre-filled pen
vedolizumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each pre-filled pen contains 108 mg of vedolizumab.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: citric acid monohydrate, sodium citrate dihydrate, L-histidine, L-histidine monohydrochloride, L-arginine hydrochloride, polysorbate 80, water for injections. See the package leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection
1 pre-filled pen

Component of a multipack, cannot be sold separately.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Subcutaneous use
For single use only.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze.
Keep the pre-filled pen in the outer carton in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Denmark

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/14/923/006 (2x1 pre-filled pen)
EU/1/14/923/007 (6x1 pre-filled pen)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Entyvio 108 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTER OR STRIPS

LIDDING (PRE-FILLED PEN) (108 mg)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Entyvio 108 mg solution for injection in pre-filled pen
vedolizumab

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Takeda Pharma A/S (as Takeda logo)

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

For single use only.

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

PEN LABEL (108 mg)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Entyvio 108 mg injection
vedolizumab
SC

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

0.68 mL

6. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

Entyvio 300 mg powder for concentrate for solution for infusion
vedolizumab

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or nurse.
- If you get any side effects, talk to your doctor or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.
- Your doctor will also give you a Patient Alert Card for you to keep with you at all times.

What is in this leaflet

1. What Entyvio is and what it is used for
2. What you need to know before you are given Entyvio
3. How Entyvio will be given
4. Possible side effects
5. How to store Entyvio
6. Contents of the pack and other information

1. What Entyvio is and what it is used for

What Entyvio is
Entyvio contains the active substance 'vedolizumab'. Vedolizumab belongs to a group of biological medicines called monoclonal antibodies (MAbs).

How Entyvio works
Entyvio works by blocking a protein on the surface of white blood cells that cause the inflammation in ulcerative colitis,Crohn's disease and pouchitis. This reduces the amount of inflammation.

What Entyvio is used for
Entyvio is used to treat the signs and symptoms in adults of:
- moderately to severely active ulcerative colitis
- moderately to severely active Crohn's disease
- moderately to severely active chronic pouchitis

Ulcerative colitis
Ulcerative colitis is a disease that causes inflammation of the large bowel. If you have ulcerative colitis, you will first be given other medicines. If you do not respond well enough or cannot tolerate these medicines, your doctor may give you Entyvio to reduce the signs and symptoms of your disease.

Crohn's disease
Crohn's disease is a disease that causes inflammation of the digestive system. If you have Crohn's disease you will first be given other medicines. If you do not respond well enough or cannot tolerate these medicines, your doctor may give you Entyvio to reduce the signs and symptoms of your disease.

Pouchitis
Pouchitis is a disease that causes inflammation of the lining of the pouch, which was created during surgery to treat ulcerative colitis. If you have pouchitis, you may first be given antibiotics. If you do not respond well enough to the antibiotics, your doctor may give you Entyvio to reduce the signs and symptoms of your disease.

2. What you need to know before you are given Entyvio

Do not use Entyvio
- if you are allergic to vedolizumab or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
- if you have an active severe infection - such as TB (tuberculosis), blood poisoning, severe diarrhoea and vomiting (gastroenteritis), nervous system infection.

Warnings and precautions
Talk to your doctor or nurse before being given Entyvio.

Tell your doctor or nurse immediately when you first receive this medicine, during treatment, and between doses:

- if you experience blurred, loss of or double vision, difficulty speaking, weakness in an arm or a leg, a change in the way you walk or problems with your balance, persistent numbness, decreased sensation or loss of sensation, memory loss or confusion. These may all be symptoms of a **serious and potentially fatal brain condition** known as progressive multifocal leukoencephalopathy (**PML**).

- if you have an **infection**, or think you have an infection - signs include chills, shivering, persistent cough or a high fever. Some infections may become serious and possibly even life-threatening if left untreated.

- if you experience signs of **an allergic reaction or other reaction to the infusion** such as wheezing, difficulty breathing, hives, itching, swelling or dizziness. These could occur during or after the infusion. For more detailed information, see infusion and allergic reactions in section 4.

- if you are going to receive any **vaccination** or have recently had a vaccination. Entyvio may affect the way you respond to a vaccination.

- if you have cancer, tell your doctor. Your doctor will have to decide if you can still be given Entyvio.

- if you are not feeling any better as vedolizumab may take up to 14 weeks to work in some patients with very active Crohn's disease.

Children and adolescents
Entyvio is not recommended for use in children or adolescents (under 18 years of age) due to the lack of information regarding the use of this medicine in this age group.

Other medicines and Entyvio
Tell your doctor or nurse if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

- Entyvio should not be given with other biologic medicines that suppress your immune system as the effect of this is not known.

Tell your doctor if you have previously taken:
- natalizumab (a medicine for multiple sclerosis) or
- rituximab (a medicine for certain types of cancer and rheumatoid arthritis).

Your doctor will decide if you can be given Entyvio.

Pregnancy and breast-feeding
If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor for advice before taking this medicine.

Pregnancy
The effects of Entyvio in pregnant women are not known. Therefore, this medicine is not recommended for use during pregnancy. You and your doctor should decide if the benefit to you clearly outweighs the potential risk to yourself and your baby.

If you are a woman of childbearing potential, you are advised to avoid becoming pregnant while using Entyvio. You should use adequate contraception during treatment and for at least 4.5 months after the last treatment.

Breast-feeding
Tell your doctor if you are breast-feeding or planning to breast-feed. Entyvio passes into breast milk. There is not enough information on what effect this may have on your baby and on milk production. A decision must be made whether to stop breast-feeding or to stop using Entyvio therapy taking into account the benefit of breast-feeding for your child and the benefit of therapy for you.

Driving and using machines
This medicine has a minor effect on your ability to drive or use tools or machines. A small number of patients have felt dizzy after receiving Entyvio. If you feel dizzy, do not drive or use tools or machines.

3. How Entyvio will be given

How much Entyvio you will receive
Treatment with Entyvio is the same for ulcerative colitis, Crohn's disease and pouchitis..

The recommended dose is 300 mg of Entyvio given as follows (see table below):

Treatment (infusion) number	Timing of treatment (infusion)
Treatment 1	0 weeks
Treatment 2	2 weeks after Treatment 1
Treatment 3	6 weeks after Treatment 1
Further treatments	Every 8 weeks

Your doctor may decide to alter this treatment schedule depending on how well Entyvio works for you.

- The infusion will be given to you, by your doctor or nurse, through a drip in 1 of the veins in your arm (intravenous infusion) over about 30 minutes.
- For your first 2 infusions, your doctor or nurse will monitor you closely during the infusion and for approximately 2 hours after you have completed the infusion. For all subsequent infusions (after the first 2), you will be monitored during the infusion and for approximately 1 hour after you have completed the infusion.

If you forget or miss your Entyvio infusion
If you forget or miss an appointment to receive the infusion, make another appointment as soon as possible.

If you stop using Entyvio
Do not stop using Entyvio without talking with your doctor first.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects although not everybody gets them.

Serious side effects
Tell your doctor **immediately** if you notice any of the following:
- allergic reactions (may affect up to 1 in 100 people) - the signs may include: wheezing or difficulty breathing, hives, itching of the skin, swelling, feeling sick, pain at the infusion site, redness of skin and
- infections (may affect up to 1 in 10 people) - the signs may include: chills or shivering, high fever or rash

Other side effects
Tell your doctor **as soon as possible** if you notice any of the following:

Very common side effects (may affect more than 1 in 10 people)
- common cold
- joint pain
- headache

Common side effects (may affect up to 1 in 10 people)
- fever
- chest infection
- tiredness
- cough
- flu (influenza)
- back pain
- throat pain
- sinus infection
- itching / itchiness
- rash and redness
- pain in the limb
- muscle cramps
- muscle weakness
- throat infection
- stomach flu
- anal infection
- anal sore
- hard faeces
- bloated stomach
- passing gas
- high blood pressure
- prickling or tingling
- heart burn
- haemorrhoids
- blocked nose
- eczema
- night sweats
- acne (pimples)
- rectal bleeding
- chest discomfort

Uncommon side effects (may affect up to 1 in 100 people)
- redness and tenderness of hair follicle
- throat and mouth yeast infection
- vaginal infection
- shingles (herpes zoster)

Very rare side effects (may affect up to 1 in 10,000 people)
- pneumonia
- blurred vision (loss of sharpness of eyesight)
- sudden, severe allergic reaction which can cause breathing difficulty, swelling, fast heartbeat, sweating, drop in blood pressure, light-headedness, loss of consciousness and collapse (anaphylactic reaction and anaphylactic shock)

Not known (frequency cannot be estimated from the available data)
- lung disease causing shortness of breath (interstitial lung disease)

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Entyvio

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton after "EXP". The expiry date refers to the last day of that month.

Entyvio is given by a doctor or nurse and patients should not need to store or handle Entyvio.

Entyvio is for single use only.

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

Reconstituted and diluted solutions: Use immediately. If this is not possible, reconstituted solution in the vial can be stored for up to 8 hours at 2 °C-8 °C. Diluted solution in sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection can be stored up to 12 hours at a room temperature of not above 25 °C, or up to 24 hours in a refrigerator (2 °C-8 °C), or for up to 12 hours at room temperature and in a refrigerator (2 °C-8 °C), up to a combined total of 24 hours. A 24 hour period may include up to 8 hours at 2 °C-8 °C for reconstituted solution in the vial and up to 12 hours at 20 °C-25 °C for diluted solution in the infusion bag but the infusion bag must be stored in the refrigerator (2 °C-8 °C) for the rest of the 24 hour period Any time that the reconstituted solution was held in the vial should be subtracted from the time the solution may be held in the infusion bag.

Do not freeze.

Do not use this medicine if you notice any particles in the liquid or discolouration (solution should be clear or opalescent, colourless to light yellow) prior to administration.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Entyvio contains
- The **active substance** is vedolizumab. Each vial contains 300 mg of vedolizumab.
- The **other ingredients** are L-histidine, L-histidine monohydrochloride, L-arginine hydrochloride, sucrose, and polysorbate 80.

What Entyvio looks like and contents of the pack

- Entyvio is a white to off-white powder for concentrate for solution for infusion provided in a glass vial with a rubber stopper and a plastic cap.
- Each pack of Entyvio consists of one vial.

Marketing Authorisation Holder

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Denmark

Manufacturer

Takeda Austria GmbH
St. Peter-Straße 25
4020 Linz
Austria

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
Takeda Belgium
Tél./Tel.: +32 2 464 06 11
takeda-belgium@takeda.com

България
Такеда България
Тел.: +359 2 958 27 36

Česká republika
Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234 722 722

Danmark
Takeda Pharma A/S
Tlf./Tel.: 00 800 6683 8470
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland
Takeda GmbH
Tel.: +49 (0) 800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti
Takeda Pharma AS
Tel.: +372 6177 669
info@takeda.ee

Ελλάδα
ΤΑΚΕDA ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6387800
gr.info@takeda.com

Lietuva
Takeda, UAB
Tel.: +370 521 09 070

Luxembourg/Luxemburg
Takeda Belgium
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
takeda-belgium@takeda.com

Magyarország
Takeda Pharma Kft.
Tel.: +361 2707030

Malta
Drugsales Ltd.
Tel.: +356 21 419070
safety@drugsalesltd.com

Nederland
Takeda Nederland bv
Tel.: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Norge
Takeda AS
Tlf.: +47 6676 3030
infonorge@takeda.com

Österreich
Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel.: +43 (0) 800 20 80 50

España
Takeda Farmacéutica España S.A.
Tel.: +34 917 90 42 22
spain@takeda.com

France
Takeda France SAS
Tel.: +33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska
Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96

Ireland
Takeda Products Ireland Ltd.
Tel.: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland
Vistor hf.
Tel.: +354 535 7000
vistor@vistor.is

Italia
Takeda Italia S.p.A
Tel.: +39 06 502601

Κύπρος
A.Potamitis Medicare Ltd
Τηλ: +357 22583333
info@potamitismedicare.com

Latvija
Takeda Latvia SIA
Tel.: +371 67840082

Polska
Takeda Pharma sp. z o.o.
Tel.: +48 22 608 13 00

Portugal
Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel.: +351 21 120 1457

România
Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel.: +40 21 335 03 91

Slovenija
Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel.: +386 (0) 59 082 480

Slovenská republika
Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel.: +421 (2) 20 602 600

Suomi/Finland
Takeda Oy
Puh./Tel.: +358 20 746 5000
infoposti@takeda.com

Sverige
Takeda Pharma AB
Tel.: +46 8 731 28 00
infosweden@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Takeda UK Ltd
Tel.: +44 (0) 283 064 0902
medinfoemea@takeda.com

This leaflet was last revised in

Other sources of information

This leaflet is available in formats suitable for the blind or partially sighted patient and can be requested from respective local representative of the Marketing Authorisation Holder.

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu.

The following information is intended for healthcare professionals only:

Traceability

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded

Instructions for reconstitution and infusion

1. Use aseptic technique when preparing Entyvio solution for intravenous infusion.

2. Remove flip-off cap from the vial and wipe with alcohol swab. Reconstitute vedolizumab with 4.8 mL of sterile water for injections at room temperature (20 °C-25 °C), using a syringe with a 21-25 gauge needle.

3. Insert 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.

4. Gently swirl the vial for at least 15 seconds. Do not vigorously shake or invert.

5. Let the vial sit for up to 20 minutes at room temperature (20 °C-25 °C), 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.

6. Inspect the reconstituted solution visually for particulate matter and discolouration prior to dilution. 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.

7. Once dissolved, gently invert vial 3 times.

8. Immediately withdraw 5 mL (300 mg) of reconstituted Entyvio using a syringe with a 21-25 gauge needle.

9. Add the 5 mL (300 mg) of reconstituted Entyvio to 250 mL of sterile sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection, and gently mix the infusion bag (5 mL of sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection 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.

Once reconstituted, the infusion solution should be used as soon as possible.

	Storage Condition	
	Refrigerator (2 °C-8 °C)	20 °C-25 °C
Reconstituted solution in the vial	8 hours	Do not hold[1]
Diluted solution in sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection	24 hours[2, 3]	12 hours[2]

[1] Up to 30 minutes are allowed for reconstitution
[2] This time assumes the reconstituted solution is immediately diluted in the sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection and held in the infusion bag only. Any time that the reconstituted solution was held in the vial should be subtracted from the time the solution may be held in the infusion bag.
[3] This period may include up to 12 hours at 20 °C-25 °C.

Do not freeze. Do not store any unused portion of the reconstituted solution or 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.

Package leaflet: Information for the patient

Entyvio 108 mg solution for injection in pre-filled syringe
vedolizumab

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Entyvio is and what it is used for
2. What you need to know before you use Entyvio
3. How to use Entyvio
4. Possible side effects
5. How to store Entyvio
6. Contents of the pack and other information

1. What Entyvio is and what it is used for

What Entyvio is
Entyvio contains the active substance 'vedolizumab'. Vedolizumab belongs to a group of biological medicines called monoclonal antibodies (MAbs).

How Entyvio works
Entyvio works by blocking a protein on the surface of white blood cells that cause the inflammation in ulcerative colitis and Crohn's disease. This reduces the amount of inflammation.

What Entyvio is used for
Entyvio is used to treat the signs and symptoms in adults of:
- moderately to severely active ulcerative colitis
- moderately to severely active Crohn's disease.

Ulcerative colitis
Ulcerative colitis is a disease that causes inflammation of the large bowel. If you have ulcerative colitis, you will first be given other medicines. If you do not respond well enough or cannot tolerate these medicines, your doctor may give you Entyvio to reduce the signs and symptoms of your disease.

Crohn's disease
Crohn's disease is a disease that causes inflammation of the digestive system. If you have Crohn's disease you will first be given other medicines. If you do not respond well enough or cannot tolerate these medicines, your doctor may give you Entyvio to reduce the signs and symptoms of your disease.

2. What you need to know before you use Entyvio

Do not use Entyvio
- if you are allergic to vedolizumab or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
- if you have an active severe infection - such as TB (tuberculosis), blood poisoning, severe diarrhoea and vomiting (gastroenteritis), nervous system infection.

Warnings and precautions
Talk to your doctor, pharmacist or nurse before using Entyvio.

Tell your doctor, pharmacist or nurse immediately when you first use this medicine, during treatment, and between doses:

- if you experience blurred, loss of or double vision, difficulty speaking, weakness in an arm or a leg, a change in the way you walk or problems with your balance, persistent numbness, decreased sensation or loss of sensation, memory loss or confusion. These may all be symptoms of a **serious and potentially fatal brain condition** known as progressive multifocal leukoencephalopathy (**PML**).

- if you have an **infection**, or think you have an infection -signs include chills, shivering, persistent cough or a high fever. Some infections may become serious and possibly even life-threatening if left untreated.

- if you experience signs of **an allergic reaction** such as wheezing, difficulty breathing, hives, itching, swelling or dizziness. For more detailed information, see allergic reactions in section 4.

- if you are going to receive any **vaccination** or have recently had a vaccination. Entyvio may affect the way you respond to a vaccination.

- if you have cancer, tell your doctor. Your doctor will have to decide if you can still be given Entyvio.

- if you are not feeling any better as vedolizumab may take up to 14 weeks to work in some patients with very active Crohn's disease.

Children and adolescents
Entyvio is not recommended for use in children or adolescents (under 18 years of age) due to the lack of information regarding the use of this medicine in this age group.

Other medicines and Entyvio
Tell your doctor, pharmacist or nurse if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

- Entyvio should not be given with other biologic medicines that suppress your immune system as the effect of this is not known.

Tell your doctor if you have previously taken:
- natalizumab (a medicine for multiple sclerosis) or
- rituximab (a medicine for certain types of cancer and rheumatoid arthritis).

Your doctor will decide if you can be given Entyvio.

Pregnancy and breast-feeding
If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor for advice before taking this medicine.

Pregnancy
The effects of Entyvio in pregnant women are not known. Therefore, this medicine is not recommended for use during pregnancy. You and your doctor should decide if the benefit to you clearly outweighs the potential risk to yourself and your baby.

If you are a woman of childbearing potential, you are advised to avoid becoming pregnant while using Entyvio. You should use adequate contraception during treatment and for at least 4.5 months after the last treatment.

Breast-feeding
Tell your doctor if you are breast-feeding or planning to breast-feed. Entyvio passes into breast milk. There is not enough information on what effect this may have on your baby and on milk production. A decision must be made whether to stop breast-feeding or to stop using Entyvio therapy taking into account the benefit of breast-feeding for your child and the benefit of therapy for you.

Driving and using machines
This medicine has a minor effect on your ability to drive or use tools or machines. A small number of patients have felt dizzy after receiving Entyvio. If you feel dizzy, do not drive or use tools or machines.

Entyvio 108 mg solution for injection contains sodium
This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, that is to say essentially 'sodium-free'.

3. How to use Entyvio

Always use this medicine exactly as your doctor or pharmacist has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

You or your caregiver will be given training on how to use Entyvio injections under the skin (subcutaneous injections).

How much Entyvio you will receive
Treatment with Entyvio is the same for ulcerative colitis and Crohn's disease.

The recommended dose is 108 mg of Entyvio administered by subcutaneous injection once every 2 weeks.
- At the start of treatment, the doctor will give initial doses of Entyvio through a drip into a vein in your arm (intravenous infusion) over about 30 minutes.
- After at least 2 intravenous infusions, you can start receiving Entyvio by a subcutaneous injection. The first subcutaneous injection is given at the time of the next scheduled intravenous infusion, and every 2 weeks thereafter.

Injecting Entyvio
The subcutaneous injections can be given by yourself or a caregiver, after training on how to do it. Instructions are provided at the end of this leaflet.

If you forget to take or miss your Entyvio injection
If you forget or miss a dose, inject the next dose as soon as possible and then every 2 weeks thereafter.

If you stop using Entyvio
Do not stop using Entyvio without talking with your doctor first.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects although not everybody gets them.

Serious side effects
Tell your doctor **immediately** if you notice any of the following:
- allergic reactions (may affect up to 1 in 100 people) - the signs may include: wheezing or difficulty breathing, hives, itching of the skin, swelling, feeling sick, redness of skin
- infections (may affect up to 1 in 10 people) - the signs may include: chills or shivering, high fever or rash

Other side effects
Tell your doctor **as soon as possible** if you notice any of the following:

Very common side effects (may affect more than 1 in 10 people)
- common cold
- joint pain
- headache

Common side effects (may affect up to 1 in 10 people)
- fever
- chest infection
- tiredness
- cough
- flu (influenza)
- back pain
- throat pain
- sinus infection
- itching / itchiness
- rash and redness
- pain in the limb
- muscle cramps
- muscle weakness
- throat infection
- stomach flu
- anal infection
- anal sore
- hard faeces
- bloated stomach
- passing gas
- high blood pressure
- prickling or tingling
- heart burn
- haemorrhoids
- blocked nose
- eczema
- night sweats
- acne (pimples)
- injection site reactions (including pain, swelling, redness or itching)

Uncommon side effects (may affect up to 1 in 100 people)
- redness and tenderness of hair follicle
- throat and mouth yeast infection
- vaginal infection
- shingles (herpes zoster)

Very rare side effects (may affect up to 1 in 10,000 people)
- pneumonia
- blurred vision (loss of sharpness of eyesight)
- sudden, severe allergic reaction which can cause breathing difficulty, swelling, fast heartbeat, sweating, drop in blood pressure, light-headedness, loss of consciousness and collapse (anaphylactic reaction and anaphylactic shock)

Not known (frequency cannot be estimated from the available data)
- lung disease causing shortness of breath (interstitial lung disease)

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Entyvio

- Keep this medicine out of the sight and reach of children.
- Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton after "EXP". The expiry date refers to the last day of that month.
- Entyvio is for single use only.
- Store in a refrigerator (2 °C-8 °C). Keep the pre-filled syringe in the original carton in order to protect from light. If needed, the pre-filled syringe can be left out of the refrigerator in its original carton at room temperature (up to 25 °C) for up to 7 days. Do not use if left out of the refrigerator for more than 7 days.
- Do not freeze. Do not leave in direct sunlight.
- Do not use this medicine if you notice any particles in the liquid or discolouration (should be colourless to yellow) prior to administration.
- Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Entyvio contains
- The **active substance** is vedolizumab. Each pre-filled syringe contains 108 mg of vedolizumab.
- The **other ingredients** are citric acid monohydrate, sodium citrate dihydrate, L-histidine, L-histidine monohydrochloride, L-arginine hydrochloride, polysorbate 80 and water for injections.

What Entyvio looks like and contents of the pack
- Entyvio is a colourless to yellow solution for injection provided in a glass pre-filled syringe with a needle safety device that activates to extend and lock a guard over the needle once the injection is completed. The syringe has a rubber needle cover encased in a plastic shell and rubber stopper.
- Entyvio is available in a carton containing 1 pre-filled syringe and multipacks containing 2 (2x1 pre-filled syringes), or 6 (6x1 pre-filled syringes). Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Denmark

Manufacturer

Takeda Austria GmbH
St. Peter-Straße 25
4020 Linz
Austria

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
Takeda Belgium
Tél./Tel.: +32 2 464 06 11
takeda-belgium@takeda.com

България
Такеда България
Тел.: +359 2 958 27 36

Česká republika
Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234 722 722

Danmark
Takeda Pharma A/S
Tlf./Tel.: 00 800 6683 8470
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland
Takeda GmbH
Tel.: +49 (0) 800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti
Takeda Pharma AS
Tel.: +372 6177 669
info@takeda.ee

Ελλάδα
ΤΑΚΕDA ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6387800
gr.info@takeda.com

España
Takeda Farmacéutica España S.A.
Tel.: +34 917 90 42 22
spain@takeda.com

Lietuva
Takeda, UAB
Tel.: +370 521 09 070

Luxembourg/Luxemburg
Takeda Belgium
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
takeda-belgium@takeda.com

Magyarország
Takeda Pharma Kft.
Tel.: +361 2707030

Malta
Drugsales Ltd
Tel.: +356 21 419070
safety@drugsalesltd.com

Nederland
Takeda Nederland bv
Tel.: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Norge
Takeda AS
Tlf.: +47 6676 3030
infonorge@takeda.com

Österreich
Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel.: +43 (0) 800 20 80 50

Polska
Takeda Pharma sp. z o.o.
Tel.: +48 22 608 13 00

France
Takeda France SAS
Tel.: +33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska
Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96

Ireland
Takeda Products Ireland Ltd.
Tel.: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland
Vistor hf.
Tel.: +354 535 7000
vistor@vistor.is

Italia
Takeda Italia S.p.A
Tel.: +39 06 502601

Κύπρος
A.Potamitis Medicare Ltd
Τηλ: +357 22583333
info@potamitismedicare.com

Latvija
Takeda Latvia SIA
Tel.: +371 67840082

Portugal
Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel.: +351 21 120 1457

România
Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel.: +40 21 335 03 91

Slovenija
Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel.: +386 (0) 59 082 480

Slovenská republika
Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel.: +421 (2) 20 602 600

Suomi/Finland
Takeda Oy
Puh./Tel.: +358 20 746 5000
infoposti@takeda.com

Sverige
Takeda Pharma AB
Tel.: +46 8 731 28 00
infosweden@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Takeda UK Ltd
Tel.: +44 (0)283 064 0902
medinfoemea@takeda.com

This leaflet was last revised in

Other sources of information

This leaflet is available in formats suitable for the blind or partially sighted patient and can be requested from respective local representative of the Marketing Authorisation Holder.

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu.

The following information is intended for healthcare professionals only:

Traceability

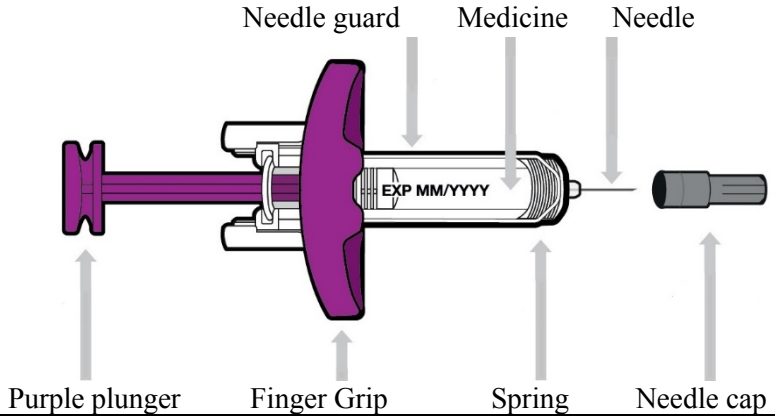
In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded

Instructions for use:

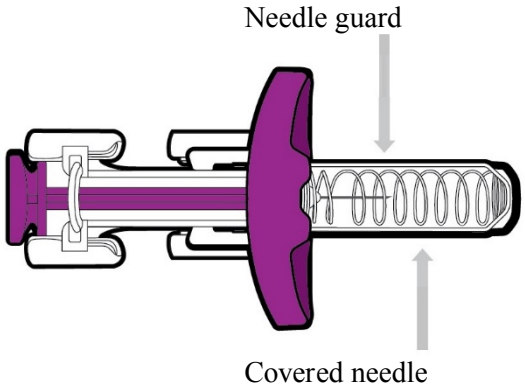
Read and follow these instructions before you inject. Your doctor, nurse or pharmacist should show you how to use the Entyvio pre-filled syringe before you use it for the first time.

Your Entyvio single-dose pre-filled syringe

Before Use



After Use



Each pre-filled syringe has a needle guard. It will automatically cover the needle after the plunger is pushed down as far as it will go and then released.

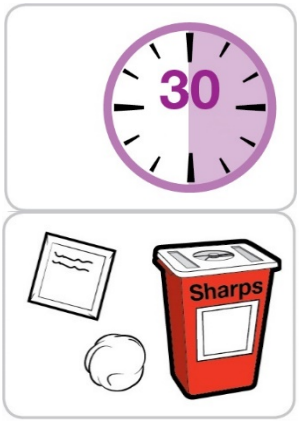
1) Place what you need for the injection on a clean a flat surface

- Take 1 pre-filled syringe carton out of the refrigerator.
  - **Do not** use the pre-filled syringe if any of the seals on the carton are broken or missing.
  - Check the expiry date (EXP) on the carton. **Do not** use if the expiry date on the carton has passed.

- Wait **30 minutes** to let the pre-filled syringe come to room temperature.
  - **Do not** warm the pre-filled syringe in any other way.
  - **Do not** let it sit in direct sunlight.
  - **Do not** take the pre-filled syringe out of its tray until you are ready to inject.

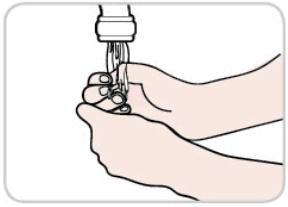
- You will also need:
  - Alcohol pad
  - Cotton ball or gauze
  - Sharps disposal container

Wait 30 minutes

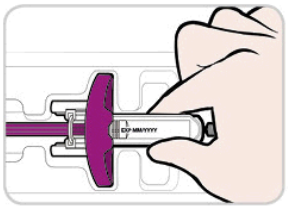


2) Open and check the pre-filled syringe

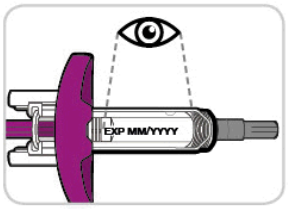
- Wash your hands



- Peel back the paper on the tray and lift the pre-filled syringe out by the body.
  - **Do not** touch or lift from the purple plunger.
  - **Do not** remove the needle cap until ready to inject.



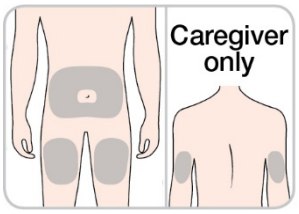
- Inspect the pre-filled syringe for damage.
  - **Do not** use the pre-filled syringe if any part of it is damaged.
- Check the expiry date on the pre-filled syringe.
  - **Do not** use if the expiry date on the pre-filled syringe has passed.



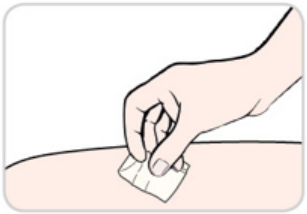
- Check the medicine. It should be colourless to yellow.
  - **Do not** use the pre-filled syringe if the medicine is cloudy or has particles floating in it.
- You may see air bubbles in the syringe. This is normal.
  - **Do not** attempt to remove air bubbles from the pre-filled syringe.
  - **Do not** shake

3) Prepare the injection site

- **Choose an injection site** on your bare skin from 1 of the following.
  - Front of the thighs, or
  - Stomach area (abdomen) except for the area 5 cm around the belly button (navel), or
  - Back of the upper arm (only if a caregiver gives the injection).

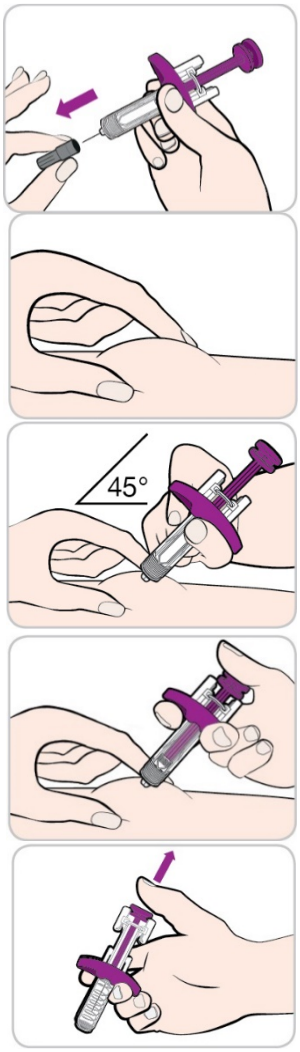


- Use a new injection site or a different area within the same injection site for each injection.
  - **Do not** inject into moles, scars, bruises, or skin that is tender, hard, red, or damaged.
- Wipe the chosen site with an alcohol pad. Let your skin dry.
  - **Do not** touch this area again before you inject.



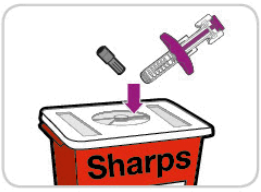
4) Inject Entyvio

- Pull the needle cap straight off.
  - **Do not** touch or pull back the purple plunger.
  - You may see a drop of liquid at the end of the needle. This is normal.
  - **Do not** touch or re-cap the needle.
  - **Do not** use a dropped pre-filled syringe.
  - **Do not** use a pre-filled syringe with a bent or broken needle.
- Throw away the cap.
- Hold the pre-filled syringe with 1 hand and pinch the skin around the injection site with your other hand.
  - Hold the pinch until the injection is completed.
- Insert the needle at about a **45-degree** angle all the way into the pinched skin.
- **Push down on the plunger as far as it will go** to inject all the medicine.
  - Keep pressure on the plunger and take the needle out of the skin.
- **Take your thumb off the plunger** to allow the needle guard to cover the needle.
- You may see a small amount of blood at the injection site. If you do, press on your skin with a cotton ball or gauze.



5) Throw away used material

- Put the used pre-filled syringe in a puncture-resistant container, like a sharps container, immediately after use.
  - Dispose of your sharps container according to your local regulations.
- The rest of the material can be thrown in your household rubbish.



Package leaflet: Information for the patient

Entyvio 108 mg solution for injection in pre-filled pen
vedolizumab

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Entyvio is and what it is used for
2. What you need to know before you use Entyvio
3. How to use Entyvio
4. Possible side effects
5. How to store Entyvio
6. Contents of the pack and other information

1. What Entyvio is and what it is used for

What Entyvio is
Entyvio contains the active substance 'vedolizumab'. Vedolizumab belongs to a group of biological medicines called monoclonal antibodies (MAbs).

How Entyvio works
Entyvio works by blocking a protein on the surface of white blood cells that cause the inflammation in ulcerative colitis and Crohn's disease. This reduces the amount of inflammation.

What Entyvio is used for
Entyvio is used to treat the signs and symptoms in adults of:
- moderately to severely active ulcerative colitis
- moderately to severely active Crohn's disease.

Ulcerative colitis
Ulcerative colitis is a disease that causes inflammation of the large bowel. If you have ulcerative colitis, you will first be given other medicines. If you do not respond well enough or cannot tolerate these medicines, your doctor may give you Entyvio to reduce the signs and symptoms of your disease.

Crohn's disease
Crohn's disease is a disease that causes inflammation of the digestive system. If you have Crohn's disease you will first be given other medicines. If you do not respond well enough or cannot tolerate these medicines, your doctor may give you Entyvio to reduce the signs and symptoms of your disease.

2. What you need to know before you use Entyvio

Do not use Entyvio
- if you are allergic to vedolizumab or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
- if you have an active severe infection - such as TB (tuberculosis), blood poisoning, severe diarrhoea and vomiting (gastroenteritis), nervous system infection.

Warnings and precautions
Talk to your doctor, pharmacist or nurse before using Entyvio.

Tell your doctor, pharmacist or nurse immediately when you first use this medicine, during treatment, and between doses:

- if you experience blurred, loss of or double vision, difficulty speaking, weakness in an arm or a leg, a change in the way you walk or problems with your balance, persistent numbness, decreased sensation or loss of sensation, memory loss or confusion. These may all be symptoms of a **serious and potentially fatal brain condition** known as progressive multifocal leukoencephalopathy (**PML**).

- if you have an **infection**, or think you have an infection – signs include chills, shivering, persistent cough or a high fever. Some infections may become serious and possibly even life-threatening if left untreated.

- if you experience signs of **an allergic reaction** such as wheezing, difficulty breathing, hives, itching, swelling or dizziness. For more detailed information, see allergic reactions in section 4.

- if you are going to receive any **vaccination** or have recently had a vaccination. Entyvio may affect the way you respond to a vaccination.

- if you have cancer, tell your doctor. Your doctor will have to decide if you can still be given Entyvio.

- if you are not feeling any better as vedolizumab may take up to 14 weeks to work in some patients with very active Crohn's disease.

Children and adolescents
Entyvio is not recommended for use in children or adolescents (under 18 years of age) due to the lack of information regarding the use of this medicine in this age group.

Other medicines and Entyvio
Tell your doctor, pharmacist or nurse if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

- Entyvio should not be given with other biologic medicines that suppress your immune system as the effect of this is not known.

Tell your doctor if you have previously taken:
- natalizumab (a medicine for multiple sclerosis) or
- rituximab (a medicine for certain types of cancer and rheumatoid arthritis).

Your doctor will decide if you can be given Entyvio.

Pregnancy and breast-feeding
If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor for advice before taking this medicine.

Pregnancy
The effects of Entyvio in pregnant women are not known. Therefore, this medicine is not recommended for use during pregnancy. You and your doctor should decide if the benefit to you clearly outweighs the potential risk to yourself and your baby.

If you are a woman of childbearing potential, you are advised to avoid becoming pregnant while using Entyvio. You should use adequate contraception during treatment and for at least 4.5 months after the last treatment.

Breast-feeding
Tell your doctor if you are breast-feeding or planning to breast-feed. Entyvio passes into breast milk. There is not enough information on what effect this may have on your baby and on milk production. A decision must be made whether to stop breast-feeding or to stop using Entyvio therapy taking into account the benefit of breast-feeding for your child and the benefit of therapy for you.

Driving and using machines
This medicine has a minor effect on your ability to drive or use tools or machines. A small number of patients have felt dizzy after receiving Entyvio. If you feel dizzy, do not drive or use tools or machines.

Entyvio 108 mg solution for injection contains sodium
This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, that is to say essentially 'sodium-free'.

3. How to use Entyvio

Always use this medicine exactly as your doctor or pharmacist has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

You or your caregiver will be given training on how to use Entyvio injections under the skin (subcutaneous injections).

How much Entyvio you will receive
Treatment with Entyvio is the same for ulcerative colitis and Crohn's disease.

The recommended dose is 108 mg of Entyvio administered by subcutaneous injection once every 2 weeks.

- At the start of treatment, the doctor will give initial doses of Entyvio through a drip into a vein in your arm (intravenous infusion) over about 30 minutes.
- After at least 2 intravenous infusions, you can start receiving Entyvio by a subcutaneous injection. The first subcutaneous injection is given at the time of the next scheduled intravenous infusion, and every 2 weeks thereafter.

Injecting Entyvio
The subcutaneous injections can be given by yourself or a caregiver, after training on how to do it. Instructions are provided at the end of this leaflet.

If you forget to take or miss your Entyvio injection
If you forget or miss a dose, inject the next dose as soon as possible and then every 2 weeks thereafter.

If you stop using Entyvio
Do not stop using Entyvio without talking with your doctor first.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor pharmacist or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects although not everybody gets them.

Serious side effects
Tell your doctor **immediately** if you notice any of the following:

- allergic reactions (may affect up to 1 in 100 people) - the signs may include: wheezing or difficulty breathing, hives, itching of the skin, swelling, feeling sick, redness of skin and
- infections (may affect up to 1 in 10 people) - the signs may include: chills or shivering, high fever or rash

Other side effects
Tell your doctor **as soon as possible** if you notice any of the following:

Very common side effects (may affect more than 1 in 10 people)

- common cold
- joint pain
- headache

Common side effects (may affect up to 1 in 10 people)

- fever
- chest infection
- tiredness
- cough
- flu (influenza)
- back pain
- throat pain
- sinus infection
- itching / itchiness
- rash and redness
- pain in the limb
- muscle cramps
- muscle weakness
- throat infection
- stomach flu
- anal infection
- anal sore
- hard faeces
- bloated stomach
- passing gas
- high blood pressure
- prickling or tingling
- heart burn
- haemorrhoids
- blocked nose
- eczema
- night sweats
- acne (pimples)
- injection site reactions (including pain, swelling, redness or itching)

Uncommon side effects (may affect up to 1 in 100 people)
- redness and tenderness of hair follicle
- throat and mouth yeast infection
- vaginal infection
- shingles (herpes zoster)

Very rare side effects (may affect up to 1 in 10,000 people)
- pneumonia
- blurred vision (loss of sharpness of eyesight)
- sudden, severe allergic reaction which can cause breathing difficulty, swelling, fast heartbeat, sweating, drop in blood pressure, light-headedness, loss of consciousness and collapse (anaphylactic reaction and anaphylactic shock)

Not known (frequency cannot be estimated from the available data)
- lung disease causing shortness of breath (interstitial lung disease)

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Entyvio

- Keep this medicine out of the sight and reach of children.
- Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton after "EXP". The expiry date refers to the last day of that month.
- Entyvio is for single use only.
- Store in a refrigerator (2 °C-8 °C). Keep the pre-filled pen in the original carton in order to protect from light. If needed the pre-filled pen can be left out of the refrigerator in its original carton at room temperature (up to 25 ^{o}C) for up to 7 days. Do not use if left out of the refrigerator for more than 7 days.
- Do not freeze. Do not leave in direct sunlight.
- Do not use this medicine if you notice any particles in the liquid or discolouration (should be colourless to yellow) prior to administration.
- Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Entyvio contains
- The **active substance** is vedolizumab. Each pre-filled pen contains 108 mg of vedolizumab.
- The **other ingredients** are citric acid monohydrate, sodium citrate dihydrate, L-histidine, L-histidine monohydrochloride, L-arginine hydrochloride, polysorbate 80 and water for injections.

What Entyvio looks like and contents of the pack
- Entyvio is a colourless to yellow solution for injection provided in a glass pre-filled pen equipped with an automated needle shield to extend and lock over the needle once the device is removed from the injection site.
- Entyvio is available in a carton containing 1 pre-filled pen and multipacks containing 2 (2x1 pre-filled pens), or 6 (6x1 pre-filled pens). Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Denmark

Manufacturer

Takeda Austria GmbH
St. Peter-Straße 25
4020 Linz
Austria

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
Takeda Belgium
Tél./Tel.: +32 2 464 06 11
takeda-belgium@takeda.com

България
Такеда България
Тел.: +359 2 958 27 36

Česká republika
Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234 722 722

Danmark
Takeda Pharma A/S
Tlf./Tel.: 00 800 6683 8470
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland
Takeda GmbH
Tel.: +49 (0) 800 825 3325

Eesti
Takeda Pharma AS
Tel.: +372 6177 669
info@takeda.ee

Ελλάδα
ΤΑΚΕDA ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6387800
gr.info@takeda.com

España
Takeda Farmacéutica España S.A.
Tel.: +34 917 90 42 22
spain@takeda.com

Lietuva
Takeda, UAB
Tel.: +370 521 09 070

Luxembourg/Luxemburg
Takeda Belgium
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
takeda-belgium@takeda.com

Magyarország
Takeda Pharma Kft.
Tel.: +361 2707030

Malta
Drugsales Ltd
Tel.: +356 21 419070
safety@drugsalesltd.com

Nederland
Takeda Nederland bv
Tel.: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Norge
Takeda AS
Tlf.: +47 6676 3030
infonorge@takeda.com

Österreich
Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel.: +43 (0) 800 20 80 50

Polska
Takeda Pharma sp. z o.o.
Tel.: +48 22 608 13 00

France
Takeda France SAS
Tel.: +33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska
Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96

Ireland
Takeda Products Ireland Ltd.
Tel.: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland
Vistor hf.
Tel.: +354 535 7000
vistor@vistor.is

Italia
Takeda Italia S.p.A
Tel.: +39 06 502601

Κύπρος
A.Potamitis Medicare Ltd
Τηλ: +357 22583333
info@potamitismedicare.com

Latvija
Takeda Latvia SIA
Tel.: +371 67840082

Portugal
Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel.: +351 21 120 1457

România
Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel.: +40 21 335 03 91

Slovenija
Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel.: +386 (0) 59 082 480

Slovenská republika
Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel.: +421 (2) 20 602 600

Suomi/Finland
Takeda Oy
Puh./Tel.: +358 20 746 5000
infoposti@takeda.com

Sverige
Takeda Pharma AB
Tel.: +46 8 731 28 00
infosweden@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Takeda UK Ltd
Tel.: +44 (0)283 064 0902
medinfoemea@takeda.com

This leaflet was last revised in

Other sources of information

This leaflet is available in formats suitable for the blind or partially sighted patient and can be requested from respective local representative of the Marketing Authorisation Holder.

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu.

The following information is intended for healthcare professionals only:

Traceability

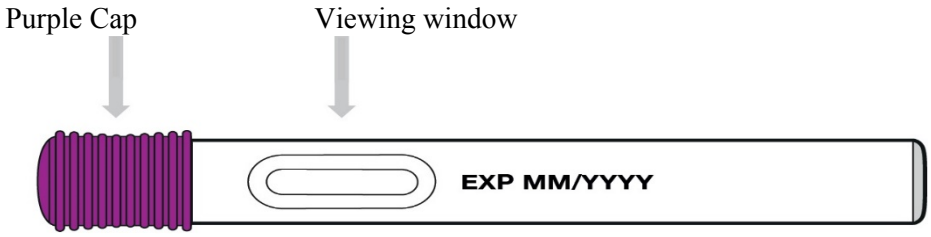
In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded

Instructions for use:

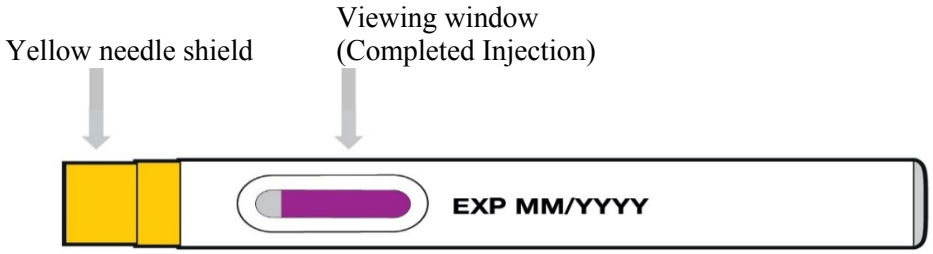
Read and follow these instructions before you inject. Your doctor, nurse or pharmacist should show you how to use the Entyvio pre-filled pen before you use it for the first time.

Your Entyvio single-dose pre-filled pen

Before Use



After Use



1) Place what you need for the injection on a clean a flat surface

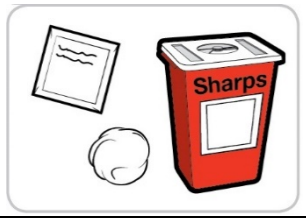
- Take 1 pre-filled pen carton out of the refrigerator.
  - **Do not** use the pre-filled pen if any of the seals on the carton are broken or missing.
  - Check the expiry date (EXP) on the carton. **Do not** use if the expiry date on the carton has passed.

- Wait **30 minutes** to let the pre-filled pen come to room temperature.
  - **Do not** warm the pre-filled pen in any other way.
  - **Do not** let it sit in direct sunlight.
  - **Do not** take the pre-filled pen out of its tray until you are ready to inject.

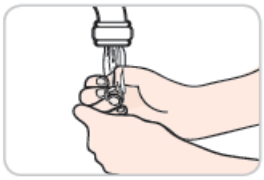
- You will also need:
  - Alcohol pad
  - Cotton ball or gauze
  - Sharps disposal container

Wait 30 minutes

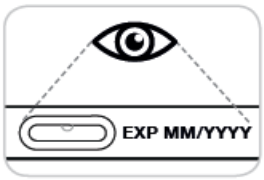




2) Open and check the pre-filled pen

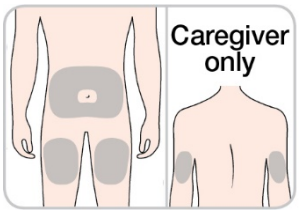


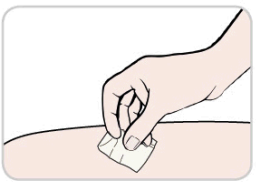


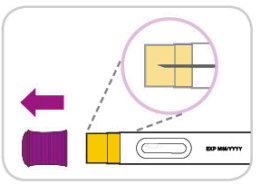


- Wash your hands.
- Peel back the paper on the tray and lift the pre-filled pen out.
- Inspect the pre-filled pen for damage.
  - **Do not** use the pre-filled pen if any part of it is damaged.
- Check the expiry date on the pre-filled pen.
  - **Do not** use if the expiry date on the pre-filled pen has passed.
- Check the medicine. It should be colourless to yellow.
  - **Do not** use the pre-filled pen if the medicine is cloudy or has particles floating in it.
- You may see air bubbles in the pre-filled pen. This is normal.
  - **Do not** shake

3) Prepare the injection site





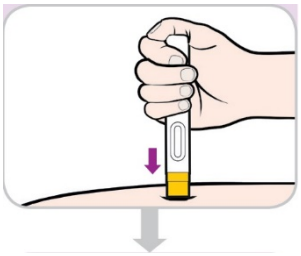


- **Choose an injection site** on your bare skin from 1 of the following.
  - Front of the thighs, or
  - Stomach area (abdomen) except for the area 5 cm around the belly button (navel), or
  - Back of the upper arm (only if a caregiver gives the injection).
- Use a new injection site or a different area within the same injection site for each injection.
  - **Do not** inject into moles, scars, bruises, or skin that is tender, hard, red, or damaged.
- Wipe the chosen site with an alcohol pad. Let your skin dry.
  - **Do not** touch this area again before you inject.
- Pull the purple cap straight off and throw it away.
  - **Do not** put or press thumb, fingers or hand over the yellow needle shield.
  - **Do not** re-cap the pre-filled pen.
  - **Do not** use a dropped pre-filled pen.

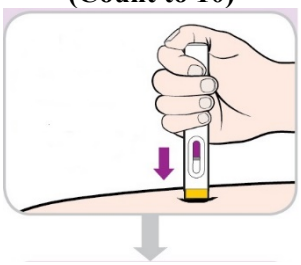
4) Inject Entyvio

- Hold the pre-filled pen so you can see the viewing window.
- Place the pre-filled pen at **90 degrees** to the injection site.
  - Be sure the **yellow end is toward the injection site.**
  - **Do not** push down until you are ready to inject.
- **Push down on the pre-filled pen as far as it will go** to begin the injection.
- **Hold and count to 10** while pushing down with constant pressure. This will allow all of the medicine to be injected.
  - You may hear 2 clicks, one at the start and one near the end of the injection.
- **Confirm that the viewing window is filled with purple** before you stop pushing.
  - You will see a small amount of grey in the window. This is normal.
- Lift the pre-filled pen from the injection site.
  - The yellow needle shield will drop down and lock over the needle.
  - If the viewing window did not fill completely, call your doctor, nurse or pharmacist. You may not have received your full dose of medicine.
- You may see a small amount of blood at the injection site. If you do, press on your skin with a cotton ball or gauze.

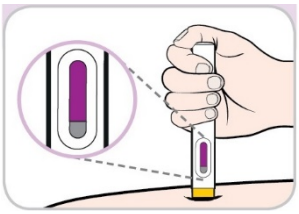
PUSH



HOLD
(Count to 10)

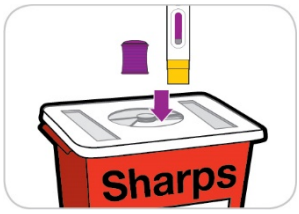


CONFIRM



5) Throw away used material

- Put the used pre-filled pen in a puncture-resistant container, like a sharps container, immediately after use.
  - Dispose of your sharps container according to your local regulations.
- The rest of the material can be thrown away in your household rubbish.



1. 医薬品の名称

Entyvio 108 mg 注射液（プレフィルドシリンジ入り）
Entyvio 108 mg 注射液（プレフィルドペン入り）

2. 成分・含量

Entyvio 108 mg 注射液（プレフィルドシリンジ入り）
プレフィルドシリンジ 1 本につき、0.68 mL 中にベドリズマブ 108 mg を含む。

Entyvio 108 mg 注射液（プレフィルドペン入り）
プレフィルドペン 1 本につき、0.68 mL 中にベドリズマブ 108 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）細胞を用いた組換え DNA 技術により製造されるヒト化 IgG1 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

注射液。
無色から黄色の溶液。

4. 臨床的特徴

4.1 効能・効果

潰瘍性大腸炎
抗 TNFα 抗体又は従来の治療に対し、効果不十分、効果減弱、又は不耐である、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 TNFα 抗体又は従来の治療に対し、効果不十分、効果減弱、又は不耐である、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を提供すること。

用量
潰瘍性大腸炎及びクローン病
少なくとも 2 回の点滴静注後における維持療法としてのベドリズマブ皮下注の推奨用法・用量は、108 mg の 2 週ごとの皮下投与である。初回の皮下投与は、次回予定の静脈内投与に代えて実施し、その後 2 週ごとに投与する。静脈内投与レジメンについては、Entyvio 300 mg 点滴用濃縮粉末製剤 SmPC の 4.2 項を参照のこと。

ベドリズマブ皮下注製剤による維持療法で効果が減弱した患者が投与頻度を増やすことでベネフィットを得ら

れるかどうかを判断するための十分なデータは得られていない。

維持療法中のベドリズマブ皮下注製剤からベドリズマブ静注製剤への移行に関するデータはない。

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。

再治療及び投薬欠落
ベドリズマブ皮下注用の投与を中断した場合、又は患者が予定されていたベドリズマブ皮下注用の投与を行わなかった場合には、患者に対して次回の皮下注射を速やかに行い、その後 2 週ごとに投与するように指示すること。臨床試験での治療中断期間は最長 46 週間であったが、ベドリズマブ皮下注用の投与再開時に副作用及び注射部位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）。

特殊な集団
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。

小児集団
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。

投与方法
Entyvio 注射液（プレフィルドシリンジ又はプレフィルドペン入り）は皮下注射専用である。
医師が妥当と判断した場合には、患者又は介護者は、正しい皮下注射手技に関する適切なトレーニングを受けた後においてベドリズマブ皮下注用を注射投与することができる。プレフィルドシリンジ又はプレフィルドペンを使用した総合的な投与方法の説明を添付文書に記載する。
調製方法及び取扱い上の注意の詳細な説明については、6.6 項を参照のこと。

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（TB）、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
トレーサビリティ
生物学的製剤のトレーサビリティを改善するため、投与した製品の名称及びロット番号を明確に記録すること。

過敏症反応

臨床試験では、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）。

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、適切な治療を開始しなければならない（4.3 項を参照）。

感染症

ベドリズマブは、腸管選択的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）ウイ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 $\alpha_4\beta_7$ インテグリンと統合することにより、腸管選択的な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ったが、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。

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。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。その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、完全にはわかっておらず、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 TNFα 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）。

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）。

ナトリウム含量

本剤は 1 回の投与量あたり 1 mmol 未満（23 mg）のナトリウムを含有している。実質的に 「ナトリウム無添加」である。

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っ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こと。

妊婦

妊婦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）。
予防的手段として、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らない限り、本剤の使用を避けることが望ましい。

授乳婦

ベドリズマブはヒトの乳汁中で検出されている。本剤が乳児に与える影響や乳汁産生への影響は不明である。本剤を投与された活動性潰瘍性大腸炎又はクローン病の授乳婦を対象として本剤の乳汁中濃度を評価した乳汁分泌試験では、ヒトの乳汁中ベドリズマブ濃度は、ベドリズマブの過去の試験で得られた母体血清中濃度の約 0.4%~2.2%であった。乳児が摂取したベドリズマブの推定平均 1 日用量は 0.02 mg/kg/日であり、これは体重で調整した母体の平均 1 日用量の約 21%である。

妊孕性

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おり、本剤は自動車運転及び機械操作にわずかではあるが影響を及ぼす。

4.8 副作用

安全性プロファイルの要約

最も多く報告された副作用は、感染症（鼻咽頭炎、上気道感染、気管支炎、インフルエンザ、及び副鼻腔炎等）、頭痛、悪心、発熱、疲労、咳嗽、関節痛であった。

ベドリズマブを皮下投与した患者では、注射部位反応を除き、ベドリズマブを静脈内投与した臨床試験で認められた安全性プロファイルと比較して、全体的な安全性プロファイル及び副作用に臨床的に重要な差は認められなかった。（皮下投与）。

副作用一覧表

以下の副作用一覧表は、臨床試験及び製造販売後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）、very rare（1/10,000 未満）、not known（入手可能なデータから推定不能）。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、外陰部腟カンジダ症、口腔カンジダ症、帯状疱疹
	Very rare	肺炎
免疫系障害	Very rare	アナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック
神経系障害	Very common	頭痛
	Common	錯感覚
眼障害	Very rare	霧視
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
	Not known	間質性肺疾患
胃腸障害	Common	肛門膿瘍、裂肛、悪心、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	筋痙縮、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 注射部位反応[#]
	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

*注記する場合を除き、発現頻度は静脈内投与による臨床試験データに基づいている。

[#]皮下投与のみ。

特定の副作用の説明

注射部位反応

注射部位反応（疼痛、浮腫、紅斑又はそう痒症を含む）は、ベドリズマブ皮下注用投与を受けた患者の 5.1%で報告された（併合安全性解析）。また、治験薬の投与中止及び投与スケジュールの変更に至った注射部位反応はいずれもなかった。注射部位反応の大半は 1～4 日以内に回復した。ベドリズマブ皮下注用の投与後においてアナフィラキシーは報告されなかった。

感染症

ベドリズマブ静脈内投与用のプラセボ対照試験である GEMINI 1 及び 2 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。

ベドリズマブ静脈内投与用のプラセボ対照試験である GEMINI 1 及び 2 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ベドリズマブ静脈内投与用の非盲検対照試験では、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。

ベドリズマブ皮下注製剤の臨床試験における感染症の発現率は 0.26/人・年であった。主な感染症は鼻咽頭炎、上気道感染、気管支炎及びインフルエンザであった。

ベドリズマブ皮下注製剤の臨床試験における重篤な感染症の発現率は、ベドリズマブ皮下注製剤の投与を受けた患者で 0.02/患者年であった。

ベドリズマブを静脈内投与及び皮下投与した臨床試験において、ベドリズマブを投与した BMI が 30 kg/m 2 以上の患者における感染症の発現率は、BMI が 30 kg/m 2 未満の患者よりも高かった。

ベドリズマブ静注製剤及び皮下注製剤の臨床試験において、ベドリズマブを投与した患者では、抗 TNFα 抗体による治療歴がある患者の方が、治療歴がない患者よりも重篤な感染症の発現率がわずかに高かった。

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、Appendix V に示す the national reporting system 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）が静脈内投与されている。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

5.1 薬力学的特性

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.）

作用機序

ベドリズマブは、腸選択的な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、消化管内での 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、潰瘍性大腸炎患者及びクローン病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、腸ホーミングメモリーヘルパー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、腸ホーミングメモリーヘルパー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）。

免疫原性
ベドリズマブの投与中に本剤に対する抗体が発現することがあるが、そのほとんどが中和抗体である。抗ベドリズマブ抗体の形成はベドリズマブのクリアランス増加及び臨床的寛解率の低下と関連している。

薬力学的作用
2～10 mg/kg の用量範囲でベドリズマブ静脈内投与用について検討した臨床試験では、患者の腸免疫監視に関与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$CD4^+$細胞/$CD8^+$細胞の比が変化しなかったことから明らかなように、ベドリズマブは$CD4^+$及び$CD8^+$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った。これらのデータは、ヒト以外の霊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った結果と一致する。

臨床的有効性及び安全性
潰瘍性大腸炎－ベドリズマブ静脈内投与用
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 1 試験）で、中等症かから重症（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静脈内投与用の有効性及び安全性が検証された。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 TNFα 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 1 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§	5%	17%†
粘膜治癒率¶	25%	41%‡

*p<0.0001

†p≤0.001

‡p<0.05

§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

¶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 TNFα 抗体治療歴のない患者と抗 TNFα 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 1 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 1 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 IV 群 （8 週間 1 回投与） N = 122	ベドリズマブ IV 群 （4 週間 1 回投与） N = 125
臨床的寛解率	16%	42%†	45%†
臨床的改善持続率 ¶	24%	57%†	52%†
粘膜治癒率	20%	52%†	56%†
臨床的寛解持続率#	9%	20%§	24%‡
コルチコステロイド不使用での臨床的寛解率♠	14%	31%§	45%†

*プラセボ群には、0 週及び 2 週にベドリズマブの投与を受け、6 週から 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<0.0001

‡p<0.001

§p<0.05

¶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

#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 196 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。

潰瘍性大腸炎－ベドリズマブ皮下注用

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（VISIBLE 1 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皮下注用の有効性及び安全性が検証された。VISIBLE 1 試験において、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 TNFα 抗体による治療など）で不応であった患者を当該試験に登録した（n=383）（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。

非盲検下でのベドリズマブ静注製剤の投与により 6 週目に臨床的改善を達成した患者は無作為化に適格とした。52 週においてエンドポイントを評価するため、ベドリズマブ静脈内投与用を非盲検下で投与し、6 週に臨床的改善がみられた患者 216 例（56.4%）を二重盲検法で無作為化し（2:1:1）、ベドリズマブ皮下注用 108 mg を 2 週毎、ベドリズマブ静脈内投与用 300 mg を 8 週毎又はプラセボのいずれかを投与した。
ベドリズマブ及びプラセボを投与した群を通じて、ベースラインの患者特性は類似していた。全患者におけるベースライン Mayo スコアは、約 62%が 9～12（重症潰瘍性大腸炎）、約 38%が 6～8（中等症潰瘍性大腸炎）であった。

主要評価項目である寛解は、ベドリズマブ静注製剤による導入療法の 6 週目に改善を認めた患者において、52 週目の完全 Mayo スコアが 2 ポイント以下かつ個々のサブスコアが 1 ポイントを超えないことと定義した。

臨床効果は以下の低下と定義した.
完全 Mayo スコアが 3 ポイント以上かつベースラインから 30%以上であり、それとともに直腸出血サブスコアが 1 ポイント以上減少するか、あるいは直腸出血サブスコアの絶対値が 2 ポイント以下で、かつ個々のサブスコアが 1 ポイントを超えない。
主要及び副次的エンドポイントの評価結果を表 4 に示す。

表 4. VISIBLE 1 試験 52 週時点の有効性の結果

エンドポイント [a]	プラセボ群 [b] N=56	ベドリズマブ SC 108 mg 群（2週間1回投与） N=106	ベドリズマブ IV 300 mg 群（8 週間 1 回投与） N=54	治療差の推定値 [c] (95% CI) ベドリズマブ SC とプラセボとの比較	P 値 [c]
臨床的寛解率 [d]	14.3%	46.2%	42.6%	32.3 (19.7, 45.0)	P<0.001
粘膜治癒率 [e]	21.4%	56.6%	53.7%	35.7 (22.1, 49.3)	P<0.001
臨床的改善持続率 [f]	28.6%	64.2%	72.2%	36.1 (21.2, 50.9)	P<0.001
臨床的寛解持続率 [g]	5.4%	15.1%	16.7%	9.7 (-6.6, 25.7)	p=0.076 (NS)
コルチコステロイド不使用での寛解率 [h]	8.3%	28.9%	28.6%	20.6 (-4.5, 43.7)	p=0.067 (NS)

[a] エンドポイントは、第 I 種過誤を 5%に抑制する固定順検定の実施順序によって表示している。
[b] プラセボ群には、0 週及び 2 週にベドリズマブ静脈内投与用の投与を受け、6 週から 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。
[c] 全エンドポイントの治療差の推定値及び p 値は、Cochrane-Mantel- Haenszel 法に基づいて算出した。
[d] 臨床的寛解率：52 週時点において完全 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
[e] 粘膜治癒率：Mayo 内視鏡サブスコアが 1 以下の患者の割合
[f] 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
[g] 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
[h] 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、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。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患者数の内訳；プラセボ群：24 例、ベドリズマブ皮

下注用群：45 例、ベドリズマブ静脈内投与用群：21 例。
NS=非有意（両側 p 値>0.05）

抗 TNFα 抗体治療に不応であった患者（37%；n=80）及び抗 TNFα 抗体治療歴のない患者（63%；n=136）のサブグループを対象に主要及び副次的エンドポイントを解析した。これらの部分集団でプラセボ及びベドリズマブの皮下投与を受けた被験者の結果を表 5 に示す。

表 5. 過去の抗 TNF α 抗体治療に対する反応別に解析した 52 週時点の VISIBLE 1 試験結果

	2 週間 1 回投与 プラセボ	ベドリズマブ SC 108 mg
抗 TNFα 抗体治療に不応患者	n = 19	n = 39
臨床的寛解	5.3%	33.3%
粘膜治癒率	5.3%	46.2%
臨床的改善持続率	15.8%	66.7%
臨床的寛解持続率	0%	2.6%
コルチコステロイド不使用での寛解率[(a)]	8.3%	27.3%
抗 TNFα 抗体治療歴のない患者	n = 37	n = 67
臨床的寛解	18.9%	53.7%
粘膜治癒率	29.7%	62.7%
臨床的改善持続率	35.1%	62.7%
臨床的寛解持続率	8.1%	22.4%
コルチコステロイド不使用での寛解率[(b)]	8.3%	30.4%

(a)抗 TNFα 抗体治療に不応であり、ベースライン時に経口ステロイドを使用していた被験者は、プラセボ群が 12 例、ベドリズマブ皮下注群が 22 例であった。
(b)抗 TNFα 抗体治療歴がなく、ベースライン時に経口ステロイドを使用していた患者は、プラセボ群が 12 例、ベドリズマブ皮下注群が 23 例であった。
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 EQ-5D により、健康関連 QOL（HRQOL）が評価された。仕事の生産性は仕事の生産性及び活動障害質問票（WPAI-UC）により評価した。ベドリズマブ皮下注群では、プラセボ群と比較して Week 52 時点で IBDQ スコア、EQ-5D スコア及び WPAI-UC スコアの改善が維持されていた。
進行中の非盲検延長試験では、VISIBLE-1 試験を完了した患者を参加適格とし、潰瘍性大腸炎及びクローン病の患者を対象にベドリズマブ皮下注用による治療の長期的な安全性及び有効性を評価した。
6 週時に臨床的改善を達成しなかった VISIBLE-1 試験の患者に対して、6 週時に 3 回目のベドリズマブ 300 mg 投与を点滴静注により行った。6 週目に 3 回目のベドリズマブ 300 mg 静脈内点滴投与を受けた患者のうち、79.7%（114/143 例）が 14 週目に臨床効果を達成した。14 週目に臨床的奏効を達成した患者を非盲検継続投与試験に登録し、ベドリズマブ 108 mg を 2 週ごとに皮下投与することとした。部分 Mayo スコア（完全 Mayo スコアの 4 つの下位尺度のうち 3 つ［排便回数、血便、及び医師による全般的評価］を含む標準的な尺度）によって臨床的寛解を評価したところ、非盲検延長試験でベドリズマブ皮下注用に切り替えた後の 40 週時において、これらの患者の 39.2%（102 例中 40 例）が臨床的寛解を達成した。
VISIBLE-1 試験のベドリズマブ静脈内投与用群の患者に対して、ベドリズマブ 300 mg を 0、2 及び 6 週目、並び

にその後 52 週目まで 8 週間に 1 回、点滴静注により投与した。52 週時において、これらの患者を非盲検延長試験に組み入れ、ベドリズマブ皮下注用 108 mg を 2 週間に 1 回投与した。部分 Mayo スコアによって臨床的寛解を評価したところ、非盲検延長試験でベドリズマブ皮下注用に切り替えた後の 24 週時において、患者の 77%が臨床的寛解を維持した。

クローン病ーベドリズマブ皮下注用

2 件の臨床試験（GEMINI 2 試験及び GEMINI 3 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）の治療に対するベドリズマブ静脈内投与用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 TNFα 抗体による治療など）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 2 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 週及び 2 週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 6 を参照）であった。

GEMINI 2 試験では、0 週及び 2 週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 7 を参照）。

GEMINI 3 試験は、少なくとも 1 つの従来治療で不応であり、かつ抗 TNFα 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 TNFα 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 TNFα 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 TNFα 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 6 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 6. GEMINI 2 試験（6 週時点）及び GEMINI 3 試験（6 週及び 10 週時点）の有効性の結果

試験 エンドポイント	**プラセボ群**	**ベドリズマブ IV 群**
GEMINI 2 試験		
6 週時点の臨床的寛解率		
全患者集団	7% (n = 148)	15%* (n = 220)
抗 TNFα 抗体治療に不応であった患者	4% (n = 70)	11% (n = 105)

抗 TNFα 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%[†] (n = 220)
抗 TNFα 抗体治療に不応であった患者	23% (n = 70)	24% (n = 105)
抗 TNFα 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[‡]	-0.5 (n = 147)	-0.9 (n = 220)
GEMINI 3 試験		
6 週時点の臨床的寛解率		
全患者集団[‡]	12% (n = 207)	19% (n = 209)
抗 TNFα 抗体治療に不応であった患者[¶]	12% (n = 157)	15%[§] (n = 158)
抗 TNFα 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 TNFα 抗体治療に不応であった患者[¶,‡]	12% (n = 157)	27% (n = 158)
抗 TNFα 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[#,¶]		
全患者集団	8% (n = 207)	15% (n = 209)
抗 TNFα 抗体治療に不応であった患者[¶,‡]	8% (n = 157)	12% (n = 158)
抗 TNFα 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^	23% (n = 207)	39% (n = 209)
抗 TNFα 抗体治療に不応であった患者[‡]	22% (n = 157)	39% (n = 158)
抗 TNFα 抗体治療を受けていなかった患者^	24% (n = 50)	39% (n = 51)

*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 7 GEMINI 3 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 IV 群 （8 週間 1 回投与）	ベドリズマブ IV 群 （4 週間 1 回投与）

		N=154	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§	16%	32%‡	29%‡
臨床的寛解持続率¶	14%	21%	16%

*プラセボ群には、0 週及び 2 週にベドリズマブの投与を受け、6 週から 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、クローン病に対する寛解導入に有効であると考えられる。GEMINI 2 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 3 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 2 試験では、患者の約半数が抗 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 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 2 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 2 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 週及び 2 週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 週から 52 週まで）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 196 週間認められた。
GEMINI 2 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。

クローン病ーベドリズマブ皮下注用

52 週目の有効性評価項目を評価した無作為化二重盲検プラセボ対照試験において、中等症から重症の活動期クローン病（CDAI スコア 220-450）の成人患者にベドリズマブを皮下投与したときの有効性及び安全性が示された（VISIBLE 2）。VISIBLE 2 試験では、副腎皮質ステロイド、免疫調節薬及び/又は TNFα 拮抗薬（一次無効例を含む）を含む従来の治療で効果不十分、効果減弱又は不耐であった患者（644 例）が登録された。安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を許可した。

6 週目に非盲検下でベドリズマブ静注製剤を投与して改善を認めた患者を無作為化した。52 週目の評価項目の評価のために、409 例（64%）をベドリズマブ 108 mg を 2 週ごとに皮下投与する群（275 例）とプラセボを 2 週ごとに皮下投与する群（134 例）に無作為に割り付け、二重盲検下で投与した（2:1）。

ベースラインの人口統計学的特性は、ベドリズマブ群とプラセボ群で類似していた。ベースラインの CDAI は、全体の約 41%が＞330（重症のクローン病）、約 59%が≤330（中等症のクローン病）であった。

6 週目から、 clinical response（CDAI スコアがベースラインから 70 ポイント以上減少と定義）を達成しコルチコステロイドを投与中の患者は、コルチコステロイドの漸減レジメンを開始する必要があった。主要評価項目は、52 週時に臨床的寛解（CDAI スコア≤150）が得られた患者の割合であった。副次評価項目は、52 週目に著明改善（CDAI スコアがベースラインから 100 ポイント以上減少）を示した患者の割合、52 週目にステロイドフリー寛解（ベースライン時に経口ステロイドを使用していたがステロイドの投与を中止し、寛解状態にあった患者）を示した患者の割合、及び 52 週目に寛解（CDAI スコアが 150 以下）を示した TNFα 拮抗薬未治療患者の割合であった。

主要評価項目及び副次評価項目の結果は表 8 のとおりであった。

表 8. 投与 52 週時の VISIBLE 2 の有効性の結果

評価項目[*]	プラセボ[†] n = 134	ベドリズマブ皮下注用 108 mg（2 週間 1 回投与） n = 275	治療差の推定[‡] (95% CI) ベドリズマブ皮下注用とプラセボとの比較	p 値[‡]
臨床的寛解率[§]	34.3%	48.0%	13.7 (3.8, 23.7)	p = 0.008
臨床効果の増強率[#]	44.8%	52.0%	7.3 (-3.0, 17.5)	p = 0.167 (NS)
コルチコステロイド不使用での寛解率[**]	18.2%	45.3%	27.1 (11.9, 42.3)	p = 0.002[‡‡]
抗 TNFα 抗体治療歴なしの患者における寛解率[††]	42.9%	48.6%	4.3 (-11.6, 20.3)	p = 0.591[‡‡]

[*]評価項目は、第 1 種の過誤を 5%に制御するために固定順序検定を実施した順序で示す。
[†]プラセボ群には、0 週目及び 2 週目に vedolizumab 静注製剤を投与され、6 週目から 52 週目までプラセボを投与する群に無作為に割り付けられた被験者が含まれる。
[‡]すべての評価項目の投与群間差及び p 値の推定は Cochrane Mantel Haenszel 法に基づく
[§]臨床的寛解率:52 週目の CDAI スコアが 150 以下
[#]臨床効果の増強: ≥ 52 週目の CDAI スコアがベースライン（0 週目）から 100 ポイント減少
[**]コルチコステロイド不使用での寛解率: ベースライン時に経口コルチコステロイドを使用していたが、コルチコステロイドの投与を中止し、 52 週時に臨床的寛解が認められた患者。ベースライン時に経口ステロイドを使用していた患者数は、プラセボ群が 44 例、Vedolizumab 皮下注群が 95 例であった。
[††]抗 TNFα 抗体治療歴なしの患者における臨床的寛解率 (52 週時点での CDAI スコア ≤ 150) (n = 63 プラセボ; [n =] 107 ベドリズマブ皮下注用)
[‡‡]名目上の p 値
NS = 有意差なし (両側 p 値 > 0.05)

主要及び副次評価項目を、抗 TNFα 抗体による前治療を受けたことがない患者（42%;170 例）、抗 TNFα 抗体による前治療が無効であった患者（51%;210 例）、及び抗 TNFα 抗体による前治療を受けたが治療無効ではなかった患者（7%;29 例）の部分集団で解析した。これらの部分集団でプラセボ及びベドリズマブの皮下投与を受けた被験者の結果を表 9 及び表 10 に示す。

表 9.抗 TNFα 抗体治療歴なしの患者における 52 週時の有効性の結果（VISIBLE 2）

評価項目	プラセボ n = 63	ベドリズマブ皮下注用 108 mg（2 週間 1 回投与） n = 107	治療差 (95% CI) ベドリズマブ皮下注用とプラセボとの比較
臨床的寛解率	42.9%	48.6%	4.3 (-11.6, 20.3)
臨床効果の増強率	47.6%	54.2%	4.4 (-11.6, 20.3)
コルチコステロイド不使用での寛解率[**]	18.2%	41.0%	22.8 (-3.2, 46.8)

[**]抗 TNFα 抗体による前治療歴がなく、ベースライン時に経口ステロイドを使用していた患者は、プラセボ群で 22 例、ベドリズマブ皮下注群で 39 例であった。

表 10. 抗 TNFα 抗体治療に失敗した被験者における 52 週後の有効性の結果（VISIBLE 2）

評価項目	プラセボ n = 59	ベドリズマブ皮下注用 108 mg（2 週間 1 回投与） n = 151	治療差 (95% CI) ベドリズマブ皮下注用とプラセボとの比較
臨床的寛解率	28.8%	46.4%	17.6 (3.8, 31.4)
臨床効果の増強率	45.8%	49.0%	3.2 (-11.8, 18.2)
コルチコステロイド不使用での寛解率**	15.0%	46.2%	31.2 (5.2, 54.5)

**抗 TNFα 抗体治療に失敗し、ベースライン時に経口ステロイドを使用していた被験者は、プラセボ群が 20 例、ベドリズマブ皮下注群が 52 例であった。

HRQOL は、疾患特異的評価法である IBDQ 及び一般的な尺度である EQ 5 D（EQ 5 D VAS を含む）により評価した。仕事の生産性は WPAI CD により評価した。ベドリズマブ皮下注群では、プラセボ群と比較して 52 週目の IBDQ、EQ-5 D 及び WPAI CD スコアの改善が維持された。
VISIBLE 2 試験を完了した患者は、潰瘍性大腸炎又はクローン病患者を対象としてベドリズマブ皮下注製剤の長期安全性及び有効性を評価する実施中の非盲検継続投与試験への登録に適格とした。

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 つ又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（小児等への投与に関する情報については 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。

吸収
0 週目及び 2 週目に 30 分かけてベドリズマブ静脈内投与用 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±15.51）、クローン病患者では 26.8 mcg/mL（SD±17.45）であった。ベドリズマブ静脈内投与用の試験では、6 週目から、患者はベドリズマブ静脈内投与用 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±7.24）及び 38.3 mcg/mL（SD±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±9.08）及び 34.8 mcg/mL（SD±22.55）であった。潰瘍性大腸炎患者又はクローン病患者にベドリズマブ皮下注用を投与した試験では、6 週目から、患者はベドリズマブ皮下注用 108 mg の 2 週間 1 回投与を受けた。定常状態における平均血清中トラフ濃度は、潰瘍性大腸炎患者で 35.8 mcg/mL（標準偏差±15.2）、クローン病患者で 31.4 mcg/mL（標準偏差±14.7）であった。単回静脈内投与後と比較すると、108 mg 単回皮下投与後におけるベドリズマブの相対的バイオアベイラビリティは約 75%であった。最高血清中濃度到達時間（tmax）の中央値は 7 日（範囲:3~14 日）であり、最高血清中濃度（Cmax）の平均値は 15.4 mcg/mL（標準偏差±3.2）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 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
静脈内投与及び皮下投与データに基づく母集団薬物動態解析から、ベドリズマブのクリアランスは約 0.162 L/日（線形消失経路）、血清中半減期は 26 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、及び抗 TNFα 抗体による治療歴がある場合には、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。

線形性
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、遺伝毒性試験、癌原性試験、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、$\alpha_4\beta_7$ 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ったが、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、β7 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っ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った。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った。

6. 製剤学的特徴
6.1 添加物一覧
クエン酸一水和物

クエン酸ナトリウム二水和物
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
ポリソルベート 80
注射用滅菌水

6.2 配合禁忌
配合変化試験の結果が得られていないため、本剤を他の医薬品と混合してはならない。

6.3 有効期間
24 ヵ月

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。遮光のためにプレフィルドシリンジ又はプレフィルドペンを外装箱内にて保存すること。
冷凍しないこと。

必要に応じて、プレフィルドシリンジ及びプレフィルドペンを元の外装箱内に収めたまま冷蔵庫から取り出し、最長 7 日間、室温（25 度以下）で放置することができる。冷蔵庫から取り出した後 7 日間を過ぎたプレフィルドシリンジ及びプレフィルドペンを使用しないこと。

6.5 容器の種類及び内容
Entyvio 108 mg 注射液（プレフィルドシリンジ入り）
固定 27 ゲージ薄壁 1.27 cm 針を装着した 1 mL タイプ I ガラス製シリンジに充填した注射液。シリンジには、プラスチック製シェル内に収められたゴム製針カバー及びゴム製ストッパーが付属している。
ベドリズマブ皮下注用プレフィルドシリンジは 1 回投与分の使い捨て薬剤送達システムであり、手動により注射操作を行う。各プレフィルドシリンジには、注射が完了すると作動し、針を覆う保護具を延長・固定する安全機構が装備されている。
プレフィルドシリンジ 1 本入りパック、及びプレフィルドシリンジ 2 本入り（1 本入り 2 パック）又は 6 本入り（1 本入り 6 パック）のマルチパック。

Entyvio 108 mg 注射液（プレフィルドペン入り）
1 mL タイプ I ガラス製シリンジ及び固定 27 ゲージ薄壁 1.27 cm 針を装着したプレフィルドペンに充填した注射液。シリンジには、プラスチック製シェル内に収められたゴム製針カバー及びゴム製ストッパーが付属している。
ベドリズマブ皮下注用プレフィルドペンは 1 回投与分の使い捨て薬剤送達システムであり、機構的に注射操作を行う。各プレフィルドペンには、注射部位から器具を取り外すと、針を覆うように延長・固定される自動針シールドが装備されている。
プレフィルドペン 1 本入りパック、及びプレフィルドペン 2 本入り（1 本入り 2 パック）又は 6 本入り（1 本入り 6 パック）のマルチパック。

全パックサイズが販売されているとは限らない。

6.6 廃棄及びその他の取扱いに関する特別な注意

投与方法

プレフィルドシリンジ又はプレフィルドペンを冷蔵庫から取り出した後、注射前に 30 分間放置し、溶液を室温に戻す。プレフィルドシリンジ又はプレフィルドペンを直射日光下に放置しないこと。

冷凍しないこと。冷凍した場合には使用しないこと。

本剤溶液に微粒子、変色がないか、投与前に目視で確認すること。溶液は無色から黄色を呈する。微粒子又は変色がみられる場合、プレフィルドシリンジ及びプレフィルドペンを使用しないこと。

各プレフィルドシリンジ又はプレフィルドペンは使い捨てである。

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. 販売業者

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Denmark

8. 販売承認番号

Entyvio 108 mg 注射液（プレフィルドシリンジ入り）

EU/1/14/923/002 1 プレフィルドシリンジ

EU/1/14/923/003 マルチパック: 2 (2 パック入り包装)プレフィルドシリンジ

EU/1/14/923/004 マルチパック: 6 (6 パック入り包装) プレフィルドシリンジ

Entyvio 108 mg 注射液（プレフィルドペン入り）

EU/1/14/923/005 1 プレフィルドペン

EU/1/14/923/006 マルチパック: 2 (2 パック入り包装) プレフィルドペン

EU/1/14/923/007 マルチパック: 6 (6 パック入り包装) プレフィルドペン

9. 初回承認取得日／承認更新日

初回承認日：2014 年 5 月 22 日

最終承認更新日：2018 年 12 月 12 日

10. 本文書の改訂日

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

Version [redacted]

[redacted]

2ページ～46ページ目は非公表のため削除した

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）アダリムマブ（遺伝子組換え）） 2
表 1.7-2　同種同効品一覧表（トファシチニブクエン酸塩、ゴリムマブ（遺伝子組換え）、インフリキシマブ（遺伝子組換え） 5

1.7 同種同効品一覧表

同種同効品としてベドリズマブ（遺伝子組換え）、アダリムマブ（遺伝子組換え）、トファシチニブクエン酸塩、ゴリムマブ（遺伝子組換え）、インフリキシマブ（遺伝子組換え）を含有する製品を選定し、これら製品の添付文書を添付した。

最新の添付文書を参照すること

表 1.7-1　同種同効品一覧表（ベドリズマブ（遺伝子組換え）アダリムマブ（遺伝子組換え））

販売名	エンタイビオ皮下注 108 mg ペン エンタイビオ皮下注 108 mg シリンジ	エンタイビオ点滴静注用 300 mg	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 0.4 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
一般名	ベドリズマブ（遺伝子組換え）	ベドリズマブ（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
会社名	武田薬品工業株式会社	武田薬品工業株式会社	アッヴィ合同会社

表 1.7-1　同種同効品一覧表（ベドリズマブ（遺伝子組換え）アダリムマブ（遺伝子組換え））（続き）

販売名	エンタイビオ皮下注 108 mg ペン エンタイビオ皮下注 108 mg シリンジ	エンタイビオ点滴静注用 300 mg	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 0.4 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
効能又は効果	中等症から重症の潰瘍性大腸炎の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）	・中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） ・中等症から重症の活動期クローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）	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 0.4 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 20 mg シリンジ 0.2 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 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） 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） 化膿性汗腺炎 壊疽性膿皮症 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 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）

表 1.7-1　同種同効品一覧表（ベドリズマブ（遺伝子組換え）アダリムマブ（遺伝子組換え））（続き）

<table>
<tr><td>販売名</td><td>エンタイビオ皮下注 108 mg ペン
エンタイビオ皮下注 108 mg シリンジ</td><td>エンタイビオ点滴静注用 300 mg</td><td>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 0.4 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</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>（参考）
<table>
<tr><td rowspan="2"></td><td colspan="3">ヒュミラ皮下注</td></tr>
<tr><td>20 mg シリンジ 0.2 mL</td><td>40 mg シリンジ 0.4 mL
40 mg ペン 0.4 mL</td><td>80 mg シリンジ 0.8 mL
80 mg ペン 0.8 mL</td></tr>
<tr><td>関節リウマチ</td><td>－</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>化膿性汗腺炎</td><td>－</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>壊疽性膿皮症</td><td>－</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬</td><td>－</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>強直性脊椎炎</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></tr>
<tr><td>腸管型ベーチェット病</td><td>－</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>クローン病</td><td>－</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>潰瘍性大腸炎</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎</td><td>－</td><td>○</td><td>○</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>添付文書改訂日</td><td>－</td><td>2019 年 5 月改訂（第 3 版）</td><td>2021 年 9 月改訂（第 3 版）</td></tr>
</table>

最新の添付文書を参照すること

表 1.7-2　同種同効品一覧表（トファシチニブクエン酸塩、ゴリムマブ（遺伝子組換え）、インフリキシマブ（遺伝子組換え））

販売名	ゼルヤンツ錠 5 mg	シンポニー皮下注 50 mg シリンジ シンポニー皮下注 50 mg オートインジェクター	レミケード点滴静注用 100
一般名	トファシチニブクエン酸塩	ゴリムマブ（遺伝子組換え）	インフリキシマブ（遺伝子組換え）
会社名	ファイザー株式会社	ヤンセンファーマ株式会社	田辺三菱製薬株式会社
効能又は効果	・既存治療で効果不十分な関節リウマチ ・中等症から重症の潰瘍性大腸炎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）	既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の改善及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）	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） ・ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎 ・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 ・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 外瘻を有する患者 ・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）
添付文書改訂日	2021 年 10 月改訂（第 4 版）	2021 年 10 月改訂（第 4 版）	2019 年 5 月改訂（第 1 版）

最新の添付文書を参照すること

**2019年５月改訂（第３版）
*2018年11月改訂

ヒト化抗ヒトα4β7インテグリンモノクローナル抗体製剤

日本標準商品分類番号　872399

生物由来製品　劇薬　処方箋医薬品注1)

エンタイビオ®点滴静注用300mg
「タケダ」

Entyvio® for I.V. Infusion 300mg.

ベドリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注用

	承認番号	薬価収載	販売開始
*	23000AMX00483	2018年８月	2018年11月
**		効能追加	2019年５月

貯　　法：遮光保存。２～８℃で保存。
使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること。
（使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。）

【警 告】

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

** ＜潰瘍性大腸炎＞
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。

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

【禁 忌】（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

有効成分（１バイアル中）	ベドリズマブ（遺伝子組換え）注2)	331.2mg注3)
添加物（１バイアル中）	L-ヒスチジン	25.33mg
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物	23.63mg
	L-アルギニン塩酸塩	145.34mg
	精製白糖	552mg
	ポリソルベート80	3.31mg
性状	白色からほとんど白色の塊又は粉末（凍結乾燥製剤）	
pH	6.3注4)	
浸透圧比	約１注4)（生理食塩液に対する比）	

注2）本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。製造工程でトリプシン（ブタ膵臓由来）、カゼイン水解物（ウシ乳由来）を使用している。
注3）注射液吸引時の損失を考慮し、１バイアルから300mgを注射するに足る量を確保するために過量充填されており、注射用水4.8mLで溶解した薬液全量のうち、５mLに含まれる量は300mgとなる。
注4）注射用水4.8mLで溶解後、生理食塩液100mLで希釈したとき。

【効能・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）
** ○中等症から重症の活動期クローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

** ＜潰瘍性大腸炎＞
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）

** ＜クローン病＞
過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残り、本剤の投与が適切と判断した場合に投与すること。（**【臨床成績】**の項参照）

【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・用量に関連する使用上の注意＞

(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）

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(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）
(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）

2. 重要な基本的注意
(1)本剤はα4β7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、リステリア症及び日和見感染等の重度の感染症患者については、感染症がコントロールされるまで本剤の投与を開始しないこと。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）
(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。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

注1）処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

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。

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

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。

⑶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)

⑷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。

⑸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。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

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。

4. 副作用

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

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

⑴**重大な副作用**

** 1)** Infusion reaction(3.6%[注5])**

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)

** 2)**重篤な感染症(1.4%[注5])**

肺炎、敗血症、結核、リステリア症、サイトメガロウイルス感染、日和見感染等の重篤な感染症があらわれることがある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)

** 3)**進行性多巣性白質脳症(PML)(頻度不明)**

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

⑵**その他の副作用**

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。

	0.1～5%[注5]	0.1%未満[注5]
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**	発熱、気管支炎、上気道感染、インフルエンザ、副鼻腔炎、疲労	鼻咽頭炎

注5)本剤の国内外臨床試験における頻度

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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

⑴妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の妊婦に対する有益性が胎児への危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[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。]

⑵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。[1,2] 本剤の哺乳中の児への影響は不明である。]

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。

⑴**溶解**

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4.8mLをバイアルの壁面に伝って流れるように注入する。

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。

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。

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

⑵**希釈**

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5mLをバイアルから18～25ゲージ針付きのシリンジで抜き取り、日局生理食塩液100mLで希釈する。バッグを数回上下に反転させ、確実に混合すること。他剤と混和してはならない。

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℃(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。

⑶**投与時**

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。

2)投与終了時には、ラインを生理食塩液30mLでフラッシュすること。

9. その他の注意

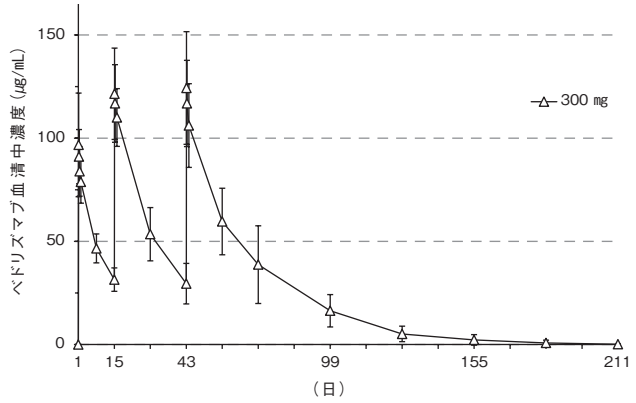
⑴国内外臨床試験において、患者数は限られているが本剤に対する抗体の産生が報告されている。(**【臨床成績】**の項参照)

⑵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。[3)]

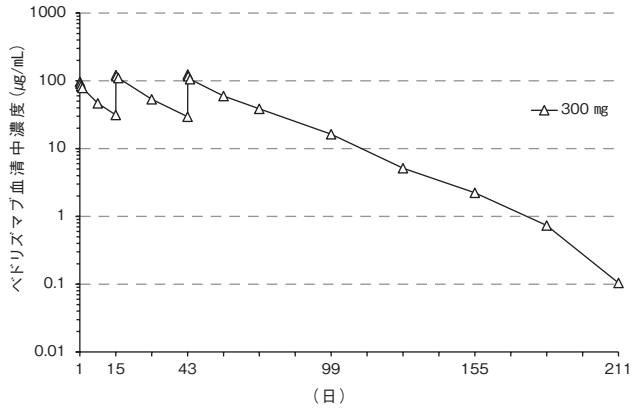
【薬物動態】

1. 血中濃度

⑴日本人潰瘍性大腸炎患者を対象に、本剤300mgを0、2及び6週(1、15及び43日目)に点滴静注した時のベドリズマブの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりであった。[4)]



日本人潰瘍性大腸炎患者における本剤反復投与時のベドリズマブの血清中濃度推移(算術平均値±標準偏差)



日本人潰瘍性大腸炎患者における本剤反復投与時のベドリズマブの血清中濃度推移(算術平均値)

日本人潰瘍性大腸炎患者における本剤反復投与時のベドリズマブの薬物動態パラメータ

パラメータ	例数	1日目	43日目
AUC(Day0-14)(μg·day/mL)[注6)]	6	739(12.4)	1154(22.2)
AUC(Day0-56)(μg·day/mL)[注7)]	6	–	2511(33.1)
C_{max}(μg/mL)	6	97.3(23.5)	124.3(21.1)
$T_{1/2}$(day)	6	9.46(10.5)	17.4(22.1)
CL(L/day)	6	0.258(16.2)	–
Vz(L)	6	3.50(12.2)	–

[幾何平均値(CV%)、$T_{1/2}$は算術平均値]
注6)投与から14日目までの血中濃度-時間曲線下面積
注7)投与から56日目までの血中濃度-時間曲線下面積

⑵中等症から重症の日本人潰瘍性大腸炎患者を対象に本剤300mgを0週、2週、6週に点滴静注し、以降8週間隔で点滴静注した時の14、22及び30週のベドリズマブの血清中トラフ濃度を以下に示す。[5)]

	14週	22週	30週
例数	30	26	25
血清中トラフ濃度(μg/mL)	17.31±7.19	14.45±6.03	13.77±6.37

[算術平均値±標準偏差]

**⑶中等症から重症の活動期日本人クローン病患者を対象に本剤300mgを0週、2週、6週に点滴静注し、以降8週間隔で点滴静注した時の14、22及び30週のベドリズマブの血清中トラフ濃度を以下に示す。[6)]

	14週	22週	30週
例数	10	9	8
血清中トラフ濃度(μg/mL)	11.20±8.58	9.10±6.18	9.01±6.88

[算術平均値±標準偏差]

2. 分布[7)]

外国人の健康成人を対象にベドリズマブ450mgを静脈内点滴投与した時、脳脊髄液中にベドリズマブは検出されなかった。(外国人のデータ)(本剤の承認用量は**【用法・用量】**の項参照)

3. 排泄

ベドリズマブはヒト化IgG1モノクローナル抗体であることから、内因性の免疫グロブリンの消失経路と同じと推察される。

【臨床成績】

＜潰瘍性大腸炎＞

1. 国内第Ⅲ相臨床試験[5)]

⑴**導入療法**

他の薬物療法(ステロイド、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、抗TNFα製剤のうち少なくとも1剤)で効果不十分な中等症から重症の日本人潰瘍性大腸炎患者を対象とした二重盲検比較試験を実施した。本剤300mg又はプラセボを0週、2週、6週時に点滴静注した。3回投与後、10週時点の改善率は下表のとおりであり、本剤群はプラセボ群に対して統計学的な有意差は認められなかった。

二重盲検比較試験　10週時点成績

		改善率[注8)]		p値[注9)]
		本剤	プラセボ	
全体		39.6%(65/164例)	32.9%(27/82例)	0.2722
部分集団	抗TNFα治療歴無	53.2%(42/79例)	36.6%(15/41例)	–
	抗TNFα治療歴有	27.1%(23/85例)	29.3%(12/41例)	–

注8)改善：以下の条件をともに満たした場合
－ 完全Mayoスコアがベースラインから3ポイント以上減少かつ30%以上減少
－ 血便サブスコアがベースラインから1ポイント以上減少又は血便サブスコアが1以下
注9)抗TNFα製剤前治療歴の有無を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

(2)**維持療法**

他の薬物療法(ステロイド、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、抗TNFα製剤のうち少なくとも1剤)で効果不十分な中等症から重症の日本人潰瘍性大腸炎患者を対象とした二重盲検比較試験を実施した。本剤300mgを3回(0週、2週、6週)点滴静注後に改善が認められた患者に、以降8週間隔で本剤300mg又はプラセボを点滴静注した。60週時点の寛解率は下表のとおりであり、本剤群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に高い寛解率が認められた。

二重盲検比較試験　60週時点成績

		寛解率[注10]		p値[注11]
		本剤	プラセボ	
全体		56.1% (23/41例)	31.0% (13/42例)	0.0210
部分集団	抗TNFα治療歴無	54.2% (13/24例)	35.7% (10/28例)	－
	抗TNFα治療歴有	58.8% (10/17例)	21.4% (3/14例)	－

注10)寛解：完全Mayoスコアが2以下かつ全てのサブスコアが1以下
注11)抗TNFα製剤前治療歴の有無を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

2. 海外第Ⅲ相臨床試験[8]

(1)**導入療法**

他の薬物療法(ステロイド、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、抗TNFα製剤のうち少なくとも1剤)で効果不十分な中等症から重症の外国人潰瘍性大腸炎患者を対象とした二重盲検比較試験を実施した。本剤300mg又はプラセボを0週、2週時に点滴静注後、6週時点の改善率は下表のとおりであり、本剤群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に高い改善率が認められた。

二重盲検比較試験　6週時点成績

		改善率[注12]		p値[注13]
		本剤	プラセボ	
全体		47.1% (106/225例)	25.5% (38/149例)	＜0.0001
部分集団	抗TNFα治療歴無	53.1% (69/130例)	26.3% (20/76例)	－
	抗TNFα治療歴有	38.9% (37/95例)	24.7% (18/73例)	－

注12)改善：以下の条件をともに満たした場合
－ 完全Mayoスコアがベースラインから3ポイント以上減少かつ30%以上減少
－ 血便サブスコアがベースラインから1ポイント以上減少又は血便サブスコアが1以下
注13)無作為化の層別因子によるCochran-Mantel-Haenszel検定

(2)**維持療法**

他の薬物療法(ステロイド、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、抗TNFα製剤のうち少なくとも1剤)で効果不十分な中等症から重症の外国人潰瘍性大腸炎患者を対象とした二重盲検比較試験を実施した。本剤300mgを0週、2週時に点滴静注後に改善が認められた患者に、以降8週間隔で本剤300mg又はプラセボを点滴静注した。52週時点の寛解率は下表のとおりであり、本剤群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に高い寛解率が認められた。

二重盲検比較試験　52週時点成績

		寛解率[注14]		p値[注15]
		本剤	プラセボ	
全体		41.8% (51/122例)	15.9% (20/126例)	＜0.0001
部分集団	抗TNFα治療歴無	45.8% (33/72例)	19.0% (15/79例)	－
	抗TNFα治療歴有	36.0% (18/50例)	10.6% (5/47例)	－

注14)寛解：完全Mayoスコアが2以下かつ全てのサブスコアが1以下
注15)無作為化の層別因子によるCochran-Mantel-Haenszel検定

＜クローン病＞

**3. 国内第Ⅲ相臨床試験[6]

(1)導入療法**

他の薬物療法(ステロイド、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、メトトレキサート、抗TNFα製剤のうち少なくとも1剤)で効果不十分な中等症から重症の日本人クローン病患者を対象とした二重盲検比較試験を実施した。本剤300mg又はプラセボを0週、2週、6週時に点滴静注した。3回投与後、10週時点の改善率は下表のとおりであり、本剤群はプラセボ群に対して統計学的な有意差は認められなかった。

二重盲検比較試験　10週時点成績

		改善率[注16]		p値[注17]
		本剤	プラセボ	
全体		26.6% (21/79例)	16.7% (13/78例)	0.1448
部分集団	抗TNFα治療歴無	50.0% (9/18例)	25.0% (4/16例)	－
	抗TNFα治療歴有	19.7% (12/61例)	14.5% (9/62例)	－

注16)改善：CDAIスコアがベースラインから100ポイント以上減少
注17)抗TNFα製剤前治療歴の有無を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定、有意水準：10%

(2)維持療法**

他の薬物療法(ステロイド、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、メトトレキサート、抗TNFα製剤のうち少なくとも1剤)で効果不十分な中等症から重症の日本人クローン病患者を対象とした二重盲検比較試験を実施した。本剤300mgを3回(0週、2週、6週)点滴静注後にCDAIスコアがベースラインから70ポイント以上の減少が認められた患者に、以降8週間隔で本剤300mg又はプラセボを点滴静注した。60週時点の寛解率は下表のとおりである。

二重盲検比較試験　60週時点成績

		寛解率[注18]	
		本剤	プラセボ
全体		41.7% (5/12例)	16.7% (2/12例)
部分集団	抗TNFα治療歴無	50.0% (2/4例)	40.0% (2/5例)
	抗TNFα治療歴有	37.5% (3/8例)	0.0% (0/7例)

注18)寛解：CDAIスコアが150以下

**4. 海外第Ⅲ相臨床試験[9]

(1)導入療法**

他の薬物療法(ステロイド、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、メトトレキサート、抗TNFα製剤のうち少なくとも1剤)で効果不十分な中等症から重症の外国人クローン病患者を対象とした二重盲検比較試験を実施した。本剤300mg又はプラセボを0週、2週時に点滴静注後、6週時点の寛解率及び改善率は下表のとおりである。寛解率において、本剤群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に高い寛解率が認められた。改善率において、本剤群はプラセボ群に対して統計学的な有意差は認められなかった。

二重盲検比較試験　6週時点成績

		寛解率[注19]		p値[注21]
		本剤	プラセボ	
全体		14.5% (32/220例)	6.8% (10/148例)	0.0206
部分集団	抗TNFα治療歴無	17.4% (19/109例)	9.2% (7/76例)	–
	抗TNFα治療歴有	11.7% (13/111例)	4.2% (3/72例)	–

		改善率[注20]		p値[注21]
		本剤	プラセボ	
全体		31.4% (69/220例)	25.7% (38/148例)	0.2322
部分集団	抗TNFα治療歴無	42.2% (46/109例)	30.3% (23/76例)	–
	抗TNFα治療歴有	20.7% (23/111例)	20.8% (15/72例)	–

注19)寛解：CDAIスコアが150以下
注20)改善：CDAIスコアがベースラインから100ポイント以上減少
注21)無作為化の層別因子によるCochran-Mantel-Haenszel検定、Hochberg法により検定の多重性を調整

**(2)維持療法

他の薬物療法(ステロイド、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、メトトレキサート、抗TNFα製剤のうち少なくとも1剤)で効果不十分な中等症から重症の外国人クローン病患者を対象とした二重盲検比較試験を実施した。本剤300mgを0週、2週時に点滴静注後にCDAIスコアがベースラインから70ポイント以上の減少が認められた患者に以降8週間隔で本剤300mg又はプラセボを点滴静注した。52週時点の寛解率は下表のとおりであり、本剤群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に高い寛解率が認められた。

二重盲検比較試験　52週時点成績

		寛解率[注22]		p値[注23]
		本剤	プラセボ	
全体		39.0% (60/154例)	21.6% (33/153例)	0.0007
部分集団	抗TNFα治療歴無	51.5% (34/66例)	26.8% (19/71例)	–
	抗TNFα治療歴有	29.5% (26/88例)	17.1% (14/82例)	–

注22)寛解：CDAIスコアが150以下
注23)無作為化の層別因子によるCochran-Mantel-Haenszel検定

**＜効能共通＞

**5.本剤に対する抗体産生

中等症から重症の日本人潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験又は中等症から重症の日本人クローン病患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験で、本剤300mgを継続的に投与された患者のうち、いずれかの時点で抗体産生が認められた患者の割合は3.0%(8例/269例中)であった。中等症から重症の外国人潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験又は中等症から重症の外国人クローン病患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験で、本剤300mgを継続的に投与された患者のうち、いずれかの時点で抗体産生が認められた患者の割合は6.0%(86例/1427例中)であった。

【薬効薬理】

1.作用機序

$\alpha_4\beta_7$インテグリンはメモリーTリンパ球表面に発現する。$\alpha_4\beta_7$インテグリンは、消化管粘膜の血管内皮細胞表面に発現する粘膜アドレシン細胞接着分子-1(MAdCAM-1)に接着することによって消化管粘膜及び腸管関連リンパ系組織へのリンパ球浸潤を媒介する。ベドリズマブは$\alpha_4\beta_7$インテグリンに特異的に結合し、$\alpha_4\beta_7$インテグリンと主に消化管に発現するMAdCAM-1との結合を阻害する一方で、中枢神経、皮膚等多くの臓器に発現する血管細胞接着分子-1(VCAM-1)との結合は阻害しなかった(*in vitro*)。[10]

2.薬理作用

**(1)ベドリズマブのマウス相同抗体であるAct-1はワタボウシタマリン(慢性大腸炎を自然発症するタマリン類のサル)において消化管粘膜へのリンパ球浸潤を阻害し、潰瘍性大腸炎及びクローン病で見られる消化管粘膜の炎症を低減させた。[11]

(2)ベドリズマブはカニクイザルにおいて消化管へのリンパ球浸潤を選択的に抑制した。[12]

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ベドリズマブ(遺伝子組換え)
(Vedolizumab[Genetical Recombination])〔JAN〕

本　質：ベドリズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト$\alpha_4\beta_7$インテグリン抗体の相補性決定部、並びにヒトIgG1のフレームワーク及び定常部からなり、H鎖の239及び241番目のアミノ酸残基がAlaに置換されている。ベドリズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ベドリズマブは、451個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ1鎖)2本及び219個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ鎖)2本で構成される糖タンパク質(分子量:約150,000)である。

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包 装】

点滴静注用300mg：1バイアル

【主要文献】

1)Lahat A, et al.：J Crohns Colitis., **12**(1)：120, 2018.
2)Julsgaard M, et al.：Gastroenterology, **154**(3)：752, 2018.
3)ベドリズマブの薬力学試験成績(社内資料)
4)ベドリズマブの薬物動態試験成績①(社内資料)
**5)ベドリズマブの潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験成績(社内資料)
**6)ベドリズマブのクローン病患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験成績(社内資料)
7)ベドリズマブの薬物動態試験成績②(社内資料)
**8)ベドリズマブの潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験成績(社内資料)
**9)ベドリズマブのクローン病患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験成績(社内資料)
10)Soler D, et al.：J Pharmacol Exp Ther., **330**(3)：864, 2009.
11)Hesterberg PE, et al.：Gastroenterology, **111**(5)：1373, 1996.
12)Fedyk ER, et al.：Inflamm Bowel Dis., **18**(11)：2107, 2012.

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

武田薬品工業株式会社 くすり相談室
〒103-8668 東京都中央区日本橋本町二丁目1番1号
フリーダイヤル　0120-566-587
受付時間 9:00 ～ 17:30(土日祝日・弊社休業日を除く)

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

最新の添付文書を参照すること

＊＊2021年9月改訂（第3版、効能又は効果、用法及び用量変更）
＊2020年11月改訂（第2版、効能又は効果、用法及び用量変更）

貯法：2～8℃で保存
有効期間：24ヵ月

日本標準商品分類番号
873999

	承認番号	販売開始
20mg/0.2mL	23000AMX00187000	2018年6月
40mg/0.4mL	22800AMX00410000	2016年11月
80mg/0.8mL	22800AMX00411000	2016年11月
40mgペン	22900AMX00636000	2018年6月
80mgペン	22900AMX00995000	2018年6月

ヒト型抗ヒトTNFαモノクローナル抗体製剤
アダリムマブ（遺伝子組換え）製剤

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品注）

ヒュミラ®皮下注20mgシリンジ0.2mL
ヒュミラ®皮下注40mgシリンジ0.4mL
ヒュミラ®皮下注80mgシリンジ0.8mL
HUMIRA® SYRINGE
ヒュミラ®皮下注40mgペン0.4mL
ヒュミラ®皮下注80mgペン0.8mL
HUMIRA® PEN

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

®登録商標

1．警告

〈効能共通〉

1.1 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髄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。［1.2、1.3、2.1、2.2、2.4、8.1-8.3、9.1.1、9.1.2、9.1.4、11.1.1、11.1.2、11.1.4、15.1.5参照］

1.2 感染症

1.2.1 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すること。［1.1、2.1、8.1、9.1.1、11.1.1参照］

1.2.2 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。［1.1、2.2、8.3、9.1.2、11.1.2参照］

1.3 脱髄疾患（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。脱髄疾患（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、脱髄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。［1.1、2.4、9.1.4、11.1.4参照］

1.4 本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師が使用すること。［5.1、5.3-5.5、5.7-5.11、5.13参照］

〈関節リウマチを除く効能〉

1.5 本剤の治療を行う前に、適応疾患の既存治療を十分勘案すること。［5.2、5.5、5.7-5.11、5.13参照］

〈関節リウマチ〉

1.6 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。［5.1参照］

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬〉

1.7 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。［5.5参照］

〈非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎〉

1.8 本剤について十分な知識をもつ内科等の医師と診断及び治療に対して十分な連携をとり使用すること。［5.13参照］

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 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。］［1.1、1.2.1、8.1、9.1.1、11.1.1参照］

2.2 活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある。］［1.1、1.2.2、8.3、9.1.2、11.1.2参照］

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者［11.1.5参照］

2.4 脱髄疾患（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。］［1.1、1.3、9.1.4、11.1.4参照］

2.5 うっ血性心不全の患者［15.1.4参照］

3．組成・性状

3.1 組成

販売名		ヒュミラ皮下注				
		20mg	40mg		80mg	
		シリンジ 0.2mL	シリンジ 0.4mL	ペン 0.4mL	シリンジ 0.8mL	ペン 0.8mL
有効成分・含量※		アダリムマブ（遺伝子組換え）				
		20mg	40mg		80mg	
添加剤※	D-マンニトール	8.4mg	16.8mg		33.6mg	
	ポリソルベート80	0.2mg	0.4mg		0.8mg	

※シリンジ又はペン1本中

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。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を使用している。

3.2 製剤の性状

販　売　名	ヒュミラ皮下注〈全製品共通〉
剤　　形	注射剤（プレフィルドシリンジ又はペン）
性　　状	無色澄明又はわずかにたん白質特有の乳白光を呈する液
pH	4.9～5.5
浸 透 圧 比	約1（生理食塩液に対する比）

**4. 効能又は効果

ヒュミラ皮下注20mgシリンジ0.2mL
ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.4mL
ヒュミラ皮下注40mgペン0.4mL
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20mgシリンジ0.2mL
ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.4mL
ヒュミラ皮下注80mgシリンジ0.8mL
ヒュミラ皮下注40mgペン0.4mL
ヒュミラ皮下注80mgペン0.8mL
○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）
ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.4mL
ヒュミラ皮下注80mgシリンジ0.8mL
ヒュミラ皮下注40mgペン0.4mL
ヒュミラ皮下注80mgペン0.8mL
○関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）
○化膿性汗腺炎
○壊疽性膿皮症
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
○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）

（参考）

	ヒュミラ皮下注		
	20mgシリンジ 0.2mL	40mgシリンジ 0.4mL	80mgシリンジ 0.8mL
		40mgペン 0.4mL	80mgペン 0.8mL
関節リウマチ	−	○	○
化膿性汗腺炎	−	○	○
壊疽性膿皮症	−	○	○
尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬	−	○	○
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	○	○	−
腸管型ベーチェット病	−	○	○
クローン病	−	○	○
潰瘍性大腸炎	○※	○	○
非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎	−	○	○

※：小児のみ

5. 効能又は効果に関連する注意

〈関節リウマチ〉

5.1 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。［1.4、1.6参照］

〈化膿性汗腺炎〉

5.2 切開・排膿等の局所療法や、病変部に合併する感染症に対する抗菌薬投与が適用となる患者には、これらの治療を行っても臨床症状が残る場合に投与すること。［1.5参照］

5.3 本剤の軽度の化膿性汗腺炎患者における有効性及び安全性は確立していない。「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。［1.4、17.1.6-17.1.8参照］

〈壊疽性膿皮症〉

＊5.4 臨床試験に組み入れられた患者の選択基準、併用された薬剤等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。［1.4、17.1.9参照］

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬〉

5.5 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。［1.4、1.5、1.7参照］

5.6 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。

〈強直性脊椎炎〉

5.7 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。［1.4、1.5参照］

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

5.8 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。［1.4、1.5参照］

〈腸管型ベーチェット病〉

5.9 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。［1.4、1.5参照］

〈クローン病〉

5.10 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。［1.4、1.5参照］

〈潰瘍性大腸炎〉

＊＊5.11 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、成人においては、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。成人患者を対象とした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。［1.4、1.5、17.1.21参照］

＊＊5.12 維持投与は漫然と行わず経過を観察しながら行うこと。

〈非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎〉

5.13 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。［1.4、1.5、1.8参照］

＊＊6. 用法及び用量

〈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40mgを2週に1回、皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1回80mgまで増量できる。

〈化膿性汗腺炎〉

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に160mgを、初回投与2週間後に80mgを皮下注射する。初回投与4週間後以降は、40mgを毎週1回又は80mgを2週に1回、皮下注射する。

〈壊疽性膿皮症〉

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に160mgを、初回投与2週間後に80mgを皮下注射する。初回投与4週間後以降は、40mgを毎週1回、皮下注射する。

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬〉
通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に80mgを皮下注射し、以後2週に1回、40mgを皮下注射する。なお、効果不十分な場合には1回80mgまで増量できる。
〈強直性脊椎炎〉
通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として40mgを2週に1回、皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1回80mgまで増量できる。
〈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15kg以上30kg未満の場合は20mgを、体重30kg以上の場合は40mgを2週に1回、皮下注射する。
〈腸管型ベーチェット病〉
通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に160mgを、初回投与2週間後に80mgを皮下注射する。初回投与4週間後以降は、40mgを2週に1回、皮下注射する。
〈クローン病〉
通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に160mgを、初回投与2週間後に80mgを皮下注射する。初回投与4週間後以降は、40mg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80mgに増量できる。
〈潰瘍性大腸炎〉
成人：
通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に160mgを、初回投与2週間後に80mgを皮下注射する。初回投与4週間後以降は、40mgを2週に1回、皮下注射する。なお、初回投与4週間後以降は、患者の状態に応じて40mgを毎週1回又は80mgを2週に1回、皮下注射することもできる。
小児：
体重40kg以上の場合は、通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に160mgを、初回投与1週間後及び2週間後に80mgを皮下注射する。初回投与4週間後以降は、40mgを毎週1回又は80mgを2週に1回、皮下注射する。
体重25kg以上40kg未満の場合は、通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に80mgを、初回投与1週間後及び2週間後に40mgを皮下注射する。初回投与4週間後以降は、20mgを毎週1回又は40mgを2週に1回、皮下注射する。
体重15kg以上25kg未満の場合は、通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に40mgを、初回投与1週間後及び2週間後に20mgを皮下注射する。初回投与4週間後以降は、20mgを2週に1回、皮下注射する。
〈非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎〉
通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に80mgを、初回投与1週間後に40mgを皮下注射する。初回投与3週間後以降は、40mgを2週に1回、皮下注射する。

7．用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉
7.1 メトトレキサート等の抗リウマチ薬と併用する場合は、80mg隔週投与への増量はしないこと。
7.2 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。
〈関節リウマチ、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉
7.3 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。
〈関節リウマチ〉
7.4 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、増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。
〈化膿性汗腺炎〉
7.5 臨床試験では、投与52週以前に本剤80mgの2週間に1回皮下注射に切り替えた際の有効性及び安全性は検討されていないことから、本剤80mgの2週間に1回皮下注射を開始する時期については、患者の状態を考慮し、慎重に判断すること。［17.1.6参照］
〈壊疽性膿皮症〉
＊7.6 本剤による治療反応は、通常投与開始から26週以内に得られる。26週以内に治療反応が得られない場合は、本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。
〈強直性脊椎炎〉
7.7 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、増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。
〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬〉
7.8 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、増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。
〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉
7.9 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。
〈腸管型ベーチェット病〉
7.10 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。
〈クローン病〉
7.11 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、80mgへの増量は、40mg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。80mgに増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。
〈潰瘍性大腸炎〉
7.12 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。

8．重要な基本的注意

8.1 本剤は、細胞性免疫反応を調節するTNFα（腫瘍壊死因子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。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。［1.1、1.2.1、2.1、9.1.1、11.1.1参照］
8.2 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。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。［1.1、15.1.5参照］
8.3 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。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。［1.1、1.2.2、2.2、9.1.2、11.1.2参照］

8.4 本剤を含む抗TNF製剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化が認められているので、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。［9.1.3、11.1.8参照］

8.5 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。［9.5.2、9.7.1参照］

8.6 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。

8.7 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。［11.1.3、15.1.3参照］

8.8 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。

8.9 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。

****8.10** 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%）、化膿性汗腺炎13.3%、壊疽性膿皮症0%、尋常性乾癬11.6%、膿疱性乾癬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%）、腸管型ベーチェット病5.0%、クローン病6.1%、潰瘍性大腸炎3.7%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。

8.11 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。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。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。

9．特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者

［1.1、1.2.1、2.1、8.1、11.1.1参照］

9.1.2 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）又は結核感染が疑われる患者

(1) 結核の既感染者では、結核を活動化させ、症状が顕在化するおそれがある。［1.1、1.2.2、2.2、8.3、11.1.2参照］

(2) 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。［1.1、1.2.2、2.2、8.3、11.1.2参照］

・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
・結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
・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
・結核患者との濃厚接触歴を有する患者

9.1.3 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）

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徴候や症状の発現に注意すること。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。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。［8.4、11.1.8参照］

9.1.4 脱髄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

(1) 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者については、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。脱髄疾患発現のおそれがある。［1.1、1.3、2.4、11.1.4参照］

(2) 脱髄疾患の家族歴のある患者は、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること。脱髄疾患発現のおそれがある。

9.1.5 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。［11.1.6参照］

9.1.6 間質性肺炎の既往歴のある患者

定期的に問診を行うなど注意すること。間質性肺炎が増悪又は再発することがある。［11.1.7参照］

9.5 妊婦

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

9.5.2 本剤の投与を受けた患者からの出生児に対して生ワクチンを投与する際には注意すること。本剤は胎盤通過性があるとの報告があるため、感染のリスクが高まるおそれがある。［8.5参照］

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。アダリムマブはヒト母乳中へ移行することが報告されている。［16.8.1参照］

9.7 小児等

〈効能共通〉

9.7.1 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。［8.5参照］

〈若年性特発性関節炎〉

****9.7.2** 低出生体重児、新生児、乳児又は4歳未満の幼児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

〈潰瘍性大腸炎〉

****9.7.3** 低出生体重児、新生児、乳児又は5歳未満の幼児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

〈若年性特発性関節炎及び潰瘍性大腸炎以外〉

****9.7.4** 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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。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。

10．相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
メトトレキサート	本剤のクリアランスが低下するおそれがある。	機序不明

11．副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

**11.1.1 重篤な感染症

敗血症（0.3%）、肺炎（2.6%）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。なお、感染症により死亡に至った症例が報告されている。投与中に重篤な感染症を発現した場合は、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。[1.1、1.2.1、2.1、8.1、9.1.1参照]

11.1.2 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。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。[1.1、1.2.2、2.2、8.3、9.1.2参照]

11.1.3 ループス様症候群（0.1%）

[8.7、15.1.3参照]

11.1.4 脱髄疾患（頻度不明）

脱髄疾患（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。[1.1、1.3、2.4、9.1.4参照]

11.1.5 重篤なアレルギー反応（頻度不明）

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。[2.3参照]

11.1.6 重篤な血液障害（頻度不明）

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）があらわれることがある。[9.1.5参照]

11.1.7 間質性肺炎（0.8%）

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スティス肺炎と鑑別診断（β-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。[9.1.6参照]

11.1.8 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全（頻度不明）

劇症肝炎、著しいAST、ALT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。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。[8.4、9.1.3参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
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、頚髄症、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、意識消失、脳炎、錯覚、末梢性ニューロパチー、気分変化、体位性めまい、うつ病、感情障害、構音障害	気分障害、神経過敏、激越、落ち着きのなさ、神経感覚障害（錯感覚を含む）、睡眠障害
**血液・リンパ	自己抗体陽性（抗DNA抗体陽性、抗核抗体陽性）（14.7%）	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）	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）、単球数異常（百分率増加及び減少を含む）、大小不同赤血球陽性、赤血球連銭形成、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
**代謝・栄養	-	血中トリグリセリド上昇、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上昇、CRP上昇、高脂血症、糖尿病	体重減少、血中リン減少、食欲不振、血中アルブミン減少、総蛋白増加、血中カリウム減少、血中カルシウム減少、血中カルシウム増加、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、血中マグネシウム増加、血中リン増加、グリコヘモグロビン増加	-
**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、流涙増加、霧視、一過性視力低下、網膜出血、眼圧上昇	眼の刺激又は炎症、視覚障害、眼球感覚障害、全眼球炎、虹彩炎、耳介腫脹、耳そう痒症
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、フィブリン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、レイノー現象	心停止、冠動脈不全、心嚢液貯留、血腫、血管閉塞、大動脈狭窄、大動脈瘤
**呼吸器	上気道感染（鼻咽頭炎等）（50.0%）、咳嗽	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	肺水腫、咽頭浮腫
**消化器	-	下痢、腹痛、歯周病、便秘、悪心、口内炎、腸炎、齲歯、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、心窩部不快感、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、口の感覚鈍麻、過敏性腸症候群、食道潰瘍、腹膜炎、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、ヘリコバクター感染、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、歯髄炎、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、鼠径ヘルニア、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	憩室炎、口腔内潰瘍形成、直腸出血、大腸炎、小腸炎
肝臓	肝酵素上昇	脂肪肝、血中ビリルビン増加	胆石症、アルコール性肝疾患、原発性胆汁性肝硬変、胆嚢ポリープ、肝臓うっ血、肝機能検査値異常、ALP減少、胆嚢炎、胆管炎	肝壊死、肝炎、B型肝炎の再燃

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
** 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）、皮膚乳頭腫、帯状疱疹、ざ瘡	皮膚真菌感染、爪囲炎、皮下出血、脱毛症、皮膚潰瘍、皮膚乾燥、過角化、皮下組織膿瘍、紫斑、感染性表皮嚢胞、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、褥瘡性潰瘍、皮膚嚢腫、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、痂皮、皮膚小結節、肉芽腫、肥厚性瘢痕、多形紅斑、爪の障害、口唇色素沈着、禿瘡	血管浮腫、斑状出血、脂肪織炎、血管神経性浮腫、皮膚血管炎、苔癬様皮膚反応
筋骨格系	-	背部痛、関節痛	骨折、四肢痛、筋痛、骨粗鬆症、滑液嚢腫、腱断裂、骨密度減少、筋骨格硬直、変形性脊椎炎、関節破壊、筋骨格系胸痛、筋骨格痛、環軸椎不安定、鼡径部腫瘤、椎間板突出、関節腫脹、四肢不快感、腰部脊柱管狭窄、筋痙縮、筋力低下、頚部痛、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、腎部痛、椎間板変性症、関節周囲炎、肩痛、椎間板炎、関節捻挫、頚部腫瘤、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増加、甲状腺機能低下症、副腎腺腫、クッシング様症状	甲状腺障害
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	血中尿素増加、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、腎膿瘍、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、月経過多、前立腺炎、陰部そう痒症、腟分泌物、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、腟腫脹、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、浮腫、胸痛、季節性アレルギー、単純ヘルペス感染	異常感、胸部不快感、ウイルス感染、悪寒、冷感、化膿、口渇、疲労、腫瘤、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	インフルエンザ様疾患、サルコイドーシス

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
*** 投与部位	注射部位反応[注)]（紅斑、そう痒感、発疹、出血、腫脹、硬結等）(23.7%)	-	-	-

注）注射部位反応は投与開始から1ヵ月の間に高頻度で発現し、その後減少している。

14．適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 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、短期間に同一部位へ繰り返し注射は行わないこと。新たな注射部位は、前回の注射部位から少なくとも3cm離すこと。

*14.1.2 皮膚病変のある部位又は皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発疹、発赤、硬結等の部位）には注射しないこと。

14.1.3 他の薬剤と混合しないこと。

14.1.4 本剤は1回で全量を使用する製剤であり、再使用しないこと。

15．その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤の臨床試験は、国内で299週間まで、海外では13年間までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立されていない。

15.1.2 尋常性乾癬、関節症性乾癬及び膿疱性乾癬患者において、本剤と紫外線療法又は既存の全身療法との併用について、有効性及び安全性は確立されていない。

15.1.3 海外の臨床試験において、抗核抗体（ANA）陽性化が認められた本剤投与患者の割合は、プラセボ群と比較して増加した。これらの患者においてまれに、新たにループス様症候群を示唆する徴候が認められたが、投与中止後に改善した。[8.7、11.1.3参照]

15.1.4 本剤はうっ血性心不全患者を対象とした臨床試験を実施していないが、本剤投与下でうっ血性心不全の悪化が報告されている。また、他の抗TNF製剤におけるうっ血性心不全を対象とした臨床試験では、心不全症状の悪化、死亡率の上昇が報告されている。[2.5参照]

15.1.5 海外における関節リウマチ、関節症性乾癬、強直性脊椎炎、クローン病、潰瘍性大腸炎及び尋常性乾癬を対象とした比較対照試験及びオープン試験（曝露期間中央値約0.6年、被験者数23,036例、延べ投与34,000人年以上）において、リンパ腫の発現は、約0.11/100人年であった。この発現率は、一般集団から推測される例数の3倍であった。関節リウマチ患者及び慢性炎症性疾患の患者（特に活動性の高い患者、免疫抑制剤治療の慢性曝露の患者）では、リンパ腫のリスクが高かった。非黒色腫皮膚癌については、約0.7/100人年であった。リンパ腫及び非黒色腫皮膚癌以外の悪性腫瘍としては、乳癌、大腸癌、前立腺癌、肺癌、黒色腫皮膚癌が多く報告されている。これらの発現率と癌種は、一般人口から予想されるものと類似していた[1)～10)]。[1.1、8.2参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 本剤は、マウス及びラット等げっ歯類に投与すると、中和抗体陽性化と薬理学的活性の消失が認められ、十分な曝露量が得られない。このため、がん原性試験は実施されていない。

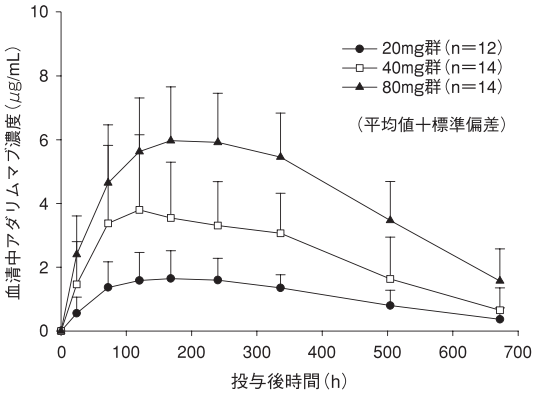
16．薬物動態

16.1 血中濃度

〈関節リウマチ〉

16.1.1 単回投与

関節リウマチ患者にアダリムマブ20mg、40mg及び80mgを単回皮下投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。血清中濃度は用量に比例して増加し、アダリムマブの薬物動態は20mg～80mgの用量範囲で線形性を示した。また、日本人関節リウマチ患者における血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは欧米人関節リウマチ患者と類似していた（日本人データ）。



	20mg群	40mg群	80mg群
C_{max} (μg/mL)	1.805±0.833 (n＝12)	4.265±2.411 (n＝14)	6.390±1.504 (n＝14)
T_{max} (h)	206±92 (n＝12)	204±82 (n＝14)	210±85 (n＝14)
$AUC_{0\text{-}336h}$ (μg・h/mL)	465.8±217.8 (n＝12)	1039.1±530.7 (n＝14)	1697.2±455.8 (n＝14)
$AUC_{0\text{-}672h}$ (μg・h/mL)	740.0±324.7 (n＝12)	1620.8±814.9 (n＝14)	2864.1±735.4 (n＝14)
$t_{1/2}$ (h)	339.3±186.6 (n＝7)	298.0±88.9 (n＝9)	265.6±64.0 (n＝9)
CL/F (mL/h)	18.0±6.2 (n＝7)	22.1±13.9 (n＝9)	24.1±8.7 (n＝9)

（平均値±標準偏差）

健康成人被験者にアダリムマブ40mgを単回皮下投与したときのC_{max}及びT_{max}は、それぞれ4.7±1.6μg/mL及び131±56時間であった。アダリムマブ40mgを単回皮下投与した3試験から得られたアダリムマブの生物学的利用率（平均値）は64%であった（外国人データ）。

16.1.2 反復投与

関節リウマチ患者にアダリムマブ40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約3μg/mLであった（メトトレキサート非併用時）。20mg、40mg及び80mgの用量で隔週皮下投与したときの定常状態における血清中トラフ濃度は用量にほぼ比例して増加した（日本人データ）。

〈化膿性汗腺炎〉

16.1.3 反復投与

化膿性汗腺炎患者にアダリムマブ160mgを初回投与し、2週目に80mg、4週目以降に40mgを毎週1回皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約16～18μg/mLであった。80mg隔週投与に変更した被験者における変更前後のトラフ濃度はいずれも約13～14μg/mLであった（日本人データ）。

〈壊疽性膿皮症〉

＊16.1.4 反復投与

壊疽性膿皮症患者にアダリムマブ160mgを初回投与し、2週目に80mg、4週目以降に40mgを毎週1回皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約18～23μg/mLであった（日本人データ）。

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬〉

16.1.5 反復投与

乾癬患者にアダリムマブ80mgを初回投与し、2週目以降に40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約4μg/mLであった（日本人データ）。

〈強直性脊椎炎〉

16.1.6 反復投与

強直性脊椎炎患者にアダリムマブ40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は、メトトレキサート併用時で約12μg/mL、メトトレキサート非併用時で約8μg/mLであった（日本人データ）。

〈若年性特発性関節炎〉

16.1.7 反復投与

若年性関節リウマチ患者にメトトレキサート併用でアダリムマブ20mg及び40mgを隔週皮下投与したときのトラフ濃度は投与16週時で約7～10μg/mLであった（日本人データ）。

〈腸管型ベーチェット病〉

16.1.8 反復投与

腸管型ベーチェット病患者にアダリムマブ160mgを初回投与し、2週目に80mg、4週目以降に40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約9μg/mLであった（日本人データ）。

〈クローン病〉

16.1.9 反復投与

クローン病患者にアダリムマブ160mgを初回投与し、2週目に80mgを皮下投与したときのトラフ濃度は、4週目において約12μg/mL、4週目以降に40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約5～7μg/mLであった。

維持療法中に効果が減弱したクローン病患者（ベースライントラフ濃度：約3μg/mL）にアダリムマブ80mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約7～9μg/mLであった（日本人データ）。

〈潰瘍性大腸炎〉

＊＊16.1.10 反復投与

(1) 成人

潰瘍性大腸炎患者にアダリムマブ160mgを初回投与し、2週目に80mg、4週目以降に40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約6～9μg/mLであった（日本人データ）。

潰瘍性大腸炎患者にアダリムマブ160mgを初回投与し、2週目に80mg、4週目及び6週目に40mg、8週目以降に40mgを毎週1回皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約14～17μg/mLであった（日本人及び外国人データ）。

(2) 小児

5～17歳の潰瘍性大腸炎患者にアダリムマブ0.6mg/kg（体重換算用量、最大40mg）を毎週1回皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約15～17μg/mLであった（日本人及び外国人データ）。

〈非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎〉

16.1.11 反復投与

非感染性ぶどう膜炎患者にアダリムマブ80mgを初回投与し、1週目以降に40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約8μg/mLであった（日本人データ）。

16.3 分布

関節リウマチ患者にアダリムマブを隔週静脈内投与したとき、滑液中アダリムマブ濃度は血清中濃度の31～96%の範囲であった（外国人データ）。

16.4 代謝

アダリムマブは、ヒトIgG$_1$骨格を持つ抗体であることから、他の免疫グロブリンと同様に異化されると推察される。

16.5 排泄

サルにアダリムマブ214.8mg/kgを反復静脈内投与したとき、尿中にアダリムマブ又はアダリムマブ由来断片は検出されなかった。

16.8 その他

16.8.1 乳汁中移行

授乳婦にアダリムマブ40mgを単回皮下投与した時の乳汁中濃度は、投与6日後に最高値（31ng/mL）を示した[11]（外国人データ）。[9.6参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈関節リウマチ〉

17.1.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

1剤以上のDMARDsに効果不十分な関節リウマチ患者352例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における24週後のACR20%改善基準（ACR20）は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた[12]。

表1：24週後のACR20達成患者の割合

	プラセボ	40mg隔週	80mg隔週
ACR20	13.8%（12/87例）	44.0%§（40/91例）	50.6%§（44/87例）

§p<0.05　対プラセボ群

安全性評価対象265例における主な有害事象は、注射部位紅斑、DNA抗体陽性各54例（20.4%）、鼻咽頭炎42例（15.8%）、抗核抗体陽性33例（12.5%）、注射部位そう痒感19例（7.2%）等であった。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験（関節破壊の進展防止）

過去にメトトレキサート（以下、「MTX」）又はレフルノミドの使用経験がなく、罹病期間が2年以内の関節リウマチ患者334例を対象とし、基礎治療薬としてMTXを用いたプラセボ対照二重盲検比較試験における26週後のX線スコアmodified Total Sharp Score（以下、「mTSS」）で評価した結果、ベースラインからの変化量は本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に少なく、関節破壊の進展防止効果が確認された[13]。

表2：mTSS変化量

	プラセボ+MTX	40mg隔週+MTX
ベースライン（平均値）	13.76	14.22
26週時の変化量（平均値）	2.38±3.195	1.48±6.065§

§p<0.001　対プラセボ群

また、26週後のACR20は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた。

表3：26週後のACR20達成患者の割合

	プラセボ+MTX	40mg隔週+MTX
ACR20	56.4%（92/163例）	75.4%§（129/171例）

§p<0.001　対プラセボ群

安全性評価対象171例における主な有害事象は、鼻咽頭炎26例（15.2%）、肝機能異常14例（8.2%）、ALT増加13例（7.6%）、AST増加11例（6.4%）、注射部位反応、発疹各10例（5.8%）等であった。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験

1剤以上のDMARDsに効果不十分な関節リウマチ患者544例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における26週後のACR20は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた[14]。

表4：26週後のACR20達成患者の割合

	プラセボ	40mg隔週	40mg毎週
ACR20	19.1%（21/110例）	46.0%§（52/113例）	53.4%§（55/103例）

§p<0.05　対プラセボ群

安全性評価対象434例における主な有害事象は、頭痛87例（20.0%）、鼻炎75例（17.3%）、発疹68例（15.7%）、注射部位反応46例（10.6%）、そう痒症41例（9.4%）等であった。

17.1.4 海外第Ⅲ相試験（関節破壊の進展防止、過去にMTXの使用経験がない患者）

過去にMTXの使用経験がなく、罹病期間が3年未満の関節リウマチ患者799例を対象とした、二重盲検比較試験における52週後のX線スコア（mTSS）で評価した結果を下表に示す。ベースラインからの変化量はMTXと本剤の併用群が、MTX単独投与群に比べて有意に少なく（p<0.001）、関節破壊の進展防止効果が確認された[1]。

表5：mTSS変化量（MTX使用経験のない患者）

	プラセボ+MTX	40mg隔週+MTX	40mg隔週
ベースライン（平均値）	21.8	18.1	18.8
52週時の変化量（平均値）	5.7±12.7	1.3±6.5§	3.0±11.2

§p<0.001　対MTX併用　プラセボ群

本剤単独投与群274例における主な有害事象は、鼻咽頭炎61例（22.3%）、頭痛56例（20.4%）、悪心46例（16.8%）、関節炎増悪41例（15.0%）、上気道感染23例（8.4%）等であった。MTX併用群268例における主な有害事象は、鼻咽頭炎82例（30.6%）、頭痛53例（19.8%）、上気道感染50例（18.7%）、悪心45例（16.8%）、関節炎増悪21例（7.8%）等であった。

17.1.5 海外第Ⅲ相試験（関節破壊の進展防止、MTX効果不十分の患者）

MTX効果不十分の関節リウマチ患者619例を対象とした、MTX併用下のプラセボ対照二重盲検試験における52週後のX線スコア（mTSS）で評価した結果を下表に示す。ベースラインからの変化量はMTXと本剤の併用群が、MTX単独投与群に比べて有意に少なく（p<0.001）、関節破壊の進展防止効果が確認された[2]。

表6：mTSS変化量（MTXで効果不十分な患者）

	プラセボ+MTX	40mg隔週+MTX
ベースライン（平均値）	66.4	72.1
52週時の変化量（平均値）	2.7±6.8	0.1±4.8§

§p<0.001　対プラセボ群

本剤投与群419例における主な有害事象は、上気道感染82例（19.6%）、注射部位疼痛74例（17.7%）、鼻炎71例（16.9%）、副鼻腔炎64例（15.3%）、頭痛55例（13.1%）、悪心45例（10.7%）、下痢43例（10.3%）、発疹42例（10.0%）、尿路感染38例（9.1%）等であった。

〈化膿性汗腺炎〉

17.1.6 国内第Ⅲ相試験

中等症から重症の日本人化膿性汗腺炎患者を対象[注]とした非盲検試験における投与12週後にHidradenitis Suppurativa Clinical Response（以下、「HiSCR」、ベースライン時と比較して膿瘍及び炎症性結節の総数が少なくとも50%減少し、かつ膿瘍数及び排膿性瘻孔数が増加していないと定義される）を達成した被験者の割合は86.7%（13/15例）であった。投与52週以降で80mg隔週投与に切り替えた被験者（切り替え時点：投与77～113週）において、切り替え時のHiSCR達成率は66.7%（4/6例）であり、80mg隔週投与切り替え後12週時も66.7%（4/6例）で維持されていた。[5.3、7.5参照]

安全性評価対象15例における主な有害事象は、インフルエンザ6例（40.0%）、上咽頭炎5例（33.3%）であった。

17.1.7 海外第Ⅲ相試験（試験Ⅰ）

中等症から重症の化膿性汗腺炎患者を対象[注]としたプラセボ対照二重盲検比較試験における12週後のHiSCRを達成した被験者の割合を下表に示す。12週後のHiSCR達成率は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた[15]。[5.3参照]

表7：12週後のHiSCR達成率

	プラセボ	40mg毎週
HiSCR達成率（12週）	26.0%（40/154例）	41.8%§（64/153例）

§p<0.05　対プラセボ群

安全性評価対象153例の主な有害事象は、汗腺炎14例（9.2%）、頭痛14例（9.2%）、鼻咽頭炎9例（5.9%）、上気道感染5例（3.3%）、尿路感染5例（3.3%）等であった。

17.1.8 海外第Ⅲ相試験（試験Ⅱ）

中等症から重症の化膿性汗腺炎患者を対象[注]としたプラセボ対照二重盲検比較試験における12週後のHiSCRを達成した被験者の割合を下表に示す。12週後のHiSCR達成率は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた[15]。[5.3参照]

表8：12週後のHiSCR達成率

	プラセボ	40mg毎週
HiSCR達成率（12週）	27.6%（45/163例）	58.9%§（96/163例）

§p<0.001　対プラセボ群

安全性評価対象163例の主な有害事象は、頭痛21例（12.9%）、鼻咽頭炎9例（5.5%）、下痢9例（5.5%）、上気道感染8例（4.9%）等であった。

[注]6ヵ月以上前に何らかの化膿性汗腺炎症状を有し（海外試験では1年以上前に化膿性汗腺炎と診断され）、膿瘍及び炎症性結節の総数が3以上、解剖学的に異なる2ヵ所以上に化膿性汗腺炎病変が存在し、そのうち1ヵ所がHurley重症度分類ステージⅡ（1個以上の広く分布した再発性の膿瘍で、瘻管や瘢痕形成を伴う）又はⅢ（多発性の相互に連絡した瘻管や膿瘍で、全域に散在する）であり、化膿性汗腺炎の経口抗生物質に対して十分な効果が認められない（海外試験では3ヵ月以上経口抗生物質に対して効果不十分又は忍容性がない）、等の条件を満たす患者。

〈壊疽性膿皮症〉

＊17.1.9 国内第Ⅲ相試験

局所治療で効果不十分又は局所治療は適さないと判断された、活動性の潰瘍（紅斑又は境界隆起の評価において医師による炎症評価スコアが1以上）を有する潰瘍型壊疽性膿皮症患者22例を対象[注]とした非盲検試験において、アダリムマブを初回に160mg、初回投与2週後に80mg、初回投与4週後以降は40mgを週1回皮下投与した。投与26週後にPGAR100（Pyoderma Gangrenosum Area Reduction100, 標的とした壊疽性膿皮症潰瘍の完全な治癒/閉鎖）を達成した割合は54.5%§（12/22例）であった[16]。[5.4参照]

安全性評価対象22例における主な有害事象は、上咽頭炎4例（18.2%）、貧血、クッシング様症状、湿疹、不眠症、壊疽性膿皮症各3例（13.6%）等であった。

注)経口ステロイドはプレドニゾロン換算10mg/日以下の一定用量で併用可能とされ、その他の壊疽性膿皮症治療を目的とした薬剤/療法（シクロスポリン等の免疫抑制剤等）は併用不可とされた。

§p<0.001　閾値有効率を20%と仮定し、1標本χ^2検定を用いた仮説検定（両側検定有意水準5%）

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬〉

17.1.10 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（尋常性乾癬）

中等症又は重症の尋常性乾癬患者（慢性局面型皮疹が体表面積（BSA）の10%以上、かつPASI（Psoriasis Area and Severity Index）スコアが12以上）169例を対象とした24週間投与二重盲検試験におけるPASI反応率（16週）結果を下表に示す。本剤投与群のPASI75反応率はプラセボ投与群に比べて有意に優れていた[17]。

表9：16週後のPASI75反応率

	プラセボ	40mg	40mg+L[a]	80mg
PASI75	4.3%（2/46例）	57.9%§（22/38例）	62.8%§（27/43例）	81.0%§（34/42例）

§p<0.001　対プラセボ群

a：80mg初回負荷投与あり

安全性評価対象123例における主な有害事象は、鼻咽頭炎45例（36.6%）、血中トリグリセリド増加24例（19.5%）、血中CK増加17例（13.8%）、注射部位紅斑、血中尿酸増加各16例（13.0%）等であった。

17.1.11 国内第Ⅲ相試験（膿疱性乾癬）

既存治療（エトレチナート、シクロスポリン等）で効果不十分な膿疱性乾癬（汎発型）患者10例を対象とした非盲検試験における投与16週後に臨床的改善（ベースラインからの皮膚症状スコアが改善又は寛解）を達成した被験者の割合は70.0%（7/10例）であった[18]。

主な有害事象は、鼻咽頭炎、そう痒症各3例（30.0%）等であった。

17.1.12 海外第Ⅲ相試験（関節症性乾癬）（参考）

中等症又は重症の活動性関節症性乾癬患者（腫脹関節数が3関節以上、疼痛関節数が3関節以上かつ非ステロイド系炎症薬療法で効果が不十分な場合）313例を対象とした24週間投与プラセボ対照二重盲検試験における12週後のACR20を下表に示す（患者の約50%はMTXを併用）。本剤投与群のACR20はプラセボ群に比べて有意に優れていた[19]。

表10：12週後のACR20達成患者の割合

	プラセボ	40mg隔週
ACR20	14.2%（23/162例）	57.6%§（87/151例）

§p<0.001　対プラセボ群

また、24週の関節破壊進展を手及び足のX線スコア（mTSS）で評価した結果、本剤投与群のベースラインからの変化量はプラセボ群に比べて有意に少なかった。

表11：24週後のmTSS変化量

	プラセボ	40mg隔週
ベースライン（平均値）	19.0	22.6
24週時の変化量（平均値）	1.6±7.50	1.0±8.62§

§p<0.001　対プラセボ群

安全性評価対象151例における主な有害事象は、上気道感染19例（12.6%）、鼻咽頭炎15例（9.9%）、注射部位反応10例（6.6%）、頭痛9例（6.0%）、高血圧8例（5.3%）等であった。

〈強直性脊椎炎〉

17.1.13 国内第Ⅲ相試験

1剤以上のNSAIDsで効果不十分又は忍容性のない活動性強直性脊椎炎患者41例を対象とした非盲検試験における投与12週後の改善率（ASAS（Assessment of Spondylo Arthritis international Society）20）は、40mg隔週投与で73.2%（30/41例）を示した[20]。

主な有害事象は、感染症19例（46.3%）、肝機能障害11例（26.8%）、注射部位反応6例（14.6%）等であった。

17.1.14 海外第Ⅲ相試験

活動性強直性脊椎炎患者（NSAIDsで効果不十分な患者）315例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における12週後の改善率（ASAS20）を下表に示す。本剤投与群はプラセボ投与群に比べてASAS20に達した割合が有意に優れていた[3]。

表12：12週後のASAS20反応率

	プラセボ	40mg隔週
ASAS20	20.6%（22/107例）	58.2%§（121/208例）

§p<0.001　対プラセボ群

安全性評価対象208例における主な有害事象は、鼻咽頭炎26例（12.5%）、頭痛20例（9.6%）等であった。

〈若年性特発性関節炎〉

17.1.15 国内第Ⅲ相試験

既存治療で疾患活動性のコントロールが困難な多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者25例を対象とした非盲検試験における投与16週後改善率（ACR Pedi 30反応率）はMTX併用例90.0%（18/20例）、非併用例100%（5/5例）、全体では92.0%（23/25例）を示した[21]。

主な有害事象は、鼻咽頭炎7例（28.0%）、発疹、発熱各4例（16.0%）等であった。

17.1.16 海外第Ⅲ相試験

既存治療で疾患活動性のコントロールが困難な多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者171例を対象とした非盲検導入期における投与16週後改善率（ACR Pedi 30反応率）はMTX併用群94.1%（80/85例）、非併用群74.4%（64/86例）、全体では84.2%（144/171例）を示した。

また、非盲検導入期（16週）でACR Pedi 30反応に達した患者を対象とした二重盲検期において、投与48週時までの疾患再燃率を下表に示す。

本剤投与群はプラセボ投与群に比べて疾患再燃率は有意に低かった[22]。

表13：48週までの疾患再燃率

	プラセボ	本剤	プラセボ+MTX	本剤+MTX
疾患再燃率	71.4%（20/28例）	43.3%§（13/30例）	64.9%（24/37例）	36.8%§（14/38例）

§p<0.05　対プラセボ群

16週後（安全性評価対象171例）の主な有害事象は、注射部位疼痛32例（18.7%）、注射部位反応27例（15.8%）、注射部位灼熱感17例（9.9%）、頭痛16例（9.4%）、上気道感染15例（8.8%）等であった。

48週後（安全性評価対象68例）の主な有害事象は、注射部位疼痛、ウイルス感染各12例（17.6%）、上気道感染11例（16.2%）、注射部位反応10例（14.7%）、挫傷9例（13.2%）等であった。

〈腸管型ベーチェット病〉

17.1.17 国内第Ⅲ相試験

既存治療（ステロイド又は免疫調節剤）で効果不十分な腸管型ベーチェット病患者20例を対象注)とした非盲検非対照試験における24週後の著明改善率（消化器症状の総合評価及び内視鏡所見改善度がいずれも1以下（著明改善、完全寛解）となった被験者の割合）は、45.0%（9/20例）を示した[23]。

主な有害事象は、鼻咽頭炎9例（45.0%）、下痢、ベーチェット症候群（原疾患の悪化）、挫傷、咳嗽各3例（15.0%）であった。

注)厚生労働省ベーチェット病に関する調査研究班の診断基準による完全型、不全型又は疑いと診断され、回盲部に直径1cm以上の典型的潰瘍が認められた患者が対象とされた。

〈クローン病〉

17.1.18 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

(1) 導入療法

他の治療法（ステロイド、アザチオプリン、経腸栄養療法等）で効果不十分な中等症又は重症の活動期にあるクローン病患者（CDAI値：220～450）90例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における4週後の寛解率（CDAI値150未満）は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べ高かった[24]。

表14：4週後の寛解率

	プラセボ	160mg（初回）/80mg（2週後）
寛解率	13.0%（3/23例）	33.3%（11/33例）

安全性評価対象67例における主な有害事象（4週後）は、注射部位反応、上気道感染各4例（6.0%）等であった。

(2) 維持療法

導入療法の試験で、4週後にCR-70（CDAI値70以上減少）を示したクローン病患者82例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における、投与52週後の寛解率を下表に示す。52週後の寛解率は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べ高かった[24]。

表15：52週後の寛解率

	プラセボ	40mg隔週
寛解率	9.1%（2/22例）	38.1%（8/21例）

安全性評価対象25例における主な有害事象（52週後）は、鼻咽頭炎14例（56.0%）、鼻漏4例（16.0%）、クローン病、齲歯各3例（12.0%）等であった。

17.1.19 国内第Ⅲ相試験

増量投与

維持療法中に効果が減弱したクローン病患者28例を対象とした非盲検試験において、本剤増量投与によるCR-50（CDAI値が50以上減少）は8週後で75%（21/28例）であった。

主な有害事象は、鼻咽頭炎13例（46.4%）、クローン病、発疹各4例（14.3%）等であった。

17.1.20 海外試験

(1) 導入療法（海外第Ⅱ/Ⅲ相試験）

他の治療法（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な中等症又は重症の活動期にあるクローン病患者（CDAI値：220～450、抗TNF製剤未治療）299例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における4週後の寛解率（CDAI値150未満）を下表に示す。4週後の寛解率は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた[9]。

表16：4週後の寛解率

	プラセボ	160mg（初回）/80mg（2週後）
寛解率	12.2%（9/74例）	35.5%§（27/76例）

§p<0.001　対プラセボ群

安全性評価対象225例における主な有害事象は、注射部位灼熱感30例（13.3%）、悪心17例（7.6%）、注射部位反応、頭痛各14例（6.2%）、注射部位疼痛13例（5.8%）等であった。

(2) 導入療法（海外第Ⅲ相試験）

インフリキシマブで効果が消失した又は不耐な中等症又は重症の活動期にあるクローン病患者（CDAI値：220～450、インフリキシマブ不応例を除く）325例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における4週後の寛解率を下表に示す。

4週後の寛解率は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた[25]。

表17：4週後の寛解率

	プラセボ	160mg（初回）/80mg（2週後）
寛解率	7.2%（12/166例）	21.4%§（34/159例）

§p<0.001　対プラセボ群

安全性評価対象159例における主な有害事象は、腹痛、関節痛各9例（5.7%）、頭痛、注射部位刺激感各8例（5.0%）等であった。

(3) 維持療法（海外第Ⅲ相試験）

他の治療法（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な中等症又は重症の活動期にあるクローン病患者（CDAI値：220～450）854例に導入療法（初回80mg、2週後40mg）を行い、4週後にCR-70を示した患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において26週及び56週後の寛解率は、本剤40mg隔週投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた[4]。

表18：26週後及び56週後の寛解率

		プラセボ	40mg隔週
寛解率	26週	17.1%（29/170例）	39.5%§（68/172例）
	56週	11.8%（20/170例）	36.0%§（62/172例）

§p<0.001　対プラセボ群

導入療法期間（854例）における主な有害事象は、頭痛51例（6.0%）、悪心45例（5.3%）等であった。二重盲検期間（40mg隔週群260例）における主な有害事象はクローン病51例（19.6%）、鼻咽頭炎29例（11.2%）、関節痛27例（10.4%）等であった。

〈潰瘍性大腸炎〉

17.1.21 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（成人）

他の治療法（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者（Mayoスコア6～12、内視鏡検査サブスコア2～3、抗TNF製剤未治療）273例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における寛解率（主要評価項目）は、8週後では本剤投与群とプラセボ投与群との差は認められなかったが、52週後では、本剤投与群がプラセボ投与群に比べ高かった。また、8週後における改善率注)（副次評価項目）は、プラセボ群35%（34/96例）、160mg（初回）/80mg（2週後）群で50%（45/90例）であり、本剤投与群がプラセボ投与群に比べ高かった[26]。［5.11参照］

注)Mayoスコアがベースラインから3かつ30%以上の減少、かつ、直腸出血サブスコアが1以下又はベースラインから1以上減少。

表19：8週後及び52週後の寛解率

		プラセボ	160mg（初回）/80mg（2週後）
寛解率[a]（主要評価項目）	8週	11.5%（11/96例）	10.0%（9/90例）
	52週[b]	7.3%（7/96例）	20.0%（18/90例）

a：Mayoスコアが2以下、かつ、いずれのサブスコアも1以下

b：8週時以降、効果不十分な場合は救済治療期へ移行可能とされ、移行例は非寛解とされた。

安全性評価対象177例における主な有害事象（52週後）は、感染症76例（42.9%）、注射部位反応18例（10.2%）等であった。

17.1.22 海外第Ⅲ相試験（成人）

(1) 導入療法

抗TNF製剤未治療で、他の治療法（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者（Mayoスコア6～12、内視鏡検査サブスコア2～3）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（576例）における寛解率は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた[27]。

表20：8週後の寛解率

	プラセボ	160/80mg
寛解率[a]（8週）	9.2%（12/130例）	18.5%§（24/130例）

§p<0.05　対プラセボ群

a：Mayoスコアが2以下、かつ、いずれのサブスコアも1以下

160/80mg導入群223例における主な有害事象は、潰瘍性大腸炎13例（5.8%）、疲労9例（4.0%）、頭痛7例（3.1%）、鼻咽頭炎6例（2.7%）であった。

(2) 導入及び維持療法

抗TNF製剤の使用経験の有無にかかわらず、他の治療法（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者518例（Mayoスコア6～12、内視鏡検査サブスコア2～3）を対象注)としたプラセボ対照二重盲検比較試験における寛解率は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた[28]。

注)抗TNF製剤で効果が消失した（二次無効）又は不耐な患者も含まれた。ただし、過去に抗TNF製剤に反応しなかった（一次無効）患者は除外された。

表21：8週後及び52週後の寛解率

	プラセボ	160/80mg
寛解率[a]（8週）	9.3%（23/246例）	16.5%§（41/248例）
寛解率[a]（52週）	8.5%（21/246例）	17.3%§（43/248例）

§p<0.05　対プラセボ群

a：Mayoスコアが2以下、かつ、いずれのサブスコアも1以下

二重盲検期間における安全性評価対象257例における主な有害事象は、潰瘍性大腸炎58例（22.6%）、鼻咽頭炎45例（17.5%）、頭痛22例（8.6%）、腹痛、関節痛各20例（7.8%）等であった。

****17.1.23 第Ⅲ相試験（成人、維持期高用量）**

抗TNF製剤の使用経験の有無にかかわらず、他の治療法（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な中等症又は重症（Mayoスコア6～12、内視鏡検査サブスコア2～3）の潰瘍性大腸炎患者注)を対象に二重盲検試験が実施された。海外で実施された主試験（852例）及び国内で実施されたサブ試験（100例）における52週後の寛解率a)を下表に示す。投与8週以降に本剤40mgを週1回投与したときの52週後の寛解率は、40mgを隔週投与したときと比較して、主試験の外国人集団では統計学的に有意な差が認められなかったが、サブ試験の日本人集団と主試験の外国人集団の統合集団では有意に優れていた[29]。

表22：52週後の寛解率

	40mg隔週	40mg週1回
外国人集団	29.0%（42/145例）	39.5%（60/152例）
統合集団	30.1%（49/163例）	41.1%§（72/175例）

§p<0.05　対40mg隔週投与群

導入期（8週まで）952例における主な有害事象は、頭痛71例（7.5%）、潰瘍性大腸炎63例（6.6%）であった。維持期（8週以降52週まで）846例における主な有害事象は、潰瘍性大腸炎170例（20.1%）、上咽頭炎104例（12.3%）、関節痛54例（6.4%）、上気道感染50例（5.9%）、頭痛47例（5.6%）であった。

注)抗TNF製剤で以前に治療効果が認められ、効果消失又は不耐容となった患者も含まれた。ただし、過去に抗TNF製剤に反応しなかった（一次無効）患者は除外された。

a：投与8週時にMayoスコアによる改善（Mayoスコアがベースラインから3ポイント以上かつ30%以上減少、更に直腸出血サブスコアが1以下あるいは1以上の減少）した患者のうち、52週時にMayoスコアが2以下、かつ、いずれのサブスコアも1以下。

17.1.24 第Ⅲ相試験（小児）

抗TNF製剤の使用経験の有無にかかわらず、他の治療法（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な中等症又は重症（Mayoスコア6～12、内視鏡検査サブスコア2～3）の5～17歳の潰瘍性大腸炎患者注)を対象とした二重盲検比較試験を実施した。海外で実施された主試験（93例）及び国内で実施されたサブ試験（7例）における8週後及び52週後の寛解率a)を下表に示す。主試験の外国人集団及びサブ試験の日本人集団と主試験の外国人集団の統合集団において、高用量群b)と標準用量群c)を併合した群、高用量群における8週後及び52週後の寛解率は、閾値有効率と比べて有意に高かった30)。

表23：8週後及び52週後の寛解率

		併合（高用量b＋標準用量c）	高用量b	標準用量c
外国人集団	寛解率a（8週）	53.2%§（41/77例）	59.6%§（28/47例）	43.3%（13/30例）
	寛解率a（52週）	37.1%§（23/62例）	45.2%§（14/31例）	29.0%（9/31例）
統合集団	寛解率a（8週）	51.8%§（43/83例）	58.8%§（30/51例）	40.6%（13/32例）
	寛解率a（52週）	35.8%§（24/67例）	44.1%§（15/34例）	27.3%（9/33例）

§：統計学的有意（多重性調整後）　閾値有効率（8週後：19.83%、52週後：18.37%）

高用量群b)の導入期（8週まで）51例における主な有害事象は、頭痛5例（9.8%）、貧血3例（5.9%）、潰瘍性大腸炎と上咽頭炎各2例（3.9%）であった。高用量群b)の維持期（8週以降52週まで）で最初の疾患再燃までの35例における主な有害事象は、潰瘍性大腸炎、上咽頭炎、上気道感染各4例（11.4%）、頭痛、咽頭炎各2例（5.7%）、貧血1例（2.9%）であった。

注)抗TNF製剤で効果が消失した（二次無効）又は不耐な患者も含まれた。ただし、過去に抗TNF製剤に反応しなかった（一次無効）患者は除外された。

a：8週時の寛解率：投与8週時に部分的Mayoスコアが2以下、かつ、いずれのサブスコアも1以下。52週時の寛解率：投与8週時に部分的Mayoスコアによる改善（ベースラインから2ポイント以上かつ30%以上減少）した患者のうち、52週時にMayoスコアが2以下、かつ、いずれのサブスコアも1以下。

b：導入期：投与0及び1週時に2.4mg/kg（最大160mg）、投与2週時に1.2mg/kg（最大80mg）、投与4及び6週時に0.6mg/kg（最大40mg）。維持期：8週時以降0.6mg/kg（最大40mg）週1回。

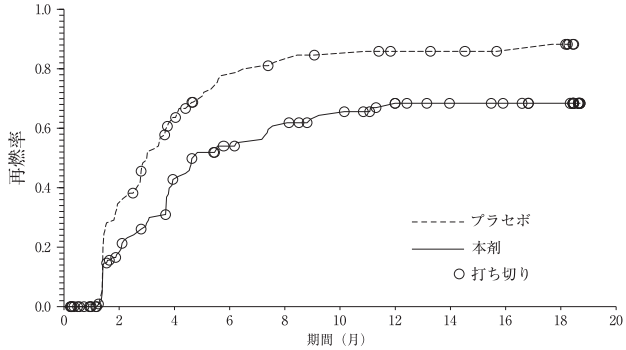
c：導入期：投与0週時に2.4mg/kg（最大160mg）、投与2週時に1.2mg/kg（最大80mg）、投与4及び6週時に0.6mg/kg（最大40mg）。維持期：8週時以降0.6mg/kg（最大40mg）隔週。

〈非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎〉

第Ⅲ相試験（日本人を含む国際共同試験）

17.1.25 活動性ぶどう膜炎

経口ステロイド治療中（プレドニゾロン換算10～60mg/日）に再燃した活動性ぶどう膜炎患者233例（うち日本人16例）を対象として、経口ステロイドの負荷投与により疾患活動性を抑えた後に、経口ステロイド用量を漸減したときの再燃までの期間を評価したプラセボ対照二重盲検比較試験の結果を以下に示す。



期間（月）	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20
プラセボ	0/115	38/72	69/37	82/20	86/15	88/12	89/9	89/8	89/6	90/5	90/0
本剤	0/118	19/87	45/57	56/42	62/35	65/29	68/20	68/17	68/15	68/12	68/0

（再燃例数/治療例数）

投与6週以降の再燃のKaplan-Meier曲線（全体集団、ITT集団）

表25：投与6週以降の再燃a)までの期間（ITT集団）

		本剤	プラセボ
全体集団（233例）	再燃までの期間の中央値（月）	4.8	3.0
	ハザード比［95%信頼区間］b)	0.56［0.40、0.76］	
	p値b)	<0.001	
日本人部分集団（16例）	再燃までの期間の中央値（月）	2.4	2.8
	ハザード比［95%信頼区間］c)	1.20［0.41、3.54］	

a)：①新規の活動性の炎症性病変、②前房内細胞のグレードの悪化、③硝子体混濁のグレードの悪化、④最高矯正視力の低下のいずれかが認められた場合に再燃と定義

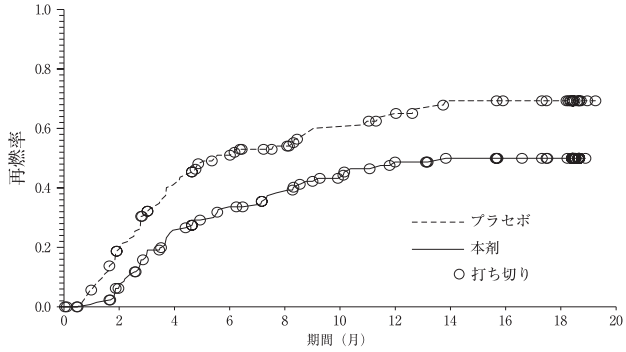
b)：投与群及び日本人又は外国人を説明変数としたCox比例ハザードモデル

c)：投与群を説明変数としたCox比例ハザードモデル

日本人併合の安全性評価対象119例における主な有害事象は、鼻咽頭炎21例（17.6%）、頭痛13例（10.9%）、疲労、ぶどう膜炎各12例（10.1%）等であった。

17.1.26 非活動性ぶどう膜炎

過去に経口ステロイド減量により再燃した経験のある、一定用量の経口ステロイド治療（プレドニゾロン換算10～35mg/日）により症状が安定している非活動性ぶどう膜炎患者258例（うち日本人32例）を対象として、試験開始時の経口ステロイドの用量を漸減したときの再燃までの期間を評価したプラセボ対照二重盲検比較試験の結果を以下に示す。



期間（月）	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20
プラセボ	0/127	23/97	49/67	60/51	63/42	68/33	72/26	75/21	75/19	75/17	75/0
本剤	0/131	8/118	32/89	41/74	46/65	51/54	56/44	57/39	57/35	57/31	57/0

（再燃例数/治療例数）

投与2週以降の再燃のKaplan-Meier曲線（全体集団、ITT集団）

表26：投与2週以降の再燃a)までの期間（ITT集団）

		本剤	プラセボ
全体集団（258例）	再燃までの期間の中央値（月）	推定不能	5.6
	ハザード比［95%信頼区間］b)	0.52［0.37、0.74］	
	p値b)	<0.001	
日本人部分集団（32例）	再燃までの期間の中央値（月）	2.9	2.1
	ハザード比［95%信頼区間］c)	0.45［0.20、1.03］	

a)：①新規の活動性の炎症性病変、②前房内細胞のグレードの悪化、③硝子体混濁のグレードの悪化、④最高矯正視力の低下のいずれかが認められた場合に再燃と定義
b)：投与群及び日本人又は外国人を説明変数としたCox比例ハザードモデル
c)：投与群を説明変数としたCox比例ハザードモデル

日本人併合の安全性評価対象131例における主な有害事象は、関節痛28例（21.4%）、鼻咽頭炎23例（17.6%）、頭痛17例（13.0%）、疲労14例（10.7%）等であった。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

アダリムマブはTNFに特異的に結合し、細胞表面のp55及びp75TNF受容体とTNFの相互作用を阻害することでTNFの生物活性を中和する。

18.2 抗TNF作用

18.2.1 アダリムマブはTNFαに選択的に結合し、以下の作用を示した（*in vitro*）。

・ヒトTNFαに対して高い親和性を示した。
・TNFα受容体（TNF RⅠ及びTNF RⅡ）に対するTNFαの結合を阻害した（IC_{50}値：$1.26\sim1.47\times10^{-9}$mol/L）。
・L929細胞に対するヒトTNFα誘発細胞傷害において細胞死を中和した（IC_{50}値：$1.4\sim3.5\times10^{-11}$mol/L）。

18.2.2 アダリムマブはヒトTNFαトランスジェニックマウスモデルにおける関節炎の発症を抑制した[31]（*in vivo*）。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：アダリムマブ（遺伝子組換え）
（Adalimumab（Genetical Recombination））［JAN］
分子量：約148,000
本質：ヒト抗ヒトTNFαモノクローナル抗体であるIgG_1の重鎖（γ1鎖）及び軽鎖（κ鎖）をコードするcDNAの発現によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される451個のアミノ酸残基（$C_{2197}H_{3396}N_{584}O_{678}S_{15}$；分子量：49,318.95、C末端のリジン残基が欠落しているもの$C_{2191}H_{3384}N_{582}O_{677}S_{15}$；分子量：49,190.78を含む）からなる重鎖2分子と214個のアミノ酸残基（$C_{1027}H_{1606}N_{282}O_{332}S_6$；分子量：23,407.82）からなる軽鎖2分子からなる糖たん白質

20．取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22．包装

〈ヒュミラ皮下注20mgシリンジ0.2mL〉
シリンジ×1本（ゲージ：29G）
〈ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.4mL〉
シリンジ×1本（ゲージ：29G）
〈ヒュミラ皮下注80mgシリンジ0.8mL〉
シリンジ×1本（ゲージ：29G）
〈ヒュミラ皮下注40mgペン0.4mL〉
ペン×1本（ゲージ：29G）
〈ヒュミラ皮下注80mgペン0.8mL〉
ペン×1本（ゲージ：29G）

23．主要文献

文献請求番号

1）Breedveld FC，et al.: Arthritis Rheum．2006; 54: 26-37 HUR-0005
2）Keystone EC，et al.: Arthritis Rheum．2004; 50: 1400-1411 HUR-0004
3）van der Heijde D，et al.: Arthritis Rheum．2006; 54: 2136-2146 HUR-0008
4）Colombel JF，et al.: Gastroenterology 2007; 132: 52-65 HUR-0011
5）Weinblatt ME，et al.: Arthritis Rheum．2003; 48: 35-45 HUR-0002
6）Furst DE，et al.: J．Rheumatol．2003; 30: 2563-2571 HUR-0003
7）Gladman DD，et al.: Ann．Rheum．Dis．2007; 66: 163-168 HUR-0006
8）Gladman DD，et al.: Arthritis Rheum．2007; 56: 476-488 HUR-0007
9）Hanauer SB，et al.: Gastroenterology 2006; 130: 323-333 HUR-0009
10）Sandborn WJ，et al.: Gut 2007; 56: 1232-1239 HUR-0010
11）Ben-Horin S，et al.: Clin．Gastroenterol．Hepatol．2010; 8: 475-476 HUR-1559
12）Miyasaka N．The CHANGE Study Investigators: Mod．Rheumatol．2008; 18: 252-262 HUR-0013
13）Takeuchi T，et al.: Ann．Rheum．Dis．2014; 73: 536-543 HUR-1588
14）van de Putte LBA，et al.: Ann．Rheum．Dis．2004; 63: 508-516 HUR-0001
15）Kimball AB，et al.: N．Engl．J．Med．2016; 375: 422-434 HUR-1284
16）社内資料：壊疽性膿皮症による活動性潰瘍を有する患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（2020年11月27日承認、CTD2.7.3.2、2.7.3.3、2.7.4.2）
17）Asahina A，et al.: J．Dermatol．2010; 37: 299-310 HUR-0259
18）Morita A，et al.: J．Dermatol．2018; 45: 1371-1380 HUR-1623
19）Mease PJ，et al.: Arthritis Rheum．2005; 52: 3279-3289 HUR-0148
20）Kobayashi S，et al.: Mod Rheumatol．2012; 22: 589-597 HUR-1594
21）Imagawa T，et al.: Clin．Rheumatol．2012; 31: 1713-1721 HUR-1595
22）Lovell DJ，et al.: N．Engl．J．Med．2008; 359: 810-820 HUR-0050
23）Tanida S，et al.: Clinical Gastroenterol Hepatol．2015; 13: 940-948 HUR-1175
24）Watanabe M，et al.: J．Crohns Colitis 2012; 6: 160-173 HUR-0443
25）Sandborn WJ，et al.: Ann．Intern．Med．2007; 146: 829-838 HUR-0055
26）Suzuki Y，et al.: J Gastroenterol．2014; 49: 283-294 HUR-1074
27）Reinisch W，et al.: Gut 2011; 60: 780-787 HUR-0477
28）Sandborn WJ，et al.: Gastroenterology 2012; 142: 257-265 HUR-0479
29）社内資料：成人の潰瘍性大腸炎患者を対象とした高用量での国際共同第Ⅲ相試験（2021年9月27日承認、CTD2.7.3.2、2.7.3.3、2.7.4.2）
30）社内資料：小児の潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（2021年9月27日承認、CTD2.7.3.1、2.7.3.3、2.7.4.2）
31）Salfeld J，et al.: Arthritis Rheum．1998; 41: S57 HUR-0016

24．文献請求先及び問い合わせ先

アッヴィ合同会社　くすり相談室
フリーダイヤル 0120-587-874
エーザイ株式会社　hhcホットライン
フリーダイヤル 0120-419-497

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

アッヴィ合同会社
東京都港区芝浦3-1-21

26.2 販売元

エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

26.3 プロモーション提携

EAファーマ株式会社
東京都中央区入船二丁目1番1号

最新の添付文書を参照すること

＊＊2021年10月改訂（第4版）
＊2019年9月改訂

ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤
トファシチニブクエン酸塩錠

日本標準商品分類番号
873999

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

劇薬、処方箋医薬品注）

ゼルヤンツ®錠5mg

XELJANZ® Tablets

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22500AMX00869
販売開始	2013年7月

1. 警告

〈効能共通〉

＊＊1.1 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症、ウイルス感染等による重篤な感染症の新たな発現もしくは悪化等や、悪性腫瘍の発現が報告されている。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、本剤投与により重篤な副作用が発現し、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が使用し、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。［2.2、2.3、8.1-8.5、8.8、9.1.1-9.1.3、9.1.9、9.8、11.1.1、11.1.8、15.1.1、17.3.1参照］

1.2 感染症

1.2.1 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死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すること。［2.2、8.1、8.5、8.8、9.1.1、9.1.3、9.8、11.1.1、15.1.1参照］

1.2.2 結核

播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（脊椎、脳髄膜、胸膜、リンパ節等）を含む結核が報告されている。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。結核の既往歴を有する患者及び結核の感染が疑われる患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与すること。

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。［2.3、8.1、8.3、8.8、9.1.1-9.1.3、11.1.1参照］

〈関節リウマチ〉

1.3 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すること。

〈潰瘍性大腸炎〉

1.4 本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の既存治療薬（ステロイド、免疫抑制剤又は生物製剤）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。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 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。］［1.1、1.2.1、8.1、8.5、9.1.1、9.1.3、9.8、11.1.1、15.1.1参照］

2.3 活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある。］［1.1、1.2.2、8.1、8.3、9.1.1-9.1.3、11.1.1参照］

2.4 重度の肝機能障害を有する患者［7.6、8.9、9.3、11.1.4、16.6.2参照］

2.5 好中球数が500/mm^{3}未満の患者［8.6、9.1.5、11.1.3、15.2.1参照］

2.6 リンパ球数が500/mm^{3}未満の患者［8.6、9.1.6、11.1.3、15.2.1参照］

2.7 ヘモグロビン値が8g/dL未満の患者［8.6、9.1.7、11.1.3、15.2.1参照］

2.8 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分（含量）	1錠中 トファシチニブクエン酸塩 8.078mg （トファシチニブとして5mg）
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、ヒプロメロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、マクロゴール4000、トリアセチン

3.2 製剤の性状

外形			識別コード	色調等
上面	下面	側面		
			JKI 5	白色 フィルム コーティング錠
直径：約8.0 mm　厚さ：約4.2 mm				

4. 効能又は効果

○既存治療で効果不十分な関節リウマチ

○中等症から重症の潰瘍性大腸炎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）

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

＊＊5.1 心血管系事象のリスク因子を有する患者に本剤を投与する際には、心筋梗塞等の心血管系事象、静脈血栓塞栓症があらわれるおそれがあるので、他の治療法を考慮すること。［9.1.10、11.1.6、11.1.7、17.3.1参照］

〈関節リウマチ〉

5.2 過去の治療において、メトトレキサートをはじめとする少なくとも1剤の抗リウマチ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症状が残る場合に投与すること。

〈潰瘍性大腸炎〉

5.3 過去の治療において、他の薬物療法（ステロイド、免疫抑制剤又は生物製剤）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。

6. 用法及び用量

〈関節リウマチ〉

通常、トファシチニブとして1回5mgを1日2回経口投与する。

〈潰瘍性大腸炎〉

導入療法では、通常、成人にトファシチニブとして1回10mgを1日2回8週間経口投与する。なお、効果不十分な場合はさらに8週間投与することができる。

維持療法では、通常、成人にトファシチニブとして1回5mgを1日2回経口投与する。なお、維持療法中に効果が減弱した患者では、1回10mgの1日2回投与に増量することができる。また、過去の薬物治療において難治性の患者（TNF阻害剤無効例等）では、1回10mgを1日2回投与することができる。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈関節リウマチ〉

7.1 中等度又は重度の腎機能障害を有する患者には、5mgを1日1回経口投与すること。[9.2、16.6.1参照]

7.2 中等度の肝機能障害を有する患者には、5mgを1日1回経口投与すること。[8.9、9.3、11.1.4、16.6.2参照]

7.3 免疫抑制作用が増強されると感染症のリスクが増加することが予想されるので、本剤とTNF阻害剤、IL-6阻害剤、T細胞選択的共刺激調節剤等の生物製剤や、タクロリムス、アザチオプリン、シクロスポリン、ミゾリビン等の強力な免疫抑制剤（局所製剤以外）との併用はしないこと。なお、本剤とこれらの生物製剤及び免疫抑制剤との併用経験はない。

〈潰瘍性大腸炎〉

7.4 本剤の導入療法の開始後16週時点で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、他の治療法への切り替えを考慮すること。

7.5 本剤の維持療法中に本剤1回10mgを1日2回経口投与しても臨床症状の改善が認められない場合は、本剤の継続投与の必要性を慎重に検討し、他の治療法への切り替えを考慮すること。

7.6 中等度又は重度の腎機能障害を有する潰瘍性大腸炎患者、中等度の肝機能障害を有する潰瘍性大腸炎患者には、減量し（1回投与量を減量。1回投与量を減量することができない場合は投与回数を減らす。）、本剤を慎重に投与すること。[2.4、8.9、9.2、9.3、11.1.4、16.6参照]

7.7 免疫抑制作用が増強されると感染症のリスクが増加することが予想されるので、本剤とTNF阻害剤等の生物製剤や、タクロリムス、アザチオプリン等の強力な免疫抑制剤（局所製剤以外）との併用はしないこと。なお、本剤とこれらの生物製剤及び免疫抑制剤との併用経験はない。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は、免疫反応に関与するヤヌスキナーゼ（JAK）ファミリーを阻害するので、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。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。患者に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。関節リウマチ患者において、本剤投与時に発現する重篤な感染症は、本剤単独投与時と比較して抗リウマチ薬（メトトレキサートを含むDMARD）併用投与時では発現率が高い傾向が認められているため、特に注意すること。[1.1、1.2、2.2、2.3、9.1.1-9.1.3、9.1.9、11.1.1、15.1.1参照]

****8.2** 悪性リンパ腫、固形癌等の悪性腫瘍の発現が報告されている。また、海外臨床試験において悪性腫瘍の発現頻度がTNF阻害剤に比較し本剤で高い傾向が認められたとの報告もあることから、悪性腫瘍の発現には注意すること。[1.1、11.1.8、17.3.1参照]

8.3 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。

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）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。[1.1、1.2.2、2.3、9.1.1-9.1.3、11.1.1参照]

8.4 本剤投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているので、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。[1.1、9.1.1、9.1.3、9.1.9参照]

8.5 ヘルペスウイルス等の再活性化（帯状疱疹等）が報告されている。また、日本人患者で認められた重篤な日和見感染症のうち多くが重篤な帯状疱疹であったこと、播種性帯状疱疹も認められていることから、ヘルペスウイルス等の再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。徴候や症状の発現が認められた場合には、患者に受診するよう説明し、速やかに適切な処置を行うこと。また、ヘルペスウイルス以外のウイルスの再活性化にも注意すること。[1.1、1.2.1、2.2、9.1.1、9.1.3、9.1.9、11.1.1、15.1.1参照]

8.6 本剤投与により、好中球減少、リンパ球減少及びヘモグロビン減少があらわれることがあるので、本剤投与開始後は定期的に好中球数、リンパ球数及びヘモグロビン値を確認すること。[2.5-2.7、9.1.5-9.1.7、11.1.3、15.2.1参照]

8.7 総コレステロール、LDLコレステロール及びHDLコレステロールの増加等の脂質検査値異常があらわれることがある。本剤投与開始後は定期的に脂質検査値を確認すること。臨床上必要と認められた場合には、高脂血症治療薬の投与等の適切な処置を考慮すること。

8.8 感染症発現のリスクを否定できないので、本剤投与中の生ワクチン接種は行わないこと。[1.1、1.2、9.1.1-9.1.3、9.1.9、11.1.1参照]

8.9 肝機能障害があらわれることがあるので、トランスアミナーゼ値上昇に注意するなど観察を十分に行うこと。[2.4、7.2、7.6、9.3、11.1.4、16.6.2参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症（重篤な感染症（敗血症等）又は活動性結核を除く）の患者又は感染症が疑われる患者

感染症が増悪する可能性がある。[1.1、1.2、2.2、2.3、8.1、8.3-8.5、8.8、11.1.1、15.1.1参照]

9.1.2 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）及び結核感染が疑われる患者[1.1、1.2.2、2.3、8.1、8.3、8.8、11.1.1参照]

(1) 結核の既感染者では、結核を活動化させるおそれがある。

(2) 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。

・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
・結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
・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
・結核患者との濃厚接触歴を有する患者

9.1.3 易感染性の状態にある患者

感染症を発現するリスクが増加する。[1.1、1.2、2.2、2.3、8.1、8.3-8.5、8.8、11.1.1、15.1.1参照]

9.1.4 腸管憩室のある患者

消化管穿孔があらわれるおそれがある。[11.1.2参照]

9.1.5 好中球減少（好中球数500/mm³未満を除く）のある患者

好中球数が低い患者（1000/mm³未満）については、本剤投与を開始しないことが望ましい。好中球減少が更に悪化するおそれがある。[2.5、8.6、11.1.3、15.2.1参照]

9.1.6 リンパ球減少（リンパ球数500/mm³未満を除く）のある患者

リンパ球減少が更に悪化するおそれがある。[2.6、8.6、11.1.3、15.2.1参照]

9.1.7 ヘモグロビン値減少（ヘモグロビン値8g/dL未満を除く）のある患者

ヘモグロビン値が9g/dL未満の患者については、本剤投与を開始しないことが望ましい。ヘモグロビン減少が更に悪化するおそれがある。[2.7、8.6、11.1.3、15.2.1参照]

9.1.8 間質性肺炎の既往歴のある患者

定期的に問診を行うなど、注意すること。間質性肺炎が増悪又は再発することがある。[11.1.5参照]

9.1.9 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）

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徴候や症状の発現に注意すること。本剤を投与された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。[1.1、8.1、8.4、8.5、8.8参照]

****9.1.10 心血管系事象のリスク因子を有する患者**

他の治療法を考慮すること。特に10mg 1日2回投与の必要性については慎重に判断すること。

本剤を投与する場合は、心筋梗塞等の心血管系事象、静脈血栓塞栓症の徴候及び症状の発現について十分に観察すること。
心血管系事象のリスク因子（喫煙、高血圧、糖尿病、冠動脈疾患の既往等）を有する関節リウマチ患者を対象とした海外臨床試験において、心筋梗塞等の心血管系事象の発現頻度はTNF阻害剤群に比較し、本剤群で高い傾向が認められている。また、静脈血栓塞栓症の発現頻度は本剤群で用量依存的に高くなる傾向が認められており、死亡の発現頻度は本剤10mg 1日2回群で高い傾向であったことが報告されている。[5.1、11.1.6、11.1.7、17.3.1参照]

9.2 腎機能障害患者

[7.1、7.6、16.6.1参照]

9.2.1 中等度又は重度の腎機能障害患者

減量し、慎重に投与すること。
腎機能が正常な患者に比べ、本剤の曝露量が増加し、副作用が強くあらわれるおそれがある。

9.2.2 軽度の腎機能障害患者

腎機能が正常な患者に比べ、本剤の曝露量が増加し、副作用が強くあらわれるおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

[2.4、7.2、7.6、8.9、11.1.4、16.6.2参照]

9.3.1 重度の肝機能障害患者

投与しないこと。
国内外で実施された臨床試験において重度の肝機能障害を有する患者は除外されている。また、中等度又は軽度の肝機能障害を有する患者に投与した場合に本剤の曝露量が増加するとの臨床試験成績があり、副作用が強くあらわれるおそれがある。

9.3.2 中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類クラスB）

減量し、慎重に投与すること。肝機能が正常な患者に比べ、本剤の曝露量が増加し副作用が強くあらわれるおそれがある。

9.3.3 軽度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類クラスA）

肝機能が正常な患者に比べ、本剤の曝露量が増加し副作用が強くあらわれるおそれがある。

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性に投与する場合は、投与中及び投与終了後少なくとも1月経周期は、妊娠を避けるよう指導すること。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験では催奇形性が報告されており、日本人関節リウマチ患者に本剤5mg 1日2回投与したときの血漿中濃度と比較したとき、催奇形性に関する安全域はラット及びウサギでそれぞれ78倍（無毒性量：30mg/kg/日）及び2.8倍（無毒性量：10mg/kg/日）、日本人を含む潰瘍性大腸炎患者に本剤10mg 1日2回投与したときの血漿中濃度と比較したとき、催奇形性に関する安全域はラット及びウサギでそれぞれ51倍及び1.8倍であった。また、ラットで受胎能、出産、胎児の発達への影響が報告されており、雌ラットの受胎能及び初期胚発生に関する安全域は、日本人関節リウマチ患者に本剤5mg 1日2回投与したときの血漿中濃度と比較したとき5.7倍（無毒性量：1mg/kg/日）、日本人を含む潰瘍性大腸炎患者に本剤10mg 1日2回投与したときの血漿中濃度と比較したとき4.0倍であった[1)]。[2.8参照]

9.6 授乳婦

本剤投与中は授乳しないことが望ましい。ラットで乳汁中へ移行することが報告されている[2)]。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

減量するなど注意すること。
重篤な感染症の発現頻度の上昇が認められている。一般に生理機能が低下している。また、肝機能及び腎機能の低下により本剤の血中濃度の増加が認められている。[1.1、1.2.1、2.2、11.1.1参照]

10. 相互作用

本剤は主としてCYP3A4及び一部CYP2C19により代謝される。[16.4参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4阻害剤 マクロライド系抗生物質（クラリスロマイシン、エリスロマイシン等） ノルフロキサシン等 アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール、ボリコナゾール等） カルシウム拮抗剤（ジルチアゼム、ベラパミル） アミオダロン シメチジン フルボキサミン 抗HIV剤（リトナビル、インジナビル、アタザナビル、ネルフィナビル、サキナビル） 抗ウイルス剤（テラプレビル:C型肝炎） グレープフルーツ [16.7.2参照]	トファシチニブの曝露量が増加するおそれがある。併用時には本剤を減量（1回投与量を減量。1回投与量を減量することができない場合は投与回数を減らす。）するなど用量に注意すること。	これらの薬剤等はCYP3A4による本剤の代謝を阻害するため、トファシチニブの血中濃度が上昇する可能性がある。
フルコナゾール [16.7.3参照]	トファシチニブの曝露量が増加するおそれがある。 併用時には本剤を減量（1回投与量を減量。1回投与量を減量することができない場合は投与回数を減らす。）するなど用量に注意すること。	フルコナゾールはCYP3A4及びCYP2C19の代謝活性を阻害するため、トファシチニブの血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP3A4誘導剤 抗てんかん剤（バルビツール酸誘導体、カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン等） リファンピシン リファブチン モダフィニル セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 [16.7.5参照]	トファシチニブの血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱する可能性がある。CYP3A4誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤等はCYP3A4を誘導するため、本剤の効果が減弱する可能性がある。
肝機能障害を起こす可能性のある薬剤	関節リウマチ患者において、メトトレキサートを含むDMARD等併用時に本剤単独投与時と比較して肝機能障害の発現割合上昇が認められている。	機序は不明である。

11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 感染症

帯状疱疹（3.6%）、肺炎（ニューモシスチス肺炎等を含む）（1.0%）、敗血症（0.1%）、結核（0.1%）等の重篤な感染症（日和見感染症を含む）があらわれ、致命的な経過をたどることがある。
本剤投与中に重篤な感染症を発現した場合には、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。[1.1、1.2、2.2、2.3、8.1、8.3、8.5、8.8、9.1.1-9.1.3、9.8、15.1.1参照]

11.1.2 消化管穿孔（0.1%）

異常が認められた場合には投与を中止するとともに、腹部レントゲン、CT等の検査を実施するなど十分に観察し、適切な処置を行うこと。[9.1.4参照]

11.1.3 リンパ球減少（0.5%）、**好中球減少**（0.4%）、**ヘモグロビン減少**（0.3%）

リンパ球数：本剤投与開始後、リンパ球数が500/mm^{3}未満の場合には、投与を中止すること。
好中球数：本剤投与開始後、好中球数が継続して500～1000/mm^{3}である場合は、好中球数が1000/mm^{3}を超えるまで本剤の投与を中断すること。

ヘモグロビン値：本剤投与開始後、ヘモグロビン値が8g/dL未満である患者又は2g/dLを超える低下を示した患者については、正常化するまで本剤を投与しないこと。[2.5-2.7、8.6、9.1.5-9.1.7、15.2.1参照]

11.1.4 肝機能障害、黄疸

ALT（1.2%）、AST（0.9%）の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸（0.1%未満）があらわれることがある。[2.4、7.2、7.6、8.9、9.3、16.6.2参照]

11.1.5 間質性肺炎（0.1%）

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、本剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断（β-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。[9.1.8参照]

11.1.6 静脈血栓塞栓症（頻度不明）

肺塞栓症及び深部静脈血栓症があらわれることがある。[5.1、9.1.10、17.3.1参照]

****11.1.7 心血管系事象**（頻度不明）

心筋梗塞等の心血管系事象があらわれることがある。[5.1、9.1.10、17.3.1参照]

****11.1.8 悪性腫瘍**（頻度不明）

[1.1、8.2、17.3.1参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	1%以上5%未満	0.1%以上1%未満	0.1%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症	鼻咽頭炎	気管支炎、尿路感染、インフルエンザ、膀胱炎、咽頭炎、副鼻腔炎、肺炎	単純ヘルペス、蜂巣炎、ウイルス性胃腸炎、腎盂腎炎、ウイルス感染、細菌性関節炎、サイトメガロウイルス感染、細菌性肺炎、肺炎球菌性肺炎	脳炎（BKウイルス脳炎を含む）、クリプトコッカス性髄膜炎、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染、壊死性筋膜炎、ニューモシスチス肺炎	非定型マイコバクテリア感染、菌血症、ブドウ球菌性菌血症
血液及びリンパ系障害		貧血	白血球減少		
免疫系障害					過敏症（蕁麻疹、血管浮腫等）
代謝及び栄養障害		高脂血症	脂質異常症	脱水	
精神障害			不眠症		
神経系障害	頭痛	錯感覚			
血管障害		高血圧			
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽	呼吸困難、副鼻腔うっ血		
胃腸障害		悪心、下痢、腹痛、消化不良、嘔吐	胃炎		
肝胆道系障害			脂肪肝		
皮膚及び皮下組織障害		発疹	そう痒症、紅斑		
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛	筋骨格痛、関節腫脹、腱炎		
一般・全身障害及び投与部位の状態		疲労、発熱	末梢性浮腫		
臨床検査	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	血中コレステロール増加、γ-GTP増加	低比重リポ蛋白増加、体重増加、肝酵素上昇、血中クレアチニン増加、高比重リポ蛋白増加、トランスアミナーゼ上昇、肝機能検査異常		
傷害、中毒及び処置合併症			靱帯捻挫		肉離れ

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

〈関節リウマチ〉

15.1.1 関節リウマチ患者を対象とした本剤の単剤投与での6ヵ月間の二重盲検比較試験において、100人・年あたりの重篤な感染症の発現率はプラセボ群では0であったのに対し、本剤5mg 1日2回投与群及び10mg 1日2回投与群[注)]でそれぞれ0.85及び3.5であった。

本剤のDMARD併用投与での6ヵ月間又は12ヵ月間投与の二重盲検比較試験において、100人・年あたりの重篤な感染症の発現率はプラセボ群では1.7であったのに対し、本剤5mg 1日2回投与群及び10mg 1日2回投与群[注)]でそれぞれ3.6及び2.9であった。

また、本剤の長期間投与を受けた関節リウマチ患者における100人・年あたりの重篤な感染症の発現率は、本剤5mg 1日2回投与群及び10mg 1日2回投与群[注)]でそれぞれ2.3及び4.9であった。[1.1、1.2.1、2.2、8.1、8.5、9.1.1、9.1.3、11.1.1参照]

注）本剤の関節リウマチにおける承認用法・用量は、トファシチニブとして5mg 1日2回経口投与である。

15.1.2 関節リウマチ患者を対象とした海外臨床試験において、本剤とメトトレキサート併用群では、プラセボ群及び本剤単剤投与群と比較して、肺炎球菌ワクチンに対する免疫応答を減弱させることが示唆されている[3,4]。

〈潰瘍性大腸炎〉

15.1.3 日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者を対象に、本剤を8週間（最長9週間）投与した国際共同第Ⅲ相寛解導入試験において、本剤10mg 1日2回群及びプラセボ群における重篤な感染症の発現割合は、それぞれ0.4%（476例中2例）及び0.0%（122例中0例）であった。

日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者を対象に、本剤を52週間（最長53週間）投与した国際共同第Ⅲ相寛解維持試験において、100人・年あたりの重篤な感染症の発現率は、プラセボ群では1.94であったのに対し、本剤5mg 1日2回群及び10mg 1日2回群では、それぞれ1.35及び0.64であった。

日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者への本剤の投与群全体での100人・年あたりの重篤な感染症の発現率は、2.05であった。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 本剤はJAK阻害作用を有することから免疫系及び造血系へ影響を及ぼす可能性があり、非臨床試験ではリンパ球数及び赤血球数の減少などに加え、免疫抑制（IFN-α/β、IFN-γ、TNF-α等のサイトカインの抑制等）に起因する二次的な作用（細菌及びウイルス感染並びにリンパ腫）がみられた。また、その他に肝臓や消化管への影響（トランスアミナーゼの上昇や胃腸の拡張など）もみられた。[2.5-2.7、8.6、9.1.5-9.1.7、11.1.3参照]

15.2.2 ラットのがん原性試験（24ヵ月投与）において、良性ライディッヒ細胞腫（75mg/kg/日の雄）、褐色脂肪腫（30mg/kg/日以上の雌）、良性胸腺腫（75mg/kg/日の雌）、良性血管腫（10mg/kg/日の雄）の発現頻度の上昇が認められた[5]。

15.2.3 サル39週間投与試験では10mg/kg/日で8例中3例に、サル腎同種片移植試験ではミコフェノール酸モフェチルを併用投与した動物8例中1例でリンパ腫が認められた[6,7]。

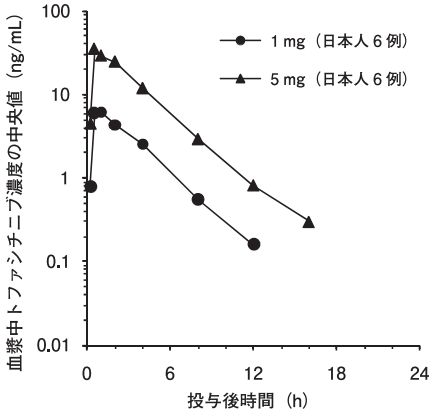
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康被験者6例に、本剤1及び5mgを空腹時単回経口投与[注]したとき、トファシチニブの全身曝露量は、ほぼ用量比例的に増加した[8]。

		日本人被験者	
		1mg (N=6)	5mg (N=6)
$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	幾何平均値	22.0	111
	%CV	28	22
C_{max} (ng/mL)	幾何平均値	7.32	41.3
	%CV	14	35
t_{max} (h)	中央値	0.75	0.50
	範囲	0.50-2.00	0.50-1.00
$t_{1/2}$ (h)	算術平均値	1.96	2.49
	範囲	1.69-2.40	2.06-3.60



16.1.2 反復投与

日本人健康被験者6例に本剤を5日間15mg 1日2回反復経口投与[注]したとき、反復投与開始後24時間以内に定常状態に到達し、累積係数（単回投与時のAUC_{0-12}に対する反復投与5日目のAUC_{0-12}の比）は1.15であった[8]。

		単回投与	反復投与
		1日目a) (N=6)	8日目a) (N=6)
AUC τ b) (ng・h/mL)	幾何平均値	387	445
	%CV	32	25
C_{max} (ng/mL)	幾何平均値	141	136
	%CV	34	32
t_{max} (h)	中央値	0.75	0.75
	範囲	0.50-1.00	0.50-1.00
$t_{1/2}$ (h)	算術平均値	3.14	3.28
	範囲	2.36-4.06	2.58-3.97
累積係数c)	幾何平均値	-	1.15
	%CV	-	10

a) 投薬スケジュール：1日目 単回投与、2-3日目 休薬期間、4-8日目 反復投与（8日目は朝1回のみ投与）
b) 投与間隔（τ）：12時間
c) 8日目のAUCτ/1日目のAUCτ

国内外で実施した第Ⅱ相試験5試験についてポピュレーションPK解析を実施し、日本人関節リウマチ患者（男性、70kg、55歳、ベースラインのクレアチニンクリアランス≧80mL/min）のポピュレーションPKパラメータを推定したところ、見かけのクリアランス（CL/F）は18.4L/h、見かけの分布容積（V/F）は96.0Lであった。また推定値より本剤5mg 1日2回経口反復投与したときの定常状態における各患者の薬物動態パラメータ［幾何平均値（変動係数%）］は、最高血漿中濃度（$C_{max,ss}$）60.4（17）ng/mL、トラフ濃度（$C_{min,ss}$）4.39（51）ng/mL及び投与間隔における血漿中濃度時間曲線下面積（AUCτ）262（20）ng・h/mLと推定された[9]。

日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者に、本剤10mgを1日2回9週間反復経口投与したときの投与2週目及び8週目の血漿中トラフ（投与前）濃度が得られている。

週	外国人		日本人	
	例数	トラフ濃度 (ng/mL)	例数	トラフ濃度 (ng/mL)
投与2週目	391	5.07［0.00，199］	46	4.78［0.447，21.9］
投与8週目	388	4.78［0.00，133］	46	4.46［0.00，112］

中央値［最小値，最大値］
定量下限（0.100ng/mL）未満の場合は0.00とした。
前回投与時から採血までの中央値（四分位範囲）は13時間（12～15時間）であった。

日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者を対象に実施した国際共同第Ⅲ相試験2試験並びに外国人潰瘍性大腸炎患者を対象に実施した海外第Ⅱ相試験1試験及び第Ⅲ相試験1試験についてポピュレーションPK解析を実施し、日本人を含む潰瘍性大腸炎患者（仮定した基準となる患者は、アジア人以外、男性、体重72kg、年齢40歳、ベースラインのクレアチニンクリアランスが109mL/min）のポピュレーションPKパラメータを推定したところ、CL/Fは26.3L/h、V/Fは116Lであった。また本剤5及び10mgを1日2回経口反復投与したときの定常状態における各患者の薬物動態パラメータ［幾何平均値（変動係数%）］はそれぞれ、$C_{max,ss}$ 46.9（19）及び90.8（20）ng/mL、AUCτ 211（23）及び404（25）ng・h/mLと推定された[10]。

16.2 吸収

16.2.1 外国人健康被験者12例に本剤及び静脈注射用製剤10mgを単回経口及び静脈内（Ⅳ）投与[注]しトファシチニブの絶対的バイオアベイラビリティを評価した。本剤10mg経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは74.14%（90%信頼区間：70.32～78.16%）であった[11]（外国人データ）。

16.2.2 食事の影響

外国人健康被験者16例に、本剤10mgを単回経口投与[注]しPKに対する食事の影響を評価した。$AUC_{0-\infty}$を指標としたトファシチニブ平均曝露量は、摂食下では約6%（90%信頼区間：3～10%）増大したのに対し、C_{max}は約32%（90%信頼区間：20～42%）減少した[12]（外国人データ）。

16.3 分布

静脈内投与後、トファシチニブの定常状態における見かけの分布容積（V_{ss}）は87Lと推定された。トファシチニブのヒト血漿蛋白結合率は0.39であった。トファシチニブの血液-血漿濃度比は1μM（312ng/mL）において1.2であった[11,13～15]。

16.4 代謝

トファシチニブのクリアランスの機序に対する代謝経路の寄与は、未変化体の肝代謝が約70%、腎排泄が30%である。主に薬物代謝酵素チトクロムP450（CYP）3A4を介して代謝され、CYP2C19によってもわずかに代謝されると考えられる。マスバランス試験では、循環中総放射能の65%以上をトファシチニブの未変化体が占めた。血漿中における残りの放射能は8種類の代謝物によるものであり、それぞれは総放射能の8%未満であった。

*in vitro*試験により、トファシチニブは日本人関節リウマチ患者に10mg 1日2回投与[注]したときの定常状態における非結合型C_{max}（0.24μM）の125倍の濃度（IC_{50}>30μM）で、ヒトの主要な薬物代謝酵素CYP450（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4）の活性を有意に阻害又は誘導しないことが示されている。

*in vitro*試験により、トファシチニブは日本人関節リウマチ患者に10mg 1日2回投与[注]したときの定常状態における非結合型C_{max}（0.24μM）の417倍の濃度（IC_{50}>100μM）で、ヒトの主要な薬物代謝酵素UGT（UGT1A1、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9及びUGT2B7）の活性を有意に阻害しないことが示されている[16～19]。［10.参照］

16.5 排泄

ヒトのマスバランス試験から、放射能の約29%が未変化体として、約51%が代謝物として、それぞれ尿中に排泄されることが示された。糞便中には、放射能の約1%が未変化体として、約13%が代謝物として、それぞれ排泄された。総回収率は約94%であった[16]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

軽度、中等度、重度の腎機能障害患者各6例、腎機能正常被験者6例に本剤10mgを単回経口投与[注]したとき、全被験者でC_{max}の平均値は類似していた。腎機能正常被験者と比べ、軽度、中等度及び重度の腎機能障害被験者における$AUC_{0-\infty}$の平均値の比は、それぞれ137%（90%信頼区間：97～195%）、143%（90%信頼区間：101～202%）及び223%（90%信頼区間：157～316%）であった。$t_{1/2}$の平均値は、腎機能正常被験者における2.4時間から重度の腎機能障害被験者における3.8時間まで延長した[20]（外国人データ）。

	正常 (N=6)	軽度 (N=6)	中等度 (N=6)	重度 (N=6)
$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	260 (71.5)	357 (109)	370 (154)	579 (214)
C_{max} (ng/mL)	91.2 (25.3)	84.9 (23.2)	95.0 (47.5)	107 (28.6)
t_{max} (h)	0.8 (0.5-1.5)	1.0 (0.5-1.5)	0.8 (0.5-2.0)	0.8 (0.5-1.5)
$t_{1/2}$ (h)	2.37 (0.36)	2.83 (0.86)	2.88 (0.65)	3.77 (0.48)

$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}：幾何平均値（標準偏差）、t_{max}：中央値（範囲）、$t_{1/2}$：算術平均値（標準偏差）

血液透析を受けている末期腎疾患患者12例に本剤10mgを単回経口投与[注]したとき、透析クリアランス/血液流量で算出される透析効率の平均値（標準偏差）は0.73（0.15）であった。しかしながら、トファシチニブは腎外

クリアランスが大きいことから、血液透析による除去の総排泄に対する割合は小さい。[7.1、7.6、9.2参照]

16.6.2 肝機能障害患者

軽度及び中等度の肝機能障害患者各6例、肝機能正常被験者6例に本剤10mgを単回経口投与[注)]したとき、軽度肝障害群のC_{max}の幾何平均値は肝機能正常群よりも0.6%低く、$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値は3.2%高かった。中等度肝障害群のC_{max}の幾何平均値は肝機能正常群よりも49%高く、$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値は65%高かった。$t_{1/2}$の平均値については、肝機能正常群の4.1時間から中等度肝障害群の5.4時間まで延長した[21]（外国人データ）。[2.4、7.2、7.6、8.9、9.3、11.1.4参照]

	正常 (N=6)	軽度 (N=6)	中等度 (N=6)
$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	355 (82.6)	366 (55.9)	584 (280)
C_{max} (ng/mL)	60.5 (14.2)	60.1 (17.0)	89.9 (30.6)
t_{max} (h)	3.0 (1.0-6.0)	2.5 (0.5-4.0)	0.8 (0.5-2.0)
$t_{1/2}$ (h)	4.09 (0.94)	4.37 (0.41)	5.41 (1.08)

$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}：幾何平均値（標準偏差）、t_{max}：中央値（範囲）、$t_{1/2}$：算術平均値（標準偏差）

16.7 薬物相互作用

16.7.1 メトトレキサート

本剤とメトトレキサート（15～25mg 週1回投与）の併用投与によるトファシチニブのAUCの増加は3%（90%信頼区間：－1～7%）、C_{max}の増加は3%（90%信頼区間：－6～12%）であり、トファシチニブの薬物動態に対する影響は認められなかった。

また、本剤とメトトレキサートの併用投与により、メトトレキサートのAUCが10%（90%信頼区間:－4～23%）減少し、C_{max}が13%（90%信頼区間:－0.1～24%）減少した[22]（外国人データ）。

16.7.2 ケトコナゾール

CYP3A4の阻害薬であるケトコナゾール（経口剤：国内未承認）との併用投与により、トファシチニブのAUC及びC_{max}は、本剤単独投与時と比較して、それぞれ103%（90%信頼区間：91～116%）及び16%（90%信頼区間：5～29%）増加した[23]（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.3 フルコナゾール

CYP3A4及びCYP2C19の阻害薬であるフルコナゾールとの併用投与により、トファシチニブのAUC及びC_{max}は、本剤単独投与時と比較して、それぞれ79%（90%信頼区間：64～96%）及び27%（90%信頼区間：12～44%）増加した[23]（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.4 タクロリムス及びシクロスポリン

CYP3A4の阻害薬であるタクロリムスとの併用投与により、本剤単独投与時と比較して、本剤を単回投与したときのAUCは21%（90%信頼区間：13～30%）増加し、C_{max}は9%（90%信頼区間：1～17%）低下した。CYP3A4の阻害薬であるシクロスポリンとの併用投与により、本剤単独投与時と比較して、本剤を単回投与したときのAUCは73%（90%信頼区間：62～85%）増加し、C_{max}は17%（90%信頼区間：3～29%）低下した[24]（外国人データ）。

16.7.5 リファンピシン

CYP3A4の誘導薬であるリファンピシンとの併用投与により、トファシチニブのAUC及びC_{max}は、本剤単独投与時と比較して、それぞれ84%（90%信頼区間：82～86%）及び74%（90%信頼区間：69～77%）低下した[25]（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.6 ミダゾラム

本剤（30mg 1日2回投与[注)]）とミダゾラムの併用投与によるミダゾラムのAUCの増加は4%（90%信頼区間：－4～13%）、C_{max}の増加は2%（90%信頼区間:－4～9%）であり、ミダゾラムのC_{max}又はAUCに影響は認められなかった[26]（外国人データ）。

16.7.7 経口避妊薬

健康女性被験者において、本剤（30mg 1日2回投与[注)]）の併用投与により、経口避妊薬（レボノルゲストレル及びエチニルエストラジオール）の薬物動態に影響は認められなかった。本剤との併用時のレボノルゲストレルのAUCは1%（90%信頼区間：－5～7%）増加し、C_{max}は12%（90%信頼区間：5～20%）増加した。本剤との併用時のエチニルエストラジオールのAUCは7%（90%信頼区間：－1～15%）増加し、C_{max}は10%（90%信頼区間：2～18%）減少した[27]（外国人データ）。

16.7.8 メトホルミン

本剤（30mg 1日2回投与[注)]）とOCTの典型的基質であるメトホルミン（500mg単回投与）の併用投与によるメトホルミンのAUCの減少は2%（90%信頼区間：-3～3%）、C_{max}の減少は7%（90%信頼区間：-13～-1%）、腎クリアランスの増加は0.2%（90%信頼区間：-3～4%）であり、メトホルミンのAUC、C_{max}又は腎クリアランスに影響は認められなかった[28]（外国人データ）。

16.7.9 P糖蛋白質

*in vitro*試験により、トファシチニブはP糖蛋白質の基質であることが示された。また、P糖蛋白質によるジゴキシンの輸送に対するトファシチニブの阻害作用も認められた（IC_{50}：311μM；日本人関節リウマチ患者に本剤10mg 1日2回投与[注)]したときの非結合型C_{max}の1300倍）[29,30]。

16.7.10 ヒト有機カチオントランスポーター（hOCT1又はhOCT2）

*in vitro*試験により、トファシチニブはhOCT2によるクレアチニンの取り込みを用量依存的に阻害し、その阻害活性はキニジンと同等で、シメチジンよりも高いことが示唆された（IC_{50}：150μM；日本人関節リウマチ患者に本剤10mg 1日2回投与[注)]したときの非結合型C_{max}の625倍）。また、*in vitro*試験により、300μM（日本人関節リウマチ患者に本剤10mg 1日2回投与[注)]したときの非結合型C_{max}の1250倍）までの濃度で、トファシチニブはhOCT1及びhOCT2の基質とはならないことが示唆された[31~34]。

16.7.11 ヒト有機アニオン輸送ポリペプチド（hOATP 1B1又は1B3）

*in vitro*試験により、hOATP1B1を介した輸送に対するトファシチニブの阻害作用が認められた（IC_{50}：55.3μM；日本人関節リウマチ患者に本剤10mg 1日2回投与[注)]したときのC_{max}における血漿中非結合トファシチニブ濃度の平均値の230倍及び肝臓中の推定トファシチニブ最高濃度の83倍）。hOATP1B3を介した輸送は、トファシチニブ濃度100μMで阻害されなかった。また、*in vitro*試験により、900μM（日本人関節リウマチ患者に本剤10mg 1日2回投与[注)]したときの非結合型C_{max}の3750倍）までの濃度で、トファシチニブはhOATP1B1及びhOATP1B3の基質とはならないことが示唆された[35~38]。

16.7.12 サンドイッチ培養ヒト肝細胞への取り込み

サンドイッチ培養ヒト肝細胞を用いた*in vitro*試験（1μM及び20μM：日本人関節リウマチ患者に本剤10mg 1日2回投与[注)]したときの非結合型C_{max}の4.17及び83.3倍）により、トファシチニブの肝取り込みにおいて、取り込みトランスポーターが主要な役割を担う可能性は低いことが示唆された[39]。

注）本剤の関節リウマチにおける承認用法・用量は、トファシチニブとして5mg 1日2回経口投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈関節リウマチ〉

17.1.1 国内第Ⅱ相二重盲検比較試験（メトトレキサート併用、A3921039試験）

メトトレキサートで効果不十分な日本人活動性関節リウマチ患者136例を対象に、3ヵ月間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（本剤1、3、5、10mg 1日2回投与[注1)]もしくはプラセボ：メトトレキサート併用下）を実施した。主要評価時点である投与後3ヵ月時のACR20%改善率（ACR20）、ACR50%改善率（ACR50）及びACR70%改善率（ACR70）は以下のとおりであった。本剤5mg群はプラセボ群と比較して、症状・徴候の改善効果の指標であるACR20について統計的な有意差が認められた（$p<0.05$）。

投与群	ACR20	ACR50	ACR70
プラセボ	14.3（4/28）	14.3（4/28）	3.6（1/28）
1mg BID	64.3（18/28）	32.1（9/28）	7.1（2/28）
3mg BID	77.8（21/27）	44.4（12/27）	14.8（4/27）
5mg BID	96.3（26/27）	81.5（22/27）	33.3（9/27）
10mg BID	80.8（21/26）	57.7（15/26）	34.6（9/26）

%（例数/評価対象例数）、BID：1日2回投与

安全性解析対象136例において、少なくとも1件以上の有害事象が発現した被験者は、5mg BID群:19/27例（70.4%）、10mg BID群:20/26例（76.9%）、プラセボ群：11/28例（39.3%）で、そのうち因果関係を否定できない有害事象（副作用）と判断されたのは、それぞれ17例（63.0%）、19例（73.1%）、8例（28.6%）であった。本剤群において高頻度で発現した有害事象は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、鼻咽頭炎、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中コレステロール増加、血中トリグリセリド増加、低比重リポ蛋白増加で、ほとんどが軽度又は中等度であった[40]。

17.1.2 国内第Ⅱ相二重盲検比較試験（単剤、A3921040試験）

1剤以上のDMARDで効果不十分な日本人活動性関節リウマチ患者317例を対象に、3ヵ月間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（本剤1、3、5、10、15mg 1日2回投与[注1)]もしくはプラセボ）を実施した。主要評価時点である投与後3ヵ月時のACR20、ACR50及びACR70は以下のとおりであった。本剤5mg群はプラセボ群と比較して、ACR20について統計的な有意差が認められた（$p<0.05$）。

投与群	ACR20	ACR50	ACR70
プラセボ	15.4（8/52）	7.7（4/52）	1.9（1/52）
1mg BID	37.7（20/53）	13.2（7/53）	7.5（4/53）
3mg BID	67.9（36/53）	26.4（14/53）	13.2（7/53）
5mg BID	73.1（38/52）	46.2（24/52）	26.9（14/52）
10mg BID	84.9（45/53）	69.8（37/53）	49.1（26/53）

投与群	ACR20	ACR50	ACR70
15mg BID	90.7（49/54）	72.2（39/54）	51.9（28/54）

%（例数/評価対象例数）、BID：1日2回投与

安全性解析対象317例において、少なくとも1件以上の有害事象が発現した被験者は、1mg BID群:21/53例（39.6%）、3mg BID群:23/53例（43.4%）、5mg BID群：29/52例（55.8%）、10mg BID群：32/53例（60.4%）、15mg BID群：28/54例（51.9%）、プラセボ群：23/52例（44.2%）で、そのうち副作用と判断されたのは、それぞれ18例（34.0%）、19例（35.8%）、24例（46.2%）、28例（52.8%）、25例（46.3%）、20例（38.5%）であった。本剤群で多く認められた副作用は器官別大分類では、「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」に分類されるもので、また高頻度（発現割合10%以上）にみられた副作用は鼻咽頭炎、高脂血症であった[41]。

17.1.3 外国第Ⅱ相二重盲検比較試験（単剤、A3921035試験）

1剤以上のDMARDで効果不十分な外国人活動性関節リウマチ患者384例を対象に、6ヵ月間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（本剤1、3、5、10、15mg 1日2回投与[注1)]、アダリムマブ40mg隔週投与もしくはプラセボ）を実施した。主要評価時点である投与後3ヵ月時のACR20、ACR50及びACR70は以下のとおりであった。本剤5mg群はプラセボ群と比較して、ACR20について統計的な有意差が認められた（p＜0.05）。

投与群	ACR20	ACR50	ACR70
プラセボ	23.7（14/59）	10.2（6/59）	3.4（2/59）
1mg BID	31.5（17/54）	11.1（6/54）	5.6（3/54）
3mg BID	45.1（23/51）	25.5（13/51）	11.8（6/51）
5mg BID	61.2（30/49）	38.8（19/49）	14.3（7/49）
10mg BID	72.1（44/61）	45.9（28/61）	24.6（15/61）
15mg BID	71.9（41/57）	50.9（29/57）	26.3（15/57）
アダリムマブ[a)]	39.6（21/53）	20.8（11/53）	3.8（2/53）

%（例数/評価対象例数）、BID：1日2回投与
a）40mg隔週投与

安全性解析対象384例において、投与開始から3ヵ月時までに発現した有害事象及び副作用の発現率は10及び15mg BID群で最も高く、他の投与群の有害事象発現率はプラセボ群と同程度であった。本剤群で認められた副作用は、器官別大分類では「胃腸障害」（下痢など）及び「感染症および寄生虫症」（気管支炎、尿路感染など）に分類されるものが最も多かった[42]。

17.1.4 外国第Ⅲ相二重盲検比較試験（メトトレキサート併用、A3921032試験）

TNF阻害剤で効果不十分な外国人活動性関節リウマチ患者399例を対象に、6ヵ月間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（本剤5、10mg 1日2回投与[注1)]もしくはプラセボ：メトトレキサート併用下）を実施した。主要評価時点である投与後3ヵ月時のACR20、ACR50及びACR70は以下のとおりであった。本剤5mg群はプラセボ群と比較して、ACR20について統計的な有意差が認められた（p＜0.05）。

投与群	ACR20	ACR50	ACR70
プラセボ	24.4（32/131）	8.4（11/131）	1.5（2/131）
5mg BID	41.7（55/132）	26.5（35/132）	13.6（18/132）
10mg BID	48.1（64/133）	27.8（37/133）	10.5（14/133）

%（例数/評価対象例数）、BID：1日2回投与

投与開始から3ヵ月時までに発現した有害事象は本剤5mg BID群で53.4%（71/133例）、10mg BID群56.7%（76/134例）、プラセボ群で56.8%（75/132例）で、そのうち因果関係を否定できない有害事象（副作用）の発現割合は本剤5mg BID群で25.6%（34/133例）、10mg BID群で32.8%（44/134例）、プラセボ群で19.7%（26/132例）であった。本剤群で高頻度で発現した有害事象は器官別大分類で「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」及び「筋骨格系および結合組織障害」に分類されるもので、投与群間で発現割合は同程度であった。副作用では「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」に分類されるものであった[43]。

17.1.5 外国第Ⅲ相二重盲検比較試験（単剤、A3921045試験）

1剤以上のDMARDで効果不十分な外国人活動性関節リウマチ患者610例を対象に、6ヵ月間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（本剤5、10mg 1日2回投与[注1)]もしくはプラセボ）を実施した。主要評価時点である投与後3ヵ月時のACR20、ACR50及びACR70は以下のとおりであった。本剤5mg群はプラセボ群と比較して、ACR20について統計的な有意差が認められた（p＜0.05）。

投与群	ACR20	ACR50	ACR70
プラセボ	26.7（32/120）	12.5（15/120）	5.8（7/120）
5mg BID	59.8（144/241）	31.1（75/241）	15.4（37/241）
10mg BID	65.7（159/242）	36.8（89/242）	20.2（49/242）

%（例数/評価対象例数）、BID：1日2回投与

投与開始から3ヵ月時までに発現した有害事象は本剤5mg BID群で51.0%（124/243例）、10mg BID群56.7%（139/245例）、プラセボ群で54.9%（67/122例）で、そのうち因果関係を否定できない有害事象（副作用）の発現割合は本剤5mg BID群で25.9%（63/243例）、10mg BID群で31.4%（77/245例）、プラセボ群で27.0%（33/122例）であった。本剤群で高頻度で発現した有害事象及び副作用とも、器官別大分類で「胃腸障害」、「感染症および寄生虫症」及び「神経系障害」に分類されるもので、そのうち発現割合が5%を超える有害事象は5mg BID群の頭痛のみであった[44]。

17.1.6 外国第Ⅲ相二重盲検比較試験（DMARD併用、A3921046試験）

1剤以上のDMARDで効果不十分な外国人活動性関節リウマチ患者792例を対象に、12ヵ月間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（本剤5、10mg 1日2回投与[注1)]もしくはプラセボ：DMARD併用下）を実施した。主要評価時点である投与後6ヵ月時のACR20、ACR50及びACR70は以下のとおりであった。本剤5mg群はプラセボ群と比較して、ACR20について統計的な有意差が認められた（p＜0.05）。

投与群	ACR20	ACR50	ACR70
プラセボ	31.2（49/157）	12.7（20/157）	3.2（5/157）
5mg BID	52.7（164/311）	33.8（105/311）	13.2（41/311）
10mg BID	58.3（180/309）	36.6（113/309）	16.2（50/309）

%（例数/評価対象例数）、BID：1日2回投与

投与開始から3ヵ月時までに発現した有害事象は本剤5mg BID群で52.7%（166/315例）、10mg BID群54.4%（173/318例）、プラセボ群で61.0%（97/159例）で、そのうち因果関係を否定できない有害事象（副作用）の発現割合は本剤5mg BID群で35.2%（111/315例）、10mg BID群で35.8%（114/318例）、プラセボ群で31.4%（50/159例）であった。本剤群で高頻度で発現した副作用は器官別大分類で「胃腸障害」及び「感染症および寄生虫症」であった。高頻度で発現した有害事象は、本剤5mg BID群では上気道感染（315例中19例、6.0%）、鼻咽頭炎（315例中16例、5.1%）及び下痢（315例中14例、4.4%）で、本剤10mg BID群では上気道感染（318例中23例、7.2%）、頭痛及び下痢（各318例中10例、3.1%）であった[45]。

17.1.7 外国第Ⅲ相二重盲検比較試験（メトトレキサート併用、A3921064試験）

メトトレキサートで効果不十分な外国人活動性関節リウマチ患者717例を対象に、12ヵ月間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（本剤5、10mg 1日2回投与[注1)]、アダリムマブ40mg隔週投与もしくはプラセボ：メトトレキサート併用下）を実施した。主要評価時点である投与後6ヵ月時のACR20、ACR50及びACR70は以下のとおりであった。本剤5mg群はプラセボ群と比較して、ACR20について統計的な有意差が認められた（p＜0.05）。

投与群	ACR20	ACR50	ACR70
プラセボ	28.3（30/106）	12.3（13/106）	1.9（2/106）
5mg BID	51.5（101/196）	36.7（72/196）	19.9（39/196）
10mg BID	52.6（103/196）	34.7（68/196）	21.9（43/196）
アダリムマブ[b)]	47.2（94/199）	27.6（55/199）	9.0（18/199）

%（例数/評価対象例数）、BID：1日2回投与
b）40mg隔週投与

投与開始から3ヵ月時までに発現した有害事象は本剤5mg BID群で52.0%（106/204例）、10mg BID群46.8%（94/201例）、プラセボ群47.2%（51/108例）、アダリムマブ群51.5%（105/204例）で、そのうち因果関係を否定できない有害事象（副作用）の発現割合は本剤5mg BID群で32.4%（66/204例）、10mg BID群26.4%（53/201例）、プラセボ群17.6%（19/108例）、アダリムマブ群26.5%（54/204例）であった。本剤群で高頻度で発現した副作用は器官別大分類で「胃腸障害」及び「感染症および寄生虫症」であり、本剤5mg BID群では、上気道感染、頭痛、鼻咽頭炎、下痢及び尿路感染（いずれも5%未満）、本剤10mg BID群では上気道感染（3.5%）、頭痛、帯状疱疹及び高血圧（いずれも3.0%）であった[46]。

17.1.8 国際共同試験

メトトレキサートで効果不十分な活動性関節リウマチ患者（全集団797例、うち日本人118例を含む）を対象に、2年間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（本剤5、10mg 1日2回投与[注1)]もしくはプラセボ：メトトレキサート併用下）を実施した。全体及び日本人集団の本剤5mg 1日2回投与群及びプラセボ群における投与後6ヵ月時のACR20、ACR50、ACR70及び手足のX線スコア（van der Heijde Modified Total Sharp Score；mTSS）のベースラインからの平均変化量を表に示す。試験全体集団の本剤5mg 1日2回投与群はプラセボ群と比較して、ACR20について統計的な有意差が認められ（p＜0.0001）、関節破壊進展防止効果の指標であるmTSSのベースラインからの平均変化量については統計的な有意差は認められなかった（p＝0.0792）。

	5mg BID（全体）	プラセボ（全体）	5mg BID（日本人）	プラセボ（日本人）
ACR20[c)]	51.5（159/309）[d)]	25.3（39/154）	59.6（28/47）	20.8（5/24）

	5mg BID（全体）	プラセボ（全体）	5mg BID（日本人）	プラセボ（日本人）
ACR50[c)]	32.4（100/309）	8.4（13/154）	46.8（22/47）	8.3（2/24）
ACR70[c)]	14.6（45/309）	1.3（2/154）	23.4（11/47）	0（0/24）
mTSSの平均変化量[e)]	277例	139例	44例	22例
	0.12[f)]	0.47	−0.05	1.45

BID：1日2回投与、評価時点は投与後6ヵ月時
c）%（例数/評価対象例数）
d）p<0.0001、正規近似に基づく方法
e）地域、ベースライン値を説明変数とした共分散分析モデル
f）p=0.0792

安全性解析対象797例（日本人118例を含む）において、投与開始から3ヵ月時までに少なくとも1件以上の有害事象が発現した被験者は、本剤5mg BID群：157/321例（48.9%）、10mg BID 群：171/316 例（54.1%）、プラセボ群：73/160例（45.6%）であった。そのうち副作用と判断されたのは、それぞれ98例（30.5%）、105例（33.2%）、41例（25.6%）であった。本剤群で多く認められた有害事象は器官別大分類では「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」、「臨床検査」及び「神経系障害」で、高頻度にみられた有害事象は5mg BID群では頭痛5.6%（18/321例）及び鼻咽頭炎4.4%（14/321例）、10mg BID群では鼻咽頭炎4.1%（13/316例）及び咳嗽2.8%（9/316例）であった[47)]。

注1）本剤の関節リウマチにおける承認用法・用量は、トファシチニブとして5mg 1日2回経口投与である。

〈潰瘍性大腸炎〉

17.1.9 国際共同試験（寛解導入試験 ：A3921094試験）

前治療（ステロイド、アザチオプリン又は6-メルカプトプリン、あるいはTNF阻害剤）の少なくとも1つの治療に対して効果不十分又は忍容性不良の中等症から重症の活動期にある日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者[注2)]（全体598例、うち日本人62例を含む）を対象として実施された比較試験において、主要評価項目である8週時の寛解率は、試験全体で本剤1回10mg、1日2回投与群がプラセボ投与群と比較して有意に高かった。また、日本人においても全体と同様の傾向がみられた。

表　8週時の寛解率（中央読影機関による読影）

	10mg BID		プラセボ		プラセボとの差	
	N	n（%）	N	n（%）	差（95% 信頼区間）	p値[g)]
寛解率						
全体	476	88（18.5）	122	10（8.2）	10.3（4.3，16.3）	0.0070
日本人	49	11（22.4）	13	1（7.7）	14.8（-3.9，33.4）	NA

N：評価対象例数、n：例数、%（例数/評価対象例数）、BID：1日2回投与、NA：該当なし
寛解：Mayoスコアが2点以下で、個々のサブスコアが1点以下、直腸出血サブスコアが0点の場合と定義する。
g）TNF阻害剤の前治療歴の有無、ベースライン時のステロイド使用の有無、地域に基づき層別化されたCochran-Mantel-Haenszel（CMH）χ^2検定

有害事象（治験薬と関連あり）の発現割合について、全体では本剤10mg BID群で30.3%（144/476例）、プラセボ群全体で26.2%（32/122例）であった。有害事象の重症度は主に軽度又は中等度であった。
本剤群で最も多くみられた有害事象は、器官別大分類で「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」であった。
着目すべき有害事象（重篤な感染症、帯状疱疹、主要な心血管系事象、悪性腫瘍、消化管穿孔）については、本剤10mg BID群の6例（1.3%）に、重篤な感染症（肛門膿瘍、蜂巣炎、クロストリジウム・ディフィシレ感染、熱性感染症外耳炎及び肺炎）が認められた。このうち、日和見感染と判定された事象はなかった。本試験期間中に、帯状疱疹が認められ、本剤10mg BID群は3例（0.6%）であった[48)]。

注2）本剤1回15mg、1日2回投与群の16例（日本人3例を含む）は有効性の解析から除外した。

17.1.10 国際共同試験（寛解維持試験 ：A3921096試験）

寛解導入試験（A3921094試験又はA3921095試験）のいずれか1試験を完了し、臨床反応（ベースライン時に比べMayoスコアの3点以上かつ30%以上の低下があり、Mayoスコアの直腸出血サブスコアの1点以上の低下又はMayoスコアの直腸出血サブスコアの絶対値が0点又は1点と定義した）が認められた日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者（全体は、本剤1回5mg、1日2回投与群198例、1回10mg、1日2回投与群197例、プラセボ投与群198例であり、うち日本人は、本剤1回5mg、1日2回投与群16例、1回10mg、1日2回投与群12例、プラセボ投与群11例を含む）を対象として実施された比較試験において、主要評価項目である52週時の寛解率は、全体の結果において、本剤1回5mg、1日2回投与群、1回10mg、1日2回投与群ともにプラセボ投与群と比較して、統計的に有意に高かった。また、日本人においても全体と同様の傾向がみられた。

表　52週時の寛解率（中央読影機関による読影）

	投与群	n/N（%）	プラセボとの差（95% 信頼区間）	p値[h)]
全体	プラセボ	22/198（11.1）	NA	NA
	5 mg BID	68/198（34.3）	23.2（15.3，31.2）	<0.0001
	10 mg BID	80/197（40.6）	29.5（21.4，37.6）	<0.0001
日本人	プラセボ	1/11（9.1）	NA	NA
	5 mg BID	5/16（31.3）	22.2（-6.2，50.5）	NA
	10 mg BID	8/12（66.7）	57.6（26.0，89.2）	NA

N：評価対象例数、n：例数、%（例数/評価対象例数）、BID：1日2回投与、NA：該当なし
寛解：Mayoスコアが2点以下で、個々のサブスコアが1点以下、直腸出血サブスコアが0点の場合と定義する。
h）寛解導入試験での投与群及びベースライン時の寛解達成状況に基づき層別化されたCMH χ^2検定

寛解維持試験（A3921096試験）の52週時の寛解率について、TNF阻害剤無効例以外の被験者において、本剤1回5mg、1日2回投与群及び1回10mg、1日2回投与群で同様であった。一方、TNF阻害剤無効例において、本剤1回10mg、1日2回投与群の治療効果は1回5mg、1日2回投与群に比べ高かった。

表　52週時の寛解率（TNF阻害剤無効の有無別、中央読影機関による読影）

				プラセボとの差（95% 信頼区間）	
	プラセボ N=198	5mg BID N=198	10mg BID N=197	5mg BID	10mg BID
TNF阻害剤無効例	10/89（11.2%）	20/83（24.1%）	34/93（36.6%）	12.9%（1.6，24.2）	25.3%（13.5，37.1）
TNF阻害剤無効例以外	12/109（11.0%）	48/115（41.7%）	46/104（44.2%）	30.7%（20.0，41.5）	33.2%（22.0，44.4）

N：評価対象例数、%（例数/評価対象例数）、BID：1日2回投与
寛解：Mayoスコアが2点以下で、個々のサブスコアが1点以下、直腸出血サブスコアが0点の場合と定義する。

有害事象の発現割合は、全体では、本剤5mg BID群で72.2%（143/198例）、10mg BID群で79.6%（156/196例[注3)]）、プラセボ群で75.3%（149/198例）であった。本剤群で発現割合の高かった有害事象は、器官別大分類で「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」であった[49)]。

注3）本剤10mg BID群に組み入れられた197例中1例は治験薬の投与を受けなかったため、安全性の解析から除外した。

17.3 その他

****17.3.1 外国市販後臨床試験（A3921133試験）**

心血管系事象のリスク因子（喫煙、高血圧、糖尿病、冠動脈疾患の既往等）を1つ以上有する50歳以上の外国人関節リウマチ患者4362例を対象に、本剤（5、10mg 1日2回投与[注1)]）又はTNF阻害剤投与後の安全性を検討する非盲検無作為化並行群間比較試験を実施した。
主要評価項目である主要な心血管系事象[注2)]（Major Adverse Cardiovascular Events ： MACE）及び悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、いずれもTNF阻害剤群に対する非劣性が検証されなかった。

表　主要な心血管系事象（MACE）の発現率

	5mg BID N=1455	10mg BID N=1456	本剤併合 N=2911	TNF阻害剤 N=1451
100人年当たりの発現率（95%信頼区間）	0.91（0.67，1.21）	1.05（0.78，1.38）	0.98（0.79，1.19）	0.73（0.52，1.01）
ハザード比（95%信頼区間）	1.24（0.81，1.91）	1.43（0.94，2.18）	1.33（0.91，1.94）[a)]	

a）TNF阻害剤群に対する本剤併合群のハザード比の95%信頼区間上限が予め設定していた非劣性マージン1.8を超えていた。

表　悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率

	5mg BID N=1455	10mg BID N=1456	本剤併合 N=2911	TNF阻害剤 N=1451
100人年当たりの発現率（95%信頼区間）	1.13（0.87，1.45）	1.13（0.86，1.45）	1.13（0.94，1.35）	0.77（0.55，1.04）
ハザード比（95%信頼区間）	1.47（1.00，2.18）	1.48（1.00，2.19）	1.48（1.04，2.09）[b)]	

b）TNF阻害剤群に対する本剤併合群のハザード比の95%信頼区間上限が予め設定していた非劣性マージン1.8を超えていた。

また、肺塞栓症、深部静脈血栓症及び総死亡の発現率は、以下のとおりであった[50,51)]。［1.1、5.1、8.2、9.1.10、11.1.6-11.1.8参照］

表　肺塞栓症及び深部静脈血栓症の発現率

	5mg BID N=1455	10mg BID N=1456	本剤併合 N=2911	TNF阻害剤 N=1451
肺塞栓症	0.17 (0.08, 0.33)	0.50 (0.32, 0.74)	0.33 (0.23, 0.46)	0.06 (0.01, 0.17)
深部静脈血栓症	0.21 (0.11, 0.38)	0.31 (0.17, 0.51)	0.26 (0.17, 0.38)	0.14 (0.06, 0.29)

100人年当たりの発現率（95%信頼区間）

表　総死亡の発現率

	5mg BID N=1455	10mg BID N=1456	本剤併合 N=2911	TNF阻害剤 N=1451
総死亡	0.50 (0.33, 0.74)	0.80 (0.57, 1.09)	0.65 (0.50, 0.82)	0.34 (0.20, 0.54)

100人年当たりの発現率（95%信頼区間）

注1）本剤の関節リウマチにおける承認用法・用量は、トファシチニブとして5mg 1日2回経口投与である。

注2）本試験のMACEの定義は以下のとおりであった。

・心血管死：致死的な急性心筋梗塞、心突然死、致死的な心不全、致死的な脳卒中、致死的な心血管処置、致死的な心血管出血、その他の心血管関連死（末梢動脈疾患）
・非致死的な心筋梗塞
・非致死的な脳卒中（虚血又は出血性の新たな画像所見が認められる可逆的な限局性神経欠損を含む）

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

トファシチニブは、JAKファミリーの強力な阻害薬であり、ヒトのキナーゼ群の中で高い選択性を示す。トファシチニブは、キナーゼアッセイでJAK1、JAK2、JAK3を阻害し、TyK2も軽度に阻害する。細胞内では2分子のJAKが介在してシグナル伝達が行われるが、トファシチニブはJAK3又はJAK1に会合するヘテロ二量体受容体によるシグナル伝達を強力に阻害し、その機能的選択性はJAK2に会合するホモ二量体受容体によるシグナル伝達に対する阻害よりも高い。JAK1及びJAK3の阻害により、IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15及びIL-21を含む数種類の共通のγ鎖を有するサイトカイン受容体を介したシグナル伝達が遮断される。これらのサイトカインは、リンパ球の活性化、増殖及び機能発現に不可欠であることから、これらのシグナル伝達の阻害により免疫反応を様々な形で抑制できると考えられる。また、JAK1に対する阻害作用により、IL-6やⅠ型IFNなど他の炎症誘発性サイトカインを介したシグナル伝達も抑制すると考えられる。より高用量では、JAK2ホモ二量体シグナル伝達の抑制を介したエリスロポエチンのシグナル伝達の抑制が生じる可能性がある。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：トファシチニブクエン酸塩（Tofacitinib Citrate）

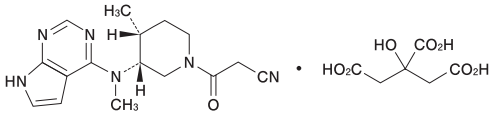
化学名：3-｛(3*R*,4*R*)-4-Methyl-3-[methyl(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)amino]piperidin-1-yl｝-3-oxopropanenitrile monocitrate

分子式：$C_{16}H_{20}N_6O \cdot C_6H_8O_7$

分子量：504.49

性状：本品は白色の粉末である。本品は*N*,*N*-ジメチルアセトアミドに溶けやすく、水に溶けにくく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくい。

化学構造式：



＊21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈関節リウマチ〉

21.2 適切な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、感染症等の発現を含めた長期投与時の安全性及び有効性について検討すること。

〈潰瘍性大腸炎〉

21.3 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

28錠［14錠（PTP）×2］

＊＊23. 主要文献

1）社内資料：生殖発生毒性試験（2013年3月25日承認 CTD2.6.6.6、2.6.6.9、2018年5月25日承認 CTD2.4.5） ［L20120705046］
2）社内資料：授乳ラットにおける組織分布（2013年3月25日承認 CTD2.6.4.6、2.6.5.7） ［L20120705038］
3）社内資料：外国第Ⅱ相試験　インフルエンザワクチン及び肺炎球菌ワクチン接種後の免疫応答への影響 ［L20140701001］
4）社内資料：外国第Ⅱ/Ⅲ相試験　インフルエンザワクチン及び肺炎球菌ワクチン接種後の免疫応答への影響 ［L20140701002］
5）社内資料：がん原性試験（2013年3月25日承認 CTD2.6.6.5、2.6.6.9） ［L20120705045］
6）社内資料：単回及び反復投与毒性試験（サル）（2013年3月25日承認 CTD2.6.6.1、2.6.6.2、2.6.6.3） ［L20120705041］
7）Borie，D．C．et al.：Transplantation．2005；80（12）：1756-1764
8）社内資料：健康成人における薬物動態（単回及び反復投与）（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3） ［L20120705067］
9）社内資料：関節リウマチ患者におけるポピュレーションPK解析（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.1、2.7.2.3） ［L20120705091］
10）社内資料：潰瘍性大腸炎患者におけるポピュレーションPK解析（2018年5月25日承認 CTD2.7.2.3） ［L20180327010］
11）社内資料：健康成人におけるバイオアベイラビリティの検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.1） ［L20120705064］
12）社内資料：健康成人における食事の影響（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3） ［L20120705065］
13）社内資料：*in vitro*での血漿蛋白結合率の検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3） ［L20120705092］
14）社内資料：*in vitro*での各種蛋白との結合率の検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3） ［L20120705093］
15）社内資料：血球への移行の検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2） ［L20120705094］
16）社内資料：健康成人におけるマスバランスの検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3） ［L20120705066］
17）社内資料：*in vitro*での代謝の検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3） ［L20120705095］
18）社内資料：代謝に関連するヒトCYP酵素の検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3） ［L20120705096］
19）社内資料：ヒトの薬物代謝酵素に対する影響（2013年3月13日承認 CTD2.7.2） ［L20120705097］
20）Krishnaswami，S．et al.：J Clin Pharmacol．2014；54（1）：46-52
21）Lawendy，N．et al.：Clin Pharmacol Drug Dev．2014；3（6）：421-427
22）社内資料：メトトレキサートとの薬物相互作用（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3） ［L20120705068］
23）Gupta，P．et al.：Clin Pharmacol Drug Dev．2014；3（1）：72-77
24）社内資料：タクロリムス及びシクロスポリンとの薬物相互作用（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3） ［L20120705072］
25）社内資料：リファンピシンとの薬物相互作用（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3） ［L20120705074］
26）Gupta，P．et al.：Br J Clin Pharmacol．2012；74（1）：109-115
27）Menon，S．et al.：Clin Pharmacol Drug Dev．2016；5（5）：336-342
28）Klamerus，K．J．et al.：Clin Pharmacol Drug Dev．2014；3（6）：499-507
29）社内資料：P糖蛋白質の基質としての評価試験（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3） ［L20120705098］
30）社内資料：P糖蛋白質阻害作用の検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2） ［L20120705099］
31）社内資料：ヒト有機カチオントランスポーター（hOCT2）阻害作用の検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2） ［L20120705100］
32）社内資料：健康成人における糸球体ろ過への影響の検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3、2.7.2.5） ［L20120705077］
33）社内資料：ヒト有機カチオントランスポーター（hOCT1）の基質としての評価試験（2013年3月25日承認 CTD2.6.4.7、2018年5月25日承認 CTD2.6.4.7.3） ［L20180327006］
34）社内資料：ヒト有機カチオントランスポーター（hOCT2）の基質としての評価試験（2013年3月25日承認 CTD2.6.4.7、2018年5月25日承認 CTD2.6.4.7.3） ［L20180327007］
35）社内資料：ヒト有機アニオン輸送ポリペプチド（hOATP 1B1）阻害作用の検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2） ［L20120705101］

36）社内資料：ヒト有機アニオン輸送ポリペプチド（hOATP 1B3）阻害作用の検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2） ［L20120705102］
37）Giacomini，K．M．et al．：Nat Rev Drug Discov．2010；9（3）：215-236
38）社内資料：ヒト有機アニオン輸送ポリペプチド（hOATP1B1及びhOATP1B3）の基質としての評価試験（2013年3月25日承認 CTD2.6.4.7、2018年5月25日承認 CTD2.6.4.7.3） ［L20180327008］
39）社内資料：サンドイッチ培養ヒト肝細胞への取り込みの検討（2013年3月25日承認 CTD2.6.4.7、2018年5月25日承認 CTD2.4.3.6.3、2.6.4.7.3、2.6.5.15） ［L20180327009］
40）Tanaka，Y．et al．：Arthritis Care Res．2011；63（8）：1150
41）Tanaka，Y．et al．：Mod Rheumatol．2015；25（4）：514-521
42）Fleischmann，R．et al．：Arthritis Rheum．2012；64（3）：617-629
43）Burmester，G．R．et al．：Lancet．2013；381（9865）：451-460
44）Fleischmann，R．et al．：N Engl J Med．2012；367（6）：495-507
45）社内資料：外国第Ⅲ相試験（DMARD効果不十分例、DMARD併用）（2013年3月25日承認 CTD2.7.6.26） ［L20120705081］
46）van Vollenhoven，R．F．et al．：N Engl J Med．2012；367（6）：508-519
47）van der Heijde，D．et al．：Arthritis Rheum．2013；65（3）：559-570
48）社内資料：第Ⅲ相国際共同寛解導入試験（A3921094試験）（2018年5月25日承認 CTD2.7.6.2） ［L20180327027］
49）社内資料：第Ⅲ相国際共同寛解維持試験（A3921096試験）（2018年5月25日承認 CTD2.7.6.4） ［L20180327029］
50）ClinicalTrials.gov：Safety Study Of Tofacitinib Versus Tumor Necrosis Factor（TNF）Inhibitor In Subjects With Rheumatoid Arthritis（https://clinicaltrials.gov/ct2/home）
51）EU Clinical Trials Register：Phase 3b/4 Randomized Safety Endpoint Study of 2 Doses of Tofacitinib in Comparison to a Tumor Necrosis Factor（TNF）Inhibitor in Subjects with Rheumatoid Arthritis（https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search）

24．文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社　製品情報センター
〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル　0120-664-467
FAX　03-3379-3053

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

Ⓡ登録商標

UN
＊＊2021年10月改訂（第4版）
＊2020年11月改訂
貯　　法：2～8℃で保存すること
＊有効期間：36ヵ月

最新の添付文書を参照すること

日本標準商品分類番号
873999

ヒト型抗ヒトTNFαモノクローナル抗体製剤
ゴリムマブ（遺伝子組換え）製剤

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品※

シンポニー®皮下注50mgシリンジ
シンポニー®皮下注50mgオートインジェクター

Simponi® Subcutaneous Injection
※注意－医師等の処方箋により使用すること

	シリンジ	オートインジェクター
承認番号	22300AMX00596000	23100AMX00278000
販売開始	2011年9月	2019年5月

1．警告

〈効能共通〉

1.1 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髄疾患の新たな発現若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において医師の管理指導のもとで使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。［8.1-8.3、9.1.1-9.1.3、11.1.1、11.1.3、11.1.4参照］

1.2 感染症

1.2.1 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死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すること。［8.1、9.1.1、11.1.1参照］

1.2.2 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、致命的な例も報告されている。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。結核の既往歴を有する患者及び結核の感染が疑われる患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与すること。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。［8.3、9.1.2、11.1.3参照］

1.3 脱髄疾患（多発性硬化症等）の臨床症状・画像診断上の新たな発現若しくは悪化が、本剤を含む抗TNF製剤でみられたとの報告がある。脱髄疾患（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、脱髄疾患を疑う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。［9.1.3、11.1.4参照］

〈関節リウマチ〉

1.4 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すること。

〈潰瘍性大腸炎〉

1.5 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。

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 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。］［8.1、11.1.1参照］

2.2 活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある。］［8.3、11.1.3参照］

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.4 脱髄疾患（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。］［9.1.3、11.1.4参照］

2.5 うっ血性心不全の患者［11.1.6、15.1.2参照］

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	シンポニー皮下注50mgシリンジ	シンポニー皮下注50mgオートインジェクター
有効成分	（1シリンジ0.5mL又はオートインジェクター0.5mL中）ゴリムマブ（遺伝子組換え）50mg含有	
添加剤	D-ソルビトール20.5mg、L-ヒスチジン0.44mg、ポリソルベート80 0.075mg	

本剤はマウスミエローマ（Sp2/0）細胞株を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

色・性状	無色～淡黄色の澄明又はわずかに混濁した液
pH	5.2～5.8
浸透圧比	約0.9（生理食塩液に対する比）

4．効能又は効果

○既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

○中等症から重症の潰瘍性大腸炎の改善及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

5．効能又は効果に関連する注意

〈関節リウマチ〉

5.1 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症状が残る場合に投与すること。

〈潰瘍性大腸炎〉

5.2 過去の治療において、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。

6．用法及び用量

〈関節リウマチ〉

6.1 メトトレキサートを併用する場合

通常、成人にはゴリムマブ（遺伝子組換え）として50mgを4週に1回、皮下注射する。なお、患者の状態に応じて1回100mgを使用することができる。

6.2 メトトレキサートを併用しない場合

通常、成人にはゴリムマブ（遺伝子組換え）として100mgを4週に1回、皮下注射する。

〈潰瘍性大腸炎〉

6.3 通常、成人にはゴリムマブ（遺伝子組換え）として初回投与時に200mg、初回投与2週後に100mgを皮下注射する。初回投与6週目以降は100mgを4週に1回、皮下注射する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈関節リウマチ〉

7.1 100mg投与を行う際は、100mg投与は50mg投与に比較して、一部の重篤な副作用の発現頻度が高まる可能性があることを考慮すること。[15.1.3参照]

7.2 本剤3～4回投与後に治療反応が得られない場合は、治療継続の可否も含め、治療計画を再考すること。

7.3 メトトレキサート併用下での100mg投与は、50mg投与に比べて関節の構造的損傷の進展防止効果が優ることが示唆されていることから、患者の症状、関節の画像検査所見、臨床検査値等を勘案して関節の構造的損傷の進展が早いと考えられる場合に慎重に考慮すること。[17.1.1、17.1.3参照]

7.4 本剤単独投与による有効性はメトトレキサート併用時に比べ低いことが示されているため、本剤の単独投与はメトトレキサートが使用できない場合等に考慮すること。[17.1.3参照]

7.5 メトトレキサート製剤による治療に併用して用いる場合、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。

7.6 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、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。

〈潰瘍性大腸炎〉

7.7 本剤の投与開始後、14週目の投与までに治療反応が得られない場合、本剤の継続の可否も含め、治療法を再考すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は、細胞性免疫反応を調節するTNFα（腫瘍壊死因子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、他の生物製剤との切り替えの際も注意を継続すること。患者には、感染症のリスクについて情報を提供し、感染源への接触を避けるようにすること。また、患者に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。さらに、真菌症が流行している地域に居住又は渡航した患者が、重篤な全身性疾患を発現した場合には、流行性、侵襲性真菌感染症を検討すること。[1.1、1.2.1、2.1、9.1.1、11.1.1参照]

8.2 本剤を含む抗TNF製剤で、悪性リンパ腫、白血病の発現が報告されている。本剤を含む抗TNF製剤の臨床試験において、抗TNF製剤投与群の悪性リンパ腫の発現頻度は、コントロール群に比較して高かった。

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。さらに、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。[1.1、15.1.4参照]

8.3 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、本剤投与中も、胸部X線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、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、体重減少、発熱等）には速やかに担当医に連絡するよう患者に指導すること。[1.1、1.2.2、2.2、9.1.2、11.1.3参照]

8.4 本剤を含む抗TNF製剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化が認められているので、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。[9.1.6、11.1.1参照]

8.5 本剤投与中は、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。

8.6 本剤の投与において、新たな自己抗体（抗核抗体、抗ds-DNA抗体）の発現が報告されている。[11.1.8参照]

8.7 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。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後、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、医師の管理指導の下で実施すること。自己投与の適用後、感染症等の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。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、医療施設へ連絡するよう患者に指導を行うこと。使用済みの注射器を再使用しないように患者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みの注射器を廃棄する容器を提供すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者

適切な処置と十分な観察が必要である。[1.1、1.2.1、8.1、11.1.1参照]

9.1.2 結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者

(1) 結核の既往歴を有する患者では、結核を活動化させるおそれがある。[1.1、1.2.2、8.3、11.1.3参照]

(2) 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。下記のいずれかの患者には、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与した上で、本剤を投与すること。[1.1、1.2.2、8.3、11.1.3参照]

- 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
- 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
- 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
- 結核患者との濃厚接触歴を有する患者

9.1.3 脱髄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

(1) 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者については、各患者で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。脱髄疾患発現のおそれがある。

(2) 脱髄疾患の家族歴のある患者は、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること。脱髄疾患発現のおそれがある。[1.1、1.3、2.4、11.1.4参照]

9.1.4 重篤な血液疾患（汎血球減少症、白血球減少、好中球減少、血小板減少等）の患者又はその既往を有する患者

症状が悪化するおそれがある。[11.1.5参照]

9.1.5 間質性肺炎の既往歴のある患者

定期的に問診を行うなど、注意すること。間質性肺炎が増悪又は再発することがある。[11.1.2参照]

9.1.6 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）

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徴候や症状の発現に注意すること。また、B型肝炎に関して専門知識を持つ医師に相談することが望ましい。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。報告された症例の多くは、免疫抑制作用をもつ薬剤を併用していた症例である。[8.4、11.1.1参照]

9.1.7 ラテックス過敏症の既往歴又は可能性のある患者

アレルギー反応を起こすことがあるので注意すること。充填済み注射器の注射針部分のカバーは、乾燥天然ゴム（ラテックス類縁物質）を含む。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。本剤はIgG1モノクローナル抗体であり、IgG抗

体は胎盤通過性があることが知られている。従って、本剤の投与を受けた患者から産まれた乳児においては、感染症のリスクが高まる可能性があるため、乳児に生ワクチンを投与する際には注意が必要である。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、動物実験（サル）で乳汁中へ移行することが報告されている[1)]。

9.7 小児等

小児等に対する臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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。一般に生理機能（免疫機能等）が低下している。

11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 敗血症性ショック、敗血症（頻度不明）、**肺炎**（0.9%）**等の重篤な感染症**

重篤な感染症及び真菌感染症等の日和見感染症があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。異常が認められた場合には、感染症が消失するまで本剤を投与しないこと。なお、感染症により死亡に至った症例が報告されている。[1.1、1.2.1、2.1、8.1、8.4、9.1.1、9.1.6参照]

11.1.2 間質性肺炎（0.5%）

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、本剤の投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎との鑑別診断（β-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。[9.1.5参照]

11.1.3 結核（頻度不明）

結核（播種性結核、肺外結核を含む）があらわれることがある。[1.1、1.2.2、2.2、8.3、9.1.2参照]

11.1.4 脱髄疾患（頻度不明）

中枢神経系又は末梢神経系の脱髄疾患（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。[1.1、1.3、2.4、9.1.3参照]

11.1.5 重篤な血液障害（頻度不明）

汎血球減少症、白血球減少、好中球減少、血小板減少等の重篤な血液障害があらわれることがある。[9.1.4参照]

11.1.6 うっ血性心不全（頻度不明）

うっ血性心不全の発現又は悪化があらわれることがある。[2.5参照]

11.1.7 重篤なアレルギー反応（頻度不明）

アナフィラキシー様症状等の重篤なアレルギー反応があらわれることがある。本剤初回投与後に発現した症例もある。

11.1.8 ループス様症候群（頻度不明）

[8.6参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症	鼻咽頭炎、上気道感染	咽頭炎、細菌感染、気管支炎、口腔ヘルペス、膀胱炎、皮膚真菌感染、帯状疱疹、副鼻腔炎	扁桃炎、爪囲炎、インフルエンザ、蜂巣炎、膿瘍、喉頭炎、髄膜炎、鼻炎、侵襲性真菌感染、腎盂腎炎、ニューモシスティス症	ウイルス感染、下気道感染、非定型マイコバクテリア感染、原虫感染、細菌性関節炎、感染性滑液包炎、ヒストプラスマ症、コクシジオイデス症
血液及びリンパ系障害			貧血	
免疫系障害		アレルギー反応	サルコイドーシス	自己抗体陽性
神経系障害		浮動性めまい		錯感覚
血管障害		高血圧	全身性血管炎	
胃腸障害		便秘		
肝胆道系障害		ALT上昇	AST上昇	
皮膚及び皮下組織障害		発疹	乾癬（手掌/足底乾癬、膿疱性乾癬）、皮膚血管炎、脱毛症	皮膚剥脱、水疱性皮膚炎
全身障害及び投与局所様態	注射部位反応（紅斑、硬結、そう痒感、蕁麻疹等）	発熱		

頻度は関節リウマチを対象とした国内臨床試験及び、潰瘍性大腸炎を対象とした国内臨床試験及び国際共同試験（日本人症例のみ）の集計結果による。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 本剤の使用にあたっては、取扱説明書等の関連資材を読むこと。

14.2 薬剤投与前の注意

14.2.1 冷蔵庫から取り出し室温に戻しておくことが望ましい。

14.3 薬剤投与時の注意

14.3.1 投与は、上腕部、腹部又は大腿部を選ぶこと。同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 関節リウマチについて、国内では52週間を超えた長期投与時の安全性は確立していない。

15.1.2 本剤はうっ血性心不全患者を対象とした臨床試験を実施していないが、本剤投与下でうっ血性心不全の発現又は悪化が報告されている。他の抗TNF製剤におけるうっ血性心不全を対象とした臨床試験では、心不全症状の悪化、死亡率の上昇が報告されている。[2.5参照]

15.1.3 関節リウマチ、関節症性乾癬、軸性脊椎関節炎を対象とした海外臨床試験の併合解析における5年間の長期投与時の安全性データは以下の通りである。[7.1参照]

(1) 本剤の海外臨床試験のプラセボ対照期間及び非対照期間において、100人年あたりのリンパ腫の発現率は、50mg群が追跡期間3185人年で0.03（1例）であったのに対して、100mg群が追跡期間5547人年で0.14（8例）と高かった。

(2) 本剤の海外臨床試験のプラセボ対照期間及び非対照期間において、100人年あたりの重篤な感染症の発現率は、50mg群が追跡期間3185人年で2.54（64例）であったのに対して、100mg群が追跡期間5549人年で4.40（159例）と高かった。
また、100人年あたりの結核の発現率は、50mg群が追跡期間3185人年で0.13（4例）であったのに対して、100mg群が追跡期間5549人年で0.34（19例）と高かった。
さらに、100人年あたりの日和見感染症の発現率は、50mg群が追跡期間3185人年で0.09（3例）であったのに対して、100mg群が追跡期間5549人年で0.31（17例）と高かった。

(3) 本剤の海外臨床試験のプラセボ対照期間及び非対照期間において、100人年あたりの脱髄疾患の発現率は、50mg群が追跡期間3185人年で0.00（0例）であったのに対して、100mg群が追跡期間5545人年で0.13（7例）と高かった。

15.1.4 海外における関節リウマチ、関節症性乾癬、軸性脊椎関節炎、潰瘍性大腸炎（国際共同試験）、non-radiographic軸性脊椎関節炎を対象とした試験の併合解析において、リンパ腫の発現は、0.09/100人年であった（曝露期間の中央値：4.2年、被験者数：3666例、延べ投与：11663人年）。この発現率は、一般集団での推定値の3.81倍であった。その他の悪性腫瘍の発現は、一般集団での推定値と類似していた。[2)] [8.2参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

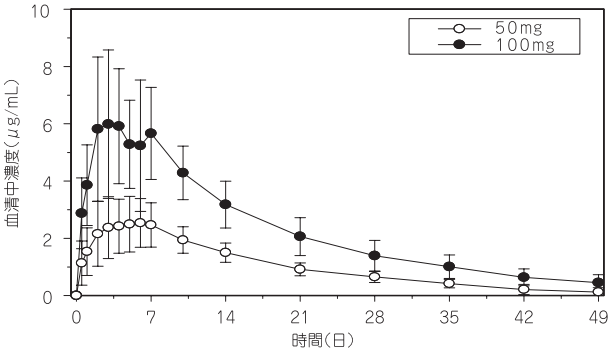
15.2.1 がん原性試験は実施されていない。

16．薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性に本剤50mg及び100mgを単回皮下投与したときの血清中ゴリムマブ濃度は投与後3.50～5.50日に最高濃度に達し、約12～13日の消失半減期で低下した。血清中ゴリムマブのC_{max}及びAUC∞は、50mg及び100mgの用量範囲において用量にほぼ比例して増加した。[3)、4)]



健康成人に本剤を単回皮下投与したときの
血清中ゴリムマブ濃度推移（平均値±SD、N=12）

健康成人に本剤を単回皮下投与したときの
薬物動態パラメータ（平均値±SD）

用量	50mg (N=12)	100mg (N=12)
C_{max}（μg/mL）	2.82±0.97	6.72±2.35
T_{max}（day）	5.50 (3.00，10.07)	3.50 (2.00，7.01)
AUC∞（μg・day/mL）	53.25±13.06	121.63±33.89
CL/F（mL/day/kg）	15.21±3.88	13.41±3.74
Vdz/F（mL/kg）	256.73±60.94	237.00±57.98
$t_{1/2}$（day）	11.92±2.32	12.56±2.41

T_{max}：中央値（最小値、最大値）

健康成人男性に本剤200mgを単回皮下投与したときの血清中ゴリムマブ濃度は投与後5.00日に最高濃度に達し、約12日の消失半減期で低下した。

健康成人に本剤200mgを単回皮下投与したときの
薬物動態パラメータ（平均値±SD）

	(N=11)
C_{max}（μg/mL）	15.85±2.98
T_{max}（day）	5.00 (3.0，6.0)
AUC∞（μg・day/mL）	268.87±51.79
CL/F（mL/day/kg）	11.47±1.66
Vdz/F（mL/kg）	202.87±38.26
$t_{1/2}$（day）	12.27±1.48

T_{max}：中央値（最小値、最大値）

16.1.2 反復投与

日本人関節リウマチ患者に4週ごとに本剤50mg又は100mgを反復皮下投与したとき、血清中ゴリムマブ濃度は投与開始12週目までに定常状態に達した。血清中ゴリムマブのトラフ濃度は用量にほぼ比例して増加した。

日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者に、0週及び2週に本剤200mg及び100mgを、その後本剤100mgを4週に1回皮下投与したとき、血清中ゴリムマブ濃度は投与開始14週目までに定常状態に達した。

16.2 吸収

健康成人男性に本剤100mgを単回皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは51%であった。上腕部、腹部及び大腿部に皮下投与したとき、絶対的バイオアベイラビリティは投与部位間で差はなかった[5)]。（外国人データ）

16.4 代謝

ゴリムマブは、ヒトIgG1モノクローナル抗体であることから、他の免疫グロブリンG1と同様[6)]に代謝されると推察される。

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈関節リウマチ〉

17.1.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検比較試験（メトトレキサート併用試験）

メトトレキサートによる治療に対し効果不十分な関節リウマチ患者を対象とし、メトトレキサート併用下で、プラセボ（メトトレキサート単独）、本剤50mg及び本剤100mgを4週に1回反復皮下投与した。[7)、8)]

成績は以下の通りであった。［7.3参照］

(1) 症状の軽減

14週でのACR20%改善は、プラセボ群27.3%（24/88例）に対し、本剤50mg群で72.1%（62/86例）、本剤100mg群で74.7%（65/87例）であり、本剤投与群で有意に高値を示し症状の軽減が認められた（各p<0.0001）。なお、52週でのACR20%改善は、本剤50mg群で86.1%（62/72例）、本剤100mg群で82.4%（61/74例）であった。

投与14週でのACR20%改善（MTX併用試験[注1)]）

	MTX単独	本剤50mg ＋MTX	本剤100mg ＋MTX
例数	88	86	87
ACR20%改善	27.3%	72.1%	74.7%
p値[注2)]		＜0.0001	＜0.0001

注1）MTX（メトトレキサート）併用下（6～8mg/週）
注2）カイ二乗検定

(2) 関節破壊の進展防止

投与前から24週までの関節破壊進展を手及び足のX線スコア（van der Heijde Modified Sharp Score）で評価した。X線スコアの変化量の最小二乗平均値は、プラセボ群2.51に対し、本剤50mg群で1.04、本剤100mg群で0.33であり、本剤投与群で有意に低値を示し、関節破壊の進展の抑制が確認された（それぞれp=0.0203、p=0.0006）。

投与24週でのX線スコアのベースラインからの変化量
（MTX併用試験[注1)]）

	MTX単独	本剤50mg ＋MTX	本剤100mg ＋MTX
例数	88	86	87
最小二乗平均値	2.51	1.04	0.33
中央値	0.25	0.00	0.00
p値[注2)]		0.0203	0.0006

注1）MTX（メトトレキサート）併用下（6～8mg/週）
注2）共分散分析

本剤50mg+メトトレキサート群の副作用発現頻度は、83.7%（72例/86例）であった。主な副作用は、鼻咽頭炎28例（32.6%）、注射部位紅斑8例（9.3%）、咽頭炎6例（7.0%）、気管支炎6例（7.0%）、浮動性めまい4例（4.7%）、膀胱炎4例（4.7%）であった。

本剤100mg+メトトレキサート群の副作用発現頻度は、88.5%（77例/87例）であった。主な副作用は、鼻咽頭炎27例（31.0%）、注射部位紅斑11例（12.6%）、咽頭炎6例（6.9%）、帯状疱疹5例（5.7%）であった。

(3) 本剤に対する抗体産生

52週までに本剤に対する抗体産生は認められなかった。

17.1.2 国内第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検比較試験（単剤投与試験）

1剤以上のDMARDによる治療に対し効果不十分な関節リウマチ患者を対象とし、プラセボ、本剤50mg及び100mgを4週に1回反復皮下投与した。[9)、10)]

成績は以下の通りであった。

(1) 症状の軽減

14週でのACR20%改善は、プラセボ群19.0%（20/105例）に対し、本剤50mg群で50.5%（51/101例）、本剤100mg群で58.8%（60/102例）であり、本剤投与群で有意に高値を示し症状の軽減が認められた（各p<0.0001）。なお、52週でのACR20%改善は、本剤50mg群で71.4%（60/84例）、本剤100mg群で81.9%（77/94例）であった。

投与14週でのACR20%改善（単剤投与試験）

	プラセボ	本剤50mg	本剤100mg
例数	105	101	102
ACR20%改善	19.0%	50.5%	58.8%
p値[注)]		＜0.0001	＜0.0001

注）カイ二乗検定

(2) 関節破壊の進展防止

投与前から24週までの関節破壊進展を手及び足のX線スコア（van der Heijde Modified Sharp Score）で評価した。X線スコアの変化量の最小二乗平均値はプラセボ群2.59に対し、本剤50mg群で1.85、本剤100mg群で1.15であった。

投与24週でのX線スコアのベースラインからの
変化量（単剤投与試験）

	プラセボ	本剤50mg	本剤100mg[注1)]
例数	105	101	101
最小二乗平均値	2.59	1.85	1.15
中央値	1.00	0.50	0.00
p値[注2)]		0.1852	0.0102

注1）外れ値の影響を考慮し、大きな外れ値（ベースラインからの変化量102.5）を示した1症例を除外した
注2）共分散分析

本剤50mg群の副作用発現頻度は、77.2%（78例/101例）であった。主な副作用は、鼻咽頭炎24例（23.8%）、注射部位紅斑11例（10.9%）、咽頭炎5例（5.0%）、発疹3例（3.0%）、ALT増加3例（3.0%）であった。

本剤100mg群の副作用発現頻度は、78.4%（80例/102例）であった。主な副作用は、鼻咽頭炎21例（20.6%）、注射部位紅斑14例（13.7%）、発疹5例（4.9%）、咽頭炎4例（3.9%）、高血圧4例（3.9%）であった。

(3) 本剤に対する抗体産生

52週までに本剤に対する抗体産生が認められた患者の割合は、本剤50mg群で4.0%（4/101例）、本剤100mg群で3.9%（4/102例）であった。

17.1.3 海外臨床試験（第Ⅲ相二重盲検比較試験：GO-FORWARD試験）

メトトレキサートによる治療に対し効果不十分な関節リウマチ患者を対象とし、プラセボ（メトトレキサート単独群）、本剤50mg＋メトトレキサート群及び本剤100mg＋メトトレキサート群並びに本剤100mg（本剤100mg単独群）で4週に1回反復皮下投与した。14週でのACR20%改善は、メトトレキサート単独群33.1%（44/133例）に対し、本剤50mg+メトトレキサート群で55.1%（49/89例）、本剤100mg＋メトトレキサート群で56.2%（50/89例）であり、本剤投与群で有意に高値を示し症状の軽減が認められた（それぞれp=0.001、p<0.001）。[11)]

本剤100mg単独群は44.4%（59/133例）で、メトトレキサート単独群と比べ有意差は認められなかったが（p=0.059）、より高い有効率を示した。［7.3、7.4参照］

投与14週でのACR20%改善（GO-FORWARD試験）

	MTX[注1)] 単独	本剤100mg 単独	本剤50mg ＋MTX	本剤100mg ＋MTX
例数	133	133	89	89
ACR20%改善	33.1	44.4	55.1	56.2
p値[注2)]		0.059	0.001	＜0.001

注1）MTX（メトトレキサート）
注2）カイ二乗検定

本剤100mg単独群の副作用発現頻度（104週）は40.9%（54例/132例）であった。主な副作用は、注射部位紅斑9例（6.8%）、上気道感染6例（4.5%）、気管支炎6例（4.5%）、鼻咽頭炎6例（4.5%）、注射部位そう痒感6例（4.5%）、副鼻腔炎5例（3.8%）、発疹5例（3.8%）であった。

本剤50mg＋メトトレキサート群の副作用発現頻度（104週）は39.6%（84例/212例）であった。主な副作用は、上気道感染13例（6.1%）、気管支炎6例（2.8%）、注射部位紅斑6例（2.8%）、発疹6例（2.8%）、咽頭炎5例（2.4%）であった。

本剤100mg＋メトトレキサート群の副作用発現頻度（104週）は29.3%（70例/239例）であった。主な副作用は、上気道感染14例（5.9%）、気管支炎7例（2.9%）、咽頭炎7例（2.9%）、注射部位紅斑7例（2.9%）、副鼻腔炎5例（2.1%）であった。

〈潰瘍性大腸炎〉

17.1.4 国際共同試験

(1) 活動期試験（導入療法）

他の治療法（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者774例（日本人症例72例を含む）を対象とし、0週及び2週に本剤200mg及び100mg（200mg→100mg）、400mg及び200mg（400mg→200mg）又はプラセボを皮下投与した。その結果、6週のclinical response[注)]は、プラセボ群30.3%（76/251例）に対し、本剤200mg→100mg群51.0%（129/253例）及び400mg→200mg群54.9%（141/257例）であり、本剤投与群で有意に改善効果が認められた（各p<0.0001）。[12)]

注）Mayoスコアが導入期0週から30%以上かつ3点以上減少し、さらに直腸出血サブスコアが導入期0週から1点以上減少するか、若しくは0又は1の場合、clinical responseが認められたと定義した。

本剤200mg→100mg群の副作用発現頻度は16.3%（54例/331例）であった。主な副作用は、鼻咽頭炎6例（1.8%）、注射部位紅斑5例（1.5%）、発熱2例（0.6%）、白血球減少症2例（0.6%）であった。

本剤400mg→200mg群の副作用発現頻度は17.5%（58例/332例）であった。主な副作用は、注射部位紅斑4例（1.2%）、発熱4例（1.2%）、注射部位反応2例（0.6%）、咽頭炎2例（0.6%）、副鼻腔炎2例（0.6%）、便秘2例（0.6%）、浮動性めまい2例（0.6%）であった。

(2) 維持期試験（維持療法）

本剤の活動期試験でclinical responseを示した464例（日本人症例12例を含む）に、本剤50mg、100mg又はプラセボを4週に1回、52週まで皮下投与した。その結果、54週のclinical responseは、プラセボ群31.2%（48/154例）に対し、本剤50mg群47.0%（71/151例）及び100mg群49.7%（75/151例）であり、本剤投与群で有意に改善維持効果が認められた（p=0.010及びp<0.001）。[13)]

本剤50mg群の副作用発現頻度は25.3%（39例/154例）であった。主な副作用は、発疹7例（4.5%）、鼻咽頭炎5例（3.2%）、気管支炎3例（1.9%）、咽頭炎2例（1.3%）であった。

本剤100mg群の副作用発現頻度は35.7%（55例/154例）であった。主な副作用は、鼻咽頭炎6例（3.9%）、発疹4例（2.6%）、注射部位紅斑4例（2.6%）、上気道感染3例（1.9%）、副鼻腔炎3例（1.9%）であった。

17.1.5 国内臨床試験（導入療法及び維持療法）

他の治療法（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者144例を対象とし、導入療法として0週及び2週に本剤200mg及び100mgを皮下投与した。導入療法開始6週にclinical responseを示した63例に、維持療法として本剤100mg又はプラセボを4週に1回、52週まで皮下投与した。その結果、54週のclinical responseは、プラセボ群19.4%（6/31例）に対し、本剤投与群56.3%（18/32例）であった。[14)]

導入期の副作用発現頻度は10.4%（15例/144例）であった。主な副作用は、注射部位紅斑5例（3.5%）、注射部位そう痒感1例（0.7%）、帯状疱疹1例（0.7%）、発疹1例（0.7%）であった。

維持期の副作用発現頻度は34.4%（11例/32例）であった。主な副作用は、注射部位紅斑5例（15.6%）、注射部位そう痒感1例（3.1%）、ALT増加1例（3.1%）、膿疱性乾癬1例（3.1%）、脱毛症1例（3.1%）であった。

17.1.6 本剤に対する抗体産生

国際共同試験において、本剤投与開始から維持期54週までに本剤に対する抗体産生が認められた患者の割合は2.7%であった。

国内臨床試験において、本剤投与開始から維持期54週までに本剤に対する抗体産生が認められた患者の割合は3.5%であった。なお、本試験の抗体検出方法は、関節リウマチ患者に対する臨床試験及び潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同試験と異なる。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は*in vitro*試験において、可溶性及び膜結合型TNFαに対して選択的に結合し、以下の作用を示した[15)、16)]。

・TNFαのTNF受容体への結合を阻害した。
・TNFα刺激による線維芽細胞又は内皮細胞のサイトカイン（IL-6、IL-8、G-CSF、GM-CSF）の産生及び内皮細胞での接着分子（E-セレクチン、ICAM-1、VCAM-1）の発現を抑制した。

18.2 抗リウマチ作用

本剤は、ヒトTNFαトランスジェニックマウスの関節炎の発症を有意に遅延し、関節の病理組織学的変化を有意に抑制した[17)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ゴリムマブ（遺伝子組換え）
［Golimumab（Genetical Recombination）］

分子式：H鎖　$C_{2222}H_{3427}N_{595}O_{680}S_{17}$
L鎖　$C_{1043}H_{1608}N_{280}O_{333}S_5$

分子量：149,802～151,064

本　質：ゴリムマブは、ヒト腫瘍壊死因子αに対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体である。
ゴリムマブは、マウスミエローマ（Sp2/0）細胞により産生される。
ゴリムマブは、456個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2分子及び215個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2分子で構成される糖タンパク質（分子量：149,802～151,064）である。

20．取扱い上の注意

20.1 激しく振盪しないこと。

20.2 本剤は遮光保存する必要があるため、開封後は直ちに使用すること。

20.3 凍結しないこと。

＊＊21．承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22．包装

〈シンポニー皮下注50mgシリンジ〉
0.5mL［1シリンジ］

〈シンポニー皮下注50mgオートインジェクター〉
0.5mL［1オートインジェクター］

23．主要文献

1）社内資料：カニクイザル出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（2011年7月1日承認、CTD2.6.6.1）
2）社内資料：海外臨床試験における悪性腫瘍の発現頻度（2017年3月30日承認、CTD2.7.4.2）
3）Ling J, et al.：J Clin Pharmacol. 2010; 50: 792-802
4）社内資料：第Ⅰ相臨床試験成績（CNTO148NAP1001）（2011年7月1日承認、CTD2.7.2.2）
5）Xu Z, et al.：J Clin Pharmacol. 2010; 50: 276-284
6）Tabrizi MA, et al.：Drug Discov Today. 2006; 11: 81-88
7）社内資料：本川英範，他：国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験成績24週（JNS012-JPN-03）（2011年7月1日承認、CTD2.7.3.3）
8）社内資料：本川英範，他：国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験成績52週（JNS012-JPN-03）（2011年7月1日承認、CTD2.7.6.12）
9）社内資料：本川英範，他：国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験成績16週（JNS012-JPN-04）（2011年7月1日承認、CTD2.7.6.7）
10）社内資料：本川英範，他：国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験成績52週（JNS012-JPN-04）（2011年7月1日承認、CTD2.7.6.13）
11）Keystone EC, et al.：Ann Rheum Dis. 2009; 68: 789-796
12）社内資料：第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験成績（C0524T17）（2017年3月30日承認、CTD2.5.4.4）
13）社内資料：第Ⅲ相臨床試験成績54週（C0524T18）（2017年3月30日承認、CTD2.5.4.4）
14）社内資料：国内第Ⅲ相臨床試験成績（CNTO148UCO3001）（2017年3月30日承認、CTD2.5.4.4）
15）社内資料：ゴリムマブのTNFαへの結合（2011年7月1日承認、CTD2.6.2.1）
16）社内資料：ゴリムマブのTNFα結合を介した作用（2011年7月1日承認、CTD2.6.2.1）
17）社内資料：TNFαトランスジェニックマウスの実験的関節炎に対するゴリムマブの効果（2011年7月1日承認、CTD2.6.2.1）

24．文献請求先及び問い合わせ先

ヤンセンファーマ株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2
フリーダイヤル 0120-183-275
https://www.janssenpro.jp

田辺三菱製薬株式会社　くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10
フリーダイヤル 0120-753-280

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

26.2 発売元

田辺三菱製薬株式会社
〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10

製造販売元
ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

発売元
田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10

JP503064UN

2019年 5 月改訂（第 1 版）D27

最新の添付文書を参照すること

日本標準商品分類番号
87239

貯法：2～8℃に保存
有効期間：3年
規制区分
生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品注）

注）注意—医師等の処方箋により使用すること

抗ヒトTNFαモノクローナル抗体製剤
インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤

レミケード®点滴静注用100

REMICADE® for I.V. Infusion

承認番号	21400AMY00013
販売開始	2002年 5 月

1. 警告

〈効能共通〉

1.1 本剤投与により、結核、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄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。［1.2.1、1.2.2、1.4、2.1、2.2、2.4、8.2、8.7、9.1.1、9.1.2、9.1.4、11.1.1、11.1.2、11.1.4、15.1.4 参照］

1.2 感染症

1.2.1 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すること。［1.1、2.1、9.1.1、11.1.1 参照］

1.2.2 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。［1.1、2.2、8.2、9.1.2、11.1.2 参照］

1.3 本剤投与に関連する反応

1.3.1 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（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。［2.3、8.6、8.8、9.1.7、11.1.3、14.2.2 参照］

1.3.2 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。［2.3、8.6、9.1.7、11.1.7 参照］

1.4 脱髄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。脱髄疾患（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、脱髄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。［1.1、2.4、9.1.4、11.1.4 参照］

〈関節リウマチ〉

1.5 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。

〈ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎〉

1.6 本剤の治療を行う前に、既存治療薬（シクロスポリン等）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。

〈乾癬〉

1.7 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。

〈強直性脊椎炎〉

1.8 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。

〈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〉

1.9 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、神経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。

〈川崎病の急性期〉

1.10 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。

〈クローン病〉

1.11 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。

〈潰瘍性大腸炎〉

1.12 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。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 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。］［1.1、1.2.1、9.1.1、11.1.1 参照］

2.2 活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある。］［1.1、1.2.2、8.2、9.1.2、11.1.2 参照］

2.3 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［1.3.1、1.3.2、8.6、8.8、9.1.7、11.1.3、11.1.7、14.2.2 参照］

2.4 脱髄疾患（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。］［1.1、1.4、9.1.4、11.1.4 参照］

2.5 うっ血性心不全の患者［15.1.2 参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

成分・含量（1バイアル中）	有効成分	インフリキシマブ（遺伝子組換え）100mg
	添加剤	精製白糖：500mg ポリソルベート80：0.5mg リン酸二水素ナトリウム一水和物：2.2mg リン酸水素二ナトリウム二水和物：6.1mg その他の添加物としてpH調整剤を含有する

本剤は、マウス骨髄腫由来細胞を用いて製造される。また、製造工程において、培地成分としてウシの脾臓及び血液由来成分（蛋白加水分解物）並びにウシの血液由来成分（血清アルブミン、胎児血清、リポプロテイン、アポトランスフェリン）を使用している。

3.2 製剤の性状

性状	白色の塊（凍結乾燥ケーキ）

4. 効能又は効果

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）
○ ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎

○ 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
○ 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
外瘻を有する患者
○ 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）

5. 効能又は効果に関連する注意

〈関節リウマチ〉

5.1 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。

〈ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎〉

5.2 過去の治療において、他の薬物療法（シクロスポリン等）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。

〈乾癬〉

5.3 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。

〈強直性脊椎炎〉

5.4 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、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病〉

5.5 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。

〈川崎病の急性期〉

5.6 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。

〈クローン病〉

5.7 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。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。

〈潰瘍性大腸炎〉

5.8 過去の治療において、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。寛解維持効果は確認されていないため、寛解導入後に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。

6. 用法及び用量

〈関節リウマチ〉

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重1kg当たり3mg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1kg当たりの投与量の上限は、8週間の間隔であれば10mg、投与間隔を短縮した場合であれば6mg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。

〈ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎〉

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重1kg当たり5mg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。

〈乾癬〉

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重1kg当たり5mg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患者の状態に応じて段階的に行う。1回の体重1kg当たりの投与量の上限は、8週間の間隔であれば10mg、投与間隔を短縮した場合であれば6mgとする。また、最短の投与間隔は4週間とする。

〈強直性脊椎炎〉

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重1kg当たり5mg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。

〈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〉

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重1kg当たり5mg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1kg当たり10mgを1回の投与量とすることができる。

〈川崎病の急性期〉

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重1kg当たり5mgを単回点滴静注する。

〈クローン病〉

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重1kg当たり5mg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、投与量の増量又は投与間隔の短縮が可能である。投与量を増量する場合は、体重1kg当たり10mgを1回の投与量とすることができる。投与間隔を短縮する場合は、体重1kg当たり5mg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。

〈潰瘍性大腸炎〉

通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重1kg当たり5mg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。

〈効能共通〉

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。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤と他の生物学的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。

〈関節リウマチ〉

7.2 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、6mg/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、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。[8.8、16.1.5-16.1.7 参照]

7.3 初回、2週、6週投与までは10mg/kg等への増量投与は行わないこと。また、増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。10mg/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[1)]。

7.4 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、増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。

7.5 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。

〈乾癬〉

7.6 初回、2週、6週投与までは10mg/kg等への増量投与は行わないこと。また、増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。本剤による効果が全く認められない場合や、増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。

〈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〉

7.7 初回、2週、6週投与までは10mg/kgへの増量投与は行わないこと。増量を行っても、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。

〈クローン病〉

7.8 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、10mg/kgへの増量や投与間隔の短縮は、5mg/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。増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。

〈潰瘍性大腸炎〉

7.9 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。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は血中濃度が長期にわたり持続するため（5mg/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。

8.2 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。
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。[1.1、1.2.2、2.2、9.1.2、11.1.2 参照]

8.3 本剤を含む抗TNF製剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているので、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。[9.1.3 参照]

8.4 本剤を投与した後、発熱、咳嗽、呼吸困難等の間質性肺炎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こと。[9.1.5、11.1.5 参照]

8.5 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。

8.6 本剤投与中はinfusion reactionに対する適切な薬剤治療（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。また、遅発性過敏症（3日以上経過後）があらわれることがあるので、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。[1.3.1、1.3.2、2.3、8.8、9.1.7、11.1.3、11.1.7、14.2.2 参照]

8.7 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。[1.1、15.1.4 参照]

8.8 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産生されることがある。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群は、抗体が産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。[1.3.1、2.3、7.2、8.6、9.1.7、11.1.3、14.2.2、16.1.4-16.1.9、16.1.11-16.1.16、16.6.1 参照]

8.9 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症の患者又は感染症が疑われる患者
適切な処置と十分な観察が必要である。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。[1.1、1.2.1、2.1、11.1.1 参照]

9.1.2 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）又は結核感染が疑われる患者

(1) 結核の既感染者は、問診及び胸部レントゲン検査等を定期的（投与開始後2ヵ月間は可能な限り1ヵ月に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。結核を活動化させるおそれがある。[1.1、1.2.2、2.2、8.2、11.1.2 参照]

(2) 結核の既往歴を有する場合及び結核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。
- 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
- 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
- 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
- 結核患者との濃厚接触歴を有する患者

[1.1、1.2.2、2.2、8.2、11.1.2 参照]

9.1.3 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）
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徴候や症状の発現に注意すること。本剤を含む抗TNF製剤が投与された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。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。[8.3 参照]

9.1.4 脱髄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

(1) 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者については、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。脱髄疾患発現のおそれがある。[1.1、1.4、2.4、11.1.4 参照]

(2) 脱髄疾患の家族歴のある患者は、適宜画像診断等の検査を実施し、十分に注意すること。脱髄疾患発現のおそれがある。[1.1、1.4、2.4、11.1.4 参照]

9.1.5 間質性肺炎の既往歴のある患者
定期的に問診を行うなど、注意すること。間質性肺炎が増悪又は再発することがある。[8.4、11.1.5 参照]

9.1.6 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。[11.1.9 参照]

9.1.7 本剤投与経験のある患者
Infusion Reaction、遅発性過敏症が発現する可能性がある。[1.3.1、1.3.2、2.3、8.6、8.8、11.1.3、11.1.7、14.2.2 参照]

9.5 妊婦

9.5.1 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 α 特異的で動物実験が実施できないため）。また、マウスTNF α 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。

9.5.2 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。

9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

〈クローン病及び潰瘍性大腸炎〉

9.7.1 6歳未満の幼児等を対象とした国内臨床試験は実施していないため、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。

〈川崎病の急性期〉

9.7.2 1歳未満の乳児を対象とした国内臨床試験は実施していないため、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。

〈上記以外の効能〉

9.7.3 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者
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。一般に生理機能（免疫機能等）が低下している。

11. 副作用
次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 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。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。[1.1、1.2.1、2.1、9.1.1 参照]

11.1.2 結核（0.3%）
結核の発症は、投与初期からあらわれる可能性がある。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。[1.1、1.2.2、2.2、8.2、9.1.2 参照]

11.1.3 重篤なinfusion reaction（0.6%）
ショック、アナフィラキシー（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、蕁麻疹等の重篤な副作用）、痙攣があらわれることがある。[1.3.1、2.3、8.6、8.8、9.1.7、14.2.2 参照]

11.1.4 脱髄疾患（0.1%）
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。[1.1、1.4、2.4、9.1.4 参照]

11.1.5 間質性肺炎（0.5%）
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スティス肺炎との鑑別診断（β-Dグルカンの測定等）を考慮に入れ、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。[8.4、9.1.5 参照]

11.1.6 肝機能障害（0.1%）
AST、ALT、γ-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。

11.1.7 遅発性過敏症（0.6%）
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、頭痛等を伴う遅発性過敏症（3日以上経過後）があらわれることがある。[1.3.2、2.3、8.6、9.1.7 参照]

11.1.8 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ることがある。このような場合には、投与を中止すること。

11.1.9 重篤な血液障害（0.1%）
汎血球減少、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ことがある。[9.1.6 参照]

11.1.10 横紋筋融解症（頻度不明）
脱力感、筋肉痛、CK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。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1%以上～5%未満	1%未満	頻度不明
精神・神経系	頭痛	浮動性めまい、感覚鈍麻、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、振戦、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）	多発性神経障害、ニューロパシー、てんかん発作
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、単球減少症、リンパ球減少症、リンパ球増加症、単球増加症、白血球増加症、好中球増加症、好酸球増加症、赤血球異常、低カリウム血症、好酸球数減少、骨髄球数増加、アミラーゼ増加、総蛋白減少、総蛋白増加、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、後骨髄球数増加、尿酸増加、カリウム増加、CRP増加、ヘマトクリット減少	血栓性血小板減少性紫斑病
循環器		ほてり、潮紅、高血圧、低血圧、動悸、血圧低下、血圧上昇	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（IgA血管炎）
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_2低下、KL-6増加、扁桃炎	間質性肺線維症
肝臓		ALP増加	脂肪肝、肝炎、胆嚢炎、肝腫大、高ビリルビン血症	
泌尿器	血尿（尿潜血）	尿路感染、尿中ブドウ糖陽性、尿中蛋白陽性、BUN増加、尿沈渣	腎盂腎炎、排尿困難、尿中白血球陽性、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	
消化器	悪心	嘔吐、下痢、腹痛、便秘、胃腸炎	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	
		口内炎、歯周病	口腔内潰瘍形成、歯痛、口唇炎、口腔内痛、齲歯、唾液腺炎、口渇、舌炎	
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、紅斑性皮疹、頭部粃糠疹、丘疹、血管炎性皮疹）	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、紅斑（発赤）、多汗症	麦粒腫、せつ、皮膚真菌感染、皮膚裂傷、皮膚嚢腫、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、皮膚腫瘤、多毛症、アトピー性皮膚炎	
投与部位			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			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			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）	
筋・骨格系		関節痛、筋痛	関節腫脹、背部痛、筋骨格硬直、頚部痛、関節炎、骨痛、腱炎、筋力低下、滑液包炎、CK増加、筋骨格痛	皮膚筋炎、多発性筋炎
抵抗機構	自己抗体陽性（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）	膿瘍	免疫グロブリン増加、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	ニューモシスティス症、サルモネラ症、サルコイドーシス、非結核性抗酸菌症（非結核性抗酸菌症）、クリプトコッカス症
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	

	5%以上	1%以上～5%未満	1%未満	頻度不明
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、咽頭浮腫、喉頭浮腫）	膣感染、勃起不全、乳房肥大、亀頭包皮炎、不規則月経、膣出血、性器分泌物（白帯下）、無力症、不快感、胸部不快感、嚢胞、食欲不振、食欲亢進、過敏症、体重増加、体重減少、子宮平滑筋腫、リビドー減退、末梢腫脹	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 溶解方法

本剤は用時溶解とすること。（溶解後3時間以内に投与開始をすること。）

(1) ゴム栓をエタノール綿等で清拭した後、21-Gあるいはさらに細い注射針を用いて、1バイアル当たり10mLの日局注射用水（日局生理食塩液も使用可）を静かに注入すること。その際に陰圧状態でないバイアルは使用しないこと。

(2) バイアルを回転させながら緩やかに溶解し、溶解後は5分間静置すること。抗体蛋白が凝集するおそれがあるため、決して激しく振らず、長時間振り混ぜないこと。

(3) 蛋白製剤なので、溶解後の性状として、無色から薄黄色及び乳白色をしており、僅かながら半透明の微粒子を含むことがあるが、力価等に影響はない。変色、異物、その他の異常を認めたものは使用しないこと。

(4) 溶解後の残液の再使用や保存は行わないこと。

14.1.2 希釈方法

患者の体重当たりで計算した必要量を成人は約250mL、体重が25kg未満の小児は約50mL、25kg以上の小児は約100mLの日局生理食塩液に希釈すること。体重が100kg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4mg/mLを超えないよう、日局生理食塩液の量を調整すること。ブドウ糖注射液等を含め日局生理食塩液以外の注射液は用いないこと。日局生理食塩液で希釈する際は、溶解液を緩徐に注入し、混和の際も静かに行うこと。希釈後のインフリキシマブ濃度は、0.4～4mg/mLとすること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与器具

本剤は無菌・パイロジェ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。

14.2.2 投与経路及び投与速度

本剤は独立したラインにて投与するものとし、他の注射剤、輸液等と混合しないこと（ブドウ糖注射液等の汎用される注射液でも配合変化が確認されているため）。また、原則、2時間以上をかけて緩徐に点滴静注すること。

なお、6週の投与以後、それまでの投与でinfusion reactionが認められなければ、点滴速度を上げて点滴時間を短縮することができる。ただし、平均点滴速度は1時間当たり5mg/kgを投与する速度を超えないこと（臨床試験において投与経験がない）。

また、点滴時間を短縮した際にinfusion reactionが認められた場合には、次回以降の投与では、点滴時間を短縮せずに投与すること。[1.3.1、2.3、8.6、8.8、9.1.7、11.1.3 参照]

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤の臨床試験は、国内では62週間（1年）まで、海外では102週間（2年）までの期間で実施されている。また、本剤の長期使用に関する特定使用成績調査は2年間までの期間で実施されている。これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。

15.1.2 150例の中等度から重度のうっ血性心不全の患者（左室駆出率35%以下で、NYHA心機能分類Ⅲ/Ⅳ度）に、プラセボ及び本剤5、10mg/kgを初回、2週後、6週後に3回投与した海外での臨床試験を実施した。その結果、本剤投与群、特に10mg/kg群において心不全症状の悪化及び死亡が高率に認められたとの報告がある。初回投与後28週時点において、10mg/kg群で3例、5mg/kg群で1例の死亡が認められ、プラセボ群では死亡例はなかった。また、症状悪化による入院は、10mg/kg群51例中11例、5mg/kg群50例中3例、プラセボ群49例中5例であった。さらに、1年後の評価における死亡例は、10mg/kg群で8例であったのに対し、5mg/kg群及びプラセボ群ではそれぞれ4例であった。[2.5 参照]

15.1.3 乾癬患者において、本剤と紫外線療法又は既存の全身治療との併用に対する有効性と安全性は確立していない（使用経験がない）。

15.1.4 本剤の臨床試験及び臨床試験終了後3年間又は5年間の追跡調査において、悪性リンパ腫、乳癌、黒色腫、扁平上皮癌、直腸腺癌、基底細胞癌及び皮膚癌等が169例に報告されている。本剤投与と悪性腫瘍発現の関連性を検討するため、実際に悪性腫瘍が認められた例数並びに大規模なデータベースから抽出した同一背景を有する一般集団からの予測例数を表1～3に示した。この予測例数は、症例毎の性、年齢、追跡期間等よりNIH SEERデータベース（National Institute of Health（NIH）Surveillance, Epidemiology, and End Results（SEER）database）から推定した値を用いた。表1のクローン病患者での比較では、本剤投与群における悪性腫瘍の予測例数14.49例に対し観察例数は21例であった。一方、プラセボ群においては予測例数0.20例に対し観察例数は1例であった。[1.1、8.7 参照]

表1.クローン病全試験での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数

クローン病全試験※a	プラセボ投与例		
	全例追跡期間（人・年）	悪性腫瘍観察例数	悪性腫瘍予測例数
a.悪性リンパ腫	97	0	0.01
b.非黒色腫性皮膚癌	96	1	NA
c.上記以外の悪性腫瘍	96	1	0.19
悪性腫瘍計（a＋c）※b	96	1	0.20
クローン病全試験※a	レミケード投与例		
	全例追跡期間（人・年）	悪性腫瘍観察例数	悪性腫瘍予測例数
a.悪性リンパ腫	4094	2	0.65
b.非黒色腫性皮膚癌	4085	8	NA
c.上記以外の悪性腫瘍	4055	19	13.85
悪性腫瘍計（a＋c）※b	4055	21	14.49

※a：既に終了したクローン病試験の試験期間中及び3年間の長期安全性追跡調査での発現例数を集計

※b：NIH SEER databaseに含まれていない非黒色腫性皮膚癌については除外

また、関節リウマチ患者での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数を表2に示した。本剤投与群では予測例数52.37例に対し観察例数は50例、プラセボ群では、予測例数13.61例に対し観察例数は10例であった。

表2.関節リウマチ全試験での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数

関節リウマチ全試験※a	プラセボ投与例		
	全例追跡期間（人・年）	悪性腫瘍観察例数	悪性腫瘍予測例数
a.悪性リンパ腫	1626	0	0.46
b.非黒色腫性皮膚癌	1611	6	NA
c.上記以外の悪性腫瘍	1604	10	13.16
悪性腫瘍計（a＋c）※b	1604	10	13.61
関節リウマチ全試験※a	レミケード投与例		
	全例追跡期間（人・年）	悪性腫瘍観察例数	悪性腫瘍予測例数
a.悪性リンパ腫	6391	9	1.79
b.非黒色腫性皮膚癌	6357	24	NA
c.上記以外の悪性腫瘍	6343	41	50.80
悪性腫瘍計（a＋c）※b	6331	50	52.37

※a：既に終了した関節リウマチ試験の試験期間中及び3年間又は5年間の長期安全性追跡調査での発現例数を集計

※b：NIH SEER databaseに含まれていない非黒色腫性皮膚癌については除外

また、全臨床試験における悪性腫瘍の観察例数及び予測例数を表3に示した。本剤投与群の予測例数105.18例に対し観察例数は106例、プラセボ群では予測例数19.46例に対して観察例数が15例であった。

表3.全試験での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数

全試験※a	プラセボ投与例		
	全例追跡期間（人・年）	悪性腫瘍観察例数	悪性腫瘍予測例数
a.悪性リンパ腫	2906	1	0.72
b.非黒色腫性皮膚癌	2887	12	NA
c.上記以外の悪性腫瘍	2877	14	18.75
悪性腫瘍計（a＋c）※b	2877	15	19.46
全試験※a	レミケード投与例		
	全例追跡期間（人・年）	悪性腫瘍観察例数	悪性腫瘍予測例数
a.悪性リンパ腫	17852	14	4.13
b.非黒色腫性皮膚癌	17721	67	NA
c.上記以外の悪性腫瘍	17720	92	101.30
悪性腫瘍計（a＋c）※b	17707	106	105.18

※a：既に終了した試験の試験期間中及び3年間又は5年間の長期安全性追跡調査での発現例数を集計
※b：NIH SEER databaseに含まれていない非黒色腫性皮膚癌については除外

15.2 非臨床試験に基づく情報

本剤はヒト及びチンパンジーのTNFαのみに結合能を有し、ラットやカニクイザル等の一般的に動物実験に使用される動物種のTNFαと結合しない。このため、がん原性試験は実施されていない。

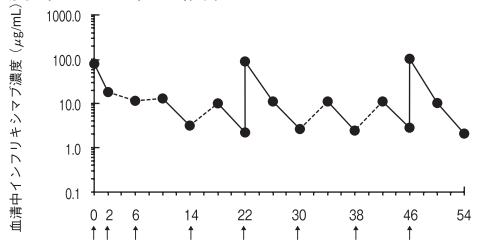
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

〈クローン病〉

16.1.1 反復投与における薬物動態

国内クローン病患者に本剤を5mg/kgの用量で3回（0、2、6週）持続静脈内投与後、10週評価時に効果が認められた患者を対象に14週以降8週間隔で投与した時の薬物動態を検討した。8週間隔投与例の投与前の血清中インフリキシマブ濃度（メジアン）は維持された。



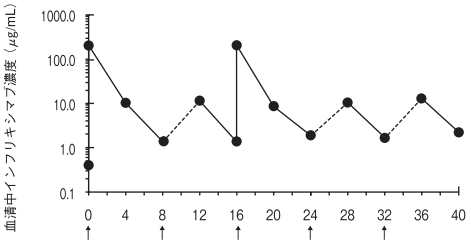
クローン病患者にレミケード5mg/kgを複数回持続静脈内投与した時の8週間隔投与群の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=31～38，0，22，46週は投与前および投与終了1時間後も表示）　↑：レミケード投与

薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	14週Cpre	30週Cpre	54週
投与量	5mg/kg（n＝31～38）	平均値±標準偏差 メジアン	80.4±16.9 78.9	3.1±2.4 3.1	2.6±2.1 2.6	2.0±1.6 2.0

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）

16.1.2 増量投与における薬物動態

5mg/kg 8週間隔投与で効果が維持できない患者の5mg/kg投与8週後の血清中インフリキシマブ濃度（メジアン）は0.30μg/mLであったが、これらの患者に10mg/kgを投与した場合、10mg/kg投与8週後の血清中インフリキシマブ濃度（メジアン）は1.29μg/mLまで上昇した。



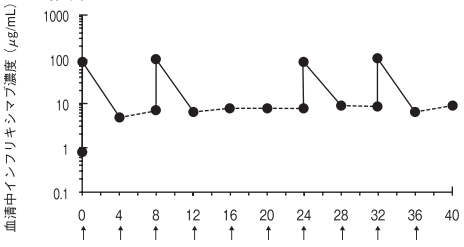
5mg/kg 8週間隔投与で効果が維持できないクローン病患者にレミケード10mg/kgを複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=26～39，0，16週は投与前および投与終了1時間後も表示）
↑：レミケード投与

薬物動態パラメータ			増量0週Cpre	増量0週C_{1H}	増量8週Cpre	増量16週Cpre	増量40週
投与量	10mg/kg（n＝26～39）	平均値±標準偏差 メジアン	1.45±2.67 0.30	199.23±41.71 191.24	3.24±5.10 1.29	3.73±5.85 1.31	4.10±5.58 2.18

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）

16.1.3 投与間隔短縮時における薬物動態

5mg/kg 8週間隔投与で効果が維持できない患者19例に5mg/kg 4週間隔投与を行ったときの4週後の血清中濃度は、投与間隔短縮前と比較して増加した。また、血清中濃度は40週まで維持された。



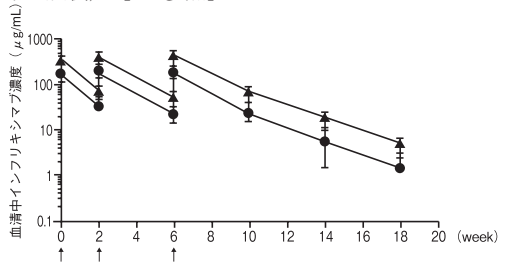
クローン病患者にレミケード5mg/kgを4週間隔で持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=4～19，4週間隔投与移行時点を基点とした）↑：レミケード投与

薬物動態パラメータ※			短縮0週Cpre	短縮0週C_{1H}	短縮4週Cpre	短縮8週Cpre	短縮40週
投与量	5mg/kg（n＝4～19）	平均値±標準偏差 メジアン	1.83±2.74 0.80	85.50±8.65 86.75	6.49±6.15 4.90	8.96±7.25 6.90	14.73±9.20 8.70

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）
※：投与間隔短縮移行時を0週として集計した。

16.1.4 単回及び反復投与における薬物動態

5mg/kgの単回投与では最高血中濃度（Cmax）の中央値は118μg/mL、分布容積（Vd値）の中央値は3.0L、消失半減期は9.5日であった。臨床試験において、患者の性、年齢、体重、肝及び腎機能等の背景別の薬物動態的な差は認められなかった。副腎皮質ホルモン剤を使用した患者では、使用しない患者に対してVd値の有意な増加（17%）が認められたが、副腎皮質ホルモン剤が電解質バランスに影響するために、体液貯留へ作用した結果と考えられた。5mg/kgの単回投与を受けた20例では2例に本剤に対する抗体が検出された。瘻孔を形成している疾患の患者に本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に反復投与した後の蓄積性はなかった。本剤のクリアランスは、患者のクレアチニン値あるいはAST、ALTと相関は認められず、腎機能・肝機能障害者における動態の差は認められなかった。5mg/kgの反復投与を受けた31例では1例に本剤に対する抗体が検出された（外国人における成績）。[8.8 参照]



↑：レミケード投与
—●—：5mg/kg（n＝28～30）
—▲—：10mg/kg（n＝29～32）

外瘻を有するクローン病患者にレミケードを3回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン±四分位間領域）

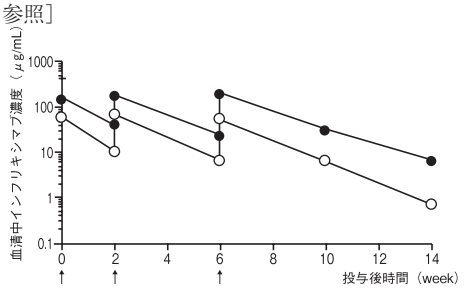
薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	2週Cpre	6週Cpre	14週
投与量	5mg/kg (n＝28～30)	メジアン 四分位間領域	168 113-206	33.7 26.7-46.4	21.8 13.8-33.3	5.4 1.4-10.6
	10mg/kg (n＝29～32)	メジアン 四分位間領域	359.5 274-419	75.1 54.1-93.7	50.6 31.7-69.1	17.6 9.3-23.6

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）

〈関節リウマチ〉

16.1.5 反復投与における薬物動態

メトトレキサート併用下（6mg/週以上）で、本剤3、10mg/kgを初回、2週後、6週後に反復投与したときの血清中濃度は用量にほぼ比例して増加した（二重盲検比較試験）。また、性、年齢、副腎皮質ホルモン剤あるいは非ステロイド性抗炎症剤併用による背景別の薬物動態の差はみられなかったが、肥満度（BMI）の増加に伴って血清中濃度が増加する傾向がみられた。肝又は腎機能障害を有する患者に薬物動態の差が存在するか否かは不明である。3mg/kgの反復投与を受けた49例では2例、10mg/kgの反復投与を受けた50例では4例に、本剤に対する抗体が検出された。[7.2、8.8参照]



↑：レミケード投与
－○－：3mg/kg（n＝49）
－●－：10mg/kg（n＝48～51）

関節リウマチ患者にレミケードをメトトレキサート併用下（6mg/週以上）3回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン）

薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	2週Cpre	6週Cpre	14週
投与量	3mg/kg (n＝49)	平均値±標準偏差 メジアン	47.9±11.3 47.5	11.5±4.1 10.8	5.6±4.1 4.8	0.8±1.1 0.5
	10mg/kg (n＝48～51)	平均値±標準偏差 メジアン	168.4±48.6 168.3	35.6±15.2 33.7	22.3±13.7 20.6	5.4±5.8 3.6

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）

16.1.6 増量投与における薬物動態

メトトレキサート併用下（6mg/週以上）で、本剤3mg/kgを初回、2週後、6週後に持続静脈内投与し、引き続き3mg/kg、6mg/kgあるいは10mg/kgを8週間隔で反復投与したときの血清中濃度は用量にほぼ比例して増加した（増量試験）。3mg/kg投与を受けた99例では27例、6mg/kg投与を受けた104例では24例、10mg/kg投与を受けた104例では13例に、本剤に対する抗体が検出された。[7.2、8.8参照]

薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	14週C_{1H}	22週Cpre	54週
投与量	3mg/kg (n＝86～99)	平均値±標準偏差 メジアン	57.77±14.23 58.14	60.82±13.60 60.35	0.85±0.98 0.50	0.90±1.13 0.44
	6mg/kg (n＝91～104)	平均値±標準偏差 メジアン	58.86±11.74 58.52	110.94±23.83 113.41	2.18±2.30 1.81	2.88±2.80 2.28
	10mg/kg (n＝95～104)	平均値±標準偏差 メジアン	58.23±11.34 57.16	188.70±39.61 186.12	4.73±4.78 3.13	6.50±6.26 5.47

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）

本剤3mg/kgあるいは6mg/kgを8週間隔で反復投与したとき、投与22週時点でACR基準20%改善に達しなかった症例に対して、投与間隔を4週に短縮した場合の推定血清中インフリキシマブ濃度（定常状態の血清中トラフ濃度）注1）は、3mg/kgで3.35［0.83～10.46］、6mg/kgで7.19［1.27～21.62］μg/mL（中央値［最小値～最大値］）であった。

注1）増量試験の患者（327例、5104点）を対象とした母集団薬物動態解析（NONMEM version VI）に基づく薬物動態パラメータを用いたシミュレーション結果

16.1.7 反復投与における薬物動態

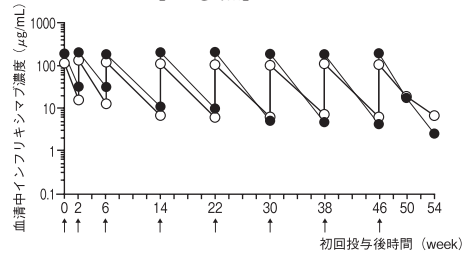
欧米第Ⅲ相試験（ATTRACT試験）において、メトトレキサート併用下（12.5mg/週以上）で、本剤3、10mg/kgを初回、2週後、6週後に持続静脈内投与し、引き続き4週間隔あるいは8週間隔で102週間反復投与した維持治療期にも蓄積性はなく、安定した血清中濃度を長期間にわたり維持することが観察された。3mg/kgの反復投与（4週間隔）を受けた73例では10例、3mg/kgの反復投与（8週間隔）を受けた71例では8例、10mg/kgの反復投与（4週間隔）を受けた74例では1例、10mg/kgの反復投与（8週間隔）を受けた77例では6例に、本剤に対する抗体が検出された（外国人における成績）。[7.2、8.8参照]

注2）本剤の承認最大用量は1回10mg/kgである。

〈ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎〉

16.1.8 反復投与における薬物動態

本剤5、10mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で46週後まで反復投与したときの血清中濃度は投与量の増加に伴って高くなり、安定した血清中濃度を長期間にわたり維持することが観察された。本試験では5、10mg/kgの反復投与を受けた8例において本剤に対する抗体は検出されなかった。[8.8参照]



↑：レミケード投与
－○－：5mg/kg（n＝3～4）
－●－：10mg/kg（n＝3～4）

ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎患者にレミケードを複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン）

薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	2週Cpre	6週Cpre	30週Cpre	54週
投与量	5mg/kg (n＝3～4)	平均値±標準偏差 メジアン	114.9±20.3 119.0	15.9±9.9 15.7	14.3±7.7 13.3	6.7±4.5 6.3	6.8±4.7 7.0
	10mg/kg (n＝3～4)	平均値±標準偏差 メジアン	193.1±17.2 185.9	32.5±22.7 32.9	26.0±17.6 32.1	5.9±6.3 5.2	4.8±6.1 2.6

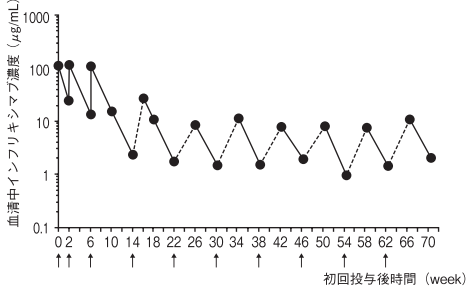
C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）

注3）本剤の承認最大用量は1回5mg/kgである。

〈乾癬〉

16.1.9 反復投与における薬物動態

尋常性乾癬患者と関節症性乾癬患者に本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で62週後まで投与したとき、安定した血清中濃度を維持することが観察された（検証的試験及び継続投与試験）。5mg/kgの反復投与を受けた35例中8例に、本剤に対する抗体が検出された。尋常性乾癬患者、関節症性乾癬患者、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者に本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で46週後まで投与したとき、14週後から54週後までの投与8週後の血清中濃度（中央値）は0.39μg/mLから2.27μg/mLの範囲で推移した（長期投与試験）。5mg/kgの反復投与を受けた64例中19例に、本剤に対する抗体が検出された。[8.8参照]



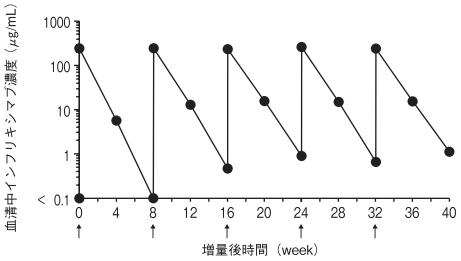
尋常性乾癬患者と関節症性乾癬患者にレミケード5mg/kgを複数回持続静脈内投与したときの血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=27～35）
↑：レミケード投与

薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	14週Cpre	30週Cpre	70週
投与量	5mg/kg (n＝27～35)	平均値±標準偏差 メジアン	97.18±19.40 98.33	3.34±2.95 2.45	2.16±2.18 1.48	2.22±2.26 2.09

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）

16.1.10 増量投与における薬物動態

5mg/kg 8週間隔投与で効果が維持できない尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症患者の5mg/kg投与8週後の血清中インフリキシマブ濃度（メジアン）は定量限界（0.1μg/mL）未満であったが、これら患者に10mg/kgを投与した場合、10mg/kg投与40週後（8週間隔投与）の血清中インフリキシマブ濃度（メジアン）は1.10μg/mLまで上昇した。



5mg/kg 8週間隔投与で効果が維持できない乾癬患者にレミケード10mg/kgを複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=44～51） ↑：レミケード投与

薬物動態パラメータ			増量 0週Cpre	増量 0週C_{1H}	増量 8週Cpre	増量 16週Cpre	増量 40週
投与量	10mg/kg (n=51～44)	平均値±標準偏差	1.45±2.23	230.99±51.77	2.70±4.05	3.18±4.30	3.60±4.56
		メジアン	0.00	237.99	0.00	0.47	1.10

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値 （μg/mL）

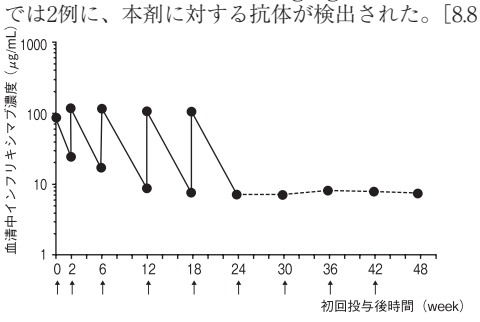
本剤5mg/kg 8週間隔投与で効果が維持できない乾癬患者に対して、本剤6mg/kgを4週間隔で反復投与した場合の推定血清中インフリキシマブ濃度（定常状態の血清中トラフ濃度）[注4)]は、4.63［0.00～37.69］μg/mL（中央値［最小値～最大値］）であった。

注4）増量試験の患者（58例、790点）を対象とした母集団薬物動態解析（NONMEM ver. 7.2.0）に基づく薬物動態パラメータを用いたシミュレーション結果

〈強直性脊椎炎〉

16.1.11 反復投与における薬物動態

本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き6週間隔で42週後まで投与したとき、安定した血清中濃度を維持することが観察された。5mg/kgの反復投与を受けた33例では2例に、本剤に対する抗体が検出された。［8.8 参照］



強直性脊椎炎患者にレミケード5mg/kgを複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=32～33） ↑：レミケード投与

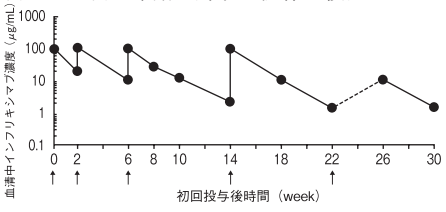
薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	24週Cpre	48週
投与量	5mg/kg (n=32～33)	平均値±標準偏差	91.76±21.10	7.40±4.33	6.96±4.48
		メジアン	86.28	7.01	7.37

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値 （μg/mL）

〈潰瘍性大腸炎〉

16.1.12 反復投与における薬物動態

本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で22週後まで投与したとき、安定した血清中濃度を維持することが観察された。5mg/kgの反復投与を受けた104例では10例に本剤に対する抗体が検出された。［8.8 参照］



潰瘍性大腸炎患者にレミケード5mg/kgを複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=62～104） ↑：レミケード投与

薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	6週Cpre	14週Cpre	22週Cpre	30週
投与量	5mg/kg (n=62～104)	平均値±標準偏差	95.88±21.50	11.09±7.19	3.45±3.98	2.52±2.73	2.46±2.73
		メジアン	93.72	10.88	2.31	1.46	1.46

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値 （μg/mL）

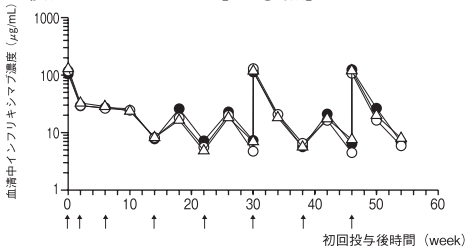
16.1.13 反復投与における薬物動態

ACT1試験において、本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に点滴静脈内投与し、引き続き8週間隔で46週後まで投与したとき、安定した血清中濃度を長期間にわたり維持することが観察された。5mg/kgの反復投与を受けた116例では9例に本剤に対する抗体が検出された（外国人における成績）。［8.8 参照］

〈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〉

16.1.14 反復投与における薬物動態

本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で46週後まで反復投与したとき、病型別に差は認められず、安定した血清中濃度を維持することが観察された。5mg/kgの反復投与を受けた18例において本剤に対する抗体は検出されなかった。［8.8 参照］



腸管型、神経型及び血管型ベーチェット病患者にレミケード5mg/kgを複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン）
↑：レミケード投与
－●－：腸管型ベーチェット病（n=7～11）
－△－：神経型ベーチェット病（n=2又は3）
－○－：血管型ベーチェット病（n=3又は4）

・腸管型ベーチェット病

薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	14週Cpre	30週Cpre	54週
投与量	5mg/kg (n=8～11)	平均値±標準偏差	114.36±27.22	8.59±4.53	6.72±3.98	6.51±3.96
		メジアン	104.55	7.78	7.30	6.77

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値 （μg/mL）

・神経型ベーチェット病

薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	14週Cpre	30週Cpre (n=2)	54週 (n=2)
投与量	5mg/kg (n=2～3)	平均値±標準偏差	116.05±29.09	9.45±4.09	6.99	7.95
		メジアン	130.00	8.40	6.99	7.95

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値 （μg/mL）

・血管型ベーチェット病

薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	14週Cpre	30週Cpre	54週
投与量	5mg/kg (n=4)	平均値±標準偏差	127.09±38.00	8.86±3.27	4.95±1.43	5.62±1.38
		メジアン	117.69	8.18	4.73	5.90

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値 （μg/mL）

16.1.15 増量投与における薬物動態

本剤5mg/kg 8週間隔投与で効果が維持できない腸管型ベーチェット病患者3例に本剤10mg/kgを投与したときの8週後の血清中濃度は、増量前と比較して増加した。

10mg/kgの投与を受けた3例において本剤に対する抗体は検出されなかった。［8.8 参照］

薬物動態パラメータ※			0週Cpre	0週C_{1H}	8週Cpre	8週C_{1H} (n=1)	16週 (n=1)
投与量	10mg/kg (n=1～3)	平均値±標準偏差	4.38±3.41	209.69±51.45	11.51±6.54	170.77	5.06
		メジアン	4.39	190.57	9.77	-	-

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値 （μg/mL）

※：10mg/kg初回投与時を0週として集計した。

〈川崎病の急性期〉

16.1.16 単回投与における薬物動態

本剤5mg/kgを単回静脈内投与したときの最高血中濃度（Cmax）は69.80±9.26μg/mL（平均値±標準偏差）、69.73μg/mL（中央値）、消失半減期は179.3±71.2時間（平均値±標準偏差）、183.8時間（中央値）であった。本剤投与56日後には16例中11例の血清中インフリキシマブ濃度が定量下限値（0.1μg/mL）未満であった。5mg/kgの単回投与を受けた16例では7例に本剤に対する抗体が検出された。［8.8 参照］

16.3 分布

ヒトTNFαトランスジェニックマウス及び同系統野生型マウスに、^{35}S標識体インフリキシマブ約10mg/kgを静脈内投与したときの臓器・組織内放射能濃度はいずれも心臓、肺、脾臓に高く、腎臓、肝臓、前肢及び後肢に中程度、消化管では比較的低かった。

16.4 代謝

ヒトTNFαトランスジェニックマウスに^{35}S標識体インフリキシマブ約10mg/kgを静脈内投与したところ、血清中には主として未変化体が検出され、代謝物は検出されなかった。また、ヒトIgG$_1$と同様に細網内皮系細胞等により体内で分解再吸収されるものと推測される。

16.5 排泄

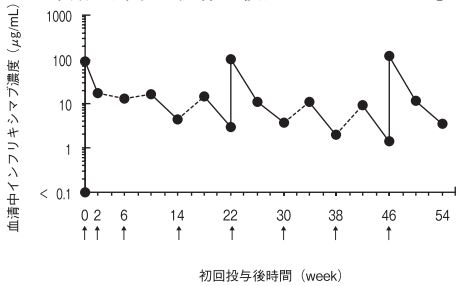
ヒトTNFαトランスジェニックマウスに、^{35}S標識体インフリキシマブ約10mg/kgを静脈内投与したところ、投与14日目までの尿及び糞中へは投与放射能量のそれぞれ11.5%及び12.2%が排泄され、総排泄率は23.7%であった。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 小児

〈クローン病〉

(1) 本剤を5mg/kgの用量で3回（0、2、6週）持続静脈内投与後、10週評価時に効果が認められた患者を対象に14週以降8週間隔で投与した時の薬物動態を検討した。8週間隔投与例の投与前の血清中インフリキシマブ濃度（メジアン）は維持された。5mg/kgの反復投与を受けた14例において本剤に対する抗体は検出されなかった。[8.8 参照]



小児クローン病患者にレミケード5mg/kg を複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=8～14，0，22，46週は投与前および投与終了1時間後も表示↑：レミケード投与）

薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	14週Cpre	30週Cpre	54週
投与量	5mg/kg（n＝8～14）	平均値±標準偏差 メジアン	91.19±10.60 91.48	4.71±3.36 4.54	4.28±3.32 3.75	4.19±3.69 3.62

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）

(2) 増量投与における薬物動態

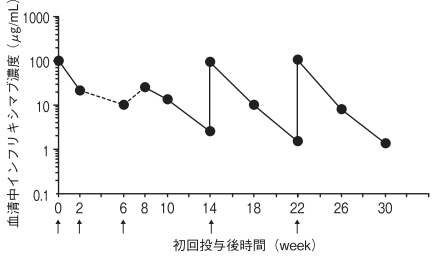
本剤5mg/kg 8週間隔投与で効果が維持できない患者5例に本剤10mg/kgを投与したときの8週後の血清中濃度は、増量前と比較して増加した。10mg/kgの投与を受けた5例において本剤に対する抗体は検出されなかった。[8.8 参照]

薬物動態パラメータ※			増量 0週Cpre	増量 0週C_{1H}	増量 8週Cpre	増量 16週
投与量	10mg/kg（n＝3～5）	平均値±標準偏差 メジアン	2.85±3.74 0.38	173.87±8.44 173.20	4.57±5.11 1.16	7.82±6.93 9.61

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）
※：10mg/kg初回投与時を0週として集計した。

〈潰瘍性大腸炎〉

(3) 本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で22週後まで投与したとき、安定した血清中濃度を維持することが観察された。5mg/kgの反復投与を受けた21例では本剤に対する抗体は検出されなかった。[8.8 参照]



小児の潰瘍性大腸炎の被験者にレミケード5mg/kg を複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=14～21）↑：レミケード投与

薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	6週Cpre	14週Cpre	22週Cpre	30週
投与量	5mg/kg（n=14～21）	平均値±標準偏差 メジアン	96.18±15.65 97.17	12.34±7.51 10.35	3.30±3.03 2.58	2.68±3.02 1.54	2.74±3.52 1.34

C_{1H}：投与終了1時間後値、Cpre：投与前値　（μg/mL）

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈クローン病〉

17.1.1 国内第Ⅱ相試験（単回投与）

活動期クローン病患者25例を対象とし、本剤1、3、5、10mg/kgを単回投与した。本剤5mg/kgを投与した群のうち、IOIBD指標（投与4週後の値が投与前より2点以上減少もしくは1点以下）では5例中4例、CDAI指標（投与4週後の値が投与前より70ポイント以上減少）では4例中3例が有効であった[2)]。

副作用発現頻度（臨床検査値異常変動は除く）は、本剤5mg/kg投与群で71.4%（5/7例）であった。主な副作用は、眠気42.9%（3/7例）であった。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験（維持投与）

本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し10週までに改善（CDAI値が25%以上かつ70ポイント以上の減少）を認めた中等から重度のクローン病患者57例に6週以降は8週間隔で46週まで投与し、効果が消失した場合はそれ以降4週間隔で50週まで投与した。54週後の改善率は82.5%（47/57例）、寛解率（CDAI値が150未満）は61.4%であった（4週間隔投与を行った症例も含む）。なお、4週移行例の最終評価時の改善率は83.3%（15/18例）、寛解率は55.6%（10/18例）であった。

副作用発現頻度は、89.1%（57/64例）であった。主な副作用は、DNA抗体陽性53.1%（34/64例）であった。

17.1.3 国内第Ⅲ相試験（増量投与）

本剤5mg/kg 8週間隔投与では効果が維持できないクローン病患者39例を対象とし、本剤10mg/kg 8週間隔で32週まで投与した。増量8週時点における10mg/kg投与前からのCDAI値の減少量（中央値及び平均値±標準偏差）は95.0及び103.5±87.2（33例）であり、増量40週時点では95.0及び109.7±98.8（26例）であった。

副作用発現頻度は、本剤5mg/kg 8週間隔投与群で91.5%（65/71例）及び本剤10mg/kg 8週間隔投与群で53.8%（21/39例）であった。主な副作用は、5mg/kg群でDNA抗体陽性25.4%（18/71例）、鼻咽頭炎22.5%（16/71例）、10mg/kg群で鼻咽頭炎10.3%（4/39例）、DNA抗体陽性10.3%（4/39例）であった。

17.1.4 国内試験（増量投与含む）（小児）

本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し10週までに改善（PCDAIが15ポイント以上減少、かつ30以下）を認めた中等症から重症の小児のクローン病患者14例に6週以降は8週間隔で46週まで投与し、効果が減弱した場合はそれ以降10mg/kgを8週間隔で46週まで投与した。54週後の改善率は91.7%（11/12例）、寛解率（PCDAI値が10以下）は75.0%（9/12例）であった（10mg/kg 8週間隔投与の増量投与を行った症例も含む）。本剤5mg/kg 8週間隔で効果が減弱した5例において、本剤10mg/kg 8週間隔で投与したとき、増量8週後の寛解率は60.0%（3/5例）であった。

副作用発現頻度は、64.3%（9/14例）であった。主な副作用は、二本鎖DNA抗体陽性50.0%（7/14例）であった。

〈中等度から重度の活動期にあるクローン病患者〉

17.1.5 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（単回投与）

既存治療で効果不十分な中等度から重度の活動期にあるクローン病患者に、プラセボ及び本剤5mg/kgを単回投与した。その結果、有効率（投与4週後におけるCDAI値が投与前より70ポイント以上減少）はプラセボ群17%（4/24例）に対して、5mg/kg群では81%（22/27例）であり、有意差が認められた[3)]。

副作用発現頻度は、本剤投与群で44.4%（12/27例）及びプラセボ群で24.0%（6/25例）であった。主な副作用は、本剤投与群でめまい7.4%（2/27例）、疲労感7.4%（2/27例）であった。

17.1.6 海外第Ⅲ相試験（維持投与）（ACCENT Ⅰ試験）

本剤5mg/kgを単回投与し、2週に改善（CDAI値が25%以上かつ70ポイント以上減少）が認められた活動期クローン病患者に、その後2、6週、以降は8週間隔で46週までプラセボ又は本剤5mg/kg又は10mg/kgを投与した。その結果、初回投与後に認められた効果が消失するまでの期間は本剤維持群で有意に長く（p＝0.002）、その期間はプラセボ維持群19週に対して、5mg/kg、10mg/kg維持群ではそれぞれ38週（p＝0.002）、54週以上（p<0.001）であった[4)]。

副作用発現頻度は、本剤5mg/kg維持群で65.3%（126/193例）、本剤10mg/kg維持群で58.9%（113/192例）、プラセボ維持群で53.2%（100/188例）であった。主な副作用は、5mg/kg群で頭痛14.0%（27/193例）、不眠症10.9%（21/193例）、10mg/kg群で頭痛16.1%（31/192例）、咳嗽10.4%（20/192例）であった。

〈外瘻を有するクローン病患者〉

17.1.7 海外第Ⅲ相試験（3回投与）

既存治療で効果不十分な外瘻を有するクローン病患者に、プラセボ及び本剤5mg/kgを3回（初回、2週後、6週後）投与した。その結果、有効率（連続した2回の観察時に半数以上の瘻孔が閉鎖）はプラセボ群26%（8/31例）に対して、5mg/kg群では68%（21/31例）であり、有意差が認められた[5)]。

副作用発現頻度は、本剤5mg/kg投与群で48.4%（15/31例）、本剤10mg/kg投与群で53.1%（17/32例）、プラセボ群で45.2%（14/31例）であった。主な副作用は、5mg/kg群で頭痛16.1%（5/31例）、10mg/kg群で疲労感12.5%（4/32例）であった。

17.1.8 海外第Ⅲ相試験（維持投与）（ACCENTⅡ試験）

本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、10週、14週で改善（半数以上の瘻孔が閉鎖）が認められた外瘻を有するクローン病患者に、その後8週間隔で46週までプラセボ又は本剤5mg/kgを投与した。その結果、14週以降の効果消失までの期間（中央値）はプラセボ維持群14週間に対して、5mg/kg維持群は40週間を超え、5mg/kg維持群ではプラセボ維持群と比較して有意に長く効果を維持できることが示された（p＜0.001）[6]。

副作用発現頻度は、本剤5mg/kg維持群で47.1%（65/138例）及びプラセボ維持群で60.4%（87/144例）であった。主な副作用は、5mg/kg群で頭痛8.0%（11/138例）、疲労7.2%（10/138例）、悪心6.5%（9/138例）であった。

〈関節リウマチ〉

17.1.9 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

メトトレキサートに効果不十分な関節リウマチ患者を対象とし、メトトレキサート併用下（6mg/週以上）で、プラセボ及び本剤3mg/kgを初回、2週後、6週後に反復投与した（二重盲検比較試験）。その結果、14週後のACR基準20%以上改善率は、プラセボ群23.4%（11/47例）に対して、本剤投与群61.2%（30/49例）であり、有意差が認められた（p＜0.001）。

また、この二重盲検比較試験に参加した患者に対して、二重盲検比較試験の用量に関わらず引き続き3mg/kgを8週間隔で4回投与し、初回投与後54週まで評価した（長期投与試験）。その結果、最終投与8週後のACR基準20%以上改善率は53.3%（24/45例）であり、有効性の維持が認められた。

副作用発現頻度（随伴症状）は、本剤3mg/kg投与群で49.0%（24/49例）及びプラセボ群で51.1%（24/47例）であった。主な副作用（随伴症状）は、3mg/kg群で発熱12.2%（6/49例）であった。

17.1.10 国内第Ⅲ相試験（増量試験）

メトトレキサート併用下（6mg/週以上）で本剤3mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き3mg/kg、6mg/kgあるいは10mg/kgを8週間隔で反復投与した。成績は以下のとおりであった。

(1) 増量による効果：54週後のACR-N改善（平均値±SD）は3mg/kg群（99例）51.3±32.1、6mg/kg群（104例）53.8±34.4、10mg/kg群（104例）58.3±31.3であり、10mg/kg群では3mg/kg群に対して有意差が認められた（p＝0.024）。10週後にACR基準20%以上改善を満たさなかった患者の54週後のACR基準20%以上改善率は3mg/kg投与37.5%（9/24例）、6mg/kg投与61.5%（16/26例）、10mg/kg投与61.5%（16/26例）であった。

(2) 関節破壊の進展防止：関節破壊進展を手及び足のX線スコア（Sharp Score）で評価した結果、本剤投与後の1年間のスコア変化は3mg/kg群0.00、6mg/kg群0.48、10mg/kg群0.00（いずれも中央値）であった。

副作用発現頻度は、86.1%（179/208例）であった。主な副作用は、DNA抗体陽性53.8%（112/208例）であった。

17.1.11 海外第Ⅲ相試験（ATTRACT試験）

メトトレキサート製剤に効果不十分な関節リウマチ患者を対象とし、メトトレキサート併用下（12.5mg/週以上）で、プラセボ及び本剤3mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で54週間反復投与した。成績は下記のとおりであった[7]。

(1) 症状の軽減：54週後のACR基準20%以上改善率は、プラセボ投与群（MTX単独群）17.0%（15/88例）に対し、本剤投与群では41.9%（36/86例）であり、有意差が認められた（p＜0.001）。

(2) 関節破壊の進展防止：投与前から54週までの関節破壊進展を手及び足のX線スコア（Sharp Score）で評価した結果、プラセボ群が4.00（中央値）悪化したのに対して、本剤投与群は0.50（中央値）であり、有意に関節破壊の進行が抑制された（p＜0.001）。

(3) 身体機能障害の改善：投与前から54週までの日常生活動作（ADL）の改善をHAQスコア（活動制限と介護の必要性等を評価する指標）で評価した結果、プラセボ群0.1（中央値）に対して本剤投与群0.3（中央値）で有意差が認められた（p＜0.001）。また、健康関連QOL（SF-36）の身体的健康サマリースコアの変化は、プラセボ群0.6（中央値）に対して本剤投与群1.2（中央値）であり、有意差が認められた（p＝0.002）。

副作用発現頻度は、本剤投与群で62.5%（55/88例）及びプラセボ群で44.2%（38/86例）であった。主な副作用は、本剤投与群で頭痛14.8%（13/88例）であった。

〈ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎〉

17.1.12 国内第Ⅲ相試験

ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎患者を対象とし、本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に反復投与した。その結果、14週間あたりの眼発作回数（平均値±SD）は、投与前10.17±10.60回から投与後0.66±0.98回となり、有意に減少した（p＜0.001）。また、14週間あたりの眼発作回数は、投与前後において12例中11例で減少し、そのうち7例で消失した。

副作用発現頻度は、100%（12/12例）であった。主な副作用は、DNA抗体陽性58.3%（7/12例）、皮膚炎41.7%（5/12例）であった。

〈乾癬〉

17.1.13 国内第Ⅲ相試験

尋常性乾癬患者と関節症性乾癬患者（局面型皮疹が体表面積の10%以上、かつPASI（Psoriasis Area and Severity Index）スコアが12以上）を対象とし、プラセボ及び本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与した（検証的試験）。その結果、10週後のPASIスコア75%改善率は、プラセボ群0.0%（0/19例）に対して、本剤投与群68.6%（24/35例）であり、有意差が認められた（p＜0.001）。

尋常性乾癬患者（局面型皮疹が体表面積の10%以上、かつPASIスコアが12以上）、関節症性乾癬患者（腫脹関節数及び疼痛関節数が5以上、かつCRPが1.5mg/dL以上又は朝のこわばりが45分以上）、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を対象とし、本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で46週後まで投与した（長期投与試験）。その結果、最終評価において、尋常性乾癬患者のPASIスコア75%改善率は54.1%（20/37例）、関節症性乾癬患者のACR基準20%改善率は83.3%（10/12例）、膿疱性乾癬患者と乾癬性紅皮症患者の全般改善度が「消失又は改善」の割合はそれぞれ57.1%（4/7例）、87.5%（7/8例）であった。

副作用発現頻度は、本剤投与群で85.7%（30/35例）及びプラセボ群で36.8%（7/19例）であった。主な副作用は、本剤投与群でDNA抗体陽性68.6%（24/35例）であった。

17.1.14 国内第Ⅲ相試験（増量投与）

本剤5mg/kg 8週間隔投与では効果が維持できない乾癬患者51例（尋常性乾癬患者31例、関節症性乾癬患者8例、膿疱性乾癬患者7例、乾癬性紅皮症患者5例）を対象とし、本剤10mg/kg 8週間隔で32週まで投与した。PASIスコアは本剤5mg/kg投与前のスコアを基準値とした。増量24週時点におけるPASIスコア75%改善率は尋常性乾癬患者では40.7%（11/27例）、関節症性乾癬患者では42.9%（3/7例）、膿疱性乾癬患者では33.3%（2/6例）、乾癬性紅皮症患者では40.0%（2/5例）であった。

副作用発現頻度は、74.5%（38/51例）であった。主な副作用は、二本鎖DNA抗体陽性49.0%（25/51例）であった。

17.1.15 海外第Ⅲ相試験（IMPACT2試験）

関節症性乾癬患者（腫脹関節数及び疼痛関節数が5以上、かつCRPが1.5mg/dL以上又は朝のこわばりが45分以上）を対象とし、プラセボ及び本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で46週後まで投与した。その結果、14週後のACR基準20%改善率はプラセボ群11.0%（11/100例）に対して、本剤投与群58.0%（58/100例）であり、有意差が認められた（p＜0.001）。関節破壊進展を手及び足のX線スコア（Modified Sharp Score）で評価した結果、24週後のスコア変化（平均値±標準偏差）はプラセボ群0.82±2.62に対して、本剤投与群－0.70±2.53であり、有意差が認められた（p＜0.001）[8)、9)]。

副作用発現頻度は、本剤投与群で48.2%（92/191例）及びプラセボ群で26.5%（26/98例）であった（22週まではプラセボ、24週以降は本剤を投与した症例を含む）。主な副作用は、本剤投与群で上気道感染11.0%（21/191例）であった。

〈強直性脊椎炎〉

17.1.16 国内第Ⅲ相試験

既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎患者を対象とし、本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き6週間隔で投与した（非盲検下）。その結果、24週後、48週後のASAS（Assessment in Ankylosing Spondylitis）基準20%以上改善率はそれぞれ97.0%（32/33例）、96.9%（31/32例）であった。

副作用発現頻度は、87.9%（29/33例）であった。主な副作用は、DNA抗体陽性48.5%（16/33例）であった。

17.1.17 海外第Ⅲ相試験（ASSERT試験）

既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎患者を対象とし、プラセボ及び本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き6週間隔で投与した。その結果、24週後のASAS基準20%以上改善率はプラセボ群19.2%（15/78例）に対し、本剤投与群では61.2%（123/201例）であり、有意差が認められた（p＜0.001）[10)]。

副作用発現頻度は、本剤投与群で64.9%（131/202例）及びプラセボ群で48.0%（36/75例）であった。主な副作用は、本剤投与群で頭痛7.9%（16/202例）であった。

〈潰瘍性大腸炎〉

17.1.18 国内第Ⅲ相試験

既存治療（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な潰瘍性大腸炎患者208例を対象とし、プラセボ及び本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で22週後まで投与し、30週後まで有効性を評価した。その結果、主要有効性評価項目である8週後のMayoスコア改善率は、プラセボ群35.6%（37/104例）に対し、本剤投与群54.8%（57/104例）であり、本剤は有意に高い改善率を示した（p＝0.005）。

副作用発現頻度は、本剤投与群で73.1%（76/104例）及びプラセボ群で59.6%（62/104例）であった。主な副作用は、本剤投与群でDNA抗体陽性51.9%（54/104例）であった。

17.1.19 国内小児試験

既存治療（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な小児の潰瘍性大腸炎患者21例を対象とし、本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で22週後まで投与し、30週後まで有効性を評価した。その結果、CAIスコア寛解率は、投与2週で60.0%（12/20名）となり、投与6、8週共に80.0%（16/20名）と増加し、投与10～30週までの間では64.3～87.5%で推移した。PUCAIスコア寛解率は、投与2週で35.0%（7/20名）となり、投与6、8週共に40.0%（8/20名）と増加し、その後、投与10～30週までの間では28.6～42.9%で推移した。また、Mayoスコアの改善率及び寛解率は、投与30週でそれぞれ42.9%（3/7例）、14.3%（1/7例）であった。

副作用発現頻度は、71.4%（15/21例）であった。主な副作用は、二本鎖DNA抗体陽性57.1%（12/21例）であった。

17.1.20 海外第Ⅲ相試験（ACT1試験）

既存治療（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な潰瘍性大腸炎患者242例に対し、プラセボ及び本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で46週まで投与し、54週後まで有効性を評価した。その結果、主要有効性評価項目である8週後のMayoスコア改善率は、プラセボ群37.2%（45/121例）に対し、本剤投与群69.4%（84/121例）であり、本剤は有意に高い改善率を示した（p＜0.001）[11]。

副作用発現頻度は、本剤投与群で48.8%（59/121例）及びプラセボ群で42.1%（51/121例）であった。主な副作用は、本剤投与群で頭痛9.9%（12/121例）であった。

〈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〉

17.1.21 国内第Ⅲ相試験

既存治療で効果不十分な腸管型、神経型及び血管型ベーチェット病患者を対象とし、本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で46週まで投与した。その結果、腸管型ベーチェット病患者での投与30週後の著効例の割合（内視鏡検査で潰瘍の治癒又は瘢痕化を確認でき、臨床症状が消失し、完全寛解となった患者の割合）は54.5%（6/11例）であった。神経型ベーチェット病患者での投与30週後の著効例の割合（急性型：頭部MRI画像検査で高信号域の消失及び髄液中の細胞数及びIL-6濃度が投与前よりも低下し、神経症状が消失した患者の割合、慢性進行型：頭部MRI画像検査で脳幹部の更なる萎縮がなく、髄液中のIL-6濃度が投与前よりも低下し、神経症状の悪化がない患者の割合）は33.3%（1/3例）であった。血管型ベーチェット病患者での投与30週後の著効例の割合（PET/CTなどの画像検査結果及び臨床症状が投与前と悪化せず、CRP及びESRが投与前と比較して低下した患者の割合）は100.0%（4/4例）であった。

副作用発現頻度は、66.7%（12/18例）であった。主な副作用は、二本鎖DNA抗体陽性44.4%（8/18例）であった。

17.1.22 国内第Ⅲ相試験（増量投与）

本剤5mg/kg 8週間隔で効果が維持できない腸管型ベーチェット病患者3例において、本剤10mg/kg 8週間隔で投与したとき、臨床症状や炎症マーカー等の改善傾向が認められた。

なお、3例に副作用は認められなかった。

〈川崎病の急性期〉

17.1.23 国内第Ⅲ相試験

初回の免疫グロブリン療法で効果不十分な川崎病患者31例に対し、ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン（VGIH）2g/kg及び本剤5mg/kgを単回投与し、有効性を評価した。主要有効性評価項目である治験薬投与開始48時間以内の解熱率の点推定値（95%信頼区間）は、本剤投与群76.7%（56.6～96.7%）、VGIH群37.0%（11.9～62.1%）であった。また、冠動脈病変発現率はVGIH群20.0%（3/15例）に対し、本剤投与群6.3%（1/16例）であった。

副作用発現頻度は、本剤投与群で68.8%（11/16例）及びVGIH投与群で66.7%（10/15例）であった。主な副作用は、本剤投与群で二本鎖DNA抗体陽性68.8%（11/16例）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

インフリキシマブはクローン病や関節リウマチの病態形成に密接に関与しているTNF α の作用を阻害する。その機序は可溶性TNF α の生物活性を中和するとともに、膜結合型TNF α 発現細胞をCDC（補体依存性細胞傷害）あるいはADCC（抗体依存性細胞媒介型細胞傷害）により傷害すること、ならびに受容体に結合したTNF α を解離させることによりTNF α の作用を阻害すると考えられている。

18.2 可溶性TNF α 結合作用

可溶性TNF α への結合定数は1.04×10^{10} M^{-1}であった[12]（in vitro）。

18.3 IL-6産生抑制作用

TNF α 刺激による線維芽細胞からのIL-6産生を抑制した[13]（in vitro）。

18.4 膜結合型TNF α 発現細胞に対する傷害作用

ヒトIgG_1のFc領域を有することから、CDC及びADCCにより膜結合型TNF α を発現するTNF α 産生細胞を傷害した[12]（in vitro）。

18.5 受容体結合TNF α 解離作用

TNF α 受容体に結合したTNF α とも結合し、TNF α を受容体から解離させ、接着分子（ICAM-1、VCAM-1）の発現を抑制した（in vitro）。

18.6 TNF α 生物活性に対する中和作用

ヒトTNF α トランスジェニックマウスの死亡率軽減作用が認められた[13]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：インフリキシマブ（遺伝子組換え）［infliximab (genetical recombination)］

分子量：約149,000

本　質：ヒトIgG_1定常領域及びTNF α 特異的なマウス可変領域を有するモノクローナル抗体で、1,328個のアミノ酸残基からなる糖蛋白質。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

100mg［1バイアル（20mL容器）］

23. 主要文献

1）Westhovens R, et al.:Arthritis Rheum. 2006;54（4）:1075-1086
2）Asakura H, et al.:J Gastroenterol Hepatol. 2001;16（7）:763-769
3）Targan SR, et al.:N Engl J Med. 1997;337（15）:1029-1035
4）Hanauer SB, et al.:Lancet. 2002;359:1541-1549
5）Present DH, et al.:N Engl J Med. 1999;340（18）:1398-1405
6）Sands BE, et al.:N Engl J Med. 2004;350（9）:876-885
7）Lipsky PE, et al.:N Engl J Med. 2000;343（22）:1594-1602
8）Antoni C, et al.:Ann Rheum Dis. 2005;64（8）:1150-1157
9）van der Heijde D, et al.:Arthritis Rheum. 2007;56（8）:2698-2707
10）van der Heijde D, et al.:Arthritis Rheum. 2005;52（2）:582-591
11）Rutgeerts P, et al.:N Engl J Med. 2005;353（23）:2462-2476
12）Scallon BJ, et al.:Cytokine. 1995;7（3）:251-259
13）Siegel SA, et al.:Cytokine. 1995;7（1）:15-25

24. 文献請求先及び問い合わせ先

田辺三菱製薬株式会社　くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10
電話 0120-753-280

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10

26.2 製造元

Janssen Biotech, Inc.
ペンシルバニア州（アメリカ）

目次

1.8 添付文書（案） 2
1.8.1 添付文書（案） 2
1.8.2 効能又は効果（案）及びその設定根拠 7
1.8.2.1 効能又は効果（案） 7
1.8.2.2 効能又は効果の設定根拠 7
1.8.3 用法及び用量（案）及びその設定根拠 9
1.8.3.1 用法及び用量（案） 9
1.8.3.2 用法及び用量の設定根拠 9
1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠 11
1.8.4.1 警告 11
1.8.4.2 禁忌 11
1.8.4.3 効能又は効果に関連する注意 11
1.8.4.4 用法及び用量に関連する注意 12
1.8.4.5 重要な基本的注意 12
1.8.4.6 特定の背景を有する患者に関する注意 13
1.8.4.7 相互作用 14
1.8.4.8 副作用 14
1.8.4.9 適用上の注意 15
1.8.4.10 その他の注意 16

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

添付文書（案）を次頁に添付した。

最新の添付文書を参照すること

20XX 年 X 月作成(第 1 版)

日本標準商品分類番号
872399

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

貯法：2～8℃で保存

有効期間：2 年

ベドリズマブ(遺伝子組換え)皮下注

エンタイビオ皮下注108mgペン
エンタイビオ皮下注108mgシリンジ

Entyvio Pens for S.C. Injection 108mg

Entyvio Syringes for S.C. Injection 108mg

	108mg ペン	108mg シリンジ
承認番号		
販売開始	20xx 年 x 月	20xx 年 x 月

規制区分：生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[注)]

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

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

1.2 本剤の治療を行う前に、ステロイド又は免疫調節剤等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と潰瘍性大腸炎治療の経験をもつ医師が使用すること。[5. 参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者[11.1.1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	エンタイビオ皮下注 108mg ペン	エンタイビオ皮下注 108mg シリンジ
有効成分	1 キット 0.68mL 中 ベドリズマブ(遺伝子組換え)[注)] 108mg	
添加剤	クエン酸水和物 0.18mg クエン酸ナトリウム水和物 4.71mg L-ヒスチジン 3.87mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 1.86mg L-アルギニン塩酸塩 17.77mg ポリソルベート 80 1.35mg	

注) 本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。製造工程でトリプシン(ブタ膵臓由来)、カゼイン水解物(ウシ乳由来)を使用している。

3.2 製剤の性状

販売名	エンタイビオ皮下注 108mg ペン	エンタイビオ皮下注 108mg シリンジ
性状	澄明又は乳白光を呈する無色から黄色の液	
pH	6.2～6.8	
浸透圧比	約 1(生理食塩液に対する比)	

4. 効能又は効果

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の維持療法(既存治療で効果不十分な場合に限る)

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤は、ベドリズマブ(遺伝子組換え)の点滴静注製剤投与後に治療反応が認められた場合に投与すること。[17.1.1 参照]

5.2 ベドリズマブ(遺伝子組換え)は、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、投与が適切と判断した場合に投与すること。[1.2、17.1.1 参照]

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤は、ベドリズマブ(遺伝子組換え)の点滴静注製剤を 2 回以上投与し治療反応が認められた場合に、点滴静注製剤の次の投与予定日から切り替えて投与を開始すること(ベドリズマブ(遺伝子組換え)点滴静注製剤の電子添文の用法及び用量を参照すること)。[17.1.1 参照]

7.2 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。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は$\alpha_4\beta_7$インテグリンに結合しリンパ球の遊走を阻害するため、感染症に対する免疫能に影響を及ぼす可能性がある。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、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。[1.1、9.1.1-9.1.3、11.1.2 参照]

8.2 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。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。[1.1、9.1.3、11.1.2 参照]

8.3 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。[11.1.3 参照]

8.4 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。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、投与方法等について十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。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。ペン又はシリンジの安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みのペン又はシリンジを廃棄する容器を提供すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症の患者又は感染症が疑われる患者

適切な処置と十分な観察が必要である。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。[1.1、8.1、11.1.2 参照]

9.1.2 重度の感染症患者

結核、敗血症、サイトメガロウイルス感染、リステリア症及び日和見感染等の重度の感染症患者については、感染症がコントロールされるまで本剤の投与を開始しないこと。[1.1、8.1、11.1.2 参照]

9.1.3 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）又は結核感染が疑われる患者

(1)結核の既感染者では、結核を活動化させるおそれがある。

(2)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。

・ 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

・ 結核の治療歴(肺外結核を含む)を有する患者

・ 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

・ 結核患者との濃厚接触歴を有する患者

[1.1、8.1、8.2、11.1.2 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の妊婦に対する有益性が胎児への危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物試験(サル)で妊娠期間中にベドリズマブを静脈内投与した母動物の分娩後に乳仔の血清中からベドリズマブが検出された。

9.6 授乳婦

授乳中の女性には、治療上の母親への有益性、母乳栄養の有益性及び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。ヒトで乳汁中へのベドリズマブの移行が報告されている[1、2]。本剤の哺乳中の児への影響は不明である。

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした国内臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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。一般に生理機能(免疫機能等)が低下していることが多い。

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

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。

11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 過敏症反応(5.3%)

アナフィラキシー等の重度の過敏症反応(呼吸困難、気管支痙攣、じん麻疹、潮紅、発疹、血圧変動、心拍数増加等)があらわれることがある。そのような場合には、投与を中止し、適切な処置(酸素吸入、昇圧剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等)を行うとともに、症状が回復するまで患者を十分に観察すること。 [2.1 参照]

11.1.2 重篤な感染症(頻度不明)

肺炎、敗血症、結核、リステリア症、サイトメガロウイルス感染、日和見感染等の重篤な感染症があらわれることがある。本剤投与中に重篤な感染症を発現した場合には、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。[1.1、8.1、8.2、9.1.1-9.1.3 参照]

11.1.3 進行性多巣性白質脳症(PML)(頻度不明)

PML の発現が報告されているので、観察を十分に行い、片麻痺、四肢麻痺、認知機能障害、失語症、視覚障害等の PML が疑われる症状が認められた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.3 参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1～5%	0%[注)]
精神神経系		頭痛	
消化器		悪心	
呼吸器		咳嗽	口腔咽頭痛
皮膚		発疹、そう痒症	
筋・骨格系		関節痛、背部痛、四肢痛	
その他	注射部位反応（紅斑、腫脹、そう痒感等）	上咽頭炎、発熱、気管支炎、上気道感染、インフルエンザ	副鼻腔炎、疲労

注）エンタイビオ点滴静注製剤の臨床試験で認められた副作用

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 患者が家庭で保存する場合は、本剤を外箱に入れた状態で、凍結を避け、冷蔵庫内で保存すること。やむを得ず冷蔵保存できない場合は直射日光を避け、25℃以下の場合は 7 日以内に、25℃超 30℃以下の場合は 24 時間以内に使用すること。[20.1-20.3 参照]

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与 30 分前に冷蔵庫から取り出し室温に戻しておくことが望ましい。針刺し、異物混入、薬液の乾燥による針詰まり等が生じるお

それがあるため、投与直前までは、本剤(ペン)先端部のキャップ又は本剤(シリンジ)の注射針のキャップを外さないこと。

14.2.2 投与前に、内容物を目視により確認すること。本剤は、無色から黄色の溶液である。変色又は粒子が認められた場合には使用しないこと。

14.2.3 投与部位は、大腿部、腹部又は上腕部が望ましい。注射部位は、前回の注射部位から少なくとも 3cm 離すこと。

14.2.4 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位(傷、発疹、発赤、硬結等)には注射しないこと。

14.2.5 本剤は 1 回使用の製剤であり、再使用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。[17.1.2 参照]

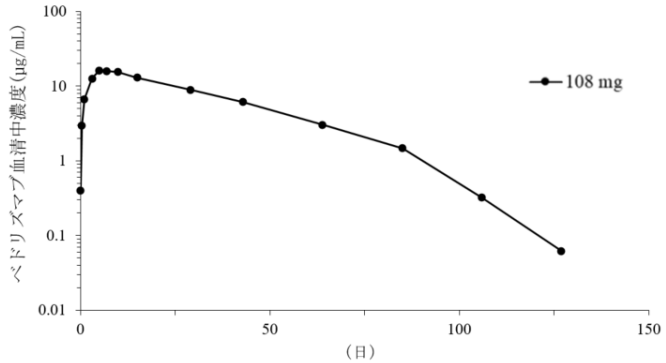
15.1.2 外国人健康成人を対象とした海外臨床試験において、ベドリズマブを投与した被験者では、経口不活化コレラ毒素ワクチンに対する適応免疫応答の減弱が報告されている[3]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人に本剤 108mg を単回皮下投与した時のベドリズマブの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりであった[4]。



日本人健康成人における本剤単回皮下投与時のベドリズマブの血清中濃度推移(算術平均値)

日本人健康成人における本剤単回皮下投与時のベドリズマブの薬物動態パラメータ

AUC_t (μg·day/mL)	AUC_∞ (μg·day/mL)	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (day)	$t_{1/2}$ (day)
598 (30)	611 (29)	16.76 (33)	7.00 (5.00, 7.00)	15.4 (20)

t_{max}は中央値(最小値、最大値)、その他は平均値(CV%)、n=5

16.1.2 反復投与

日本人潰瘍性大腸炎患者にベドリズマブ300mgを0、2週に点滴静注し、6週以降に本剤 108mg を 2 週間隔で皮下投与した時の 8～46 週のベドリズマブの血清中トラフ濃度を以下に示す[5]。

日本人潰瘍性大腸炎患者における本剤反復皮下投与時のベドリズマブの血清中トラフ濃度

	8 週	14 週	22 週	30 週	38 週	46 週
例数	10	10	10	9	8	8
血清中トラフ濃度(μg/mL)	36.86± 11.63	38.75± 12.26	37.28± 14.87	36.33± 18.21	36.83± 17.03	34.94± 18.73

[算術平均値±標準偏差]

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

日本人及び外国人の健康成人に本剤 108mg を単回皮下投与した時の絶対的バイオアベイラビリティは 75.1%であった[4]。

16.3 分布

健康成人にベドリズマブ 450mg を点滴静注した時[注]、脳脊髄液中にベドリズマブは検出されなかった[6](外国人のデータ)。

注)本剤の承認された用法及び用量は 1 回 108mg を 2 週間隔で皮下投与である。

16.5 排泄

ベドリズマブはヒト化 IgG1 モノクローナル抗体であることから、内因性の免疫グロブリンの消失経路と同じと推察される。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相臨床試験(維持療法)

他の薬物療法(ステロイド、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、抗 TNFα 製剤のうち少なくとも 1 剤)で効果不十分な日本人及び外国人の中等症から重症の潰瘍性大腸炎患者を対象とした二重盲検比較試験を実施した。ベドリズマブ 300mg を 0、2 週に点滴静注し、6 週時点に改善[注] を示した 216 例(日本人症例 22 例を含む)に対してプラセボ、本剤108mgを2週間隔又は参照群としてベドリズマブ点滴静注製剤300mgを 8 週間隔で投与した時、52 週時点の寛解率は下表の通りであり、本剤群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に高い寛解率が認められた[5]。[5、7.2 参照]

注) 改善：以下の条件をともに満たした場合
・完全 Mayo スコアがベースラインから 3 ポイント以上減少かつ 30%以上減少
・血便サブスコアがベースラインから 1 ポイント以上減少又は 1 以下

二重盲検比較試験　52 週時点成績

	プラセボ	本剤	点滴静注製剤
寛解率[注 1)]	14.3% (8/56)	46.2% (49/106)	42.6% (23/54)
p 値[注 2)]	-	<0.001	-

注 1)寛解：完全 Mayo スコアが 2 以下かつ全てのサブスコアが 1 以下
注 2)無作為化の層別因子による Cochran-Mantel-Haenszel 検定

副作用発現頻度は、本剤群では 26.4%(28/106)であった。主な副作用は潰瘍性大腸炎 5.7%(6/106)、注射部位反応(発疹、腫脹等)8.5%(9/106)、頭痛 3.8%(4/106)であった[5]。

17.1.2 本剤に対する抗体産生

中等症から重症の日本人及び外国人の潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験で、本剤 108mg を継続的に皮下投与された患者のうち、いずれかの時点で抗体産生が認められた患者の割合は 5.7%(6/106)であった[5]。[15.1.1 参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

$\alpha_4\beta_7$インテグリンはメモリーT リンパ球表面に発現する。$\alpha_4\beta_7$インテグリンは、消化管粘膜の血管内皮細胞表面に発現する粘膜アドレシン細胞接着分子-1(MAdCAM-1)に接着することによって消化管粘膜及び腸管関連リンパ系組織へのリンパ球浸潤を媒介する。ベドリズマブは

$\alpha_4\beta_7$インテグリンに特異的に結合し、$\alpha_4\beta_7$インテグリンと主に消化管に発現する MAdCAM-1 との結合を阻害する一方で、中枢神経、皮膚等多くの臓器に発現する血管細胞接着分子-1(VCAM-1)との結合は阻害しなかった(*in vitro*)[7]。

18.2 消化管粘膜に対する作用

ベドリズマブのマウス相同抗体である Act-1 はワタボウシタマリン(慢性大腸炎を自然発症するタマリン類のサル)において消化管粘膜へのリンパ球浸潤を阻害し、潰瘍性大腸炎で見られる消化管粘膜の炎症を低減させた[8]。

18.3 消化管へのリンパ球浸潤の選択的抑制作用

ベドリズマブはカニクイザルにおいて消化管へのリンパ球浸潤を選択的に抑制した[9]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ベドリズマブ(遺伝子組換え) (Vedolizumab [Genetical Recombination])〔JAN〕

本質：ベドリズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト $\alpha_4\beta_7$インテグリン抗体の相補性決定部、並びにヒト IgG1 のフレームワーク及び定常部からなり、H 鎖の 239 及び 241 番目のアミノ酸残基が Ala に置換されている。ベドリズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ベドリズマブは、451 個のアミノ酸残基からなる H 鎖(γ1 鎖)2 本及び 219 個のアミノ酸残基からなる L 鎖(κ 鎖)2 本で構成される糖タンパク質(分子量：約 150,000)である。

20. 取扱い上の注意

20.1 本剤は遮光する必要があるため、外箱に入れて保存すること。[14.1.1 参照]

20.2 冷蔵庫内で保存し、凍結を避けること。[14.1.1 参照]

20.3 やむを得ず冷蔵保存できない場合は直射日光を避け、25℃以下の場合は 7 日以内に、25℃超 30℃以下の場合は 24 時間以内に使用すること。[14.1.1 参照]

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈**エンタイビオ皮下注 108mg ペン**〉1 キット

〈**エンタイビオ皮下注 108mg シリンジ**〉1 キット

23. 主要文献

1) Lahat A, et al.:J Crohns Colitis.2018;12(1):120-123.

2) Julsgaard M, et al.:Gastroenterology.2018;154(3):752-754.

3) ベドリズマブの薬力学試験成績(エンタイビオ点滴静注用 2018 年 7 月 2 日承認、CTD 2.7.6.8)

4) ベドリズマブの薬物動態試験成績(エンタイビオ皮下注 20xx 年 x 月 x 日承認、CTD 2.7.6.1)

5) ベドリズマブの潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験成績(エンタイビオ皮下注 20xx 年 x 月 x 日承認、CTD 2.7.6.7)

6) ベドリズマブの薬物動態試験成績(エンタイビオ点滴静注用 2018 年 7 月 2 日承認、CTD 2.7.2.2)

7) Soler D, et al.:J Pharmacol Exp Ther.2009;330(3):864-875.

8) Hesterberg PE, et al.: Gastroenterology.1996;111(5):1373-1380.

9) Fedyk ER, et al.:Inflamm Bowel Dis.2012;18(11): 2107-2119.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

武田薬品工業株式会社　くすり相談室

〒103-8668　東京都中央区日本橋本町二丁目 1 番 1 号

フリーダイヤル　0120-566-587

受付時間 9:00～17:30（土日祝日・弊社休業日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売（輸入）元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645　大阪市中央区道修町四丁目 1 番 1 号

1.8.2 効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能又は効果（案）

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

1.8.2.2 効能又は効果の設定根拠

MLN0002〔一般名：ベドリズマブ（遺伝子組換え）〕は、ヒトリンパ球 $\alpha_4\beta_7$ インテグリンを標的としたヒト化免疫グロブリン（Ig）G1 モノクローナル抗体である。MLN0002 の点滴静注（IV）製剤（以下、MLN0002 IV 製剤）は静脈内投与用の凍結乾燥製剤であり、本邦において 2018 年 7 月に「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）」の効能・効果で、2019 年 5 月に「中等症から重症の活動期クローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）」の効能・効果でそれぞれ承認を取得している。

MLN0002 皮下投与（SC）製剤（以下、本剤）は、MLN0002 の新しい SC 用液体製剤の充填済みシリンジ（PFS）剤であり、MLN0002 IV 製剤による導入療法で改善を認めた後の維持療法として、MLN0002 IV 製剤の継続又は本剤への切換えの選択を可能にすることを目的に開発した。

本剤の効能又は効果（案）を裏付ける主な試験成績として、中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同第 3 相試験（MLN0002SC-3027 試験、以下、SC-3027 試験）の成績の要約を以下に示した。

国際共同第 3 相試験（SC-3027 試験）

SC-3027 試験は、MLN0002 IV 製剤 300 mg を 0 週目及び 2 週目に非盲検下で投与し、6 週目に改善を認めた中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎成人患者を対象に、本剤 108 mg による維持療法を行ったときの有効性及び安全性を検討する、第 3 相、多施設共同、無作為割付、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、MLN0002 IV 製剤参照試験である。52 週目寛解率を主要評価項目、52 週目粘膜治癒率、持続改善率、持続寛解率及びステロイドフリー寛解率を副次評価項目とした。

主要評価項目の 52 週目寛解率は、プラセボ群（14.3%）と比べ本剤群（46.2%）で統計学的に有意に高く、本剤の有効性が検証された（$p<0.001$）。副次評価項目では、いずれの評価項目においても評価基準を満たす被験者の割合は本剤群が一貫してプラセボ群を上回った。52 週目粘膜治癒率及び持続改善率においては、本剤群がプラセボ群を上回る統計学的に有意な治療効果の差が検証された（いずれも $p<0.001$）。持続寛解率及び 52 週目ステロイドフリー寛解率においては、統計学的に有意ではなかったものの、本剤群とプラセボ群との間には臨床的意義のある治療効果の差がみられた。

本剤の忍容性は良好であり、注射部位反応関連事象を除く安全性及び免疫原性のプロファイルについても、本剤と MLN0002 IV 製剤で類似していた。

以上の臨床試験結果から、中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の維持療法における本剤の有効性が期待でき、安全性についても大きな問題はないと考えられたため、本剤の効能又は効果

（案）を「中等症から重症の潰瘍性大腸炎の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）」と設定した。

1.8.3 用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 用法及び用量（案）

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

1.8.3.2 用法及び用量の設定根拠

既存治療で効果不十分な中等症から重症の潰瘍性大腸炎の維持療法として、本剤 108 mg を Q2W 投与することを推奨用法・用量とした。

潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者を対象とした MLN0002 IV 製剤における海外第 3 相臨床試験では、MLN0002 IV 製剤の Q4W 投与又は Q8W 投与時の安全性及び有効性と関連する末梢循環リンパ球上の $\alpha_4\beta_7$インテグリンに拮抗作用を示す血中薬物濃度の範囲が明確となっている。これに対して、SC 投与時の血中濃度は IV 投与時の血中濃度範囲内に達することが確認された。本剤 108 mg を Q2W 投与したときの血清中トラフ濃度は、MLN0002 IV 製剤 300 mg を Q4W 投与したときの変動の範囲内であった。本剤 108 mg を Q2W 投与した場合の定常状態時の推定平均濃度（$C_{av,ss}$）は、MLN0002 IV 製剤 300 mg を Q8W 投与したときの変動の範囲内であった。海外第 3 相試験における母集団薬物動態解析では、MLN0002 のクリアランスに臨床的意味のある影響を及ぼす共変量を特定したが、それら共変量に基づく用量調整を必要とするまでの根拠は示されなかった。

SC-3027 試験の主要な有効性評価は、本剤群がプラセボ群より統計学的有意に優れた結果であった（$p<0.001$）。維持療法の主要評価項目である 52 週目寛解率はプラセボ群（14.3%）と比較して本剤群（46.2%）が高く、統計学的な有意差がある（$p<0.001$）とともに臨床的にも意義のある差であり、その有効性が検証された。また、統計学的な比較は行っていないものの、SC-3027 試験の本剤群と IV 群の 52 週目寛解率に大きな違いはみられず、また、SC-3027 試験の本剤群及び IV 群の 52 週目寛解率は、C13006 試験（中等症から重症の潰瘍性大腸炎患者を対象に MLN0002 IV 製剤の有効性及び安全性を評価した海外第 3 相試験）の MLN0002 IV 製剤 Q8W 群と同程度であった。さらに、SC-3027 試験の 14 週目改善例では MLN0002SC-3030 試験（潰瘍性大腸炎患者又はクローン病患者を対象に本剤を長期投与したときの有効性及び安全性を評価した国際共同第 3b 相試験）において本剤の長期投与時の有効性が示された。これにより、投与経路による MLN0002 の有効性への影響はないと考えられる。

本剤の包括的な安全性評価において、SC-3027 試験では、MLN0002 IV 製剤 300 mg の Q8W 投与時と本剤 108 mg の Q2W 投与時の安全性が全体的に類似していることが示され、これは C13006 試験の MLN0002 IV 製剤の Q8W 投与時及び Q4W 投与時の安全性データと一貫していた。また、中等症から重症の潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者を対象に実施した MLN0002 IV 製剤における海外第 3 相長期投与試験（C13008 試験）では、長期投与時のデータとして MLN0002 IV 製剤を 9.5 年以上 Q4W 投与した時の安全性及び有効性を支持するデータが得られている。潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者における安全性の解析結果は、SC 投与製剤で一般的にみられる事象として発現が予測され、許容可能なリスクである注射部位反応関連事象以外は、現行の添付文書にある既知の安全性プロファイルと概ね一致していた。

なお、国内において実施した MLN0002 IV 製剤の潰瘍性大腸炎患者を対象とした第 3 相試験（CCT-101 試験）では、MLN0002 IV 製剤 Q8W 投与での維持期における有効性が検証され、

安全性については CCT-101 試験と C13006 試験で維持期の主な安全性データの発現頻度に大きな違いは見られず、日本人で特有の傾向は見られなかったことが確認されている。

以上より、本剤の用法及び用量は、本剤 108 mg を Q2W 投与することとした。

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.4.1 警告

1.8.4.1.1 警告（案）

1. 警告

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

1.2 本剤の治療を行う前に、ステロイド又は免疫調節剤等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と潰瘍性大腸炎治療の経験をもつ医師が使用すること。［5. 参照］

1.8.4.1.2 警告の設定根拠

潰瘍性大腸炎（Ulcerative Colitis、以下、UC）患者を適応とした点滴静注用製剤の製造販売承認取得時に本内容を設定しており、皮下注用製剤においても、同様の注意喚起が必要と考え設定した。

1.8.4.2 禁忌

1.8.4.2.1 禁忌（案）

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者［11.1.1 参照］

1.8.4.2.2 禁忌の設定根拠

UC 患者を適応とした点滴静注用製剤の製造販売承認取得時に本内容を設定しており、皮下注用製剤においても、同様の注意喚起が必要と考え設定した。

1.8.4.3 効能又は効果に関連する注意

1.8.4.3.1 効能又は効果に関連する注意（案）

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤は、ベドリズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤投与後に治療反応が認められた場合に投与すること。［17.1.1 参照］

5.2 ベドリズマブ（遺伝子組換え）は、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、投与が適切と判断した場合に投与すること。［1.2、17.1.1 参照］

1.8.4.3.2 効能又は効果に関連する注意の設定根拠

5.1 国際共同治験（MLN0002SC-3027 試験）の成績に基づき、皮下注用製剤に切り替える際の注意を設定した。

5.2 UC 患者を適応とした点滴静注用製剤の製造販売承認取得時に本内容を設定しており、皮下注用製剤においても、同様の注意喚起が必要と考え設定した。

1.8.4.4 用法及び用量に関連する注意

1.8.4.4.1 用法及び用量に関連する注意（案）

7. **用法及び用量に関連する注意**

7.1 本剤は、ベドリズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤を 2 回以上投与し治療反応が認められた場合に、点滴静注製剤の次の投与予定日から切り替えて投与を開始すること（ベドリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の電子添文の用法及び用量を参照すること）。［17.1.1 参照］

7.2 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。

1.8.4.4.2 用法及び用量に関連する注意の設定根拠

7.1　国際共同治験（MLN0002SC-3027 試験）の成績に基づき、皮下注用製剤に切り替える時期を設定した。

7.2　UC 患者を適応とした点滴静注用製剤の製造販売承認取得時に本内容を設定しており、皮下注用製剤においても、同様の注意喚起が必要と考え設定した。

1.8.4.5 重要な基本的注意

1.8.4.5.1 重要な基本的注意（案）

8. **重要な基本的注意**

8.1 本剤は $\alpha_4\beta_7$ インテグリンに結合しリンパ球の遊走を阻害するため、感染症に対する免疫能に影響を及ぼす可能性がある。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、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。［1.1、9.1.1-9.1.3、11.1.2 参照］

8.2 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。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。［1.1、9.1.3、11.1.2 参照］

8.3 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。［11.1.3 参照］

8.4 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。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、投与方法等について十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対

処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。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。ペン又はシリンジの安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みのペン又はシリンジを廃棄する容器を提供すること。

1.8.4.5.2 重要な基本的注意の設定根拠

8.1～8.3　UC 患者を適応とした点滴静注用製剤の製造販売承認取得時に本内容を設定しており、皮下注用製剤においても、同様の注意喚起が必要と考え設定した。

8.4　企業中核データシートを参考に自己投与に対する注意点について設定した。

1.8.4.6 特定の背景を有する患者に関する注意

1.8.4.6.1 特定の背景を有する患者に関する注意（案）

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症の患者又は感染症が疑われる患者

適切な処置と十分な観察が必要である。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。［1.1、8.1、11.1.2 参照］

9.1.2 重度の感染症患者

結核、敗血症、サイトメガロウイルス感染、リステリア症及び日和見感染等の重度の感染症患者については、感染症がコントロールされるまで本剤の投与を開始しないこと。［1.1、8.1、11.1.2 参照］

9.1.3 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）又は結核感染が疑われる患者

(1) 結核の既感染者では、結核を活動化させるおそれがある。

(2) 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。

- 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
- 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
- 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
- 結核患者との濃厚接触歴を有する患者

［1.1、8.1、8.2、11.1.2 参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の妊婦に対する有益性が胎児への危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物試験（サル）で妊娠期間中にベドリズマブを静脈内投与した母動物の分娩後に乳仔の血清中からベドリズマブが検出された。

9.6 授乳婦

授乳中の女性には、治療上の母親への有益性、母乳栄養の有益性及び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。ヒトで乳汁中へのベドリズマブの移行が報告されている[1、2)]。本剤の哺乳中の児への影響は不明である。

9.7 **小児等**

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした国内臨床試験は実施していない。

9.8 **高齢者**

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。一般に生理機能（免疫機能等）が低下していることが多い。

1.8.4.6.2 特定の背景を有する患者に関する注意の設定根拠

UC 患者を適応とした点滴静注用製剤の製造販売承認取得時に本内容を設定しており、皮下注用製剤においても、同様の注意喚起が必要と考え設定した。

1.8.4.7 相互作用

1.8.4.7.1 相互作用（案）

10. **相互作用**

10.2 **併用注意（併用に注意すること）**

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。

1.8.4.7.2 相互作用の設定根拠

UC 患者を適応とした点滴静注用製剤の製造販売承認取得時に本内容を設定しており、皮下注用製剤においても、同様の注意喚起が必要と考え設定した。

1.8.4.8 副作用

1.8.4.8.1 副作用（案）

11. **副作用**

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

11.1 **重大な副作用**

11.1.1 **過敏症反応**（5.3%）

アナフィラキシー等の重度の過敏症反応（呼吸困難、気管支痙攣、じん麻疹、潮紅、発疹、血圧変動、心拍数増加等）があらわれることがある。そのような場合には、投与を中止し、適切な処置（酸素吸入、昇圧剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等）を行うとともに、症状が回復するまで患者を十分に観察すること。［2.1 参照］

11.1.2 **重篤な感染症（頻度不明）**

肺炎、敗血症、結核、リステリア症、サイトメガロウイルス感染、日和見感染等の重篤な感染症があらわれることがある。本剤投与中に重篤な感染症を発現した場合には、感染症

がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。［1.1、8.1、8.2、9.1.1-9.1.3 参照］

11.1.3 **進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）**

PML の発現が報告されているので、観察を十分に行い、片麻痺、四肢麻痺、認知機能障害、失語症、視覚障害等の PML が疑われる症状が認められた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。［8.3 参照］

11.2 **その他の副作用**

	5%以上	0.1～5%	0%[注)]
精神神経系		頭痛	
消化器		悪心	
呼吸器		咳嗽	口腔咽頭痛
皮膚		発疹、そう痒症	
筋・骨格系		関節痛、背部痛、四肢痛	
その他	注射部位反応（紅斑、腫脹、そう痒感等）	上咽頭炎、発熱、気管支炎、上気道感染、インフルエンザ	副鼻腔炎、疲労

注）エンタイビオ点滴静注製剤の臨床試験で認められた副作用

1.8.4.8.2 副作用の設定根拠

UC 及びクローン病患者を適応とした点滴静注用製剤の電子添文における副作用及び皮下注用製剤を用いて実施した国際共同治験（MLN0002SC-3027 試験及び MLN0002SC-3030 試験）の成績を用いた併合解析結果[1]に基づき設定した。点滴静注用製剤及び皮下注用製剤の副作用のうち、皮下注用製剤の併合解析結果[1]では発現していなかった副作用で、点滴静注用製剤の臨床試験でのみ認められた副作用は発現頻度 0%に設定した。

1.8.4.9 適用上の注意

1.8.4.9.1 適用上の注意（案）

14. **適用上の注意**

14.1 **薬剤交付時の注意**

14.1.1 患者が家庭で保存する場合は、本剤を外箱に入れた状態で、凍結を避け、冷蔵庫内で保存すること。やむを得ず冷蔵保存できない場合は直射日光を避け、25℃以下の場合は 7 日以内に、25℃超 30℃以下の場合は 24 時間以内に使用すること。［20.1-20.3 参照］

14.2 **薬剤投与時の注意**

[1] 併合解析には、以下のデータが含まれる。

- MLN0002SC-3027試験の維持期で本剤群に無作為割付された被験者の維持期の安全性データ
- MLN0002SC-3030試験の被験者のうち、MLN0002SC-3027試験から移行した被験者（潰瘍性大腸炎患者）の安全性データ

14.2.1 投与 30 分前に冷蔵庫から取り出し室温に戻しておくことが望ましい。針刺し、異物混入、薬液の乾燥による針詰まり等が生じるおそれがあるため、投与直前までは、本剤（ペン）先端部のキャップ又は本剤（シリンジ）の注射針のキャップを外さないこと。
14.2.2 投与前に、内容物を目視により確認すること。本剤は、無色から黄色の溶液である。変色又は粒子が認められた場合には使用しないこと。
14.2.3 投与部位は、大腿部、腹部又は上腕部が望ましい。注射部位は、前回の注射部位から少なくとも 3 cm 離すこと。
14.2.4 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発疹、発赤、硬結等）には注射しないこと。
14.2.5 本剤は 1 回使用の製剤であり、再使用しないこと。

1.8.4.9.2 適用上の注意の設定根拠

企業中核データシート及びMLN0002SC-3027試験を参考に本剤の保存及び投与時の注意点について設定した。

1.8.4.10 その他の注意

1.8.4.10.1 その他の注意（案）

15. その他の注意
15.1 臨床使用に基づく情報
15.1.1 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。［17.1.2 参照］
15.1.2 外国人健康成人を対象とした海外臨床試験において、ベドリズマブを投与した被験者では、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[3)]。

1.8.4.10.2 その他の注意の設定根拠

UC 患者を適応とした点滴静注用製剤の製造販売承認取得時に本内容を設定しており、皮下注用製剤においても、同様の注意喚起が必要と考え設定した。

目次

1.9 一般的名称に係る文書 2

1.9 一般的名称に係る文書

（1）JAN

平成 28 年 5 月 31 日付薬生審査発 0531 第 4 号により以下のとおり通知された。

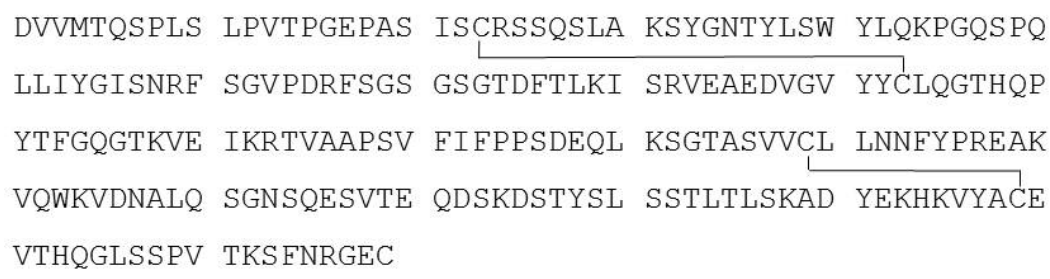
（日本名）ベドリズマブ（遺伝子組換え）
（英　名）Vedolizumab (Genetical Recombination)
（化学名）
［日本名］

ベドリズマブは，遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり，マウス抗ヒトα4β7 インテグリン抗体の相補性決定部, 並びにヒト IgGl のフレームワーク及び定常部からなり，H 鎖の 239 及び 241 番目のアミノ酸残基が Ala に置換されている．ベドリズマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．ベドリズマブは，451 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 219 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 150,000）である．

［英名］

Vedolizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human α4β7 integrin monoclonal antibody and framework regions and constant regions derived from human IgG1, whose amino acid residues at positions 239 and 241 in the H-chains are substituted by Ala. Vedolizumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Vedolizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 150,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 451 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 219 amino acid residues each.

（構造式）
アミノ酸配列及びジスルフィド結合：
L 鎖

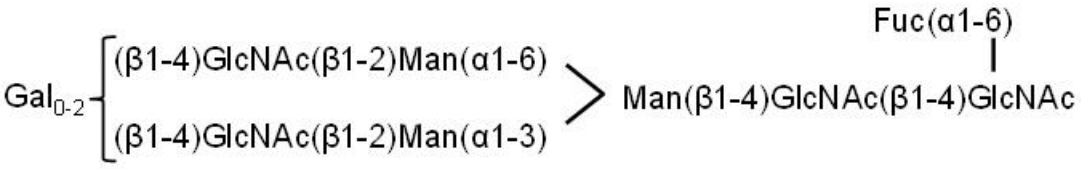


H 鎖

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKGSGYTFT SYWMHWVRQA PGQRLEWIGE
IDPSESNTNY NQKFKGRVTL TVDISASTAY MELSSLRSED TAVYYCARGG
YDGWDYAIDY WGQGTLVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV
KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ
TYICNVNHKP SNTKVDKKVE PKSCDKTHTC PPCPAPELAG APSVFLFPPK
PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY
NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP
QVYTLPPSRD ELTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP
VLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG
K

H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸 ; H 鎖 N301：糖鎖結合 ; H 鎖 K451：部分的プロセシング
L 鎖 C219－H 鎖 C224，H 鎖 C230－H 鎖 C230，H 鎖 C233－H 鎖 C233：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造：



（2）INN

vedolizumab [List 62, p.267, WHO Drug Information, Vol 23, No. 3, 2009]

目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 2

表

表 1.10-1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 2

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

平成 10 年 3 月 18 日医薬審第 268 号医薬安全局審査管理課長通知「新医薬品の毒薬及び劇薬の指定に関する資料の提出について」に従い、作成した。

表 1.10-1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

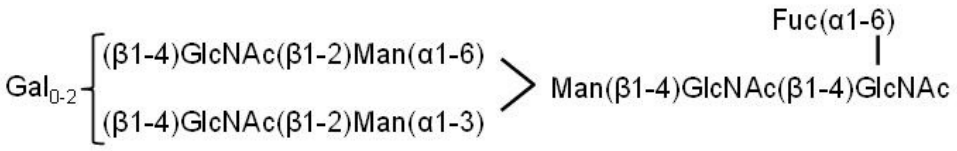
化学名・別名	ベドリズマブは，遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり，マウス抗ヒト α4β7 インテグリン抗体の相補性決定部，並びにヒト IgGl のフレームワーク及び定常部からなり，H 鎖の 239 及び 241 番目のアミノ酸残基が Ala に置換されている．ベドリズマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．ベドリズマブは，451 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 219 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 150,000）である．
構造式	アミノ酸配列及びジスルフィド結合： L 鎖 DVVMTQSPLS LPVTPGEPAS ISCRSSQSLA KSYGNTYLSW YLQKPGQSPQ LLIYGISNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCLQGTHQP YTFGQGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE VTHQGLSSPV TKSFNRGEC H 鎖 QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKGSGYTFT SYWMHWVRQA PGQRLEWIGE IDPSESNTNY NQKFKGRVTL TVDISASTAY MELSSLRSED TAVYYCARGG YDGWDYAIDY WGQGTLVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ TYICNVNHKP SNTKVDKKVE PKSCDKTHTC PPCPAPELAG APSVFLFPPK PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP QVYTLPPSRD ELTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP VLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG K H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；H 鎖 N301：糖鎖結合；H 鎖 K451：部分的プロセシング L 鎖 C219－H 鎖 C224，H 鎖 C230－H 鎖 C230，H 鎖 C233－H 鎖 C233：ジスルフィド結合 主な糖鎖の推定構造： 
効能・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） 中等症から重症の活動期クローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）
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 300 mg を点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以降 8 週間隔で点滴静注する。
劇薬等の指定	劇薬

表 1.10-1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（続き）

<table>
<tr><td>市販名及び
有効成分・分量</td><td>原体：ベドリズマブ（遺伝子組換え）
製剤：エンタイビオ点滴静注用 300 mg（1 バイアル中、ベドリズマブ（遺伝子組換え）として 331.2 mg 含有)</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>
<table>
<tr><th>試験名</th><th>投与量
（mg/kg/日）</th><th>投与期間</th><th>無毒性量
（mg/kg/日）</th><th>主要所見</th></tr>
<tr><td colspan="5">急性毒性（単回投与毒性試験）</td></tr>
<tr><td>1. カニクイザル
（非 GLP）</td><td>10 及び 100</td><td>単回</td><td>100</td><td>特記すべき所見なし
概略致死量：100 mg/kg 以上（雌）</td></tr>
<tr><td>2. カニクイザル</td><td>0、10 及び 30</td><td>単回</td><td>30</td><td>特記すべき所見なし
概略致死量：30 mg/kg 以上（雌雄）</td></tr>
<tr><td colspan="5">亜急性毒性及び慢性毒性（反復投与毒性試験）</td></tr>
<tr><td>1. New Zealand white ウサギ</td><td>0、30 及び 100</td><td>3 ヵ月（回復 4 週）</td><td>100</td><td>· 30 mg/kg/日以上：グロブリン及び総タンパクの高値、アルブミン／グロブリン比（A:G）の低値、リンパ球及び白血球数の高値及び／あるいは正円小嚢の粘膜下リンパ組織（パイエル板）のリンパ濾胞の縮小</td></tr>
<tr><td>2. カニクイザル</td><td>2.5</td><td>14 日</td><td>2.5</td><td>特記すべき所見なし</td></tr>
<tr><td>3. カニクイザル</td><td>0、2.5 及び 10</td><td>3 ヵ月（回復 10 週）</td><td>10</td><td>特記すべき所見なし</td></tr>
<tr><td>4. カニクイザル</td><td>0、10、30 及び 100</td><td>13 週（回復 12 週）</td><td>100</td><td>· 30 mg/kg/日以上：盲腸及び結腸のバランチジウム属原虫数の増加（雌）</td></tr>
<tr><td>5. カニクイザル</td><td>0、10、30 及び 100</td><td>26 週（回復 12 週）</td><td>100</td><td>· 10 mg/kg/日以上：消化管パイエル板のリンパ球減少（雄）、リンパ球形質細胞性胃炎部位における粘膜再生の程度の増加傾向</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

表 1.10-1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（続き）

副作用	潰瘍性大腸炎患者対象の国内臨床試験（300 mg 投与例） 副作用発現率（臨床検査値異常を含む）　71/293=24.2% 副作用の種類 / 例数 (%) 関節痛 7 (2.4) 潰瘍性大腸炎 7 (2.4) 鼻咽頭炎 6 (2.0) 頭痛 5 (1.7) 倦怠感 5 (1.7) 悪心 5 (1.7) 発熱 5 (1.7) 発疹 5 (1.7)　等 臨床検査値異常発現率　7/293=2.4% 臨床検査値異常の種類 / 例数 (%) 好酸球数増加 2 (0.7) 白血球数減少 2 (0.7) 胸部 X 線異常 1 (0.3) 肝酵素上昇 1 (0.3) 肝機能検査値上昇 1 (0.3) クローン病患者対象の国内臨床試験（300 mg 投与例） 副作用発現率（臨床検査値異常を含む）38/144=26.4% 副作用の種類 / 例数 (%) クローン病 4 (2.8) 発熱 3 (2.1) ウイルス性上気道感染 3 (2.1) 高尿酸血症 3 (2.1) 等 臨床検査値異常発現率 1/144=0.7% 臨床検査値異常の種類 / 例数 (%) 体温上昇 1 (0.7)
会社	武田薬品工業株式会社　製剤：輸入

＜追加＞

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	中等症から重症の潰瘍性大腸炎の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）
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 108mg を 2 週間隔で皮下注射する。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	市販名：エンタイビオ皮下注 108 mg ペン、エンタイビオ皮下注 108 mg シリンジ 有効成分・含量：ベドリズマブ（遺伝子組換え） ペン又はシリンジ 1 キット 0.68mL 中、ベドリズマブ（遺伝子組換え）として 108 mg 含有
毒性	
副作用	潰瘍性大腸炎患者対象の国際共同臨床試験（108 mg 投与例） 副作用発現率（臨床検査値異常を含む） 74/304=24.3%

副作用の種類	例数
潰瘍性大腸炎	10
注射部位反応	10
注射部位紅斑	7
上咽頭炎	6
注射部位腫脹	4
気管支炎	4
上気道感染症	4

臨床検査値異常発現率 11/304=3.6%

臨床検査値異常の種類	例数
血中クレアチニンホスホキナーゼ 上昇	5
ガンマグルタミルトランスフェラーゼ 上昇	4
血中アラニンアミノトランスフェラーゼ 上昇	2
血中アルカリフォスファターゼ 上昇	2

会社	武田薬品工業株式会社　製剤：輸入

化学名の命名に関する資料は「一般的名称に係る文書」参照のこと。

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2　データ又は報告書							
3.2.S　原薬							
3.2.S.1　一般情報							
3.2.S.1.1　名称							
3.2.S.1.1-1	Nomenclature-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.2　構造							
3.2.S.1.2-1	structure-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.3　一般特性							
3.2.S.1.3-1	general-properties-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2　製造							
3.2.S.2.1　製造業者							
3.2.S.2.1-1	manufacturer-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.2　製造方法及びプロセス・コントロール							
3.2.S.2.2-1	manuf-process-and-controls-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.2-2	manuf-process-and-controls-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3　原材料の管理							
3.2.S.2.3-1	control-of-materials-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.4　重要工程及び重要中間体の管理							
3.2.S.2.4-1	control-critical-steps-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.4-2	control-critical-steps-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.S.2.5　プロセス・バリデーション／プロセス評価							
3.2.S.2.5-1	process-validation-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5-2	[redacted] / process-validation-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5-3	[redacted] / process-validation-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5-4	[redacted] \ process-validation-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5-5	process-validation-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5-6	process-validation-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5-7	process-validation-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5-8	process-validation-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5-9	process-validation-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5-10	process-validation-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5-11	process validation-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5-12	process-validation-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.S.2.5-13	process-validation-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5-14	process-validation-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5-15	process-validation-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5-16	process-validation-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6　製造工程の開発の経緯							
3.2.S.2.6-1	manufacturing-process-development-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.3　特性							
3.2.S.3.1　構造その他の特性の解明							
3.2.S.3.1-1	elucidation-of-structure-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.3.2　不純物							
3.2.S.3.2-1	impurities-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.4　原薬の管理							
3.2.S.4.1　規格及び試験方法							
3.2.S.4.1-1	specification-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2　試験方法（分析方法）							
3.2.S.4.2-1	analytical-procedure-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3　試験方法（分析方法）のバリデーション							
3.2.S.4.3-1	validation-analyt-procedure-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.S.4.3-2	validation-report-[redacted]-icief-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-3	validation-report-[redacted]-pep-map-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-4	validation-report-[redacted]-cesds-r-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-5	validation-report-[redacted]-cesds-nr-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-6	validation-report-[redacted]-sec-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-7	validation-report-[redacted]-oligoprofile-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-8	validation-report-[redacted]-hcp-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-9	validation-report-[redacted]-binding-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-10	validation-report-[redacted]-adhesion-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-11	validation-report-[redacted]-uv-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-12	validation-report-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-13	validation-report-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-14	validation-report-[redacted]-bb-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.S.4.3-15	validation-report-[redacted]-bb-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-16	validation-report-[redacted]-pH&vis-app-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.4　ロット分析							
3.2.S.4.4-1	batch-analysis-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.5　規格及び試験方法の妥当性							
3.2.S.4.5-1	justification-of-specifications-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.5　標準品又は標準物質							
3.2.S.5-1	reference-standards-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.6　容器及び施栓系							
3.2.S.6-1	Container-Closure-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.7　安定性							
3.2.S.7.1　安定性のまとめ及び結論							
3.2.S.7.1-1	stability-summary-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.2　承認後の安定性試験計画の作成及び実施							
3.2.S.7.2-1	postapproval-stability-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3　安定性データ							
3.2.S.7.3-1	stability-data-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-2	stability-data-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-3	stability-data-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.S.7.3-4	stability-data-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-5	stability-data-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-6	stability-data-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-7	stability-data-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-8	[redacted]_stability table report -[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-9	[redacted]_stability table report -[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-10	[redacted] stability table report -[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-11	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-12	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P　製剤							
3.2.P.1　製剤及び処方							
3.2.P.1-1	description-and-composition-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.1-2	description-composition,[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.1-3	3.2.P.1 Desciption and Composition,[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.2　製剤開発の経緯							
3.2.P.2.1　製剤成分							
3.2.P.2.1-1	[redacted]-components-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.2　製剤							
3.2.P.2.2-1	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.2-2	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.2-3	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.2-4	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.2-5	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.2-6	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.2-7	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.3　製造工程の開発の経緯							
3.2.P.2.3-1	[redacted]-manu-process-dev-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.3-2	Manufacturing Process Development, [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.3-3	Manufacturing Process Development, [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.3-4	Manufacturing Process Development [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.2.4　容器及び施栓系							
3.2.P.2.4-1	[redacted]-closure-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.5　微生物学的観点からみた特徴							
3.2.P.2.5-1	[redacted]-microbiological-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.6　溶解液や使用時の容器／用具との適合性							
3.2.P.2.6-1	[redacted]-compatibility-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.3　製造							
3.2.P.3.1　製造者							
3.2.P.3.1-1	manufacturers-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.2　製造処方							
3.2.P.3.2-1	[redacted]-batch formula-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.3　製造工程及びプロセス・コントロール							
3.2.P.3.3-1	manuf-process-controls-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.3-2	manuf-process-controls-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.3-3	manuf-process-controls-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.3-4	Description of Manufacturing Process and Controls	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.4　重要工程及び重要中間体の管理							
3.2.P.3.4-1	control-critical-steps-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.3.4-2	[redacted]_control of critical steps_[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.4-3	[redacted]_control_critical_steps_[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.4-4	Control of Critical Steps [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5　プロセス・バリデーション／プロセス評価							
3.2.P.3.5-1	process-validation-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5-2	process-validation-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5-3	process-validation-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5-4	process-validation-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5-5	process-validation-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5-6	process-validation-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5-7	process-validation-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5-8	process-validation-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5-9	process-validation-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.3.5-10	process-validation-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5-11	process-validation-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5-12	process-validation-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5-13	process-validation-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5-14	process-validation-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5-15	process-validation-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5-16	process-validation-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5-17	process-validation-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5-18	process-validation-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5-19	process-validation-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5-20	process-validation-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5-21	[redacted]Process validation	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5-22	[redacted]Process validation	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.3.5-23	process-validation-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5-24	process validation [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5-25	process validation [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5-26	process validation,[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.4　添加剤の管理							
3.2.P.4.1　規格及び試験方法							
3.2.P.4.1-1	specification-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.2　試験方法（分析方法）							
3.2.P.4.2-1	analytical-procedures-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.3　試験方法（分析方法）のバリデーション							
3.2.P.4.3-1	validation-analyt-procedures-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.4　規格及び試験方法の妥当性							
3.2.P.4.4-1	justification-of-specifications-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.5　ヒト又は動物起源の添加剤							
3.2.P.4.5-1	excipients-human-animal-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.6　新規添加剤							
3.2.P.4.6-1	novel-excipients-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.5　製剤の管理							
3.2.P.5.1　規格及び試験方法							
3.2.P.5.1-1	3.2.P.5.1 Specifications, [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.1-2	3.2.P.5.1 Specifications, [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.1-3	specifications-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2　試験方法（分析方法）							
3.2.P.5.2-1	analytical-procedures-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2-2	3.2.P.5.2 Analytical procedures_[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2-3	3.2.P.5.2 Analytical procedures_[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3　試験方法（分析方法）のバリデーション							
3.2.P.5.3-1	validation-analytical-procedures-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-2	validation-report-[redacted]-osmo&inj-vol-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-3	validation-report-[redacted]-ph-app-inj-vol-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-4	validation-report-[redacted]-osmo-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-5	validation-report-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.5.3-6	validation-report-[redacted]-sterility-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-7	validation-report-[redacted]-ccit-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-8	validation-report-[redacted]-hiac-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-9	validation-report-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-10	validation-report-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-11	validation-report-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-12	validation-report-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-13	validation-report-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-14	validation-analytical-procedures-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-15	validation-report-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-16	validation-report-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-17	validation-report-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.5.3-18	validation-analytical-procedures-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-19	validation-report-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.4　ロット分析							
3.2.P.5.4-1	batch-analysis-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.4-2	batch-analysis-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.4-3	batch-analysis-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.4-4	[redacted]Batch Analysis [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.5　不純物の特性							
3.2.P.5.5-1	characterization-impurities-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.6　規格及び試験方法の妥当性							
3.2.P.5.6-1	justification-of-specifications-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.6-2	jusification-of-specs-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.6-3	justification-of-specs-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.6　標準品又は標準物質							
3.2.P.6-1	reference-standards-materials-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.7　容器及び施栓系							
3.2.P.7-1	container-closure-system-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.7-2	container-closure-system-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.7-3	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.7-4	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.7-5	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.7-6	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.7-7	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.7-8	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.7-9	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.7-10	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.7-11	Container-Closure-system-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.7-12	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.7-13	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.7-14	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.7-15	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.7-16	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.8　安定性							
3.2.P.8.1　安定性のまとめ及び結論							
3.2.P.8.1-1	stability-summary-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.1-2	stability-summary-conclusion-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.1-3	stability-summary-conclusion-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.2　承認後の安定性試験計画の作成及び実施							
3.2.P.8.2-1	postapproval-stability-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.2-2	postapproval-stability-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.2-3	postapproval-stability-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3　安定性データ							
3.2.P.8.3-1	stability-data-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.8.3-2	MLN0002 SC [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-3	stability-data [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-4	stability-data [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-5	stability-data- [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-6	stability-data [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-7	stability-data- [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-8	stability-data- [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-9	stability-data- [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-10	stability-data- [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-11	stability-data- [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-12	stability-data- [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-13	stability-data- [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.8.3-14	stability-data-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-15	stability-data-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-16	stability-data-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-17	stability-data-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-18	stability-data-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-19	stability-data-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-20	stability-data-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-21	stability-data-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-22	stability-data-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-23	stability-data-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-24	stability-data-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-25	stability-data-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.8.3-26	stability-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-27	stability-data-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-28	stability-data-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-29	stability-data-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-30	stability-data-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.A　その他							
3.2.A.1　製造施設及び設備							
3.2.A.1-1	Facilities and Equipment - [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-2	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-3	Facilities and Equipment - [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-4	facilities-and-equipment-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-5	facilities-and-equipment-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-6	facilities-and-equipment-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-7	facilities-and-equipment-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.A.1-8	facilities-and-equipment-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-9	Facilities and Equipment [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-10	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-11	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-12	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-13	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-14	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-15	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-16	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-17	facilities-and-equipment-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-18	facilities-and-equipment-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.A.2　外来性感染性物質の安全性評価							
3.2.A.2-1	adventitious-agents-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.A.3　添加剤							
3.2.A.3-1	excipients-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.R　各極の要求資料							
3.2.R-1	regional information [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.R-2	regional information_[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.R-3	regional_information_[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.R-4	regional-information-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.R-5	regional-information_[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.R-6	regional-information-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.R-7	regional-information-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.R-8	regional-information-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.R-9	regional-information-[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.R-10	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.R-11	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.R-12	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.R-13	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.R-14	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.R-15	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.R-16	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.R-17	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.R-18	regional information [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.R-19	regional information_[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.R-20	Regional_information_[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.R-21	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.R-22	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.R-23	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.R-24	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.R-25	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.R-26	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.2.R-27	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	海外	社内資料	評価
3.3　参考文献							
3.3-1	[redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	－	社内資料	参考
3.3-2	Experimental Statistics	Mary Gibbons Natrella	－	－	－	National Bureau of Standards Handbook 91	参考
3.3-3	HANDBOOK OF INDUSTRIAL MIXING SCIENCE AND PRACTICE	Paul, E.L, et al.	－	－	－	Wiley and Sons, Inc.	参考
3.3-4	Two-Sided Tolerance Limits for Normal Poplations, Some Improvements	Howe, W.G.	－	－	－	Journal of the American Statistical Association	参考
3.3-5	Setting Acceptance Criteria from Statistics of the Data	Terry Orchard	－	－	－	BioPharm International	参考
3.3-6	Recent trends in stabilising peptides and proteins in pharmaceutical formulation – considerations in the choice of excipients	Jorgensen, L., et al.	－	－	－	Expert Opinion on Drug Delivery	参考
3.3-7	BLENDING OF VISCOUS NEWTONIAN AND PSEUDO-PLASTIC FLUIDS	Grenville, R. K.	－	－	－	Cranfield Institute of Technology, School of Mechanical Engineering 1992	参考
3.3-8	Structural Analysis of Amino Acids, Oxidized by Reactive Oxygen Species and an Antibody against N-Formylkynurenine	Suto Daisuke, et al.	－	－	－	J. Clin. Biochem. Nutr.	参考

第4部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2　試験報告書							
4.2.1　薬理試験							
該当なし							
4.2.2　薬物動態試験							
該当なし							
4.2.3　毒性試験							
4.2.3.1　単回投与毒性試験							
該当なし							
4.2.3.2　反復投与毒性試験							
該当なし							
4.2.3.3　遺伝毒性試験							
該当なし							
4.2.3.4　がん原性試験							
該当なし							
4.2.3.5　生殖発生毒性試験							
該当なし							
4.2.3.6　局所刺激性試験							
4.2.3.6-1	Local Tolerance Study of Subcutaneously Injected MLN0002 in Rabbits	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	国内	社内資料	評価
4.2.3.7　その他の毒性試験							
該当なし							
4.3　参考文献							
4.3-1	Vedolizumab Levels in Breast Milk of Nursing Mothers With Inflammatory Bowel Disease.	Lahat A, Shitrit AB, Naftali T, Milgrom Y, Elyakim R, Goldin E, et al.	－	－	－	J Crohns Colitis. 2018;12(1):120-3.	参考
4.3-2	Vedolizumab Concentrations in the Breast Milk of Nursing Mothers With Inflammatory Bowel Disease.	Julsgaard M, Kjeldsen J, Bibby BM, Brock B, Baumgart DC.	－	－	－	Gastroenterology. 2018;154(3):752-754.	参考

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
5.2　全臨床試験一覧表								
5.2	－	全臨床試験一覧表	－	－	－	－	－	－
5.3　臨床試験報告書								
5.3.1　生物薬剤学試験報告書								
5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書								
該当なし								
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書								
5.3.1.2-1	C13010	A Phase 1 Study of the Bioavailability of MLN0002 Administered by Subcutaneous and Intramuscular Injection to Healthy Male Subjects	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	米国	海外	社内資料	参考
5.3.1.2-2	VedolizumabSC-1017	A Phase 1, Open-Label, Randomized, Parallel Group Pilot Study to Compare the Pharmacokinetics of Single Subcutaneous Injections of Vedolizumab Administered in Prefilled Syringe Versus Prefilled Syringe in Needle Safety Device in Healthy Subjects	Takeda Development Center Americas, Inc.	2018年2月～2018年7月	米国	海外	社内資料	参考
5.3.1.2-3	VedolizumabSC-1018	A Phase 1, Open-Label, Randomized, Parallel Group Study to Compare the Pharmacokinetics of Single Subcutaneous Injections of Vedolizumab Administered in Prefilled Syringe Versus Prefilled Syringe in Needle Safety Device in Healthy Subjects	Takeda Development Center Americas, Inc.	2018年2月～2018年9月	米国	海外	社内資料	参考
5.3.1.2-4	VedolizumabSC-1021	A Phase 1, Open-Label, Randomized, Parallel Group Pilot Study to Compare the Pharmacokinetics of Single Subcutaneous Injections of Vedolizumab Administered in Prefilled Syringe Versus Prefilled Syringe in Autoinjector in Healthy Subjects	Takeda Development Center Americas, Inc.	2018年2月～2018年8月	米国	海外	社内資料	参考
5.3.1.2-5	VedolizumabSC-1022	A Phase 1, Open-Label, Randomized, Parallel Group Study to Compare the Pharmacokinetics of Single Subcutaneous Injections of Vedolizumab Administered in Prefilled Syringe Versus Prefilled Syringe in Autoinjector in Healthy Subjects	Takeda Development Center Americas, Inc.	2018年3月～2018年11月	米国	海外	社内資料	参考
5.3.1.3　In vitro－In vivoの関連を検討した試験報告書								
該当なし								
5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書								
該当なし								
5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書								
5.3.2.1　血漿蛋白結合試験報告書								
該当なし								

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
5.3.2.2　肝代謝及び薬物相互作用試験報告書								
該当なし								
5.3.2.3　他のヒト生体試料を用いた試験報告書								
該当なし								
5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書								
5.3.3.1　健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書								
5.3.3.1-1	MLN0002SC_101	A Phase 1, Open-Label, Randomized, Parallel Group Study to Assess the Absolute Bioavailability and Pharmacokinetics of Vedolizumab in Healthy Subjects Following Single Subcutaneous Administration	Takeda Development Centre Europe, Ltd.	2014年5月～2015年1月	英国	海外	社内資料	評価
5.3.3.2　患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書								
該当なし								
5.3.3.3　内因性要因を検討したPK試験報告書								
該当なし								
5.3.3.4　外因性要因を検討したPK試験報告書								
該当なし								
5.3.3.5　ポピュレーションPK試験報告書								
5.3.3.5-1	－	Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Modeling of Vedolizumab in Subjects with Crohn's Disease and Ulcerative Colitis for Studies C13002, C13006, C13007, C13009, and C13011	[redacted]	－	[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.3.5-2	－	Population Pharmacokinetic Modeling of Subcutaneous Vedolizumab in Adults with Ulcerative Colitis	[redacted]	－	[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.3.5-3	－	Vedolizumab Exposure-Response of Subcutaneous Administration in Ulcerative Cloitis Patients (Study MLN0002SC-3027)	[redacted]	－	[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書								
5.3.4.1　健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書								
該当なし								
5.3.4.2　患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書								
該当なし								

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
5.3.5　有効性及び安全性試験報告書								
5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書								
5.3.5.1-1	MLN0002SC-3027	A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study, with a Vedolizumab IV Reference Arm, to Evaluate the Efficacy and Safety of Vedolizumab Subcutaneous as Maintenance Therapy in Subjects With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis Who Achieved Clinical Response Following Open-Label Vedolizumab Intravenous Therapy	Takeda Development Center Americas, Inc.	2015年12月～2018年8月	米国、欧州、アジア、日本を含む世界各国	国内/海外	社内資料	評価
5.3.5.2　非対照試験報告書								
5.3.5.2-1	MLN0002SC-3030	A Phase 3b Open-Label Study to Determine the Long-term Safety and Efficacy of Vedolizumab Subcutaneous in Subjects With Ulcerative Colitis and Crohn's Disease (Interim CSR)	Takeda Development Center Americas, Inc.	2016年4月～20[redacted]年[redacted]月（中間データカットオフ）	米国、欧州、アジア、日本を含む世界各国	国内/海外	社内資料	評価
5.3.5.2-2	MLN0002SC-3030	A Phase 3b Open-Label Study to Determine the Long-term Safety and Efficacy of Vedolizumab Subcutaneous in Subjects With Ulcerative Colitis and Crohn's Disease (CSR Addendum-1)	Takeda Development Center Americas, Inc.	2016年4月～20[redacted]年[redacted]月（デバイスデータの中間データカットオフ）	米国、欧州、アジア、日本を含む世界各国	国内/海外	社内資料	評価
5.3.5.2-3	MLN0002SC-3030	A Phase 3b Open-Label Study to Determine the Long-term Safety and Efficacy of Vedolizumab Subcutaneous in Subjects With Ulcerative Colitis and Crohn's Disease (CSR Addendum-2)	Takeda Development Center Americas, Inc.	2016年4月～20[redacted]年[redacted]月（デバイスデータのデータカットオフ）	米国、欧州、アジア、日本を含む世界各国	国内/海外	社内資料	評価
5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書								
5.3.5.3-1	－	MLN0002SC Integrated Summary of Safety Tables for Pooled Phase 3 Studies	Takeda Development Center Americas, Inc.	－	－	－	社内資料	参考
5.3.5.3-2	－	MLN0002SC Integrated Summary of Safety Tables for Pooled Phase 1 Studies	Takeda Development Center Americas, Inc.	－	－	－	社内資料	参考
5.3.5.3-3	－	Statistical Analysis Plan for the Integrated Summary of Safety for Vedolizumab SC (SAP Version 2.11)	Takeda Development Center Americas, Inc.	－	－	－	社内資料	参考
5.3.5.3-4	－	Statistical Analysis Plan for the Integrated Summary of Safety for Vedolizumab SC (SAP Erratum)	Takeda Development Center Americas, Inc.	－	－	－	社内資料	参考

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
5.3.5.3-5	－	Integrated Summary of Efficacy – Tables and Figures	Takeda Development Center Americas, Inc.	－	－	－	社内資料	参考
5.3.5.3-6	－	Integrated Summary of Efficacy – SC-3027 and C13006 Side-by-side Tables	Takeda Development Center Americas, Inc.	－	－	－	社内資料	参考
5.3.5.3-7	－	MLN0002SC Integrated Summary of Safety-3	Takeda Development Center Americas, Inc.	－	－	－	社内資料	参考
5.3.5.3-8	－	Vedolizumab SC 108 mg Cross-Study Comparison Results	Takeda Development Center Americas, Inc.	－	－	－	社内資料	参考
5.3.5.3-9	－	Summary of Clinical Pharmacology Studies – Post hoc Tables and Listing	Takeda Development Center Americas, Inc.	－	－	－	社内資料	参考
5.3.5.4　その他の試験報告書								
5.3.5.4-1	MLN0002SC-3027	15-0 End-of-Text Tables and Figures (JPN)	Takeda Development Center Americas, Inc.	2015年12月～2018年8月	米国、欧州、アジア、日本を含む世界各国	国内/海外	社内資料	評価
5.3.5.4-2	MLN0002SC-3030	15-0 End-of-Text Tables and Figures (JPN)	Takeda Development Center Americas, Inc.	2016年4月～20[redacted]年[redacted]月（中間データカットオフ）	米国、欧州、アジア、日本を含む世界各国	国内/海外	社内資料	評価
5.3.5.4-3	MLN0002SC-3031	MLN0002SC-3031 Interim blinded cut Tables	Takeda Development Center Americas, Inc.	2015年12月～20[redacted]年[redacted]月（中間データカットオフ）	米国、欧州、アジア、日本を含む世界各国	国内/海外	社内資料	参考
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書								
5.3.6-1	－	PERIODIC BENEFIT-RISK EVALUATION REPORT For VEDOLIZUMAB	Takeda Pharmaceutical Company Limited	－	－	国内/海外	社内資料	参考
5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録								
5.3.7.1　症例一覧表								
5.3.7.1-1	MLN0002SC_101	症例一覧表	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	2014年5月～2015年1月	英国	海外	社内資料	評価
5.3.7.1-2	C13010	症例一覧表	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	米国	海外	社内資料	参考

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
5.3.7.1-3	VedolizumabSC-1017	症例一覧表	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	2018年2月～2018年7月	米国	海外	社内資料	参考
5.3.7.1-4	VedolizumabSC-1018	症例一覧表	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	2018年2月～2018年9月	米国	海外	社内資料	参考
5.3.7.1-5	VedolizumabSC-1021	症例一覧表	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	2018年2月～2018年8月	米国	海外	社内資料	参考
5.3.7.1-6	VedolizumabSC-1022	症例一覧表	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	2018年3月～2018年11月	米国	海外	社内資料	参考
5.3.7.1-7	MLN0002SC-3027	症例一覧表	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	2015年12月～2018年8月	米国、欧州、アジア、日本を含む世界各国	国内/海外	社内資料	評価
5.3.7.1-8	MLN0002SC-3030	症例一覧表	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	2016年4月～20[redacted]年[redacted]月（中間データカットオフ）	米国、欧州、アジア、日本を含む世界各国	国内/海外	社内資料	評価
5.3.7.2　臨床検査値変動図								
該当なし								
5.4　参考文献								
5.4-1	－	潰瘍性大腸炎およびクローン病の有病者数推計に関する全国疫学調査	西脇祐司、村上義孝、桑原絵里加、大庭真梨、朝倉敬子、大藤さとこ、他	－	－	－	厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究 平成28年度 総括・分担研究報告書．2017．p.62-76．	参考
5.4-2	－	The relationship between inflammatory bowel disease and socioeconomic variables	Bernstein,CN, Kraut A, Blanchard JF, RawthorneP, Yu, N, Walld R	－	－	－	Am J Gastroenterol. 2001; 96(7): 2117-25.	参考

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
5.4-3	－	潰瘍性大腸炎治療指針（2019年3月改訂）	「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班（鈴木班）.	－	－	－	厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究 平成30年度 分担研究報告書. 2019. p.5-16.	参考
5.4-4	－	Psychological stress in IBD: new insights into pathogenic and therapeutic implications.	Mawdsley JE, Rampton DS.	－	－	－	Gut. 2005;54(10):1481-91.	参考
5.4-5	－	Vedolizumab Levels in Breast Milk of Nursing Mothers With Inflammatory Bowel Disease.	Lahat A, Shitrit AB, Naftali T, Milgrom Y, Elyakim R, Goldin E, et al.	－	－	－	J Crohns Colitis. 2018;12(1):120-3.	参考
5.4-6	－	Vedolizumab Concentrations in the Breast Milk of Nursing Mothers With Inflammatory Bowel Disease.	Julsgaard M, Kjeldsen J, Bibby BM, Brock B, Baumgart DC.	－	－	－	Gastroenterology. 2018;154(3):752-4.	参考
5.4-7	－	Population Pharmacokinetics of Therapeutic Monoclonal Antibodies.	Dirks NL, Meibohm B.	－	－	－	Clinical Pharmacokinetics. 2010;49(10):633-59.	参考
5.4-8	－	Ulcerative colitis	Ordas I, Talamini M, Sanborn W.	－	－	－	The Lancet. 2012;380:1606-19.	参考
5.4-9	－	A comprehensive review of the pharmacokinetics of approved therapeutic monoclonal antibodies in Japan: Are Japanese phase I studies still needed?	Chiba K, Yoshitsugu H, Kyosaka Y, Iida S, Yoneyama K, Tanigawa T, et al.	－	－	－	The Journal of Clinical Pharmacology. 2014;54(5):483-94.	参考
5.4-10	－	Combining analysis results from multiply imputed categorical data.	Ratitch B, Lipovich I, O'Kelly M	－	－	－	PharmaSUG Proceedings 2013. Paper SP03.	参考