

vedolizumab (genetical recombination) (JAN)

ベドリズムブ (遺伝子組換え)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

239

【基本電子添文】 エンタイビオ点滴静注用・皮下注シリンジ・皮下注ペン2024年12月改訂**【製品】 規制等：**[生物] [劇] [処方], [保険通知] 《エンタイビオ点滴静注用300mg 2018.07.02承認》

エンタイビオ Entyvio 点滴静注用300mg 皮下注シリンジ 108mg 皮下注ペン108mg (武田薬品)

【組成】〔注射用(点滴静注用)〕：1バイアル中331.2mg (注射液吸引時の損失を考慮し、1バイアルから300mg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、生理食塩液又はL-乳酸ナトリウムリンゲル液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)。(注射用水、生理食塩液又はL-乳酸ナトリウムリンゲル液4.8mLで溶解後、生理食塩液100mLで希釈時) pH：6.3 浸透圧比：約1
〔注射液(皮下注)〕：1キット(0.68mL)中108mg。pH：6.2～6.8 浸透圧比：約1

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

【効能・効果】〔点滴静注〕：①中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療及び維持療法(既存治療で効果不十分な場合に限り) ②中等症から重症の活動期クローン病の治療及び維持療法(既存治療で効果不十分な場合に限り)。**効能関連注意** ①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、本剤が適切と判断した場合に投与する(警告②、臨床成績①③参照) ②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、本剤が適切と判断した場合に投与する(警告③、臨床成績②④参照)

〔皮下注〕：①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り) ②中等症から重症の活動期クローン病の維持療法(既存治療で効果不十分な場合に限り)。**効能関連注意** ①効能共通：本剤は、ベドリズムブ(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(臨床成績①②③参照) ②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、投与が適切と判断した場合に投与する(警告②、臨床成績①③参照) ③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、投与が適切と判断した場合に投与する(警告③、臨床成績②④参照)

【用法・用量】ベドリズムブ(遺伝子組換え)として

〔点滴静注〕：1回300mgを点滴静注。初回投与後、2週、6週に投与し、以降8週間隔で点滴静注。**用法関連注意** ①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 ②3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(臨床成績①④⑤参照)

〔皮下注〕：1回108mgを2週間隔で皮下注。**用法関連注意** ①本剤は、ベドリズムブ(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〔ベドリズムブ(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〕(臨床成績①③④参照) 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

【警告】 ①効能共通：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。また、投与において、重篤な副作用が現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、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(重要な基本的注意①②、特定背景関連注意①③～⑤、重大な副作用⑥参照) ②潰瘍性大腸炎：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。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(〔点滴静注〕効能関連注意①、〔皮下注〕効能関連注意②参照) ③クローン病：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。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(〔点滴静注〕効能関連注意②、〔皮下注〕効能関連注意③参照)

【禁忌】 本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者(〔点滴静注〕重要な基本的注意③、重大な副作用⑥、〔皮下注〕重大な副作用⑥参照)

【重要な基本的注意】 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。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。また、患者に対し、発熱、倦怠感等が現れた場合には、速やかに医師に相談するよう指導する(警告①、特定背景関連注意①③～⑤、重大な副作用⑥参照) ②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。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。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(警告①、特定背景関連注意①③、重大な副作用⑥参照) ③〔点滴静注〕投与中及び投与終了後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。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、終了後もバイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）、臨床検査値及び自覚症状等、患者の状態を十分に観察する（禁忌、重大な副作用③参照）**④**他のインテグリン拮抗薬であるナタリズマブにおいて進行性多巣性白質脳症（PML）の発現が報告されているため、ナタリズマブを過去に投与された患者に本剤を投与する際はPMLの発現に十分注意する。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（重大な副作用④参照）**⑤**〔皮下注〕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。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。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。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

【特定背景関連注意】**①合併症・既往歴等のある患者** **③**感染症の患者又は感染症が疑われる患者：〔点滴静注〕十分に観察する、〔皮下注〕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（警告**①**、重要な基本的注意**①**、重大な副作用**③**参照）**⑥**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を開始しない（警告**①**、重要な基本的注意**①**、重大な副作用**③**参照）**⑦**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（警告**①**、重要な基本的注意**①②**、重大な副作用**③**参照）**⑧**結核の既感染者では、結核を活動化させるおそれがある **①**結核の診療経験がある医師に相談する。次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（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 **②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のみ投与する。動物試験（サル）で妊娠期間中に本剤を静注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 **③授乳婦** **①**〔点滴静注〕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。**②**〔皮下注〕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 **③**ヒトで乳汁中への本剤の移行が報告されている。本剤の哺乳中の児への影響は不明である **④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（〔皮下注〕国内）臨床試験は実施していない **⑤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。一般に生理機能（免疫機能等）が低下していることが多い

【相互作用】 併用注意

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	生ワクチンによる感染症発現の可能性が否定できない

【副作用】 次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用 **①**〔点滴静注〕 **Infusion reaction**

（3.6%）：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）が現れることがある。アナフィラキシーや重度のinfusion reactionが認められた場合には、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。また、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（禁忌、重要な基本的注意**③**参照）**②**〔皮下注〕 **過敏症反応**（3.5%）：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、蕁麻疹、潮紅、発疹、血圧変動、心拍数増加等）が現れることがある。そのような場合には、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（禁忌参照）**③重篤な感染症**

（〔点滴静注〕1.4%、〔皮下注〕0.5%）：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現れることがある。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中止する（警告**①**、重要な基本的注意**①②**、特定背景関連注意**①**②～**④**参照）**④進行性多巣性白質脳症**

（〔点滴静注〕1.4%、〔皮下注〕0.5%）：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現れることがある。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中止する（警告**①**、重要な基本的注意**①②**、特定背景関連注意**①**②～**④**参照）**④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中止し、適切な処置を行う（重要な基本的注意**④**参照）**⑤間質性肺疾患**（頻度不明）：間質性肺疾患（間質性肺炎、好酸球性肺炎等）が報告されているので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常（捻髪音）等が現れた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施する。間質性肺疾患が疑われた場合には中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う

②その他の副作用 **①**〔点滴静注〕

	0.1～5%	0.1%未満
精神神経系	頭痛	
消化器	悪心	
呼吸器	口腔咽頭痛、咳嗽	
皮膚	発疹、痒痒症	
筋・骨格系	関節痛、背部痛、四肢痛	
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

②〔皮下注〕

	0.1～5%
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、痒痒症
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、痒痒感等）、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
-----	---

【適用上の注意】①〔点滴静注〕薬剤調製時の注意：本剤の調製は、無菌的操作で行う ④溶解 ⑦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注射用水、生理食塩液又はL-乳酸ナトリウムリンゲル液4.8mLをバイアルの壁面に伝って流れるように注入する ④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とうさせたり上下に反転させない。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 ⑤溶解した薬液は澄明又は乳白光があり、無色から帯褐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 ⑥溶解後は速やかに希釈する。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 ⑥希釈 ⑦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、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。他剤と混和してはならない ④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。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。未使用分は廃棄する ②〔皮下注〕薬剤交付時の注意：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。やむを得ず冷蔵保存できない場合は直射日光を避け、25℃以下の場合には7日以内に、25℃超30℃以下の場合には24時間以内に使用する（取扱い上の注意①～③参照） ③薬剤投与時の注意 ④〔点滴静注〕⑦30分以上かけて点滴静注し、急速投与は行わない ④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 ⑥〔皮下注〕⑦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 ④投与前に、内容物を目視により確認する。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 ⑦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 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 ④本剤は1回使用の製剤であり、再使用しない 【その他の注意】臨床使用に基づく情報 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（〔点滴静注〕臨床成績③④、〔皮下注〕臨床成績③⑥参照） ②外国人健康成人を対象とした海外臨床試験において、本剤を投与した被験者では、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 【取扱い上の注意】①遮光するため、外箱に入れて保存する（〔皮下注〕適用上の注意②参照） ②〔皮下注〕冷蔵庫内で保存し、凍結を避ける（適用上の注意②参照） ③〔皮下注〕やむを得ず冷蔵保存できない場合は直射日光を避け、25℃以下の場合には7日以内に、25℃超30℃以

下の場合には24時間以内に使用する（適用上の注意②参照）

【保存等】2～8℃で保存。有効期間：〔点滴静注〕3年、〔皮下注〕2年 【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

【薬物動態】①血中濃度 ④〔点滴静注〕⑦反復投与時の薬物動態：日本人潰瘍性大腸炎患者6例に、300mgを0、2及び6週（1、15及び43日目）に点滴静注時の血清中濃度推移は添付文書参照、薬物動態パラメータは次表のとおり

パラメータ	1日目	43日目
AUC (Day 0-14) ($\mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$) ※1	739 (12.4)	1,154 (22.2)
AUC (Day 0-56) ($\mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$) ※2	—	2,511 (33.1)
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	97.3 (23.5)	124.3 (21.1)
$T_{1/2}$ (day)	9.46 (10.5)	17.4 (22.1)
CL (L/day)	0.258 (16.2)	—
V_z (L)	3.50 (12.2)	—

幾何平均値 (CV%), $T_{1/2}$ は算術平均値。※1：投与から14日目までの血中濃度-時間曲線下面積。※2：投与から56日目までの血中濃度-時間曲線下面積

④反復投与時の血清中トラフ濃度 (1)中等症から重症の日本人潰瘍性大腸炎患者に300mgを0、2、6週に点滴静注し、以降8週間隔で点滴静注時の血清中トラフ濃度（算術平均値 ± 標準偏差）は、14週（30例） $17.31 \pm 7.19 \mu\text{g/mL}$ 、22週（26例） $14.45 \pm 6.03 \mu\text{g/mL}$ 、30週（25例） $13.77 \pm 6.37 \mu\text{g/mL}$ (2)中等症から重症の活動期日本人クローン病患者に300mgを0、2、6週に点滴静注し、以降8週間隔で点滴静注時の血清中トラフ濃度（算術平均値 ± 標準偏差）は、14週（10例） $11.20 \pm 8.58 \mu\text{g/mL}$ 、22週（9例） $9.10 \pm 6.18 \mu\text{g/mL}$ 、30週（8例） $9.01 \pm 6.88 \mu\text{g/mL}$ ⑥〔皮下注〕⑦単回投与：日本人健康成人5例に本剤108mgを単回皮下注時の血清中濃度推移は電子添付文参照、薬物動態パラメータは $AUC_t^{*1} 598 (30) \mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$ 、 $AUC_{\infty}^{*1} 611 (29) \mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$ 、 $C_{\text{max}}^{*1} 16.76 (33) \mu\text{g/mL}$ 、 $t_{\text{max}}^{*2} 7.00 (5.00, 7.00) \text{ day}$ 、 $t_{1/2}^{*1} 15.4 (20) \text{ day}$ 。*1：平均値 (CV%)。*2：中央値（最小値、最大値） ④反復投与 (1)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週間隔で皮下注時の8～46週の血清中トラフ濃度（ $\mu\text{g/mL}$ 。算術平均値 ± 標準偏差）は8週（10例） 36.86 ± 11.63 、14週（10例） 38.75 ± 12.26 、22週（10例） 37.28 ± 14.87 、30週（9例） 36.33 ± 18.21 、38週（8例） 36.83 ± 17.03 、46週（8例） 34.94 ± 18.73 (2)日本人クローン病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週間隔で皮下注時の8～46週の血清中トラフ濃度（ $\mu\text{g/mL}$ 。算術平均値 ± 標準偏差）は8週（7例） 23.73 ± 8.96 、14週（3例） 27.33 ± 11.45 、22週（3例） 24.29 ± 17.82 、30週（2例） 25.40^* 、38週（2例） 29.60^* 、46週（2例） 41.65^* 。*：2例の算術平均値 ②〔皮下注〕吸収 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108mgを単回皮下注時の絶対的バイオアベイラビリティは75.1% ③分布：健康成人に450mgを点滴静注時[#]、脳脊髄液中に本剤は検出されなかった（外国人データ）。[#]：〔点滴静注〕承認用法・用量は1回300mgを初回投与後、2、6週に投与し、以降8週間隔で点滴静注、〔皮下注〕承認用法・用量は1

回108mgを2週間隔で皮下注 ④排泄：本剤はヒト化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 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①潰瘍性大腸炎 a〔点滴静注〕国内第Ⅲ相臨床試験：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TNF α 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 ⑦導入療法：本剤300mg又はプラセボを0、2、6週時に点滴静注（1）3回投与後、10週時点の改善率は次表のとおりであり、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（効能関連注意①、用法関連注意②参照）

	抗TNF α 治療歴	改善 ^{※1} 率 本剤	改善 ^{※1} 率 プラセボ	p値 ^{※2}
全体		39.6% (65/164)	32.9% (27/82)	0.2722
部分 集団	無	53.2% (42/79)	36.6% (15/41)	—
	有	27.1% (23/85)	29.3% (12/41)	—

※1：次の条件をともに満たした場合 (a)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 (b)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。※2：抗TNF α 製剤前治療歴の有無を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定

(2)副作用発現頻度は、本剤群では10.4% (17/164)。主な副作用は発熱1.2% (2/164)、倦怠感1.2% (2/164)、紅斑1.2% (2/164)及び痒疹症1.2% (2/164) ④維持療法：本剤300mgを3回（0、2、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（1）60週時点の寛解率は次表のとおりであり、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（効能関連注意①、用法関連注意②参照）

	抗TNF α 治療歴	寛解 ^{#1} 率 本剤	寛解 ^{#1} 率 プラセボ	p値 ^{#2}
全体		56.1% (23/41)	31.0% (13/42)	0.0210
部分 集団	無	54.2% (13/24)	35.7% (10/28)	—
	有	58.8% (10/17)	21.4% (3/14)	—

#1：完全Mayoスコアが2以下かつ全てのサブスコアが1以下。

#2：抗TNF α 製剤前治療歴の有無を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定

(2)副作用発現頻度は、本剤群では9.8% (4/41) ⑥〔点滴静注〕海外第Ⅲ相臨床試験：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TNF α 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 ⑦導入療法（1）本剤300mg又はプラセボを0、2週時に点滴静注後、6週時点の改善率は次表のとおりであり、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（効能関連注意①参照）

	抗TNF α 治療歴	改善 ^{※1} 率 本剤	改善 ^{※1} 率 プラセボ	p値 ^{※2}
全体		47.1% (106/225)	25.5% (38/149)	<0.0001
部分 集団	無	53.1% (69/130)	26.3% (20/76)	—

	有	38.9% (37/95)	24.7% (18/73)	—
--	---	---------------	---------------	---

※1：次の条件をともに満たした場合 (a)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 (b)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。※2：無作為化の層別因子によるCochran-Mantel-Haenszel検定

(2)副作用発現頻度は、本剤群では15.6% (35/225)。主な副作用は頭痛3.1% (7/225)、悪心1.8% (4/225)、上気道感染1.3% (3/225) ④維持療法：本剤300mgを0、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（1）52週時点の寛解率は次表のとおりであり、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（効能関連注意①参照）

	抗TNF α 治療歴	寛解 ^{#1} 率 本剤	寛解 ^{#1} 率 プラセボ	p値 ^{#2}
全体		41.8% (51/122)	15.9% (20/126)	<0.0001
部分 集団	無	45.8% (33/72)	19.0% (15/79)	—
	有	36.0% (18/50)	10.6% (5/47)	—

#1：完全Mayoスコアが2以下かつ全てのサブスコアが1以下。

#2：無作為化の層別因子によるCochran-Mantel-Haenszel検定

(2)導入療法及び維持療法を含めた全期間での副作用発現頻度は、本剤群では30.3% (37/122)。主な副作用は鼻咽頭炎4.1% (5/122)、インフルエンザ様疾患3.3% (4/122)、頭痛2.5% (3/122)、上気道感染2.5% (3/122) ⑥〔皮下注〕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TNF α 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 ⑦ベドリズマブ300mgを0、2週に点滴静注し、6週時点で改善^{#1}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週間隔で投与時、52週時点の寛解^{#2}率はプラセボ14.3% (8/56)、本剤46.2% (49/106) (p値^{#3}<0.001)、点滴静注製剤42.6% (23/54)。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（効能関連注意①②、用法関連注意①参照）。#1：次の条件をともに満たした場合（1）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（2）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。#2：完全Mayoスコアが2以下かつ全てのサブスコアが1以下。#3：無作為化の層別因子によるCochran-Mantel-Haenszel検定 ④副作用発現頻度は、本剤群では26.4% (28/106)。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) ②クローン病 a〔点滴静注〕国内第Ⅲ相臨床試験：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TNF α 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 ⑦導入療法：本剤300mg又はプラセボを0、2、6週時に点滴静注（1）3回投与後、10週時点の改善率は次表のとおりであり、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（効能関連注意②，用法関連注意②参照）

	抗TNF α 治療歴	改善※1率 本剤	改善※1率 プラセボ	p値※2
全体		26.6% (21/79)	16.7% (13/78)	0.1448
部分 集団	無	50.0% (9/18)	25.0% (4/16)	—
	有	19.7% (12/61)	14.5% (9/62)	—

※1：CDAIスコアがベースラインから100ポイント以上減少。

※2：抗TNF α 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)副作用発現頻度は，本剤群では12.7% (10/79) ④維持療法：本剤300mgを3回（0，2，6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（1）60週時点の寛解率は次表のとおり（効能関連注意②，用法関連注意②参照）

	抗TNF α 治療歴	寛解#率 本剤	寛解#率 プラセボ
全体		41.7% (5/12)	16.7% (2/12)
部分 集団	無	50.0% (2/4)	40.0% (2/5)
	有	37.5% (3/8)	0.0% (0/7)

#：CDAIスコアが150以下

(2)副作用発現頻度は，本剤群では16.7% (2/12) ⑥〔点滴静注〕海外第Ⅲ相臨床試験：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TNF α 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 ⑦導入療法（1）本剤300mg又はプラセボを0，2週時に点滴静注後，6週時点の寛解率及び改善率は次表のとおり。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（効能関連注意②参照）

	抗TNF α 治療歴	寛解※1率 本剤	寛解※1率 プラセボ	p値※3
全体		14.5% (32/220)	6.8% (10/148)	0.0206
部分 集団	無	17.4% (19/109)	9.2% (7/76)	—
	有	11.7% (13/111)	4.2% (3/72)	—

	抗TNF α 治療歴	改善※2率 本剤	改善※2率 プラセボ	p値※3
全体		31.4% (69/220)	25.7% (38/148)	0.2322
部分 集団	無	42.2% (46/109)	30.3% (23/76)	—
	有	20.7% (23/111)	20.8% (15/72)	—

※1：CDAIスコアが150以下。※2：CDAIスコアがベースラインから100ポイント以上減少。※3：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)副作用発現頻度は，本剤群では23.2% (51/220)。主な副作用は頭痛4.1% (9/220)，悪心2.3% (5/220)，疲労

2.3% (5/220)，関節痛2.3% (5/220) ④維持療法：本剤300mgを0，2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（1）52週時点の寛解率は次表のとおりであり，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（効能関連注意②参照）

	抗TNF α 治療歴	寛解#1率 本剤	寛解#1率 プラセボ	p値#2
全体		39.0% (60/154)	21.6% (33/153)	0.0007
部分 集団	無	51.5% (34/66)	26.8% (19/71)	—
	有	29.5% (26/88)	17.1% (14/82)	—

#1：CDAIスコアが150以下。#2：無作為化の層別因子によるCochran-Mantel-Haenszel検定

(2)導入療法及び維持療法を含めた全期間での副作用発現頻度は，本剤群では40.9% (63/154)。主な副作用は悪心5.8% (9/154)，頭痛3.9% (6/154)，疲労3.2% (5/154) ③〔皮下注〕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，メトトレキサート，抗TNF α 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クローン病患者を対象とした二重盲検比較試験を実施 ⑦ベドリズマブ300mgを0，2週に点滴静注し，6週時点で改善〔CDAIスコアがベースライン（0週目）から70ポイント以上減少〕を示した409例（日本人症例9例を含む）に対してプラセボ又は本剤108mgを2週間隔で投与時，52週時点の寛解（CDAIスコアが150以下）率はプラセボ群34.3% (46/134)，本剤群48.0% (132/275) (p値* = 0.008) 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（効能関連注意①③，用法関連注意①参照）。*：無作為化の層別因子によるCochran-Mantel-Haenszel検定 ④副作用発現頻度は，本剤群では

19.3% (53/275)。主な副作用はクローン病2.2% (6/275)，注射部位反応（紅斑，痒痒感等）2.9% (8/275)，関節痛1.1% (3/275)，頭痛1.1% (3/275) ③効能共通：本剤に対する抗体産生 ⑤〔点滴静注〕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% (8/269)。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% (86/1,427) (その他の注意①参照) ⑥〔皮下注〕⑦潰瘍性大腸炎：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を継続的に皮下注された患者のうち，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) (その他の注意①参照) ④クローン病：中等症から重症の日本人及び外国人のクローン病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験で，本剤108mgを継続的に皮下注された患者のうち，いずれかの時点で抗体産生が認められた患者の割合は2.5% (7/275) (その他の注意①参照) 【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。 $\alpha_4\beta_7$ 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プレシン細胞接着分子-1 (MAdCAM-1) に接着することにより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。本剤は $\alpha_4\beta_7$ 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*) ②消化管粘膜に対する作用：本剤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 ③消化管へのリンパ球浸潤の選択的抑制作用：本剤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

【性状】 ベドリズマブ (遺伝子組換え) 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。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。451個のアミノ酸残基からなるH鎖 (γ 1鎖) 2本及び219個のアミノ酸残基からなるL鎖 (κ 鎖) 2本で構成される糖蛋白質 (分子量：約150,000) である

【備考】 再審査期間中 (エンタイビオ点滴静注用について2028年7月1日まで。エンタイビオ皮下注シリンジ・皮下注ペンについて2031年3月26日まで)

【保険通知】 平成30年8月28日保医発0828第1号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について エンタイビオ点滴静注用300mg 本製剤の使用上の注意において、「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」及び「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」と記載されているため、使用に当たっては十分留意すること
令和6年5月31日保医発0531第1号 揭示事項等告示の一部改正に伴う留意事項について エンタイビオ皮下注108mgペン、同皮下注108mgシリンジ ①本製剤はベドリズマブ製剤であり、本製剤の自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合は、診療報酬の算定方法 (平成20年厚生労働省告示第59号) 別表第一医科診療報酬点数表 (以下「医科点数表」という。) 区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定できるものであること ②本製剤は針付注入器一体型のキットであるため、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定する場合、医科点数表区分番号「C151」注入器加算及び「C153」注入器用注射針加算は算定できないものであること