

－ 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。－

電子化された添付文書改訂のお知らせ （「使用上の注意」改訂のお知らせ）

2023-No.14

2023年9月

武田薬品工業株式会社

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

薬価基準収載

エンタイビオ[®]

皮下注 108mg ペン
皮下注 108mg シリンジ

生物由来製品

劇薬

処方箋医薬品[※]

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

一般名：ベドリズマブ(遺伝子組換え) *Entyvio*[®] vedolizumab

このたび、標記製品（以下、本剤）の電子化された添付文書（以下、電子添文）につきまして、「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る）」の効能又は効果の承認事項一部変更承認（以下、一変承認）取得に伴い、使用上の注意等を改訂しましたのでお知らせいたします。

ご使用に際しては、電子添文の各項を十分ご覧くださいますようお願い申し上げます。

弊社製品のご使用にあたって、副作用等の医療上好ましくない事象をご経験の際には、弊社までできるだけ速やかにご連絡くださいますようお願い申し上げます。

使用上の注意の改訂の概要

項	改訂内容
1. 警告	(追加) クローン病における注意事項を追記 ¹⁾
5. 効能又は効果に関する注意	(追加) クローン病における注意事項を追記 ¹⁾
11. 副作用	(変更) クローン病患者を対象とした臨床試験における副作用発現状況を反映（発現頻度の変更） ¹⁾

1) 自主改訂

使用上の注意以外の改訂の概要

項	改訂内容
4. 効能又は効果	(追加) 「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る）」を追記
16. 薬物動態	(追加) クローン病における薬物動態成績を追記
17. 臨床成績	(追加) クローン病における臨床成績を追記
18. 薬効薬理	(追加) クローン病一変承認取得に伴う記載整備
23. 主要文献	(追加) 「16. 薬物動態」及び「17. 臨床成績」に追記したデータの根拠資料を追記

詳細は次ページ以降をご覧ください。

◆ 「効能又は効果」及び「使用上の注意」の改訂（1）

「4. 効能又は効果」及び「5. 効能又は効果に関する注意」の項にクローン病について追記しました。

【改訂前後表】（改訂部分抜粋）

改訂後	改訂前
<p>4. 効能又は効果</p> <p>○ 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）</p> <p>○ 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る）</p>	<p>4. 効能又は効果</p> <p>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）</p>
<p>5. 効能又は効果に関連する注意</p> <p>〈効能共通〉</p> <p>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、17.1.2 参照]</p> <p>〈潰瘍性大腸炎〉</p> <p>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]</p> <p>〈クローン病〉</p> <p>5.3 ベドリズマブ（遺伝子組換え）は、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こと。[1.3、17.1.2 参照]</p>	<p>5. 効能又は効果に関連する注意</p> <p>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]</p> <p>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]</p>

部：追記

改訂理由

「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る）」の効能又は効果の一変承認を取得したことから、「4. 効能又は効果」の項に追記しました。

「5. 効能又は効果に関連する注意」の項にクローン病の効能又は効果における注意事項を追記し、効能共通もしくはそれぞれの効能に対する注意事項を区別するため項立てしました。

◆ 「使用上の注意」の改訂（2）

「1. 警告」の項にクローン病における注意事項を追記しました。

【改訂前後表】（改訂部分抜粋）

改訂後	改訂前
<p>1. 警告</p> <p><u><効能共通></u></p> <p>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]</p> <p><u><潰瘍性大腸炎></u></p> <p>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。[5.2 参照]</p> <p><u><クローン病></u></p> <p><u>1.3 本剤の治療を行う前に、栄養療法、ステロイド又は免疫調節剤等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とクローン病治療の経験をもつ医師が使用すること。[5.3 参照]</u></p>	<p>1. 警告</p> <p>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]</p> <p>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。[5.2 参照]</p>

部：追記

改訂理由

「1. 警告」の項にクローン病における注意事項を追記し、効能共通もしくはそれぞれの効能に対する注意事項を区別するため項立てしました。

◆ 「使用上の注意」の改訂（3）

「11. 副作用」の項にクローン病を対象とした臨床試験における副作用発現状況を反映し、副作用発現頻度を更新しました。

【改訂前後表】（改訂部分抜粋）

改訂後	改訂前
<p>11. 副作用 （略）</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 過敏症反応（3.5%）</p> <p>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]</p> <p>11.1.2 重篤な感染症（0.5%）</p> <p>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]</p> <p>11.1.3 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）</p> <p>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]</p>	<p>11. 副作用 （略）</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 過敏症反応（5.3%）</p> <p>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]</p> <p>11.1.2 重篤な感染症（頻度不明）</p> <p>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]</p> <p>11.1.3 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）</p> <p>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]</p>

部：変更

改訂後		改訂前			
11.2 その他の副作用		11.2 その他の副作用			
	0.1～5%	<u>5%以上</u>	0.1～5%	<u>0%^{注)}</u>	
精神神経系	頭痛		頭痛		
消化器	悪心		悪心		
呼吸器	咳嗽、 <u>口腔咽頭痛</u>				
皮膚	発疹、そう痒症				
筋・骨格系	関節痛、背部痛、四肢痛				
その他	<u>注射部位反応（紅斑、腫脹、そう痒感等）</u> 、 <u>上咽頭炎</u> 、 <u>発熱</u> 、 <u>気管支炎</u> 、 <u>上気道感染</u> 、 <u>インフルエンザ</u> 、 <u>副鼻腔炎</u> 、 <u>疲労</u>				
				<u>口腔咽頭痛</u>	
				発疹、そう痒症	
				関節痛、背部痛、四肢痛	
		<u>注射部位反応（紅斑、腫脹、そう痒感等）</u>	上咽頭炎、 <u>発熱</u> 、 <u>気管支炎</u> 、 <u>上気道感染</u> 、 <u>インフルエンザ</u>	<u>副鼻腔炎</u> 、 <u>疲労</u>	
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					

部：変更

改訂理由

既承認の効能又は効果に係る試験を含む、クローン病患者を対象とした以下2試験の副作用発現状況を反映し、副作用発現頻度を変更しました。

- クローン病患者を対象に本剤を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Ⅲ相試験（MLN0002SC-3031 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Ⅲb相試験（MLN0002SC-3030 試験）

「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項いずれにおいても、新たに追加及び削除された事象はありません。

◆ 使用上の注意以外の改訂

「16. 薬物動態」の項に日本人クローン病患者における本剤反復投与時のベドリズマブの血清中トラフ濃度を、「17. 臨床成績」の項にクローン病を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験成績を追記しました。

「18. 薬効薬理」の項にクローン病一変承認取得に伴い記載整備しました。

「23. 主要文献」の項に「16. 薬物動態」及び「17. 臨床成績」に追記したデータの根拠資料を追記しました。

【改訂前後表】（改訂部分抜粋）

改訂後	←	改訂前																																										
<p>16. 薬物動態</p> <p>16.1 血中濃度</p> <p>16.1.1 単回投与 (略)</p> <p>16.1.2 反復投与 <u>(1) (略)</u> <u>(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⁶⁾。</u></p> <p><u>日本人クローン病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</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th><u>8週</u></th> <th><u>14週</u></th> <th><u>22週</u></th> <th><u>30週</u></th> <th><u>38週</u></th> <th><u>46週</u></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><u>例数</u></td> <td><u>7</u></td> <td><u>3</u></td> <td><u>3</u></td> <td><u>2</u></td> <td><u>2</u></td> <td><u>2</u></td> </tr> <tr> <td><u>血清中</u></td> <td><u>23.73</u></td> <td><u>27.33</u></td> <td><u>24.29</u></td> <td><u>25.40</u></td> <td><u>29.60</u></td> <td><u>41.65</u></td> </tr> <tr> <td><u>トラフ</u></td> <td><u>±</u></td> <td><u>±</u></td> <td><u>±</u></td> <td><u>注)</u></td> <td><u>注)</u></td> <td><u>注)</u></td> </tr> <tr> <td><u>濃度</u></td> <td><u>8.96</u></td> <td><u>11.45</u></td> <td><u>17.82</u></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><u>(µg/mL)</u></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>[算術平均値±標準偏差]</p> <p>注) 2例の算術平均値</p>		<u>8週</u>	<u>14週</u>	<u>22週</u>	<u>30週</u>	<u>38週</u>	<u>46週</u>	<u>例数</u>	<u>7</u>	<u>3</u>	<u>3</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>血清中</u>	<u>23.73</u>	<u>27.33</u>	<u>24.29</u>	<u>25.40</u>	<u>29.60</u>	<u>41.65</u>	<u>トラフ</u>	<u>±</u>	<u>±</u>	<u>±</u>	<u>注)</u>	<u>注)</u>	<u>注)</u>	<u>濃度</u>	<u>8.96</u>	<u>11.45</u>	<u>17.82</u>				<u>(µg/mL)</u>								<p>16. 薬物動態</p> <p>16.1 血中濃度</p> <p>16.1.1 単回投与 (略)</p> <p>16.1.2 反復投与 (クローン病におけるベドリズマブの血清中トラフ濃度の記載なし)</p>
	<u>8週</u>	<u>14週</u>	<u>22週</u>	<u>30週</u>	<u>38週</u>	<u>46週</u>																																						
<u>例数</u>	<u>7</u>	<u>3</u>	<u>3</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>2</u>																																						
<u>血清中</u>	<u>23.73</u>	<u>27.33</u>	<u>24.29</u>	<u>25.40</u>	<u>29.60</u>	<u>41.65</u>																																						
<u>トラフ</u>	<u>±</u>	<u>±</u>	<u>±</u>	<u>注)</u>	<u>注)</u>	<u>注)</u>																																						
<u>濃度</u>	<u>8.96</u>	<u>11.45</u>	<u>17.82</u>																																									
<u>(µg/mL)</u>																																												
<p>17. 臨床成績</p> <p>17.1 有効性及び安全性に関する試験 <u>〈潰瘍性大腸炎〉</u></p> <p>17.1.1 国際共同第Ⅲ相臨床試験（維持療法） (略)</p> <p><u>〈クローン病〉</u></p> <p><u>17.1.2 国際共同第Ⅲ相臨床試験（維持療法）</u></p>		<p>17. 臨床成績</p> <p>17.1 有効性及び安全性に関する試験 (クローン病を対象とした臨床試験成績の記載なし)</p>																																										

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した。ベドリズマブ 300mg を 0、2 週に点滴静注し、6 週時点で改善^{注)}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⁶⁾。[5.1、5.3、7.1 参照]

注) 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

二重盲検比較試験 52 週時点成績

	プラセボ	本剤
寛解率 ^{注 1)}	34.3%	48.0%
	(46/134)	(132/275)
p 値 ^{注 2)}	—	0.008

注 1) 寛解：CDAI スコアが 150 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 19.3% (53/275) であった。主な副作用はクローン病 2.2% (6/275)、注射部位反応（紅斑、そう痒感等）2.9% (8/275)、関節痛 1.1% (3/275)、頭痛 1.1% (3/275) であった⁶⁾。

17.1.3 本剤に対する抗体産生

〈潰瘍性大腸炎〉

(1) 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]

〈クローン病〉

(2) 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 2.5% (7/275) であった⁶⁾。[15.1.1 参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序 (略)

18. 薬効薬理

18.1 作用機序 (略)

改訂後	改訂前
<p>18.2 消化管粘膜に対する作用</p> <p>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⁹⁾。</p>	<p>18.2 消化管粘膜に対する作用</p> <p>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⁾。</p>
<p>23. 主要文献</p> <p>6) ベドリズマブのクローン病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験成績(エンタイビオ皮下注 2023 年 9 月 25 日承認、CTD 2.7.6.1)</p>	<p>23. 主要文献</p> <p>(該当資料なし)</p>

部：追記又は変更

改訂理由

「16. 薬物動態」の項に日本人クローン病患者における本剤反復投与時のベドリズマブの血清中トラフ濃度を追記しました。

「17. 臨床成績」の項にクローン病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験成績を追記しました。

「18. 薬効薬理」の項にクローン病一変承認取得に伴い記載整備しました。

「23. 主要文献」の項に、「16. 薬物動態」及び「17. 臨床成績」に追記したデータの根拠資料を追記しました。

弊社の医療関係者向け情報サイト (<https://www.takedamed.com>) 及び医薬品医療機器総合機構情報提供ホームページ (<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>) に最新の電子添文が掲載されておりますので、ご参照くださいようお願い申し上げます。なお、以下の GS1 コードを「添文ナビ」で読み取ることで最新の電子添文をご確認いただけますので、ご参照くださいようお願い申し上げます。

