

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

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

貯法：2～8℃で保存
有効期間：2年

規制区分：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

	108mgペン	108mgシリンジ
承認番号	30500AMX00103	30500AMX00104
販売開始	2023年6月	2023年6月

1. 警告

〈効能共通〉

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]

〈潰瘍性大腸炎〉

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]

〈クローン病〉

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]

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）

○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）

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

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]

〈潰瘍性大腸炎〉

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]

〈クローン病〉

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]

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、17.1.2参照]

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（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、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（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]

* 11.1.4 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）等があらわれた場合には、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こと。間質性肺疾患が疑われた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

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、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

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。[17.1.3参照]

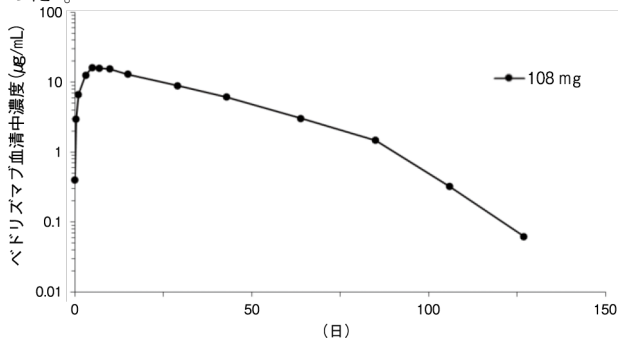
15.1.2 外国人健康成人を対象とした海外臨床試験において、ベドリズマブを投与した被験者では、経口不活化コレラ毒素ワクチンに対する適応免疫応答の減弱が報告されている³⁾。

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

(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]

(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⁾。

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

	8週	14週	22週	30週	38週	46週
例数	7	3	3	2	2	2
血清中トラフ濃度 (µg/mL)	23.73 ±8.96	27.33 ± 11.45	24.29 ± 17.82	25.40 注)	29.60 注)	41.65 注)

[算術平均値±標準偏差]

注) 2例の算術平均値

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²⁾、脳脊髄液中にベドリズマブは検出されなかった⁷⁾（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

<潰瘍性大腸炎>

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週時点で改善²⁾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⁾。[5.1、5.2、7.1参照]

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⁾。

<クローン病>

17.1.2 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²⁾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% (46/134)	48.0% (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

$\alpha_4\beta_7$ 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 Drewsin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。ベドリズムマブは $\alpha_4\beta_7$ 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*)⁸⁾。

18.2 消化管粘膜に対する作用

ベドリズム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⁾。

18.3 消化管へのリンパ球浸潤の選択的抑制作用

ベドリズム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¹⁰⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

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

本質：ベドリズムマブは、遺伝子組換えヒト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。ベドリズムマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ベドリズムマブは、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

〈エンタイベオ皮下注108mgペン〉

1キット

〈エンタイベオ皮下注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) ベドリズムマブの薬力学試験成績 (エンタイベオ点滴静注用 2018年7月2日承認、CTD 2. 7. 6. 8)
- 4) ベドリズムマブの薬物動態試験成績 (エンタイベオ皮下注2023年3月27日承認、CTD 2. 7. 6. 1)

5) ベドリズム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 (エンタイベオ皮下注2023年3月27日承認、CTD 2. 7. 6. 7)

6) ベドリズム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 (エンタイベオ皮下注2023年9月25日承認、CTD 2. 7. 6. 1)

7) ベドリズムマブの薬物動態試験成績 (エンタイベオ点滴静注用 2018年7月2日承認、CTD 2. 7. 2. 2)

8) Soler D, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 2009 ; 330 (3) : 864-875.

9) Hesterberg PE, et al. : Gastroenterology. 1996 ; 111 (5) : 1373-1380.

10) 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