

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

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 108mgEntyvio[®] Syringes for S.C. Injection 108mg

| | |
|---------------------------------|---|
| 剤形 | 注射剤（充填済みシリンジ剤） |
| 製剤の規制区分 | 生物由来製品、劇薬 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること） |
| 規格・含量 | 1キット 0.68mL 中ベドリズマブ（遺伝子組換え）108mg |
| 一般名 | 和名：ベドリズマブ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Vedolizumab（Genetical Recombination）（JAN） |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日 | 製造販売承認年月日：2023年3月27日 薬価基準収載年月日：2023年5月24日 販売開始年月日：2023年6月19日 |
| 製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名 | 製造販売元（輸入元） 武田薬品工業株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | 武田薬品工業株式会社 くすり相談室 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） くすり相談チャットボット「DI-bot」 https://www.takedamed.com/contact/ （二次元コード） 医療関係者向けホームページ https://www.takedamed.com/ |



本IFは2023年9月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

本剤は一部、国内承認外の用法及び用量を含む臨床試験に基づいて評価され、承認されたため、一部、国内承認外の用法及び用量を含む試験成績を掲載している。しかし、それらは、適応外使用を推奨するものではない。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 –日本病院薬剤師会–

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

| | |
|---------------------------|---|
| 1. 開発の経緯..... | 1 |
| 2. 製品の治療学的特性..... | 1 |
| 3. 製品の製剤学的特性..... | 2 |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性..... | 2 |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項..... | 2 |
| (1) 承認条件..... | 2 |
| (2) 流通・使用上の制限事項..... | 2 |
| 6. RMP の概要..... | 3 |

II. 名称に関する項目

| | |
|------------------------|---|
| 1. 販売名..... | 4 |
| (1) 和名..... | 4 |
| (2) 洋名..... | 4 |
| (3) 名称の由来..... | 4 |
| 2. 一般名..... | 4 |
| (1) 和名（命名法）..... | 4 |
| (2) 洋名（命名法）..... | 4 |
| (3) ステム（stem）..... | 4 |
| 3. 構造式又は示性式..... | 4 |
| 4. 分子式及び分子量..... | 5 |
| 5. 化学名（命名法）又は本質..... | 5 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号..... | 5 |

III. 有効成分に関する項目

| | |
|---------------------------|---|
| 1. 物理化学的性質..... | 6 |
| (1) 外観・性状..... | 6 |
| (2) 溶解性..... | 6 |
| (3) 吸湿性..... | 6 |
| (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点..... | 6 |
| (5) 酸塩基解離定数..... | 6 |
| (6) 分配係数..... | 6 |
| (7) その他の主な示性値..... | 6 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性..... | 6 |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法..... | 6 |

IV. 製剤に関する項目

| | |
|-----------------------------|---|
| 1. 剤形..... | 7 |
| (1) 剤形の区別..... | 7 |
| (2) 製剤の外観及び性状..... | 7 |
| (3) 識別コード..... | 7 |
| (4) 製剤の物性..... | 7 |
| (5) その他..... | 7 |
| 2. 製剤の組成..... | 8 |
| (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤..... | 8 |
| (2) 電解質等の濃度..... | 8 |
| (3) 熱量..... | 8 |

| | |
|-----------------------------------|----|
| 3. 添付溶解液の組成及び容量 | 8 |
| 4. 力価 | 8 |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物 | 8 |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性 | 9 |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性 | 10 |
| 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化） | 10 |
| 9. 溶出性 | 10 |
| 10. 容器・包装 | 10 |
| (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報 | 10 |
| (2) 包装 | 10 |
| (3) 予備容量 | 10 |
| (4) 容器の材質 | 10 |
| 11. 別途提供される資材類 | 10 |
| 12. その他 | 10 |
| V. 治療に関する項目 | |
| 1. 効能又は効果 | 11 |
| 2. 効能又は効果に関連する注意 | 11 |
| 3. 用法及び用量 | 12 |
| (1) 用法及び用量の解説 | 12 |
| (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠 | 12 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意 | 13 |
| 5. 臨床成績 | 14 |
| (1) 臨床データパッケージ | 14 |
| (2) 臨床薬理試験 | 17 |
| (3) 用量反応探索試験 | 19 |
| (4) 検証的試験 | 20 |
| (5) 患者・病態別試験 | 63 |
| (6) 治療的使用 | 63 |
| (7) その他 | 63 |
| VI. 薬効薬理に関する項目 | |
| 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 | 64 |
| 2. 薬理作用 | 64 |
| (1) 作用部位・作用機序 | 64 |
| (2) 薬効を裏付ける試験成績 | 65 |
| (3) 作用発現時間・持続時間 | 72 |
| VII. 薬物動態に関する項目 | |
| 1. 血中濃度の推移 | 73 |
| (1) 治療上有効な血中濃度 | 73 |
| (2) 臨床試験で確認された血中濃度 | 73 |
| (3) 中毒域 | 74 |
| (4) 食事・併用薬の影響 | 74 |
| 2. 薬物速度論的パラメータ | 74 |
| (1) 解析方法 | 74 |
| (2) 吸収速度定数 | 74 |
| (3) 消失速度定数 | 74 |
| (4) クリアランス | 74 |

| | |
|----------------------------------|----|
| (5) 分布容積..... | 75 |
| (6) その他..... | 75 |
| 3. 母集団（ポピュレーション）解析..... | 75 |
| (1) 解析方法..... | 75 |
| (2) パラメータ変動要因..... | 75 |
| 4. 吸収..... | 75 |
| 5. 分布..... | 75 |
| (1) 血液－脳関門通過性..... | 75 |
| (2) 血液－胎盤関門通過性..... | 76 |
| (3) 乳汁への移行性..... | 76 |
| (4) 髄液への移行性..... | 76 |
| (5) その他の組織への移行性..... | 76 |
| (6) 血漿蛋白結合率..... | 76 |
| 6. 代謝..... | 77 |
| (1) 代謝部位及び代謝経路..... | 77 |
| (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率..... | 77 |
| (3) 初回通過効果の有無及びその割合..... | 77 |
| (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率..... | 77 |
| 7. 排泄..... | 77 |
| 8. トランスポーターに関する情報..... | 77 |
| 9. 透析等による除去率..... | 77 |
| 10. 特定の背景を有する患者..... | 77 |
| 11. その他..... | 77 |

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| | |
|----------------------------|----|
| 1. 警告内容とその理由..... | 78 |
| 2. 禁忌内容とその理由..... | 78 |
| 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由..... | 79 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由..... | 79 |
| 5. 重要な基本的注意とその理由..... | 79 |
| 6. 特定の背景を有する患者に関する注意..... | 82 |
| (1) 合併症・既往歴等のある患者..... | 82 |
| (2) 腎機能障害患者..... | 82 |
| (3) 肝機能障害患者..... | 82 |
| (4) 生殖能を有する者..... | 82 |
| (5) 妊婦..... | 83 |
| (6) 授乳婦..... | 83 |
| (7) 小児等..... | 83 |
| (8) 高齢者..... | 83 |
| 7. 相互作用..... | 83 |
| (1) 併用禁忌とその理由..... | 83 |
| (2) 併用注意とその理由..... | 84 |
| 8. 副作用..... | 84 |
| (1) 重大な副作用と初期症状..... | 84 |
| (2) その他の副作用..... | 86 |
| 9. 臨床検査結果に及ぼす影響..... | 88 |
| 10. 過量投与..... | 88 |
| 11. 適用上の注意..... | 88 |

| | |
|---|-----|
| 12. その他の注意..... | 88 |
| (1) 臨床使用に基づく情報..... | 88 |
| (2) 非臨床試験に基づく情報..... | 88 |
| IX. 非臨床試験に関する項目 | |
| 1. 薬理試験..... | 89 |
| (1) 薬効薬理試験..... | 89 |
| (2) 安全性薬理試験..... | 89 |
| (3) その他の薬理試験..... | 89 |
| 2. 毒性試験..... | 90 |
| (1) 単回投与毒性試験..... | 90 |
| (2) 反復投与毒性試験..... | 90 |
| (3) 遺伝毒性試験..... | 90 |
| (4) がん原性試験..... | 90 |
| (5) 生殖発生毒性試験..... | 90 |
| (6) 局所刺激性試験..... | 91 |
| (7) その他の特殊毒性..... | 91 |
| X. 管理的事項に関する項目 | |
| 1. 規制区分..... | 92 |
| 2. 有効期間..... | 92 |
| 3. 包装状態での貯法..... | 92 |
| 4. 取扱い上の注意..... | 92 |
| 5. 患者向け資材..... | 92 |
| 6. 同一成分・同効薬..... | 93 |
| 7. 国際誕生年月日..... | 93 |
| 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日..... | 93 |
| 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容..... | 93 |
| 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容..... | 93 |
| 11. 再審査期間..... | 93 |
| 12. 投薬期間制限に関する情報..... | 93 |
| 13. 各種コード..... | 93 |
| 14. 保険給付上の注意..... | 94 |
| X I . 文献 | |
| 1. 引用文献..... | 95 |
| 2. その他の参考文献..... | 96 |
| X II . 参考資料 | |
| 1. 主な外国での発売状況..... | 97 |
| 2. 海外における臨床支援情報..... | 98 |
| X III . 備考 | |
| 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報..... | 100 |
| (1) 粉碎..... | 100 |
| (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性..... | 100 |
| 2. その他の関連資料..... | 100 |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ベドリズマブ（遺伝子組換え）は、米国 Millennium Pharmaceuticals, Inc. (The Takeda Oncology Company) により創製されたヒトリンパ球の $\alpha_4\beta_7$ 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。

ベドリズマブ（遺伝子組換え）は、ヒトリンパ球上の $\alpha_4\beta_7$ インテグリンに特異的に結合し、 $\alpha_4\beta_7$ インテグリンと消化管粘膜に発現する粘膜アドレシン細胞接着分子-1 (MAdCAM-1) との接着に拮抗することで、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抑制する。

一方、他の α_4 又は β_7 インテグリンのヘテロ二量体 ($\alpha_4\beta_1$ インテグリンや $\alpha_E\beta_7$ インテグリン等) には結合せず、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) との接着には拮抗しないことから、全身的な免疫抑制をきたす可能性が少なく、腸管選択的に免疫調節作用を示すと考えられる。

エンタイビオ点滴静注用（以下、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）」の効能又は効果で、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）」の効能又は効果でそれぞれ製造販売承認を取得している。

エンタイビオ皮下注 (SC)（以下、本剤）は、ベドリズマブ液体製剤の充填済みペン製剤又はシリンジ製剤であり、エンタイビオ IV 製剤による潰瘍性大腸炎の寛解導入療法で改善を認めた後の維持療法として、本剤への切り替えの選択を可能にすることを目的に開発を進め、2023 年 3 月に「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）」の効能又は効果、「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。」の用法及び用量で製造販売承認を取得し、2023 年 9 月に「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）」の効能又は効果で承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

(1) 腸管選択的に作用するヒト化抗ヒト $\alpha_4\beta_7$ インテグリンモノクローナル抗体である (*in vitro*)。 $\alpha_4\beta_7$ インテグリンと MAdCAM-1 との結合を阻害することにより消化管の炎症を抑制する。

（「VI. 2. 薬理作用」の項参照）

(2) エンタイビオ IV 製剤は世界 70 ヶ国以上、エンタイビオ SC 製剤は世界 50 ヶ国以上で販売許可されている潰瘍性大腸炎及びクローン病治療薬である。

（2023 年 5 月時点）

(3) 中等症から重症の潰瘍性大腸炎及び活動期クローン病の患者を対象とした日本人を含む国際共同第Ⅲ相検証試験 (SC-3027 試験及び SC-3031 試験) において、エンタイビオ点滴静注用 300mg による寛解導入後の維持療法として、52 週目臨床的寛解率（主要評価項目）での本剤のプラセボに対する優越性が検証された。

（「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照）

(4) 中等症から重症の潰瘍性大腸炎及び活動期クローン病の維持療法において、既存の点滴静注製剤に加え、状況に応じて 2 週間に 1 回投与の皮下注 108mg ペン及び 108mg シリンジの 2 つの製剤から選択することが可能である。

（「IV. 1. 剤形」、「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」及び「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照）

(5) 副作用：

重大な副作用として、過敏症反応、重篤な感染症、進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれることがある。また、エンタイビオ IV 製剤では、上記の他に Infusion reaction があらわれることがある。

主な副作用は、0.1～5%に発現したものが頭痛、悪心、咳嗽、口腔咽頭痛、発疹、そう痒症、関節痛、背部痛、四肢痛、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、疲労であった。

（「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

- ・エンタイビオ皮下注 108mg ペンは、薬液を充填したプレフィルドガラスシリンジとオートインジェクターを組合わせたキット製剤である。
- ・エンタイビオ皮下注 108mg シリンジは、薬液を充填したプレフィルドガラスシリンジとニードルセーフティデバイスを組合わせたキット製剤である。

（「Ⅳ. 1. 剤形」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

| 適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等 | 有無 |
|--|----|
| RMP（「Ⅰ. 6. RMPの概要」の項参照） | 有 |
| 追加のリスク最小化活動として作成されている資料 ・医療従事者向け資料：エンタイビオを投与する際の注意事項（皮下注） ・患者向け資料：エンタイビオによる治療を受けられる患者さんへ（皮下注） （「ⅩⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照） | 有 |
| 最適使用推進ガイドライン | 無 |
| 保険適用上の留意事項通知 | 無 |

（2023年9月時点）

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

■医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

| 安全性検討事項 | | |
|-----------------------------|---|-----------|
| 【重要な特定されたリスク】 | 【重要な潜在的リスク】 | 【重要な不足情報】 |
| ・ Infusion reaction 及び過敏症反応 | ・ 感染症（進行性多巣性白質脳症以外） ・ 進行性多巣性白質脳症 ・ 悪性腫瘍 | なし |
| 有効性に関する検討事項 | | |
| なし | | |

↓上記に基づく安全性監視のための活動

| 医薬品安全性監視計画の概要 |
|--|
| 通常の医薬品安全性監視活動 |
| 追加の医薬品安全性監視活動 |
| <ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査（皮下注） ・ 特定使用成績調査（点滴静注：潰瘍性大腸炎） ・ 特定使用成績調査（点滴静注：クローン病） |
| 有効性に関する調査・試験の計画の概要 |
| なし |

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

| リスク最小化計画の概要 |
|--|
| 通常のリスク最小化活動 |
| 追加のリスク最小化活動 |
| <ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査（皮下注）による情報提供 ・ 医療従事者向け資材 [エンタイビオを投与する際の注意事項（点滴静注）] の作成及び提供 ・ 医療従事者向け資材 [エンタイビオを投与する際の注意事項（皮下注）] の作成及び提供 ・ 患者向け資材 [エンタイビオによる治療を受けられる患者さんへ（点滴静注）] の作成及び提供 ・ 患者向け資材 [エンタイビオによる治療を受けられる患者さんへ（皮下注）] の作成及び提供 |

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認すること。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

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

(2) 洋名

Entyvio[®] Pens for S.C. Injection 108mg
Entyvio[®] Syringes for S.C. Injection 108mg

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ベドリズマブ（遺伝子組換え）〔JAN〕

(2) 洋名（命名法）

Vedolizumab [Genetical Recombination]〔JAN〕

(3) ステム（stem）

ヒト化モノクローナル抗体：-zumab

3. 構造式又は示性式

（構造式）

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

L 鎖

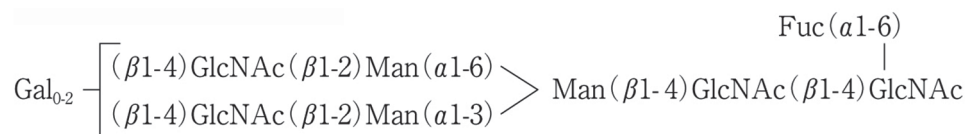
DVVM TQSPLS LPVTPGEPAS ISCRSSQSLA KSYGNTYLSW YLQKPGQSPQ
LLIYGISNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCLQGTHQP
YTFGQGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK
VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE
VTHQGLSSPV TKSFNRGEC

H 鎖

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKGSGYTFT SYWMHWVRQA PGQRLEWIGE
IDPSESNTNY NQKFKGRVTL TVDISASTAY MELSSLRSED TAVYYCARGG
YDGWDY AIDY WGQGLVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV
KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSV TVPSSSLGTQ
TYICNVNHKP SNTKVDKKVE PKSCDKTHTC PPCAPELAG APSVFLFPPK
PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY
NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEK TI SKAKGQPREP
QVYTLPPSRD ELTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTPP
VLDSGDSFLL YSKLTVDKSR WQQGNVFCSS 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：



4. 分子式及び分子量

分子式：C₆₅₂₈H₁₀₀₈₀N₁₇₃₂O₂₀₄₂S₄ (2 タンパク質部分、4 本鎖)

H 鎖 C₂₂₀₉H₃₄₀₄N₅₈₄O₆₈₁S₁₅

L 鎖 C₁₀₅₅H₁₆₃₆N₂₈₂O₃₄₀S₆

分子量：146,842.99 (タンパク質部分、4 本鎖)

H 鎖 49,519.14

L 鎖 23,902.35

5. 化学名 (命名法) 又は本質

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 (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。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード：MLN0002SC

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

澄明又は乳白色光を呈する無色から黄色の液で、白色又は半透明の微粒子をわずかに認めることがある。

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

pH : 6.5

2. 有効成分の各種条件下における安定性

| 試験 | 保存条件 | | 保存形態 | 保存条件 | 結果 |
|--------|----------|---|---------------|-------|-----|
| | 温度 | 光 | | | |
| 長期保存試験 | -80℃±10℃ | — | ポリエチレンテレフタレート | 36 ヶ月 | 規格内 |
| 加速試験 | 5℃±3℃ | — | 共重合体 | 6 ヶ月 | 規格内 |

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

- (1) キャピラリー等電点電気泳動
- (2) ペプチドマップ

定量法

紫外可視吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別


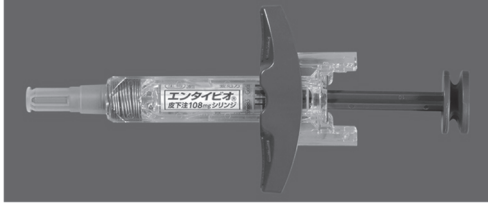
エンタイビオ皮下注 108mg ペン

薬液を充填したプレフィルドガラスシリンジ (PFS) とオートインジェクター (AI) を組合わせた注射剤 (充填済みシリンジ剤)

エンタイビオ皮下注 108mg シリンジ

薬液を充填したプレフィルドガラスシリンジとニードルセーフティデバイス (NSD) を組合わせた注射剤 (充填済みシリンジ剤)

(2) 製剤の外観及び性状

| 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 | |
| 外観 |  |  |
| pH | 6.2~6.8 | |
| 浸透圧比 | 約 1 (生理食塩液に対する比) | |

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

| 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。

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

6. 製剤の各種条件下における安定性

■プレフィルドシリンジ (PFS) 製剤

| 試験 | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|--------|---|---|---|----------------------|
| 長期保存試験 | 5±3℃ 横倒し | ガラスシリンジ | (36) ヶ月 | 継続中 24 ヶ月まで規格内 |
| 加速試験 | 25±2℃/60±5%RH 横倒し | | 6 ヶ月 | 複数の項目において経時的変化が見られた。 |
| | 40±2℃/75±5%RH 横倒し | | 1 ヶ月 | 複数の項目において経時的変化が見られた。 |
| 二重温度試験 | 5±3℃で保存後、 25±2℃/60±5%RH で保存 横倒し | | 5±3℃ : 36 ヶ月 25±2℃/60±5% RH : 4 週間 | 規格内 |
| | 5±3℃で保存後、 30±2℃/60±5%RH で保存 横倒し | | 5±3℃ : 36 ヶ月 30±2℃/60±5% RH : 72 時間 | 規格内 |
| 光安定性試験 | 120 万 lx・h 以上かつ 200W・h/m ² 以上 | 10000lx、0.8W/m ² 以上で 14 日以内 | 規格内 | |

括弧は測定予定を示す。

■ニードルセーフティデバイス (PFS+NSD) 製剤

| 試験 | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|--------|---|-----------------------------------|--|-----------------------|
| 長期保存試験 | 5±3℃ 横倒し | ガラスシリンジ + ニードルセーフ ティデバイス | (36) ヶ月 | 継続中 24 ヶ月まで規格内 |
| 加速試験 | 25±2℃/60±5%RH 横倒し | | 6 ヶ月 | 一部評価項目において経時的変化が見られた。 |
| 二重温度試験 | 5±3℃で保存後、25± 2℃/60±5%RH で保存 横倒し | | 5±3℃ : (36) ヶ月 25±2℃/60±5% RH : (4) 週間 | 継続中 |
| 光安定性試験 | 120 万 lx・h 以上かつ 200W・h/m ² 以上 | | 10000lx、0.8W/m ² 以上で 14 日以内 | 規格内 |

括弧は測定予定を示す。

■オートインジェクター (PFS+AI) 製剤

| 試験 | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|--------|---|--------------------------------|--|---------------------------------|
| 長期保存試験 | 5±3℃ 横倒し | ガラスシリンジ + オートインジェ クター | (36) ヶ月 | 継続中 一部機能性試験の逸脱を除き、24 ヶ月まで規格内 |
| 加速試験 | 25±2℃/60±5%RH 横倒し | | 3 ヶ月 | 一部評価項目において経時的変化が見られた。 |
| 二重温度試験 | 5±3℃で保存後、25± 2℃/60±5%RH で保存 横倒し | | 5±3℃ : (30) ヶ月 25±2℃/60±5% RH : (4) 週間 | 継続中 |
| 光安定性試験 | 120 万 lx・h 以上かつ 200W・h/m ² 以上 | | 10000lx、0.8W/m ² 以上で 14 日以内 | 規格内 |

括弧は測定予定を示す。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 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

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

エンタイビオ皮下注 108mg ペン

ガラス、プラスチック、ゴム、ステンレス

エンタイビオ皮下注 108mg シリンジ

ガラス、プラスチック、ゴム、ステンレス

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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）

2. 効能又は効果に関連する注意

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]

<解説>

〈効能共通〉

- 5.1 ベドリズマブは、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 IgG1 モノクローナル抗体である。ベドリズマブの 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）」の効能又は効果で、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）」の効能又は効果でそれぞれ承認を取得している。

本剤は、ベドリズマブの新しい SC 製剤の PFS 剤であり、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、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。

〈潰瘍性大腸炎〉

- 5.2 本剤は、中等症から重症の潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（SC-3027 試験）及び国際共同第Ⅲb 相長期投与試験（SC-3030 試験）を実施し、その成績に基づき承認を得ている。（「V. 5. (4) 1 有効性検証試験」の項参照）

〈クローン病〉

- 5.3 本剤は、中等症から重症の活動期クローン病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（SC-3031 試験）及び国際共同第Ⅲb 相長期投与試験（SC-3030 試験）を実施し、その成績に基づき承認を得ている。（「V. 5. (4) 1 有効性検証試験」の項参照）

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者を対象としたベドリズマブ IV 製剤における海外第Ⅲ相臨床試験では、ベドリズマブ IV 製剤の4週ごと投与又は8週ごと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。

本剤を2週ごと投与したときの血清中トラフ濃度は、ベドリズマブ IV 300mg を4週ごと投与したときの変動の範囲内であった。また、本剤を2週ごと投与した場合の定常状態時の推定平均濃度は、ベドリズマブ IV 300mg を8週ごと投与したときの変動の範囲内であり、本剤を2週ごと投与したときの血清中濃度はIV投与時の血清中濃度範囲内に達することが確認された。さらに、海外第Ⅲ相試験における母集団薬物動態解析では、ベドリズマブ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。

中等症から重症の潰瘍性大腸炎患者を対象に本剤による維持療法の有効性を検討した国際共同第Ⅲ相試験（SC-3027 試験、日本人を含む）では、導入期に、ベドリズマブ IV 300mg 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患者（6週目改善例）を維持期に組み入れた。維持期では、3つの投与群〔ベドリズマブ SC 108mg 群（本剤群）、ベドリズマブ IV 300mg 群（IV 群）又はプラセボ群〕のいずれかに無作為割付され、いずれの投与群においても6～50週目にかけて治験薬を二重盲検下（ダブルダミー）で投与し、52週目に主要評価項目及び副次評価項目を評価した。その結果、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で14.3%、本剤群で46.2%であった。本剤群のプラセボ群との差は、統計学的に有意であり（ $p < 0.001$ 、CMH 検定）、本剤群の有効性が検証された。

さらに、SC-3027 試験の14週目改善例ではSC-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Ⅲb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、投与経路によるベドリズマブの有効性への影響はないと考えられた。

本剤の包括的な安全性評価において、SC-3027 試験では、ベドリズマブ IV 製剤 300mg の8週ごと投与時とベドリズマブ SC 108mg の2週ごと投与時の安全性が全体的に類似していることが示された。

中等症から重症の活動期クローン病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（SC-3031 試験、日本人を含む）では、導入期に、ベドリズマブ IV 300mg を0週目及び2週目に投与し、6週目に改善を認めた患者を維持期に組み入れた。維持期では、ベドリズマブ SC 108mg 群（本剤群）又はプラセボ群に2：1の比で無作為割付し、いずれの投与群においても6～50週目にかけて2週間隔で治験薬を二重盲検下で投与し、52週目に主要評価項目及び副次評価項目を評価した。その結果、主要評価項目である52週目寛解率は、プラセボ群（34.3%）に比べて本剤群（48.0%）が高く、統計学的に有意（ $p=0.008$ 、CMH 検定）かつ臨床的に意義のある投与群間差が認められた。また、副次評価項目であるCDAI-100改善率、ステロイドフリー寛解率及びTNF naiveについては、固定順序検定法を用いており、1つ目のCDAI-100改善率で統計学的に有意な投与群間差が認められず、以降の副次評価項目については統計学的検定を行っていないものの、いずれも本剤群がプラセボ群を上回っていた。

本剤の日本人クローン病患者における有効性については、SC-3031 試験の 52 週目寛解率は日本人集団においても本剤群がプラセボ群を上回っており、全集団と日本人集団で結果の一貫性がみられた。他の有効性評価項目についても、日本人集団における有効性を支持する結果であった。安全性については、SC-3031 試験の結果から本剤の忍容性は良好であることが示され、全集団と日本人集団の安全性プロファイルに大きな違いはみられなかった。

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、ベドリズマブ IV 製剤の現行の電子添文にある既知の安全性プロファイルと概ね一致していた。

以上のことから、本剤の用法及び用量はベドリズマブ SC 108mg を 2 週間隔で皮下注射すると設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

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。

<解説>

7.1 国際共同第Ⅲ相試験（SC-3027 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（SC-3031 試験）の成績に基づき、IV 製剤から本剤に切り替える時期を設定した。SC-3027 試験においては、IV 製剤 300mg 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。SC-3031 試験においては、IV 製剤 300mg 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クローン病患者を対象に、本剤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、プラセボ対照試験により検討した。（「V. 5. (4) 1 有効性検証試験」の項参照）

7.2 抗 TNF α 抗体製剤などの他の免疫抑制作用を有する生物学的製剤との併用時の有効性及び安全性については、これまでの臨床試験では検討していない。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

■潰瘍性大腸炎承認時評価資料

| 相 (地域) 試験番号 | 対象 (例数) | 目的 |
|---|---|---|
| | | 試験デザイン |
| | | 用法及び用量 |
| 第 I 相 (海外) MLN0002SC_101 (SC_101) | 健康成人 (48) ベドリズムブ IV 300mg 群: 12 ベドリズムブ SC 54mg 群: 12 ベドリズムブ SC 108mg 群: 12 ベドリズムブ SC 160mg 群: 12 (日本人 24 例を含む) | 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及び薬物動態の検討 非盲検、無作為割付、並行群間比較、単回投与 ベドリズムブ SC 54、108 若しくは 160mg を単回皮下投与 (腹部又は大腿部)、又はベドリズムブ IV 300mg を 30 分かけて単回静脈内投与した。 |
| 第 III 相 (国際共同: 日本を含む) MLN0002SC-3027 (SC-3027) | 中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者 導入期: 383 維持期: 216 (日本人 22 例を含む) | 52 週目寛解率を指標として本剤維持療法の有効性の検討 導入期: 多施設共同、非盲検、反復投与 維持期: 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、ベドリズムブ IV 参照、反復投与 <導入期> 組み入れられた全患者に対し、ベドリズムブ IV 300mg を 0 週目及び 2 週目に投与した。6 週目非改善例に対しては、ベドリズムブ IV 300mg を 6 週目にも投与した。 <維持期> 維持期の各投与群で 6~50 週目にかけて以下の治験薬投与を行った。 ・ベドリズムブ SC 108mg 群: ベドリズムブ SC 108mg を 2 週ごとに、プラセボ IV を 8 週ごとに 1 回 ・ベドリズムブ IV 300mg 群: プラセボ SC を 2 週ごとに、ベドリズムブ IV 300mg を 8 週ごとに 1 回 ・プラセボ群: プラセボ SC を 2 週ごとに、プラセボ IV を 8 週ごとに 1 回 |
| 第 IIIb 相 (国際共同: 日本を含む) MLN0002SC-3030 (SC-3030) 注) | 潰瘍性大腸炎患者又はクローン病患者 潰瘍性大腸炎患者: 287 クローン病患者: 311 (日本人潰瘍性大腸炎患者 41 例、日本人クローン病患者 11 例を含む) | 潰瘍性大腸炎患者又はクローン病患者にベドリズムブを長期投与したときの安全性及び忍容性データの収集 多施設共同、非盲検 組み入れられたすべての患者にベドリズムブ SC 108mg を投与した。 ・先行試験 (SC-3027 及び MLN0002SC-3031) の 52 週目完了例である潰瘍性大腸炎患者又はクローン病患者には 2 週ごと投与 ・先行試験の維持期治療失敗例である潰瘍性大腸炎患者又はクローン病患者には 1 週ごと投与 ・先行試験の 14 週目改善例である潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者には 2 週ごと投与 |

注) MLN0002SC-3030 (SC-3030) 試験については 2018 年 5 月 31 日データカットオフ時点の成績を用いて評価した。

注意: 本剤の用法及び用量「通常、成人にはベドリズムブ (遺伝子組換え) として 1 回 108mg を 2 週間隔で皮下注射する。」

■潰瘍性大腸炎承認時参考資料

| 相 (地域) 試験番号 | 対象 (例数) | 目的 |
|-------------------------------------|--|---|
| | | 試験デザイン |
| | | 用法及び用量 |
| 第 I 相 (海外) C13010 | 健康成人男性 (42) ベドリズムアブ 180mg (SC 投与) 群 : 14 ベドリズムアブ 180mg (IM 投与) 群 : 14 ベドリズムアブ 180mg (IV 投与) 群 : 14 | 単回皮下投与又は筋肉内投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ、薬物動態、安全性及び免疫原性の比較検討 非盲検、無作為割付、単回投与 SC 群 : 腹壁の中央及び対側に 1.5mL ずつ (計 3mL) を皮下投与 IM 群 : 左右の三角筋に 1.5mL ずつ (計 3mL) を筋肉内投与 IV 群 : 250mL を 30 分かけて静脈内投与 |
| 第 I 相 (海外) VedolizumabSC-1017 | 健康成人 (24) | PFS 又は PFS+NSD で単回投与したときの薬物動態の比較検討 非盲検、無作為割付、並行群間比較、単回投与 (パイロット試験) Day1 にベドリズムアブ 108mg を PFS 又は PFS+NSD を用いて腕部、腹部、又は大腿部のいずれかの部位に単回皮下投与 |
| 第 I 相 (海外) VedolizumabSC-1018 | 健康成人 (102) | PFS 又は PFS+NSD で単回投与したときの薬物動態の比較検討 非盲検、無作為割付、並行群間比較、単回投与 Day1 にベドリズムアブ 108mg を PFS 又は PFS+NSD を用いて腕部、腹部、又は大腿部のいずれかの部位に単回皮下投与 |
| 第 I 相 (海外) VedolizumabSC-1021 | 健康成人 (24) | PFS 又は PFS+AI で単回投与したときの薬物動態の比較検討 非盲検、無作為割付、並行群間比較、単回投与 (パイロット試験) Day1 にベドリズムアブ 108mg を PFS 又は PFS+AI を用いて腕部、腹部、又は大腿部のいずれかの部位に単回皮下投与 |
| 第 I 相 (海外) VedolizumabSC-1022 | 健康成人 (204) | PFS 又は PFS+AI で単回投与したときの薬物動態の比較検討 非盲検、無作為割付、並行群間比較、単回投与 Day1 にベドリズムアブ 108mg を PFS 又は PFS+AI を用いて腕部、腹部、又は大腿部のいずれかの部位に単回皮下投与 |

IM : 筋肉内、PFS : プレフィルドシリンジ、NSD : ニードルセーフティデバイス、AI : オートインジェクター

注意 : 本剤の用法及び用量「通常、成人にはベドリズムアブ (遺伝子組換え) として 1 回 108mg を 2 週間隔で皮下注射する。」

■クローン病承認時評価資料

| 相 (地域) 試験番号 | 対象 (例数) | 目的 |
|--|---|--|
| | | 試験デザイン 用法及び用量 |
| 第Ⅲ相 (国際共同：日 本を含む) MLN0002SC-3031 (SC-3031) | 中等症又は重症のクローン病患者 導入期：644 維持期：409 (日本人9例を含む) | 52週目寛解率を指標として本剤維持療法の有効性を検討 導入期：多施設共同、非盲検、反復投与 維持期：多施設共同、無作為割付、二重盲検、プラセボ対照 <導入期> 組み入れられたすべての患者にベドリズマブ IV 300mg を0週目及び2週目に投与した。 <維持期> 6週目に改善を認めた患者に6～50週目にかけてプラセボ SC 又はベドリズマブ SC 108mg を2週ごと投与した。 |
| 第Ⅲb相 (国際共同：日 本を含む) MLN0002SC-3030 (SC-3030) 注) | 潰瘍性大腸炎患者又はクローン病患者 潰瘍性大腸炎患者：288 クローン病患者：458 (日本人潰瘍性大腸炎患者 41例、日本人クローン病患者 17例を含む) | 潰瘍性大腸炎患者又はクローン病患者にベドリズマブを長期投与したときの安全性及び忍容性データの収集 多施設共同、非盲検 組み入れられたすべての患者にベドリズマブ SC 108mg を投与した。 ・先行試験 (SC-3027 及び MLN0002SC-3031) の52週目完了例である潰瘍性大腸炎患者又はクローン病患者には2週ごと投与 ・先行試験の維持期治療失敗例である潰瘍性大腸炎患者又はクローン病患者には1週ごと投与 ・先行試験の14週目改善例である潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者には2週ごと投与 |

注) MLN0002SC-3030 (SC-3030) 試験については2019年5月17日データカットオフ時点の成績を用いて評価した。

注意：本剤の用法及び用量「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。」

(2) 臨床薬理試験

(参考)

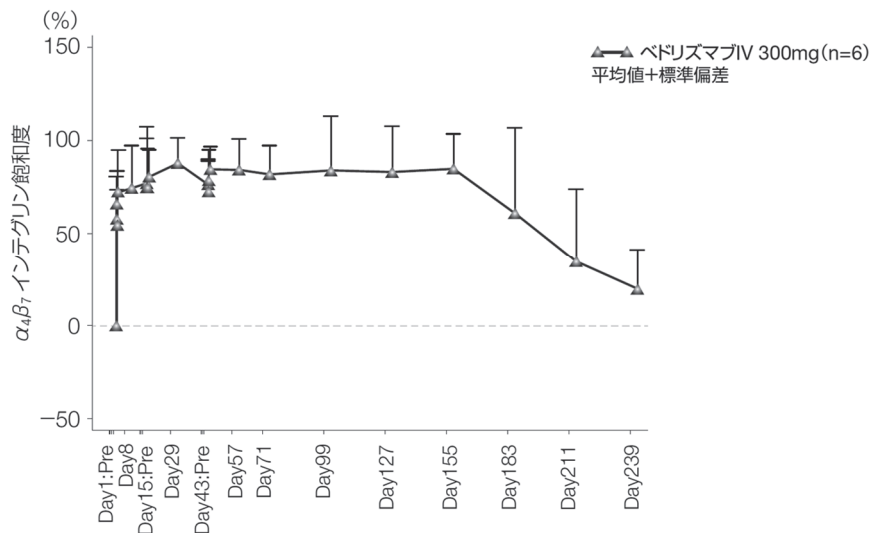
■薬力学的試験

1) $\alpha_4\beta_7$ インテグリンと MAdCAM-1-Fc 結合阻害

① $\alpha_4\beta_7$ インテグリン飽和度 (MAdCAM-1-Fc 結合阻害率) (CPH-001 試験) ¹⁾

潰瘍性大腸炎患者 (6 例) にベドリズマブ IV 300mg を 3 回 (1、15 及び 43 日目に各 1 回) 静脈内点滴投与したときの $\alpha_4\beta_7$ インテグリン飽和度は以下のとおりであった。

■ $\alpha_4\beta_7$ インテグリン飽和度



MAdCAM-1 : Mucosal addressin cell adhesion molecule-1 [粘膜アドレシン細胞接着分子-1]

注意 : 本剤の用法及び用量「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。」

② MAdCAM-1-Fc 結合阻害率 (C13001 試験) [外国人データ] ²⁾

健康成人 (39 例) にベドリズマブを 0.2~10.0mg/kg の用量で単回静脈内点滴投与したとき、いずれの投与群でも $\alpha_4\beta_7$ インテグリンに対する MAdCAM-1-Fc の結合を 99.2~100%阻害し、 E_{max} は初回測定時点 (点滴静注製剤投与 2 時間後) で見られた。また、血清中ベドリズマブ濃度が低下し検出下限を下回ると MAdCAM-1-Fc 結合率はほぼベースラインに戻った。MAdCAM-1-Fc 結合阻害に関するベドリズマブの E_{max} について、投与量又は血清中ベドリズマブ濃度との間に比例関係は見られなかった。また、点滴静注製剤投与後の MAdCAM-1-Fc 結合阻害率の AUEC_∞ (平均値) は、ベドリズマブ 0.2mg/kg で 4,000、0.5mg/kg で 6,770、2.0mg/kg で 13,000、6.0mg/kg で 16,200、10.0mg/kg で 17,700 であった。

E_{max} : Maximum effect [最大効果]

AUEC : Area under the effect-time curve [効果時間曲線下面積]

注意 : 本剤の用法及び用量「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。」

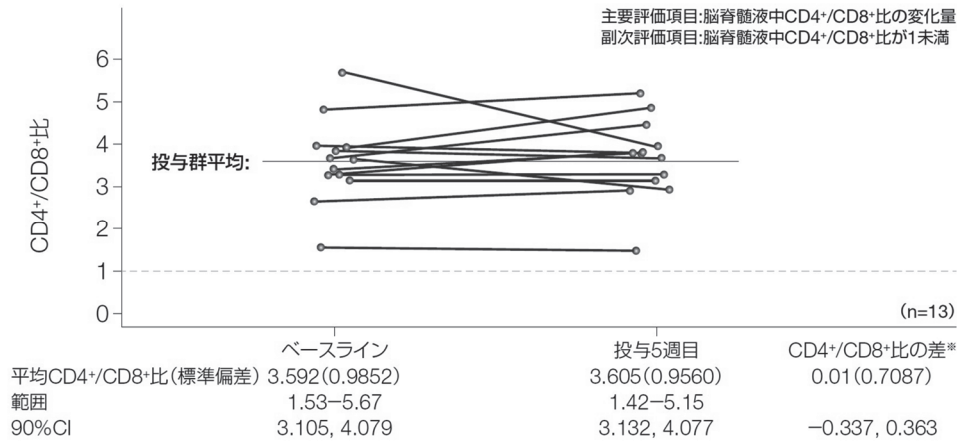
ベドリズマブ点滴静注用の用法及び用量「通常、成人にはベドリズマブ (遺伝子組換え) として 1 回 300mg を点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以降 8 週間隔で点滴静注する。」

2) 脳脊髄液中及び血中リンパ球への影響 (C13012 試験) [外国人データ]^{3, 4)}

健康成人 (13 例) にベドリズマブ 450mg を単回静脈内点滴投与したとき、ベースライン及び 5 週目における脳脊髄液中 CD4⁺/CD8⁺比の平均値はそれぞれ 3.592 及び 3.605 であり、これらの平均値の差 (両側 90%信頼区間) は 0.01 (−0.337~0.363) であった。

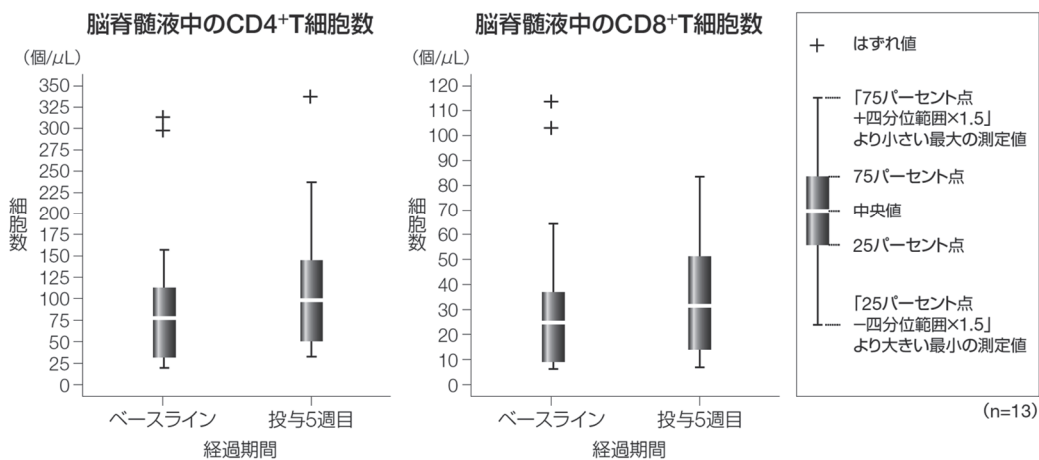
脳脊髄液中の各評価時点での脳脊髄液中 CD4⁺及び CD8⁺リンパ球数の分布は以下のとおりであった。

■ 脳脊髄液中のCD4⁺/CD8⁺比



*差は5週目の比からベースラインの比を引いた値とした。

■ 脳脊髄液中のCD4⁺及びCD8⁺T細胞数



[試験方法]

健康成人 (13 例) にベドリズマブ 450mg を単回静脈内点滴投与した。

全リンパ球数に対する CD4⁺及び CD8⁺リンパ球数の割合は、ベースラインではそれぞれ 57~89% 及び 16~37% であり、5 週目ではそれぞれ 56~80% 及び 15~39% であった。全リンパ球数に対する CD4⁺及び CD8⁺リンパ球数の割合の変化量の平均値は 1% 未満であった。ベースラインから 5 週目までの末梢血中の CD3⁺リンパ球数に対する CD4⁺及び CD8⁺リンパ球数の変化量の平均値はそれぞれ 0.87 及び −1.05 であった。

注意：本剤の用法及び用量「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。」

ベドリズマブ点滴静注用の用法及び用量「通常、成人にはベドリズマブ (遺伝子組換え) として 1 回 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。」

3) 免疫応答への影響 (C13013 試験) [外国人データ]^{5, 6)}

健康成人にベドリズマブ 750mg を単回静脈内点滴投与したときの (プラセボ対照群 63 例を含む 127 例)、経口での抗原投与 (コレラワクチン) に対する腸管での適応免疫応答による 74 日目のセロコンバージョン率は、プラセボ群及びベドリズマブ群でそれぞれ 96.8% 及び 82.5% であり、ベドリズマブ群はプラセボ群より低かった [群間差 (95%CI) : -14.2 (-24.6, -3.9)]。一方、非経口による抗原投与 (B 型肝炎ワクチン) に対する全身の適応免疫応答には影響を及ぼさなかった [群間差 (95%CI) : -1.8 (-12.7, 9.1)]。

注意：本剤の用法及び用量「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。」

ベドリズマブ点滴静注用の用法及び用量「通常、成人にはベドリズマブ (遺伝子組換え) として 1 回 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。」

4) QT/QTc 間隔に及ぼす影響 (C13009 試験) [外国人データ]

健康成人に凍結溶液製剤又は凍結乾燥製剤のベドリズマブ 600mg (49 例) を単回静脈内点滴投与したとき (プラセボ対照群 24 例)、QTcF 間隔の時間を一致させたベースラインからの調整済み平均変化量について、ベドリズマブ群とプラセボ群の投与群間差は 8 日目に最大となった。プラセボ群の QTcF 間隔の時間を一致させたベースラインからの調整済み平均変化量は -4.5msec であり、ベドリズマブ群では 0.6msec であった。8 日目における、QTcF 間隔の時間を一致させたベースラインからの調整済み最大平均変化量について、ベドリズマブ群とプラセボ群の投与群間差の両側 90% 信頼区間の上限は 9.3msec であり、QTc/QT 延長の薬理的閾値である 10msec を下回っていた。QTc 間隔に対する本剤の影響は見られなかった。

(点滴静注用製剤承認時資料：2018 年 7 月)

注意：本剤の用法及び用量「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。」

ベドリズマブ点滴静注用の用法及び用量「通常、成人にはベドリズマブ (遺伝子組換え) として 1 回 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。」

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①国際共同第Ⅲ相検証試験 (SC-3027 試験 : VISIBLE 1 trial、日本人を含む)^{7, 8, 9)}

〈対象 : 潰瘍性大腸炎〉

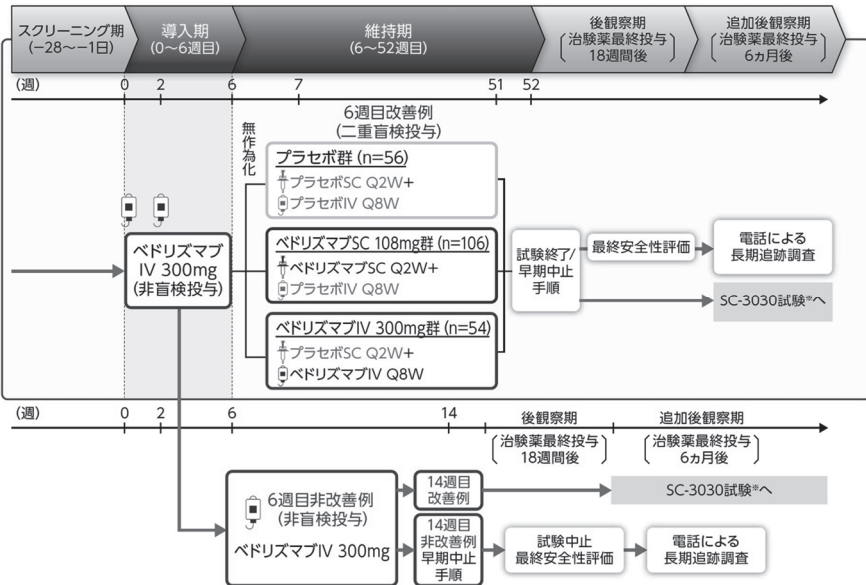
| | |
|--------|--|
| 目的 | ベドリズマブ点滴静注製剤 (IV) 300mg を投与し、改善を認めた中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象にベドリズマブ皮下投与製剤 (SC) 108mg による維持療法を行ったときの有効性及び安全性を検討する。 |
| 試験デザイン | 多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、ベドリズマブ IV 参照試験 |
| 試験の種類 | 国際共同第Ⅲ相試験、検証試験 |
| 対象 | 中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎 ^{注1)} 成人患者において、免疫調節薬 [アザチオプリン (AZA) 又は 6-メルカプトプリン (6-MP) ^{注2)}]、抗 TNF α 抗体製剤又はステロイドのうち、少なくとも 1 剤において、治療失敗歴を有する患者 ^{注3)} で、ベドリズマブ IV 300mg を 0 週目及び 2 週目に非盲検下で投与し、6 週目に改善 ^{注4)} を認めた患者 |
| 例数 | 216 例 (日本人症例 22 例を含む) |
| 主な選択基準 | (1) 治験薬投与開始前 10 日以内の完全 Mayo スコアが 6 以上 12 以下であり、かつ Mayo 内視鏡サブスコアが 2 以上として定義される中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎である者 (2) 次の薬剤の少なくとも 1 剤において効果不十分、効果減弱又は不耐を示した者 : 副腎皮質ステロイド ・プレドニゾン ^{注2)} 30mg/日以上に相当する用量の 2 週間経口又は 1 週間静脈内投与を含む 4 週間導入レジメンを 1 回以上行ったにもかかわらず、効果不十分であった者 ・経口投与でプレドニゾン 10mg/日に相当する用量未満までステロイドを漸減することに 2 回失敗した者。日本では、経口又は静脈内投与でプレドニゾン 10mg/日に相当する用量未満まで漸減することに 1 回以上失敗した者 ・クッシング症候群、骨減少症/骨粗鬆症、高血糖、不眠症及び感染症等による不耐を示した者 ・ステロイドの投与中止後 3 ヶ月以内に症状が再燃した者 免疫調節薬 (AZA 又は 6-MP ^{注2)}) ・欧米では 12 週間以上、日本では 8 週間以上投与したが、効果不十分であった者 ・少なくとも 1 剤において、悪心/嘔吐、腹痛、睇炎、肝機能検査値異常、リンパ球減少症、チオプリン S-メチルトランスフェラーゼ遺伝子変異、感染症等による不耐が認められた者 抗 TNF α 抗体製剤 ・インフリキシマブ、アダリムマブ、ゴリムマブによる導入療法のうち、少なくとも 1 剤において、効果不十分であった者 ・改善後に予定された維持療法中に症状が再燃した者 (維持療法に移行しない投与中止例を除く) ・抗 TNF α 抗体製剤の少なくとも 1 剤において、Infusion reaction、脱髄、うっ血性心不全及び感染症等による不耐が認められた者 等 |
| 主な除外基準 | (1) スクリーニング開始時に腹部膿瘍又は中毒性巨大結腸が確認された者 (2) スクリーニング期間中に活動性の感染症が確認された者 (3) 過去に他の抗インテグリン抗体 (ナタリズマスブ等)、抗 MAdCAM-1 抗体、又はリツキシマブの投与歴がある者 (4) 治験薬投与開始前 2 週間以内に 5-アミノサリチル酸 (ASA) 又はステロイド注腸剤/坐剤の投与を受けた者 等 |

注 1) 完全 Mayo スコアが 6 以上 12 以下、かつ Mayo 内視鏡サブスコアが 2 以上

注 2) 6-MP は潰瘍性大腸炎に対しては本邦未承認。プレドニゾンは本邦未承認。(2023 年 9 月現在)

注 3) 効果不十分、効果減弱又は不耐であった者

注 4) 完全 Mayo スコアが 0 週目 (ベースライン) から 3 ポイント以上減少かつ 30%以上減少、かつ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

| | |
|-----------------------|---|
| <p>投与方法・投与量及び投与期間</p> | <p><導入期 (0~6週目)> 組み入れられた全患者に対し、ベドリズムブ IV 300mg を 0 週目及び 2 週目に投与した。6 週目非改善例に対しては、維持期に組み入れず、ベドリズムブ IV 300mg を 6 週目にも投与した。</p> <p><維持期 (6~52週目)> 維持期の各投与群で 6~50 週目にかけて以下の治験薬投与を行った。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ベドリズムブ SC 108mg 群： ベドリズムブ SC 108mg を 2 週ごとに、プラセボ IV を 8 週ごとに投与 ・ベドリズムブ IV 300mg 群： プラセボ SC を 2 週ごとに、ベドリズムブ IV 300mg を 8 週ごとに投与 ・プラセボ群： プラセボ SC を 2 週ごとに、プラセボ IV を 8 週ごとに投与  <p>Q2W : 2 週ごと投与 Q8W : 8 週ごと投与 ※潰瘍性大腸炎又はクローン病患者を対象にベドリズムブ SC 108mg を長期投与したときの安全性及び有効性を検討した国際共同第Ⅲb 相長期投与試験 SC : 皮下投与製剤 IV : 点滴静注製剤</p> |
| <p>主要評価項目</p> | <p>52 週目臨床的寛解率 (検証項目) 注 5)</p> |
| <p>副次評価項目</p> | <p>(1) 52 週目粘膜治癒率注 6)、(2) 持続改善率注 7)、(3) 持続寛解率注 8)、(4) 52 週目ステロイドフリー寛解率注 9) (各項目ともに上位評価項目が統計学的に有意であった場合のみ検証項目とする。)</p> |
| <p>探索的評価項目</p> | <p>便中カルプロテクチン量 (ベースライン、6、30、52 週目)、部分 Mayo スコア変化量の経時的推移 (6、14、22、30、38、46、50、52 週目)、組織学的評価 (6 週目及び 52 週目における組織学的寛解率注 10)、組織学的疾患活動性注 11) の消失率)、重大な潰瘍性大腸炎関連イベントが発生した患者割合 等</p> |

注 5) 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 6) Mayo 内視鏡サブスコアが 1 以下

注 7) 6 週目及び 52 週目の両時点で改善 [完全 Mayo スコアが 0 週目 (ベースライン) から 3 ポイント以上減少かつ 30%以上減少、かつ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]

注 8) 6 週目及び 52 週目の両時点で寛解

注 9) 0 週目 (ベースライン) で経口ステロイドを服用していたが、ステロイド不使用下で寛解を認めた場合

注 10) Geboes スコアが 2 未満又は Robarts Histopathology Index が 3 未満

注 11) Geboes スコアが 3.2 未満又は Robarts Histopathology Index が 5 未満の場合を組織学的に疾患活動性が低いと定義した。

| | |
|------|---|
| 薬物動態 | ベドリズマブの血清中トラフ濃度 |
| 安全性 | 副作用、有害事象 等 |
| 免疫原性 | 抗ベドリズマブ抗体 (AVA) 陽性率、中和抗体陽性率 等 |
| 解析計画 | <p>「最大の解析対象集団」^{注12)}を対象に有効性の解析を行った。ただし、ステロイドフリー寛解率については、「最大の解析対象集団のうち、ベースラインで経口ステロイドを服用していた患者」を対象に解析を行った。主要評価項目及び副次評価項目全体の第1種の過誤確率を調整するため、主要評価項目が統計学的に有意であった場合にのみ1番目の副次評価項目の統計学的検定を行い、2番目以降の副次評価項目についても同様の閉手順により統計学的検定を行った。</p> <p>(1) 主要評価項目の解析： 52週目臨床的寛解率について、投与群別に要約統計量を算出した。また、無作為割付時の層別因子（経口ステロイド併用の有無、6週目寛解の有無、抗TNFα抗体製剤治療失敗歴又は免疫調節薬併用の有無）を用いたCMH検定を行い、p値、調整済み投与群間差及びその95%信頼区間を算出した。52週目臨床的寛解率の検定結果が有意であった場合に、52週目臨床的寛解率についてベドリズマブSC 108mg投与のプラセボ投与に対する優越性が検証されたとした。ベドリズマブSC 108mg群とIV 300mg群の間では、統計学的検定を行わなかった。また、背景因子別^{注13)}及び日本人部分集団のサブグループ解析を行った。</p> <p>(2) 副次評価項目の解析： 主要評価項目と同様の解析を行い、各副次評価項目の検定結果が有意であった場合に、ベドリズマブSC 108mg投与のプラセボ投与に対する優越性が検証されたとした。また、背景因子別^{注13)}及び日本人部分集団のサブグループ解析を行った。</p> <p>(3) 安全性の解析： 「安全性データの解析対象集団」^{注14)}を対象に解析を行った。また、日本人部分集団のサブグループ解析を行った。</p> |

注12) 無作為割付され、試験薬を少なくとも1回投与された患者

注13) 抗TNF α 抗体製剤治療歴の有無、抗TNF α 抗体製剤治療失敗歴の有無

注14) 維持期に無作為割付され、プラセボSC又はベドリズマブSC 108mgを1回以上投与された患者

① 患者背景

| 項目 | カテゴリー | 導入期 | | 維持期 | | |
|--|-------------------|--|-----------------------|---------------------------------|--------------------------------|-----------------------|
| | | ベドリズマブ IV 300mg 群 (n=167 ^{a)}) | プラセボ群 (n=56) | ベドリズマブ SC 108mg 群 (n=106) | ベドリズマブ IV 300mg 群 (n=54) | 合計 (n=216) |
| 性別 [例数 (%)] | 男性 | 88 (52.7) | 34 (60.7) | 65 (61.3) | 31 (57.4) | 130 (60.2) |
| | 女性 | 79 (47.3) | 22 (39.3) | 41 (38.7) | 23 (42.6) | 86 (39.8) |
| 人種 [例数 (%)] | 白人 | 125 (74.9) | 42 (75.0) | 92 (86.8) | 47 (87.0) | 181 (83.8) |
| | 黒人 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 2 (3.7) | 2 (0.9) |
| | アジア人 | 39 (23.4) | 13 (23.2) | 14 (13.2) | 5 (9.3) | 32 (14.8) |
| | その他 | 2 (1.2) | 1 (1.8) | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| 年齢 (歳) | 平均値 | 42.7 | 39.4 | 38.1 | 41.6 | 39.3 |
| | (標準偏差) | (15.01) | (11.70) | (13.12) | (14.11) | (13.05) |
| 体重 (kg) | 平均値 | 68.2 | 73.96 | 71.58 | 76.95 | 73.54 |
| | (標準偏差) | (17.128) | (20.915) | (17.171) | (16.933) | (18.205) |
| BMI (kg/m ²) | 平均値 | 23.65 | 24.66 | 24.07 | 26.21 | 24.76 |
| | (標準偏差) | (4.730) | (5.819) | (4.718) | (4.887) | (5.117) |
| 喫煙歴 [例数 (%)] | 現在も喫煙 | 7 (4.2) | 0 | 11 (10.4) | 10 (18.5) | 21 (9.7) |
| | 喫煙歴なし | 107 (64.1) | 38 (67.9) | 70 (66.0) | 33 (61.1) | 141 (65.3) |
| | 過去に喫煙 | 53 (31.7) | 18 (32.1) | 25 (23.6) | 11 (20.4) | 54 (25.0) |
| 潰瘍性大腸炎の 罹病期間 (年) | 例数 | | 56 | 106 | 54 | 216 |
| | 平均値 (標準偏差) | | 7.36 (7.147) | 7.96 (6.217) | 8.18 (5.929) | 7.86 (6.380) |
| ベースラインの 完全 Mayo スコア [例数 (%)] | ≥6、≤8 | | 20 (35.7) | 46 (43.4) | 17 (31.5) | 83 (38.4) |
| | ≥9、≤12 | | 36 (64.3) | 60 (56.6) | 37 (68.5) | 133 (61.6) |
| ベースラインの便中 カルプロテクチン (µg/g) | 例数 | | 56 | 102 | 52 | 210 |
| | 平均値 (標準偏差) | | 2,393.4 (2,859.66) | 2,607.2 (2,908.67) | 3,173.5 (4,785.48) | 2,690.4 (3,451.64) |
| 病型分類 [例数 (%)] | 直腸 S 状結腸炎 | | 7 (12.5) | 15 (14.2) | 7 (13.0) | 29 (13.4) |
| | 左側大腸炎 | | 24 (42.9) | 46 (43.4) | 21 (38.9) | 91 (42.1) |
| | 広範囲大腸炎 | | 4 (7.1) | 7 (6.6) | 7 (13.0) | 18 (8.3) |
| | 全大腸炎 | | 21 (37.5) | 37 (34.9) | 19 (35.2) | 77 (35.6) |
| 腸管外症状の既往又 は合併 [例数 (%)] | あり | | 5 (8.9) | 13 (12.3) | 7 (13.0) | 25 (11.6) |
| | なし | | 51 (91.1) | 93 (87.7) | 47 (87.0) | 191 (88.4) |
| 抗 TNFα 抗体製剤治療歴あり [例数 (%)] | | | 20 (35.7) | 40 (37.7) | 24 (44.4) | 84 (38.9) |
| 抗 TNFα 抗体製剤治療歴なし [例数 (%)] | | | 36 (64.3) | 66 (62.3) | 30 (55.6) | 132 (61.1) |
| 治療失敗分類 (Worst Prior Treatment Failures) ^{b)} [例数 (%)] | 抗 TNFα 抗体製剤治療失敗 | | 20 (35.7) | 40 (37.7) | 24 (44.4) | 84 (38.9) |
| | 効果不十分 | | 9 (16.1) | 21 (19.8) | 13 (24.1) | 43 (19.9) |
| | 効果減弱 | | 8 (14.3) | 17 (16.0) | 9 (16.7) | 34 (15.7) |
| | 不耐 | | 3 (5.4) | 2 (1.9) | 2 (3.7) | 7 (3.2) |
| | 免疫調節薬治療失敗 | | 5 (8.9) | 22 (20.8) | 5 (9.3) | 32 (14.8) |
| | 効果不十分 | | 1 (1.8) | 6 (5.7) | 2 (3.7) | 9 (4.2) |
| | 効果減弱 | | 0 | 3 (2.8) | 0 | 3 (1.4) |
| | 不耐 | | 4 (7.1) | 13 (12.3) | 3 (5.6) | 20 (9.3) |
| | ステロイド治療失敗 | | 13 (23.2) | 23 (21.7) | 15 (27.8) | 51 (23.6) |
| | 抵抗性 (効果不十分) | | 5 (8.9) | 14 (13.2) | 5 (9.3) | 24 (11.1) |
| | 依存性 (ステロイド漸減時の再燃) | | 4 (7.1) | 6 (5.7) | 9 (16.7) | 19 (8.8) |
| | 不耐 | | 4 (7.1) | 3 (2.8) | 1 (1.9) | 8 (3.7) |

a) ベドリズマブ IV 300mg を 1 回以上投与されたが、維持期の治験薬は投与されなかったすべての患者

b) 治療失敗歴が複数ある場合は以下のように分類した。

- ・ 抗 TNFα 抗体製剤治療失敗：抗 TNFα 抗体製剤での治療失敗歴がある全ての患者
- ・ 免疫調節薬治療失敗：抗 TNFα 抗体製剤での治療失敗歴はないが、免疫調節薬での治療失敗歴がある全ての患者
- ・ ステロイド治療失敗：抗 TNFα 抗体製剤及び免疫調節薬での治療失敗歴はないが、ステロイドでの治療失敗歴がある全ての患者

各患者を上記分類のいずれか 1 つに集計した。また、治療失敗理由が複数ある場合は、効果不十分 > 効果減弱 > 不耐の順に順位付けし、順位の最も高いカテゴリーに集計した。

② 有効性

a) 52 週目臨床的寛解率（主要評価項目、検証項目）

主要評価項目である 52 週目臨床的寛解率は、維持期無作為化例のプラセボ群、ベドリズマブ SC 108mg 群及びベドリズマブ IV 300mg 群でそれぞれ 14.3%、46.2%及び 42.6%であった。ベドリズマブ SC 108mg 群とプラセボ群との調整済み投与群間差 (95%信頼区間) は 32.3% (19.7, 45.0) であり、ベドリズマブ SC 108mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証された ($p < 0.001$ 、CMH 検定)。

■ 52 週目臨床的寛解率（主要評価項目）（最大の解析対象集団）

| | プラセボ群 (n=56) | ベドリズマブ SC 108mg 群 (n=106) | ベドリズマブ IV 300mg 群 (参照群) (n=54) |
|---------------------------|-----------------|---------------------------------|--------------------------------------|
| 52 週目臨床的寛解率 | | | |
| 寛解 [例数 (%)] | 8 (14.3) | 49 (46.2) | 23 (42.6) |
| 95%信頼区間 (%) ^{a)} | (6.4, 26.2) | (36.5, 56.2) | (29.2, 56.8) |
| プラセボ群との差 (%) | | 32.3 | 27.9 |
| 95%信頼区間 (%) ^{a)} | | (19.7, 45.0) | (12.3, 43.5) |
| p 値 ^{b)} | | <0.001 | <0.001 |

a) 95%信頼区間は Clopper-Pearson 法により算出した。プラセボ群との差 (調整済み投与群間差) の 95%信頼区間は正規近似に基づく信頼区間として算出した。

b) p 値は、経ロステロイド併用の有無、6 週目寛解の有無、抗 TNF α 抗体製剤治療失敗歴又は免疫調節薬併用の有無を層別因子とした CMH 検定により算出した。

参照群と当該薬間の統計学的検定は計画していない。

また、抗 TNF α 抗体製剤治療歴/治療失敗歴の有無別の 52 週目臨床的寛解率は以下のとおりであった。

■ 52 週目臨床的寛解率の抗 TNF α 抗体製剤治療歴による解析 (主要評価項目のサブグループ解析)

| 52 週目臨床的寛解率 | 抗 TNF α 抗体製剤治療歴なし ^{a)} | | | 抗 TNF α 抗体製剤での治療失敗歴あり ^{b)} | | |
|---------------------------|--|--------------------------------|---|--|--------------------------------|---|
| | プラセボ群 (n=37) | ベドリズマブ SC 108mg 群 (n=67) | ベドリズマブ IV 300mg 群 (参照群) (n=32) | プラセボ群 (n=19) | ベドリズマブ SC 108mg 群 (n=39) | ベドリズマブ IV 300mg 群 (参照群) (n=22) |
| 寛解 [例数 (%)] | 7 (18.9) | 36 (53.7) | 17 (53.1) | 1 (5.3) | 13 (33.3) | 6 (27.3) |
| 95%信頼区間 (%) ^{c)} | (8.0, 35.2) | (41.1, 66.0) | (34.7, 70.9) | (0.1, 26.0) | (19.1, 50.2) | (10.7, 50.2) |
| プラセボ群との差 (%) | | 32.1 | | | 28.1 | |
| 95%信頼区間 (%) ^{c)} | | (15.2, 49.0) | | | (1.3, 52.9) | |
| p 値 ^{d)} | | <0.001 | | | 0.023 | |

a) 抗 TNF α 抗体製剤治療歴なしの患者。抗 TNF α 抗体製剤治療歴の有無は IVRS で収集したデータに基づく。

b) 抗 TNF α 抗体製剤治療失敗歴ありの患者。抗 TNF α 抗体製剤治療失敗歴の有無は症例報告書で収集したデータに基づく。

c) 95%信頼区間は Clopper-Pearson 法により算出した。プラセボ群との差 (調整済み投与群間差) の 95%信頼区間は正規近似に基づく信頼区間として算出した。

d) p 値は、経ロステロイド併用の有無、6 週目寛解の有無、抗 TNF α 抗体製剤治療失敗歴又は免疫調節薬併用の有無を層別因子とした CMH 検定により算出した。

TNF の部分集団において、参照群と当該薬間の p 値の算出は計画していない。

b) 日本人部分集団における 52 週目臨床的寛解率（主要評価項目のサブグループ解析）

日本人部分集団 22 例における 52 週目臨床的寛解率は、プラセボ群、ベドリズマブ SC 108mg 群及びベドリズマブ IV 300mg 群でそれぞれ 20.0%、40.0%及び 2 例中 1 例であった。

■日本人部分集団における 52 週目臨床的寛解率（主要評価項目のサブグループ解析）

| | プラセボ群 (n=10) | ベドリズマブ SC 108mg 群 (n=10) | ベドリズマブ IV 300mg 群 (参照群) (n=2) |
|---------------------------|-----------------|--------------------------------|-------------------------------------|
| 52 週目臨床的寛解率 | | | |
| 寛解 ^{a)} [例数 (%)] | 2 (20.0) | 4 (40.0) | 1 |
| 95%信頼区間 (%) ^{b)} | (2.5, 55.6) | (12.2, 73.8) | |
| プラセボ群との差 (%) | | 20.0 | |
| 95%信頼区間 (%) ^{b)} | | (-27.9, 61.8) | |

a) 寛解の定義は「完全 Mayo スコアが 2 以下かつすべてのサブスコアが 1 以下」とした。

b) 95%信頼区間は Clopper-Pearson 法により算出した。プラセボ群との差（調整済み投与群間差）の 95%信頼区間は exact method により算出した。

c) 52 週目粘膜治癒率（副次評価項目、検証項目）

副次評価項目である 52 週目粘膜治癒率は、プラセボ群、ベドリズマブ SC 108mg 群及びベドリズマブ IV 300mg 群でそれぞれ 21.4%、56.6%及び 53.7%であった。ベドリズマブ SC 108mg 群とプラセボ群との調整済み投与群間差（95%信頼区間）は 35.7% (22.1, 49.3) であり、ベドリズマブ SC 108mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証された ($p < 0.001$, CMH 検定)。

■52 週目粘膜治癒率（副次評価項目）（最大の解析対象集団）

| | プラセボ群 (n=56) | ベドリズマブ SC 108mg 群 (n=106) | ベドリズマブ IV 300mg 群 (参照群) (n=54) |
|---------------------------|-----------------|---------------------------------|--------------------------------------|
| 52 週目粘膜治癒率 | | | |
| 粘膜治癒 [例数 (%)] | 12 (21.4) | 60 (56.6) | 29 (53.7) |
| 95%信頼区間 (%) ^{a)} | (11.6, 34.4) | (46.6, 66.2) | (39.6, 67.4) |
| プラセボ群との差 (%) | | 35.7 | 32.2 |
| 95%信頼区間 (%) ^{a)} | | (22.1, 49.3) | (15.7, 48.7) |
| p 値 ^{b)} | | <0.001 | <0.001 |

a) 95%信頼区間は Clopper-Pearson 法により算出した。プラセボ群との差（調整済み投与群間差）の 95%信頼区間は正規近似に基づく信頼区間として算出した。

b) p 値は、経口ステロイド併用の有無、6 週目寛解の有無、抗 TNF α 抗体製剤治療失敗歴又は免疫調節薬併用の有無を層別因子とした CMH 検定により算出した。

参照群と当該薬間の統計学的検定は計画していない。

また、抗 TNF α 抗体製剤治療歴/治療失敗歴の有無別の 52 週目粘膜治癒率は以下のとおりであった。

■52 週目粘膜治癒率の抗 TNF α 抗体製剤治療歴による解析（副次評価項目のサブグループ解析）

| | 抗 TNF α 抗体製剤治療歴なし ^{a)} | | | 抗 TNF α 抗体製剤での治療失敗歴あり ^{b)} | | |
|---------------------------|--|--------------------------------|---|--|--------------------------------|---|
| | プラセボ群 (n=37) | ベドリズマブ SC 108mg 群 (n=67) | ベドリズマブ IV 300mg 群 (参照群) (n=32) | プラセボ群 (n=19) | ベドリズマブ SC 108mg 群 (n=39) | ベドリズマブ IV 300mg 群 (参照群) (n=22) |
| 52 週目粘膜治癒率 | | | | | | |
| 粘膜治癒 [例数 (%)] | 11 (29.7) | 42 (62.7) | 19 (59.4) | 1 (5.3) | 18 (46.2) | 10 (45.5) |
| 95%信頼区間 (%) ^{c)} | (15.9, 47.0) | (50.0, 74.2) | (40.6, 76.3) | (0.1, 26.0) | (30.1, 62.8) | (24.4, 67.8) |
| プラセボ群との差 (%) | | 31.2 | | | 40.9 | |
| 95%信頼区間 (%) ^{c)} | | (12.7, 49.7) | | | (14.7, 64.1) | |

a) 抗 TNF α 抗体製剤治療歴なしの患者。抗 TNF α 抗体製剤治療歴の有無は IVRS で収集したデータに基づく。

b) 抗 TNF α 抗体製剤治療失敗歴ありの患者。抗 TNF α 抗体製剤治療失敗歴の有無は症例報告書で収集したデータに基づく。

c) 95%信頼区間は Clopper-Pearson 法により算出した。プラセボ群との差（調整済み投与群間差）の 95%信頼区間は正規近似に基づく信頼区間として算出した。

TNF の部分集団において、参照群と当該薬間の p 値の算出は計画していない。

d) 持続改善率（副次評価項目、検証項目）

副次評価項目である6週目と52週目の両時点で改善を達成した割合（持続改善率）は、プラセボ群、ベドリズマブ SC 108mg 群及びベドリズマブ IV 300mg 群でそれぞれ28.6%、64.2%及び72.2%であった。ベドリズマブ SC 108mg 群とプラセボ群との調整済み投与群間差（95%信頼区間）は36.1%（21.2, 50.9）であり、ベドリズマブ SC 108mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証された（ $p < 0.001$ 、CMH 検定）。

■ 持続改善率（副次評価項目）（最大の解析対象集団）

| | プラセボ群 (n=56) | ベドリズマブ SC 108mg 群 (n=106) | ベドリズマブ IV 300mg 群 (参照群) (n=54) |
|---------------------------|-----------------|---------------------------------|--------------------------------------|
| 持続改善率 | | | |
| 持続改善 [例数 (%)] | 16 (28.6) | 68 (64.2) | 39 (72.2) |
| 95%信頼区間 (%) ^{a)} | (17.3, 42.2) | (54.3, 73.2) | (58.4, 83.5) |
| プラセボ群との差 (%) | | 36.1 | 44.5 |
| 95%信頼区間 (%) ^{a)} | | (21.2, 50.9) | (28.3, 60.6) |
| p 値 ^{b)} | | <0.001 | <0.001 |

a) 95%信頼区間は Clopper-Pearson 法により算出した。プラセボ群との差（調整済み投与群間差）の95%信頼区間は正規近似に基づく信頼区間として算出した。

b) p 値は、経ロステロイド併用の有無、6週目寛解の有無、抗 TNF α 抗体製剤治療失敗歴又は免疫調節薬併用の有無を層別因子とした CMH 検定により算出した。

参照群と当該薬間の統計学的検定は計画していない。

また、抗 TNF α 抗体製剤治療歴/治療失敗歴の有無別の持続改善率は以下のとおりであった。

■ 持続改善率の抗 TNF α 抗体製剤治療歴による解析（副次評価項目のサブグループ解析）

| 持続改善率 | 抗 TNF α 抗体製剤治療歴なし ^{a)} | | | 抗 TNF α 抗体製剤での治療失敗歴あり ^{b)} | | |
|---------------------------|--|--------------------------------|---|--|--------------------------------|---|
| | プラセボ群 (n=37) | ベドリズマブ SC 108mg 群 (n=67) | ベドリズマブ IV 300mg 群 (参照群) (n=32) | プラセボ群 (n=19) | ベドリズマブ SC 108mg 群 (n=39) | ベドリズマブ IV 300mg 群 (参照群) (n=22) |
| 持続改善 [例数 (%)] | 13 (35.1) | 42 (62.7) | 25 (78.1) | 3 (15.8) | 26 (66.7) | 14 (63.6) |
| 95%信頼区間 (%) ^{c)} | (20.2, 52.5) | (50.0, 74.2) | (60.0, 90.7) | (3.4, 39.6) | (49.8, 80.9) | (40.7, 82.8) |
| プラセボ群との差 (%) | | 25.8 | | | 50.9 | |
| 95%信頼区間 (%) ^{c)} | | (6.5, 45.0) | | | (24.9, 72.7) | |

a) 抗 TNF α 抗体製剤治療歴なしの患者。抗 TNF α 抗体製剤治療歴の有無は IVRS で収集したデータに基づく。

b) 抗 TNF α 抗体製剤治療失敗歴ありの患者。抗 TNF α 抗体製剤治療失敗歴の有無は症例報告書で収集したデータに基づく。

c) 95%信頼区間は Clopper-Pearson 法により算出した。プラセボ群との差（調整済み投与群間差）の95%信頼区間は正規近似に基づく信頼区間として算出した。

TNF の部分集団において、参照群と当該薬間の p 値の算出は計画していない。

e) 持続寛解率（副次評価項目、検証項目）

副次評価項目である6週目と52週目の両時点で寛解を達成した割合（持続寛解率）は、プラセボ群、ベドリズマブ SC 108mg 群及びベドリズマブ IV 300mg 群でそれぞれ5.4%、15.1%及び16.7%であった。ベドリズマブ SC 108mg 群とプラセボ群との調整済み投与群間差（95%信頼区間）は9.7%（-6.6, 25.7）であり、優越性は検証されなかった（ $p=0.076$ 、Fisherの正確確率検定）。

■ 持続寛解率（副次評価項目）（最大の解析対象集団）

| | プラセボ群 (n=56) | ベドリズマブ SC 108mg 群 (n=106) | ベドリズマブ IV 300mg 群 (参照群) (n=54) |
|---------------------------|-----------------|---------------------------------|--------------------------------------|
| 持続寛解率 | | | |
| 持続寛解 [例数 (%)] | 3 (5.4) | 16 (15.1) | 9 (16.7) |
| 95%信頼区間 (%) ^{a)} | (1.1, 14.9) | (8.9, 23.4) | (7.9, 29.3) |
| プラセボ群との差 (%) | | 9.7 | 11.3 |
| 95%信頼区間 (%) ^{a)} | | (-6.6, 25.7) | (-7.1, 29.9) |
| p 値 ^{b)} | | 0.076 | 0.071 |

a) 95%信頼区間は Clopper-Pearson 法により算出した。プラセボ群との差（調整済み投与群間差）の95%信頼区間は正規近似に基づく信頼区間として算出した。

b) p 値は、経ロステロイド併用の有無、6週目寛解の有無、抗 TNF α 抗体製剤治療失敗歴又は免疫調節薬併用の有無を層別因子とした Fisher の正確確率検定により算出した。

参照群と当該薬間の統計学的検定は計画していない。

また、抗 TNF α 抗体製剤治療歴/治療失敗歴の有無別の持続寛解率は以下のとおりであった。

■ 持続寛解率の抗 TNF α 抗体製剤治療歴による解析（副次評価項目のサブグループ解析）

| 持続寛解率 | 抗 TNF α 抗体製剤治療歴なし ^{a)} | | | 抗 TNF α 抗体製剤での治療失敗歴あり ^{b)} | | |
|---------------------------|--|--------------------------------|---|--|--------------------------------|---|
| | プラセボ群 (n=37) | ベドリズマブ SC 108mg 群 (n=67) | ベドリズマブ IV 300mg 群 (参照群) (n=32) | プラセボ群 (n=19) | ベドリズマブ SC 108mg 群 (n=39) | ベドリズマブ IV 300mg 群 (参照群) (n=22) |
| 持続寛解 [例数 (%)] | 3 (8.1) | 15 (22.4) | 8 (25.0) | 0 | 1 (2.6) | 1 (4.5) |
| 95%信頼区間 (%) ^{c)} | (1.7, 21.9) | (13.1, 34.2) | (11.5, 43.4) | | (0.1, 13.5) | (0.1, 22.8) |
| プラセボ群との差 (%) | | 14.3 | | | 2.6 | |
| 95%信頼区間 (%) ^{c)} | | (-5.9, 33.5) | | | (-24.3, 29.2) | |

a) 抗 TNF α 抗体製剤治療歴なしの患者。抗 TNF α 抗体製剤治療歴の有無は IVRS で収集したデータに基づく。

b) 抗 TNF α 抗体製剤治療失敗歴ありの患者。抗 TNF α 抗体製剤治療失敗歴の有無は症例報告書で収集したデータに基づく。

c) 95%信頼区間は Clopper-Pearson 法により算出した。プラセボ群との差（調整済み投与群間差）の95%信頼区間は exact method により算出した。

TNF の部分集団において、参照群と当該薬間の p 値の算出は計画していない。

f) 52 週目ステロイドフリー寛解率 (副次評価項目)

維持期無作為化例において、0 週目時点で副腎皮質ステロイドを併用していた患者のうち、52 週目でステロイド不使用下で寛解を認めた患者割合 (ステロイドフリー寛解率) は、プラセボ群、ベドリズマブ SC 108mg 群及びベドリズマブ IV 300mg 群でそれぞれ 8.3%、28.9%及び 28.6%であった。ベドリズマブ SC 108mg 群とプラセボ群との調整済み投与群間差は 20.6%であった。

■ 52 週目ステロイドフリー寛解率 (副次評価項目) (最大の解析対象集団)

| 52 週目ステロイドフリー寛解率 | プラセボ群 (n=24 ^{a)}) | ベドリズマブ SC 108mg 群 (n=45 ^{a)}) | ベドリズマブ IV 300mg 群 (参照群) (n=21 ^{a)}) |
|---------------------------|--------------------------------|---|---|
| ステロイドフリー寛解 [例数 (%)] | 2 (8.3) | 13 (28.9) | 6 (28.6) |
| 95%信頼区間 (%) ^{b)} | (1.0, 27.0) | (16.4, 44.3) | (11.3, 52.2) |
| プラセボ群との差 (%) | | 20.6 | 20.2 |
| 95%信頼区間 (%) ^{b)} | | (-4.5, 43.7) | (-9.8, 47.8) |
| p 値 ^{c)} | | 0.067 | 0.121 |

a) n はベースラインで経ロステロイドを服用していた患者数。

b) 95%信頼区間は Clopper-Pearson 法により算出した。プラセボ群との差 (調整済み投与群間差) の 95%信頼区間は exact method により算出した。

c) p 値は、経ロステロイド併用の有無、6 週目寛解の有無、抗 TNF α 抗体製剤治療失敗歴又は免疫調節薬併用の有無を層別因子とした Fisher の正確確率検定により算出した。

参照群と当該薬間の統計学的検定は計画していない。

また、抗 TNF α 抗体製剤治療歴/治療失敗歴の有無別の 52 週目ステロイドフリー寛解率は以下のとおりであった。

■ 52 週目ステロイドフリー寛解率の抗 TNF α 抗体製剤治療歴による解析 (副次評価項目のサブグループ解析)

| 52 週目ステロイドフリー寛解率 | 抗 TNF α 抗体製剤治療歴なし ^{a)} | | | 抗 TNF α 抗体製剤での治療失敗歴あり ^{b)} | | |
|---------------------------|--|--------------------------------|---|--|--------------------------------|---|
| | プラセボ群 (n=12) | ベドリズマブ SC 108mg 群 (n=23) | ベドリズマブ IV 300mg 群 (参照群) (n=10) | プラセボ群 (n=12) | ベドリズマブ SC 108mg 群 (n=22) | ベドリズマブ IV 300mg 群 (参照群) (n=11) |
| ステロイドフリー寛解 [例数 (%)] | 1 (8.3) | 7 (30.4) | 4 (40.0) | 1 (8.3) | 6 (27.3) | 2 (18.2) |
| 95%信頼区間 (%) ^{c)} | (0.2, 38.5) | (13.2, 52.9) | (12.2, 73.8) | (0.2, 38.5) | (10.7, 50.2) | (2.3, 51.8) |
| プラセボ群との差 (%) | | 22.1 | | | 18.9 | |
| 95%信頼区間 (%) ^{c)} | | (-13.8, 53.3) | | | (-16.2, 52.1) | |

a) 抗 TNF α 抗体製剤治療歴なしの患者。抗 TNF α 抗体製剤治療歴の有無は IVRS で収集したデータに基づく。

b) 抗 TNF α 抗体製剤治療失敗歴ありの患者。抗 TNF α 抗体製剤治療失敗歴の有無は症例報告書で収集したデータに基づく。

c) 95%信頼区間は Clopper-Pearson 法により算出した。プラセボ群との差 (調整済み投与群間差) の 95%信頼区間は exact method により算出した。

TNF の部分集団において、参照群と当該薬間の p 値の算出は計画していない。

g) 日本人部分集団における各副次評価項目（副次評価項目のサブグループ解析）

日本人部分集団の各副次評価項目（52 週目粘膜治癒率、持続改善率、持続寛解率及び 52 週目ステロイドフリー寛解率）の解析結果は以下のとおりであった。

■ 日本人部分集団における各副次評価項目（副次評価項目のサブグループ解析）

| 評価項目 | プラセボ群 (n=10) | ベドリズマブ SC 108mg 群 (n=10) | ベドリズマブ IV 300mg 群 (参照群) (n=2) |
|----------------------------------|----------------------|--------------------------------|-------------------------------------|
| 52 週目粘膜治癒 [例数 (%)] ^{a)} | 2 (20.0) | 4 (40.0) | 1 |
| 95%信頼区間 (%) ^{b)} | (2.5, 55.6) | (12.2, 73.8) | |
| プラセボ群との差 (%) | | 20.0 | |
| 95%信頼区間 (%) ^{b)} | | (-27.9, 61.8) | |
| 持続改善 [例数 (%)] ^{c)} | 2 (20.0) | 8 (80.0) | 1 |
| 95%信頼区間 (%) ^{b)} | (2.5, 55.6) | (44.4, 97.5) | |
| プラセボ群との差 (%) | | 60.0 | |
| 95%信頼区間 (%) ^{b)} | | (12.7, 88.5) | |
| 持続寛解 [例数 (%)] ^{d)} | 1 (10.0) | 2 (20.0) | 0 |
| 95%信頼区間 (%) ^{b)} | (0.3, 44.5) | (2.5, 55.6) | |
| プラセボ群との差 (%) | | 10.0 | |
| 95%信頼区間 (%) ^{b)} | | (-36.9, 53.9) | |
| | (n=3 ^{e)}) | (n=4 ^{e)}) | (n=0) |
| 52 週目ステロイドフリー寛解 [例数 (%)] | 1 | 1 | 0 |

NA：該当なし

欠測のある患者は非改善例とした。

- a) 粘膜治癒は第一の主要な副次評価項目であり、粘膜治癒の定義は「粘膜所見サブスコアが1以下」とした。
- b) 95%信頼区間は Clopper-Pearson 法により算出した。プラセボ群との差（調整済み投与群間差）の 95%信頼区間は exact method により算出した。
- c) 持続改善は第二の副次評価項目であり、持続改善の定義は「6 週目及び 52 週目の両時点で改善を認めた場合」とした。
- d) 持続寛解は第三の副次評価項目であり、持続寛解の定義は「6 週目及び 52 週目の両時点で寛解を認めた場合」とした。
- e) ベースラインで経口ステロイドを服用していた患者

h) 各評価時点の便中カルプロテクチン量（探索的評価項目）

「最大の解析対象集団」における各評価時点の便中カルプロテクチン量は以下のとおりであった。

■各評価時点の便中カルプロテクチン量（探索的評価項目）（最大の解析対象集団）

| 評価時点 | プラセボ群 (n=56) | ベドリズマブ SC 108mg 群 (n=106) | ベドリズマブ IV 300mg 群 (n=54) |
|----------------------|-----------------|---------------------------------|--------------------------------|
| ベースライン ^{a)} | | | |
| n | 56 | 102 | 52 |
| ≤250μg/g | 5 (8.9) | 9 (8.8) | 2 (3.8) |
| >250μg/g-≤500μg/g | 7 (12.5) | 6 (5.9) | 4 (7.7) |
| >500μg/g | 44 (78.6) | 87 (85.3) | 46 (88.5) |
| 6 週目 | | | |
| n | 50 | 97 | 49 |
| ≤250μg/g | 15 (30.0) | 39 (40.2) | 16 (32.7) |
| >250μg/g-≤500μg/g | 4 (8.0) | 13 (13.4) | 8 (16.3) |
| >500μg/g | 31 (62.0) | 45 (46.4) | 25 (51.0) |
| 30 週目 | | | |
| n | 46 | 90 | 38 |
| ≤250μg/g | 18 (39.1) | 50 (55.6) | 23 (60.5) |
| >250μg/g-≤500μg/g | 6 (13.0) | 6 (6.7) | 6 (15.8) |
| >500μg/g | 22 (47.8) | 34 (37.8) | 9 (23.7) |
| 52 週目 | | | |
| n | 18 | 72 | 39 |
| ≤250μg/g | 8 (44.4) | 50 (69.4) | 27 (69.2) |
| >250μg/g-≤500μg/g | 0 | 7 (9.7) | 3 (7.7) |
| >500μg/g | 10 (55.6) | 15 (20.8) | 9 (23.1) |

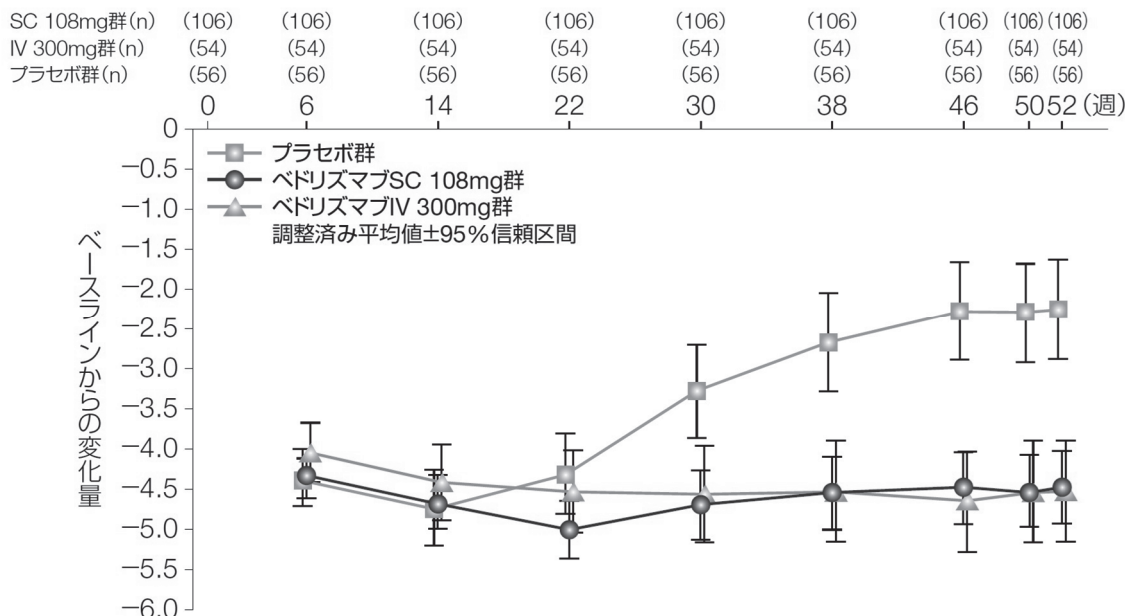
a) ベースラインは治験薬投与開始日（1 日目）以前の欠測のない最終測定値を用いた。

i) 部分 Mayo スコア変化量の経時的推移 (探索的評価項目)

「最大の解析対象集団」における部分 Mayo スコアのベースラインからの変化量 (調整済み平均値) の推移は以下のとおりであった。

6 週目における部分 Mayo スコアのベースラインからの変化量の平均値は、プラセボ群、ベドリズムブ SC 108mg 群及びベドリズムブ IV 300mg 群でそれぞれ-4.4、-4.3 及び-4.1、52 週目 (LOCF) で-2.3、-4.4 及び-4.6 であった。

■ 部分 Mayo スコアのベースラインからの変化量の推移 (探索的評価項目) (最大の解析対象集団)



※52 週目における部分 Mayo スコアのベースラインからの変化量は LOCF 法を用いた。

※調整済み平均値及び 95% 信頼区間はベースライン (0 週) を共変量、投与群を要因とした ANCOVA モデルにより算出した。

j) 6 週目及び 52 週目における組織学的寛解率 (探索的評価項目)

組織学的寛解を「Geboes スコアが 2 未満」又は「Robarts Histopathology Index が 3 未満」と定義した探索的評価項目の結果は、以下のとおりであった^{注)}。

Robarts Histopathology Index に基づく 52 週目の組織学的寛解率は、プラセボ群、ベドリズムブ SC 108mg 群及びベドリズムブ IV 300mg 群でそれぞれ 5.4%、16.0% 及び 18.5% であった。

注) Geboes スコアに基づく組織学的寛解を達成した患者は少数であったため、結果の解釈が困難であった。

■ 6 週目及び 52 週目における組織学的寛解率 (探索的評価項目)

| | | プラセボ群 (n=56) | ベドリズムブ SC 108mg 群 (n=106) | ベドリズムブ IV 300mg 群 (n=54) |
|--|-------|-----------------|---------------------------------|--------------------------------|
| 組織学的寛解 (Geboes スコアが 2 未満) | 6 週目 | 0 | 0 | 0 |
| | 52 週目 | 1 (1.8) | 0 | 1 (1.9) |
| 組織学的寛解 (Robarts Histopathology Index が 3 未満) | 6 週目 | 2 (3.6) | 8 (7.5) | 3 (5.6) |
| | 52 週目 | 3 (5.4) | 17 (16.0) | 10 (18.5) |

例数 (%)

k) 6 週目及び 52 週目における組織学的疾患活動性の消失率（探索的評価項目）

部位（直腸及び直腸以外）を問わず、各患者の最も悪いスコアが「Geboes スコアが 3.2 未満」又は「Robarts Histopathology Index (RHI) が 5 未満」の場合を「組織学的に疾患活動性が低い」と定義した探索的評価項目において、52 週目の Geboes スコアに基づく組織学的疾患活動性の消失率は、プラセボ群、ベドリズマブ SC 108mg 群及びベドリズマブ IV 300mg 群でそれぞれ 7.1%、13.2%及び 11.1%であった。

52 週目の RHI に基づく組織学的疾患活動性の消失率は、それぞれ 8.9%、17.9%及び 24.1%であった。

■ 6 週目及び 52 週目における組織学的疾患活動性の消失率（探索的評価項目）

| | | プラセボ群 (n=56) | ベドリズマブ SC 108mg 群 (n=106) | ベドリズマブ IV 300mg 群 (n=54) |
|--------------------------------------|-------|-----------------|---------------------------------|--------------------------------|
| 組織学的疾患活動性の消失 (Geboes スコアが 3.2 未満) | 6 週目 | 2 (3.6) | 1 (0.9) | 1 (1.9) |
| | 52 週目 | 4 (7.1) | 14 (13.2) | 6 (11.1) |
| 組織学的疾患活動性の消失 (RHI が 5 未満) | 6 週目 | 3 (5.4) | 8 (7.5) | 4 (7.4) |
| | 52 週目 | 5 (8.9) | 19 (17.9) | 13 (24.1) |

例数 (%)

l) 重大な潰瘍性大腸炎関連イベントが発生した患者割合（探索的評価項目）

重大な潰瘍性大腸炎関連イベントは、潰瘍性大腸炎関連の入院、結腸切除、及びその他の潰瘍性大腸炎関連の処置と定義した。「最大の解析対象集団」において各イベントが発生した患者の割合は、以下のとおりであった。

■ 重大な潰瘍性大腸炎関連イベントが発生した患者割合（探索的評価項目）

| 評価時点 | プラセボ群 (n=56) | ベドリズマブ SC 108mg 群 (n=106) | ベドリズマブ IV 300mg 群 (n=54) |
|-------------------------------|-----------------|---------------------------------|--------------------------------|
| 潰瘍性大腸炎関連の入院 ^{a)} | 6 (10.7) | 3 (2.8) | 1 (1.9) |
| 結腸切除 ^{b)} | 0 | 0 | 0 |
| その他の潰瘍性大腸炎関連の処置 ^{c)} | 1 (1.8) | 9 (8.5) | 2 (3.7) |

例数 (%)

a) Manual review により確認した。結腸切除又はその他の潰瘍性大腸炎関連の処置イベントは除外される。

b) 電子症例報告書において、治験中の症状に対する処置又は救済治療の理由コードが付されたものにより特定した。

c) 膿瘍ドレナージ、腸管切除、瘻孔切開術、その他電子症例報告書において治験中の症状に対する処置又は救済治療の理由コードが付されたもの（イメージング等）により特定した。

③ 安全性

副作用の発現頻度は、プラセボ群、ベドリズムアブ SC 108mg 群及びベドリズムアブ IV 300mg 群でそれぞれ 17.9% (10/56 例)、26.4% (28/106 例) 及び 16.7% (9/54 例) であった。このうち、主な副作用 (いずれかの投与群で発現頻度が 2%以上) は以下のとおりであった。

■主な副作用 (いずれかの投与群で 2%以上発現)

| 器官別大分類 基本語 | プラセボ群 (n=56) | ベドリズムアブ SC 108mg 群 (n=106) | ベドリズムアブ IV 300mg 群 (n=54) |
|-------------------|-----------------|----------------------------------|---------------------------------|
| 副作用発現例数 | 10 (17.9) | 28 (26.4) | 9 (16.7) |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 | 0 | 3 (5.6) |
| 白血球減少症 | 0 | 0 | 2 (3.7) |
| 胃腸障害 | 3 (5.4) | 8 (7.5) | 1 (1.9) |
| 潰瘍性大腸炎 | 2 (3.6) | 6 (5.7) | 1 (1.9) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 (1.8) | 11 (10.4) | 1 (1.9) |
| 注射部位反応 | 0 | 4 (3.8) | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | 6 (10.7) | 4 (3.8) | 2 (3.7) |
| 上咽頭炎 | 4 (7.1) | 1 (0.9) | 0 |
| 神経系障害 | 2 (3.6) | 5 (4.7) | 0 |
| 頭痛 | 2 (3.6) | 4 (3.8) | 0 |

MedDRA/J ver.21.0

例数 (%)

また、投与中止に至った副作用は、プラセボ群で 1.8% (1/56 例) (潰瘍性大腸炎)、ベドリズムアブ SC 108mg 群で 4.7% (5/106 例) (潰瘍性大腸炎 4 例、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加・γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加・血中アルカリホスファターゼ増加を発現した 1 例)、ベドリズムアブ IV 300mg 群で 1.9% (1/54 例) (潰瘍性大腸炎) にみられた。

重篤な副作用は、ベドリズムアブ SC 108mg 群で 0.9% (1/106 例) (潰瘍性大腸炎)、ベドリズムアブ IV 300mg 群で 1.9% (1/54 例) (潰瘍性大腸炎) にみられ、プラセボ群ではみられなかった。

因果関係が否定されていない死亡例は、いずれの投与群においてもみられなかった。

■日本人部分集団における安全性

日本人部分集団 22 例における副作用の発現頻度は、プラセボ群、ベドリズムマブ SC 108mg 群及びベドリズムマブ IV 300mg 群でそれぞれ 40.0% (4/10 例)、30.0% (3/10 例) 及び 50.0% (1/2 例) であった。各群でみられた副作用の詳細は以下のとおりであった。

■副作用発現状況（日本人部分集団解析）

| 器官別大分類 基本語 | プラセボ群 (n=10) | ベドリズムマブ SC 108mg 群 (n=10) | ベドリズムマブ IV 300mg 群 (n=2) |
|-------------------|-----------------|---------------------------------|--------------------------------|
| 副作用発現例数 | 4 (40.0) | 3 (30.0) | 1 (50.0) |
| 胃腸障害 | 0 | 0 | 1 (50.0) |
| 潰瘍性大腸炎 | 0 | 0 | 1 (50.0) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | 2 (20.0) | 0 |
| 注射部位反応 | 0 | 2 (20.0) | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | 3 (30.0) | 0 | 0 |
| 上咽頭炎 | 3 (30.0) | 0 | 0 |
| 臨床検査 | 0 | 1 (10.0) | 0 |
| 便中カルプロテクチン増加 | 0 | 1 (10.0) | 0 |
| 神経系障害 | 2 (20.0) | 0 | 0 |
| 頭痛 | 2 (20.0) | 0 | 0 |

MedDRA/J ver.21.0

例数 (%)

また、投与中止に至った副作用は、ベドリズムマブ IV 300mg 群で 50% (1/2 例) (潰瘍性大腸炎) にみられ、プラセボ群及びベドリズムマブ SC 108mg 群ではみられなかった。

重篤な副作用は、ベドリズムマブ IV 300mg 群で 50% (1/2 例) (潰瘍性大腸炎) にみられ、プラセボ群及びベドリズムマブ SC 108mg 群ではみられなかった。

因果関係が否定されていない死亡例は、いずれの投与群においてもみられなかった。

④ 免疫原性

「安全性データの解析対象集団」における抗ベドリズムマブ抗体 (AVA) 陽性率は、プラセボ群、ベドリズムマブ SC 108mg 群及びベドリズムマブ IV 300mg 群でそれぞれ 30.4% (17 例)、5.7% (6 例) 及び 5.6% (3 例) であった。

プラセボ群では、AVA 陽性率が高かった。プラセボ群の AVA 陽性の 17 例中 14 例が持続性陽性であり、12 例が中和抗体陽性であった。

ベドリズムマブ SC 108mg 群では、AVA 陽性の 6 例中 4 例が持続性陽性であり、3 例が中和抗体陽性であった。

ベドリズムマブ IV 300mg 群では、AVA 陽性の 3 例すべてが持続性陽性かつ中和抗体陽性であった。

■AVA 及び中和抗体の発現状況（安全性データの解析対象集団）

| | プラセボ群 (n=56) | ベドリズムマブ SC 108mg 群 (n=106) | ベドリズムマブ IV 300mg 群 (n=54) |
|---------------------|-----------------|----------------------------------|---------------------------------|
| AVA 陰性例数 | 39 (69.6) | 100 (94.3) | 51 (94.4) |
| AVA 陽性例数 | 17 (30.4) | 6 (5.7) | 3 (5.6) |
| 一過性陽性 ^{a)} | 3 (5.4) | 2 (1.9) | 0 |
| 持続性陽性 ^{b)} | 14 (25.0) | 4 (3.8) | 3 (5.6) |
| 中和抗体陽性例数 | 12 (21.4) | 3 (2.8) | 3 (5.6) |

a) 1 時点のみで AVA 陽性

b) 2 時点以上で AVA 陽性

②国際共同第Ⅲ相検証試験（SC-3031 試験：VISIBLE 2 trial、日本人を含む）^{10, 11)}

〈対象：クローン病〉

| | |
|--------|--|
| 目的 | ベドリズマブ点滴静注製剤（IV）300mg を投与し、改善を認めた中等症から重症の活動期クローン病患者を対象にベドリズマブ皮下投与製剤（SC）108mg 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。 |
| 試験デザイン | 多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照 |
| 試験の種類 | 国際共同第Ⅲ相試験、検証試験 |
| 対象 | 中等症から重症の活動期クローン病 ^{注1)} 成人患者において、回腸又は結腸にクローン病の病変を認め、免疫調節薬 [アザチオプリン（AZA）、6-メルカプトプリン（6-MP） ^{注2)} 又はメトトレキサート ^{注2)} 、抗 TNF α 抗体製剤又はステロイドのうち、少なくとも1 剤において、治療失敗歴を有する患者 ^{注3)} で、ベドリズマブ IV 300mg を 0 週目及び2 週目に非盲検下で投与し、6 週目に改善 ^{注4)} を認めた患者 |
| 例数 | 409 例（日本人症例 9 例を含む） |
| 主な選択基準 | <p>(1) 治験薬投与開始前 7 日以内に、CDAI スコアが 220 以上 450 以下と定義される中等症から重症の活動期クローン病患者</p> <p>(2) 次の薬剤の少なくとも 1 剤において効果不十分、効果減弱又は不耐を示した者：</p> <p>免疫調節薬</p> <ul style="list-style-type: none"> ・米国及び欧州では経口 AZA 1.5mg/kg 以上又は 6-MP ^{注2)} 0.75mg/kg 以上を 12 週間以上、日本ではそれぞれ 50mg 以上又は 30mg 以上を 8 週間以上投与したにもかかわらず、持続的に活動性疾患の徴候及び症状を示した者 ・メトトレキサート^{注2)} 25mg/週の 16 週間サイクルを 1 回以上受けたにもかかわらず、活動性疾患の徴候及び症状が持続した者 ・免疫調節薬の少なくとも 1 剤において、悪心/嘔吐、腹痛、膵炎、肝機能検査値異常、リンパ球減少症、チオプリン S-メチルトランスフェラーゼ遺伝子変異、感染症等による不耐が認められた者 <p>副腎皮質ステロイド</p> <ul style="list-style-type: none"> ・プレドニゾン^{注2)} 30mg/日以上に相当する用量の 2 週間経口投与又は 1 週間静脈内投与を含む 4 週間の導入レジメンを 1 回以上行ったにもかかわらず、持続的に活動性疾患の徴候及び症状を示した者 ・経口投与でプレドニゾン 10mg/日（日本では経口又は静脈内投与で 10mg/日）に相当する用量未満までステロイドを漸減することに 2 回（日本では 1 回以上）失敗した者 ・クッシング症候群、骨減少症/骨粗鬆症、高血糖、不眠症及び感染症等による不耐を示した者 ・ステロイドの投与中止後 3 ヶ月以内に症状が再燃した者 <p>抗 TNFα 抗体製剤</p> <ul style="list-style-type: none"> ・以下のいずれかの導入療法を行ったにもかかわらず、持続的に活動性疾患の徴候及び症状を示した者 <ul style="list-style-type: none"> – インフリキシマブ 5mg/kg を 2 週間隔で 2 回投与する 4 週間のレジメン – アダリムマブを 1 日目に 80mg、15 日目に 40mg を投与するレジメン – セルトリズマブペゴル^{注2)} を 0、2 及び 4 週目に 400mg を皮下投与するレジメン ・改善がみられた後、予定された維持療法中に症状が再燃した者（改善がみられた後、維持療法に移行せずに投与中止した場合の再燃は該当しない） ・抗 TNFα 抗体製剤の少なくとも 1 剤において、infusion reaction、脱髄、うつ血性心不全及び感染症等による不耐が認められた者 <p style="text-align: right;">等</p> |

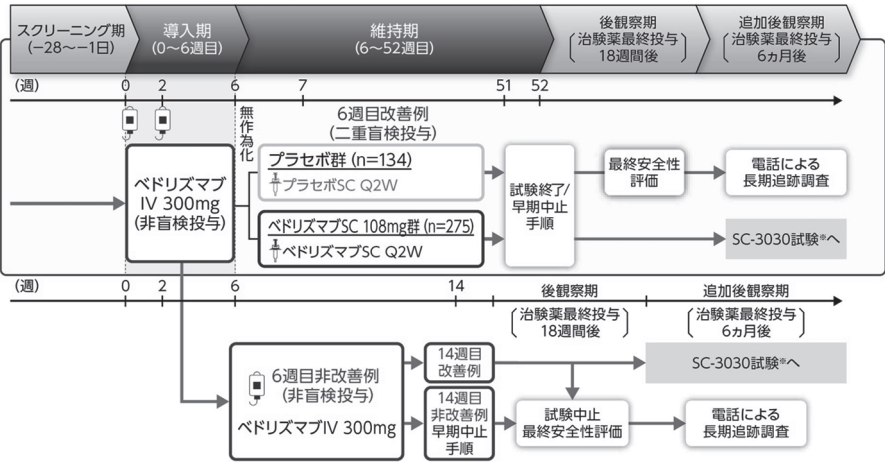
注 1) CDAI スコアが 220 以上 450 以下

注 2) 6-MP、メトトレキサート、セルトリズマブペゴルはクローン病に対しては本邦未承認。プレドニゾンは本邦未承認。（2023 年 9 月現在）

注 3) 効果不十分、効果減弱又は不耐であった者

注 4) CDAI スコアが 0 週目（ベースライン）から 70 ポイント以上減少

CDAI（Crohn's Disease Activity Index）：クローン病活動性指数

| | |
|-----------------------|---|
| <p>主な除外基準</p> | <p>(1) スクリーニング開始時に腹部膿瘍が確認された者 (2) スクリーニング期間中に活動性の感染症が確認された者 (3) 過去に他の抗インテグリン抗体 (ナタリズマブ等)、もしくは抗 MAdCAM-1 抗体、又はリツキシマブの投与歴がある者 (4) 治験薬投与開始前 2 週間以内に 5-アミノサリチル酸 (ASA) 又はステロイドの注腸剤/坐剤の局所 (経直腸) 投与を受けた者</p> <p style="text-align: right;">等</p> |
| <p>投与方法・投与量及び投与期間</p> | <p><導入期 (0~6 週目)> 組み入れられた全患者に対し、ベドリズマブ IV 300mg を 0 週目及び 2 週目に投与した。6 週目非改善例に対しては、維持期に組み入れず、ベドリズマブ IV 300mg を 6 週目にも投与した。</p> <p><維持期 (6~52 週目)> 維持期の各投与群で 6~50 週目にかけて二重盲検下で以下の治験薬投与を行った。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ベドリズマブ SC 108mg 群： ベドリズマブ SC 108mg を 2 週ごとに投与 ・プラセボ群： プラセボ SC を 2 週ごとに投与  <p>Q2W : 2 週ごと投与 ※潰瘍性大腸炎又はクローン病患者を対象にベドリズマブ SC 108mg を長期投与したときの安全性及び有効性を検討した国際共同第Ⅲb 相長期投与試験 SC : 皮下投与製剤 IV : 点滴静注製剤</p> |
| <p>主要評価項目</p> | <p>52 週目臨床的寛解率 (検証項目) ^{注 5)}</p> |
| <p>副次評価項目</p> | <p>(1) 52 週目 CDAI-100 改善率^{注 6)}、(2) 52 週目ステロイドフリー寛解率^{注 7)}、(3) 抗 TNFα 抗体製剤治療歴なしの患者における 52 週目臨床的寛解率 (各項目ともに上位評価項目が統計学的に有意であった場合のみ検証項目とする。 等</p> |
| <p>探索的評価項目</p> | <p>便中カルプロテクチン量 (ベースライン、6、30、52 週目)、CDAI スコア変化量の経時的推移 (2、6、14、22、30、38、46、50、52 週目)、52 週目における 90 日間又は 180 日間ステロイドフリー寛解率^{注 7)}、持続寛解率^{注 8)}、重大なクローン病関連イベントが発生した患者割合 等</p> |
| <p>薬物動態</p> | <p>ベドリズマブの血清中トラフ濃度</p> |
| <p>安全性</p> | <p>副作用、有害事象 等</p> |
| <p>免疫原性</p> | <p>抗ベドリズマブ抗体 (AVA) 陽性率、中和抗体陽性率 等</p> |

注 5) CDAI スコアが 150 以下

注 6) CDAI スコアが 0 週目 (ベースライン) から 100 ポイント以上減少

注 7) 0 週目 (ベースライン) で経口ステロイドを併用していたがこれを中止し、52 週目に寛解を認めた患者の割合

注 8) 6 週目及び 52 週目の両時点で寛解 (CDAI スコアが 150 以下)

| | |
|------|--|
| 解析計画 | <p>「最大の解析対象集団」^{注9)}を対象に有効性の解析を行った。ただし、ステロイドフリー寛解率については、「最大の解析対象集団のうち、0 週目（ベースライン）で経口ステロイドを服用していた患者」を対象に解析を行った。主要評価項目及び副次評価項目全体の第 1 種の過誤確率を調整するため、主要評価項目が統計学的に有意であった場合にのみ 1 番目の副次評価項目の統計学的検定を行い、2 番目以降の副次評価項目についても同様の閉手順により統計学的検定を行った。</p> <p>(1) 主要評価項目の解析： 52 週目臨床的寛解率について、投与群別に要約統計量を算出した。また、無作為割付時の層別因子（経口ステロイド併用の有無、6 週目寛解の有無、抗 TNFα 抗体製剤治療失敗歴又は免疫調節薬併用の有無）を用いた CMH 検定を行い、p 値、調整済み投与群間差及びその 95%信頼区間を算出した。ただし、いずれかの投与群で寛解又は非寛解が 5 例以下の場合は CMH 検定と同様の層別因子を用いて Fisher の正確確率検定を行った。また、背景因子別^{注10)}及び日本人部分集団のサブグループ解析を行った。</p> <p>(2) 副次評価項目の解析： 主要評価項目と同様の解析を行い、各副次評価項目の検定結果が有意であった場合に、ベドリズマブ SC 108mg 投与のプラセボ投与に対する優越性が検証されたとした。ただし、いずれかの投与群で各評価項目の結果が 5 例以下の場合は CMH 検定ではなく、Fisher の正確確率検定を行った。また、背景因子^{注10)}別及び日本人部分集団のサブグループ解析を行った。</p> <p>(3) 安全性の解析： 「安全性データの解析対象集団」^{注11)}を対象に解析を行った。また、日本人部分集団のサブグループ解析を行った。</p> |
|------|--|

注 9) 無作為割付され、治験薬を 1 回以上投与された患者

注 10) 抗 TNF α 抗体製剤治療歴の有無、抗 TNF α 抗体製剤治療失敗歴の有無、性別、年齢、体重、重症度、クローン病の罹病期間、病型、6 週目の寛解/非寛解

注 11) 維持期に無作為割付され、プラセボ SC 又はベドリズマブ SC 108mg を 1 回以上投与された患者

① 患者背景

| 項目 | カテゴリー | 導入期 | 維持期 | | |
|---|-------------------|---|--------------------|---------------------------------|--------------------|
| | | ベドリズマブ IV 300mg 群 (n=235 ^a) | プラセボ群 (n=134) | ベドリズマブ SC 108mg 群 (n=275) | 合計 (n=409) |
| 性別 [例数 (%)] | 男性 | 116 (49.4) | 66 (49.3) | 157 (57.1) | 223 (54.5) |
| | 女性 | 119 (50.6) | 68 (50.7) | 118 (42.9) | 186 (45.5) |
| 人種 [例数 (%)] | 白人 | 3 (1.3) | 1 (0.7) | 7 (2.5) | 8 (2.0) |
| | 黒人 | 23 (9.8) | 6 (4.5) | 17 (6.2) | 23 (5.6) |
| | アジア人 | 23 (9.8) | 6 (4.5) | 17 (6.2) | 23 (5.6) |
| | その他 | 2 (0.9) | 3 (2.2) | 1 (0.4) | 4 (1.0) |
| 年齢 (歳) | 平均値 (標準偏差) | 37.4 (12.8) | 36.1 (12.9) | 38.2 (13.9) | 37.5 (13.6) |
| 体重 (kg) | 平均値 (標準偏差) | 69.9 (18.4) | 69.8 (18.1) | 74.1 (19.0) | 72.7 (18.8) |
| BMI (kg/m ²) | 平均値 (標準偏差) | 24.2 (6.1) | 23.9 (5.5) | 25.1 (5.9) | 24.7 (5.8) |
| 喫煙歴 [例数 (%)] | 現在も喫煙 | 49 (20.9) | 26 (19.4) | 54 (19.6) | 80 (19.6) |
| | 喫煙歴なし | 140 (59.6) | 85 (63.4) | 148 (53.8) | 233 (57.0) |
| | 過去に喫煙 | 46 (19.6) | 23 (17.2) | 73 (26.5) | 96 (23.5) |
| クローン病の罹病期間 (年) | 例数 | | 134 | 274 | 408 |
| | 平均値 (標準偏差) | | 8.2 (8.4) | 9.5 (8.3) | 9.1 (8.3) |
| ベースラインの疾患活動性 [例数 (%)] | 中等度 (CDAI ≤ 330) | | 81 (60.4) | 160 (58.2) | 241 (58.9) |
| | 重症 (CDAI > 330) | | 53 (39.6) | 115 (41.8) | 168 (41.1) |
| ベースラインの便中 カルプロテクチン (µg/g) | 例数 | | 132 | 274 | 406 |
| | 平均値 (標準偏差) | | 1,434.2 (1,955.83) | 1,309.7 (1,696.76) | 1,350.2 (1,783.64) |
| 疾病範囲 [例数 (%)] | 回腸 | | 21 (15.7) | 66 (24.0) | 87 (21.3) |
| | 結腸 | | 26 (19.4) | 55 (20.0) | 81 (19.8) |
| | 回腸及び結腸 | | 74 (55.2) | 122 (44.4) | 196 (47.9) |
| | その他 | | 13 (9.7) | 31 (11.3) | 44 (10.8) |
| | 不明 | | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| 瘻形成疾患の既往歴あり [例数 (%)] | | | 34 (25.4) | 53 (19.3) | 87 (21.3) |
| ベースラインの 排液性瘻孔 [例数 (%)] | 瘻孔あり | | 12 (9.0) | 14 (5.1) | 26 (6.4) |
| | 排液性瘻孔の全閉鎖 | | 4 (3.0) | 14 (5.1) | 18 (4.4) |
| | 瘻孔なし | | 118 (88.1) | 247 (89.8) | 365 (89.2) |
| 腸管外症状の既往又は合併あり [例数 (%)] | | | 84 (62.7) | 157 (57.1) | 241 (58.9) |
| 抗 TNFα 抗体製剤治療歴あり [例数 (%)] | | | 71 (53.0) | 168 (61.1) | 239 (58.4) |
| 抗 TNFα 抗体製剤治療歴なし [例数 (%)] | | | 63 (47.0) | 107 (38.9) | 170 (41.6) |
| 治療失敗分類 (Worst Prior Treatment Failures) ^b [例数 (%)] | 抗 TNFα 抗体製剤治療失敗 | | 59 (44.0) | 151 (54.9) | 210 (51.3) |
| | 効果不十分 | | 24 (17.9) | 56 (20.4) | 80 (19.6) |
| | 効果減弱 | | 30 (22.4) | 80 (29.1) | 110 (26.9) |
| | 不耐 | | 5 (3.7) | 15 (5.5) | 20 (4.9) |
| | 免疫調節薬治療失敗 | | 27 (20.1) | 44 (16.0) | 71 (17.4) |
| | 効果不十分 | | 6 (4.5) | 14 (5.1) | 20 (4.9) |
| | 効果減弱 | | 3 (2.2) | 5 (1.8) | 8 (2.0) |
| | 不耐 | | 18 (13.4) | 25 (9.1) | 43 (10.5) |
| | ステロイド治療失敗 | | 33 (24.6) | 49 (17.8) | 82 (20.0) |
| | 抵抗性 (効果不十分) | | 19 (14.2) | 20 (7.3) | 39 (9.5) |
| | 依存性 (ステロイド漸減時の再燃) | | 10 (7.5) | 17 (6.2) | 27 (6.6) |
| | 不耐 | | 4 (3.0) | 12 (4.4) | 16 (3.9) |

a) ベドリズマブ IV 300mg を 1 回以上投与されたが、維持期の治験薬は投与されなかった全ての患者

b) 治療失敗歴が複数ある場合は以下のように分類した。

- ・ 抗 TNFα 抗体製剤治療失敗：抗 TNFα 抗体製剤での治療失敗歴がある全ての患者
- ・ 免疫調節薬治療失敗：抗 TNFα 抗体製剤での治療失敗歴はないが、免疫調節薬での治療失敗歴がある全ての患者
- ・ ステロイド治療失敗：抗 TNFα 抗体製剤及び免疫調節薬での治療失敗歴はないが、ステロイドでの治療失敗歴がある全ての患者

各患者を上記分類のいずれか 1 つに集計した。また、治療失敗理由が複数ある場合は、効果不十分 > 効果減弱/依存性 > 不耐の順に順位付けし、順位の最も高いカテゴリーに集計した。

② 有効性

a) 52 週目臨床的寛解率（主要評価項目、検証項目）

主要評価項目である 52 週目臨床的寛解率は、維持期無作為化例のプラセボ群及びベドリズマブ SC 108mg 群でそれぞれ 34.3%及び 48.0%であった。ベドリズマブ SC 108mg 群とプラセボ群との調整済み投与群間差（95%信頼区間）は 13.7%（3.8, 23.7）であり、ベドリズマブ SC 108mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証された（ $p=0.008$ 、CMH 検定）。

■ 52 週目臨床的寛解率（主要評価項目）（最大の解析対象集団）

| | プラセボ群 (n=134) | ベドリズマブ SC 108mg 群 (n=275) |
|---------------------------|------------------|------------------------------|
| 52 週目臨床的寛解率 ^{a)} | | |
| 寛解 [例数 (%)] | 46 (34.3) | 132 (48.0) |
| 95%信頼区間 (%) ^{b)} | (26.3, 43.0) | (42.0, 54.1) |
| プラセボ群との差 (%) | | 13.7 |
| 95%信頼区間 (%) ^{c)} | | (3.8, 23.7) |
| p 値 ^{c)} | | 0.008 |

欠測データがあり評価項目の判定ができない患者はすべて非寛解例として解析した。

a) 寛解は、CDAI スコアが 150 以下と定義した。

b) 95%信頼区間は Clopper-Pearson 法により算出した。

c) プラセボ群との差（調整済み投与群間差）の 95%信頼区間及び p 値は経口ステロイド併用の有無、6 週目寛解の有無、抗 TNF α 抗体治療失敗歴又は免疫調節薬併用の有無を層別因子とした CMH 検定により算出した。

b) 52 週目臨床的寛解率の抗 TNF α 抗体製剤治療歴による解析（副次評価項目、主要評価項目のサブグループ解析）

抗 TNF α 抗体製剤治療歴なしの患者における 52 週目臨床的寛解率（副次評価項目の 3 番目の評価）は、プラセボ群及びベドリズマブ SC 108mg 群でそれぞれ 42.9%及び 48.6%であり、ベドリズマブ SC 108mg 群とプラセボ群との調整済み投与群間差（95%信頼区間）は 4.3%（-11.6, 20.3）であった。抗 TNF α 抗体製剤治療失敗歴の有無別の 52 週目臨床的寛解率は以下のとおりであった。

■ 52 週目臨床的寛解率の抗 TNF α 抗体製剤治療歴による解析（副次評価項目、主要評価項目のサブグループ解析）（最大の解析対象集団）

| 52 週目臨床的寛解率 | 抗 TNF α 抗体製剤治療歴なし | | 抗 TNF α 抗体製剤治療歴あり かつ治療を失敗していない | | 抗 TNF α 抗体製剤での治療 失敗歴あり | |
|---------------------------|--------------------------|---------------------------------|--|---------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| | プラセボ群 (n=134) | ベドリズマブ SC 108mg 群 (n=275) | プラセボ群 (n=134) | ベドリズマブ SC 108mg 群 (n=275) | プラセボ群 (n=134) | ベドリズマブ SC 108mg 群 (n=275) |
| N | 63 | 107 | 12 | 17 | 59 | 151 |
| 寛解 [例数 (%)] | 27 (42.9) | 52 (48.6) | 2 (16.7) | 10 (58.8) | 17 (28.8) | 70 (46.4) |
| 95%信頼区間 (%) ^{a)} | (30.5, 56.0) | (38.8, 58.5) | (2.1, 48.4) | (32.9, 81.6) | (17.8, 42.1) | (38.2, 54.6) |
| プラセボ群との差 (%) | | 4.3 | | 42.2 | | 17.6 |
| 95%信頼区間 (%) ^{b)} | | (-11.6, 20.3) | | (4.7, 73.3) | | (3.8, 31.4) |
| p 値 ^{b)} | | 0.591 | | 0.053 | | 0.019 |

欠測データがあり評価項目の判定ができない患者はすべて非寛解例として解析した。

a) 各投与群の 95%信頼区間は Clopper-Pearson 法により算出した。

b) プラセボ群との差（調整済み投与群間差）の 95%信頼区間及び p 値は、経口ステロイド併用の有無、6 週目寛解の有無、抗 TNF α 抗体製剤治療失敗歴又は免疫調節薬併用の有無を層別因子とした CMH 検定により算出した。

c) 患者背景別の 52 週目臨床的寛解率（主要評価項目のサブグループ解析、検証項目）^{注)}

| 項目 | カテゴリー | プラセボ群 (n=134) | ベドリズマブ SC 108mg 群 (n=275) |
|----------------|------------------|------------------|---------------------------------|
| 性別 | 男性 | 36.4 (24/66) | 52.2 (82/157) |
| | 女性 | 32.4 (22/68) | 42.4 (50/118) |
| 年齢 | 35 歳未満 | 36.1 (26/72) | 43.5 (57/131) |
| | 35 歳以上 65 歳未満 | 32.2 (19/59) | 54.2 (71/131) |
| | 65 歳以上 | 33.3 (1/3) | 30.8 (4/13) |
| 体重 | 60kg 以下 | 33.3 (16/48) | 43.2 (32/74) |
| | 60kg 超 | 34.9 (30/86) | 49.8 (100/201) |
| 重症度 | 中等症 (CDAI ≤ 330) | 35.8 (29/81) | 53.1 (85/160) |
| | 重症 (CDAI > 330) | 32.1 (17/53) | 40.9 (47/115) |
| 罹病期間 | 3 年未満 | 36.1 (13/36) | 43.3 (26/60) |
| | 3 年以上 7 年未満 | 42.9 (18/42) | 54.5 (36/66) |
| | 3 年以上 | 26.8 (15/56) | 46.6 (69/148) |
| 病型 | 小腸型 | 42.9 (9/21) | 36.4 (24/66) |
| | 大腸型 | 23.1 (6/26) | 49.1 (27/55) |
| | 小腸大腸型 | 35.1 (26/74) | 56.6 (69/122) |
| | その他 | 38.5 (5/13) | 35.5 (11/31) |
| 6 週目の 臨床的寛解 | あり | 42.9 (30/70) | 56.2 (77/137) |
| | なし | 25.0 (16/64) | 39.9 (55/138) |

臨床的寛解率% (52 週目臨床的寛解例数/各集団の例数)

注) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構による指示のもと、適切な情報を医療現場へ伝達する目的で、患者背景別の 52 週目臨床的寛解率に関する審査報告書のデータをもとに掲載している。

d) 日本人部分集団における 52 週目臨床的寛解例（主要評価項目のサブグループ解析）

日本人部分集団 9 例における 52 週目臨床的寛解例は、プラセボ群及びベドリズマブ SC 108mg 群でそれぞれ 2 例中 0 例及び 7 例中 1 例であった。

■ 日本人部分集団における 52 週目臨床的寛解例（主要評価項目のサブグループ解析）

| | | プラセボ群 (n=2) | ベドリズマブ SC 108mg 群 (n=7) |
|-------------|------|----------------|----------------------------|
| 52 週目臨床的寛解例 | 寛解例数 | 0 | 1 |

※症例数が 10 例未満であったため、%表記を行わず症例数を記載した。

e) 52 週目 CDAI-100 改善率（副次評価項目、検証項目）

副次評価項目である 52 週目 CDAI-100 改善率は、プラセボ群及びベドリズマブ SC 108mg 群でそれぞれ 44.8%及び 52.0%であった。ベドリズマブ SC 108mg 群とプラセボ群との調整済み投与群間差（95%信頼区間）は 7.3%（-3.0, 17.5）であり、優越性は検証されなかった（ $p=0.167$ 、CMH 検定）。

■ 52 週目 CDAI-100 改善率（副次評価項目）（最大の解析対象集団）

| 52 週目 CDAI-100 改善率 ^{a)} | プラセボ群 (n=134) | ベドリズマブ SC 108mg 群 (n=275) |
|----------------------------------|------------------|------------------------------|
| CDAI-100 改善 [例数 (%)] | 60 (44.8) | 143 (52.0) |
| 95%信頼区間 (%) ^{b)} | (36.2, 53.6) | (45.9, 58.0) |
| プラセボ群との差 (%) | | 7.3 |
| 95%信頼区間 (%) ^{c)} | | (-3.0, 17.5) |
| p 値 ^{c)} | | 0.167 |

欠測データがあり評価項目の判定ができない患者はすべて非改善例として解析した。

- a) CDAI-100 改善は CDAI スコアがベースライン（0 週目）から 100 ポイント以上減少と定義した。
 b) 95%信頼区間は Clopper-Pearson 法により算出した。
 c) プラセボ群との差（調整済み投与群間差）の 95%信頼区間及び p 値は、経口ステロイド併用の有無、6 週目寛解の有無、抗 TNF α 抗体治療失敗歴又は免疫調節薬併用の有無を層別因子とした CMH 検定により算出した。

また、抗 TNF α 抗体製剤治療歴/治療失敗歴の有無別の 52 週目 CDAI-100 改善率は以下のとおりであった。

■ 52 週目 CDAI-100 改善率の抗 TNF α 抗体製剤治療歴/治療失敗歴の有無による解析（副次評価項目のサブグループ解析）（最大の解析対象集団）

| 52 週目 CDAI-100 改善率 | 抗 TNF α 抗体製剤治療歴なし | | 抗 TNF α 抗体製剤治療歴あり かつ治療を失敗していない | | 抗 TNF α 抗体製剤での治療 失敗歴あり | |
|---------------------------|--------------------------|---------------------------------|--|---------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| | プラセボ群 (n=134) | ベドリズマブ SC 108mg 群 (n=275) | プラセボ群 (n=134) | ベドリズマブ SC 108mg 群 (n=275) | プラセボ群 (n=134) | ベドリズマブ SC 108mg 群 (n=275) |
| N | 63 | 107 | 12 | 17 | 59 | 151 |
| CDAI-100 改善 [例数 (%)] | 30 (47.6) | 58 (54.2) | 3 (25.0) | 11 (64.7) | 27 (45.8) | 74 (49.0) |
| 95%信頼区間 (%) ^{a)} | (34.9, 60.6) | (44.3, 63.9) | (5.5, 57.2) | (38.3, 85.8) | (32.7, 59.2) | (40.8, 57.3) |
| プラセボ群との差 (%) | | 4.4 | | 39.7 | | 3.2 |
| 95%信頼区間 (%) ^{b)} | | (-11.6, 20.3) | | (1.8, 69.2) | | (-11.8, 18.2) |

欠測データがあり評価項目の判定ができない患者はすべて非改善例として解析した。

- a) 各投与群の 95%信頼区間は Clopper-Pearson 法により算出した。
 b) プラセボ群との差（調整済み投与群間差）の 95%信頼区間は、経口ステロイド併用の有無、6 週目寛解の有無、抗 TNF α 抗体製剤治療失敗歴又は免疫調節薬併用の有無を層別因子とした CMH 検定により算出した。

f) 52 週目ステロイドフリー寛解率（副次評価項目、検証項目）

維持期無作為化例において、0 週目時点で副腎皮質ステロイドを併用していた患者のうち、52 週目でステロイド不使用下で寛解を認めた患者割合（ステロイドフリー寛解率）は、プラセボ群及びベドリズマブ SC 108mg 群でそれぞれ 18.2%及び 45.3%であった。ベドリズマブ SC 108mg 群とプラセボ群との調整済み投与群間差（95%信頼区間）は 27.1%（11.9, 42.3）であった。

■52 週目ステロイドフリー寛解率（副次評価項目、検証項目）（最大の解析対象集団のうち、0 週目時点で副腎皮質ステロイドを併用していた患者）

| 52 週目ステロイドフリー寛解率 ^{a)} | プラセボ群 (n=44) | ベドリズマブ SC 108mg 群 (n=95) |
|--------------------------------|-----------------|-----------------------------|
| ステロイドフリー寛解[例数(%)] | 8 (18.2) | 43 (45.3) |
| 95%信頼区間 (%) ^{b)} | (8.2, 32.7) | (35.0, 55.8) |
| プラセボ群との差 (%) | | 27.1 |
| 95%信頼区間 (%) ^{c)} | | (11.9, 42.3) |
| p 値 ^{c)} | | 0.002 |

欠測データがあり評価項目の判定ができない患者はすべて非寛解例として解析した。

a) 52 週目ステロイドフリー寛解率は、ベースラインで経ロステロイドを併用していたがこれを中止し、52 週目に寛解を認めた患者の割合と定義した。

b) 95%信頼区間は Clopper-Pearson 法により算出した。

c) プラセボ群との差（調整済み投与群間差）の 95%信頼区間及び p 値は、経ロステロイド併用の有無、6 週目寛解の有無、抗 TNF α 抗体製剤治療失敗歴又は免疫調節薬併用の有無を層別因子とした CMH 検定により算出した。

また、抗 TNF α 抗体製剤治療歴/治療失敗歴の有無別の 52 週目ステロイドフリー寛解率は以下のとおりであった。

■52 週目ステロイドフリー寛解率の抗 TNF α 抗体製剤治療歴/治療失敗歴の有無による解析（副次評価項目のサブグループ解析、検証項目）（最大の解析対象集団）

| 52 週目ステロイドフリー寛解率 | 抗 TNF α 抗体製剤治療歴なし | | 抗 TNF α 抗体製剤治療歴あり かつ治療を失敗していない | | 抗 TNF α 抗体製剤での治療 失敗歴あり | |
|---------------------------|--------------------------|---------------------------------|--|---------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| | プラセボ群 (n=134) | ベドリズマブ SC 108mg 群 (n=275) | プラセボ群 (n=134) | ベドリズマブ SC 108mg 群 (n=275) | プラセボ群 (n=134) | ベドリズマブ SC 108mg 群 (n=275) |
| N | 22 | 39 | — | — | 20 | 52 |
| ステロイドフリー寛解 [例数 (%)] | 4 (18.2) | 16 (41.0) | | | 3 (15.0) | 24 (46.2) |
| 95%信頼区間 (%) ^{a)} | (5.2, 40.3) | (25.6, 57.9) | | | (3.2, 37.9) | (32.2, 60.5) |
| プラセボ群との差 (%) | | 22.8 | | | | 31.2 |
| 95%信頼区間 (%) ^{b)} | | (-3.2, 46.8) | | | | (5.2, 54.5) |

欠測データがあり評価項目の判定ができない患者はすべて非寛解例として解析した。

各投与群の患者 (N) が 10 例未満の場合、その結果は表示しなかった。

a) 各投与群の 95%信頼区間は Clopper-Pearson 法により算出した。

b) プラセボ群との差（調整済み投与群間差）の 95%信頼区間は、経ロステロイド併用の有無、6 週目寛解の有無、抗 TNF α 抗体製剤治療失敗歴又は免疫調節薬併用の有無を層別因子とした CMH 検定により算出した。

g) 日本人部分集団における各副次評価項目

日本人部分集団における各副次評価項目は以下のとおりであった。

■日本人部分集団における各副次評価項目（サブグループ解析）

| 評価項目 | | プラセボ群 (n=2) | ベドリズマブ SC 108mg 群 (n=7) |
|---|------|----------------|----------------------------|
| 52 週目 CDAI-100 改善例 | 例数 | 2 | 7 |
| | 改善例数 | 0 | 2 |
| 52 週目ステロイドフリー寛解例 | 例数 | 0 | 2 |
| | 改善例数 | 0 | 0 |
| 抗 TNF α 抗体製剤治療歴なしの患者における 52 週目臨床的寛解例 | 例数 | 1 | 4 |
| | 改善例数 | 0 | 1 |

※症例数が 10 例未満であったため、%表記を行わず症例数を記載した。

h) 各評価時点の便中カルプロテクチン量（探索的評価項目）

各評価時点の便中カルプロテクチン量は以下のとおりであった。

■各評価時点の便中カルプロテクチン量（探索的評価項目）（最大の解析対象集団）

| 評価時点 | プラセボ群 (n=134) | ベドリズマブ SC 108mg 群 (n=275) |
|-------------------------------|------------------|------------------------------|
| ベースライン ^{a)} | | |
| N | 132 | 274 |
| ≤250 μ g/g | 25 (18.9) | 51 (18.6) |
| >250 μ g/g-≤500 μ g/g | 22 (16.7) | 49 (17.9) |
| >500 μ g/g | 85 (64.4) | 174 (63.5) |
| 6 週目 | | |
| N | 124 | 246 |
| ≤250 μ g/g | 42 (33.9) | 84 (34.1) |
| >250 μ g/g-≤500 μ g/g | 17 (13.7) | 40 (16.3) |
| >500 μ g/g | 65 (52.4) | 122 (49.6) |
| 30 週目 | | |
| N | 87 | 175 |
| ≤250 μ g/g | 32 (36.8) | 89 (50.9) |
| >250 μ g/g-≤500 μ g/g | 9 (10.3) | 21 (12.0) |
| >500 μ g/g | 46 (52.9) | 65 (37.1) |
| 52 週目 | | |
| N | 63 | 152 |
| ≤250 μ g/g | 20 (31.7) | 92 (60.5) |
| >250 μ g/g-≤500 μ g/g | 10 (15.9) | 18 (11.8) |
| >500 μ g/g | 33 (52.4) | 42 (27.6) |

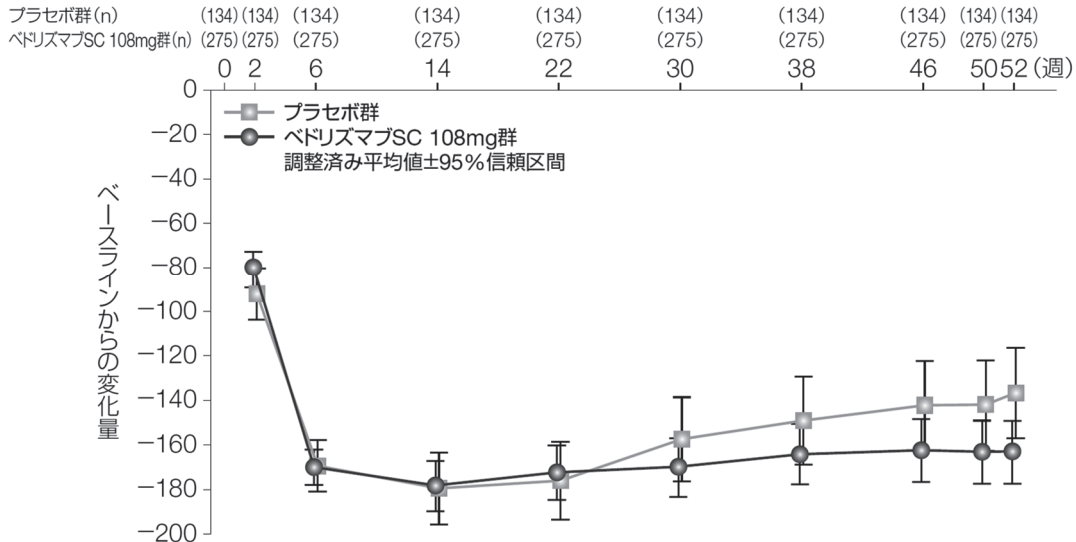
a) ベースラインは治験薬投与開始日（1 日目）以前の欠測のない最終測定値を用いた。

例数 (%)

i) CDAI スコア変化量の経時的推移（探索的評価項目）

CDAI スコアのベースラインからの変化量の平均値は、プラセボ群及びベドリズマブ SC 108mg 群で、それぞれ 6 週目で-169.3 及び-170.1、52 週目で-136.5 及び-163.2 であった（いずれの時点も LOCF 法により補完）。

■ CDAI スコア変化量の経時的推移（探索的評価項目）（最大の解析対象集団）



※投与群を因子、ベースラインスコアを共変量とした共分散分析モデルを用いて各来院時の調整済み平均値とその 95% 信頼区間を算出した。

※欠測値は LOCF 法で補完した。ベースライン後の全測定値が欠測した場合には、各測定値をベースライン値で補完した (BOCF 法)。

j) 52 週目における 90 日間又は 180 日間のステロイドフリー寛解率（探索的評価項目）

維持期無作為化例において、0 週目時点で副腎皮質ステロイドを併用していた患者のうち、52 週目における 90 日間及び 180 日間ステロイド不使用下で寛解を認めた患者の割合は以下のとおりであった。

■ 52 週目における 90 日間又は 180 日間ステロイドフリー寛解率（探索的評価項目）（最大の解析対象集団のうち、0 週目時点で副腎皮質ステロイドを併用していた患者）

| ステロイドフリー寛解率 ^{a)} | プラセボ群 (n=44) | ベドリズマブ SC 108mg 群 (n=95) |
|----------------------------|-----------------|-----------------------------|
| 90 日間ステロイドフリー寛解率 [例数 (%)] | 7 (15.9) | 43 (45.3) |
| 95%信頼区間 (%) ^{b)} | (6.6, 30.1) | (35.0, 55.8) |
| プラセボ群との差 (%) | | 29.5 |
| 95%信頼区間 (%) ^{c)} | | (14.8, 44.1) |
| p 値 ^{c)} | | <0.001 |
| 180 日間ステロイドフリー寛解率 [例数 (%)] | 7 (15.9) | 39 (41.1) |
| 95%信頼区間 (%) ^{b)} | (6.6, 30.1) | (31.1, 51.6) |
| プラセボ群との差 (%) | | 25.1 |
| 95%信頼区間 (%) ^{c)} | | (10.4, 39.7) |
| p 値 ^{c)} | | 0.004 |

欠測データがあり評価項目の判定ができない患者はすべて非寛解例として解析した。

a) ステロイドフリー寛解率は、ベースラインで経口ステロイドを併用していたがこれを中止し、52 週目に寛解を認めた患者の割合と定義した。

b) 95%信頼区間は Clopper-Pearson 法により算出した。

c) プラセボ群との差（調整済み投与群間差）の 95%信頼区間及び p 値は経口ステロイド併用の有無、6 週目寛解の有無、抗 TNF α 抗体治療失敗歴又は免疫調節薬併用の有無を層別因子とした CMH 検定により算出した。

k) 持続寛解率（探索的評価項目）

探索的評価項目である 6 週目と 52 週目の両時点で寛解を達成した持続寛解率は、プラセボ群で 22.4%、ベドリズマブ SC 108mg 群で 28.0%であった。ベドリズマブ SC 108mg 群とプラセボ群との調整済み投与群間差（95%信頼区間）は 5.6%（-2.7, 13.9）であった。

■ 持続寛解率（探索的評価項目）（最大の解析対象集団）

| 持続寛解率 ^{a)} | プラセボ群 (n=134) | ベドリズマブ SC 108mg 群 (n=275) |
|---------------------------|------------------|------------------------------|
| 持続寛解 [例数 (%)] | 30 (22.4) | 77 (28.0) |
| 95%信頼区間 (%) ^{b)} | (15.6, 30.4) | (22.8, 33.7) |
| プラセボ群との差 (%) | | 5.6 |
| 95%信頼区間 (%) ^{c)} | | (-2.7, 13.9) |
| p 値 ^{c)} | | 0.191 |

欠測データがあり評価項目の判定ができない患者はすべて非寛解例として解析した。

a) 持続寛解は、6 週目及び 52 週目の両時点で寛解を認めた場合と定義した。

b) 各投与群の 95%信頼区間は Clopper-Pearson 法により算出した。

c) プラセボ群との差（調整済み投与群間差）の 95%信頼区間及び p 値は経口ステロイド併用の有無、6 週目寛解の有無、抗 TNF α 抗体治療失敗歴又は免疫調節薬併用の有無を層別因子とした CMH 検定により算出した。

l) 重大なクローン病関連イベントが発生した患者割合（探索的評価項目）

重大なクローン病関連イベント（クローン病関連の入院、腸の手術、及びその他のクローン病関連の処置）が発生した患者割合は以下のとおりであった。

■ 重大なクローン病関連イベントが発生した患者割合（探索的評価項目）（最大の解析対象集団）

| 評価項目 | プラセボ群 (n=134) | ベドリズマブ SC 108mg 群 (n=275) |
|---------------------------------------|------------------|------------------------------|
| クローン病関連の入院 ^{a)} [例数 (%)] | 7 (5.2) | 12 (4.4) |
| 腸の手術 ^{b)} [例数 (%)] | 3 (2.2) | 1 (0.4) |
| その他のクローン病関連の処置 ^{c)} [例数 (%)] | 11 (8.2) | 29 (10.5) |

a) manual review で特定し、腸の手術及びその他のクローン病関連の処置イベントは含めなかった。

b) 電子症例報告書の併用療法のページで治験中の症状に対する処置又は救済治療の理由コードが付された小腸又は大腸切除とした。

c) 電子症例報告書の併用療法のページで治験中の症状に対する処置又は救済処置の理由コードが付された膿瘍ドレナージ、瘻孔切開術又はその他とした。

③ 安全性

副作用の発現頻度は、プラセボ群及びベドリズマブ SC 108mg 群でそれぞれ 14.9% (20/134 例) 及び 19.3% (53/275 例) であった。ベドリズマブ SC 108mg 群の主な副作用は、クローン病 2.2% (6/275 例)、注射部位反応 (紅斑、そう痒感等) 2.9% (8/275 例)、関節痛 1.1% (3/275 例)、頭痛 1.1% (3/275 例) であった。いずれかの投与群で発現頻度が 1%以上の副作用は以下のとおりであった。

■主な副作用 (いずれかの投与群で 1%以上発現)

| 器官別大分類 基本語 | プラセボ群 (n=134) | ベドリズマブ SC 108mg 群 (n=275) |
|-------------------|------------------|------------------------------|
| 副作用発現例数 | 20 (14.9) | 53 (19.3) |
| 胃腸障害 | 8 (6.0) | 15 (5.5) |
| クローン病 | 1 (0.7) | 6 (2.2) |
| 消化不良 | 2 (1.5) | 0 |
| 腹痛 | 4 (3.0) | 1 (0.4) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 3 (2.2) | 12 (4.4) |
| 注射部位紅斑 | 0 | 3 (1.1) |
| 感染症および寄生虫症 | 3 (2.2) | 10 (3.6) |
| 尿路感染 | 2 (1.5) | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 2 (1.5) | 3 (1.1) |
| 関節痛 | 1 (0.7) | 3 (1.1) |
| 神経系障害 | 2 (1.5) | 3 (1.1) |
| 頭痛 | 2 (1.5) | 3 (1.1) |

MedDRA/J ver.22.0

例数 (%)

また、投与中止に至った副作用は、プラセボ群で 0.8% (1/134 例) (小腸閉塞)、ベドリズマブ SC 108mg 群で 1.5% (4/275 例) (リンパ球減少症 1 例、クローン病 1 例、回腸狭窄及び腸管膿瘍 1 例、過敏症 1 例) にみられた。

重篤な副作用は、プラセボ群で 1.5% (2/134 例) (小腸閉塞 1 例、胃腸炎 1 例)、ベドリズマブ SC 108mg 群で 1.5% (4/275 例) (クローン病 1 例、小腸閉塞 1 例、回腸狭窄及び腸管膿瘍 1 例、肺炎 1 例) にみられた。

因果関係が否定されていない死亡例は、いずれの投与群においてもみられなかった。

■日本人部分集団における安全性

日本人部分集団 9 例における副作用の発現頻度は、プラセボ群 (2 例) にはみられず、ベドリズマブ SC 108mg 群で 14.3% (1/7 例) であった。ベドリズマブ SC 108mg 群の 1 例でみられた副作用は倦怠感であった。

④ 免疫原性

「安全性データの解析対象集団」における抗ベドリズマブ抗体（AVA）及び中和抗体の発現状況は以下のとおりであった。AVA 陽性率は、プラセボ群及び本剤群でそれぞれ 23.9%（32/134 例）及び 2.5%（7/275 例）であった。

本剤群では、AVA 陽性の 7 例中 3 例が持続性陽性であった。

■AVA 及び中和抗体の発現状況（安全性データの解析対象集団）

| | プラセボ群 (n=134) | ベドリズマブ SC 108mg 群 (n=275) |
|------------------------|------------------|------------------------------|
| AVA 陰性例数 ^{a)} | 102 (76.1) | 268 (97.5) |
| AVA 陽性例数 ^{b)} | 32 (23.9) | 7 (2.5) |
| 一過性陽性 ^{c)} | 8 (6.0) | 4 (1.5) |
| 持続性陽性 ^{d)} | 24 (17.9) | 3 (1.1) |
| 中和抗体陽性例数 ^{e)} | 18 (13.4) | 4 (1.5) |

a) すべての時点で AVA 陰性（AVA 陽性ではないことを確認）

b) 1 時点以上で AVA 陽性

c) 単発の 1 時点で AVA 陽性（陽性の時点が連続しない）

d) 2 時点以上連続で AVA 陽性

e) 1 時点以上で中和抗体陽性

2) 安全性試験

■国際共同第Ⅲb 相長期投与試験（SC-3030 試験、日本人を含む）〔中間解析〕

〈対象：潰瘍性大腸炎及びクローン病〉

本試験は現在継続中であり、中間解析の結果を示す。

| | |
|----------------|---|
| 目的 | 潰瘍性大腸炎又はクローン病患者を対象にベドリズムブ皮下投与製剤（SC）108mg を長期投与したときの安全性及び有効性を検討する。 |
| 試験デザイン | 多施設共同、非盲検試験 |
| 試験の種類 | 国際共同第Ⅲb 相試験 |
| 対象 | 先行した国際共同第Ⅲ相試験（SC-3027 試験又は SC-3031 試験）において、維持期を完了（52 週目完了例）、疾患悪化又は救済治療が必要となったため維持期を早期に中止（維持期治療失敗例）、及び導入期 6 週目に非改善例となりベドリズムブ点滴静注製剤（IV）300mg の 3 回目の投与を受けた後 14 週目に改善を認めた（6 週目非改善かつ 14 週目改善例）潰瘍性大腸炎又はクローン病成人患者 |
| 例数 | 【潰瘍性大腸炎】288 例（日本人 41 例）、【クローン病】458 例（日本人 17 例） |
| 主な選択基準 | 先行した SC-3027 試験又は SC-3031 試験に参加しており、治験薬に対して忍容性が良好と医師が判断した者 <ul style="list-style-type: none"> SC-3027 試験又は SC-3031 試験への参加を早期に中止した患者は、維持期の治療失敗（試験の 14 週目以降に疾患悪化又は救済治療が必要と判断された）のため中止していること SC-3027 試験又は SC-3031 試験の 6 週目に改善が認められず、維持期の投与群に割り付けられなかったが、3 回目の非盲検下でのベドリズムブ投与後 14 週目に改善が認められた患者は適格とする 等 |
| 主な除外基準 | (1) SC-3027 試験又は SC-3031 試験に参加中又は参加後に、潰瘍性大腸炎又はクローン病治療のため外科的処置が必要となったか、現時点で必要とされるか、又は本長期投与試験中に必要になると予想される者 (2) SC-3027 試験又は SC-3031 試験に参加中又は参加後に、慢性又は重度の感染症を発症したか、何らかの循環器、肺、肝、腎、消化器、泌尿生殖器、血液、凝固、免疫、内分泌/代謝疾患、神経系、腫瘍系又はその他の内科的疾患を新規に発症したか、既存疾患が不安定又はコントロール不良となり、医師により試験結果に影響を与える又は当該患者の安全性に危険を及ぼし得ると判断された者 (3) 治験薬に関連する有害事象により SC-3027 試験又は SC-3031 試験を中止した者 等 |
| 投与方法・投与量及び投与期間 | <ul style="list-style-type: none"> 52 週目完了例：ベドリズムブ SC 108mg を 2 週ごとに 1 回投与（Q2W）^{注1)} 6 週目非改善かつ 14 週目改善例：ベドリズムブ SC 108mg を 2 週ごとに 1 回投与（Q2W）^{注1)} 維持期治療失敗例：ベドリズムブ SC 108mg を 1 週ごとに投与（QW） <p>a) AI デバイス付きの PFS（PFS+AI）に切り替える。PFS+AI に切り替えた患者は、試験終了又は治験依頼者からの指示がない限りは、上記に示す手順に従って試験を継続した。</p> |

注 1) 投与中に疾患が悪化又は救済治療が必要となり治療失敗に至った患者には、投与間隔を 1 週ごとに短縮し投与量を増量した。

注意：本剤の用法及び用量「通常、成人にはベドリズムブ（遺伝子組換え）として 1 回 108mg を 2 週間隔で皮下注射する。」

| | |
|--------------------------------|--|
| <p>投与方法・投与量及び投与期間 (続き)</p> | <p><日本のみ>本試験に16週間以上参加している全ての患者は、PFSによる投与からペン（PFS+AI）又はシリンジ（PFS+NSD）への切り替えを選択できることとした。デバイス切り替えを選択した患者について潰瘍性大腸炎及びクローン病で層別した後、ペン（PFS+AI）群又はシリンジ（PFS+NSD）群のいずれかに1:1の比で無作為割付する。デバイス切り替え後は、残りの長期投与試験期間中は試験スケジュールに従って試験を継続する。デバイス切り替えから8週間後に、追加の薬物動態検体を採取する。ペン（PFS+AI）又はシリンジ（PFS+NSD）の間で切り替えることは許容されないが、ペン（PFS+AI）又はシリンジ（PFS+NSD）の使用により安全性に関する懸念、自己投与能力の欠如又はその他の問題が生じた場合にはPFSによる投与に戻してもよい。</p> |
| <p>主要評価項目</p> | <p>ベドリズムブ SC 108mg の長期投与中に発現した、曝露人年あたりの有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度 ※潰瘍性大腸炎患者とクローン病患者をそれぞれ分けて評価した。</p> |
| <p>副次評価項目</p> | <p>SC-3027 試験の52週目完了例における臨床的寛解率^{注2)}及び改善率^{注3)}（ベースライン、2、4、8、16、24週目）、SC-3027 試験の6週目非改善かつ14週目改善例における臨床的寛解率^{注2)}及び改善率^{注3)}（ベースライン、2、4、8、16、24、32、40、48、56、64週目）、SC-3031 試験の52週目完了例及び6週目非改善かつ14週目改善例における臨床的寛解率^{注4)}及びHBIスコアの変化量（ベースライン、2、4、8、16、24、32、40、48、56、64、72週目）等 ※潰瘍性大腸炎患者とクローン病患者をそれぞれ分けて評価した。</p> |
| <p>解析計画</p> | <p>(1) 主要評価項目の解析： 「安全性データの解析対象集団」^{注5)}を対象に、治験薬の投与開始日から最終投与18週間後までに発現した全ての有害事象（因果関係の有無は問わない）及び重篤な有害事象をMedDRA/J ver.21.0あるいはver.22.0で読み替え、曝露人年あたりの発現率を集計した。</p> <p>(2) 副次評価項目の解析： 「最大の解析対象集団」^{注6)}を対象に解析を行った。部分 Mayo スコア及びHBIスコアの解析には、95%信頼区間を含む要約統計量を用いた。また、日本人部分集団のサブグループ解析を行った。</p> <p>(3) 安全性の解析： 「安全性データの解析対象集団」を対象に解析を行った。また、日本人部分集団のサブグループ解析を行った。</p> |

注2) 部分 Mayo スコアが2以下、かつ全てのサブスコアが1以下

注3) 部分 Mayo スコアがSC-3027試験の0週目（ベースライン）から2ポイント以上減少かつ25%以上減少、かつ血便サブスコアが1ポイント以上減少又は1以下

注4) HBIスコアが4以下

注5) 本試験中に治験薬を1回以上投与された患者

注6) 本試験に組み入れられた全ての潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者

PFS : pre-filled syringe [プレフィルドシリンジ]

AI : autoinjector [オートインジェクター]

NSD : needle safety device [ニードルセーフティデバイス]

<潰瘍性大腸炎>

① 患者背景 (中間解析)

| 項目 | カテゴリー | 先行試験 SC-3027 試験の投与群 | | | | 合計 |
|--|-------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|----------------------|-----------------------|
| | | 6週目非改善かつ 14週目改善例 | プラセボ群 | ベドリズマブ SC 108mg 群 | ベドリズマブ IV 300mg 群 | |
| 安全性データの解析対象集団 (SAF-UC) | | (n=107) | (n=52) | (n=90) | (n=39) | (n=288) |
| 性別 [例数 (%)] | 男性 | 59 (55.1) | 31 (59.6) | 55 (61.1) | 23 (59.0) | 168 (58.3) |
| | 女性 | 48 (44.9) | 21 (40.4) | 35 (38.9) | 16 (41.0) | 120 (41.7) |
| 人種 [例数 (%)] | 白人 | 74 (69.2) | 39 (75.0) | 78 (86.7) | 35 (89.7) | 226 (78.5) |
| | 黒人 | 1 (0.9) | 0 | 0 | 1 (2.6) | 2 (0.7) |
| | アジア人 | 31 (29.0) | 12 (23.1) | 12 (13.3) | 3 (7.7) | 58 (20.1) |
| | その他 | 1 (0.9) | 1 (1.9) | 0 | 0 | 2 (0.7) |
| 年齢 (歳) | 平均値 (標準偏差) | 43.3 (15.28) | 39.6 (11.84) | 38.7 (13.58) | 41.4 (14.51) | 41.0 (14.15) |
| 体重 (kg) | 平均値 (標準偏差) | 70.08 (18.979) | 74.33 (22.960) | 74.14 (17.273) | 79.94 (18.119) | 73.45 (19.312) |
| BMI (kg/m ²) | 平均値 (標準偏差) | 24.09 (5.064) | 24.96 (6.489) | 25.02 (4.962) | 26.79 (5.151) | 24.90 (5.370) |
| 喫煙歴 [例数 (%)] | 現在も喫煙 | 4 (3.7) | 0 | 9 (10.0) | 9 (23.1) | 22 (7.6) |
| | 喫煙歴なし | 68 (63.6) | 36 (69.2) | 56 (62.2) | 22 (56.4) | 182 (63.2) |
| | 過去に喫煙 | 35 (32.7) | 16 (30.8) | 25 (27.8) | 8 (20.5) | 84 (29.2) |
| 最大の解析対象集団 (FAS-UC) | | (n=107) | (n=52) | (n=90) | (n=39) | (n=288) |
| 潰瘍性大腸炎の 罹病期間 ^{a)} (年) | 例数 | 107 | 52 | 90 | 39 | 288 |
| | 平均値 (標準偏差) | 7.06 (6.451) | 8.32 (7.259) | 9.03 (6.005) | 10.05 (6.227) | 8.31 (6.496) |
| ベースラインの部分 Mayo スコア [例数 (%)] | <6 | 104 (97.2) | 32 (61.5) | 79 (87.8) | 37 (94.9) | 252 (87.5) |
| | ≥6 | 3 (2.8) | 20 (38.5) | 11 (12.2) | 2 (5.1) | 36 (12.5) |
| ベースラインの便中カル プロテクチン (µg/g) | 例数 | 107 | 52 | 90 | 39 | 288 |
| | 平均値 (標準偏差) | 2,960.1 (7,415.86) | 1,764.7 (2,363.26) | 2,375.0 (10,095.97) | 680.2 (953.17) | 2,252.7 (7,321.44) |
| 病型分類 [例数 (%)] | 直腸 S 状結腸炎 | 18 (16.8) | 6 (11.5) | 12 (13.3) | 4 (10.3) | 40 (13.9) |
| | 左側大腸炎 | 42 (39.3) | 23 (44.2) | 39 (43.3) | 15 (38.5) | 119 (41.3) |
| | 広範囲大腸炎 | 10 (9.3) | 4 (7.7) | 6 (6.7) | 6 (15.4) | 26 (9.0) |
| | 全大腸炎 | 37 (34.6) | 19 (36.5) | 32 (35.6) | 14 (35.9) | 102 (35.4) |
| | 欠測 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 1 (0.3) |
| 腸管外症状の既往又は合併 [例数 (%)] | あり | 22 (20.6) | 5 (9.6) | 12 (13.3) | 5 (12.8) | 44 (15.3) |
| | なし | 85 (79.4) | 47 (90.4) | 78 (86.7) | 34 (87.2) | 244 (84.7) |
| 抗 TNFα 抗体製剤治療歴あり [例数 (%)] | | 51 (47.7) | 20 (38.5) | 36 (40.0) | 17 (43.6) | 124 (43.1) |
| 抗 TNFα 抗体製剤治療歴なし [例数 (%)] | | 56 (52.3) | 32 (61.5) | 54 (60.0) | 22 (56.4) | 164 (56.9) |
| 治療失敗分類 (Worst Prior Treatment Failures) ^{b)} [例数 (%)] | 抗 TNFα 抗体製剤治療失敗 | 49 (45.8) | 20 (38.5) | 36 (40.0) | 17 (43.6) | 122 (42.4) |
| | 効果不十分 | 28 (26.2) | 9 (17.3) | 17 (18.9) | 10 (25.6) | 64 (22.2) |
| | 効果減弱 | 19 (17.8) | 8 (15.4) | 17 (18.9) | 6 (15.4) | 50 (17.4) |
| | 不耐 | 2 (1.9) | 3 (5.8) | 2 (2.2) | 1 (2.6) | 8 (2.8) |
| | 免疫調節薬治療失敗 | 13 (12.1) | 4 (7.7) | 16 (17.8) | 4 (10.3) | 37 (12.8) |
| | 効果不十分 | 6 (5.6) | 1 (1.9) | 4 (4.4) | 1 (2.6) | 12 (4.2) |
| | 効果減弱 | 2 (1.9) | 0 | 2 (2.2) | 0 | 4 (1.4) |
| | 不耐 | 5 (4.7) | 3 (5.8) | 10 (11.1) | 3 (7.7) | 21 (7.3) |
| | ステロイド治療失敗 | 16 (15.0) | 12 (23.1) | 20 (22.2) | 13 (33.3) | 61 (21.2) |
| | 抵抗性 (効果不十分) | 4 (3.7) | 5 (9.6) | 12 (13.3) | 5 (12.8) | 26 (9.0) |
| | 依存性 (ステロイド漸減時の再燃) | 8 (7.5) | 4 (7.7) | 5 (5.6) | 7 (17.9) | 24 (8.3) |
| 不耐 | 4 (3.7) | 3 (5.8) | 3 (3.3) | 1 (2.6) | 11 (3.8) | |

a) 潰瘍性大腸炎の罹病期間 = [(本試験での初回投与日 - SC-3027 試験の既往歴から得た最初の診断日) + 1] / 365.25 で算出。

b) 治療失敗歴が複数ある場合は以下のように分類した。

- ・ 抗 TNFα 抗体製剤治療失敗：抗 TNFα 抗体製剤での治療失敗歴がある全ての患者
 - ・ 免疫調節薬治療失敗：抗 TNFα 抗体製剤での治療失敗歴はないが、免疫調節薬での治療失敗歴がある全ての患者
 - ・ ステロイド治療失敗：抗 TNFα 抗体製剤及び免疫調節薬での治療失敗歴はないが、ステロイドでの治療失敗歴がある全ての患者
- 各患者を上記分類のいずれか 1 つに集計した。また、治療失敗理由が複数ある場合は、効果不十分 > 効果減弱 / 依存性 > 不耐の順に順位付けし、順位の最も高いカテゴリーに集計した。

② 安全性

a) 曝露人年あたりの有害事象及び重篤な有害事象の発現率（主要評価項目）

曝露人年あたりの有害事象の発現率は全体で 57.2 例/100 人年であり、6 週目非改善かつ 14 週目改善例で 56.5 例/100 人年、プラセボ→ベドリズムアブ SC 108mg 群^{注1)}で 58.1 例/100 人年、ベドリズムアブ SC 108mg→SC 108mg 群^{注2)}で 59.9 例/100 人年、ベドリズムアブ IV 300mg→SC 108mg 群^{注3)}で 52.7 例/100 人年であった。

曝露人年あたりの重篤な有害事象の発現率は、全体で 8.8 例/100 人年（23 例/261 人年）であり、6 週目非改善かつ 14 週目改善例で 9.9 例/100 人年（13 例/131 人年）、プラセボ→ベドリズムアブ SC 108mg 群で 7.3 例/100 人年（3 例/41 人年）、ベドリズムアブ SC 108mg→SC 108mg 群で 11.3 例/100 人年（7 例/62 人年）であった。ベドリズムアブ IV 300mg→SC 108mg 群では、重篤な有害事象は 0 例/100 人年（0 例/27 人年）であった。

注 1) SC-3027 試験でプラセボを投与し、本試験でベドリズムアブ SC 108mg を投与

注 2) SC-3027 試験でベドリズムアブ SC 108mg を投与し、本試験でベドリズムアブ SC 108mg を投与

注 3) SC-3027 試験でベドリズムアブ IV 300mg を投与し、本試験でベドリズムアブ SC 108mg を投与
2018 年 5 月 31 日時点データ

b) 副作用の発現頻度

副作用の発現頻度は、18.8%（54/288 例）であった。このうち、主な副作用（発現頻度が 1%以上）は以下のとおりであった。

■主な副作用（いずれかの投与群で発現頻度が 1%以上）

| 器官別大分類 基本語 | 潰瘍性大腸炎患者 (n=288) |
|--------------------|---------------------|
| 副作用発現例数 | 54 (18.8) |
| 胃腸障害 | 11 (3.8) |
| 潰瘍性大腸炎 | 3 (1.0) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 16 (5.6) |
| 注射部位紅斑 | 7 (2.4) |
| 注射部位反応 | 6 (2.1) |
| 感染症および寄生虫症 | 18 (6.3) |
| 気管支炎 | 4 (1.4) |
| 上咽頭炎 | 6 (2.1) |
| 上気道感染 | 3 (1.0) |
| 臨床検査 | 7 (2.4) |
| γ-グルタミントランスフェラーゼ増加 | 3 (1.0) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 4 (1.4) |
| 筋肉痛 | 3 (1.0) |
| 神経系障害 | 5 (1.7) |
| 頭痛 | 3 (1.0) |

MedDRA/J ver. 22.0

例数 (%)

2019 年 5 月 17 日時点データ

また、投与中止に至った副作用は 0.4%（1/288 例）（骨粗鬆症）にみられた。重篤な副作用は、1.4%（4/288 例）（潰瘍性大腸炎 1 例、フィブリン D ダイマー増加及び胸水 1 例、筋肉痛及び筋力低下 1 例、咳嗽 1 例）にみられた。因果関係が否定されていない死亡例はみられなかった。

c) 日本人部分集団における安全性

日本人部分集団 41 例における副作用の発現頻度は、26.8% (11/41 例) であった。このうち、主な副作用 (2 例以上発現) は、上咽頭炎 9.8% (4/41 例)、注射部位反応 7.3% (3/41 例) であった。

■ 副作用発現状況 (日本人部分集団のサブグループ解析)

| 器官別大分類 基本語 | 日本人 潰瘍性大腸 炎患者 (n=41) |
|-------------------|-------------------------------|
| 副作用発現例数 | 11 (26.8) |
| 眼障害 | 1 (2.4) |
| 眼乾燥 | 1 (2.4) |
| 胃腸障害 | 2 (4.9) |
| アフタ性潰瘍 | 1 (2.4) |
| 口内炎 | 1 (2.4) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 3 (7.3) |
| 注射部位反応 | 3 (7.3) |
| 感染症および寄生虫症 | 6 (14.6) |
| クロストリジウム・ディフィシレ感染 | 1 (2.4) |
| 口角口唇炎 | 1 (2.4) |
| 歯周炎 | 1 (2.4) |
| 带状疱疹 | 1 (2.4) |
| 口腔ヘルペス | 1 (2.4) |
| 上咽頭炎 | 4 (9.8) |

| 器官別大分類 基本語 | 日本人 潰瘍性大腸 炎患者 (n=41) |
|------------------|-------------------------------|
| 臨床検査 | 1 (2.4) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1 (2.4) |
| 神経系障害 | 2 (4.9) |
| 浮動性めまい | 1 (2.4) |
| ヘルペス後神経痛 | 1 (2.4) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 2 (4.9) |
| そう痒症 | 1 (2.4) |
| 紅斑性皮疹 | 1 (2.4) |
| 斑状皮疹 | 1 (2.4) |
| 血管障害 | 1 (2.4) |
| 高血圧 | 1 (2.4) |

例数 (%)

MedDRA/J ver.21.0

2018 年 5 月 31 日時点データ

また、投与中止に至った副作用、重篤な副作用及び因果関係が否定されていない死亡例はみられなかった。

③ 有効性

a) SC-3027 試験の 52 週目完了例における臨床的寛解率（副次評価項目）

SC-3027 試験の 52 週目完了例におけるプラセボ→ベドリズマブ SC 108mg 群、ベドリズマブ SC 108mg→SC 108mg 群、ベドリズマブ IV 300mg→SC 108mg 群の臨床的寛解率は以下のとおりであった。

■SC-3027 試験の 52 週目完了例における各評価時点の臨床的寛解率（FAS-UC）（副次評価項目）

| | プラセボ→ ベドリズマブ SC 108mg 群 (n=20) | ベドリズマブ SC 108mg→ SC 108mg 群 (n=68) | ベドリズマブ IV 300mg→ SC 108mg 群 (n=35) |
|----------|--------------------------------------|--|--|
| 本試験 0 週目 | | | |
| n | 19 | 67 | 35 |
| 例数 (%) | 10 (52.6) | 62 (92.5) | 27 (77.1) |
| 95%信頼区間 | (28.9, 75.6) | (83.4, 97.5) | (59.9, 89.6) |
| 2 週目 | | | |
| n | 19 | 65 | 33 |
| 例数 (%) | 11 (57.9) | 52 (80.0) | 25 (75.8) |
| 95%信頼区間 | (33.5, 79.7) | (68.2, 88.9) | (57.7, 88.9) |
| 4 週目 | | | |
| n | 17 | 60 | 29 |
| 例数 (%) | 12 (70.6) | 49 (81.7) | 23 (79.3) |
| 95%信頼区間 | (44.0, 89.7) | (69.6, 90.5) | (60.3, 92.0) |
| 8 週目 | | | |
| n | 13 | 51 | 25 |
| 例数 (%) | 9 (69.2) | 42 (82.4) | 21 (84.0) |
| 95%信頼区間 | (38.6, 90.9) | (69.1, 91.6) | (63.9, 95.5) |
| 16 週目 | | | |
| n | 8 | 32 | 19 |
| 例数 (%) | 6 | 26 (81.3) | 16 (84.2) |
| 95%信頼区間 | | (63.6, 92.8) | (60.4, 96.6) |
| 24 週目 | | | |
| n | 7 | 24 | 13 |
| 例数 (%) | 6 | 16 (66.7) | 10 (76.9) |
| 95%信頼区間 | | (44.7, 84.4) | (46.2, 95.0) |

FAS-UC：本試験に組み入れられたすべての潰瘍性大腸炎患者

95%信頼区間は Clopper-Pearson 法により算出した。

Q2W から QW の投与期間短縮による投与量の増量は治療失敗（非改善/非寛解例）とみなした。

注意：本剤の用法及び用量「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。」

b) SC-3027 試験の 52 週目完了例における臨床的改善率（副次評価項目）

SC-3027 試験の 52 週目完了例におけるプラセボ→ベドリズマブ SC 108mg 群、ベドリズマブ SC 108mg→SC 108mg 群、ベドリズマブ IV 300mg→SC 108mg 群の臨床的改善率は以下のとおりであった。

■SC-3027 試験の 52 週目完了例における各評価時点の臨床的改善率（FAS-UC）（副次評価項目）

| | プラセボ→ ベドリズマブ SC 108mg 群 (n=20) | ベドリズマブ SC 108mg→ SC 108mg 群 (n=68) | ベドリズマブ IV 300mg→ SC 108mg 群 (n=35) |
|----------|--------------------------------------|--|--|
| 本試験 0 週目 | | | |
| n | 19 | 67 | 35 |
| 例数 (%) | 15 (78.9) | 65 (97.0) | 35 (100.0) |
| 95%信頼区間 | (54.4, 93.9) | (89.6, 99.6) | (90.0, 100.0) |
| 2 週目 | | | |
| n | 19 | 65 | 33 |
| 例数 (%) | 14 (73.7) | 55 (84.6) | 29 (87.9) |
| 95%信頼区間 | (48.8, 90.9) | (73.5, 92.4) | (71.8, 96.6) |
| 4 週目 | | | |
| n | 17 | 60 | 29 |
| 例数 (%) | 13 (76.5) | 52 (86.7) | 28 (96.6) |
| 95%信頼区間 | (50.1, 93.2) | (75.4, 94.1) | (82.2, 99.9) |
| 8 週目 | | | |
| n | 13 | 51 | 25 |
| 例数 (%) | 11 (84.6) | 43 (84.3) | 22 (88.0) |
| 95%信頼区間 | (54.6, 98.1) | (71.4, 93.0) | (68.8, 97.5) |
| 16 週目 | | | |
| n | 8 | 32 | 19 |
| 例数 (%) | 7 | 27 (84.4) | 17 (89.5) |
| 95%信頼区間 | | (67.2, 94.7) | (66.9, 98.7) |
| 24 週目 | | | |
| n | 7 | 24 | 13 |
| 例数 (%) | 6 | 17 (70.8) | 10 (76.9) |
| 95%信頼区間 | | (48.9, 87.4) | (46.2, 95.0) |

FAS-UC：本試験に組み入れられたすべての潰瘍性大腸炎患者

95%信頼区間は Clopper-Pearson 法により算出した。

Q2W から QW の投与期間短縮による投与量の増量は治療失敗（非改善/非寛解例）とみなした。

注意：本剤の用法及び用量「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。」

c) 日本人部分集団における 52 週目完了例の臨床的寛解例及び改善例（副次評価項目のサブグループ解析）
 SC-3027 試験から組み入れられた日本人 41 例のうち、52 週目完了例は、プラセボ→ベドリズマブ SC 108mg 群で 2 例、ベドリズマブ SC 108mg→SC 108mg 群で 6 例、ベドリズマブ IV 300mg→SC 108mg 群で 1 例であり、臨床的寛解例及び改善例は以下のとおりであった。

■ 日本人部分集団における 52 週目完了例の臨床的寛解例及び改善例（FAS-UC）
 （副次評価項目のサブグループ解析）

| | | プラセボ→ ベドリズマブ SC 108mg 群 (n=2) | ベドリズマブ SC 108mg→ SC 108mg 群 (n=6) | ベドリズマブ IV 300mg→ SC 108mg 群 (n=1) |
|--------|-------|-------------------------------------|---|---|
| 臨床的寛解例 | 0 週目 | 2 (n=2) | 6 (n=6) | 1 (n=1) |
| | 24 週目 | 1 (n=1) | 0 (n=2) | 1 (n=1) |
| 臨床的改善例 | 0 週目 | 2 (n=2) | 6 (n=6) | 1 (n=1) |
| | 24 週目 | 1 (n=1) | 0 (n=2) | 1 (n=1) |

※症例数が 10 例未満であったため、%表記を行わず症例数を記載した。

FAS-UC：SC-3030 試験に組み入れられたすべての日本人潰瘍性大腸炎患者

各投与群のベドリズマブ SC 108mg 投与は、いずれも Q2W 投与である。

Q2W から QW の投与期間短縮による投与量の増量は治療失敗（非改善/非寛解例）とみなした。

注意：本剤の用法及び用量「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。」

d) SC-3027 試験の 6 週目非改善かつ 14 週目改善例における臨床的寛解率及び改善率の推移
 （副次評価項目）

SC-3027 試験の 6 週目非改善かつ 14 週目改善例における臨床的寛解率は、本試験 0 週目（SC-3027 試験の 14 週目）で 57.0%であり、ベドリズマブ SC 108mg 投与開始後 40 週目で 39.2%、64 週目で 17.7%であった。

同様に臨床的改善率は、本試験 0 週目で 93.5%、40 週目で 48.0%、64 週目で 22.6%であった。

■ SC-3027 試験の 6 週目非改善かつ 14 週目改善例における臨床的寛解率及び改善率（FAS-UC）
 （副次評価項目）

| 評価時点 (週) | n | 臨床的寛解率 例数 (%) | 95%信頼区間 | 臨床的改善率 例数 (%) | 95%信頼区間 |
|-------------|-----|------------------|--------------|------------------|--------------|
| 0 | 107 | 61 (57.0) | (47.1, 66.5) | 100 (93.5) | (87.0, 97.3) |
| 2 | 107 | 46 (43.0) | (33.5, 52.9) | 77 (72.0) | (62.5, 80.2) |
| 4 | 107 | 56 (52.3) | (42.5, 62.1) | 87 (81.3) | (72.6, 88.2) |
| 8 | 107 | 55 (51.4) | (41.5, 61.2) | 75 (70.1) | (60.5, 78.6) |
| 16 | 107 | 51 (47.7) | (37.9, 57.5) | 65 (60.7) | (50.8, 70.0) |
| 24 | 107 | 44 (41.1) | (31.7, 51.0) | 60 (56.1) | (46.1, 65.7) |
| 32 | 107 | 44 (41.1) | (31.7, 51.0) | 54 (50.5) | (40.6, 60.3) |
| 40 | 102 | 40 (39.2) | (29.7, 49.4) | 49 (48.0) | (38.0, 58.2) |
| 48 | 86 | 21 (24.4) | (15.8, 34.9) | 30 (34.9) | (24.9, 45.9) |
| 56 | 73 | 20 (27.4) | (17.6, 39.1) | 24 (32.9) | (22.3, 44.9) |
| 64 | 62 | 11 (17.7) | (9.2, 29.5) | 14 (22.6) | (12.9, 35.0) |

FAS-UC：14 週目改善例の組み入れられたすべての潰瘍性大腸炎患者

ベドリズマブ SC 108mg 投与は、いずれも Q2W 投与である。

Q2W から QW の投与期間短縮による投与量の増量は治療失敗（非改善/非寛解例）とみなした。

注意：本剤の用法及び用量「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。」

e) 日本人部分集団における SC-3027 試験の 6 週目非改善かつ 14 週目改善例の臨床的寛解率及び改善率
(副次評価項目のサブグループ解析)

SC-3027 試験における 6 週目非改善かつ 14 週目改善例の日本人 22 例の臨床的寛解率は、本試験 0 週目で 81.8%、40 週目で 45.5%であった。

同様に、臨床的改善率は、本試験 0 週目で 100.0%、40 週目で 45.5%であった。

■ 日本人部分集団における SC-3027 試験の 6 週目非改善かつ 14 週目改善例の臨床的寛解率及び改善率 (FAS-UC) (副次評価項目のサブグループ解析)

| 評価時点 | n | 臨床的寛解率 | 臨床的改善率 |
|-------------------------------------|----|-----------|------------|
| 本試験における 0 週目 (SC-3027 試験の 14 週目) | 22 | 18 (81.8) | 22 (100.0) |
| 40 週目 | 22 | 10 (45.5) | 10 (45.5) |

FAS-UC : 14 週目改善例の組み入れられたすべての日本人潰瘍性大腸炎患者 例数 (%)

Q2W から QW の投与間隔短縮による投与量の増量は治療失敗 (非改善/非寛解例) とみなした。

<クローン病>

①患者背景 (中間解析)

| 項目 | カテゴリー | 先行試験 SC-3031 試験の投与群 | | | |
|--|-------------------|---------------------|---------------------|----------------------|---------------------|
| | | 6週目非改善かつ 14週目改善例 | プラセボ群 | ベドリズマブ SC 108mg 群 | 合計 |
| 安全性データの解析対象集団 (SAF-CD) | | (n=118) | (n=114) | (n=226) | (n=458) |
| 性別 [例数 (%)] | 男性 | 57 (48.3) | 57 (50.0) | 130 (57.5) | 244 (53.3) |
| | 女性 | 61 (51.7) | 57 (50.0) | 96 (42.5) | 214 (46.7) |
| 人種 [例数 (%)] | 白人 | 106 (89.8) | 106 (93.0) | 205 (90.7) | 417 (91.0) |
| | 黒人 | 1 (0.8) | 1 (0.9) | 7 (3.1) | 9 (2.0) |
| | アジア人 | 10 (8.5) | 5 (4.4) | 13 (5.8) | 28 (6.1) |
| | その他 | 1 (0.8) | 2 (1.8) | 1 (0.4) | 4 (0.9) |
| 年齢 (歳) | 平均値 (標準偏差) | 39.8 (13.38) | 37.1 (13.23) | 38.6 (13.55) | 38.5 (13.43) |
| 体重 (kg) | 平均値 (標準偏差) | 71.13 (18.236) | 71.52 (19.331) | 76.84 (19.021) | 74.05 (19.061) |
| BMI (kg/m ²) | 平均値 (標準偏差) | 24.68 (6.021) | 24.51 (5.808) | 25.85 (5.947) | 25.22 (5.953) |
| 喫煙歴 [例数 (%)] | 現在も喫煙 | 20 (16.9) | 24 (21.1) | 41 (18.1) | 85 (18.6) |
| | 喫煙歴なし | 69 (58.5) | 69 (60.5) | 121 (53.5) | 259 (56.6) |
| | 過去に喫煙 | 29 (24.6) | 21 (18.4) | 64 (28.3) | 114 (24.9) |
| 最大の解析対象集団 (FAS-CD) | | (n=118) | (n=114) | (n=226) | (n=458) |
| クローン病の罹病期間 ^{a)} (年) | 例数 | 118 | 114 | 225 | 457 |
| | 平均値 (標準偏差) | 8.71 (7.999) | 9.45 (8.883) | 10.46 (7.686) | 9.76 (8.095) |
| ベースラインの疾患活動性 [例数 (%)] | 中等度 (CDAI ≤ 330) | 109 (92.4) | 96 (84.2) | 204 (90.3) | 409 (89.3) |
| | 重症 (CDAI > 330) | 9 (7.6) | 18 (15.8) | 22 (9.7) | 49 (10.7) |
| ベースラインの便中カル プロテクチン (µg/g) | 例数 | 118 | 114 | 226 | 458 |
| | 平均値 (標準偏差) | 1175.5 (1790.59) | 1238.7 (1394.68) | 822.1 (1273.31) | 1016.8 (1462.05) |
| 疾病範囲 [例数 (%)] | 回腸 | 32 (27.1) | 16 (14.0) | 53 (23.5) | 101 (22.1) |
| | 結腸 | 31 (26.3) | 22 (19.3) | 47 (20.8) | 100 (21.8) |
| | 回腸及び結腸 | 42 (35.6) | 64 (56.1) | 101 (44.7) | 207 (45.2) |
| | その他 | 13 (11.0) | 12 (10.5) | 24 (10.6) | 49 (10.7) |
| | 不明 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| 瘻形成疾患の既往歴あり [例数 (%)] | | 28 (23.7) | 30 (26.3) | 43 (19.0) | 101 (22.1) |
| ベースラインの排液性瘻孔 [例数 (%)] | 瘻孔あり | 13 (11.0) | 12 (10.5) | 13 (5.8) | 38 (8.3) |
| | 排液性瘻孔の全閉鎖 | 5 (4.2) | 4 (3.5) | 11 (4.9) | 20 (4.4) |
| | 瘻孔なし | 100 (84.7) | 98 (86.0) | 202 (89.4) | 400 (87.3) |
| 腸管外症状の既往又は合併あり [例数 (%)] | | 78 (66.1) | 70 (61.4) | 130 (57.5) | 278 (60.7) |
| 抗 TNFα 抗体製剤治療歴あり [例数 (%)] | | 63 (53.4) | 61 (53.5) | 142 (62.8) | 266 (58.1) |
| 抗 TNFα 抗体製剤治療歴なし [例数 (%)] | | 55 (46.6) | 53 (46.5) | 84 (37.2) | 192 (41.9) |
| 治療失敗分類 (Worst Prior Treatment Failures) ^{b)} [例数 (%)] | 抗 TNFα 抗体製剤治療失敗 | 55 (46.6) | 51 (44.7) | 127 (56.2) | 233 (50.9) |
| | 効果不十分 | 30 (25.4) | 20 (17.5) | 48 (21.2) | 98 (21.4) |
| | 効果減弱 | 18 (15.3) | 26 (22.8) | 64 (28.3) | 108 (23.6) |
| | 不耐 | 7 (5.9) | 5 (4.4) | 15 (6.6) | 27 (5.9) |
| | 免疫調節薬治療失敗 | 13 (11.0) | 20 (17.5) | 36 (15.9) | 69 (15.1) |
| | 効果不十分 | 2 (1.7) | 5 (4.4) | 11 (4.9) | 18 (3.9) |
| | 効果減弱 | 3 (2.5) | 3 (2.6) | 5 (2.2) | 11 (2.4) |
| | 不耐 | 8 (6.8) | 12 (10.5) | 20 (8.8) | 40 (8.7) |
| | ステロイド治療失敗 | 23 (19.5) | 29 (25.4) | 39 (17.3) | 91 (19.9) |
| | 抵抗性 (効果不十分) | 15 (12.7) | 15 (13.2) | 14 (6.2) | 44 (9.6) |
| | 依存性 (ステロイド漸減時の再燃) | 8 (6.8) | 10 (8.8) | 16 (7.1) | 34 (7.4) |
| | 不耐 | 0 | 4 (3.5) | 9 (4.0) | 13 (2.8) |

a) クローン病の罹病期間 = [(本試験での初回投与日 - SC-3031 試験の既往歴から得た最初の診断日) + 1] / 365.25 で算出。

b) 治療失敗歴が複数ある場合は以下のように分類した。

- ・ 抗 TNFα 抗体製剤治療失敗：抗 TNFα 抗体製剤での治療失敗歴がある全ての患者
 - ・ 免疫調節薬治療失敗：抗 TNFα 抗体製剤での治療失敗歴はないが、免疫調節薬での治療失敗歴がある全ての患者
 - ・ ステロイド治療失敗：抗 TNFα 抗体製剤及び免疫調節薬での治療失敗歴はないが、ステロイドでの治療失敗歴がある全ての患者
- 各患者を上記分類のいずれか 1 つに集計した。また、治療失敗理由が複数ある場合は、効果不十分 > 効果減弱 / 依存性 > 不耐の順に順位付けし、順位の最も高いカテゴリーに集計した。

② 安全性

a) 曝露人年あたりの有害事象及び重篤な有害事象の発現率（主要評価項目）

曝露人年あたりの有害事象の発現率は 30.6 例/100 人年、重篤な有害事象の発現率は 12.1 例/100 人年であった。

2019 年 5 月 17 日時点データ

b) 副作用の発現頻度

副作用の発現頻度は、18.1%（83/458 例）であり、主な副作用（発現頻度が 1%以上）は以下のとおりであった。

■主な副作用（発現頻度が 1%以上）

| 器官別大分類 基本語 | クローン病患者 (n=458) |
|------------------|--------------------|
| 副作用発現例数 | 83 (18.1) |
| 胃腸障害 | 22 (4.8) |
| クローン病 | 12 (2.6) |
| 臨床検査 | 12 (2.6) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 5 (1.1) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 12 (2.6) |
| 関節痛 | 6 (1.3) |

MedDRA/J ver. 22.0

例数 (%)

2019 年 5 月 17 日時点データ

また、投与中止に至った副作用は 1.5%（7/458 例）（クローン病 3 例、小腸閉塞 1 例、アミラーゼ増加及びリパーゼ増加 1 例、関節痛 1 例、頭痛 1 例）にみられた。重篤な副作用は、1.5%（7/458 例）（クローン病 2 例、小腸閉塞 1 例、痔瘻 1 例、クロストリジウム・ディフィシレ感染 1 例、インフルエンザ 1 例、尿細管間質性腎炎 1 例）にみられた。因果関係が否定されていない死亡例はみられなかった。

c) 日本人部分集団における安全性

日本人部分集団 17 例における副作用の発現頻度は、35.3% (6/17 例) であった。このうち、主な副作用 (2 例以上発現) は、倦怠感 11.8% (2/17 例) であった。

■ 副作用発現状況 (日本人部分集団のサブグループ解析)

| 器官別大分類 基本語 | 日本人 クローン病 患者 (n=17) | 器官別大分類 基本語 | 日本人 クローン病 患者 (n=17) |
|-------------------|------------------------------|---------------|------------------------------|
| 副作用発現例数 | 6 (35.3) | 臨床検査 | 1 (5.9) |
| 血液およびリンパ系障害 | 1 (5.9) | ALT 増加 | 1 (5.9) |
| リンパ球減少症 | 1 (5.9) | AST 増加 | 1 (5.9) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 3 (17.6) | 血中 ALP 増加 | 1 (5.9) |
| 倦怠感 | 2 (11.8) | 代謝および栄養障害 | 1 (5.9) |
| 発熱 | 1 (5.9) | 低アルブミン血症 | 1 (5.9) |
| 肝胆道系障害 | 1 (5.9) | 皮膚および皮下組織障害 | 1 (5.9) |
| 胆石症 | 1 (5.9) | 麻疹様発疹 | 1 (5.9) |

MedDRA/J ver.22.0

例数 (%)

2019 年 5 月 17 日時点データ

ALT : アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALP : アルカリホスファターゼ

また、投与中止に至った副作用、重篤な副作用及び因果関係が否定されていない死亡例はみられなかった。

③ 有効性

a) SC-3031 試験の 52 週目完了例における臨床的寛解率（副次評価項目）

SC-3031 試験の 52 週目完了例におけるプラセボ→ベドリズマブ SC 108mg 群、ベドリズマブ SC 108mg→SC 108mg 群の臨床的寛解率は以下のとおりであった。

■SC-3031 試験の 52 週目完了例における各評価時点の臨床的寛解率（FAS-CD）（副次評価項目）

| | プラセボ→ベドリズマブ SC 108mg 群 (n=68) | ベドリズマブ SC 108mg→SC 108mg 群 (n=158) |
|----------|----------------------------------|---------------------------------------|
| 本試験 0 週目 | | |
| n | 68 | 158 |
| 例数 (%) | 41 (60.3) | 98 (62.0) |
| 95%信頼区間 | (47.7, 72.0) | (54.0, 69.6) |
| 2 週目 | | |
| n | 67 | 157 |
| 例数 (%) | 36 (53.7) | 84 (53.5) |
| 95%信頼区間 | (41.1, 66.0) | (45.4, 61.5) |
| 4 週目 | | |
| n | 67 | 156 |
| 例数 (%) | 40 (59.7) | 107 (68.6) |
| 95%信頼区間 | (47.0, 71.5) | (60.7, 75.8) |
| 8 週目 | | |
| n | 62 | 148 |
| 例数 (%) | 38 (61.3) | 97 (65.5) |
| 95%信頼区間 | (48.1, 73.4) | (57.3, 73.2) |
| 16 週目 | | |
| n | 55 | 132 |
| 例数 (%) | 37 (67.3) | 93 (70.5) |
| 95%信頼区間 | (53.3, 79.3) | (61.9, 78.1) |
| 24 週目 | | |
| n | 54 | 123 |
| 例数 (%) | 37 (68.5) | 68 (55.3) |
| 95%信頼区間 | (54.4, 80.5) | (46.1, 64.3) |
| 32 週目 | | |
| n | 49 | 114 |
| 例数 (%) | 31 (63.3) | 61 (53.5) |
| 95%信頼区間 | (48.3, 76.6) | (43.9, 62.9) |
| 40 週目 | | |
| n | 47 | 105 |
| 例数 (%) | 31 (66.0) | 61 (58.1) |
| 95%信頼区間 | (50.7, 79.1) | (48.1, 67.7) |
| 48 週目 | | |
| n | 40 | 93 |
| 例数 (%) | 25 (62.5) | 45 (48.4) |
| 95%信頼区間 | (45.8, 77.3) | (37.9, 59.0) |
| 56 週目 | | |
| n | 37 | 80 |
| 例数 (%) | 17 (45.9) | 36 (45.0) |
| 95%信頼区間 | (29.5, 63.1) | (33.8, 56.5) |

| | プラセボ→ベドリズマブ SC 108mg 群 (n=68) | ベドリズマブ SC 108mg→SC 108mg 群 (n=158) |
|---------|----------------------------------|---------------------------------------|
| 64 週目 | | |
| n | 29 | 67 |
| 例数 (%) | 13 (44.8) | 28 (41.8) |
| 95%信頼区間 | (26.4, 64.3) | (29.8, 54.5) |
| 72 週目 | | |
| n | 23 | 55 |
| 例数 (%) | 8 (34.8) | 18 (32.7) |
| 95%信頼区間 | (16.4, 57.3) | (20.7, 46.7) |

FAS-CD：本試験に組み入れられたすべてのクローン病患者

95%信頼区間は Clopper-Pearson 法により算出した。

Q2W から QW の投与期間短縮による投与量の増量は治療失敗（非改善/非寛解例）とみなした。

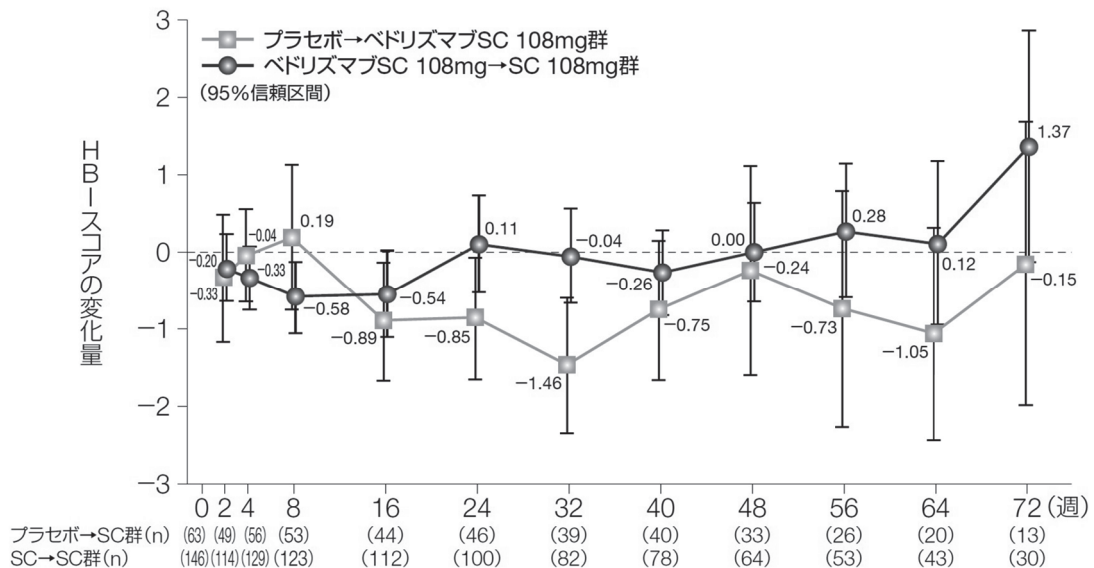
b) 日本人部分集団における SC-3031 試験の 52 週目完了例の臨床的寛解例（副次評価項目のサブグループ解析）

SC-3031 試験から組み入れられた日本人 17 例のうち、52 週目完了例は、プラセボ→ベドリズマブ SC 108mg 群で 0 例、ベドリズマブ SC 108mg→SC 108mg 群で 2 例であった。この 2 例における 0 週目及び 24 週目の臨床的寛解例は、それぞれ 2 例中 2 例及び 1 例中 1 例であった。

c) SC-3031 試験の 52 週目完了例における HBI スコアの変化量（副次評価項目）

SC-3031 試験の 52 週目完了例におけるプラセボ→ベドリズマブ SC 108mg 群、ベドリズマブ SC 108mg→SC 108mg 群の HBI スコアのベースラインからの変化量は以下のとおりであった。

■SC-3031 試験の 52 週目完了例における HBI スコアのベースラインからの変化量（FAS-CD）（副次評価項目）



ベースライン（本試験 0 週目）における HBI スコアの平均値（標準偏差）は、SC-3031 試験のプラセボ群及びベドリズマブ SC 108mg 群でそれぞれ 4.08 (3.790) 及び 3.35 (3.075) であった。なお、ベースラインは治験薬投与開始日（1 日目）以前に欠測のない最終測定値を用いた。本試験 0 週目の欠測値は 2 週目の測定値で補完した。

各投与群のベドリズマブ SC 108mg 投与は、いずれも Q2W 投与である。Q2W から QW の投与間隔短縮による投与量の増量は治療失敗（非改善/非寛解例）とみなした。

注意：本剤の用法及び用量「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。」

d) SC-3031 試験の 6 週目非改善かつ 14 週目改善例における臨床的寛解率及び HBI スコア
(副次評価項目)

SC-3031 試験の 6 週目非改善かつ 14 週目改善例における臨床的寛解率及び HBI スコアは以下のとおりであった。

■SC-3031 試験の 6 週目非改善かつ 14 週目改善例における臨床的寛解率及び HBI スコア
(FAS-CD) (副次評価項目)

| 評価時点 (週) | n | 臨床的寛解率 例数 (%) | 95%信頼区間 | n | HBI スコア 平均値 (標準偏差) | 95%信頼区間 |
|-------------|-----|------------------|--------------|-----|-----------------------|--------------|
| 0 | 118 | 70 (59.3) | (49.9, 68.3) | 107 | 3.73 (2.834) | (3.19, 4.27) |
| 2 | 118 | 47 (39.8) | (30.9, 49.3) | 71 | 3.83 (3.117) | (3.09, 4.57) |
| 4 | 118 | 68 (57.6) | (48.2, 66.7) | 105 | 4.05 (3.556) | (3.36, 4.74) |
| 8 | 118 | 64 (54.2) | (44.8, 63.4) | 103 | 3.78 (3.042) | (3.18, 4.37) |
| 16 | 118 | 56 (47.5) | (38.2, 56.9) | 101 | 4.23 (3.435) | (3.55, 4.91) |
| 24 | 118 | 52 (44.1) | (34.9, 53.5) | 100 | 4.90 (3.978) | (4.11, 5.69) |
| 32 | 118 | 49 (41.5) | (32.5, 51.0) | 90 | 4.49 (4.056) | (3.64, 5.34) |
| 40 | 118 | 47 (39.8) | (30.9, 49.3) | 87 | 4.40 (3.829) | (3.59, 5.22) |
| 48 | 104 | 39 (37.5) | (28.2, 47.5) | 68 | 3.76 (2.840) | (3.08, 4.45) |
| 56 | 95 | 30 (31.6) | (22.4, 41.9) | 55 | 4.04 (2.687) | (3.31, 4.76) |
| 64 | 86 | 24 (27.9) | (18.8, 38.6) | 43 | 3.79 (3.241) | (2.79, 4.79) |
| 72 | 79 | 19 (24.1) | (15.1, 35.0) | 35 | 3.91 (3.081) | (2.86, 4.97) |

FAS-CD : 14 週目改善例の組み入れられたすべてのクローン病患者

HBI スコアのベースラインは治験薬投与開始日 (1 日目) 以前の欠測のない最終測定値を用いた。本試験 0 週目の欠測値は、2 週目の測定値で補完した。

ベドリズマブ SC 108mg 投与は、いずれも Q2W 投与である。

Q2W から QW の投与間隔短縮による投与量の増量は治療失敗 (非改善/非寛解例) とみなした。

e) 日本人部分集団における SC-3031 試験の 6 週目非改善かつ 14 週目改善例の臨床的寛解率及び HBI スコア (副次評価項目のサブグループ解析)

SC-3031 試験の 6 週目非改善かつ 14 週目改善例における日本人 8 例の臨床的寛解例及び HBI スコアは以下のとおりであった。

■日本人部分集団における SC-3031 試験の 6 週目非改善かつ 14 週目改善例の臨床的寛解例及び HBI スコア (FAS-CD) (副次評価項目のサブグループ解析)

| 評価時点 | 臨床的寛解例 | HBI スコア 平均値 (標準偏差) |
|-------------------------------------|--------|-----------------------|
| 本試験における 0 週目 (SC-3031 試験の 14 週目) | 4/8 例 | n=8 6.50 (4.899) |
| 40 週目 | 2/8 例 | n=4 6.75 (5.852) |
| 72 週目 | 1/5 例 | n=1 2.00 |

FAS-CD : 14 週目改善例の組み入れられたすべての日本人クローン病患者

Q2W から QW の投与間隔短縮による投与量の増量は治療失敗 (非改善/非寛解例) とみなした。

(承認時資料 : 2023 年 3 月及び 2023 年 9 月)

注意 : 本剤の用法及び用量「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。」

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

①特定使用成績調査（点滴静注：潰瘍性大腸炎）

日本での日常診療における使用実態下での潰瘍性大腸炎患者に対する IV 製剤長期投与時の安全性及び有効性を評価・検討する。

②特定使用成績調査（点滴静注：クローン病）

日常診療における使用実態下でのクローン病患者に対する IV 製剤長期投与時の安全性及び有効性を評価・検討する。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

医薬品リスク管理計画を策定の上、適正に実施すること。

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

該当しない

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

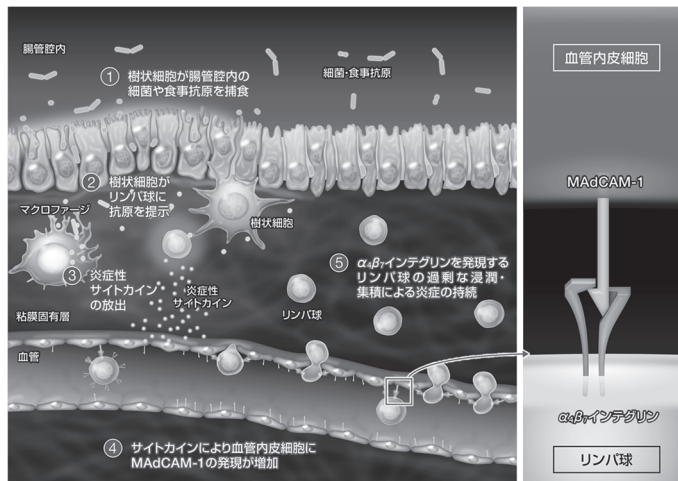
炎症性腸疾患の腸管粘膜では、リンパ球の過剰な浸潤・集積による炎症の持続が認められる。

- ① 樹状細胞が腸管腔内の細菌や食事等の抗原を貪食する。
- ② 貪食した樹状細胞がリンパ球に抗原を提示する。
- ③ 抗原提示を受けたリンパ球やマクロファージ等からは、炎症性サイトカインが放出される。
- ④ 放出されたサイトカインにより、血管内皮細胞の接着分子である MAdCAM-1 の発現が増加する。
- ⑤ $\alpha_4\beta_7$ インテグリンを発現しているリンパ球が MAdCAM-1 と結合することで、腸管粘膜に浸潤し、過剰に集積することで炎症が持続する。

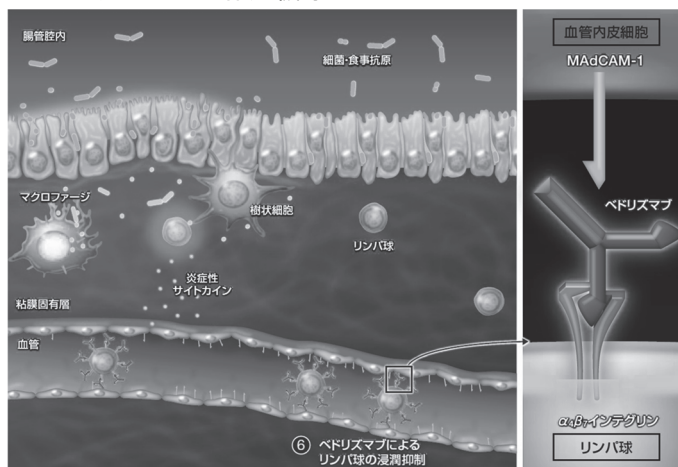
- ⑥ ヒト化抗ヒト $\alpha_4\beta_7$ インテグリンモノクローナル抗体製剤であるベドリズマブは、リンパ球に発現している $\alpha_4\beta_7$ インテグリンに特異的に結合することで、MAdCAM-1 と $\alpha_4\beta_7$ 発現リンパ球との結合を阻害する。その結果、腸管粘膜への過剰なリンパ球の浸潤・集積が抑制される。

MAdCAM-1 は主に腸管の血管内皮細胞に強く発現しているため、ベドリズマブは腸管での炎症を選択的に抑制する。

■ 炎症性腸疾患の病態



■ ベドリズマブの作用機序



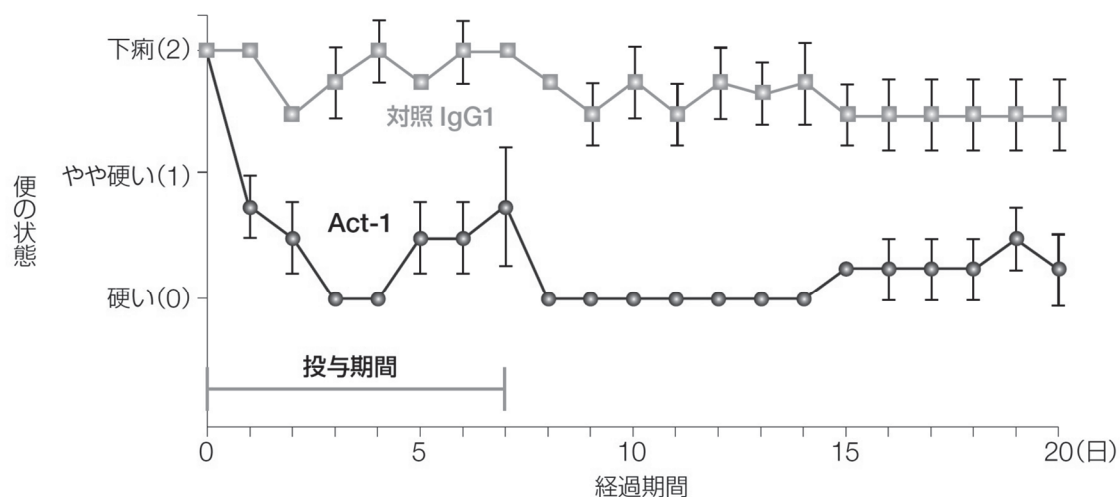
監修：滋賀医科大学 内科学講座（消化器内科） 教授 安藤 朗

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 大腸炎自然発症サルの消化管粘膜に対する作用 (サル)^{12, 13)}

Act-1 ($\alpha_4\beta_7$ インテグリンに対するマウスモノクローナル抗体でベドリズマブの相同抗体) 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) において下痢の寛解をもたらした。以下のとおり推移した。さらに、投与前の粘膜生検と比較すると、Act-1 は、炎症活性 (腸粘膜固有層の白血球浸潤) を低減させた (5日目及び10日目: $p < 0.05$ 、20日目: $p < 0.01$ 、Studentのt検定)。5日目までに認められた病理的な退行性変化は以下のとおりであった。

■慢性大腸炎発症ワタボウシタマリンの便の状態

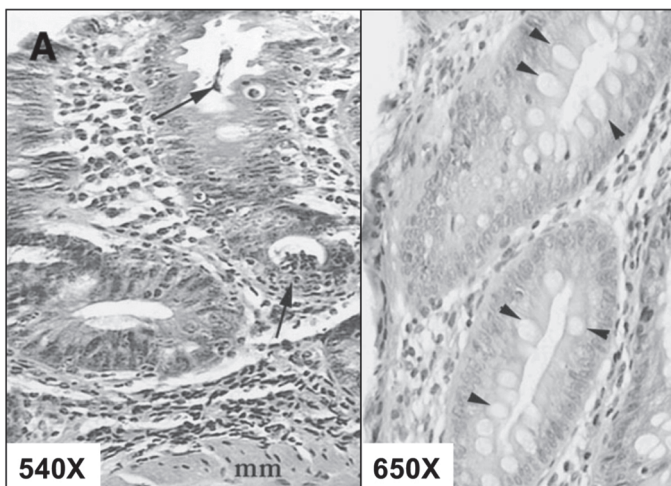


各n=4
 平均値±標準誤差
 Act-1: $\alpha_4\beta_7$ インテグリンに対するマウスモノクローナル抗体(ベドリズマブの相同抗体)

■大腸粘膜の組織学的変化

投与前

投与5日目



→: 内皮コンパートメント及び陰窩内腔の膿性滲出液
 ▶: 杯細胞

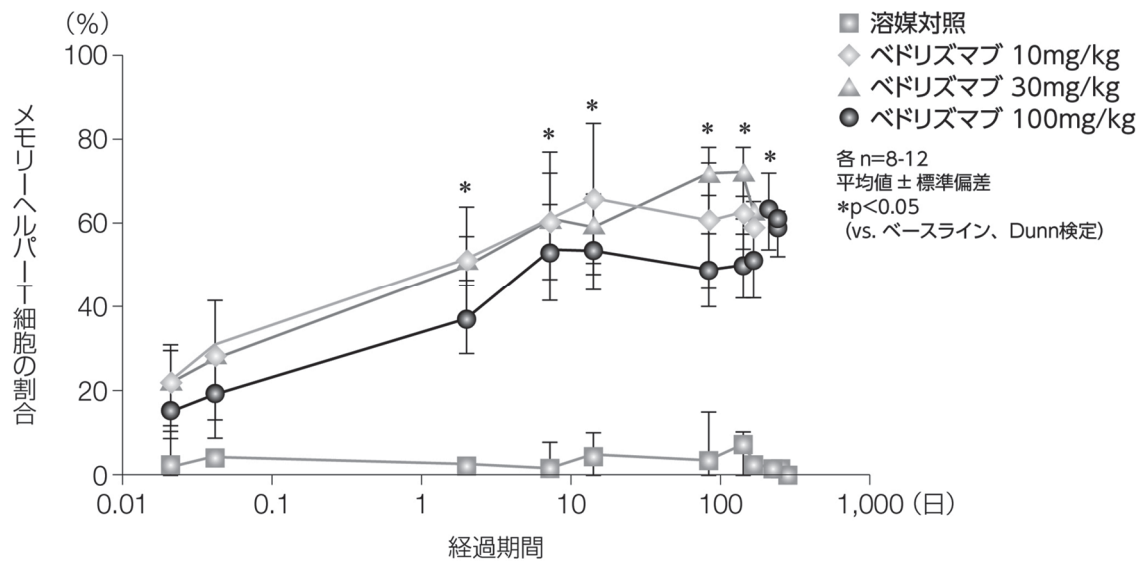
[試験方法]

慢性大腸炎発症ワタボウシタマリンに Act-1 (n=4) 又は非特異性マウスモノクローナル抗体(対照 IgG1、n=4) 2.0mg/kg を 8日間連続投与 (初回のみ静脈内投与、2回目以降は筋肉内投与) し、便の状態をスコア化して 20日後までフォローアップした。また、投与前と投与5日目の大腸粘膜生検を比較した。

2) 消化管へのリンパ球浸潤の選択的抑制作用 (サル)¹⁴⁾

ベドリズマブ 10、30、100mg/kg はカニクイザル末梢血において消化管ホーミング性 T 細胞を曝露 1 日目以降の 6 回の評価時点において増加させた ($p < 0.05$ 、Dunn 検定)。

■末梢血中の腸管ホーミングメモリーヘルパー T 細胞の割合



【試験方法】

カニクイザルにベドリズマブ 10、30、100mg/kg 又は溶媒 (n=8-12/群) を隔週で 26 週間静脈内投与し、末梢血中の腸管ホーミング ($\alpha_4\beta_7^+$) メモリー ($CD45RA^-$) ヘルパー ($CD4^+$) T 細胞の割合を評価した。

3) ベドリズマブの結合特異性及び選択的阻害 (*in vitro*)^{15, 16)}

ベドリズマブは、正常ヒト組織 38 種類*のうち多く (25 種類) の組織に結合しなかった。ベドリズマブの結合が認められた 13 種類の組織のうち、強く結合したのは、結腸、小腸、胃、脾臓であった。また、ベドリズマブの結合が認められた白血球のうち、最も結合レベルが高かったのはメモリー $CD4^+$ T 細胞であった ($p < 0.01$ 、Student の t 検定)。

末梢血中の多くのヒト $CD4^+$ T 細胞でインテグリンの α_4 鎖及び β_1 鎖の発現が認められるが、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、 $\alpha_4\beta_1$ 及び $\alpha_E\beta_7$ のインテグリンに対しては結合しなかった。一方、ベドリズマブは $\alpha_4\beta_7$ 発現細胞と MAdCAM-1 との接着は選択的に阻害したが、VCAM-1 との接着は阻害しなかった。

■正常ヒト組織におけるベドリズマブの結合特異性

| 組織 | 部位 | ベドリズマブ | |
|------|------|---------------|--------------|
| | | 20 μ g/mL | 2 μ g/mL |
| 血球 | 単核細胞 | 1.0 | 1.0 |
| 結腸 | 単核細胞 | 3.0 | 3.0 |
| 子宮頸部 | 単核細胞 | 0.5 | 0.5 |
| 食道 | 単核細胞 | 2.0 | 1.0 |
| リンパ節 | 単核細胞 | 1.8 | 2.2 |
| 前立腺 | 単核細胞 | 2.0 | 2.0 |
| 唾液腺 | 単核細胞 | 2.2 | 1.7 |
| 小腸 | 単核細胞 | 2.7 | 2.7 |
| 脾臓 | 単核細胞 | 2.5 | 2.5 |
| 胃 | 単核細胞 | 2.7 | 2.7 |
| 胸腺 | 単核細胞 | 2.2 | 2.2 |
| 扁桃腺 | 単核細胞 | 2.2 | 2.2 |
| 膀胱 | 単核細胞 | 1.7 | 1.7 |

データは異なる3例のドナーより得た3検体の平均値:

0.0~0.3=不明確

0.3~1.0=弱い

1.3~2.0=中程度

2.3~3.0=強い

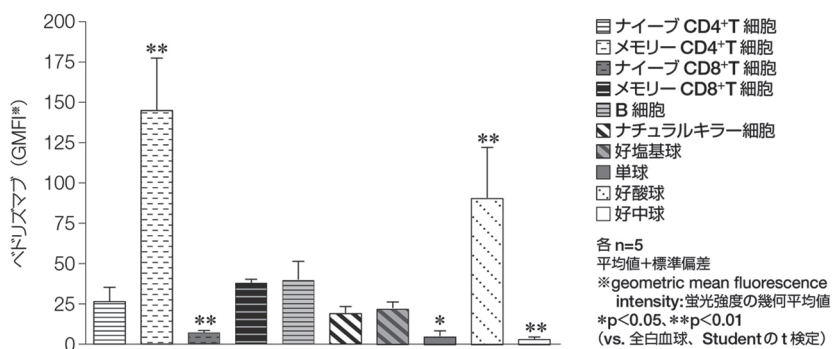
3.3~4.0=非常に強い

[試験方法]

正常ヒト組織 38 種類* (組織毎に 3 例のドナーから検体を得た) におけるベドリズマブの結合特異性を免疫組織化学染色法を用いて評価した。染色の強度は認定解剖病理学者が半定量的に評価した。

*副腎、血球、血管内皮、骨髄、大脳、小脳、乳房、結腸、子宮頸部、食道、眼、心臓、腎臓、肝臓、肺、リンパ節、乳腺、卵巣、卵管、膵臓、副甲状腺、末梢神経、下垂体、胎盤、前立腺、唾液腺、皮膚、小腸、脊髄、脾臓、胃、骨格筋、精巣、胸腺、甲状腺、扁桃腺、膀胱、子宮

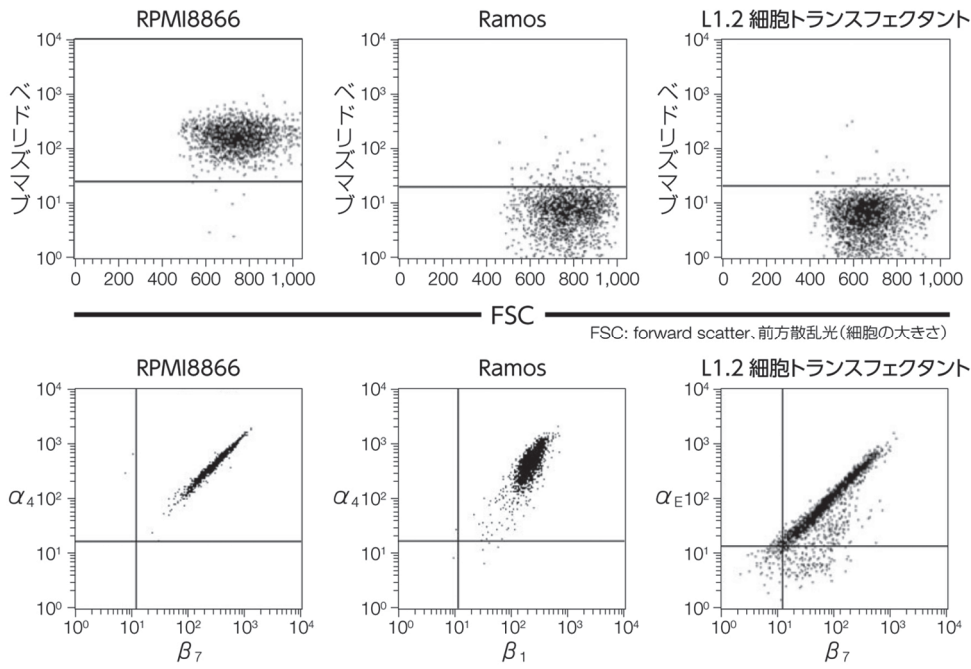
■各種ヒト白血球へのベドリズマブの結合



[試験方法]

血縁関係のない健康なドナー5 例より末梢血を採取し、ベドリズマブ及び白血球サブセット (ナイーブ/メモリーCD4⁺/CD8⁺T 細胞、B 細胞、ナチュラルキラー細胞、好塩基球、単球、好酸球、好中球) のマーカーで染色し、フローサイトメトリーで分析した。

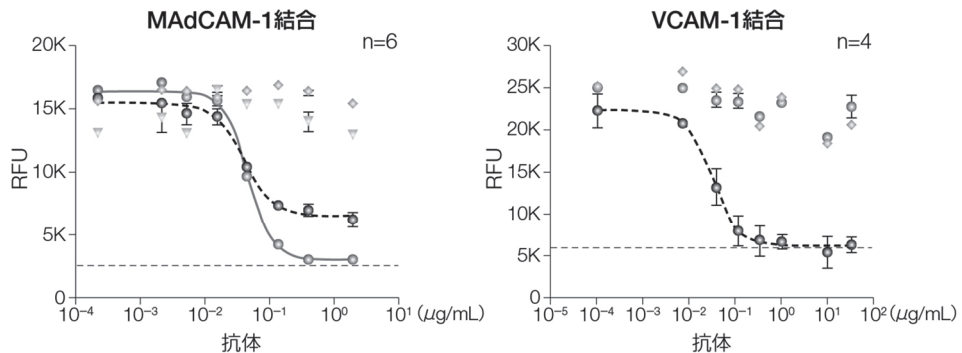
■ベドリズムアブの $\alpha_4\beta_1$ 、 $\alpha_4\beta_7$ 、 $\alpha_E\beta_7$ インテグリンに対する結合特異性



[試験方法]

RPMI8866 細胞 ($\alpha_4\beta_7$ インテグリンのみ発現)、RAMOS 細胞 ($\alpha_4\beta_1$ インテグリンのみ発現)、L1.2 細胞トランスフェクタント ($\alpha_E\beta_7$ インテグリンのみ発現) に対するベドリズムアブの結合をフローサイトメトリーで分析した (独立して実施した少なくとも 3 つの実験に基づく)。

■MAdCAM-1、VCAM-1 に対する結合特異性



●ベドリズムアブ ●抗 α_4 モノクローナル抗体 ▼ヒト化モノクローナル抗体(陰性対照) ◆マウスIgGアイソタイプ(陰性対照)
 平均値±標準偏差
 RFU: relative fluorescent unit、相対蛍光単位

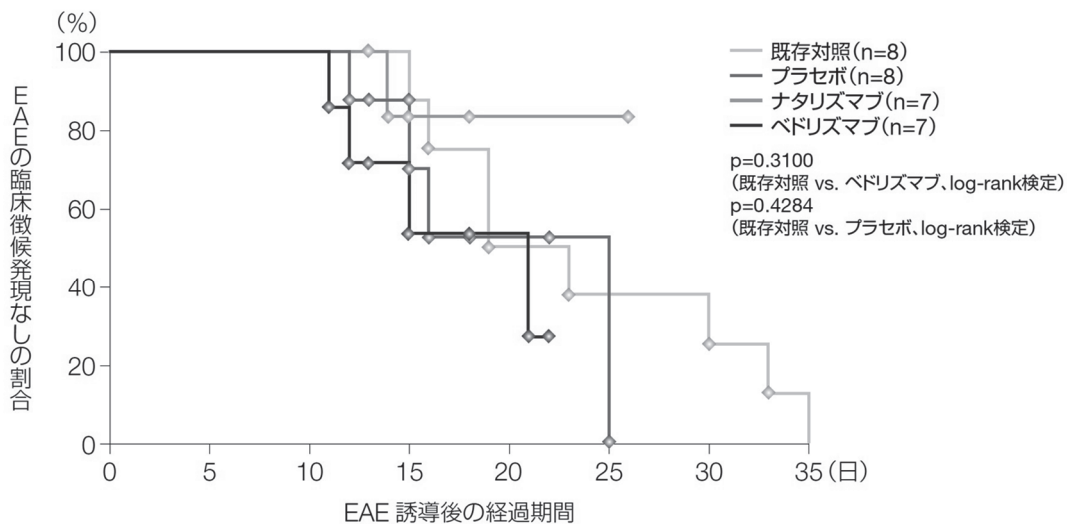
[試験方法]

MAdCAM-1 又は VCAM-1 を固相化したプレートに Mn^{2+} の添加でインテグリンを活性化 (高親和性) した RPMI8866 細胞 ($\alpha_4\beta_7$ インテグリンのみ発現) を各種抗体 [ベドリズムアブ、抗 α_4 モノクローナル抗体、ヒト化モノクローナル抗体 (陰性対照) 又はマウス IgG アイソタイプ (陰性対照)] 存在下で培養し、各種抗体の拮抗作用を評価した。

4) 中枢神経系免疫監視機構への影響 (サル) ^{17, 18)}

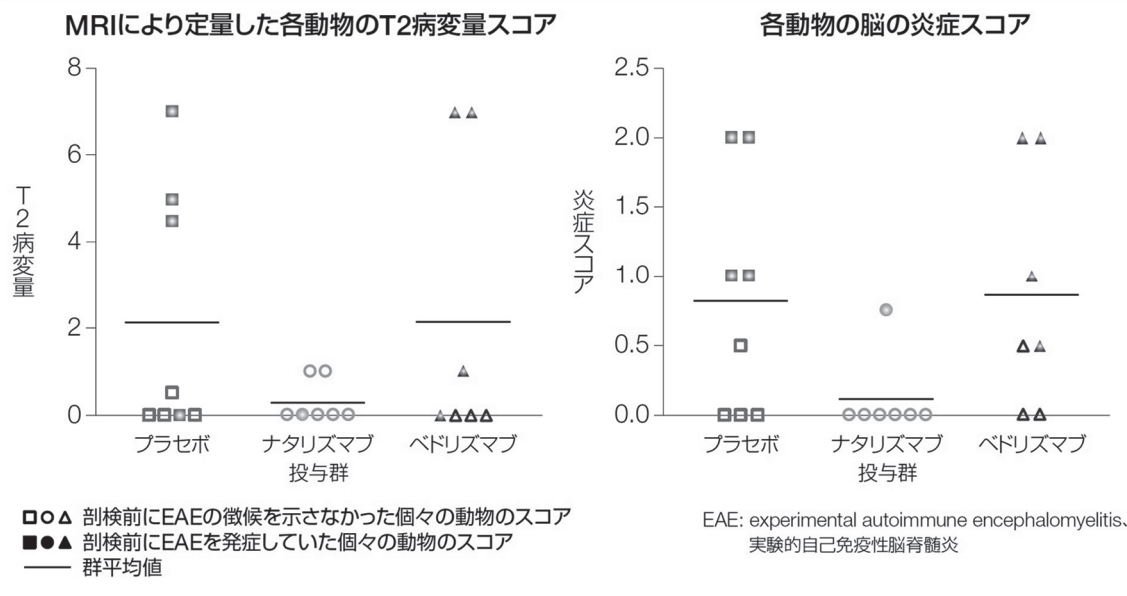
EAE (実験的自己免疫性脳脊髄炎) を誘導したサルにおける、EAE の発症、脳の病変量、炎症の程度に対するベドリズマブの影響は以下のとおりであった。

■ EAEの臨床徴候発現までの期間

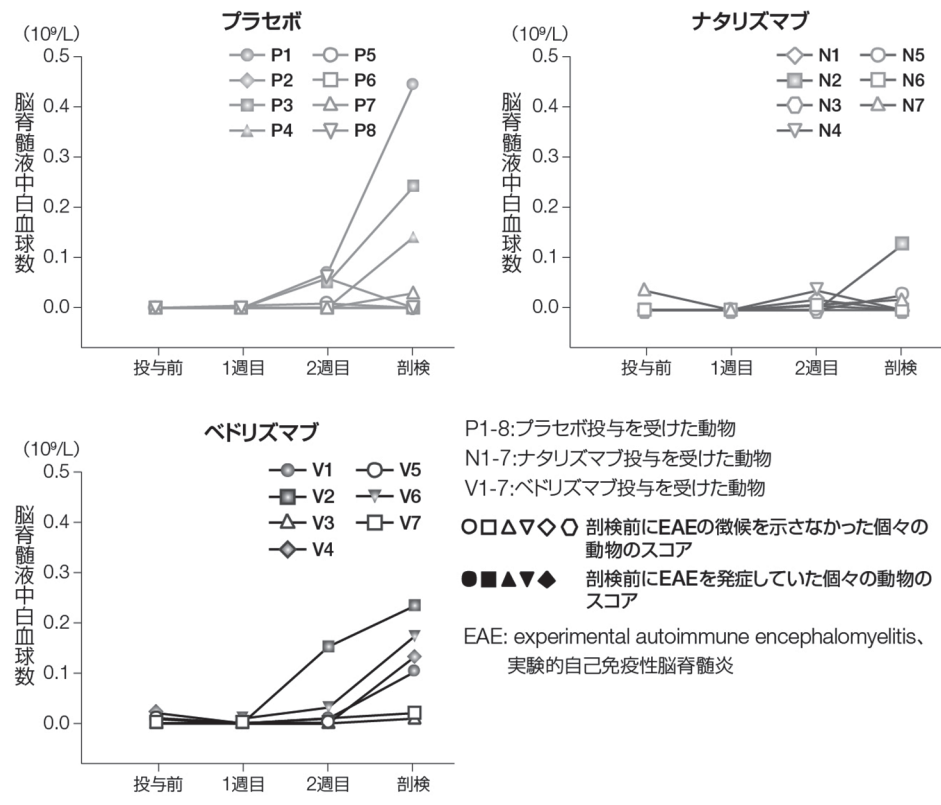


EAE: experimental autoimmune encephalomyelitis, 実験的自己免疫性脳脊髄炎

■ 脳の病変形成阻止を介したEAE発現阻害



■ 脳脊髄液中の白血球数



[試験方法]

アカゲザルにプラセボ (n=8)、ナタリズマブ 30mg/kg (n=7) 又はベドリズマブ 30mg/kg (n=7) を 0、7、14、21 日目に静脈内投与した。また、0 日目に遺伝子組換えヒトミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白を皮下投与して EAE を誘導し、EAE の臨床徴候発現なしの割合を評価した。死後、ホルマリン固定脳半球に MRI を施行し、白質病変 (T2 病変量) をスコア化した。さらに、H&E 染色を行い脳の炎症をスコア化した。また、投与前、1 週目、2 週目、剖検時にそれぞれ脳脊髄液を採取し、脳脊髄液中の白血球数を評価した。

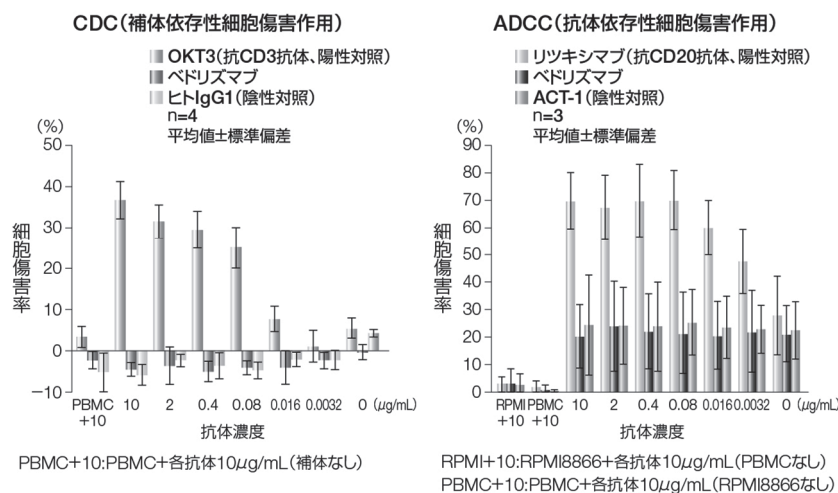
※本邦におけるナタリズマブの効能又は効果：多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制

5) 末梢血リンパ球への影響 (*in vitro*)¹⁹⁾

ヒト末梢血において、ベドリズマブは補体依存性細胞傷害作用 (CDC) 及び抗体依存性細胞傷害作用 (ADCC) のいずれも誘導しなかった。

また、ベドリズマブが $\alpha_4\beta_7$ インテグリンに結合すると、ベドリズマブ/ $\alpha_4\beta_7$ インテグリン複合体は細胞内に内在化され、その後ベドリズマブの除去により MAdCAM-1 との結合能を有する $\alpha_4\beta_7$ インテグリンが再発現した。

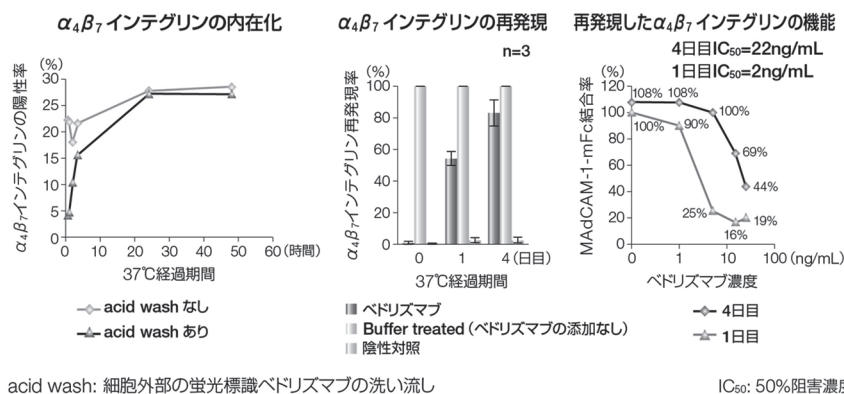
■ CDC 及び ADCC への影響



[試験方法]

ヒト末梢血単核球 (PBMC) をウサギの補体存在下でベドリズマブ、OKT3 (抗 CD3 抗体) 又はヒト IgG1 0-10µg/mL を添加して培養し、補体依存性細胞傷害作用 (CDC) を評価した。また、RPMI8866 細胞 (CD20⁺ $\alpha_4\beta_7$ インテグリン⁺) 及び PBMC をベドリズマブ、リツキシマブ (抗 CD20 抗体) 又は ACT-1 0-10µg/mL を添加して培養し、抗体依存性細胞傷害作用 (ADCC) を評価した。

■ $\alpha_4\beta_7$ インテグリンの内在化、再発現、機能回復への影響



[試験方法]

全血に蛍光標識したベドリズマブを添加して培養し、acid wash あり/なしの条件下でフローサイトメトリーを行い、ベドリズマブ/ $\alpha_4\beta_7$ インテグリン複合体の内在化を評価した。さらに、ベドリズマブの添加なしで培養を続け、0、1、4 日目にフローサイトメトリーで解析し、 $\alpha_4\beta_7$ インテグリンの再発現を評価した。また、 $\alpha_4\beta_7$ インテグリンを再発現した全血を、可溶性 MAdCAM-1-mFc 及びベドリズマブを添加して培養し、再発現した $\alpha_4\beta_7$ インテグリンの MAdCAM-1-mFc への結合能を評価した。

4) ベドリズマブの標的細胞種 (*in vitro*)

ベドリズマブのヒト組織に対する結合パターンは、リンパ組織中のリンパ球、血管腔内のリンパ球、又は様々な非リンパ系組織において認められた浸潤リンパ球に限定されたことから、ベドリズマブの主な標的は白血球のサブタイプであることが示された。

[試験方法]

3名の各ドナー由来の37部位の正常ヒト組織の凍結切片を用いて、Act-1 (5及び20 $\mu\text{g}/\text{mL}$)、NS0株を用いたベドリズマブ (5及び20 $\mu\text{g}/\text{mL}$)、並びにCHO細胞を用いたベドリズマブ (2及び20 $\mu\text{g}/\text{mL}$)の結合パターンを検討した。

(点滴静注用製剤承認時資料：2018年7月)

5) マウス、ラット又はモルモット由来の全血白血球に対する結合親和性 (*in vitro*)

ベドリズマブは、ウサギ、カニクイザル及びヒト全血中の $\alpha_4\beta_7$ インテグリンに対して同程度のナノモル以下の濃度で結合した。

■ウサギ、サル及びヒトの $\alpha_4\beta_7$ インテグリンに対するベドリズマブの結合親和性

| | Bリンパ球 | | | | メモリーCD4Tリンパ球 | | | |
|-----------------------|-------------------------|------|-------------------------|------|-------------------------|------|-------------------------|------|
| | EC ₅₀ | | IC ₅₀ | | EC ₅₀ | | IC ₅₀ | |
| | $\mu\text{g}/\text{mL}$ | nM | $\mu\text{g}/\text{mL}$ | nM | $\mu\text{g}/\text{mL}$ | nM | $\mu\text{g}/\text{mL}$ | nM |
| New Zealand white ウサギ | 0.03 | 0.21 | 0.04 | 0.26 | 0.02 | 0.13 | 0.06 | 0.42 |
| カニクイザル | 0.06 | 0.37 | 0.06 | 0.39 | 0.06 | 0.39 | 0.06 | 0.37 |
| ヒト | 0.06 | 0.4 | 0.06 | 0.4 | 0.05 | 0.33 | 0.06 | 0.37 |
| ヒト | 0.06 | 0.41 | 0.05 | 0.34 | 0.05 | 0.31 | 0.07 | 0.47 |

[試験方法]

ベドリズマブ及びAct-1で染色したマウス、ラット、モルモット、New Zealand white ウサギ、カニクイザル及びヒトの全血を用いて、ベドリズマブの種間の交差反応性を評価した。ベドリズマブ及びAct-1の $\alpha_4\beta_7$ インテグリンに対する結合は、飽和及び競合的な結合試験として、フローサイトメトリー解析によって定量した。

(点滴静注用製剤承認時資料：2018年7月)

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

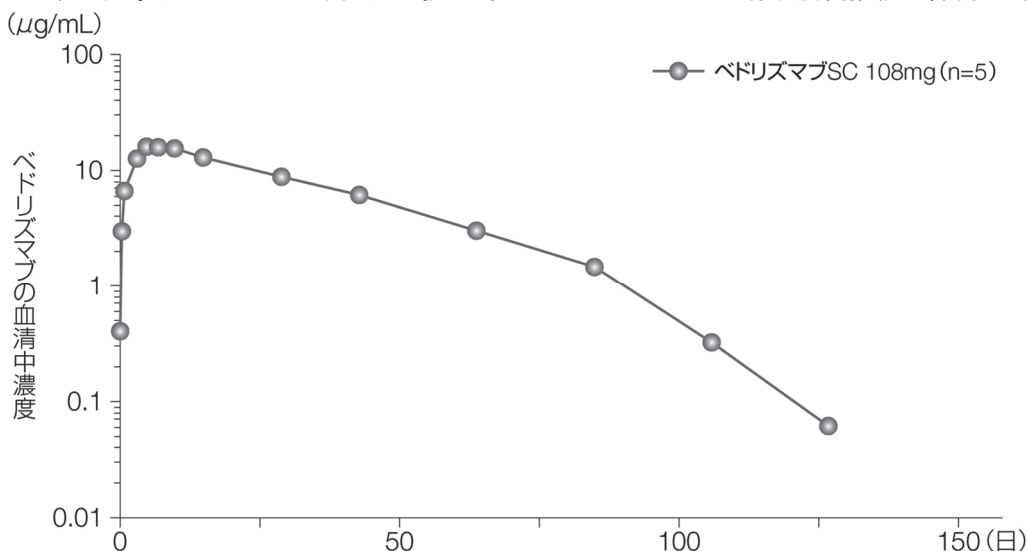
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与（日本人健康成人）²⁰⁾

日本人健康成人（5例）にベドリズマブ SC（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以下のとおりであった。

■日本人健康成人における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

注意：本剤の用法及び用量「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。」

2) 反復投与時（日本人潰瘍性大腸炎患者）⁷⁾

国際共同第Ⅲ相試験（SC-3027 試験）に参加した患者のうち、日本人の潰瘍性大腸炎患者にベドリズマブ IV 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各時点におけるベドリズマブの血清中トラフ濃度の8～46週の推移を以下に示す。

■日本人潰瘍性大腸炎患者における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

3) 反復投与時（日本人クローン病患者）¹⁰⁾

国際共同第Ⅲ相試験（SC-3031 試験）に参加した患者のうち、日本人のクローン病患者にベドリズムブ IV 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各時点におけるベドリズムブの血清中トラフ濃度の 8～46 週の推移を以下に示す。

■日本人クローン病患者における反復皮下投与時のベドリズム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 ($\mu\text{g/mL}$) | 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 \pm 標準偏差

注) 2 例の算術平均値

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

薬物間相互作用（外国人データ）

ベドリズムブ点滴静注用 300mg の承認申請時における母集団薬物動態解析の結果、5-アミノサリチル酸及び免疫調節薬であるアザチオプリン、メトトレキサート*、6-メルカプトプリン*は、ベドリズムブのクリアランスに臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた²⁾。

*潰瘍性大腸炎・クローン病に対しては本邦未承認（2023 年 9 月現在）

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

モデルによらない解析及び母集団薬物動態解析を用いて PK パラメータを算出した。

(2) 吸収速度定数

4 つの第Ⅲ相試験（C13006 試験、C13007 試験、SC-3027 試験及び SC-3030 試験）を併合したデータを用いた母集団薬物動態解析から吸収速度定数 [推定値（95%信頼区間）] は 0.169（0.111, 0.261）/day と推定された。

（承認時資料：2023 年 3 月）

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

4 つの第Ⅲ相試験（C13006 試験、C13007 試験、SC-3027 試験及び SC-3030 試験）を併合したデータを用いた母集団薬物動態解析から線形消失過程のクリアランス [推定値（95%信頼区間）] は、抗ベドリズムブ抗体（AVA）陰性患者では 0.169（0.164, 0.174）L/day、AVA 陽性患者では 0.254（0.229, 0.281）L/day と推定された。

（承認時資料：2023 年 3 月）

(5) 分布容積

4つの第Ⅲ相試験（C13006試験、C13007試験、SC-3027試験及びSC-3030試験）を併合したデータを用いた母集団薬物動態解析から中心コンパートメントの分布容積[推定値(95%信頼区間)]は3.16(3.09, 3.23)L、末梢コンパートメントの分布容積[推定値(95%信頼区間)]は1.82(1.66, 1.98)Lと推定された。

(承認時資料：2023年3月)

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

潰瘍性大腸炎患者のSC投与時の母集団薬物動態モデルを構築した。過去に構築したIV投与時のモデルと同様、アルブミン、体重、人種（アジア人又は非アジア人）、投与部位（腹部、大腿部又は腕）及び抗ベドリズマブ抗体（AVA）に焦点をあて、ベドリズマブのPKに及ぼす共変量の影響を検討した。母集団薬物動態解析には、SC-3027試験、SC-3030試験、C13006試験及びC13007試験のデータ、並びにSC-3030試験に組み入れられたすべての潰瘍性大腸炎患者のデータを用いた（データカットオフ日：2018年5月31日）。

母集団薬物動態モデルは、非線形混合効果のプログラムNONMEM Version 7.3 (ICON Development Solutions, Hanover, MD)を用いて構築した。過去にC13002試験、C13009試験、C13010試験及びSC-101試験のデータを用いて構築したIV及びSC投与時の母集団薬物動態モデルを、ベースモデル構築の始点として用いた。

(承認時資料：2023年3月)

(2) パラメータ変動要因

4つの第Ⅲ相試験（C13006試験、C13007試験、SC-3027試験及びSC-3030試験）を併合したデータを用いて、潰瘍性大腸炎及びクローン病患者におけるIV及びSC投与の母集団薬物動態解析を実施した。

時間依存的共変量及び時期間変動を考慮したモデルから、ベドリズマブの線形消失過程のクリアランス（CL_L）の時間依存的変化を示唆するような結果は得られなかった。

最終モデルの結果から、体重及び血清アルブミンの極値並びにAVA陽性は、ベドリズマブのCL_Lに臨床的意味のある影響を及ぼす可能性が示唆された。一方、人種（アジア人又は非アジア人）及び炎症性腸疾患の診断（潰瘍性大腸炎又はクローン病）は、ベドリズマブのCL_Lに臨床的意味のある影響を及ぼす共変量ではないことが示唆された。

(承認時資料：2023年3月)

4. 吸収

バイオアベイラビリティ（日本人及び外国人データ）²⁰⁾

日本人及び外国人の健康成人（10例）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。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液—胎盤関門通過性

(参考) [サル] ²²⁾

出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に及ぼす影響について評価するため、カニクイザルで妊娠 20～140 日目にわたり、ベドリズマブを 10mg/kg 又は 100mg/kg の用量で投与した。

分娩後 28 日目に 10mg/kg 群の乳仔 7 匹中 4 匹において濃度 <10µg/mL のベドリズマブが検出された。100mg/kg 群では乳仔 11 匹中 11 匹において濃度範囲が 10～100µg/mL のベドリズマブが検出された。分娩後 120 日目には 100mg/kg 群の乳仔 1 匹のみに濃度 0.166µg/mL のベドリズマブが検出された。サル乳仔血清中のベドリズマブは、主に胎盤通過によるものであり、母乳の経口摂取によるものではないと考えられた。

(3) 乳汁への移行性

(参考) [外国人データ] ^{23,24)}

ベドリズマブ点滴静注用 300mg の投与を受けた授乳中の炎症性腸疾患 (IBD) 患者を対象とした前向き観察研究において、乳汁を採取した 5 例全例から乳汁中にベドリズマブが検出されたものの、その濃度は 480ng/mL 未満であり、点滴静注製剤投与後の血清中濃度の約 1/100 であることが報告されている ²³⁾。

ベドリズマブ点滴静注用 300mg の投与を受けた授乳中の IBD 患者 5 例における乳汁中のベドリズマブ濃度は 0.196～0.318µg/mL の範囲であり、最高濃度である 0.318µg/mL は血清中濃度の 1% 未満であった。最高濃度である 0.318µg/mL の母乳を乳児が 1 日あたり 150mL/kg 摂取した場合、乳児の 1 日あたりのベドリズマブ曝露は 0.048mg/kg と推定される。当該文献では、点滴静注製剤投与後の乳汁中濃度は最高でも母体の血清中濃度の 1% 未満であった ²⁴⁾。

注意：本剤の用法及び用量「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。」

本剤の特定の背景を有する患者に関する注意（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。本剤の哺乳中の児への影響は不明である。」

(4) 髄液への移行性

(参考) [外国人データ] ²⁵⁾

外国人の健康成人 (14 例) を対象にベドリズマブ 450mg を単回静脈内点滴投与したとき、5 週目に採取した脳脊髄液中にベドリズマブは検出されなかった (定量下限値 : 0.125µg/mL)。

注意：本剤の用法及び用量「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。」

ベドリズマブ点滴静注用の用法及び用量「通常、成人にはベドリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 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。」

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ヒト $\alpha_4\beta_7$ インテグリンを標的としたヒト化 IgG1 モノクローナル抗体であり、主な消失経路は内因性の免疫グロブリンの消失経路と同じ蛋白質分解及び受容体媒介性の消失であると考えられる。

(点滴静注用製剤承認時資料：2018年7月)

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

分解の結果得られたアミノ酸は再利用され、内因性蛋白質の合成に活用される。

(点滴静注用製剤承認時資料：2018年7月)

7. 排泄

①消失プロファイル（日本人及び外国人データ）

日本人（1群5～6例）及び外国人（1群5～6例）の健康成人を対象にベドリズマブ 54～160mg を単回皮下投与したとき、血清中ベドリズマブ濃度は、皮下投与後約1週間で C_{max} に到達し、約 1～10 μ g/mL になるまで一相性に消失し、それ以降は非線形の消失プロファイルを示した。

②消失経路

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た。

(承認時資料：2023年3月)

注意：本剤の用法及び用量「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。」

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

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]

〈解説〉

- 1.1 本剤は、全身的な免疫抑制を伴わずに消化管選択的な免疫調節作用を発揮すると考えられ、消化管に関連する感染症が発症又は悪化する可能性が考えられる。
また、国内外の臨床試験及び海外製造販売後の自発報告において感染症の発現が報告されているため設定した。
詳細は、「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」及び「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項を参照すること。
- 1.2 本剤の効能又は効果においては、「既存治療で効果不十分な場合に限り」とされている。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し、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が必要となる。
- 1.3 本剤の効能又は効果においては、「既存治療で効果不十分な場合に限り」とされている。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し、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が必要となる。

2. 禁忌内容とその理由

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]

〈解説〉

本剤は、モノクローナル抗体の注射剤であることから、注射部位反応等の過敏症が発現する可能性が考えられる。本剤の成分に対し重度の過敏症を有する患者には本剤を投与しないこと。
また、本剤の成分に対し軽度又は中等度の過敏症の既往歴を有する患者には、ベネフィット・リスクを考慮し、注意して投与すること。本剤の成分については、「Ⅳ. 2. 製剤の組成」の項を参照すること。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

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]

<解説>

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し、感染症（発熱、倦怠感、鼻咽頭炎、心拍数の増加、下痢、腹痛等）が発現する可能性がある。

SC-3027 試験、SC-3031 試験及び SC-3030 試験において、本剤を投与された患者のうち、本剤との因果関係が「関連あり」である有害事象「感染症および寄生虫症」*の発現頻度は 5.8%（47/811 例）であった。重篤な感染症については、「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.2」の項も参照すること。

*：MedDRA 器官別大分類（SOC）別有害事象のうち「感染症および寄生虫症」に該当する有害事象

■ 治験薬との因果関係が「関連あり」である「感染症および寄生虫症」の内訳

[国際共同第Ⅲ相 (SC-3027、SC-3031) 試験及び国際共同第Ⅲb相 (SC-3030) 試験の併合解析]

| 器官別大分類 基本語 | 発現例数 (%) (n=811) |
|-------------------|---------------------|
| 感染症および寄生虫症 | 47 (5.8) |
| 鼻咽頭炎 | 10 (1.2) |
| 上気道感染症 | 8 (1.0) |
| 気管支炎 | 6 (0.7) |
| 副鼻腔炎 | 5 (0.6) |
| 带状疱疹 | 4 (0.5) |
| 胃腸炎 | 3 (0.4) |
| クロストリジウム・ディフィシレ感染 | 3 (0.4) |
| 口腔ヘルペス | 3 (0.4) |
| インフルエンザ | 3 (0.4) |
| 耳感染 | 2 (0.2) |
| 咽頭炎 | 2 (0.2) |
| 鼻炎 | 2 (0.2) |
| 尿路感染 | 2 (0.2) |
| 腸管膿瘍 | 1 (0.1) |
| 肛門膿瘍 | 1 (0.1) |
| 無症候性細菌尿 | 1 (0.1) |
| 細菌性膣症 | 1 (0.1) |
| 手足口病 | 1 (0.1) |
| 歯周炎 | 1 (0.1) |
| 中耳炎 | 1 (0.1) |
| 結膜炎 | 1 (0.1) |
| 膣感染 | 1 (0.1) |
| 口腔真菌感染 | 1 (0.1) |
| 外陰膣真菌感染 | 1 (0.1) |
| ヘルペスウイルス感染 | 1 (0.1) |
| 肺炎 | 1 (0.1) |
| 癩風 | 1 (0.1) |
| 気道感染ウイルス | 1 (0.1) |

有害事象名：MedDRA/J ver 22.0

2019年5月17日時点データ

本剤を投与する際には、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。また、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。本剤の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、患者に対しては、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に指導すること。

(患者指導のための資材については「XⅢ.2. その他の関連資料 患者向け資材」の項参照)

8.2 一般的に抗 TNF α 抗体製剤などの生物学的製剤投与下では、感染症に対する免疫反応も抑制されるため、感染症の発症率が高くなるといわれている。特に結核は、陳旧性病巣からの再燃や新規感染のいずれも起こり得るとされているため、生物学的製剤の投与前に結核スクリーニングを徹底し、必要に応じて潜在性結核に対する治療を実施することが重要とされている。生物学的製剤使用時の結核併発の危険因子には、以下のものが知られている。

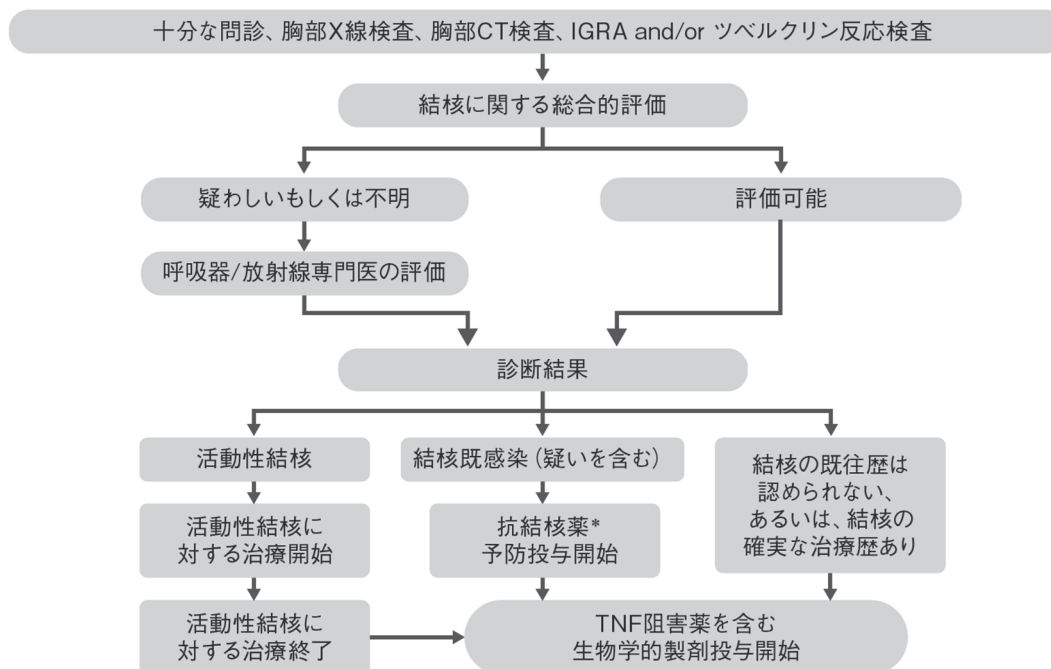
- ・ 結核の既往歴、家族歴あり
- ・ 胸部 X 線写真や胸部 CT 画像における陳旧性結核の所見あり
- ・ ツベルクリン反応強陽性
- ・ IGRA (interferon-gamma release assay) 検査陽性

結核の既往歴を有する場合や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。

生物学的製剤の投与前にこれらをチェックするスクリーニング検査を以下に示す。

【参考】生物学的製剤投与時の結核予防対策

(生物学的製剤投与開始時のスクリーニング検査)



*TNF阻害薬投与に先立つ3週間、抗結核薬 (INH等) の投与を行い、以後も計6~9ヵ月間並行して投与。

出典：炎症性疾患に対する生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き 第2版 (日本呼吸器学会 炎症性疾患に対する生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き 第2版作成委員会 編)

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、結核の活動性が確認された場合には、本剤を中止すること。また、患者に対しては、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に指導すること。

8.3 ナタリズマブの前治療歴のある患者に対しての有効性及び安全性は、これまでの臨床試験で検討していない。ナタリズマブでは進行性多巣性白質脳症 (PML) の発現が報告されているため、ナタリズマブの前治療歴のある患者に本剤を投与する際には PML の発現に十分注意すること。また、ナタリズマブと本剤の併用は避けること。なお、本剤の承認時点においてナタリズマブは本邦では多発性硬化症の適応で市販されているが、潰瘍性大腸炎及びクローン病の適応はない。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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]

<解説>

本剤は、全身的な免疫抑制を伴わずに消化管選択的な免疫調節作用を発揮すると考えられ、その作用機序から消化管に関連する感染症が発症又は悪化する可能性が考えられる。また、国内外の臨床試験及び海外製造販売後の自発報告において感染症の発現が報告されている。

感染症については「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.1」及び「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.2」の項、結核については「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.2」の項を参照すること。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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。

<解説>

国内及び海外において、本剤（SC 製剤）における妊婦の安全性を検討した臨床試験や妊婦を組み入れた本剤の臨床試験は実施しておらず、本剤を妊婦に投与した際の安全性は確立していない。妊娠サルを対象とした IV 製剤の動物試験の結果*、ベドリズマブの乳仔血清中への移行が報告されている。（「VII. 5. (2) 血液－胎盤関門通過性」の項参照）

*：本剤申請にあたり、新たに実施した非臨床薬物動態試験はない。

(6) 授乳婦

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^{23,24)}。本剤の哺乳中の児への影響は不明である。

<解説>

国内及び海外において、本剤（SC 製剤）における授乳時の安全性を検討した臨床試験や授乳婦を組み入れた本剤の臨床試験は実施しておらず、本剤を授乳婦に投与した際の安全性は確立していない。

海外の文献にて、ヒトにおけるベドリズマブの乳汁中への移行が報告されている^{23,24)}。なお、本剤の哺乳中の児への影響は不明である。（「VII. 5. (3) 乳汁への移行性」の項参照）

(7) 小児等

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。

<解説>

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ことから設定した。

(8) 高齢者

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。

<解説>

一般的に高齢者では生理機能の低下が認められていることから設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

| 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。 |

<解説>

本剤は、免疫調節作用を有することから、生ワクチンの接種に起因する感染症発現のリスクが上昇するおそれがある。

8. 副作用

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。

<解説>

潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者を適応とした IV 製剤の電子添文における副作用及び本剤を用いて実施した国際共同試験（SC-3027 試験、SC-3030 試験及び SC-3031 試験）の成績を用いた併合解析結果*に基づき設定した。

*：併合解析には、以下のデータが含まれる。

- ・ SC-3027 試験の維持期で本剤群に無作為割付された患者の維持期の安全性データ
- ・ SC-3031 試験の維持期で本剤群に無作為割付された患者の維持期の安全性データ
- ・ SC-3030 試験のすべての被験者〔SC-3027 試験から移行した被験者（潰瘍性大腸炎患者）及び SC-3031 試験から移行した被験者（クローン病患者）〕の安全性データ

(1) 重大な副作用と初期症状

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]

<解説>

11.1.1 SC-3027 試験、SC-3030 試験及び SC-3031 試験において本剤を投与された患者のうち、本剤との因果関係が「関連あり」である有害事象「過敏症反応」*について、重篤な有害事象の発現はみられていないが、IV 製剤では報告があることから、本剤でも注意喚起が必要と考え設定した。

*：MedDRA 標準検索式「アナフィラキシー／アナフィラキシー様ショック状態（広域）」、「血管浮腫（広域）」及び「過敏症（広域）」に該当する有害事象

■ 治験薬との因果関係が「関連あり」である「過敏症反応」の内訳

[国際共同第Ⅲ相 (SC-3027、SC-3031) 試験及び国際共同第Ⅲb 相 (SC-3030) 試験の併合解析]

| 基本語 | 発現例数 (%) (n=811) |
|--------------|---------------------|
| 過敏症反応 | 28 (3.5) |
| 紅斑 | 3 (0.4) |
| 注射部位発疹 | 3 (0.4) |
| そう痒症 | 3 (0.4) |
| 湿疹 | 2 (0.2) |
| 好酸球増加症 | 2 (0.2) |
| 結節性紅斑 | 2 (0.2) |
| 末梢腫脹 | 2 (0.2) |
| 紅斑性皮膚疹 | 2 (0.2) |
| 黄斑性皮膚疹 | 2 (0.2) |
| アレルギー性鼻炎 | 2 (0.2) |
| 結膜炎 | 1 (0.1) |
| 皮膚炎 | 1 (0.1) |
| 薬物過敏 | 1 (0.1) |
| 過敏症 | 1 (0.1) |
| 注入部位蕁麻疹 | 1 (0.1) |
| 注射部位蕁麻疹 | 1 (0.1) |
| 発疹 | 1 (0.1) |
| 斑状皮膚疹 | 1 (0.1) |
| 麻疹様発疹 | 1 (0.1) |
| 口内炎 | 1 (0.1) |
| 蕁麻疹 | 1 (0.1) |

有害事象名：MedDRA/J ver 22.0

2019年5月17日時点データ

11.1.2 SC-3027 試験、SC-3031 試験及び SC-3030 試験において本剤を投与された患者のうち、本剤との因果関係が「関連あり」である有害事象「感染症および寄生虫症」*について、重篤な有害事象の発現頻度は0.5% (4/811 例) であった。

*：MedDRA 器官別大分類 (SOC) 別有害事象のうち「感染症および寄生虫症」に該当する有害事象

■ 治験薬との因果関係が「関連あり」である重篤な有害事象「感染症および寄生虫症」の内訳

[国際共同第Ⅲ相 (SC-3027、SC-3031) 試験及び国際共同第Ⅲb 相 (SC-3030) 試験の併合解析]

| 器官別大分類 基本語 | 発現例数 (%) (n=811) |
|-------------------|---------------------|
| 感染症および寄生虫症 | 4 (0.5) |
| 腸管膿瘍 | 1 (0.1) |
| クロストリジウム・ディフィシル感染 | 1 (0.1) |
| インフルエンザ | 1 (0.1) |
| 肺炎 | 1 (0.1) |

有害事象名：MedDRA/J ver 22.0

2019年5月17日時点データ

11.1.3 国内外の潰瘍性大腸炎患者及びクローン病患者を対象とした臨床試験では進行性多巣性白質脳症 (PML) の報告はないが、IV 製剤の海外製造販売後の自発報告において、PML の確定診断に至った症例を入手している。

当該症例における PML の発現は免疫抑制剤による長期治療中に合併していた HIV 感染の影響が考えられ、本剤との関連を強く示唆するものではなかった。

(2) その他の副作用

| 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 |

■副作用の発現状況

[国際共同第Ⅲ相（SC-3027、SC-3031）試験及び国際共同第Ⅲb相（SC-3030）試験の併合解析]

| 基本語 | 発現例数 (%) (N=811) | 発現例数 (%) (N=811) | 発現例数 (%) (N=811) |
|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| 副作用発現頻度 | 178 (21.9) | 口腔ヘルペス | 3 (0.4) |
| クローン病 | 18 (2.2) | 四肢痛 | 3 (0.4) |
| 注射部位紅斑 | 15 (1.8) | そう痒症 | 3 (0.4) |
| 注射部位反応 | 14 (1.7) | 貧血 | 2 (0.2) |
| 鼻咽頭炎 | 10 (1.2) | 裂肛 | 2 (0.2) |
| 潰瘍性大腸炎 | 8 (1.0) | 痔瘻 | 2 (0.2) |
| 頭痛 | 8 (1.0) | アフタ性潰瘍 | 2 (0.2) |
| 上気道感染 | 8 (1.0) | 便秘 | 2 (0.2) |
| 関節痛 | 7 (0.9) | 浮動性めまい | 2 (0.2) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 6 (0.7) | 乾燥皮膚 | 2 (0.2) |
| 気管支炎 | 6 (0.7) | 耳感染 | 2 (0.2) |
| 発熱 | 6 (0.7) | 湿疹 | 2 (0.2) |
| 咳嗽 | 5 (0.6) | 好酸球増加症 | 2 (0.2) |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 5 (0.6) | 結節性紅斑 | 2 (0.2) |
| 筋肉痛 | 5 (0.6) | 肝酵素上昇 | 2 (0.2) |
| 副鼻腔炎 | 5 (0.6) | 低リン酸血症 | 2 (0.2) |
| 腹痛 | 4 (0.5) | 白血球減少症 | 2 (0.2) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 4 (0.5) | 倦怠感 | 2 (0.2) |
| 無力症 | 4 (0.5) | 筋力低下 | 2 (0.2) |
| 帯状疱疹 | 4 (0.5) | 口腔咽頭痛 | 2 (0.2) |
| 注射部位そう痒感 | 4 (0.5) | 末梢腫脹 | 2 (0.2) |
| 注射部位腫脹 | 4 (0.5) | 咽頭炎 | 2 (0.2) |
| リンパ球減少症 | 4 (0.5) | 蛋白尿 | 2 (0.2) |
| 脱毛症 | 3 (0.4) | 紅斑性皮疹 | 2 (0.2) |
| 関節炎 | 3 (0.4) | 黄斑性発疹 | 2 (0.2) |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 3 (0.4) | 鼻炎 | 2 (0.2) |
| クロストリジウム・ディフィシレ感染 | 3 (0.4) | アレルギー性鼻炎 | 2 (0.2) |
| 紅斑 | 3 (0.4) | 皮膚病変 | 2 (0.2) |
| 鼓腸 | 3 (0.4) | 小腸閉塞 | 2 (0.2) |
| 胃腸炎 | 3 (0.4) | 血小板減少症 | 2 (0.2) |
| インフルエンザ | 3 (0.4) | 尿路感染 | 2 (0.2) |
| 注射部位疼痛 | 3 (0.4) | 霧視 | 2 (0.2) |
| 注射部位発疹 | 3 (0.4) | 腹部膨満 | 1 (0.1) |
| 肝機能検査値上昇 | 3 (0.4) | 上腹部痛 | 1 (0.1) |
| 悪心 | 3 (0.4) | 腹部圧痛 | 1 (0.1) |
| 好中球減少症 | 3 (0.4) | 腸管膿瘍 | 1 (0.1) |
| | | アミラーゼ増加 | 1 (0.1) |
| | | 肛門膿瘍 | 1 (0.1) |

(続き)

| | | | |
|-----------------------|---------|----------|---------|
| 口角炎 | 1 (0.1) | 関節腫脹 | 1 (0.1) |
| 適用部位紅斑 | 1 (0.1) | リパーゼ増加 | 1 (0.1) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.1) | リンパ節症 | 1 (0.1) |
| 無症候性細菌尿 | 1 (0.1) | リンパ球数減少 | 1 (0.1) |
| 背部痛 | 1 (0.1) | リンパ球数増加 | 1 (0.1) |
| 細菌性膣症 | 1 (0.1) | リンパ球増加症 | 1 (0.1) |
| 双極性障害 | 1 (0.1) | 月経遅延 | 1 (0.1) |
| C反応性蛋白質増加 | 1 (0.1) | 片頭痛 | 1 (0.1) |
| 子宮頸部異形成 | 1 (0.1) | 筋骨格痛 | 1 (0.1) |
| 胆石症 | 1 (0.1) | 寝汗 | 1 (0.1) |
| 結膜炎 | 1 (0.1) | 小結節 | 1 (0.1) |
| 皮膚炎 | 1 (0.1) | 口腔真菌感染 | 1 (0.1) |
| 医療機器機能不良 | 1 (0.1) | 骨粗鬆症 | 1 (0.1) |
| 下痢 | 1 (0.1) | 中耳炎 | 1 (0.1) |
| 薬物過敏 | 1 (0.1) | 疼痛 | 1 (0.1) |
| 眼乾燥 | 1 (0.1) | 歯周炎 | 1 (0.1) |
| 消化不良 | 1 (0.1) | 胸水 | 1 (0.1) |
| 斑状出血 | 1 (0.1) | 胸膜痛 | 1 (0.1) |
| 腸炎 | 1 (0.1) | 肺炎 | 1 (0.1) |
| 勃起不全 | 1 (0.1) | ヘルペス後神経痛 | 1 (0.1) |
| 眼痛 | 1 (0.1) | 外傷後痛 | 1 (0.1) |
| 眼そう痒 | 1 (0.1) | 直腸痛 | 1 (0.1) |
| 便中カルプロテクチン増加 | 1 (0.1) | 発疹 | 1 (0.1) |
| 転倒 | 1 (0.1) | 斑状皮疹 | 1 (0.1) |
| 疲労 | 1 (0.1) | 麻疹様発疹 | 1 (0.1) |
| 女性生殖器瘻 | 1 (0.1) | 丘疹性皮疹 | 1 (0.1) |
| フィブリンDダイマー増加 | 1 (0.1) | 気道感染ウイルス | 1 (0.1) |
| 線維筋痛症 | 1 (0.1) | 鼻漏 | 1 (0.1) |
| 痔核 | 1 (0.1) | 酒さ | 1 (0.1) |
| 手足口病 | 1 (0.1) | 副鼻腔うっ血 | 1 (0.1) |
| 肝腫大 | 1 (0.1) | 口内炎 | 1 (0.1) |
| ヘルペスウイルス感染 | 1 (0.1) | 癩風 | 1 (0.1) |
| 過敏症 | 1 (0.1) | 歯痛 | 1 (0.1) |
| 高血圧 | 1 (0.1) | 開口障害 | 1 (0.1) |
| 甲状腺機能亢進症 | 1 (0.1) | 尿細管間質性腎炎 | 1 (0.1) |
| 感覚鈍麻 | 1 (0.1) | 蕁麻疹 | 1 (0.1) |
| 低アルブミン血症 | 1 (0.1) | 膣感染 | 1 (0.1) |
| 回腸狭窄 | 1 (0.1) | 回転性めまい | 1 (0.1) |
| 食欲亢進 | 1 (0.1) | 外陰腔真菌感染 | 1 (0.1) |
| 注入部位蕁麻疹 | 1 (0.1) | 体重減少 | 1 (0.1) |
| 注射部位内出血 | 1 (0.1) | 白血球数減少 | 1 (0.1) |
| 注射部位蕁麻疹 | 1 (0.1) | | |

副作用名：MedDRA/J ver 22.0

2019年5月17日時点データ

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 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。

14.1.2 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。

14.1.3 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。

14.1.4 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。

14.1.5 本剤は 1 回使用の製剤であり、再使用しないこと。

<解説>

14.1 本剤の投与に際しては電子添文の「14.1 薬剤投与時の注意」及び取扱説明書に従って準備、投与及び廃棄すること。

本剤は 1 回使用の製剤であり、再使用できない。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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⁵⁾。

<解説>

15.1.1 SC-3027 試験及び SC-3031 試験の本剤群では 381 例中 13 例（3.4%）が抗ベドリズマブ抗体（AVA）陽性であった。AVA 陽性の 13 例中、持続性陽性は 7 例、一過性陽性は 6 例であった。また、中和抗体陽性は 7 例に認められた。AVA 陽性となった患者のうち、一過性陽性及び持続性陽性各 1 例に注射部位反応関連事象がみられ、持続性陽性 1 例に過敏症関連事象がみられた。（「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照）

15.1.2 IV 製剤の健康成人を対象とした海外第 I 相免疫応答検討試験の結果、経口不活化コレラ毒素ワクチン接種において適応免疫応答が減弱したことが報告されている⁵⁾。（「V. 5. (2) 臨床薬理試験 3)」の項参照）

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験²⁶⁾

薬理学的に適切な反応を示す動物種を用いた GLP 適用での最長 26 週間反復静脈内投与毒性試験において、消化管系、泌尿器系、呼吸器系、中枢神経系及び心血管系に対するベドリズマブの機能的及び病理的な影響を、体系的かつ包括的に評価した。その結果、いずれの試験においても無毒性量は 100mg/kg であり、同用量においてベドリズマブは消化管系、泌尿器系、呼吸器系、中枢神経系及び心血管系に有害な機能的又は病理的な影響を引き起こさなかった。

同用量における C_{max} 平均値は、ヒトに 300mg を静脈内点滴投与した際の C_{max} の幾何平均の約 42 倍に相当した。さらに、カニクイザルを用いた心血管系への影響を検討する GLP 適用での安全性薬理試験を実施したが、ベドリズマブの影響は観察されなかった。

■心血管系に及ぼす影響

溶媒を 1 時間持続静注した 5 日後に、ベドリズマブの 10 及び 100mg/kg を各 4 匹のカニクイザルに 1 時間持続静注し、投与前及び投与後にテレメトリーによって心血管系データを記録した。また、一般状態変化及び摂餌量についても評価を実施した。100mg/kg において、ベドリズマブに関連した一般状態変化、又は心拍数、平均動脈圧及び ECG パラメータ（定性的及び定量的）に対する影響はみられなかった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験²⁷⁾ (静脈内投与)

| 動物種 | 投与量 (mg/kg) | 概略の致死量* (mg/kg) | 試験結果 |
|-----|--------------------|--------------------|-----------|
| サル | 0、10、30 (30分間持続静注) | >30* | 特記すべき所見なし |

※雌雄

(2) 反復投与毒性試験²⁸⁾ (静脈内投与)

| 動物種 | 投与量 (mg/kg/日) | 投与期間 | 無毒性量 (mg/kg/日) | 主要所見・試験結果 |
|-----|------------------|-----------------|-------------------|--|
| ウサギ | 0、30、100 | 3ヵ月 (回復4週) | 100 | 30mg/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/あるいは正円小囊の粘膜下リンパ組織(パイエル板)のリンパ濾胞の縮小 |
| サル | 2.5 | 14日 | 2.5 | 特記すべき所見なし |
| サル | 0、2.5及び10 | 3ヵ月 (回復10週) | 10 | 特記すべき所見なし |
| サル | 0、10、30及び100 | 13週間 (回復12週) | 100 | 30mg/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) |
| サル | 0、10、30及び100 | 26週間 (回復12週) | 100 | 10mg/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 |

(3) 遺伝毒性試験

生物学的製剤のため、ICHガイドラインS6に従い実施していない。

(4) がん原性試験²⁹⁾

適切な薬理学的応答を示すげっ歯類が存在しなかったため、ベドリズマブの発がん性を評価する長期動物試験は実施しなかった。参考までに以下の結果を示す。

- 1) *in vitro* において、 $\alpha_4\beta_7$ インテグリンは成熟白血球及び悪性リンパ腫細胞株の細胞表面のみで発現し、固形腫瘍上には発現していない。
- 2) *in vitro* において、ベドリズマブは $\alpha_4\beta_7$ インテグリンを発現するヒト悪性リンパ腫細胞株の細胞増殖又は細胞死に影響を及ぼさなかった。
- 3) 薬理学的応答を示す動物種であるカンクイザルを用いた13週間及び26週間反復静脈内投与毒性試験において、ヒトにおける臨床用量を投与した際の曝露量をはるかに上回る曝露量においても、細胞増殖及び細胞死並びに全身性免疫調節への影響が認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験³⁰⁾

ベドリズマブは、New Zealand white ウサギにおける胚・胎児発生、並びにカンクイザルにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に影響を及ぼさなかった。

(6) 局所刺激性試験^{31, 32)}

Japanese white ウサギを用いて、ベドリズマブの局所忍容性を検討する GLP 適用試験を実施した。ベドリズマブ皮下投与製剤 (160mg/mL 充填用量) をウサギ腹部へ皮下投与したとき、一部の動物に軽微な浮腫 (2 日後) 及び軽微な限局性線維化 (14 日後) が認められた。これらの変化は程度が弱く (軽微)、壊死や重度の炎症などの所見は認められなかった³¹⁾。

ベドリズマブのウサギ及びサルへの持続静注による局所刺激性は認められなかった。また、New Zealand white ウサギへのベドリズマブの皮下投与及び筋肉内投与においても刺激性はみられなかった³²⁾。

(7) その他の特殊毒性

1) 幼若動物毒性試験³³⁾

ベドリズマブは、幼若カニクイザル (試験開始時に 11~15 ヶ月齢) を用いた 13 週間反復静脈内投与毒性試験において、最大 100mg/kg の投与量まで毒性は認められなかった。

2) 免疫原性試験³⁴⁾

ベドリズマブに対する中和抗体の影響を評価するために、ウサギ抗ヒト抗体 (RAHA) 又はサル抗ヒト抗体 (PAHA) を測定した。また、中和作用の有無は、トキシコキネティクス (TK) 及び薬力学 (PD) パラメータに対する影響により判断した。総じて RAHA/PAHA の発現は用量に反比例し、低用量及び中用量 (10 及び 30mg/kg) の一部の動物において、RAHA/PAHA はベドリズマブの TK 及び PD パラメータに対して中和作用を示した。一方で、RAHA/PAHA の中和作用が認められない動物では、 $\alpha_4\beta_7$ インテグリンの持続的な結合飽和が認められた。高用量 (100mg/kg) では RAHA/PAHA はベドリズマブの TK 又は PD パラメータにほとんど影響を及ぼさなかった。また、反復静脈内投与毒性試験における無毒性量である同用量において、ほぼすべての動物で、投与期間及び休薬期間を通じて、標的である $\alpha_4\beta_7$ インテグリンへの持続的な結合が維持された。

3) 免疫毒性試験³⁴⁾

カニクイザルを用いた 13 週間反復静脈内投与毒性試験及び免疫毒性試験で実施した血液及び脳脊髄液のリンパ球イムノフェノタイピング、並びに T 細胞依存性抗体産生及びナチュラルキラー細胞活性等の免疫毒性学的評価において、ベドリズマブは全身性の適応免疫又は自然免疫応答に影響を及ぼさなかった。

4) 光毒性試験

生物学的製剤のため、ICH ガイドライン S10 に従い実施していない。

5) 組織交差反応性試験³⁴⁾

ベドリズマブは、ウサギ、サル及びヒトの $\alpha_4\beta_7$ インテグリンに対して同程度の結合親和性を示した。また、サルにおいて、ヒト組織と同等の組織交差反応性を示し、その結合パターンは既知の $\alpha_4\beta_7$ インテグリン発現パターンと一致していた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：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
生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
有効成分：ベドリズムマブ（遺伝子組換え）
生物由来成分

2. 有効期間

有効期間：2年

3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

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。

20.2 冷蔵庫内で保存し、凍結を避けること。

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。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：なし

その他の患者向け資材：

- ・エンタイビオによる治療を受けられる患者さんへ（皮下注）（RMPのリスク最小化のために作成された資材）

「I.4. 適正使用に関して周知すべき特性」及び「XIII.2. その他の関連資料」の項参照

- ・Webサイトおよび各種資材のご案内

- ・潰瘍性大腸炎 Q&A

- ・クローン病 Q&A

- ・UC ダイアリー

- ・CD ダイアリー

- ・エンタイビオによる治療を受けられる患者さんへ（潰瘍性大腸炎患者さん）

- ・エンタイビオによる治療を受けられる患者さんへ（クローン病患者さん）

患者さん向け疾患情報サイト：

- ・IBDステーション <https://www.ibdstation.jp/>

患者さん向けエンタイビオ情報サイト：

- ・エンタイビオ.jp <https://entyvio.jp/>

患者さん向けアプリ：

- ・IBDノート <https://www.ibdstation.jp/ibdnote/>

エンタイビオ治療患者さん対象 患者サポートプログラム：

・TOMO <https://tomointro.jp/?r=takeda&t=ibd>

(最新情報・資材は医療関係者向けホームページ <https://www.takedamed.com/medicine/entyvio/> 参照)

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：エンタイビオ点滴静注用 300mg

同 効 薬：アダリムマブ（遺伝子組換え）

インフリキシマブ（遺伝子組換え）

ゴリムマブ（遺伝子組換え）

ウステキヌマブ（遺伝子組換え）

7. 国際誕生年月日

2014年5月20日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

| 販売名 | 製造販売承認 年月日 | 承認番号 | 薬価基準収載 年月日 | 販売開始 年月日 |
|-------------------------|---------------|---------------|---------------|-------------|
| エンタイビオ皮下注 108mg ペン | 2023年3月27日 | 30500AMX00103 | 2023年5月24日 | 2023年6月19日 |
| エンタイビオ皮下注 108mg シリンジ | | 30500AMX00104 | | |

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2023年9月25日

効能又は効果（クローン病）の追加

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

潰瘍性大腸炎

6年（2023年3月27日～2029年3月26日）

クローン病

上記の残余期間（2023年9月25日～2029年3月26日）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

| 販売名 | 厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード | 個別医薬品コード (YJコード) | HOT (9桁) 番号 | レセプト電算処理 システム用コード |
|-------------------------|---------------------------|---------------------|-------------|----------------------|
| エンタイビオ皮下注 108mg ペン | 2399405G2021 | 2399405G2021 | 199235901 | 629923501 |
| エンタイビオ皮下注 108mg シリンジ | 2399405G1025 | 2399405G1025 | 199236601 | 629923601 |

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) ベドリズマブの国内第 I 相反復投与試験 (CPH-001) (社内資料、エンタイベオ点滴静注用承認審査時評価資料)
- 2) ベドリズマブの海外第 I 相単回投与試験 (C13001) (社内資料、エンタイベオ点滴静注用承認審査時評価資料)
- 3) ベドリズマブの海外第 I 相 CD4⁺/CD8⁺比検討試験 (C13012) (社内資料、エンタイベオ点滴静注用承認審査時評価資料)
- 4) Milch C, et al. : J Neuroimmunol. 2013; 264(1-2): 123-126. (PMID : 24067534)
- 5) ベドリズ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)
- 6) Wyant T, et al. : Gut. 2015; 64(1): 77-83. (PMID : 24763133)
- 7) 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 (エンタイベオ皮下注 2023 年 3 月 27 日承認、CTD 2.7.6.7)
- 8) Sandborn WJ, et al. : Gastroenterology. 2020; 158(3): 562-572. (PMID : 31470005)
- 9) Kobayashi T, et al. : Intest Res. 2021; 19(4): 448-460. (PMID : 32806876)
- 10) 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 (エンタイベオ皮下注 2023 年 9 月 25 日承認、CTD 2.7.6.1)
- 11) Vermeire S, et al. : J Crohns Colitis 2022; 16(1): 27-38. (PMID : 34402887)
- 12) ベドリズマブの大腸炎自然発症サル消化管粘膜に対する作用 (サル) (社内資料、エンタイベオ点滴静注用承認審査時評価資料)
- 13) Hesterberg PE, et al. : Gastroenterology. 1996; 111(5): 1373-1380. (PMID : 8898653)
- 14) Fedyk ER, et al. : Inflamm Bowel Dis. 2012; 18(11): 2107-2119. (PMID : 22419649)
- 15) Soler D, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 2009; 330(3): 864-875. (PMID : 19509315)
- 16) ベドリズマブの結合特異性及び選択的阻害 (*in vitro*) (社内資料、エンタイベオ点滴静注用承認審査時評価資料)
- 17) ベドリズマブの中樞神経系免疫監視機構への影響 (サル) (社内資料、エンタイベオ点滴静注用承認審査時評価資料)
- 18) Haanstra KG, et al. : J Immunol. 2013; 190(5): 1961-1973. (PMID : 23365083)
- 19) Wyant T, et al. : MAbs 2013; 5(6): 842-850. (PMID : 24492340)
- 20) ベドリズ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)
- 21) ベドリズマブの薬物間相互作用 (社内資料、エンタイベオ点滴静注用承認審査時評価資料)
- 22) ベドリズマブの分布 (社内資料、エンタイベオ点滴静注用承認審査時評価資料)
- 23) Lahat A, et al. : J Crohns Colitis. 2018; 12(1): 120-123. (PMID : 28961712)
- 24) Julsgaard M, et al. : Gastroenterology. 2018; 154(3): 752-754. (PMID : 28988916)
- 25) ベドリズ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)
- 26) ベドリズマブの安全性薬理試験 (社内資料、エンタイベオ点滴静注用承認審査時評価資料)
- 27) ベドリズマブの単回投与毒性試験 (社内資料、エンタイベオ点滴静注用承認審査時評価資料)
- 28) ベドリズマブの反復投与毒性試験 (社内資料、エンタイベオ点滴静注用承認審査時評価資料)
- 29) ベドリズマブのがん原性試験 (社内資料、エンタイベオ点滴静注用承認審査時評価資料)
- 30) ベドリズマブの生殖発生毒性試験 (社内資料、エンタイベオ点滴静注用承認審査時評価資料)
- 31) ベドリズマブの局所忍容性試験 (エンタイベオ皮下注 2023 年 3 月 27 日承認、CTD 2.6.6.7)
- 32) ベドリズマブの局所忍容性試験 (社内資料、エンタイベオ点滴静注用承認審査時評価資料)
- 33) ベドリズマブの幼若動物毒性試験 (社内資料、エンタイベオ点滴静注用承認審査時評価資料)

34) ベドリズマブのその他の毒性試験 (社内資料、エンタイビオ点滴静注用承認審査時評価資料)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ベドリズマブの皮下投与製剤は 2020 年 4 月 28 日に欧州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 50 ヶ国以上で承認されている。（2023 年 5 月時点）

欧州（2023 年 9 月時点）

| | |
|------------------|--|
| 国名 | 欧州 |
| 販売名 | Entyvio® |
| 承認年月日 | 2020 年 4 月 28 日 |
| 剤型 | 注射剤 |
| 含量 | 108mg/シリンジ又はペン |
| 効能又は効果 用法及び用量 | 【効能又は効果】 ・潰瘍性大腸炎 抗 TNF α 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 TNF α 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 【用法及び用量】 ・潰瘍性大腸炎及びクローン病 ベドリズマブ皮下注製剤の推奨用法及び用量は、ベドリズマブ点滴静注製剤を少なくとも 2 回投与した後の維持療法として、108mg を 2 週ごとに皮下投与する。初回の皮下投与は点滴静注製剤の次の投与予定日から切り替えて開始し、以後 2 週ごとに投与する。ベドリズマブ点滴静注製剤の用法及び用量は添付文書を参照すること。 |

なお、日本における本剤の承認事項は下記のとおりであり、欧州とは異なる。

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）

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。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における電子添文の特定の背景を有する患者に関する注意「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、欧州の添付文書及びオーストラリアの分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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^{23,24}。本剤の哺乳中の児への影響は不明である。

欧州の添付文書（2023年4月改訂）

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).

オーストラリアの分類

| | |
|---|--------------|
| An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy | B2 (2023年7月) |
|---|--------------|

参考：分類の概要

B2 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.

(2) 小児等に関する記載

本邦における電子添文の特定の背景を有する患者に関する注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、欧州の添付文書記載内容とは異なる。

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臨床試験は実施していない。

欧州の添付文書 (2023年4月改訂)

4.2 Posology and method of administration

Paediatric population

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

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

医療従事者向け資料：

- ・エンタイビオを投与する際の注意事項（皮下注）RMP のリスク最小化のために作成された資料）「I.4. 適正使用に関して周知すべき特性」の項参照

患者向け資料：

- ・エンタイビオによる治療を受けられる患者さんへ（皮下注）（RMP のリスク最小化のために作成された資料）

「I.4. 適正使用に関して周知すべき特性」の項参照

- ・Web サイトおよび各種資料のご案内

- ・潰瘍性大腸炎 Q&A

- ・クローン病 Q&A

- ・UC ダイアリー

- ・CD ダイアリー

- ・エンタイビオによる治療を受けられる患者さんへ（潰瘍性大腸炎患者さん）

- ・エンタイビオによる治療を受けられる患者さんへ（クローン病患者さん）

患者さん向け疾患情報サイト：

- ・IBD ステーション <https://www.ibdstation.jp/>

患者さん向けエンタイビオ情報サイト：

- ・エンタイビオ.jp <https://entyvio.jp/>

患者さん向けアプリ：

- ・IBD ノート <https://www.ibdstation.jp/ibdnote/>

エンタイビオ治療患者さん対象 患者サポートプログラム：

- ・TOMO <https://tomointro.jp/?r=takeda&t=ibd>

（最新情報・資料は医療関係者向けホームページ <https://www.takedamed.com/medicine/entyvio/> 参照）

