

# 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  
ベドリズムアブ（遺伝子組換え）点滴静注用

## エンタイビオ<sup>®</sup>点滴静注用300mg

### Entyvio<sup>®</sup> for I.V. Infusion 300mg

剤形	注射剤（注射用凍結乾燥製剤）
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バイアル中ベドリズムアブ（遺伝子組換え）331.2mg含有
一般名	和名：ベドリズムアブ（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：2018年7月2日 薬価基準収載年月日：2018年8月29日 販売開始年月日：2018年11月7日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元 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」 <a href="https://www.takedamed.com/contact/">https://www.takedamed.com/contact/</a> （二次元コード） 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.takedamed.com/">https://www.takedamed.com/</a>



本IFは2023年1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。

# 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（<http://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.....	2

## II. 名称に関する項目

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

## III. 有効成分に関する項目

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

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形.....	6
(1) 剤形の区別.....	6
(2) 製剤の外観及び性状.....	6
(3) 識別コード.....	6
(4) 製剤の物性.....	6
(5) その他.....	6
2. 製剤の組成.....	6
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤.....	6
(2) 電解質等の濃度.....	6
(3) 熱量.....	6

3. 添付溶解液の組成及び容量	6
4. 力価	7
5. 混入する可能性のある夾雑物	7
6. 製剤の各種条件下における安定性	7
7. 調製法及び溶解後の安定性	7
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	9
9. 溶出性	9
10. 容器・包装	9
(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	9
(2) 包装	9
(3) 予備容量	9
(4) 容器の材質	9
11. 別途提供される資材類	9
12. その他	9
<b>V. 治療に関する項目</b>	
1. 効能又は効果	10
2. 効能又は効果に関連する注意	10
3. 用法及び用量	11
(1) 用法及び用量の解説	11
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	11
4. 用法及び用量に関連する注意	14
5. 臨床成績	15
(1) 臨床データパッケージ	15
(2) 臨床薬理試験	18
(3) 用量反応探索試験	21
(4) 検証的試験	22
(5) 患者・病態別試験	78
(6) 治療的使用	78
(7) その他	78
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>	
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	79
2. 薬理作用	79
(1) 作用部位・作用機序	79
(2) 薬効を裏付ける試験成績	80
(3) 作用発現時間・持続時間	88
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>	
1. 血中濃度の推移	89
(1) 治療上有効な血中濃度	89
(2) 臨床試験で確認された血中濃度	89
(3) 中毒域	90
(4) 食事・併用薬の影響	90
2. 薬物速度論的パラメータ	91
(1) 解析方法	91
(2) 吸収速度定数	91
(3) 消失速度定数	91
(4) クリアランス	91

(5) 分布容積.....	91
(6) その他.....	91
3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	91
(1) 解析方法.....	91
(2) パラメータ変動要因.....	91
4. 吸収.....	92
5. 分布.....	92
(1) 血液－脳関門通過性.....	92
(2) 血液－胎盤関門通過性.....	92
(3) 乳汁への移行性.....	92
(4) 髄液への移行性.....	92
(5) その他の組織への移行性.....	92
(6) 血漿蛋白結合率.....	93
6. 代謝.....	93
(1) 代謝部位及び代謝経路.....	93
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率.....	93
(3) 初回通過効果の有無及びその割合.....	93
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率.....	93
7. 排泄.....	93
8. トランスポーターに関する情報.....	93
9. 透析等による除去率.....	93
10. 特定の背景を有する患者.....	93
11. その他.....	93

## 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.....	94
2. 禁忌内容とその理由.....	94
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	95
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	95
5. 重要な基本的注意とその理由.....	95
6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	98
(1) 合併症・既往歴等のある患者.....	98
(2) 腎機能障害患者.....	98
(3) 肝機能障害患者.....	98
(4) 生殖能を有する者.....	98
(5) 妊婦.....	99
(6) 授乳婦.....	99
(7) 小児等.....	99
(8) 高齢者.....	99
7. 相互作用.....	100
(1) 併用禁忌とその理由.....	100
(2) 併用注意とその理由.....	100
8. 副作用.....	100
(1) 重大な副作用と初期症状.....	100
(2) その他の副作用.....	102
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	109
10. 過量投与.....	109
11. 適用上の注意.....	110

12. その他の注意.....	111
(1) 臨床使用に基づく情報.....	111
(2) 非臨床試験に基づく情報.....	111
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	
1. 薬理試験.....	112
(1) 薬効薬理試験.....	112
(2) 安全性薬理試験.....	112
(3) その他の薬理試験.....	112
2. 毒性試験.....	113
(1) 単回投与毒性試験.....	113
(2) 反復投与毒性試験.....	113
(3) 遺伝毒性試験.....	113
(4) がん原性試験.....	113
(5) 生殖発生毒性試験.....	113
(6) 局所刺激性試験.....	114
(7) その他の特殊毒性.....	114
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	
1. 規制区分.....	115
2. 有効期間.....	115
3. 包装状態での貯法.....	115
4. 取扱い上の注意.....	115
5. 患者向け資材.....	115
6. 同一成分・同効薬.....	115
7. 国際誕生年月日.....	115
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.....	116
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.....	116
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	116
11. 再審査期間.....	116
12. 投薬期間制限に関する情報.....	116
13. 各種コード.....	116
14. 保険給付上の注意.....	116
<b>X I . 文献</b>	
1. 引用文献.....	117
2. その他の参考文献.....	118
<b>X II . 参考資料</b>	
1. 主な外国での発売状況.....	119
2. 海外における臨床支援情報.....	120
<b>X III . 備考</b>	
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.....	123
(1) 粉碎.....	123
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性.....	123
2. その他の関連資料.....	123

# 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）（以下、本剤）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。

本剤は、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  $\alpha_4$  又は  $\beta_7$  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。

このことから、本剤は既存治療（ステロイド、アザチオプリン等）で十分な効果が得られなかった潰瘍性大腸炎の新たな治療薬として開発を進め、「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、2018年7月に製造販売承認を取得した。

さらに、本剤は既存治療〔栄養療法や他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン等）〕で十分な効果が得られなかったクローン病の新たな治療薬として開発を進め、今般、「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）」の効能又は効果が2019年5月に追加された。

海外では2021年4月時点で、70カ国以上の国で販売許可を取得している。

なお、潰瘍性大腸炎、クローン病ともに難病の患者に対する医療等に関する法律（平成26年法律第50号：平成27年1月1日施行）における指定難病である。

## 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) 中等症から重症の潰瘍性大腸炎及びクローン病の患者を対象とした国内・海外臨床試験において有用性が示された。

（「V. 5. 臨床成績」の項参照）

(3) 世界70カ国以上の国で販売許可されている潰瘍性大腸炎・クローン病治療薬である。

（2021年4月時点）

(4) 副作用

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

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

なお、重大な副作用として、Infusion reaction、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。

（「VIII. 8. 副作用」の項参照）



### 3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

### 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 ・患者向け資料：エンタイビオによる治療を受ける患者さんへ（「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 診療報酬の算定方法の一部改正に伴う実施上の留意事項について（平成30年8月28日 保医発0828第1号）（「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照）	有

(2023年1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】
・過敏性反応を含む Infusion reaction	・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 ・特定使用成績調査（潰瘍性大腸炎） ・特定使用成績調査（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 ・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）の作成及び提供 ・患者向け資料（エンタイビオによる治療を受ける患者さんへ）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®点滴静注用 300mg
- (2) 洋名  
Entyvio® for I.V. Infusion 300mg
- (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 TKSFNREGC

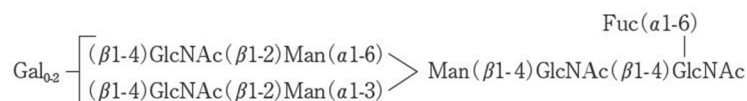
H鎖

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKGSGYTFT SYWMHWVRQA PGQRLEWIGE  
IDPSESNTNY NQKFKGRVTL TVDISASTAY MELSSLRSED TAVYYCARGG  
YDGWDYAIIDY WGQGLTIVTS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV  
KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ  
TYICNVNHKP SNTKVDKKVE PKSCDKTHTC PPCPAPELAG APSVFLFPPK  
PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY  
NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP  
QVYTLPPSRD ELTKNQVSLT CLVKGFPYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTPP  
VLDSGDGFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG  
K

H鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；H鎖 N301：糖鎖結合；H鎖 K451：部分的プロセシング

L鎖 C219－H鎖 C224, H鎖 C230－H鎖 C230, H鎖 C233－H鎖 C233：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造：



#### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>6528</sub>H<sub>10080</sub>N<sub>1732</sub>O<sub>2042</sub>S<sub>42</sub>（タンパク質部分、4本鎖）

H鎖 C<sub>2209</sub>H<sub>3404</sub>N<sub>584</sub>O<sub>681</sub>S<sub>15</sub>

L鎖 C<sub>1055</sub>H<sub>1636</sub>N<sub>282</sub>O<sub>340</sub>S<sub>6</sub>

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 ( $\gamma$ 1 鎖) 2 本及び 219 個のアミノ酸残基からなる L鎖 ( $\kappa$  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：MLN0002

### 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帯褐黄色の液で、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：6.3

#### 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°C±10°C	—	ポリカーボネイト瓶 (密閉)	36 ヶ月	変化なし
加速試験	5°C±3°C	—		12 ヶ月	変化なし

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

##### 確認試験法

- (1) 等電点電気泳動
- (2) ペプチドマップ
- (3) 陽イオン交換液体クロマトグラフィー

##### 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

注射剤（注射用凍結乾燥製剤）

#### (2) 製剤の外観及び性状

外観：バイアル

性状：白色からほとんど白色の塊又は粉末

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

pH：6.3<sup>注)</sup>

浸透圧比：約1<sup>注)</sup>（生理食塩液に対する比）

注) 日局注射用水、日局生理食塩液又は日局 L-乳酸ナトリウムリンゲル液 4.8mL で溶解後、日局生理食塩液 100mL で希釈したとき。

#### (5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類：窒素

### 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	エンタイビオ点滴静注用 300mg
有効成分	1 バイアル中 ベドリズマブ（遺伝子組換え） <sup>注1)</sup> 331.2mg <sup>注2)</sup>
添加剤	L-ヒスチジン 25.33mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 23.63mg L-アルギニン塩酸塩 145.34mg 精製白糖 552mg ポリソルベート 80 3.31mg

注1) 本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。製造工程でトリプシン（ブタ膵臓由来）、カゼイン水解物（ウシ乳由来）を使用している。

注2) 注射液吸引時の損失を考慮し、1 バイアルから 300mg を注射するに足る量を確保するために過量充填されており、日局注射用水、日局生理食塩液又は日局 L-乳酸ナトリウムリンゲル液 4.8mL で溶解した薬液全量のうち、5mL に含まれる量は 300mg となる。

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (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

試験	保存条件		保存形態	保存期間	結果
	温度	光			
長期保存試験	5°C±3°C	—	バイアル	36 ヶ月	変化なし
光安定性試験	—	白色蛍光ランプ		120 万 lx・h	変化なし
		近紫外蛍光ランプ		200W・h/m <sup>2</sup>	

#### 7. 調製法及び溶解後の安定性

##### 注射剤の調製法

本剤の調製は、無菌的操作で行うこと。

##### (1) 溶解

- 1) バイアルからフリップオフキャップを取り外し、ゴム栓部をアルコール綿で拭き取る。ゴム栓の中心を通してバイアル内に 18～25 ゲージ針付きのシリンジを挿入し、気泡が生じないように日局注射用水、日局生理食塩液又は日局 L-乳酸ナトリウムリンゲル液 4.8mL をバイアルの壁面に伝って流れるように注入する。
- 2) バイアルを 15 秒以上ゆっくりと回転させ、凍結乾燥製剤を溶解する。その際にバイアルを振盪させたり上下に反転させないこと。気泡を消散させるために、バイアルを約 20 分間静置する。20 分後に溶解が不十分であった場合には、更に回転させた後に 10 分間静置する。
- 3) 溶解した薬液は澄明又は乳白光があり、無色から帯褐黄色であることを確認する。変色や粒子が認められた場合には使用しないこと。
- 4) 溶解後は速やかに希釈すること。やむを得ず溶解後速やかに希釈しない場合には、2～8°C で保存し、溶解後 8 時間以内に希釈すること。

##### (2) 希釈

- 1) 溶解した薬液を抜き取る前にバイアルを静かに 3 回上下反転させ、確実に混合する。溶解した薬液 5mL をバイアルから 18～25 ゲージ針付きのシリンジで抜き取り、日局生理食塩液 100mL で希釈する。バッグを数回上下に反転させ、確実に混合すること。他剤と混和してはならない。
- 2) 本剤は保存剤を含有していないため、希釈後は速やかに使用すること。やむを得ず希釈後速やかに投与開始しない場合には、常温保存では凍結乾燥製剤の溶解後 12 時間以内、又は 2～8°C（凍結させない）での保存では凍結乾燥製剤の溶解後 24 時間以内に投与すること。未使用分は廃棄すること。

(「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照)

## 溶解後の安定性

### ■溶解した製剤の安定性試験

溶解液	保存容器	保存条件	保存期間	結果
注射用水	バイアル	室温	12 時間	規格の範囲内
		2-8℃	24 時間	規格の範囲内

測定項目：pH、溶状、凝集体、タンパク質濃度

溶解液	保存容器	保存条件	保存期間	結果
生理食塩液	バイアル	2-8℃	24 時間	規格の範囲内
L-乳酸ナトリウムリンゲル液	バイアル	2-8℃	24 時間	規格の範囲内

測定項目：pH、不溶性異物、不溶性微粒子、定量法、凝集体等

### ■溶解した製剤の安定性試験（微生物チャレンジ試験）

溶解液	保存容器	保存条件	保存期間	結果
注射用水	バイアル	2-8℃	8 時間	規格の範囲内
L-乳酸ナトリウムリンゲル液	バイアル	2-8℃	8 時間	規格の範囲内

※生理食塩液で溶解した本剤における微生物チャレンジ試験については、注射用水及び L-乳酸ナトリウムリンゲル液の微生物チャレンジ試験の結果から予想できるため実施していない。

以上の結果からバイアル内で溶解した本剤は 2～8℃保存条件下において 8 時間まで保存できることが示された。溶解後は速やかに希釈すること。やむを得ず溶解後速やかに希釈しない場合には、2～8℃で保存し、溶解後 8 時間以内に希釈すること。

## 希釈後の安定性

### ■希釈した製剤の安定性試験

溶解液：注射用水		保存容器	保存条件	保存期間	結果
希釈した製剤	製剤を溶解後、直ちに生理食塩液で希釈した液	バッグ	室温	12 時間	規格の範囲内
			2-8℃	24 時間	規格の範囲内
	製剤を溶解後、室温で 12 時間保持した後、生理食塩液で希釈した液		室温	12 時間	規格の範囲内
			2-8℃	12 時間	規格の範囲内
	製剤を溶解 2-8℃で 12 時間保持した後、生理食塩液で希釈した液		室温	1 時間	規格の範囲内
			2-8℃	12 時間	規格の範囲内

測定項目：pH、溶状、凝集体、タンパク質濃度

### ■希釈した製剤の安定性試験（微生物チャレンジ試験）

溶解液：注射用水		保存容器	保存条件	保存期間	結果
希釈した製剤	製剤を溶解後、生理食塩液で希釈した液	バッグ	20-25℃	24 時間	規格の範囲内
			2-8℃	48 時間	規格の範囲内

本剤は保存剤を含有していないため、希釈後は速やかに使用すること。やむを得ず希釈後速やかに投与開始しない場合には、常温保存では凍結乾燥製剤の溶解後 12 時間以内、又は 2～8℃（凍結させない）での保存では凍結乾燥製剤の溶解後 24 時間以内に投与すること。未使用分は廃棄すること。

（「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照）

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

本剤は、凍結乾燥製剤（注射剤）であり、投与前に日局注射用水、日局生理食塩液又は日局 L-乳酸リンゲル液を用いて溶解する。

他剤と混和してはならない。

投与終了時には、ラインを日局生理食塩液 30mL でフラッシュすること。

## 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

1 バイアル

### (3) 予備容量

### (4) 容器の材質

ガラス、アルミ、プラスチック、ゴム、紙箱

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

### 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

##### 〈潰瘍性大腸炎〉

- 5.1 過去の治療において、他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残り、本剤の投与が適切と判断した場合に投与すること。[1.2、17.1.1、17.1.2 参照]

##### 〈クローン病〉

- 5.2 過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残り、本剤の投与が適切と判断した場合に投与すること。[1.3、17.1.3、17.1.4 参照]

#### <解説>

##### 〈潰瘍性大腸炎〉

- 5.1 本剤の国内第Ⅲ相臨床試験（CCT-101 試験）の選択基準において、前治療については、少なくとも副腎皮質ステロイド抵抗例/依存例/不耐例、免疫調節薬不応例/不耐例、抗腫瘍壊死因子α抗体（抗 TNFα 抗体）一次無効例/二次無効例/不耐例のいずれかを満たす者とした。また、海外第Ⅲ相臨床試験（C13006 試験）では、少なくとも免疫調節薬効果不十分/効果減弱/不耐、抗 TNFα 抗体効果不十分/効果減弱/不耐、副腎皮質ステロイド効果不十分/効果減弱/不耐のいずれかを満たす者とした。

軽症及び他の薬物療法での治療経験のない潰瘍性大腸炎患者は本剤の第Ⅲ相臨床試験の対象から除外されており、本剤の有効性及び安全性は検討されていないため、そのような患者には投与しないこと。ステロイドやアザチオプリン等の他の潰瘍性大腸炎治療薬による治療を行っても、疾患に起因する症状が残り、本剤の投与が適切と考えられる患者に対して本剤を投与する。CCT-101 試験及び C13006 試験の主な選択基準と主な除外基準は、「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項を参照のこと。

##### 〈クローン病〉

- 5.2 本剤の国内第Ⅲ相臨床試験（CCT-001 試験）の選択基準において、前治療については、少なくとも副腎皮質ステロイド抵抗例/依存例/不耐例、免疫調節薬不応例/不耐例、抗腫瘍壊死因子α抗体（抗 TNFα 抗体）一次無効例/二次無効例/不耐例のいずれかを満たす者とした。また、海外第Ⅲ相臨床試験（C13007 及び C13011 試験）では、少なくとも免疫調節薬効果不十分/効果減弱/不耐、抗 TNFα 抗体効果不十分/効果減弱/不耐、副腎皮質ステロイド効果不十分/効果減弱/不耐のいずれかを満たす者とした。

軽症及び他の薬物療法での治療経験のないクローン病患者は本剤の第Ⅲ相臨床試験の対象から除外されており、本剤の有効性及び安全性は検討されていないため、そのような患者には投与しないこと。

ステロイドやアザチオプリン等の他のクローン病治療薬による治療を行っても、疾患に起因する症状が残り、本剤の投与が適切と考えられる患者に対して本剤を投与する。CCT-001 試験、C13007 試験及び C13011 試験の主な選択基準と主な除外基準は、「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項を参照のこと。

### 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 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) 用法及び用量の設定経緯・根拠

##### 〈潰瘍性大腸炎〉

海外第Ⅱ相用量反応性試験（M200-022 試験）では、海外の潰瘍性大腸炎患者に本剤 0.5 又は 2.0mg/kg を 1 及び 29 日目に投与した。このときの 43 日目の寛解率は、プラセボ群、本剤 0.5mg/kg 群及び本剤 2.0mg/kg 群でそれぞれ 14%、33%及び 32%であり、本剤 0.5mg/kg 群及び本剤 2.0mg/kg 群では、プラセボ群に比べ、統計学的に有意な差がみられた。本剤の有効性は 0.5mg/kg 以上で確認されたものの、抗ベドリズマブ抗体（AVA）の抗体価が 5 以上となった被験者の割合は、本剤 0.5mg/kg 群及び本剤 2.0mg/kg 群でそれぞれ 66%及び 24%であり、低用量群では抗体価が 5 以上となった被験者の割合が高かった。また、海外第Ⅰ相単回投与試験（C13001 試験）では、海外の健康成人に本剤 0.2～10.0mg/kg を投与したとき、高用量群で持続的な AVA 発現が低くなる傾向がみられた。これらの結果から、より高用量を用いることで、AVA 発現率の低下及びより高い有効性が期待できると考えられた。

海外第Ⅱ相反復投与試験（C13002 試験）では、海外の潰瘍性大腸炎患者に本剤 2.0～10.0mg/kg を 1、15、29 及び 85 日目に投与したとき、本剤の投与量の増加に伴う有害事象の発現頻度の増加はみられず、本剤 10.0mg/kg までの忍容性は良好であり、安全性に大きな問題はみられなかった。海外第Ⅰ相低体重及び高体重の比較試験（C13005 試験）では、海外の健康成人に対し、本剤を体重換算の用量で投与しても、異なる体重の被験者において同程度のベドリズマブの曝露量が得られないことが示された。

以上のことから、海外第Ⅲ相導入・維持検証試験（C13006 試験）では、すべての被験者で投与量を固定用量の 300mg（2mg/kg の 2 倍量である 4mg/kg を体重 75kg で換算）とした。また、他の生物学的製剤では負荷投与方法（loading regimen）を用いることで免疫原性の低下がみられることを考慮し、負荷投与方法による免疫寛容効果を誘発させるため、導入療法として 0 及び 2 週目に投与を行い、6 週目以降は血清中ベドリズマブ濃度を維持するため、4 又は 8 週ごとに投与を行うこととした。

C13006 試験において、中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者を対象に、プラセボ群を対照として有効性及び安全性を検討したところ、導入期（0～6 週目）では、主要評価項目である 6 週目改善率、並びに副次評価項目である 6 週目寛解率及び 6 週目粘膜治癒率について、本剤群とプラセボ群の間で有意な差がみられた。また、維持期（6～52 週目）では、主要評価項目である 52 週目寛解率、並びに副次評価項目である持続改善率、52 週目粘膜治癒率、持続寛解率及び 52 週目ステロイドフリー寛解率について、本剤群とプラセボ群の間で有意な差がみられた。導入期及び維持期の主要及び副次評価項目のいずれも、抗 TNF $\alpha$  抗体治療歴の有無にかかわらず、本剤群がプラセボ群を上回っていた。C13006 試験の導入期及び維持期における本剤の忍容性は良好であり、

安全性に大きな問題はみられなかった。また、維持期の本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群の安全性プロファイルに明らかな違いはみられなかった。

上記のとおり、海外で本剤の用量を検討した結果、C13006 試験で本剤 300mg を設定したことを踏まえ、国内第 I 相反復投与試験 (CPH-001 試験) では、300mg 及びその半量である 150mg について安全性、忍容性及び薬物動態を検討した。CPH-001 試験では、日本人潰瘍性大腸炎患者に本剤 150 又は 300mg を 1、15 及び 43 日目に投与したとき、いずれの投与量でも忍容性は良好であった。さらに、CPH-001 試験と C13002 試験で薬物動態を比較したとき、本剤の薬物動態プロファイルは人種間で類似していた。

以上の臨床試験成績を踏まえ、国内第 III 相導入・維持検証試験 (CCT-101 試験) では、C13006 試験と同様、本剤 300mg を 0、2、6 週目及び以降 8 週ごとに投与する用法及び用量を設定し、中等症又は重症の日本人潰瘍性大腸炎患者を対象に、プラセボ又は本剤 300mg を上記の用法及び用量で投与したときの有効性及び安全性を検討した。本試験は主に導入期 (0~14 週目) 及び維持期 (14~60 週目) からなり、導入期非改善例、維持期中止例及び完了例については、非盲検コホートにおいて本剤の投与を継続できることとした。

維持期の主要評価項目である 60 週目寛解率については、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証され、抗 TNF $\alpha$  抗体治療歴の有無にかかわらず、本剤群はプラセボ群を上回る結果が得られた。一方、導入期の主要評価項目である 10 週目改善率については、統計学的に有意な差はみられず、本剤群のプラセボ群に対する優越性は検証されなかった。しかしながら、本剤群の 10 週目改善率はプラセボ群を上回っており、副次評価項目である 10 週目寛解率及び 10 週目粘膜治癒率についても、統計学的に有意でないものの、本剤群はプラセボ群を上回っていた。特に抗 TNF $\alpha$  抗体治療歴なしの被験者では、10 週目改善率の本剤群とプラセボ群の投与群間差 (両側 95% 信頼区間) は 16.6% (-1.818%~34.976%) であり、C13006 試験と同様に本剤群がプラセボ群を上回っていた。また、別試験の成績との厳密な比較は困難であるものの、この投与群間差は既存の抗 TNF $\alpha$  抗体の臨床試験成績と同程度であることを考慮すると臨床的に意味がある差であると考えられた。CCT-101 試験の導入期、維持期及び非盲検コホートでの本剤の忍容性は良好であり、安全性に大きな問題はみられなかった。

以上より、中等症から重症の潰瘍性大腸炎に対する本剤の用法及び用量を、本剤 300mg を 0、2、6 週目及び以降 8 週ごとに投与することとした。

注意：本剤の潰瘍性大腸炎に対する効能又は効果「中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療及び維持療法 (既存治療で効果不十分な場合に限り)」

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 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。」

### 〈クローン病〉

海外第 II 相用量反応性試験 (L299-016 試験) では、海外のクローン病患者に本剤 0.5 又は 2.0mg/kg を 1 及び 29 日目に投与したとき、57 日目寛解率は、プラセボ群、本剤 0.5mg/kg 群及び本剤 2.0mg/kg 群でそれぞれ 20.7%、29.5% 及び 36.9% であり、本剤 2.0mg/kg 群ではプラセボ群に比べ、統計学的に有意な差がみられた ( $p=0.044$ )。

また、海外第 I 相又は第 II 相臨床試験成績より、本剤 10.0mg/kg までの忍容性は良好であること (C13002 試験)、異なる体重の被験者に対して体重換算の用量で本剤を投与しても同程度のベドリズマブの曝露量が得られないこと (C13005 試験)、より高用量を用いることで AVA 発現率が低下する可能性があること (C13001 試験) が示された。

以上のことから、海外第 III 相導入・維持検証試験 (C13007 試験) では、すべての被験者で投与量を固定用量の 300mg (L299-016 試験で有効性が示唆された 2.0mg/kg の 2 倍量である 4.0mg/kg を体重 75kg で換算) とした。また、他の生物学的製剤では負荷投与法 (loading regimen) を用いる

ことで免疫原性の低下がみられることを考慮し、負荷投与方法による免疫寛容効果を誘発させるため、導入療法として0及び2週目に投与を行い、6週目以降は血清中のベドリズマブ濃度を維持するため、4又は8週ごとに投与を行うこととした。

C13007 試験では、海外の既存治療で効果不十分な中等症又は重症のクローン病患者を対象に、プラセボ群を対照として有効性及び安全性を検討したところ、導入期（0～6週目）では、2つの主要評価項目のうち、6週目 CDAI-100 改善率については本剤群とプラセボ群の間で統計学的に有意な差はみられなかったものの、6週目寛解率については有意な差がみられ、評価項目間の検定の多重性の調整の結果、導入期の有効性は統計学的に検証された。また、維持期（6～52週目）では主要評価項目である52週目寛解率、並びに副次評価項目である52週目 CDAI-100 改善率及び52週目ステロイドフリー寛解率について、本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群ともにプラセボ群との間で統計学的に有意な差がみられた。また、C13007 試験の導入期及び維持期における本剤の忍容性は良好であり、安全性について大きな問題はみられなかった。また、維持期の本剤 Q8W 群及び本剤 Q4W 群の安全性プロファイルに大きな違いはなかった。

また、C13007 試験実施中に追加実施した海外第Ⅲ相導入検証試験（C13011 試験）では、海外の既存治療で効果不十分な中等症又は重症のクローン病患者を対象に、プラセボ又は本剤 300mg を0、2及び6週目に投与したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である抗 TNF $\alpha$  抗体治療失敗歴ありの被験者における6週目寛解率は、本剤群がプラセボ群を上回っていたものの、統計学的に有意な差はみられず、本剤の有効性は検証されなかった。しかし、被験者全体の6及び10週目寛解率（いずれも副次評価項目）、並びに被験者全体の6及び10週目 CDAI-100 改善率（いずれも探索的評価項目）では、それぞれ本剤群とプラセボ群の間で有意な差がみられた。以上の C13007 試験及び C13011 試験の用法及び用量及び試験成績を踏まえ、国内第Ⅲ相導入検証・維持小規模比較試験（CCT-001 試験）では、本剤 300mg を0、2、6週目及び以降8週ごとに投与する用法及び用量を設定し、既存治療で効果不十分な中等症又は重症の日本人クローン病患者を対象に、プラセボ又は本剤を上記の用法及び用量で投与したときの有効性及び安全性を検討した。本試験は主に導入期（0～14週目）及び維持期（14～60週目）からなり、導入期非改善例、維持期中止例及び完了例については非盲検コホートに参加することができ、本剤の投与を最長94週間継続できることとした。

導入期では、主要評価項目である10週目 CDAI-100 改善率について、本剤群とプラセボ群の間で有意な差はみられず、本剤群のプラセボ群に対する優越性は検証されなかった。しかしながら、10週目 CDAI-100 改善率及び副次評価項目である10週目寛解率では、いずれも統計学的に有意ではないものの本剤群はプラセボ群を上回っていた。また、維持期は有効性の検証を目的としておらず、被験者数が限られていたため結果の解釈には限界があるものの、主要評価項目である60週目寛解率は本剤群がプラセボ群を上回っており、維持期の副次評価項目についても、一貫して本剤群がプラセボ群を上回っていた。導入期、維持期及び非盲検コホートにおける本剤の忍容性は良好であり、安全性に大きな問題はみられなかった。

以上、CCT-001 試験では日本人における導入期の有効性は検証されなかったものの、CCT-001 試験の導入期及び維持期の成績は C13007 試験及び C13011 試験の成績との類似性が認められており、これら3試験から総合的に本剤の有効性が示されていると考えられたため、本剤の中等症から重症のクローン病に対する用法及び用量を、本剤 300mg を0、2、6週目及び以降8週ごとに投与することとした。

注意：本剤のクローン病に対する効能又は効果「中等症から重症の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）」

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 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. 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。
- 7.2 本剤を3回投与しても治療反応が得られない場合、治療法を再考すること。[17.1.1、17.1.3 参照]

##### <解説>

7.1 抗 TNF $\alpha$  製剤などの他の免疫抑制作用を有する生物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。

7.2 既存治療で効果不十分な中等症から重症の潰瘍性大腸炎患者を対象とした CCT-101 試験の導入期の主要評価項目である 10 週目改善<sup>\*1</sup> 率については、統計学的に有意な差はみられず、本剤群のプラセボ群に対する優越性は検証されなかったが、本剤群の 10 週目改善率はプラセボ群を上回っていた。また、副次評価項目である 10 週目寛解<sup>\*2</sup> 率及び 10 週目粘膜治癒<sup>\*3</sup> 率についても、統計学的に有意でないものの、本剤群はプラセボ群を上回っていた。

さらに、既存治療で効果不十分な中等症から重症のクローン病患者を対象とした CCT-001 試験の導入期の主要評価項目である 10 週目 CDAI-100 改善<sup>\*4</sup> 率については、統計学的に有意な差はみられず、本剤群のプラセボ群に対する優越性は検証されなかったが、10 週目 CDAI-100 改善率<sup>\*4</sup> 及び副次評価項目である 10 週目寛解<sup>\*5</sup> 率では、いずれも統計学的に有意ではないものの本剤群はプラセボ群を上回っていた。

本剤を3回(0週目、2週目、6週目)投与しても治療反応が認められない場合、本剤を漫然と投与せず、他の治療法への切り替えを含め治療法の再考を検討する。CCT-101 試験及び CCT-001 試験の試験デザインは、「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項を参照のこと。

##### [評価基準]

*1 改善	下記の2条件をともに満たした場合とした。 ・完全 Mayo スコアがベースラインから3ポイント以上減少かつ30%以上減少(完全 Mayo スコアが実施されない Visit の場合は、部分 Mayo スコアが2ポイント以上減少かつ25%以上減少) ・血便サブスコアがベースラインから1ポイント以上減少又は血便サブスコアが1以下
*2 寛解	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
*3 粘膜治癒	完全 Mayo スコアの粘膜所見サブスコアが1以下
*4 CDAI-100 改善	CDAI スコアがベースラインから100ポイント以上減少
*5 寛解	CDAI スコアが150以下

## 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、用量
第 I 相 (国内) CPH-001	潰瘍性大腸炎 (9) ベドリズムアブ 150mg 群 : 3 ベドリズムアブ 300mg 群 : 6	反復投与時の薬物動態、安全性、忍容性、薬力学、有効性の検討 非盲検、反復投与 ベドリズムアブ 150mg、300mg 1、15、43 日目に各 1 回
第 III 相 (国内) CCT-101	中等症又は重症の 潰瘍性大腸炎 (導入期 : 292 維持期 : 109)	導入療法及び維持療法における有効性、安全性、薬物動態の検討 導入期 (コホート 1) : 無作為割付、二重盲検、プラセボ対照、 反復投与 導入期 (コホート 2) : 非盲検、反復投与 維持期 (無作為化例) : 無作為割付、二重盲検、プラセボ対照、 反復投与 維持期 (プラセボ継続例) : 二重盲検、反復投与 非盲検コホート : 非盲検、反復投与 導入期 (コホート 1) : ベドリズムアブ 300mg、プラセボ 0、2、6 週 目に各 1 回 導入期 (コホート 2) : ベドリズムアブ 300mg 0、2、6 週目に各 1 回 維持期 (無作為化例) : ベドリズムアブ 300mg、プラセボ 14~54 週 目、8 週ごとに 1 回 維持期 (プラセボ継続例) : プラセボ 14~54 週目、8 週ごとに 1 回 非盲検コホート : ベドリズムアブ 300mg 0、2、6 週目に各 1 回、 その後は 8 週ごとに 1 回
第 III 相 (海外) C13006	中等症又は重症の 潰瘍性大腸炎 (導入期 : 895 維持期 : 895)	導入療法及び維持療法における有効性、安全性、薬物動態の検討 導入期 (コホート 1) : 無作為割付、二重盲検、プラセボ対照、 反復投与 導入期 (コホート 2) : 非盲検、反復投与 維持期 (ITT 解析対象集団) : 無作為割付、二重盲検、プラセボ対 照、反復投与 維持期 (非 ITT 解析対象集団) : 二重盲検、反復投与 導入期 (コホート 1) : ベドリズムアブ 300mg、プラセボ 0、2 週目 に各 1 回 導入期 (コホート 2) : ベドリズムアブ 300mg 0、2 週目に各 1 回 維持期 (ITT 解析対象集団) : ベドリズムアブ 300mg (4 週ごと)、 ベドリズムアブ 300mg (8 週ごと)、プラセボ 6~50 週目 4 又は 8 週ごとに 1 回 維持期 (非 ITT 解析対象集団) : ベドリズムアブ 300mg (4 週ごと)、 プラセボ 6~50 週目、4 週ごとに 1 回
第 I 相 (海外) C13009	健康成人 (87)	単回投与時の薬物動態、薬力学、安全性、忍容性、QT 間隔への影 響の検討 パート 1 : 非盲検、単回投与 パート 2 : 無作為割付、二重盲検、プラセボ対照、単回投与 パート 1 : ベドリズムアブ 300mg 単回 パート 2 : ベドリズムアブ 600mg、ベドリズムアブ 600mg、プラセボ 単回
第 I 相 (海外) C13012	健康成人 (14)	単回投与時の脳脊髄液中 CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> 比への影響の検討 非盲検、単回投与 ベドリズムアブ 450mg 単回
第 I 相 (海外) C13013	健康成人 (127)	単回投与時の非経口 B 型肝炎ワクチン、経口コレラワクチン等に 対する免疫応答への影響の検討 無作為割付、二重盲検、プラセボ対照、単回投与 ベドリズムアブ 750mg、プラセボ 単回

注意 : 本剤の潰瘍性大腸炎に対する効能又は効果「中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療及び維持療法 (既  
存治療で効果不十分な場合に限る)」

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 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。」

■潰瘍性大腸炎承認時参考資料（海外）

相 試験番号	対象 (例数)	目的
		試験デザイン 用法、用量
第Ⅰ相 C13001	健康成人（49） ベドリズムアブ 0.2mg/kg 群：8 ベドリズムアブ 0.5mg/kg 群：7 ベドリズムアブ 2.0mg/kg 群：8 ベドリズムアブ 6.0mg/kg 群：8 ベドリズムアブ 10.0mg/kg 群：8 プラセボ群：10	単回投与時の安全性、忍容性、薬物動態、薬力学の検討 無作為割付、二重盲検、プラセボ対照、単回投与
		ベドリズムアブ 0.2mg/kg、0.5mg/kg、2.0mg/kg、6.0mg/kg、10.0mg/kg、 プラセボ 単回
第Ⅰ相 C13005	健康成人 (26)	単回投与時の薬物動態、安全性、忍容性の検討（低体重と高体重 の比較） 非盲検、単回投与 ベドリズムアブ 6.0mg/kg 単回
第Ⅱ相 M200-022	潰瘍性大腸炎（181） ベドリズムアブ 0.5mg/kg 群：63 ベドリズムアブ 2.0mg/kg 群：58 プラセボ群：60	反復投与時の有効性、安全性、忍容性、薬物動態、薬力学の検討 無作為割付、二重盲検、プラセボ対照、反復投与
		ベドリズムアブ 0.5mg/kg、2.0mg/kg、プラセボ 1、29 日目に各 1 回
第Ⅱ相 C13002	潰瘍性大腸炎（46） ベドリズムアブ 2.0mg/kg 群：12 ベドリズムアブ 6.0mg/kg 群：14 ベドリズムアブ 10.0mg/kg 群：11 プラセボ群：9	反復投与時の安全性、忍容性、薬物動態、薬力学の検討 無作為割付、二重盲検、プラセボ対照、反復投与
		ベドリズムアブ 2.0mg/kg、6.0mg/kg、10.0mg/kg、プラセボ 1、15、 29、85 日目に各 1 回
第Ⅲ相 C13008	潰瘍性大腸炎 (894) *	長期投与時の安全性、有効性の検討 非盲検、反復投与 ベドリズムアブ 300mg 4 週ごとに 1 回

\*潰瘍性大腸炎又はクローン病患者を対象とした長期投与試験（C13008 試験）より抜粋

注意：本剤の潰瘍性大腸炎に対する効能又は効果「中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）」

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 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。」

■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、用量
第Ⅲ相 (国内) CCT-001	中等症又は重症の クローン病 (導入期：157 維持期：41)	導入療法及び維持療法における有効性、安全性及び薬物動態の検討 導入期：無作為割付、二重盲検、プラセボ対照、反復投与 維持期（維持期無作為化例）：無作為割付、二重盲検、プラセボ対照、反復投与 維持期（プラセボ継続例）：二重盲検、反復投与 非盲検コホート：非盲検、反復投与 導入期：ベドリズムマブ 300mg、プラセボ 0、2 及び 6 週目に各 1 回 維持期（維持期無作為化例）：ベドリズムマブ 300mg、プラセボ 14～54 週目、8 週ごとに 1 回 維持期（プラセボ継続例）：プラセボ 14～54 週目、8 週ごとに 1 回 非盲検コホート：ベドリズムマブ 300mg 0、2 及び 6 週目に各 1 回、その後は 94 週まで 8 週ごとに 1 回
第Ⅲ相 (海外) C13007	中等症又は重症の クローン病 (導入期：1,115 維持期：1,115)	導入療法及び維持療法における有効性及び安全性の検討 導入期（コホート 1）：無作為割付、二重盲検、プラセボ対照、反復投与 導入期（コホート 2）：非盲検、反復投与 維持期（ITT 解析対象集団）：無作為割付、二重盲検、プラセボ対照、反復投与 維持期（非 ITT 解析対象集団）：反復投与 導入期（コホート 1）：ベドリズムマブ 300mg、プラセボ 0、2 週目に各 1 回 導入期（コホート 2）：ベドリズムマブ 300mg 0、2 週目に各 1 回 維持期（ITT 解析対象集団）：ベドリズムマブ 300mg（4 週ごと）、ベドリズムマブ 300mg（8 週ごと）、プラセボ 6～50 週目 4 又は 8 週ごとに 1 回 維持期（非 ITT 解析対象集団）：ベドリズムマブ 300mg（4 週ごと）、プラセボ 6～50 週目、4 週ごとに 1 回
第Ⅲ相 (海外) C13011	中等症又は重症の クローン病（416） ベドリズムマブ 300mg 群：209 プラセボ群：207	導入療法における有効性及び安全性の検討 無作為割付、二重盲検、プラセボ対照、反復投与 ベドリズムマブ 300mg、プラセボ 0、2 及び 6 週目に各 1 回

■クローン病承認時参考資料（海外）

相 試験番号	対象 (例数)	目的
		試験デザイン 用法、用量
第Ⅱ相 L299-016	軽症又は中等症の クローン病（185） ベドリズムマブ 0.5mg/kg 群：62 ベドリズムマブ 2.0mg/kg 群：65 プラセボ群：58	反復投与時の有効性、安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学の検討 無作為割付、二重盲検、プラセボ対照、反復投与 ベドリズムマブ 0.5mg/kg、2.0mg/kg、プラセボ 1 及び 29 日目に各 1 回
第Ⅲ相 C13008	クローン病 (1349) *	長期投与時の安全性及び有効性の検討 非盲検、反復投与 ベドリズムマブ 300mg 4 週ごとに 1 回

\*潰瘍性大腸炎又はクローン病患者を対象とした長期投与試験（C13008 試験）より抜粋

注意：本剤のクローン病に対する効能又は効果「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）」

本剤の用法及び用量「通常、成人にはベドリズムマブ（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) 臨床薬理試験

### 1) 忍容性試験 (CPH-001 試験) <sup>1)</sup>

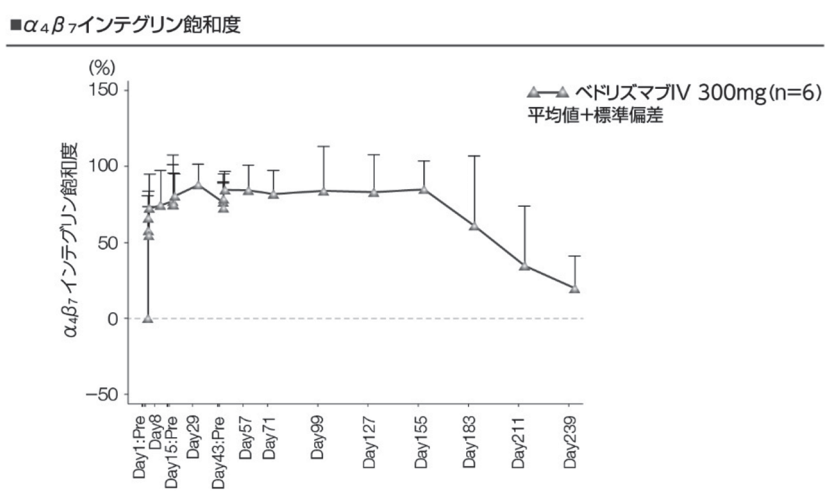
潰瘍性大腸炎患者 (6 例) にベドリズマブ 300mg を 3 回 (1、15 及び 43 日目に各 1 回) 静脈内点滴投与したときの副作用はイレウス (重篤)、筋肉痛及び発疹の各 1 例 (16.7%) であった。忍容性は良好であった。

### 2) 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

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

潰瘍性大腸炎患者 (6 例) にベドリズマブ 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、本剤の初回投与 (1 日目) 直後から  $\alpha_4\beta_7$  インテグリン飽和は 90% を超える最大飽和度を示し、155 日目までこのレベルの飽和が維持された。



#### [試験方法]

潰瘍性大腸炎患者 (6 例) にベドリズマブ 300mg を 3 回 (1、15 及び 43 日目に各 1 回) 静脈内点滴投与した。

##### ii) MAdCAM-1-Fc 結合阻害率 (C13001 試験) [外国人データ] <sup>2)</sup>

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、Emax は初回測定時点 (本剤投与 2 時間後) でみられた。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 Emax 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みられなかった。また、本剤投与後の MAdCAM-1-Fc 結合阻害率の AUEC<sub>∞</sub> は、投与量に依存して増加し、血清中ベドリズマブが検出下限を下回るまでの時間の長さとの相関がみられた。

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

Emax : Maximum effect [最大効果]

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

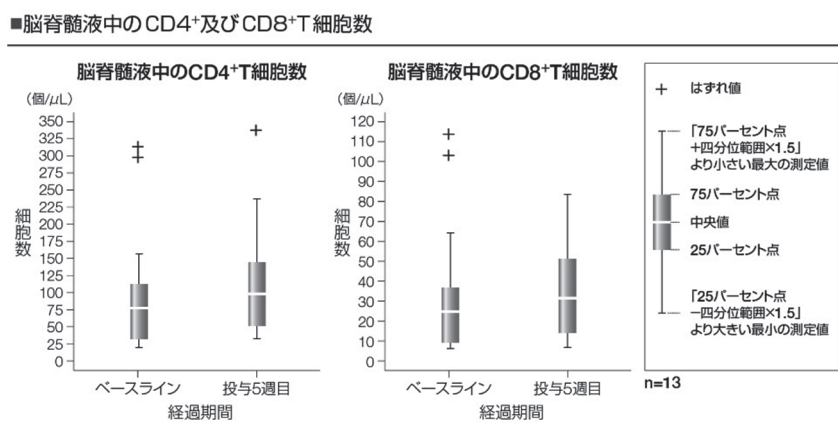
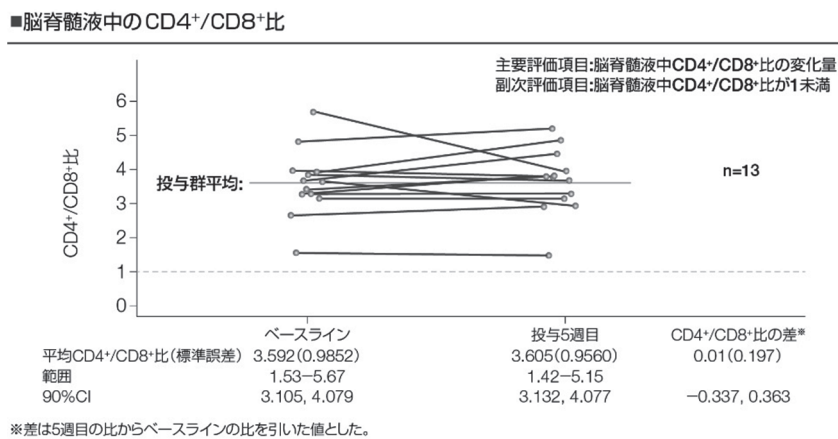
注意 : 本剤の潰瘍性大腸炎に対する効能又は効果「中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療及び維持療法 (既存治療で効果不十分な場合に限る)」

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 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脳脊髄液中のリンパ球数への影響 (C13012 試験) [外国人データ] <sup>3,4)</sup>

健康成人 (14 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<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>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<sup>+</sup>及び CD8<sup>+</sup>リンパ球数の分布は以下のとおりであった。



### [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<sup>+</sup>及び CD8<sup>+</sup>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<sup>+</sup>及び CD8<sup>+</sup>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<sup>+</sup>リンパ球数に対する CD4<sup>+</sup>及び CD8<sup>+</sup>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。

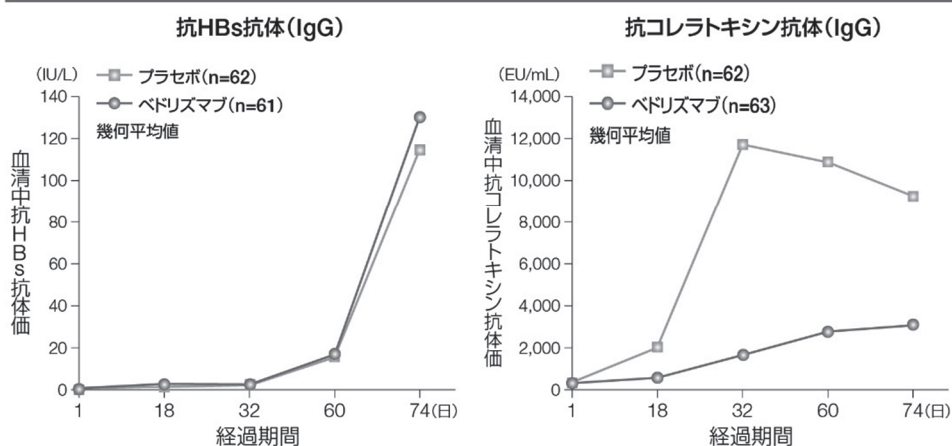
注意：本剤の用法及び用量「通常、成人にはベドリズマブ (遺伝子組換え) として 1 回 300mg を点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以降 8 週間隔で点滴静注する。」

### ③免疫応答への影響（C13013 試験）〔外国人データ〕<sup>5,6)</sup>

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（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%信頼区間) : -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%信頼区間) : -1.8 (-12.7, 9.1)〕。

また、血清中の抗 HBs 抗体価及び抗コレラトキシン抗体価の推移は以下のとおりであった。

■血清中の抗HBs抗体価及び抗コレラトキシン抗体価の推移



#### 〔試験方法〕

健康成人（127 例）をプラセボ群又はベドリズマブ 750mg 群に 1 : 1 の割合で無作為割付後、治験薬を二重盲検下で単回静脈内点滴投与した。

### ④QT/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みられなかった。

（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 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ベドリズマブに対する抗体産生

中等症から重症の日本人潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験又は中等症から重症の日本人クローン病患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験で、ベドリズマブ 300mg を継続的に投与された患者のうち、いずれかの時点で抗体産生が認められた患者の割合は 3.0% (8/269 例) であった。中等症から重症の外国人潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験又は中等症から重症の外国人クローン病患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験で、ベドリズマブ 300mg を継続的に投与された患者のうち、いずれかの時点で抗体産生が認められた患者の割合は 6.0% (86/1,427 例) であった。

(承認時資料：2018 年 7 月及び 2019 年 5 月)

#### (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

■潰瘍性大腸炎

①国内成績（第Ⅲ相：導入・維持検証試験：CCT-101 試験）<sup>7,8)</sup>

目的	中等症又は重症の日本人潰瘍性大腸炎患者の導入療法及び維持療法における、ベドリズマブ（300mg）を点滴静注したときの有効性、安全性及び薬物動態を検討する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験
試験の種類	国内第Ⅲ相 導入・維持検証試験
対象	中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者で、副腎皮質ステロイド、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）*1〕又は抗腫瘍壊死因子α（TNFα）抗体のうち、少なくとも1剤について治療失敗歴を有する者*2
例数	292例
主な選択基準	(1) 治験薬投与開始時の完全 Mayo スコアが6以上、12以下であり、かつ粘膜所見サブスコアが2以上として定義される中等症又は重症の活動期である者。 (2) 同意取得前5年以内に使用した前治療薬のうち、少なくとも以下の1剤について、治療失敗基準のいずれかを満たす者： ・副腎皮質ステロイド*1 ステロイド抵抗例*2、ステロイド依存例*3、ステロイド不耐例*4 ・免疫調節薬（AZA 又は6-MP*1） 免疫調節薬不応例*5、免疫調節薬不耐例*4 ・抗 TNFα 抗体 抗 TNFα 抗体一次無効例*6、抗 TNFα 抗体二次無効例*7、抗 TNFα 抗体不耐例*4 ※1 副腎皮質ステロイド投与量はプレドニゾン換算量として表記（以下、同様）。 ※2 40mg/日以上（経口又は静注）を1週間以上、又は30mg/日以上40mg/日未満（経口又は静注）を2週間以上投与したが、効果不十分であった者。 ※3 経口又は静注のステロイド漸減中に症状が再燃し、10mg/日未満への減量が困難な者。 ※4 副作用により投与を継続できなかった者。 ※5 12週間以上投与したが、効果不十分であった者。 ※6 添付文書に記載の用法及び用量で導入療法を実施したが、効果不十分であった者。 ※7 効果を認めた後の計画的維持療法中に症状が再燃した者（再燃していないにもかかわらず投与中止した場合は該当しない）。 等
主な除外基準	(1) 治験薬投与開始時の部分 Mayo スコアが、スクリーニング検査時から3ポイント以上減少した者。 (2) 膿瘍又は中毒性巨大結腸症がある者、又はその疑いがある者。 (3) ナタリズマブ、エフェリズマブ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13日以内に5-ASA 経口剤、プロバイオティクス又は30mg/日以下のステロイド経口剤を開始した者。 等

<p>投与方法・ 投与量及び 投与期間</p>	<p>&lt;導入期 (0~14 週目)&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・コホート1 被験者をプラセボ群又はベドリズマブ 300mg 群に1:2の割合で無作為割付し、治験薬を0、2及び6週目に二重盲検下で静脈内点滴投与した。</li> <li>・コホート2 維持期の症例数確保のため、被験者にベドリズマブ 300mg を0、2及び6週目に非盲検下で静脈内点滴投与した。</li> </ul> <p>&lt;維持期 (14~60 週目)&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・導入期 (コホート1及び2) でベドリズマブ投与、かつ10週目に改善<sup>*3</sup>した被験者14週目に維持期に組み入れ、プラセボ群又はベドリズマブ 300mg 群に1:1の割合で無作為割付し、二重盲検下で治験薬を14週目から54週目まで8週ごとに静脈内点滴投与した。</li> <li>・導入期 (コホート1) でプラセボ投与、かつ10週目に改善した被験者引き続き二重盲検下でプラセボを投与するプラセボ継続例とし、14週目から54週目まで8週ごとに静脈内点滴投与した。</li> </ul> <p>&lt;非盲検コホート&gt;</p> <p>10週目非改善例は10週目に非盲検コホートへの組み入れを可とした。非盲検コホートに組み入れられた被験者は、組み入れ時を0x週目として、ベドリズマブ 300mg を0x、2x、6x週目及び以降8週ごとに最長94週間非盲検下で投与した。</p> <p>導入期: プラセボ群とベドリズマブ群に1:2の割合で無作為に割付けるコホート1への組み入れ完了後にコホート2に組み入れた。 維持期: ベドリズマブ投与による10週目改善例をプラセボ群とベドリズマブ群に1:1に無作為に割付けた。</p>																					
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>導入期</th> <th>維持期</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>主要評価項目</td> <td>10 週目改善率<sup>*3</sup></td> <td>60 週目寛解率<sup>*4</sup></td> </tr> <tr> <td>副次評価項目</td> <td>10 週目寛解率<sup>*4</sup>、 10 週目粘膜治癒率<sup>*5</sup></td> <td>持続改善率<sup>*6</sup>、60 週目粘膜治癒率<sup>*5</sup>、 持続寛解率<sup>*7</sup>、60 週目ステロイドフリー寛解率<sup>*8</sup></td> </tr> <tr> <td>探索的評価項目</td> <td colspan="2">・維持期における疾患悪化<sup>*9</sup>までの期間 ・維持期における治療失敗<sup>*10</sup>までの期間 等</td> </tr> <tr> <td>薬物動態</td> <td colspan="2">ベドリズマブの血清中薬物濃度</td> </tr> <tr> <td>安全性</td> <td colspan="2">有害事象、臨床検査値 (血液生化学検査、血液学的検査、尿検査)、体重、バイタルサイン、心電図</td> </tr> <tr> <td>免疫原性</td> <td colspan="2">抗ベドリズマブ抗体、中和抗体</td> </tr> </tbody> </table>		導入期	維持期	主要評価項目	10 週目改善率 <sup>*3</sup>	60 週目寛解率 <sup>*4</sup>	副次評価項目	10 週目寛解率 <sup>*4</sup> 、 10 週目粘膜治癒率 <sup>*5</sup>	持続改善率 <sup>*6</sup> 、60 週目粘膜治癒率 <sup>*5</sup> 、 持続寛解率 <sup>*7</sup> 、60 週目ステロイドフリー寛解率 <sup>*8</sup>	探索的評価項目	・維持期における疾患悪化 <sup>*9</sup> までの期間 ・維持期における治療失敗 <sup>*10</sup> までの期間 等		薬物動態	ベドリズマブの血清中薬物濃度		安全性	有害事象、臨床検査値 (血液生化学検査、血液学的検査、尿検査)、体重、バイタルサイン、心電図		免疫原性	抗ベドリズマブ抗体、中和抗体	
	導入期	維持期																				
主要評価項目	10 週目改善率 <sup>*3</sup>	60 週目寛解率 <sup>*4</sup>																				
副次評価項目	10 週目寛解率 <sup>*4</sup> 、 10 週目粘膜治癒率 <sup>*5</sup>	持続改善率 <sup>*6</sup> 、60 週目粘膜治癒率 <sup>*5</sup> 、 持続寛解率 <sup>*7</sup> 、60 週目ステロイドフリー寛解率 <sup>*8</sup>																				
探索的評価項目	・維持期における疾患悪化 <sup>*9</sup> までの期間 ・維持期における治療失敗 <sup>*10</sup> までの期間 等																					
薬物動態	ベドリズマブの血清中薬物濃度																					
安全性	有害事象、臨床検査値 (血液生化学検査、血液学的検査、尿検査)、体重、バイタルサイン、心電図																					
免疫原性	抗ベドリズマブ抗体、中和抗体																					
主要評価項目	10 週目改善率 <sup>*3</sup>	60 週目寛解率 <sup>*4</sup>																				
副次評価項目	10 週目寛解率 <sup>*4</sup> 、 10 週目粘膜治癒率 <sup>*5</sup>	持続改善率 <sup>*6</sup> 、60 週目粘膜治癒率 <sup>*5</sup> 、 持続寛解率 <sup>*7</sup> 、60 週目ステロイドフリー寛解率 <sup>*8</sup>																				
探索的評価項目	・維持期における疾患悪化 <sup>*9</sup> までの期間 ・維持期における治療失敗 <sup>*10</sup> までの期間 等																					
薬物動態	ベドリズマブの血清中薬物濃度																					
安全性	有害事象、臨床検査値 (血液生化学検査、血液学的検査、尿検査)、体重、バイタルサイン、心電図																					
免疫原性	抗ベドリズマブ抗体、中和抗体																					

解析計画	<p>&lt;導入期&gt;</p> <p>(1) 主要評価項目の解析  「導入期の最大の解析対象集団」*11を対象に、10週目改善率について導入期の投与群別に頻度集計を行った。抗TNF<math>\alpha</math>抗体治療歴の有無により層別したうえで同様の集計を行い、抗TNF<math>\alpha</math>抗体治療歴の有無を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定を行った。導入期の主解析における10週目改善率の検定結果が有意であった場合に、10週目改善率についてベドリズマブ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*12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  10週目寛解率、及び10週目粘膜治癒率は、「導入期の最大の解析対象集団」を対象に、導入期の主要評価項目の主解析と同様の解析を行った。なお、導入期の主解析における10週目改善率の検定結果が有意であり、かつ、10週目寛解率の検定結果が有意であった場合に、10週目寛解率についてベドリズマブ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。</p> <p>&lt;維持期&gt;</p> <p>(1) 主要評価項目の解析  「維持期の最大の解析対象集団」*13を対象に、60週目寛解率について導入期の主要評価項目の主解析と同様の解析を行った。維持期の主解析における60週目寛解率の検定結果が有意であった場合に、60週目寛解率についてベドリズマブ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*12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  持続改善率、60週目粘膜治癒率、持続寛解率及び60週目ステロイドフリー寛解率について、維持期の主要評価項目の主解析と同様の解析を行った。</p>
------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

- \*1 潰瘍性大腸炎に対しては本邦未承認（2022年3月現在）
- \*2 ステロイド抵抗例/依存例/不耐例、免疫調節薬不応例/不耐例、抗TNF $\alpha$ 抗体一次無効例/二次無効例/不耐例のいずれかに該当する者
- \*3 下記の2条件をともに満たした場合とした。
  - ・完全 Mayo スコアがベースラインから3ポイント以上減少かつ30%以上減少（完全 Mayo スコアが実施されない来院の場合は、部分 Mayo スコアがベースラインから2ポイント以上減少かつ25%以上減少）
  - ・血便サブスコアがベースラインから1ポイント以上減少又は血便サブスコアが1以下
- \*4 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
- \*5 完全 Mayo スコアの粘膜所見サブスコアが1以下
- \*6 10及び60週目の両時点で改善
- \*7 10及び60週目の両時点で寛解
- \*8 治験薬投与開始時に副腎皮質ステロイドを使用していたが、60週目の時点で副腎皮質ステロイドの使用を中止しており、かつ寛解状態
- \*9 部分 Mayo スコアが2回の来院で連続して10週目の値から3ポイント以上増加、かつ部分 Mayo スコアが5以上（10週目の値が6を超えている場合、2回の来院で連続して9）
- \*10 疾患悪化、救済治療又は治験薬に関連した有害事象による中止
- \*11 導入期に無作為化され、導入期に治験薬を少なくとも1回以上投与された被験者
- \*12 抗TNF $\alpha$ 抗体治療歴の有無等
- \*13 維持期に無作為化され、維持期に治験薬を少なくとも1回以上投与された被験者

i) 患者背景（導入期）

項目	カテゴリ	コホート1		コホート2	合計 n=292
		プラセボ n=82	ベドリズマブ n=164	ベドリズマブ n=46	
性別 [例数 (%) ]	男性	55 (67.1)	99 (60.4)	26 (56.5)	180 (61.6)
	女性	27 (32.9)	65 (39.6)	20 (43.5)	112 (38.4)
年齢 (歳)	平均値 (標準偏差)	44.0 (15.97)	42.3 (14.42)	42.4 (15.60)	42.8 (15.02)
年齢 (歳) [例数 (%) ]	<35	27 (32.9)	56 (34.1)	19 (41.3)	102 (34.9)
	≥35	55 (67.1)	108 (65.9)	27 (58.7)	190 (65.1)
	<65	72 (87.8)	151 (92.1)	43 (93.5)	266 (91.1)
	≥65	10 (12.2)	13 (7.9)	3 (6.5)	26 (8.9)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	平均値 (標準偏差)	21.76 (3.660)	21.72 (3.411)	21.12 (2.714)	21.64 (3.382)
	喫煙歴 [例数 (%) ]	現在も喫煙	3 (3.7)	9 (5.5)	5 (10.9)
	喫煙歴なし	44 (53.7)	85 (51.8)	23 (50.0)	152 (52.1)
	過去に喫煙	35 (42.7)	70 (42.7)	18 (39.1)	123 (42.1)
潰瘍性大腸炎の 罹病期間 (年)	平均値 (標準偏差)	8.57 (7.973)	7.23 (6.230)	9.19 (7.725)	7.91 (7.022)
潰瘍性大腸炎の 罹病期間 (年) [例数 (%) ]	<1	4 (4.9)	7 (4.3)	4 (8.7)	15 (5.1)
	≥1、<3	12 (14.6)	42 (25.6)	10 (21.7)	64 (21.9)
	≥3、<7	30 (36.6)	51 (31.1)	10 (21.7)	91 (31.2)
	≥7	36 (43.9)	64 (39.0)	22 (47.8)	122 (41.8)
	欠測	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ベースラインの 完全 Mayo スコア	平均値 (標準偏差)	8.1 (1.50)	8.3 (1.54)	8.3 (1.66)	8.3 (1.54)
ベースラインの 完全 Mayo スコア [例数 (%) ]	<6	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	≥6、≤8	47 (57.3)	88 (53.7)	27 (58.7)	162 (55.5)
	≥9、≤12	35 (42.7)	76 (46.3)	19 (41.3)	130 (44.5)
病型分類 [例数 (%) ]	左側大腸炎	31 (37.8)	63 (38.4)	14 (30.4)	108 (37.0)
	全大腸炎	51 (62.2)	101 (61.6)	32 (69.6)	184 (63.0)
腸管外合併症 [例数 (%) ]	あり	16 (19.5)	53 (32.3)	14 (30.4)	83 (28.4)
	なし	66 (80.5)	111 (67.7)	32 (69.6)	209 (71.6)
抗 TNFα 抗体治療歴 [例数 (%) ]	あり	41 (50.0)	85 (51.8)	24 (52.2)	150 (51.4)
	なし	41 (50.0)	79 (48.2)	22 (47.8)	142 (48.6)
治療失敗歴 (Worst Prior Treatment Failures) * [例数 (%) ]	抗 TNFα 抗体治療 失敗	41 (50.0)	84 (51.2)	23 (50.0)	148 (50.7)
	免疫調節薬治療失敗 (抗 TNFα 抗体治療 失敗を除く)	28 (34.1)	48 (29.3)	13 (28.3)	89 (30.5)
	副腎皮質ステロイド のみの治療失敗	13 (15.9)	32 (19.5)	10 (21.7)	55 (18.8)
0 週目時点の 5-ASA 併用 [例数 (%) ]	あり	75 (91.5)	145 (88.4)	39 (84.8)	259 (88.7)
	なし	7 (8.5)	19 (11.6)	7 (15.2)	33 (11.3)
0 週目時点の 免疫調節薬併用 [例数 (%) ]	あり	43 (52.4)	80 (48.8)	23 (50.0)	146 (50.0)
	なし	39 (47.6)	84 (51.2)	23 (50.0)	146 (50.0)
0 週目時点の副腎皮質 ステロイド併用 [例数 (%) ]	あり	25 (30.5)	52 (31.7)	19 (41.3)	96 (32.9)
	なし	57 (69.5)	112 (68.3)	27 (58.7)	196 (67.1)

\* 治療失敗歴のある被験者の割合は各投与群の被験者数を分母として算出した。



患者背景（維持期）

項目	カテゴリ	維持期無作為化例		プラセボ 継続例 n=26	合計 n=109
		プラセボ n=42	ベドリズマブ n=41		
性別 [例数 (%)]	男性	23 (54.8)	21 (51.2)	16 (61.5)	60 (55.0)
	女性	19 (45.2)	20 (48.8)	10 (38.5)	49 (45.0)
年齢 (歳)	平均値 (標準偏差)	42.6 (14.41)	43.0 (14.31)	44.4 (14.01)	43.2 (14.16)
年齢 (歳) [例数 (%)]	<35	17 (40.5)	12 (29.3)	7 (26.9)	36 (33.0)
	≥35	25 (59.5)	29 (70.7)	19 (73.1)	73 (67.0)
	<65	40 (95.2)	37 (90.2)	24 (92.3)	101 (92.7)
	≥65	2 (4.8)	4 (9.8)	2 (7.7)	8 (7.3)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	平均値 (標準偏差)	21.37 (2.634)	21.70 (3.243)	21.81 (4.662)	21.60 (3.405)
	喫煙歴 [例数 (%)]	現在も喫煙	5 (11.9)	1 (2.4)	1 (3.8)
喫煙歴 [例数 (%)]	喫煙歴なし	21 (50.0)	17 (41.5)	14 (53.8)	52 (47.7)
	過去に喫煙	16 (38.1)	23 (56.1)	11 (42.3)	50 (45.9)
	潰瘍性大腸炎の 罹病期間 (年)	平均値 (標準偏差)	8.69 (7.025)	8.61 (7.841)	9.53 (7.022)
潰瘍性大腸炎の 罹病期間 (年) [例数 (%)]	<1	2 (4.8)	2 (4.9)	2 (7.7)	6 (5.5)
	≥1、<3	9 (21.4)	10 (24.4)	2 (7.7)	21 (19.3)
	≥3、<7	10 (23.8)	13 (31.7)	8 (30.8)	31 (28.4)
	≥7	21 (50.0)	16 (39.0)	14 (53.8)	51 (46.8)
	欠測	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ベースラインの 完全 Mayo スコア	平均値 (標準偏差)	7.9 (1.61)	8.1 (1.61)	8.0 (1.34)	8.0 (1.54)
ベースラインの 完全 Mayo スコア [例数 (%)]	<6	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	≥6、≤8	27 (64.3)	24 (58.5)	17 (65.4)	68 (62.4)
	≥9、≤12	15 (35.7)	17 (41.5)	9 (34.6)	41 (37.6)
病型分類 [例数 (%)]	左側大腸炎	19 (45.2)	13 (31.7)	10 (38.5)	42 (38.5)
	全大腸炎	23 (54.8)	28 (68.3)	16 (61.5)	67 (61.5)
腸管外合併症 [例数 (%)]	あり	15 (35.7)	12 (29.3)	4 (15.4)	31 (28.4)
	なし	27 (64.3)	29 (70.7)	22 (84.6)	78 (71.6)
抗 TNFα 抗体治療歴 [例数 (%)]	あり	14 (33.3)	17 (41.5)	11 (42.3)	42 (38.5)
	なし	28 (66.7)	24 (58.5)	15 (57.7)	67 (61.5)
治療失敗歴 (Worst Prior Treatment Failures)* [例数 (%)]	抗 TNFα 抗体治療 失敗	14 (33.3)	16 (39.0)	11 (42.3)	41 (37.6)
	免疫調節薬治療失敗 (抗 TNFα 抗体治療 失敗を除く)	20 (47.6)	15 (36.6)	11 (42.3)	46 (42.2)
	副腎皮質ステロイド のみの治療失敗	8 (19.0)	10 (24.4)	4 (15.4)	22 (20.2)
0 週目時点の 5-ASA 併用 [例数 (%)]	あり	36 (85.7)	39 (95.1)	24 (92.3)	99 (90.8)
	なし	6 (14.3)	2 (4.9)	2 (7.7)	10 (9.2)
0 週目時点の 免疫調節薬併用 [例数 (%)]	あり	21 (50.0)	22 (53.7)	10 (38.5)	53 (48.6)
	なし	21 (50.0)	19 (46.3)	16 (61.5)	56 (51.4)
0 週目時点の副腎皮質 ステロイド併用 [例数 (%)]	あり	15 (35.7)	13 (31.7)	11 (42.3)	39 (35.8)
	なし	27 (64.3)	28 (68.3)	15 (57.7)	70 (64.2)

\* 治療失敗歴のある被験者の割合は各投与群の被験者数を分母として算出した。

ii) 有効性

導入期

<10 週目改善率> (主要評価項目)

10 週時点の改善率は下表のとおりであり、ベドリズムブ群はプラセボ群に対して統計学的な有意差は検証されなかった (p=0.2722、CMH 検定)。

■10 週目改善率 (二重盲検比較試験) (主要評価項目、サブグループ解析)

投与群	—	改善率 <sup>a)</sup>	プラセボ群との差 <sup>a)</sup>	調整オッズ比 <sup>a)</sup>	p 値 <sup>b)</sup>
ベドリズムブ群	全体	39.6 (32.093, 47.557) <sup>#1</sup>	6.7 (-5.922, 19.337)	1.37 (0.779, 2.399)	0.2722
	抗 TNF $\alpha$ 抗体治療歴				
	有	27.1 (17.989, 37.786) <sup>#2</sup>	-2.2 (-19.037, 14.618)	—	—
	無	53.2 (41.595, 64.490) <sup>#3</sup>	16.6 (-1.818, 34.976)	—	—
プラセボ群	全体	32.9 (22.942, 44.186) <sup>#4</sup>	—	—	—
	抗 TNF $\alpha$ 抗体治療歴				
	有	29.3 (16.130, 45.537) <sup>#5</sup>	—	—	—
	無	36.6 (22.123, 53.064) <sup>#6</sup>	—	—	—

#1 は 65/164 例、#2 は 23/85 例、#3 は 42/79 例、#4 は 27/82 例、#5 は 12/41 例、#6 は 15/41 例

a) % (両側 95%信頼区間)

b) 抗 TNF $\alpha$  抗体治療歴の有無を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定による。

<10 週目寛解率> (副次評価項目)

導入期の副次評価項目である 10 週目寛解率は、コホート 1 のプラセボ群及び本剤群でそれぞれ 12.2%及び 18.3%であった。10 週目寛解率の本剤群とプラセボ群との投与群間差 (両側 95%信頼区間) は 6.1% (-3.131, 15.326)、調整オッズ比は 1.66 (0.762, 3.596) であり、統計学的に有意な差はみられなかった (名目上の p 値=0.1980、CMH 検定)。

<10 週目粘膜治癒率> (副次評価項目)

導入期の副次評価項目である 10 週目粘膜治癒率は、コホート 1 のプラセボ群及び本剤群でそれぞれ 30.5%及び 36.6%であった。10 週目粘膜治癒率の本剤群とプラセボ群との投与群間差 (両側 95%信頼区間) は 6.1% (-6.297, 18.492)、調整オッズ比は 1.33 (0.755, 2.356) であり、統計学的に有意な差はみられなかった (p=0.3168、CMH 検定)。

維持期

<60 週目寛解率> (主要評価項目)

ベドリズムブ群、プラセボ群それぞれの 60 週目の寛解率は以下のとおりであった。ベドリズムブ群のプラセボ群に対する優越性が検証された (p=0.0210、CMH 検定)。

■60 週目寛解率 (二重盲検比較試験) (主要評価項目、サブグループ解析)

投与群	—	寛解率 <sup>c)</sup>	プラセボ群との差 <sup>c)</sup>	調整オッズ比 <sup>c)</sup>	p 値 <sup>d)</sup>
ベドリズムブ群	全体	56.1 (39.750, 71.531) <sup>#7</sup>	25.1 (4.500, 45.790)	2.88 (1.168, 7.108)	0.0210
	抗 TNF $\alpha$ 抗体治療歴				
	有	58.8 (32.925, 81.556) <sup>#8</sup>	37.4 (5.625, 69.165)	—	—
	無	54.2 (32.821, 74.447) <sup>#9</sup>	18.5 (-8.238, 45.142)	—	—
プラセボ群	全体	31.0 (17.622, 47.086) <sup>#10</sup>	—	—	—
	抗 TNF $\alpha$ 抗体治療歴				
	有	21.4 (4.658, 50.798) <sup>#11</sup>	—	—	—
	無	35.7 (18.641, 55.935) <sup>#12</sup>	—	—	—

#7 は 23/41 例、#8 は 10/17 例、#9 は 13/24 例、#10 は 13/42 例、#11 は 3/14 例、#12 は 10/28 例

c) % (両側 95%信頼区間)

d) 抗 TNF $\alpha$  抗体治療歴の有無を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定による。

#### <持続改善率> (副次評価項目)

維持期の副次評価項目である 10 週目と 60 週目の両時点で改善を達成した割合 (持続改善率) は、維持期無作為化例のプラセボ群及び本剤群でそれぞれ 35.7%及び 65.9%であった。持続改善率の本剤群とプラセボ群との投与群間差 (両側 95%信頼区間) は 30.1% (9.629, 50.650)、調整オッズ比は 3.48 (1.407, 8.626) であり、本剤群とプラセボ群の間で統計学的に有意な差がみられた ( $p=0.0067$ 、CMH 検定)。

#### <60 週目粘膜治癒率> (副次評価項目)

維持期の副次評価項目である 60 週目粘膜治癒率は、プラセボ群及び本剤群でそれぞれ 33.3%及び 63.4%であった。60 週目粘膜治癒率の本剤群とプラセボ群との投与群間差 (両側 95%信頼区間) は 30.1% (9.572, 50.590)、調整オッズ比は 3.49 (1.409, 8.642) であり、本剤群とプラセボ群の間で統計学的に有意な差がみられた ( $p=0.0066$ 、CMH 検定)。

#### <持続寛解率> (副次評価項目)

維持期の副次評価項目である 10 週目と 60 週目の両時点で寛解を達成した割合 (持続寛解率) は、プラセボ群及び本剤群でそれぞれ 16.7%及び 26.8%であった。持続寛解率の本剤群とプラセボ群との投与群間差 (両側 95%信頼区間) は 10.2% (-7.472, 27.797)、調整オッズ比は 2.02 (0.677, 6.033) であり、統計学的に有意な差はみられなかった ( $p=0.2090$ 、CMH 検定)。

#### <60 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被験者はプラセボ群及び本剤群でそれぞれ 15 例及び 13 例であった。維持期の副次評価項目であるこれらの被験者における 60 週目ステロイドフリー寛解率はプラセボ群及び本剤群でそれぞれ 20.0%及び 46.2%であった。本剤群とプラセボ群との投与群間差 (両側 95%信頼区間) は 26.2% (-7.671, 59.979)、調整オッズ比は 3.38 (0.636, 17.981) であり、統計学的に有意な差はみられなかった ( $p=0.1571$ 、CMH 検定)。

#### <疾患悪化までの期間> (探索的評価項目)

Kaplan-Meier 法による疾患悪化の累積非発現率は、6 ヶ月 (183 日目) 時点でプラセボ群及び本剤群でそれぞれ 74.4% (33/42 例) 及び 89.6% (37/41 例)、最終時点でそれぞれ 67.0% (31/42 例) 及び 89.6% (37/41 例) であり、統計学的に有意な差がみられた ( $p=0.0446$ 、層別ログランク検定)。

#### <治療失敗までの期間> (探索的評価項目)

Kaplan-Meier 法による治療失敗の累積非発現率は、6 ヶ月 (183 日目) 時点でプラセボ群及び本剤群でそれぞれ 61.5% (27/42 例) 及び 82.5% (34/41 例)、最終時点でそれぞれ 52.4% (24/42 例) 及び 68.8% (33/41 例) であり、統計学的に有意な差がみられた ( $p=0.0166$ 、層別ログランク検定)。

### iii) 安全性

#### <導入期>

副作用の発現頻度は、コホート1のプラセボ群、ベドリズマブ群及びコホート2でそれぞれ14.6% (12/82例)、10.4% (17/164例)、15.2% (7/46例)であった。このうち、コホート1のベドリズマブ群における主な副作用は発熱1.2% (2/164例)、倦怠感1.2% (2/164例)、紅斑1.2% (2/164例)及びそう痒症1.2% (2/164例)であった。

#### ■いずれかの投与群で2例以上発現した副作用－導入期

器官別大分類 基本語	コホート1		コホート2	合計
	プラセボ n=82	ベドリズマブ n=164	ベドリズマブ n=46	ベドリズマブ n=210
副作用発現例数	12 (14.6)	17 (10.4)	7 (15.2)	24 (11.4)
胃腸障害	0	2 (1.2)	3 (6.5)	5 (2.4)
潰瘍性大腸炎	0	1 (0.6)	2 (4.3)	3 (1.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2.4)	4 (2.4)	1 (2.2)	5 (2.4)
発熱	1 (1.2)	2 (1.2)	1 (2.2)	3 (1.4)
倦怠感	2 (2.4)	2 (1.2)	0	2 (1.0)
皮膚および皮下組織障害	2 (2.4)	4 (2.4)	1 (2.2)	5 (2.4)
紅斑	0	2 (1.2)	0	2 (1.0)
そう痒症	0	2 (1.2)	0	2 (1.0)
発疹	2 (2.4)	1 (0.6)	0	1 (0.5)

数字は例数、( )内は%

事象名：MedDRA/J ver.19.0

また、投与中止に至った副作用は、コホート1のベドリズマブ群で発現した肝機能検査値上昇1例、潰瘍性大腸炎1例及びコホート2で発現した潰瘍性大腸炎2例であった。

重篤な副作用は、コホート1のプラセボ群で2例（肛門膿瘍が1例、クロストリジウム・ディフィシレ感染が1例）、コホート1のベドリズマブ群及びコホート2で各1例（いずれも潰瘍性大腸炎）にみられた。

#### <維持期>

副作用の発現頻度は、維持期無作為化例のプラセボ群、ベドリズマブ群及びプラセボ継続群でそれぞれ14.3% (6/42例)、9.8% (4/41例)、11.5% (3/26例)であった。

また、投与中止に至った副作用は、維持期無作為化例のプラセボ群1例（潰瘍性大腸炎）であった。

重篤な副作用は、ベドリズマブ群の1例にみられ、発熱、関節痛、筋肉痛であった。

#### <非盲検コホート>

副作用の発現頻度は、18.6% (48/258例)であった。このうち、主な副作用（2例以上発現）は関節痛1.9% (5/258例)、鼻咽頭炎1.6% (4/258例)、頭痛1.6% (4/258例)、潰瘍性大腸炎1.2% (3/258例)、悪心1.2% (3/258例)、倦怠感1.2% (3/258例)、口腔咽頭痛1.2% (3/258例)、注射部位紅斑0.8% (2/258例)、発熱0.8% (2/258例)、口腔ヘルペス0.8% (2/258例)、白血球数減少0.8% (2/258例)、発疹0.8% (2/258例)、じん麻疹0.8% (2/258例)であった。

また、投与中止に至った副作用は、潰瘍性大腸炎が3例、好酸球数増加及び上腹部痛を発現した1例、筋骨格痛及び背部痛を発現した1例並びに痒疹が1例であった。

重篤な副作用は、潰瘍性大腸炎が3例、上腹部痛、虫垂炎、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、感染性腸炎、ウイルス性腸炎、胸部X線異常、好酸球数増加及び前立腺癌が各1例であった。

②海外成績（第Ⅲ相：導入・維持検証試験：C13006 試験）[外国人データ]<sup>9,10)</sup>

目的	中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者を対象にベドリズマブ（300mg）の導入療法及び維持療法における有効性、安全性を検討する。
試験デザイン	無作為割付、二重盲検、プラセボ対照試験
試験の種類	海外第Ⅲ相 導入・維持検証試験
対象	中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者で、副腎皮質ステロイド、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） <sup>*1</sup> 〕又は抗腫瘍壊死因子α（TNFα）抗体のうち、少なくとも1剤について治療失敗歴を有する者 <sup>*2</sup>
例数	895例
主な選択基準	<p>(1) 治験薬投与開始前7日以内の完全 Mayo スコアが6以上、12以下、かつ粘膜所見サブスコアが2以上と定義される中等症又は重症の活動期の潰瘍性大腸炎である者。</p> <p>(2) 過去5年間に、少なくとも以下の1剤について、効果不十分、効果減弱又は不耐であった者。</p> <p>免疫調節薬<sup>*1</sup>、抗 TNFα 抗体<sup>*2</sup>、副腎皮質ステロイド<sup>*3</sup></p> <p>※1・AZA（1.5mg/kg 以上）又は6-MP<sup>*1</sup>（0.75mg/kg 以上）を8週間投与したにもかかわらず、持続的に疾患活動性を示す徴候及び症状がみられた場合。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・少なくとも1つの免疫調節薬について、悪心／嘔吐、腹痛、膵炎、肝機能検査異常、リンパ球減少、TPMT 遺伝子変異及び感染症等に起因する不耐がみられた場合。</li> </ul> <p>※2・インフリキシマブについて、4週間の導入療法（5mg/kg を2週間以上の間隔をあけて2回静脈内点滴投与）を実施したにもかかわらず、持続的に疾患活動性を示す徴候及び症状がみられた場合。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・効果がみられた後の維持療法中に症状の再燃がみられた場合（投与中止した場合の症状の再燃は該当しない）。</li> <li>・インフリキシマブについて、投与時反応、脱髄疾患、うっ血性心不全及び感染症等に起因する不耐がみられた場合。</li> </ul> <p>※3・導入療法として、プレドニゾン<sup>*1</sup>30mg/日の2週間経口投与又は1週間静脈内点滴投与に相当する治療を4週間実施したにもかかわらず、持続的に疾患活動性を示す徴候及び症状がみられた場合。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・プレドニゾン<sup>*1</sup>10mg/日の経口投与に相当する投与量以下への漸減を2回失敗した場合。</li> <li>・副腎皮質ステロイドについて、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起因する不耐がみられた場合。</li> </ul> <p style="text-align: right;">等</p>
主な除外基準	<p>(1) スクリーニング検査時に腹部膿瘍又は中毒性巨大結腸がある者。</p> <p>(2) 組み入れ前 30 日以内に本治験で許容されているもの以外の非生物学的製剤による基礎疾患治療を受けた者。</p> <p>(3) 組み入れ前 60 日以内に生物学的製剤の投与を受けた者。</p> <p>(4) ナタリズマブ、エファリズマブ又はリツキシマブの投与歴がある者。</p> <p>(5) 治験薬投与開始前2週以内に5-ASA 又は副腎皮質ステロイドの注腸剤／坐剤を使用した者。</p> <p style="text-align: right;">等</p>

<p>投与方法・ 投与量及び 投与期間</p>	<p>&lt;導入期 (0~6週目) &gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・コホート1 被験者をプラセボ群又はベドリズマブ 300mg 群に 2:3 の割合で無作為割付し、治験薬を二重盲検下で 0 及び 2 週目に静脈内点滴投与した。</li> <li>・コホート2 被験者をベドリズマブ群に割付し、非盲検下でベドリズマブ 300mg を 0 及び 2 週目に静脈内点滴投与した。</li> </ul> <p>&lt;維持期 (6~52週目) &gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・導入期 (コホート1 及び 2) でベドリズマブ投与、かつ 6 週目に改善*<sup>3</sup>した被験者 プラセボ群 (4 週ごと投与)、ベドリズマブ 4 週ごと投与 (Q4W) 群又はベドリズマブ 8 週ごと投与 (Q8W) 群に 1:1:1 の割合で無作為割付し、治験薬を二重盲検下で静脈内点滴投与した。</li> <li>・導入期 (コホート1 及び 2) でベドリズマブ投与、かつ 6 週目に改善がみられなかった被験者 ベドリズマブ Q4W 群に割付し、ベドリズマブ 300mg を 4 週ごとに静脈内点滴投与した。</li> <li>・導入期 (コホート1) でプラセボの投与を受けた被験者 引き続きプラセボを投与するプラセボ継続例とし、維持療法としてプラセボを二重盲検下で 4 週ごとに静脈内点滴投与した。</li> </ul> <p>導入期: プラセボ群とベドリズマブ群に 2:3 の割合で無作為に割り付けるコホート1への組み入れ完了後にコホート2に組み入れた。 維持期: ベドリズマブ投与による 6 週目改善例をプラセボ群とベドリズマブ Q4W 群、ベドリズマブ Q8W 群に 1:1:1 に無作為に割り付けた。</p>		
	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <th style="width: 50%;">導入期</th> <th style="width: 50%;">維持期</th> </tr> </table>	導入期	維持期
導入期	維持期		
<p>主要評価項目</p>	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%;">6 週目改善率*<sup>3</sup></td> <td style="width: 50%;">52 週目寛解率*<sup>4</sup></td> </tr> </table>	6 週目改善率* <sup>3</sup>	52 週目寛解率* <sup>4</sup>
6 週目改善率* <sup>3</sup>	52 週目寛解率* <sup>4</sup>		
<p>副次評価項目</p>	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%;">6 週目寛解率*<sup>4</sup> 6 週目粘膜治癒率*<sup>5</sup></td> <td style="width: 50%;">持続改善率*<sup>6</sup>、52 週目粘膜治癒率*<sup>5</sup>、持続寛解率*<sup>7</sup>、 52 週目ステロイドフリー寛解率*<sup>8</sup></td> </tr> </table>	6 週目寛解率* <sup>4</sup> 6 週目粘膜治癒率* <sup>5</sup>	持続改善率* <sup>6</sup> 、52 週目粘膜治癒率* <sup>5</sup> 、持続寛解率* <sup>7</sup> 、 52 週目ステロイドフリー寛解率* <sup>8</sup>
6 週目寛解率* <sup>4</sup> 6 週目粘膜治癒率* <sup>5</sup>	持続改善率* <sup>6</sup> 、52 週目粘膜治癒率* <sup>5</sup> 、持続寛解率* <sup>7</sup> 、 52 週目ステロイドフリー寛解率* <sup>8</sup>		
<p>安全性</p>	<p>有害事象、重篤な有害事象、バイタルサイン、臨床検査値 (血液学的検査、血液生化学検査、血液凝固系検査及び尿検査)、心電図及び抗ベドリズマブ抗体</p>		
<p>解析計画</p>	<p>&lt;導入期&gt;</p> <p>(1) 主要評価項目の解析 「導入試験の ITT 解析対象集団」*<sup>9</sup>を対象に、6 週目改善率についてベドリズマブ群とプラセボ群の比較を行った。経口副腎皮質ステロイド併用の有無及び抗 TNF<math>\alpha</math> 抗体治療歴又は免疫調節薬 (AZA 又は 6-MP*<sup>1</sup>) 併用の有無を層別因子とした CMH 検定を行った。また、背景因子別*<sup>10</sup>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 6 週目寛解率及び 6 週目粘膜治癒率は、「導入試験の ITT 解析対象集団」を対象に、主要評価項目と同様の解析を閉手順に基づいて行った。</p>		

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 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。」

解析計画	<p>&lt;維持期&gt;</p> <p>(1) 主要評価項目の解析</p> <p>「維持試験の ITT 解析対象集団」*11 を対象に、52 週目寛解率についてベドリズマブ Q4W 群とプラセボ群及びベドリズマブ Q8W 群とプラセボ群の対比較を Hochberg 法を適用し行った。2 つの比較について、両者ともに <math>p \leq 0.05</math> の場合は両者とも有意であり、一方が <math>p &gt; 0.05</math> で他方が <math>p \leq 0.025</math> であった場合は後者のみが有意であることとした。</p> <p>主要評価項目の 2 つの比較について、導入期のコホート、経口副腎皮質ステロイド併用の有無及び抗 TNF<math>\alpha</math> 抗体治療歴又は免疫調節薬 (AZA 又は 6-MP*1) 併用の有無を層別因子とした CMH 検定を行った。また、背景因子別*10 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</p> <p>「維持試験の ITT 解析対象集団」を対象に、4 つの副次評価項目 (持続改善率、52 週目粘膜治癒率、持続寛解率、52 週目ステロイドフリー寛解率) について、主要評価項目と同様の解析を行った。各用量に対する 2 つの対比較について、Hochberg 法を適用した。また、閉手順により解析を行い、1 番目の副次評価項目は、主要評価項目において本剤群の少なくとも 1 つとプラセボ群の差が有意な場合のみ検定することとし、2 番目以降の副次評価項目について同様に逐次解析を行った。</p>
------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

- \*1 潰瘍性大腸炎に対しては本邦未承認 (2022 年 3 月現在)
- \*2 効果不十分、効果減弱又は不耐であった者
- \*3 下記の 2 条件をともに満たした場合とした。
  - ・完全 Mayo スコアがベースラインから 3 ポイント以上減少かつ 30%以上減少 (完全 Mayo スコアが実施されない来院の場合は、部分 Mayo スコアがベースラインから 2 ポイント以上減少かつ 25%以上減少)
  - ・血便サブスコアがベースラインから 1 ポイント以上減少又は血便サブスコアが 1 以下
- \*4 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
- \*5 完全 Mayo スコアの粘膜所見サブスコアが 1 以下
- \*6 6 及び 52 週目の両時点で改善
- \*7 6 及び 52 週目の両時点で寛解
- \*8 治験薬投与開始時に副腎皮質ステロイドを使用していたが、52 週目の時点で副腎皮質ステロイドの使用中止しており、かつ寛解状態
- \*9 コホート 1 で無作為割付され、治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者
- \*10 抗 TNF $\alpha$  抗体治療歴の有無等
- \*11 導入期に本剤が投与され、6 週目に改善の基準に合致して無作為割付され、維持期の治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者

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 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。」

i) 患者背景 (導入期)

項目	カテゴリ	コホート1		コホート2	ベドリズムブ	合計 n=895
		プラセボ n=149	ベドリズムブ n=225	ベドリズムブ n=521	合計 n=746	
性別 [例数 (%)]	男性	92 (62)	132 (59)	301 (58)	433 (58)	525 (59)
	女性	57 (38)	93 (41)	220 (42)	313 (42)	370 (41)
人種 [例数 (%)]	白人	115 (77)	183 (81)	436 (84)	619 (83)	734 (82)
	黒人	2 (1)	5 (2)	5 (<1)	10 (1)	12 (1)
	アジア人	32 (21)	36 (16)	67 (13)	103 (14)	135 (15)
	その他	0	1 (<1)	13 (2)	14 (2)	14 (2)
民族 [例数 (%)]	ヒスパニック 又はラテン系	5 (3)	10 (4)	31 (6)	41 (5)	46 (5)
	非ヒスパニック 又は非ラテン系	140 (94)	211 (94)	481 (92)	692 (93)	832 (93)
	欠測	4 (3)	4 (2)	9 (2)	13 (2)	17 (2)
年齢 (歳)	平均値 (標準偏差)	41.2 (12.50)	40.1 (13.11)	40.1 (13.27)	40.1 (13.21)	40.3 (13.09)
年齢 (歳) [例数 (%)]	<35	53 (36)	86 (38)	214 (41)	300 (40)	353 (39)
	≥35	96 (64)	139 (62)	307 (59)	446 (60)	542 (61)
	<65	142 (95)	217 (96)	503 (97)	720 (97)	862 (96)
	≥65	7 (5)	8 (4)	18 (3)	26 (3)	33 (4)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	例数	148	225	521	746	894
	平均値 (標準偏差)	24.6 (5.11)	24.9 (4.85)	25.3 (6.05)	25.2 (5.72)	25.1 (5.62)
地域 [例数 (%)]	北米	63 (42)	78 (35)	189 (36)	267 (36)	330 (37)
	西/北ヨーロッパ	22 (15)	40 (18)	112 (21)	152 (20)	174 (19)
	中央ヨーロッパ	11 (7)	25 (11)	83 (16)	108 (14)	119 (13)
	東ヨーロッパ	13 (9)	26 (12)	37 (7)	63 (8)	76 (8)
	アジア/オーストラリア/アフリカ	40 (27)	56 (25)	100 (19)	156 (21)	196 (22)
潰瘍性大腸炎の 罹病期間 (年)	例数	149	225	519	744	893
	平均値 (標準偏差)	7.1 (7.25)	6.1 (5.08)	7.2 (6.61)	6.8 (6.20)	6.9 (6.39)
潰瘍性大腸炎の 罹病期間 (年) [例数 (%)]	<1	13 (9)	13 (6)	38 (7)	51 (7)	64 (7)
	≥1、<3	44 (30)	63 (28)	121 (23)	184 (25)	228 (25)
	≥3、<7	39 (26)	77 (34)	163 (31)	240 (32)	279 (31)
	≥7	53 (36)	72 (32)	197 (38)	269 (36)	322 (36)
	欠測	0	0	2	2	2
ベースラインの 完全 Mayo スコア	平均値 (標準偏差)	8.6 (1.68)	8.5 (1.78)	8.6 (1.76)	8.6 (1.76)	8.6 (1.75)
ベースラインの 完全 Mayo スコア [例数 (%)]	<6	5 (3)	6 (3)	14 (3)	20 (3)	25 (3)
	≥6、≤8	70 (47)	105 (47)	249 (48)	354 (47)	424 (47)
	≥9、≤12	74 (50)	114 (51)	258 (50)	372 (50)	446 (50)
ベースラインの 便中カルプロテ クチン (µg/g)	例数	139	213	505	718	857
	平均値 (標準偏差)	2,369.9 (3,258.82)	2,552.2 (3,800.36)	1,442.7 (1,855.61)	1,771.8 (2,635.91)	1,868.8 (2,753.28)
ベースラインの 便中カルプロテ クチン (µg/g) [例数 (%)]	≤250	27 (18)	37 (16)	94 (18)	131 (18)	158 (18)
	>250、≤500	20 (13)	20 (9)	82 (16)	102 (14)	122 (14)
	>500	92 (62)	156 (69)	329 (63)	485 (65)	577 (64)
	欠測	10	12	16	28	38



項目	カテゴリ	コホート 1		コホート 2	ベドリズムアブ	合計 n=895
		プラセボ n=149	ベドリズムアブ n=225	ベドリズムアブ n=521	合計 n=746	
疾病部位 [例数 (%)]	直腸 S 状結腸炎	22 (15)	25 (11)	69 (13)	94 (13)	116 (13)
	左側大腸炎	59 (40)	92 (41)	188 (36)	280 (38)	339 (38)
	広範囲の大腸炎	18 (12)	25 (11)	66 (13)	91 (12)	109 (12)
	全大腸炎	50 (34)	83 (37)	198 (38)	281 (38)	331 (37)
喫煙歴 [例数 (%)]	現在も喫煙	11 (7)	12 (5)	32 (6)	44 (6)	55 (6)
	喫煙歴なし	88 (59)	145 (64)	322 (62)	467 (63)	555 (62)
	過去に喫煙	50 (34)	68 (30)	167 (32)	235 (32)	285 (32)
腸管外徴候の 既往 [例数 (%)]	あり	44 (30)	74 (33)	180 (35)	254 (34)	298 (33)
	なし	105 (70)	151 (67)	341 (65)	492 (66)	597 (67)
抗 TNF $\alpha$ 抗体 治療歴 [例数 (%)]	あり	73 (49)	95 (42)	263 (50)	358 (48)	431 (48)
	なし	76 (51)	130 (58)	258 (50)	388 (52)	464 (52)
抗 TNF $\alpha$ 抗体 治療 失敗歴あり*1 [例数 (%)]	全体	63 (42)	82 (36)	222 (43)	304 (41)	367 (41)
	効果不十分*2	29 (46)	44 (54)	103 (46)	147 (48)	176 (48)
	効果減弱*3	26 (41)	32 (39)	83 (37)	115 (38)	141 (38)
	不耐*4	8 (13)	6 (7)	36 (16)	42 (14)	50 (14)
免疫調節薬治療 失敗歴があるが 抗 TNF $\alpha$ 抗体治 療失敗歴なし*1 [例数 (%)]	全体	55 (38)	96 (44)	209 (41)	305 (42)	360 (41)
	効果不十分*2	40 (73)	68 (71)	144 (69)	212 (70)	252 (70)
	不耐*4	15 (27)	28 (29)	65 (31)	93 (30)	108 (30)
副腎皮質ステロ イド治療失敗歴 のみあり*1 [例数 (%)]	全体	25 (17)	42 (19)	78 (15)	120 (16)	145 (17)
	効果不十分*2	23 (92)	36 (86)	68 (87)	104 (87)	127 (88)
	不耐*4	2 (8)	6 (14)	10 (13)	16 (13)	18 (12)
ベースラインの 治療薬 [例数 (%)]	免疫調節薬*5	44 (30)	75 (33)	189 (36)	264 (35)	308 (34)
	副腎皮質 ステロイド*6	84 (56)	126 (56)	271 (52)	397 (53)	481 (54)
	免疫調節薬のみ	18 (12)	28 (12)	113 (22)	141 (19)	159 (18)
	副腎皮質 ステロイドのみ	58 (39)	79 (35)	195 (37)	274 (37)	332 (37)
	副腎皮質ステロ イド及び免疫調節薬	26 (17)	47 (21)	76 (15)	123 (16)	149 (17)

治療失敗歴は、「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にのみカウントした。

\*1 治療失敗歴のある被験者の割合は各投与群の被験者数を分母として算出した。治療失敗の理由の内訳は、それぞれの治療失敗歴のある被験者数を分母として算出した。

\*2 抗 TNF $\alpha$  抗体に対する「効果不十分」は特定の薬剤による導入療法にもかかわらず持続的に疾患活動性を示す場合と定義した。

免疫調節薬及び副腎皮質ステロイドでは、「効果不十分」、「効果減弱」（免疫調節薬のみ）であった被験者又は組み入れ時にこれらの薬剤で治療されても依然として疾患活動性を示す被験者が含まれる。

\*3 抗 TNF $\alpha$  抗体に対する「効果減弱」は以前に臨床的ベネフィットがみられていたが維持期で症状の再燃がみられた場合と定義した。

\*4 「不耐」は治療に関連した毒性がみられた場合と定義した。

\*5 免疫調節薬の使用（副腎皮質ステロイド使用の有無とは無関係）。

\*6 副腎皮質ステロイドの使用（免疫調節薬使用の有無とは無関係）。

患者背景（維持期）

項目	カテゴリ	ITT 解析対象集団	
		プラセボ n=126	ベドリズマブ Q8W n=122
性別 [例数 (%) ]	男性	69 (55)	70 (57)
	女性	57 (45)	52 (43)
人種 [例数 (%) ]	白人	101 (80)	104 (85)
	黒人	2 (2)	4 (3)
	アジア人	20 (16)	13 (11)
	その他	3 (2)	1 (<1)
民族 [例数 (%) ]	ヒスパニック又はラテン系	12 (10)	9 (7)
	非ヒスパニック又は非ラテン系	111 (88)	112 (92)
	欠測	3 (2)	1 (<1)
年齢 (歳)	平均値 (標準偏差)	40.3 (13.92)	41.0 (12.85)
年齢 (歳) [例数 (%) ]	<35	54 (43)	44 (36)
	≥35	72 (57)	78 (64)
	<65	121 (96)	117 (96)
	≥65	5 (4)	5 (4)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	例数	126	122
	平均値 (標準偏差)	25.8 (6.06)	26.8 (6.26)
地域 [例数 (%) ]	北米	36 (29)	49 (40)
	西/北ヨーロッパ	20 (16)	23 (19)
	中央ヨーロッパ	26 (21)	20 (16)
	東ヨーロッパ	10 (8)	12 (10)
	アジア/オーストラリア/アフリカ	34 (27)	18 (15)
潰瘍性大腸炎の 罹病期間 (年)	例数	126	122
	平均値 (標準偏差)	7.8 (6.88)	6.2 (4.76)
潰瘍性大腸炎の 罹病期間 (年) [例数 (%) ]	<1	4 (3)	8 (7)
	≥1、<3	31 (25)	29 (24)
	≥3、<7	36 (29)	44 (36)
	≥7	55 (44)	41 (34)
	欠測	0	0
ベースラインの 完全 Mayo スコア	平均値 (標準偏差)	8.4 (1.75)	8.4 (1.80)
ベースラインの 完全 Mayo スコア [例数 (%) ]	<6	6 (5)	5 (4)
	≥6、≤8	63 (50)	62 (51)
	≥9、≤12	57 (45)	55 (45)
ベースラインの便中 カルプロテクチン (µg/g)	例数	122	117
	平均値 (標準偏差)	2,055.6 (2,935.39)	1,686.3 (2,609.01)
ベースラインの便中 カルプロテクチン (µg/g) [例数 (%) ]	≤250	25 (20)	26 (21)
	>250、≤500	13 (10)	18 (15)
	>500	84 (67)	73 (60)
	欠測	4	5

項目	カテゴリ	ITT 解析対象集団	
		プラセボ n=126	ベドリズマブ Q8W n=122
疾病部位 [例数 (%) ]	直腸 S 状結腸炎	9 (7)	18 (15)
	左側大腸炎	53 (42)	51 (42)
	広範囲の大腸炎	17 (13)	14 (11)
	全大腸炎	47 (37)	39 (32)
喫煙歴 [例数 (%) ]	現在も喫煙	8 (6)	7 (6)
	喫煙歴なし	87 (69)	82 (67)
	過去に喫煙	31 (25)	33 (27)
腸管外徴候の既往 [例数 (%) ]	あり	39 (31)	46 (38)
	なし	87 (69)	76 (62)
抗 TNF $\alpha$ 抗体治療歴 [例数 (%) ]	あり	47 (37)	50 (41)
	なし	79 (63)	72 (59)
抗 TNF $\alpha$ 抗体治療 失敗歴あり *1 [例数 (%) ]	全体	38 (30)	43 (35)
	効果不十分*2	19 (50)	16 (37)
	効果減弱*3	13 (34)	16 (37)
	不耐*4	6 (16)	11 (26)
免疫調節薬治療失敗歴 があるが抗 TNF $\alpha$ 抗体 治療失敗歴なし *1 [例数 (%) ]	全体	61 (49)	56 (47)
	効果不十分*2	43 (70)	43 (77)
	不耐*4	18 (30)	13 (23)
副腎皮質ステロイド 治療失敗歴のみあり *1 [例数 (%) ]	全体	26 (21)	19 (16)
	効果不十分*2	21 (81)	19 (100)
	不耐*4	5 (19)	0

各項目の結果はベースライン (0 週目) 値

治療失敗歴は、「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にのみカウントした。

\*1 治療失敗歴のある被験者の割合は各投与群の被験者数を分母として算出した。治療失敗の理由の内訳は、それぞれの治療失敗歴のある被験者数を分母として算出した。

\*2 抗 TNF $\alpha$  抗体に対する「効果不十分」は特定の薬剤による導入療法にもかかわらず持続的に疾患活動性を示す場合と定義した。

免疫調節薬及び副腎皮質ステロイドでは、「効果不十分」、「効果減弱」(免疫調節薬のみ)であった被験者又は組み入れ時にこれらの薬剤で治療されても依然として疾患活動性を示す被験者が含まれる。

\*3 抗 TNF $\alpha$  抗体に対する「効果減弱」は以前に臨床的ベネフィットがみられていたが維持期で症状の再燃がみられた場合と定義した。

\*4 「不耐」は治療に関連した毒性がみられた場合と定義した。

ii) 有効性

導入期

<6 週目改善率> (主要評価項目)

ベドリズマブ群、プラセボ群それぞれの 6 週目の改善率は以下のとおりであった。ベドリズマブ群のプラセボ群に対する優越性が検証された ( $p < 0.0001$ 、CMH 検定)。

■6 週目改善率 (二重盲検比較試験) (主要評価項目、サブグループ解析)

投与群	—	改善率 <sup>a)</sup>	プラセボ群との差 <sup>a)</sup>	p 値 <sup>c)</sup>	調整済み 相対リスク <sup>a)</sup>
ベドリズマブ 群	全体	47.1 (40.6, 53.6) #1	21.7 (11.6, 31.7) <sup>b)</sup>	<0.0001	1.8 (1.4, 2.5)
	抗 TNF $\alpha$ 抗体治療歴				
	有 <sup>d)</sup>	38.9 (29.1, 48.8) #2	14.3 (0.4, 28.2)	—	—
	無 <sup>d)</sup>	53.1 (44.5, 61.7) #3	26.8 (13.7, 39.9)	—	—
プラセボ群	全体	25.5 (18.5, 32.5) #4	—	—	—
	抗 TNF $\alpha$ 抗体治療歴				
	有 <sup>d)</sup>	24.7 (14.8, 34.5) #5	—	—	—
	無 <sup>d)</sup>	26.3 (16.4, 36.2) #6	—	—	—

#1 は 106/225 例、#2 は 37/95 例、#3 は 69/130 例、#4 は 38/149 例、#5 は 18/73 例、#6 は 20/76 例

a) % (両側 95%信頼区間)

b) 調整済みベドリズマブ群の% - 調整済みプラセボ群の%

c) 経口副腎皮質ステロイド使用の有無、抗 TNF $\alpha$  抗体又は免疫調節薬併用の有無を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定に基づく。

d) Interactive voice response system (IVRS: ランダム化用の音声自動応答システム) で収集。治療歴がある場合は、治療反応性にかかわらずカウントした。

<6 週目寛解率> (副次評価項目)

導入期の副次評価項目である 6 週目寛解率は、プラセボ群及び本剤群でそれぞれ 5.4%及び 16.9%であった。本剤群のプラセボ群に対する調整済み 6 週目寛解率の投与群間差 (両側 95%信頼区間) は 11.5% (4.7, 18.3) であり、本剤群とプラセボ群との間で有意な差がみられた ( $p=0.0009$ 、CMH 検定)。また、プラセボ群に対する本剤群の調整済み相対リスク (両側 95%信頼区間) は 3.1 (1.5, 6.6) であった。

<6 週目粘膜治癒率> (副次評価項目)

導入期の副次評価項目である 6 週目粘膜治癒率は、プラセボ群及び本剤群でそれぞれ 24.8%及び 40.9%であった。本剤群のプラセボ群に対する調整済み 6 週目粘膜治癒率の投与群間差 (両側 95%信頼区間) は 16.1% (6.4, 25.9) であり、本剤群とプラセボ群との間で有意な差がみられた ( $p=0.0012$ 、CMH 検定)。また、プラセボ群に対する本剤群の調整済み相対リスク (両側 95%信頼区間) は 1.6 (1.2, 2.3) であった。

維持期

<52 週目寛解率> (主要評価項目)

導入期 6 週目に改善がみられたベドリズマブ群にさらにベドリズマブ投与を 8 週ごと (Q8W 群) 及びプラセボ群に無作為割付したときの 52 週目の寛解率は以下のとおりであった。ベドリズマブ群のプラセボ群に対する優越性が検証された ( $p < 0.0001$ 、CMH 検定)。

■52 週目寛解率（二重盲検比較試験）（主要評価項目、サブグループ解析）

投与群	—	寛解率 <sup>e)</sup>	プラセボ群との差 <sup>e)</sup>	p 値 <sup>g)</sup>	調整済み 相対リスク <sup>e)</sup>
ベドリズマブ Q8W 群	全体	41.8 (33.1, 50.6) #7	26.1 (14.9, 37.2) #1	<0.0001	2.7 (1.7, 4.2)
	抗 TNF $\alpha$ 抗体治療歴				
	有 <sup>h)</sup>	36.0 (22.9, 50.8) #8	25.4 (5.1, 43.8)	—	—
	無 <sup>h)</sup>	45.8 (34.3, 57.3) #9	26.8 (12.4, 41.2)	—	—
プラセボ群	全体	15.9 (9.5, 22.3) #10	—	—	—
	抗 TNF $\alpha$ 抗体治療歴				
	有 <sup>h)</sup>	10.6 (3.5, 23.1) #11	—	—	—
	無 <sup>h)</sup>	19.0 (10.3, 27.6) #12	—	—	—

#7 は 51/122 例、#8 は 18/50 例、#9 は 33/72 例、#10 は 20/126 例、#11 は 5/47 例、#12 は 15/79 例

e) %（両側 95%信頼区間）

f) 調整済みベドリズマブ群の% - 調整済みプラセボ群の%

g) 経口副腎皮質ステロイド使用の有無、抗 TNF $\alpha$  抗体又は免疫調節薬使用の有無及び導入期のコホート（コホート 1 又はコホート 2）を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定に基づく。

h) Interactive voice response system（IVRS:ランダム化用の音声自動応答システム）で収集。治療歴がある場合は、治療反応性にかかわらずカウントした。

<持続改善率>（副次評価項目）

維持期の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、本剤 Q8W 群でそれぞれ 23.8%、56.6%であった。本剤 Q8W 群のプラセボ群に対する調整済み持続改善率の投与群間差（両側 95%信頼区間）は 32.8%（20.8, 44.7）であり、プラセボ群に比べて有意に高かった（ $p < 0.0001$ 、CMH 検定）。また、プラセボ群に対する本剤 Q8W 群の調整済み相対リスク（両側 95%信頼区間）は 2.4（1.7, 3.4）であった。

<52 週目粘膜治癒率>（副次評価項目）

維持期の副次評価項目である 52 週目粘膜治癒率は、プラセボ群、本剤 Q8W 群でそれぞれ 19.8%、51.6%であった。本剤 Q8W 群のプラセボ群に対する調整済み 52 週目粘膜治癒率の投与群間差（両側 95%信頼区間）は 32.0%（20.3, 43.8）であり、プラセボ群に比べて有意に高かった（ $p < 0.0001$ 、CMH 検定）。また、プラセボ群に対する本剤 Q8W 群の調整済み相対リスク（両側 95%信頼区間）は 2.6（1.8, 3.9）であった。

<持続寛解率>（副次評価項目）

維持期の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、本剤 Q8W 群でそれぞれ 8.7%、20.5%であった。本剤 Q8W 群のプラセボ群に対する調整済み持続寛解率の投与群間差（両側 95%信頼区間）は 11.8%（3.1, 20.5）であり、プラセボ群に比べて有意に高かった（ $p = 0.0079$ 、CMH 検定）。また、プラセボ群に対する本剤 Q8W 群の調整済み相対リスク（両側 95%信頼区間）は 2.4（1.2, 4.6）であった。

<52 週目ステロイドフリー寛解率>（副次評価項目）

「維持試験の ITT 解析対象集団」の約 58%の被験者が、ベースライン（0 週目）に副腎皮質ステロイドを使用していた。維持期の副次評価項目であるこれらの被験者での 52 週目ステロイドフリー寛解率は、プラセボ群、本剤 Q8W 群でそれぞれ 13.9%、31.4%であった。本剤 Q8W 群のプラセボ群に対する調整済み 52 週目ステロイドフリー寛解率の投与群間差（両側 95%信頼区間）は 17.6%（3.9, 31.3）であり、プラセボ群に比べて有意に高かった（ $p = 0.0120$ 、CMH 検定）。また、プラセボ群に対する本剤 Q8W 群の調整済み相対リスク（両側 95%信頼区間）は 2.3（1.2, 4.4）であった。

iii) 安全性

<導入期>

副作用の発現頻度は、コホート1のプラセボ群、ベドリズマブ群及びコホート2でそれぞれ16.8% (25/149例)、15.6% (35/225例)、19.6% (102/521例)であった。このうち、コホート1のベドリズマブ群における主な副作用は頭痛3.1% (7/225例)、悪心1.8% (4/225例)、上気道感染1.3% (3/225例)であった。

■いずれかの投与群で2例以上発現した副作用－導入期

SOC PT	導入期 コホート1 ITT 解析対象集団 <sup>1)</sup>		導入期 コホート2 <sup>2)</sup> 非盲検		
	プラセボ n=149	ベドリズマブ n=225	ベドリズマブ n=521	ベドリズマブ 合計 n=746	合計 n=895
副作用発現例数	25 (17)	35 (16)	102 (20)	137 (18)	162 (18)
神経系障害	5 (3)	13 (6)	26 (5)	39 (5)	44 (5)
頭痛	3 (2)	7 (3)	18 (3)	25 (3)	28 (3)
片頭痛	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	4 (<1)
浮動性めまい	0	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	4 (<1)
錯感覚	1 (<1)	0	2 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
皮膚および皮下組織障害	6 (4)	9 (4)	20 (4)	29 (4)	35 (4)
発疹	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	4 (<1)
斑状皮疹	1 (<1)	0	2 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
そう痒性皮疹	0	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	3 (<1)
脱毛症	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	4 (<1)
感染症および寄生虫症	4 (3)	6 (3)	22 (4)	28 (4)	32 (4)
上気道感染	0	3 (1)	4 (<1)	7 (<1)	7 (<1)
鼻咽頭炎	2 (1)	1 (<1)	5 (<1)	6 (<1)	8 (<1)
尿路感染	0	0	4 (<1)	4 (<1)	4 (<1)
インフルエンザ	0	0	3 (<1)	3 (<1)	3 (<1)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1)	6 (3)	19 (4)	25 (3)	27 (3)
疲労	1 (<1)	2 (<1)	7 (1)	9 (1)	10 (1)
発熱	0	1 (<1)	4 (<1)	5 (<1)	5 (<1)
インフルエンザ様疾患	0	2 (<1)	3 (<1)	5 (<1)	5 (<1)
末梢性浮腫	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	4 (<1)
胃腸障害	11 (7)	7 (3)	10 (2)	17 (2)	28 (3)
悪心	1 (<1)	4 (2)	6 (1)	10 (1)	11 (1)
嘔吐	0	0	3 (<1)	3 (<1)	3 (<1)
潰瘍性大腸炎	3 (2)	0	1 (<1)	1 (<1)	4 (<1)
下痢	3 (2)	0	0	0	3 (<1)
筋骨格系および結合組織障害	2 (1)	4 (2)	12 (2)	16 (2)	18 (2)
関節痛	1 (<1)	1 (<1)	4 (<1)	5 (<1)	6 (<1)
筋肉痛	0	1 (<1)	4 (<1)	5 (<1)	5 (<1)
四肢痛	1 (<1)	0	2 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	4 (2)	7 (1)	11 (1)	11 (1)
口腔咽頭痛	0	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	3 (<1)
咳嗽	0	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	3 (<1)
臨床検査	1 (<1)	1 (<1)	9 (2)	10 (1)	11 (1)
リンパ球数減少	0	0	2 (<1)	2 (<1)	2 (<1)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	2 (<1)	2 (<1)	2 (<1)

数字は例数、( )内は%

事象名：MedDRA/J ver.14.0

- 1) 導入期において二重盲検下でベドリズマブ群又はプラセボ群に無作為割付されたすべての被験者はコホート1に組み入れられた。
- 2) 導入期において非盲検下でベドリズマブ投与を受けたすべての被験者はコホート2に組み入れられた。

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。」

また、投与中止に至った副作用は、コホート1のプラセボ群で発現した潰瘍性大腸炎の1例、コホート2で発現したアレルギー性皮膚炎、尿路感染、腎不全の各1例、並びにそう痒症、眼瞼浮腫及び感覚鈍麻を発現した1例であった。

重篤な副作用は、コホート1のプラセボ群で3例（潰瘍性大腸炎3例、脱水1例）、コホート1のベドリズマブ群で1例（頭位性回転性めまい）、コホート2で3例（潰瘍性大腸炎、尿路感染、腎不全、肺塞栓症の各1例）であった。

#### <維持期>

副作用の発現頻度は、プラセボ群、ベドリズマブ Q8W 群及びベドリズマブ Q4W 群でそれぞれ 31.7% (40/126 例)、30.3% (37/122 例)、29.6% (37/125 例) であった。このうち、ベドリズマブ Q8W 群における主な副作用は鼻咽頭炎 4.1% (5/122 例)、インフルエンザ様疾患 3.3% (4/122 例)、頭痛 2.5% (3/122 例)、上気道感染 2.5% (3/122 例) であった。

また、投与中止に至った副作用は、プラセボ群 5 例（貧血、体重減少及び発熱を発現した 1 例、潰瘍性大腸炎、帯状疱疹、酒さ及び肺炎が各 1 例）、ベドリズマブ Q8W 群 1 例（じん麻疹）及びベドリズマブ Q4W 群 2 例（潰瘍性大腸炎及び胆汁うっ滞性肝炎が各 1 例）にみられた。

重篤な副作用は、プラセボ群で 4 例（肺炎、潰瘍性大腸炎、胸水、発熱、貧血、体重減少、静脈血栓症それぞれ 1 例）、ベドリズマブ Q8W 群で 3 例（下気道感染、蜂巣炎、結腸癌それぞれ 1 例）、ベドリズマブ Q4W 群で 1 例（頭位性回転性めまい）であった。

副作用による死亡例は、本治験終了後に 1 例（転移性結腸癌）にみられた。

なお、ITT 解析対象集団及び非 ITT 解析対象集団における主な副作用（いずれかの投与群で 2 例以上発現）は次頁のとおりであった。

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 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。」

■ ITT 解析対象集団及び非 ITT 解析対象集団におけるいずれかの投与群で 2 例以上発現した副作用  
 ー 導入期及び維持期

SOC PT	ITT 解析対象集団			非 ITT 解析対象集団		合計	
	プラセボ n=126	ベドリズマブ Q8W n=122	ベドリズマブ Q4W n=125	プラセボ n=149	ベドリズマブ Q4W n=373	プラセボ n=275	ベドリズマブ n=620
副作用発現例数	40 (32)	37 (30)	37 (30)	38 (26)	126 (34)	78 (28)	200 (32)
感染症および寄生虫症	19 (15)	18 (15)	14 (11)	6 (4)	39 (10)	25 (9)	71 (11)
上気道感染**†	4 (3)	3 (2)	3 (2)	2 (1)	11 (3)	6 (2)	17 (3)
鼻咽頭炎**†	6 (5)	5 (4)	1 (<1)	2 (1)	5 (1)	8 (3)	11 (2)
副鼻腔炎†	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
喉頭炎*	1 (<1)	0	2 (2)	0	0	1 (<1)	2 (<1)
口腔ヘルペス**†	0	1 (<1)	2 (2)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	5 (<1)
尿路感染**†	2 (2)	1 (<1)	0	0	5 (1)	2 (<1)	6 (<1)
気管支炎*	3 (2)	1 (<1)	2 (2)	1 (<1)	1 (<1)	4 (1)	4 (<1)
下気道感染*	2 (2)	1 (<1)	0	0	1 (<1)	2 (<1)	2 (<1)
インフルエンザ†	1 (<1)	1 (<1)	0	0	4 (1)	1 (<1)	5 (<1)
眼感染†	0	0	0	0	2 (<1)	0	2 (<1)
胃腸炎†	0	0	0	0	2 (<1)	0	2 (<1)
神経系障害	12 (10)	8 (7)	11 (9)	9 (6)	33 (9)	21 (8)	52 (8)
頭痛**†	7 (6)	3 (2)	7 (6)	5 (3)	22 (6)	12 (4)	32 (5)
浮動性めまい†	1 (<1)	0	1 (<1)	0	6 (2)	1 (<1)	7 (1)
感覚鈍麻†	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (<1)	1 (<1)	4 (<1)
片頭痛**†	3 (2)	0	0	2 (1)	4 (1)	5 (2)	4 (<1)
錯感覚**†	0	2 (2)	0	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	4 (<1)
皮膚および皮下組織障害	9 (7)	8 (7)	11 (9)	11 (7)	31 (8)	20 (7)	50 (8)
そう痒症†	0	0	0	1 (<1)	5 (1)	1 (<1)	5 (<1)
全身性そう痒症**†	0	2 (2)	0	0	3 (<1)	0	5 (<1)
そう痒性皮膚疹*	1 (<1)	0	2 (2)	1 (<1)	0	2 (<1)	2 (<1)
発疹†	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	2 (<1)	4 (<1)
湿疹*	1 (<1)	2 (2)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	4 (<1)
脱毛症**†	2 (2)	1 (<1)	2 (2)	1 (<1)	3 (<1)	3 (1)	6 (<1)
皮膚病変†	0	0	0	0	2 (<1)	0	2 (<1)
紅斑†	0	1 (<1)	0	0	2 (<1)	0	3 (<1)
薬疹†	0	0	0	0	2 (<1)	0	2 (<1)
ざ瘡様皮膚炎†	1 (<1)	0	0	2 (1)	1 (<1)	3 (1)	1 (<1)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (6)	6 (5)	8 (6)	5 (3)	21 (6)	13 (5)	35 (6)
疲労**†	2 (2)	0	1 (<1)	2 (1)	9 (2)	4 (1)	10 (2)
無力症†	0	0	0	0	2 (<1)	0	2 (<1)
発熱†	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	6 (2)	2 (<1)	7 (1)
末梢性浮腫**†	1 (<1)	1 (<1)	2 (2)	2 (1)	3 (<1)	3 (1)	6 (<1)
インフルエンザ様疾患*	2 (2)	4 (3)	0	0	1 (<1)	2 (<1)	5 (<1)
注入部位刺激感*	0	0	2 (2)	0	0	0	2 (<1)
胃腸障害	10 (8)	6 (5)	7 (6)	14 (9)	20 (5)	24 (9)	33 (5)
悪心**†	5 (4)	1 (<1)	3 (2)	3 (2)	9 (2)	8 (3)	13 (2)
嘔吐†	0	0	0	2 (1)	7 (2)	2 (<1)	7 (1)
上腹部痛*	1 (<1)	2 (2)	0	0	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
腹部膨満†	0	0	0	0	2 (<1)	0	2 (<1)
潰瘍性大腸炎**†	3 (2)	0	1 (<1)	4 (3)	2 (<1)	7 (3)	3 (<1)
アフタ性口内炎*	0	2 (2)	0	0	0	0	2 (<1)
胃食道逆流性疾患*	2 (2)	0	0	1 (<1)	1 (<1)	3 (1)	1 (<1)
下痢†	1 (<1)	0	0	3 (2)	0	4 (1)	0

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 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。」



SOC PT	ITT 解析対象集団			非 ITT 解析対象集団		合計	
	プラセボ n=126	ベドリズムブ Q8W n=122	ベドリズムブ Q4W n=125	プラセボ n=149	ベドリズムブ Q4W n=373	プラセボ n=275	ベドリズムブ n=620
副作用発現例数	40 (32)	37 (30)	37 (30)	38 (26)	126 (34)	78 (28)	200 (32)
筋骨格系および結合組織障害	7 (6)	4 (3)	5 (4)	2 (1)	21 (6)	9 (3)	30 (5)
関節痛*†	4 (3)	2 (2)	2 (2)	1 (<1)	6 (2)	5 (2)	10 (2)
関節腫脹†	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
四肢痛*†	0	0	2 (2)	1 (<1)	5 (1)	1 (<1)	7 (1)
筋骨格痛†	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
筋肉痛†	0	1 (<1)	1 (<1)	0	4 (1)	0	6 (<1)
筋痙縮†	0	0	0	0	3 (<1)	0	3 (<1)
筋力低下†	0	0	1 (<1)	0	2 (<1)	0	3 (<1)
筋骨格硬直*†	2 (2)	0	0	0	2 (<1)	2 (<1)	2 (<1)
呼吸器、胸部および縦隔障害	3 (2)	6 (5)	5 (4)	3 (2)	14 (4)	6 (2)	25 (4)
口腔咽頭痛*†	0	1 (<1)	3 (2)	0	2 (<1)	0	6 (<1)
鼻漏†	0	0	0	0	3 (<1)	0	3 (<1)
呼吸困難†	0	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
咳嗽†	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
気管支拡張症†	0	0	0	0	2 (<1)	0	2 (<1)
副鼻腔うっ血*	0	2 (2)	0	0	0	0	2 (<1)
肺塞栓症†	0	0	0	0	2 (<1)	0	2 (<1)
臨床検査	2 (2)	3 (2)	3 (2)	6 (4)	12 (3)	8 (3)	18 (3)
アラニン・アミノトラン スフェラーゼ増加†	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (1)	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
好中球数増加†	0	0	0	2 (1)	0	2 (<1)	0
眼障害	2 (2)	5 (4)	0	1 (<1)	10 (3)	3 (1)	15 (2)
眼そう痒症†	0	0	0	0	2 (<1)	0	2 (<1)
結膜炎†	0	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
霧視†	1 (<1)	0	0	0	3 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
血液およびリンパ系障害	5 (4)	2 (2)	1 (<1)	1 (<1)	5 (1)	6 (2)	8 (1)
貧血†	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)
白血球増加症†	0	0	0	0	2 (<1)	0	2 (<1)
リンパ球減少症*	2 (2)	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)	1 (<1)
心臓障害	0	1 (<1)	0	1 (<1)	6 (2)	1 (<1)	7 (1)
心房細動†	0	0	0	0	2 (<1)	0	2 (<1)
動悸†	0	0	0	0	2 (<1)	0	2 (<1)
精神障害	1 (<1)	0	3 (2)	0	4 (1)	1 (<1)	7 (1)
多幸気分†	0	0	0	0	2 (<1)	0	2 (<1)
血管障害	1 (<1)	0	0	1 (<1)	5 (1)	2 (<1)	5 (<1)
潮紅†	0	0	0	0	2 (<1)	0	2 (<1)
代謝および栄養障害	1 (<1)	0	2 (2)	2 (1)	2 (<1)	3 (1)	4 (<1)
食欲減退†	0	0	0	0	2 (<1)	0	2 (<1)
腎および尿路障害	1 (<1)	0	0	1 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	2 (<1)
腎不全†	0	0	0	0	2 (<1)	0	2 (<1)

数字は例数、( ) 内は%

事象名：MedDRA/J ver.14.0

\*：ITT 解析対象集団のいずれかの投与群で 2 例以上発現

†：非 ITT 解析対象集団のいずれかの投与群で 2 例以上発現

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 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。」

■クローン病

①国内成績（第Ⅲ相：導入検証・維持小規模比較試験：CCT-001 試験）<sup>11,12)</sup>

目的	中等症又は重症の日本人クローン病患者の導入療法及び維持療法における、ベドリズマブ（300mg）を点滴静注したときの有効性、安全性及び薬物動態を検討する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験
試験の種類	国内第Ⅲ相 導入検証・維持小規模比較試験
対象	中等症又は重症のクローン病患者で、副腎皮質ステロイド、免疫調節薬〔アザチオプリン（AZA）、6-メルカプトプリン（6-MP） <sup>*1</sup> 又はメトトレキサート（MTX） <sup>*1</sup> 〕又は抗腫瘍壊死因子α（TNFα）抗体のうち、少なくとも1剤について治療失敗歴を有する者 <sup>*2</sup>
例数	157例
主な選択基準	<p>(1) 治験薬投与開始時の CDAI スコアが 220 以上、450 以下であり、かつ以下のいずれかを満たす者：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・スクリーニング検査時の CRP 値が 0.30mg/dL を超える者。</li> <li>・治験薬投与開始前 4 ヶ月以内に、小腸又は大腸の広範囲に不整形～類円形潰瘍又は多発アフタ（10 ヶ所以上）が内視鏡検査又は画像検査により確認された者。</li> <li>・治験薬投与開始前 4 ヶ月以内に、小腸又は大腸の縦走潰瘍又は敷石像が、内視鏡検査又は画像検査により確認された者。</li> </ul> <p>(2) 同意取得前 5 年以内に使用した前治療薬のうち、少なくとも以下の 1 剤について、治療失敗基準のいずれかを満たす者：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・副腎皮質ステロイド<sup>*1</sup> ステロイド抵抗例<sup>*2</sup>、ステロイド依存例<sup>*3</sup>、ステロイド不耐例<sup>*4</sup></li> <li>・免疫調節薬（AZA、6-MP<sup>*1</sup>又は MTX<sup>*1</sup>） 免疫調節薬不応例<sup>*5</sup>、免疫調節薬不耐例<sup>*4</sup></li> <li>・抗 TNFα 抗体 抗 TNFα 抗体一次無効例<sup>*6</sup>、抗 TNFα 抗体二次無効例<sup>*7</sup>、抗 TNFα 抗体不耐例<sup>*4</sup></li> </ul> <p>※1 副腎皮質ステロイド投与量はプレドニゾン換算量として表記（以下、同様）。          ※2 40mg/日以上（経口又は静注）を 1 週間以上又は 30mg/日以上 40mg/日未満（経口又は静注）を 2 週間以上投与したが、効果不十分であった者。          ※3 経口又は静注のステロイド漸減中に症状が再燃し、10mg/日未満への減量が困難な者。          ※4 副作用により投与を継続できなかった者。          ※5 12 週間以上投与したが、効果不十分であった者。          ※6 添付文書に記載の用法用量で導入療法を実施したが、効果不十分であった者。          ※7 効果を認めた後の計画的維持療法中に症状が再燃した者（再燃していないにもかかわらず投与中止した場合は該当しない）。</p> <p style="text-align: right;">等</p>
主な除外基準	<p>(1) 膿瘍がある者、又はその疑いがある者。</p> <p>(2) ナタリズマブ、エファリズマブ又はリツキシマブの投与歴がある者。</p> <p>(3) 治験薬投与開始前 13 日以内に 5-ASA 経口剤、プロバイオティクス、クローン病治療を目的とした抗菌薬又は 30mg/日以下のステロイド経口剤を開始した者。</p> <p style="text-align: right;">等</p>
投与方法・投与量及び投与期間	<p>&lt;導入期（0～14 週目）&gt; 被験者をプラセボ群又はベドリズマブ 300mg 群に 1：1 の割合で無作為割付し、治験薬を 0、2 及び 6 週目に二重盲検下で静脈内点滴投与した。</p> <p>&lt;維持期（14～60 週目）&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・導入期でベドリズマブ投与、かつ 10 週目に改善（CDAI-70 改善<sup>*3</sup>）した被験者 14 週目に維持期に組み入れ、プラセボ群又はベドリズマブ 300mg 群に 1：1 の割合で無作為割付し、二重盲検下で治験薬を 14 週目から 54 週目まで 8 週ごとに静脈内点滴投与した。</li> <li>・導入期でプラセボ投与、かつ 10 週目に改善（CDAI-70 改善）した被験者 引き続き二重盲検下でプラセボを投与するプラセボ継続例とし、14 週目から 54 週目まで 8 週ごとに静脈内点滴投与した。</li> </ul>

<p>投与方法・ 投与量及び 投与期間</p>	<p>&lt;非盲検コホート&gt; 10 週目非改善例は 10 週目に非盲検コホートへの組み入れを可とした。非盲検コホートに組み入れられた被験者は、組み入れ時を 0x 週目として、ベドリズマブ 300mg を 0x、2x、6x 週目及び以降 8 週ごとに、最短 46 週間、最長 94 週間非盲検下で投与した。</p> <p>導入期 (0~14週目) 主要評価項目: 10週目 CDAI-100改善率</p> <p>10週目改善*</p> <p>10週目改善*</p> <p>二重盲検 維持期 (14~60週目) 主要評価項目: 60週目寛解率</p> <p>プラセボ n=17</p> <p>プラセボ n=12</p> <p>ベドリズマブ Q8W n=12</p> <p>無作為割付 n=24</p> <p>Q8W: 8週ごと投与</p> <p>疾患悪化・救済治療・60週目完了</p> <p>非盲検コホート ベドリズマブ</p> <p>0, 2, 6週目以降94週目まで8週ごと投与</p> <p>*10週目改善: CDAIスコアがベースラインから70ポイント以上減少</p> <p>導入期: プラセボ群とベドリズマブ群に1:1の割合で無作為に割り付けた。 維持期: ベドリズマブ投与による10週目改善 (CDAI-70改善) 例を14週目に維持期に組み入れ、プラセボ群とベドリズマブ群に1:1に無作為に割り付けた。</p>	
	<p>導入期</p>	<p>維持期</p>
<p>主要評価項目</p>	<p>10 週目 CDAI-100 改善率*4</p>	<p>60 週目寛解率*5</p>
<p>副次評価項目</p>	<p>10 週目寛解率*5、ベースラインの CRP 値が 0.30mg/dL を超える被験者における CRP 値の経時的推移</p>	<p>60 週目 CDAI-100 改善率*4、維持期持続寛解率*6、60 週目ステロイドフリー寛解率*7</p>
<p>探索的評価項目</p>	<p>抗 TNF<math>\alpha</math> 抗体治療歴なしの被験者及び抗 TNF<math>\alpha</math> 抗体治療失敗*8 歴ありの被験者における 10 週目 CDAI-100 改善率*4/寛解率*5、副腎皮質ステロイドのみの治療失敗*9、免疫調節薬治療失敗 (抗 TNF<math>\alpha</math> 抗体治療失敗を除く) *10 歴ありの被験者における 10 週目 CDAI-100 改善率*4/寛解率*5、CDAI スコアの経時的推移 等</p>	<p>抗 TNF<math>\alpha</math> 抗体治療歴なしの被験者及び抗 TNF<math>\alpha</math> 抗体治療失敗*8 歴ありの被験者における 60 週目寛解率*5、CDAI スコアに基づく寛解率の経時的推移、CDAI-100 改善率の経時的推移 等</p>
<p>薬物動態</p>	<p>ベドリズマブの血清中薬物濃度</p>	
<p>安全性</p>	<p>有害事象、臨床検査値 (血液生化学検査、血液学的検査、尿検査)、体重、バイタルサイン、心電図</p>	
<p>免疫原性</p>	<p>抗ベドリズマブ抗体、中和抗体</p>	
<p>有意水準</p>	<p>導入期の 10 週目 CDAI-100 改善率、10 週目寛解率: 10% (両側検定)、左記以外: 5% (両側検定)</p>	
<p>解析計画</p>	<p>&lt;導入期&gt; (1) 主要評価項目の解析 「導入期の最大の解析対象集団」*11 を対象に、10 週目 CDAI-100 改善率について、導入期の投与群別に頻度集計を行った。抗 TNF<math>\alpha</math> 抗体治療歴の有無により層別したうえで同様の集計を行い、抗 TNF<math>\alpha</math> 抗体治療歴の有無を層別因子とした CMH 検定を行った。導入期の主解析で 10 週目 CDAI-100 改善率の検定結果が有意であった場合に、10 週目 CDAI-100 改善率についてベドリズマブ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*12 のサブグループ解析を行った。 (2) 副次評価項目の解析 10 週目寛解率について、「導入期の最大の解析対象集団」を対象として、導入期の主要評価項目の主解析と同様の解析を行った。導入期の主解析における 10 週目 CDAI-100 改善率の検定結果が有意であり、かつ、10 週目寛解率の検定結果が有意であった場合に、10 週目寛解率についてベドリズマブ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*12 のサブグループ解析を行った。ベースラインの CRP 値が 0.30mg/dL を超える被験者部分集団における 10 週目 CRP 値のベースラインからの変化量について、抗 TNF<math>\alpha</math> 抗体治療歴の有無を層別因子とした van Elteren 検定を行った。</p>	

解析計画	<p>&lt;維持期&gt;</p> <p>(1) 主要評価項目の解析  「維持期の最大の解析対象集団」*13を対象に、維持期の主要評価項目である 60 週目寛解率について、維持期の投与群別に頻度集計を行い、参考までに Pearson のカイ二乗検定を行った。抗 TNF<math>\alpha</math> 抗体治療歴の有無により層別したうえで同様の頻度集計を行った。また、背景因子別*12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  60 週目 CDAI-100 改善率、維持期持続寛解率及び 60 週目ステロイドフリー寛解率について、維持期の主要評価項目の主解析と同様の解析を行った。</p>
------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

- \*1 クローン病に対しては本邦未承認 (2022 年 3 月現在)
- \*2 ステロイド抵抗例/依存例/不耐例、免疫調節薬不応例/不耐例、抗 TNF $\alpha$  抗体一次無効例/二次無効例/不耐例のいずれかに該当する者
- \*3 CDAI スコアがベースラインから 70 ポイント以上減少
- \*4 CDAI スコアがベースラインから 100 ポイント以上減少
- \*5 CDAI スコアが 150 以下
- \*6 60 週目を含め、維持期の規定の来院の 80%以上で寛解
- \*7 治験薬投与開始時に副腎皮質ステロイドを使用していたが、60 週目の時点で副腎皮質ステロイドの使用を中止しており、かつ寛解状態
- \*8 同意取得前 5 年以内に抗 TNF $\alpha$  抗体による一次無効、二次無効又は不耐性のいずれかに該当した場合
- \*9 同意取得前 5 年以内にステロイド抵抗性、ステロイド依存性又はステロイド不耐性のいずれかに該当し、かつ免疫調節薬及び抗 TNF $\alpha$  抗体の治療失敗歴がない場合
- \*10 同意取得前 5 年以内に免疫調節薬による不応又は不耐性のいずれかに該当し、かつ抗 TNF $\alpha$  抗体治療失敗歴がない場合
- \*11 導入期に無作為化され、導入期に治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者
- \*12 抗 TNF $\alpha$  抗体治療歴の有無等
- \*13 維持期に無作為化され、維持期に治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者

i) 患者背景（導入期）

項目	カテゴリ	プラセボ n=78	ベドリズムアブ n=79	合計 n=157
性別 [例数 (%)]	男性	52 (66.7)	51 (64.6)	103 (65.6)
	女性	26 (33.3)	28 (35.4)	54 (34.4)
年齢 (歳)	平均値 (標準偏差)	32.6 (10.93)	33.9 (12.25)	33.3 (11.60)
年齢 (歳) [例数 (%)]	≤34	50 (64.1)	46 (58.2)	96 (61.1)
	35≤	28 (35.9)	33 (41.8)	61 (38.9)
	≤64	77 (98.7)	78 (98.7)	155 (98.7)
	65≤	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	平均値 (標準偏差)	19.81 (2.567)	21.15 (4.942)	20.48 (3.989)
喫煙歴 [例数 (%)]	現在も喫煙	11 (14.1)	13 (16.5)	24 (15.3)
	喫煙歴なし	42 (53.8)	46 (58.2)	88 (56.1)
	過去に喫煙	25 (32.1)	20 (25.3)	45 (28.7)
クローン病の 罹病期間 (年)	平均値 (標準偏差)	9.10 (6.461)	8.97 (6.195)	9.03 (6.308)
クローン病の 罹病期間 (年) [例数 (%)]	<1	2 (2.6)	2 (2.5)	4 (2.5)
	1≤-<3	9 (11.5)	11 (13.9)	20 (12.7)
	3≤-<7	21 (26.9)	23 (29.1)	44 (28.0)
	7≤	46 (59.0)	43 (54.4)	89 (56.7)
	欠測	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ベースライン (0週目) の CRP 値 (mg/dL)	中央値	1.500	1.620	1.540
	Q1、Q3	0.820, 3.680	0.470, 3.300	0.710, 3.560
ベースライン (0週目) の CRP 値 (mg/dL) [例数 (%)]	≤0.3	8 (10.3)	15 (19.0)	23 (14.6)
	0.3<-≤0.5	2 (2.6)	5 (6.3)	7 (4.5)
	0.5<-≤1.0	20 (25.6)	9 (11.4)	29 (18.5)
	1.0<-≤1.6	12 (15.4)	10 (12.7)	22 (14.0)
	1.6<	36 (46.2)	40 (50.6)	76 (48.4)
ベースライン (0週目) の CDAI スコア	平均値 (標準偏差)	295.0 (64.81)	303.9 (63.19)	299.5 (63.95)
ベースライン (0週目) の CDAI スコア [例数 (%)]	≤220	5 (6.4)	0 (0.0)	5 (3.2)
	220<-≤330	50 (64.1)	56 (70.9)	106 (67.5)
	330<-≤450	21 (26.9)	20 (25.3)	41 (26.1)
	450<	2 (2.6)	3 (3.8)	5 (3.2)
病型分類 [例数 (%)]	小腸型	9 (11.5)	13 (16.5)	22 (14.0)
	大腸型	19 (24.4)	11 (13.9)	30 (19.1)
	小腸大腸型	50 (64.1)	55 (69.6)	105 (66.9)
腸管外合併症 (CDAI サブスコアによる判定) [例数 (%)]	あり	56 (71.8)	55 (69.6)	111 (70.7)
	なし	22 (28.2)	24 (30.4)	46 (29.3)
腸管外合併症 (合併症 CRFによる判定) [例数 (%)]	あり	26 (33.3)	37 (46.8)	63 (40.1)
	なし	52 (66.7)	42 (53.2)	94 (59.9)
クローン病に関する手 術歴 [例数 (%)]	あり	30 (38.5)	24 (30.4)	54 (34.4)
	なし	48 (61.5)	55 (69.6)	103 (65.6)
同意取得から過去1年間の 瘻孔の既往歴 又は合併症の有無 [例数 (%)]	あり	20 (25.6)	11 (13.9)	31 (19.7)
	なし	58 (74.4)	68 (86.1)	126 (80.3)
瘻孔に関連する合併症 の有無 [例数 (%)]	あり	12 (15.4)	7 (8.9)	19 (12.1)
	なし	66 (84.6)	72 (91.1)	138 (87.9)

項目	カテゴリ	プラセボ n=78	ベドリズマブ n=79	合計 n=157
抗 TNF $\alpha$ 抗体治療歴 [例数 (%) ]	あり	62 (79.5)	61 (77.2)	123 (78.3)
	なし	16 (20.5)	18 (22.8)	34 (21.7)
抗 TNF $\alpha$ 抗体 治療失敗歴あり*1 [例数 (%) ]	全体	61 (78.2)	60 (75.9)	121 (77.1)
	一次無効*2	10 (16.4)	14 (23.3)	24 (19.8)
	二次無効*2	46 (75.4)	45 (75.0)	91 (75.2)
	不耐性*2	5 (8.2)	1 (1.7)	6 (5.0)
免疫調節薬 治療失敗歴あり*1 [例数 (%) ]	全体	40 (51.3)	39 (49.4)	79 (50.3)
	不応*3	29 (72.5)	28 (71.8)	57 (72.2)
	不耐性*3	11 (27.5)	11 (28.2)	22 (27.8)
副腎皮質ステロイド 治療失敗歴あり*1 [例数 (%) ]	全体	25 (32.1)	22 (27.8)	47 (29.9)
	抵抗性*4	6 (24.0)	5 (22.7)	11 (23.4)
	依存性*4	13 (52.0)	17 (77.3)	30 (63.8)
	不耐性*4	6 (24.0)	0 (0.0)	6 (12.8)
	不応*5	19 (76.0)	22 (100.0)	41 (87.2)
	不耐性*5	6 (24.0)	0 (0.0)	6 (12.8)
治療失敗歴 (Worst Prior Treatment Failures) [例数 (%) ]	抗 TNF $\alpha$ 抗体治療失敗	61 (78.2)	60 (75.9)	121 (77.1)
	免疫調節薬治療失敗 (抗 TNF $\alpha$ 抗体治療失敗 を除く)	9 (11.5)	12 (15.2)	21 (13.4)
	副腎皮質ステロイド のみの治療失敗	8 (10.3)	7 (8.9)	15 (9.6)
ベースライン (0週目) の 5-ASA 併用 [例数 (%) ]	あり	59 (75.6)	64 (81.0)	123 (78.3)
	なし	19 (24.4)	15 (19.0)	34 (21.7)
ベースライン (0週目) の 免疫調節薬併用 [例数 (%) ]	あり	42 (53.8)	39 (49.4)	81 (51.6)
	なし	36 (46.2)	40 (50.6)	76 (48.4)
ベースライン (0週目) の 副腎皮質ステロイド 併用 [例数 (%) ]	あり	18 (23.1)	22 (27.8)	40 (25.5)
	なし	60 (76.9)	57 (72.2)	117 (74.5)
ベースライン (0週目) の 経腸栄養剤併用 [例数 (%) ]	あり	43 (55.1)	38 (48.1)	81 (51.6)
	なし	35 (44.9)	41 (51.9)	76 (48.4)

\*1 治療失敗歴のある被験者の割合は各投与群の被験者数を分母として算出した。治療失敗歴ありの理由の内訳は、それぞれの治療失敗歴のある被験者数を分母として算出した。

\*2 抗 TNF $\alpha$  抗体治療失敗歴ありが「はい」の被験者を以下のように分類した：

抗 TNF $\alpha$  抗体一次無効が「はい」の被験者を「一次無効」とした。抗 TNF $\alpha$  抗体一次無効が「はい」でない被験者のうち、抗 TNF $\alpha$  抗体二次無効が「はい」の被験者を「二次無効」とした。抗 TNF $\alpha$  抗体一次無効が「はい」でないかつ抗 TNF $\alpha$  抗体二次無効が「はい」でない被験者のうち、抗 TNF $\alpha$  抗体不耐性が「はい」の被験者を「不耐性」とした。

\*3 免疫調節薬治療失敗歴ありが「はい」の被験者を以下のように分類した：

免疫調節薬不応が「はい」の被験者を「不応」とした。免疫調節薬不応が「はい」でない被験者のうち、免疫調節薬不耐性が「はい」の被験者を「不耐性」とした。

\*4 副腎皮質ステロイド治療失敗歴ありが「はい」の被験者を以下のように分類した：

ステロイド抵抗性が「はい」の被験者を「抵抗性」とした。ステロイド抵抗性が「はい」でない被験者のうち、ステロイド依存性が「はい」の被験者を「依存性」とした。ステロイド抵抗性が「はい」でない、かつステロイド依存性が「はい」でない被験者のうち、ステロイド不耐性が「はい」の被験者を「不耐性」とした。

\*5 副腎皮質ステロイド治療失敗歴ありが「はい」の被験者を以下のように分類した：

ステロイド抵抗性が「はい」又はステロイド依存性が「はい」の被験者を「不応」とした。ステロイド抵抗性が「はい」でない、かつステロイド依存性が「はい」でない被験者のうち、ステロイド不耐性が「はい」の被験者を「不耐性」とした。

## 患者背景（維持期）

項目	カテゴリ	維持期無作為化例		プラセボ 継続例 n=17	合計 n=41
		プラセボ n=12	ベドリズムブ n=12		
性別 [例数 (%) ]	男性	9 (75.0)	6 (50.0)	13 (76.5)	28 (68.3)
	女性	3 (25.0)	6 (50.0)	4 (23.5)	13 (31.7)
年齢 (歳)	平均値 (標準偏差)	35.2 (12.97)	36.7 (16.80)	29.8 (8.38)	33.4 (12.72)
年齢 (歳) [例数 (%) ]	≤34	7 (58.3)	7 (58.3)	13 (76.5)	27 (65.9)
	≥35	5 (41.7)	5 (41.7)	4 (23.5)	14 (34.1)
	≤64	12 (100.0)	11 (91.7)	17 (100.0)	40 (97.6)
	≥65	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (2.4)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	平均値 (標準偏差)	21.93 (3.665)	22.12 (6.236)	20.01 (3.097)	21.19 (4.385)
	喫煙歴 [例数 (%) ]	現在も喫煙	0 (0.0)	1 (5.9)	2 (4.9)
喫煙歴 [例数 (%) ]	喫煙歴なし	5 (41.7)	10 (83.3)	9 (52.9)	24 (58.5)
	過去に喫煙	6 (50.0)	2 (16.7)	7 (41.2)	15 (36.6)
クローン病の罹病期間 (年)	平均値 (標準偏差)	7.45 (6.576)	8.98 (4.918)	7.26 (5.203)	7.82 (5.472)
クローン病の罹病期間 (年) [例数 (%) ]	<1	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (2.4)
	1≤-<3	3 (25.0)	1 (8.3)	4 (23.5)	8 (19.5)
	3≤-<7	4 (33.3)	3 (25.0)	3 (17.6)	10 (24.4)
	7≤	5 (41.7)	8 (66.7)	9 (52.9)	22 (53.7)
	欠測	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ベースライン (0 週目) の CRP 値 (mg/dL)	中央値	1.810	1.965	1.430	1.540
	Q1、Q3	0.375, 4.015	0.560, 3.445	0.860, 3.120	0.590, 3.330
ベースライン (0 週目) の CRP 値 (mg/dL) [例数 (%) ]	≤0.3	2 (16.7)	2 (16.7)	1 (5.9)	5 (12.2)
	0.3<-≤0.5	2 (16.7)	0 (0.0)	1 (5.9)	3 (7.3)
	0.5<-≤1.0	0 (0.0)	3 (25.0)	4 (23.5)	7 (17.1)
	1.0<-<1.6	2 (16.7)	0 (0.0)	5 (29.4)	7 (17.1)
	1.6<	6 (50.0)	7 (58.3)	6 (35.3)	19 (46.3)
ベースライン (0 週目) の CDAI スコア	平均値 (標準偏差)	303.3 (81.71)	319.8 (79.32)	283.1 (58.19)	299.7 (71.85)
ベースライン (0 週目) の CDAI スコア [例数 (%) ]	≤220	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (2.4)
	220<-≤330	8 (66.7)	7 (58.3)	13 (76.5)	28 (68.3)
	330<-≤450	3 (25.0)	5 (41.7)	2 (11.8)	10 (24.4)
	450<	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (5.9)	2 (4.9)
10 週目の CDAI スコア	平均値 (標準偏差)	149.7 (59.91)	147.9 (89.21)	151.9 (59.62)	150.1 (67.83)
10 週目の CDAI スコア [例数 (%) ]	≤150	6 (50.0)	8 (66.7)	8 (47.1)	22 (53.7)
	150<-≤220	4 (33.3)	1 (8.3)	7 (41.2)	12 (29.3)
	220<-≤330	2 (16.7)	3 (25.0)	2 (11.8)	7 (17.1)
	330<-≤450	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	450<	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
病型分類 [例数 (%) ]	小腸型	2 (16.7)	2 (16.7)	4 (23.5)	8 (19.5)
	大腸型	1 (8.3)	5 (41.7)	3 (17.6)	9 (22.0)
	小腸大腸型	9 (75.0)	5 (41.7)	10 (58.8)	24 (58.5)
腸管外合併症 (CDAI サブスコアによる判定) [例数 (%) ]	あり	8 (66.7)	6 (50.0)	11 (64.7)	25 (61.0)
	なし	4 (33.3)	6 (50.0)	6 (35.3)	16 (39.0)
腸管外合併症 (合併症 CRF による判定) [例数 (%) ]	あり	8 (66.7)	3 (25.0)	7 (41.2)	18 (43.9)
	なし	4 (33.3)	9 (75.0)	10 (58.8)	23 (56.1)
クローン病に関する 手術歴 [例数 (%) ]	あり	3 (25.0)	3 (25.0)	6 (35.3)	12 (29.3)
	なし	9 (75.0)	9 (75.0)	11 (64.7)	29 (70.7)
同意取得から過去 1 年間の 瘻孔の既往歴又は合併症 [例数 (%) ]	あり	3 (25.0)	0 (0.0)	4 (23.5)	7 (17.1)
	なし	9 (75.0)	12 (100.0)	13 (76.5)	34 (82.9)

項目	カテゴリ	維持期無作為化例		プラセボ 継続例 n=17	合計 n=41
		プラセボ n=12	ベドリズマブ n=12		
瘻孔に関連する合併症 [例数 (%) ]	あり	1 (8.3)	0 (0.0)	2 (11.8)	3 (7.3)
	なし	11 (91.7)	12 (100.0)	15 (88.2)	38 (92.7)
抗 TNF $\alpha$ 抗体治療歴 [例数 (%) ]	あり	7 (58.3)	8 (66.7)	13 (76.5)	28 (68.3)
	なし	5 (41.7)	4 (33.3)	4 (23.5)	13 (31.7)
抗 TNF $\alpha$ 抗体 治療失敗歴あり*1 [例数 (%) ]	全体	7 (58.3)	8 (66.7)	13 (76.5)	28 (68.3)
	一次無効*2	1 (14.3)	3 (37.5)	0 (0.0)	4 (14.3)
	二次無効*2	6 (85.7)	5 (62.5)	11 (84.6)	22 (78.6)
	不耐性*2	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (15.4)	2 (7.1)
免疫調節薬 治療失敗歴あり*1 [例数 (%) ]	全体	6 (50.0)	7 (58.3)	6 (35.3)	19 (46.3)
	不応*3	3 (50.0)	4 (57.1)	3 (50.0)	10 (52.6)
	不耐性*3	3 (50.0)	3 (42.9)	3 (50.0)	9 (47.4)
副腎皮質ステロイド 治療失敗歴あり*1 [例数 (%) ]	全体	4 (33.3)	4 (33.3)	5 (29.4)	13 (31.7)
	抵抗性*4	2 (50.0)	0 (0.0)	2 (40.0)	4 (30.8)
	依存性*4	2 (50.0)	4 (100.0)	1 (20.0)	7 (53.8)
	不耐性*4	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (40.0)	2 (15.4)
	不応*5	4 (100.0)	4 (100.0)	3 (60.0)	11 (84.6)
治療失敗歴 (Worst Prior Treatment Failures) [例数 (%) ]	抗 TNF $\alpha$ 抗体治療失敗歴あり	7 (58.3)	8 (66.7)	13 (76.5)	28 (68.3)
	免疫調節薬治療失敗歴 あり(抗 TNF $\alpha$ 抗体 治療失敗を除く)	2 (16.7)	3 (25.0)	2 (11.8)	7 (17.1)
	副腎皮質ステロイド のみの治療失敗歴あり	3 (25.0)	1 (8.3)	2 (11.8)	6 (14.6)
ベースライン (0 週目) の 5-ASA 併用 [例数 (%) ]	あり	11 (91.7)	8 (66.7)	12 (70.6)	31 (75.6)
	なし	1 (8.3)	4 (33.3)	5 (29.4)	10 (24.4)
ベースライン (0 週目) の 免疫調節薬併用 [例数 (%) ]	あり	3 (25.0)	4 (33.3)	9 (52.9)	16 (39.0)
	なし	9 (75.0)	8 (66.7)	8 (47.1)	25 (61.0)
ベースライン (0 週目) の副腎 皮質ステロイド併用 [例数 (%) ]	あり	3 (25.0)	5 (41.7)	4 (23.5)	12 (29.3)
	なし	9 (75.0)	7 (58.3)	13 (76.5)	29 (70.7)
ベースライン (0 週目) の経腸 栄養剤の併用 [例数 (%) ]	あり	5 (41.7)	8 (66.7)	12 (70.6)	25 (61.0)
	なし	7 (58.3)	4 (33.3)	5 (29.4)	16 (39.0)
10 週目 CDAI-70 改善 [例数 (%) ] *6		11 (91.7)	12 (100.0)	17 (100.0)	40 (97.6)
10 週目 CDAI-100 改善 [例数 (%) ] *6		10 (83.3)	10 (83.3)	12 (70.6)	32 (78.0)
10 週目寛解 [例数 (%) ] *6		6 (50.0)	8 (66.7)	8 (47.1)	22 (53.7)

\*1 治療失敗歴のある被験者の割合は各投与群の被験者数を分母として算出した。治療失敗歴ありの理由の内訳は、それぞれの治療失敗歴のある被験者数を分母として算出した。

\*2 抗 TNF $\alpha$  抗体治療失敗歴ありが「はい」の被験者を以下のように分類した：

抗 TNF $\alpha$  抗体一次無効が「はい」の被験者を「一次無効」とした。抗 TNF $\alpha$  抗体一次無効が「はい」でない被験者のうち、抗 TNF $\alpha$  抗体二次無効が「はい」の被験者を「二次無効」とした。抗 TNF $\alpha$  抗体一次無効が「はい」でないかつ抗 TNF $\alpha$  抗体二次無効が「はい」でない被験者のうち、抗 TNF $\alpha$  抗体不耐性が「はい」の被験者を「不耐性」とした。

\*3 免疫調節薬治療失敗歴ありが「はい」の被験者を以下のように分類した：

免疫調節薬不応が「はい」の被験者を「不応」とした。免疫調節薬不応が「はい」でない被験者のうち、免疫調節薬不耐性が「はい」の被験者を「不耐性」とした。

\*4 副腎皮質ステロイド治療失敗歴ありが「はい」の被験者を以下のように分類した：

ステロイド抵抗性が「はい」の被験者を「抵抗性」とした。ステロイド抵抗性が「はい」でない被験者のうち、ステロイド依存性が「はい」の被験者を「依存性」とした。ステロイド抵抗性が「はい」でない、かつステロイド依存性が「はい」でない被験者のうち、ステロイド不耐性が「はい」の被験者を「不耐性」とした。

\*5 副腎皮質ステロイド治療失敗歴ありが「はい」の被験者を以下のように分類した：

ステロイド抵抗性が「はい」又はステロイド依存性が「はい」の被験者を「不応」とした。ステロイド抵抗性が「はい」でない、かつステロイド依存性が「はい」でない被験者のうち、ステロイド不耐性が「はい」の被験者を「不耐性」とした。

\*6 臨床検査測定機関で測定したヘマトクリット値を用いた CDAI スコアに基づく判定結果。



ii) 有効性

導入期

<10 週目 CDAI-100 改善率> (主要評価項目)

導入期の主要評価項目である 10 週目 CDAI-100 改善率は、プラセボ群及び本剤群でそれぞれ 16.7% 及び 26.6% であった。10 週目 CDAI-100 改善率の本剤群とプラセボ群との投与群間差 [両側 95% 信頼区間 (以下、両側 95% CI)] は 9.9% (-2.863, 22.695)、調整オッズ比は 1.80 (0.816, 3.958) であり、統計学的に有意な差は検証されなかった [p=0.1448、有意水準 10% (両側)、CMH 検定]。また、抗 TNF $\alpha$  抗体治療歴の有無別の 10 週目 CDAI-100 改善率は以下のとおりであった。

■ 10 週目 CDAI-100 改善率 (二重盲検比較試験) (主要評価項目、サブグループ解析)

投与群	—	改善率 <sup>a)</sup>	プラセボ群との差 <sup>a)</sup>	調整オッズ比 <sup>a)</sup>	p 値 <sup>b)</sup>
ベドリズムアブ群	全体	26.6 (17.268, 37.720) <sup>#1</sup>	9.9 (-2.863, 22.695)	1.80 (0.816, 3.958)	0.1448
	抗 TNF $\alpha$ 抗体治療歴				
	有	19.7 (10.599, 31.842) <sup>#2</sup>	5.2 (-8.126, 18.438)	—	—
	無	50.0 (26.019, 73.981) <sup>#3</sup>	25.0 (-6.364, 56.364)	—	—
プラセボ群	全体	16.7 (9.184, 26.813) <sup>#4</sup>	—	—	—
	抗 TNF $\alpha$ 抗体治療歴				
	有	14.5 (6.859, 25.776) <sup>#5</sup>	—	—	—
	無	25.0 (7.266, 52.377) <sup>#6</sup>	—	—	—

#1 は 21/79 例、#2 は 12/61 例、#3 は 9/18 例、#4 は 13/78 例、#5 は 9/62 例、#6 は 4/16 例

a) % (両側 95% 信頼区間)

b) 抗 TNF $\alpha$  抗体治療歴の有無を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定による。

有意水準: 10% (両側)

<10 週目寛解率> (副次評価項目、サブグループ解析)

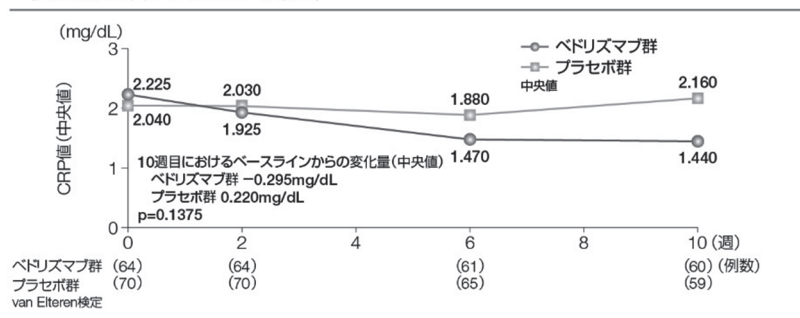
導入期の副次評価項目である 10 週目寛解率は、プラセボ群及び本剤群でそれぞれ 10.3% 及び 17.7% であった。10 週目寛解率の本剤群とプラセボ群との投与群間差 (両側 95% CI) は 7.5% (-3.316, 18.246)、調整オッズ比は 1.83 (0.720, 4.673) であり、統計学的に有意な差はみられなかった [名目上の p 値=0.1963、有意水準 10% (両側)、CMH 検定]。

また、抗 TNF $\alpha$  抗体治療歴の有無別の 10 週目寛解率は、抗 TNF $\alpha$  抗体治療歴なしのプラセボ群 (n=16) 及び本剤群 (n=18) でそれぞれ 12.5% 及び 50.0%、抗 TNF $\alpha$  抗体治療歴ありのプラセボ群 (n=62) 及び本剤群 (n=61) でそれぞれ 9.7% 及び 8.2% であった。

<ベースラインの CRP 値が 0.30mg/dL を超える被験者における CRP 値の経時的推移> (副次評価項目)

導入期の副次評価項目であるベースラインの CRP 値が 0.30mg/dL を超える被験者における CRP 値の経時的推移は以下のとおりであった。また、10 週目におけるベースラインからの変化量 (中央値) はプラセボ群及び本剤群でそれぞれ 0.220mg/dL 及び -0.295mg/dL であり、統計学的に有意な差はみられなかった (p=0.1375、抗 TNF $\alpha$  抗体治療歴の有無を層別因子とした van Elteren 検定)。

■ [導入期] ベースラインの CRP 値が 0.30mg/dL を超える被験者における CRP 値の経時的推移 (副次評価項目、サブグループ解析)



<副腎皮質ステロイドのみの治療失敗、免疫調節薬治療失敗（抗 TNF  $\alpha$  抗体治療失敗を除く）歴ありの被験者における 10 週目 CDAI-100 改善率／寛解率>（探索的評価項目、サブグループ解析）

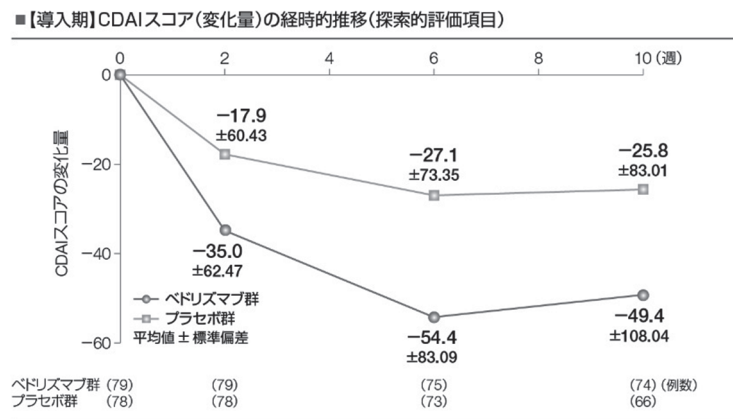
導入期の探索的評価項目である副腎皮質ステロイドのみの治療失敗歴ありの被験者における 10 週目 CDAI-100 改善例はプラセボ群及び本剤群でそれぞれ 8 例中 2 例、7 例中 5 例であった。同被験者における 10 週目寛解例はプラセボ群及び本剤群でそれぞれ 8 例中 1 例、7 例中 4 例であった。

免疫調節薬治療失敗歴ありの被験者における 10 週目 CDAI-100 改善例はプラセボ群及び本剤群でそれぞれ 9 例中 2 例、12 例中 4 例であった。同被験者における 10 週目寛解例はプラセボ群及び本剤群でそれぞれ 9 例中 1 例、12 例中 5 例であった。

症例数が 10 例未満の群においては、%表記を行わず症例数を記載した。

<CDAI スコア（変化量）の経時的推移>（探索的評価項目）

導入期の探索的評価項目である CDAI スコアの変化量の経時的推移は、以下のとおりであった。



維持期

<60 週目寛解率>（主要評価項目）

維持期の主要評価項目である 60 週目寛解率は、維持期無作為化例のプラセボ群（12 例）及び本剤群（12 例）でそれぞれ 16.7%及び 41.7%であり、本剤群とプラセボ群との投与群間差（両側 95% CI）は 25.0%（-9.967, 59.967）、オッズ比（両側 95% CI）は 3.57（0.532, 23.953）であった。なお、参考的に行った検定では本剤群とプラセボ群の間で統計学的に有意な差は検証されなかった（ $p=0.1779$ 、Pearson のカイ二乗検定）。

また、抗 TNF $\alpha$  抗体治療歴の有無別の 60 週目寛解率は以下のとおりであった。

■ 60 週目寛解率（二重盲検比較試験）（主要評価項目、サブグループ解析）

	抗 TNF $\alpha$ 抗体治療歴なし		抗 TNF $\alpha$ 抗体治療歴あり	
	プラセボ群 n=5	ベドリズマブ群 n=4	プラセボ群 n=7	ベドリズマブ群 n=8
60 週目寛解 [例数]	2	2	0	3

### <60 週目 CDAI-100 改善率> (副次評価項目)

維持期の副次評価項目である 60 週目 CDAI-100 改善率は、維持期無作為化例のプラセボ群及び本剤群でそれぞれ 8.3%及び 58.3%であり、本剤群とプラセボ群との投与群間差 (両側 95%CI) は 50.0% (18.022, 81.978)、オッズ比 (両側 95%CI) は 15.40 (1.473, 160.972) であった。なお、参考的に行った検定では本剤群とプラセボ群の間で統計学的に有意な差がみられた ( $p=0.0094$ 、Pearson のカイ二乗検定)。

### <持続寛解率> (副次評価項目)

維持期の副次評価項目である維持期の規定の来院の 80%以上 (60 週目を含む) で寛解を達成した割合 (持続寛解率) は、維持期無作為化例のプラセボ群及び本剤群でそれぞれ 25.0%及び 33.3%であり、本剤群とプラセボ群との投与群間差 (両側 95%CI) は 8.3% (-27.883, 44.549)、オッズ比 (両側 95%CI) は 1.50 (0.254, 8.844) であった。なお、参考的に行った検定では本剤群とプラセボ群の間で統計学的に有意な差はみられなかった ( $p=0.6534$ 、Pearson のカイ二乗検定)。

### <60 週目ステロイドフリー寛解率> (副次評価項目)

ベースラインで副腎皮質ステロイドを併用していた被験者はプラセボ群及び本剤群でそれぞれ 3 例及び 5 例であった。維持期の副次評価項目であるこれらの被験者における 60 週目ステロイドフリー寛解率はプラセボ群及び本剤群でそれぞれ 3 例中 0 例、5 例中 2 例であった<sup>注)</sup>。

注) 参考的に行った検定では、ベドリズムブ群とプラセボ群の間で統計学的に有意な差はみられなかった。

( $p=0.2059$ 、Pearson のカイ二乗検定)

症例数が 10 例未満の群においては、%表記を行わず症例数を記載した。

### <抗 TNF $\alpha$ 抗体治療歴なしの被験者及び抗 TNF $\alpha$ 抗体治療失敗歴ありの被験者における 60 週目寛解率> (探索的評価項目、サブグループ解析)

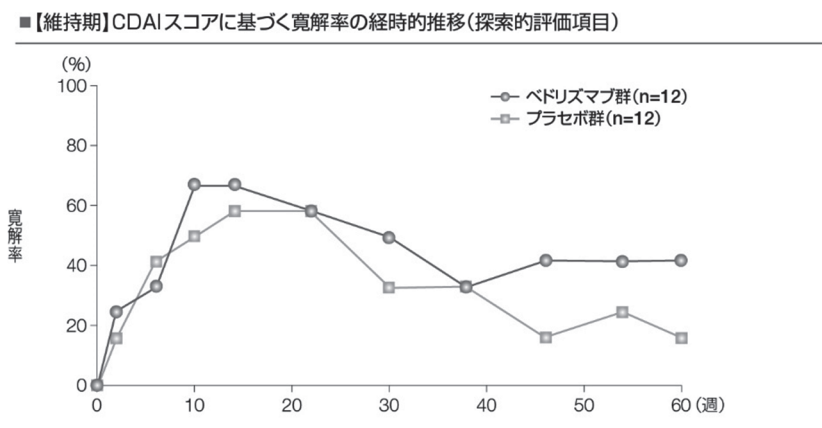
維持期の探索的評価項目である抗 TNF $\alpha$  抗体治療歴なしの被験者における 60 週目寛解率はプラセボ群及び本剤群でそれぞれ 5 例中 2 例、4 例中 2 例であった。

抗 TNF $\alpha$  抗体治療失敗歴ありの被験者における 60 週目寛解率はプラセボ群及び本剤群でそれぞれ 7 例中 0 例、8 例中 3 例であった。

症例数が 10 例未満の群においては、%表記を行わず症例数を記載した。

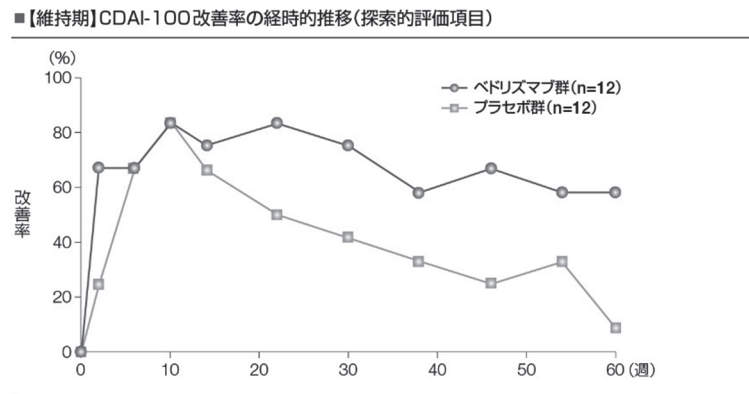
### <CDAI スコアに基づく寛解率の経時的推移> (探索的評価項目)

維持期の探索的評価項目である寛解率の経時的推移は、以下のとおりであった。



### <CDAI-100 改善率の経時的推移> (探索的評価項目)

維持期の探索的評価項目である CDAI-100 改善率の経時的推移は、以下のとおりであった。



### iii) 安全性

#### <導入期>

副作用の発現頻度は、プラセボ群、ベドリズムアブ群でそれぞれ 14.1% (11/78 例)、12.7% (10/79 例) であった。

また、投与中止に至った副作用は、プラセボ群で 5 例 (クローン病 3 例、肝機能異常及び四肢痛が各 1 例)、ベドリズムアブ群で 2 例 (嘔吐及び筋肉痛を発現した 1 例、腸管狭窄 1 例) にみられた。

重篤な副作用は、プラセボ群で 4 例 (クローン病 3 例、痔瘻及び肝機能異常が各 1 例)、ベドリズムアブ群で 1 例 (甲状腺腺腫) にみられた。

#### <維持期>

副作用の発現頻度は、維持期無作為化例のプラセボ群、維持期無作為化例のベドリズムアブ群及びプラセボ継続例でそれぞれ 8.3% (1/12 例)、16.7% (2/12 例)、0% (0/17 例) であった。

また、投与中止に至った副作用は、維持期無作為化例のベドリズムアブ群で 1 例 (腹部癒着) にみられた。

重篤な副作用は、ベドリズムアブ群で 1 例 (腹部癒着) にみられた。

#### <非盲検コホート>

副作用の発現頻度は、23.3% (31/133 例) であった。このうち、主な副作用 (2 例以上発現) はクローン病 3.0% (4/133 例)、発熱 2.3% (3/133 例)、ウイルス性上気道感染 2.3% (3/133 例)、倦怠感 1.5% (2/133 例)、高尿酸血症 1.5% (2/133 例) であった。

また、投与中止に至った副作用は、クローン病が 2 例、並びに縦隔炎、腹部膿瘍及び発熱が各 1 例であった。

重篤な副作用は、クローン病が 3 例、腹部癒着、回腸狭窄、イレウス、腸管狭窄、大腸狭窄、小腸閉塞、炎症、腹部膿瘍、縦隔炎、中耳炎、直腸周囲膿瘍、敗血症、敗血症性ショック、脱水、構音障害及び尿管結石症が各 1 例であった。

②海外成績 I (第Ⅲ相：導入・維持検証試験：C13007 試験) [外国人データ] <sup>13,14)</sup>

目的	中等症又は重症のクローン病患者を対象にベドリズマブの導入療法及び維持療法における有効性、安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、無作為割付、二重盲検、プラセボ対照試験
試験の種類	海外第Ⅲ相 導入・維持検証試験
対象	中等症又は重症のクローン病患者で、副腎皮質ステロイド、免疫調節薬〔アザチオプリン (AZA)、6-メルカプトプリン (6-MP) * <sup>1</sup> 又はメトトレキサート (MTX) * <sup>1</sup> 〕又は抗腫瘍壊死因子 α (TNFα) 抗体のうち、少なくとも1剤について治療失敗歴を有する者* <sup>2</sup>
例数	1,115 例
主な選択基準	<p>(1) 治験薬投与開始前 7 日以内に中等症又は重症のクローン病 (CDAI スコアが 220 以上、450 以下*<sup>1</sup>) であることが確認され、かつ以下のいずれかに該当する者。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・スクリーニング期間中の CRP 値が 0.287mg/dL を超える者。</li> <li>・無作為割付前 4 ヶ月以内に実施した大腸内視鏡検査で、非吻合部潰瘍 (直径 0.5cm 超) が 3 ヶ所以上にみられる者、又はクローン病に特徴的なアフタ性潰瘍が 10cm 以上の範囲にわたって 10 ヶ所以上にみられる者。</li> <li>・スクリーニング開始前 4 ヶ月以内に CT エンテログラフィー、MR エンテログラフィー、小腸 X 線造影検査又はカプセル内視鏡検査でクローン病に特徴的な潰瘍の所見 (アフタでは不十分) がみられ、かつスクリーニング期間中の便中カルプロテクチンが 250µg/g を超える者 (狭窄前拡張を伴う過去の器質的狭窄又は小腸狭窄を有する者は除く)。</li> </ul> <p>※1 本基準は、治験実施計画書改訂版 5 及び 6 (いずれも 2009 年 7 月 6 日作成) にて、「220 以上、480 以下」から「220 以上、450 以下」へと変更された。</p> <p>(2) 過去 5 年間に、以下の少なくとも 1 剤について、効果不十分、効果減弱又は不耐であった者。</p> <p>免疫調節薬*<sup>2</sup>、抗 TNFα 抗体*<sup>3</sup>、副腎皮質ステロイド*<sup>4</sup> (米国以外*<sup>5</sup>)</p> <p>※2・AZA (1.5mg/kg 以上) 又は 6-MP*<sup>1</sup> (0.75mg/kg 以上) を 8 週間投与したにもかかわらず、持続的に疾患活動性を示す徴候及び症状がみられた場合。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・MTX*<sup>1</sup> (1 週間あたり 12.5mg 以上) を 8 週間投与したにもかかわらず、持続的に疾患活動性を示す徴候及び症状がみられた場合。</li> <li>・少なくとも 1 剤の免疫調節薬で、悪心/嘔吐、腹痛、肺炎、肝機能検査異常、リンパ球減少、TPMT 遺伝子変異及び感染症等に起因する不耐がみられた場合。</li> </ul> <p>※3 以下のいずれか 1 剤で、4 週間の導入療法を実施したにもかかわらず、持続的に疾患活動性を示す徴候及び症状がみられた場合。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・インフリキシマブ 5mg/kg を 2 週間以上の間隔をあけて 2 回静脈内点滴投与。</li> <li>・アダリムマブ 80mg を皮下投与後、2 週間以上の間隔をあけて同 40mg を皮下投与。</li> <li>・セルトリズマブベゴル*<sup>1</sup> 400mg を 2 週間以上の間隔をあけて 2 回皮下投与。</li> <li>・効果を認めた後の維持療法中に症状の再燃がみられた場合 (投与中止した場合の症状の再燃は該当しない)。</li> <li>・少なくとも 1 剤の抗 TNFα 抗体で、投与時反応、脱髄疾患、うっ血性心不全、感染症等に起因する不耐がみられた場合。</li> </ul> <p>※4・導入療法として、プレドニゾン*<sup>1</sup> 30mg/日の 2 週間経口投与又は 1 週間静脈内点滴投与に相当する治療を 4 週間実施したにもかかわらず、持続的に疾患活動性を示す徴候及び症状がみられた場合。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・プレドニゾン*<sup>1</sup> 10mg/日の経口投与に相当する投与量未満への漸減を 2 回失敗した場合。</li> <li>・副腎皮質ステロイドについて、クッシング症候群、骨減少症/骨粗鬆症、高血糖、不眠症、感染症等に起因する不耐がみられた場合。</li> </ul> <p>※5 本基準は、治験実施計画書改訂版 2 (米国のみに適用：2008 年 10 月 28 日作成) で削除され、米国では免疫調節薬又は抗 TNFα 抗体による治療失敗歴ありの被験者のみを対象とすることに変更された。</p> <p style="text-align: right;">等</p>

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 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。」

主な除外基準	<p>(1) スクリーニング検査時に腹部膿瘍がある者。</p> <p>(2) 組み入れ前 30 日以内に基礎疾患治療を目的とした以下のいずれかの薬剤の投与を受けた者。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・本試験で許容されている製剤以外の非生物学的製剤（シクロスポリン、サリドマイド等）</li> <li>・試験用の非生物学的製剤</li> <li>・既承認の非生物学的製剤の試験での使用</li> <li>・アダリムマブ</li> </ul> <p>(3) 組み入れ前 60 日以内に以下のいずれかの薬剤の投与を受けた者。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・インフリキシマブ</li> <li>・セルトリズマブペゴル</li> <li>・他の試験用又は既承認の生物学的製剤（滲出型黄斑変性治療のための眼内注射等、IBD 以外の疾患に対する局所投与は除く）</li> </ul> <p>(4) ナタリズマブ、エファリズマブ又はリツキシマブの投与歴がある者。</p> <p>(5) 試験薬投与開始前 2 週以内に 5-ASA 又は副腎皮質ステロイドの注腸剤・坐剤を使用した者。</p> <p style="text-align: right;">等</p>
--------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

投与方法・ 投与量及び 投与期間	<p>&lt;導入期 (0~6 週目) &gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・コホート 1: 被験者をプラセボ群又はベドリズマブ 300mg 群に 2:3 の割合で無作為割付し、試験薬を二重盲検下で 0 及び 2 週目に静脈内点滴投与した。</li> <li>・コホート 2: 被験者全員に非盲検下でベドリズマブ 300mg を 0 及び 2 週目に静脈内点滴投与した。</li> </ul> <p>&lt;維持期 (6~52 週目) &gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・導入期 (コホート 1 及び 2) でベドリズマブ投与、かつ 6 週目に改善 (CDAI-70 改善<sup>*3</sup>) した被験者 プラセボ群 (4 週ごと投与)、ベドリズマブ 4 週ごと投与 (Q4W) 群又はベドリズマブ 8 週ごと投与 (Q8W) 群に 1:1:1 の割合で無作為割付し、試験薬を二重盲検下で静脈内点滴投与した。</li> <li>・導入期 (コホート 1 及び 2) でベドリズマブ投与、かつ 6 週目に改善 (CDAI-70 改善<sup>*3</sup>) がみられなかった被験者 ベドリズマブ Q4W 群に割付し、ベドリズマブ 300mg を 4 週ごとに静脈内点滴投与した。</li> <li>・導入期 (コホート 1) でプラセボの投与を受けた被験者 引き続きプラセボを投与するプラセボ継続例とし、維持療法としてプラセボを二重盲検下で 4 週ごとに静脈内点滴投与した。</li> </ul> <p style="font-size: small;">     *6週目改善: CDAIスコアがベースラインから70ポイント以上減少      導入期: プラセボ群とベドリズマブ群に2:3の割合で無作為に割り付けるコホート1への組み入れ完了後にコホート2に組み入れた。      維持期: ベドリズマブ投与による6週目改善例をプラセボ群とベドリズマブQ4W群、ベドリズマブQ8W群に1:1:1に無作為に割り付けた。   </p>
------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	導入期	維持期
主要評価項目	6 週目寛解率 <sup>*4</sup> 、6 週目 CDAI-100 改善率 <sup>*5</sup>	52 週目寛解率 <sup>*4</sup>
副次評価項目	6 週目の CRP 値のベースラインからの変化量	52 週目 CDAI-100 改善率 <sup>*5</sup> 、52 週目ステロイドフリー寛解率 <sup>*6</sup> 、持続寛解率 <sup>*7</sup>
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推移 等	52 週目 CDAI-100 持続改善率 <sup>*8</sup> 、CDAI の腸管外合併症サブスコアのベースラインからの変化量 等

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 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。」

安全性	有害事象、重篤な有害事象、バイタルサイン、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、血液凝固系検査及び尿検査）、免疫原性（AVA）及び心電図
解析計画	<p>＜導入期＞</p> <p>(1) 主要評価項目の解析  「導入試験の ITT 解析対象集団」*9 を対象として、6 週目寛解率及び 6 週目 CDAI-100 改善率について、本剤群とプラセボ群の比較を行った。経口副腎皮質ステロイド併用の有無、抗 TNF<math>\alpha</math> 抗体治療歴の有無及び／又は免疫調節薬（6-MP*1）、AZA 又は MTX*1）併用の有無を層別因子とした CMH 検定を行い、p 値、投与群間差及びその両側 95%信頼区間を算出した。また、調整済み相対リスク及びその両側 95%信頼区間を算出した。有意水準は 5%とした。  主要評価項目の多重比較に関して、導入期全体の第 1 種の過誤確率を 5%に保つために Hochberg 法を適用した。二つの主要評価項目について、両者ともに <math>p \leq 0.05</math> の場合に両項目とも有意と宣言でき、一方が <math>p &gt; 0.05</math> で他方が <math>p \leq 0.025</math> であった場合には、後者のみが有意と宣言できることとした。両者ともに有意でなかった場合は、以降の副次評価項目の検定は行わないこととした。主要評価項目の少なくとも一方が有意であった場合に、逐次手順により副次評価項目で投与群間の比較を行うこととした。また、背景因子別*10 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  主要評価項目の少なくとも一方が有意であった場合に、6 週目の CRP 値のベースラインからの変化量について、Wilcoxon 順位和検定を行い、ベドリズマブ群とプラセボ群の比較を行った。</p> <p>＜維持期＞</p> <p>(1) 主要評価項目の解析  「維持試験の ITT 解析対象集団」*11 を対象に、52 週目寛解率について、ベドリズマブ Q4W 群とプラセボ群及びベドリズマブ Q8W 群とプラセボ群の比較を Hochberg 法を適用し行った。2 つの比較について、両者ともに <math>p \leq 0.05</math> の場合に両者とも有意であり、一方が <math>p &gt; 0.05</math> で他方が <math>p \leq 0.025</math> であった場合には後者のみが有意と宣言できることとした。  主要評価項目の 2 つの比較について、導入期のコホート、経口副腎皮質ステロイド併用の有無、抗 TNF<math>\alpha</math> 抗体治療歴の有無及び／又は免疫調節薬（6-MP*1）、AZA 又は MTX*1 併用の有無を層別因子とした CMH 検定を行った。また、背景因子別*10 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  52 週目 CDAI-100 改善率、52 週目ステロイドフリー寛解率及び持続寛解率の投与群間差について、主要評価項目と同様の解析を行った。3 つの副次評価項目について、閉手順により投与群間比較を行った。副次評価項目内のベドリズマブ Q4W 群とプラセボ群及びベドリズマブ Q8W 群とプラセボ群の比較について、Hochberg 法を適用するとともに、各副次評価項目については逐次解析を行った。</p>

- \*1 クロウン病に対しては本邦未承認（2022 年 3 月現在）
- \*2 効果不十分、効果減弱又は不耐
- \*3 CDAI スコアがベースラインから 70 ポイント以上減少
- \*4 CDAI スコアが 150 以下
- \*5 CDAI スコアがベースラインから 100 ポイント以上減少
- \*6 ベースライン（0 週目）で経口副腎皮質ステロイドを使用していた被験者で、52 週目の時点で経口副腎皮質ステロイドの使用を中止しており、かつ寛解状態
- \*7 52 週目を含め、規定の来院の 80%以上で寛解
- \*8 52 週目を含め、規定の来院の 80%以上で CDAI-100 改善
- \*9 コホート 1 で無作為割付され、二重盲検下で治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者
- \*10 抗 TNF $\alpha$  抗体治療歴の有無等
- \*11 導入期にベドリズマブが投与され、6 週目に CDAI-70 改善の基準に合致して無作為割付され、二重盲検下で維持期の治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者

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 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。」

i) 患者背景 (導入期)

項目	カテゴリ	コホート1		コホート2	ベドリズムアブ	合計 n=1,115
		プラセボ n=148	ベドリズムアブ n=220	ベドリズムアブ n=747	合計 n=967	
性別 [例数 (%)]	男性	69 (47)	105 (48)	346 (46)	451 (47)	520 (47)
	女性	79 (53)	115 (52)	401 (54)	516 (53)	595 (53)
人種 [例数 (%)]	白人	124 (84)	182 (83)	689 (92)	871 (90)	995 (89)
	黒人	3 (2)	3 (1)	17 (2)	20 (2)	23 (2)
	アジア人	19 (13)	35 (16)	35 (5)	70 (7)	89 (8)
	その他	2 (1)	0	6 (<1)	6 (<1)	8 (<1)
民族 [例数 (%)]	ヒスパニック 又はラテン系	5 (3)	2 (<1)	19 (3)	21 (2)	26 (2)
	非ヒスパニック 又は非ラテン系	139 (94)	214 (97)	712 (95)	926 (96)	1,065 (96)
	報告なし	4 (3)	4 (2)	16 (2)	20 (2)	24 (2)
年齢 (歳) *1	平均値 (標準偏差)	38.6 (13.16)	36.3 (11.57)	35.6 (12.01)	35.7 (11.91)	36.1 (12.12)
年齢 (歳) [例数 (%)]	<35	67 (45)	111 (50)	404 (54)	515 (53)	582 (52)
	≥35	81 (55)	109 (50)	343 (46)	452 (47)	533 (48)
	<65	142 (96)	218 (99)	732 (98)	950 (98)	1,092 (98)
	≥65	6 (4)	2 (<1)	15 (2)	17 (2)	23 (2)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	平均値 (標準偏差)	23.7 (5.77)	23.1 (5.62)	24.2 (6.02)	24.0 (5.95)	23.9 (5.93)
地域*2 [例数 (%)]	北米	50 (34)	64 (29)	291 (39)	355 (37)	405 (36)
	西/北ヨーロッパ	22 (15)	28 (13)	210 (28)	238 (25)	260 (23)
	中央ヨーロッパ	30 (20)	45 (20)	133 (18)	178 (18)	208 (19)
	東ヨーロッパ	17 (11)	31 (14)	42 (6)	73 (8)	90 (8)
	アジア/オーストラ リア/アフリカ	29 (20)	52 (24)	71 (10)	123 (13)	152 (14)
クローン病の 罹病期間 (年) *3	平均値 (標準偏差)	8.2 (7.80)	9.2 (8.18)	9.2 (7.63)	9.2 (7.76)	9.0 (7.77)
クローン病の 罹病期間 (年) [例数 (%)]	<1	12 (8)	12 (5)	45 (6)	57 (6)	69 (6)
	≥1、<3	27 (18)	48 (22)	126 (17)	174 (18)	201 (18)
	≥3、<7	45 (30)	49 (22)	191 (26)	240 (25)	285 (26)
	≥7	64 (43)	111 (50)	385 (52)	496 (51)	560 (50)
ベースラインの CDAI スコア	例数	147	219	743	962	1,109
	平均値 (標準偏差)	324.6 (78.08)	327.3 (70.67)	322.2 (67.17)	323.4 (67.98)	323.6 (69.37)
ベースラインの CDAI スコア [例数 (%)]	≤330	81 (55)	119 (54)	418 (56)	537 (56)	618 (55)
	>330	66 (45)	100 (45)	325 (44)	425 (44)	491 (44)
	欠測	1	1	4	5	6
ベースラインの CRP (mg/dL)	例数	147	220	747	967	1,114
	平均値 (標準偏差)	2.36 (2.785)	2.41 (2.723)	2.04 (2.740)	2.12 (2.739)	2.15 (2.745)
ベースラインの CRP (mg/dL) [例数 (%)]	≤0.287	20 (14)	37 (17)	130 (17)	167 (17)	187 (17)
	>0.287、≤0.5	14 (9)	25 (11)	75 (10)	100 (10)	114 (10)
	>0.5、≤1.0	28 (19)	38 (17)	160 (21)	198 (20)	226 (20)
	>1.0	85 (57)	120 (55)	382 (51)	502 (52)	587 (53)
	欠測	1	0	0	0	1
ベースラインの 便中カルプロテ クチン (µg/g)	例数	142	210	719	929	1,071
	平均値 (標準偏差)	1,421.2 (2,076.11)	1,839.9 (2,624.92)	1,050.1 (1,558.93)	1,228.7 (1,881.84)	1,254.2 (1,908.82)
ベースラインの 便中カルプロテ クチン (µg/g) [例数 (%)]	≤250	34 (23)	51 (23)	201 (27)	252 (26)	286 (26)
	>250、≤500	27 (18)	25 (11)	112 (15)	137 (14)	164 (15)
	>500	81 (55)	134 (61)	406 (54)	540 (56)	621 (56)
	欠測	6	10	28	38	44
疾病部位 [例数 (%)]	回腸	21 (14)	37 (17)	123 (16)	160 (17)	181 (16)
	結腸	43 (29)	62 (28)	211 (28)	273 (28)	316 (28)
	回腸及び結腸	84 (57)	121 (55)	413 (55)	534 (55)	618 (55)
	その他	0	0	0	0	0



項目	カテゴリ	コホート1		コホート2	ベドリズムアブ 合計 n=967	合計 n=1,115
		プラセボ n=148	ベドリズムアブ n=220	ベドリズムアブ n=747		
クローン病の手術歴 [例数 (%)]		54 (36)	98 (45)	314 (42)	412 (43)	466 (42)
瘻形成疾患の既往歴 [例数 (%)]		56 (38)	90 (41)	264 (35)	354 (37)	410 (37)
ベースラインの 排液性瘻孔 [例数 (%)]	瘻孔あり	23 (16)	38 (17)	104 (14)	142 (15)	165 (15)
	排液性瘻孔の全閉鎖	2 (1)	1 (<1)	8 (1)	9 (<1)	11 (<1)
	瘻孔なし	123 (83)	181 (82)	635 (85)	816 (84)	939 (84)
喫煙歴 [例数 (%)]	現在も喫煙	34 (23)	54 (25)	210 (28)	264 (27)	298 (27)
	喫煙歴なし	85 (57)	120 (55)	351 (47)	471 (49)	556 (50)
	過去に喫煙	29 (20)	46 (21)	185 (25)	231 (24)	260 (23)
	不明	0	0	1	1	1
ベースラインの腸管外合併症 [例数 (%)]		107 (72)	133 (60)	456 (61)	589 (61)	696 (62)
腸管外合併症の既往歴 [例数 (%)]		123 (83)	177 (80)	619 (83)	796 (82)	919 (82)
抗 TNF $\alpha$ 抗体 治療歴*4 [例数 (%)]	あり	72 (49)	111 (50)	506 (68)	617 (64)	689 (62)
	なし	76 (51)	109 (50)	241 (32)	350 (36)	426 (38)
抗 TNF $\alpha$ 抗体*5 治療失敗歴あり [例数 (%)]	全体	70 (47)	105 (48)	470 (63)	575 (59)	645 (58)
	効果不十分*6	41 (59)	56 (53)	223 (47)	279 (49)	320 (50)
	効果減弱*7	22 (31)	40 (38)	189 (40)	229 (40)	251 (39)
	不耐*8	7 (10)	9 (9)	58 (12)	67 (12)	74 (11)
免疫調節薬治療失 敗歴があるが抗 TNF $\alpha$ 抗体治療 失敗歴なし [例数 (%)]	全体	50 (34)	76 (35)	199 (27)	275 (29)	325 (29)
	効果不十分*6	35 (70)	53 (70)	146 (73)	199 (72)	234 (72)
	不耐*8	15 (30)	23 (30)	53 (27)	76 (28)	91 (28)
副腎皮質ステロイ ド治療失敗歴のみ あり [例数 (%)]	全体	27 (18)	36 (17)	72 (10)	108 (11)	135 (12)
	効果不十分*6	23 (85)	31 (86)	66 (92)	97 (90)	120 (89)
	不耐*8	4 (15)	5 (14)	6 (8)	11 (10)	15 (11)
ベースライン の治療薬 [例数 (%)]	副腎皮質 ステロイド*9	71 (48)	105 (48)	394 (53)	499 (52)	570 (51)
	免疫調節薬*10	51 (34)	75 (34)	244 (33)	319 (33)	370 (33)
	副腎皮質 ステロイドのみ	45 (30)	67 (30)	269 (36)	336 (35)	381 (34)
	免疫調節薬のみ	25 (17)	37 (17)	119 (16)	156 (16)	181 (16)
	副腎皮質ステロイド 及び免疫調節薬	26 (18)	38 (17)	125 (17)	163 (17)	189 (17)
	副腎皮質ステロイド 又は免疫調節薬の治 療なし	52 (35)	78 (35)	234 (31)	312 (32)	364 (33)

治療失敗歴は、「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にのみカウントした。

\*1 年齢は (1+投与開始日-生年月日) /365.25 と定義した。

\*2 各地域の国名は総括報告書で特定した。

\*3 クローン病の罹病期間は (1+投与開始日-診断日) /365.25 と定義した。

\*4 抗 TNF $\alpha$  抗体治療歴は IVRS で収集した。

\*5 抗 TNF $\alpha$  抗体治療失敗歴ありの例数は eCRF で治療失敗の情報が得られた被験者数を示した。10 例で治療失敗のカテゴリ情報がなく、%計算の母数から除いた。

\*6 抗 TNF $\alpha$  抗体に対する「効果不十分」は特定の薬剤による導入療法にもかかわらず持続的に疾患活動性を示す場合と定義した。免疫調節薬及び副腎皮質ステロイドでは、「効果不十分」、「効果減弱」（免疫調節薬のみ）であった被験者又は組み入れ時にこれらの薬剤で治療されても依然として疾患活動性を示す被験者が含まれた。

\*7 抗 TNF $\alpha$  抗体に対する「効果減弱」は以前に臨床的ベネフィットがみられていたが維持療法で症状の再燃がみられた場合と定義した。

\*8 「不耐」は治療に関連した毒性がみられた場合と定義した。

\*9 副腎皮質ステロイドの使用（免疫調節薬使用の有無とは無関係）。

\*10 免疫調節薬の使用（副腎皮質ステロイドの有無とは無関係）。

患者背景（維持期）

項目	カテゴリ	ITT 解析対象集団*1	
		プラセボ n=153	ベドリズムブ Q8W n=154
性別 [例数 (%)]	男性	72 (47)	68 (44)
	女性	81 (53)	86 (56)
人種 [例数 (%)]	白人	140 (92)	136 (88)
	黒人	4 (3)	4 (3)
	アジア人	9 (6)	14 (9)
	その他	0	0
民族 [例数 (%)]	ヒスパニック又はラテン系	2 (1)	3 (2)
	非ヒスパニック又は非ラテン系	148 (97)	148 (96)
	報告なし	3 (2)	3 (2)
年齢 (歳) *2	平均値 (標準偏差)	37.2 (11.95)	35.1 (12.23)
年齢 (歳) [例数 (%)]	<35	73 (48)	89 (58)
	≥35	80 (52)	65 (42)
	<65	149 (97)	151 (98)
	≥65	4 (3)	3 (2)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	平均値 (標準偏差)	24.0 (5.93)	23.6 (5.67)
地域*3 [例数 (%)]	北米	37 (24)	58 (38)
	西/北ヨーロッパ	54 (35)	30 (19)
	中央ヨーロッパ	35 (23)	31 (20)
	東ヨーロッパ	9 (6)	13 (8)
	アジア/オーストラリア/アフリカ	18 (12)	22 (14)
クローン病の 罹病期間 (年) *4	平均値 (標準偏差)	9.6 (8.85)	8.4 (7.28)
クローン病の 罹病期間 (年) *4 [例数 (%)]	<1	12 (8)	11 (7)
	≥1、<3	27 (18)	32 (21)
	≥3、<7	37 (24)	39 (25)
	≥7	77 (50)	72 (47)
ベースラインの CDAI スコア	例数	153	153
	平均値 (標準偏差)	325.2 (65.58)	325.5 (68.76)
ベースラインの CDAI スコア [例数 (%)]	≤330	86 (56)	78 (51)
	>330	67 (44)	75 (49)
	欠測	0	1
ベースラインの CRP (mg/dL)	例数	153	154
	平均値 (標準偏差)	1.72 (2.186)	1.79 (2.947)
ベースラインの CRP (mg/dL) [例数 (%)]	≤0.287	24 (16)	35 (23)
	>0.287、≤0.5	23 (15)	15 (10)
	>0.5、≤1.0	32 (21)	39 (25)
	>1.0	74 (48)	65 (42)
	欠測	0	0
ベースラインの 便中カルプロテクチン (µg/g)	例数	150	148
	平均値 (標準偏差)	1,142.5 (1,429.34)	1,044.6 (1,502.03)
ベースラインの 便中カルプロテクチン (µg/g) [例数 (%)]	≤250	38 (25)	48 (31)
	>250、≤500	30 (20)	22 (14)
	>500	82 (54)	78 (51)
	欠測	3	6

項目	カテゴリ	ITT 解析対象集団*1	
		プラセボ n=153	ベドリズマブ Q8W n=154
疾病部位 [例数 (%) ]	回腸	19 (12)	29 (19)
	結腸	43 (28)	27 (18)
	回腸及び結腸	91 (59)	98 (64)
	その他	0	0
クローン病の手術歴 [例数 (%) ]		57 (37)	57 (37)
瘻形成疾患の既往歴 [例数 (%) ]		57 (37)	47 (31)
ベースラインの排液性瘻孔 [例数 (%) ]	瘻孔あり	18 (12)	17 (11)
	排液性瘻孔の全閉鎖	2 (1)	1 (<1)
	瘻孔なし	133 (87)	136 (88)
喫煙歴 [例数 (%) ]	現在も喫煙	48 (31)	48 (31)
	喫煙歴なし	64 (42)	74 (48)
	過去に喫煙	41 (27)	31 (20)
	不明	0	1
ベースラインの腸管外合併症 [例数 (%) ]		95 (62)	87 (56)
腸管外合併症の既往歴 [例数 (%) ]		125 (82)	124 (81)
抗 TNF $\alpha$ 抗体治療歴*5 [例数 (%) ]	あり	82 (54)	88 (57)
	なし	71 (46)	66 (43)
抗 TNF $\alpha$ 抗体 治療失敗歴あり*6 [例数 (%) ]	全体	78 (51)	82 (55)
	効果不十分*7	35 (45)	37 (45)
	効果減弱*8	29 (37)	35 (43)
	不耐*9	14 (18)	10 (12)
免疫調節薬治療失敗歴があるが 抗 TNF $\alpha$ 抗体治療失敗歴なし [例数 (%) ]	全体	49 (32)	48 (32)
	効果不十分*7	34 (69)	29 (60)
	不耐*9	15 (31)	19 (40)
副腎皮質ステロイド治療 失敗歴のみあり [例数 (%) ]	全体	25 (16)	20 (13)
	効果不十分	22 (88)	19 (95)
	不耐	3 (12)	1 (5)
ベースラインの治療薬 [例数 (%) ]	副腎皮質ステロイド*10	82 (54)	82 (53)
	免疫調節薬*11	49 (32)	50 (32)
	副腎皮質ステロイドのみ	56 (37)	59 (38)
	免疫調節薬のみ	23 (15)	27 (18)
	副腎皮質ステロイド及び免疫調節薬	26 (17)	23 (15)
	副腎皮質ステロイド又は 免疫調節薬の治療なし	48 (31)	45 (29)

各項目の結果はベースライン (0 週目) 値

治療失敗歴は、「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にのみカウントした。

\*1 「維持試験の ITT 解析対象集団」には、導入期に本剤が投与され、6 週目に CDAI-70 改善がみられ、無作為割付された被験者が含まれた。

\*2 年齢は (1+投与開始日-生年月日) /365.25 と定義した。

\*3 各地域の国は総括報告書で特定した。

\*4 クローン病の罹病期間は (1+投与開始日-診断日) /365.25 と定義した。

\*5 抗 TNF $\alpha$  抗体治療歴は IVRS で収集した。

\*6 抗 TNF $\alpha$  抗体治療失敗歴ありの例数は eCRF で治療失敗の情報が得られた被験者数を示した。10 例で治療失敗のカテゴリ情報がなく、%計算の母数から除いた。

\*7 抗 TNF $\alpha$  抗体に対する「効果不十分」は特定の薬剤による導入療法にもかかわらず持続的に疾患活動性を示す場合と定義した。免疫調節薬及び副腎皮質ステロイドでは、「効果不十分」、「効果減弱」(免疫調節薬のみ)であった被験者又は組み入れ時にこれらの薬剤で治療されても依然として疾患活動性を示す被験者が含まれた。

\*8 抗 TNF $\alpha$  抗体に対する「効果減弱」は以前に臨床的ベネフィットがみられていたが維持療法で症状の再燃がみられた場合と定義した。

\*9 「不耐」は治療に関連した毒性がみられた場合と定義した。

\*10 副腎皮質ステロイドの使用 (免疫調節薬使用の有無とは無関係)。

\*11 免疫調節薬の使用 (副腎皮質ステロイドの有無とは無関係)。

ii) 有効性

導入期

<6週目寛解率及び6週目 CDAI-100 改善率> (主要評価項目)

導入期の主要評価項目である6週目寛解率は、プラセボ群及び本剤群でそれぞれ6.8%及び14.5%であった。調整済み6週目寛解率について、本剤群のプラセボ群に対する投与群間差(両側95%CI)は7.8%(1.2, 14.3)であり、プラセボ群と比べ本剤群で統計学的に有意に高いことが認められた(p=0.0206, CMH検定)。また、本剤群のプラセボ群に対する調整済み相対リスク(両側95%CI)は、2.1(1.1, 4.2)であった。

また、抗TNF $\alpha$ 抗体治療歴の有無別の6週目寛解率は以下のとおりであった。

■6週目寛解率(二重盲検比較試験)(主要評価項目、サブグループ解析)

投与群	—	寛解率 <sup>a)</sup>	プラセボ群との差 <sup>a)</sup>	調整済み相対リスク <sup>a)</sup>	p値 <sup>b)</sup>
ベドリズマブ群	全体	14.5 (9.9, 19.2) #1	7.8 (1.2, 14.3)	2.1 (1.1, 4.2)	0.0206
	抗TNF $\alpha$ 抗体治療歴				
	有 <sup>c)</sup>	11.7 (6.4, 19.2) #2	7.5 (- 7.3, 22.1)	—	—
	無 <sup>c)</sup>	17.4 (10.3, 24.6) #3	8.2 (- 1.4, 17.9)	—	—
プラセボ群	全体	6.8 (2.7, 10.8) #4	—	—	—
	抗TNF $\alpha$ 抗体治療歴				
	有 <sup>c)</sup>	4.2 (0.9, 11.7) #5	—	—	—
	無 <sup>c)</sup>	9.2 (2.7, 15.7) #6	—	—	—

#1は32/220例、#2は13/111例、#3は19/109例、#4は10/148例、#5は3/72例、#6は7/76例

a) % (両側95%信頼区間)

b) 経口副腎皮質ステロイド併用の有無、抗TNF $\alpha$ 抗体治療歴の有無及び/又は免疫調節薬併用の有無を層別因子としたCMH検定による。

c) 抗TNF $\alpha$ 抗体治療歴はIVRSで収集した。

導入期の主要評価項目である6週目CDAI-100改善率は、プラセボ群及び本剤群でそれぞれ25.7%及び31.4%であった。調整済み6週目CDAI-100改善率について、本剤群のプラセボ群に対する投与群間差(両側95%CI)は5.7%(-3.6, 15.0)であり、統計学的に有意な差は認められなかった(p=0.2322, CMH検定)。また、本剤群のプラセボ群に対する調整済み相対リスク(両側95%CI)は1.2(0.9, 1.7)であった。

また、抗TNF $\alpha$ 抗体治療歴の有無別の6週目CDAI-100改善率は以下のとおりであった。

■6週目CDAI-100改善率(二重盲検比較試験)(主要評価項目、サブグループ解析)

投与群	—	改善率 <sup>a)</sup>	プラセボ群との差 <sup>a)</sup>	調整済み相対リスク <sup>a)</sup>	p値 <sup>b)</sup>
ベドリズマブ群	全体	31.4 (25.2, 37.5) #1	5.7 (-3.6, 15.0)	1.2 (0.9, 1.7)	0.2322
	抗TNF $\alpha$ 抗体治療歴				
	有 <sup>c)</sup>	20.7 (13.2, 28.3) #2	-0.1 (-12.1, 11.9)	—	—
	無 <sup>c)</sup>	42.2 (32.9, 51.5) #3	11.9 (-1.9, 25.8)	—	—
プラセボ群	全体	25.7 (18.6, 32.7) #4	—	—	—
	抗TNF $\alpha$ 抗体治療歴				
	有 <sup>c)</sup>	20.8 (11.5, 30.2) #5	—	—	—
	無 <sup>c)</sup>	30.3 (19.9, 40.6) #6	—	—	—

#1は69/220例、#2は23/111例、#3は46/109例、#4は38/148例、#5は15/72例、#6は23/76例

a) % (両側95%信頼区間)

b) 経口副腎皮質ステロイド併用の有無、抗TNF $\alpha$ 抗体治療歴の有無及び/又は免疫調節薬併用の有無を層別因子としたCMH検定による。

c) 抗TNF $\alpha$ 抗体治療歴はIVRSで収集した。

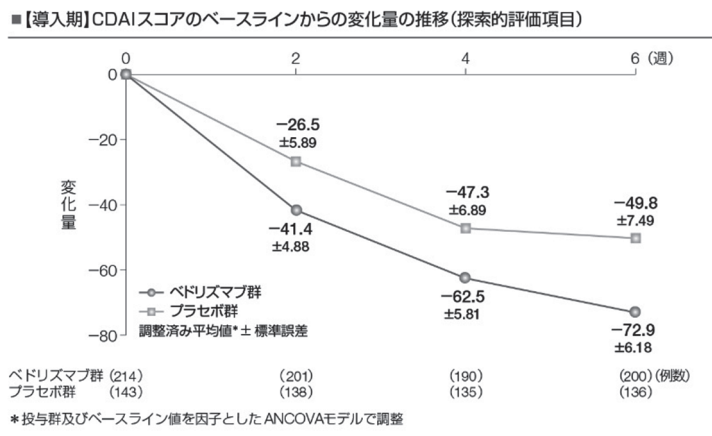
<6週目のCRP値のベースラインからの変化量> (副次評価項目)

導入期の副次評価項目である6週目のCRP値のベースラインからの変化量の平均値は、プラセボ群及び本剤群でそれぞれ-0.36mg/dL及び-0.29mg/dLであり、投与群間で統計学的に有意な差はみられなかった (p=0.9288、Wilcoxon順位和検定)。

<CDAI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)

導入期の探索的評価項目である導入試験のModified ITT解析対象集団\*のCDAIスコアのベースラインからの変化量の推移は、以下のとおりであった。

※導入試験のITT解析対象集団のうち、対象となる評価項目についてベースライン時(0週目)に評価され、かつベースライン後の評価が少なくとも1回行われた被験者



維持期

<52週目寛解率> (主要評価項目)

維持期の主要評価項目である52週目寛解率は、プラセボ群、本剤 Q8W 群でそれぞれ 21.6%、39.0%であった。調整済み52週目寛解率について、本剤 Q8W 群のプラセボ群に対する投与群間差(両側 95% CI)は 17.4% (7.3, 27.5)であり、プラセボ群に対する優越性が検証された (p=0.0007、CMH 検定)。本剤 Q8W 群のプラセボ群に対する調整済み相対リスク (両側 95% CI) は 1.8 (1.3, 2.6)であった。

また、抗 TNFα 抗体治療歴の有無別の 52 週目寛解率は以下のとおりであった。

■52週目寛解率(二重盲検比較試験)(主要評価項目、サブグループ解析)

投与群	—	寛解率 <sup>a)</sup>	プラセボ群との差 <sup>a)</sup>	調整済み相対リスク <sup>a)</sup>	p 値 <sup>b)</sup>
ベドリスマブ Q8W 群	全体	39.0 (31.3, 46.7) #1	17.4 (7.3, 27.5)	1.8 (1.3, 2.6)	0.0007
	抗 TNFα 抗体治療歴				
	有 <sup>c)</sup>	29.5 (20.0, 39.1) #2	12.5 (-0.1, 25.0)	—	—
無 <sup>c)</sup>	51.5 (39.5, 63.6) #3	24.8 (8.9, 40.6)	—	—	
プラセボ群	全体	21.6 (15.1, 28.1) #4	—	—	—
	抗 TNFα 抗体治療歴				
	有 <sup>c)</sup>	17.1 (8.9, 25.2) #5	—	—	—
無 <sup>c)</sup>	26.8 (16.5, 37.1) #6	—	—	—	

#1 は 60/154 例、#2 は 26/88 例、#3 は 34/66 例、#4 は 33/153 例、#5 は 14/82 例、#6 は 19/71 例

a) % (両側 95%信頼区間)

b) 経口副腎皮質ステロイド併用の有無、抗 TNFα 抗体治療歴の有無及び/又は免疫調節薬併用の有無、並びに導入期のコホート (コホート 1 又はコホート 2) を層別因子とした CMH 検定による。

c) 抗 TNFα 抗体治療歴は IVRS で収集した。

#### <52 週目 CDAI-100 改善率> (副次評価項目)

維持期の副次評価項目である 52 週目 CDAI-100 改善率は、プラセボ群、本剤 Q8W 群でそれぞれ 30.1%、43.5%であった。調整済み 52 週目 CDAI-100 改善率について、本剤 Q8W 群のプラセボ群に対する投与群間差 (両側 95%CI) は 13.4% (2.8, 24.0) であり、プラセボ群に比べて統計学的に有意に高かった ( $p=0.0132$ 、CMH 検定)。本剤 Q8W 群のプラセボ群に対する調整済み相対リスク (両側 95%CI) は 1.4 (1.1, 1.9) であった。

#### <52 週目ステロイドフリー寛解率> (副次評価項目)

「維持試験の ITT 解析対象集団」の 52~54%の被験者が維持期の開始時点で副腎皮質ステロイドを使用していた。維持期の副次評価項目であるこれらの被験者における 52 週目ステロイドフリー寛解率は、プラセボ群、本剤 Q8W 群でそれぞれ 15.9%、31.7%であった。調整済み 52 週目ステロイドフリー寛解率について、本剤 Q8W 群のプラセボ群に対する投与群間差 (両側 95%CI) は 15.9% (3.0, 28.7) であり、プラセボ群に比べて統計学的に有意に高かった ( $p=0.0154$ 、CMH 検定)。本剤 Q8W 群のプラセボ群に対する調整済み相対リスク (両側 95%CI) は 2.0 (1.1, 3.6) であった。

#### <持続寛解率> (副次評価項目)

維持期の副次評価項目である規定の来院の 80%以上 (52 週目を含む) で寛解を達成した割合 (持続寛解率) は、プラセボ群、本剤 Q8W 群でそれぞれ 14.4%、21.4%であった。調整済み 52 週目持続寛解率について、本剤 Q8W 群のプラセボ群に対する投与群間差 (両側 95%CI) は 7.2% (-1.5, 16.0) であり、プラセボ群との間に統計学的に有意な差はみられなかった ( $p=0.1036$ 、CMH 検定)。本剤 Q8W 群のプラセボ群に対する調整済み相対リスク (両側 95%CI) は 1.5 (0.9, 2.4) であった。

#### <52 週目 CDAI-100 持続改善率> (探索的評価項目)

維持期の探索的評価項目である規定の来院の 80%以上 (52 週目を含む) で CDAI-100 改善を達成した割合 (CDAI-100 持続改善率) は、プラセボ群及び本剤 Q8W 群でそれぞれ 21.6%、33.1%であった。調整済み 52 週目 CDAI-100 持続改善率について、本剤 Q8W 群のプラセボ群に対する投与群間差 (両側 95%CI) は 11.5% (1.7, 21.3) であり、プラセボ群に比べて統計学的に有意に高かった ( $p=0.0209$ 、CMH 検定)。本剤 Q8W 群のプラセボ群に対する調整済み相対リスク (両側 95%CI) は 1.5 (1.1, 2.2) であった。

### iii) 安全性

#### <導入期>

副作用の発現頻度は、コホート1のプラセボ群、ベドリズマブ群及びコホート2でそれぞれ20.9% (31/148例)、23.2% (51/220例) 及び22.1% (165/747例) であった。このうち、コホート1のベドリズマブ群における主な副作用は頭痛4.1% (9/220例)、悪心2.3% (5/220例)、疲労2.3% (5/220例)、関節痛2.3% (5/220例) であった。

#### ■主な副作用 (いずれかの投与群で3%以上発現)

SOC PT	コホート1		コホート2	ベドリズマブ 合計 n=967
	プラセボ n=148	ベドリズマブ n=220	ベドリズマブ n=747	
副作用発現例数	31 (20.9)	51 (23.2)	165 (22.1)	216 (22.3)
胃腸障害	11 (7.4)	12 (5.5)	52 (7.0)	64 (6.6)
悪心	7 (4.7)	5 (2.3)	25 (3.3)	30 (3.1)
神経系障害	5 (3.4)	13 (5.9)	39 (5.2)	52 (5.4)
頭痛	4 (2.7)	9 (4.1)	27 (3.6)	36 (3.7)

数字は例数、( ) 内は%

事象名：MedDRA/J ver. 20.0

また、投与中止に至った副作用は、コホート1のプラセボ群で1例(クローン病1例)、コホート1のベドリズマブ群で3例(痒疹が1例、浮動性めまい、湿疹及び錯感覚が1例、並びに関節痛及び発熱が1例)、コホート2で9例(浮動性めまい、疲労、頭痛、倦怠感、悪心及び錯感覚を発現した1例、悪心及び嘔吐を発現した1例、並びに口腔ヘルペス、肛門膿瘍、注入に伴う反応、肝細胞損傷、肺炎、毛包炎及びクローン病が各1例)にみられた。

重篤な副作用は、コホート1のベドリズマブ群で3例(クローン病、霧視及び腎仙痛が各1例)、コホート2で4例(肛門膿瘍、注入に伴う反応及び肺炎が各1例、クローン病、肝細胞損傷及び肺塞栓症が1例)にみられた。

#### <維持期>

副作用の発現頻度は、プラセボ群、ベドリズマブ Q8W 群及びベドリズマブ Q4W 群でそれぞれ33.3% (51/153例)、40.9% (63/154例) 及び40.9% (63/154例) であった。このうち、ベドリズマブ Q8W 群における主な副作用は悪心5.8% (9/154例)、頭痛3.9% (6/154例)、疲労3.2% (5/154例) であった。

また、投与中止に至った副作用は、プラセボ群で2例(クローン病2例)、ベドリズマブ Q8W 群で3例(クローン病、細菌性敗血症及び末梢性浮腫が各1例)、ベドリズマブ Q4W 群で4例(筋骨格硬直及び錯感覚を発現した1例、並びに潜伏結核、直腸膿瘍及び多発性関節炎が各1例)にみられた。

重篤な副作用は、プラセボ群で4例(クローン病3例、医療機器関連感染及び創傷感染を発現した1例)、ベドリズマブ Q8W 群で5例(肛門膿瘍1例、細菌性敗血症1例、クローン病1例、末梢性浮腫1例、クローン病及び敗血症を発現した1例)、ベドリズマブ Q4W 群で6例(感染性下痢1例、消化管感染1例、肛門膿瘍1例、潜伏結核1例、直腸膿瘍1例、虫垂炎1例)にみられた。副作用による死亡例は、治験期間中で2例[ITT解析対象集団で、クローン病及び敗血症(同一被験者に発現、ベドリズマブ Q8W 群)が1例、非ITT解析対象集団で、敗血症性ショック(ベドリズマブ Q4W 群)が1例]にみられた。

なお、ITT解析対象集団及び非ITT解析対象集団における主な副作用(いずれかの投与群で3%以上発現)は以下のとおりであった。

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。」

SOC PT	ITT 解析対象集団			非 ITT 解析対象集団		合計
	プラセボ n=153	ベドリズマブ Q8W n=154	ベドリズマブ Q4W n=154	プラセボ n=148	ベドリズマブ Q4W n=506	ベドリズマブ n=814
副作用発現例数	51 (33.3)	63 (40.9)	63 (40.9)	45 (30.4)	191 (37.7)	317 (38.9)
胃腸障害	22 (14.4)	20 (13.0)	19 (12.3)	18 (12.2)	53 (10.5)	92 (11.3)
悪心	7 (4.6)	9 (5.8)	10 (6.5)	8 (5.4)	19 (3.8)	38 (4.7)
クローン病	7 (4.6)	4 (2.6)	5 (3.2)	5 (3.4)	12 (2.4)	21 (2.6)
一般・全身障害および 投与部位の状態	18 (11.8)	11 (7.1)	18 (11.7)	10 (6.8)	34 (6.7)	63 (7.7)
疲労	6 (3.9)	5 (3.2)	5 (3.2)	2 (1.4)	12 (2.4)	22 (2.7)
発熱	4 (2.6)	2 (1.3)	8 (5.2)	4 (2.7)	9 (1.8)	19 (2.3)
感染症および寄生虫症	15 (9.8)	18 (11.7)	23 (14.9)	14 (9.5)	78 (15.4)	119 (14.6)
ウイルス性上気道感染	1 (0.7)	2 (1.3)	4 (2.6)	2 (1.4)	16 (3.2)	22 (2.7)
筋骨格系および結合組 織障害	13 (8.5)	11 (7.1)	12 (7.8)	11 (7.4)	33 (6.5)	56 (6.9)
関節痛	6 (3.9)	4 (2.6)	4 (2.6)	4 (2.7)	11 (2.2)	19 (2.3)
神経系障害	16 (10.5)	16 (10.4)	15 (9.7)	9 (6.1)	35 (6.9)	66 (8.1)
頭痛	12 (7.8)	6 (3.9)	11 (7.1)	6 (4.1)	17 (3.4)	34 (4.2)

数字は例数、( )内は%

事象名：MedDRA/J ver. 20.0

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 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海外成績Ⅱ（第Ⅲ相：導入検証試験：C13011 試験）[外国人データ] <sup>15, 16)</sup>

目的	中等症又は重症のクローン病患者を対象にベドリズマブの導入療法における有効性、安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、無作為割付、二重盲検、プラセボ対照試験
試験の種類	海外第Ⅲ相 導入検証試験
対象	中等症又は重症のクローン病患者で、副腎皮質ステロイド、免疫調節薬〔アザチオプリン（AZA）、6-メルカプトプリン（6-MP）* <sup>1</sup> 又はメトトレキサート（MTX）* <sup>1</sup> 〕又は抗腫瘍壊死因子α（TNFα）抗体のうち、少なくとも1剤について治療失敗歴を有する者* <sup>2</sup>
例数	416例
主な選択基準	<p>(1) 組み入れ前7日以内のCDAIスコアが220以上400以下と定義される中等症又は重症の活動期のクローン病であることが確認され、かつ以下のいずれかに該当する者。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・スクリーニング期間中のCRP値が0.287mg/dLを超える者。</li> <li>・組み入れ前4ヵ月以内に実施した大腸内視鏡検査で、非吻合部潰瘍（直径0.5cm超）が3ヵ所以上にみられる者、又はクローン病に特徴的なアフタ性潰瘍が10cm以上の範囲にわたって10ヵ所以上にみられる者。</li> <li>・スクリーニング前4ヵ月以内にCTエンテログラフィー、MRエンテログラフィー、小腸X線造影検査又はカプセル内視鏡検査でクローン病に特徴的な潰瘍の所見（アフタでは不十分）がみられ、かつスクリーニング期間中の便中カルプロテクチンが250µg/gを超える者（狭窄前拡張を伴う過去の器質的狭窄又は小腸狭窄を有する者は除く）。</li> </ul> <p>(2) 過去5年間に、少なくとも以下の1剤について、効果不十分、効果減弱又は不耐であった者。</p> <p>免疫調節薬*<sup>1</sup>、抗TNFα抗体*<sup>2</sup>、副腎皮質ステロイド（米国以外）*<sup>3</sup></p> <p>※1・AZA（1.5mg/kg以上）又は6-MP*<sup>1</sup>（0.75mg/kg以上）を8週間投与したにもかかわらず、持続的に疾患活動性を示す徴候及び症状がみられた場合。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・MTX*<sup>1</sup>（1週間あたり12.5mg以上）を8週間投与したにもかかわらず、持続的に疾患活動性を示す徴候及び症状がみられた場合。</li> <li>・少なくとも1剤の免疫調節薬で、悪心／嘔吐、腹痛、膵炎、肝機能検査異常、リンパ球減少、TPMT遺伝子変異又は感染症等に起因する不耐がみられた場合。</li> </ul> <p>※2 以下のいずれか1剤で、4週間の導入療法を実施したにもかかわらず、持続的に疾患活動性を示す徴候及び症状がみられた場合。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・インフリキシマブ5mg/kgを2週間以上の間隔をあけて2回静脈内点滴投与。</li> <li>・アダリムマブ80mgを皮下投与後、2週間以上の間隔をあけて同40mgを皮下投与。</li> <li>・セルトリズマブペゴル*<sup>1</sup>400mgを2週間以上の間隔をあけて2回皮下投与。</li> <li>・効果を認めた後の維持療法中に症状の再燃がみられた場合（投与中止した場合の症状の再燃は該当しない）。</li> <li>・少なくとも1剤の抗TNFα抗体で、投与時反応、脱髄疾患、うっ血性心不全又は感染症等に起因する不耐がみられた場合。</li> </ul> <p>※3・導入療法として、プレドニゾン*<sup>1</sup>30mg/日の2週間経口投与又は1週間静脈内点滴投与に相当する治療を4週間実施したにもかかわらず、持続的に疾患活動性を示す徴候及び症状がみられた場合。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・プレドニゾン*<sup>1</sup>10mg/日の経口投与に相当する投与量未満への漸減を2回失敗した場合。</li> <li>・副腎皮質ステロイドについて、クッシング症候群、骨減少症／骨粗鬆症、高血糖、不眠症又は感染症等に起因する不耐がみられた場合。</li> </ul> <p style="text-align: right;">等</p>

<p>主な除外基準</p>	<p>(1) スクリーニング検査時に腹部膿瘍がある者。</p> <p>(2) 組み入れ前 30 日以内に基礎疾患治療を目的とした以下のいずれかの薬剤の投与を受けた者。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・本治験で許容されている製剤以外の非生物学的製剤（シクロスポリン、サリドマイド等）</li> <li>・治験用の非生物学的製剤</li> <li>・既承認の非生物学的製剤の治験での使用</li> <li>・アダリムマブ</li> </ul> <p>(3) 組み入れ前 60 日以内に以下のいずれかの薬剤の投与を受けた者。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・インフリキシマブ</li> <li>・セルトリズマブペゴル</li> <li>・他の治験用又は既承認の生物学的製剤（眼内注射等、IBD 以外の疾患に対する局所投与は除く）</li> </ul> <p>(4) ナタリズマブ、エファリズマブ又はリツキシマブの投与歴がある者。</p> <p>(5) 組み入れ前 2 週以内に 5-ASA 又は副腎皮質ステロイドの注腸剤／坐剤を使用した者。</p> <p style="text-align: right;">等</p>
<p>投与方法・投与量及び投与期間</p>	<p>被験者をプラセボ群又はベドリズマブ 300mg 群に 1 : 1 の割合で無作為割付し、治験薬を二重盲検下で 0、2 及び 6 週目に静脈内点滴投与した。</p> <div style="text-align: center;"> </div>
<p>主要評価項目</p>	<p>抗 TNF<math>\alpha</math> 抗体治療失敗歴ありの被験者における 6 週目寛解率*<sup>3</sup></p>
<p>副時評価項目</p>	<p>被験者全体における 6 週目寛解率*<sup>3</sup>、抗 TNF<math>\alpha</math> 抗体治療失敗歴ありの被験者及び被験者全体における 10 週目寛解率*<sup>3</sup>、抗 TNF<math>\alpha</math> 抗体治療失敗歴ありの被験者及び被験者全体における持続寛解率*<sup>4</sup>、抗 TNF<math>\alpha</math> 抗体治療失敗歴ありの被験者における 6 週目 CDAI-100 改善率*<sup>5</sup></p>
<p>探索的評価項目</p>	<p>抗 TNF<math>\alpha</math> 抗体治療歴なしの被験者における 6 週目／10 週目寛解率*<sup>3</sup>、6 週目 CDAI-100 改善率*<sup>5</sup>、被験者全体における 6 週目 CDAI-100 改善率*<sup>5</sup>、抗 TNF<math>\alpha</math> 抗体治療失敗歴ありの被験者及び被験者全体における 10 週目 CDAI-100 改善率*<sup>5</sup>、ベースラインの CRP 値別の 6 週目寛解率*<sup>3</sup>、6 週目／10 週目の CRP 値のベースラインからの変化量、CDAI スコアのベースラインからの変化量の推移、CDAI スコアと HBI スコアとの相関関係</p> <p style="text-align: right;">等</p>
<p>安全性</p>	<p>有害事象、重篤な有害事象、バイタルサイン、臨床検査成績（血液学的検査、血液生化学検査、血液凝固系検査及び尿検査）、免疫原性（AVA）及び心電図</p>

解析計画	<p>(1) 主要評価項目の解析</p> <p>「ITT 解析対象集団」*6を対象として、抗 TNF<math>\alpha</math> 抗体治療失敗歴ありの被験者における 6 週目寛解率について、CMH 検定を用いて層別因子（経口副腎皮質ステロイド併用の有無及び免疫調節薬併用の有無）で調整を行い、p 値、投与群間差及びその両側 95% CI を算出した。</p> <p>(2) 副次評価項目の解析</p> <p>被験者全体における寛解率及び持続寛解率について、CMH 検定を用いて層別因子（抗 TNF<math>\alpha</math> 抗体治療失敗歴の有無、経口副腎皮質ステロイド併用の有無及び免疫調節薬併用の有無）で調整を行い、p 値、投与群間差及びその両側 95% CI を算出した。抗 TNF<math>\alpha</math> 抗体治療失敗歴ありの被験者における寛解率、持続寛解率及び CDAI-100 改善率については、CMH 検定を用いて層別因子（経口副腎皮質ステロイド併用の有無及び免疫調節薬併用の有無）で調整を行い、p 値、投与群間差及びその両側 95% CI を算出した。被験者全体における 6 週目寛解率についての検定は、主要評価項目が有意の場合にのみ実施することとした。抗 TNF<math>\alpha</math> 抗体治療失敗歴ありの被験者及び被験者全体における 10 週目寛解率についての検定は、被験者全体における 6 週目寛解率が有意な場合のみ実施することとした。残りの副次評価項目についても、解析順序が 1 つ前の副次評価項目が有意な場合にのみ検定することとした。また、10 週目寛解率及び持続寛解率の抗 TNF<math>\alpha</math> 抗体治療失敗歴ありの被験者及び被験者全体における検定には、Hochberg 法を適用した。</p>
------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

\*1 クロウン病に対しては本邦未承認（2022 年 3 月現在）

\*2 効果不十分、効果減弱又は不耐

\*3 CDAI スコアが 150 以下

\*4 6 及び 10 週目の両時点で、CDAI スコアが 150 以下

\*5 CDAI スコアがベースラインから 100 ポイント以上減少

\*6 無作為割付され、二重盲検下で治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者

i) 患者背景

項目	カテゴリ	抗 TNF $\alpha$ 抗体治療失敗歴ありの被験者			全体		
		プラセボ n=157	ベドリズマブ n=158	合計 n=315	プラセボ n=207	ベドリズマブ n=209	合計 n=416
性別 [例数 (%) ]	男性	62 (39)	68 (43)	130 (41)	89 (43)	91 (44)	180 (43)
	女性	95 (61)	90 (57)	185 (59)	118 (57)	118 (56)	236 (57)
人種 [例数 (%) ]	白人	142 (90)	143 (91)	285 (90)	186 (90)	188 (90)	374 (90)
	黒人	5 (3)	4 (3)	9 (3)	5 (2)	4 (2)	9 (2)
	アジア人	3 (2)	5 (3)	8 (3)	9 (4)	9 (4)	18 (4)
	その他	7 (4)	5 (3)	12 (4)	7 (3)	6 (3)	13 (3)
	報告なし	0	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (<1)	2 (<1)
民族 [例数 (%) ]	ヒスパニック又は ラテン系	2 (1)	3 (2)	5 (2)	4 (2)	4 (2)	8 (2)
	非ヒスパニック 又は非ラテン系	152 (97)	154 (97)	306 (97)	199 (96)	204 (98)	403 (97)
	報告なし	3 (2)	1 (<1)	4 (1)	4 (2)	1 (<1)	5 (1)
年齢 (歳) *1	平均値 (標準偏差)	38.4 (13.81)	38.7 (12.15)	38.6 (12.98)	37.1 (13.15)	38.6 (12.14)	37.9 (12.66)
年齢 (歳) [例数 (%) ]	<35	72 (46)	64 (41)	136 (43)	105 (51)	88 (42)	193 (46)
	$\geq 35$	85 (54)	94 (59)	179 (57)	102 (49)	121 (58)	223 (54)
	<65	152 (97)	155 (98)	307 (97)	202 (98)	206 (99)	408 (98)
	$\geq 65$	5 (3)	3 (2)	8 (3)	5 (2)	3 (1)	8 (2)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	平均値 (標準偏差)	24.8 (6.32)	24.1 (5.38)	24.5 (5.87)	24.6 (6.13)	24.0 (5.13)	24.3 (5.65)
地域 [例数 (%) ]	北米	90 (57)	84 (53)	174 (55)	95 (46)	102 (49)	197 (47)
	西/北ヨーロッパ	32 (20)	33 (21)	65 (21)	37 (18)	38 (18)	75 (18)
	中央ヨーロッパ	17 (11)	20 (13)	37 (12)	46 (22)	41 (20)	87 (21)
	東ヨーロッパ	14 (9)	10 (6)	24 (8)	15 (7)	10 (5)	25 (6)
	アジア/オーストラ リア/アフリカ	4 (3)	11 (7)	15 (5)	14 (7)	18 (9)	32 (8)
クローン病の 罹病期間 (年) *2	平均値 (標準偏差)	11.5 (8.09)	11.6 (8.64)	11.6 (8.36)	10.0 (7.98)	10.6 (8.75)	10.3 (8.37)
クローン病の 罹病期間 (年) *2 [例数 (%) ]	<1	1 (<1)	2 (1)	3 (<1)	12 (6)	11 (5)	23 (6)
	$\geq 1$ 、<3	12 (8)	17 (11)	29 (9)	25 (12)	28 (13)	53 (13)
	$\geq 3$ 、<7	39 (25)	42 (27)	81 (26)	52 (25)	52 (25)	104 (25)
	$\geq 7$	105 (67)	97 (61)	202 (64)	118 (57)	118 (56)	236 (57)
ベースラインの CDAI スコア	平均値 (標準偏差)	306.1 (55.43)	316.1 (52.63)	311.1 (54.19)	301.3 (54.97)	313.9 (53.17)	307.7 (54.38)
ベースラインの CDAI スコア [例数 (%) ]	$\leq 330$	107 (68)	99 (63)	206 (65)	148 (71)	132 (63)	280 (67)
	>330	50 (32)	59 (37)	109 (35)	59 (29)	77 (37)	136 (33)

項目	カテゴリ	抗 TNF $\alpha$ 抗体治療失敗歴ありの被験者			全体		
		プラセボ n=157	ベドリズマブ n=158	合計 n=315	プラセボ n=207	ベドリズマブ n=209	合計 n=416
ベースラインの CRP (mg/dL)	平均値 (標準偏差)	1.88 (2.358)	2.07 (2.470)	1.98 (2.413)	1.85 (2.198)	1.90 (2.317)	1.88 (2.256)
ベースラインの CRP (mg/dL) [例数 (%)]	$\leq 0.287$	34 (22)	31 (20)	65 (21)	41 (20)	46 (22)	87 (21)
	$> 0.287, \leq 0.5$	16 (10)	11 (7)	27 (9)	19 (9)	14 (7)	33 (8)
	$> 0.5, \leq 1.0$	31 (20)	37 (23)	68 (22)	42 (20)	48 (23)	90 (22)
	$> 1.0$	76 (48)	79 (50)	155 (49)	105 (51)	101 (48)	206 (50)
ベースラインの 便中カルプロテ クチン ( $\mu\text{g/g}$ )	例数	157	154	311	206	204	410
	平均値 (標準偏差)	1,459.5 (2,475.01)	1,249.2 (2,071.60)	1,355.3 (2,282.93)	1,426.5 (2,357.76)	1,148.1 (1,878.58)	1,288.0 (2,134.79)
ベースラインの 便中カルプロテ クチン ( $\mu\text{g/g}$ ) [例数 (%)]	$\leq 250$	42 (27)	37 (23)	79 (25)	47 (23)	52 (25)	99 (24)
	$> 250, \leq 500$	23 (15)	26 (16)	49 (16)	35 (17)	35 (17)	70 (17)
	$> 500$	92 (59)	91 (58)	183 (58)	124 (60)	117 (57)	241 (58)
	欠測	0	4	4	1	5	6
疾病部位 [例数 (%)]	回腸	20 (13)	21 (13)	41 (13)	29 (14)	33 (16)	62 (15)
	結腸	40 (25)	40 (25)	80 (25)	52 (25)	48 (23)	100 (24)
	回腸及び結腸	97 (62)	97 (61)	194 (62)	126 (61)	128 (61)	254 (61)
	その他	0	0	0	0	0	0
クローン病の手術歴 [例数 (%)]	80 (51)	73 (46)	153 (49)	89 (43)	92 (44)	181 (44)	
瘻形成疾患の既往歴 [例数 (%)]	67 (43)	57 (36)	124 (39)	77 (37)	71 (34)	148 (36)	
ベースラインの 排液性瘻孔 [例数 (%)]	瘻孔あり	18 (11)	19 (12)	37 (12)	25 (12)	25 (12)	50 (12)
	排液性瘻孔の全閉鎖	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
	瘻孔なし	139 (89)	138 (87)	277 (88)	182 (88)	183 (88)	365 (88)
喫煙歴 [例数 (%)]	現在も喫煙	47 (30)	45 (28)	92 (29)	58 (28)	65 (31)	123 (30)
	喫煙歴なし	77 (49)	75 (47)	152 (48)	102 (49)	93 (44)	195 (47)
	過去に喫煙	33 (21)	38 (24)	71 (23)	47 (23)	51 (24)	98 (24)
ベースラインの腸管外合併症 [例数 (%)]	103 (66)	85 (54)	188 (60)	130 (63)	116 (56)	246 (59)	
抗 TNF $\alpha$ 抗体治療歴あり (eCRF) [例数 (%)]	156 (99)	156 (99)	312 (99)	158 (76)	156 (75)	314 (75)	
抗 TNF $\alpha$ 抗体治療失敗歴あり (IVRS) *3 [例数 (%)]	-	-	-	157 (76)	158 (76)	315 (76)	
抗 TNF $\alpha$ 抗体 治療失敗歴あり (eCRF) *4 [例数 (%)]	全体	-	-	-	156 (76)	155 (75)	311 (75)
	効果不十分*5	-	-	-	69 (44)	66 (43)	135 (43)
	効果減弱*6	-	-	-	69 (44)	71 (46)	140 (45)
	不耐*7	-	-	-	18 (12)	18 (12)	36 (12)
免疫調節薬治療 失敗歴があるが 抗 TNF $\alpha$ 抗体 治療失敗歴なし [例数 (%)]	全体	-	-	-	45 (22)	44 (21)	89 (21)
	効果不十分*5	-	-	-	28 (62)	33 (75)	61 (69)
	不耐*7	-	-	-	17 (38)	11 (25)	28 (31)
副腎皮質ステ ロイド治療失 敗歴のみあり [例数 (%)]	全体	-	-	-	5 (2)	9 (4)	14 (3)
	効果不十分*5	-	-	-	5 (100)	8 (89)	13 (93)
	不耐*7	-	-	-	0	1 (11)	1 (7)

項目	カテゴリ	抗 TNF $\alpha$ 抗体治療失敗歴ありの被験者			全体		
		プラセボ n=157	ベドリズマブ n=158	合計 n=315	プラセボ n=207	ベドリズマブ n=209	合計 n=416
ベースラインの 治療薬 [例数 (%)]	副腎皮質 ステロイド*8	85 (54)	86 (54)	171 (54)	108 (52)	110 (53)	218 (52)
	免疫調節薬*9	42 (27)	43 (27)	85 (27)	69 (33)	71 (34)	140 (34)
	副腎皮質ステロイドのみ	61 (39)	62 (39)	123 (39)	72 (35)	73 (35)	145 (35)
	免疫調節薬のみ	18 (11)	19 (12)	37 (12)	33 (16)	34 (16)	67 (16)
	副腎皮質ステロイド 及び免疫調節薬	24 (15)	24 (15)	48 (15)	36 (17)	37 (18)	73 (18)
	副腎皮質ステロイド又は 免疫調節薬の治療なし	54 (34)	53 (34)	107 (34)	66 (32)	65 (31)	131 (31)

治療失敗歴は、「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にのみカウントした。

\*1 年齢は (1+初回投与日-生年月日) /365.25 と定義した。

\*2 クロウン病の罹病期間は (1+初回投与日-診断日) /365.25 と定義した。

\*3 無作為割付時の抗 TNF  $\alpha$  抗体治療失敗歴を IVRS で収集した。

\*4 例数は、eCRF 上で治療失敗歴のある被験者数。被験者の割合の算出では、治療失敗カテゴリが不明であった 2 例を分母に含めなかった。

\*5 抗 TNF $\alpha$  抗体に対する「効果不十分」は、特定の薬剤による導入療法にもかかわらず持続的に疾患活動性を示す場合と定義した。免疫調節薬及び副腎皮質ステロイドに対する「効果不十分」には、「効果不十分」、「効果減弱」(免疫調節薬のみ)であった被験者、又は組み入れ時にこれらの薬剤を投与されていても依然として疾患活動性を示す被験者が含まれる。

\*6 抗 TNF $\alpha$  抗体に対する「効果減弱」は、以前に臨床的ベネフィットがみられていたが維持療法で症状の再燃がみられた場合と定義した。

\*7 「不耐」は治療に関連した毒性がみられた場合と定義した。

\*8 副腎皮質ステロイドの使用 (免疫調節薬併用の有無を問わない)。

\*9 免疫調節薬の使用 (副腎皮質ステロイド併用の有無を問わない)。

## ii) 有効性

### <抗 TNF $\alpha$ 抗体治療失敗歴ありの被験者における 6 週目寛解率> (主要評価項目)

主要評価項目である抗 TNF $\alpha$  抗体治療失敗歴ありの被験者における 6 週目寛解率は、プラセボ群及び本剤群でそれぞれ 12.1%及び 15.2%であった。調整済み 6 週目寛解率について、本剤群のプラセボ群に対する投与群間差 (両側 95% CI) は 3.0% (-4.5, 10.5) であり、統計学的に有意な差は検証されなかった (p=0.4332、CMH 検定)。

また、本剤群のプラセボ群に対する調整済み相対リスク (両側 95% CI) は 1.2 (0.7, 2.2) であった。

### ■ 6 週目寛解率 (二重盲検比較試験)

投与群	寛解率 <sup>a)</sup>	プラセボ群との差 <sup>a)</sup>	調整済み相対リスク <sup>a)</sup>	p 値 <sup>b)</sup>
ベドリズマブ群	15.2 (9.6, 20.8) #1	3.0 (-4.5, 10.5)	1.2 (0.7, 2.2)	0.4332
プラセボ群	12.1 (7.0, 17.2) #2	—	—	—

#1 は 24/158 例、#2 は 19/157 例

a) % (両側 95%信頼区間)

b) 経口副腎皮質ステロイド併用の有無及び免疫調節薬併用の有無を層別因子とした CMH カイ二乗検定による。

### <被験者全体における 6 週目寛解率> (副次評価項目)

副次評価項目である被験者全体における 6 週目寛解率は、プラセボ群及び本剤群でそれぞれ 12.1%及び 19.1%であり、調整済み 6 週目寛解率について、本剤群のプラセボ群に対する投与群間差 (両側 95%CI) は 6.9% (0.1, 13.8) であった。

### <抗 TNF $\alpha$ 抗体治療失敗歴ありの被験者及び被験者全体における 10 週目寛解率 (副次評価項目)>

副次評価項目である抗 TNF $\alpha$  抗体治療失敗歴ありの被験者における 10 週目寛解率は、プラセボ群及び本剤群でそれぞれ 12.1%及び 26.6%であり、調整済み 10 週目寛解率について、本剤群のプラセボ群に対する投与群間差 (両側 95%CI) は 14.4% (5.7, 23.1) であった。

被験者全体における 10 週目寛解率は、プラセボ群及び本剤群でそれぞれ 13.0%及び 28.7%であり、調整済み 10 週目寛解率について、本剤群のプラセボ群に対する投与群間差 (両側 95%CI) は 15.5% (7.8, 23.3) であった。

### <抗 TNF $\alpha$ 抗体治療失敗歴ありの被験者及び被験者全体における持続寛解率> (副次評価項目)

副次評価項目である抗 TNF $\alpha$  抗体治療失敗歴ありの被験者における持続寛解率は、プラセボ群及び本剤群でそれぞれ 8.3%及び 12.0%であり、調整済み持続寛解率について、本剤群のプラセボ群に対する投与群間差 (両側 95%CI) は 3.7% (-2.9, 10.3) であった。

被験者全体での持続寛解率は、プラセボ群及び本剤群でそれぞれ 8.2%及び 15.3%であり、調整済み持続寛解率について、本剤群のプラセボ群に対する投与群間差 (両側 95%CI) は 7.0% (0.9, 13.1) であった。

### <抗 TNF $\alpha$ 抗体治療失敗歴ありの被験者における 6 週目 CDAI-100 改善率> (副次評価項目)

副次評価項目である抗 TNF $\alpha$  抗体治療失敗歴ありの被験者における 6 週目 CDAI-100 改善率は、プラセボ群及び本剤群でそれぞれ 22.3%及び 39.2%であり、調整済み 6 週目 CDAI-100 改善率について、本剤群のプラセボ群に対する投与群間差 (両側 95%CI) は 16.9% (6.7, 27.1) であった。

<抗 TNF $\alpha$  抗体治療歴なしの被験者における 6 週目寛解率> (探索的評価項目)

探索的評価項目である抗 TNF $\alpha$  抗体治療歴なしの被験者における 6 週目寛解率は、プラセボ群及び本剤群でそれぞれ 12.0%及び 31.4%であった。

<抗 TNF $\alpha$  抗体治療歴なしの被験者における 10 週目寛解率> (探索的評価項目)

探索的評価項目である抗 TNF $\alpha$  抗体治療歴なしの被験者における 10 週目寛解率は、プラセボ群及び本剤群でそれぞれ 16.0%及び 35.3%であった。

<抗 TNF $\alpha$  抗体治療歴なしの被験者における 6 週目 CDAI-100 改善率> (探索的評価項目)

探索的評価項目である抗 TNF $\alpha$  抗体治療歴なしの被験者における 6 週目 CDAI-100 改善率は、プラセボ群及び本剤群でそれぞれ 24.0%及び 39.2%であった。

<被験者全体における 6 週目 CDAI-100 改善率> (探索的評価項目)

探索的評価項目である被験者全体における 6 週目 CDAI-100 改善率は、プラセボ群及び本剤群でそれぞれ 22.7%及び 39.2%であった。

<抗 TNF $\alpha$  抗体治療失敗歴ありの被験者及び被験者全体における 10 週目 CDAI-100 改善率> (探索的評価項目)

探索的評価項目である抗 TNF $\alpha$  抗体治療失敗歴ありの被験者における 10 週目 CDAI-100 改善率は、プラセボ群及び本剤群でそれぞれ 24.8%及び 46.8%であった。

また、被験者全体における 10 週目 CDAI-100 改善率は、プラセボ群及び本剤群でそれぞれ 24.2%及び 47.8%であった。

投与群	-	改善率 <sup>a)</sup>	プラセボ群との差 <sup>a)</sup>	調整済み 相対リスク <sup>a)</sup>
ベドリズマブ群	全体	47.8 (41.1, 54.6) #1	23.7 (14.5, 32.9)	2.0 (1.5, 2.6)
	抗 TNF $\alpha$ 治療失敗歴有 <sup>b)</sup>	46.8 (39.1, 54.6) #2	22.0 (11.4, 32.6)	1.9 (1.4, 2.6)
プラセボ群	全体	24.2 (18.3, 30.0) #3	-	-
	抗 TNF $\alpha$ 治療失敗歴有 <sup>b)</sup>	24.8 (18.1, 31.6) #4	-	-

#1 は 100/209 例、#2 は 74/158 例、#3 は 50/207 例、#4 は 39/157 例

a) % (両側 95%信頼区間)

b) 無作為割付時の抗 TNF $\alpha$  抗体治療失敗歴を IVRS で収集した。

<ベースラインの CRP 値別の 6 週目寛解率> (探索的評価項目、サブグループ解析)

探索的評価項目であるベースラインの CRP 値が 0.5mg/dL 超の被験者における 6 週目寛解率は、プラセボ群及び本剤群でそれぞれ 10.9%及び 16.1%であった。

一方、CRP 値が 0.5mg/dL 以下の被験者における 6 週目寛解率は、プラセボ群及び本剤群でそれぞれ 15.0%及び 26.7%であった。



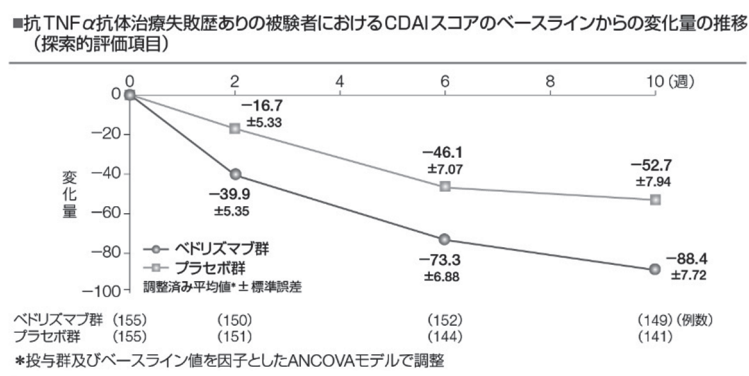
### <6 週目及び 10 週目の CRP 値のベースラインからの変化量> (探索的評価項目)

探索的評価項目である 6 週目の CRP 値のベースラインからの変化量の中央値は、抗 TNF $\alpha$  抗体治療失敗歴ありの被験者では、プラセボ群及び本剤群でそれぞれ 0.00 及び -0.04mg/dL、被験者全体ではそれぞれ 0.00 及び -0.05mg/dL であった。

10 週目の CRP 値のベースラインからの変化量の中央値は、抗 TNF $\alpha$  抗体治療失敗歴ありの被験者では、プラセボ群及び本剤群でそれぞれ 0.03 及び -0.05mg/dL、被験者全体ではそれぞれ 0.02 及び -0.07mg/dL であった。

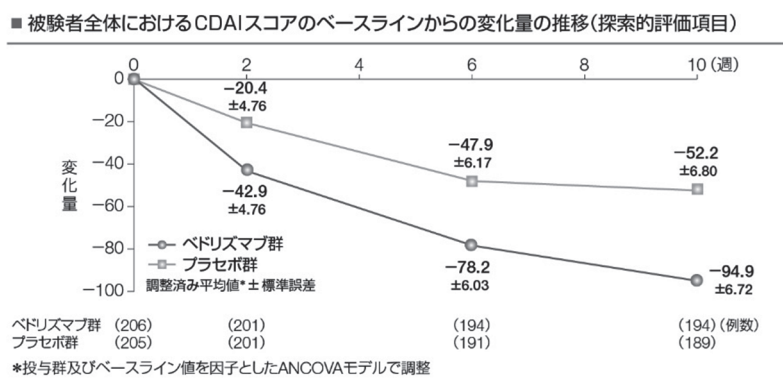
### <抗 TNF $\alpha$ 抗体治療失敗歴ありの被験者における CDAI スコアのベースラインからの変化量の推移> (探索的評価項目)

探索的評価項目である Modified ITT 解析対象集団<sup>※</sup>の抗 TNF $\alpha$  抗体治療失敗歴ありの被験者における CDAI スコアのベースラインからの変化量の推移は、以下のとおりであった。



### <被験者全体における CDAI 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)

探索的評価項目である Modified ITT 解析対象集団<sup>※</sup>の被験者全体における CDAI スコアのベースラインからの変化量の推移は、以下のとおりであった。



### <CDAI スコアと HBI スコアとの相関> (探索的評価項目)

探索的評価項目である Modified ITT 解析対象集団<sup>※</sup>のうち抗 TNF $\alpha$  抗体治療失敗歴ありの被験者の CDAI スコアと HBI スコアの相関係数は、ベースラインで 0.55、6 週目で 0.82、10 週目で 0.80 であった。

※無作為割付され、治療薬を少なくとも 1 回投与された被験者のうち、対象となる評価項目についてベースラインで評価され、かつ無作為割付け後の評価が行われた被験者。

### iii) 安全性

副作用の発現頻度は、被験者全体のプラセボ群及びベドリズマブ群でそれぞれ 16.4% (34/207 例) 及び 16.3% (34/209 例) であった。このうち、主な副作用（いずれかの投与群で 3%以上発現）は、頭痛 [プラセボ群 3.9% (8/207 例)、ベドリズマブ群 1.9% (4/209 例)] であった。

また、投与中止に至った副作用は、プラセボ群で 1 例（クローン病 1 例）にみられた。

重篤な副作用は、プラセボ群で 1 例（クローン病 1 例）、ベドリズマブ群で 1 例（胃潰瘍 1 例）にみられた。

(承認時資料：2019 年 5 月)

## 2) 安全性試験

### 海外成績（第Ⅲ相：長期投与試験：C13008 試験）[外国人データ]

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マブの長期投与時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
試験の種類	海外第Ⅲ相 長期投与試験
対象	潰瘍性大腸炎又はクローン病患者
例数	潰瘍性大腸炎 894 例 クローン病 1,349 例
主な選択基準	<p>&lt;先行試験（潰瘍性大腸炎：C13006 試験、クローン病：C13007 試験）からの継続被験者の場合&gt;</p> <p>(1) 先行試験で、治験担当医師により忍容性が良好であると判断された者。</p> <p>(2) 本治験の投与開始が、先行試験での治験薬最終投与後 9 週以内（望ましくは 3～5 週以内）である者。</p> <p>&lt;新規潰瘍性大腸炎患者の場合&gt;</p> <p>(1) 治験薬投与開始前 7 日以内の部分 Mayo スコアが 3 以上、9 以下として定義される中等症又は重症の活動期の潰瘍性大腸炎である者。</p> <p>(2) 潰瘍性大腸炎の病変が、直腸から結腸にかけて 15cm 以上に及ぶ者。</p> <p>(3) 過去 5 年間に、少なくとも以下の 1 剤について、効果不十分、効果減弱又は不耐であった者。</p> <p>副腎皮質ステロイド、免疫調節薬、抗 TNF<math>\alpha</math> 抗体</p> <p>&lt;新規クローン病患者の場合&gt;</p> <p>(1) 治験薬投与開始前 7 日以内の HBI スコアが 8 以上、18 以下であり、かつ以下のいずれかを満たす中等症又は重症の活動期のクローン病である者。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・スクリーニング時の CRP が 2.87mg/L 超</li> <li>・スクリーニング前 4 ヶ月以内に実施した大腸内視鏡検査で、非吻合部潰瘍（直径 0.5cm 超）が 3 ヶ所以上にみられる者、又はクローン病に特徴的なアフタ性潰瘍が 10cm 以上の範囲にわたって 10 ヶ所以上にみられる者。</li> <li>・スクリーニング前 4 ヶ月以内に CT エンテログラフィー、MR エンテログラフィー、造影小腸 X 線、又はカプセル内視鏡検査でクローン病に特徴的な潰瘍の所見（アフタでは不十分）がみられ、かつスクリーニング時の便中カルプロテクチンが 250<math>\mu</math>g/g stool 超である者（狭窄前拡張を伴う過去の狭窄又は小腸狭窄を有する者は除外する）。</li> </ul> <p>(2) クローン病の病変が少なくとも回腸又は結腸にみられる者。</p> <p>(3) 過去 5 年間に、少なくとも以下の 1 剤について、効果不十分、効果減弱又は不耐であった者。</p> <p>副腎皮質ステロイド、免疫調節薬、抗 TNF<math>\alpha</math> 抗体</p> <p style="text-align: right;">等</p>
主な除外基準	<p>&lt;先行試験からの継続被験者の場合&gt;</p> <p>潰瘍性大腸炎又はクローン病に対する重要な外科的手術（腸管切除等）が、先行試験参加中若しくは参加後に必要となった者、現時点で必要な者。</p> <p>&lt;新規潰瘍性大腸炎及びクローン病患者の場合&gt;</p> <p>(1) スクリーニング検査時に腹部膿瘍がみられる者。</p> <p>(2) 組み入れ前 30 日以内に下記のいずれかによる基礎疾患治療を受けた者。</p> <p>潰瘍性大腸炎又はクローン病治療のための治験用又は既承認の非生物学的製剤、アダリムマブ</p> <p>(3) 組み入れ前 60 日以内に下記のいずれかの投与を受けた者。</p> <p>インフリキシマブ、セルトリズマブペゴル、他の生物学的製剤（滲出型黄斑変性の治療のための眼内注射等、潰瘍性大腸炎又はクローン病以外の疾患に対する局所投与は除く）</p> <p>(4) ナタリズマブ、エファリズマブ又はリツキシマブの投与を受けたことがある者。</p> <p style="text-align: right;">等</p>
投与方法	ベドリズマブ 300mg を 4 週ごと（Q4W）に、30～60 分かけて静脈内点滴投与した。
評価項目	<p>1. 主要評価項目（安全性）</p> <p>有害事象、重篤な有害事象、他</p> <p>2. リソース活用及び患者報告アウトカム</p> <p>潰瘍性大腸炎及びクローン病関連の主要イベント（入院、手術及び処置）発現 他</p> <p style="text-align: right;">等</p>

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 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。」

## ①安全性

副作用の発現頻度は、全体で 43.6% (978/2,243 例)、潰瘍性大腸炎患者で 39.7% (355/894 例) 及びクローン病患者で 46.2% (623/1,349 例) であった。最も発現頻度が高かったものは、頭痛 6.9% (154/2,243 例) で、次いで鼻咽頭炎 4.9% (110/2,243 例)、上気道感染 4.2% (94/2,243 例)、悪心 4.1% (91/2,243 例)、関節痛 3.9% (88/2,243 例) 及び疲労 3.7% (82/2,243 例) であり、潰瘍性大腸炎患者とクローン病患者で大きな違いはなかった。重篤な副作用は全体で 5.2% (116/2,243 例)、潰瘍性大腸炎で 4.1% (37/894 例) 及びクローン病患者で 5.9% (79/1,349 例) であった。最も多くみられた副作用は、クローン病であり、クローン病患者の 1.0% (14/1,349 例) にみられた。投与中止に至った有害事象の発現頻度は、潰瘍性大腸炎患者で 15% (137/894 例)、クローン病患者で 17.0% (229/1,349 例) であった。ベドリズマブとの因果関係が「関連あり」とされた死亡は 2 例（潰瘍性大腸炎患者 1 例：ウエストナイルウイルス感染、クローン病患者 1 例：肝の悪性新生物）であった。

## ②リソース活用及び患者報告アウトカム

### i) 潰瘍性大腸炎

全体で、133/845 例 (15.7%) に少なくとも 1 つのイベントが発現し、その多くは本治験の最初の 1 年以内 (52 週目まで) の発現であった。52 週目までに、78/845 例 (9.2%) で少なくとも 1 つのイベントが発現し、潰瘍性大腸炎による入院、結腸切除及び潰瘍性大腸炎関連処置がそれぞれ 74 例 (8.8%)、34 例 (4.0%) 及び 36 例 (4.3%) であった。100 週目及び 196 週目までに少なくとも 1 つのイベントが発現した被験者は、それぞれ 27/632 例 (4.3%) 及び 17/371 例 (4.6%) であった。

### ii) クローン病

全体で、331/1,297 例 (25.5%) に少なくとも 1 つのイベントが発現し、その多くは本治験の最初の 1 年以内 (52 週目まで) の発現であった。52 週目までに、209/1,297 例 (16.1%) で少なくとも 1 つのイベントが発現し、クローン病による入院、腸管切除及びクローン病関連処置がそれぞれ 197 例 (15.2%)、58 例 (4.5%) 及び 87 例 (6.7%) であった。100 週目及び 196 週目までに少なくとも 1 つのイベントが発現した被験者は、それぞれ 84/912 例 (9.2%) 及び 25/560 例 (4.5%) 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 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。」

(承認時資料：2018 年 7 月及び 2019 年 5 月)

(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使用成績調査（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本剤長期投与時の安全性及び有効性を評価・検討する。

②使用成績調査（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本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、適切に実施すること。

(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

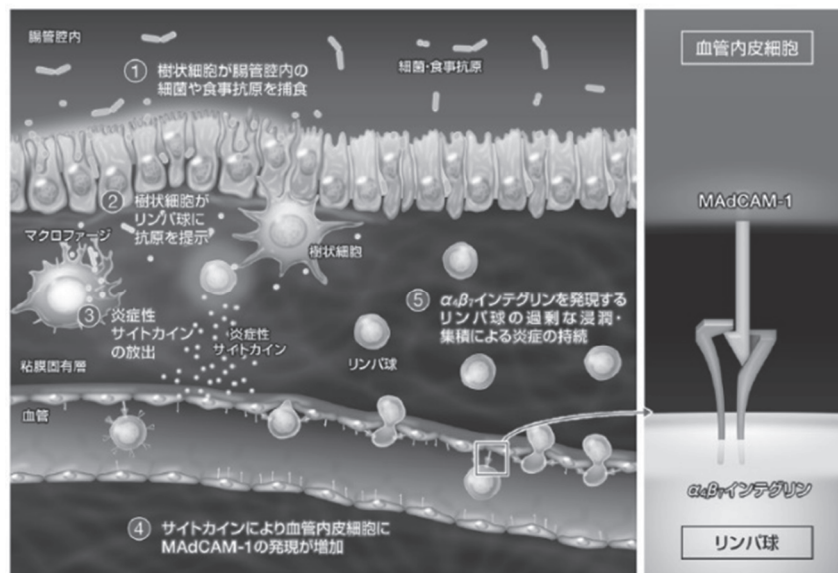
該当しない

### 2. 薬理作用

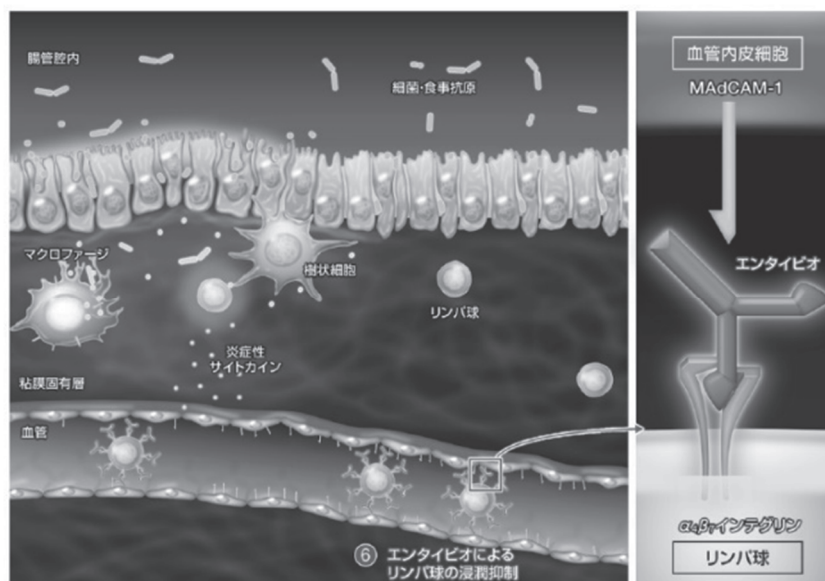
#### (1) 作用部位・作用機序

$\alpha_4\beta_7$  インテグリンはメモリーT リンパ球表面に発現する。 $\alpha_4\beta_7$  インテグリンは、消化管粘膜の血管内皮細胞表面に発現する粘膜アドレシン細胞接着分子-1 (MAdCAM-1) に接着することによって消化管粘膜及び腸管関連リンパ系組織へのリンパ球浸潤を媒介する。ベドリズマブは  $\alpha_4\beta_7$  インテグリンに特異的に結合し、 $\alpha_4\beta_7$  インテグリンと主に消化管に発現する MAdCAM-1 との結合を阻害する一方で、中枢神経、皮膚等多くの臓器に発現する血管細胞接着分子-1 (VCAM-1) との結合は阻害しなかった<sup>17)</sup>。(in vitro)

#### ■炎症性腸疾患の病態



#### ■エンタイビオの作用機序



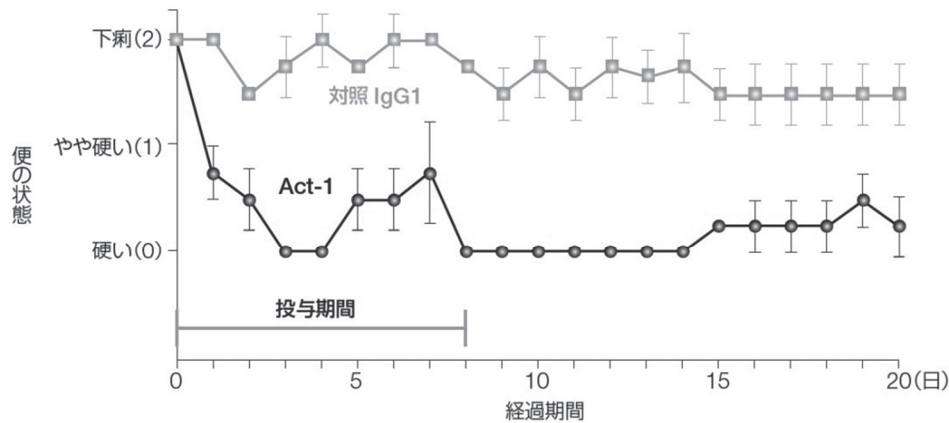
監修：滋賀医科大学 内科学講座（消化器内科） 教授 安藤 朗

## (2) 薬効を裏付ける試験成績

### 1) 大腸炎自然発症サルでの消化管粘膜に対する作用 (サル)<sup>18, 19)</sup>

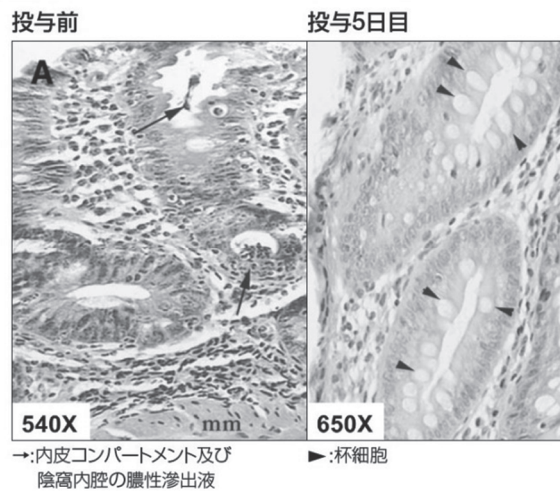
Act-1 ( $\alpha_4\beta_7$  インテグリンに対するマウスモノクローナル抗体でベドリズマブの相同抗体) は、ワタボウシタマリン (慢性大腸炎を自然発症するタマリン類のサル) において下痢の寛解をもたらし、最終投与から 12 日間作用が持続した。さらに、投与前の粘膜生検と比較すると、Act-1 は、炎症活性 (腸粘膜固有層の白血球浸潤) を低減させ、5 日目までに認められた病理的な退行性変化と関連していた。

#### ■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



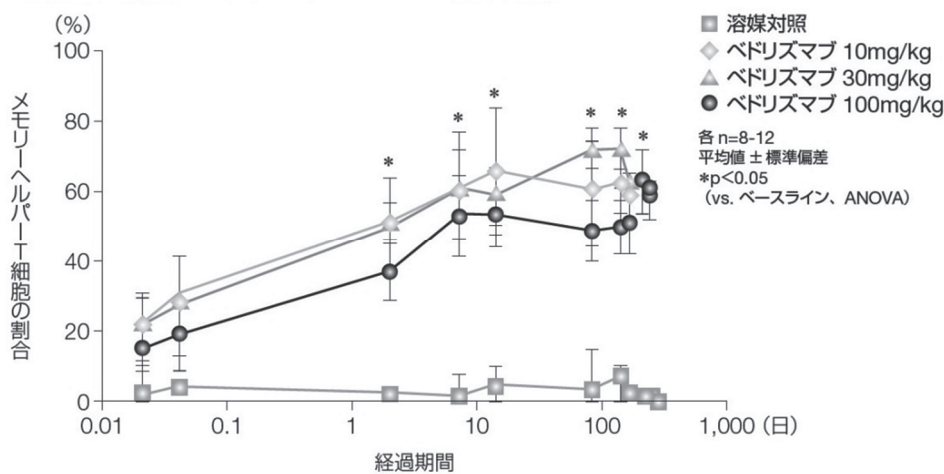
#### [試験方法]

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)<sup>20)</sup>

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

### ■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*)<sup>17, 21)</sup>

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、最も強く結合したのは消化管の組織であった。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。

末梢血中の多くのヒト  $CD4^+$ T 細胞でインテグリンの  $\alpha_4$  鎖及び  $\beta_1$  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 $\mu$ g/mL	2 $\mu$ 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

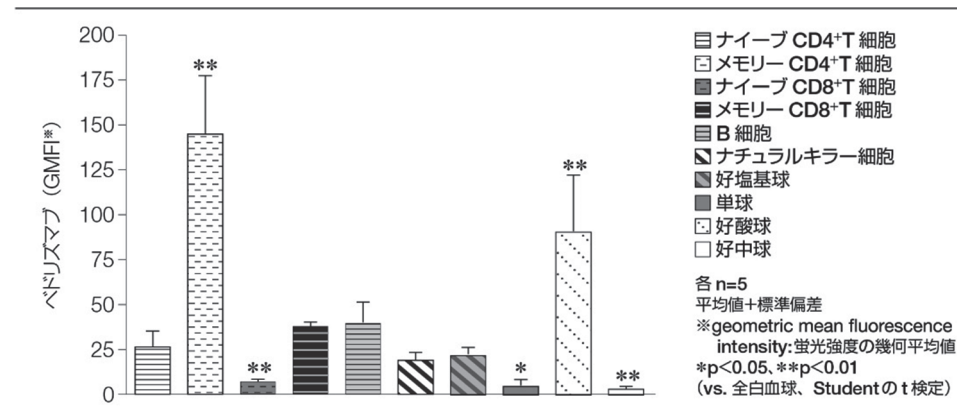
3.3~4.0=非常に強い

### [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

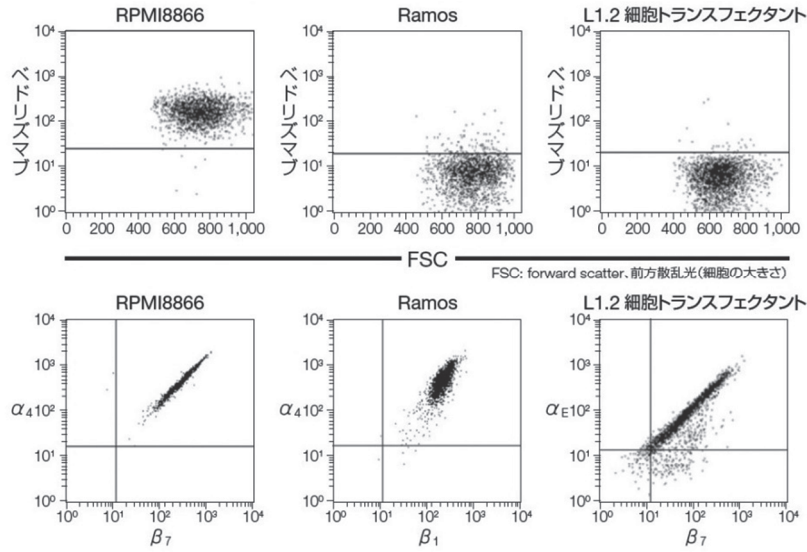
## ■各種ヒト白血球へのベドリズマブの結合



### [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。

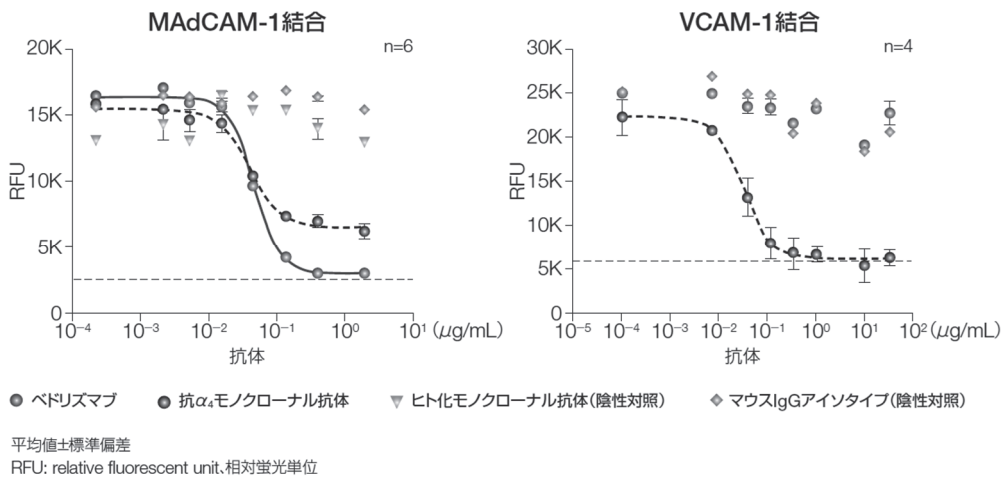
■  $\alpha_4\beta_1$ 、 $\alpha_4\beta_7$ 、 $\alpha_E\beta_7$  インテグリンに対する結合特異性



[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) に対するベドリズマ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



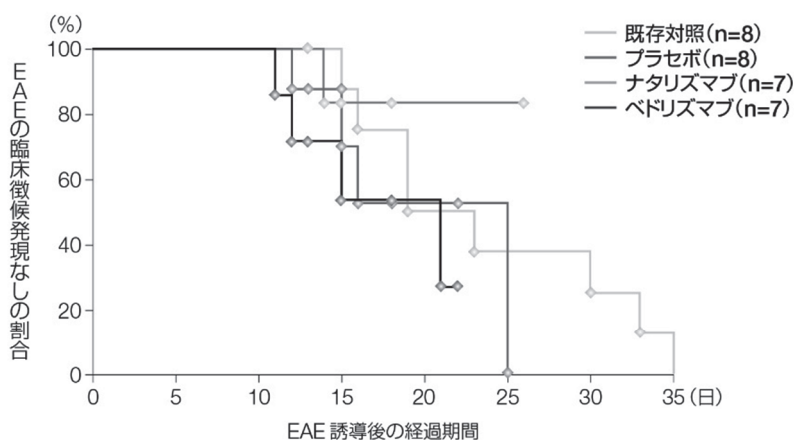
[試験方法]

MAdCAM-1 又は VCAM-1 を固相化したプレートに  $\text{Mn}^{2+}$  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 [ベドリズマブ、抗  $\alpha_4$  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) 中枢神経免疫監視機構への影響 (サル) <sup>22, 23)</sup>

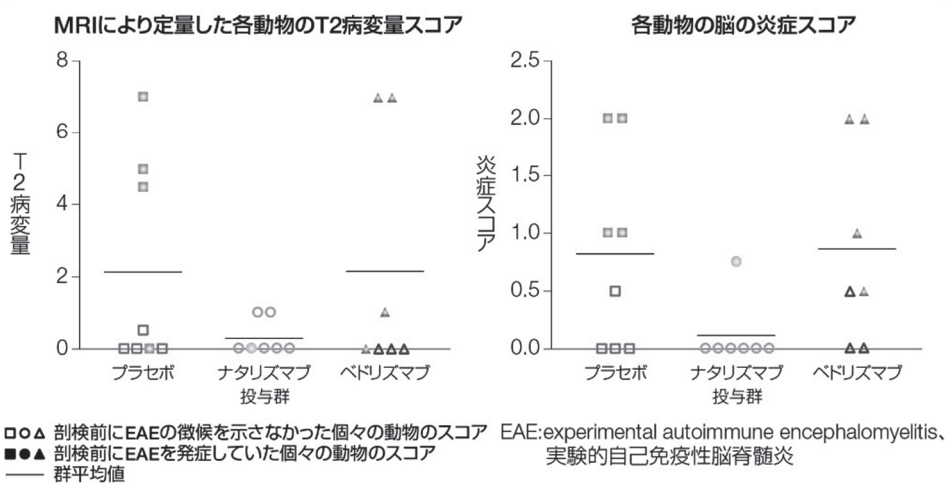
EAE (実験的自己免疫性脳脊髄炎) を誘導したサルにおいて、ベドリズマブは EAE の発症、脳の病変量、炎症の程度のいずれにも影響を及ぼさなかった。

##### ■EAEの臨床徴候発現までの期間



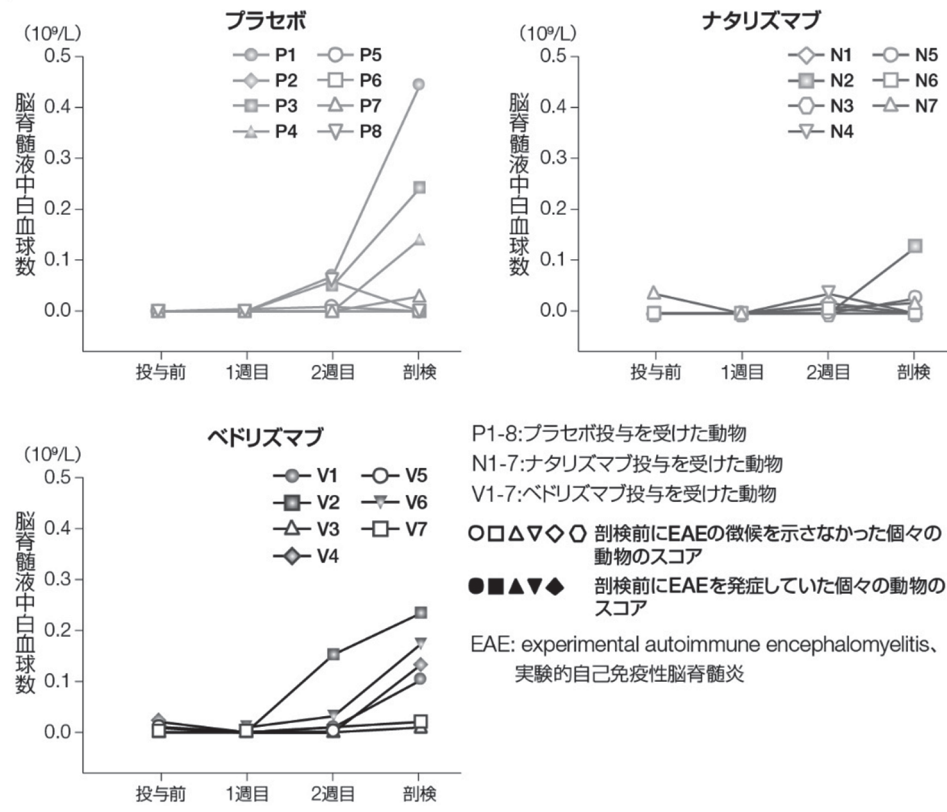
EAE: experimental autoimmune encephalomyelitis、実験的自己免疫性脳脊髄炎

##### ■脳の病変形成阻止を介したEAE発現阻害



注意：本剤の効能又は効果「中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に  
限る）及び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）」

■ 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

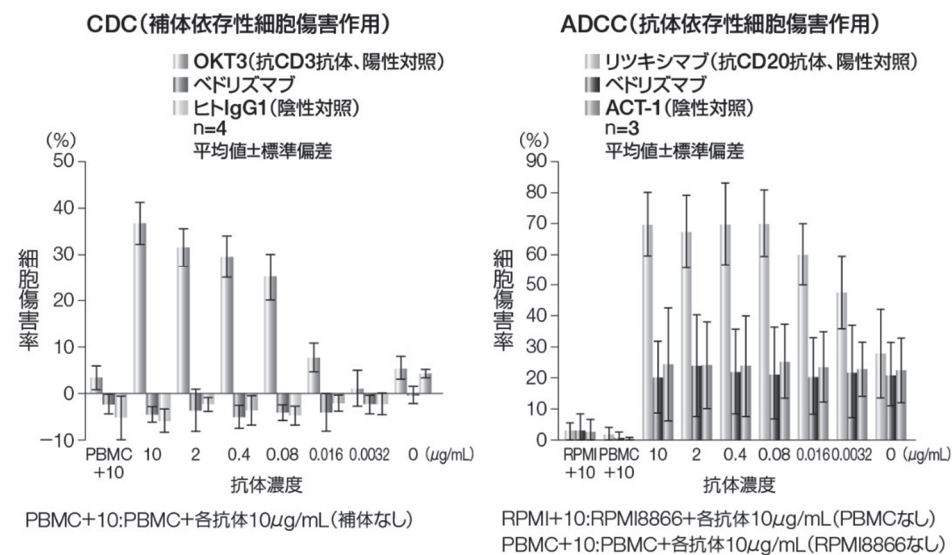
注意：本剤の効能又は効果「中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）及び中等症から重症の活動期クローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）」

## 5) 末梢血リンパ球への影響 (*in vitro*)<sup>24)</sup>

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。

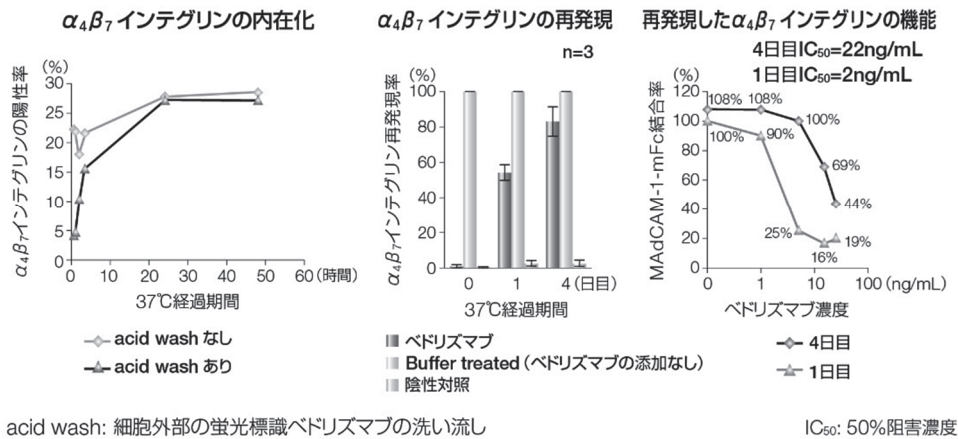
### ■ CDC 及び ADCC への影響



### [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<sup>+</sup>  $\alpha_4\beta_7$  インテグリン<sup>+</sup>) 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ム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、ベドリズムブ/ $\alpha_4\beta_7$  インテグリン複合体の内在化を評価した。さらに、ベドリズム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 及びベドリズム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。

6) ベドリズムブの標的細胞種 (*in vitro*)

ベドリズム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、ベドリズム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 $\mu$ g/mL)、NS0株を用いたベドリズムブ (5及び20 $\mu$ g/mL)、並びにCHO細胞を用いたベドリズムブ (2及び20 $\mu$ g/mL)の結合パターンを検討した。

(承認時資料：2018年7月)

7) 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*)

ベドリズムアブは、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ムアブの結合親和性

	B リンパ球				メモリーCD4T リンパ球			
	EC <sub>50</sub>		IC <sub>50</sub>		EC <sub>50</sub>		IC <sub>50</sub>	
	µg/mL	nM	µg/mL	nM	µg/mL	nM	µg/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】

ベドリズムアブ及び 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、ベドリズムアブの種間の交差反応性を評価した。ベドリズムアブ及び 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。

(承認時資料：2018年7月)

(3) 作用発現時間・持続時間

該当しない

## 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<sup>25)</sup>

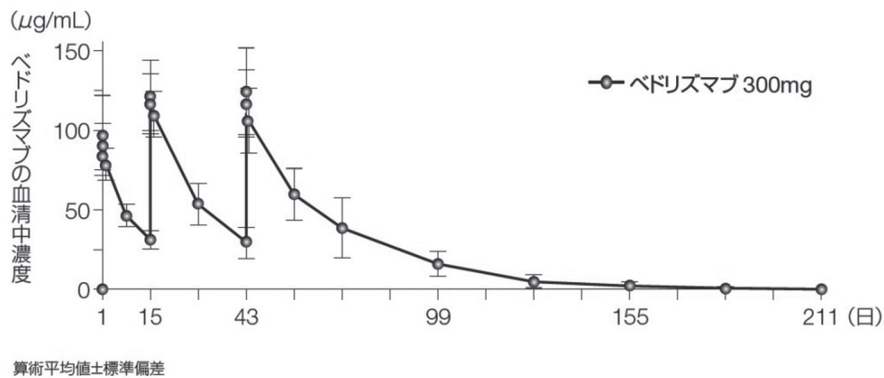
「Ⅶ. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度 2) 反復投与」の項参照

##### 2) 反復投与

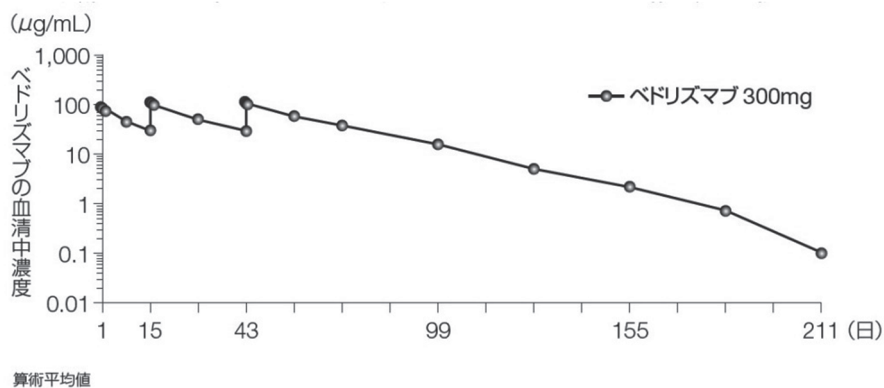
##### ① 潰瘍性大腸炎患者（成人）<sup>25)</sup>

潰瘍性大腸炎患者（6例）にベドリズマブ 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。また、ベドリズマブのAUC、C<sub>max</sub>のそれぞれの累積係数〔R（AUC）、R（C<sub>max</sub>）〕の平均値（標準偏差）は1.58（0.24）、1.29（0.18）であった。

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



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



注意：本剤の潰瘍性大腸炎に対する効能又は効果「中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）」



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

パラメータ	例数	1日目	43日目
AUC (Day 0-14) (μg・day/mL)	6	739 (12.4)	1,154 (22.2)
AUC (Day 0-56) (μg・day/mL)	6	—	2,511 (33.1)
Cmax (μg/mL)	6	97.3 (23.5)	1,24.3 (21.1)
T <sub>1/2</sub> (day)	6	9.46 (10.5)	17.4 (22.1)
Tmax (h)	6	5.71 (3.77)	3.54 (1.53)
全身クリアランス・CL (L/day)	6	0.258 (16.2)	—
分布容積・V <sub>z</sub> (L)	6	3.50 (12.2)	—

幾何平均値 (CV%)、T<sub>1/2</sub> は算術平均値 (CV%)、Tmax は算術平均値 (標準偏差)

R (AUC) は AUC (Day0-14) (Day43) /AUC (Day0-14) (Day1)、R (Cmax) は Cmax (Day43) /Cmax (Day1) より算出した。

注意：本剤の潰瘍性大腸炎に対する効能又は効果「中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）」

②中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者（成人）<sup>7)</sup>

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

■ベドリズマブの血清中トラフ濃度

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

[算術平均値±標準偏差]

③中等症から重症の活動期クローン病患者（成人）<sup>11)</sup>

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

■ベドリズマブの血清中トラフ濃度

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

[算術平均値±標準偏差]

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

(外国人データ)

母集団薬物動態解析の結果、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\*及び5-アミノサリチル酸について、ベドリズマ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<sup>26)</sup>。

\*潰瘍性大腸炎・クローン病に対しては本邦未承認（2022年3月現在）

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

0次吸収、線形及び非線形クリアランスを含む2-コンパートメントモデル

### (2) 吸収速度定数

該当しない

### (3) 消失速度定数<sup>1)</sup>

潰瘍性大腸炎患者（6例）にベドリズマブ 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消失速度定数（1/hr）平均値は1日目 0.003082、43日目 0.001727であった。

注意：本剤の潰瘍性大腸炎に対する効能又は効果「中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）」

### (4) クリアランス

「Ⅶ. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

### (5) 分布容積

「Ⅶ. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

### (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

0次吸収、線形及び非線形クリアランスを含む2-コンパートメントモデル

### (2) パラメータ変動要因

日本人の潰瘍性大腸炎患者におけるベドリズマブの薬物動態特性を把握し、ベドリズマブの薬物動態に及ぼす共変量の影響を評価するため、国内及び海外臨床試験より得られたデータを用いて母集団薬物動態を行った。

潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内臨床試験（CPH-001試験及びCCT-101試験）及び海外臨床試験（C13006試験及びC13007試験）を併合したデータを用いて、血清アルブミン、体重、抗ベドリズマブ抗体（AVA）及び人種の影響を組み込んだモデルを基本モデルとし、共変量モデル及び誤差モデル等の検討を経て最終モデルを構築した。

本剤の母集団薬物動態は、0次吸収、線形及び非線形クリアランスを含む2-コンパートメントモデルにより表現可能であり、線形消失過程のクリアランス（CL<sub>L</sub>）、中心コンパートメントの分布容積、末梢コンパートメントの分布容積、最大消失速度及びコンパートメント間クリアランスの個体間変動は、アロメトリックスケール式で組み込んだ体重によって説明された。血清アルブミン、AVA及び人種はCL<sub>L</sub>の予測因子（人種以外は時間依存的因子）として組み込まれ、人種以外の共変量は本剤の薬物動態に臨床的意味のある影響を及ぼす共変量であると考えられた。なお、比例残差誤差の推定値は残差変動（%CV）として17.8%であった。

AVA：Anti-vedolizumab antibody

C13007試験：クローン病患者を対象とした臨床試験

（承認時資料：2018年7月）

#### 4. 吸収

該当しない

#### 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] <sup>27)</sup>

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、分娩後 28 日目以降ベドリズマブが乳仔の血清中に低濃度で存在することが確認された。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

(外国人データ)

ベドリズマブ 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、本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 <sup>28)</sup>。ベドリズマブ 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% 未満であったことが報告されている。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 日あたりの本剤曝露は 0.048mg/kg と推定される。当該文献では、本剤の乳汁中濃度は最高でも母体の血清中濃度の 1% 未満であり、本剤は乳汁中に低濃度で移行すると結論づけられた <sup>29)</sup>。

注意：本剤の効能又は効果「中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）及び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）」

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 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。」

本剤の特定の背景を有する患者に関する注意（授乳婦）「治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトで乳汁中への本剤の移行が報告されている。本剤の哺乳中の児への影響は不明である。」

##### (4) 髄液への移行性

(外国人データ) <sup>30)</sup>

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 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。

(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

該当しない

(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。

(承認時資料：2018年7月)

7. 排泄

①排泄部位及び経路

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、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。

(承認時資料：2018年7月)

②消失プロファイル（外国人データ）<sup>31)</sup>

外国人の健康成人を対象にベドリズマブ 0.2~10.0mg/kg 及び 300~750mg\*を単回静脈内点滴投与したとき、血清中ベドリズマブ濃度は、点滴投与終了時又はその付近で Cmax に到達し、約 1~10µg/mL に低下するまで 2 相性の消失を示した後、それ以降は非線形のより速やかな消失プロファイルを示した。

※0.2mg/kg (4例)、0.5mg/kg (4例)、2.0mg/kg (7例)、6.0mg/kg (6例)、10.0mg/kg (7例)、300mg (10例)、450mg (13例)、600mg (24例)、750mg (64例)

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 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。」

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。[5.1 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。[5.2 参照]

#### <解説>

##### 〈効能共通〉

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」の項を参照のこと。

##### 〈潰瘍性大腸炎〉

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る」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。

##### 〈クローン病〉

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る」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 [8.3、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。

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。

なお、本剤の組成・性状は、「IV. 2. 製剤の組成」の項を参照のこと。

### 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- $\gamma$  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 本剤投与中及び本剤投与終了後 2 時間以内に発現するアナフィラキシーや Infusion reaction（呼吸困難、気管支痙攣、じん麻疹、潮紅、発疹、血圧変動、心拍数増加等）に十分注意すること。本剤の投与はアナフィラキシーや重度の Infusion reaction の発現に備えて緊急時に十分な対応ができる準備を行ったうえで開始し、投与終了後もバイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）、臨床検査値及び自他覚症状等、患者の状態を十分に観察すること。[2.1、11.1.1 参照]

8.4 他のインテグリン拮抗薬であるナタリズマブにおいて進行性多巣性白質脳症（PML）の発現が報告されているため、ナタリズマブを過去に投与された患者に本剤を投与する際は PML の発現に十分注意すること。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。

CCT-101 試験、CCT-001 試験、C13006 試験、C13007 試験、C13011 試験及び CPH-001 試験において本剤 300mg 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「感染症および寄生虫症」\*の発現頻度は 11.1%（263/2,359 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」の項を参照のこと。

\*：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

	N=2,359		
感染症および寄生虫症	263 (11.1)	敗血症	2 (0.1)
ウイルス性上気道感染	50 (2.1)	敗血症性ショック	2 (0.1)
上気道感染	44 (1.9)	扁桃炎	2 (0.1)
気管支炎	20 (0.8)	歯膿瘍	2 (0.1)
尿路感染	18 (0.8)	歯感染	2 (0.1)
口腔ヘルペス	13 (0.6)	気管炎	2 (0.1)
副鼻腔炎	11 (0.5)	腹部膿瘍	1 (0.0)
インフルエンザ	8 (0.3)	細菌性敗血症	1 (0.0)
肺炎	8 (0.3)	体部白癬	1 (0.0)
肛門膿瘍	7 (0.3)	サイトメガロウイルス感染	1 (0.0)
咽頭炎	7 (0.3)	医療機器関連感染	1 (0.0)
毛包炎	6 (0.3)	感染性下痢	1 (0.0)
ウイルス性胃腸炎	6 (0.3)	感染性湿疹	1 (0.0)
帯状疱疹	6 (0.3)	感染性腸炎	1 (0.0)
蜂巣炎	5 (0.2)	蟻虫症	1 (0.0)
結膜炎	5 (0.2)	ウイルス性腸炎	1 (0.0)
膀胱炎	4 (0.2)	大腸菌性尿路感染	1 (0.0)
耳感染	4 (0.2)	外耳蜂巣炎	1 (0.0)
胃腸炎	4 (0.2)	消化管感染	1 (0.0)
喉頭炎	4 (0.2)	単径部膿瘍	1 (0.0)
下気道感染	4 (0.2)	H1N1 インフルエンザ	1 (0.0)
口腔カンジダ症	4 (0.2)	ヘルペスウイルス感染	1 (0.0)
外陰部腔カンジダ症	4 (0.2)	切開部位膿瘍	1 (0.0)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	3 (0.1)	腎感染	1 (0.0)
せつ	3 (0.1)	潜伏結核	1 (0.0)
鼻炎	3 (0.1)	限局性感染	1 (0.0)
皮下組織膿瘍	3 (0.1)	縦隔炎	1 (0.0)
外陰腔真菌感染	3 (0.1)	鼻咽頭炎	1 (0.0)
急性副鼻腔炎	2 (0.1)	口腔感染	1 (0.0)
痔瘻感染	2 (0.1)	骨髄炎	1 (0.0)
口角口唇炎	2 (0.1)	中耳炎	1 (0.0)
虫垂炎	2 (0.1)	細菌の過剰増殖	1 (0.0)
カンピロバクター胃腸炎	2 (0.1)	会陰膿瘍	1 (0.0)
皮膚糸状菌症	2 (0.1)	術後創感染	1 (0.0)
眼感染	2 (0.1)	腰筋膿瘍	1 (0.0)
真菌感染	2 (0.1)	膿疱性皮疹	1 (0.0)
皮膚真菌感染	2 (0.1)	直腸膿瘍	1 (0.0)
陰部ヘルペス	2 (0.1)	軟部組織感染	1 (0.0)
歯肉炎	2 (0.1)	全身性カンジダ	1 (0.0)
単純ヘルペス	2 (0.1)	白癬感染	1 (0.0)
麦粒腫	2 (0.1)	癩風	1 (0.0)
迷路炎	2 (0.1)	腔感染	1 (0.0)
直腸周囲膿瘍	2 (0.1)	ウイルス感染	1 (0.0)
レンサ球菌性咽頭炎	2 (0.1)	外陰部炎	1 (0.0)
気道感染	2 (0.1)	創傷感染	1 (0.0)

有害事象名：MedDRA/J ver. 20.0

例数 (%)

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。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。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。

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。

- 8.2 一般的に抗 TNF $\alpha$  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、陈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。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。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。

- 8.3 一般に、モノクローナル抗体製剤を点滴静注する際には、アナフィラキシーや Infusion reaction（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）が投与中及び投与後に発現する可能性がある。そのため、本剤投与前には、本剤の成分に対する重度の過敏症の既往歴の有無を確認し、既往歴がある場合は、本剤を投与しない。

本剤の投与時には、アナフィラキシーや Infusion reaction の発現に十分注意し、アナフィラキシーや重度の Infusion reaction に備えて、緊急時に十分な対応のできる治療環境\*を整えうえて、本剤を投与する。また、本剤投与中及び本剤投与終了後もバイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）、臨床検査値及び自覚症状等、患者の状態を十分に観察する。異常が認められた場合には、直ちに投与を中断し、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者を十分に観察する。

投与を再開する場合には、必要に応じて投与速度を減じて、慎重に投与すること。また、アナフィラキシーや重度の Infusion reaction を発現した場合には、投与は再開しない。

\*：蘇生機器（AED 等）、酸素吸入器、アドレナリン・副腎皮質ホルモン剤・抗ヒスタミン剤・気管支拡張薬等の薬剤

- 8.4 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。また、ナタリズマブと本剤の併用は避ける。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

十分に観察すること。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- $\gamma$  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」の項及び「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項、結核については「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項を参照のこと。

### (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）で妊娠期間中に本剤を投与した母動物の分娩後に乳仔の血清中から本剤が検出された。

<解説>

国内及び海外において、妊婦の安全性を検討した臨床試験や妊婦を組み入れた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動物試験の結果、本剤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」の項を参照のこと。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトで乳汁中への本剤の移行が報告されている<sup>28, 29)</sup>。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、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、ヒトにおける本剤の乳汁中への移行が報告されている<sup>28, 29)</sup>。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」の項を参照のこと。

(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臨床試験は実施していない。

<解説>

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児における安全性は確立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。

### (1) 重大な副作用と初期症状

#### 11.1 重大な副作用

##### 11.1.1 Infusion reaction (3.6%)

アナフィラキシーや Infusion reaction（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。アナフィラキシーや重度の Infusion reaction が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置（酸素吸入、昇圧剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等）を行うとともに、症状が回復するまで患者を十分に観察すること。また、投与を再開する場合には、必要に応じて投与速度を減じて慎重に投与すること。

[2.1、8.3 参照]

##### 11.1.2 重篤な感染症（1.4%）

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、日和見感染症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。[8.4 参照]

<解説>

国内外臨床試験成績及び海外製造販売後の自発報告に基づき設定した。

11.1.1 CCT-101 試験、CCT-001 試験、C13006 試験、C13007 試験、C13011 試験及び CPH-001 試験において本剤 300mg 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「過敏性反応を含む Infusion reaction\*」の発現頻度は 3.6%（85/2,359 例）であった。

\*：治験担当医師が注入に伴う反応と判断した事象

治験薬との因果関係が「関連あり」である「過敏性反応を含む Infusion reaction」の内訳

	N=2,359		
過敏性反応を含む Infusion reaction	85 (3.6)	臨床検査	2 (0.1)
心臓障害	1 (0.0)	血圧上昇	1 (0.0)
頻脈	1 (0.0)	体温上昇	1 (0.0)
耳および迷路障害	4 (0.2)	筋骨格系および結合組織障害	3 (0.1)
耳鳴	2 (0.1)	関節痛	2 (0.1)
回転性めまい	2 (0.1)	背部痛	1 (0.0)
耳不快感	1 (0.0)	筋肉痛	1 (0.0)
眼障害	2 (0.1)	神経系障害	17 (0.7)
眼そう痒症	1 (0.0)	頭痛	7 (0.3)
眼瞼浮腫	1 (0.0)	浮動性めまい	4 (0.2)
眼瞼そう痒症	1 (0.0)	味覚異常	2 (0.1)
眼充血	1 (0.0)	失神寸前の状態	2 (0.1)
胃腸障害	15 (0.6)	頭部不快感	1 (0.0)
悪心	13 (0.6)	感覚鈍麻	1 (0.0)
嘔吐	2 (0.1)	緊張性頭痛	1 (0.0)
上腹部痛	1 (0.0)	呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (0.2)
消化不良	1 (0.0)	咽頭刺激感	2 (0.1)
口腔内不快感	1 (0.0)	咳嗽	1 (0.0)
舌障害	1 (0.0)	呼吸困難	1 (0.0)
一般・全身障害及び投与部位の状態	22 (0.9)	鼻閉	1 (0.0)
疲労	5 (0.2)	皮膚および皮下組織障害	23 (1.0)
発熱	5 (0.2)	蕁麻疹	7 (0.3)
異常感	2 (0.1)	そう痒症	6 (0.3)
注入部位刺激感	2 (0.1)	発疹	4 (0.2)
注入部位そう痒感	2 (0.1)	紅斑	3 (0.1)
注射部位紅斑	2 (0.1)	アレルギー性皮膚炎	1 (0.0)
無力症	1 (0.0)	点状出血	1 (0.0)
胸部不快感	1 (0.0)	紅斑状皮疹	1 (0.0)
悪寒	1 (0.0)	全身性皮疹	1 (0.0)
熱感	1 (0.0)	斑状皮疹	1 (0.0)
インフルエンザ様疾患	1 (0.0)	そう痒性皮疹	1 (0.0)
非心臓性胸痛	1 (0.0)	血管障害	5 (0.2)
免疫系障害	1 (0.0)	潮紅	2 (0.1)
過敏症	1 (0.0)	ほてり	1 (0.0)
障害、中毒および処置合併症	7 (0.3)	高血圧	1 (0.0)
注入に伴う反応	7 (0.3)	低血圧	1 (0.0)

有害事象名：MedDRA/J ver. 20.0

例数 (%)

11.1.2 CCT-101 試験、CCT-001 試験、C13006 試験、C13007 試験、C13011 試験及び CPH-001 試験において本剤 300mg 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「感染症\*」のうち、重篤な有害事象の発現頻度は 1.4% (32/2,359 例) であった。感染症については「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項を参照のこと。

\*：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 SOC : 「感染症および寄生虫症」の重篤な有害事象の内訳

	N=2,359		
感染症および寄生虫症	32 (1.4)	感染性腸炎	1 (0.0)
肛門膿瘍	4 (0.2)	ウイルス性腸炎	1 (0.0)
肺炎	3 (0.1)	ウイルス性胃腸炎	1 (0.0)
虫垂炎	2 (0.1)	消化管感染	1 (0.0)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	2 (0.1)	潜伏結核	1 (0.0)
敗血症	2 (0.1)	下気道感染	1 (0.0)
敗血症性ショック	2 (0.1)	縦隔炎	1 (0.0)
腹部膿瘍	1 (0.0)	中耳炎	1 (0.0)
急性副鼻腔炎	1 (0.0)	直腸周囲膿瘍	1 (0.0)
細菌性敗血症	1 (0.0)	腰筋膿瘍	1 (0.0)
蜂巣炎	1 (0.0)	直腸膿瘍	1 (0.0)
医療機器関連感染	1 (0.0)	副鼻腔炎	1 (0.0)
感染性下痢	1 (0.0)	尿路感染	1 (0.0)
		創傷感染	1 (0.0)

有害事象名 : MedDRA/J ver. 20.0

例数 (%)

11.1.3 本剤の国内外臨床試験において PML の発現は報告されなかったが、海外製造販売後において本剤との関連は明確ではないものの、PML の発現が報告されていることから設定した。なお、本剤と類似した作用機序を有する他のインテグリン拮抗薬であるナタリズマブにおいても PML の発現が報告されている<sup>32)</sup>。PML は多くの人に潜伏感染している JC ウイルスが、免疫力が低下した状況で再活性化して脳内に多発性の脱髄病巣を来す疾患である。PML の臨床症状は病名である「多巣性」を反映して多彩だが、よくみられる初発症状は片麻痺・四肢麻痺・認知機能障害・失語・視覚異常などである。その後、初発症状の増悪とともに四肢麻痺・構音障害・嚥下障害・不随意運動・脳神経麻痺・失語などが加わり、失外套状態に至る。また、治療に伴う免疫再構築（正常な免疫機能の回復）により中枢神経内の JC ウイルス排除の免疫反応が起こり、治療介入後に臨床症状（及び画像所見）の増悪をみることがある<sup>33)</sup>。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用		
	0.1～5%	0.1%未満
精神神経系	頭痛	
消化器	悪心	
呼吸器	口腔咽頭痛、咳嗽	
皮膚	発疹、そう痒症	
筋・骨格系	関節痛、背部痛、四肢痛	
その他	発熱、気管支炎、上気道感染、インフルエンザ、副鼻腔炎、疲労	鼻咽頭炎

<解説>

国内外臨床試験成績に基づき設定した。

■項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

■副作用の発現状況（国内臨床試験：CCT-101 試験、CPH-001 試験及び CCT-001 試験の併合）

解析対症例数	437
副作用発現例	109
副作用発現頻度（%）	24.9

副作用の種類	発現例数（%）
<b>血液およびリンパ系障害</b>	3 (0.7)
鉄欠乏性貧血	2 (0.5)
貧血	1 (0.2)
<b>心臓障害</b>	2 (0.5)
右脚ブロック	2 (0.5)
<b>耳および迷路障害</b>	3 (0.7)
感音性難聴	1 (0.2)
耳鳴	1 (0.2)
回転性めまい	1 (0.2)
<b>眼障害</b>	5 (1.1)
アレルギー性結膜炎	1 (0.2)
眼乾燥	1 (0.2)
眼そう痒症	1 (0.2)
高眼圧症	1 (0.2)
潰瘍性角膜炎	1 (0.2)
<b>胃腸障害</b>	30 (6.9)
潰瘍性大腸炎	7 (1.6)
悪心	7 (1.6)
クローン病	4 (0.9)
イレウス	2 (0.5)
腸管狭窄	2 (0.5)
腹部癒着	1 (0.2)
上腹部痛	1 (0.2)
アフタ性潰瘍	1 (0.2)
舌痛	1 (0.2)
回腸狭窄	1 (0.2)
大腸狭窄	1 (0.2)
口腔内不快感	1 (0.2)
小腸閉塞	1 (0.2)
口内炎	1 (0.2)
嘔吐	1 (0.2)
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	19 (4.3)
発熱	8 (1.8)
倦怠感	7 (1.6)
注射部位紅斑	2 (0.5)
異常感	1 (0.2)
炎症	1 (0.2)
局所腫脹	1 (0.2)
<b>感染症および寄生虫症</b>	29 (6.6)
ウイルス性上気道感染	9 (2.1)
咽頭炎	3 (0.7)
気管支炎	2 (0.5)

副作用の種類	発現例数（%）
口腔ヘルペス	2 (0.5)
腹部膿瘍	1 (0.2)
虫垂炎	1 (0.2)
蜂巣炎	1 (0.2)
クロストリジウム・ディフィシル大腸炎	1 (0.2)
膀胱炎	1 (0.2)
サイトメガロウイルス感染	1 (0.2)
感染性腸炎	1 (0.2)
ウイルス性腸炎	1 (0.2)
毛包炎	1 (0.2)
胃腸炎	1 (0.2)
帯状疱疹	1 (0.2)
切開部位膿瘍	1 (0.2)
縦隔炎	1 (0.2)
中耳炎	1 (0.2)
直腸周囲膿瘍	1 (0.2)
肺炎	1 (0.2)
敗血症	1 (0.2)
敗血症性ショック	1 (0.2)
皮下組織膿瘍	1 (0.2)
全身性カンジダ	1 (0.2)
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>	3 (0.7)
注入に伴う反応	2 (0.5)
投与に伴う反応	1 (0.2)
<b>臨床検査</b>	8 (1.8)
好酸球数増加	2 (0.5)
白血球数減少	2 (0.5)
体温上昇	1 (0.2)
胸部 X 線異常	1 (0.2)
肝酵素上昇	1 (0.2)
肝機能検査値上昇	1 (0.2)
<b>代謝および栄養障害</b>	4 (0.9)
高尿酸血症	3 (0.7)
脱水	1 (0.2)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	13 (3.0)
関節痛	7 (1.6)
筋肉痛	3 (0.7)
背部痛	1 (0.2)
瘻孔	1 (0.2)
側腹部痛	1 (0.2)
筋骨格痛	1 (0.2)
筋炎	1 (0.2)

副作用の種類	発現例数 (%)
頸部痛	1 (0.2)
腱炎	1 (0.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	3 (0.7)
骨髄異形成症候群	1 (0.2)
前立腺癌	1 (0.2)
甲状腺腺腫	1 (0.2)
<b>神経系障害</b>	10 (2.3)
頭痛	6 (1.4)
浮動性めまい	1 (0.2)
構音障害	1 (0.2)
顔面部神経痛	1 (0.2)
感覚鈍麻	1 (0.2)
末梢性ニューロパチー	1 (0.2)
<b>腎および尿路障害</b>	1 (0.2)
尿管結石症	1 (0.2)
<b>呼吸器、胸部および縦隔障害</b>	7 (1.6)
口腔咽頭痛	4 (0.9)

副作用の種類	発現例数 (%)
咳嗽	1 (0.2)
肺腫瘍	1 (0.2)
咽喉刺激感	1 (0.2)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	18 (4.1)
発疹	7 (1.6)
蕁麻疹	4 (0.9)
紅斑	2 (0.5)
結節性紅斑	2 (0.5)
そう痒症	2 (0.5)
ざ瘡	1 (0.2)
脱毛症	1 (0.2)
湿疹	1 (0.2)
ばら色秕糠疹	1 (0.2)
痒疹	1 (0.2)
慢性蕁麻疹	1 (0.2)
<b>血管障害</b>	1 (0.2)
高血圧	1 (0.2)

本表は ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J ver.20.0) に記載されている用語 (Preferred Term : 基本語) で表示している。

同一症例で同一事象を複数回発現した場合、副作用発現例数 (発現例数) は 1 例として集計している。

(承認時集計 : 2019 年 5 月)

#### ■ 副作用の発現状況 (海外臨床試験 : C13006 試験、C13007 試験及び C13011 試験の併合)

解析対象例数	1,922
副作用発現例数	642
副作用発現頻度 (%)	33.4

副作用の種類	発現例数 (%)
<b>血液およびリンパ系障害</b>	35 (1.8)
リンパ球減少症	15 (0.8)
貧血	8 (0.4)
白血球増加症	4 (0.2)
白血球減少症	4 (0.2)
リンパ節症	4 (0.2)
好中球減少症	2 (0.1)
好酸球増加症	1 (0.1)
好中球増加症	1 (0.1)
好塩基性斑点	1 (0.1)
<b>心臓障害</b>	14 (0.7)
動悸	5 (0.3)
頻脈	4 (0.2)
心房細動	2 (0.1)
心室性期外収縮	2 (0.1)
不整脈	1 (0.1)
洞性不整脈	1 (0.1)
洞性徐脈	1 (0.1)
<b>耳および迷路障害</b>	13 (0.7)
回転性めまい	5 (0.3)

副作用の種類	発現例数 (%)
耳痛	3 (0.2)
耳鳴	3 (0.2)
耳不快感	1 (0.1)
耳そう痒症	1 (0.1)
頭位性回転性めまい	1 (0.1)
<b>内分泌障害</b>	1 (0.1)
クッシング症候群	1 (0.1)
<b>眼障害</b>	35 (1.8)
霧視	11 (0.6)
視力障害	3 (0.2)
眼精疲労	2 (0.1)
白内障	2 (0.1)
眼刺激	2 (0.1)
眼そう痒症	2 (0.1)
眼瞼浮腫	2 (0.1)
眼充血	2 (0.1)
眼瞼炎	1 (0.1)
眼瞼痙攣	1 (0.1)
複視	1 (0.1)
眼乾燥	1 (0.1)

副作用の種類	発現例数 (%)
眼瞼湿疹	1 (0.1)
眼脂	1 (0.1)
眼の炎症	1 (0.1)
眼痛	1 (0.1)
眼瞼そう痒症	1 (0.1)
羞明	1 (0.1)
強膜炎	1 (0.1)
ぶどう膜炎	1 (0.1)
<b>胃腸障害</b>	<b>164 (8.5)</b>
悪心	66 (3.4)
クローン病	30 (1.6)
嘔吐	21 (1.1)
腹痛	15 (0.8)
上腹部痛	10 (0.5)
便秘	9 (0.5)
胃食道逆流性疾患	7 (0.4)
アフタ性潰瘍	6 (0.3)
潰瘍性大腸炎	6 (0.3)
下痢	6 (0.3)
腹部膨満	5 (0.3)
口腔内潰瘍形成	5 (0.3)
消化不良	4 (0.2)
鼓腸	4 (0.2)
裂肛	3 (0.2)
直腸出血	3 (0.2)
下腹部痛	2 (0.1)
胃腸音異常	2 (0.1)
肛門周囲痛	2 (0.1)
舌障害	2 (0.1)
腹部圧痛	1 (0.1)
後天性食道ウエッジ	1 (0.1)
痔瘻	1 (0.1)
肛門の炎症	1 (0.1)
肛門そう痒症	1 (0.1)
肛門直腸障害	1 (0.1)
呼気臭	1 (0.1)
結腸異形成	1 (0.1)
便意切迫	1 (0.1)
嚥下障害	1 (0.1)
変色便	1 (0.1)
排便回数増加	1 (0.1)
胃潰瘍	1 (0.1)
歯肉腫脹	1 (0.1)
舌炎	1 (0.1)
血便排泄	1 (0.1)
痔核	1 (0.1)
イレウス	1 (0.1)
腸閉塞	1 (0.1)

副作用の種類	発現例数 (%)
口唇浮腫	1 (0.1)
口唇腫脹	1 (0.1)
粘液便	1 (0.1)
嚥下痛	1 (0.1)
口腔障害	1 (0.1)
口腔知覚不全	1 (0.1)
口腔粘膜水疱形成	1 (0.1)
腭炎	1 (0.1)
口の錯感覚	1 (0.1)
小腸閉塞	1 (0.1)
口内炎	1 (0.1)
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	<b>130 (6.8)</b>
疲労	42 (2.2)
発熱	32 (1.7)
インフルエンザ様疾患	19 (1.0)
無力症	12 (0.6)
末梢性浮腫	12 (0.6)
倦怠感	5 (0.3)
末梢腫脹	4 (0.2)
胸痛	3 (0.2)
非心臓性胸痛	3 (0.2)
顔面浮腫	2 (0.1)
熱感	2 (0.1)
注入部位刺激感	2 (0.1)
注入部位疼痛	2 (0.1)
注入部位そう痒感	2 (0.1)
胸部不快感	1 (0.1)
悪寒	1 (0.1)
顔面痛	1 (0.1)
異常感	1 (0.1)
冷感	1 (0.1)
酩酊感	1 (0.1)
歩行障害	1 (0.1)
全身性浮腫	1 (0.1)
治癒不良	1 (0.1)
炎症	1 (0.1)
注入部位紅斑	1 (0.1)
小結節	1 (0.1)
疼痛	1 (0.1)
先行疾患の改善	1 (0.1)
異物感	1 (0.1)
口渇	1 (0.1)
<b>肝胆道系障害</b>	<b>4 (0.2)</b>
肝細胞損傷	2 (0.1)
急性肝炎	1 (0.1)
胆汁うっ滞性肝炎	1 (0.1)
<b>免疫系障害</b>	<b>1 (0.1)</b>
過敏症	1 (0.1)



副作用の種類	発現例数 (%)
<b>感染症および寄生虫症</b>	234 (12.2)
上気道感染	44 (2.3)
ウイルス性上気道感染	41 (2.1)
気管支炎	18 (0.9)
尿路感染	18 (0.9)
口腔ヘルペス	11 (0.6)
副鼻腔炎	11 (0.6)
インフルエンザ	8 (0.4)
肛門膿瘍	7 (0.4)
肺炎	7 (0.4)
ウイルス性胃腸炎	6 (0.3)
結膜炎	5 (0.3)
毛包炎	5 (0.3)
帯状疱疹	5 (0.3)
蜂巣炎	4 (0.2)
耳感染	4 (0.2)
喉頭炎	4 (0.2)
下気道感染	4 (0.2)
口腔カンジダ症	4 (0.2)
咽頭炎	4 (0.2)
外陰部腔カンジダ症	4 (0.2)
膀胱炎	3 (0.2)
せつ	3 (0.2)
胃腸炎	3 (0.2)
鼻炎	3 (0.2)
外陰腔真菌感染	3 (0.2)
急性副鼻腔炎	2 (0.1)
痔瘻感染	2 (0.1)
口角口唇炎	2 (0.1)
カンピロバクター胃腸炎	2 (0.1)
クロストリジウム・ディフィシル大腸炎	2 (0.1)
皮膚糸状菌症	2 (0.1)
眼感染	2 (0.1)
真菌感染	2 (0.1)
皮膚真菌感染	2 (0.1)
陰部ヘルペス	2 (0.1)
歯肉炎	2 (0.1)
単純ヘルペス	2 (0.1)
麦粒腫	2 (0.1)
迷路炎	2 (0.1)
レンサ球菌性咽頭炎	2 (0.1)
気道感染	2 (0.1)
皮下組織膿瘍	2 (0.1)
扁桃炎	2 (0.1)
歯膿瘍	2 (0.1)
歯感染	2 (0.1)
気管炎	2 (0.1)
虫垂炎	1 (0.1)

副作用の種類	発現例数 (%)
細菌性敗血症	1 (0.1)
体部白癬	1 (0.1)
医療機器関連感染	1 (0.1)
感染性下痢	1 (0.1)
感染性湿疹	1 (0.1)
蟻虫症	1 (0.1)
大腸菌性尿路感染	1 (0.1)
外耳蜂巣炎	1 (0.1)
消化管感染	1 (0.1)
兎径部膿瘍	1 (0.1)
H1N1 インフルエンザ	1 (0.1)
ヘルペスウイルス感染	1 (0.1)
腎感染	1 (0.1)
潜伏結核	1 (0.1)
限局性感染	1 (0.1)
鼻咽頭炎	1 (0.1)
口腔感染	1 (0.1)
骨髄炎	1 (0.1)
細菌の過剰増殖	1 (0.1)
会陰膿瘍	1 (0.1)
直腸周囲膿瘍	1 (0.1)
術後創感染	1 (0.1)
腰筋膿瘍	1 (0.1)
膿疱性皮疹	1 (0.1)
直腸膿瘍	1 (0.1)
敗血症	1 (0.1)
敗血症性ショック	1 (0.1)
軟部組織感染	1 (0.1)
白癬感染	1 (0.1)
癩風	1 (0.1)
腔感染	1 (0.1)
ウイルス感染	1 (0.1)
外陰部炎	1 (0.1)
創傷感染	1 (0.1)
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>	13 (0.7)
注入に伴う反応	6 (0.3)
歯牙破折	2 (0.1)
節足動物咬傷	1 (0.1)
挫傷	1 (0.1)
筋損傷	1 (0.1)
筋断裂	1 (0.1)
皮膚擦過傷	1 (0.1)
<b>臨床検査</b>	43 (2.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (0.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (0.2)
血中カリウム減少	3 (0.2)

副作用の種類	発現例数 (%)
体重減少	3 (0.2)
アミラーゼ増加	2 (0.1)
肝酵素上昇	2 (0.1)
リパーゼ増加	2 (0.1)
肝機能検査値上昇	2 (0.1)
リンパ球数減少	2 (0.1)
尿中白血球エステラーゼ陽性	2 (0.1)
白血球数増加	2 (0.1)
抗好中球細胞質抗体陽性	1 (0.1)
血中重炭酸塩減少	1 (0.1)
血中コレステロール増加	1 (0.1)
血中クレアチニン増加	1 (0.1)
血中リン減少	1 (0.1)
血圧上昇	1 (0.1)
血中尿素増加	1 (0.1)
体温上昇	1 (0.1)
胸部 X 線異常	1 (0.1)
クロストリジウム検査陽性	1 (0.1)
心電図 QT 延長	1 (0.1)
心電図 ST-T 変化	1 (0.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.1)
心拍数不整	1 (0.1)
腓骨素増加	1 (0.1)
血小板数増加	1 (0.1)
総蛋白増加	1 (0.1)
赤血球数減少	1 (0.1)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.1)
白血球数減少	1 (0.1)
<b>代謝および栄養障害</b>	<b>18 (0.9)</b>
食欲減退	8 (0.4)
低カリウム血症	2 (0.1)
低リン酸血症	2 (0.1)
ビタミン B12 欠乏	2 (0.1)
脱水	1 (0.1)
体液貯留	1 (0.1)
痛風	1 (0.1)
低アルブミン血症	1 (0.1)
ビタミン B 群欠乏	1 (0.1)
ビタミン D 欠乏	1 (0.1)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	<b>110 (5.7)</b>
関節痛	41 (2.1)
筋肉痛	16 (0.8)
四肢痛	14 (0.7)
筋痙攣	8 (0.4)
筋力低下	8 (0.4)
筋骨格痛	7 (0.4)
背部痛	6 (0.3)
関節炎	5 (0.3)

副作用の種類	発現例数 (%)
関節腫脹	5 (0.3)
筋骨格硬直	5 (0.3)
関節滲出液	2 (0.1)
筋肉疲労	2 (0.1)
頸部痛	2 (0.1)
顎痛	2 (0.1)
線維筋痛	1 (0.1)
側腹部痛	1 (0.1)
四肢不快感	1 (0.1)
筋攣縮	1 (0.1)
筋骨格系胸痛	1 (0.1)
多発性関節炎	1 (0.1)
関節リウマチ	1 (0.1)
仙腸骨炎	1 (0.1)
顎関節症候群	1 (0.1)
腱痛	1 (0.1)
腱炎	1 (0.1)
<b>良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)</b>	<b>3 (0.2)</b>
結腸癌	1 (0.1)
メラノサイト性母斑	1 (0.1)
皮膚乳頭腫	1 (0.1)
<b>神経系障害</b>	<b>154 (8.0)</b>
頭痛	89 (4.6)
浮動性めまい	21 (1.1)
錯感覚	16 (0.8)
感覚鈍麻	11 (0.6)
片頭痛	9 (0.5)
味覚異常	5 (0.3)
記憶障害	4 (0.2)
失神寸前の状態	3 (0.2)
頭部不快感	2 (0.1)
嗜眠	2 (0.1)
睡眠の質低下	2 (0.1)
下肢静止不能症候群	2 (0.1)
味覚消失	1 (0.1)
失語症	1 (0.1)
平衡障害	1 (0.1)
灼熱感	1 (0.1)
間代	1 (0.1)
認知障害	1 (0.1)
注意力障害	1 (0.1)
書字障害	1 (0.1)
蟻走感	1 (0.1)
知覚過敏	1 (0.1)
前兆を伴う片頭痛	1 (0.1)
運動障害	1 (0.1)
不随意性筋収縮	1 (0.1)

副作用の種類	発現例数 (%)
眼振	1 (0.1)
会話障害	1 (0.1)
失神	1 (0.1)
緊張性頭痛	1 (0.1)
一過性脳虚血発作	1 (0.1)
振戦	1 (0.1)
<b>精神障害</b>	<b>22 (1.1)</b>
不眠症	9 (0.5)
多幸気分	2 (0.1)
気分動揺	2 (0.1)
睡眠障害	2 (0.1)
異常な夢	1 (0.1)
感情不安定	1 (0.1)
感情障害	1 (0.1)
不安	1 (0.1)
リビドー減退	1 (0.1)
神経過敏	1 (0.1)
悪夢	1 (0.1)
<b>腎および尿路障害</b>	<b>8 (0.4)</b>
腎不全	2 (0.1)
膀胱痛	1 (0.1)
排尿困難	1 (0.1)
IgA 腎症	1 (0.1)
腎結石症	1 (0.1)
腎仙痛	1 (0.1)
腎機能障害	1 (0.1)
腎腫瘍	1 (0.1)
尿細管間質性腎炎	1 (0.1)
<b>生殖系および乳房障害</b>	<b>11 (0.6)</b>
無月経	2 (0.1)
女性生殖器瘻	2 (0.1)
勃起不全	1 (0.1)
性器発疹	1 (0.1)
女性化乳房	1 (0.1)
月経過多	1 (0.1)
不規則月経	1 (0.1)
乳頭痛	1 (0.1)
骨盤痛	1 (0.1)
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	<b>60 (3.1)</b>
咳嗽	15 (0.8)
口腔咽頭痛	9 (0.5)
呼吸困難	7 (0.4)
鼻漏	5 (0.3)
鼻閉	4 (0.2)
鼻出血	3 (0.2)
胸膜炎	3 (0.2)
湿性咳嗽	3 (0.2)
肺塞栓症	3 (0.2)

副作用の種類	発現例数 (%)
副鼻腔うっ血	3 (0.2)
気管支拡張症	2 (0.1)
発声障害	2 (0.1)
咽喉刺激感	2 (0.1)
労作性呼吸困難	1 (0.1)
しゃっくり	1 (0.1)
過換気	1 (0.1)
鼻部不快感	1 (0.1)
副鼻腔不快感	1 (0.1)
胸水	1 (0.1)
呼吸不全	1 (0.1)
気道うっ血	1 (0.1)
低音性連続性ラ音	1 (0.1)
くしゃみ	1 (0.1)
上気道うっ血	1 (0.1)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>147 (7.6)</b>
そう痒症	20 (1.0)
発疹	18 (0.9)
脱毛症	16 (0.8)
湿疹	13 (0.7)
全身性そう痒症	8 (0.4)
蕁麻疹	8 (0.4)
そう痒性皮疹	7 (0.4)
ざ瘡	6 (0.3)
紅斑	6 (0.3)
寝汗	5 (0.3)
皮膚乾燥	4 (0.2)
多汗症	4 (0.2)
薬疹	3 (0.2)
紅斑性皮疹	3 (0.2)
全身性皮疹	3 (0.2)
斑状皮疹	3 (0.2)
丘疹性皮疹	3 (0.2)
皮膚病変	3 (0.2)
水疱	2 (0.1)
皮膚炎	2 (0.1)
ざ瘡様皮膚炎	2 (0.1)
アレルギー性皮膚炎	2 (0.1)
接触皮膚炎	2 (0.1)
丘疹	2 (0.1)
点状出血	2 (0.1)
光線過敏性反応	2 (0.1)
斑状丘疹状皮疹	2 (0.1)
皮膚剥脱	2 (0.1)
皮膚刺激	2 (0.1)
円形脱毛症	1 (0.1)
皮膚血管炎	1 (0.1)
びまん性脱毛症	1 (0.1)

副作用の種類	発現例数 (%)
斑状出血	1 (0.1)
手皮膚炎	1 (0.1)
過敏性血管炎	1 (0.1)
汗疹	1 (0.1)
類天疱瘡	1 (0.1)
ばら色秕糠疹	1 (0.1)
痒疹	1 (0.1)
乾癬	1 (0.1)
毛孔性皮膚疹	1 (0.1)
酒さ	1 (0.1)
脂漏	1 (0.1)
脂漏性皮膚炎	1 (0.1)

副作用の種類	発現例数 (%)
皮膚障害	1 (0.1)
皮膚腫瘤	1 (0.1)
皮膚局面	1 (0.1)
顔面腫脹	1 (0.1)
<b>血管障害</b>	<b>21 (1.1)</b>
ほてり	7 (0.4)
潮紅	5 (0.3)
高血圧	3 (0.2)
低血圧	3 (0.2)
静脈血栓症	2 (0.1)
静脈炎	1 (0.1)

本表は ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J ver.20.0) に収載されている用語 (Preferred Term : 基本語) で表示している。

同一症例で同一事象を複数回発現した場合、副作用発現例数 (発現例数) は 1 例として集計している。

(承認時集計 : 2019 年 5 月)

## 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 薬剤調製時の注意

本剤の調製は、無菌的操作で行うこと。

##### 14.1.1 溶解

- (1) バイアルからフリップオフキャップを取り外し、ゴム栓部をアルコール綿で拭き取る。ゴム栓の中心を通してバイアル内に 18～25 ゲージ針付きのシリンジを挿入し、気泡が生じないように日局注射用水、日局生理食塩液又は日局 L-乳酸ナトリウムリンゲル液 4.8mL をバイアルの壁面に伝って流れるように注入する。
- (2) バイアルを 15 秒以上ゆっくりと回転させ、凍結乾燥製剤を溶解する。その際にバイアルを振盪させたり上下に反転させないこと。気泡を消散させるために、バイアルを約 20 分間静置する。20 分後に溶解が不十分であった場合には、更に回転させた後に 10 分間静置する。
- (3) 溶解した薬液は澄明又は乳白光があり、無色から帯褐黄色であることを確認する。変色や粒子が認められた場合には使用しないこと。
- (4) 溶解後は速やかに希釈すること。やむを得ず溶解後速やかに希釈しない場合には、2～8℃で保存し、溶解後 8 時間以内に希釈すること。

##### 14.1.2 希釈

- (1) 溶解した薬液を抜き取る前にバイアルを静かに 3 回上下反転させ、確実に混合する。溶解した薬液 5mL をバイアルから 18～25 ゲージ針付きのシリンジで抜き取り、日局生理食塩液 100mL で希釈する。バッグを数回上下に反転させ、確実に混合すること。他剤と混和してはならない。
- (2) 本剤は保存剤を含有していないため、希釈後は速やかに使用すること。やむを得ず希釈後速やかに投与開始しない場合には、常温保存では凍結乾燥製剤の溶解後 12 時間以内、又は 2～8℃（凍結させない）での保存では凍結乾燥製剤の溶解後 24 時間以内に投与すること。未使用分は廃棄すること。

#### 14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は 30 分以上かけて点滴静脈内投与し、急速投与は行わないこと。

14.2.2 投与終了時には、ラインを日局生理食塩液 30mL でフラッシュすること。

<解説>

##### 14.1.1 溶解

- (2) 本剤の再調製時間試験の結果、本剤は、5～30℃の温度帯で 30 分以内に溶解可能であった。そのため、本剤は、通常想定される調製環境の温度条件で 30 分以内に溶解可能と考えられる。
- (4) 溶解後は速やかに希釈する。やむを得ず溶解後速やかに希釈しない場合には、2～8℃で保存し、溶解後 8 時間以内に希釈する。

##### 14.1.2 希釈

- (2) 本剤は保存剤を含有していないため、希釈後は速やかに使用する。

#### 14.2. 薬剤投与時の注意

14.2.1 Infusion reaction 等を発症する可能性があるため、急速投与は行わず、30 分以上かけて投与すること。

## 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。[17.1.5 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、本剤を投与した被験者では、経口不活化コレラ毒素ワクチンに対する適応免疫応答の減弱が報告されている<sup>5)</sup>。

<解説>

15.1.1 中等症から重症の日本人潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験又は中等症から重症の日本人クローン病患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験で、ベドリズマブ 300mg を継続的に投与された患者のうち、いずれかの時点で抗体産生が認められた患者の割合は 3.0% (8/269 例) であった。中等症から重症の外国人潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験又は中等症から重症の外国人クローン病患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験で、ベドリズマブ 300mg を継続的に投与された患者のうち、いずれかの時点で抗体産生が認められた患者の割合は 6.0% (86/1,427 例) であった。

(承認時資料：2018 年 7 月及び 2019 年 5 月)

15.1.2 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<sup>5)</sup>。

### (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<sup>34)</sup>

薬理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最高用量である 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<sub>max</sub> 平均値は、ヒトに 300mg を静脈内点滴投与した際の C<sub>max</sub> 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。

##### 1) 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。最高用量である 100mg/kg においても、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<sup>35)</sup>

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

※雌雄

### (2) 反復投与毒性試験<sup>36)</sup>

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 ヶ月 (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 ヶ月 (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<sup>37)</sup>

適切な薬理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が、以下に示す種々の検討結果からベドリズマブの発がん性は低いと判断した。

- a)  $\alpha_4\beta_7$  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。
- b) *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。
- c) 薬理的応答を示す動物種であるカニクイザルを用いた 13 週間及び 26 週間反復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<sup>38)</sup>

ベドリズマブは、New Zealand white ウサギにおける胚・胎児発生、並びにカニ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<sup>39)</sup>

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。

## (7) その他の特殊毒性

### 1) 幼若動物毒性試験<sup>40)</sup>

ベドリズマブは、幼若カニクイザル（試験開始時に11～15ヵ月齢）を用いた13週間反復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<sup>41)</sup>

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<sup>41)</sup>

カニクイザルを用いた13週間反復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免疫フェノタイピング、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<sup>41)</sup>

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®点滴静注用 300mg  
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： ベドリズマブ（遺伝子組換え）

### 2. 有効期間

有効期間：3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。

### 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る患者さんへ（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

（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：なし

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（遺伝子組み換え）

### 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
エンタイビオ点滴 静注用 300mg	2018年7月2日	23000AMX00483	2018年8月29日	2018年11月7日

**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**

2019年5月22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

10年（2018年7月2日～2028年7月1日）

クローン病

上記の残余期間（2019年5月22日～2028年7月1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 点滴静注用 300mg	2399405F1020	2399405F1020	126463001	622646301

**14. 保険給付上の注意**

診療報酬の算定方法の一部改正に伴う実施上の留意事項について

本剤の使用上の注意において、「本剤を3回投与しても治療反応が得られない場合、治療法を再考すること」及び「本剤と他の免疫抑制作用を有する生物製剤の併用について臨床試験は実施していないため、本剤との併用を避けること」と記載されているため、使用に当たっては十分留意すること。

(平成30年8月28日 保医発0828第1号)

## X I . 文献

### 1. 引用文献

- 1) ベドリズムブの国内第 I 相反復投与試験 (CPH-001) (社内資料、承認審査時評価資料)
- 2) ベドリズムブの海外第 I 相単回投与試験 (C13001) (社内資料、承認審査時評価資料)
- 3) ベドリズムブの海外第 I 相 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比検討試験 (C13012) (社内資料、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) ベドリズムブの薬力学試験成績 (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) ベドリズムブの潰瘍性大腸炎を対象とした国内第 III 相臨床試験成績 (2018 年 7 月 2 日承認、CTD 2.7.6.9)
- 8) Motoya S, et al.: PLoS ONE. 2019 ; 14 (2) : e0212989. (PMID : 30807613)
- 9) ベドリズムブの潰瘍性大腸炎を対象とした海外第 III 相臨床試験成績 (2018 年 7 月 2 日承認、CTD 2.7.6.10)
- 10) Feagan BG, et al.: N Engl J Med. 2013 ; 369 (8) : 699-710. (PMID : 23964932)
- 11) ベドリズムブのクローン病患者を対象とした国内第 III 相臨床試験成績 (2019 年 5 月 22 日承認、CTD 2.7.6.2)
- 12) Watanabe K, et al.: J Gastroenterol. 2020 ; 55 (3) : 291-306. (PMID : 31836930)
- 13) ベドリズムブのクローン病患者を対象とした海外第 III 相臨床試験成績 (2019 年 5 月 22 日承認、CTD 2.7.6.3)
- 14) Sandborn WJ, et al.: N Engl J Med. 2013 ; 369 (8) : 711-721. (PMID : 23964933)
- 15) ベドリズムブのクローン病患者を対象とした海外第 III 相臨床試験 (導入検証) 成績 (社内資料、承認審査時評価資料)
- 16) Sands BE, et al.: Gastroenterology. 2014 ; 147 (3) : 618-627. (PMID : 24859203)
- 17) Soler D, et al.: J Pharmacol Exp Ther. 2009 ; 330 (3) : 864-875. (PMID : 19509315)
- 18) ベドリズム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、承認審査時評価資料)
- 19) Hesterberg PE, et al.: Gastroenterology. 1996 ; 111 (5) : 1373-1380. (PMID : 8898653)
- 20) Fedyk ER, et al.: Inflamm Bowel Dis. 2012 ; 18 (11) : 2107-2119. (PMID : 22419649)
- 21) ベドリズムブの結合特異性及び選択的阻害 (*in vitro*) (社内資料、承認審査時評価資料)
- 22) ベドリズムブの中枢神経系免疫監視機構への影響 (サル) (社内資料、承認審査時評価資料)
- 23) Haanstra KG, et al.: J Immunol. 2013 ; 190 (5) : 1961-1973. (PMID : 23365083)
- 24) Wyant T, et al.: MAbs. 2013 ; 5 (6) : 842-850. (PMID : 24492340)
- 25) ベドリズムブの薬物動態試験成績① (2018 年 7 月 2 日承認、CTD 2.7.2.2)
- 26) ベドリズムブの薬物間相互作用 (社内資料、承認審査時評価資料)
- 27) ベドリズムブの分布 (社内資料、承認審査時評価資料)
- 28) Lahat A, et al.: J Crohns Colitis. 2018 ; 12 (1) : 120-123. (PMID : 28961712)
- 29) Julsgaard M, et al.: Gastroenterology. 2018 ; 154 (3) : 752-754. (PMID : 28988916)
- 30) ベドリズムブの薬物動態試験成績② (2018 年 7 月 2 日承認、CTD 2.7.2.2)
- 31) ベドリズムブの単回静脈内点滴投与による薬物動態 (社内資料、承認審査時評価資料)
- 32) Van Assche G, et al.: N Engl J Med. 2005 ; 353 (4) : 362-368. (PMID : 15947080)
- 33) 難病情報センター. 進行性多巣性白質脳症 (PML) (指定難病 25).  
<http://www.nanbyou.or.jp/entry/278> (2022/11/22 アクセス)
- 34) ベドリズムブの安全性薬理試験 (社内資料、承認審査時評価資料)

- 35) ベドリズマブの単回投与毒性試験（社内資料、承認審査時評価資料）
- 36) ベドリズマブの反復投与毒性試験（社内資料、承認審査時評価資料）
- 37) ベドリズマブのがん原性試験（社内資料、承認審査時評価資料）
- 38) ベドリズマブの生殖発生毒性試験（社内資料、承認審査時評価資料）
- 39) ベドリズマブの局所忍容性試験（社内資料、承認審査時評価資料）
- 40) ベドリズマブの幼若動物毒性試験（社内資料、承認審査時評価資料）
- 41) ベドリズマブのその他の毒性試験（社内資料、承認審査時評価資料）

## 2. その他の参考文献

該当しない

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本剤は米国及び欧州で潰瘍性大腸炎及びクローン病の治療薬として承認を取得して以降、アジア、欧州、北米及び南米等で承認されている（2021年4月現在）。

#### ■ベドリズマブの承認取得状況（2023年1月時点）

国名	米国
販売名	Entyvio®
承認年月日	2014年5月20日
剤型	注射剤
含量	300mg/バイアル
効能又は効果 用法及び用量	<p><b>【効能又は効果】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・中等度から重度の成人の潰瘍性大腸炎の治療</li> <li>・中等度から重度の成人のクローン病の治療</li> </ul> <p><b>【用法及び用量】</b></p> <p>潰瘍性大腸炎及びクローン病での推奨用量:0、2、6週目及びその後8週毎に本剤300mgを約30分以上かけて静脈内点滴投与する。14週までに治療的有用性がみられない患者においては本剤を中止すること。</p>

国名	欧州
販売名	Entyvio®
承認年月日	2014年5月22日
剤型	注射剤
含量	300mg/バイアル
効能又は効果 用法及び用量	<p><b>【効能又は効果】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・潰瘍性大腸炎 抗TNF<math>\alpha</math>抗体又は従来の治療に対し、効果不十分、効果減弱、又は不耐性である、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</li> <li>・クローン病 抗TNF<math>\alpha</math>抗体又は従来の治療に対し、効果不十分、効果減弱、又は不耐性である、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</li> <li>・回腸囊炎 潰瘍性大腸炎に対する大腸全摘術及び回腸囊肛門吻合術を受け、抗菌剤治療で効果不十分又は効果減弱がみられた、中等症から重症の活動期慢性回腸囊炎を有する成人の治療</li> </ul> <p><b>【用法及び用量】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・潰瘍性大腸炎 本剤の推奨用法及び用量は、0、2、6週目及びその後8週毎に本剤300mgを静脈内点滴投与する。10週目までに治療的有用性がみられない場合には、潰瘍性大腸炎患者に対する投与は中止する。本剤の効果が減弱した患者については、本剤300mgの投与頻度を4週ごとに増やすと有効なことがある。本剤による治療効果がみられた患者に対しては、標準治療に従って、コルチコステロイドを減量及び/又は中止してもよい。</li> <li>・クローン病 本剤の推奨用法及び用量は、0、2、6週目及びその後8週ごとに本剤300mgを静脈内点滴投与する。本剤による効果を示さなかったクローン病患者については、10週時の本剤投与が有効なことがある。本剤による効果がみられた患者には、14週目か</li> </ul>

	<p>ら 8 週間 1 回投与により治療を継続する。14 週目までに治療的有用性がみられない場合には、クローン病患者に対する投与は中止する。本剤の効果が減弱した患者については、本剤 300mg の投与頻度を 4 週ごとに増やすと有効なことがある。本剤による治療効果がみられた患者に対しては、標準治療に従って、コルチコステロイドを減量及び/又は中止してもよい。</p> <p>・回腸囊炎</p> <p>本剤の推奨用法及び用量は、0、2、6 週目及びその後 8 週ごとに本剤 300mg を静脈内点滴投与する。本剤による治療は抗生物質による標準治療（例：シプロフロキサシン 4 週間投与）と並行して開始する。14 週目までに治療的有用性がみられない場合には、回腸囊炎患者に対する投与の中止を検討する。</p>
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

なお、日本における承認事項は下記のとおりであり、米国、欧州とは異なる。

<p><b>4. 効能又は効果</b></p> <p>○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）</p> <p>○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）</p>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p><b>6. 用法及び用量</b></p> <p>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。</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## 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、米国の添付文書及びオーストラリアの分類とは異なる。

<p><b>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</b></p> <p><b>9.5 妊婦</b></p> <p>妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の妊婦に対する有益性が胎児への危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物試験（サル）で妊娠期間中に本剤を投与した母動物の分娩後に乳仔の血清中から本剤が検出された。</p> <p><b>9.6 授乳婦</b></p> <p>治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトで乳汁中への本剤の移行が報告されている<sup>28, 29)</sup>。本剤の哺乳中の児への影響は不明である。</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>米国の添付文書（2022 年 6 月改訂）</p> <p><b>8.1 Pregnancy</b></p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Available pharmacovigilance data, data from the ongoing pregnancy registry, and data from published case reports and cohort studies in pregnant women have not identified an ENTYVIO associated risk of major birth defects, miscarriage or adverse maternal or fetal outcomes.</p> <p>There are risks to the mother and the fetus associated with inflammatory bowel disease in pregnancy (see Clinical Considerations). No fetal harm was observed in animal reproduction studies with intravenous administration of vedolizumab to rabbits and monkeys at dose levels 20 times the recommended human dosage (see Data).</p> <p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations is unknown. All</p>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and miscarriage is 15 to 20%, respectively.

#### Clinical Considerations

##### Disease-associated maternal and embryo/fetal risk

Published data suggest that the risk of adverse pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease (IBD) is associated with increased disease activity. Adverse pregnancy outcomes include preterm delivery (before 37 weeks of gestation), low birth weight (less than 2,500 g) infants, and small for gestational age at birth.

##### Fetal/Neonatal adverse reactions

ENTYVIO administered during pregnancy could affect immune responses in the in utero exposed newborn and infant. The clinical significance of low levels of ENTYVIO in utero exposed infants is unknown. The safety of administering live or live-attenuated vaccines in exposed infants is unknown.

#### Data

##### Animal Data

A reproduction study has been performed in pregnant rabbits at single intravenous doses up to 100 mg/kg administered on gestation Day 7 (about 20 times the recommended human dosage) and has revealed no evidence of impaired fertility or harm to the fetus due to vedolizumab. A pre- and post-natal development study in monkeys showed no evidence of any adverse effect on pre- and post-natal development at intravenous doses up to 100 mg/kg (about 20 times the recommended human dosage).

## **8.2 Lactation**

#### Risk Summary

Data from a clinical lactation study show the presence of vedolizumab in human milk. The mean calculated daily infant dosage was 0.02 mg/kg/day orally (see Data). Systemic exposure in a breastfed infant is expected to be low because monoclonal antibodies are largely degraded in the gastrointestinal tract. There are no data on the effects of vedolizumab on the breastfed infant, or the effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for ENTYVIO and any potential adverse effects on the breastfed infant from ENTYVIO or from the underlying maternal condition.

## オーストラリアの分類

An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	B2 (2022年3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、米国及び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。

米国の添付文書（2022年6月改訂）

### 8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of ENTYVIO in pediatric patients have not been established.

欧州の添付文書（2022年11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（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る患者さんへ（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

（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）

