

裕利股份有限公司 函

聯絡地址：台北市南京東路四段126號10樓之1至之3

聯絡人員：余小姐

聯絡電話：02-25700064 分機：23607

聯絡傳真：02-25798587

電子信箱：haorder@zuelligpharma.com

受文者：天主教中華聖母修女會醫療財團法人*

發文日期：中華民國111年04月21日

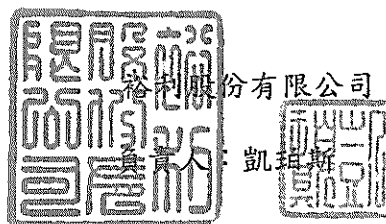
發文字號：111 裕字-第000628號

主旨：本公司銷售台灣武田藥品工業股份有限公司之產品「Entyvio Powder for Concentrate for Solution for Infusion(安潰悠凍晶注射劑300毫克)」仿單變更事宜，如說明段。

說明：

- 一、本公司銷售台灣武田藥品工業股份有限公司之產品「Entyvio Powder for Concentrate for Solution for Infusion(安潰悠凍晶注射劑300毫克)(衛部菌疫輸字第001034號)(健保碼：KC01034266)」承蒙 貴院採用，特此致謝。
- 二、接獲原廠通知，上述產品自批號12207184起仿單變更，詳如附件。
- 三、上述產品，新增原料藥製造廠及成品製造廠，此變更案於110年7月9日獲得衛生福利部核准，文號為衛授食字第1096038326號。
- 四、上述產品，新增成品製造廠，此變更案於110年7月9日獲得衛生福利部核准，文號為衛授食字第1096038327號。
- 五、此仿單變更案於110年8月30日獲得衛生福利部核准，文號為衛授食字第1096041878號。
- 六、除上述變更外，其餘成份、品質、療效、產地等均維持不變。
- 七、特此通知，敬請轉知相關單位，造成不便之處，懇請見諒，並請繼續支持本公司為禱。

附件：原廠公文、變更說明、衛生福利部核准函、處方資訊摘要、新版仿單、仿單追蹤版



正本



台灣武田藥品工業股份有限公司

函

機關地址：110 台北市信義區松高路1號17樓

傳 真：(02)8789-2699

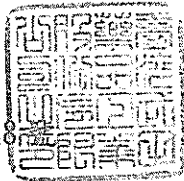
聯絡人及電話：陳亭宇 (02)8729-9050

電子信箱：tim.chen@takeda.com

受文者：裕利股份有限公司、吉程股份有限公司

中華民國 111 年 4 月 13 日

發文字號：台武文字第 111148 號



速別：普通

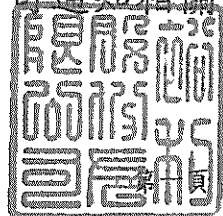
密等及解密條件或保密期限：

附件：衛生福利部核准函複本、仿單影本

主旨：Entyvio 300mg 仿單變更通知

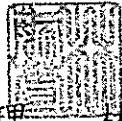
說明：

- 一、本公司品目 Entyvio 300mg(批號自 12207184 起)仿單變更。
- 二、此變更案於 110 年 7 月 9 日獲得衛生福利部核准，文號為衛授食字第 1096038326 號。
- 三、此變更案於 110 年 7 月 9 日獲得衛生福利部核准，文號為衛授食字第 1096038327 號。
- 四、此變更案於 110 年 8 月 30 日獲得衛生福利部核准，文號為衛授食字第 1096041878 號。
- 五、除上述變更外，其餘成份、品質、療效、產地等皆不變，敬請 貴公司通知相關醫療院所知悉。



共 2 頁

正本

總經理  林佩萱

正本：裕利股份有限公司、吉程股份有限公司

副本：

變更說明如下：

項目 Item	原來品 Original	變更品 Revised
仿單 Package Insert	原核准	請詳見附件新版仿單與追蹤修訂檔案。

正本

檔 號：

保存年限：

衛生福利部 函

機關地址：11558 台北市南港區忠孝東路六段488號

傳 真：02-27877498

聯絡人及電話：陳汝芬02-27877686

電子郵件信箱：rfchen@fda.gov.tw

11073

台北市信義區松高路1號17樓

受文者：台灣武田藥品工業股份有限公司

發文日期：中華民國110年7月9日

發文字號：衛授食字第1096038326號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：

主旨：貴公司申請「安潰悠凍晶注射劑300毫克」(衛部菌疫輸字第001034號)新增原料藥及成品製造廠一案(案號：1096038326)，本部同意，請查照。

說明：

一、復貴公司109年12月04日台武文字第109516號藥品變更登記申請書。

二、核准變更項目：

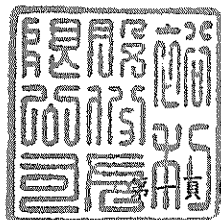
(一)新增原料藥製造廠「LONZA BIOLOGICS, INC. (101 INTERNATIONAL DRIVE, PORTSMOUTH, NH 03801, USA.)」。

(二)新增成品製造廠「TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED (HIKARI PLANT)(4720, TAKEDA, MITSUI, HIKARI, YAMAGUCHI 743-8502, JAPAN)」。

正本：台灣武田藥品工業股份有限公司

副本：

部長陳時中



(共一頁)

裝

訂

線

正本

檔 號：

保存年限：

衛生福利部 函

機關地址：11558 台北市南港區忠孝東路六段488號

傳 真：02-27877498

聯絡人及電話：陳汝芬02-27877686

電子郵件信箱：rfchen@fda.gov.tw

11073

台北市信義區松高路1號17樓

受文者：台灣武田藥品工業股份有限公司

發文日期：中華民國110年7月9日

發文字號：衛授食字第1096038327號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：藥品許可證1張

主旨：貴公司申請「安漬悠凍晶注射劑300毫克」(衛部菌疫輸字第001034號)新增成品製造廠一案(案號：1096038327)，本部同意，請查照。

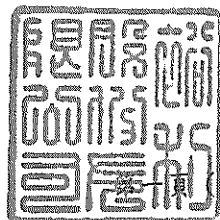
說明：

- 一、復貴公司109年12月04日台武文字第109517號藥品變更登記申請書。
- 二、核准變更項目：新增成品製造廠「PATHEON ITALIA S. P.A.(2° TRAV. SX VIA MORELLENSE, 5-03013 FERENTINO(FR), ITALY)」。
- 三、隨函檢還藥品許可證1張。

正本：台灣武田藥品工業股份有限公司

副本：

部長陳時中



共一頁

正本

檔 號：

保存年限：

衛生福利部 函

機關地址：11558 台北市南港區忠孝東路六段488號

傳 真：(02)2653-2071

聯絡人及電話：黃小姐(02)2787-8000#7421

電子郵件信箱：

11073

台北市信義區松高路1號17樓

受文者：台灣武田藥品工業股份有限公司

發文日期：中華民國110年8月30日

發文字號：衛授食字第1096041878號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：仿單核定本1份

主旨：貴公司申請「安潰悠凍晶注射劑300毫克(Entyvio Powder for Concentrate for Solution for Infusion)」(衛部菌疫輸字第001034號)藥品仿單變更一案(案號：1096041878)，本部同意，隨函檢還仿單核定本1份，請查照。

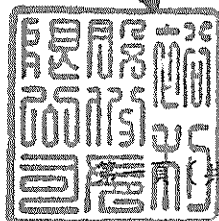
說明：

- 一、復貴公司109年12月31日台武文字第109568號藥品變更登記申請書及110年8月19日台武文字第110309號函。
- 二、核准變更項目：仿單變更。
- 三、有關仿單規定如下：市售藥品得僅放置經審查核定之中文仿單。但如市售藥品同時放置中、外文仿單者，外文仿單內容須與核定本之中文仿單內容相符，廠商得依核定之中文仿單自行修正其外文仿單內容。
- 四、對上述內容如有疑義，請與承辦人高挺凱聯絡，電話：02-8170-6000#522，電子信箱：tkkao785@cde.org.tw。

正本：台灣武田藥品工業股份有限公司

副本：財團法人醫藥品查驗中心

部長陳時中



共一頁

產品名稱：

安潰悠凍晶注射劑 300 毫克(衛部菌疫輸字第 001034 號)

Entyvio Powder for Concentrate for Solution for Infusion

主要成分：

Each vial contains vedolizumab 300mg

藥商名稱：台灣武田藥品工業股份有限公司

藥商地址：台北市信義區松高路 1 號 17 樓

【處方資訊摘要】

適應症：

適用於治療以下的成人病人：

- 中度至重度活性潰瘍性結腸炎。
- 中度至重度活性克隆氏症。

對腫瘤壞死因子(TNF)阻斷劑或免疫調節藥物治療反應不佳、失去治療反應或無法耐受；或對皮質類固醇治療反應不佳、無法耐受或證實發生依賴性。

用法用量：

安潰悠用於潰瘍性結腸炎或克隆氏症成年病人的建議劑量為 300 毫克，使用方式為第 0 週、第 2 週和第 6 週時以靜脈輸注方式給藥，之後每隔 8 週給藥一次。

部分治療反應下降的病人，將安潰悠 300 毫克用藥頻率增加為每 4 週一次，可能具有效益。未產生反應的克隆氏症病人，在第 10 週施用安潰悠可能具有效益。

第 14 週未出現治療效益證據的病人應停止治療。

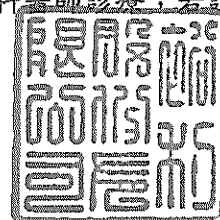
如果治療中斷後需要重新開始安潰悠治療，可考慮每 4 週施用一次。

禁忌症：

安潰悠禁用於已對安潰悠或其賦形劑有嚴重或重度過敏反應的病人。

警語及注意事項：

- 輸注相關反應和過敏反應：如果發生無防禦性過敏或其他嚴重輸注相關反應或過敏反應，應立即停用安潰悠並開始適當治療。
- 感染：接受安潰悠治療的病人，發生感染的風險會增加。感染受控制前，不建議將安潰悠用於患有持續重度感染的病人。使用安潰悠治療期間發生感染的患者，應考量暫停治療。病人若有重度感染復發病史，應審慎考慮使用安潰悠。
- 結核病：病患接受治療前，應先接受活動性結核病或潛伏結核感染篩檢評估。活動性結核病患不可以接受本藥治療。若診斷為潛伏性結核感染者，應按照當地的建議採取適當的預防措施。應指導病人，如果發生建議的結核病感染徵兆/症狀，應及早就醫。
- 病毒性 B 型肝炎激化：病患接受治療前，應先接受完整結核病與病毒性肝炎篩檢評估；活動性結核病，潛伏結核感染使用本藥品的注意事項，療程中持續監測結核病再復發，B 型肝炎和 C 型肝炎帶原者使用本藥品的注意事項及用藥後監測。
- 進行性多病灶腦白質病(PML)：PML 是一種罕見且通常致命的中樞神經系統(CNS)伺機性感染。如果疑似發生 PML，應暫停給予安潰悠，並轉由神經科醫師診療；若證實發生 PML，則應永久停藥。



- 肝臟損傷：發生黃疸或其他顯著肝臟損傷證據的病人，應停用安潰悠。
- 活毒和口服疫苗：開始安潰悠治療之前，所有病人均應依據最新疫苗接種準則，完成所有疫苗接種。接受安潰悠的病人，可接受非活毒疫苗，且若效益高於風險，可接種活毒疫苗。接受安潰悠的病人，並無因為活毒疫苗而發生次發性感染的資料。
- 結腸細胞異生與結腸癌：現有數據未知以 vedolizumab 治療是否會增加發生結腸細胞異生或結腸癌的風險。於結腸細胞異生或結腸癌病人應評估個別病人的效益是否高於風險。
- 併用生物製劑：目前沒有同時使用 Entyvio 與其他生物製劑以治療潰瘍性結腸炎或克隆氏症的充分資料。

不良反應：

≥3%發生且較安慰劑高≥1%之不良反應為鼻咽炎、頭痛、關節痛、噁心、發熱、上呼吸道感染、倦怠、咳嗽、支氣管炎、流感、背痛、皮疹、搔癢、鼻竇炎、口咽疼痛和四肢疼痛。

免疫系統異常：無防禦性過敏(Anaphylaxis)

仿單版本：US202003CCDS6TW01

<詳細內容請參閱本品核定仿單>

STOLEN
RECOVERED

A square red seal impression in seal script (shu). The characters are 文部科学省 (MEXT), the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology.[illegible][illegible]

附錄表 10010345

一、總論

- [illegible]

「這就叫做『一國一姓』，是中國自古以來就有的傳統，也是中國人最珍貴的價值觀。」

1000

安潰悠凍晶注射劑 300 毫克

Entyvio Powder for Concentrate for Solution for Infusion

衛部醫藥字第 001034 號

本藥限由醫師使用

1 適應症及用法

適用於治療以下的成人病人：

- 中度至重度活性潰瘍性結腸炎。
- 中度至重度活性克隆氏症。
- 對腫瘤壞死因子(TNF)阻斷劑或免疫調節藥物治療反應不佳、失去治療反應或無法耐受；或對皮質類固醇治療反應不佳、無法耐受或證實發生依賴性。

2 用法用量

2.1 重要製備及用藥說明

- 以靜脈輸注 30 分鐘方式，給予安潰悠。請勿以靜脈注射或推注方式給藥。
- 在使用前以注射用無菌水配製安潰悠凍晶粉末，並以 250 毫升的無菌 0.9% 氯化鈉注射液或無菌乳酸林格爾注射液稀釋[參見用法用量(2.4)]。
- 輸注完成後，使用 30 毫升的無菌 0.9% 氯化鈉注射液或無菌乳酸林格爾注射液沖洗。
- 安潰悠應由醫護專業人員給藥，並準備好控制可能發生之過敏反應，包括無防禦性過敏(anaphylaxis) [參見警語及注意事項(5.1)]。應提供可立即使用之適當監測和醫療支持措施。輸注期間到輸注完成之前，應持續觀察病人。

2.2 施用安潰悠前

開始安潰悠治療之前，所有病人均應依據最新疫苗接種準則，完成所有疫苗接種。

2.3 用於潰瘍性結腸炎或克隆氏症成年病人的劑量

安潰悠用於潰瘍性結腸炎或克隆氏症成年病人的建議劑量為 300 毫克，使用方式為第 0 週、第 2 週和第 6 週時以靜脈輸注方式給藥，之後每隔 8 週給藥一次。

部分治療反應下降的病人，將安潰悠 300 毫克用藥頻率增加為每 4 週一次，可能具有效益。未產生反應的克隆氏症病人，在第 10 週施用安潰悠可能具有效益。

第 14 週未出現治療效益證據的病人應停止治療。

如果治療中斷後需要重新開始安潰悠治療，可考慮每 4 週施用一次。

2.4 配製和稀釋說明

配製說明

1. 掀開並取下單劑藥瓶的蓋子，使用酒精棉片擦拭。使用 21 至 25 gauge 規格針頭，在室溫下(20° 至 25°C [68° 至 77°F])以 4.8 毫升注射用無菌水配製安潰悠藥瓶中的凍晶粉末。
2. 將注射器針頭插入藥瓶橡膠塞中央，並導引注射用無菌水沿藥瓶玻璃壁流下，以免產生大量泡沫。
3. 輕輕晃動藥瓶至少 15 秒，以溶解凍晶粉末。切勿用力搖晃或倒轉。
4. 將溶液在室溫下靜置最多 20 分鐘，以便配製並等所有泡沫消失，這段時間可以輕輕晃動藥瓶，檢視溶解情況。如果 20 分鐘後未完全溶解，可繼續放置 10 分鐘使其溶解。如果藥物未在 30 分鐘內溶解，請勿使用此瓶藥。
5. 稀釋前，檢視配製好的安潰悠溶液是否出現顆粒和變色。溶液應為清澈或半透明，無色至淺棕色，且不含任何可見顆粒。若配製溶液顏色異常或包含顆粒，請勿使用。
6. 溶解後請輕輕倒轉藥瓶三次。
7. 立即使用 21 至 25 gauge 規格針頭，抽取 5 毫升(300 毫克)配製好的安潰悠溶液。藥瓶內剩餘的

配製溶液請丟棄。

稀釋說明

將 5 毫升(300 毫克)配製完成的安潰悠溶液，加入 250 毫升的無菌 0.9% 氯化鈉注射液或乳酸林格爾注射液，並輕輕晃動輸注袋。請勿將其他藥品加入準備好的輸注溶液或靜脈輸注管線組。輸注溶液配製完成並稀釋後，請儘快使用。

未使用的輸注溶液請丟棄。

儲存

藥瓶中的配製溶液和輸液袋中的稀釋溶液，具體儲存條件及時間請見表 1。

藥瓶中的配製溶液和輸液袋中的稀釋溶液，不可冷凍。

表 1：儲存說明

	儲存條件	
	冷藏 (2 至 8°C [36 至 46°F])	室溫 (20 至 25°C [68 至 77°F])
配製溶液 (以無菌注射用水在藥瓶內配製)	8 小時	配製後應立即使用
稀釋溶液 (以 0.9% 氯化鈉注射液稀釋)	24 小時*	12 小時*
稀釋溶液 (以乳酸林格爾注射液稀釋)	6 小時*	稀釋後應立即使用

* 此時間是假設配製溶液立即稀釋於 0.9% 氯化鈉注射液，或乳酸林格爾注射液中，並僅限保存於輸液袋中。配製溶液可保存在輸液袋中的時間，應扣除溶液保存在藥瓶中的時間。

† 這段時間可包含最多 12 小時的室溫儲存時間(20 至 25°C [68 至 77°F])。

安潰悠溶液在藥瓶中配製，加上在輸液袋中以 0.9% 氯化鈉注射液稀釋，總儲存時間為室溫 12 小時(20 至 25°C [68 至 77°F])，冷藏(2 至 8°C [36 至 46°F])則為 24 小時。總儲存時間可包含配製溶液置於藥瓶中冷藏(2 至 8°C)最多 8 小時。

安潰悠溶液在藥瓶中配製，加上在輸液袋中以乳酸林格爾注射液稀釋，總儲存時間為冷藏(2 至 8°C [36 至 46°F])不超過 6 小時。

3 劑型與劑量

注射劑：單劑配製藥瓶內，含 300 毫克白色至灰白色的 vedolizumab 凍晶塊。

4 禁忌症

安潰悠禁用於已知對安潰悠或其賦形劑有嚴重或重度過敏反應的病人(例如呼吸困難、支氣管痙攣、蕁麻疹、潮紅、皮疹和心跳速率加快)[參見警語及注意事項(5.1)]。

5 警語及注意事項

5.1 輸注相關反應和過敏反應

曾有輸注相關反應和過敏反應的報告，包括無防禦性過敏、呼吸困難、支氣管痙攣、蕁麻疹、潮紅、皮疹、血壓升高和心跳加快[參見不良反應(6.1, 6.3)]。這些反應可能在安潰悠首次或後續輸注時發生，發作時間可能在輸注過程中或輸注後數小時不等。

如果發生無防禦性過敏或其他嚴重輸注相關反應或過敏反應，應立即停用安潰悠並開始適當治療。

5.2 感染

接受安潰悠治療的病人，發生感染的風險會增加[參見不良反應(6.1)]。臨床試驗中，安潰悠發生率高於安慰劑之最常見感染，發生在上呼吸道和鼻腔黏膜(如，鼻咽炎、上呼吸道感染)。接受安潰悠治療病人也曾發生過嚴重感染，包括肝門膿瘍、敗血症(部份曾致死)、結核病、沙門氏菌敗血症、李斯特菌腦膜炎、梨形鞭毛蟲症和巨細胞病毒性結腸炎。

感染受控制前，不建議將安清悠用於患有持續重度感染的病人。使用安清悠治療期間發生感染的病人，應考慮暫停治療。病人若有重度感染發病史，應審慎考慮使用安清悠。應考慮依據當地實務篩檢結核病(TB)。關於進行性多病灶腦白質病(PML)，請參見警語及注意事項(5.5)。

5.3 結核病(TB)(請參閱本藥品風險管理計畫)

病人接受治療前，應先接受活動性結核病或潛伏結核感染篩檢評估如結核菌素皮膚測試和/或胸部X光；活動性結核病人不可以本藥治療。若診斷為潛伏性結核感染者，應按照當地的建議採取適當的預防措施。應指導病人，如果發生建議的結核病感染的徵兆/症狀(例如，持續咳嗽，耗弱/消瘦，低度發燒)，應及早就醫。應考慮無法檢出潛伏性結核病的可能性，尤其是對來自或前往結核病高流行率國家或與活動性肺結核病人密切接觸的病人。

5.4 病毒性B型肝炎激化(請參閱本藥品風險管理計畫)

病人接受治療前，應先接受完整結核病與病毒性肝炎篩檢評估；活動性結核病，潛伏結核感染使用本藥品的注意事項及用藥後監測。

尚未有 vedolizumab 使用於病毒B型肝炎(HBV)病人的研究。沒有證據顯示，使用 ENTYVIO 會增加慢性病毒B型肝炎(HBV)帶原者此病毒的激活性的風險。開始以 ENTYVIO 治療之前，應評估 HBV 感染復發的風險。病毒B型肝炎帶原者需以 ENTYVIO 治療時，應於期間和治療後數月密切監測活動性 HBV 感染的徵兆和症狀。當病人出現 HBV 再激活，應停止 ENTYVIO 治療並開始有效的抗病毒治療和適當的支持療法。目前並沒有足夠的數據顯示 HBV 帶原者以抗病毒療法併用整合蛋白(integrin)拮抗劑(ENTYVIO)以為預防 HVB 復發治療的安全性及有效性。

5.5 進行性多病灶腦白質病(Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, PML)

全身性免疫抑制劑(包括另一種整合蛋白受體拮抗劑)曾有進行性多病灶腦白質病(PML)的案例報告，這是一種罕見且通常致命的中樞神經系統(CNS)伺機性感染。PML 是由 John Cunningham(JC)病毒造成，通常只發生在免疫功能受損的病人身上。在安清悠的上市後報告中，曾發生一件 PML 案例，該病人涉及多種促成因素(例如人類免疫不全病毒[HIV]感染、CD4 計數為 300 cells/mm³、先前曾使用及併用免疫抑制治療)。雖然可能性很低，但無法排除 PML 的風險。

使用安清悠的病人，應監測是否有任何新發病或惡化之神經學表徵及症狀。PML 之典型表徵及症狀非常多樣化，會在幾天至幾週內惡化，並包括身體單側漸進性虛弱或四肢遲鈍、視力障礙及思考能力、記憶力和方向感改變，導致意識混亂和人格改變。這些缺損會惡化，通常會在數週或數個月內導致死亡或重度殘障。如果疑似發生 PML，應暫停給予安清悠，並轉由神經科醫師診療；若證實發生 PML，則應永久停藥。

5.6 肝臟損傷

接受安清悠的病人，曾發生轉胺酶及/或膽紅素升高。一般而言，若無證據顯示膽管阻塞，卻併發轉胺酶及膽紅素升高，通常視為重要預測因子，表示可能發生導致部份病人死亡或需要肝臟移植之重度肝臟損傷。發生黃疸或其他顯著肝臟損傷證據的病人，應停用安清悠(參見不良反應(6.1))。

5.7 活毒和口服疫苗

開始安清悠治療之前，所有病人均應依據最新疫苗接種準則，完成所有疫苗接種(參見用法用量(2.2))。接受安清悠的病人，可接受非活病毒疫苗(如，流感疫苗注射)，且若效益高於風險，可接種活病毒疫苗。接受安清悠的病人，並無因為活病毒疫苗而發生次發性感染的資料(參見不良反應(6.1))。

5.8 結腸細胞異生與結腸癌(Colon Dysplasia and Malignancies)

潰瘍性結腸炎病人具有較高發生結腸細胞異生(dysplasia)或結腸癌風險。建議具有較高發生結腸細胞異生(dysplasia)病人或具結腸癌風險的病人(如潰瘍性結腸炎或原發性硬化性膽管炎

(PSC))或具結腸細胞異生或結腸癌病史的所有潰瘍性結腸炎病人，於 vedolizumab 治療前與治療期間應視當地的建議定期篩檢是否發生結腸異生。現有數據未知以 vedolizumab 治療是否會增加發生結腸細胞異生或結腸癌的風險。於結腸細胞異生或結腸癌病人應評估個別病人的效益是否高於風險。

5.9 併用生物製劑

目前沒有同時使用 Entyvio 與其他生物製劑以治療潰瘍性結腸炎或克隆氏症的充分資料。

6 不良反應

下列主題在「警語及注意事項」一節內也有詳細討論：

- 輸注相關反應和過敏反應(參見警語及注意事項(5.1))
- 感染(參見警語及注意事項(5.2))
- 進行性多病灶腦白質病(參見警語及注意事項(5.5))
- 肝臟損傷(參見警語及注意事項(5.6))

6.1 臨床試驗經驗

由於臨床試驗的執行條件差異很大，因此無法直接比較 2 種不同藥物在臨床試驗裡的不良反應發生率，而臨床試驗的結果也無法反映臨床實務所觀察到的不良反應發生率。

下述資料來自臨床試驗中 3,326 名病人和健康自願受試者使用安清悠的情形，包括使用一年以上 1,396 名受試者，以及使用兩年以上的 835 名受試者。

表 2 的安全性資料來自四項第三期對照試驗(UC 試驗 I 和 II，及 CD 試驗 I 和 III)，也包含病人接受開放標記安清悠治療在第 0 週和第 2 週(進入 UC 試驗 II 及 CD 試驗 III 之前)，以及第 6 週至第 52 週(在 UC 試驗 I 第 6 週及 CD 試驗 I 之無反應者的資料[參見臨床試驗(4.1 和 4.2)]。在這些試驗中，1,434 名病人接受安清悠 300 毫克最長達 52 週，而 297 名病人接受安慰劑最長達 52 週。其中 769 名病人患有潰瘍性結腸炎，而 962 名病人患有克隆氏症。病人平均使用天數為 259 天(UC 試驗 I 和 II)及 247 天(CD 試驗 I 和 III)。

接受安清悠治療的病人中，52%通報發生不良事件，接受安慰劑治療者為 45%(UC 試驗 I 和 II；安清悠為 49%，安慰劑為 37%；CD 試驗 I 和 III；安清悠為 55%，安慰劑為 47%)。接受安清悠治療的病人中，7%通報發生嚴重不良事件，接受安慰劑治療者為 4%(UC 試驗 I 和 II；安清悠為 8%，安慰劑為 7%；CD 試驗 I 和 III；安清悠為 12%，安慰劑為 9%)。

最常見的不良反應(UC 試驗 I 和 II 及 CD 試驗 I 和 III 中，合併的安清悠治療組病人，≥3%通報發生，且較合併安慰劑組高≥1%)為鼻咽炎、頭痛、關節痛、噁心、發熱、上呼吸道感染、倦怠、咳嗽、支氣管炎、流感、背痛、皮疹、瘙癢、鼻炎、口咽疼痛和四肢疼痛(表 2)。

表 2 安清悠治療病人中，≥3%發生，且較安慰劑高≥1%的不良反應 (UC 試驗 I 和 II 及 CD 試驗 I 和 III)

不良反應	安清悠 ¹ (N=1434)	安慰劑 ¹ (N=297)
鼻咽炎	13%	7%
頭痛	12%	11%
關節痛	12%	10%
噁心	9%	8%
發熱	9%	7%
上呼吸道感染	7%	6%
倦怠	6%	3%
咳嗽	5%	3%
支氣管炎	4%	3%
流感	4%	2%

背痛	4%	3%
皮疹	3%	2%
搔癢	3%	1%
鼻竇炎	3%	1%
口咽疼痛	3%	1%
四肢疼痛	3%	1%

*也納入在第0週和第2週進入UC試驗II及CD試驗III之前),以及第6週至第52週(在UC試驗I第6週及CD試驗I之無反應者),接受開放標記安濟悠治療病人的資料。

*接受安濟悠最長達52週的病人。

*接受安濟悠最長達52週的病人。

UC試驗I和II及CD試驗I和III中,第0週和第2週接受安濟悠,之後在第6週隨機分配至安濟悠治療直至第52週的病人(n=279),以及為期10週之克隆氏症試驗CD試驗II的病人(n=416),安全性資料類似表2所列。

輸注相關反應和過敏反應

在臨床試驗中,給予安濟悠後,曾發生嚴重輸注相關反應和過敏反應,包括急性過敏[參見警告及注意事項5.1]。在UC試驗I和II及克隆氏症試驗I和III中,一名克隆氏症病人在第二次輸注時發生急性過敏[1434名接受安濟悠治療病人中的1名(0.07%)](回報症狀為呼吸困難、支氣管痙攣、蕁麻疹、潮紅、皮疹和血壓升高及心跳速率加快),並以停用輸注,及抗組織胺治療和靜脈注射氫皮質素方式控制。

在UC試驗I和II及CD試驗I和III中,接受安濟悠治療病人的4%,和接受安濟悠治療病人的3%,發生輸注相關反應(IRR)。接受安濟悠治療病人最常見的IRR(通報超過兩次)為噁心、頭痛、搔癢、暈眩、倦怠、輸注相關反應、發熱、蕁麻疹和嘔吐(上述每項不良事件在接受安濟悠治療的全部病人中,發生率均<1%),沒有任何一項不良反應的發生率高於1%。這些反應通常在輸注後兩小時內發生,且未經治療或以抗組織胺及/或靜脈注射氫皮質素調治療,即可排除。接受安濟悠治療且發生IRR病人中,不到1%的IRR經試驗主持人評估為重度,且需要停用試驗治療的IRR發生率<1%。

在臨床試驗中,發生輕度IRR或過敏反應的病人,醫師可在下次輸注前,使用標準療法預防治療(如,抗組織胺、氫皮質素及/或acetaminophen)。

感染

在UC試驗I和II及CD試驗I和III中,感染發生率於接受安濟悠治療的病人為每病人年0.85,安濟悠治療病人為每病人年0.7[參見警告及注意事項5.2]。感染主要包括鼻咽炎、上呼吸道感染、鼻竇炎和泌尿道感染。2%病人因為感染而停用安濟悠。

在UC試驗I和II及CD試驗I和III中,嚴重感染發生率於接受安濟悠治療的病人為每病人年0.07,安濟悠治療病人為每病人年0.06。克隆氏症病人的嚴重感染發生率高於潰瘍性結腸炎病人,而肛門膿瘍是克隆氏症病人最通常的嚴重不良反應。在48個月期間,嚴重感染發生率並未增加。

在對照及開放標記長期延伸試驗中,接受安濟悠治療的成年病人曾發生嚴重感染,包括肛門膿瘍、敗血症(部份曾致死)、結核病、沙門氏菌敗血症、李斯特菌腦膜炎、梨形鞭毛蟲症和巨細胞病毒毒性結腸炎。

在UC試驗I和II及CD試驗I和III中,接受安濟悠治療的1434名病人中,4名(0.3%)曾發生敗血症,包括細菌性敗血症和敗血性休克,而接受安濟悠治療的297名病人中,有2名(0.7%)發生。上述試驗期間,兩名接受安濟悠治療的克隆氏症病人,死於敗血症或敗血性休克;兩名病人都患有重大共病,且複雜的醫院療程也釀成病人死亡。在一項開放標記長期延伸試驗中,曾通報發生其他敗血症個案(部份曾致死),包括細菌性敗血症和敗血性休克。接受安濟悠治療的

潰瘍性結腸炎或克隆氏症病人,敗血症發生率為每1000病人年2例。

在臨床試驗中,所有病人都接受結核菌篩檢,在安濟悠對照試驗期間,診斷出一例潛伏肺結核病。在開放標記試驗期間,亦診斷出其他肺結核個案。上述所有個案均在美國以外地區觀察到,且並無病人出現肺部以外表現。

在 vedolizumab 的靜脈注射與皮下注射臨床試驗中, BMI 大於 30 kg/cm² 以上病人的感染發生率較 BMI 小於 30 kg/cm² 病人高。

肝臟損傷

接受安濟悠病人,曾通報發生轉胺酶及/或膽紅素升高[參見警告及注意事項5.6]。在UC試驗I和II及CD試驗I和III中,三名病人通報發生嚴重肝及不良反應,其表現為轉胺酶升高(不論膽紅素是否升高),以及與肝炎相符的症狀(如,倦怠、噁心、嘔吐、腹痛、厭食)。這些不良反應在使用兩劑到五劑安濟悠後發生;然而,依據個案通報資訊,不清楚反應是由藥物誘發或因自体免疫造成。所有病人在停用治療後復原,部份病人需要使用皮質素固醇治療。在臨床試驗中,丙胺酸轉胺酶(ALT)和天冬胺酸轉胺酶(AST)升高 $\geq 3\times$ 正常值上限(ULN)者的發生率,於安濟悠治療及安濟悠治療病人均<2%。在開放標記試驗中,觀察到另一例嚴重肝炎。

惡性腫瘤

在UC試驗I和II及CD試驗I和III中,接受安濟悠治療的1434名病人中,6名(0.4%)發生惡性腫瘤(不含增生異常和基底細胞癌),包括結腸癌(n=2)、移行性上皮細胞癌(n=1)、乳癌(n=1)、闌尾類癌(n=1)和鱗狀細胞癌(n=1)。接受安濟悠治療的297名病人中,1名(0.3%)發生惡性腫瘤(鱗狀細胞癌)。

持續進行的開放標記長期延伸試驗中,觀察到的惡性腫瘤(不含增生異常和基底細胞癌)包括B細胞淋巴瘤、乳癌、結腸癌、惡性肝癌、惡性肺癌、惡性黑色素瘤、原發性肺神經內分泌瘤、腎癌和鱗狀細胞癌。整體而言,臨床試驗中的惡性腫瘤案例很少,然而,長期用藥的資料有限。

活毒和口服疫苗

接受安濟悠的病人,並無因為活毒疫苗而發生次發性感染的資料。

在一項健康自願受試者的安慰劑對照試驗中,給予61名受試者單劑安濟悠750毫克(建議劑量的2.5倍),並給予62名受試者安慰劑,之後肌肉注射B型肝炎表面抗原疫苗,和口服霍亂疫苗。接種三種劑肌肉注射之重組B型肝炎表面抗原後,接受安濟悠治療病人,對於B型肝炎病毒的保護免疫力,並未降低。然而,接種安濟悠的受試者,接受兩劑死毒、口服霍亂疫苗後,相較於安慰劑,血清轉換率和抗霍亂效價較低;對於其他口服疫苗及鼻腔疫苗接種病人的影響,目前尚不清楚。

6.2 免疫原性

如同所有治療性蛋白,安濟悠可能具有免疫原性。抗體形成的偵測,高度依賴檢測的靈敏度及專一性。此外,檢測中觀察到的陽性抗體(包括中和和抗體)發生率,可能受到數項因素影響,包括分析方法、檢體處理、檢體收集時間點、併用藥物和基礎疾病。基於這些原因,比較下述幾項試驗的 vedolizumab 抗體發生率,與其他試驗或其他藥品的抗體發生率,可能造成誤導。

在UC試驗I和II及CD試驗I和III中,接受安濟悠的病人中,最後一劑試驗藥物後24週時(超過最後一劑的五個半月後),偵測到抗體的比例為13%。在治療期間,接受安濟悠治療的1434名病人中,56名(4%)在持續治療的52週期間,偵測到抗 vedolizumab 抗體。56名病人中的9名,持續呈現抗 vedolizumab 抗體陽性(於兩次以上試驗回診中),而56名病人中的33名,對 vedolizumab 產生中和抗體。這9名受試者中有8名持續呈現抗 vedolizumab 抗體陽性,且有 vedolizumab 濃度資料,其中6名偵測不到 vedolizumab 濃度,2名的 vedolizumab 濃度降低[參見臨床藥理學(2.3)]。這9名持續呈現抗 vedolizumab 抗體陽性的受試者,沒有人在對照試驗的第6週或第52週,達到臨床緩解。

6.3 上市後經驗



在安潰悠取得核准後，曾發生以下的不良反應。由於這些反應是由病人主動通報，病人族群人數不明，因此未必能夠可靠估計其發生率，或確立與藥物暴露之間的因果關係。

免疫系統異常：無防禦性過敏(Anaphylaxis) / 參見警語及注意事項(5.1)]

7 藥物交互作用

7.1 Natalizumab

併用安潰悠和 natalizumab 可能增加 PML 及其他感染風險，故應避免。

7.2 TNF 阻斷劑

併用安潰悠和 TNF 阻斷劑可能增加其他感染風險，故應避免。

7.3 活毒疫苗

只有效益高於風險時，安潰悠才能和活毒疫苗同時使用[參見警語及注意事項(5.7)]。

8 特定族群使用

8.1 懷孕

懷孕用藥登錄

有一項懷孕用藥登錄計畫，監測在懷孕期間使用安潰悠的女性之懷孕結果。登錄相關資訊，可洽詢電話 1-877-TAKEDA7 (1-877-825-3327)。

風險摘要

依據現有的藥物安全監視資料、進行之懷孕登錄資料、已發表的孕婦個案報告及世代研究資料，並未發現與安潰悠有關的重大先天性缺陷、流產，或母體或胎兒的不良結果。懷孕期間的發炎性腸道疾病，對母親和胎兒都有風險(參見臨床考量)。

尚未進行安潰悠用於懷孕女性的試驗。動物生殖試驗中，兔子和猴子靜脈注射高於人體建議劑量 20 倍的 vedolizumab，並未觀察到胚胎傷害(參見試驗資料)。

特定族群發生重大先天性缺陷和流產的估計背景風險，目前尚不清楚。所有懷孕都有先天缺陷、流產或其他不良結果的背景風險。在美國一般族群，臨床上確認懷孕後，發生重大先天性缺陷和流產的預估背景風險，分別為 2 至 4% 及 15 至 20%。

臨床考量

安潰悠之任何懷孕不良作用，在懷孕第二和第三孕時期可能較嚴重。單株抗體會隨孕時期進展而以線性方式通過胎盤，在第三孕期的傳送量最大。

疾病相關的母體和胚胎/胎兒風險

已發表的資料顯示，罹患發炎性腸道疾病(IBD)的女性，懷孕結果不良的風險與疾病活動度增加有關。懷孕的不良結果包括早產(懷孕週數未滿 37 週)、嬰兒出生體重偏低(低於 2500 公克)及出生體重不足。

胎兒/新生兒不良反應

懷孕期間使用安潰悠，可能會影響在子宮內受暴露的新生兒及嬰兒之免疫反應。嬰兒在子宮內暴露於低濃度安潰悠之臨床影響，目前尚不清楚。受暴露的嬰兒施打活毒或減毒疫苗之安全性，目前亦尚不清楚。

試驗資料

動物資料

對懷孕兔子的生殖試驗中，在妊娠第 7 天靜脈注射單劑最高 100 毫克/公斤劑量的 vedolizumab (約為人體建議劑量的 20 倍)，並無證據顯示導致生育能力受損或胎兒傷害。一項猴子的產前及產後發育試驗中，靜脈注射最高 100 毫克/公斤劑量 vedolizumab (約為人體建議劑量的 20 倍)，並無證據顯示對產前及產後發育產生任何不良作用。

8.2 哺乳

現有的已發表文獻顯示 vedolizumab 會進入人類的乳汁。Vedolizumab 局部胃腸道暴露及可預期的全身性低暴露對受哺乳嬰兒之影響，目前尚不清楚。**關於 vedolizumab 對受哺乳嬰兒或乳汁分**

泌的影響-尚無資料在一項僅授乳來評估在接受 vedolizumab 治療潰瘍性結腸炎或克隆氏症授乳婦女乳汁 vedolizumab 濃度試驗中，在人類乳汁裡 vedolizumab 濃度約為母體血中濃度(取自過去 vedolizumab 試驗數據)的 0.4% 至 2.2%。推估嬰兒平均每日 vedolizumab 攝取量為 0.02 mg/kg/dav，相當於母體每日攝取量的 21%(經體重調整)。考慮哺乳對於發育和健康的效益時，應衡量母親對安潰悠的臨床需求，及來自安潰悠或母體基礎疾病對受哺乳嬰兒的潛在不良反應。

8.4 兒科病人使用

尚未確立安潰悠用於兒科病人之安全性和療效。

8.5 老年病人使用

安潰悠的臨床試驗未包含足夠的 65 歲以上受試者(46 名 65 歲以上的克隆氏症及潰瘍性結腸炎病人，在第三期對照試驗中接受過安潰悠治療)，無法判斷這些受試者的反應是否和年輕受試者不同。然而這些病人的安全性或療效，與年輕病人並無整體差異，且其他臨床經驗也未發現老年病人與年輕病人的反應有差異。

11 說明

Vedolizumab 是一種整合蛋白受體拮抗劑，係使用中國倉鼠卵巢細胞製得的人化 IgG1 單株抗體，可和人類 $\alpha 4\beta 7$ 整合蛋白結合。安潰悠的分子量約為 147 KD。

安潰悠(vedolizumab)注射劑為無菌、白色至灰白色、無防腐劑之冰晶劑型，適用於靜脈輸注。使用 4.8 毫升符合規格之無菌水配製後，最終濃度為 60 毫克/毫升，可抽取容量為 5 毫升(300 毫克)，pH 值約為 6.3。

每一單劑藥瓶內含 300 毫克 vedolizumab、L-arginine hydrochloride、L-histidine、L-histidine monohydrochloride、polysorbate 80 及 sucrose。

12 臨床藥理學

12.1 作用機轉

Vedolizumab 是一種人化單株抗體，會專一結合 $\alpha 4\beta 7$ 整合蛋白，並阻斷 $\alpha 4\beta 7$ 整合蛋白和第一型黏附地址素細胞黏合分子(MAdCAM-1)的交互作用，抑制記憶 T 淋巴細胞穿越血管內皮遷移進入發炎的胃腸道薄壁組織。Vedolizumab 不會和 $\alpha 4\beta 1$ 及 $\alpha E\beta 7$ 整合蛋白結合或抑制其功能，也不會拮抗 $\alpha 4$ 整合蛋白和第一型血管細胞黏合分子(VCAM-1)的交互作用。

$\alpha 4\beta 7$ 整合蛋白會表現在少量偏好移入胃腸道的記憶 T 淋巴細胞表面。MAdCAM-1 主要由腸道內皮細胞表現，在 T 淋巴細胞移向腸道淋巴組織的過程中，扮演重要角色。 $\alpha 4\beta 7$ 整合蛋白和 MAdCAM-1 的交互作用，已被視為慢性發炎的重要促成分子，而慢性發炎為潰瘍性結腸炎和克隆氏症的重要標記。

12.2 藥效學

在安潰悠的臨床試驗中，發現介於 0.2 至 10 毫克/公斤的劑量(包括超出建議劑量範圍的劑量)，可讓部份參與腸道免疫監測的循環淋巴細胞之 $\alpha 4\beta 7$ 受體飽和。

在安潰悠臨床試驗中，健康受試者和潰瘍性結腸炎或克隆氏症病人，使用介於 0.2 至 10 毫克/公斤和 180 至 750 毫克的劑量(包括超出建議劑量範圍的劑量)，vedolizumab 未導致下列細胞數量升高：嗜中性白血球、嗜鹼性白血球、嗜酸性白血球、B 輔助淋巴細胞和細胞毒性 T 淋巴細胞、記憶輔助 T 淋巴細胞總數、單核細胞或自然殺手細胞。

第二期潰瘍性結腸炎試驗中，相較於安慰劑對照組，使用安潰悠治療 4 或 6 週的病人，直腸組織切片接體之組織病理學評估顯示胃腸道發炎減少。

一項包含 14 名健康受試者的試驗中，安潰悠未影響腦脊液(CSF)中的 CD4+ 淋巴細胞數量、CD8+ 淋巴細胞數量或 CD4+ : CD8+ 比例[參見臨床藥理學(12.3)]。

12.3 藥物動力學

第 0 週和第 2 週以靜脈輸注 30 分鐘方式給予 300 毫克安潰悠，之後自第 6 週開始，每 8 週給予一

次 300 毫克安潰悠的潰瘍性結腸炎和克隆氏症病人，藥物動力學表現類似(表 3)。

表 3 潰瘍性結腸炎和克隆氏症病人的^a Vedolizumab 濃度(平均值 ± SD)

病人族群	第 0 週至第 6 週		第 6 週至第 52 週	
	安潰悠每 8 週一次		安潰悠每 8 週一次	
潰瘍性結腸炎	第 6 週之血清濃度谷值 (微克/毫升)		第 46 週之血清濃度谷值 ^b (微克/毫升)	
	26.3 ± 12.9 (N=210)		11.2 ± 7.2 (N=77)	
克隆氏症	第 6 週之血清濃度谷值 (微克/毫升)		第 46 週之血清濃度谷值 ^b (微克/毫升)	
	27.4 ± 19.2 (N=198)		13.0 ± 9.1 (N=72)	

^a 資料來自 UC 試驗 I 和 II 及 CD 試驗 I 和 III 中，具有藥物動力學資料的病人，排除具有抗 vedolizumab 抗體的病人資料。

^b 穩定態血清濃度谷值。

第 6 週和第 52 週時發現持續出現的抗 vedolizumab 抗體，會大幅降低 vedolizumab 的血清濃度，可能降低至無法偵測或可忽略的濃度(n=8)。

Vedolizumab 清除率依循線性和非線性路徑；非線性清除率會隨濃度升高而降低。族群藥物動力學分析顯示，線性清除率約為每天 0.157 公升，300 毫克劑量下之血清半衰期約為 25 天，且分佈體積約為 5 公升。

14 名健康受試者單次靜脈注射 450 毫克的安潰悠後(建議劑量的 1.5 倍)，第 5 週時腦脊髓液(CSF)中偵測不到 vedolizumab。

特殊族群

族群藥物動力學分析顯示，疾病現況嚴重度、體重、之前使用過 TNF 阻斷劑治療、年齡(18 至 78 歲)、血清白蛋白、併用免疫調節劑(包括 azathioprine、6-mercaptopurine、methotrexate)及併用對胺柳酸鹽類藥物，不會對安潰悠的藥物動力學產生具有臨床意義的作用。

尚未研究過腎臟或肝臟功能不全病人的 vedolizumab 藥物動力學。

13 非臨床毒理學

13.1 致癆作用、引發突變、生育能力受損

未進行過動物長期試驗評估 vedolizumab 的致癆性。未進行試驗評估 vedolizumab 損害生育能力或致突變作用。

14 臨床試驗

14.1 潰瘍性結腸炎臨床試驗

兩項隨機分配、雙盲、安慰劑對照試驗(UC 試驗 I 和 II)，將安潰悠用於中度至重度潰瘍性結腸炎(UC)(定義為 Mayo 分數 6 至 12 分且內視鏡子量表分數達到 2 分或 3 分)成年病人，評估安全性和療效。Mayo 分數介於 0 至 12 分，且有 4 個子量表，每項分數介於 0 分(正常)至 3 分(最嚴重)：排便頻率、直腸出血、內視鏡檢查和醫師整體評估。內視鏡子量表分數 2 分的定義為顯著紅斑、缺乏血管型、脆弱性及糜爛；內視鏡子量表分數 3 分的定義為自發性出血和潰瘍。

在美國(US)收錄的病人，過去五年內對免疫調節療法(亦即，azathioprine 或 6-mercaptopurine)治療反應不佳或無法耐受，且/或對 TNF 阻斷劑治療反應不佳、失去治療反應或無法耐受。在美國以外地區，若病人過去五年內併用皮質類固醇(亦即，無法在 UC 症狀未復發情況下，成功調降皮質類固醇劑量)，或對皮質類固醇的治療反應不佳或無法耐受，則之前使用過皮質類固醇即符合參加試驗資格。

過去曾接受過 natalizumab 的病人，以及過去 60 天內接受過 TNF 阻斷劑的病人，排除在試驗之外不得併用 natalizumab 或 TNF 阻斷劑。

UC 試驗 I

在 UC 試驗 I 中，374 名病人以雙盲方式隨機分配(3:2)，在第 0 週和第 2 週以靜脈輸注方式接受安潰悠。

潰悠 300 毫克或安慰劑。第 6 週進行療效評估。第 6 週前允許併用穩定劑量之對胺柳酸鹽類藥物、皮質類固醇(prednisone 每日劑量 ≤ 30 毫克或等效劑量)及免疫調節劑(azathioprine 或 6-mercaptopurine)。

基準點時，病人接受皮質類固醇(54%)、免疫調節劑(azathioprine 或 6-mercaptopurine)(30%)及/或對胺柳酸鹽類藥物(74%)。39%的病人對 TNF 阻斷劑治療的治療反應不佳、失去治療反應或無法耐受。18%的病人之前僅對皮質類固醇治療的治療反應不佳、無法調降劑量或無法耐受(亦即，未曾接受過免疫調節劑或 TNF 阻斷劑)。安潰悠組的基準點中位 Mayo 分數為 9 分，而安慰劑組為 8 分。

在 UC 試驗 I 中，第 6 週時，相較於接受安慰劑治療的病人，接受安潰悠治療的病人達到臨床治療反應的百分比比較高(於表 4 定義)。第 6 週時，相較於接受安慰劑治療的病人，接受安潰悠治療的病人達到臨床緩解的百分比也較高(於表 4 定義)。此外，第 6 週時，接受安潰悠治療的病人，以內視鏡檢查之黏膜外觀改善百分比比較高(於表 4 定義)。

表 4 第 6 週時符合療效評估指標的病人比例 (UC 試驗 I)

評估指標	安慰劑 N=149	安潰悠 N=225	p 值	治療差異 和 95%信賴區間
第 6 週達成臨床治療反應 ^a	26%	47%	<0.001	22% (12%, 32%)
第 6 週達成臨床緩解 ^b	5%	17%	0.001	12% (5%, 18%)
第 6 週時內視鏡檢查之黏膜外觀改善 ^c	25%	41%	0.001	16% (6%, 26%)

^a 臨床治療反應：Mayo 總分減少 ≥ 3 分，且相較於基準點減少 ≥ 30%，且直腸出血子量表分數降低 ≤ 1 分，或直腸出血子量表絕對分數 ≤ 1 分。

^b 臨床緩解：Mayo 總分 ≤ 2 分且無任何子量表分數 ≥ 1 分。

^c 內視鏡檢查之黏膜外觀改善：Mayo 內視鏡子量表分數為 0 分(正常或未活化疾病)或 1 分(紅斑、血管型態減少、輕度脆弱性)。

UC 試驗 II

UC 試驗 II 中接受隨機分配的病人，必須接受過安潰悠，且在第 6 週達到臨床治療反應。病人可來自 UC 試驗 I 或以開放標記方式接受安潰悠的群體。

在 UC 試驗 II 中，373 名病人在第 6 週開始時，以雙盲方式隨機分配(1:1)至下列療法之一：安潰悠 300 毫克每 8 週一次、安潰悠 300 毫克每 4 週一次或安慰劑每 4 週一次。第 52 週進行療效評估。第 52 週前可併用對胺柳酸鹽類藥物和皮質類固醇。美國以外地區可併用免疫調節劑(azathioprine 或 6-mercaptopurine)，但美國地區不得在第 6 週後使用。

第 6 週時，病人接受皮質類固醇(61%)、免疫調節劑(azathioprine 或 6-mercaptopurine)(32%)和對胺柳酸鹽類藥物(75%)。32%的病人對 TNF 阻斷劑治療的治療反應不佳、失去治療反應或無法耐受。第 6 週時，安潰悠每 8 週治療組、安潰悠每 4 週治療組和安慰劑組的中位 Mayo 分數為 8 分。第 6 週達成臨床治療反應，且接受皮質類固醇的病人，必須在第 6 週開始皮質類固醇劑量調降療程。在 UC 試驗 II 中，第 52 週時，相較於安慰劑組，接受安潰悠治療的病人組別，達成臨床緩解並維持臨床治療反應(第 6 週和第 52 週均達到臨床治療反應)的病人百分比比較高(表 5)。此外，相較於安慰劑組，接受安潰悠治療的病人組別，第 6 週和第 52 週時達成臨床緩解的病人百分比較高，第 52 週時以內視鏡檢查之黏膜外觀改善的病人百分比較高(表 5)。第 6 週達到臨床治療反應，且基準點接受皮質類固醇藥物的子群組病人中，相較於安慰劑組，接受安潰悠治療的病人組別，第 52 週時停用皮質類固醇並達到臨床緩解的病人比例較高(表 5)。

表 5 第 52 週時符合療效評估指標的病人比例^a (UC 試驗 II)



評估指標	安慰劑* N=126 ^a	安濟悠 每 8 週一次 N=122	安濟悠 每 4 週一次 N=125
達成臨床緩解	16%	42% [†]	45% [†]
持久的臨床治療反應 [‡]	24%	57% [†]	52% [†]
黏膜癒合	20%	52% [†]	56% [†]
持久的臨床緩解 [§]	9%	20% [§]	24% [†]
停用皮質類固醇之臨床緩解 ^{**}	14% [§]	31% [§]	45% [†]

- * 安慰劑組包括在第0週和第2週接受vedolizumab，之後在第6週至第52週隨機分配接受安慰劑的病人。
- [†] p < 0.0001
- [‡] p < 0.001
- [§] p < 0.05
- [¶] 持久的臨床治療反應：第6週和第52週達到臨床治療反應
- ^{**} 持久的臨床緩解：第6週和第52週達到臨床緩解
- ^{***} 停用皮質類固醇之臨床緩解：在基準點時使用口服皮質類固醇的病人，從第 6 週開始停用皮質類固醇，並在第 52 週達到臨床緩解。安慰劑組病人人數為 n = 72，vedolizumab 每 8 週一次為 n = 70，vedolizumab 每 4 週一次為 n = 73

vedolizumab每8週一次治療無反應的病人，允許參加開放標記延伸試驗，接受vedolizumab每4週一次治療。這些病人當中，有25%在第28週和第52週達到臨床緩解。

在第0週和第2週接受vedolizumab後達到臨床治療反應，之後隨機分配至安慰劑組(6至52週)並失去反應的病人，允許參加開放標記延伸試驗，接受vedolizumab每4週一次的治療。這些病人當中，到第28週有45%達到臨床緩解，第52週有36%達到臨床緩解。

14.2 克隆氏症臨床試驗

三項隨機分配、雙盲、安慰劑對照臨床試驗(CD 試驗 I、II 和 III)，將安濟悠用於中度至重度活性克隆氏症(CD)成年病人(克隆氏症活性指數[CDAI]分數為 220 至 450)，評估安全性和療效。¹

在美國(US)收錄的病人，過去五年內對免疫調節療法(亦即，azathioprine、6-mercaptopurine 或 methotrexate)治療反應不佳或無法耐受，且/或對一或多種 TNF 阻斷劑治療反應不佳、失去治療反應或無法耐受。在美國以外地區，若病人過去五年內仰賴皮質類固醇(亦即，無法在 CD 症狀未復發情況下，成功調降皮質類固醇劑量)，或對皮質類固醇的治療反應不佳或無法耐受，則之前使用過皮質類固醇即符合參加試驗資格。

過去曾接受過 natalizumab 的病人，以及過去 30 至 60 天內接受過 TNF 阻斷劑的病人，排除在試驗之外。不得併用 natalizumab 或 TNF 阻斷劑。

CD 試驗 I

在 CD 試驗 I 中，368 名病人以雙盲方式隨機分配(3:2)，在第 0 週和第 2 週以靜脈輸注方式接受安濟悠 300 毫克或安慰劑。第 6 週進行療效評估。第 6 週前允許併用穩定劑量之對胺柳酸鹽類藥物、皮質類固醇(prednisone 每日劑量≤30 毫克或等效劑量)及免疫調節劑(azathioprine、6-mercaptopurine 或 methotrexate)。

基準點時，病人接受皮質類固醇(49%)、免疫調節劑(azathioprine、6-mercaptopurine 或 methotrexate) (35%)及/或對胺柳酸鹽類藥物(46%)。48%的病人對 TNF 阻斷劑治療的治療反應不佳、失去治療反應或無法耐受。17%的病人之前僅對皮質類固醇治療的治療反應不佳、無法調降劑量或無法耐受(亦即，未曾接受過免疫調節劑或 TNF 阻斷劑)。安濟悠組的基準點中位 CDAI 分數為 324 分，而安慰劑組為 319 分。

在 CD 試驗 I 中，第 6 週時，相較於安慰劑，接受安濟悠治療的病人達成臨床緩解(定義為 CDAI ≤ 150)的百分比顯著較高(表 6)。然而第 6 週時，達成臨床治療反應(定義為 CDAI 分數較基準點減少 ≥ 100 分)的病人百分比差異不具統計顯著性。

CD 試驗 II

相較於 CD 試驗 I，CD 試驗 II 中收錄的過去五年內對一或多種 TNF 阻斷劑治療反應不佳、失去治療反應或無法耐受病人人數較多(76%)；此為主要分析族群。在 CD 試驗 II 中，416 名病人以雙盲方式隨機分配(1:1)，在第 0 週、第 2 週和第 6 週接受安濟悠 300 毫克或安慰劑。第 6 週和第 10 週進行療效評估。第 10 週前允許併用對胺柳酸鹽類藥物、皮質類固醇和免疫調節劑(azathioprine、6-mercaptopurine 或 methotrexate)。

基準點時，病人接受皮質類固醇(54%)、免疫調節劑(azathioprine、6-mercaptopurine 或 methotrexate) (34%)及對胺柳酸鹽類藥物(31%)。安濟悠組的基準點 CDAI 分數中位數為 317 分，而安慰劑組為 301 分。

就主要評估指標而言(第 6 週達成臨床緩解)，相較於安慰劑，安濟悠治療並未造成顯著改善(表 6)。因為主要評估指標不具統計顯著性，故未檢定包括第 10 週評估在內之次要評估指標。

表 6 第 6 週達成臨床緩解的病人比例 (CD 試驗 I 和 II)

	安慰劑	安濟悠	p 值	治療差異和 95%信賴區間
CD 試驗 I： 第 6 週達成臨床緩解*	7% (10/148)	15% (32/220)	0.041 [†]	8% (1%, 14%)
CD 試驗 II*： 第 6 週達成臨床緩解*	12% (19/157)	15% (24/158)	NS [§]	3% (-5%, 11%)

* 臨床緩解：CDAI ≤ 150

† CD 試驗 II 的主要分析族群為，對一或多種 TNF 阻斷劑治療反應不佳、失去治療反應或無法耐受的病人(整體族群的 76%)

‡ 兩項主要評估指標的多重比較調整 p 值

§ NS：不顯著(因為 CD 試驗 II 的主要評估指標不具統計顯著性，故未檢定包括第 10 週評估在內之次要評估指標)

CD 試驗 III

CD 試驗 III 中接受隨機分配之病人，必須接受過安濟悠，且在第 6 週達到臨床治療反應(定義為 CDAI 分數較基準點減少 ≥ 70 分)。病人可來自 CD 試驗 I 或以開放標記方式接受安濟悠的群體。

在 CD 試驗 III 中，461 名病人在第 6 週開始時，以雙盲方式隨機分配(1:1)至下列療法之一：安濟悠 300 毫克每 8 週一次、安濟悠 300 毫克每 4 週一次或安慰劑每 4 週一次。第 52 週進行療效評估。第 52 週前可併用對胺柳酸鹽類藥物和皮質類固醇。美國以外地區可併用免疫調節劑(azathioprine、6-mercaptopurine 或 methotrexate)，但美國地區不得在第 6 週後使用。

第 6 週時，病人接受皮質類固醇(59%)、免疫調節劑(azathioprine、6-mercaptopurine 或 methotrexate) (31%)和對胺柳酸鹽類藥物(41%)。51%的病人對 TNF 阻斷劑治療的治療反應不佳、失去治療反應或無法耐受。第 6 週時，安濟悠每 8 週治療組的中位 CDAI 分數為 322 分，安濟悠每 4 週治療組為 316 分，而安慰劑組為 315 分。第 6 週達成臨床治療反應(CDAI 分數較基準點減少 ≥ 70 分)，且接受皮質類固醇的病人，必須在第 6 週開始皮質類固醇劑量調降療法。

在 CD 試驗 III 中，第 52 週時，相較於安慰劑組，接受安濟悠治療的病人組別，達成臨床緩解的病人百分比較高(定義為 CDAI 分數 ≤ 150 分)。第 52 週時，相較於安慰劑組，接受安濟悠治療的病人組別，達成臨床治療反應的病人百分比較高(定義為 CDAI 分數較基準點減少 ≥ 100 分)(表 7)。基準點接受皮質類固醇，且第 6 週達成臨床治療反應(定義為 CDAI 分數較基準點減少 ≥ 70 分)的病人子群組，相較於安慰劑組，接受安濟悠治療組別第 52 週停用皮質類固醇，及第 52 週達成臨床緩解的病人比例較高(表 7)。

表 7 第 52 週時符合療效評估指標的病人比例* (CD 試驗 III)

	安慰劑 [†]	安濟悠	安濟悠
--	------------------	-----	-----

	每 8 週一次 N=153*	每 4 週一次 N=154
達成臨床緩解†	22%	36%‡
增強臨床治療反應§	30%	44%‡
停用皮質類固醇之臨床緩解¶	16%¶	29%‡
持久的臨床緩解*	14%	16%

* 安慰劑組包括在第0週和第2週接受vedolizumab，之後在第6週至第52週隨機分配接受安慰劑的病人。

† p < 0.001

‡ p < 0.05

§ 停用皮質類固醇之臨床緩解：在基準點時使用口服皮質類固醇的病人，從第6週開始停用皮質類固醇，並在第52週達到臨床緩解。安慰劑組病人數為n = 82，vedolizumab每8週一次為n = 82，vedolizumab每4週一次為n = 80

¶ 持久的臨床緩解：≥ 80%的試驗回診達到臨床緩解，包括第52週的最後一次回診

vedolizumab 每 8 週一次治療無反應的病人，允許參加開放標記延伸試驗，接受 vedolizumab 每 4 週一次的治療。這些病人當中，有 23%在第 28 週達到臨床緩解，32%在第 52 週達到臨床緩解。在第 0 週和第 2 週接受 vedolizumab 後達到臨床治療反應，之後隨機分配至安慰劑組(6 至 52 週)並失去反應的病人，允許參加開放標記延伸試驗，接受 vedolizumab 每 4 週一次的治療。這些病人當中，到第 28 週有 46%達到臨床緩解，第 52 週有 41%達到臨床緩解。

16 產品劑型/儲存與處理

安潰悠(vedolizumab)注射劑為無菌 20 毫升單劑玻璃瓶裝，含有呈白色至灰白色的 300 毫克 vedolizumab 凍晶塊。

未開啟之藥瓶應冷藏於 2° 至 8°C (36° 至 46°F)。請放在原始包裝內，以防止光照。

仿單版本：US202003CCDS6TW01

製造廠： Hospira Inc.

廠 址： 1776 North Centennial Drive, McPherson, Kansas 67460, USA

製造廠： Takeda Pharmaceutical Company Limited (Hikari Plant)

廠 址： 4720, Takeda, Matsui, Hikari, Yamaguchi 743-8502, Japan

製造廠： Patheon Italia S.p.A.

廠 址： 2° Trav. SX Via Moremense, 5-03013 Ferentino (FR), Italy

包裝廠： Takeda Austria GmbH

廠 址： St. Peter-Straße 25, 4020 Linz, Austria

藥 商： 台灣武田藥品工業股份有限公司

地 址： 台北市信義區松高路 1 號 17F

電 話： 0800-008-999

