



**2025年3月改訂（第5版）

*2024年12月改訂（第4版）

貯 法：2～8℃で保存

有効期間：3年

抗FcRnモノクローナル抗体製剤
ロザノリキシズマブ（遺伝子組換え）製剤
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注）}

リスティゴ[®] 皮下注280mg

RYSTIGGO[®] for S.C. Injection

日本標準商品分類番号

876399

承認番号

30500AMX00274000

販売開始

2023年11月

注）注意-医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販 売 名	リスティゴ皮下注280mg	
有効成分・含量 (2.0mL中)	ロザノリキシズマブ（遺伝子組換え）280mg	
添 加 剤 (2.0mL中)	L-ヒスチジン	2.10mg
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物	9.74mg
	L-プロリン	57.56mg
	ポリソルベート80	0.60mg

本剤の有効成分ロザノリキシズマブ（遺伝子組換え）は、チャイニーズハムスター卵巣細胞株から産生される。

3.2 製剤の性状

販 売 名	リスティゴ皮下注280mg	
色・性状	無色、淡褐色又は淡褐黄色を呈する澄明～微濁の液	
pH	5.6±0.2	
浸透圧比 (生理食塩液に 対する比)	約1	

4. 効能又は効果

全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限り）

6. 用法及び用量

通常、成人にはロザノリキシズマブ（遺伝子組換え）として下表に示す用量を1週間間隔で6回皮下注射する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。

体重	投与量
50kg未満	280mg
50kg以上70kg未満	420mg
70kg以上100kg未満	560mg
100kg以上	840mg

7. 用法及び用量に関連する注意

次サイクル投与の必要性は、臨床症状等に基づき、判断すること。[17.1.1、17.1.2 参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の投与により、血中IgG濃度が低下し、感染症が生じる又は悪化するおそれがある。本剤の治療期間中及び治療終了後は定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。また、感染症の自覚症状に注意し、異常が認められた場合には、速やかに医療機関に相談するよう患者に指導すること。[9.1.1、11.1.1、16.8.1 参照]

**8.2 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、

医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。使用済みの注射針及び注射器を再使用しないよう患者に注意を促し、安全な廃棄方法に関する指導を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症を合併している患者

感染症を合併している場合は、感染症の治療を優先すること。感染症が増悪するおそれがある。[8.1、11.1.1 参照]

9.1.2 肝炎ウイルスキャリアの患者

肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。IgG抗体は胎盤通過性があることが知られており、本剤は妊娠カニクイザルにおいて、胎児に移行することが確認されたが、新生児に有害な影響は認められなかった。また、本剤の投与を受けた患者からの出生児においては、母体から移行するIgGが低下し、感染のリスクが高まる可能性がある¹⁾。

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。本剤のヒト乳汁中への移行は不明であるが、ヒト免疫グロブリンは乳汁中へ移行することが知られている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
人免疫グロブリン製剤（ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン等）	これらの薬剤の治療効果が減弱する可能性がある。これらの薬剤による治療を開始する場合、本剤のサイクル投与における最終投与から2週間後以降に投与することが望ましい。	本剤がこれらの薬剤の血清濃度を低下させる可能性がある。
モノクローナル抗体製剤（エクリズマブ（遺伝子組換え）、ラブリズマブ（遺伝子組換え）等）		
Fc領域融合タンパク質製剤（エフガルチギモドアルファ（遺伝子組換え）等）		
血液浄化療法	本剤の治療効果が減弱する可能性があるため、併用を避けることが望ましい。	本剤による治療中に施行することにより本剤の血中濃度を低下させる可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン及び弱毒生ワクチン	ワクチンの病原に基づく症状が発現する可能性があるため、本剤による治療中の接種を避けることが望ましい。 本剤による治療中の場合、本剤のサイクル投与における最終投与から2週間後以降に接種することが望ましい。	生ワクチン又は弱毒生ワクチンによる感染症発現のリスクが増大するおそれがある。
生ワクチン及び弱毒生ワクチン以外のワクチン	ワクチンの効果が減弱する可能性がある。ワクチンは本剤投与開始の少なくとも4週間前までに接種することが望ましい。 本剤による治療中の場合、本剤のサイクル投与における最終投与から2週間後以降に接種することが望ましい。	本剤の作用機序により、ワクチンに対する免疫応答が得られない可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な感染症 (0.5%)

肺炎等の重篤な感染症があらわれることがある。

[8.1、9.1.1 参照]

11.1.2 無菌性髄膜炎 (0.5%)

頭痛、発熱、頸部硬直、吐き気、嘔吐などの症状を伴う薬剤性無菌性髄膜炎があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	10%以上	5～10%未満	5%未満
感染症及び寄生虫症			上気道感染、単純ヘルペス感染(単純ヘルペス、口腔ヘルペス)
胃腸障害	下痢 (20.7%)	悪心	嘔吐
神経系障害	頭痛(頭痛、片頭痛) (36.7%)		
皮膚及び皮下組織障害			皮疹(皮疹、紅斑性皮疹、丘疹性皮疹)
筋骨格系及び結合組織系障害			関節痛、筋肉痛
一般・全身障害及び投与部位の状態	発熱 (12.8%)	注射/注入部位反応	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤投与前に冷蔵庫から取り出し、30分以上置き、室温に戻してから調製すること。本剤を温めないこと。

14.1.2 調製前に内容物を目視により確認すること。内容物中に明らかな粒子、混濁又は変色が認められる場合には使用しないこと。保護キャップがない場合、又は保護キャップに不具合がある場合も使用しないこと。

14.1.3 調製方法

- (1) バイアルの保護キャップを外し、アルコール綿でバイアルの栓を消毒し、乾燥させる。
- (2) バイアルの内容物をすべてシリンジに抜き取る。バイアルに残った残液は、廃棄すること。また、2本目のバイアルを使用した際は新しい注射針を使用すること。

** (3) シリンジから針を外し、薬液の入ったシリンジを輸液セット又は注射針に取り付ける。

14.2 薬剤投与時の注意

**14.2.1 手動投与時の注意

投与に必要な液量をシリンジに充てんし、全量を緩

徐に投与すること。患者の状態を観察しながら注入速度を調整すること。

**14.2.2 シリンジポンプによる投与時の注意

(1) 投与量をあらかじめ設定できるポンプを使用することが推奨される。

(2) 薬物注入の中断を避けるために、以下の基準を考慮すること。

- ・シリンジポンプの閉塞アラームは最大に設定する。
- ・投与チューブの長さは61cm以下が望ましい。
- ・26G以上の針が付いた輸液セットを使用すること。

(3) 20mL/hr以下の一定の速度で投与すること。

14.2.3 独立したラインにより投与するものとし、他の注射剤・輸液等と混合しないこと。

14.2.4 注射部位は右又は左の下腹部とする。皮膚に圧痛、打撲、発赤、硬結、癬痕、皮膚線条がある部位には投与しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

国際共同第Ⅲ相試験 (MG0003試験) において本剤皮下投与後に本剤に対する抗体が認められた被験者は7 mg/kg相当群で26例 (42.6%)、10mg/kg相当^(注)群で22例 (32.4%) であり、このうち中和抗体は7 mg/kg相当群で18例、10mg/kg相当群で8例に認められた。
注) 本剤の承認された用量は7 mg/kg相当である。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人に、本剤7 mg/kg及び10mg/kg^(注)を単回皮下投与した時の血漿中ロザノリキシズマブ濃度推移及び薬物動態パラメータを図1及び表1に示す²⁾。

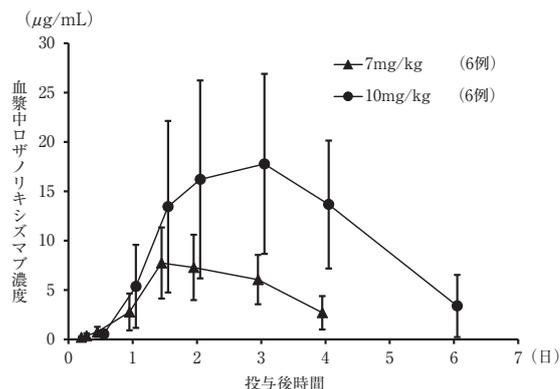


図1 日本人健康成人に単回皮下投与時の血漿中ロザノリキシズマブ濃度推移 (算術平均±標準偏差) (PK-PPS)

表1 日本人健康成人に単回皮下投与時の血漿中ロザノリキシズマブの薬物動態パラメータ (PK-PPS)

投与量	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (day)	AUC _{0-t} (µg·day/mL)
7 mg/kg	7.077 (80.7%)	1.5 (1.5, 3.0)	16.79 (60.6%)
10mg/kg	13.88 (145.6%)	3.0 (1.5, 4.0)	44.78 (154.4%)

C_{max}、AUC_{0-t}：幾何平均値 (変動係数)、t_{max}：中央値 (最小値、最大値)

16.1.2 反復投与

全身型重症筋無力症患者に本剤7 mg/kg相当又は10mg/kg相当^(注) (表2) を1週間隔で6回皮下投与した時 (MG0003試験) の血漿中ロザノリキシズマブ濃度は表3のとおりであった³⁾。

表2 MG0003試験での体重層別投与量

体重	体重層別投与量	
	7 mg/kg相当	10mg/kg相当
35kg以上50kg未満	280mg	420mg
50kg以上70kg未満	420mg	560mg
70kg以上100kg未満	560mg	840mg
100kg以上	840mg	1120mg

表3 全身型重症筋無力症患者に反復皮下投与した時の血漿中ロザノリキシズマブ濃度 (µg/mL) (MG0003試験: PK-PPS)

投与量	統計量	第3日	第24日
7 mg/kg相当	例数 中央値 (最小値, 最大値)	58 8.185 (定量下限未満, 50.9)	52 11.30 (定量下限未満, 62.1)
10mg/kg相当	例数 中央値 (最小値, 最大値)	62 18.20 (定量下限未満, 114)	62 28.15 (定量下限未満, 113)

16.2 吸収

ロザノリキシズマブ皮下投与の絶対的バイオアベイラビリティは、母集団薬物動態解析から約70%と推定された⁴⁾。

16.3 分布

ロザノリキシズマブの見かけの分布容積は、母集団薬物動態解析から約7Lと推定された⁵⁾。

16.4 代謝

ロザノリキシズマブは、内因性IgGと同様の異化経路によりペプチド及びアミノ酸に代謝されると予想される。

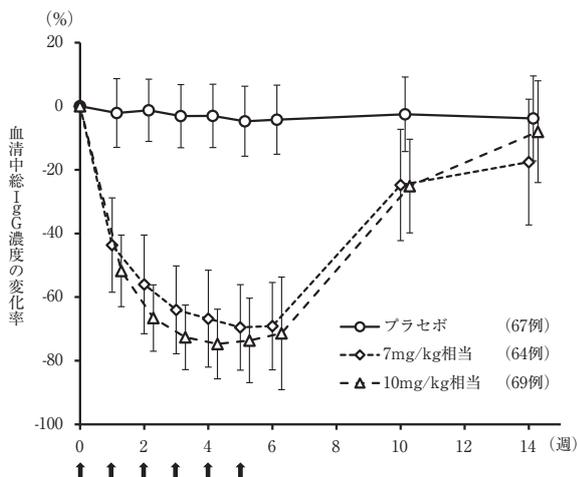
16.5 排泄

遊離型ロザノリキシズマブの見かけのクリアランスは、母集団薬物動態解析から約0.9L/日と推定された⁵⁾。

16.8 その他

16.8.1 薬力学

全身型重症筋無力症患者に本剤7 mg/kg相当又は10mg/kg相当^{注)}を1週間隔で6回皮下投与した時の血清中総IgG濃度の推移は図2のとおりであった。総IgG濃度のベースラインからの平均最大減少率は、7 mg/kg相当群で71.1%、10mg/kg相当群で77.7%であった。投与中止後、総IgG濃度は約9週間以内にベースラインレベルに回復した³⁾。[8.1 参照]



矢印は本剤皮下投与の時点を示す。

図2 血清中総IgG濃度のベースラインからの平均変化率(±標準偏差) (MG0003試験: Safety Set)

注) 本剤の承認された用量は7 mg/kg相当である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (MG0003試験)

抗アセチルコリン受容体抗体 (抗AChR抗体) 陽性あるいは抗筋特異的受容体型チロシンキナーゼ抗体 (抗MuSK抗体) 陽性の18歳以上の全身型重症筋無力症患者200例 (日本人患者13例を含む) を対象にプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。用法・用量は、プラセボ又は本剤 (7 mg/kg相当又は10mg/kg相当^{注)}) を1週間隔で6回皮下投与することとされた。なお、標準治療であるステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤は併用可とされ、種類及び用法・用量の変更は不可とされた。

表1 MG0003試験での体重層別投与量

体重	体重層別投与量	
	7 mg/kg相当	10mg/kg相当
35kg以上50kg未満	280mg	420mg
50kg以上70kg未満	420mg	560mg
70kg以上100kg未満	560mg	840mg
100kg以上	840mg	1120mg

主要評価項目である治療期間終了時 (投与開始から43日後) のMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量は表2のとおりであり、本剤7 mg/kg相当群及び10mg/kg相当群の両群とプラセボ群との間で統計学的に有意な差が認められた。また、副次評価項目である治療期間終了時 (投与開始から43日後) のQMG総スコアのベースラインからの変化量は表2のとおりであった。

表2 治療期間終了時のMG-ADL総スコア及びQMG総スコアのベースラインからの変化量

	プラセボ群	本剤7 mg/kg相当群	本剤10mg/kg相当群	
評価例数	67	66	67	
MG-ADL総スコア	最小二乗平均値 (標準誤差)	-0.784 (0.488)	-3.370 (0.486)	-3.403 (0.494)
	群間差 (対プラセボ群)	-	-2.586	-2.619
	群間差の95%信頼区間	-	-4.091, -1.249	-3.994, -1.163
	群間比較のp値	-	<0.001	<0.001
QMG総スコア	最小二乗平均値 (標準誤差)	-1.915 (0.682)	-5.398 (0.679)	-6.672 (0.692)
	群間差 (対プラセボ群)	-	-3.483	-4.756
	群間差の95%信頼区間	-	-5.614, -1.584	-6.821, -2.859

投与群、ベースラインのMG-ADL総スコア又はQMG総スコア、国・地域、層別因子 (抗MuSK抗体陽性・陰性/抗AChR抗体陽性・陰性)、投与群と評価時点の交互作用を固定効果としたMMRM ANCOVAによる解析 (MMRMは評価時点 (Day8, 15, 22, 29, 36and43) を含み、被験者内相関として無構造を使用)、信頼区間及びp値は、ステージ毎の逆正規変換による統合法に基づき算出したプラセボとの対比較の有意水準は両側0.025、全体としての有意水準は両側0.05

副作用発現頻度は、本剤7 mg/kg相当群で50.0% (32/64例)、本剤10mg/kg相当群で56.5% (39/69例)であった。主な副作用は本剤7 mg/kg相当群では頭痛32.8% (21/64例)、下痢18.8% (12/64例)、発熱7.8% (5/64例)、本剤10mg/kg相当群では頭痛31.9% (22/69例)、発熱13.0% (9/69例)、下痢、悪心が各10.1% (7/69例)であった³⁾。[7. 参照]

17.1.2 国際共同長期継続投与試験 (MG0007試験)

国際共同第Ⅲ相試験 (MG0003試験) に参加した被験者のうち、165例 (日本人患者12例を含む) が登録され、本剤の反復投与の長期の安全性、忍容性及び有効性が評価された。本剤7 mg/kg相当又は10mg/kg相当^{注)} (表2) を1週間隔で6回皮下投与を行う治療サイクルの後、4週間毎に経過観察を行った。本剤投与終了後、臨床症状の悪化があり追加治療が必要と医師が判断し、血清総IgG濃度が2 g/L以上の場合に次サイクル投与を可とした。最初の4サイクルにおける治療期間終了時 (各サイクルの投与開始から43日後) のMG-ADL総スコア及びQMG総スコアのベースラインからの変化量は表3のとおりであった。最初の4サイクルまでの無治療間隔 (先行治療サイクルの最終投与から次のサイクルの初回投与) の中央値は、約5~9週間であった。

表3 各サイクルにおける治療期間終了時のMG-ADL総スコア及びQMG総スコアのベースラインからの変化量

		サイクル 1	サイクル 2	サイクル 3	サイクル 4	
MG-ADL 総スコア	7 mg/kg 相当群	例数	73	50	35	29
		平均値 (標準偏差)	-3.6 (3.4)	-3.0 (3.1)	-3.4 (2.7)	-4.2 (2.9)
		中央値 (最小値, 最大値)	-3.0 (-14.4)	-3.0 (-12.5)	-3.0 (-10.1)	-3.0 (-12.1)
	10mg/kg 相当群	例数	67	63	48	36
		平均値 (標準偏差)	-3.2 (3.2)	-3.8 (3.9)	-3.4 (3.3)	-3.3 (3.2)
		中央値 (最小値, 最大値)	-2.0 (-14.2)	-3.0 (-15.3)	-3.0 (-11.4)	-3.0 (-12.1)
QMG 総スコア	7 mg/kg 相当群	例数	72	49	35	29
		平均値 (標準偏差)	-4.4 (4.8)	-4.1 (4.2)	-5.1 (4.7)	-5.9 (5.9)
		中央値 (最小値, 最大値)	-3.5 (-18.7)	-3.0 (-16.3)	-4.0 (-19.2)	-5.0 (-17.4)
	10mg/kg 相当群	例数	65	62	48	36
		平均値 (標準偏差)	-4.3 (4.5)	-4.8 (5.6)	-4.5 (4.6)	-4.3 (5.3)
		中央値 (最小値, 最大値)	-4.0 (-17.5)	-4.0 (-25.6)	-4.0 (-17.3)	-3.0 (-19.5)

副作用発現頻度は、本剤7 mg/kg相当投与時で33.7% (33/98例)、本剤10mg/kg相当投与時で59.4% (57/96例)であった。主な副作用は本剤7 mg/kg相当投与時では頭痛19.4% (19/98例)、下痢11.2% (11/98例)、悪心、血中免疫グロブリンG減少が各6.1% (6/98例)、本剤10mg/kg相当投与時では頭痛31.3% (30/96例)、下痢17.7% (17/96例)、血中免疫グロブリンG減少14.6% (14/96例)であった⁶⁾。[7. 参照]
注) 本剤の承認された用量は7 mg/kg相当である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、IgGのFcRnへの結合阻害により、IgGのリサイクリング及びトランスサイトーシスを阻害し、血清総IgG濃度を低下させる⁷⁾。

18.2 FcRnに対する結合親和性

本剤のヒトFcRnに対する K_D はpH7.4の条件下で55pmol/L、pH6.0の条件下で44pmol/Lであった⁸⁾。また、ヒトFcRn遺伝子導入細胞において、ヒトFcRnに対する K_D 値はpH7.4及びpH6.0の条件下でいずれも約0.4nmol/Lであった⁹⁾。

18.3 *In vivo* IgG低下作用

ヒトFcRn遺伝子導入マウスにおいて、10~100mg/kgで用量依存的で有意なヒトIgGクリアランスの促進が認められた¹⁰⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ロザノリキシズマブ（遺伝子組換え）（JAN）
Rozanolixizumab（Genetical Recombination）（JAN）

分子量：約148,000

本質：ロザノリキシズマブは、遺伝子組換えヒト化及びキメラ抗ヒト新生児型Fc受容体（FcRn）モノクローナル抗体であり、H鎖はラット抗FcRn抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒトIgG4の定常部からなり、L鎖はラット抗FcRn抗体の変部及びヒトIgGの定常部からなる。H鎖の225番目のアミノ酸残基はProに置換されている。ロザノリキシズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ロザノリキシズマブは、444個のアミノ酸残基からなるH鎖（ γ 鎖）2本及び219個のアミノ酸残基からなるL鎖（ κ 鎖）2本で構成される糖タンパク質である。

20. 取扱い上の注意

- *20.1 凍結を避けて、冷蔵庫で保存すること。
- 20.2 本剤は外箱にいられた状態で遮光保存すること。

21. 承認条件

- 21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

2.0mL [1バイアル]

23. 主要文献

- 1) 社内資料：拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験（2023年9月25日承認、CTD 2.6.6.6.2）
- 2) 社内資料：臨床薬理試験成績 UP0060試験（2023年9月25日承認、CTD 2.7.6.1.2）
- 3) 社内資料：国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験 MG0003試験（2023年9月25日承認、CTD 2.7.6.2.2）
- 4) 社内資料：母集団薬物動態／薬力学解析結果（2023年9月25日承認、CTD 2.7.2.2.4.1）
- 5) 社内資料：母集団薬物動態／薬力学解析結果（2023年9月25日承認、CTD 2.7.2.2.4.2）
- 6) 社内資料：国際共同第Ⅲ相長期継続投与試験 MG0007試験（2023年9月25日承認、CTD 2.7.6.3.2）
- 7) 社内資料：IgGリサイクリング及びトランスサイトーシスに対するロザノリキシズマブの活性（2023年9月25日承認、CTD 2.6.2.2.3.2）
- 8) 社内資料：FcRnに対する結合親和性（2023年9月25日承認、CTD 2.6.2.2.2.1）
- 9) 社内資料：結合親和性試験（2023年9月25日承認、CTD 2.6.2.2.2.2）
- 10) 社内資料：*In vivo* IgG低下作用（2023年9月25日承認、CTD 2.6.2.2.3.3）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ユーシービージャパン株式会社
ユーシービーケアーズ コンタクトセンター
〒160-0023 東京都新宿区西新宿8丁目17番1号
TEL：0120-093-189
受付時間 9：00～17：30（土日・祝日・会社休日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元
ユーシービージャパン株式会社
東京都新宿区西新宿8丁目17番1号