医薬品リスク管理計画
(RMP)

本資材は医薬品リスク管理計画に基づき作成された資材です

適正使用ガイド

日本標準商品分類番号 876399

pH依存的結合性ヒト化抗IL-6レセプターモノクローナル抗体

薬価基準収載

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注)

エンスプリング®皮下注120mgシリンジ

ENSPRYNG®
satralizumab

サトラリズマブ(遺伝子組換え)注

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 感染症

本剤投与により、敗血症、肺炎等の重篤な感染症があらわれ、致命的な経過をたどるおそれがある。本剤はIL-6の作用を抑制し治療効果を得る薬剤である。IL-6は急性期反応(発熱、CRP増加等)を誘引するサイトカインであり、本剤投与によりこれらの反応が抑制され、感染症に伴う症状が抑制されることがある。そのため感染症の発見が遅れ、重篤化するおそれがあるので、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し問診を行うこと。症状が軽微であり急性期反応が認められないときでも、白血球数、好中球数の変動に注意し、感染症が疑われる場合には、胸部X線、CT等の検査を実施し、適切な処置を行うこと。[8.1、8.5、11.1.1参照]

1.2 治療開始に際しては、重篤な感染症等の副作用があらわれることがあること及び本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含めて患者に十分説明し、理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ本剤を投与すること。

1.3 本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師が使用すること。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 重篤な感染症を合併している患者[感染症が悪化するおそれがある。][8.1、9.1.1、11.1.1参照]

2.2 活動性結核の患者[症状を悪化させるおそれがある。][8.2、9.1.3参照]

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

すべての革新は患者さんのために

CHUGAI 中外製薬

Roche ロシュ グループ

エンスプリング　治療の流れ

ご使用の前に

対象患者さんの選択

□ 効能又は効果　□ 禁忌・特定の背景を有する患者

P.4 参照
P.12,13参照

適合

不適合
▶他の治療法を検討してください。

患者さんへの説明

P.14 参照

診断・検査

□ 感染症
□ 合併症・既往歴等
□ B型肝炎ウイルス検査
□ 血液検査
□ 結核スクリーニング

P.11 参照

適合

不適合
▶注意事項に該当する場合は適切な対策、他の治療法の検討を行ってください。

投与にあたって

エンスプリング投与

副作用について

副作用のモニタリング

P.15-22 参照

CONTENTS

はじめに 3
効能又は効果/用法及び用量 4
NMOSDの病態 7
エンスプリングご使用の前に 11
投与前チェックリスト 11
投与前の注意事項 12
患者さんへの説明 14
副作用 15
その他投与中に注意が必要な事項 22
臨床試験の成績 23
副作用一覧 27
Q&A 29
参考文献 31
医薬品リスク管理計画(RMP)概要 32
Drug Information 33

はじめに

本適正使用ガイドは、エンスプリングを適正に使用していただくため、本剤投与開始前の適正な患者選択、投与中に特にご注意いただきたいこと、発現する可能性のある副作用に関する詳細情報と対策について解説したものです。最新の電子化された添付文書（以下、電子添文）及び本適正使用ガイドを熟読いただき、エンスプリングのご使用にお役立てください。

エンスプリング［サトラリズマブ（遺伝子組換え）］は、中外製薬株式会社で開発されたpH依存的結合性ヒト化抗IL-6レセプターモノクローナル抗体であり、血中滞留性を向上させるよう、抗体工学技術を用いてアミノ酸配列を改変することにより創製したヒト化IgG2モノクローナル抗体です。

日本を含む国際共同にて視神経脊髄炎（NMO）及び視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）の患者さんを対象としてベースライン治療に本剤を併用投与した際の有効性及び安全性を評価する、国際共同第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験（併用試験、SA-307JG試験）を、また、海外においてNMO/NMOSD患者さんを対象として本剤を単剤投与した際の有効性及び安全性を評価する海外第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験（単剤試験、SA-309JG試験）を実施しました。これら両試験において有効性及び安全性が確認された結果、サトラリズマブを含有する皮下注射用製剤は新有効成分含有医薬品として、2020年6月に「視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防」の効能又は効果で承認されました。

本剤は2019年9月12日に厚生労働省より「視神経脊髄炎及び視神経脊髄関連疾患」に対する希少疾病用医薬品（指定番号：（31薬）第443号）に指定されています。

エンスプリングは、IL-6を阻害する薬剤であり、その作用機序及び薬理学的特性として、IL-6を介した種々の生体反応を抑制することから、副作用の発現及び発現後の対応には注意が必要となります。特に、本剤投与により敗血症、肺炎等の重篤な感染症があらわれ、致命的な転帰をたどるおそれがあります。本適正使用ガイドは、エンスプリングを適正に使用していただくために注意すべき事項や、発現する可能性のある副作用とその対策について解説しています。最新の電子添文及び本適正使用ガイドを熟読いただき、エンスプリングのご使用にお役立てください。

エンスプリングの承認された効能又は効果、効能又は効果に関連する注意は以下の通りです。
4. 効能又は効果
視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防
5. 効能又は効果に関連する注意（抜粋）
5.2 抗アクアポリン４（AQP4）抗体陰性の患者において有効性を示すデータは限られている。本剤は、抗AQP4抗体陽性の患者に投与すること。

効能又は効果/用法及び用量

■ 効能又は効果

視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防

■ 効能又は効果に関連する注意

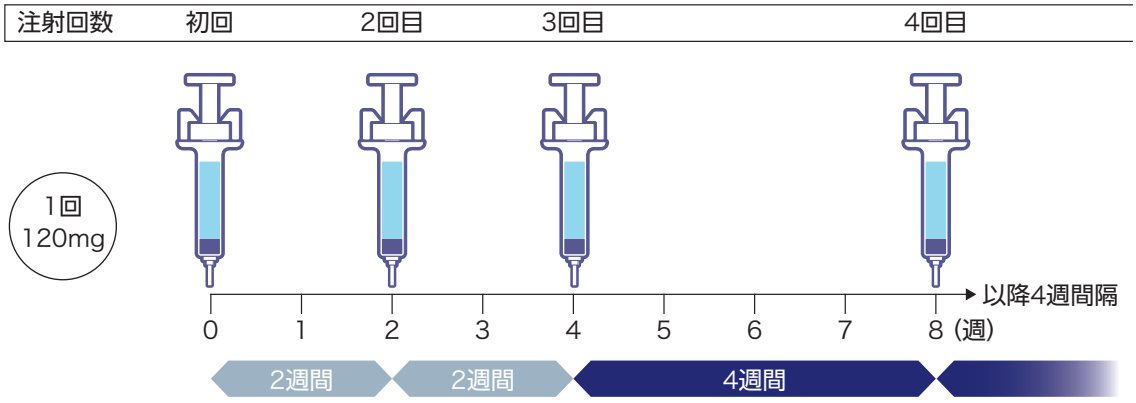
○ 視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）※の患者に使用すること。
※「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン2017」（日本神経学会）を参考にすること。

○ 抗アクアポリン4（AQP4）抗体陰性の患者において有効性を示すデータは限られている。本剤は、抗AQP4抗体陽性の患者に投与すること。

エンスプリング皮下注120mgシリンジ電子添文　2024年4月改訂（第5版）4. 効能又は効果、5. 効能又は効果に関連する注意より

■ 用法及び用量

通常、成人及び小児には、サトラリズマブ（遺伝子組換え）として1回120mgを初回、2週後、4週後に皮下注射し、以降は4週間隔で皮下注射する。



■ 用法及び用量に関連する注意

○ 本剤の投与が予定から遅れた場合は、可能な限り速やかに120mgを投与し、以降、その投与を基点とし、前回投与から基点までの経過期間が12週以上の場合は、基点から2週後、4週後に120mgを投与し、以降は4週間隔で120mgを投与すること。前回投与から基点までの経過期間が12週未満の場合は、以下の投与方法を参考にすること。ただし、本剤の副作用による休薬後に投与を再開する場合には、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を延期又は中止するなど適切な処置を行うこと。

● 初回投与後の2週目の投与が遅延した場合
・ 基点から2週後に120mgを投与し、以降は4週間隔で120mgを投与すること。

● 初回投与後の4週目の投与が遅延、又は4週間隔となった後の投与が遅延した場合
・ 前回投与から基点までの経過期間が8週未満
基点から4週間隔で120mgを投与すること。
・ 前回投与から基点までの経過期間が8週以上12週未満
基点から2週後に120mgを投与し、以降は4週間隔で120mgを投与すること。

○ 本剤を一定期間投与後、再発の頻度について検討し、再発の頻度の減少が認められない等、本剤のベネフィットが期待されないと考えられる患者では、本剤の投与中止を検討すること。

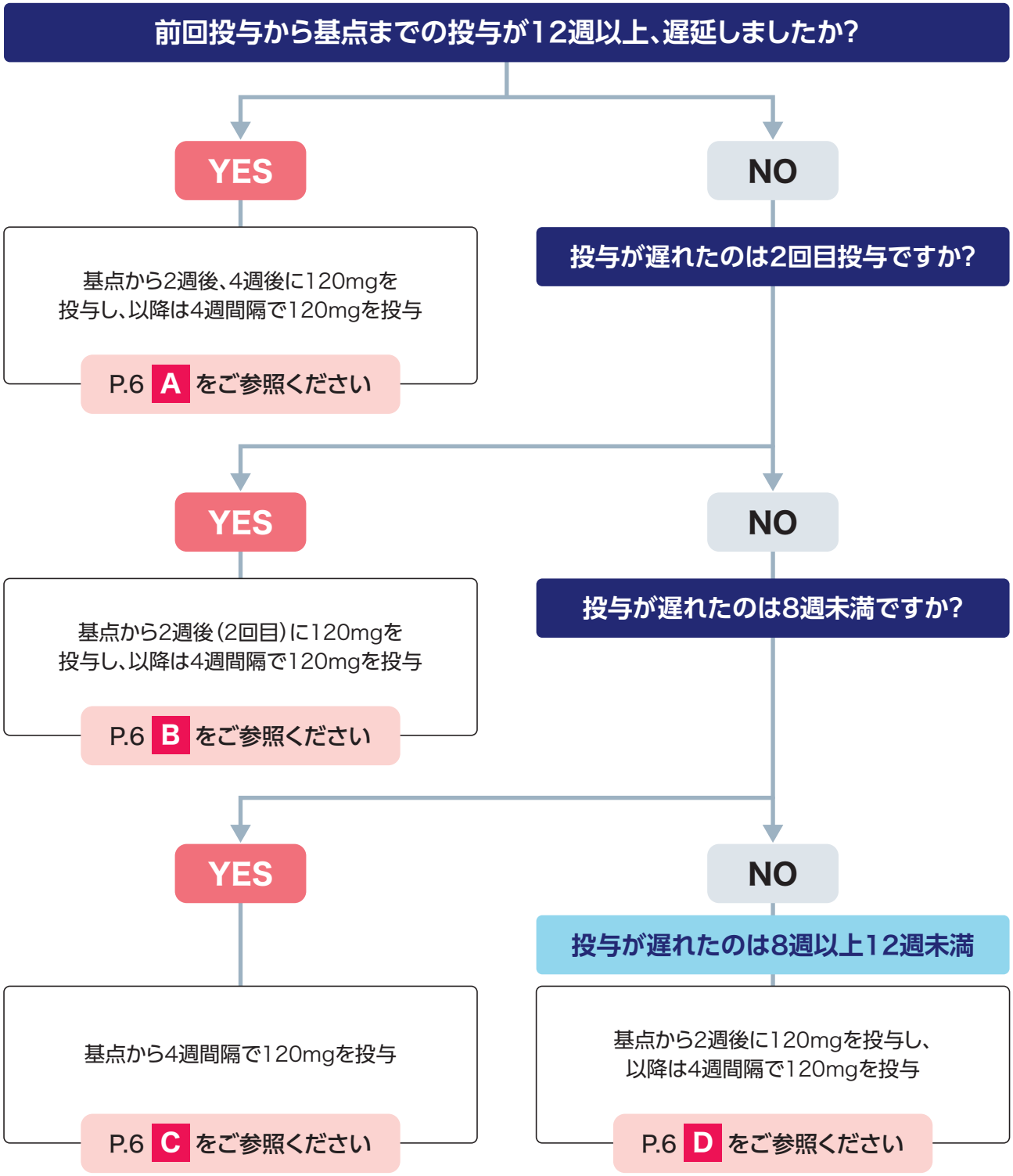
○ 小児患者では、臨床試験で組み入れられた患者の体重を考慮して、投与の可否を検討すること。

エンスプリング皮下注120mgシリンジ電子添文　2024年4月改訂（第5版）6. 用法及び用量、7. 用法及び用量に関連する注意より

➡ 臨床試験に登録された患者の体重については、P.24,26の患者背景をご参照ください。
➡ 小児患者については、P.13の投与にあたり注意が必要な患者さん（特定の背景を有する患者等）8. 小児等の項をご参照ください。

＜参考：投与から遅れた場合の対応＞

本剤の投与が予定から遅れた場合は、可能な限り速やかに120mgを投与し、以降、その投与を基点とし、以下のように対応します。ただし、本剤の副作用による休薬後に投与を再開する場合には、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を延期又は中止するなど適切な処置を行ってください。

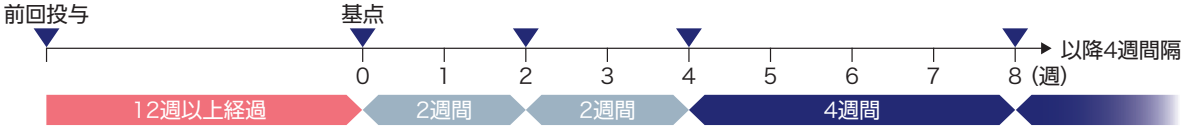


エンスプリング皮下注120mgシリンジ電子添文　2024年4月改訂（第5版）7. 用法及び用量に関連する注意より

前回投与から基点までの経過期間

A 12週以上

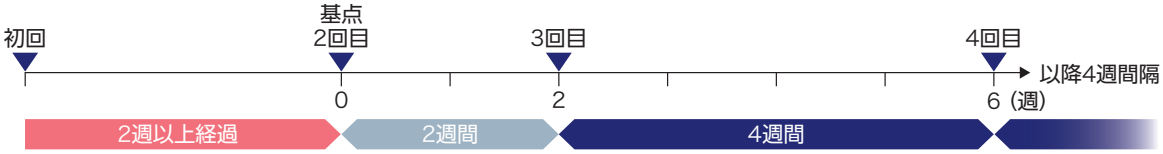
基点から2週後、4週後に120mgを投与し、以降は4週間隔で120mgを投与する。



12週未満

B 初回投与後の2週目（2回目）の投与が遅延した場合

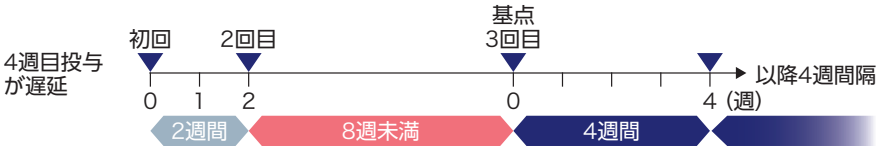
基点から2週後に120mgを投与し、以降は4週間隔で120mgを投与する。



初回投与後の4週目（3回目）の投与が遅延、又は4週間隔となった後の投与が遅延した場合

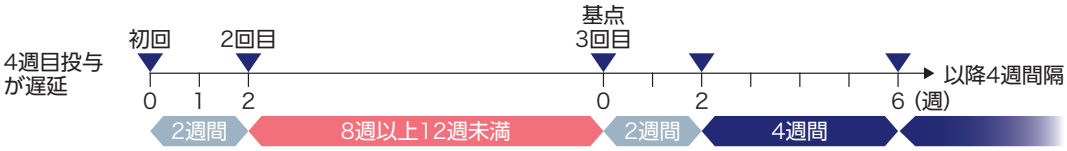
C ●前回投与から基点までの経過期間が8週未満

基点から4週間隔で120mgを投与する。



D ●前回投与から基点までの経過期間が8週以上12週未満

基点から2週後に120mgを投与し、以降は4週間隔で120mgを投与する。



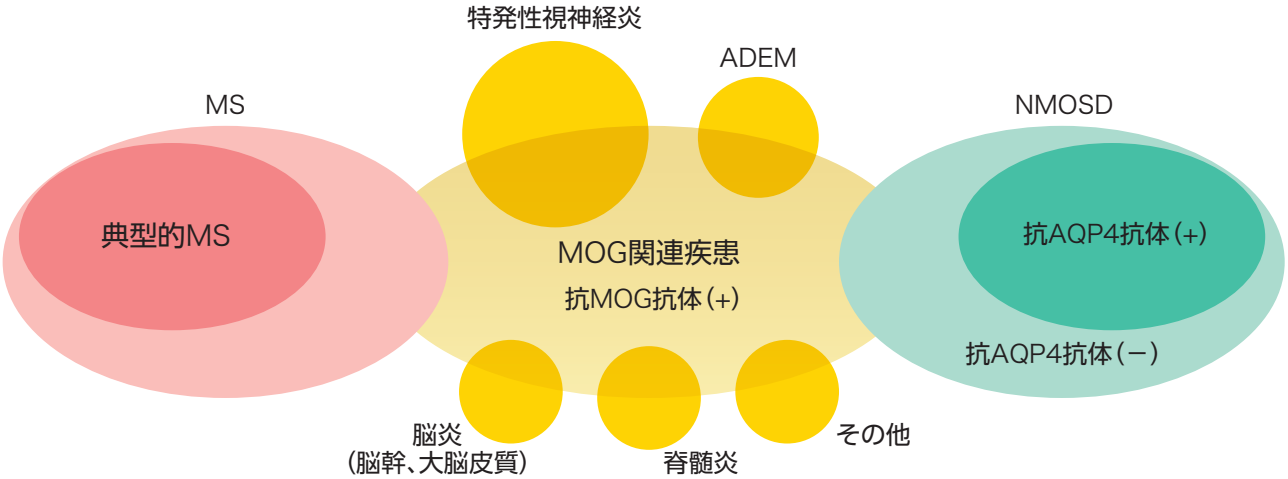
エンスプリング皮下注120mgシリンジ電子添文　2024年4月改訂（第5版）7. 用法及び用量に関連する注意より

NMOSDの病態

■ 視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）とは

NMOSDは、従来Devic病とも呼ばれており、重度の視神経炎と横断性脊髄炎を特徴とする自己免疫性中枢神経疾患です[1,2]。NMOSDは多発性硬化症（MS）との相違について議論されてきましたが、中枢に存在する水分子チャンネルであるアクアポリン4（AQP4）に対する特異的な自己抗体（抗AQP4抗体又はNMO-IgG）が発見された[3]ことから、NMOSDはMSとは異なる疾患として扱われるようになっています。

■ 中枢神経系脱髄疾患の分類



MS：多発性硬化症
ADEM：急性散剤性脳脊髄炎
MOG：ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク
NMOSD：視神経脊髄炎スペクトラム障害
AQP4：アクアポリン4

4) Reprinted with permission from: Kazuo Fujihara et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein immunoglobulin G-associated disease: An overview; Clin Exp Neuroimmunology. 2018;9:48-55.© John Wiley and Sons
著者に中外製薬株式会社からの研究支援を受けたものが含まれる。

■ NMOSDとIL-6について

NMOSDは抗AQP4抗体や炎症性細胞が、血液脳関門を通って中枢神経系へ侵入し、アストロサイトの機能不全や局所炎症を引き起こすことで誘発されます。IL-6はB細胞サブセットの一つであるプラズマブラストの生存延長にはたらくことで、抗AQP4抗体の産生を亢進させると考えられています[5]。また、NMOSD患者の血清や脳脊髄液（CSF）でIL-6濃度が顕著に上昇していること、CSF中のIL-6濃度がNMOSD患者の疾患の重症度及び進行度と相関していることからも、NMOSDとIL-6の関連性が示唆されています[6-12]。
本剤はヒトIL-6受容体を特異的な標的とし、IL-6シグナル伝達を妨げることで、NMOSDの再発を抑制すると考えられています。

■ NMO Spectrum Disorders（視神経脊髄炎スペクトラム）の国際診断基準（2015）[13)]

NMOSDは、抗AQP4抗体陽性NMOSDと抗AQP4抗体陰性（あるいは検査結果不明）NMOSDの2つに分類されています。この基準では抗AQP4抗体が陽性である場合には、他疾患が除外されれば主要臨床症候（視神経炎、急性脊髄炎、脳症候群）のうち1つがあればNMOSDと診断されます。

一方、抗AQP4抗体陰性あるいは検査結果不明の場合は、2つ以上の主要臨床症候が必要であり、さらに空間的多発やMRI所見などの条件も満たし、他疾患が除外されることが診断に必要です。

NMOSD国際診断基準（2015）

○ AQP4抗体陽性NMOSD

1. 少なくとも1つの主要臨床症候がある。
2. 実施可能な最小の検査を用いたAQP4抗体の検査結果が陽性（CBA法が強く推奨される）。
3. 他疾患の除外（red flagsを参照）。

○ AQP4抗体陰性NMOSDあるいはAQP4抗体測定結果不明のNMOSD

1. 1回以上の臨床的増悪で少なくとも2つの主要臨床症候があり、以下の条件をすべて満たす。
   a. 少なくとも1つの主要臨床症候は、視神経炎、3椎体以上の長い横断性急性脊髄炎、あるいは最後野症候群である。
   b. DIS（2つ以上の異なる主要臨床症候）
   c. 該当する病巣のMRI所見が下記の条件も満たす
2. AQP4抗体陰性（実施可能な最良の検査を用いる）あるいはAQP4抗体検査が未実施
3. 他疾患の除外（red flagsを参照）

○ 主要臨床症候

1. 視神経炎
2. 急性脊髄炎
3. 他の原因では説明できない吃逆あるいは嘔気、嘔吐を起こす最後野症候群の発作
4. 急性脳幹症候群
5. NMOSDに典型的な間脳のMRI病変を伴う症候性ナルコレプシーあるいは急性間脳症候群
6. NMOSDに典型的な脳のMRI病変を伴う症候性大脳症候群

○ AQP4抗体陰性NMOSDおよびAQP4抗体検査結果不明のNMOSDのMRI追加必要条件

1. 急性視神経炎では、脳MRIが（a）正常であるが非特異的白質病変のみ、または（b）視神経MRIのT_2強調画像での高信号病変あるいはT_1強調ガドリニウム造影病変、視神経長の1/2以上であるか、または視交叉に存在することが必要である。
2. 急性脊髄炎は、これに関連する3椎体以上連続の髄内MRI病変（長大な横断性脊髄炎の病変）、または急性脊髄炎に合致する既往歴を有する患者において3椎体以上連続する局所性の脊髄萎縮がみられることが必要である。
3. 最後野症候群は、これに関連する延髄背側/最後野の病変がみられることが必要である。
4. 急性脳幹症候群は、これに関連する脳幹の上衣周囲に病変がみられることが必要である。

一般社団法人日本神経学会監修, 多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害診療ガイドライン2023. p.26, 医学書院

red flags（NMOSDとして非典型的な所見）

○ 臨床症候/検査所見でのred flags

1. 臨床症候および検査所見

・臨床経過を通じて進行性（発作に無関係な神経学的増悪はMSを考慮）
・発症から極期に至るまでの非典型的な時間経過（4時間以内なら脊髄の虚血/梗塞を考慮。4週間以上ならサルコイドーシスや腫瘍を考慮）
・部分的な横断性脊髄炎、特にMRI所見での長大な脊髄病変を伴わない場合（MSを考慮）
・脳脊髄液OB陽性（NMOSDでは20％未満なのに対してMSでは80％以上）

2. NMOSDに類似した神経疾患の付随症状

・サルコイドーシス〔例えば、縦隔リンパ節腫大、発熱、盗汗、血清アンジオテンシン変換酵素（ACE）や血清IL-2受容体（IL-2R）の上昇、など〕
・腫瘍、悪性リンパ腫、傍腫瘍症候群〔例えば、collapsin response mediator protein-5（CRMP-5）抗体関連視神経炎あるいは脊髄炎、Ma抗体関連間脳症候群、など〕
・慢性感染症（例えば、HIV、梅毒、など）

○ 画像所見でのred flags

1. 脳

a. MSを示唆するT_2強調画像所見（MS典型的）
　・側脳室表面に対して垂直方向の病変（Dawson’s finger）
　・下側頭回の側脳室近傍の病変
　・皮質下U線維を含む皮質下白質病変
　・皮質病変

b. MSやNMOSD以外の疾患を示唆する画像的特徴
　・3カ月以上持続するガドリニウム造影病変

2. 脊髄

NMOSDよりMSを示唆する画像的特徴
　・T_2強調画像矢状断での3椎体未満の脊髄連続病変
　・T_2強調画像水平断での脊髄周辺部優位の脊髄病変（病変の70％以上が脊髄周辺部に存在する）
　・T_2強調画像でのびまん性で不明瞭な信号変化（長期経過例あるいは進行型MSで時々見受けられる）

NMOSDの診断には他疾患の除外が必須であり、国際診断基準で示されているred flags（NMOSDとして非典型的な所見）を参考に、臨床症候、臨床経過、検査所見、画像所見などから総合的にNMOSDの診断を行うことが重要である。

一般社団法人日本神経学会監修, 多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害診療ガイドライン2023. p.27, 医学書院

これまで2015年のWingerchukらによるInternational PanelのNMOSD国際診断基準が広く用いられており、日本においても、この診断基準に沿って2021年に厚生労働省の診断基準が策定されました。

NMOSD診断基準2021（厚生労働省）

○ A）抗AQP4抗体陽性NMOSDの診断基準

a. 主要臨床症候（①～⑥）が1つ以上みられる
b. 抗AQP4抗体の検査結果が陽性
c. 他の疾患を除外できる

主要臨床症候
①視神経炎（ON）
②急性脊髄炎
③最後野症候群（APS）：他で説明のつかないしゃっくり又は嘔気及び嘔吐の発作
④急性脳幹症候群
⑤症候性ナルコレプシー、又はNMOSDに典型的な間脳のMRI病変を伴う急性間脳症候群
⑥NMOSDに典型的な脳のMRI病変を伴う症候性大脳症候群

○ B）抗AQP4抗体陰性・未測定のNMOSDの診断基準

a. 主要臨床症候（①～⑥）が2つ以上みられる
（ア）主要臨床症候の1つ以上はON、縦長横断性脊髄炎（LETM）を伴う急性脊髄炎、又はAPSであること
（イ）空間的多発性が証明されること（主要臨床症候が2種類以上あること）
（ウ）MRI追加必要条件（*）を適宜満たすこと
b. 実施可能な最良の手法を用いた抗AQP4抗体検査結果が陰性であるか、抗AQP4抗体検査を実施不可能
c. 他の疾患を除外できる

○ *抗AQP4抗体陰性・未測定のNMOSDのMRI追加必要条件

1. 急性ON：（a）脳MRIの所見が正常であるか非特異的白質病変のみを認める、又は（b）視神経MRIのT_2強調画像で高信号となるか、T_1強調ガドリニウム造影画像で造影される病変が、視神経長の1/2を超えるか視交叉に及ぶ
2. 急性脊髄炎：3椎体以上連続の髄内病変（LETM）又は3椎体以上連続の脊髄萎縮のMRI所見
3. APS：延髄背側/最後野の病変を伴う
4. 急性脳幹症候群：脳幹の上衣周囲に病変を認める

一般社団法人日本神経学会監修, 多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害診療ガイドライン2023. p.28, 医学書院

エンスプリングご使用の前に

投与前チェックリスト

本剤の投与に際し、患者さんの安全確保と適正使用の推進のために、下記のチェックリストを参考に、患者さんの状態を事前にご確認ください。

適応症

診断名	□ 視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)の再発予防	□ 左記以外の適応➡	本剤の適応は「視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)の再発予防」です。それ以外の使用は認められておりませんので、他の治療法をご検討ください。
	□ 抗AQP4抗体陽性患者	□ 抗AQP4抗体陰性患者➡	抗AQP4抗体陰性の患者さんにおいて有効性を示すデータは限られています。本剤は、抗AQP4抗体陽性の患者に投与してください。

本剤を投与する際には、電子添文の臨床成績の項をご確認ください。

投与禁忌の患者さん

重篤な感染症を合併	□ いいえ	□ はい➡	感染症が悪化するおそれがあります。 本剤を投与しないでください。
活動性結核	□ いいえ	□ はい➡	症状を悪化させるおそれがあります。 本剤を投与しないでください。
本剤の成分に対し過敏症の既往歴あり	□ いいえ	□ はい➡	本剤を投与しないでください。

投与にあたり注意が必要な患者さん(特定の背景を有する患者等)

感染症	重篤な感染症を合併	□ 無	□ 有➡	本剤を投与しないでください。	
	リンパ球数減少の遷延化	□ 無	□ 有➡	日和見感染を含む感染症を誘発するおそれがあります。 本剤を投与しないでください。	
	その他感染症を合併	□ 無	□ 有➡	本剤投与により感染症の発見が遅れ、重篤化するおそれがあるので、感染症を合併している患者には、感染症の治療を優先してください。	
B型肝炎	HBs抗原	□ 陰性	□ 陽性➡	肝臓専門医にご相談の上、適切な対応を行ってください※1。	本剤投与中／投与後は、最新のB型肝炎治療ガイドラインを参考に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の徴候や症状の発現にご注意ください。
	HBs抗体			本剤の投与開始前にHBV-DNA定量検査を行ってください。20IU/mL以上の場合は肝臓専門医にご相談の上、適切な対応を行ってください※1。	
	HBc抗体				
結核	活動性	□ 無	□ 有➡	本剤を投与しないでください。	
	既往	□ 無	□ 有➡	結核の診療経験がある医師にご相談の上、患者さんの状態等を十分に観察し、慎重に投与してください。	
	胸部X線検査結果：結核所見	□ 無	□ 有➡	本剤投与前に複数の検査(胸部CT検査※2を含む)を実施し、感染の有無を確認してください。 なお、必要に応じて本剤投与開始前に適切に抗結核薬を投与してください。	
	インターフェロン-γ遊離試験※2 またはツベルクリン反応検査結果	□ 陰性または+1、2	□ 陽性または+3➡		
白血球減少、好中球減少、血小板減少		□ 無	□ 有➡	患者さんの状態等を十分に観察し、慎重に投与してください。	
肝機能障害合併		□ 無	□ 有➡	トランスアミナーゼ値増加に注意するなど患者さんの状態等を十分に観察し、慎重に投与してください。	
女性	妊婦	□ いいえ	□ はい➡	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してください。 動物実験(カニクイザル)で本薬は胎盤関門を通過することが示されています。	
	授乳婦	□ いいえ	□ はい➡	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ご検討ください。 本薬のヒト乳汁への移行は不明ですが、一般にIgGは乳汁中に移行することが知られており、非臨床試験においても本薬は乳汁中へ移行することが確認されています。	
小児等		□ いいえ	□ はい➡	低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は12歳未満の小児を対象とした臨床試験は実施していません。 小児患者では、臨床試験で組み入れられた患者の体重を考慮して、投与の可否をご検討ください。 (臨床試験に登録された患者の体重についてはP.24,26の患者背景をご参照ください。)	

※1 スクリーニングやモニタリングの手順の詳細については、最新のB型肝炎治療ガイドライン[14]をご確認の上、本剤投与前に適切な検査を実施してください。
※2 胸部CT検査、インターフェロン-γ遊離試験の実施については小児の患者さんでは慎重にご検討ください。

投与前の注意事項

■ 投与禁忌の患者さん：次の患者さんには投与しないでください。

1. 重篤な感染症を合併している患者［感染症が悪化するおそれがある。］

本剤はIL-6作用を抑制して治療効果をもたらす薬剤です。一方、IL-6は、種々の免疫応答に関与しており、急性期反応（発熱、CRP増加等）を誘引するサイトカインです[15-18]。本剤投与によりこれらの反応は抑制され、感染症に伴う症状が抑制されることがあります。重篤な感染症を合併している患者さんに本剤を投与すると、感染症の治療管理が困難となるとともに、更に悪化するおそれがあるため、投与禁忌としています。

➡P.16　感染症の項をご参照ください。

2. 活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある。］

1.の重篤な感染症同様、本剤の薬理作用によって急性期反応を誘引するIL-6作用が抑制され、感染症に伴う急性期反応が抑制されることから結核の顕在化の発見が遅れる可能性があります。そのため、活動性結核の患者さんへ本剤を投与した場合、症状を悪化させるおそれがあるため、本剤の投与は避けた上で結核の治療を優先していただくよう、投与禁忌としています。

➡P.13　3. 結核の既感染者又は結核感染が疑われる患者の項をご参照ください。

3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

本剤の成分（有効成分はマウス蛋白質由来成分を含む）に対して過敏症の既往歴のある患者さんには本剤の投与を避ける必要があります。

有効成分	1シリンジ（1mL）中	
	サトラリズマブ（遺伝子組換え）注1)	120mg
添加剤	1シリンジ（1mL）中	
	L-アルギニン	26.1mg
	L-ヒスチジン	3.1mg
	ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコール注2)	0.5mg
	L-アスパラギン酸	適量

注1）本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。
注2）抗酸化剤としてジブチルヒドロキシトルエンを含む。

■ 投与にあたり注意が必要な患者さん（特定の背景を有する患者等）

1. 感染症（重篤な感染症を除く）を合併している患者又は感染症が疑われる患者

感染症を合併している場合は感染症の治療を優先してください。

➡P.16　感染症の項をご参照ください。

2. B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）

最新のB型肝炎治療ガイドライン[14]を参考に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の徴候や症状の発現に注意してください。

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X線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

結核の既感染者では、結核を活動化させる可能性が否定できません。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師にご相談ください。以下のいずれかの患者さんには、原則として本剤の投与開始前に適切に抗結核薬を投与してください。

・胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
・結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
・インターフェロン-γ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
・結核患者との濃厚接触歴を有する患者

4. 易感染性の状態にある患者

本剤の投与を避けることが望ましく、投与可否について慎重にご検討ください。なお、リンパ球数減少が遷延化した場合（目安として500/μL）は、投与を開始しないでください。日和見感染を含む感染症を誘発するおそれがあります。

5. 白血球減少、好中球減少、血小板減少のある患者

白血球減少、好中球減少、血小板減少が更に悪化するおそれがあります。

➡P.19　無顆粒球症、白血球減少、好中球減少、血小板減少の項をご参照ください。

6. 肝機能障害患者

トランスアミナーゼ値増加に注意するなど観察を十分に行うようにしてください。

➡P.20　肝機能障害の項をご参照ください。

7. 妊婦、授乳婦

<妊婦又は妊娠している可能性のある女性>

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してください。動物実験（カニクイザル）で本薬は胎盤関門を通過することが示されています。

<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ご検討ください。本薬のヒト乳汁中への移行は不明ですが、一般にIgGは乳汁中に移行することが知られており、非臨床試験においても本薬は乳汁中へ移行することが確認されています。

8. 小児等

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は12歳未満の小児を対象とした臨床試験は実施していません。本剤は生物学的製剤であり、代謝への年齢の影響は小さいと考えられ、母集団薬物動態解析における共変量探索の結果から、本剤のクリアランスに影響する因子として年齢ではなく体重が選択されています。臨床試験と同程度の体重を示す患者であれば、臨床試験での曝露量と同程度の曝露量が得られると考えられます。SA-307JG試験では12～74歳の視神経脊髄炎スペクトラム障害患者（39.4～140.4kg）が、SA-309JG試験では18～74歳の視神経脊髄炎スペクトラム障害患者（42.1～151.0kg）がそれぞれ組み入れられました。小児患者では、臨床試験で組み入れられた患者の体重を考慮して、投与の可否をご検討ください。

患者さんへの説明

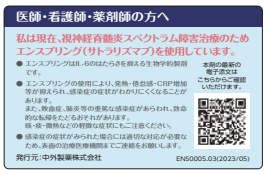
■ 患者さん向け資材

【エンスプリングを処方された患者さんへ】

エンスプリングによる治療を受ける患者さんに対して、NMOSDと本剤の概略、本剤の予想される副作用について解説しています。特に、本剤による治療を開始される前にはご説明いただき、内容を十分にご理解いただくよう指導してください。

【エンスプリングカード】

エンスプリング投与患者さん向けの携帯用カードです。エンスプリングによる治療中はエンスプリングカードを常に携行し、エンスプリングによるNMOSD治療を行っている医療機関以外を受診する際はカードを提示した上で、エンスプリング投与中であることをお伝えいただくよう患者さんに指導してください。



- 患者さんが、本剤治療中のリスク(**特に重篤な感染症等**)に対して理解を深められるよう指導してください
- 患者さんが、少しでも体調に異常を認めた場合は、速やかに担当医師に相談するよう指導してください

■ 自己注射指導の説明資材

NMOSDは視力障害を呈する疾患であることに配慮し、在宅自己注射の適用についてはその妥当性を慎重にご検討の上、医師の管理指導のもとで実施してください。在宅自己注射の妥当性においては、以下の点にご注意いただきますようお願いいたします。

エンスプリングの通院投与開始
↓
医師によるエンスプリング在宅自己注射についての説明
↓
在宅自己注射の実施を決定
↓
院内にて自己注射トレーニングを開始
↓
在宅自己注射手技習得の確認
↓
在宅自己注射の適用

- 患者さんやそのご家族に、電子添文及び使用説明書を読む機会を設け、十分に教育訓練がされている
- 本剤投与による危険性と対処法について患者さんやそのご家族が理解している

- 確実に注射できることを医師が確認している

在宅自己注射適用後

- 決められた用法及び用量からの逸脱や不適切な自己注射手技等、在宅自己注射の継続が困難であると判断された場合には、直ちに在宅自己注射を中止させ、医師の管理のもとで慎重に観察するなど、適切な対応を行ってください
- 副作用の発現が疑われる場合は、医療機関へ連絡するよう患者さんに指導してください
- 使用済みの注射器を再使用しないように患者さんに注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導の徹底を行うと同時に、使用済みの注射器を廃棄する容器を提供してください

副作用

本剤投与前に、次のような副作用が発現する場合があることを患者さんやそのご家族に説明してください。

■ 本剤の電子添文で注意喚起している副作用

事象名	主な症状	詳細
感染症	【呼吸器感染症】 聴診での異常や喘鳴、咽頭痛、咳嗽、腹痛、筋肉痛、関節炎、鼻汁、皮膚の異常等 【尿路感染症】 頻尿、尿意切迫感、排尿時の灼熱感や痛み、悪寒、発熱、嘔気、嘔吐等	P.16
過敏症 （アナフィラキシーショック、アナフィラキシー）	血圧低下、呼吸困難、意識消失、めまい、嘔気、嘔吐、そう痒感、潮紅等	P.18
無顆粒球症、白血球減少、好中球減少、血小板減少	必ずしも症状は認められないが、発熱、咽頭痛等の症状が認められることがある	P.19
肝機能障害	倦怠感、食欲不振、発熱、黄疸、発疹、嘔気、嘔吐、そう痒等	P.20

■ 本剤の電子添文で注意喚起されていないものの、他の抗IL-6受容体抗体製剤の電子添文※で注意喚起されている事象

事象名	主な症状	詳細
心障害	呼吸困難、倦怠感、食欲不振、意識障害、四肢冷感、夜間多尿、乏尿等	P.21
悪性腫瘍	（悪性腫瘍の種類によって異なる）	P.21
腸管穿孔	腹痛、発熱、悪心、嘔吐、食欲不振等	P.21
間質性肺炎	発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状	P.21

※ アクテムラ点滴静注用80mg／同200mg／同400mg電子添文　2024年9月改訂（第5版）
　アクテムラ皮下注162mgシリンジ／同オートインジェクター電子添文　2023年4月改訂（第3版）
最新の電子添文は、中外製薬株式会社または医薬品医療機器総合機構のホームページをご参照ください。

○ 本ページ以降の発現状況で記載される第Ⅲ相臨床試験の概要

	SA-307JG試験	SA-309JG試験
試験デザイン	多施設共同プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験	
ベースライン治療	あり（併用投与） 併用薬：免疫抑制剤又は経口副腎皮質ステロイド	なし（単剤投与）
本剤の用法及び用量	120mgを0、2、4週後に皮下投与し、以後4週間隔で皮下投与	

➡ 臨床試験の詳細についてはP.23-26の臨床試験の成績をご参照ください。
➡ SA-307JG試験の併用薬の効能又は効果についてはP.23の注記をご参照ください。

■ 本剤の電子添文で注意喚起している副作用

感染症

1. 警告
1.1 感染症
本剤投与により、敗血症、肺炎等の重篤な感染症があらわれ、致命的な経過をたどるおそれがある。本剤はIL-6の作用を抑制し治療効果を得る薬剤である。IL-6は急性期反応（発熱、CRP増加等）を誘引するサイトカインであり、本剤投与によりこれらの反応が抑制され、感染症に伴う症状が抑制されることがある。そのため感染症の発見が遅れ、重篤化するおそれがあるので、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し問診を行うこと。症状が軽微であり急性期反応が認められないときでも、白血球数、好中球数の変動に注意し、感染症が疑われる場合には、胸部X線、CT等の検査を実施し、適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
11.1.1 感染症
肺炎（1.4%）等の感染症があらわれることがある。

エンスプリング皮下注120mgシリンジ電子添文　2024年4月改訂（第5版）1.警告、11.1 重大な副作用より

○ 主な症状

呼吸器感染症：聴診での異常や喘鳴、咽頭痛、咳嗽、腹痛、筋肉痛、関節炎、鼻汁、皮膚の異常等
尿路感染症：頻尿、尿意切迫感、排尿時の灼熱感や痛み、悪寒、発熱、嘔気、嘔吐等

○ 発現機序

本剤のIL-6阻害作用により、免疫機能が低下し感染症を発現する可能性があります。また、IL-6は急性期反応（発熱、CRP増加等）を誘因するサイトカイン[15-18]であることから、本剤投与によりこれらの反応が抑制され、感染症に伴う症状が抑制される可能性があります。

○ 発現状況（有害事象[※1,2]として、二重盲検期間）

事象名	SA-307JG試験		SA-309JG試験	
	本剤群（n=41）	プラセボ群（n=42）	本剤群（n=63）	プラセボ群（n=32）
感染症	28（68.3%）	26（61.9%）	34（54.0%）	14（43.8%）
鼻咽頭炎	10（24.4%）	7（16.7%）	9（14.3%）	1（3.1%）
上気道感染	10（24.4%）	6（14.3%）	10（15.9%）	6（18.8%）
尿路感染	7（17.1%）	7（16.7%）	11（17.5%）	8（25.0%）
咽頭炎	4（9.8%）	3（7.1%）	1（1.6%）	0
膀胱炎	3（7.3%）	4（9.5%）	2（3.2%）	1（3.1%）
副鼻腔炎	3（7.3%）	0	2（3.2%）	0
鼻炎	3（7.3%）	0	1（1.6%）	0
口腔ヘルペス	2（4.9%）	3（7.1%）	1（1.6%）	1（3.1%）
気管支炎	2（4.9%）	1（2.4%）	2（3.2%）	2（6.3%）
帯状疱疹	2（4.9%）	1（2.4%）	0	0
ウイルス性上気道感染	1（2.4%）	2（4.8%）	0	0
胃腸炎	1（2.4%）	1（2.4%）	3（4.8%）	0

次ページへ続く

○ 発現状況（有害事象※1,2として、二重盲検期間）（続き）

事象名	SA-307JG試験		SA-309JG試験	
	本剤群（n=41）	プラセボ群（n=42）	本剤群（n=63）	プラセボ群（n=32）
耳感染	1（2.4%）	0	2（3.2%）	1（3.1%）
肺炎	1（2.4%）	0	2（3.2%）	0
歯膿瘍	1（2.4%）	0	0	2（6.3%）
インフルエンザ	0	4（9.5%）	5（7.9%）	2（6.3%）
蜂巣炎	0	0	4（6.3%）	0
麦粒腫	0	0	2（3.2%）	1（3.1%）
真菌感染	0	0	2（3.2%）	0
毛包炎	0	0	2（3.2%）	0
口腔カンジダ症	0	0	0	2（6.3%）

MedDRA/J version16.1

※1 SA-307JG試験又はSA-309JG試験において、本剤群又はプラセボ群のいずれかにて2例以上発現した事象を記載しています。
※2 本剤との因果関係が否定された症例を含みます。

SA-307JG試験
重篤な感染症は、本剤群41例中2例（4.9%）、プラセボ群42例中3例（7.1%）で認められました。
主な重篤な感染症は、本剤群では、尿路感染及び肺炎の各1例（2.4%）、プラセボ群では尿路感染、大腸菌性敗血症及び虫垂炎の各1例（2.4%）でした。
SA-309JG試験
重篤な感染症は、本剤群63例中6例（9.5%）、プラセボ群32例中3例（9.4%）で認められました。
主な重篤な感染症は、本剤群では、インフルエンザ2例（3.2%）、腎盂腎炎、尿路性敗血症、肺炎および肺敗血症の各1例（1.6%）、プラセボ群では上気道感染、尿路感染及び膀胱炎の各1例（3.1%）でした。

○ 対処法

患者さんの状態を十分に観察し、感染症が疑われた場合には、血液検査、胸部X線、胸部CT等の検査を実施し確定診断を行うとともに、抗菌薬や抗ウイルス薬、抗炎症薬を早期に投与するなどの適切な処置を行ってください。急性期反応が認められなくても感染症が疑われる症状がある場合には、精密検査を行ってください。
易感染性の状態にある患者さんには、日和見感染が顕在化するおそれがありますので、本剤の投与は可能な限り避けてください。なお、リンパ球数の減少が遷延化した場合（目安として500/μL）は、投与を開始しない、あるいは休薬・中止してください。（胸部CT検査の実施については、小児の患者さんでは慎重にご検討ください。）

○ その他の注意事項

本剤投与中は、生ワクチンの接種に起因する感染症発現の可能性を否定できないので、生ワクチンの接種は行わないでください。また、本薬は消失半減期が長く、投与中止後の本薬の血中からの消失は緩徐であり、その間IL-6シグナルの抑制効果が持続するため、感染症の発現等に注意してください。

○ 必要な検査（観察項目）

発熱等の急性期反応が抑制された状態では、感染症の診断が遅れる可能性が考えられます。本剤投与中は、問診、呼吸器症状、腹痛・下痢、聴診での異常、CRP増加や白血球数等の変動等、患者さんのわずかな状態の変化についても早期に把握し、胸部X線検査、血液検査等により精査してください。また、呼吸器系の感染症には、パルスオキシメータで動脈血の酸素飽和度を確認することも有効です。

・問診（呼吸器感染症または尿路感染症に伴う自覚症状の有無）、聴診、パルスオキシメータ
・血液検査：白血球、好中球、リンパ球等の変動及びCRPのわずかな増加
・精密検査：胸部X線検査、胸部CT検査、血液培養、喀痰培養

過敏症（アナフィラキシーショック、アナフィラキシー）

アナフィラキシーショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）
血圧低下、呼吸困難、意識消失、めまい、嘔気、嘔吐、そう痒感、潮紅等があらわれるおそれがあるので、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬を投与するなど適切な処置を行うとともに症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

エンスプリング皮下注120mgシリンジ電子添文　2024年4月改訂（第5版）11.1 重大な副作用より

○ 主な症状

血圧低下、呼吸困難、意識消失、めまい、嘔気、嘔吐、そう痒感、潮紅等

○ 発現状況（有害事象※として、二重盲検期間）

事象名	SA-307JG試験		SA-309JG試験	
	本剤群（n=41）	プラセボ群（n=42）	本剤群（n=63）	プラセボ群（n=32）
過敏症関連	5（12.2%）	2（4.8%）	11（17.5%）	6（18.8%）
注射に伴う反応	5（12.2%）	2（4.8%）	8（12.7%）	5（15.6%）
過敏症	0	0	2（3.2%）	1（3.1%）
注射部位反応	0	0	1（1.6%）	0
注射部位疼痛	0	0	1（1.6%）	0

MedDRA/J version16.1

※ 本剤との因果関係が否定された症例を含みます。

○ 対処法

本剤投与開始時は、患者さんの状態を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬を投与するなど適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者さんの状態を十分に観察してください。また、投与終了後も異常のないことを確認してください。

無顆粒球症、白血球減少、好中球減少、血小板減少

無顆粒球症（頻度不明）、白血球減少（11.7%）、好中球減少（4.8%）、血小板減少（1.4%）

エンスプリング皮下注120mgシリンジ電子添文　2024年4月改訂（第5版）11.1 重大な副作用より

○ 主な症状

白血球減少、好中球減少、血小板減少自体には特有な症状はありませんが、無顆粒球症は発熱、咽頭痛等の症状が認められることがあります。

○ 発現機序

炎症性疾患においては、その炎症により白血球数、好中球数が高値を示します。動物実験レベルではIL-6が好中球の骨髄辺縁プールから末梢循環への動員に関与する[19]という報告があり、本剤の臨床試験でも、発現が認められています。また、IL-6は血小板を増加させる作用を有しており[17,20]、炎症で高値になったIL-6の作用が本剤投与により抑制されるため、血小板が正常化（減少）していく可能性があります。

○ 発現状況（有害事象※として、二重盲検期間）

事象名	SA-307JG試験		SA-309JG試験	
	本剤群（n=41）	プラセボ群（n=42）	本剤群（n=63）	プラセボ群（n=32）
無顆粒球症、白血球減少、好中球減少	11（26.8%）	5（11.9%）	11（17.5%）	3（9.4%）
白血球減少症	6（14.6%）	4（9.5%）	2（3.2%）	0
リンパ球減少症	3（7.3%）	4（9.5%）	2（3.2%）	0
好中球減少症	2（4.9%）	2（4.8%）	4（6.3%）	1（3.1%）
好中球数減少	2（4.9%）	0	1（1.6%）	2（6.3%）
白血球数減少	1（2.4%）	0	5（7.9%）	0
血小板減少	1（2.4%）	2（4.8%）	3（4.8%）	1（3.1%）
血小板減少症	1（2.4%）	1（2.4%）	3（4.8%）	1（3.1%）
自己免疫性血小板減少症	0	1（2.4%）	0	0

MedDRA/J version16.1

※ 本剤との因果関係が否定された症例を含みます。

○ 必要な検査（観察項目）及び検査頻度

本剤投与中は適切なタイミングで血液検査を実施してください。なお、SA-307JG試験及びSA-309JG試験の二重盲検期間において、白血球数、白血球分画、血小板数は0～4週までは2週毎（0週、2週、4週）、以降は4週毎に測定することとされていました。

➡ 臨床試験時の本剤の投与中断基準については、P.30のQ&A 5 をご参照ください。

肝機能障害

肝機能障害（頻度不明）
AST、ALT、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。

エンスプリング皮下注120mgシリンジ電子添文　2024年4月改訂（第5版）11.1 重大な副作用より

○ 主な症状

倦怠感、食欲不振、発熱、黄疸、発疹、嘔気、嘔吐、そう痒等

○ 発現機序

IL-6は、肝臓の損傷に対する肝臓の再生に係る主要因子であるとの報告があります[21)]。また、IL-6はシグナル伝達兼転写活性化因子-3（Stat-3）及び分裂促進因子活性化プロテインキナーゼ（MAPK）のシグナル伝達経路の活性化を介して肝細胞増殖を刺激することによる肝保護因子として機能すること[22,23)]、及びいくつかの抗アポトーシス因子の産生に関与することで肝細胞のアポトーシスを減弱すること[24)]が知られています。以上のことから本剤のIL-6阻害作用により、肝機能障害を発現する可能性が考えられます。

○ 発現状況（有害事象※として、二重盲検期間）

事象名	SA-307JG試験		SA-309JG試験	
	本剤群（n=41）	プラセボ群（n=42）	本剤群（n=63）	プラセボ群（n=32）
肝機能障害	4（9.8%）	6（14.3%）	9（14.3%）	2（6.3%）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1（2.4%）	3（7.1%）	1（1.6%）	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1（2.4%）	2（4.8%）	4（6.3%）	0
高トランスアミナーゼ血症	1（2.4%）	2（4.8%）	0	0
低フィブリノゲン血症	1（2.4%）	0	2（3.2%）	0
高ビリルビン血症	1（2.4%）	0	1（1.6%）	0
国際標準比増加	1（2.4%）	0	0	1（3.1%）
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1（2.4%）	1（1.6%）	0
肝機能異常	0	1（2.4%）	0	0
肝酵素上昇	0	0	1（1.6%）	1（3.1%）
血中フィブリノゲン減少	0	0	1（1.6%）	0
食道静脈瘤	0	0	1（1.6%）	0

MedDRA/J version16.1

※ 本剤との因果関係が否定された症例を含みます。

○ 必要な検査（観察項目）及び検査頻度

本剤投与中は適切なタイミングで肝機能検査を実施してください。なお、SA-307JG試験及びSA-309JG試験の二重盲検期間におけるAST、ALT等の検査頻度は0～4週までは2週毎（0週、2週、4週）、以降は4週毎に測定することとされていました。

➡ 臨床試験時の肝機能障害発現時の対応基準については、P.29のQ&A 4 をご参照ください。

■ 本剤の電子添文では注意喚起されていないものの、他の抗IL-6受容体抗体製剤の電子添文※1において注意喚起されている事象

心障害

○ 主な症状

呼吸困難、倦怠感、食欲不振、意識障害、四肢冷感、夜間多尿、乏尿等

○ 発現状況（有害事象※2として、二重盲検期間）

- **国際共同第Ⅲ相臨床試験（SA-307JG試験）**
  本剤群 12.2%（41例中5例）、プラセボ群 4.8%（42例中2例）
- **海外第Ⅲ相臨床試験（SA-309JG試験）**
  本剤群 23.8%（63例中15例）、プラセボ群 3.1%（32例中1例）

悪性腫瘍

○ 発現機序

IL-6は免疫応答の調節に関わっており、腫瘍内環境の免疫細胞サーベイランスを制御することによりIL-6経路が抗腫瘍反応に関与している可能性が考えられます[25]。

○ 発現状況（有害事象※2として、二重盲検期間）

- **国際共同第Ⅲ相臨床試験（SA-307JG試験）**
  本剤群 0%（41例中0例）、プラセボ群 4.8%（42例中2例）
- **海外第Ⅲ相臨床試験（SA-309JG試験）**
  本剤群 1.6%（63例中1例）、プラセボ群 0%（32例中0例）

腸管穿孔

○ 主な症状

腹痛、発熱、悪心、嘔吐、食欲不振等

○ 発現機序

憩室炎で認められる腹痛、発熱、CRP増加といった炎症反応が本剤投与で抑制され、発見が遅れて穿孔に至る可能性が考えられます。

○ 発現状況（有害事象※2として、二重盲検期間）

本剤の第Ⅲ相臨床試験において、腸管穿孔の発現は認められませんでした。

間質性肺炎

○ 主な症状

発熱、咳嗽（特に乾性咳/空咳）、息切れ、呼吸困難の呼吸器症状

○ 発現状況（有害事象※2として、二重盲検期間）

本剤の第Ⅲ相臨床試験において、間質性肺炎の発現は認められませんでした。

※1 アクテムラ点滴静注用80mg／同200mg／同400mg電子添文　2024年9月改訂（第5版）
　アクテムラ皮下注162mgシリンジ／同オートインジェクター電子添文　2023年4月改訂（第3版）
最新の電子添文は、中外製薬株式会社または医薬品医療機器総合機構のホームページをご参照ください。

※2 本剤との因果関係が否定された症例を含みます。

その他投与中に注意が必要な事項

B型肝炎ウイルスの再活性化

最新のB型肝炎治療ガイドライン[14)]を参考に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の徴候や症状の発現に注意してください。

抗サトラリズマブ抗体

視神経脊髄炎スペクトラム障害患者を対象としたSA-307JG試験及びSA-309JG試験の二重盲検期間において、抗サトラリズマブ抗体の発現がそれぞれ41.5%(41例中17例)及び71.4%(63例中45例)に報告されました[26)]。抗サトラリズマブ抗体が本剤の安全性に影響を及ぼす可能性は否定できませんが、臨床試験において抗サトラリズマブ抗体陰性患者と陽性患者の安全性プロファイルは概ね同様であり、安全性への影響は認められませんでした。
本剤投与後に有害事象が発現し、抗サトラリズマブ抗体の影響が疑われる場合は、抗サトラリズマブ抗体の測定について、弊社医薬情報担当者までお問い合わせください。

薬物動態学的相互作用

炎症反応を有する患者では、IL-6の過剰産生によりCYPの発現が抑制されているとの報告があります[27,28)]。視神経脊髄炎スペクトラム障害患者を対象としたSA-307JG試験及びSA-309JG試験の二重盲検期間において、本剤投与前のIL-6の濃度は低かった(平均値はそれぞれ1.92pg/mL及び3.49pg/mL)ものの、本剤投与により抑制されたCYPの発現が回復し、CYPで代謝される併用薬の効果が減弱する可能性は否定できないため、狭い治療指数を有するCYPの基質との併用開始前後には注意してください。

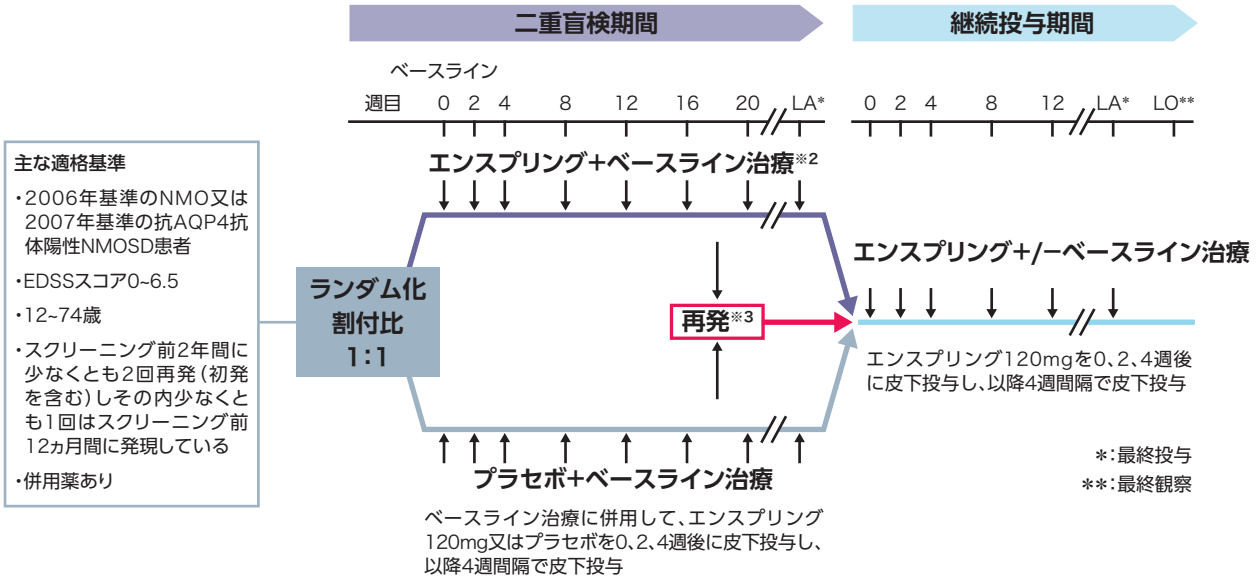
臨床試験の成績

国際共同第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験（併用試験、SA-307JG試験）[29)]

試験概要

29）承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験＜SA-307JG試験＞

目的	NMO及びNMOSD患者における、ベースライン治療にエンスプリングを併用投与した際の有効性及び安全性の評価
デザイン	多施設共同プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験（11ヵ国34施設）
対象	青少年（12～17歳）及び成人（18～74歳）のNMO/NMOSD患者※1 主要解析のデータカットオフ時までの割付例数：83例 有効性：83例 安全性：二重盲検期間83例、投与全期間65例



※1 2006年基準のNMO又は2007年基準の抗AQP4抗体陽性NMOSD患者
※2 ベースライン治療は、下記の3つのうち1剤のみ使用可能とした
① アザチオプリン（AZA）（3mg/kg/day以下）
② ミコフェノール酸モフェチル（MMF）（3000mg/day以下）
③ 経口副腎皮質ステロイド（OCS）（プレドニゾロンに換算して15mg/day以下）
・①②③はNMOSDの再発予防に対し国内未承認である
・治験薬投与開始の8週間以上前から併用投与した
・12歳以上18歳未満の患者では、①+③及び②+③の併用も可能とした
※3 再発：臨床主要評価判定委員会が判断した治験実施計画書に規定された再発
再発の定義：NMOまたはNMOSDに起因する神経症状の新規発症または悪化症状は24時間を超えて持続しなければならず、交絡する臨床的因子に起因するものであってはならない。
上記の新規または悪化した神経症状は、以下のいずれかを満たさなければならない。
・Expanded Disability Status Scale（EDSS）スコアがベースライン時に1.0点以上であった場合は1.0点以上、ベースライン時に0点であった場合は2.0点以上の増加
・適切なFunctional Systems Score（FSS）の1項目で2点以上の増加
・適切なFSSがベースライン時に1点以上であった場合、適切なFSSの2項目以上で1点以上の増加
・片目のFSSがベースライン時に1点以上であった場合、その目のFSSで1点以上の増加

併用薬の効能又は効果は以下の通りです。（一部抜粋、詳細は各薬剤の電子添文をご参照ください）
AZA：1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制（腎移植、肝移植、心移植、肺移植） 2. ステロイド依存性のクローン病の寛解導入及び寛解維持並びにステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の寛解維持 3. 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患［全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、結節性多発動脈炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、高安動脈炎等）、全身性エリテマトーデス（SLE）、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び難治性リウマチ性疾患 4. 自己免疫性肝炎
MMF：腎移植後の難治性拒絶反応の治療（既存の治療薬が無効又は副作用等のため投与できず、難治性拒絶反応と診断された場合）、下記の臓器移植における拒絶反応の抑制（腎移植、心移植、肝移植、肺移植、膵移植）、ループス腎炎、造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制、全身性強皮症に伴う間質性肺疾患
OCS：慢性副腎皮質機能不全（原発性、続発性、下垂体性、医原性）、急性副腎皮質機能不全（副腎クリーゼ）、副腎性器症候群、亜急性甲状腺炎、甲状腺中毒症〔甲状腺（中毒性） クリーゼ〕、甲状腺疾患に伴う悪性眼球突出症、ACTH単独欠損症等

エンスプリングの承認された効能又は効果、効能又は効果に関連する注意は以下の通りです。
4. 効能又は効果
視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防
5. 効能又は効果に関連する注意（抜粋）
5.2 抗アクアポリン４（AQP4）抗体陰性の患者において有効性を示すデータは限られている。本剤は、抗AQP4抗体陽性の患者に投与すること。

患者背景

	本剤群(n=41)	プラセボ群(n=42)	合計(n=83)
年齢 平均値　歳(SD) 18歳未満　例数(%) 18歳以上	 40.8(16.1) 4(9.8%) 37(90.2%)	 43.4(12.0) 3(7.1%) 39 (92.9%)	 42.1(14.2) 7(8.4%) 76 (91.6%)
性別　例数(%) 男性 女性	 4(9.8%) 37(90.2%)	 2(4.8%) 40(95.2%)	 6(7.2%) 77(92.8%)
人種　例数(%) 日本人 アジア人(日本人以外) 黒人/アフリカ系アメリカ人 白人 その他	 11(26.8%) 6(14.6%) 0 24(58.5%) 0	 10(23.8%) 8(19.0%) 2(4.8%) 21(50.0%) 1(2.4%)	 21(25.3%) 14(16.9%) 2(2.4%) 45(54.2%) 1(1.2%)
ベースライン時ARR 平均値　ARR(SD) ARR>1　例数(%)	 1.48(0.63) 21(51.2%)	 1.50(0.60) 22(52.4%)	 1.49(0.61) 43(51.8%)
診断名　例数(%) NMO NMOSD	 33(80.5%) 8(19.5%)	 28(66.7%) 14(33.3%)	 61(73.5%) 22(26.5%)
抗AQP4抗体　例数(%) 陽性 陰性	 27(65.9%) 14(34.1%)	 28(66.7%) 14(33.3%)	 55(66.3%) 28(33.7%)
ベースライン時治療　例数(%) アザチオプリン(AZA) ミコフェノール酸モフェチル(MMF) 経口副腎皮質ステロイド(OCS) AZA+ OCS MMF+ OCS	 16(39.0%) 4(9.8%) 17(41.5%) 3(7.3%) 1(2.4%)	 13(31.0%) 8(19.0%) 20(47.6%) 0 1(2.4%)	 29(34.9%) 12(14.5%) 37(44.6%) 3(3.6%) 2(2.4%)
ベースライン時EDSS EDSS平均値(SD)	 3.83(1.57)	 3.63(1.32)	 3.73(1.45)
体重中央値 kg(範囲)	57.00 (45.3-99.0)	61.35 (39.4-140.4)	58.40 (39.4-140.4)

SD:標準偏差、ARR:年間再発率、EDSS:総合障害度スケール

安全性評価

■ 二重盲検期間終了時点での結果

	本剤群(n=41)		プラセボ群(n=42)	
因果関係	因果関係を問わない	因果関係を否定できない	因果関係を問わない	因果関係を否定できない
全ての有害事象	37例(90.2%)	17例(41.5%)	40例(95.2%)	20例(47.6%)
重篤な有害事象	7例(17.1%)	1例(2.4%)	9例(21.4%)	4例(9.5%)
投与中止に至った有害事象	3例(7.3%)	2例(4.9%)	5例(11.9%)	2例(4.8%)
死亡例	0	0	0	0

主な副作用は本剤群では、白血球減少症、注射に伴う反応が各5例(12.2%)、リンパ球減少症が3例(7.3%)でした。また、プラセボ群では白血球減少症、リンパ球減少症、貧血、高コレステロール血症、膀胱炎が各3例(7.1%)でした。

重篤な副作用は、本剤群では肺炎が1例でした。プラセボ群では白血球減少症、子宮ポリープ、大腸菌性敗血症、リンパ球減少症、自己免疫性血小板減少症及び虫垂炎が各1例でした。

投与中止に至った副作用は、本剤群ではALT増加及びAST増加が1例、好中球減少が1例でした。プラセボ群ではリンパ球減少症、自己免疫性血小板減少症及び白血球減少症が各1例でした。

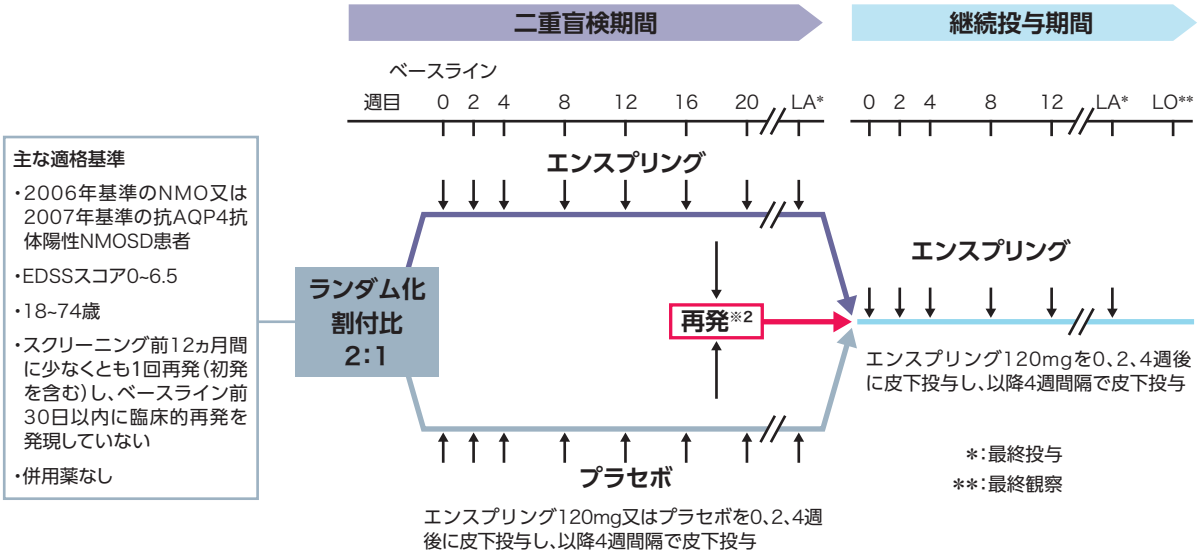
本試験では、死亡例は認められませんでした。

海外第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験（単剤試験、SA-309JG試験）[30)]

試験概要

30）承認時評価資料：海外第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験＜SA-309JG試験＞

目的	NMO及びNMOSD患者における、プラセボと比較した本剤の有効性及び安全性の評価
デザイン	多施設共同プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験（13ヵ国44施設）
対象	成人（18～74歳）のNMO/NMOSD患者※1 主要解析のデータカットオフ時までの割付例数：95例 有効性：95例 安全性：二重盲検期間95例、投与全期間80例



※1 2006年基準のNMO又は2007年基準の抗AQP4抗体陽性NMOSD患者

※2 再発：臨床主要評価判定委員会が判断した治験実施計画書に規定された再発

再発の定義：NMOまたはNMOSDに起因する神経症状の新規発症または悪化症状は24時間を超えて持続しなければならず、交絡する臨床的因子に起因するものであってはならない。

上記の新規または悪化した神経症状は、以下のいずれかを満たさなければならない。

- Expanded Disability Status Scale（EDSS）スコアがベースライン時に1.0点以上であった場合は1.0点以上、ベースライン時に0点であった場合は2.0点以上の増加
- 適切なFunctional Systems Score（FSS）の1項目で2点以上の増加
- 適切なFSSがベースライン時に1点以上であった場合、適切なFSSの2項目以上で1点以上の増加
- 片目のFSSがベースライン時に1点以上であった場合、その目のFSSで1点以上の増加

エンスプリングの承認された効能又は効果、効能又は効果に関連する注意は以下の通りです。

4. 効能又は効果

視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防

5. 効能又は効果に関連する注意（抜粋）

5.2　抗アクアポリン４（AQP4）抗体陰性の患者において有効性を示すデータは限られている。本剤は、抗AQP4抗体陽性の患者に投与すること。

患者背景

	本剤群(n=63)	プラセボ群(n=32)	合計(n=95)
年齢			
平均値　歳(SD)	45.3(12.0)	40.5(10.5)	43.7(11.7)
65歳未満　例数(%)	62(98.4%)	32(100%)	94(98.9%)
65歳以上	1(1.6%)	0	1(1.1%)
性別　例数(%)			
男性	17(27.0%)	1(3.1%)	18(18.9%)
女性	46(73.0%)	31(96.9%)	77(81.1%)
人種*　例数(%)			
アメリカンインディア又はアラスカネイティブ	2(3.2%)	0	2(2.1%)
アジア人(日本人以外)	8(12.7%)	6(18.8%)	14(14.7%)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	13(20.6%)	3(9.4%)	16(16.8%)
白人	37(58.7%)	22(68.8%)	59 (62.1%)
その他	3(4.8%)	1(3.1%)	4(4.2%)
診断名　例数(%)			
NMO	47(74.6%)	24(75.0%)	71(74.7%)
NMOSD	16(25.4%)	8(25.0%)	24(25.3%)
抗AQP4抗体　例数(%)			
陽性	41(65.1%)	23(71.9%)	64(67.4%)
陰性	22(34.9%)	9(28.1%)	31(32.6%)
直近の発現　例数(%)			
初発	7(11.1%)	4(12.5%)	11(11.6%)
再発	56(88.9%)	28(87.5%)	84(88.4%)
前治療　例数(%)			
Bリンパ球枯渇療法	8(12.7%)	4(12.5%)	12(12.6%)
免疫抑制剤/その他	55(87.3%)	28(87.5%)	83(87.4%)
ベースライン時EDSS			
EDSS平均値(SD)	3.92(1.50)	3.66(1.61)	3.83(1.54)
体重中央値 kg(範囲)	75.30 (45.7-151.0)	69.00 (42.1-117.3)	72.70 (42.1-151.0)

SD:標準偏差、EDSS:総合障害度スケール

＊SA-309JG試験では日本人は含まれませんでした。

安全性評価

■ 二重盲検期間終了時点での結果

	本剤群(n=63)		プラセボ群(n=32)	
因果関係	因果関係を問わない	因果関係を否定できない	因果関係を問わない	因果関係を否定できない
全ての有害事象	58例(92.1%)	22例(34.9%)	24例(75.0%)	11例(34.4%)
重篤な有害事象	12例(19.0%)	2例(3.2%)	5例(15.6%)	1例(3.1%)
投与中止に至った有害事象	1例(1.6%)	1例(1.6%)	1例(3.1%)	1例(3.1%)
死亡例	0	0	0	0

主な副作用は本剤群では、注射に伴う反応が6例(9.5%)、下痢が4例(6.3%)でした。また、プラセボ群では注射に伴う反応が5例(15.6%)、尿路感染が2例(6.3%)でした。
重篤な副作用は、本剤群では肺炎、肺敗血症が各1例でした。プラセボ群では尿路感染が1例でした。
投与中止に至った副作用は本剤群では肺炎1例、プラセボ群では全身性エリテマトーデス1例でした。
本試験では、死亡例は認められませんでした。

副作用一覧

■項目別副作用発現頻度

事象名	SA-307JG試験(n=41)	SA-309JG試験(n=63)
全発現例数(発現率)	17(41.5%)	22(34.9%)
全発現件数	59	102
血液およびリンパ系障害	**8(19.5%)**	**9(14.3%)**
白血球減少症	5(12.2%)	1(1.6%)
リンパ球減少症	3(7.3%)	2(3.2%)
低フィブリノゲン血症	1(2.4%)	2(3.2%)
貧血	1(2.4%)	0
好中球減少症	0	2(3.2%)
血小板減少症	0	1(1.6%)
好中球増加症	0	1(1.6%)
感染症および寄生虫症	**5(12.2%)**	**5(7.9%)**
上気道感染	1(2.4%)	2(3.2%)
肺炎	1(2.4%)	1(1.6%)
帯状疱疹	1(2.4%)	0
爪真菌症	1(2.4%)	0
百日咳	1(2.4%)	0
副鼻腔炎	0	2(3.2%)
尿路感染	0	1(1.6%)
胃腸炎	0	1(1.6%)
鼻咽頭炎	0	1(1.6%)
ウイルス性消化管感染	0	1(1.6%)
口腔真菌感染	0	1(1.6%)
歯肉感染	0	1(1.6%)
肺敗血症	0	1(1.6%)
無症候性細菌尿	0	1(1.6%)
毛包炎	0	1(1.6%)
傷害、中毒および処置合併症	**5(12.2%)**	**6(9.5%)**
注射に伴う反応	5(12.2%)	6(9.5%)
処置後下痢	0	1(1.6%)
転倒	0	1(1.6%)
臨床検査	**4(9.8%)**	**6(9.5%)**
好中球数減少	2(4.9%)	0
白血球数減少	1(2.4%)	2(3.2%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(2.4%)	1(1.6%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(2.4%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1(2.4%)	0
リンパ球数減少	0	2(3.2%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1(1.6%)
体重減少	0	1(1.6%)
代謝および栄養障害	**3(7.3%)**	**2(3.2%)**
高コレステロール血症	2(4.9%)	0
高脂血症	1(2.4%)	1(1.6%)
電解質失調	0	1(1.6%)
胃腸障害	**2(4.9%)**	**5(7.9%)**
ひだ舌	1(2.4%)	0
便秘	1(2.4%)	0
下痢	0	4(6.3%)
悪心	0	2(3.2%)
鼓腸	0	1(1.6%)

事象名	SA-307JG試験(n=41)	SA-309JG試験(n=63)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2(4.9%)	1(1.6%)
口腔咽頭痛	2(4.9%)	0
アレルギー性鼻炎	0	1(1.6%)
肝胆道系障害	1(2.4%)	1(1.6%)
高ビリルビン血症	1(2.4%)	1(1.6%)
神経系障害	1(2.4%)	1(1.6%)
頭痛	1(2.4%)	0
浮動性めまい	0	1(1.6%)
生殖系および乳房障害	1(2.4%)	0
外陰腟乾燥	1(2.4%)	0
耳および迷路障害	1(2.4%)	1(1.6%)
回転性めまい	1(2.4%)	1(1.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	5(7.9%)
インフルエンザ様疾患	0	2(3.2%)
疲労	0	1(1.6%)
局所腫脹	0	1(1.6%)
注射部位疼痛	0	1(1.6%)
筋骨格系および結合組織障害	0	4(6.3%)
四肢痛	0	2(3.2%)
筋肉痛	0	1(1.6%)
背部痛	0	1(1.6%)
筋骨格硬直	0	1(1.6%)
心臓障害	0	1(1.6%)
結節性調律	0	1(1.6%)
腎および尿路障害	0	2(3.2%)
蛋白尿	0	1(1.6%)
白血球尿	0	1(1.6%)
皮膚および皮下組織障害	0	5(7.9%)
そう痒症	0	1(1.6%)
脂漏性皮膚炎	0	1(1.6%)
脱毛症	0	1(1.6%)
発疹	0	1(1.6%)
皮膚炎	0	1(1.6%)
皮膚刺激	0	1(1.6%)
皮膚腫瘤	0	1(1.6%)
皮膚病変	0	1(1.6%)
眼障害	0	1(1.6%)
暗点	0	1(1.6%)
眼痛	0	1(1.6%)
精神障害	0	1(1.6%)
うつ病	0	1(1.6%)

MedDRA/J version16.1

1 臨床試験での日本人における有害事象の発現状況について、教えてください。

SA-307JG試験の二重盲検期間の日本人の患者集団において、少なくとも1件の有害事象を発現した患者の割合は、本剤群で11例中11例、プラセボ群で10例中10例でした。最も多く報告された有害事象の分類は「感染症及び寄生虫症」で、本剤群の9例及びプラセボ群の5例に発現しました。
重篤な有害事象は、本剤群の3例、プラセボ群の1例に発現し、その内訳は本剤群では肺炎、脊椎圧迫骨折、子宮頸部上皮異形成が各1例、プラセボ群では虫垂炎が1例でした。
治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群の1例に重症度が中等度の好中球数減少が発現し、投与の中止により回復しました。
治験薬の休薬に至った有害事象は、本剤群の1例2件に発現し、その内訳は重症度が中等度の肺炎及び重症度が軽度の鼻咽頭炎であり、いずれも処置により回復しました。
日本人の患者集団における本剤に特有の有害事象の発現傾向は認められませんでした。
SA-309JG試験では、日本人患者の登録はありませんでした。

2 休薬した後、再投与は可能ですか。

可能ですが、休薬した理由を踏まえて再投与をする必要があります。患者さんの状態を十分に観察して投与をご検討ください。

3 長期投与時の安全性データはありますか。

SA-307JG試験及びSA-309JG試験の本剤投与全期間に発現した有害事象は、二重盲検期間において報告された有害事象と同様であり、両試験共に本剤の長期の曝露による有害事象の発現増加は認められませんでした。

4 臨床試験時に肝機能障害が発現した際の措置について教えてください。

SA-307JG試験及びSA-309JG試験における措置は以下の通りでした。

AST又はALT値	措置
> 1~3×ULN	肝毒性を有する薬剤の減量(必要に応じて中断)を検討してもよい。 この範囲内で上昇が持続する場合は、AST及びALT値がULN*未満になるまでサトラリズマブを中断してもよい。
> 3~5×ULN	72時間以内に臨床検査(ALT、AST、ALP、TBL)を再度行って値を確認すること。 臨床症状の有無を確認すること。 居住地が実施医療機関から遠く再来院が困難な被験者に対しては、地域の医療機関で再検査を行ってもよい。 積極的なモニタリングの実施が不可能な場合は、投与を中止すべきである。 AST及びALT値が3×ULN未満になるまでサトラリズマブを中断すること。 加えて、以下の条件を1つでも満たす場合は、サトラリズマブを中止すること。 ・TBL > 2×ULN ・INR > 1.5×ULN ・疲労、悪心、嘔吐、右上腹部の疼痛又は圧痛、発熱、発疹又は好酸球増加症の出現
> 5×ULN	できるだけ早く(72時間以内)臨床検査(ALT、AST、ALP、TBL)を再度実施して値を確認すべきである。 持続していれば、直ちにサトラリズマブを中止して消化器専門医に連絡すること。 臨床症状の有無を確認すること。 実施医療機関から遠く、再来院が困難な被験者は、地域の医療機関で再検査してもよい。

ALP：アルカリフォスファターゼ、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、INR：国際標準化比、TBL：総ビリルビン値、ULN:基準値上限
＊ULN又は各被験者のベースライン値のいずれか高い方

5 臨床試験時に血球減少が発現した際の措置について教えてください。

SA-307JG試験及びSA-309JG試験における措置は以下の通りでした。

好中球数(/μL)	措置
> 1,000	投与を継続する。
500～1,000	好中球減少症が持続する場合は、好中球数が1,000/μLを超えるまでサトラリズマブを中断すること。 前回の臨床検査で好中球数が1,000/μL以下である場合は、サトラリズマブの投与前に好中球数を確認しなければならない(実施医療機関で好中球数を測定する等)。
< 500	サトラリズマブを中止すること。

血小板数(/μL)	措置
> 75,000	投与を継続する。
50,000～75,000	血小板減少症が持続する場合は、血小板数が75,000/μLを超えるまでサトラリズマブを中断すること。
< 50,000	サトラリズマブを中止すること。

参考文献

1) Wingerchuk DM, et al. Lancet Neurol. 2007;6:805-15.

2) Oh J, et al. Neurol Res Int. 2012;2012:460825.

3) Lennon VA, et al. Lancet. 2004;364:2106-12.

4) Fujihara K, et al. Clin Exp Neuroimmunol. 2018;9:48-55.

5) Chihara N, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011;108:3701-6.

6) Içöz S, et al. Int J Neurosci. 2010;120:71-5.

7) Li YJ, et al. J Neuroimmunol. 2015;278:239-46.

8) Matsushita T, et al. PLoS One. 2013;8:e61835.

9) Sato DK, et al. Ann Neurol. 2014;76:305-9.

10) Uzawa A, et al. Mult Scler. 2010;16:1443-52.

11) Uzawa A, et al. J Neurol. 2009;256:2082-4.

12) Uzawa A, et al. Clin Chim Acta. 2013;421:181-3.

13) 一般社団法人日本神経学会. 多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害診療ガイドライン2023：26.
https://www.neurology-jp.org/guidelinem/pdf/koukasyo_nmosd_2023.pdf（2024年11月21日時点）

14) 日本肝臓学会. B型肝炎治療ガイドライン（2022年6月改訂 第4版）：87-90.
https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidlines/hepatitis_b（2024年11月21日時点）

15) Heinrich PC, et al. Biochem J. 1990;265:621-36.

16) Banks RE, et al. Clin Exp Immunol. 1995;102:217-23.

17) Van Gameren MM, et al. Blood. 1994;84:1434-41.

18) 吉崎和幸ら、臨床免疫. 1989;21:1242-53.

19) Suwa T, et al. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2000;279:H2954-60.

20) Ishibashi T, et al. Exp Hematol. 1993;21:640-6.

21) Schmidt-Arras D, et al. J Hepatol. 2016;64:1403-15.

22) Cressman DE, et al. Science. 1996;274:1379-83.

23) Li W, et al. Hepatology. 2001;33:1377-86.

24) Kovalovich K, et al. J Biol Chem. 2001;276:26605-13.

25) 承認時評価資料：遺伝毒性及びがん原性（2020年6月29日承認、CTD2.4.5.3）

26) 承認時評価資料：免疫原性（2020年6月29日承認、CTD2.7.2.2.4）

27) Rivory LP, et al. Br J Cancer. 2002;87:277-80.

28) Warren GW, et al. J Interferon Cytokine Res. 2001;21:821-6.

29) 承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験＜SA-307JG試験＞

30) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験＜SA-309JG試験＞

医薬品リスク管理計画(RMP)概要

「医薬品リスク管理計画」(RMP : Risk Management Plan)は、個々の医薬品について安全性上の検討課題を特定し、使用成績調査、市販直後調査等による調査・情報収集や、医療関係者への追加の情報提供などの医薬品のリスクを低減するための取組を、医薬品ごとに文書化したものです。
RMPは、基本的に3つの要素(「安全性検討事項」「医薬品安全性監視計画」「リスク最小化計画」)から構成されます。得られた知見に基づいて「安全性検討事項」を特定し、それぞれの安全性検討事項について「医薬品安全性監視計画」及び「リスク最小化計画」を策定し、またこれに加え、必要に応じて有効性に関する調査・試験の計画を作成することが求められます。これらの計画の全体を取りまとめ文書化したものがRMPです。

出典：平成25年3月　医薬品・医療機器等安全性情報　No.300　1.「医薬品リスク管理計画」の実施について　https://www.pmda.go.jp/files/000143744.pdf
(2024年11月21日時点)

エンスプリング皮下注120mgシリンジに係る医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

1.1 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】
感染症	過敏症	なし
好中球減少・白血球減少・無顆粒球症	肝機能障害	
血小板減少	B型肝炎ウイルスの再活性化	
	免疫原性	
	心障害	
	悪性腫瘍	
	腸管穿孔	
	間質性肺炎	
1.2 有効性に関する検討事項		
なし		

2. 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
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討(及び実行)
追加の医薬品安全性監視活動
・一般使用成績調査
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
・添付文書 ・患者向医薬品ガイド
追加のリスク最小化活動
・適正使用に関する納入前の確実な情報提供 ・医療関係者への情報提供(適正使用ガイド) ・患者への情報提供(エンスプリングを処方された患者さんへ) ・自己注射に関する情報提供(自己注射ガイドブック)

最新の医薬品リスク管理計画書(RMP)は、中外製薬株式会社または医薬品医療機器総合機構のホームページをご参照ください。

警告・禁忌を含む注意事項等情報等の改訂に十分ご留意ください。

薬効分類	pH依存的結合性ヒト化抗IL-6レセプターモノクローナル抗体	日本標準商品分類番号	876399
販売名	エンスプリング®皮下注120mgシリンジ ENSPRYNG® satralizumab	承認番号	30200AMX00488
		製造販売会社	中外製薬株式会社
		承認年月	2020年6月
		薬価基準収載年月	2020年8月
		販売開始年月	2020年8月

一般的名称	サトラリズマブ(遺伝子組換え)(Satralizumab(Genetical Recombination))(JAN)	規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注)	貯法	2～8℃保存	有効期間	24箇月

1. 警告

1.1 感染症

本剤投与により、敗血症、肺炎等の重篤な感染症があらわれ、致命的な経過をたどるおそれがある。本剤はIL-6の作用を抑制し治療効果を得る薬剤である。IL-6は急性期反応(発熱、CRP増加等)を誘引するサイトカインであり、本剤投与によりこれらの反応が抑制され、感染症に伴う症状が抑制されることがある。そのため感染症の発見が遅れ、重篤化するおそれがあるので、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し問診を行うこと。症状が軽微であり急性期反応が認められないときでも、白血球数、好中球数の変動に注意し、感染症が疑われる場合には、胸部X線、CT等の検査を実施し、適切な処置を行うこと。[8.1、8.5、11.1.1参照]

1.2 治療開始に際しては、重篤な感染症等の副作用があらわれることがあること及び本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含めて患者に十分説明し、理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ本剤を投与すること。

1.3 本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師が使用すること。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 重篤な感染症を合併している患者[感染症が悪化するおそれがある。] [8.1、9.1.1、11.1.1参照]

2.2 活動性結核の患者[症状を悪化させるおそれがある。] [8.2、9.1.3参照]

2.3 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	エンスプリング皮下注120mgシリンジ
	有効成分	1シリンジ(1mL)中　サトラリズマブ(遺伝子組換え)注1)120mg
*	添加剤	1シリンジ(1mL)中　L-アルギニン26.1mg L-ヒスチジン3.1mg　ポリオキシエチレン(160) ポリオキシプロピレン(30)　グリコール注2)0.5mg L-アスパラギン酸適量

注1)本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。
注2)抗酸化剤としてジブチルヒドロキシトルエンを含む。

3.2 **製剤の性状**

販売名	エンスプリング皮下注120mgシリンジ
剤形	注射剤(シリンジ)
性状	無色～微黄色の液
pH	5.8～6.2
浸透圧比	0.9～1.3(生理食塩液に対する比)

4. 効能又は効果

視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)の再発予防

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)*の患者に使用すること。
※「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン2017」(日本神経学会)を参考にすること。

5.2 抗アクアポリン4(AQP4)抗体陰性の患者において有効性を示すデータは限られている。本剤は、抗AQP4抗体陽性の患者に投与すること。[17.1.1、17.1.2参照]

6. 用法及び用量

通常、成人及び小児には、サトラリズマブ(遺伝子組換え)として1回120mgを初回、2週後、4週後に皮下注射し、以降は4週間隔で皮下注射する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤の投与が予定から遅れた場合は、可能な限り速やかに120mgを投与し、以降、その投与を基点とし、前回投与から基点までの経過期間が12週以上の場合は、基点から2週後、4週後に120mgを投与し、以降は4週間隔で120mgを投与すること。前回投与から基点までの経過期間が12週未満の場合は、以下の投与方法を参考にすること。ただし、本剤の副作用による休薬後に投与を再開する場合には、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を延期又は中止するなど適切な処置を行うこと。

●初回投与後の2週目の投与が遅延した場合
- 基点から2週後に120mgを投与し、以降は4週間隔で120mgを投与すること。

●初回投与後の4週目の投与が遅延、又は4週間隔となった後の投与が遅延した場合
- 前回投与から基点までの経過期間が8週未満
  基点から4週間隔で120mgを投与すること。
- 前回投与から基点までの経過期間が8週以上12週未満
  基点から2週後に120mgを投与し、以降は4週間隔で120mgを投与すること。

7.2 本剤を一定期間投与後、再発の頻度について検討し、再発の頻度の減少が認められない等、本剤のベネフィットが期待されないと考えられる患者では、本剤の投与中止を検討すること。

7.3 小児患者では、臨床試験で組み入れられた患者の体重を考慮して、投与の可否を検討すること。[9.7、16.1.3、17.1.1、17.1.2参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤投与により、急性期反応(発熱、CRP増加等)、感染症状が抑制され、感染症発見が遅れる可能性があるため、急性期反応が認められないときでも、白血球数、好中球数を定期的に測定し、これらの変動及び喘鳴、咳嗽、咽頭痛等の症状から感染症が疑われる場合には、胸部X線、CT等の検査を実施し適切な処置を行うこと。また、感染症の自他覚症状に注意し、異常が見られる場合には、速やかに医療機関に相談するよう、患者を指導すること。[1.1、2.1、9.1.1、11.1.1参照]

8.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診(結核の既往歴、結核患者との濃厚接触歴等)及び胸部X線検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。本剤投与中は、胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症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、速やかに担当医師に相談するよう指導すること。[2.2、9.1.3参照]

8.3 抗IL-6受容体抗体製剤においてB型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているので、本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。[9.1.2参照]

8.4 本剤投与中は、生ワクチンの接種に起因する感染症発現の可能性を否定できないので、生ワクチンの接種は行わないこと。

8.5 本薬は消失半減期が長く、投与中止後の本薬の血中からの消失は緩徐であり、その間IL-6シグナルの抑制効果が持続するため、感染症の発現等に注意すること。[1.1、11.1.1、16.1.2、16.8.1参照]

8.6 アナフィラキシーショック、アナフィラキシーがあらわれるおそれがあるので、適切な薬物治療(アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬等)や緊急処置を直ちに実施できるようにしておくこと。また、投与終了後も症状のないことを確認すること。[11.1.2参照]

8.7 総コレステロール値、トリグリセリド値、LDLコレステロール値の増加等

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

の脂質検査値異常があらわれることがあるので、必要に応じて脂質検査を実施し、臨床上必要と認められた場合には、高脂血症治療薬の投与等の適切な処置を考慮すること。

8.8 本剤の投与開始にあたっては、医療機関において、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又はその介護者が理解し、確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。自己投与の適用後、感染症等の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。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、速やかに医療機関へ連絡するよう患者に指導を行うこと。使用済みの注射器を再使用しないように患者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導の徹底を行うと同時に、使用済みの注射器を廃棄する容器を提供すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症(重篤な感染症を除く)を合併している患者又は感染症が疑われる患者

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。[2.1、8.1、11.1.1参照]

9.1.2 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)

最新のB型肝炎治療ガイドラインを参考に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の徴候や症状の発現に注意すること。[8.3参照]

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X線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可能性が否定できない。[2.2、8.2参照]

(2) 結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の投与開始前に適切に抗結核薬を投与すること。[2.2、8.2参照]

- 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
- 結核の治療歴(肺外結核を含む)を有する患者
- インターフェロン-γ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
- 結核患者との濃厚接触歴を有する患者

9.1.4 易感染性の状態にある患者

投与を避けることが望ましい。なお、リンパ球数減少が遷延化した場合(目安として500/μL)は、投与を開始しないこと。日和見感染を含む感染症を誘発するおそれがある。

9.1.5 白血球減少、好中球減少、血小板減少のある患者

白血球減少、好中球減少、血小板減少が更に悪化するおそれがある。[11.1.3参照]

9.3 肝機能障害患者

トランスアミナーゼ値増加に注意するなど観察を十分に行うこと。[11.1.4参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の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。動物実験(カニクイザル)で本薬は胎盤関門を通過することが示されている。

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。本薬のヒト乳汁への移行は不明である。一般にIgGは乳汁中に移行することが知られており、非臨床試験においても本薬は乳汁中へ移行することが確認されている。

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は12歳未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。[7.3、17.1.1、17.1.2参照]

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 感染症

肺炎(1.4%)等の感染症があらわれることがある。[1.1、2.1、8.1、8.5、9.1.1参照]

11.1.2 アナフィラキシーショック(頻度不明)、**アナフィラキシー**(頻度不明)

血圧低下、呼吸困難、意識消失、めまい、嘔気、嘔吐、そう痒感、潮紅等があらわれるおそれがあるので、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬を投与するなど適切な処置を行うとともに症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.6参照]

11.1.3 無顆粒球症(頻度不明)、**白血球減少**(11.7%)、**好中球減少**(4.8%)、**血小板減少**(1.4%) [9.1.5参照]

11.1.4 肝機能障害(頻度不明)

AST、ALT、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。[9.3参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満
感染症		上気道感染、副鼻腔炎、帯状疱疹
血液・凝固	リンパ球数減少	フィブリノゲン減少、貧血
肝　臓		ビリルビン増加、ALT増加
代　謝		コレステロール増加、脂質異常症
消化器		下痢
その他	注射に伴う反応(発疹、発赤、頭痛等)(11.7%)	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 混濁、変色又は容易に認められる粒子がある場合は使用しないこと。半透明～白色の製品由来の微粒子を含むことがある。

14.1.2 シリンジに損傷がないか確認し、異常が認められた場合には使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 注射部位は、腹部又は大腿部を選ぶこと。同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。

14.2.2 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位(傷、発疹、発赤、硬結等)には注射しないこと。

14.2.3 本剤は1回使用の製剤であるため、使用済みの注射器は再使用せず廃棄すること。

14.3 薬剤交付時の注意

14.3.1 患者が家庭で保存する場合は、本剤は外箱に入れた状態で、凍結を避け、冷蔵庫内で保管すること。やむを得ず室温(30℃以下)で保存する場合は、累積8日以内に使用するか、使用しない場合は廃棄すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 視神経脊髄炎スペクトラム障害患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験の二重盲検期間において、抗サトラリズマブ抗体の発現がそれぞれ41例中17例(41%)及び63例中45例(71%)に認められた。抗サトラリズマブ抗体は本薬の薬物動態に影響を及ぼす可能性が示唆された。

15.1.2 炎症反応を有する患者では、IL-6の過剰産生によりCYPの発現が抑制されているとの報告がある。視神経脊髄炎スペクトラム障害患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験の二重盲検期間において、本剤投与前のIL-6の濃度は低かった(平均値はそれぞれ1.92pg/mL及び3.49pg/mL)が、本剤投与により抑制されたCYPの発現が回復し、CYPで代謝される併用薬の効果が減弱する可能性は否定できない。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

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

1mL×1シリンジ

＊2024年4月改訂(第5版)

詳細につきましては電子化された添付文書をご参照ください。電子化された添付文書の改訂には十分ご留意ください。

製造販売元 中外製薬株式会社
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1
〔文献請求先及び問い合わせ先〕メディカルインフォメーション部
TEL.0120-189-706 FAX.0120-189-705
〔販売情報提供活動に関する問い合わせ先〕
https://www.chugai-pharm.co.jp/guideline/
ロシュ グループ

製造販売元
中外製薬株式会社
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1
〔文献請求先及び問い合わせ先〕メディカルインフォメーション部
TEL.0120-189-706 FAX.0120-189-705
〔販売情報提供活動に関する問い合わせ先〕
https://www.chugai-pharm.co.jp/guideline/
ロシュ グループ

ENS0011.08(2024/12)