ユプリズナ点滴静注 100mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は田辺三菱製薬株式会社に帰属するものであり，当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に利用することはできません.

田辺三菱製薬株式会社

ユプリズナ点滴静注 100mg
製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧 3
1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯 4
1.5.1　起原又は発見の経緯 4
1.5.2　開発の経緯 4
1.5.2.1　品質に関する試験 6
1.5.2.1.1　原薬 6
1.5.2.1.2　製剤 6
1.5.2.2　薬理試験 6
1.5.2.2.1　効力を裏付ける試験 6
1.5.2.2.2　副次的薬理試験 6
1.5.2.2.3　安全性薬理試験 6
1.5.2.3　薬物動態試験 6
1.5.2.3.1　吸収 7
1.5.2.3.2　分布 7
1.5.2.3.3　代謝 7
1.5.2.3.4　排泄 7
1.5.2.3.5　薬物動態学的薬物相互作用 7
1.5.2.4　毒性試験 7
1.5.2.4.1　単回投与毒性試験 7
1.5.2.4.2　反復投与毒性試験 8
1.5.2.4.3　遺伝毒性試験 8
1.5.2.4.4　がん原性試験 8
1.5.2.4.5　生殖発生毒性試験 8
1.5.2.4.6　局所刺激性試験 8
1.5.2.4.7　その他の毒性試験 8
1.5.2.5　臨床試験 9
1.5.2.5.1　第 I 相試験 9
1.5.2.5.2　第 II/III 相試験 9
1.5.3　治験相談の経緯 9
1.5.3.1　[redacted]相談 9
1.5.4　申請効能・効果及び用法・用量 9
1.5.5　参考文献 10

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
ADCC	antibody-dependent cellular cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
BLA	Biologics License Application	生物製剤承認申請
FDA	Food and Drug Administration	食品医薬品局
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
huCD19 Tg	human CD19 transgenic	ヒト CD19 トランスジェニック
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
mAb	monoclonal antibody	モノクローナル抗体
MS	multiple sclerosis	多発性硬化症
NMOSD	neuromyelitis optica spectrum disorder	視神経脊髄炎関連疾患
SSc	systemic sclerosis	全身性強皮症
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1　起原又は発見の経緯

Inebilizumab は，田辺三菱製薬株式会社が Viela Bio, Inc.から導入した，親和性を最適化した分子量約 149 kDa のヒト化脱フコシル化免疫グロブリン G1 カッパ（IgG1κ）モノクローナル抗体（mAb）であり，B 細胞特異的表面抗原である CD19 に結合し，形質芽細胞や一部の形質細胞を含む B 細胞を減少させる．

また，Inebilizumab は，均一に脱フコシル化された抗体を産生するフコシル基転移酵素欠損チャイニーズハムスター卵巣細胞株を用いて，mAb 16C4 を発現させることにより糖鎖部分を改変した抗体である．すなわち，mAb の Fc 領域からフコースを除去することにより，活性化 Fc ガンマ受容体 IIIA に対する親和性が約 10 倍に増大し，抗体依存性細胞傷害（ADCC）機序を介した NK 細胞による B 細胞の減少を著しく向上させている（Herbst et al, 2010; Gallagher et al, 2016）．このことから，Inebilizumab の抗原結合特性（結合性の増加，インターナリゼーションの低下及び解離速度の低下）は ADCC に適切であると考えられる．なお，補体依存性細胞傷害活性を示さない．

2020 年 6 月に，米国では「the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) in adult patients who are anti-aquaporin-4 (AQP4) antibody positive」の効能で承認されている．

また，Inebilizumab は視神経脊髄炎関連疾患（NMOSD）に対し，米国で 2016 年 2 月にオーファンドラッグ，2019 年 4 月に Breakthrough Therapy に指定，欧州で 2017 年 3 月にオーファンドラッグに指定されている．本邦では，2020 年 2 月 13 日に「視神経脊髄炎スペクトラム（NMOSD）の再発予防及び身体的障害の進行抑制」に対する希少疾病用医薬品として指定されている（指定番号（R2 薬）第 456 号）．

.

Inebilizumab を開発した根拠は，2.5.1 及び 2.5.6 に記す．

1.5.2　開発の経緯

開発の経緯図を図 1.5.2—1 に示す．

図 1.5.2—1　開発の経緯図

試　験　項　目		
品質	安定性/原薬	
	安定性/製剤	
薬理	効力薬理	
薬物動態	吸収	
	分布	
毒性	単回投与毒性	
	反復投与毒性	
	生殖発生毒性試験	
	その他（組織交差反応性、組織分布、精巣毒性）	
臨床試験	1相	強皮症患者を対象とした試験（MEDI-551MI-CP200
		再発型多発性硬化症患者を対象とした試験（CD-IA-MEDI-551-1102）
	2/3相	視神経脊髄炎関連疾患患者を対象とした試験（CD-IA-MEDI-551-1155）



1.5.2.1　品質に関する試験

1.5.2.1.1　原薬

Inebilizumab 原薬の長期保存条件，加速条件及び苛酷条件における安定性検討を 20[redacted] 年[redacted]月から実施した．これらの結果より，Inebilizumab 原薬の保存温度及び有効期間を-40±[redacted]°C，[redacted] 箇月と設定した（2.3.S.7）．

1.5.2.1.2　製剤

Inebilizumab 製剤の長期保存試験，加速試験及び苛酷条件における安定性検討を 20[redacted]年[redacted]月から実施した．これらの結果より，Inebilizumab 製剤の保存温度及び有効期間を 2～8°C（遮光保存），36 箇月と設定した（2.3.P.8）．

1.5.2.2　薬理試験

1.5.2.2.1　効力を裏付ける試験

Inebilizumab は，効力を裏付ける試験として，2.6.3.1 に示した試験が実施されている．試験結果の概略は 2.4.2.1 のとおりである．

1.5.2.2.2　副次的薬理試験

副次的薬理試験は実施していない．

1.5.2.2.3　安全性薬理試験

Inebilizumab の独立した安全性薬理試験は実施していない．反復投与毒性試験の中で実施した一般状態観察により，中枢神経系，心血管系，呼吸器系に対する作用の有無を評価した．試験結果の概略は 2.4.2.3 のとおりである．

1.5.2.3　薬物動態試験

Inebilizumab はヒト CD19 を特異的に認識し，げっ歯類又はヒト以外の霊長類の CD19 に対してほとんど交差反応性を示さない．そのため，Inebilizumab の薬物動態の評価に適切な動物種としてヒト CD19 トランスジェニック（huCD19 Tg）マウスを選択し，毒性試験の一環として Inebilizumab のトキシコキネティクス（TK）を評価した．試験結果の概略は 2.4.3.1 のとおりである．

1.5.2.3.1　吸収

吸収については，試験[redacted]-2083，試験[redacted]-2084，試験[redacted]-2153，及び試験[redacted]-2237 で huCD19 Tg マウスに単回及び反復静脈内投与及び皮下投与したときの Inebilizumab の吸収及び曝露を評価した．試験結果は 2.6.4.3 のとおりである．

1.5.2.3.2　分布

分布に関する試験は，試験[redacted]00141，及び試験[redacted]-62509 で評価した．試験結果は 2.6.4.4 のとおりである．

1.5.2.3.3　代謝

Inebilizumab の代謝試験は実施していない．Inebilizumab はヒト化 IgG1κモノクローナル抗体であり，生体内に小さなペプチドとアミノ酸に分解されると考えられる．

1.5.2.3.4　排泄

Inebilizumab の排泄試験は実施していない．Inebilizumab は分子量が大きいため，尿中に排泄されないと考えられる．

1.5.2.3.5　薬物動態学的薬物相互作用

Inebilizumab の薬物動態的薬物相互作用試験は実施していない．

1.5.2.4　毒性試験

毒性試験の実施にあたっては，実施国の規制及びガイダンス，並びに ICH ガイドラインを遵守し，主な毒性試験は GLP に準拠して実施した．

Inebilizumab は，非臨床安全性評価に汎用される動物種（げっ歯類，ウサギ又はカニクイザル，アフリカミドリザル，ヒヒ等の非ヒト霊長類）の CD19 と結合しない．一方，huCD19 Tg マウスには薬理作用を示し，血液中及び組織内の CD19 陽性 B 細胞の減少と回復が観察できることに基づき，Inebilizumab の非臨床安全性評価は huCD19 Tg マウスで実施した．

1.5.2.4.1　単回投与毒性試験

単回毒性試験は，huCD19 Tg マウスを用いて 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月に実施した．試験結果の概略は 2.4.4.2 のとおりである．

1.5.2.4.2　反復投与毒性試験

反復投与毒性試験は，huCD19 Tg マウスを用いて，20[redacted] 年[redacted]月～20[redacted] 年[redacted]月に 4 試験を実施した．試験結果の概略は 2.4.4.3 のとおりである．

1.5.2.4.3　遺伝毒性試験

ICH S6 に従い，遺伝毒性試験は実施していない．Inebilizumab はモノクローナル抗体であるため，核膜又はミトコンドリア膜を通過し DNA などの染色体物質と直接相互作用するとは予想されない．

1.5.2.4.4　がん原性試験

Inebilizumab は標準的ながん原性試験に用いられるげっ歯類の CD19 に結合しないため，がん原性試験は実施していない．Inebilizumab による CD19 陽性 B リンパ球の長期減少に関連するがん原性リスクを ICH S6(R1)に概説されている科学的な重要度に基づき評価した結果，Inebilizumab の長期投与が患者の生涯発がんリスクを上昇させるという明らかな懸念は示されなかった．この科学的重要度に基づく評価の結果，がん原性試験が不要であることが米国食品医薬品局の神経疾患治療薬部門により認められた．

1.5.2.4.5　生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験として，huCD19 Tg マウスを用いた受胎能及び胚・胎児発生に関する試験並びに huCD19 Tg マウスを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験を 20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted]年[redacted] 月に実施した．試験結果の概略は 2.4.4.6 のとおりである．

1.5.2.4.6　局所刺激性試験

Inebilizumab の独立した局所刺激性試験は実施しなかったが，huCD19 Tg マウスを用いた反復投与毒性試験の一部として投与部位を評価した．試験結果の概略は 2.4.4.7 のとおりである．

1.5.2.4.7　その他の毒性試験

ヒト，Fischer-344 ラット及び huCD19 Tg マウスの正常組織パネルを用いた組織交差反応性試験，Fischer-344 ラットを用いた組織分布試験，及び Fischer-344 ラットを用いた精巣毒性試験を 20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted]月に実施した．試験結果の概略はそれぞれ 2.4.4.8.1，2.4.4.8.2，及び 2.4.4.8.3 のとおりである．

1.5.2.5　臨床試験

Inebilizumab の開発は，二つの第 I 相試験及び II/III 相試験からなる．なお，詳細は，2.5.1.4 のとおりである．

1.5.2.5.1　第 I 相試験

第 I 相試験として，全身性強皮症（SSc）患者を対象とした試験 MEDI-551MI-CP200（試験 CP200），再発型多発性硬化症（MS）患者を対象とした試験 CD-IA-MEDI-551-1102（試験 1102）が実施された．これらの試験結果の概略は 2.7.6.1，2.7.6.2 のとおりである．

1.5.2.5.2　第 II/III 相試験

NMOSD 患者を対象とした第 II/III 相試験 CD-IA-MEDI-551-1155（試験 1155）を実施した．この結果の概略はそれぞれ 2.7.6.3 のとおりである．

1.5.3　治験相談の経緯

Inebilizumab の開発に際し，[redacted]に以下の対面助言が実施されている．

1.5.3.1　[redacted]相談

[redacted]は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談（受付番号：[redacted]）を実施し，[redacted]について相談した．なお，相談の詳細は 1.13.2-1 のとおりである．

1.5.4　申請効能・効果及び用法・用量

以上の結果を踏まえ，以下の内容で本剤の製造販売承認申請を行うこととした．

<効能・効果（案）>
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

<用法・用量（案）>
通常，成人には，イネビリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 300mg を初回，2 週後に点滴静注し，その後，初回投与から 6 ヵ月後に，以降 6 ヵ月に 1 回の間隔で点滴静注する．

1.5.5　参考文献

Herbst R, Wang Y, Gallagher S, Mittereder N, Kuta E, Damschroder M, et al. B-cell depletion in vitro and in vivo with an afucosylated anti-CD19 antibody. J Pharmacol Exp Ther. 2010;335(1):213-22.

Gallagher S, Turman S, Yusuf I, Akhgar A, Wu Y, Roskos LK, et al. Pharmacological profile of MEDI-551, a novel anti-CD19 antibody, in human CD19 transgenic mice. Int Immunopharmacol. 2016; 36:205-212.

ユプリズナ点滴静注 100mg
製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.6　外国における使用状況等に関する資料

田辺三菱製薬株式会社

目次

1.6　外国における使用状況等に関する資料 3
1.6.1　外国における使用状況 3
1.6.2　海外添付文書 4
1.6.3　海外添付文書（邦訳） 23
1.6.4　企業中核データシート 40

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1　外国における使用状況

2020 年 6 月に米国にて承認された．また，[redacted]では 20[redacted]年[redacted]月に承認申請を行い，現在審査中である．

1.6.2　海外添付文書

米国での承認時添付文書を，次ページ以降に示した.

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use UPLIZNA™ safely and effectively. See full prescribing information for UPLIZNA™.

UPLIZNA™ (inebilizumab-cdon) injection, for intravenous use
Initial U.S. Approval: 2020

INDICATIONS AND USAGE

UPLIZNA is a CD19-directed cytolytic antibody indicated for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) in adult patients who are anti-aquaporin-4 (AQP4) antibody positive. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Hepatitis B virus, quantitative serum immunoglobulins, and tuberculosis screening is required before the first dose (2.1)
- Prior to every infusion:
  - Determine if there is an active infection (2.2, 5.2)
  - Premedicate with a corticosteroid, an antihistamine, and an antipyretic (2.2, 5.1)
- UPLIZNA must be diluted in 250 mL of 0.9% Sodium Chloride Injection, USP prior to administration (2.3, 2.4)
- UPLIZNA is administered as an intravenous infusion titrated to completion, approximately 90 minutes. The recommended dose is:
  - Initial dose: 300 mg intravenous infusion followed two weeks later by a second 300 mg intravenous infusion
  - Subsequent doses (starting 6 months from the first infusion): single 300 mg intravenous infusion every 6 months (2.3)
- Monitor patients closely during the infusion and for at least one hour after completion of the infusion (2.3)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- Injection: 100 mg/10 mL (10 mg/mL) solution in a single-dose vial (3)

CONTRAINDICATIONS

- Previous life-threatening reaction to infusion of UPLIZNA (4)
- Active hepatitis B infection (4)
- Active or untreated latent tuberculosis (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Infusion reactions: Administer premedications prior to infusion (2.2) Management recommendations for infusion reactions depend on the type and severity of the reaction. Permanently discontinue UPLIZNA if a life-threatening or disabling infusion reaction occurs (5.1)
- Infections: Delay UPLIZNA administration in patients with an active infection until the infection is resolved. Vaccination with live-attenuated or live vaccines is not recommended during treatment and after discontinuation, until B-cell repletion (5.2)
- Immunoglobulin levels: Monitor the level of immunoglobulins at the beginning, during, and after discontinuation of treatment with UPLIZNA until B-cell repletion. Consider discontinuing UPLIZNA if a patient develops a serious opportunistic infection or recurrent infections if immunoglobulin levels indicate immune compromise (5.3)
- Fetal Risk: May cause fetal harm based on animal data. Advise females of reproductive potential of the potential risk to a fetus and to use an effective method of contraception during treatment and for 6 months after stopping UPLIZNA (5.4, 8.1)

ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions (at least 10% of patients treated with UPLIZNA and greater than placebo) were urinary tract infection and arthralgia (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Viela Bio, Inc. at 1-855-558-4352 or FDA at 1-800-FDA-1088 or *www.fda.gov/medwatch*.

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide

Revised: 6/2020

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Assessments Prior to First Dose of UPLIZNA
2.2 Assessment and Premedication Before Every Infusion
2.3 Recommended Dosage and Administration
2.4 Preparation and Storage of Infusion Solution
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Infusion Reactions
5.2 Infections
5.3 Reduction in Immunoglobulins
5.4 Fetal Risk
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trial Experience
6.2 Immunogenicity
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Immunosuppressive or Immune-Modulating Therapies
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.3 Females of Reproductive Potential
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
16.1 How Supplied
16.2 Storage and Handling
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

UPLIZNA is indicated for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) in adult patients who are anti-aquaporin-4 (AQP4) antibody positive.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Assessments Prior to First Dose of UPLIZNA

Hepatitis B Virus Screening
Prior to initiating UPLIZNA, perform Hepatitis B virus (HBV) screening. UPLIZNA is contraindicated in patients with active HBV confirmed by positive results for surface antigen [HBsAg] and anti-HBV tests. For patients who are negative for HBsAg and positive for HB core antibody [HBcAb+] or are carriers of HBV [HBsAg+], consult liver disease experts before starting and during treatment with UPLIZNA *[see Contraindications (4) and Warnings and Precautions (5.2)]*.

Serum Immunoglobulins
Prior to initiating UPLIZNA, perform testing for quantitative serum immunoglobulins. For patients with low serum immunoglobulins, consult immunology experts before initiating treatment with UPLIZNA *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Tuberculosis Screening
Prior to initiating UPLIZNA, evaluate for active tuberculosis and test for latent infection. For patients with active tuberculosis or positive tuberculosis screening without a history of appropriate treatment, consult infectious disease experts before initiating treatment with UPLIZNA *[see Contraindications (4) and Warnings and Precautions (5.2)]*.

Vaccinations
Because vaccination with live-attenuated or live vaccines is not recommended during treatment and after discontinuation until B-cell repletion, administer all immunizations according to immunization guidelines at least 4 weeks prior to initiation of UPLIZNA for live or live-attenuated vaccines *[see Warnings and Precautions (5.2) and Clinical Pharmacology (12.2)]*.

2.2 Assessment and Premedication Before Every Infusion

Infection Assessment
Prior to every infusion of UPLIZNA, determine whether there is an active infection. In case of active infection, delay infusion of UPLIZNA until the infection resolves *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Premedication
Table 1 shows premedication to administer prior to each infusion of UPLIZNA to reduce the frequency and severity of infusion reactions *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Table 1 Premedication Prior to Each UPLIZNA Infusion

Type of Premedication	Route of Administration	Examples (or Equivalent)	Administration Time Prior to UPLIZNA Infusion
corticosteroid	intravenous	methylprednisolone 80 mg to 125 mg	30 minutes
antihistamine	oral	diphenhydramine 25 mg to 50 mg	30 to 60 minutes
antipyretic	oral	acetaminophen 500 mg to 650 mg	30 to 60 minutes

2.3 Recommended Dosage and Administration

UPLIZNA is administered as an intravenous infusion (see Table 2). The recommended dosage is:

- Initial dose: 300 mg intravenous infusion followed 2 weeks later by a second 300 mg intravenous infusion.
- Subsequent doses (starting 6 months from the first infusion): single 300 mg intravenous infusion every 6 months.

Administration
UPLIZNA must be diluted prior to administration *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

Prior to the start of the intravenous infusion, the prepared infusion solution should be at room temperature.

Administer UPLIZNA under the close supervision of an experienced healthcare professional with access to appropriate medical support to manage potential severe reactions such as serious infusion reactions *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Administer the prepared solution intravenously via an infusion pump at an increasing rate to completion, approximately 90 minutes, according to the schedule in Table 2. Administer through an intravenous line containing a sterile, low-protein binding 0.2 or 0.22 micron in-line filter.

Table 2 Recommended Infusion Rate for UPLIZNA Administration When Diluted in a 250 mL Intravenous Bag

Elapsed Time (minutes)	Infusion Rate (mL/hour)
0-30	42
31-60	125
61 to completion	333

Monitor the patient closely for infusion reactions during and for at least one hour after the completion of the infusion.

2.4 Preparation and Storage of Infusion Solution

Preparation
Visually inspect UPLIZNA solution for particulate matter and discoloration *[see Dosage Forms and Strengths (3)]*. If the solution is cloudy, discolored, or it contains discrete particulate matter, do not use and contact the manufacturer (productsafety@vielabio.com). Do not shake the vial.

- Obtain an intravenous bag containing 250 mL of 0.9% Sodium Chloride Injection, USP. Do not use other diluents to dilute UPLIZNA.
- Withdraw 10 mL of UPLIZNA from each of the 3 vials contained in the carton and transfer a total of 30 mL into the 250 mL intravenous bag. Mix diluted solution by gentle inversion. Do not shake the solution.
- Discard the unused portion remaining in the vials.

Storage of Infusion Solution
UPLIZNA does not contain a preservative.

Administer the prepared infusion solution immediately. If not administered immediately, store the infusion solution for a maximum of 24 hours in the refrigerator between 2°C to 8°C (36°F to 46°F) or 4 hours at room temperature between 20°C to 25°C (68°F to 77°F) prior to the start of the infusion.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 100 mg/10 mL (10 mg/mL) clear to slightly opalescent, colorless to slightly yellow solution in a single-dose vial.

4 CONTRAINDICATIONS

UPLIZNA is contraindicated in patients with:

- A history of a life-threatening infusion reaction to UPLIZNA *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Active hepatitis B infection *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Active or untreated latent tuberculosis *[see Warnings and Precautions (5.2)]*

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Infusion Reactions

UPLIZNA can cause infusion reactions, which can include headache, nausea, somnolence, dyspnea, fever, myalgia, rash, or other signs or symptoms. During the randomized clinical trial period, infusion reactions were observed with the first course of UPLIZNA in 9.3% of NMOSD patients. Infusion reactions were most common with the first infusion but were also observed during subsequent infusions.

Reducing the Risk of Infusion Reactions and Managing Infusion Reactions
Administer pre-medication with a corticosteroid, an antihistamine, and an anti-pyretic *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Management recommendations for infusion reactions depend on the type and severity of the reaction. For life-threatening infusion reactions, immediately and permanently stop UPLIZNA and administer appropriate supportive treatment. For less severe infusion reactions, management may involve temporarily stopping the infusion, reducing the infusion rate, and/or administering symptomatic treatment.

5.2 Infections

An increased risk of infections has been observed with other B-cell-depleting therapies. The most common infections reported by UPLIZNA-treated patients in the randomized and open-label clinical trial periods included urinary tract infection (20%), nasopharyngitis (13%), upper respiratory tract infection (8%), and influenza (7%). Delay UPLIZNA administration in patients with an active infection until the infection is resolved.

Possible Increased Risk of Immunosuppressant Effects with Other Immunosuppressants
UPLIZNA has not been studied in combination with other immunosuppressants. If combining UPLIZNA with another immunosuppressive therapy, consider the potential for increased immunosuppressive effects.

Hepatitis B Virus (HBV) Reactivation

Risk of HBV reactivation has been observed with other B-cell-depleting antibodies. There have been no cases of HBV reactivation in patients treated with UPLIZNA, but patients with chronic HBV infection were excluded from clinical trials. Perform HBV screening in all patients before initiation of treatment with UPLIZNA. Do not administer UPLIZNA to patients with active hepatitis. For patients who are chronic carriers of HBV [HBsAg+], consult liver disease experts before starting and during treatment.

Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML)

PML is an opportunistic viral infection of the brain caused by the JC virus that typically only occurs in patients who are immunocompromised, and that usually leads to death or severe disability. Although no confirmed cases of PML were identified in UPLIZNA clinical trials, JC virus infection resulting in PML has been observed in patients treated with other B-cell-depleting antibodies and other therapies that affect immune competence. In UPLIZNA clinical trials one subject died following the development of new brain lesions for which a definitive diagnosis could not be established, though the differential diagnosis included an atypical NMOSD relapse, PML, or acute disseminated encephalomyelitis. At the first sign or symptom suggestive of PML, withhold UPLIZNA and perform an appropriate diagnostic evaluation. MRI findings may be apparent before clinical signs or symptoms. Typical symptoms associated with PML are diverse, progress over days to weeks, and include progressive weakness on one side of the body or clumsiness of limbs, disturbance of vision, and changes in thinking, memory, and orientation leading to confusion and personality changes.

Tuberculosis

Patients should be evaluated for tuberculosis risk factors and tested for latent infection prior to initiating UPLIZNA. Consider anti-tuberculosis therapy prior to initiation of UPLIZNA in patients with a history of latent active tuberculosis in whom an adequate course of treatment cannot be confirmed, and for patients with a negative test for latent tuberculosis but having risk factors for tuberculosis infection. Consult infectious disease experts regarding whether initiating anti-tuberculosis therapy is appropriate before starting treatment.

Vaccinations

Administer all immunizations according to immunization guidelines at least 4 weeks prior to initiation of UPLIZNA. The safety of immunization with live or live-attenuated vaccines following UPLIZNA therapy has not been studied, and vaccination with live-attenuated or live vaccines is not recommended during treatment and until B-cell repletion.

Vaccination of Infants Born to Mothers Treated with UPLIZNA During Pregnancy

In infants of mothers exposed to UPLIZNA during pregnancy, do not administer live or live-attenuated vaccines before confirming recovery of B-cell counts in the infant. Depletion of B-cells in these exposed infants may increase the risks from live or live-attenuated vaccines. Non-live vaccines, as indicated, may be administered prior to recovery from B-cell and immunoglobulin level depletion, but consultation with a qualified specialist should be considered to assess whether a protective immune response was mounted *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

5.3 Reduction in Immunoglobulins

There may be a progressive and prolonged hypogammaglobulinemia or decline in the levels of total and individual immunoglobulins such as immunoglobulins G and M (IgG and IgM) with continued UPLIZNA treatment *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Monitor the levels of quantitative serum immunoglobulins during treatment with UPLIZNA, especially in patients with opportunistic or recurrent infections, and until B-cell repletion after discontinuation of therapy. Consider discontinuing UPLIZNA therapy if a patient with low immunoglobulin G or M develops a serious opportunistic infection or recurrent infections, or if prolonged hypogammaglobulinemia requires treatment with intravenous immunoglobulins.

5.4 Fetal Risk

Based on animal data, UPLIZNA can cause fetal harm due to B-cell lymphopenia and reduce antibody response in offspring exposed to UPLIZNA even after B-cell repletion. Transient peripheral B-cell depletion and lymphocytopenia have been reported in infants born to mothers exposed to other B-cell depleting antibodies during pregnancy. Advise females of reproductive potential to use effective contraception while receiving UPLIZNA and for at least 6 months after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

- Infusion Reactions *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Infections *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Reduction in Immunoglobulins *[see Warnings and Precautions (5.3)]*

6.1 Clinical Trial Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The safety of UPLIZNA was evaluated in Study 1, in which 161 patients were exposed to UPLIZNA at the recommended dosage regimen during the randomized, controlled treatment period; during which 52 patients received placebo *[see Dosage and Administration (2.1) and Clinical Studies (14)]*. Subsequently, 198 patients were exposed to UPLIZNA during an open-label treatment period.

Two-hundred and eight patients in the randomized and open-label treatment periods had a total of 324 person-years of exposure to UPLIZNA, including 165 patients with exposure for at least 6 months and 128 with exposure for one year or more.

Table 3 lists adverse reactions that occurred in at least 5% of patients treated with UPLIZNA and at a greater incidence than in patients who received placebo in Study 1. The most common adverse reactions (incidence of at least 10% in patients treated with UPLIZNA and at a greater incidence than placebo) were urinary tract infection and arthralgia.

Table 3 Adverse Reactions in Patients with NMOSD with an Incidence of at Least 5% with UPLIZNA and a Greater Incidence than Placebo in Study 1

Adverse Reactions	UPLIZNA N = 161 %	Placebo N = 52 %
Urinary tract infection	11	10
Arthralgia	10	4
Headache	8	8
Back pain	7	4

Across both the randomized and open-label treatment in Study 1, the most common adverse reactions (greater than 10%) were urinary tract infection (20%), nasopharyngitis (13%), infusion reaction (12%), arthralgia (11%), and headache (10%).

Laboratory Abnormalities

Decreased Immunoglobulins

At the end of the 6.5-month randomized, controlled period, relative to baseline, the total immunoglobulin level was reduced approximately 8% from baseline for patients treated with UPLIZNA as compared to an increase of 6% in patients treated with placebo. The mean decreases from baseline in immunoglobulin G (IgG) and immunoglobulin M (IgM) were approximately 4% and 32%, respectively, in patients treated with UPLIZNA, whereas IgG was increased by 6% and IgM was increased by approximately 13% in placebo-treated patients. The proportion of patients treated with UPLIZNA who had IgG levels below the lower limit of normal at year 1 was 6.6% and at year 2 was 13%. The proportion of patients treated with UPLIZNA who had IgM levels below the lower limit of normal at year 1 was 31% and at year 2 was 42%.

Decreased Neutrophil Counts

Neutrophil counts between 1.0-1.5 $x10^9$/L were observed in 6.9% of UPLIZNA-treated patients versus 1.9% of patients who received placebo. Neutrophil counts between 0.5-1.0 $x10^9$/L were observed in 1.9% of patients treated with UPLIZNA compared to no patients who received placebo. At the end of the 6.5-month randomized, controlled period, the proportion of patients with a neutrophil count below the limit of normal was 12% for patients treated with UPLIZNA compared to 4.2% for patients who received placebo.

Decreased Lymphocyte Counts

A reduction in lymphocyte counts was observed more frequently in patients treated with UPLIZNA compared to those who received placebo. At the end of the 6.5-month randomized, controlled period, the proportion of patients with a lymphocyte count below the limit of normal was 5.3% for patients treated with UPLIZNA compared to 4.2% for patients who received placebo.

6.2 Immunogenicity

As with all therapeutic proteins there is potential for immunogenicity. The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies in the studies described below with the incidence of antibodies in other studies or to other inebilizumab products may be misleading.

In Study 1, treatment-emergent antibodies (those that appeared or significantly increased from baseline after administration of UPLIZNA), were detected in 5.6% patients receiving UPLIZNA. Although these data do not demonstrate an impact of anti-inebilizumab-cdon antibody development on the efficacy or safety of UPLIZNA in these patients, the available data are too limited to make definitive conclusions.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Immunosuppressive or Immune-Modulating Therapies

Concomitant usage of UPLIZNA with immunosuppressant drugs, including systemic corticosteroids, may increase the risk of infection. Consider the risk of additive immune system effects when co-administering immunosuppressive therapies with UPLIZNA.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

UPLIZNA is a humanized IgG1 monoclonal antibody and immunoglobulins are known to cross the placental barrier. There are no adequate data on the developmental risk associated with the use of UPLIZNA in pregnant women. However, transient peripheral B-cell depletion and lymphocytopenia have been reported in infants born to mothers exposed to other B-cell depleting antibodies during pregnancy. B-cell levels in infants following maternal exposure to UPLIZNA have not been studied in clinical trials. The potential duration of B-cell depletion in such infants, and the impact of B-cell depletion on vaccine safety and effectiveness, is unknown *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

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 15 to 20%, respectively.

Data

Animal Data

Intravenous administration of inebilizumab-cdon (0, 3, or 30 mg/kg/week) to human CD19 transgenic (huCD19 Tg) male and female mice prior to and during mating and continuing in females through gestation day 15 resulted in no adverse effects on embryofetal development; however, there was a marked reduction in B cells in fetal blood and liver at both doses tested. These results demonstrate that inebilizumab-cdon crosses the placenta and depletes B cells in the fetus.

Intravenous administration of inebilizumab-cdon (0, 3, or 30 mg/kg) to huCD19 Tg mice every three days throughout organogenesis and lactation resulted in depletion of B cells and persistent reductions in immune function (even following repletion of B cells and lasting into adulthood) in offspring at both doses tested. At the end of the lactation period, plasma inebilizumab-cdon levels in offspring were only slightly lower those in maternal plasma. A no-effect level for immunotoxicity in the offspring was not identified.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of ineblizumab-cdon in human milk, the effects on a breastfed infant, or the effects on milk production. Human IgG is excreted in human milk, and the potential for absorption of UPLIZNA to lead to B-cell depletion in the breastfed infant is unknown. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for UPLIZNA and any potential adverse effects on the breastfed infant from UPLIZNA or from the underlying maternal condition.

8.3 Females of Reproductive Potential

Contraception

Women of childbearing potential should use contraception while receiving UPLIZNA and for 6 months after the last infusion of UPLIZNA *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of UPLIZNA did not include sufficient numbers of patients aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger patients.

11 DESCRIPTION

Inebilizumab-cdon is a CD19-directed humanized afucosylated IgG1 monoclonal antibody produced by recombinant DNA technology in Chinese hamster ovary (CHO) cell suspension culture. The molecular weight is approximately 149 kDa.

UPLIZNA (inebilizumab-cdon) injection is a sterile, preservative-free, clear to slightly opalescent, colorless to slightly yellow solution, free from visible particles, for intravenous use.

Each single-dose vial contains 100 mg of inebilizumab in 10 mL of solution. Each mL contains 10 mg of inebilizumab-cdon, L-histidine (1.4 mg), L-histidine hydrochloride monohydrate (2.3 mg), polysorbate 80 (0.1 mg), sodium chloride (4.1 mg), α,α-trehalose dihydrate (40.1 mg), and Water for Injection, USP and a pH of 6.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

The precise mechanism by which inebilizumab-cdon exerts its therapeutic effects in NMOSD is unknown but is presumed to involve binding to CD19, a cell surface antigen presents on pre-B and mature B lymphocytes. Following cell surface binding to B lymphocytes, inebilizumab-cdon results in antibody-dependent cellular cytolysis.

12.2 Pharmacodynamics

Pharmacodynamics of UPLIZNA were assessed with an assay for CD20+ B cells, since UPLIZNA can interfere with the CD19+ B cell assay. Treatment with UPLIZNA reduces CD20+ B cell counts in blood by 8 days after infusion. In Study 1 *[see Clinical Studies (14)]*, CD20+ B-cell counts were reduced below the lower limit of normal by 4 weeks in 100% of patients treated with UPLIZNA and remained below the lower limit of normal in 94% of patients for 28 weeks after initiation of treatment.

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of inebilizumab-cdon in NMOSD patients following intravenous administration of UPLIZNA was biphasic with a mean terminal half-life of 18 days. The mean maximum concentration was 108 µg/mL (300 mg, second dose on Day 15), and the cumulative AUC of the 26-week treatment period in which NMOSD patients received two intravenous administrations 2 week apart was 2980 µg·d/mL.

Distribution
Based on population pharmacokinetic analysis, the estimated typical central and peripheral volume of distribution of inebilizumab-cdon was 2.95L and 2.57L, respectively.

Metabolism
Inebilizumab-cdon is a humanized IgG1 monoclonal antibody that is degraded by proteolytic enzymes widely distributed in the body.

Elimination
The results of population pharmacokinetic analysis indicated that the estimated inebilizumab-cdon systemic clearance of the first-order elimination pathway was 0.19 L/day. At low exposure levels, inebilizumab-cdon was likely subject to the receptor (CD19)-mediated clearance, which decreased with time presumably because of the depletion of B-cells by UPLIZNA treatment.

Specific Populations

Gender, Race, Geriatric Use

A population pharmacokinetic analysis indicated that there was no significant effect of gender, race, and age on inebilizumab-cdon clearance.

Renal/Hepatic Impairment

No formal clinical studies have been conducted to investigate the effect of renal impairment or hepatic impairment on inebilizumab-cdon pharmacokinetic parameters.

Drug Interaction Studies
Cytochrome P450 enzymes and transporters are not involved in the clearance of inebilizumab-cdon; therefore, the potential risk of interactions between UPLIZNA and concomitant medications that are substrates, inducers, or inhibitors of cytochrome P450 enzymes and transporters is low.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis
No studies have been conducted to assess the carcinogenic potential of inebilizumab-cdon.

Mutagenesis
No studies have been conducted to assess the genotoxic potential of inebilizumab-cdon.

Impairment of Fertility
Intravenous administration of inebilizumab-cdon (0, 3, or 30 mg/kg/week) to human CD19 transgenic male and female mice prior to and during mating and continuing in females through gestation day 15 resulted in reduced fertility at both doses tested. A no-effect dose for adverse effects on fertility was not identified.

14 CLINICAL STUDIES

The efficacy of UPLIZNA for the treatment of NMOSD was established in Study 1 (NCT02200770), a randomized (3:1), double-blind, placebo-controlled trial that enrolled 213 patients with NMOSD who were anti-AQP4 antibody positive and 17 who were anti-AQP4 antibody negative.

Patients met the following eligibility criteria:

1. A history of one or more relapses that required rescue therapy within the year prior to screening, or 2 or more relapses that required rescue therapy in 2 years prior to screening.

2. Expanded Disability Status Scale (EDSS) score of 7.5 or less. Patients with an EDSS score of 8.0 were eligible if they were deemed capable of participating.

3. Patients were excluded if previously treated with immunosuppressant therapies within an interval specified for each such therapy.

The use of immunosuppressants during the blinded phase of the trial was prohibited.

The use of oral or intravenous corticosteroids during the blinded phase of the trial was prohibited, with the exception of premedication for investigational treatment and treatment for a relapse.

Of the 213 enrolled anti-AQP4 antibody positive patients, a total of 161 were randomized to receive treatment with UPLIZNA, and 52 were randomized to receive placebo.

The baseline demographic and disease characteristics were balanced between the treatment groups. Females accounted for 94% of the study population. Fifty-two percent of patients were White, 21% Asian, and 9% Black or African American. The mean age was 43 years (range 18 to 74 years). The mean EDSS score was 4.0. The number of relapses in the two years prior to randomization was 2 or more in 83% of the patients.

UPLIZNA was administered according to the recommended dosage regimen *[*see *Dosage and Administration (2.4)]*.

All potential relapses were evaluated by a blinded, independent, adjudication committee, who determined whether the relapse met protocol-defined criteria. Patients who experienced an adjudicated relapse in the randomized-controlled period (RCP), or who completed the Day 197 visit without a relapse, exited the RCP.

The primary efficacy endpoint was the time to the onset of the first adjudicated relapse on or before Day 197.

The time to the first adjudicated relapse was significantly longer in patients treated with UPLIZNA compared to patients who received placebo (relative risk reduction 73%; hazard ratio: 0.272; $p < 0.0001$). In the anti-AQP4 antibody positive population there was a 77.3% relative

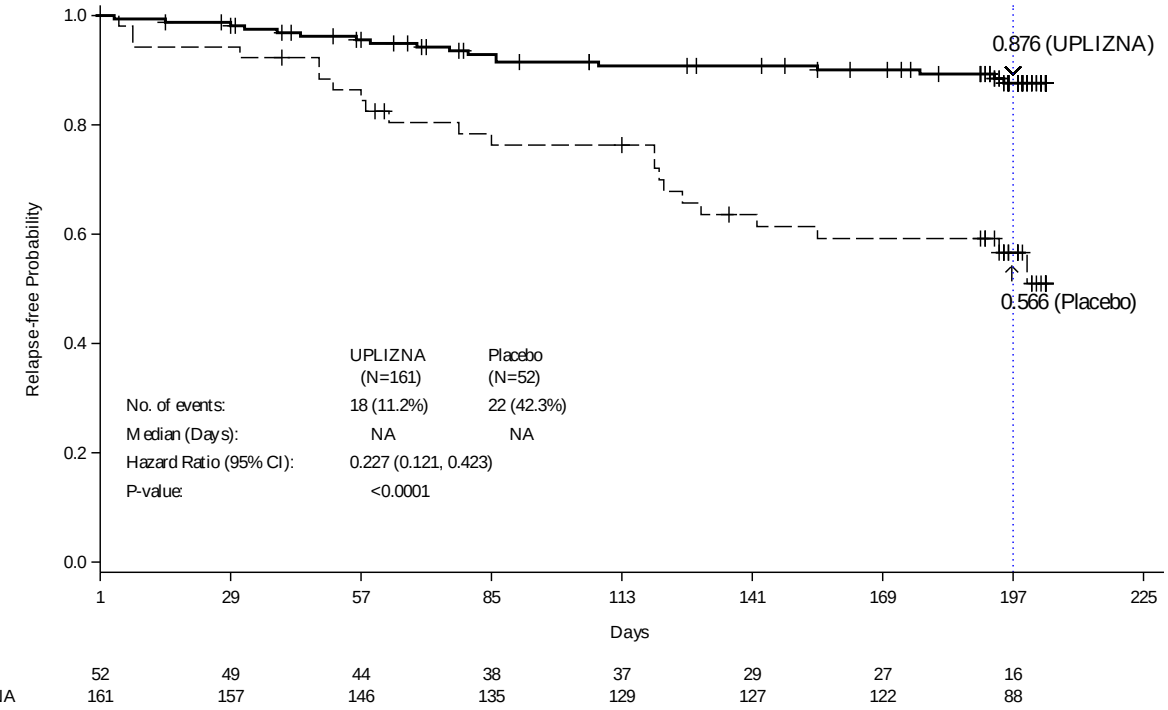
reduction (hazard ratio: 0.227, p < 0.0001). There was no evidence of a benefit in patients who were anti-AQP4 antibody negative.

Table 4 Efficacy Results in Study 1 in anti-AQP4 Antibody Positive NMOSD Patients

	Treatment Group	
	UPLIZNA N = 161	**Placebo N = 52**
Time to Adjudication Committee-Determined Relapse (Primary Efficacy Endpoint)		
Number (%) of patients with relapse	18 (11.2%)	22 (42.3%)
Hazard ratio (95% CI)[a]	0.227 (0.121, 0.423)	
p-value[a]	< 0.0001	

[a] Cox regression method, with placebo as the reference group.

Figure 1 Kaplan-Meier Plot of Time to First Adjudication Committee-Determined NMOSD Relapse in the Randomized-Controlled Period (ITT Population; anti-AQP4 Antibody Positive Patients)



Note: Numbers of patients at risk are shown at each time point.

Compared to placebo-treated patients, patients treated with UPLIZNA who were anti-AQP4 antibody positive had reduced annualized rates of hospitalizations (0.11 for UPLIZNA versus 0.50 for placebo).

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

UPLIZNA (inebilizumab-cdon) injection is a clear to slightly opalescent, colorless to slightly yellow solution supplied as:

- One carton containing three 100 mg/10 mL single-dose vials – NDC 72677-551-01.

16.2 Storage and Handling

- Store in a refrigerator at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) in original carton to protect from light.
- Do not freeze.
- Do not shake.
- Store vials upright.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient and/or caregiver to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

Infusion Reactions
Inform patients about the signs and symptoms of infusion reactions and advise them to contact their healthcare provider immediately if they observe signs or symptoms of infusion reactions *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Infections
Advise patients to contact their healthcare provider for any signs of infection during treatment or after the last dose. Signs include fever, chills, constant cough, or dysuria *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Advise patients that UPLIZNA may cause reactivation of hepatitis B infection and that monitoring will be required if they are at risk *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Advise patients that PML has happened with drugs that are similar to UPLIZNA and may happen with UPLIZNA. Inform the patient that PML is characterized by a progression of deficits and usually leads to death or severe disability over weeks or months. Instruct the patient of the importance of contacting their healthcare provider if they develop any symptoms suggestive of PML. Inform the patient that typical symptoms associated with PML are diverse, progress over

days to weeks, and include progressive weakness on one side of the body or clumsiness of limbs, disturbance of vision, and changes in thinking, memory, and orientation leading to confusion and personality changes *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Vaccinations

Advise patients to complete any required vaccinations at least 4 weeks prior to initiation of UPLIZNA. Administration of live-attenuated or live vaccines is not recommended during UPLIZNA treatment and until B-cell recovery *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Pregnancy

Instruct patients that if they are pregnant or plan to become pregnant while taking UPLIZNA, they should inform their healthcare provider *[see Use in Specific Populations (8.1)]*. Advise females of reproductive potential that they should use effective contraception during treatment and for 6 months after UPLIZNA therapy *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.

Manufactured by: Viela Bio, Inc., 1 Medimmune Way, Gaithersburg, MD 20878 USA

U.S. License No. xxxxxxx

For more information, go to www.UPLIZNA.com or call 1-855-558-4352

Medication Guide
UPLIZNA™ (up-liz'-nah)
(inebilizumab-cdon)
injection, for intravenous use

What is the most important information I should know about UPLIZNA?

UPLIZNA may cause serious side effects, including:

Infusion reactions. UPLIZNA can cause infusion reactions that can be serious or may cause you to be hospitalized. You will be monitored during your infusion and for at least 1 hour after each infusion of UPLIZNA for signs and symptoms of an infusion reaction. Tell your healthcare provider right away if you get any of these symptoms:

- headache
- sleepiness
- fever
- rash
- nausea
- shortness of breath
- muscle aches

If you develop an infusion reaction, your healthcare provider may need to stop or slow down the rate of your infusion and treat your symptoms.

Infections. Infections can happen during treatment with UPLIZNA. Tell your healthcare provider right away if you have an infection or get any of these symptoms:

- painful and frequent urination
- nasal congestion, runny nose, sore throat, fever, chills, cough, body aches

- UPLIZNA taken before or after other medicines that weaken the immune system may increase your risk of getting infections.
- **Hepatitis B virus (HBV) reactivation.** Before starting treatment with UPLIZNA, your healthcare provider will do blood tests to check for hepatitis B viral infection. If you have ever had hepatitis B virus infection, the hepatitis B virus may become active again during or after treatment with UPLIZNA. Hepatitis B virus becoming active again (called reactivation) may cause serious liver problems, including liver failure or death. Your healthcare provider will monitor you if you are at risk for hepatitis B virus reactivation during treatment and after you stop receiving UPLIZNA.
- **Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML).** PML may happen with UPLIZNA. PML is a rare brain infection that leads to death or severe disability. Symptoms of PML may get worse over days to weeks. Call your healthcare provider right away if you get any of these symptoms:
  - weakness on one side of the body
  - changes in your vision
  - confusion
  - loss of coordination in your arms and legs
  - changes in thinking or memory
  - changes in your personality
- **Tuberculosis (TB).** TB is caused by an infection in the lungs. Before starting treatment with UPLIZNA, your healthcare provider will check to see if you are at risk for getting TB or have ever had TB.
- **Vaccinations.** Certain vaccines, called "live" or "live attenuated" vaccines, are not recommended in people receiving UPLIZNA. Talk to your healthcare provider before receiving any vaccinations. If you have a baby and you were receiving UPLIZNA during pregnancy, it is important to tell your baby's healthcare provider about your UPLIZNA use so they can decide when your baby should receive any vaccine.

See **"What are the possible side effects of UPLIZNA?"** for more information about side effects.

What is UPLIZNA?

- UPLIZNA is a prescription medicine used to treat adults with neuromyelitis optic spectrum disorder (NMOSD) who are anti-aquaporin-4 (AQP4) antibody positive.
- It is not known if UPLIZNA is safe or effective in children.

Who should not receive UPLIZNA?

You should not receive UPLIZNA if you have:

- had a life-threatening infusion reaction to UPLIZNA.
- an active hepatitis B virus infection.
- active or untreated inactive (latent) tuberculosis.

Before receiving UPLIZNA, tell you healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have or think you have an infection.
- have ever taken, currently take, or plan to take medicines that affect your immune system, or other treatments for NMOSD. These medicines may increase your risk of getting an infection.
- have or have ever had hepatitis B or are a carrier of the hepatitis B virus.

- have or have ever had tuberculosis.
- have had a recent vaccination or are scheduled to receive any vaccinations. You should receive any required vaccines at least 4 weeks before you start treatment with UPLIZNA.
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if UPLIZNA will harm your unborn baby. Females should use birth control (contraception) during treatment with UPLIZNA and for 6 months after your last infusion of UPLIZNA.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if UPLIZNA passes into your breast milk. Talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby if you receive UPLIZNA.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

How will I receive UPLIZNA?

- UPLIZNA is given through a needle placed in a vein (IV or intravenous infusion) in your arm.
- Before treatment with UPLIZNA, your healthcare provider will give you a corticosteroid medicine, an antihistamine, and a fever prevention medicine to help infusion reactions become less frequent and less severe. See **"What is the most important information I should know about UPLIZNA?"**
- Your first dose of UPLIZNA will be given as 2 separate infusions, 2 weeks apart.
- Your next doses of UPLIZNA will be given as one infusion every 6 months.
- Each infusion will last about 1 hour and 30 minutes. After each infusion, you will be monitored by a healthcare provider for at least 1 hour.

What are the possible side effects of UPLIZNA?

UPLIZNA may cause serious side effects, including:

- See "**What is the most important information I should know about UPLIZNA?"**
- **low blood cell counts.** UPLIZNA may cause a decrease in some types of blood cells. Your healthcare provider will do blood tests to check your blood cell counts.

The most common side effects include urinary tract infection and joint pain.
These are not all the possible side effects of UPLIZNA.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

General information about the safe and effective use of UPLIZNA.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about UPLIZNA that is written for health professionals.

What are the ingredients in UPLIZNA?

Active ingredient: inebilizumab-cdon.

Inactive ingredients: L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, polysorbate 80, sodium chloride, α,α-trehalose dihydrate, and water for injection.

Manufactured by: Viela Bio, Inc., 1 Medimmune Way, Gaithersburg, MD 20878 USA
U.S. License No. ########
For more information, go to UPLIZNA.com or call 1-855-558-4352.

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration Issued: 6/2020

1.6.3　海外添付文書（邦訳）

米国での承認時添付文書の邦訳を，次ページ以降に示した.

添付文書の要点
これらの重要事項には、UPLIZNA™を安全かつ有効に使用するために必要なすべての情報が含まれているわけではない。UPLIZNA™の詳細な添付文書を参照すること。

UPLIZNA™（inebilizumab-cdon）注射剤、静注用
米国での初回承認：2020 年

----------効能又は効果----------
UPLIZNA は、抗アクアポリン 4（AQP4）抗体陽性の視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）成人患者の治療を適応とする、CD19 を標的とする細胞溶解性抗体である。（1）

----------用法及び用量----------
- 初回投与前に、B 型肝炎ウイルス、血清免疫グロブリン定量及び結核に対するスクリーニング検査が必要である。（2.1）
- 各投与前：
  - 活動性感染症の有無を確認すること。（2.2、5.2）
  - 副腎皮質ステロイド、抗ヒスタミン剤及び解熱剤による前投薬を行うこと。（2.2、5.1）
- 投与前に、UPLIZNA を 0.9%塩化ナトリウム注射液（USP）250 mL で希釈すること。（2.3、2.4）
- UPLIZNA は、投与完了まで用量を漸増しながら約 90 分かけて静脈内投与する。推奨用量は以下のとおりである。
  - 初回投与：300 mg を静脈内投与後、2 週間後に 2 回目の 300 mg 静脈内投与
  - 以後の投与（初回投与から 6 ヵ月後に開始）：300 mg を 6 ヵ月ごとに単回静脈内投与（2.3）
- 投与中及び投与終了後少なくとも 1 時間は患者を注意深く観察すること。（2.3）

----------剤形及び含量----------
- 注射液：単回投与バイアル入りの 100 mg/10 mL（10 mg/mL）溶液（3）

----------禁忌----------
- UPLIZNA の投与に対する生命を脅かす反応の既往（4）
- 活動性 B 型肝炎感染（4）
- 活動性又は未治療の潜伏結核（4）

----------警告及び使用上の注意----------
- インフュージョンリアクション：投与前に前投薬を行う。（2.2）インフュージョンリアクションの管理に関する推奨事項は、反応の種類及び重症度によって異なる。生命を脅かす又は障害を引き起こすインフュージョンリアクションが生じた場合は、UPLIZNA の投与を中止すること。（5.1）
- 感染症：活動性の感染症を有する患者については、感染症が回復するまで UPLIZNA の投与を延期すること。投与中及び投与中止後、B 細胞が回復するまで、弱毒生ワクチン又は生ワクチンの接種は推奨されない。（5.2）
- 免疫グロブリン濃度：UPLIZNA の投与開始時、投与中及び投与中止後は、B 細胞が回復するまで免疫グロブリン濃度をモニタリングすること。免疫グロブリン濃度が免疫低下を示す場合で患者が重篤な日和見感染又は反復性感染を発現した場合は、UPLIZNA の中止を検討すること。（5.3）
- 胎児のリスク：動物データに基づき、胎児に害を及ぼす可能性がある。妊娠可能な女性には胎児への潜在的リスクについて説明し、UPLIZNA の投与中及び投与中止後 6 ヵ月間は有効な避妊法を使用するよう指導すること。（5.4、8.1）

----------副作用----------
最も頻度の高い副作用（UPLIZNA 投与患者の 10%以上及びプラセボよりも高頻度）は尿路感染及び関節痛であった。（6.1）

副作用が疑われる場合は、Viela Bio, Inc.（1-855-558-4352）又は FDA（1-800-FDA-1088 又は *www.fda.gov/medwatch*）に連絡すること。

患者カウンセリング情報及び患者向け医薬品ガイドについては 17 項を参照のこと。

改訂：2020 年 6 月

詳細な添付文書：目次*

1 効能又は効果
2 用法及び用量
2.1 UPLIZNA 初回投与前の評価
2.2 各投与前の評価及び前投薬
2.3 推奨される用法及び用量
2.4 投与液の調製及び保存
3 剤形及び含量
4 禁忌
5 警告及び使用上の注意
5.1 インフュージョンリアクション
5.2 感染症
5.3 免疫グロブリンの減少
5.4 胎児リスク
6 副作用
6.1 臨床試験成績
6.2 免疫原性
7 薬物相互作用
7.1 免疫抑制療法又は免疫調節療法
8 特別な集団への投与
8.1 妊娠
8.2 授乳
8.3 妊娠可能な女性
8.4 小児への投与
8.5 高齢者への投与
11 性状
12 臨床薬理
12.1 作用機序
12.2 薬力学
12.3 薬物動態
13 非臨床毒性
13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害
14 臨床試験
16 供給方法／保管及び取扱い
16.1 供給方法
16.2 保管及び取扱い
17 患者カウンセリング情報

* 詳細な添付文書で省略されている項及び小項は記載していない。

参照 ID：4623153

詳細な添付文書

1　効能又は効果

UPLIZNA は、抗アクアポリン 4（AQP4）抗体陽性の視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）成人患者の治療を適応とする。

2　用法及び用量

2.1　UPLIZNA初回投与前の評価

B 型肝炎ウイルススクリーニング
UPLIZNA の投与開始前に B 型肝炎ウイルス（HBV）スクリーニングを実施すること。UPLIZNA は、表面抗原［HbsAg］陽性及び抗 HBV 検査陽性によって確認された活動性 HBV 患者には投与しないこと。HBsAg 陰性かつ HB コア抗体陽性［HBcAb+］の患者又は HBV キャリア［HBsAg+］の患者については、UPLIZNA の投与開始前及び投与中に肝疾患の専門医に相談すること*［禁忌（4）及び警告及び使用上の注意（5.2）参照］*。

血清免疫グロブリン
UPLIZNA の投与開始前に、血清免疫グロブリン定量検査を実施すること。血清免疫グロブリン濃度が低い患者では、UPLIZNA の投与開始前に免疫学の専門医に相談すること*［警告及び使用上の注意（5.3）参照］*。

結核スクリーニング
UPLIZNA の投与開始前に、活動性結核の評価及び潜伏感染の検査を行うこと。適切な治療歴がない活動性結核患者又は結核スクリーニング陽性患者については、UPLIZNA の投与開始前に感染症専門医に相談すること*［禁忌（4）並びに警告及び使用上の注意（5.2）参照］*。

ワクチン接種
投与中及び投与中止後から B 細胞が回復するまでは、弱毒生ワクチン又は生ワクチンの接種は推奨されないため、生ワクチン又は弱毒生ワクチンについては、UPLIZNA の投与開始 4 週間以上前に予防接種ガイドラインに従ってすべての予防接種を実施すること*［警告及び使用上の注意（5.2）並びに臨床薬理（12.2）参照］*。

2.2　各投与前の評価及び前投薬

感染症の評価
UPLIZNA の投与前には毎回、活動性感染症の有無を確認すること。活動性感染症が認められる場合、感染症が回復するまで UPLIZNA の投与を延期すること*［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*。

参照 ID：4623153

前投薬
インフュージョンリアクションの頻度及び重症度を軽減するために、UPLIZNA の各投与前に実施する前投薬を表 1 に示す*［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*。

表 1　　UPLIZNA 各投与前の前投薬

前投薬の種類	投与経路	例（又は相当）	UPLIZNA 投与前の投薬時間
副腎皮質ステロイド	静脈内	メチルプレドニゾロン 80 mg～125 mg	30 分
抗ヒスタミン剤	経口	ジフェンヒドラミン 25 mg～50 mg	30～60 分
解熱剤	経口	アセトアミノフェン 500 mg～650 mg	30～60 分

2.3　推奨される用法及び用量

UPLIZNA は静脈内注入により投与する（表 2 参照）。推奨用量は以下のとおりである。

- 初回投与：300 mg を静脈内投与後、2 週間後に 2 回目の 300 mg 静脈内投与。
- 以後の投与（初回投与から 6 ヵ月後に開始）：300 mg を 6 ヵ月ごとに単回静脈内投与。

投与
UPLIZNA は投与前に希釈すること*［用法及び用量（2.4）参照］*。

静脈内投与を開始する前に、調製した投与液は室温にしておくこと。

重篤なインフュージョンリアクション等、潜在的な重度の反応を管理するため、適切な医療支援を提供できる十分な経験を積んだ医療従事者の厳重な監視の下で UPLIZNA を投与すること*［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*。

表 2 のスケジュールに従い、調製した薬液を輸液ポンプを用いて投与が終了するまで投与速度を上げながら、約 90 分かけて静脈内投与する。無菌で低タンパク吸着性の 0.2 又は 0.22 ミクロンのインラインフィルターを用いた静脈ラインから投与すること。

表 2　　250 mL 静注用バッグで希釈した場合の UPLIZNA の推奨投与速度

経過時間（分）	投与速度（**mL/時**）
0～30	42
31～60	125
61～終了	333

投与中及び投与終了後少なくとも 1 時間は、インフュージョンリアクションについて患者を注意深く観察すること。

2.4　投与液の調製及び保存

調製
微粒子や変色がないか UPLIZNA の溶液を目視で確認する*［剤形及び含量（3）参照］*。溶液が濁っていたり、変色していたり、あるいは分離した微粒子が含まれている場合は、使用せずに製造業者に連絡すること（productsafety@vielabio.com）。バイアルを振盪しないこと。

- 0.9%塩化ナトリウム注射液（USP）250 mL が入った静注用バッグを用意する。他の希釈液を用いて UPLIZNA を希釈しないこと。
- カートンに入った 3 本のバイアルから UPLIZNA を 10 mL ずつ抜き取り、合計 30 mL を 250 mL の静注用バッグに移す。希釈した液を静かに転倒混和する。溶液を振盪しないこと。
- バイアル内に残った未使用分は廃棄する。

投与液の保管
UPLIZNA は保存剤を含まない。

調製した投与液は直ちに投与すること。直ちに投与しない場合、投与液は投与開始前に 2～8°C（36～46°F）の冷蔵庫内で最大 24 時間、あるいは 20～25°C（68～77°F）の室温で 4 時間保存する。

3　剤形及び含量

注射液：単回投与バイアル入りの澄明又はわずかに乳白光を呈する無色～微黄色の 100 mg/10 mL（10 mg/mL）溶液。

4　禁忌

次の患者にはUPLIZNAを投与しないこと。

- UPLIZNA に対する生命を脅かすインフュージョンリアクションの既往歴 *［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*
- 活動性B型肝炎感染 *［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*
- 活動性又は未治療の潜伏結核 *［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*

5　警告及び使用上の注意

5.1　インフュージョンリアクション

UPLIZNA の投与によって、インフュージョンリアクションとして、頭痛、悪心、傾眠、呼吸困難、発熱、筋肉痛、発疹及びその他の徴候又は症状があらわれることがある。無作為化臨床試験の期間中、NMOSD 患者の 9.3%に、UPLIZNA の初回コースでインフュージョンリアクションが認められた。インフュージョンリアクションは初回投与時に最も多く認められたが、その後の投与時にも認められた。

インフュージョンリアクションのリスク低減と管理
副腎皮質ステロイド、抗ヒスタミン剤及び解熱剤による前投薬を行うこと *［用法及び用量（2.2）参照］*。

インフュージョンリアクションの管理に関する推奨事項は、反応の種類及び重症度によって異なる。生命を脅かすインフュージョンリアクションが発現した場合は、直ちに UPLIZNA の投与を中止し、適切な支持療法を行うこと。インフュージョンリアクションの重症度が低い場合、投与を一時的に中止し、注入速度を下げ、及び／又は対症療法を行う。

5.2　感染症

他のB細胞枯渇療法では、感染症リスクの増加が認められている。無作為化及び非盲検臨床試験期間に UPLIZNA 投与患者で最も多く報告された感染症は、尿路感染（20%）、鼻咽頭炎（13%）、上気道感染（8%）及びインフルエンザ（7%）であった。活動性の感染症を有する患者については、感染症が回復するまでUPLIZNAの投与を延期すること。

他の免疫抑制剤による免疫抑制作用のリスク増加の可能性
UPLIZNA と他の免疫抑制剤の併用については検討されていない。UPLIZNA を他の免疫抑制剤と併用する場合は、免疫抑制作用が増強される可能性を考慮すること。

B型肝炎ウイルス（HBV）再活性化

参照 ID：4623153

他の B 細胞枯渇抗体では、HBV 再活性化のリスクが認められている。UPLIZNA を投与した患者で HBV 再活性化の症例は認められていないが、慢性 HBV 感染患者は臨床試験から除外した。UPLIZNA 投与開始前に、すべての患者に対して HBV スクリーニングを実施すること。活動性肝炎の患者には UPLIZNA を投与しないこと。慢性 HBV キャリア［HBsAg+］の患者については、投与開始前及び投与中に肝疾患の専門医に相談すること。

進行性多巣性白質脳症（PML）

PML は、JC ウイルスによって引き起こされる脳の日和見ウイルス感染であり、通常は免疫不全の患者でのみ発現し、大抵の場合死亡又は重度の障害に至る。UPLIZNA の臨床試験では PML の確定例は確認されなかったが、他の B 細胞枯渇抗体及び免疫能に影響を及ぼす他の治療法を投与された患者において、PML に至る JC ウイルス感染が認められている。UPLIZNA の臨床試験では、確定診断がつかない新たな脳病変の発現後に被験者 1 例が死亡したが、鑑別診断は非定型 NMOSD の再発、PML、又は急性散在性脳脊髄炎であった。PML を示唆する最初の徴候又は症状が認められた時点で、UPLIZNA の投与を中断し、適切な診断的評価を行うこと。MRI 所見は、臨床徴候又は症状の前に明らかになることがある。PML に関連する典型的な症状は多様で、数日から数週間の間に進行し、身体の片側の進行性の脱力、四肢の不器用、視力障害並びに錯乱や人格変化に至る思考、記憶及び見当識の変化などがある。

結核

UPLIZNA の投与開始前に結核のリスク因子を評価し、潜伏感染の検査を行うこと。十分な治療コースが確認できない潜在性活動性結核の既往歴を有する患者、及び潜在性結核の検査が陰性であるが結核感染のリスク因子を有する患者に対しては、UPLIZNA の投与開始前に抗結核療法を考慮すること。抗結核療法の開始が適切かどうかについては、治療開始前に感染症専門医に相談すること。

ワクチン接種

UPLIZNA の投与開始の少なくとも 4 週間前に、予防接種ガイドラインに従ってすべての予防接種を実施すること。UPLIZNA 投与後の生ワクチン又は弱毒生ワクチンによる予防接種の安全性は検討されていない。投与中及び B 細胞が回復するまでは、弱毒生ワクチン又は生ワクチンの接種は推奨されない。

妊娠中に UPLIZNA を投与された母親から生まれた乳児へのワクチン接種

妊娠中に UPLIZNA に曝露した母親の乳児では、乳児の B 細胞数の回復を確認する前に生ワクチン又は弱毒生ワクチンを投与しないこと。これらの曝露した乳児の B 細胞の枯渇は、生ワクチン又は弱毒生ワクチンによるリスクを増加させる可能性がある。必要に応じて、非生ワクチンは B 細胞数及び免疫グロブリン値の低下が回復する前に投与してもよいが、防御的な免疫反応が起こっているかどうかを評価するために、資格を有する専門家への相談を検討すること*［特別な集団への投与（8.1）参照］*。

参照 ID：4623153

5.3　免疫グロブリンの減少

UPLIZNA の継続投与により、進行性かつ長期の低 γ グロブリン血症又は総免疫グロブリン濃度及び個々の免疫グロブリン［免疫グロブリン G や M（IgG 及び IgM）など］濃度の低下が生じる可能性がある*［副作用（6.1）参照］*。特に日和見感染症又は反復性感染症の患者では、UPLIZNA の投与中及び投与中止後に B 細胞が回復するまで、血清免疫グロブリンの定量値をモニタリングすること。免疫グロブリン G 又は M が低値である患者が重篤な日和見感染又は反復性感染を発現した場合、又は長期の低 γ グロブリン血症に対して免疫グロブリンの静脈内投与が必要な場合、UPLIZNA の投与中止を検討すること。

5.4　胎児リスク

動物データに基づくと、UPLIZNA は B 細胞リンパ球減少症によって胎児へ害を及ぼし、B 細胞の回復後であっても、UPLIZNA に曝露された出生児の抗体応答を低下させる可能性がある。妊娠中に他の B 細胞枯渇抗体に曝露した母親から生まれた乳児において、一過性の末梢 B 細胞の枯渇及びリンパ球減少症が報告されている。妊娠可能な女性には、UPLIZNA の投与中及び最終投与後少なくとも 6 ヵ月間は効果的な避妊法を用いるよう指導すること*［特別な集団への投与（8.1）参照］*。

6　副作用

以下の臨床的に重大な副作用は、本添付文書の他の項に記載されている。

- インフュージョンリアクション*［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*
- 感染症*［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*
- 免疫グロブリンの減少*［警告及び使用上の注意（5.3）参照］*

6.1　臨床試験成績

臨床試験は多様な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現率を別の薬剤の臨床試験で認められた発現率と直接比較することはできず、臨床現場で認められる発現率を反映していない可能性がある。

UPLIZNA の安全性は、無作為化対照投与期間中に 161 例の患者が推奨用法・用量で UPLIZNA の投与を受けた試験 1 で評価した。この投与期間中、52 例がプラセボの投与を受けた*［用法及び用量（2.1）及び臨床試験（14）参照］*。その後、198 例の患者が非盲検投与期間中に UPLIZNA に曝露された。

無作為化及び非盲検投与期間中、患者 208 例が合計 324 人年の UPLIZNA 曝露を受けた。この中には、少なくとも 6 ヵ月間の曝露を受けた 165 例及び 1 年以上の曝露を受けた 128 例が含まれた。

参照 ID：4623153

表 3 に、試験 1 で UPLIZNA を投与された患者の 5%以上に発現し、プラセボを投与された患者よりも発現率が高かった副作用を示す。最も頻度の高い副作用（UPLIZNA 投与患者の 10%以上で発現し、プラセボよりも発現率が高い）は尿路感染及び関節痛であった。

表 3　　試験 1 で UPLIZNA が投与された NMOSD 患者の 5%以上で発現し、プラセボよりも発現率が高い副作用

副作用	UPLIZNA N=161 %	プラセボ N=52 %
尿路感染	11	10
関節痛	10	4
頭痛	8	8
背部痛	7	4

試験 1 の無作為化及び非盲検投与の双方において、最も多く認められた副作用（10%超）は、尿路感染（20%）、鼻咽頭炎（13%）、インフュージョンリアクション（12%）、関節痛（11%）及び頭痛（10%）であった。

臨床検査値異常

免疫グロブリン減少

ベースラインと比較して、6.5 ヵ月間の無作為化対照期間の終了時に、総免疫グロブリン濃度は、プラセボ投与患者では 6%上昇したのに対し、UPLIZNA 投与患者ではベースラインから約 8%低下した。ベースラインからの免疫グロブリン G（IgG）及び免疫グロブリン M（IgM）の平均減少率は、UPLIZNA 投与患者ではそれぞれ約 4%及び 32%であった。一方、プラセボ投与患者では IgG が 6%増加し、IgM が約 13%増加した。1 年目に IgG 値が基準値下限を下回った UPLIZNA 投与患者の割合は 6.6%、2 年目には 13%であった。1 年目に IgM 値が基準値下限を下回った UPLIZNA 投与患者の割合は 31%、2 年目には 42%であった。

好中球数減少

好中球数が 1.0～1.5 × 10^9/L であった患者の割合は、プラセボ群の 1.9%に対して、UPLIZNA 群では 6.9%であった。好中球数が 0.5～1.0 × 10^9/L であった患者は、プラセボ群では認められなかったのに対して、UPLIZNA 群の 1.9%で認められた。6.5 ヵ月間の無作為化対照期間の終了時、好中球数が基準値下限を下回った患者の割合は、プラセボ群が 4.2%であったのに対して、UPLIZNA 群は 12%であった。

リンパ球数減少

リンパ球数減少は、プラセボ投与患者よりも UPLIZNA 投与患者で多く認められた。6.5 ヵ月間の無作為化対照期間の終了時、リンパ球数が基準値下限を下回った患者の割合は、プラセボ群が 4.2%であったのに対して、UPLIZNA 群は 5.3%であった。

6.2 免疫原性

すべての治療用タンパク質と同様に、免疫原性が生じる可能性がある。抗体産生の検出は、測定法の感度と特異性に大きく依存する。さらに、ある測定法で認められた抗体（中和抗体を含む）陽性の発現率は、その測定方法、検体の取り扱い、検体採取のタイミング、併用薬及び基礎疾患などの複数の因子の影響を受ける可能性がある。これらの理由から、以下に示す試験における抗体の発現率を、他の試験における抗体の発現率又は他の inebilizumab 製剤と比較すると、誤解を招くおそれがある。

試験 1 では、投与下に発現した抗体（UPLIZNA 投与後に発現又はベースラインから有意に増加した抗体）が UPLIZNA 投与患者の 5.6%で検出された。これらのデータは、抗 inebilizumab-cdon 抗体の発現がこれらの患者における UPLIZNA の有効性及び安全性に及ぼす影響を示すものではないが、得られたデータは非常に限られているため、確定的な結論は得られていない。

7 薬物相互作用

7.1 免疫抑制療法又は免疫調節療法

UPLIZNA と全身性ステロイド薬を含む免疫抑制剤との併用により、感染症のリスクが増加するおそれがある。免疫抑制療法と UPLIZNA を併用する場合は、免疫系に対する相加作用のリスクを考慮すること。

8 特別な集団への投与

8.1 妊娠

<u>リスクの要約</u>
UPLIZNA はヒト化 IgG1 モノクローナル抗体であり、免疫グロブリンは胎盤関門を通過することが知られている。妊婦への UPLIZNA 投与に伴う発達上のリスクに関する十分なデータはない。しかし、妊娠中に他の B 細胞枯渇抗体に曝露した母親から生まれた乳児において、一過性の末梢 B 細胞の枯渇及びリンパ球減少症が報告されている。臨床試験では、母親が UPLIZNA に曝露された後の乳児の B 細胞数は検討されていない。このような乳児において B 細胞が枯渇する期間が生じる可能性、並びに B 細胞の枯渇がワクチンの安全性及び有効性に及ぼす影響は不明である*［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*。

米国の一般集団では、臨床的に確認された妊娠における重大な先天異常及び流産の推定背景リスクは、それぞれ 2～4%及び 15～20%である。

データ
動物データ

雌雄のヒト CD19 トランスジェニック（huCD19Tg）マウスに、交配前及び交配期間中、並びに継続して雌マウスに妊娠 15 日目まで inebilizumab-cdon を静脈内投与（0、3 又は 30 mg/kg/週）した結果、胚・胎児発生に有害な影響は認められなかったが、検討した両用量で、胎児の血液中及び肝臓中の B 細胞が顕著に減少した。これらの結果から、inebilizumab-cdon は胎盤を通過し、胎児の B 細胞を枯渇させることが示された。

huCD19Tg マウスの器官形成期及び授乳期に、inebilizumab-cdon（0、3 又は 30 mg/kg）を 3 日ごとに静脈内投与した結果、検討した両用量で出生児に B 細胞の枯渇及び免疫機能の持続的な低下（B 細胞の回復後も認められ、成熟期まで持続）が認められた。授乳期終了時の出生児の血漿中 inebilizumab-cdon 濃度は、母動物の血漿中濃度よりわずかに低かった。出生児における免疫毒性に対する無作用量は特定されなかった。

8.2 授乳

リスクの要約
ヒト乳汁中の inebilizumab-cdon の存在、授乳中の乳児に対する影響及び乳汁産生に対する影響に関するデータはない。ヒト IgG はヒト乳汁中に移行し、授乳中の乳児において UPLIZNA が吸収されて B 細胞が枯渇する可能性は不明である。母乳育児の発達上及び健康上のベネフィットは、母親の UPLIZNA に対する臨床的必要性、並びに UPLIZNA 又は母親の基礎疾患による授乳児に対する有害作用の可能性と併せて検討するべきである。

8.3 妊娠可能な女性

避妊
妊娠可能な女性は、UPLIZNA の投与中及び最終投与後 6 ヵ月間は避妊を行うこと*［臨床薬理（12.3）参照］*。

8.4 小児への投与

小児患者における安全性及び有効性は確立されていない。

8.5 高齢者への投与

UPLIZNA の臨床試験では、十分な数の 65 歳以上の患者を組入れ、若年患者と異なる反応を示すかどうかを判断することはできなかった。

11 性状

inebilizumab-cdon は、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞懸濁培養で組換え DNA 技術により産生される、CD19 を標的とするヒト化アフコシル化 IgG1 モノクローナル抗体である。分子量は約 149 kDa である。

UPLIZNA（inebilizumab-cdon）注射液は無菌、保存剤不使用、澄明又はわずかに乳白光を呈する、無色～微黄色の静注用の溶液であり、目に見える粒子を含まない。

各単回投与用バイアルは、10 mL の溶液中に 100 mg の inebilizumab を含有する。1 mL あたり、10 mg の inebilizumab-cdon、L-ヒスチジン（1.4 mg）、L-ヒスチジン塩酸塩一水和物（2.3 mg）、ポリソルベート 80（0.1 mg）、塩化ナトリウム（4.1 mg）、α,α-トレハロース二水和物（40.1 mg）及び注射用水（USP）が含まれ、pH は 6 である。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

inebilizumab-cdon が NMOSD に対して治療効果を示す正確な機序は不明であるが、CD19（プレ B リンパ球及び成熟 B リンパ球に発現する細胞表面抗原）への結合が関与すると推定されている。inebilizumab-cdon は B リンパ球の細胞表面に結合した後、抗体依存性の細胞性細胞溶解を生じさせる。

12.2 薬力学

UPLIZNA は CD19 陽性 B 細胞のアッセイに干渉する可能性があるため、CD20 陽性 B 細胞のアッセイを用いて、UPLIZNA の薬力学を評価した。UPLIZNA 投与により、投与 8 日後までに血中の CD20 陽性 B 細胞数が減少する。試験 1 *［臨床試験（14）参照］* では、CD20 陽性 B 細胞数は、UPLIZNA 投与患者の 100%で 4 週間後までに基準値下限未満に減少し、94%の患者で投与開始後 28 週間にわたり基準値下限未満の状態が継続した。

12.3 薬物動態

UPLIZNA を静脈内投与したときの NMOSD 患者における inebilizumab-cdon の薬物動態は二相性を示し、終末相半減期の平均値は 18 日であった。最高濃度の平均値は 108 µg/mL（300 mg、Day 15 に 2 回目の投与）であり、NMOSD 患者に 2 週間間隔を空けて 2 回静脈内投与を行った 26 週間の投与期間における累積 AUC は 2980 µg·d/mL であった。

分布

母集団薬物動態解析に基づき、推定される inebilizumab-cdon の典型的な中央及び末梢分布容積は、それぞれ 2.95 L 及び 2.57 L であった。

参照 ID：4623153

代謝
Inebilizumab-cdon は、体内に広く分布するタンパク質分解酵素により分解されるヒト化 IgG1 モノクローナル抗体である。

排泄
母集団薬物動態解析の結果、inebilizumab-cdon の一次消失経路における推定全身クリアランスは 0.19 L/日であった。低曝露レベルでは、inebilizumab-cdon は受容体（CD19）を介したクリアランスを受ける可能性が高く、このクリアランスは経時的に減少した。これはおそらく UPLIZNA 投与による B 細胞の枯渇が原因であると考えられる。

特別な集団
性別、人種、高齢者への投与

母集団薬物動態解析により、性別、人種及び年齢は、inebilizumab-cdon のクリアランスに有意な影響を及ぼさないことが示された。

腎機能障害／肝機能障害

腎機能障害又は肝機能障害が inebilizumab-cdon の薬物動態パラメータに及ぼす影響を検討する正式な臨床試験は実施されていない。

薬物相互作用試験
シトクロム P450 酵素及びトランスポーターは、inebilizumab-cdon のクリアランスに関与しない。したがって、シトクロム P450 酵素及びトランスポーターの基質、誘導剤又は阻害剤である併用薬と UPLIZNA との相互作用の潜在的リスクは低い。

13 非臨床毒性

13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害

がん原性
inebilizumab-cdon のがん原性を評価する試験は実施されていない。

変異原性
inebilizumab-cdon の遺伝毒性を評価する試験は実施されていない。

受胎能障害
雌雄のヒト CD19 トランスジェニックマウスに、交配前及び交配期間中、並びに継続して雌マウスに妊娠 15 日目まで inebilizumab-cdon を静脈内投与（0、3 又は 30 mg/kg/週）した結果、検討したいずれの用量でも受胎能の低下が認められた。受胎能への有害作用に対する無作用量は特定されなかった。

14 臨床試験

NMOSD 治療に対する UPLIZNA の有効性は、抗 AQP4 抗体陽性の NMOSD 患者 213 例及び抗 AQP4 抗体陰性の NMOSD 患者 17 例を組み入れた無作為化（3:1）二重盲検プラセボ対照試験である試験 1（NCT02200770）で確立された。

患者は以下の適格基準を満たしていた。

1. スクリーニング前 1 年以内に救済治療を必要とした再発が 1 回以上、又はスクリーニング前 2 年以内に救済治療を必要とした再発が 2 回以上認められた患者。

2. 総合障害度評価尺度（EDSS）が 7.5 以下。EDSS スコアが 8.0 の患者は、参加可能であると判断された場合は適格とした。

3. 療法ごとに規定された期間内において、過去に免疫抑制療法を受けたことがある患者は除外した。

本試験の盲検期間中、免疫抑制剤の使用は禁止した。

本試験の盲検期間中は、試験治療の前投薬及び再発時の治療を除き、副腎皮質ステロイドの経口又は静脈内投与を禁止した。

登録した抗 AQP4 抗体陽性患者 213 例のうち、合計 161 例を UPLIZNA 投与群に、52 例をプラセボ投与群に無作為に割り付けた。

ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は投与群間で均一であった。治験対象集団のうち、女性の割合は 94%であった。患者の 52%が白人、21%がアジア人、9%が黒人又はアフリカ系アメリカ人であった。平均年齢は 43 歳（範囲：18～74 歳）であった。平均 EDSS スコアは 4.0 であった。無作為割付前 2 年間の再発回数は、83%の患者で 2 回以上であった。

UPLIZNA は推奨用法・用量に従って投与した*［用法及び用量（2.4）参照］*。

独立判定委員会が盲検下ですべての再発の可能性を評価し、当該委員会によって再発が治験実施計画書に定める基準を満たしているかどうかが判定された。無作為化対照期間（RCP）に再発と判定された患者、又は再発なく Day 197 の来院を完了した患者は、RCP を終了した。

有効性の主要評価項目は、Day 197 以前の最初に判定された再発が発現するまでの時間とした。

最初に判定された再発までの時間は、プラセボ投与群と比較して、UPLIZNA 投与群で有意に長かった（相対リスク減少率：73%、ハザード比：0.272、$p < 0.0001$）。抗 AQP4 抗体陽性集団では、相対減少率は 77.3%であった（ハザード比：0.227、$p < 0.0001$）。抗 AQP4 抗体陰性患者におけるベネフィットを示すエビデンスは認め

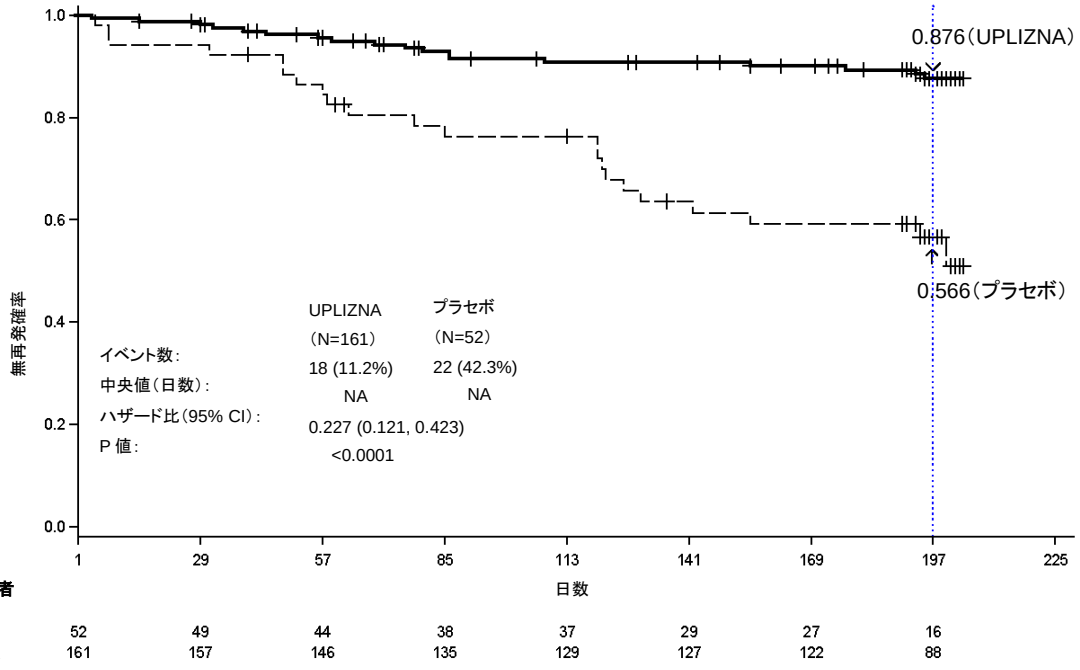
られなかった。

表 4　　抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD 患者を対象とした試験 1 の有効性の結果

	投与群	
	UPLIZNA N=161	**プラセボ N=52**
判定委員会が判定した再発までの時間（有効性の主要評価項目）		
再発患者数（%）	18 (11.2%)	22 (42.3%)
ハザード比（95% CI）[a]	0.227 (0.121, 0.423)	
p 値 [a]	< 0.0001	

[a] プラセボを対照群とした Cox 回帰法。

図 1　　無作為化対照期間において判定委員会によって最初に判定された NMOSD 再発までの時間の Kaplan-Meier プロット（ITT 集団：抗 AQP4 抗体陽性患者）



注記：各時点の追跡対象者数を示す。

参照 ID：4623153

プラセボ投与患者と比較して、抗 AQP4 抗体陽性の UPLIZNA 投与患者では入院の年間発生率が低下した（UPLIZNA 群 0.11、プラセボ群 0.50）。

16 供給方法／保管及び取扱い

16.1 供給方法

UPLIZNA（inebilizumab-cdon）注射液は、澄明又はわずかに乳白光を呈する無色～微黄色の溶液であり、以下のように供給される。

- 100 mg/10 mL 単回投与バイアルが 3 本入った箱–NDC 72677-551-01

16.2 保管及び取扱い

- 遮光のため、包装箱に入れて 2～8°C（36～46°F）で冷蔵保存すること。
- 凍結させないこと。
- 振盪しないこと。
- バイアルは立てた状態で保管すること。

17 患者カウンセリング情報

患者及び／又は介護者に FDA 承認済みの患者向け添付文書（患者向け医薬品ガイド）を読むよう指導すること。

<u>インフュージョンリアクション</u>
インフュージョンリアクションの徴候及び症状について患者に説明し、インフュージョンリアクションの徴候又は症状が認められた場合は、直ちに担当の医療提供者に連絡するよう患者に指導すること*［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*。

<u>感染症</u>
投与中又は最終投与後に感染症の徴候がみられた場合は、担当の医療提供者に連絡するよう患者に指導すること。徴候として、発熱、悪寒、持続性咳嗽又は排尿困難がある*［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*。

患者に対して、UPLIZNA は B 型肝炎感染の再活性化を引き起こす可能性があり、リスクがある場合はモニタリングが必要であることを説明すること*［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*。

患者には、PML が UPLIZNA の類似薬で発生しており、UPLIZNA でも発生する可能性があることを説明すること。患者に対して、PML は障害の進行を特徴とし、通常は数週間から数ヵ月かけて死亡又は重度の障害に至ることを説明すること。PML を示唆する症状が発現した場合に、担当の医療提供者に連絡することの重要性を患者に説明すること。PML に関連する典型的な症状は多様で、数日から数週

間の間に進行し、身体の片側の進行性の脱力、四肢の不器用、視力障害並びに錯乱や人格変化に至る思考、記憶及び見当識の変化などがあることを患者に説明すること［*警告及び使用上の注意（5.2）参照*］。

ワクチン接種

UPLIZNA の投与開始の少なくとも 4 週間前に必要なワクチン接種を完了するよう、患者に説明すること。UPLIZNA の投与中及び B 細胞が回復するまで、弱毒生ワクチン又は生ワクチンの投与は推奨されない*［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*。

妊娠

患者に対して、UPLIZNA 投与中に妊娠した場合又は妊娠を計画している場合は、担当の医療提供者に知らせるように指示すること*［特別な集団への投与（8.1）参照］*。妊娠可能な女性には、UPLIZNA の投与中及び投与終了後 6 ヵ月間は有効な避妊法を使用するよう指導すること*［特別な集団への投与（8.3）参照］*。

製造元：Viela Bio, Inc. 1 Medimmune Way, Gaithersburg, MD 20878 USA

米国許可番号 xxxxxxx

詳細については、www.UPLIZNA.com を参照するか、1-855-558-4352 に電話すること。

1.6.4　企業中核データシート

企業中核データシートを，次ページ以降に示した.

UPLIZNA® COMPANY CORE DATA SHEET

[redacted]

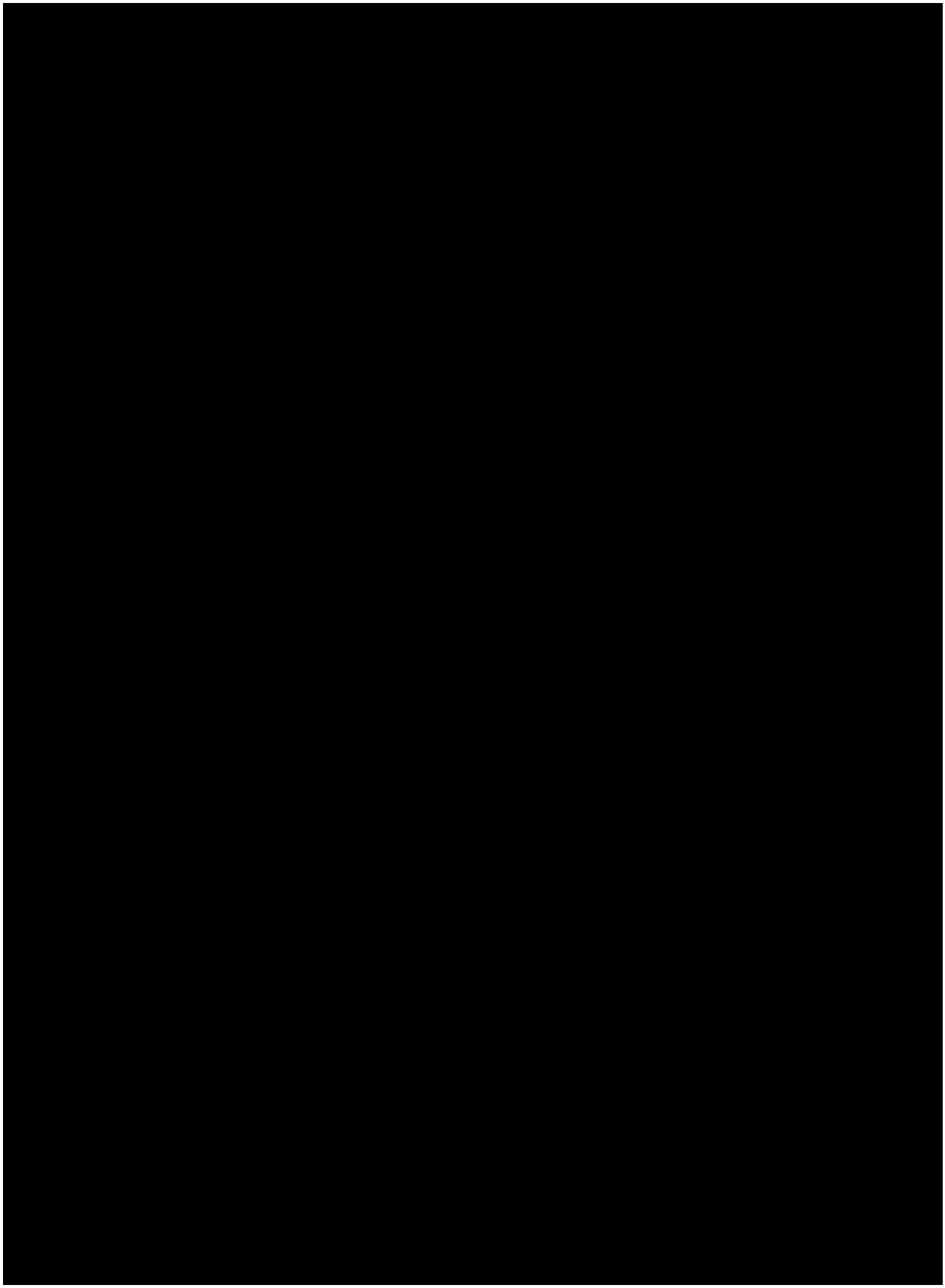
[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]



43～59ページは削除

ユプリズナ点滴静注 100mg
製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.7　同種同効品一覧表

田辺三菱製薬株式会社

1.7　同種同効品一覧表

Inebilizumab の同種同効品として，本邦で販売されている視神経脊髄炎又は視神経脊髄炎関連疾患の効能を有する薬剤を以下に記載した.

一般的名称	イネビリズマブ（遺伝子組換え）	エクリズマブ（遺伝子組換え）	サトラリズマブ（遺伝子組換え）
販売名	ユプリズナ点滴静注 100mg	ソリリス点滴静注 300mg	エンスプリング皮下注 120mg シリンジ
会社名	田辺三菱製薬株式会社	アレクシオンファーマ合同会社	中外製薬株式会社
効能・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	○発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制 ○非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制 ○全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る） ○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	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
添付文書改訂日	－	2020 年 12 月改訂（第 2 版）	2020 年 8 月改訂（第 2 版）
備考	－	－	－

＊＊2020年12月改訂（第２版）
＊2019年11月改訂（第１版、効能変更）

貯　　法：凍結を避け、２～８℃で保存
有効期間：30ヵ月

日本標準商品分類番号
876399

承認番号	22200AMX00316000
販売開始	2010年６月

抗補体（C5）モノクローナル抗体製剤
エクリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注)

ソリリス®点滴静注 300mg

Eculizumab (Genetical Recombination)
SOLIRIS® for Intravenous Infusion 300mg

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 本剤の投与により、髄膜炎菌感染症を発症することがあり、死亡例も認められているため、以下の点に十分注意すること。[5.1、11.1.1 参照]

1.1.1 本剤の投与に際しては、髄膜炎菌感染症の初期徴候（発熱、頭痛、項部硬直等）に注意して観察を十分に行い、髄膜炎菌感染症が疑われた場合には、直ちに診察し、抗菌剤の投与等の適切な処置を行うこと。

1.1.2 緊急な治療を要する場合等を除いて、原則、本剤投与前に髄膜炎菌に対するワクチンを接種すること。必要に応じてワクチンの追加接種を考慮すること。

1.1.3 髄膜炎菌感染症は致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで、あるいは髄膜炎菌感染症の診断及び治療が可能な医療施設との連携下で投与すること。

1.1.4 髄膜炎菌感染症のリスクについて患者に説明し、当該感染症の初期徴候を確実に理解させ、髄膜炎菌感染症に関連する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。

＊1.2 本剤は、発作性夜間ヘモグロビン尿症、非典型溶血性尿毒症症候群、全身型重症筋無力症あるいは視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）に十分な知識を持つ医師のもとで、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤投与開始に先立ち、本剤は疾病を完治させる薬剤ではないことを含め、本剤の有効性及び危険性を患者又はその家族に十分説明し、同意を得てから投与すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 髄膜炎菌感染症に罹患している患者［症状を悪化させるおそれがある。］

2.2 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	成分		1バイアル（ストッパー付）30mL中の分量
ソリリス点滴静注300mg	有効成分	エクリズマブ（遺伝子組換え）	300mg
	添加剤	塩化ナトリウム	263.1mg
		リン酸二水素ナトリウム一水和物	13.8mg
		リン酸一水素ナトリウム七水和物	53.4mg
		ポリソルベート80	6.6mg

本剤は、マウス骨髄腫由来細胞を用いて製造される。製造工程において、培地成分としてウシの血清由来成分（アルブミン）及びウシの胎仔由来成分（血清）を使用している。

3.2 製剤の性状

販　売　名	ソリリス点滴静注300mg
性　　状	無色澄明な液
pH	pH6.8～7.2
浸透圧比（生理食塩液対比）	約１（日局生理食塩液により希釈後（5mg/mL））

＊4. 効能又は効果

○発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制
○非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制
○全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）
○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

〈効能共通〉

＊＊5.1 本剤は補体C5の開裂を阻害し、終末補体複合体C5b-9の生成を抑制すると考えられるため、髄膜炎菌をはじめとする莢膜形成細菌による感染症を発症しやすくなる可能性があることから、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤投与の是非を慎重に検討し、適切な対象患者に対し投与を開始すること。また、本剤投与に際しては、緊急な治療を要する場合等を除いて、原則、本剤投与開始の少なくとも２週間前までに髄膜炎菌に対するワクチンを接種すること。特に小児への本剤投与に際しては、肺炎球菌、インフルエンザ菌b型に対するワクチンの接種状況を確認し、未接種の場合にはそれぞれのワクチンの接種を検討すること。[1.1、9.1.1、9.1.2、11.1.1、11.1.2、17.1 参照]

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制〉

5.2 フローサイトメトリー法等により検査を行い、発作性夜間ヘモグロビン尿症と確定診断された患者に投与を開始すること。

5.3 本剤を投与開始する際には、溶血のため赤血球輸血が必要と考えられ、今後も輸血の継続が見込まれる患者を対象とすること。

5.4 本剤による血栓塞栓症の抑制効果、腎機能改善効果及び延命効果は確認されていない。

5.5 本剤の急性溶血発作に対する改善効果は確認されていない。

5.6 本剤投与によりPNH赤血球クローンが増加するため、本剤を中止した場合に重篤な血管内溶血が認められるおそれがあることから、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤投与の是非を慎重に検討し、適切な対象患者に対し投与を開始すること。

〈非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制〉

5.7 補体制御異常による非典型溶血性尿毒症症候群※の患者に使用すること。

※「非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）診療ガイド2015」（日本腎臓学会・日本小児科学会）を参考にすること。

5.8 二次性血栓性微小血管症の患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない（使用経験がない）。

〈全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）〉

5.9 本剤は、抗アセチルコリン受容体抗体陽性の患者に投与すること。

＊〈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〉

5.10 本剤は、抗アクアポリン４抗体陽性の患者に投与すること。

5.11 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。

6. 用法及び用量

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制〉

通常、成人には、エクリズマブ（遺伝子組換え）として、１回600mgから投与を開始する。初回投与後、週１回の間隔で初回投与を含め合計４回点滴静注し、その１週間後（初回投与から４週間後）から１回900mgを２週に１回の間隔で点滴静注する。

〈非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制〉

通常、エクリズマブ（遺伝子組換え）として、下記の用法・用量で点滴静注する。

年齢又は体重	導入期	維持期
18歳以上	１回900mgを 週１回で計４回	初回投与４週間後から １回1200mgを２週に１回
18歳未満		
40kg以上	１回900mgを 週１回で計４回	初回投与４週間後から １回1200mgを２週に１回
30kg以上 40kg未満	１回600mgを 週１回で計２回	初回投与２週間後から １回900mgを２週に１回
20kg以上 30kg未満	１回600mgを 週１回で計２回	初回投与２週間後から １回600mgを２週に１回
10kg以上 20kg未満	１回600mgを 週１回で計１回	初回投与１週間後から １回300mgを２週に１回
５kg以上 10kg未満	１回300mgを 週１回で計１回	初回投与１週間後から １回300mgを３週に１回

＊〈全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）及び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〉

通常、成人には、エクリズマブ（遺伝子組換え）として、１回900mgから投与を開始する。初回投与後、週１回の間隔で初回投与を含め合計４回点滴静注し、その１週間後（初回投与から４週間後）から１回1200mgを２週に１回の間隔で点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制〉

7.1 本剤の血中濃度の低下により急性の溶血発作の発現が懸念されるため、投与間隔を遵守すること。

7.2 本剤投与開始２週までに血清中乳酸脱水素酵素（LDH）活性の低下が認められない場合には、本剤の投与継続の要否を検討すること。

〈非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制〉

7.3 本剤の血中濃度の低下により、血栓性微小血管障害の増悪が懸念されるため、投与間隔を遵守すること。

〈全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）〉

7.4 本剤の血中濃度低下により症状悪化が懸念されるため、投与間隔を遵守すること。

7.5 本剤の全身型重症筋無力症患者を対象とした臨床試験では、ほとんどの治療反応例で投与開始後12週までに症状の改善が得られた。全身型重症筋無力症患者で他の免疫抑制剤を併用している患者においては、髄膜炎菌感染症のリスクが高い可能性があることから、リスクベネフィットを考慮し、投与開始後12週までに症状の改善が認められない患者では、本剤の投与中止を検討すること。

＊〈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〉

7.6 本剤の血中濃度低下により再発のおそれがあるため、投与間隔を遵守すること。

7.7 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患者では、本剤の投与中止を検討すること。

＊〈非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制、全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）及び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〉

7.8 血漿交換により本剤の一部が除去されること、新鮮凍結血漿内には補体C5が含まれることから、本剤投与中に血漿交換又は新鮮凍結血漿輸注を施行する必要がある場合は、血漿交換の施行後又は新鮮凍結血漿輸注の施行前に、下表を参考に本剤の補充投与を考慮すること。なお、下表はシミュレーション結果に基づき設定されたものであることから、補充投与後は患者の状態を慎重に観察すること。

	直近の 本剤投与量	本剤の補充用量	補充投与の 時期
血漿交換	300mg	１回につき300mg	施行後 60分以内
	600mg以上	１回につき600mg	
新鮮凍結 血漿輸注	300mg以上	１回につき300mg	施行 60分前

8. 重要な基本的注意

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉

8.1 本剤投与によりPNH赤血球クローンが増加するため、本剤を中止した場合に重篤な血管内溶血が認められるおそれがある。本剤の投与を中止した患者に対しては、最低８週間、血管内溶血及びそれに付随する臨床症状の変化を注意深く観察し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

〈非典型溶血性尿毒症症候群〉

8.2 本剤投与開始後は血小板数等を定期的にモニタリングし、改善傾向が認められない場合は、本剤の投与継続の要否を検討すること。なお、本剤を中止した場合に重度の血栓性微小血管障害が発現するおそれがあるため、本剤の投与中止後、最低12週間は患者の状態を注意深く観察し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

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 髄膜炎菌感染症の既往のある患者

本剤により髄膜炎菌感染症に罹患しやすくなる可能性がある。［5.1、11.1.1 参照］

＊＊9.1.2 感染症の患者又は感染症が疑われる患者

特に莢膜形成細菌（髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌等）による感染症に罹患しやすくなる可能性がある。［5.1、11.1.1、11.1.2 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まわると判断される場合にのみ投与すること。

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。

9.7 小児等

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制〉

9.7.1 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。

〈非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制〉

9.7.2 低出生体重児、新生児又は2ヵ月未満の乳児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。

〈全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）〉

9.7.3 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。

＊〈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〉

9.7.4 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。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下している。

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）	人免疫グロブリン製剤との併用投与によって本剤の血清中濃度が低下することがあるので、併用する場合には、患者の状態を十分に観察すること。	本剤のエンドソームにおけるリサイクリング機構が、人免疫グロブリン製剤との継続的な併用投与により阻害され、本剤の血清中濃度が低下する可能性がある[1)2)3)]。

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 髄膜炎菌感染症（頻度不明）

髄膜炎又は敗血症を発症し、急激に重症化することがあるので、本剤の投与に際しては、当該感染症の初期徴候（発熱、頭痛、項部硬直、羞明、精神状態の変化、痙攣、悪心・嘔吐、紫斑、点状出血等）等の観察を十分に行うこと。髄膜炎菌感染症が疑われた場合には、直ちに診察し、抗菌剤の投与等の適切な処置を行うこと。髄膜炎菌に対するワクチンを接種しても発症した例や、死亡に至った例が認められている。［1.1、5.1、9.1.1、9.1.2 参照］

＊＊11.1.2 重篤な感染症（頻度不明）

播種性淋菌感染症、肺炎球菌感染、インフルエンザ菌感染等の重篤な感染症があらわれることがある。［5.1、9.1.2 参照］

11.1.3 infusion reaction（頻度不明）

ショック、アナフィラキシー等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	頻度不明
＊	血液	－	白血球減少症	大球性貧血、好中球減少症、リンパ球減少症、鉄欠乏性貧血	貧血、凝固因子異常
	耳及び迷路障害	－	耳鳴	－	回転性めまい、耳痛
＊	眼	－	－	結膜出血、白内障、強膜出血、眼痛、結膜炎、緑内障	－
＊	胃腸	悪心	嘔吐	上腹部痛、腸炎、下痢、腹痛、腹部膨満、胃食道逆流性疾患、舌炎	便秘、消化不良、腹部不快感、歯痛、アフタ性口内炎、嚥下障害、直腸出血、胃の不快感
	全身障害及び投与局所	－	発熱	胸部不快感、疲労、腋窩痛、悪寒、注射部位硬結、倦怠感、末梢性浮腫	インフルエンザ様疾患、無力症、胸痛、注射部位疼痛、溢出、疼痛、冷感、腫脹
＊	肝胆道	－	－	高ビリルビン血症、肝機能異常	黄疸
＊	感染症	鼻咽頭炎	インフルエンザ、咽頭炎	単純ヘルペス、麦粒腫、口腔ヘルペス、医療機器関連感染、肺炎、上気道感染、気管支炎、蜂巣炎、膀胱炎、ウイルス性胃腸炎、扁桃炎、帯状疱疹、敗血症、腎膿瘍、アデノウイルス結膜炎、股部白癬、尿道炎、口腔カンジダ症、耳下腺炎、歯周炎	尿路感染、真菌感染、ウイルス感染、膿瘍、消化管感染、感染、副鼻腔炎、歯感染、下気道感染、膿痂疹、気道感染、鼻炎、胃腸炎、限局性感染、耳部感染、腹膜炎、BKウイルス感染、ナイセリア感染（淋菌等）
＊	臨床検査	－	－	ALP上昇、ビリルビン上昇、C-反応性蛋白増加、白血球数増加、肝酵素増加、尿中白血球陽性、尿中血陽性、好酸球百分率増加、好中球百分率増加	ヘモグロビン減少、ハプトグロビン減少
＊	代謝	－	－	食欲減退、糖尿病、高アルブミン血症、高血糖	低カリウム血症、ヘモクロマトーシス
	筋骨格	－	－	筋肉痛、関節痛、四肢痛、背部痛	筋痙縮、頭部痛、関節腫脹、筋骨格痛、側腹部痛、筋骨格系胸痛
＊	神経系	頭痛	－	浮動性めまい、頭部不快感、感覚鈍麻、眼振	味覚異常、振戦、失神、嗜眠、片頭痛、知覚障害
＊	生殖系	－	－	陰嚢障害、希発月経	腟出血
	呼吸器	－	－	上気道炎、咳嗽、鼻閉、鼻漏、口腔咽頭不快感	呼吸困難、鼻出血、咽喉頭疼痛、湿性咳嗽、咽喉乾燥

		10%以上	5%～10%未満	5%未満	頻度不明
*	皮膚	−	湿疹	発疹、皮膚乾燥、紅斑、多形紅斑、脱毛症、多毛症、接触性皮膚炎	そう痒症、蕁麻疹、点状出血、発汗、皮膚炎
	免疫系	−	−	−	季節性アレルギー
	精神系	−	−	うつ病、不安	不眠症、憂鬱感
*	血管・心臓	−	−	高血圧、動悸、起立性低血圧	進行性高血圧、ほてり、血腫、静脈硬化症
*	腎及び尿路障害	−	−	出血性膀胱炎、腎結石症、尿失禁、尿蛋白	排尿困難、血尿、腎疝痛
*	傷害	−	−	骨折	挫傷、擦過傷、転倒・転落、関節捻挫、四肢損傷
	その他	−	−	皮膚乳頭腫	−

注）発現頻度は発作性夜間ヘモグロビン尿症を対象とした国内臨床試験 C07-001、非典型溶血性尿毒症症候群を対象とした国内レトロスペクティブ調査研究試験 C11-004J及び国内臨床試験 C11-005J、全身型重症筋無力症を対象とした国際共同試験 ECU-MG-301及びECU-MG-302における日本人患者の結果、視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）を対象とした国際共同試験 ECU-NMO-301及びECU-NMO-302における日本人患者の結果から集計した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 滅菌シリンジでバイアルから全量を抜き取り、必要量を点滴バッグ等に注入する。

14.1.2 日局生理食塩液、日局ブドウ糖注射液（5%）又は日局リンゲル液を点滴バッグ等に添加し、本剤を5mg/mLに希釈する。（希釈した液の容量は本剤300mgの場合60mL、600mgの場合120mL、900mgの場合180mL、1200mgの場合240mLである。）

14.1.3 希釈した液を含有する点滴バッグ等を静かに倒立させるなど、緩やかに溶解し、混和する。（抗体タンパクが凝集するおそれがあるため、決して激しく振らないこと。）

14.1.4 調製後、微粒子及び変色がないか、目視検査を行うこと。（変色、異物、その他異常を認めたものは使用しないこと。）

14.1.5 調製後、希釈した液は速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存する場合は、希釈した液は2～25℃で保存し、24時間以内に使用すること。

14.1.6 希釈した液を投与前に室温になるまで放置すること。（加熱しないこと。）

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は点滴静注用としてのみ用い、急速静脈内投与、皮下投与、筋肉内投与をしないこと。

14.2.2 本剤は独立したライン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。

14.2.3 希釈した液を18歳以上では25～45分、18歳未満では1～4時間かけて点滴静注するが、患者の年齢、体重に応じて適宜調整すること。

14.2.4 本剤の投与中に副作用が発現した場合は、医師の判断で投与速度を遅くする又は投与を中止し、投与終了後、患者の症状が安定するまで慎重に観察すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において抗体反応が検出された患者が認められたが、抗体発現と臨床効果又は有害事象との相関は認められなかった。

15.2 非臨床試験に基づく情報

マウスの胚・胎児発生試験（60mg/kgを器官形成期に静脈内投与）において、網膜形成異常が認められた[4]。

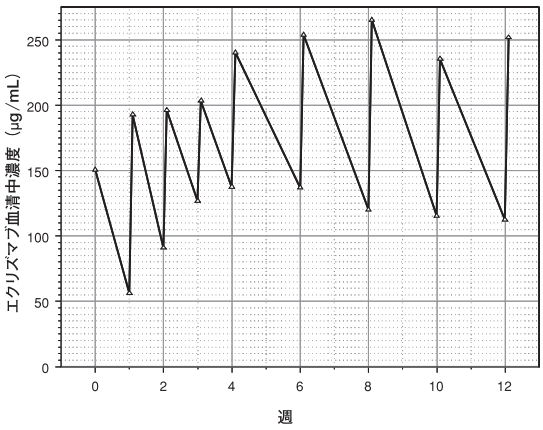
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉

16.1.1 国内第Ⅱ相試験 C07-001（AEGIS study）

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者に本剤600mgを週1回で計4回、その1週間後から本剤900mgを2週に1回の頻度で計5回静脈内投与した時の血清中濃度は、下図のように推移した。また、投与12週後における血清中トラフ濃度は116.5±10.93μg/mLであった[5]。



図：国内臨床試験におけるエクリズマブの血清中濃度推移
血清中濃度の被験者数は10週のみ28例、他は29例であった。

16.1.2 海外第Ⅲ相試験 C04-001（TRIUMPH study）

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者（43例）に本剤600mgを週1回で計4回、その1週間後から本剤900mgを2週に1回の頻度で計11回静脈内投与した時の血清中トラフ濃度は、投与1週時45.1±3.81μg/mL、投与4週時113.5±8.70μg/mL、投与6週時104.3±8.65μg/mL、投与12週時96.5±9.38μg/mL、投与26週時101.8±10.84μg/mLであった（n=40～42）。

16.1.3 海外第Ⅲ相試験 C04-002（SHEPHERD study）

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者（97例）に本剤600mgを週1回で計4回、その1週間後から本剤900mgを2週に1回の頻度で計24回静脈内投与した時の血清中トラフ濃度は、投与1週時45.8±3.00μg/mL、投与4週時104.5±5.08μg/mL、投与6週時100.6±5.77μg/mL、投与12週時92.6±5.36μg/mL、投与26週時98.4±6.63μg/mL、投与52週時110.3±8.92μg/mLであった（n=92～96）。

〈非典型溶血性尿毒症症候群〉

16.1.4 国内第Ⅱ相試験 C11-005J

本剤投与中の非典型溶血性尿毒症症候群患者3例に本剤1回600mg又は1200mgを2週に1回の頻度で静脈内投与した時の投与12週時の血清中濃度を測定した。

年齢	体重	1回投与量	投与12週時の血清中濃度（μg/mL）	
			ピーク濃度	トラフ濃度
8歳	27.3kg	600mg	553.6	352.1
6歳	18.9kg	600mg[a)]	524.1	384.8
31歳	53.9kg	1200mg	517.1	377.1

a）10kg以上20kg未満の患者に対する1回あたりの承認用量は300mgである。

16.1.5 海外第Ⅱ相試験 C08-002A/B

非典型溶血性尿毒症症候群患者（17例）に本剤900mgを週1回で計4回、その1週間後から本剤1200mgを2週に1回の頻度で静脈内投与した時の投与1日目の血清中ピーク濃度は188.3±47.1μg/mLであり、血清中トラフ濃度は投与4週時152.6±61.8μg/mL、投与26週時194.8±83.1μg/mLであった（n=13～16）。

16.1.6 海外第Ⅱ相試験 C08-003A/B

非典型溶血性尿毒症症候群患者（20例）に本剤900mgを週1回で計4回、その1週間後から本剤1200mgを2週に1回の頻度で静脈内投与した時の投与1日目の血清中ピーク濃度は222.7±48.9μg/mLであり、血清中トラフ濃度は投与4週時222.4±53.3μg/mL、投与26週時276.8±101.0μg/mLであった（n=18～20）。

〈全身型重症筋無力症〉

16.1.7 第Ⅲ相国際共同試験 ECU-MG-301

全身型重症筋無力症患者（62例（日本人患者3例を含む））に本剤900mgを週1回で計4回、その1週間後から本剤1200mgを2週に1回の頻度で静脈内投与した時の投与1日目の血清中ピーク濃度は336±112μg/mLであり、血清中トラフ濃度は投与4週時373±135μg/mL、投与26週時341±172μg/mLであった（n=57～61）。日本人患者（3例）の血清中ピーク濃度及び血清中トラフ濃度は、外国人患者の5～95パーセンタイルの範囲内であった。

＊〈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〉

16.1.8 第Ⅲ相国際共同試験 ECU-NMO-301

視神経脊髄炎スペクトラム障害患者（95例（日本人患者9例を含む））に本剤900mgを週1回で計4回、その1週間後から本剤1200mgを2週に1回の頻度で静脈内投与した時の投与1日目の血清中ピーク濃度は359±103μg/mLであり、血清中トラフ濃度は投与4週時432±169μg/mL、投与48週時420±218μg/mLであった（n=65～94）。日本人患者（9例）の血清中ピーク濃度及び血清中トラフ濃度は、外国人患者の5～95パーセンタイルの範囲内にほぼ含まれていた[6]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした臨床試験は、すべて髄膜炎菌ワクチン接種下で実施された。[5.1 参照]

17.1.1 国内第Ⅱ相試験 C07-001（AEGIS study）

過去2年以内に赤血球輸血が必要と判断され、赤血球中のGPI欠損赤血球クローン（PNHタイプⅢ）の存在比が10%以上の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者29例を対象とし、本剤600mgを週1回で計4回、その1週間後から本剤900mgを2週に1回の頻度で計5回静脈内投与した。ベースラインのLDH（中央値［最小値、最大値］）は1,814.0U/L［627.8U/L、3,642.5U/L］、投与12週目のLDHは244.0U/L［187.0U/L、2,715.0U/L］であり、LDHの低下が認められた（p<0.0001、Wilcoxonの符号付順位検定）[5]。
副作用発現頻度は、本剤投与群で93.1%（27/29例）であった。主な副作用は、頭痛（51.7%）、鼻咽頭炎（37.9%）、悪心（20.7%）であった。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験 C04-001（TRIUMPH study）

過去1年間に少なくとも4回赤血球輸血を受けており、赤血球中のGPI欠損赤血球クローン（PNHタイプⅢ）の存在比が10%以上の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者87例を対象とし、本剤600mg又はプラセボを週1回で計4回、その1週間後から本剤900mgを2週に1回の頻度で計11回静脈内投与した。
Hb安定化※はプラセボ群で0.0%（0/44例）及び本剤群で48.8%（21/43例）の患者で達成された（p<0.001、Fisherの正確検定）。
また、濃厚赤血球輸血単位数（中央値［最小値、最大値］）は、プラセボ群で10単位［2単位、21単位］、本剤群で0単位［0単位、16単位］であった（p<0.001、Wilcoxonの順位和検定）[7]。
副作用発現頻度は、本剤投与群で55.8%（24/43例）であった。主な副作用は、頭痛（32.6%）、腹痛、皮膚乾燥、単純ヘルペス、悪心、上気道感染（各4.7%）であった。

※ 各患者において、観察期間中（定義）における輸血時のHb値を輸血設定値とし、投与期間中にHb値が輸血設定値を上回り、かつ輸血を受けなかった場合にHb安定化が達成されたと定義

〈非典型溶血性尿毒症症候群〉

非典型溶血性尿毒症症候群患者を対象とした臨床試験はすべて髄膜炎菌ワクチン接種下で実施された。また、髄膜炎菌ワクチン接種前又は接種後14日以内に本剤が投与される場合には抗菌剤が予防的に投与された。なお、国内臨床試験（C11-005J）の小児患者では肺炎球菌ワクチン及びインフルエンザ菌b型ワクチンの接種下で実施された。[5.1 参照]

17.1.3 国内第Ⅱ相試験 C11-005J

本剤投与中の非典型溶血性尿毒症症候群患者3例を対象とした非盲検非対照試験において、本剤1回600mg又は1200mgを2週に1回の頻度で静脈内投与した時の血小板数の推移は下表のとおりであり、投与期間中3例とも施設基準下限値以上で推移した。また、投与期間中に血漿療法及び新規の透析を実施した患者は認められず、ベースラインから透析を実施していた1例では透析を離脱した。

年齢	体重	1回投与量	血小板数（$\times10^4/\mu L$）		
			施設基準値	ベースライン	投与期間中
8歳	27.3kg	600mg	12.0～41.0	23.7	19.1～31.1
6歳	18.9kg	600mg[a)]	13.0～35.0	36.2	24.1～41.2
31歳	53.9kg	1200mg	13.1～36.2	25.9	23.6～27.8

a）10kg以上20kg未満の患者に対する1回あたりの承認用量は300mgである。

副作用は認められなかった。

17.1.4 海外第Ⅱ相試験 C08-002A/B

18歳以上、又は12歳以上18歳未満かつ体重40kg以上で血漿療法抵抗性の非典型溶血性尿毒症症候群患者17例を対象とした非盲検非対照試験において、本剤900mgを週1回で計4回、その1週間後から本剤1200mgを2週に1回の頻度で静脈内投与した。その結果、血小板数（平均値±標準偏差）は、ベースライン時10.9±3.2×$10^4/\mu L$から投与26週時21.0±6.8×$10^4/\mu L$に増加し、ベースラインから投与26週時の変化量の最小二乗平均値［95%信頼区間］は7.3×$10^4/\mu L$［4.0×$10^4/\mu L$, 10.5×$10^4/\mu L$］であった。
副作用発現頻度は、58.8%（10/17例）であった。主な副作用は、進行性高血圧、白血球減少症、悪心、嘔吐（各11.8%）であった。

17.1.5 海外第Ⅱ相試験 C08-003A/B

18歳以上、又は12歳以上18歳未満かつ体重40kg以上で血漿療法を8週間以上施行されている非典型溶血性尿毒症症候群患者20例を対象とした非盲検非対照試験において、本剤900mgを週1回で計4回、その1週間後から本剤1200mgを2週に1回の頻度で静脈内投与した。その結果、血栓性微小血管障害イベントフリー※1を達成した患者割合は80%（16/20例）であった。
副作用発現頻度は、30.0%（6/20例）であった。主な副作用は、頭痛、白血球減少症、リンパ球減少症（各10.0%）であった。

17.1.6 海外レトロスペクティブ調査 C09-001r

本剤の投与歴を有する非典型溶血性尿毒症症候群患者30例（生後2ヵ月以上12歳未満15例、12歳以上15例）を対象としたレトロスペクティブ調査が実施された結果、血小板数の正常化※2を達成した患者割合は、12歳未満93.3%（14/15例）、12歳以上73.3%（11/15例）であった。また、血栓性微小血管障害イベントフリー※1を達成した患者割合は、12歳未満73%（11/15例）、12歳以上60%（9/15例）であった。
有害事象発現頻度は、73.3%（22/30例）であった。主な有害事象は、発熱（30%）、下痢（27%）、嘔吐、咳嗽（各23%）、上気道感染（20%）であった。

※1 ベースライン値からの25%を超える血小板数の減少、血漿療法施行、新規透析施行のいずれも認められなかった状態が12週間以上持続した場合と定義
※2 2回以上の連続した測定で血小板数が15.0×$10^4/\mu L$以上が4週間以上持続した場合と定義

〈全身型重症筋無力症〉

全身型重症筋無力症患者を対象とした臨床試験は、すべて髄膜炎菌ワクチン接種下で実施された。[5.1 参照]

17.1.7 第Ⅲ相国際共同試験 ECU-MG-301

全身型重症筋無力症患者125例（日本人患者11例を含む）を対象に、プラセボ又は本剤900mgを週1回で計4回、その1週間後からプラセボ又は本剤1200mgを2週に1回の頻度で静脈内投与するプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。その結果、主要評価項目であるベースラインに対する投与26週のMG-ADL総スコアの変化量は下表のとおりであり、プラセボ群と本剤群の間に統計学的に有意な差が認められた。

	MG-ADL総スコア[a]			臨床的イベント[b]	Worst-Rank解析[c]	
	ベースライン	投与26週	変化量	レスキュー治療	順位[d]	群間比較[e]
プラセボ群	9.9±2.64(51) 9.0(5, 18)	7.0±3.36(51) 6.0(2, 16)	-2.8±3.07(51) -2.0(-8, 7)	62.2±55.40(12) 43.5(7, 178)	70.8±4.38(63)	-16.6 [-28.90, -4.23] p=0.0089
本剤群	10.3±3.06(56) 10.0(5, 18)	5.6±4.11(56) 5.5(0, 15)	-4.7±4.20(56) -4.5(-15, 4)	95.7±71.50(6) 99.5(1, 174)	54.2±4.42(62)	

a）上段：平均値±標準偏差（評価例数）、下段：中央値（最小値，最大値）、レスキュー治療を必要としなかった患者が評価対象
b）イベントまでの期間（日）、上段：平均値±標準偏差（該当例数）、下段：中央値（最小値，最大値）
c）①レスキュー治療を受けた患者集団（レスキュー治療実施日までの日数が短い順）、②レスキュー治療を必要としなかった患者（投与26週のMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量（LOCF）に基づく改善が小さい順）の順番で患者に対して最悪順位から順位付けを行い、その順位を応答変数とした投与群及びMGFA分類（クラス2a又は3a／4a／2b又は3b／4b）を因子、MG-ADL総スコアのベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく解析
d）順位の調整平均値±標準誤差（共分散分析モデルに基づく）（評価例数）
e）上段：群間差、中段：群間差の95%信頼区間、下段：群間比較のp値

また、重症筋無力症患者の病態及びレスキュー治療を受けずに症状悪化により早期中止した患者の影響を考慮して、事後的に順位付け方法を変更したWorst-Rank解析においても、ベースラインに対する投与26週のMG-ADL総スコアの変化量についてプラセボ群と本剤群の間に統計学的に有意な差が認められた[8]。

	MG-ADL総スコア[a]			臨床的イベント[b]		Worst-Rank解析[c]	
	ベースライン	投与26週	変化量	MGクリーゼ	レスキュー治療及び中止[d]	順位[e]	群間比較[f]
プラセボ群	9.9±2.64(51) 9.0(5, 18)	7.0±3.36(51) 6.0(2, 16)	-2.8±3.07(51) -2.0(-8, 7)	0	62.2±55.40(12) 43.5(7, 178)	70.2±4.41(63)	-15.4 [-27.80, -2.92] p=0.0160
本剤群	10.2±2.98(55) 10.0(5, 18)	5.6±4.02(55) 5.0(0, 15)	-4.7±4.23(55) -4.5(-15, 4)	127.0(1) 127(127, 127)	80.7±76.64(6) 58.0(1, 174)	54.8±4.46(62)	

a）上段：平均値±標準偏差（評価例数）、下段：中央値（最小値，最大値）、MGクリーゼを発現せず、レスキュー治療を必要とせず26週間の治験薬投与を完了した患者、及び中止例のうちレスキュー治療の実施基準に該当しなかった患者が評価対象
b）イベントまでの期間（日）、上段：平均値±標準偏差（該当例数）、下段：中央値（最小値，最大値）
c）①投与26週までに死亡した患者集団（死亡した日までの日数が短い順）、②MGクリーゼを発現した患者集団（MGクリーゼ発現までの日数が短い順）、③レスキュー治療を受けた患者、又は試験を中止した患者のうちレスキュー治療の実施基準に該当する患者集団（レスキュー治療実施日又は中止日（両方のイベントがある場合には早く発現した方）までの日数が短い順）、④レスキュー治療を受けなかった患者、又は試験を中止した患者のうちレスキュー治療の実施基準に該当しなかった患者集団（投与26週のMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量（LOCF）に基づく改善が小さい順）の順番で患者に対して最悪順位から順位付けを行い、その順位を応答変数として投与群及びMGFA分類を因子、MG-ADL総スコアのベースライン値を共変量とした共分散分析モデル
d）試験を中止した患者のうちレスキュー治療の実施基準に該当する患者集団
e）順位の調整平均値±標準誤差（共分散分析モデルに基づく）（評価例数）
f）上段：群間差、中段：群間差の95%信頼区間、下段：群間比較のp値

副作用発現頻度は、本剤投与群で66.1%（41/62例）であった。主な副作用は、悪心、上気道感染（各12.9%）、下痢（11.3%）であった。

17.1.8 第Ⅲ相国際共同試験（長期投与試験）ECU-MG-302

全身型重症筋無力症患者を対象に実施したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を完了した患者を対象に実施した長期投与試験において、有効性の評価尺度であるMG-ADL総スコアの推移は下表のとおりであった[9]。

	プラセボ−本剤集団			本剤−本剤集団		
	評価例数	総スコア	変化量	評価例数	総スコア	変化量
ベースライン（ECU-MG-301試験）	60	9.9±2.60		56	10.3±3.03	
1週	60	6.0±3.85	-3.9±3.75	55	5.3±3.94	-5.0±4.07
4週	60	5.1±3.74	-4.8±3.73	55	5.5±3.81	-4.9±4.05
12週	60	5.2±3.25	-4.7±3.39	53	5.3±3.50	-4.8±3.38
26週	55	4.7±3.20	-4.9±3.20	49	5.1±3.77	-5.2±3.77
40週	31	3.8±2.76	-5.7±3.55	29	5.2±4.22	-5.1±4.65
52週	20	4.3±3.06	-5.3±3.24	20	5.8±3.75	-4.4±3.53
最終評価時（LOCF）	60	5.2±3.97	-4.7±4.24	56	6.1±4.36	-4.3±4.11

平均値±標準偏差

副作用発現頻度は、55.6%（65/117例）であり、主な副作用は、頭痛（12.0%）、下痢（8.5%）、上気道感染（7.7%）、鼻咽頭炎（6.8%）であった。

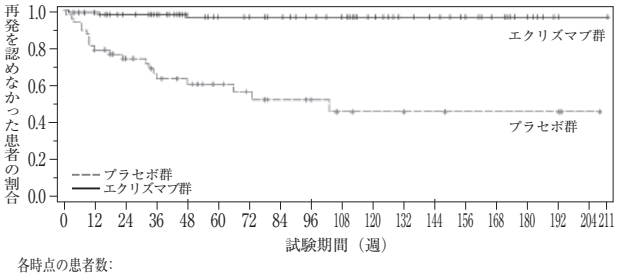
＊〈視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防〉

視神経脊髄炎スペクトラム障害患者を対象とした臨床試験は、すべて髄膜炎菌ワクチン接種下で実施された。［5.1 参照］

17.1.9 第Ⅲ相国際共同試験 ECU-NMO-301

視神経脊髄炎スペクトラム障害患者※143例（日本人患者14例を含む）を対象に、プラセボ又は本剤900mgを週1回投与で計4回静脈内投与し、その1週間後からプラセボ又は本剤1200mgを2週に1回静脈内投与するプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。その結果、主要評価項目である独立評価委員会により判定された初回再発までの期間は次図のとおりであり、プラセボ群と本剤群との間に有意な差が認められた（p<0.0001）[a]。ハザード比［95%信頼区間］[b) c)]は0.058［0.017, 0.197］であった。

a）層別ログランク検定に基づく、b）層別Cox比例ハザードモデルに基づく、c）Wald信頼区間



各時点の患者数:

プラセボ群	47	38	30	24	21	16	13	10	9	6	5	5	4	3	3	3	3	1
エクリズマブ群	96	92	83	78	68	60	58	52	46	41	32	24	22	18	14	8	2	1

副作用発現頻度は、本剤投与群で63.5%（61/96例）であった。主な副作用は、上気道感染11.5%（11例）、悪心10.4%（10例）、頭痛8.3%（8例）、浮動性めまい7.3%（7例）であった[6]。

17.1.10 第Ⅲ相国際共同試験（長期投与試験）ECU-NMO-302

視神経脊髄炎スペクトラム障害患者※を対象に実施したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を完了した患者を対象に実施した長期投与試験において、年間あたりの再発回数の推移は下表のとおりであった。

	評価例数	過去の年間あたりの再発回数[a]	試験中の年間あたりの再発回数	過去の年間あたりの再発回数からの変化量
プラセボ−本剤集団	25	2.405±1.2526 1.923（1.442, 2.885）	0.237±0.6067 0.000（0.000, 0.000）	-2.168±1.4830 -1.923（-2.446, -1.442）
本剤−本剤集団	14	2.029±0.9563 1.923（1.442, 2.404）	0.198±0.4206 0.000（0.000, 0.296）	-1.831±0.7522 -1.923（-2.404, -1.442）
全体集団	39	2.270±1.1564 1.923（1.442, 2.885）	0.223±0.5416 0.000（0.000, 0.000）	-2.047±1.2686 -1.923（-2.446, -1.442）

上段：平均値±標準偏差、下段：中央値（第1四分位点、第3四分位点）
a）ECU-NMO-301試験の治験薬投与前24カ月の年間再発回数

副作用発現頻度は69.2%（27/39例）であり、主な副作用は鼻咽頭炎、尿路感染症の各12.8%（各5例）であった[10]。

※ 2006年の診断基準[11]に基づき視神経脊髄炎又は2007年の基準[12]に基づき視神経脊髄炎スペクトラム障害と診断された患者。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

エクリズマブは、補体タンパクC5に特異的に結合し、C5のC5a及びC5bへの開裂を阻害することで、終末補体複合体C5b-9の生成を抑制する。

18.2 その他

18.2.1 本剤は抗ニワトリ赤血球抗体で感作させたニワトリ赤血球のヒト血清による溶血を抑制した[13]。

18.2.2 本剤のヒトC5に対する解離定数（平均値±標準偏差）は46±1.6pmol/L（25℃）、120±5.5pmol/L（37℃）であった[14]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：エクリズマブ（遺伝子組換え）
Eculizumab（Genetical Recombination）（JAN）

本　　質：エクリズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト補体C5 α 鎖抗体の相補性決定部及びヒトフレームワーク部からなる改変部、並びにヒトIgG由来定常部からなる。L鎖の定常部はκ鎖に由来する。また、H鎖定常部のCH1部、ヒンジ部及びCH2部の一部はIgG2（γ2鎖）からなり、CH2部の残りとCH3部はIgG4（γ4鎖）からなる。エクリズマブは、マウス骨髄腫（NS0）細胞により産生される。エクリズマブは、448個のアミノ酸残基からなるH鎖２分子及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖２分子で構成される糖タンパク質（分子量：約145,235）である。

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。

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制〉

21.2 国内の臨床試験成績は限られていることから、製造販売後一定期間は本剤を投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、本剤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収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

21.3 本剤の投与が、発作性夜間ヘモグロビン尿症の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

〈非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制〉

21.4 国内の臨床試験成績は限られていることから、製造販売後一定期間は本剤を投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、本剤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収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

21.5 本剤の投与が、非典型溶血性尿毒症症候群の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

〈全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）〉

21.6 国内の臨床試験成績は限られていることから、製造販売後一定期間は本剤を投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、本剤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収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

21.7 本剤の投与が、全身型重症筋無力症の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

＊〈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〉

21.8 国内の臨床試験成績は限られていることから、製造販売後一定期間は本剤を投与された全症例を対象に特定使用成績調査を実施し、本剤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収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

21.9 本剤の投与が、視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

22. 包装

ソリリス点滴静注300mg　30mL［１バイアル］

23. 主要文献

1）Jin F, et al. Hum Immunol, 2005; 66(4): 403-410.
2）Wang W, et al. Clin Pharmacol Ther, 2008; 84(5): 548-558.
3）Fitzpatrick AM, et al. J Peripher Nerv Syst, 2011; 16(2): 84-91.
4）社内資料：マウスにおける胚−胎児発生に関する試験（2010年４月16日承認、CTD2.6.6.6）
5）Kanakura Y, et al. Int J Hematol, 2011; 93: 36-46
6）社内資料：第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較臨床試験（ECU-NMO-301試験）（2019年11月22日承認、CTD2.7.2.2、2.7.2.4及び2.7.6.1）
7）Hillmen P, et al. N Engl J Med, 2006; 355: 1233-1243
8）社内資料：第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較臨床試験（ECU-MG-301試験）（2017年12月25日承認、CTD2.7.6.2）
9）社内資料：第Ⅲ相ECU-MG-301継続試験（ECU-MG-302試験）（2017年12月25日承認、CTD2.7.6.3）
10）社内資料：第Ⅲ相ECU-NMO-301継続試験（ECU-NMO-302試験）（2019年11月22日承認、CTD2.7.6.2）
11）Wingerchuk DM, et al. Neurology, 2006; 66(10): 1485-1489
12）Wingerchuk DM, et al. Lancet Neurol, 2007; 6 (9): 805-815
13）社内資料：溶血性試験（2010年４月16日承認、CTD2.6.2.2）
14）社内資料：ヒト補体C5に対する親和性試験（2010年４月16日承認、CTD2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アレクシオンファーマ合同会社
メディカル インフォメーション センター
〒150-0013
東京都渋谷区恵比寿一丁目18番14号
恵比寿ファーストスクエア
TEL：0120-577657

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アレクシオンファーマ合同会社
〒150-0013
東京都渋谷区恵比寿一丁目18番14号
恵比寿ファーストスクエア

＊2020年8月改訂（第2版）
2020年6月作成

貯　　法：2～8℃保存
有効期間：24箇月

日本標準商品分類番号
876399

承認番号	30200AMX00488
販売開始	2020年8月

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サトラリズマブ（遺伝子組換え）注

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® Syringes for Subcutaneous Injection

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

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

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） 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 0.5mg L-アスパラギン酸 適量

注）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。

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投与を行い、以降は、その投与を基点とし、当初の投与間隔どおりに投与すること。

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。

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。

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[1)]。

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[2),3)]。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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人を対象にサトラリズマブ30、60、120、240mg[注1)]を腹部に単回皮下投与した際の薬物動態パラメータを表1に、血清中サトラリズマブ濃度推移を図1に示す。C_{max}及びAUCは投与量比を上回って上昇した[4)]。

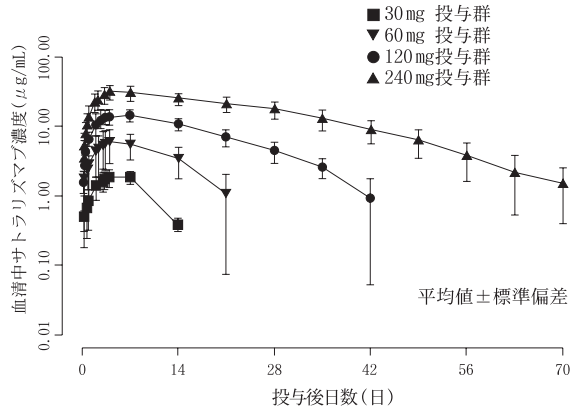
表1　サトラリズマブを単回皮下投与した際の薬物動態パラメータ

投与量 [N=例数]	AUC_{inf} (μg·day/mL)	AUC_{last} (μg·day/mL)	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (day)	$t_{1/2}$ (day)
30mg [N=6]	20.2 (算出せず) [1]	16.1 (34.5) [6]	1.94 (22.2) [6]	5.50 (3.33-7.02) [6]	3.81 (算出せず) [1]
60mg [N=6]	105 (46.3) [4]	81.3 (55.6) [6]	6.33 (44.3) [6]	4.00 (3.33-7.02) [6]	5.26 (32.1) [4]
120mg [N=12]	311 (23.9) [12]	307 (24.3) [12]	15.3 (17.7) [12]	6.99 (3.33-7.03) [12]	4.56 (32.7) [12]
240mg [N=12]	987 (24.7) [12]	973 (23.9) [12]	33.7 (22.1) [12]	5.50 (3.00-14.0) [12]	6.58 (42.2) [12]

T_{max}：中央値（範囲）、T_{max}以外：平均値（変動係数、%）、[　]：パラメータ算出例数

注1）承認された用法及び用量は、「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。」である。

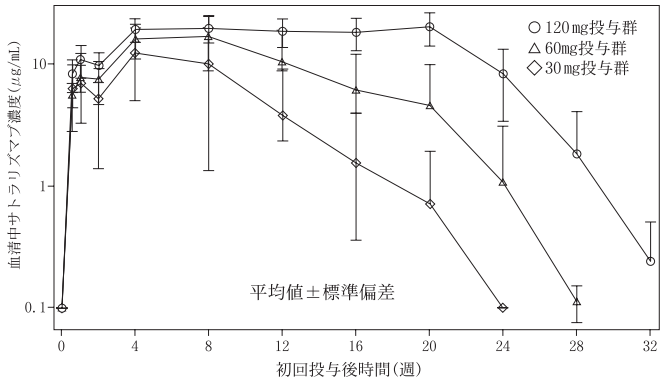
図1　サトラリズマブを単回皮下投与した際の血清中サトラリズマブ濃度推移



16.1.2 反復投与

日本人関節リウマチ患者[注2)]を対象とした国内第I相試験において、サトラリズマブ120mgを0週、2週後、4週後に皮下投与し、以降4週間隔で30、60、120mg[注1)]を16週後まで反復皮下投与した際の血清中サトラリズマブ濃度推移は図2のとおりであり、120mg群では初回投与後4～8週間で定常状態に達し、32週目（投与終了から16週後）までにほぼ全被験者で血清中サトラリズマブ濃度は定量下限（0.2μg/mL）未満となった[5)]。

図2　サトラリズマブを関節リウマチ患者[注2)]に反復皮下投与した際の血清中サトラリズマブ濃度推移



定量下限未満のサンプルは定量下限の1/2で集計

注2）承認された効能又は効果は「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」である。

また、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相試験において、サトラリズマブ120mgを0週、2週後、4週後に皮下投与し、以降4週間隔で皮下投与した際の、8週後のC_{min}は21.2±9.05μg/mL（平均値±標準偏差）であった[6)]（日本人及び外国人データ）。

16.1.3 母集団薬物動態解析

健康成人及び視神経脊髄炎スペクトラム障害患者から得られた血清中サトラリズマブ濃度を用いて母集団薬物動態解析を行った結果、クリアランス（CL）に対して病態、体重、製剤、抗サトラリズマブ抗体の有無、中央及び末梢コンパートメント分布容積（V_c及びV_p）並びにコンパートメント間クリアランス（Q）に対して体重、バイオアベイラビリティに対して抗サトラリズマブ抗体の有無が統計学的に有意な共変量であった。視神経脊髄炎スペクトラム障害患者に、サトラリズマブ120mgを0週、2週後、4週後に皮下投与し、以降4週間隔で皮下投与したときの、シミュレーションに基づく定常状態（52週時点）におけるC_{max}及び1投与間隔におけるAUC（$AUC_{0\text{-}28d}$）は表2のとおりであった[7)]。

表2　視神経スペクトラム障害患者全体及び体重群別の、シミュレーションに基づく定常状態（52週時点）における曝露量

集団	例数	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}28d}$ (μg・day/mL)
全体集団	154	31.5 (14.9)	737 (386)
体重群Q1 (39.4–57.3kg)	52	44.4 (11.5)	1060 (316)
体重群Q2 (>57.3–75.0kg)	52	32.2 (10.2)	756 (275)
体重群Q3 (>75.0–151.0kg)	50	17.4 (8.19)	380 (206)

平均値（標準偏差）

16.2 吸収

日本人健康成人を対象にサトラリズマブ60mg及び120mg[注1)]を投与した際の、静脈内投与に対する皮下投与時のバイオアベイラビリティは63.6%（90%信頼区間：42.5%、95.3%）及び69.4%（90%信頼区間：56.4%、85.4%）であった[8)]。

16.8 その他

16.8.1 薬力学

日本人関節リウマチ患者[注2)]を対象にサトラリズマブ120mgを0週、2週後、4週後に皮下投与し、以降4週間隔で30、60、120mg[注1)]を16週後まで反復皮下投与した際の血清中可溶性IL-6レセプター濃度推移、血清中 IL-6濃度推移、血清中CRP濃度推移は、それぞれ図3、図4及び図5のとおりであった[9)]。

図3　サトラリズマブを関節リウマチ患者[注2)]に反復皮下投与した際の血清中可溶性IL-6レセプター濃度推移

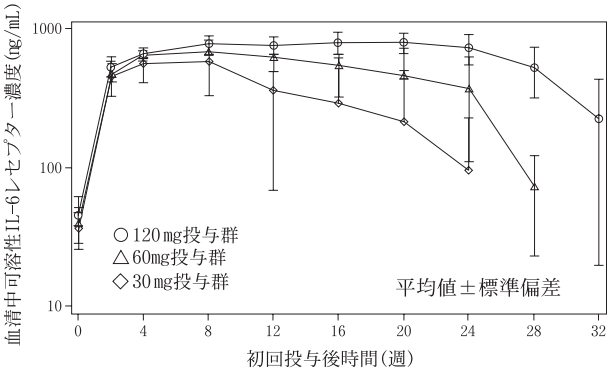


図4　サトラリズマブを関節リウマチ患者[注2)]に反復皮下投与した際の血清中IL-6濃度推移

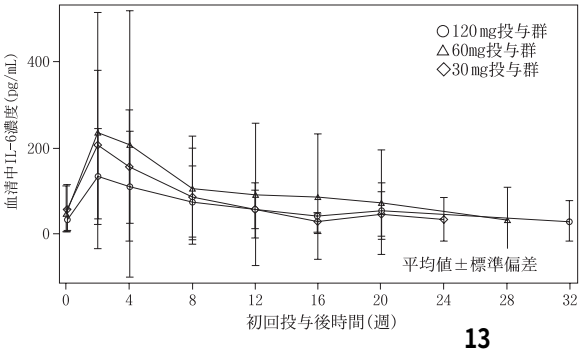
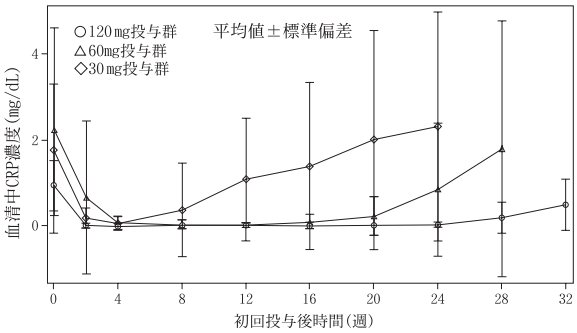


図5　サトラリズマブを関節リウマチ患者[注2)]に反復皮下投与した際の血清中CRP濃度推移



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相二重盲検並行群間比較試験（併用試験、SA-307JG試験）

12～74歳の視神経脊髄炎スペクトラム障害患者（39.4～140.4kg）を対象に、経口副腎皮質ステロイド（15mg/日以下、プレドニゾロン換算）及び/又は免疫抑制剤［アザチオプリン（3mg/kg/日以下）又はミコフェノール酸モフェチル（3000mg/日以下）］投与下で、サトラリズマブ120mg又はプラセボを0週、2週、4週、以降は4週間隔で皮下投与する二重盲検比較試験を実施した。二重盲検期間は再発（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）が26件集まるまでの期間であった。成績は以下のとおりであった。

・初回再発までの期間

初回再発までの期間に関する主な結果は表1、図1及び図2のとおりであった（83例、うち日本人21例）。本剤群のプラセボ群に対する初回再発までの期間のハザード比は0.38であった（P=0.0184、層別ログランク検定）。抗AQP4抗体陽性集団における本剤群のプラセボ群に対する初回再発までの期間のハザード比は0.21であった[10)]。

表1　初回再発[注)]までの期間に関する主な結果（SA-307JG試験）

	サトラリズマブ群	プラセボ群
全体集団（主要評価項目対象集団）		
例数	41例 （日本人11例）	42例 （日本人10例）
リスク減少率	62%（ハザード比：0.38、 95%信頼区間：0.16-0.88、P値：0.0184）	
抗AQP4抗体陽性集団		
例数	27例 （日本人10例）	28例 （日本人9例）
リスク減少率	79%（ハザード比：0.21、 95%信頼区間：0.06-0.75）	
抗AQP4抗体陰性集団		
例数	14例 （日本人1例）	14例 （日本人1例）
リスク減少率	34%（ハザード比：0.66、 95%信頼区間：0.20-2.23）	

注）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

図1　初回再発までの期間（SA-307JG試験、全体集団）

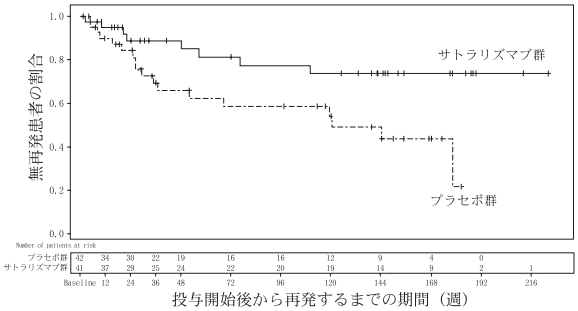
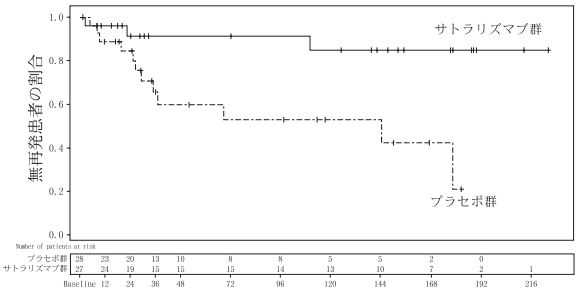


図2　初回再発までの期間（SA-307JG試験、抗AQP4抗体陽性集団）



二重盲検期間中において、本剤を投与された41例中17例（41.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、注射に伴う反応5例（12.2%）、白血球減少症5例（12.2%）、リンパ球減少症3例（7.3%）であった[11)]。

17.1.2 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）

18～74歳の視神経脊髄炎スペクトラム障害患者（42.1～151.0kg）を対象に、サトラリズマブ120mg又はプラセボを単剤で0週、2週、4週、以降は4週間隔で皮下投与する二重盲検比較試験を実施した。二重盲検期間は最終症例がランダム化されてから1.5年後までであった。成績は以下のとおりであった。

・初回再発までの期間

初回再発までの期間に関する結果は表2、図3及び図4のとおりであった。本剤群のプラセボ群に対する初回再発までの期間のハザード比は0.45であった（P=0.0184、層別ログランク検定）。抗AQP4抗体陽性集団における本剤群のプラセボ群に対する初回再発までの期間のハザード比は0.26であった[12)]。

表2　初回再発[注)]までの期間に関する主な結果（SA-309JG試験）

	サトラリズマブ群	プラセボ群
全体集団（主要評価項目対象集団）		
例数	63例	32例
リスク減少率	55%（ハザード比：0.45、 95%信頼区間：0.23-0.89、P値：0.0184）	
抗AQP4抗体陽性集団		
例数	41例	23例
リスク減少率	74%（ハザード比：0.26、 95%信頼区間：0.11-0.63）	
抗AQP4抗体陰性集団		
例数	22例	9例
リスク減少率	—（ハザード比：1.19、 95%信頼区間：0.30-4.78）	

図3　初回再発までの期間（SA-309JG試験、全体集団）

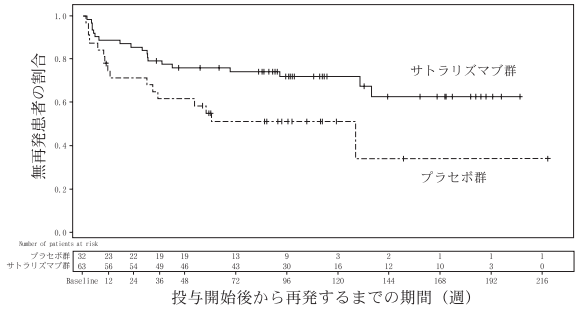
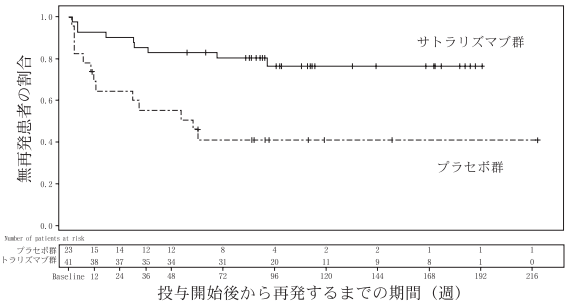


図4　初回再発までの期間（SA-309JG試験、抗AQP4抗体陽性集団）



二重盲検期間中において、本剤を投与された63例中22例（34.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、注射に伴う反応6例（9.5%）、下痢4例（6.3%）であった[13)]。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

サトラリズマブはヒトIL-6レセプターに対しpH依存的な結合親和性を示すヒト化モノクローナル抗体である。サトラリズマブは*in vitro*において、膜結合型及び可溶性IL-6レセプターに結合してそれらを介したIL-6の生物活性の発現を抑制した[14)-16)]。また、サトラリズマブはカニクイザルに投与されたサルIL-6の活性発現を抑制した[17)]。

18.2 プラズマブラストのイムノグロブリンG1産生に対する抑制作用

サトラリズマブは*in vitro*において、健康成人末梢血から分離されたプラズマブラストの、IL-6によるイムノグロブリンG1産生を抑制した[18)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：サトラリズマブ（遺伝子組換え）
（Satralizumab（Genetical Recombination））（JAN）
分子式：$C_{6340}H_{9776}N_{1684}O_{2022}S_{46}$
分子量：約146,000
構造式：アミノ酸残基214個のL鎖2本とアミノ酸残基443個のH鎖2本からなる糖タンパク質

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

23．主要文献

1）免疫原性（2020年6月29日承認、CTD2.7.2.2.4）
2）Rivory LP, et al. Br J Cancer. 2002;87:277-80.
3）Warren GW, et al. J Interferon Cytokine Res. 2001;21:821-6.
4）薬物動態（2020年6月29日承認、CTD2.7.2.2.2.1.1）
5）薬物動態（2020年6月29日承認、CTD2.7.2.2.3.1.1）
6）薬物動態（2020年6月29日承認、CTD2.7.2.2.4.1.1）
7）薬物動態（2020年6月29日承認、CTD2.7.2.3.2.3）
8）吸収・分布・代謝・排泄（2020年6月29日承認、CTD2.7.2.3.1.2）
9）薬力学（2020年6月29日承認、CTD2.7.2.2.3.1.2）
10）国際共同第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験<SA-307JG試験>（2020年6月29日承認、CTD2.5.4.4.1及び表2.7.3.8-4）
11）副作用の集計<SA-307JG試験、二重盲検期間>（2020年6月29日承認、CTD表2.7.6.2-12）
12）海外第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験<SA-309JG試験>（2020年6月29日承認、CTD2.5.4.4.1）
13）副作用の集計<SA-309JG試験、二重盲検期間>（2020年6月29日承認、CTD表2.7.6.2-16）
14）ヒト及びカニクイザルの膜結合型IL-6Rに対する結合活性（2020年6月29日承認、CTD2.6.2.2.1）
15）ヒト及びカニクイザルの可溶性IL-6Rに対する結合活性（2020年6月29日承認、CTD2.6.2.2.2）
16）膜結合型及び可溶性IL-6Rを介したIL-6活性発現に対する抑制作用（2020年6月29日承認、CTD2.6.2.2.6）
17）カニクイザルにおけるIL-6活性の抑制作用（2020年6月29日承認、CTD2.6.2.2.11）
18）IL-6によるヒトプラズマブラストのIgG1産生に対する抑制作用（2020年6月29日承認、CTD2.6.2.2.8）

24．文献請求先及び問い合わせ先

中外製薬株式会社　メディカルインフォメーション部
〒103-8324　東京都中央区日本橋室町2-1-1
電話：0120-189706
Fax：0120-189705
https://www.chugai-pharm.co.jp/

＊25．保険給付上の注意

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）に基づき、2021年8月末日までは、投薬は1回14日分を限度とされています。

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

CHUGAI
中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1
Roche ロシュ グループ

Ⓡ 登録商標

ユプリズナ点滴静注 100mg

製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.8 添付文書（案）

添付文書（案）は審査段階のものであるため、
最新の添付文書を参照すること（情報公表時に追記）

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧 3
1.8　添付文書（案） 4
1.8.1　効能又は効果（案）及びその設定根拠 4
1.8.1.1　効能又は効果（案） 4
1.8.1.2　設定根拠 4
1.8.1.2.1　作用機序 4
1.8.1.2.2　臨床成績 4
1.8.1.3　効能又は効果（案）に関するまとめ 11
1.8.2　用法及び用量（案）及びその設定根拠 13
1.8.2.1　用法及び用量（案） 13
1.8.2.2　用法及び用量の設定根拠 13
1.8.2.2.1　用量の妥当性 13
1.8.2.2.2　投与間隔の妥当性 14
1.8.2.3　用法及び用量（案）のまとめ 15
1.8.3　使用上の注意の設定根拠 17
1.8.3.1　警告 17
1.8.3.2　効能又は効果に関連する注意（案）及びその設定根拠 17
1.8.3.3　用法及び用量に関連する注意（案）及びその設定根拠 18
1.8.3.4　重要な基本的注意（案）及びその設定根拠 18
1.8.3.5　特定の背景を有する患者に関する注意（案）及びその設定根拠 19
1.8.3.5.1　合併症・既往歴のある患者 19
1.8.3.5.2　生殖能を有する者 20
1.8.3.5.3　妊婦 20
1.8.3.5.4　授乳婦 21
1.8.3.5.5　小児 21
1.8.3.6　相互作用（案）及びその設定根拠 21
1.8.3.7　副作用（案）及びその設定根拠 22
1.8.3.8　適用上の注意（案）及びその設定根拠 24
1.8.4　参考文献 26
1.8.5　添付文書（案） 27

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
AC	Adjudication Committee	判定委員会
ADCC	antibody-dependent cellular cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
AESI	adverse events of special interest	注目すべき有害事象
AQP4-IgG	autoantibodies against aquaporin-4	抗アクアポリン 4 抗体
$AUC_{0\text{-}14d}$	area under the concentration-time curve from Time 0 to 14 days postdose	0 時間から投与後 14 日までの血清中濃度-時間曲線下面積
CI	confidence interval	信頼区間
CL	systemic clearance	全身クリアランス
EDSS	(Kurtzke) Expanded Disability Status Scale	（Kurtzke）総合障害度評価尺度
E-R	exposure-response	曝露-反応
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
ITT	Intent-To-Treat	－
IV	intravenous(ly)	静脈内（投与）
mAb	monoclonal antibody	モノクローナル抗体
NMO	neuromyelitis optica	視神経脊髄炎
NMOSD	neuromyelitis optica spectrum disorder	視神経脊髄炎関連疾患
OLP	Open-Label Period	非盲検期間
PD	pharmacodynamic	薬力学
PK	pharmacokinetic	薬物動態
PML	progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
PT	preferred term	基本語
RCP	Randomized-Controlled Period	無作為化比較期間
SOC	system organ class	器官別大分類
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象
TESAE	treatment-emergent serious adverse event	治験薬投与下で発現した重篤な有害事象

1.8　添付文書（案）

1.8.1　効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1　効能又は効果（案）

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

1.8.1.2　設定根拠

1.8.1.2.1　作用機序

Inebilizumab は，親和性を最適化したヒト化脱フコシル化免疫グロブリン G1 カッパ（IgG1κ）モノクローナル抗体（mAb）であり，B 細胞特異的表面抗原である CD19 に結合し，形質芽細胞や一部の形質細胞を含む B 細胞を減少させる．また，Inebilizumab は，均一に脱フコシル化された抗体を産生するフコシル基転移酵素欠損チャイニーズハムスター卵巣細胞株（BioWa Potelligent® Technology）を用いて，mAb 16C4 を発現させることにより糖鎖部分を改変した抗体である．すなわち，mAb の Fc 領域からフコースを除去することにより，活性化 Fc ガンマ受容体 IIIA に対する親和性が約 10 倍に増大し，抗体依存性細胞傷害（ADCC）機序を介した NK 細胞による B 細胞の減少を著しく向上させる．このことから，Inebilizumab の抗原結合特性（結合性の増加，インターナリゼーションの低下及び解離速度の低下）は ADCC に適切であると考える．Inebilizumab は，2 つの軽鎖（L 鎖）及び 2 つの重鎖（H 鎖）からなり，分子量は約 149 kDa である．また，補体依存性細胞傷害活性を示さない．

1.8.1.2.2　臨床成績

米国における効能又は効果は，“the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) in adult patients who are anti-aquaporin-4 (AQP4) antibody positive”である．

上記の効能又は効果は，試験 1155 の結果に基づいて設定されているものであり，試験 1155 で得られた有効性及び安全性の結果は，1.8.1.2.2.1 及び 1.8.1.2.2.2 にそれぞれ記載する．

なお，試験 1155 は，血清抗アクアポリン 4 抗体（AQP4-IgG）陽性及び陰性の視神経脊髄炎関連疾患（NMOSD）成人患者において，Inebilizumab の静脈内投与の有効性及び安全性を評価する多施設，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，国際共同治験（非盲検延長期間を伴う）である．試験概要を第 2.7.6.3 項に，試験のデザインは第 2.5.1.5 項に記載した．

1.8.1.2.2.1　有効性

NMOSD は再発を繰り返し，障害度は再発ごとに段階的に悪化する疾患である．再発時の重症度は多発性硬化症と比較して重度であることが多く，単回の発作で失明や車椅子生活に至る

こともあるため，適切な治療により再発を防ぐことが重要である．

試験 1155 においても，Day 197 までに発症した NMOSD 発作と判定された事象についての Day 1 から発症までの期間（日数）を主要評価項目に設定した．なお，再発については，客観的な評価とするため，判定委員会（AC）にて NMOSD の発作の判定を行った．

試験 1155 の結果，無作為化比較期間（RCP）中の，プラセボ群と比較した本剤群における AC で判定された発作のハザード比は，表 1.8.1.2－1，図 1.8.1.2－1 及び図 1.8.1.2－2 に示すとおり，血清 AQP4-IgG 陽性集団では 0.227（95%信頼区間［CI］: 0.1214, 0.4232），intent-to-treat（ITT）集団では 0.272（95%CI: 0.1496, 0.4691）であり，各集団の p 値は 0.0001 未満であった．血清 AQP4-IgG 陽性集団及び ITT 集団のいずれにおいても，本剤群は，プラセボ群と比較して，AC で判定された NMOSD 発作のリスクを統計学的に有意に低下させた．このことから，血清 AQP4-IgG 陽性集団だけではなく ITT 集団でも，本剤の投与により NMOSD の再発を抑制することが示された．

試験 1155 の非盲検期間（OLP）は継続中であり，216 名の被験者が OLP 及び全体に組み入れられ，225 名の被験者が Inebilizumab 投与を 1 回以上受けた．Inebilizumab の総曝露人年は全体集団では 476.27 年であった．

RCP 及び OLP を通して，Inebilizumab を投与された被験者における，AC で判定された NMOSD 発作の年間発生率は 0.113 であった（表 1.8.1.2－2）．血清 AQP4-IgG 陽性被験者における年間発生率は 0.118 であった．

表 1.8.1.2－1　AC で判定された発作までの期間の主要解析（RCP，ITT 集団）（試験 1155）

	AQP4-IgG sero+ N = 213		AQP4-IgG sero- N = 17		Total N = 230	
	Placebo N = 52	Inebilizumab N = 161	Placebo N = 4	Inebilizumab N = 13	Placebo N = 56	Inebilizumab N = 174
Number of subjects with an attack	22 (42.3%)	18 (11.2%)	0	3 (23.1%)	22 (39.3%)	21 (12.1%)
Number of censored subjects	30 (57.7%)	143 (88.8%)	4 (100%)	10 (76.9%)	34 (60.7%)	153 (87.9%)
Hazard ratio [a]		0.227		NA		0.272
95% CI [a]		(0.1214 , 0.4232)		(NA , NA)		(0.1496 , 0.4961)
p-value [a]		< 0.0001		0.9977		< 0.0001

AQP4-IgG = autoantibodies against aquaporin-4; CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; N = number of subjects; NA = not applicable; sero- = seronegative; sero+ = seropositive.
a　Cox 回帰法に基づき，プラセボを基準群とする．
Source: 表 2.7.3-9, Module 2.7.3.

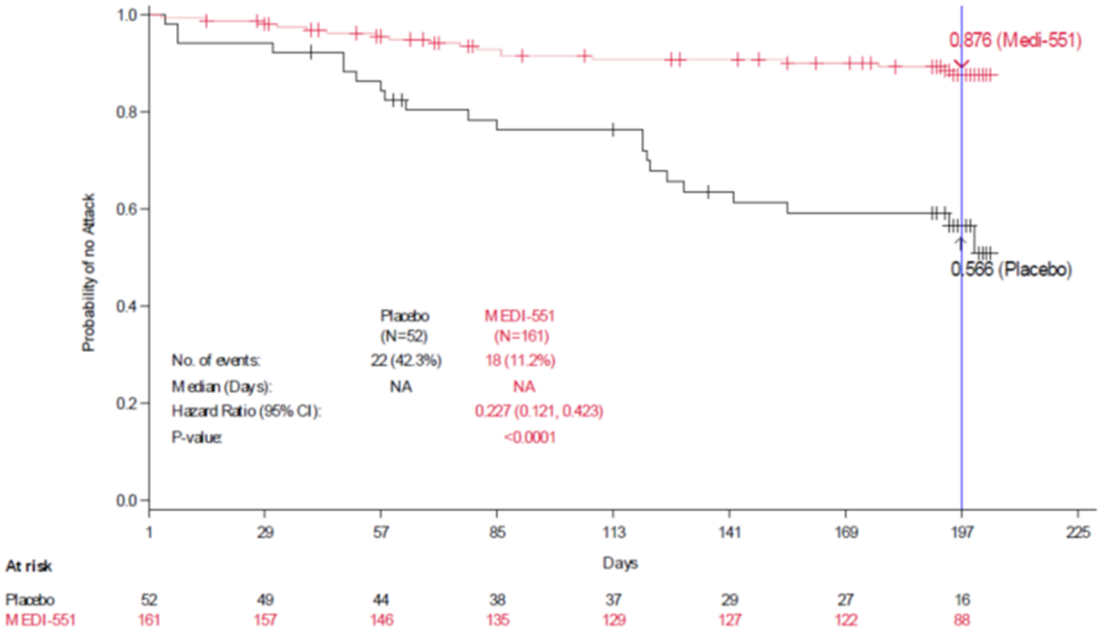


図 1.8.1.2－1　AC で判定された発作までの期間の Kaplan Meier プロット
（RCP，血清 AQP4-IgG 陽性 ITT 集団）（試験 1155）

AQP4-IgG = autoantibodies against aquaporin-4; CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; MEDI-551 = inebilizumab; N = number of subjects; NA = not applicable.
Source：図 2.7.3-2, Module 2.7.3.

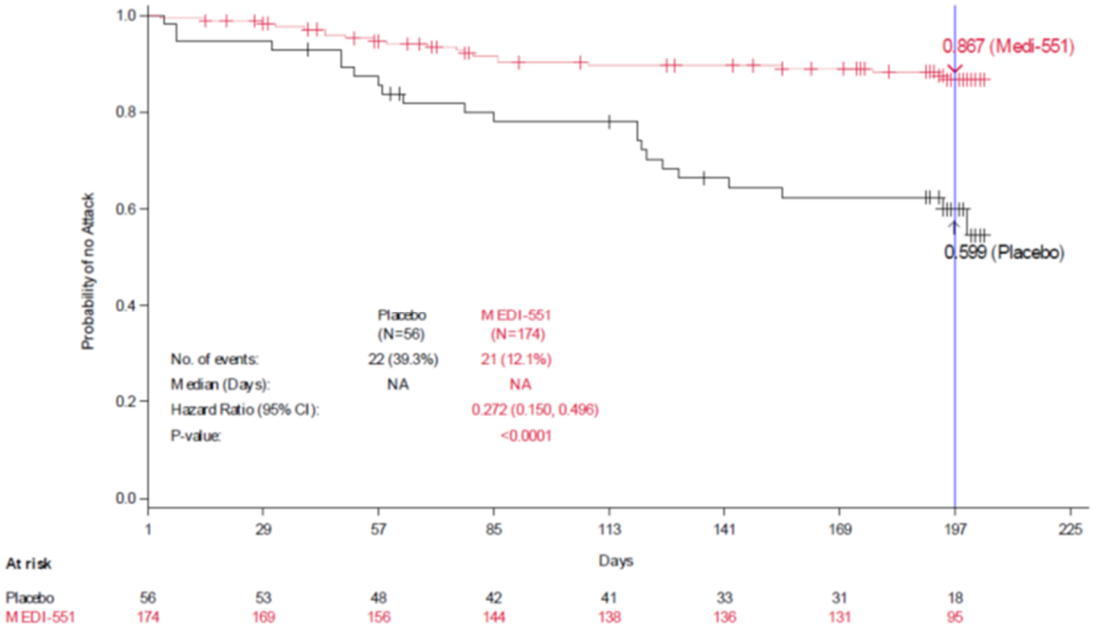


図 1.8.1.2－2　AC で判定された発作までの期間の Kaplan Meier プロット
（RCP，ITT 集団）（試験 1155）

CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; MEDI-551 = inebilizumab; N = number of subjects; NA = not applicable.
Source：図 2.7.3-3, Module 2.7.3.

表 1.8.1.2－2　AC で判定された NMOSD 発作の年間発生率
（Inebilizumab 投与集団）（試験 1155）
（2019 年 6 月 6 日カットオフ）

	AQP4-IgG sero+ N = 208	AQP4-IgG sero- N = 17	Total N = 225
Number of AC-determined attack	51	3	54
Total person-year[a]	432.958	43.31	476.268
Annualized attack rate[b]	0.118	0.069	0.113

AC = Adjudication Committee; AQP4-IgG = autoantibodies against aquaporin-4; N = number of subjects; NMOSD = neuromyelitis optica spectrum disorders; sero- = seronegative; sero+ = seropositive; SFP = safety follow-up period.
a　総人年は，各被験者の人年の合計として算出する．各被験者の人年は，（SFP 前最終日-Inebilizumab 初回投与日+1）/365.25 と定義する．
b　年間発生率は，AC で判定された発作の総数を総人年で除したものと定義する．
Source: Table 2.7.3－28, M2.7.3.5.4.1.

一方，日本人集団における AC で判定された NMOSD 発作は，表 1.8.1.2－3 に示すとおり，血清 AQP4-IgG 陽性集団のプラセボ群の 1 名中 1 名（100%），本剤群の 6 名中 2 名（33.3%）に認められ，ITT 集団全体では，プラセボ群の 1 名中 1 名（100%），本剤群の 7 名中 3 名（42.9%）に認められた．いずれの集団においても，本剤群は，プラセボ群と比較して，AC で判定された NMOSD 発作の発現率は低かった．

また，アジア人集団において，血清 AQP4-IgG 陽性集団及び ITT 集団全体のいずれにおいて，表 1.8.1.2－4 に示すとおり，本剤群では，プラセボ群と比較して，AC で判定された NMOSD 発作のリスクを低下させた．RCP 中の，プラセボ群と比較した本剤群の AC で判定された発作のハザード比は，血清 AQP4-IgG 陽性集団では 0.198（95%CI: 0.0603, 0.6530），ITT 集団では 0.202（95%CI: 0.0613, 0.6629）であった．本剤群では，NMOSD 発作は血清 AQP4-IgG 陽性集団で 80.2%，ITT 集団全体で 79.8%減少した．

以上のことから，全体集団とアジア人では，AC で判定された NMOSD 発作のリスクを同程度軽減した．日本人は少数例であるものの，ITT 集団の本剤群では，7 名中 4 名（57.1%）に AC で判定された NMOSD 発作は発現しなかった．また，主要有効性評価項目のサブグループ解析（第 2.7.3.3.3 項）の結果，日本と日本以外の地域や人種に関するサブグループにおいて，治療効果の差は認められず，AC で判定された NMOSD 発作の減少に対する Inebilizumab の一貫したベネフィットが示された．

表 1.8.1.2－3　AC で判定された発作までの期間の主要解析（RCP，ITT 集団）（試験 1155）（日本人）

	AQP4-IgG sero+ N = 7		AQP4-IgG sero- N = 1		Total N = 8	
	Placebo N = 1	MEDI551 N = 6	Placebo N = 0	MEDI551 N = 1	Placebo N = 1	MEDI551 N = 7
Number of subjects with an attack	1 (100%)	2 (33.3%)	0	1 (100%)	1 (100%)	3 (42.9%)
Number of censored subjects	0	4 (66.7%)	0	0	0	4 (57.1%)
Hazard ratio[b]		<0.001		NA		<0.001
95% CI[b]		(NA , NA)		(NA , NA)		(NA , NA)

AQP4-IgG = autoantibodies against aquaporin-4; CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; N = number of subjects; NA = not applicable; sero- = seronegative; sero+ = seropositive: MEDI551 = Inebilizumab.

b　Cox 回帰法に基づき，プラセボを基準群とする．

Source: 表 2.7.3-13, Module 2.7.3.

表 1.8.1.2－4　AC で判定された発作までの期間の主要解析（RCP，ITT 集団）（試験 1155）（アジア人）

	AQP4-IgG sero+ N = 45		AQP4-IgG sero- N = 2		Total N = 47	
	Placebo N = 8	MEDI551 N = 37	Placebo N = 0	MEDI551 N = 2	Placebo N = 8	MEDI551 N = 39
Number of subjects with an attack	5 (62.5%)	6 (16.2%)	0	1 (50.0%)	5 (62.5%)	7 (17.9%)
Number of censored subjects	3 (37.5%)	31 (83.8%)	0	1 (50.0%)	3 (37.5%)	32 (82.1%)
Hazard ratio[b]		0.198		NA		0.202
95% CI[b]		(0.0603 , 0.6530)		(NA , NA)		(0.0613 , 0.6629)

AQP4-IgG = autoantibodies against aquaporin-4; CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; N = number of subjects; NA = not applicable; sero- = seronegative; sero+ = seropositive; MEDI551 = Inebilizumab.

b　Cox 回帰法に基づき，プラセボを基準群とする．

Source: 表 2.7.3-11, Module 2.7.3.

また，NMOSD は，再発すると長期予後が悪化するため，適切な治療により再発を予防することが重要である．再発により後遺症を遺すことが多く，身体的障害を生じる．身体障害の程度を評価するにあたっては，障害レベルの適切な尺度として，Kurtzke 総合障害度スケール（Expanded Disability Status Scale of Kurtzke, EDSS）が広く用いられている．試験 1155 では，主要な副次的評価項目として，EDSS を設定した．RCP 中の最終来院における EDSS のベースラインからの悪化は，血清 AQP4-IgG 陽性被験者（オッズ比 0.371［95% CI: 0.1807, 0.7633］; p = 0.0070）及び ITT 集団（オッズ比 0.370［95% CI: 0.1850, 0.7389］; p = 0.0049）において，プラセボ群と比較して本剤群で統計学的に有意に低かったことから, 本剤は身体的障害の進行を抑制することが示された.

一方で，日本人集団におけるベースラインから RCP の最終来院までの EDSS の悪化の比率は，血清 AQP4-IgG 陽性被験者では，プラセボ群 0%（0/1 名），本剤群は 16.7%（1/6 名）であった．ITT 集団ではプラセボ群 0%（0/1 名），本剤群は 14.3%（1/7 名）と同様の結果が得られた.

また，アジア人集団におけるベースラインから RCP の最終来院までの EDSS の悪化の比率は，血清 AQP4-IgG 陽性被験者においては，本剤群はプラセボ群より低かった．プラセボ群と比較した本剤群のオッズ比は 0.583（95% CI: 0.0938，3.6306）であった．ITT 集団でも同様の結果が得られた.

ITT 集団の本剤群における全体, 日本人, アジア人の EDSS の悪化の比率は, それぞれ 15.5%, 14.3%，15.4%と同程度であった.

上記のことから，主要評価項目と同様に日本人の被験者数は限られているものの，NMOSD 患者における障害レベルの適切な尺度である EDSS に関して，日本人の ITT 集団の本剤群では，全体集団及びアジア人と同程度の悪化抑制が認められた.

1.8.1.2.2.2　安全性

試験 1155 では，RCP において 230 名の被験者（本剤群 174 名，プラセボ群 56 名）が治験薬の投与を受けた．RCP 及び非盲検期間（OLP）を通して，225 名の被験者が 1 回以上の Inebilizumab 投与を受けた（データカットオフ日：2018 年 10 月 26 日）.

RCP では，本剤群において基本語（PT）別で最も多く認められた治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は，尿路感染（11.5%），関節痛（9.8%），注入に伴う反応（9.2%）であった．プラセボ群において最も多く認められた TEAE は, 注入に伴う反応（10.7%）, 上咽頭炎（10.7%），尿路感染（8.9%），うつ病（8.9%），そう痒症（8.9%）であった.

血清 AQP4-IgG 陽性集団及び As-treated（いずれかの治験薬投与を受けた）集団において同様の TEAE プロファイルが認められた．重要な所見は以下のとおりである.

(1) 関節痛の発現割合は，RCP において，本剤群ではプラセボ群よりも数値的に高かった（本剤群 9.8%対プラセボ群 3.6%）．関節痛の発現割合は，OLP では RCP よりも低かった（Inebilizumab/Inebilizumab 群 4.3%，プラセボ/Inebilizumab 群 5.9%）．本剤群において関節痛の発現割合を高める可能性のある生物学的機序は存在しない．
(2) Inebilizumab は，プラセボと比較して，注入に伴う反応は同程度であった（RCP において本剤群 9.2% 対 プラセボ群 10.7%）．
(3) 器官別大分類（SOC）「感染症および寄生虫症」に属する TEAE が認められた被験者の割合は，RCP において両群間で同程度であった（本剤群 37.9% 対 プラセボ群 41.1%）．重篤な感染症は，プラセボ群で 2 名（3.6%），本剤群で 3 名（1.7%）に認められた．
(4) リンパ球減少症は，Inebilizumab の作用機序と一致するもので，本剤群において低い割合で認められた｛RCP において，本剤群 1.7% 対 プラセボ群 0%．Any Inebilizumab（RCP 又は OLP で Inebilizumab を 1 回以上投与された）集団では 1.3%｝．好中球減少症は，本剤群において低い割合で認められた（RCP において，本剤群 2.3% 対 プラセボ群 0%．Any Inebilizumab 集団では 2.2%）．他の B 細胞減少モノクローナル抗体についても好中球数の減少が報告されており，クラスエフェクトである可能性がある．（リツキサン注 10 mg/mL 添付文書; OCREVUS USA PI, 2017 参照）
(5) そう痒症は，本剤群よりもプラセボ群で多く認められた（RCP において，本剤群 0.6%対プラセボ群 8.9%．Any Inebilizumab 集団では 2.2%）．そう痒症は，AQP4-IgG 陽性被験者において NMOSD 発作と関連していることから（Netravathi et al, 2017），本剤群において疾患の活動性がより低いことを反映していると考えられる．
(6) 四肢痛は，本剤群において，プラセボ群よりも少なかった（RCP において，本剤群 0.6% 対 プラセボ群 7.1%．Any Inebilizumab 集団において 4.9%）．この差は，NMOSD 活動性がより低いことを反映していると考えられ，1155 CSR の第 11.4.3.2 項に要約した，数値評価スケールによって測定した下肢痛についてより良好な転帰が得られたという所見と一致している．
(7) 嘔吐は，本剤群において，プラセボ群よりも少なかった（RCP において，本剤群 0.6% 対 プラセボ群 7.1%．Any Inebilizumab 集団において 1.8%）．嘔吐は，嘔吐中枢に影響する NMOSD 発作の一部として生じる可能性があるため，本剤群におけるより低い嘔吐の発現割合は，同群における NMOSD 発作の発現割合がより低い結果であると考えられる．
(8) OLP における死亡 2 名のうち 1 名において，鑑別診断には進行性多巣性白質脳症（PML），急性散在性脳脊髄炎又は非定型 NMOSD 発作が含まれた．なお，本症例については確定診断に至らなかった．

以上のことから，注入に伴う反応の発現割合及び SOC「感染症および寄生虫症」に属する TEAE が認められた被験者の割合は本剤群とプラセボ群で同程度であったが，関節痛，リンパ球減少症においてはプラセボ群よりも本剤群で発現割合が高かった．リンパ球減少症の発現については，他の B 細胞減少モノクローナル抗体についてもリンパ球数の減少が報告されており，クラスエフェクトである可能性がある．

一方，試験 1155 において，全体集団とアジア人及び日本人集団との RCP における TEAE の比較は以下のとおりであった．

(1) 全体集団と同様にアジア人及び日本人においても，アナフィラキシー反応，過敏症，

PML 又は免疫複合体疾患の事象は認められなかった.

(2) 注入に伴う反応の発現割合は, RCP の本剤群において全体集団 9.2%, アジア人 10.3%, 日本人 14.3%であり，全体集団とアジア人及び日本人で同程度であった.

1) Any Inebilizumab 集団において，多く認められた注入に伴う反応症状は，アジア人及び日本人ともに頭痛であった［アジア人 4.3%，日本人 12.5%］.

2) 注入に伴う反応はすべて，グレード 1 又はグレード 2 であった．注入に伴う反応の治験薬投与下で発現した重篤な有害事象（TESAE）は認められなかった.

(3) 感染症が認められた被験者の割合は，RCP の本剤群において全体集団 37.9%，アジア人 28.2%，日本人 28.6%であり，全体集団とアジア人及び日本人で同程度であった．重篤な感染症は，本剤群において全体集団 1.7%，アジア人 2.6%で報告された．日本人において，重篤な感染症は認められなかった．日和見感染が認められた被験者の割合は，本剤群において全体集団 2.9%，アジア人 5.1%であり，プラセボ群の発現割合を上回ることはなかった［プラセボ群：全体集団 10.7%，アジア人 12.5%］．日本人において，日和見感染は認められなかった.

(4) 肝機能異常の発現頻度は, RCP の本剤群において全体集団 4.6%, アジア人 5.1%であり，全体集団とアジア人は同程度であった．日本人の本剤群における発現は 14.3%であった．Any Inebilizumab 集団のうちアジア人 1 名（韓国）において，SOC「肝胆道系障害」のグレード 3 の TEAE が 2 件（急性胆管炎及び急性胆嚢炎）発現した．両事象ともに回復が確認され，治験薬との関連性なしと判断された.

(5) 血球減少症は，RCP の本剤群において全体集団 4.6%，アジア人 2.6%，日本人 14.3%に認められた．アジア人かつ日本人の 1 名に認められた事象はリンパ球減少症（グレード 2）であった.

試験 1155 は OLP を継続中であり，2019 年 6 月 6 日のデータカットオフ時点におけるアジア人及び日本人の安全性データを追加解析（Module 5.3.5.4-9）したところ，アジア人及び日本人において安全性上の新たな懸念は示されておらず，2018 年 10 月 26 日カットオフデータと同様，Inebilizumab の良好な安全性プロファイルが認められた.

1.8.1.3　効能又は効果（案）に関するまとめ

Inebilizumab は，B 細胞特異的表面抗原である CD19 に結合し，形質芽細胞や一部の形質細胞を含む B 細胞を減少させる作用を有する．試験 1155 において，Inebilizumab は，プラセボと比較して，NMOSD 発作のリスクを，血清 AQP4-IgG 陽性集団だけではなく ITT 集団でも統計学的に有意に低下させたことから, 血清 AQP4-IgG 陽性集団と ITT 集団のいずれにおいても NMOSD の再発を抑制することが示された.

また，主要な副次的評価項目の 1 つである，RCP 中の最終来院における EDSS のベースラインからの悪化についても，血清 AQP4-IgG 陽性被験者及び ITT 集団において，プラセボ群と

比較して本剤群で統計学的に有意に低かったことから，本剤は身体的障害の進行を抑制することが示された．

全体集団とアジア人の有効性について，おおむね同様の結果が得られた．日本人は少数であるものの，Inebilizumab 投与により，全体集団及びアジア人とおおむね同様に，発作リスクの低減，身体障害度の悪化抑制，長期的ベネフィットが示唆された．

RCP では，本剤群において PT 別で最も多く認められた TEAE は，尿路感染，関節痛，注入に伴う反応であり，プラセボ群において最も多く認められた TEAE は，注入に伴う反応，上咽頭炎，尿路感染，うつ病，そう痒症であった．また，RCP 及び OLP 共に，Inebilizumab の投与を受けた被験者において，PT 別で最も多い TEAE は，尿路感染，上咽頭炎，注入に伴う反応及び関節痛であった．

全体として，RCP 及び OLP において認められた全体集団，アジア人及び日本人の安全性プロファイルは同様であった．特定されたリスク及び潜在的リスクは，B 細胞減少薬の予想される効果と一致しており，添付文書によって提供する情報及び標準的な医薬品安全性監視の実践によって管理できると考えられる．

以上のことから，米国における効能又は効果も踏まえ，本剤の効能又は効果（案）を 1.8.1.1 のとおり「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」とした．

1.8.2　用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.1　用法及び用量（案）

6.　用法及び用量 通常、成人には、イネビリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 300mg を初回、2 週後に点滴静注し、その後、初回投与から 6 カ月後に、以降 6 カ月に 1 回の間隔で点滴静注する。

1.8.2.2　用法及び用量の設定根拠

1.8.2.1 に記載した用法・用量は，以下の 1.8.2.2.1 及び 1.8.2.2.2 に基づき，設定した．

1.8.2.2.1　用量の妥当性

薬物動態（PK）曝露量と，主要有効性評価項目の関係を評価するため，試験 1155，試験 CP200 及び試験 1102 のデータを用いた母集団薬物動態解析から試験 1155 における NMOSD 患者の個別曝露量を推定し，曝露-反応（E-R）解析を行った．Day 1 投与後の 0 時間から 14 日までの血清中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}14d}$）を指標とした，プラセボ投与の被験者及び $AUC_{0\text{-}14d}$ が 3 分位で層別（Tertile 1：低，Tertile 2：中，Tertile 3：高）された Inebilizumab 投与の被験者における，試験 1155 における主要評価項目である NMOSD 発作についての Kaplan-Meier プロットを図 1.8.2.2－1 に示す．Tertile 1，Tertile 2 及び Tertile 3 のいずれの層においても高い有効性が認められ，Inebilizumab の用量 300 mg は有効性が頭打ちになる域に達していることが示唆された．

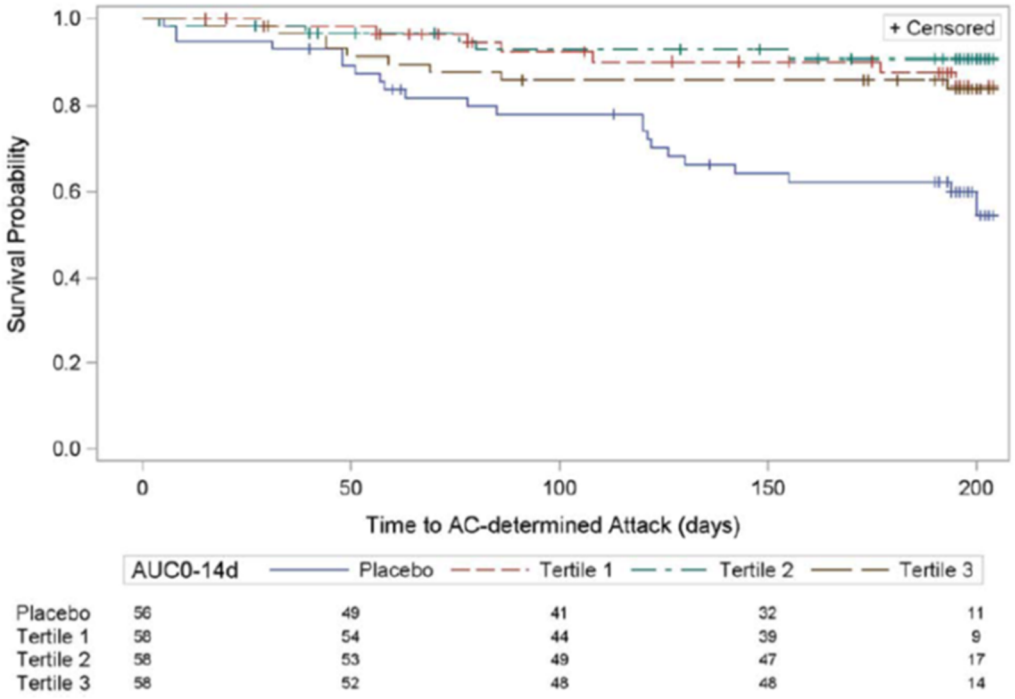


図 1.8.2.2－1　$AUC_{0\text{-}14d}$ が低，中及び高の被験者における RCP 中の AC 判定 NMOSD 発作までの時間についての Kaplan-Meier（生存）プロット

AC = Adjudication Committee; $AUC_{0\ 14d}$ = area under the concentration-time curve from Time 0 to 14 days postdose; NMOSD = neuromyelitis optica spectrum disorder; RCP = randomized, controlled period; Tertile 1 = 300 mg inebilizumab-treated subjects with low $AUC_{0\text{-}14d}$; Tertile 2 = 300 mg inebilizumab-treated subjects with medium $AUC_{0\text{-}14d}$; Tertile 3 = 300 mg inebilizumab-treated subjects with high $AUC_{0\text{-}14d}$
凡例の下の数字は，X 軸の AC 判定発作までの時間におけるプラセボ，三分位 1，三分位 2 及び三分位 3 に相当する被験者の数を示す．ハザード比及び 95%信頼区間は，$AUC_{0\text{-}14d}$ の三分位 1 で 0.289（0.123～0.679），$AUC_{0\text{-}14d}$ の三分位 2 で 0.189（0.072～0.501），及び $AUC_{0\text{-}14d}$ の三分位 3 で 0.341（0.157～0.741）であった．
Source: 図 2.7.2.3-11, Module 2.7.2.

上記のとおり，Inebilizumab に対する PK 曝露量（$AUC_{0\text{-}14d}$）と，主要有効性評価項目の間には，明らかな関係は認められなかった．プラセボ群に対する本剤群の AC 判定 NMOSD 発作のハザード比は全身クリアランス（CL）が緩慢，中間，及び急速である被験者で同様であった．これらの E-R 解析の結果から，Inebilizumab 300 mg の投与により NMOSD 治療の有効性が頭打ちになる域に達していることが確証されたため，Inebilizumab の固定用量 300 mg が NMOSD 治療に適切な用量であると考えられる．

1.8.2.2.2　投与間隔の妥当性

Inebilizumab の投与を Day 1 及び Day 15 に実施することの妥当性について，以下に示す．

試験 1155 において，Inebilizumab を Day 1 及び Day 15 に静脈内（IV）投与した時の日本人及び外国人の CD20 陽性 B 細胞の推移を図 1.8.2.2－2 に示した．Inebilizumab は CD19 に基づく検出法を妨害するため，B 細胞に対する Inebilizumab の薬力学（PD）作用は CD20 陽性 B 細

胞数を測定することで定量した．CD20 陽性 B 細胞の推移はばらつきが大きいものの，Day1 の Inebilizumab 投与後，急速に減少し，日本人及び外国人の推移は重複した．日本人の CD20 陽性 B 細胞はベースラインの値に比べて大部分が 10%未満の推移を示し，Day1 及び Day15 に IV 投与することで，CD20 陽性 B 細胞がほぼ枯渇していることが示された．このことから，Inebilizumab の投与を Day1 及び Day15 とすることが妥当と考えられる．

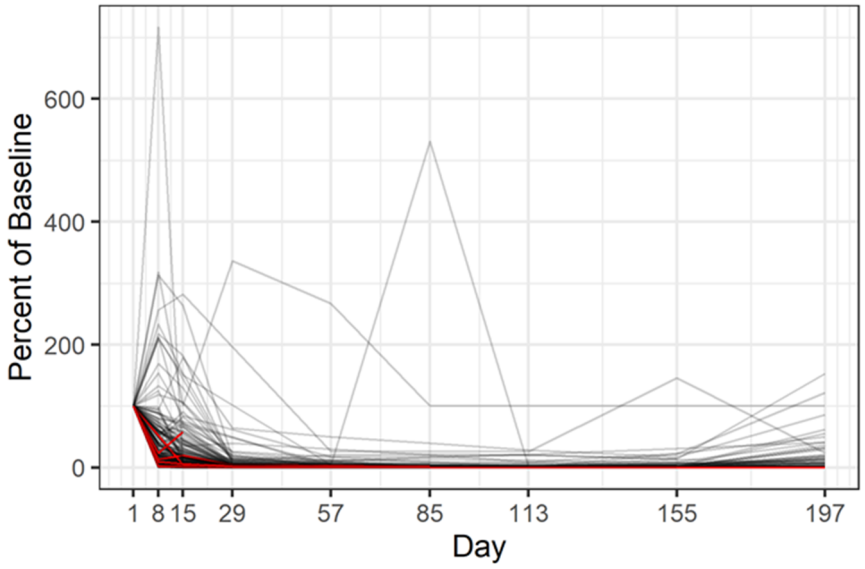


図 1.8.2.2－2　Day1 及び Day15 に Inebilizumab を IV 投与した時の個別 CD20 陽性 B 細胞のベースラインに対する割合の推移

赤線：日本人，黒線：外国人
Source: 図 2.7.2.3-4, Module 2.7.2.

次に，Day1 及び Day15 の投与以降，6 ヶ月間隔で投与することの妥当性について，以下に示す．

図 1.8.2.2－2 に示すように，Inebilizumab の投与によりほぼ CD20 陽性 B 細胞を枯渇させているものの，Week 28（Day 197）において若干の被験者に CD20 陽性 B 細胞の上昇が認められた．Inebilizumab の投与により CD20 陽性 B 細胞を枯渇させることで，発作及び疾患進行の遅延又は予防効果が得られるため，より多くの被験者において CD20 陽性 B 細胞の枯渇を持続するためには 6 ヶ月後に再度 Inebilizumab を投与する必要があると考えられた．このことから，Day 1 及び Day 15 の投与以降，6 ヶ月間隔で投与することが妥当と考えられる．

1.8.2.3　用法及び用量（案）のまとめ

主要有効性評価項目の E-R 解析の結果より，Inebilizumab の固定用量 300 mg が NMOSD 治療に適切な用量であることが示された．また，試験 1155 において，Inebilizumab を Day 1 及び

Day 15 に IV 投与した時の日本人及び外国人の CD20 陽性 B 細胞の推移を確認したところ，Inebilizumab の IV 投与により，末梢 B 細胞が急速かつ持続的に減少し，被験者の 94%で基準値下限未満が 28 週間にわたり維持されることが確認された．このことから，Day 1 及び Day 15 に IV 投与することで，CD20 陽性 B 細胞がほぼ枯渇していることが示された．さらに，Day 1 及び Day 15 の投与後，ほぼ CD20 陽性 B 細胞を枯渇させているものの，Week 28（Day 197）において若干の被験者に CD20 陽性 B 細胞の上昇が認められたことから，より多くの被験者において CD20 陽性 B 細胞の枯渇を持続するためには 6 ヶ月後に再度 Inebilizumab を投与する必要があると考えられた．

上記のことから，1.8.2.1 に記載した用法・用量（案）は妥当であると考えられる．

なお，1.8.2.1 に記載した用法及び用量で実施した試験 1155 では，1.8.1.3 に示すとおり，効能及び効果（案）に記載した「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」に対する有効性が示され，同時に，安全性については予想される Inebilizumab のプロファイルと一致しており，添付文書によって提供する情報及び標準的な医薬品安全性監視の実践によって管理することで安全性上も問題がないと判断された．

これらのことから，本剤の用法及び用量（案）を 1.8.2.1 のとおり設定した．

1.8.3　使用上の注意の設定根拠

1.8.3.1　警告

1.1 本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験を持つ医師が使用すること。 1.2 本剤と同様な B 細胞減少作用を有する抗 CD20 モノクローナル抗体製剤を投与した B 型肝炎ウイルスキャリアの患者で、治療期間中又は治療終了後に、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全による死亡例が報告されている。[8.1、9.1.1 参照] 1.3 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。[8.2、8.3、9.1.2、11.1.2 参照]

【設定根拠】

1.1：本剤が適切に使用されるよう設定した.

1.2：本剤の投与により劇症肝炎又は肝炎の増悪，肝不全による死亡例は認められていないが，本剤と同様な B 細胞減少作用を有する抗 CD20 モノクローナル抗体製剤の投与時に劇症肝炎又は肝炎の増悪，肝不全による死亡例が報告されていることから，注意喚起のため設定した.

1.3：本剤投与により感染症等の副作用があらわれるおそれがあることから，他の抗体製剤における記載を参考に設定した.

1.8.3.2　効能又は効果に関連する注意（案）及びその設定根拠

5. 効能又は効果に関連する注意 5.1 本剤は、視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の患者に使用すること[注)]。 注）「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 参照］

【設定根拠】

5.1：試験 1155 における血清 AQP4-IgG 陰性被験者は 2006 年の視神経脊髄炎（NMO）診断基準（Wingerchuk et al, 2006）を，血清 AQP4-IgG 陽性被験者は 2015 年の NMOSD 診断基準（Wingerchuk et al, 2015）をそれぞれ満たしている．本邦の診療ガイドライン（多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017）において，NMOSD の診断にはこれらの診断基準を用いることが推奨されていることから，本ガイドラインを参考にす

るよう設定した.

5.2：本剤の抗 AQP4 抗体陰性患者における有効性を示すデータは限られており，本剤の投与を抗 AQP4 抗体陽性の患者に限定するため設定した.

1.8.3.3　用法及び用量に関連する注意（案）及びその設定根拠

7.　用法及び用量に関連する注意
7.1　Infusion reaction のリスクを低減し症状をコントロールするため、本剤投与の 30 分～1 時間前に抗ヒスタミン薬及び解熱鎮痛剤を経口投与にて、本剤投与の 30 分前に副腎皮質ホルモン剤を静脈内投与にて前投与し、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.1 参照]
7.2　本剤の血中濃度低下により再発のおそれがあるため、投与間隔を遵守すること。
7.3　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患者では、本剤の投与中止を検討すること。

【設定根拠】

7.1：本剤はタンパク製剤であるため，投与に伴って発現する infusion reaction を低減するための前投与を行うことを用法及び用量に関連する注意として設定した.

7.2：本剤の血中濃度低下による再発を防ぐため，定められた投与間隔を遵守することが適切であることから設定した.

7.3：本剤投与中に再発した患者は投与前の再発頻度や投与中の再発時期などを踏まえて，本剤の継続要否を検討する場合がある．本剤の効果が認められない場合は投与中止を考慮する必要があると考え設定した.

1.8.3.4　重要な基本的注意（案）及びその設定根拠

8.　重要な基本的注意
8.1　本剤と同様な B 細胞減少作用を有する抗 CD20 モノクローナル抗体製剤による B 型肝炎ウイルスの再活性化のリスクが報告されているため、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し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。[1.2、9.1.1 参照]
8.2　本剤投与により免疫グロブリン濃度の低下、並びに白血球、好中球及びリンパ球が減少し、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。[1.3、9.1.2、11.1.2、16.8.1 参照]
8.3　本剤投与により B 細胞数が減少し、本剤投与中止後も長期間にわたり B 細胞数の減少が持続する。本剤投与中止後においても、免疫抑制作用により細菌やウイルス等による

感染症が生じる又は悪化する可能性があるので、患者の状態を十分に観察すること。
［1.3、9.1.2、11.1.2、16.8.1 参照］

【設定根拠】

8.1：試験 1155 ではスクリーニング時に B 型肝炎ウイルス血清検査陽性であった患者が除外されており，本剤を投与された被験者で B 型肝炎ウイルスの再活性化は認められていないが，抗 CD20 モノクローナル抗体製剤による B 型肝炎ウイルスの再活性化のリスクが報告されていることから設定した.

8.2 : 本剤を用いた臨床試験において，好中球減少等が認められていることから，本剤の投与前及び継続した血液検査の実施に関する注意喚起として設定した.

8.3：本剤投与中止後においても，長期間にわたり B 細胞数の減少が持続し，免疫抑制作用による感染症が生じる又は悪化する可能性があるため，重要な基本的注意として設定した.

1.8.3.5　特定の背景を有する患者に関する注意（案）及びその設定根拠

1.8.3.5.1　合併症・既往歴のある患者

9.1　合併症・既往歴のある患者

9.1.1　活動性 B 型肝炎患者、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）

活動性 B 型肝炎患者では、肝炎の治療を優先すること。本剤の治療期間中及び治療終了後は、継続して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。抗 CD20 モノクローナル抗体製剤が投与された B 型肝炎ウイルスのキャリアの患者又は既往感染者において、B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。[1.2、8.1 参照]

9.1.2　感染症の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。[1.3、8.2、8.3、11.1.2 参照]

【設定根拠】

9.1.1：試験 1155 ではスクリーニング時に B 型肝炎ウイルス血清検査陽性であった患者が除外されており，本剤を投与された被験者で B 型肝炎ウイルスの再活性化は認められていないが，抗 CD20 モノクローナル抗体製剤が投与された B 型肝炎ウイルスのキャリアの患者において劇症肝炎又は肝炎の増悪，肝不全により死亡に至った症例が報告されていることから設定した.

9.1.2：本剤投与により末梢血液中の B 細胞が枯渇するため，免疫抑制作用により感染症の病態を悪化させるおそれがあることから設定した.

1.8.3.5.2　生殖能を有する者

9.4　生殖能を有する者 妊娠可能な女性に投与する場合には、本剤投与中及び最終投与後 6 ヵ月間は適切な避妊を行うよう指導すること。［9.5.1 参照］

【設定根拠】

非臨床試験（ヒト CD19 トランスジェニックマウス）において，3 mg/kg/週及び 30 mg/kg/週で投与した群において受胎率の低下が認められたことから設定した.

1.8.3.5.3　妊婦

9.5　妊婦 9.5.1　妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。ヒト CD19 トランスジェニックマウスに妊娠前から妊娠期間中に投与した試験で、受胎率の低下、本剤の胎児への移行及び胎児の B 細胞数減少が認められており、ヒト CD19 トランスジェニックマウスに妊娠期間中から授乳期間中に投与した試験で、出生児の B 細胞減少及び抗体産生能低下が認められている。マウス出生児の B 細胞減少は出生後 357 日までに回復したが、抗体産生能は出生後 399 日の成熟期に達した後も持続的な低下が認められている。［9.4、9.5.2、9.6 参照］ 9.5.2　IgG 抗体は胎盤通過性があることが知られている。本剤の投与を受けた患者からの出生児においては、感染のリスクが高まる可能性があるため、生ワクチン又は弱毒生ワクチンを接種する際には注意が必要である。［9.5.1 参照］

【設定根拠】

9.5.1：妊婦又は妊娠している可能性のある女性を対象とした臨床試験は実施しておらず，安全性が確立していない．また，ヒト CD19 トランスジェニックマウスの試験において胚・胎児発生への影響はなかったものの，受胎率の低下，本剤の胎児への移行及び胎児の B 細胞数減少が認められ，ヒト CD19 トランスジェニックマウスに妊娠期間中から授乳期間中に投与した試験で、出生児の B 細胞減少及び抗体産生能低下が認められたことから設定した.

9.5.2：IgG 抗体は胎盤通過性があることが知られており，本剤の投与を受けた患者からの出生児においては感染のリスクが高まる可能性があるため設定した.

1.8.3.5.4　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。

本剤のヒト乳汁中への移行は不明であるが、ヒト IgG は乳汁中に移行することが知られている。［9.5.1 参照］

【設定根拠】

授乳婦を対象とした臨床試験は実施しておらず，安全性が確立していない．また，本剤のヒト乳汁中への移行は不明であるが，ヒト IgG は乳汁中に移行することが知られており，ヒト CD19 トランスジェニックマウスの妊娠期間中及び授乳期間中に投与した試験で，出生時の B 細胞減少及び抗体産生能低下が認められたことから設定した．

1.8.3.5.5　小児

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．

【設定根拠】

小児等に対する臨床試験は実施しておらず，安全性が確立されていないことから設定した．

1.8.3.6　相互作用（案）及びその設定根拠

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
生ワクチン又は弱毒生ワクチン	生ワクチン又は弱毒生ワクチンの接種が必要な場合は本剤による治療開始の4週間前までに投与を完了させること。また、B細胞数が回復するまで、生ワクチン又は弱毒生ワクチンの接種は控えること。接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。	本剤の作用機序により発病するおそれがある。
不活化ワクチン	ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。	本剤の作用機序によりワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
免疫抑制作用を有する薬剤 免疫抑制剤 副腎皮質ホルモン剤等	発熱などの感染症（細菌及びウイルス等）に基づく症状が発現した場合は、適切な処置を行う。	過度の免疫抑制作用による感染症誘発の危険性がある。

【設定根拠】

生ワクチン又は弱毒生ワクチン:本剤投与後の生ワクチン及び弱毒生ワクチンによる予防接種の安全性は検討されていないが,本剤の作用機序により発病するおそれがあることから設定した.

不活化ワクチン:本剤投与後の不活化ワクチンによる予防接種の有効性は検討されていないが，本剤の作用機序によりワクチンに対する免疫が得られないおそれがあることから設定した.

免疫抑制作用を有する薬剤（免疫抑制剤，副腎皮質ホルモン剤等）:免疫抑制作用を有する薬剤が併用された場合は，過度の免疫抑制状態となり，感染症を誘発するおそれがあることから設定した.

1.8.3.7　副作用（案）及びその設定根拠

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等、適切な処置を行うこと。

11.1　重大な副作用

11.1.1　Infusion reaction（12.0 %）

頭痛、悪心、傾眠、呼吸困難、発熱、筋肉痛、発疹等があらわれることがある。臨床試験において、infusion reaction は初回投与時に多く認められたが、2 回目投与以降の投与時にも認められている。異常が認められた場合には投与中断、中止、投与速度を緩める等の対応を行い、適切な処置を行うこと。また、重度の infusion reaction があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。[7.1 参照]

11.1.2　感染症（12.4%）

細菌、真菌、あるいはウイルスによる感染症（肺炎等）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察すること。[1.3、8.2、8.3、9.1.2 参照]

11.1.3　進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察すること。意識障害、認知機能障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、構音障害、失語等の症状があらわれた場合には、MRI による画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.2　その他の副作用

	1%以上 5%未満	1%未満
精神・神経系	頭痛	浮動性めまい、感覚鈍麻、非定型視神経脊髄炎関連疾患発作、うつ病、睡眠

		の質低下、不眠症
血液	貧血、リンパ球数減少、好中球減少症	白血球減少症、白血球増加症、好酸球百分率増加
循環器		拡張機能障害、左室肥大
呼吸器	咳嗽	咽喉乾燥、咽喉刺激感、呼吸困難
肝胆道系		脂肪肝
泌尿器		夜間頻尿
消化器	悪心、下痢	便秘、食道痛、嘔吐
皮膚	脱毛症	湿疹、発疹、そう痒性皮疹、蕁麻疹、斑状丘疹状皮疹、そう痒症、円形脱毛症、水疱、皮膚乾燥、乾癬、紅斑、神経皮膚炎、点状出血、前癌性皮膚病変
眼		ドライアイ、眼の炎症、眼痛、霧視
耳		耳痛、耳鳴、回転性めまい
筋・骨格系	関節痛	背部痛、筋骨格痛、頚部痛、四肢痛、滑液包炎
免疫系		過敏症、免疫抑制、急性散在性脳脊髄炎
代謝		高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、抗利尿ホルモン不適合分泌
臨床検査		肝機能検査値上昇、ALT 増加、AST 増加、γ-GTP 増加、血中免疫グロブリン G 減少
その他	末梢性浮腫	悪寒、発熱、不快感、疲労、体重減少、注入部位疼痛、疼痛、末梢腫脹、口渇、寝汗、心停止後症候群、乳腺線維腺腫、下垂体の良性腫瘍

【設定根拠】

11.1.1：Infusion reaction は試験 1155 において重篤例が認められていること，さらに本事象は重篤な臨床症状や転帰に至る可能性があり，特に注意を要するものと判断した．また，infusion reaction は初回投与時の方がその後の投与時よりも発現頻度が高いが，2 回目以降の投与時でも認められていることから，発現時期についても注意喚起が必要と判断した．

11.1.2：試験 1155 において，感染症が認められたことから設定した．

11.1.3：本剤の投与により，確定診断は確立できなかったが，「PML の可能性」が 1 件報告されていること，また，本剤と同様な B 細胞減少作用を有する抗 CD20 モノクローナル抗体製剤の投与時に進行性多巣性白質脳症（PML）が報告されていることから，注意喚起のため設定した．

11.2：試験 1155 の結果に基づき記載した．

1.8.3.8　適用上の注意（案）及びその設定根拠

14. 適用上の注意

14.1　薬剤調製時の注意

14.1.1　滅菌シリンジを用いてバイアルから全量を抜き取り、3 バイアル分の本剤を日局生理食塩液 250mL 点滴バッグ内に注入し、希釈して用いること。

14.1.2　希釈後に静かに転倒混和すること。抗体が凝集するおそれがあるので、希釈時及び希釈後に泡立つような激しい振動を加えないこと。

14.1.3　微粒子及び変色がないか、目視検査を行うこと。溶液の混濁、変色又は異物を認めたものは使用しないこと。

14.1.4　希釈した液を投与前に室温になるまで放置すること。（加熱しないこと。）

14.1.5　希釈した液は速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存する場合は、希釈した液を 2℃～8℃で保存し、24 時間以内に使用すること。希釈した液を 25℃以下で保存する場合は、4 時間以内に使用すること。使用後の残液は廃棄すること。

【設定根拠】

14.1.1：他の希釈液の使用経験がないため，日局生理食塩液 250 mL を使用する必要がある．

14.1.2：一般に抗体製剤は凝集しやすいため設定した．

14.1.3：投与前に微粒子や変色がないことを確認する必要がある．

14.1.4：注射部位の疼痛や血管痛等の発生を防ぐ必要がある．

14.1.5：希釈した液を 2℃～8℃で保存した安定性試験の結果及び 20～25℃で保存した安定性試験の結果より設定した．

14.　適用上の注意

14.2　薬剤投与時の注意

14.2.1　本剤は独立したラインにて投与するものとし、他の注射剤、輸液等と混合しないこと。

14.2.2　無菌の蛋白結合性の低い 0.2 又は 0.22μm のインラインフィルターを使用すること。

14.2.3　本剤投与時は、患者の状態を十分に観察しながら、以下の表に記載した投与速度を参考に、90 分以上かけて投与すること。投与後少なくとも 1 時間は患者の観察を行う。

時間	投与速度（mL/時）
0～30 分	42
31～60 分	125
61 分～	333

【設定根拠】

14.1.1 : 他の薬剤と混合した場合, 製剤の安定性及び安全性に問題が生じる可能性があるため設定した.

14.2.2：試験 1155 における治験薬投与方法に基づき設定した.

14.2.3：試験 1155 における治験薬投与方法に基づき設定した.

1.8.4　参考文献

Netravathi M, Saini J, Mahadevan A, Hari-Krishna B, Yadav R, Pal PK, et al. Is pruritus an indicator of aquaporin-positive neuromyelitis optica? Mult Scler 2017;23(6):810-7.

OCREVUS (ocrelizumab). US Prescribing information. Genentech, San Francisco, CA, USA; Approval 2017. [cited 2020 Mar 23]. Available at: https://www.gene.com/download/pdf/ocrevus_prescribing.pdf

Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. Neurology. 2006;66:1485-9.

Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al; International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology. 2015;85(2):177-89.

日本神経学会．多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017．医学書院；2017.

リツキサン注 10 mg/mL 添付文書．2017 年 6 月改訂（第 22 版）.

1.8.5　添付文書（案）

添付文書（案）は次ページ以降に示した.

20●●年●月（第1版）

添付文書（案）

日本標準商品分類番号
876399

抗 CD19 モノクローナル抗体
イネビリズマブ（遺伝子組換え）製剤

ユプリズナ®点滴静注100mg

UPLIZNA® for Intravenous Infusion

貯法：2～8℃で保存
有効期間：3年
規制区分：生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品注)

承認番号	
販売開始	20●●年●月

注）注意-医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

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

1.2 本剤と同様なB細胞減少作用を有する抗CD20モノクローナル抗体製剤を投与したB型肝炎ウイルスキャリアの患者で、治療期間中又は治療終了後に、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全による死亡例が報告されている。[8.1、9.1.1参照]

1.3 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。[8.2、8.3、9.1.2、11.1.2参照]

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

成分・含量〔1バイアル（10mL）中〕	有効成分	イネビリズマブ（遺伝子組換え） 100mg
	添加剤	L-ヒスチジン 14mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 23mg 塩化ナトリウム 41mg トレハロース水和物 401mg ポリソルベート80 1mg

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。

3.2 製剤の性状

性状	無色～微黄色の澄明～乳白光を呈する液
pH	5.5～6.5
浸透圧比	0.8～1.3（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 本剤は、視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の患者に使用すること注)。

注)「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。[17.1.1参照]

6. 用法及び用量

通常、成人には、イネビリズマブ（遺伝子組換え）として1回300mgを初回、2週後に点滴静注し、その後、初回投与から6ヵ月後に、以降6ヵ月に1回の間隔で点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 Infusion reactionのリスクを低減し症状をコントロールするため、本剤投与の30分～1時間前に抗ヒスタミン薬及び解熱鎮痛剤を経口投与にて、本剤投与の30分前に副腎皮質ホルモン剤を静脈内投与にて前投与し、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.1参照]

7.2 本剤の血中濃度低下により再発のおそれがあるため、投与間隔を遵守すること。

7.3 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患者では、本剤の投与中止を検討すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤と同様なB細胞減少作用を有する抗CD20モノクローナル抗体製剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化のリスクが報告されているため、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し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。[1.2、9.1.1参照]

8.2 本剤投与により免疫グロブリン濃度の低下、並びに白血球、好中球及びリンパ球が減少し、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。[1.3、9.1.2、11.1.2、16.8.1参照]

8.3 本剤投与によりB細胞数が減少し、本剤投与中止後も長期間にわたりB細胞数の減少が持続する。本剤投与中止後においても、免疫抑制作用により細菌やウイルス等による感染症が生じる又は悪化する可能性があるので、患者の状態を十分に観察すること。[1.3、9.1.2、11.1.2、16.8.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴のある患者

9.1.1 活動性B型肝炎患者、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）

活動性B型肝炎患者では、肝炎の治療を優先すること。本剤の治療期間中及び治療終了後は、継続して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。抗CD20モノクローナル抗体製剤が投与されたB型肝炎ウイルスのキャリアの患者又は既往感染者において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。[1.2、8.1参照]

9.1.2 感染症の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。[1.3、8.2、8.3、11.1.2参照]

9.4　生殖能を有する者

妊娠可能な女性に投与する場合には、本剤投与中及び最終投与後6ヵ月間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5.1参照]

9.5　妊婦

9.5.1　妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。ヒトCD19トランスジェニックマウスに妊娠前から妊娠期間中に投与した試験で、受胎率の低下、本剤の胎児への移行及び胎児のB細胞数減少が認められており、ヒトCD19トランスジェニックマウスに妊娠期間中から授乳期間中に投与した試験で、出生児のB細胞減少及び抗体産生能低下が認められている。マウス出生児のB細胞減少は出生後357日までに回復したが、抗体産生能は出生後399日の成熟期に達した後も持続的な低下が認められている。[9.4、9.5.2、9.6参照]

9.5.2　IgG抗体は胎盤通過性があることが知られている。本剤の投与を受けた患者からの出生児においては、感染のリスクが高まる可能性があるため、生ワクチン又は弱毒生ワクチンを接種する際には注意が必要である。[9.5.1参照]

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IgGは乳汁中に移行することが知られている。[9.5.1参照]

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
生ワクチン 又は 弱毒生ワクチン	生ワクチン又は弱毒生ワクチンの接種が必要な場合は本剤による治療開始の4週間前までに投与を完了させること。また、B細胞数が回復するまで、生ワクチン又は弱毒生ワクチンの接種は控えること。接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。	本剤の作用機序により発病するおそれがある。
不活化ワクチン	ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。	本剤の作用機序によりワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
免疫抑制作用を有する薬剤 免疫抑制剤 副腎皮質ホルモン剤等	発熱などの感染症（細菌及びウイルス等）に基づく症状が発現した場合は、適切な処置を行う。	過度の免疫抑制作用による感染症誘発の危険性がある。

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等、適切な処置を行うこと。

11.1　重大な副作用

11.1.1　Infusion reaction（12.0%）

頭痛、悪心、傾眠、呼吸困難、発熱、筋肉痛、発疹等があらわれることがある。臨床試験において、infusion reactionは初回投与時に多く認められたが、2回目投与以降の投与時にも認められている。異常が認められた場合には投与中断、中止、投与速度を緩める等の対応を行い、適切な処置を行うこと。また、重度のinfusion reactionがあらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。[7.1参照]

11.1.2　感染症（12.4%）

細菌、真菌、あるいはウイルスによる感染症（肺炎等）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察すること。[1.3、8.2、8.3、9.1.2参照]

11.1.3　進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察すること。意識障害、認知機能障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、構音障害、失語等の症状があらわれた場合には、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.2　その他の副作用

	1%以上 5%未満	1%未満
精神・神経系	頭痛	浮動性めまい、感覚鈍麻、非定型視神経脊髄炎関連疾患発作、うつ病、睡眠の質低下、不眠症
血液	貧血、リンパ球数減少、好中球減少症	白血球減少症、白血球増加症、好酸球百分率増加
循環器		拡張機能障害、左室肥大
呼吸器	咳嗽	咽喉乾燥、咽喉刺激感、呼吸困難、
肝胆道系		脂肪肝
泌尿器		夜間頻尿
消化器	悪心、下痢	便秘、食道痛、嘔吐
皮膚	脱毛症	湿疹、発疹、そう痒性皮疹、蕁麻疹、斑状丘疹状皮疹、そう痒症、円形脱毛症、水疱、皮膚乾燥、乾癬、紅斑、神経皮膚炎、点状出血、前癌性皮膚病変
眼		ドライアイ、眼の炎症、眼痛、霧視
耳		耳痛、耳鳴、回転性めまい
筋・骨格系	関節痛	背部痛、筋骨格痛、頚部痛、四肢痛、滑液包炎
免疫系		過敏症、免疫抑制、急性散在性脳脊髄炎
代謝		高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、抗利尿ホルモン不適合分泌
臨床検査		肝機能検査値上昇、ALT増加、AST増加、γ-GTP増加、血中免疫グロブリンG減少
その他	末梢性浮腫	悪寒、発熱、不快感、疲労、体重減少、注入部位疼痛、疼痛、末梢腫脹、口渇、寝汗、心停止後症

		候群、乳腺線維腺腫、下垂体の良性腫瘍

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 滅菌シリンジを用いてバイアルから全量を抜き取り、3バイアル分の本剤を日局生理食塩液250mL点滴バッグ内に注入し、希釈して用いること。

14.1.2 希釈後に静かに転倒混和すること。抗体が凝集するおそれがあるので、希釈時及び希釈後に泡立つような激しい振動を加えないこと。

14.1.3 微粒子及び変色がないか、目視検査を行うこと。溶液の混濁、変色又は異物を認めたものは使用しないこと。

14.1.4 希釈した液を投与前に室温になるまで放置すること。(加熱しないこと。)

14.1.5 希釈した液は速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存する場合は、希釈した液を2℃～8℃で保存し、24時間以内に使用すること。希釈した液を25℃以下で保存する場合は、4時間以内に使用すること。使用後の残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は独立したラインにて投与するものとし、他の注射剤、輸液等と混合しないこと。

14.2.2 無菌の蛋白結合性の低い0.2又は0.22μmのインラインフィルターを使用すること。

14.2.3 本剤投与時は、患者の状態を十分に観察しながら、以下の表に記載した投与速度を参考に、90分以上かけて投与すること。投与後少なくとも1時間は患者の観察を行う。

時間	投与速度（mL/時）
0～30分	42
31～60分	125
61分～	333

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において抗体反応が検出された患者が認められたが、抗体発現と臨床効果又は有害事象との相関は認められなかった。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

視神経脊髄炎スペクトラム障害患者173例を対象に、本剤300mgを1日目及び15日目に2回静脈内投与した際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る（日本人及び外国人データ）[1]。

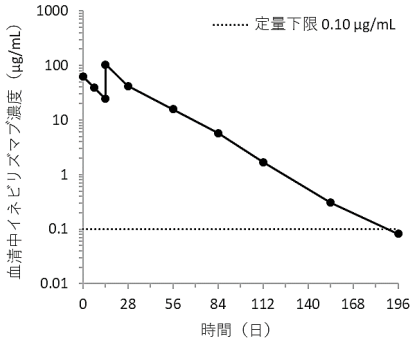


図1. 本剤300mgを2週間隔で2回静脈内投与した際の幾何平均血清中濃度推移（173例）

薬物動態パラメータ			
C_{max} (μg/mL)	CL (L/日)	分布容積 (V_{ss}) (L)	$T_{1/2}$ (日)
1st dose: 97.7(37.4) (N=173) 2nd dose: 108(45.4) (N=168)	0.2(34.3) (N=137)	4.21(27.3) (N=137)	18(27.2) (N=137)

［幾何平均値（幾何CV%）］

16.3 分布

ヒトCD19トランスジェニックマウスに本薬3及び30mg/kgを週1回5週間反復静脈内投与したとき、妊娠18日目の母体に対する胎児中の本薬の濃度比は本薬3及び30mg/kgでそれぞれ114及び31.1%であり、胎児に本薬が移行することが示唆された。

16.8 その他

16.8.1 薬力学

再発型多発性硬化症[a]患者22例にプラセボ又は本剤30、100及び600mgを1日目及び15日目に2回静脈内投与[b]した際のB細胞数の推移は下記のとおりである（外国人データ）。[8.2、8.3参照]

a) 本剤の承認効能又は効果：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

b) 本剤の承認用法及び用量：1回300mgを初回、2週後に点滴静注し、その後、初回投与から6ヵ月後に、以降6ヵ月に1回の間隔で点滴静注する。

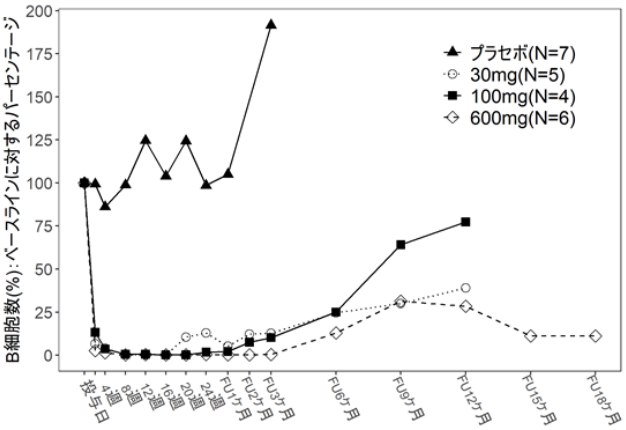


図2. プラセボ又は本剤30、100、600mgを2週間隔で2回静脈内投与した際のベースラインに対するB細胞数の推移（中央値）

FU：観察期間

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 第II/III相国際共同試験

視神経脊髄炎スペクトラム障害患者230例（日本人患者8例）を対象に、1日目及び15日目の2回、本剤300mg又はプラセボを静脈内投与する二重盲検プラセボ対照試験を実施した。本剤の2回目の投与後、6ヵ月に1回の間隔で静脈内投与が行われた（来院間隔の許容幅は規定日の前後7日間であった）。二重盲検プラセボ対照試験の結果、主要評価項目である判定委員会(AC)で判定された発作までの期間は以下のとおりであった[2,3]。

表1. 主要評価項目であるACで判定された発作までの期間の主要解析

	本剤群	プラセボ群
全体集団		
例数	174例	56例
再発が認められた患者	21例(12.1%)	22例(39.3%)
リスク減少率	72.8%（ハザード比:0.272、95%信頼区間：0.1496-0.4961）	
抗AQP4抗体陽性集団		
例数	161例	52例
再発が認められた患者	18例(11.2%)	22例(42.3%)
リスク減少率	77.3%（ハザード比:0.227、95%信頼区間：0.1214-0.4232）	
抗AQP4抗体陰性集団		
例数	13例	4例
再発が認められた患者	3例(23.1%)	0例
リスク減少率	—	

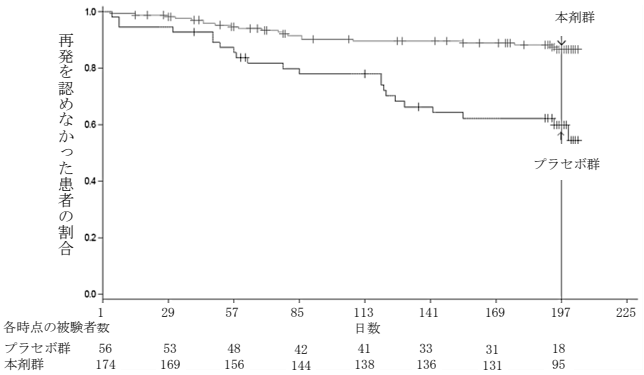


図3. ACで判定された発作までの期間のKaplan Meierプロット（全体集団）

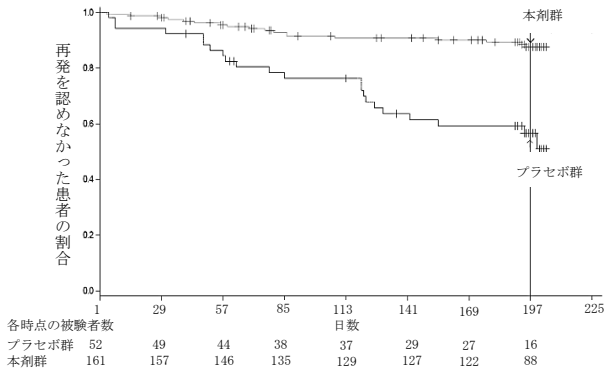


図4. ACで判定された発作までの期間のKaplan Meierプロット（抗AQP4抗体陽性集団）

また、投与開始後197日目までの本剤群での有害事象発現頻度は71.8%（125/174例）であり、プラセボ群の発現頻度73.2%（41/56例）と同程度であった。本剤群で認められた主な有害事象は、尿路感染11.5%(20/174例)、関節痛9.8%(17/174例)、注入に伴う反応9.2%（16/174例）であった[4]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

イネビリズマブはヒトCD19に特異的に結合し、抗体依存性細胞傷害（ADCC）活性によりCD19陽性B細胞を枯渇させる[5]。

18.2 薬理作用

18.2.1 CD19に対する結合作用

イネビリズマブとアミノ酸一次配列が同一な16C4抗体のヒトCD19に対するEC50は63.9ng/mLであった（*in vitro*）[5]。

18.2.2 抗体依存性細胞傷害作用（ADCC）

イネビリズマブはCD19陽性細胞に対してADCC活性を示した（*in vitro*）[5]。

18.2.3 B細胞減少作用

イネビリズマブはヒトCD19トランスジェニックマウス血液中及び組織中のB細胞を減少させた（*in vivo*）[6]。

18.2.4 形質細胞減少作用及びIgG低下作用

イネビリズマブは、実験的自己免疫性脳脊髄炎を誘発させたヒトCD19トランスジェニックマウス組織中の形質細胞を減少させ、総IgG及びミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質特異的IgG濃度を低下させた（*in vivo*）[7]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：イネビリズマブ（遺伝子組換え）
（Inebilizumab (Genetical Recombination)）(JAN)
本質：イネビリズマブは、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CD19抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク及びヒトIgG1の定常部からなる。イネビリズマブは、糖タンパク質6-α-L-フコース転移酵素が欠損したチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。イネビリズマブは、451個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2本及び218個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約149,000）である。

20. 取扱い上の注意

20.1 本剤は外箱に入れて保存すること。外箱開封後は遮光して保存すること。

20.2 凍結を避けること。

20.3 激しく振とうしないこと。

22. 包装

10mL（バイアル）×3

23. 主要文献

1) 田辺三菱製薬(株)：視神経脊髄炎関連疾患患者を対象とした第II/III相試験（社内資料）(M2.7.2.2.3)
2) Cree BA, et al.: Lancet. 2019;394:1352-63.
3) 田辺三菱製薬(株)：視神経脊髄炎関連疾患患者を対象とした第II/III相試験（社内資料）(M2.7.3.3.2)
4) 田辺三菱製薬(株)：視神経脊髄炎関連疾患患者を対象とした第II/III相試験（社内資料）(M2.7.4.2.1)
5) 田辺三菱製薬（株）：*In Vitro*薬理作用（社内資料）
6) 田辺三菱製薬（株）：*In Vivo*薬理作用（社内資料）
7) Chen D, et al.: J Immunol. 2014;193(10):4823-32.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

田辺三菱製薬株式会社　くすり相談センター
〒541－8505 大阪市中央区道修町3－2－10
電話 0120－753－280

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10

ユプリズナ点滴静注 100mg
製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.9 一般的名称に係る文書

田辺三菱製薬株式会社

1.9　一般的名称に係る文書

1.9.1　INN

Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (r-INN)として，WHO Drug information 2016, Vol.30, No.1, List 75, p.121 に以下のとおり示された．

r-INN ： inebilizumab

1.9.2　JAN

本邦における医薬品一般的名称（JAN）は，「医薬品の一般的名称について（令和 2 年 8 月 7 日薬生薬審発 0807 第 1 号 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）」により，以下のとおり定められた．なお，アミノ酸配列等は次ページ以降のとおりである．

JAN（日本名）：イネビリズマブ（遺伝子組換え）
JAN（英名）　：Inebilizumab (Genetical Recombination)

本質（日本名）：イネビリズマブは，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 CD19 抗体の相補性決定部，ヒトフレームワーク及びヒト IgG1 の定常部からなる．イネビリズマブは，糖タンパク質 6-α-L-フコース転移酵素が欠損したチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．イネビリズマブは，451 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 218 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）である．

本質（英名）：Inebilizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human CD19 monoclonal antibody, human framework regions and human IgG1 constant regions. Inebilizumab is produced in glycoprotein 6-α-L-fucosyltransferase-deficient Chinese hamster ovary cells. Inebilizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 451 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 218 amino acid residues each.

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L 鎖

EIVLTQSPDF QSVTPKEKVT ITCRASESVD TFGISFMNWF QQKPDQSPKL

LIHEASNQGS GVPSRFSGSG SGTDFTLTIN SLEAEDAATY YCQQSKEVPF

TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV

QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLSKADY EKHKVYACEV

THQGLSSPVT KSFNRGEC

H 鎖

EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SSWMNWVRQA PGKGLEWVGR

IYPGDGDTNY NVKFKGRFTI SRDDSKNSLY LQMNSLKTED TAVYYCARSG

FITTVRDFDY WGQGTLVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV

KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ

TYICNVNHKP SNTKVDKRVE PKSCDKTHTC PPCPAPELLG GPSVFLFPPK

PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY

NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP

QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP

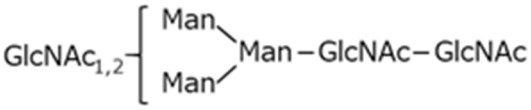
VLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG

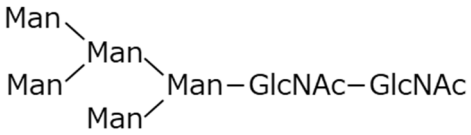
K

H 鎖 N301：糖鎖結合；H 鎖 K451：部分的プロセシング

L 鎖 C218－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





$C_{6504}H_{10048}N_{1732}O_{2044}S_{44}$（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖 $C_{2205}H_{3406}N_{588}O_{676}S_{16}$

L 鎖 $C_{1047}H_{1622}N_{278}O_{346}S_{6}$

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 75

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.
Lists of Proposed (1–113) and Recommended (1–74) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 16, 2015* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 75

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.
On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–113) et recommandées (1–74) dans la *Liste récapitulative No. 16, 2015* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 75

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.
Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–113) y Recomendadas (1–74) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 16, 2015* (disponible sólo en CD-ROM).

graunimotide

L-lysyl-L-arginyl-L-tyrosyl-L-phénylalanyl-L-lysyl-L-leucyl-L-séryl-L-histidyl-L-leucyl-L-glutaminyl-L-méthionyl-L-histidyl-L-séryl-L-arginyl-L-lysyl-L-histidine;
protéine tumorale Wilms humaine (WT33) (332-347)-peptide

graunimotida

L-lisil-L-arginil-L-tiyrosil-L-fenilalanil-L-lisil-L-leucil-L-seril-L-histidil-L-leucil-L-glutaminil-L-metionyl-L-histidil-L-seril-L-arginil-L-lisil-L-histidina;
proteína de tumor de Wilms humano (WT33) (332-347)-péptido

$C_{94}H_{150}N_{32}O_{21}S$

H−Lys−Arg−Tyr−Phe−Lys−Leu−Ser−His−Leu−

Gln−Met−His−Ser−Arg−Lys−His−OH

10 16

guadecitabinum

guadecitabine

2'-deoxy-5-azacytidylyl-(3'→5')-2'-deoxyguanosine

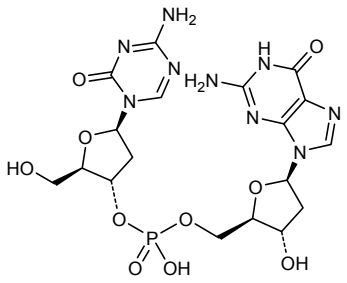
guadécitabine

2'-déoxy-5-azacytidylyl-(3'→5')-2'-déoxyguanosine

guadecitabina

2'-desoxi-5-azacitidilil-(3'→5')-2'-desoxiguanosina

$C_{18}H_{24}N_9O_{10}P$



inebilizumabum

inebilizumab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD19 (B lymphocyte surface antigen B4, Leu-12)], humanized monoclonal antibody;
gamma1 heavy chain (1-451) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV3-15*06 (83.70%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.14] (1-121) -*Homo sapiens* IGHG1*01, G1m17,1 (CH1 (122-219), hinge (220-234), CH2 (235-344), CH3 (345-449), CHS (450-451)) (122-451)], (224-218')-disulfide with kappa light chain (1'-218') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV6-21*01 (79.80%) -IGKJ4*01) [10.3.9] (1'-111') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 (112'-218')]; dimer (230-230":233-233")-bisdisulfide

inébilizumab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD19 (antigène de surface B4 des lymphocytes B, Leu-12)], anticorps monoclonal humanisé;
chaîne lourde gamma1 (1-451) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV3-15*06 (83.70%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.14] (1-121) -*Homo sapiens* IGHG1*01, G1m17,1 (CH1 (122-219), charnière (220-234), CH2 (235-344), CH3 (345-449), CHS (450-451)) (122-451)], (224-218')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-218') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV6-21*01 (79.80%) -IGKJ4*01) [10.3.9] (1'-111') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 (112'-218')];
dimère (230-230":233-233")-bisdisulfure

inebilizumab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD19 (antígeno de superficie B4 de los linfocitos B, Leu-12)], anticuerpo monoclonal humanizado;
cadena pesada gamma1 (1-451) [VH humanizada (*Homo sapiens* IGHV3-15*06 (83.70%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.14] (1-121) -*Homo sapiens* IGHG1*01, G1m17,1 (CH1 (122-219), bisagra (220-234), CH2 (235-344), CH3 (345-449), CHS (450-451)) (122-451)], (224-218')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-218') [V-KAPPA humanizada (*Homo sapiens* IGKV6-21*01 (79.80%) -IGKJ4*01) [10.3.9] (1'-111') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 (112'-218')];
dímero (230-230":233-233")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SSWMNWVRQA PGKGLEWVGR  50
IYPGDGDTNY NVKFKGRFTI SRDDSKNSLY LQMNSLKTED TAVYYCARSG 100
FITTVRDFDY WGQGTLVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV 150
KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ 200
TYICNVNHKP SNTKVDKRVE PKSCDKTHTC PPCPAPELLG GPSVFLFPPK 250
PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY 300
NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP 350
QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP 400
VLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG 450
K                                                       451
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
EIVLTQSPDF QSVTPKEKVT ITCRASESVD TFGISFMNWF QQKPDQSPKL  50
LIHEASNQGS GVPSRFSGSG SGTDFTLTIN SLEAEDAATY YCQQSKEVPF 100
TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV 150
QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLSKADY EKHKVYACEV 200
THQGLSSPVT KSFNRGEC                                    218
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H (C23-C104)	22-96	148-204	265-325	371-429
	22"-96"	148"-204"	265"-325"	371"-429"
Intra-L (C23-C104)	23'-92'	138'-198'		
	23'"-92'"	138'"-198'"		
Inter-H-L (h 5-CL 126)	224-218'	224"-218'"		
Inter-H-H (h 11, h 14)	230-230"	233-233"		

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
301, 301"
Afucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / Glycanes de type CHO bi-antennaires complexes afucosylés / Glicanos de tipo CHO biantenarios complejos no fucosilados

ingenoli disoxas

ingenol disoxate

(1a*R*,2*S*,3*Z*,5*R*,5a*S*,6*S*,8a*S*,9*R*,10a*R*)-5,5a-dihydroxy-4-(hydroxymethyl)-1,1,7,9-tetramethyl-11-oxo-1a,2,5,5a,6,9,10,10a-octahydro-1*H*-2,8a-methanocyclopenta[*a*]cyclpropa[*e*][10]annulen-6-yl 3,5-diethylisoxazole-4-carboxylate

薬生薬審発 0807 第１号
令 和 ２ 年 ８ 月 ７ 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年３月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

（参照）
「日本医薬品一般的名称データベース」https://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

（別表２）INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表２）

登録番号　301-5-B10

JAN（日本名）：イネビリズマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Inebilizumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L鎖

```
EIVLTQSPDF QSVTPKEKVT ITCRASESVD TFGISFMNWF QQKPDQSPKL
LIHEASNQGS GVPSRFSGSG SGTDFTLTIN SLEAEDAATY YCQQSKEVPF
TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV
QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLSKADY EKHKVYACEV
THQGLSSPVT KSFNRGEC
```

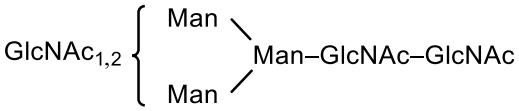
H鎖

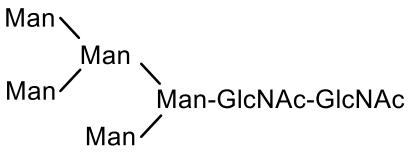
```
EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SSWMNWVRQA PGKGLEWVGR
IYPGDGDTNY NVKFKGRFTI SRDDSKNSLY LQMNSLKTED TAVYYCARSG
FITTVRDFDY WGQGTLVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV
KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ
TYICNVNHKP SNTKVDKRVE PKSCDKTHTC PPCPAPELLG GPSVFLFPPK
PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY
NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP
QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP
VLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG
K
```

H 鎖 N301：糖鎖結合；H 鎖 K451：部分的プロセシング

L 鎖 C218 – 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





$C_{6504}H_{10048}N_{1732}O_{2044}S_{44}$（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖　$C_{2205}H_{3406}N_{588}O_{676}S_{16}$

L 鎖　$C_{1047}H_{1622}N_{278}O_{346}S_{6}$

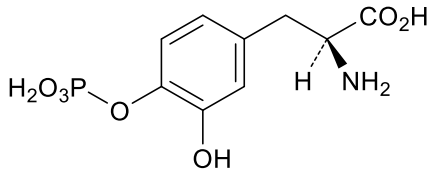
イネビリズマブは，遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり，マウス抗ヒト CD19 抗体の相補性決定部，ヒトフレームワーク及びヒト IgG1 の定常部からなる．イネビリズマブは，糖タンパク質 6-α-L-フコース転移酵素が欠損したチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．イネビリズマブは，451 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 218 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）である．

Inebilizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human CD19 monoclonal antibody, human framework regions and human IgG1 constant regions. Inebilizumab is produced in glycoprotein 6-α-L-fucosyltransferase-deficient Chinese hamster ovary cells. Inebilizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 451 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 218 amino acid residues each.

登録番号　301-5-B12

JAN（日本名）：ホスレボドパ

JAN（英　名）：Foslevodopa



$C_9H_{12}NO_7P$

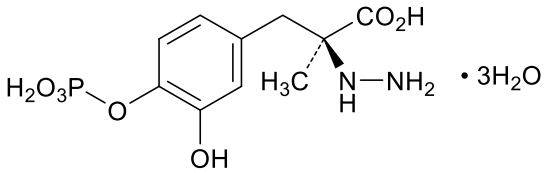
3-ヒドロキシ-*O*-ホスホノ-L-チロシン

3-Hydroxy-*O*-phosphono-L-tyrosine

登録番号　301-5-B13

JAN（日本名）：ホスカルビドパ水和物

JAN（英　名）：Foscarbidopa Hydrate



$C_{10}H_{15}N_2O_7P \cdot 3H_2O$

(2*S*)-2-ヒドラジニル-3-[3-ヒドロキシ-4-(ホスホノオキシ)フェニル]-2-メチルプロパン酸　三水和物

(2*S*)-2-Hydrazinyl-3-[3-hydroxy-4-(phosphonooxy)phenyl]-2-methylpropanoic acid trihydrate

登録番号　301-6-B1

JAN（日本名）：イデュルスルファーゼ　ベータ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Idursulfase Beta (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

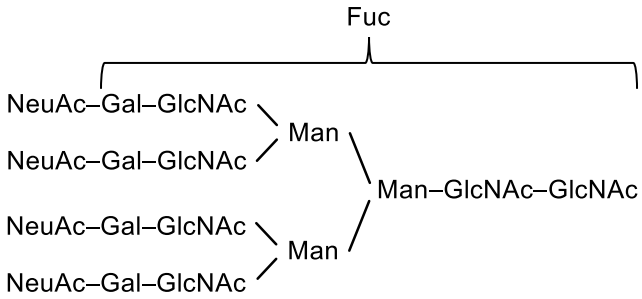
SETQANSTTD ALNVLLIIVD DLRPSLGCYG DKLVRSPNID QLASHSLLFQ
NAFAQQAVCA PSRVSFLTGR RPDTTRLYDF NSYWRVHAGN FSTIPQYFKE
NGYVTMSVGK VFHPGISSNH TDDSPYSWSF PPYHPSSEKY ENTKTCRGPD
GELHANLLCP VDVLDVPEGT LPDKQSTEQA IQLLEKMKTS ASPFFLAVGY
HKPHIPFRYP KEFQKLYPLE NITLAPDPEV PDGLPPVAYN PWMDIRQRED
VQALNISVPY GPIPVDFQRK IRQSYFASVS YLDTQVGRLL SALDDLQLAN
STIIAFTSDH GWALGEHGEW AKYSNFDVAT HVPLIFYVPG RTASLPEAGE
KLFPYLDPFD SASQLMEPGR QSMDLVELVS LFPTLAGLAG LQVPPRCPVP
SFHVELCREG KNLLKHFRFR DLEEDPYLPG NPRELIAYSQ YPRPSDIPQW
NSDKPSLKDI KIMGYSIRTI DYRYTVWVGF NPDEFLANFS DIHAGELYFV
DSDPLQDHNM YNDSQGGDLF QLLMP

N6，N90，N119，N221，N255，N300，N488，N512：糖鎖結合

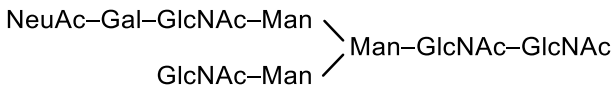
C59：ホルミルグリシン

主な糖鎖の推定構造

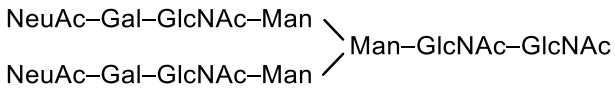
N6，N512



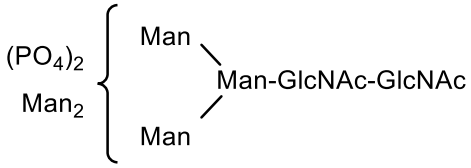
N90



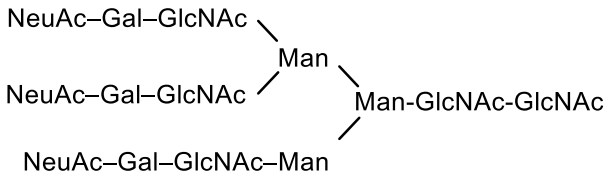
N119



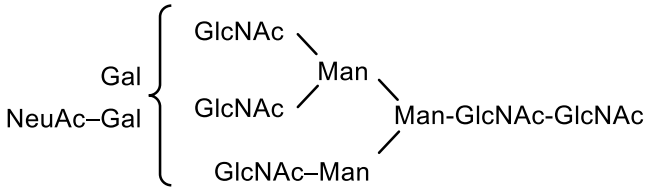
N221, N225



N300



N488



$C_{2689}H_{4051}N_{699}O_{793}S_{13}$（タンパク質部分）

イデュルスルファーゼ　ベータは，遺伝子組換えヒトイズロン酸-2-スルファターゼであり，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．イデュルスルファーゼ　ベータは，525 個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質（分子量：約 77,000）である．

Idursulfase Beta is a recombinant human iduronate-2-sulfatase, which is produced in Chinese hamster ovary cells. Idursulfase Beta is a glycoprotein (molecular weight: ca. 77,000) consisting of 525 amino acid residues.

※　JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

ユプリズナ点滴静注 100mg
製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料の
まとめ

田辺三菱製薬株式会社

目次

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 3
1.10.1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 3
1.10.2　生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ 8

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

1.10.1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td colspan="6">イネビリズマブは，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 CD19 抗体の相補性決定部，ヒトフレームワーク及びヒト IgG1 の定常部からなる．イネビリズマブは，糖タンパク質 6-α-L-フコース転移酵素が欠損したチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．イネビリズマブは，451 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 218 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）である．
別名：イネビリズマブ（遺伝子組換え）及びその製剤</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td colspan="6">アミノ酸配列等は別紙のとおり</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td colspan="6">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</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td colspan="6">通常、成人には、イネビリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 300mg を初回、2 週後に点滴静注し、その後、初回投与から 6 カ月後に、以降 6 カ月に 1 回の間隔で点滴静注する。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td colspan="6"></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td colspan="6">原体：イネビリズマブ（遺伝子組換え）
製剤：ユプリズナ点滴静注 100mg（1 バイアル中イネビリズマブ（遺伝子組換え）100 mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td colspan="6">【単回投与毒性試験】
<table>
<tr><td>動物種</td><td>投与経路</td><td>性</td><td>概算の致死量</td></tr>
<tr><td>マウス</td><td>静脈内</td><td>雌雄</td><td>>50 mg/kg</td></tr>
</table>
【反復投与毒性試験】
<table>
<tr><td>動物種</td><td>投与期間</td><td>投与経路</td><td>投与量 (mg/kg/週)</td><td>無毒性量 (mg/kg/週)</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td>マウス</td><td>1 ヶ月（5 回投与）</td><td>静脈内</td><td>0, 0.675, 3.71, 36.6</td><td>36.6</td><td>≥0.675：末梢血，骨髄及び脾臓中の B 細胞減少，末梢血リンパ球減少，脾臓重量低下，脾臓白脾髄領域の縮小及び細胞密度の減少，脾臓の髄外造血亢進，腸間膜リンパ節の皮質濾胞（B 細胞領域）縮小及び細胞密度の減少（薬理作用に起因する変化）
≥3.71：血清グロブリン減少（薬理作用に起因する変化）
36.6：総たん白質減少（薬理作用に起因する変化）</td></tr>
<tr><td>マウス</td><td>3 ヶ月（13 回投与）</td><td>静脈内</td><td>0, 0.5, 3, 30</td><td>30</td><td>≥0.5：末梢血，骨髄及び脾臓中の B 細胞減少，末梢血リンパ球減少，白血球減少，平均血小板容積の軽微な増加，血清グロブリン減少，総たん白質</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

						減少，アルブミン／グロブリン比上昇，脾臓小型，脾臓重量減少，脾臓白脾髄領域の縮小及び細胞密度の低下，脾臓の髄外造血亢進，腸間膜リンパ節及び縦隔リンパ節の皮質濾胞（B 細胞領域）のサイズ及び細胞密度の減少（薬理作用に起因する変化）
	マウス	6 ヶ月（26 回投与）	静脈内	0, 3, 30	30	≥3：末梢血，骨髄及び脾臓中の B 細胞減少，末梢血リンパ球減少，好中球増加，血清グロブリン減少，アルブミン／グロブリン比上昇，脾臓小型，脾臓重量減少，脾臓白脾髄縮小，脾臓の髄外造血亢進，腸間膜リンパ節及び縦隔リンパ節の皮質領域の濾胞及び胚中心の大部分の消失（薬理作用に起因する変化）
	マウス	3 ヶ月（13 回投与）	皮下 静脈内	皮下投与： 0, 3, 30 静脈内投与： 30	皮下投与： <3 静脈内投与： <30	皮下投与： ≥3：皮膚潰瘍／感染に起因すると考えられる状態悪化のため安楽致死，皮下投与部位の急性／亜急性炎症 末梢血，骨髄及び脾臓中の B 細胞減少，末梢血リンパ球減少，赤血球量（ヘモグロビン，ヘマトクリット，赤血球数）増加，平均赤血球容積減少，血清グロブリン減少，総たん白質減少，アルブミン／グロブリン比上昇，脾臓小型，脾臓重量減少，脾臓白脾髄の縮小及び細胞密度の低下，脾臓の髄外造血亢進，腸間膜リンパ節及び縦隔リンパ節のリンパ節濾胞数/細胞密度の減少（薬理作用に起因する変化）

						静脈内投与： 30：皮膚潰瘍／感染に起因すると考えられる状態悪化のため安楽致死 末梢血，骨髄及び脾臓中の B 細胞減少，末梢血リンパ球減少，赤血球量（ヘモグロビン，ヘマトクリット，赤血球数）増加，平均赤血球容積減少，血清グロブリン減少，総たん白質減少，アルブミン／グロブリン比上昇，脾臓小型，脾臓重量減少，脾臓白脾髄の縮小及び細胞密度の低下，脾臓の髄外造血亢進，腸間膜リンパ節及び縦隔リンパ節のリンパ節濾胞数/細胞密度の減少（薬理作用に起因する変化）

副作用	副作用発現率　84 例／225 例＝37.3% 副作用の種類　例数　（発現率） 注入に伴う反応　27 例　（12.0%） 上気道感染　7 例　（3.1%） 悪心　6 例　（2.7%） 貧血　4 例　（1.8%） 咳嗽　4 例　（1.8%） 下痢　4 例　（1.8%） 関節痛　4 例　（1.8%） 尿路感染　4 例　（1.8%）　等 臨床検査異常 リンパ球数減少　4 例　（1.8%） 好中球減少症　3 例　（1.3%） 白血球減少症　2 例　（0.9%）　等
会社	田辺三菱製薬株式会社　製剤：輸入

別紙　アミノ酸配列及び主なジスルフィド結合

L 鎖

EIVLTQSPDF QSVTPKEKVT ITCRASESVD TFGISFMNWF QQKPDQSPKL

LIHEASNQGS GVPSRFSGSG SGTDFTLTIN SLEAEDAATY YCQQSKEVPF

TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV

QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLSKADY EKHKVYACEV

THQGLSSPVT KSFNRGEC

H 鎖

EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SSWMNWVRQA PGKGLEWVGR

IYPGDGDTNY NVKFKGRFTI SRDDSKNSLY LQMNSLKTED TAVYYCARSG

FITTVRDFDY WGQGTLVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV

KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ

TYICNVNHKP SNTKVDKRVE PKSCDKTHTC PPCPAPELLG GPSVFLFPPK

PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY

NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP

QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP

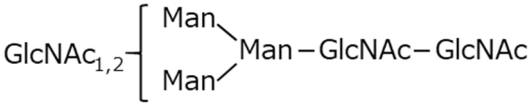
VLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG

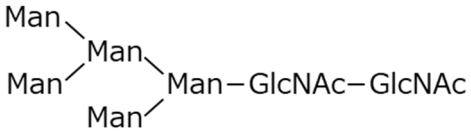
K

H 鎖 N301：糖鎖結合；H 鎖 K451：部分的プロセシング

L 鎖 C218－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





$C_{6504}H_{10048}N_{1732}O_{2044}S_{44}$（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖 $C_{2205}H_{3406}N_{588}O_{676}S_{16}$

L 鎖 $C_{1047}H_{1622}N_{278}O_{346}S_{6}$

1.10.2 生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

別紙様式 1

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

一般名：	イネビリズマブ（遺伝子組換え）
販売名：	ユプリズナ点滴静注 100mg
申請者：	田辺三菱製薬株式会社
効能・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
用法・用量：	通常、成人には、イネビリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 300mg を初回、2 週後に点滴静注し、その後、初回投与から 6 カ月後に、以降 6 カ月に 1 回の間隔で点滴静注する。
生物由来原料等の使用の有無	■使用→使用している場合は以下の欄を記入 □不使用
使用した生物由来原料等	□ヒト由来細胞・組織、□ヒト由来成分（血液、尿、その他）、■動物由来細胞・組織、■動物由来成分（血液、その他） 原材料名；チャイニーズ・ハムスター卵巣細胞（CHO 細胞）及びトリプシン（ブタ膵臓由来）
生物由来原料等の使用目的	■宿主細胞、■培地添加物、□その他の製造原材料、□製剤添加物、□その他（　　）
原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容：	別紙様式 2 参照
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	別紙様式 2 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要：	別紙様式 2 参照
製造工程の概要（フローチャート）：（不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）	別紙様式 2 参照

別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称	チャイニーズ・ハムスター卵巣細胞（CHO 細胞）
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、■動物細胞組織、□動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、■宿主細胞、□培地添加物、□その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	MCB 及び WCB の宿主細胞である CHO 細胞は、MCB 及び WCB について純度試験を実施し問題がないことを確認している（別表 1 参照）。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	該当なし
製造工程の概要（フローチャート）（不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別添 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別添 2 参照

MCB；マスターセルバンク、WCB；ワーキングセルバンク

別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称	トリプシン（ブタ膵臓由来） ※MCB 作製時の培地に含まれる[redacted]の製造に使用された。
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、□動物細胞組織、■動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、□宿主細胞、■培地添加物、□その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	トリプシンはブタの膵臓に由来する。当該成分は健康なブタに由来し、適切な方法により病原体の不活化／除去処理を行ったものである。本原料は本邦の生物由来原料基準に適合することを確認している。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	[redacted]により、適切なウイルス不活性化処理がなされていることが保証されている。
製造工程の概要（フローチャート）（不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別添 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別添 2 参照

別表 1　セルバンクの純度試験

試験項目	MCB	WCB
非ウイルス試験		
無菌試験	検出せず	検出せず
マイコプラズマ試験	検出せず	検出せず
レトロウイルス試験		
$S^{+}L^{-}$フォーカス解析による感染性試験	検出せず	－
透過型電子顕微鏡による レトロウイルス様粒子の確認	レトロウイルス様粒子 以外のウイルス様粒子 及び微生物を確認せず	－
共培養試験	感染性レトロウイルス は検出せず	－
	逆転写酵素活性陰性	－
ウイルス試験		
外来性ウイルス試験 （*in vitro*）	検出せず	検出せず
外来性ウイルス試験 （*in vivo*）	検出せず	－
[redacted]抗体産生試験	検出せず	－
ハムスター抗体産生試験	検出せず	－
[redacted]ウイルス試験	検出せず	－
[redacted]ウイルス試験	検出せず	－
[redacted]ウイルス、[redacted] ウイルス試験	検出せず	－
[redacted]ウイルス試験	検出せず	－

－：該当なし

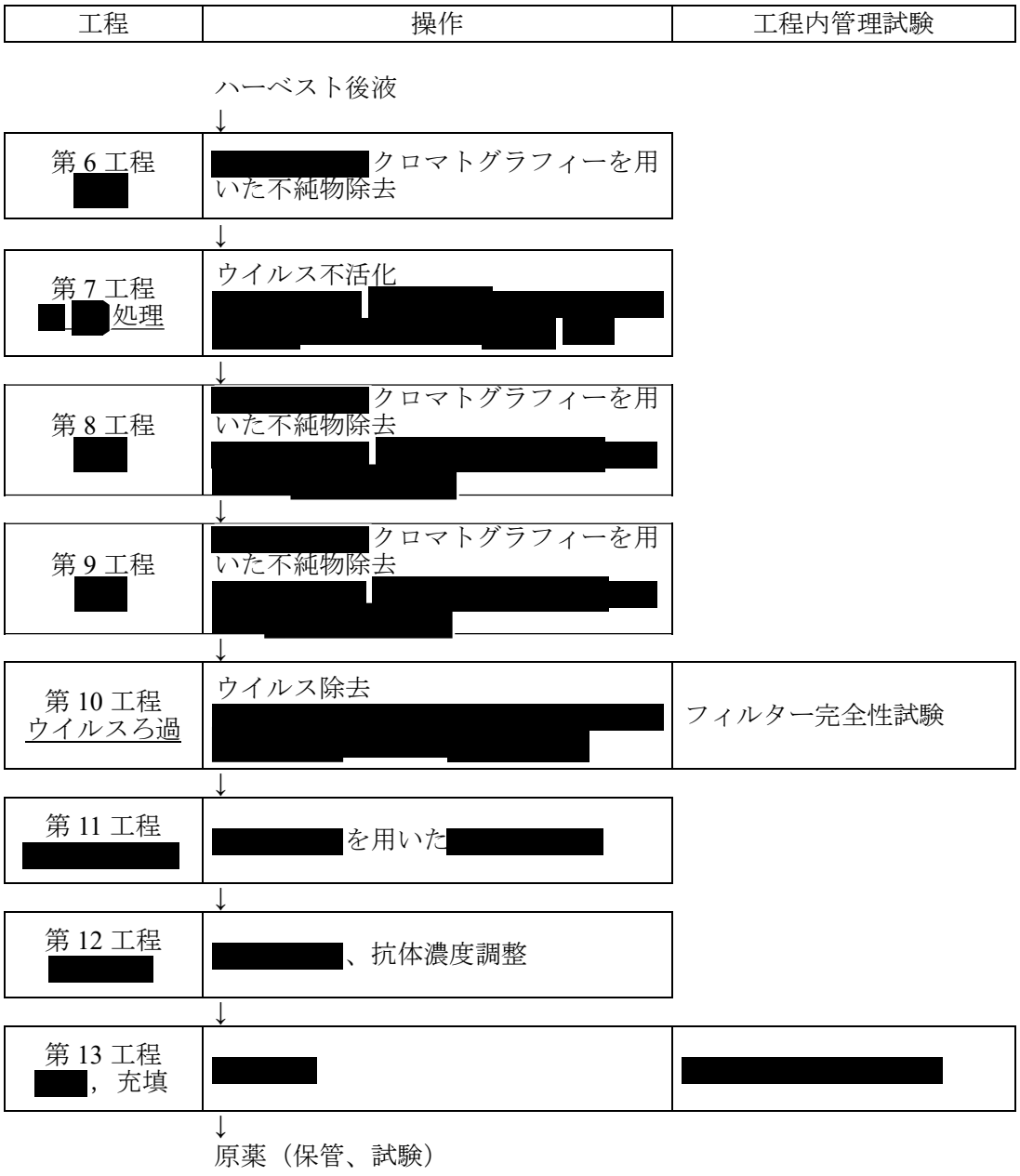
別添 1

製造工程の概要（フローチャート）：培養工程

工程	操作	工程内管理試験
第 1 工程 バイアル融解	WCB 融解	
↓		
第 2 工程 接種拡大培養	[redacted]を用いた[redacted]及び[redacted]による培養	
↓		
第 3 工程 バイオリアクター接種培養	[redacted]を用いた[redacted]による培養	
↓		
第 4 工程 生産培養	[redacted]を用いた細胞培養槽による培養	マイコプラズマ（UPB） 外来性ウイルス（*in vitro* 試験）（UPB） バイオバーデン（UPB）
↓		
第 5 工程 ハーベスト	[redacted]、[redacted]を用いた細胞除去	
↓ 精製工程へ		

UPB；未加工未精製バルク

製造工程の概要（フローチャート）：精製工程



; クロマトグラフィー

; クロマトグラフィー

; クロマトグラフィー

第 工程から第 工程までの各工程後、 と を実施

別添 2

ウイルスクリアランス試験結果の概要

(1) ウイルスクリアランス試験による工程評価

イネビリズマブ精製工程の以下の 4 つの工程のスケールダウンモデルにてウイルスクリアランス試験を実施した。

第 7 工程　[redacted]処理（ウイルス不活化）
第[redacted]工程　[redacted]クロマトグラフィー[redacted]ウイルス除去）
第[redacted]工程　[redacted]クロマトグラフィー[redacted]ウイルス除去）
第 10 工程　ウイルスろ過（ウイルス除去）

表 1 に示すように、イネビリズマブの精製工程の複数のステップで、異種指向性マウス白血病ウイルス（XMuLV）、仮性狂犬病ウイルス（PRV）、レオウイルス 3 型（Reo-3）及びマウスマイニュートウイルス（MVM）の高い不活化及び除去能が確認された。各単位操作の試験において得られた $\log_{10}$ 減少値（LRV）から、精製工程全体の累積 LRV を算出した。その結果、XMuLV については 14.12 以上、PRV については 12.26 以上、Reo-3 については 10.49 以上、MVM については 10.91 の累積 LRV が得られることが示された。

(2) レトロウイルスによるリスク評価

生産培養で得られた未加工未精製バルク（UPB）で検出されたレトロウイルス様粒子（RLP）数の最大値 [redacted]個/mL を用いてリスク評価を行った。患者の治療に必要なイネビリズマブの最大投与量を [redacted] mg と想定し、UPB 液量に換算すると [redacted]mL 以下となる。表 1 に示す XMuLV の累積 LRV である [redacted]を用いてリスク評価を実施したところ、本剤 1 投与量あたり [redacted]個未満の RLP を含むことになる（つまり、[redacted] 回投与に含まれる RLP は 1 個未満である）。

表 1　イネビリズマブ精製工程のウイルスクリアランス（LRV ± 95% CI）

精製工程	XMuLV	PRV	Reo-3	MVM
[redacted]処理	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]クロマトグラフィー	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]クロマトグラフィー	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ウイルスろ過	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
累積 LRV	> 14.12	> 12.26	> 10.49	10.91

CI；信頼区間

[redacted]

ユプリズナ点滴静注100mg

製造販売承認申請書添付資料

第1部（モジュール1）

1.12　添付資料一覧

田辺三菱製薬株式会社

第3部（モジュール3）品質に関する文書
3.2　データ又は報告書
3.2.S　原薬

CTD No. 添付資料番号	タイトル	著者	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価/参考
3.2.S.1 General Information					
3.2.S.1.1	Nomenclature	Viela Bio	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.2	Structure	Viela Bio	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.3	General Properties	Viela Bio	海外	社内資料	評価
3.2.S.2 Manufacture					
3.2.S.2.1	Manufacturers	Viela Bio	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process Controls	Viela Bio	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3	Control of Materials	Viela Bio	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	Viela Bio	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5	Process Validation and/or Evaluation	Viela Bio	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development	Viela Bio	海外	社内資料	評価
3.2.S.3 Characterisation					
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and other Characteristics	Viela Bio	海外	社内資料	評価
3.2.S.3.2	Impurities	Viela Bio	海外	社内資料	評価
3.2.S.4 Control of Drug Substance					
3.2.S.4.1	Specification	Viela Bio	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2	Analytical Procedures	Viela Bio	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedures	Viela Bio	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.4	Batch Analyses	Viela Bio	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.5	Justification of Specification(s)	Viela Bio	海外	社内資料	評価
3.2.S.5 Reference Standards or Materials					
3.2.S.5	Reference Standards or Materials	Viela Bio	海外	社内資料	評価
3.2.S.6　Container Closure System					
3.2.S.6	Container Closure System	Viela Bio	海外	社内資料	評価
3.2.S.7 Stability					
3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusions	Viela Bio	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	Viela Bio	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3	Stability Data	Viela Bio	海外	社内資料	評価

3.2.P　製剤

CTD No. 添付資料番号	タイトル	著者	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価/参考
3.2.P.1 Description and Composition of the Drug Product					
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product	Viela Bio	海外	社内資料	評価
3.2.P.2 Pharmaceutical Development					
3.2.P.2.1	Components of the Drug Product	Viela Bio	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.2	Drug Product	Viela Bio	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.3	Manufacturing Process Development	Viela Bio	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.4	Container Closure System	Viela Bio	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.5	Microbiological Attributes	Viela Bio	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.6	Compatibility	Viela Bio	海外	社内資料	評価
3.2.P.3 Manufacture					
3.2.P.3.1	Manufacturers	Viela Bio ／田辺三菱製薬	海外／国内	社内資料	評価
3.2.P.3.2	Batch Formula	Viela Bio	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls	Viela Bio ／田辺三菱製薬	海外／国内	社内資料	評価
3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	Viela Bio	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5	Process Validation and/or Evaluation	Viela Bio	海外	社内資料	評価
3.2.P.4 Control of Excipients					
3.2.P.4	Control of Excipients	Viela Bio	海外	社内資料	評価
3.2.P.5 Control of Drug Product					
3.2.P.5.1	Specifications	Viela Bio	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2	Analytical Procedures	Viela Bio	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures	Viela Bio	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.4	Batch Analyses	Viela Bio	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.5	Characterisation of Impurities	Viela Bio	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.6	Justification of Specification(s)	Viela Bio	海外	社内資料	評価
3.2.P.6 Reference Standards or Materials					
3.2.P.6	Reference Standards or Materials	Viela Bio	海外	社内資料	評価
3.2.P.7 Container Closure System					
3.2.P.7	Container Closure System	Viela Bio	海外	社内資料	評価
3.2.P.8 Stability					
3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusions	Viela Bio	海外	社内資料	評価

3.2.P.8.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment for Drug Product	Viela Bio	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3	Stability Data	Viela Bio	海外	社内資料	評価

3.2.A　その他

CTD No. 添付資料番号	タイトル	著者	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価/参考
3.2.A.1 Facilities and Equipment					
3.2.A.1	Facilities and Equipment (AstraZeneca Pharmaceuticals LP)	Viela Bio	海外	社内資料	評価
3.2.A.1	Facilities and Equipment (MedImmune Pharma BV)	Viela Bio	海外	社内資料	評価
3.2.A.1	Facilities and Equipment (Mitsubishi Tanabe Pharma Factory Ltd)	田辺三菱製薬	国内	社内資料	評価
3.2.A.2 Adventitious Agents Safety Evaluation					
3.2.A.2	Adventitious Agents Safety Evaluation	Viela Bio ／田辺三菱製薬	海外／国内	社内資料	評価

3.3　参考文献

CTD No. 添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌・その他
3.3	Literature References	―	―
―	Pharmacological profile of MEDI-551, a novel anti-CD19 antibody, in human CD19 transgenic mice.	Gallagher S, Turman S, Yusuf I, Akhgar A, Wu Y, Roskos LK, et al.	Int Immunopharmacol. 2016 Jul;36:205-12.
―	B-cell depletion in vitro and in vivo with an afucosylated anti-CD19 antibody.	Herbst R, Wang Y, Gallagher S, Mittereder N, Kuta E, Damschroder M, et al.	J Pharmacol Exp Ther. 2010 Oct;335(1):213-22.
―	Lack of fucose on human IgG1 N-linked oligosaccharide improves binding to human Fcgamma RIII and antibodydependent cellular toxicity.	Shields RL, Lai J, Keck R, O'Connell LY, Hong K, Meng YG, et al.	J Biol Chem. 2002 Jul 26;277(30):26733-40.
―	The absence of fucose but not the presence of galactose or bisecting N-acetylglucosamine of human IgG1 complex-type oligosaccharides shows the critical role of enhancing antibodydependent cellular cytotoxicity.	Shinkawa T, Nakamura K, Yamane N, Shoji-Hosaka E, Kanda Y, Sakurada M, et al.	J Biol Chem. 2003 Jan 31;278(5):3466-73.
―	Poisson statistical analysis of repetitive subcloning by the limiting dilution technique as a way of assessing hybridoma monoclonality.	Coller HA, Coller BS.	Methods in enzymology. 1986;121:412-7.
―	Transmembrane signals generated through MHC class II, CD19, CD20, CD39, and CD40 antigens induce LFA-1-dependent and independent adhesion in human B cells through a tyrosine kinase-dependent pathway.	Kansas GS, Tedder TF.	J Immunol. 1991 Dec 15;147(12):4094-102.
―	Isolation of cDNAs encoding the CD19 antigen of human and mouse B lymphocytes. A new member of the immunoglobulin superfamily.	Tedder TF, Isaacs CM.	J Immunol. 1989 Jul 15;143(2):712-7.
―	Effect of gamma rays at the dihydrofolate reductase locus: deletions and inversions.	Urlaub G, Mitchell PJ, Kas E, Chasin LA, Funanage VL, Myoda TT, et al.	Somat Cell Mol Genet. 1986 Nov;12(6):555-66.
―	Establishment of FUT8 knockout Chinese hamster ovary cells: an ideal host cell line for producing completely defucosylated antibodies with enhanced antibody-dependent cellular cytotoxicity.	Yamane-Ohnuki N, Kinoshita S, Inoue-Urakubo M, Kusunoki M, Iida S, Nakano R, et al.	Biotechnol Bioeng. 2004 Sep 5;87(5):614-22.

—	Immunotherapy using unconjugated CD19 monoclonal antibodies in animal models for B lymphocyte malignancies and autoimmune disease.	Yazawa N, Hamaguchi Y, Poe JC, Tedder TF.	Proc Natl Acad Sci U S A. 2005 Oct 18;102(42):15178-83.
—	Tissue-specific expression of the human CD19 gene in transgenic mice inhibits antigen-independent Blymphocyte development.	Zhou LJ, Smith HM, Waldschmidt TJ, Schwarting R, Daley J, Tedder TF.	Mol Cell Biol. 1994 Jun;14(6):3884-94.
—	Recent studies on retrovirus-like particles in Chinese hamster ovary cells.	Dinowitz M, Lie YS, Low MA, Lazar R, Fautz C, Potts B, et al.	Dev Biol Stand. 1992;76:201-7.
—	Letter to Viral Vaccine IND Sponsors - Use of PCR-based Reverse Transcriptase Assay.	FDA-CBER.	1998
—	Small Amounts of Sub-Visible Aggregates Enhance the Immunogenic Potential of Monoclonal Antibody Therapeutics.	Ahmadi M, Bryson CJ, Cloake EA, Welch K, Filipe V, Romeijn S, et al.	Pharmaceutical Research. 2015 Apr;32(4):1383-94.
—	Effect of a single amino acid mutation on the activating and immunosuppressive properties of a "humanized" OKT3 monoclonal antibody.	Alegre ML, Collins AM, Pulito VL, Brosius RA, Olson WC, Zivin RA, et al.	J Immunol. 1992 Jun 1;148(11):3461-8.
—	Meyler's side effects of drugs: the international encyclopedia of adverse drug reactions and interactions.	Aronson JK.	Meyler's side effects of drugs 15ed(Elsevier). 2006. p.1761-83.
—	Plasmid chemokines and colony-stimulating factors enhance the immunogenicity of DNA priming-viral vector boosting human immunodeficiency virus type 1 vaccines.	Barouch DH, McKay PF, Sumida SM, Santra S, Jackson SS, Gorgone DA, et al.	J Virol. 2003 Aug;77(16):8729-35.
—	C-terminal lysine processing of human immunoglobulin G2 heavy chain in vivo.	Cai B, Pan H, Flynn GC.	Biotechnol Bioeng. 2011 Feb;108(2):404-12.
—	Formation of pyroglutamic acid from N-terminal glutamic acid in immunoglobulin gamma antibodies.	Chelius D, Jing K, Lueras A, Rehder DS, Dillon TM, Vizel A, et al.	Anal Chem. 2006 Apr 1;78(7):2370-6.
—	Novel conjugates of epitope fusion peptides with CpG-ODN display enhanced immunogenicity and HIV recognition.	Daftarian P, Sharan R, Haq W, Ali S, Longmate J, Termini J, et al.	Vaccine. 2005 May 16;23(26):3453-68.
—	Conformational HER-2/neu B-cell epitope peptide vaccine designed to incorporate two native disulfide bonds enhances tumor cell binding and antitumor activities.	Dakappagari NK, Lute KD, Rawale S, Steele JT, Allen SD, Phillips G, et al.	J Biol Chem. 2005 Jan 7;280(1):54-63.
—	Sequential order of T and B cell epitopes affects immunogenicity but not antibody recognition of the B cell epitope.	Denton G, Hudecz F, Kajtar J, Murray A, Tendler SJ, Price MR.	Pept Res. 1994 Sep-Oct;7(5):258-64.

—	Localization of the binding site for the human high-affinity Fc receptor on IgG.	Duncan AR, Woof JM, Partridge LJ, Burton DR, Winter G.	Nature. 1988 Apr 7;332(6164):563-4.
—	Quality attributes of recombinant therapeutic proteins: an assessment of impact on safety and efficacy as part of a quality by design development approach.	Eon-Duval A, Broly H, Gleixner R.	Biotechnol Prog. 2012 May- Jun;28(3):608-22.
—	Velosulin BR Draft Package Insert.	FDA.	1999
—	Exubera-US-Package-Insert.	FDA.	2008
—	Immunogenicity of different stressed IgG monoclonal antibody formulations in immune tolerant transgenic mice.	Filipe V, Jiskoot W, Basmeleh AH, Halim A, Schellekens H, Brinks V.	MAbs. 2012 Nov-Dec;4(6):740-52.
—	Preclinical studies on human insulin. I. Acute and subacute toxicity studies.	Gamst-Andersen H, Hjortkjaer RK, Lorenzen FH, Ashby R.	Acta Pharmacol Toxicol (Copenh). 1983 Apr;52(4):261-7.
—	Elucidation of degradants in acidic peak of cation exchange chromatography in an IgG1 monoclonal antibody formed on long-term storage in a liquid formulation.	Gandhi S, Ren D, Xiao G, Bondarenko P, Sloey C, Ricci MS, et al.	Pharm Res. 2012 Jan;29(1):209-24.
—	Structural optimisation of a conformational epitope improves antigenicity when expressed as a recombinant fusion protein.	Georgousakis MM, Hofmann A, Batzloff MR, McMillan DJ, Sriprakash KS.	Vaccine. 2009 Nov 12;27(48):6799-806.
—	Induction of anti-double stranded DNA antibodies in normal mice by immunization with bacterial DNA.	Gilkeson GS, Grudier JP, Karounos DG, Pisetsky DS.	J Immunol. 1989 Mar 1;142(5):1482-6.
—	High-mannose glycans on the Fc region of therapeutic IgG antibodies increase serum clearance in humans.	Goetze AM, Liu YD, Zhang Z, Shah B, Lee E, Bondarenko PV, et al.	Glycobiology. 2011 Jul;21(7):949-59.
—	Staphylococcus aureus protein A induces airway epithelial inflammatory responses by activating TNFR1.	Gomez MI, Lee A, Reddy B, Muir A, Soong G, Pitt A, et al.	Nat Med. 2004 Aug;10(8):842-8.
—	Of [Hamsters] and men: a new perspective on host cell proteins.	Gutierrez AH, Moise L, De Groot AS.	Hum Vaccin Immunother. 2012 Sep;8(9):1172-4.
—	A five day course of high dose corticosteroids has no effect on the clearance of soluble aggregates of human immunoglobulin G in healthy volunteers.	Halma C, Daha MR, Evers-Schouten JH, Pauwels EK, van Es LA.	Scand J Rheumatol. 1992;21(3):129-33.
—	Processing of C-terminal lysine and arginine residues of proteins isolated from mammalian cell culture.	Harris RJ.	J Chromatogr A. 1995 Jun 23;705(1):129-34.

—	Antibody response to aggregated human interferon alpha2b in wild-type and transgenic immune tolerant mice depends on type and level of aggregation.	Hermeling S, Schellekens H, Maas C, Gebbink MF, Crommelin DJ, Jiskoot W.	J Pharm Sci. 2006 May;95(5):1084-96.
—	Single amino acid substitution in the Fc region of chimeric TNT-3 antibody accelerates clearance and improves immunoscintigraphy of solid tumors.	Hornick JL, Sharifi J, Khawli LA, Hu P, Bai WG, Alauddin MM, et al.	J Nucl Med. 2000 Feb;41(2):355-62.
—	Antibodies to heterologous proteins in hemophilia A patients receiving recombinant factor VIII (Recombinate).	Ingerslev J, Christiansen K, Ravn HB, Bray GL, Gomperts ED, Recombinate Study G.	Thromb Haemost. 2002 Apr;87(4):626-34.
—	Aglycosylated full-length IgG antibodies: steps toward next-generation immunotherapeutics.	Ju MS, Jung ST.	Curr Opin Biotechnol. 2014 Dec;30:128-39.
—	Contribution of CpG motifs to the immunogenicity of DNA vaccines.	Klinman DM, Yamshchikov G, Ishigatsubo Y.	J Immunol. 1997 Apr 15;158(8):3635-9.
—	Adjuvant effect of multi-CpG motifs on an HIV-1 DNA vaccine.	Kojima Y, Xin KQ, Ooki T, Hamajima K, Oikawa T, Shinoda K, et al.	Vaccine. 2002 Jul 26;20(23-24):2857-65.
—	Immune responses to therapeutic proteins in humans-clinical significance, assessment and prediction.	Koren E, Zuckerman LA, Mire-Sluis AR.	Curr Pharm Biotechnol. 2002
—	Folding considerations for therapeutic protein formulations.	Korotchkina LG, Ramani K, Balu-Iyer SV.	Prog Mol Biol Transl Sci. 2008;83:255-70.
—	Therapeutic IgG4 antibodies engage in Fab-arm exchange with endogenous human IgG4 in vivo.	Labrijn AF, Buijsse AO, van den Bremer ET, Verwilligen AY, Bleeker WK, Thorpe SJ, et al.	Nat Biotechnol. 2009 Aug;27(8):767-71.
—	Protein A of Staphylococcus aureus and related immunoglobulin receptors produced by streptococci and pneumonococci.	Langone JJ.	Adv Immunol. 1982;32:157-252.
—	Particulate matter contamination of intravenous antibiotics aggravates loss of functional capillary density in postischemic striated muscle.	Lehr HA, Brunner J, Rangoonwala R, Kirkpatrick CJ.	Am J Respir Crit Care Med. 2002 Feb 15;165(4):514-20.
—	Human antibody Fc deamidation in vivo.	Liu YD, van Enk JZ, Flynn GC.	Biologicals. 2009 Oct;37(5):313-22.
—	Diminished clearance of soluble aggregates of human immunoglobulin G in patients with rheumatoid arthritis.	Lobatto S, Daha MR, Westedt ML, Pauwels EK, Evers-Schouten JH, Voetman AA, et al.	Scand J Rheumatol. 1989;18(2):89-96.

—	Dimers and multimers of monoclonal IgG1 exhibit higher in vitro binding affinities to Fcgamma receptors.	Luo Y, Lu Z, Raso SW, Entrican C, Tangarone B.	MAbs. 2009 Sep-Oct;1(5):491-504.
—	Classification of protein aggregates.	Narhi LO, Schmit J, Bechtold-Peters K, Sharma D.	J Pharm Sci. 2012 Feb;101(2):493-8.
—	Specificity and immunochemical properties of antibodies to bacterial DNA.	Pisetsky DS.	Methods. 1997 Jan;11(1):55-61.
—	In vitro and in vivo evaluation of intrinsic immunogenicity of reporter and insulin gene therapy plasmids.	Ratanamart J, Huggins CG, Kirby JA, Shaw JA.	J Gene Med. 2007 Aug;9(8):703-14.
—	Immunogenicity of recombinant human proteins: causes and consequences.	Schellekens H, Casadevall N.	J Neurol. 2004 Jun;251 Suppl 2:II4-9.
—	Using a Risk Assessment Process to Determine Criticality of Product Quality Attributes. In: Rathore AS, Mhatre R, editors. Quality by Design for Biopharmaceuticals: principles and Case Studies.	Schenerman MA, Axley MJ, Oliver CN, Ram K, Wasserman GF.	New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.; 2009. p. 53-84.
—	Fusion of a recombinant antibody fragment with a homo-amino-acid polymer: effects on biophysical properties and prolonged plasma half-life.	Schlapschy M, Theobald I, Mack H, Schottelius M, Wester HJ, Skerra A.	Protein Eng Des Sel. 2007 Jun;20(6):273-84.
—	Normal human immunoglobulin G4 is bispecific: it has two different antigen-combining sites.	Schuurman J, Van Ree R, Perdok GJ, Van Doorn HR, Tan KY, Aalberse RC.	Immunology. 1999 Aug;97(4):693-8.
—	Quantitative determination of the infectivity of the proviral DNA of a retrovirus in vitro: Evaluation of methods for DNA inactivation.	Sheng-Fowler L, Lewis AM, Jr., Peden K.	Biologicals. 2009 Aug;37(4):259-69.
—	Tumors induced in mice by direct inoculation of plasmid DNA expressing both activated H-ras and c-myc.	Sheng-Fowler L, Cai F, Fu H, Zhu Y, Orrison B, Foseh G, et al.	Int J Biol Sci. 2010;6(2):151-62.
—	Oncogenicity of DNA in vivo: tumor induction with expression plasmids for activated H-ras and c-myc.	Sheng L, Cai F, Zhu Y, Pal A, Athanasiou M, Orrison B, et al.	Biologicals. 2008 May;36(3):184-97.
—	Immunostimulatory CpG-modified plasmid DNA enhances IL-12, TNF-alpha, and NO production by bovine macrophages.	Shoda LK, Kegerreis KA, Suarez CE, Mwangi W, Knowles DP, Brown WC.	J Leukoc Biol. 2001 Jul;70(1):103-12.
—	CpG motifs of DNA vaccines induce the expression of chemokines and MHC class II molecules on myocytes.	Stan AC, Casares S, Brumeanu TD, Klinman DM, Bona CA.	Eur J Immunol. 2001 Jan;31(1):301-10.
—	Hybrid transgenic immune tolerant mouse model for assessing the breaking of B cell tolerance by human interferon beta.	van Beers MM, Sauerborn M, Gilli F, Hermeling S, Brinks V, Schellekens H, et	J Immunol Methods. 2010 Jan 31;352(1-2):32-7.

—	Aggregated recombinant human interferon Beta induces antibodies but no memory in immune-tolerant transgenic mice.	van Beers MM, Sauerborn M, Gilli F, Brinks V, Schellekens H, Jiskoot W.	Pharm Res. 2010b Sep;27(9):1812-24.
—	Oxidized and aggregated recombinant human interferon beta is immunogenic in human interferon beta transgenic mice.	van Beers MM, Sauerborn M, Gilli F, Brinks V, Schellekens H, Jiskoot W.	Pharm Res. 2011 Oct;28(10):2393-402.
—	Immunostimulatory capacity of DNA vaccine vectors in porcine PBMC: a specific role for CpG-motifs?	Verfaillie T, Cox E, Goddeeris BM.	Vet Immunol Immunopathol. 2005 Jan 10;103(1-2):141-51.
—	Recent advances in the understanding of drug-mediated infusion reactions and cytokine release syndrome.	Walker M, Makropoulos D, Achuthanandam R, Bugelski PJ.	Curr Opin Drug Discov Devel. 2010 Jan;13(1):124- 35.
—	Effects of vector fusion peptides on the conformation and immune reactivity of epitope-shuffled, recombinant multi-epitope antigens.	Wang J, Lin Y, Cai P, Wang H.	Protein Pept Lett. 2011 Jan;18(1):73-83.
—	Immunogenicity of protein aggregates-concerns and realities.	Wang W, Singh SK, Li N, Toler MR, King KR, Nema	Int J Pharm. 2012 Jul 15;431(1-2):1-11.
—	Discovery and investigation of misincorporation of serine at asparagine positions in recombinant proteins expressed in Chinese hamster ovary cells.	Wen D, Vecchi MM, Gu S, Su L, Dolnikova J, Huang YM, et al.	J Biol Chem. 2009 Nov 20;284(47):32686-94.
—	Use of in vitro systems to model in vivo degradation of therapeutic monoclonal antibodies.	Yang N, Tang Q, Hu P, Lewis MJ.	Analytical chemistry. 2018;90(13):7896-902.
—	Establishment of an equivalence acceptance criterion for accelerated stability studies.	Burdick RK, Sidor L.	J Biopharm Stat. 2013;23(4):730-43.
—	Beyond the t-test: statistical equivalence testing.	Limentani GB, Ringo MC, Ye F, Berquist ML, McSorley EO.	Anal Chem. 2005 Jun 1;77(11):221A-6A.
—	Applied linear statistical models	Neter J, Kutner MH, Nachtsheim CJ, Wasserman W.	Irwin Chicago; 1996.
—	B-cell targeted therapeutics in clinical development.	Bluml S, McKeever K, Ettinger R, Smolen J, Herbst R.	Arthritis Res Ther. 2013;15 Suppl 1:S4.
—	Interleukin 6 signaling promotes anti-aquaporin 4 autoantibody production from plasmablasts in neuromyelitis optica.	Chihara N, Aranami T, Sato W, Miyazaki Y, Miyake S, Okamoto T, et al.	Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Mar 1;108(9):3701-6.

—	B cell-based therapies in CNS autoimmunity: differentiating CD19 and CD20 as therapeutic targets.	Forsthuber TG, Cimbora DM, Ratchford JN, Katz E, Stüve O.	Therapeutic advances in neurological disorders. 2018;11:1756286418761697.
—	Characterization of trisulfide modification in antibodies.	Gu S, Wen D, Weinreb PH, Sun Y, Zhang L, Foley SF, et al.	Anal Biochem. 2010 May 1;400(1):89-98.
—	Advances in the assessment and control of the effector functions of therapeutic antibodies.	Jiang XR, Song A, Bergelson S, Arroll T, Parekh B, May K, et al.	Nat Rev Drug Discov. 2011 Feb;10(2):101-11.
—	Glycosylation profiling of immunoglobulin G (IgG) subclasses from human serum.	Wuhrer M, Stam JC, van de Geijn FE, Koeleman CA, Verrips CT, Dolhain RJ, et al.	Proteomics. 2007 Nov;7(22):4070-81.
—	Therapeutic monoclonal antibodies and consistent ends: terminal heterogeneity, detection, and impact on quality.	Brorson K, Jia AY.	Curr Opin Biotechnol. 2014 Dec;30:140-6.
—	Consequences of glycan truncation on Fc structural integrity.	Buck PM, Kumar S, Singh SK.	MAbs. 2013 Nov-Dec;5(6):904-16.
—	C-terminal lysine variants in fully human monoclonal antibodies: investigation of test methods and possible causes.	Dick LW, Jr., Qiu D, Mahon D, Adamo M, Cheng KC.	Biotechnol Bioeng. 2008 Aug 15;100(6):1132-43.
—	Naturally occurring glycan forms of human immunoglobulins G1 and G2.	Flynn GC, Chen X, Liu YD, Shah B, Zhang Z.	Mol Immunol. 2010 Jul;47(11-12):2074-82.
—	Post-translational structural modifications of immunoglobulin G and their effect on biological activity.	Hmiel LK, Brorson KA, Boyne MT, 2nd.	Anal Bioanal Chem. 2015 Jan;407(1):79-94.
—	Impact of variable domain glycosylation on antibody clearance: an LC/MS characterization.	Huang L, Biolsi S, Bales KR, Kuchibhotla U.	Anal Biochem. 2006 Feb 15;349(2):197-207.
—	Evaluation of Heavy-Chain C-Terminal Deletion on Product Quality and Pharmacokinetics of Monoclonal Antibodies.	Jiang G, Yu C, Yadav DB, Hu Z, Amurao A, Duenas E, et al.	J Pharm Sci. 2016 Jul;105(7):2066-72.
—	Selective clearance of glycoforms of a complex glycoprotein pharmaceutical caused by terminal N-acetylglucosamine is similar in humans and cynomolgus monkeys.	Jones AJ, Papac DI, Chin EH, Keck R, Baughman SA, Lin YS, et al.	Glycobiology. 2007 May;17(5):529-40.
—	Charge variants in IgG1: Isolation, characterization, in vitro binding properties and pharmacokinetics in rats.	Khawli LA, Goswami S, Hutchinson R, Kwong ZW, Yang J, Wang X, et al.	MAbs. 2010 Nov-Dec;2(6):613-24.

—	MEDI-563, a humanized anti-IL-5 receptor alpha mAb with enhanced antibody-dependent cellmediated cytotoxicity function.	Kolbeck R, Kozhich A, Koike M, Peng L, Andersson CK, Damschroder MM, et al.	J Allergy Clin Immunol. 2010 Jun;125(6):1344-53 e2.
—	Structural analysis of human IgG-Fc glycoforms reveals a correlation between glycosylation and structural integrity.	Krapp S, Mimura Y, Jefferis R, Huber R, Sondermann P.	Journal of Molecular Biology. 2003 Jan 31;325(5):979-89.
—	Glutamine deamidation of a recombinant monoclonal antibody.	Liu H, Gaza-Bulseco G, Chumsae C.	Rapid Commun Mass Spectrom. 2008 Dec;22(24):4081-8.
—	In vitro and in vivo modifications of recombinant and human IgG antibodies.	Liu H, Ponniah G, Zhang HM, Nowak C, Neill A, Gonzalez-Lopez N, et al.	MAbs. 2014;6(5):1145-54.
—	N-terminal glutamate to pyroglutamate conversion in vivo for human IgG2 antibodies.	Liu YD, Goetze AM, Bass RB, Flynn GC.	J Biol Chem. 2011 Apr 01;286(13):11211-7.
—	The Structural Role of Antibody N-Glycosylation in Receptor Interactions.	Subedi GP, Barb AW.	Structure. 2015 Sep 1;23(9):1573-83.
—	Fc-galactosylation modulates antibody-dependent cellular cytotoxicity of therapeutic antibodies.	Thomann M, Reckermann K, Reusch D, Prasser J, Tejada ML.	Mol Immunol. 2016 May;73:69-75.
—	C-terminal modification of monoclonal antibody drugs: amidated species as a general product-related substance.	Tsubaki M, Terashima I, Kamata K, Koga A.	Int J Biol Macromol. 2013 Jan;52:139-47.
—	Heterogeneity of monoclonal antibodies revealed by charge-sensitive methods.	Vlasak J, Ionescu R.	Curr Pharm Biotechnol. 2008
—	Formulation considerations for proteins susceptible to asparagine deamidation and aspartate isomerization.	Wakankar AA, Borchardt RT.	J Pharm Sci. 2006 Nov;95(11):2321-36.
—	Impact of glycation on antibody clearance.	Yang J, Primack R, Frohn M, Wang W, Luan P, Retter MW, et al.	AAPS J. 2015 Jan;17(1):237-44.
—	Characterization of therapeutic monoclonal antibodies reveals differences between in vitro and in vivo time-course studies.	Yin S, Pastuskovas CV, Khawli LA, Stults JT.	Pharm Res. 2013 Jan;30(1):167-78.
—	Efficient on-column conversion of IgG1 trisulfide linkages to native disulfides in tandem with Protein A affinity chromatography.	Aono H, Wen D, Zang L, Houde D, Pepinsky RB, Evans DR.	J Chromatogr A. 2010 Aug 6;1217(32):5225-32.

—	Heterogeneity of IgGs: Role of Production, Processing, and Storage on Structure and Function.	Barton C, Spencer D, Levitskaya S, Feng J, Harris R, Schenerman MA.	State-of-the-Art and Emerging Technologies for Therapeutic Monoclonal Antibody Characterization Volume 1 Monoclonal Antibody Therapeutics: Structure, Function, and Regulatory Space: American Chemical Society; 2014. p. 69-98.
—	Chemical and structural analysis of an antibody folding intermediate trapped during glycan biosynthesis.	Bowden TA, Baruah K, Coles CH, Harvey DJ, Yu X, Song BD, et al.	J Am Chem Soc. 2012 Oct 24;134(42):17554-63.
—	Comparison of methionine oxidation in thermal stability and chemically stressed samples of a fully human monoclonal antibody.	Chumsae C, Gaza-Bulseco G, Sun J, Liu H.	J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2007 May 1;850(1-2):285-94.
—	Identification and localization of unpaired cysteine residues in monoclonal antibodies by fluorescence labeling and mass spectrometry.	Chumsae C, Gaza-Bulseco G, Liu H.	Anal Chem. 2009 Aug 1;81(15):6449-57.
—	Beta-elimination and peptide bond hydrolysis: two distinct mechanisms of human IgG1 hinge fragmentation upon storage.	Cohen SL, Price C, Vlasak J.	J Am Chem Soc. 2007 Jun 6;129(22):6976-7.
—	Non-enzymatic hinge region fragmentation of antibodies in solution.	Cordoba AJ, Shyong BJ, Breen D, Harris RJ.	J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2005 Apr 25;818(2):115-21.
—	Optimization of a reversed-phase high-performance liquid chromatography/mass spectrometry method for characterizing recombinant antibody heterogeneity and stability.	Dillon TM, Bondarenko PV, Rehder DS, Pipes GD, Kleemann GR, Ricci MS.	J Chromatogr A. 2006 Jul 7;1120(1-2):112-20.
—	Unique carbohydrate-carbohydrate interactions are required for high affinity binding between Fc gamma RIII and antibodies lacking core fucose.	Ferrara C, Grau S, Jager C, Sondermann P, Brunker P, Waldhauer I, et al.	Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Aug 2;108(31):12669-74.
—	Effect of individual Fc methionine oxidation on FcRn binding: Met252 oxidation impairs FcRn binding more profoundly than Met428 oxidation.	Gao X, Ji JA, Veeravalli K, Wang YJ, Zhang T, McGreevy W, et al.	J Pharm Sci. 2015 Feb;104(2):368-77.

—	Effect of methionine oxidation of a recombinant monoclonal antibody on the binding affinity to protein A and protein G.	Gaza-Bulseco G, Faldu S, Hurkmans K, Chumsae C, Liu H.	J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2008 Jul 1;870(1):55-62.
—	Monoclonal antibody disulfide reduction during manufacturing: Untangling process effects from product effects.	Hutterer KM, Hong RW, Lull J, Zhao X, Wang T, Pei R, et al.	MAbs. 2013 Jul-Aug;5(4):608-13.
—	Investigating the interaction between the neonatal Fc receptor and monoclonal antibody variants by hydrogen/deuterium exchange mass spectrometry.	Jensen PF, Larraillet V, Schlothauer T, Kettenberger H, Hilger M, Rand KD.	Mol Cell Proteomics. 2015 Jan;14(1):148-61.
—	Comparison of biological activity among nonfucosylated therapeutic IgG1 antibodies with three different N-linked Fc oligosaccharides: the high-mannose, hybrid, and complex types.	Kanda Y, Yamada T, Mori K, Okazaki A, Inoue M, Kitajima-Miyama K, et al.	Glycobiology. 2007 Jan;17(1):104-18.
—	Characterization of the stability of a fully human monoclonal IgG after prolonged incubation at elevated temperature.	Liu H, Gaza-Bulseco G, Sun J.	J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2006 Jun 6;837(1-2):35-43.
—	Disulfide bond structures of IgG molecules: structural variations, chemical modifications and possible impacts to stability and biological function.	Liu H, May K.	MAbs. 2012 Jan-Feb;4(1):17-23.
—	Stability of protein pharmaceuticals: an update.	Manning MC, Chou DK, Murphy BM, Payne RW, Katayama DS.	Pharm Res. 2010 Apr;27(4):544-75.
—	The influence of glycosylation on the thermal stability and effector function expression of human IgG1-Fc: properties of a series of truncated glycoforms.	Mimura Y, Church S, Ghirlando R, Ashton PR, Dong S, Goodall M, et al.	Mol Immunol. 2000 Aug-Sep;37(12-13):697-706.
—	Asparagine deamidation dependence on buffer type, pH, and temperature.	Pace AL, Wong RL, Zhang YT, Kao YH, Wang YJ.	J Pharm Sci. 2013 Jun;102(6):1712-23.
—	Effects of cell culture conditions on antibody N-linked glycosylation--what affects high mannose 5 glycoform.	Pacis E, Yu M, Autsen J, Bayer R, Li F.	Biotechnol Bioeng. 2011 Oct;108(10):2348-58.
—	Methionine oxidation in human IgG2 Fc decreases binding affinities to protein A and FcRn.	Pan H, Chen K, Chu L, Kinderman F, Apostol I, Huang G.	Protein Sci. 2009 Feb;18(2):424-33.
—	Mechanisms of protein aggregation.	Philo JS, Arakawa T.	Curr Pharm Biotechnol. 2009

—	N-Glycans.	Stanley P, Schachter H, Taniguchi N.	In: Varki A, Cummings RD, Esko JD, Freeze HH, Stanley P, Bertozzi CR, et al., editors. Essentials of Glycobiology. 2nd ed. Cold Spring Harbor (NY)2009.
—	A novel approach to investigate the effect of methionine oxidation on pharmacokinetic properties of therapeutic antibodies.	Stracke J, Emrich T, Rueger P, Schlothauer T, Kling L, Knaupp A, et al.	MAbs. 2014;6(5):1229-42.
—	Studies of aglycosylated chimeric mouse-human IgG. Role of carbohydrate in the structure and effector functions mediated by the human IgG constant region.	Tao MH, Morrison SL.	J Immunol. 1989 Oct 15;143(8):2595-601.
—	Fragmentation of monoclonal antibodies.	Vlasak J, Ionescu R.	MAbs. 2011 May-Jun;3(3):253-63.
—	Antibody structure, instability, and formulation.	Wang W, Singh S, Zeng DL, King K, Nema S.	J Pharm Sci. 2007 Jan;96(1):1-26.
—	Impact of methionine oxidation in human IgG1 Fc on serum half-life of monoclonal antibodies.	Wang W, Vlasak J, Li Y, Pristatsky P, Fang Y, Pittman T, et al.	Mol Immunol. 2011 Mar;48(6-7):860-6.
—	Effect of altered CH2-associated carbohydrate structure on the functional properties and in vivo fate of chimeric mouse-human immunoglobulin G1.	Wright A, Morrison SL.	J Exp Med. 1994 Sep 1;180(3):1087-96.
—	In vivo trafficking and catabolism of IgG1 antibodies with Fc associated carbohydrates of differing structure.	Wright A, Sato Y, Okada T, Chang K, Endo T, Morrison S.	Glycobiology. 2000 Dec;10(12):1347-55.
—	Human IgG1 hinge fragmentation as the result of H2O2-mediated radical cleavage.	Yan B, Yates Z, Balland A, Kleemann GR.	J Biol Chem. 2009 Dec 18;284(51):35390-402.
—	Determination of tryptophan oxidation of monoclonal antibody by reversed phase high performance liquid chromatography.	Yang J, Wang S, Liu J, Raghani A.	J Chromatogr A. 2007 Jul 13;1156(1-2):174-82.
—	Production, characterization, and pharmacokinetic properties of antibodies with N-linked mannose-5 glycans.	Yu M, Brown D, Reed C, Chung S, Lutman J, Stefanich E, et al.	MAbs. 2012 Jul-Aug;4(4):475-87.
—	Characterization of asparagine 330 deamidation in an Fc-fragment of IgG1 using cation exchange chromatography and peptide mapping.	Zhang YT, Hu J, Pace AL, Wong R, Wang YJ, Kao YH.	J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2014 Aug 15;965:65-71.

—	Development of a simple and rapid method for producing non-fucosylated oligomannose containing antibodies with increased effector function.	Zhou Q, Shankara S, Roy A, Qiu H, Estes S, McVie-Wylie A, et al.	Biotechnol Bioeng. 2008 Feb 15;99(3):652-65.
—	"Western blotting": electrophoretic transfer of proteins from sodium dodecyl sulfate--polyacrylamide gels to unmodified nitrocellulose and radiographic detection with antibody and radioiodinated protein A.	Burnette WN.	Anal Biochem. 1981 Apr;112(2):195-203.
—	Defining your product profile and maintaining control over it, part 2. Product-related impurities.	Champion K, Madden H, Dougherty J, Schater E.	Bioprocess International. 2005;3(8):52-7.
—	Investigation of proteins and peptides from yeastolate and subsequent impurity testing of drug product.	Dick LW, Jr., Kakaley JA, Mahon D, Qiu D, Cheng KC.	Biotechnol Prog. 2009 Mar-Apr;25(2):570-7.
—	CPMP position statement on DNA and host cell proteins (HCP) impurities, routine testing versus validation studies.	EMA.	1997:02:00
—	Demonstrating beta-glucan and yeast peptide clearance in biopharmaceutical downstream processes.	Jiang C, Scherfner S, Dick LW, Jr., Mahon D, Qiu D, Cheng KC, et al.	Biotechnol Prog. 2011 Mar-Apr;27(2):442-50.
—	High resolution two-dimensional electrophoresis of proteins.	O'Farrell PH.	J Biol Chem. 1975 May 25;250(10):4007-
—	Chronic intravenous administration of lentinan to the rhesus monkey.	Sortwell R, Dawe S, Allen D, Street A, Heywood R, Edmondson N, et al.	Toxicology letters. 1981;9(1):81-5.
—	Residual DNA analysis in biologics development: review of measurement and quantitation technologies and future directions.	Wang X, Morgan DM, Wang G, Mozier NM.	Biotechnol Bioeng. 2012 Feb;109(2):307-17.
—	Requirements for the use of animal cells as in vitro substrates for the production of biologicals (addendum 2003).	WHO.	WHO Technical Report Series. 2005.
—	Assays for Controlling Host-Cell Impurities in Biopharmaceuticals.	Wolter T, Richter A.	Bioprocess International. 2005 February 2005;3(2):40-6.
—	Advances in the production and downstream processing of antibodies.	Chon JH, Zarbis-Papastoitsis G.	New biotechnology. 2011;28(5):458-63.
—	A-Mab: a case study in bioprocess development.	CMC-Biotech-Working-Group.	ISPE. 2009
—	A Bayesian formulation of exploratory data analysis and goodness-of-fit testing.	Gelman A.	International Statistical Review. 2003;71(2):369-82.

—	MCMC methods for multi-response generalized linear mixed models: the MCMCglmm R package.	Hadfield JD.	J Stat Softw. 2010;33:1-22.
—	A Bayesian approach for multiple response surface optimization in the presence of noise variables.	Miro-Quesada G, Del Castillo E, Peterson JJ.	Journal of Applied Statistics. 2004 Apr;31(3):251-70.
—	Effects of protein aggregates: an immunologic perspective.	Rosenberg AS.	AAPS J. 2006;8(3):E501-7.
—	Characterization of a novel modification to monoclonal antibodies: thioether cross-link of heavy and light chains.	Tous GI, Wei Z, Feng J, Bilbulian S, Bowen S, Smith J, et al.	Anal Chem. 2005 May 1;77(9):2675-82.
—	IgG1 thioether bond formation in vivo.	Zhang Q, Schenauer MR, McCarter JD, Flynn GC.	J Biol Chem. 2013 Jun 7;288(23):16371-82.
—	Shattuck lecture-neurodegenerative diseases and prions.	Prusiner SB.	N Engl J Med. 2001 May 17;344(20):1516-26.

第4部（モジュール4）非臨床試験報告書
4.2　試験報告書
4.2.1　薬理試験
4.2.1.1　効力を裏付ける試験

資料番号	試験番号	試験表題	著者	試験実施場所（国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考
4.2.1.1-1	[redacted]551-0001	Affinity Optimization of Monoclonal Antibody 3649	[redacted]	MedImmune, LLC（海外）	社内資料	評価
4.2.1.1-2	[redacted]551-0002	Binding Properties of anti-CD19 Antibodies	[redacted]	MedImmune, LLC（海外）	社内資料	評価
4.2.1.1-3	[redacted]551-0003	In Vitro Effector Function of MEDI-551 Against Multiple Lymphoblastic Cell Lines	[redacted]	MedImmune, LLC（海外）	社内資料	評価
4.2.1.1-4	[redacted]551-0004	In Vitro Effector Function of MEDI-551 with Healthy Donor- and Leukemia Patient-Derived Peripheral Blood B cells	[redacted]	MedImmune, LLC（海外）	社内資料	評価
4.2.1.1-5	[redacted]551-0004	Differential Expression of CD19 and CD20 on Human Plasma Cells	[redacted]	MedImmune, LLC（海外）	社内資料	評価
4.2.1.1-6	[redacted]551-0002	MEDI-551 Mediated Depletion of Human Plasma Cells	[redacted]	MedImmune, LLC（海外）	社内資料	評価
4.2.1.1-7	[redacted]551-0008	Binding of Monoclonal Antibody 16C4 to Nonhuman Primate B Cells Measured by Flow Cytometry	[redacted]	MedImmune, LLC（海外）	社内資料	評価
4.2.1.1-8	[redacted]551-0005	MEDI-551 Does Not Bind to Rabbit Peripheral B Cells	[redacted]	MedImmune, LLC（海外）	社内資料	評価
4.2.1.1-9	[redacted]551-0009	Binding of MEDI-551 to Human CD19 Expressed on Human B Cells and on Murine B Cells from Human CD19 Transgenic Mice	[redacted]	MedImmune, LLC（海外）	社内資料	評価
4.2.1.1-10	[redacted]551-0010	Longitudinal Study of B-cell Depletion by MEDI-551 in Human CD19 Transgenic Mice	[redacted]	MedImmune, LLC（海外）	社内資料	評価
4.2.1.1-11	[redacted]551-0003	MEDI-551 Treatment Depletes the Majority of Murine B Cells and Reduces Serum Titers of Autoantibodies in Sle1-human CD19 Transgenic Mice	[redacted]	MedImmune, LLC（海外）	社内資料	評価

4.2.1.2　副次的薬理試験

資料番号	試験番号	試験表題	著者	試験実施場所（国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考

該当する資料無し

4.2.1.3 安全性薬理試験

資料番号	試験番号	試験表題	著者	試験実施場所 （国内/海外）	掲載誌・ その他	評価/ 参考
4.2.1.3-1 （4.2.3.2-1と同一）	[redacted]-2083	A 1-Month Repeat-Dose Intravenous Toxicity, Toxicokinetics, and Immunogenicity Study of MEDI-551 in huCD19 Transgenic Mice (GLP)	[redacted]	[redacted]（海外）	社内資料	評価
4.2.1.3-2 （4.2.3.2-2と同一）	[redacted]-2084	A 3-Month Repeat-Dose Intravenous Toxicity, Toxicokinetics, and Immunogenicity Study of MEDI-551 in huCD19 Transgenic Mice (GLP)	[redacted]	[redacted]（海外）	社内資料	評価
4.2.1.3-3 （4.2.3.2-3と同一）	[redacted]-2153	A 6-Month Repeat-Dose Intravenous Toxicity, Toxicokinetics, and Immunogenicity Study of MEDI-551 in huCD19 Transgenic Mice (GLP)	[redacted]	[redacted]（海外）	社内資料	評価
4.2.1.3-4 （4.2.3.2-4と同一）	[redacted]-2237	A 3-Month Subcutaneous Repeat-Dose Toxicity, Toxicokinetics, and Immunogenicity Study of MEDI-551 in huCD19 Transgenic Mice (GLP)	[redacted]	[redacted]（海外）	社内資料	評価

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

資料番号	試験番号	試験表題	著者	試験実施場所 （国内/海外）	掲載誌・ その他	評価/ 参考
4.2.2.1-1	CTVR-0044	Validation of the MSD Electrochemiluminescent Method for the Quantitation of MEDI-551 in Mouse Serum	[redacted]	MedImmune, LLC（海外）	社内資料	評価
4.2.2.1-2	CTVR-0045	Validation of the MSD ECL Assay for the Detection and Titration of anti-MEDI-551 Antibodies in Mouse Serum	[redacted]	MedImmune, LLC（海外）	社内資料	評価

4.2.2.2 **吸収**

資料番号	試験番号	試験表題	著者	試験実施場所 （国内/海外）	掲載誌・ その他	評価/ 参考
4.2.2.2-1 （4.2.3.2-1と同一）	[redacted]-2083	A 1-Month Repeat-Dose Intravenous Toxicity, Toxicokinetics, and Immunogenicity Study of MEDI-551 in huCD19 Transgenic Mice (GLP)	[redacted]	[redacted]（海外）	社内資料	評価
4.2.2.2-2 （4.2.3.2-2と同一）	[redacted]-2084	A 3-Month Repeat-Dose Intravenous Toxicity, Toxicokinetics, and Immunogenicity Study of MEDI-551 in huCD19 Transgenic Mice (GLP)	[redacted]	[redacted]（海外）	社内資料	評価
4.2.2.2-3 （4.2.3.2-3と同一）	[redacted]-2153	A 6-Month Repeat-Dose Intravenous Toxicity, Toxicokinetics, and Immunogenicity Study of MEDI-551 in huCD19 Transgenic Mice (GLP)	[redacted]	[redacted]（海外）	社内資料	評価
4.2.2.2-4 （4.2.3.2-4と同一）	[redacted]-2237	A 3-Month Subcutaneous Repeat-Dose Toxicity, Toxicokinetics, and Immunogenicity Study of MEDI-551 in huCD19 Transgenic Mice (GLP)	[redacted]	[redacted]（海外）	社内資料	評価

4.2.2.3 **分布**

資料番号	試験番号	試験表題	著者	試験実施場所 （国内/海外）	掲載誌・ その他	評価/ 参考
4.2.2.3-1 （4.2.3.5.2-1と同一）	[redacted]00141	Combined Intravenous Male and Female Fertility and Embryofetal Developmental Study of MEDI-551 in huCD19 Transgenic Mice	[redacted]	[redacted]（海外）	社内資料	評価
4.2.2.3-2 （4.2.3.5.3-1と同一）	[redacted]-62509	An Intravenous Study of the Effects of MEDI-551 on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function in Mice	[redacted]	[redacted]（海外）	社内資料	評価

4.2.2.4 **代謝**

資料番号	試験番号	試験表題	著者	試験実施場所 （国内/海外）	掲載誌・ その他	評価/ 参考

該当する資料なし

4.2.2.5 **排泄**

資料番号	試験番号	試験表題	著者	試験実施場所 （国内/海外）	掲載誌・ その他	評価/ 参考

該当する資料なし

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用

資料番号	試験番号	試験表題	著者	試験実施場所（国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考

該当する資料なし

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

資料番号	試験番号	試験表題	著者	試験実施場所（国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考
4.2.3.1-1	[redacted]551-0013 (MI-310-[redacted])	Pilot Acute Single Dose Toxicity Study of MEDI-551 Delivered Intravenously to Human CD19 Transgenic Mice (non-GLP)	[redacted]	MedImmune, LLC（海外）	社内資料	参考
4.2.3.1-2	[redacted]551-0014 (MI-310-06-005)	MEDI-551 anti-CD19 Monoclonal Antibody: non-GLP Single-Dose Toxicity and Toxicokinetics Study of MEDI-551 Delivered Intravenously to huCD19 Transgenic Mice	[redacted]	MedImmune, LLC（海外）	社内資料	参考

4.2.3.2 反復投与毒性試験

資料番号	試験番号	試験表題	著者	試験実施場所（国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考
4.2.3.2-1	[redacted]-2083	A 1-Month Repeat-Dose Intravenous Toxicity, Toxicokinetics, and Immunogenicity Study of MEDI-551 in huCD19 Transgenic Mice (GLP)	[redacted]	[redacted]（海外）	社内資料	評価
4.2.3.2-2	[redacted]-2084	A 3-Month Repeat-Dose Intravenous Toxicity, Toxicokinetics, and Immunogenicity Study of MEDI-551 in huCD19 Transgenic Mice (GLP)	[redacted]	[redacted]（海外）	社内資料	評価
4.2.3.2-3	[redacted]-2153	A 6-Month Repeat-Dose Intravenous Toxicity, Toxicokinetics, and Immunogenicity Study of MEDI-551 in huCD19 Transgenic Mice (GLP)	[redacted]	[redacted]（海外）	社内資料	評価
4.2.3.2-4	[redacted]-2237	A 3-Month Subcutaneous Repeat-Dose Toxicity, Toxicokinetics, and Immunogenicity Study of MEDI-551 in huCD19 Transgenic Mice (GLP)	[redacted]	[redacted]（海外）	社内資料	評価

4.2.3.3 遺伝毒性試験

資料番号	試験番号	試験表題	著者	試験実施場所（国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考

該当する資料なし

4.2.3.4 がん原性試験

資料番号	試験番号	試験表題	著者	試験実施場所（国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考

該当する資料なし

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

資料番号	試験番号	試験表題	著者	試験実施場所（国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考
4.2.3.5.2-1	[redacted]00141	Combined Intravenous Male and Female Fertility and Embryofetal Developmental Study of MEDI-551 in huCD19 Transgenic Mice	[redacted]	[redacted]（海外）	社内資料	評価
4.2.3.5.3-1	[redacted]-62509	An Intravenous Study of the Effects of MEDI-551 on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function in Mice	[redacted]	[redacted]（海外）	社内資料	評価

4.2.3.7 その他の毒性試験

資料番号	試験番号	試験表題	著者	試験実施場所（国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考
4.2.3.7.7-1	MI-0007	Cross-Reactivity Study of MEDI-551 with Normal Human, Fischer-344 Rat, and Human CD19 Transgenic Mouse Tissues	[redacted]	MedImmune, LLC（海外）	社内資料	評価
4.2.3.7.7-2	[redacted]551-0012 (Ml-310-06-004)	Anti-CD19 and R347 Afucosylated Antibodies: One-week Single Intravenous Dose Tissue Biodistribution Study in Fischer-344 Rats	[redacted]	MedImmune, LLC（海外）	社内資料	参考
4.2.3.7.7-3	[redacted]-2087	A 1-Month Repeat-Dose Intravenous Testicular Toxicity Study of MEDI-551 in Fischer Rats with a 3-Week Recovery Period	[redacted]	[redacted]（海外）	社内資料	評価

試験表題中のMEDI-551 はInebilizumabと同一である

4.3 参考文献

資料番号	表題，著者名，出典
4.3-1	Matlawska-Wasowska K, Ward E, Stevens S, Wang Y, Herbst R, Winter SS, Wilson BS. Macrophage and NK-mediated Killing of Precursor-B Acute Lymphoblastic Leukemia Cells Targeted with a-Fucosylated Anti-CD19 Humanized Antibodies. Leukemia. 2013 June ; 27(6): 1263–1274.
4.3-2	Groves CJ, Carrell J, Grady R, Rajan B, Morehouse CA, Halpin R, et al. CD19-positive antibody-secreting cells provide immune memory. Blood Adv. 2018;2(22):3163-3176.
4.3-3	Chen D, Blazek M, Ireland S, Ortega S, Kong X, Meeuwissen A, et al. Single dose of glycoengineered anti-CD19 antibody (MEDI551) disrupts experimental autoimmune encephalomyelitis by inhibiting pathogenic adaptive immune responses in the bone marrow and spinal cord while preserving peripheral regulatory mechanisms. J Immunol. 2014 Nov 15;193(10):4823-32.
4.3-4	Iverson W, Straley E, Oldham S, Rojko J, Turman S, Wang Y. A lifetime aging study of human CD19 transgenic mice. Transgenic Research. 2017 Jun;26(3):363-73.
4.3-5	Hurley WL and Theil PK. Perspectives on Immunoglobulins in Colostrum and Milk. Nutrients. 2011; 3:442-474.
4.3-6	Emery P, Furst DE, Kirchner P, Melega S, Lacey S, Lehane PB. Risk of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab: Analyses of global postmarketing safety data and long-term clinical trial data. Rheumatology and Therapy. 2020 Mar;7(1):121-131.
4.3-7	Ginzler EM, Wallace DJ, Merrill JT, Furie RA, Stohl W, Chatham WW, et al. Disease control and safety of belimumab plus standard therapy over 7 years in patients with systemic lupus erythematosus. The Journal of Rheumatology. 2014 Feb;41(2):300-309.
4.3-8	Slimani S, Lukas C, Combe B, Morel J. Rituximab in rheumatoid arthritis and the risk of malignancies: Report from a French cohort. Joint Bone Spine. 2011 Oct;78(5):484-487.
4.3-9	Tuohy O, Costelloe L, Hill-Cawthorne G, Bjornson I, Harding K, Robertson N, et al. Alemtuzumab treatment of multiple sclerosis: Long-term safety and efficacy. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. 2015 Feb;86(2):208-215.
4.3-10	Winthrop KL, Saag K, Cascino MD, Pei J, John A, Jahreis A, et al. Long-term safety of rituximab in patients with rheumatoid arthritis: Results of a five-year observational study. Arthritis Care & Research. 2019 Aug;71(8):993–1003.

第5部（モジュール5）臨床試験報告書
5.2　全臨床試験一覧表

5.3　試験報告書及び関連情報
5.3.1　生物薬剤学試験報告書
5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価/参考	申請電子データ有無
該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—

5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価/参考	申請電子データ有無
該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—

5.3.1.3　In Vitro－In Vivoの関連を検討した試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価/参考	申請電子データ有無
該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—

5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価/参考	申請電子データ有無
5.3.1.4-1	Bioanalytical Report in Support of MedImmune Clinical Study MI-CP200: Quantitation of MEDI-551 (lnebilizumab) in Human Serum Samples	MedImmune	20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-2	Bioanalytical Report in Support of MedImmune Clinical Study MI-CP200: Detection, Confirmation, and Titration of Anti-Drug Antibodies to MEDI-551 (lnebilizumab) in Human Serum	MedImmune	20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-3	Bioanalytical Report in Support of MedImmune Clinical Study CD-IA-MEDI-551-1102: Quantitation of MEDI-551 (lnebilizumab) in Human Serum Samples	MedImmune	20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価	無

5.3.1.4-4	Bioanalytical Report in Support of Medlmmune Clinical Study CD-IA-MEDI-551-1102: Detection, Confirmation, and Titration of Anti-Drug Antibodies to MEDI-551 (lnebilizumab) in Human Serum	MedImmune	20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-5	Bioanalytical Report in Support of Medlmmune Clinical Study CD-IA-MEDI-551-1155: Quantitation of MEDI-551 (Inebilizumab) in Human Serum Samples	MedImmune	20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-6	Bioanalytical Report in Support of Medlmmune Clinical Study CD-IA-MEDI-551-1155: Detection, Confirmation, and Titration of Anti-Drug Antibodies to MEDI-551 (lnebilizumab) in Human Serum	MedImmune	20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-7	Validation of the Quantitative ELISA Assay for Measurement of MEDI-551 Concentrations in Human Serum (CTVR-0062)	MedImmune	20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-8	Validation of the MSD ECL Assay for the Detection, Confirmation, and Titration of Anti-MEDI-551 Antibodies in Human Serum (CTVR-0070)	MedImmune	20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価	無

5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1　血漿蛋白結合試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所 （国内／海外）	掲載誌・ その他	評価/参考	申請電子 データ有無
該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—

5.3.2.2　肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所 （国内／海外）	掲載誌・ その他	評価/ 参考	申請電子 データ有無
該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—

5.3.2.3　他のヒト生体試料を用いた試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所 （国内／海外）	掲載誌・ その他	評価/ 参考	申請電子 データ有無
該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価/参考	申請電子データ有無
該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価/参考	申請電子データ有無
該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価/参考	申請電子データ有無
該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価/参考	申請電子データ有無
該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価/参考	申請電子データ有無
5.3.3.5	CLINICAL PHARMACOKINETIC MODELING REPORT (POPULATION PHARMACOKINETICS) FOR INEBILIZUMAB (Inebilizumab-PopPK-TS-001)	VielaBio	20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価	有

5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1　健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考	申請電子データ有無
該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—

5.3.4.2　患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考	申請電子データ有無
5.3.4.2-1	A PHASE 1, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBOCONTROLLED STUDY OF THE SAFETY AND TOLERABILITY OF MEDI-551 IN SCLERODERMA （Study CP200）	MedImmune	2010年3月～2014年3月	海外	社内資料	評価	有
5.3.4.2-2	A Phase 1 Randomized Study of MEDI-551 in Subjects with Relapsing Forms of Multiple Sclerosis （Study 1102）	MedImmune	2012年7月～2016年6月	海外	社内資料	評価	有
5.3.4.2-3	CLINICAL EXPOSURE-RESPONSE ANALYSIS REPORT (1155-ER-TS003)	VielaBio	—	海外	社内資料	評価	有

5.3.5　有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考	申請電子データ有無
5.3.5.1	CLINICAL STUDY REPORT FOR CD-IA-MEDI-551-1155, A DOUBLE-MASKED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY WITH OPENLABEL PERIOD TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF MEDI-551 IN ADULT SUBJECTS WITH NEUROMYELITIS OPTICA AND NEUROMYELITIS OPTICA SPECTRUM DISORDERS（Study 1155）	MedImmune Viela Bio	2015年1月～継続中	海外	社内資料	評価	有

5.3.5.2　非対照試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考	申請電子データ有無
該当なし	—	—	—	—	—	—	—

5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考	申請電子データ有無
5.3.5.3	Integrated Summary of Immunogenicity	Viela Bio	—	海外	社内資料	評価	無

5.3.5.4　その他の臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価/参考	申請電子データ有無
5.3.5.4-1	BIMO Site Listings（Study 1155）	MedImmune	—	海外	社内資料	評価	無
5.3.5.4-2	Data Analysis Plan: Evaluation of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Inebilizumab; Comparison between Subjects in Japan and Non-Japan of Study 1155	田辺三菱製薬株式会社	—	国内	社内資料	評価	無
5.3.5.4-3	Data Analysis Report: Evaluation of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Inebilizumab; Comparison between Subjects in Japan and Non-Japan of Study 1155	田辺三菱製薬株式会社	—	国内	社内資料	評価	無
5.3.5.4-4	Statistical Analysis Plan (for Japanese Marketing Approval) 2018/10/26Cut-off data	田辺三菱製薬株式会社	—	国内	社内資料	評価	無
5.3.5.4-5	Analysis Result (for Japanese Marketing Approval) 2018/10/26Cut-off data	田辺三菱製薬株式会社	—	国内	社内資料	評価	無
5.3.5.4-6	4-MONTH SAFETY UPDATE	Viela Bio	—	海外	社内資料	評価	無
5.3.5.4-7	Additional Efficacy Analysis Result 2019/6/6Cut-off data	Viela Bio	—	海外	社内資料	評価	無
5.3.5.4-8	Statistical Analysis Plan (for Japanese Marketing Approval) 2019/6/6Cut-off data	田辺三菱製薬株式会社	—	国内	社内資料	評価	無
5.3.5.4-9	Analysis Result (for Japanese Marketing Approval) 2019/6/6Cut-off data	田辺三菱製薬株式会社	—	国内	社内資料	評価	無
5.3.5.4-10	9th DEVELOPMENT SAFETY UPDATE REPORT FOR Inebilizumab (VIB0551)	Viela Bio	—	海外	社内資料	評価	無

5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価/参考	申請電子データ有無
該当なし	—	—	—	—	—	—	—

5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価/参考	申請電子データ有無
5.3.7-1	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	MedImmune VielaBio	—	海外	社内資料	評価	無
5.3.7-2	実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表	MedImmune VielaBio	—	海外	社内資料	評価	無
5.3.7-3	実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	MedImmune VielaBio	—	海外	社内資料	評価	無
5.3.7-4	実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	MedImmune VielaBio	—	海外	社内資料	評価	無
5.3.7-5	実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図 該当なし	—	—	—	—	—	—

5.4　参考文献

資料番号	表題，著者名，出典
—	Agius MA, Klodowska-Duda G, Maciejowski M, Potemkowski A, Li J, Patra K, et al. Safety and tolerability of inebilizumab (MEDI-551), an anti-CD19 monoclonal antibody, in patients with relapsing forms of multiple sclerosis: Results from a phase 1 randomised, placebo controlled, escalating intravenous and subcutaneous dose study. Mult Scler. 2019 Feb;25(2):235-45.
—	Bar-Or A, Calabresi PA, Arnold D, Markowitz C, Shafer S, Kasper LH, et al. Rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a 72-week, open-label, phase I trial. Ann Neurol. 2008;63(3):395-400.
—	Bedi GS, Brown AD, Delgado SR, Usmani N, Lam BL, Sheremata WA. Impact of rituximab on relapse rate and disability in neuromyelitis optica. Mult Scler. 2011;17(10):1225-30.
—	Bennett JL, O'Connor KC, Bar-Or A, Zamvil SS, Hemmer B, Tedder TF, et al. B lymphocytes in neuromyelitis optica. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2015;2(3):e104.
—	Bretz, F, Maurer W, Brannath W, Posch M. A graphical approach to sequentially rejective multiple test procedure. Sat Med. 2009;28(4):586-604.
—	Browning JL. B cells move to centre state: novel opportunities for autoimmune disease treatment. Nat Rev Drug Discov. 2006;5(7):564-76.
—	Chihara N, Aranami T, Sato W, Miyazaki Y, Miyake S, Okamoto T, et al. Interleukin 6 signaling promotes anti-aquaporin 4 autoantibody production from plasmablasts in neuromyelitis optica. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011;108(9):3701-6.
—	Cree BA, Bennett JL, Sheehan M, Cohen J, Hartung HP, Aktas O, et al. Placebo-controlled study in neuromyelitis optica – Ethical and design considerations. Mult Scler. 2016;22(7):862-72.
—	Cree BA, Lamb S, Morgan K, Chen A, Waubant E, Genain C. An open-label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. Neurology. 2005;64(7):1270-2.
—	Gallagher S, Turman S, Yusuf I, Akhgar A, Wu Y, Roskos LK, et al. Pharmacological profile of MEDI-551, a novel anti-CD19 antibody, in human CD19 transgenic mice. Int Immunopharmacol. 2016;36:205-212.
—	Ghezzi A, Bergamaschi R, Martinelli V, Trojano M, Tola MR, Merelli E, et al. Italian Devic's Study Group (IDESG). Clinical characteristis, course and prognosis of relapsing devic's neuromyelitis optica. J. Neurol. 2004;251(1):47-52.
—	Greenberg BM, Graves D, Remington G, Hardeman P, Mann M, Karandikar N, et al. Rituximab dosing and monitoring strategies in neuromyelitis optica patients: creating strategies for therapeutic success. Mult Scler. 2012;18(7):1022-6.
—	Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, et al. HERMES Trial Group. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. N Engl J Med. 2008;358(7):676-88.
—	Herbst R, Wang Y, Gallagher S, Mittereder N, Kuta E, Damchroder M, et al. B-cell depletion in vitro and in vivo with an afucosylated anti-CD19 antibody. J Pharmacol Exp Ther. 2010;335(1):213-22.
—	Hey SP, Kimmelman J. The questionable use of unequal allocation in confirmatory trials. Neurology. 2014;82:77-9.
—	Huffstutter JE, Taylor J, Schechtman J, Leszczynski P, Brzosko M, Sedarati F, et al. Single- versus dual-infusion of B-cell-depleting antibody ocrelizumab in rheumatoid arthritis: results from the Phase III FEATURE trial. Int J Clin Rheumatol. 2011;6(6):689-96.
—	Ip VH, Lau AY, Au LW, Fan FS, Chan AY, Mok VC, et al. Rituximab reduces attacks in Chinese patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. J Neurol Sci. 2013;324:38 9.
—	Jacob A, McKeon A, Nakashima I, Sato DK, Elsone L, Fujihara K, et al. Current concept of neuromyelitis optica (NMO) and NMO spectrum disorders. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013 Aug;84(8):922-30.
—	Jacob A, Weinshenker BG, Violich I, McLinsky N, Kurpp L, Fox RJ, et al. Treatment of neuromyelitis optica with rituximab: retrospective analysis of 25 patients. Arch Neurol. 2008;65(11):1443-8.

—	Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, Kuempfel T, Ringelstein M, Geis C, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyletis optica: A multicenter study of 175 patients. J Neuroinflammation. 2012;9:14.
—	Jarius S, Wildemann B. AQP4 antibodies in neuromyelitis optica: diagnostic and pathogenetic relevance. Nat Rev Neurol. 2010;6(7):383-92.
—	Kappos L, Li D, Calabresi PA, O'Connor P, Bar-Or A, Barkhof F, et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet. 2011;378(9805):1779-87.
—	Kessler RA, Mealy MA, Levy M. Treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder: acute, preventive, and symptomatic. Curr Treat Options Neurol. 2016 Jan; 18(1):2.
—	Kim SH, Kim W, Li XF, Jung IJ, Kim HJ. Repeated treatment with rituximab based on the assessment of peripheral circulating memory B cells in patients with relapsing neuromyelitis optica over 2 years. Arch Neurol. 2011 Nov;68(11):1412-20.
—	Kim W, Kim SH, Kim HJ. New insights into neuromyelitis optica. J Clin Neurol. 2011 Sept;7(3):115-27.
—	Kitley J, Leite NI, Nakashima I, Waters P, McNeillis B, Brown R, et al. Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan. Brain. 2012 Nov;135:1834-49.
—	Kitley J, Waters P, Woodhall M, Leite MI, Murchison A, George J, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 and myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies: a comparative study. JAMA Neurol. 2014;71(3):276-83.
—	Kitley J, Woodhall M, Waters P, Leite MI, Devenny E, Craig J, et al. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies in adults with a neuromyelitis optica phenotype. Neurology. 2012 Sep;79(12):1273-7.
—	Kowarik MC, Astling D, Gasperi C, Wemlinger S, Schumann H, Dzieciatkowska M, et al. CNS Aquaporin-4-specific B cells connect with multiple B-cell compartments in neuromyelitis optica spectrum disorder. Ann Clin Transl Neurol. 2017 May 9;4(6):369-80.
—	Kubiak RJ, Zhang L, Zhang J, Zhu Y, Lee N, Weichold FF, et al. Correlation of screening and confirmatory results in tiered immunogenicity testing by solution-phase bridging assays. J Pharm Biomed Anal. 2013;74:235-245.
—	Lee JW, Weiner RS, Sailstad JM, Bowsher RR, Knuth DW, O'Brien PJ, et al. Method validation and measurement of biomarkers in nonclinical and clinical samples in drug development: a conference report. Pharm Res. 2005;22(4):499-511.
—	Mader S, Gredler V, Schanda K, Rostasy K, Dujmovic I, Pfaller K, et al. Complement activating antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in neuromyelitis optica and related disorders. J Neuroinflamm. 2011;8:184.
—	Marrie RA and Gryba C. The incidence and prevalence of neuromyelitis optica: a systematic review. Int J MS Care. 2013;15:113-8.
—	Millen B, Dmitrienko A. Chain procedures: a class of flexible closed testing procedures with clinical trial applications. Stat Biopharm Res. 2011; 3:14-30.
—	Ministerial Ordinance on Good Clinical Practice for Drugs, Ordinance of the Ministry of Health and Welfare No. 28 of 27 Mar 1997, as last amended by the Ordinance of Ministry of Health, Labour and Welfare No. 161 of 28 Dec 2012.
—	Misu T, Fujihara K, Nakashima I, Sato S, Itoyama Y. Intractable hiccup and nausea with periaqueductal lesions in neuromyelitis optica. Neurology. 2005;65(9):1479-82.
—	Netravathi M, Saini J, Mahadevan A, Hari-Krishna B, Yadav R, Pal PK, et al. Is pruritus an indicator of aquaporin-positive neuromyelitis optica? Mult Scler. 2017;23(6):810-7.
—	OCREVUS (ocrelizumab). US Prescribing information. Genentech, San Francisco, CA, USA; Approval 2017. [cited 2020 Mar 23]. Available at: https://www.gene.com/download/pdf/ocrevus_prescribing.pdf
—	Oh J, Levy M. Neuromyelitis optica: an antibody-mediated disorder of the central nervous system. Neurol Res Int. 2012;2012:460825.
—	Ohmachi K, Ogura M, Suehiro Y, Ando K, Uchida T, Choi I, et al. A multicenter phase I study of inebilizumab, a humanized anti-CD19 monoclonal antibody, in Japanese patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma and multiple myeloma. J Hematology. 2019;109:657-64.

—	Pandit L, Asgari N, Apiwattanakul M, Palace J, Paul F, Leite MI, et al. Demographic and clinical features of neuromyelitis optica: A review. Mult Scler. 2015;21(7):845-53.
—	Perumal JS, Kister I, Howard J, Herbert J. Disease exacerbation after rituximab induction in neuromyelitis optica. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2015;2(1):e61.
—	Pittock SJ, Lennon VA, McKeon A, Mandrekar J, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, et al. Eculizumab in AQP4-IgG-positive relapsing neuromyelitis optica spectrum disorders: an open- label pilot study. Lancet Neurol. 2013;12(6):554-62.
—	Pittock SJ, Lucchinetti CF. Neuromyelitis optica and the evolving spectrum of autoimmune aquaporin-4 channelopathies: a decade later. Ann N Y Acad Sci. 2016 Feb; 1366(1): 20–39.
—	Popescu BF, Lennon VA, Parisi JE, Howe CL, Weigand SD, Cabrera-Gomez JA, et al. Neuromyelitis optica unique area postrema lesions: nausea, vomiting, and pathogenic implications. Neurology. 2011 Apr 5;76(14):1229-37.
—	Ratelade J, Verkman AS. Neuromyelitis optica: aquaporin-4 based pathogenesis mechanisms and new therapies. Int J Biochem Cell Biol. 2012 Sep;44(9):1519-30.
—	Streicher K, Morehouse CA, Groves CJ, Rajan B, Pilataxi F, Lehmann KP, et al. The plasma cell signature in autoimmune disease. Arthritis Rheumatol. 2014;66:173–84. doi: 10.1002/art.38194
—	Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al; International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology. 2015;85(2):177-89.
—	Wingerchuk DM, Hoogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). Neurology. 1999;53(5):1107-14.
—	Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. Lancet Neurol. 2007;6(9):805-15.
—	Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. Neurology. 2006;66:1485-9.
—	今村久司, 田中正美, 北川尚之, 田原将行, 大野美樹, 田中恵子, 他. Neuromyelitis optica へのRituximab 治療の試み. 臨床神経学. 2009;49(8):457-62.
—	千原典夫, 山村隆. 第4 章3 視神経脊髄炎（NMO）の治療: 山村隆編. 多発性硬化症（MS）診療のすべて. 東京: 診断と治療社; 2012. p. 181-7
—	リツキサン注10 mg/mL添付文書. 2017年6月改訂（第22版）.