

劇薬、処方箋医薬品
 注意－医師等の処方箋により
 使用すること

免疫抑制剤
 日本薬局方

タクロリムスカプセル プログラフ®カプセル0.5mg プログラフ®カプセル1mg Prograf® Capsules 0.5mg・1mg

日本標準商品分類番号

8 7 3 9 9 9

	カプセル0.5mg	カプセル1mg
承認番号	20800AMZ00693	20500AMZ00157
販売開始	1996年8月	1993年6月

貯法：室温保存
 有効期間：3年

1. 警告

〈効能共通〉

- 1.1 本剤の投与において、重篤な副作用（腎不全、心不全、感染症、全身痙攣、意識障害、脳梗塞、血栓性微小血管障害、汎血球減少症等）により、致死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本剤についての十分な知識と経験を有する医師が使用すること。
- 1.2 顆粒とカプセルの生物学的同等性は検証されていないので、切り換え及び併用に際しては、血中濃度を測定することにより製剤による吸収の変動がないことを確認すること。[16.1.10 参照]
- 〈臓器移植〉
- 1.3 本剤の投与は、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと。
- 〈関節リウマチ〉
- 1.4 関節リウマチ治療に精通している医師のみが使用するとともに、患者に対して本剤の危険性や本剤の投与が長期にわたることなどを予め十分説明し、患者が理解したことを確認した上で投与すること。また、何らかの異常が認められた場合には、服用を中止するとともに、直ちに医師に連絡し、指示を仰ぐよう注意を与えること。
- 〈ループス腎炎〉
- 1.5 本剤の投与は、ループス腎炎の治療に十分精通している医師のもとで行うこと。
- 〈多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎〉
- 1.6 本剤の投与は、多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎の治療法に十分精通している医師のもとで行うこと。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 シクロスポリン又はボセンタン投与中の患者 [10.1 参照]
- 2.3 カリウム保持性利尿剤投与中の患者 [8.2、10.1 参照]
- 2.4 生ワクチンを接種しないこと [10.1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

	有効成分（1カプセル中）	添加剤
プログラフカプセル0.5mg	日局 タクロリムス水和物 0.51mg (タクロリムスとして0.5mg)	乳糖水和物、ヒプロメロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム
プログラフカプセル1mg	日局 タクロリムス水和物 1.02mg (タクロリムスとして1mg)	

3.2 製剤の性状

	剤形	色	外形・号数・重量	識別コード
プログラフカプセル0.5mg	硬カプセル剤	淡黄色	⑤ ①⑤	田607
			号数	
			5号	
プログラフカプセル1mg	硬カプセル剤	白色	⑤ ①⑤	田617
			号数	
			5号	

4. 効能又は効果

- 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
 - 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、脾移植、小腸移植
- 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制
- 重症筋無力症
- 関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）
- ループス腎炎（ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合）
- 難治性（ステロイド抵抗性、ステロイド依存性）の活動期潰瘍性大腸炎（中等症～重症に限る）
- 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎

5. 効能又は効果に関連する注意

- 〈骨髄移植〉
- 5.1 HLA適合同胞間移植では本剤を第一選択薬とはしないこと。
- 〈重症筋無力症〉
- 5.2 本剤を単独で使用情况及びステロイド剤未治療例に使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。本剤の単独使用及びステロイド剤未治療例における使用の経験は少ない。
- 〈関節リウマチ〉
- 5.3 過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。
- 〈ループス腎炎〉
- 5.4 急性期で疾患活動性の高い時期に使用した際の本剤の有効性及び安全性は確立されていない。
- 〈潰瘍性大腸炎〉
- 5.5 治療指針等を参考に、難治性（ステロイド抵抗性、ステロイド依存性）であることを確認すること。
- 5.6 本剤による維持療法の有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法及び用量

〈腎移植の場合〉

通常、移植2日前よりタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。術後初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与し、以後、徐々に減量する。維持量は1回0.06mg/kg、1日2回経口投与を標準とするが、症状に応じて適宜増減する。

〈肝移植の場合〉

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、徐々に減量し、維持量は1日量0.10mg/kgを標準とするが、症状に応じて適宜増減する。

〈心移植の場合〉

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.03～0.15mg/kgを1日2回経口投与する。また、拒絶反応発現後に本剤の投与を開始する場合には、通常、タクロリムスとして1回0.075～0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減し、安定した状態が得られた後には、徐々に減量して有効最小量で維持する。

〈肺移植の場合〉

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.05～0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減し、安定した状態が得られた後には、徐々に減量して有効最小量で維持する。

〈脾移植の場合〉

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、徐々に減量して有効最小量で維持する。

〈小腸移植の場合〉

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、徐々に減量して有効最小量で維持する。

〈骨髄移植の場合〉

通常、移植1日前よりタクロリムスとして1回0.06mg/kgを1日2回経口投与する。移植初期にはタクロリムスとして1回0.06mg/kgを1日2回経口投与し、以後、徐々に減量する。また、移植片対宿主病発現後に本剤の投与を開始する場合には、通常、タクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。

なお、本剤の経口投与時の吸収は一定しておらず、患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度が低い場合の拒絶反応及び移植片対宿主病の発現を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、トラフレベル（trough level）の血中濃度を参考にして投与量を調節すること。特に移植直後あるいは投与開始直後は頻回に血中濃度測定を行うことが望ましい。なお、血中トラフ濃度が20ng/mLを超える期間が長い場合、副作用が発現しやすくなるので注意すること。

〈重症筋無力症の場合〉

通常、成人にはタクロリムスとして3mgを1日1回夕食後に経口投与する。

〈関節リウマチの場合〉

通常、成人にはタクロリムスとして3mgを1日1回夕食後に経口投与する。なお、高齢者には1.5mgを1日1回夕食後経口投与から開始し、症状により1日1回3mgまで増量できる。

〈ループス腎炎の場合〉

通常、成人にはタクロリムスとして3mgを1日1回夕食後に経口投与する。

〈潰瘍性大腸炎の場合〉

通常、成人には、初期にはタクロリムスとして1回0.025mg/kgを1日2回朝食後及び夕食後に経口投与する。以後2週間、目標血中トラフ濃度を10～15ng/mLとし、血中トラフ濃度をモニタリングしながら投与量を調節する。投与開始後2週以降は、目標血中トラフ濃度を5～10ng/mLとし投与量を調節する。

〈多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎の場合〉

通常、成人には、初期にはタクロリムスとして1回0.0375mg/kgを1日2回朝食後及び夕食後に経口投与する。以後、目標血中トラフ濃度を5～10ng/mLとし、血中トラフ濃度をモニタリングしながら投与量を調節する。

7.用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

- 7.1 血液中のタクロリムスの多くは赤血球画分に分布するため、本剤の投与量を調節する際には全血中濃度を測定すること。
- 7.2 カプセルを使用するに当たっては、次の点に留意すること。
 - 7.2.1 顆粒とカプセルの生物学的同等性は検証されていない。〔顆粒のカプセルに対するCmax比及びAUC比の平均値はそれぞれ1.18及び1.08；16.1.10 参照〕
 - 7.2.2 カプセルと顆粒の切り換え及び併用に際しては、血中濃度を測定することにより製剤による吸収の変動がないことを確認すること。なお、切り換えあるいは併用に伴う吸収の変動がみられた場合には、必要に応じて投与量を調節すること。
- 7.3 高い血中濃度が持続する場合に腎障害が認められているので、血中濃度（およそ投与12時間後）をできるだけ20ng/mL以下に維持すること。〔11.1.1 参照〕
- 7.4 他の免疫抑制剤との併用により、過度の免疫抑制の可能性がある。特に、臓器移植において3剤あるいは4剤の免疫抑制剤を組み合わせた多剤免疫抑制療法を行う場合には、本剤の初期投与量を低く設定することが可能な場合もあるが、移植患者の状態及び併用される他の免疫抑制剤の種類・投与量等を考慮して調節すること。

〈肝移植、腎移植及び骨髄移植〉

- 7.5 市販後の調査において、承認された用量に比べ低用量を投与した成績が得られているので、投与量設定の際に考慮すること。〔16.1.1、16.1.2、16.1.4、17.2.1、17.2.2、17.2.6 参照〕

〈骨髄移植〉

- 7.6 クレアチニン値が投与前の25%以上上昇した場合には、本剤の25%以上の減量又は休薬等の適切な処置を考慮すること。〔11.1.1 参照〕
- 7.7 血中濃度が低い場合に移植片対宿主病が認められているので、移植片対宿主病好発時期には血中濃度をできるだけ10～20ng/mLとすること。

〈重症筋無力症〉

- 7.8 副作用の発現を防ぐため、投与開始3カ月間は1カ月に1回、以後は定期的におよそ投与12時間後の血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。また、本剤により十分な効果が得られた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい。

〈関節リウマチ〉

- 7.9 高齢者には、投与開始4週間まで1日1.5mg投与として安全性を確認した上で、効果不十分例には、1日3mgに増量することが望ましい。また、増量する場合には、副作用の発現を防ぐため、およそ投与12時間後の血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。〔9.8 参照〕

〈ループス腎炎〉

- 7.10 副作用の発現を防ぐため、投与開始3カ月間は1カ月に1回、以後は定期的におよそ投与12時間後の血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。また、本剤を2カ月以上継続投与しても、尿蛋白などの腎炎臨床所見及び免疫学的所見で効果があらわれない場合には、投与を中止するか、他の治療法に変更することが望ましい。一方、本剤により十分な効果が得られた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい。

〈潰瘍性大腸炎〉

- 7.11 治療初期は頻回に血中トラフ濃度を測定し投与量を調節するため、入院又はそれに準じた管理の下で投与することが望ましい。
- 7.12 原則、1日あたりの投与量の上限を0.3mg/kgとし、特に次の点に注意して用量を調節すること。〔17.1.12 参照〕

7.12.1 初回投与から2週間まで

- ・初回投与後12時間及び24時間の血中トラフ濃度に基づき、1回目の用量調節を実施する。
- ・1回目の用量調節後少なくとも2日以上経過後に測定された2点の血中トラフ濃度に基づき、2回目の用量調節を実施する。

- ・2回目の用量調節から15日以上経過後に測定された1点の血中トラフ濃度に基づき、2週時（3回目）の用量調節を実施する。
- 7.12.2 2週以降
 - ・投与開始後2週時（3回目）の用量調節から1週間程度後に血中トラフ濃度を測定し、用量調節を実施する。また、投与開始4週以降は4週間に1回を目安とし、定期的に血中トラフ濃度を測定することが望ましい。
- 7.12.3 用量調節にあたっては服薬時の食事条件（食後投与/空腹時投与）が同じ血中トラフ濃度を用いる。
- 7.13 カプセル剤のみを用い、0.5mg刻みの投与量を決定すること。
- 7.14 2週間投与しても臨床症状の改善が認められない場合は、投与を中止すること。
- 7.15 通常、3カ月までの投与とすること。
- 〈多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎〉
- 7.16 1日あたりの投与量の上限を0.3mg/kgとし、血中トラフ濃度に基づき投与量を調節すること。
- 7.17 カプセル剤のみを用い、0.5mg刻みの投与量を決定すること。
- 7.18 投与開始時は原則としてステロイド剤を併用すること。また、症状が安定した後はステロイド剤の漸減を考慮すること。[17.1.13 参照]
- 8.重要な基本的注意
 - 〈効能共通〉
 - 8.1 腎障害の発現頻度が高いので、頻回に臨床検査（クレアチニン、BUN、クレアチニンクリアランス、尿中NAG、尿中 β_2 ミクログロブリン等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。特に投与初期にはその発現に十分注意すること。[8.11、8.12、11.1.1 参照]
 - 8.2 高カリウム血症が発現することがあるので、頻回に血清カリウムの測定を行うこと。なお、カリウム保持性利尿剤（スピロノラクトン、カンレノ酸カリウム、トリウムテレン）の併用あるいはカリウムの過剰摂取を行わないこと。[2.3、10.1 参照]
 - 8.3 高血糖、尿糖等の膵機能障害の発現頻度が高いので、頻回に臨床検査（血液検査、空腹時血糖、アミラーゼ、尿糖等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。特に投与初期にはその発現に十分注意すること。[11.1.14、11.1.15 参照]
 - 8.4 本剤投与中に心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心筋障害（心機能低下、壁肥厚を含む）等が認められているので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部X線検査を行うなど患者の状態をよく観察すること。[8.13、11.1.2 参照]
 - 8.5 高血圧が発現することがあるので、定期的に血圧測定を行い、血圧上昇があらわれた場合には、降圧剤治療を行うなど適切な処置を行うこと。
 - 8.6 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。[9.1.1、11.1.10 参照]
 - 8.7 過度の免疫抑制により感染に対する感受性の上昇、リンパ腫等の悪性腫瘍発生の可能性があるので、十分注意すること。[10.2、11.1.13 参照]
 - 8.8 本剤の投与により副腎皮質ホルモン剤維持量の減量が可能であるが、副腎皮質ホルモン剤の副作用の発現についても引き続き観察を十分行うこと。
 - 〈骨髄移植〉
 - 8.9 移植片対宿主病が発症した場合は速やかに治療を開始することが望ましく、また、シクロスポリンが既に投与されている症例では継続治療が可能かどうかを早期に見極め、困難と判断されれば速やかにシクロスポリンを中止し、本剤に切り換えること。

〈重症筋無力症〉

- 8.10 胸腺非摘除例に使用する場合、本剤の投与開始前及び投与開始後において、定期的に胸腺腫の有無を確認すること。胸腺腫が確認された場合には、胸腺摘除等の胸腺腫の治療を適切に実施するとともに、治療上の有益性と危険性を慎重に評価した上で本剤を投与すること。本剤の胸腺腫への影響は明らかになっていない。

〈関節リウマチ〉

- 8.11 少数例ながら非ステロイド性抗炎症剤を2剤以上併用した症例でクレアチニン上昇発現率が高かったので腎障害の発現に注意すること。[8.1 参照]

〈ループス腎炎〉

- 8.12 病態の進行による腎障害の悪化がみられるので特に注意すること。[8.1 参照]

- 8.13 基礎疾患である全身性エリテマトーデスにおいて冠動脈疾患の危険因子とされている高脂血症、高血圧症等の疾患を合併する機会が多いことから、それらの疾患の適切な治療を進めながら本剤を投与すること。[8.4 参照]

〈潰瘍性大腸炎〉

- 8.14 本剤の投与は、潰瘍性大腸炎の治療法に十分精通している医師のもとで行うこと。

〈多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎〉

- 8.15 本剤によりニューモシスティス肺炎発現のおそれがあるので、適切な予防措置を考慮すること。

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 感染症のある患者

感染症が悪化する可能性がある。[8.6、11.1.10 参照]

9.1.2 関節リウマチに間質性肺炎を合併している患者

間質性肺炎が悪化する可能性がある。[11.1.18 参照]

9.1.3 肝炎ウイルスキャリアの患者

肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。免疫抑制剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。また、HBs抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後にB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後にC型肝炎の悪化がみられることがある。[11.1.10 参照]

9.2 腎機能障害患者

腎障害が悪化する可能性がある。副作用の発現を防ぐため、定期的に血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。

9.3 肝機能障害患者

薬物代謝能が低下し、本剤血中濃度が上昇する可能性がある。副作用の発現を防ぐため、定期的に血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。

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（ウサギ）で催奇形作用、胎児毒性が報告されている¹⁾。ヒトで胎盤を通過することが報告されている²⁾。妊娠中に本剤を投与された女性において、早産及び児への影響（低出生体重、先天奇形、高カリウム血症、腎機能障害）の報告がある³⁾⁴⁾。

9.6 授乳婦

本剤投与中は授乳しないことが望ましい。母乳中へ移行することが報告されている。[16.3.2 参照]

9.7 小児等

特に2歳未満の乳幼児例において、リンパ腫等の悪性腫瘍の発現の可能性が高い。[11.1.13 参照] 骨髄移植、腎移植、心移植、肺移植、脾移植、小腸移植、重症筋無力症、関節リウマチ、ループス腎炎、潰瘍性大腸炎及び多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎では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。[7.9 参照]

10. 相互作用

本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される。[16.4.1 参照]

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン 乾燥弱毒生麻しんワクチン 乾燥弱毒生風しんワクチン 経口生ポリオワクチン 等 [2.4 参照]	類薬による免疫抑制下で、生ワクチン接種により発症したとの報告がある。	免疫抑制作用により発症の可能性が増加する。
シクロスボリン (サンディミュン、ネオーラル) [2.2 参照]	副作用が増強されたとの報告 ⁵⁾ がある。なお、シクロスボリンより本剤に切り換える場合はシクロスボリンの最終投与から24時間以上経過後に本剤の投与を開始することが望ましい。	本剤との併用によりシクロスボリンの血中濃度が上昇したとの報告がある ⁵⁾ 。シクロスボリンはCYP3A4で代謝されるため、併用した場合、競合的に拮抗しシクロスボリンの代謝が阻害される。
ボセンタン (トラクリア) [2.2 参照]	ボセンタンの副作用が発現する可能性がある。	本剤との併用によりボセンタンの血中濃度が上昇する可能性がある。また、ボセンタンはCYP3A4で代謝されるとともにCYP3A4誘導作用も有するため、併用により本剤の血中濃度が変動する可能性がある。
カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン (アルダクトンA) カンレノ酸カリウム (ソルダクトン) トリアムテレン (トリテレン) [2.3、8.2 参照]	高カリウム血症が発現することがある。	本剤と相手薬の副作用が相互に増強される。

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
抗生物質 エリスロマイシン ジョサマイシン クラリスロマイシン アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール フルコナゾール ボリコナゾール 等 カルシウム拮抗剤 ニフェジピン ニルバジピン* ニカルジピン ジルチアゼム 等 HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル サキナビル ネルフィナビル その他の薬剤 プロモクリプチン ダナゾール エチニルエストラジオール オメプラゾール ランソプラゾール トフィソパム アミオダロン 飲食物 グレープフルーツジュース	腎障害等の副作用が発現することがある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	CYP3A4で代謝される薬剤又はCYP3A4の阻害作用を有する薬剤や飲食物との併用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する。
テラプレビル	本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	CYP3A4で代謝される薬剤又はCYP3A4の阻害作用を有する薬剤や飲食物との併用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する。テラプレビル750mg 1日3回 8日間服用後、本剤を併用したとき、本剤のAUCが70倍に上昇したとの報告がある ⁶⁾ 。
* グラゾプレビル レテルモビル	腎障害等の副作用が発現することがある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	CYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する。
オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル	やむを得ない場合を除き併用は避けること。やむを得ず併用する場合には、本剤の血中濃度のモニタリング及び投与量・投与間隔の調整を行うとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	リトナビルのCYP3A4阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル（25mg・150mg・100mg）1日1回服用後、本剤を併用したとき、本剤のAUCが86倍に上昇したとの報告がある。
抗てんかん剤 カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン** 抗生物質 リファンピシン リファブチン	拒絶反応出現の可能性はある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ増量等の処置を行う。	薬物代謝酵素が誘導され、本剤の代謝が促進されるため、本剤の血中濃度が低下する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
飲食物 セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort)、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	CYP3A4が誘導され、本剤の代謝が促進されるため、本剤の血中濃度が低下するおそれがある。
腎毒性のある薬剤 アムホテリシンB アミノ糖系抗生物質 スルファメトキサゾール・トリメトプリム 非ステロイド性抗炎症剤 等	腎障害が発現することがある。	本剤と相手薬の腎毒性が相互に増強される。
不活化ワクチン インフルエンザHAワクチン 等	ワクチンの効果を減弱させることがある。	本剤の免疫抑制作用により、接種されたワクチンに対する抗体産生が抑制される。
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 抗リウマチ薬 (DMARD) メトトレキサート等 [8.7 参照]	過度の免疫抑制が起こることがある。	ともに免疫抑制作用を有する。
エブレネロン	血清カリウム値が上昇する可能性があるため、血清カリウム値を定期的に観察するなど十分に注意すること。	本剤と相手薬の副作用が相互に増強される。

※併用により相互に代謝が阻害され、ニルバジピンの血中濃度も上昇する可能性がある。

※※併用によりフェニトインの血中濃度が上昇したとの報告がある（機序不明）。

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

〈効能共通〉

11.1.1 急性腎障害（0.1～5 %未満）、ネフローゼ症候群（0.1 %未満）

[7.3、7.6、8.1 参照]

11.1.2 心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留、心筋障害（各0.1～5 %未満）

心筋障害（ST-T変化、心機能低下、心内腔拡大、壁肥厚等）、心不全、心室性あるいは上室性の不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留があらわれることがある。[8.4 参照]

11.1.3 中枢神経系障害（0.1～5 %未満）

可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害があらわれることがあるので、全身痙攣、意識障害、錯乱、言語障害、視覚障害、麻痺等の症状があらわれた場合には、神経学的検査やCT、MRIによる画像診断を行うとともに、本剤を減量又は中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等適切な処置を行うこと。

11.1.4 脳血管障害（0.1～5 %未満）

脳梗塞、脳出血等の脳血管障害があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、神経学的検査やCT、MRIによる画像診断を行うこと。

11.1.5 血栓性微小血管障害（0.1～5 %未満）

溶血性尿毒症症候群、血栓性血小板減少性紫斑病等の血栓性微小血管障害があらわれることがある。

11.1.6 汎血球減少症、血小板減少性紫斑病（各0.1～5 %未満）、無顆粒球症、溶血性貧血、赤芽球癆（いずれも頻度不明）

11.1.7 イレウス（0.1～5 %未満）

11.1.8 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）

11.1.9 呼吸困難、急性呼吸窮迫症候群（各0.1～5 %未満）

11.1.10 感染症（15 %以上）

細菌性、ウイルス性、真菌性あるいは原虫性感染症が発現又は増悪することがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎やC型肝炎の悪化があらわれることがある。異常が認められた場合には、減量・休薬、抗生物質の投与等を行うこと。[8.6、9.1.1、9.1.3 参照]

11.1.11 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し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、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。

11.1.12 BKウイルス腎症（頻度不明）

11.1.13 リンパ腫等の悪性腫瘍（0.1～5 %未満）

Epstein-Barrウイルスに関連したリンパ増殖性疾患あるいはリンパ腫（初期症状：発熱、リンパ節腫大等）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。特に抗リンパ球抗体の併用例において、発現の可能性が高い。また、過度の免疫抑制により、悪性腫瘍発現の可能性が高まることがある。[8.7、9.7 参照]

11.1.14 膵炎（0.1～5 %未満）

[8.3 参照]

11.1.15 糖尿病及び糖尿病の悪化（0.1～5 %未満）、高血糖（15 %以上）

[8.3 参照]

11.1.16 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT、 γ -GTP、Al-P、LDHの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

〈重症筋無力症〉

11.1.17 クリーゼ（頻度不明）

症状があらわれた場合には、人工呼吸等を行うこと。

〈関節リウマチ〉

11.1.18 間質性肺炎（頻度不明）

発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状が認められた場合には、本剤の投与を中止するとともに、速やかに胸部レントゲン検査、胸部CT検査及び血液検査等を実施し、感染症との鑑別診断を考慮に入れて、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[9.1.2 参照]

11.2 その他の副作用

	5 %以上	0.1～5 %未満	0.1 %未満	頻度不明
腎臓	腎障害（BUN上昇、クレアチニン上昇、クレアチンクリアランス低下、尿蛋白）(23.1%)	尿量減少、血尿、多尿	頻尿、残尿感	
代謝異常	高カリウム血症、高尿酸血症、低マグネシウム血症	アシドーシス、高コレステロール血症、高リン酸血症、低リン酸血症、高クロール血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、低蛋白血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症、高トリグリセリド血症、尿糖		CK上昇

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
循環器	血圧上昇	浮腫、頻脈、動悸、心電図異常、血圧低下	徐脈	
精神神経系	振戦	しびれ、不眠、失見当識、せん妄、不安、頭痛、感覚異常	めまい、眼振、外転神経麻痺、四肢硬直、傾眠、意識混濁、うつ病、興奮	運動失調、幻覚
消化器		腸管運動障害、食欲不振、下痢、腹痛、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、大腸炎、口内炎、悪心、嘔吐、腹部膨満感	下血	胸やけ、消化管出血
脾臓		アミラーゼ上昇		
肝臓	肝機能異常 (AST上昇、ALT上昇、Al-P上昇、LDH上昇、 γ -GTP上昇)			
血液		貧血、血小板増多、血小板減少、白血球増多、白血球減少	リンパ球減少	好中球減少
皮膚		発疹、紅斑、そう痒、脱毛		
その他		胸水、腹水、喘息、発熱、全身倦怠感、体重減少、ほてり、月経過多	咽喉頭異和感、筋肉痛、関節痛、味覚異常	疼痛、発赤、眼痛、多汗、口渴、冷感、胸痛

発現頻度は本剤の肝移植、骨髄移植及び腎移植での臨床試験及び市販後の調査成績に基づいている。



プログラフ[®]カプセル0.5mg/1mg

13. 過量投与

13.1 症状

BUN上昇、クレアチニン上昇、悪心、手振戦、肝酵素上昇等が報告されている⁷⁾⁸⁾。

13.2 処置

特異的な解毒薬はない。透析によって除去されない。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

〈効能共通〉

15.1.1 免疫抑制剤による治療を受けた患者では、悪性腫瘍（特にリンパ腫、皮膚癌等）の発生率が高いとする報告がある。

〈関節リウマチ〉

15.1.2 本剤とメトトレキサート、他の抗リウマチ薬あるいは抗TNF α 製剤を併用した際の有効性及び安全性は確立していない。

15.1.3 人工関節置換術等の手術時における本剤の安全性は確立していない。

〈ループス腎炎〉

** 15.1.4 承認時までの臨床試験において、28週投与によりクレアチニークリアランスの低下がみられている。なお、市販後の調査（1355例）において、5年観察終了時のクレアチニン上昇の発現率は2.9%であった。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラット（1.0～3.0mg/kg、皮下投与）で、精子数の減少及び精子運動能の低下が、また高用量群では繁殖能の軽度低下が認められた⁹⁾。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 腎移植 [7.5 参照]

(1) 承認時までの臨床試験において、成人腎移植患者9例にプログラフカプセル0.16mg/kgを経口投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった¹⁰⁾。

Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-12h} (ng·h/mL)	トラフ値* (ng/mL)	F** (%)
42±29	44±45	274±198	16±12	20±17.8

※12時間後血中濃度 (平均±S.D.)

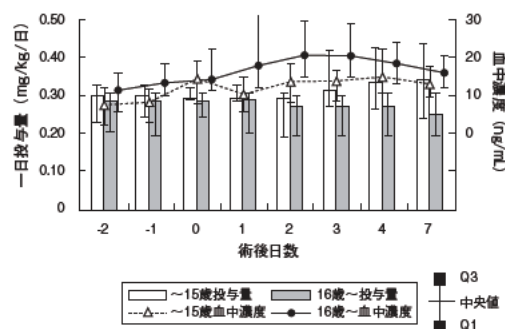
※※生体内利用率

(2) 市販後の調査において、小児腎移植患者5例（平均年齢9歳）にプログラフ（平均投与量0.218mg/kg）を朝食1時間前と朝食直後に投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった¹¹⁾。

	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-12h} (ng·h/mL)	F* (%)
朝食1時間前	1.6±0.5	51±24	247±85	11.9±3.7
朝食直後	2.8±0.8	28±11	205±78	10.0±3.9

※生体内利用率 (平均±S.D.)

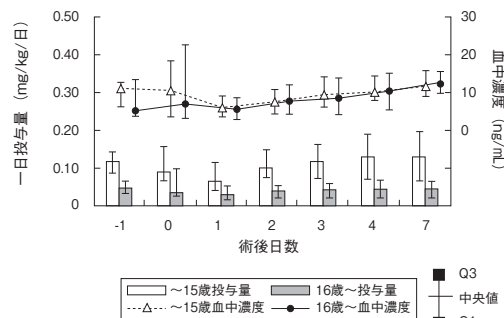
(3) 市販後の調査において得られた移植初期の投与量とトラフ値は次のとおりであった¹²⁾。



16.1.2 肝移植 [7.5 参照]

(1) 小児肝移植患者（平均年齢5.3歳）においては、成人に比べ体重換算で2.7～4.4倍の経口投与量で同程度の血清中濃度が得られた¹³⁾（外国人でのプログラフカプセル投与時のデータ）。

(2) 市販後の調査において得られた移植初期の投与量とトラフ値は次のとおりであった¹⁴⁾。

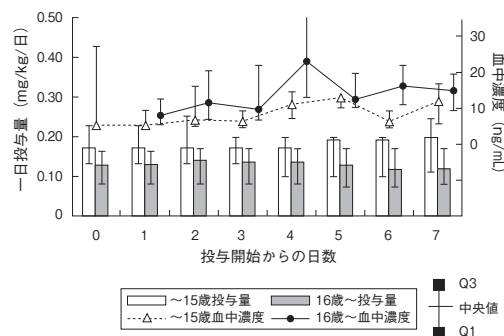


16.1.3 小腸移植

小児小腸移植患者（平均年齢2.9歳）においては、成人に比べ体重換算で1.3～2.5倍の経口投与量で同程度の血漿中濃度が得られた¹⁵⁾（外国人でのプログラフカプセル投与時のデータ）。

16.1.4 骨髄移植 [7.5 参照]

治療投与時の投与開始初期の投与量とトラフ値は次のとおりであった¹⁶⁾。



16.1.5 重症筋無力症

承認時までの臨床試験において、成人重症筋無力症患者90例にプログラフカプセル 3 mgを経口投与したときの投与 8～16時間後の平均血中濃度は4.19ng/mL (0.65ng/mL～22.44ng/mL)であった。なお、平均血中濃度が10ng/mL以上を示した患者は2例であった¹⁷⁾。

市販後の調査において、プログラフ（カプセル・顆粒）3 mgを経口投与した重症筋無力症患者539例の使用実態下における平均血中濃度は4.73ng/mL（検出限界以下～14.2ng/mL）であった。なお、平均血中濃度が10ng/mL以上を示した患者は17例であった¹⁸⁾。

16.1.6 関節リウマチ

成人関節リウマチ患者12例にプログラフカプセル 3 mgを経口投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった¹⁹⁾（外国人データ）。

Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	F [※] (%)
1.3±0.58	19.64±6.32	192.88±86.42	34.89±8.69	25.1±14.4

※生体内利用率（平均±S.D.）
また、国内の成人関節リウマチ患者にプログラフカプセル1.5及び3 mgを経口投与したときの血中濃度は用量の増加に伴い増加した²⁰⁾²¹⁾。

なお、国内の成人関節リウマチ患者での臨床試験において血中濃度を測定した326例中、本剤投与 8～16時間後の平均血中濃度が10ng/mL以上を示した患者は8例のみであった。クレアチニン上昇等の副作用は血中濃度が高い場合に多く認められる傾向にあった。

16.1.7 ループス腎炎

成人ループス腎炎患者25例にプログラフカプセル 3 mgを経口投与したときの投与 8～16時間後の平均血中濃度は4.35ng/mL (1.70～7.30ng/mL) であった²²⁾。

16.1.8 潰瘍性大腸炎

成人潰瘍性大腸炎患者8例にプログラフカプセル0.05mg/kgを経口投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった²³⁾。

Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-12h} (ng·h/mL)
2.4±1.4	22±13	136±105

（平均±S.D.）

16.1.9 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎

成人多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者25例にプログラフカプセルを1日2回経口投与したときの平均血中トラフ濃度は6.55ng/mL (2.52～11.40ng/mL) であった。その時の平均投

与量は0.0721mg/kg/日 (0.030～0.156mg/kg/日) であった。なお、平均血中トラフ濃度が10ng/mL以上を示した患者は3例であった²⁴⁾。

16.1.10 プログラフカプセルとプログラフ顆粒の比較

成人腎移植患者9例にプログラフカプセル及びプログラフ顆粒を同用量投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった²⁵⁾。[1.2、7.2.1 参照]

症例番号	投与量 (mg/kg/回)	カプセル		顆粒		比(顆粒/カプセル)	
		Cmax (ng/mL)	AUC _{0-12h} (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-12h} (ng·h/mL)	Cmax	AUC _{0-12h}
1	0.03	10	42.7	18	94.4	1.80	2.21
2	0.02	10	70.2	9.3	68.6	0.93	0.98
3	0.06	27	165.4	23	113.3	0.85	0.69
4	0.02	14	105.6	7.2	41.8	0.51	0.40
6	0.02	9.9	61.5	14	69.2	1.41	1.13
7	0.03	13	92.0	13	103.8	1.00	1.13
8	0.02	6.2	36.7	6.8	27.6	1.10	0.75
9	0.02	4.1	32.6	3.8	34.1	0.93	1.05
10	0.04	20	230.8	42	320.0	2.10	1.39
平均値±S.D.	-	-	-	-	-	1.18±0.50	1.08±0.51

16.2 吸収

16.2.1 健康成人にて食事による本剤薬物動態パラメータへの影響を検討したところ、食直後及び食後1.5時間に経口投与した場合は空腹時に比べ有意にCmax及びAUCの低下がみられ、Tmaxは延長した²⁶⁾（外国人データ）。

16.2.2 成人潰瘍性大腸炎患者におけるトラフ濃度を用いた母集団薬物動態解析から、本剤を食後投与時の経口吸収性は、平均的に絶食下服薬時の62%と推定された²⁷⁾。

16.3 分布

16.3.1 本剤の血漿蛋白結合率は98.8%以上であった。

16.3.2 肝移植後の授乳婦6例にて本剤の乳汁中移行を検討したところ、平均血漿中濃度の約半分の移行が認められた⁹⁾（外国人データ）。[9.6 参照]

16.3.3 ラットに¹⁴C標識タクロリムス0.32mg/kgを静注したところ、5分後には放射能はほとんどの組織に移行し、特に副腎、肺、心臓、甲状腺に高かった。移行した放射能は血中濃度の低下とともに消失した。なお、大脳、小脳へは低濃度の移行が認められ、放射能の消失は遅かった²⁸⁾。

16.4 代謝

16.4.1 本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される。[10. 参照]

16.4.2 肝移植患者での血中、尿中及び胆汁中代謝物は主として脱メチル体及び水酸化体であった²⁹⁾（外国人データ）。

16.5 排泄

代謝物の大部分は胆汁中に排泄され、未変化体の尿中排泄率は1%以下であった³⁰⁾（外国人データ）。なお、本剤の血中濃度は腎機能あるいは透析による影響を受けない。

16.7 薬物相互作用

本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝されるため、CYP3A4で代謝される他の薬物との併用により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また、CYP3A4を誘導する薬物との併用により本剤の血中濃度が低下する可能性がある。一方、本剤がCYP3A4での代謝を阻害することにより、CYP3A4で代謝される他の薬物の血中濃度を上昇させる可能性がある。また、本剤の血漿蛋白結合率は98.8%以上と高いので、血漿蛋白との親和性が強い薬剤との相互作用の可能性がある。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈移植領域〉

17.1.1 腎移植における拒絶反応の抑制

(1) 国内前期第Ⅱ相試験 (35例)、国内後期第Ⅱ相試験 (69例)、国内第Ⅲ相比較試験 (82例)

承認時までの臨床試験 (1990～1994年) において、腎移植後の一次治療効果は、186例で検討され、1年累積生存率及び1年累積生着率はそれぞれ97.3%及び93.0%であった。拒絶反応は74/186例 (39.8%) で延べ101回みられた¹⁰⁾³¹⁾³²⁾。

(2) 国内第Ⅲ相試験

救済的治療試験では既存薬による継続治療が困難な症例104例にプログラフ（注射液・カプセル）が投与され、55例 (52.9%) で「有効」以上の成績が得られた³³⁾。

プログラフ顆粒を17例に12週間投与して検討した結果 (1996～1998年)、生着率は94.1% (16/17例)、拒絶反応が発現した症例は2/17例 (11.8%) であった。プログラフカプセルからの切り換

え例（19例）での検討では、全例で移植腎は生着が維持され、拒絶反応は発現しなかった²⁵⁾³⁴⁾。

17.1.2 肝移植における拒絶反応の抑制

(1) 国内試験

承認時までの臨床試験（1990～1991年）において、国内で生体部分肝移植手術を受け、プログラフ（注射液・カプセル）が投与された24例の6カ月累積生存率は65.6％であった。このうち8例は救済的治療であった。拒絶反応は4/24例（16.7％）で延べ7回みられたが、いずれも軽度でそのうちの1回を除きステロイドパルス療法により消失ないし軽快した。また、上記の成績を含め、1990～1995年に国内で生体部分肝移植を受け、プログラフ（注射液・カプセル）が投与された120例の6カ月生存率は81.7％であった³⁵⁾³⁶⁾。

プログラフ顆粒を7例に12週間投与して検討した結果（1997～1998年）、生着率は100％、拒絶反応が発現した症例は4/7例（57.1％）であった。プログラフカプセルからの切り換え例（8例）での検討では、全例で移植肝の生着が維持され、拒絶反応は発現しなかった³⁷⁾³⁸⁾。

17.1.3 心移植における拒絶反応の抑制

心移植におけるプログラフ（注射液・カプセル）の拒絶反応の抑制効果が確認されている^{39)～42)}（外国人データ）。

17.1.4 肺移植における拒絶反応の抑制

肺移植におけるプログラフ（注射液・カプセル）の拒絶反応の抑制効果が確認されている⁴¹⁾⁴³⁾⁴⁴⁾（外国人データ）。

17.1.5 脾移植における拒絶反応の抑制

脾移植におけるプログラフ（注射液・カプセル）の拒絶反応の抑制効果が確認されている⁴⁵⁾⁴⁶⁾（外国人データ）。

17.1.6 小腸移植における拒絶反応の抑制

小腸移植におけるプログラフ（注射液・カプセル）の拒絶反応の抑制効果が確認されている^{47)～49)}（外国人データ）。

17.1.7 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制

〔予防投与〕

(1) 国内前期第Ⅱ相試験（21例）、国内後期第Ⅱ相試験（38例）、国内第Ⅲ相比較試験（66例）

承認時までの臨床試験（1991～1996年）において、骨髄移植後の移植片対宿主病（GVHD）の予防を目的にプログラフ（注射液・カプセル）を投与した125例中、予後に影響を及ぼし、治療が必要となるgradeⅡ以上のGVHDの発症は18例（14.4％）であった^{50)～52)}。プログラフ顆粒を9例に投与して検討した結果（1996～1998年）、gradeⅡ以上のGVHDの発症率は33.3％（3/9例）であった⁵³⁾。

〔治療投与〕

(2) 国内試験

承認時までの臨床試験（1990～1993年）において、骨髄移植後のGVHD39例に対しプログラフ（注射液・カプセル）を投与し、急性GVHD7/13例（53.8％）及び慢性GVHD12/26例（46.2％）が有効以上の効果を示した⁵⁴⁾。

〈重症筋無力症〉

17.1.8 国内前期第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相比較試験

胸腺摘除後の治療において、ステロイド剤の投与によっても効果不十分、又は副作用によりステロイド剤での治療が困難な全身型重症筋無力症14例に既存薬剤（ステロイド剤、抗コリンエステラーゼ剤等）に加え、プログラフカプセルを投与した結果、10例で筋力等の改善を認めた。また、易疲労感の改善や入院治療を余儀なくされていた症例で職場復帰が可能となった例もみられた⁵⁵⁾。

ステロイド剤で症状の安定が得られている胸腺摘除後もしくは胸腺非摘除の重症筋無力症患者を対象とした第Ⅲ相試験では、プログラフカプセルを28週間投与し、併用ステロイド剤の投与量をプラセボ群と比較した。本試験では、5mg/隔日/4週の割合でステロイド剤を減量し、症状の安定が維持できない場合には、ステロイド剤の増量を行った。その結果、タクロリムス群では、症状の安定を維持したままステロイド剤の減量を認め、投与終了前12週間及び投与終了前4週間のステロイド平均投与量（プレドニゾン換算量）は、それぞれ4.91mg/日及び3.81mg/日であった⁵⁶⁾。

ステロイド平均投与量*（mg/日）の推移

	タクロリムス群 [n=40]	プラセボ群 [n=40]	調整済の平均の差** [95％信頼区間]
投与開始時	13.78±3.958	13.88±3.545	－
投与終了前 12週間	4.91±4.041	6.51±4.889	－1.58 [－3.342～0.184]
投与終了前 4週間	3.81±4.066	7.23±7.319	－3.48 [－6.010～－0.953]

※プレドニゾン換算量

※タクロリムス群－プラセボ群

（平均±S.D.）

17.1.9 国内第Ⅲ相非盲検試験

ステロイド剤の投与によっても効果不十分で、胸腺非摘除の重症筋無力症患者10例に、プログラフカプセルを28週間投与した第Ⅲ相試験において、8例で筋力（合計QMGスコア）の改善を認め、9例で併用ステロイド剤が減量された（中間成績）⁵⁷⁾。

合計QMGスコアの推移

投与開始時 [n=10]	最終時 [n=10]	変化量 [n=10]
13.3±5.17	10.6±6.17	－2.7±2.26

（平均±S.D.）

〈関節リウマチ〉

17.1.10 国内後期第Ⅱ相高齢者試験及び国内第Ⅲ相比較試験

過去の治療において抗リウマチ薬の少なくとも1剤により十分な効果が得られなかった関節リウマチ患者に、プログラフカプセルを後期第Ⅱ相試験では16週間、第Ⅲ相試験では28週間投与した。その結果、プログラフカプセルの第Ⅲ相試験における米国リウマチ学会（ACR）の有効性評価方法での20％改善例の割合（ACR20改善率）は、非高齢者では49.0％（50/102例）、高齢者は50.0％（27/54例）であった^{58)～61)}。

ACR20改善率（非高齢者）

試験名	一日投与量*		
	プラセボ	1.5mg	3mg
後期第Ⅱ相用量検索試験	9/64（14.1）	14/57（24.6）	28/58（48.3）
第Ⅲ相比較試験**	－	－	50/102（49.0）
計	9/64（14.1）	14/57（24.6）	78/160（48.8）

〔改善例/症例数（％）〕

※非高齢者に対するプログラフカプセルの承認された1日用量は、通常3mgである。

※実薬対照比較試験

ACR20改善率（高齢者）

試験名	一日投与量*		
	1.5mg	1.5mg開始 3mgまで増量可	3mg
後期第Ⅱ相高齢者試験	9/27（33.3）	－	11/25（44.0）
第Ⅲ相高齢者試験	－	27/54（50.0）	－

〔改善例/症例数（％）〕

※高齢者に対するプログラフカプセルの承認された1日用量は、通常1.5mgであり、症状により3mgまで増量可である。

〈ループス腎炎〉

17.1.11 国内第Ⅲ相比較試験

ステロイド剤だけでは治療困難で持続性腎炎臨床所見及び免疫学的活動性を有するループス腎炎患者63例を対象とし、プログラフカプセル群28例、プラセボ群35例に28週間投与した。プログラフカプセル群における最終時の疾患活動性合計スコア*の変化率は－32.9％であり、持続性腎炎所見、免疫学的活動性の指標である1日尿蛋白量、補体（C3）の実測値の変化率は各々－60.8％、16.4％であった。なお、クレアチニンクリアランス（Ccr）の変化率は－22.0％であった⁶²⁾。

	タクロリムス群 [n=27]	プラセボ群 [n=34]	群間差の 95％信頼区間
疾患活動性合計スコア* の変化率（％）mean±S.D.	－32.9±31.0	3.3±38.2	－
1日尿蛋白量の実測値の 変化率（％）中央値 （第1四分位、第3四分位）	－60.8 （－73.7、－37.2）	8.7 （－14.0、90.0）	[－115.0～－48.7]
補体（C3）の実測値の 変化率（％）中央値 （第1四分位、第3四分位）	16.4 （10.3、27.5）	－2.8 （－11.1、18.2）	[8.5～26.7]
Ccrの実測値の変化率（％） 中央値 （第1四分位、第3四分位）	－22.0** （－33.5、－4.2）	－1.4 （－19.3、16.9）	[－30.5～－3.4]

※疾患活動性合計スコアは1日尿蛋白量、尿中赤血球数、血清クレアチニン、抗dsDNA抗体、補体（C3）の5項目のスコア（各々0～3点の4段階）からなる。

※Ccrについてのみタクロリムス群の評価症例数は26例。

〈潰瘍性大腸炎〉

17.1.12 国内第Ⅲ相比較試験及び国内第Ⅲ相非盲検試験 [7.12 参照]

中等度又は重症の難治性潰瘍性大腸炎患者62例を対象とし、プログラフカプセル群32例、プラセボ群30例に2週間投与した（比較試験）。プログラフカプセル群における改善率（DAIスコアによる改善度）は表1のとおりであった⁶³⁾。また、重症の難治性潰瘍性大腸炎患者11例に、プログラフカプセルを2週間投与した（非盲検試験）。改善率（DAIスコアによる改善度）は45.5％（5/11例）であった⁶⁴⁾。両試験とも用量は1回0.025mg/kg 1日2回を初回用量とし、その後目標トラフ濃度（10～15ng/mL）となるよう用量調節した^{注)}。

また、第Ⅲ相比較試験のタクロリムス群患者及び重症の難治性潰瘍性大腸炎患者に、2週以降の目標トラフ濃度を5～10ng/mLとしてプログラフカプセルを最長12週間投与した結果、最終投与時における改善率（DAIスコアによる改善度）は、それぞれ61.9％（13/21例）⁶³⁾及び66.7％（6/9例）⁶⁴⁾であった。

表1 DAIスコア改善率

	改善例/症例数 (%)	
	タクロリムス群	プラセボ群
DAIスコアによる改善率*	16/32 (50.0)	4/30 (13.3)

※DAIスコアにおいて排便回数、血便、下部消化管内視鏡所見、医師の全般的評価の4項目全てが改善した場合を「改善」とした。

注)第Ⅲ相試験での用量調節法⁽⁶³⁾⁽⁶⁴⁾

以下のとおり用量を規定し、少なくとも投与開始日から2週間は服薬時の食事条件(経口食/絶食)は変えず、入院管理下で投与した。全期間を通じ、1日投与量の上限は目標トラフ濃度が得られなくとも0.3mg/kg/日相当とした。

用量調節機会	血中トラフ濃度の測定時期	用量調節方法
1回目 ^{※1} 原則、投与4日目	投与1日目(12及び24時間値)	$D_{new} = D_{old} \times 12.5 / ((C_{12h} + C_{24h}) / 2 \times 3)$
2回目 ^{※2} 原則、投与10日目	1回目の調節から2、3日経過時点(原則、投与7、8日目)で2時点	$D_{new} = D_{old} \times 12.5 / C^{\#}$
3回目 ^{※3} 投与15日目	2回目の調節から15日以上経過時点(原則、投与12日目)で1時点	$D_{new} = D_{old} \times 7.5 / C^{\#}$
3回目の調節以降随時(必要に応じて)	3、4、6、8、10、12週時又は中止/終了時	$D_{new} = D_{old} \times 7.5 / C_{trough}$

D_{old} : 調節前の投与量(投与開始時は0.025mg/kg)。算出された値の小数点以下第二位を四捨五入し、0.5mg刻みで最も近い値とする。

投与開始時の投与量

体重(kg)	30 ≤ < 50.0	50.0 ≤ < 70.0	70.0 ≤ < 90.0	90.0 ≤ ≤ 100.0
投与量(mg/回)	1	1.5	2	2.5

D_{new} : 調節後の投与量。算出された値の小数点以下第二位を四捨五入し、0.5mg刻みで最も近い値とする。

※1: C_{12h} が定量下限値未満又は欠測の場合、 C_{24h} を用いた式: $D_{new} = D_{old} \times 12.5 / (C_{24h} \times 2.5)$ より、また C_{24h} が定量下限値未満又は欠測の場合、 C_{12h} を用いた式: $D_{new} = D_{old} \times 12.5 / (C_{12h} \times 4)$ より2回目の用量を算出する。共に定量下限値未満又は欠測の場合には、定量下限値の半値を代入して表中の式により算出する。

※2: 調節後算出された投与量の増加分が1回目増量分の2分の1を超える場合、血中トラフ濃度が既に10ng/mL以上の場合には用量調節せず、また10ng/mL未満の場合には増加分を1回目増量分の2分の1とする。

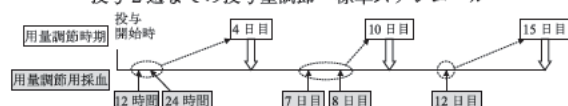
※3: $C^{\#}$ が7.5ng/mL以上15ng/mL未満の場合には、直近の用量を単に0.6倍(=7.5/12.5倍)した用量とする。

$C^{\#}$: 1回目の調節から2、3日経過時点における2点の血中トラフ濃度の平均値。

$C^{\#}$: 2回目の調節から15日以上経過時点における血中トラフ濃度。2点ある場合はその平均値。

C_{trough} : 2週以降において、目標濃度域(5~10ng/mL)を逸脱した血中トラフ濃度。

投与2週までの投与量調節・標準スケジュール



(多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎)

17.1.13 国内多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に対する医師主導試験(単群の多施設共同オープン試験)[7.18 参照]

多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者25例に、ステロイド剤との併用下でプログラフカプセルを52週間投与した。その結果、投与52週後における全生存率及び無増悪生存率はそれぞれ88.0%及び76.4%であった⁽⁶⁵⁾。

17.2 製造販売後調査等

(移植領域)

17.2.1 腎移植における拒絶反応の抑制 [7.5 参照]

(1) 使用成績調査・小児特別調査・長期特別調査

市販後の調査(1996~2006年)における1年累積生存率及び1年累積生着率は、成人(1,233例)ではそれぞれ98.6%及び95.8%、小児(205例)ではそれぞれ99.3%及び97.3%であった⁽⁶⁶⁾。

17.2.2 肝移植における拒絶反応の抑制 [7.5 参照]

(1) 使用成績調査

市販後の調査(1993~2003年)における6カ月累積生存率は、成人(244例)では74.1%、小児(504例)では87.9%であった⁽⁶⁷⁾。

17.2.3 心移植における拒絶反応の抑制

(1) 使用成績調査・長期特別調査

市販後の調査における心移植一次治療症例(10例)の12週累積生存率及び12週累積生着率はいずれも100%、12週累積拒絶反応発現率は40.0%であった。また、3年累積生存率及び3年累積生着率はいずれも100%、3年累積拒絶反応発現率は50.0%であった⁽⁶⁸⁾。

17.2.4 肺移植における拒絶反応の抑制

(1) 特定使用成績調査

市販後の調査における肺移植一次治療症例(12例)の3年累積生存率及び3年累積生着率はいずれも82.5%、3年累積拒絶反応発現率は75.0%であった⁽⁶⁹⁾。

17.2.5 脾移植における拒絶反応の抑制

(1) 特定使用成績調査

市販後の調査における脾移植一次治療症例(35例)の4年累積生存率は100%、4年累積生着率は78.3%、4年累積拒絶反応発現率は37.7%、4年累積インスリン離脱率は95.5%であった⁽⁷⁰⁾。

17.2.6 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制 [7.5 参照]

(1) 使用成績調査・小児特別調査

[予防投与]

市販後の調査(1999~2004年)におけるgradeⅡ以上のGVHDの累積発現率(移植後100日時点)は、成人(215例)では44.1%、小児(117例)では40.8%であった⁽⁷¹⁾。

なお、承認時までの臨床試験では、HLA適合同胞間移植が64.0%を占めていたのに対し、市販後の調査では2.1%であった。

[治療投与]

市販後の調査(1994~2004年)における急性GVHDに対する有効率は、56.8%(42/74例)であった⁽⁷¹⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

タクロリムスは、T細胞受容体等からのシグナル伝達を介した免疫亢進作用に重要な酵素であるカルシニューリンを阻害することで、サイトカイン産生抑制及びそれに伴う免疫抑制作用を示す⁽⁷²⁾。

18.2 In vitro作用

18.2.1 T細胞刺激によるT細胞からのインターロイキン(IL)-2及びインターフェロン(IFN)-γのみならず、腫瘍壊死因子α、IL-1β及びIL-6等の産生も抑制する^{(73)~(75)}。

18.2.2 免疫系以外の骨髄細胞等の増殖に対する抑制作用は弱く、免疫系細胞に対する選択性が示されている⁽⁷³⁾⁽⁷⁴⁾。

18.3 移植に対する作用

18.3.1 同所性肝移植モデル(カニクイザル⁽⁷⁶⁾、イヌ⁽⁷⁷⁾、ラット⁽⁷⁸⁾)における移植臓器拒絶反応を抑制し、生存期間を延長させる。

18.3.2 ラット再生肝の促進及びイヌ門脈結紮による細胞萎縮の回復、分裂細胞数の増加等肝臓に対する増殖促進効果を有する^{(79)~(81)}。

18.3.3 移植片対宿主病モデル(マウス⁽⁸²⁾、ラット⁽⁸³⁾)において、移植片対宿主反応を抑制し、生存期間を延長させる。

18.3.4 腎移植モデル(ヒビ⁽⁸⁴⁾、イヌ⁽⁸⁵⁾、ラット⁽⁸⁶⁾)、心移植モデル(ラット⁽⁸⁷⁾、肺移植モデル(イヌ⁽⁸⁸⁾及び脾移植モデル(イヌ⁽⁸⁹⁾)における移植臓器拒絶反応を抑制し、生存期間を延長させる。

18.4 関節炎に対する作用

関節炎モデル(ラット)における炎症性サイトカイン産生を抑制し、関節炎症及び骨・軟骨病変を改善する^{(90)~(92)}。

18.5 腎炎に対する作用

腎炎モデル(マウス)における抗二重鎖DNA抗体産生及び血中の補体成分の低下を抑制し、糸球体腎炎病変の悪化及び尿蛋白の上昇を抑制する⁽⁹³⁾⁽⁹⁴⁾。

18.6 大腸炎に対する作用

炎症性腸疾患モデル(マウス)において、大腸粘膜の活性化T細胞からのIFN-γの産生を抑制し⁽⁹⁵⁾、大腸炎病態を軽減する⁽⁹⁶⁾。

18.7 間質性肺炎に対する作用

間質性肺炎モデル(マウス)の肺胞におけるT細胞に起因する炎症反応及び線維化を抑制する⁽⁹⁷⁾。また、肺傷害モデル(マウス、イヌ)の生存率を改善する⁽⁹⁸⁾⁽⁹⁹⁾。

18.8 重症筋無力症に対する作用

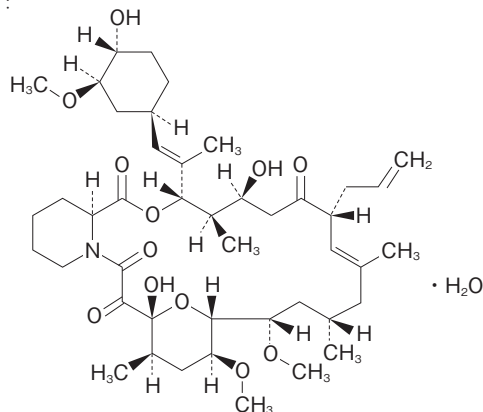
重症筋無力症モデル(ラット)において、抗アセチルコリン受容体抗体の産生を抑制し、自発性微小終板電位の振幅を改善する⁽¹⁰⁰⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名: タクロリムス水和物 (Tacrolimus Hydrate)

化学名: (3S, 4R, 5S, 8R, 9E, 12S, 14S, 15R, 16S, 18R, 19R, 26aS)-5, 19-Dihydroxy-3-[(1E)-2-[(1R, 3R, 4R)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylethenyl]-14, 16-dimethoxy-4, 10, 12, 18-tetramethyl-8-(prop-2-en-1-yl)-15, 19-epoxy-5, 6, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 24, 25, 26, 26a-hexadecahydro-3H-pyrido[2, 1-c][1, 4]oxazacyclotricosine-1, 7, 20, 21(4H, 23H)-tetrone monohydrate

構造式：



分子式：C₄₄H₆₉NO₁₂・H₂O

分子量：822.03

融 点：130～133℃

分配係数：1000以上（1-オクタノール/水系）

性 状：タクロリムス水和物は白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノール又はエタノール（99.5）に極めて溶けやすく、*N,N*-ジメチルホルムアミド又はエタノール（95）に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

20. 取扱い上の注意

本品はアルミ袋により品質保持をはかっているため、アルミ袋開封後は湿気を避けて保存すること。

22. 包装

〈プログラフカプセル0.5mg〉

100カプセル（10カプセル×10、乾燥剤入り）

〈プログラフカプセル1mg〉

100カプセル（10カプセル×10、乾燥剤入り）

23. 主要文献

- 1) Saegusa, T. et al. : 基礎と臨床 1992; 26 (3) : 969-981 [PRG-01148]
- 2) Zheng, S. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 2013; 76 (6) : 988-996 [PRG-36798]
- 3) Coscia, L.A. et al. : Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2014; 28 (8) : 1174-1187 [PRG-36799]
- 4) Jain, A. et al. : Transplantation 1997; 64 (4) : 559-565 [PRG-05533]
- 5) Fung, J. J. et al. : Transplant. Proc. 1990; 22 (1) Suppl.1 : 6-12 [PRG-00191]
- 6) Garg, V. et al. : Hepatology 2011; 54 (1) : 20-27 [PRG-28255]
- 7) Curran, C. F. et al. : Transplantation 1996; 62 (9) : 1376-1377 [PRG-04546]
- 8) Mrvos, R. et al. : J. Toxicol. Clin. Toxicol. 1997; 35 (4) : 395-399 [PRG-05400]
- 9) 社内報告書：ラット・生殖毒性 (DIR940072)
- 10) 石橋道男 他：移植 1994; 29 (3) : 294-313 [PRG-02352]
- 11) 社内報告書：小児腎移植患者・薬物動態 (DIR080173)
- 12) 社内報告書：腎移植患者・薬物動態 (DIR080174)
- 13) McDiarmid, S. V. et al. : Transplantation 1993; 55 (6) : 1328-1332 [PRG-01716]
- 14) 社内報告書：肝移植患者・薬物動態 (DIR080175)
- 15) Jain, A. et al. : Transplant. Proc. 1994; 26 (3) : 1609-1610 [PRG-02370]
- 16) 社内報告書：骨髄移植患者・薬物動態 (DIR080176)
- 17) 社内報告書：重症筋無力症患者・薬物動態 (DIR090173)
- 18) 社内報告書：重症筋無力症患者・薬物動態 (DIR160018)
- 19) 社内報告書：関節リウマチ患者・薬物動態（2005年4月11日承認 申請資料概要へー1-2）-（1） (DIR050001)
- 20) 社内報告書：関節リウマチ患者・薬物動態（2005年4月11日承認 申請資料概要へー1-2）-（2） (DIR050002)
- 21) 社内報告書：関節リウマチ患者・薬物動態（2005年4月11日承認 申請資料概要へー1-2）-（3） (DIR050003)
- 22) 社内報告書：ループス腎炎患者・薬物動態（2007年1月26日承認 CTD 2.7.2） (DIR070003)
- 23) 社内報告書：潰瘍性大腸炎患者・薬物動態 (DIR090108)

- 24) 社内報告書：多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者・医師主導治験・薬物動態 (DIR130021)
- 25) 高原史郎 他：今日の移植 1999; 12 (5) : 537-543 [PRG-08414]
- 26) Dressler, D. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1996; 59 (2) : 151 [PRG-03974]
- 27) 社内報告書：潰瘍性大腸炎患者・薬物動態（2009年7月7日承認 CTD 2.7.2.3.3） (DIR090109)
- 28) Iwasaki, K. et al. : 薬物動態 1998; 13 (3) : 259-265 [PRG-06905]
- 29) Christians, U. et al. : Transplant. Proc. 1991; 23 (6) : 2741-2744 [PRG-00688]
- 30) Venkataramanan, R. et al. : Transplant. Proc. 1991; 23 (6) : 2736-2740 [PRG-00687]
- 31) 深尾 立 他：移植 1994; 29 (6) : 614-631 [PRG-02754]
- 32) 落合武徳 他：移植 1994; 29 (6) : 650-681 [PRG-02756]
- 33) 高橋公太 他：移植 1994; 29 (6) : 682-697 [PRG-02757]
- 34) 大島伸一 他：移植 2001; 36 (1) : 20-38 [PRG-10222]
- 35) 上本伸二 他：臨床麻酔 1993; 17 (8) : 1087-1089 [PRG-01833]
- 36) Inomata, Y. et al. : Transplantation 1996; 61 (2) : 247-252 [PRG-03643]
- 37) 上本伸二 他：今日の移植 1999; 12 (4) : 445-451 [PRG-08155]
- 38) 上本伸二 他：今日の移植 2000; 13 (2) : 185-194 [PRG-08973]
- 39) Reichart, B. et al. : J. Heart Lung Transplant. 1998; 17 (8) : 775-781 [PRG-07233]
- 40) Taylor, D. O. et al. : J. Heart Lung Transplant. 1999; 18 (4) : 336-345 [PRG-07960]
- 41) Mentzer, R. M. Jr. et al. : Transplantation 1998; 65 (1) : 109-113 [PRG-06237]
- 42) Pham, S. M. et al. : J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1996; 111 (4) : 764-772 [PRG-03803]
- 43) Keenan, R. J. et al. : Ann. Thorac. Surg. 1995; 60 (3) : 580-585 [PRG-03344]
- 44) Reichenspurner, H. et al. : Transplantation 1999; 68 (1) : 67-71 [PRG-08173]
- 45) Gruessner, R. W. G. : Clin. Transplant. 1997; 11 (4) : 299-312 [PRG-05540]
- 46) Corry, R. J. et al. : Transplant. Proc. 1998; 30 (2) : 521 [PRG-06437]
- 47) Atkison, P. et al. : Pediatr. Transplant. 1997; 1 (2) : 111-118 [PRG-08067]
- 48) 古川博之 他：今日の移植 1997; 10 (4) : 527-536 [PRG-05378]
- 49) Kareem, M. A. et al. : Ann. Surg. 2009; 250 (4) : 567-581 [PRG-25785]
- 50) 平岡 諒 他：今日の移植 1997; 10 (4) : 593-604 [PRG-05380]
- 51) 金丸昭久 他：今日の移植 1998; 11 (3) : 367-380 [PRG-06465]
- 52) 平岡 諒 他：今日の移植 1998; 11 (5) : 649-676 [PRG-07196]
- 53) 平岡 諒 他：今日の移植 2000; 13 (3) : 277-288 [PRG-09279]
- 54) 正岡 徹 他：今日の移植 1993; 6 (3) : 313-320 [PRG-01707]
- 55) 社内報告書：全身型重症筋無力症患者・前期第Ⅱ相試験 (DIR090168)
- 56) 社内報告書：重症筋無力症患者・第Ⅲ相比較試験（2009年10月16日承認 CTD 2.7.6.1） (DIR090170)
- 57) 社内報告書：重症筋無力症患者・第Ⅲ相非盲検試験（2009年10月16日承認 CTD 2.7.6.2） (DIR090171)
- 58) Kondo, H. et al. : J. Rheumatol. 2004; 31 (2) : 243-251 [PRG-15720]
- 59) 社内報告書：関節リウマチ患者・後期第Ⅱ相高齢者試験（2005年4月11日承認 申請資料概要トー1-4） (DIR050004)
- 60) 社内報告書：関節リウマチ患者・第Ⅲ相比較試験（2005年4月11日承認 申請資料概要トー1-5） (DIR050005)
- 61) Kawai, S. et al. : Rheumatology 2006; 45 (4) : 441-444 [PRG-19478]
- 62) 社内報告書：ループス腎炎患者・第Ⅲ相比較試験（2007年1月26日承認 CTD 2.7.6.1、CTD 2.7.3.3） (DIR070004)

- 63) 社内報告書：潰瘍性大腸炎患者・第Ⅲ相比較試験（2009年7月7日承認 CTD 2.7.6.1）（DIR090105）
- 64) 社内報告書：潰瘍性大腸炎患者・第Ⅲ相非盲検試験（2009年7月7日承認 CTD 2.7.6.2）（DIR090106）
- 65) 社内報告書：多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者・医師主導治験（2013年6月14日承認 CTD 2.7.6.1）（DIR130022）
- 66) 社内報告書：腎移植患者・使用成績調査等（DIR080178）
- 67) 社内報告書：肝移植患者・使用成績調査（DIR080177）
- 68) 社内報告書：心移植患者・使用成績調査等（DIR120159）
- 69) 社内報告書：肺移植患者・特定使用成績調査（DIR120160）
- 70) 社内報告書：脾移植患者・特定使用成績調査（DIR120161）
- 71) 社内報告書：骨髄移植患者・使用成績調査等（DIR080179）
- 72) 奥原正国 他：日本農芸化学会誌 1996; 70 (1) : 1-8 [PRG-03740]
- 73) Kino, T. et al : J. Antibiot. 1987; 40 (9) : 1256-1265 [PRG-00003]
- 74) Sakuma, S. et al : Br. J. Pharmacol. 2000; 130 (7) : 1655-1663 [PRG-09368]
- 75) Sakuma, S. et al : Int. Immunopharmacol. 2001; 1 (4) : 749-757 [PRG-10660]
- 76) Monden, M. et al : Transplant. Proc. 1990; 22 (1) Suppl1 : 66-71 [PRG-00207]
- 77) Todo, S. et al : Transplant. Proc. 1987; 19 (5) Suppl6 : 64-67 [PRG-00039]
- 78) 稲垣和郎：広島大学医学雑誌 1988; 36 (1) : 81-89 [PRG-00110]
- 79) 岡村直孝：移植 1991; 26 (5) : 436-444 [PRG-00678]
- 80) Mazzaferro, V. et al : Transplant. Proc. 1990; 22 (1) Suppl1 : 93-95 [PRG-00216]
- 81) Loreal, O. et al : Transplant. Proc. 1991; 23 (6) : 2825-2828 [PRG-00715]
- 82) 社内報告書：マウス移植片対宿主病モデル・薬理作用（DIR940004）
- 83) Markus, P. M. et al : Surgery 1991; 110 (2) : 357-364 [PRG-00582]
- 84) Todo, S. et al : Surgery 1989; 106 (2) : 444-451 [PRG-00091]
- 85) Ochiai, T. et al : Transplant. Proc. 1987; 19 (5) Suppl6 : 53-56 [PRG-00035]
- 86) 社内報告書：ラット腎移植モデル・薬理作用（DIR960009）
- 87) Ochiai, T. et al : Transplantation 1987; 44 (6) : 734-738 [PRG-00050]
- 88) 和田洋巳 他：今日の移植 1992; 5 (4) : 387-391 [PRG-01270]
- 89) 剣持 敬 他：日本外科学会雑誌 1992; 93 (6) : 626-631 [PRG-01169]
- 90) Sakuma, S. et al : Inflamm. Res. 2001; 50 (10) : 509-514 [PRG-11482]
- 91) Magari, K. et al : Inflamm. Res. 2003; 52 (12) : 524-529 [PRG-15696]
- 92) Magari, K. et al : J. Rheumatol. 2003; 30 (10) : 2193-2200 [PRG-15312]
- 93) 社内報告書：マウス腎炎モデル・薬理作用（DIR060209）
- 94) 社内報告書：マウス腎炎モデル・薬理作用（DIR060210）
- 95) 社内報告書：IL10欠損マウス・薬理作用（DIR090125）
- 96) 社内報告書：IL10欠損マウス・薬理作用（DIR090123）
- 97) Fujiki, M. et al : Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 1999; 21 (6) : 675-683 [PRG-08654]
- 98) Koshika, T. et al : Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 163 (1) : 79-84 [PRG-10109]
- 99) Koshika, T. et al : Eur. J. Pharmacol. 2005; 515 (1-3) : 169-178 [PRG-18045]
- 100) Yoshikawa, H. et al : J. Autoimmun. 1997; 10 (1) : 11-16 [PRG-04959]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アステラス製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号
フリーダイヤル 0120-189-371

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売

アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

貯法：室温保存

有効期間：3年

免疫抑制剤
(カルシニューリンインヒビター)
シクロスポリン製剤

ネオーラル® 内用液 10%
ネオーラル® 10mg カプセル
ネオーラル® 25mg カプセル
ネオーラル® 50mg カプセル
Neoral®

	内用液 10%	10mg カプセル	25mg カプセル	50mg カプセル
承認番号	22100AMX 01780000	21200AMY 00062000	21200AMY 00063000	21200AMY 00064000
販売開始	2000年5月			

劇薬、処方箋医薬品
(注意－医師等の処方箋により使用すること)

NOVARTIS

1. 警告

- 臓器移植における本剤の投与は、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと。
- アトピー性皮膚炎における本剤の投与は、アトピー性皮膚炎の治療に精通している医師のもとで、患者又はその家族に有効性及び危険性を予め十分説明し、理解したことを確認した上で投与を開始すること。[9.7.1参照]
- 本剤はサンディミュン（内用液又はカプセル）と生物学的に同等ではなく、バイオアベイラビリティが向上しているため、サンディミュンから本剤に切り換える際には、シクロスポリンの血中濃度（AUC、Cmax）の上昇による副作用の発現に注意すること。特に、高用量での切り換え時には、サンディミュンの投与量を上回らないようにするなど、注意すること。十分なサンディミュン使用経験を持つ専門医のもとで行うこと。
一方、本剤からサンディミュンへの切り換えについては、シクロスポリンの血中濃度が低下することがあるので、原則として切り換えを行わないこと。特に移植患者では、用量不足によって拒絶反応が発現するおそれがある。[7.1、8.2、16.1.1、16.1.2参照]

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
- タクロリムス（外用剤を除く）、ピタバスタチン、ロスバスタチン、ボセンタン、アリスキレン、アスナプレビル、パニプレビル、グラゾプレビル、ペマフィブラートを投与中の患者 [10.1参照]
- 肝臓又は腎臓に障害のある患者で、コルヒチンを服用中の患者 [9.2、9.3、10.2参照]
- 生ワクチンを接種しないこと [10.1参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ネオーラル 内用液10%	ネオーラル 10mgカプセル	ネオーラル 25mgカプセル	ネオーラル 50mgカプセル
有効成分	1瓶（50mL） 中シクロスポリン（日局）5.0g [内用液1mLはシクロスポリン100mgに相当する]	1カプセル中シクロスポリン（日局）10mg	1カプセル中シクロスポリン（日局）25mg	1カプセル中シクロスポリン（日局）50mg

販売名	ネオーラル 内用液10%	ネオーラル 10mgカプセル	ネオーラル 25mgカプセル	ネオーラル 50mgカプセル
添加剤	グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、トコフェロール	グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、トコフェロールカプセル本体にゼラチン、グリセリン、プロピレングリコール、酸化チタン、中鎖脂肪酸トリグリセリド、大豆レシチン含有	グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、トコフェロールカプセル本体にゼラチン、グリセリン、プロピレングリコール、酸化チタン、中鎖脂肪酸トリグリセリド、大豆レシチン含有	グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、トコフェロールカプセル本体にゼラチン、グリセリン、プロピレングリコール、酸化チタン、中鎖脂肪酸トリグリセリド、大豆レシチン含有

3.2 製剤の性状

販売名	ネオーラル 内用液10%	ネオーラル 10mgカプセル	ネオーラル 25mgカプセル	ネオーラル 50mgカプセル
性状	微黄色～微黄褐色澄明の油状の液で、粘性があり特異なにおいがある。	帯黄白色の光沢のある軟カプセルで特異なにおいがある。	淡黄色の光沢のある軟カプセルで特異なにおいがある。	帯黄白色の光沢のある軟カプセルで特異なにおいがある。
内容物	-	微黄色～微黄褐色澄明の油状の液で、粘性がある。		
外形	-	N/R 10	N/R 25mg	N/R 50mg
識別コード	-	NVR10	NVR25mg	NVR50mg
大きさ（約）	-	長径：8.9mm 短径：6.7mm 質量：0.2g	長径：14mm 短径：8.2mm 質量：0.4g	長径：21.9mm 短径：8.5mm 質量：0.8g

4. 効能又は効果

〈ネオーラル10mgカプセル〉

〈ネオーラル25mgカプセル〉

〈ネオーラル50mgカプセル〉

○下記の臓器移植における拒絶反応の抑制

腎移植、肝移植、心移植、肺移植、脾移植、小腸移植

○骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制

○ベーチェット病（眼症状のある場合）、及びその他の非感染性ぶどう膜炎（既存治療で効果不十分であり、視力低下のおそれのある活動性の中間部又は後部の非感染性ぶどう膜炎に限る）

○尋常性乾癬（皮疹が全身の30%以上に及ぶものあるいは難治性の場合）、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、関節節性乾癬

○再生不良性貧血、赤芽球癆

○ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイドに抵抗性を示す場合）



- 全身型重症筋無力症（胸腺摘出後の治療において、ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合）
- アトピー性皮膚炎（既存治療で十分な効果が得られない患者）

〈ネオオーラル内用液10%〉

- 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植
- 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制
- ベーチェット病（眼症状のある場合）、及びその他の非感染性ぶどう膜炎（既存治療で効果不十分であり、視力低下のおそれのある活動性の中間部又は後部の非感染性ぶどう膜炎に限る）
- 尋常性乾癬（皮疹が全身の30%以上に及ぶものあるいは難治性の場合）、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、関節症性乾癬
- 再生不良性貧血、赤芽球瘡
- ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイドに抵抗性を示す場合）
- 全身型重症筋無力症（胸腺摘出後の治療において、ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合）
- アトピー性皮膚炎（既存治療で十分な効果が得られない患者）
- * ○川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合）

5. 効能又は効果に関連する注意

〈再生不良性貧血〉

- 5.1 診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。また、寛解例で本剤投与中止後に再燃したため再投与する場合の有効性及び安全性については、十分な評価が確立していないので、患者の状態をみながら治療上の有益性が優先すると判断される場合にのみ投与すること。

〈ネフローゼ症候群〉

- 5.2 副腎皮質ホルモン剤に反応はするものの頻回に再発を繰り返す患者、又は副腎皮質ホルモン剤治療に抵抗性を示す患者に限ること。

〈全身型重症筋無力症〉

- 5.3 本剤を単独で投与した際の有効性については使用経験がなく明らかでない。

〈アトピー性皮膚炎〉

- 5.4 ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の既存治療で十分な効果が得られず、強い炎症を伴う皮疹が体表面積の30%以上に及ぶ患者を対象にすること。

〈川崎病の急性期〉

- * 5.5 静注用免疫グロブリン不応例又は静注用免疫グロブリン不応予測例に投与すること。

- * 5.6 発病後7日以内に投与を開始することが望ましい。

6. 用法及び用量

〈腎移植〉

通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量9～12mg/kgを1日2回に分けて経口投与し、以後1日2mg/kgずつ減量する。維持量は1日量4～6mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。

〈肝移植〉

通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量14～16mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量5～10mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。

〈心移植、肺移植、膵移植〉

通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量10～15mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量2～6mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。

〈小腸移植〉

通常、シクロスポリンとして1日量14～16mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量5～10mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。ただし、通常移

植1日前からシクロスポリン注射剤で投与を開始し、内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。

〈骨髄移植〉

通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量6～12mg/kgを1日2回に分けて経口投与し、3～6ヵ月間継続し、その後徐々に減量し中止する。

〈ベーチェット病及びその他の非感染性ぶどう膜炎〉

通常、シクロスポリンとして1日量5mg/kgを1日2回に分けて経口投与を開始し、以後1ヵ月毎に1日1～2mg/kgずつ減量又は増量する。維持量は1日量3～5mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。

〈乾癬〉

通常、1日量5mg/kgを2回に分けて経口投与する。効果がみられた場合は1ヵ月毎に1日1mg/kgずつ減量し、維持量は1日量3mg/kgを標準とする。なお、症状により適宜増減する。

〈再生不良性貧血〉

通常、シクロスポリンとして1日量6mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減する。

〈ネフローゼ症候群〉

通常、シクロスポリンとして下記の用量を1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。

（1）頻回再発型の症例

成人には1日量1.5mg/kgを投与する。また、小児の場合には1日量2.5mg/kgを投与する。

（2）ステロイドに抵抗性を示す症例

成人には1日量3mg/kgを投与する。また、小児の場合には1日量5mg/kgを投与する。

〈全身型重症筋無力症〉

通常、シクロスポリンとして1日量5mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。効果がみられた場合は徐々に減量し、維持量は3mg/kgを標準とする。なお、症状により適宜増減する。

〈アトピー性皮膚炎〉

通常、成人にはシクロスポリンとして1日量3mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減するが1日量5mg/kgを超えないこと。

* 〈川崎病の急性期〉

通常、シクロスポリンとして1日量5mg/kgを1日2回に分けて原則5日間経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

- 7.1 サンディミュン（内用液又はカプセル）から本剤に切り換えて投与する場合は、原則として1：1の比（mg/kg/日）で切り換えて投与するが、シクロスポリンの血中濃度（AUC、Cmax）が上昇して副作用を発現するおそれがあるので、切り換え前後で血中濃度の測定及び臨床検査（血清クレアチニン、血圧等）を頻回に行うとともに患者の状態を十分観察し、必要に応じて投与量を調節すること。ただし、通常の開始用量（初めてサンディミュンを服用する時の投与量）より高い用量を服用している患者で、一時的に免疫抑制作用が不十分となっても病状が悪化して危険な状態に陥る可能性のない患者では、切り換え時の投与量は多くても通常の開始用量とし、血中濃度及び患者の状態に応じて投与量を調節すること。[1.3、16.1.1、16.1.2参照]

- 7.2 本剤の投与にあたっては血中トラフ値（trough level）を測定し、投与量を調節すること。[8.1参照]

- 7.2.1 臓器移植患者に投与する際には、過量投与による副作用の発現及び低用量投与による拒絶反応の発現等を防ぐため、血中濃度の測定を移植直後は頻回に行い、その後は1ヵ月に1回を目安に測定し、投与量を調節すること。

- 7.2.2 ベーチェット病及びその他の非感染性ぶどう膜炎、乾癬、再生不良性貧血、ネフローゼ症候群、全身型重症筋無力症、アトピー性皮膚炎患者に投与する際には、副作用の発現を防ぐため、1ヵ月に1回を目安に血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。

＊7.2.3 急性期の川崎病患者に投与する際には、原則として投与3日目に血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。[17.1.18参照]

〈臓器移植〉

7.3 3剤あるいは4剤の免疫抑制剤を組み合わせた多剤免疫抑制療法を行う場合には、本剤の初期投与量を低く設定することが可能な場合もあるが、移植患者の状態及び併用される他の免疫抑制剤の種類・投与量等を考慮して投与量を調節すること。

〈再生不良性貧血〉

7.4 本剤の投与量及び投与期間について、診療ガイドライン等の最新の情報を参考とし、効果がみられない場合は他の適切な治療法を考慮すること。

〈ネフローゼ症候群〉

7.5 本剤の効果は、通常、1～3ヵ月であられるが、3ヵ月以上継続投与しても効果があらわれない場合には投与を中止することが望ましい。また、効果がみられた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい。

7.6 本剤の使用前に副腎皮質ホルモン剤が維持投与されている場合は、その維持量に本剤を上乗せすること。症状により、副腎皮質ホルモン剤は適宜減量するが、増量を行う場合には本剤の使用は一旦中止すること。

〈アトピー性皮膚炎〉

7.7 投与期間はできる限り短期間にとどめること。本剤の投与中は有効性及び安全性の評価を定期的に行うこと。8週間の投与でも改善がみられない場合には投与を中止すること。なお、1回の治療期間は12週間以内を目安とする。

〈川崎病の急性期〉

＊7.8 本剤を5日間を超えて投与する場合には、CRP、体温及び患者の状態に応じてその必要性を慎重に判断すること。本剤を5日間投与しても効果が認められない場合は漫然と投与を継続せず、他の適切な治療を検討すること。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤投与時のシクロスポリンの吸収は患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度の低い場合の拒絶反応の発現等を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定すること。[7.2参照]

8.2 本剤からサンディミュンへの切り換えは、本剤とサンディミュン（内用液又はカプセル）が生物学的に同等ではないことからシクロスポリンの血中濃度が低下するおそれがあるため、このような切り換えは原則として行わないこと。やむを得ず切り換える場合は、血中濃度の測定を頻回に行うとともに患者の状態を十分観察し、必要に応じて投与量を調節すること。[1.3、16.1.1、16.1.2参照]

8.3 本剤はサンディミュン（内用液又はカプセル）と生物学的に同等ではなく、バイオアベイラビリティが向上しており、シクロスポリン含有量が同じでも血中濃度に差があるため、本剤とサンディミュンを同時に用いることは避けること。[16.1.1、16.1.2参照]

8.4 腎・肝・脾機能障害等の副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血球数算定、クレアチニン、BUN、ビリルビン、AST、ALT、アミラーゼ、尿検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.1、11.1.2、11.1.7参照]

8.5 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。[11.1.4参照]

8.6 他の免疫抑制剤と併用する場合は、過度の免疫抑制により感染に対する感受性の上昇、悪性リンパ腫発生の可能性があるため、十分注意すること。[10.2、11.1.11参照]

8.7 本剤の投与により副腎皮質ホルモン剤維持量の減量が可能であるが、副腎皮質ホルモン剤の副作用の発現についても引き続き観察を十分に行うこと。

8.8 血圧上昇があらわれることがあり、可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症に至ることがあるので、定期的に血圧測定を行い、血圧上昇があらわれた場合には、降圧剤治療を行うなど適切な処置を行うこと。[11.1.3参照]

8.9 低マグネシウム血症により中枢神経系障害があらわれることがあるので、特に移植直後は血清マグネシウム値に注意し、マグネシウム低下がみられた場合にはマグネシウムを補給するなど、適切な処置を行うこと。

〈ベーチェット病〉

8.10 神経ベーチェット病症状（頭痛、発熱、情動失禁、運動失調、錐体外路症状、意識障害、髄液細胞増多等）の誘発又は悪化が報告されているので注意して使用し、経過を十分観察すること。[9.1.7、11.1.12参照]

〈ネフローゼ症候群〉

8.11 特に腎機能検査値（クレアチニン、BUN等）の変動に注意すること。

〈アトピー性皮膚炎〉

8.12 リンパ節腫脹を合併することがあるが、通常は自然に消失するか疾患の改善により消失する。患者の状態を定期的に観察し、本剤によってアトピー性皮膚炎が改善された後にリンパ節腫脹が持続している場合は、悪性リンパ腫の除外診断のため生検を実施することが望ましい。

8.13 活動性単純ヘルペス感染は、本剤投与前に治療しておくことが望ましい。

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 脾機能障害のある患者

脾機能が悪化するおそれがある。

9.1.2 高血圧症の患者

血圧の上昇及び症状の悪化が報告されている。

9.1.3 感染症のある患者

免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある。

9.1.4 悪性腫瘍又はその既往歴のある患者

免疫抑制により進行又は再発するおそれがある。

9.1.5 PUVA療法を含む紫外線療法中の患者

[10.2参照]

9.1.6 肝炎ウイルスキャリアの患者

肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。免疫抑制剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。また、HBs抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後にB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後にC型肝炎の悪化がみられることがある。

9.1.7 神経ベーチェット病の患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。[8.10参照]

9.2 腎機能障害患者

腎機能が悪化するおそれがあるため、慎重に投与すること。また、コルヒチンを服用中の患者には投与しないこと。[2.3、10.2参照]

9.3 肝機能障害患者

肝機能が悪化し、本剤の代謝あるいは胆汁中への排泄が遅延するおそれがあるため、慎重に投与すること。また、コルヒチンを服用中の患者には投与しないこと。[2.3、10.2参照]

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回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ラット）で催奇形作用、また、難産及び周産期死亡が報告されている。ヒトで胎盤を通過することが報告されている^{1～4)}。妊娠中に本剤を投与された女性において、早産及び児への影響（低出生体重、先天奇形）の報告がある⁵⁾。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。母乳中へ移行するとの報告がある。

9.7 小児等

＊9.7.1 アトピー性皮膚炎患者へは本剤投与による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。

小児等に対する本剤の臨床試験は実施されていない。
[1.2参照]
川崎病の急性期患者のうち低出生体重児、新生児又は4ヵ月未満の乳児へは本剤投与による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、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。低出生体重児、新生児又は4ヵ月未満の乳児に対する臨床試験は実施していない。
なお、他の適応疾患については、適応患者の選択を慎重に行い、投与する際には患者の状態を十分に観察すること。低出生体重児、新生児又は乳児に対する臨床試験は実施していない。

- 9.7.2 一般に小児での多毛の発現率（10～18%）は成人（2～6%）に比べ高い傾向がある。
- 9.7.3 小児のネフローゼ症候群に投与する際には、副作用の発現に十分注意すること。一般に小児と成人の副作用の発現率は同程度（35%前後）であるが、ネフローゼ症候群に対する臨床試験の結果（サンディミュン内用液及びカプセルでの成績）では成人（18～32%）に比べ小児（26～41%）で発現率が高い傾向がみられ、特に小児での多毛（10～18%）、ALP上昇（7%前後）の発現が成人（多毛：2～3%、ALP上昇：1%前後）に比べ高かった。

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
多くの薬剤との相互作用が報告されているが、可能性のあるすべての組み合わせについて検討されているわけではないので、他剤と併用したり、本剤又は併用薬を休薬する場合には注意すること。本剤は代謝酵素チトクロームP450 3A4（CYP3A4）で代謝され、また、CYP3A4及びP糖蛋白の阻害作用を有するため、これらの酵素、輸送蛋白質に影響する医薬品・食品と併用する場合には、可能な限り薬物血中濃度を測定するなど用量に留意して慎重に投与すること。

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン（乾燥弱毒生麻疹ワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥BCG等） [2.4参照]	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので併用しないこと。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性をあらわす可能性がある。
タクロリムス（外用剤を除く） （プロGRAF） [2.2参照]	本剤の血中濃度が上昇することがある。また、腎障害等の副作用があらわれやすくなるので併用しないこと。	本剤の代謝が阻害されることが及び副作用が相互に増強されることが考えられる。
ビタバスタチン（リバロ） ロスバスタチン（クレストール） [2.2参照]	これらの薬剤の血中濃度が上昇（ビタバスタチン：Cmax6.6倍、AUC4.6倍、ロスバスタチン：Cmax10.6倍、AUC7.1倍）し、副作用の発現頻度が増加するおそれがある。また、横紋筋融解症等の重篤な副作用が発現するおそれがある。	本剤により、これらの薬剤の血漿中の濃度が上昇する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ボセンタン（トラクリア） [2.2参照]	ボセンタンの血中濃度が急激に上昇したとの報告があり、副作用が発現するおそれがある。また、本剤の血中濃度が約50%低下したとの報告がある。	本剤が、ボセンタンのCYP3A4による代謝を阻害すること及び輸送蛋白質を阻害し肝細胞への取り込みを阻害することにより、ボセンタンの血中濃度が上昇すると考えられる。また、ボセンタンはCYP3A4を誘導するため、本剤の代謝が促進され、血中濃度が低下すると考えられる。
アリスキレン（ラジレス） [2.2参照]	アリスキレンの血中濃度が上昇するおそれがある。空腹時の併用投与によりアリスキレンのCmaxが約2.5倍、AUCが約5倍に上昇した。	本剤のP糖蛋白阻害によりアリスキレンのP糖蛋白を介した排出が抑制されると考えられる。
アスナプレビル（スンペブラ） [2.2参照]	アスナプレビルの治療効果が減少するおそれがある。	本剤の有機アニオントランスポーター阻害により、これらの
パニプレビル（パニヘップ） グラゾプレビル（グラジナ） [2.2参照]	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	薬剤の肝取込みが抑制されると考えられる。
ベマフィブラート（パルモディア） [2.2参照]	ベマフィブラートの血中濃度が上昇したとの報告がある。	本剤の有機アニオントランスポーター及びCYP3A阻害により、ベマフィブラートの血中濃度が上昇すると考えられる。

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
PUVA療法を含む紫外線療法 [9.1.5参照]	PUVA療法を含む紫外線療法との併用は皮膚癌発現のリスクを高める危険性があるため、やむを得ず併用する場合は定期的に皮膚癌又は前癌病変の有無を観察すること。	PUVA療法により皮膚癌が発生したとの報告があり、本剤併用による免疫抑制下では皮膚癌の発現を促進する可能性がある。
免疫抑制剤 ムロモナブCD3（OKT3） 抗胸腺細胞免疫グロブリン（ATG） 製剤等 [8.6参照]	過度の免疫抑制が起こることがある。	共に免疫抑制作用を有するため。
ホスカルネット アムホテリシンB アミノ糖系抗生物質 ゲンタマイシン トブラマイシン等 スルファメトキサゾール・トリメトプリム シプロフロキサシン バンコマイシン ガンシクロビル フィブラート系薬剤 ベザフィブラート フェノフィブラート等	腎障害があらわれやすくなるので、頻回に腎機能検査（クレアチニン、BUN等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。	腎障害の副作用が相互に増強されることが考えられる。
メルファラン注射剤		機序は不明である。
非ステロイド性消炎鎮痛剤 ジクロフェナク ナプロキセン スリダク インドメタシン等	腎障害があらわれやすくなるので、頻回に腎機能検査（クレアチニン、BUN等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。	腎障害の副作用が相互に増強されることが考えられる。
	高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	高カリウム血症の副作用が相互に増強されることが考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アミオダロン カルシウム拮抗剤 ジルチアゼム ニカルジピン ペラパミル マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン ジョサマイシン等 キヌプリスチン・ダルホプリスチン クロラムフェニコール アゾール系抗真菌剤 フルコナゾール イトラコナゾール等 ノルフロキサシン HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル サキナビル等 コビススタットを含む製剤 卵胞・黄体ホルモン剤 ダナゾール プロモクリプチン アロプリノール フルボキサミン イマチニブ ダサチニブ テラプレビル シメプレビル スチリペントール	本剤の血中濃度が上昇することがあるの で、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。 また、本剤の血中濃度が高い場合、腎障害等の副作用がある らわれやすくなるので、患者の状態を十分に観察すること。	代謝酵素の抑制又は競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
メトクロプラミド		胃腸運動が亢進し、胃内容排出時間が短縮されるため、本剤の吸収が増加すると考えられる。 機序は不明である。
アセタゾラミド カルベジロール ヒドロキシクロロキン メトロニダゾール		機序は不明である。
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇することがあるの で、本剤服用時は飲食を避けることが望ましい。	グレープフルーツジュースが腸管の代謝酵素を阻害することによると考えられる。
リファンピシン チクロピジン 抗てんかん剤 フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン モダフィニル デフェラシロクス	本剤の血中濃度が低下することがあるの で、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。特に、移植患者では拒絶反応の発現に注意すること。	これらの薬剤の代謝酵素誘導作用により、本剤の代謝が促進されると考えられる。
オクトレオチド ランレオチド パシレオチド プロブコール		これらの薬剤が本剤の吸収を阻害すると考えられる。
テルビナフィン		機序は不明である。
エトラビリン		エトラビリンの代謝酵素誘導作用により、本剤の血中濃度に変化が起こることがある。
セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるの で、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウにより誘導された代謝酵素が本剤の代謝を促進すると考えられる。
副腎皮質ホルモン剤	高用量メチルプレドニゾロンとの併用により本剤の血中濃度上昇及び痙攣の報告がある。また、プレドニゾロンのクリアランスを低下させるとの報告もある。	相互に代謝を阻害すると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ドセタキセル バクリタキセル	本剤又はこれらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性があるの で、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。	代謝酵素を競合することにより、本剤又はこれらの薬剤の代謝が阻害される可能性がある。
* レテルモビル		レテルモビルのCYP3A阻害により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また、本剤の有機アニオントランスポーター阻害によりレテルモビルの血中濃度が上昇する可能性がある。
エゼチミブ		機序は不明である。
オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル	本剤又はパリタプレビルの血中濃度が上昇する可能性があるの で、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。	リトナビルのCYP3A4阻害及びパリタプレビルの有機アニオントランスポーター阻害により本剤の血中濃度が上昇すると考えられる。本剤の有機アニオントランスポーター、乳癌耐性蛋白及びP糖蛋白阻害により、パリタプレビルの血中濃度が上昇すると考えられる。
コルヒチン [2.3、9.2、9.3参照]	本剤の血中濃度が上昇することがあるの で、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。 コルヒチンの血中濃度が上昇し、コルヒチンの作用が増強するおそれがあるの で、患者の状態を十分に観察すること。 なお、肝臓又は腎臓に障害のある患者にはコルヒチンを投与しないこと。	機序は不明である。 本剤のP糖蛋白阻害によりコルヒチンの血中濃度が上昇することがある。
トルバプタン チカグレロル レンバチニブ	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	本剤のP糖蛋白阻害によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
ダビガトラン エドキサバン	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強するおそれがある。	本剤のP糖蛋白阻害によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
リファキシミン	リファキシミンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	本剤のP糖蛋白、CYP3A4、有機アニオントランスポーター阻害によりリファキシミンの血中濃度が上昇することがある。
リオシグアト	リオシグアトの血中濃度が上昇するおそれがある。	P糖蛋白及び乳癌耐性蛋白阻害によりリオシグアトの血中濃度が上昇することがある。
グレカプレビル・ピブレンタスビル	これらの薬剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。	本剤の有機アニオントランスポーター、P糖蛋白及び乳癌耐性蛋白阻害により、これらの薬剤の血中濃度が上昇すると考えられる。
レバグリニド	レバグリニドの血中濃度が上昇し、血糖降下作用が増強するおそれがある。	本剤が、レバグリニドのCYP3A4による代謝を阻害すること及び輸送蛋白質を阻害し肝細胞への取り込みを阻害することにより、レバグリニドの血中濃度が上昇すると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カスポファンギン	カスポファンギンのAUCが増加したとの報告がある。また、併用により一過性のAST及びALTの増加が認められたとの報告がある。本剤が投与されている患者へのカスポファンギンの投与は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみとし、併用する場合は、肝酵素の綿密なモニタリングを考慮すること。	本剤がカスポファンギンの肝細胞への取り込みを抑制することによると考えられる。
HMG-CoA還元酵素阻害剤 シンバスタチン プラバスタチン等	筋肉痛、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とした急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいので、患者の状態を十分に観察すること。	HMG-CoA還元酵素阻害剤の血中からの消失が遅延すると考えられる。
ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が上昇することがあるので、ジゴキシンの血中濃度を参考に投与量を調節するなどジギタリス中毒に注意すること。 高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	ジゴキシンの腎からの排泄を抑制すると考えられる。 高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
アンプリセンタン	本剤との併用によりアンプリセンタンの血中濃度が上昇しAUCが約2倍になるとの報告がある。	機序は不明である。
テオフィリン	テオフィリンの血中濃度が上昇するとの報告があるので、テオフィリンの血中濃度を参考に投与量を調節すること。	機序は不明である。
不活化ワクチン 不活化インフルエンザワクチン等	ワクチンの効果が得られないおそれがある。	免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
ニフェジピン	歯肉肥厚があらわれやすい。	歯肉肥厚の副作用が相互に増強されると考えられる。
カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン等 エプレレノン カリウム製剤 ACE阻害剤 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤 β-遮断剤 ヘパリン	高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
利尿剤 チアジド系利尿剤 フロセミド等	高尿酸血症及びこれに伴う痛風があらわれやすいので、血中尿酸値に注意すること。	高尿酸血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
プロナセリン ナルフラフィン	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	代謝酵素の競合により、これらの薬剤の代謝が阻害されると考えられる。
エベロリムス	エベロリムスのバイオアベイラビリティが有意に増加したとの報告がある。本剤の用量を変更する際には、エベロリムスの用量調節も行うこと。 エベロリムスが本剤の腎毒性を増強するおそれがある。	代謝酵素の競合により、エベロリムスの代謝が阻害されると考えられる。 機序は不明である。
ミコフェノール酸モフェチル	ミコフェノール酸モフェチルの血中濃度が低下したとの報告がある。	ミコフェノール酸モフェチルの腸肝循環が阻害され血中濃度が低下すると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アメナメビル	アメナメビルの血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。	機序は不明である。
外用活性型ビタミンD ₃ 製剤 タカルシトール カルシポトリオール	血清カルシウム値が上昇する可能性がある。	本剤による腎機能低下があらわれた場合に、活性型ビタミンD ₃ による血清カルシウム値上昇がよりあらわれやすくなると考えられる。
エルトロンボパグ	エルトロンボパグの血中濃度が低下したとの報告 ⁶⁾ 及び高値を示したとの報告 ⁷⁾ がある。	機序は不明である。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

〈効能共通〉

11.1.1 腎障害（5%以上）

腎機能障害は本剤の副作用として高頻度にみられる。主な発現機序は用量依存的な腎血管収縮作用によると考えられ、通常、減量又は休薬により回復する。BUN上昇、クレアチニン上昇を示し腎血流量減少、糸球体濾過値の低下がみられる。尿細管機能への影響としてカリウム排泄減少による高カリウム血症、尿酸排泄低下による高尿酸血症、マグネシウム再吸収低下による低マグネシウム血症がみられる。また、器質的な腎障害（尿細管萎縮、細動脈病変、間質の線維化等）があらわれることがある。移植後の大量投与や、腎疾患のある患者への使用あるいは腎毒性のある薬剤〔10.1、10.2参照〕との併用により起こりやすい。なお、腎移植後にクレアチニン、BUNの上昇がみられた場合は、本剤による腎障害か拒絶反応かを注意深く観察し、鑑別する必要がある。〔8.4参照〕

11.1.2 肝障害、肝不全（1%～5%未満）

肝機能障害、黄疸等の肝障害、肝不全があらわれることがあるので、AST、ALT、ALP、LDH、ビリルビンの上昇等の異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。〔8.4参照〕

11.1.3 可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害（1%未満）

全身痙攣、意識障害、失見当識、錯乱、運動麻痺、小脳性運動失調、視覚障害、視神経乳頭浮腫、不眠等の症状があらわれた場合には、CT、MRIによる画像診断を行うとともに、本剤を減量又は中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等適切な処置を行うこと。〔8.8参照〕

11.1.4 感染症（1%～5%未満）

細菌、真菌あるいはウイルスによる重篤な感染症（肺炎、敗血症、尿路感染症、単純疱疹、带状疱疹等）を併発することがある。アトピー性皮膚炎患者で黄色ブドウ球菌による皮膚感染を併発した場合は、適切な抗菌剤によってコントロールすること。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎やC型肝炎の悪化があらわれることがある。強力な免疫抑制下では急激に重症化することがある。〔8.5参照〕

11.1.5 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し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、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。



11.1.6 BKウイルス腎症（頻度不明）

11.1.7 急性膵炎（1%未満）

初期症状として上腹部の激痛、発熱、血糖上昇、アミラーゼ上昇等があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.4参照]

11.1.8 血栓性微小血管障害

溶血性尿毒症症候群（HUS：血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする）（1%未満）、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）様症状（血小板減少、微小血管性溶血性貧血、腎機能障害、精神神経症状を主徴とする）（頻度不明）等の血栓性微小血管障害があらわれることがある。

11.1.9 溶血性貧血、血小板減少（各1%未満）

11.1.10 横紋筋融解症（1%未満）

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.11 悪性腫瘍（1%未満）

他の免疫抑制剤と併用する場合に、過度の免疫抑制により悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍（特に皮膚）の発現の可能性が高まることがある。[8.6参照]

〈ベーチェット病〉

11.1.12 神経ベーチェット病症状（1%～5%未満）

神経ベーチェット病症状（頭痛、発熱、情動失禁、運動失調、錐体外路症状、意識障害、髄液細胞増多等）が誘発又は悪化することがあるので、このような場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[8.10参照]

〈全身型重症筋無力症〉

11.1.13 クリーゼ（頻度不明）

使用に際しては患者の状態をよく観察し、このような症状があらわれた場合には人工呼吸器等の適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1%～5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症	-	-	発疹	-
循環器	-	血圧上昇	-	-
血液	-	-	貧血、白血球減少	-
消化器	-	悪心・嘔吐	消化管潰瘍、腹痛、胃部不快感、食欲不振、下痢、腹部膨満感	-
皮膚	多毛	-	脱毛、ざ瘡	-
精神神経系	-	振戦	頭痛、しびれ、めまい、眠気、異常感覚、末梢神経障害	片頭痛
代謝異常	-	糖尿・高血糖、高尿酸血症、高脂血症	高カリウム血症、低マグネシウム血症、体液貯留	-
感覚器	-	-	耳鳴、難聴	視力障害
筋骨格系	-	-	ミオパシー、筋肉痛、筋脱力、筋痙攣、関節痛	下肢痛
その他	-	歯肉肥厚	出血傾向（鼻出血、皮下出血、消化管出血、血尿）、熱感、のぼせ、発熱、けん怠感、浮腫、体重増加、女性化乳房	月経障害、良性頭蓋内圧亢進症

ネオーラル内用液・カプセル、サンディミュン内用液・カプセル・注射液に関する使用成績調査を含む。

13. 過量投与

13.1 症状

悪心・嘔吐、傾眠、頭痛、頻脈、血圧上昇、腎機能低下等

13.2 処置

服用後短時間であれば催吐、活性炭投与、胃洗浄が有効である。シクロスポリンの血中濃度と症状の程度に相関性がみられるので、血中濃度をモニターし、必要により対症療法を行う。シクロスポリンは透析によりほとんど除去されない。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 循環器障害：本剤との因果関係は確立されていないが、心不全等の重篤な循環器障害があらわれたとの報告がある。

15.1.2 長期にわたりPUVA療法を受けていた乾癬又はアトピー性皮膚炎患者に本剤を投与する場合、皮膚癌の発現リスクが増大する可能性があるため患者の皮膚の状態に注意すること。

15.1.3 海外でネフローゼ症候群の患者において、クレアチニンの上昇を伴わない腎臓の組織変化が報告されているので、本剤を1年以上の長期にわたり使用する際には、腎臓の組織学的検査を行うことが望ましい。

15.1.4 血中濃度測定用採血：血中濃度測定のための血液採取は末梢血を用いること。骨髓移植で中心静脈カテーテルによるルート採血を行った場合、その全血中シクロスポリン濃度は、末梢血中の濃度に比べて高いとの報告がある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットで、精細管障害を示す組織像（40mg/kg、経口投与）、精子運動能の低下（20mg/kg、経口投与）、精子数減少、精子運動能及び妊孕性の低下（1mg/kg、皮下投与）が認められたとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 移植後腎機能の安定した18例の腎移植患者に、それまで服用していたサンディミュンと同量の本剤又はサンディミュンをクロスオーバー法で投与した時（1日2回12時間毎）、全血中シクロスポリン濃度をRIA法により測定して比較した結果、単位投与量当たりの薬物動態パラメータは、表のとおりであった⁸⁾。[1.3、7.1、8.2、8.3参照]

パラメータ	ネオーラル	サンディミュン	変化率（%）
AUC _{0-12hr} /Dose (ng・hr/mL/mg)	34.4±11.14	29.4±14.19	22.7±20.8
Cmax/Dose (ng/mL/mg)	11.00±2.944	8.61±4.701	45.6±47.9
Cmin/Dose (ng/mL/mg)	0.749±0.427	0.701±0.420	8.8±17.0
Tmax (hr)	1.1±0.21	1.6±1.57	-12.9±31.0

（平均値±S.D.）

16.1.2 サンディミュンで維持療法中の腎移植患者で、サンディミュンに吸収不良を示す20例に、それまで服用していたサンディミュンと同量の本剤又はサンディミュンをクロスオーバー法で投与した時（1日2回12時間毎）、全血中シクロスポリン濃度をRIA法により測定して比較した結果、単位投与量当たりの薬物動態パラメータは表のとおりであった⁹⁾。（吸収不良例：dose normalized AUC_{1-5hr}が10ng・hr/mL/mg以下を参考基準値として症例検討会で判定）[1.3、7.1、8.2、8.3参照]

パラメータ	ネオーラル	サンディミュン	変化率（%）
AUC _{0-12hr} /Dose (ng・hr/mL/mg)	32.2±8.3	17.4±6.8	105.6±74.5
Cmax/Dose (ng/mL/mg)	10.49±3.00	3.93±1.87	248.6±239.8
Cmin/Dose (ng/mL/mg)	0.77±0.26	0.58±0.23	38.3±26.9
Tmax (hr)	1.4±0.5	2.4±1.1	-32.9±27.8

（平均値±S.D.）

16.2 吸収

本剤はサンディミュンと比較して胆汁分泌量や食事による影響を受けにくいとの報告がある^{10,11)}。

16.4 代謝

シクロスポリンは主としてチトクロームP450 3A4 (CYP3A4) で代謝され、主要代謝物はモノヒドロキシ体、ジヒドロキシ体、N-脱メチル体であった^{12~14)} (外国人のデータ)。

16.5 排泄

シクロスポリンは主として胆汁を介して排泄される。腎機能が保たれている患者に³H-シクロスポリンを経口投与した場合、尿中排泄率は6%で、未変化体としては投与量の0.1%であった (96時間値)¹⁵⁾ (外国人のデータ)。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈腎移植〉

17.1.1 国内臨床試験

新規投与例 (生体腎47例、死体腎15例) における1年生存率及び生存率 (Kaplan-Meier法) は、生体腎で94.8%及び100%、死体腎で93.3%及び100%であった。拒絶反応が発現した症例は、生体腎では51.1% (24例/47例)、死体腎では53.3% (8例/15例) であった。サンディミュンからの切り換え例では、検討した55例全体で移植腎の生着が維持された^{16,17)}。

〈肝移植〉

17.1.2 国内臨床試験

サンディミュンではシクロスポリンの血中濃度が不安定な患者12例及びタクロリムスの治療継続に問題がある患者8例を対象とし、それら薬剤からの切り換え試験を実施した結果、本剤の肝移植患者への使用に臨床上的問題となる所見はなかった^{18~20)}。

〈心移植〉

17.1.3 外国臨床試験

ネオオーラルとサンディミュンの新規心移植患者を対象とした多施設二重盲検群間比較試験における移植後6ヵ月までの成績では、国際心肺移植学会 (ISHLT) の重症度基準でグレード3A以上の拒絶反応発現率は、ネオオーラル群42.6% (80例/188例)、サンディミュン群41.7% (80例/192例) であった。また、生存率はネオオーラル群93.1% (175例/188例)、サンディミュン群92.7% (178例/192例) であった。移植後6ヵ月までに7.1% (27例/380例) の患者が死亡したが、その主な原因は移植臓器廃絶 (12例)、敗血症 (4例)、悪性腫瘍 (2例) であった²¹⁾。

17.1.4 外国臨床試験

心移植患者139例の3剤併用療法 (シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド) による長期成績では、急性拒絶反応は21例に25回 (患者当たり0.18回) と従来の治療法 (シクロスポリン+ステロイド、患者当たり0.84回) に比べ発現頻度の減少がみられた。また、1年生存率は92%、3年生存率は85%、5年生存率は78%であった。一方、長期の安全性については従来の治療法に比べ、感染症、悪性腫瘍の発現率の低下を認めた²²⁾。

〈肺移植〉

17.1.5 外国臨床試験

片肺移植患者73例及び両肺移植患者58例の計131例における1年生存率は、それぞれ87%及び76%、2年生存率はそれぞれ87%及び73%であった。入院中に8% (11例/131例) の患者が死亡したが、その原因は敗血症 (3例)、心臓病 (3例)、アスペルギルス感染 (2例)、原因不明の成人呼吸窮迫症候群 (2例)、気道合併症 (1例) であった²³⁾。

17.1.6 外国臨床試験

片肺又は両肺移植患者44例をATG (抗胸腺細胞免疫グロブリン) 群 (シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド+ATG) と非ATG群 (シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド) に無作為に割り付け比較検討した結果、肺生検によるグレードⅡ以上の急性拒絶反応の発現

率は、ATG群で23% (5例/22例)、非ATG群で55% (12例/22例) とATG群で有意 (p=0.03) に少なかった。また、1年及び2年生存率はATG群で68%及び64%、非ATG群では73%及び68%であった。一方、移植後の感染症あるいは悪性腫瘍の発現率は両群で同様であった²⁴⁾。

〈脾移植〉

17.1.7 外国臨床試験

脾腎同時移植患者476例の1年、5年及び10年生存率は、それぞれ96.5%、88.9%及び79.5%であった。また、移植脾の1年、5年及び10年生着率は、それぞれ87.9%、78.9%及び68.4%、移植腎では、それぞれ88.4%、81.0%及び63.5%であった。移植後の死亡の主な原因は、心又は脳血管障害 (46%)、敗血症 (16%)、悪性腫瘍 (13%) であった²⁵⁾。

17.1.8 外国臨床試験

脾腎同時移植患者50例をATG群 (シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド+ATG) と非ATG群 (シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド) に無作為に割り付け比較検討した結果、移植後1年までの移植脾に対する急性拒絶反応は両群ともなく、移植腎に対する急性拒絶反応はATG群36% (9例/25例)、非ATG群76% (19例/25例) とATG群で有意 (p<0.01) に少なかった²⁶⁾。

〈小腸移植〉

17.1.9 外国臨床試験

海外において、小腸移植におけるシクロスポリンの拒絶反応の抑制効果に関して報告されている^{27,28)}。

〈骨髄移植〉

17.1.10 国内臨床試験

新規投与例に対して、サンディミュン注射剤及び本剤を投与して検討した結果、グレード2以上の急性移植片対宿主反応 (GVHD) の累積発症率 (Kaplan-Meier法) は血縁での移植で22.3%、非血縁で26.7%であった²⁹⁾。

〈ベーチェット病〉

17.1.11 国内臨床試験

新規投与例 (16例) での検討では、改善率 (「改善」以上) は81.3% (13例/16例) であった³⁰⁾。

〈乾癬〉

17.1.12 国内臨床試験

新規投与例 (16例) の全例で皮疹の改善効果が認められた。サンディミュンからの切り換え例での検討では、27例全例で効果が維持された^{31,32)}。

〈再生不良性貧血、赤芽球瘍〉

17.1.13 国内臨床試験

重症再生不良性貧血、赤芽球瘍患者への新規投与の5例では、再生不良性貧血の1例で「Minimal response」、赤芽球瘍の1例で輸血状況に著明改善がみられた。サンディミュンからの切り換え例 (19例) では、18例で減量・休薬を要さず臨床効果は維持された³³⁾。

17.1.14 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

中等症以上のATG未治療の再生不良性貧血患者を対象としたエルトロンボバグの国内臨床試験において、ATG、シクロスポリン及びエルトロンボバグの3剤を併用した結果、奏効率は70.0% (7例/10例) であった。なお、奏効率は寛解 (輸血非依存かつ血球数の改善) が得られた患者の割合と定義した³⁴⁾。

17.1.15 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

中等症以上かつ血小板数30,000/ μ L未満のATG治療を受けたが治療抵抗性若しくは再発又はATG治療が受けられない再生不良性貧血患者を対象としたエルトロンボバグの国内臨床試験において、シクロスポリン投与中の患者の75.0% (6例/8例) に投与開始26週時に血液学的反応率の改善が認められた。なお、血液学的反応率は1系統以上の血球に改善 [血小板数が $\geq 20,000/\mu$ L増加又は血小板輸血非依存、ヘモグロビン値が $\geq 1.5\text{g/dL}$ 増加 (投与前値が 9g/dL 未満の場合) 又は赤血球輸血量の減少、好中球数が $\geq$

100%（投与前値が500/μL未満の場合）又は≥500/μL増加のうち、1つ以上該当」を認めた患者の割合と定義した⁷⁾。

〈ネフローゼ症候群〉

17.1.16 国内臨床試験

新規投与例では、頻回再発型患者で改善率（「改善」以上）が69.2%（9例/13例）、ステロイド抵抗性患者で改善率が75.0%（9例/12例）であった。サンディミュンからの切り換え例では、頻回再発型患者の18例、ステロイド抵抗性患者の13例のいずれの症例でも効果が維持された³⁵⁾。

〈アトピー性皮膚炎〉

17.1.17 国内第Ⅲ相試験

成人の最重症のアトピー性皮膚炎患者を対象に、ネオオール3mg/kg/日（2～5mg/kg/日）を1日2回に分けて8週間経口投与するプラセボとの比較試験を実施した。最終重症度スコアのベースラインからの変化率の群間差（ネオオール群-プラセボ群、以下同様）の平均値（95%信頼区間）は-30.3%（-41.1%～-19.6%）であり、投与群間に有意差が認められた（ $p<0.001$ 、対応のないt検定）。また、最終罹病範囲スコアのベースラインからの変化率の群間差の平均値（95%信頼区間）は-21.8%（-32.8%～-10.9%）であり、投与群間に有意差が認められた（ $p<0.001$ 、対応のないt検定）。以上より、ネオオール群のプラセボ群に対する有意な重症度及び罹病範囲スコア改善が検証された³⁶⁾。

評価項目 投与群	例数	ベースライン	ベースラインからの変化率	変化率の群間差		
		平均値±S.D.	平均値±S.E.	平均値	95%信頼区間	p値
重症度スコア						
ネオオール群	44	54.0±16.30	-63.0±3.43	-30.3	(-41.1～-19.6)	<0.001
プラセボ群	45	51.1±16.13	-32.6±4.18			
罹病範囲スコア						
ネオオール群	44	74.2±14.60	-41.4±4.08	-21.8	(-32.8～-10.9)	<0.001
プラセボ群	45	69.0±12.75	-19.5±3.71			
重症度スコア：4項目の臨床所見（紅斑・浮腫（浸潤）、丘疹、湿潤、痒疹・苔癬化）を8カ所の身体部分ごとに4段階（0-3）で点数化（最大値96） 罹病範囲スコア：8カ所の身体部分（全身に対する比率）ごとに4段階（0、1/3、2/3、3/3）で点数化（最大値100）						

〈川崎病の急性期〉

* 17.1.18 国内第Ⅲ相試験

川崎病の静注用免疫グロブリン不応予測患者を対象に、免疫グロブリンの静脈内投与とアスピリンの経口投与の併用群（IVIG群）と、IVIG群の治療に加えて、ネオオール5mg/kg/日（原則として投与3日目の1回目投与直前に血中トラフ値を測定し、60～200ng/mLを目標として投与量の調節を可能とした）を1日2回に分けて5日間経口投与する群（ネオオール群）との非盲検比較試験を実施した。主要評価項目である冠動脈病変の合併割合は、IVIG群の31.0%（27例/87例）に対し、ネオオール群は14.0%（12例/86例）であり、ネオオール群で有意に低かった（Mantel-Haenszel 検定、 $p=0.0101$ ）。初期治療反応例のうち再燃^{*}例の割合は、IVIG群13.0%（7例/54例）、ネオオール群32.4%（23例/71例）であった。副作用発現頻度は、ネオオール群では13.8%（12例/87例）であった。主な副作用は、ネオオール群では蕁麻疹3.4%（3例/87例）、及び川崎病3.4%（3例/87例）であった³⁷⁾。[7.2.3参照]
^{*}IVIG投与の開始時点から48時間後に体温37.5℃未満となった後、再び川崎病の主要症状の発現とともに発熱し、他の発熱性疾患が否定的であった場合

17.2 製造販売後調査等

〈腎移植〉

17.2.1 特別調査

サンディミュンから本剤への切り換え症例における切り換え後の副作用発現率は4.71%（13例/276例）で、特異的な副作用の発現は認めなかった。切り換え後の血中トラフ値測定時の1日平均投与量は174.10±3.38mg/日（3.18±0.07mg/kg/日）から165.55±2.78mg/日（3.00±0.05mg/kg/日）と有意に低下した（ $p<0.001$ ）。切り換え後の血中トラフ値も有意に低下した（ $p<0.05$ ）が、

AUC、Cmaxに有意差は認められなかった。また、切り換え症例における移植腎の生着を有効とした有効率は99.6%（275例/276例）であった³⁸⁾。

項目	症例数	切り換え前 (平均値±S.E.)	切り換え後 (平均値±S.E.)
		(平均値±S.E.)	(平均値±S.E.)
血中トラフ値 (ng/mL)	262	97.80±2.56	91.96±2.51*
Cmax (ng/mL)	41	502.91±43.20	546.69±30.41
AUC (ng・h/mL)	10	1,471.46±329.77	1,411.06±235.94

* $p<0.05$ （t検定：切り換え前と切り換え後の比較）

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤の作用機序は直接的な細胞障害性によるものではなく、リンパ球に対し特異的かつ可逆的に作用し、強力な免疫抑制作用を示す。本剤は主にヘルパーT細胞の活性化を抑制するが、サブレッサーT細胞の活性化を阻害しないことが示されている。

本剤はT細胞においてシクロフィリンと複合体を形成し、T細胞活性化のシグナル伝達において重要な役割を果たしているカルシニューリンに結合し、カルシニューリンの活性化を阻害する。これによって脱リン酸化による転写因子NFATの細胞質成分の核内移行が阻止され、インターロイキン-2に代表されるサイトカインの産生が抑制される。

18.2 マイトジェン刺激によるリンパ球増殖抑制作用

本剤は種々のマイトジェンにより刺激活性化されたリンパ球の増殖反応を抑制する（マウス脾細胞 *in vitro*）。

18.3 インターロイキン-2等のサイトカイン産生抑制作用

本剤はT細胞増殖因子であるインターロイキン-2等のサイトカインの産生を抑制することが示されている（マウス脾細胞 *in vitro*, *ex vivo*）。

18.4 ヘルパーT細胞に対する選択的抑制作用

本剤は主として、ヘルパーT細胞の活性化を抑制するが、サブレッサーT細胞の活性化を阻害しないことが示されている（ヒト末梢血リンパ球 *in vitro*）。

18.5 移植モデルへの作用

本剤は動物において、腎（ウサギ、イヌ）、肝（イヌ）、骨髄（ウサギ、ラット）、心（ブタ）、肺（イヌ）、脾（イヌ）、小腸（イヌ）の同種移植片の生着又は生存期間を延長させ、骨髄移植における移植片対宿主反応の予防（ウサギ）及び治療（ラット）効果を示す。

18.6 実験的自己免疫性ブドウ膜炎（EAU）への作用

本剤は網膜可溶性抗原（S抗原）によって引き起こされる実験的自己免疫性ブドウ膜炎（EAU）の発症及び免疫反応を抑制することが示されている（ラット）。

18.7 乾癬患者皮膚移植ヌードマウスへの作用

乾癬患者の皮膚をヌードマウスに移植すると非投与対照マウスでは錯角化、表皮肥厚、乳頭腫症などの乾癬特有の組織所見を示すのに対し、本剤投与マウスではこれらの組織学的特徴を示さない。

18.8 再生不良性貧血改善作用

再生不良性貧血患者骨髄細胞より樹立したTリンパ球クローンは造血前駆細胞の*in vitro*におけるコロニー形成を抑制し、本剤はこのTリンパ球クローンによるコロニー形成抑制を緩和した。

18.9 抗GBM腎炎モデルへの作用

本剤は抗糸球体基底膜（GBM）抗体投与により作成した腎炎モデルラットにおいて尿中蛋白排泄、尿中NAG活性、血清コレステロール値を低下させ、腎臓の組織所見を改善させる。この作用は白血球サブセットの糸球体浸潤の抑制並びに抗体産生の抑制によることが示唆されている。

18.10 アトピー性皮膚炎モデルへの作用

本剤をアトピー性皮膚炎モデルマウス（NC/Ngaマウス）に経口投与した試験において、対照群に比べて皮膚炎スコアが有意な低値を示した。また、そう痒行動回数は対照群と比較すると本剤投与群で低値を示す傾向が認められた。病理組織学的検査では対照群と比較して表皮のびらん・潰瘍の病変程度が総じて軽度であった。

一般的名称

シクロスポリン (Cyclosporin)

化学名

cyclo [- [(2*S*,3*R*,4*R*,6*E*) -3-Hydroxy-4-methyl-2-methylaminoct-6-enol] -L-2-aminobutanoyl-*N*-methylglycyl-*N*-methyl-L-leucyl-L-valyl-*N*-methyl-L-leucyl-L-alanyl-D-alanyl-*N*-methyl-L-leucyl-*N*-methyl-L-leucyl-*N*-methyl-L-valyl]-

分子式

$$\text{C}_{62}\text{H}_{111}\text{N}_{11}\text{O}_{12}$$

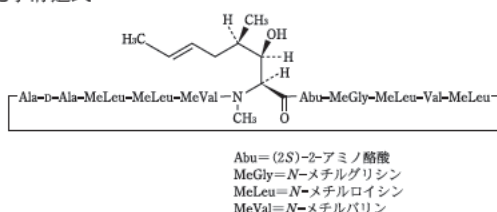
分子量

1202.61

性状

白色の粉末で、アセトニトリル、メタノール又はエタノール (95) に極めて溶けやすく、ジエチルエーテルに溶けやすく、水にほとんど溶けない。

化学構造式



20. 取扱い上の注意

〈内用液〉

約20℃以下で保存するとゼリー状になることがある。その場合には20℃以上の室温にて溶解後使用すること。

〈カプセル〉

吸湿によりカプセルが軟化したり、含有するエタノールが揮発することがあるので、服用直前までPTP包装のまま保存すること。

22. 包装

〈ネオール内用液10%〉

50mL [1瓶]

〈ネオーラル10mgカプセル〉

100カプセル [10カプセル (両面アルミニウムPTP) ×10]

〈ネオオーラル25mgカプセル〉

100カプセル [5カプセル (両面アルミニウムPTP) ×20]

〈ネオーラル50mgカプセル〉

100カプセル [5カプセル (両面アルミニウムPTP) × 20]

23. 主要文献

- 1) Baxi, L.V. et al. : Am. J. Obstet. Gynecol. 1993;169 (1) :33-34 [20180291]
- 2) Burrows, D.A. et al. : Obstet. Gynecol. 1988 ;72 (3) :459-461 [20180292]
- 3) Lowenstein, B.R. et al. : Am. J. Obstet. Gynecol. 1988;158 (3) : 589-590 [20180293]
- 4) Flechner, S.M. et al. : Am. J. Kidney Dis. 1985 ;5 (1) : 60-63 [19966522]
- 5) Coscia, L.A. et al. : Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2014;28 (8) :1174-1187 [20180295]
- 6) 社内資料：エルトロンボパグとシクロスポリンの薬物相互作用 (201583試験) [20160747]
- 7) 社内資料：国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (ETB115E1201試験) [20170501]
- 8) 高原史郎ほか：今日の移植.1999;12 (Suppl.) :5-24 [20000066]
- 9) 高原史郎ほか：今日の移植.1999;12 (Suppl.) :25-41 [20000067]
- 10) 社内資料：肝移植患者における安全性、耐容性及び薬物動態学的プロフィール [20000085]
- 11) 社内資料：高脂肪食の薬物動態に対する影響 [20000086]
- 12) Kronbach, T. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1988;43 (6) :630-635 [20000317]

- 13) Combalbert, J. et al. : Drug Metab. Dispos. 1989; 17 (2) :197-207 [19966834]
- 14) Wood, A. J. et al. : Transplant. Proc. 1983; 15 (4) (Suppl. 1/2) :2409-2412 [20049036]
- 15) Beveridge, T. : Cyclosporin A : Pharmacokinetics and metabolism of Cyclosporin A. 1982; 35-44 [19966455]
- 16) 打田和治ほか : 今日の移植. 1999; 12 (Suppl.) :65-77 [20000069]
- 17) 大島伸一ほか : 今日の移植. 1999; 12 (Suppl.) :43-64 [20000068]
- 18) 橋倉泰彦ほか : 今日の移植. 1999; 12 (Suppl.) :99-107 [20000072]
- 19) 橋倉泰彦ほか : 今日の移植. 1999; 12 (Suppl.) :109-115 [20000073]
- 20) 猪股裕紀洋ほか : 今日の移植. 1999; 12 (Suppl.) :117-123 [20000074]
- 21) Eisen, H. J. et al. : Transplantation. 1999; 68 (5) :663-671 [20006172]
- 22) Olivari, M. T. et al. : Circulation. 1990 ; 82 (5/Suppl. IV) :276-280 [20006173]
- 23) Cooper, J. D. et al. : J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1994; 107 (2) :460-471 [20006174]
- 24) Palmer, S. M. et al. : Chest. 1999; 116 (1) :127-133 [20006368]
- 25) Odorico, J. S. et al. : Clinical Transplants. 1997; 1998:157-166 [20006175]
- 26) Cantarovich, D. et al. : Kidney Int. 1998; 54 (4) :1351-1356 [20006369]
- 27) Grant, D. et al. : Lancet. 1990 ; 335 :181-184 [20006176]
- 28) Jan, D. et al. : J. Pediatr. Surg. 1999 ; 34 (5) :841-844 [20123825]
- 29) 村田誠ほか : 今日の移植. 1999; 12 (Suppl.) :87-98 [20000071]
- 30) Fujino, Y. et al. : Jpn. J. Ophthalmol. 1999; 43 (4) :318-326 [19995252]
- 31) 原田昭太郎ほか : 西日本皮膚科. 1998; 60 (6) :832-841 [19990057]
- 32) 原田昭太郎ほか : 西日本皮膚科. 1998; 60 (6) :842-848 [19990058]
- 33) 溝口秀昭ほか : Biotherapy. 1998; 12 (11) :1459-1472 [19986782]
- 34) 社内資料 : 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (ETB115E1202試験) [20170502]
- 35) 小山哲夫ほか : 腎と透析. 1998; 45 (6) :823-836 [19990014]
- 36) ネオオーラルによるアトピー性皮膚炎治療研究会 : 臨床皮膚科. 2009; 63 (1) :73-82 [20090397]
- ※ 37) 社内資料 : 国内第Ⅲ相臨床試験 (CHI-CsA-004試験) [20190564]
- 38) 社内資料 : ネオオーラルの腎移植に対する特別調査 [20085663]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ノバルティスファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト

〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9：00～17：30

(祝祭日及び当社休日を除く)

www.novartis.co.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社

東京都港区虎ノ門 1-23-1

(25)

販売名
ウィフガート点滴静注 400mg
医薬品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）

最新の添付文書を参照すること

アルジェニクスジャパン株式会社

目次

1.8.	添付文書（案）	3
1.8.1.	添付文書（案）	3
1.8.2.	効能・効果、用法・用量及び使用上の注意の案並びにその設定根拠	10
1.8.2.1.	効能・効果（案）及びその設定根拠	10
1.8.2.1.1.	効能・効果（案）	10
1.8.2.1.2.	効能・効果（案）の設定根拠	10
1.8.2.2.	効能・効果に関連する使用上の注意及びその設定根拠	13
1.8.2.2.1.	効能・効果に関連する使用上の注意	13
1.8.2.3.	用法・用量（案）及びその設定根拠	13
1.8.2.3.1.	用法・用量（案）	13
1.8.2.3.2.	用法・用量（案）の設定根拠	13
1.8.2.4.	用法・用量に関連する使用上の注意及びその設定根拠	14
1.8.2.4.1.	用法・用量に関連する使用上の注意	14
1.8.2.4.2.	用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠	14
1.8.2.5.	使用上の注意及び設定根拠	14
1.8.2.6.	参考文献	20

1.8. 添付文書（案）

1.8.1. 添付文書（案）

添付文書（案）を以下に示す。

20XX 年 X 月作成(第 1 版)

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品^{注)}

抗 FcRn 抗体フラグメント製剤
エフガルチギモド アルファ (遺伝子組換え) 点滴静注製剤

ウィフガート[®] 点滴静注 400mg

VYVGART[™] for Intravenous Infusion 400mg
Efgartigimod Alfa (Genetical Recombination)

日本標準商品分類番号

876399

承認番号

販売開始

貯法: 2～8℃で保存

有効期間: 1 年

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

本剤 1 バイアル(20.0mL)中に次の成分を含有する。

成分		分量
有効成分	エフガルチギモド アルファ (遺伝子組換え)	400mg
緩衝剤	リン酸二水素ナトリウム 一水和物	22mg
緩衝剤	無水リン酸一水素ナトリウム	48mg
等張化剤	L-アルギニン塩酸塩	632mg
界面活性剤	ポリソルベート 80	4mg

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～微黄色の澄明又は僅かに 乳濁した液
pH	6.5～6.9
浸透圧比	1.6～1.8(対生理食塩液比)

4. 効能又は効果

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

6. 用法及び用量

通常、成人にはエフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え)として 1 回 10mg/kg を 1 週間間隔で 4 回 1 時間かけて点滴静注する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。

7. 用法及び用量に関連する注意

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

7.2 本剤を投与する場合に、何らかの理由により投与が遅れた際には、あらかじめ定めた投与日から 3 日以内であればその時点で投与を行い、その後はあらかじめ定めた日に投与すること。あらかじめ定めた投与日から 3 日を超えていれば投与せず、次のあらかじめ定めた日に投与すること。

8. 重要な基本的注意

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

8.2 本剤の投与により、infusion reaction が発現する可能性があるため、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与速度を下げる、又は投与を中止し、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 感染症のある患者

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

9.1.2 肝炎ウイルスキャリアの患者

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

9.2 腎機能障害患者

本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。なお、重度(eGFR が 30mL/min/1.73m² 未満)の腎機能障害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。[16.6.1 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。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。

9.6 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。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
人免疫グロブリン製剤(ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン等) エクリズマブ(遺伝子組換え)	これらの薬剤の治療効果が減弱する可能性がある。 これらの薬剤による治療を開始する場合、本剤のサイクル投与における最終投与から2週間後以降に投与することが望ましい。	本剤がこれらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。
血液浄化療法	本剤の治療効果が減弱する可能性があるため、併用を避けることが望ましい。	本剤による治療中に施行することにより本剤の血中濃度を低下させる可能性がある。
生ワクチン及び弱毒生ワクチン	ワクチンの病原に基づく症状が発現する可能性があるため、本剤による治療中の接種を避けることが望ましい。	生ワクチン又は弱毒生ワクチンによる感染症発現のリスクが増大するおそれがある。
生ワクチン及び弱毒生ワクチン以外のワクチン	ワクチンの効果が減弱する可能性がある。 ワクチンは本剤投与開始の少なくとも4週間前までに接種することが望ましい。 本剤による治療中の場合、本剤のサイクル投与における最終投与から2週間以降にワクチンを投与することが望ましい。	本剤の作用機序により、ワクチンに対する免疫応答が得られない可能性がある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 感染症(6.8%)

帯状疱疹、上咽頭炎、インフルエンザ等の感染症が起こることがある。[8.1、9.1.1 参照]

11.2 その他の副作用

	5～15%未満	5%未満
神経系障害	頭痛	浮動性めまい
胃腸障害		悪心、嘔吐
傷害、中毒および処置合併症		処置による頭痛
臨床検査		リンパ球数減少、好中球数増加
一般・全身障害および投与部位の状態		疲労
感染症および寄生虫症		帯状疱疹
皮膚および皮下組織障害		発疹

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 下記に従い患者の体重に基づいて、投与に必要なバイアル数及び日局生理食塩液の量を決定する。

- 患者あたりの投与量(mg) = 患者の体重(kg)^{注)} × 10mg/mL (体重あたりの投与量)
- 本剤の必要量(mL) = 患者あたりの投与量(mg) / 20mg/mL (本剤の濃度)
- 必要なバイアル数 = 本剤の必要量(mL) / 20mL (1 バイアルの容量)
- 必要な日局生理食塩液の量 = 125mL - 本剤の必要量(mL)

注) 体重が 120kg を超える場合は 120kg として計算する。

14.1.2 調製方法

- 調製前にバイアル中が無色から微黄色の澄明又は僅かに乳濁した液であることを目視により確認すること。変色又は不溶性異物が認められる場合は使用しないこと。バイアルは振盪しないこと。
- 本剤は無菌的に希釈調製を行うこと。
- 滅菌シリンジ及び滅菌針を使用して、適切な数のバイアル数から必要量を静かに抜き取る。バイアル中の残液は廃棄すること。
- 抜き取った本剤を輸液バッグに移す。
- 算出した量の日局生理食塩液を加えて希釈し、総量が 125mL になるようにする。
- 希釈した液を入れた輸液バッグを振らずにゆっくりと反転させ、完全に混合したことを確認する。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 急速静注は行わないこと。

14.2.2 投与前に溶液に異物がないか目視で検査すること。

14.2.3 ポリエチレン製又はポリ塩化ビニル製の孔径 0.2μm インラインフィルターを用いて、希釈した溶液 125mL を 1 時間かけて点滴静注する。最後に日局生理食塩液でライン全体を洗浄しながら、全量を投与する。

14.2.4 本剤は防腐剤を添加していない。希釈した液は速やかに使用し、希釈後 4 時間以内に点滴を完了させること。やむを得ず保存する場合は、希釈した液を 2～8℃で、8 時間まで保存することができるが、投与時には希釈した液を冷蔵庫から取り出し室内で放置して室温に戻すこと。

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

国際共同第Ⅲ相試験 (ARGX-113-1704) において、本剤が投与され抗体が測定された 83 例のうち、本剤に対する抗体が 17 例 (20.5%)、中和抗体が 6 例 (7.2%) に認められた¹⁾。

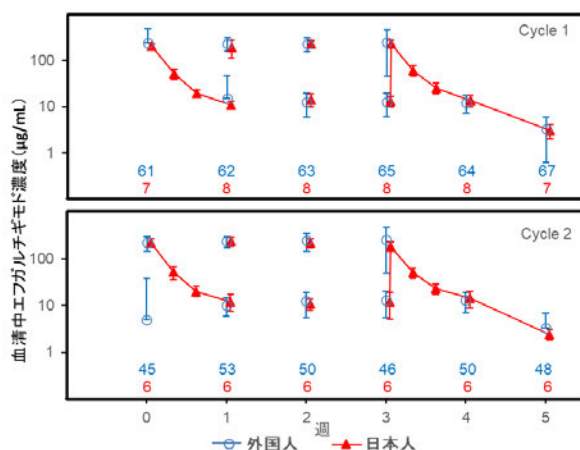
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

全身型重症筋無力症患者 82 例 (日本人患者を 8 例含む) に本剤 10mg/kg を週 1 回計 4 回静脈内投与を 1 又は 2 サイクル行ったとき、初回サイクルと 2 回目のサイクルを通じ、全体集団における C_{max} (範囲 221～253μg/mL) 及び C_{trough} (範囲 10.4～13.9μg/mL) は一定であり、蓄積性は認められていない。日本人患者 8 例の初回サイクルの初回及び最終投与後薬物動態パラメータを下表に示す²⁾。外国人健康被験者 20 例に本剤 0.2～50mg/kg を単回静脈内投与したとき、 AUC_{0-inf} は 2.0～50mg/kg の範囲で用量に依存せず線形であった (外国人データ)³⁾。

投与回数	C_{trough} (μg/mL)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-168h} (μg·h/mL)
1 回目	NA	213 (20.1)	7376 (1024)
4 回目	13.4 (3.71)	237 (43.3)	8879 (1667)

日本人 n = 8、平均値 (標準偏差) を示す。NA: 該当せず



数値上段 (青) は外国人、下段 (赤) は日本人の例数を示す。

図 本剤反復投与後の血清中濃度推移 (平均値 ± 標準偏差)

16.3 分布

本剤静脈内投与時の分布容積は 15～20L であった (外国人データ)⁴⁾。

16.4 代謝

本剤は、一般的なタンパク異化経路によってアミノ酸に分解されると推定される。

16.5 排泄

健康成人に本剤 10mg/kg 単回投与後の本剤の尿中排泄率は投与量の 0.1% 未満であった (外国人データ)⁴⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

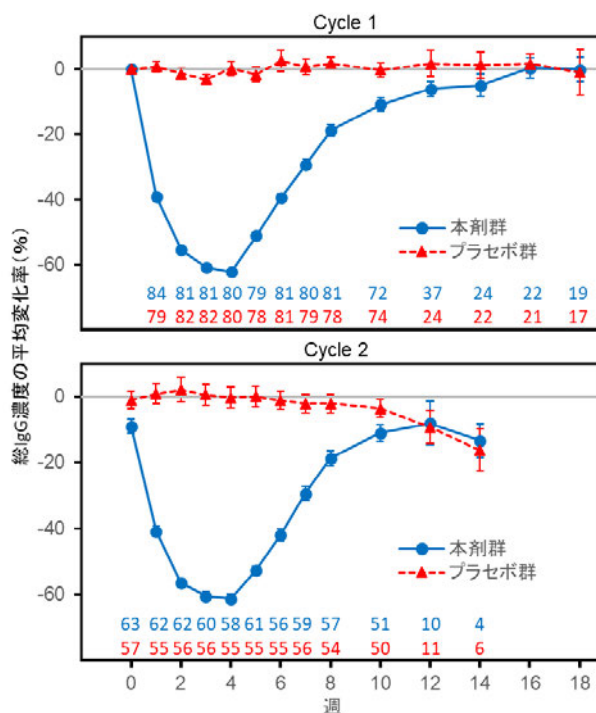
16.6.1 腎機能障害

腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験は実施していないが、母集団薬物動態解析の結果から、本剤 10mg/kg を週 1 回計 4 回投与したとき、軽度腎機能障害患者 ($eGFR$: 60mL/min/1.73m² 以上 90mL/min/1.73m² 未満) は、腎機能正常患者 ($eGFR$: 90mL/min/1.73m² 以上) と比較して、4 回目投与後の AUC_{0-168h} が 28% 高くなると推定された。また、 $eGFR$ が中央値である 100mL/min/1.73m² の患者と比較して、 $eGFR$ が 5 パーセンタイル値の 62.2mL/min/1.73m² の患者では 4 回目投与後の AUC_{0-168h} が 72% 高くなると推定された⁵⁾。[9.2 参照]

16.8 その他

16.8.1 薬力学

国際共同第Ⅲ相試験 (ARGX-113-1704) において、本剤 10mg/kg 又はプラセボを 1 週間間隔で計 4 回投与したときの各サイクルにおける総 IgG 濃度の推移は、以下のとおりであった⁶⁾。



数値上段 (青) は本剤群、下段 (赤) はプラセボ群の例数を示す。

図 総 IgG 濃度のベースラインからの変化率 (%) (全患者、平均値 ± 標準誤差)

国際共同第Ⅲ相試験 (ARGX-113-1704) 及び国際共同第Ⅲ相継続投与試験 (ARGX-113-1705) における統合解析の結果から、本剤投与後の総 IgG 濃度の最低値の分布は、中央値[25 パーセンタイル値, 75 パーセンタイル値]は 2.54[2.04, 3.25]、[最小値, 最大値]は[0.98, 6.86]g/L であった。[8.1 参照]

なお、臨床試験では本剤の投与による IgG 以外の免疫グロブリン濃度 (IgA、IgD、IgE 及び IgM) 及びアルブミン濃度への影響は認められなかった⁷⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (ARGX-113-1704)⁸⁾

全身型重症筋無力症患者 167 例 (日本人患者 15 例を含む) を対象として、ランダム化二重盲検プラセボ対照群間比較試験を実施した。本試験は、治験薬投与期の 3 週間後に 5 週間の観察を行う 8 週間を 1 サイクルとし、次のサイクルは 8 週間以降において基準^{注 1)}に合致した場合に開始することが可能とされた (最大 3 サイクル (最長 28 週間))。初回サイクルの本剤最終投与時から次のサイクル投与開始時までの期間 (サイクル間隔) の中央値 (範囲) は本剤群で 7.3 週間 (5.3～23.4 週間) であった。治験薬投与期 (3 週間) において、コリンエステラーゼ阻害薬、経口副腎皮質ステロイド及び/又は非ステロイド性免疫抑制剤投与下で、本剤 10mg/kg 又はプラセボを 1 週間間隔^{注 2)}で計 4 回 1 時間かけて静脈内投与したとき、主要評価項目である抗アセチルコリン受容体抗体陽性患者の初回サイクルの MG-ADL レスポンダー^{注 3)}の割合は、プラセボ群で 29.7% (19/64 例)、本剤群で 67.7% (44/65 例) であり、本剤群とプラセボ群との間に統計学的有意差が認められた (オッズ比 [95%信頼区間]: 4.95 [2.21, 11.53]、 $p < 0.0001$ 、ロジスティック回帰分析、両側正確検定、有意水準両側 5%)。抗アセチルコリン受容体抗体陽性患者、抗体陰性患者及び全体集団 (抗アセチルコリン受容体抗体陽性及び陰性患者) における初回サイクルの MG-ADL レスポンダー^{注 3)}の割合及び QMG レスポンダー^{注 4)}の割合は、下表のとおりであった。

	投与群	例数	MG-ADL レスポンダーの割合	QMG レスポンダーの割合
抗 AChR 抗体陽性集団	プラセボ群	64	29.7% (19/64 例)	14.1% (9/64 例)
	本剤群	65	67.7% (44/65 例)	63.1% (41/65 例)
抗 AChR 抗体陰性集団	プラセボ群	19	63.2% (12/19 例)	36.8% (7/19 例)
	本剤群	19	68.4% (13/19 例)	52.6% (10/19 例)
全体集団	プラセボ群	83	37.3% (31/83 例)	19.3% (16/83 例)
	本剤群	84	67.9% (57/84 例)	60.7% (51/84 例)

副作用発現頻度は、本剤群で 31.0% (26/84 例) であった。主な副作用は、処置による頭痛 (4 例、

4.8%) であった。

17.1.2 国際共同第Ⅲ相継続投与試験 (ARGX-113-1705)⁹⁾

国際共同第Ⅲ相試験 (ARGX-113-1704) に参加し、継続投与試験に移行した全身型重症筋無力症患者 139 例 (日本人患者 10 例を含む) を対象として、非盲検非対照試験が実施された。本試験は、治験薬投与期の 3 週間後に 4 週間間隔で来院し観察を行うこと (サイクル間観察期) を 1 サイクルとし、次のサイクルはサイクル間観察期において基準^{注 1)}に合致した場合に開始することが可能とされた。本剤最終投与時から次のサイクル投与開始時までの期間 (サイクル間隔) の中央値 (各サイクルの中央値の範囲) は約 4.1～6.1 週間であった。各サイクルの治験薬投与期 (3 週間) において、コリンエステラーゼ阻害薬、経口副腎皮質ステロイド及び/又は非ステロイド性免疫抑制剤投与下で、本剤 10mg/kg を 1 週間間隔^{注 2)}で計 4 回 1 時間かけて静脈内投与したとき、各サイクルでのベースラインから 3 週目 (本剤最終投与時) までの MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアの変化量は下表のとおりであった。

表 各サイクルでのベースラインから 3 週目 (本剤最終投与時) までの MG-ADL 総スコアの変化量 (ARGX-113-1705)

MG-ADL 総スコア		抗 AChR 抗体陽性集団		抗 AChR 抗体陰性集団		全体集団	
		例数	平均値 (標準誤差)	例数	平均値 (標準誤差)	例数	平均値 (標準誤差)
サイクル 1	ベースライン	106	9.7 (0.29)	33	10.8 (0.59)	139	9.9 (0.27)
	3 週目	103	-5.1 (0.34)	33	-5.4 (0.76)	136	-5.1 (0.32)
サイクル 2	ベースライン	95	9.8 (0.33)	30	11.3 (0.58)	125	10.2 (0.29)
	3 週目	92	-5.4 (0.38)	28	-5.3 (0.72)	120	-5.4 (0.33)
サイクル 3	ベースライン	82	10.1 (0.38)	24	11.3 (0.64)	106	10.3 (0.33)
	3 週目	78	-5.5 (0.40)	21	-5.4 (0.88)	99	-5.4 (0.37)
サイクル 4	ベースライン	63	10.7 (0.46)	18	11.3 (0.80)	81	10.9 (0.40)
	3 週目	60	-6.3 (0.51)	17	-5.6 (1.00)	77	-6.1 (0.45)
サイクル 5	ベースライン	47	10.6 (0.53)	15	11.3 (0.80)	62	10.7 (0.44)
	3 週目	42	-6.1 (0.53)	15	-6.3 (0.96)	57	-6.1 (0.46)
サイクル 6	ベースライン	24	10.5 (0.72)	13	10.5 (0.85)	37	10.5 (0.55)
	3 週目	18	-7.1 (0.92)	9	-5.0 (1.13)	27	-6.4 (0.73)
サイクル 7	ベースライン	11	12.6 (1.03)	6	13.2 (0.98)	17	12.8 (0.73)
	3 週目	10	-8.9 (1.19)	4	-7.0 (1.96)	14	-8.4 (1.00)

上段: ベースラインの MG-ADL 総スコア

下段: ベースラインから 3 週目 (本剤最終投与時) までの MG-ADL 総スコアの変化量

表 各サイクルでのベースラインから 3 週目(本剤最終投与時)までの QMG 総スコアの変化量(ARGX-113-1705)

QMG 総スコア		抗 AChR 抗体 陽性集団		抗 AChR 抗体 陰性集団		全体集団	
		例数	平均値 (標準 誤差)	例数	平均値 (標準 誤差)	例数	平均値 (標準 誤差)
サイ クル 1	ベース ライン	106	15.6 (0.54)	33	16.1 (1.00)	139	15.7 (0.47)
	3 週目	100	-4.7 (0.41)	33	-5.2 (0.74)	133	-4.8 (0.36)
サイ クル 2	ベース ライン	95	16.3 (0.59)	30	16.2 (1.01)	125	16.3 (0.50)
	3 週目	86	-5.4 (0.43)	25	-3.8 (0.74)	111	-5.0 (0.38)
サイ クル 3	ベース ライン	79	15.7 (0.65)	24	16.5 (0.90)	103	15.9 (0.54)
	3 週目	67	-4.5 (0.54)	20	-5.7 (1.03)	87	-4.8 (0.48)
サイ クル 4	ベース ライン	57	15.7 (0.79)	17	15.4 (1.66)	74	15.6 (0.71)
	3 週目	48	-4.5 (0.64)	11	-4.8 (1.00)	59	-4.6 (0.55)
サイ クル 5	ベース ライン	39	16.6 (0.90)	12	16.2 (1.18)	51	16.5 (0.74)
	3 週目	31	-4.2 (0.68)	10	-4.6 (1.10)	41	-4.3 (0.57)
サイ クル 6	ベース ライン	20	16.9 (1.25)	10	17.1 (1.59)	30	16.9 (0.97)
	3 週目	13	-6.3 (1.15)	5	-5.4 (1.96)	18	-6.1 (0.97)
サイ クル 7	ベース ライン	11	19.1 (1.44)	5	20.2 (1.46)	16	19.4 (1.07)
	3 週目	9	-5.9 (1.21)	3	-7.7 (2.19)	12	-6.3 (1.03)

上段:ベースラインの QMG 総スコア

下段:ベースラインから 3 週目(本剤最終投与時)までの QMG 総スコアの変化量

副作用発現頻度は、25.9%(36/139 例)であった。主な副作用は、気管支炎、筋肉痛及び処置による頭痛(各 1 例、0.7%)であった。

注1) 次のサイクル投与は、臨床症状として以下の基準のいずれも合致した場合に、開始することとされた。

- ・ MG-ADL 総スコアが合計 5 点以上であり、眼症状以外の項目でのスコアが 50%を超えている患者
- ・ MG-ADL 総スコアが先行のサイクル投与のベースラインに対して 2 点以上の減少が認められない患者

注2) 1 週間間隔の治験薬投与において、来院の許容期間は ± 1 日と設定された。

注3) 各サイクル投与における治験薬最終投与から 1 週間後までに MG-ADL 総スコアが当該サイクル投与のベースラインと比べて 2 点以上減少し、かつその減少が連続して 4 週間以上維持された患者

注4) 各サイクル投与における治験薬最終投与から 1 週間後までに QMG 総スコアが当該サイクル投与のベースラインから 3 点以上減少し、かつその減少が連続して 4 週間以上維持された患者

18.薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、胎児性 Fc 受容体(FcRn)を標的とするアミノ酸残基を改変したヒト IgG1 抗体の Fc フラグメントであり、内因性 IgG の FcRn への結合を競合阻害することによって、内因性 IgG のリサイクルを阻害して、IgG 分解を促進し、IgG 自己抗体を含む血中 IgG 濃度を減少させる^{10), 11)}。

18.2 FcRn に対する結合作用(*in vitro*)

本剤のヒト FcRn に対する平衡解離定数(Kd)(平均値 $\pm$ 標準偏差)は、pH6.0 及び pH7.4 の条件下において、それぞれ 0.35 ± 0.06 nmol/L 及び 8.59 ± 1.35 nmol/L であった¹²⁾。

18.3 内因性 IgG に対する作用(*in vivo*)

本剤 20mg/kg をサルに単回静脈内投与したとき、血清中 IgG 濃度の減少が認められた¹³⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: エフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え)

Efgartigimod Alfa

(Genetical Recombination) (JAN)

本 質: エフガルチギモド アルファは、遺伝子組換えヒト IgG1 Fc ドメイン類縁体であり、ヒト IgG1 の 221~447 番目(Eu 番号)のアミノ酸残基に相当する。エフガルチギモド アルファの 32、34、36、213 及び 214 番目のアミノ酸残基はそれぞれ Tyr, Thr, Glu, Lys 及び Phe に置換されている。エフガルチギモド アルファは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。エフガルチギモド アルファは、227 個のアミノ酸残基からなるサブユニット 2 個から構成される糖タンパク質(分子量: 約 54,000)である。

20. 取扱い上の注意

凍結を避け、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

ウィフガート点滴静注 400mg: 1 バイアル

23. 主要文献

- 1) 社内資料:免疫原性(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.2.4.1)
- 2) 社内資料:第III相試験(ARGX-113-1704試験)(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.2.3.1.1.1)
- 3) 社内資料:用量比例性(ARGX-113-1501試験)(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.2.3.2)
- 4) 社内資料:第I相試験(ARGX-113-1501試験)(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.2.2.1.1.1)
- 5) 社内資料:腎機能障害(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.2.3.7.5)
- 6) 社内資料:第III相試験(ARGX-113-1704試験)(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.2.2.2.2.2)
- 7) 社内資料:ARGX-113-1501試験、ARGX-113-1602試験、Pooling Block 2:エフガルチギモドを投与したすべてのgMG患者(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.4.3.1.1; 3.2.1; 3.3.2)
- 8) 社内資料:第III相試験(ARGX-113-1704試験)(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.6.4)
- 9) 社内資料:第III相試験(ARGX-113-1705試験)(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.6.5)
- 10) Ulrichs P, et al.: J Clin Invest. 2018; 128(10):

4372–4386.

- 11) Vaccaro C, et al.: Nat Biotechnol. 2005; 23(10): 1283–1288.
- 12) 社内資料:ヒトFcRnへの結合親和性(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.6.2.2.2.1)
- 13) 社内資料:カニクイザル内因性IgGに対する薬理作用(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.6.2.2.3.2.3)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アルジェニクスジャパン株式会社
107-0052 東京都港区赤坂二丁目5番8号
ヒューリックJP赤坂ビル
TEL:0800-999-2100

25. 保険給付上の注意

26. 製造販売業者等

アルジェニクスジャパン株式会社
東京都港区赤坂二丁目5番8号

1.8.2. 効能・効果、用法・用量及び使用上の注意の案並びにその設定根拠

1.8.2.1. 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1.1. 効能・効果（案）

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

1.8.2.1.2. 効能・効果（案）の設定根拠

本剤の効能・効果は、以下の有効性及び安全性の結果に基づき設定した。

有効性

全身型重症筋無力症（gMG）患者を対象とした第 III 相二重盲検プラセボ対照試験（ARGX-113-1704 試験）は、標準治療薬（抗コリンエステラーゼ薬、副腎皮質ステロイド及び非ステロイド性免疫抑制剤）を一定の用量で継続している gMG 患者を対象に行われ、主要評価項目である抗アセチルコリン受容体（AChR）抗体陽性被験者を対象とした Cycle 1 の Myasthenia Gravis Activities of Daily Living（MG-ADL）レスポnder [MG-ADL 総スコアが、各サイクルの治験薬最終投与の 1 週間後までに当該サイクルベースラインから 2 点以上減少し、その減少が、以後連続する 4 週間（すなわち、連続する 5 回の来院）で維持された被験者] の割合は、エフガルチギモド群 [44 名（67.7%）] がプラセボ群 [19 名（29.7%）] と比較して統計学的に有意に高かった [オッズ比（95%信頼区間）：4.95（2.21, 11.53）、 $p < 0.0001$ （ロジスティック回帰分析）]。

主要評価項目の結果は、抗 AChR 抗体陽性被験者を対象とした以下の副次評価項目の結果により裏づけられた：

- Cycle 1 の Quantitative Myasthenia Gravis（QMG）レスポnder [QMG 総スコアが、各サイクルの治験薬最終投与の 1 週間後までに当該サイクルベースラインから 3 点以上減少し、その減少が、以後連続する 4 週間（すなわち、連続する 5 回の来院）で維持された被験者] の割合は、エフガルチギモド群 [41 名（63.1%）] がプラセボ群 [9 名（14.1%）] よりも統計学的に有意に高かった [オッズ比（95%信頼区間）：10.84（4.18, 31.20）、 $p < 0.0001$]。
- 試験期間のうち MG-ADL で臨床的に意味のある改善（MG-ADL 総スコアが試験開始時ベースラインから 2 点以上減少）を示した期間が占める割合の最小二乗平均値（標準誤差）は、エフガルチギモド群が 48.7（6.16）%であったのに対し、プラセボ群は 26.6（6.32）%であり、その差は統計学的に有意であった（ $p = 0.001$ ）。

また、副次評価項目である全被験者（抗 AChR 抗体陽性及び陰性被験者）を対象とした Cycle 1 の MG-ADL レスポnder の割合も、エフガルチギモド群 [57 名（67.9%）] がプラセボ群 [31 名（37.3%）] と比べて統計学的に有意に高かった [オッズ比（95%信頼区間）：3.70（1.85, 7.58）、 $p < 0.0001$]。

さらに、Cycle 1 で認められた治療効果は Cycle 2 で再現された。Cycle 1 と Cycle 2 の MG-ADL レスポnder の割合は同様であり、2 サイクル目の有効性の再現性が認められた。

ARGX-113-1705 試験は、ARGX-113-1704 試験の非盲検継続投与試験である。本試験はエフガルチギモドの治療サイクルを繰り返し、長期の有効性を評価した。中間解析 2 の時点（2020 年 10 月データカットオフ）で、本試験の被験者は最大で 8 サイクルのエフガルチギモド投与を完了していた。

エフガルチギモドは治療サイクルを繰り返しても治療効果に再現性があり、gMG 患者に対する効果の持続が認められた。MG-ADL 及び QMG 総スコアの改善は、治療サイクルを繰り返しても認められた。

ARGX-113-1705 試験では、抗 AChR 抗体陽性被験者の Cycle 1 期間は、中央値が 64 日、被験者の 25%で 81 日以上（サイクル期間の第 3 四分位数が 81 日）であり、サイクル期間の最大値は 202 日であった。同様に、Cycle 2 期間の中央値は 57 日（サイクル期間の第 3 四分位数が 80 日）であり、最長 217 日であった。この結果も、ARGX-113-1705 試験の一部の被験者で持続的な臨床効果が認められたことを示している。

先行試験の ARGX-113-1704 試験でプラセボの投与を受け、ARGX-113-1705 試験でエフガルチギモドの投与を初めて受けた被験者では、ARGX-113-1704 試験のエフガルチギモド群で認められた MG-ADL 及び QMG 総スコアの改善と同様の改善が認められた。

また、先行試験の ARGX-113-1704 試験でエフガルチギモドの投与を受けた被験者では、先行試験でプラセボの投与を受け、非盲検継続投与試験の ARGX-113-1705 試験で初めてエフガルチギモドの投与を受けた被験者と比較して、数値的に大きな MG-ADL 及び QMG 総スコアの改善が見られた。

全被験者（抗 AChR 抗体陽性及び陰性被験者）及び抗 AChR 抗体陰性被験者でも同様の結果であった。

ARGX-113-1705 試験の中間解析 1 の時点（2020 年 4 月データカットオフ）では、抗薬物抗体（ADA）及び中和抗体の発現割合は低く、ADA による治療効果の減弱の徴候は認められなかった。

また、ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験の結果より、日本人 gMG 患者に対するエフガルチギモドによる症状の改善が示唆された。

安全性

2020 年 10 月 8 日のデータカットオフ日時点で、臨床試験に参加した gMG 患者 162 名及び免疫性血小板減少症（ITP）患者 30 名、合計 192 名を対象に、エフガルチギモドの安全性を評価した。フォローアップ期間を含めた治療期間が 12 ヶ月以上であった被験者は 83 名であり、このうち、エフガルチギモドによる治療を 7 サイクル以上開始した被験者は 43 名（51.8%）であった。

1 サイクル投与したときの治験薬による治療下で発現した有害事象（TEAE）の発現割合は、エフガルチギモド群がプラセボ群よりも低かった。重篤な TEAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、ARGX-113-1704 試験及び Pooling Block 1（gMG 患者を対象とした二重盲検プラセボ対照試験の統合解析）で、エフガルチギモド群がプラセボ群よりも低かった。

副作用発現頻度は、本剤群で 31.0%（26/84 名）であった。主な副作用は、処置による頭痛（4 名、4.8%）であった。

ARGX-113-1705 試験で認められたエフガルチギモドの安全性プロファイルは、ARGX-113-1704 試験と同様であった。サイクル数増加に伴う TEAE の発現割合の増加又は新たな TEAE の発現は認められなかった。

副作用発現頻度は、25.9%（36/139 名）であった。主な副作用は、気管支炎、筋肉痛及び処置による頭痛（各 1 名、0.7%）であった。

ARGX-113-1705 試験では、2020 年 10 月のデータカットオフ日時点で 4 名の死亡が報告されており、いずれの死亡もエフガルチギモドとの関連性はないと考えられた。報告された死因は、急性心筋梗塞、重症筋無力症クリーゼ、肺の悪性新生物及び死因不明が各 1 名であった。

Pooling Block 2（エフガルチギモドを投与されたすべての gMG 患者の統合解析）では被験者の 1.9%に肺炎関連の重篤な TEAE（肺炎、大腸菌性肺炎及び COVID-19 肺炎が各 1 名）が認められたが、これは重症筋無力症（MG）の一般患者集団で報告されている発現割合を上回るものではなかった。コホート研究の報告によると、肺炎を含む重篤な感染症は一般的な MG 患者の 33.4%に認められ、この割合は、年齢、性別及び地域を対応させた対照と比較して約 2 倍であった（Kassardjian, 2020）。

エフガルチギモドはその作用機序により免疫グロブリン G（IgG）を減少させることから、エフガルチギモドの臨床データ解析に際して、MedDRA 器官別大分類「感染症および寄生虫症」に分類される基本語を特に注目すべき TEAE（AESI）と定義した。よく見られた AESI は、尿路感染、上咽頭炎、上気道感染及び気管支炎であった。

IgG 濃度が 1 g/L 未満の状態が長期間続いている様々な疾患の患者では、高度で再発性の感染症が見られるとの報告がある（Furst, 2009）。エフガルチギモドの臨床試験では、すべての試験を通して、エフガルチギモド投与後の最低 IgG 濃度は 2500～3500 µg/mL であり（2020 年 4 月 6 日データカットオフ）、総 IgG 濃度が 1 g/L 未満となった被験者はいなかった。現在までに得られている AESI データの解析から、エフガルチギモド投与により感染症の発現割合がわずかに増加する可能性があることが示されている。しかしながら、これらの感染症の種類及び重症度は、gMG 患者でよく見られるものと差異はなかった。サイクル別の AESI の発現割合を評価した結果、エフガルチギモドの治療サイクル数の増加に伴い AESI のリスクが低下する傾向が示唆された。

高度の免疫抑制時に発現が予想される種類の感染症は認められなかった。

薬物過敏症及びアナフィラキシー反応の TEAE は認められなかった。infusion-related reaction（IRR）の発現割合は低く、ほとんどの IRR はエフガルチギモドを休薬又は投与中止することなく回復した。

ARGX-113-1704 試験のエフガルチギモド群とプラセボ群との間で、臨床検査、バイタルサイン、身体的所見及び心電図評価に臨床的に意味のある差は認められなかった。ARGX-113-1705 試験では、臨床検査、バイタルサイン及び心電図評価で臨床的に重要な異常は確認されなかった。

2020 年 4 月のデータカットオフ日時点で、報告された TEAE とエフガルチギモド投与に伴う ADA 陽性との関連性は認められていない。

2020 年 10 月のデータカットオフ日時点で、エフガルチギモドの安全性プロファイルに対する性別、年齢及び人種の影響は認められていない。

以上の安全性の結果から、エフガルチギモド 10 mg/kg を週 1 回計 4 回静脈内投与したときの忍容性は概して高く、また、その安全性プロファイルは良好であり、治療サイクルを繰り返しても安全性プロファイルは一貫していることが示唆された。

ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験で、日本人被験者に対し、エフガルチギモドは高い忍容性と良好な安全性プロファイルを示した。全般的な安全性プロファイルにおいて、日本人被験者と外国人被験者との間に臨床的に意味のある差は認められなかった。したがって、日本人 gMG 患者に対するエフガルチギモドの安全性は全体集団の結果を基に評価可能であると考えられた。

以上、本剤は、抗 AChR 抗体陽性及び陰性患者の両者を含め、gMG に対して有効性が認められ、また、安全性プロファイルは良好であった。したがって、「全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）」を本剤の効能・効果とすることは適切であると考ええる。

1.8.2.2. 効能・効果に関連する使用上の注意及びその設定根拠

1.8.2.2.1. 効能・効果に関連する使用上の注意

該当なし

1.8.2.3. 用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.3.1. 用法・用量（案）

通常、成人にはエフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）として 1 回 10mg/kg を 1 週間間隔で 4 回 1 時間かけて点滴静注する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。

1.8.2.3.2. 用法・用量（案）の設定根拠

本剤の用法・用量は、健康被験者を対象とした第 I 相試験（ARGX-113-1501 試験及び ARGX-113-1702 試験）、gMG 患者を対象とした第 II 相試験（ARGX-113-1602 試験）及び第 III 相試験（ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験）、並びに薬物動態（PK）／薬力学（PD）モデリング解析の結果に基づき設定した。

第 I 相試験で健康被験者に単回投与したとき、用量 10 mg/kg まで用量依存的な総 IgG の減少が認められ、それ以上の用量（25 及び 50 mg/kg）では、10 mg/kg 投与と比較し、総 IgG の減少に有意な差は認められなかった。同様に、10 又は 25 mg/kg を週 1 回計 4 回静脈内投与したときの総 IgG の減少に用量間で統計学的に有意な差は認められず、10 mg/kg を 4 日に 1 回又は 7 日に 1 回投与したときの総 IgG の減少効果に明らかな差異は認められなかった。したがって、10 mg/kg より高用量又は週 1 回計 4 回投与より投与間隔を短くしても、薬力学的効果（すなわち自己抗体の減少）や臨床効果の更なる改善は見込めず、最適ナリスク／ベネフィット比が崩れるおそれがある。一方、10 mg/kg より低用量を投与すると薬力学的効果が小さくなり、臨床効果が持続しない又は不十分になると考えられる。

第 III 相 ARGX-113-1704 試験では、成人 gMG 患者において 10 mg/kg を週 1 回計 4 回静脈内投与のサイクルにより、プラセボ群と比較し、統計学的に有意で臨床的に意味のある臨床症状の改善が認められた。10 mg/kg 週 1 回計 4 回静脈内投与を用いた以降の再治療サイクルは臨床評価に基づいて実施されるのが gMG 患者に対する最適な用法・用量と考えられた。

以上より、gMG を効能・効果とする本剤の用法・用量は、「1 回 10 mg/kg を 1 週間間隔で 4 回 1 時間かけて点滴静注する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す」とした。

1.8.2.4. 用法・用量に関連する使用上の注意及びその設定根拠

1.8.2.4.1. 用法・用量に関連する使用上の注意

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- 7.1 次サイクル投与の必要性は、臨床症状等に基づき、判断すること。〔17.1.1、17.1.2 参照〕
- 7.2 本剤を投与する場合に、何らかの理由により投与が遅れた際には、あらかじめ定めた投与日から 3 日以内であればその時点で投与を行い、その後はあらかじめ定めた日に投与すること。あらかじめ定めた投与日から 3 日を超えていれば投与せず、次のあらかじめ定めた日に投与すること。

1.8.2.4.2. 用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠

7.1 gMG 患者を対象とした第 III 相試験（ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験）の結果より、10 mg/kg 週 1 回計 4 回静脈内投与を用いた以降の再治療サイクルは臨床評価に基づいて実施されるのが gMG 患者に対する最適な用法・用量と考えられた。

7.2 第 III 相試験及び継続投与試験（ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験）では、治験薬投与が 3 日を超えて遅れる場合は、投与間隔を 3 日以上確保するため投与をスキップすることとし、治験薬投与日の 3 日以内のずれを許容していた。本規定に基づき実施した結果、gMG に対して有効性が認められ、また、安全性プロファイルは良好であった。したがって、添付文書でも本剤投与日の 3 日以内のずれを許容するよう「何らかの理由により投与が遅れた際には、あらかじめ定めた投与日から 3 日以内であればその時点で投与を行い、その後はあらかじめ定めた日に投与すること。あらかじめ定めた投与日から 3 日を超えていれば投与せず、次のあらかじめ定めた日に投与すること。」と設定した。

1.8.2.5. 使用上の注意及び設定根拠

使用上の注意案	設定根拠
【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	本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により、更に重篤な過敏症状を発現するおそれがある。
8. 重要な基本的注意 8.1 本剤の投与により、血中 IgG 濃度が低下し、感染症が生じる又は悪化するおそれがある。本剤の治療期間中及び治療終了後は定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。また、感染症の自覚症状に注意し、異常が認められた場合には、速やかに医療機関に相談するよう患者に指導すること。 [9.1.1、11.1.1、16.8.1 参照]	本剤投与による IgG 濃度の低下によって、感染症のリスクが高くなることが想定されることから、本剤投与により IgG 濃度が減少することで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旨を注意喚起した。

使用上の注意案	設定根拠
8.2 本剤の投与により、infusion reaction が発現する可能性があるため、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与速度を下げる、又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。	静脈内投与するタンパク質製剤全般に共通のリスクとして、infusion reaction が起こる可能性が考えられる。 臨床試験中、infusion reaction に関連する致命的又は極めて重大な症例は発生していないので、「警告」欄ではなく、「重要な基本的注意」欄に記載することで妥当と考えられた。
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 感染症のある患者 感染症を合併している場合は、感染症の治療を優先すること。感染症が増悪するおそれがある。〔8.1、11.1.1 参照〕	8.1、11.1.1 と同様。
9.1.2 肝炎ウイルスキャリアの患者 肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化や C 型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。	ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験では、予防的措置として、肝炎ウイルスキャリアと診断された被験者を除外した。肝炎ウイルスキャリア患者に対して、FcRn 拮抗作用が影響を及ぼす可能性は不明であるが、現時点では、このような患者に本剤を使用する際は十分注意すべきであるため記載した。
9.2 腎機能障害患者 本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。なお、重度（eGFR が 30mL/min/1.73m² 未満）の腎機能障害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。〔16.6.1 参照〕	「16.6 特定の背景を有する患者、16.6.1 腎機能障害」の項で記載しているように、軽度腎機能障害患者に本剤を投与した場合、腎機能正常患者の場合と比較して、本剤の曝露が増大すると推定されているが、重度腎機能障害患者の投与データはないため、注意喚起のため記載した。

使用上の注意案			設定根拠												
9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。IgG 抗体は胎盤通過性があることが知られている。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。			妊婦における臨床データがなく、エフガルチギモドの生殖毒性に関する臨床試験は実施されていないため、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旨を記載した（Module 2.7.4, Section 2.7.4.5.5）。 理論的には本剤を投与された母親からの出生児において、生ワクチン又は弱毒生ワクチンの接種による感染症発現のリスクが高くなる可能性はあるため、注意喚起した。												
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。			本剤のヒト乳汁への移行への影響は不明であるので、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旨を記載した。												
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。			小児等を対象とした臨床試験が終了していないため設定した。												
10. 相互作用 10.2 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>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）</td><td>これらの薬剤の治療効果が減弱する可能性がある。 これらの薬剤による治療を開始する場合、本剤のサイクル投与における最終投与から2週間後以降に投与することが望ましい。</td><td>本剤がこれらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。</td></tr><tr><td>エクリズマブ（遺伝子組換え）</td><td></td><td></td></tr><tr><td>血液浄化療法</td><td>本剤の治療効果が減弱する可能性があるため、併用を避けることが望ましい</td><td>本剤による治療中に施行することにより本剤の血中濃度を低下させる可能性がある。</td></tr></table>			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	人免疫グロブリン製剤（ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン等）	これらの薬剤の治療効果が減弱する可能性がある。 これらの薬剤による治療を開始する場合、本剤のサイクル投与における最終投与から2週間後以降に投与することが望ましい。	本剤がこれらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。	エクリズマブ（遺伝子組換え）			血液浄化療法	本剤の治療効果が減弱する可能性があるため、併用を避けることが望ましい	本剤による治療中に施行することにより本剤の血中濃度を低下させる可能性がある。	薬物相互作用を評価する臨床試験は実施していない。 本剤は、その作用機序によりヒト FcRn に結合する化合物（すなわち、人免疫グロブリン製剤、モノクローナル抗体又は IgG サブクラスのヒト Fc ドメインを含む抗体誘導体）の消失に影響を与える可能性があるため（Module 2.7.2, Section 2.7.2.3.8.2）、すべての臨床試験でこれらの化合物の使用を禁止としていたことから、併用注意を設定した。 gMG の治療において血液浄化療法が行われることが想定され、血液浄化療法により循環血液中の本薬が除去され本剤の血中濃度が低下し効果が減弱する可能性があることを注意喚起した。 生ワクチン又は弱毒生ワクチン
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子													
人免疫グロブリン製剤（ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン等）	これらの薬剤の治療効果が減弱する可能性がある。 これらの薬剤による治療を開始する場合、本剤のサイクル投与における最終投与から2週間後以降に投与することが望ましい。	本剤がこれらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。													
エクリズマブ（遺伝子組換え）															
血液浄化療法	本剤の治療効果が減弱する可能性があるため、併用を避けることが望ましい	本剤による治療中に施行することにより本剤の血中濃度を低下させる可能性がある。													

使用上の注意案			設定根拠
生ワクチン及び弱毒生ワクチン	ワクチンの病原に基づく症状が発現する可能性があるため、本剤による治療中の接種を避けることが望ましい	生ワクチン又は弱毒生ワクチンによる感染症発現のリスクが増大するおそれがある。	は、ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験では、試験中、スクリーニング前 4 週間から接種を禁止した。これらには、弱毒化した複製ウイルス又は細菌が少量含まれており、免疫力が低下している者、長期的な健康問題のある者、又は臓器移植を受けた者への使用は注意する必要がある。本剤は理論上、これらのワクチンに対する強力な免疫応答を妨げる可能性があるとして、併用を避けることが望ましいとした。 その他のワクチンについては、ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験で、スクリーニング前 4 週間以内の接種を禁止したが、試験中、治験薬投与の 48 時間前まで又は 48 時間後以降は接種を許容した。 PK 及び PD のデータでは、エフガルチギモド 10 mg/kg の週 1 回計 4 回の最終投与後約 2 週間から、減少した IgG 濃度が上昇し始め、その時点までに、エフガルチギモド濃度は C_{max} の 2%未満に低下した。このことから、最終投与の 2 週間後にはエフガルチギモドは IgG の異化作用に影響は与えず、IgG の分解速度が正常に戻っていることが示唆された（Module 2.7.2, Section 2.7.2.3.8.2）。これらのことから、ワクチンの投与開始は本剤の治療サイクルの最終投与後 2 週間を空けるように記載した。また、臨床試験における規定に準じて本剤による治療開始の 4 週間前までに完了させることを注意喚起した。
生ワクチン及び弱毒生ワクチン以外のワクチン	ワクチンの効果が減弱する可能性がある。ワクチンは本剤投与開始の少なくとも 4 週間前までに接種することが望ましい。本剤による治療中の場合は、本剤のサイクル投与における最終投与から 2 週間後以降にワクチンを投与することが望ましい。	本剤の作用機序により、ワクチンに対する免疫応答が得られない可能性がある。	
11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので観察を十分に 行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど 適切な処置を行うこと。			臨床第Ⅱ相試験（ARGX-113-1602）、国際共同第Ⅲ相試験（ARGX-113-1704）及び国際共同第Ⅲ相継続投与試験（ARGX-

使用上の注意案			設定根拠																							
11.1 重大な副作用 11.1.1 感染症（6.8%） 帯状疱疹、上咽頭炎、インフルエンザ等の感染症が起ることがある。〔8.1、9.1.1 参照〕			113-1705）の統合解析データの治験薬との因果関係が否定できない感染症（器官別大分類「感染症および寄生虫症」）の発現割合及び事象を記載した。																							
11.2 その他の副作用 <table><tr><td></td><td>5～15%未満</td><td>5%未満</td></tr><tr><td>神経系障害</td><td>頭痛</td><td>浮動性めまい</td></tr><tr><td>胃腸障害</td><td></td><td>悪心、嘔吐</td></tr><tr><td>傷害、中毒および処置合併症</td><td></td><td>処置による頭痛</td></tr><tr><td>臨床検査</td><td></td><td>リンパ球数減少、好中球数増加</td></tr><tr><td>一般・全身障害および投与部位の状態</td><td></td><td>疲労</td></tr><tr><td>感染症および寄生虫症</td><td></td><td>帯状疱疹</td></tr><tr><td>皮膚および皮下組織障害</td><td></td><td>発疹</td></tr></table>					5～15%未満	5%未満	神経系障害	頭痛	浮動性めまい	胃腸障害		悪心、嘔吐	傷害、中毒および処置合併症		処置による頭痛	臨床検査		リンパ球数減少、好中球数増加	一般・全身障害および投与部位の状態		疲労	感染症および寄生虫症		帯状疱疹	皮膚および皮下組織障害	
	5～15%未満	5%未満																								
神経系障害	頭痛	浮動性めまい																								
胃腸障害		悪心、嘔吐																								
傷害、中毒および処置合併症		処置による頭痛																								
臨床検査		リンパ球数減少、好中球数増加																								
一般・全身障害および投与部位の状態		疲労																								
感染症および寄生虫症		帯状疱疹																								
皮膚および皮下組織障害		発疹																								
14. 適用上の注意 14.1 薬剤調製時の注意 14.1.1 下記に従い患者の体重に基づいて、投与に必要なバイアル数及び日局生理食塩液の量を決定する。 - 患者あたりの投与量（mg）＝患者の体重（kg）^{注）} ×10mg/mL（体重あたりの投与量） - 本剤の必要量（mL）＝患者あたりの投与量（mg）/20mg/mL（本剤の濃度） - 必要なバイアル数＝本剤の必要量（mL）/20mL（1バイアルの容量） - 必要な日局生理食塩液の量＝125mL－本剤の必要量（mL） 注）体重が 120kg を超える場合は 120kg として計算する。 14.1.2 調製方法 (1) 調製前にバイアル中が無色から微黄色の澄明又は僅かに乳濁した液であることを目視により確認すること。変色又は不溶性異物が認められる場合は使用しないこと。バイアルは振盪しないこと。 (2) 本剤は無菌的に希釈調製を行うこと。 (3) 滅菌シリンジ及び滅菌針を使用して、適切な数のバイアル数から必要量を静かに抜き取る。バイアル中の残液は廃棄すること。 (4) 抜き取った本剤を輸液バッグに移す。 (5) 算出した量の日局生理食塩液を加えて希釈し、総			臨床第Ⅱ相試験（ARGX-113-1602）、国際共同第Ⅲ相試験（ARGX-113-1704）及び国際共同第Ⅲ相継続投与試験（ARGX-113-1705）の統合解析データの治験薬との因果関係が否定できない TEAE のデータ（CTD 5.3.5.3, ARGX-113-9001-ISS, Table 14.3.1.2.5）に基づき、3 名（1.9%）以上の被験者に発現した事象を記載した。																							
用法・用量欄に記載した以外の薬剤の調製方法等、適正使用と患者の安全の確保のため必要な情報を記載した。																										

使用上の注意案	設定根拠
量が 125mL になるようにする。 (6) 希釈した液を入れた輸液バッグを振らずにゆっくりと反転させ、完全に混合したことを確認する。 14.2 薬剤投与時の注意 14.2.1 急速静脈内投与は行わないこと。 14.2.2 投与前に溶液に異物がないか目視で検査すること。 14.2.3 ポリエチレン製又はポリ塩化ビニル製の孔径 0.2μm インラインフィルターを用いて、希釈した溶液 125mL を 1 時間かけて点滴静注する。最後に日局生理食塩水でライン全体を洗浄しながら、全量を投与する。 14.2.4 本剤は防腐剤を添加していない。希釈した液は速やかに使用し、希釈後 4 時間以内に点滴を完了させること。やむを得ず保存する場合は、希釈した液を 2～8℃で、8 時間まで保存することができるが、投与時には希釈した液を冷蔵庫から取り出し室内で放置して室温に戻すこと。 14.2.5 本剤は、独立したラインにより投与するものとし、他の注射剤・輸液等と混合しないこと。	
15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 国際共同第Ⅲ相試験（ARGX-113-1704）において、本剤が投与され抗体が測定された 83 例のうち、本剤に対する抗体が 17 例（20.5%）、中和抗体が 6 例（7.2%）に認められた。	ARGX-113-1704 試験の免疫原性の結果（Module 2.7.2, Section 2.7.2.4.1）に基づき記載した。

1.8.2.6. 参考文献

Furst DE. Serum immunoglobulins and risk of infection: how low can you go? *Semin Arthritis Rheum.* 2009;39(1):18-29.

Kassardjian, CD, Widdifield, J, Paterson, JM, et al. Serious infections in patients with myasthenia gravis: population - based cohort study. *Eur J Neurol.* 2020;27:702-708.

販売名
ウィフガート点滴静注 400mg
医薬品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

アルジェニクスジャパン株式会社

目次

1.9.	一般的名称に係る文書	3
------	------------------	---

1.9. 一般的名称に係る文書

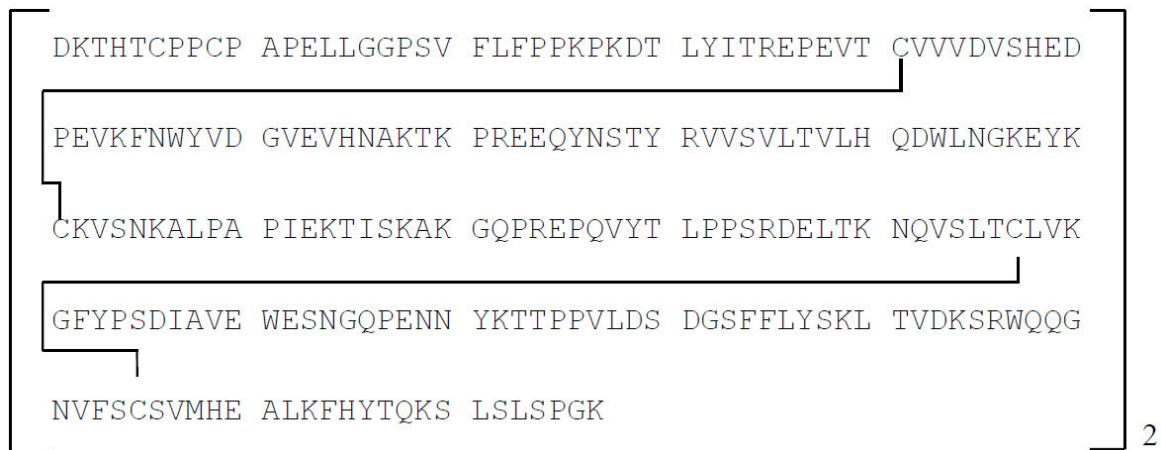
1.9.1. 国内の一般的名称（JAN）

令和2年11月9日付薬生薬審発1109第7号により通知された。

医 薬 品 一 般 的 名 称	英 名	日 本 名
	Efgartigimod Alfa (Genetical Recombination)	エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）
化 学 名 又 は 本 質 記 載	[英 名] Efgartigimod Alfa is a recombinant human IgG1 Fc domain analog corresponding to amino acid residues at positions 221–447 (Eu numbering) of human IgG1, and the amino acid residues of Efgartigimod Alfa at positions 32, 34, 36, 213 and 214 are substituted by Tyr, Thr, Glu, Lys and Phe, respectively. Efgartigimod Alfa is produced in Chinese hamster ovary cells. Efgartigimod Alfa is a glycoprotein (molecular weight: ca. 54,000) composed of 2 subunits consisting of 227 amino acid residues each. [日本名] エフガルチギモド アルファは、遺伝子組換えヒトIgG1 Fcドメイン類縁体であり、ヒトIgG1の221～447番目（Eu番号）のアミノ酸残基に相当する。エフガルチギモド アルファの32, 34, 36, 213及び214番目のアミノ酸残基はそれぞれTyr, Thr, Glu, Lys及びPheに置換されている。エフガルチギモド アルファは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。エフガルチギモド アルファは、227個のアミノ酸残基からなるサブユニット2個から構成される糖タンパク質（分子量：約54,000）である。	
化 学 構 造 式 又 は ア ミ ノ 酸 配 列 等	別紙のとおり	
分 子 式 及 び 分 子 量	C₂₃₁₀H₃₅₅₄N₆₀₂O₆₉₂S₁₄ : 51,279.46（タンパク質部分，2量体） 単量体 C₁₁₅₅H₁₇₇₉N₃₀₁O₃₄₆S₇ : 25,641.75	

別紙

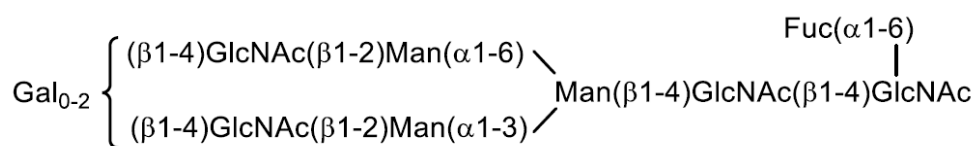
アミノ酸配列及びジスルフィド結合：



C6-C6, C9-C9：サブユニット間ジスルフィド結合

N77：糖鎖結合；K227：部分的プロセッシング

主な糖鎖の推定構造：



1.9.2. 国際一般的名称（INN）

I N N 収 載 名 称	efgartigimod alfa
I N N 掲 載 誌	WHO Drug Information, Vol.31, No.3, 2017 List 78, Page 516

販売名
ウィフガート点滴静注 400mg
医薬品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

アルジェニクスジャパン株式会社

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	6

1.10. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

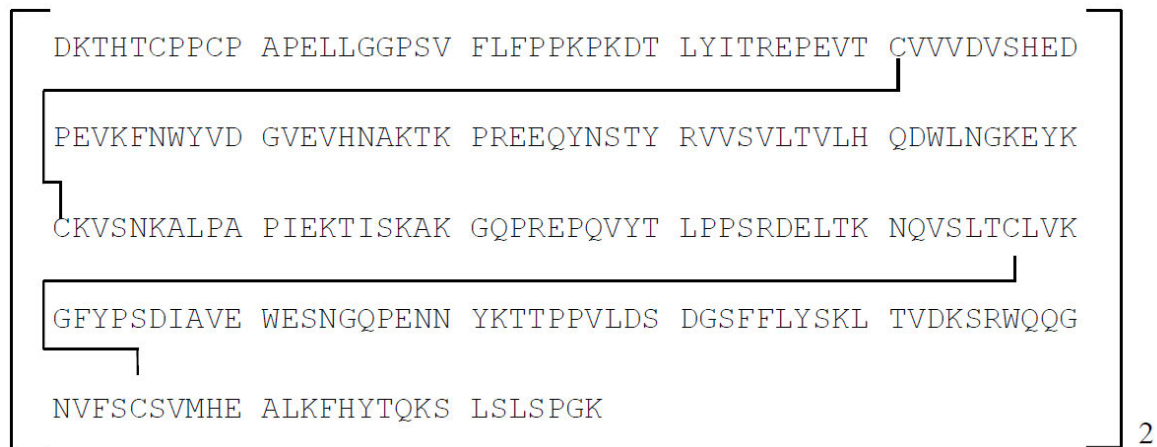
1.10.1. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	エフガルチギモド アルファは、遺伝子組換えヒト IgG1 Fc ドメイン類縁体であり、ヒト IgG1 の 221～447 番目（Eu 番号）のアミノ酸残基に相当する．エフガルチギモド アルファの 32, 34, 36, 213 及び 214 番目のアミノ酸残基はそれぞれ Tyr, Thr, Glu, Lys 及び Phe に置換されている．エフガルチギモド アルファは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．エフガルチギモド アルファは、227 個のアミノ酸残基からなるサブユニット 2 個から構成される糖タンパク質（分子量：約 54,000）である． 〔別名：エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）〕 及びその製剤					
構造式	アミノ酸配列等は別紙のとおり					
効能・効果	全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）					
用法・用量	通常、成人にはエフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）として 1 回 10 mg/kg を 1 週間間隔で 4 回 1 時間かけて点滴静注する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。					
劇薬等の指定						
市販名及び有効成分・分量	原体：エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え） 製剤：ウィフガート点滴静注 400 mg（1 バイアル（20.0 mL）中にエフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え） 400 mg を含有）					
毒 性	単回		概略の致死量（mg/kg）			
	サル	♂♀	>100			
	反復					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg）	無毒性量（mg/kg）	主な所見
	ラット	4 週間	静脈内	10, 30, 100 2 日に 1 回投与	30	肝臓：軽微～軽度のクッパー細胞の肥大／増加が 100 mg/kg の雄 3 例及び雌 2 例に認められた。
	サル	26 週間	静脈内	10, 30, 100 7 日に 1 回投与	100	いずれの用量でも特記すべき異常は認められなかった。
副作用	全身型重症筋無力症患者を対象としたランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、国際共同第 III 相試験（ARGX-113-1704 試験） 副作用（本剤群で 5%以上の被験者で報告され、プラセボ群と比較して本剤群で 3%以上発現割合が高かった有害事象）： 上気道感染 9/84 例（10.7%） 尿路感染 8/84 例（9.5%） 気管支炎 5/84 例（6.0%） 筋肉痛 5/84 例（6.0%）					

	処置による頭痛 4/84 例（4.8%） 本剤との因果関係が否定できない有害事象 発現割合：26/84 例（31.0%） 主な本剤との因果関係が否定できない有害事象： 頭痛 10/84 例（11.9%） 処置による頭痛 4/84 例（4.8%） 悪心 3/84 例（3.6%） 眼瞼痙攣 2/84 例（2.4%） 疲労 2/84 例（2.4%） 感覚鈍麻 2/84 例（2.4%） 臨床検査値異常（CTCAE Grade 3 以上） リンパ球数減少 8/84 例（9.5%） 高ナトリウム血症 2/84 例（2.4%） 高トリグリセリド血症 2/83 例（2.4%）
会 社	アルジェニクスジャパン株式会社 製剤：輸入

別紙

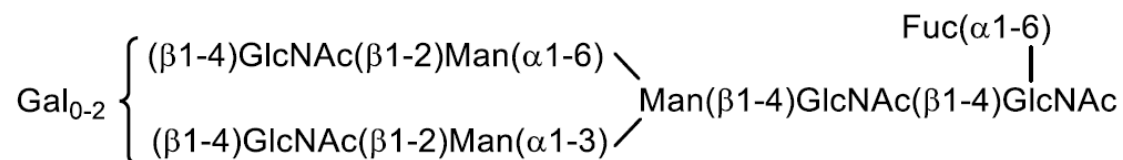
アミノ酸配列及びジスルフィド結合



C6-C6, C9-C9：サブユニット間ジスルフィド結合

N77：糖鎖結合；K227：部分的プロセッシング

主な糖鎖の推定構造



C₂₃₁₀H₃₅₅₄N₆₀₂O₆₉₂S₁₄（タンパク質部分，2量体）

単量体 C₁₁₅₅H₁₇₇₉N₃₀₁O₃₄₆S₇

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

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を以下に示す。

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：	エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）
販売名：	ウィフガート点滴静注 400mg
申請者：	アルジェニクスジャパン株式会社
効能・効果：	全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）
用法・用量：	通常、成人にはエフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）として1回10mg/kgを1週間間隔で4回1時間かけて点滴静注する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。
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
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：	合致する基準の告示・通知等があれば引用（ ） 別紙1 参照
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	実施せず
ウイルスクリアランス試験結果の概要：	別紙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3 参照

別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称 ^{注1)} 、 ^{注2)}	チャイニーズハムスター卵巣細胞
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 ^{注3)}	別紙 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 ^{注4)}	実施せず
製造工程の概要（フローチャート） ^{注5)} ^{注6)} （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）	別紙 3 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要 ^{注7)}	別紙 2 参照

注 1) 複数の生物由来原料等を使用している場合、別紙様式 2 は当該原料等ごとに作成する。

注 2) 動物種及び使用部位も記載する。

注 3) 合致する告示・通知等がある場合は引用する。

注 4) 生物由来原料等の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。
 なお、別紙として記載してもよい。

注 5) 滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料等を使用している場合には本欄は共通となるので、「〇〇（共通となる原材料名）と同じ」と記載してもよい。

注 6) 生物由来原料等の製造工程については、記載する必要はない。

注 7) ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料等の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

別紙1 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

表 1 セル・バンクの特性解析試験項目及び試験結果

試験項目及び試験方法等	判定基準	試験結果	
		MCB	WCB
培養の持続性	培養が持続する	培養が持続した	培養が持続した
マイコプラズマ試験 (USP、Ph.Eur.)	ヘキスト染色：陰性 培養：検出せず	合格	合格
無菌性 (USP、Ph.Eur.、日局)	増殖を認めず	合格	合格
種同定試験 (法)	チャイニーズハムスターと一致	合格	合格
透過型電子顕微鏡検査 (ウイルス、真菌、酵母、細菌及びマイコプラズマにつき、細胞 200 個を検査)	報告のみ	A 型粒子を %に認めた。他のウイルス、ウイルス様粒子、マイコプラズマ、真菌、酵母又は細菌は認めず。	未実施
感染性異種指向性マウスレトロウイルス (アッセイ)	検出せず	合格	未実施
感染性マウス白血病レトロウイルス (アッセイ)	検出せず	合格	未実施
in vitro ウイルス (、及び 細胞)	検出せず	合格	合格
in vitro 牛ウイルス (及び 細胞)	検出せず	合格	未実施
in vitro 豚ウイルス (細胞)	検出せず	合格	未実施
ハムスター抗体産生試験	検出せず	合格	未実施
in vivo 試験 (、、及び)	検出せず	合格	未実施
マウス抗体産生試験 (法)	検出せず	合格	未実施
牛ポリオーマウイルス (PCR)	検出せず	合格	未実施
牛及び豚サーコウイルス (PCR)	検出せず	合格	未実施
マウス微小ウイルス (PCR)	検出せず	合格	未実施

表 2 ワーキング・セル・バンク更新時の規格及び試験方法

試験	合格基準
培養の持続性	培養が持続する
マイコプラズマ試験 (USP、Ph.Eur.)	ヘキスト染色：陰性 培養：検出せず
マイコプラズマ試験代替法 (リアルタイム PCR 法 (Ph.Eur.))	検出せず
無菌性 (USP、Ph.Eur.、日局)	増殖を認めず
種同定試験 (██████████ 法)	チャイニーズハムスターと一致
種同定試験代替法 (██████████ 法)	チャイニーズハムスターと一致
<i>in vitro</i> ウイルス (██████、██████ 及び ██████ 細胞)	検出せず

別紙2 ウイルスクリアランス試験結果の概要

ウイルスの不活化又は除去に対する精製工程の有効性を評価するため、小スケールでのウイルススクリアランス試験を実施した。フルスケール工程を反映したスケールダウンモデルに既知量のウイルスを負荷し、回収した精製物中のウイルス量を測定し、負荷したウイルス量を回収したウイルス量で除して、各工程の減少係数を算出した。

精製工程には、ウイルスを不活化又は除去するための2つの工程、 ウイルス不活化処理及びウイルスろ過がある。さらに精製工程には、付加的なウイルススクリアランス能力を提供する3つのクロマトグラフィー工程が含まれる。

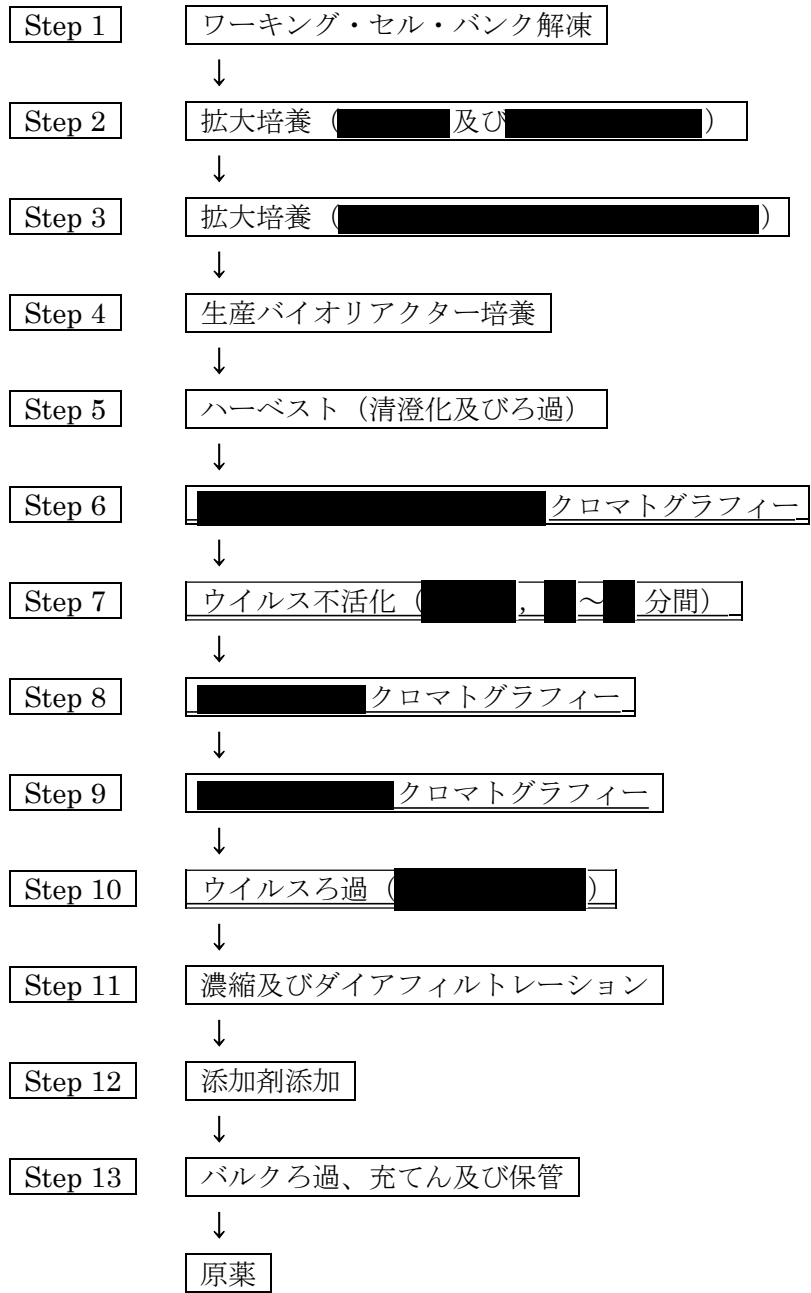
各単位操作における最小クリアランス値を合計し、原薬精製工程で達成可能なlog₁₀最小総ウイルススクリアランス指数を求めた。結果を表3に示す。

表3 原薬精製工程のウイルススクリアランス

工程	Log ₁₀ ウイルスクリアランス指数			
	MLV	PRV	REO	MMV
 クロマトグラフィー	 	 	 	
 ウイルス不活化処理	 	 	 	
 クロマトグラフィー	 	 	 	
 クロマトグラフィー	 	 	 	
ウイルスろ過	 	 	 	
累積 Log ₁₀ クリアランス指数	≥23.66 ± 1.05	≥22.24 ± 1.11	≥19.57 ± 0.72	10.55 ± 0.65

MLV = murine leukemia virus; MMV = murine minute virus; PRV = pseudorabies virus; REO = reovirus type 3
¹ 1.00 log₁₀ 以下のクリアランス指数は統計的に有意であるとは見なされないため、累積クリアランス指数に含めていない

別紙3 製造工程の概要（フローチャート）



第3部（モジュール3）：品質に関する文書 添付資料一覧

3.2 データ又は報告書

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
3.2.S	品質に関する文書	社内資料	評価
3.2.P	品質に関する文書	社内資料	評価
3.2.A	品質に関する文書	社内資料	評価
3.2.R	品質に関する文書	社内資料	評価

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

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

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子デー タの提出有無
4.2.1.1-1	ARGX-NC-074	In vitro characterization of ARGX-113 (non-GLP study)	■■■■	20■■■■ ～ 20■■■■	argenx BV (Belgium)	海外	社内資料	評価資料	なし
4.2.1.1-2	ARGX-NC-115	In vitro binding characteristics of ARGX-113 to rabbit FcRn	■■■■	20■■■■ ～ 20■■■■	argenx BV (Belgium)	海外	社内資料	評価資料	なし
4.2.1.1-3	20069988	Tissue Cross-reactivity of ARGX-113 with Human and Cynomolgus Monkey Tissues In Vitro	■■■■	20■■■■ ～ 20■■■■	■■■■ (US)	海外	社内資料	評価資料	なし
4.2.1.1-4	ARGX-NC-081	Non-GLP studies of ABDEG-equipped molecules in cynomolgus monkeys (■■■■ Study 30457)	■■■■	20■■■■ ～ 20■■■■	In life phase: ■■■■ (Germany) Bioanalytical phase: argenx BV (Belgium)	海外	社内資料	評価資料	なし
4.2.1.1-5	ARGX-NC-076	Pharmacokinetic and Pharmacodynamic evaluation of ARGX-113 in rodents (non-GLP study)	■■■■	20■■■■ ～ 20■■■■	In life phase: ■■■■ (France) Bioanalytical phase: argenx BV (Belgium)	海外	社内資料	評価資料	なし

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1-6	ARGX-NC-078	Non-GLP Pharmacokinetic/Pharmacodynamic study for ARGX-113 in cynomolgus monkeys (Study 30811)		2020.10.1 ~ 2020.10.1	In life phase: [REDACTED] (Germany) Bioanalytical phase: argenx BV (Belgium)	海外	社内資料	評価資料	なし
4.2.1.1-7	ARGX-NC-079	Efficacy of ARGX-113 in a passive transfer model for MuSK-MG (non-GLP)		2020.10.1 ~ 2020.10.1	In life phase: [REDACTED] (Netherlands) Bioanalytical phase: argenx BV (Belgium)	海外	社内資料	評価資料	なし
4.2.1.1-8	ARGX-NC-080	Efficacy of ARGX-113 in a passive transfer model of MG in rats (non-GLP)		2020.10.1 ~ 2020.10.1	In life phase: [REDACTED] (France) Bioanalytical phase: argenx BV (Belgium)	海外	社内資料	評価資料	なし
4.2.1.1-9	ARGX-NC-065	Technical Report: PK-PD study of a DRF for an embryo-fetal development study in rabbits with efgartigimod by intravenous administration ([REDACTED] study No.35987)		2020.10.1 ~ 2020.10.1	In life phase: [REDACTED] (Germany) Bioanalytical phase: argenx BV (Belgium)	海外	社内資料	評価資料	なし

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.2 副次的薬理試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子デー タの提出有無
該当なし									

4.2.1.3 安全性薬理試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子デー タの提出有無
4.2.1.3-1	0AGX1	EVALUATION OF THE PHARMACOKINETICS AND THE RESPIRATORY AND CNS TOLERABILITY AFTER 5 WEEKLY IV DOSING WITH ARGX-113 IN THE CYNOMOLGUS MONKEY- GLP STUDY —	■■■■	20■■■■ ～ 20■■■■	In life phase: ■■■■ (France) Bioanalytical phase: ■■■■ (Netherlands)	海外	社内資料	評価資料	なし

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子デー タの提出有無
4.2.1.4-1	121510_IVFC	Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of Fc-ABDEG when combined with IVIg in Tg32 mice (■■■■ stock# 014565)	■■■■	20■■■■ ～ 20■■■■	■■■■ (US)	海外	社内資料	評価資料	なし

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2 試験報告書

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

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子デー タの提出有無
4.2.2.1-1	ARGX-NC-044	Method Qualification Report – Qualification of an ELISA method for the determination of ARGX-113 in rabbit serum	+	2018.10.1 ～ 2018.10.1	argenx BV (Belgium)	海外	社内資料	参考資料	なし
4.2.2.1-2	ARGX-NC-002	Method Qualification Report – Qualification of an ELISA method for the determination of ARGX-113 in Cynomolgus monkey serum		2018.10.1 ～ 2018.10.1	argenx BV (Belgium)	海外	社内資料	参考資料	なし
4.2.2.1-3	34023	VALIDATION OF AN ELISA METHOD FOR THE DETERMINATION OF ARGX-113 IN RAT SERUM		2018.10.1 ～ 2018.10.1	(Germany)	海外	社内資料	評価資料	なし
4.2.2.1-4	35991	TRANSFER AND VALIDATION OF AN ELISA METHOD FOR THE DETERMINATION OF EFGARTIGIMOD IN RAT SERUM		2018.10.1 ～ 2018.10.1	(Germany)	海外	社内資料	評価資料	なし
4.2.2.1-5	35992	TRANSFER AND VALIDATION OF AN ELISA METHOD FOR THE DETERMINATION OF EFGARTIGIMOD IN RABBIT SERUM		2018.10.1 ～ 2018.10.1	(Germany)	海外	社内資料	評価資料	なし
4.2.2.1-6	31669	VALIDATION OF AN ELISA METHOD FOR THE DETERMINATION OF ARGX-113 IN CYNOMOLGUS MONKEY SERUM AND FORMULATION SAMPLES		2018.10.1 ～ 2018.10.1	(Germany)	海外	社内資料	評価資料	なし

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2 試験報告書

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1-7	33810	VALIDATION OF AN ELISA METHOD FOR THE DETERMINATION OF ARGX-113 IN CYNOMOLGUS MONKEY SERUM		20 ~ 20	(Germany)	海外	社内資料	評価資料	なし
4.2.2.1-8	AXU20112-20112X-C	VALIDATION OF A METHOD FOR THE DETERMINATION OF ARGX-113 IN CYNOMOLGUS MONKEY SERUM SAMPLES BY ELISA		20 ~ 20	(Netherlands)	海外	社内資料	評価資料	なし
4.2.2.1-9	34024	VALIDATION OF AN ELISA-ASSAY FOR THE DETERMINATION OF THE ANTI-DRUG ANTIBODY (ADA) RESPONSE INDUCED IN RATS AGAINST ARGX-113		20 ~ 20	(Germany)	海外	社内資料	評価資料	なし
4.2.2.1-10	31667	VALIDATION OF AN ELISA FOR THE DETERMINATION OF THE ANTI-DRUG ANTIBODY (ADA) RESPONSE INDUCED IN CYNOMOLGUS MONKEY AGAINST ARGX-113		20 ~ 20	(Germany)	海外	社内資料	評価資料	なし
4.2.2.1-11	33811	VALIDATION OF AN ELISA-ASSAY FOR THE DETERMINATION OF THE ANTI-DRUG ANTIBODY (ADA) RESPONSE INDUCED IN MONKEYS AGAINST ARGX-113		20 ~ 20	(Germany)	海外	社内資料	評価資料	なし
4.2.2.1-12	AXU19877-19877X-B	VALIDATION OF A METHOD FOR THE DETECTION AND CONFIRMATION OF ANTI-ARGX-113 ANTIBODIES IN CYNOMOLGUS MONKEY SERUM SAMPLES BY BRIDGING ELISA		20 ~ 20	(Netherlands)	海外	社内資料	評価資料	なし

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2 試験報告書

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.2 吸収

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子デー タの提出有無
4.2.2.2-1	ARGX-NC-043	Technical Report: PK-PD study of ARGX-113 after single intravenous bolus injection in NZW Rabbits – Non-GLP - [REDACTED] Study No. 35862	[REDACTED]	20[REDACTED] ~ 20[REDACTED]	In life phase: [REDACTED] (Germany) Bioanalytical phase: argenx BV (Belgium)	海外	社内資料	参考資料	なし
4.2.2.2-2	ARGX-NC-092	Pharmacokinetic / Pharmacodynamic study of efgartigimod after single intravenous or subcutaneous administration in cynomolgus monkeys – non- GLP ([REDACTED] Study No. 34856)	[REDACTED]	20[REDACTED] ~ 20[REDACTED]	In life phase: [REDACTED] (Germany) Bioanalytical phase: argenx BV (Belgium)	海外	社内資料	評価資料	なし

4.2.2.3 分布

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子デー タの提出有無
該当資料なし									

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2 試験報告書

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.4 代謝

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子デー タの提出有無
該当資料なし									

4.2.2.5 排泄

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子デー タの提出有無
4.2.2.5-1	ARGX-NC-012	Measurement of ARGX-113 levels in urine samples of chronic toxicity study (study 33260)		20 ~ 20	In life phase: (Germany) Bioanalytical phase: argenx BV (Belgium)	海外	社内資料	参考資料	なし

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子デー タの提出有無
該当資料なし									

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子デー タの提出有無
該当資料なし									

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2 試験報告書

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子デー タの提出有無
4.2.3.1-1	32188	Single dose toxicity study of argx-113 by 2-hour intravenous infusion to cynomolgus monkeys		2011.11.1 ～ 2011.11.1	(Germany)	海外	社内資料	評価資料	なし

4.2.3.2 反復投与毒性試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子デー タの提出有無
4.2.3.2-1	33981	4-week subchronic toxicity study of argx-113 by repeated intravenous administration to CD rats		2011.11.1 ～ 2011.11.1	(Germany)	海外	社内資料	評価資料	なし
4.2.3.2-2	31554	4-week subchronic toxicity study of argx-113 by repeated 2-hour intravenous infusion to cynomolgus monkeys		2011.11.1 ～ 2011.11.1	(Germany)	海外	社内資料	評価資料	なし
4.2.3.2-3	33260	26-week chronic toxicity study of argx-113 by repeated 30-min intravenous infusion to cynomolgus monkeys with an 8-week recovery period		2011.11.1 ～ 2011.11.1	(Germany)	海外	社内資料	評価資料	なし

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2 試験報告書

4.2.3 毒性試験

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 In vitro 試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子デー タの提出有無
該当資料なし									

4.2.3.3.2 In vivo 試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子デー タの提出有無
該当資料なし									

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.1 長期がん原性試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子デー タの提出有無
該当資料なし									

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子デー タの提出有無
該当資料なし									

4.2.3.4.3 その他の試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子デー タの提出有無
該当資料なし									

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2 試験報告書

4.2.3 毒性試験

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子デー タの提出有無
4.2.3.5.1-1	35984	Examination of the influence of efgartigimod on the fertility and early embryonic development to implantation of rats following intravenous administration to the animals of the F ₀ generation		2011.11.1 ～ 2012.11.1	(Germany)	海外	社内資料	評価資料	なし

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子デー タの提出有無
4.2.3.5.2-1	35985	Dose-range-finding for an embryo-fetal development study in rats with efgartigimod by intravenous administration		2011.11.1 ～ 2012.11.1	(Germany)	海外	社内資料	評価資料	なし
4.2.3.5.2-2	35986	Embryo-fetal development study in rats with efgartigimod by intravenous administration		2011.11.1 ～ 2012.11.1	(Germany)	海外	社内資料	評価資料	なし
4.2.3.5.2-3	35987	Dose-range-finding for an embryo-fetal development study in rabbits with efgartigimod by intravenous administration		2011.11.1 ～ 2012.11.1	(Germany)	海外	社内資料	評価資料	なし
4.2.3.5.2-4	35988	Study of embryo-fetal development in rabbits with efgartigimod by intravenous administration		2011.11.1 ～ 2012.11.1	(Germany)	海外	社内資料	評価資料	なし

4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子デー タの提出有無
4.2.3.5.3-1	35989	Examination of efgartigimod for effects on the pre- and postnatal development (including maternal function) following intravenous administration to the dams of rats of the F ₀ generation		2011.11.1 ～ 2012.11.1	(Germany)	海外	社内資料	評価資料	なし

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2 試験報告書

4.2.3 毒性試験

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子デー タの提出有無
該当資料なし									

4.2.3.6 局所刺激性試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子デー タの提出有無
4.2.3.6-1	34857	Study of local tolerance argx-113 following single intravenous, intra-arterial, paravenous, subcutaneous and intramuscular administration in rabbits		2011/11/1 ～ 2012/11/1	(Germany)	海外	社内資料	評価資料	なし

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子デー タの提出有無
該当資料なし									

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子デー タの提出有無
該当資料なし									

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子デー タの提出有無
該当資料なし									

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2 試験報告書

4.2.3 毒性試験

4.2.3.7.4 依存毒性試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場 所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子デー タの提出有無
該当資料なし									

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場 所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子デー タの提出有無
該当資料なし									

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場 所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子デー タの提出有無
該当資料なし									

4.2.3.7.7 その他の毒性試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場 所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子デー タの提出有無
4.2.3.7.7-1	33809	Validation of an elisa method for the determination of argx-113 in formulation samples		2011/11/1 ～ 2012/11/1	(Germany)	海外	社内資料	参考資料	なし
4.2.3.7.7-2	35990	Re-validation of an ELISA method for the determination of efgartigimod in formulation samples		2012/11/1 ～ 2013/11/1	(Germany)	海外	社内資料	参考資料	なし
4.2.3.7.7-3	AXU20239-20239X-B	Validation of a method for the determination of total protein content of argx-113 in pre-clinical drug product samples		2013/11/1 ～ 2014/11/1	(Netherlands)	海外	社内資料	参考資料	なし

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.3 参考文献

添付資料番号	報告書番号	著者・タイトル・掲載誌
4.3.1		Abdiche YN, Yeung YA, Chaparro-Riggers J, Barman I, Strop P, Chin SM, et al. The neonatal Fc receptor (FcRn) binds independently to both sites of the IgG homodimer with identical affinity. <i>MAbs</i> . 2015;7(2):331-43.
4.3.2		Alter G, Malenfant JM, Altfeld M. CD107a as a functional marker for the identification of natural killer cell activity. <i>J Immunol Methods</i> . 2004;294(1-2):15-22.
4.3.3		Andersen JT, Daba MB, Berntzen G, Michaelsen TE, Sandlie I. Cross-species binding analyses of mouse and human neonatal Fc receptor show dramatic differences in immunoglobulin G and albumin binding. <i>J Biol Chem</i> . 2010;285(7):4826-36.
4.3.4		Barth D, Nabavi Nouri M, Ng E, Nwe P, Bril V. Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis. <i>Neurology</i> . 2011;76(23):2017-23.
4.3.5		Bartoccioni E, Scuderi F, Minicuci GM, Marino M, Ciaraffa F, Evoli A. Anti-MuSK antibodies: correlation with myasthenia gravis severity. <i>Neurology</i> . 2006;67(3):505-7.
4.3.6		Brown GC. The endotoxin hypothesis of neurodegeneration. <i>J Neuroinflammation</i> . 2019;16(1):180.
4.3.7		Challa DK, Velmurugan R, Ober RJ, Ward ES. FcRn: From molecular interactions to regulation of IgG pharmacokinetics and functions. <i>Curr Top Microbiol Immunol</i> . 2014;382:249-72.
4.3.8		Chamanza R, Marxfeld HA, Blanco AI, Naylor SW, Bradley AE. Incidences and range of spontaneous findings in control cynomolgus monkeys (<i>Macaca fascicularis</i>) used in toxicity studies. <i>Toxicol Pathol</i> . 2010;38(4):642-57.
4.3.9		Chaudhury C, Brooks CL, Carter DC, Robinson JM, Anderson CL. Albumin binding to FcRn: distinct from the FcRn-IgG interaction. <i>Biochemistry</i> . 2006;45(15):4983-90.
4.3.10		Datta-Mannan A, Witcher DR, Tang Y, Watkins J, Wroblewski VJ. Monoclonal antibody clearance. Impact of modulating the interaction of IgG with the neonatal Fc receptor. <i>J Biol Chem</i> . 2007;282(3):1709-17.
4.3.11		Datta-Mannan A. Mechanisms influencing the pharmacokinetics and disposition of monoclonal antibodies and peptides. <i>Drug Metab Dispos</i> . 2019;47(10):1100-10.
4.3.12		DeSesso JM, Williams AL, Ahuja A, Bowman CJ, Hurtt ME. The placenta, transfer of immunoglobulins, and safety assessment of biopharmaceuticals in pregnancy. <i>Crit Rev Toxicol</i> . 2012;42(3):185-210.
4.3.13		Diehl KH, Hull R, Morton D, Pfister R, Rabemampianina Y, Smith D, et al. A good practice guide to the administration of substances and removal of blood, including routes and volumes. <i>J Appl Toxicol</i> . 2001;21(1):15-23.
4.3.14		Ghetie V, Hubbard JG, Kim JK, Tsen MF, Lee Y, Ward ES. Abnormally short serum half-lives of IgG in beta 2-microglobulin-deficient mice. <i>Eur J Immunol</i> . 1996;26(3):690-6.
4.3.15		Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. <i>Lancet Neurol</i> . 2015;14(10):1023-36.
4.3.16		Grevys A, Bern M, Foss S, Bratlie DB, Moen A, Gunnarsen KS, et al. Fc engineering of human IgG1 for altered binding to the neonatal Fc receptor affects Fc effector functions. <i>J Immunol</i> . 2015;194(11):5497-508.

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.3 参考文献

添付資料番号	報告書番号	著者・タイトル・掲載誌
4.3.17		Huijbers MG, Plomp JJ, van Es IE, Fillié-Grijpma YE, Kamar-Al Majidi S, Ulrichs P, et al. Efgartigimod improves muscle weakness in a mouse model for muscle-specific kinase myasthenia gravis. <i>Exp Neurol</i> . 2019;317:133-43.
4.3.18		Iwama R, Sato T, Sakurai K, Takasuna K, Ichijo T, Furuhashi K, et al. Estimation of glomerular filtration rate in cynomolgus monkeys (<i>Macaca fascicularis</i>). <i>J Vet Med Sci</i> . 2014;76(10):1423-6.
4.3.19		Junghans RP, Anderson CL. The protection receptor for IgG catabolism is the beta2-microglobulin-containing neonatal intestinal transport receptor. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> . 1996;93(11):5512-6.
4.3.20		Kiessling P, Lledo-Garcia R, Watanabe S, Langdon G, Tran D, Bari M, et al. The FcRn inhibitor rozanolixizumab reduces human serum IgG concentration: A randomized phase 1 study. <i>Sci Transl Med</i> . 2017;9(414):eaan1208.
4.3.21		Kiyotoshi S. Kupffer cell hyperplasia in rats intoxicated by carbon tetrachloride as demonstrated by scanning electron microscopy. <i>Gastroenterol Jpn</i> . 1982;17(5):422-9.
4.3.22		Klooster R, Plomp JJ, Huijbers MG, Niks EH, Straasheijm KR, Detmers FJ, et al. Muscle-specific kinase myasthenia gravis IgG4 autoantibodies cause severe neuromuscular junction dysfunction in mice. <i>Brain</i> . 2012;135(Pt 4):1081-101.
4.3.23		Latvala S, Jacobsen B, Otteneider MB, Herrmann A, Kronenberg S. Distribution of FcRn across species and tissues. <i>J Histochem Cytochem</i> . 2017;65(6):321-33.
4.3.24		Li T, Balthasar JP. FcRn expression in wildtype mice, transgenic mice, and in human tissues. <i>Biomolecules</i> . 2018;8(4):115.
4.3.25		Lindros KO, Järveläinen HA. Chronic systemic endotoxin exposure: An animal model in experimental hepatic encephalopathy. <i>Metab Brain Dis</i> . 2005;20(4):393-8.
4.3.26		Ling LE, Hillson JL, Tiessen RG, Bosje T, van Iersel MP, Nix DJ, et al. M281, an anti-FcRn antibody: Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety across the full range of IgG reduction in a first-in-human study. <i>Clin Pharmacol Ther</i> . 2019;105(4):1031-39.
4.3.27		Liu JF, Wang WX, Xue J, Zhao CB, You HZ, Lu JH, et al. Comparing the autoantibody levels and clinical efficacy of double filtration plasmapheresis, immunoadsorption, and intravenous immunoglobulin for the treatment of late-onset myasthenia gravis. <i>Ther Apher Dial</i> . 2010;14(2):153-60.
4.3.28		Liu L, Garcia AM, Santoro H, Zhang Y, McDonnell K, Dumont J, et al. Amelioration of experimental autoimmune myasthenia gravis in rats by neonatal FcR blockade. <i>J Immunol</i> . 2007;178(8):5390-8.
4.3.29		Masuda T, Motomura M, Utsugisawa K, Nagane Y, Nakata R, Tokuda M, et al. Antibodies against the main immunogenic region of the acetylcholine receptor correlate with disease severity in myasthenia gravis. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> . 2012;83(9):935-40.
4.3.30		Niks EH, van Leeuwen Y, Leite MI, Dekker FW, Wintzen AR, Wirtz PW, et al. Clinical fluctuations in MuSK myasthenia gravis are related to antigen-specific IgG4 instead of IgG1. <i>J Neuroimmunol</i> . 2008;195(1-2):151-6.
4.3.31		Ober RJ, Radu CG, Ghetie V, Ward ES. Differences in promiscuity for antibody–FcRn interactions across species: implications for therapeutic antibodies. <i>Int Immunol</i> . 2001;13 (12):1551-9.
4.3.32		Ovacik M, Lin K. Tutorial on monoclonal antibody pharmacokinetics and its considerations in early development. <i>Clin Transl Sci</i> . 2018;11(6):540-52.

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.3 参考文献

添付資料番号	報告書番号	著者・タイトル・掲載誌
4.3.33		Pabst O, Slack E. IgA and the intestinal microbiota: the importance of being specific. <i>Mucosal Immunol.</i> 2020;13(1):12-21.
4.3.34		Pentsuk N, van der Laan JW. An interspecies comparison of placental antibody transfer: New insights into developmental toxicity testing of monoclonal antibodies. <i>Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.</i> 2009;86(4):328-44.
4.3.35		Picha KM, Tam SH, Khandekar VS, Soderman AR, Martin EC, Jordan RE, et al. Effects of lipopolysaccharide on toxicologically important endpoints in cynomolgus macaques. <i>Preclinica.</i> 2004;2(6):427-34.
4.3.36		Piguet PF, Vesin C, Ryser JE, Senaldi G, Grau GE, Tacchini-Cottier F. An effector role for platelets in systemic and local lipopolysaccharide-induced toxicity in mice, mediated by a CD11a- and CD54-dependent interaction with endothelium. <i>Infect Immun.</i> 1993;61(10):4182-7.
4.3.37		Pyzik M, Sand KMK, Hubbard JJ, Andersen JT, Sandlie I, Blumberg RS. The neonatal Fc Receptor (FcRn): A misnomer? <i>Front Immunol.</i> 2019;10:1540.
4.3.38		Ripellino P, Fleetwood T, Cantello R, Comi C. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: from molecular bases to practical considerations. <i>Autoimmune Dis.</i> 2014;2014:201657.
4.3.39		Rojko JL, Evans MG, Price SA, Han B, Wayne G, DeWitte M, et al. Formation, clearance, deposition, pathogenicity, and identification of biopharmaceutical-related immune complexes: review and case studies. <i>Toxicol Pathol.</i> 2014;42(4):725-64.
4.3.40		Roopenian DC, Akilesh S. FcRn: the neonatal Fc receptor comes of age. <i>Nat Rev Immunol.</i> 2007;7(9):715-25.
4.3.41		Ryman JT, Meibohm B. Pharmacokinetics of monoclonal antibodies. <i>CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.</i> 2017;6(9):576-88.
4.3.42		Sand KM, Bern M, Nilsen J, Noordzij HT, Sandlie I, Andersen JT. Unraveling the interaction between FcRn and albumin: Opportunities for design of albumin-based therapeutics. <i>Front Immunol.</i> 2015;5:682.
4.3.43		Sasseville VG, Mansfield KG. Overview of known non-human primate pathogens with potential to affect colonies used for toxicity testing. <i>J Immunotoxicol.</i> 2010;7(2):79-92.
4.3.44		Shah VP, Midha KK, Dighe S, McGilveray IJ, Skelly JP, Yacobi A, et al. Analytical methods validation: bioavailability, bioequivalence and pharmacokinetic studies. Conference report. <i>Eur J Drug Metab Pharmacokinet.</i> 1991;16(4):249-55.
4.3.45		Shah VP, Midha KK, Findlay JW, Hill HM, Hulse JD, McGilveray IJ, et al. Bioanalytical method validation - a revisit with a decade of progress. <i>Pharm Res.</i> 2000;17(12):1551-7.
4.3.46		Suckow MA, Brammer DW, Rush HG, Chrisp CE. Biology and diseases of rabbits. <i>Laboratory Animal Medicine.</i> 2002;329-64.
4.3.47		Thielens NM, Tedesco F, Bohlson SS, Gaboriaud C, Tenner AJ. C1q: A fresh look upon an old molecule. <i>Mol Immunol.</i> 2017;89:73-83.
4.3.48		Thomas VA, Balthasar JP. Understanding inter-individual variability in monoclonal antibody disposition. <i>Antibodies (Basel).</i> 2019;8(4):56.

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.3 参考文献

添付資料番号	報告書番号	著者・タイトル・掲載誌
4.3.49		Thoolen B, Maronpot RR, Harada T, Nyska A, Rousseaux C, Nolte T, et al. Proliferative and nonproliferative lesions of the rat and mouse hepatobiliary system. Toxicol Pathol. 2010;38(7 Suppl):5S-81S.
4.3.50		Toyka KV, Drachman DB, Griffin DE, Pestronk A, Winkelstein JA, Fishbeck KH, et al. Myasthenia gravis. Study of humoral immune mechanisms by passive transfer to mice. N Engl J Med. 1977;296(3):125-31.
4.3.51		Ulrichs P, Guglietta A, Dreier T, van Bragt T, Hanssens V, Hofman E, et al. Neonatal Fc receptor antagonist efgartigimod safely and sustainably reduces IgGs in humans. J Clin Invest. 2018;128(10):4372-86.
4.3.52		Vaccaro C, Bawdon R, Wanjie S, Ober RJ, Ward ES. Divergent activities of an engineered antibody in murine and human systems have implications for therapeutic antibodies. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006;103(49):18709-14.
4.3.53		Vaccaro C, Zhou J, Ober RJ, Ward ES. Engineering the Fc region of immunoglobulin G to modulate in vivo antibody levels. Nat Biotechnol. 2005;23(10):1283-8.
4.3.54		van Erp EA, Luytjes W, Ferwerda G, van Kasteren PB. Fc-mediated antibody effector functions during respiratory syncytial virus infection and disease. Front Immunol. 2019;10:548.
4.3.55		Verschuuren JJ, Huijbers MG, Plomp JJ, Niks EH, Molenaar PC, Martinez-Martinez P, et al. Pathophysiology of myasthenia gravis with antibodies to the acetylcholine receptor, muscle-specific kinase and low-density lipoprotein receptor-related protein 4. Autoimmun Rev. 2013;12(9):918-23.
4.3.56		Waldmann TA, Terry WD. Familial hypercatabolic hypoproteinemia. A disorder of endogenous catabolism of albumin and immunoglobulin. J Clin Invest. 1990;86(6):2093-8.
4.3.57		Wang W, Wang EQ, Balthasar JP. Monoclonal antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. Clin Pharmacol Ther. 2008;84(5):548-58.
4.3.58		Wani MA, Haynes LD, Kim J, Bronson CL, Chaudhury C, Mohanty S, et al. Familial hypercatabolic hypoproteinemia caused by deficiency of the neonatal Fc receptor, FcRn, due to a mutant beta2-microglobulin gene. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006;103(13):5084-9.
4.3.59		Ward ES, Ober RJ. Targeting FcRn to generate antibody-based therapeutics. Trends Pharmacol Sci. 2018;39(10):892-904.
4.3.60		Ward ES, Zhou J, Ghetie V, Ober RJ. Evidence to support the cellular mechanism involved in serum IgG homeostasis in humans. Int Immunol. 2003;15(2):187-95.
4.3.61		Yeh JH, Chen WH, Chiu HC, Bai CH. MuSK antibody clearance during serial sessions of plasmapheresis for myasthenia gravis. J Neurol Sci. 2007;263(1-2):191-3.
4.3.62		Yokochi T, Inoue Y, Miyadai T, Kimura Y, Ito H, Kato N. A possible correlation between histological changes in regional subcutaneous tissue induced by bacterial lipopolysaccharides and their adjuvant activities. Microbiol Immunol. 1989;33(9):747-60.

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.2 臨床試験一覧表

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子デー タの提出有無
		臨床試験一覧表		—	—	—	—	—	—

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

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	報告書番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子デー タの提出有無
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	報告書番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子デー タの提出有無
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	報告書番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子デー タの提出有無
該当資料なし									

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 試験報告書及び関連情報

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	報告書番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子デー タの提出有無
5.3.1.4-1	CP155054	Transfer, Completion of Development and Validation of an ELISA Method for the Determination of ARGX-113 in Human Serum	■■■■	20■■■ ～ 20■■■	■■■	海外	社内資料	参考	—
5.3.1.4-2	CP185065	METHOD FULL RE-VALIDATION FOR THE DETERMINATION OF ARGX-113 IN HUMAN SERUM (WITH REFERENCE STANDARD FROM NEW CELL LINE)	■■■■	20■■■ ～ 20■■■	■■■	海外	社内資料	参考	—
5.3.1.4-3	CP155240	IMPLEMENTATION, OPTIMISATION AND VALIDATION OF AN ELISA METHOD FOR THE DETERMINATION OF ARGX-113 IN HUMAN URINE	■■■■	20■■■ ～ 20■■■	■■■	海外	社内資料	参考	—
5.3.1.4-4	CP155244	FEASIBILITY AND VALIDATION OF AN IMMUNOASSAY FOR THE DETERMINATION OF TOTAL IgG IN HUMAN SERUM	■■■■	20■■■ ～ 20■■■	■■■	海外	社内資料	参考	—
5.3.1.4-5	CP185073	FEASIBILITY AND VALIDATION OF AN IMMUNOASSAY FOR THE DETERMINATION OF TOTAL IgG IN HUMAN SERUM	■■■■	20■■■ ～ 20■■■	■■■	海外	社内資料	参考	—
5.3.1.4-6	CP155243	FEASIBILITY AND VALIDATION OF A MULTIPLEX IMMUNOASSAY FOR THE DETERMINATION OF IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA AND IgM IN HUMAN SERUM	■■■■	20■■■ ～ 20■■■	■■■	海外	社内資料	参考	—

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 試験報告書及び関連情報

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子デー タの提出有無
5.3.1.4-7	CP190133	LONG TERM STABILITY ASSESSMENT OF IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA AND IgM IN HUMAN SERUM USING SAMPLES COLLECTED DURING THE CLINICAL STUDY NO. ARGX-113-1501	■■■■	20■■■ ～ 20■■■	■■■■	海外	社内資料	参考	—
5.3.1.4-8	CP155245	FEASIBILITY AND VALIDATION OF AN IMMUNOASSAY FOR THE DETERMINATION OF IgD IN HUMAN SERUM	■■■■	20■■■ ～ 20■■■	■■■■	海外	社内資料	参考	—
5.3.1.4-9	CP175027	PARALLELISM AND ARGX-113 DRUG INTERFERENCE ASSESSMENTS FOR THE DETERMINATION OF IgE IN HUMAN SERUM FROM HEALTHY VOLUNTEERS AND DISEASED PATIENTS BY ECLIA ON THE COBAS® 6000 PLATFORM AND STABILITY OF IgE IN HUMAN SERUM TO STORAGE AT -75°C±10°C FOR APPROXIMATELY 18 MONTHS	■■■■	20■■■ ～ 20■■■	■■■■	海外	社内資料	参考	—
5.3.1.4-10	CP155456	IMPLEMENTATION AND VALIDATION OF A METHOD FOR THE DETERMINATION OF ANTI-ACETYLCHOLINE RECEPTOR (ANTI-ACHR) ANTIBODIES IN HUMAN SERUM BY RIA	■■■■	20■■■ ～ 20■■■	■■■■ (France)	海外	社内資料	参考	—

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 試験報告書及び関連情報

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子デー タの提出有無
5.3.1.4-11	CP165306	IMPLEMENTATION AND PARTIAL VALIDATION OF A METHOD FOR THE DETERMINATION OF ANTI- ACETYLCHOLINE RECEPTOR (ANTI- ACHR) BLOCKING ANTIBODIES IN HUMAN SERUM BY RIA	■■■■■	20■■■■ ～ 20■■■■	■■■■■ (France)	海外	社内資料	参考	—
5.3.1.4-12	CP185285	METHOD IMPLEMENTATION AND PARTIAL VALIDATION FOR THE DETERMINATION OF ANTI-MuSK ANTIBODIES IN HUMAN SERUM	■■■■■	20■■■■ ～ 20■■■■	■■■■■	海外	社内資料	参考	—
5.3.1.4-13	CP155242	VALIDATION OF AN IMMUNOGENICITY METHOD FOR THE DETECTION OF ANTI-ARGX-113 ANTIBODIES IN HUMAN SERUM BY ELISA	■■■■■	20■■■■ ～ 20■■■■	■■■■■ (France)	海外	社内資料	参考	—
5.3.1.4-14	CP165082	DEVELOPMENT AND PRELIMINARY ASSESSMENT OF AN IMMUNOGENICITY METHOD WITH IMPROVED DRUG TOLERANCE FOR THE DETECTION OF ANTI-ARGX-113 ANTIBODIES IN HUMAN SERUM BY ELISA	■■■■■	20■■■■ ～ 20■■■■	■■■■■ (France)	海外	社内資料	参考	—
5.3.1.4-15	CP165083	VALIDATION OF AN IMMUNOGENICITY METHOD WITH IMPROVED DRUG TOLERANCE FOR THE DETECTION OF ANTI-ARGX-113 ANTIBODIES IN HUMAN SERUM BY ELISA	■■■■■	20■■■■ ～ 20■■■■	■■■■■	海外	社内資料	参考	—

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 試験報告書及び関連情報

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子デー タの提出有無
5.3.1.4-16	CP185295	COMPLEMENT OF VALIDATION OF AN IMMUNOGENICITY METHOD WITH IMPROVED DRUG TOLERANCE FOR THE DETECTION OF ANTI-ARGX-113 ANTIBODIES IN HUMAN SERUM BY ELISA TO FULLY COMPLY WITH FDA GUIDANCE 2016	■■■■	20■■■■ ～ 20■■■■	■■■■	海外	社内資料	参考	—
5.3.1.4-17	CP185186	VALIDATION OF A METHOD FOR THE DETECTION OF NEUTRALISING ANTI-ARGX-113 ANTIBODIES IN HUMAN SERUM	■■■■	20■■■■ ～ 20■■■■	■■■■	海外	社内資料	参考	—
5.3.1.4-18	CP165307	DETERMINATION OF ARGX-113 IN HUMAN SERUM SAMPLES AND DETERMINATION OF HUMAN ANTI-DRUG ANTIBODIES IN HUMAN SERUM SAMPLES COLLECTED FROM STUDY NO. ARGX-113-1602	■■■■	20■■■■ ～ 20■■■■	■■■■	海外	社内資料	参考	—
5.3.1.4-19	CP165308	DETERMINATION OF IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgM, TOTAL IgG, IgD, IgE, ANTI-AChR ANTIBODIES AND ANTI-AChR BLOCKING ANTIBODIES IN HUMAN SERUM SAMPLES COLLECTED FROM STUDY NO. ARGX-113-1602	■■■■	20■■■■ ～ 20■■■■	■■■■	海外	社内資料	参考	—
5.3.1.4-20	CP175324	DETERMINATION OF ARGX-113 CONCENTRATIONS AND DETERMINATION OF ANTI-ARGX-113 ANTIBODIES IN HUMAN SERUM SAMPLES COLLECTED FROM STUDY NO. ARGX-113-1702	■■■■	20■■■■ ～ 20■■■■	■■■■	海外	社内資料	参考	—

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 試験報告書及び関連情報

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子デー タの提出有無
5.3.1.4-21	CP175332	DETERMINATION OF IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgM AND TOTAL IgG IN HUMAN SERUM SAMPLES COLLECTED FROM STUDY NO. ARGX-113-1702	■■■■■	20■■■■ ～ 20■■■■	■■■■■	海外	社内資料	参考	—
5.3.1.4-22	CP185211	DETERMINATION OF ARGX-113 AND DETECTION OF ANTI-ARGX-113 ANTIBODIES AND OF NEUTRALISING ANTI-ARGX-113 ANTIBODIES IN HUMAN SERUM SAMPLES COLLECTED FROM STUDY NO. ARGX-113-1704	■■■■■	20■■■■ ～ 20■■■■	■■■■■	海外	社内資料	参考	—
5.3.1.4-23	CP185288	DETERMINATION OF TOTAL IgG, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, ANTI-AChR ANTIBODIES AND ANTI-MuSK ANTIBODIES IN HUMAN SERUM SAMPLES COLLECTED FROM STUDY NO. ARGX-113-1704	■■■■■	20■■■■ ～ 20■■■■	■■■■■	海外	社内資料	参考	—
5.3.1.4-24	CP155247	DETERMINATION OF ARGX-113 IN HUMAN SERUM AND IN HUMAN URINE SAMPLES AND DETERMINATION OF HUMAN ANTI-DRUG ANTIBODIES IN HUMAN SERUM SAMPLES COLLECTED FROM STUDY NO. ARGX-113-1501 (PART 1, SAD)	■■■■■	20■■■■ ～ 20■■■■	■■■■■ (France)	海外	社内資料	参考	—

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 試験報告書及び関連情報

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子デー タの提出有無
5.3.1.4-25	CP155248	DETERMINATION OF ARGX-113 IN HUMAN SERUM SAMPLES AND DETERMINATION OF HUMAN ANTI-DRUG ANTIBODIES IN HUMAN SERUM SAMPLES COLLECTED FROM STUDY NO. ARGX-113-1501 (PART 2, MAD)	■■■■■	20■■■■ ～ 20■■■■	■■■■■ (France)	海外	社内資料	参考	—
5.3.1.4-26	CP155360	DETERMINATION OF IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgM, TOTAL IgG, IgD AND IgE IN HUMAN SERUM SAMPLES COLLECTED FROM STUDY NO. ARGX-113-1501 (PART 1, SAD)	■■■■■	20■■■■ ～ 20■■■■	■■■■■ (France)	海外	社内資料	参考	—
5.3.1.4-27	CP155361	DETERMINATION OF IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgM, TOTAL IgG, IgD AND IgE IN HUMAN SERUM SAMPLES COLLECTED FROM STUDY NO. ARGX-113-1501 (PART 2, MAD)	■■■■■	20■■■■ ～ 20■■■■	■■■■■ (France)	海外	社内資料	参考	—
5.3.1.4-28	CP165213	DETERMINATION OF ARGX-113 IN HUMAN SERUM SAMPLES AND DETERMINATION OF ANTI-ARGX-113 ANTIBODIES IN HUMAN SERUM SAMPLES COLLECTED FROM STUDY NO. ARGX-113-1603	■■■■■	20■■■■ ～ 20■■■■	■■■■■	海外	社内資料	参考	—
5.3.1.4-29	CP165380	DETERMINATION OF IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgM, TOTAL IgG, IgD AND IgE IN HUMAN SERUM SAMPLES COLLECTED FROM STUDY NO. ARGX-113-1603	■■■■■	20■■■■ ～ 20■■■■	■■■■■	海外	社内資料	参考	—

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 試験報告書及び関連情報

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	報告書番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子デー タの提出有無
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	報告書番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子デー タの提出有無
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	報告書番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子デー タの提出有無
該当資料なし									

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 試験報告書及び関連情報

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	報告書番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子デー タの提出有無
5.3.3.1-1	ARGX-113- 1501	A Phase I, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single and Multiple Ascending Intravenous Dose Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Immunogenicity of ARGX-113 in Healthy Males and Female Subjects of Non-Child Bearing Potential	argenx BV	2015/09/■ ～ 2016/10/■	+	海外	社内資料	評価資料	有
5.3.3.1-2	ARGX-113- 1702	A Randomized, Open-label, Parallel Group Study to Compare the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Safety and Tolerability of a Subcutaneous Formulation with an Intravenous Formulation of ARGX-113 in Healthy Male Subjects	argenx BV	2017/10/■ ～ 2018/9/■	+	海外	社内資料	参考資料	有

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	報告書番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子デー タの提出有無
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	報告書番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子デー タの提出有無
該当資料なし									

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 試験報告書及び関連情報

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	報告書番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子デー タの提出有無
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	報告書番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子デー タの提出有無
5.3.3.5-1	EFG-17 039	Development and application of a population PK/PD/disease model of ARGX-113 to support dose selection for phase III using data from a phase II study in myasthenia gravis patients		2017/11 ～2018/11	(Netherlands)	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.3.5-2	EFG-20 004	Population PK/PD analysis for efgartigimod Phase 3 studies in myasthenia gravis patients		2017/11 ～2018/11	(Netherlands)	海外	社内資料	参考資料	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	報告書番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子デー タの提出有無
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	報告書番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子デー タの提出有無
該当資料なし									

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 試験報告書及び関連情報

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	報告書番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子デー タの提出有無
5.3.5.1-1	ARGX-113- 1602	A Randomized, Double-blind, Placebo- Controlled Phase II Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of ARGX-113 in Patients with Myasthenia Gravis who have Generalized Muscle Weakness	argenx BV	2016/12/30 ～ 2017/10/20	ベルギー、 カナダ、イ タリア、オラ ンダ、ポー ランド、ス ペイン、ス ウェーデン 及び米国、 15施設	海外	社内資料	評価資料	あり
5.3.5.1-2	ARGX-113- 1704	A Randomized, Double-Blind, Placebo- Controlled, Multicenter Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of ARGX-113 in Patients With Myasthenia Gravis Having Generalized Muscle Weakness	argenx BV	2018/08 ～ 2020/04	ベルギー、 カナダ、 チェコ、デ ンマーク、 フランス、 ジョージ ア、ドイツ、 ハンガ リー、イタリ ア、日本、 オランダ、 ポーラン ド、ロシア、 セルビア及 び米国、56 施設	国際共同	社内資料	評価資料	あり

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 試験報告書及び関連情報

5.3.5.2 非対照試験報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子デー タの提出有無
5.3.5.2-1	ARGX-113- 1705	A Long-Term, Single-Arm, Open-Label, Multicenter, Phase 3 Follow-on Study of ARGX-113-1704 to Evaluate the Safety and Tolerability of ARGX-113 in Patients With Myasthenia Gravis Having Generalized Muscle Weakness Interim Clinical Study Report – Analysis 1	argenx BV	2019/03/01 ～ongoing (data cut- off: 2020/04/06)	ベルギー, カナダ, チェコ, デ ンマーク, ジョージ ア, ドイツ, ハンガ リー, イタリ ア, 日本, オランダ, ポーラン ド, ロシア, セルビア及 び米国, 38 施設	国際共同	社内資料	評価資料	なし
5.3.5.2-2	ARGX-113- 1705	A Long-Term, Single-Arm, Open-Label, Multicenter, Phase 3 Follow-on Study of ARGX-113-1704 to Evaluate the Safety and Tolerability of ARGX-113 in Patients With Myasthenia Gravis Having Generalized Muscle Weakness Interim Clinical Study Report – Analysis 2	argenx BV	2019/03/01 ～ongoing (data cut- off: 2020/10/08)	ベルギー, カナダ, チェコ, デ ンマーク, ジョージ ア, ドイツ, ハンガ リー, イタリ ア, 日本, オランダ, ポーラン ド, ロシア, セルビア及 び米国, 38 施設	国際共同	社内資料	評価資料	あり

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 試験報告書及び関連情報

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	報告書番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子デー タの提出有無
5.3.5.3-1	ARGX-113- 9001-ISS	Integrated summary of Safety	argenx BV	-	-	-	社内資料	-	あり
5.3.5.3-2	ARGX-113- 9002-ISE	Integrated summary of efficacy	argenx BV	-	-	-	社内資料	-	あり
5.3.5.3-3	ARGX-113- 9003-ISI	Integrated summary of immunogenicity	argenx BV	-	-	-	社内資料	-	あり

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子デー タの提出有無
5.3.5.4-1	ARGX-113- 1603	A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Phase II Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of ARGX-113 in Patients with Primary Immune Thrombocytopenia, followed by an Open-Label Treatment Period	argenx BV	2017/03 ～ 2019/05	ベルギー、 チェコ、フ ランス、ハン ガリー、 ポーランド、 スペイン、 ウクライナ 及び英国、 19施設	海外	社内資料	参考資料	なし

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子デー タの提出有無
該当資料なし									

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別	申請電子デー タの提出有無
該当資料なし									

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

添付資料番号	報告書番号	著者・タイトル・掲載誌
5.4.1	2.5	Akilesh S, Christianson GJ, Roopenian DC, Shaw AS. Neonatal FcR expression in bone marrow-derived cells functions to protect serum IgG from catabolism. J Immunol. 2007;179(7):4580-4588.
5.4.2	2.7.3	Barohn RJ, McIntire D, Herbelin L, Wolfe GI, Nations S, Bryan WW. Reliability testing of the quantitative myasthenia gravis score. Ann N Y Acad Sci. 1998;841:769-772.
5.4.3	2.2, 2.5, 2.7.2, 2.7.3	Behin A, Le Panse R. New pathways and therapeutic targets in autoimmune myasthenia gravis. J Neuromuscul Dis. 2018;5(3):265-277.
5.4.4	2.5	Benatar M, Howard JF Jr, Barohn R, Wolfe GI, Cutter G. Learning from the past: reflections on recently completed myasthenia gravis trials. Ann N Y Acad Sci. 2018;1412(1):5-13.
5.4.5	2.5	Boldingh MI, Dekker L, Maniaol AH, et al. An up-date on health-related quality of life in myasthenia gravis - results from population based cohorts. Health Qual Life Outcomes. 2015;13:115.
5.4.6	2.5, 2.7.3	Burns TM. The MG composite: an outcome measure for myasthenia gravis for use in clinical trials and everyday practice. Ann N Y Acad Sci. 2012;1274:99-106.
5.4.7	2.5	Burns TM, Sadjadi R, Utsugisawa K, et al. International clinimetric evaluation of the MG-QOL15, resulting in slight revision and subsequent validation of the MG-QOL15r. Muscle Nerve. 2016;54(6):1015-1022.
5.4.8	2.5	Cao Y, Jusko WJ. Survey of monoclonal antibody disposition in man utilizing a minimal physiologically-based pharmacokinetic model. J Pharmcokinet Pharmacodyn. 2014;41(6):571-580.
5.4.9	2.2, 2.5, 2.7.2, 2.7.3	Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in myasthenia gravis. BMC Neurol. 2010;10:46.
5.4.10	2.2, 2.5	Cole RN, Ghazanfari N, Ngo ST, Gervásio OL, Reddel SW, Phillips WD. Patient autoantibodies deplete postsynaptic muscle-specific kinase leading to disassembly of the ACh receptor scaffold and myasthenia gravis in mice. J Physiol. 2010;588(17):3217-3229.
5.4.11	2.5	Conti-Fine BM, Milani M, Kaminski HJ. Myasthenia gravis: past, present, and future. J Clin Invest. 2006;116(11):2843-2854.
5.4.12	2.2, 2.5	Drachman DB, Angus CW, Adams RN, Michelson JD, Hoffman GJ. Myasthenic antibodies cross-link acetylcholine receptors to accelerate degradation. N Engl J Med. 1978;298(20):1116-1122.
5.4.13	2.2, 2.5	Drachman DB, Adams RN, Josifek LF, Self SG. Functional activities of autoantibodies to acetylcholine receptors and the clinical severity of myasthenia gravis. N Engl J Med. 1982;307(13):769-775.
5.4.14	2.2, 2.5	Engel AG, Arahata K. The membrane attack complex of complement at the endplate in myasthenia gravis. Ann N Y Acad Sci. 1987;505:326-332.
5.4.15	2.5	Furst DE. Serum immunoglobulins and risk of infection: how low can you go? Semin Arthritis Rheum. 2009;39(1):18-29.
5.4.16	2.5	Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Plasma exchange for myasthenia gravis. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(4):CD002275.

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

添付資料番号	報告書番号	著者・タイトル・掲載誌
5.4.17	2.5	Ghetie V, Hubbard JG, Kim JK, Tsen MF, Lee Y, Ward ES. Abnormally short serum half-lives of IgG in beta 2-microglobulin-deficient mice. Eur J Immunol. 1996;26(3):690-696.
5.4.18	2.2, 2.5	Gilhus NE, Skeie GO, Romi F, Lazaridis K, Zisimopoulou P, Tzartos S. Myasthenia gravis—autoantibody characteristics and their implications for therapy. Nat Rev Neurol. 2016;12(5):259-268. [2016a]
5.4.19	2.2, 2.5	Gilhus NE. Myasthenia gravis. N Engl J Med. 2016;375(26):2570-2581. [2016b]
5.4.20	2.5	Gilhus NE. Eculizumab: a treatment option for myasthenia gravis? Lancet Neurol. 2017;16(12):947-948.
5.4.21	2.2, 2.5, 2.7.2, 2.7.3	Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, Palace J, Burns TM, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis. Nat Rev Dis Primers. 2019;5(1):30.
5.4.22	2.2, 2.5, 2.7.2, 2.7.3	Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. Muscle Nerve. 2008;37(2):141-149.
5.4.23	2.5	Hart IK, Sathasivam S, Sharshar T. Immunosuppressive agents for myasthenia gravis. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(4):CD005224.
5.4.24	2.2, 2.5, 2.7.2, 2.7.3	Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. Nat Med. 2001;7(3):365-368.
5.4.25	2.7.2, 2.7.3	Jacob S. Refractory myasthenia gravis – Patient burden and the need for new therapeutic targets. Eur Neurol Rev. 2018;13(1):18-20. [2018a]
5.4.26	2.2, 2.5	Jacob S. Myasthenia gravis—a review of current therapeutic options. Eur Neurol Rev. 2018;13(2):86-92. [2018b]
5.4.27	2.5	Jaretzki A 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. Neurology. 2000;55(1):16-23.
5.4.28	2.5	Jordan A, Freimer M. Recent advances in understanding and managing myasthenia gravis. F1000Res. 2018;7:F1000 Faculty Rev-1727.
5.4.29	2.5, 2.7.4	Kassardjian CD, Widdifield, J, Paterson JM, et al. Serious infections in patients with myasthenia gravis: population-based cohort study. Eur J Neurol. 2020;27(4):702-708.
5.4.30	2.5, 2.7.3	Katzberg HD, Barnett C, Merkies IS, Bril V. Minimal clinically important difference in myasthenia gravis: outcomes from a randomized trial. Muscle Nerve. 2014;49(5):661-665.
5.4.31	2.5	Keesey JC. Clinical evaluation and management of myasthenia gravis. Muscle Nerve. 2004;29(4):484-505.
5.4.32	2.5	Latvala S, Jacobsen B, Otteneider MB, Herrmann A, Kronenberg S. Distribution of FeRn across species and tissues. J Histochem Cytochem. 2017;65(6):321-333.

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

添付資料番号	報告書番号	著者・タイトル・掲載誌
5.4.33	2.2, 2.5	Lee I, Kaminski HJ, Xin H, Cutter G. Gender and quality of life in myasthenia gravis patients from the myasthenia gravis foundation of America registry. Muscle Nerve. 2018;58:90-98.
5.4.34	2.2, 2.5	Leite MI, Jacob S, Viegas S, et al. IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in “seronegative” myasthenia gravis. Brain. 2008;131(7):1940-1952.
5.4.35	2.5	Liu D, Ahmet A, Ward L, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. Allergy Asthma Clin Immunol. 2013;9(1):30.
5.4.36	2.5	Mantegazza R, Bonanno S, Camera G, Antozzi C. Current and emerging therapies for the treatment of myasthenia gravis. Neuropsychiatr Dis Treat. 2011;7:151-160.
5.4.37	2.2, 2.5	McConville J, Farrugia ME, Beeson D, et al. Detection and characterization of MuSK antibodies in seronegative myasthenia gravis. Ann Neurol. 2004;55(4):580-584.
5.4.38	2.5	Mehndiratta MM, Pandey S, Kuntzer T. Acetylcholinesterase inhibitor treatment for myasthenia gravis. Cochrane Database Syst Rev. 2014(10):CD006986.
5.4.39	2.5, 2.7.3	Muppidi S, Wolfe GI, Conaway M, et al. MG-ADL: still a relevant outcome measure. Muscle Nerve. 2011;44(5):727-731.
5.4.40	2.2, 2.5	Murai H, Masuda M, Utsugisawa K, et al. Clinical features and treatment status of adult myasthenia gravis in Japan. Clin Exp Neuroimmunol. 2014;5(1):84-91.
5.4.41	2.5	Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: 2020 update. Neurology. 2021;96(3):114-122.
5.4.42	2.5	Oh SJ, Morgan MB, Lu L, et al. Racial differences in myasthenia gravis in Alabama. Muscle Nerve. 2009;39(3):328-332.
5.4.43	2.5	Ovacik M, Lin K. Tutorial on monoclonal antibody pharmacokinetics and its considerations in early development. Clin Transl Sci. 2018;11(6):540-552.
5.4.44	2.5	Pascuzzi RM, Coslett HB, Johns TR. Long-term corticosteroid treatment of myasthenia gravis: report of 116 patients. Ann Neurol. 1984;15(3):291-298.
5.4.45	2.2, 2.5, 2.7.2, 2.7.3	Rødgaard A, Nielsen FC, Djurup R, Somnier F, Gammeltoft S. Acetylcholine receptor antibody in myasthenia gravis: predominance of IgG subclasses 1 and 3. Clin Exp Immunol. 1987;67(1):82-88.
5.4.46	2.5	Roopenian DC, Akilesh S. FcRn: the neonatal Fc receptor comes of age. Nat Rev Immunol. 2007;7(9):715-725.
5.4.47	2.5	Ryman JT, Meibohm B. Pharmacokinetics of monoclonal antibodies. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2017;6(9):576-588.
5.4.48	2.5	Sanders DB, Hart IK, Mantegazza R, Lipton RB. An international, phase III, randomized trial of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis. Neurology. 2008;71(6):400-406.

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

添付資料番号	報告書番号	著者・タイトル・掲載誌
5.4.49	2.5	Sanders DB, Wolfe G, Benatar M, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: executive summary. Neurology. 2016;87(4):419-425.
5.4.50	2.5, 2.7.4	Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, et al. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. Pain. 2003;106(1-2):81-89.
5.4.51	2.5	Schneider-Gold C, Hagenacker T, Melzer N, Ruck T. Understanding the burden of refractory myasthenia gravis. Ther Adv Neurol Disord. 2019;12:1-16.
5.4.52	2.5, 2.7.4	Schwartz BS, Stewart WF, Simon D, Lipton RB. Epidemiology of tension-type headache. JAMA. 1998;279(5):381-383.
5.4.53	2.2, 2.5, 2.7.2, 2.7.3	Shen C, Lu Y, Zhang B, et al. Antibodies against low-density lipoprotein receptor-related protein 4 induce myasthenia gravis. J Clin Invest. 2013;123(12):5190-5202.
5.4.54	2.5	Sieb JP. Myasthenia gravis: an update for the clinician. Clin Exp Immunol. 2014;175(3):408-418.
5.4.55	2.5	Silvestri NJ, Wolfe GI. Treatment-refractory myasthenia gravis. J Clin Neuromuscul Dis. 2014;15(4):167-178.
5.4.56	2.7.4	Simon GE, Rutter CM, Peterson D, et al. Does response on the PHQ-9 depression questionnaire predict subsequent suicide attempt or suicide death? Psychiatr Serv. 2013;64(12):1195-1202.
5.4.57	2.5	Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. Eur J Neurol. 2010;17(7):893-902.
5.4.58	2.5	Suh J, Goldstein JM, Nowak RJ. Clinical characteristics of refractory myasthenia gravis patients. Yale J Biol Med. 2013;86(2):255-260.
5.4.59	2.5, 2.7.2	Sun Q, Seo S, Zvada S, Liu C, Reynolds K. Does hepatic impairment affect the exposure of monoclonal antibodies? Clin Pharmacol Ther. 2020;107(5):1256-1262.
5.4.60	2.5	Sussman J, Farrugia ME, Maddison P, Hill M, Leite MI, Hilton-Jones D. The association of British neurologists' myasthenia gravis guidelines. Ann N Y Acad Sci. 2018;1412(1):166-169.
5.4.61	2.2, 2.5	Suzuki S, Murai H, Imai T, et al. Quality of life in purely ocular myasthenia in Japan. BMC Neurol. 2014;14:142.
5.4.62	2.5	Tindall RS, Phillips JT, Rollins JA, Wells L, Hall K. A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis. Ann N Y Acad Sci. 1993;681:539-551.
5.4.63	2.5, 2.7.2	Tojo A, Kinugasa S. Mechanisms of glomerular albumin filtration and tubular reabsorption. Int J Nephrol. 2012; 2012:481520.
5.4.64	2.5	Twork S, Wiesmeth S, Klewer J, Pöhlau D, Kugler J. Quality of life and life circumstances in German myasthenia gravis patients. Health Qual Life Outcomes. 2010;8:129.

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

添付資料番号	報告書番号	著者・タイトル・掲載誌
5.4.65	2.7.2, 2.7.3	Ulrichs P, Guglietta A, Dreier T, et al. Neonatal Fc receptor antagonist efgartigimod safely and sustainably reduces IgGs in humans. J Clin Invest. 2018;128(10):4372-4386.
5.4.66	2.7.2, 2.7.3	Vaccaro C, Zhou J, Ober RJ, Ward ES. Engineering the Fc region of immunoglobulin G to modulate in vivo antibody levels. Nat Biotechnol. 2005;23(10):1283-1288.
5.4.67	2.5	Ward ES, Zhou J, Ghetie V, Ober RJ. Evidence to support the cellular mechanism involved in serum IgG homeostasis in humans. Int Immunol. 2003;15(2):187-195.
5.4.68	2.2, 2.5	Wendell LC, Levine JM. Myasthenic crisis. Neurohospitalist. 2011;1(1):16-22.
5.4.69	2.5, 2.7.3	Wolfe GI, Herbelin L, Nations SP, Foster B, Bryan WW, Barohn RJ. Myasthenia gravis activities of daily living profile. Neurology. 1999;52(7):1487-1489.
5.4.70	2.7.1	Xu W, Jiang H, Titsch C, et al. Development and characterization of a pre-treatment procedure to eliminate human monoclonal antibody therapeutic drug and matrix interference in cell-based functional neutralizing antibody assays. J Immunol Methods. 2015;416:94-104.
5.4.71	2.5	Yoshikawa H, Kiuchi T, Saida T, Takamori M. Randomised, double-blind, placebo-controlled study of tacrolimus in myasthenia gravis [published correction appears in J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2011;82(10):1180]. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2011;82(9):970-977.
5.4.72	2.5	BeatMG: Phase II Trial of Rituximab in Myasthenia Gravis. NCT02110706. (internet) Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02110706?view=results . Updated March 6, 2020. Accessed September 25, 2020.
5.4.73	2.5, 2.7.3	World Health Organization. International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). 2001. (internet) Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42407/9241545429.pdf . Accessed March 17, 2021.
5.4.74	2.5	献血ヴェノグロブリン添付文書. 日本血液製剤機構. 2021年1月改訂(第38版). (internet) Available from: https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/580842_6343428A1050_2_24 . Accessed March 17, 2021.
5.4.75	2.5	ソリス添付文書. アレクシオンファーマ合同会社. 2020年12月改訂(第2版). (internet) Available from: https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/870056_6399424A1023_1_16 . Accessed March 17, 2021.
5.4.76	2.2, 2.5	難病情報センター. 重症筋無力症(指定難病11). 2020. (internet) Available from: https://www.nanbyou.or.jp/entry/120 . Accessed March 17, 2021.
5.4.77	2.2, 2.5	難病情報センター. 平成30年度末現在特定医療費(指定難病)受給者証所持者数, 年齢階級・対象疾患別衛生行政報告例. 2019. (internet) Available from: https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/upload_files/koufu20191.pdf . Accessed March 17, 2021.
5.4.78	2.5	日本神経学会. 「重症筋無力症診療ガイドライン」作成委員会編. 重症筋無力症診療ガイドライン2014. 南江堂. (internet) Available from: https://www.neurology-jp.org/guidelinem/mg.html . Accessed March 17, 2021.