

カブリビ注射用 10 mgに関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、サノフィ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

サノフィ株式会社

サノフィ株式会社

カプラシズマブ（遺伝子組換え）

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

Total number of pages: 8

目 次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	1
目 次	2
図 目 次.....	3
略号と用語の定義	4
1 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	5
2 開発の経緯.....	6
2.1 製剤開発の経緯.....	6
2.2 非臨床開発の経緯	6
2.3 臨床開発の経緯.....	6

図 目 次

図 1 カブラシズマブ（遺伝子組換え）に係る開発の経緯図	7
------------------------------------	---

略号と用語の定義

ICU:	intensive care unit／集中治療室
FVIII:	coagulation factor VIII／凝固第 VIII 因子
PE:	plasma exchange／血漿交換
TTP:	thrombotic thrombocytopenic purpura／血栓性血小板減少性紫斑病
vWF:	von Willebrand factor／von Willebrand 因子

1 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

カブラシズマブ（遺伝子組換え）（開発コード：ALX-0081）（以下、カブラシズマブ）は分子量約 28 kDa の二量体ナノボディである。ナノボディは、ラクダ科の動物で天然に産生される、重鎖のみからなる免疫グロブリンの重鎖可変ドメインから作製される、治療用タンパク質の一種である。ラクダ科の重鎖可変ドメインは、ヒト免疫グロブリン重鎖可変領域ドメインとの配列及び構造に関する相同性が高い。

カブラシズマブは、同一の 2 つのヒト化した免疫グロブリンの構成タンパク（PMP12A2hum1）が、3 個のアラニンから成るリンカーによって結合されている。カブラシズマブは von Willebrand 因子（vWF）の A1 ドメインに結合する。vWF は止血における重要なタンパク質であり、血管内皮損傷部位への血小板動員に不可欠であるとともに、凝固第 VIII 因子（FVIII）の担体として作用する。カブラシズマブは vWF と相互作用することにより vWF を介した血小板の接着及び凝集を抑制する。

カブラシズマブは、後天性血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）に伴う重大な罹患率及び死亡率の原因となる微小血栓の形成を迅速かつ直接的に阻害することで、後天性 TTP 患者に対する治療に用いるために開発された。

カブラシズマブは、後天性 TTP 患者を対象とした海外第 3 相試験において有効性及び安全性が確認され、米国及び欧州連合を含む 40 か国以上で後天性 TTP 患者の治療薬として承認されている。

今般、国内第 2/3 相試験において、日本人後天性 TTP 患者におけるカブラシズマブの有効性と安全性の評価が完了し、国内第 2/3 相試験と海外第 3 相試験の結果の類似性が確認されたことから、「後天性血栓性血小板減少性紫斑病」を予定される効能又は効果として承認申請することとした。

現在、後天性 TTP の主な治療は、血漿交換（PE）と免疫抑制薬（ステロイド薬、リツキシマブなど）である。それらの使用は、本疾患に関連する死亡率を大幅に減少させているが、医療ニーズはまだ満たされていない。具体的には、血小板の消費を阻止し、PE の日数及び PE 実施に伴う副作用を減少させるために、微小血栓の形成とその増加を直接阻害する速効性の治療法が必要である。また、後天性 TTP 関連の死亡率及び発生率をさらに低下させる必要もある。難治性 TTP は生存の予後不良と関連しているため、これを低減する治療が必要である。さらに、予後を改善するためには、基礎となる免疫疾患が改善するまでの疾患再発の予防は極めて重要である。

カブラシズマブは、微小血栓における血小板消費を抑制し、血小板数の正常化までの期間を短縮することが確認された。それによって、基礎免疫疾患の状態が改善するまで再発を防止した。

さらに、カブラシズマブにより TTP 関連死や TTP 再発を含む TTP 関連事象の発現が減少することが確認され、後天性 TTP に関連した重大な合併症の罹患率及び死亡率の減少も期待できる。

また、血小板数の正常化及び再発防止に対するカブラシズマブの効果により、PE の必要性を低減し、入院日数及び ICU 入室日数を減少し、患者の治療の負担軽減及び医療資源の大幅な節減に繋がることも期待できる。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 カブラシズマブ（遺伝子組換え）

臨床試験において、カブラシズマブを投与したときの良好な忍容性が認められた。カブラシズマブの作用機序に基づき、皮膚粘膜出血がよく見られたが、ほとんどは軽度であり、カブラシズマブの安全性プロファイルは、基礎疾患を反映したものであった。後天性 TTP 患者におけるカブラシズマブの臨床的に重要なベネフィットと比較して、カブラシズマブのリスクは許容可能であると考えられる。

カブラシズマブは後天性 TTP の特徴である微小血栓を予防し、後天性 TTP に対する新たな治療の選択肢として期待できる新規作用機序の薬剤である。

なお、カブラシズマブは本邦において「血栓性血小板減少性紫斑病」を予定される効能又は効果として希少疾病用医薬品に指定されており、米国及び欧州連合においては血栓性血小板減少性紫斑病の治療に対して希少疾病用医薬品の指定を受けている。

2 開発の経緯

カブラシズマブ（遺伝子組換え）に係る開発の経緯図を図 1 に示す。

2.1 製剤開発の経緯

本剤（販売名：カブリビ注射用 10mg）は、注射用凍結乾燥粉末製剤である。本製剤 1 バイアル中にカブラシズマブ 12.5 mg を含有し、プレフィルドシリンジに充填された注射用水で溶解して用いる。凍結乾燥粉末は添加剤として無水クエン酸（0.21 mg）、クエン酸ナトリウム二水和物（5.58 mg）、精製白糖（70 mg）、及びポリソルベート 80（0.11 mg）を含有する。調製時の損失（最大で 2.5 mg）を考慮し、カブラシズマブ 10 mg が投与できるよう、過量充填されている。

カブラシズマブ製剤は、日本人及び白人健康被験者を対象とした第 1 相試験を除く海外第 2 相試験までの臨床試験では -20°C で凍結保存された注射用液体製剤を使用した。日本人及び白人健康被験者を対象とした第 1 相試験、国内第 2/3 相試験及び海外第 3 相試験では注射用凍結乾燥粉末製剤を使用した。初期の臨床試験で使用した製剤（注射用液体製剤）及び後期臨床試験並びに製造販売用として開発された製剤（注射用凍結乾燥粉末製剤）間の生物学的同等性は海外第 1 相試験において検証されている。さらに、同等性／同質性が両製剤の同等性／同質性は、in vitro 及び in vitro の力価試験並びに標的結合試験においても検証された (Module [3.2.S.2.6] 及び [3.2.P.2.3])。

2.2 非臨床開発の経緯

Module 2.4 の[1 項]に示す。

2.3 臨床開発の経緯

Module 2.5 の[1.3 項]に示す。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
カブラシズマブ（遺伝子組換え）

図 1 - カブラシズマブ（遺伝子組換え）に係る開発の経緯図

資料 区分	試験項目	
第三部	物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法	
	安定性	原薬
		製剤
第四部	薬理試験	効力薬理
		副次的薬理
		安全性薬理
	ADME	動物
	毒性試験	単回投与毒性
		反復投与毒性
		生殖発生毒性
		局所刺激性

■■■■■：外国試験

数字は開始及び終了月を示す。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
カブラシズマブ（遺伝子組換え）

資料 区分	試験項目	2007 年 平成 19 年	2008 年 平成 20 年	2009 年 平成 21 年	2011 年 平成 23 年	2012 年 平成 24 年	2014 年 平成 26 年	2015 年 平成 27 年	2016 年 平成 28 年	2017 年 平成 29 年	2019 年 令和元年	2020 年 令和 2 年	2021 年 令和 3 年
第五部	第 2/3 試験										ALX0681-C202 [EFC16297] 10  5		
	第 1 相試験						ALX0681-C102 7 ■ ■ 9						
	第 1 相試験	ALX-0081-01/06 4 ■ ■ 8											
	第 1 相試験		ALX-0681-1.1/08 11 ■ ■ ■ ■ 5										
	第 1 相試験									ALX0681-C103 6 ■ ■ 10			
	第 2 相試験				ALX-0681-2.1/10 1  3								
	第 3 相試験								ALX0681-C301 11 ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ 8				
	第 3 相試験									ALX0681-C302 [LTS16371] 10  10			
	第 1 相試験		ALX-0081-1.2/08 5 ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ 11										
	第 2 相試験			ALX-0081-2.1/09 9 ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ 3									

 : 国内試験
 : 外国試験
数字は開始及び終了月を示す。

サノフィ株式会社

カプラシズマブ（遺伝子組換え）

1.6 外国における使用状況等に関する資料

Total number of pages: 6

目 次

1.6 外国における使用状況等に関する資料..... 1

目 次..... 2

表 目 次..... 3

1 外国での承認(許可)及び使用状況..... 4

表 目 次

表 1 主要な国における承認状況（2021年12月調査）	5
------------------------------------	---

1 外国での承認(許可)及び使用状況

カブラシズマブは、米国において 2019 年 2 月 6 日に、EU では 2018 年 8 月 31 日に承認されている。
また、英国、独国、仏国、カナダ、豪州を含む 40 以上の国で承認されている。

主要な国における申請・承認状況を表 1 に示す。

表 1 主要な国における承認状況（2021 年 12 月調査）

	米国	EU (中央審査方式)
販売名	CABLIVI	Cablivi
承認年月日	2019 年 2 月 6 日	2018 年 8 月 31 日
剤型・含量	注射用：単回投与用バイアル 1 本に 11 mg が凍結乾燥粉末として充填されている。	10 mg 粉末および注射液調製用溶解液
効能・効果	CABLIVI は、von Willebrand 因子（vWF）指向性の抗体フラグメントであり、血漿交換および免疫抑制療法との併用により、後天性血栓性血小板減少性紫斑病（後天性 TTP）成人患者の治療に用いられる。	Cablivi は、後天性血栓性血小板減少性紫斑病（後天性 TTP）エピソードを経験した成人および 12 歳以上で体重 40 kg 以上の青年の治療に、血漿交換および免疫抑制療法との併用により用いられる。
用法・用量	CABLIVI は、血漿交換療法開始時に投与すること。CABLIVI の推奨用量を下記に示す： ・ 投与初日：血漿交換の15分以上前に 11 mg を静脈内ボラス注射し、その後、同日の血漿交換終了後に 11 mg を皮下注射する。 ・ 血漿交換連日実施期間中の初回投与以降の投与：血漿交換終了後に 11 mg を 1 日 1 回、毎日皮下注射する。 ・ 血漿交換連日実施期間後の投与：最後の血漿交換後 30 日間にわたり 11 mg を 1 日 1 回、毎日皮下注射する。 ・ 上記の初回投与コース後に、ADAMTS13 活性レベルの抑制など、基礎疾患がなお活動性であることを示す徴候が認められる場合には、本剤の投与を最長 28 日間延長できる。 ・ CABLIVI 投与中に、後天性 TTP が 2 回以上再発した患者では CABLIVI の投与を中止する。 初回投与は、医療従事者が静脈内ボラス注射として行うこと。その後は、腹部に皮下投与する。	<u>初回投与量</u> 血漿交換前に 10 mg の caplacizumab を静脈内注射する。 <u>初回投与以降の用量</u> 血漿交換連日実施期間中は、毎日、血漿交換終了後に 10 mg の caplacizumab を皮下投与する。その後は、血漿交換連日実施期間後 30 日間にわたって、10 mg の caplacizumab を皮下注射する。 上記の投与期間終了後に、免疫疾患がなお活動性であることを示すエビデンスが得られた場合には、基礎免疫疾患の活動性を示す徴候が消失する（たとえば、ADAMTS13 活性レベルの持続的正常化）まで免疫抑制療法のレジメンを最適化し、かつ、10 mg の caplacizumab を毎日皮下投与し続けることを推奨する。 <u>投与を忘れた場合の対応</u> Cablivi の投与を忘れた場合、12 時間以内であればその投与を行うことができる。本来投与すべきであった時点から 12 時間以上経過した場合には、その投与は行わないこととし、通常の投与スケジュールに従って次の投与を行うこと。

1.6 外国における使用状況等に関する資料
カブラシズマブ（遺伝子組換え）

2021 年 12 月時点で最新の米国及び EU の添付文書の原文及び和訳、並びに企業中核データシートの原文を以下に添付する。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use CABLIVI® safely and effectively. See full prescribing information for CABLIVI.

CABLIVI (caplacizumab-yhdp) for injection, for intravenous or subcutaneous use

Initial U.S. Approval: 2019

INDICATIONS AND USAGE

CABLIVI is a von Willebrand factor (vWF)-directed antibody fragment indicated for the treatment of adult patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura (aTTP), in combination with plasma exchange and immunosuppressive therapy. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- CABLIVI should be administered upon the initiation of plasma exchange therapy. The recommended dose of CABLIVI is as follows: (2.1)
 - First day of treatment: 11 mg bolus intravenous injection at least 15 minutes prior to plasma exchange followed by an 11 mg subcutaneous injection after completion of plasma exchange on day 1.
 - Subsequent treatment during daily plasma exchange: 11 mg subcutaneous injection once daily following plasma exchange.
 - Treatment after the plasma exchange period: 11 mg subcutaneous injection once daily for 30 days beyond the last plasma exchange.
 - If after initial treatment course, sign(s) of persistent underlying disease such as suppressed ADAMTS13 activity levels remain present, treatment may be extended for a maximum of 28 days.
 - Discontinue CABLIVI if the patient experiences more than 2 recurrences of aTTP, while on CABLIVI.

- The first dose should be administered by a healthcare provider as a bolus intravenous injection. Administer subsequent doses subcutaneously in the abdomen. (2.3)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

For injection: 11 mg as a lyophilized powder in a single-dose vial. (3)

CONTRAINDICATIONS

Previous severe hypersensitivity reaction to caplacizumab-yhdp or any of the excipients. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

Bleeding: Severe bleeding can occur; risk is increased in patients with underlying coagulopathies. If clinically significant bleeding occurs, interrupt treatment. Withhold CABLIVI 7 days prior to elective surgery, dental procedures, or other invasive interventions. (5.1)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions (incidence >15%) are epistaxis, headache, and gingival bleeding. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Ablynx US at 1-800-745-4447 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

Concomitant use of anticoagulants with CABLIVI may increase the risk of bleeding. Monitor closely for bleeding with concomitant use. (7)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.

Revised: 10/2021

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Recommended Dose and Schedules
- 2.2 Discontinuation for Surgery and Other Interventions
- 2.3 Reconstitution and Administration Instructions

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Bleeding

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Immunogenicity
- 6.3 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.4 Pediatric Use

- 8.5 Geriatric Use

- 8.6 Hepatic Impairment

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

- 16.1 How Supplied
- 16.2 Storage

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

CABLIVI is indicated for the treatment of adult patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura (aTTP), in combination with plasma exchange and immunosuppressive therapy.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dose and Schedules

CABLIVI should be administered upon initiation of plasma exchange therapy. The recommended dose of CABLIVI is as follows:

- First day of treatment: 11 mg bolus intravenous injection at least 15 minutes prior to plasma exchange followed by an 11 mg subcutaneous injection after completion of plasma exchange on day 1.
- Subsequent days of treatment during daily plasma exchange: 11 mg subcutaneous injection once daily following plasma exchange.
- Treatment after plasma exchange period: 11 mg subcutaneous injection once daily continuing for 30 days following the last daily plasma exchange. If after initial treatment course, sign(s) of persistent underlying disease such as suppressed ADAMTS13 activity levels remain present, treatment may be extended for a maximum of 28 days.

Discontinue CABLIVI if the patient experiences more than 2 recurrences of aTTP, while on CABLIVI.

Missed Dose

If a dose of CABLIVI is missed during the plasma exchange period, it should be given as soon as possible. If a dose of CABLIVI is missed after the plasma exchange period, it can be administered within 12 hours of the scheduled time of administration. Beyond 12 hours, the missed dose should be skipped and the next daily dose administered according to the usual dosing schedule.

2.2 Discontinuation for Surgery and Other Interventions

Withhold CABLIVI treatment 7 days prior to elective surgery, dental procedures, or other invasive interventions [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

2.3 Reconstitution and Administration Instructions

The first dose of CABLIVI should be administered by a healthcare provider as a bolus intravenous injection. Administer subsequent doses subcutaneously in the abdomen. Avoid injections around the navel. Do not administer consecutive injections in the same abdominal quadrant.

Patients or caregivers may inject CABLIVI subcutaneously after proper training on the preparation and administration of CABLIVI, including aseptic technique [see *Instructions for*

Use/.

- Ensure the CABLIVI vial and diluent syringe are at room temperature.
- Reconstitute CABLIVI before administration using the provided syringe containing 1 mL Sterile Water for Injection, USP, to yield an 11 mg/mL single-dose solution.
- Using aseptic technique throughout the preparation of the solution, attach the vial adapter to the vial containing CABLIVI.
- Remove the plastic cap from the syringe and attach it to the vial adapter by twisting it clockwise until it cannot twist any further.
- Slowly push the syringe plunger down until the syringe is empty. Do not remove the syringe from the vial adapter.
- Gently swirl the vial until the cake or powder is completely dissolved. Do not shake.
- Visually inspect that the reconstituted solution is clear and colorless.
- Withdraw all of the clear, colorless reconstituted solution from the vial into the syringe. Label the CABLIVI syringe.
- Administer the full amount of reconstituted solution.
- For the initial intravenous injection, if using an intravenous line, the glass syringe should be connected to a standard Luer lock (and not a needleless connector) and flushed with either 0.9% Sodium Chloride Injection, USP, or 5% Dextrose Injection, USP.
- Use the CABLIVI solution immediately. If not, use CABLIVI within 4 hours after reconstitution when stored in the refrigerator at 2°C to 8°C (36°F to 46°F).

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

For injection: 11 mg as a white lyophilized powder in a single-dose vial.

4 CONTRAINDICATIONS

CABLIVI is contraindicated in patients with a previous severe hypersensitivity reaction to caplacizumab-yhdp or to any of the excipients. Hypersensitivity reactions have included urticaria [*see Adverse Reactions (6.1)*].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Bleeding

CABLIVI increases the risk of bleeding [*see Adverse Reactions (6.1)*]. Cases of major bleeding, including life-threatening and fatal bleeding, have been reported in patients receiving caplacizumab, mainly in those using concomitant antiplatelet agents or anticoagulants. Caplacizumab should be used with caution in patients with underlying conditions that may predispose them to a higher risk of bleeding.

In clinical studies, severe bleeding adverse reactions of epistaxis, gingival bleeding, upper gastrointestinal hemorrhage, and metrorrhagia were each reported in 1% of subjects. Overall, bleeding events occurred in approximately 58% of patients on CABLIVI versus 43% of patients

on placebo.

The risk of bleeding is increased in patients with underlying coagulopathies (e.g. hemophilia, other coagulation factor deficiencies). It is also increased with concomitant use of CABLIVI with drugs affecting hemostasis and coagulation [see *Drug Interactions (7) and Clinical Pharmacology (12.3)*].

Interrupt use of CABLIVI if clinically significant bleeding occurs. If needed, von Willebrand factor concentrate may be administered to rapidly correct hemostasis. If CABLIVI is restarted, monitor closely for signs of bleeding.

Withhold CABLIVI for 7 days prior to elective surgery, dental procedures or other invasive interventions. If emergency surgery is needed, the use of von Willebrand factor concentrate may be considered to correct hemostasis. After the risk of surgical bleeding has resolved, and CABLIVI is resumed, monitor closely for signs of bleeding.

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are also discussed in other sections of the labeling:

- Bleeding [see *Warnings and Precautions (5.1)*]

6.1 Clinical Trials Experience

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

The safety of CABLIVI was evaluated in two placebo-controlled clinical studies (HERCULES, in which 71 patients received CABLIVI; and TITAN, in which 35 patients received CABLIVI). The data described below and in the Warnings and Precautions reflect exposure to CABLIVI during the blinded periods of both studies, which include 106 patients with aTTP who received at least one dose, age 18 to 79 years, of whom 69% were female and 73% were White. The median treatment duration with CABLIVI was 35 days (range 1-77 days).

The most frequently reported adverse reactions (>15%) were epistaxis, headache and gingival bleeding. Seven patients (7%) in the CABLIVI group experienced an adverse reaction leading to study drug discontinuation. None of the adverse reactions leading to discontinuation were observed in more than 1% of patients.

Among 106 patients treated with CABLIVI during the TITAN and HERCULES studies, serious bleeding adverse reactions reported in $\geq 2\%$ patients included epistaxis (4%) and subarachnoid hemorrhage (2%).

Adverse reactions that occurred in $\geq 2\%$ of patients treated with CABLIVI and more frequently than in those treated with placebo across the pooled data from the two trials are summarized in Table 1. Urticaria was seen during plasma exchange.

Table 1: Adverse Reactions in $\geq 2\%$ of Patients Treated with CABLIVI and More Frequent than Placebo During the Blinded Periods of aTTP Studies (HERCULES and TITAN)

Adverse Reaction by Body System	CABLIVI (N=106) n (%)	Placebo (N=110) n (%)
Gastrointestinal disorders		
Gingival bleeding	17 (16)	3 (3)
Rectal hemorrhage	4 (4)	0 (0)
Abdominal wall hematoma	3 (3)	1 (1)
General disorders and administration site conditions		
Fatigue	16 (15)	10 (9)
Pyrexia	14 (13)	12 (11)
Injection site hemorrhage	6 (6)	1 (1)
Catheter site hemorrhage	6 (6)	5 (5)
Injection site pruritus	3 (3)	0 (0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Back pain	7 (7)	4 (4)
Myalgia	6 (6)	2 (2)
Nervous system disorders		
Headache	22 (21)	15 (14)
Paresthesia	13 (12)	11 (10)
Renal and urinary disorders		
Urinary tract infection	6 (6)	4 (4)
Hematuria	4 (4)	3 (3)
Reproductive system and breast disorders		
Vaginal hemorrhage	5 (5)	2 (2)
Menorrhagia	4 (4)	1 (1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Epistaxis	31 (29)	6 (6)
Dyspnea	10 (9)	5 (5)
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Urticaria	15 (14)	7 (6)

6.2 Immunogenicity

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

The prevalence of pre-existing antibodies binding to caplacizumab-yhdp observed during clinical studies and during evaluation of commercially available human samples varied between 4% and 63%. In aTTP patients, pre-existing antibodies can be produced by the patient or can originate

from donor plasma during plasma exchange. No clinically apparent impact of these pre-existing antibodies on clinical efficacy or safety was found. Treatment-emergent anti-drug antibodies (TE ADA) against caplacizumab-yhdp were detected in 3% of patients treated with CABLIVI in the HERCULES study. In the HERCULES study, TE ADA were further characterized as having neutralizing potential. There was no clinically apparent impact on clinical efficacy or safety [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

6.3 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during postapproval use of CABLIVI. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to caplacizumab-yhdp exposure.

General disorders and administration site conditions:

- injection site erythema

Blood and lymphatic system disorders:

- major bleeding including life-threatening and fatal events

7 DRUG INTERACTIONS

Concomitant Use of Anticoagulants

Concomitant use of CABLIVI with any anticoagulant may increase the risk of bleeding. Assess and monitor closely for bleeding with concomitant use [see *Warnings and Precautions (5.1)* and *Clinical Pharmacology (12.3)*].

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no available data on CABLIVI use in pregnant women to inform a drug-associated risk of major birth defects and miscarriage. However, there are potential risks of hemorrhage in the mother and fetus associated with use of CABLIVI (see *Clinical Considerations*). In animal reproduction studies, there was no evidence of adverse developmental outcomes with intramuscular administration of caplacizumab-yhdp during organogenesis in guinea pigs at exposures approximately 30 times the AUC in humans at the recommended subcutaneous injection dose of 11 mg (see *Data*).

All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. The background rate of major birth defects and miscarriage in the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background rate of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Clinical Considerations

Fetal/neonatal adverse reactions

CABLIVI may increase the risk of bleeding in the fetus and neonate. Monitor neonates for bleeding [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

Maternal adverse reactions

All patients receiving CABLIVI, including pregnant women, are at risk for bleeding. Pregnant women receiving CABLIVI should be carefully monitored for evidence of excessive bleeding [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

Data

Animal data

Two separate reproduction studies were conducted in pregnant guinea pigs with administration of caplacizumab-yhdp during the organogenesis period.

In an embryo-fetal development study, caplacizumab-yhdp was administered intramuscularly at doses up to 20 mg/kg/day from gestational day (GD) 6 to GD 41 in guinea pigs. No maternal toxicity or adverse developmental outcomes were observed.

In a toxicokinetic study assessing the exposure of caplacizumab-yhdp in the dams and fetuses, caplacizumab-yhdp was administered once daily to female guinea pigs at doses up to 40 mg/kg/day (corresponding to a drug exposure of approximately 30 times the AUC in humans at the recommended dose of 11 mg) by intramuscular injection from GD 6 to GD 41 or GD 61. Exposure to caplacizumab-yhdp was observed in the dams and fetuses, with no effects on embryo-fetal development.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of caplacizumab-yhdp in human milk, the effects on the breastfed child or the effects on milk production.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for CABLIVI and any potential adverse effects on the breastfed child from CABLIVI, or from the underlying maternal condition.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of CABLIVI in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

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

8.6 Hepatic Impairment

No formal studies with CABLIVI have been conducted in patients with severe acute or chronic hepatic impairment and no data regarding the use of CABLIVI in these populations are available. Due to a potential increased risk of bleeding, use of CABLIVI in patients with severe hepatic impairment requires close monitoring for bleeding [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

10 OVERDOSAGE

In case of overdose, based on the pharmacological action of CABLIVI, there is the potential for an increased risk of bleeding [see *Warnings and Precautions (5.1)*]. Close monitoring for signs

and symptoms of bleeding is recommended. If needed, the use of von Willebrand factor concentrate could be considered to correct hemostasis.

11 DESCRIPTION

Caplacizumab-yhdp is a von Willebrand factor (vWF)-directed antibody fragment that consists of two identical humanized building blocks, linked by a three-alanine linker. Caplacizumab-yhdp is produced in *Escherichia coli* by recombinant DNA technology and has an approximate molecular weight of 28 kDa.

CABLIVI (caplacizumab-yhdp) for injection is a sterile, white, preservative-free, lyophilized powder. Each single-dose vial delivers 11 mg caplacizumab-yhdp, anhydrous citric acid (0.18 mg), polysorbate 80 (0.10 mg), sucrose (62 mg), and trisodium citrate dihydrate (4.91 mg). After reconstitution with 1 mL of Sterile Water for Injection, USP, the final concentration is 11 mg/mL, at a pH of approximately 6.5.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Caplacizumab-yhdp targets the A1-domain of vWF, and inhibits the interaction between vWF and platelets, thereby reducing both vWF-mediated platelet adhesion and platelet consumption.

12.2 Pharmacodynamics

Ristocetin cofactor (RICO) activity was used to assess vWF activity. Subcutaneous doses of caplacizumab-yhdp at greater than or equal to the approved recommended dosage to healthy subjects and patients with aTTP decreased RICO activity levels to below 20% approximately 4 hours post-dose. RICO activity returned to baseline values within 7 days of drug discontinuation.

Caplacizumab-yhdp decreased vWF antigen and factor VIII:C levels. These reductions were transient and returned to baseline upon cessation of treatment.

12.3 Pharmacokinetics

Caplacizumab-yhdp pharmacokinetics depends on the expression of the target vWF and are not dose proportional. Higher levels of vWF antigen increase the fraction of drug-target complex retained in the circulation. Steady-state was reached following the first administration of CABLIVI in healthy subjects, with minimal accumulation. Following a single subcutaneous dose of 10 mg caplacizumab-yhdp to healthy subjects the mean (CV%) peak concentration ($C_{\max}$) was 528 (20%) ng/mL and AUC_{0-24} was 7951 (16%). Following subcutaneous dosing of 10 mg caplacizumab-yhdp daily for 14 days to healthy subjects, the mean (CV%) $C_{\max}$ was 348 (30%) ng/mL and $AUC_{0-\tau}$ was 6808 (26%) hr·ng/mL.

Absorption

The bioavailability of subcutaneous caplacizumab-yhdp is approximately 90%.

The maximum concentration was observed 6 to 7 hours after subcutaneous dosing of 10 mg caplacizumab-yhdp once daily in healthy subjects.

Distribution

Caplacizumab-yhdp central volume of distribution is 6.33 L in patients with aTTP.

Elimination

The half-life of caplacizumab-yhdp is concentration and target-level dependent.

Metabolism

The available data suggest target-bound caplacizumab-yhdp is metabolized within the liver. Because caplacizumab-yhdp is a monoclonal antibody fragment, it is expected to be catabolized by various proteolytic enzymes.

Excretion

The available nonclinical data suggest unbound caplacizumab-yhdp is cleared renally.

Antidrug Antibodies

No clinically significant differences in the pharmacokinetics of caplacizumab-yhdp were observed in patients with pre-existing or treatment-emergent anti-drug antibodies.

Specific Populations

No clinically significant differences in the pharmacokinetics of caplacizumab-yhdp were observed based on age (18 to 79 years), sex (66% females), race (White [83%] and Black [17%]), blood group (O [41%] and other groups [59%]), or renal impairment (mild [CrCl: 60 to 90 mL/min], moderate [CrCl: 30 to 60 mL/min] or severe [CrCl: 15 to 30 mL/min]). The effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics of caplacizumab-yhdp is unknown [see *Use in Specific Populations* (8.6)].

Drug Interaction Studies

No dedicated drug-drug interaction studies with caplacizumab-yhdp have been conducted.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

No studies have been performed to evaluate the potential of caplacizumab-yhdp for carcinogenicity or genotoxicity.

Animal reproduction studies assessing the effects of caplacizumab-yhdp on male and female fertility have not been conducted.

14 CLINICAL STUDIES

The efficacy of CABLIVI for the treatment of adult patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura (aTTP) in combination with plasma exchange and immunosuppressive therapy was established in a pivotal multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial (HERCULES) (NCT02553317).

A total of 145 patients were enrolled in the HERCULES study; the median age was 45 (range: 18 to 79) years, 69% were female, 73% were White. Patients were randomized to either CABLIVI (n=72) or placebo (n=73). Patients in both groups received plasma exchange and immunosuppressive therapy. Patients were stratified according the severity of neurological involvement (Glasgow Coma Scale score ≤ 12 or 13 to 15). Patients with sepsis, infection with *E. coli* 0157, atypical hemolytic uremic syndrome, disseminated intravascular coagulation or

congenital thrombotic thrombocytopenic purpura were not eligible for enrollment.

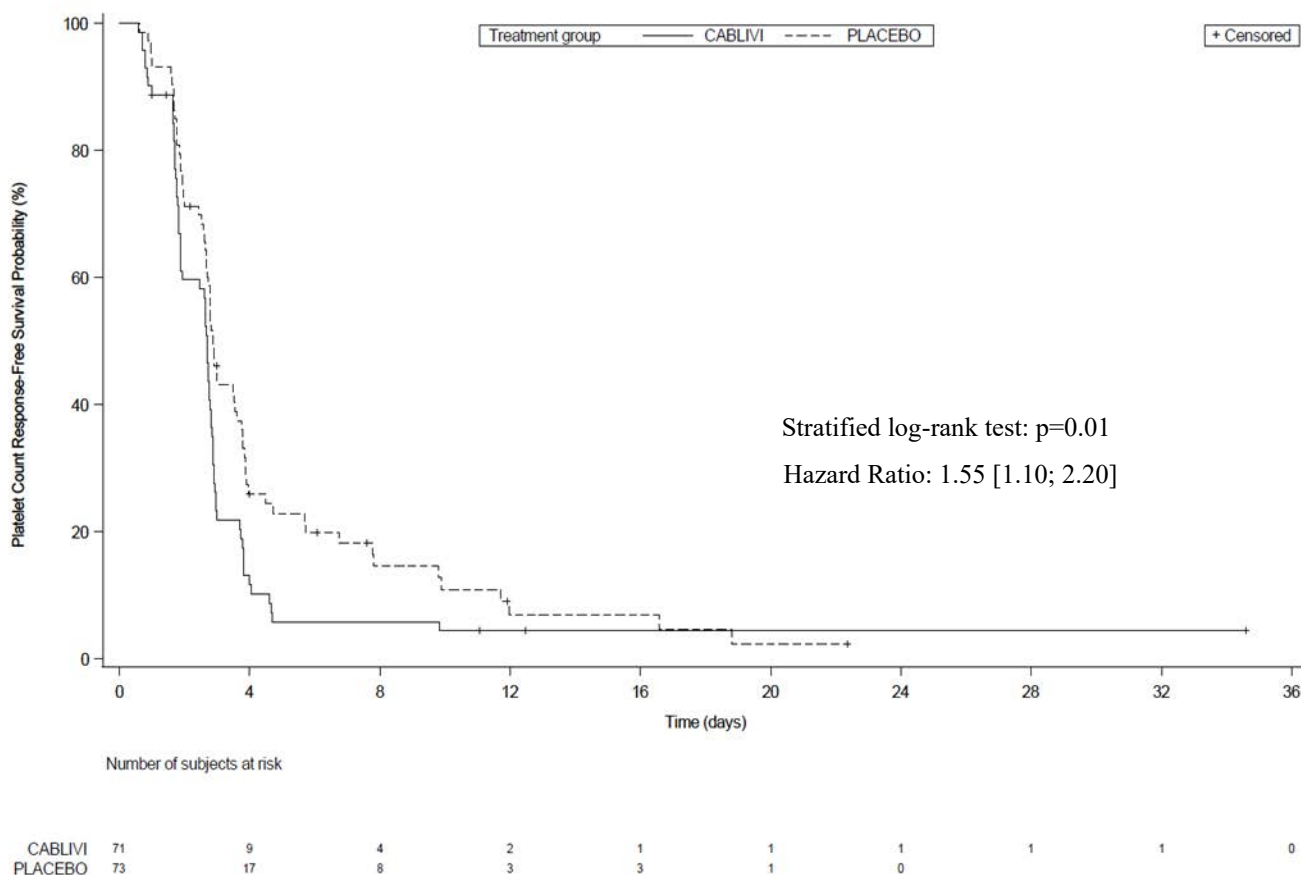
Patients received a single 11 mg CABLIVI bolus intravenous injection or placebo prior to the first plasma exchange on study, followed by a daily subcutaneous injection of 11 mg CABLIVI or placebo after completion of plasma exchange, for the duration of the daily plasma exchange period and for 30 days thereafter. If after the initial treatment course, sign(s) of persistent underlying disease such as suppressed ADAMTS13 activity levels remained present, treatment was extended for 7 day intervals for a maximum of 28 days.

The median treatment duration with CABLIVI was 35 days.

The clinical trial protocol specified the CABLIVI dose as 10 mg, to be delivered by withdrawing all of the reconstituted solution from the vial and administering the full amount. A dose recovery study showed that the mean dose that can be withdrawn from a vial is 11 mg. Therefore, based on the dose recovery study, the mean dose delivered in the trial was 11 mg.

The efficacy of CABLIVI in patients with aTTP was established based on time to platelet count response (platelet count $\geq 150,000/\mu\text{L}$ followed by cessation of daily plasma exchange within 5 days). Time to platelet count response was shorter among patients treated with CABLIVI, compared to placebo.

Figure 1: Platelet Response over Time



Treatment with CABLIVI resulted in a lower number of patients with TTP-related death, recurrence of TTP, or at least one treatment-emergent major thromboembolic event (a composite endpoint) during the treatment period (see Table 2).

Table 2: Patients in the HERCULES Study with a TTP-Related Death, a Recurrence of a TTP, or at Least One Treatment-Emergent Major Thromboembolic Event During Study Drug Treatment Period (ITT population)

	CABLIVI N=72	Placebo N=73
Number of patients with	n (%)[*]	n (%)
TTP-related death	0	3 (4.1)
Recurrence of TTP (exacerbation) [†]	3 (4.2)	28 (38.4)
At least one treatment-emergent major thromboembolic event	6 (8.5)	6 (8.2)
Total[‡]	9 (12.7)	36 (49.3)

N = number of patients within the population of interest (by treatment group);

n = number of patients with events;

TTP = thrombotic thrombocytopenic purpura; ITT = intent to treat.

* Based on 71 patients who received at least one dose of study drug.

† Exacerbation defined as thrombocytopenia after initial recovery of platelet count (platelet count $\geq 150,000/\mu\text{L}$ with subsequent stop of daily plasma exchange within 5 days) that required reinitiation of daily plasma exchange during the 30-day post daily plasma exchange period.

‡ $p < 0.0001$

The proportion of patients with a recurrence of TTP in the overall study period (the drug treatment period plus the 28-day follow-up period after discontinuation of drug treatment) was lower in the CABLIVI group (9/72 patients [13%]) compared to the placebo group (28/73 patients [38%]) ($p < 0.001$). In the 6 patients in the CABLIVI group who experienced a recurrence of TTP during the follow-up period (i.e., a relapse defined as recurrent thrombocytopenia after initial recovery of platelet count (platelet count $\geq 150,000/\mu\text{L}$) that required reinitiation of daily plasma exchange, occurring after the 30-day post daily plasma exchange period), ADAMTS13 activity levels were $< 10\%$ at the end of the study drug treatment, indicating that the underlying immunological disease was still active at the time CABLIVI was stopped.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

CABLIVI (caplacizumab-yhdp) for injection is a sterile, white, preservative-free, lyophilized powder in a single-dose vial. Each carton (NDC 58468-0225-1) contains:

- one 11 mg CABLIVI single-dose vial (NDC 58468-0227-1)
- one 1 mL Sterile Water for Injection, USP, prefilled glass syringe (diluent for CABLIVI) (NDC 58468-0229-1)
- one sterile vial adapter
- one sterile hypodermic needle (30 gauge)
- two individually packaged alcohol swabs

16.2 Storage

Store refrigerated at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) in the original carton to protect from light. Do not freeze. Unopened vials may be stored in the original carton at room temperature up to 30°C (86°F) for a single period of up to 2 months. Do not return CABLIVI to the refrigerator after it has been stored at room temperature.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Instructions for Use).

Bleeding [*see Warnings and Precautions (5.1)*]

- Advise patients that bruising and bleeding may occur more easily, that nose bleeds and bleeding of gums may occur, and that it may take them longer than usual to stop bleeding.
- Advise patients to contact their healthcare provider immediately if symptoms of excessive bruising, excessive bleeding, or major bleeding (such as headache, dyspnea, fatigue, hypotension, or fainting) occur.
- Advise patients to inform their healthcare provider before scheduling any elective surgery, dental procedure or other invasive interventions.

Manufactured by:

Ablynx N.V.

Technologiepark 21

9052 Ghent (Zwijnaarde), Belgium

U.S. License No. 2085

Distributed by:

Genzyme Corporation

Cambridge, MA 02142

CABLIVI is a registered trademark of Ablynx N.V., Belgium

©2021 Ablynx N.V. All rights reserved.

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Cablivi 10 mg powder and solvent for solution for injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each vial of powder contains 10 mg of caplacizumab*.
Each pre-filled syringe of solvent contains 1 mL of water for injections.

* Caplacizumab is a humanised bivalent Nanobody produced in *Escherichia coli* by recombinant DNA technology.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder and solvent for solution for injection.

White lyophilised powder.
The solvent is a clear, colourless liquid.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Cablivi is indicated for the treatment of adults and adolescents of 12 years of age and older weighing at least 40 kg experiencing an episode of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura (aTTP), in conjunction with plasma exchange and immunosuppression.

4.2 Posology and method of administration

Treatment with Cablivi should be initiated and supervised by physicians experienced in the management of patients with thrombotic microangiopathies.

Posology

First dose

Intravenous injection of 10 mg of caplacizumab prior to plasma exchange.

Subsequent doses

Daily subcutaneous administration of 10 mg of caplacizumab after completion of each plasma exchange for the duration of daily plasma exchange treatment, followed by daily subcutaneous injection of 10 mg of caplacizumab for 30 days after stopping daily plasma exchange treatment.

If at the end of this period there is evidence of unresolved immunological disease, it is recommended to optimise the immunosuppression regimen and continue daily subcutaneous administration of 10 mg of caplacizumab until the signs of underlying immunological disease are resolved (e.g. sustained normalisation of ADAMTS13 activity level).

In the clinical development program, caplacizumab has been administered daily for up to 65 days. No data on re-treatment with caplacizumab are available.

Missed dose

If a dose of Cablivi is missed, it can be administered within 12 hours. If more than 12 hours have passed since the dose was to have been given, the missed dose should NOT be administered and the next dose should be administered per the usual dosing schedule.

Special populations

Renal impairment

No dose adjustment is necessary for patients with renal impairment (see section 5.2).

Hepatic impairment

No dose adjustment is necessary for patients with hepatic impairment (see section 5.2). See section 4.4 for special considerations in patients with severe hepatic impairment.

Elderly

While experience with the use of caplacizumab in the elderly is limited, there is no evidence to suggest that dose adjustment or special precautions are needed for elderly patients (see section 5.2).

Paediatric population

The safety and efficacy of caplacizumab in the paediatric population have not been established in clinical trials. The posology of Cablivi in adolescents of 12 years of age and older weighing at least 40 kg is the same as in adults (see section 5.2). No recommendations can be made on the posology of Cablivi for paediatric patients below 40 kg of body weight.

Method of administration

The first dose of Cablivi is to be administered as an intravenous injection. Subsequent doses are to be administered via subcutaneous injection in the abdomen.

Injections into the area around the navel should be avoided and consecutive injections should not be administered in the same abdominal quadrant.

Patients or caregivers may inject the medicinal product after proper training in the subcutaneous injection technique.

For instructions on reconstitution of Cablivi before administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Bleeding

Active clinically significant bleeding

In case of active, clinically significant bleeding, treatment with Cablivi should be interrupted. If needed, the use of von Willebrand Factor concentrate could be considered to correct hemostasis. Cablivi should only be restarted upon the advice of a physician experienced in the management of thrombotic microangiopathies.

Increased risk of bleeding

In the setting of concomitant use of oral anticoagulants or high dose heparin

Due to a potential increased risk of bleeding, initiation or continuation of treatment with oral anticoagulants or high dose heparin requires a benefit/risk assessment and close clinical monitoring.

In the setting of concomitant use of anti-platelet agents and / or low molecular weight heparin (LMWH)

While no increased risk of bleeding was observed in clinical trials, concomitant treatment with anti-platelet agents and / or LMWH requires a benefit/risk assessment and close clinical monitoring.

In patients with coagulopathies

Due to a potential increased risk of bleeding, use of Cablivi in patients with underlying coagulopathies (e.g. hemophilia, other coagulation factor deficiencies) is to be accompanied by close clinical monitoring.

In patients undergoing surgery

If a patient is to undergo elective surgery or a dental procedure, the patient should be advised to inform the physician or dentist that they are using Cablivi, and treatment should be stopped at least 7 days before the planned intervention. The patient should also notify the physician who supervises the treatment with Cablivi about the planned procedure.

If emergency surgery is needed, the use of von Willebrand Factor concentrate could be considered to correct hemostasis.

Severe hepatic impairment

No formal study with caplacizumab has been conducted in patients with severe acute or chronic hepatic impairment and no data regarding the use of caplacizumab in these populations are available. Use of Cablivi in this population requires a benefit/risk assessment and close clinical monitoring.

Traceability

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies evaluating use of caplacizumab with oral anticoagulants (e.g. vitamin K antagonists, direct oral anticoagulants [DOAC] such as thrombin inhibitors or factor Xa inhibitors) or high dose heparin have been performed (See section 4.4 *In the setting of concomitant use of oral anticoagulants or high dose heparin*).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no data on the use of caplacizumab in pregnant women. Studies in guinea pigs showed no effect of caplacizumab on the dams or foetuses (see section 5.3).

As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of Cablivi during pregnancy.

Breastfeeding

There are no data on the use of caplacizumab in breastfeeding women. It is unknown whether caplacizumab is excreted in human milk. A risk to the child cannot be excluded.

A decision must be made whether to discontinue breastfeeding or to abstain/discontinue from therapy, taking into account the benefit of breastfeeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

The effects of caplacizumab on fertility in humans are unknown. In animal toxicology studies, no impact of caplacizumab on male and female fertility parameters was observed (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Cablivi has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most frequent adverse reactions in clinical trials were epistaxis, headache and gingival bleeding. The most common serious adverse reaction was epistaxis.

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions are listed below by MedDRA system organ class and by frequency. Frequencies are defined as follows: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$), not known (cannot be estimated from the available data).

System organ class	Very common	Common
Nervous system disorders	Headache	Cerebral infarction
Eye disorders		Eye Haemorrhage*
Vascular disorders		Haematoma*
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Epistaxis*	Dyspnoea, Haemoptysis*
Gastrointestinal disorders	Gingival bleeding*	Haematemesis*, haematochezia*, melaena*, upper gastrointestinal haemorrhage*, haemorrhoidal haemorrhage*, rectal haemorrhage*, abdominal wall haematoma*
Skin and subcutaneous tissue disorders	Urticaria	
Musculoskeletal and connective tissue disorders		Myalgia
Renal And Urinary Disorders		Haematuria*
Reproductive system and breast disorders		Menorrhagia*, vaginal haemorrhage*
General disorders and administration site conditions	Pyrexia, Fatigue	Injection site haemorrhage*, injection site pruritus, injection site erythema, injection site reaction
Injury, Poisoning And Procedural Complications		Subarachnoid haemorrhage*

*Bleeding events: see below

Description of selected adverse reactions

Bleeding

In clinical studies, bleeding events occurred in different body systems, independent of treatment duration. Although in some cases these events were serious and required medical attention, most were self-limited and all resolved. In case of active clinically significant bleeding, consider actions outlined in sections 4.4 and 4.9.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare

professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in [Appendix V](#).

4.9 Overdose

In case of overdose, based on the pharmacological action of caplacizumab, there is the potential for an increased risk of bleeding. Close monitoring for signs and symptoms of bleeding is recommended. (see section 4.4).

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Other antithrombotic agents, ATC code: **B01AX07**.

Mechanism of action

Caplacizumab is a humanised bivalent Nanobody that consists of two identical humanised building blocks (PMP12A2hum1), genetically linked by a three-alanine linker, targeting the A1-domain of von Willebrand factor and inhibiting the interaction between von Willebrand factor and platelets. As such, caplacizumab prevents the ultralarge von Willebrand factor-mediated platelet adhesion, which is characteristic of aTTP. It also affects the disposition of von Willebrand factor, leading to transient reductions of total von Willebrand factor antigen levels and to concomitant reduction of factor VIII:C levels during treatment.

Pharmacodynamic effects

Target inhibition

The pharmacologic effect of caplacizumab on target inhibition was assessed using two biomarkers for von Willebrand factor activity; ristocetin-induced platelet aggregation (RIPA) and ristocetin cofactor (RICO). Full inhibition of von Willebrand factor-mediated platelet aggregation by caplacizumab is indicated by RIPA and RICO levels dropping below 10% and 20%, respectively. All clinical studies with caplacizumab demonstrated rapid decreases in RIPA and/or RICO levels after the start of the treatment, with recovery to baseline levels within 7 days of discontinuation. The 10 mg subcutaneous dose in patients with aTTP elicited full inhibition of von Willebrand factor-mediated platelet aggregation, as evidenced by RICO levels of < 20% throughout the treatment period.

Target disposition

The pharmacologic effect of caplacizumab on target disposition was measured using von Willebrand factor antigen and factor VIII clotting activity (factor VIII:C) as biomarkers. Upon repeated administration of caplacizumab, a decrease of 30-50% in von Willebrand factor antigen levels was observed in clinical studies, reaching a maximum within 1-2 days of treatment. Because von Willebrand factor acts as a carrier for factor VIII, reduced von Willebrand factor antigen levels resulted in a similar reduction in factor VIII:C levels. The reduced von Willebrand factor antigen and FVIII:C levels were transient and returned to baseline upon cessation of treatment.

Clinical efficacy and safety

The efficacy and safety of caplacizumab in adults experiencing an episode of aTTP were established in 2 randomised, controlled studies: Phase III study ALX0681-C301 “HERCULES” and Phase II study ALX-0681-2.1/10 “TITAN”.

Efficacy

Study ALX0681-C301

In this double-blind, placebo-controlled study, patients with an episode of aTTP were randomised 1:1 to receive either caplacizumab or placebo in addition to daily plasma exchange and

immunosuppression. Patients received a single intravenous bolus injection of 10 mg caplacizumab or placebo prior to the first plasma exchange on study. This was followed by daily subcutaneous injections of 10 mg caplacizumab or placebo after completion of each plasma exchange for the duration of the daily plasma exchange period and for 30 days thereafter. If at the end of this treatment period there was evidence of persistent underlying disease activity (indicative of an imminent risk for recurrence), treatment could be extended weekly for a maximum of 4 weeks, together with optimisation of immunosuppression. If a recurrence occurred while on study drug treatment, patients were switched to open-label caplacizumab. They were again treated for the duration of daily plasma exchange and for 30 days thereafter. If at the end of this treatment period there was evidence of ongoing underlying disease, open-label treatment with caplacizumab could be extended weekly for a maximum of 4 weeks, together with optimisation of immunosuppression. Patients were followed for 1 month after discontinuation of treatment. In case of recurrence during the follow up period (i.e. after all study drug treatment had been stopped), there was no re-initiation of study drug and the recurrence was to be treated according to the standard of care.

In this study, 145 patients experiencing an episode of aTTP were randomised (72 to caplacizumab and to 73 placebo). Patient age ranged from 18 to 79 years, with a mean of 46 years. Half of the patients were experiencing their first episode of aTTP. Baseline disease characteristics were typical of aTTP.

The median treatment duration with caplacizumab in the double blind period was 35 days.

Treatment with caplacizumab resulted in a statistically significant reduction in time to platelet count response ($p < 0.01$). Patients treated with caplacizumab were 1.55 times more likely to achieve platelet count response at any given time point, compared to patients treated with placebo.

Treatment with caplacizumab resulted in a 74% reduction in the composite endpoint of the percentage of patients with aTTP-related death (0/72; placebo 3/73), exacerbation of aTTP (3/72; placebo 28/73), or at least one major thromboembolic event during study drug treatment (6/72; placebo 6/73) ($p < 0.0001$). There were no deaths in the caplacizumab group and 3 deaths in the placebo group during the study drug treatment period.

The proportion of patients with a recurrence of aTTP (exacerbation or relapse) in the overall study period (including the 28 day follow-up after discontinuation of study drug treatment) was 67% lower in the caplacizumab group (9/72; relapse : 6/72) compared to the placebo group (28/73; relapse 0/73) ($p < 0.001$).

No patients treated with caplacizumab (0/72) were refractory to treatment (defined as absence of platelet count doubling after 4 days of standard treatment and elevated LDH) compared to three patients treated with placebo (3/73).

Treatment with caplacizumab reduced the mean number of days of plasma exchange, the volume of plasma used, the mean length of Intensive Care Unit stay and the mean length of hospitalization during the study drug treatment period.

		Placebo	Caplacizumab
Number of days of Plasma Exchange (days)	N	73	71
	Mean (SE)	9.4 (0.81)	5.8 (0.51)
Total volume of plasma used (liter)	N	73	71
	Mean (SE)	35.93 (4.17)	21.33 (1.62)
Length of hospitalization (days)	N	73	71
	Mean (SE)	14.4 (1.22)	9.9 (0.70)
Number of days in ICU	N	27	28
	Mean (SE)	9.7 (2.12)	3.4 (0.40)

N: number of patients evaluated; SE: Standard Error; ICU: Intensive Care Unit

Immunogenicity

In clinical studies, up to 9% of patients developed treatment-emergent anti-drug antibodies (ADA). No impact on clinical efficacy was observed and no serious adverse events were found to be associated with these ADA responses.

Paediatric population

See section 4.2 for information on paediatric use and section 5.2 for results of modeling and simulation studies for paediatric patients. There are no clinical data for paediatric patients.

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetics of caplacizumab have been investigated in healthy subjects after single intravenous infusions and after single and repeated subcutaneous injections. Pharmacokinetics in patients with aTTP were investigated upon single intravenous and repeated subcutaneous injections.

Pharmacokinetics of caplacizumab appear as non-dose proportional, as characterized by target-mediated disposition. In healthy volunteers receiving 10 mg caplacizumab subcutaneously once daily, the maximum concentration was observed at 6-7 hours post-dose and steady-state was reached following the first administration, with minimal accumulation.

Absorption

After subcutaneous administration, caplacizumab is rapidly and almost completely absorbed (estimated $F > 0.901$) in the systemic circulation.

Distribution

After absorption, caplacizumab binds to the target and distributes to well perfused organs. In patients with aTTP the central volume of distribution was estimated at 6.33 L.

Biotransformation/Elimination

The pharmacokinetics of caplacizumab depend on the expression of the target von Willebrand factor. Higher levels of von Willebrand factor antigen, such as in patients with aTTP, increase the fraction of drug-target complex retained in the circulation. The $t_{1/2}$ of caplacizumab is, therefore, concentration- and target level-dependent. Target-bound caplacizumab is assumed to be catabolised within the liver, whereas unbound caplacizumab is assumed to be renally cleared.

Characteristics in specific groups

The pharmacokinetics of caplacizumab were determined using a population pharmacokinetic analysis on pooled pharmacokinetic data. Body weight was allometrically included in the model. Differences in the different subpopulations were investigated. In studied populations; gender, age, blood group and race did not affect the pharmacokinetics of caplacizumab.

Renal or hepatic impairment

No formal study of the effect of hepatic or renal impairment on the pharmacokinetics of caplacizumab has been conducted. In the population PK/PD model, renal function (CRCL) had a statistically significant effect resulting in limited increase in predicted exposure (AUC_{ss}) in severe renal impairment. In the clinical studies of patients with TTP, those with renal impairment did not show additional risk of adverse events.

Paediatric population

Based on data pooled from clinical studies in adults, a pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK/PD) population model was developed, describing the interaction between caplacizumab and von Willebrand factor antigen (vWF:Ag), in different adult populations following intravenous and subcutaneous administration of caplacizumab at various dose levels. For children aged 2 to below 18 years of age, simulations were performed based on this PK/PD model predicting that exposure and suppression of vWF:Ag are expected to be similar to those in adults when 10 mg/day is used in children with a bodyweight of ≥ 40 kg, and when 5 mg/day is used in children with a bodyweight of < 40 kg.

5.3 Preclinical safety data

Consistent with its mode of action, toxicology studies of caplacizumab have shown an increased bleeding tendency in guinea pigs (haemorrhagic subcutaneous tissue at the injection sites) and cynomolgus monkeys (haemorrhagic subcutaneous tissue at the injection sites, nose bleed, exaggerated menstrual bleeding, haematoma at sites of animal handling or experimental procedures, prolonged bleeding at injection sites). Furthermore, pharmacology-related decreases of von Willebrand factor antigen, and consequently factor VIII:C, were noted in cynomolgus monkeys and, to a lesser extent for factor VIII:C, in guinea pigs.

An embryo-foetal development study was conducted in guinea pigs, with no reported signs of toxicity. A follow-up toxicokinetic study in pregnant guinea pigs assessed exposure of caplacizumab in the dams and foetuses. The results indicated exposure to caplacizumab in dams and, to a much lesser extent, foetuses, with no reported effects on foetal development. Foetal exposure to caplacizumab in primates and humans remains uncertain, as proteins lacking an Fc portion are not thought to freely pass the placental barrier.

No studies have been performed to evaluate the mutagenic potential of caplacizumab, as such tests are not relevant for biologicals. Based on a carcinogenicity risk assessment, dedicated studies were not deemed necessary.

Dedicated animal studies assessing the effects of caplacizumab on male and female fertility have not been performed. In repeat-dose toxicity tests in cynomolgus monkeys, no impact of caplacizumab on fertility parameters in male (testicular size, sperm function, histopathological analysis of testis and epididymis) and female (histopathological analysis of reproductive organs, periodic vaginal cytology) animals was observed.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Powder

Sucrose
Citric acid anhydrous
Trisodium citrate dihydrate
Polysorbate 80

Solvent

Water for injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, Cablivi must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

Unopened vial
4 years.

Reconstituted solution

Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 4 hours at 25°C.

From a microbiological point of view, unless the method of reconstitution precludes the risk of microbial contamination, the product should be used immediately.

If not used immediately, in-use storage times and conditions are the responsibility of user.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2 °C - 8 °C).

Do not freeze.

Store in the original package in order to protect from light.

Cablivi may be stored at a temperature not above 25 °C for a single period of up to 2 months, but not beyond the expiry date. Do not return Cablivi to refrigerated storage after storage at room temperature.

For storage conditions of the reconstituted medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

Powder

Vial (type I glass) with a stopper (butyl rubber), a seal (aluminium) and a cap (polypropylene), containing 10 mg of caplacizumab.

Solvent

Pre-filled syringe (type I glass cartridge closed with a bromobutyl rubber stopper) with 1 mL of water for injections.

Pack size

- Single pack containing 1 vial with powder, 1 pre-filled syringe with solvent, 1 vial adapter, 1 hypodermic needle (30 gauge) and 2 alcohol swabs.
- Multipack containing 7 single packs.
- Multidose pack containing 7 vials with powder, 7 pre-filled syringes with solvent, 7 vial adapters, 7 hypodermic needles (30 gauge) and 14 alcohol swabs.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

For both intravenous and subcutaneous administration, reconstitute the powder contained in the vial using the vial adapter and all solvent in the pre-filled syringe. The solvent should be added slowly and mixed gently to avoid foaming of the solution. Allow the vial with connected syringe to stand on a surface for 5 minutes at room temperature.

The reconstituted solution is clear, colourless, or slightly yellowish. It must be visually inspected for particulate matter. Do not use solution exhibiting particulates.

Transfer the entire volume of the reconstituted solution back to the glass syringe and immediately administer the entire volume of the syringe (see section 6.3).

Cablivi is for single use only. Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Belgium

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/18/1305/001

EU/1/18/1305/002

EU/1/18/1305/003

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 31 August 2018

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND
MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE**
- C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING
AUTHORISATION**
- D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND
EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer of the biological active substance

Richter-Helm BioLogics GmbH & Co. KG
Dengelsberg
24796 Bovenau
Germany

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Belgium

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

• Periodic Safety Update Reports (PSURs)

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.
The marketing authorisation holder (MAH) shall submit the first PSUR for this product within 6 months following authorisation.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

• Risk management plan (RMP)

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

• Additional risk minimisation measures

Prior to launch of Cablivi in each Member State the Marketing Authorisation Holder (MAH) must agree about the content and format of the patient alert card, including communication media, distribution modalities, and any other aspects, with the National Competent Authority.
The MAH shall ensure that in each Member State where Cablivi is marketed, all patients/carers who are expected to use Cablivi are provided with the following patient alert card which shall

contain the following key message:

- to mitigate the risk of serious bleeding episode particularly in emergency situations (e.g. accident) to inform physicians about the medical blockage of the von Willebrand Factor.

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**OUTER CARTON****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Cablivi 10 mg powder and solvent for solution for injection
caplacizumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE

Each vial of powder contains 10 mg caplacizumab.
Each pre-filled syringe of solvent contains 1 mL of water for injections.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: sucrose, citric acid anhydrous, trisodium citrate dihydrate, polysorbate 80.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Powder and solvent for solution for injection

Content:

1 vial with powder
1 syringe with solvent
1 sterile vial adapter
1 sterile needle
2 alcohol swabs

Content :

7 vials with powder
7 syringes with solvent
7 sterile vial adapters
7 sterile needles
14 alcohol swabs

5. METHOD AND ROUTE OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use
Intravenous and subcutaneous use
For single use only

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP:

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator (2 °C – 8 °C). Do not freeze. Store in the original package in order to protect from light.

Cablivi may be stored at room temperature (not above 25 °C) for a single period of up to 2 months.

Date removed from refrigerator: _____

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde, Belgium

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBERS

EU/1/18/1305/001
EU/1/18/1305/003

13. BATCH NUMBER

Lot:

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE**

Cablivi

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**OUTER CARTON****Multipack (contains Blue Box)****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Cablivi 10 mg powder and solvent for solution for injection
caplacizumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE

Each vial of powder contains 10 mg caplacizumab.
Each pre-filled syringe of solvent contains 1 mL of water for injections.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: sucrose, citric acid anhydrous, trisodium citrate dihydrate, polysorbate 80.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Powder and solvent for solution for injection

Multipack: 7 packs of 1 single dose kit.

5. METHOD AND ROUTE OF ADMINISTRATION

For single use only
Read the package leaflet before use
Intravenous and subcutaneous use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP:

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator (2 °C – 8 °C). Do not freeze. Store in the original package in order to protect from light.

Cablivi may be stored at room temperature (not above 25 °C) for a single period of up to 2 months.

Date removed from refrigerator: _____

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Belgium

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBERS

EU/1/18/1305/002

13. BATCH NUMBER

Lot:

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Cablivi

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**INNER CARTON****Multipack (without Blue Box)****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Cablivi 10 mg powder and solvent for solution for injection
caplacizumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE

Each vial of powder contains 10 mg caplacizumab.
Each pre-filled syringe of solvent contains 1 mL of water for injections.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: sucrose, citric acid anhydrous, trisodium citrate dihydrate, polysorbate 80.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Powder and solvent for solution for injection

Content:

1 vial with powder
1 syringe with solvent
1 sterile vial adapter
1 sterile needle
2 alcohol swabs

Component of a multipack, cannot be sold separately.

5. METHOD AND ROUTE OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use
Intravenous and subcutaneous use
For single use only

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP:

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator (2 °C – 8 °C). Do not freeze. Store in the original package in order to protect from light.

Cablivi may be stored at room temperature (not above 25 °C) for a single period of up to 2 months.

Date removed from refrigerator: _____

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Belgium

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBERS

EU/1/18/1305/002

13. BATCH NUMBER

Lot:

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE**16. INFORMATION IN BRAILLE**

Cablivi

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

VIAL LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION
--

Cablivi 10 mg powder for injection
caplacizumab
IV and SC

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT
--

6. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

SOLVENT SYRINGE LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION
--

Solvent for Cablivi

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT
--

1 mL water for injections

6. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the user

Cablivi 10 mg powder and solvent for solution for injection caplacizumab

▼ This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Cablivi is and what it is used for
2. What you need to know before you use Cablivi
3. How to use Cablivi
4. Possible side effects
5. How to store Cablivi
6. Contents of the pack and other information

1. What Cablivi is and what it is used for

Cablivi contains the active substance caplacizumab. It is used to treat an episode of **acquired thrombotic thrombocytopenic purpura** in adults and adolescents of 12 years of age and older weighing at least 40 kg. This is a rare blood clotting disorder in which clots form in small blood vessels. These clots can block blood vessels and damage the brain, heart, kidneys, or other organs. Cablivi prevents the formation of these blood clots by stopping platelets in the blood from clumping together. By doing so, Cablivi reduces the risk of experiencing another episode of aTTP soon after the first.

2. What you need to know before you use Cablivi

Do not use Cablivi

- if you are allergic to caplacizumab or any of the other ingredients in this medicine (listed in section 6)

Warnings and precautions

Tell your doctor if you:

- bleed excessively during treatment. Your doctor may ask you to stop the treatment. The doctor will say when you can start your treatment again.
- are using anticoagulants such as vitamin K antagonists, rivaroxaban, apixaban (which treat blood clots). Your doctor will decide how you should be treated.
- are using anti-platelet agents such as aspirin, or low molecular weight heparin (which prevent blood clots). Your doctor will decide how you should be treated.
- have a bleeding disorder such as haemophilia. Your doctor will decide how you should be treated.
- have severely reduced liver function. Your doctor will decide how you should be treated.

- are going to have an operation or dental treatment. Your doctor will decide if it can be postponed or if you should stop Cablivi before your surgery or dental treatment.

Children and adolescents

Cablivi is not recommended for children under 12 years and below 40 kg body weight.

Other medicines and Cablivi

Tell your doctor or pharmacist if you are using, have recently used, or might use any other medicines.

Also tell your doctor if you are using an anticoagulant medicine such as vitamin K antagonists, rivaroxaban, or apixaban which treat blood clots or anti-platelet agents, such as aspirin, or low molecular weight heparin which prevent blood clots.

Pregnancy and breast-feeding

Tell your doctor if you are pregnant or plan to get pregnant. Use of Cablivi is not recommended during pregnancy.

Tell your doctor if you are breastfeeding. Your doctor will advise you whether to discontinue breastfeeding or not use Cablivi, considering the benefit of breastfeeding to the baby and the benefit of Cablivi to you.

Driving and using machines

Cablivi is not expected to influence the ability to drive or use machines.

Cablivi contains sodium

This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, i.e. it is essentially 'sodium-free'.

3. How to use Cablivi

Always use this medicine exactly as your doctor or pharmacist has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

Treatment with Cablivi is started by a doctor experienced in blood disorders.

The recommended treatment is

- **first dose**
 - 1 vial injected into a vein by a healthcare professional
 - the medicine will be given before starting plasma exchange
- **subsequent doses:**
 - 1 vial once daily as a subcutaneous injection (under the skin of the belly)
 - the subcutaneous injection will be given after each daily plasma exchange
 - after the daily plasma exchange finishes, your treatment with Cablivi will continue for at least 30 days with injection of 1 vial once daily.
 - your doctor may ask you to continue daily treatment until the underlying signs of your disease are resolved

Your doctor may decide that you or your caregiver may inject Cablivi. In this case, your doctor or healthcare provider will train you or your caregiver on how to use Cablivi.

Instructions for use

The first injection of Cablivi into your vein must be given by a healthcare professional. Instructions for healthcare professionals on how to inject Cablivi into your vein are at the end of the leaflet.

For each injection, use a fresh kit package to prepare the injection solution. Do not try to inject Cablivi until you have been taught how to do so by a healthcare professional. Never use the kit for another injection.

Step 1 - Cleaning

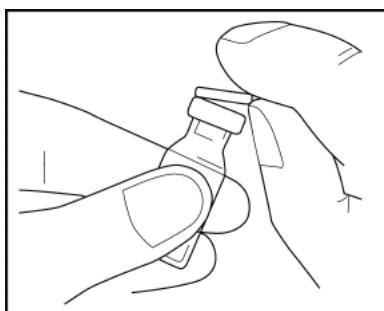
- Wash your hands thoroughly with soap and water.
- Prepare a clean flat surface for placing the kit package.
- Make sure you have a disposal container at hand.

Step 2 - Before use

- Make sure the kit package is complete.
- **Check the expiry date.** Do not use if the expiry date has passed.
- Do not use the kit if the packaging or the items in it are damaged in any way.
- Place all components of the kit on the clean flat surface.
- If the kit was not stored at room temperature, allow the vial and the syringe to reach room temperature (15°C – 25°C) by letting them stand at room temperature for a few minutes. Do not warm them up in any other way.

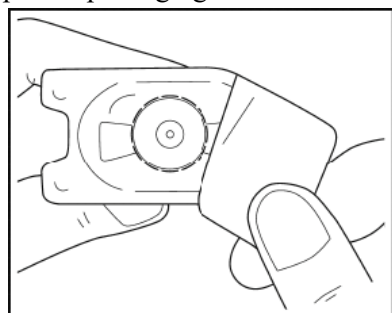
Step 3 - Disinfect the rubber stopper

- Remove the plastic flip-off cap from the vial. Do not use the vial if the green plastic cap is missing.
- Clean the exposed rubber stopper using one of the alcohol pads provided and allow it to dry for a few seconds.
- After cleaning, do not touch the rubber stopper or allow it to touch any surface.

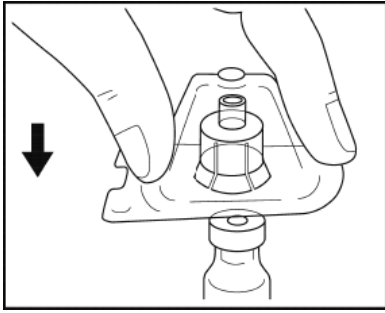


Step 4 - Attaching the adapter

- Take the packed vial adapter and remove the paper cover. Leave the adapter in its opened plastic packaging. Do not touch the adapter itself.

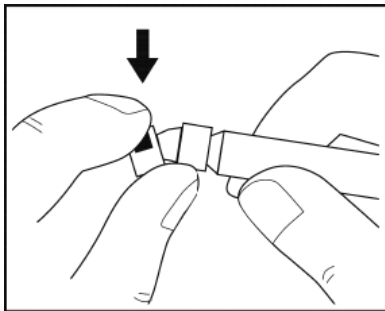


- Place the adapter over the vial, while keeping the adapter in its plastic packaging.
- Press down firmly until the adapter snaps into place, with the adapter spike going through the vial stopper. Leave the adapter attached to the vial, **still in its outer packaging.**



Step 5 - Prepare the syringe

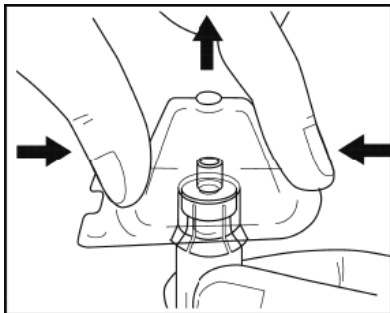
- Holding the syringe in your hand, break off the white cap with your other hand.
- Do not use the syringe if this white cap is missing, loose or damaged.



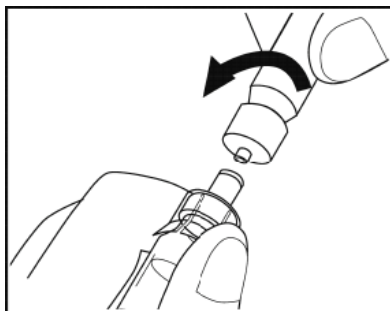
- **Do not touch** the syringe tip or allow it to come into contact with any surfaces.
- Place the syringe on the clean flat surface.

Step 6 - Connect syringe with adapter and vial

- Take the vial with the attached adapter.
- Remove the plastic packaging from the adapter by holding the vial with one hand, pressing the sides of the adapter packaging with your other hand, and then lifting the packaging upwards. Take care that the adapter does not come away from the vial.

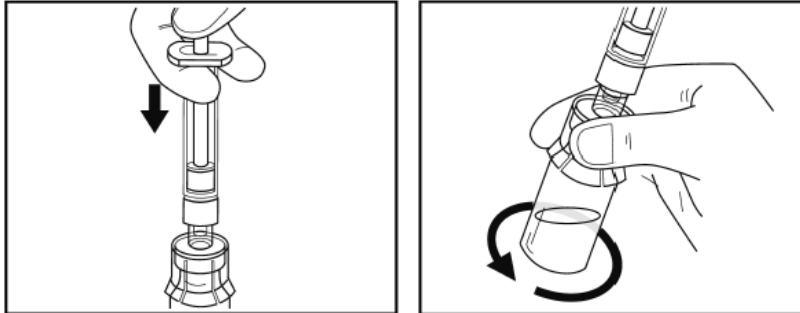


- Hold the adapter with the attached vial with one hand. Place the tip of the syringe on the connector part of the vial adapter.
- Gently lock the syringe onto the vial by turning it clockwise until resistance is felt.



Step 7 - Prepare the solution

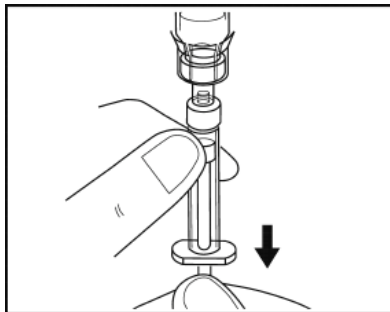
- Keep the vial standing vertically on the surface with the syringe pointing downwards.
- Slowly push the syringe's plunger down until the syringe is empty. Do not remove the syringe from the vial.
- With the syringe still connected to the vial adapter, gently swirl the vial with connected syringe until the powder is dissolved. Avoid foaming. **Do not shake** the vial.



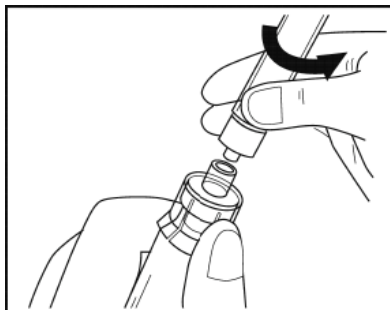
- Allow the vial with connected syringe to stand on the surface for **5 minutes** at room temperature to allow the solution to completely dissolve. The plunger may rise up by itself again - this is normal.
- Go to step 8 immediately after these 5 minutes.

Step 8 - Draw up solution

- **Check the solution** for particles. All powder must be dissolved and the solution must be clear.
- Slowly press the syringe's plunger fully down.
- Turn the whole - vial, adapter and syringe - upside down.
- While keeping it vertical, slowly pull the plunger to transfer all the solution into the syringe. Do not shake it.



Step 9 - Prepare the syringe for administration

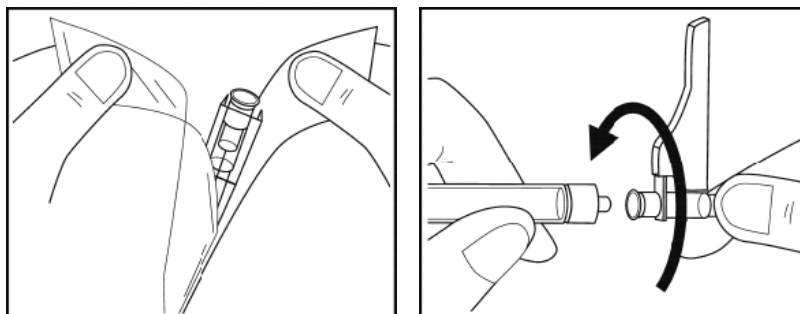


- Turn the whole - vial, adapter and syringe - right-side up (with the syringe at the top). Disconnect the filled syringe from the adapter by holding the adapter in one hand and gently turning the syringe counter-clockwise.
- Put the vial and the attached adapter into the supplied disposal container.
- **Do not touch** the syringe tip or allow it to touch the surface. Place the syringe on the clean flat surface.

- Go to step 10 to inject caplacizumab under the skin of the belly. Instructions for healthcare professionals on how to inject Cablivi into your vein are at the end of the leaflet.

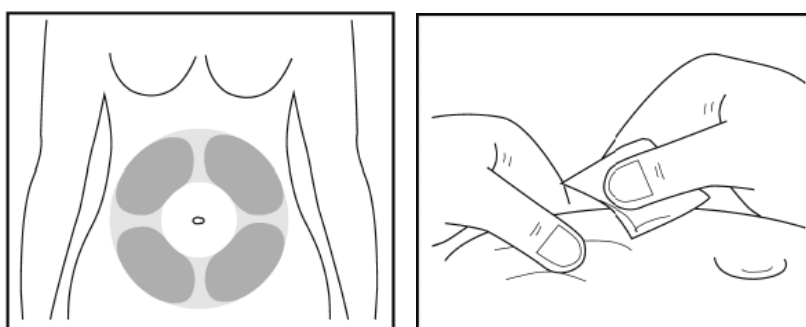
Step 10 - Attach the needle

- Unpack the needle by tearing the paper cover off the needle packaging and removing the needle with protective cap.



- Without removing the needle cap, attach the needle to the syringe by turning clockwise until resistance is felt.
- Pull back the needle safety shield.
- **Check the content of the syringe.** Do not use the medicine if you see any cloudiness, clumps or anything else that looks abnormal. Contact your doctor or nurse if this happens.

Step 11 - Prepare injection site for injection under the skin

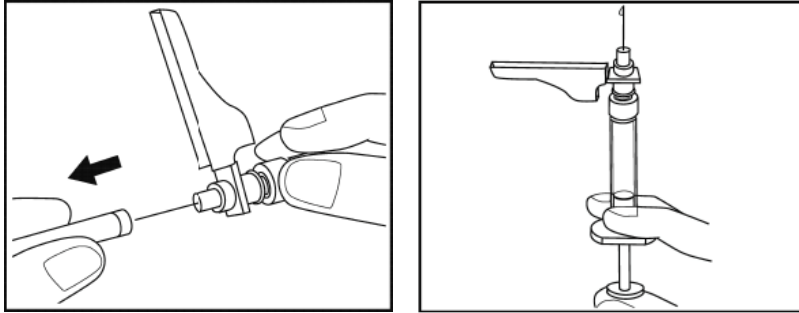


- Select a suitable place ('injection site') on your belly for injection under your skin. Avoid the area around the belly button. Select a different injection site from the one you used on the previous day to help the skin to recover after the injection.'
- Use the second alcohol pad to clean the injection site you have chosen.

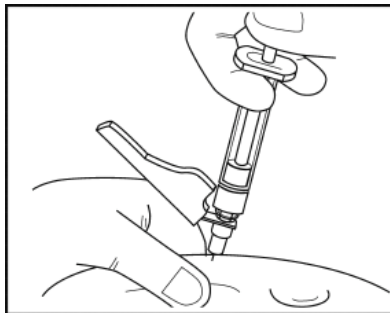
Step 12 - Administration

- Carefully remove the needle protection cap from the needle and throw it away. Make sure the needle does not touch anything before the injection.
- Hold the syringe at eye level with the needle pointing upwards.
- Remove any air bubbles by tapping the side of the syringe with your finger to make the bubbles rise towards the tip. Then, slowly push the plunger until a small amount of liquid comes out of the needle.

- Gently pinch the cleaned skin between your thumb and forefinger to make a fold.



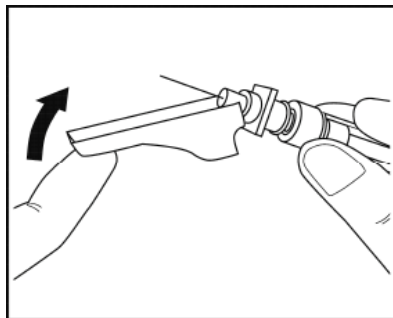
- Hold this skin fold during the entire injection.
- Insert the full length of the needle into the skin fold at an angle as shown in the illustration.
- Press the plunger down as far as it goes.



- Pull out the needle at the same angle you inserted it. Do not rub the injection site.

Step 13 - After administration

- Immediately after the injection, move the needle safety shield over the needle, until it clicks into place.



- Put the syringe with the needle in a disposal container.

If you use more Cablivi than you should

An overdose is unlikely since one vial contains only a single dose. Tell your doctor if you think you have had an overdose.

If you forget to use Cablivi

If you miss a dose you should still take it if it is within 12 hours of the scheduled time. If more than 12 hours have passed since the dose should have been given, do not take the missed dose, but inject the next dose at the usual time.

If you stop using Cablivi

To get the most benefit from your treatment, it is important to use Cablivi as prescribed and for as long as your doctor tells you to use it. Please talk to your doctor before you stop the treatment because stopping it too early can cause your condition to come back.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Contact your doctor immediately if any of the following serious side effects occur.

Long or excessive bleeding.

Your doctor may decide to keep you under closer observation or change your treatment.

Side effects in a clinical study were reported with the following frequencies:

Very common, may affect more than 1 in 10 people

- bleeding gums
- fever
- tiredness
- headache
- nosebleeds
- hives

Common, may affect up to 1 in 10 people

- bleeding from eye
- vomiting blood
- blood in the stools
- black, tarry stools
- bleeding from the stomach
- bleeding hemorrhoids
- rectal bleeding
- injection site reactions: rash, itching and bleeding
- bleeding in brain as evidenced by severe headache of rapid onset, vomiting, decreased level of consciousness, fever, sometimes seizures and neck stiffness or neck pain
- muscle pain
- stroke
- blood in urine
- excessive bleeding during periods
- vaginal bleeding
- coughing blood
- shortness of breath
- bruise

Reporting of side effects

If you experience any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via [the national reporting system listed in Appendix V](#). By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Cablivi

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date stated on the label and carton after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Store in a refrigerator (2 °C - 8 °C). Do not freeze.

Store in the original package in order to protect from light.

Cablivi may be stored at a temperature not above 25 °C for a single period of up to 2 months, but not beyond the expiry date. Do not return Cablivi to refrigerated storage after storage at room temperature. Never expose to temperatures above 30 °C.

Do not use Cablivi if you notice any particulate matter or discolouration prior to administration.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Cablivi contains

- **powder vial**
 - The active substance is caplacizumab.
Each vial contains 10 mg caplacizumab.
 - The other ingredients are sucrose, citric acid anhydrous, trisodium citrate dihydrate and polysorbate 80.
- **pre-filled syringe**
The pre-filled syringe contains 1 mL water for injections.

What Cablivi looks like and contents of the pack

Cablivi is provided as:

- a white powder for solution for injection in a glass vial, and
- water for injections in a pre-filled syringe to dissolve the powder

After dissolving the powder in the solvent, the solution is clear, colourless or slightly yellowish.

Cablivi is available in

- single packs each containing 1 vial with caplacizumab powder, 1 pre-filled syringe with solvent, 1 vial adapter, 1 needle and 2 alcohol swabs
- multipacks each containing 7 single packs
- multidose packs each containing 7 vials with caplacizumab powder, 7 pre-filled syringes with solvent, 7 vial adapters, 7 needles and 14 alcohol swabs.

Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder and Manufacturer

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Belgium

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Sanofi Bulgaria EOOD

Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel.: 0800 04 36 996

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ

Tel: +372 627 34 88

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE

Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

France

sanofi-aventis France

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 600 34 00

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.

Tel: 800 536389

Lietuva

UAB «SANOFI-AVENTIS LIETUVA»

Tel: +370 5 2755224

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Nederland

Genzyme Europe B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.

Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika

sanofi-aventis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

Sanofi Oy

Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

This leaflet was last revised in {MM/YYYY}.

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:
<http://www.ema.europa.eu/>

The following information is intended for healthcare professionals only:

The intravenous bolus injection of Cablivi given at the start of the treatment must be administered by a health care professional. Preparing a dose of Cablivi for intravenous injection should be done in the same way as for a subcutaneous injection (see Instructions for Use, step 1 to 9, in section 3).

Cablivi can be intravenously administered by connecting the prepared syringe to standard Luer locks of IV lines or using a suitable needle. The line can be flushed with 0.9% sodium chloride.

処方情報の重要事項

下記の重要事項には、CABLIVI®を安全かつ有効に使用するために必要なすべての情報は含まれていない。

CABLIVIの処方情報の全文を参照すること。

静脈内または皮下注射用CABLIVI (caplacizumab-yhdp)

米国での最初の承認：2019年

----- 効能・効果 -----

CABLIVIは、von Willebrand因子 (vWF) 指向性の抗体フラグメントであり、血漿交換および免疫抑制療法との併用により、後天性血栓性血小板減少性紫斑病（後天性TTP）成人患者の治療に用いられる。(1)

----- 用法・用量 -----

- CABLIVIは、血漿交換療法開始時に投与すること。CABLIVIの推奨用量を下記に示す：(2.1)
 - 投与初日：血漿交換の15分以上前に11 mgを静脈内ボラス注射し、その後、同日の血漿交換終了後に11 mgを皮下注射する。
 - 血漿交換連日実施期間中の初回投与以降の投与：血漿交換終了後に11 mgを1日1回、毎日皮下注射する。
 - 血漿交換連日実施期間後の投与：最後の血漿交換後30日間にわたり11 mgを1日1回、毎日皮下注射する。
 - 上記の初回投与コース後に、ADAMTS13活性レベルの抑制など、基礎疾患がなお活動性であることを示す徴候が認められる場合には、本剤の投与を最長28日間延長できる。
 - CABLIVI投与中に、後天性TTPが2回以上再発した患者ではCABLIVIの投与を中止する。

- 初回投与は、医療従事者が静脈内ボラス注射として行うこと。その後は、腹部に皮下投与する。(2.3)

----- 剤型および含量 -----

注射用：単回投与用バイアル1本に11 mgが凍結乾燥粉末として充填されている。(3)

----- 禁忌 -----

Caplacizumab-yhdpまたは他の添加剤に対する重度の過敏症の既往歴。(4)

----- 警告および使用上の注意 -----

出血：重度の出血が起こる可能性がある；基礎疾患として凝固障害を有する患者ではリスクが高くなる。臨床的に問題のある出血が発現した場合には、投与を中断する。選択的手術、歯科処置やその他の侵襲的介入実施前7日間は、CABLIVIの投与は行わない。(5.1)

----- 副作用 -----

最もよく発現する副作用（発現率が15%超）は、鼻出血、頭痛、歯肉出血である。(6.1)

副作用が疑われる症例を報告する際は、以下に連絡すること：Ablynx US (1-800-745-4447) またはFDA (1-800-FDA-1088 またはwww.fda.gov/medwatch)

----- 薬物相互作用 -----

CABLIVIと抗凝固剤との併用は、出血リスクを増加させるおそれがある。併用に伴う出血について注意深く観察する。(7)

「17 患者カウンセリング情報」を参照すること。

改訂：2021年10月

処方情報全文：目次*

1. 効能・効果	2
2. 用法・用量	2
2.1. 推奨用量および投与スケジュール	2
2.2. 手術やその他の介入のための投与中断	2
2.3. 凍結乾燥粉末の溶解および投与についての指示事項	2
3. 剤型および含量	3
4. 禁忌	3
5. 警告および使用上の注意	3
5.1. 出血	3
6. 副作用	4
6.1. 臨床試験成績	4
6.2. 免疫原性	5
6.3. 市販後の経験	6
7. 薬物相互作用	6
8. 特別な集団における使用	6
8.1. 妊婦	6
8.2. 授乳婦	7

8.4. 小児への投与	7
8.5. 高齢者への投与	7
8.6. 肝機能障害	8
10. 過量投与	8
11. 組成・性状	8
12. 臨床薬理	8
12.1. 作用機序	8
12.2. 薬力学	8
12.3. 薬物動態	9
13. 非臨床毒性	10
13.1. がん原性、変異原性、受胎能低下	10
14. 臨床試験	10
16. 包装／貯法および取扱い	12
16.1. 包装	12
16.2. 貯法	12
17. 患者カウンセリング情報	12

*処方情報全文から削除されたセクションやサブセクションは含まない。

処方情報全文

1. 効能・効果

CABLIVIは、血漿交換および免疫抑制療法との併用により、後天性血栓性血小板減少性紫斑病（後天性TTP）成人患者の治療に用いられる。

2. 用法・用量

2.1. 推奨用量および投与スケジュール

CABLIVIは、血漿交換療法開始時に投与すること。CABLIVIの推奨用量を下記に示す：

- ・ 投与初日：血漿交換の15分以上前に11 mgを静脈内ボラス注射し、その後、同日の血漿交換終了後に11 mgを皮下注射する。
- ・ 血漿交換連日実施期間中の初回投与以降の投与：血漿交換終了後に11 mgを1日1回、毎日皮下注射する。
- ・ 血漿交換連日実施期間後の投与：血漿交換連日実施期間の最終血漿交換終了後30日間にわたり11 mgを1日1回、毎日皮下注射する。以上の初回投与コース後に、ADAMTS13活性レベルの抑制など、基礎疾患がなお活動性であることを示す徴候が認められる場合には、本剤の投与を最長28日間延長できる。

CABLIVI投与中に、後天性TTPが2回以上再発した患者ではCABLIVIの投与を中止する。

投与を忘れた場合の対応

血漿交換期間中にCABLIVIの投与を忘れた場合、その投与はできるだけ早く行うこと。血漿交換期間後にCABLIVIの投与を忘れた場合、その投与はもともと予定されていた時点から12時間以内に行うことができる。12時間以上経過した場合には、その投与は行わないこととし、通常の投与スケジュールに従って次の連日投与を行うこと。

2.2. 手術やその他の介入のための投与中断

選択的手術、歯科処置やその他の侵襲的介入実施前7日間は、CABLIVIの投与は行わない
[「警告および使用上の注意 (5.1)」参照]。

2.3. 凍結乾燥粉末の溶解および投与についての指示事項

CABLIVIの初回投与は、医療従事者が静脈内ボラス注射として行うこと。その後は、腹部に皮下投与する。臍周囲の注射は避ける。腹部の同じ四分割部位に連続して注射しない。

患者または介護者は、無菌的手技も含めたCABLIVIの調製および投与について適切な訓練を受けた後であれば、CABLIVIの皮下注射を行ってもよい [「使用上の注意」参照]。

- CABLIVIのバイアルと希釈剤のシリンジが室温であることを確認する。
- 提供されているシリンジにはUSPの注射用滅菌水1 mLが入っているので、CABLIVI投与前に、そのシリンジを用いて1回分の投与用液11 mg/mLを調製する。
- 投与用液の調製中は終始、無菌的手技を用いる。無菌的手技により、バイアルアダプターをCABLIVIが入っているバイアルに取り付ける。
- シリンジからプラスチック製キャップを取り外して、シリンジをバイアルのアダプターに取り付ける。このとき、それ以上ねじることができなくなるまでシリンジを時計回りにねじる。
- シリンジが空になるまで、シリンジのプランジャーをゆっくりと押し込む。シリンジは、バイアルアダプターから外さない。
- バイアル中のケーキ状粉末または粉末が完全に溶解するまで、バイアルを穏やかにぐるぐる回す。このとき、振り動かしてはいけない。
- 溶解した液が無色透明であることを目視で確認する。
- バイアル中の無色透明液の全量をシリンジに回収する。CABLIVIシリンジと表示する。
- 溶解した液の全量を投与する。
- 初回の静脈内注射を行うときに静脈ラインを使用する場合は、ガラスシリンジを標準的なルアーロックに接続し（ニードルレスコネクターには接続しないこと）、USPの0.9%塩化ナトリウム注射液あるいはUSPの5%デキストロース注射液のいずれかを用いてフラッシュすること。
- CABLIVIの溶解液は速やかに使用する。すぐに使用しない場合、溶解液は使用するまで冷蔵庫内にて2～8°C（36～46°F）で保存し、溶解後4時間以内に使用する。

3. 剤型および含量

注射用：単回投与用バイアル1本に11 mgが白色の凍結乾燥粉末として充填されている。

4. 禁忌

CABLIVIは、caplacizumab-yhdpまたは他の添加剤に対して、重度の過敏症の既往歴がある患者では禁忌である。過敏症反応には蕁麻疹が含まれている [「副作用 (6.1)」参照]。

5. 警告および使用上の注意

5.1. 出血

CABLIVIは出血リスクを増加させる [「副作用 (6.1)」参照]。生命を脅かす出血や致死性の出血も含めた大量出血が、caplacizumabを投与した患者、主として抗血小板剤や抗凝固剤を併用していた患者において報告されている。

Caplacizumabは、出血リスクを増加させる可能性がある基礎疾患を有する患者に対しては、慎

重に投与すること。

臨床試験では、重度の出血という副作用として鼻出血、歯肉出血、上部消化管出血、不正子宮出血がそれぞれ被験者の1%に報告された。総合すると、出血イベントはCABLIVI投与患者の約58%に発現したのに対し、プラセボ群では43%であった。

出血リスクは、凝固障害（血友病や他の凝固因子欠損症など）を基礎疾患として有する患者で増加する。さらに、止血および凝固に影響を及ぼす薬剤とCABLIVIを併用した場合にも増加する〔「薬剤相互作用（7）」および「臨床薬理（12.3）参照」〕。

臨床的に問題となる出血が発現した場合には、CABLIVIの使用を中断する。必要な場合は、速やかに止血を是正するため、von Willebrand因子濃縮製剤を投与してもよい。CABLIVIの投与を再開する場合は、出血の徴候について注意深く観察する。

選択的手術、歯科処置やその他の侵襲的介入実施前7日間は、CABLIVIの投与は行わない。緊急手術が必要な場合は、止血の是正のため、von Willebrand因子濃縮製剤の使用を検討してもよい。外科的出血のリスクが消失してCABLIVIの投与を再開した場合は、出血の徴候について注意深く観察する。

6. 副作用

以下に示す臨床的に問題となる副作用は、本添付文書の他の章でも考察している：

- 出血〔「警告および使用上の注意（5.1）」参照〕

6.1. 臨床試験成績

一般に、治験が実施される状況は大幅に異なっているため、ある薬剤の治験で観察された副作用発現率は、別の薬剤の治験で観察された発現率と直接比較することはできないし、また、実際の臨床現場での発現率を反映しているとは思われない。

CABLIVIの安全性は、プラセボ対照試験2試験（HERCULES試験－71名にCABLIVIを投与；TITAN試験－35名にCABLIVIを投与）で評価された。本章と「警告および使用上の注意」に記載するデータは、上記の両試験の盲検期間中にCABLIVIを投与した症例、つまり、CABLIVIの投与を少なくとも1回受けた18～79歳の後天性TTP患者106名（そのうち女性は69%、白人は73%）から得られたものである。CABLIVI投与期間の中央値は35日（範囲：1～77日）であった。

最も多く報告された副作用（>15%）は、鼻出血、頭痛、歯肉出血であった。CABLIVI群の7名（7%）に、治験薬の投与中止に至った副作用が発現した。投与中止に至った副作用の発現率はいずれも1%を超えていなかった。

TITAN試験およびHERCULES試験において、CABLIVIの投与を受けた患者106名のうち、患者の2%以上に報告された重篤な出血としての副作用は、鼻出血（4%）およびくも膜下出血（2%）であった。

上記2試験からプールしたデータより、CABLIVIを投与した患者の2%以上に発現した副作用と、プラセボ投与群よりも発現率が高かった副作用を表1に示す。蕁麻疹は、血漿交換中に発現し

た。

表1：後天性TTP試験（HERCULES試験およびTITAN試験）の盲検期間中にCABLIVI投与患者の2%以上に発現した副作用およびプラセボ群よりも発現率が高かった副作用

器官別副作用	CABLIVI (N=106) n (%)	プラセボ (N=110) n (%)
胃腸障害		
歯肉出血	17 (16)	3 (3)
直腸出血	4 (4)	0 (0)
腹壁血腫	3 (3)	1 (1)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	16 (15)	10 (9)
発熱	14 (13)	12 (11)
注射部位出血	6 (6)	1 (1)
カテーテル留置部位出血	6 (6)	5 (5)
注射部位そう痒感	3 (3)	0 (0)
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	7 (7)	4 (4)
筋肉痛	6 (6)	2 (2)
神経系障害		
頭痛	22 (21)	15 (14)
錯感覚	13 (12)	11 (10)
腎および尿路障害		
尿路感染	6 (6)	4 (4)
血尿	4 (4)	3 (3)
生殖系および乳房障害		
膣出血	5 (5)	2 (2)
月経過多	4 (4)	1 (1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
鼻出血	31 (29)	6 (6)
呼吸困難	10 (9)	5 (5)
皮膚および皮下組織障害		
蕁麻疹	15 (14)	7 (6)

6.2. 免疫原性

すべての治療用タンパク質同様、免疫原性の可能性がある。抗体形成の検出は、使用するアッセイの感度と特異度に大きく左右される。さらに、アッセイで観察された抗体（中和抗体も含む）陽性率は、アッセイの実施方法、検体の取扱い、検体の採取時期、併用薬剤、基礎疾患などといった様々な要因の影響を受ける可能性がある。これらの理由から、以下に記載する試験で報告されたcaplacizumab-yhdpに対する抗体の検出率を、他の試験の抗体検出率と比較したり、

他の製剤に対する抗体の検出率と比較したりすることは、誤解を招くおそれがある。

臨床試験期間中および市販のヒト試料の評価中に、caplacizumab-yhdpと既存抗体との結合が認められ、この既存抗体の陽性率は4～63%であった。後天性TTP患者では、患者自身が既存抗体を産生していることもあれば、血漿交換中に血漿ドナーから移行することもある。臨床的有効性または安全性に対して、これらの既存抗体による臨床的に明白な影響は認められなかった。HERCULES試験のCABLIVI投与患者の3%に、caplacizumab-yhdpに対して治験薬投与下で産生された抗薬物抗体（TE ADA）が検出された。HERCULES試験では、TE ADAの中和能がさらに確認された。臨床的有効性または安全性に対して、臨床的に明白な影響はなかった〔「臨床薬理（12.3）」参照〕。

6.3. 市販後の経験

CABLIVIの承認後の使用中に以下の副作用が特定されている。これらの反応は、症例数が不明な集団から自発的に報告されているため、発現頻度を信頼できる程度に推定したり、caplacizumab-yhdp曝露との因果関係を明確にしたりすることは必ずしも可能ではない。

一般・全身障害および投与部位の状態：

- 注射部位紅斑

血液およびリンパ系障害：

- 生命を脅かすイベントおよび致死のイベントを含む大量出血

7. 薬物相互作用

抗凝固剤との併用

いかなる抗凝固剤であれCABLIVIと併用すると、出血リスクが増加するおそれがある。併用に伴う出血について評価し、注意深く観察する〔「警告および使用上の注意（5.1）」および「臨床薬理（12.3）」参照〕。

8. 特別な集団における使用

8.1. 妊婦

リスクの概要

薬剤に伴う主要な先天性欠損や自然流産のリスクについての情報が得られるようなデータは、CABLIVIの妊婦への使用に関しては得られていない。しかし、母親および胎児ではCABLIVIの使用に伴う出血リスクの可能性がある（「臨床上の配慮事項」の項を参照）。動物を用いた生殖試験では、ヒトでの推奨皮下注射用量である11 mgをヒトに投与したときに得られるAUCの約30倍の曝露量にてcaplacizumab-yhdpをモルモットに対して器官形成期間中に筋肉内投与した結果、有害な発育転帰を示すエビデンスは得られなかった（「データ」の項を参照）。

すべての妊娠には、先天性欠損、喪失やその他の有害転帰の背景リスクがある。特定の集団における主要な先天性欠損および自然流産の背景率は不明である。米国の一般集団では、主要な

先天性欠損および自然流産の推定背景率は、臨床的に認められた妊娠においてそれぞれ2～4%および15～20%である。

臨床上の配慮事項

胎児／新生児の副作用

CABLIVIは、胎児および新生児において出血リスクを増加させる可能性がある。新生児は出血について観察する [「警告および使用上の注意 (5.1)」参照]。

母親の副作用

妊婦も含めて、CABLIVIを投与する全患者において出血のリスクがある。CABLIVIを投与する妊婦は、出血過多を示すエビデンスについて注意深く観察すること [「警告および使用上の注意 (5.1)」参照]。

データ

動物データ

妊娠モルモットに対して器官形成期にcaplacizumab-yhdpを投与した生殖試験が2試験実施された。

胚・胎児の成長に関する1試験では、モルモットに対し妊娠6日～41日までcaplacizumab-yhdpを最高20 mg/kg/dayの用量にて筋肉内投与した。母体毒性も有害な発育転帰も認められなかった。

母動物と胎児におけるcaplacizumab-yhdpの曝露を検討したトキシコキネティクス試験1試験では、雌性モルモットに対し妊娠6日から妊娠41日または妊娠61日までcaplacizumab-yhdpを最高40 mg/kg/day（ヒトでの推奨用量11 mgをヒトに投与したときに得られるAUCの約30倍の薬物曝露量に相当）の用量にて1日1回、筋肉内投与した。母動物および胎児においてcaplacizumab-yhdpへの曝露は認められたが、胚・胎児の成長には影響がなかった。

8.2. 授乳婦

リスクの概要

ヒト乳汁中へのcaplacizumab-yhdpの移行、母乳栄養児への影響や母乳産生への影響に関する情報は無い。

母乳哺育による発達上および健康上のベネフィットを、母親に対するCABLIVI投与の臨床上の必要性、ならびに、CABLIVI投与や母親の基礎疾患の状態が母乳栄養児に対して及ぼす可能性のある有害な影響とあわせて考慮すること。

8.4. 小児への投与

小児患者におけるCABLIVIの安全性および有効性は確立されていない。

8.5. 高齢者への投与

CABLIVIの臨床試験の対象となった65歳以上の被験者数は、若年者との差があるかどうかを

判断するには不十分であった。

8.6. 肝機能障害

重度の急性または慢性肝機能障害患者を対象とするCABLIVIの正式な治験は実施されていないため、これらの集団へのCABLIVIの使用に関するデータは得られていない。出血リスクが増加する可能性があるため、重度の肝機能障害を有する患者にCABLIVIを使用する場合は出血について注意深く観察する必要がある [「警告および使用上の注意 (5.1)」参照]。

10. 過量投与

過量投与した場合は、CABLIVIの薬理作用によって出血のリスクが増加する可能性がある [「警告および使用上の注意 (5.1)」参照]。出血の徴候および症状の慎重なモニタリングを推奨する。必要があれば、止血を是正するためvon Willebrand因子濃縮製剤の使用を検討してもよい。

11. 組成・性状

Caplacizumab-yhdpは、von Willebrand因子 (vWF) 指向性の抗体フラグメントで、同一の2つのヒト化構成単位が3個のアラニンから成るリンカーによって架橋形成している。Caplacizumab-yhdpは、組換えDNA技術により大腸菌 (*Escherichia coli*) を使って産生され、その分子量は約28 kDaである。

注射用CABLIVI (caplacizumab-yhdp) は、防腐剤無添加で無菌の白色凍結乾燥粉末である。1回分の投与量が入った各バイアルには、11 mgのcaplacizumab-yhdp、無水クエン酸 (0.18 mg)、ポリソルベート80 (0.10 mg)、ショ糖 (62 mg)、クエン酸三ナトリウム二水和物 (4.91 mg) が充填されている。USPの注射用滅菌水1 mLで溶解後、最終濃度は11 mg/mLとなり、pHは約6.5である。

12. 臨床薬理

12.1. 作用機序

Caplacizumab-yhdpは、vWFのA1ドメインを標的とし、vWFと血小板との相互作用を阻害することによって、vWFが仲介する血小板の粘着と血小板消費の両方を抑制する。

12.2. 薬力学

リストセチン・コファクター (RICO) 活性を用いてvWF活性を評価した。承認された推奨用量と同等またはそれ以上の用量でcaplacizumab-yhdpを健康被験者および後天性TTP患者に皮下投与した結果、投与から約4時間後にRICO活性が20%以下に低下した。RICO活性は、薬剤投与中止後7日以内にベースライン値に戻った。

Caplacizumab-yhdpは、vWF抗原と凝固第VIII因子活性 (FVIII:C) を低下させた。これらの低下は一過性であり、投与中止によりベースライン値に戻った。

12.3. 薬物動態

Caplacizumab-yhdpの薬物動態は、標的vWFの発現に依存しており、用量には比例しない。vWF 抗原の値が高いほど、血液循環中に留まる薬物・標的複合体の量が増加する。健康被験者では、CABLIVIの初回投与後に定常状態に達し、蓄積は最小限度であった。10 mgのcaplacizumab-yhdpを健康被験者に単回皮下投与後、平均 (CV%) 最高血中濃度 (C_{max}) は528 (20%) ng/mL、 AUC_{0-24} は7951(16%)であった。10 mgのcaplacizumab-yhdpを健康被験者に14日間、毎日、反復皮下投与後、平均 (CV%) C_{max} は348 (30%) ng/mL、 $AUC_{0-\tau}$ は6808 (26%) hr·ng/mLであった。

吸収

Caplacizumab-yhdpの皮下投与後のバイオアベイラビリティは約90%である。

健康被験者に10 mgのcaplacizumab-yhdpを1日1回皮下投与後6～7時間で最高濃度に達した。

分布

Caplacizumab-yhdpの中央分布容積は、後天性TTP患者では6.33 Lである。

消失

Caplacizumab-yhdpの半減期は、濃度と標的の値に依存する。

代謝

現在入手できているデータにより、標的に結合したcaplacizumab-yhdpは、肝臓内で代謝されることが示唆されている。Caplacizumab-yhdpはモノクローナル抗体フラグメントであるため、様々なタンパク質分解酵素によって異化されることが考えられる。

排泄

現在入手できている非臨床データにより、結合しなかったcaplacizumab-yhdpは尿中に排泄されることが示唆されている。

抗薬物抗体

既存抗体や治験薬投与下で産生された抗薬物抗体が検出された患者において、caplacizumab-yhdpの薬物動態に臨床的に問題となる差は認められなかった。

特別な集団

Caplacizumab-yhdpの薬物動態を年齢（18～79歳）、性別（66%が女性）、人種（白人が83%、黒人が17%）、血液型（O型が41%、O型以外が59%）、腎機能障害の程度（軽度： $CrCl$ が60～90 mL/min；中等度： $CrCl$ が30～60 mL/min；重度： $CrCl$ が15～30 mL/min）に基づいて検討した結果、臨床的に問題となる差は認められなかった。肝機能障害がcaplacizumab-yhdpの薬物動態に及ぼす影響は不明である [「特別な集団における使用 (8.6)」参照]。

薬物相互作用試験

Caplacizumab-yhdpについて、薬物－薬物相互作用に特化した試験は実施されていない。

13. 非臨床毒性

13.1. がん原性、変異原性、受胎能低下

Caplacizumab-yhdpのがん原性や遺伝毒性の可能性を評価するための試験は実施されていない。

Caplacizumab-yhdpが雌雄の受胎能に及ぼす影響を検討するための動物を用いた生殖試験は実施されていない。

14. 臨床試験

後天性血栓性血小板減少性紫斑病（後天性TTP）成人患者の治療に対して、血漿交換および免疫抑制療法と併用した場合のCABLIVIの有効性が、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照のピボタル試験（HERCULES）（NCT02553317）で確立された。

HERCULES試験には合計145名の患者が組み入れられ、年齢の中央値は45歳（範囲：18～79歳）、69%が女性、73%が白人であった。患者は、CABLIVI（n=72）またはプラセボ（n=73）のいずれかの投与を受けるようランダム化した。両群とも、血漿交換および免疫抑制療法を実施した。患者は、神経障害の重症度（Glasgow Coma Scaleスコアが12以下、または13～15）により層別化した。なお、敗血症、*E. coli* 0157感染症、非定型溶血性尿毒症症候群、播種性血管内凝固、または先天性血栓性血小板減少性紫斑病を有する患者は、治験の組入れ対象から除外した。

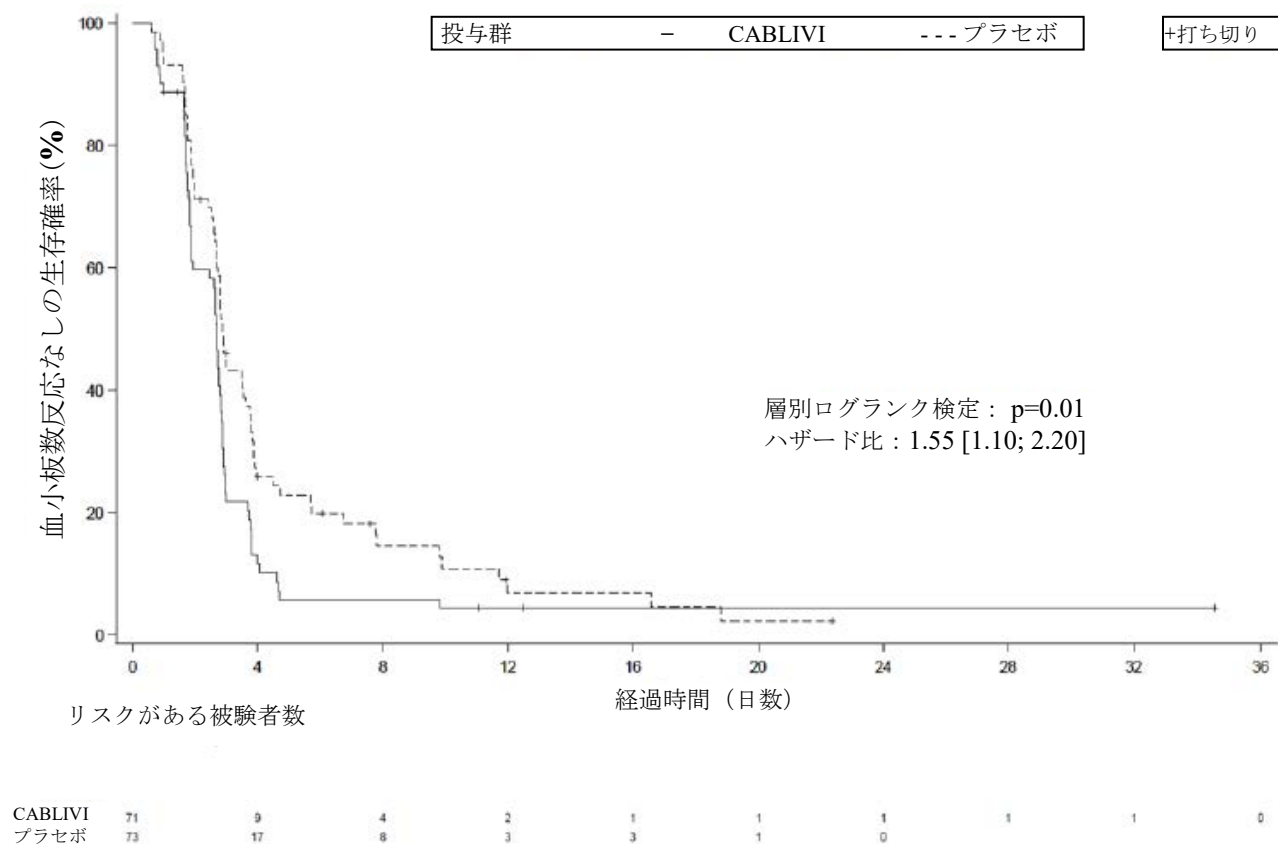
患者には、試験の最初の血漿交換前に11 mgのCABLIVIまたはプラセボを静脈内ボラス注射により1回投与し、その後は、血漿交換連日実施期間中に毎日、血漿交換終了後に11 mgのCABLIVIまたはプラセボを皮下注射し、血漿交換連日実施期間終了後は30日間にわたって毎日の皮下注射を継続した。以上の初回投与コース後に、ADAMTS13活性レベルの抑制など、基礎疾患活動の継続を示す症状が依然として認められた場合には、治験薬投与期間を7日間単位で追加し、最長28日間まで延長した。

CABLIVI投与期間の中央値は35日であった。

治験実施計画書には、バイアルから溶解液の全量を回収し、その全量を投与することによって送達されるCABLIVIの用量として10 mgと規定されていた。しかし、用量回収試験により、1本のバイアルから回収できる平均用量は11 mgであることが示された。したがって、用量回収試験の結果に基づき、治験で送達された薬剤の平均用量は11 mgであった。

後天性TTP患者におけるCABLIVIの有効性は、血小板数の反応までの時間（血小板が150,000/ μ L以上に回復し、その後5日以内に連日の血漿交換を中止）に基づいて確立された。血小板数の反応までの時間は、プラセボ投与群に比べ、CABLIVI投与群の方が短かった。

図1：血小板反応の経時的変化



治験薬投与期間中に、CABLIVI投与によりTTP関連死、TTPの再発、または少なくとも1件の治験薬投与下で発現した重大な血栓塞栓性イベント（複合エンドポイント）が認められた患者数は、プラセボ群よりも少なかった（表2参照）。

表2：HERCULES試験において、治験薬投与期間中に後天性TTP関連死、後天性TTPの再発、または少なくとも1件の治験薬投与下で発現した重大な血栓塞栓性イベントが認められた患者（ITT集団）

以下を発現した患者数	CABLIVI N=72	プラセボ N=73
	n (%) [*]	n (%)
TTP関連死	0	3 (4.1)
TTPの再発（悪化） [†]	3 (4.2)	28 (38.4)
少なくとも1件の治験薬投与下で発現した重大な血栓塞栓性イベント	6 (8.5)	6 (8.2)
合計 [‡]	9 (12.7)	36 (49.3)

N = 当該集団の患者数（投与群別）；

n = イベントが発現した患者数；

TTP = 血栓性血小板減少性紫斑病；ITT = Intent-to-treat集団。

* 治験薬の投与を少なくとも1回受けた患者71名に基づく。

† 悪化の定義：血小板数の回復（血小板数が150,000/ μ L以上に回復し、その後5日以内に連日血漿交換を中止）が初めて確認された後、最後の連日血漿交換後30日以内に連日血漿交換の再開を必要とした血小板減少症と定義する。

‡ $p < 0.0001$

試験期間全体（治験薬投与期間＋治験薬投与中止後28日間の追跡期間）を通してTTP再発がみられた患者の割合は、CABLIVI群（72名中9名 [13%]）の方がプラセボ群（73名中28名 [38%]）（ $p < 0.001$ ）よりも低かった。CABLIVI群で追跡期間中にTTPの再発（つまり、再燃：再燃とは、血小板数の回復（血小板数が150,000/ μ L以上）が初めて確認された後に、連日血漿交換の再開を必要とする血小板減少症の再発が、最後の連日血漿交換から30日以降に発現することと定義する）がみられた患者6名では、ADAMTS13活性レベルが治験薬投与終了時に10%未満であったことから、CABLIVI投与中止時に基礎免疫疾患が依然として活動性であったことが示唆された。

16. 包装／貯法および取扱い

16.1. 包装

注射用CABLIVI（caplacizumab-yhdp）は、防腐剤無添加で無菌の白色凍結乾燥粉末で、単回投与用バイアルに充填されている。各個装箱（NDC 58468-0225-1）には以下のものが同梱されている：

- CABLIVI 1回投与分11 mgが充填されたバイアル1本（NDC 58468-0227-1）
- USPの注射用滅菌水（CABLIVIの希釈剤）1 mLが充填されたプレフィルドガラスシリンジ1本（NDC 58468-0229-1）
- 滅菌済みバイアルアダプター1個
- 滅菌済み皮下注射針（30ゲージ）1本
- 個別に包装されたアルコール綿2枚

16.2. 貯法

提供された個装箱に入れた状態で2～8°C（36～46°F）にて冷蔵保存し、遮光する。冷凍してはならない。バイアルが未開栓で、かつ、提供された個装箱に入れた状態であれば、30°C（86°F）以下の室温で最長2カ月間保存することが許容される。CABLIVIを一旦室温で保管した後、冷蔵庫に戻してはならない。

17. 患者カウンセリング情報

FDAが承認した患者様向け添付文書（使用説明書）を読むよう、患者に助言する。

出血 [「警告および使用上の注意 (5.1)」参照]

- 患者には以下のことを忠告する：内出血や出血が比較的容易に発現する可能性があること；鼻出血や歯肉出血が発現する可能性があること；止血には通常よ

りも時間がかかる可能性があること。

- 過剰な内出血、出血過多や大量出血の症状（頭痛、呼吸困難、疲労、低血圧や失神など）が起きた場合には、直ちに担当の医療従事者に連絡するよう、患者に忠告する。
- 選択的手術、歯科処置やその他の侵襲的介入を受ける予定がある場合には、予定を立てる前に、担当の医療従事者にそのことを知らせるよう、患者に忠告する。

製造元：

Ablynx N.V.

Technologiepark 21

9052 Ghent (Zwijnaarde), Belgium

米国ライセンス番号：2085

販売元：

Genzyme Corporation

Cambridge, MA 02142

CABLIVI はAblynx N.V.（ベルギー）の登録商標です。

©2021 Ablynx N.V. 無断複製・転載を禁じます。

添付Ⅰ
製品概要

▼ この医薬品は、モニタリング強化対象である。これにより、新たな安全性情報を速やかに特定できる。医療従事者は、副作用が疑われる事象をすべて報告することが求められる。副作用の報告方法については第4.8章を参照。

1. 医薬品名

Cablivi 10 mg粉末および注射液調製用溶解液

2. 組成（成分および含量）

バイアル1本には、10 mgのcaplacizumab*粉末が充填されている。
プレフィルドシリンジ1本には、溶解液として注射用水1 mLが充填されている。

* Caplacizumabは、組換えDNA技術により大腸菌（*Escherichia coli*）を用いて産生されたヒト化二価ナノボディである。

全添加剤のリストについては第6.1章を参照。

3. 剤型

粉末および注射液調製用溶解液

白色の凍結乾燥粉末
溶解液は、無色透明の液体である。

4. 臨床特性

4.1. 効能・効果

Cabliviは、後天性血栓性血小板減少性紫斑病（後天性TTP）エピソードを経験した成人および12歳以上で体重40 kg以上の青年の治療に、血漿交換および免疫抑制療法との併用により用いられる。

4.2. 用法・用量

Cabliviによる治療は、血栓性微少血管症患者の管理についての経験を有する医師が、開始・統括すること。

用量

初回投与量

血漿交換前に10 mgのcaplacizumabを静脈内注射する。

初回投与以降の用量

血漿交換連日実施期間中は、毎日、血漿交換終了後に10 mgのcaplacizumabを皮下投与する。その後は、血漿交換連日実施期間後30日間にわたって、10 mgのcaplacizumabを皮下注射する。

上記の投与期間終了後に、免疫疾患がなお活動性であることを示すエビデンスが得られた場合には、基礎免疫疾患の活動性を示す徴候が消失する（たとえば、ADAMTS13活性レベルの持続的正常化）まで免疫抑制療法のレジメンを最適化し、かつ、10 mgのcaplacizumabを毎日皮下投与し続けることを推奨する。

臨床開発プログラムでは、caplacizumabの連日投与は最長65日間実施されている。Caplacizumabの再治療に関するデータは得られていない。

投与を忘れた場合の対応

Cabliviの投与を忘れた場合、12時間以内であればその投与を行うことができる。本来投与すべきであった時点から12時間以上経過した場合には、その投与は行わないこととし、通常の投与スケジュールに従って次の投与を行うこと。

特別な集団

腎機能障害

腎機能障害を有する患者において用量調節は必要ない（第5.2章参照）。

肝機能障害

肝機能障害を有する患者において用量調節は必要ない（第5.2章参照）。重度の肝機能障害を有する患者に対する特別な配慮事項については第4.4を参照。

高齢者

高齢者におけるcaplacizumabの使用経験は限られており、用量調節やその他の特別な使用上の注意が、高齢者に対して必要であることを示すエビデンスは得られていない（第5.2章参照）。

小児集団

小児集団におけるcaplacizumabの安全性および有効性は、臨床試験では確立されていない。12歳以上で体重40 kg以上の青年におけるCabliviの用量は、成人と同様である（第5.2章参照）。体重40 kg未満の小児患者に対するCabliviの用量については、推奨用量を提示することができない。

用法

Cabliviの初回投与は静脈内注射として行う。初回投与以降は、腹部に皮下投与する。

臍周囲の注射は避けること。また、腹部の同じ四分割部位に連続して注射しないこと。

患者または介護者は、皮下注射の方法について適切な訓練を受けた後であれば本剤の注射を行ってもよい。

Cablivi投与前の凍結乾燥粉末の溶解時に関する指示事項については、第6.6章を参照。

4.3 禁忌

本剤の成分または第6.1章に記載する添加物のいずれかに対する過敏症。

4.4 警告および使用上の注意

出血

臨床的に問題のある活動性出血

臨床的に問題のある活動性出血が発現した場合には、Cabliviの投与を中断すること。必要であれば、止血の是正のため、von Willebrand因子濃縮製剤の使用を検討してもよい。

Cablivi投与の再開は、血栓性微少血管症の管理についての経験を有する医師の判断によってのみ行

うこと。

出血リスクの増加

経口凝固薬または高用量ヘパリンとの併用投与の場合

出血リスクが増加する可能性があるため、経口凝固薬または高用量ヘパリンの投与を開始または継続する場合には、ベネフィット／リスク評価と注意深い臨床状態の観察が必要である。

抗血小板薬および／または低分子量ヘパリン（LMWH）との併用投与の場合

臨床試験では出血リスクの増加は認められなかったが、抗血小板薬および／またはLMWHと併用投与する場合は、ベネフィット／リスク評価と注意深い臨床状態の観察が必要である。

凝固障害を有する患者の場合

出血リスクが増加する可能性があるため、凝固障害（血友病、他の凝固因子欠損症など）を基礎疾患として有する患者にCabliviを投与する場合には、臨床状態を注意深く観察する。

手術を受ける患者の場合

選択的手術または歯科処置を受ける予定の患者については、Cabliviの投与を受けていることを主治医または歯科医に知らせるよう、その患者に助言すること。また、予定されている手術または介入処置実施前の少なくとも7日間は、Cabliviの投与を行わないこと。さらに、この患者は、Cabliviによる治療を統括している医師にも手術や処置の予定があることを知らせること。

緊急手術が必要な場合は、止血の是正のため、von Willebrand因子濃縮製剤の使用を検討してもよい。

重度の肝機能障害

重度の急性または慢性肝機能障害患者を対象とする、caplacizumabの正式な試験は実施されていないため、これらの集団へのcaplacizumabの使用に関するデータは得られていない。この集団にCabliviを使用する場合は、ベネフィット／リスク評価と臨床状態の注意深い観察が必要である。

トレーサビリティ

生物学的医薬品のトレーサビリティを高めるために、投与した製剤の名称およびバッチ番号を明確に記録すること。

4.5 他の医薬品との相互作用およびその他の相互作用

Caplacizumabと経口抗凝固薬（ビタミンK拮抗薬、トロンビン阻害薬や第Xa因子阻害薬などの直接経口抗凝固薬〔DOAC〕など）または高用量ヘパリンとの併用を評価するための薬物相互作用試験は実施されていない（第4.4章「経口凝固薬または高用量ヘパリンとの併用投与の場合」参照）。

4.6 受胎能、妊婦および授乳婦

妊婦

妊婦へのcaplacizumabの使用に関するデータはない。モルモットを用いた試験により、caplacizumabの母動物または胎児への影響はないことが示された（第5.3章参照）。

予防策として、妊娠中はCabliviの使用を避けることが望ましい。

授乳婦

授乳婦へのcaplacizumabの使用に関するデータはない。Caplacizumabが乳汁中に移行するか否かは不

明である。小児に対するリスクは排除できない。

小児が受ける母乳哺育のベネフィットと母親が受ける治療のベネフィットを考慮した上で、授乳を中止する、あるいは治療を中断／中止するか否かを決断しなければならない。

受胎能

ヒトでの受胎能に対するcaplacizumabの影響は不明である。動物を用いた毒性試験では、雌雄の受胎能を示すパラメータに対するcaplacizumabの影響は認められなかった（第5.3章参照）。

4.7 運転および機械操作能力に対する影響

運転および機械操作能力に対するCabliviの影響は、まったくないか、あってもごくわずかである。

4.8 副作用

安全性プロファイルの概要

臨床試験において最もよく報告された副作用は、鼻出血、頭痛、歯肉出血であった。最もよく発現した重篤な副作用は鼻出血であった。

副作用の一覧表

MedDRAの器官別大分類および頻度別の副作用を下表に示す。頻度は次のように定義する：非常に高頻度（ $\geq 1/10$ ）、高頻度（ $\geq 1/100$ から $< 1/10$ ）、低頻度（ $\geq 1/1,000$ から $< 1/100$ ）、まれ（ $\geq 1/10,000$ から $< 1/1,000$ ）、非常にまれ（ $< 1/10,000$ ）、不明（得られたデータから推定できない）。

器官別大分類	非常に高頻度	高頻度
神経系障害	頭痛	脳梗塞
眼障害		眼出血*
血管障害		血腫*
呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻血*	呼吸困難、咯血*
胃腸障害	歯肉出血*	吐血*、血便排泄*、メレナ*、上部消化管出血*、痔出血*、直腸出血*、腹壁血腫*
皮膚および皮下組織障害	蕁麻疹	
筋骨格系および結合組織障害		筋肉痛
腎および尿路障害		血尿*
生殖系および乳房障害		月経過多*、膣出血*
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱、疲労	注射部位出血*、注射部位そう痒感、注射部位紅斑、注射部位反応

傷害、中毒および処置合併症		くも膜下出血*
---------------	--	---------

*出血イベント：下記参照

特定の副作用についての記載

出血

臨床試験では、投与期間に関係なく、様々な器官系に出血イベントが発現した。重篤であったり医学的配慮を必要とした出血イベントもあったが、ほとんどが自己限定的であり、全イベントが消失した。臨床的に問題のある活動性出血が発現した場合には、第4.4章および第4.9章に概説する対策を考慮する。

副作用が疑われる事象の報告

医薬品承認後、副作用が疑われる事象を報告することが重要である。この報告により、当該医薬品のベネフィット／リスク・バランスを継続的にモニタリングできる。医療従事者は、[付属書類V](#)に提示する国家報告システムに従って、副作用が疑われる事象をすべて報告することが求められる。

4.9 過量投与

過量投与した場合は、caplacizumabの薬理作用によって、出血のリスクが増大する可能性がある。出血の徴候および症状の慎重なモニタリングを推奨する（第4.4章参照）。

5. 薬効薬理

5.1 薬力学的特性

薬効分類群：その他の抗血栓剤、ATCコード：[B01AX07](#)

作用機序

Caplacizumabは、ヒト化二価ナノボディで、同一の2つのヒト化構成単位（PMP12A2hum1）が3個のアラニンから成るリンカーによって遺伝子組換え技術により架橋されている。Caplacizumabは、von Willebrand因子のA1ドメインを標的とし、von Willebrand因子と血小板との相互作用を阻害する。したがって、caplacizumabは、後天性TTPの特徴である超高分子量von Willebrand因子が介する血小板凝集を阻害する。さらに、von Willebrand因子の体内動態にも影響を及ぼし、投与期間中、von Willebrand因子抗原の総量を一時的に低下させ、同時期の凝固因子VIII:C値も低下させる。

薬力学的効果

標的阻害

Caplacizumabの標的阻害の薬理作用を、von Willebrand因子活性に関する2つのバイオマーカーであるリストセチン誘導血小板凝集（RIPA）とリストセチン・コファクター（RICO）を用いて評価した。RIPA値およびRICO値がそれぞれ10%および20%未満に低下したことから、caplacizumabがvon Willebrand因子を介する血小板凝集を完全に阻害することが示されている。すべてのcaplacizumabの臨床試験において、RIPA値および／またはRICO値は投与開始後急速に低下し、投与中止後7日以内にベースライン値に回復していた。RICO値が投与期間を通して20%未満であったことから、後天性TTP患者における10 mgという皮下投与量は、von Willebrand因子を介する血小板凝集を完全に阻害することが示された。

標的体内動態

標的体内動態に対するcaplacizumabの薬理作用を、von Willebrand因子抗原および凝固第VIII因子(FVIII:C)活性をバイオマーカーとして用いて測定した。臨床試験ではcaplacizumabの反復投与によりvon Willebrand因子抗原レベルが30～50%低下し、投与開始後1～2日以内に最高値に達した。von Willebrand因子は第VIII凝固因子のキャリアとして作用するため、von Willebrand因子抗原レベルが低下した結果、FVIII:C値も同様に低下した。von Willebrand因子抗原とFVIII:C値の低下は一過性であり、投与中止によりベースライン値に戻った。

臨床的有効性および安全性

後天性TTPエピソードを経験した成人におけるcaplacizumabの有効性および安全性は、次のランダム化比較試験2試験において確立された：ALX0681-C301第III相試験の「HERCULES」試験とALX-0681-2.1/10第II相試験の「TITAN」試験。

有効性

ALX0681-C301試験

この二重盲検プラセボ対照試験では、後天性TTPエピソードを経験した患者を、連日の血漿交換および免疫抑制療法に加えて、caplacizumabまたはプラセボの投与を受けるよう、1:1の比でランダム化した。患者には、試験の最初の血漿交換前に10 mgのcaplacizumabまたはプラセボを静脈内ボラス注射により、1回投与した。その後は、血漿交換連日実施期間中に毎日、血漿交換終了後に10 mgのcaplacizumabまたはプラセボを皮下注射し、血漿交換連日実施期間終了後は30日間にわたって毎日の皮下注射を継続した。以上の投与期間終了時に持続的な基礎疾患活動（再発の差し迫ったリスクを示唆）を示すエビデンスが得られた場合には、免疫抑制療法を最適化するとともに、治験薬投与期間を1週間単位で追加し、最長4週間まで延長できることとした。治験薬投与期間中に再発が認められた患者では、非盲検下でのcaplacizumab投与に切り換えた。切り換えた患者も同様に、血漿交換連日実施期間中とその後の30日間にわたって治験薬の投与を受けた。治験薬投与期間終了時に基礎疾患がなお活動性であることを示すエビデンスが得られた場合には、免疫抑制療法を最適化するとともに、非盲検下でのcaplacizumab投与を1週間単位で追加し、最長4週間まで延長できることとした。患者は、投与終了後1カ月間追跡調査した。追跡期間中（つまり、すべての治験薬投与が終了後）に再発した場合は、治験薬の投与は再開せず、再発は標準療法により治療した。

本試験では後天性TTPエピソードを経験した患者145名をランダム化（caplacizumab群には72名、プラセボ群には73名）した。患者の年齢は18～79歳で、平均年齢は46歳であった。半数が、後天性TTPエピソードを初めて経験した患者であった。ベースライン時の疾患特性は、後天性TTPに典型的なものであった。

二重盲検期間におけるcaplacizumab投与期間の中央値は35日であった。

Caplacizumab投与により、血小板反応までの時間が統計学的に有意に短縮した（ $p < 0.01$ ）。

Caplacizumab投与患者では、いずれの時点においても、プラセボ投与患者に比べて、血小板反応を1.55倍達成しやすかった。

Caplacizumab投与により、後天性TTP関連死（72名中0名、プラセボ群では73名中3名）、後天性TTPの悪化（72名中3名、プラセボ群では73名中28名）、または治験薬投与中に少なくとも1件の重大な血栓塞栓性イベント（72名中6名、プラセボ群では73名中6名）が認められた患者の割合で示す複合エンドポイントが74%低下した（ $p < 0.0001$ ）。治験薬投与期間中の死亡例は、caplacizumab群ではなかったが、プラセボ群では3例であった。

試験期間全体（治験薬投与終了後の28日間の追跡調査期間も含む）を通して後天性TTPの再発（悪化または再燃）がみられた患者の割合は、プラセボ群（73名中28名、再燃：73名中0名）よりもcaplacizumab群（72名中9名、再燃：72名中6名）の方が67%低かった（ $p < 0.001$ ）。

治療に対する難治性（標準治療の4日後に血小板数の倍増がみられず、かつ、LDHが上昇していると定義）は、caplacizumab群の患者ではみられず（72名中0名）、プラセボ群では3名に認められた（73名中3名）。

Caplacizumab投与により、治験薬投与期間中の血漿交換を実施した平均日数、血漿使用量、集中治療室の平均滞在期間、および平均入院期間が低減した。

		プラセボ	Caplacizumab
血漿交換を実施した日数	N 平均 (SE)	73 9.4 (0.81)	71 5.8 (0.51)
血漿の総使用量（リットル）	N 平均 (SE)	73 35.93 (4.17)	71 21.33 (1.62)
入院日数	N 平均 (SE)	73 14.4 (1.22)	71 9.9 (0.70)
ICUの滞在日数	N 平均 (SE)	27 9.7 (2.12)	28 3.4 (0.40)

N：評価した患者数、SE：標準誤差、ICU：集中治療室

免疫原性

臨床試験では、治験薬投与下で産生された抗薬物抗体（ADA）が最高9%の患者に認められた。臨床的有効性への影響はなく、またこれらのADA反応に伴う有害作用は発現しなかった。

小児集団

小児への使用に関する情報については第4.2章を、小児患者についてのモデル開発およびシミュレーション試験については第5.2章を参照。小児患者についての臨床データは得られていない。

5.2 薬物動態学的特性

Caplacizumabの薬物動態は、健康被験者を対象として単回静脈内注射後ならびに、単回および反復皮下注射後に検討されている。後天性TTP患者における薬物動態は、単回静脈内注射時および反復皮下注射時に検討された。

Caplacizumabの薬物動態は、用量には比例せず、標的介在性の薬物動態と特徴づけられる。10 mgのcaplacizumabを1日1回皮下投与した健康被験者では、投与後6～7時間で最高濃度に達し、定常状態には初回投与後に達し、蓄積は最小限度であった。

吸収

Caplacizumabは、皮下投与後、全身循環中に速やかに、かつほぼ完全に吸収される（推定F > 0.901）。

分布

Caplacizumabは、吸収された後、標的と結合し、血液灌流の豊富な器官に分布する。後天性TTP患者において、中央分布容積は6.33 Lと推定された。

生体内変化／消失

Caplacizumabの薬物動態は、標的であるvon Willebrand因子の発現に依存する。後天性TTP患者のようにvon Willebrand因子抗原のレベルが高いほど、血液循環中に留まる薬物・標的複合体の量が増加する。したがって、caplacizumabの $t_{1/2}$ は、濃度と標的レベルとに依存する。標的と結合したcaplacizumabは肝臓内で異化されると想定されるが、一方、結合しなかったcaplacizumabは尿中に排泄されると想定される。

特別な集団における特性

Caplacizumabの薬物動態が、プールされた薬物動態データに対する母集団薬物動態解析により評価された。体重は、相対成長的に評価モデルに含まれた。異なるサブ母集団同士の差異が検討された。評価した母集団において、性別、年齢、血液型、人種はcaplacizumabの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

腎機能障害または肝機能障害

Caplacizumabの薬物動態が肝機能障害または腎機能障害に及ぼす影響についての正式な試験は実施されていない。母集団PK/PDモデルでは、腎機能（CRCL）は、重度の腎機能障害患者において統計学的に有意な影響を及ぼし、その結果として予測曝露（AUCss）がわずかに増加した。TTP患者を対象とした臨床試験では、腎機能障害を有する患者の有害事象発現リスクは、そうでない患者に比べて高くなかった。

小児集団

成人を対象とした臨床試験からプールされたデータに基づき、母集団薬物動態・薬力学的（PK/PD）モデルを構築した。同モデルは、caplacizumabを各種用量にて静脈内および皮下投与後のさまざまな成人集団におけるvon Willebrand因子抗原（vWF:Ag）との相互作用を反映していた。2歳から18歳未満の小児について、上記のPK/PDモデルを用いて実施したシミュレーションから、体重40 kg以上の小児に10 mg/日を投与する場合および体重40 kg未満の小児に5 mg/日を投与する場合は、曝露とvWF:Agの抑制は成人と同程度であると予測される。

5.3 非臨床安全性データ

Caplacizumabの作用機序に一致して、caplacizumabの毒性試験では、出血傾向増加がモルモット（注射部位の皮下組織出血）およびカニクイザル（注射部位の皮下組織出血、鼻出血、過剰月経出血、動物取扱部位または実験処置部位の血腫、注射部位の出血延長）で観察されている。さらに、薬理作用に関連したvon Willebrand因子抗原の減少とその結果としてのFVIII:C値低下がカニクイザルで観察され、モルモットではより軽度のFVIII:C値低下が観察された。

胚・胎児の成長に関する1試験がモルモットを用いて実施されたが、毒性を示す徴候は報告されなかった。妊娠モルモットを用いた追跡調査のトキシコキネティクス試験1試験において、母動物および胎児に対するcaplacizumab曝露量が評価された。その結果、母動物においても、程度は母動物よりもかなり低いが、胎児においてもcaplacizumabの曝露がみられたものの、胎児の成長への影響は報告されなかった。Fc部分が欠如したタンパク質が胎盤関門を自由に通過することはないと考えられることから、霊長類およびヒトにおけるcaplacizumabへの胎児曝露はまだ不確定である。

Caplacizumabの変異原性の可能性を評価するための試験は実施されていない。このような評価は生物学的製剤には関係ないからである。がん原性リスクアセスメントに基づき、がん原性に特化した試験は必要ないと判断された。

Caplacizumabが雌雄の受胎能に及ぼす影響を評価することに特化した動物試験は、実施されてい

ない。カニクイザルを用いた反復投与毒性試験では、雄性の受胎能パラメータ（精巣サイズ、精子機能、精巣および精巣上体の病理組織学的分析）にも雌性の受胎能パラメータ（生殖器官の病理組織学的分析、定期的な膣細胞検査）にもcaplacizumabの影響は観察されなかった。

6. 薬剤に関する詳細

6.1 添加剤のリスト

粉末

ショ糖
無水クエン酸
クエン酸三ナトリウム二水和物
ポリソルベート80

溶解液

注射用水

6.2 配合禁忌

配合禁忌についての試験は実施されていないため、Cabliiviは他の医薬品と混合してはいけない。

6.3 使用期限

未開栓のバイアル
4年

凍結乾燥粉末の溶解液

使用時の化学的および物理的安定性については、25°Cにて4時間安定していることが実証されている。

微生物学的観点から、凍結乾燥粉末の溶解方法が微生物による汚染リスクを排除しない限り、溶解液はすぐに使用すること。

すぐに使用しない場合、使用時の保存時間および条件についてはユーザーが責任を負う。

6.4 保存上の特別な注意事項

冷蔵庫にて保存する（2～8°C）。

冷凍してはならない。

遮光のため、提供された個装箱の状態で保存する。

Cabliiviは、25°Cを超えない温度で最長2カ月間保存できるが、使用期限を超えてはならない。

Cabliiviを室温で保管した後に冷蔵庫に戻してはならない。

凍結乾燥粉末の溶解液の保存条件については、第6.3章を参照。

6.5 容器の種類と内容物

粉末

ゴム栓（ブチルゴム）、シール（アルミニウム）、キャップ（ポリプロピレン）のついたバイアル（タイプIガラス）に10 mgのcaplacizumabが充填されている。

溶解液

プレフィルドシリンジ（プロモブチルゴム栓で密封したタイプIガラスのカートリッジ）に1 mLの注射用水が充填されている。

箱のサイズ

- 個装箱1箱には、粉末入りバイアル1本、溶解液入りプレフィルドシリンジ1本、バイアルアダプター1個、皮下注射針（30ゲージ）1本とアルコール綿2枚が同梱されている。
- マルチパック1箱には個装箱7箱が入っている。
- 複数回投与用箱1箱には、粉末入りバイアル7本、溶解液入りプレフィルドシリンジ7本、バイアルアダプター7個、皮下注射針（30ゲージ）7本とアルコール綿14枚が同梱されている。

上記のサイズすべては市販されない可能性あり。

6.6 廃棄およびその他の取扱いについての特別な注意事項

静脈内投与も皮下投与の場合も、バイアルアダプターとプレフィルドシリンジに充填されている溶解液の全量とを用いて、バイアルに充填されている粉末を溶解する。溶解液の泡沫形成を避けるために、溶解液はゆっくりと添加し静かに混合すること。シリンジを接続したバイアルは、室温にて5分間、面の上に静置する。

溶解した液は無色透明または少し黄色みがかっている。微粒子状物質の存在の有無について目視確認しなければならない。微粒子状物質が認められた溶液は使用してはならない。

溶解液の全量をガラスシリンジに回収し、その後すぐにシリンジ中の全量を投与する（第6.3章参照）。

Cabliviは単回使用のみである。未使用の医薬品や廃棄材料はすべて、各国の要件に従って廃棄すること。

7. 販売承認取得者

Ablynx NV
Technologiepark 21
9052 Zwijnaarde
Belgium

8. 販売承認番号

EU/1/18/1305/001
EU/1/18/1305/002
EU/1/18/1305/003

9. 最初の承認日／承認更新日

最初の承認日：2018年8月31日

10. 本文書の改訂日

本剤の詳細な情報は、欧州医薬品庁（EMA）のウェブサイトで閲覧可能である。

<http://www.ema.europa.eu>

CAPLACIZUMAB
Powder and solvent for injection

COMPANY CORE DATA SHEET

Property of the Sanofi group-
STRICTLY CONFIDENTIAL

Approval Date: Version:

Revision Date: dd-Mmm-yyyy

※2～24ページは非公開のため削除した。

サノフィ株式会社

カプラシズマブ（遺伝子組換え）

1.7 同種同効品一覧

Total number of pages: 2

1.7 同種同効品一覧
カブラシズマブ（遺伝子組換え）

販売名	カブリビ注射用 10mg	[リツキシマブ点滴静注 100mg/リツキシマブ点滴静注 500mg]	[リツキシマブ BS 点滴静注 100mg「KHK」／リツキシマブ BS 点滴静注 500mg「KHK」]	[リツキシマブ BS 点滴静注 100mg「ファイザー」／リツキシマブ BS 点滴静注 500mg「ファイザー」]
一般名	カブラシズマブ（遺伝子組換え）	リツキシマブ（遺伝子組換え）	リツキシマブ（遺伝子組換え）	リツキシマブ（遺伝子組換え）
会社名	サノフィ株式会社	全薬工業株式会社	サンド株式会社	ファイザー株式会社
効能又は効果	後天性血栓性血小板減少性紫斑病	後天性血栓性血小板減少性紫斑病	後天性血栓性血小板減少性紫斑病	後天性血栓性血小板減少性紫斑病
添付文書改訂日	—	2022 年 6 月改訂（第 7 版）	2022 年 6 月改訂（第 5 版）	2021 年 11 月改訂（第 4 版）

**2022年 6 月改訂（第 7 版、効能変更、用法及び用量変更）
*2021年12月改訂（第 6 版、効能変更、用法及び用量変更）

貯法：凍結を避け冷所（2～8℃）に保存
有効期間：36箇月

生物由来製品
処方箋医薬品^{注)}

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

抗CD20モノクローナル抗体
リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤
リツキサン[®]点滴静注 100mg
リツキサン[®]点滴静注 500mg
Rituxan[®] Intravenous Infusion

日本標準商品分類番号
874291

	100mg	500mg
承認番号	23000AMX00185	23000AMX00186
販売開始	2001年 9 月	

- 1. 警告**
- 1.1 本剤の投与は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器腫瘍、自己免疫疾患、ネフローゼ症候群、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、全身性強皮症、天疱瘡及び視神経脊髄炎スペクトラム障害の治療、並びに腎移植あるいは肝移植に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。**
- 1.2 本剤の投与開始後30分～2時間よりあらわれるinfusion reactionのうちアナフィラキシー、肺障害、心障害等の重篤な副作用（低酸素血症、肺浸潤、急性呼吸促進症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等）により、死亡に至った例が報告されている。これらの死亡例の多くは初回投与後24時間以内にみられている。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある。本剤投与中はバイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）のモニタリングや自覚症状の観察を行うとともに、投与後も患者の状態を十分観察すること。特に以下の患者については発現頻度が高く、かつ重篤化しやすいので注意すること。[7.1、7.2、7.8、8.1、9.1.2、11.1.1 参照]**
- ・血液中に大量の腫瘍細胞がある（25,000/ μ L以上）など腫瘍量の多い患者
 - ・脾腫を伴う患者
 - ・心機能、肺機能障害を有する患者
- 1.3 腫瘍量の急激な減少に伴い、腎不全、高カリウム血症、低カルシウム血症、高尿酸血症、高リン血症等の腫瘍崩壊症候群（tumor lysis syndrome）があらわれ、本症候群に起因した急性腎障害による死亡例及び透析が必要となった患者が報告されている。血液中に大量の腫瘍細胞がある患者において、初回投与後12～24時間以内に高頻度に認められることから、急激に腫瘍量が減少した患者では、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分観察すること。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある。[8.2、11.1.2 参照]**
- 1.4 B型肝炎ウイルスキャリアの患者で、本剤の治療期間中又は治療終了後に、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全による死亡例が報告されている。[8.3、9.1.3、11.1.3 参照]**
- 1.5 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）等の皮膚粘膜症状があらわれ、死亡に至った例が報告されている。[11.1.5 参照]**
- 1.6 間質性肺炎を合併する全身性強皮症患者で、本剤の投与後に間質性肺炎の増悪により死亡に至った例が報告されている。[2.2、9.1.9、11.1.9 参照]**

- 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
〈効能共通〉**
- 2.1 本剤の成分又はマウスタンパク質由来製品に対する重篤な過敏症又はアナフィラキシーの既往歴のある患者
〈全身性強皮症〉**
- 2.2 重度の間質性肺炎を有する患者〔症状が悪化するおそれがある〕 [1.6 参照]**

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名		リツキサン 点滴静注 100mg	リツキサン 点滴静注 500mg
容量（1バイアル中）		10mL	50mL
成分・ 添加 剤 含量	有効成分	リツキシマブ （遺伝子組換え） ^{注)}	100mg
		ポリソルベート80	7mg
		塩化ナトリウム	90mg
		クエン酸ナトリウム水和物	71.4mg
		無水クエン酸	1.4mg
pH調整剤		適量	適量

注) 本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。マスターセルバンク構築時にはウシの血清由来成分（ウシ胎児血清及びフェツイン）を使用している。また、製造工程において、培地成分としてウシの乳由来成分（D-ガラクトース）を使用している。

3.2 製剤の性状

販売名	リツキサン点滴静注100mg	リツキサン点滴静注500mg
性状	無色～淡黄色の澄明又はわずかに白濁した液	
pH	6.5±0.3	
浸透圧比	約1（生理食塩液に対して）	

- 4. 効能又は効果**
- CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫
 - CD20陽性の慢性リンパ性白血病
 - 免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患
 - 多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎
 - 難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）
 - 慢性特発性血小板減少性紫斑病
 - 後天性血栓性血小板減少性紫斑病
 - 全身性強皮症
 - 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡
 - 視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防
 - 下記のABO血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植
 - インジウム（¹¹¹In）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（⁹⁰Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与前投与

5. 効能又は効果に関連する注意

- 〈B細胞性非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患〉
- 5.1 本剤投与の適応となる造血器腫瘍の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。**
- 5.2 免疫組織染色法又はフローサイトメトリー法等によりCD20抗原の検査を行い、陽性であることが確認されている患者のみに投与すること。**
- 〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎〉
- 5.3 初発例を含む疾患活動性が高い患者、既存治療で十分な効果が得られない患者等に対して本剤の投与を考慮すること。**
- 〈難治性のネフローゼ症候群〉
- 5.4 小児期に特発性ネフローゼ症候群を発症しステロイド感受性を示す患者で、既存治療（ステロイド、免疫抑制剤等）では寛解が維持できない患者に限ること。また、診療ガイドライン¹⁾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使用すること。なお、成人期に発症したネフローゼ症候群の患者に対する有効性及び安全性は確立していない。**

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

5.5 他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合にのみ使用を考慮し、血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる患者に使用すること。また、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使用すること。

〈後天性血栓性血小板減少性紫斑病〉

5.6 再発又は難治の場合にのみ使用を考慮すること。また、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使用すること。

〈全身性強皮症〉

5.7 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、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使用すること。

5.8 皮膚硬化以外の全身性強皮症に伴う病変に対する有効性及び安全性は十分に検討されていないため、これらの患者に投与する場合には、リスクとベネフィットを十分考慮すること。

〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

*5.9 経口ステロイド剤等の既存治療で十分な効果が得られない又は再燃のため経口ステロイド剤の減量が困難な患者に対して本剤の投与を考慮すること。また、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉

**5.10 本剤は、視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）^{注）}の患者に使用すること。

注）「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン2017」（日本神経学会）を参考にすること。

**5.11 本剤は、抗アクアポリン4抗体陽性の患者に投与すること。

**6. 用法及び用量

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1サイクルあたり1回投与する。維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を点滴静注する。投与間隔は8週間を目安とし、最大投与回数は12回とする。

〈慢性リンパ性白血病〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として初回に1回量375mg/m²、2回目以降は1回量500mg/m²を、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルに合わせて、1サイクルあたり1回点滴静注する。最大投与回数は6回とする。

〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患〉

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。

〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、全身性強皮症〉

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。

〈難治性のネフローゼ症候群〉

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。ただし、1回あたりの最大投与量は500mgまでとする。

〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量1,000mg/bodyを2週間間隔で2回点滴静注する。

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。その後、初回投与から6ヵ月毎に1回量1,000mg/body（固定用量）を2週間間隔で2回点滴静注する。

〈ABO血液型不適合腎移植・肝移植〉

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。

〈イブリットモマブ チウキセタンの前投与〉

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として250mg/m²を1回、点滴静注する。

〈効能共通〉

本剤は用時生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液にて1～4mg/mLに希釈調製し使用する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤投与時に頻発してあらわれるinfusion reactionを軽減させるために、本剤投与の30分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の前投与を行うこと。また、副腎皮質ホルモン剤と併用しない場合は、本剤の投与に際して、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。[1.2、7.8、11.1.1 参照]

7.2 注入速度に関連して血圧下降、気管支痙攣、血管浮腫等の症状が発現するので本剤の注入速度を守り、注入速度を上げる際は特に注意すること。症状が発現した場合は注入速度を緩めるかもしくは中止する。重篤な症状の場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行う。また、投与を再開する場合は症状が完全に消失した後、中止時点の半分以下の注入速度で投与を開始する。[1.2、11.1.1 参照]

**7.3 注入速度は以下のとおりとする。ただし、患者の状態により注入開始速度は適宜減速すること。

効能又は効果	投与時期	注入速度
・B細胞性非ホジキンリンパ腫	初回投与	最初の30分は50mg/時で開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後30分毎に50mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。
	2回目以降	下記のいずれかに該当する場合は、当該注入速度を選択することができる。 ・初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始し、その後30分毎に100mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。 ・臨床的に重篤な心疾患がなく、初回投与時に発現した副作用が軽微であり、かつ投与前の末梢血リンパ球数が5,000/ μ L未満である場合、90分間で投与（最初の30分で投与量の20%を投与し、その後60分で投与量の80%を投与）することができる。
・慢性リンパ性白血病 ・免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患 ・多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎 ・難治性のネフローゼ症候群（小児以外に用いる場合） ・慢性特発性血小板減少性紫斑病 ・後天性血栓性血小板減少性紫斑病 ・全身性強皮症 ・難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡 ・イブリットモマブ チウキセタンの前投与	初回投与	最初の30分は50mg/時で開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後30分毎に50mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。
	2回目以降	初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始し、その後30分毎に100mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。

効能又は効果	投与時期	注入速度
・視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防	初回投与	最初の30分は50mg/時で開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後30分毎に50mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。
	2回目以降	初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始し、その後30分毎に100mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。 なお、初回投与から6ヵ月目以降の投与の場合、6ヵ月毎に1回目の投与は「初回投与」の注入速度に従って投与すること。
・難治性のネフローゼ症候群（小児に用いる場合）[17.1.5 参照] ・ABO血液型不適合腎移植・肝移植	初回投与	最初の1時間は25mg/時とし、患者の状態を十分に観察しながら、次の1時間は100mg/時、その後は最大200mg/時までを目安とすること。
	2回目以降	初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始できる。

〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患、多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、難治性のネフローゼ症候群、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

*7.4 再投与時の有効性及び安全性に関する情報は限られているため、本剤の再投与に関しては、実施の可否を慎重に検討すること。

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

7.5 維持療法に用いる場合は、臨床試験に組み入れられた患者の組織型等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考に本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.2 参照]

7.6 中・高悪性度リンパ腫に対する本剤の維持療法の有効性及び安全性は確立していない。

7.7 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、臨床試験において検討された本剤の投与間隔、投与時期等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。[17.1.2 参照]

7.8 本剤投与時に頻発してあらわれるinfusion reactionを軽減させるために、本剤を90分間で投与するに際し、併用する化学療法に副腎皮質ホルモン剤が含まれる場合には、当該副腎皮質ホルモン剤の前投与を行うこと。[1.2、7.1、11.1.1 参照]

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉

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

**7.10 本剤による一定期間の治療の後、再発の頻度について検討し、再発の頻度の減少が認められない等、本剤のベネフィットが期待されないと考えられる患者では、本剤による治療の中止を検討すること。

〈ABO血液型不適合腎移植・肝移植〉

7.11 本剤の投与量及び投与回数は、患者の状態に応じ、適宜調節すること。投与時期については、下記を目安とする。

・ABO血液型不適合腎移植の場合は、原則、移植術2週間前及び1日前に2回点滴静注する。

・ABO血液型不適合肝移植の場合は、原則、移植術2週間以上前に1回点滴静注する。1回投与で抗体価又はB細胞数の減少が不十分な場合には、さらに1回追加投与する。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 Infusion reactionがあらわれることがあるので、バイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）のモニタリングや自覚症状の観察など、患者の状態を十分に観察すること。[1.2、11.1.1 参照]

8.2 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[1.3、11.1.2 参照]

8.3 本剤の投与により、B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎があらわれることがある。本剤投与に先立ってB型肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。[1.4、9.1.3、11.1.3 参照]

8.4 肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。[11.1.4 参照]

8.5 血球減少があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は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。[9.1.5、11.1.6 参照]

8.6 本剤の治療中より末梢血リンパ球の減少があらわれ、治療終了後も持続すること、また免疫グロブリンが減少した例が報告されていることなど、免疫抑制作用により細菌やウイルスによる感染症が生じる又は悪化する可能性がある。本剤によりニューモシスチ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。[9.1.4、11.1.7 参照]

8.7 消化管穿孔・閉塞があらわれることがあるので、初期症状としての腹痛、腹部膨満感、下血、吐血、貧血等の観察を十分に行うこと。[11.1.12 参照]

8.8 現在までに、本剤の投与により伝達性海綿状脳症（TSE）がヒトに伝播したとの報告はない。本剤は、マスターセルバンク構築時にカナダ、米国又はニュージーランド産ウシの血清由来成分を使用しているが、理論的なリスク評価を行い一定の安全性を確保する目安に達していることを確認している。しかしながら、TSEの潜在的伝播の危険性を完全に排除することはできないことから、疾病の治療上の必要性を十分検討の上、本剤を投与すること。なお、投与に先立ち、患者への有用性と安全性の説明も考慮すること。

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

8.9 本剤により血小板数の過剰増加があらわれたとの報告があるため、血小板数を定期的に測定し、異常が認められた場合は本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[15.1.2 参照]

〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患〉

8.10 本剤を使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：リツキシマブ（遺伝子組換え）（免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患（成人）」等²⁾、³⁾）を熟読すること。

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

〈効能共通〉

9.1.1 心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者

投与中又は投与直後に心電図、心エコー等によるモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。投与中又は投与後に不整脈、狭心症等を悪化又は再発させるおそれがある。[11.1.10 参照]

9.1.2 肺浸潤、肺機能障害のある患者又はその既往歴のある患者

投与中又は投与直後に気管支痙攣や低酸素血症を伴う急性の呼吸器障害があらわれ、肺機能を悪化させるおそれがある。[1.2、11.1.1 参照]

9.1.3 肝炎ウイルスの感染又は既往を有する患者

本剤の治療期間中及び治療終了後は継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）で、本剤の投与により、B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎があらわれることがある。なお、HBs抗体陽性患者に本剤を投与した後、HBs抗体が陰性の急性B型肝炎を発症した例が報告されている。[1.4、8.3、11.1.3 参照]

9.1.4 感染症（敗血症、肺炎、ウイルス感染等）を合併している患者
免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。[8.6、11.1.7 参照]

9.1.5 重篤な骨髓機能低下のある患者あるいは腫瘍細胞の骨髓浸潤がある患者

好中球減少及び血小板減少を増悪させ重篤化させるおそれがある。[8.5、11.1.6 参照]

9.1.6 薬物過敏症の既往歴のある患者

9.1.7 アレルギー素因のある患者

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患、イブリツモマブ チウキセタンの前投与〉

9.1.8 咽頭扁桃、口蓋扁桃部位に病巣のある患者

病巣腫脹による呼吸困難が発現した場合は、副腎皮質ホルモン剤を投与するなど、適切な処置を行うこと。本剤投与後、炎症反応に起因する病巣の一過性の腫脹がみられ、病巣腫脹により呼吸困難をきたしたという報告がある。

〈全身性強皮症〉

9.1.9 軽度及び中等度の間質性肺炎を合併する患者

間質性肺炎の増悪があらわれることがあるので、定期的に胸部CT検査や肺機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。[1.6 参照]

9.1.10 全身性強皮症に伴う肺高血圧症、腎クリーゼ等の重篤な合併症を有する患者

臨床試験では除外されている。[5.7、17.1.6 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。ヒトIgGは胎盤関門を通過することが知られており、妊娠中に本剤を投与した患者の出生児において、末梢血リンパ球の減少が報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤は母乳中に移行することが報告されている⁴⁾。

**9.7 小児等

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡、視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防、イブリツモマブ チウキセタンの前投与〉

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患、ABO血液型不適合腎移植・肝移植〉

9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

〈難治性のネフローゼ症候群〉

9.7.3 低出生体重児、新生児、乳児及び3歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン 又は 弱毒生ワクチン	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。	Bリンパ球傷害作用により発病するおそれがある。
不活化ワクチン	ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。	Bリンパ球傷害作用によりワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
免疫抑制作用を有する薬剤 免疫抑制剤 副腎皮質ホルモン剤等	発熱などの感染症（細菌及びウイルス等）に基づく症状が発現した場合は、適切な処置を行う。	過度の免疫抑制作用による感染症誘発の危険性がある。
降圧剤 [11.1.13 参照]	一過性の血圧下降があらわれることがある。	血圧下降を増強させるおそれがある。

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 Infusion reaction（頻度不明）

本剤の投与中又は投与開始後24時間以内に多くあらわれるinfusion reaction（症状：発熱、悪寒、悪心、頭痛、疼痛、そう痒、発疹、咳、虚脱感、血管浮腫等）が、投与患者の約90%に報告されており、これらの症状は、通常軽微～中等度で、主に本剤の初回投与時にあらわれている。また、アナフィラキシー、肺障害、心障害等の重篤な副作用（低血圧、血管浮腫、低酸素血症、気管支痙攣、肺炎（間質性肺炎、アレルギー性肺炎等を含む）、閉塞性細気管支炎、肺浸潤、急性呼吸促進症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等）があらわれることがある。抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等の前投与を行った患者においても、重篤なinfusion reactionが発現したとの報告がある。異常が認められた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置（酸素吸入、昇圧剤、気管支拡張剤、副腎皮質ホルモン剤、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤の投与等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[1.2、7.1、7.2、7.8、8.1、9.1.2 参照]

11.1.2 腫瘍崩壊症候群（頻度不明）

異常が認められた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[1.3、8.2 参照]

11.1.3 B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎、肝炎の増悪（頻度不明）

B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎の増悪による肝不全があらわれることがあり、死亡に至った症例が報告されている。異常が認められた場合には、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。[1.4、8.3、9.1.3 参照]

**11.1.4 肝機能障害、黄疸（頻度不明）

AST上昇（9.5%）、ALT上昇（9.8%）、Al-P上昇（3.8%）、総ビリルビン上昇（3.8%）等の肝機能検査値異常を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがある。[8.4 参照]

11.1.5 皮膚粘膜症状（頻度不明）

皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、天疱瘡様症状、苔癬状皮膚炎、小水疱性皮膚炎等があらわれ、死亡に至った例が報告されている。[1.5 参照]

**11.1.6 血球減少

汎血球減少（頻度不明）、白血球減少（45.6%）、好中球減少（43.9%）、無顆粒球症（頻度不明）、血小板減少（13.6%）があらわれることがあり、重篤な血球減少も報告されている。好中球減少については、本剤の最終投与から4週間以上経過して発現する例が報告されている。[8.5、9.1.5 参照]

**11.1.7 感染症（43.4%）

細菌、真菌、あるいはウイルスによる重篤な感染症（敗血症、肺炎等）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察すること。[8.6、9.1.4 参照]

11.1.8 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。

11.1.9 間質性肺炎（頻度不明）

**11.1.10 心障害（11.5%）

心室性あるいは心房性の不整脈、狭心症、心筋梗塞が報告されている。[9.1.1 参照]

**11.1.11 腎障害（頻度不明）

血清クレアチニン上昇（1.0%）、BUN上昇（2.6%）等の腎障害があらわれることがあり、透析を必要とする腎障害が報告されている。尿量減少、血清クレアチニンやBUNの上昇が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.12 消化管穿孔・閉塞（頻度不明）

異常が認められた場合は、直ちにX線、CT検査等を実施して出血部位、穿孔・閉塞所見の有無を確認し、適切な処置を行うこと。[8.7 参照]

**11.1.13 血圧下降（6.4%）

一過性の血圧下降が発現することがある。[10.2 参照]

11.1.14 可逆性後白質脳症症候群等の脳神経症状（頻度不明）

可逆性後白質脳症症候群（症状：痙攣発作、頭痛、精神症状、視覚障害、高血圧等）があらわれることがある。また、本剤の治療終了後6ヵ月までの間に、失明、難聴等の視聴覚障害、感覚障害、顔面神経麻痺等の脳神経障害が報告されている。

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
***呼吸器	咽喉頭炎（28.9%）、鼻炎（18.6%）、口腔咽喉頭不快感（11.9%）、咳	呼吸障害、喘鳴、鼻出血	
***循環器	血圧上昇（13.6%）、頻脈、潮紅	動悸、血管拡張、徐脈、末梢性虚血	
***消化器	悪心・嘔吐（17.7%）、口内炎、腹痛、食欲不振、下痢	口内乾燥、便秘、しぶり腹	
***過敏症	発熱（35.3%）、そう痒（15.8%）、悪寒（15.5%）、発疹（15.5%）、ほてり（11.2%）	関節痛、蕁麻疹、筋肉痛、インフルエンザ様症候群	血清病
***全身状態	疼痛（29.6%）、倦怠感（18.1%）、虚脱感（17.4%）、頭痛（15.8%）、多汗、浮腫	胸痛、体重増加、無力症	
精神神経系	異常感覚	しびれ感、眩暈、不眠症	
***血液・凝固	貧血（20.3%）	好酸球増多	フィブリン分解産物〔FDP、Dダイマー〕増加、血小板増加
腎臓	電解質異常	BUN上昇、クレアチニン上昇	
***肝臓	ALT上昇、AST上昇	Al-P上昇、総ビリルビン上昇	
***その他	CRP上昇（17.6%）、LDH上昇（10.6%）	総蛋白減少、帯状疱疹、結膜炎、尿酸値上昇、皮脂欠乏性湿疹、投与部位反応（疼痛、腫脹等）、アルブミン減少、しゃっくり、筋攣縮	

注）副作用の頻度は、B細胞性非ホジキンリンパ腫に対する国内臨床第Ⅱ相試験、慢性リンパ性白血病に対する国内臨床第Ⅱ相試験、難治性のネフローゼ症候群に対する国内臨床第Ⅲ相試験、全身性強皮症に対する国内臨床第Ⅱ相試験、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡に対する国内臨床第Ⅱ相試験、視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防に対する国内臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験、ABO血液型不適合腎移植に対する一般臨床試験を基に集計した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 タンパク質溶液であるために、わずかに半透明の微粒子がみられることがあるが、これにより本剤の薬効は影響を受けない。なお、これ以外の外観上の異常を認めた場合には使用しないこと。
- 14.1.2 希釈液として生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液以外は使用しないこと。
- 14.1.3 抗体が凝集するおそれがあるので、希釈時及び希釈後に泡立つような激しい振動を加えないこと。
- 14.1.4 希釈後の液は速やかに使用すること。また、使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

他剤との混注はしないこと。

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 本剤が投与された患者ではヒト抗キメラ抗体を生じることがあり、これらの患者に再投与された場合は、アレルギー、過敏反応等が発現するおそれがある。臨床試験での本剤に対するヒト抗キメラ抗体の検出例数は以下のとおりであった。
- (1) 日本人のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者における成績
国内臨床第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験において測定された140例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は4例に検出された⁵⁾⁻⁸⁾。
- (2) 外国人のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者における成績（参考）
海外臨床試験において測定された356例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は4例に検出された⁹⁾。
- (3) 日本人のCD20陽性の慢性リンパ性白血病患者における成績
国内臨床第Ⅱ相試験において測定された7例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は検出されなかった¹⁰⁾。
- (4) 日本人の難治性ネフローゼ症候群患者における成績
国内臨床試験において測定された54例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は7例に検出された¹¹⁾。
- (5) 全身性強皮症患者における成績
国内臨床試験において測定された48例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は9例に検出された¹²⁾。
- (6) 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡患者における成績
国内臨床試験において測定された20例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は5例に検出された¹³⁾。
- (7) 日本人の視神経脊髄炎スペクトラム障害患者における成績
国内臨床試験において測定された19例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は1例に検出された¹⁴⁾。
- (8) ABO血液型不適合腎移植患者における成績
国内臨床試験において測定された20例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は検出されなかった¹⁵⁾。
- 〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉
- 15.1.2 海外において、血小板数が増加し、血栓塞栓症が認められたとの報告がある¹⁶⁾。[8.9 参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

16.1.1 国内のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者に、375mg/m²を週1回4週又は8週投与、CHOPレジメン（シクロホスファミド水和物、ドキシソルビン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びブレドニゾン）との併用による寛解導入療法後に本剤維持療法、及び寛解導入療法の第2サイクル以降に90分間投与を実施した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった¹⁷⁾。

表16-1

投与量 (mg/m ²)	Cmax (μg/mL)	T _{1/2} (hrs)	平均滞留 時間 (hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375 ×4週	194.3 ±58.3	387.8 ±188.7	517 ±248	118237 ±53412

Mean ± SD (n=8)

表16-2

投与量 (mg/m ²)	Cmax (μg/mL)	T _{1/2} (hrs)	平均滞留 時間 (hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375 ×8週	445.2 ±103.0	393.6 ±185.2	568 ±267	502147 ±174273

Mean ± SD (n=15)

表16-3

投与量 (mg/m ²)	Cmax (μg/mL)	T _{1/2} (hrs)	平均滞留 時間 (hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375 ×20回	367.0 ±78.9	344 ±349	496 ±504	3370000 ±714000

Mean ± SD (n=12)

表16-4

投与量 (mg/m ²)	Cmax (μ g/mL)	T _{1/2} (hrs)	平均滞留 時間 (hrs)	AUC (μ g $\cdot$ hr/mL)
375 ×6回	294.0 ±41.4	270 ±46.1	389 ±66.6	548000 ±93900
375 ×8回	329.0 ±46.4	282 ±64.1	407 ±92.5	753000 ±119000

Mean±SD (6回:n=13、8回:n=8)

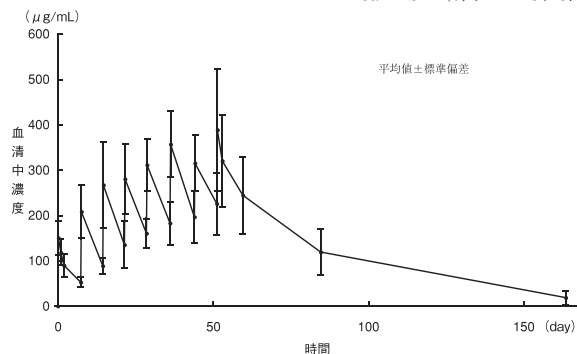


図16-1 週1回8回反復投与時の血清中濃度 (n=15)

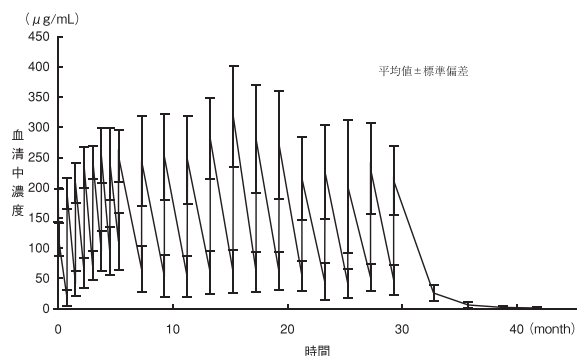


図16-2 CHOPレジメン併用後維持療法の血清中濃度 (n=12)

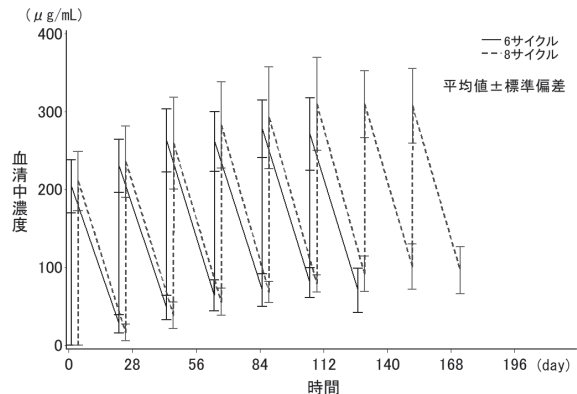


図16-3 第2サイクル以降に90日間投与を実施したCHOPレジメン併用寛解導入療法の血清中濃度 (6サイクル:n=13、8サイクル:n=8)

〈慢性リンパ性白血病〉

16.1.2 国内の臨床試験において、未治療のCD20陽性の慢性リンパ性白血病患者に、FCレジメン（フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物）との併用により、第1サイクルでは本剤375mg/m²、第2サイクル以降は本剤500mg/m²を、28日毎に6サイクル投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった¹⁸⁾。

表16-5

投与量	Cmax (μ g/mL)	T _{1/2} (hrs)	平均滞留 時間 (hrs)	AUC (μ g $\cdot$ hr/mL)
375mg/m ² ×1回	351	242	349	804000
500mg/m ² ×5回	±36.3	±237	±342	±155000

Mean±SD (n=5)

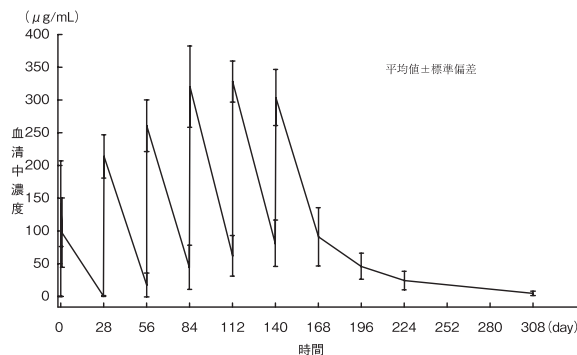


図16-4 FCレジメンと併用投与時の血清中濃度 (n=5)

〈難治性のネフローゼ症候群〉

16.1.3 国内の臨床試験において、18歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した3歳以上の難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）の患者に、本剤375mg/m²（最大量500mg/回）を投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった¹⁹⁾。

表16-6

投与量	Cmax (μ g/mL)	T _{1/2} (hrs)	平均滞留 時間 (hrs)	AUC (μ g $\cdot$ hr/mL)
375mg/m ² (500mg/回) ×4週	421 ±84.7	234 ±86.7	337 ±125	366000 ±110000

Mean±SD (n=22)

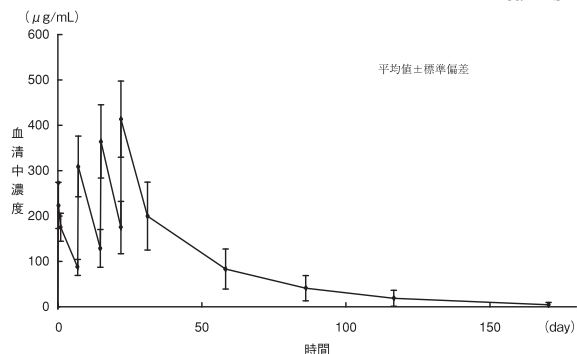


図16-5 週1回4回反復投与時の血清中濃度 (n=23)

〈全身性強皮症〉

16.1.4 国内の全身性強皮症患者に、本剤375mg/m²を週1回投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった²⁰⁾。

表16-7

投与量 (mg/m ²)	Cmax (μ g/mL)	T _{1/2} (hrs) 注1)	平均滞留 時間 (hrs)	AUC (μ g $\cdot$ hr/mL)
375 ×4週	485 ±268	515 ±140	789 ±284	338000 ±117000

注1) n=26

Mean±SD (n=28)

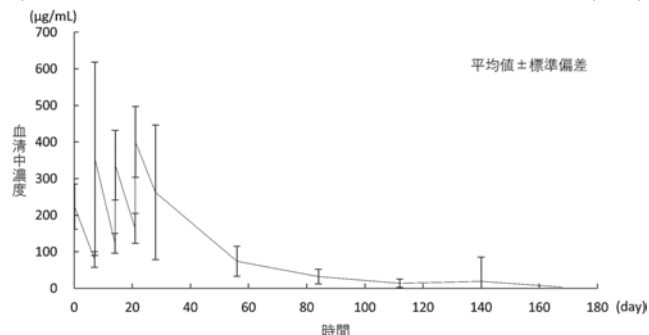


図16-6 週1回4回反復投与時の血清中濃度 (n=28)

〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

*16.1.5 国内の臨床試験において、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡の患者に、本剤1,000mg/bodyを2週間間隔で2回投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった²¹⁾。

表16-8

投与量	Cmax (μ g/mL)	T _{1/2} (hrs) 注2)	平均滞留 時間 (hrs)	AUC (μ g $\cdot$ hr/mL)
1,000mg/body ×2回	433 ±79.5	535 ±255	566 ±310	283000 ±90200

注2) n=11

Mean±SD (n=19)

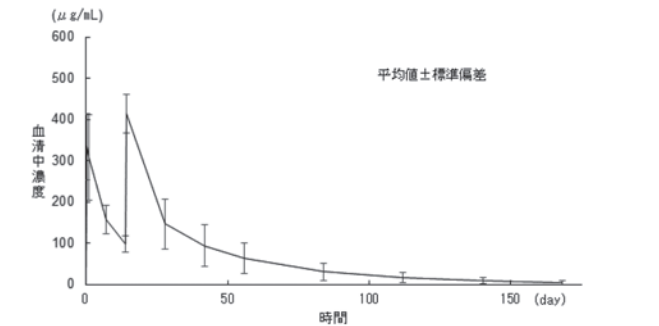


図16-7 2週間間隔2回反復投与時の血清中濃度 (n=19)

〈ABO血液型不適合腎移植〉

16.1.6 国内のABO血液型不適合腎移植患者に、375mg/m²を移植術の14日前及び1日前に投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった²²⁾。
表16-9

投与量 (mg/m ²)	Cmax (μg/mL)	T _{1/2} (hrs)	平均滞留 時間 (hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375 ×2回	192.0 ±49.6	172 ±112	248 ±161	178000 ±38500

Mean±SD (n=15)

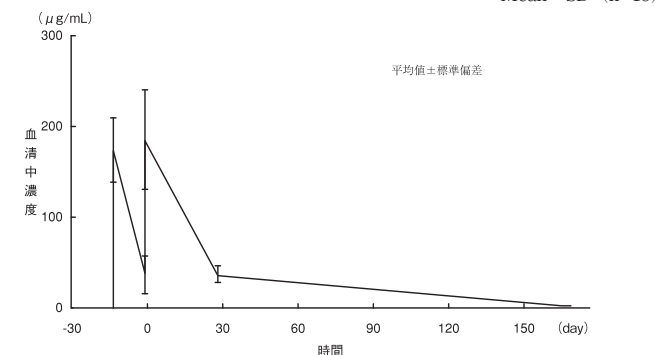


図16-8 移植術14日前及び1日前に投与した場合の血清中濃度 (n=16)

16.3 分布

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

16.3.1 腫瘍への移行

海外のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者に、本剤100、250、500mg/m²^{注3)}を単回点滴静注後、2週目に腫瘍組織を採取し、本剤と結合した腫瘍細胞数を測定して全腫瘍細胞数に対する割合を算出した。その結果、腫瘍組織への移行は採取した7例中6例に認め、結合した割合は30～100%であった。なお、半減期の極めて短かった1例 (T_{1/2}: 21.2hrs) については、腫瘍組織中への移行を認めなかった²³⁾ (外国人データ)。

注3) 承認用量は375mg/m²である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

17.1.1 単剤治療

(1) 国内臨床第Ⅱ相試験 (IDEC-C2B8-2試験)

低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫、マンツル細胞リンパ腫に、本剤1回量375mg/m²を1週間間隔で4回投与した臨床第Ⅱ相試験の有効性及び安全性は以下のとおりであった⁵⁾・⁶⁾。

表17-1

組織型	適格 症例	完全 寛解	部分 寛解	奏効率 95%信頼区間	PFS中央値 95%信頼区間
低悪性度又はろ胞性リンパ腫	61	14	23	61% (47%, 73%)	245日 (189日, 337日)
マンツル細胞リンパ腫	13	0	6	46% (19%, 75%)	111日 (50日, 146日)

protocol compatible解析

奏効率：部分寛解以上

PFS (progression-free survival：無増悪生存期間)

安全性評価症例90例中、副作用は97.8%に認められ、主な副作用は、発熱 (66.7%)、悪寒 (37.8%)、血圧上昇 (28.9%)、そう痒 (27.8%)、頻脈 (25.6%)、頭痛 (23.3%)、発疹 (21.1%)、ほてり (17.8%) で、血液障害は以下のとおりであった⁶⁾。

表17-2 主な血液障害

副作用名	発現 頻度	最低値 (μL) 中央値 (範囲)	最低値までの 期間 中央値 (範囲)	回復までの 期間 中央値 (範囲)
白血球減少	55.6% (2,000/μL 未満：15.6%)	2,510 (900～3,900)	12.5日 (1～266日)	13日 (3～125日)
好中球減少	55.6% (1,000/μL 未満：20.0%)	1,370 (250～1,980)	29.5日 (1～266日)	14日 (3～154日)
血小板減少	15.6% (5万/μL 未満：3.3%)	6.75万 (2万～9.9万)	2日 (0～201日)	5.5日 (2～42日)
ヘモグロビン 減少	20.0%	9.95 ^{注1)} (9.0～10.9)	20日 (1～178日)	7日 (2～63日)

注1) 「ヘモグロビン減少」での単位は (g/dL)

n=90

また、本剤が再投与された症例の有効性及び安全性は以下のとおりであった⁶⁾・⁷⁾。

表17-3

	適格 症例	完全 寛解	部分 寛解	奏効率 95%信頼区間	PFS中央値 95%信頼区間
再投与症例 ^{注2)}	13	0	5	38% (14%, 68%)	152日 (124日, 230日)

奏効率：部分寛解以上

注2) 低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫、マンツル細胞リンパ腫

再投与が行われた16例で発現した主な副作用は、発熱 (50.0%)、そう痒 (43.8%)、血圧上昇 (37.5%)、発疹 (25.0%)、悪寒 (12.5%)、頻脈 (12.5%) であった。主な臨床検査値異常は白血球減少 (68.8%)、2,000/μL未満の白血球減少6.3%)、好中球減少 (68.8%)、1,000/μL未満の好中球減少6.3%) であった⁶⁾。

(2) 国内臨床第Ⅱ相試験 (IDEC-C2B8-3試験)

中・高悪性度非ホジキンリンパ腫患者に本剤1回量375mg/m²を1週間間隔で8回投与した臨床第Ⅱ相試験の有効性及び安全性は以下のとおりであった⁶⁾。

表17-4

組織型	適格 症例	完全 寛解	部分 寛解	奏効率 95%信頼区間	PFS中央値 95%信頼区間
中・高悪性度リン パ腫 ^{注3)}	57	7	14	37% (24%, 51%)	54日 (35日, 111日)

protocol compatible解析

奏効率：部分寛解以上

注3) マンツル細胞リンパ腫5例を含む。

安全性評価症例67例中、副作用は88.1%に認められ、主な副作用は、発熱 (61.2%)、悪寒 (29.9%)、ほてり (23.9%)、倦怠感 (20.9%)、頭痛 (17.9%)、疼痛 (16.4%)、発汗 (14.9%)、そう痒 (13.4%) で、血液障害は以下のとおりであった⁶⁾。

表17-5 主な血液障害

副作用名	発現 頻度	発現までの期間 中央値 (範囲)	回復までの期間 中央値 (範囲)
白血球減少	37.3% (2,000/μL 未満：7.5%)	35日 (2～148日)	6日 (1～77日)
好中球減少	32.8% (1,000/μL 未満：16.4%)	39日 (2～148日)	5日 (1～35日)
血小板減少	3.0%	33日 (31～35日)	7日 (7～7日)

n=67

また、再投与症例 (適格症例) 2例中、1例で部分寛解を認めた。この2例のPFSは、68日及び109日であった⁶⁾。

再投与が行われた3例で発現した副作用は、発熱1例、倦怠感1例、頭痛1例、疼痛1例、発赤1例であった。臨床検査値異常は白血球減少 (2例、2,000/μL未満の白血球減少2例)、好中球減少 (2例、1,000/μL未満の好中球減少2例) であった⁶⁾。

17.1.2 他の抗悪性腫瘍剤との併用による寛解導入療法・維持療法

(1) 国内臨床第Ⅱ相試験 (IDEC-C2B8-6試験)

未治療の低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、R-CHOPレジメン (本剤、シクロホスファミド水和物、ドキシソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びブレドニゾロンの併用) による寛解導入療法後、効果が認められた患者に本剤維持療法 (375mg/m²を8週間隔で最大12回投与) を実施した。全解析対象集団は本試験に登録された62例であった⁶⁾。[7.5、7.7 参照]

寛解導入療法終了時の全解析対象集団における奏効率 (95%信頼区間) は95.2% (86.5%、99.0%) であった。本試験登録日からのPFSについて、全解析対象集団における4年PFS率 (95%信頼区間) は69.8% (55.9%、80.0%) であった⁶⁾。

R-CHOPレジメンによる寛解導入療法の安全性評価症例62例中、副作用は98.4%に認められ、主な副作用は鼻咽頭炎等の感染症 (48.4%)、悪心 (46.8%)、倦怠感 (43.5%)、食欲減退 (40.3%)、口内炎 (37.1%)、味覚異

常 (35.5%)、発熱 (32.3%)、口腔咽頭不快感 (27.4%)、嘔吐 (25.8%) であった。主な臨床検査値異常は、白血球数減少 (100%、2,000/ μ L未満の白血球減少82.3%)、好中球数減少 (95.2%、1,000/ μ L未満の好中球減少90.3%) であった。

維持療法が実施された58例中、副作用は86.2%に認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎等の感染症 (69.0%) であった。主な臨床検査値異常は、白血球減少 (63.8%、2,000/ μ L未満の白血球減少5.2%)、好中球減少 (58.6%、1,000/ μ L未満の好中球減少17.2%) であった⁶⁾。

(2) 国内臨床第Ⅱ相試験 (IDEC-C2B8-L7試験)

未治療の非ホジキンリンパ腫患者 (ろ胞性リンパ腫又はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫) に、R-CHOPレジメン (本剤、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びブレドニゾンの併用) による寛解導入療法を実施した。第1サイクルは本剤の希釈濃度を4mg/mLとして投与し、Grade 3以上のinfusion reaction (NCI-CTCAEによる) 及び臨床的に重篤な心疾患 (Grade 3又は4の高血圧、心筋梗塞、急性冠動脈症候群又は心室性不整脈、及びNYHA分類グレードⅡ以上) が認められず、かつ投与前の末梢血リンパ球数が5,000/ μ Lを超えない場合は、第2サイクル以降に本剤375mg/m²を全量として250mLに調製 (希釈濃度は1~4mg/mL) して90分間で投与した。なお、本剤投与時は、R-CHOPレジメンに含まれる副腎皮質ホルモン剤の前投与を行った。主要評価項目である第2サイクルに本剤を90分間で投与した時のGrade 3以上のinfusion reactionの発現率は、0% (0/30例) であった。副次評価項目であるろ胞性リンパ腫患者及びびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者の奏効率 (95%信頼区間) は、それぞれ100% (63.1%、100%) (8/8例)、91.7% (73.0%、99.0%) (22/24例) であった。

安全性評価症例32例中、副作用は90.6%に認められ、主な副作用は、高血圧 (15.6%)、そう痒症 (15.6%) であった。主な臨床検査値異常は、好中球数減少 (78.1%、1,000/ μ L未満の好中球減少78.1%)、白血球数減少 (68.8%、2,000/ μ L未満の白血球減少68.8%)、発熱性好中球減少症 (15.6%) であった⁶⁾。

(3) 海外臨床第Ⅲ相試験 (PRIMA試験)

未治療のろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、R-CHOPレジメン (本剤、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びブレドニゾン (国内未承認) の併用)、R-CVPレジメン (本剤、シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩及びブレドニゾン (国内未承認) の併用) 又はR-FCMレジメン (本剤、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物及びミトキシアントロン塩酸塩の併用) による寛解導入療法後、効果が認められた患者に本剤維持療法 (375mg/m²を8週間隔で最大12回投与) 又は無治療観察を実施した。全解析対象集団は1,193例であった²⁴⁾。[7.5、7.7 参照]

881例にR-CHOPレジメン、268例にR-CVPレジメン、44例にR-FCMレジメンが実施され、寛解導入療法終了時の奏効率 (95%信頼区間) は、それぞれ92.8% (90.9%、94.5%)、84.7% (79.8%、88.8%)、75.0% (59.7%、86.8%) であった。維持療法について、治験責任医師判定によるPFSの結果は以下のとおりであった²⁴⁾。

表17-6 治験責任医師判定によるPFS (2009年1月14日データカットオフ)

	維持療法群 (n=505)	無治療観察群 (n=513)
中央値 (95%信頼区間)	NE (NE、NE)	NE (34.5ヵ月、NE)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.50 (0.39、0.64)	
p値 (log-rank検定)	p<0.0001	

intent to treat解析

NE (not estimable : 評価不能)

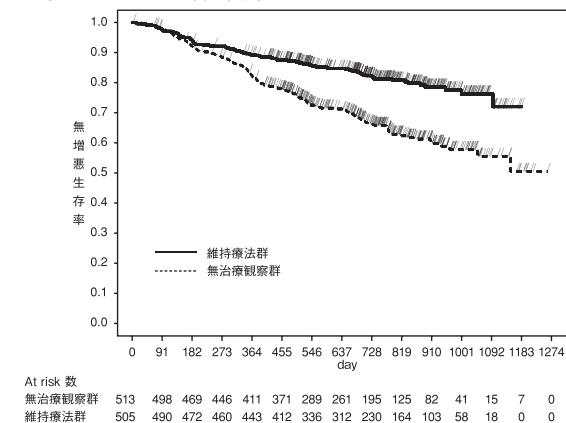


図17-1 PFSのKaplan-Meier曲線 (2009年1月14日データカットオフ)

R-CHOPレジメン、R-CVPレジメン又はR-FCMレジメンによる寛解導入療法時の安全性評価症例1,193例において、重篤な副作用は、R-CHOPレジメン (881例) で16.7%、R-CVPレジメン (268例) で14.9%、R-FCMレジメン (44例) で29.5%に認められ、主に発熱性好中球減少症 (2.1%)、薬物過敏症 (1.2%)、肺炎 (1.2%)、発熱 (0.9%)、好中球減少症 (0.8%)、注入に伴う反応 (0.6%) 及び便秘 (0.6%) であった²⁴⁾。

維持療法群の安全性評価症例501例において、重篤な副作用、Grade 3以上の副作用又は本剤との因果関係が否定できないGrade 2以上の感染症のいずれかが29.3%に認められ、主に気管支炎 (5.2%)、好中球減少症 (3.4%)、上気道感染 (3.4%)、副鼻腔炎 (2.2%)、白血球減少症 (1.6%)、口腔ヘルペス (1.4%)、尿路感染 (1.4%)、感染 (1.2%) 及び肺炎 (1.2%) であった²⁴⁾。

(4) 海外臨床第Ⅲ相試験 (EORTC20981試験)

再発又は難治性のろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、CHOPレジメン (シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びブレドニゾン (国内未承認) の併用) 又はR-CHOPレジメンによる寛解導入療法を実施した。全解析対象集団は465例であった²⁵⁾。[7.5、7.7 参照]

231例にCHOPレジメン、234例にR-CHOPレジメンが実施され、寛解導入療法終了時の奏効率は、それぞれ74.0% (95%信頼区間67.9%、79.6%)、87.2% (95%信頼区間82.2%、91.2%) であった。R-CHOPレジメンで奏効率が有意に高かった (p=0.0003、カイ二乗検定) ²⁵⁾。

R-CHOPレジメンによる寛解導入療法時の安全性評価症例234例において、副作用は97.9%に認められた。CHOPレジメンと比較してR-CHOPレジメンで発現頻度が5%以上高かった副作用は、脱毛症 (45.3%)、便秘 (26.9%)、過敏症 (17.5%) 及び悪寒 (7.7%) であった²⁵⁾。

維持療法又は無治療観察時の安全性評価症例332例において、副作用は維持療法群 (166例) の73.5%で認められた。無治療観察群と比較し維持療法群で発現頻度が5%以上高かった副作用は、無力症 (25.3%)、関節痛 (9.0%)、咳嗽 (7.8%)、口内炎 (7.8%) 及び上気道感染 (6.0%) であった²⁵⁾。

(5) 海外臨床第Ⅲ相試験 (RATE試験)

未治療の非ホジキンリンパ腫患者 (ろ胞性リンパ腫又はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫) に、R-CHOPレジメン (本剤、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びブレドニゾン (国内未承認) の併用) 又はR-CVPレジメン (本剤、シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩及びブレドニゾン (国内未承認) の併用) による寛解導入療法を実施した。第1サイクルは本剤の希釈濃度を1~4mg/mLとして投与し、第1サイクルにおいて、Grade 3以上のinfusion reaction (NCI-CTCAEによる) が認められず、初回投与時に、併用化学療法に含まれる以外の副腎皮質ホルモン剤を前投薬として用いていない場合で、かつ投与前の末梢血リンパ球数が5,000/ μ Lを超えない場合は、第2サイクル以降に本剤 (希釈濃度は1~4mg/mL) を90分間で投与した。なお、90分間投与時は、R-CHOPレジメン又はR-CVPレジメンに含まれる副腎皮質ホルモン剤の前投与を行った。主要評価項目である第2サイクルに本剤を90分間で投与した時のGrade 3又は4のinfusion reactionの発現率 (95%信頼区間) は、1.1% (0.3%、2.8%) (4/363例) であった。

安全性評価症例425例中、副作用は51.8%に認められ、主な副作用は、疲労 (12.0%)、悪心 (9.9%)、悪寒 (6.6%)、そう痒症 (5.4%) であった⁶⁾。

慢性リンパ性白血病)

17.1.3 他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

(1) 国内臨床第Ⅱ相試験 (IDEC-C2B8-CL1試験)

未治療のCD20陽性慢性リンパ性白血病患者に、FCRレジメン (本剤、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物) を実施した。全解析対象集団は本試験に登録された7例であった。治験期間中の全奏効率 (95%信頼区間) は71.4% (29.0%、96.3%) であった²⁶⁾。

安全性評価症例7例において、副作用は全例に認められ、主な副作用は悪心 (28.6%)、発熱 (28.6%)、鼻咽頭炎 (28.6%)、低血圧 (28.6%)、低酸素症 (28.6%)、斑状丘疹状皮疹 (28.6%) であった。

臨床検査値異常は白血球数減少 (85.7%、2,000/ μ L未満の白血球減少85.7%)、好中球数減少 (85.7%、1,000/ μ L未満の好中球減少85.7%)、血小板数減少 (85.7%)、ヘモグロビン減少 (71.4%)、赤血球数減少 (42.9%) 等であった²⁷⁾。

(2) 海外臨床第Ⅲ相試験 (CLL8試験)

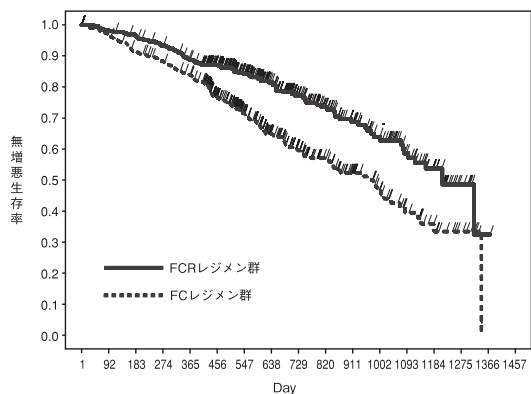
未治療のCD20陽性慢性リンパ性白血病患者に、FCレジメン (フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物) 又はFCRレジメン (本剤、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物) を実施した。全解析対象集団は810例であった。主要評価項目である治験責任医師判定によるPFSの結果は以下のとおりであった²⁶⁾、²⁸⁾。

表17-7 治験責任医師判定によるPFS (2007年7月4日データカットオフ)

	FCレジメン群 (n=407)	FCRレジメン群 (n=403)
中央値 (95%信頼区間)	981日 (835日、1,069日)	1,212日 (1,098日、NE)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.56 (0.43、0.72)	
p値 (log-rank検定) (有意水準両側0.016)	p<0.0001	

intent to treat解析

NE (not estimable : 評価不能)



At risk 数
 FCレジメン群 384 371 349 331 311 244 182 134 100 76 53 37 24 14 7 0 0
 FCRレジメン群 393 385 377 362 339 300 237 184 135 101 79 60 40 24 8 1 0

図17-2 PFSのKaplan-Meier曲線（2007年7月4日データカットオフ）
 安全性評価症例800例において、Grade 3又は4の副作用はFCRレジメン群（402例）の70.9%に認められた。FCレジメン群（398例）と比較してFCRレジメン群で発現頻度が2%以上高かったGrade 3又は4の副作用は、好中球減少症（30.3%）、白血球減少症（23.1%）、発熱性好中球減少症（9.0%）であった²⁸⁾。

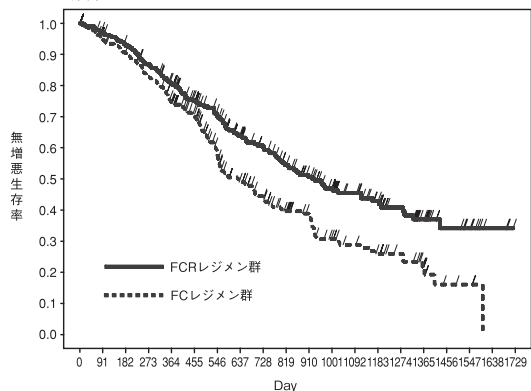
(3) 海外臨床第Ⅲ相試験（REACH試験）

再発又は難治性のCD20陽性慢性リンパ性白血病患者に、FCレジメン（フルダビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物）又はFCRレジメン（本剤、フルダビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物）を実施した。全解析対象集団は552例であった。主要評価項目である治験責任医師判定によるPFSの結果は以下のとおりであった²⁶⁾、²⁹⁾。

表17-8 治験責任医師判定によるPFS（2008年7月23日データカットオフ）

	FCレジメン群 (n=276)	FCRレジメン群 (n=276)
中央値 (95%信頼区間)	627日 (550日、731日)	932日 (792日、1,161日)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.65 (0.51、0.82)	
p値 (log-rank検定) (有意水準側0.045)	p=0.0002	

intent to treat解析



At risk 数
 FCレジメン群 276 241 228 208 182 162 119 93 77 60 50 37 31 26 20 10 4 3 0 0
 FCRレジメン群 276 259 246 228 207 181 157 133 119 102 87 72 56 45 32 22 12 9 3 0

図17-3 PFSのKaplan-Meier曲線（2008年7月23日データカットオフ）
 安全性評価症例546例において、副作用はFCRレジメン群（274例）の95.6%に認められた。FCレジメン群（272例）と比較してFCRレジメン群で発現頻度が3%以上高かった副作用は、悪心（38.7%）、発熱（20.1%）、悪寒（15.0%）、下痢（9.9%）、便秘（9.9%）、低血圧（7.3%）、食欲減退（7.3%）、そう痒症（5.8%）、蕁麻疹（4.4%）であった²⁹⁾。

〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎〉

17.1.4 海外臨床第Ⅲ相試験

多発血管炎性肉芽腫症又は顕微鏡的多発血管炎の初発例又は再発例を対象として、「大量副腎皮質ホルモン剤^{注4)}と本剤375mg/m²を1週間間隔で4回投与する併用療法」（リツキシマブ群）と「大量副腎皮質ホルモン剤^{注4)}とシクロホスファミド水和物の併用療法」（シクロホスファミド群）との非劣性第Ⅲ相試験における有効性は以下のとおりであった³⁰⁾。

注4) 静注メチルプレドニゾロン（1,000mg/body/日）を1〜3回投与。また、両群ともに経口プレドニゾン（1mg/kg/日、国内未承認）を連日投与し、寛解例においては適宜減量することと設定された。

表17-9

	リツキシマブ群 (n=99)	シクロホスファミド群 (n=98)	2群間の有効率の差 (リツキシマブ群- シクロホスファミド群)
完全寛解率 ^{注5)} (95%信頼区間)	64% (54%、73%)	53% (43%、63%)	11% ^{注6)} (-3%、24%)

注5) 治療開始から6ヵ月後のBVAS/WGスコアが0となり、さらに併用する経口プレドニゾン（国内未承認）の投与を中止できた場合と定義した。

注6) 下限値が非劣性マージンとして設定した-20%を上回っており（-3%＞-20%）、非劣性が示された。

〈難治性のネフローゼ症候群〉

17.1.5 国内臨床第Ⅲ相試験

18歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した3歳以上の難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）の患者に、本剤1回量375mg/m²（最大量500mg/回）（リツキシマブ群）又はプラセボ（プラセボ群）を1週間間隔で4回投与^{注7)}した二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験での有効性（中間解析時）は以下のとおりであった³¹⁾、³²⁾。

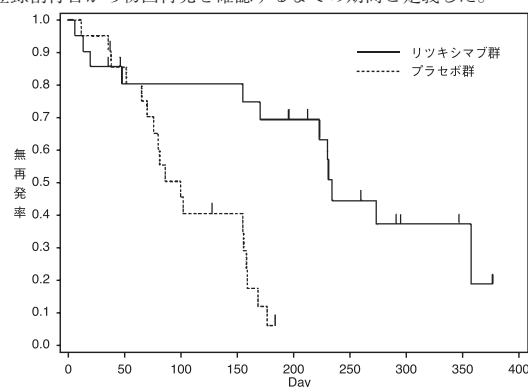
注7) 本剤又はプラセボの初回投与時の注入速度は、最初の1時間は25mg/時とし、次の1時間は100mg/時、その後は最大200mg/時として投与した。また、2回目以降の注入開始速度は、初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて開始した。[7.3 参照]

表17-10

	リツキシマブ群 (21例)	プラセボ群 (21例)
無再発期間 ^{注8)} (95%信頼区間)	234日 (170日、358日)	100日 (76日、156日)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.1917 (0.0728、0.5043)	
p値 (log-rank検定)	p=0.00015	

intent to treat解析

注8) 登録割付日から初回再発を確認するまでの期間と定義した。



At Risk 数
 リツキシマブ群 21 15 15 12 7 3 2
 プラセボ群 21 17 9 7 0 0 0

図17-4 無再発期間（リツキシマブ群21例、プラセボ群21例）
 安全性評価症例54例中、副作用は全例に認められ、主な副作用は上気道感染等の感染症（90.7%）、結膜炎（22.2%）、血圧上昇（22.2%）であり、主な臨床検査値異常は、CRP上昇（40.7%）、ALT上昇（25.9%）、好酸球増多（20.4%）であった。またinfusion reactionは63.0%に認められた³³⁾。

〈全身性強皮症〉

17.1.6 国内臨床第Ⅱ相試験

mRSSによる皮膚硬化の重症度が2（moderate）以上の全身性強皮症患者（%VC60%未満又は%DLco40%未満の十分な呼吸機能上の予備能のない患者、肺高血圧症を合併する患者、腎クリーゼ等の全身性強皮症に伴う重篤な合併症を有する患者、著しい心疾患等を有する患者は除外）を対象に、本剤1回量375mg/m²（リツキシマブ群）又はプラセボ（プラセボ群）を1週間間隔で4回投与（第1クール）し^{注9)}、24週間後に両群共に本剤1回量375mg/m²を1週間間隔で4回投与（第2クール）した二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験^{注10)}、^{注11)}において、有効性の主要評価項目である投与24週時のmRSSのベースラインからの変化量は以下のとおりであった³⁴⁾。

注9) アザチオプリン等の免疫抑制剤の併用、10mg/日以上を経口副腎皮質ステロイド剤の併用は禁止

注10) 第1クールはプラセボ対照、無作為化、二重盲検、第2クールは単群、非盲検。

注11) 罹病期間の中央値：52ヵ月（範囲：0〜268ヵ月）。

表17-11 mRSSによる皮膚硬化のベースラインからの変化量

	リツキシマブ群	プラセボ群
ベースライン	14.4±3.7 (28)	15.7±5.5 (26)
投与24週時	8.3±4.0 (27)	18.2±8.7 (22)
ベースラインからの変化量 ^{注12)}	-6.3±0.9	2.1±0.9
プラセボ群との差 ^{注12)} [95%信頼区間] p値 ^{注12)} 、 ^{注13)}	-8.4 [-11.0, -5.9] <0.001	

full analysis set解析

mRSS (modified Rodnan Total Skin Thickness Score)

平均値±標準偏差 (例数)、ベースラインからの変化量：最小二乗平均値±標準偏差

注12) 投与群、時点、投与群と時点の交互作用、ベースライン値、罹患期間 (6年以内/超) 及び間質性肺炎合併 (有/無) を共変量とし、時点間の分散構造に無構造を仮定したMMRM (Mixed effect Model for Repeated Measures：反復測定混合効果モデル解析)

注13) 有意水準両側5%

第1クルールの安全性評価症例28例中、副作用は21例に認められ、主な副作用は上咽頭炎 (39.3%)、CRP上昇 (10.7%)、好中球数減少 (10.7%)、白血球数減少 (10.7%) であった。第2クルールのリツキシマブ群の安全性評価症例26例中、副作用は14例に認められ、主な副作用は上咽頭炎 (42.3%) であった。第1クルールのプラセボ群で第2クルールに本剤を投与した安全性評価症例20例中、副作用は12例に認められ、主な副作用は上咽頭炎 (40.0%) であった。またinfusion reactionは1例に認められた³⁵⁾、³⁶⁾。

〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

***17.1.7 国内臨床第Ⅱ相試験**

経口プレドニゾロン治療中に、再燃^{注14)} のため経口プレドニゾロン10mg/日への減量が困難な難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡の患者^{注15)} に、プレドニゾロン併用下^{注16)} で本剤1回1,000mgを2週間間隔で2回投与した非盲検非対照試験において、有効性の主要評価項目である、本剤投与開始24週時に完全寛解又は部分寛解^{注17)} を達成した被験者の割合 (寛解率) は以下のとおりであった³⁷⁾。

注14) 病勢が一旦コントロールされた患者で、次のいずれかの条件を満たす場合：a) 月に3つ以上の新生病変を認め、かつ1週間以内に自然消退しない、b) 既存病変の拡大を認める。

注15) 組み入れられた患者のPDAI (Pemphigus Disease Area Index) スコア (平均値±標準偏差) は、11.7±7.7であった。

注16) 併用するプレドニゾロンについては、本剤の最終投与2週間後から初期投与量に応じた規定の減量スケジュールに従い漸減し、本剤投与開始16週後の時点で10mg/日を目指した。

注17) 完全寛解：プレドニゾロン≤10mg/日及び最低限の併用療法による治療下で、天疱瘡による水疱*又は新たな紅斑**を認めない状態 (PDAIスコアが0点) を8週間持続した場合。

*水疱の新生数、米粒大以上の水疱を数えるものとする。

**紅斑は、上皮化した部分や炎症後の色素沈着は含まず、米粒大以上のものを数えるものとする。

部分寛解：プレドニゾロン≤10mg/日及び最低限の併用療法による治療を8週間継続中に、プレドニゾロンを増量することなく、無治療又はステロイド外用剤等で1週間以内に治癒する一過性の病変のみの発現を認めた場合。

表17-12

	リツキシマブ群 (20例)
投与24週時の寛解率*** (95%信頼区間)	75.0% (50.9%、91.3%)

full analysis set解析

Clopper-Pearson法により信頼区間を算出

***投与24週時より前に試験を中止した被験者は無効と取り扱われた。

安全性評価症例20例中、副作用は25.0%に認められ、発現した副作用は動悸 (5.0%)、発熱 (5.0%)、低γグロブリン血症 (5.0%)、肺炎 (5.0%) であった。臨床検査値異常は、γ-グルトミルトランスフェラーゼ増加 (5.0%)、免疫グロブリン減少 (5.0%) であった。また、infusion reactionは5.0%に認められた³⁸⁾。

***17.1.8 海外臨床第Ⅲ相試験 (PEMPHIX試験)**

プレドニゾン (国内未承認) 60~120mg/日又は1.0~1.5mg/kg/日相当量の経口ステロイド投与を必要とする、中等症から重症の尋常性天疱瘡患者^{注18)} を対象として、経口ステロイド併用下^{注19)} で、「本剤^{注20)} +ミコフェノール酸 モフェチルプラセボの併用療法」(リツキシマブ群) と「本剤プラセボ^{注20)} +ミコフェノール酸 モフェチル (国内未承認) の併用療法」(ミコフェノール酸 モフェチル群) を比較した二重盲検実薬対照比較試験において、有効性の主要評価項目である、本剤投与開始52週までに治療失敗に該当せず完全寛解持続^{注21)} を達成した被験者の割合 (完全寛解持続達成率) は以下のとおりであった³⁹⁾。

注18) 組み入れられた患者のPDAIスコア (平均値±標準偏差) は、24.36±16.67であった。

注19) 両群ともに治療開始時より60mg又は80mgの経口プレドニゾン (国内未承認) 相当量の経口ステロイドを併用し、投与開始24週までに計画的に漸減させ投与終了すると設定された。

注20) 本剤 (1回1,000mg) 又はプラセボを2週間間隔で2回投与 (1クルール) し、24週後に2週間間隔で2回投与 (2クルール) した。

注21) PDAIスコア0点かつプレドニゾン (国内未承認) 0mg/日が16週間以上継続した場合と定義した。

表17-13

	リツキシマブ群 (62例)	ミコフェノール酸 モフェチル群 (63例)
投与開始52週までの 完全寛解持続達成率*	40.3%	9.5%
ミコフェノール酸 モフェチル群との差 ^{注22)} (95%信頼区間) p値 ^{注23)}	30.80% (14.70%, 45.15%) p<0.0001	

modified intent to treat解析^{注24)}

*例数、欠測について：試験中止までに完全寛解持続の定義を満たさなかった被験者は無効と取り扱われた。

注22) 罹患期間 (スクリーニング前1年以内/1年以上) 及び地理的地域 (北アメリカ [カナダ及び米国] /北アメリカ以外の地域) を層としたMantel-Haenszel検定

注23) 有意水準両側5%、罹患期間 (スクリーニング前1年以内/1年以上) 及び地理的地域 (北アメリカ [カナダ及び米国] /北アメリカ以外の地域) を層としたMantel-Haenszel検定

注24) 遠隔診療にて試験に参加した10例を除外した解析対象集団。

安全性評価症例135例中、リツキシマブ群67例では、副作用は47.8%に認められ、主な副作用は頭痛 (6.0%)、上気道感染 (4.5%)、疲労 (4.5%) であった。また、infusion reactionは20.9%に認められた⁴⁰⁾。

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉

****17.1.9 国内臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験**

抗アクアポリン4抗体陽性 (過去に陽性だった患者を含む) の視神経脊髄炎又は視神経脊髄炎スペクトラム障害の患者を対象に、経口プレドニゾン併用下^{注25)} で、本剤1回量375mg/m² (リツキシマブ群) 又はプラセボ (プラセボ群) を1週間間隔で4回投与し、24週後及び48週後に維持治療として本剤1回量1,000mg/body (リツキシマブ群) 又はプラセボ (プラセボ群) を2週間間隔で2回投与した二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験での有効性は以下のとおりであった⁴¹⁾、⁴²⁾。

注25) 両群ともにスクリーニング時に服用している経口ステロイド量に相当する経口プレドニゾロンを併用し、投与8週後から1ヵ月毎に10%ずつ減量し、最小2mg/日まで漸減すると設定した。

表17-14

	リツキシマブ群 (19例)	プラセボ群 (19例)
72週時点の 累積無再発率	100%	63.2%
再発までの週数 (平均値±標準偏差)	NE	38.4±19.6
p値 (log-rank検定)	p=0.0058	

full analysis set解析

NE (not estimable：評価不能)

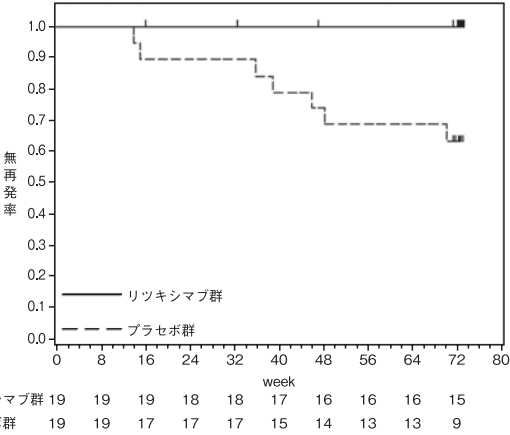


図17-5 無再発期間 (リツキシマブ群19例、プラセボ群19例)

安全性評価症例19例中、副作用は89.5%に認められ、主な副作用は上咽頭炎 (26.3%) であった。また、infusion reactionは36.8%に認められた⁴²⁾。

〈ABO血液型不適合腎移植〉

17.1.10 国内一般臨床試験

ABO血液型不適合腎移植前の脱感作療法^{注26)} で、本剤1回量375mg/m²を移植術14日前及び1日前に投与した後に移植が行われた適格症例17例の有効性は以下のとおりであった⁴³⁾。

注26) 移植28日前からミコフェノール酸 モフェチル及び副腎皮質ホルモン剤を投与した。移植1日前からシクロスポリンまたは移植2日前からタクロリムスを投与した。血漿交換は移植前に最大4回実施した。

表17-15

例数	移植4週後の抗A抗B抗体関連型拒絶反応無発現率 ^{注27)} (95%信頼区間)	移植48週後の腎生着率(95%信頼区間)	移植48週後の生存率(95%信頼区間)
17	100%(80.5%、100%)	100%(80.5%、100%)	100%(80.5%、100%)

per protocol set解析

注27) 抗A抗B血液型抗体価の上昇、抗体関連型拒絶反応に関連すると考えられる臨床症状、徴候又は検査・画像診断所見、及び腎生検によるBanff分類2007の抗体関連型拒絶反応の全てを認めた場合に抗A抗B抗体関連型拒絶反応発現とした。

安全性評価症例20例中、副作用は90.0%に認められた。主な副作用は、発熱(40.0%)、サイトメガロウイルス感染(25.0%)であった。主な臨床検査値異常は、免疫グロブリンM減少(85.0%)、免疫グロブリンG減少(85.0%)、白血球減少(60.0%、2,000/ μ L未満の白血球減少15.0%)、免疫グロブリンA減少(55.0%)、好中球減少(40.0%、1,000/ μ L未満の好中球減少25.0%)であった。またinfusion reactionは65.0%に認められた⁴⁴⁾、⁴⁵⁾。

〈ABO血液型不適合肝移植〉

17.1.11 国内使用実態調査

ABO血液型不適合肝移植成人患者33例において、移植前に本剤375mg/m²、500mg/回^{注28)}、300mg/回^{注28)}又は100mg/回^{注28)}を、1回又は2回投与した1年時点の抗体関連型拒絶反応無発現率は91%、1年時点の生存率は82%であった。また、国内のABO血液型不適合肝移植小児患者4例では、移植前に本剤375mg/m²を1回又は100mg/m²^{注28)}を2回投与し、観察期間^{注29)}における抗体関連型拒絶反応無発現率及び生存率はそれぞれ100%であった⁴⁶⁾。安全性評価症例37例中、副作用は51.4%に認められた。主な副作用は、CMVアンチゲネミア陽性(29.7%)、発熱(16.2%)、細菌感染症(16.2%)、ほてり(8.1%)、全身倦怠感(虚脱感、無力感)(8.1%)、血小板減少(8.1%)、ウイルス感染症(8.1%)であった⁴⁶⁾。

注28) 承認用量は375mg/m²である。

注29) 観察期間の中央値477.5日(範囲:283～617日)

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、pre-B細胞と成熟B細胞の細胞表面に存在するCD20抗原に特異的に結合することで、補体依存性細胞傷害作用(CDC)及び抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用(ADCC)により、B細胞を傷害する⁹⁾。

18.2 補体依存性細胞傷害作用(complement-dependent cytotoxicity、CDC) 本剤はヒト補体の存在下、2.2 μ g/mLの濃度でSB細胞(ヒト由来CD20陽性細胞)の50%を溶解したが、HSB細胞(ヒト由来CD20陰性細胞)は溶解せず、CD20抗原を有する細胞に対して補体依存性細胞傷害作用を有することが確認された。また、ヒト補体存在下、造血幹細胞(CD34陽性細胞)のコロニー形成能に影響しなかった⁴⁷⁾。

18.3 抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity、ADCC) 本剤はヒトエフェクター細胞の存在下、3.9 μ g/mLの濃度でSB細胞の50%を溶解したが、HSB細胞は溶解せず、CD20抗原を有する細胞に対して抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用を有することが確認された⁴⁷⁾。

18.4 *In vitro* CD20抗原特異的結合作用

IDEC-2B8(リツキシマブと同一のCD20抗原認識部位(可変部領域)を有するマウス型CD20モノクローナル抗体)は、既存の抗CD20抗体であるB1のヒトCD20抗原に対する結合を濃度依存的に阻害し、そのIC₅₀(50%阻害濃度)値はB1、Leu16(抗ヒトCD20抗体)の1/2～1/3と、ヒトCD20抗原に対して強い抗原特異的結合能を示した。この強い抗原特異的結合能は、本剤(マウス-ヒトキメラ型抗体)でも維持されていた⁴⁸⁾。

18.5 *In vitro* Bリンパ球特異的結合作用

本剤は、ヒト末梢血Bリンパ球やヒト低悪性度Bリンパ腫細胞と特異的に結合し、他の免疫系細胞とは反応しなかった⁴⁹⁾。

18.6 *In vivo* Bリンパ球傷害作用

カンキイザルに週1回4週間及び4日間連日静注投与した結果、末梢血液、骨髄及びリンパ節中のBリンパ球は著明に減少した。なお、Tリンパ球には変化を認めなかった⁴⁷⁾。

18.7 ヒト正常組織との交叉反応性

成人ヒト正常組織の凍結切片との交叉反応性を調べた結果、本剤が反応性を示したのは、リンパ節、骨髄、末梢血細胞、扁桃、脾臓のみで、これ以外の非リンパ系組織とは反応しなかった⁵⁰⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名: リツキシマブ(遺伝子組換え)

Rituximab (Genetical Recombination) (JAN)

分子量: 144,510 Da (daltons)

本質: ヒトBリンパ球表面に存在する分化抗原CD20(リントランパク質)に結合するモノクローナル抗体で、CD20抗原の認識部位(可変部領域)がマウス由来、それ以外の部分(定常部領域)がヒト由来(IgG1 κ)のマウス-ヒトキメラ型抗体であり、1,328個のアミノ酸から構成されている。

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。

〈ABO血液型不適合腎移植・肝移植〉

21.2 ABO血液型不適合肝移植については、国内での使用経験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

〈リツキシサン点滴静注100mg〉

10mL [1バイアル]

〈リツキシサン点滴静注500mg〉

50mL [1バイアル]

**23. 主要文献

- 1) 日本小児腎臓病学会編 小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン2020
- 2) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書: リツキシマブ(遺伝子組換え)(免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患(成人))
- 3) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書: リツキシマブ(遺伝子組換え)(免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患(小児))
- 4) Krysko KM, et al. : Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2020 ; 7 (1) : e637
- 5) Igarashi T, et al. : Ann. Oncol. 2002 ; 13 : 928-943
- 6) 「IDEC-C2B8 CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫国内臨床試験及び海外臨床試験の概要」(社内資料)
- 7) Igarashi T, et al. : Int. J. Hematol. 2001 ; 73 : 213-221
- 8) Tobinai K, et al. : Ann. Oncol. 1998 ; 9 : 527-534
- 9) 米国添付文書 2001
- 10) 「IDEC-C2B8 CD20陽性の慢性リンパ性白血病国内臨床試験及び海外臨床試験の概要」(承認年月日: 2019年3月26日、CTD 2.5.3.3.2)
- 11) 「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)国内臨床試験の概要」(承認年月日: 2014年8月29日、CTD 2.5.3.3.2)
- 12) 「IDEC-C2B8全身性強皮症国内臨床試験の概要」(承認年月日: 2021年9月27日、CTD 2.7.2.2.3)
- 13) 「IDEC-C2B8難治性天疱瘡(腫瘍随伴性天疱瘡を除く)国内臨床試験の概要」(承認年月日: 2021年12月24日、CTD 2.5.3.3.2)
- 14) 「IDEC-C2B8視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防国内臨床試験の概要」(CTD 2.5.3.3.3)
- 15) 「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」(承認年月日: 2016年2月29日、CTD 2.5.3.3.2)
- 16) Alasfoor K, et al. : Ann. Hematol. 2009 ; 88 : 239-243
- 17) 「CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫におけるIDEC-C2B8薬物動態」(社内資料)
- 18) 「CD20陽性の慢性リンパ性白血病におけるIDEC-C2B8薬物動態」(承認年月日: 2019年3月26日、CTD 2.7.2.2)
- 19) 「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)国内臨床試験の概要」(承認年月日: 2014年8月29日、CTD 2.7.2.2.2.2.1)
- 20) 「IDEC-C2B8全身性強皮症国内臨床試験の概要」(承認年月日: 2021年9月27日、CTD 2.7.2.2.1)
- 21) 「IDEC-C2B8難治性天疱瘡(腫瘍随伴性天疱瘡を除く)国内臨床試験の概要」(承認年月日: 2021年12月24日、CTD 2.7.2.2.2)
- 22) 「ABO血液型不適合腎移植におけるIDEC-C2B8薬物動態」(承認年月日: 2016年2月29日、CTD 2.5.3.2)
- 23) 「IDEC-C2B8単回投与時の薬物動態と腫瘍移行性」(承認年月日: 2001年6月20日、申請資料概要へ、吸収、分布、代謝、排泄)
- 24) 「IDEC-C2B8未治療CD20陽性のろ胞性非ホジキンリンパ腫に対する維持療法の海外臨床試験の概要」(社内資料)
- 25) 「IDEC-C2B8再発又は難治性のろ胞性非ホジキンリンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用の海外臨床試験の概要」(社内資料)
- 26) 「IDEC-C2B8 CD20陽性の慢性リンパ性白血病国内臨床試験及び海外臨床試験の概要」(承認年月日: 2019年3月26日、CTD 2.5.4.3)
- 27) 「IDEC-C2B8未治療CD20陽性の慢性リンパ性白血病国内臨床試験の概要」(社内資料)
- 28) 「IDEC-C2B8未治療CD20陽性の慢性リンパ性白血病海外臨床試験の概要」(社内資料)
- 29) 「IDEC-C2B8再発又は難治性のCD20陽性の慢性リンパ性白血病海外臨床試験の概要」(社内資料)
- 30) Stone J, et al. : N. Engl. J. Med. 2010 ; 363 : 221-232
- 31) 「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)国内臨床試験の概要」(承認年月日: 2014年8月29日、CTD 2.5.4.3.4)

- 32) 「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）国内臨床試験（RCRNS-01試験：中間解析）の概要」（社内資料）
- 33) 「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）国内臨床試験の概要」（承認年月日：2014年8月29日、CTD 2.7.4.2.1）
- 34) 「IDEC-C2B8全身性強皮症国内臨床試験の概要」（社内資料）
- 35) 「IDEC-C2B8全身性強皮症国内臨床試験の概要」（承認年月日：2021年9月27日、CTD 2.5.5.2.2）
- 36) 「IDEC-C2B8全身性強皮症国内臨床試験の概要」（承認年月日：2021年9月27日、CTD 2.5.5.3.1）
- 37) 「IDEC-C2B8難治性天疱瘡（腫瘍随伴性天疱瘡を除く）国内臨床試験の概要」（承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.7.3.3.2.2）
- 38) 「IDEC-C2B8難治性天疱瘡（腫瘍随伴性天疱瘡を除く）国内臨床試験の概要」（承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.7.4.2.1.1）
- 39) 「IDEC-C2B8尋常性天疱瘡海外臨床試験の概要」（承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.7.3.3.2.1）
- 40) 「IDEC-C2B8尋常性天疱瘡海外臨床試験の概要」（承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.7.4.2.1.1）
- 41) 「IDEC-C2B8視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防国内臨床試験の概要」（CTD 2.7.3.3.2）
- 42) 「IDEC-C2B8視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防国内臨床試験の概要」（社内資料）
- 43) 「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」（承認年月日：2016年2月29日、CTD 2.7.3.2.1）
- 44) 「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」（承認年月日：2016年2月29日、CTD 2.7.4.2.1）
- 45) 「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」（承認年月日：2016年2月29日、CTD 2.7.4.3.1）
- 46) 江川ら.：移植. 2015；50：62-77
- 47) Ref ME, et al.：Blood. 1994；83：435-445
- 48) 「マウス抗体IDEC-2B8のヒトCD20に対する結合特異性」（社内資料）
- 49) 「マウス-ヒトキメラ抗体IDEC-C2B8のヒト末梢血中Bリンパ球及びヒト原発性Bリンパ腫細胞に対する結合特異性」（社内資料）
- 50) 「ヒト正常組織との交叉反応性試験」（承認年月日：2001年6月20日、申請資料概要 二. 毒性）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

全薬工業株式会社 医薬情報部 営業学術課
〒112-8650 東京都文京区大塚 5-6-15
TEL 03-3946-1119
FAX 03-3946-1103

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



全薬工業株式会社
東京都文京区大塚5-6-15

**2022年6月改訂（第5版）
*2021年9月改訂（第4版、用法変更）

貯法：凍結を避け、冷所（2～8℃）に保存する

**有効期間：36ヵ月

BF

日本標準商品分類番号

874291

	100mg	500mg
承認番号	22900AMX00970000	22900AMX00971000
販売開始	2018年1月	2018年1月

抗CD20モノクローナル抗体
リツキシマブ（遺伝子組換え）[リツキシマブ後続1] 製剤

リツキシマブ[®]BS点滴静注 100mg「KHK」

リツキシマブ[®]BS点滴静注 500mg「KHK」

Rituximab BS Intravenous Infusion 100mg・500mg [KHK]

生物由来製品、処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

1. 警告

1.1 本剤の投与は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器腫瘍、自己免疫疾患、慢性特発性血小板減少性紫斑病及び後天性血栓性血小板減少性紫斑病の治療に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

- * 1.2 本剤の投与開始後30分～2時間よりあらわれるinfusion reactionのうちアナフィラキシー、肺障害、心障害等の重篤な副作用（低酸素血症、肺浸潤、急性呼吸促迫症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等）により、死亡に至った例が報告されている。これらの死亡例の多くは初回投与後24時間以内にみられている。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある。本剤投与中はバイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）のモニタリングや自覚症状の観察を行うとともに、投与後も患者の状態を十分観察すること。特に以下の患者については発現頻度が高く、かつ重篤化しやすいので注意すること。[7.1、7.2、7.8、8.1、9.1.2、11.1.1参照]
- ・血液中に大量の腫瘍細胞がある（25,000/μL以上）など腫瘍量の多い患者
 - ・脾腫を伴う患者
 - ・心機能、肺機能障害を有する患者

1.3 腫瘍量の急激な減少に伴い、腎不全、高カリウム血症、低カルシウム血症、高尿酸血症、高AI-P血症等の腫瘍崩壊症候群（tumor lysis syndrome）があらわれ、本症候群に起因した急性腎障害による死亡例及び透析が必要となった患者が報告されている。血液中に大量の腫瘍細胞がある患者において、初回投与後12～24時間以内に高頻度に認められることから、急激に腫瘍量が減少した患者では、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分観察すること。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある。[8.2、11.1.2参照]

1.4 B型肝炎ウイルスキャリアの患者で、本剤の治療期間中又は治療終了後に、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全による死亡例が報告されている。[8.3、9.1.3、11.1.3参照]

1.5 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）等の皮膚粘膜症状があらわれ、死亡に至った例が報告されている。[11.1.5参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分又はマウスタンパク質由来製品に対する重篤な過敏症又はアナフィラキシーの既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	リツキシマブBS点滴静注 100mg「KHK」	リツキシマブBS点滴静注 500mg「KHK」
有効成分	1バイアル（10mL）中、リツキシマブ（遺伝子組換え）[リツキシマブ後続1] ⁽¹⁾ 100mg	1バイアル（50mL）中、リツキシマブ（遺伝子組換え）[リツキシマブ後続1] ⁽¹⁾ 500mg
添加剤	クエン酸水和物 52.5mg 塩化ナトリウム 90.0mg ポリソルベート80 7.0mg pH調整剤 適量	クエン酸水和物 262.7mg 塩化ナトリウム 450.0mg ポリソルベート80 35.0mg pH調整剤 適量

注）本剤の有効成分リツキシマブ（遺伝子組換え）[リツキシマブ後続1]は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて産生される。

3.2 製剤の性状

販売名	リツキシマブBS点滴静注 100mg「KHK」	リツキシマブBS点滴静注 500mg「KHK」
性状	無色～淡黄色の液	
pH	6.3～6.7	
浸透圧比	約1（生理食塩水に対して）	

4. 効能又は効果

- CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫
- 免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患
- 多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎
- 慢性特発性血小板減少性紫斑病
- 後天性血栓性血小板減少性紫斑病
- インジウム（¹¹¹In）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びビットリウム（⁹⁰Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与

5. 効能又は効果に関連する注意

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫、免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患〉

5.1 本剤投与の適応となる造血器腫瘍の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。

5.2 免疫組織染色法又はフローサイトメトリー法等によりCD20抗原の検査を行い、陽性であることが確認されている患者のみに投与すること。

〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎〉

5.3 初発例を含む疾患活動性が高い患者、既存治療で十分な効果が得られない患者等に対して本剤の投与を考慮すること。

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

5.4 他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合にのみ使用を考慮し、血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる患者に使用すること。また、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使用すること。

〈後天性血栓性血小板減少性紫斑病〉

5.5 再発又は難治の場合にのみ使用を考慮すること。また、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使用すること。

＊6. 用法及び用量

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）[リツキシマブ後続1] として1回量375mg/m²を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1サイクルあたり1回投与する。維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）[リツキシマブ後続1] として1回量375mg/m²を点滴静注する。投与間隔は8週間を目安とし、最大投与回数は12回とする。

〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患〉

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）[リツキシマブ後続1] として1回量375mg/m²を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。

〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病〉

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）[リツキシマブ後続1] として1回量375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。

〈イブリツモマブ チウキセタンの前投与〉

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）[リツキシマブ後続1] として250mg/m²を1回、点滴静注する。

〈効能共通〉

本剤は用時生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液にて1～4mg/mLに希釈調製し使用する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

＊7.1 本剤投与時に頻発してあらわれるinfusion reactionを軽減させるために、本剤投与の30分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の前投与を行うこと。また、副腎皮質ホルモン剤と併用しない場合は、本剤の投与に際して、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。[1.2、7.8、11.1.1参照]

7.2 注入速度に関連して血圧下降、気管支痙攣、血管浮腫等の症状が発現するので本剤の注入速度を守り、注入速度を上げる際は特に注意すること。症状が発現した場合は注入速度を緩めるかもしくは中止する。重篤な症状の場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行う。また、投与を再開する場合は症状が完全に消失した後、中止時点の半分以下の注入速度で投与を開始する。[1.2、11.1.1参照]

＊7.3 注入速度は以下のとおりとする。ただし、患者の状態により注入開始速度は適宜減速すること。

効能又は効果	投与時期	注入速度
・B細胞性非ホジキンリンパ腫	初回投与	最初の30分は50mg/時で開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後30分毎に50mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。
	2回目以降	下記のいずれかに該当する場合は、当該注入速度を選択することができる。 ・初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始し、その後30分毎に100mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。 ・臨床的に重篤な心疾患がなく、初回投与時に発現した副作用が軽微であり、かつ投与前の末梢血リンパ球数が5,000/ μ L未満である場合、90分間で投与（最初の30分で投与量の20%を投与し、その後60分で投与量の80%を投与）することができる。

効能又は効果	投与時期	注入速度
・免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患 ・多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎 ・慢性特発性血小板減少性紫斑病 ・後天性血栓性血小板減少性紫斑病 ・イブリツモマブ チウキセタンの前投与	初回投与	最初の30分は50mg/時で開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後30分毎に50mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。
	2回目以降	初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始し、その後30分毎に100mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。

〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患、多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病〉

7.4 再投与時の有効性及び安全性に関する情報は限られているため、本剤の再投与に関しては、実施の可否を慎重に検討すること。

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

7.5 維持療法に用いる場合は、臨床試験に組み入れられた患者の組織型等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考に本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.2参照]

7.6 中・高悪性度リンパ腫に対する本剤の維持療法の有効性及び安全性は確立していない。

7.7 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、臨床試験において検討された本剤の投与間隔、投与時期等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。[17.1.2参照]

＊7.8 本剤投与時に頻発してあらわれるinfusion reactionを軽減させるために、本剤を90分間で投与するに際し、併用する化学療法に副腎皮質ホルモン剤が含まれる場合には、当該副腎皮質ホルモン剤の前投与を行うこと。[1.2、7.1、11.1.1参照]

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 Infusion reactionがあらわれることがあるので、バイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）のモニタリングや自覚症状の観察など、患者の状態を十分に観察すること。[1.2、11.1.1参照]

8.2 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[1.3、11.1.2参照]

8.3 本剤の投与により、B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎があらわれることがある。本剤投与に先立ってB型肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。[1.4、9.1.3、11.1.3参照]

8.4 肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。[11.1.4参照]

8.5 血球減少があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は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。[9.1.5、11.1.6参照]

8.6 本剤の治療中より末梢血リンパ球の減少があらわれ、治療終了後も持続すること、また免疫グロブリンが減少した例が報告されていることなど、免疫抑制作用により細菌やウイルスによる感染症が生じる又は悪化する可能性がある。本剤によりニューモシスチ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。[9.1.4、11.1.7参照]

8.7 消化管穿孔・閉塞があらわれることがあるので、初期症状としての腹痛、腹部膨満感、下血、吐血、貧血等の観察を十分に行うこと。[11.1.12参照]

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

8.8 本剤により血小板数の過剰増加があらわれたとの報告があるため、血小板数を定期的に測定し、異常が認められた場合は本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[15.1.2参照]

〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患〉

8.9 本剤を使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：リツキシマブ（遺伝子組換え）（免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患（成人）」等^{1,2)}）を熟読すること。

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

〈効能共通〉

9.1.1 心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者

投与中又は投与直後に心電図、心エコー等によるモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。投与中又は投与後に不整脈、狭心症等を悪化又は再発させるおそれがある。[11.1.10参照]

9.1.2 肺浸潤、肺機能障害のある患者又はその既往歴のある患者

投与中又は投与直後に気管支痙攣や低酸素血症を伴う急性の呼吸器障害があらわれ、肺機能を悪化させるおそれがある。[1.2、11.1.1参照]

9.1.3 肝炎ウイルスの感染又は既往を有する患者

本剤の治療期間中及び治療終了後は継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）で、本剤の投与により、B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎があらわれることがある。なお、HBs抗体陽性患者に本剤を投与した後、HBs抗体が陰性の急性B型肝炎を発症した例が報告されている。[1.4、8.3、11.1.3参照]

9.1.4 感染症（敗血症、肺炎、ウイルス感染等）を合併している患者

免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。[8.6、11.1.7参照]

9.1.5 重篤な骨髄機能低下のある患者あるいは腫瘍細胞の骨髄浸潤がある患者

好中球減少及び血小板減少を増悪させ重篤化させるおそれがある。[8.5、11.1.6参照]

9.1.6 薬物過敏症の既往歴のある患者

9.1.7 アレルギー素因のある患者

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫、免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患、イブリツモマブ チウキセタンの前投与〉

9.1.8 咽頭扁桃、口蓋扁桃部位に病巣のある患者

病巣腫脹による呼吸困難が発現した場合は、副腎皮質ホルモン剤を投与するなど、適切な処置を行うこと。本剤投与後、炎症反応に起因する病巣の一過性の腫脹がみられ、病巣腫脹により呼吸困難をきたしたという報告がある。

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のみ投与すること。ヒトIgGは胎盤関門を通過することが知られており、妊娠中に本剤を投与した患者の出生児において、末梢血リンパ球の減少が報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤は母乳中に移行することが報告されている³⁾。

9.7 小児等

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫、多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、イブリツモマブ チウキセタンの前投与〉

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患〉

9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン又は弱毒生ワクチン	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。	Bリンパ球傷害作用により発病するおそれがある。
不活化ワクチン	ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。	Bリンパ球傷害作用によりワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
免疫抑制作用を有する薬剤 免疫抑制剤 副腎皮質ホルモン剤等	発熱などの感染症（細菌及びウイルス等）に基づく症状が発現した場合は、適切な処置を行う。	過度の免疫抑制作用による感染症誘発の危険性がある。
降圧剤 [11.1.13参照]	一過性の血圧下降があらわれることがある。	血圧下降を増強させるおそれがある。

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 Infusion reaction（頻度不明）

本剤の投与中又は投与開始後24時間以内に多くあらわれるinfusion reaction（症状：発熱、悪寒、悪心、頭痛、疼痛、そう痒、発疹、咳、虚脱感、血管浮腫等）が、投与患者の約90%に報告されており、これらの症状は、通常軽微～中等度で、主に本剤の初回投与時にあらわれている。また、アナフィラキシー、肺障害、心障害等の重篤な副作用（低血圧、血管浮腫、低酸素血症、気管支痙攣、肺炎（間質性肺炎、アレルギー性肺炎等を含む）、閉塞性細気管支炎、肺浸潤、急性呼吸促進症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等）があらわれることがある。抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等の前投与を行った患者においても、重篤なinfusion reactionが発現したとの報告がある。異常が認められた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置（酸素吸入、昇圧剤、気管支拡張剤、副腎皮質ホルモン剤、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤の投与等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[1.2、7.1、7.2、7.8、8.1、9.1.2参照]

11.1.2 腫瘍崩壊症候群（頻度不明）

異常が認められた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[1.3、8.2参照]

11.1.3 B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎、肝炎の増悪（頻度不明）

B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎の増悪による肝不全があらわれることがあり、死亡に至った症例が報告されている。異常が認められた場合には、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。[1.4、8.3、9.1.3参照]

*11.1.4 肝機能障害、黄疸（頻度不明）

AST上昇（12.0%）、ALT上昇（12.3%）、Al-P上昇（4.8%）、総ビリルビン上昇（4.8%）等の肝機能検査値異常を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがある。[8.4参照]

11.1.5 皮膚粘膜症状（頻度不明）

皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、天疱瘡様症状、苔癬状皮膚炎、小水疱性皮膚炎等があらわれ、死亡に至った例が報告されている。[1.5参照]

*11.1.6 血球減少

汎血球減少（頻度不明）、白血球減少（56.0%）、好中球減少（54.2%）、無顆粒球症（頻度不明）、血小板減少（16.9%）があらわれることがあり、重篤な血球減少も報告されてい

る。好中球減少については、本剤の最終投与から4週間以上経過して発現する例が報告されている。[8.5、9.1.5参照]

***11.1.7 感染症** (41.6%)

細菌、真菌、あるいはウイルスによる重篤な感染症（敗血症、肺炎等）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察すること。[8.6、9.1.4参照]

11.1.8 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。

11.1.9 間質性肺炎（頻度不明）

***11.1.10 心障害** (14.5%)

心室性あるいは心房性の不整脈、狭心症、心筋梗塞が報告されている。[9.1.1参照]

***11.1.11 腎障害**（頻度不明）

血清クレアチニン上昇（1.2%）、BUN上昇（3.3%）等の腎障害があらわれることがあり、透析を必要とする腎障害が報告されている。尿量減少、血清クレアチニンやBUNの上昇が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.12 消化管穿孔・閉塞（頻度不明）

異常が認められた場合は、直ちにX線、CT検査等を実施して出血部位、穿孔・閉塞所見の有無を確認し、適切な処置を行うこと。[8.7参照]

***11.1.13 血圧下降** (8.1%)

一過性の血圧下降が発現することがある。[10.2参照]

11.1.14 可逆性後白質脳症症候群等の脳神経症状（頻度不明）

可逆性後白質脳症症候群（症状：痙攣発作、頭痛、精神症状、視覚障害、高血圧等）があらわれることがある。また、本剤の治療終了後6ヵ月までの間に、失明、難聴等の視聴覚障害、感覚障害、顔面神経麻痺等の脳神経障害が報告されている。

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
* 呼吸器	咽喉頭炎 (26.8%)、鼻炎 (23.2%)、口腔咽喉不快感 (15.1%)、咳、呼吸障害	喘鳴、鼻出血	
* 循環器	血圧上昇 (17.2%)、頻脈 (10.2%)、潮紅	動悸、血管拡張、徐脈、末梢性虚血	
* 消化器	悪心・嘔吐 (21.7%)、腹痛 (10.5%)、口内炎 (10.5%)、食欲不振、下痢	口内乾燥、便秘、しぶり腹	
* 過敏症	発熱 (43.4%)、悪寒 (19.6%)、そう痒 (19.6%)、発疹 (19.0%)、ほてり (14.2%)、関節痛	蕁麻疹、筋肉痛、インフルエンザ様症候群	血清病
* 全身状態	疼痛 (36.7%)、倦怠感 (22.3%)、虚脱感 (21.4%)、頭痛 (19.3%)、多汗、浮腫	胸痛、体重増加、無力症	
精神神経系	異常感覚、しびれ感	眩暈、不眠症	
* 血液・凝固	貧血 (25.3%)	好酸球増多	フィブリン分解産物 [FDP、Dダイマー] 増加、血小板増加
腎臓	電解質異常	BUN上昇、クレアチニン上昇	
* 肝臓	ALT上昇 (12.3%)、AST上昇 (12.0%)	Al-P上昇、総ビリルビン上昇	
* その他	CRP上昇 (22.7%)、LDH上昇 (14.5%)、総蛋白減少	尿酸値上昇、带状疱疹、結膜炎、皮脂欠乏性湿疹、投与部位反応（疼痛、腫脹等）、アルブミン減少、しゃっくり	筋攣縮

注) 副作用の頻度は、先行バイオ医薬品のB細胞性非ホジキンリンパ腫に対する国内臨床第Ⅱ相試験、慢性リンパ性白血病に対する国内臨床第Ⅱ相試験、難治性のネフローゼ症候群に対する国内臨床第Ⅲ相試験、ABO血液型不適合腎移植に対する一般臨床試験を基に集計した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 タンパク質溶液であるために、わずかに半透明の微粒子がみられることがあるが、これにより本剤の薬効は影響を受けない。なお、これ以外の外観上の異常を認めた場合には使用しないこと。

14.1.2 希釈液として生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液以外は使用しないこと。

14.1.3 抗体が凝集するおそれがあるので、希釈時及び希釈後に泡立つような激しい振動を加えないこと。

14.1.4 希釈後の液は速やかに使用すること。また、使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

他剤との混注はしないこと。

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 本剤が投与された患者ではヒト抗キメラ抗体を生じることがあり、これらの患者に再投与された場合は、アレ르기、過敏反応等が発現するおそれがある。臨床試験での本剤に対するヒト抗キメラ抗体の検出例数は以下のとおりであった。

(1) 日本人のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者における成績

国内臨床第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験において測定された140例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は4例に検出された⁴⁻⁶⁾。

(2) 外国人のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者における成績（参考）

国外臨床試験において測定された356例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は4例に検出された。

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

15.1.2 海外において、血小板数が増加し、血栓塞栓症が認められたとの報告がある⁷⁾。[8.8参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

〈本剤〉

16.1.1 外国第Ⅱ相試験（GP13-201試験）

標準的な疾患修飾性抗リウマチ薬及び1種類ないし最大3種類の抗TNF療法に効果不十分又は不忍容の関節リウマチ患者^{注1)}173例に、メトトレキサート併用下（7.5～25mg/週）、本剤又は先行バイオ医薬品^{注2)}1000mg^{注3)}を2週間間隔で2回点滴静注した。24週後までの血清中濃度のAUC_{0-inf}の幾何平均値の比（本剤／先行バイオ医薬品^{注2)}）は1.064であり、その90%信頼区間 [0.968、1.169] は生物学的同等性許容域 [0.8、1.25] の範囲内であったことから、両剤の同等性が確認された⁸⁾。

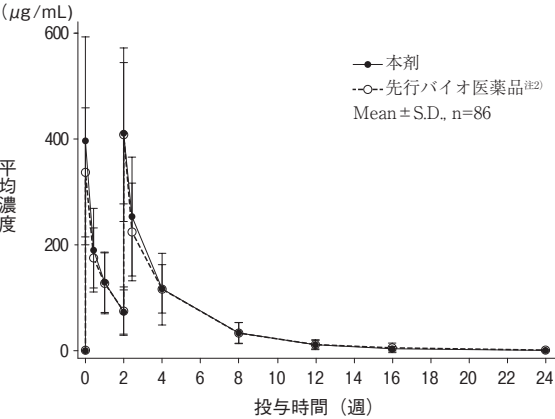


図16-1 2週間間隔で2回点滴静注したときの血清中濃度推移

表16-1 本剤又は先行バイオ医薬品^{注2)}を2週間間隔で2回点滴静注したときの薬物動態パラメータ

	AUC _{0-inf} (day・μg/mL)	C _{max1} (μg/mL)	C _{max2} (μg/mL)	T _{1/2} (hr)
本剤	8005.04±2653.76 [n=75]	395.14±191.60 [n=79]	428.18±135.13 [n=76]	385.74±158.58 [n=77]
先行バイオ医薬品 ^{注2)}	7563.06±3000.58 [n=70]	339.73±120.48 [n=77]	418.12±159.92 [n=75]	385.06±108.26 [n=72]

平均値±標準偏差

C_{max1}: 注入1回目後の最大血清中濃度

C_{max2}: 注入2回目後の最大血清中濃度

注1) 国内未承認の効能又は効果

注2) 先行バイオ医薬品: MabThera[®] (欧州で承認されているリツキシマブ (遺伝子組換え) 製剤)

注3) 承認最大用量は375mg/m²である。

〈リツキサン[®]点滴静注〉

＊16.1.2 B細胞性非ホジキンリンパ腫

国内のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者に、375mg/m²を週1回4週又は8週投与、CHOPレジメン (シクロホスファミド水和物、ドキシロピシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びブレドニゾロン) との併用による寛解導入療法後にリツキシマブ維持療法、及び寛解導入療法の第2サイクル以降に90分間投与を実施した時の薬物動態パラメータは以下のとおりであった⁹⁾。

表16-2

投与量 (mg/m ²)	C _{max} (μg/mL)	T _{1/2} (hrs)	平均滞留時間 (hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375×4週	194.3±58.3	387.8±188.7	517±248	118237±53412

Mean±SD (n=8)

表16-3

投与量 (mg/m ²)	C _{max} (μg/mL)	T _{1/2} (hrs)	平均滞留時間 (hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375×8週	445.2±103.0	393.6±185.2	568±267	502147±174273

Mean±SD (n=15)

表16-4

投与量 (mg/m ²)	C _{max} (μg/mL)	T _{1/2} (hrs)	平均滞留時間 (hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375×20回	367.0±78.9	344±349	496±504	3370000±714000

Mean±SD (n=12)

表16-5

投与量 (mg/m ²)	C _{max} (μg/mL)	T _{1/2} (hrs)	平均滞留時間 (hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375×6回	294.0±41.4	270±46.1	389±66.6	548000±93900
375×8回	329.0±46.4	282±64.1	407±92.5	753000±119000

Mean±SD (6回: n=13, 8回: n=8)

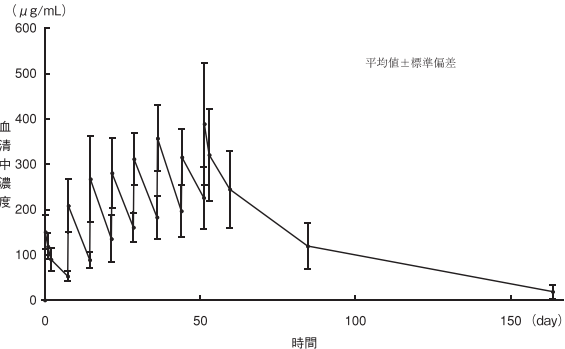


図16-2 週1回8回反復投与時の血清中濃度 (n=15)

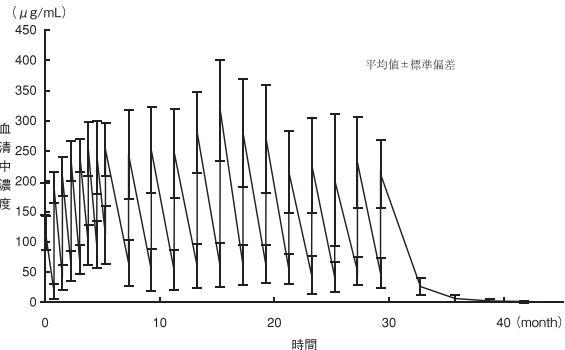


図16-3 CHOPレジメン併用後維持療法の血清中濃度 (n=12)

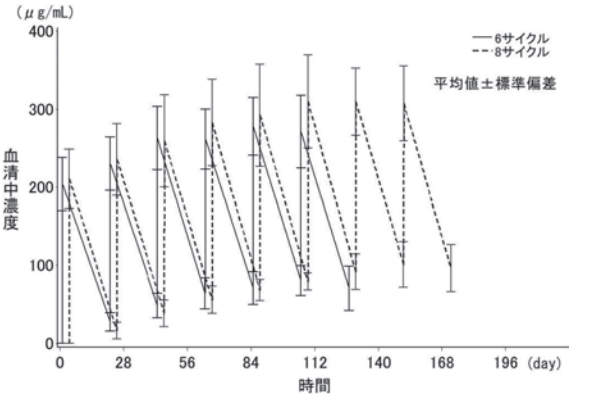


図16-4 第2サイクル以降に90分間投与を実施したCHOPレジメン併用寛解導入療法の血清中濃度 (6サイクル: n=13, 8サイクル: n=8)

16.3 分布

〈リツキサン[®]点滴静注〉

16.3.1 B細胞性非ホジキンリンパ腫

(1) 腫瘍への移行

海外のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者に、リツキシマブ100、250、500mg/m²^{注4)}を単回点滴静注後、2週目に腫瘍組織を採取し、リツキシマブと結合した腫瘍細胞数を測定して全腫瘍細胞数に対する割合を算出した。その結果、腫瘍組織への移行は採取した7例中6例に認め、結合した割合は30～100%であった。なお、半減期の極めて短かった1例 (T_{1/2}: 21.2hrs) については、腫瘍組織中への移行を認めなかった¹⁰⁾ (外国人データ)。

注4) 承認用量は375mg/m²である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈本剤〉

17.1.1 国際共同第Ⅱ相試験 (GP13-301試験)

未治療の進行期ろ胞性リンパ腫患者627例 (日本人29例を含む) に本剤又は先行バイオ医薬品^{注1)} (R-CVPレジメン: 本剤又は先行バイオ医薬品^{注1)}、シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩及びブレドニゾロン [国内未承認] 又はプレドニゾロン) が投与された。主要評価項目である中央盲検判定による奏効率 (完全奏効又は部分奏効) は、本剤群87.1%、先行バイオ医薬品^{注1)} 群87.5%であり、奏効率の差の95%信頼区間は事前に定めた同等性許容域 [-12%、+12%] の範囲内であったことから、本剤と先行バイオ医薬品^{注1)} の治療効果の同等性が確認された¹¹⁾。

表17-1 悪性リンパ腫の治療効果規準改訂版に基づく奏効率

本剤 (N=311) n (%)	先行バイオ医薬品 ^{注1)} (N=313) n (%)	本剤-先行バイオ医薬品 ^{注1)}	
		奏効率の差	[95%信頼区間]
271 (87.1)	274 (87.5)	-0.40	[-5.94, 5.14]

試験実施計画書に適合した対象集団

注1) 先行バイオ医薬品: MabThera[®] (欧州で承認されているリツキシマブ (遺伝子組換え) 製剤)

安全性解析対象集団312例中229例に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症 (20.8%)、便秘 (13.8%)、注入に伴う反応 (13.1%)、悪心 (10.9%)、末梢性ニューロパチー (10.9%)、疲労 (8.3%)、白血球減少症 (6.7%)、無力症 (6.7%)、錯感覚 (6.7%)、末梢性感覚ニューロパチー (6.7%)、脱毛症 (6.4%)、嘔吐 (5.1%) 等であった¹¹⁾。

〈リツキサン[®]点滴静注〉

17.1.2 B細胞性非ホジキンリンパ腫

(1) 単剤治療

・国内臨床第Ⅱ相試験 (IDEC-C2B8-2試験)

低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫に、リツキシマブ1回量375mg/m²を1週間間隔で4回投与した臨床第Ⅱ相試験の有効性及び安全性は以下のとおりであった^{4,12)}。

表17-2

組織型	適格症例	完全寛解	部分寛解	奏効率 95%信頼区間	PFS中央値 95%信頼区間
低悪性度又はろ胞性リンパ腫	61	14	23	61% (47%、73%)	245日 (189日、337日)
マントル細胞リンパ腫	13	0	6	46% (19%、75%)	111日 (50日、146日)

protocol compatible解析

PFS (progression-free survival: 無増悪生存期間)

奏効率: 部分寛解以上

安全性評価症例90例中、副作用は97.8%に認められ、主な副作用は、発熱（66.7%）、悪寒（37.8%）、血圧上昇（28.9%）、そう痒（27.8%）、頻脈（25.6%）、頭痛（23.3%）、発疹（21.1%）、ほてり（17.8%）で、血液障害は以下のとおりであった¹²⁾。

表17-3 主な血液障害

副作用名	発現頻度	最低値(μL) 中央値(範囲)	最低値までの 期間 中央値(範囲)	回復までの 期間 中央値(範囲)
白血球減少	55.6% (2,000/μL未満: 15.6%)	2,510 (900~3,900)	12.5日 (1~266日)	13日 (3~125日)
好中球減少	55.6% (1,000/μL未満: 20.0%)	1,370 (250~1,980)	29.5日 (1~266日)	14日 (3~154日)
血小板減少	15.6% (5万/μL未満: 3.3%)	6.75万 (2万~9.9万)	2日 (0~201日)	5.5日 (2~42日)
ヘモグロビン減少	20.0%	9.95 ^{注2)} (9.0~10.9)	20日 (1~178日)	7日 (2~63日)

注2)「ヘモグロビン減少」での単位は(g/dL) n=90

また、リツキシマブが再投与された症例の有効性及び安全性は以下のとおりであった^{5,12)}。

表17-4

	適格 症例	完全 寛解	部分 寛解	奏効率 95%信頼区間	PFS中央値 95%信頼区間
再投与症例 ^{注3)}	13	0	5	38% (14%、68%)	152日 (124日、230日)

奏効率：部分寛解以上

注3) 低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫

再投与が行われた16例で発現した主な副作用は、発熱（50.0%）、そう痒（43.8%）、血圧上昇（37.5%）、発疹（25.0%）、悪寒（12.5%）、頻脈（12.5%）であった。主な臨床検査値異常は白血球減少（68.8%、2,000/μL未満の白血球減少6.3%）、好中球減少（68.8%、1,000/μL未満の好中球減少6.3%）であった¹²⁾。

・国内臨床第Ⅱ相試験（IDEC-C2B8-3試験）

中・高悪性度非ホジキンリンパ腫患者にリツキシマブ1回量375mg/m²を1週間間隔で8回投与した臨床第Ⅱ相試験の有効性及び安全性は以下のとおりであった¹²⁾。

表17-5

組織型	適格 症例	完全 寛解	部分 寛解	奏効率 95%信頼区間	PFS中央値 95%信頼区間
中・高悪性度 リンパ腫 ^{注4)}	57	7	14	37% (24%、51%)	54日 (35日、111日)

protocol compatible解析 奏効率：部分寛解以上

注4) マントル細胞リンパ腫5例を含む。

安全性評価症例67例中、副作用は88.1%に認められ、主な副作用は、発熱（61.2%）、悪寒（29.9%）、ほてり（23.9%）、倦怠感（20.9%）、頭痛（17.9%）、疼痛（16.4%）、発汗（14.9%）、そう痒（13.4%）で、血液障害は以下のとおりであった¹²⁾。

表17-6 主な血液障害

副作用名	発現頻度	発現までの期間 中央値(範囲)	回復までの期間 中央値(範囲)
白血球減少	37.3% (2,000μL未満: 7.5%)	35日 (2~148日)	6日 (1~77日)
好中球減少	32.8% (1,000/μL未満: 16.4%)	39日 (2~148日)	5日 (1~35日)
血小板減少	3.0%	33日 (31~35日)	7日 (7~7日)

n=67

また、再投与症例（適格症例）2例中、1例で部分寛解を認めた。この2例のPFSは、68日及び109日であった¹²⁾。

再投与が行われた3例で発現した副作用は、発熱1例、倦怠感1例、頭痛1例、疼痛1例、発赤1例であった。臨床検査値異常は白血球減少（2例、2,000/μL未満の白血球減少2例）、好中球減少（2例、1,000/μL未満の好中球減少2例）であった¹²⁾。

(2) 他の抗悪性腫瘍剤との併用による寛解導入療法・維持療法

・国内臨床第Ⅱ相試験（IDEC-C2B8-6試験）

未治療の低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、R-CHOPレジメン（リツキシマブ、シクロホスファミド水和物、ドキソビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロンの併用）による寛解導入療法後、効果が認められた患者にリツキシマブ維持療法（375mg/m²を8週間隔で最大12回投与）を実施した。全解析対象集団は本試験に登録された62例であった¹²⁾。[7.5、7.7参照] 寛解導入療法終了時の全解析対象集団における奏効率（95%信頼区間）は95.2%（86.5%~99.0%）であった。本試験登録日からの

PFSについて、全解析対象集団における4年PFS率（95%信頼区間）は69.8%（55.9%~80.0%）であった¹²⁾。

R-CHOPレジメンによる寛解導入療法の安全性評価症例62例中、副作用は98.4%に認められ、主な副作用は鼻咽頭炎等の感染症（48.4%）、悪心（46.8%）、倦怠感（43.5%）、食欲減退（40.3%）、口内炎（37.1%）、味覚異常（35.5%）、発熱（32.3%）、口腔咽頭不快感（27.4%）、嘔吐（25.8%）であった。主な臨床検査値異常は、白血球数減少（100%、2,000/μL未満の白血球減少82.3%）、好中球数減少（95.2%、1,000/μL未満の好中球減少90.3%）であった。維持療法が実施された58例中、副作用は86.2%に認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎等の感染症（69.0%）であった。主な臨床検査値異常は、白血球減少（63.8%、2,000/μL未満の白血球減少5.2%）、好中球減少（58.6%、1,000/μL未満の好中球減少17.2%）であった¹²⁾。

＊・国内臨床第Ⅱ相試験（IDEC-C2B8-L7試験）

未治療の非ホジキンリンパ腫患者（ろ胞性リンパ腫又はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫）に、R-CHOPレジメン（リツキシマブ、シクロホスファミド水和物、ドキソビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロンの併用）による寛解導入療法を実施した。第1サイクルはリツキシマブの希釈濃度を4mg/mLとして投与し、Grade 3以上のinfusion reaction（NCI-CTCAEによる）及び臨床的に重篤な心疾患（Grade 3又は4の高血圧、心筋梗塞、急性冠動脈症候群又は心室性不整脈、及びNYHA分類グレードⅡ以上）が認められず、かつ投与前の末梢血リンパ球数が5,000/μLを超えない場合は、第2サイクル以降にリツキシマブ375mg/m²を全量として250mLに調製（希釈濃度は1~4mg/mL）して90分間で投与した。なお、リツキシマブ投与時は、R-CHOPレジメンに含まれる副腎皮質ホルモン剤の前投与を行った。主要評価項目である第2サイクルにリツキシマブを90分間で投与した時のGrade 3以上のinfusion reactionの発現率は、0%（0/30例）であった。副次評価項目であるろ胞性リンパ腫患者及びびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者の奏効率（95%信頼区間）は、それぞれ100%（63.1%、100%）（8/8例）、91.7%（73.0%、99.0%）（22/24例）であった。安全性評価症例32例中、副作用は90.6%に認められ、主な副作用は、高血圧（15.6%）、そう痒症（15.6%）であった。主な臨床検査値異常は、好中球数減少（78.1%、1,000/μL未満の好中球減少78.1%）、白血球数減少（68.8%、2,000/μL未満の白血球減少68.8%）、発熱性好中球減少症（15.6%）であった¹²⁾。

・国外臨床第Ⅲ相試験（PRIMA試験）

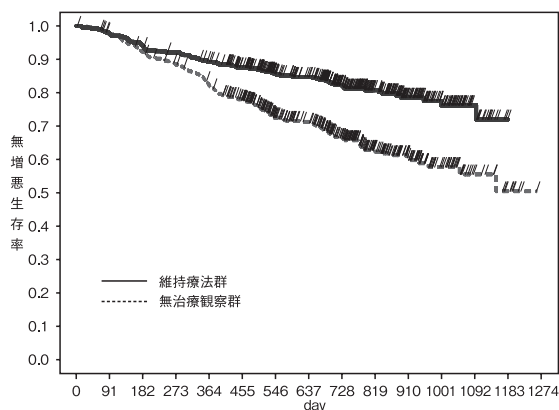
未治療のろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、R-CHOPレジメン（リツキシマブ、シクロホスファミド水和物、ドキソビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン（国内未承認）の併用）、R-CVPレジメン（リツキシマブ、シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン（国内未承認）の併用）又はR-FCMレジメン（リツキシマブ、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物及びミトキサントロン塩酸塩の併用）による寛解導入療法後、効果が認められた患者にリツキシマブ維持療法（375mg/m²を8週間隔で最大12回投与）又は無治療観察を実施した。全解析対象集団は1,193例であった¹³⁾。[7.5、7.7参照] 881例にR-CHOPレジメン、268例にR-CVPレジメン、44例にR-FCMレジメンが実施され、寛解導入療法終了時の奏効率（95%信頼区間）は、それぞれ92.8%（90.9%、94.5%）、84.7%（79.8%、88.8%）、75.0%（59.7%、86.8%）であった。維持療法について、治験責任医師判定によるPFSの結果は以下のとおりであった¹³⁾。

表17-7 治験責任医師判定によるPFS（2009年1月14日データカットオフ）

	維持療法群 (n=505)	無治療観察群 (n=513)
中央値 (95%信頼区間)	NE (NE、NE)	NE (34.5ヵ月、NE)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.50 (0.39、0.64)	
p値 (log-rank検定)	p<0.0001	

intent to treat解析

NE (not estimable：評価不能)



At risk数
無治療観察群 513 498 469 446 411 371 289 261 195 125 82 41 15 7 0
維持療法群 505 490 472 460 443 412 336 312 230 164 103 58 18 0 0

図17-1 PFSのKaplan-Meier曲線（2009年1月14日データカットオフ）

R-CHOPレジメン、R-CVPレジメン又はR-FCMレジメンによる寛解導入療法時の安全性評価症例1,193例において、重篤な副作用は、R-CHOPレジメン（881例）で16.7%、R-CVPレジメン（268例）で14.9%、R-FCMレジメン（44例）で29.5%に認められ、主に発熱性好中球減少症（2.1%）、薬物過敏症（1.2%）、肺炎（1.2%）、発熱（0.9%）、好中球減少症（0.8%）、注入に伴う反応（0.6%）及び便秘（0.6%）であった¹³⁾。

維持療法群の安全性評価症例501例において、重篤な副作用、Grade 3以上の副作用又はリツキシマブとの因果関係が否定できないGrade 2以上の感染症のいずれかが29.3%に認められ、主に気管支炎（5.2%）、好中球減少症（3.4%）、上気道感染（3.4%）、副鼻腔炎（2.2%）、白血球減少症（1.6%）、口腔ヘルペス（1.4%）、尿路感染（1.4%）、感染（1.2%）及び肺炎（1.2%）であった¹³⁾。

・ 国外臨床第Ⅲ相試験（EORTC20981試験）

再発又は難治性のろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、CHOPレジメン（シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びブレドニゾン（国内未承認）の併用）又はR-CHOPレジメンによる寛解導入療法を実施した。全解析対象集団は465例であった¹⁴⁾。[7.5、7.7参照]

231例にCHOPレジメン、234例にR-CHOPレジメンが実施され、寛解導入療法終了時の奏効率は、それぞれ74.0%（95%信頼区間67.9%、79.6%）、87.2%（95%信頼区間82.2%、91.2%）であった。R-CHOPレジメンで奏効率が有意に高かった（ $p=0.0003$ 、カイ二乗検定）¹⁴⁾。

R-CHOPレジメンによる寛解導入療法時の安全性評価症例234例において、副作用は97.9%に認められた。CHOPレジメンと比較してR-CHOPレジメンで発現頻度が5%以上高かった副作用は、脱毛症（45.3%）、便秘（26.9%）、過敏症（17.5%）及び悪寒（7.7%）であった¹⁴⁾。

維持療法又は無治療観察時の安全性評価症例332例において、副作用は維持療法群（166例）の73.5%で認められた。無治療観察群と比較し維持療法群で発現頻度が5%以上高かった副作用は、無力症（25.3%）、関節痛（9.0%）、咳嗽（7.8%）、口内炎（7.8%）及び上気道感染（6.0%）であった¹⁴⁾。

* ・ 国外臨床第Ⅲ相試験（RATE試験）

未治療の非ホジキンリンパ腫患者（ろ胞性リンパ腫又はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫）に、R-CHOPレジメン（リツキシマブ、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びブレドニゾン（国内未承認）の併用）又はR-CVPレジメン（リツキシマブ、シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩及びブレドニゾン（国内未承認）の併用）による寛解導入療法を実施した。第1サイクルはリツキシマブの希釈濃度を1~4mg/mLとして投与し、第1サイクルにおいて、Grade 3以上のinfusion reaction（NCI-CTCAEによる）が認められず、初回投与時に、併用化学療法に含まれる以外の副腎皮質ホルモン剤を前投薬として用いていない場合で、かつ投与前の末梢血リンパ球数が5,000/ μ Lを超えない場合は、第2サイクル以降にリツキシマブ（希釈濃度は1~4mg/mL）を90分間で投与した。なお、90分間投与時は、R-CHOPレジメン又はR-CVPレジメンに含まれる副腎皮質ホルモン剤の前投与を行った。主要評価項目である第2サイクルにリツキシマブを90分間で投与した時のGrade 3又は4のinfusion reactionの発現率（95%信頼区間）は、1.1%（0.3%、2.8%）（4/363例）であった。安全性評価症例425例中、副作用は51.8%に認めら

れ、主な副作用は、疲労（12.0%）、悪心（9.9%）、悪寒（6.6%）、そう痒症（5.4%）であった¹²⁾。

17.1.3 多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎

(1) 国外臨床第Ⅲ相試験

多発血管炎性肉芽腫症又は顕微鏡的多発血管炎の初発例又は再発例を対象として、「大量副腎皮質ホルモン剤^{注5)}とリツキシマブ375mg/ m^2 を1週間間隔で4回投与する併用療法」（リツキシマブ群）と「大量副腎皮質ホルモン剤^{注5)}とシクロホスファミド水和物の併用療法」（シクロホスファミド群）との非劣性第Ⅲ相試験における有効性は以下のとおりであった¹⁵⁾。

注5) 静注メチルプレドニゾロン（1,000mg/body/日）を1~3回投与。また、両群ともに経口ブレドニゾン（1mg/kg/日、国内未承認）を連日投与し、寛解例においては適宜減量することと設定された。

表17-8

	リツキシマブ群 (n=99)	シクロホス ファミド群 (n=98)	2群間の有効率の差 (リツキシマブ群- シクロホスファミド群)
完全寛解率 ^{注6)} (95%信頼区間)	64% (54%、73%)	53% (43%、63%)	11% ^{注7)} (-3%、24%)

注6) 治療開始から6ヵ月後のBVAS/WGスコアが0となり、さらに併用する経口ブレドニゾン（国内未承認）の投与を中止できた場合と定義した。

注7) 下限値が非劣性マージンとして設定した-20%を上回っており（-3%>-20%）、非劣性が示された。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、pre-B細胞と成熟B細胞の細胞表面に存在するCD20抗原に特異的に結合することで、補体依存性細胞傷害作用（CDC）及び抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用（ADCC）により、B細胞を傷害する。

〈本剤〉

18.2 *In vitro*試験

18.2.1 *In vitro*細胞アッセイ（ADCCアッセイ、CDCアッセイ、アポトーシスアッセイ）に加えCD20標的結合試験、C1q結合試験及び表面プラズモン共鳴によるFc受容体親和性アッセイを含む生物学的機能特性

生物学的機能アッセイにおいて、本剤の効力は先行バイオ医薬品^{注)}に類似していることが示された¹⁶⁾。

18.2.2 B細胞枯渇

本剤のB細胞枯渇作用は先行バイオ医薬品^{注)}と類似していることが示された¹⁷⁾。

18.2.3 ADCC

本剤と先行バイオ医薬品^{注)}は、ヒト非ホジキンリンパ腫B細胞株の最大溶解率が類似したレベルを示した^{18,19)}。

18.2.4 Fc γ RⅡ及びFc γ RⅢを介したADCC

本剤のヒトB細胞性非ホジキンリンパ腫を標的細胞としたFc γ RⅡ及びFc γ RⅢを介したADCC活性は、先行バイオ医薬品^{注)}と類似していた²⁰⁾。

18.2.5 組織交差反応性

検討したすべての結合は本剤の予想される薬理効果及びそのCD20発現Bリンパ球への結合能に関連し、先行バイオ医薬品^{注)}の背景データから予想されるように、標的外結合は認められなかった²¹⁾。

18.3 *In vivo*試験

18.3.1 B細胞枯渇

(1) サルにおける単回静脈内投与

雄カニクイザルに本剤又は先行バイオ医薬品^{注)}を単回静脈内投与した結果、B細胞枯渇作用は類似していた。また、リツキシマブの薬物動態プロファイルも類似していた²²⁾。

(2) サルにおける4週間反復静脈内投与

雌雄カニクイザルに本剤又は先行バイオ医薬品^{注)}を週1回4週間投与した。両製剤投与群で、同用量の投与において類似したB細胞枯渇及び回復が観察された²³⁾。

18.3.2 非ホジキンリンパ腫（NHL）のマウス異種移植モデルにおける抗腫瘍活性

ヒトB細胞性NHLマウス異種移植モデルにより、本剤と先行バイオ医薬品^{注)}の生存期間及び抗腫瘍活性を比較するための*in vivo*試験を実施した。類似した動物生存期間及び関連する抗腫瘍活性が本剤又は先行バイオ医薬品^{注)}を投与した動物において観察された²⁴⁻²⁷⁾。

注) 先行バイオ医薬品：リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤、

MabThera[®]（欧州で承認されているリツキシマブ（遺伝子組換え）製剤）又はRituxan[®]（米国で承認されているリツキシマブ（遺伝子組換え）製剤）

〈リツキサン[®]点滴静注〉

18.4 補体依存性細胞傷害作用（complement-dependent cytotoxicity、CDC）

リツキシマブはヒト補体の存在下、2.2 μ g/mLの濃度でSB細胞（ヒト由来CD20陽性細胞）の50%を溶解したが、HSB細胞（ヒト由来CD20陰性細胞）は溶解せず、CD20抗原を有する細胞に対して補体依存性細胞傷害作用を有することが確認された。また、ヒト補体存在下、造血幹細胞（CD34陽性細胞）のコロニー形成能に影響しなかった²⁸⁾。

18.5 抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用（antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity、ADCC）

リツキシマブはヒトエフェクター細胞の存在下、3.9 μ g/mLの濃度でSB細胞の50%を溶解したが、HSB細胞は溶解せず、CD20抗原を有する細胞に対して抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用を有することが確認された²⁸⁾。

18.6 *In vitro* CD20抗原特異的結合作用

IDEC-2B8（リツキシマブと同一のCD20抗原認識部位（可変部領域）を有するマウス型CD20モノクローナル抗体）は、既存の抗CD20抗体であるB1のヒトCD20抗原に対する結合を濃度依存的に阻害し、そのIC₅₀（50%阻害濃度）値はB1、Leu16（抗ヒトCD20抗体）の1/2～1/3と、ヒトCD20抗原に対して強い抗原特異的結合能を示した。この強い抗原特異的結合能は、リツキシマブ（マウス-ヒトキメラ型抗体）でも維持されていた²⁹⁾。

18.7 *In vitro* Bリンパ球特異的結合作用

リツキシマブは、ヒト末梢血Bリンパ球やヒト低悪性度Bリンパ腫細胞と特異的に結合し、他の免疫系細胞とは反応しなかった³⁰⁾。

18.8 *In vivo* Bリンパ球傷害作用

カニクイザルに週1回4週間及び4日間連日静注投与した結果、末梢血液、骨髄及びリンパ節中のBリンパ球は著明に減少した。なお、Tリンパ球には変化を認めなかった²⁸⁾。

18.9 ヒト正常組織との交叉反応性

成人ヒト正常組織の凍結切片との交叉反応性を調べた結果、リツキシマブが反応性を示したのは、リンパ節、骨髄、末梢血細胞、扁桃、脾臓のみで、これ以外の非リンパ系組織とは反応しなかった³¹⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

リツキシマブ（遺伝子組換え）[リツキシマブ後続1]
Rituximab(Genetical Recombination)[Rituximab Biosimilar 1](JAN)
本質

リツキシマブ（遺伝子組換え）[リツキシマブ後続1]は、遺伝子組換えキメラモノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトCD20モノクローナル抗体の可変部及びヒトIgG1の定常部からなる。リツキシマブ（遺伝子組換え）[リツキシマブ後続1]は、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。リツキシマブ（遺伝子組換え）[リツキシマブ後続1]は、451個のアミノ酸残基からなるH鎖（ γ 1鎖）2本及び213個のアミノ酸残基からなるL鎖（ κ 鎖）2本から構成される糖タンパク質（分子量：約147,000）である。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

21.2 使用成績調査について、提出された市販後調査に関する計画の概要を踏まえ、速やかに調査成績をとりまとめて提出すること。

22. 包装

〈リツキシマブBS点滴静注100mg「KHK」〉
10mL [1バイアル]

〈リツキシマブBS点滴静注500mg「KHK」〉
50mL [1バイアル]

23. 主要文献

1) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：リツキシマブ（遺伝子組換え）（免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患（成人））

- 2) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：リツキシマブ（遺伝子組換え）（免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患（小児））
- 3) Krysko KM, et al. : Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm. 2020;7(1):e637
- 4) Igarashi T, et al. : Ann. Oncol. 2002;13:928-943
- 5) Igarashi T, et al. : Int. J. Hematol. 2001;73:213-221
- 6) Tobinai K, et al. : Ann. Oncol. 1998;9:527-534
- 7) Alasfoor K, et al. : Ann. Hematol. 2009;88:239-243
- 8) 「関節リウマチ患者（国内未承認）を対象とした外国第Ⅱ相試験（GP13-201試験）」（社内資料）
- 9) 「CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫におけるIDEC-C2B8薬物動態」（リツキサン[®]点滴静注 添付文書）
- 10) 「IDEC-C2B8 単回投与時の薬物動態と腫瘍移行性」（リツキサン[®]点滴静注、承認年月日：2001年6月20日、申請資料概要へ、吸収、分布、代謝、排泄）
- 11) 「進行期ろ溶性リンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（GP13-301試験）」（社内資料）
- 12) 「IDEC-C2B8 CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫国内臨床試験及び国外臨床試験の概要」（リツキサン[®]点滴静注 添付文書）
- 13) 「IDEC-C2B8 未治療CD20陽性のろ溶性非ホジキンリンパ腫に対する維持療法の海外臨床試験の概要」（リツキサン[®]点滴静注 添付文書）
- 14) 「IDEC-C2B8 再発又は難治性のろ溶性非ホジキンリンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用の海外臨床試験の概要」（リツキサン[®]点滴静注 添付文書）
- 15) Stone J. et al. : N. Engl. J. Med. 2010;363:221-232
- 16) 「*In vitro* 生物機能の品質試験」（社内資料）
- 17) 「全血を用いたB細胞枯渇の比較評価（GP13-021試験）」（社内資料）
- 18) 「*In vitro* ADCC効力の比較評価（GP13-017試験）」（社内資料）
- 19) 「*In vitro* ADCC効力の比較評価（GP13-022試験）」（社内資料）
- 20) 「Fc γ R II/RⅢ 介在性ADCCの評価（GP13-PBMC試験）」（社内資料）
- 21) 「組織交叉反応性アッセイ（GP13-010試験）」（社内資料）
- 22) 「単回静脈内投与PK/PD比較試験（GP13-007試験）」（社内資料）
- 23) 「反復投与毒性比較試験（GP13-008試験）」（社内資料）
- 24) 「マウス異種移植腫瘍モデルを用いた抗腫瘍効果比較試験（GP13-011試験）」（社内資料）
- 25) 「マウス異種移植腫瘍モデルを用いた抗腫瘍効果及びPDの比較試験（GP13-014試験）」（社内資料）
- 26) 「マウス異種移植腫瘍モデルを用いた生存比較試験（GP13-015試験）」（社内資料）
- 27) 「マウス異種移植腫瘍モデルを用いた生存比較試験（GP13-018試験）」（社内資料）
- 28) Reff ME, et al. : Blood. 1994;83:435-445
- 29) 「マウス抗体IDEC-2B8のヒトCD20に対する結合特異性」（リツキサン[®]点滴静注、承認年月日：2001年6月20日、申請資料概要 ホ. 薬理作用）
- 30) 「マウス-ヒトキメラ抗体IDEC-C2B8のヒト末梢血中Bリンパ球及びヒト原発性Bリンパ腫細胞に対する結合特異性」（リツキサン[®]点滴静注、承認年月日：2001年6月20日、申請資料概要 ホ. 薬理作用）
- 31) 「ヒト正常組織との交叉反応性試験」（リツキサン[®]点滴静注、承認年月日：2001年6月20日、申請資料概要ニ. 毒性）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

協和キリン株式会社 くすり相談窓口
〒100-0004 東京都千代田区大手町1-9-2
電話 0120-850-150
受付時間 9：00～17：30（土・日・祝日及び弊社休日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売

サンド株式会社

東京都港区虎ノ門1-23-1
URL:https://www.sandoz.jp/

26.2 販売

協和キリン株式会社

東京都千代田区大手町1-9-2

貯 法：凍結を避け、冷所（2～8℃）
に保存する。
有効期間：24箇月

生物由来製品、
処方箋医薬品^注

抗CD20モノクローナル抗体
リツキシマブ（遺伝子組換え）[リツキシマブ後続2] 製剤

リツキシマブ^{BS}点滴静注 100mg「ファイザー」
リツキシマブ^{BS}点滴静注 500mg「ファイザー」
RITUXIMAB BS Intravenous Infusion 100mg・500mg[Pfizer]

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

	100mg	500mg
承認番号	30100AMX00259	30100AMX00260
販売開始	2020年1月	

1. 警告

1.1 本剤の投与は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血管腫瘍、自己免疫疾患、慢性特発性血小板減少性紫斑病及び後天性血栓性血小板減少性紫斑病の治療に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

※ 1.2 本剤の投与開始後30分～2時間よりあらわれるinfusion reactionのうちアナフィラキシー、肺障害、心障害等の重篤な副作用（低酸素血症、肺浸潤、急性呼吸促進症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等）により、死亡に至った例が報告されている。これらの死亡例の多くは初回投与後24時間以内にみられている。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある。本剤投与中はバイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）のモニタリングや自他覚症状の観察を行うとともに、投与後も患者の状態を十分観察すること。特に以下の患者については発現頻度が高く、かつ重篤化しやすいので注意すること。[7.1、7.2、7.8、8.1、9.1.2、11.1.1参照]
・血液中に大量の腫瘍細胞がある（25,000/μL以上）など腫瘍量の多い患者
・脾腫を伴う患者
・心機能、肺機能障害を有する患者

1.3 腫瘍量の急激な減少に伴い、腎不全、高カリウム血症、低カルシウム血症、高尿酸血症、高Al-P血症等の腫瘍崩壊症候群（tumor lysis syndrome）があらわれ、本症候群に起因した急性腎障害による死亡例及び透析が必要となった患者が報告されている。血液中に大量の腫瘍細胞がある患者において、初回投与後12～24時間以内に高頻度に認められることから、急激に腫瘍量が減少した患者では、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分観察すること。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある。[8.2、11.1.2参照]

1.4 B型肝炎ウイルスキャリアの患者で、本剤の治療期間中又は治療終了後に、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全による死亡例が報告されている。[8.3、9.1.3、11.1.3参照]

1.5 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）等の皮膚粘膜症状があらわれ、死亡に至った例が報告されている。[11.1.5参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分又はマウスタンパク質由来製品に対する重篤な過敏症又はアナフィラキシーの既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名		リツキシマブBS点滴静注100mg 「ファイザー」	リツキシマブBS点滴静注500mg 「ファイザー」
成分・含有量 (1バイアル中)	有効成分	10mL	50mL
		リツキシマブ（遺伝子組換え） [リツキシマブ後続2] ^注 100mg	リツキシマブ（遺伝子組換え） [リツキシマブ後続2] ^注 500mg
	添加剤	L-ヒスチジン 12.0mg	L-ヒスチジン 60.0mg
		L-ヒスチジン塩酸塩水和物 25.7mg	L-ヒスチジン塩酸塩水和物 128.5mg
		エデト酸ナトリウム水和物 0.56mg	エデト酸ナトリウム水和物 2.8mg
		ポリソルベート80 2.16mg	ポリソルベート80 10.8mg
		精製白糖 850mg	精製白糖 4250mg

注）本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	リツキシマブBS点滴静注100mg 「ファイザー」	リツキシマブBS点滴静注500mg 「ファイザー」
性状	澄明～わずかに乳白光を呈する無色～微黄褐色の液	
pH	5.3～6.3	
浸透圧	237～372mOsm/kg	

4. 効能又は効果

- CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫
- 免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患
- 多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎
- 慢性特発性血小板減少性紫斑病
- 後天性血栓性血小板減少性紫斑病
- インジウム（¹¹¹In）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（⁹⁰Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与

5. 効能又は効果に関連する注意

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫、免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患〉

5.1 本剤投与の適応となる造血管腫瘍の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。

5.2 免疫組織染色法又はフローサイトメトリー法等によりCD20抗原の検査を行い、陽性であることが確認されている患者のみに投与すること。

〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎〉

5.3 初発例を含む疾患活動性が高い患者、既存治療で十分な効果が得られない患者等に対して本剤の投与を考慮すること。

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

5.4 他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合にのみ使用を考慮し、血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる患者に使用すること。また、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使用すること。

〈後天性血栓性血小板減少性紫斑病〉

5.5 再発又は難治の場合にのみ使用を考慮すること。また、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使用すること。

＊ ＊ 6. 用法及び用量

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）〔リツキシマブ後続2〕として1回量375mg/m²を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1サイクルあたり1回投与する。維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）〔リツキシマブ後続2〕として1回量375mg/m²を点滴静注する。投与間隔は8週間を目安とし、最大投与回数は12回とする。

〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患〉

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）〔リツキシマブ後続2〕として1回量375mg/m²を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。

〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病〉

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）〔リツキシマブ後続2〕として1回量375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。

〈イブリットモマブ チウキセタンの前投与〉

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）〔リツキシマブ後続2〕として250mg/m²を1回、点滴静注する。

〈効能共通〉

本剤は用時生理食塩液又は5％ブドウ糖注射液にて1～4mg/mLに希釈調製し使用する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

＊ ＊ 7.1 本剤投与時に頻発してあらわれるinfusion reactionを軽減させるために、本剤投与の30分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の前投与を行うこと。また、副腎皮質ホルモン剤と併用しない場合は、本剤の投与に際して、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。〔1.2、7.8、11.1.1参照〕

7.2 注入速度に関連して血圧下降、気管支痙攣、血管浮腫等の症状が発現するので本剤の注入速度を守り、注入速度を上げる際は特に注意すること。症状が発現した場合は注入速度を緩めるかもしくは中止する。重篤な症状の場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行う。また、投与を再開する場合は症状が完全に消失した後、中止時点の半分以下の注入速度で投与を開始する。〔1.2、11.1.1参照〕

＊ ＊ 7.3 注入速度は以下のとおりとする。ただし、患者の状態により注入開始速度は適宜減速すること。

効能又は効果	投与時期	注入速度
・ B細胞性非ホジキンリンパ腫	初回投与	最初の30分は50mg/時で開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後30分毎に50mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。
	2回目以降	下記のいずれかに該当する場合は、当該注入速度を選択することができる。 ・ 初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始し、その後30分毎に100mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。 ・ 臨床的に重篤な心疾患がなく、初回投与時に発現した副作用が軽微であり、かつ投与前の末梢血リンパ球数が5,000/ μ L未満である場合、90分間で投与（最初の30分で投与量の20％を投与し、その後60分で投与量の80％を投与）することができる。

効能又は効果	投与時期	注入速度
・ 免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患 ・ 多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎 ・ 慢性特発性血小板減少性紫斑病 ・ 後天性血栓性血小板減少性紫斑病 ・ イブリットモマブ チウキセタンの前投与	初回投与	最初の30分は50mg/時で開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後30分毎に50mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。
	2回目以降	初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始し、その後30分毎に100mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。

〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患、多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病〉

7.4 再投与時の有効性及び安全性に関する情報は限られているため、本剤の再投与に関しては、実施の可否を慎重に検討すること。

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

7.5 維持療法に用いる場合は、臨床試験に組み入れられた患者の組織型等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考に本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。〔17.1.2参照〕

7.6 中・高悪性度リンパ腫に対する本剤の維持療法の有効性及び安全性は確立していない。

7.7 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、臨床試験において検討された本剤の投与間隔、投与時期等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。〔17.1.2参照〕

＊ ＊ 7.8 本剤投与時に頻発してあらわれるinfusion reactionを軽減させるために、本剤を90分間で投与するに際し、併用する化学療法に副腎皮質ホルモン剤が含まれる場合には、当該副腎皮質ホルモン剤の前投与を行うこと。〔1.2、7.1、11.1.1参照〕

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 infusion reactionがあらわれることがあるので、バイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）のモニタリングや自他覚症状の観察など、患者の状態を十分に観察すること。〔1.2、11.1.1参照〕

8.2 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。〔1.3、11.1.2参照〕

8.3 本剤の投与により、B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎があらわれることがある。本剤投与に先立ってB型肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。〔1.4、9.1.3、11.1.3参照〕

8.4 肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。〔11.1.4参照〕

8.5 血球減少があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は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。〔9.1.5、11.1.6参照〕

8.6 本剤の治療中より末梢血リンパ球の減少があらわれ、治療終了後も持続すること、また免疫グロブリンが減少した例が報告されていることなど、免疫抑制作用により細菌やウイルスによる感染症が生じる又は悪化する可能性がある。本剤によりニューモシスチ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。〔9.1.4、11.1.7参照〕

8.7 消化管穿孔・閉塞があらわれることがあるので、初期症状としての腹痛、腹部膨満感、下血、吐血、貧血等の観察を十分に行うこと。〔11.1.12参照〕

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

8.8 本剤により血小板数の過剰増加があらわれたとの報告があるため、血小板数を定期的に測定し、異常が認められた場合は本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。〔15.1.2参照〕

〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患〉

8.9 本剤を使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：リツキシマブ（遺伝子組換え）（免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患（成人）」等^{1,2)}）を熟読すること。

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

〈効能共通〉

9.1.1 心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者

投与中又は投与直後に心電図、心エコー等によるモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。投与中又は投与後に不整脈、狭心症等を悪化又は再発させるおそれがある。[11.1.10参照]

9.1.2 肺浸潤、肺機能障害のある患者又はその既往歴のある患者

投与中又は投与直後に気管支痙攣や低酸素血症を伴う急性の呼吸器障害があらわれ、肺機能を悪化させるおそれがある。[1.2、11.1.1参照]

9.1.3 肝炎ウイルスの感染又は既往を有する患者

本剤の治療期間中及び治療終了後は継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）で、本剤の投与により、B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎があらわれることがある。なお、HBs抗体陽性患者に本剤を投与した後、HBs抗体が陰性の急性B型肝炎を発症した例が報告されている。[1.4、8.3、11.1.3参照]

9.1.4 感染症（敗血症、肺炎、ウイルス感染等）を合併している患者

免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。[8.6、11.1.7参照]

9.1.5 重篤な骨髄機能低下のある患者あるいは腫瘍細胞の骨髄浸潤がある患者

好中球減少及び血小板減少を増悪させ重篤化させるおそれがある。[8.5、11.1.6参照]

9.1.6 薬物過敏症の既往歴のある患者

9.1.7 アレルギー素因のある患者

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫、免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患、イブリツモマブ チウキセタンの前投与〉

9.1.8 咽頭扁桃、口蓋扁桃部位に病巣のある患者

病巣腫脹による呼吸困難が発現した場合は、副腎皮質ホルモン剤を投与するなど、適切な処置を行うこと。本剤投与後、炎症反応に起因する病巣の一過性の腫脹がみられ、病巣腫脹により呼吸困難をきたしたという報告がある。

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のみ投与すること。ヒトIgGは胎盤関門を通過することが知られており、妊娠中に本剤を投与した患者の出生児において、末梢血リンパ球の減少が報告されている。

*9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤は母乳中に移行することが報告されている³⁾。

9.7 小児等

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫、多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、イブリツモマブ チウキセタンの前投与〉

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患〉

9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン又は弱毒生ワクチン	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。	Bリンパ球傷害作用により発病するおそれがある。
不活化ワクチン	ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。	Bリンパ球傷害作用によりワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
免疫抑制作用を有する薬剤 免疫抑制剤 副腎皮質ホルモン剤等	発熱などの感染症（細菌及びウイルス等）に基づく症状が発現した場合は、適切な処置を行う。	過度の免疫抑制作用による感染症誘発の危険性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧剤 [11.1.13参照]	一過性の血圧下降があらわれることがある。	血圧下降を増強させるおそれがある。

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 infusion reaction（頻度不明）

本剤の投与中又は投与開始後24時間以内に多くあらわれるinfusion reaction（症状：発熱、悪寒、悪心、頭痛、疼痛、そう痒、発疹、咳、虚脱感、血管浮腫等）が、投与患者の約90％に報告されており、これらの症状は、通常軽微～中等度で、主に本剤の初回投与時にあらわれている。また、アナフィラキシー、肺障害、心障害等の重篤な副作用（低血圧、血管浮腫、低酸素血症、気管支痙攣、肺炎（間質性肺炎、アレルギー性肺炎等を含む）、閉塞性細気管支炎、肺浸潤、急性呼吸促進症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等）があらわれることがある。抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等の前投与を行った患者においても、重篤なinfusion reactionが発現したとの報告がある。異常が認められた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置（酸素吸入、昇圧剤、気管支拡張剤、副腎皮質ホルモン剤、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤の投与等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[1.2、7.1、7.2、7.8、8.1、9.1.2参照]

11.1.2 腫瘍崩壊症候群（頻度不明）

異常が認められた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[1.3、8.2参照]

11.1.3 B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎、肝炎の増悪（頻度不明）

B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎の増悪による肝不全があらわれることがあり、死亡に至った症例が報告されている。異常が認められた場合には、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。[1.4、8.3、9.1.3参照]

**11.1.4 肝機能障害、黄疸（頻度不明）

AST上昇（12.0％）、ALT上昇（12.3％）、Al-P上昇（4.8％）、総ビリルビン上昇（4.8％）等の肝機能検査値異常を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがある。[8.4参照]

11.1.5 皮膚粘膜症状（頻度不明）

皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、天疱瘡様症状、苔癬状皮膚炎、小水疱性皮膚炎等があらわれ、死亡に至った例が報告されている。[1.5参照]

**11.1.6 血球減少

汎血球減少（頻度不明）、白血球減少（56.0％）、好中球減少（54.2％）、無顆粒球症（頻度不明）、血小板減少（16.9％）があらわれることがあり、重篤な血球減少も報告されている。好中球減少については、本剤の最終投与から4週間以上経過して発現する例が報告されている。[8.5、9.1.5参照]

**11.1.7 感染症（41.6％）

細菌、真菌、あるいはウイルスによる重篤な感染症（敗血症、肺炎等）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察すること。[8.6、9.1.4参照]

11.1.8 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。

11.1.9 間質性肺炎（頻度不明）

**11.1.10 心障害（14.5％）

心室性あるいは心房性の不整脈、狭心症、心筋梗塞が報告されている。[9.1.1参照]

**11.1.11 腎障害（頻度不明）

血清クレアチニン上昇（1.2％）、BUN上昇（3.3％）等の腎障害があらわれることがあり、透析を必要とする腎障害が報告されている。

尿量減少、血清クレアチニンやBUNの上昇が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.12 消化管穿孔・閉塞（頻度不明）

異常が認められた場合は、直ちにX線、CT検査等を実施して出血部位、穿孔・閉塞所見の有無を確認し、適切な処置を行うこと。[8.7参照]

＊ ＊ 11.1.13 血圧下降（8.1％）

一過性の血圧下降が発現することがある。[10.2参照]

11.1.14 可逆性後白質脳症症候群等の脳神経症状（頻度不明）

可逆性後白質脳症症候群（症状：痙攣発作、頭痛、精神症状、視覚障害、高血圧等）があらわれることがある。また、本剤の治療終了後6ヵ月までの間に、失明、難聴等の視聴覚障害、感覚障害、顔面神経麻痺等の脳神経障害が報告されている。

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
＊ ＊ 呼吸器	咽喉頭炎（26.8％）、鼻炎（23.2％）、口腔咽喉頭不快感（15.1％）、咳、呼吸障害	喘鳴、鼻出血	
＊ ＊ 循環器	血圧上昇（17.2％）、頻脈（10.2％）、潮紅	動悸、血管拡張、徐脈、末梢性虚血	
＊ ＊ 消化器	悪心・嘔吐（21.7％）、腹痛（10.5％）、口内炎（10.5％）、食欲不振、下痢	口内乾燥、便秘、しぶり腹	
＊ ＊ 過敏症	発熱（43.4％）、悪寒（19.6％）、そう痒（19.6％）、発疹（19.0％）、ほてり（14.2％）、関節痛	蕁麻疹、筋肉痛、インフルエンザ様症候群	血清病
＊ ＊ 全身状態	疼痛（36.7％）、倦怠感（22.3％）、虚脱感（21.4％）、頭痛（19.3％）、多汗、浮腫	胸痛、体重増加、無力症	
＊ ＊ 精神神経系	異常感覚、しびれ感	眩暈、不眠症	
＊ ＊ 血液・凝固	貧血（25.3％）	好酸球増多	フィブリン分解産物〔FDP、Dダイマー〕増加、血小板増加
＊ ＊ 腎臓	電解質異常	BUN上昇、クレアチニン上昇	
＊ ＊ 肝臓	ALT上昇（12.3％）、AST上昇（12.0％）	Al-P上昇、総ビリルビン上昇	
＊ ＊ その他	CRP上昇（22.7％）、LDH上昇（14.5％）、総蛋白減少	尿酸値上昇、帯状疱疹、結膜炎、皮脂欠乏性湿疹、投与部位反応（疼痛、腫脹等）、アルブミン減少、しゃっくり	筋攣縮

注）副作用の頻度は、先行バイオ医薬品のB細胞性非ホジキンリンパ腫に対する国内臨床第Ⅱ相試験、慢性リンパ性白血病に対する国内臨床第Ⅱ相試験、難治性のネフローゼ症候群に対する国内臨床第Ⅲ相試験、ABO血液型不適合腎移植に対する一般臨床試験を基に集計した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 外観上の異常を認めた場合には使用しないこと。

14.1.2 希釈液として生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液以外は使用しないこと。

14.1.3 抗体が凝集するおそれがあるので、希釈時及び希釈後に泡立つような激しい振動を加えないこと。

14.1.4 希釈後の液は速やかに使用すること。また、使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

他剤との混注はしないこと。

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 本剤が投与された患者ではヒト抗キメラ抗体を生じることがあり、これらの患者に再投与された場合は、アレルギー、過敏反応等が発現するおそれがある。

臨床試験での本剤に対するヒト抗キメラ抗体の検出例数は以下のとおりであった。

(1) 日本人のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者における成績

国内臨床第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験において測定された140例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は4例に検出された^{4～6)}。

(2) 外国人のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者における成績（参考）

国外臨床試験において測定された356例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は4例に検出された。

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

15.1.2 海外において、血小板数が増加し、血栓塞栓症が認められたとの報告がある⁷⁾。[8.8参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

〈本剤〉

16.1.1 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験

1剤以上の抗腫瘍壊死因子製剤による治療で効果不十分であり、メトトレキサートによる基礎治療を受けている活動性関節リウマチ^{注1)}患者を対象として、本剤又は先行バイオ医薬品^{注2)}を1000mgの用量で第1日及び第15日に点滴静脈内投与したときの薬物動態パラメータ及び血清中濃度推移を以下に示す⁸⁾（外国人データ）。

表16-1 活動性関節リウマチ^{注1)}患者に本剤又は先行バイオ医薬品^{注2)}を1000mg^{注3)}の用量で第1日及び第15日に点滴静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

パラメータ（単位）	パラメータの要約統計量 ^{注4)}	
	本剤 (N=68)	先行バイオ医薬品 ^{注2)} (N=67)
C _{max} （μg/mL）	453±153	422±111
AUC _{last} （μg・hr/mL）	198000±79600	188000±64300
AUC _{2wk} （μg・hr/mL）	52100±18000	49600±14200
AUC _{inf} （μg・hr/mL）	213000±90400	200000±74600
CL（mL/hr/kg）	11.2±4.91	11.4±4.55
V _{ss} （mL/kg）	5490±1740	5590±1320
t _{1/2} （hr）	434 ± 142	424±125

AUC_{2wk}：0時間から投与後2週間（第15日の投与前）までのAUC

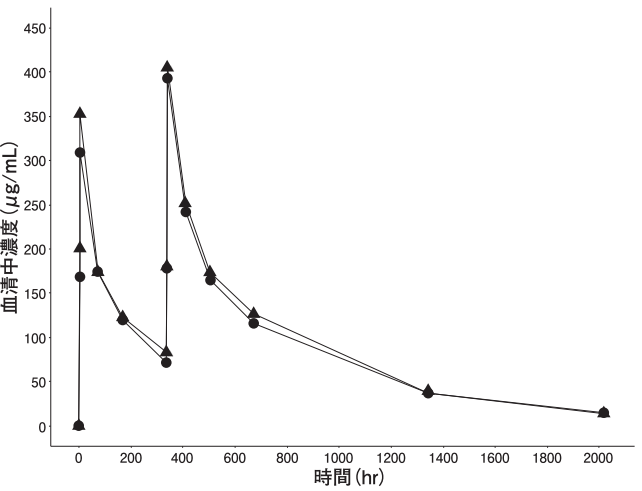
注1）本剤は本邦において、関節リウマチに関する効能・効果は承認されていない。

注2）先行バイオ医薬品：MabThera[®]（EUで承認されたリツキシマブ（遺伝子組換え）製剤）を指す。

注3）本剤の承認最大用量（1回量）は375mg/m²である。

注4）パラメータは平均値±標準偏差で示した。

図16-1 活動性関節リウマチ^{注1)}患者に本剤又は先行バイオ医薬品^{注2)}を1000mg^{注3)}の用量で第1日及び第15日に点滴静脈内投与したときの血清中濃度推移（中央値）^{注5)}



▲：本剤（N=68）、●：先行バイオ医薬品^{注2)}（N=67）

注5）定量下限（0.100μg/mL）未満は0μg/mLとして統計量を算出した。

先行バイオ医薬品^{注2)}に対する本剤のC_{max}、AUC_{2wk}、AUC_{last}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比の90％信頼区間は、事前に規定した許容範囲内（80％～125％）に含まれたことから、両剤の薬物動態における同等性が確認された。

〈リツキサン®点滴静注〉
* * 16.1.2 B細胞性非ホジキンリンパ腫

国内のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者に、CHOPレジメン（シクロホスファミド水和物、ドキシソルビン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びブレドニゾロン）との併用による寛解導入療法後にリツキシマブ（遺伝子組換え）製剤維持療法、及び寛解導入療法の第2サイクル以降に90分間投与を実施した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった^{9,10）}。

表16-2

投与量 (mg/m ²)	C _{max} (μg/mL)	T _{1/2} (hrs)	平均滞留 時間 (hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375 ×20回	367.0 ±78.9	344 ±349	496 ±504	3370000 ±714000

Mean±SD (n=12)

表16-3

投与量 (mg/m ²)	C _{max} (μg/mL)	T _{1/2} (hrs)	平均滞留 時間 (hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375 ×6回	294.0 ±41.4	270 ±46.1	389 ±66.6	548000 ±93900
375 ×8回	329.0 ±46.4	282 ±64.1	407 ±92.5	753000 ±119000

Mean±SD (6回：n=13、8回：n=8)

16.3 分布

〈リツキサン®点滴静注〉

16.3.1 B細胞性非ホジキンリンパ腫

(1) 腫瘍への移行

海外のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者に、リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤100、250、500mg/m^{2(注6)}を単回点滴静注後、2週目に腫瘍組織を採取し、リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤と結合した腫瘍細胞数を測定して全腫瘍細胞数に対する割合を算出した。その結果、腫瘍組織への移行は採取した7例中6例に認め、結合した割合は30～100%であった。なお、半減期の極めて短かった1例（T_{1/2}：21.2hrs）については、腫瘍組織中への移行を認めなかった¹¹⁾（外国人データ）。

注6) リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤の承認用量は375mg/m²である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈本剤〉

17.1.1 B細胞性非ホジキンリンパ腫

(1) 国際共同第Ⅲ相試験

未治療のCD20陽性の低腫瘍量ろ胞性リンパ腫患者394例（日本人51例を含む）を対象とし、本剤又は先行バイオ医薬品^{注1)}を比較する国際共同第Ⅲ相試験を実施した。本剤又は先行バイオ医薬品^{注1)}を第1日、第8日、第15日及び第22日に375mg/m²投与した。主要評価項目である第26週の中央判定による奏効率を以下に示す。奏効率のリスク差の95%信頼区間は事前に規定した同等性マージン（-14.9%～14.9%）の範囲内であり、両剤の有効性の同等性が確認された。

表17-1 主要評価項目：第26週の中央判定による奏効率 [ITT (intent-to-treat) 集団]

	本剤 (N=196)	先行バイオ医薬品 ^{注1)} (N=198)	リスク差
完全又は部分奏効が認められた被験者数 (%) (95%信頼区間)	148 (75.5) (68.9, 81.4)	140 (70.7) (63.8, 76.9)	4.66 (-4.16, 13.47)

本剤群安全性解析対象集団196例中86例（43.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、注入に伴う反応49例（25.0%）であり、次いで咽喉刺激感14例（7.1%）、そう痒症13例（6.6%）、発疹11例（5.6%）であった（承認時）¹²⁾。

注1) 先行バイオ医薬品：MabThera®（EUで承認されたリツキシマブ（遺伝子組換え）製剤）を指す。

〈リツキサン®点滴静注〉

17.1.2 B細胞性非ホジキンリンパ腫

* * (1) 単剤治療

・国内臨床第Ⅱ相試験（IDEC-C2B8-2試験）

低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫に、リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤1回量375mg/m²を1週間間隔で4回投与した臨床第Ⅱ相試験の有効性及び安全性は以下のとおりであった⁴⁾。

表17-2

組織型	適格 症例	完全 寛解	部分 寛解	奏効率 95%信頼区間	PFS中央値 95%信頼区間
低悪性度又はろ胞性 リンパ腫	61	14	23	61% (47%、73%)	245日 (189日、337日)

組織型	適格 症例	完全 寛解	部分 寛解	奏効率 95%信頼区間	PFS中央値 95%信頼区間
マントル細胞リンパ 腫	13	0	6	46% (19%、75%)	111日 (50日、146日)

protocol compatible解析 奏効率：部分寛解以上
PFS (progression-free survival：無増悪生存期間)

安全性評価症例90例中、副作用は97.8%に認められ、主な副作用は、発熱（66.7%）、悪寒（37.8%）、血圧上昇（28.9%）、そう痒（27.8%）、頻脈（25.6%）、頭痛（23.3%）、発疹（21.1%）、ほてり（17.8%）で、血液障害は以下のとおりであった¹³⁾。

表17-3 主な血液障害

副作用名	発現頻度	最低値までの期間 中央値 (範囲)	回復までの期間 中央値 (範囲)
白血球数減少	55.6% (2,000/μL未満：15.6%)	12.5日 (1～266日)	13日 (3～125日)
好中球減少	55.6% (1,000/μL未満：20.0%)	29.5日 (1～266日)	14日 (3～154日)
血小板減少	15.6% (5万/μL未満：3.3%)	2日 (0～201日)	5.5日 (2～42日)
ヘモグロビン減少	20.0%	20日 (1～178日)	7日 (2～63日)

n=90

また、リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤が再投与された症例の有効性及び安全性は以下のとおりであった⁵⁾。

表17-4

	適格 症例	完全 寛解	部分 寛解	奏効率 95%信頼区間	PFS中央値 95%信頼区間
再投与症例 ^{注2)}	13	0	5	38% (14%、68%)	5.1ヵ月 (1.2ヵ月、7.7ヵ月)

奏効率：部分寛解以上

注2) 低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫

再投与が行われた16例で発現した主な副作用は、発熱（50.0%）、そう痒（43.8%）、血圧上昇（37.5%）、発疹（25.0%）、悪寒（12.5%）、頻脈（12.5%）であった。主な臨床検査値異常は白血球減少（68.8%、2,000/μL未満の白血球減少6.3%）、好中球減少（68.8%、1,000/μL未満の好中球減少6.3%）であった¹³⁾。

・国内臨床第Ⅱ相試験（IDEC-C2B8-3試験）

中・高悪性度非ホジキンリンパ腫患者にリツキシマブ（遺伝子組換え）製剤1回量375mg/m²を1週間間隔で8回投与した臨床第Ⅱ相試験の有効性は以下のとおりであった¹⁴⁾。

表17-5

組織型	適格 症例	完全 寛解	部分 寛解	奏効率 95%信頼区間	PFS中央値 95%信頼区間
中・高悪性度リンパ腫	57	7	14	37% (24%、51%)	54日 (35日、111日)

protocol compatible解析 奏効率：部分寛解以上

(2) 他の抗悪性腫瘍剤との併用による寛解導入療法・維持療法

・国内臨床第Ⅱ相試験（IDEC-C2B8-6試験）

未治療の低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、R-CHOPレジメン（リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤、シクロホスファミド水和物、ドキシソルビン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びブレドニゾロンの併用）による寛解導入療法後、効果が認められた患者にリツキシマブ（遺伝子組換え）製剤維持療法（375mg/m²を8週間隔で最大12回投与）を実施した。全解析対象集団は本試験に登録された62例であった。[7.5、7.7参照]
寛解導入療法終了時の全解析対象集団における奏効率（95%信頼区間）は95.2%（86.5%、99.0%）であった。本試験登録日からのPFSについて、全解析対象集団における4年PFS率（95%信頼区間）は69.8%（55.9%、80.0%）であった。

R-CHOPレジメンによる寛解導入療法の安全性評価症例62例中、副作用は98.4%に認められ、主な副作用は鼻咽頭炎等の感染症（48.4%）、悪心（46.8%）、倦怠感（43.5%）、食欲減退（40.3%）、口内炎（37.1%）、味覚異常（35.5%）、発熱（32.3%）、口腔咽頭不快感（27.4%）、嘔吐（25.8%）であった。主な臨床検査値異常は、白血球数減少（100%、2,000/μL未満の白血球減少82.3%）、好中球数減少（95.2%、1,000/μL未満の好中球減少90.3%）であった。

維持療法が実施された58例中、副作用は86.2%に認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎等の感染症（69.0%）であった。主な臨床検査値異常は、白血球減少（63.8%、2,000/μL未満の白血球減少5.2%）、好中球減少（58.6%、1,000/μL未満の好中球減少17.2%）であった。

＊ ＊ ・ 国内臨床第Ⅱ相試験（IDEC-C2B8-L7試験）

未治療の非ホジキンリンパ腫患者（ろ胞性リンパ腫又はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫）に、R-CHOPレジメン（リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びブレドニゾンの併用）による寛解導入療法を実施した。第1サイクルはリツキシマブ（遺伝子組換え）製剤の希釈濃度を4mg/mLとして投与し、Grade3以上のinfusion reaction（NCI-CTCAEによる）及び臨床的に重篤な心疾患（Grade3又は4の高血圧、心筋梗塞、急性冠動脈症候群又は心室性不整脈、及びNYHA分類グレードⅡ以上）が認められず、かつ投与前の末梢血リンパ球数が5,000/ μ Lを超えない場合は、第2サイクル以降にリツキシマブ（遺伝子組換え）製剤375mg/m²を全量として250mLに調製（希釈濃度は1～4mg/mL）して90分間で投与した。なお、リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤投与時は、R-CHOPレジメンに含まれる副腎皮質ホルモン剤の前投与を行った。主要評価項目である第2サイクルにリツキシマブ（遺伝子組換え）製剤を90分間で投与した時のGrade3以上のinfusion reactionの発現率は、0%（0/30例）であった。副次評価項目であるろ胞性リンパ腫患者及びびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者の奏効率（95%信頼区間）は、それぞれ100%（63.1%、100%）（8/8例）、91.7%（73.0%、99.0%）（22/24例）であった¹⁵⁾。安全性評価症例32例中、副作用は90.6%に認められた¹⁶⁾。

・ 国外臨床第Ⅲ相試験（PRIMA試験）

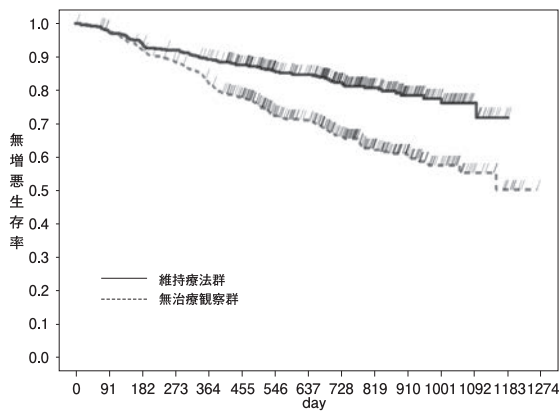
未治療のろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、R-CHOPレジメン（リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びブレドニゾン（国内未承認）の併用）、R-CVPレジメン（リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤、シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩及びブレドニゾン（国内未承認）の併用）又はR-FCMレジメン（リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤、フルダビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物及びミトキサントロン塩酸塩の併用）による寛解導入療法後、効果が認められた患者にリツキシマブ（遺伝子組換え）製剤維持療法（375mg/m²を8週間隔で最大12回投与）又は無治療観察を実施した。全解析対象集団は1,193例であった。[7.5、7.7参照]

881例にR-CHOPレジメン、268例にR-CVPレジメン、44例にR-FCMレジメンが実施され、寛解導入療法終了時の奏効率（95%信頼区間）は、それぞれ92.8%（90.9%、94.5%）、84.7%（79.8%、88.8%）、75.0%（59.7%、86.8%）であった。維持療法について、治験責任医師判定によるPFSの結果は以下のとおりであった。

表17-6 治験責任医師判定によるPFS（2009年1月14日データカットオフ）

	維持療法群 (n=505)	無治療観察群 (n=513)
中央値 (95%信頼区間)	NE (NE, NE)	NE (34.5ヵ月、NE)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.50 (0.39、0.64)	
p値 (log-rank検定)	p<0.0001	

intent to treat解析
NE (not estimable:評価不能)



At risk 数
無治療観察群 513 498 469 446 411 371 289 261 195 125 82 41 15 7 0
維持療法群 505 490 472 460 443 412 336 312 230 164 103 58 18 0 0

図17-1 PFSのKaplan-Meier曲線（2009年1月14日データカットオフ）

R-CHOPレジメン、R-CVPレジメン又はR-FCMレジメンによる寛解導入療法時の安全性評価症例1,193例において、重篤な副作用は、R-CHOPレジメン（881例）で16.7%、R-CVPレジメン（268例）で14.9%、R-FCMレジメン（44例）で29.5%に認められ、主に発熱性好中球減少

症（2.1%）、薬物過敏症（1.2%）、肺炎（1.2%）、発熱（0.9%）、好中球減少症（0.8%）、注入に伴う反応（0.6%）及び便秘（0.6%）であった。維持療法群の安全性評価症例501例において、重篤な副作用、Grade 3以上の副作用又はリツキシマブ（遺伝子組換え）製剤との因果関係が否定できないGrade 2以上の感染症のいずれかが29.3%に認められ、主に気管支炎（5.2%）、好中球減少症（3.4%）、上気道感染（3.4%）、副鼻腔炎（2.2%）、白血球減少症（1.6%）、口腔ヘルペス（1.4%）、尿路感染（1.4%）、感染（1.2%）及び肺炎（1.2%）であった。

・ 国外臨床第Ⅲ相試験（EORTC20981試験）

再発又は難治性のろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、CHOPレジメン（シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びブレドニゾン（国内未承認）の併用）又はR-CHOPレジメンによる寛解導入療法を実施した。全解析対象集団は465例であった。[7.5、7.7参照]

231例にCHOPレジメン、234例にR-CHOPレジメンが実施され、寛解導入療法終了時の奏効率は、それぞれ74.0%（95%信頼区間67.9%、79.6%）、87.2%（95%信頼区間82.2%、91.2%）であった。R-CHOPレジメンで奏効率が有意に高かった（p=0.0003、カイ二乗検定）。R-CHOPレジメンによる寛解導入療法時の安全性評価症例234例において、副作用は97.9%に認められた。CHOPレジメンと比較してR-CHOPレジメンで発現率が5%以上高かった副作用は、脱毛症（45.3%）、便秘（26.9%）、過敏症（17.5%）及び悪寒（7.7%）であった。

維持療法又は無治療観察時の安全性評価症例332例において、副作用は維持療法群（166例）の73.5%で認められた。無治療観察群と比較し維持療法群で発現率が5%以上高かった副作用は、無力症（25.3%）、関節痛（9.0%）、咳嗽（7.8%）、口内炎（7.8%）及び上気道感染（6.0%）であった。

＊ ＊ ・ 国外臨床第Ⅲ相試験（RATE試験）

未治療の非ホジキンリンパ腫患者（ろ胞性リンパ腫又はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫）に、R-CHOPレジメン（リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びブレドニゾン（国内未承認）の併用）又はR-CVPレジメン（リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤、シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩及びブレドニゾン（国内未承認）の併用）による寛解導入療法を実施した。第1サイクルはリツキシマブ（遺伝子組換え）製剤の希釈濃度を1～4mg/mLとして投与し、第1サイクルにおいて、Grade3以上のinfusion reaction（NCI-CTCAEによる）が認められず、初回投与時に、併用化学療法に含まれる以外の副腎皮質ホルモン剤を前投薬として用いていない場合で、かつ投与前の末梢血リンパ球数が5,000/ μ Lを超えない場合は、第2サイクル以降にリツキシマブ（遺伝子組換え）製剤（希釈濃度は1～4mg/mL）を90分間で投与した。なお、90分間投与時は、R-CHOPレジメン又はR-CVPレジメンに含まれる副腎皮質ホルモン剤の前投与を行った。主要評価項目である第2サイクルにリツキシマブ（遺伝子組換え）製剤を90分間で投与した時のGrade3又は4のinfusion reactionの発現率（95%信頼区間）は、1.1%（0.3%、2.8%）（4/363例）であった¹⁷⁾。

安全性評価症例425例中、副作用は51.8%に認められた¹⁸⁾。

17.1.3 多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎

(1) 国外臨床第Ⅲ相試験

多発血管炎性肉芽腫症又は顕微鏡的多発血管炎の初発例又は再発例を対象として、「大量副腎皮質ホルモン剤^{注2)}とリツキシマブ（遺伝子組換え）製剤375mg/m²を1週間間隔で4回投与する併用療法」（リツキシマブ群）と「大量副腎皮質ホルモン剤^{注2)}とシクロホスファミド水和物の併用療法」（シクロホスファミド群）との非劣性第Ⅲ相試験における有効性は以下のとおりであった¹⁹⁾。

注2) 静注メチルプレドニゾン（1,000mg/body/日）を1～3回投与。また、両群ともに経口プレドニゾン（1mg/kg/日、国内未承認）を連日投与し、寛解例においては適宜減量することと設定された。

表17-7

	リツキシマブ群 (n=99)	シクロホスファミド群 (n=98)	2群間の有効性の差 (リツキシマブ群－シクロホスファミド群)
完全寛解率 ^{注3)} (95%信頼区間)	64% (54%、73%)	53% (43%、63%)	11% ^{注4)} (-3%、24%)

注3) 治療開始から6ヵ月後のBVAS/WGスコアが0となり、さらに併用する経口プレドニゾン（国内未承認）の投与を中止できた場合と定義した。

注4) 下限値が非劣性マージンとして設定した-20%を上回っており（-3%>-20%）、非劣性が示された。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

リツキシマブは未熟リンパ球及び成熟リンパ球、並びに腫瘍化したBリンパ球の表面に発現している膜貫通型抗原CD20に特異的に結合し、免疫エフェクター機能を発揮してB細胞枯渇を引き起こすB細胞溶解を誘発する^{20,21)}。細胞溶解の作用機序は、C1qへの結合を介した補体依存性細胞傷害 (CDC)、顆粒球、マクロファージ及びナチュラルキラー (NK) 細胞の表面に発現している1種類以上のFcγ受容体を介した抗体依存性細胞傷害 (ADCC) である²¹⁾。また、リツキシマブはBリンパ球のCD20に結合することでアポトーシスを誘導する²²⁾。

〈本剤〉

18.2 *in vitro*試験

18.2.1 CD20結合活性

Bリンパ腫細胞株であるRamos細胞の細胞表面に発現するCD20に対して、先行バイオ医薬品^{注1)}と類似した結合活性を示した²³⁾。

18.2.2 補体依存性細胞傷害作用

Ramos細胞に対してヒト補体によるCDCを誘導し、そのCDC活性は先行バイオ医薬品^{注1)}と類似していた²³⁾。

18.2.3 抗体依存性細胞傷害作用

Ramos細胞に対するNK細胞のADCCを誘導し、そのADCC活性は先行バイオ医薬品^{注1)}と比べ本剤では高い傾向が認められた²³⁾。

18.2.4 アポトーシス誘導能

カスパーゼシグナル伝達経路を介してアポトーシスを誘導し、Ramos細胞に対するアポトーシス誘導能は先行バイオ医薬品^{注1)}と類似していた²³⁾。

〈リツキサン[®]点滴静注〉

18.3 補体依存性細胞傷害作用 (complement-dependent cytotoxicity, CDC) リツキシマブはヒト補体の存在下、2.2μg/mLの濃度でSB細胞 (ヒト由来CD20陽性細胞) の50%を溶解したが、HSB細胞 (ヒト由来CD20陰性細胞) は溶解せず、CD20抗原を有する細胞に対して補体依存性細胞傷害作用を有することが確認された。また、ヒト補体存在下、造血幹細胞 (CD34陽性細胞) のコロニー形成能に影響しなかった²⁴⁾。

18.4 抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) リツキシマブはヒトエフェクター細胞の存在下、3.9μg/mLの濃度でSB細胞の50%を溶解したが、HSB細胞は溶解せず、CD20抗原を有する細胞に対して抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用を有することが確認された²⁴⁾。

* * 18.5 *in vitro* CD20抗原特異的結合作用

IDEC-2B8 (リツキシマブと同一のCD20抗原認識部位 (可変部領域) を有するマウス型CD20モノクローナル抗体) は、既存の抗CD20抗体であるB1のヒトCD20抗原に対する結合を濃度依存的に阻害し、そのIC50 (50%阻害濃度) 値はB1、Leu16 (抗ヒトCD20抗体) の1/2~1/3と、ヒトCD20抗原に対して強い抗原特異的結合能を示した。この強い抗原特異的結合能は、リツキシマブ (マウス-ヒトキメラ型抗体) でも維持されていた²⁵⁾。

* * 18.6 *in vitro* Bリンパ球特異的結合作用

リツキシマブは、ヒト末梢血Bリンパ球やヒト低悪性度Bリンパ腫細胞と特異的に結合し、他の免疫系細胞とは反応しなかった²⁶⁾。

18.7 *in vivo* Bリンパ球傷害作用

カニクイザルに週1回4週間及び4日間連日静注投与した結果、末梢血液、骨髓及びリンパ節中のBリンパ球は著明に減少した。なお、Tリンパ球には変化を認めなかった²⁴⁾。

18.8 ヒト正常組織との交叉反応性

成人ヒト正常組織の凍結切片との交叉反応性を調べた結果、リツキシマブが反応性を示したのは、リンパ節、骨髓、末梢血細胞、扁桃、脾臓のみで、これ以外の非リンパ系組織とは反応しなかった²⁷⁾。

注1) 先行バイオ医薬品: リツキシマブ (遺伝子組換え) 製剤又はMabThera[®] (EUで承認されたリツキシマブ (遺伝子組換え) 製剤) を指す。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: リツキシマブ (遺伝子組換え) [リツキシマブ後続2]

Rituximab (Genetical Recombination) [Rituximab Biosimilar 2] (JAN)

本質: リツキシマブ (遺伝子組換え) [リツキシマブ後続2] は、遺伝子組換えキメラモノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトCD20モノクローナル抗体の可変部及びヒトIgG1の定常部からなる。リツキシマブ (遺伝子組換え) [リツキシマブ後続2] は、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。リツキシマブ (遺伝子組換え) [リツキシマブ後続2] は、451個のアミノ酸残基からなるH鎖 (γ1鎖) 2本及び213個のアミノ酸残基からなるL鎖 (κ鎖) 2本から構成される糖タンパク質 (分子量: 約147,000) である。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

21.2 使用成績調査について、提出された市販後調査に関する計画の概要を踏まえ、速やかに調査成績をとりまとめて提出すること。

22. 包装

〈リツキシマブBS点滴静注100mg「ファイザー」〉

10mL [1バイアル]

〈リツキシマブBS点滴静注500mg「ファイザー」〉

50mL [1バイアル]

23. 主要文献

- 1) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書: リツキシマブ (遺伝子組換え) (免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患 (成人))
- 2) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書: リツキシマブ (遺伝子組換え) (免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患 (小児))
- * 3) Krysko KM, et al. : Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2020 ; 7 (1) : e637
- 4) Igarashi T, et al. : Ann. Oncol. 2002 ; 13 : 928-943
- 5) Igarashi T, et al. : Int. J. Hematol. 2001 ; 73 : 213-221
- 6) Tobinai K, et al. : Ann. Oncol. 1998 ; 9 : 527-534
- 7) Alasfoor K, et al. : Ann. Hematol. 2009 ; 88 : 239-243
- 8) 社内資料: 海外第 I / II 相試験
- * * 9) 国内第 II 相試験 (リツキサン[®]点滴静注: 承認年月日: 2015年5月26日承認、審査報告書 (1) 3i) (1))
- * * 10) 国内第 II 相試験 (リツキサン[®]点滴静注: 承認年月日: 2020年12月25日承認、審査報告書6.1.1)
- 11) 「IDEC-C2B8単回投与時の薬物動態と腫瘍移行性」 (リツキサン[®]点滴静注: 承認年月日: 2001年6月20日、申請資料概要へ。吸収、分布、代謝、排泄)
- 12) 社内資料: 国際共同第 III 相試験
- * * 13) 国内第 II 相試験 (リツキサン[®]点滴静注: 承認年月日: 2001年6月20日、申請資料概要ト。臨床試験)
- * * 14) 国内第 II 相試験 (リツキサン[®]点滴静注: 承認年月日: 2003年9月19日承認、審査報告書 (1) ト)
- * * 15) 国内第 II 相試験 (リツキサン[®]点滴静注: 承認年月日: 2020年12月25日承認、審査報告書7.1.1.1)
- * * 16) 国内第 II 相試験 (リツキサン[®]点滴静注: 承認年月日: 2020年12月25日承認、審査報告書7.2.1)
- * * 17) 海外第 III 相試験 (リツキサン[®]点滴静注: 承認年月日: 2020年12月25日承認、審査報告書7.1.2.1)
- * * 18) 海外第 III 相試験 (リツキサン[®]点滴静注: 承認年月日: 2020年12月25日承認、審査報告書7.2.2)
- 19) Stone J. et al. : N. Engl. J. Med. 2010 ; 363 : 221-232
- 20) Jaglowski SM, Alinari L, Lapalombella R, et al. The clinical application of monoclonal antibodies in chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2010 ; 116 (19) : 3705-14.
- 21) Weiner, GJ. Rituximab: mechanism of action, Seminars in Hematology. 2010 ; 47 (2) : 115-23.
- 22) Byrd, JC, Kitada, S, Flinn, IW, et al. The mechanism of tumor cell clearance by rituximab in vivo in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: evidence of caspase activation and apoptosis induction. Blood. 2002 ; 99 (3) : 1038-43.
- 23) 社内資料: *In vitro* 薬効薬理試験
- 24) Reff ME, et al. : Blood. 1994 ; 83 : 435-445
- * * 25) 「マウス抗体IDEC-2B8のヒトCD20に対する結合特異性」 (リツキサン[®]点滴静注、承認年月日: 2001年6月20日、申請資料概要ホ。薬理作用)
- * * 26) 「マウス-ヒトキメラ抗体IDEC-C2B8のヒト末梢血中Bリンパ球及びヒト原発性Bリンパ腫細胞に対する結合特異性」 (リツキサン[®]点滴静注、承認年月日: 2001年6月20日、申請資料概要ホ。薬理作用)
- 27) 「ヒト正常組織との交叉反応性試験」 (リツキサン[®]点滴静注: 承認年月日: 2001年6月20日、申請資料概要ニ。毒性)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7



貯 法：2～8℃で保存
有効期間：60 箇月微小血栓形成阻害剤
一本鎖ヒト抗 von Willebrand 因子モノクローナル抗体
カブラシズマブ（遺伝子組換え）製剤
処方箋医薬品^注カブリビ[®]注射用 10mg
CABLIVI[®] Injection

注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

本剤の投与により出血が発現し、重篤な出血の場合には死亡に至るおそれがある。本剤の使用にあたっては、出血の危険性を考慮し、本剤投与の適否を慎重に判断すること。[8.1-8.3、10.2、11.1.1 参照]

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 臨床的に重大な活動性の出血を呈する患者〔出血を助長するおそれがある。〕[9.1.1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

成 分		1バイアル中の分量 ^{注1)}
有効成分	カブラシズマブ（遺伝子組換え）	12.5 mg
添加剤	無水クエン酸	0.21 mg
	クエン酸ナトリウム水和物	5.58 mg
	精製白糖	70 mg
	ポリソルベート 80	0.11 mg
添付溶解液	1 シリンジ中 日局注射用水 1 mL	

本剤は大腸菌を用いて製造される。

注 1) 本品は調製時の損失を考慮し、カブラシズマブ（遺伝子組換え）10 mg が投与できるよう、過量充填されている。

3.2 製剤の性状

性状・剤形	白色の固体（凍結乾燥製剤）
pH	6.3～6.7 ^{注2)}
浸透圧比 ^{注3)}	約 1 ^{注2)}

注 2) 1 バイアルを水 1 mL で溶解した時

注 3) 生理食塩液に対する比

4. 効能又は効果

後天性血栓性血小板減少性紫斑病

6. 用法及び用量

成人及び 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児には、本剤の投与初日は、血漿交換前に 10 mg を静脈内投与し、血漿交換終了後に 10 mg を皮下投与する。その後の血漿交換期間中は、血漿交換終了後に 1 日 1 回 10 mg を皮下投与する。血漿交換期間後は、1 日 1 回 10 mg を 30 日

間皮下投与する。

なお、患者の状態に応じて、血漿交換期間後 30 日間を超えて本剤の投与を継続することができる。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤による治療は血漿交換及び適切な免疫抑制薬による標準療法と併用すること。
- 7.2 本剤による治療は可能な限り血漿交換療法の開始と同時期に開始すること。本剤の初回投与は血漿交換開始の 15 分前までに完了すること。[17.1.1、17.1.2 参照]
- 7.3 血漿交換期間に本剤の投与を忘れた場合は、気付いた時点で速やかに投与すること。なお、血漿交換期間後に本剤の投与を忘れた場合には、投与予定時刻から 12 時間以内であれば投与することができる。12 時間を超えた場合は、投与を 1 回省略し、通常の投与スケジュールに従い、次回分から投与すること。
- 7.4 血漿交換期間後 30 日間終了時点で、後天性血栓性血小板減少性紫斑病の症状又は徴候（ADAMTS13 活性の低下持続等）が認められる場合は、免疫抑制療法の最適化を実施した上で、後天性血栓性血小板減少性紫斑病の症状又は徴候（ADAMTS13 活性の低下持続等）が消失するまで本剤の投与を継続することができる。ただし、本剤の投与期間は症例ごとの後天性血栓性血小板減少性紫斑病の再発リスク及び出血リスクを考慮して決定し、血漿交換期間後 30 日間を超えて本剤を投与する場合は 4 週間までを目安として漫然と投与を継続しないこと。[17.1.1、17.1.2 参照]
- 7.5 本剤投与期間中に 2 回以上後天性血栓性血小板減少性紫斑病の再発が認められた場合は、2 回目の再発に対する再投与は行わず、本剤の投与を中止すること。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は出血の危険性を増大させる。本剤の投与により、生命を脅かす致死的な出血を含む大出血が報告されているため、出血等の徴候を注意深く観察すること。臨床的に重大な出血が生じた場合は、本剤の投与を中断し、必要に応じて血液専門医とも相談のうえ、迅速に止血作用を正常に戻すために臨床的に適切な処置を行うこと。本剤の投与を再開する場合は、出血の徴候がないか、注意深く観察すること。[1.、8.2、8.3、10.2、11.1.1 参照]
- 8.2 本剤の投与により、挫傷や出血が生じやすいこと、

鼻血や歯茎からの出血が起こる可能性があること、通常よりも止血に時間がかかる可能性があることを患者に説明すること。通常とは異なる又は過度の挫傷、出血又は大出血の症状（頭痛、呼吸困難、疲労、低血圧、失神等を伴う）が現れた場合には、直ちに主治医に連絡するよう患者に指導すること。また、他院（他科）を受診する際には、本剤を投与している旨を医師に必ず伝えるよう患者に指導すること。[1.、8.1、8.3、11.1.1 参照]

8.3 待機的手術、侵襲的な歯科処置又は他の侵襲的処置の7日前には本剤の投与を中止すること。手術による出血の危険性が消失し、本剤の投与を再開した後は、出血の徴候がないか注意深く観察すること。緊急手術が必要な場合には、血液専門医とも相談のうえ、止血作用を正常に戻すために臨床的に適切な処置を行うこと。[1.、8.1、8.2、11.1.1 参照]

8.4 本剤の自己投与にあたっては、以下の点に留意すること。

- ・ 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。
- ・ 自己投与は血漿交換期間後の1日1回10 mg皮下投与の場合のみとすること。
- ・ 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。
- ・ 自己投与の適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は医療機関へ連絡するよう患者に指導すること。
- ・ 使用済みの注射器を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導すること。

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 活動性の出血を呈する患者（臨床的に重大な活動性の出血を呈する患者を除く）又は出血リスクの高い患者

活動性の出血（臨床的に重大な出血を除く）又は基礎疾患に凝固障害（例えば血友病や他の血液凝固因子欠乏症）のある患者では治療上の有益性と危険性について検討した上で、本剤の投与可否を慎重に判断し、投与する場合は、観察を十分に行うこと。出血を助長する又は出血の危険性が増大する可能性がある。[2.2 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

治療上の有益性と危険性について検討した上で、本剤の投与可否を慎重に判断し、投与する場合は、観察を十分に行うこと。重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。出血の危険性が増大するおそれがある。

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。妊娠モルモットで胎児へ移行することが報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

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
抗凝固薬（ビタミンK拮抗薬、経口抗凝固薬、経口抗凝固薬、凝固第Ⅹ因子阻害薬、高用量ヘパリン等）、血栓溶解薬（ウロキナーゼ、アルテプラゼ等） [1.、8.1 項参照]	これら薬剤との併用により、出血の危険性が増大するおそれがあるため、治療上の有益性と危険性を評価して慎重に判断すること。投与中は観察を十分に行い、出血の発現に注意すること。	本剤は止血及び凝固に影響を及ぼす薬剤との併用により、出血の危険性が増大するおそれがある。
血小板凝集抑制作用を有する薬剤（チクロピジン塩酸塩、クロビドグレル硫酸塩、アセチルサリチル酸等） [1.、8.1 項参照]	これら薬剤との併用により、出血の危険性が増大するおそれがあるため、治療上の有益性と危険性を評価して慎重に判断すること。投与中は観察を十分に行い、出血の発現に注意すること。	本剤及び抗血小板薬の薬理作用のため、これら薬剤との併用により出血の危険性が増大するおそれがある。

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 出血

脳出血（頻度不明）、消化管出血（頻度不明）等の生命を脅かす致死的な出血を含む大出血、鼻出血（18.6%）、歯肉出血（10.2%）等があらわれることがある。[1.、8.1-8.3 参照]

11.2 その他の副作用

	10 %以上	10 %未満
呼吸器、胸郭および縦隔障害		呼吸困難
胃腸障害		直腸出血、腹壁血腫、下痢
腎および尿路障害		血尿
生殖系および乳房障害		陰出血、月経過多
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位反応、発熱	カテーテル留置部位出血、注射部位出血、疲労
傷害、中毒および処置合併症		挫傷
筋骨格系および結合組織障害		筋肉痛
神経系障害		頭痛
皮膚および皮下組織障害		麻疹疹

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤のバイアルと添付溶解液のシリンジが室温

に戻っていることを確認すること。

14.1.2 単回投与用の溶解液を得るために、シリンジ中の日局注射用水 1 mL を用いて本剤を溶解すること。

14.1.3 ケーキ状の塊又は粉末が完全に溶解するまで、バイアルを穏やかに揺り動かすこと。振とうしないこと。

14.1.4 溶解した薬剤が無色澄明であることを目視により確認すること。溶解した薬剤はすべてバイアルからシリンジに移すこと。

14.1.5 溶解した薬剤はすぐに投与すること。すぐに投与できない場合、冷蔵保存（2℃～8℃）し、溶解後 4 時間以内に投与すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 初日の初回投与は、静脈内投与すること。その後の投与は、へその周囲を避けて腹部の適切な部位に皮下注射すること。腹部の同一部位に連続して皮下注射しないこと。

14.2.2 他の製剤と混合しないこと。

14.2.3 静脈内投与の際、静脈ラインを使用する場合は、日局生理食塩液又は日局 5%ブドウ糖注射液のいずれかでラインをフラッシュすること。

14.2.4 投与前の溶解液に異物や変色が見られた場合は使用しないこと。

14.2.5 シリンジ内の溶解液は全量投与すること。

14.3 薬剤交付時の注意

14.3.1 患者が家庭で保存する場合においては、冷蔵庫内で保存することが望ましいが、室温（30℃以下）で保存することもできる。室温で保存した場合には、使用期限を超えない範囲で 2 ヶ月以内に使用し、再び冷蔵庫に戻さないように指導すること。

14.3.2 使用済みの医療機器等の処理については、主治医の指示に従うこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

海外第Ⅲ相試験（ALX0681-C301/HERCULES 試験）では、本剤投与下で産生された抗薬物抗体が本剤投与患者の 3.1%に認められ、その全例で中和抗体が認められた。国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（ALX0681-C202 試験）では、本剤投与下で産生された抗薬物抗体が本剤投与患者の 14.3%に認められ、その全例で中和抗体が認められた。抗体発現と臨床効果及び安全性との関連は明らかではない。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与（第Ⅰ相試験）

日本人健康被験者に本剤 5 mg^{注1)} 及び 10 mg を単回静脈内投与、並びに本剤 10 mg を単回皮下投与したときの血漿中薬物濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。¹⁾

注) 本剤の承認された用量は 1 回 10 mg である。

図: 日本人健康被験者に本剤を単回投与したときの血漿中濃度推移（平均値±SD）

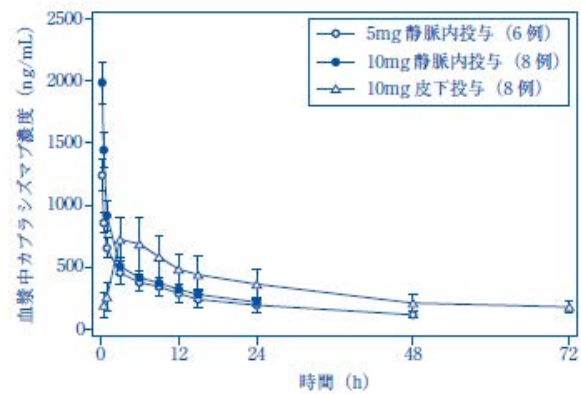


表: 日本人健康被験者に本剤を単回投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{注1)} (h)	T _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (h・ng/mL)	CL (mL/h)	V _z (mL)
5 mg iv	6	1240±129.9	0.25 (0.25-0.25)	21.29±4.866	14740±4419	310.3±104.6	8952±1060
10 mg iv	8	1986±165.5	0.25 (0.25-0.3)	21.06±5.433	17020±3837	569.8±123.6	16630±1986
10 mg sc	8	749.8±205.3	3.020(2.97-6)	36.88±9.943	31850±10380	326.1±137.9	16190±5023

平均値±SD iv: 静脈内投与 sc: 皮下投与

注1) 中央値（最小値・最大値）

16.1.2 反復投与（第Ⅰ相試験）

日本人健康被験者に本剤 10 mg を 1 日 1 回 7 日間反復皮下投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。¹⁾

表: 日本人健康被験者に本剤を反復投与したときの薬物動態パラメータ

投与日	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{注2)} (h)	AUC ₀₋₂₄ (h・ng/mL)	R _{AUC} ^{注3)}
1 日目	9	679.2±275.9	3.00 (3-9)	11360±4273	
7 日目	9	468.3±150.8	3.00 (2.95-3.02)	8439±1836	0.74862±0.1545

平均値±SD

注2) 中央値（最小値・最大値）

注3) R_{AUC}=7 日目の AUC₀₋₂₄/1 日目の AUC₀₋₂₄

16.1.3 後天性血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）患者における血漿中濃度

母集団薬物動態/薬力学（PK/PD）モデルを用いて、後天性 TTP 患者に本剤 10 mg を初回静脈内投与後、血漿交換を実施せずに本剤 10 mg を 1 日 1 回反復皮下投与したときの曝露量をシミュレーションした結果、定常状態における C_{max}（中央値）は 609.4 ng/mL、トラフ血漿中濃度（中央値）は 435.5 ng/mL、AUC_{0-24h}（中央値）は 12473 ng・h/mL であった。²⁾

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

後天性 TTP 患者における母集団薬物動態/薬力学（PK/PD）解析の結果、軽度（クレアチニンクリアランス 60 mL/min 以上 90 mL/min 未満）、中等度（クレアチニンクリアランス 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満）又は重度（クレアチニンクリアランス 30 mL/min

未満)の腎機能障害を有する患者と健康被験者(クレアチニンクリアランス 90 mL/min以上)との間で、本剤の薬物動態に差は認められなかった。²⁾

16.6.2 小児

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。成人被験者(18歳以上)を対象とした臨床試験で得られた併合データを基に、本剤の曝露量と全 von Willebrand 因子抗原(VWF:Ag)との相互作用を検討した母集団薬物動態/薬力学(PK/PD)モデルを構築した。母集団 PK/PD モデルを用いて、本剤の曝露量を予測してシミュレーションした結果、体重 40 kg 以上の小児に本剤 10 mg/日を投与した場合、本剤の薬物動態は成人と同様であると予測された。²⁾

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 ALX0681-C202

後天性 TTP の被験者を対象に、標準治療(血漿交換、免疫抑制療法)に追加して本剤を投与する単群、非盲検試験を実施した。有効性解析は、PP 集団^{注1)}(n=15)を対象として行った。

注1) 試験実施計画書からの重大な逸脱があった被験者を除き、試験実施計画書に従って投与及び追跡調査を完了するか、試験実施計画書に従って TTP の再発が認められた評価可能な被験者

安全性解析対象集団は、治験薬を1回以上投与された全ての被験者とした。

本試験では、登録前に最大1回血漿交換を受けた被験者が組み入れられた。用法及び用量は、登録後最初の血漿交換前に、本剤 10 mg を静脈内への急速注射により1回投与することとされた。その後の連日血漿交換期間及び30日間の連日血漿交換後期間は、血漿交換終了後2時間以内に本剤 10 mg を皮下注射により1日1回投与することとされた。

30日間の連日血漿交換後期間以後の治験薬投与の延長については、後天性 TTP の症状又は徴候(ADAMTS13 活性低下持続等)を示す場合には、治験薬の投与を1週間ずつ追加し、最長で8週間とした。同時に、免疫抑制療法の最適化を行った。

治験薬が1回以上投与された被験者では、全治験期間における投与期間の中央値は35日であり、最大の投与期間は69日であった。

本剤の有効性は、全治験期間(治験薬の最終投与後28日間の追跡調査期間を含む)における TTP 再発割合で評価した(PP 集団)。TTP 再発は、最初の血小板数の正常化(連日血漿交換を中止しても血小板数が 150,000 / μ L 以上になり、かつその後5日以内に連日血漿交換を中止した場合)後に再発した血小板減少症で連日血漿交換の再開を要するものと定義した。

PP 集団において、全治験期間中に1名(6.7%)の被験者で TTP の再発が認められ、事前に規定された成功基準(20%以下)を満たした。TTP 関連死又は治験薬投与下での重大な血栓塞栓性イベントを有する被験者は認められなかった。⁵⁾

安全性解析対象集団において、12名(57.1%)の被験者で副作用が認められた。高頻度で認められた副作用は、ALT 増加2名(9.5%)、鼻出血2名(9.5%)及び胃腸出血2名(9.5%)であった。⁴⁾ [7.2、7.4 参照]

17.1.2 海外第Ⅲ相試験 ALX0681-C301 (HERCULES 試験)

後天性 TTP の被験者 145 名を対象に、標準治療(血漿交換、免疫抑制療法)に追加して本剤(72名)又はプラセボ(73名)を投与する、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験を実施した。本試験では、ランダム化前に1回血漿交換を受けた被験者が組み入れられた。ランダム化後最初の血漿交換実施前に、本剤 10 mg 又はプラセボを静脈内への急速注射により1回投与することとされた。その後の連日血漿交換期間及び30日間の連日血漿交換後期間は、血漿交換終了後2時間以内に本剤 10 mg 又はプラセボを皮下注射により1日1回投与することとされた。30日間の連日血漿交換後期間以後の治験薬の投与延長については、後天性 TTP の症状又は徴候(ADAMTS13 活性低下持続等)を示す場合には、治験薬の投与を1週間ずつ追加し、最長で4週間とした。同時に、免疫抑制療法の最適化を行った。二重盲検期間における投与期間の中央値は、本剤群で35日であり、本剤の最大の投与期間は65日であった。本剤の有効性は、血小板数の正常化までの期間(最初に血小板数が 150 x 10⁹/L 以上となった後5日以内に連日血漿交換を中止した場合と定義)で検証され、本剤群で、2.69 [1.89, 2.83] 日、プラセボ群で 2.88 [2.68, 3.56] 日(中央値 [95%信頼区間])と統計的に有意な短縮を示した(p=0.0099、神経症状の重症度(GCS 12 以下又は 13~15)で層別した両側 log-rank 検定)。血小板数正常化達成確率に関する本剤群のプラセボ群に対するハザード比は 1.55 であった。

治験薬投与期間における TTP 関連死、TTP 再発、又は1件以上の治験薬投与下での重大な血栓塞栓性イベントを発現した被験者は、本剤群で9名(12.7%)、プラセボ群で36名(49.3%)であった。全治験期間(治験薬の最終投与後28日間の追跡調査を含む)における TTP 再発割合は、本剤群で9名(12.7%)、プラセボ群で28名(38.4%)であった。⁵⁾

難治性 TTP (4日間の標準治療後に血小板数の倍増が見られず、LDHが基準値上限を超える場合と定義)は、プラセボ群では3名(4.2%)に認められ、本剤群では認められなかった。

本剤群では、臓器障害マーカー(LDH、cTnI 及び血清クレアチニン)が正常化するまでの期間が短縮する傾向が観察された。本剤群では、血漿交換日数の短縮、血漿交換量の減少等が認められた。⁶⁾

副作用は、全治験期間を通して本剤群では 57.7% (41/71 名)に認められた。主な副作用は、鼻出血 23.9% (17/71 名)、歯肉出血 11.3% (8/71 名)及び挫傷 7.0% (5/71 名)であった。⁶⁾ [7.2、7.4 参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

カブラシズマブは von Willebrand 因子(VWF)の A1 ドメインを標的とする遺伝子組換え一本鎖二価ヒト化モノクローナル抗体で、VWF と血小板間の相互作用を阻害することにより、後天性 TTP の特徴である超高分子量 VWF 媒介血小板凝集を抑制する。また VWF の動態へ影響し、本剤が結合した VWF の消失を促進する。⁷⁾

18.2 血小板に対する作用

本剤の invitro での薬理学的特性を、ヒト及び各動物種の血漿検体並びに遺伝子組換え VWF 断片を用いて評価したところ、本剤は VWF の A1 ドメインに結合

することにより、VWF に対する血小板の結合を阻害することが示された。⁸⁾

18.3 後天性 TTP モデルに対する作用

ヒト後天性 TTP モデルにおいて、本剤は TTP の急性期エピソードである血小板減少、血管内容血及び赤血球断片化に対して予防効果及び治療効果を示した。また、カブラシズマブの反復投与により、VWF:Ag 濃度と血液凝固第Ⅷ因子活性が低下した。^{7) 8)}

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：カブラシズマブ（遺伝子組換え）

Caplacizumab (Genetical Recombination) (JAN)

本 質：カブラシズマブは、遺伝子組換え一本鎖二価モノクローナル抗体 (VH-VH) であり、1～128 番目及び 132～259 番目は、それぞれヒト化抗ヒト von Willebrand 因子 (VWF) 抗体的可変領域からなり、相補性決定領域はいずれもラマ H 鎖抗体に由来する。カブラシズマブは、259 個のアミノ酸残基からなるタンパク質である。

20. 取扱い上の注意

薬剤は外箱に入れた状態で保存すること。

21. 承認条件

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。
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

1 バイアル [プレフィルドシリンジ (日本薬局方注射用水 1 mL) ×1 シリンジ付き]

23. 主要文献

- 1) 社内資料：日本人被験者対象単回及び反復投与第 I 相臨床試験 (承認年月日：2022 年●月●日、CTD2.7.2.2)
- 2) 社内資料：母集団薬物動態／薬力学解析 (承認年月日：2022 年●月●日、CTD 2.7.2.3)
- 3) 社内資料：国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 ALX0681-C202 (承認年月日：2022 年●月●日、CTD2.7.6.2)
- 4) 社内資料：国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (承認年月日：2022 年●月●日、CTD2.7.3.2)
- 5) 社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験 (承認年月日：2022 年●月●日、CTD2.7.3.2)
- 6) 社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験 ALX0681-C301 (承認年月日：2022 年●月●日、CTD2.7.6.2)
- 7) 社内資料：薬理試験の概要文 (承認年月日：2022 年●月●日、CTD2.6.2.5)
- 8) 社内資料：非臨床試験の概括評価 (承認年月日：2022 年●月●日、CTD2.4.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

サノフィ株式会社

コールセンター くすり相談室

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目 20 番 2 号

フリーダイヤル 0120-109-905 FAX (03) 6301-3010

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

サノフィ株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目 20 番 2 号

添付文書（案）の「効能又は効果」、「用法及び用量」の設定根拠

4 「効能又は効果」（案）

後天性血栓性血小板減少性紫斑病

[設定根拠]

本剤の「効能・効果」は、後天性血栓性血小板減少性紫斑病（以下、後天性 TTP と称す）に対する国内の臨床試験（ALX0681-C202）及び後天性 TTP に対する海外の臨床試験（ALX0681-C301）の結果を基に、海外での「効能・効果」を踏まえて設定した。

ALX0681-C202 試験

日本で実施した後天性 TTP の被験者 21 名（有効性の評価可能名数: 15 名）を対象とした第 II /III 相オープンラベル、単群の試験であり、標準治療（血漿交換、免疫抑制薬）に追加してカブラシズマブが投与された。

本剤投与により主要有効性評価項目である治療期間における TTP を再発した被験者の割合は 6.7 % (1/15 名) であり事前に規定した成功基準が達成された。

副次的有効性評価項目についても以下の通り、良好な成績であった。

- 全試験薬投与期間（試験薬の最終投与後 28 日間の追跡調査期間を含む）中に TTP 関連の死又は試験薬投与下で発現した重大な血栓塞栓性イベントは認められなかった
- 血小板数の正常化（連日血漿交換を中止しても血小板数が 150,000 / μ L 以上になり、かつその後 5 日以内に連日血漿交換を中止した場合）までの期間の中央値は、2.79 日（95%信頼区間：1.758, 3.588 日）
- 難治性 TTP の定義に合致した被験者はいなかった。
- 93.3 %（14/15 名）の被験者において 3 つの臓器障害マーカー（LDH、cTnI 及び血清クレアチニン）の値の正常化が認められ、正常化までの期間の中央値は 2.65 (0.977; 4.980) 日であった
- 連日血漿交換 期間（初回の連日血漿交換 期間のみ）における 血漿交換 の日数の中央値（最小値～最大値）は、5 日（3～7 日）であった。

ALX0681-C301 (HERCULES) 試験

本試験は後天性 TTP の被験者 145 名を対象とした第 3 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験であり、1:1 の比率で無作為化され、標準治療（血漿交換、免疫調節薬）に追加してカブラシズマブ又はプラセボが投与された。

1.8 添付文書案 カプラシズマブ（遺伝子組換え）

本剤投与により主要有効性評価項目である血小板数の正常化までの期間（最初に血小板数が $150 \times 10^9/L$ 以上となった後 5 日以内に連日血漿交換を中止した場合と定義）において、カプラシズマブ群で統計的に有意な減少を示した（ $p=0.0099$ ）。カプラシズマブを投与した被験者は任意の時点で血小板数の正常化を達成する確率がプラセボを投与した被験者と比較し、1.55 倍高かった。

カプラシズマブ投与で、TTP 関連死、TTP 再発、又は 1 件以上の治験薬投与下での重大な血栓塞栓性イベントを発現した被験者の割合はプラセボ投与と比較して約 74%減少した（ $p<0.0001$ ）。

難治性 TTP は、プラセボ群のみに認められ、本剤群では認められなかった。また、本剤群では、臓器障害マーカー（LDH、cTnI 及び血清クレアチニン）の正常化を早める傾向が認められ、難治性 TTP 及び臓器障害の進展を抑制する可能性があることが示された。

以上のことから、国内第 II/III 相試験である ALX0681-C202 及び国際共同第 III 相試験である ALX0681-C301 において、カプラシズマブは後天性 TTP 患者に対する有効性が示され、安全性プロファイルは本剤の薬理作用に基づき、基礎疾患を反映したものであり、臨床的に問題となる事象は確認されなかったことから本剤は日本人後天性 TTP 患者に対して、有効かつ安全な薬剤であり、本剤を新たな治療の選択肢として加えることで、後天性 TTP 患者に対し、大きなベネフィットをもたらすと考えられる。さらに Company Core Data Sheet（CCDS）の「効能・効果」を踏まえて、効能又は効果（案）を「後天性血栓性血小板減少性紫斑病」と設定した。

6 「用法及び用量」（案）

成人及び 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児には、本剤の投与初日は、血漿交換前に 10 mg を静脈内投与し、血漿交換終了後に 10 mg を皮下投与する。その後の血漿交換期間中は、血漿交換終了後に 1 日 1 回 10 mg を皮下投与する。血漿交換期間後は、1 日 1 回 10 mg を 30 日間皮下投与する。

なお、患者の状態に応じて、血漿交換期間後 30 日間を超えて本剤の投与を継続することができる。

[設定根拠]

本邦で行われた ALX0681-C202 試験における本剤の用法・用量は、健康被験者、後天性 TTP 患者及び経皮的冠動脈形成術（PCI）患者を対象にカプラシズマブを静脈内投与及び皮下投与し、薬物の曝露量と PD 作用の関係を検討した様々な臨床試験で得られたデータのデータセットに基づき構築した PK/PD モデルを基に設定した（REP-1-ALX-antiVWF-PMX-1）。

第 II 相の ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験において 10 mg の用量を選択し、妥当性を評価した。

ALX-0681-2.1/10 試験における本剤の用法・用量の設定根拠は以下の通りである。

静脈内投与の用量として 10 mg を選択した根拠

健康被験者を対象とした ALX-0081-01/06 試験では、2 mg 以上の用量でカブラシズマブを投与した群において、カブラシズマブの投与を受けた全ての被験者で、リストセチン誘導血小板凝集

（RIPA）の 10%未満を指標とする血小板凝集の完全阻害が認められた。RIPA 10%未満は投与開始後 1 時間、すなわち点滴注入終了時点からみられ、投与開始後 6 時間まで持続した。この阻害作用の回復に要する時間は被験者間で大きく異なったが、ほとんどの被験者で 24 時間以内に正常値（ベースライン値）に戻った。そして、8 又は 12 mg を投与した高用量群では、阻害作用からの回復に要する時間が延長する傾向が認められた。

PCI を受けた安定狭心症患者を対象とした ALX-0081-1.2/08 試験の stage A では、カブラシズマブの投与を受けた被験者において RIPA の 10%未満への低下が認められ、カブラシズマブ 2、4、6、及び 9 mg の単回投与後、それぞれ最大 6、12、12、及び 18 時間にわたり RIPA 10%未満が維持された。RIPA の平均値は、投与後 12～36 時間で正常値（50%超）に戻った。RIPA 10%未満に到達する時間は、カブラシズマブ投与群の全てで投与後 1 時間と同じ値であった。9 mg 投与群において効果の持続時間が最も長かった。これら 2 つの第 1 相試験より得られた知見より、2～12 mg の用量範囲内で単回静脈内投与することにより標的飽和が起こることが示唆された。したがって、この結果より、カブラシズマブ 10 mg を後天性 TTP 患者に速やかに静脈内注射することで、血液中に存在する、まだ血小板凝集を引き起こしていない全ての活性型 ULvWF と結合飽和させることにより、更なる血小板凝集を阻害することができると考えた。これにより、血漿交換療法の開始時までの間に、更なる血小板凝集が起こることに対する防御効果が得られることが期待される。

急性の TTP は生命を脅かす疾患であり、免疫抑制が有効になるまでの間、血漿交換期間及び血漿交換後の期間において臓器不全及び死亡の可能性から患者を保護するためには、微小血栓形成を妨げるための速やかな治療を必要とする。一方で、TTP 患者では、vWF 濃度は健康成人よりも高いと考えられており、実際に ALX-0681-2.1/10 試験（TITAN）以後に実施した臨床試験で確認された。

vWF 活性の「可能な限り迅速な」阻害を確実に達成するために、安全性が示されている比較的高用量の 10 mg を用量として選択した。この用量は、健康被験者及び PCI を受けた安定狭心症患者を対象とした試験において実際に用いた用量ではないが、長時間にわたり薬理学的な有効性を示すと考えられる用量範囲（すなわち、標的飽和を達成する用量範囲の 2～12 mg）内であり、なおかつ安全性が示された静脈内投与量であった。この用量は、健康被験者で観察されたのと同様に後天性 TTP 患者全体においても、概して vWF 濃度の迅速な低下を確実に得ることができると考えて、選択した。

反復投与時の 1 日当たりの皮下投与量 10 mg の設定根拠

健康被験者対象 ALX-0681-1.1/08 試験では、vWF を介した血小板凝集の 24 時間以上にわたる完全阻害と定義される薬理作用の到達を目標とした。この目標は、16 mg 単回投与後に概ね達成されたため（コホート 4）、次のコホート 5 での用量を当初予定した 24 mg ではなく、10 mg に減量することとした。

1.8 添付文書案 カブラシズマブ（遺伝子組換え）

この 10 mg 投与を受けた全ての被験者において、薬効バイオマーカーであるリストセチン誘導コファクター活性（RICO）が 20%未満により示される vWF を介した血小板凝集の完全抑制を 24 時間以上にわたって示すという、目標となる薬理作用が得られた。したがって、この用量をその後に実施した本試験の反復投与パートでも用いることとした。10 mg を 14 日間反復投与したとき、反復投与期間全体を通して RICO は完全抑制レベル以下（すなわち 20%未満）に持続的に抑制され、14 日間を超える継続的な有効性が示された。また、本試験の結果に基づくカブラシズマブ血漿中濃度と RICO の関係から、広範なカブラシズマブ血漿中濃度範囲（7 日間反復投与で 100～500 ng/mL、14 日間反復投与で 100～350 ng/mL）で RICO 20%未満を達成しており、これらの血漿中濃度範囲の中で比較的低濃度域であっても最大の薬力学的効果が得られることが示された。カブラシズマブ 10 mg を連日投与したときに得られる血漿中トラフ濃度は、この最大薬力学効果を発揮する比較的低い濃度域を上回っていた。この結果に基づき、ALX-0681-2 1/10 試験（TITAN）における 1 日投与量を 10 mg 皮下投与とした。

第 III 相の ALX0681-C301（HERCULES）試験においても同用量を適用した。ALX0681-C301（HERCULES）及び ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験において、vWF の速やかな中和を達成するため、後天性 TTP 患者に対して治験で最初の血漿交換前にカブラシズマブ 10 mg を静脈内ボラス投与した。その後、vWF の中和を維持し、血小板数をより速やかに正常値に戻すため、毎回の血漿交換後にカブラシズマブ 10 mg を毎日皮下投与した。vWF の中和を維持し、疾患の増悪を防ぐため、連日血漿交換後に、カブラシズマブ 10 mg を少なくとも 30 日間にわたり毎日皮下投与した。

この投与レジメンにより、カブラシズマブの投与を受けたすべての被験者において目標とした中和（vWF:RICO < 20%）が完全に達成されたことが観察され、使用した用量は血小板／vWF の相互作用を完全に阻害するうえで十分な用量であることが示された。後天性 TTP 患者の場合、投与期間は、後天性 TTP の症状・徴候（ADAMTS13 活性の低下持続等）の回復次第で異なる。第 III 相試験の結果から、血漿交換期間及びその後 30 日間のカブラシズマブ投与後、約 70%の患者において、完全な回復、すなわち免疫学的な TTP の発症からの回復が達成できると推測される。体重及び vWF:Ag 量はカブラシズマブの体内動態パラメータに影響を及ぼすが、選択した投与レジメンでの予想曝露量では、体重及び vWF:Ag 濃度に著しい差があっても PD 作用に著しい差は見られないと考えられる。健康な日本人及び白人被験者を対象に、カブラシズマブを単回静脈内／皮下投与したとき（パート I）、又は反復皮下投与したとき（パート II）の安全性、忍容性、PK 及び PD を評価した第 I 相、単一施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験である ALX0681-C103 試験で、白人と日本人の健康被験者の間でカブラシズマブの PK 及び PD プロファイルに予想外の相違はないことが示された。

ALX0681-C202 試験の結果、日本人患者においても本剤の有効性は示され、安全性に臨床上大きな問題は見られなかった。

1.8 添付文書案 カプラシズマブ（遺伝子組換え）

また日本人後天性 TTP 患者を対象とした ALX-0681-C202 試験の薬物濃度及び薬力学反応データより実施した母集団 PK/PD 解析（POH901）から、民族（日本人）は PK・PD パラメータに対する共変量とされなかった。第 2/3 相海外臨床試験で観察されたカプラシズマブの曝露量を四分位に層別化したところ、曝露量の多い患者で TEAE の発生率が高いという傾向は見られなかった。国内の後天性 TTP 患者で観察された平均的なカプラシズマブ曝露量は、海外の患者に比べて高かったが、海外患者における曝露量の第 4 四分位に近い値であった。国内の後天性 TTP 患者においても、海外の第 2/3 相試験と同様に、vWF 活性を迅速かつ完全に阻害する薬力学的プロファイル（vWF:RICO）が認められた。日本と海外の後天性 TTP 患者で観察された類似した薬力学的及び安全性プロファイルに基づき、日本人集団で観察された平均的な高い曝露量は、臨床的に有意な関連性はなく、用量調整の必要はないと考えられる。これらの結果から、第 2/3 相 ALX0681-C202 試験で用いた投与レジメン及び用量は、日本人後天性 TTP 患者においても適切であることが示された。

さらに[REP-4-ALX-antiVWF-PMX-1]を基に、日本人の後天性 TTP 患者の特別なサブグループにおけるカプラシズマブの予測される薬物動態及び薬力学を評価するためのシミュレーションを実施した（[REP-5-JAPSIM- ALX-antiVWF-PMX-1]、[POH0942]）。このモデルを基に、日本人の後天性 TTP 患者の特定のサブグループ（15 歳以上~18 歳未満の青年患者（以下、青年患者）及び 30kg 以上~40kg 未満の低体重患者）におけるカプラシズマブの予測される薬物動態及び薬力学を評価するためのシミュレーションを実施した（[REP-5-JAPSIM- ALX-antiVWF-PMX-1]、[POH0942]）。

シミュレーション結果から、青年及び低体重の日本人後天性 TTP 患者では、それぞれ 18 歳以上、体重 40 kg 以上の日本人成人患者層と比較して、カプラシズマブの PK 及び PD に臨床的に重要な影響が認められないと考えられる。

モデリング&シミュレーション解析（[REP-3-PED-ALX-antiVWF-PMX-1]）は、2 歳以上の小児及び青年における適切な用法・用量を確立するために、小児及び成人の後天性 TTP 患者におけるカプラシズマブ投与後の薬物曝露量及び対応する PD 反応をモデルにより予測することを目的として実施した。異なる年齢区分ごとにシミュレーションを行い、得られたカプラシズマブの曝露レベルを成人で予測された曝露レベルと比較した。10mg を連日 SC 投与したときの曝露量のシミュレーション結果から、低体重小児、主に 10 歳未満の小児で曝露量が高くなり、低体重の小児患者では用量調整する必要があることが示唆された。成人と同程度の曝露量を得るための推奨用量は、体重が 40kg 以上の 12 歳以上の小児では 10mg、体重が 40kg 未満の場合は 5mg とした。年齢の違いによる差はないと考えられるため、2~12 歳の小児にも同じ推奨用量が適用され、体重が 40kg 以上の場合は 10mg、40kg 未満の場合は 5mg となる。

小児の後天性 TTP 患者を海外及び国内の第 2/3 相試験に組入れることができなかったが、成人モデルに基づくシミュレーションは、小児 SC 投与における体重別用量（体重 40kg 以上には 10mg、40kg 未満には 5mg）を推奨することの裏付けとなっている。

後天性 TTP について、発症機序、病態生理学的特徴、診断、疾患経過及び疾患進行の指標尺度は、12 歳以上の小児と成人で明らかな違いはないものと判断でき、また 12 歳以上であれば凝固系は

1.8 添付文書案 カプラシズマブ（遺伝子組換え）

成熟しているとみなすことができることから、薬物治療に対する反応が成人と小児で大きく異なる可能性は低いこと、非臨床毒性試験及び成人の後天性 TTP 患者への本剤投与時の知見から、本薬の作用機序に起因する出血リスク以外に小児への投与時に特有の懸念は示唆されていないこと、及び

海外製造販売後における小児の後天性 TTP 患者への投与時に、小児特有の安全性の懸念が報告されていないことから 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児後天性 TTP 患者を本剤の適応に含めることが妥当と考えた。

以上より、本剤の申請用法・用量は、6 つの母集団 PK 解析（REP-1-ALX-antiVWF-PMX-1 試験、REP-4-ALX-antiVWF-PMX-1 試験、POH901、REP-3-PED-ALX-antiVWF-PMX-1、REP-5-JAPSIM-ALX-antiVWF-PMX-1 及び POH0942）、ALX0681-C301 及び ALX0681-C202 試験から得られたデータ及び CCDS の記載を踏まえて本剤の日本における用法・用量を上記のように設定した。

添付文書（案）の「使用上の注意」（案）の設定根拠

1 警告

本剤の投与により出血が発現し、重篤な出血の場合には死亡に至るおそれがある。本剤の使用にあたっては、出血の危険性を考慮し、本剤投与の適否を慎重に判断すること。〔8.1-8.3、10.2、11.1.1 参照〕

〔設定根拠〕

本剤の海外製造販売後において、本剤との因果関係の否定できない致死的な出血を含む大出血の発現が複数例報告されている。また、本剤の対象疾患は血小板減少症による出血リスクの高い状態であるが、本剤の対象疾患が急性かつ生命を脅かす疾患であることから、活動性の出血を呈する患者に対しても使用されうる。以上を踏まえ、本剤の投与による出血の危険性を十分考慮し、個々の患者に対して投与の適否を判断する必要があるため設定した。

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 臨床的に重大な活動性の出血を呈する患者〔出血を助長するおそれがある。〕〔9.1.1 参照〕

〔設定根拠〕

2.1 医薬品の一般的な注意として、企業中核データシート（CCDS）第4版（2021年7月22日）に従い設定した。

2.2 本剤の対象疾患は急性かつ生命を脅かす疾患であることから、活動性の出血を呈する患者に対しても使用されうる。一方、本剤の治療において出血リスクが高まる恐れがあり、本剤の海外製造販売後において、本剤との因果関係の否定できない生命を脅かす致死的な出血を含む大出血が報告されているため、治療を行う医師により臨床的に重大と判断される活動性の出血を呈する患者に対して、本剤の投与を禁忌とする必要があるため設定した。

7 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤による治療は血漿交換及び適切な免疫抑制薬による標準療法と併用すること。
- 7.2 本剤による治療は可能な限り血漿交換療法の開始と同時期に開始すること。本剤の初回投与は血漿交換開始の15分前までに完了すること。〔17.1.1、17.1.2 参照〕

- 7.3 血漿交換期間に本剤の投与を忘れた場合は、気付いた時点で速やかに投与すること。なお、血漿交換期間後に本剤の投与を忘れた場合には、投与予定時刻から 12 時間以内であれば投与することができる。12 時間を超えた場合は、投与を 1 回省略し、通常の投与スケジュールに従い、次回分から投与すること。
- 7.4 血漿交換期間後 30 日間終了時点で、後天性血栓性血小板減少性紫斑病の症状又は徴候（ADAMTS13 活性の低下持続等）が認められる場合は、免疫抑制療法の最適化を実施した上で、後天性血栓性血小板減少性紫斑病の症状又は徴候（ADAMTS13 活性の低下持続等）が消失するまで本剤の投与を継続することができる。ただし、本剤の投与期間は症例ごとの後天性血栓性血小板減少性紫斑病の再発リスク及び出血リスクを考慮して決定し、血漿交換期間後 30 日間を超えて本剤を投与する場合は 4 週間までを目安として漫然と投与を継続しないこと。[17.1.1、17.1.2 参照]
- 7.5 本剤投与期間中に 2 回以上後天性血栓性血小板減少性紫斑病の再発が認められた場合は、2 回目の再発に対する再投与は行わず、本剤の投与を中止すること。

[設定根拠]

- 7.1 本剤による治療の対象となる後天性血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）に対する標準治療は血漿交換と免疫抑制薬の併用である。本剤の後天性 TTP 患者を対象とした第 3 相試験（ALX0681-C301 及び EFC16297（ALX0681-C202）においても、標準治療に上乗せした本剤の有効性と安全性を評価していることから、臨床試験での投与方法に基づき設定した。
- 7.2 7.1 と同様、本剤の後天性 TTP 患者を対象とした第 3 相試験（ALX0681-C301 及び ALX0681-C202）での投与方法に基づき設定した。
- 7.3 7.1 と同様、本剤の後天性 TTP 患者を対象とした第 3 相試験（ALX0681-C301 及び ALX0681-C202）での投与方法に基づき設定した。
- 7.4 本剤の後天性 TTP 患者を対象とした第 3 相試験（ALX0681-C301 及び ALX0681-C202/EFC16297）での投与方法に基づき設定した。血漿交換期間後 30 日間を超えて本剤を投与する期間については、臨床試験での実績に基づき、目安となる期間を設定した。
- 7.5 本剤の後天性 TTP 患者を対象とした第 3 相試験（ALX0681-C301 及び ALX0681-C202/EFC16297）では、2 回目の TTP 再発に対する本剤の再投与（投与レジメンの再開）は実施されなかった。治験治療期間中に 2 回目の TTP の増悪又は再燃が認められた場合、治験薬の投与を中止することが治験実施計画書で規定されていたため、臨床試験から 2 回目以降の TTP 再発に対して本剤を再投与した場合のデータは得られていない。よって、2 回目以降の TTP

再発に対して本剤を再投与した場合、本剤の効果が認められない可能性があることから設定した。

8 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は出血の危険性を増大させる。本剤の投与により、生命を脅かす致死的な出血を含む大出血が報告されているため、出血等の徴候を注意深く観察すること。臨床的に重大な出血が生じた場合は、本剤の投与を中断し、必要に応じて血液専門医とも相談のうえ、迅速に止血作用を正常に戻すために臨床的に適切な処置を行うこと。本剤の投与を再開する場合は、出血の徴候がないか、注意深く観察すること。 [1、8.2、8.3、10.2、11.1.1 参照]
- 8.2 本剤の投与により、挫傷や出血が生じやすいこと、鼻血や歯茎からの出血が起こる可能性があること、通常よりも止血に時間がかかる可能性があることを患者に説明すること。通常とは異なる又は過度の挫傷、出血又は大出血の症状（頭痛、呼吸困難、疲労、低血圧、失神等を伴う）が現れた場合には、直ちに主治医に連絡するよう患者に指導すること。また、他院（他科）を受診する際には、本剤を投与している旨を医師に必ず伝えるよう患者に指導すること。 [1、8.1、8.3、11.1.1 参照]
- 8.3 待機的手術、侵襲的な歯科処置又は他の侵襲的処置の7日前には本剤の投与を中止すること。手術による出血の危険性が消失し、本剤の投与を再開した後は、出血の徴候がないか注意深く観察すること。緊急手術が必要な場合には、血液専門医とも相談のうえ、止血作用を正常に戻すために臨床的に適切な処置を行うこと。 [1、8.1、8.2、11.1.1 参照]
- 8.4 本剤の自己投与にあたっては、以下の点に留意すること。
- ・ 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。
 - ・ 自己投与は血漿交換期間後の1日1回10 mg 皮下投与の場合のみとすること。
 - ・ 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性に対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。
 - ・ 自己投与の適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は医療機関へ連絡するよう患者に指導すること。
 - ・ 使用済みの注射器を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導すること。

[設定根拠]

8.1 本剤の海外の市販後副作用報告において、本剤の投与を受けている患者において輸血を必要とする出血事象、重要な部位または臓器における出血又は死亡が報告された。本剤の投与による主なリスクは出血である。出血は、カブラシズマブの作用機序に基づき想定されるものであり、von

1.8 添付文書（案）
カブラシズマブ（遺伝子組換え）

Willebrand 病で見られる出血イベントの種類と同様である。本剤の投与により、出血のリスクが増大することから、CCDS に基づき注意を設定した。

8.2 本剤の作用機序により出血傾向が高まるリスクがあることから、CCDS に基づき患者が注意すべき出血症状に対する注意を設定した。

8.3 本剤の作用機序により出血傾向が高まるリスクがあることから、出血のリスクを伴う侵襲的手術や処置を行う際の注意を CCDS に基づき設定した。

8.4 本剤は在宅自己投与により使用される可能性があることから、患者に対する在宅自己投与時の注意喚起を設定した。

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 活動性の出血を呈する患者（臨床的に重大な活動性の出血を呈する患者を除く）又は出血リスクの高い患者

活動性の出血（臨床的に重大な出血を除く）又は基礎疾患に凝固障害（例えば血友病や他の血液凝固因子欠乏症）のある患者では治療上の有益性と危険性について検討した上で、本剤の投与可否を慎重に判断し、投与する場合は、観察を十分に行うこと。出血を助長する又は出血の危険性が増大する可能性がある。[2.2 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

治療上の有益性と危険性について検討した上で、本剤の投与可否を慎重に判断し、投与する場合は、観察を十分に行うこと。重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。出血の危険性が増大するおそれがある。

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。妊娠モルモットで胎児へ移行することが報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

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。

1.8 添付文書（案）
カブラシズマブ（遺伝子組換え）

[設定根拠]

9.1.1 本剤の作用機序により出血傾向が高まるリスクがあることから、特に活動性の出血を呈する患者や出血リスクの高い患者に対しては、治療上の有益性と危険性を検討した上で、本剤の投与可否を慎重に判断し、投与中も観察を十分に行う必要があるため注意を設定した。

9.3.1 重症の肝疾患では出血傾向がみられ、時には致死的になることもある。本剤の作用機序により出血傾向が高まるリスクがあることから、CCDSに基づき注意を設定した。

9.5 本薬の妊娠モルモットを用いたトキシコキネティクス試験において胎児で本薬の曝露が認められていることを情報提供するとともに、本剤のCCDSに基づき、一般的注意として設定した。

9.6 本剤のCCDSに基づき、一般的注意として設定した。

9.7 本剤のCCDSに基づき、一般的注意として設定した。

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
抗凝固薬（ビタミン K 拮抗薬、経口トロンビン阻害薬、凝固第 X 因子阻害薬、高用量ヘパリン等）、血栓溶解薬（ウロキナーゼ、アルテプラゼ等） [1.、8.1 項参照]	これら薬剤との併用により、出血の危険性が増大するおそれがあるので、治療上の有益性と危険性を評価して慎重に判断すること。投与中は観察を十分に行い、出血の発現に注意すること。	本剤は止血及び凝固に影響を及ぼす薬剤との併用により、出血の危険性が増大するおそれがある。
血小板凝集抑制作用を有する薬剤（チクロピジン塩酸塩、クロピドグレル硫酸塩、アセチルサリチル酸等） [1.、8.1 項参照]	これら薬剤との併用により、出血の危険性が増大するおそれがあるので、治療上の有益性と危険性を評価して慎重に判断すること。投与中は観察を十分に行い、出血の発現に注意すること。	本剤及び抗血小板薬の薬理作用のため、これら薬剤との併用により出血の危険性が増大するおそれがある。

1.8 添付文書（案） カプラシズマブ（遺伝子組換え）

[設定根拠]

本剤の作用機序により出血傾向が高まるリスクがあることから、本剤の CCDS に基づき注意を設定した。

11 副作用

11.1 重大な副作用

11.1.1 出血

脳出血（頻度不明）、消化管出血（頻度不明）等の生命を脅かす致死的な出血を含む大出血、鼻出血（18.6 %）、歯肉出血（10.2 %）等があらわれることがある。[1.、8.1-8.3 参照]

[設定根拠]

カプラシズマブ投与による主なリスクは出血である。出血は、カプラシズマブの作用機序に基づき想定されるものであり、von Willebrand 病で見られる出血イベントの種類と同様である。本剤の後天性 TTP 被験者を対象とした臨床試験における副作用発現及び市販後データに基づき、CCDS に準じて注意を設定した。

11.2 その他の副作用

	10 %以上	10 %未満
呼吸器、胸郭および縦隔障害		呼吸困難
胃腸障害		直腸出血、腹壁血腫、下痢
腎および尿路障害		血尿
生殖系および乳房障害		膣出血、月経過多
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位反応、発熱	カテーテル留置部位出血、注射部位出血、疲労
傷害、中毒および処置合併症		挫傷
筋骨格系および結合組織障害		筋肉痛
神経系障害		頭痛
皮膚および皮下組織障害		蕁麻疹

[設定根拠]

本剤の後天性 TTP 被験者を対象とした臨床試験における副作用発現及び市販後データに基づき、CCDS に準じて注意を設定した。

14 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤のバイアルと添付溶解液のシリンジが室温に戻っていることを確認すること。

14.1.2 単回投与用の溶解液を得るために、シリンジ中の日局注射用水 1 mL を用いて本剤を溶解すること。

14.1.3 ケーキ状の塊又は粉末が完全に溶解するまで、バイアルを穏やかに揺り動かすこと。振とうしないこと。

14.1.4 溶解した薬剤が無色澄明であることを目視により確認すること。溶解した薬剤はすべてバイアルからシリンジに移すこと。

14.1.5 溶解した薬剤はすぐに投与すること。すぐに投与できない場合、冷蔵保存（2℃～8℃）し、溶解後 4 時間以内に投与すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 初日の初回投与は、静脈内投与すること。その後の投与は、へその周囲を避けて腹部の適切な部位に皮下注射すること。腹部の同一部位に連続して皮下注射しないこと。

14.2.2 他の製剤と混合しないこと。

14.2.3 静脈内投与の際、静脈ラインを使用する場合は、日局生理食塩液又は日局 5%ブドウ糖注射液のいずれかでラインをフラッシュすること。

14.2.4 投与前の溶解液に異物や変色が見られた場合は使用しないこと。

14.2.5 シリンジ内の溶解液は全量投与すること。

14.3 薬剤交付時の注意

14.3.1 患者が家庭で保存する場合においては、冷蔵庫内で保存することが望ましいが、室温（30℃以下）で保存することもできる。室温で保存した場合には、使用期限を超えない範囲で 2 ヶ月以内に使用し、再び冷蔵庫に戻さないように指導すること。

14.3.2 使用済みの医療機器等の処理については、主治医の指示に従うこと。

[設定根拠]

14.1 本剤の製剤的特性を考慮し、CCDS 並びに海外添付文書を参照し設定した。

14.2 本剤の製剤的特性を考慮し、CCDS 並びに海外添付文書を参照し設定した。

14.3 本剤は在宅自己投与により使用される可能性があることから、患者に対する注意として設定した。

15 その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

海外第Ⅲ相試験（ALX0681-C301／HERCULES 試験）では、本剤投与下で産生された抗薬物抗体が本剤投与患者の 3.1%に認められ、その全例で中和抗体が認められた。国内第Ⅱ／Ⅲ相試験（ALX0681-C202 試験）では、本剤投与下で産生された抗薬物抗体が本剤投与患者の 14.3%に認められ、その全例で中和抗体が認められた。抗体発現と臨床効果及び安全性との関連は明らかではない。

[設定根拠]

臨床試験結果より、本剤の有効性及び安全性と抗薬物抗体の発現との関連性は認められていないものの中和抗体が検出されていることから、潜在的なリスクと考え、注意を設定した。

サノフィ株式会社

カプラシズマブ（遺伝子組換え）

1.9 一般的名称に係る文書

Total number of pages: 3

1 JAN

令和 3 年 7 月 19 日付薬生薬審発 0719 第 1 号により通知された。

JAN: (日本名) カブラシズマブ（遺伝子組換え）
(英名) Caplacizumab (Genetical Recombination)

本質記載: (日本名)
カブラシズマブは、遺伝子組換え一本鎖二価モノクローナル抗体（VH-VH）であり、1～128 番目及び 132～259 番目は、それぞれヒト化抗ヒトフォン・ヴィレブランド因子（vWF）抗体の可変部からなり、相補性決定部はいずれもラマ H 鎖抗体に由来する。カブラシズマブは、259 個のアミノ酸残基からなるタンパク質である。
(英名)

Caplacizumab is a recombinant single-chain bivalent monoclonal antibody (VH-VH) composed of variable regions of humanized anti-human von Willebrand factor (vWF) antibody at positions 1 – 128 and 132 – 259, whose complementarity-determining regions are derived from heavy-chain antibody from *Lama glama*. Caplacizumab is a protein consisting of 259 amino acid residues.

構造式:

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

```
EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGRFTS YNPMGWFRQA PGKGRELVAA
                               |
ISRTGGSTYY PDSVEGRFTI SRDNAKRMVY LQMNSLRAED TAVYYCAAAG
                               |
VRAEDGRVRT LPSEYTFWQ GTQVTVSSAA AEVQLVESGG GLVQPGGSLR

LSCAASGRTF SYNPMGWFRQ APKGRELVA AISRTGGSTY YPDSVEGRFT
|
ISRDNAKRMV YLQMNSLRAE DTAVYYCAA GVRAEDGRVR TLPSEYTFWG
|
QGTQVTVSS
```

模式図



1.9 一般的名称に係る文書
カブラシズマブ（遺伝子組換え）

2 INN

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN), WHO Drug Information, Vol. 26, No. 3, 2012 (List 68 P.305) に以下の名称で掲載された。

INN : caplacizumab

薬生薬審発 0719 第 1 号
令和 3 年 7 月 19 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

医薬品の一般的名称について

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

（参照）

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

(別表2) INNに収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

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

登録番号 302-4-B12

JAN (日本名) : カプラシズマブ (遺伝子組換え)

JAN (英 名) : Caplacizumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

```

EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGRTFS YNPMGWFRQA PGKGRELVA
|
ISRTGGSTYY PDSVEGRFTI SRDNAKRMVY LQMNSLRAED TAVYYCAAAG
|
VRAEDGRVRT LPSEYTFWGQ GTQVTVSSAA AEVQLVESGG GLVQPGGSLR
|
LSCAASGRTF SYNPMGWFRQ APGKGRELVA AISRTGGSTY YPDSVEGRFT
|
ISRNAKRMV YLQMNSLRAE DTAVYYCAAA GVRAEDGRVR TLPSEYTFWG
|
QGTQVTVSS

```

模式図



C₁₂₁₃H₁₈₉₁N₃₅₇O₃₈₀S₁₀

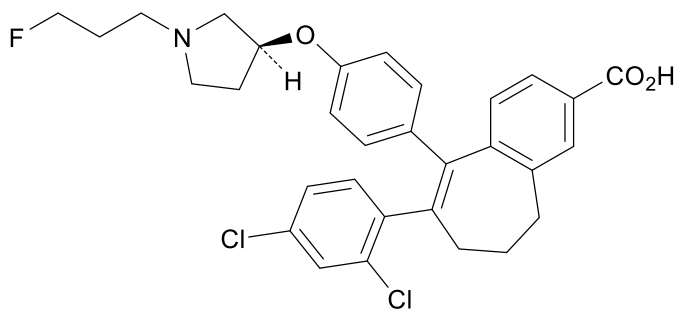
カプラシズマブは、遺伝子組換え一本鎖二価モノクローナル抗体 (VH-VH) であり、1～128番目及び132～259番目は、それぞれヒト化抗ヒトフォン・ヴィレブランド因子 (vWF) 抗体の可変部からなり、相補性決定部はいずれもラマH鎖抗体に由来する。カプラシズマブは、259個のアミノ酸残基からなるタンパク質である。

Caplacizumab is a recombinant single-chain bivalent monoclonal antibody (VH-VH) composed of variable regions of humanized anti-human von Willebrand factor (vWF) antibody at positions 1 – 128 and 132 – 259, whose complementarity-determining regions are derived from heavy-chain antibody from *Lama glama*. Caplacizumab is a protein consisting of 259 amino acid residues.

登録番号 302-5-B8

JAN（日本名）：アムセネストラント

JAN（英 名）：Amcenestrant



C₃₁H₃₀Cl₂FNO₃

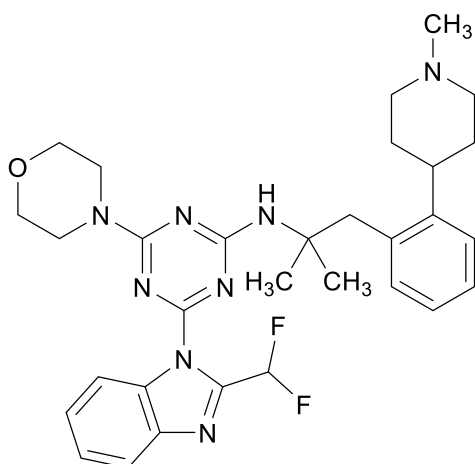
8-(2,4-ジクロロフェニル)-9-(4-{[(3*S*)-1-(3-フルオロプロピル)ピロリジン-3-イル]オキシ}フェニル)-6,7-ジヒドロ-5*H*-ベンゾ[7]アンヌレン-3-カルボン酸

8-(2,4-Dichlorophenyl)-9-(4-{[(3*S*)-1-(3-fluoropropyl)pyrrolidin-3-yl]oxy}phenyl)-6,7-dihydro-5*H*-benzo[7]annulene-3-carboxylic acid

登録番号 302-6-B2

JAN（日本名）：ザンデリシブ

JAN（英 名）：Zandelisib



C₃₁H₃₈F₂N₈O

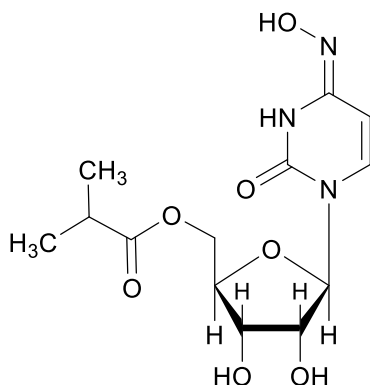
4-[2-(ジフルオロメチル)-1*H*-ベンゾイミダゾール-1-イル]-*N*-{2-メチル-1-[2-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル]プロパン-2-イル}-6-(モルホリン-4-イル)-1,3,5-トリアジン-2-アミン

4-[2-(Difluoromethyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]-*N*-{2-methyl-1-[2-(1-methylpiperidin-4-yl)phenyl]propan-2-yl}-6-(morpholin-4-yl)-1,3,5-triazin-2-amine

登録番号 303-2-B10

JAN（日本名）：モルヌピラビル

JAN（英 名）：Molnupiravir



C₁₃H₁₉N₃O₇

2-メチルプロパン酸{(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3,4-ジヒドロキシ-5-[(4*Z*)-4-(ヒドロキシイミノ)-2-オキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2*H*)-イル]オキソラン-2-イル}メチル

{(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3,4-Dihydroxy-5-[(4*Z*)-4-(hydroxyimino)-2-oxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl]oxolan-2-yl}methyl 2-methylpropanoate

※ JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 68

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.

Lists of Proposed (1–105) and Recommended (1–66) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 14, 2011* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 68

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.

On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–105) et recommandées (1–66) dans la *Liste récapitulative No. 14, 2011* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 68

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

Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–105) y Recomendadas (1–66) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 14, 2011* (disponible sólo en CD-ROM).

Latin, English, French, Spanish:
Recommended INN

Chemical name or description; Molecular formula; Graphic formula

DCI Recommandée

Nom chimique ou description; Formule brute; Formule développée

DCI Recomendada

Nombre químico o descripción; Fórmula molecular; Fórmula desarrollada

acidum deoxycholicum

deoxycholic acid

3 α ,12 α -dihydroxy-5 β -cholan-24-oic acid

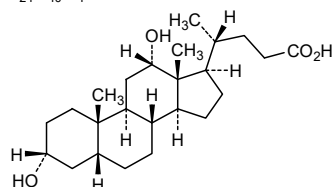
acide désoxycholique

acide 3 α ,12 α -dihydroxy-5 β -cholan-24-oïque

ácido desoxicólico

ácido 3 α ,12 α -dihidroxi-5 β -colan-24-oico

C₂₄H₄₀O₄



acidum florilglutamicum (¹⁸F)

florilglutamic acid (¹⁸F)

(4S)-4-(3-[¹⁸F]fluoropropyl)-L-glutamic acid

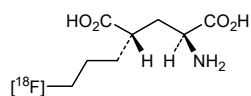
acide florilglutamique (¹⁸F)

acide (4S)-4-(3-[¹⁸F]fluoropropyl)-L-glutamique

ácido florilglutámico (¹⁸F)

ácido (4S)-4-(3-[¹⁸F]fluoropropil)-L-glutámico

C₈H₁₄¹⁸FNO₄



acidum tiazoticum

tiazotic acid

[(5-methyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)sulfanyl]acetic acid

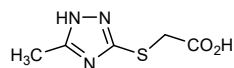
acide tiazotique

acide [(5-méthyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)sulfanyl]acétique

ácido tiazótico

ácido [(5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]acético

C₅H₇N₃O₂S



amitifadinum

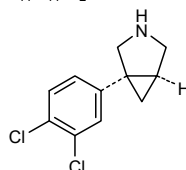
amitifadine

(1*R*,5*S*)-1-(3,4-dichlorophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane

amitifadine

(1*R*,5*S*)-1-(3,4-dichlorophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane

amitifadina

(1*R*,5*S*)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexanoC₁₁H₁₁Cl₂N**bamosiranum**

bamosiran

siRNA inhibitor of β_2 -adrenergic receptor production;

RNA duplex of cytidylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-cytidylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-cytidylyl-(3'→5')-cytidylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-thymidylyl-(3'→5')-thymidine with thymidylyl-(5'→3')-thymidylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-adenylyl-(5'→3')-adenylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-adenylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-adenylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-adenylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-adenylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-cytidine

bamosiran

petit ARN interférant (siRNA) inhibiteur de la production du récepteur adrénergique β_2 ;

duplex ARN du brin cytidylyl-(3'→5')-adénylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-cytidylyl-(3'→5')-adénylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-adénylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-cytidylyl-(3'→5')-cytidylyl-(3'→5')-adénylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-thymidylyl-(3'→5')-thymidine avec le brin anti-sens thymidylyl-(5'→3')-thymidylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-adénylyl-(5'→3')-adénylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-adénylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-adénylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-adénylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-adénylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-cytidine

bamosirán

ARN interferente pequeño (siRNA) inhibidor de la producción del receptor adrenérgico β_2

ARN dúplex de la cadena citidilil-(3'→5')-adenilil-(3'→5')-uridilil-(3'→5')-uridilil-(3'→5')-guanilil-(3'→5')-uridilil-(3'→5')-guanilil-(3'→5')-citidilil-(3'→5')-adenilil-(3'→5')-uridilil-(3'→5')-guanilil-(3'→5')-uridilil-(3'→5')-guanilil-(3'→5')-adenilil-(3'→5')-uridilil-(3'→5')-citidilil-(3'→5')-citidilil-(3'→5')-adenilil-(3'→5')-guanilil-(3'→5')-timidilil-(3'→5')-timidina con la cadena antisentido timidilil-(5'→3')-timidilil-(5'→3')-guanilil-(5'→3')-uridilil-(5'→3')-adenilil-(5'→3')-adenilil-(5'→3')-citidilil-(5'→3')-adenilil-(5'→3')-citidilil-(5'→3')-guanilil-(5'→3')-uridilil-(5'→3')-adenilil-(5'→3')-citidilil-(5'→3')-adenilil-(5'→3')-citidilil-(5'→3')-uridilil-(5'→3')-adenilil-(5'→3')-guanilil-(5'→3')-guanilil-(5'→3')-uridilil-(5'→3')-citidina

C₄₀₁H₅₀₀N₁₅₀O₂₉₀P₄₀

(3'-5')CAUUGUGCAUGUGAUCCAG-dT-dT

(5'-3')dT-dT-GUAACACGUACACUAGGUC

brexpiprazolum

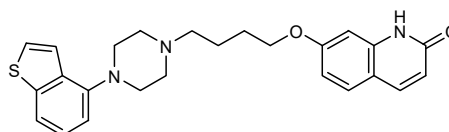
brexpiprazole

7-{4-[4-(1-benzothiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy}quinolin-2(1*H*)-one

brexpiprazole

7-{4-[4-(1-benzothiophén-4-yl)pipérazin-1-yl]butoxy}quinoléin-2(1*H*)-one

brexpiprazol

7-{4-[4-(1-benzotiofen-4-il)piperazin-1-il]butoxi}quinolin-2(1*H*)-ona $C_{25}H_{27}N_3O_2S$ **buparlisibum**

buparlisib

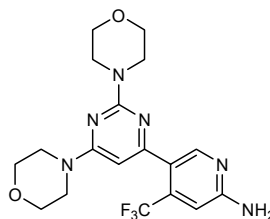
5-[2,6-bis(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(trifluoromethyl)pyridin-2-amine

buparlisib

5-[2,6-bis(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(trifluorométhyl)pyridin-2-amine

buparlisib

5-[2,6-bis(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]-4-(trifluorometil)piridin-2-amina

 $C_{18}H_{21}F_3N_6O_2$ **camicinalum**

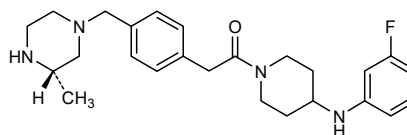
camicinal

1-{4-[(3-fluorophenyl)amino]piperidin-1-yl}-2-{4-[[[(3*S*)-3-methylpiperazin-1-yl]methyl]phenyl]ethan-1-one

camicinal

1-{4-[(3-fluorophényl)amino]pipéridin-1-yl}-2-{4-[[[(3*S*)-3-méthylpipérazin-1-yl]méthyl]phényl]éthan-1-one

camicinal

1-{4-[(3-fluorofenil)amino]piperidin-1-il}-2-{4-[[[(3*S*)-3-metilpiperazin-1-il]metil]fenil]etan-1-ona $C_{25}H_{33}FN_4O$ 

caplacizumabum #

caplacizumab

immunoglobulin VH-linker-VH fragment, anti-[*Homo sapiens* VWF (von Willebrand factor) A1 domain], humanized monoclonal antibody;
 VH-linker-VH chain (1-259) [humanized VH (*Homo sapiens*IGHV3-23*04 (82.50%) -(IGHD)-IGHJ4*01 L123>Q (123) [8.8.21] (1-128))] -trialanyl linker (129-131) -[humanized VH (*Homo sapiens*IGHV3-23*04 (82.50%) -(IGHD)-IGHJ4*01 L123>Q (254) [8.8.21] (132-259)]

caplacizumab

immunoglobuline fragment VH-linker-VH, anti-[*Homo sapiens* VWF (facteur de von Willebrand) domaine A1], anticorps monoclonal humanisé;
 chaîne VH-linker-VH (1-259) [VH humanisé (*Homo sapiens*IGHV3-23*04 (82.50%) -(IGHD)-IGHJ4*01 L123>Q (123) [8.8.21] (1-128))] -trialanyl linker (129-131) -[VH humanisé (*Homo sapiens*IGHV3-23*04 (82.50%) -(IGHD)-IGHJ4*01 L123>Q (254) [8.8.21] (132-259)]

caplacizumab

immunoglobulina fragmento VH-conector-VH, anti-[VWF (factor de von Willebrand) de *Homo sapiens* dominio A1], anticuerpo monoclonal humanizado;
 cadena VH-conector-VH (1-259) [VH humanizado (*Homo sapiens*IGHV3-23*04 (82.50%) -(IGHD)-IGHJ4*01 L123>Q (123) [8.8.21] (1-128))] -trialanil conector (129-131) -[VH humanizado (*Homo sapiens*IGHV3-23*04 (82.50%) -(IGHD)-IGHJ4*01 L123>Q (254) [8.8.21] (132-259)]

```
EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGRFTS YNPMGWFRQA PGKGRELVA 50
ISRTGGSTYY PDSVEGRFTI SRDNAKRMVY LQMNSLRAED TAVYYCAAAG 100
VRAEDGRVRT LPSEYTFWQG GTQVTVSSAA AEVQLVESGG GLVQPGGSLR 150
LSCAASGRFT YNPMGWFRQ APKGRELVA AISRTGGSTY YPDSVEGRFT 200
ISRDNAKRMV YLQMNSLRAE DTAVYYCAA GVRADGRVR TLPSEYTFWG 250
QGTQVTVSS 259
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
 Intra-chain 22-96 153-227

cerlapirdinum

cerlapirdine

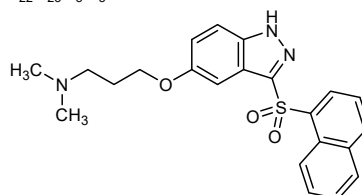
N,N-dimethyl-3-[[3-(naphthalene-1-sulfonyl)-1*H*-indazol-5-yl]oxy]propan-1-amine

cerlapirdine

N,N-diméthyl-3-[[3-(naphtalène-1-sulfonyl)-1*H*-indazol-5-yl]oxy]propan-1-amine

cerlapirdina

N,N-dimetil-3-[[3-(naftaleno-1-sulfonyl)-1*H*-indazol-5-il]oxi]propan-1-amina

C₂₂H₂₃N₃O₃S**dexmecamylaminum**

dexmecamylamine

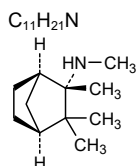
(1*R*,2*S*,4*S*)-*N*,2,3,3-tetramethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-amine

dexamécamylamine

(1*R*,2*S*,4*S*)-*N*,2,3,3-tétraméthylbicyclo[2.2.1]heptan-2-amine

dexmecamilamina

(1*R*,2*S*,4*S*)-*N*,2,3,3-tetrametilbicio[2.2.1]heptan-2-amina



drisapersenum
drisapersen

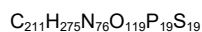
all-P-ambo-2'-O-methyl-P-thiouridylyl-(3'→5')-2'-O-methyl-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-O-methyl-P-thioadenylyl-(3'→5')-2'-O-methyl-P-thioadenylyl-(3'→5')-2'-O-methyl-P-thioguanilyl-(3'→5')-2'-O-methyl-P-thioguanilyl-(3'→5')-2'-O-methyl-P-thioadenylyl-(3'→5')-2'-O-methyl-P-thioadenylyl-(3'→5')-2'-O-methyl-P-thioadenylyl-(3'→5')-2'-O-methyl-P-thiouridylyl-(3'→5')-2'-O-methyl-P-thioguanilyl-(3'→5')-2'-O-methyl-P-thioguanilyl-(3'→5')-2'-O-methyl-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-O-methyl-P-thioadenylyl-(3'→5')-2'-O-methyl-P-thiouridylyl-(3'→5')-2'-O-methyl-P-thiouridylyl-(3'→5')-2'-O-methyl-P-thiouridylyl-(3'→5')-2'-O-methyl-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-O-methyluridine

drisapersen

tout-P-ambo-2'-O-méthyl-P-thiouridylyl-(3'→5')-2'-O-méthyl-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-O-méthyl-P-thioadénylyl-(3'→5')-2'-O-méthyl-P-thioadénylyl-(3'→5')-2'-O-méthyl-P-thioguanilyl-(3'→5')-2'-O-méthyl-P-thioguanilyl-(3'→5')-2'-O-méthyl-P-thioadénylyl-(3'→5')-2'-O-méthyl-P-thioguanilyl-(3'→5')-2'-O-méthyl-P-thioadénylyl-(3'→5')-2'-O-méthyl-P-thiouridylyl-(3'→5')-2'-O-méthyl-P-thioguanilyl-(3'→5')-2'-O-méthyl-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-O-méthyl-P-thioadénylyl-(3'→5')-2'-O-méthyl-P-thiouridylyl-(3'→5')-2'-O-méthyl-P-thiouridylyl-(3'→5')-2'-O-méthyl-P-thiouridylyl-(3'→5')-2'-O-méthyl-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-O-méthyluridine

drisapersén

todo-P-ambo-2'-O-metil-P-tiouridilil-(3'→5')-2'-O-metil-P-tiocitidilil-(3'→5')-2'-O-metil-P-tioadenilil-(3'→5')-2'-O-metil-P-tioadenilil-(3'→5')-2'-O-metil-P-tioguanilil-(3'→5')-2'-O-metil-P-tioguanilil-(3'→5')-2'-O-metil-P-tioadenilil-(3'→5')-2'-O-metil-P-tioadenilil-(3'→5')-2'-O-metil-P-tioguanilil-(3'→5')-2'-O-metil-P-tioadenilil-(3'→5')-2'-O-metil-P-tiouridilil-(3'→5')-2'-O-metil-P-tioguanilil-(3'→5')-2'-O-metil-P-tioguanilil-(3'→5')-2'-O-metil-P-tiocitidilil-(3'→5')-2'-O-metil-P-tioadenilil-(3'→5')-2'-O-metil-P-tiouridilil-(3'→5')-2'-O-metil-P-tiouridilil-(3'→5')-2'-O-metil-P-tiocitidilil-(3'→5')-2'-O-metiluridina



(3'-5')(P-thio)(Um-Cm-Am-Am-Gm-Gm-Am-Am-Gm-Am-Um-Gm-Gm-Cm-Am-Um-Um-Um-Cm-Um)

faldaprevirum
faldaprevir

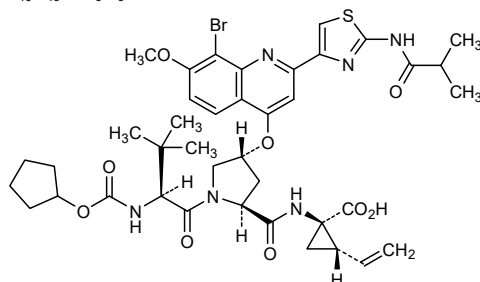
(1*R*,2*S*)-1-[[[2*S*,4*R*)-4-[[8-bromo-7-methoxy-2-[2-(2-methylpropanamido)-1,3-thiazol-4-yl]quinolin-4-yl]oxy]-1-[[2*S*)-2-[[cyclopentyl]oxy]carbonyl]amino]-3,3-dimethylbutanoyl]pyrrolidine-2-carboxamido]-2-ethenylcyclopropane-1-carboxylic acid

faldaprévir

acide (1*R*,2*S*)-1-[[[(2*S*,4*R*)-4-[[8-bromo-7-méthoxy-2-[2-(2-méthylpropanamido)-1,3-thiazol-4-yl]quinoléin-4-yl]oxy]-1-[(2*S*)-2-[[[(cyclopentylloxy)carbonyl]amino]-3,3-diméthylbutanoyl]pyrrolidine-2-carboxamido]-2-éthénylcyclopropane-1-carboxylique

faldaprevir

ácido (1*R*,2*S*)-1-[[[(2*S*,4*R*)-4-[[8-bromo-7-methoxy-2-[2-(2-metilpropanamido)-1,3-tiazol-4-il]quinolin-4-il]oxi]-1-[(2*S*)-2-[[[(ciclopentiloxi)carbonil]amino]-3,3-dimetilbutanoil]pirrolidina-2-carboxamido]-2-etenilciclopropano-1-carboxílico

C₄₀H₄₉BrN₆O₉S

flanvotumabum #
flanvotumab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* TYRP1 (tyrosinase-related protein 1, 5,6-dihydroxyindole-2-carboxylic acid oxidase, DHICA oxidase, TRP1, melanoma antigen gp75)], *Homo sapiens* monoclonal antibody;
gamma1 heavy chain (1-449) [*Homo sapiens* VH (IGHV7-4-1*02 (95.90%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.12] (1-119) -IGHG1*03 (120-449)], (222-215')-disulfide with kappa light chain (1'-215') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-11*01 (100.00%) -IGKJ2*01) [6.3.10] (1'-108') -IGKC*01 (109'-215')]; (228-228":231-231")-bisdisulfide dimer

flanvotumab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* TYRP1 (protéine 1 apparentée à la tyrosinase, oxydase de l'acide 5,6-dihydroxyindole-2-carboxylique, DHICA-oxydase, TRP1, antigène gp75 du mélanome)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal;
chaîne lourde gamma1 (1-449) [*Homo sapiens* VH (IGHV7-4-1*02 (95.90%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.12] (1-119) -IGHG1*03 (120-449)], (222-215')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-215') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-11*01 (100.00%) -IGKJ2*01) [6.3.10] (1'-108') -IGKC*01 (109'-215')]; dimère (228-228":231-231")-bisdisulfure

flanvotumab

immunoglobulina G1-kappa, anti-[TYRP1 de *Homo sapiens* (proteína 1 relacionada con la tirosinasa), oxidasa del ácido 5,6-dihidroxiindol-2-carboxílico, DHICA-oxidasa, TRP1, antígeno gp75 de melanoma)], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens*;
cadena pesada gamma1 (1-449) [*Homo sapiens* VH (IGHV7-4-1*02 (95.90%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.12] (1-119) -IGHG1*03 (120-449)], (222-215')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-215') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-11*01 (100.00%) -IGKJ2*01) [6.3.10] (1'-108') -IGKC*01 (109'-215')]; dímero (228-228":231-231")-bisdisulfuro

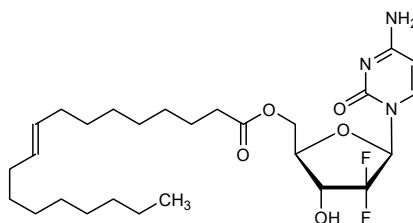
	Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada QVQLVQSGSE LKKPGASVKI SCKASGYTFT SYAMNWVRQA PGQGLESMGW 50 INTNTGNPTY AQGFTGRFVF SMDTSVSTAY LQISSSLKAED TAIYYCAPRY 100 SSSWYLDYWG QGTLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 150 YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFFAVLQSSG LYSLSSSVTV PSSSLGTQTY 200 ICNVNHKPSN TKVDKRVEPK SCDKHTTCP CPAPELLGGP SVFLFPFKPK 250 DTLMISRTPF VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREQYNS 300 TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 350 YTLPPSREEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL 400 DSDGSFFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK 449 Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SYLAWYQQKP QAPRLLIYD 50 ASNRATGIPA RFSGSGSGTD FTLTISLEP EDFAVYYCQ RSNWLMYTFG 100 QGKLEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLNMF YPREAKVQWK 150 VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYLSSTL TSKADYEKH KVICEVTHQ 200 GLSSPVTKSF NRGEK 215 Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro Intra-H 22-96 146-202 263-323 369-427 22"-96" 146"-202" 263"-323" 369"-427" Intra-L 23'-88" 135'-195' 23"-88"" 135""-195"" Inter-H-L 222-215' 222"-215" Inter-H-H 228-228" 231-231" N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación 299, 299"
follitropinum gamma # follitropin gamma	heterodimer of human glycoprotein hormones alpha chain and follitropin subunit beta (FSH-beta), follicle stimulating hormone, glycoform gamma
follitropine gamma	hétérodimère constitué de la chaîne alpha des hormones glycoprotéiques et de la sous-unité bêta de la follitropine (FSH-bêta) humaines, hormone folliculostimulante, forme glycosylée gamma
follitropina gamma	heterodímero formado por la cadena alfa de las hormonas glicoprotéicas y la subunidad beta de la folitropina (FSH-beta) humanas, hormona estimulante del folículo, forma glicosilada gamma
	C₉₇₅H₁₄₉₃N₂₆₇O₃₀₅S₂₆ (peptide) Alpha subunit / Sous-unité alpha / Subunidad alfa APDVQDCPEC TLQENPFPSQ PGAPILQCMG CCFSTRAYPTP LRSKKTMLVQ 50 KNVTSESTCC VAKSYNRVTV MGGFKVENHT ACHCSTCYH KS 92 Beta subunit / Sous-unité bêta / Subunidad beta NSCELTNITI ALEKEECRFC ISINTWCAG YCYTRDLVYK DPAPRKIQKT 50' CTFKELVYET VRVPGCAHHA DSLTYTPVAT QCHCGKCDSD STDCTVRGLG 100' PSYCSFGEMK E 111' Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro 7-31 10-60 28-82 32-84 59-87 3'-51' 17'-66' 20'-104' 28'-82' 32'-84' 87'-94' Glycosylation sites (N) / Sites de glycosylation (N) / Posiciones de glicosilación (N) Asn-7' Asn-24' Asn-52 Asn-78 R6→6- R3→3-β-Gal→4-β-Gl-N→2- R4→4- R3→3-β-Gal→4-β-Gl-N→2- α-Man→6- α-Man→3- β-Man→4-β-Gl-N→4- β-Gl-N→N R→6- R = α-Fuc or H, R3 = α-Sia or H, R4 and R6 = R3→3-β-Gal→4-β-Gl-N or H

gemcitabini elaidas

gemcitabine elaidate

élaïdate de gemcitabine

elaidato de gemcitabina

2'-deoxy-2',2'-difluorocytidine 5'-(9*E*)-octadec-9-enoate5'-(9*E*)-octadéc-9-énoate de 2'-déoxy-2',2'-difluorocytidine5'-(9*E*)-octadec-9-enoato de 2'-desoxi-2',2'-difluorocitidina $C_{27}H_{43}F_2N_3O_5$ **glyceroli phenylbutyras**

glycerol phenylbutyrate

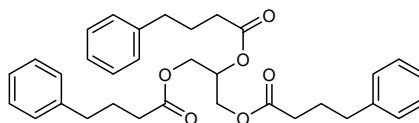
phénylbutyrate de glycérol

fenilbutirato de glicerol

propane-1,2,3-triyl tris(4-phenylbutanoate)

tris(4-phénylbutanoate) de propane-1,2,3-triyle

tris(4-fenilbutanoato) de propano-1,2,3-triilo

 $C_{33}H_{38}O_6$ **idursulfasum beta #**

idursulfase beta

idursulfase bêta

idursulfasa beta

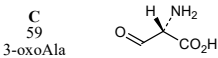
iduronate 2-sulfatase (α -L-iduronate sulfate sulfatase), human pro-enzyme produced in CHO cells (glycoform beta)iduronate 2-sulfatase (α -L-iduronate sulfate sulfatase), proenzyme humaine produite par des cellules CHO (glycoforme bêta)iduronato 2-sulfatasa (α -L-iduronato sulfato sulfatasa), proenzima humana producida por células CHO (forma glicosilada beta)

C₂₆₈₉H₄₀₅₁N₆₉₉O₇₉₃S₁₃

SETQANSTTD ALNVLLIIVD DLRPSLGCYG DKLVRSPNID QLASHSLLFQ 50
NAFAQQA⁵⁹AVCA PSRVSF⁵⁹LTGR RPD⁵⁹TTRL⁵⁹YDF NSYWRVHAGN FSTIPQYFKE 100
NGYVTMSVGK VFH⁵⁹PGISSNH TDDSPYSWSF PPYHPSSEK⁵⁹Y ENT⁵⁹KTCR⁵⁹GPD 150
GELHANLLCP VDVLDVPE⁵⁹GT LPDKQSTEQA IQLLEKMKTS ASPFFLAVGY 200
HKPHIFFRYP KEFQKLYPLE NITLAPDPEV PDGLPPVAYN PWMMDIQRED 250
VQALNISVPY GPIPVDFQ⁵⁹RK TRQSYFASVS YLDTQVGRLL SALDDQLAN 300
STIIA⁵⁹FTSDH GWALGEHGEW AKYSNFDVAT HVPLIFYVPC RTASLPEAGE 350
KLFFYLD⁵⁹PF⁵⁹D SASQLMEPGR QSM⁵⁹DLVELVS LFPTLAGLAG LQVPPRC⁵⁹PVF 400
SFHVELCREG KNLLKHFRFR DLEEDPYLPG NPRELIAYSQ YPRPSDIPQW 450
NSDKPSLKDI KIMGYSIRTI DYRYTVWVG⁵⁹F NPDEFLANFS DIHAGELYFV 500
DSDPLQDHNM YNDSQGGDLF QLLMP 525

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
146-159 397-407

Modified residue / Résidu modifié / Residuo modificado



Glycosylation sites (N) / Sites de glycosylation (N) / Posiciones de glicosilación (N)
Asn-6 Asn-90 Asn-119 Asn-221 Asn-255 Asn-300 Asn-488 Asn-512

inlacumabum #
inlacumab

immunoglobulin G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* SELP (selectin P, CD62)], *Homo sapiens* monoclonal antibody;
gamma4 heavy chain (1-451) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-13*01 (94.80%) -(IGHD)-IGHJ5*02) [8.7.18] (1-124) -IGHG4*01 hinge S10>P (232), CH2 L1.2>E (239) (125-451)], (138-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-11*01 (100.00%) -IGKJ4*02) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; (230-230":233-233")-bisdisulfide dimer

inlacumab

immunoglobuline G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* SELP (sélectine P, CD62)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal;
chaîne lourde gamma4 (1-451) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-13*01 (94.80%) -(IGHD)-IGHJ5*02) [8.7.18] (1-124) -IGHG4*01 charnière S10>P (232), CH2 L1.2>E (239) (125-451)], (138-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-11*01 (100.00%) -IGKJ4*02) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dimère (230-230":233-233")-bisdisulfure

inlacumab

immunoglobulina G4-kappa, anti-[SELP de *Homo sapiens* (selectina P, CD62)], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens* ;
cadena pesada gamma4 (1-451) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-13*01 (94.80%) -(IGHD)-IGHJ5*02) [8.7.18] (1-124) -IGHG4*01 bisagra S10>P (232), CH2 L1.2>E (239) (125-451)], (138-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-11*01 (100.00%) -IGKJ4*02) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dímero (230-230":233-233")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada			
EVQLVESGGG	LVRPGGSLRL	SCAASGFTFS	NYDMHWVRQA
ITAAAGDIYP	GSVKGRFTIS	RENAKNSLYL	QMNSLRAGDT
SGSGSYNDW	FDFWGGQTLV	TVSSASTKGP	SVFPLAPCSR
CLVKDYFPEP	VTVSWNSGAL	TSGVHTFPAV	LQSSGLYSL
GTPTYTCNVD	HKPSNTKVDK	RVESKYGP	PCPAPPEFEG
PKDTLMISRT	PEVTCVVVDV	SQEDPEVQFN	WYVDGVEVHN
NSTYRVVSVL	TVLHQDWLNG	KEYKCKVSNK	GLPSSIEKTI
QVYTLPPSQE	EMTKNQVSLT	CLVKGFPYPSD	IAVEWESNGQ
VLDSDGGSFFL	YSRLTVDKSR	WQEGNVFSCS	VMHEALHNHY
K			
Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera			
EIVLTQSPAT	LSLSPGERAT	LSCRASQSVS	SYLAWYQQKP
ASNRTATGIPA	RFSGSGSGTD	FTLTISSELP	EDFAVYYCQQ
GTKVEIKRTV	AAPSVFIFPP	SDEQLKSGTA	SVVCLLNNFY
DNALQSGNSQ	ESVTEQDSKD	STYLSLSLT	LSKADYEKHK
LSSPVTKSFN	RGEC		
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro			
Intra-H	22-95	151-207	265-325
Intra-L	23'-88'	134'-194'	
Inter-H-L	138-214'	138"-214"	
Inter-H-H	230-230"	233-233"	
N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación			
301, 301"			

lucerastatum
lucerastat

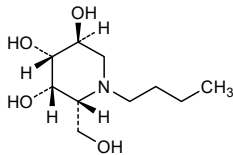
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-1-butyl-2-(hydroxymethyl)piperidine-3,4,5-triol

lucérastat

(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-1-butyl-2-(hydroxyméthyl)pipéridine-3,4,5-triol

lucerastat

(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-1-butil-2-(hidroximetil)piperidina-3,4,5-triol



naltalimidum
naltalimide

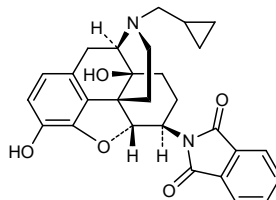
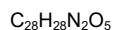
2-[17-(cyclopropylmethyl)-4,5α-epoxy-3,14-dihydroxymorphinan-6β-yl]isoindole-1,3-dione

naltalimide

2-[17-(cyclopropylméthyl)-4,5α-époxy-3,14-dihydroxymorphinan-6β-yl]-2*H*-isoindole-1,3-dione

naltalimida

2-[17-(ciclopropilmetil)-4,5α-epoxi-3,14-dihidroximorfinan-6β-il]isoindol-1,3-diona



netazepidum
netazepide

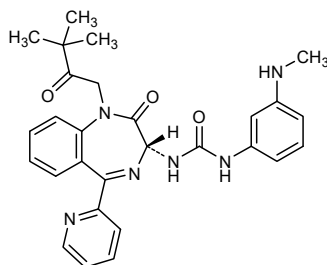
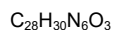
1-[(3*R*)-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-2-oxo-5-(pyridin-2-yl)-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazepin-3-yl]-3-[3-(methylamino)phenyl]urea

nétazépide

1-[(3*R*)-1-(3,3-diméthyl-2-oxobutyl)-2-oxo-5-(pyridin-2-yl)-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-3-yl]-3-[3-(méthylamino)phényl]urée

netazepida

1-[(3*R*)-1-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-2-oxo-5-(piridin-2-il)-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazepin-3-il]-3-[3-(metilamino)fenil]urea



niraparibum
niraparib

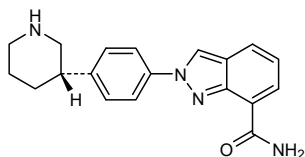
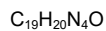
2-{4-[(3*S*)-piperidin-3-yl]phenyl}-2*H*-indazole-7-carboxamide

niraparib

2-{4-[(3*S*)-pipéridin-3-yl]phényl}-2*H*-indazole-7-carboxamide

niraparib

2-{4-[(3*S*)-piperidin-3-il]fenil}-2*H*-indazol-7-carboxamida



ondelopranum

ondelopran

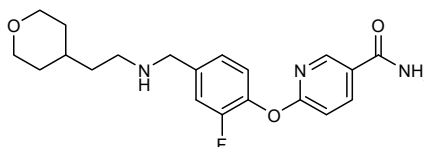
6-[2-fluoro-4-({[2-(oxan-4-yl)ethyl]amino}methyl)phenoxy]pyridine-3-carboxamide

ondélopran

6-[2-fluoro-4-({[2-(oxan-4-yl)éthyl]amino}méthyl)phénoxy]pyridine-3-carboxamide

ondeloprán

6-[2-fluoro-4-({[2-(oxan-4-il)etil]amino}metil)fenoxi]piridina-3-carboxamida

 $C_{20}H_{24}FN_3O_3$ **patiomerum calcium**

patiomer calcium

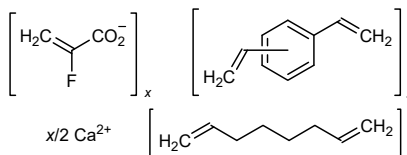
cross-linked polymer of calcium 2-fluoroprop-2-enoate with diethenylbenzene and octa-1,7-diene

patiomère calcique

polymère réticulé de 2-fluoroprop-2-énoate de calcium avec du diéthénylbencène et de l'octa-1,7-diène

patirómero cálcico

polímero reticulado de 2-fluoroprop-2-enoato de calcio con dietenilbenceno y octa-1,7-dieno

[[[C₃H₂FO₂]₂ Ca]₉ [C₈H₁₄] [C₁₀H₁₀]]_n**patritumabum #**

patritumab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* ERBB3 (receptor tyrosine-protein kinase erbB-3, HER3)], *Homo sapiens* monoclonal antibody;
 gamma1 heavy chain (1-447) [*Homo sapiens* VH (IGHV4-34*01 (99.00%) - (IGHD)-IGHJ2*01) [8.7.11] (1-117) -IGHG1*03 (118-447)], (220-220')-disulfide with kappa light chain (1'-220') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV4-1*01 (95.00%) -IGKJ1*01) [12.3.9] (1'-113') -IGKC*01 (114'-220')]; (226-226":229-229")-bisdisulfide dimer

patritumab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* ERBB3 (récepteur tyrosine-protéine kinase erbB3, HER3)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal;
 chaîne lourde gamma1 (1-447) [*Homo sapiens* VH (IGHV4-34*01 (99.00%) - (IGHD)-IGHJ2*01) [8.7.11] (1-117) -IGHG1*03 (118-447)], (220-220')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-220') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV4-1*01 (95.00%) -IGKJ1*01) [12.3.9] (1'-113') -IGKC*01 (114'-220')]; dimère (226-226":229-229")-bisdisulfure

patritumab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* ERBB3 (receptor de tirosina-proteína quinasa erbB3, HER3)], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens*;
cadena pesada gamma1 (1-447) [*Homo sapiens* VH (IGHV4-34*01 (99.00%) -(IGHD)-IGHJ2*01) [8.7.11] (1-117)-IGHG1*03 (118-447)], (220-220')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-220') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV4-1*01 (95.00%) -IGKJ1*01) [12.3.9] (1'-113') -IGKC*01 (114'-220')]; dímero (226-226":229-229")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVQLQQWGAG LLKPSETLSL TCAVYGGSF S GYWSWIRQP PGKGLEWIGE 50
INHSGSTNYN PSLKSRVTIS VETSKNQFSL KLSSVTAADT AVYYCARDKW 100
TWYFDLWGRG TLTVTSSAST KGPSVFFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF 150
PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTGPS SSLGTQTYIC 200
NVNHKPSNTK VDKRVEPKSC DKHTCPCPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT 250
LMISRTPEVT CVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK FREEQYNSTY 300
RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTSKAK GQPREPQVYT 350
LPSPREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTPPVLDLS 400
DGSFPLYSKL TVDKSRWQGG NVFSCSVME ALHNHYTQKS LSLSPGK 447
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIEMTQSPDS LAVSLGERAT INCRSSQSVL YSSSNRNYLA WYQNPQGQPP 50
KLLIYWASTR ESGVPRDFSG SGSGTDFTLT ISSLQAEDVA VYYCQQYYST 100
PRTFGQGTKV EIKRTVAAPS VFIFPPSDEQ LKSGTASVVC LLNFPYPREA 150
KVQWKVDNAL QSGNSQESVT EQDSKDSITYS LSSTLTLSKA DYEKHKVYAC 200
EVTHQGLSSP VTKSFNRGEC 220
```

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

Intra-H 22-95 144-200 261-321 367-425
22"-95" 144"-200" 261"-321" 367"-425"
Intra-L 23'-94' 140'-200'
23'''-94''' 140'''-200'''
Inter-H-L 220-220' 220"-220"
Inter-H-H 226-226" 229-229"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación

297, 297"

plazomicinum

plazomicin

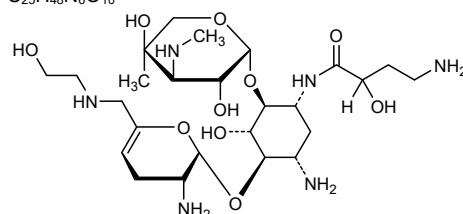
(2*S*)-4-amino-*N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-5-amino-4-[[[(2*S*,3*R*)-3-amino-6-[[[(2-hydroxyethyl)amino]methyl]-3,4-dihydro-2*H*-pyran-2-yl]oxy]-2-[[[3-deoxy-4-*C*-methyl-3-(methylamino)-β-*L*-arabinopyranosyl]oxy]-3-hydroxycyclohexyl]-2-hydroxybutanamide

plazomicine

(2*S*)-4-amino-*N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-5-amino-4-[[[(2*S*,3*R*)-3-amino-6-[[[(2-hydroxyethyl)amino]methyl]-3,4-dihydro-2*H*-pyran-2-yl]oxy]-2-[[[3-déoxy-4-*C*-méthyl-3-(méthylamino)-β-*L*-arabinopyranosyl]oxy]-3-hydroxycyclohexyl]-2-hydroxybutanamide

plazomicina

(2*S*)-4-amino-*N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-5-amino-4-[[[(2*S*,3*R*)-3-amino-6-[[[(2-hidroxietyl)amino]metil]-3,4-dihidro-2*H*-piran-2-il]oxi]-2-[[[3-desoxi-4-*C*-metil-3-(metilamino)-β-*L*-arabinopiranosil]oxi]-3-hidroxiciclohexil]-2-hidroxiutanamida

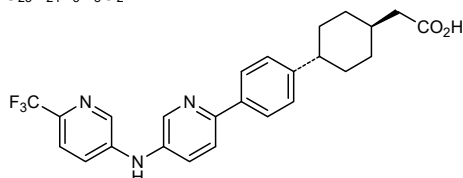
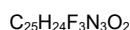
C₂₅H₄₈N₆O₁₀

pradigastatum

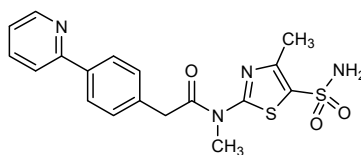
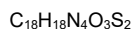
pradigastat

{{(1*r*,4*r*)-4-[4-(5-[[6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]amino]pyridin-2-yl)phenyl]cyclohexyl}acetic acid

pradigastat	acide { <i>trans</i> -4-[4-(5-[[6-(trifluorométhyl)pyridin-3-yl]amino]pyridin-2-yl)phényl]cyclohexyl}acétique
pradigastat	ácido {(1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-[4-(5-[[6-(trifluorometil)piridin-3-il]amino]piridin-2-il)fenil]ciclohexil}acético



pritelivirum pritelivir	<i>N</i> -methyl- <i>N</i> -(4-methyl-5-sulfamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-[4-(pyridin-2-yl)phenyl]acetamide
pritélivir	<i>N</i> -méthyl- <i>N</i> -(4-méthyl-5-sulfamoyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-[4-(pyridin-2-yl)phényl]acétamide
pritelivir	<i>N</i> -metil- <i>N</i> -(4-metil-5-sulfamoil-1,3-tiazol-2-il)-2-[4-(pyridin-2-il)fenil]acetamida



quilizumabum # quilizumab	immunoglobulin G1-kappa, anti-[<i>Homo sapiens</i> IGHE connecting region (CO) M1 prime (in alternatively spliced heavy chain of membrane IgE on B cells)], humanized monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-447) [humanized VH (<i>Homo sapiens</i> IGHV3-48*01 (85.70%) -(IGHD)-IGHJ3*01 M123>L (112) [8.8.10] (1-117) - <i>Homo sapiens</i> IGHG1*03 CH1 R120>K (214) (118-447)], (220-219')-disulfide with kappa light chain (1'-219') [humanized V-KAPPA (<i>Homo sapiens</i> IGKV1-39*01 (80.00%) -IGKJ1*01) [11.3.9] (1'-112') - <i>Homo sapiens</i> IGKC*01 (113'-219')]; (226-226":229-229")-bisdisulfide dimer
quilizumab	immunoglobuline G1-kappa, anti-[<i>Homo sapiens</i> IGHE région de connexion (CO) M1 prime (dans la chaîne lourde des IgE membranaires à la surface des lymphocytes B, épissée de manière alternative)], anticorps monoclonal humanisé; chaîne lourde gamma1 (1-447) [VH humanisé (<i>Homo sapiens</i> IGHV3-48*01 (85.70%) -(IGHD)-IGHJ3*01 M123>L (112) [8.8.10] (1-117) - <i>Homo sapiens</i> IGHG1*03 CH1 R120>K (214) (118-447)], (220-219')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-219') [V-KAPPA humanisé (<i>Homo sapiens</i> IGKV1-39*01 (80.00%) -IGKJ1*01) [11.3.9] (1'-112') - <i>Homo sapiens</i> IGKC*01 (113'-219')]; dimère (226-226":229-229")-bisdisulfure

quilizumab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* IGHE región de conexión (CO) M1 prime (en la cadena pesada de las IgE de membrana de la superficie de los linfocitos B, ensamblada de modo alternativo)], anticuerpo monoclonal humanizado; cadena pesada gamma1 (1-447) [VH humanizado (*Homo sapiens* IGHV3-48*01 (85.70%) -(IGHD)-IGHJ3*01 M123>L (112) [8.8.10] (1-117) -*Homo sapiens* IGHG1*03 CH1 R120>K (214) (118-447)], (220-219')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-219') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (80.00%) -IGKJ1*01 [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01 (113'-219')]; dímero (226-226":229-229")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

EVQLVESGGG	LVQPGGSLRL	SCAASGFTFS	DYGIWVRQA	PGKGLEWVAF	50
ISDLYATIIY	ADTVTGRFTI	SRDNSKNTLY	LQMNSLRAED	TAVYYCARDN	100
WDAMDYWGQG	TLVTVSSAST	KGPSVFPLAP	SSKSTSGGTA	ALGCLVKDYF	150
PEPVTVSWNS	GALTSGVHTF	PAVLQSSGLY	SLSSVVTVPS	SSLGTQTYIC	200
NVNHKPSNTK	VDKKVEPKSC	DKTHTCPPCP	APELLGGPSV	FLFPPKPKDT	250
LMISRTPEVT	CVVVDVSHED	PEVKFNWYVD	GVEVHNAKTK	PREEQYNSTY	300
RVSVLTIVLH	QDWLNGKEYK	CKVSNKALPA	PIEKTISKAK	GQPREPQVYT	350
LPPSREEMTK	NQVSLTCLVK	GFYPSTDAVE	WESNGQPENN	YKTTTPPVLD	400
DGSFFLYSKL	TVDKSRWQQG	NVFSCSVMEH	ALHNHYTQKS	LSLSPPGK	447

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

DIQMTQSPSS	LSASVGDRVT	ITCRSSQSLV	HNNANTYLNH	YQQKPGKAPK	50
LLIYKVSINRF	SGVPSRFSGS	GSCTDFTLTI	SSLQPEDFAT	YYCSQNTLVP	100
WTFGQGTKVE	IKRTVAAPSV	FIFPPSDEQL	KSGTASVVCL	LNRFYFPREK	150
VQWVKVDNALQ	SGNSQESVTE	QDSKSTYSL	SSTLTLSKAD	YEKHKVYACE	200
VTHQGLSPV	TKSFNRGEC				219

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

Intra-H	22-96	144-200	261-321	367-425
	22"-96"	144"-200"	261"-321"	367"-425"

Intra-L	23'-93'	139'-199'
	23'''-93'''	139'''-199'''

Inter-H-L	220-219'	220"-219"
-----------	----------	-----------

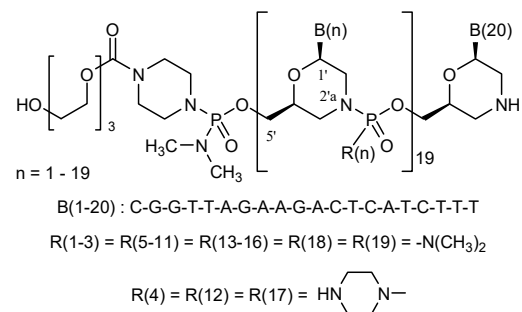
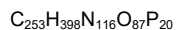
Inter-H-H	226-226"	229-229"
-----------	----------	----------

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
297, 297" (non-fucosylated oligosaccharides)

radavirsenum

radavirsen

all-P-ambo-P,2',3'-trideoxy-P-(dimethylamino)-5'-O-{P-[4-({2-[2-(2-hydroxyethoxy)ethoxy]ethoxy}carbonyl)piperazin-1-yl]-N,N-dimethylphosphonamidoyl}-(2'a→5')-P,2',3'-trideoxy-P-(dimethylamino)-2',3'-imino-2',3'-secocytidyl-(2'a→5')-P,2',3'-trideoxy-P-(dimethylamino)-2',3'-imino-2',3'-secoguanlyl-(2'a→5')-P,2',3'-trideoxy-P-(dimethylamino)-2',3'-imino-2',3'-secoguanlyl-(2'a→5')-P,3'-dideoxy-P-(piperazin-1-yl)-2',3'-imino-2',3'-secothymidyl-(2'a→5')-P,3'-dideoxy-P-(dimethylamino)-2',3'-imino-2',3'-secothymidyl-(2'a→5')-P,2',3'-trideoxy-P-(dimethylamino)-2',3'-imino-2',3'-secoadenyl-(2'a→5')-P,2',3'-trideoxy-P-(dimethylamino)-2',3'-imino-2',3'-secoadenyl-(2'a→5')-P,2',3'-trideoxy-P-(dimethylamino)-2',3'-imino-2',3'-secoguanlyl-(2'a→5')-P,2',3'-trideoxy-P-(dimethylamino)-2',3'-imino-2',3'-secoadenyl-(2'a→5')-P,2',3'-trideoxy-P-(piperazin-1-yl)-2',3'-imino-2',3'-secocytidyl-(2'a→5')-P,3'-dideoxy-P-(dimethylamino)-2',3'-imino-2',3'-secothymidyl-(2'a→5')-P,2',3'-trideoxy-P-(dimethylamino)-2',3'-imino-2',3'-secocytidyl-(2'a→5')-P,2',3'-trideoxy-P-(dimethylamino)-2',3'-imino-2',3'-secoadenyl-(2'a→5')-P,3'-dideoxy-P-(dimethylamino)-2',3'-imino-2',3'-secothymidyl-(2'a→5')-P,2',3'-trideoxy-P-(piperazin-1-yl)-2',3'-imino-2',3'-secocytidyl-(2'a→5')-P,3'-dideoxy-P-(dimethylamino)-2',3'-imino-2',3'-secothymidyl-(2'a→5')-P,3'-dideoxy-P-(dimethylamino)-2',3'-imino-2',3'-secothymidyl-(2'a→5')-P,3'-dideoxy-P-(dimethylamino)-2',3'-imino-2',3'-secothymidine



rafigrelidum
rafigrelide

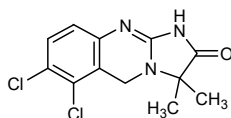
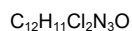
6,7-dichloro-3,3-dimethyl-5,10-dihydroimidazo[2,1-*b*]quinazolin-2(3*H*)-one

rafigrélide

6,7-dichloro-3,3-diméthyl-1,5-dihydroimidazo[2,1-*b*]quinazolin-2(3*H*)-one

rafigrelida

6,7-dicloro-3,3-dimetil-5,10-dihidroimidazo[2,1-*b*]quinazolin-2(3*H*)-ona



refametinibum
refametinib

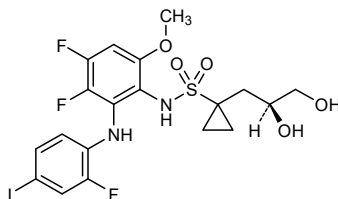
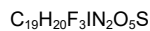
N-(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodophenyl)amino]-6-methoxyphenyl)-1-[(2*S*)-2,3-dihydroxypropyl]cyclopropane-1-sulfonamide

réfamétinib

N-(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodophényl)amino]-6-méthoxyphényl)-1-[(2*S*)-2,3-dihydroxypropyl]cyclopropane-1-sulfonamide

refametinib

N-(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]-6-metoxifenil)-1-[(2*S*)-2,3-dihidroxiopropil]ciclopropano-1-sulfonamida



rigosertibum

rigosertib

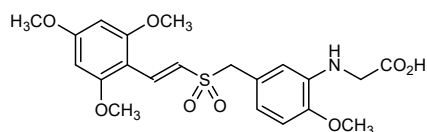
N-[2-methoxy-5-({[(1E)-2-(2,4,6-trimethoxyphenyl)ethenyl]sulfonyl)methyl}phenyl]glycine

rigosertib

N-[2-méthoxy-5-({[(1E)-2-(2,4,6-triméthoxyphényl)éthényl]sulfonyl)méthyl}phényl]glycine

rigosertib

N-[2-metoxi-5-({[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)etenil]sulfonyl)metil}fenil]glicina

C₂₁H₂₅NO₈S**riodipinum**

riodipine

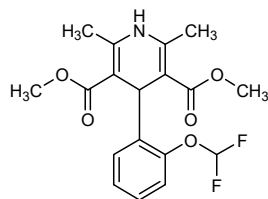
dimethyl 4-[2-(difluoromethoxy)phenyl]-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate

riodipine

4-[2-(difluorométhoxy)phényl]-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diméthyle

riodipino

4-[2-(difluorometoxi)fenil]-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dimetilo

C₁₈H₁₉F₂NO₅**romosozumabum #**

romosozumab

immunoglobulin G2-kappa, anti-[*Homo sapiens* SOST (sclerostin)], humanized monoclonal antibody;
 gamma2 heavy chain (1-449) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV1-2*02 (87.80%) -(IGHD)-IGHJ2*01 R120>Q (115), L123>T (118) [8.8.16] (1-123) -*Homo sapiens* IGHG2*01 (124-449)], (137-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-33*01 (89.50%) -IGKJ4*02 [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (108'-214')]; (225-225':226-226':229-229':232-232')-tetrakisdisulfide dimer

romosozumab

immunoglobuline G2-kappa, anti-[*Homo sapiens* SOST (sclérostine)], anticorps monoclonal humanisé;
 chaîne lourde gamma2 (1-449) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV1-2*02 (87.80%) -(IGHD)-IGHJ2*01 R120>Q (115), L123>T (118) [8.8.16] (1-123) -*Homo sapiens* IGHG2*01 (124-449)], (137-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV1-33*01 (89.50%) -IGKJ4*02 [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (108'-214')]; dimère (225-225':226-226':229-229':232-232')-tétrakisdisulfure

romosozumab

inmunoglobulina G2-kappa, anti-[SOST (esclerostina) de *Homo sapiens*], anticuerpo monoclonal humanizado;
cadena pesada gamma2 (1-449) [VH humanizado (*Homo sapiens*IGHV1-2*02 (87.80%) -(IGHD)-IGHJ2*01 R120>Q (115), L123>T (118) [8.8.16] (1-123) -*Homo sapiens*IGHG2*01 (124-449)], (137-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens*IGKV1-33*01 (89.50%) -IGKJ4*02) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens*IGKC*01 (108'-214')]; dímero (225-225":226-226":229-229":232-232")-tetrakisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT DYNMHWVRQA PGQGLEWMGE 50
INPNSGGAGY NQKFKGRVTM TTDTSSTAY MELRSLRSD TAVYYCARLG 100
YDDIYDDWYF DVWGQGTTVT VSSASTKGPS VFPLAPCSRS TSESTAALGC 150
LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLS VVTVPSSNFG 200
TQYTYCNVDH KPSNTKVDKT VERKCCVECP PCPAPPVAGP SVFLFPFPPK 250
DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS 300
TFRVSVSLTV VHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PAPIEKTISK TKGQPREPQV 350
YTLPPSREEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPML 400
DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK 449
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQDIS NYLNWYQQKPK GKAPKLLIYY 50
TSRLLSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISLQP EDFATYYCQQ GDTLPYTFGG 100
GTRKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYEKKH VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC 214
```

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

Intra-H 22-96 150-206 263-323 369-427
22"-96" 150"-206" 263"-323" 369"-427"
Intra-L 23'-88' 134'-194'
23"-88" 134"-194"
Inter-H-L 137-214' 137"-214"
Inter-H-H 225-225" 226-226" 229-229" 232-232"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación

299, 299"

samidorphanum

samidorphan

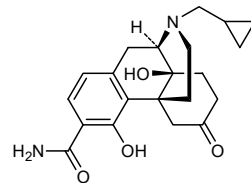
17-(cyclopropylmethyl)-4,14-dihydroxy-6-oxomorphinan-3-carboxamide

samidorphan

17-(cyclopropylméthyl)-4,14-dihydroxy-6-oxomorphinane-3-carboxamide

samidorfano

17-(ciclopropilmetil)-4,14-dihidroxi-6-oxomorfinan-3-carboxamida

C₂₁H₂₆N₂O₄

sapatinibum

sapatinib

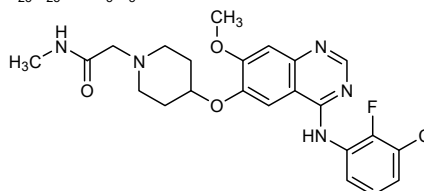
2-[4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)piperidin-1-yl]-N-methylacetamide

sapatinib

2-[4-({4-[(3-chloro-2-fluorophényl)amino]-7-méthoxyquinazolin-6-yl}oxy)pipéridin-1-yl]-N-méthylacétamide

sapatinib

2-[4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi)piperidin-1-il]-N-metilacetamida

C₂₃H₂₅ClFN₅O₃

sarilumabum #

sarilumab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* IL6R (interleukin 6 receptor, IL-6R, CD126)], *Homo sapiens* monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-446) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-9*01 (94.90%) -(IGHD)-IGHJ3*02) [8.8.9] (1-116) -IGHG1*01 (117-446)], (219-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-12*01 (96.80%) -IGKJ2*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; (225-225'':228-228'')-bisdisulfide dimer

sarilumab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* IL6R (récepteur de l'interleukine 6, IL-6R, CD126)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal; chaîne lourde gamma1 (1-446) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-9*01 (94.90%) -(IGHD)-IGHJ3*02) [8.8.9] (1-116) -IGHG1*01 (117-446)], (219-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-12*01 (96.80%) -IGKJ2*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dimère (225-225'':228-228'')-bisdisulfure

sarilumab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* IL6R (receptor de la interleukina 6, IL-6R, CD126)], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens*; cadena pesada gamma1 (1-446) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-9*01 (94.90%) -(IGHD)-IGHJ3*02) [8.8.9] (1-116) -IGHG1*01 (117-446)], (219-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-12*01 (96.80%) -IGKJ2*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dímero (225-225'':228-228'')-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

EVQLVESGGG	LVQPGRSRLRL	SCAASRFTFD	DYAMHWVRQA	PGKGLEWVSG	50
ISWNSGRIGY	ADSVKGRFTI	SRDNAENSLF	LQMNGLRAED	TALYYCAKGR	100
DSFDIWGQGT	MVTSSASTK	GPSVFPLAPS	SKSTSGGTAA	LGCLVKDYFP	150
EPVTVSWNSG	ALTSGVHTFP	AVLQSSGLYS	LSSVVTVPSS	SLGTQTYICN	200
VNHKPSNTKV	DKKVEPKSCD	KHTCTPCPCA	PELLGGPSVF	LFPPKPKDTL	250
MISRTPEVTC	VVVDVSHEDP	EVKFNWYVDG	VEVHNAKTKP	REEQYNSTYR	300
VVSVLTVLHQ	DWLNGKEYKC	KVSNKALPAP	IEKTISKAKG	QPREPQVYTL	350
PPSRDELTKN	QVSLTCLVKG	FYPSPDIAVEW	ESNGQPENNY	KTTTPPVLDSD	400
GSFFLYSKLT	VDKSRWQQGN	VFSCSVMHEA	LHNHYTQKSL	SLSPGK	446

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

DIQMTQSPSS	VSASVGDRTV	ITCRASQGIS	SWLAWYQQKP	GKAPKLLIYG	50
ASSLESGVPS	RFSGSGSGTD	FTLTISSLQP	EDFASYQCQ	ANSFPYTFQG	100
GTKLEIKRTV	AAPSVFIFPP	SDEQLKSGTA	SVVCLNNFY	PREAKVQWKV	150
DNALQSGNSQ	ESVTEQDSKD	STYSLSTLT	LSKADYERHK	VYACEVTHQG	200
LSSPVTSKFN	RGEC				214

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

Intra-H	22-96	143-199	260-320	366-424
	22"-96"	143"-199"	260"-320"	366"-424"
Intra-L	23'-88'	134'-194'		
	23'''-88'''	134'''-194'''		
Inter-H-L	219-214'	219"-214'"		
Inter-H-H	225-225"	228-228"		

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación

296, 296"

secretinum humanum

secretin human

human peptide hormone secretin;
 L-histidyl-L-seryl-L-aspartylglycyl-L-threonyl-L-phenylalanyl-
 L-threonyl-L-seryl-L-glutamyl-L-leucyl-L-seryl-L-arginyl-L-leucyl-
 L-arginyl-L-glutamylglycyl-L-alanyl-L-arginyl-L-leucyl-L-glutamyl-
 L-arginyl-L-leucyl-L-leucyl-L-glutamylglycyl-L-leucyl-L-valinamide

sécrétine humaine

sécrétine humaine hormone peptidique;
 L-histidyl-L-séryl-L-aspartylglycyl-L-thréonyl-L-phénylalanil-
 L-thréonyl-L-séryl-L-glutamyl-L-leucyl-L-séryl-L-arginyl-L-leucyl-
 L-arginyl-L-glutamylglycyl-L-alanyl-L-arginyl-L-leucyl-L-glutamyl-
 L-arginyl-L-leucyl-L-leucyl-L-glutamylglycyl-L-leucyl-L-valinamide

secretina humana

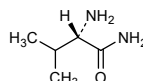
secretina humana, hormona peptídica;
 L-histidil-L-seril-L-aspartilglicil-L-treonil-L-fenilalanil-L-treonil-L-seril-
 L-glutamil-L-leucil-L-seril-L-arginil-L-leucil-L-arginil-L-glutamilglicil-
 L-alanil-L-arginil-L-leucil-L-glutaminil-L-arginil-L-leucil-L-leucil-
 L-glutaminilglicil-L-leucil-L-valinamida

C₁₃₀ H₂₂₀ N₄₄ O₄₀

HSDGTFTEL SRLREGARLQ RLLQGLV 27

Modified residue / Résidu modifié / Residuo modificado

$\frac{V}{27}$
 valinamide

**selisistatum**

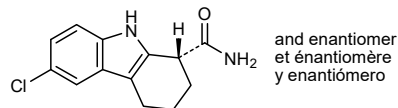
selisistat

rac-6-chloro-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazole-1-carboxamide

sélisistat

rac-6-chloro-2,3,4,9-tétrahydro-1*H*-carbazole-1-carboxamide

selisistat

rac-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-1-carboxamidaC₁₃H₁₃ClN₂O**setrobuvirum**

setrobuvir

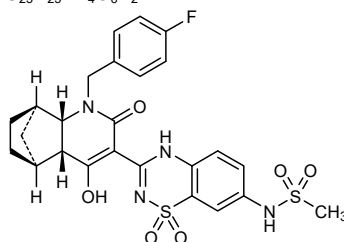
N-(3-((4*aR*,5*S*,8*R*,8*aS*)-1-[(4-fluorophenyl)methyl]-4-hydroxy-2-oxo-1,2,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahydro-5,8-methanoquinolin-3-yl)-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1*λ*⁶,2,4-benzothiadiazin-7-yl)methanesulfonamide

sétrobuvir

N-(3-((4*aR*,5*S*,8*R*,8*aS*)-1-[(4-fluorophényl)méthyl]-4-hydroxy-2-oxo-1,2,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahydro-5,8-méthanoquinoléin-3-yl)-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1*λ*⁶,2,4-benzothiadiazin-7-yl)méthanesulfonamide

setrobuvir

N-(3-((4*aR*,5*S*,8*R*,8*aS*)-1-[(4-fluorofenil)metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahidro-5,8-metanoquinolin-3-il)-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1*λ*⁶,2,4-benzotiadiazin-7-il)metanosulfonamida



sevuparinum natricum
sevuparin sodium

sodium salt of a low molecular mass heparin obtained by depolymerization through periodate oxidation of heparin from porcine intestinal mucosa, followed by reduction and mild acid hydrolysis of the product; the majority of the components have a 2-amino-2-deoxy-D-glucopyranose derivative structure at both ends of their chain, the one at the reducing end can be substituted with threonic acid or erythronic acid; the relative average molecular mass range is approximately 7,500 daltons with about 90% ranging between 2,000 and 15,000 daltons; the degree of sulfation is 2 to 2.5 per disaccharidic unit

sévuparine sodique

sel sodique d'une héparine de basse masse moléculaire obtenue par dépolymérisation, au moyen d'une oxydation périodique, d'héparine de muqueuse intestinale de porc, suivi par une réduction et par une hydrolyse douce; la majorité des composants de la sévuparine sodique possèdent une structure 2-amino-2-déoxy-D-glucopyranose aux deux extrémités, la réductrice peut être substituée par un acide thréonique ou érythronique; la masse moléculaire relative moyenne est approximativement de 7500 daltons, et celles de 90% sont comprises entre 2000 à 15000; le degré de sulfatation est de 2 à 2,5 par unité disaccharide.

sevuparina sódica

sal sódica de una heparina de baja masa molecular obtenida por despolimerización, mediante oxidación periódica, de heparina de mucosa intestinal porcina, seguida de reducción e hidrólisis con ácido débil; la mayoría de los componentes de la sevuparina sódica tienen una estructura 2-amino-2-desoxi-D-glucopiranososa en los dos extremos, el reductor puede estar substituido con un ácido treónico o eritrónico; la masa molecular relativa media es aproximadamente de 7500 dalton, y con el 90% comprendido entre 2000 y 15000; el grado de sulfatación es de 2 a 2,5 por unidad de disacárido

solitomabum #
solitomab

immunoglobulin scFv-scFv, anti-[*Homo sapiens* EPCAM (epithelial cell adhesion molecule, tumor-associated calcium signal transducer 1, TACSTD1, gastrointestinal tumor-associated protein 2, GA733-2, epithelial glycoprotein 2, EGP-2, KSA, KS1/4 antigen, M4S1, tumor antigen 17-1A, Ep-CAM, EpCAM, CD326)]/anti-[*Homo sapiens* CD3E (CD3 epsilon)], *Mus musculus* monoclonal antibody bispecific single chain;
scFv anti-EPCAM [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV8-19*01 (98.00%)-IGKJ5*01 L126>I (112)) [12.3.9] (1-113) -15-mer tris(tetraglycyl-seryl) linker (114-128) -*Mus musculus* VH (IGHV1-54*01 (85.90%)-IGHJ4*01, S123>T (243)) [8.8.14] (129-248)] -5-mer tetraglycyl-seryl linker (249-253) -scFv anti-CD3E [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV1-46*01 (82.50%)-IGHJ6*01) [8.8.12] (254-372) -18-mer linker (373-390) -V-KAPPA (*Mus musculus* IGKV4-59*01 (81.70%)-IGKJ1*01 L124>V (493) [5.3.9] (391-496)] -hexahistidine (497-502)

solitomab

immunoglobuline scFv-scFv, anti-[*Homo sapiens* EPCAM (molécule d'adhésion des cellules épithéliales, transducteur 1 du signal calcium associé aux tumeurs, TACSTD1, protéine 2 associée aux tumeurs gastrointestinales, GA733-2, glycoprotéine épithéliale 2, EGP-2, KSA, antigène KS1/4, M4S1, antigène tumoral 17-1A, Ep-CAM, EpCAM, CD326)]/anti-[*Homo sapiens* CD3E (CD3 epsilon)], *Mus musculus* anticorps monoclonal bispécifique à chaîne unique; scFv anti-EPCAM [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV8-19*01 (98.00%)-IGKJ5*01 L126>I (112)) [12.3.9] (1-113) -15-mer tris(tétraglycyl-séryl) linker (114-128) -*Mus musculus* VH (IGHV1-54*01 (85.90%)-(IGHD)-IGHJ4*01, S123>T (243)) [8.8.14] (129-248)] -5-mer tétraglycyl-séryl linker (249-253) -scFv anti-CD3E [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV1-46*01 (82.50%)-(IGHD)-IGHJ6*01) [8.8.12] (254-372) -18-mer linker (373-390) -V-KAPPA (*Mus musculus* IGKV4-59*01 (81.70%)-IGKJ1*01 L124>V (493) [5.3.9] (391-496)] -hexahistidine (497-502)

solitomab

immunoglobulina scFv-scFv, anti-[EPCAM de *Homo sapiens* (molécule de adhésion de células epiteliales, transductor 1 de la señal de calcio asociado a tumores, TACSTD1, proteína 2 asociada a tumores gastrointestinales, GA733-2, glicoproteína epitelial 2, EGP-2, KSA, antígeno KS1/4, M4S1, antígeno tumoral 17-1A, Ep-CAM, EpCAM, CD326)]/anti-[*Homo sapiens* CD3E (CD3 epsilon)], anticuerpo monoclonal biespecífico monocatenario de *Mus musculus*; scFv anti-EPCAM [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV8-19*01 (98.00%)-IGKJ5*01 L126>I (112)) [12.3.9] (1-113) -15-mer tris(tetraglicil-seril) conector (114-128) -*Mus musculus* VH (IGHV1-54*01 (85.90%)-(IGHD)-IGHJ4*01, S123>T (243)) [8.8.14] (129-248)] -5-mer tetraglicil-seril conector (249-253) -scFv anti-CD3E [VH humanizado (*Homo sapiens* IGHV1-46*01 (82.50%)-(IGHD)-IGHJ6*01) [8.8.12] (254-372) -18-mer conector (373-390) -V-KAPPA (*Mus musculus* IGKV4-59*01 (81.70%)-IGKJ1*01 L124>V (493) [5.3.9] (391-496)] -hexahistidina (497-502)

```
ELVMTQSPSS LTVTAGEKVT MSCKSSQSLN NSGNQKNYLT WYQKPGQPP 50
KLLIYWASTR ESGVPDRFTG SGSGTDFTLT ISSVQAEDLA VYYCNDYSY 100
PLTFGAGTKL EIKGGGGSGG GSGGGGSEV QLLEQSGAEL VRPGTSVKIS 150
CKASGYAFTN YLWGVRKQRP GHGLEWIGDI FPGSGNIHYN EKFKGKATLT 200
ADKSSSTAYM QLSSLTFFDS AVYFCARLRN WDEPMDYWGQ GTTIVTVSSGG 250
GGSDDVQLVQS GAEVKKPGAS VKVSCASGY TFTRYTMHWV RQAPGQGLEW 300
IGYINPSRGY TNYADSVKGR FTITTDKSTS TAYMELSSLR SEDTATYYCA 350
RYYDDHYCLD YWQGGTTVTY SSGEGTSTGS GSGGGSGGAD DIVLTQSPAT 400
LSLSPGERAT LSCRASQSVS YMNWYQQKPG KAPKRWIYDT SKVASGVPAR 450
FSGSGSGTDY SLTINSLEAE DAATYYCQQW SSNPLTFGGG TKVEIKHHHH 500
HH
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-chain 23-94 151-225 275-349 413-477

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
305 (but Pro in 306)

sovaprevirum
sovaprevir

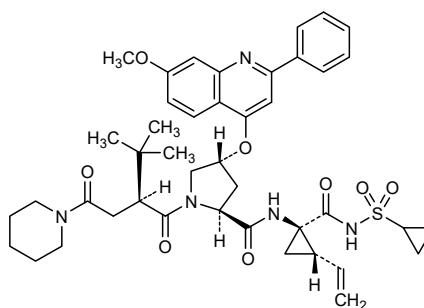
(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-*tert*-butyl-4-oxo-4-(piperidin-1-yl)butanoyl]-*N*-{[(1*R*,2*S*)-1-[(cyclopropanesulfonyl)carbamoyl]-2-ethenylcyclopropyl]-4-[(7-methoxy-2-phenylquinolin-4-yl)oxy]pyrrolidine-2-carboxamide

sovaprévir

(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-*tert*-butyl-4-oxo-4-(pipéridin-1-yl)butanoyl]-
N-{[(1*R*,2*S*)-1-[(cyclopropanesulfonyl)carbamoyl]-
 2-éthénylcyclopropyl]-4-[(7-méthoxy-2-phénylquinoléin-
 4-yl)oxy]pyrrolidine-2-carboxamide

sovaprevir

(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-*tert*-butyl-4-oxo-4-(pipéridin-1-il)butanoil]-
N-{[(1*R*,2*S*)-1-[(ciclopropanosulfonyl)carbamoil]-2-etenilciclopropil]-
 4-[(7-metoxi-2-fenilquinolin-4-il)oxi]pirrolidina-2-carboxamida

C₄₃H₅₃N₅O₈S**sutezolidum**

sutezolid

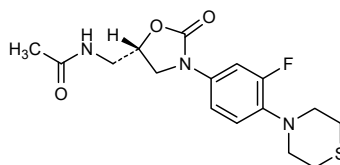
N-({[(5*S*)-3-[3-fluoro-4-(thiomorpholin-4-yl)phényl]-2-oxo-
 1,3-oxazolan-5-yl]méthyl)acetamide

sutézolid

N-({[(5*S*)-3-[3-fluoro-4-(thiomorpholin-4-yl)phényl]-2-oxo-
 1,3-oxazolidin-5-yl]méthyl)acétamide

sutezolid

N-({[(5*S*)-3-[3-fluoro-4-(tiomorfolin-4-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolan-
 5-il]metil)acetamida

C₁₆H₂₀FN₃O₃S**tanzisertibum**

tanzisertib

(1*r*,4*r*)-4-({9-[(3*S*)-oxolan-3-yl]-8-[(2,4,6-trifluorophényl)amino]-
 9*H*-purin-2-yl}amino)cyclohexan-1-ol

tanzisertib

(1*r*,4*r*)-4-({9-[(3*S*)-oxolan-3-yl]-8-[(2,4,6-trifluorophényl)amino]-
 9*H*-purin-2-yl}amino)cyclohexan-1-ol

tanzisertib

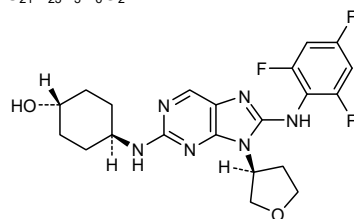
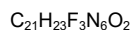
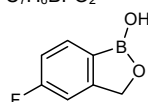
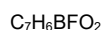
(1*r*,4*r*)-4-({9-[(3*S*)-oxolan-3-il]-8-[(2,4,6-trifluorfenil)amino]-9*H*-purin-
 2-il}amino)ciclohexan-1-ol

tavaborolum

tavaborole

tavaborole

tavaborol

5-fluoro-2,1-benzoxaborol-1(3*H*)-ol5-fluoro-2,1-benzoxaborol-1(3*H*)-ol5-fluoro-2,1-benzoxaborol-1(3*H*)-ol**tedatioxetinum**

tedatioxetine

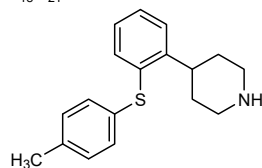
tedatioxétine

tedatioxetina

4-{2-[(4-methylphenyl)sulfanyl]phenyl}piperidine

4-{2-[(4-méthylphényl)sulfanyl]phényl}pipéridine

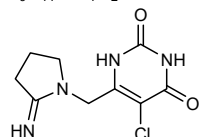
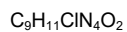
4-{2-[(4-metilfenil)sulfanil]fenil}piperidina

**tipiracilum**

tipiracil

tipiracil

tipiracilo

5-chloro-6-[(2-iminopyrrolidin-1-yl)methyl]pyrimidine-2,4-(1*H*,3*H*)-dione5-chloro-6-[(2-iminopyrrolidin-1-yl)méthyl]pyrimidine-2,4-(1*H*,3*H*)-dione5-cloro-6-[(2-iminopirrolidin-1-il)metil]pirimidina-2,4-(1*H*,3*H*)-diona

tirasemtivum

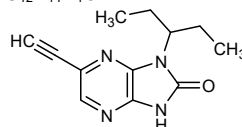
tirasemtiv

6-ethynyl-1-(pentan-3-yl)-2*H*-imidazo[4,5-*b*]pyrazin-2-one

tirasemtiv

6-éthynyl-1-(pentan-3-yl)-1,3-dihydro-2*H*-imidazo[4,5-*b*]pyrazin-2-one

tirasemtiv

6-etinil-1-(pentan-3-il)-2*H*-imidazo[4,5-*b*]pirazin-2-onaC₁₂H₁₄N₄O**tozadenantum**

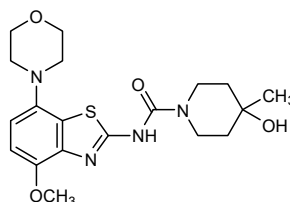
tozadenant

4-hydroxy-*N*-[4-methoxy-7-(morpholin-4-yl)-1,3-benzothiazol-2-yl]-4-methylpiperidine-1-carboxamide

tozadénant

4-hydroxy-*N*-[4-méthoxy-7-(morpholin-4-yl)-1,3-benzothiazol-2-yl]-4-méthylpipéridine-1-carboxamide

tozadenant

4-hidroxi-*N*-[4-metoxi-7-(morfolin-4-il)-1,3-benzotiazol-2-il]-4-metilpiperidina-1-carboxamidaC₁₉H₂₆N₄O₄S**trebananibum #**

trebananib

immunoglobulin G1 Fc fragment fused with two synthetic polypeptides that bind the *Homo sapiens* ANGPT2 (angiotensin 2); methionyl (1) -gamma1 heavy chain fragment (2-228) [*Homo sapiens*IGHG1*01 hinge (EPKSC 1-5>del) (2-11), CH2 (12-121), CH3 (122-228)] fused, at the C-terminal end, with a synthetic polypeptide that comprises two 14-mer amino acid repeats that bind angiotensin 2 (229-287) [linker (229-235) -14-mer (236-249) -linker (250-271) -14-mer (272-285) -leucyl-glutamate]; (7-7':10-10')-bisdisulfide dimer

trébananib

immunoglobuline G1 fragment Fc fusionné à deux polypeptides synthétiques qui se lient à l'*Homo sapiens* ANGPT2 (angiotensine 2); méthionyl (1) -fragment de chaîne gamma1 (2-228) [*Homo sapiens*IGHG1*01 charnière (EPKSC 1-5>del) (2-11), CH2 (12-121), CH3 (122-228)] fusionné, à l'extrémité C-terminale, à un polypeptide synthétique qui comprend deux motifs répétés de 14 acides aminés qui se lient à l'angiotensine 2 (229-287) [linker (229-235) -14-mer (236-249) -linker (250-271) -14-mer (272-285) -leucyl-glutamate]; dimère (7-7':10-10')-bisdisulfure

trebananib

inmunoglobulina G1 fragmento Fc fusionado con dos polipéptidos sintéticos que se unen a la ANGPT2 (angiopoyetina 2) de *Homo sapiens*; metionil (1) -fragmento de cadena gamma1 (2-228) [*Homo sapiens*IGHG1*01 bisagra (EPKSC 1-5>del) (2-11), CH2 (12-121), CH3 (122-228)] fusionada con el extremo C-terminal de un polipéptido sintético que comprende dos secuencias repetidas de 14 aminoácidos que se unen a la angiopoyetina 2 (229-287) [conector (229-235) -14-mer (236-249) -conector (250-271) -14-mer (272-285) -leucil-glutamato]; dímero (7-7':10-10')-bisdisulfuro

```
MDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE 50
DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY 100
KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPFSRDEL TKNQVSLTCLV 150
KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPFVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ 200
GNVFSCSVMM EALHNHYTQK SLSLSPGKGG GGGAQQEECE WDPWTCEHMG 250
SGSATGSGSGS TASSGSGSAT HQEECEWDPW TCEHMLE 287
```

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

Intra-chain 42'-102' 148'-206' 239'-246' 275'-282'

42'-102' 148'-206' 239'-246' 275'-282'

Inter-chains 7-7' 10-10'

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación

78, 78'

trelagliptinum

trelagliptin

2-({6-[(3*R*)-3-aminopiperidin-1-yl]-3-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)methyl}-4-fluorobenzonitrile

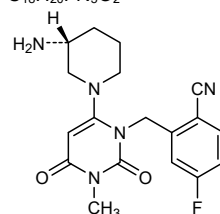
trélagliptine

2-({6-[(3*R*)-3-aminopipéridin-1-yl]-3-méthyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)méthyl}-4-fluorobenzonitrile

trelagliptina

2-({6-[(3*R*)-3-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il}metil)-4-fluorobenzonitrilo

C₁₈H₂₀FN₅O₂



umeclidinii bromidum

umeclidinium bromide

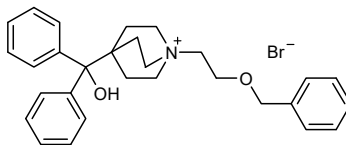
1-{2-[(benzyl)oxy]ethyl}-4-[hydroxydi(phenyl)methyl]-1-azabicyclo[2.2.2]octan-1-ium bromide

bromure d'uméclidinium

bromure de 1-{2-[(benzyl)oxy]éthyl}-4-[hydroxydi(phényl)méthyl]-1-azabicyclo[2.2.2]octanium

bromuro de umeclidinio

bromuro de 1-{2-[(bencil)oxi]etil}-4-[hidroxidi(fenil)metil]-1-azabicyclo[2.2.2]octan-1-io

$C_{29}H_{34}BrNO_2$ **vapendavirum**

vapendavir

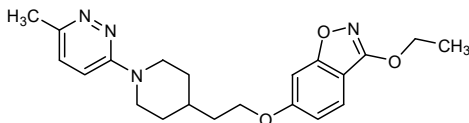
3-ethoxy-6-{2-[1-(6-methylpyridazin-3-yl)piperidin-4-yl]ethoxy}-1,2-benzoxazole

vapendavir

3-éthoxy-6-{2-[1-(6-méthylpyridazin-3-yl)pipéridin-4-yl]éthoxy}-1,2-benzoxazole

vapendavir

3-etoxi-6-{2-[1-(6-metilpiridazin-3-il)piperidin-4-il]etoxi}-1,2-benzoxazol

 $C_{21}H_{26}N_4O_3$ **vonoprazanum**

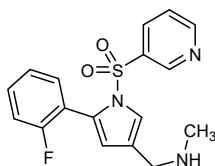
vonoprazan

1-[5-(2-fluorophenyl)-1-(pyridine-3-sulfonyl)-1*H*-pyrrol-3-yl]-*N*-methylmethanamine

vonoprazan

1-[5-(2-fluorophényl)-1-(pyridine-3-sulfonyl)-1*H*-pyrrol-3-yl]-*N*-méthylméthanamine

vonoprazán

1-[5-(2-fluorofenil)-1-(piridina-3-sulfonyl)-1*H*-pirrol-3-il]-*N*-metilmetanamina $C_{17}H_{16}FN_3O_2S$ **vortioxetinum**

vortioxetine

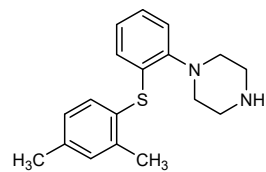
1-{2-[(2,4-dimethylphenyl)sulfonyl]phenyl}piperazine

vortioxétine

1-{2-[(2,4-diméthylphényl)sulfonyl]phényl}pipérazine

vortioxetina

1-{2-[(2,4-dimetilfenil)sulfanil]fenil}piperazina

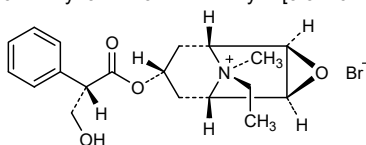
$C_{18}H_{22}N_2S$ 

**AMENDMENTS TO PREVIOUS LISTS
MODIFICATIONS APPORTÉES AUX LISTES ANTÉRIEURES
MODIFICACIONES A LAS LISTAS ANTERIORES**

Recommended International Non Proprietary Names (Rec. INN): List 17
(*Chronicle of the WHO, 1977, Vol. 31, No. 10*)

p. 7 **oxitropii bromidum**
oxitropium bromide *replace the description and the structure by the following ones*

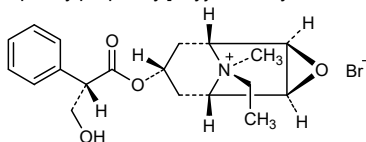
(1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,7*s*,9*s*)-9-ethyl-7-[[[(2*S*)-3-hydroxy-2-phenylpropanoyl]oxy]-9-methyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonane bromide



Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 17
(*Chronique de l'OMS, Vol. 31, No. 10, 1977*)

p. 7 **oxitropii bromidum**
bromure d'oxitropium *remplacer la description et la structure par les suivantes*

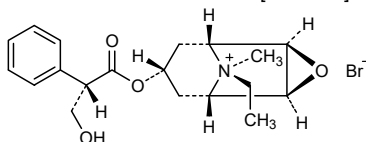
bromure de (1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,7*s*,9*s*)-9-éthyl-7-[[[(2*S*)-3-hydroxy-2-phénylpropanoyl]oxy]-9-méthyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonane



Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 17
(*Crónica de la OMS, Vol. 31, No. 10, 1977*)

p. 7 **oxitropii bromidum**
bromuro de oxitropio *sustitúyase la descripción y la estructura por las siguientes*

bromuro de (1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,7*s*,9*s*)-9-etil-7-[[[(2*S*)-2-fenil-3-hidroxipropanoil]oxi]-9-metil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0^{2,4}]nonano



Recommended International Non Proprietary Names (Rec. INN): List 58
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 58
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 58
(WHO Drug Information, Vol. 21, No. 3, 2007)

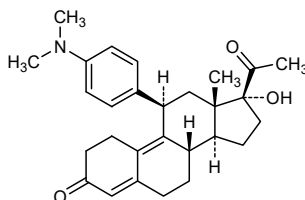
p. 260 **ulipristalum**

& 261 ulipristal

ulipristal

ulipristal

replace the structure by the following
remplacer la structure par la suivante
sustitúyase la estructura por la siguiente



Recommended International Non Proprietary Names (Rec. INN): List 60
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 60
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 60
(WHO Drug Information, Vol. 22, No. 3, 2008)

p. 229 **conestatum alfa #**

conestat alfa

conestat alfa

conestat alfa

replace the structure by the following
remplacer la structure par la suivante
sustitúyase la estructura por la siguiente

```

NPNATSSSSQ DPESLQDRGE GKVATTVISK MLFVEPILEV SSLPTTNSTT 50
NSATKITANT TDEPTTQPTT EPTTQPTIQP TQPTTQLPTD SPTQPTTGSF 100
CPGPVTLCSL LESHSTEAVL GDALVDFSLK LYHAFSAMKK VETNMAFSPF 150
SIASLLTQVL LGAGENTKTN LESILSYPKD FTCVHQALKG FTTKGVTSVS 200
QIFHSPDLAI RDTFVNASRT LYSSSPRVLS NNSDANLELI NTWVAKNTNN 250
KISRLDLSLP SDTRLVLLNA IYLSAKWKT FDKPKTRMEP FHFKNVSIKV 300
PMMNSKKYPV AHFIDQTLKA KVGQLQLSHN LSLVILVPQN LKRRLEDMEQ 350
ALSPSVFKAI MEKLEMSKFP PTLTLPLRIK VTTSQDMLSI MEKLEFFDFS 400
YDLNLCGLTE DFDLQVSAMQ HQTVLELTET GVEAAAAASAI SVARTLLVFE 450
VQQPFLEVLW DQGHKFFVFM GRVYDPRA 478

```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
 101-406 108-183

Glycosylation sites / Sites de glycosylation / Posiciones de glicosilación
 Asn-3 Thr-26 Ser-42 Asn-47 Thr-49 Asn-59 Thr-61
 Thr-66 Thr-70 Thr-74 Asn-216 Asn-231 Asn-330

Recommended International Non Proprietary Names (Rec. INN): List 61
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 61
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 61
(WHO Drug Information, Vol. 23, No. 1, 2009)

p. 67 **macitentanum**

macitentan

replace the chemical name by the following
N-[5-(4-bromophenyl)-6-{{(5-bromopyrimidin-2-yl)oxy}ethoxy}
pyrimidin-4-yl]-N-propylsulfuric diamide

Recommended International Non Proprietary Names (Rec. INN): List 62
Denominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 62
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 62
(WHO Drug Information, Vol. 23, No. 3, 2009)

p. 263 & **solanezumabum #**
 264

solanezumab *replace the description and the structure by the following ones*
 solanezumab *remplacer la description et la structure par les suivantes*
 solanezumab *sustitúyase la descripción y la estructura por las siguientes*

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* amyloid-beta (Abeta) peptide soluble monomer], humanized monoclonal antibody;
 gamma1 heavy chain [humanized VH (*Homo sapiens*IGHV3-23*04 (87.60%) - (IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.5] (1-112) -*Homo sapiens*IGHG1*01 (113-442)], (215-219')-disulfide with kappa light chain (1'-219') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens*IGKV2-30*01 (90.00%) -IGKJ1*01) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens*IGKC*01 (113'-219')]; (221-221'':224-224'')-bisdisulfide dimer

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* amyloïde-bêta (Abeta) peptide monomère soluble], anticorps monoclonal humanisé;
 chaîne lourde gamma1 [VH humanisé (*Homo sapiens*IGHV3-23*04 (87.60%) - (IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.5] (1-112) -*Homo sapiens*IGHG1*01 (113-442)], (215-219')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-219') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens*IGKV2-30*01 (90.00%) -IGKJ1*01) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens*IGKC*01 (113'-219')]; dimère (221-221'':224-224'')-bisdisulfure

immunoglobulina G1-kappa, anti-[péptido amiloide-beta (Abeta) monomérico soluble de *Homo sapiens*], anticuerpo monoclonal humanizado;
 cadena pesada gamma1 [VH humanizado (*Homo sapiens*IGHV3-23*04 (87.60%) - (IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.5] (1-112) -*Homo sapiens*IGHG1*01 (113-442)], (215-219')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-219') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens*IGKV2-30*01 (90.00%) -IGKJ1*01) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens*IGKC*01 (113'-219')]; dímero (221-221'':224-224'')-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
 EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS RYSMSWVRQA PGKGLLELVAQ 50
 INSVGNTSTYY PDTVKGRTI SRDIAKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCASGD 100
 YWGQGTLLTVT SSASTKGPSV FPLAPSSKST SGGTAALGCL VKDYFPEPVT 150
 VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTPSSSLGT QTYICNVNHK 200
 PSNTKVDKKV EPKSCDKTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR 250
 TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV 300
 LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR 350
 DELTKNQVSL TCLVKGFPYS DIAVEWESNG QPENNYKTP PVLDSGDSFF 400
 LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNN YTQKSLSLSP GK 442

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
 DVVMTQSPLS LPVTLGQPAS ISCRSSQSLI YSDGNAYLHW FLQKPGQSPR 50
 LLIIYKVSNNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCSQSHVTP 100
 WTEFGQGTQVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCCL LNNFYYPREK 150
 VQWKKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE 200
 VTHQGLSPV TKSFNREGC 219

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
 Intra-H 22-96 139-195 256-316 362-420
 22"-96" 139"-195" 256"-316" 362"-420"
 Intra-L 23'-93' 139'-199'
 23'''-93''' 139'''-199'''
 Inter-H-L 215-219' 215"-219"
 Inter-H-H 221-221" 224-224"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
 H VH CDR2-IMGT N63:
 56, 56"
 H CH2 N84.4:
 292, 292"

Recommended International Non Proprietary Names (Rec. INN): List 64
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 64
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 64
(WHO Drug Information, Vol. 23, No. 4, 2009)

p. 264 & **dalotuzumabum #**
 265

dalotuzumab
 dalotuzumab
 dalotuzumab

replace the description and the structure by the following ones
remplacer la description et la structure par les suivantes
sustitúyase la descripción y la estructura por las siguientes

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* IGF1R (insulin-like growth factor 1 receptor, IGF1-R, IGF-1R, CD221), humanized monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-447) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV4-61*08 (86.90%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [9.7.10] (1-117) -*Homo sapiens* IGHG1*03 (118-447)], (220-219')-disulfide with kappa light chain (1'-219') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV2-29*03 (84.00%) -IGKJ1*01) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01 (113'-219')]; (226-226'':229-229'')-bisdisulfide dimer

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* IGF1R (récepteur du facteur de croissance 1 analogue à l'insuline (IGF1-R, IGF-1R, CD221)], anticorps monoclonal humanisé; chaîne lourde gamma1 (1-447) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV4-61*08 (86.90%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [9.7.10] (1-117) -*Homo sapiens* IGHG1*03 (118-447)], (220-219')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-219') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV2-29*03 (84.00%) -IGKJ1*01) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01 (113'-219')]; dimère (226-226'':229-229'')-bisdisulfure

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* IGF1R (receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF1-R, IGF-1R, CD221)], anticuerpo monoclonal humanizado; cadena pesada gamma1 (1-447) [VH humanizado (*Homo sapiens* IGHV4-61*08 (86.90%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [9.7.10] (1-117) -*Homo sapiens* IGHG1*03 (118-447)], (220-219')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-219') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* IGKV2-29*03 (84.00%) -IGKJ1*01) [11.3.9] (1'-112') -*Homo sapiens* IGKC*01 (113'-219')]; dímero (226-226'':229-229'')-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
 QVQLQESGPG LVKPSSETLSL TCTVSGYSIT GGYLWNWIRQ PPGKLEWIG 50
 YISYDGTNNY KPSLKDRTVI SRDTSKNQFS LKLSSTVTAAD TAVVYCARYG 100
 RVFFDYWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF 150
 PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYIC 200
 NVNHKPSNTK VDKRVEPKSC DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT 250
 LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK FEEQYNSTY 300
 RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT 350
 LPFSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTPPPVLD 400
 DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMEH ALHNHYTQKS LSLSPGK 447

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
 DIVMTQSPPLS LPVTPGEPAS ISCRSSQSIIV HSNNTYLYQW YLQKPGQSPQ 50
 LLIIYKVSRL YGVDPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDGVV YYCFQGSHPV 100
 WFTGQGTQVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVCL LNNFYPREAK 150
 VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE 200
 VTHQGLSPV TKSFNREGC 219

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

Intra-H 22-96 144-200 261-321 367-425
 22"-96" 144"-200" 261"-321" 367"-425"

Intra-L 23'-93' 139'-199'
 23"-93" 139"-199"

Inter-H-L 220-219' 220'-219"
 Inter-H-H 226-226" 229-229"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación

H CH2 N84.4
 297, 297"

Recommended International Non Proprietary Names (Rec. INN): List 67
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 67
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 67
(WHO Drug Information, Vol. 26, No. 1, 2012)

p. 70 lipegfilgrastimum #

lipegfilgrastim

replace the description and the structure by the following ones

lipegfilgrastim

remplacer la description et la structure par les suivantes

lipegfilgrastim

sustitúyase la descripción y la estructura por las siguientes

pegylated granulocyte colony stimulating factor (human short isoform);
 $O^{3,137}$ -[3,5-dideoxy-5-[(N-[[w-methoxypoly(oxyethylene)]carbonyl]glycyl)amino]-
D-glycero- α -D-galacto-non-2-ulopyranosylonic acid]-(2 $\rightarrow$ 6)-2-(acetyl-amino)-2-deoxy-
 α -D-galactopyranosyl]-des-(37-39)-[1-methionine]human granulocyte
colony-stimulating factor (G-CSF, pluripoietin)

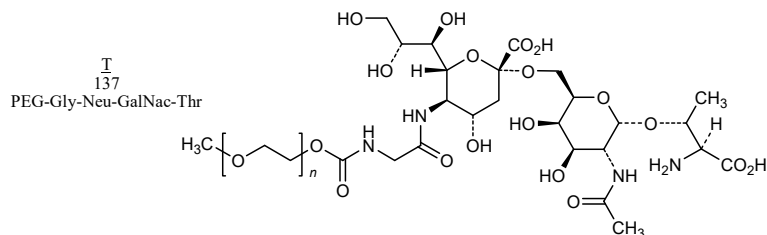
facteur de stimulation de colonie de granulocytes (isoforme court humain) pégylé;
O^{3.137} -{[acide 3,5-didéoxy-5-[(N-[[w-méthoxypoly(oxyéthylène)]carbonyl]glycyl)amino]-
D-glycéro-α-D-galacto-non-2-ulopyranosylonique]-(2→6)-2-(acétylamino)-2-déoxy-
α-D-galactopyranosyl]-dès-(37-39)-[1-méthionine]}facteur humain de stimulation de
colonie de granulocytes (G-CSF, pluripolitéine)

factor de estimulación de colonias de granulocitos (isoformo corto humano) pegilado; $O^{3,137}$ -{ácido 3,5-didesoxi-5-[(N-{[w-metoxipolipol(oxietileno)]carbonil}glicil)amino]-D-glicero- α -D-galacto-non-2-ulopiranosilónico}-(2 $\rightarrow$ 6)-2-(acetilamino)-2-desoxi- α -D-galactopiranosil]-dés-(37-39)-[1-metionina]factor humano de estimulación de colonias de granulocitos (G-CSF, pluripoyetina)

MTPLGPASSL	PQSFLCLKLE	QVRKIQGDGA	ALQEKL---C	ATYKLCHPPEE	50
LVVLGHSLGI	PWAPLSSCCP	QALQLAGCLS	QLHSGFLFYQ	GLLQALEGIS	100
FLGPTLVDTI	QLDVAADFAT	IWQQMEELAQ	APALQPTQGA	MPAFASAFQR	150
PAGGLVAVASH	LQSFVDSFYR	VLRLHLQPM			178

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
40-46 68-78

Modified residues / Résidu modifié / Residuo modificado



- # Electronic structure available on Mednet: <http://mednet.who.int/>
- # Structure électronique disponible sur Mednet: <http://mednet.who.int/>
- # Estructura electrónica disponible en Mednet: <http://mednet.who.int/>

Procedure and Guiding Principles / Procédure et Directives / Procedimientos y principios generales

The text of the *Procedures for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances* and *General Principles for Guidance in Devising International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances* will be reproduced in proposed INN lists only.

Les textes de la *Procédure à suivre en vue du choix de dénominations communes internationales recommandées pour les substances pharmaceutiques* et des *Directives générales pour la formation de dénominations communes internationales applicables aux substances pharmaceutiques* seront publiés seulement dans les listes des DCI proposées.

El texto de los *Procedimientos de selección de denominaciones comunes internacionales recomendadas para las sustancias farmacéuticas* y de los *Principios generales de orientación para formar denominaciones comunes internacionales para sustancias farmacéuticas* aparece solamente en las listas de DCI propuestas.

サノフィ株式会社

カプラシズマブ（遺伝子組換え）

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

Total number of pages: 4

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	カプラシズマブは、遺伝子組換え一本鎖二価モノクローナル抗体（VH-VH）であり、1～128 番目及び 132～259 番目は、それぞれヒト化抗ヒトフォン・ヴィレブランド因子（vWF）抗体の可変部からなり、相補性決定部はいずれもラマ H 鎖抗体に由来する。カプラシズマブは、259 個のアミノ酸残基からなるタンパク質である。 （別名：カプラシズマブ（遺伝子組換え））
構造式	アミノ酸配列及びジスルフィド結合 <pre> EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGRTFS YNPMGWFRQA PGKGRELVA ISRTGGSTYY PDSVEGRFTI SRDPAKRMVY LQMNSLRAED TAVYYCAAAG VRAEDGRVRT LPSEYTFWGQ GTQVTSSAA AEVQLVESGG GLVQPGGSLR LSCAASGRTF SYNPMGWFRQ APKGRELVA AISRTGGSTY YPDSVEGRFT ISRDPAKRMV YLQMNSLRAE DTAVYYCAA GVRAEDGRVR TLPSEYTFWG QGTQVTSS </pre> 模式図  $C_{1213}H_{1891}N_{357}O_{380}S_{10}$
効能・効果	後天性血栓性血小板減少性紫斑病
用法・用量	成人及び 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児には、本剤の投与初日は、血漿交換前に 10 mg を静脈内投与し、血漿交換終了後に 10 mg を皮下投与する。その後の血漿交換期間中は、血漿交換終了後に 1 日 1 回 10 mg を皮下投与する。血漿交換期間後は、1 日 1 回 10 mg を 30 日間皮下投与する。 なお、患者の状態に応じて、血漿交換期間後 30 日間を超えて本剤の投与を継続することができる。
劇薬等の指定	

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
カブラシズマブ（遺伝子組換え）

市販名及び有効成分・分量	製剤：カブリビ注射用 10mg（1 バイアル中にカブラシズマブ（遺伝子組換え）12.5mg 含有）					
毒性	急性毒性：					
	動物種	投与経路	概略の致死量(mg/kg)			
	モルモット	静脈内	♂♀：>20			
	サル	静脈内	♂♀：>8			
	サル	皮下	♂♀：>8			
	亜急性毒性：					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
	サル	2 週間	静脈内	0, 0.009, 1.2, 12	12	FVIII:C 及び vWF:Ag の減少
	サル	2 週間	静脈内	0, 12	12	FVIII:C 及び vWF:Ag の減少
	サル	2 週間	皮下	0, 0.12, 2.4, 12	12	FVIII:C 及び vWF:Ag の減少
	亜慢性毒性：					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
モルモット	13 週間	皮下	0, 0.4, 4, 40	40	FVIII:C 及びアルブミン減少、グロブリン及び総タンパク増加、アルブミン／グロブリン比減少	
サル	13 週間	皮下	0, 0.4, 4, 40	40	FVIII:C 及び vWF:Ag の減少、尿中ビリルビン増加	
慢性毒性：						
動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見	
サル	26 週間	皮下	0, 0.4, 4, 40	4	FVIII:C 及び vWF:Ag の減少、APTT 延長、血球数の変化 40 mg/kg 群の 1 匹を瀕死状態のため安楽死させた。	

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
カプラシズマブ（遺伝子組換え）

副作用		10 %以上	10 %未満
	呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻出血	呼吸困難
	胃腸障害	歯肉出血	直腸出血、腹壁血腫、下痢
	腎および尿路障害		血尿
	生殖系および乳房障害		膣出血、月経過多
	一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位反応、発熱	カテーテル留置部位出血、注射部位出血、疲労
	傷害、中毒および処置合併症		挫傷
	筋骨格系および結合組織障害		筋肉痛
	神経系障害		頭痛
	皮膚および皮下組織障害		蕁麻疹
会社	サノフィ株式会社 製剤：輸入及び製造		



サノフィ株式会社

カプラシズマブ（遺伝子組換え）

1.12 添付資料一覧

第3部の添付資料

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬（カブラシズマブ（遺伝子組換え）、製造業者）

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.S.1	General Information	—	Richter-Helm BioLogics, Ablynx NV (SANOFI)	評価資料
3.2.S.2	Manufacture	—	Richter-Helm BioLogics, Ablynx NV (SANOFI)	評価資料
3.2.S.3	Characterisation	—	Richter-Helm BioLogics, Ablynx NV (SANOFI)	評価資料
3.2.S.4	Control of Drug Substance	—	Richter-Helm BioLogics, Ablynx NV (SANOFI)	評価資料
3.2.S.5	Reference Standards or Materials	—	Richter-Helm BioLogics, Ablynx NV (SANOFI)	評価資料
3.2.S.6	Container Closure System	—	Richter-Helm BioLogics, Ablynx NV (SANOFI)	評価資料
3.2.S.7	Stability	2017/1 - 2017/12	Richter-Helm BioLogics, Ablynx NV (SANOFI)	

3.2.P 製剤（品名、製造業者）

3.2.P.1 カプリビ注射用10mg

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug	—	Patheon, Ablynx NV (SANOFI)	評価資料
3.2.P.2	Pharmaceutical Development	—	Patheon, Ablynx NV (SANOFI)	評価資料
3.2.P.3	Manufacture	—	Patheon, Ablynx NV (SANOFI)	評価資料
3.2.P.4	Control of Excipients	—	—	—
3.2.P.5	Control of Drug Product	—	Patheon, Ablynx NV (SANOFI)	評価資料
3.2.P.6	Reference Standards or Materials	—	—	—
3.2.P.7	Container Closure System	—	Patheon, Ablynx NV (SANOFI)	評価資料
3.2.P.8	Stability	2017/1 - 2017/12	Patheon, Ablynx NV (SANOFI)	評価資料

3.2.P 製剤（品名、製造業者）

3.2.P.1 添付溶解液

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug	—	Vetter Pharma-Fertigung	評価資料
3.2.P.2	Pharmaceutical Development	—	Vetter Pharma-Fertigung	評価資料
3.2.P.3	Manufacture	—	Vetter Pharma-Fertigung	評価資料
3.2.P.4	Control of Excipients	—	—	—
3.2.P.5	Control of Drug Product	—	Vetter Pharma-Fertigung	評価資料
3.2.P.6	Reference Standards or Materials	—	—	—
3.2.P.7	Container Closure System	—	Vetter Pharma-Fertigung	評価資料
3.2.P.8	Stability	2017/1 - 2017/12	Vetter Pharma-Fertigung	評価資料

1.12 添付資料一覧
カプラシズマブ（遺伝子組換え）

3.2.A その他

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.A.1	Facilities and Equipment	—	—	評価資料
3.2.A.2	Adventitious Agents Safety Evaluation	—	—	評価資料
3.2.A.3	Excipients	—	—	評価資料

3.2.R 各極の要求資料
該当資料なし

3.3 参考文献
該当資料なし

第4部の添付資料

4.2 試驗報告書

4.2.1 藥理試驗

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.1.1-1	A001-MOB-■■■-ANR-001-v1: Crystal structure of A1-vWF in Complex with the Nanobody 12a2h1	■■■ ■■■■■■■■■■	■■■■/20■■ ■■■■	Ablynx, Belgium	社内資料	評価資料
4.2.1.1-2	A068-PHA-■■■-ISR-003-V1: Gyrolab-based affinity determination of the ALX-0081 Nanobody for multimeric vWF	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	20■■■/■■■ ■■■■ 20■■■/■■■	Ablynx, Belgium	社内資料	評価資料
4.2.1.1-3	ALX-0081 TR012 V02: Biological Activity and Specificity of ALX-0081	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	20■■■/■■■ 20■■■/■■■ ■■■■	Ablynx, Belgium; ■■■■■■■■■■, The Netherlands	社内資料	評価資料
4.2.1.1-3a	ALX-0081 TR012 V02 Amend: Pharmacology Study Report Amendment 01 - ALX-0081 TR012 v02	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	■■■■/20■■ ■■■■	Ablynx, Belgium	社内資料	評価資料
4.2.1.1-4	ALX-0081 TR013: Effects of ALX-0081 on Platelet Adhesion to Endothelial Cell-derived ULVWF and on the Activity of	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	20■■■/■■■ 20■■■/■■■ ■■■■	Ablynx, Belgium; ■■■■■■■■■■, The Netherlands	社内資料	評価資料
4.2.1.1-5	A001-PHA-■■■-ANR-002: Effect of ALX-0081 on VWF levels	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	20■■■/■■■ 20■■■/■■■ ■■■■	Ablynx, Belgium; ■■■■■■■■■■, The Netherlands	社内資料	評価資料
4.2.1.1-6	A001-PHA-■■■-ANR-001: In vitro analysis to assess inhibition of platelet-VWF interaction in blood from patients undergoing a PCI procedure	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	20■■■/■■■ ■■■■ 20■■■/■■■ ■■■■	Ablynx, Belgium; ■■■■ ■■■■■■■■■■ and ■■■■■■■■■■, The Netherlands	社内資料	評価資料
4.2.1.1-7	24_A0068_■■■_0016: Assessment of in vitro potency of ALX-0081 in TTP plasma and bioanalysis assays	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	20■■■/■■■ 20■■■/■■■ ■■■■	Ablynx, Belgium	社内資料	評価資料
4.2.1.1-8	A068-PHA-■■■-ISR-001-V1: Pharmacology of ALX-0081 for Targeting Cynomolgus Monkey and Guinea Pig vWF and Comparison with Human	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	20■■■/■■■ 20■■■/■■■ ■■■■	Ablynx, Belgium	社内資料	評価資料
4.2.1.1-9	ALX-0081 TR019: ALX-0081 Species Cross-Reactivity	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	20■■■/■■■ 20■■■/■■■ ■■■■	Ablynx, Belgium; ■■■■, Germany; ■■■■■■■■■■ ■■■■ ■■■■■■■■■■	社内資料	評価資料
4.2.1.1-10	ALX-0081 TR043: The interaction of the A1-Domain of Various Species with ALX-0081	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	20■■■/■■■ 20■■■/■■■ ■■■■	Ablynx, Belgium; ■■■■■■■■■■ ■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■, Germany; ■■■■	社内資料	評価資料
4.2.1.1-11	24_A0068_■■■_0003: Assessment of in vitro target occupancy and target neutralisation of ALX-0081 in support of the PK/PD modelling for study ALX-0681-	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	20■■■/■■■ ■■■■ 20■■■/■■■ ■■■■	Ablynx, Belgium	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧
カブラシズマブ（遺伝子組換え）

4.2.1.1-12	A068-PHA-001-ANR-001-v1: Efficacy and Safety of ALX-0681 in a baboon model of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura		2017/1/1 2017/1/1	Ablynx, Belgium	社内資料	評価資料
4.2.1.1-13	A068-NC-005: ALX-0681/VWF:Ag/platelet Modeling in baboons, TTP preclinical model (same report submitted in sequence 0000 in other		2017/1/1 2017/1/1	Ablynx, Belgium	社内資料	評価資料
4.2.1.1-14	A068-NC-004: Impact of Caplacizumab on vWF propeptide levels		2017/1/1 2017/1/1	Ablynx, Belgium	社内資料	評価資料

4.2.1.2 副次の薬理試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.1.2-1	ALX-0081 TR020: Specificity of ALX-0081: ALX-0081 Does Not Interact with Human Blood Cells		2017/1/1 2017/1/1	Ablynx, Belgium; The Netherlands	社内資料	評価資料
4.2.1.2-2	ALX-0081 TR057: Specificity of ALX-0081: ALX-0081 does not block the binding of the von Willebrand factor to fibrillar collagens		2017/1/1 2017/1/1	Ablynx, Belgium	社内資料	評価資料
4.2.1.2-3	2710/027: Study to Assess the Potential Cross Reactivity of ALX-0081 with a Selected Panel of Mouse, Rat and Rabbit Tissues		2017/1/1 2017/1/1	UK	社内資料	評価資料
4.2.1.2-4	2710/003: Study to Assess the Potential Cross Reactivity of ALX-0081 with a Selected Panel of Guinea Pig Tissues		2017/1/1 2017/1/1	UK	社内資料	評価資料
4.2.1.2-5	2710/002: Study to Assess the Potential Cross Reactivity of ALX-0081 with a Selected Panel of Cynomolgus Monkey Tissue		2017/1/1 2017/1/1	UK	社内資料	評価資料
4.2.1.2-6	2710/001: Study to Assess the Potential Cross Reactivity of ALX-0081 with a Selected Panel of Human Tissues		2017/1/1 2017/1/1	UK	社内資料	評価資料
4.2.1.2-7	ALX-0081 TR008: Bleeding Risk Assessment Study with ALX-0081 in Baboons and Comparison with Plavix and		2017/1/1 2017/1/1	Ablynx, Belgium; South Africa;	社内資料	評価資料
4.2.1.2-8	ALX-0081 TR009: Efficacy and Pharmacology of ALX-0081 in a Folts Model in Baboons and Comparison with Aspegic, Heparin, Plavix and Reopro		2017/1/1 2017/1/1	Ablynx, Belgium; South Africa;	社内資料	評価資料
4.2.1.2-9	4.2.1.2-9 Analysis report - SPR analysis: Simultaneous binding of ALX-0081 and FVIII to human vWF		2017/1/1 2017/1/1	Ablynx, Belgium	社内資料	評価資料

4.2.1.3 安全性薬理試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.1.3-1	A068-NC-001: Preclinical cardiovascular safety assessment		2017/1/1 2017/1/1	Ablynx, Belgium	社内資料	評価資料

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験
該当資料なし

1.12 添付資料一覧
カプラシズマブ（遺伝子組換え）

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

資料番号	課題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.2.1-1	Validation of a Pharmacokinetic ELISA based Method for the Quantification of ALX-0081 in Guinea Pig Plasma (A001-PHA- -MVR-002-v1)		20 - 20	Ablynx NV, Zwijnaarde, Belgium	社内資料	評価資料
4.2.2.1-2	Validation of a Pharmacokinetic ELISA based Method for the Quantification of ALX-0081 in Guinea Pig Plasma (A001-PHA- -MVR-002-v1 amendment1)		20 - 20	Ablynx NV, Zwijnaarde, Belgium	社内資料	評価資料
4.2.2.1-3	Validation of an Analytical Procedure to measure the concentration of ALX-0081 in Guinea Pig Plasma by ELISA (/029-044)		20 - 20	, , UK	社内資料	評価資料
4.2.2.1-4	Assessment of Stability of ALX-0081 in Guinea Pig Plasma for 40 Months at -70°C (nominal) (/029-050)		20 - 20	, , , UK	社内資料	評価資料
4.2.2.1-5	Validation of an Analytical Procedure to Detect Antibodies to ALX-0081 in Guinea Pig Plasma by ELISA (/029-010)		20 - 20	, UK	社内資料	評価資料
4.2.2.1-6	Validation of a Method for the Detection of ALX-0081 in Guinea Pig plasma (Citrate) samples Using Enzyme Linked Immunosorbant Assay (ELISA) (2710-011)		20 - 20	, , United Kingdom	社内資料	評価資料
4.2.2.1-7	Validation of an Analytical Procedure to measure the concentration of ALX-0081 in Cynomolgus Monkey Plasma by ELISA (/029-020)		20 - 20	, , UK	社内資料	評価資料
4.2.2.1-8	Assessment of Stability of ALX-0081 in Cynomolgus Monkey Plasma for Six Months at -70°C (nominal) (/029-049)		20 - 20	, , UK	社内資料	評価資料
4.2.2.1-9	Validation of an Analytical Procedure to Detect Antibodies to ALX-0081 in Cynomolgus Monkey Plasma by ELISA (/029-005)		20 - 20	, UK	社内資料	評価資料
4.2.2.1-10	Validation of a Gyrolab Based Bridging Assay for the Detection of Anti ALX-0081 Antibodies in Cynomolgus Monkey Plasma (A068-NC-20 -005)		20 - 20	, , United Kingdom	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧
カプラシズマブ（遺伝子組換え）

4.2.2.1-11	Validation of a Method for the Detection of ALX-0081 in Primate plasma (Citrate) samples Using Enzyme Linked Immunosorbant Assay (ELISA) (■■■■■2710-005)	■■■■■ ■■■■■	20■■■■/■■ ■■-■■■■/■■ 20■■■■/■■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■, United Kingdom	社内資料	評価資料
4.2.2.1-12	Validation of a Ristocetin Cofactor Assay (29910)	■■■■■ ■■■■■	20■■■■/■■ ■■-■■■■/■■ 20■■■■/■■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■, UK	社内資料	評価資料
4.2.2.1-13	Proposal for Threshold Value for Ristocetin-induced Cofactor Activity as Pharmacodynamic Marker for ALX-0081 in Comparison with Ristocetin-induced Platelet Aggregation (A001-BST-■■■-ANR-008-V1)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	- 20■■■■/■■ ■■	Ablynx NV, Zwijnaarde, Belgium	社内資料	評価資料
4.2.2.1-14	Validation of Ristocetin cofactor activity in Cynomolgus Monkey Plasma (A068-NC-20■■■-002/15)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■■■/■■ ■■-■■■■/■■ 20■■■■/■■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■, Belgium	社内資料	評価資料
4.2.2.1-15	Qualification of a Method for the Determination of Ristocetin Cofactor Activity in Cynomolgus Monkey Plasma Samples (AYX215EL-092153-A)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■■■/■■ ■■-■■■■/■■ 20■■■■/■■ ■■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■, The Netherlands	社内資料	評価資料
4.2.2.1-16	Qualification of a Method for the Determination of Ristocetin Cofactor Activity in Guinea Pig Plasma Samples (AYX216EL-092163-A)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■■■/■■ ■■-■■■■/■■ 20■■■■/■■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■, The Netherlands	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧
カブラシズマブ（遺伝子組換え）

4.2.2.2 吸収

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.2.2-1	Serum Pharmacokinetics of ALX-0081 in the Balb/c Mouse after a Single Intravenous or Subcutaneous Administration (A001-PHA-ISR-001-v1)		2011/11/1 - 2012/11/1	Ablynx NV, Zwijnaarde, Belgium / ██████████ Germany	社内資料	評価資料
4.2.2.2-2	Pharmacokinetic Study of ALX-0081 After a Single Intravenous or Subcutaneous Administration to Balb/c Mice (████ 22300)		2011/11/1 - 2012/11/1	██████████ Germany	社内資料	評価資料
4.2.2.2-3	Plasma Pharmacokinetics of ALX-0081 in the Guinea Pig after a Single Intravenous or Subcutaneous Administration (A001-PHA-ISR-002-v1)		2011/11/1 - 2012/11/1	Ablynx NV, Zwijnaarde, Belgium / ██████████ Germany	社内資料	評価資料
4.2.2.2-4	Pharmacokinetic Study of ALX-0081 Following Single Intravenous or Subcutaneous Administration to Guinea Pigs (████ 22344)		2011/11/1 - 2012/11/1	██████████ Germany	社内資料	評価資料
4.2.2.2-5	Pharmacokinetic Study of ALX-0081 Following Single Intravenous or Intramuscular Administration to Guinea Pigs (████ 21724)		2011/11/1 - 2012/11/1	██████████ Germany	社内資料	評価資料
4.2.2.2-6	Pharmacokinetics and Immunogenicity of ALX-0081 upon Repeated Administration in Baboons (ALX-0081 TR007)		2011/11/1 - 2012/11/1	Ablynx NV, Zwijnaarde, Belgium / ██████████ South Africa	社内資料	評価資料
4.2.2.2-7	Pharmacokinetic Analysis of Plasma Samples from the PK Study of ALX-0081 in Guinea Pigs (████ study No. 20216/████) - Re-Analysis Based on GLP Data (AB-████-02)		2011/11/1 - 2012/11/1	██████████ Germany	社内資料	評価資料
4.2.2.2-8	Pharmacokinetic analysis of ALX-0081 Nanobody in plasma samples collected in a pharmacokinetic study following repeated subcutaneous or intramuscular administration to guinea pigs (reanalysis of study AB-████-02) (GLP-0067)		2011/11/1 - 2012/11/1	Ablynx NV, Zwijnaarde, Belgium / ██████████ Germany	社内資料	参考資料
4.2.2.2-9	Pharmacokinetic Study of ALX-0081 Following Repeated Subcutaneous or Intramuscular Administration to Guinea Pigs (████ 20216/████)		2011/11/1 - 2012/11/1	██████████ Germany	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧
カプラシズマブ（遺伝子組換え）

4.2.2.2-10	Analysis of Guinea Pig Plasma (Citrate) Samples from the acute toxicity study (study No. 20216/ for the Detection of ALX-0081 Using ELISA (2710/028)		20/ / - 20/ / ■	United Kingdom	社内資料	評価資料
4.2.2.2-11	Analytical Determination of antibodies to ALX-0081 in Guinea Pig Plasma Samples (phase of multi-site Pharmacokinetic GLP Study 20216/ (/029-009)		20/ / - 20/ / ■	, / / / , UK	社内資料	評価資料

4.2.2.3 分布

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.2.3-1	Clearance and Biodistribution of ALX-0081, Free or in Complex with Human VWF, Evaluated in Mice (ALX-0081 TR038)		20/ / - 20/ / ■	Ablynx NV, Zwijnaarde, Belgium / France	社内資料	評価資料

4.2.2.4 代謝

該当資料なし

4.2.2.5 排泄

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.2.5-1	2-Week Subchronic Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys (LPT20095): Qualitative Detection of ALX-0081 in Urine Samples (A001-NC-20-005-06)		20/ / - 20/ / ■	Ablynx NV, Zwijnaarde, Belgium	社内資料	評価資料

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）

該当資料なし

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

該当資料なし

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.1-1	Report No. 20093/ - Acute toxicity study of ALX-0081 by single intravenous administration to guinea pigs		20/ / - 20/ / ■	, Germany	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧
カプラシズマブ（遺伝子組換え）

4.2.3.1-1a	Study Number 2710/012- Analysis of guinea pig plasma (citrate) samples from the acute toxicity study (Study No. 20093/) for the Detection of ALX-0081 Using ELISA		20 / / - 20 / / ■	, UK	社内資料	評価資料
4.2.3.1-1b	AB-01-Toxicokinetic analysis of plasma samples from the acute toxicity study of ALX-0081 in guinea pigs (Study No. 20093)		20 / / ■ (試験終了日)	, Germany	社内資料	参考資料
4.2.3.1-2	Report No. 20094/ - Dose-escalation-study for a 2-week subchronic toxicity study of ALX-0081 by repeated intravenous administration to cynomolgus monkeys		20 / / - 20 / / ■	, Germany	社内資料	評価資料
4.2.3.1-2a	AB-03- Pharmacokinetic analysis of plasma samples from the PK study of ALX-0081 in cynomolgus monkeys		20 / / ■ (試験終了日)	, Germany	社内資料	参考資料
4.2.3.1-2b	Analytical determination of antibodies to ALX-0081 in cynomolgus monkey plasma samples (phase of GLP study 20094/)		20 / / ■ - 20 / / ■	, UK	社内資料	評価資料
4.2.3.1-3	Report No. 22630/1 - Acute toxicity study for ALX-0681 and ALX-0081 after respective single subcutaneous or intravenous administration to cynomolgus monkeys - multi-site study -		20 / / - 20 / / ■	, Germany	社内資料	評価資料

4.2.3.2 反復投与毒性試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.2-1	Report No. 24023 - 13-week subchronic toxicity study of ALX-0081 by repeated subcutaneous administration four times daily at 6-hour intervals to guinea pigs - multi-site study -		20 / / - 20 / / ■	, Germany	社内資料	評価資料
4.2.3.2-2	Report No. 20095/ - 2-week subchronic toxicity study of ALX-0081 by repeated intravenous administration 6 times daily at 4-hour intervals to cynomolgus monkeys		20 / / - 20 / / ■	, Germany	社内資料	評価資料
4.2.3.2-2a	Study Number 2710/006 - Analysis of primate plasma (citrate) samples for the detection of ALX-0081 using ELISA		20 / / - 20 / / ■	, UK	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧
カブラシズマブ（遺伝子組換え）

4.2.3.2-2b	Report No.- AB-04 Pharmacokinetic analysis of plasma samples from the 2-week subchronic multiple dose toxicity study of ALX-0081 in cynomolgus monkeys (Study No. 20095)		20/ / (試験終了日)	, Germany	社内資料	参考資料
4.2.3.2-2c	Study Number '029-007 - Analytical determination of antibodies to ALX-0081 in cynomolgus monkey plasma samples (phase of multi-site two week subchronic toxicity GLP Study 20095/)		20/ / - 20/ / ■	, UK	社内資料	評価資料
4.2.3.2-3	Report No. 22631 - 2-week subchronic toxicity study of ALX-0681 by repeated subcutaneous administration 6 times daily at 4-hour intervals to cynomolgus monkeys - multi-site study -		20/ / - 20/ / ■	, Germany	社内資料	評価資料
4.2.3.2-4	Report No. 24024 - 13-week subchronic toxicity study of ALX-0081 by repeated subcutaneous administration four times daily at 6-hours intervals to cynomolgus monkeys with 8-week recovery period - multi-site study -		20/ / - 20/ / ■	, Germany	社内資料	評価資料
4.2.3.2-5	AA93337 - 26-week repeated dose toxicity study after three times daily subcutaneous administration of ALX-0081 in the cynomolgus monkey, followed by a 13-week recovery period		20/ / - 20/ /	, France	社内資料	評価資料
4.2.3.2-5a	AA93337 - Original bioanalytical study phase report- Analytical determination of antibodies against ALX-0081 in cynomolgus monkey plasma as part of the pre-clinical multi-site GLP study number AA93337 on Gyrolab		20/ / - 20/ / ■	, UK	社内資料	評価資料

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 In Vitro 試験

該当資料なし

4.2.3.3.2 In Vivo 試験

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

該当資料なし

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験

該当資料なし

4.2.3.4.3 その他の試験

該当資料なし

1.12 添付資料一覧
カブラシズマブ（遺伝子組換え）

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

該当資料なし

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.5.2-1	Report No. 20179/ - Study of embryo-fetal development in guinea pigs with ALX-0081 by intramuscular administration - in accordance with the ICH guideline S5 - - embryotoxicity study/segment II study - - multi site study -		2017/11/1 - 2018/01/1	Germany	社内資料	評価資料
4.2.3.5.2-2	Report No. 25265 - Toxicokinetic and pharmacodynamic study of ALX-0081 following repeated daily intramuscular administration to pregnant guinea pigs - multi-site study -		2017/11/1 - 2018/01/1	Germany	社内資料	評価資料

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

該当資料なし

4.2.3.5.4 幼若動物を用いた試験

該当資料なし

4.2.3.6 局所刺激性試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.6-1	Report No. 20340/ - Local tolerance test of ALX-0081 in rabbits after a single intravenous, intramuscular intraarterial, paravenous and subcutaneous administration		2017/11/1 - 2018/01/1	Germany	社内資料	評価資料

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験

該当資料なし

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

該当資料なし

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

該当資料なし

4.2.3.7.4 依存性試験

該当資料なし

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

該当資料なし

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

該当資料なし

4.2.3.7.7 その他の試験

該当資料なし

1.12 添付資料一覧
カプラシズマブ（遺伝子組換え）

4.3 参考文献

資料番号	第四部参考文献
4.3-1	Altinbas, M., et al., A randomized clinical trial of combination chemotherapy with and without low-molecular-weight heparin in small cell lung cancer. J Thromb Haemost 2004; 2: 1266-71.
4.3-2	Bambace, N.M. and C.E. Holmes, The platelet contribution to cancer progression. Journal of thrombosis and haemostasis 2011; 9: 237-49.
4.3-3	Bercaw, J.L., et al., Sex cord tumor with annular tubules in a young adolescent with Von Willebrand's disease. J Pediatr Adolesc Gynecol 2010; 23: e111-4.
4.3-4	Blombery, P. and M. Scully, Management of thrombotic thrombocytopenic purpura: current perspectives. Journal of blood medicine, 2014. 5: 15-23.
4.3-5	Bottone, E.J. Yersinia enterocolitica: the charisma continues. Clin Microbiol Rev 1997; 10: 257-76.
4.3-6	Briggs, GG and Freeman, RK. Drugs in pregnancy and lactation. Vol. 8 (Lipincott Williams and Wilkins, 2008).
4.3-7	Callewaert, F, Roodt, J, Ulrichs, H et al. Evaluation of efficacy and safety of the anti-vWF Nanobody ALX-0681 in a preclinical baboon model of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood 120, 3603-3610(2012).
4.3-8	Cho, M.S., et al., Platelets increase the proliferation of ovarian cancer cells. Blood 2012; 120(24): 4869-72.
4.3-9	Coppola, A., et al. Understanding inhibitor development in haemophilia A: towards clinical prediction and prevention strategies. Haemophilia. 2010;16: 13-9.
4.3-10	Deford, C.C., et al., Multiple major morbidities and increased mortality during long-term follow-up after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood, 2013. 122(12): p. 2023-9; quiz 2142.
4.3-11	DeSilva, B, Smith, W, Weiner, R et al. Recommendations for the bioanalytical method validation of ligand-binding assays to support pharmacokinetic assessments of macromolecules. Pharm.Res. 20, 1885-1900 (2003).
4.3-12	Dong, JF, Berndt, MC, Schade, A et al. Ristocetin-dependent, but not botrocetin-dependent, binding of von Willebrand factor to the platelet glycoprotein Ib-IX-V complex correlates with shear-dependent interactions. Blood 97, 162-168 (2001).
4.3-13	Dong, JF, Moake, JL, Nolasco, L et al. ADAMTS-13 rapidly cleaves newly secreted ultralarge von Willebrand factor multimers on the endothelial surface under flowing conditions. Blood 100, 4033-4039 (2002).
4.3-14	Erpenbeck, L., et al., Inhibition of platelet GPIb alpha and promotion of melanoma metastasis. Journal of Investigative Dermatology 2010; 130: 576-86.
4.3-15	Federici, A.B., et al., The bleeding score predicts clinical outcomes and replacement therapy in adults with von Willebrand disease. Blood 2014; 123(26): 4037-44.
4.3-16	Feys, HB, Roodt, J, Vandeputte, N et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura directly linked with ADAMTS13 inhibition in the baboon (Papio ursinus). Blood 116, 2005-2010 (2010).
4.3-17	Franchini, M., et al., von Willebrand factor and cancer: a renewed interest. Thromb Res 2013; 131(4): 290-2.
4.3-18	Franchini, M. and P.M. Mannucci, Von Willebrand disease-associated angiodysplasia: a few answers, still many questions. British Journal of Haematology 2013b; 161: 177-82.
4.3-19	Franchini, M. and P.M. Mannucci, Gastrointestinal angiodysplasia and bleeding in von Willebrand disease. Thrombosis and Haemostasis 2014; 112(3): 427-31.
4.3-20	Franchini, M., et al., Cancers in Patients with von Willebrand Disease: A Survey from the Italian Association of Haemophilia Centres. Seminars in thrombosis and hemostasis 2016; 42(1): 36-41.
4.3-21	Fujimura, Y., et al., A heparin-binding domain of human von Willebrand factor. Characterization and localization to a tryptic fragment extending from amino acid residue Val-449 to Lys-728. J Biol Chem 1987; 262(4): 1734-9.
4.3-22	Gallego, L. and L. Junquera, Association von Willebrand's disease and nevoid basal cell carcinoma syndrome (Gorlin syndrome). Haemophilia 2008; 14: 835-7.
4.3-23	Geng, D, Shankar, G, Schantz, A et al. Validation of immunoassays used to assess immunogenicity to therapeutic monoclonal antibodies. J.Pharm.Biomed.Anal. 39, 364-375 (2005).
4.3-24	George, J.N., Corticosteroids and rituximab as adjunctive treatments for thrombotic thrombocytopenic purpura. American journal of hematology, 2012. 87 Suppl 1: p. S88-91.
4.3-25	Gil-Bernabe, A.M., S. Lucotti, and R.J. Muschel, Coagulation and metastasis: what does the experimental literature tell us? British Journal of Haematology 2013; 162: 433-41.
4.3-26	Ginsburg, D and Bowie, E.J. Molecular genetics of von Willebrand disease. Blood 79, 2507-2519 (1992).

1.12 添付資料一覧
カプラシズマブ（遺伝子組換え）

4.3-27	Han, B., et al., Depression and cognitive impairment following recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. American journal of hematology, 2015. 90(8): p. 709-14.
4.3-28	Hughes, C., et al., Cardiac involvement in acute thrombotic thrombocytopenic purpura: association with troponin T and IgG antibodies to ADAMTS 13. J.Thromb.Haemost., 2009. 7(4): p. 529-536.
4.3-29	Incalzi, R. Life-threatening subcutaneous hematoma caused by an axillary pad in an anticoagulated patient. South Med J 2000; 93: 315-6.
4.3-30	Jain, S., et al., Platelet glycoprotein Ib alpha supports experimental lung metastasis. PNAS 2007; 104(21): 9024-8.
4.3-31	Jain, S., J. Harris, and J. Ware, Platelets: linking hemostasis and cancer. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2010; 30(12): 2362-7.
4.3-32	Kanaji, T., S. Russell, and J. Ware, Amelioration of the macrothrombocytopenia associated with the murine Bernard-Soulier syndrome. Blood 2002; 100(6): 2102-7.
4.3-33	Karpatkin S, Pearstein E, Ambrogio C, Collier BS. Role of adhesive proteins in platelet tumor interaction in vitro and metastasis formation in vivo. J. Clin. Invest. 1988; 81(4): 1012-9.
4.3-34	Kennedy, A.S., et al., Cognitive deficits after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. Transfusion, 2009. 49(6): p. 1092-101.
4.3-35	Klerk, C.P.W., et al., The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy. J Clin Oncol 2005; 23(10): 2130-5.
4.3-36	Koh, S.C.L., et al., The association between fibrinogen, von Willebrand Factor, antithrombin III, and D-dimer levels and survival outcome by 36 months from ovarian cancer. Clin. Appl. Thromb. Hemost. 2006; 12(1): 3-8.
4.3-37	Kremer Hovinga, J.A., et al., Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood, 2010. 115(8): p. 1500-11; quiz 1662.
4.3-38	Krudysz-Amblo et al., Quantitation of anti-factor VIII antibodies in human plasma. Blood. 2009;113(11):2587-94.
4.3-39	Lackner, C., et al., Prognostic relevance of tumour-associated macrophages and von Willebrand factor-positive microvessels in colorectal cancer. Virchows Arch. 2004; 445: 160-7.
4.3-40	Lahorte, CM, Van de Wiele, C, Bacher, K et al. Biodistribution and dosimetry study of 123I-rh-annexin V in mice and humans. Nucl.Med.Comm. 24, 871-880 (2003).
4.3-41	Landi, F, et al. Physical Restraint and Subcutaneous Hematoma in an Anticoagulated Patient. South Med J 2001; 94(2): 254-5.
4.3-42	Lazo-Langner, A., et al., The effect of low-molecular-weight heparin on cancer survival. A systematic review and meta-analysis of randomized trials. J Thromb Haemost 2007; 5: 729-37.
4.3-43	Lebeau, B., et al., Subcutaneous heparin treatment increases survival in small cell lung cancer. Cancer 1994; 74: 38-45.
4.3-44	Lecumberri, R., et al., Adjuvant therapy with bemiparin in patients with limited-stage small cell lung cancer: results from the ABEL study. Thrombosis Research 2013; 132: 666-70.
4.3-45	Lenting, PJ, Westein, E, Terraube, V et al. An experimental model to study the in vivo survival of von Willebrand factor. Basic aspects and application to the R1205H mutation. J.Biol.Chem. 279, 12102-12109 (2004).
4.3-46	Lenting, P.J., et al., von Willebrand factor: the old, the new and the unknown. J Thromb Haemost 2012; 10: 2428-37.
4.3-47	Lewis, Q.F., et al., Long-term deficits in health-related quality of life after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. Transfusion, 2009. 49(1): p. 118-124.
4.3-48	Michiels, JJ, Gadisseur, A, van der Planken, M et al. Guidelines for the evaluation of intravenous desmopressin and von Willebrand factor/factor VIII concentrate in the treatment and prophylaxis of bleedings in von Willebrand disease types 1, 2, and 3. Semin.Thromb.Hemost. 32, 636-645 (2006).
4.3-49	Miller, RK, Mace, K, Polliotti, B et al. Marginal transfer of ReoPro (Abciximab) compared with immunoglobulin G (F105), inulin and water in the perfused human placenta in vitro. Placenta 2003; 24: 727-38.
4.3-50	Mire-Sluis, AR, Barrett, YC, Devanarayan, V et al. Recommendations for the design and optimization of immunoassays used in the detection of host antibodies against biotechnology products. J.Immunol.Methods 289, 1-16 (2004).

1.12 添付資料一覧
カプラシズマブ（遺伝子組換え）

4.3-51	Mochizuki, S., et al., Effect of ADAM28 on carcinoma cell metastasis by cleavage of von Willebrand factor. Journal of the National Cancer Institute 2012; 104(12): 906-22.
4.3-52	Mojiri et al., Von Willebrand factor contribution to pathophysiology outside of von Willebrand disease. Microcirculation. 2018; e12510.
4.3-53	Morganti, M., et al., Von Willebrand's factor mediates the adherence of human tumoral cells to human endothelial cells and ticlopidine interferes with this effect. Biomed. Pharmacother. 2000; 54(8-9): 431-6.
4.3-54	Nichols, L., et al., Cardiac injury is a common postmortem finding in thrombotic thrombocytopenic purpura patients: is empiric cardiac monitoring and protection needed? Therapeutic apheresis and dialysis : official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy, 2015. 19(1): p. 87-92.
4.3-55	Patschan, D., et al., Acute myocardial infarction in thrombotic microangiopathies--clinical characteristics, risk factors and outcome. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association, 2006. 21(6): p. 1549-54.
4.3-56	Pekcelen, Y. and S. Inceman, Heparin and ristocetin-induced platelet aggregation. Thrombos Haemostas 1976; 35: 485-7.
4.3-57	Perry, J.R., et al., PRODIGE: a randomized placebo-controlled trial of dalteparin low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis in patients with newly diagnosed malignant glioma. J Thromb Haemost 2010; 8: 1959-65.
4.3-58	Randi et al., von Willebrand factor regulation of blood vessel formation. Blood. 2018;132(2):132-40.
4.3-59	Sadler, J.E. Von Willebrand disease type 1: a diagnosis in search of a disease. Blood 101, 2089-2093 (2003).
4.3-60	Sadler, J.E., Von Willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood, 2008. 112(1): p. 11-18.
4.3-61	Sanford, D. and A. Lazo-Langner, The effect of low molecular weight heparin on survival in cancer patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. J Thromb Haemost 2014; 12: 1076-85.
4.3-62	Sarig, G., ADAMTS-13 in the Diagnosis and Management of Thrombotic Microangiopathies. Rambam Maimonides medical journal, 2014. 5(4): p. e0026.
4.3-63	Schellerer, V.S., et al., The clinical value of von Willebrand factor in colorectal carcinomas. Am J Transl Res 2011; 3(5): 445-53.
4.3-64	Scherer, K and Bircher, A.J. Hypersensitivity reactions to fluoroquinolones. Curr Allergy Asthma Rep 2005; 5: 15-21.
4.3-65	Scully, M., et al., Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. British journal of haematology, 2012. 158(3): p. 323-35.
4.3-66	Shavit, J.A. and D.G. Motto, Coagulation and metastasis--an unexpected role for von Willebrand factor. J.Thromb.Haemost. 2006; 4(3): 517-8.
4.3-67	Springer, T.A. Biology and physics of von Willebrand factor concatamers. J Thromb Haemost. Jul;9 Suppl 1:130-43 Review (2011)
4.3-68	Starke, R.D., et al., Endothelial von Willebrand factor regulates angiogenesis. Blood. 2011; 117(3): 1071-80.
4.3-69	Terraube, V., et al., Increased metastatic potential of tumor cells in von Willebrand factor-deficient mice. J.Thromb.Haemost. 2006; 4(3): 519-26.
4.3-70	Terraube, V., I. Marx, and C.V. Denis, Role of von Willebrand factor in tumor metastasis. Thromb.Res. 2007; 120 Suppl 2: S64-S70.
4.3-71	Ulrichs, H, Silence, K, Schoolmeester, A et al. Antithrombotic drug candidate ALX-0081 shows superior preclinical efficacy and safety compared to currently marketed antiplatelet drugs. Blood 118, 757-765 (2011).
4.3-72	van Beek, E.J, Peters, M and ten Cate, J.W. Factor VIII inhibitor associated with ciprofloxacin. Thromb Haemost 1993; 69: 403.
4.3-73	Wang, W.S., et al., Plasma von Willebrand factor level as a prognostic indicator of patients with metastatic colorectal carcinoma. World J gastroenterol. 2005; 11(14): 2166-70.
4.3-74	Whelan, S, et al. Distinct characteristics of antibody responses against factor VIII in healthy individuals and in different cohorts of hemophilia A patients. Blood. 2012; doi:10.1182/blood-2012-07-444877.
4.3-75	Yang, X., et al., Gastric cancer-associated enhancement of von Willebrand factor is regulated by vascular endothelial growth factor and related to disease severity. BMC cancer 2015; 15: 80.

1.12 添付資料一覧
カプラシズマブ（遺伝子組換え）

4.3-76	Savage B, Almus-Jacobs F, Ruggeri ZM. Specific synergy of multiple substrate-receptor interactions in platelet thrombus formation under flow. Cell. 1998 Sep 4;94(5):657-66.
4.3-77	Hyun Tae Lee, Ui Beom Park, Tae Jun Jeong, Nahyeon Gu, Sang Hyung Lee, Yujin Kim, and Yong-Seok Heo. High-resolution structure of the vWF A1 domain in complex with caplacizumab, the first nanobody based medicine for treating acquired TTP. Biochemical and Biophysical Research Communications 567, 49-55 (2021).
4.3-78	Chiu PL, Bou-Assaf GM, Chhabra ES, Chambers MG, Peters RT, Kulman JD, Walz T. Mapping the interaction between factor VIII and von Willebrand factor by electron microscopy and mass spectrometry. Blood 126, 935-938 (2015).
4.3-79	Kujovich, JL, et al. von Willebrand disease and pregnancy. J Thromb Haemost 2005; 3: 246-53
4.3-80	Lee, CA, et al. von Willebrand disease and women's health. Semin Hematol 2005; 42: 42-8.

第5部の添付資料

5.2 臨床試験一覧表

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.2	臨床試験一覧表	—	—	—

5.3 試験報告書及び関連情報

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

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

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.1.2-1	ALX0681-C102: A phase I, single center, open-label, randomized, single dose cross-over study in healthy male subjects to investigate the bioequivalence and tolerability of liquid and reconstituted lyophilized subcutaneous formulations of caplacizumab	2014/7/1 - 2014/9/20	無	参考資料

5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書

該当資料なし

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.1.4-1	ALX0081-VAL-924P-20███: Validation of ALX-0081 in human citrate plasma samples using enzyme linked immunosorbant assay (ELISA)	20██/██/██ - 20██/██/██	無	参考資料
5.3.1.4-2	AYX632EL-086323-B: Validation of a method for the determination of ALX-0081 in human citrate plasma samples	20██/██/██ - 20██/██/██	無	参考資料
5.3.1.4-3	AYX632EL-086323-B Amendment No. 01: Validation of a method for the determination of ALX-0081 in human citrate plasma samples	20██/██/██ - 20██/██/██	無	参考資料
5.3.1.4-4	AYX149EL-101493-B Addendum No. 01: Additional validation of an ELISA method for the determination of ALX-0081 in human citrate plasma samples	20██/██/██ - 20██/██/██	無	参考資料
5.3.1.4-5	AYX149EL-101493-B Amendment No.01 to Addendum No. 01: Additional validation of a method for the determination of ALX-0081 in human citrate plasma samples	20██/██/██ - 20██/██/██	無	参考資料
5.3.1.4-6	AYX432EL-124323-B: Validation of a method for the determination of ALX-0081 in human plasma samples by ELISA	20██/██/██ - 20██/██/██	無	参考資料
5.3.1.4-7	AYX432EL-124323-B Amendment No. 01: Validation of a method for the determination of ALX-0081 in human plasma samples by ELISA	- 20██/██/██	無	参考資料
5.3.1.4-8	AYX169EL-151693-B: Additional validation of a method for the determination of ALX-0081 concentrations in human plasma samples by ELISA	20██/██/██ - 20██/██/██	無	参考資料

1.12 添付資料一覧
カプラシズマブ（遺伝子組換え）

5.3.1.4-9	AYX960EL-169603-D: Additional validation of a method for the determination of caplacizumab in Japanese human plasma samples by ELISA	2017/11/1 - 2017/11/1	無	参考資料
5.3.1.4-10	029-012: Pre-study validation of an analytical procedure to detect antibodies to ALX-0081 in human serum by ELISA	2017/11/1 - 2017/11/1	無	参考資料
5.3.1.4-11	029-015: Pre-study validation of an analytical procedure to detect antibodies to ALX-0081 in human serum from PCI patients by ELISA	2017/11/1 - 2017/11/1	無	参考資料
5.3.1.4-12	029-043: Pre-study validation of an analytical procedure to confirm antibodies to ALX-0081 in normal and PCI human serum by bridging ELISA	2017/11/1 - 2017/11/1	無	参考資料
5.3.1.4-13	AYX096EL-090963-B: Validation of an ELISA immunogenicity assay for the detection of anti ALX-0081 antibodies in human serum	2017/11/1 - 2017/11/1	無	参考資料
5.3.1.4-14	AMV-0014-MVR: Analytical method validation of an MSD method for the detection of anti-ALX-0081 antibodies in human serum samples	2017/11/1 - 2017/11/1	無	参考資料
5.3.1.4-15	AMV-0040-MVR: Analytical method validation of an ECL based method in human serum for the detection of anti-caplacizumab antibodies	2017/11/1 - 2017/11/1	無	参考資料
5.3.1.4-16	AMV-0045-MVR: Partial analytical method validation of an ECL based ADA method and a modified ECL based ADA method (mADA) in Japanese healthy human serum for the detection of anti-caplacizumab antibodies	2017/11/1 - 2017/11/1	無	参考資料
5.3.1.4-17	AMV-0040-MVR Amd01: Analytical method validation of an ECL based method in human serum for the detection of anti-ALX-0081 antibodies	2017/11/1	無	参考資料
5.3.1.4-18	AMV-0040-MVR Amd02: Analytical method validation of an ECL based method in human serum for the detection of anti-ALX-0081 antibodies	2017/11/1	無	参考資料
5.3.1.4-19	AMV-0045-MVR Amd01: Partial analytical method validation of an ECL based ADA method and a modified ECL based ADA method (mADA) in Japanese healthy human serum for the detection of anti-caplacizumab antibodies	2017/11/1	無	参考資料
5.3.1.4-20	AMV-0054-MVR: Feasibility evaluation of the ADA, mADA, NECA and functional NAb assay after the facility relocation and limited validation assessments in human Japanese aTTP serum	2017/11/1 - 2017/11/1	無	参考資料
5.3.1.4-21	A068-C-2017-007: Qualification of an MSD based homogeneous modified bridging ADA assay for detection of anti-ALX-0081 antibodies in human serum samples	2017/11/1 - 2017/11/1	無	参考資料
5.3.1.4-22	AMV-0041-MVR: Analytical method validation of a modified ECL based method in human serum for the detection of anti-caplacizumab antibodies	2017/11/1 - 2017/11/1	無	参考資料
5.3.1.4-23	029-060: Pre-study Validation of an ELISA assay to detect neutralising anti-ALX-0081 antibodies in human serum samples	2017/11/1 - 2017/11/1	無	参考資料
5.3.1.4-24	AMV-0044-MVR: Analytical method validation of an ELISA based competitive ligand binding assay for the detection of neutralizing anti-caplacizumab antibodies in human serum samples	2017/11/1 - 2017/11/1	無	参考資料

1.12 添付資料一覧
カブラシズマブ（遺伝子組換え）

5.3.1.4-25	AMV-0044-MVR Amd01: Analytical method validation of an ELISA based competitive ligand binding assay for the detection of neutralizing anti-caplacizumab antibodies in human serum samples	- 20██/██/██	無	参考資料
5.3.1.4-26	AMV-0044-MVR Amd02: Analytical method validation of an ELISA based competitive ligand binding assay for the detection of neutralizing anti-caplacizumab antibodies in human serum samples	20██/██/██ - 20██/██/██	無	参考資料
5.3.1.4-27	AMV-0044-MVR Amd03: Analytical method validation of an ELISA based competitive ligand binding assay for the detection of neutralizing anti-caplacizumab antibodies in human serum samples	- 20██/██/██	無	参考資料
5.3.1.4-28	AMV-0049: Cut-point determination in support of the partial analytical method validation of the NAb assay for detection of neutralizing antibodies against caplacizumab in Japanese human serum	- 20██/██/██	無	参考資料
5.3.1.4-29	AMV-0042-MVR: Analytical method validation of an alternative method for the detection of neutralizing anti-caplacizumab antibodies in human serum based on the bridging format on MSD platform	20██/██/██ - 20██/██/██	無	参考資料
5.3.1.4-30	AMV-0047-MVR: Partial analytical method validation of a neutralizing epitope characterization assay for the detection of anti-caplacizumab antibodies with neutralizing potential in Japanese human serum based on the bridging format on MSD platform	20██/██/██ - 20██/██/██	無	参考資料
5.3.1.4-31	A001-PHA-██-MVR-001: Validation of RIPA test on Parexel equipment	20██/██/██ - 20██/██/██	無	参考資料
5.3.1.4-32	AYX096EC-090963-F: Qualification of a method for the determination of ristocetin cofactor activity in human citrate plasma samples	20██/██/██ - 20██/██/██	無	参考資料
5.3.1.4-33	VR0789: Qualification of a method for the determination of ristocetin cofactor activity (RICO) in human plasma samples by aggregation	- 20██/██/██	無	参考資料
5.3.1.4-34	VAL-0116-VR-3.0: Validation report: "Validation of Ristocetin cofactor activity" vW Select PAP-8E	20██/██/██ - 20██/██/██	無	参考資料
5.3.1.4-35	VAL-0116-AD01-VR-1.0: Addendum to validation report: "Validation of ristocetin cofactor activity" vW Select PAP-8E	20██/██/██ - 20██/██/██	無	参考資料
5.3.1.4-36	Validation of ristocetin cofactor activity on the Sysmex CS-2100i	- 20██/██/██	無	参考資料
5.3.1.4-37	Supplementary validation report of ristocetin cofactor activity on the Sysmex CS-2100i -linearity assessment	- 20██/██/██	無	参考資料
5.3.1.4-38	Final stability report for Ablynx' clinical trial protocol, ALX0681-C301, entitled 'a Phase III double-blind, randomized, parallel group, multicenter placebo-controlled trial to study the efficacy and safety of caplacizumab in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura'	- 20██/██/██	無	参考資料

1.12 添付資料一覧
カブラシズマブ（遺伝子組換え）

5.3.1.4-39	Supplementary spiked ristocetin stability report for Ablynx' clinical trial protocol, ALX0681-C301, entitled 'a Phase III double-blind, randomized, parallel group, multicenter placebo-controlled trial to study the efficacy and safety of caplacizumab in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura'	- 20██/██/██	無	参考資料
5.3.1.4-40	AYX096EL-090963-N: Validation of a method for the determination of von Willebrand factor antigen in human plasma samples	20██/██/██ - 20██/██/██	無	参考資料
5.3.1.4-41	AYX096EL-090963-N amendment No. 01: Validation of a method for the determination of von Willebrand factor antigen in human plasma samples	- 20██/██/██	無	参考資料
5.3.1.4-42	VAL-0030-VR-AD01-1.0: Effect of an anti-von Willebrand factor nanobody on the measurement of von Willebrand factor antigen with an immunoturbidimetric method	- 20██/██/██	無	参考資料
5.3.1.4-43	VAL-0030-VR-AD02-3.0: "Validation of von Willebrand factor antigen" (in the presence of an anti-von Willebrand factor Nanobody ALX-0081)	20██/██/██ - 20██/██/██	無	参考資料
5.3.1.4-44	VAL-0030-VR-AD03-1.0: Evaluation of high dose-hook effect in vWF:Ag analysis	20██/██/██ - 20██/██/██	無	参考資料
5.3.1.4-45	Validation of von Willebrand Factor Antigen assay spiked with caplacizumab on the Sysmex CS-2100i	20██/██/██ - 20██/██/██	無	参考資料
5.3.1.4-46	Investigation of caplacizumab interference in the determination of von Willebrand Factor Antigen (vWF:Ag) on the Sysmex CS 2100i	20██/██/██ - 20██/██/██	無	参考資料
5.3.1.4-47	Validation of the determination of von Willebrand Factor Antigen (vWF:Ag) on the Sysmex CS-2100i	20██/██/██ - 20██/██/██	無	参考資料
5.3.1.4-48	A068-C-20██-013: Assessment of VWF:RICO and VWF occupancy of caplacizumab in phase II (ALX-0681-2.1/10) study samples	20██/██/██ - 20██/██/██	無	参考資料

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

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

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

該当資料なし

1.12 添付資料一覧
カプラシズマブ（遺伝子組換え）

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

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.3.1-1	ALX-0081-01/06: A Phase I, double blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study in healthy male volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of the Nanobody® ALX-0081 administered intravenously as single ascending doses	2007/4/17 - 2007/8/22	無	参考資料
5.3.3.1-2	ALX-0681-1.1/08: A phase I study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-vWF Nanobody® administered subcutaneously	2008/11/27 - 2009/5/22	無	参考資料

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

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

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.3.3-1	ALX0681-C103: A phase I single center, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of caplacizumab in Japanese and white healthy volunteers	2017/6/5 - 2017/10/19	有	評価資料

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

該当資料なし

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

該当資料なし

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

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.4.1-1	REP-5-JAPSIM-ALX-antiVWF-PMX-1: Simulations of drug concentrations and pharmacodynamic response following caplacizumab treatment in Japanese aTTP patients	- 2017/11/1	有	評価資料

1.12 添付資料一覧
カプラシズマブ（遺伝子組換え）

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.4.2-1	REP-1-ALX-antiVWF-PMX-1: Population PKPD modeling of caplacizumab in healthy volunteers and patients with stable angina or aTTP	- 20██/██/██	有	評価資料
5.3.4.2-2	REP-2-ALX-antiVWF-PMX-1: Simulations of drug concentrations and pharmacodynamic response following caplacizumab treatment	- 20██/██/██	有	評価資料
5.3.4.2-3	REP-2-Corrigendum-1-ALX-antiVWF-PMX-1: Simulations of drug concentrations and pharmacodynamic response following caplacizumab treatment	- 20██/██/██	無	参考資料
5.3.4.2-4	REP-3-PED-ALX-antiVWF-PMX-1: Simulations of drug concentrations and pharmacodynamic response following caplacizumab treatment in juvenile acquired thrombotic thrombocytopenic purpura	- 20██/██/██	有	評価資料
5.3.4.2-5	REP-4-ALX-antiVWF-PMX-1: Population PKPD modeling of caplacizumab in Japanese and white healthy volunteers	- 20██/██/██	有	評価資料
5.3.4.2-6	POH0942: New simulations based on the HV Japanese popPK model of REP5 (additional information to study report entitled "Simulations of drug concentrations and pharmacodynamic response following caplacizumab treatment in Japanese aTTP patients")	- 20██/██/██	有	評価資料
5.3.4.2-7	POH0901: Population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of caplacizumab in Japanese patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura	- 20██/██/██	有	評価資料

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

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.5.1-1	ALX-0681-2.1/10: A phase II, single-blind, randomised, placebo-controlled trial to study the efficacy and safety of anti-von Willebrand factor Nanobody administered as adjunctive treatment to patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura (TITAN)	2011/1/7 - 2014/3/14	無	参考資料
5.3.5.1-2	ALX0681-C301: A phase III double-blind, randomized, parallel group, multicenter placebo-controlled trial to study the efficacy and safety of caplacizumab in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura (HERCULES)	2015/11/19 - 2017/8/16	有	評価資料

1.12 添付資料一覧
カブラシズマブ（遺伝子組換え）

5.3.5.2 非対照試験報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.5.2-1	EFC16297 (ALX0681-C202): An open-label multicenter trial to study the efficacy and safety of caplacizumab in Japanese patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura	2019/10/21 - 2021/5/19	有	評価資料
5.3.5.2-2	ALX0681-C302/LTS16371: Prospective follow-up study for patients who completed study ALX0681-C301 (HERCULES) to evaluate long-term safety and efficacy of caplacizumab (Post-HERCULES)	2016/10/6 - 2020/10/23	無	参考資料

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.5.3-1a	Integrated summary of safety	—	無	—
5.3.5.3-1b	Ablynx ISS on aTTP indication	—	無	—
5.3.5.3-1c	Statistical analysis plan: Integrated summary of safety for clinical studies conducted with ALX-0081: caplacizumab	—	無	—
5.3.5.3-2	Summary report - Immunogenicity risk assessment caplacizumab	—	無	—
5.3.5.3-3	A068-C-20000001: Caplacizumab dose justification	—	無	—

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.5.4-1a	ALX-0081-1.2/08: A phase I, double-blind, randomized, placebo-controlled study of ALX-0081 multiple dose administrations in stable angina patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI)	2008/5/27 - 2009/1/8	無	参考資料
5.3.5.4-1b	ALX-0081-1.2/08: An open-label extension of: A phase I, double-blind, randomized, placebo-controlled study of ALX-0081 multiple dose administrations in stable angina patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI)	2009/3/23 - 2009/11/17	無	参考資料
5.3.5.4-2	ALX-0081-2.1/09: A phase II randomized, open-label clinical trial in high risk percutaneous coronary intervention (PCI) patients receiving standard antithrombotic treatment plus either ALX-0081 or GPIIb/IIIa inhibitor (ReoPro®) over a period of 24 hours	2009/9/1 - 2012/3/29	無	参考資料

1.12 添付資料一覧
カブラシズマブ（遺伝子組換え）

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.6-1	Periodic benefit risk evaluation report (2012-2013 to 2013-2014)	2012/1/1 - 2013/12/31	無	—
5.3.6-2a	Periodic benefit risk evaluation report (2014-2015 to 2015-2016)	2014/1/1 - 2015/12/31	無	—
5.3.6-2b	Response to Request for Supplementary Information dated 2016/1/1	—	無	—

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

資料番号	症例一覧表
5.3.7-1	試験症例一覧表
5.3.7-2	副作用発現症例一覧表
5.3.7-3	重篤な有害事象発現症例一覧表
5.3.7-4	臨床検査値異常変動症例一覧表

5.4 参考文献

資料番号	第五部参考文献
5.4-1	Benhamou, Y., et al. (2012). Development and validation of a predictive model for death in acquired severe ADAMTS13 deficiency-associated idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience. <i>Haematologica</i> . 97(8): 1181-1186.
5.4-2	Benhamou, Y., et al. (2014). Cardiac troponin-I on diagnosis predicts early death and refractoriness in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. <i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i> . 12: 1-10.
5.4-3	Bergstrand, M., et al. (2011). Prediction-corrected visual predictive checks for diagnosing nonlinear mixed-effects models. <i>The American Association of Pharmaceutical Scientists Journal</i> . 13(2):143-151.
5.4-4	Blombery, P., et al. (2014). Management of thrombotic thrombocytopenic purpura: current perspectives. <i>Journal of Blood Medicine</i> . 5: 15-23.
5.4-5	Bresin, E., et al. (2009). Rituximab as pre-emptive treatment in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura and evidence of anti-ADAMTS13 autoantibodies. <i>Thrombosis and Haemostasis</i> . 101(2): 233-238.
5.4-6	Cataland, S. R., et al. (2009). Demographic and ADAMTS13 biomarker data as predictors of early recurrences of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. <i>European Journal of Haematology</i> . 83(6): 559-564.
5.4-7	Chaturvedi, S., et al. (2013). Predictors of survival in thrombotic thrombocytopenic purpura. <i>Haematologica</i> . 98(5): e58.
5.4-8	Chemnitz, J. M., et al. (2010). Long-term follow-up of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura treated with rituximab. <i>Annals of Hematology</i> . 89(10): 1029-1033.
5.4-9	Deford, C. C., et al. (2013). Multiple major morbidities and increased mortality during long-term follow-up after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. <i>Blood</i> . 122(12): 2023-2029; quiz 2142.

1.12 添付資料一覧
カプラシズマブ（遺伝子組換え）

5.4-10	Falter, T., et al. (2013). Long term outcome and sequelae in patients after acute thrombotic thrombocytopenic purpura episodes. <i>Hamostaseologie</i> . 33(2): 113-120.
5.4-11	George, J. N. (2010). How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: 2010. <i>Blood</i> . 116(20): 4060-4069.
5.4-12	George, J. N. (2012). Corticosteroids and rituximab as adjunctive treatments for thrombotic thrombocytopenic purpura. <i>American Journal of Hematology</i> . 87 Suppl 1: S88-91.
5.4-13	George, J. N., et al. (2004). The oklahoma thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome (TTP-HUS) registry: a community perspective of patients with clinically diagnosed TTP-HUS. <i>Seminars in Hematology</i> . 41(1): 60-67.
5.4-14	Goel, R., et al. (2015). Platelet transfusions in platelet consumptive disorders are associated with arterial thrombosis and in-hospital mortality. <i>Blood</i> . 125(9): 1470-1476.
5.4-15	Goel, R., et al. (2016). Prognostic risk-stratified score for predicting mortality in hospitalized patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: nationally representative data from 2007 to 2012. <i>Transfusion</i> .
5.4-16	Han, B., et al. (2015). Depression and cognitive impairment following recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. <i>American Journal of Hematology</i> . 90(8): 709-714.
5.4-17	Hie, M., et al. (2014). Preemptive rituximab infusions after remission efficiently prevent relapses in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. <i>Blood</i> . 124(2): 204-210.
5.4-18	Hulstein, J. J. J., et al. (2005). A novel nanobody that detects the gain-of-function phenotype of von Willebrand factor in ADAMTS13 deficiency and von Willebrand disease type 2B. <i>Blood</i> . 106(9):3035-3042.
5.4-19	Jin, M., et al. (2008). Relationship between ADAMTS13 activity in clinical remission and the risk of TTP relapse. <i>British Journal of Haematology</i> . 141(5): 651-658.
5.4-20	Kremer Hovinga, J. A., et al. (2010). Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. <i>Blood</i> . 115(8): 1500-1511; quiz 1662.
5.4-21	Lenting, P. J., et al. (2004). An experimental model to study the in vivo survival of von Willebrand factor. Basic aspects and application to the R1205H mutation. <i>The Journal of Biological Chemistry</i> . 279(13):12102-12109.
5.4-22	Lenting, P. J., et al. (2015). von Willebrand factor biosynthesis, secretion, and clearance: connecting the far ends. <i>Blood</i> . 125(13):2019-2028.
5.4-23	Lewis, Q. F., et al. (2009). Long-term deficits in health-related quality of life after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. <i>Transfusion</i> . 49(1): 118-124.
5.4-24	Lisman, T., et al. (2006). Elevated levels of von Willebrand factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity <i>Hepatology</i> . 44(1):53-61.

1.12 添付資料一覧
カプラシズマブ（遺伝子組換え）

5.4-25	Lotta, L. A., et al. (2011). Platelet reactive conformation and multimeric pattern of von Willebrand factor in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura during acute disease and remission The Journal of Thrombosis and Haemostasis. 9(9):1744-1751.
5.4-26	Mariotte, E., et al. (2013). Unresponsive thrombotic thrombocytopenic purpura in critically ill adults. Intensive Care Medicine. 39(7): 1272-1281.
5.4-27	Matsumoto M., et al. (2017). Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) 2017 in Japan. International Journal of Hematology. 106(1): 3-15.
5.4-28	Page, E. E., et al. (2016). Rituximab reduces risk for relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 127(24): 3092-3094.
5.4-29	Peyvandi, F. and Callewaert, F. (2016). Caplacizumab for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. The New England Journal of Medicine. 374(25): 2497-2498.
5.4-30	Peyvandi, F., et al. (2016). Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. The New England Journal of Medicine. 374(6): 511-522.
5.4-31	Peyvandi, F., et al. (2017). Caplacizumab reduces the frequency of major thromboembolic events, exacerbations and death in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 15(7): 1-15.
5.4-32	Rajan, S. K. (2017). Thrombotic thrombocytopenic purpura. British Medical Journal. Best Practice topics. 1-34.
5.4-33	Reese, J. A., et al. (2013). Children and adults with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with severe, acquired Adamts13 deficiency: comparison of incidence, demographic and clinical features. Pediatric Blood & Cancer. 60(10): 1676-1682.
5.4-34	Rock, G. A., et al. (1991). Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. The New England Journal of Medicine. 325(6): 393-397.
5.4-35	Sadler, J. E. (2017). Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 130(10): 1181-1188.
5.4-36	Sarode, R., et al. (2014). Thrombotic thrombocytopenic purpura: 2012 American Society for Apheresis (ASFA) consensus conference on classification, diagnosis, management, and future research. Journal of Clinical Apheresis. 29(3): 148-167.
5.4-37	Sayani, F. A. and Abrams, C. S. (2015). How I treat refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 125(25): 3860-3867.
5.4-38	Scully M., et al. (2008). Regional UK TTP registry: correlation with laboratory ADAMTS 13 analysis and clinical features. British Journal of Haematology. 142(5):819-826.
5.4-39	Scully, M., et al. (2012). Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. British Journal of Haematology. 158(3): 323-335.

1.12 添付資料一覧
カプラシズマブ（遺伝子組換え）

5.4-40	Scully, M., et al. (2017). Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. <i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i> . 15: 312-322.
5.4-41	Soucemarianadin, M., et al. (2016). Twice-daily therapeutical plasma exchange-based salvage therapy in severe autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience. <i>European Journal of Haematology</i> . 97(2): 183-191.
5.4-42	Thejeel, B., et al. (2016). Long-term outcomes of thrombotic microangiopathy treated with plasma exchange: A systematic review. <i>American Journal of Hematology</i> . 91(6): 623-630.
5.4-43	Uemura, M., et al. (2008) Comprehensive analysis of ADAMTS13 in patients with liver cirrhosis. <i>The Journal of Thrombosis and Haemostasis</i> . 99(6):1019-1029.
5.4-44	van Schooten, C. J., et al. (2008). Macrophages contribute to the cellular uptake of von Willebrand factor and factor VIII in vivo. <i>Blood</i> . 112(5):1704-1712.
5.4-45	Veyradier, A. (2016). Von Willebrand Factor--A New Target for TTP Treatment? <i>The New England Journal of Medicine</i> . 374(6): 583-585.
5.4-46	Westwood, J. P., et al. (2013). Rituximab for thrombotic thrombocytopenic purpura: benefit of early administration during acute episodes and use of prophylaxis to prevent relapse. <i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i> . 11(3): 481-490.
5.4-47	Wijns, W., et al. (2010). Guidelines on myocardial revascularization. <i>European Heart Journal</i> . 31: 2501-2555.
5.4-48	Yilmaz, V. T., et al. (2015). Significant association between serum levels of von Willebrand factor (vWF) antigen with stages of cirrhosis. <i>The Eurasian Journal of Medicine</i> . 47(1):21-25.

添付すべき資料がない項目リスト

第2部 CTDの概要（サマリー）

CTD番号・項目名
2.3.R 各極の要求資料

第3部 品質に関する文書

CTD番号・項目名
3.2.R 各極の要求資料
3.3 参考文献

第4部 非臨床試験報告書

CTD番号・項目名
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

第5部 臨床試験報告書

CTD番号・項目名
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書