ラブリズマブ（遺伝子組換え）に関する資料

ユルトミリス点滴静注 300mg

ユルトミリス HI 点滴静注 300mg/3mL

ユルトミリス HI 点滴静注 1100mg/11mL

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容についての責任はアレクシオンファーマ合同会社にあります。
当該製品の適正使用の利用目的以外の営利目的に本資料を利用することは出来ません。

アレクシオンファーマ合同会社

TABLE OF CONTENTS

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 2
1 起原又は発見の経緯 2
2 開発の経緯 2
2.1 品質に関する試験の概略 2
2.2 非臨床試験の概略 2
2.3 臨床試験の概略 2
2.4 規制当局からの助言 2
2.5 申請効能以外での開発 2
2.5.1 小児開発 3

LIST OF FIGURES

Figure 1: 開発の経緯図 2

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1　起原又は発見の経緯

ラブリズマブ（遺伝子組換え）は米国 Alexion Pharmaceuticals 社が創製した補体 C5 に対する遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体の点滴静注製剤である。本邦ではこれまでに「発作性夜間ヘモグロビン尿症」（PNH）、「非典型溶血性尿毒症症候群」（aHUS）及び「全身型重症筋無力症」（gMG）（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）を効能・効果として製造販売承認を取得している。

2　開発の経緯

2.1　品質に関する試験の概略

品質に関する新たな試験は実施していない。

2.2　非臨床試験の概略

新たな非臨床試験は実施していない（M2.4 及び M2.6 参照）。

2.3　臨床試験の概略

ラブリズマブの視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）に関する開発として、Alexion Pharmaceuticals 社では国際共同第 3 相試験（ALXN1210-NMO-307 試験、以下 NMO-307 試験）を 2019 年 12 月から開始し、本邦からも本試験に参加した。全ての症例が主要投与期（投与開始 50 週後）を完了した 2022 年 3 月にデータカットオフした結果、日本人を含む NMOSD 患者に対してラブリズマブの良好な有効性及び安全性が示されたことから、承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

開発の経緯図を Figure 1 に示す。また、臨床での開発の経緯を M2.5-1.4 項に、臨床試験の概略を M2.5-1.5 項に、本剤の有効性を M2.5-4 項に、安全性を M2.5-5 項に、ベネフィットとリスクに関する結論を M2.5-6 項に記載する。

Figure 1:　開発の経緯図

	2019 年				2020 年				2021 年				2022 年				2023 年				2024 年			
四半期	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
ALXN 1210-NMO-307 試験	[redacted]																							

2.4　規制当局からの助言

本邦での NMOSD 患者を対象とするラブリズマブの開発計画に関し、[redacted]を確認するため、[redacted]の 20[redacted] 年[redacted] 月に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）との[redacted]相談（相談番号#[redacted]）を実施し、基本的な考え方に対する合意を得た。

2.5　申請効能以外での開発

また、その他に、本邦では血栓性微小血管症（TMA）、皮膚筋炎（DM）を対象疾患としたラブリズマブの臨床試験を実施している。加えて、海外ではこの他にループス腎炎、IgA 腎症などの補体介在性疾患に対して開発を行っている。

2.5.1　小児開発

NMOSD は小児期に発症することもあり、小児 NMOSD の年齢の中央値は 10～14 歳である。小児 NMOSD 患者に対し、本邦で有効性、安全性が確立している標準治療薬はなく、新たな治療薬の開発が強く望まれている医療実態がある。

また、NMOSD 患者での病態形成には補体の活性化が関与しており、NMOSD の病態生理は小児と成人で異なるという知見は得られていないことから、ラブリズマブは成人患者のみならず小児患者に対しても NMOSD の再発予防効果を発揮できると考えられる。

以上から、小児 NMOSD 患者を対象としたラブリズマブの開発が必要と判断し、現在、日本人を含む 2 歳以上 18 歳未満の抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD の小児患者を対象として、国際共同第 2/3 相試験（ALXN1210-NMO-317 試験）を実施中である。

なお、[redacted]では 20[redacted] 年 [redacted] 月に [redacted] から[redacted]されている。欧州では 2021 年 12 月に EMA から以下のとおり Paediatric Investigation Plan の Final Opinion が得られている。

	ALXN1210-NMO-317 試験	Extrapolation Study
対象	2 歳以上 18 歳未満の抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD の小児患者	2 歳以上 18 歳未満の抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD の小児患者
内容	ラブリズマブの有効性、安全性、薬物動態、薬力学的作用を評価する第 2/3 相、非盲検、単群、多施設共同試験	小児でラブリズマブを使用するため、抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD の成人患者の既存データを用い、薬物動態、薬力学的作用、安全性、有効性を評価する解析
終了時期	2026 年 3 月（主要投与期間の終了時期）	2026 年 6 月

TABLE OF CONTENTS

1.6　外国における使用状況等に関する資料 2
1　外国における使用状況 2
2　外国における添付文書 2
2.1　企業中核データシート 2

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1　外国における使用状況

2023 年 3 月現在、「ユルトミリス点滴静注 300mg」（ラブリズマブ 10mg/mL 製剤）及び「ユルトミリス HI 点滴静注 300mg/3mL、同 1100mg/11mL」（ラブリズマブ 100mg/mL 製剤）について、視神経脊髄炎スペクトラム障害（Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: NMOSD）の適応症に対して承認された国・地域はない。米国、EU、英国、スイス、カナダ、ブラジルにおいて承認申請中である。

2　外国における添付文書

2.1　企業中核データシート

最新の企業中核データシート（Version [redacted] – [redacted]）を提示する。

COMPANY CORE DATA SHEET

ULTOMIRIS® (RAVULIZUMAB)

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

CCDS Version: [redacted]

[redacted]

*非公表のため、2～81頁を削除

TABLE OF CONTENTS

1.7　同種同効品一覧表 3

LIST OF TABLES

Table 1 同種同効品一覧表 4

1.7　　同種同効品一覧表

本剤は､補体成分C5に対する遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体の点滴静注製剤である。

ミニマルターゲッティング技術を用いてエクリズマブの重鎖の4アミノ酸を置換したリサイクリング抗体であり、エクリズマブ（遺伝子組換え）が同種同効品に該当する。

また、本邦で視神経脊髄炎スペクトラム障害の効能にて承認を有するサトラリズマブ（遺伝子組換え）、イネビリズマブ（遺伝子組換え）及びリツキシマブ（遺伝子組換え）が同種同効品に該当し、同種同効品一覧（Table 1）に示す。

Table 1　同種同効品一覧表

販売名	ユルトミリス点滴静注300mg ユルトミリス HI 点滴静注 300mg/3mL ユルトミリス HI 点滴静注 1100mg/11mL	ソリリス点滴静注 300mg	エンスプリング皮下注 120mg シリンジ	ユプリズナ点滴静注 100mg	リツキサン点滴静注 100mg リツキサン点滴静注 500mg
一般名	ラブリズマブ（遺伝子組換え）	エクリズマブ（遺伝子組換え）	サトラリズマブ（遺伝子組換え）	イネビリズマブ（遺伝子組換え）	リツキシマブ（遺伝子組換え）
会社名	アレクシオンファーマ合同会社	アレクシオンファーマ合同会社	中外製薬株式会社	田辺三菱製薬株式会社	全薬工業株式会社
効能又は効果	○発作性夜間ヘモグロビン尿症 ○非典型溶血性尿毒症症候群 ○全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る） ○視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防	○発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制 ○非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制 ○全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る） ○視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防	視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防	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	○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）注射液投与の前投与
添付文書改訂日	2023 年 3 月作成	2022 年 9 月改訂（第 4 版）	2022 年 1 月改訂（第 4 版）	2021 年 3 月作成（第 1 版）	2022 年 6 月改訂（第 7 版）

＊＊2022年９月改訂（第４版）
＊2022年１月改訂（第３版）

貯　　法：凍結を避け、２～８℃で保存
有効期間：30ヵ月

日本標準商品分類番号
876399

承認番号	22200AMX00316000
販売開始	2010年６月

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

ソリリス®点滴静注 300mg

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

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

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

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

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

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

1.1.4 髄膜炎菌感染症のリスクについて患者に説明し、当該感染症の初期徴候を確実に理解させ、髄膜炎菌感染症に関連する副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 髄膜炎菌感染症に罹患している患者［症状を悪化させるおそれがある。］

2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

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

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

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

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

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制〉

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

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

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

5.5 本剤の急性溶血発作に対する改善効果は確認されていない。

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

〈非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制〉

5.7 補体制御異常による非典型溶血性尿毒症症候群※の患者に使用すること。

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

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

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

5.9 本剤は、抗アセチルコリン受容体抗体陽性の患者に投与すること。

＊＊5.10 本剤は、ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に、以下に示す患者への投与を考慮すること。

・免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法を施行しても症状の管理が困難な患者

・合併症や副作用等により、免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法の施行が困難な患者

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防〉

5.11 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。

5.12 視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）※の患者に使用すること。

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

6. 用法及び用量

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制〉

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

〈非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制〉

通常、エクリズマブ（遺伝子組換え）として、下記の用法・用量で点滴静注する。

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

〈全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）及び視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防〉

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制〉

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

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

〈非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制〉

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

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

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

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

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防〉

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

7.7 本剤を一定期間投与後、再発の頻度について検討し、再発の頻度の減少が認められない患者では、本剤の投与中止を検討すること。

〈非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制、全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）及び視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防〉

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

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

8. 重要な基本的注意

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉

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

〈非典型溶血性尿毒症症候群〉

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 髄膜炎菌感染症の既往のある患者

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

9.1.2 感染症の患者又は感染症が疑われる患者

特に莢膜形成細菌（髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌等）による感染症に罹患しやすくなる可能性がある。［5.1、11.1.1、11.1.2 参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制〉

9.7.1 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

〈非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制〉

9.7.2 低出生体重児、新生児又は2ヵ月未満の乳児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

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

9.7.3 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防〉

9.7.4 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

**10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
**	人免疫グロブリン製剤（ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン等）	人免疫グロブリン製剤との併用投与によって本剤の効果が減弱するおそれがあるので、併用する場合には、患者の状態を十分に観察すること。	本剤のエンドソームにおけるリサイクリング機構が、人免疫グロブリン製剤との継続的な併用投与により阻害され、本剤の血清中濃度が低下する可能性がある[1)2)3)]。
**	エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）	本剤の効果が減弱するおそれがあるので、本剤による治療を開始する場合には、エフガルチギモドアルファのサイクル投与における最終投与から2週間後以降に投与することが望ましい。	エフガルチギモド アルファにより、本剤を含む胎児性Fc受容体（FcRn）に結合する薬剤の血清中濃度が低下する可能性がある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 髄膜炎菌感染症（頻度不明）

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

11.1.2 重篤な感染症（頻度不明）

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

11.1.3 infusion reaction（頻度不明）

ショック、アナフィラキシー等があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	10%以上	5%～10%未満	5%未満	頻度不明
血液	−	白血球減少症	大球性貧血、好中球減少症、リンパ球減少症、鉄欠乏性貧血	貧血、凝固因子異常
耳及び迷路障害	−	耳鳴	−	回転性めまい、耳痛
眼	−	−	結膜出血、白内障、強膜出血、眼痛、結膜炎、緑内障	−
胃腸	悪心	嘔吐	上腹部痛、腸炎、下痢、腹痛、腹部膨満、胃食道逆流性疾患、舌炎	便秘、消化不良、腹部不快感、歯痛、アフタ性口内炎、嚥下障害、直腸出血、胃の不快感
全身障害及び投与局所	−	発熱	胸部不快感、疲労、腋窩痛、悪寒、注射部位硬結、倦怠感、末梢性浮腫	インフルエンザ様疾患、無力症、胸痛、注射部位疼痛、溢出、疼痛、冷感、腫脹
肝胆道	−	−	高ビリルビン血症、肝機能異常	黄疸
感染症	鼻咽頭炎	インフルエンザ、咽頭炎	単純ヘルペス、麦粒腫、口腔ヘルペス、医療機器関連感染、肺炎、上気道感染、気管支炎、蜂巣炎、膀胱炎、ウイルス性胃腸炎、扁桃炎、帯状疱疹、敗血症、腎膿瘍、アデノウイルス結膜炎、股部白癬、尿道炎、口腔カンジダ症、耳下腺炎、歯周炎	尿路感染、真菌感染、ウイルス感染、膿瘍、消化管感染、感染、副鼻腔炎、歯感染、下気道感染、膿痂疹、気道感染、鼻炎、胃腸炎、限局性感染、耳部感染、腹膜炎、BKウイルス感染、ナイセリア感染（淋菌等）
臨床検査	−	−	ALP上昇、ビリルビン上昇、C-反応性蛋白増加、白血球数増加、肝酵素増加、尿中白血球陽性、尿中血陽性、好酸球百分率増加、好中球百分率増加	ヘモグロビン減少、ハプトグロビン減少
代謝	−	−	食欲減退、糖尿病、高アルブミン血症、高血糖	低カリウム血症、ヘモクロマトーシス
筋骨格	−	−	筋肉痛、関節痛、四肢痛、背部痛	筋痙縮、頭部痛、関節腫脹、筋骨格痛、側腹部痛、筋骨格系胸痛

	10%以上	5％～10%未満	5％未満	頻度不明
神経系	頭痛	－	浮動性めまい、頭部不快感、感覚鈍麻、眼振	味覚異常、振戦、失神、嗜眠、片頭痛、知覚障害
生殖系	－	－	陰嚢障害、希発月経	腟出血
呼吸器	－	－	上気道炎、咳嗽、鼻閉、鼻漏、口腔咽頭不快感	呼吸困難、鼻出血、咽喉頭疼痛、湿性咳嗽、咽喉乾燥
皮膚	－	湿疹	発疹、皮膚乾燥、紅斑、多形紅斑、脱毛症、多毛症、接触性皮膚炎	そう痒症、蕁麻疹、点状出血、発汗、皮膚炎
免疫系	－	－	－	季節性アレルギー
精神系	－	－	うつ病、不安	不眠症、憂鬱感
血管・心臓	－	－	高血圧、動悸、起立性低血圧	進行性高血圧、ほてり、血腫、静脈硬化症
腎及び尿路障害	－	－	出血性膀胱炎、腎結石症、尿失禁、尿蛋白	排尿困難、血尿、腎疝痛
傷害	－	－	骨折	挫傷、擦過傷、転倒・転落、関節捻挫、四肢損傷
その他	－	－	皮膚乳頭腫	－

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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

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

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

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

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

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

14.2 薬剤投与時の注意

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

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

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

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

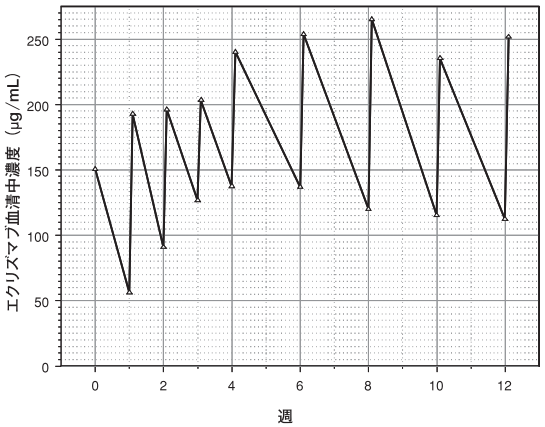
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉

16.1.1 国内第Ⅱ相試験 C07-001（AEGIS study）

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



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

16.1.2 海外第Ⅲ相試験 C04-001（TRIUMPH study）

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

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

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

〈非典型溶血性尿毒症症候群〉

16.1.4 国内第Ⅱ相試験 C11-005J

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

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

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

16.1.5 海外第Ⅱ相試験 C08-002A/B

非典型溶血性尿毒症症候群患者（17例）に本剤900mgを週１回で計４回、その１週間後から本剤1200mgを２週に１回の頻

度で静脈内投与した時の投与1日目の血清中ピーク濃度は188.3±47.1μg/mLであり、血清中トラフ濃度は投与4週時152.6±61.8μg/mL、投与26週時194.8±83.1μg/mLであった（n=13～16）。

16.1.6 海外第Ⅱ相試験 C08-003A/B

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

〈全身型重症筋無力症〉

16.1.7 第Ⅲ相国際共同試験 ECU-MG-301

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

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防〉

16.1.8 第Ⅲ相国際共同試験 ECU-NMO-301

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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉

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

17.1.1 国内第Ⅱ相試験 C07-001（AEGIS study）

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

17.1.2 海外第Ⅲ相試験 C04-001（TRIUMPH study）

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

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

〈非典型溶血性尿毒症症候群〉

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

17.1.3 国内第Ⅱ相試験 C11-005J

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

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

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

副作用は認められなかった。

17.1.4 海外第Ⅱ相試験 C08-002A/B

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

副作用発現頻度は、58.8%（10/17例）であった。主な副作用は、進行性高血圧、白血球減少症、悪心、嘔吐（各11.8%）であった。

17.1.5 海外第Ⅱ相試験 C08-003A/B

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

副作用発現頻度は、30.0%（6/20例）であった。主な副作用は、頭痛、白血球減少症、リンパ球減少症（各10.0%）であった。

17.1.6 海外レトロスペクティブ調査 C09-001r

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

有害事象発現頻度は、73.3%（22/30例）であった。主な有害事象は、発熱（30%）、下痢（27%）、嘔吐、咳嗽（各23%）、上気道感染（20%）であった。

※1 ベースライン値からの25%を超える血小板数の減少、血漿療法施行、新規透析施行のいずれも認められなかった状態が12週間以上持続した場合と定義

※2 2回以上の連続した測定で血小板数が15.0×$10^4/\mu L$以上が4週間以上持続した場合と定義

〈全身型重症筋無力症〉

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

17.1.7 第Ⅲ相国際共同試験 ECU-MG-301

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

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

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

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

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

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

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

17.1.8 第Ⅲ相国際共同試験（長期投与試験）ECU-MG-302

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

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

平均値±標準偏差

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

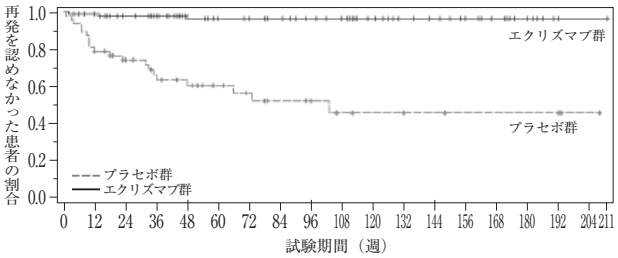
〈視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防〉

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

17.1.9 第Ⅲ相国際共同試験 ECU-NMO-301

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

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



各時点の患者数:

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

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

17.1.10 第Ⅲ相国際共同試験（長期投与試験）ECU-NMO-302

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

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

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

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

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

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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

18.2 その他

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

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

19. 有効成分に関する理化学的知見

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

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

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

＊＊21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制〉

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

〈非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制〉

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

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

21.4 国内の臨床試験成績は限られていることから、製造販売後一定期間は本剤を投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

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

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防〉

21.6 国内の臨床試験成績は限られていることから、製造販売後一定期間は本剤を投与された全症例を対象に特定使用成績調査を実施し、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

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

22. 包装

ソリリス点滴静注300mg　30mL［１バイアル］

23. 主要文献

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

＊24. 文献請求先及び問い合わせ先

アレクシオンファーマ合同会社
メディカル インフォメーション センター
〒108-0023
東京都港区芝浦三丁目１番１号
田町ステーションタワーN
TEL：0120-577-657

26. 製造販売業者等

＊26.1 製造販売元

アレクシオンファーマ合同会社
〒108-0023
東京都港区芝浦三丁目１番１号
田町ステーションタワーN

＊＊2022年1月改訂（第4版）
＊2021年9月改訂

日本標準商品分類番号
876399

承認番号	30200AMX00488
販売開始	2020年8月

貯　　法：2～8℃保存
有効期間：24箇月

pH依存的結合性ヒト化抗IL-6レセプターモノクローナル抗体サトラリズマブ（遺伝子組換え）注

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注）

エンスプリング®皮下注120mgシリンジ
ENSPRYNG® Syringes for Subcutaneous Injection

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1．警告

1.1 感染症

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

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

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

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

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

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状

3.1 組成

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

注）本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

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

4．効能又は効果

視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防

5．効能又は効果に関連する注意

5.1 視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）※の患者に使用すること。

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

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

6．用法及び用量

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

7．用法及び用量に関連する注意

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

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

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

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

8．重要な基本的注意

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

8.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診（結核の既往歴、結核患者との濃厚接触歴等）及び胸部X線検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。本剤投与中は、胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発

現した場合（持続する咳、発熱等）には、速やかに担当医師に相談するよう指導すること。[2.2、9.1.3参照]

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

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

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

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

8.7 総コレステロール値、トリグリセリド値、LDLコレステロール値の増加等の脂質検査値異常があらわれることがあるので、必要に応じて脂質検査を実施し、臨床上必要と認められた場合には、高脂血症治療薬の投与等の適切な処置を考慮すること。

＊**8.8** 本剤の投与開始にあたっては、医療機関において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者又はその介護者が理解し、確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。自己投与の適用後、感染症等の本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、速やかに医療機関へ連絡するよう患者に指導を行うこと。使用済みの注射器を再使用しないように患者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導の徹底を行うと同時に、使用済みの注射器を廃棄する容器を提供すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

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

感染症を合併している場合は感染症の治療を優先すること。[2.1、8.1、11.1.1参照]

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

最新のB型肝炎治療ガイドラインを参考に肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。[8.3参照]

9.1.3 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部X線上結核治癒所見のある患者）又は結核感染が疑われる患者

(1) 結核の既感染者では、結核を活動化させる可能性が否定できない。[2.2、8.2参照]

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

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

9.1.4 易感染性の状態にある患者

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

9.1.5 白血球減少、好中球減少、血小板減少のある患者

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

9.3 肝機能障害患者

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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（カニクイザル）で本薬は胎盤関門を通過することが示されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本薬のヒト乳汁への移行は不明である。一般にIgGは乳汁中に移行することが知られており、非臨床試験においても本薬は乳汁中へ移行することが確認されている。

9.7 小児等

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 感染症

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

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

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

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

[9.1.5参照]

11.1.4 肝機能障害（頻度不明）

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

11.2 その他の副作用

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

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

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

14.2 薬剤投与時の注意

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

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

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

＊14.3 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 視神経脊髄炎スペクトラム障害患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験の二重盲検期間において、抗サトラリズマブ抗体の発現がそれぞれ41例中17例（41%）及び63例中45例（71%）に認められた。抗サトラリズマブ抗体は本薬の薬物動態に影響を及ぼす可能性が示唆された[1]。

15.1.2 炎症反応を有する患者では、IL-6の過剰産生によりCYPの発現が抑制されているとの報告がある[2),3)]。視神経脊髄炎スペクトラム障害患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験の二重盲検期間において、本剤投与前のIL-6の濃度は低かった（平均値はそれぞれ1.92pg/mL及び3.49pg/mL）が、本剤投与により抑制されたCYPの発現が回復し、CYPで代謝される併用薬の効果が減弱する可能性は否定できない。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

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

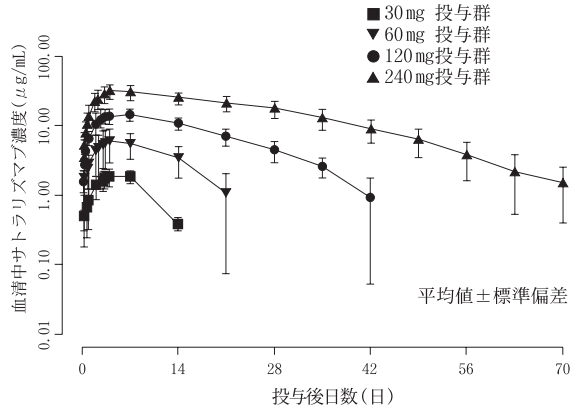
表1　サトラリズマブを単回皮下投与した際の薬物動態パラメータ

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

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

注1）承認された用法及び用量は、「1回120mgを初回、2週後、4週後に皮下注射し、以降は4週間隔で皮下注射する。」である。

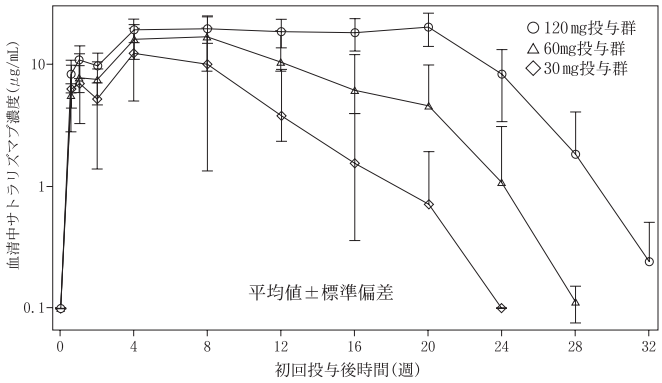
図1　サトラリズマブを単回皮下投与した際の血清中サトラリズマブ濃度推移



16.1.2 反復投与

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

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



定量下限未満のサンプルは定量下限の1/2で集計

注2）承認された効能又は効果は「視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防」である。

また、視神経脊髄炎スペクトラム障害患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、サトラリズマブ120mgを0週、2週後、4週後に皮下投与し、以降4週間隔で皮下投与した際の、8週後のC_{min}は21.2±9.05μg/mL（平均値±標準偏差）であった[6)]（日本人及び外国人データ）。

16.1.3 母集団薬物動態解析

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

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

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

平均値（標準偏差）

16.2 吸収

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

16.8 その他

16.8.1 薬力学

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

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

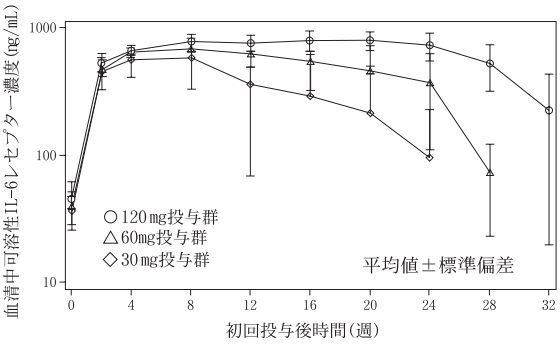


図4　サトラリズマブを関節リウマチ患者[注2)]に反復皮下投与した際の血清中IL-6濃度推移

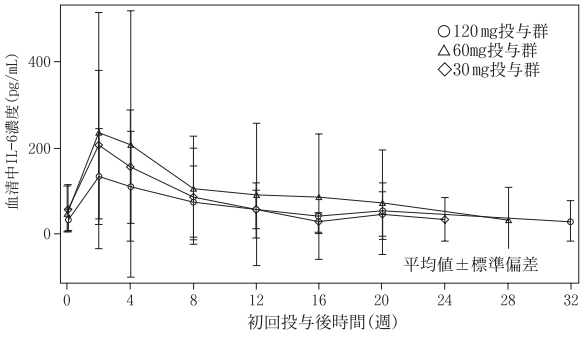
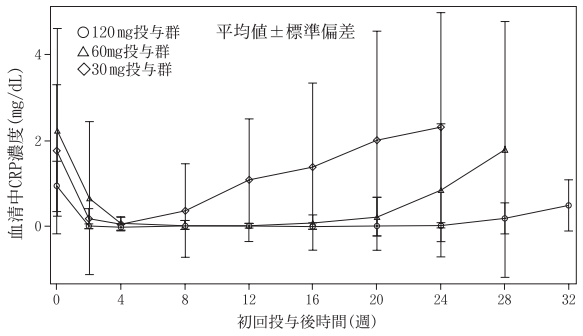


図5　サトラリズマブを関節リウマチ患者[注2)]に反復皮下投与した際の血清中CRP濃度推移



17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

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

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

・初回再発までの期間

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

表1　初回再発[注)]までの期間に関する主な結果（SA-307JG試験）

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

注）臨床主要評価判定委員会が判断した治験実施計画書に規定された再発

図1　初回再発までの期間（SA-307JG試験、全体集団）

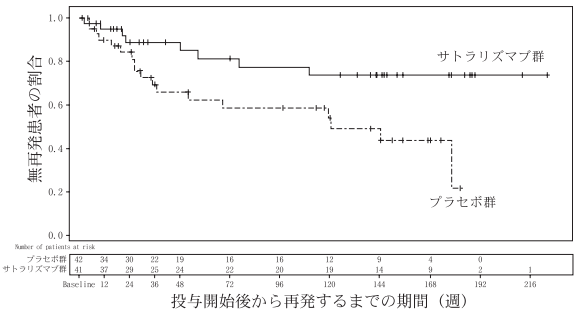
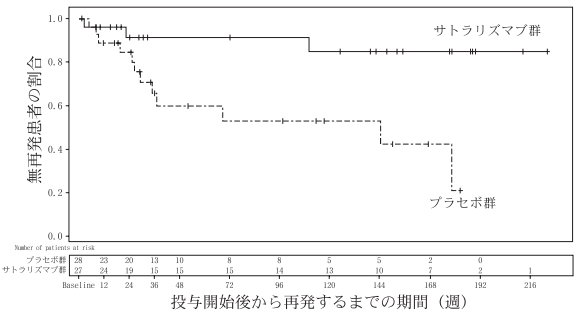


図2　初回再発までの期間（SA-307JG試験、抗AQP4抗体陽性集団）



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

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

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

・初回再発までの期間

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

表2　初回再発[注)]までの期間に関する主な結果（SA-309JG試験）

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

図3　初回再発までの期間（SA-309JG試験、全体集団）

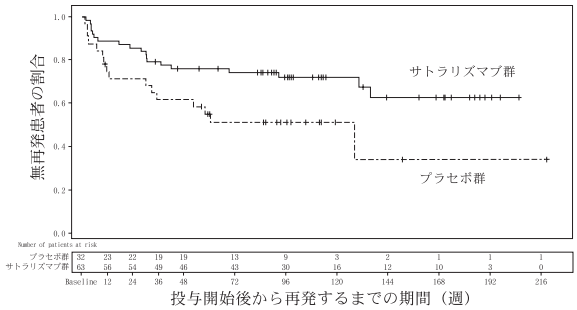
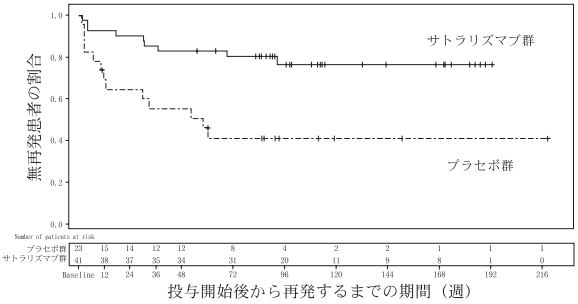


図4　初回再発までの期間（SA-309JG試験、抗AQP4抗体陽性集団）



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

18．薬効薬理

18.1 作用機序

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

18.2 プラズマブラストのイムノグロブリンG1産生に対する抑制作用

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

19．有効成分に関する理化学的知見

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

20．取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

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

22．包装

1mL×1シリンジ

23．主要文献

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

24．文献請求先及び問い合わせ先

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

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

Ⓡ 登録商標

2021年３月作成（第１版） D2

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

日本標準商品分類番号
876399

抗CD19モノクローナル抗体製剤
イネビリズマブ（遺伝子組換え）製剤

ユプリズナ®点滴静注100mg
UPLIZNA® for Intravenous Infusion

承認番号	30300AMX00255
販売開始	2021年６月

注）注意―医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

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

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

1.3 治療開始に際しては、重篤な感染症等の副作用があらわれることがあること及び本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含めて患者に十分説明し、理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ本剤を投与すること。［8.2、8.3、9.1.2、11.1.2 参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

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

本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

性状	無色～微黄色の澄明～乳白光を呈する液
pH	5.5～6.5
浸透圧比	0.8～1.3（生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果
視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防

5. 効能又は効果に関連する注意

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

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

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

7. 用法及び用量に関連する注意

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

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

7.3 本剤を一定期間投与後、再発の頻度について検討し、再発の頻度の減少が認められない患者では、本剤の投与中止を検討すること。

8. 重要な基本的注意

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

8.2 本剤投与により免疫グロブリン濃度の低下、並びに白血球、好中球及びリンパ球が減少し、感染症が生じる又は悪化するおそれがある。本剤の治療期間中及び治療終了後は定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。また、感染症の自他覚症状に注意し、異常が見られる場合には、速やかに医療機関に相談するよう、患者を指導すること。［1.3、9.1.2、11.1.2、16.8.1 参照］

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 活動性B型肝炎患者、B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）
活動性B型肝炎患者では、肝炎の治療を優先すること。本剤の治療期間中及び治療終了後は、継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。抗CD20モノクローナル抗体製剤が投与されたB型肝炎ウイルスのキャリアの患者又は既往感染者において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。［1.2、8.1 参照］

9.1.2 感染症の患者又は感染症が疑われる患者
感染症を合併している場合は感染症の治療を優先すること。［1.3、8.2、8.3、11.1.2 参照］

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

9.5 妊婦

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

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

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行は不明であるが、ヒトIgGは乳汁中に移行することが知られている。［9.5.1 参照］

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 Infusion reaction（12.0%）

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

11.1.2 感染症（12.4%）

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

11.1.3 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

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

11.2 その他の副作用

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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

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

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

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

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

14.2 薬剤投与時の注意

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

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

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

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

視神経脊髄炎スペクトラム障害患者173例を対象に、本剤300mgを1日目及び15日目に2回静脈内投与した際の血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである（日本人及び外国人データ）[1)]。

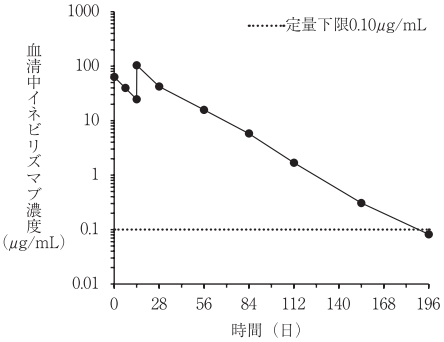


図1.本剤300mgを2週間隔で2回静脈内投与した際の幾何平均血清中濃度推移（173例）

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

［幾何平均値（幾何CV%）］

16.3 分布

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

16.8 その他

16.8.1 薬力学

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

a）本剤の承認効能又は効果：視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防

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

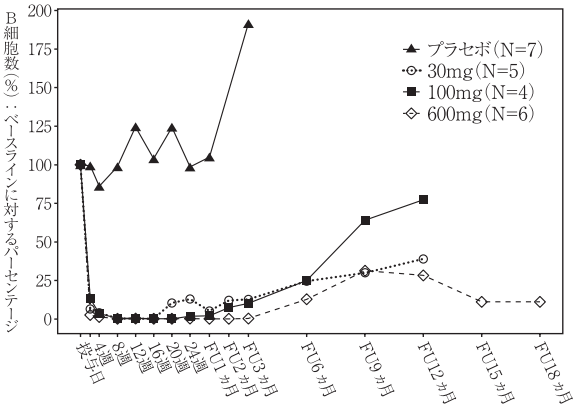


図2.プラセボ又は本剤30、100、600mgを2週間隔で2回静脈内投与した際のベースラインに対するB細胞数の推移（中央値）
FU：観察期間

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 第Ⅱ/Ⅲ相国際共同試験

視神経脊髄炎スペクトラム障害患者230例（日本人患者8例）を対象に、1日目及び15日目の2回、本剤300mg又はプラセボを静脈内投与する二重盲検プラセボ対照試験を実施した。本剤の2回目の投与後、6ヵ月に1回の間隔で静脈内投与が行われた（来院間隔の許容幅は規定日の前後7日間であった）。二重盲検プラセボ対照試験の結果、主要評価項目である判定委員会（AC）で判定された発作までの期間は以下のとおりであった[2)、3)]。［5.2 参照］

表1.主要評価項目であるACで判定された発作までの期間の主要解析

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

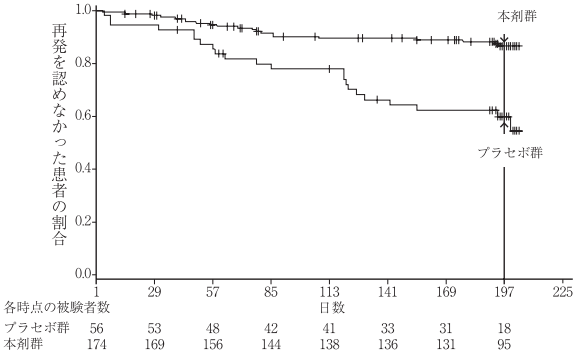


図3.ACで判定された発作までの期間のKaplan Meierプロット（全体集団）

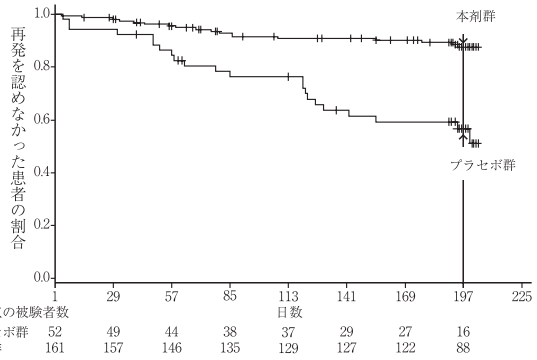


図4.ACで判定された発作までの期間のKaplan Meierプロット（抗AQP4抗体陽性集団）

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

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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

18.2 薬理作用

18.2.1 CD19に対する結合作用

イネビリズマブとアミノ酸一次配列が同一な16C4抗体のヒトCD19に対するEC_{50}は63.9ng/mLであった（in vitro）[5]。

18.2.2 抗体依存性細胞傷害作用（ADCC）

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

18.2.3 B細胞減少作用

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

18.2.4 形質細胞減少作用及びIgG低下作用

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

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：イネビリズマブ（遺伝子組換え）
（Inebilizumab（Genetical Recombination））

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

20. 取扱い上の注意

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

20.2 凍結を避けること。

20.3 激しく振とうしないこと。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

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

22. 包装

10mL（バイアル）×3

23. 主要文献

1）田辺三菱製薬（株）：視神経脊髄炎関連疾患患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験 臨床薬理（社内資料）（2021年3月23日承認、CTD2.7.2）
2）Cree BA, et al.：Lancet. 2019；394：1352-1363.
3）田辺三菱製薬（株）：視神経脊髄炎関連疾患患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験 有効性（社内資料）（2021年3月23日承認、CTD2.7.3）
4）田辺三菱製薬（株）：視神経脊髄炎関連疾患患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験 安全性（社内資料）（2021年3月23日承認、CTD2.7.4.2）
5）田辺三菱製薬（株）：In Vitro薬理作用（社内資料）（2021年3月23日承認、CTD2.6.2.2.1）
6）田辺三菱製薬（株）：In Vivo薬理作用（社内資料）（2021年3月23日承認、CTD2.6.2.2.2）
7）Chen D, et al.：J Immunol. 2014；193（10）：4823-4832.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10

0101 1
2

**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）

日本標準商品分類番号
874291

貯法：凍結を避け冷所（2～8℃）に保存
有効期間：36箇月

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
生物由来製品、処方箋医薬品注）

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

リツキサン®点滴静注100mg
リツキサン®点滴静注500mg
RITUXAN® Intravenous Infusion

注）注意―医師等の処方箋により使用すること

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

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・含量	有効成分	リツキシマブ（遺伝子組換え）注）	100mg	500mg
	添加剤	ポリソルベート80	7mg	35mg
		塩化ナトリウム	90mg	450mg
		クエン酸ナトリウム水和物	71.4mg	357mg
		無水クエン酸	1.4mg	7mg
		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（^{111}In）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（^{90}Y）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、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/m^{2}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/m^{2}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/m^2、2回目以降は1回量500mg/m^{2}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/m^{2}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/m^{2}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/m^{2}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/m^{2}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/m^{2}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）として250mg/m^{2}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/μL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
・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	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。
・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 ・イブリツモマブ　チウキセタンの前投与	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。
・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］

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、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、急性呼吸促迫症候群、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/m^{2}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、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロン)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 (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)

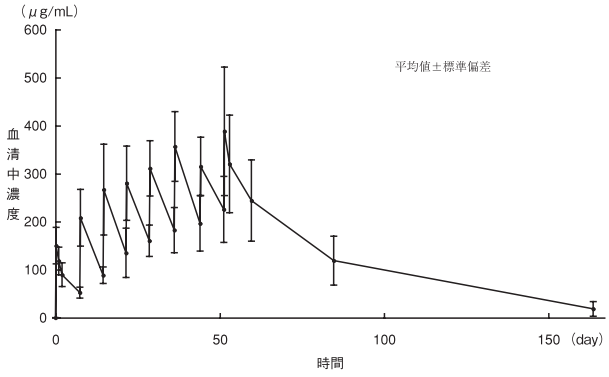


図16-1 週1回8回反復投与時の血清中濃度(n=15)

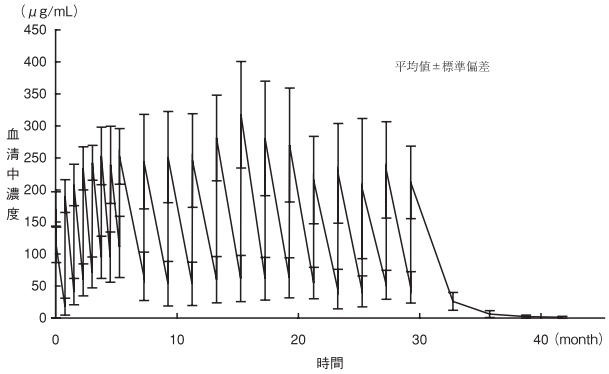


図16-2 CHOPレジメン併用後維持療法の血清中濃度(n=12)

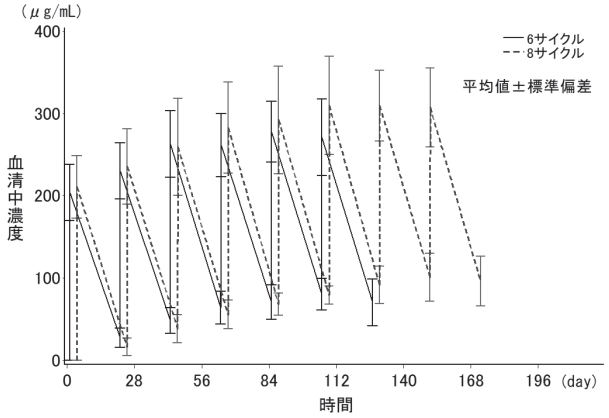


図16-3 第2サイクル以降に90分間投与を実施したCHOPレジメン併用寛解導入療法の血清中濃度(6サイクル：n=13、8サイクル：n=8)

〈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/m^2、第2サイクル以降は本剤500mg/m^{2}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 (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間(hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375mg/m^2×1回 500mg/m^2×5回	351 ±36.3	242 ±237	349 ±342	804000 ±155000

Mean±SD(n=5)

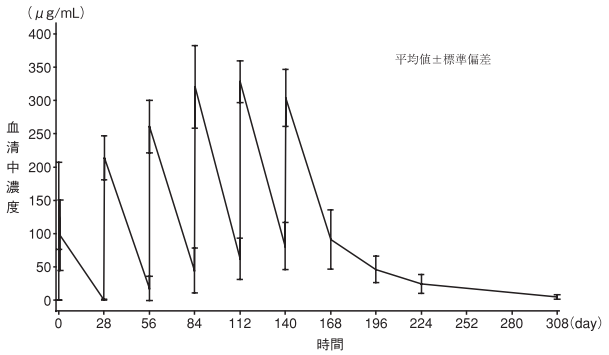


図16-4 FCレジメンと併用投与時の血清中濃度(n=5)

〈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/m^2(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 (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間(hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375mg/m^2 (500mg/回) ×4週	421 ±84.7	234 ±86.7	337 ±125	366000 ±110000

Mean±SD(n=22)

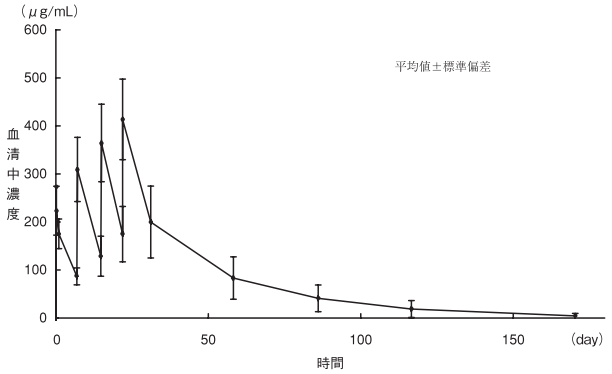


図16-5　週1回4回反復投与時の血清中濃度（n=23）

〈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/m²）	Cmax（μg/mL）	T1/2（hrs）注1)	平均滞留時間（hrs）	AUC（μg・hr/mL）
375 ×4週	485 ±268	515 ±140	789 ±284	338000 ±117000

注1）n=26　　Mean±SD（n=28）

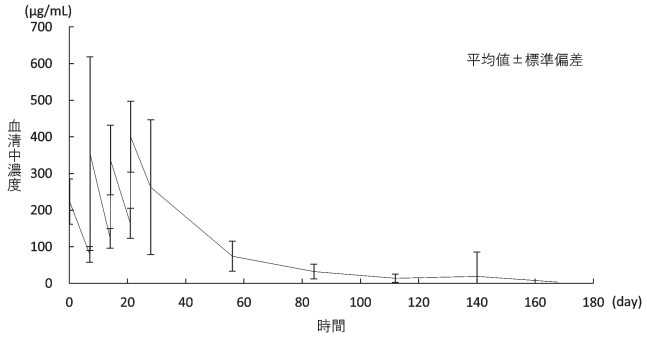


図16-6　週1回4回反復投与時の血清中濃度（n=28）

〈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（μg/mL）	T1/2（hrs）注2)	平均滞留時間（hrs）	AUC（μg・hr/mL）
1,000mg/body ×2回	433 ±79.5	535 ±255	566 ±310	283000 ±90200

注2）n=11　　Mean±SD（n=19）

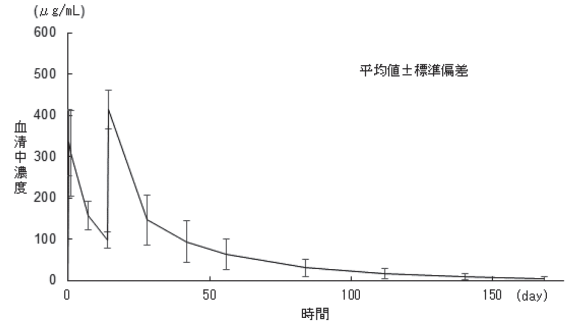


図16-7　2週間間隔2回反復投与時の血清中濃度（n=19）

〈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/m²）	Cmax（μg/mL）	T1/2（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）

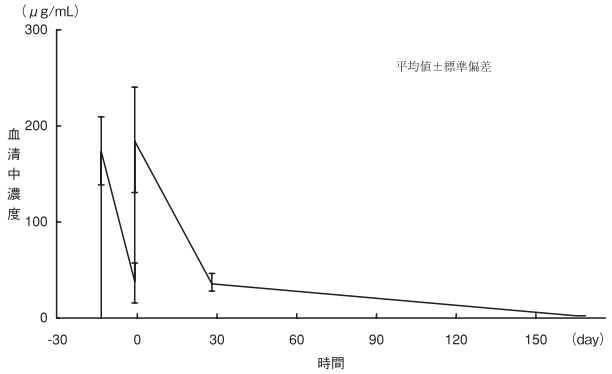


図16-8　移植術14日前及び1日前に投与した場合の血清中濃度（n=16）

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（T1/2：21.2hrs）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、マントル細胞リンパ腫に、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[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[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[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、ドキソルビシン塩酸塩、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/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[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/μL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/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[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プレドニゾン(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プレドニゾン(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)

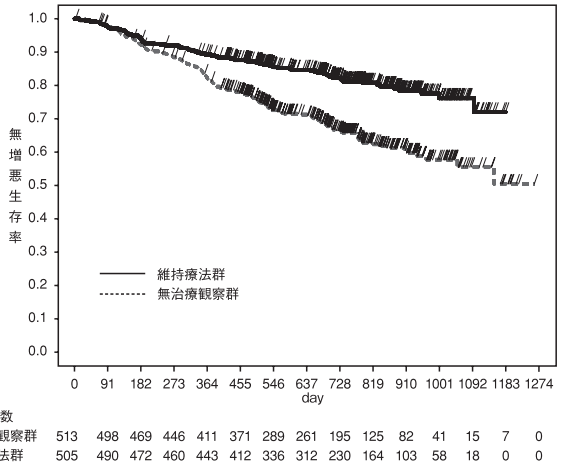


図17-1　PFSのKaplan-Meier曲線(2009年1月14日データカットオフ)

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プレドニゾン(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プレドニゾン(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プレドニゾン(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/μL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/μL未満の白血球減少85.7%)、好中球数減少(85.7%、1,000/μL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)

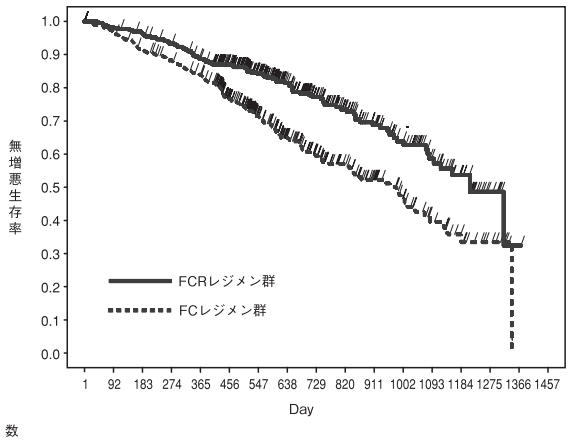


図17-2 PFSのKaplan-Meier曲線(2007年7月4日データカットオフ)

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) (有意水準両側0.045)	p=0.0002	

intent to treat解析

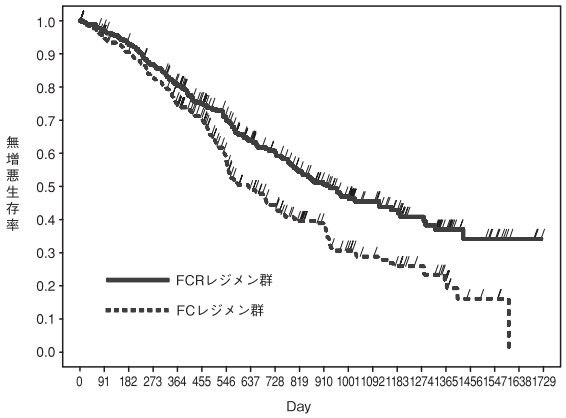


図17-3 PFSのKaplan-Meier曲線(2008年7月23日データカットオフ)

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。

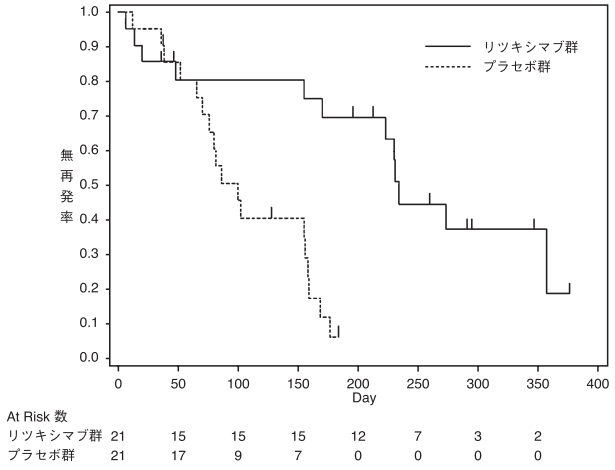


図17-4　無再発期間(リツキシマブ群21例、プラセボ群21例)

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/m^2(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/m^{2}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/日以上の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±標準誤差

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、時点間の共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クールのプラセボ群で第2ク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-グルタ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クール)し、24週後に2週間間隔で2回投与(2クール)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、経口プレドニゾロン併用下[注25]で、本剤1回量375mg/m^2(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)

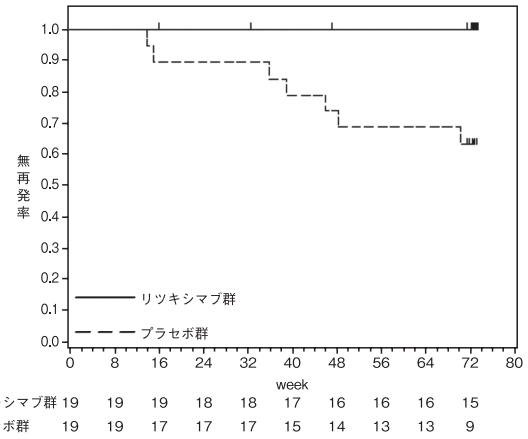


図17-5 無再発期間(リツキシマブ群19例、プラセボ群19例)

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/m^{2}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/μL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/μL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/m^2、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/m^{2}を1回又は100mg/m^2[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/m^{2}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、2.2μg/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[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、3.9μg/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[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IC$_{50}$(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[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

一般的名称: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(リンタンパク質)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(IgG1κ)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

〈リツキサン点滴静注100mg〉

10mL×1バイアル

〈リツキサン点滴静注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) Reff 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 ニ. 毒性)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ZENYAKU 全薬工業株式会社
東京都文京区大塚5-6-15

26.2 発売元

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

Ⓡ 登録商標

TABLE OF CONTENTS

1.8　添付文書（案）.....2
1　添付文書（案）.....2
2　効能・効果及び用法・用量の設定根拠.....12
3　使用上の注意の設定根拠.....17

1.8　　添付文書（案）

1　添付文書（案）

202x 年 xx 月改訂（第 x 版）（下線部：変更箇所、波線部：副作用発現頻度の変更）

日本標準商品分類番号
876399

貯法：凍結を避け、2～8℃で保存
有効期間：
〈ユルトミリス点滴静注 300mg〉30 ヵ月
〈ユルトミリス HI 点滴静注 300mg/3mL 及び 1100mg/11mL〉18 ヵ月

抗補体（C5）モノクローナル抗体製剤

ラブリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[注]

ユルトミリス®点滴静注 300mg

ユルトミリス® HI 点滴静注 300mg/3mL

ユルトミリス® HI 点滴静注 1100mg/11mL

Ravulizumab (Genetical Recombination)

ULTOMIRIS® for Intravenous Infusion

	300mg	HI 300mg/3mL	HI 1100mg/11mL
承認番号	30100AMX 00022000	30300AMX 00316000	30300AMX 00315000
販売開始	2019年9月	2021年12月	2021年12月

注）注意―医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 本剤の投与により髄膜炎菌感染症を発症することがあり、死亡に至るおそれもあるため、以下の点に十分注意すること。［5.1、9.1.1、11.1.1 参照］

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

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

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

1.1.4 髄膜炎菌感染症のリスクについて患者に説明し、当該感染症の初期徴候を確実に理解させ、髄膜炎菌感染症に関連する症状が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。

1.2 本剤は、発作性夜間ヘモグロビン尿症、非典型溶血性尿毒症症候群、全身型重症筋無力症あるいは視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）に十分な知識を持つ医師のもとで、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤投与開始に先立ち、本剤は疾病を完治させる薬剤ではないことを含め、本剤の有効性及び危険性を患者又はその家族に十分説明し、同意を得てから投与すること。［5.1、11.1.1 参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 髄膜炎菌感染症に罹患している患者［症状を悪化させるおそれがある。］

2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

製剤		ユルトミリス点滴静注 300 mg	ユルトミリス HI 点滴静注 300mg/3mL	ユルトミリス HI 点滴静注 1100mg/11mL
		1 バイアル（ストッパー付）30 mL 中	1 バイアル（ストッパー付）3 mL 中	1 バイアル（ストッパー付）11 mL 中
有	ラブリズマブ（遺伝子組換え）	300 mg	300 mg	1,100 mg
添加剤	塩化ナトリウム	263.1 mg	—	—
	リン酸二水素ナトリウム一水和物	13.8 mg	13.7 mg	50.3 mg
	リン酸一水素ナトリウム七水和物	53.4 mg	13.3 mg	48.6 mg
	ポリソルベート80	6.0 mg	1.5 mg	5.5 mg
	L-アルギニン	—	13.0 mg	47.6 mg
	精製白糖	—	150 mg	550 mg

本剤は、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）由来の樹立細胞株を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	ユルトミリス点滴静注 300 mg	ユルトミリス HI 点滴静注 300mg/3mL ユルトミリス HI 点滴静注 1100mg/11mL
性状	澄明からわずかに白色を帯びた半透明の液	無色～微黄色の半透明の液
pH	pH 7.0	pH 7.4
浸透圧比（生理食塩液対比）	約 1（日局生理食塩液により希釈後（5 mg/mL））	約 1（日局生理食塩液により希釈後（50 mg/mL））

4. 効能又は効果

○発作性夜間ヘモグロビン尿症

○非典型溶血性尿毒症症候群

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

○視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 本剤は、補体 C5 の開裂を阻害し、終末補体複合体 C5b-9 の生成を抑制すると考えられるため、髄膜炎菌をはじめとする莢膜形成細菌による感染症を発症しやすくなる可能性があることから、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤投与の是非を慎重に検討し、適切な対象患者に使用すること。また、本剤投与に際しては、緊急治療を要する場合等を除いて、原則、本剤投与開始の少なくとも 2 週間前までに髄膜炎菌に対するワクチンを接種すること。特に小児への本剤投与に際しては、肺炎球菌、インフルエンザ菌 b 型に対するワクチンの接種状況を確認し、未接種の場合にはそれぞれのワクチンの接種を検討すること。［1.1、1.2、9.1.1、9.1.2、11.1.1、11.1.2、17.1.1-17.1.6 参照］

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉

5.2 本剤は、フローサイトメトリー法等により、発作性夜間ヘモグロビン尿症と確定診断された患者に使用すること。

5.3 本剤投与によりPNH赤血球クローンが蓄積しているため、本剤を中止した場合に重篤な血管内溶血が生じるおそれがあることから、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤投与が適切と考えられる患者に使用すること。[8.1参照]

〈非典型溶血性尿毒症症候群〉

5.4 補体制御異常による非典型溶血性尿毒症症候群※の患者に使用すること。

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

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

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

5.6 本剤は、抗アセチルコリン受容体抗体陽性の患者に使用すること。

5.7 本剤は、ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に、以下に示す患者への投与を考慮すること。

・免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法を施行しても症状の管理が困難な患者

・合併症や副作用等により、免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法の施行が困難な患者

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防〉

5.8 本剤は、視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）※の患者に使用すること。

※「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。

5.9 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

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症、全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）及び視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防〉

通常、成人には、ラブリズマブ（遺伝子組換え）として、患者の体重を考慮し、1回2,400～3,000 mgを開始用量とし、初回投与2週後に1回3,000～3,600 mg、以降8週ごとに1回3,000～3,600 mgを点滴静注する。

〈非典型溶血性尿毒症症候群〉

通常、ラブリズマブ（遺伝子組換え）として、患者の体重を考慮し、1回600～3,000 mgを開始用量とし、初回投与2週後に1回300～3,600 mg、以降4週又は8週ごとに1回300～3,600 mgを点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉

7.1 1回あたりの本剤の投与量は、下表を参考にすること。

1回あたりの本剤の投与量

体重	初回投与量	2回目以降の投与量
40 kg以上 60 kg未満	2,400 mg	3,000 mg
60 kg以上 100 kg未満	2,700 mg	3,300 mg
100 kg以上	3,000 mg	3,600 mg

7.2 初回投与2週後までに血清中乳酸脱水素酵素（LDH）活性が低下していない場合には、本剤の投与継続の要否を検討すること。

〈非典型溶血性尿毒症症候群〉

7.3 1回あたりの本剤の投与量及び投与間隔は、下表を参考にすること。

1回あたりの本剤の投与量及び投与間隔

体重	初回投与量	2回目以降の投与量	2回目以降の投与間隔
5 kg以上10 kg未満	600 mg	300 mg	4週
10 kg以上20 kg未満	600 mg	600 mg	4週
20 kg以上30 kg未満	900 mg	2,100 mg	8週
30 kg以上40 kg未満	1,200 mg	2,700 mg	8週
40 kg以上 60 kg未満	2,400 mg	3,000 mg	8週
60 kg以上 100 kg未満	2,700 mg	3,300 mg	8週
100 kg以上	3,000 mg	3,600 mg	8週

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

7.4 1回あたりの本剤の投与量は、下表を参考にすること。

1回あたりの本剤の投与量

体重	初回投与量	2回目以降の投与量
40 kg以上 60 kg未満	2,400 mg	3,000 mg
60 kg以上 100 kg未満	2,700 mg	3,300 mg
100 kg以上	3,000 mg	3,600 mg

7.5 本剤の全身型重症筋無力症患者を対象とした臨床試験では、ほとんどの治療反応例で投与開始18週後までに症状の改善が得られた。投与開始18週後までに症状の改善が認められない患者では、リスクベネフィットを考慮し、本剤の投与中止を検討すること。

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防〉

7.6 1回あたりの本剤の投与量は、下表を参考にすること。

1回あたりの本剤の投与量

体重	初回投与量	2回目以降の投与量
40 kg以上 60 kg未満	2,400 mg	3,000 mg
60 kg以上 100 kg未満	2,700 mg	3,300 mg
100 kg以上	3,000 mg	3,600 mg

7.7 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。

7.8 本剤を一定期間投与後、再発の頻度について検討し、再発の頻度の減少が認められない患者では、本剤の投与中止を検討すること。

〈効能共通〉

7.9 免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法の施行により、本剤の血清中濃度が低下するので、下表を参考に本剤の補充投与を考慮すること。補充投与後は患者の状態を慎重に観察すること。[10.2参照]

体重	直近の本剤投与量	本剤の補充用量	本剤の補充用量

本剤の補充投与の時期	－	血液浄化療法施行後4時間以内	免疫グロブリン大量静注療法後4時間以内
40 kg以上 60 kg未満	2,400 mg	1,200 mg	600 mg
	3,000 mg	1,500 mg	
60 kg以上 100 kg未満	2,700 mg	1,500 mg	600 mg
	3,300 mg	1,800 mg	
100 kg以上	3,000 mg	1,500 mg	600 mg
	3,600 mg	1,800 mg	

7.10 新鮮凍結血漿輸注の施行により、本剤の有効性が減弱するおそれがある。

8. 重要な基本的注意

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉

8.1 本剤投与によりPNH赤血球クローンが蓄積しているため、本剤を中止した場合に重篤な血管内溶血が認められるおそれがある。本剤の投与を中止した患者に対しては、最低16週間、血管内溶血及びそれに付随する臨床症状の変化を注意深く観察し、必要に応じて適切な処置を行うこと。[5.3参照]

〈非典型溶血性尿毒症症候群〉

8.2 本剤投与開始後は血小板数等を定期的にモニタリングし、改善傾向が認められない場合は、本剤の投与継続の要否を検討すること。

8.3 本剤を中止した場合に重度の血栓性微小血管障害が発現するおそれがある。本剤の投与を中止した患者に対しては、患者の状態を注意深く観察し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 髄膜炎菌感染症の既往のある患者

本剤により髄膜炎菌感染症に罹患しやすくなる可能性がある。[1.1、5.1、11.1.1参照]

9.1.2 感染症の患者又は感染症が疑われる患者

特に莢膜形成細菌（髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌等）による感染症に罹患しやすくなる可能性がある。[5.1、11.1.1、11.1.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症、全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）及び視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防〉

9.7.1 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

〈非典型溶血性尿毒症症候群〉

9.7.2 体重5 kg未満の小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
人免疫グロブリン製剤（ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン等）[7.9参照]	人免疫グロブリン製剤との併用投与によって本剤の効果が減弱するおそれがあるので、併用する場合には、本剤の補充投与を考慮すること。	人免疫グロブリン製剤との継続的な併用投与により、本剤の血清中濃度が低下する可能性がある[1)2)3)]。
エフガルチギモドアルファ（遺伝子組換え）	本剤の効果が減弱するおそれがあるので、本剤による治療を開始する場合には、エフガルチギモド アルファのサイクル投与における最終投与から2週間後以降に投与することが望ましい。	エフガルチギモド アルファにより、本剤を含むヒト胎児性Fc受容体（FcRn）に結合する薬剤の血清中濃度が低下する可能性がある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 髄膜炎菌感染症（0.4%）

髄膜炎又は敗血症を発症し、急激に重症化することがあるので、本剤の投与に際しては、当該感染症の初期徴候（発熱、頭痛、項部硬直、羞明、精神状態の変化、痙攣、悪心・嘔吐、紫斑、点状出血等）等の観察を十分に行うこと。髄膜炎菌感染症が疑われた場合には、直ちに診察し、抗菌剤の投与等の適切な処置を行うこと。髄膜炎菌に対するワクチンを接種しても発症した例が認められており、死亡に至るおそれもある。[1.1、1.2、5.1、9.1.1、9.1.2参照]

11.1.2 重篤な感染症（1.9%）

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

11.1.3 infusion reaction（頻度不明）

ショック、アナフィラキシー等があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	10%以上	1%以上10%未満	1%未満	頻度不明
胃腸障害	－	悪心、下痢、嘔吐	消化不良、腹痛	－
一般・全身障害および投与部位の状態	－	疲労、発熱	インフルエンザ様疾患、悪寒	無力症
感染症および寄生虫症	－	上気道感染、上咽頭炎	－	ナイセリア感染（淋菌等）
傷害、中毒および処置合併症	－	注入に伴う反応	－	－
筋骨格系および結合組織障害	－	関節痛、四肢痛	筋肉痛、筋痙縮、背部痛	－
神経系障害	頭痛	浮動性めまい	－	－
皮膚および皮下組織障害	－	そう痒症、発疹	蕁麻疹	－

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

〈製剤共通〉

14.1.1 希釈前に、変色、微粒子、沈殿等がないことを目視にて確認し、異常が認められた場合は使用しないこと。

14.1.2 滅菌シリンジでバイアルから必要量を抜き取り、日局生理食塩液を用い、点滴バッグ等で本剤を希釈する。本剤1バイアルの希釈に必要な日局生理食塩液の量及び希釈後の本剤の濃度は下表を参考にすること。

本剤1バイアルの希釈に必要な日局生理食塩液の量及び希釈後の本剤の濃度

	本剤 (1バイアル)	希釈に必要な 日局生理食塩液 (1バイアルあたり)	希釈後の 本剤の濃度
ユルトミリス点滴静注300mg	30 mL	30 mL	5 mg/mL
ユルトミリスHI点滴静注300mg/3mL	3 mL	3 mL	50 mg/mL
ユルトミリスHI点滴静注1100mg/11mL	11 mL	11 mL	50 mg/mL

14.1.3 濃度の異なる製剤（ユルトミリス点滴静注300mgとユルトミリスHI点滴静注300mg/3mL及び1100mg/11mL）を混合して使用しないこと。

14.1.4 希釈液は穏やかに混合し、振盪しないこと。

14.1.5 調製後、変色、微粒子、沈殿等がないことを目視にて確認し、異常が認められた場合は使用しないこと。

14.1.6 調製後は速やかに投与すること。

14.1.7 本剤のバイアルは1回使い切りである。バイアル中の未使用残液は適切に廃棄すること。

〈ユルトミリス点滴静注300mg〉

14.1.8 調製した溶液を直ちに使用しない場合は、2～8℃での保存では24時間以内、又は常温保存では6時間以内に使用すること。

〈ユルトミリスHI点滴静注300mg/3mL及び1100mg/11mL〉

14.1.9 調製した溶液を直ちに使用しない場合は、2～8℃での保存では24時間以内に、常温保存では4時間以内に使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

〈製剤共通〉

14.2.1 0.22ミクロンのフィルターを通して投与すること。本剤は独立したラインより投与するものとし、他の注射剤、輸液等と混合しないこと。

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

〈ユルトミリス点滴静注300mg〉

14.2.3 希釈した液の投与速度は、以下の臨床試験における最大投与速度を超えないようにし、急速投与は行わないこと。

臨床試験における初回及び2回目以降投与時の最大投与速度

体重	最大投与速度	
	初回投与時	2回目以降の投与時
5kg以上10kg未満	31 mL/時	31 mL/時
10kg以上20kg未満	63 mL/時	63 mL/時
20kg以上30kg未満	120 mL/時	127 mL/時
30kg以上40kg未満	184 mL/時	192 mL/時
40kg以上60kg未満	253 mL/時	250 mL/時
60kg以上100 kg未満	318 mL/時	330 mL/時
100kg以上	333 mL/時	328 mL/時

臨床試験における補充投与時の最大投与速度

体重	補充用量	最大投与速度
40 kg以上60 kg未満	600 mg	240 mL/時
	1200 mg	240 mL/時
	1500 mg	250 mL/時
60 kg以上100 kg未満	600 mg	300 mL/時
	1500 mg	300 mL/時
	1800 mg	328 mL/時
100 kg以上	600 mg	300 mL/時
	1500 mg	300 mL/時
	1800 mg	328 mL/時

〈ユルトミリスHI点滴静注300mg/3mL及び1100mg/11mL〉

14.2.4 希釈した液の投与速度は、以下の最大投与速度を超えないようにし、急速投与は行わないこと。

初回及び2回目以降投与時の最大投与速度

体重	最大投与速度	
	初回投与時	2回目以降の投与時
5kg以上10kg未満	8 mL/時	8 mL/時
10kg以上20kg未満	16 mL/時	16 mL/時
20kg以上30kg未満	30 mL/時	33 mL/時
30kg以上40kg未満	46 mL/時	49 mL/時
40kg以上60kg未満	64 mL/時	65 mL/時
60kg以上100 kg未満	92 mL/時	98 mL/時
100kg以上	144 mL/時	144 mL/時

補充投与時の最大投与速度

体重	補充用量	最大投与速度
40 kg以上60 kg未満	600 mg	48 mL/時
	1200 mg	57 mL/時
	1500 mg	60 mL/時
60 kg以上100 kg未満	600 mg	60 mL/時
	1500 mg	83 mL/時
	1800 mg	86 mL/時
100 kg以上	600 mg	71 mL/時
	1500 mg	120 mL/時
	1800 mg	127 mL/時

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

国際共同第III相試験において、患者数は限られているが本剤に対する抗体の産生が報告されている。[17.3.1参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉

16.1.1 国際共同第III相試験（ALXN1210-PNH-301）（補体阻害剤未治療の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者）

18歳以上の補体阻害剤未治療の日本人及び外国人発作性夜間ヘモグロビン尿症患者125例（日本人患者18例を含む）に、本剤を1回2,400～3,000 mgを開始用量とし、初回投与2週間後から1回3,000～3,600 mgを8週間隔で点滴静注したときのラブリズマブの血清中トラフ濃度は下表のとおりであった[5]。

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者におけるラブリズマブの血清中トラフ濃度（μg/mL）

		40 kg以上 60 kg未満	60 kg以上 100 kg未満	100 kg以上
全	Day15	424±116（41例）	378±146（79例）	334±93（5例）

集団	Day183	548±168（41例）	439±139（77例）	392±144（6例）
	Day351	573±175（37例）	462±186（76例）	407±162（7例）
日本人	Day15	431±123（6例）	387±99（12例）	－
	Day183	669±211（5例）	475±143（13例）	－
	Day351	734±153（4例）	511±168（14例）	－

平均値±標準偏差（例数）

16.1.2 国際共同第III相試験（ALXN1210-PNH-302）（エクリズマブ（遺伝子組換え）投与により血管内溶血が抑制されている発作性夜間ヘモグロビン尿症患者）

18歳以上のエクリズマブ（遺伝子組換え）投与により血管内溶血が抑制されている日本人及び外国人発作性夜間ヘモグロビン尿症患者97例（日本人患者5例を含む）に、本剤を1回2,400～3,000 mgを開始用量とし、初回投与2週間後から1回3,000～3,600 mgを8週間隔で点滴静注したときのラブリズマブの血清中トラフ濃度は下表のとおりであった[6]。

発作性夜間ヘモグロビン尿症におけるラブリズマブの血清中トラフ濃度（μg/mL）

		40 kg以上 60 kg未満	60 kg以上 100 kg未満	100 kg以上
全集団	Day15	448±151（26例）	395±108（63例）	344± 50（7例）
	Day183	561±135（27例）	484±143（60例）	424±109（8例）
	Day351	584±146（27例）	513±164（58例）	458±134（9例）
日本人	Day15	561（1例）	333± 86（3例）	421（1例）
	Day183	854（1例）	369±132（4例）	－
	Day351	789（1例）	429±101（3例）	564（1例）

平均値±標準偏差（例数）

〈非典型溶血性尿毒症症候群〉

16.1.3 国際共同第III相試験（ALXN1210-aHUS-311）（補体阻害剤未治療の非典型溶血性尿毒症症候群患者）

12歳以上の補体阻害剤未治療の日本人及び外国人非典型溶血性尿毒症症候群患者55例（日本人3例を含む）に、本剤を1回2,400～3,000 mgを開始用量とし、初回投与2週間後から1回3,000～3,600 mgを8週間隔で点滴静注したときのラブリズマブの血清中トラフ濃度は下表のとおりであった[7]。

非典型溶血性尿毒症症候群患者におけるラブリズマブの血清中トラフ濃度（μg/mL）

		40 kg以上 60 kg未満	60 kg以上 100 kg未満	100 kg以上
全集団	Day15	343±109(11例)	312±107(39例)	269±67(5例)
	Day183	612±333(7例)	492±180(33例)	549±208(5例)
	Day351	596±324(7例)	574±204(30例)	715±306(5例)
日本人	Day15	397(1例)	283, 352(2例)	－
	Day183	543(1例)	374, 773(2例)	－
	Day351	688(1例)	434, 807(2例)	－

平均値±標準偏差（例数）

16.1.4 国際共同第III相試験（ALXN1210-aHUS-312）（非典型溶血性尿毒症症候群患者）

18歳未満の補体阻害剤未治療の日本人及び外国人非典型溶血性尿毒症症候群患者18例（日本人1例を含む）に、本剤を1回300～3,000 mgを開始用量とし、初回投与2週間後から1回300～3,600 mgを4週又は8週間隔で点滴静注したときのラブリズマブの血清中トラフ濃度は下表のとおりであった[8]。

非典型溶血性尿毒症症候群患者におけるラブリズマブの血清中トラフ濃度（μg/mL）

		5kg以上 10kg未満	10kg以上 20kg未満	20kg以上 30kg未満	30kg以上 40kg未満	40kg以上 60kg未満	60kg以上 100kg未満
全集団	Day15	58[a]，432 (2例)	231±87 (9例)	199±25 (4例)	142，217 (2例)	－	435 (1例)
	Day183	193[a]（1例）	701±244 (8例)	570±224 (4例)	511±100 (3例)	－	444 (1例)
	Day351	－	673±210 (9例)	573±297 (3例)	303，623 (2例)	637 (1例)	639 (1例)
日本人	Day15	432 (1例)	－	－	－	－	－
	Day183	－	1,000 (1例)	－	－	－	－
	Day351	－	1,000 (1例)	－	－	－	－

平均値±標準偏差（例数）
a）初回投与量は300 mg

〈全身型重症筋無力症〉

16.1.5 国際共同第III相試験(ALXN1210-MG-306)（全身型重症筋無力症患者）

18歳以上の補体阻害剤未治療の日本人及び外国人全身型重症筋無力症患者86例（日本人6例を含む）に、本剤を1回2,400～3,000 mgを開始用量とし、初回投与2週間後から1回3,000～3,600 mgを8週間隔で点滴静注したときのラブリズマブの血清中トラフ濃度は下表のとおりであった[9]。

全身型重症筋無力症患者におけるラブリズマブの血清中トラフ濃度（μg/mL）

		40 kg以上 60 kg未満	60 kg以上 100 kg未満	100 kg以上
全集団	Day15	556±116（7例）	439±118（46例）	358±68（32例）
	Day183	887±83（4例）	636±157（39例）	471±109（27例）
日本人	Day15	492，520（2例）	467±159（4例）	－
	Day183	817，833（2例）	736±86（3例）	－

平均値±標準偏差（例数）

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防〉

16.1.6 国際共同第III相試験(ALXN1210-NMO-307)（視神経脊髄炎スペクトラム障害患者）

18歳以上の補体阻害剤未治療の日本人及び外国人視神経脊髄炎スペクトラム障害患者58例（日本人9例を含む）に、本剤を1回2,400～3,000mgを開始用量とし、初回投与2週間後から1回3,000～3,600mgを8週間隔で点滴静注したときのラブリズマブの血清中トラフ濃度は下表のとおりであった[10]。

視神経脊髄炎スペクトラム障害患者におけるラブリズマブの血清中トラフ濃度（μg/mL）

		40 kg以上 60 kg未満	60 kg以上 100 kg未満	100 kg以上
全集団	Day15	475±87（22例）	467±87（31例）	343±45（5例）
	Day183	829±222（21例）	755±162（29例）	500±128（5例）
	Day351	857±212（21例）	741±180（26例）	497±203（5例）
日本人	Day15	531±77（7例）	603，643（2例）	－
	Day183	831±198（7例）	901，1100（2例）	－
	Day351	880±170（7例）	813，993（2例）	－

平均値±標準偏差（例数）

16.5 排泄

ラブリズマブはヒト化IgGモノクローナル抗体であることから、内因性の免疫グロブリンの消失経路と同じと推察される。

16.8 その他

18歳以上のラブリズマブ（遺伝子組換え）10 mg/mL製剤を投与している日本人発作性夜間ヘモグロビン尿症患者8例において、ラブリズマブ100 mg/mL製剤に切替えたとき、切替え前後のラブリズマブの血清中トラフ濃度は下表のとおり同程度であった。

ラブリズマブの血清中トラフ濃度（μg/mL）

	10 mg/mL製剤投与時	100 mg/mL製剤投与時
日本人	502.9±184.2（8例）	498.0±214.3（8例）

平均値±標準偏差（例数）

製剤の切替えによる薬物動態の差異はみられなかった。切替え前後のLDH値の平均値の推移は安定していた。安全性への新たな懸念も認められなかった[11]。

外国人発作性夜間ヘモグロビン尿症患者25例における10mg/mL製剤から100mg/mL製剤への切替えにおいても、切替え前後で薬物動態及びLDH値の平均値の推移に差異は見られず、安全性への新たな懸念も認められなかった[12]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉

17.1.1 国際共同第III相試験（ALXN1210-PNH-301）（補体阻害剤未治療の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者）

18歳以上の補体阻害剤未治療の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者（総症例246例、日本人33例を含む）を対象とした多施設共同無作為化非盲検実薬対照並行群間比較試験が実施された。なお、治験薬投与開始前3年以内又は原則投与開始2週間前までに髄膜炎菌ワクチン接種を必須とした。［5.1参照］

本剤の用法・用量は、1回2,400～3,000 mgを開始用量とし、初回投与2週間後から1回3,000～3,600 mgを8週間隔で点滴静注することとされた。

1回あたりの本剤の投与量

体重	初回投与量	2回目以降の投与量
40 kg以上60 kg未満	2,400 mg	3,000 mg
60 kg以上100 kg未満	2,700 mg	3,300 mg
100 kg以上	3,000 mg	3,600 mg

主要評価項目である「Day183までの濃厚赤血球（pRBC）輸血回避を達成した被験者の割合」及び「Day29からDay183までの乳酸脱水素酵素（LDH）が基準値上限の1倍以下（LDH正常化）」は、下表のとおりであり、いずれも本剤群のエクリズマブ群に対する非劣性が検証された[5]。

主要評価項目の結果（FAS）

	本剤群（125例、うち日本人18例）	エクリズマブ群（121例、うち日本人15例）
pRBC輸血回避		
Day183までのpRBC輸血回避を達成した被験者の割合［95%信頼区間］	73.6%［65.87, 81.33］（92例）	66.1%［57.68, 74.55］（80例）
群間差（本剤群－エクリズマブ群）[a]［95%信頼区間］	6.8%［-4.66, 18.14］	
LDH正常化		
Day183までのLDH正常化[b]［95%信頼区間］	53.6%［45.9, 61.2］	49.4%［41.7, 57.0］
オッズ比[c]［95%信頼区間］	1.187［0.796, 1.769］	

a）ランダム化時の層（輸血歴（治験薬投与開始前1年間のpRBC輸血ユニット数*が0、1～14、15以上）、スクリーニング時のLDH値（基準値上限の1.5倍以上3倍未満、3倍以上））による6つの層内におけるグループ間差について調整したMantel-Haenszel法、非劣性限界値：-20%

*：pRBC輸血ユニットは、日本のpRBC 1単位量の量は海外で使用されているpRBC 1単位の約半分であることから、日本人被験者のpRBC 1単位は0.5単位に換算

b）Day29からDay183までの期間を通じ調整したLDHの正常化率

投与群、輸血歴、ベースラインのLDH値を説明変数とした一般化推定方程式（個体内の変動に対する相関行列には、対称的な一次自己回帰行列を仮定した）、非劣性限界値：0.39

c）エクリズマブ群に対する本剤群のオッズ比

投与群、輸血歴、ベースラインのLDH値を説明変数とした一般化推定方程式（個体内の変動に対する相関行列には、対称的な一次自己回帰行列を仮定した）

52週データカットオフ日までの副作用は、本剤継続例44.0%（125例中55例）に認められた。主な副作用は頭痛で、本剤継続例20.0%（125例中25例）に認められた。

17.1.2 国際共同第III相試験（ALXN1210-PNH-302）（エクリズマブ（遺伝子組換え）投与により血管内溶血が抑制されている発作性夜間ヘモグロビン尿症患者）

18歳以上のエクリズマブ（遺伝子組換え）投与により血管内溶血が抑制されている発作性夜間ヘモグロビン尿症患者195例（日本人12例を含む）を対象とした多施設共同無作為化非盲検実薬対照並行群間比較試験が実施された。なお、治験薬投与開始前3年以内又は原則投与開始2週間前までに髄膜炎菌ワクチン接種を必須とした。［5.1参照］

本剤の用法・用量は、エクリズマブ（遺伝子組換え）の最終投与2週後に本剤の投与を開始することとし、1回2,400～3,000 mgを開始用量とし、初回投与2週間後から1回3,000～3,600 mgを8週間隔で点滴静注することとされた。

1回あたりの本剤の投与量

体重	初回投与量	2回目以降の投与量
40 kg以上60 kg未満	2,400 mg	3,000 mg
60 kg以上100 kg未満	2,700 mg	3,300 mg
100 kg以上	3,000 mg	3,600 mg

主要評価項目である「ベースラインからDay183までのLDH変化率」は、下表のとおりであり、本剤群のエクリズマブ群に対する非劣性が検証された[6]。

ベースラインからDay183までのLDH変化率（%）（FAS）

	本剤群（97例、うち日本人5例）	エクリズマブ群（98例、うち日本人7例）
ベースラインのLDH値（U/L）（平均値±標準偏差）	228.01±48.712	235.22±49.710
Day183のLDH（U/L）（平均値±標準偏差）	224.11±51.719	244.11±70.292
ベースラインからDay183までのLDH変化率[a]（最小二乗平均値±標準誤差）	-0.82±3.03	8.39±3.04
群間差（本剤群－エクリズマブ群）[a]［95%信頼区間］	-9.21［-18.84, 0.42］	

a）投与群、来院、ベースラインのLDH、pRBC輸血歴（治験薬投与開始前1年以内のpRBC輸血の有無）、来院と投与群の交互作用を固定効果としたMMRM法、非劣性限界値：15%

52週データカットオフ日までの副作用は、本剤継続例33.0%（97例中32例）に副作用が認められた。主な副作用は頭痛で、本剤継続例13.4%（97例中13例）に認められた。

〈非典型溶血性尿毒症症候群〉

17.1.3 国際共同第III相試験（ALXN1210-aHUS-311）（補体阻害剤未治療の非典型溶血性尿毒症症候群患者）

12歳以上の補体阻害剤未治療の非典型溶血性尿毒症症候群患者58例（日本人3例を含む）を対象とした多施設共同非盲検非対照試験が実施された。ADAMTS13欠損症、STEC-HUS、コバラミンC代謝遺伝子の欠損による血栓性微小血管症（TMA）は除外した。組入れられた患者には、腎移植歴のあるTMA患者8例及び分娩後3日を超えて持続するTMAが確認された分娩後のTMA患者8例も含まれた。

なお、本剤投与開始前3年以内又は原則投与開始2週間前までに髄膜炎菌ワクチン接種を必須とした。本剤投与開始2週間前までに

髄膜炎菌ワクチン接種を受けていない患者には、本剤投与開始時からワクチン接種後2週間後まで抗生物質を予防的に投与することとした。[5.1参照]
本剤は、以下の投与レジメンにより点滴静注した。

体重	初回投与量	初回投与2週後以降	
		投与量	投与間隔
40 kg 以上60 kg 未満	2,400 mg	3,000 mg	8週
60 kg 以上100 kg 未満	2,700 mg	3,300 mg	8週
100 kg 以上	3,000 mg	3,600 mg	8週

主要評価項目である「Day183までのTMA完全奏効（血小板数の正常化、LDH値の正常化、血清クレアチニン値のベースラインから25%以上の低下）」は、下表のとおりであった。

主要評価項目の結果（FAS）

	本剤投与例（56例）
Day183までのTMA完全奏効を達成した被験者の割合[95%信頼区間]	53.6%［39.6, 67.5］ （30例）
TMA完全奏効の構成条件	
血小板数が正常化した被験者の割合［95%信頼区間］	83.9%［73.4, 94.4］ （47例）
LDH値が正常化した被験者の割合［95%信頼区間］	76.8%［64.8, 88.7］ （43例）
血清クレアチニン値がベースラインから25%以上改善した被験者の割合［95%信頼区間］	58.9%［45.2, 72.7］ （33例）

52週データカットオフ日までの副作用は、34.5%（58例中20例）に認められた。主な副作用は頭痛及び関節痛で、各5.2%（58例中3例）に認められた[7]。

17.1.4 国際共同第III相試験（ALXN1210-aHUS-312）（非典型溶血性尿毒症症候群患者）

18歳未満の非典型溶血性尿毒症症候群患者21例（日本人1例を含む）を対象とした多施設共同非盲検非対照試験が実施された。ADAMTS13欠損症、STEC-HUS、コバラミンC代謝遺伝子の欠損によるTMAは除外した。
なお、本剤投与開始前3年以内又は原則投与開始2週間前までに髄膜炎菌ワクチン接種を必須とした。本剤投与開始2週間前までに髄膜炎菌ワクチン接種を受けていない患者には、本剤投与開始時からワクチン接種後2週間後まで抗生物質を予防的に投与することとした。[5.1参照]
本剤は、以下の投与レジメンにより点滴静注した。

体重	初回投与量	初回投与2週後以降	
		投与量	投与間隔
5 kg以上10 kg未満	600 mg[a)]	300 mg	4週
10 kg以上20 kg未満	600 mg	600 mg	4週
20 kg以上30 kg未満	900 mg	2,100 mg	8週
30 kg以上40kg未満	1,200 mg	2,700 mg	8週
40 kg以上60 kg未満	2,400 mg	3,000 mg	8週
60 kg以上100 kg未満	2,700 mg	3,300 mg	8週
100 kg以上	3,000 mg	3,600 mg	8週

a）初回中間解析前は300 mgの初回投与量が投与された

主要評価項目である「Day183までのTMA完全奏効（血小板数の正常化、LDH値の正常化、血清クレアチニン値のベースラインから25%以上の低下）」は下表のとおりであった。

主要評価項目の結果（FAS）

	本剤投与例（18例）
Day183までのTMA完全奏効を達成した被験者の割合[95%信頼区間]	77.8%［52.4, 93.6］ （14例）
TMA完全奏効の構成条件	
血小板数が正常化した被験者の割合［95%信頼区間］	94.4%［72.7, 99.9］ （17例）
LDH値が正常化した被験者の割合［95%信頼区間］	88.9%［65.3, 98.6］ （16例）
血清クレアチニン値がベースラインから25%以上改善した被験者の割合［95%信頼区間］	83.3%［58.6, 96.4］ （15例）

1例は本剤2回投与後に中止

52週データカットオフ日までの副作用は、47.6%（21例中10例）に認められた。主な副作用は、高血圧が9.5%（21例中2例）に認められた。

また、エクリズマブ（遺伝子組換え）の治療中の非典型溶血性尿毒症症候群患者10例（日本人小児4例を含む）に本剤を投与した。本剤の用法・用量は、体重10kg以上ではエクリズマブ（遺伝子組換え）の最終投与2週後、体重5kg以上10kg未満ではエクリズマブ（遺伝子組換え）の最終投与3週後に本剤の投与を初回投与量より開始することとし、上記の投与レジメンにより点滴静注した。全ての血液学的TMAパラメータ及びeGFRは26週間の初期評価期間を通して安定しており、ベースライン時と同等のレベルを維持していた。52週データカットオフ日までの副作用は、20%（10例中2例）に認められた[8]。

〈全身型重症筋無力症〉

17.1.5 国際共同第III相試験（ALXN1210-MG-306）（全身型重症筋無力症患者）

18歳以上の全身型重症筋無力症患者175例（日本人13例を含む）を対象とした多施設共同プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験が実施された。対象は、補体阻害剤未治療で、抗アセチルコリン受容体抗体が陽性の患者とした。なお、治験薬投与開始前3年以内又は投与開始時点で髄膜炎菌ワクチン接種を必須とした。治験薬投与開始2週間前までに髄膜炎菌ワクチン接種を受けていない患者には、治験薬投与開始時からワクチン接種2週間後まで抗生物質を予防的に投与することとした。[5.1参照]
本試験では、26週間のランダム化比較期とそれに続く非盲検延長期を設定した。ランダム化比較期には、本剤群には1日目に初回投与量を、初回投与2週以降は8週間隔で維持投与量の本剤を体重に基づいて盲検下で点滴静注することとした。非盲検延長期には、投与26週時に、本剤群には900mgの本剤を、プラセボ群には体重に基づく初回投与量の本剤をいずれも盲検下で投与し、28週以降は、全ての患者に8週間隔で体重に基づく維持投与量の本剤を非盲検下で投与した。
体重に基づく投与レジメンを以下に示す。

体重	初回投与量	維持投与量
40 kg以上 60 kg未満	2,400 mg	3,000 mg
60 kg以上 100 kg未満	2,700 mg	3,300 mg
100 kg以上	3,000 mg	3,600 mg

175例（日本人13例を含む）中、26週の評価を完了した患者は160例（過去2年間に免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法を施行した患者83例［52%］、未施行の患者77例［48%］、日本人10例では施行した患者4例［40%］、未施行の患者6例［60%］）であった。主要評価項目であるベースラインに対する投与26週後のMG-ADL総スコアの変化量は下表のとおりであり、プラセボ群と本剤群との間に統計学的に有意な差が認められた。

主要評価項目の結果（FAS）

		プラセボ群（89例）	本剤群（86例）	群間差	p値[a)]
MG-ADL総スコア変	評価患者数	82	78	－	－
	最小二乗平均	-1.4	-3.1	-1.6	0.0009

化量	値[a]（標準誤差）	(0.37)	(0.38)	(0.49)	
	95%信頼区間	-2.1, -0.7	-3.8, -2.3	-2.6, -0.7	

a)制限付き最尤法に基づく反復測定混合効果モデル

なお、事後解析の結果、過去2年間に免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法を施行した患者での投与26週後のMG-ADL総スコアの変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群（45例）で-1.4 ± 3.16、本剤群（38例）で-3.1 ± 3.11であり、上の表に示した全体集団の結果と同様であった。また、非盲検延長期のMG-ADL総スコアの変化量は下表のとおりであった。

非盲検延長期の結果（非盲検延長集団）

	プラセボ→本剤群[a]			本剤→本剤群		
	評価例数	MG-ADL総スコア	変化量	評価例数	MG-ADL総スコア	変化量
本試験のベースライン	83	8.9 ± 2.17		78	9.2 ± 2.64	
28週	80	5.4 ± 3.44	-3.4 ± 2.72	75	5.6 ± 4.03	-3.7 ± 3.21
36週	82	4.8 ± 3.50	-4.0 ± 2.96	77	5.3 ± 3.99	-3.9 ± 3.43
44週	79	4.4 ± 3.27	-4.3 ± 2.81	75	5.3 ± 3.93	-4.0 ± 3.14
52週	76	4.7 ± 3.64	-4.0 ± 3.04	72	5.4 ± 4.13	-3.9 ± 3.17
60週	58	5.1 ± 4.36	-3.7 ± 3.88	55	4.7 ± 3.86	-4.5 ± 2.80

平均値±標準偏差

非盲検延長期に移行した患者の52週の評価終了後にデータカットオフを実施した。60週のデータは、データカットオフ時点で60週の評価を終了している患者のデータである。

a)プラセボ→本剤群には26週から本剤を投与した。

ランダム化比較期での副作用発現頻度は、本剤群で33.7%（86例中29例）であった。主な副作用は悪心、頭痛が各7.0%（86例中6例）、下痢が4.7%（86例中4例）に認められた。

60週データカットオフ日までの副作用発現頻度は、34.3%（169例中58例）であった。主な副作用は頭痛が8.9%（169例中15例）、悪心が6.5%（169例中11例）、下痢が4.1%（169例中7例）に認められた[9]。

〈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〉

17.1.6 国際共同第III相試験（ALXN1210-NMO-307）（視神経脊髄炎スペクトラム障害患者）

18歳以上の視神経脊髄炎スペクトラム障害患者58例（日本人9例を含む）を対象とした多施設共同外部プラセボ対照非盲検試験が実施された。対象は、補体阻害剤未治療で、抗AQP4抗体が陽性であり、スクリーニング期間前の過去12ヵ月間に初発又は少なくとも1回の再発が発現した患者とした。外部対照として、視神経脊髄炎スペクトラム障害患者を対象としたエクリズマブの臨床試験（ECU-NMO-301試験）におけるプラセボ群の結果と比較することが事前に規定された。

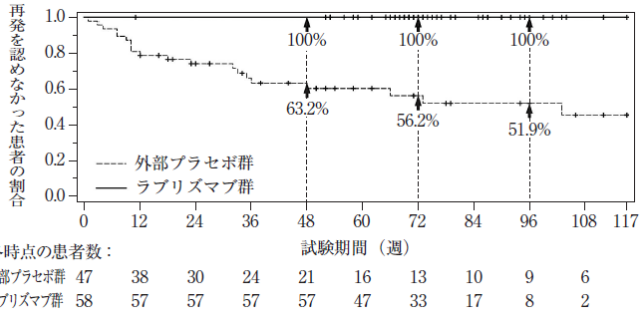
なお、本剤投与開始前3年以内又は投与開始時点で髄膜炎菌ワクチン接種を必須とした。本剤投与開始2週間前までに髄膜炎菌ワクチン接種を受けていない患者には、本剤投与開始時からワクチン接種2週間後まで抗生物質を予防的に投与することとした。[5.1参照]

本試験では、主要投与期[a]とそれに続く延長投与期を設定し、1日目に初回投与量を、初回投与2週以降は8週間隔で、本剤を体重に基づいて点滴静注することとした。体重に基づく投与レジメンを以下に示す。

体重	初回投与量	2回目以降の投与量
40 kg 以上60 kg未満	2,400 mg	3,000 mg
60 kg 以上100 kg未満	2,700 mg	3,300 mg
100 kg以上	3,000 mg	3,600 mg

主要投与期の試験期間の中央値は73.5週（11.0～117.7週）であり、本期間中に独立評価委員会により判定された治験中の再発は本剤群では認められなかった[b]。

主要評価項目である「独立評価委員会により判定された初回再発までの期間」のKaplan-Meier曲線を下図に示す[b]。本剤群では外部プラセボ群と比較して有意な差が認められ（p<0.0001）[c]、再発リスクの低下率は98.6%であった（ハザード比：0.014、95%信頼区間：0.000，0.103）[d][e]。



また、主要投与期及び延長投与期の試験期間の中央値は90.9週（11.0～135.1週）であり、本期間中に独立評価委員会により判定された治験中の再発は本剤群では認められなかった[f]。

主要投与期及び延長投与期における副作用発現頻度は、本剤群で44.8%（58例中26例）であった[f]。主な副作用は注入に伴う反応が6.9%（58例中4例）、頭痛が5.2%（58例中3例）に認められた[10]。

a)本試験では、主要投与期を「独立評価委員会により判定された治験中再発」が2例に認められた時点、若しくは全ての患者が26週の来院を完了又は早期中止した時点、のいずれか遅い方までとされた。ただし、全ての患者が50週の来院を完了又は早期中止した時点までに「独立評価委員会により判定された治験中再発」が2例に認められなかった場合には、その時点で主要投与期を終了することとされた。

b)データカットオフ日：2022年3月15日

c)ログランク検定に基づく

d)Cox比例ハザードモデルに基づきFirth法で調整した

e)プロファイル尤度信頼限界

f)データカットオフ日：2022年7月15日

17.3 その他

17.3.1 本剤に対する抗体産生

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした国際共同第III相試験において、本剤を投与された患者のうち（総症例436例、日本人44例を含む）、52週データカットオフ日までのいずれかの時点にて、本剤投与下で抗体産生が認められた患者の割合は0.2%（1例/436例中、日本人は0例）であった。52週データカットオフ日までのいずれかの時点にて、非典型溶血性尿毒症症候群患者を対象とした臨床試験において、1.1%（1例/89例、日本人は0例）に本剤投与下で抗体産生が認められた。全身型重症筋無力症患者を対象とした臨床試験において、60週データカットオフ日までのいずれかの時点にて、本剤投与下で抗体産生が認められた患者はいなかった。視神経脊髄炎スペクトラム障害患者を対象とした臨床試験において、本剤投与下で抗体産生が認められた患者はいなかった。[15.1参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、補体タンパクC5に特異的に結合し、C5のC5a及びC5bへの開裂を阻害することで、C5aによる炎症活性化及び終末補体複合体（C5b-9）の生成を抑制する[13]。その結果、本剤は発作性夜間ヘモグロビン尿症患者及び非典型溶血性尿毒症症候群患者

における終末補体介在性血管内溶血を抑制する。全身型重症筋無力症患者において終末補体介在性の神経筋伝達障害を抑制する。視神経脊髄炎スペクトラム障害患者において終末補体介在性のアストロサイトの傷害と、それに続く細胞傷害作用を抑制する。

18.2 溶血抑制作用

in vitro において、本剤は抗ニワトリ赤血球抗体で感作させたニワトリ赤血球のヒト血清による溶血を抑制した[14]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ラブリズマブ（遺伝子組換え）
Ravulizumab (Genetical Recombination) (JAN)

分子式：H鎖 $C_{2205}H_{3379}N_{579}O_{681}S_{18}$
L鎖 $C_{1016}H_{1583}N_{271}O_{334}S_6$

本　質：ラブリズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト補体C5抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部、及びヒトIgG由来定常部からなる。L 鎖の定常部はκ鎖に由来する。また、H鎖定常部のCH1部、ヒンジ部及びCH2部の一部はIgG2（γ2鎖）からなり、CH2部の残りとCH3部はIgG4（γ4鎖）からなる。H鎖のMet429及びAsn435はそれぞれLeu及びSerに置換されている。ラブリズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ラブリズマブは、448個のアミノ酸残基からなるH鎖2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖2本で構成される糖タンパク質（分子量：約148,000）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。

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤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。

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

〈非典型溶血性尿毒症症候群〉

21.4 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。

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

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

21.6 国内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。

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

22. 包装

ユルトミリス点滴静注300 mg	1バイアル30 mL
ユルトミリスHI 点滴静注300mg/3mL	1バイアル3 mL
ユルトミリスHI 点滴静注1100mg/11mL	1バイアル11mL

23. 主要文献

1) Jin F, et al. Hum Immunol, 2005 ; 66(4): 403-410.
2) Wang W, et al. Clin Pharmacol Ther, 2008 ; 84(5): 548-558.
3) Fitzpatrick AM, et al. J Peripher Nerv Syst, 2011 ; 16(2):84-91.
4) 社内資料：マウスにおける胚・胎児発生に関する試験（2019年6月18日承認、CTD2.6.6.6）
5) 社内資料：補体阻害剤未治療のPNH患者を対象とした国際共同第III相試験（ALXN1210-PNH-301）（2019年6月18日承認、CTD2.7.2.2、2.7.6.7）
6) 社内資料：エクリズマブ投与により血管内溶血が抑制されているPNH患者を対象とした国際共同第III相試験（ALXN1210-PNH-302）（2019年6月18日承認、CTD2.7.2.2、2.7.6.8）
7) 社内資料：補体阻害剤未治療の非典型溶血性尿毒症症候群患者を対象とした国際共同第III相試験（ALXN1210-aHUS-311）（2020年9月25日承認、CTD 2.7.2.2、2.7.6.1）
8) 社内資料：非典型溶血性尿毒症症候群の小児患者を対象とした国際共同第III相試験（ALXN1210-aHUS-312）（2020年9月25日承認、CTD 2.7.2.2、2.7.6.2）
9) 社内資料：補体阻害剤未治療の全身型重症筋無力症患者を対象とした国際共同第III相試験（ALXN1210-MG-306）（2022年8月24日承認、CTD 2.7.2.2、2.7.6.1）
10) 社内資料：視神経脊髄炎スペクトラム障害患者を対象とした国際共同第III相試験（ALXN1210-NMO-307）（202x年x月xx日承認、CTD2.7.2.2、2.7.6.1）
11) 社内資料：ラブリズマブを投与中の日本人PNH患者を対象とした10 mg/mL製剤から100 mg/mL製剤への切替え試験（ALXN1210- PNH-302延長試験）
12) 社内資料：ラブリズマブを投与中の外国人PNH患者を対象とした10 mg/mL製剤から100 mg/mL製剤への切替え試験（ALXN1210- PNH-201延長試験）
13) 社内資料：ラブリズマブのC5及びFcRnとの結合に対するpHの効果（2019年6月18日承認、CTD 2.4.2.2）
14) 社内資料：*In vivo* NOD-scidマウスモデルでのラブリズマブとエクリズマブのPK/PDの比較試験（2019年6月18日承認、CTD 2.4.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アレクシオンファーマ合同会社
メディカル インフォメーション センター
〒108-0023
東京都港区芝浦三丁目1番1号
田町ステーションタワーN
TEL：0120-577-657

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アレクシオンファーマ合同会社
〒108-0023
東京都港区芝浦三丁目1番1号
田町ステーションタワーN

2　効能・効果及び用法・用量の設定根拠

2.1　効能・効果の設定根拠

4. 効能又は効果（下線部変更）
○発作性夜間ヘモグロビン尿症
○非典型溶血性尿毒症症候群
○全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）
○視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防

5. 効能又は効果に関連する注意（下線部変更）
（省略）
〈視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防〉
5.8 本剤は、視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）※の患者に使用すること。
※「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。
5.9 抗アクアポリン 4 抗体陽性の患者に投与すること。

今回の製造販売承認事項一部変更承認申請（以下、一変申請）でのラブリズマブの効能又は効果は、本邦からも参加した視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）患者対象の国際共同第 3 相試験（ALXN1210-NMO-307 試験、以下 NMO-307 試験）での有効性及び安全性の成績等に基づき、「視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防」とした。

NMO-307 試験は、抗アクアポリン 4（AQP4）抗体陽性で過去 12 ヵ月間に初発又は少なくとも 1 回の再発が認められた NMOSD 患者を対象とした多施設共同単群非盲検試験であり、外部プラセボ（エクリズマブの国際共同第 3 相試験［ECU-NMO-301 試験］のプラセボ群）を対照として、ラブリズマブの有効性及び安全性を評価した。その結果、NMOSD に対するラブリズマブの極めて良好な再発抑制効果と許容可能な安全性が認められ、優れたベネフィット・リスクプロファイルを示した。

有効性

NMOSD の「独立評価委員会により判定された治験中再発」は、ラブリズマブ群では認められなかった一方、外部プラセボ群では 47 名中 20 名（42.6%）に認められた。有効性の主要評価項目である「独立評価委員会により判定された初回の治療中再発までの期間」では、外部プラセボ群と比較してラブリズマブ群で統計学的に有意な結果が得られ、再発リスクの低下率は 98.6%であった（ハザード比［95%信頼区間］：0.014［0.000, 0.103］、log-rank 検定：$p < 0.0001$）。

また、有効性の副次評価項目である「独立評価委員会により判定された治験中再発の年間再発率（ARR）」及び「Hauser Ambulation Index（HAI）のベースラインからの臨床的に重要な悪化」でも、外部プラセボ群と比較してラブリズマブ群で統計学的に有意な効果が認められた。さらに、「European Quality of Life Health 5-dimension questionnaire（EQ-5D）index スコアのベースラインからの変化量」では統計学的な有意差は認められなかったものの（$p = 0.0567$）、「EQ-5D Visual Analogue Scale（VAS）スコアのベースラインからの変化量」及び「Expanded Disability Status Scale（EDSS）のベースラインからの臨床的に重要な悪化」の評価でもラブリズマブ群の良好な結果が

得られた。

日本人集団でも、主要評価項目及びほとんどの副次評価項目の結果は全体集団と同様であり、ラブリズマブの良好な有効性が認められた。

また、主要評価項目に対するサブグループ解析を実施した結果、ラブリズマブは患者背景、前治療歴、併用治療の有無にかかわらず、NMOSD に対する再発抑制効果を有し、特に単独投与で十分に効果を発揮することが示された。加えて、ラブリズマブの投与間隔は長く（エクリズマブの 4 倍）、年 6～7 回の投与で症状をコントロールできるため、エクリズマブでみられる頻回通院や点滴静注等の患者の負担を軽減し、生活の質（QOL）改善に貢献できると考えられる。

安全性

NMO-307 試験の結果、ラブリズマブは日本人を含む NMOSD 患者に対して良好な安全性プロファイルを示した。発現した有害事象はラブリズマブの既知の安全性プロファイルと同様であり、新たな安全性上の問題は認められなかった。ラブリズマブの重要なリスクとして髄膜炎菌感染が挙げられるが、これまでと同じリスク対策の実施を適切に推進することで、当該リスクの軽減は可能と考える。

以上、NMO-307 試験では NMOSD に対するラブリズマブの極めて良好な再発抑制効果が認められたとともに、安全性も許容可能であり、優れたベネフィット・リスクプロファイルが示された。当該ベネフィット・リスクプロファイルを考慮すると、NMOSD 患者にとってラブリズマブによる治療選択肢が増えることの臨床的意義は大きく、有用な再発予防薬のひとつとして期待される。したがって、今回の一変申請での効能又は効果を「視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防」とした。

2.1.1　効能又は効果に関連する注意の設定根拠

抗 AQP4 抗体陽性の NMOSD 患者の病態には補体の関与が想定されており、当該患者では血清中の抗 AQP4 抗体が中枢神経内に移行し、補体依存性にアストロサイトが傷害されることで中枢神経内に高度な炎症が生じると考えられている。このような病態生理を踏まえ、抗 AQP4 抗体陽性の NMOSD 患者を対象に NMO-307 試験を実施した結果、ラブリズマブの優れたベネフィット・リスクプロファイルが示された。したがって、当該結果を考慮して、効能又は効果に関連する注意を設定することとした。

2.2　用法・用量の設定根拠

6. 用法及び用量（下線部変更）
〈発作性夜間ヘモグロビン尿症、全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）及び視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防〉
通常、成人には、ラブリズマブ（遺伝子組換え）として、患者の体重を考慮し、1 回 2,400～3,000 mg を開始用量とし、初回投与 2 週後に 1 回 3,000～3,600 mg、以降 8 週ごとに 1 回 3,000～3,600 mg を点滴静注する。
（省略）
7. 用法及び用量に関連する注意（下線部変更）
（省略）
〈視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防〉
7.6　1 回あたりの本剤の投与量は、下表を参考にすること。
1 回あたりの本剤の投与量

体重	初回投与量	2 回目以降の投与量
40 kg 以上 60 kg 未満	2,400 mg	3,000 mg
60 kg 以上 100 kg 未満	2,700 mg	3,300 mg
100 kg 以上	3,000 mg	3,600 mg

7.7 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。
7.8 本剤を一定期間投与後、再発の頻度について検討し、再発の頻度の減少が認められない患者では、本剤の投与中止を検討すること。
〈効能共通〉
7.9 免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法の施行により、本剤の血清中濃度が低下するので、下表を参考に本剤の補充投与を考慮すること。補充投与後は患者の状態を慎重に観察すること。［10.2 参照］

体重	直近の本剤投与量	本剤の補充用量	本剤の補充用量
本剤の補充投与の時期	-	血液浄化療法施行後 4 時間以内	免疫グロブリン大量静注療法 後 4 時間以内
40 kg 以上 60 kg 未満	2,400 mg	1,200 mg	600 mg
	3,000 mg	1,500 mg	
60 kg 以上 100 kg 未満	2,700 mg	1,500 mg	600 mg
	3,300 mg	1,800 mg	
100 kg 以上	3,000 mg	1,500 mg	600 mg
	3,600 mg	1,800 mg	

7.10 新鮮凍結血漿輸注の施行により、本剤の有効性が減弱するおそれがある。

本一変申請でのラブリズマブの用法・用量は、発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）患者及び全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）患者に対する用法・用量と同じであり、「通常、成人には、ラブリズマブ（遺伝子組

換え）として、患者の体重を考慮し、1 回 2,400～3,000 mg を開始用量とし、初回投与 2 週後に 1 回 3,000～3,600 mg、以降 8 週ごとに 1 回 3,000～3,600 mg を点滴静注する。」とした。当該用法・用量は、NMO-307 試験で設定した用法・用量であり、当該用法・用量で NMOSD 患者に対するラブリズマブの有効性、安全性を評価した結果、良好な成績が得られた。以下に用法・用量の設定根拠を述べる。

2.2.1　ALXN1210-NMO-307 試験での用法・用量の設定根拠

NMO-307 試験でのラブリズマブの用法・用量は、PNH 患者を対象としたラブリズマブの臨床試験のデータ、及び NMOSD 患者を対象としたエクリズマブの臨床試験のデータに基づいて、終末補体の急速、完全かつ持続的な阻害を目標とするよう設定した。

2.2.2　視神経脊髄炎スペクトラム障害での用法・用量の設定根拠

設定したラブリズマブの用法・用量を用いて NMO-307 試験を実施した結果、日本人を含む NMOSD 患者に対し、ラブリズマブ群は外部プラセボ群と比較して主要評価項目の「独立評価委員会により判定された初回の治験中再発までの期間」で有意に良好な治療効果を示した。また、副次評価項目でも良好な結果が得られ、安全性も良好であった。

ラブリズマブの投与後、ラブリズマブの血清中濃度は治療域に達し、目標の閾値である 175 μg/mL を超えて維持された。また、ラブリズマブの初回投与終了時点までに血清中遊離 C5 濃度の急速かつ完全な低下（血清中遊離 C5 濃度が 0.5 μg/mL 未満）が認められ、この効果はラブリズマブ投与期間全体で持続した。

以上、NMO-307 試験の結果を踏まえ、ラブリズマブの NMOSD での用法・用量は、「通常、成人には、ラブリズマブ（遺伝子組換え）として、患者の体重を考慮し、1 回 2,400～3,000 mg を開始用量とし、初回投与 2 週後に 1 回 3,000～3,600 mg、以降 8 週ごとに 1 回 3,000～3,600 mg を点滴静注する。」とした。

2.2.3　用法・用量に関連する注意の設定根拠

2.2.3.1　視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防

ラブリズマブの投与量は体重に基づき設定されており、当該投与量を明確にするために 1 回あたりの本剤の投与量を設定した。また、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よう設定した。さらに、本剤の投与前と比較して再発の頻度の減少が認められず、本剤の効果が認められないと考えられる場合は、本剤を継続することのベネフィット・リスクプロファイルを考慮した上で投与中止を検討する注意喚起を設定した。

2.2.3.2　効能共通

疾患によらず、血液浄化療法や免疫グロブリン静注療法（IVIg）を実施した後にはラブリズマブの血清中濃度が低下するため、補充投与を設定した。血液浄化療法での補充投与の用量は、エクリズマブでの補充投与の用量に基づき設定した。IVIg での補充投与の用量は、ラブリズマブの薬物動態（PK）シミュレーションに基づいて選択した。なお、当該補充投与の用量は、NMO-307 試験で設定した補充投与の用量と同じである。NMO-307 試験で補充投与を実施したところ、いずれの患者でもラブリズマブの血清中トラフ濃度が目標閾値である 175 μg/mL 超で維持された。

また、非典型溶血性尿毒症症候群を対象としていた新鮮凍結血漿輸注に関する注意喚起を効能

共通として設定した。

3　使用上の注意の設定根拠

NMOSD を対象とした ALXN1210-NMO-307 試験の結果及びアレクシオン社の企業中核データシートに基づき作成した。本一変申請により新たに追加又は変更する項のみを記載する。（下線部：変更箇所、波線部：副作用発現頻度の変更）

使用上の注意（案）	設定根拠
1. 警告 1.2 本剤は、発作性夜間ヘモグロビン尿症、非典型溶血性尿毒症症候群、全身型重症筋無力症あるいは視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）に十分な知識を持つ医師のもとで、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤投与開始に先立ち、本剤は疾病を完治させる薬剤ではないことを含め、本剤の有効性及び危険性を患者又はその家族に十分説明し、同意を得てから投与すること。［5.1、11.1.1 参照］	本剤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に投与するよう、他の適応症と同様に NMOSD についても設定した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.7 小児等 〈発作性夜間ヘモグロビン尿症、全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）及び視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防〉 9.7.1 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。	NMOSD の小児等を対象とした臨床試験は実施中であり、平成 31 年 1 月 17 日付独立行政法人医薬品医療機器総合機構安全対策第一部・同安全対策第二部事務連絡に基づき、追記した。
11. 副作用 11.1 重大な副作用 11.1.1 髄膜炎菌感染症（0.4%） 髄膜炎又は敗血症を発症し、急激に重症化することがあるので、本剤の投与に際しては、当該感染症の初期徴候（発熱、頭痛、項部硬直、羞明、精神状態の変化、痙攣、悪心・嘔吐、紫斑、点状出血等）等の観察を十分に行うこと。髄膜炎菌感染症が疑われた場合には、直ちに診察し、抗菌剤の投与等の適切な処置を行うこと。髄膜炎菌に対するワクチンを接種しても発症した例が認められており、死亡に至るおそれもある。［1.1、1.2、5.1、9.1.1、9.1.2 参照］ 11.1.2 重篤な感染症（1.9%） 播種性淋菌感染症、肺炎球菌感染、インフルエンザ菌感染等の重篤な感染症があらわれることがある。［5.1、9.1.2 参照］	副作用の発現頻度は、PNH 患者を対象とした ALXN1210-PNH-301 試験及び ALXN1210-PNH-302 試験における 52 週データカットオフ日までの安全性データ、aHUS 患者を対象とした ALXN1210-aHUS-311 試験及び ALXN1210-aHUS-312 試験における 52 週データカットオフ日までの安全性データ、MG 患者における MG-306 試験の 60 週データカットオフ日までの安全性データ及び NMOSD 患者を対象とした ALXN1210-NMO-307 試験における 2022 年 7 月 15 日データカットオフ日までの安全性データを統合し算出した。

11.1.3 infusion reaction（頻度不明）

ショック、アナフィラキシー等があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	10 % 以上	1%以上 10%未満	1%未満	頻度不明
胃腸障害	−	悪心、下痢、嘔吐	消化不良、腹痛	−
一般・全身障害および投与部位の状態	−	疲労、発熱	インフルエンザ様疾患、悪寒	無力症
感染症および寄生虫症	−	上気道感染、上咽頭炎	−	ナイセリア感染(淋菌等)
傷害、中毒および処置合併症	−	注入に伴う反応	−	−
筋骨格系および結合組織障害	−	関節痛、四肢痛	筋肉痛、筋痙縮、背部痛	−
神経系障害	頭痛	浮動性めまい	−	−
皮膚および皮下組織障害	−	そう痒症、発疹	蕁麻疹	−

TABLE OF CONTENTS

1.9　一般的名称に係る文書 2
1　国内の一般的名称（JAN） 2
2　国際一般的名称（INN） 2

1.9　　一般的名称に係る文書

1　国内の一般的名称（JAN）

平成 29 年 12 月 19 日の医薬品名称専門協議で決定され、平成 30 年 3 月 19 日付薬生薬審発 0319 第 1 号により通知された。

JAN　　：　［日本名］ラブリズマブ（遺伝子組換え）

［英　名］Ravulizumab (Genetical Recombination)

本質記載：　［日本名］ラブリズマブは，遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり，マウス抗ヒト補体 C5 抗体の相補性決定部，ヒトフレームワーク部，及びヒト IgG 由来定常部からなる．L 鎖の定常部は κ 鎖に由来する．また，H 鎖定常部の CH1 部，ヒンジ部及び CH2 部の一部は IgG2(γ2 鎖)からなり，CH2 部の残りと CH3 部は IgG4(γ4 鎖)からなる．H 鎖の Met429 及び Asn435 はそれぞれ Leu 及び Ser に置換されている．ラブリズマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．ラブリズマブは，448 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 2 本で構成される糖タンパク質(分子量：約 148,000)である．

［英　名］Ravulizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human complement C5 monoclonal antibody, human framework regions and human IgG constant regions. The L-chain constant region is derived from a human κ-chain. The CH1, hinge and a part of CH2 regions of the H-chain constant regions are derived from human IgG2 (γ2-chain) and the rest of CH2 and CH3 regions are derived from human IgG4 (γ4-chain). In the H-chain, Met429 and Asn435 are substituted by Leu and Ser, respectively. Ravulizumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Ravulizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of 2 H-chains consisting of 448 amino acid residues each and 2 L-chains consisting of 214 amino acid residues each.

2　国際一般的名称（INN）

INN　　：　Ravulizumab

（Recommended INN: List 79, WHO Drug Information, Vol. 32, No. 1, 2018）

TABLE OF CONTENTS

1.10　毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ 2

1.10　毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ［現行］

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>ラブリズマブは，遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり，マウス抗ヒト補体 C5 抗体の相補性決定部，ヒトフレームワーク部，及びヒト IgG 由来定常部からなる．L 鎖の定常部はκ 鎖に由来する．また，H 鎖定常部の CH1 部，ヒンジ部及び CH2 部の一部は IgG2(γ2 鎖)からなり，CH2 部の残りと CH3 部は IgG4(γ4 鎖)からなる．H 鎖の Met429 及び Asn435 はそれぞれ Leu 及び Ser に置換されている．ラブリズマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．ラブリズマブは，448 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 2 本で構成される糖タンパク質(分子量：約 148,000)である．
別名：ラブリズマブ（遺伝子組換え）及びその製剤</td></tr>
<tr><td>構　造　式</td><td>アミノ酸配列等は別紙のとおり</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>発作性夜間ヘモグロビン尿症
非典型溶血性尿毒症症候群
全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>〈発作性夜間ヘモグロビン尿症及び全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）〉
通常、成人には、ラブリズマブ（遺伝子組換え）として、患者の体重を考慮し、1 回 2,400～3,000 mg を開始用量とし、初回投与 2 週後に 1 回 3,000～3,600 mg、以降 8 週ごとに 1 回 3,000～3,600 mg を点滴静注する。
〈非典型溶血性尿毒症症候群〉
通常、ラブリズマブ（遺伝子組換え）として、患者の体重を考慮し、1 回 600～3,000 mg を開始用量とし、初回投与 2 週後に 1 回 300～3,600 mg、以降 4 週又は 8 週ごとに 1 回 300～3,600 mg を点滴静注する。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td>劇薬、生物由来製品</td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>製剤：ユルトミリス点滴静注 300 mg
（1 バイアル中ラブリズマブ（遺伝子組換え）として 300 mg 含有）
製剤：ユルトミリス HI 点滴静注 300 mg/3mL
（1 バイアル中ラブリズマブ（遺伝子組換え）として 300 mg 含有）
製剤：ユルトミリス HI 点滴静注 1100 mg/11mL
（1 バイアル中ラブリズマブ（遺伝子組換え）として 1100 mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>1.　単回投与
<table>
<tr><td>動物種</td><td>被験物質</td><td>投与経路</td><td>無影響量（mg/kg）</td></tr>
<tr><td>SD ラット</td><td>h5G1.1-scFv*</td><td>静脈内</td><td>≧20</td></tr>
</table>
* h5G1.1-scFv：pexelizumab、一本鎖で定常領域を持たないモノクローナル抗体</td></tr>
</table>

2.　4 週間反復投与

動物種	被験物質	投与経路	投与量（mg/kg/週）	無毒性量（mg/kg/週）	主な所見
ICR マウス	BB5.1**	静脈内	30, 60, 90	≧90	いずれの用量においても毒性徴候は見られなかった。

**BB5.1：マウス C5 に対するサロゲート抗体

3.　26 週間反復投与

動物種	被験物質	投与経路	投与量（mg/kg/週）	無毒性量（mg/kg/週）	主な所見
ICR マウス	BB5.1**	静脈内	30, 60	≧60	対照群 4 例、BB5.1 60 mg 群 5 例に死亡が認められたが、被検物質との関連性は示されなかった。

**BB5.1：マウス C5 に対するサロゲート抗体

副作用

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉

副作用発現率（臨床検査値異常変動を含む）

87/222 例（日本人症例 23 例を含む）＝39.2%

器官別大分類 基本語	1%以上~10%未満 % (n)	10%以上 % (n)
胃腸障害	3.2 (7)	0.0 (0)
悪心	3.2 (7)	0.0 (0)
一般・全身障害および投与部位の状態	5.9 (13)	0.0 (0)
疲労	2.3 (5)	0.0 (0)
インフルエンザ様疾患	1.8 (4)	0.0 (0)
発熱	2.7 (6)	0.0 (0)
感染症および寄生虫症	2.7 (6)	0.0 (0)
上気道感染	2.7 (6)	0.0 (0)
傷害、中毒および処置合併症	1.4 (3)	0.0 (0)
注入に伴う反応	1.4 (3)	0.0 (0)
筋骨格系および結合組織障害	5.0 (11)	0.0 (0)
関節痛	1.4 (3)	0.0 (0)
筋痙縮	1.4 (3)	0.0 (0)
筋肉痛	1.4 (3)	0.0 (0)
四肢痛	1.8 (4)	0.0 (0)
神経系障害	1.8 (4)	17.1 (38)
浮動性めまい	1.8 (4)	0.0 (0)

	<table><tr><td>頭痛</td><td>0.0 (0)</td><td>17.1 (38)</td></tr></table> 本剤は補体 C5 の開裂を阻害し、終末補体複合体 C5b-9 の生成を抑制すると考えられる。特に莢膜形成細菌（髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌等）による感染症に罹患しやすくなる可能性がある。 〈非典型溶血性尿毒症症候群〉 国際共同第Ⅲ相試験（ALXN1210-aHUS-311 試験及び ALXN1210-aHUS-312 試験）の安全性評価対象 89 例（日本人症例 8 例を含む）中 32 例（36.0%）に副作用が認められ、主な副作用は以下のとおりであった。 主な副作用 嘔吐　3 例　3.4% 関節痛　3 例　3.4% 四肢痛　3 例　3.4% 頭痛　3 例　3.4% 悪心　2 例　2.2% 上咽頭炎　2 例　2.2% そう痒症　2 例　2.2% 高血圧　2 例　2.2%　等 〈全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る)〉 副作用の発現率：58 例/ 169 例（日本人 11 例を含む）= 34.3 % 主な副作用 頭痛　15 例　8.9% 悪心　11 例　6.5% 下痢　7 例　4.1% 疲労　5 例　3.0% 関節痛　5 例　3.0% 浮動性めまい　4 例　2.4% 食欲減退　3 例　1.8% そう痒症　3 例　1.8% 〈ユルトミリス HI 点滴静注 300mg/3mL、同 1100mg/11mL : 発作性夜間ヘモグロビン尿症〉 副作用の発現率：1 例/ 33 例（日本人 8 例を含む）=3.0% 副作用の種類：　件数 感染　1 件
会社	アレクシオンファーマ合同会社 製剤：製造販売

毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ［追加］

化学名・別名	
構　造　式	
効能・効果	発作性夜間ヘモグロビン尿症 非典型溶血性尿毒症症候群 全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る） 視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防 (下線部追加)
用法・用量	〈発作性夜間ヘモグロビン尿症、全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）及び視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防〉 通常、成人には、ラブリズマブ（遺伝子組換え）として、患者の体重を考慮し、1 回 2,400～3,000 mg を開始用量とし、初回投与 2 週後に 1 回 3,000～3,600 mg、以降 8 週ごとに 1 回 3,000～3,600 mg を点滴静注する。 〈非典型溶血性尿毒症症候群〉 通常、ラブリズマブ（遺伝子組換え）として、患者の体重を考慮し、1 回 600～3,000 mg を開始用量とし、初回投与 2 週後に 1 回 300～3,600 mg、以降 4 週又は 8 週ごとに 1 回 300～3,600 mg を点滴静注する。 (下線部追加)
劇薬等の指定	
市販名及び 有効成分・分量	
毒性	
副作用	副作用の発現率：26 例/58 例（日本人 9 例を含む）=44.8% 主な副作用 副作用の種類：　例数 注入に伴う反応　4 例　6.9% 頭痛　3 例　5.2% 下痢　2 例　3.4% 倦怠感　2 例　3.4% 膀胱炎　2 例　3.4% 尿路感染　2 例　3.4% 上気道感染　2 例　3.4% リンパ球数減少　2 例　3.4%　等
会社	アレクシオンファーマ合同会社 製剤：製造販売

別紙

アミノ酸配列及び主なジスルフィド結合

L鎖 DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCGASENIY GALNWYQQKP GKAPKLLIYG

ATNLADGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQN VLNTPLTFGQ

GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV

DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG

LSSPVTKSFN RGEC

H鎖 QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGHIFS NYWIQWVRQA PGQGLEWMGE

ILPGSGHTEY TENFKDRVTM TRDTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCARYF

FGSSPNWYFD VWGQGTLVTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL

VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTVPSSNFGT

QTYTCNVDHK PSNTKVDKTV ERKCCVECPP CPAPPVAGPS VFLFPPKPKD

TLMISRTPEV TCVVVDVSQE DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST

YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP SSIEKTISKA KGQPREPQVY

TLPPSQEEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD

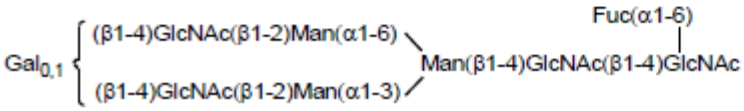
SDGSFFLYSR LTVDKSRWQE GNVFSCSVLH EALHSHYTQK SLSLSLGK

H鎖 Q1：ピログルタミン酸；H鎖 N298：糖鎖結合；H鎖 K448：部分的プロセシング

L鎖 C214 - H鎖 C136, H鎖 C224 - H鎖 C224, H鎖 C225 - H鎖 C225, H鎖 C228 - H鎖 C228, H鎖 C231

H鎖 C231：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$C_{6442}H_{9912}N_{1700}O_{2030}S_{48}$（タンパク質部分，4本鎖）

H鎖　$C_{2205}H_{3379}N_{579}O_{681}S_{18}$

L鎖　$C_{1016}H_{1583}N_{271}O_{334}S_{6}$

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 （報告日）	試験実施 場所	国内／ 海外	掲載誌・その他	資料 の 区分	申請電子 データの 有無
第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧								
該当資料なし								
第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧								
4.3　参考文献								
4.3.1	Asavapanumas N, et al.	Neuromyelitis optica pathology in rats following intraperitoneal injection of NMO-IgG and intracerebral needle injury.	—	—	—	Acta Neuropathol Commun. 2014;2:48.	—	—
4.3.2	Misu T, et al.	Loss of aquaporin 4 in lesions of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis.	—	—	—	Brain. 2007;130(Pt 5):1224-34.	—	—
4.3.3	Papadopoulos MC, et al.	Treatment of neuromyelitis optica: state-of-the-art and emerging therapies.	—	—	—	Nat Rev Neurol. 2014;10(9):493-506.	—	—
4.3.4	Piatek P, et al.	C5a-Preactivated Neutrophils Are Critical for Autoimmune-Induced Astrocyte Dysregulation in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder.	—	—	—	Front Immunol. 2018; 9:1694.	—	—
4.3.5	Roemer SF, et al.	Pattern-specific loss of aquaporin-4 immunoreactivity distinguishes neuromyelitis optica from multiple sclerosis.	—	—	—	Brain. 2007;130(Pt 5):1194-205.	—	—
4.3.6	Saadoun S, et al.	Intra-cerebral injection of neuromyelitis optica immunoglobulin G and human complement produces neuromyelitis optica lesions in mice.	—	—	—	Brain. 2010;133(Pt 2):349-61.	—	—
4.3.7	Sabater L, et al.	Cytotoxic effect of neuromyelitis optica antibody (NMO-IgG) to astrocytes: an in vitro study.	—	—	—	J Neuroimmunol. 2009;215(1-2):31-5.	—	—
4.3.8	Wenli Z, et al.	Human C5-specific single-chain variable fragment ameliorates brain injury in a model of NMOSD.	—	—	—	Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2019;6(3):e561.	—	—
4.3.9	Wingerchuk DM, et al.	The spectrum of neuromyelitis optica.	—	—	—	Lancet Neurol. 2007;6(9):805-15.	—	—
4.3.10	一般社団法人 日本神経学会	多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン2017.	—	—	—	https://www.neurology-jp.org/guidelinem/koukasyo_onm_2017.html.	—	—

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 （報告日）	試験実施 場所	国内／ 海外	掲載誌・その他	資料 の 区分	申請電子 データの 有無
第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧								
5.2　臨床試験一覧表								
5.2	—	Tabular Listing of All Clinical Studies	—	—	—	社内資料	評価	—
5.3　臨床試験報告書及び関連情報								
5.3.1　生物薬剤学試験報告書								
5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書								
5.3.1.4-1	[redacted]	LCMSF 777.2 (Project RQSM2): Quantitation of ALXN1210 in Human Serum via HPLC with MS/MS Detection	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-2	[redacted]	ICD 829 (Project RNOW2): Validation of an ALXN-1210 GYROS Method for the Quantitation of Free C5 protein in Human Serum	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-2	[redacted]	ICD 829 (Project RNOW3): Validation of an ALXN-1210 GYROS Method for the Quantitation of Free C5 protein in Human Serum	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-3	[redacted]	ICDIM 175 Version 2.00 (Project RBSM5): Validation of an Electrochemiluminescent Method for the Detection of Anti-ALXN1210 Antibodies in Human Serum	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-3	[redacted]	ICDIM 175 Version 2.04 (Project RBSM9): Validation of an Electrochemiluminescent Method for the Detection of Anti-ALXN1210 Antibodies in Human Serum	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-3	[redacted]	ICDIM 175 Version 2.05 (Project RBSM10): Validation of an Electrochemiluminescent Method for the Detection of Anti-ALXN1210 Antibodies in Human Serum	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	無

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 （報告日）	試験実施 場所	国内／ 海外	掲載誌・その他	資料 の 区分	申請電子 データの 有無
5.3.1.4-4	[redacted]	ICDIM 219 Version 2.01 (Project REVJ5): Validation of an MSD-ECL Method for the Detection of Neutralizing Anti-ALXN1210 Antibodies in Human Serum	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	無
5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書								
5.3.4.2　患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書								
5.3.4.2	[redacted]	Population PK, PK/PD and Exposure-Response Analyses of Ravulizumab in Adult Patients with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (ALXN1210-NMO-307)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価	有

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 （報告日）	試験実施 場所	国内／ 海外	掲載誌・その他	資料 の 区分	申請電子 データの 有無
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								
5.3.5.1	[redacted]	A Phase 3, External Placebo-Controlled, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ravulizumab in Adult Patients with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD) (ALXN1210-NMO-307)	2019年12月13日～ 2022年3月15日（データカットオフ）	Alexion Pharmaceuticals, Inc.	国内及び海外	社内資料	評価	有
5.3.5.1-1	[redacted]	A Phase 3, External Placebo-Controlled, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ravulizumab in Adult Patients with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD) (ALXN1210-NMO-307)	2019年12月13日～ 2022年7月15日（データカットオフ）	Alexion Pharmaceuticals, Inc.	国内及び海外	社内資料	評価	有
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書								
5.3.6	Alexion Pharmaceuticals, Inc.	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Alexion Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料	評価	無
5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録								
5.3.7.2	Alexion Pharmaceuticals, Inc.	有害事象が観察された症例の一覧表	—	—	国内及び海外	社内資料	評価	無
5.3.7.3	Alexion Pharmaceuticals, Inc.	重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	—	—	国内及び海外	社内資料	評価	無
5.3.7.4	Alexion Pharmaceuticals, Inc.	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	—	—	国内及び海外	社内資料	評価	無
5.4 参考文献								
5.4.1	アレクシオンファーマ合同会社	ソリリス®点滴静注300 mg添付文書.	—	—	—	2022年1月改訂（第3版）	—	—

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 （報告日）	試験実施 場所	国内／ 海外	掲載誌・その他	資料 の 区分	申請電子 データの 有無
5.4.2	一般社団法人 日本神経学会	多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン2017.	—	—	—	https://www.neurology-jp.org/guidelinem/koukasyo_onm_2017.html.	—	—
5.4.3	田辺三菱製薬株式会社	ユプリズナ®点滴静注100 mg添付文書.	—	—	—	2021年3月作成（第1版）	—	—
5.4.4	中外製薬株式会社	エンスプリング®皮下注120 mgシリンジ添付文書.	—	—	—	2022年1月改訂（第4版）	—	—
5.4.5	Diebolder CA, et al.	Complement is activated by IgG hexamers assembled at the cell surface.	—	—	—	Science. 2014;343(6176):1260-3.	—	—
5.4.6	H Hor JY, et al.	Epidemiology of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Its Prevalence and Incidence Worldwide.	—	—	—	Front Neurol. 2020;11:501.	—	—
5.4.7	Levey AS, et al.	A new equation to estimate glomerular filtration rate.	—	—	—	Ann Intern Med. 2009;150(9):604-12.	—	—
5.4.8	Papadopoulos MC, et al.	Aquaporin 4 and neuromyelitis optica.	—	—	—	Lancet Neurol. 2012;11(6):535-44.	—	—
5.4.9	Ratelade J, et al.	Involvement of antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in inflammatory demyelination in a mouse model of neuromyelitis optica.	—	—	—	Acta Neuropathol. 2013;126(5):699-709.	—	—
5.4.10	Sahelijo L, et al.	First in human single-ascending dose study: safety, biomarker, pharmacokinetics and exposure-response relationships of ALXN1210, a humanized monoclonal antibody to C5, with marked half-life extension and potential for significantly longer dosing intervals.	—	—	—	Blood. 2015;126(23):4777.	—	—

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 （報告日）	試験実施 場所	国内／ 海外	掲載誌・その他	資料 の 区分	申請電子 データの 有無
5.4.11	Sheridan D, et al.	Design and preclinical characterization of ALXN1210: A novel anti-C5 antibody with extended duration of action.	—	—	—	PLoS One. 2018;13 (4):e0195909.	—	—
5.4.12	Wingerchuk DM, et al.	Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica.	—	—	—	Neurology. 2006;66(10):1485-9.	—	—
5.4.13	Wingerchuk DM, et al.	The spectrum of neuromyelitis optica.	—	—	—	Lancet Neurol. 2007;6(9):805-15.	—	—
5.4.14	Wingerchuk DM, et al.	Neuromyelitis Optica.	—	—	—	Curr Treat Options Neurol. 2008;10:55-66.	—	—
5.4.15	Wingerchuk DM, et al.	International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders.	—	—	—	Neurology. 2015;85(2):177-89.	—	—