リスティーゴ皮下注 280 mg

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ユーシービージャパン株式会社に帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

ユーシービージャパン株式会社

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ロザノリキシズマブ（UCB7665）は、胎児性抗体フラグメント（結晶化可能領域）（Fc）受容体（FcRn）に対する遺伝子組換えヒト化免疫グロブリン（Ig）G4P モノクローナル抗体（mAb）である。鎖交換（IgG の重鎖・軽鎖対に解離が生じた後、特異性の異なる IgG4 の同等の重鎖・軽鎖対と再会合すること）の発生を低減するため、IgG4 重鎖配列の 225 番目のセリンをプロリンに変異させ、ヒンジ領域を改変している。

ロザノリキシズマブは、IgG 自己抗体が病因として関与する全身型重症筋無力症（gMG）を含む自己免疫疾患に対して、症状の悪化に伴い治療のサイクルを繰り返す投与方法で開発を行っている。このような疾患における抗 FcRn 抗体の作用機序は、IgG 全体の減少に伴った病原性自己抗体の除去であり、その結果として、自己免疫疾患患者で有益な効果が得られると考えられる。

今般、gMG 集団を対象とした第 III 相臨床試験（MG0003 試験）及びその継続投与試験（MG0007 試験）においてロザノリキシズマブの有効性及び安全性が確認されたことから、ユーシービージャパン株式会社は「全身型重症筋無力症」を効能又は効果とする製造販売承認申請を行うこととした。

起原又は発見の経緯及び開発の経緯については M2.5 項に、非臨床試験の概括評価については M2.4 項に記載した。開発の経緯図を図 1.5-1 に示す。

図 1.5-1　ロザノリキシズマブの開発の経緯図





▌_ _ _▌: 試験実施期間（数字は月を示す）

1.6　外国における使用状況等に関する資料

ロザノリキシズマブ（遺伝子組換え）の外国における承認状況を表 1.6-1 に示す。その他資料として、企業中核データシート（CCDS）を添付した。

表 1.6-1　外国における承認状況（2023 年 2 月現在）

国又は地域	承認状況
米国	承認審査中（2022 年 10 月申請）
欧州	承認審査中（20■ 年■ 月申請）

ucb	Company Core Data Sheet

[redacted]

Page2 - 26は非公表のため削除

最 新の添付文書を参照すること。

1.7　同種同効品一覧表

同種同効品として、本邦で販売されている全身型重症筋無力症又は重症筋無力症の効能を有する薬剤を同種同効品の一覧を表 1.7-1 に示した。

同種同効品としては、全身型重症筋無力症に対する効能又は効果を有する製剤のうち、本剤と同様に胎児性 Fc 受容体（FcRn）を標的とするウィフガートを取り上げた。また、参考として、本邦で販売されている全身型重症筋無力症又は重症筋無力症の効能を有する主な薬剤も併記した。

表 1.7-1　同種同効品一覧表

販売名	リスティーゴ皮下注 280mg	ウィフガート® 点滴静注 400mg	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	献血ヴェノグロブリン® IH5%静注 0.5g/10mL 献血ヴェノグロブリン® IH5%静注 1g/20mL 献血ヴェノグロブリン® IH5%静注 2.5g/50mL 献血ヴェノグロブリン® IH5%静注 5g/100mL 献血ヴェノグロブリン® IH5%静注 10g/200mL	プログラフ®顆粒 0.2mg プログラフ®顆粒 1mg	ネオーラル®内用液 10% ネオーラル® 10mg カプセル ネオーラル® 25mg カプセル ネオーラル® 50mg カプセル
一般名	ロザノリキシズマブ（遺伝子組換え）	エフガルチギモドアルファ （遺伝子組換え）	ラブリズマブ （遺伝子組換え）	エクリズマブ （遺伝子組換え）	人免疫グロブリン G	タクロリムス水和物	シクロスポリン
製造販売元	ユーシービージャパン 株式会社	アルジェニクスジャパン 株式会社	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	一般社団法人 日本血液製剤機構	アステラス製薬 株式会社	ノバルティスファーマ 株式会社
効能・効果	全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）	全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）	○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	〈製剤共通〉 ○低並びに無ガンマグロブリン血症 ○重症感染症における抗生物質との併用 ○特発性血小板減少性紫斑病（他剤が無効で、著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合） ○川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合） ○多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る） ○慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善	○下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植 ○骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制 ○重症筋無力症	〈ネオーラル 10mg カプセル〉 〈ネオーラル 25mg カプセル〉 〈ネオーラル 50mg カプセル〉 ○下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植 ○骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制 ○ベーチェット病（眼症状のある場合）、及びその他の非感染性ぶどう膜炎（既存治療で効果不十分であり、視力低下のおそれのある活動性の中間部

					○慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合） ○全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る） 天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合） ○水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合） ○ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例） ○抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作〈0.5g/10mL、1g/20mL、2.5g/50mL、5g/100mL〉 ○血清 IgG2 値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制（ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず、発症を繰り返す場合に限る）		又は後部の非感染性ぶどう膜炎に限る） ○尋常性乾癬（皮疹が全身の 30%以上に及ぶものあるいは難治性の場合）、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、関節症性乾癬 ○再生不良性貧血、赤芽球癆 ○ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイドに抵抗性を示す場合） ○全身型重症筋無力症（胸腺摘出後の治療において、ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合） ○アトピー性皮膚炎（既存治療で十分な効果が得られない患者） ○細胞移植に伴う免疫反応の抑制 〈ネオーラル内用液 10%〉 ○下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植 ○骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制 ○ベーチェット病（眼症状のある場合）、及びその他の非感染性ぶどう膜炎（既存治療で効果不十分であり、視力低下のおそ

							れのある活動性の中間部又は後部の非感染性ぶどう膜炎に限る） ○尋常性乾癬（皮疹が全身の 30%以上に及ぶものあるいは難治性の場合）、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、関節症性乾癬 ○再生不良性貧血、赤芽球癆 ○ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイドに抵抗性を示す場合） ○全身型重症筋無力症（胸腺摘出後の治療において、ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合） ○アトピー性皮膚炎（既存治療で十分な効果が得られない患者） ○川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合） ○細胞移植に伴う免疫反応の抑制
添付文書作成年月	－	2023 年 6 月改訂	2023 年 6 月改訂	2023 年 6 月改訂	2023 年 7 月改訂	2019 年 6 月改訂	2022 年 2 月改訂

＊＊2023年6月改訂（第6版）
＊2022年11月改訂

日本標準商品分類番号
876399

承認番号	30400AMX00013000
販売開始	2022年5月

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品注）

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

ウィフガート®点滴静注400mg

VYVGART® for Intravenous Infusion 400mg
Efgartigimod Alfa (Genetical Recombination)

貯法：2～8℃で保存
＊有効期間：24箇月
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

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

3．組成・性状

3.1 組成

本剤1バイアル（20.0mL）中に次の成分を含有する。

成分		分量
有効成分	エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）	400mg
緩衝剤	リン酸二水素ナトリウム一水和物	22mg
緩衝剤	無水リン酸一水素ナトリウム	48mg
等張化剤	L-アルギニン塩酸塩	632mg
界面活性剤	ポリソルベート80	4mg

本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

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

4．効能又は効果

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

6．用法及び用量

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

7．用法及び用量に関連する注意

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

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

8．重要な基本的注意

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

8.2 本剤の投与により、infusion reactionが発現する可能性があるため、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与速度を下げる、又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

9．特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症のある患者

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

9.1.2 肝炎ウイルスキャリアの患者

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

9.2 腎機能障害患者

本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。なお、重度（eGFRが30mL/min/1.73m^{2}未満）の腎機能障害を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。[16.6.1参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 IgG抗体は胎盤通過性があることが知られている。本剤の投与を受けた患者からの出生児においては、感染のリスクが高まる可能性があるため、生ワクチン又は弱毒生ワクチンを接種する際には注意が必要である。

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10．相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
人免疫グロブリン製剤（ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン等）	これらの薬剤の治療効果が減弱する可能性がある。 これらの薬剤による治療を開始する場合、本剤のサイクル投与における最終投与から2週間後以降に投与することが望ましい。	本剤がこれらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。
＊＊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）、ラブリズマブ（遺伝子組換え））		
血液浄化療法	本剤の治療効果が減弱する可能性があるため、併用を避けることが望ましい。	本剤による治療中に施行することにより本剤の血中濃度を低下させる可能性がある。
生ワクチン及び弱毒生ワクチン	ワクチンの病原に基づく症状が発現する可能性があるため、本剤による治療中の接種を避けることが望ましい。	生ワクチン又は弱毒生ワクチンによる感染症発現のリスクが増大するおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン及び弱毒生ワクチン以外のワクチン	ワクチンの効果が減弱する可能性がある。 ワクチンは本剤投与開始の少なくとも4週間前までに接種することが望ましい。 本剤による治療中の場合、本剤のサイクル投与における最終投与から2週間以降にワクチンを投与することが望ましい。	本剤の作用機序により、ワクチンに対する免疫応答が得られない可能性がある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 感染症(6.8%)

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

11.2 その他の副作用

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

14. 適用上の注意

＊14.1 薬剤調製時の注意

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

- 患者あたりの投与量(mg)＝患者の体重(kg)[注]×10mg/kg(体重あたりの投与量)
- 本剤の必要量(mL)＝患者あたりの投与量(mg)/20mg/mL(本剤の濃度)
- 必要なバイアル数＝本剤の必要量(mL)/20mL(1バイアルの容量)
- 必要な日局生理食塩液の量
  ＜体重96kg以下の場合＞
  (100mL又は125mL)－本剤の必要量(mL)
  ＜体重96kgを超える場合＞
  125mL－本剤の必要量(mL)

注)体重が120kgを超える場合は120kgとして計算する。

14.1.2 調製方法

(1)調製前にバイアル中が無色から微黄色の澄明又は僅かに乳濁した液であることを目視により確認すること。変色又は不溶性異物が認められる場合は使用しないこと。バイアルは振盪しないこと。
(2)本剤は無菌的に希釈調製を行うこと。
(3)滅菌シリンジ及び滅菌針を使用して、適切な数のバイアル数から必要量を静かに抜き取る。バイアル中の残液は廃棄すること。
(4)抜き取った本剤を輸液バッグ又は輸液ボトルに移す。
(5)算出した量の日局生理食塩液を加えて希釈し、総量が100mL又は125mLになるようにする。
(6)希釈した液を入れた輸液バッグ又は輸液ボトルを振らずにゆっくりと反転させ、完全に混合したことを確認する。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 急速静注は行わないこと。

14.2.2 投与前に溶液に異物がないか目視で検査すること。

＊＊**14.2.3** 孔径0.2μmのメンブランフィルターが付いたインラインフィルターを用いて、希釈した溶液100mL又は125mLを1時間かけて点滴静注する。最後に日局生理食塩液でライン全体を洗浄しながら、全量を投与する。

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

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

16. 薬物動態

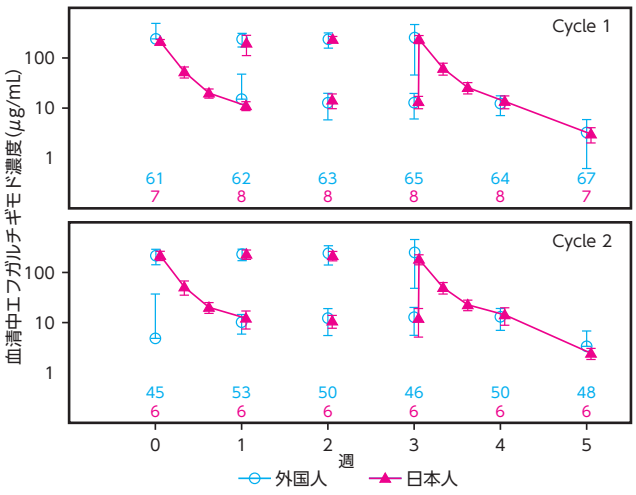
16.1 血中濃度

全身型重症筋無力症患者82例(日本人患者を8例含む)に本剤10mg/kgを週1回計4回静脈内投与を1又は2サイクル行ったとき、初回サイクルと2回目のサイクルを通じ、全体集団におけるC_{max}(範囲221～253μg/mL)及びC_{trough}(範囲10.4～13.9μg/mL)は一定であり、蓄積性は認められていない。日本人患者8例の初回サイクルの初回及び最終投与後薬物動態パラメータを下表に示す[2)]。

外国人健康被験者20例に本剤0.2～50mg/kgを単回静脈内投与したとき、$AUC_{0\text{-}inf}$は2.0～50mg/kgの範囲で用量に依存せず線形であった(外国人データ)[3)]。

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

日本人n=8、平均値(標準偏差)を示す。NA：該当せず



数値上段(青)は外国人、下段(赤)は日本人の例数を示す。

図　本剤反復投与後の血清中濃度推移(平均値±標準偏差)

16.3 分布

本剤静脈内投与時の分布容積は15～20Lであった(外国人データ)[4)]。

16.4 代謝

本剤は、一般的なタンパク異化経路によってアミノ酸に分解されると推定される。

16.5 排泄

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

16.6 特定の背景を有する患者

＊＊**16.6.1 腎機能障害**

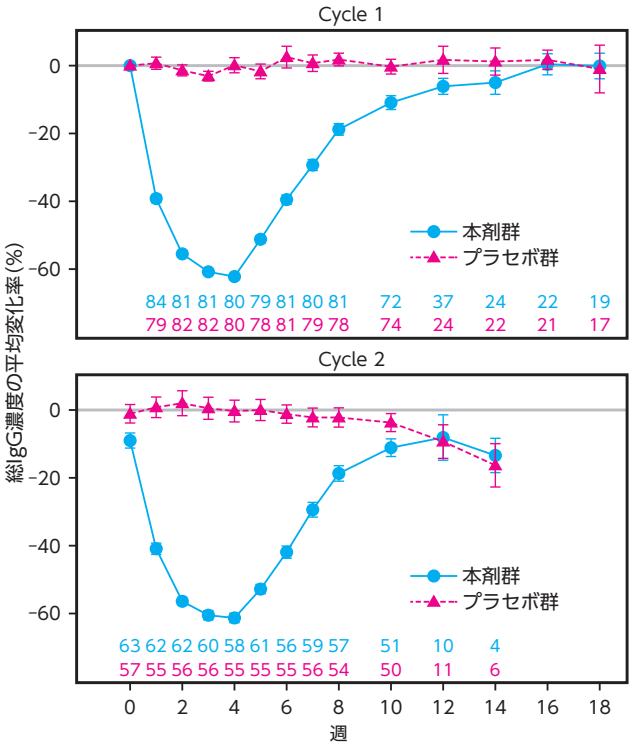
腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験は実施していないが、母集団薬物動態解析の結果から、本剤10mg/kgを週1回計4回投与したとき、軽度腎機能障害患者(eGFR:60mL/min/1.73m²以上90mL/min/1.73m²未満)は、腎機能正常患者(eGFR:90mL/min/1.73m²以上)と比較して、4回目投与後の$AUC_{0\text{-}168h}$が28%高くなると推定された。また、eGFRが中央値である100mL/min/1.73m²の患者と比較して、eGFRが5パーセンタイル値の62.2mL/min/1.73m²の患者では4回目投与後の$AUC_{0\text{-}168h}$が23%高

くなると推定された[5]。[9.2参照]

16.8 その他

16.8.1 薬力学

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



数値上段(青)は本剤群、下段(赤)はプラセボ群の例数を示す。

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

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

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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験(ARGX-113-1704)[8),9)]

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

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

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

17.1.2 国際共同第Ⅲ相継続投与試験(ARGX-113-1705)[10)]

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

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

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

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

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

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

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

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

注1）次のサイクル投与は、臨床症状として以下の基準のいずれも合致した場合に、開始することとされた。
- MG-ADL総スコアが合計5点以上であり、眼症状以外の項目でのスコアが50%を超えている患者
- MG-ADL総スコアが先行のサイクル投与のベースラインに対して2点以上の減少が認められない患者

注2）1週間間隔の治験薬投与において、来院の許容期間は±1日と設定された。
注3）各サイクル投与における治験薬最終投与から1週間後までにMG-ADL総スコアが当該サイクル投与のベースラインと比べて2点以上減少し、かつその減少が連続して4週間以上維持された患者
注4）各サイクル投与における治験薬最終投与から1週間後までにQMG総スコアが当該サイクル投与のベースラインから3点以上減少し、かつその減少が連続して4週間以上維持された患者

18．薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、胎児性Fc受容体（FcRn）を標的とするアミノ酸残基を改変したヒトIgG1抗体のFcフラグメントであり、内因性IgGのFcRnへの結合を競合阻害することによって、内因性IgGのリサイクルを阻害して、IgG分解を促進し、IgG自己抗体を含む血中IgG濃度を減少させる[11),12)]。

18.2 FcRnに対する結合作用（*in vitro*）

本剤のヒトFcRnに対する平衡解離定数（Kd）（平均値±標準偏差）は、pH6.0及びpH7.4の条件下において、それぞれ0.35±0.06nmol/L及び8.59±1.35nmol/Lであった[13)]。

18.3 内因性IgGに対する作用（*in vivo*）

本剤20mg/kgをサルに単回静脈内投与したとき、血清中IgG濃度の減少が認められた[14)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）
Efgartigimod Alfa
(Genetical Recombination)（JAN）

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

20．取扱い上の注意

凍結を避け、外箱開封後は遮光して保存すること。

21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

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

22．包装

ウィフガート点滴静注400mg：1バイアル

＊23．主要文献

1）社内資料：免疫原性（2022年1月20日承認、CTD2.7.2.4.1）
2）社内資料：第Ⅲ相試験（ARGX-113-1704試験）（2022年1月20日承認、CTD2.7.2.3.1.1.1）
3）社内資料：用量比例性（ARGX-113-1501試験）（2022年1月20日承認、CTD2.7.2.3.2）
4）社内資料：第I相試験（ARGX-113-1501試験）（2022年1月20日承認、CTD2.7.2.2.1.1.1）
5）社内資料：腎機能障害（2022年1月20日承認、CTD2.7.2.3.7.5）
6）社内資料：第Ⅲ相試験（ARGX-113-1704試験）（2022年1月20日承認、CTD2.7.2.2.2.2.2）
7）社内資料：ARGX-113-1501試験、ARGX-113-1602試験、Pooling Block 2:エフガルチギモドを投与したすべてのgMG患者（2022年1月20日承認、CTD2.7.4.3.1.1; 3.2.1; 3.3.2）
8）社内資料：第Ⅲ相試験（ARGX-113-1704試験）（2022年1月20日承認、CTD2.7.6.4）
9）Howard JF Jr, et al.: Lancet Neurol. 2021; 20(7): 526-536.
10）社内資料：第Ⅲ相試験（ARGX-113-1705試験）（2022年1月20日承認、CTD2.7.6.5）
11）Ulrichts P, et al.: J Clin Invest. 2018; 128(10): 4372–4386.
12）Vaccaro C, et al.: Nat Biotechnol. 2005; 23(10): 1283–1288.
13）社内資料：ヒトFcRnへの結合親和性（2022年1月20日承認、CTD 2.6.2.2.2.1）
14）社内資料：カニクイザル内因性IgGに対する薬理作用（2022年1月20日承認、CTD2.6.2.2.3.2.3）

24．文献請求先及び問い合わせ先

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

26．製造販売業者等

26.1．製造販売元

アルジェニクスジャパン株式会社
東京都港区赤坂二丁目5番8号

**2023年6月改訂（第8版）
*2023年5月改訂（第7版、効能変更）

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

日本標準商品分類番号
876399

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

ULTOMIRIS® for Intravenous Infusion

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/3 mL及び1100mg/11mL〉18ヵ月
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注）
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

	300mg	HI 300mg/3mL	HI 1100mg/11mL
承認番号	30100AMX00022000	30300AMX00316000	30300AMX00315000
販売開始	2019年9月	2021年12月	

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
		1バイアル（ストッパー付）30mL中	1バイアル（ストッパー付）3mL中	1バイアル（ストッパー付）11mL中
有効成分	ラブリズマブ（遺伝子組換え）	300mg	300mg	1,100mg
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	13.7mg	50.3mg
	リン酸一水素ナトリウム七水和物	53.4mg	13.3mg	48.6mg
	ポリソルベート80	6.0mg	1.5mg	5.5mg
	L-アルギニン	-	13.0mg	47.6mg
	精製白糖	-	150mg	550mg

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
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	pH7.0	pH7.4
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（5mg/mL））	約1（日局生理食塩液により希釈後（50mg/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2023」(日本腎臓学会・日本小児科学会・日本血液学会・日本補体学会・日本移植学会)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2,400～3,000mgを開始用量とし、初回投与2週後に1回3,000～3,600mg、以降8週ごとに1回3,000～3,600mg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600～3,000mgを開始用量とし、初回投与2週後に1回300～3,600mg、以降4週又は8週ごとに1回300～3,600mg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
40kg以上60kg未満	2,400mg	3,000mg
60kg以上100kg未満	2,700mg	3,300mg
100kg以上	3,000mg	3,600mg

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
5kg以上10kg未満	600mg	300mg	4週
10kg以上20kg未満	600mg	600mg	4週
20kg以上30kg未満	900mg	2,100mg	8週
30kg以上40kg未満	1,200mg	2,700mg	8週
40kg以上60kg未満	2,400mg	3,000mg	8週
60kg以上100kg未満	2,700mg	3,300mg	8週
100kg以上	3,000mg	3,600mg	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
40kg以上60kg未満	2,400mg	3,000mg
60kg以上100kg未満	2,700mg	3,300mg
100kg以上	3,000mg	3,600mg

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
40kg以上60kg未満	2,400mg	3,000mg
60kg以上100kg未満	2,700mg	3,300mg
100kg以上	3,000mg	3,600mg

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
40kg以上60kg未満	2,400mg	1,200mg	600mg
	3,000mg	1,500mg	
60kg以上100kg未満	2,700mg	1,500mg	600mg
	3,300mg	1,800mg	
100kg以上	3,000mg	1,500mg	600mg
	3,600mg	1,800mg	

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5kg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	30mL	30mL	5mg/mL
ユルトミリスHI点滴静注300mg/3mL	3mL	3mL	50mg/mL
ユルトミリスHI点滴静注1100mg/11mL	11mL	11mL	50mg/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__ 0.2又は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	31mL/時	31mL/時
10kg以上20kg未満	63mL/時	63mL/時
20kg以上30kg未満	120mL/時	127mL/時
30kg以上40kg未満	184mL/時	192mL/時
40kg以上60kg未満	253mL/時	250mL/時
60kg以上100kg未満	318mL/時	330mL/時
100kg以上	333mL/時	328mL/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
40kg以上60kg未満	600mg	240mL/時
	1200mg	240mL/時
	1500mg	250mL/時
60kg以上100kg未満	600mg	300mL/時
	1500mg	300mL/時
	1800mg	328mL/時
100kg以上	600mg	300mL/時
	1500mg	300mL/時
	1800mg	328mL/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	8mL/時	8mL/時
10kg以上20kg未満	16mL/時	16mL/時
20kg以上30kg未満	30mL/時	33mL/時
30kg以上40kg未満	46mL/時	49mL/時
40kg以上60kg未満	64mL/時	65mL/時
60kg以上100kg未満	92mL/時	98mL/時
100kg以上	144mL/時	144mL/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
40kg以上60kg未満	600mg	48mL/時
	1200mg	57mL/時
	1500mg	60mL/時
60kg以上100kg未満	600mg	60mL/時
	1500mg	83mL/時
	1800mg	86mL/時
100kg以上	600mg	71mL/時
	1500mg	120mL/時
	1800mg	127mL/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（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2,400～3,000mg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[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）

		40kg以上60kg未満	60kg以上100kg未満	100kg以上
全集団	Day15	424±116（41例）	378±146（79例）	334±93（5例）
	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2,400～3,000mg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[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）

		40kg以上60kg未満	60kg以上100kg未満	100kg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2,400～3,000mg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[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）

		40kg以上60kg未満	60kg以上100kg未満	100kg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300～3,000mgを開始用量とし、初回投与2週間後から1回300～3,600mg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300mg

〈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2,400～3,000mg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[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）

		40kg以上60kg未満	60kg以上100kg未満	100kg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）

		40kg以上60kg未満	60kg以上100kg未満	100kg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）10mg/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100mg/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）

	10mg/mL製剤投与時	100mg/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2,400～3,000mg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
40kg以上60kg未満	2,400mg	3,000mg
60kg以上100kg未満	2,700mg	3,300mg
100kg以上	3,000mg	3,600mg

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2,400～3,000mg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
40kg以上60kg未満	2,400mg	3,000mg
60kg以上100kg未満	2,700mg	3,300mg
100kg以上	3,000mg	3,600mg

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
40kg以上60kg未満	2,400mg	3,000mg	8週
60kg以上100kg未満	2,700mg	3,300mg	8週
100kg以上	3,000mg	3,600mg	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
5kg以上10kg未満	600mg[a)]	300mg	4週
10kg以上20kg未満	600mg	600mg	4週
20kg以上30kg未満	900mg	2,100mg	8週
30kg以上40kg未満	1,200mg	2,700mg	8週
40kg以上60kg未満	2,400mg	3,000mg	8週
60kg以上100kg未満	2,700mg	3,300mg	8週
100kg以上	3,000mg	3,600mg	8週

a)初回中間解析前は300mg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
40kg以上60kg未満	2,400mg	3,000mg
60kg以上100kg未満	2,700mg	3,300mg
100kg以上	3,000mg	3,600mg

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総スコア変化量	評価患者数	82	78	-	-
	最小二乗平均値[a)](標準誤差)	-1.4 (0.37)	-3.1 (0.38)	-1.6 (0.49)	0.0009
	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。

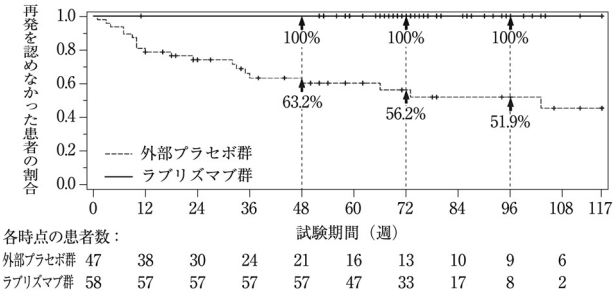
なお、本剤投与開始前3年以内又は投与開始時点で髄膜炎菌ワクチン接種を必須とした。本剤投与開始2週間前までに髄膜炎菌ワクチン接種を受けていない患者には、本剤投与開始時からワクチン接種2週間後まで抗生物質を予防的に投与することとした。[5.1参照]

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
40kg以上60kg未満	2,400mg	3,000mg
60kg以上100kg未満	2,700mg	3,300mg
100kg以上	3,000mg	3,600mg

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。

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防〉

***21.8** 国内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。

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

22.包装

〈ユルトミリス点滴静注300mg〉

30mL[1バイアル]

〈ユルトミリスHI点滴静注300mg/3mL〉

3mL[1バイアル]

〈ユルトミリスHI点滴静注1100mg/11mL〉

11mL[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（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、CTD2.7.2.2、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、CTD2.7.2.2、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）（2023年5月25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10mg/mL製剤から100mg/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10mg/mL製剤から100mg/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、CTD2.4.2.2）

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、CTD2.4.2.2）

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

**2023年6月改訂(第5版)
*2022年9月改訂(第4版)

貯　　法：凍結を避け、2～8℃で保存
有効期間：30ヵ月

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

ソリリス®点滴静注300mg
SOLIRIS® for Intravenous Infusion 300mg

日本標準商品分類番号
876399

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注)

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22200AMX00316000
販売開始	2010年6月

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2023」(日本腎臓学会・日本小児科学会・日本血液学会・日本補体学会・日本移植学会)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、頸部痛、関節腫脹、筋骨格痛、側腹部痛、筋骨格系胸痛
神経系	頭痛	－	浮動性めまい、頭部不快感、感覚鈍麻、眼振	味覚異常、振戦、失神、嗜眠、片頭痛、知覚障害
生殖系	－	－	陰嚢障害、希発月経	腟出血

	10%以上	5%~10%未満	5%未満	頻度不明
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]。

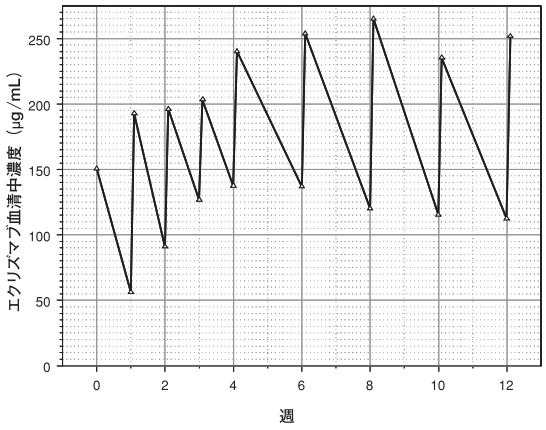
16.薬物動態

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III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(×10^4/μL)		
			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/μLから投与26週時21.0±6.8×10^4/μL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/μL[4.0×10^4/μL, 10.5×10^4/μL]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/μL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)、[2]MG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]

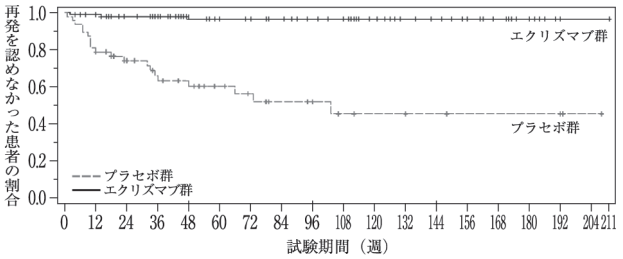
17.1.9 第III相国際共同試験 ECU-NMO-301

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	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C5α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

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

日本標準商品分類番号
876343

＊2023年７月改訂（第１版）

貯　　法：10℃以下に凍結を避けて保存
有効期間：２年

	0.5g/10mL	1 g/20mL	2.5g/50mL	5 g/100mL	10g/200mL
承認番号	22100AMX01046	22100AMX01047	22100AMX01048	22100AMX01049	22500AMX00847
販売開始	1992年１月	1996年９月	1992年１月	2002年10月	2013年７月

血漿分画製剤（液状・静注用人免疫グロブリン製剤）
生物学的製剤基準　ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン
特定生物由来製品、処方箋医薬品[注)]

献血ヴェノグロブリン®IH5%静注0.5g/10mL
献血ヴェノグロブリン®IH5%静注1g/20mL
献血ヴェノグロブリン®IH5%静注2.5g/50mL
献血ヴェノグロブリン®IH5%静注5g/100mL
献血ヴェノグロブリン®IH5%静注10g/200mL

Venoglobulin®IH5% I.V.0.5g/10mL, 1g/20mL, 2.5g/50mL, 5g/100mL, 10g/200mL

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

本剤は、貴重な人血液を原料として製剤化したものである。原料となった血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化・除去処理を実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、人血液を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。

1. 警告

抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に用いる場合は、腎移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者
2.2 遺伝性果糖不耐症の患者［本剤の添加剤D-ソルビトールが体内で代謝されて生成した果糖が正常に代謝されず、低血糖症等が発現し、肝不全や腎不全が誘発されるおそれがある。］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名		献血ヴェノグロブリンIH5%静注				
		0.5g/10mL	1 g/20mL	2.5g/50mL	5 g/100mL	10g/200mL
有効成分〔１瓶中〕	人免疫グロブリンG	500mg	1,000mg	2,500mg	5,000mg	10,000mg
添加剤〔１瓶中〕	D-ソルビトール 水酸化ナトリウム 塩酸	474mg 適量 適量	948mg 適量 適量	2,370mg 適量 適量	4,740mg 適量 適量	9,480mg 適量 適量
備考	人免疫グロブリンGは、ヒト血液に由来する。 （採血国：日本、採血の区別：献血）					

3.2 製剤の性状

販売名	献血ヴェノグロブリンIH5%静注				
	0.5g/10mL	1 g/20mL	2.5g/50mL	5 g/100mL	10g/200mL
性状	本剤は１mL中に人免疫グロブリンG50mgを含有する無色ないし淡黄色の澄明な液剤である。				
pH	3.9～4.4				
浸透圧比	約１（生理食塩液に対する比）				

4. 効能又は効果

〈製剤共通〉
○低並びに無ガンマグロブリン血症
○重症感染症における抗生物質との併用
○特発性血小板減少性紫斑病（他剤が無効で、著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合）
○川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合）
○多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る）
○慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善
○慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）
○全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）
○天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）
○水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）
○ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）
○抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作

〈0.5g/10mL、１g/20mL、2.5g/50mL、５g/100mL〉
○血清IgG2値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制（ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず、発症を繰り返す場合に限る）

（参考）規格別の効能の有無

効能又は効果	0.5g/10mL	1g/20mL	2.5g/50mL	5g/100mL	10g/200mL
低並びに無ガンマグロブリン血症	効能あり				
重症感染症における抗生物質との併用	効能あり				
特発性血小板減少性紫斑病	効能あり				
川崎病の急性期	効能あり				
多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善	効能あり				
慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(筋力低下の改善)	効能あり				
慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（進行抑制）	効能あり				
全身型重症筋無力症	効能あり				
天疱瘡	効能あり				
IgG2値低下を伴う、反復する急性中耳炎等	効能あり				効能なし
水疱性類天疱瘡	効能あり				
ギラン・バレー症候群	効能あり				
腎移植術前脱感作	効能あり				

5. 効能又は効果に関連する注意

〈重症感染症における抗生物質との併用〉

5.1 適切な抗菌化学療法によっても十分な効果の得られない重症感染症を対象とすること。

〈川崎病の急性期〉

5.2 発病後7日以内に投与を開始することが望ましい。

〈多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善〉

5.3 原則として、下記ステロイド剤が効果不十分の判断基準において、いずれかのステロイド剤による治療を実施しても十分な効果の得られない患者を対象とすること。

5.3.1 本剤投与12週以上前からの治療歴で判断する場合

本剤投与の12週以上前に副腎皮質ステロイドをプレドニゾロン換算で50mg/日以上又は1mg/kg/日以上のステロイド大量療法にて1ヵ月以上治療した治療歴があり、その後も本剤投与開始時までステロイド治療を継続していたにもかかわらず、十分な改善が認められず、血中CK値が基準値上限を超えている患者。

5.3.2 本剤投与前の12週未満の治療歴で判断する場合

本剤投与前6～12週の時点で副腎皮質ステロイドをプレドニゾロン換算で50mg/日以上又は1mg/kg/日以上のステロイド大量療法を実施していた治療歴があり、その後も本剤投与開始時までステロイド治療を継続していたにもかかわらず、十分な改善が認められず、血中CK値が基準値上限を超えており、4週間以上の間隔をおいて測定された直近の検査値の比較で、血中CK値の低下が認められていない患者。

5.4 本剤は多発性筋炎・皮膚筋炎における皮膚症状の改善を目的として投与する薬剤ではない。本剤の皮膚症状に対する有効性は確立していない。

〈全身型重症筋無力症〉

5.5 ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤による適切な治療によっても十分効果が得られない患者のみを対象とすること。また、本剤による治療を行う前に、胸腺摘除術の実施を考慮すること。臨床試験では、プレドニゾロン換算で60mg/隔日以上若しくは1.2mg/kg/隔日以上、又は30mg/連日以上若しくは0.6mg/kg/連日以上のステロイド剤を4週間以上服用した治療歴があり、現在も継続してステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤を服用しているにもかかわらず十分な改善が認められない又は再燃を繰り返す患者に対し、本剤の有効性及び安全性が検討されている。[17.1.6 参照]

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制〉

5.6「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善」に対する本剤の有効性が認められたものの、症状の再発・再燃を繰り返している患者にのみ投与すること。

〈天疱瘡〉

5.7 副腎皮質ホルモン剤による適切な治療によっても十分な効果が得られない患者のみを対象とすること。同種同効製剤（乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン）の臨床試験では、副腎皮質ホルモン剤20mg/日（プレドニゾロン換算）以上を3～7日間使用したにもかかわらず、臨床症状の改善が認められなかった患者に対し、当該製剤の有効性及び安全性が検討されている。

5.8 腫瘍随伴性天疱瘡、疱疹状天疱瘡、薬剤誘発性天疱瘡に対する有効性及び安全性は確立していない。

〈水疱性類天疱瘡〉

5.9 副腎皮質ホルモン剤による適切な治療によっても十分な効果が得られない患者のみを対象とすること。同種同効製剤（乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン）の臨床試験では、副腎皮質ホルモン剤0.4mg/kg/日（プレドニゾロン換算）以上を7～21日間使用したにもかかわらず、臨床症状の改善が認められなかった患者に対し、当該製剤の有効性及び安全性が検討されている。

〈血清IgG2値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制〉

5.10 投与開始時に以下のすべての条件を満たす患者にのみ投与すること。[7.9 参照]

・過去6ヵ月間に急性中耳炎として4回以上、又は、急性気管支炎若しくは肺炎として2回以上の発症を認めること。
・起炎菌として肺炎球菌又はインフルエンザ菌が同定されていること。
・血清IgG2値80mg/dL未満が継続していること。

6. 用法及び用量

〈効能共通〉

本剤は効能又は効果に応じて以下のとおり投与する。なお、直接静注する場合は、きわめて緩徐に行うこと。

〈低並びに無ガンマグロブリン血症〉

通常、1回人免疫グロブリンGとして200～600mg（4～12mL）/kg体重を3～4週間隔で点滴静注又は直接静注する。患者の状態によって適宜増減する。

〈重症感染症における抗生物質との併用〉

通常、成人に対しては、1回人免疫グロブリンGとして2,500～5,000mg（50～100mL）を、小児に対しては、1回人免疫グロブリンGとして100～150mg（2～3mL）/kg体重を点滴静注又は直接静注する。症状によって適宜増量する。

〈特発性血小板減少性紫斑病〉

通常1日に、人免疫グロブリンGとして200～400mg（4～8mL）/kg体重を点滴静注又は直接静注する。なお、5日間使用しても症状に改善が認められない場合は、以降の投与を中止すること。年齢及び症状に応じて適宜増減する。

〈川崎病の急性期〉

通常、人免疫グロブリンGとして1日に400mg（8mL）/kg体重を5日間点滴静注又は直接静注、若しくは人免疫グロブリンGとして2,000mg（40mL）/kg体重を1回点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。

〈多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る）〉

通常、成人には1日に人免疫グロブリンGとして400mg（8mL）/kg体重を5日間点滴静注する。

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善〉
通常、1日に人免疫グロブリンGとして400mg（8mL）/kg体重を5日間連日点滴静注又は直接静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）〉
通常、人免疫グロブリンGとして「1,000mg（20mL）/kg体重を1日」又は「500mg（10mL）/kg体重を2日間連日」を3週間隔で点滴静注する。

〈全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）〉
通常、成人には1日に人免疫グロブリンGとして400mg（8mL）/kg体重を5日間点滴静注する。

〈天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）〉
通常、1日に人免疫グロブリンGとして400mg（8mL）/kg体重を5日間連日点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。

〈血清IgG2値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制（ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず、発症を繰り返す場合に限る）〉
人免疫グロブリンGとして初回は300mg（6mL）/kg体重、2回目以降は200mg（4mL）/kg体重を投与する。投与間隔は、通常、4週間とする。

〈水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）〉
通常、1日に人免疫グロブリンGとして400mg（8mL）/kg体重を5日間連日点滴静注する。

〈ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）〉
通常、1日に人免疫グロブリンGとして400mg（8mL）/kg体重を5日間連日点滴静注する。

〈抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作〉
通常、人免疫グロブリンGとして、1日あたり1,000mg（20mL）/kg体重を点滴静注する。ただし、患者の年齢及び状態に応じて適宜減量する。なお、総投与量は4,000mg（80mL）/kg体重を超えないこと。

7. 用法及び用量に関連する注意
〈効能共通〉
7.1 急速に注射すると血圧降下を起こす可能性がある。特に低並びに無ガンマグロブリン血症の患者には注意すること。［7.2、9.7.1 参照］

7.2 投与速度
ショック等の副作用は初日の投与開始1時間以内、また投与速度を上げた際に起こる可能性があるので、これらの時間帯については特に注意すること。［7.1、9.7.1 参照］

7.2.1 初日の投与開始から1時間は0.01mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に速度を上げてもよい。ただし、0.06mL/kg/分を超えないこと。2日目以降は、前日に耐容した速度で投与することができる。

〈川崎病の急性期〉
7.3 2,000mg（40mL）/kgを1回で投与する場合は、基本的には7.2.1の投与速度を遵守することとするが、急激な循環血液量の増大に注意し、12時間以上かけて点滴静注すること。

〈低並びに無ガンマグロブリン血症〉
7.4 用法及び用量は、血清IgGトラフ値を参考に、基礎疾患や感染症などの臨床症状に応じて、投与量、投与間隔を調節する必要があることを考慮すること。

〈多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善、全身型重症筋無力症〉
7.5 少なくとも本剤投与後4週間は本剤の再投与を行わないこと。4週間以内に再投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない。

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善〉
7.6 本剤投与終了1ヵ月後に筋力低下の改善が認められることがあるので、投与後の経過を十分に観察し、本剤投与終了後1ヵ月間においては本剤の追加投与は行わないこと。

〈天疱瘡、水疱性類天疱瘡〉
7.7 本剤投与終了4週後までに症状の改善が認められることがあるので、投与後の経過を十分に観察し、本剤投与終了後4週間においては本剤の追加投与は行わないこと。

〈抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作〉
7.8 本剤は投与開始から7日間以内を目安に投与を完了するが、患者の年齢及び状態に応じて適宜調節すること。

〈血清IgG2値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制〉
7.9 本剤の投与は6回を目安とすること。なお、投与を再開する場合には、対象患者の条件への適合を再度確認し、本剤投与の要否を判断すること。［5.10 参照］

8. 重要な基本的注意
〈効能共通〉
8.1 本剤の使用にあたっては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際し感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているが、血液を原料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを、患者に対して説明し、理解を得るよう努めること。

8.2 本剤の原材料となる献血者の血液については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体、抗HIV-2抗体、抗HTLV-1抗体陰性で、かつALT値でスクリーニングを実施している。更に、HBV、HCV及びHIVについて核酸増幅検査（NAT）を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。本剤は、以上の検査に適合した血漿を原料として、Cohnの低温エタノール分画で得た画分からポリエチレングリコール4000処理、DEAEセファデックス処理等により人免疫グロブリンを濃縮・精製した製剤であり、ウイルス不活化・除去を目的として、製造工程において60℃、10時間の液状加熱処理、ウイルス除去膜によるろ過処理及びpH3.9～4.4の条件下での液状インキュベーション処理を施しているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。

8.2.1 血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルスB19等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。［9.1.5、9.1.6、9.5 参照］

8.2.2 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的なvCJD等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。

8.3 本剤は抗A及び抗B血液型抗体を有する。したがって、血液型がO型以外の患者に大量投与したとき、まれに溶血性貧血を起こすことがある。

8.4 急性腎障害があらわれることがあるので、投与に先立って患者が脱水状態にないことを確認すること。［11.1.4 参照］

〈特発性血小板減少性紫斑病〉

8.5 本剤による治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。

8.6 小児の急性特発性血小板減少性紫斑病は多くの場合自然寛解するものであることを考慮すること。

〈天疱瘡、水疱性類天疱瘡〉

8.7 本剤による治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。

〈川崎病の急性期〉

8.8 追加投与は、本剤投与による効果が不十分（発熱の持続等）で、症状の改善がみられないなど必要と判断される場合にのみ行うこと。本剤追加投与に関しては有効性及び安全性は確立していない。

〈多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善、全身型重症筋無力症〉

8.9 本剤投与後に明らかな臨床症状の悪化が認められた場合には、治療上の有益性と危険性を十分に考慮した上で、本剤の再投与を判断すること。本剤を再投与した場合の有効性、安全性は確立していない。

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）〉

8.10 本剤による治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。

8.11「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善」の用法・用量で本剤を反復投与した場合の有効性、安全性は確立していないことに留意すること。

8.12「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制」を目的として用いる場合、臨床症状の観察を十分に行い継続投与の必要性を確認すること。また、本剤の投与開始後にも運動機能低下の再発・再燃が繰り返し認められる等、本剤による効果が認められない場合には、本剤の継続投与は行わず、他の治療法を考慮すること。

8.13「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制」を目的として本剤を継続投与した結果、運動機能低下の再発・再燃が認められなくなった場合には、本剤の投与中止を考慮すること。

〈ギラン・バレー症候群〉

8.14 筋力低下の改善が認められた後、再燃することがあるので、その場合には本剤の再投与を含め、適切な処置を考慮すること。

〈抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作〉

8.15 大量投与に伴う水分負荷を考慮し、適切な水分管理を行うこと。

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 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。

9.1.2 IgA欠損症の患者

抗IgA抗体を保有する患者では過敏反応を起こすおそれがある。

9.1.3 脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者

適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。大量投与による血液粘度の上昇等により脳梗塞又は心筋梗塞等の血栓塞栓症を起こすおそれがある。[9.8、11.1.7 参照]

9.1.4 血栓塞栓症の危険性の高い患者

適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。大量投与による血液粘度の上昇等により血栓塞栓症を起こすおそれがある。[11.1.7 参照]

9.1.5 溶血性・失血性貧血の患者

ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある。[8.2.1 参照]

9.1.6 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者

ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、持続性の貧血を起こすことがある。[8.2.1 参照]

9.1.7 心機能の低下している患者

適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。大量投与により、心不全を発症又は悪化させるおそれがある。[11.1.8 参照]

9.1.8 急性腎障害の危険性の高い患者

適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。[11.1.4 参照]

9.2 腎機能障害患者

腎機能を悪化させるおそれがある。[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。本剤の投与によりヒトパルボウイルスB19の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害（流産、胎児水腫、胎児死亡）が起こる可能性がある。[8.2.1 参照]

9.7 小児等

〈効能共通〉

9.7.1 投与速度に注意するとともに、経過を十分に観察すること。ショック等重篤な副作用を起こすことがある。[7.1、7.2 参照]

〈川崎病の急性期〉

9.7.2 投与後の観察を十分に行うこと。特に1歳未満の乳幼児群に投与した場合、AST、ALT上昇等の肝機能障害発現率が高い傾向が認められている。

〈抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作〉

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。

〈抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作以外の効能又は効果〉

9.7.4 低出生体重児、新生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。

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。一般に生理機能が低下している。また、一般に脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者がみられ、血栓塞栓症を起こすおそれがある。[9.1.3、11.1.7 参照]

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
非経口用生ワクチン 麻疹ワクチン おたふくかぜワクチン 風疹ワクチン これら混合ワクチン 水痘ワクチン 等	本剤の投与を受けた者は、生ワクチンの効果が得られないおそれがあるので、生ワクチンの接種は本剤投与後3ヵ月以上延期すること。また、生ワクチン接種後14日以内に本剤を投与した場合は、投与後3ヵ月以上経過した後に生ワクチンを再接種することが望ましい。なお、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、川崎病、多発性筋炎・皮膚筋炎、多巣性運動ニューロパチー（MMN）を含む慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）、全身型重症筋無力症、天疱瘡、水疱性類天疱瘡、ギラン・バレー症候群、腎移植術前脱感作における大量療法（200mg/kg以上）後に生ワクチンを接種する場合は、原則として生ワクチンの接種を6ヵ月以上（麻疹感染の危険性が低い場合の麻疹ワクチン接種は11ヵ月以上）延期すること。	本剤の主成分は免疫抗体であるため、中和反応により生ワクチンの効果が減弱されるおそれがある。

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 ショック、アナフィラキシー（2.1%）

呼吸困難、頻脈、喘鳴、喘息様症状、胸内苦悶、血圧低下、脈拍微弱、チアノーゼ等が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.2 肝機能障害（1.0%）、**黄疸**（頻度不明）

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

11.1.3 無菌性髄膜炎（0.2%）

大量投与により無菌性髄膜炎（項部硬直、発熱、頭痛、悪心・嘔吐あるいは意識混濁等）があらわれることがある。

11.1.4 急性腎障害（1.0%）

腎機能検査値（BUN、血清クレアチニン等）の悪化、尿量減少が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.4、9.1.8、9.2 参照]

11.1.5 血小板減少（0.2%）

11.1.6 肺水腫（頻度不明）

呼吸困難等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.7 血栓塞栓症（0.4%）

大量投与例で、血液粘度の上昇等により、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症等の血栓塞栓症があらわれることがある。中枢神経症状（めまい、意識障害、四肢麻痺等）、胸痛、突然の呼吸困難、息切れ、下肢の疼痛・浮腫等の症状が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[9.1.3、9.1.4、9.8 参照]

11.1.8 心不全（頻度不明）

主として大量投与例で、循環血液量過多により心不全を発症又は悪化させることがある。呼吸困難、心雑音、心機能低下、浮腫、尿量減少等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[9.1.7 参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.5～5%未満	0.5%未満	頻度不明
過敏症		発疹、汗疱	蕁麻疹、顔面潮紅、局所性浮腫、瘙痒感	全身発赤、水疱
精神神経系		振戦	不穏	痙攣、傾眠、意識障害、しびれ
循環器		顔色不良、血圧上昇	四肢冷感	徐脈
肝臓	肝機能検査値の異常（AST、ALT、γ-GTP、Al-Pの上昇等）			
呼吸器			咳嗽、喘息様症状	低酸素血症
消化器		悪心、嘔吐	下痢	腹痛
血液		白血球減少	好中球減少、好酸球増多	溶血性貧血
* その他		頭痛、発熱、悪寒・戦慄、倦怠感、CK上昇	体温低下、背部痛、ほてり、静脈炎	四肢痛、関節痛、不機嫌、血管痛、注射部位反応（腫脹、紅斑等）

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤には供血者由来の各種抗体（各種感染症の病原体又はその産生物質に対する免疫抗体、自己抗体等）が含まれており、投与後の血中にこれらの抗体が一時検出されることがあるので、臨床診断には注意を要する。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 他剤との混合注射を避けること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 室温程度に戻した後投与すること。

14.2.2 不溶物の認められるもの又は混濁しているものは使用してはならない。

14.2.3 本剤をシリコンオイルが塗布されているシリンジで採取した場合、浮遊物が発生する可能性がある。投与前に薬液中に浮遊物がないか目視で確認すること。浮遊物が認められた場合には投与しないこと。

14.2.4 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れないよう注意すること。乳幼児において、点滴静注時に血管外へ漏れ、投与部位を中心に皮膚潰瘍、皮膚壊死があらわれた例が報告されている。

14.2.5 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。本剤は細菌の増殖に好適なたん白であり、しかも保存剤が含有されていない。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

低並びに無ガンマグロブリン血症患者における半減期は、約27±3日だった[1)]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈低並びに無ガンマグロブリン血症〉

17.1.1 海外レトロスペクティブ研究

免疫グロブリン補充療法を受けたX連鎖無ガンマグロブリン血症患者29例を対象としたレトロスペクティブな研究において、高用量の静注用人免疫グロブリン（IVIG）（3週間ごとに350～600mg/kg）の治療を受け、血清IgGトラフ値が500mg/dL以上となった患者の感染症の発症頻度及び入院期間は1.04回/年及び0.70日/年であったが、未治療、筋注用人免疫グロブリン若しくは低用量IVIG（3

週間ごとに200mg/kg未満）で治療され、血清IgGトラフ値が151mg/dL以上500mg/dL未満だった患者では1.75回/年及び9.00日/年であったとの報告がある。
高用量のIVIG投与294回中１件（0.4%）、低用量のIVIG投与279回中７件（2.5%）に副作用が認められた[2]。

〈特発性血小板減少性紫斑病〉

17.1.2 国内臨床試験

特発性血小板減少性紫斑病患者15例を対象に、400mg/kg体重/日（１例のみ300mg/kg体重/日）を５日間連日点滴静注にて投与した。有効性評価対象14例において、５万/mm^3以上の血小板数増加及び出血症状の推移を基に評価された有効率は、小児で80.0%（４例/５例）、成人で66.7%（６例/９例）、合計71.4%（10例/14例）であった。
安全性評価対象15例全例において、副作用は認められなかった[3]。

〈川崎病の急性期〉

17.1.3 国内臨床試験（400mg/kg体重/日を５日間）

川崎病患児に対して、本剤を200mg又は400mg/kg体重/日連続５日間投与する多施設群間比較試験を行った。30病日までの冠動脈病変を指標にした400mg/kg体重/日、５日間連日投与群の有効率は、95.4%（145例/152例）であり、200mg/kg体重/日、５日間連日投与群の87.1%(128例/147例)に比し、有意に優れていた（差の95%信頼区間4.0～10.8%）。
なお、本試験ではアスピリンを併用していた。
400mg/kg体重/日、５日間連続投与群156例中７例（4.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、発熱３件（1.9%）、チアノーゼ３件(1.9%)、悪寒２件(1.3%)、振戦２件(1.3%)であった[4]。

17.1.4 海外臨床試験（2,000mg/kg体重を１回）

海外のIVIG製剤による400mg/kg体重/日、４日間連日投与群と2,000mg/kg体重単回投与群との比較試験で、登録２週間後及び７週間後での冠動脈病変の相対的発生率（400mg/kg体重/日、４日間連日投与群/2,000mg/kg体重単回投与群）は、登録時に冠動脈病変が認められた症例を含めた場合、それぞれ1.94（p=0.045）、1.84（p=0.099）、登録時に冠動脈病変が認められた症例を除外した場合、それぞれ2.33（p=0.067）、1.67（p=0.307）であったと報告されている。なお、本試験ではアスピリンを併用していた。
2,000mg/kg体重単回投与群273例中９例（3.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、うっ血性心不全６例（2.2%）であった[5]。

〈多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善〉

17.1.5 国内第Ⅲ相試験

ステロイド剤が効果不十分な多発性筋炎・皮膚筋炎を対象とした国内第Ⅲ相試験（G群：第１期本剤、第２期プラセボ、P群：第１期プラセボ、第２期本剤）において、400mg/kg体重を５日間投与した。その結果、第１期（８週間）における徒手筋力（MMT）合計スコアは下表のとおりであり、G群の最終評価時のMMT合計スコア変化量は投与前に比し有意に改善した（対応のあるt検定、p=0.0004）。なお、第１期でのMMT合計スコア変化量は、G群でP群の変化量を上回った（本試験では、本剤のプラセボに対する優越性を検証するための検出力は考慮されていない）[6]。

表　第１期のG群（本剤）及びP群（プラセボ）におけるベースラインからの最終評価時のMMT合計スコアの変化量

第１期 投与薬剤群	ベース ライン	最終 評価時	変化量	群間差 [95%信頼区間]
G群 （本剤、12例）	61.8±10.6	73.6±9.7	11.8±8.0	1.9 [-4.8, 8.5]
P群 （プラセボ、14例）	64.7±9.0	74.6±10.9	9.9±8.3	

平均値±標準偏差

国内第Ⅲ相試験に、国内前期第Ⅱ相試験を加えた全52例を対象に安全性評価を実施した。52例中27例（51.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、γ-GTP増加７件（13.5%）、AST増加５件（9.6%）、ALT増加５件（9.6%）であった。

〈全身型重症筋無力症〉

17.1.6 国内第Ⅲ相試験

既存治療（ステロイド剤、ステロイド剤以外の免疫抑制剤又は胸腺摘除術）で症状のコントロールに難渋しており、血液浄化療法の実施が必要と判断される全身型重症筋無力症患者を対象とした血液浄化療法対照非盲検無作為化比較試験を実施した。本剤400mg/kg体重を５日間投与若しくは血液浄化療法を14日間で３～５回実施した結果、最終評価時（４週後又は中止時）の合計QMGスコアのベースラインからの変化量は下表のとおりであり、本剤群の合計QMGスコアの変化量は投与前に比し有意に改善した（対応のあるt検定、p<0.0001）。
なお、最終評価時の合計QMGスコアの変化量は、本剤群と血液浄化療法群で同程度であった（本試験では、本剤の血液浄化療法に対する非劣性を検証するための検出力は考慮されていない）。

表　ベースラインからの最終評価時の合計QMGスコアの変化量

	ベース ライン	最終 評価時	変化量	群間差 [95%信頼区間]
本剤群 （23例）	18.0±7.3	14.7±6.1	-3.3±3.4	0.2 [-2.1, 2.4]
血液浄化療法群 （22例）	17.6±7.5	14.1±6.1	-3.5±4.2	

平均値±標準偏差

23例中14例（60.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、ALT増加７件（30.4%）、AST増加６件（26.1%）、発疹３件（13.0%）、γ-GTP増加３件（13.0%）であった[7]。[5.5参照]

〈ギラン・バレー症候群〉

17.1.7 国内第Ⅲ相試験

重症のギラン・バレー症候群患者21例に対して本剤400mg/kg体重を５日間連日投与した結果、投与後４週目にHughesの運動機能尺度（Functional Grade）が１段階以上改善した症例の割合（有効率）は71.4%（15例/21例）であった。
21例中18例（85.7%）に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛７件（33.3%）、異汗性湿疹４件（19.0%）、肝酵素上昇４件（19.0%）であった[8]。

〈抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作〉

17.1.8 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

抗ドナー抗体が陽性で腎移植前に脱感作が必要な患者（CDC-T陰性かつFCXM-T陽性）のうち、血液浄化療法では十分に脱感作できない患者を対象に、本剤を１日１回１g/kg体重を７日以内に計４回投与した。その結果、主要評価である本剤４回目投与翌日又は中止時におけるFCXM-Tの陰性化率は47.1%（８例/17例）であった。また、本剤投与開始４週後までのFCXM-Tの最終陰性化率は58.8%（10例/17例）であった。
17例中11例（64.7%）に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛７件（41.2%）、発疹５件（29.4%）、胸部不快感４件（23.5%）であった[9]。

〈血清IgG2値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制〉

17.1.9 国内第Ⅲ相試験

血清IgG2値が80mg/dL未満で、急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎を反復する患者44例（有効性評価対象33例）に対して、本剤を初回300mg/kg体重、２回目以降200mg/kg体重を点滴静注した。投与間隔は原則４週間毎とし、

投与回数は初回を含め合計6回とした。本剤投与期間中の感染症の発症回数を指標とした有効率は78.8%（26例/33例）であった。また、本剤投与期間中の急性中耳炎、急性気管支炎及び肺炎の発症頻度は本剤投与開始前と比較して有意に減少した。

安全性評価対象39例中11例（28.2%）に副作用が認められた。主な副作用は、発熱9件（23.1%）、悪寒・蒼白5件（12.8%）、振戦3件（7.7%）であった[10]。

17.2 製造販売後調査等

〈重症感染症における抗生物質との併用〉

17.2.1 製造販売後臨床試験

再評価に対する市販後臨床試験において、広範囲抗生物質を3日間投与しても感染主要症状の十分な改善が認められない重症感染症の患者682例を対象として、抗生物質とIVIG 5g/日、3日間との併用群（IVIG群）又は抗生物質単独投与群（対照群）に割り付けた非盲検群間比較試験を行った。

解熱効果、臨床症状の改善効果又は検査所見（炎症マーカーであるCRP値の推移）を評価基準として有効性を評価した結果、IVIG群はいずれにおいても対照群に比べ有意に優れており、有効率はIVIG群61.5%（163例/265例）、対照群47.3%（113例/239例）であった。

安全性評価対象321例中14例（4.4%）に副作用21件が認められた。主な副作用は、悪寒4件（1.2%）、嘔気（嘔吐）3件（0.9%）、皮疹（発疹）、瘙痒感、発熱、総ビリルビン上昇各2件（0.6%）であった[11]。

〈川崎病の急性期〉

17.2.2 使用成績調査

川崎病の急性期を対象とした使用成績調査における副作用の発現率は11.0%（224例/2,044例）で、そのうちショック0.8%（16例18件）、ショック又はショックが疑われる症状（チアノーゼ、血圧低下等）2.7%（56例67件）であり、重篤な副作用の発現率は2.9%（59例84件）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤の作用機序の詳細は明らかではない。

18.2 抗体活性

本剤の有効成分である人免疫グロブリンGは、任意多数の健康人血漿をプールしたものより精製された人免疫グロブリンGであるから、ヒトの間に広くまん延している各種細菌、細菌毒素、ウイルスに対する一定量の免疫抗体が濃縮されている。この抗体活性は対照として用いた乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンと同等であった[12]。

18.3 オプソニン効果

本剤のオプソニン効果（食菌促進効果、殺菌促進効果）は、*in vitro*において、対照として用いた乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンと同等であった[13]。

18.4 補体共存下の殺菌効果

本剤はFc部分を完全に保持しているため、補体の正常な活性化能を有する。補体共存下における大腸菌の殺菌効果は乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンと同等であった[13]。

18.5 血小板減少抑制効果

特発性血小板減少性紫斑病（ITP）モデルマウスにおいて、用量依存的に血小板数の減少が抑制された[14]。

18.6 マウス川崎病様心動脈炎に対する効果

LCWE（*Lactobacillus casei*から抽出したcell wall extract）誘導性マウス川崎病様心動脈炎に対し、同種IgGは抑制効果を示した[15]。

18.7 筋炎に対する効果

C protein誘導型マウス筋炎モデルにおいて、プレドニゾロンとの併用により筋組織への炎症細胞浸潤が抑制された[16]。

18.8 実験的重症筋無力症に対する効果

本剤投与により、ラット実験的自己免疫性重症筋無力症モデルにおいて、歩行機能の低下を改善した[17]。

18.9 抗ドナー特異的抗体に対する脱感作効果

HLA-A2高感作モデルマウスにおいて、本剤は用量依存的に抗HLA-A2抗体量を減少させ、補体依存性細胞傷害を抑制した[18]。

18.10 IgG2による細菌数の減少促進効果

肺炎球菌臨床分離株に対して、4種類のIgGサブクラスの中ではIgG2が最も高い抗体価を示し、好中球の貪食作用を促進するとともに、マウス血液中からの細菌数の減少を早めた[19]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン（Polyethylene Glycol-treated Normal Human Immunoglobulin）

本　　質：本剤は国内献血に由来する血漿を原料とし、Cohnの低温エタノール分画法により得られた画分から、ポリエチレングリコール4000処理、DEAEセファデックス処理等により濃縮・精製した人免疫グロブリンGを有効成分とする。

20. 取扱い上の注意

本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を投与した場合は、医薬品名（販売名）、その製造番号（ロット番号）、投与した日、投与を受けた患者の氏名、住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。

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。

〈川崎病の急性期〉

21.2 急性期川崎病治療における2,000mg/kg体重1回投与での副作用発現、臨床効果等に関するデータを収集する目的で、適切な市販後調査を実施すること。

〈抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作〉

21.3 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作について、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蓄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

〈献血ヴェノグロブリンIH5%静注0.5g/10mL〉
10mL　［1瓶］

〈献血ヴェノグロブリンIH5%静注1g/20mL〉
20mL　［1瓶］

〈献血ヴェノグロブリンIH5%静注2.5g/50mL〉
50mL　［1瓶］

〈献血ヴェノグロブリンIH5%静注5g/100mL〉
100mL　［1瓶］

〈献血ヴェノグロブリンIH5%静注10g/200mL〉
200mL　［1瓶］

23. 主要文献

1）兵頭行夫　他：基礎と臨床　1990；24（3）：1273-1282

2）Liese J. G, et al.：Am. J. Dis. Child.　1992；146（3）：335-339

3)安永幸二郎　他：基礎と臨床　1990；24（3）：1295-1301
4)森川良行　他：Acta Paediatrica Japonica　1994；36：347-354
5)Newburger JW, et al.：N. Engl. J. Med. 1991；324（23）：1633-1639
6)Nobuyuki Miyasaka, et al.：Mod. Rheumatol. 2012；22：382-393
7)社内資料：国内第Ⅲ相試験（全身型重症筋無力症患者における無作為化比較試験）（2011年9月26日承認、CTD2.7.6）
8)野村恭一　他：Peripheral Nerve　2018；29（1）：56-67
9)Kakuta Y, et al.：Transplant. Direct 2017；4：e336
10)崎山幸雄　他：日本臨床免疫学会会誌　1998；21（2）：70-79
11)正岡　徹　他：日本化学療法学会雑誌　2000；48（3）：199-217
12)土居卓治　他：基礎と臨床　1991；25（13）：3999-4004
13)中島常隆　他：基礎と臨床　1991；25（13）：4005-4009
14)禿　英樹　他：新薬と臨床　2008；57（10）：1632-1640
15)沖津祥子　他：炎症　1996；16（6）：395-402
16)社内資料：薬効薬理試験（筋炎に対する効果）（2010年10月27日承認、CTD2.6.2.2）
17)社内資料：薬効薬理試験（実験的重症筋無力症に対する効果）（2011年9月26日承認、CTD2.6.2.2）
18)社内資料：薬効薬理試験（抗ドナー特異的抗体に対する脱感作効果）（2019年12月20日承認、CTD2.6.2.2）
19)中江　孝　他：日本化学療法学会雑誌　1998；46（6）：223-229

24. 文献請求先及び問い合わせ先

一般社団法人日本血液製剤機構　くすり相談室
〒108-0023　東京都港区芝浦3-1-1
電話 0120-853-560

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

一般社団法人日本血液製剤機構
東京都港区芝浦3-1-1

この製品は献血血液から製造されています。

製造販売元
JB 一般社団法人 日本血液製剤機構
東京都港区芝浦3−1−1

astellas

＊2019年6月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号
873999

免疫抑制剤
タクロリムス水和物顆粒

劇薬、処方箋医薬品
注意－医師等の処方箋により使用すること

プログラフ®顆粒0.2mg
プログラフ®顆粒1mg

劇薬、処方箋医薬品
注意－医師等の処方箋により使用すること

Prograf® Granules 0.2mg・1mg

	顆粒0.2mg	顆粒1mg
承認番号	21300AMZ00031	21300AMZ00032
販売開始	2001年7月	

貯法：室温保存
有効期間：3年

1.警告

〈効能共通〉

1.1 本剤の投与において、重篤な副作用（腎不全、心不全、感染症、全身痙攣、意識障害、脳梗塞、血栓性微小血管障害、汎血球減少症等）により、致死的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び本剤についての十分な知識と経験を有する医師が使用すること。

1.2 顆粒とカプセルの生物学的同等性は検証されていないので、切り換え及び併用に際しては、血中濃度を測定することにより製剤による吸収の変動がないことを確認すること。［16.1.6参照］

〈臓器移植〉

1.3 本剤の投与は、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと。

2.禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

3.組成・性状

3.1 組成

	有効成分	添加剤
プログラフ顆粒0.2mg	1包（0.1g）中 日局　タクロリムス水和物　0.204mg （タクロリムスとして0.2mg）	乳糖水和物、ヒプロメロース、クロスカルメロースナトリウム
プログラフ顆粒1mg	1包（0.5g）中 日局　タクロリムス水和物　1.02mg （タクロリムスとして1mg）	

3.2 製剤の性状

	剤形	色
プログラフ顆粒0.2mg	顆粒剤	白色
プログラフ顆粒1mg	顆粒剤	白色

4.効能又は効果

○下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
　腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植
○骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制
○重症筋無力症

5.効能又は効果に関連する注意

〈骨髄移植〉

5.1 HLA適合同胞間移植では本剤を第一選択薬とはしないこと。

〈重症筋無力症〉

5.2 本剤を単独で使用した場合及びステロイド剤未治療例に使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。本剤の単独使用及びステロイド剤未治療例における使用の経験は少ない。

6.用法及び用量

〈腎移植の場合〉

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

〈肝移植の場合〉

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

〈心移植の場合〉

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

〈肺移植の場合〉

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

〈膵移植の場合〉

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

〈小腸移植の場合〉

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

〈骨髄移植の場合〉

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

なお、本剤の経口投与時の吸収は一定しておらず、患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副

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

〈重症筋無力症の場合〉
通常、成人にはタクロリムスとして3mgを1日1回夕食後に経口投与する。

7.用法及び用量に関連する注意
〈効能共通〉
7.1 血液中のタクロリムスの多くは赤血球画分に分布するため、本剤の投与量を調節する際には全血中濃度を測定すること。
7.2 顆粒を使用するに当たっては、次の点に留意すること。
7.2.1 顆粒とカプセルの生物学的同等性は検証されていない。［顆粒のカプセルに対するCmax比及びAUC比の平均値はそれぞれ1.18及び1.08；16.1.6参照］
7.2.2 顆粒の使用は、原則として、カプセルの服用ができない場合、あるいは治療上0.5mgカプセル含量以下の投与量調節が必要な場合とすること。
7.2.3 カプセルと顆粒の切り換え及び併用に際しては、血中濃度を測定することにより製剤による吸収の変動がないことを確認すること。なお、切り換えあるいは併用に伴う吸収の変動がみられた場合には、必要に応じて投与量を調節すること。
7.3 高い血中濃度が持続する場合に腎障害が認められているので、血中濃度（およそ投与12時間後）をできるだけ20ng/mL以下に維持すること。［11.1.1参照］
7.4 他の免疫抑制剤との併用により、過度の免疫抑制の可能性がある。特に、臓器移植において3剤あるいは4剤の免疫抑制剤を組み合わせた多剤免疫抑制療法を行う場合には、本剤の初期投与量を低く設定することが可能な場合もあるが、移植患者の状態及び併用される他の免疫抑制剤の種類・投与量等を考慮して調節すること。
〈肝移植、腎移植及び骨髄移植〉
7.5 市販後の調査において、承認された用量に比べ低用量を投与した成績が得られているので、投与量設定の際に考慮すること。［16.1.1、16.1.2、16.1.4、17.2.1、17.2.2、17.2.6参照］
〈骨髄移植〉
7.6 クレアチニン値が投与前の25％以上上昇した場合には、本剤の25％以上の減量又は休薬等の適切な処置を考慮すること。［11.1.1参照］
7.7 血中濃度が低い場合に移植片対宿主病が認められているので、移植片対宿主病好発時期には血中濃度をできるだけ10～20ng/mLとすること。
〈重症筋無力症〉
7.8 副作用の発現を防ぐため、投与開始3カ月間は1カ月に1回、以後は定期的におよそ投与12時間後の血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。また、本剤により十分な効果が得られた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい。

8.重要な基本的注意
〈効能共通〉
8.1 腎障害の発現頻度が高いので、頻回に臨床検査（クレアチニン、BUN、クレアチニンクリアランス、尿中NAG、尿中β_2ミクログロブリン等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。特に投与初期にはその発現に十分注意すること。［11.1.1参照］
8.2 高カリウム血症が発現することがあるので、頻回に血清カリウムの測定を行うこと。なお、カリウム保持性利尿剤（スピロノラクトン、カンレノ酸カリウム、トリアムテレン）の併用あるいはカリウムの過剰摂取を行わないこと。［2.3、10.1参照］
8.3 高血糖、尿糖等の膵機能障害の発現頻度が高いので、頻回に臨床検査（血液検査、空腹時血糖、アミラーゼ、尿糖等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。特に投与初期にはその発現に十分注意すること。［11.1.14、11.1.15参照］
8.4 本剤投与中に心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心筋障害（心機能低下、壁肥厚を含む）等が認められているので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部X線検査を行うなど患者の状態をよく観察すること。［11.1.2参照］
8.5 高血圧が発現することがあるので、定期的に血圧測定を行い、血圧上昇があらわれた場合には、降圧剤治療を行うなど適切な処置を行うこと。
8.6 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。［9.1.1、11.1.10参照］
8.7 過度の免疫抑制により感染に対する感受性の上昇、リンパ腫等の悪性腫瘍発生の可能性があるので、十分注意すること。［10.2、11.1.13参照］
8.8 本剤の投与により副腎皮質ホルモン剤維持量の減量が可能であるが、副腎皮質ホルモン剤の副作用の発現についても引き続き観察を十分行うこと。
〈骨髄移植〉
8.9 移植片対宿主病が発症した場合は速やかに治療を開始することが望ましく、また、シクロスポリンが既に投与されている症例では継続治療が可能かどうかを早期に見極め、困難と判断されれば速やかにシクロスポリンを中止し、本剤に切り換えること。
〈重症筋無力症〉
8.10 胸腺非摘除例に使用する場合、本剤の投与開始前及び投与開始後において、定期的に胸腺腫の有無を確認すること。胸腺腫が確認された場合には、胸腺摘除等の胸腺腫の治療を適切に実施するとともに、治療上の有益性と危険性を慎重に評価した上で本剤を投与すること。本剤の胸腺腫への影響は明らかになっていない。

9.特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 感染症のある患者
感染症が悪化する可能性がある。［8.6、11.1.10参照］
9.1.2 肝炎ウイルスキャリアの患者
肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。免疫抑制剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。また、HBs抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後にB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与

開始後にC型肝炎の悪化がみられることがある。[11.1.10参照]

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

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

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ウサギ）で催奇形作用、胎児毒性が報告されている[1)]。ヒトで胎盤を通過することが報告されている[2)]。妊娠中に本剤を投与された女性において、早産及び児への影響（低出生体重、先天奇形、高カリウム血症、腎機能障害）の報告がある[3)4)]。

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

9.7 小児等
特に2歳未満の乳幼児例において、リンパ腫等の悪性腫瘍の発現の可能性が高い。[11.1.13参照] 骨髄移植、腎移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植及び重症筋無力症では小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

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

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

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

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

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗生物質 エリスロマイシン ジョサマイシン クラリスロマイシン アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール フルコナゾール ボリコナゾール 等 カルシウム拮抗剤 ニフェジピン ニルバジピン※ ニカルジピン ジルチアゼム 等 HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル サキナビル ネルフィナビル その他の薬剤 ブロモクリプチン ダナゾール エチニルエストラジオール オメプラゾール ランソプラゾール トフィソパム アミオダロン 飲食物 グレープフルーツジュース	腎障害等の副作用が発現することがある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	CYP3A4で代謝される薬剤又はCYP3A4の阻害作用を有する薬剤や飲食物との併用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する。
テラプレビル	本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	CYP3A4で代謝される薬剤又はCYP3A4の阻害作用を有する薬剤や飲食物との併用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する。テラプレビル750mg1日3回8日間服用後、本剤を併用したとき、本剤のAUCが70倍に上昇したとの報告がある[6)]。
＊ グラゾプレビル レテルモビル	腎障害等の副作用が発現することがある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	CYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する。

薬剤名等	臨床症状･措置方法	機序・危険因子
オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル	やむを得ない場合を除き併用は避けること。やむを得ず併用する場合には、本剤の血中濃度のモニタリング及び投与量・投与間隔の調整を行うとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	リトナビルのCYP3A4阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。オムビタスビル･パリタプレビル･リトナビル(25mg･150mg･100mg) 1日1回服用後、本剤を併用したとき、本剤のAUCが86倍に上昇したとの報告がある。
抗てんかん剤 カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン※※ 抗生物質 リファンピシン リファブチン	拒絶反応出現の可能性がある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ増量等の処置を行う。	薬物代謝酵素が誘導され、本剤の代謝が促進されるため、本剤の血中濃度が低下する。
飲食物 セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	CYP3A4が誘導され、本剤の代謝が促進されるため、本剤の血中濃度が低下するおそれがある。
腎毒性のある薬剤 アムホテリシンB アミノ糖系抗生物質 スルファメトキサゾール・トリメトプリム 非ステロイド性抗炎症剤 等	腎障害が発現することがある。	本剤と相手薬の腎毒性が相互に増強される。
不活化ワクチン インフルエンザHAワクチン 等	ワクチンの効果を減弱させることがある。	本剤の免疫抑制作用により、接種されたワクチンに対する抗体産生が抑制される。
免疫抑制作用を有する薬剤 免疫抑制剤 副腎皮質ホルモン剤等 抗リウマチ薬 （DMARD） メトトレキサート等 [8.7 参照]	過度の免疫抑制が起こることがある。	ともに免疫抑制作用を有する。
エプレレノン	血清カリウム値が上昇する可能性があるので、血清カリウム値を定期的に観察するなど十分に注意すること。	本剤と相手薬の副作用が相互に増強される。

※併用により相互に代謝が阻害され、ニルバジピンの血中濃度も上昇する可能性がある。
※※併用によりフェニトインの血中濃度が上昇したとの報告がある（機序不明）。

11.副作用

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

11.1 重大な副作用

〈効能共通〉

11.1.1 急性腎障害（0.1～5％未満）、**ネフローゼ症候群**（0.1％未満）
[7.3、7.6、8.1 参照]

11.1.2 心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留、心筋障害（各0.1～5％未満）
心筋障害（ST-T変化、心機能低下、心内腔拡大、壁肥厚等）、心不全、心室性あるいは上室性の不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留があらわれることがある。[8.4 参照]

11.1.3 中枢神経系障害（0.1～5％未満）
可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害があらわれることがあるので、全身痙攣、意識障害、錯乱、言語障害、視覚障害、麻痺等の症状があらわれた場合には、神経学的検査やCT、MRIによる画像診断を行うとともに、本剤を減量又は中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等適切な処置を行うこと。

11.1.4 脳血管障害（0.1～5％未満）
脳梗塞、脳出血等の脳血管障害があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、神経学的検査やCT、MRIによる画像診断を行うこと。

11.1.5 血栓性微小血管障害（0.1～5％未満）
溶血性尿毒症症候群、血栓性血小板減少性紫斑病等の血栓性微小血管障害があらわれることがある。

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

11.1.7 イレウス（0.1～5％未満）

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

11.1.9 呼吸困難、急性呼吸窮迫症候群（各0.1～5％未満）

11.1.10 感染症（15％以上）
細菌性、ウイルス性、真菌性あるいは原虫性感染症が発現又は増悪することがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎やC型肝炎の悪化があらわれることがある。異常が認められた場合には、減量・休薬、抗生物質の投与等を行うこと。[8.6、9.1.1、9.1.2 参照]

11.1.11 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）
本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.12 BKウイルス腎症（頻度不明）

11.1.13 リンパ腫等の悪性腫瘍（0.1～5％未満）
Epstein-Barrウイルスに関連したリンパ増殖性疾患あるいはリンパ腫（初期症状：発熱、リンパ節腫大等）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。特に抗リンパ球抗体の併用例において、発現の可能性が高い。また、過度の免疫抑制により、悪性腫瘍発現の可能性が高まることがある。[8.7、9.7 参照]

11.1.14 膵炎（0.1～5％未満）
[8.3 参照]

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

11.1.16 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）
AST、ALT、γ-GTP、Al-P、LDHの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

〈重症筋無力症〉

11.1.17 クリーゼ（頻度不明）
症状があらわれた場合には、人工呼吸等を行うこと。

11.2 その他の副作用

	5％以上	0.1～5％未満	0.1％未満	頻度不明
腎臓	腎障害（BUN上昇、クレアチニン上昇、クレアチニンクリアランス低下、尿蛋白）（23.1％）	尿量減少、血尿、多尿	頻尿、残尿感	
代謝異常	高カリウム血症、高尿酸血症、低マグネシウム血症	アシドーシス、高コレステロール血症、高リン酸血症、低リン酸血症、高クロール血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、低蛋白血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症、高トリグリセリド血症、尿糖		CK上昇
循環器	血圧上昇	浮腫、頻脈、動悸、心電図異常、血圧低下	徐脈	
精神神経系	振戦	しびれ、不眠、失見当識、せん妄、不安、頭痛、感覚異常	めまい、眼振、外転神経麻痺、四肢硬直、傾眠、意識混濁、うつ病、興奮	運動失調、幻覚
消化器		腸管運動障害、食欲不振、下痢、腹痛、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、大腸炎、口内炎、悪心、嘔吐、腹部膨満感	下血	胸やけ、消化管出血
膵臓		アミラーゼ上昇		
肝臓	肝機能異常（AST上昇、ALT上昇、Al-P上昇、LDH上昇、γ-GTP 上昇）			
血液		貧血、血小板増多、血小板減少、白血球増多、白血球減少	リンパ球減少	好中球減少
皮膚		発疹、紅斑、そう痒、脱毛		
その他		胸水、腹水、喘息、発熱、全身倦怠感、体重減少、ほてり、月経過多	咽喉頭異和感、筋肉痛、関節痛、味覚異常	疼痛、発赤、眼痛、多汗、口渇、冷感、胸痛

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

13. 過量投与

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

13.2 処置
特異的な解毒薬はない。透析によって除去されない。

15. その他の注意

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

15.2 非臨床試験に基づく情報
15.2.1 ラット（1.0～3.0mg/kg、皮下投与）で、精子数の減少及び精子運動能の低下が、また高用量群では繁殖能の軽度低下が認められた[9)]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度
16.1.1 腎移植［7.5 参照］

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

Tmax（h）	Cmax（ng/mL）	$AUC_{0\text{-}12h}$（ng·h/mL）	トラフ値※（ng/mL）	F※※（%）
4.2±2.9	44±45	274±198	16±12	20±17.8

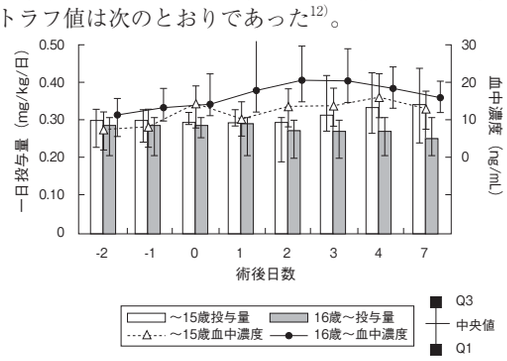
※12時間後血中濃度　（平均±S.D.）
※※生体内利用率

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

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

※生体内利用率　（平均±S.D.）

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

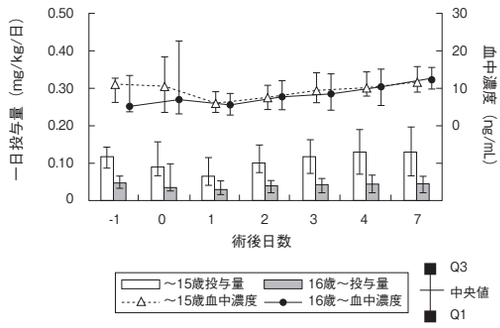


16.1.2 肝移植［7.5 参照］

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

プセル投与時のデータ）。

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

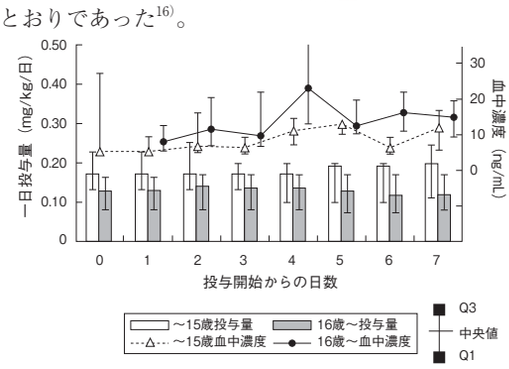


16.1.3 小腸移植

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

16.1.4 骨髄移植［7.5 参照］

治療投与時の投与開始初期の投与量とトラフ値は次のとおりであった[16]。



16.1.5 重症筋無力症

承認時までの臨床試験において、成人重症筋無力症患者90例にプログラフカプセル３mgを経口投与したときの投与８～16時間後の平均血中濃度は4.19ng/mL（0.65ng/mL～22.44ng/mL）であった。なお、平均血中濃度が10ng/mL以上を示した患者は２例であった[17]。市販後の調査において、プログラフ（カプセル・顆粒）３mgを経口投与した重症筋無力症患者539例の使用実態下における平均血中濃度は4.73ng/mL（検出限界以下～ 14.2ng/mL）であった。なお、平均血中濃度が10ng/mL以上を示した患者は17例であった[18]。

16.1.6 プログラフカプセルとプログラフ顆粒の比較

成人腎移植患者９例にプログラフカプセル及びプログラフ顆粒を同用量投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった[19]。［1.2、7.2.1 参照］

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

16.2 吸収

健康成人にて食事による本剤薬物動態パラメータへの影響を検討したところ、食直後及び食後1.5時間に経口投与した場合は空腹時に比べ有意にCmax及びAUCの低下がみられ、Tmaxは延長した[20]（外国人データ）。

16.3 分布

16.3.1 本剤の血漿蛋白結合率は98.8％以上であった。

16.3.2 肝移植後の授乳婦６例にて本剤の乳汁中移行を検討したところ、平均血漿中濃度の約半分の移行が認められた[4]（外国人データ）。［9.6 参照］

16.3.3 ラットに^{14}C標識タクロリムス0.32mg/kgを静注したところ、５分後には放射能はほとんどの組織に移行し、特に副腎、肺、心臓、甲状腺に高かった。移行した放射能は血中濃度の低下とともに消失した。なお、大脳、小脳へは低濃度の移行が認められ、放射能の消失は遅かった[21]。

16.4 代謝

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

16.4.2 肝移植患者での血中、尿中及び胆汁中代謝物は主として脱メチル体及び水酸化体であった[22]（外国人データ）。

16.5 排泄

代謝物の大部分は胆汁中に排泄され、未変化体の尿中排泄率は１％以下であった[23]（外国人データ）。なお、本剤の血中濃度は腎機能あるいは透析による影響を受けない。

16.7 薬物相互作用

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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈移植領域〉

17.1.1 腎移植における拒絶反応の抑制

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

承認時までの臨床試験（1990～1994年）において、腎移植後の一次治療効果は、186例で検討され、１年累積生存率及び１年累積生着率はそれぞれ97.3％及び93.0％であった。拒絶反応は74/186例（39.8％）で延べ101回みられた[10)24)25)]。

(2) 国内第Ⅲ相試験

救済的治療試験では既存薬による継続治療が困難な症例104例にプログラフ（注射液・カプセル）が投与され、55例（52.9％）で「有効」以上の成績が得られた[26]。

プログラフ顆粒を17例に12週間投与して検討した結果（1996～1998年）、生着率は94.1％（16/17例）、拒絶反応が発現した症例は2/17例（11.8％）であった。プログラフカプセルからの切り換え例（19例）での検討では、全例で移植腎は生着が維持され、拒絶反応は発現しなかった[19)27)]。

17.1.2 肝移植における拒絶反応の抑制

(1) 国内試験

承認時までの臨床試験（1990～1991年）において、国内で生体部分肝移植手術を受け、プログラフ（注射液・カプセル）が投与された24例の６カ月累積生存率は65.6％であった。このうち８例は救済的治療であった。拒絶反応は4/24例（16.7％）で延べ７回みられたが、いずれも軽度でそのうちの１回を除きステロイドパル

ス療法により消失ないし軽快した。また、上記の成績を含め、1990～1995年に国内で生体部分肝移植を受け、プログラフ（注射液・カプセル）が投与された120例の6カ月生存率は81.7%であった[28)29)]。
プログラフ顆粒を7例に12週間投与して検討した結果（1997～1998年）、生着率は100%、拒絶反応が発現した症例は4/7例（57.1%）であった。プログラフカプセルからの切り換え例（8例）での検討では、全例で移植肝の生着が維持され、拒絶反応は発現しなかった[30)31)]。

17.1.3 心移植における拒絶反応の抑制
心移植におけるプログラフ（注射液・カプセル）の拒絶反応の抑制効果が確認されている[32)～35)]（外国人データ）。

17.1.4 肺移植における拒絶反応の抑制
肺移植におけるプログラフ（注射液・カプセル）の拒絶反応の抑制効果が確認されている[34)36)37)]（外国人データ）。

17.1.5 膵移植における拒絶反応の抑制
膵移植におけるプログラフ（注射液・カプセル）の拒絶反応の抑制効果が確認されている[38)39)]（外国人データ）。

17.1.6 小腸移植における拒絶反応の抑制
小腸移植におけるプログラフ（注射液・カプセル）の拒絶反応の抑制効果が確認されている[40)～42)]（外国人データ）。

17.1.7 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制
［予防投与］
(1) 国内前期第Ⅱ相試験（21例）、国内後期第Ⅱ相試験（38例）、国内第Ⅲ相比較試験（66例）
承認時までの臨床試験（1991～1996年）において、骨髄移植後の移植片対宿主病（GVHD）の予防を目的にプログラフ（注射液・カプセル）を投与した125例中、予後に影響を及ぼし、治療が必要となるgradeⅡ以上のGVHDの発症は18例（14.4%）であった[43)～45)]。
プログラフ顆粒を9例に投与して検討した結果（1996～1998年）、gradeⅡ以上のGVHDの発現率は33.3%（3/9例）であった[46)]。
［治療投与］
(2) 国内試験
承認時までの臨床試験（1990～1993年）において、骨髄移植後のGVHD39例に対しプログラフ（注射液・カプセル）を投与し、急性GVHD7/13例（53.8%）及び慢性GVHD12/26例（46.2%）が有効以上の効果を示した[47)]。

〈重症筋無力症〉
17.1.8 国内前期第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相比較試験
胸腺摘除後の治療において、ステロイド剤の投与によっても効果不十分、又は副作用によりステロイド剤での治療が困難な全身型重症筋無力症14例に既存薬剤（ステロイド剤、抗コリンエステラーゼ剤等）に加え、プログラフカプセルを投与した結果、10例で筋力等の改善を認めた。また、易疲労感の改善や入院治療を余儀なくされていた症例で職場復帰が可能となった例もみられた[48)]。

ステロイド剤で症状の安定が得られている胸腺摘除後もしくは胸腺非摘除の重症筋無力症患者を対象とした第Ⅲ相試験では、プログラフカプセルを28週間投与し、併用ステロイド剤の投与量をプラセボ群と比較した。本試験では、5mg/隔日/4週の割合でステロイド剤を減量し、症状の安定が維持できない場合には、ステロイド剤の増量を行った。その結果、タクロリムス群では、症状の安定を維持したままステロイド剤の減量を認め、投与終了前12週間及び投与終了前4週間のステロイド平均投与量（プレドニゾロン換算量）は、それぞれ4.91mg/日及び3.81mg/日であった[49)]。

ステロイド平均投与量※（mg/日）の推移

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

※プレドニゾロン換算量　（平均±S.D.）
※※タクロリムス群－プラセボ群

17.1.9 国内第Ⅲ相非盲検試験
ステロイド剤の投与によっても効果不十分で、胸腺非摘除の重症筋無力症患者10例に、プログラフカプセルを28週間投与した第Ⅲ相試験において、8例で筋力（合計QMGスコア）の改善を認め、9例で併用ステロイド剤が減量された（中間成績）[50)]。

合計QMGスコアの推移

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

（平均±S.D.）

17.2 製造販売後調査等
〈移植領域〉
17.2.1 腎移植における拒絶反応の抑制［7.5参照］
(1) 使用成績調査・小児特別調査・長期特別調査
市販後の調査（1996～2006年）における1年累積生存率及び1年累積生着率は、成人（1,233例）ではそれぞれ98.6%及び95.8%、小児（205例）ではそれぞれ99.3%及び97.3%であった[51)]。

17.2.2 肝移植における拒絶反応の抑制［7.5参照］
(1) 使用成績調査
市販後の調査（1993～2003年）における6カ月累積生存率は、成人（244例）では74.1%、小児（504例）では87.9%であった[52)]。

17.2.3 心移植における拒絶反応の抑制
(1) 使用成績調査・長期特別調査
市販後の調査における心移植一次治療症例（10例）の12週累積生存率及び12週累積生着率はいずれも100%、12週累積拒絶反応発現率は40.0%であった。また、3年累積生存率及び3年累積生着率はいずれも100%、3年累積拒絶反応発現率は50.0%であった[53)]。

17.2.4 肺移植における拒絶反応の抑制
(1) 特定使用成績調査
市販後の調査における肺移植一次治療症例（12例）の3年累積生存率及び3年累積生着率はいずれも82.5%、3年累積拒絶反応発現率は75.0%であった[54)]。

17.2.5 膵移植における拒絶反応の抑制
(1) 特定使用成績調査
市販後の調査における膵移植一次治療症例（35例）の4年累積生存率は100%、4年累積生着率は78.3%、4年累積拒絶反応発現率は37.7%、4年累積インスリン離脱率は95.5%であった[55)]。

164SgE

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

(1) 使用成績調査・小児特別調査

［予防投与］

市販後の調査（1999～2004年）におけるgradeⅡ以上のGVHDの累積発現率（移植後100日時点）は、成人（215例）では44.1%、小児（117例）では40.8%であった[56)]。

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

［治療投与］

市販後の調査（1994～2004年）における急性GVHDに対する有効率は、56.8%（42/74例）であった[56)]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

タクロリムスは、T細胞受容体等からのシグナル伝達を介した免疫亢進作用に重要な酵素であるカルシニューリンを阻害することで、サイトカイン産生抑制及びそれに伴う免疫抑制作用を示す[57)]。

18.2 *In vitro*作用

18.2.1 T細胞刺激によるT細胞からのインターロイキン(IL)-2及びインターフェロン（IFN)-γのみならず、腫瘍壊死因子α、IL-1β及びIL-6等の産生も抑制する[58)~60)]。

18.2.2 免疫系以外の骨髄細胞等の増殖に対する抑制作用は弱く、免疫系細胞に対する選択性が示されている[58)59)]。

18.3 移植に対する作用

18.3.1 同所性肝移植モデル（カニクイザル[61)]、イヌ[62)]、ラット[63)]）における移植臓器拒絶反応を抑制し、生存期間を延長させる。

18.3.2 ラット再生肝の促進及びイヌ門脈結紮による細胞萎縮の回復、分裂細胞数の増加等肝臓に対する増殖促進効果を有する[64)~66)]。

18.3.3 移植片対宿主病モデル（マウス[67)]、ラット[68)]）において、移植片対宿主反応を抑制し、生存期間を延長させる。

18.3.4 腎移植モデル（ヒヒ[69)]、イヌ[70)]、ラット[71)]）、心移植モデル（ラット)[72)]、肺移植モデル（イヌ)[73)] 及び膵移植モデル（イヌ)[74)] における移植臓器拒絶反応を抑制し、生存期間を延長させる。

18.4 重症筋無力症に対する作用

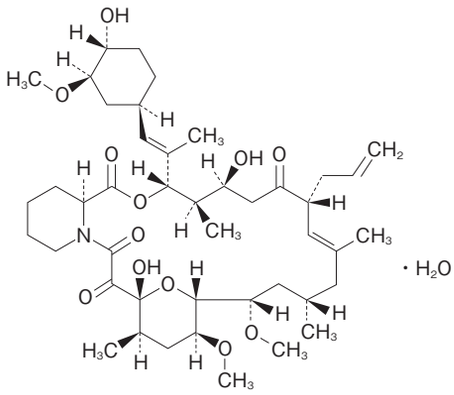
重症筋無力症モデル（ラット）において、抗アセチルコリン受容体抗体の産生を抑制し、自発性微小終板電位の振幅を改善する[75)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：タクロリムス水和物（Tacrolimus Hydrate）

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

構造式：



分子式：$C_{44}H_{69}NO_{12}・H_2O$

分子量：822.03

融　点：130～133℃

分配係数：1000以上（1-オクタノール/水系）

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

22. 包装

〈プログラフ顆粒0.2mg〉

50包

〈プログラフ顆粒 1 mg〉

50包

23. 主要文献

1) Saegusa, T. et al.：基礎と臨床 1992; 26（3）: 969-981［PRG-01148］
2) Zheng, S. et al.：Br. J. Clin. Pharmacol. 2013; 76（6）: 988-996［PRG-36798］
3) Coscia, L.A. et al.：Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2014; 28（8）: 1174-1187［PRG-36799］
4) Jain, A. et al.：Transplantation 1997; 64（4）: 559-565［PRG-05533］
5) Fung, J. J. et al.：Transplant. Proc. 1990; 22（1）Suppl.1：6-12［PRG-00191］
6) Garg, V. et al.：Hepatology 2011; 54（1）: 20-27［PRG-28255］
7) Curran, C. F. et al.：Transplantation 1996; 62（9）: 1376-1377［PRG-04546］
8) Mrvos, R. et al.：J. Toxicol. Clin. Toxicol. 1997; 35（4）: 395-399［PRG-05400］
9) 社内報告書：ラット・生殖毒性（DIR940072）
10) 石橋道男 他：移植 1994; 29（3）: 294-313［PRG-02352］
11) 社内報告書：小児腎移植患者・薬物動態（DIR080173）
12) 社内報告書：腎移植患者・薬物動態（DIR080174）
13) McDiarmid, S. V. et al.：Transplantation 1993; 55（6）: 1328-1332［PRG-01716］
14) 社内報告書：肝移植患者・薬物動態（DIR080175）
15) Jain, A. et al.：Transplant. Proc. 1994; 26（3）: 1609-1610［PRG-02370］
16) 社内報告書：骨髄移植患者・薬物動態（DIR080176）
17) 社内報告書：重症筋無力症患者・薬物動態（DIR090173）
18) 社内報告書：重症筋無力症患者・薬物動態（DIR160018）
19) 高原史郎 他：今日の移植 1999; 12（5）: 537-543［PRG-08414］
20) Dressler, D. et al.：Clin. Pharmacol. Ther. 1996; 59（2）: 151［PRG-03974］

21）Iwasaki, K. et al.：薬物動態 1998；13（3）：259-265［PRG-06905］
22）Christians, U. et al.：Transplant. Proc. 1991；23（6）：2741-2744［PRG-00688］
23）Venkataramanan, R. et al.：Transplant. Proc. 1991；23（6）：2736-2740［PRG-00687］
24）深尾　立 他：移植 1994；29（6）：614-631［PRG-02754］
25）落合武徳 他：移植 1994；29（6）：650-681［PRG-02756］
26）高橋公太 他：移植 1994；29（6）：682-697［PRG-02757］
27）大島伸一 他：移植 2001；36（1）：20-38［PRG-10222］
28）上本伸二 他：臨床麻酔 1993；17（8）：1087-1089［PRG-01833］
29）Inomata, Y. et al.：Transplantation 1996；61（2）：247-252［PRG-03643］
30）上本伸二 他：今日の移植 1999；12（4）：445-451［PRG-08155］
31）上本伸二 他：今日の移植 2000；13（2）：185-194［PRG-08973］
32）Reichart, B. et al.：J. Heart Lung Transplant. 1998；17（8）：775-781［PRG-07233］
33）Taylor, D. O. et al.：J. Heart Lung Transplant. 1999；18（4）：336-345［PRG-07960］
34）Mentzer, R. M. Jr. et al.：Transplantation 1998；65（1）：109-113［PRG-06237］
35）Pham, S. M. et al.：J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1996；111（4）：764-772［PRG-03803］
36）Keenan, R. J. et al.：Ann. Thorac. Surg. 1995；60（3）：580-585［PRG-03344］
37）Reichenspurner, H. et al.：Transplantation 1999；68（1）：67-71［PRG-08173］
38）Gruessner, R. W. G.：Clin. Transplant. 1997；11（4）：299-312［PRG-05540］
39）Corry, R. J. et al.：Transplant. Proc. 1998；30（2）：521［PRG-06437］
40）Atkison, P. et al.：Pediatr. Transplant. 1997；1（2）：111-118［PRG-08067］
41）古川博之 他：今日の移植 1997；10（4）：527-536［PRG-05378］
42）Kareem, M. A. et al.：Ann. Surg. 2009；250（4）：567-581［PRG-25785］
43）平岡　諦 他：今日の移植 1997；10（4）：593-604［PRG-05380］
44）金丸昭久 他：今日の移植 1998；11（3）：367-380［PRG-06465］
45）平岡　諦 他：今日の移植 1998；11（5）：649-676［PRG-07196］
46）平岡　諦 他：今日の移植 2000；13（3）：277-288［PRG-09279］
47）正岡　徹 他：今日の移植 1993；6（3）：313-320［PRG-01707］
48）社内報告書：全身型重症筋無力症患者・前期第Ⅱ相試験（DIR090168）
49）社内報告書：重症筋無力症患者・第Ⅲ相比較試験（2009年10月16日承認 CTD 2.7.6.1）（DIR090170）
50）社内報告書：重症筋無力症患者・第Ⅲ相非盲検試験（2009年10月16日承認 CTD 2.7.6.2）（DIR090171）
51）社内報告書：腎移植患者・使用成績調査等（DIR080178）
52）社内報告書：肝移植患者・使用成績調査（DIR080177）
53）社内報告書：心移植患者・使用成績調査等（DIR120159）
54）社内報告書：肺移植患者・特定使用成績調査（DIR120160）
55）社内報告書：膵移植患者・特定使用成績調査（DIR120161）
56）社内報告書：骨髄移植患者・使用成績調査等（DIR080179）
57）奥原正國 他：日本農芸化学会誌 1996；70（1）：1-8［PRG-03740］
58）Kino, T. et al.：J. Antibiot. 1987；40（9）：1256-1265［PRG-00003］
59）Sakuma, S. et al.：Br. J. Pharmacol. 2000；130（7）：1655-1663［PRG-09368］
60）Sakuma, S. et al.：Int. Immunopharmacol. 2001；1（4）：749-757［PRG-10660］
61）Monden, M. et al.：Transplant. Proc. 1990；22（1）Suppl.1：66-71［PRG-00207］
62）Todo, S. et al.：Transplant. Proc. 1987；19（5）Suppl.6：64-67［PRG-00039］
63）稲垣和郎：広島大学医学雑誌 1988；36（1）：81-89［PRG-00110］
64）岡村直孝：移植 1991；26（5）：436-444［PRG-00678］
65）Mazzaferro, V. et al.：Transplant. Proc. 1990；22（1）Suppl.1：93-95［PRG-00216］
66）Loreal, O. et al.：Transplant. Proc. 1991；23（6）：2825-2828［PRG-00715］
67）社内報告書：マウス移植片対宿主病モデル・薬理作用（DIR940004）
68）Markus, P. M. et al.：Surgery 1991；110（2）：357-364［PRG-00582］
69）Todo, S. et al.：Surgery 1989；106（2）：444-451［PRG-00091］
70）Ochiai, T. et al.：Transplant. Proc. 1987；19（5）Suppl.6：53-56［PRG-00035］
71）社内報告書：ラット腎移植モデル・薬理作用（DIR960009）
72）Ochiai, T. et al.：Transplantation 1987；44（6）：734-738［PRG-00050］
73）和田洋巳 他：今日の移植 1992；5（4）：387-391［PRG-01270］
74）剣持　敬 他：日本外科学会雑誌 1992；93（6）：626-631［PRG-01169］
75）Yoshikawa, H. et al.：J. Autoimmun. 1997；10（1）：11-16［PRG-04959］

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売

アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

＊＊2022年2月改訂（第2版、効能変更、用法及び用量変更）
＊2020年2月改訂（第1版、効能変更、用法及び用量変更）

貯法：室温保存

有効期間：3年

日本標準商品分類番号
873999

免疫抑制剤
（カルシニューリンインヒビター）
シクロスポリン製剤

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

	内用液10%	10mgカプセル	25mgカプセル	50mgカプセル
承認番号	22100AMX01780000	21200AMY00062000	21200AMY00063000	21200AMY00064000
販売開始	2000年5月			

劇薬、処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

NOVARTIS

1. 警告

1.1 臓器移植における本剤の投与は、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと。

1.2 アトピー性皮膚炎における本剤の投与は、アトピー性皮膚炎の治療に精通している医師のもとで、患者又はその家族に有効性及び危険性を予め十分説明し、理解したことを確認した上で投与を開始すること。［9.7.1参照］

1.3 本剤はサンディミュン（内用液又はカプセル）と生物学的に同等ではなく、バイオアベイラビリティが向上しているので、サンディミュンから本剤に切り換える際には、シクロスポリンの血中濃度（AUC、Cmax）の上昇による副作用の発現に注意すること。特に、高用量での切り換え時には、サンディミュンの投与量を上回らないようにするなど、注意すること。十分なサンディミュン使用経験を持つ専門医のもとで行うこと。
一方、本剤からサンディミュンへの切り換えについては、シクロスポリンの血中濃度が低下することがあるので、原則として切り換えを行わないこと。特に移植患者では、用量不足によって拒絶反応が発現するおそれがある。［7.1、8.2、16.1.1、16.1.2参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 タクロリムス（外用剤を除く）、ピタバスタチン、ロスバスタチン、ボセンタン、アリスキレン、アスナプレビル、バニプレビル、グラゾプレビル、ペマフィブラートを投与中の患者［10.1参照］

2.3 肝臓又は腎臓に障害のある患者で、コルヒチンを服用中の患者［9.2、9.3、10.2参照］

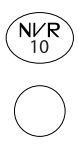
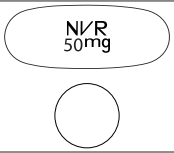
2.4 生ワクチンを接種しないこと［10.1参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ネオーラル内用液10%	ネオーラル10mgカプセル	ネオーラル25mgカプセル	ネオーラル50mgカプセル
有効成分	1瓶（50mL）中シクロスポリン（日局）5.0g［内用液1mLはシクロスポリン100mgに相当する］	1カプセル中シクロスポリン（日局）10mg	1カプセル中シクロスポリン（日局）25mg	1カプセル中シクロスポリン（日局）50mg
添加剤	グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、トコフェロール	グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、トコフェロールカプセル本体にゼラチン、グリセリン、プロピレングリコール、酸化チタン、中鎖脂肪酸トリグリセリド、大豆レシチン含有	グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、トコフェロールカプセル本体にゼラチン、グリセリン、プロピレングリコール、酸化チタン、三二酸化鉄、中鎖脂肪酸トリグリセリド、大豆レシチン含有	グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、トコフェロールカプセル本体にゼラチン、グリセリン、プロピレングリコール、酸化チタン、中鎖脂肪酸トリグリセリド、大豆レシチン含有

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

〈ネオーラル10mgカプセル〉
〈ネオーラル25mgカプセル〉
〈ネオーラル50mgカプセル〉

○下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植
○骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制
○ベーチェット病（眼症状のある場合）、及びその他の非感染性ぶどう膜炎（既存治療で効果不十分であり、視力低下のおそれのある活動性の中間部又は後部の非感染性ぶどう膜炎に限る）
○尋常性乾癬（皮疹が全身の30%以上に及ぶものあるいは難治性の場合）、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、関節症性乾癬
○再生不良性貧血、赤芽球癆
○ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイドに抵抗性を示す場合）

®登録商標

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

〈ネオーラル内用液10%〉
○下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植
○骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制
○ベーチェット病（眼症状のある場合）、及びその他の非感染性ぶどう膜炎（既存治療で効果不十分であり、視力低下のおそれのある活動性の中間部又は後部の非感染性ぶどう膜炎に限る）
○尋常性乾癬（皮疹が全身の30%以上に及ぶものあるいは難治性の場合）、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、関節症性乾癬
○再生不良性貧血、赤芽球癆
○ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイドに抵抗性を示す場合）
○全身型重症筋無力症（胸腺摘出後の治療において、ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合）
○アトピー性皮膚炎（既存治療で十分な効果が得られない患者）
＊○川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合）
＊＊○細胞移植に伴う免疫反応の抑制

5．効能又は効果に関連する注意
〈再生不良性貧血〉
5.1 診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。また、寛解例で本剤投与中止後に再燃したため再投与する場合の有効性及び安全性については、十分な評価が確立していないので、患者の状態をみながら治療上の有益性が優先すると判断される場合にのみ投与すること。
〈ネフローゼ症候群〉
5.2 副腎皮質ホルモン剤に反応はするものの頻回に再発を繰り返す患者、又は副腎皮質ホルモン剤治療に抵抗性を示す患者に限ること。
〈全身型重症筋無力症〉
5.3 本剤を単独で投与した際の有効性については使用経験がなく明らかでない。
〈アトピー性皮膚炎〉
5.4 ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の既存治療で十分な効果が得られず、強い炎症を伴う皮疹が体表面積の30%以上に及ぶ患者を対象にすること。
〈川崎病の急性期〉
＊5.5 静注用免疫グロブリン不応例又は静注用免疫グロブリン不応予測例に投与すること。
＊5.6 発病後7日以内に投与を開始することが望ましい。

6．用法及び用量
〈腎移植〉
通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量9～12mg/kgを1日2回に分けて経口投与し、以後1日2mg/kgずつ減量する。維持量は1日量4～6mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。
〈肝移植〉
通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量14～16mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量5～10mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。
〈心移植、肺移植、膵移植〉
通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量10～15mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量2～6mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。
〈小腸移植〉
通常、シクロスポリンとして1日量14～16mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量5～10mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。ただし、通常移植1日前からシクロスポリン注射剤で投与を開始し、内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。
〈骨髄移植〉
通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量6～12mg/kgを1日2回に分けて経口投与し、3～6ヵ月間継続し、その後徐々に減量し中止する。
〈ベーチェット病及びその他の非感染性ぶどう膜炎〉
通常、シクロスポリンとして1日量5mg/kgを1日2回に分けて経口投与を開始し、以後1ヵ月毎に1日1～2mg/kgずつ減量又は増量する。維持量は1日量3～5mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。
〈乾癬〉
通常、1日量5mg/kgを2回に分けて経口投与する。効果がみられた場合は1ヵ月毎に1日1mg/kgずつ減量し、維持量は1日量3mg/kgを標準とする。なお、症状により適宜増減する。
〈再生不良性貧血〉
通常、シクロスポリンとして1日量6mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減する。
〈ネフローゼ症候群〉
通常、シクロスポリンとして下記の用量を1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。
(1) 頻回再発型の症例
成人には1日量1.5mg/kgを投与する。また、小児の場合には1日量2.5mg/kgを投与する。
(2) ステロイドに抵抗性を示す症例
成人には1日量3mg/kgを投与する。また、小児の場合には1日量5mg/kgを投与する。
〈全身型重症筋無力症〉
通常、シクロスポリンとして1日量5mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。効果がみられた場合は徐々に減量し、維持量は3mg/kgを標準とする。なお、症状により適宜増減する。
〈アトピー性皮膚炎〉
通常、成人にはシクロスポリンとして1日量3mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減するが1日量5mg/kgを超えないこと。
＊〈川崎病の急性期〉
通常、シクロスポリンとして1日量5mg/kgを1日2回に分けて原則5日間経口投与する。
＊＊〈細胞移植に伴う免疫反応の抑制〉
再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。

7．用法及び用量に関連する注意
〈効能共通〉
7.1 サンディミュン（内用液又はカプセル）から本剤に切り換えて投与する場合は、原則として1：1の比（mg/kg/日）で切り換えて投与するが、シクロスポリンの血中濃度（AUC、Cmax）が上昇して副作用を発現するおそれがあるので、切り換え前後で血中濃度の測定及び臨床検査（血清クレアチニン、血圧等）を頻回に行うとともに患者の状態を十分観察し、必要に応じて投与量を調節すること。ただし、通常の開始用量（初めてサンディミュンを服用する時の投与量）より高い用量を服用している患者で、一時的に免疫抑制作用が不十分となっても病状が悪化して危険な状態に陥る可能性のない患者では、切り換え時の投与量は多くても通常の開始用量とし、血中濃度及び患者の状態に応じて投与量を調節すること。[1.3、16.1.1、16.1.2参照]
7.2 本剤の投与にあたっては血中トラフ値（trough level）を測定し、投与量を調節すること。[8.1参照]
7.2.1 臓器移植患者に投与する際には、過量投与による副作用の発現及び低用量投与による拒絶反応の発現等を防ぐため、血中濃度の測定を移植直後は頻回に行い、その後は1ヵ月に1回を目安に測定し、投与量を調節すること。

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

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

〈臓器移植〉

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

〈再生不良性貧血〉

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

〈ネフローゼ症候群〉

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

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

〈アトピー性皮膚炎〉

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

〈川崎病の急性期〉

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

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

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

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

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

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

8.5 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。[11.1.4参照]

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

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

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

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

〈ベーチェット病〉

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

〈ネフローゼ症候群〉

8.11 特に腎機能検査値（クレアチニン、BUN等）の変動に注意すること。

〈アトピー性皮膚炎〉

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

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 膵機能障害のある患者

膵機能が悪化するおそれがある。

9.1.2 高血圧症の患者

血圧の上昇及び症状の悪化が報告されている。

9.1.3 感染症のある患者

免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある。

9.1.4 悪性腫瘍又はその既往歴のある患者

免疫抑制により進行又は再発するおそれがある。

9.1.5 PUVA療法を含む紫外線療法中の患者

[10.2参照]

9.1.6 肝炎ウイルスキャリアの患者

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

9.1.7 神経ベーチェット病の患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。[8.10参照]

9.2 腎機能障害患者

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

9.3 肝機能障害患者

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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ラット）で催奇形作用、また、難産及び周産期死亡が報告されている。ヒトで胎盤を通過することが報告されている[1～4]。妊娠中に本剤を投与された女性において、早産及び児への影響（低出生体重、先天奇形）の報告がある[5]。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。母乳中へ移行するとの報告がある。

9.7 小児等

＊**9.7.1** アトピー性皮膚炎患者へは本剤投与による治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。小児等に対する本剤の臨床試験は実施されていない。[1.2参照]

川崎病の急性期患者のうち低出生体重児、新生児又は4ヵ月未満の乳児へは本剤投与による治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。低出生体重児、新生児又は4ヵ月未満の乳児に対する臨床試験は実施していない。

なお、他の適応疾患については、適応患者の選択を慎重に行い、投与する際には患者の状態を十分に観察すること。低出生体重児、新生児又は乳児に対する臨床試験は実施していない。

9.7.2 一般に小児での多毛の発現率（10～18%）は成人（2～6%）に比べ高い傾向がある。

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

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

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

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン （乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥BCG等） [2.4参照]	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので併用しないこと。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性をあらわす可能性がある。
タクロリムス（外用剤を除く） （プログラフ） [2.2参照]	本剤の血中濃度が上昇することがある。また、腎障害等の副作用があらわれやすくなるので併用しないこと。	本剤の代謝が阻害されること及び副作用が相互に増強されると考えられる。
ピタバスタチン （リバロ） ロスバスタチン （クレストール） [2.2参照]	これらの薬剤の血中濃度が上昇（ピタバスタチン：Cmax6.6倍、AUC4.6倍、ロスバスタチン：Cmax10.6倍、AUC7.1倍）し、副作用の発現頻度が増加するおそれがある。また、横紋筋融解症等の重篤な副作用が発現するおそれがある。	本剤により、これらの薬剤の血漿中の濃度が上昇する。
ボセンタン （トラクリア） [2.2参照]	ボセンタンの血中濃度が急激に上昇したとの報告があり、副作用が発現するおそれがある。また、本剤の血中濃度が約50%低下したとの報告がある。	本剤が、ボセンタンのCYP3A4による代謝を阻害すること及び輸送蛋白質を阻害し肝細胞への取り込みを阻害することにより、ボセンタンの血中濃度が上昇すると考えられる。また、ボセンタンはCYP3A4を誘導するため、本剤の代謝が促進され、血中濃度が低下すると考えられる。
アリスキレン （ラジレス） [2.2参照]	アリスキレンの血中濃度が上昇するおそれがある。空腹時の併用投与によりアリスキレンのCmaxが約2.5倍、AUCが約5倍に上昇した。	本剤のP糖蛋白阻害によりアリスキレンのP糖蛋白を介した排出が抑制されると考えられる。
アスナプレビル （スンベプラ） [2.2参照]	アスナプレビルの治療効果が減少するおそれがある。	本剤の有機アニオントランスポーター阻害により、これらの薬剤の肝取込みが抑制されると考えられる。
バニプレビル （バニヘップ） グラゾプレビル （グラジナ） [2.2参照]	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	
ペマフィブラート （パルモディア） [2.2参照]	ペマフィブラートの血中濃度が上昇したとの報告がある。	本剤の有機アニオントランスポーター及びCYP3A阻害により、ペマフィブラートの血中濃度が上昇すると考えられる。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

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

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

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カスポファンギン	カスポファンギンのAUCが増加したとの報告がある。また、併用により一過性のAST及びALTの増加が認められたとの報告がある。本剤が投与されている患者へのカスポファンギンの投与は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみとし、併用する場合は、肝酵素の綿密なモニタリングを考慮すること。	本剤がカスポファンギンの肝細胞への取り込みを抑制することによると考えられる。
HMG-CoA還元酵素阻害剤 シンバスタチン プラバスタチン等	筋肉痛、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とした急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいので、患者の状態を十分に観察すること。	HMG-CoA還元酵素阻害剤の血中からの消失が遅延すると考えられる。
ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が上昇することがあるので、ジゴキシンの血中濃度を参考に投与量を調節するなどジギタリス中毒に注意すること。	ジゴキシンの腎からの排泄を抑制すると考えられる。
	高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
アンブリセンタン	本剤との併用によりアンブリセンタンの血中濃度が上昇しAUCが約2倍になるとの報告がある。	機序は不明である。
テオフィリン	テオフィリンの血中濃度が上昇するとの報告があるので、テオフィリンの血中濃度を参考に投与量を調節すること。	機序は不明である。
不活化ワクチン 不活化インフルエンザワクチン等	ワクチンの効果が得られないおそれがある。	免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
ニフェジピン	歯肉肥厚があらわれやすい。	歯肉肥厚の副作用が相互に増強されると考えられる。
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン等 エプレレノン カリウム製剤 ACE阻害剤 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤 β-遮断剤 ヘパリン	高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
利尿剤 チアジド系利尿剤 フロセミド等	高尿酸血症及びこれに伴う痛風があらわれやすいので、血中尿酸値に注意すること。	高尿酸血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
ブロナンセリン ナルフラフィン	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	代謝酵素の競合により、これらの薬剤の代謝が阻害されると考えられる。
エベロリムス	エベロリムスのバイオアベイラビリティが有意に増加したとの報告がある。本剤の用量を変更する際には、エベロリムスの用量調節も行うこと。	代謝酵素の競合により、エベロリムスの代謝が阻害されると考えられる。
	エベロリムスが本剤の腎毒性を増強するおそれがある。	機序は不明である。
ミコフェノール酸モフェチル	ミコフェノール酸モフェチルの血中濃度が低下したとの報告がある。	ミコフェノール酸モフェチルの腸肝循環が阻害され血中濃度が低下すると考えられる。
アメナメビル	アメナメビルの血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。	機序は不明である。
外用活性型ビタミンD_3製剤 タカルシトール カルシポトリオール	血清カルシウム値が上昇する可能性がある。	本剤による腎機能低下があらわれた場合に、活性型ビタミンD_3による血清カルシウム値上昇がよりあらわれやすくなると考えられる。
エルトロンボパグ	エルトロンボパグの血中濃度が低下したとの報告[6]及び高値を示したとの報告[7]がある。	機序は不明である。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

〈効能共通〉

11.1.1 腎障害（5%以上）

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

11.1.2 肝障害、肝不全（1%～5%未満）

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

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

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

11.1.4 感染症（1%～5%未満）

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

11.1.5 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

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

11.1.6 BKウイルス腎症（頻度不明）

11.1.7 急性膵炎（1%未満）

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

11.1.8 血栓性微小血管障害

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

11.1.9 溶血性貧血、血小板減少（各1%未満）

11.1.10 横紋筋融解症（1%未満）

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

11.1.11 悪性腫瘍（1%未満）

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

〈ベーチェット病〉

11.1.12 神経ベーチェット病症状（1%～5%未満）

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

〈全身型重症筋無力症〉

11.1.13 クリーゼ（頻度不明）

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

11.2 その他の副作用

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

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

13. 過量投与

13.1 症状

悪心・嘔吐、傾眠、頭痛、頻脈、血圧上昇、腎機能低下等

13.2 処置

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

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

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

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

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

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

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

（平均値±S.D.）

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

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

（平均値±S.D.）

16.2 吸収

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

16.4 代謝

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

16.5 排泄

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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈腎移植〉

17.1.1 国内臨床試験

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

〈肝移植〉

17.1.2 国内臨床試験

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

〈心移植〉

17.1.3 外国臨床試験

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

17.1.4 外国臨床試験

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

〈肺移植〉

17.1.5 外国臨床試験

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

17.1.6 外国臨床試験

片肺又は両肺移植患者44例をATG（抗胸腺細胞免疫グロブリン）群（シクロスポリン＋アザチオプリン＋ステロイド＋ATG）と非ATG群（シクロスポリン＋アザチオプリン＋ステロイド）に無作為に割り付け比較検討した結果、肺生検によるグレードⅡ以上の急性拒絶反応の発現率は、ATG群で23%（5例/22例）、非ATG群で55%（12例/22例）とATG群で有意（p＝0.03）に少なかった。また、1年及び2年生存率はATG群で68%及び64%、非ATG群では73%及び68%であった。一方、移植後の感染症あるいは悪性腫瘍の発現率は両群で同様であった[24]。

〈膵移植〉

17.1.7 外国臨床試験

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

17.1.8 外国臨床試験

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

〈小腸移植〉

17.1.9 外国臨床試験

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

〈骨髄移植〉

17.1.10 国内臨床試験

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

〈ベーチェット病〉

17.1.11 国内臨床試験

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

〈乾癬〉

17.1.12 国内臨床試験

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

〈再生不良性貧血、赤芽球癆〉

17.1.13 国内臨床試験

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

17.1.14 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

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

17.1.15 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

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

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

〈ネフローゼ症候群〉

17.1.16 国内臨床試験

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

〈アトピー性皮膚炎〉

17.1.17 国内第Ⅲ相試験

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

評価項目 投与群	例数	ベースライン 平均値±S.D.	ベースラインからの変化率 平均値±S.E.	変化率の群間差 平均値	95%信頼区間	p値
重症度スコア						
ネオーラル群	44	54.0±16.30	−63.0±3.43	−30.3	(−41.1～−19.6)	<0.001
プラセボ群	45	51.1±16.13	−32.6±4.18			
罹病範囲スコア						
ネオーラル群	44	74.2±14.60	−41.4±4.08	−21.8	(−32.8～−10.9)	<0.001
プラセボ群	45	69.0±12.75	−19.5±3.71			

重症度スコア：4項目の臨床所見（紅斑・浮腫（浸潤）、丘疹、湿潤、痒疹・苔癬化）を8ヵ所の身体部分ごとに4段階（0−3）で点数化（最大値96）
罹病範囲スコア：8ヵ所の身体部分（全身に対する比率）ごとに4段階（0、1/3、2/3、3/3）で点数化（最大値100）

〈川崎病の急性期〉

＊17.1.18 国内第Ⅲ相試験

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

※IVIG投与の開始時点から48時間後に体温37.5℃未満となった後、再び川崎病の主要症状の発現とともに発熱し、他の発熱性疾患が否定的であった場合

17.2 製造販売後調査等

〈腎移植〉

17.2.1 特別調査

サンディミュンから本剤への切り換え症例における切り換え後の副作用発現率は4.71%（13例/276例）で、特異的な副作用の発現は認めなかった。切り換え後の血中トラフ値測定時の1日平均投与量は174.10±3.38mg/日（3.18±0.07mg/kg/日）から165.55±2.78mg/日（3.00±0.05mg/kg/日）と有意に低下した（p＜0.001）。切り換え後の血中トラフ値も有意に低下した（p＜0.05）が、AUC、Cmaxに有意差は認められなかった。また、切り換え症例における移植腎の生着を有効とした有効率は99.6%（275例/276例）であった[38]。

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

※p＜0.05（t検定：切り換え前と切り換え後の比較）

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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

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

18.2 マイトジェン刺激によるリンパ球増殖抑制作用

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

18.3 インターロイキン-2等のサイトカイン産生抑制作用

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

18.4 ヘルパーT細胞に対する選択的抑制作用

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

18.5 移植モデルへの作用

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

18.6 実験的自己免疫性ブドウ膜炎（EAU）への作用

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

18.7 乾癬患者皮膚移植ヌードマウスへの作用

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

18.8 再生不良性貧血改善作用

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

18.9 抗GBM腎炎モデルへの作用

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

18.10 アトピー性皮膚炎モデルへの作用

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

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

シクロスポリン（Ciclosporin）

化学名

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

分子式

$C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$

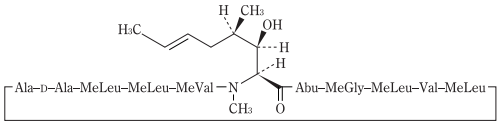
分子量

1202.61

性状

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

化学構造式



Abu＝(2*S*)-2-アミノ酪酸
MeGly＝*N*-メチルグリシン
MeLeu＝*N*-メチルロイシン
MeVal＝*N*-メチルバリン

20．取扱い上の注意

〈内用液〉

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

〈カプセル〉

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

22．包装

〈ネオーラル内用液10%〉

50mL［1瓶］

〈ネオーラル10mgカプセル〉

100カプセル［10カプセル（両面アルミニウムPTP）×10］

〈ネオーラル25mgカプセル〉

100カプセル［5カプセル（両面アルミニウムPTP）×20］

〈ネオーラル50mgカプセル〉

100カプセル［5カプセル（両面アルミニウムPTP）×20］

23．主要文献

1）Baxi, L.V. et al.：Am. J. Obstet. Gynecol. 1993;169（1）:33-34 ［20180291］
2）Burrows, D.A. et al.：Obstet. Gynecol. 1988 ;72（3）:459-461 ［20180292］
3）Lowenstein, B.R. et al.：Am. J. Obstet. Gynecol. 1988;158（3）: 589-590 ［20180293］
4）Flechner,S.M. et al.：Am. J. Kidney Dis. 1985 ;5（1）: 60-63 ［19966522］
5）Coscia, L.A. et al.：Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2014;28（8）:1174-1187 ［20180295］
6）社内資料：エルトロンボパグとシクロスポリンの薬物相互作用（201583試験） ［20160747］
7）社内資料：国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（ETB115E1201試験） ［20170501］
8）高原史郎ほか：今日の移植.1999;12（Suppl.）:5-24 ［20000066］
9）高原史郎ほか：今日の移植.1999;12（Suppl.）:25-41 ［20000067］
10）社内資料：肝移植患者における安全性、耐容性及び薬物動態学的プロフィール ［20000085］
11）社内資料：高脂肪食の薬物動態に対する影響 ［20000086］
12）Kronbach,T.et al.：Clin.Pharmacol.Ther.1988;43（6）:630-635 ［20000317］
13）Combalbert,J.et al.：Drug Metab.Dispos.1989;17（2）:197-207 ［19966834］
14）Wood,A.J.et al.：Transplant.Proc.1983;15（4）（Suppl.1/2）:2409-2412 ［20049036］
15）Beveridge,T.：Cyclosporin A；Pharmacokinetics and metabolism of Cyclosporin A.1982;35-44 ［19966455］
16）打田和治ほか：今日の移植.1999;12（Suppl.）:65-77 ［20000069］
17）大島伸一ほか：今日の移植.1999;12（Suppl.）:43-64 ［20000068］
18）橋倉泰彦ほか：今日の移植.1999;12（Suppl.）:99-107 ［20000072］
19）橋倉泰彦ほか：今日の移植.1999;12（Suppl.）:109-115 ［20000073］
20）猪股裕紀洋ほか：今日の移植.1999;12（Suppl.）:117-123 ［20000074］
21）Eisen,H.J.et al.：Transplantation.1999;68（5）:663-671 ［20006172］
22）Olivari,M.T.et al.：Circulation.1990 ;82（5/Suppl.IV）:276-280 ［20006173］
23）Cooper,J.D.et al.：J.Thorac.Cardiovasc.Surg.1994;107（2）:460-471 ［20006174］
24）Palmer,S.M.et al.：Chest.1999;116（1）:127-133 ［20006368］
25）Odorico,J.S.et al.：Clinical Transplants.1997;1998:157-166 ［20006175］
26）Cantarovich,D.et al.：Kidney Int.1998;54（4）:1351-1356 ［20006369］
27）Grant,D.et al.：Lancet.1990 ; 335 :181-184 ［20006176］
28）Jan,D.et al.：J.Pediatr.Surg.1999 ;34（5）:841-844 ［20123825］
29）村田誠ほか：今日の移植.1999;12（Suppl.）:87-98 ［20000071］
30）Fujino,Y.et al.：Jpn.J.Ophthalmol.1999;43（4）:318-326 ［19995252］
31）原田昭太郎ほか：西日本皮膚科.1998;60（6）:832-841 ［19990057］
32）原田昭太郎ほか：西日本皮膚科.1998;60（6）:842-848 ［19990058］
33）溝口秀昭ほか：Biotherapy.1998;12（11）:1459-1472 ［19986782］
34）社内資料：国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（ETB115E1202試験） ［20170502］
35）小山哲夫ほか：腎と透析.1998;45（6）:823-836 ［19990014］
36）ネオーラルによるアトピー性皮膚炎治療研究会：臨床皮膚科.2009;63（1）:73-82 ［20090397］
＊37）社内資料：国内第Ⅲ相臨床試験（CHI-CsA-004試験）［20190564］
38）社内資料：ネオーラルの腎移植に対する特別調査 ［20085663］

24．文献請求先及び問い合わせ先

ノバルティスファーマ株式会社　ノバルティスダイレクト
〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT
0120-003-293
受付時間：月～金 9：00～17：30
（祝日及び当社休日を除く）
www.novartis.co.jp

26．製造販売業者等

26.1 製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門 1－23－1

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

「リスティーゴ皮下注２８０ｍｇ」の添付文書案を次頁より示す。

最新の添付文書を参照すること。

2023年XX月作成（第1版）
貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：2年

日本標準商品分類番号
876399

承認番号	
販売開始	－

抗FcRnモノクローナル抗体製剤
ロザノリキシズマブ（遺伝子組換え）製剤
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[注)]

リスティーゴ®皮下注280mｇ

Rystiggo ® for S.C. Injection

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	リスティーゴ皮下注280mｇ	
有効成分・含量（2.0mL中）	ロザノリキシズマブ（遺伝子組換え） 280 mg	
添加剤（2.0mL中）	L-ヒスチジン	2.10 mg
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物	9.74 mg
	L-プロリン	57.56 mg
	ポリソルベート80	0.60 mg

本剤の有効成分ロザノリキシズマブ（遺伝子組換え）は、チャイニーズハムスター卵巣細胞株から産生される。

3.2 製剤の性状

販売名	リスティーゴ皮下注280mｇ
色・性状	無色、淡褐色又は淡褐黄色を呈する澄明～微濁の液
pH	5.6 ± 0.2
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約1

4. 効能又は効果

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

6. 用法及び用量

通常、成人にはロザノリキシズマブ（遺伝子組換え）として下表に示す用量を1週間間隔で6回皮下注射する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。

体重	投与量
50kg未満	280mg
50kg以上70kg未満	420mg
70kg以上100kg未満	560mg
100kg以上	840mg

7. 用法及び用量に関連する注意

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

8. 重要な基本的注意

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

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 感染症を合併している患者

感染症を合併している場合は、感染症の治療を優先すること。感染症が増悪するおそれがある。[8、11.1.1参照]

9.1.2 肝炎ウイルスキャリアの患者

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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。IgG抗体は胎盤通過性があることが知られており、本剤は妊娠カニクイザルにおいて、胎児に移行することが確認されたが、新生児に有害な影響は認められなかった。また、本剤の投与を受けた患者からの出生児においては、母体から移行するIgGが低下し、感染のリスクが高まる可能性がある[1)]。

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、ヒト免疫グロブリンは乳汁中に移行することが知られている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
人免疫グロブリン製剤（ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン等） モノクローナル抗体製剤（エクリズマブ（遺伝子組換え）、ラ	これらの薬剤の治療効果が減弱する可能性がある。これらの薬剤による治療を開始する場合、本剤のサイクル投与における最終投与から2週間後以降に投与することが望ましい。	本剤がこれらの薬剤の血清濃度を低下させる可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ブリズマブ（遺伝子組換え）等）		
Fc 領域融合タンパク質製剤（エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）等）		
血液浄化療法	本剤の治療効果が減弱する可能性があるため、併用を避けることが望ましい。	本剤による治療中に施行することにより本剤の血中濃度を低下させる可能性がある。
生ワクチン及び弱毒生ワクチン	ワクチンの病原に基づく症状が発現する可能性があるため、本剤による治療中の接種を避けることが望ましい。 本剤による治療中の場合、本剤のサイクル投与における最終投与から 2 週間後以降に接種することが望ましい。	生ワクチン又は弱毒生ワクチンによる感染症発現のリスクが増大するおそれがある。
生ワクチン及び弱毒生ワクチン以外のワクチン	ワクチンの効果が減弱する可能性がある。 ワクチンは本剤投与開始の少なくとも 4 週間前までに接種することが望ましい。 本剤による治療中の場合、本剤のサイクル投与における最終投与から 2 週間後以降に接種することが望ましい。	本剤の作用機序により、ワクチンに対する免疫応答が得られない可能性がある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な感染症（0.5%）

肺炎等の重篤な感染症があらわれることがある。[8、9.1.1 参照]

11.1.2 無菌性髄膜炎（0.5%）

頭痛、発熱、頚部硬直、吐き気、嘔吐などの症状を伴う薬剤性無菌性髄膜炎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
感染症及び寄生虫症			上気道感染、単純ヘルペス感染（単純ヘルペス、口腔ヘルペス）
胃腸障害	下痢(20.7%)	悪心	嘔吐
神経系障害	頭痛(頭痛、片頭痛) (36.7%)		
皮膚及び皮下組織障害			皮疹(皮疹、紅斑性皮疹、丘疹性皮疹)
筋骨格系及び結合組織系障害			関節痛、筋肉痛
一般・全身障害及び投与部位の状態	発熱(12.8%)	注射/注入部位反応	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤投与前に冷蔵庫から取り出し、30 分以上置き、室温に戻してから調製すること。本剤を温めないこと。

14.1.2 調製前に内容物を目視により確認すること。内容物中に明らかな粒子、混濁又は変色が認められる場合には使用しないこと。保護キャップがない場合、又は保護キャップに不具合がある場合も使用しないこと。

14.1.3 調製方法

(1) バイアルの保護キャップを外し、アルコール綿でバイアルの栓を消毒し、乾燥させる。

(2) バイアルの内容物をすべてシリンジに抜き取る。バイアルに残った残液は、廃棄すること。また、2 本目のバイアルを使用した際は新しい注射針を使用すること。

(3) シリンジから針を外し、薬液の入ったシリンジを輸液セットに取り付ける。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 バイアルには余剰量が含まれているため、投与量をあらかじめ設定できるポンプを使用することが推奨される。

14.2.2 薬物注入の中断を避けるために、以下の基準を考慮すること。

- シリンジポンプの閉塞アラームは最大に設定する。
- 投与チューブの長さは 61cm 以下が望ましい。
- 26G 以上の針が付いた輸液セットを使用すること。

14.2.3 輸液ポンプを用いて 20mL/hr 以下の一定の速度で投与すること。

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

14.2.5 注射部位は右又は左の下腹部とする。皮膚に圧痛、打撲、発赤、硬結、瘢痕、皮膚線条がある部位には投与しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

国際共同第Ⅲ相試験（MG0003 試験）において本剤皮下投与後に本剤に対する抗体が認められた被験者は 7mg/kg 相当群で 26 例（42.6%）、10mg/kg 相当 注) 群で 22 例（32.4%）であり、このうち中和抗体は 7mg/kg 相当群で 18 例、10mg/kg 相当群で 8 例に認められた。

注）本剤の承認された用量は 7mg/kg 相当である。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人に、本剤 7mg/kg 及び 10mg/kg 注)を単回皮下投与した時の血漿中ロザノリキシズマブ濃度推移及び薬物動態パラメータを図 1 及び表 1 に示す[2)]。

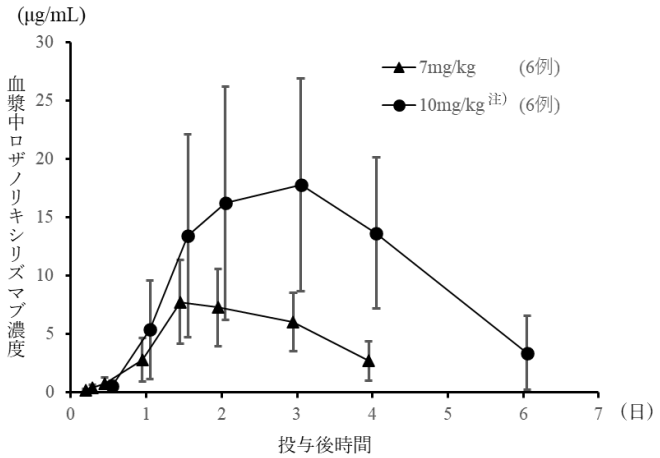


図 1 日本人健康成人に単回皮下投与時の血漿中ロザノリキシズマブ濃度推移（算術平均±標準偏差）（PK-PPS）

表 1 日本人健康成人に単回皮下投与時の血漿中ロザノリキシズマブの薬物動態パラメータ（PK-PPS）

投与量	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (day)	AUC_{0-t} (μg·day/mL)
7mg/kg	7.077 (80.7%)	1.5 (1.5, 3.0)	16.79 (60.6%)
10mg/kg 注)	13.88 (145.6%)	3.0 (1.5, 4.0)	44.78 (154.4%)

C_{max}、AUC_{0-t}：幾何平均値（変動係数）、t_{max}：中央値（最小値, 最大値）

16.1.2 反復投与

全身型重症筋無力症患者に本剤 7mg/kg 相当又は 10mg/kg 相当[注)]（表 2）を 1 週間隔で 6 回皮下投与した時（MG0003 試験）の血漿中ロザノリキシリズマブ濃度は表 3 のとおりであった[3)]。

表 2 MG0003 試験での体重層別投与量

体重	体重層別投与量	
	7mg/kg 相当	10mg/kg 相当[注)]
35kg 以上 50kg 未満	280mg	420mg
50kg 以上 70kg 未満	420mg	560mg
70kg 以上 100kg 未満	560mg	840mg
100kg 以上	840mg	1120mg

表 3 全身型重症筋無力症患者に反復皮下投与した時の血漿中ロザノリキシズマブ濃度（μg/mL）（MG0003 試験；PK-PPS）

投与量	統計量	第 3 日	第 24 日
7mg/kg 相当	例数 中央値 （最小値，最大値）	58 8.185 （定量下限未満，50.9）	52 11.30 （定量下限未満，62.1）
10mg/kg 相当[注)]	例数 中央値 （最小値，最大値）	62 18.20 （定量下限未満，114）	62 28.15 （定量下限未満，113）

16.2 吸収

ロザノリキシズマブ皮下投与の絶対的バイオアベイラビリティは、母集団薬物動態解析から約 70%と推定された[4)]。

16.3 分布

ロザノリキシズマブの見かけの分布容積は、母集団薬物動態解析から約 7L と推定された[5)]。

16.4 代謝

ロザノリキシズマブは、内因性 IgG と同様の異化経路によりペプチド及びアミノ酸に代謝されると予想される。

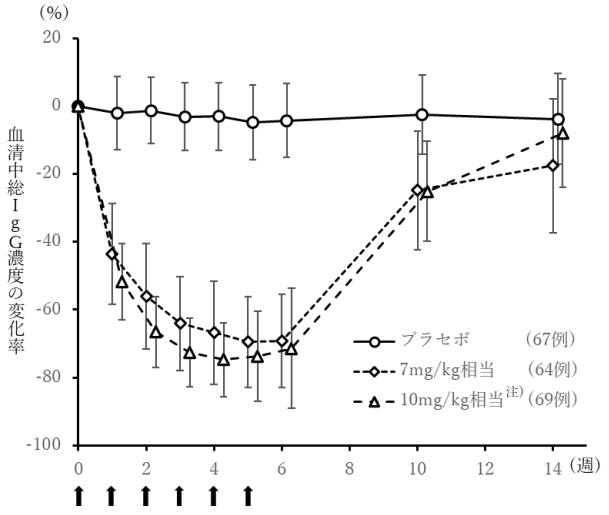
16.5 排泄

遊離型ロザノリキシズマブの見かけのクリアランスは、母集団薬物動態解析から約 0.9L/日と推定された[5)]。

16.8 その他

16.8.1 薬力学

全身型重症筋無力症患者に本剤 7mg/kg 相当又は 10mg/kg[注)]相当を 1 週間隔で 6 回皮下投与した時の血清中総 IgG 濃度の推移は図 2 のとおりであった。総 IgG 濃度のベースラインからの平均最大減少率は、7mg/kg 相当群で 71.1%、10mg/kg 相当群で 77.7%であった。投与中止後、総 IgG 濃度は約 9 週間以内にベースラインレベルに回復した[3)]。[8 参照]



矢印は本剤皮下投与の時点を示す。

図 2 血清中総 IgG 濃度のベースラインからの平均変化率（±標準偏差）
（MG0003 試験：Safety Set）

注）本剤の承認された用量は 7mg/kg 相当である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（MG0003 試験）

抗アセチルコリン受容体抗体陽性あるいは抗筋特異的受容体型チロシンキナーゼ抗体（抗 MuSK 抗体）陽性の 18 歳以上の全身型重症筋無力症患者 200 例（日本人患者 13 例を含む）を対象にプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。用法・用量は、プラセボ又は本剤（7mg/kg 相当又は 10mg/kg 相当[注)]（表 1））を 1 週間隔で 6 回皮下投与することとされた。なお、標準治療であるステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤は併用可とされ、種類及び用法・用量の変更は不可とされた。

表 1 MG0003 試験での体重層別投与量

体重	体重層別投与量	
	7mg/kg 相当	10mg/kg 相当[注)]
35kg 以上 50kg 未満	280mg	420mg
50kg 以上 70kg 未満	420mg	560mg
70kg 以上 100kg 未満	560mg	840mg
100kg 以上	840mg	1120mg

主要評価項目である治療期間終了時（投与開始から 43 日後）の MG-ADL スコアのベースラインからの変化量は表 2 のとおりであり、本剤 7mg/kg 相当群及び 10mg/kg 相当群プラセボ群との間で統計学的に有意な差が認められた。

表 2 治療期間終了時の MG-ADL スコアのベースラインからの変化量

	プラセボ群	本剤 7mg/kg 相当群	本剤 10mg/kg 相当群[注)]
評価例数	67	66	67
最小二乗平均値（標準誤差）	−0.784（0.488）	−3.370（0.486）	−3.403（0.494）
群間差（対プラセボ群）	−	−2.586	−2.619
群間差の 95%信頼区間	−	−4.091，−1.249	−3.994，−1.163
群間比較の p 値	−	<0.001	<0.001

投与群、ベースラインの MG-ADL スコア、国・地域、層別因子（抗 MuSK 抗体陽性・陰性／抗 AChR 抗体陽性・陰性）、投与群と評価時点の交互作用を固定効果とした MMRM ANCOVA による解析（MMRM は評価時点（Day 8，15，22，29，36 and 43）を含み、被験者内相関として無構造を使用）、信頼区間及び p 値は、ステージ毎の逆正規変換による統合法に基づき算出し、有意水準は両側 0.05

副作用発現頻度は、本剤 7mg/kg 相当群で 50.0%（32/64 例）、本剤 10mg/kg 相当群で 56.5%（39/69 例）であった。主な副作用は本剤 7mg/kg 相当群では頭痛 45.3%（29/64 例）、下痢 25.0%（16/64 例）、発熱 12.5%（8/64 例）、本剤 10mg/kg 相当群では頭痛 37.7%（26/69 例）、発熱 20.3%（14/69 例）、下痢 15.9%（11/69 例）であった[3)]。[7 参照]

17.1.2 国際共同長期継続投与試験（MG0007 試験）

国際共同第Ⅲ相試験（MG0003 試験）に参加した被験者のうち、165 例（日本人患者 12 例を含む）が登録され、本剤の反復投与の長期の安全性、忍容性及び有効性が評価された。本剤 7mg/kg 相当又は 10mg/kg 相当[注)]（表 2）を 1 週間隔で 6 回皮下投与を行う治療サイクルの後、4 週間毎に経過観察を行った。本剤投与終了後、臨床症状の悪化があり追加治療が必要と医師が判断し、血清総 IgG 濃度が 2g/L 以上の場合に次サイクル投与を可とした。最初の 4 サイクルにおける治療期間終了時（各サイクルの投与開始から 43 日後）の MG-ADL スコアのベースラインからの変化量は表 3 のとおりであった。最初の 4 サイクルまでの無治療間隔（先行治療サイクルの最終投与から次のサイクルの初回投与）の中央値は、約 5～9 週間であった。

表3 各サイクルにおける治療期間終了時のMG-ADLスコアのベースラインからの変化量

		サイクル1	サイクル2	サイクル3	サイクル4
7mg/kg相当群	例数	73	50	35	29
	平均値（標準偏差）	-3.6 (3.4)	-3.0 (3.1)	-3.4 (2.7)	-4.2 (2.9)
	中央値（最小値,最大値）	-3.0 (-14, 4)	-3.0 (-12, 5)	-3.0 (-10, 1)	-3.0 (-12, 1)
10mg/kg相当群	例数	67	63	48	36
	平均値（標準偏差）	-3.2 (3.2)	-3.8 (3.9)	-3.4 (3.3)	-3.3 (3.2)
	中央値（最小値,最大値）	-2.0 (-14, 2)	-3.0 (-15, 3)	-3.0 (-11, 4)	-3.0 (-12, 1)

副作用発現頻度は、本剤7mg/kg相当投与時で33.7%（33/98例）、本剤10mg/kg相当投与時で59.4%（57/96例）であった。主な副作用は本剤7mg/kg相当投与時では頭痛31.6%（31/98例）、下痢15.3%（15/98例）、悪心8.2%（8/98例）、本剤10mg/kg相当投与時では頭痛37.5%（36/96例）、下痢22.9%（22/96例）、血中免疫グロブリンG減少14.6%（14/96例）であった[6]。

注）本剤の承認された用量は7mg/kg相当である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、IgGのFcRnへの結合阻害により、IgGのリサイクリング及びトランスサイトーシスを阻害し、血清総IgG濃度を低下させる[7]。

18.2 FcRnに対する結合親和性

本剤のヒトFcRnに対するK_DはpH 7.4の条件下で55 pmol/L、pH 6.0の条件下で44 pmol/Lであった[8]。また、ヒトFcRn遺伝子導入細胞において、ヒトFcRnに対するK_D値はpH 7.4及びpH 6.0の条件下でいずれも約0.4 nmol/Lであった[9]。

18.3 *In vivo* IgG低下作用

ヒトFcRn遺伝子導入マウスにおいて、10～100mg/kgで用量依存的で有意なヒトIgGクリアランスの促進が認められた[10]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名： ロザノリキシズマブ（遺伝子組換え）（JAN）
Rozanolixizumab (Genetical Recombination) (JAN)

分子量：約148,000

本質： ロザノリキシズマブは、遺伝子組換えヒト化及びキメラ抗ヒト新生児型Fc受容体(FcRn)モノクローナル抗体であり、H鎖はラット抗FcRn抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒトIgG4の定常部からなり、L鎖はラット抗FcRn抗体の可変部及びヒトIgGの定常部からなる。H鎖の225番目のアミノ酸残基はProに置換されている。ロザノリキシズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ロザノリキシズマブは、444個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ4鎖）2本及び219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である。

20. 取扱い上の注意

20.1 凍結を避けて、冷蔵庫で保存すること。25℃以下で保存する場合には、30日以内に使用すること。

20.2 本剤は外箱にいれた状態で遮光保存すること。

22. 包装

2.0 mL ［1バイアル］

23. 主要文献

1) 社内資料：拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験（20XX年XX月XX日承認、CTD2.6.6.6.6.2）
2) 社内資料：臨床薬理試験成績 UP0060試験（220XX年XX月XX日承認、CTD2.7.6.2）
3) 社内資料：国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験 MG0003試験（20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.6.2.2）
4) 社内資料：臨床薬理試験成績（20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.2.2.4.1）
5) 社内資料：母集団薬物動態解析結果（20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.2.2.4.2）
6) 社内資料：国際共同第Ⅲ相長期継続投与試験 MG0007試験（20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.6.3.2）
7) 社内資料：IgGリサイクリング及びトランスサイトーシスに対するロザノリキシズマブの活性（20XX年XX月XX日承認、CTD 2.6.2.2.3.2）
8) 社内資料：FcRnに対する結合親和性（20XX年XX月XX日承認、CTD 2.6.2.2.2.1）
9) 社内資料：結合親和性試験（20XX年XX月XX日承認、CTD 2.6.2.2.2.2）
10) 社内資料：*In vivo* IgG低下作用（20XX年XX月XX日承認、CTD 2.6.2.2.3.3）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ユーシービージャパン株式会社
ユーシービーケアーズ コンタクトセンター
〒160-0023 東京都新宿区西新宿8丁目17番1号
TEL：0120-093-189
受付時間 9:00～17:30（土日・祝日・会社休日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ユーシービージャパン株式会社
東京都新宿区西新宿8丁目17番1号

1.8.2　効能又は効果（案）及び用法・用量（案）の設定根拠

1.8.2.1　効能又は効果（案）及び用法・用量（案）

4. 効能又は効果

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

6. 用法及び用量

通常、成人にはロザノリキシズマブ（遺伝子組換え）として下表に示す用量を 1 週間間隔で 6 回皮下注射する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。

体重	投与量
50kg 未満	280mg
50kg 以上 70kg 未満	420mg
70kg 以上 100kg 未満	560mg
100kg 以上	840mg

1.8.2.2　効能又は効果及び用法及び用量の設定根拠

ロザノリキシズマブは、FcRn を介して IgG のリサイクリングを阻害することにより血清中 IgG 濃度の速やかで大きな持続的低下を誘導する。これにより抗 AChR 抗体陽性 gMG 患者に対して革新的な標的治療薬の選択肢を提供すると共に、抗 MuSK 抗体陽性 gMG 患者に対しても新たな標的治療薬の選択肢を提供する。抗 AChR 抗体陽性及び抗 MuSK 抗体陽性の被験者に有効性が示されたことから、ロザノリキシズマブの作用機序を考慮すると、ロザノリキシズマブは抗体の有無に関わらず、すべてのタイプの MG に対して有効であると期待される。

検証試験である MG0003 試験において、ロザノリキシズマブを投与した時の臨床的ベネフィットの頑健性が確認された。主要評価項目にプラセボと比較してロザノリキシズマブで統計学的に有意、かつ臨床的に意味のある改善が認められ、すべての感度分析で一貫性のある結果が得られたことから、本試験の主要目的は達成された。順次階層的検定手順を適用した評価項目を含むすべての副次評価項目の結果においても、統計学的に有意な改善が認められた。また、評価したその他の評価項目の結果にも一貫性が認められ、主要評価項目の結果が支持された。

- MG0003 試験では、主要評価項目に、プラセボ群と比較してロザノリキシズマブ両群（7mg/kg 相当群及び 10mg/kg 相当群）で統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善が認められた（いずれも $p<0.001$）。Day 43 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）のロザノリキシズマブ両群とプラセボ群との群間差は、いずれも約 −2.6（95%CI：−4.1～−1.2）ポイントであった
- Day 43 における MG-C 及び QMG 総スコア並びに MG 症状 PRO（筋力低下疲労、身体疲労及び球筋力低下）スコアに、プラセボ群と比較してロザノリキシズマブ両群で統計学的に有意かつ臨床的に意味のあるベースラインからの改善が認められた（ロザノリキシズマブ 7mg/kg 相当群の MG 症状 PRO 身体疲労スコアで $p=0.012$、それ以外はすべて $p<0.001$）
- Day 43 の MG-ADL レスポンダーの割合は、プラセボ群（28.4%）と比較してロザノリキシズマブ両群で高かった（ロザノリキシズマブ 7mg/kg 相当群 68.2%、10mg/kg 相当群 61.2%）。プラセボ群に対するロザノリキシズマブ両群のオッズ比から、プラセボ群と比較してロザノ

リキシズマブ群でレスポンダーとなる確率が約 4～6 倍高いことが示された。MG-ADL の奏効の基準を満たした改善点数別のレスポンダーの割合は、プラセボ群と比較してロザノリキシズマブ群でいずれも高かった。MG-ADL 総スコアの 6 ポイントを上回る改善は、ロザノリキシズマブ群のみで認められた

- 試験期間中のいずれかの時点で、MSE を達成した被験者の割合は、プラセボ群（2 例、3.0%）と比較して、ロザノリキシズマブ両群で高かった［ロザノリキシズマブ 7mg/kg 相当群 17 例（25.8%）、10mg/kg 相当群 19 例（28.4%）］
- 早期の評価時点である Day 8（ベースライン後の最初の評価日）に MG-ADL に対する奏効を達成した被験者（レスポンダー）の割合は、プラセボ群と比較してロザノリキシズマブ両群で高かった。臨床アウトカム評価の MG-C 及び QMG も同様の傾向が認められた。MG-ADL 奏効までの期間の推定値（中央値）は、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 相当群で 16 日間、10mg/kg 相当群で 22 日間であった（プラセボ群では推定できなかった）
- ロザノリキシズマブ 7mg/kg 相当と比較して 10mg/kg 相当で一貫したベネフィットの増加は認められなかった
- 年齢、性別、体重及び地域別の部分集団の主要評価項目及び副次評価項目の結果は、全体集団の解析結果を強固に支持するものであった。被験者数が少ない一部の部分集団［日本人被験者、アジア人（日本人を除く）被験者及び体重 50kg 未満の被験者］で差が認められた
- 部分集団解析で認められた Day 43 のベースラインからの改善は、抗 AChR 抗体陽性被験者（過去の記録に基づく）と全体集団でおおむね同様であった。抗 MuSK 抗体陽性被験者（過去の記録に基づく）では、全体集団と比較してベースラインから数値的に大きく改善した
- 主要評価項目（Day 43 の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量のプラセボ群との群間差）の部分集団解析では、ロザノリキシズマブ両群の 65 歳以上の被験者と 65 歳未満の被験者との間に顕著な差は認められなかった
- 評価したすべてのその他の評価項目［健康関連の QOL（MG-QOL15r）、EQ-5D-5L、MGII］は、主要評価項目及び副次評価項目の結果を支持するものであった
- 主要評価項目の結果から、7mg/kg 相当と比較して 10mg/kg 相当でベネフィットの増加は認められなかったため、最適なベネフィット・リスクの投与量は 7mg/kg 相当と考えられる。

gMG の第 III 相開発プログラムにおいて 196 例がロザノリキシズマブを 1 サイクル以上、合計 748 サイクル投与され、曝露量は 188.56 人年であった。試験に 12 ヵ月超参加した 109 例における最初の 1 年以内の 1 年当たりのサイクル数及び投与回数の平均値（中央値）は、それぞれ 4.1（4.0）及び 22.3（23.0）回であった。

gMG を有する被験者にロザノリキシズマブ 7mg/kg 相当及び 10mg/kg 相当を投与した時の忍容性は良好で、安全性プロファイルは許容可能であり、反復治療サイクルを通して一貫していた。全 TEAE の発現率はロザノリキシズマブ 7mg/kg 相当群と比較して 10mg/kg 相当群で高かったが、この差は特定の SOC で発現した TEAE によるものではなかった。いずれの TEAE カテゴリにおいても反復治療サイクルにより発現率は上昇しなかった。

多く認められた PT 別の TEAE は頭痛、下痢及び発熱であった。頭痛、感染症、潜在的過敏症又は注射部位反応を含む TEAE の多くは軽度から中等度、かつ非重篤で試験中止に至らなかった。

多く認められた感染症は上咽頭炎、口腔ヘルペス、上気道感染（MG0003 試験及び Pool S2）並びに COVID-19（Pool S2）であった。重篤な感染症の発現率は低かった。

薬剤性無菌性髄膜炎が gMG の開発プログラムで 1 件、MOG-AD 患者を対象として実施中の二重盲検プラセボ対照試験の MOG001 試験で更に 2 件報告された。3 件のいずれも後遺症もなく回復した。

gMG の第 III 相開発プログラムでは、アナフィラキシー反応、重篤な過敏症反応及び重篤な注射部位反応は認められなかった。過敏症に関連する可能性がある TEAE で多く認められたのは発疹及び蕁麻疹であった。ADA の発現は、ロザノリキシズマブの安全性に影響を及ぼさなかった。

高度の TEAE の発現率はロザノリキシズマブ 7mg/kg 相当群と比較して 10mg/kg 相当群で高く、多く認められた高度の TEAE は主にサイクル 1 で発現した頭痛、及び MG の悪化に関連する TEAE であった。

重篤な TEAE の発現率は低く、多く認められた重篤な TEAE は MG の悪化に関連する TEAE（MG0003 試験及び Pool S2）及び COVID-19（Pool S2）であった。

死亡に至った TEAE が 3 件（COVID-19、COVID-19 肺炎及び肺炎が各 1 例）認められた。データカットオフ後に更に 1 例で死亡に至った TEAE として循環虚脱が認められた。

部分集団（性別、年齢、体重、BMI、人種及び腎機能障害のカテゴリ）間の TEAE プロファイルに特定の傾向は認められなかった。

Pool S2 では、北米の部分集団と比較して欧州の部分集団で TEAE の発現率が高い傾向が認められたが、SOC レベルで一貫した傾向は認められなかった。日本人及びアジア人部分集団の被験者数は少なかったが、ロザノリキシズマブの安全性プロファイルに他の地域と比較して特記すべき差は認められなかった。

MG0003 試験で治験薬投与後の顕著な異常が認められた被験者の後続のサイクルにわたる追跡調査を含む、臨床検査値、バイタルサイン、心電図データのレビューを通して、臨床的に重要な傾向は確認されなかった。また、自殺傾向（コロンビア自殺評価スケール）のモニタリングで問題は認められなかった。

なお、最新のガイドライン（重症筋無力症／ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン 2022）においては、gMG 患者に対する薬物治療は、少量の経口ステロイド薬と非ステロイド性免疫抑制薬から投与を開始することとされている。本剤と同等の臨床的位置付けと考えられる類薬においても、その効能又は効果は、「全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）」である。

以上より、ロザノリキシズマブ 7mg/kg 相当及び 10mg/kg 相当の両用量ですべての評価項目において示された臨床的有効性、及び許容可能な安全性プロファイル及び本剤の想定される臨床的位置付けに基づき、効能又は効果を全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）とし、7mg/kg 相当の投与量を申請用量とした。

1.8.3　使用上の注意（案）及び設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
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	過敏症が現れる可能性があるため、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者は禁忌とした。
7. 用法及び用量に関連する注意 次サイクル投与の必要性は、臨床症状等に基づき、判断すること。[17.1.1、17.1.2 参照]	本剤を使用する際の注意喚起として、本剤の企業中核データシート（CCDS）に基づき設定した。
8. 重要な基本的注意 本剤の投与により、血中 IgG 濃度が低下し、感染症が生じる又は悪化するおそれがある。本剤の治療期間中及び治療終了後は定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。また、感染症の自他覚症状に注意し、異常が認められた場合には、速やかに医療機関に相談するよう患者に指導すること。 ［9.1.1、11.1.1、16.8.1 参照］	本剤の作用機序に基づく注意喚起として設定した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 **9.1 合併症・既往歴等のある患者** **9.1.1 感染症を合併している患者** 感染症を合併している場合は、感染症の治療を優先すること。感染症が増悪するおそれがある。 ［8、11.1.1 参照］ **9.1.2 肝炎ウイルスキャリアの患者** 肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化や C 型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。 **9.5 妊婦** 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。IgG 抗体は胎盤通過性があることが知られており、本剤は妊娠カニクイザルにおいて、胎児に限定的に移行することが確認されたが、新生児に有害な影響は認められなかった。また、本剤の投与を受けた患者からの出生児においては、母体から移行する IgG が低下し、感染のリスクが高まる可能性がある。 **9.6 授乳婦** 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行は不明であるが、ヒト免疫グロブリンは乳汁中に移行することが知られている。	9.1.1 項： 本剤の作用機序に基づく注意喚起として設定した。 9.1.2 項 肝炎ウイルスキャリアの患者は臨床試験では除外しており、これらの患者に対する本剤の影響は不明であり、本剤の作用機序において感染症のリスクが増大する可能性が否定できないことから注意喚起として設定した。 9.5 及び 9.6 項： 妊婦又は授乳婦に対する安全性は確立されておらず、本剤の CCDS の記載に基づき設定した。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7 項：
小児等における臨床試験は実施されていない旨、明記した。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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） モノクローナル抗体製剤（エクリズマブ（遺伝子組換え）、ラブリズマブ（遺伝子組換え）等） Fc 領域融合タンパク質製剤（エフガルチギモドアルファ（遺伝子組換え）等）	これらの薬剤の治療効果が減弱する可能性がある。これらの薬剤による治療を開始する場合、本剤のサイクル投与における最終投与から 2 週間後以降に投与することが望ましい。	本剤がこれらの薬剤の血清濃度を低下させる可能性がある。
血液浄化療法	本剤の治療効果が減弱する可能性があるため、併用を避けることが望ましい。	本剤による治療中に施行することにより本剤の血中濃度を低下させる可能性がある。
生ワクチン及び弱毒生ワクチン	ワクチンの病原に基づく症状が発現する可能性があるため、本剤による治療中の接種を避けることが望ましい。 本剤による治療中の場合、本剤のサイクル投与における最終投与から 2 週間後以降に接種することが望ましい。	生ワクチン又は弱毒生ワクチンによる感染症発現のリスクが増大するおそれがある。
生ワクチン及び弱毒生ワクチン以外のワクチン	ワクチンの効果が減弱する可能性がある。 ワクチンは本剤投与開始の少なくとも 4 週間前までに接種することが望ましい。 本剤による治療中の場合、本剤のサイクル投与における最終投与から 2 週間後以降に接種することが望ましい。	本剤の作用機序により、ワクチンに対する免疫応答が得られない可能性がある。

10.2 項：
本剤の薬物相互作用試験は実施していない。本剤がこれらの薬剤の血清濃度を低下させる可能性があることから、CCDS に基づき設定した。
生ワクチン及び弱毒生ワクチンについては、生ワクチン又は弱毒生ワクチンによる感染症発現のリスクが増大するおそれがあるため設定した。
それ以外のワクチンについては、本剤の作用機序により、ワクチンに対する免疫応答が得られない可能性があるため設定した。

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 重篤な感染症（0.5%）

肺炎等の重篤な感染症があらわれることがある。［8、9.1.1 参照参照］

11.1.2 無菌性髄膜炎（0.5%）

頭痛、発熱、頚部硬直、吐き気、嘔吐などの症状を伴う薬剤性無菌性髄膜炎があらわれることがある。

11 項：
本剤の CCDS に基づき、重大な副作用及びその他の副作用を記載した。副作用の頻度については、gMG 患者を対象とした第 III 相臨床試験の安全性統合解析結果（Pool S2、日本人 13 例を含む計 188 例）を参照し、治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）のうち、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された事象を記載した。表中の括弧内には代表的な事象を記載した。
無菌性髄膜炎については、現時点で得ら

11.2 その他の副作用 10%以上：下痢 (20.7%)、頭痛（頭痛、片頭痛）(36.7%)、発熱 (12.8%) 5～10%未満：悪心、注射/注入部位反応 5%未満：上気道感染、単純ヘルペス感染（単純ヘルペス、口腔ヘルペス）、嘔吐、皮疹（皮疹、紅斑性皮疹、丘疹性皮疹）、関節痛、筋肉痛	れているデータが限定的であり、本剤投与による無菌性髄膜炎の発現リスクを軽減するための方策（前投薬及び／又は減量等）を裏付けるデータを有していないことから本事象発現の可能性を注意喚起することとした。
14. 適用上の注意 **14.1 薬剤調製時の注意** 14.1.1 本剤投与前に冷蔵庫から取り出し、30 分以上置き、室温に戻してから調製すること。本剤を温めないこと。 14.1.2 調製前に内容物を目視により確認すること。内容物中に明らかな粒子、混濁又は変色が認められる場合には使用しないこと。保護キャップがない場合、又は保護キャップに不具合がある場合も使用しないこと。 **14.1.3 調製方法** (1) バイアルの保護キャップを外し、アルコール綿でバイアルの栓を消毒し、乾燥させる。 (2) バイアルの内容物をすべてシリンジに抜き取る。バイアルに残った残液は、廃棄すること。また、2 本目のバイアルを使用した際は新しい注射針を使用すること。 (3) シリンジから針を外し、薬液の入ったシリンジを輸液セットに取り付ける。 **14.2 薬剤投与時の注意** 14.2.1 バイアルには余剰量が含まれているため、投与量をあらかじめ設定できるポンプを使用することが推奨される。 14.2.2 薬物注入の中断を避けるために、以下の基準を考慮すること。 ・シリンジポンプの閉塞アラームは最大に設定する。 ・投与チューブの長さは 61cm 以下が望ましい。 ・26G 以上の針が付いた輸液セットを使用すること。	14 項： 本剤を使用する際の注意喚起として、本剤の CCDS に基づき設定した。

14.2.3 輸液ポンプを用いて 20mL/hr 以下の一定の速度で投与すること。 14.2.4 独立したラインにより投与するものとし、他の注射剤・輸液等と混合しないこと。 14.2.5 注射部位は右又は左の下腹部とする。皮膚に圧痛、打撲、発赤、硬結、瘢痕、皮膚線条がある部位には投与しないこと。	
15. その他の注意 **15.1 臨床使用に基づく情報** 国際共同第Ⅲ相試験（MG0003 試験）において本剤皮下投与後に本剤に対する抗体が認められた被験者は 7mg/kg 相当群で 26 例（42.6%）、10mg/kg 相当[注)] 群で 22 例（32.4%）であり、このうち中和抗体は 7mg/kg 相当群で 18 例、10mg/kg 相当群で 8 例に認められた。 注）本剤の承認された用量は 7mg/kg 相当である。	15.1.項： 本剤を投与した時の抗ロザノリキシズマブ抗体の発現並びにそれらによる有効性、安全性、薬物動態及び薬力学への影響について、本剤の臨床試験結果に基づき記載した。

1.9　一般的名称に係る文書

（1）　日本医薬品一般的名称（JAN）

本薬の日本医薬品一般的名称（JAN）は、2021 年 8 月 17 日付薬生薬審発 0817 第 1 号にて、下記のとおり通知された。

登録番号：302-5-B4

JAN（日本名）：ロザノリキシズマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Rozanolixizumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L 鎖

DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKSSQSLV GASGKTYLYW LFQKPGKAPK

RLIYLVSTLD SGIPSRFSGS GSGTEFTLTI SSLQPEDFAT YYCLQGTHFP

HTFGQGTKLE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK

VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE

VTHQGLSSPV TKSFNRGEC

H 鎖

EVPLVESGGG LVQPGGSLRL SCAVSGFTFS NYGMVWVRQA PGKGLEWVAY

IDSDGDNTYY RDSVKGRFTI SRDNAKSSLY LQMNSLRAED TAVYYCTTGI

VRPFLYWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP CSRSTSESTA ALGCLVKDYF

PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTKTYTC

NVDHKPSNTK VDKRVESKYG PPCPPCPAPE FLGGPSVFLF PPKPKDTLMI

SRTPEVTCVV VDVSQEDPEV QFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQFNSTYRVV

SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKGLPSSIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP

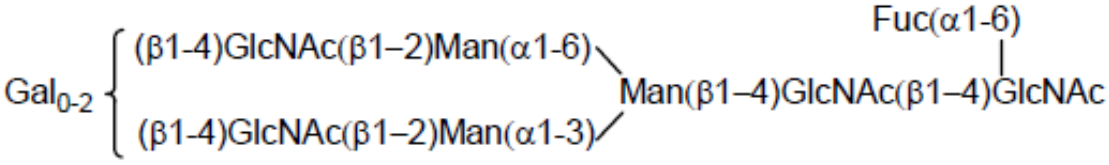
SQEEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSDGS

FFLYSRLTVD KSRWQEGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SLGK

H 鎖 N294: 糖鎖結合；H 鎖 K444：部分的プロセシング

L 鎖 C219 – H 鎖 C131, H 鎖 C223 – H 鎖 C223, H 鎖 C226 – H 鎖 C226 : ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$C_{6462}H_{9984}N_{1704}O_{2016}S_{44}$　（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖　$C_{2174}H_{3350}N_{572}O_{670}S_{16}$

L 鎖　$C_{1057}H_{1646}N_{280}O_{338}S_{6}$

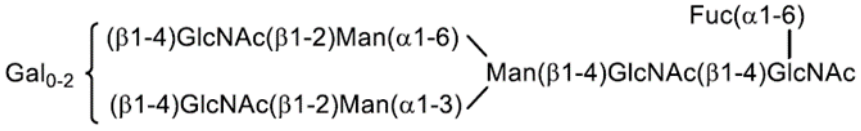
ロザノリキシズマブは，遺伝子組換えヒト化及びキメラ抗ヒト新生児型 Fc 受容体（FcRn）モノクローナル抗体であり，H 鎖はラット抗 FcRn 抗体の相補性決定部，ヒトフレームワーク部及びヒト IgG4 の定常部からなり，L 鎖はラット抗 FcRn 抗体の可変部及びヒト IgG の定常部からなる．H 鎖の 225 番目のアミノ酸残基は Pro に置換されている．ロザノリキシズマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．ロザノリキシズマブは，444 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ4 鎖）2 本及び 219 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 148,000）である．

Rozanolixizumab is a recombinant humanized and chimeric anti-human neonatal Fc receptor (FcRn) monoclonal antibody in which the H-chains are composed of complementarity-determining regions derived from rat anti-FcRn monoclonal antibody, human framework regions and a human IgG4 constant regions and the L-chains are composed of variable regions derived from rat anti-FcRn antibody and human IgG constant regions. The amino acid residue at position 225 in the H-chain is substituted by Pro. Rozanolixizumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Rozanolixizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of 2 H-chains (γ4-chains) consisting of 444 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 219 amino acid residues each.

（2）　国際一般名（INN）

本薬の国際一般名（INN）は、WHO Recommended International Nonproprietary Names［Recommended INN List 77、WHO Drug Information Vol. 31. No.1 (2017)］において、Rozanolixizumab として収載されている。

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	ロザノリキシズマブは，遺伝子組換えヒト化及びキメラ抗ヒト新生児型 Fc 受容体（FcRn）モノクローナル抗体であり，H 鎖はラット抗 FcRn 抗体の相補性決定部，ヒトフレームワーク部及びヒト IgG4 の定常部からなり，L 鎖はラット抗 FcRn 抗体の可変部及びヒト IgG の定常部からなる．H 鎖の 225 番目のアミノ酸残基は Pro に置換されている．ロザノリキシズマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．ロザノリキシズマブは，444 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ4 鎖）2 本及び 219 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 148,000）である．
構造式	アミノ酸配列及びジスルフィド結合 L 鎖 DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKSSQSLV GASGKTYLYW LFQKPGKAPK RLIYLVSTLD SGIPSRFSGS GSGTEFTLTI SSLQPEDFAT YYCLQGTHFP HTFGQGTKLE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE VTHQGLSSPV TKSFNRGEC H 鎖 EVPLVESGGG LVQPGGSLRL SCAVSGFTFS NYGMVWVRQA PGKGLEWVAY IDSDGDNTYY RDSVKGRFTI SRDNAKSSLY LQMNSLRAED TAVYYCTTGI VRPFLYWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP CSRSTSESTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTKTYTC NVDHKPSNTK VDKRVESKYG PPCPPCPAPE FLGGPSVFLF PPKPKDTLMI SRTPEVTCVV VDVSQEDPEV QFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQFNSTYRVV SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKGLPSSIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP SQEEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSDGS FFLYSRLTVD KSRWQEGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SLGK H 鎖 N294：糖鎖結合；H 鎖 K444：部分的プロセシング L 鎖 C219 - H 鎖 C131，H 鎖 C223 - H 鎖 C223，H 鎖 C226 - H 鎖 C226：ジスルフィド結合 主な糖鎖の推定構造 

<table>
<tr><td>効能・効果</td><td>全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常、成人にはロザノリキシズマブ（遺伝子組換え）として下表に示す用量を 1 週間間隔で 6 回皮下注射する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。
<table>
<tr><td>体重</td><td>投与量</td></tr>
<tr><td>50kg 未満</td><td>280mg</td></tr>
<tr><td>50kg 以上 70kg 未満</td><td>420mg</td></tr>
<tr><td>70kg 以上 100kg 未満</td><td>560mg</td></tr>
<tr><td>100kg 以上</td><td>840mg</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体：　ロザノリキシズマブ（遺伝子組換え）
製剤：　リスティーゴ皮下注 280mg
（1 バイアル中 ロザノリキシズマブ（遺伝子組換え）280mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>急性
<table>
<tr><td>動物種</td><td>投与経路</td><td>概略の致死量 (mg/kg)</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>静脈内</td><td>>150</td></tr>
<tr><td></td><td>皮下</td><td>>150</td></tr>
</table>
単回投与毒性試験は実施していないため、反復皮下投与毒性試験の初回投与時の結果に基づき記載した。
亜急性
<table>
<tr><td>動物種</td><td>投与期間</td><td>投与経路</td><td>投与量 (mg/kg/day)</td><td>無毒性量 (mg/kg/day)</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>4 週</td><td>静脈内
皮下</td><td>50, 150
3 日に 1 回投与</td><td>150</td><td>いずれの投与量でも毒性学的に意義のある所見なし</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>13 週</td><td>静脈内
皮下</td><td>50, 150
3 日に 1 回投与</td><td>150</td><td>いずれの投与量でも毒性学的に意義のある所見なし</td></tr>
</table>
慢性
<table>
<tr><td>動物種</td><td>投与期間</td><td>投与経路</td><td>投与量 (mg/kg/day)</td><td>無毒性量 (mg/kg/day)</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>26 週</td><td>皮下</td><td>150</td><td><150（薬理作用及び標的外作用に関連する有害な所見が認められなかったことから、薬理作用に起因する NOAEL は、150mg/kg）</td><td>ロザノリキシズマブ投与群の雌 1 例に免疫複合体（ロザノリキシズマブ-ADA 複合体）の形成による炎症性細胞の血管周囲浸潤が認められた。有害であったため、本試験における全体の NOAEL は推定されなかった。</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>全身型重症筋無力症患者を対象としたランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、国際共同第 III 相試験（MG0003 試験）において本剤を投与した安全性評価対象 133 例中 71 例（53.4%）に副作用（因果関係が否定できな</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td>い有害事象 [臨床検査値異常変動関連の事象を含む]）が認められた。

副作用発現率（臨床検査値異常変動関連の事象を含む）：71/133＝53.4 %

<table>
<tr><td>副作用の種類</td><td>例数</td><td>発現割合</td></tr>
<tr><td>頭痛</td><td>43</td><td>32.3%</td></tr>
<tr><td>下痢</td><td>19</td><td>14.3%</td></tr>
<tr><td>発熱</td><td>14</td><td>10.5%</td></tr>
<tr><td>悪心</td><td>10</td><td>7.5%</td></tr>
<tr><td>嘔吐</td><td>5</td><td>3.8%</td></tr>
<tr><td>関節痛</td><td>4</td><td>3.0%</td></tr>
<tr><td>発疹</td><td>3</td><td>2.3%</td></tr>
<tr><td>無力症</td><td>3</td><td>2.3%</td></tr>
<tr><td>口腔ヘルペス</td><td>3</td><td>2.3% 等</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>ユーシービージャパン株式会社　　製剤：製造販売</td></tr>
</table>

別紙様式１

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

<table>
<tr><td>一般名：</td><td>ロザノリキシズマブ（遺伝子組換え）</td></tr>
<tr><td>販売名：</td><td>リスティーゴ皮下注280mg</td></tr>
<tr><td>申請者：</td><td>ユーシービージャパン株式会社</td></tr>
<tr><td>効能・効果：</td><td>全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）</td></tr>
<tr><td>用法・用量：</td><td>通常、成人にはロザノリキシズマブ（遺伝子組換え）として下表に示す用量を1週間間隔で6回皮下注射する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。
<table>
<tr><td>体重</td><td>投与量</td></tr>
<tr><td>50kg 未満</td><td>280mg</td></tr>
<tr><td>50kg 以上 70kg 未満</td><td>420mg</td></tr>
<tr><td>70kg 以上 100kg 未満</td><td>560mg</td></tr>
<tr><td>100kg 以上</td><td>840mg</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>生物由来原料等の使用の有無</td><td>☑使用→　使用している場合は以下の欄を記入
☐不使用</td></tr>
<tr><td>使用した生物由来原料等</td><td>☐ヒト由来細胞・組織、☐ヒト由来成分（血液、尿、その他）、
☑動物由来細胞・組織、☐動物由来成分（血液、その他）
原材料名；チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞</td></tr>
<tr><td>生物由来原料等の使用目的</td><td>☑宿主細胞、☐培地添加物、☐その他の製造原材料、☐製剤添加物、☐その他（　　）</td></tr>
<tr><td>原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容：</td><td>合致する基準の告示・通知等があれば引用（　　）
別紙様式2 参照</td></tr>
<tr><td>生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：</td><td>別紙様式2 参照</td></tr>
<tr><td>ウイルスクリアランス試験結果の概要：</td><td>別紙2 参照</td></tr>
<tr><td>製造工程の概要（フローチャート）
（不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）</td><td>別紙1 参照</td></tr>
</table>

別紙様式２

使用した生物由来原料等の名称[注1），注2）]	チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、 □ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、 □ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 □反芻動物由来成分、☑動物細胞組織、 □動物由来成分、 □その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、☑宿主細胞、□培地添加物、 □その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、 □その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容[注3）]	ロザノリキシズマブの製造に用いるMaster cell bank (MCB)及びWorking cell bank (WCB)の宿主細胞は、無血清培地に馴化したCHO[redacted]株から作製したものであり、ロザノリキシズマブの製造に用いたMCB及びWCBは、微生物学的評価及びICH Q5A「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」（医薬審第329号平成12年2月22日）に従ってウイルスの安全性評価を行い、それらの汚染を認めなかった。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容[注4）]	該当なし
製造工程の概要（フローチャート）[注5），注6）] （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙1 製造工程の概要 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要[注7）]	別紙2 ウイルスクリアランス試験結果の概略 参照

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

注２）動物種及び使用部位も記載する。

注３）合致する告示・通知等がある場合は引用する。

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

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

注６）生物由来原料等の製造工程については、記載する必要はない。

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

別紙 1：製造工程の概要

リスティーゴ皮下注 280mg

1. 細胞培養工程のフロー図

Step

Step 1：ワーキングセルバンク融解及び種培養

↓

Step 2：拡大培養

↓

Step 3：生産培養

↓

Step 4：ハーベスト

2. 精製工程のフロー図

Step

Step 5：プロテイン A クロマトグラフィー

[redacted]

↓

Step 6：[redacted] ウイルス不活化

[redacted]

↓

Step 7：陰イオン交換クロマトグラフィー

[redacted]

↓

Step 8：陽イオン交換クロマトグラフィー

↓

Step 9：ウイルス除去フィルターろ過 [redacted]

↓

Step 10：[redacted]

↓

Step 11：最終調製

↓

Step 12：最終ろ過，充てん，試験及び保管

* 不活化及び除去処理には下線を付した。

3. 製剤の製造工程フロー図

Step

第一工程：[redacted]

↓

第二工程：[redacted]

↓

第三工程：[redacted]

↓

第四工程：滅菌ろ過

↓

第五工程：[redacted]

↓

第六工程：打栓及び巻締め

↓

第七工程：製剤の保管（外観検査を含む）及び試験

↓

第八工程：[redacted]

↓

第九工程：外観検査，試験，包装・表示，保管

別紙２：　ウイルスクリアランス試験結果の概略

ウイルスクリアランスのバリデーション試験の結論

（1）　まとめ

ウイルスクリアランスバリデーション試験で得られた製造工程全体のウイルスクリアランスを表 1-1 に示す。製造工程全体のウイルスクリアランスは、各工程で 2 回実施した試験のうち低い方のクリアランスを用いて算出した。製造工程全体の総 LRV は MLV が 17.47 以上、PRV が 19.54 以上、Reo3 が 13.19 以上、MMV が 10.34 以上であった。広範な物理的・化学的特性を有するウイルスに対する高いクリアランスは、不活化工程と除去工程の組み合わせにより得られる。この結果から[redacted] クロマトグラフィー工程及び[redacted]クロマトグラフィー工程の樹脂寿命全体を通したウイルスクリアランスが裏付けられた。キャリーオーバー試験の結果からはロット間におけるウイルスの大幅なキャリーオーバーはないことが示された。

表 1-1　製造工程全体のウイルスクリアランス

Virus	MLV	PRV	Reo3	MMV
Process step	LRV (log_{10})	LRV (log_{10})	LRV (log_{10})	LRV (log_{10})
Step 5: [redacted] chromatography	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Step 6: [redacted] viral inactivation	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Step 7: [redacted] chromatography	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Step 9: Virus filtration	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Overall process LRV	≥17.47	≥19.54	≥13.19	≥10.34

LRV=log reduction value; MLV=murine leukemia virus; MMV=murine minute virus; PRV=pseudorabies virus; Reo3=reovirus type 3

（2）　レトロウイルス様粒子のウイルス安全性評価

[redacted] L スケールの[redacted] で製造したロット[redacted] を用いてレトロウイルス様粒子数を測定した。ウイルス安全性評価では、レトロウイルス様粒子の最適なクリアランスモデルとして MLV の工程クリアランスが用いられる。MLV の製造工程全体における LRV と製造データを組み合わせて、投与量当たりのレトロウイルス様粒子数の最大値を推定した（表 1-2）。この計算では、最大投与量を[redacted] mg（体重[redacted] kg の患者で[redacted] mg/kg の用量を仮定）とし、計算したレトロウイルス様粒子数は市販製品の用量と比べてワーストケースである。

計算した投与量当たりのレトロウイルス様粒子数の最大値は[redacted] 以下であり、[redacted] 回以上の投与量当たりに 1 個のレトロウイルス様粒子が含まれることになる。これは患者の安全にとって十分なマージンであり、ロザノリキシズマブに関連するウイルスのリスクは無視できると考えられる。

表 1-2　投与量当たりのレトロウイルス様粒子数の計算

Calculation	**Result: Process 4 batch 3108312**
A: Load of retrovirus-like particles in unprocessed bulk determined by TEM (particles/mL)	[redacted]
B: Volume of unprocessed bulk (L)	[redacted]
C: Amount of rozanolixizumab in the drug substance (g)	[redacted]
D (=C×1000/[redacted]): Number of [redacted] mg doses per batch (assuming a [redacted] mg/kg dose for a [redacted] kg subject)	[redacted]
E (=B/D): Volume of unprocessed bulk per 2400mg dose (L)	[redacted]
F: (antilog of LRV) Virus reduction factor	[redacted] (where total LRV for MLV determined in viral clearance study was ≥17.83)
G (=A×E×1000/F): Maximum retrovirus-like particles per dose	[redacted]
H (=1/G): Theoretical number of doses for every 1 retrovirus-like particle	[redacted]

TEM=transmission electron microscopy; LRV=log reduction value; MLV=murine leukemia virus

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3） 品質に関する文書

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
3.2.S.1.1	Rozanolixizumab 3.2.S.1.1 Nomenclature	－	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.2	Rozanolixizumab 3.2.S.1.2 Structure	－	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.3	Rozanolixizumab 3.2.S.1.3 General Properties	－	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.1	Rozanolixizumab 3.2.S.2.1 Manufacturer(s)	－	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.2	Rozanolixizumab 3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process and Process Controls	－	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3	Rozanolixizumab 3.2.S.2.3 Control of Materials – Raw and Starting Materials	－	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
	3.2.S.2.3 Control of Materials – Raw Materials Attachment 1: Letters of Authorization	－	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
	3.2.S.2.3 Control of Materials – Raw Materials Attachment 2: Master File Certificates	－	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
	Rozanolixizumab 3.2.S.2.3 Control of Materials – Cell Line Development	－	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価

	Rozanolixizumab 3.2.S.2.3 Control of Materials – Cell Banking	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.4	Rozanolixizumab 3.2.S.2.4 Control of Critical Steps and Intermediates	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5	Rozanolixizumab 3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation –Samsung	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
	Rozanolixizumab 3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation – Resin and Membrane Reuse	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
	Rozanolixizumab 3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation – Hold Times	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
	Rozanolixizumab 3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation – Reprocessing	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
	Rozanolixizumab 3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation – Shipping Qualification	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
	Rozanolixizumab 3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation – Analytical Methods	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6	Rozanolixizumab 3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development – Process Development History		20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
	Rozanolixizumab 3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development – Batch History	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
	Rozanolixizumab 3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development – Process Characterization Studies	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
	Rozanolixizumab 3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development – Small Scale Studies	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価

	Rozanolixizumab 3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development – Control Strategy	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.3.1	Rozanolixizumab 3.2.S.3.1 Elucidation of Structure and Other Characteristics - Characterization	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
	Rozanolixizumab 3.2.S.3.1 Elucidation of Structure and Other Characteristics - Forced Degradation Studies	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.3.2	Rozanolixizumab 3.2.S.3.2 Impurities	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.1	Rozanolixizumab 3.2.S.4.1 Specification(s)	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2	Rozanolixizumab 3.2.S.4.2 Analytical Procedures − Introduction	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
	Rozanolixizumab 3.2.S.4.2 Analytical Procedures – Relative Potency by Cell-based Assay	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
	Rozanolixizumab 3.2.S.4.2 Analytical Procedures – Protein Concentration by A_{280}	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
	Rozanolixizumab 3.2.S.4.2 Analytical Procedures – Tryptic Peptide Mapping by RP-UPLC-UV	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
	Rozanolixizumab 3.2.S.4.2 Analytical Procedures – Monomer (purity) by NR-CGE	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
	Rozanolixizumab 3.2.S.4.2 Analytical Procedures – HMWS by SE- HPLC	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
	Rozanolixizumab 3.2.S.4.2 Analytical Procedures – Chrage Variants by iCE	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価

	Rozanolixizumab 3.2.S.4.2 Analytical Procedures – Host Cell Protein by ELISA	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
	Rozanolixizumab 3.2.S.4.2 Analytical Procedures – Microbial Methods (SBL)	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
	Rozanolixizumab 3.2.S.4.2 Analytical Procedures – Microbial Methods (UCB)	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3	Rozanolixizumab 3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures – Introduction	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
	Rozanolixizumab 3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures – Relative Potency by Cell-based Assay	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
	Rozanolixizumab 3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures – Protein Concentration by A_{280}	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
	Rozanolixizumab 3.2.S.4.3 Validation of Analytical Methods – Tryptic Peptide Mapping by RP-UPLC-UV	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
	Rozanolixizumab 3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures – Monomer (purity) by NR-CGE	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
	Rozanolixizumab 3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures – HMWS by SE- HPLC	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
	Rozanolixizumab 3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures – Chrage Variants by iCE	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
	Rozanolixizumab 3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures – Host Cell Protein by ELISA	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
	Rozanolixizumab 3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures – Microbial Methods (SBL)	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価

	Rozanolixizumab 3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures – Microbial Methods (UCB)	－	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.4	Rozanolixizumab 3.2.S.4.4 Batch Analyses	－	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.5	Rozanolixizumab 3.2.S.4.5 Justification of Specification – Overview	－	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
	Rozanolixizumab 3.2.S.4.5 Justification of Specification – Appearance	－	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
	Rozanolixizumab 3.2.S.4.5 Justification of Specification – pH	－	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
	Rozanolixizumab 3.2.S.4.5 Justification of Specification – Relative Potency	－	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
	Rozanolixizumab 3.2.S.4.5 Justification of Specification – Protein Concentration	－	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
	Rozanolixizumab 3.2.S.4.5 Justification of Specification – Tryptic Peptide Mapping	－	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
	Rozanolixizumab 3.2.S.4.5 Justification of Specification – Monomer (purity) by NR-CGE	－	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
	Rozanolixizumab 3.2.S.4.5 Justification of Specification – HMWS by SE- HPLC	－	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
	Rozanolixizumab 3.2.S.4.5 Justification of Specification – Chrage Variants by iCE	－	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
	Rozanolixizumab 3.2.S.4.5 Justification of Specification – Host Cell Protein	－	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価

	Rozanolixizumab 3.2.S.4.5 Justification of Specification – Bioburden	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
	Rozanolixizumab 3.2.S.4.5 Justification of Specification – Bacterial Endotoxins	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.5	Rozanolixizumab 3.2.S.5 Reference Standards or Materials	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.6	Rozanolixizumab 3.2.S.6 Container Closure System	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.1	Rozanolixizumab 3.2.S.7.1 Stability Summary and Conclusions	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.2	Rozanolixizumab 3.2.S.7.2 Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3	Rozanolixizumab 3.2.S.7.3 Stability Data	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価

3.2.P 製剤

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
3.2.P.1	Rozanolixizumab – Solution for Injection (Vial) – 140mg/mL 3.2.P.1 Description and composition of the drug product	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.1	Rozanolixizumab – Solution for Injection (Vial) – 140mg/mL 3.2.P.2.1 Components of the Drug Product	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.2	Rozanolixizumab – Solution for Injection (Vial) – 140mg/mL 3.2.P.2.2 Drug Product	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価

3.2.P.2.3	Rozanolixizumab – Solution for Injection (Vial) – 140mg/mL 3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development – Batch History	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
	Rozanolixizumab – Solution for Injection (Vial) – 140mg/mL 3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development – Development History	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
	Rozanolixizumab – Solution for Injection (Vial) – 140mg/mL 3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development – Risk Assessment	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.4	Rozanolixizumab – Solution for Injection (Vial) – 140mg/mL 3.2.P.2.4 Container Closure System	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.5	Rozanolixizumab – Solution for Injection (Vial) – 140mg/mL 3.2.P.2.5 Microbiological Attributes	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.6	Rozanolixizumab – Solution for Injection (Vial) – 140mg/mL 3.2.P.2.6 Compatibility	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.1	Rozanolixizumab – Solution for Injection (Vial) – 140mg/mL 3.2.P.3.1 Manufacturer(s)	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.2	Rozanolixizumab – Solution for Injection (Vial) – 140mg/mL 3.2.P.3.2 Batch Formula	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.3	Rozanolixizumab – Solution for Injection (Vial) – 140mg/mL 3.2.P.3.3 Description of Manufacturing Process and Process Controls	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.4	Rozanolixizumab – Solution for Injection (Vial) – 140mg/mL 3.2.P.3.4 Controls of Critical Steps and Intermediates	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価

3.2.P.3.5	Rozanolixizumab – Solution for Injection (Vial) – 140mg/mL 3.2.P.3.5 Process Validation and/or Evaluation – Vetter	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
	Rozanolixizumab – Solution for Injection (Vial) – 140mg/mL 3.2.P.3.5 Process Validation and/or Evaluation – Filter	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
	Rozanolixizumab – Solution for Injection (Vial) – 140mg/mL 3.2.P.3.5 Process Validation and/or Evaluation – Media Fill	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
	Rozanolixizumab – Solution for Injection (Vial) – 140mg/mL 3.2.P.3.5 Process Validation and/or Evaluation – Sterilization Validation	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
	Rozanolixizumab – Solution for Injection (Vial) – 140mg/mL 3.2.P.3.5 Process Validation and/or Evaluation – Cleaning Validation	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.4	Rozanolixizumab – Solution for Injection (Vial) – 140mg/mL 3.2.P.4 Control of Excipients	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.1	Rozanolixizumab – Solution for Injection (Vial) – 140mg/mL 3.2.P.5.1 Specification(s)	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2	Rozanolixizumab – Solution for Injection (Vial) – 140mg/mL 3.2.P.5.2 Analytical Procedures – Introduction	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
	Rozanolixizumab – Solution for Injection (Vial) – 140mg/mL 3.2.P.5.2 Analytical Procedures - Polysorbate 80 by UPLC-CAD	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
	Rozanolixizumab – Solution for Injection (Vial) – 140mg/mL 3.2.P.5.2 Analytical Procedures – Microbial Methods (Vetter)	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価

	Rozanolixizumab – Solution for Injection (Vial) – 140mg/mL 3.2.P.5.2 Analytical Procedures – Microbial Methods (UCB)	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
	Rozanolixizumab – Solution for Injection (Vial) – 140mg/mL 3.2.P.5.2 Analytical Procedures - Container Closure Integrity Test	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3	Rozanolixizumab – Solution for Injection (Vial) – 140mg/mL 3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures – Introduction	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
	Rozanolixizumab – Solution for Injection (Vial) – 140mg/mL 3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures – Polysorbate 80 by UPLC-CAD	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
	Rozanolixizumab – Solution for Injection (Vial) – 140mg/mL 3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures – Microbial Methods (Vetter)	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
	Rozanolixizumab – Solution for Injection (Vial) – 140mg/mL 3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures – Microbial Methods (UCB)	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
	Rozanolixizumab – Solution for Injection (Vial) – 140mg/mL 3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures - Container Closure Integrity Test	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.4	Rozanolixizumab – Solution for Injection (Vial) – 140mg/mL 3.2.P.5.4 Batch Analyses	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.5	Rozanolixizumab – Solution for Injection (Vial) – 140mg/mL 3.2.P.5.5 Characterization of Impurities	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.6	Rozanolixizumab – Solution for Injection (Vial) – 140mg/mL 3.2.P.5.6 Justification of Specifications – Overview	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価

Rozanolixizumab – Solution for Injection (Vial) – 140mg/mL 3.2.P.5.6 Justification of Specifications – Appearance	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
Rozanolixizumab – Solution for Injection (Vial) – 140mg/mL 3.2.P.5.6 Justification of Specifications – pH	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
Rozanolixizumab – Solution for Injection (Vial) – 140mg/mL 3.2.P.5.6 Justification of Specifications – Osmolality	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
Rozanolixizumab – Solution for Injection (Vial) – 140mg/mL 3.2.P.5.6 Justification of Specifications – Extractable Volume	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
Rozanolixizumab – Solution for Injection (Vial) – 140mg/mL 3.2.P.5.6 Justification of Specifications – Polysorbate 80	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
Rozanolixizumab – Solution for Injection (Vial) – 140mg/mL 3.2.P.5.6 Justification of Specifications – Relative Potency	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
Rozanolixizumab – Solution for Injection (Vial) – 140mg/mL 3.2.P.5.6 Justification of Specifications – Protein Concentration	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
Rozanolixizumab – Solution for Injection (Vial) – 140mg/mL 3.2.P.5.6 Justification of Specifications – Tryptic Peptide Mapping	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
Rozanolixizumab – Solution for Injection (Vial) – 140mg/mL 3.2.P.5.6 Justification of Specifications – Monomer (Purity) by NR-CGE	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
Rozanolixizumab – Solution for Injection (Vial) – 140mg/mL 3.2.P.5.6 Justification of Specifications – HMWS by SE-HPLC	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価

	Rozanolixizumab – Solution for Injection (Vial) – 140mg/mL 3.2.P.5.6 Justification of Specifications – Charge Variants by iCE	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
	Rozanolixizumab – Solution for Injection (Vial) – 140mg/mL 3.2.P.5.6 Justification of Specifications – Visible Particles□	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
	Rozanolixizumab – Solution for Injection (Vial) – 140mg/mL 3.2.P.5.6 Justification of Specifications – Subvisible Particles	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
	Rozanolixizumab – Solution for Injection (Vial) – 140mg/mL 3.2.P.5.6 Justification of Specifications – Sterility and Container Closure Integrity	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
	Rozanolixizumab – Solution for Injection (Vial) – 140mg/mL 3.2.P.5.6 Justification of Specifications – Bacterial Endotoxins	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.6	Rozanolixizumab – Solution for Injection (Vial) – 140mg/mL 3.2.P.6 Reference Standards or Materials	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.7	Rozanolixizumab – Solution for Injection (Vial) – 140mg/mL 3.2.P.7 Container Closure System	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.1	Rozanolixizumab – Solution for Injection – 140mg/mL 3.2.P.8.1 Stability Summary and Conclusions	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.2	Rozanolixizumab – Solution for Injection (Vial) – 140mg/mL 3.2.P.8.2 Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3	Rozanolixizumab – Solution for Injection (Vial) – 140mg/mL 3.2.P.8.3 Stability Data	–	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価

3.2.A その他

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
3.2.A.1	Rozanolixizumab 3.2.A.1 Facilities and Equipment - Samsung (SBL)	－	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
	Rozanolixizumab – Solution for Injection (Vial) – 140mg/mL 3.2.A.1.2 Facilities and Equipment - Vetter Pharma	－	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.A.2	Rozanolixizumab 3.2.A.2 Adventitious Agents Safety Evaluation – Drug Substance	－	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
	Rozanolixizumab – Solution for Injection (Vial) – 140mg/mL 3.2.A.2 Adventitious Agents Safety Evaluation - Drug Product	－	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
	Rozanolixizumab – Solution for Injection (Vial) – 140mg/mL 3.2.A.2 Adventitious Agents Safety Evaluation - BSE/TSE Statement	－	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価
3.2.A.3	Rozanolixizumab – Solution for Injection (Vial) – 140mg/mL 3.2.A.3 Novel Excipients	－	20[redacted]年[redacted]月	UCB Pharma SA	海外	社内資料	評価

3.3 参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
3.3.1	The neonatal Fc receptor (FcRn) binds independently to both sites of the IgG homodimer with identical affinity.	Abdiche YN, Yeung YA, Chaparro-Riggers J, Barman I, Strop P, Chin SM, *et al*.	海外	MAbs. 2015;7(2):331-43.
3.3.2	Endogenous origin of defective retroviruslike particles from a recombinant Chinese hamster ovary cell line.	Anderson KP, Low MA, Lie YS, Keller GA, Dinowitz M.	海外	Virology. 1991;181(1):305-11.
3.3.3	A single amino acid substitution abolishes the heterogeneity of chimeric mouse/human (IgG4) antibody.	Angal S, King DJ, Bodmer MW, Turner A, Lawson AD, Roberts G, *et al*.	海外	Mol Immunol. 1993;30(1):105-8.
3.3.4	Potential for the Formation of N-Nitrosamines during the Manufacture of Active Pharmaceutical Ingredients: An Assessment of the Risk Posed by Trace Nitrite in Water.	Ashworth IW, Dirat O, Teasdale A, Whiting M.	海外	Process Res. Dev. 2020;24: 1629-46
3.3.5	Beta-glucan contamination of pharmaceutical products: How much should we accept?	Barton C, Vigor K, Scott R, Jones P, Lentfer H, Bax HJ, *et al*.	海外	Cancer Immunol Immunother. 2016;65(11):1289-1301.
3.3.6	Studies of the safety, pharmacokinetics and immunogenicity of repeated doses of intravenous staphylococcal protein A in cynomolgus monkeys.	Bernton E, Haughey D.	海外	Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2014;115(5):448-55.
3.3.7	Human monoclonal IgG isotypes differ in complement activating function at the level of C4 as well as C1q.	Bindon CI, Hale G, Brüggemann M, Waldmann H.	海外	J Exp Med. 1988;168(1):127-42.
3.3.8	Defining your product profile and maintaining control over it, part 2.	Champion K, Madden H, Dougherty J, Shacter E.	海外	BioProcess Int. 2005;3:52–57.
3.3.9	Fc receptor biology.	Daëron M.	海外	Annu Rev Immunol. 1997;15:203-34.
3.3.10	Segmental flexibility and complement fixation of genetically engineered chimeric human, rabbit and mouse antibodies.	Dangl JL, Wensel TG, Morrison SL, Stryer L, Herzenberg LA, Oi VT.	海外	EMBO J. 1988;7(7):1989-94.
3.3.11	FcRn affinity-pharmacokinetic relationship of five human IgG4 antibodies engineered for improved in vitro FcRn binding properties in cynomolgus monkeys.	Datta-Mannan A, Chow CK, Dickinson C, Driver D, Lu J, Witcher DR, *et al*.	海外	Drug Metab Dispos. 2012;40(8):1545-55.
3.3.12	Quality attributes of recombinant therapeutic proteins: an assessment of impact on safety and efficacy as part of a quality by design development approach.	Eon-Duval A, Broly H, Gleixner R.	海外	Biotechnol Prog. 2012;28(3):608-22.

3.3.13	Eliminating tyrosine sequence variants in CHO cell lines producing recombinant monoclonal antibodies.	Feeney L, Carvalhal V, Yu XC, Chan B, Michels DA, Wang YJ, *et al*.	海外	Biotechnol Bioeng. 2013;110(4):1087-97.
3.3.14	Isolation and partial characterization of three methotrexate-resistant phenotypes from Chinese hamster ovary cells.	Flintoff WF, Davidson SV, Siminovitch L.	海外	Somatic Cell Genet. 1976;2(3):245-61.
3.3.15	Overproduction of dihydrofolate reductase and gene amplification in methotrexate-resistant Chinese hamster ovary cells.	Flintoff WF, Weber MK, Nagainis CR, Essani AK, Robertson D, Salser W.	海外	Mol Cell Biol. 1982;2(3):275-85.
3.3.16	Advances in the assessment and control of the effector functions of therapeutic antibodies.	Jiang XR, Song A, Bergelson S, Arroll T, Parekh B, May K, *et al*.	海外	Nat Rev Drug Discov. 2011;10(2):101-11.
3.3.17	Differential scanning calorimetry as a tool for protein folding and stability.	Johnson CM.	海外	Arch Biochem Biophys. 2013;531(1-2):100-9.
3.3.18	Proteins and amino acids as scavengers of nitrite: inhibitory effect on the formation of nitrosodimethylamine and diazoquinone.	Kato T, Kikugawa K.	海外	Food Chem Toxicol. 1992;30(7):617-26.
3.3.19	Charge variants characterization of a monoclonal antibody by ion exchange chromatography coupled on-line to native mass spectrometry: Case study after a long-term storage at +5°C.	Leblanc Y, Ramon C, Bihoreau N, Chevreux G.	海外	J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2017;1048:130-139.
3.3.20	Structure and stability changes of human IgG1 Fc as a consequence of methionine oxidation.	Liu D, Ren D, Huang H, Dankberg J, Rosenfeld R, Cocco MJ, *et al*.	海外	Biochemistry. 2008;47(18):5088-100.
3.3.21	N-terminal glutamate to pyroglutamate conversion in vivo for human IgG2 antibodies.	Liu YD, Goetze AM, Bass RB, Flynn GC.	海外	J Biol Chem. 2011;286(13):11211-7.
3.3.22	In vitro and in vivo modifications of recombinant and human IgG antibodies.	Liu H, Ponniah G, Zhang HM, Nowak C, Neill A, Gonzalez-Lopez N, *et al*.	海外	MAbs. 2014;6(5):1145-54.
3.3.23	Acid-induced aggregation propensity of nivolumab is dependent on the Fc.	Liu B, Guo H, Xu J, Qin T, Xu L, Zhang J, et al.	海外	MAbs. 2016;8(6):1107-17.
3.3.24	A comprehensive review of the neonatal Fc receptor and its application in drug delivery.	Martins JP, Kennedy PJ, Santos HA, Barrias C, Sarmento B.	海外	Pharmacol Ther. 2016;161:22-39.
3.3.25	Host cell protein profiling of commercial therapeutic protein drugs as a benchmark for monoclonal antibody-based therapeutic protein development.	Molden R, Hu M, Yen E S, Saggese D, Reilly J, Mattila J, *et al*.	海外	MAbs. 2021;13(1):1955811.

3.3.26	Characterization and screening of IgG binding to the neonatal Fc receptor	Neuber T, Frese K, Jaehrling J, Jäger S, Daubert D, Felderer K, *et al* .	海外	Mabs. 2014;6(4):928-42.
3.3.27	Fcγ receptors as regulators of immune responses	Nimmerjahn F, Ravetch JV.	海外	Nat Rev Immunol. 2008;8(1):34-47.
3.3.28	The Product Quality Research Institute (PQRI) Leachables and Extractables Working Group Initiatives for Parenteral and Ophthalmic Drug Product (PODP)	Paskiet D, Jenke D, Ball D, Houston D, Norwood DL, Markovic I.	海外	PDA J Pharm Sci Technol. 2013;67(5):430-47.
3.3.29	On the Measurement of Critical Micelle Concentrations of Pure and Technical-Grade Nonionic Surfactants	Patist A, Bhagwat SS, Penfield KW, Aikens P, Shah DO.	海外	J Surfactants Deterg. 2000;3(1):53-58
3.3.30	Reduced amino acid specificity of mammalian tyrosyl-tRNA synthetase is associated with elevated mistranslation of Tyr codons	Raina M, Moghal A, Kano A, Jerums M, Schnier PD, Luo S, *et al.*	海外	J Biol Chem. 2014;289(25):17780-90.
3.3.31	Characterisation of endogenous retrovirus in rodent cell lines used for production of biologicals	Shepherd AJ, Wilson NJ, Smith KT.	海外	Biologicals. 2003;31(4):251-60.
3.3.32	Effect of Polysorbate 20 and Polysorbate 80 on the Higher-Order Structure of a Monoclonal Antibody and Its Fab and Fc Fragments Probed Using 2D Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy	Singh SM, Bandi S, Jones DNM, Mallela KMG.	海外	J Pharm Sci. 2017;106(12):3486-3498.
3.3.33	Generation and characterization of a high affinity anti-human FcRn antibody, rozanolixizumab, and the effects of different molecular formats on the reduction of plasma IgG concentration	Smith B, Kiessling A, Lledo-Garcia R, Dixon K, Christodoulou L, Catley MC, *et al* .	海外	MAbs. 2018;10(7):1111-1130.
3.3.34	Deletion of the Diploid Dihydrofolate Reductase Locus from Cultured Mammalian Cells	Urlaub G, Käs E, Carothers AM, Chasin LA.	海外	Cell. 1983;33(2):405-12.
3.3.35	Effect of Gamma Rays at the Dihydrofolate Reductase Locus: Deletion and Inversions	Urlaub G, Mitchell PJ, Kas E, Chasin LA, Funanage VL, Myoda TT, *et al* .	海外	Somat Cell Mol Genet. 1986;12(6):555-66.
3.3.36	IgG subclasses and allotypes: from structure to effector functions	Vidarsson G, Dekkers G, Rispens T.	海外	Front Immunol. 2014 20;5:520.
3.3.37	Amino acid misincorporation in recombinant proteins	Wong HE, Huang CJ, Zhang Z.	海外	Biotechnol Adv. 2018;36(1):168-181.
3.3.38	G/U and certain wobble position mismatches as possible main causes of amino acid misincorporations	Zhang Z, Shah B, Bondarenko PV.	海外	Biochemistry. 2013 12;52(45):8165-76.

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書

4.2.1　薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
4.2.1.1.1	40001829	Affinity of UCB7665 against human and cynomolgus monkey FcRn	-	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UCB Celltech	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.2	40001836	Cell-based affinity of UCB7665 on cells transfected with human and cynomolgus monkey FcRn	-	2013年7月22日～2016年9月30日	UCB Celltech	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.3	40001834	Activity of UCB7665 in in vitro assays of human and cynomolgus monkey IgG recycling and transcytosis	-	2013年8月27日～2016年9月30日	UCB Celltech	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.4	40001837	The effect of UCB7665 on the clearance of human IgG in the human FcRn transgenic mouse	-	2011年2月21日～2016年10月27日	UCB Celltech	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.5	40001842	The effect of FcRn blockade in a mouse model of idiopathic thrombocytopenic purpura	-	2014年6月26日～2016年10月27日	UCB Celltech	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.6	40001913	The effects of FcRn blockade in a mouse model of myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG)-induced encephalomyelitis and optic neuritis	-	2016年9月1日～2020年5月19日	[redacted]及びUCB	海外	社内資料	評価

4.2.1.2 副次的薬理試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
4.2.1.2.1	NCD2637	UCB7665 antibody profiling	-	試験終了日 2015年12月8日	[redacted]	海外	社内資料	評価

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
4.2.2.1.1	LGC256184QB02	Validation of an electrochemiluminescent (ECL) immunoassay for the determination of UCB7665 in cynomolgus plasma	-	2013年12月9日～2015年4月22日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1.2	LGC256185QB02	Validation of an electrochemiluminescent bridging immunoassay for the determination of anti-UCB7665 antibodies in cynomolgus plasma	-	2014年4月8日～2015年4月22日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1.3	LGC306205QB10	Validation of an anti-UCB7665 antibody assay in cyno plasma	-	2019年10月30日～2020年6月8日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1.4	LGC306205QB11	Validation of a gyrolab xp immunoassay to determine UCB7665 in cynomolgus plasma	-	2019年11月15日～2020年10月28日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1.5	NCD2494	Validation of an analytical assay for the determination of UCB7665 in cynomolgus monkey plasma	-	2013年12月3日～2016年10月7日	UCB Biopharma Sprl [redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1.6	QAM-BM-MS-Total IgG-v3.1	Analytical method and qualification for the determination of total monkey IgG in plasma	-	報告書作成日：2016年8月11日	UCB Pharma SA [redacted]	海外	社内資料	評価

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
4.2.2.7.1	8274072	FcRn BU 1519g57 IgG4: Pharmacokinetics/pharmacodynamics study by the intravenous route in male cynomolgus monkeys	-	2012年10月26日～2016年10月12日	[redacted]	海外	社内資料	評価

4.2.2.7.2	NCD2447	4.2.3.2.1：NCD2447を参照 UCB7665 (anti-FcRn IgG4 mAb): A 4-week toxicity study with a minimum 8-week treatment-free period following intravenous or subcutaneous injection every 3 days in male and female cynomolgus monkeys	-	2013年12月6日～2014年10月15日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.7.3	NCD2448	4.2.3.2.2：NCD2448を参照 UCB7665 (anti-FcRn IgG4 mAb): 13-week intravenous and subcutaneous toxicity study in the cynomolgus monkey with a minimum 8-week recovery phase	-	2014年3月25日～2015年8月11日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.7.4	NCD2553	4.2.3.2.3：NCD2553を参照 UCB7665: 26-week subcutaneous administration toxicity study in the cynomolgus monkey, with an 8-week recovery phase	-	2016年4月20日～2018年2月2日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.7.5	NCD3001	4.2.3.5.3.1：NCD3001を参照 UCB7665: Enhanced study for effects on pre- and postnatal development in cynomolgus monkeys with a six months postnatal development phase	-	2018年11月22日～2022年2月9日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.7.6	NCD2617	4.2.3.2.4：NCD2617を参照 UCB7665: Basic toxicology study by intravenous administration to rhesus monkeys	-	2015年6月2日～2015年11月26日	[redacted]	海外	社内資料	評価

4.2.3 毒性試験

4.2.3.2 反復投与毒性試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
4.2.3.2.1	NCD2447	UCB7665 (anti-FcRn IgG4 mAb): A 4-week toxicity study with a minimum 8-week treatment-free period following intravenous or subcutaneous injection every 3 days in male and female cynomolgus monkeys	-	2013年12月6日～2014年10月15日	[redacted]	海外	社内資料	評価

4.2.3.2.2	NCD2448	UCB7665 (anti-FcRn IgG4 mAb): 13-week intravenous and subcutaneous toxicity study in the cynomolgus monkey with a minimum 8-week recovery phase	-	2014年3月25日～2015年8月11日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2.3	NCD2553	UCB7665: 26-week subcutaneous administration toxicity study in the cynomolgus monkey, with an 8-week recovery phase	-	2016年4月20日～2018年2月2日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2.4	NCD2617	UCB7665: Basic toxicology study by intravenous administration to rhesus monkeys	-	2015年6月2日～2015年11月26日	[redacted]	海外	社内資料	参考

4.2.3.4 がん原性試験（トキシコキネティクスの評価を含む）

4.2.3.4.3 その他の試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
4.2.3.4.3.1	CAD	rozanolixizumab-carcino-assessment-2019	―	NA	UCB	海外	社内資料	参考

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
4.2.3.5.3.1	NCD3001	UCB7665: Enhanced study for effects on pre- and postnatal development in cynomolgus monkeys with a six months postnatal development phase	―	2018年11月22日～2022年2月9日	[redacted]	海外	社内資料	評価

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
4.2.3.7.3.1	NCD2667	Application of InTESTineTM model to evaluate UCB7665 effects in the human GI tract	―	2016年10月25日～2017年6月30日	[redacted]	海外	社内資料	参考

4.2.3.7.7 その他の試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
4.2.3.7.7.1	NCD2458	UCB7665 - Assessment of the potential cross reactivity of UCB7665DS-FITC with a selected panel of human and cynomolgus monkey tissues	-	2013年12月20日～2014年10月20日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.7.2	NCD2613	UCB7665 - Investigative assessment of the potential cross reactivity with a selected panel of human and cynomolgus monkey brain and gastrointestinal tissues and human placental tissues, from various stages of gestation.	-	2015年7月8日～2016年3月14日	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.7.3	40001817	In vitro cytokine release assay with UCB7665	-	2014年11月26日～2016年3月8日	UCB Celltech	海外	社内資料	参考

4.3 参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
4.3.1	The MHC class I–like Fc receptor promotes humorally mediated autoimmune disease.	Akilesh S, Petkova S, Sproule TJ, Shaffer DJ, Christianson GJ, Roopenian D.	海外	J Clin Invest. 2004;113:1328-33.
4.3.2	β2-Microglobulin deficiency causes a complex immunodeficiency of the innate and adaptive immune system.	Ardeniz Ö, Unger S, Onay H, Ammann S, Keck C, Cianga C et al.	海外	J Allergy Clin Immunol. 2015;136:392-401.
4.3.3	Microscopic background changes in brains of cynomolgus monkeys.	Butt MT, Whitney KM, Davis W, Akella S, Parker S, Foley GL.	海外	Toxicol Pathol. 2015;43:513-18.
4.3.4	FcRn: from molecular interactions to regulation of IgG pharmacokinetics and functions.	Challa DK, Velmurugan R, Ober RJ, Sally Ward E.	海外	Curr Top Microbiol Immunol. 2014;382:249-72.
4.3.5	Incidences and range of spontaneous findings in control cynomolgus monkeys (Macaca fascicularis) used in toxicity studies.	Chamanza R, Marxfeld HA, Blanco AI, Naylor SW, Bradley AE.	海外	Toxicol Pathol. 2010;38:642-57.
4.3.6	Monoclonal antibodies directed against human FcRn and their applications.	Christianson GJ, Sun VZ, Akilesh S, Pesavento E, Proetzel G, Roopenian, DC.	海外	MAbs. 2012;4:208-16.
4.3.7	Guideline on Production and Quality Control of Monoclonal Antibodies and Related Substances. April 2007.	NA	海外	EMEA/CHMP/BWP/157653/2007
4.3.8	Pharmacokinetic effects of 4C9, an anti-FcRn antibody, in rats: implication for the use of FcRn inhibitors for the treatment of humoral autoimmune and alloimmune conditions.	Getman KE and Balthasar JP.	海外	J Pharm Sci. 2005;94:718-29.
4.3.9	Updated assessment of the prevalence, spectrum and case definition of autoimmune disease.	Hayter SM and Cook MC.	海外	Autoimmun Rev. 2012;11:754-65.

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
4.3.10	Characterization, biomarkers, and reversibility of a monoclonal antibody-induced immune complex disease in cynomolgus monkeys (Macaca fascicularis).	Heyen JR, Rojko J, Evans M, Brown TP, Bobrowski WF, Vitsky A, et al.	海外	Toxicol Pathol. 2014;42:765-73.
4.3.11	Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals. December 2009.	NA	海外	ICH M3 (R2)
4.3.12	Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-derived Pharmaceuticals. June 2011.	NA	海外	ICH S6 (R1)
4.3.13	The Non-Clinical Evaluation of the Potential for Delayed Ventricular Repolarization (QT Interval Prolongation) by Human Pharmaceuticals. May 2005.	NA	海外	ICH S7B
4.3.14	Autoimmune diseases: are markers ready for prediction?	Lernmark Å.	海外	J Clin Invest. 2001;108:1091-6.
4.3.15	Complete FcRn dependence for intravenous Ig therapy in autoimmune skin blistering diseases.	Li N, Zhao M, Hilario-Vargas J, Prisayanh P, Warren S, Diaz LA, et al.	海外	J Clin Invest. 2005;115:3440-50.
4.3.16	Amelioration of experimental autoimmune myasthenia gravis in rats by neonatal FcR blockade.	Liu L, Garcia AM, Santoro H, Zhang Y, McDonnell K, Dumont J, et al.	海外	J Immunol. 2007;178:5390-8.
4.3.17	β2-microglobulin-deficient mice are resistant to bullous pemphigoid.	Liu Z, Roopenian DC, Zhou X, Christianson GJ, Diaz LA, Sedmak DD, et al.	海外	J Exp Med. 1997;186:777-83.
4.3.18	A comprehensive review of the neonatal Fc receptor and its application in drug delivery.	Martins JP, Kennedy PJ, Santos HA, Barrias C, Sarmento B.	海外	Pharmacol Ther. 2016;161:22-39.
4.3.19	Fully human monoclonal antibody inhibitors of the neonatal Fc receptor reduce circulating IgG in non-human primates.	Nixon AE, Chen J, Sexton DJ, Muruganandam A, Bitonti AJ, Dumont J, et al.	海外	Front Immunol. 2015;6:article 176.

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
4.3.20	Neonatal Fc receptor blockade by Fc engineering ameliorates arthritis in a murine model.	Patel DA, Puig-Canto A, Challa DK, Perez Montoyo H, Ober RJ, Ward ES.	海外	J Immunol. 2011;187:1015-22.
4.3.21	Enhanced half-life of genetically engineered human IgG1 antibodies in a humanized FcRn mouse model: potential application in humorally mediated autoimmune disease.	Petkova SB, Akilesh S, Sproule TJ, Christianson GJ, Al Khabbaz H, Brown AC, et al.	海外	Int Immunol. 2006;18:1759-69.
4.3.22	FcRn: the architect behind the immune and nonimmune functions of IgG and albumin.	Pyzik M, Rath T, Lencer WI, Baker K, Blumberg RS.	海外	J Immunol. 2015;194:4595-603.
4.3.23	Antineonatal Fc receptor antibody treatment ameliorates MOG-IgG-associated experimental autoimmune encephalomyelitis.	Remlinger J, Madarasz A, Guse K, Hoepner R, Bagnoud M, Meli I, et al.	海外	Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2022;9:e1134.
4.3.24	Mechanistic determinants of biotherapeutics absorption following sc administration.	Richter WF, Bhansali SG, Morris ME.	海外	AAPS J. 2012;14:559-70.
4.3.25	FcRn: the neonatal Fc receptor comes of age.	Roopenian DC and Akilesh S.	海外	Nat Rev Immunol. 2007;7:715-25.
4.3.26	The MHC class I-like IgG receptor controls perinatal IgG transport, IgG homeostasis, and fate of IgG-Fc-coupled drugs.	Roopenian DC, Christianson GJ, Sproule TJ, Brown AC, Akilesh S, Jung N, et al.	海外	J Immunol. 2003;170:3528-33.
4.3.27	Generation and characterization of a high affinity anti-human FcRn antibody, rozanolixizumab, and the effects of different molecular formats on the reduction of plasma IgG concentration.	Smith B, Kiessling A, Lledo-Garcia R, Dixon KL, Christodoulou L, Catley MC, et al.	海外	MAbs. 2018;10:1111-30.
4.3.28	Engineering the Fc region of immunoglobulin G to modulate in vivo antibody levels.	Vaccaro C, Zhou J, Ober RJ, Ward ES.	海外	Nat Biotechnol. 2005;23:1283-8.
4.3.29	Familial hypercatabolic hypoproteinemia.	Waldmann TA and Terry WD.	海外	J Clin Invest. 1990;86:2093-8.

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
4.3.30	Familial hypercatabolic hypoproteinemia caused by deficiency of the neonatal Fc receptor, FcRn, due to a mutant β2-microglobulin gene.	Wani MA, Haynes LD, Kim J, Bronson CL, Chaudhury C, Mohanty S, et al.	海外	Proc Natl Acad Sci USA. 2006;103:5084-9.
4.3.31	Treatment with anti-neonatal Fc receptor (FcRn) antibody ameliorates experimental epidermolysis bullosa acquisita in mice	Anika K, Maxi H, Bryan S, Penelope W, Katja B, Anthony S, Ralf JL,Enno S.	海外	Br J Pharmacol.2020;177:2381–2392
4.3.32	Generation of two high affinity anti-mouse FcRn antibodies: Inhibition of IgG recycling in wild type mice and effect in a mouse model of immune thrombocytopenia	Bryan S, Louis C, Alison C, Alison E, Kevin G, Daniel L, Anthony S, Kerry T, Frank RB.	海外	Int Immunol. 2019;66:362-365.
4.3.33	Pharmacokinetics interactions of monoclonal antibodies.	Ferri N, Bellosta S, Baldessin L, Boccia D, Racagni G, Corsini A.	海外	Pharmacol Res. 2016 Sep;111:592-599
4.3.34	Activation of the Complement System by Antibody-Antigen Complexes: The Classical Pathway,	C.B. Anfinsen, John T. Edsall, Frederic M. Richards	海外	Advances in Protein Chemistry, Academic Press, 1979;33:1-71

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

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

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別	申請電子データ提出の有無
5.3.1.4.1	NCD2977	Validation of an immunogenicity method for the determination of anti-UCB7665 antibodies in human plasma	－	2018年3月5日～2018年4月5日	英国	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.2	[redacted]267108QB02	Validation of a electrochemiluminescent (ECL) immunoassay for the determination of UCB7665 in human plasma	－	2014年7月15日～2015年8月11日	英国	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.3	[redacted]267109QB02	Validation of a electrochemiluminescent (ECL) immunoassay for the determination of anti-UCB7665 antibodies in human plasma	－	2015年8月11日～2015年10月8日	英国	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.4	NCD3198	Validation of an MSD ECL Method for the Quantitation of UCB7665 in Human Plasma at [redacted] in support of TP0003/4/6.	－	2021年6月1日（報告書作成日）	米国	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.5	NCD3440	Validation of an MSD ECL method for the quantitatoion of UCB7665 in lithium-heparin plasma at [redacted] in support of TP0006.	－	2021年5月24日（報告書作成日）	中国	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.6	NCD3097	Validation of a pharmacokinetic assay for the detection of UCB7665 in Human Li-Hep Plasma at [redacted] in support of MG0003/4/7, UP0060, UP0106.	－	2019年3月27日～2020年2月26日	英国	海外	社内資料	参考	無

5.3.1.4.7	NCD3256	Validation of a Clinical Immunogenicity Method for the Determination of Anti-UCB7665 Antibodies in Human Plasma at [redacted] in support of MG0003/4/7, UP0060, UP0106.	－	2020年3月9日～2020年6月26日	英国	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.8	NCD3121	Validation of a Competitive Electro-chemiluminescent Immunoassay for the Detection of Antibodies Neutralizing FcRn-binding to UCB7665 in Human Lithium-Heparin Plasma at [redacted] in support of MG0003/4/7 (and all other Rozimab indications/studies)	－	2021年5月19日（報告書作成日）	ドイツ	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.9	NCD3266	Long term stability of UCB7665 in healthy human plasma performed at [redacted] in support of MG0003/4/7	－	2019年7月9日～2021年2月5日	英国	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.10	NCD3199	ADA ([redacted])Validation of an MSD-ECL method for the detection of anti-UCB7665 antibodies in human plasma	－	2021年8月26日（報告書作成日）	米国	海外	社内資料	参考	無

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別	申請電子データ提出の有無
5.3.3.1.1	UP0018	A Subject-blind, Investigator-blind, Randomized, Placebo controlled, First-in-Human Study Evaluating the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Single Ascending Intravenous and Subcutaneous Doses of UCB7665 in Healthy Subjects	－	2014年7月28日～2015年9月24日	英国	海外	社内資料	参考	無

5.3.3.1.2	UP0060	A Randomized, Participant-Blind, Investigator-Blind, Placebo-Controlled Study Comparing Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Single Ascending Subcutaneous Doses of Rozanolixizumab in Japanese, Chinese and Caucasian Healthy Volunteer Study Participants	—	2019年3月18日～2020年4月28日	英国	海外	社内資料	評価	有

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別	申請電子データ提出の有無
5.3.3.5.1	CL0460	Pooled PK and PD Data -Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis to explore possible differences in the PK and PD characteristics between Japanese, Chinese and Caucasian study participants following administration of UCB7665	—	2020年10月23日（報告書作成日）	英国	海外	社内資料	参考	有
5.3.3.5.2	CL0460 Addendum	Pooled PK and PD Data Addendum -Addendum to UCB report CL0460: population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis to explore possible differences in the PK and PD characteristics between Japanese, Chinese and Caucasian study participants following administration of UCB7665	—	2022年5月11日（報告書作成日）	ベルギー	海外	社内資料	参考	有
5.3.3.5.3	CL0534	PK and PKPD analysis of rozanolixizumab for the myasthenia gravis (MG) indication	—	2022年7月 7 日（報告書作成日）	スウェーデン	海外	社内資料	参考	有
5.3.3.5.4	CL0534 Addendum	Addendum to PK and PKPD analysis of rozanolixizumab for the myasthenia gravis (MG) indication (CL0534)	—	2022年9月 7 日（報告書作成日）	スウェーデン	海外	社内資料	参考	無

5.3.3.5.5	CL0562	PKPD and exposure-efficacy analysis of disease-specific autoantibodies after rozanolixizumab administration for the myasthenia gravis indication	－	2022年9月14日（報告書作成日）	スウェーデン	海外	社内資料	参考	有
5.3.3.5.6	CL0565	Additional assessment of the MG-ADL model for rozanolixizumab in the myasthenia gravis (MG) indication (CL0534)	－	2022年11月25日（報告書作成日）	スウェーデン	海外	社内資料	参考	無
5.3.3.5.7	CL0535	PK, PKPD, and exposure-efficacy simulations to assess a 2-fixed dose regimen of rozanolixizumab in relation to weight-tiered dosing for the myasthenia gravis Indication	－	2022年9 月15日（報告書作成日）	スウェーデン	海外	社内資料	参考	有
5.3.3.5.8	MEMO-2-PMDA-UCB-EA-ROZ-PMX-1	Response to PMDA queries	－	2023年4月24日（報告書作成日）	スウェーデン	海外	社内資料	参考	有

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別	申請電子データ提出の有無
5.3.5.1.1	MG0002	A Multicenter, Randomized, Investigator- and Subject-Blind, Placebo Controlled, Treatment Sequence Study Evaluating the Safety, Tolerability, and Efficacy of UCB7665 in Subjects with Moderate to Severe Myasthenia Gravis	－	2017年5月17日～2018年8月6日	ベルギー、チェコ、デンマーク、ドイツ、スペイン、カナダ、米国	海外	社内資料	評価	有

5.3.5.1.2	MG0003	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study Evaluating Efficacy and Safety of Rozanolixizumab in Adult Patients with Generalized Myasthenia Gravis	—	2019年6月18日～2021年9月17日	日本、カナダ、チェコ、デンマーク、フランス、ジョージア、ドイツ、ハンガリー、イタリア、ポーランド、ロシア、セルビア、スペイン、台湾、米国	海外	社内資料	評価	有

5.3.5.2 非対照試験報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別	申請電子データ提出の有無
5.3.5.2.1	MG0004	A Randomized, Open-Label Extension Study to Investigate the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Rozanolixizumab in Adult Patients with Generalized Myasthenia Gravis	—	2019年10月29日～2021年9月1日	日本、カナダ、チェコ、デンマーク、フランス、ドイツ、イタリア、ポーランド、ロシア、スペイン、台湾、米国	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.2.2	MG0007	An Open-label Extension Study to Evaluate Rozanolixizumab in Study Participants with Generalized Myasthenia Gravis	—	2021年2月3日～2022年7月8日（データカットオフ）	日本、カナダ、チェコ、デンマーク、フランス、ジョージア、ドイツ、イタリア、ポーランド、ロシア、セルビア、スペイン、台湾、米国	海外	社内資料（中間報告書）	評価	有

5.3.5.2.3	MG0007	MG0007 - Narrative (50121-01599) Amendment	―	2021年2月3日～2022年7月8日（データカットオフ）	日本、カナダ、チェコ、デンマーク、フランス、ジョージア、ドイツ、イタリア、ポーランド、ロシア、セルビア、スペイン、台湾、米国	海外	社内資料（中間報告書）	評価	有

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別	申請電子データ提出の有無
5.3.5.3.1	ISI	Integrated Summary of Immunogenicity (ISI)	―	2022年10月12日（報告書作成日）	UCB	海外	社内資料	NA	無
5.3.5.3.2	ISE	Integrated Summary of Efficacy (ISE) Tables, Figures, List (no body text)	―	2022年9月14日（承認日）	UCB	海外	社内資料	NA	有
5.3.5.3.3	ISS	Integrated Summary of Safety (ISS) tables, Figures, List (no body text)	―	2022年9月22 日（作成日）	UCB	海外	社内資料	NA	有
5.3.5.3.4	PRO	Patient-Reported Outcome Dossier	―	2022年10月7 日（作成日）	UCB	海外	社内資料	NA	無
5.3.5.3.5	―	Adhoc tables and figures of exposure by subgroup (no body text)	―	―	UCB	海外	社内資料	NA	無

5.3.5.3.6	－	JPN additional tables and figures (no body text)	－	－	UCB	海外	社内資料	NA	無
5.3.5.3.7	－	JPN additional tables and figures_2 (no body text)	－	－	UCB	海外	社内資料	NA	無

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

当該承認申請適応以外の臨床試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別	申請電子データ提出の有無
5.3.5.4.1	TP0001	A Multicenter, Open-Label, Multiple-Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of UCB7665 in Subjects with Primary Immune Thrombocytopenia	－	2016年3月2日～2019年2月4日	オーストラリア、ベルギー、ブルガリア、チェコ、ジョージア、ドイツ、イタリア、リトアニア、モルドバ、ポーランド、ルーマニア、スペイン、英国	海外	社内資料	参考	無

5.3.5.4.2	CIDP01	A multicenter, randomized, subject-blind, investigator-blind, placebo-controlled, parallel-group study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of rozanolixizumab in subjects with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP)	―	2019年3月26日～2021年3月31日	ベルギー、デンマーク、フランス、ドイツ、オランダ、スペイン、英国、米国	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.4.3	CIDP04	A multicenter, randomized, subject-blind, investigator-blind, placebo-controlled, parallel-group study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of rozanolixizumab in subjects with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP)	―	2019年8月21日～2021年11月30日	ベルギー、デンマーク、フランス、ドイツ、オランダ、スペイン、英国、米国	海外	社内資料	NA	無
5.3.5.4.4	TP0003	臨床試験で認められた死亡、その他の重篤なTEAE、中止に至ったTEAE、モニタリングのために特定されたTEAE及び妊娠に関する個別の臨床経過の詳細	―	実施中	アジア、ヨーロッパ、米国	海外	社内資料	NA	無
5.3.5.4.5	TP0004	臨床試験で認められた死亡、その他の重篤なTEAE、中止に至ったTEAE、モニタリングのために特定されたTEAE及び妊娠に関する個別の臨床経過の詳細	―	実施中	アジア、ヨーロッパ、米国	海外	社内資料	NA	無
5.3.5.4.6	TP0006	臨床試験で認められた死亡、その他の重篤なTEAE、中止に至ったTEAE、モニタリングのために特定されたTEAE及び妊娠に関する個別の臨床経過の詳細	―	実施中	アジア、ヨーロッパ、米国	海外	社内資料	NA	無

5.3.5.4.7	AIE001	臨床試験で認められた死亡、その他の重篤なTEAE、中止に至ったTEAE、モニタリングのために特定されたTEAE及び妊娠に関する個別の臨床経過の詳細	－	実施中	アジア、ヨーロッパ、米国	海外	社内資料	NA	無
5.3.5.4.8	MOG001	臨床試験で認められた死亡、その他の重篤なTEAE、中止に至ったTEAE、モニタリングのために特定されたTEAE及び妊娠に関する個別の臨床経過の詳細	－	実施中	アジア、ヨーロッパ、米国、日本	海外	社内資料	NA	無

5.4 参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
5.4.1	重症筋無力症／ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン作成委員会編. 重症筋無力症／ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン	日本神経学会	国内	南江堂. 2022
5.4.2	重症筋無力症の予防	吉川弘明, 岩佐和夫	国内	神経治療. 2020;37(3):348-50.
5.4.3	令和2年度衛生行政報告例 第10章 難病・小児慢性特定疾病 第1表	令和2年度衛生行政報告例	国内	Available from: https://www.e-stat.go.jp/
5.4.4	第112回日本内科学会講演会 イノベーションで拓く内科学: 重症筋無力症の最近の治療	本村政勝	海外	日本内科学会雑誌. 2015;104(9):1953-1958.
5.4.5	The quantitative myasthenia gravis score: comparison with clinical, electrophysiological, and laboratory markers	Barnett C, Katzberg H, Nabavi M, Bril V.	海外	J Clin Neuromuscul Dis. 2012;13(4):201-5.
5.4.6	Performance of individual items of the quantitative myasthenia gravis score.	Barnett TC, Bril V, Davis AM.	海外	Neuromuscul Disord. 2013;23(5):413-7
5.4.7	Measuring Clinical Treatment Response in Myasthenia Gravis.	Barnett C, Herbelin L, Dimachkie MM, Barohn RJ.	海外	Neurol Clin. 2018;36(2):339-353.
5.4.8	Reliability testing of the quantitative myasthenia gravis score.	Barohn RJ, McIntire D, Herbelin L, Wolfe GI, Nations S, Bryan WW	海外	Ann N Y Acad Sci. 1998;841:769–772.

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
5.4.9	Overview of the treatment of myasthenia gravis.	Bird SJ.	海外	UpToDate. Waltham, MA.: UpToDate Inc. https://www.uptodate.com (Accessed 05 Aug 2022)
5.4.10	Efficacy and Safety of Rozanolixizumab in Moderate to Severe Generalized Myasthenia Gravis: A Phase 2 Randomized Control Trial.	Bril V, Benatar M, Andersen H, et al.	海外	Neurology. 2021;96(6):e853-e865.
5.4.11	Construction of an efficient evaluative instrument for myasthenia gravis: the MG composite. Muscle & Nerve	Burns TM, Conaway M, Cutter GR, Sanders DB	海外	Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine. 2008;38(6):1553-1562.
5.4.12	MG Composite and MG-QOL15 Study Group. The MG Composite: A valid and reliable outcome measure for myasthenia gravis.	Burns TM, Conaway M, Sanders DB	海外	Neurology. 2010;74(18):1434-40.
5.4.13	A systematic review of population based epidemiological studies in myasthenia gravis.	Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, et alCarr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J.	海外	BMC Neurol. 2010;10:46.
5.4.14	Development of the Myasthenia Gravis (MG) Symptoms PRO: a case study of a patient-centred outcome measure in rare disease.	Cleanthous S, Mork AC, Regnault A, Cano S, Kaminski HJ, Morel T	海外	Orphanet J Rare Dis. 2021;16(1):457.
5.4.15	The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights	Coutinho AE, Chapman KE	海外	Mol Cell Endocrinol. 2011;335(1):2-13.
5.4.16	Cross‐sectional analysis of the Myasthenia Gravis Patient Registry: Disability and treatment	Cutter G, Xin H, Aban I, et al	海外	Muscle Nerve. 2019;60(6):707-15.
5.4.17	Myasthenia gravis impairment index: sensitivity for change in generalized muscle weakness.	de Meel RH, Barnett C, Bril V, Tannemaat MR, Verschuuren JJ	海外	Journal of Neuromuscular Diseases. 2020;7(3):297-300

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
5.4.18	Sensitivity of MG‐ADL for generalized weakness in myasthenia gravis	de Meel RH, Raadsheer WF, van Zwet EW, Verschuuren JJ	海外	European journal of neurology. 2019;26(6):947-950
5.4.19	Distinct representation of muscle weakness in QMG and MG-ADL	de Meel RH, Verschuuren JJ, Tannemaat MR	海外	Lancet Neurol. 2018 Mar;17(3):204-205.
5.4.20	Correlation of single-breath count test and neck flexor muscle strength with spirometry in myasthenia gravis	Elsheikh B, David Arnold W, Gharibshahi S, Reynolds J, Freimer M, Kissel JT	海外	Muscle Nerve. 2016;53(1):134-36
5.4.21	eyewire. Immunovant announces voluntary pause in clinical dosing of IMVT-1401 for thyroid eye disease	NA	海外	Available from: https://eyewire.news/articles/immunovant-announces-voluntary-pause-in-clinical-dosing-of-imvt-1401-for-thyroid-eye-disease/?c4src=article:infinite-scroll. Published 03 Feb 2021. Accessed 16 Mar 2021
5.4.22	Human FcRn Tissue Expression Profile and Half-Life in PBMCs	Fan Y, Farrokhi V, Caiazzo T, Wang M, O' Hara DM, Neubert H	海外	Biomolecules. 2019;9(8);373.
5.4.23	A Practical Approach to Managing Patients with Myasthenia Gravis—Opinions and a Review of the Literature.	Farrugia ME, Goodfellow JA	海外	Front Neurol. 2020;11:604
5.4.24	Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index	Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, Jebb SA, Murgatroyd PR, Sakamoto Y	海外	Am J Clin Nutr. 2000;72(3):694-701
5.4.25	Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016	GBD 2016 Headache Collaborators	海外	Lancet Neurol. 2018;17(11):954-976. Erratum in: Lancet Neurol. 2021;20(12):e7

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
5.4.26	Myasthenia Gravis	Gilhus NE	海外	N Engl J Med. 2016;375(26):2570-81
5.4.27	Myasthenia gravis and infectious disease.	Gilhus NE, Romi F, Hong Y, Skeie GO	海外	J Neurol. 2018;265(6):1251-58.
5.4.28	Myasthenia Gravis	Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, Palace J, Burns TM, Verschuuren JJGM	海外	Nat Rev Dis Primers. 2019;5(1):30.
5.4.29	The course of myasthenia gravis and therapies affecting outcome	Grob D, Arsura EL, Brunner NG, Namba T	海外	Ann N Y Acad Sci. 1987;505:472-99
5.4.30	Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial	Howard JF Jr, Bril V, Vu T, et al	海外	Lancet Neurol. 2021;20(7):526-36
5.4.31	Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study	Howard JF Jr, Utsugisawa K, Benatar M, et al	海外	Lancet Neurol. 2017;16(12):976-86.
5.4.32	Therapeutic protein-drug interactions and implications for drug development	Huang S-M, Zhao H, Lee J-I, et al	海外	Clin Pharmacol Ther. 2010;87(4):497-503
5.4.33	Why is development of new treatments necessary for myasthenia gravis? Recent advances in clinical trials	Imai T	国内	Neurol Clin Neurosci. 2019;7:161-65

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
5.4.34	Myasthenic crisis: Guidelines for prevention and treatment	Jani-Acsadi A, Lisak RP	海外	J Neurol Sci. 2007;261(1-2):127-33.
5.4.35	Serious infections in patients with myasthenia gravis: population-based cohort study	Kassardjian CD, Widdifield J, Paterson JM, et al	海外	Eur J Neurol. 2020;27(4):702-08.
5.4.36	The FcRn inhibitor rozanolixizumab reduces human serum IgG concentration: A randomized phase 1 study	Kiessling P, Lledo-Garcia R, Watanabe S, et al	海外	Sci Transl Med. 2017;9(414):eaan1208.
5.4.37	To B or not to B? Glucocorticoid impact on B lymphocyte fate and function	Kovacs WJ	海外	Endocrinology. 2014;155(2):339-42.
5.4.38	Myasthenia Gravis: Autoantibody Specificities and Their Role in MG Management	Lazaridis K, Tzartos SJ	海外	Front Neurol. 2020;11:596981
5.4.39	IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in ‘seronegative’ myasthenia gravis	Leite MI, Jacob S, Viegas S, et al	海外	Brain. 2008;131(Pt 7):1940-52
5.4.40	FcRn Expression in Wildtype Mice, Transgenic Mice, and in Human Tissues	Li T, Balthasar JP	海外	Biomolecules. 2018:8(4):115
5.4.41	Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of the anti-FcRn monoclonal antibody rozanolixizumab: Translation from preclinical stages to the clinic	Lledo-Garcia R, Dixon K, Shock A, Oliver R	海外	CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2022; 11(1):116-28
5.4.42	PK/PD modelling of an anti-FcRn mAb to optimise FIM design - translation from cyno to human [abstract]	Lledo-Garcia R, Langdon G, Oliver R	海外	2017 Abstracts of the Annual Meeting of the Population Approach Group in Europe, Budapest Hungry; June 6-9, 2017. Abstract 7280

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
5.4.43	Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics	Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP	海外	J Pharm Sci. 2004;93(11):2645-68
5.4.44	On setting the first dose in man: quantitating biotherapeutic drug‐target binding through pharmacokinetic and pharmacodynamic models	Lowe PJ, Tannenbaum S, Wu K, Lloyd P, Sims J	海外	Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2010;106 (3):195-209
5.4.45	Muscle autoantibodies in myasthenia gravis: beyond diagnosis?	Meriggioli MN, Sanders DB	海外	Expert Rev Clin Immunol. 2012;8(5):427-38
5.4.46	The myasthenia gravis‐specific activities of daily living profile	Muppidi S	海外	Annals of the New York Academy of Sciences. 2012;1274(1): 114-119
5.4.47	MG composite and MG-QOL15 study group. MG-ADL: still a relevant outcome measure	Muppidi S, Wolfe GI, Conaway M, Burns TM	海外	Muscle Nerve. 2011;44(5):727-31
5.4.48	Long-term efficacy and safety of eculizumab in Japanese patients with generalized myasthenia gravis: A subgroup analysis of the REGAIN open-label extension study.	Murai H, Uzawa A, Suzuki Y, et al.	海外	Journal of the Neurological Sciences. 2019;407: 116419.
5.4.49	Clinical features and treatment status of adult myasthenia gravis in Japan	Murai H, Masuda M, Utsugisawa K, et al	海外	Clin Exp Neuroimmunol. 2014;5(1):84-91
5.4.50	Characteristics of myasthenia gravis according to onset-age: Japanese nationwide survey	Murai H, Yamashita N, Watanabe M, et al.	海外	J Neurol Sci. 2011;305(1-2):97-102
5.4.51	MOG antibody seropositive aseptic meningitis: a new clinical phenotype	Nagabushana D, Shah R, Pendharkar H, et al	海外	J Neuroimmunol. 2019;333:476960

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
5.4.52	International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis	Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, et al.	海外	Neurology. 2021;96(3):114-22.
5.4.53	Clinical findings in MuSK-antibody positive myasthenia gravis: a U.S. experience	Pasnoor M, Wolfe GI, Nations S, et al	海外	Muscle Nerve. 2010;41(3):370-74
5.4.54	Targeting FcRn for immunomodulation: Benefits, risks, and practical considerations	Peter HH, Ochs HD, Cunningham-Rundles C, et al	海外	J Allergy Clin Immunol. 2020;146(3):479-91
5.4.55	Patient-Reported Symptom Severity in a Nationwide Myasthenia Gravis Cohort: Cross-sectional Analysis of the Swedish GEMG Study	Petersson M, Feresiadou A, Jons D, et al.	海外	Neurology. 2021;97(14):e1382-91.
5.4.56	Current Knowledge and Management of Hypersensitivity Reactions to Monoclonal Antibodies.	Picard M, Galvão VR	海外	J Allergy Clin Immunol Pract. 2017;5(3):600-09
5.4.57	Phase 2 multiple dose study of an FcRn inhibitor, rozanolixizumab, in patients with primary immune thrombocytopenia	Robak T, Kaźmierczak M, Jarque I, et al	海外	Blood Adv. 2020;4(17):4136-46.
5.4.58	MuSK-Associated Myasthenia Gravis: Clinical Features and Management	Rodolico C, Bonanno C, Toscana A, Vita G	海外	Front Neurol. 2020;11:660
5.4.59	Clinical features and diagnostic usefulness of antibodies to clustered acetylcholine receptors in the diagnosis of seronegative myasthenia gravis	Rodríguez Cruz PM, Al-Hajjar M, Huda S, et al	海外	JAMA Neurol. 2015;72(6):642-9
5.4.60	Global prevalence of myasthenia gravis and the effectiveness of common drugs in its treatment: a systematic review and meta-analysis	Salari N, Fatahi B, Bartina Y, et al	海外	J Transl Med. 2021;19(1):516.

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
5.4.61	International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary	Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, et al	海外	Neurology. 2016;87(4):419-25
5.4.62	Disease-drug-drug interaction involving tocilizumab and simvastatin in patients with rheumatoid arthritis	Schmitt C, Kuhn B, Zhang X, Kivitz AJ, Grange S	海外	Clin Pharmacol Ther. 2011;89(5):735-40.
5.4.63	Acetylcholine receptors loss and postsynaptic damage in MuSK antibody–positive myasthenia gravis.	Shiraishi H, Motomura M, Yoshimura T, et al	海外	Ann Neurol. 2005;57(2):289-93.
5.4.64	Hospital admission and prevalence trends of adult myasthenia gravis in Finland in 2004-2014: A retrospective national registry study	Sipilä JOT, Soilu-Hänninen M, Rautava P, Kytö V	海外	J Neurol Sci. 2019;407:116520
5.4.65	Generation and characterization of a high affinity anti-human FcRn antibody, rozanolixizumab, and the effects of different molecular formats on the reduction of plasma IgG concentration	Smith B, Kiessling A, Lledo-Garcia R, et al	海外	MAbs. 2018;10(7):1111-1130.
5.4.66	The Association of British Neurologists' myasthenia gravis guidelines	Sussman J, Farrugia ME, Maddison P, Hill M, Leite MI, Hilton-Jones D	海外	Ann N Y Acad Sci. 2018;1412(1):166-69
5.4.67	Outcome Measures in Clinical Trials of Patients With Myasthenia Gravis	Thomsen JLS, Andersen H	海外	Front Neurol. 2020;11:596382
5.4.68	Myasthenia gravis activities of daily living profile	Wolfe GI, Herbelin L, Nations SP, et al	海外	Neurology. 1999;52(7):1487-9
5.4.69	Structural basis of agrin-LRP4-MuSK signaling	Zong Y, Zhang B, Gu S, et al	海外	Genes Dev. 2012;26(3):247-58.

提出すべき資料がない項目リスト

第3部（モジュール3） 品質に関する文書

項目番号	項目
3.2.R	Regional Information

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書

項目番号	項目
4.2.1.3	安全性薬理試験
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験
4.2.2.2	吸収
4.2.2.3	分布
4.2.2.4	代謝
4.2.2.5	排泄
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
4.2.3.1	単回投与毒性試験
4.2.3.3	遺伝毒性試験
4.2.3.4.1	長期がん原性試験
4.2.3.4.2	短期又は中期がん原性試験
4.2.3.5.1	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
4.2.3.5.2	胚・胎児発生に関する試験
4.2.3.5.4	新生児を用いた試験
4.2.3.6	局所刺激性試験
4.2.3.7.1	抗原性試験
4.2.3.7.2	免疫毒性試験

4.2.3.7.4	依存性試験
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書

項目番号	項目
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
5.3.1.2	比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
5.3.1.3	*In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.3.2	患者における PK 及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.3.4	外因性要因を検討した PK 試験報告書
5.3.4	臨床薬力学（PD） 試験報告書
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録