ヒフデュラ配合皮下注
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アルジェニクスジャパン株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

アルジェニクスジャパン株式会社

目次

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯 2
1.5.1　起原又は発見の経緯 2
1.5.2　開発の経緯 2
1.5.3　申請効能以外の開発状況 3
1.5.4　参考文献 4

図目次

図 1.5-1　開発の経緯図 5

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1　起原又は発見の経緯

エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）（以下、エフガルチギモド）は抗体フラグメントであり、全身型 MG（gMG）患者の治療のために開発されたファーストインクラスの胎児性 Fc 受容体（FcRn）アンタゴニストである。FcRn は、IgG をリソソームによる分解から回避させ、リサイクルすることにより、IgG の恒常性維持に特化した役割を担っている。エフガルチギモドは、FcRn による IgG のリサイクルを阻害することにより、病原性 IgG 抗体を含む循環血中の IgG を減少させる。

本申請の対象は、エフガルチギモドにボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）（以下、rHuPH20）を配合した皮下投与用注射製剤（以下、「エフガルチギモド PH20 SC」）である。エフガルチギモド PH20 SC は、エフガルチギモドの静脈内投与用注射製剤（以下、「エフガルチギモド IV」）に代わる治療法を提供し、gMG 患者に個々の状況に合わせて治療法を選択できる柔軟性を与える。rHuPH20 は浸透促進剤として使用される遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼであり、より多くの液量を皮下投与することを可能にする。

エフガルチギモド PH20 SC の開発プログラムは、エフガルチギモド IV と同様の薬力学的作用を達成することにより、エフガルチギモド IV からエフガルチギモド PH20 SC へのブリッジングを行うことを基本戦略とした。

1.5.2　開発の経緯

開発の経緯図を図 1.5-1 に示す。

argenx BV は、2008 年に創立したベルギーに本社があるグローバル免疫医薬品企業で、深刻な自己免疫疾患及びがんを治療するための免疫領域に特化している。argenx BV は各国において本剤を開発しており、日本でも日本人患者が参加した国際共同第 III 相試験及びその継続投与試験（ARGX-113-2001 試験及び ARGX-113-2002 試験）の治験依頼者としてこれらを実施した。また、2019 年 4 月にアルジェニクスジャパン株式会社が設立され、2021 年 1 月にはエフガルチギモド IV（販売名：ウィフガート点滴静注 400mg）の承認を取得した。

本申請にあたっては、20[redacted] 年[redacted] 月に[redacted]相談（受付番号：[redacted]）を実施し、gMG 患者を対象とした国際共同第 III 相試験及びその継続投与試験（ARGX-113-2001 試験及び ARGX-113-2002 試験）を主な試験として構築した臨床データパッケージの適切性及び電子データの提出範囲について確認し、医薬品医療機器総合機構の合意を得た。

gMG 及びその現在の治療法、本申請の臨床データパッケージについては 2.5.1 に、エフガルチギモドの有効性、安全性に基づく有用性については 2.5.6 に、製剤開発の経緯については 2.3.P.2 に、非臨床試験の計画については 2.4.1 に記載した。

これらの成績を踏まえ、アルジェニクスジャパン株式会社は、エフガルチギモドを新有効成分含有医薬品として以下の効能・効果（案）、用法・用量（案）で製造販売承認申請することとした。

効能・効果（案）

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

用法・用量（案）

通常、成人には本剤 1 回 5.6 mL（エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）として 1,008 mg 及びボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として 11,200 単位）を 1 週間間隔で 4 回皮下投与する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。

なお、argenx BV はエフガルチギモド皮下注製剤について、gMG を適応症として、米国では 2023 年 6 月に承認を取得した。また、欧州で 2022 年 11 月に、[redacted]では 20[redacted] 年[redacted]月に承認申請しており、審査中である（2023 年 10 月現在）。

1.5.3　申請効能以外の開発状況

エフガルチギモドは、gMG の他、一次性免疫性血小板減少症（ITP）、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎、天疱瘡、類天疱瘡など、IgG を介する自己免疫疾患の治療薬として開発中である。

1.5.4　参考文献

Akilesh S, Christianson GJ, Roopenian DC, Shaw AS. Neonatal FcR expression in bone marrow-derived cells functions to protect serum IgG from catabolism. J Immunol. 2007;179(7):4580-4588.

Ghetie V, Hubbard JG, Kim JK, Tsen MF, Lee Y, Ward ES. Abnormally short serum half-lives of IgG in beta 2-microglobulin-deficient mice. Eur J Immunol. 1996;26(3):690-696.

Latvala S, Jacobsen B, Otteneder MB, Herrmann A, Kronenberg S. Distribution of FcRn across species and tissues. J Histochem Cytochem. 2017;65(6):321-333.

Roopenian DC, Akilesh S. FcRn: the neonatal Fc receptor comes of age. Nat Rev Immunol. 2007;7(9):715-725.

Ward ES, Zhou J, Ghetie V, Ober RJ. Evidence to support the cellular mechanism involved in serum IgG homeostasis in humans. Int Immunol. 2003;15(2):187-195.

図 1.5-1　開発の経緯図

開発の経緯図を以下に示す。

試験項目						20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]
製造・品質・安定性	原薬	大量生産方法				[redacted]								
		産生細胞の確立												
		産生細胞の特性解析												
		構造組成、物理化学的性質												
		規格試験方法												
		安定性 (Efgartigimod)												
		安定性 (rHuPH20)												
	製剤	製剤開発												
		規格試験方法												
		安定性												
非臨床試験	薬理	効力を裏付ける試験	In vivo	PK / PD 単回投与 IV/SCサル	ARGX-NC-092									
		薬理学的薬物相互作用	PK/PD ヒトFcRnトランスジェニックマウスモデル		121510_IVFC_Phase									
	薬物動態	分析方法	分析法バリデーション	サル 血清（ELISA）	[redacted]37229									
				サル 血清（ECLIA）	[redacted]8426700									
				サル 単核細胞（ELISpot）	[redacted]8459-762									
		吸収	IV/SC単回投与	サル	ARGX-NC-092									
		その他の試験	母集団PK/PD		20_021.TPKPD.F									
			ノンコンパートメント解析		[redacted]22046									
	毒性	反復投与毒性試験	IV/SC反復投与	12週 サル	[redacted]36930									
			IV反復投与	11週 サル	[redacted]8459761									
		局所刺激性試験	ウサギSC、IM		[redacted]37107									
臨床試験	第I相試験（健康男性、SC、ランダム化、非盲検、並行群間比較）				ARGX-113-1901									
	第I相試験（健康成人、SC、ランダム化、非盲検、並行群間比較）				ARGX-113-1907									
	日本含む国際共同第III相試験（全身型重症筋無力症患者、IV/SC、ランダム化、非盲検、並行群間比較）				ARGX-113-2001									
	日本含む国際共同第III相試験（全身型重症筋無力症患者、SC、非盲検、単群）				ARGX-113-2002									
	第I相試験（健康成人、IV/SC、ランダム化、非盲検、並行群間比較）				ARGX-113-1702									
	第II相試験（全身型重症筋無力症患者、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照）				ARGX-113-1602									
	日本含む国際共同第III相試験（全身型重症筋無力症患者、IV、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照）				ARGX-113-1704									
	日本含む国際共同第III相試験（全身型重症筋無力症患者、IV、非盲検、単群）				ARGX-113-1705									

目次

1.6　外国における使用状況等に関する資料 2
1.6.1　海外添付文書の原文及び和訳、並びに企業中核データシート（CCDS） 3

1.6　外国における使用状況等に関する資料

2023 年 10 月現在、本剤は米国において承認されている（販売名：VYVGART HYTRULO）。なお、外国における状況は以下のとおりである。

国又は地域	海外開発状況又は承認状況
米国	2023 年 6 月 20 日承認
欧州	審査中（2022 年 11 月申請）
[redacted]	審査中（20[redacted] 年[redacted] 月申請）

1.6.1　海外添付文書の原文及び和訳、並びに企業中核データシート（CCDS）

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

VYVGART® HYTRULO (efgartigimod alfa and hyaluronidase-qvfc) injection, for subcutaneous use
Initial U.S. Approval: 2023

----------INDICATIONS AND USAGE----------
VYVGART HYTRULO is a combination of efgartigimod alfa, a neonatal Fc receptor blocker, and hyaluronidase, an endoglycosidase, indicated for the treatment of generalized myasthenia gravis (gMG) in adult patients who are anti-acetylcholine receptor (AChR) antibody positive. (1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------
- See Full Prescribing Information for instructions on dosage, preparation, and administration. (2.1, 2.2, 2.3, 2.4)
- Evaluate the need to administer age-appropriate vaccines according to immunization guidelines before initiation of a new treatment cycle with VYVGART HYTRULO. (2.1)
- Administer by a healthcare professional only. (2.2)
- For subcutaneous use with a winged infusion set. (2.2)
- The recommended dose is 1,008 mg / 11,200 units (1,008 mg efgartigimod alfa and 11,200 units hyaluronidase) administered subcutaneously over approximately 30 to 90 seconds in cycles of once weekly injections for 4 weeks. (2.3)
- Administer subsequent treatment cycles based on clinical evaluation; the safety of initiating subsequent cycles sooner than 50 days from the start of the previous treatment cycle has not been established. (2.3)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------
Injection: 1,008 mg efgartigimod alfa and 11,200 units hyaluronidase per 5.6 mL (180 mg/2,000 units per mL) in a single-dose vial. (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------
None. (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------
- Infections: Delay administration of VYVGART HYTRULO to patients with an active infection. Monitor for signs and symptoms of infection in patients treated with VYVGART HYTRULO. If serious infection occurs, administer appropriate treatment and consider withholding VYVGART HYTRULO until the infection has resolved. (5.1)
- Hypersensitivity reactions: angioedema, dyspnea, and rash have occurred in patients treated with VYVGART HYTRULO. If a hypersensitivity reaction occurs, the healthcare professional should institute appropriate supportive measures if needed or the patient should seek medical attention. (5.2)

----------ADVERSE REACTIONS----------
The most common adverse reactions (≥ 10%) in patients with gMG treated with efgartigimod alfa-fcab were respiratory tract infections, headache, and urinary tract infection.

Additional common adverse reactions with VYVGART HYTRULO are injection site reactions. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Argenx at 1-833-argx411 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

----------DRUG INTERACTIONS----------
Closely monitor for reduced effectiveness of medications that bind to the human neonatal Fc receptor. When concomitant long-term use of such medications is essential for patient care, consider discontinuing VYVGART HYTRULO and using alternative therapies. (7)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION

Revised: 6/2023

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Recommended Vaccination
2.2 Important Dosage and Administration Instructions
2.3 Recommended Dose and Dose Schedules
2.4 Preparation and Administration Instructions
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Infections
5.2 Hypersensitivity Reactions
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Effect of VYVGART HYTRULO on Other Drugs
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Renal Impairment
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
12.6 Immunogenicity
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

VYVGART HYTRULO is indicated for the treatment of generalized myasthenia gravis (gMG) in adult patients who are anti-acetylcholine receptor (AChR) antibody positive.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Vaccination

Because VYVGART HYTRULO causes transient reduction in IgG levels, immunization with live-attenuated or live vaccines is not recommended during treatment with VYVGART HYTRULO. Evaluate the need to administer age-appropriate immunizations according to immunization guidelines before initiation of a new treatment cycle with VYVGART HYTRULO *[see Dosage and Administration (2.3) and Warnings and Precautions (5.1)]*.

2.2 Important Dosage and Administration Instructions

VYVGART HYTRULO is to be administered by a healthcare professional only.

VYVGART HYTRULO is for subcutaneous use only and administered with a winged infusion set *[see Dosage and Administration (2.4)].* Do not administer intravenously.

Do not dilute VYVGART HYTRULO.

2.3 Recommended Dose and Dose Schedules

The recommended dosage of VYVGART HYTRULO is 1,008 mg / 11,200 units (1,008 mg efgartigimod alfa and 11,200 units hyaluronidase) administered subcutaneously over approximately 30 to 90 seconds in cycles of once weekly injections for 4 weeks.

Administer subsequent treatment cycles according to clinical evaluation. The safety of initiating subsequent cycles sooner than 50 days from the start of the previous treatment cycle has not been established.

If a scheduled dose is missed, VYVGART HYTRULO may be administered up to 3 days after the scheduled time point. Thereafter, resume the original dosing schedule until the treatment cycle is completed.

2.4 Preparation and Administration Instructions

Use aseptic technique when preparing and administering VYVGART HYTRULO. Do not shake the vial. Each vial is for one time use only. Avoid exposure to direct sunlight.

<u>Preparation</u>

- Take the VYVGART HYTRULO vial out of the refrigerator at least 15 minutes before injecting to allow it to reach room temperature *[see How Supplied/Storage and Handling (16)].* Do not use external heat sources.
- Check that the VYVGART HYTRULO solution is yellowish, clear to opalescent.

- Parenteral medicine products should be inspected visually for particulate matter prior to administration, whenever solution and container permit. Do not use if opaque particles or other foreign particles are present.
- Withdraw the entire content of VYVGART HYTRULO from the vial using a polypropylene syringe and an 18G stainless steel transfer needle.
- Remove large air bubbles, if present.
- Each vial contains overfill to compensate for liquid loss during preparation and to compensate for the priming volume of the winged infusion set.
- VYVGART HYTRULO does not contain preservatives. Administer immediately after preparation.

Administration

- To administer VYVGART HYTRULO use a winged infusion set made of polyvinyl chloride (PVC), 25G, 12 inches tubing, maximum priming volume of 0.4 mL.
- Remove the transfer needle from the syringe and connect the syringe to the winged infusion set.
- Prior to administration, fill the tubing of the winged infusion set by gently pressing the syringe plunger until the plunger is at 5.6 mL. There should be solution at the end of the winged infusion set needle.
- Choose an injection site on the abdomen (at least 2 to 3 inches away from the navel).
  - Do not inject on areas where the skin is red, bruised, tender, hard, or into areas where there are moles or scars.
  - Rotate injection sites for subsequent administrations.
- Inject VYVGART HYTRULO subcutaneously into a pinched skin area at an angle of about 45 degrees over 30 to 90 seconds.
- Localized injection site reactions may occur after VYVGART HYTRULO is administered. *[see Adverse Reactions (6.1)]*.
- Discard any unused portions of medicine remaining in the vial, the syringe and the winged infusion set.
- Healthcare professionals should monitor for clinical signs and symptoms of hypersensitivity reactions for at least 30 minutes after administration. If a hypersensitivity reaction occurs, the healthcare professional should institute appropriate measures if needed or the patient should seek medical attention *[see Warnings and Precautions (5.2)].*

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 1,008 mg efgartigimod alfa and 11,200 units hyaluronidase per 5.6 mL (180 mg/2,000 units per mL) as yellowish, clear to opalescent solution, in a single-dose vial.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Infections

VYVGART HYTRULO may increase the risk of infection. The most common infections observed in Study 1 were urinary tract infection (10% of efgartigimod alfa-fcab-treated patients compared to 5% of placebo-treated patients) and respiratory tract infections (33% of efgartigimod alfa-fcab-treated patients compared to 29% of placebo-treated patients) *[see Adverse Reactions (6.1) and Clinical Studies (14)]*. A higher frequency of patients who received efgartigimod alfa-fcab compared to placebo were observed to have below normal levels for white blood cell counts (12% versus 5%, respectively), lymphocyte counts (28% versus 19%, respectively), and neutrophil counts (13% versus 6%, respectively). The majority of infections and hematologic abnormalities were mild to moderate in severity. Delay VYVGART HYTRULO administration in patients with an active infection until the infection is resolved. During treatment with VYVGART HYTRULO, monitor for clinical signs and symptoms of infections. If serious infection occurs, administer appropriate treatment and consider withholding VYVGART HYTRULO until the infection has resolved.

<u>Immunization</u>

Immunization with vaccines during VYVGART HYTRULO treatment has not been studied. The safety of immunization with live or live-attenuated vaccines and the response to immunization with any vaccine are unknown. Because VYVGART HYTRULO causes a reduction in IgG levels, vaccination with live-attenuated or live vaccines is not recommended during treatment with VYVGART HYTRULO. Evaluate the need to administer age-appropriate vaccines according to immunization guidelines before initiation of a new treatment cycle with VYVGART HYTRULO.

5.2 Hypersensitivity Reactions

Hypersensitivity reactions, including rash, angioedema, and dyspnea were observed in patients treated with VYVGART HYTRULO and efgartigimod alfa-fcab. Urticaria was also observed in patients treated with VYVGART HYTRULO. In clinical trials, hypersensitivity reactions were mild or moderate, occurred within one hour to three weeks of administration, and did not lead to treatment discontinuation. Healthcare professionals should monitor for clinical signs and symptoms of hypersensitivity reactions for at least 30 minutes after administration *[see Dosage and Administration (2.4)]*. If a hypersensitivity reaction occurs, the healthcare professional should institute appropriate measures if needed or the patient should seek medical attention.

6 ADVERSE REACTIONS

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

- Infections *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Hypersensitivity Reactions *[see Warnings and Precautions (5.2)]*

6.1 Clinical Trials Experience

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

The safety of efgartigimod alfa in patients with gMG was established in a double blinded placebo-controlled study with efgartigimod alfa-fcab administered intravenously (Study 1) and its open-

label extension, and in an active-controlled study of VYVGART HYTRULO administered subcutaneously (Study 2) and its open-label extension.

Adverse Reactions with Efgartigimod Alfa-fcab Intravenous

In clinical studies, the safety of efgartigimod alfa-fcab administered intravenously has been evaluated in 246 patients who received at least one dose of efgartigimod alfa-fcab, including 57 patients exposed to at least 7 treatment cycles and 8 patients exposed to at least 10 treatment cycles.

In a placebo-controlled study (Study 1) in patients with gMG, 84 patients received efgartigimod alfa-fcab 10 mg/kg *[see Clinical Studies (14)]*. Of these 84 patients, approximately 75% were female, 82% were White, 11% were Asian, and 8% were of Hispanic or Latino ethnicity. The mean age at study entry was 46 years (range 19 to 78).

The minimum time to initiate a subsequent cycle, specified by study protocol, was 50 days from the start of the previous treatment cycle. On average, efgartigimod alfa-fcab-treated patients received 2 cycles in Study 1. The mean and median times to the second treatment cycle were 94 days and 72 days from the initial infusion of the first treatment cycle, respectively, for efgartigimod alfa-fcab-treated patients.

Adverse reactions reported in at least 5% of patients treated with efgartigimod alfa-fcab and more frequently than placebo are summarized in Table 1. The most common adverse reactions (reported in at least 10% of efgartigimod alfa-fcab-treated patients) were respiratory tract infection, headache, and urinary tract infection.

Table 1: Adverse Reactions in at least 5% of Patients Treated with Efgartigimod Alfa-fcab Intravenously (EFG IV) and More Frequently than in Placebo-Treated Patients in Study 1 (Safety Population)

Adverse reaction	**EFG IV** (N=84) %	**Placebo** (N=83) %
Respiratory tract infection	33	29
Headache*	32	29
Urinary tract infection	10	5
Paraesthesia†	7	5
Myalgia	6	1

**Headache includes migraine and procedural headache.*
†Paraesthesia includes oral hypoesthesia, hypoesthesia, and hyperesthesia.

Adverse Reactions with VYVGART HYTRULO

In an active-controlled study in patients with gMG (Study 2), 110 patients were randomized and received one cycle of once weekly administrations for 4 weeks (4 administrations total), of either VYVGART HYTRULO subcutaneously (n=55) or efgartigimod alfa-fcab intravenously (n=55) at recommended doses *[see Dosage and Administration (2.2)]*. The open-label extension of Study 2 included some patients who switched from efgartigimod alfa-fcab IV to VYVGART HYTRULO.

The most common adverse reactions (reported in at least 10% of VYVGART HYTRULO-treated patients) were injection site reactions and headache.

In Study 2, injection site reactions occurred in 38% of patients receiving VYVGART HYTRULO. These were injection site rash, erythema, pruritis, bruising, pain, and urticaria.
In the Study 2 and its open-label extension (n = 168), all injection site reactions were mild to moderate in severity and did not lead to treatment discontinuation. The majority occurred within 24 hours after administration and resolved spontaneously. Most injection site reactions occurred during the first treatment cycle, and the incidence decreased with each subsequent cycle.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effect of VYVGART HYTRULO on Other Drugs

Concomitant use of VYVGART HYTRULO with medications that bind to the human neonatal Fc receptor (FcRn) (e.g., immunoglobulin products, monoclonal antibodies, or antibody derivates containing the human Fc domain of the IgG subclass) may lower systemic exposures and reduce effectiveness of such medications. Closely monitor for reduced effectiveness of medications that bind to the human neonatal Fc receptor. When concomitant long-term use of such medications is essential for patient care, consider discontinuing VYVGART HYTRULO and using alternative therapies.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no available data on the use of VYVGART HYTRULO or efgartigimod alfa containing products during pregnancy. There was no evidence of adverse developmental outcomes following the intravenous administration of efgartigimod alfa at up to 100 mg/kg/day in rats and rabbits (see Data).

The background rate of major birth defects and miscarriage in the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background rate of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Clinical Considerations

Fetal/Neonatal Adverse Reactions

Monoclonal antibodies are increasingly transported across the placenta as pregnancy progresses, with the largest amount transferred during the third trimester. Therefore, efgartigimod alfa may be transmitted from the mother to the developing fetus.

As VYVGART HYTRULO is expected to reduce maternal IgG antibody levels, reduction in passive protection to the newborn is anticipated. Risk and benefits should be considered prior to administering live or live-attenuated vaccines to infants exposed to VYVGART HYTRULO in utero *[see Warnings and Precautions (5.1)].*

Data

Animal Data

VYVGART HYTRULO for subcutaneous injection contains efgartigimod alfa and hyaluronidase *[see Description (11)]*.

Efgartigimod alfa:
- Intravenous administration of efgartigimod alfa (0, 30, or 100 mg/kg/day) to pregnant rats and rabbits throughout organogenesis resulted in no adverse effects on embryofetal development in either species. Maternal efgartigimod alfa exposures at the highest no-effect doses were approximately 8 and 62 times, respectively, that in humans at the recommended human dose (RHD) of 1008 mg.
- Intravenous administration of efgartigimod alfa (0, 30, or 100 mg/kg/day) to rats throughout gestation and lactation resulted in no adverse effects on pre- or postnatal development. Maternal exposures at the highest no-effect dose were approximately 13 times that in humans at the RHD.

Hyaluronidase:
- In a study in which hyaluronidase (recombinant human) was administered by subcutaneous injection to pregnant mice throughout organogenesis, increased embryofetal mortality and decreased fetal body weights were observed at the highest doses tested. The no-effect dose for adverse effects on embryofetal development in the mouse was approximately 1800 times the dose of hyaluronidase at the recommended human dose (RHD) of VYVGART HYTRULO (1,008 mg efgartigimod alfa and 11,200 U hyaluronidase), on a U/kg basis.
- There were no adverse effects on pre- and postnatal development following subcutaneous administration of hyaluronidase (recombinant human) to mice throughout gestation and lactation at doses up to 5,000 times the dose of hyaluronidase at the RHD of VYVGART HYTRULO, on a U/kg basis.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of efgartigimod alfa or hyaluronidase, from administration of VYVGART HYTRULO, in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Maternal IgG is known to be present in human milk.

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

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of VYVGART HYTRULO did not include sufficient numbers of patients aged 65 and older to determine whether they respond differently from younger adult patients.

8.6 Renal Impairment

No dose adjustment of VYVGART HYTRULO is needed for patients with mild renal impairment. There are insufficient data to evaluate the impact of moderate renal impairment (eGFR 30-59

mL/min/1.73 m²) and severe renal impairment (eGFR <30 mL/min/1.73 m²) on pharmacokinetic parameters of VYVGART HYTRULO *[see Clinical Pharmacology (12.3)].*

11 DESCRIPTION

VYVGART HYTRULO is a coformulation of efgartigimod alfa and hyaluronidase (human recombinant).

Efgartigimod alfa, a neonatal Fc receptor blocker, is a human immunoglobulin G1 (IgG1) -derived Fc fragment (fragment, crystallized) of the za allotype, produced in Chinese hamster ovary (CHO) cells. The efgartigimod alfa Fc fragment is a homodimer consisting of two identical peptide chains each consisting of 227 amino acids linked together by two interchain disulfide bonds with affinity for FcRn. The molecular weight of efgartigimod alfa is approximately 54 kDa.

Hyaluronidase (human recombinant) is an endoglycosidase used to increase the dispersion and absorption of co-administered drugs when administered subcutaneously. Hyaluronidase (human recombinant) is a glycosylated single-chain protein produced by Chinese hamster ovary cells containing a DNA plasmid encoding for a soluble fragment of human hyaluronidase (PH20). Hyaluronidase (human recombinant) has a molecular weight of approximately 61 kDa.

VYVGART HYTRULO (efgartigimod alfa and hyaluronidase-qvfc) injection is a sterile, preservative free, yellowish, clear to opalescent solution supplied in a single-dose vial for subcutaneous injection.

Each 5.6 mL single-dose vial of VYVGART HYTRULO contains 1,008 mg efgartigimod alfa and 11,200 units hyaluronidase (human recombinant). Each mL of solution contains 180 mg of efgartigimod alfa, 2,000 units of hyaluronidase (human recombinant) and histidine (1.4 mg), L-histidine hydrochloride monohydrate (2.2 mg), methionine (1.5 mg), polysorbate 20 (0.4 mg), sodium chloride (5.8 mg), sucrose (20.5 mg), and water for injection, USP, at a pH of 6.0.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

VYVGART HYTRULO is a coformulation of efgartigimod alfa and hyaluronidase.

Efgartigimod alfa is a human IgG1 antibody fragment that binds to the neonatal Fc receptor (FcRn), resulting in the reduction of circulating IgG.

Hyaluronidase increases permeability of the subcutaneous tissue by depolymerizing hyaluronan. This effect is transient and permeability of the subcutaneous tissue is restored within 24 to 48 hours.

12.2 Pharmacodynamics

In Study 1 *[see Clinical Studies (14)],* the pharmacological effect of efgartigimod alfa-fcab was assessed by measuring the decrease in serum IgG levels and AChR autoantibody levels. In patients testing positive for AChR antibodies and who were treated with efgartigimod alfa-fcab intravenous, there was a reduction in total IgG levels relative to baseline. Decrease in AChR autoantibody levels followed a similar pattern. A decrease in AChR-Ab was associated with a clinical response in AChR-Ab positive patients, as measured by the change from baseline in MG-ADL total score.

In Study 2, the pharmacological effect of VYVGART HYTRULO administered subcutaneously (SC) at 1,008 mg / 11,200 Units was compared to efgartigimod alfa-fcab administered intravenously at 10 mg/kg (EFG IV) in gMG patients. The maximum mean reduction in AChR-Ab level was observed at week 4, with a mean reduction of 62.2% and 59.7% in the VYVGART HYTRULO SC and efgartigimod alfa-fcab IV arm, respectively. The decrease in total IgG levels followed a similar pattern. The 90% confidence intervals for the geometric mean ratios of AChR-Ab reduction at day 29 and $AUEC_{0\text{-}4w}$ (area under the effect-time curve from time 0 to 4 weeks post dose) were within the range of 80% to 125%, indicating no clinically significant difference between the two formulations.

12.3 Pharmacokinetics

Efgartigimod alfa exposures were approximately dose-proportional up to the highest subcutaneously tested dose of VYVGART HYTRULO (1750 mg, 1.75 times the recommended dosage).

Distribution

The volume of distribution is 15 to 20L.

Metabolism and Elimination

Efgartigimod alfa and hyaluronidase are expected to be degraded by proteolytic enzymes into small peptides and amino acids.

The terminal half-life is 80 to 120 hours (3 to 5 days).

After a single intravenous dose of 10 mg/kg efgartigimod alfa-fcab in healthy subjects, less than 0.1% of the administered dose was recovered in urine.

Specific Populations

Age, Sex and Race

A population pharmacokinetics analysis assessing the effects of age, body weight, sex, and race did not suggest any clinically significant impact of these covariates on efgartigimod alfa exposures.

Body Weight

A population pharmacokinetics analysis suggests that the influence of body weight on efgartigimod alfa exposure after administration of VYVGART HYTRULO SC 1008 mg was limited and not clinically relevant.

Patients with Renal Impairment

No dedicated pharmacokinetic study has been performed in patients with renal impairment.

A population PK analysis of data from the VYVGART HYTRULO clinical studies indicated that patients with mild renal impairment (eGFR 60-89 mL/min/1.73 m^2) had 11% increase in exposure relative to the exposure in patients with normal renal function *[see Use in Specific Populations (8.6)].*

Patients with Hepatic Impairment

No dedicated pharmacokinetic study has been performed in patients with hepatic impairment. Hepatic impairment is not expected to affect the pharmacokinetics of efgartigimod alfa.

Drug Interaction Studies

Clinical drug interactions studies have not been performed with efgartigimod alfa.

P450 Enzymes

Efgartigimod alfa is not metabolized by cytochrome P450 enzymes; therefore, interactions with concomitant medications that are substrates, inducers, or inhibitors of cytochrome P450 enzymes are unlikely.

Drug Interactions with Other Drugs or Biological Products

Efgartigimod alfa may decrease concentrations of compounds that bind to the human FcRn *[see Drug Interactions (7.1)].*

12.6 Immunogenicity

The observed incidence of anti-drug antibodies is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Differences in assay methods preclude meaningful comparisons of the incidence of anti-drug antibodies in the studies described below with the incidence of anti-drug antibodies in other studies, including those of VYVGART HYTRULO or of other efgartigimod products.

In up to 10 weeks treatment in Study 2, the incidence of anti-efgartigimod alfa antibodies was 35% (19/55) following treatment with VYVGART HYTRULO and 20% (11/55) in patients receiving intravenous efgartigimod alfa-fcab. For both IV and SC arms, neutralizing anti-efgartigimod alfa antibodies were detected in 4% (2/55) of patients. Some neutralizing antibodies may not be detected by the assay. The available data are too limited to make definitive conclusions regarding immunogenicity and the effect on pharmacokinetics, safety, or efficacy of VYVGART HYTRULO.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

VYVGART HYTRULO for subcutaneous injection contains efgartigimod alfa and hyaluronidase *[see Description (11)]*.

Carcinogenesis and Mutagenesis

No studies have been conducted to assess the carcinogenic potential of efgartigimod alfa.

No studies have been conducted to assess the genotoxic potential of efgartigimod alfa.

No carcinogenicity or genotoxicity studies were conducted for recombinant human hyaluronidase.

Impairment of Fertility

Intravenous administration of efgartigimod alfa (0, 30, or 100 mg/kg/day) to male and female rats prior to and during mating and continuing in females through gestation day 7 resulted in no adverse effects on fertility. Efgartigimod alfa exposures at the highest no-effect dose were approximately 12 times that in humans at the recommended human dose of 1008 mg.
There were no effects on reproductive tissues in monkeys following subcutaneous administration of hyaluronidase (recombinant human) doses up to approximately 1,200 times the dose of hyaluronidase at the recommended human dose (RHD) of VYVGART HYTRULO (1,008 mg efgartigimod alfa and 11,200 U hyaluronidase) on a U/kg basis for 39 weeks. No systemic exposure to hyaluronidase was observed at doses up to approximately 120 times the dose of hyaluronidase at the RHD of VYVGART HYTRULO, on a U/kg basis.

14 CLINICAL STUDIES

Study 1 (described below) which established the effectiveness of efgartigimod alfa-fcab for the treatment of generalized myasthenia gravis (gMG) in adults who are AChR antibody positive was conducted with efgartigimod alfa-fcab intravenous formulation. In Study 2, VYVGART HYTRULO demonstrated a comparable pharmacodynamic effect on AChR antibody reduction as compared to the efgartigimod alfa-fcab intravenous formulation, which established the efficacy of VYVGART HYTRULO *[see Clinical Pharmacology (12.2)].*

Study 1 (Efgartigimod Alfa-fcab Intravenous)

The efficacy of efgartigimod alfa-fcab intravenous (EFG IV) for the treatment of generalized myasthenia gravis (gMG) in adults who are AChR antibody positive was established in a 26-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial (Study 1; NCT03669588).

Study 1 enrolled patients who met the following criteria at screening:

- Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) clinical classification class II to IV
- MG-Activities of Daily Living (MG-ADL) total score of ≥ 5
- On stable dose of MG therapy prior to screening, that included acetylcholinesterase (AChE) inhibitors, steroids, or non-steroidal immunosuppressive therapies (NSISTs), either in combination or alone
- IgG levels of at least 6 g/L

A total of 167 patients were enrolled in Study 1 and were randomized to receive either EFG IV 10mg/kg (1200 mg for those weighing 120 kg or more) (n=84) or placebo (n=83). Baseline characteristics were similar between treatment groups. Patients had a median age of 46 years at screening (range: 19 to 81 years) and a median time since diagnosis of 9 years. Seventy-one percent were female, and 84% were White. Median MG-ADL total score was 9, and median Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) total score was 16. The majority of patients (n=65 for EFG IV; n=64 for placebo) were positive for AChR antibodies.

At baseline, over 80% of patients in each group received AChE inhibitors, over 70% in each treatment group received steroids, and approximately 60% in each treatment group received NSISTs, at stable doses.

Patients were treated with 10 mg/kg EFG IV administered as an intravenous infusion over one hour once weekly for 4 weeks. In patients weighing 120 kg or more, EFG IV was administered as 1200 mg per infusion. Subsequent treatment cycles were administered based on clinical evaluation, but no sooner than 50 days from the start of the previous treatment cycle.

The efficacy of EFG IV was measured using the Myasthenia Gravis-Specific Activities of Daily Living scale (MG-ADL) which assesses the impact of gMG on daily functions of 8 signs or symptoms that are typically affected in gMG. Each item is assessed on a 4-point scale where a score of 0 represents normal function and a score of 3 represents loss of ability to perform that function. A total score ranges from 0 to 24, with the higher scores indicating more impairment. In this study, an MG-ADL responder was defined as a patient with a 2-point or greater reduction in the total MG-ADL score compared to the treatment cycle baseline for at least 4 consecutive weeks, with the first reduction occurring no later than 1 week after the last infusion of the cycle.

The primary efficacy endpoint was the comparison of the percentage of MG-ADL responders during the first treatment cycle between treatment groups in the AChR-Ab positive population. A statistically significant difference favoring EFG IV was observed in the MG-ADL responder rate during the first treatment cycle [67.7% in the EFG IV-treated group vs 29.7% in the placebo-treated group ($p < 0.0001$)].

The efficacy of EFG IV was also measured using the Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) total score which is a 13-item categorical grading system that assesses muscle weakness. Each item is assessed on a 4-point scale where a score of 0 represents no weakness and a score of 3 represents severe weakness. A total possible score ranges from 0 to 39, where higher scores indicate more severe impairment. In this study, a QMG responder was defined as a patient who had a 3-point or greater reduction in the total QMG score compared to the treatment cycle baseline for at least 4 consecutive weeks, with the first reduction occurring no later than 1 week after last infusion of the cycle.

The secondary endpoint was the comparison of the percentage of QMG responders during the first treatment cycle between both treatment groups in the AChR-Ab positive patients. A statistically significant difference favoring EFG IV was observed in the QMG responder rate during the first treatment cycle [63.1% in the EFG IV-treated group vs 14.1% in the placebo-treated group ($p < 0.0001$)].

The results are presented in Table 2.

Table 2: MG-ADL and QMG Responders During Cycle 1 in AChR-Ab Positive Patients (mITT Analysis Set)

	EFG IV n=65 %	Placebo n=64 %	P-value	Odds Ratio (95% CI)
MG-ADL Responders	67.7	29.7	< 0.0001	4.951 (2.213, 11.528)
QMG Responders	63.1	14.1	< 0.0001	10.842 (4.179, 31.200)

EFG IV= Efgartigimod alfa-fcab intravenous; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; QMG =Quantitative Myasthenia Gravis; mITT=modified intent-to-treat; n=number of patients for whom the observation was reported; CI = confidence interval;
Logistic regression stratified for AChR-Ab status (if applicable), Japanese/Non-Japanese and standard of care, with baseline MG-ADL as covariate / QMG as covariates
Two-sided exact p-value

Figure 1 shows the mean change from baseline on the MG-ADL during cycle 1.

Figure 1: Mean Change in Total MG-ADL From Cycle 1 Baseline Over Time in AChR-Ab Positive Patients (mITT Analysis Set)

Figure 2 shows the distribution of response on the MG-ADL and QMG during cycle 1, four weeks after the first infusion with EFG IV.

Figure 2: Percentage of Patients with MG-ADL and QMG Total Score Change 4 Weeks Post Initial Infusion of the First Cycle in AChR-Ab Positive Patients

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

VYVGART HYTRULO (efgartigimod alfa and hyaluronidase-qvfc) injection is a preservative free, sterile, yellowish, clear to opalescent solution supplied as one single-dose vial per carton containing 1,008 mg efgartigimod alfa and 11,200 units hyaluronidase per 5.6 mL (180 mg/2,000 units per mL): (NDC 73475-3102-3).

Store VYVGART HYTRULO vials refrigerated at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) in the original carton to protect from light until time of use. Do not freeze. Do not shake.

If needed, unopened vials may be stored in the original carton for up to 3 days at room temperature at 20°C to 25°C (68°F to 77°F) for a single period before administration or returned to refrigeration. Do not store the vial at room temperature more than one time. Record the date removed from and the date returned to the refrigerator on the carton.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Infections

Instruct patients to communicate any history of infections to the healthcare provider and to contact their healthcare provider if they develop any symptoms of an infection. Advise patients to complete age-appropriate vaccines according to immunization guidelines prior to initiation of a new treatment cycle with VYVGART HYTRULO. Administration of live or live-attenuated vaccines is not recommended during treatment with VYVGART HYTRULO *[see Warnings and Precautions (5.1)].*

Hypersensitivity Reactions

Inform patients about the signs and symptoms of hypersensitivity reactions. Advise patients to contact their healthcare provider immediately for signs or symptoms of hypersensitivity reactions *[see Warnings and Precautions (5.2)].*

Manufactured by:

argenx BV
Industriepark 7
9052 Zwijnaarde, Belgium
U.S. License No. 2217

Halozyme Therapeutics, Inc.
12390 El Camino Real
San Diego, CA 92130
U.S. License No. 2187

Distributed by:

argenx US, Inc.
33 Arch Street
Boston, MA 02110

VYVGART HYTRULO is a trademark of argenx BV.
© 2023 argenx BV

処方情報のハイライト
これらのハイライトには、VYVGART HYTRULO を安全かつ効果的に使用するために必要なすべての情報が含まれているわけではない。VYVGART HYTRULO の詳細な処方情報を参照すること。

VYVGART® HYTRULO（エフガルチギモド　アルファおよびヒアルロニダーゼ-qvfc）注射剤、皮下投与用
米国初回承認：2023 年

----------適応症と使用法----------
VYVGART HYTRULO は、新生児 Fc 受容体遮断薬であるエフガルチギモド　アルファとエンドグリコシダーゼであるヒアルロニダーゼの組み合わせであり、抗アセチルコリン受容体（AChR）抗体陽性である成人患者における全身性重症筋無力症（gMG）の治療に適応される。（1）

----------投薬と管理----------
- 投与量、準備、および投与に関する指示については、完全な処方情報を参照すること。（2.1、2.2、2.3、2.4）
- VYVGART HYTRULO による新しい投与サイクルを開始する前に、予防接種ガイドラインに従って年齢に応じたワクチンを投与する必要性を評価すること。（2.1）
- 医療従事者のみが投与すること。（2.2）
- 翼付き輸液セットを使用して皮下に使用すること。（2.2）
- 推奨用量は、1,008 mg / 11,200 単位（エフガルチギモド　アルファ 1,008 mg およびヒアルロニダーゼ 11,200 単位）を、週 1 回のサイクルで 4 週間、約 30～90 秒かけて皮下投与する。（2.3）

----------剤形と含量----------
注射剤：単回用量バイアル中に、5.6 mL あたりエフガルチギモド　アルファ 1,008 mg およびヒアルロニダーゼ 11,200 単位（180 mg/ mL あたり 2,000 単位）。（3）

----------禁忌----------
なし。（4）

----------警告と注意事項----------
- 感染症：活動性感染症の患者へは VYVGART HYTRULO の投与を遅らせること。VYVGART HYTRULO の投与を受けた患者の感染の兆候や症状を観察すること。重篤な感染症が発生した場合は、適切な措置を講じ、感染症が治まるまで VYVGART HYTRULO の使用の停止を検討すること。（5.1）
- 過敏症反応：VYVGART HYTRULO を投与された患者で、血管浮腫、呼吸困難、発疹が発現した。過敏反応が発生した場合、医療従事者は必要に応じて適切な補助措置を講じ、患者は医師の診察を受けること。（5.2）

----------副作用----------
エフガルチギモド　アルファ-fcab を投与された gMG 患者で最も一般的な副作用（10%以上）は、気道感染症、頭痛、尿路感染症であった。

VYVGART HYTRULO のその他の一般的な副作用は、注射部位反応である。（6.1）

副作用の疑いについて報告するには、argenx（1-833-argx411）または FDA（1-800-FDA-1088 または www.fda.gov/medwatch）に連絡すること。

----------薬物相互作用----------
ヒト新生児 Fc 受容体に結合する薬剤の有効性の低下を注意深く観察すること。このような薬剤の長期の併用が必要な場合は、VYVGART HYTRULO の使用を中止し、代替療法の使用を検討すること。（7）

患者カウンセリング情報については 17 を参照。

2023 年 6 月改訂

完全な処方情報：内容*

1　適応症と用法
2　用量と用法
　2.1　推奨されるワクチン接種
　2.2　用量と用法の重要な注意事項
　2.3　推奨される用量と投与スケジュール
　2.4　準備と管理の手順
3　剤形と強度
4　禁忌
5　警告と注意事項
　5.1　感染症
　5.2　過敏反応
6　副作用
　6.1　臨床試験の経験
7　薬物相互作用
　7.1　他の薬剤に対する VYVGART HYTRULO の影響
8　特定集団における使用
　8.1　妊娠
　8.2　授乳婦
　8.4　小児への使用
　8.5　高齢者への使用
　8.6　腎機能障害
11　説明
12　臨床薬理学
　12.1　作用機序
　12.2　薬力学
　12.3　薬物動態
　12.6　免疫原性
13　非臨床毒性学
　13.1　発がん、変異原性、生殖能力の障害
14　臨床試験
16　供給/保管および取り扱い方法
17　患者カウンセリング情報

* 完全な処方情報で省略されたセクションまたはサブセクションはリストに記載していない。

完全な処方情報

1　適応症と使用法

VYVGART HYTRULO は、抗アセチルコリン受容体（AChR）抗体陽性の成人患者における全身性重症筋無力症（gMG）の治療を適応とする。

2　用法･用量

2.1　推奨されるワクチン接種

VYVGART HYTRULO は IgG レベルの一時的な低下を引き起こすため、VYVGART HYTRULO による治療中は弱毒化生ワクチンまたは生ワクチンによる予防接種は推奨されない。

VYVGART HYTRULO による新しい投与サイクルを開始する前に、予防接種ガイドラインに従って年齢に応じた予防接種を行う必要性を評価すること［用量と投与（2.3）および警告と注意事項（5.1）を参照］。

2.2　重要な用量および投与上の注意事項

VYVGART HYTRULO は医療従事者のみが投与すること。

VYVGART HYTRULO は皮下のみに使用され、翼付き輸液セットを使用して投与されます［用法･用量（2.4）を参照］。静脈内投与は行わないこと。

VYVGART HYTRULO を希釈してはならない。

2.3　推奨用量と投与スケジュール

VYVGART HYTRULO の推奨用量は、1,008 mg / 11,200 単位（エフガルチギモド　アルファ 1,008 mg およびヒアルロニダーゼ 11,200 単位）を、週 1 回のサイクルで 4 週間、約 30～90 秒かけて皮下投与する。

臨床評価に従って、その後の投与サイクルを管理すること。前回の投与サイクルの開始から 50 日より早く次のサイクルを開始することの安全性は確立されていない。

予定された用量を忘れた場合、VYVGART HYTRULO は予定された時点から 3 日以内に投与できます。その後、投与サイクルが完了するまで元の投与スケジュールを再開します。

2.4　準備と管理の手順

VYVGART HYTRULO を調製および投与するときは、無菌操作を使用すること。バイアルを振らないこと。各バイアルは 1 回限りの使用である。直射日光を避けて保管すること。

<u>準備</u>

- 室温に戻すため、投与の 15 分以上前に VYVGART HYTRULO バイアルを冷蔵庫から取り出すこと。［供給方法/保管および取り扱い（16）を参照］。その際に外部熱源を使用してはならない。
- VYVGART HYTRULO 溶液が黄色がかった、透明から乳白色であることを確認する。
- 非経口の医薬品は、溶液と容器が検査可能であれば、使用前に粒子状物質がないか目視で確認すること。不透明な粒子やその他の異物が存在する場合は使用してはならない。

- ポリプロピレン製シリンジと 18G のステンレス鋼製採液針を使用して、VYVGART HYTRULO の内容物をバイアルから取り出す。
- 大きな気泡が存在する場合は取り除く。
- 各バイアルには、調製中の損失を補い、また翼付き輸液セットのプライミング量を補正するための過量仕込み分が含まれている。
- VYVGART HYTRULO に防腐剤は含まれていない。調製後にすぐに投与すること。

投与

- VYVGART HYTRULO を投与するには、プライミング量 0.4 mL 以下のポリ塩化ビニル（PVC）製、12 インチチューブの 25G 翼付針つき輸液セットを使用する。
- シリンジから採液針を取り外し、シリンジを翼付針つき輸液セットに接続する。
- 投与前に 5.6 mL までシリンジプランジャーを押し、翼付針つき輸液セットのチューブに薬液を充填する。輸液セット翼付針の端に溶液が見える状態にする。
- 腹部で注射部位を決める（へそから少なくとも 2～3 インチ離れた場所）。
  - 皮膚が赤くなったり、打撲傷ができたり、柔らかくなったり、硬くなったりしている部分や、ほくろや傷跡がある部分には注射してはならない。
  - その後投与ごとに注射部位を変更すること。
- VYVGART HYTRULO をつまんだ皮膚に約 45 度の角度で 30～90 秒間で皮下注射する。
- VYVGART HYTRULO の投与後、局所的な注射部位反応が発生する可能性がある。［副作用（6.1）を参照］。
- バイアル、シリンジ、および翼付針つき輸液セットに残っている未使用の薬剤部分は廃棄すること。
- 医療従事者は、投与後少なくとも 30 分間は過敏反応の徴候や症状がないか観察すること。過敏反応が発生した場合、医療従事者は必要に応じて適切な措置を講じるか、患者に医師の診察を受けさせること［警告と注意事項（5.2）を参照］。

3　剤形と含量

注射：5.6 mL あたり 1,008 mg のエフガルチギモド　アルファおよび 11,200 単位のヒアルロニダーゼ（180 mg / 2,000 単位/mL）が黄色がかった透明から乳白色の溶液として、単回用量バイアルに入っている。

4　禁忌

なし。

5　警告と注意事項

5.1　感染症

VYVGART HYTRULO は感染のリスクを高める可能性がある。試験 1 で観察された最も一般的な感染症は、尿路感染症（プラセボ投与患者 5%に対し、エフガルチギモド　アルファ-fcab 投与患者では 10%）および気道感染症（プラセボ投与患者 33%に対し、エフガルチギモド　アルファ-fcab

投与患者では33%）であった［副作用（6.1）および臨床試験（14）を参照］。プラセボと比較してエフガルチギモド　アルファ-fcabを投与された患者では、白血球数（それぞれ12%対5%）、リンパ球数（それぞれ28%対19%）、および好中球数（それぞれ13%対6%）が正常レベル未満であることが観察された。感染症や血液異常の重症度は、大部分が軽度から中等度であった。活動性の感染を有する患者に対するVYVGART HYTRULOの投与は、感染が治まるまで延期すること。VYVGART HYTRULO投与中は、感染症の徴候や症状がないか観察すること。重篤な感染症が発生した場合は、適切な措置を講じ、感染症が治まるまでVYVGART HYTRULOの使用の中止を検討すること。

免疫

VYVGART HYTRULO投与中のワクチンによる予防接種についての試験は実施されていない。生ワクチンまたは弱毒生ワクチンによる予防接種の安全性、およびワクチンによる予防接種に対する反応は不明である。VYVGART HYTRULOはIgGレベルの低下を引き起こすため、VYVGART HYTRULO投与中に弱毒化生ワクチンまたは生ワクチンによるワクチン接種は推奨されない。VYVGART HYTRULOでの新しい投与サイクルを開始する前に、予防接種ガイドラインに従って年齢に応じたワクチンを投与する必要性を評価すること。

5.2　過敏反応

VYVGART HYTRULOおよびエフガルチギモド　アルファ-fcab投与患者では、発疹、血管浮腫、呼吸困難などの過敏反応が観察された。VYVGART HYTRULO投与患者でも蕁麻疹が観察された。臨床試験では、過敏反応は軽度または中程度で、投与後1時間から3週間以内に発生し、投与中止には至らなかった。医療従事者は、投与後少なくとも30分間、過敏反応の徴候や症状がないか観察すること［用法および用量（2.4）を参照］。過敏反応が発生した場合は、医療従事者が必要に応じて適切な措置を講じるか、患者が医師の診察を受ける必要がある。

6　副作用

以下の臨床的に重大な副作用については、ラベルの別の箇所に記載されている。

- 感染症［警告と注意事項（5.1）を参照］
- 過敏反応［警告と注意事項（5.2）を参照］

6.1　臨床試験の経験

臨床試験はさまざまな条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で観察された副作用発生率は、別の薬剤の臨床試験で観察された副作用発生率と直接比較することはできず、実際に観察された発生率を反映していない可能性がある。

gMG患者におけるエフガルチギモド　アルファの安全性は、エフガルチギモド　アルファ-fcabを静脈内投与する二重盲検プラセボ対照試験（試験1）とその非盲検継続試験、およびVYVGART HYTRULO皮下投与比較対照試験（試験2）とその非盲検継続試験で確立された。

エフガルチギモド　アルファ-fcab静注製剤による副作用

臨床試験では、静脈内投与されたエフガルチギモド　アルファ-fcab の安全性は、少なくとも 1 回の用量のエフガルチギモド　アルファ-fcab を受けた 246 名の患者（7 回以上の投与サイクルを受けた患者 57 名と 10 回以上の投与サイクルを受けた患者 8 名を含む）で評価された。
gMG 患者を対象としたプラセボ対照比較試験（試験 1）では、84 名の患者にエフガルチギモド　アルファ-fcab 10 mg/kg が投与された［臨床試験（14）を参照］。これら 84 名の患者のうち、約 75%が女性、82%が白人、11%がアジア人、8%がヒスパニック系またはラテン系あり、試験参加時の平均年齢は 46 歳（範囲は 19～78 歳）であった。
試験プロトコールで指定された次のサイクルを開始するまでの最短時間は、前の投与サイクルの開始から 50 日であった。エフガルチギモド　アルファ-fcab 投与患者は試験 1 で平均して 2 サイクルの投与を受けた。エフガルチギモド　アルファ-fcab 投与患者の場合、最初の投与サイクルの初回投与から 2 回目の投与サイクルまでの平均時間と中央値は、それぞれ 94 日と 72 日であった。
エフガルチギモド　アルファ-fcab 投与患者の少なくとも 5%で報告され、プラセボよりも多く報告された副作用を表 1 に示した。最も一般的な副作用（エフガルチギモド　アルファ-fcab 投与患者の 10%以上で報告）は気道感染症、頭痛、尿路感染症であった。

表 1：試験 1 において、エフガルチギモド　アルファ-fcab 静脈内投与（EFG IV）患者の 5%以上で観察され、プラセボ投与患者より多く認められた副作用（安全性解析集団）

副作用	EFG IV （N=84） %	プラセボ （N=83） %
気道感染症	33	29
頭痛*	32	29
尿路感染	10	5
感覚異常†	7	5
筋肉痛	6	1

*頭痛には片頭痛と処置による頭痛が含まれる。
†感覚異常には、口腔感覚低下、感覚低下、知覚過敏が含まれる。

<u>VYVGART HYTRULO による副作用</u>
gMG 患者を対象とした実薬対照試験（試験 2）では、110 名の患者が推奨用量での VYVGART HYTRULO 皮下投与（n=55）またはエフガルチギモド　アルファ-fcab 静脈内投与（n=55）に無作為に割り付けられた［用量および投与（2.2）を参照］。試験 2 の非盲検継続試験には、エフガルチギモド　アルファ-fcab IV から VYVGART HYTRULO に切り替えた一部の患者が含まれた。
最も一般的な副作用（VYVGART HYTRULO 投与患者の少なくとも 10%で報告された）は、注射部位反応と頭痛であった。
試験 2 では、VYVGART HYTRULO の投与を受けた患者の 38%で注射部位反応が発生した。これらは注射部位の発疹、紅斑、そう痒感、内出血、疼痛、蕁麻疹であった。
試験 2 とその非盲検継続試験（n=168）では、すべての注射部位反応の重症度は軽度から中等度であり、投与中止に至ったものはなかった。

大部分は投与後 24 時間以内に発生し、自然に消失した。ほとんどの注射部位反応は最初の投与サイクル中に発生し、その後のサイクルごとに発生率は減少した。

7　薬物相互作用

7.1　他の薬剤に対する VYVGART HYTRULO の影響

ヒト新生児 Fc 受容体（FcRn）に結合する薬剤（例、免疫グロブリン製剤、モノクローナル抗体、または IgG サブクラスのヒト Fc ドメインを含む抗体誘導体）と VYVGART HYTRULO を併用した場合、全身曝露が低下し、そのような薬剤の有効性が低下する可能性がある。ヒト新生児 Fc 受容体に結合する薬剤の有効性の低下がないか注意深く観察すること。このような薬剤の長期併用が患者の治療に不可欠な場合は、VYVGART HYTRULO の使用を中止し、代替療法の使用を検討すること。

8　特定の集団における使用

8.1　妊娠

<u>リスクの概要</u>

妊娠中の VYVGART HYTRULO またはエフガルチギモド　アルファを含む製品の使用に関するデータはない。エフガルチギモド　アルファの 100 mg/kg/日までの静脈内投与後に、ラットおよびウサギにおいて発達に対し有害な転帰を生じたエビデンスはない（データを参照）。

対象集団における重大な先天異常および流産のバックグラウンド率は不明である。米国の一般人口において、臨床的に認められた妊娠における重大な先天異常と流産の推定バックグラウンド率は、それぞれ 2%～4%と 15%～20%である。

<u>臨床上の考慮事項</u>

胎児/新生児の副作用

妊娠が進むにつれモノクローナル抗体が胎盤を通じて輸送される量は増加し、妊娠後期には最も多くの量が輸送される。したがって、母親から発育中の胎児にエフガルチギモド　アルファが移行する可能性がある。

VYVGART HYTRULO により母体の IgG 抗体レベルの低下が予想されるため、新生児における受動的防御の低下が予想される。子宮内で VYVGART HYTRULO に曝露された乳児に生ワクチンまたは弱毒化生ワクチンを投与する前に、リスク・ベネフィットを考慮すること［警告と注意事項（5.1）を参照］。

<u>データ</u>

動物データ

VYVGART HYTRULO 皮下注射剤には、エフガルチギモド　アルファおよびヒアルロニダーゼが含まれている［説明書（11）を参照］。

エフガルチギモド　アルファ：

- 妊娠ラットおよびウサギの器官形成期にわたるエフガルチギモド　アルファの静脈内投与（0、30、または 100 mg/kg/日）は、いずれの種においても胎児の発育に悪影響を及ぼさなかった。

最高無影響量での母体のエフガルチギモド　アルファ曝露は、ヒトの推奨用量（RHD）1008 mg での曝露のそれぞれ約 8 倍と 62 倍であった。

- 妊娠中および授乳期間を通してラットにエフガルチギモド　アルファ（0、30、または 100 mg/kg/日）を静脈内投与したが、出生前または出生後の発育に悪影響を及ぼさなかった。最高無影響量での母動物の曝露は、RHD におけるヒトの曝露の約 13 倍であった。

ヒアルロニダーゼ：

- 妊娠マウスの器官形成期間中、皮下注射によりヒアルロニダーゼ（ヒト遺伝子組換え）を投与した試験では、最高用量で胎児死亡率の増加と胎児体重の減少が観察された。マウスにおける胎児胎児発育に対する有害作用の無影響量は、U/kg ベースで、VYVGART HYTRULO（エフガルチギモド　アルファ 1,008 mg およびヒアルロニダーゼ 11,200 U）のヒト推奨用量（RHD）におけるヒアルロニダーゼの用量の約 1,800 倍であった。
- 妊娠中および授乳期間を通じ、U/kg ベースで、VYVGART HYTRULO の RHD における最大 5,000 倍のヒアルロニダーゼの用量でマウスにヒアルロニダーゼ（ヒト遺伝子組換え）を皮下投与したが、出生前および出生後の発育には悪影響を及ぼさなかった。

8.2　授乳

リスクの概要

VYVGART HYTRULO の投与によるエフガルチギモド　アルファまたはヒアルロニダーゼの母乳への移行、母乳で育てられた乳児への影響、または母乳の産生への影響に関する十分な情報はない。母体の IgG は母乳中に移行することが知られている。

母体における VYVGART HYTRULO の臨床的必要性、VYVGART HYTRULO または母体の基礎疾患が母乳栄養児へ及ぼす可能性のある影響と併せ、母乳育児による発育および健康上の利点を考慮する必要がある。

8.4　小児への使用

小児患者における安全性と有効性は確立されていない。

8.5　高齢者向けの使用

65 歳以上の患者が若年層の患者と異なる反応を示すかどうかを判断するのに十分な患者数は VYVGART HYTRULO の臨床試験には含まれていなかった。

8.6　腎機能障害

軽度の腎機能障害患者に対する VYVGART HYTRULO の用量調整は不要である。中等度の腎機能障害患者（eGFR 30-59 mL/min/1.73 m^2）および重度の腎機能障害（eGFR <30 mL/min/1.73 m^2）における薬物動態パラメーターに対する VYVGART HYTRULO の影響を評価するためのデータは不十分であった［臨床薬理学（12.3）を参照］。

11　説明

VYVGART HYTRULO は、エフガルチギモド　アルファとヒアルロニダーゼ（ヒト遺伝子組換え）の配合製剤である。

新生児用 Fc 受容体遮断薬であ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（CHO）細胞で産生される、za アロタイプのヒト免疫グロブリン G1（IgG1）由来の Fc フラグメント（Fragment, crystallized）である。エフガルチギモド　アルファ Fc フラグメントは、FcRn に対する親和性を持ち、2 つの鎖間ジスルフィド結合によって互いに結合された、227 個のアミノ酸残基からなる同一ペプチド鎖のホモ二量体である。エフガルチギモド　アルファの分子量は約 54 kDa である。

ヒアルロニダーゼ（ヒト遺伝子組換え）は、皮下投与の際に共に投与する薬物の分散と吸収を高めるために使用されるエンドグリコシダーゼである。ヒアルロニダーゼ（ヒト遺伝子組換え）は、ヒトヒアルロニダーゼ（PH20）の可溶性フラグメントをコードする DNA プラスミドを含むチャイニーズハムスター卵巣細胞によって産生されるグリコシル化された単鎖タンパク質である。ヒアルロニダーゼ（ヒト遺伝子組換え）の分子量は約 61 kDa である。

VYVGART HYTRULO（エフガルチギモド　アルファおよびヒアルロニダーゼ-qvfc）注射剤は、皮下注射用の単回使用バイアルで供給される、無菌で防腐剤不使用の黄色がかった透明から乳白色の溶液である。

VYVGART HYTRULO の各 5.6 mL 単回使用バイアルには、1,008 mg のエフガルチギモド　アルファおよび 11,200 単位のヒアルロニダーゼ（ヒト遺伝子組換え）が含まれている。1 mL あたりにエフガルチギモド　アルファ 180 mg、ヒアルロニダーゼ（ヒト遺伝子組換え）2,000 単位、ヒスチジン（1.4 mg）、L-塩酸ヒスチジン一水和物（2.2 mg）、メチオニン（1.5 mg）、ポリソルベート 20（0.4 mg）、塩化ナトリウム（5.8 mg）、ショ糖（20.5 mg）および USP 注射用水が含まれ、pH 6.0 である。

12　臨床薬理学

12.1 作用機序

VYVGART HYTRULO は、エフガルチギモド　アルファとヒアルロニダーゼの配合製剤である。
エフガルチギモド　アルファは、新生児 Fc 受容体（FcRn）に結合し、循環 IgG を減少させるヒト IgG1 抗体フラグメントである。
ヒアルロニダーゼは、ヒアルロナンを解重合することによって皮下組織の透過性を高める。この効果は一時的であり、皮下組織の透過性は 24～48 時間以内に回復する。

12.2 薬力学

試験 1［臨床試験（14）を参照］では、エフガルチギモド　アルファ-fcab の薬理効果が、血清 IgG レベルと AChR 自己抗体レベルの低下を測定することによって評価された。AChR 抗体検査で陽性と判定され、エフガルチギモド　アルファ-fcab の静脈内投与を受けた患者では、ベースラインと比較して総 IgG レベルの低下が見られ、AChR 自己抗体レベルの減少も同様のパターンに従っ

ていた。MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化によって測定されたとおり、AChR-Ab の減少は、AChR-Ab 陽性患者の臨床反応と関連していた。

試験 2 では、gMG 患者に 1,008 mg / 11,200 単位で皮下（SC）投与された VYVGART HYTRULO の薬理効果が、10 mg/kg（EFG IV）で静脈内投与されたエフガルチギモド　アルファ-fcab と比較された。AChR-Ab レベルの最大の平均減少は 4 週目に観察され、VYVGART HYTRULO SC 群とエフガルチギモド　アルファ-fcab IV 群で平均減少率はそれぞれ 62.2%と 59.7%であった。総 IgG レベルの減少も同様のパターンであった。29 日目の AChR-Ab 減少と $AUEC_{0\text{-}4w}$（投与後 0～4 週間の効果時間曲線下の面積）の幾何平均比の 90%信頼区間は 80%～125%の範囲内で、2 つの製剤間に臨床的に有意な差がないことが示された。

12.3 薬物動態学

エフガルチギモド　アルファの曝露は、VYVGART HYTRULO の皮下試験された最高用量（1750 mg、推奨用量の 1.75 倍）まではほぼ用量に比例した。

<u>分布</u>

分布容積は 15～20L であった。

<u>代謝と排出</u>

エフガルチギモド　アルファとヒアルロニダーゼは、タンパク質分解酵素によって小さなペプチドとアミノ酸に分解されることが予想される。

最終半減期は 80～120 時間（3～5 日）であった。

健康被験者にエフガルチギモド　アルファ-fcab 10 mg/kg を単回静脈内投与した後、尿中に回収されたのは投与量の 0.1%未満であった。

<u>特定の集団</u>

年齢、性別、人種

年齢、体重、性別、人種の影響を評価した母集団薬物動態分析では、エフガルチギモド　アルファ曝露に対し、これらの共変量が臨床的に有意な影響を及ぼす可能性は示唆されなかった。

体重

母集団薬物動態解析により、VYVGART HYTRULOSC 1008 mg 投与後のエフガルチギモド　アルファ曝露に対する体重の影響は限定的であり、臨床的な関連はないことが示唆されている。

腎機能障害のある患者

腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験は行われていない。

VYVGART HYTRULO 臨床試験データの母集団薬物動態分析では、軽度の腎機能障害（eGFR 60～

89 mL/分/1.73 m^2）の患者では、腎機能が正常な患者と比較してその曝露が 11%増加していることが示された［特定の集団における使用（8.6）を参照］。

肝機能障害のある患者
肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験は行われていない。
肝機能障害がエフガルチギモド　アルファの薬物動態に影響を与えることは予想されていない。

薬物相互作用試験
エフガルチギモド　アルファの薬物相互作用に関する臨床試験は行われていない。

P450 酵素
エフガルチギモド　アルファはシトクロム P450 酵素によって代謝される基質ではない。したがって、シトクロム P450 酵素の基質、誘導剤、または阻害剤である併用薬との相互作用は考えられない。

他の薬物または生物由来製品との薬物相互作用
エフガルチギモド　アルファは、ヒト FcRn に結合する化合物の濃度を減少させる可能性がある［薬物相互作用（7.1）を参照］。

12.6 免疫原性
抗薬物抗体の発生率は、アッセイの感度と特異性に大きく依存する。アッセイ方法の違いにより、以下に説明する試験における抗薬物抗体の発生率と、VYVGART HYTRULO または他のエフガルチギモド製品の試験における抗薬物抗体の発生率との意味のある比較はできない。

試験 2 の最大 10 週間の投与において、抗エフガルチギモド　アルファ抗体の発生率は、VYVGART HYTRULO 投与後に 35%（19/55）、エフガルチギモド　アルファ-fcab 静脈内投与患者では 20%（11/55）であった。IV および SC 群の両方で、中和抗エフガルチギモド　アルファ抗体が患者の 4%（2/55）で検出された。一部の中和抗体は検出されない場合がある。入手可能なデータは非常に限られているため、VYVGART HYTRULO の免疫原性および薬物動態、安全性、有効性への影響に関して最終的な結論を下すことはできない。

13　非臨床毒性
13.1 発がん、変異原性、生殖能力の障害
VYVGART HYTRULO 皮下注射剤には、エフガルチギモド　アルファおよびヒアルロニダーゼが含まれている［説明（11）を参照］。

発がん性と変異原性
エフガルチギモド　アルファの発がん性の可能性を評価する試験は行われていない。
エフガルチギモド　アルファの遺伝毒性の可能性を評価する試験は行われていない。

遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼについては、発がん性または遺伝毒性の試験は行われていない。

生殖能力の障害

雌雄ラットへの交配前および交配中、雌では妊娠 7 日目までエフガルチギモド　アルファ（0、30、または 100 mg/kg/日）静脈内投与を継続したところ、生殖能力に対する悪影響は認められなかった。最高無影響量でのエフガルチギモド　アルファの曝露量は、ヒトでの推奨用量である 1008 mg の曝露量の約 12 倍であった。

ヒトの推奨用量（RHD）における U/kg ベースで約 1,200 倍までのヒアルロニダーゼ（ヒト遺伝子組換え）用量の VYVGART HYTRULO（1,008 mg のエフガルチギモド　アルファおよび 11,200 U のヒアルロニダーゼを含む）をサルに 39 週間皮下投与した結果、生殖組織への影響は認められなかった。VYVGART HYTRULO の RHD で、U/kg ベースで約 120 倍までのヒアルロニダーゼ用量では、ヒアルロニダーゼの全身曝露は観察されなかった。

14　臨床試験

AChR 抗体陽性の成人における全身性重症筋無力症（gMG）の治療に対するエフガルチギモド　アルファ-fcab の有効性を確立した試験 1（後述）は、エフガルチギモド　アルファ-fcab の静脈内製剤を用いて実施された。試験 2 では、VYVGART HYTRULO は、エフガルチギモド　アルファ-fcab 静脈内製剤と比較して、AChR 抗体減少に対する同等の薬力学的効果を実証し、VYVGART HYTRULO の有効性が確立された［臨床薬理学（12.2）を参照］。

試験 1（エフガルチギモド　アルファ-fcab 静注製剤）

AChR 抗体陽性の成人における全身性重症筋無力症（gMG）の治療に対するエフガルチギモド　アルファ-fcab 静注製剤（EFG IV）の有効性は、26 週間の多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験で確立された（試験 1；NCT03669588）。

試験 1 では、スクリーニング時に以下の基準を満たした患者が登録された。

- 米国重症筋無力症研究財団（MGFA）の臨床分類 Class II～IV
- MG-ADL 総スコアが 5 以上
- スクリーニング前の安定用量の MG 療法（アセチルコリンエステラーゼ（AChE）阻害剤、ステロイド、または非ステロイド性免疫抑制療法（NSIST）の併用または単独投与）
- 6 g/L 以上の血中 IgG 濃度

合計 167 名の患者が試験 1 に登録され、EFG IV 10mg/kg（体重 120kg 以上の場合は 1200mg）（n=84）またはプラセボ（n=83）のいずれかを投与する群に無作為に割り付けられた。ベースラインの患者背景は投与群間で同様であった。スクリーニング時の患者の年齢の中央値は 46 歳（範囲：19～81 歳）、診断からの期間の中央値は 9 年であった。71%が女性で、84%が白人であった。MG-ADL 総スコアの中央値は 9、Quantitative Myasthenia Gravis（QMG）総スコアの中央値は 16 であった。

患者の大部分（EFG IV 群は n=65、プラセボ群は n=64）が AChR 抗体が陽性であった。

ベースラインでは、各群の患者の 80%以上が AChE 阻害剤、70%以上がステロイド、約 60%が NSIST を安定用量で投与されていた。

患者は 4 週間にわたり 10 mg/kg EFG IV を週 1 回、1 時間かけて静脈内投与された。体重 120 kg 以上の患者には、EFG IV を 1 回につき 1200 mg 投与した。後続の投与サイクルは臨床評価に基づき、前の投与サイクルの開始から 50 日以内に実施された。

EFG IV の有効性は、gMG で通常影響を受ける 8 つの兆候または症状の日常機能に対する gMG の影響を評価する Myasthenia Gravis Activities of Daily Living（MG-ADL）総スコアを使用して評価された。各項目は 4 点スケールで評価され、スコア 0 は正常な機能を表し、スコア 3 は正常な機能を実行する能力がないことを表す。総スコアは 0 から 24 の範囲であり、スコアが高いほど機能障害が大きいことを示す。この試験では、MG-ADL レスポンダーは、少なくとも連続 4 週間、投与サイクルのベースラインと比較して総 MG-ADL スコアが 2 ポイント以上減少し、サイクルの最終投与から 1 週間以内に最初の減少が起こる患者として定義された。
有効性の主要評価項目は、AChR-Ab 陽性集団における投与群間の最初の投与サイクル中の MG-ADL レスポンダーの割合の比較であった。最初の投与サイクル中の MG-ADL の反応では、EFG IV 群で統計的有意差が観察された［EFG IV 群 67.7%対プラセボ群 29.7%（p<0.0001）］。

EFG IV の有効性は、筋力低下を評価する 13 項目のカテゴリー評価システムである Quantitative Myasthenia Gravis（QMG）総スコアを使用して評価された。各項目は 4 点スケールで評価され、スコア 0 は筋力低下がないことを表し、スコア 3 は重度の筋力の低下を表す。総スコアの範囲は 0～39 で、スコアが高いほど障害が重度であることを示す。この試験では、QMG レスポンダーは、少なくとも連続 4 週間、投与サイクルのベースラインと比較して QMG 総スコアが 3 ポイント以上減少し、サイクルの最終投与後 1 週間以内に最初の減少を生じた患者として定義された。
副次的評価項目は、AChR-Ab 陽性患者における両群間の最初の投与サイクル中の QMG レスポンダーの割合の比較であった。最初の投与サイクル中の QMG 反応率は、EFG IV 群で有意な統計的有意差が観察された［EFG IV 群 63.1%対プラセボ群 14.1%（p <0.0001）］。
結果を表 2 に示す。

表 2：AChR-Ab 陽性患者のサイクル 1 における MG-ADL および QMG レスポンダー（mITT 集団）

	EFG IV n=65 %	プラセボ n=64 %	p 値	オッズ比 （95% CI）
MG-ADL レスポンダー	67.7	29.7	< 0.0001	4.951 (2.213, 11.528)
QMG レスポンダー	63.1	14.1	< 0.0001	10.842 (4.179, 31.200)

EFG IV=エフガルチギモド　アルファ-fcab 静注製剤、MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living、QMG=Quantitative Myasthenia Gravis、mITT=modified intent-to-treat 集団、n=観察が報告された患者の数、CI=信頼区

間
共変量としてベースライン MG-ADL/共変量として QMG を使用した、AChR-Ab の状態（該当する場合）、日本人/外国人および標準治療について階層化されたロジスティック回帰
Two-sided exact p 値

図 1 は、サイクル 1 中の MG-ADL のベースラインからの平均変化を示している。

図 1：AChR-Ab 陽性患者におけるサイクル 1 ベースラインからの MG-ADL 総スコアの経時的平均変化（mITT 集団）

図 2 は、EFG IV のサイクル 1 における初回投与 4 週間後の MG-ADL および QMG 総スコアでの反応の分布を示す。

図 2 : AChR-Ab 陽性患者のサイクル 1 初回投与の 4 週間後における MG-ADL および QMG 総スコアの変化率

16　供給/保管および取り扱い方法

VYVGART HYTRULO（エフガルチギモド　アルファおよびヒアルロニダーゼ-qvfc）注射剤は、防腐剤を含まない無菌の黄色がかった透明から乳白色の溶液であり、5.6 mL あたり 1,008 mg のエフガルチギモド　アルファと 11,200 単位のヒアルロニダーゼ（180 mg/2,000 単位/mL）を含む単回使用バイアル 1 個入りの個装箱として供給される（NDC 73475-3102-3）。

VYVGART HYTRULO バイアルは、使用時まで光を遮断するため、元の箱に入れて 2～8°C（36～46°F）で冷蔵保管すること。凍結を避けること。振らないこと。

必要に応じ、投与前に 1 回のみ、未開封のバイアルは元の箱に入れて室温 20～25℃（68～77°F）で最長 3 日間保管するか、または冷蔵庫に戻すことができる。室温でバイアルを複数回保管してはならない。箱に冷蔵庫から取り出した日付と冷蔵庫に戻した日付を記録すること。

17　患者カウンセリング情報

感染症

感染症の既往歴があれば医療従事者に伝え、感染の症状が現れた場合は医療従事者に連絡するよう患者に指導すること。VYVGART HYTRULO による新しい投与サイクルを開始する前に、予防接種ガイドラインに従って年齢に応じたワクチンを完了するよう患者に助言を行うこと。VYVGART HYTRULO の投与中は、生ワクチンまたは弱毒化生ワクチンの投与は推奨されない［警告と注意事項（5.1）を参照］。

過敏反応

過敏反応の兆候と症状について患者に伝えること。過敏反応の兆候や症状については、直ちに医療従事者に連絡するよう患者に助言を行うこと［警告と注意事項（5.2）を参照］。

製造業者：
argenx BV
Industriepark 7
9052 Zwijnaarde, ベルギー
米国ライセンス番号 2217

Halozyme Therapeutics, Inc.
12390 El Camino Real
San Diego, CA 92130
米国ライセンス番号 2187

販売業者：
argenx US, Inc.
33 Arch Street
Boston, MA 02110

VYVGART HYTRULO は argenx BV の商標である。
© 2023 argenx BV

Efgartigimod Alfa

[redacted]

CORE COMPANY DATA SHEET
(CCDS)

argenx – Confidential – For internal use only*

[redacted]

[redacted] approval date: [redacted]-[redacted]-20[redacted] Version: [redacted]

*2～39ページ目は新薬承認情報提供時に削除とした。

目次

1.7　同種同効品一覧表 2

1.7　同種同効品一覧表

本剤（エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え））の同種同効品として、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表 1.7-1 に示した。

表 1.7-1　同種同効品一覧表

品目	ヒフデュラ配合皮下注（本剤）	ウィフガート点滴静注	ソリリス点滴静注	ユルトミリス点滴静注/ユルトミリス HI 点滴静注	献血ヴェノグロブリン IH 5%静注/10%静注	プログラフ顆粒 プログラフカプセル	ネオーラル内用液 ネオーラルカプセル
販売名	ヒフデュラ配合皮下注	ウィフガート®点滴静注 400mg	ソリリス®点滴静注 300mg	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	献血ヴェノグロブリン®IH5%静注 0.5g/10mL 同 1g/20mL 同 2.5g/50mL 同 5g/100mL 同 10g/200mL 献血ヴェノグロブリン®IH10%静注 0.5g/5mL 同 2.5g/25mL 同 5g/50mL 同 10g/100mL 同 20g/200mL	プログラフ®顆粒 0.2mg 同 1mg プログラフ®カプセル 0.5mg 同 1mg	ネオーラル®内用液 10% ネオーラル®10mg カプセル 同 25mg カプセル 同 50mg カプセル
一般名	エフガルチギモドアルファ（遺伝子組換え） ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）	エフガルチギモドアルファ（遺伝子組換え）	エクリズマブ（遺伝子組換え）	ラブリズマブ（遺伝子組換え）	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	タクロリムス水和物	シクロスポリン
会社名	アルジェニクスジャパン株式会社	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）	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	○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）	○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）	**【プログラフ顆粒】** ○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

品目	ヒフデュラ配合皮下注（本剤）	ウィフガート点滴静注	ソリリス点滴静注	ユルトミリス点滴静注/ユルトミリスHI点滴静注	献血ヴェノグロブリンIH 5%静注/10%静注	プログラフ顆粒 プログラフカプセル	ネオーラル内用液 ネオーラルカプセル
			状の管理が困難な場合に限る） ○視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防	○視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防	○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） ○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	**【プログラフカプセル】** ○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 ○重症筋無力症 ○関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る） ○ループス腎炎（ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合） ○難治性（ステロイド抵抗性、ステロイド依存性）の活動期潰瘍性大腸炎（中等症～重症に限る） ○多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎	○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）

品目	ヒフデュラ配合皮下注（本剤）	ウィフガート点滴静注	ソリリス点滴静注	ユルトミリス点滴静注/ユルトミリス HI 点滴静注	献血ヴェノグロブリン IH 5%静注/10%静注	プログラフ顆粒 プログラフカプセル	ネオーラル内用液 ネオーラルカプセル
					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）* ○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 * 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 10g/200mL は効能なし		○細胞移植に伴う免疫反応の抑制 **【ネオーラル内用液】** ○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（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

品目	ヒフデュラ配合皮下注（本剤）	ウィフガート点滴静注	ソリリス点滴静注	ユルトミリス点滴静注/ユルトミリス HI 点滴静注	献血ヴェノグロブリン IH 5%静注/10%静注	プログラフ顆粒 プログラフカプセル	ネオーラル内用液 ネオーラルカプセル
							はステロ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
添付文書改訂日	－	2023 年 10 月改訂（第 7 版）	2023 年 8 月改訂（第 6 版）	2023 年 6 月改訂（第 8 版）	【献血ヴェノグロブリン IH5%静注】 2023 年 7 月改訂（第 1 版） 【献血ヴェノグロブリン IH10%静注】 2023 年 7 月改訂（第 1 版）	【プログラフ顆粒】 2019 年 6 月改訂（第 1 版） 【プログラフカプセル】 2020 年 4 月改訂（第 2 版）	2022 年 2 月改訂（第 2 版）
備考	－	－	－	－	－	－	－

＊＊2023年10月改訂（第7版）
＊2023年6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：0120-174-103

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8月改訂（第6版、用量変更）
*2023年6月改訂（第5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及び全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）〉

通常、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

〈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 血液浄化療法（透析を除く）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、免疫グロブリン大量静注療法によりエンドソーム内の胎児性Fc受容体（FcRn）のリサイクリング機能が阻害される可能性があることから、本剤投与中に血液浄化療法、新鮮凍結血漿輸注又は免疫グロブリン大量静注療法を施行する必要がある場合は、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。[10.2参照]

	直近の本剤投与量	本剤の補充用量	補充投与の時期
血液浄化療法	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
免疫グロブリン大量静注療法	600mg以下	1回につき300mg	施行直後
	900mg以上	1回につき600mg	

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 低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼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。ECU-MG-303試験は、6歳以上18歳未満を対象として実施したが、12歳未満の患者は組み入れられなかった。

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

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） [7.8参照]	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（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

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

注）発現頻度は発作性夜間ヘモグロビン尿症を対象とした国内臨床試験 C07-001、非典型溶血性尿毒症症候群を対象とした国内レトロスペクティブ調査研究試験 C11-004J及び国内臨床試験 C11-005J、全身型重症筋無力症を対象とした国際共同試験 ECU-MG-301、ECU-MG-302及びECU-MG-303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。

****16.1.8 第III相国際共同試験 ECU-MG-303**

12～17歳で体重30kg以上の全身型重症筋無力症患者(11例(日本人患者3例を含む))に体重に基づき本剤600mg又は900mgを週1回で計2又は4回、その1週間後から本剤900mg又は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523±213μg/mLであり、血清中トラフ濃度は投与4週時484±111μg/mL、投与26週時434±172μg/mLであった(n=9～11)。

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)の再発予防〉

16.1.9 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(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III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III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。

****17.1.9 第III相国際共同試験ECU-MG-303**

6歳以上18歳未満の全身型重症筋無力症患者を対象に、本剤600～900mgを週1回で計1、2又は4回、その1週間後から本剤300～1200mgを2週に1回の頻度で静脈内投与する非盲検非対照試験を実施した[10]。組み入れられた12歳以上の患者11例（日本人患者3例を含む）における、主要評価項目であるQMG総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、主要解析とした投与12週時のベースラインからの変化量について統計学的に有意な改善が認められた。

	評価例数	QMG総スコア[a]	QMG総スコアのベースラインからの変化量	
			最小二乗平均（SEM[b]）	95%信頼区間
ベースライン	11	16.7±5.64	—	—
12週	11	11.5±5.01	-5.2（1.2）[c]	-7.81, -2.57
26週[d]	10	9.5±2. 59	-5.8（1.2）	-8.40, -3.13

a) 平均値±標準偏差
b) 最小二乗平均値の標準誤差
c) p=0.0009、ベースライン時点のQMG総スコア及び時点を共変量とした反復測定混合効果モデル（被験者内相関構造：Compound Symmetry）に基づく制限付き最尤法のp値を示し、最小二乗平均が0に等しいかどうかを検定した。
d) 欧州申請時の主要解析における評価時点として規定された。

52週データカットオフ日※)までの副作用発現頻度は、45.5%（5/11例）であり、発現した副作用は、発疹（18.2%）、湿疹、頭痛、注射部位内出血、白血球減少症、リンパ球増加症、単球増加症、好中球減少症、四肢痛及び扁桃周囲膿瘍（各9.1%）であった。

※）2022年6月1日

〈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]

17.1.10 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

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)]。

17.1.11 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[11)]。

※）2006年の診断基準[12)]に基づき視神経脊髄炎又は2007年の基準[13)]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[14)]。

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[15)]。

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-MG-303試験（2023年8月23日承認、CTD2.7.6.1）
11）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）
12）Wingerchuk DM, et al. Neurology, 2006; 66(10): 1485-1489
13）Wingerchuk DM, et al. Lancet Neurol, 2007; 6(9): 805-815
14）社内資料：溶血性試験（2010年4月16日承認、CTD2.6.2.2）
15）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

**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

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	1 g/20mL	2.5g/50mL	5 g/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)﨑山幸雄　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

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/５mL	2.5g/25mL	５g/50mL	10g/100mL	20g/200mL
承認番号	22900AMX00007	22900AMX00008	22900AMX00009	22900AMX00010	22900AMX00011
販売開始	2018年６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®IH10%静注0.5g/5mL
献血ヴェノグロブリン®IH10%静注2.5g/25mL
献血ヴェノグロブリン®IH10%静注5g/50mL
献血ヴェノグロブリン®IH10%静注10g/100mL
献血ヴェノグロブリン®IH10%静注20g/200mL

Venoglobulin® IH 10% I.V. 0.5g/5mL, 2.5g/25mL, 5g/50mL, 10g/100mL, 20g/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）

本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名		献血ヴェノグロブリンIH10%静注				
		0.5g/５mL	2.5g/25mL	５g/50mL	10g/100mL	20g/200mL
有効成分〔１瓶中〕	人免疫グロブリンG	0.5g	2.5g	５g	10g	20g
添加剤〔１瓶中〕	グリシン 水酸化ナトリウム 塩酸	0.075g 適量 適量	0.38g 適量 適量	0.75g 適量 適量	1.5g 適量 適量	3.0g 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IH10%静注				
	0.5g/５mL	2.5g/25mL	５g/50mL	10g/100mL	20g/200mL
性状	本剤は１mL中に人免疫グロブリンG100mg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0.9（生理食塩液に対する比）				

4. 効能又は効果

○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）
○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）
○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

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。献血ヴェノグロブリンIH5%（以下、5%製剤）を用いた臨床試験では、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（2～6mL）/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（25～50mL）を、小児に対しては、1回人免疫グロブリンGとして100～150mg（1～1.5mL）/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（2～4mL）/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（4mL）/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（20mL）/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（4mL）/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（4mL）/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（10mL）/kg体重を1日」又は「500mg（5mL）/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（4mL）/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（4mL）/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（3mL）/kg体重、2回目以降は200mg（2mL）/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（４mL）/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（４mL）/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（10mL）/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（40mL）/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（20mL）/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、６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5%製剤の半減期は、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

5%製剤を用いた臨床試験において、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、5%製剤を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５%製剤を用いた国内第Ⅲ相試験（G群：第１期５%製剤、第２期プラセボ、P群：第１期プラセボ、第２期５%製剤）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、５%製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（５%製剤）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 （５%製剤、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５%製剤を用いて実施した。５%製剤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、５%製剤群の合計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、５%製剤群と血液浄化療法群で同程度であった（本試験では、５%製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］
５%製剤群 （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５%製剤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、５%製剤を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５%製剤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、５%製剤投与開始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

５%製剤を用いた臨床試験において、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、５%製剤を初回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。５%製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、５%製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５%製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。５%製剤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

５%製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。５%製剤の補体共存下における大腸菌に対する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、５%製剤の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、５%製剤と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

５%製剤投与により、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、５%製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

５%製剤では、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IH10%静注0.5g/ 5 mL〉
5 mL　［１瓶］

〈献血ヴェノグロブリンIH10%静注2.5g/25mL〉
25mL　［１瓶］

〈献血ヴェノグロブリンIH10%静注５g/50mL〉
50mL　［１瓶］

〈献血ヴェノグロブリンIH10%静注10g/100mL〉
100mL　［１瓶］

〈献血ヴェノグロブリンIH10%静注20g/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)﨑山幸雄　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ー1ー1

astellas

＊2019年6月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号
873999

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

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

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
Prograf® Granules 0.2mg・1mg

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

① ②

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750mg 1日3回8日間服用後、本剤を併用したとき、本剤のAUCが70倍に上昇したとの報告がある[6)]。
* グラゾプレビル レテルモビル	腎障害等の副作用が発現することがある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	CYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する。

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)]。

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

astellas

＊＊2020年４月改訂（第２版）
＊2019年６月改訂

日本標準商品分類番号
873999

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

免疫抑制剤
日本薬局方

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

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

貯法：室温保存
有効期間：３年

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

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

3.組成･性状
3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

	剤形	色	外形・号数・重量		識別コード
プログラフカプセル0.5mg	硬カプセル剤	淡黄色	号数	重量	⊞607
			５号	約93mg	
プログラフカプセル１mg	硬カプセル剤	白色	号数	重量	⊞617
			５号	約93mg	

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
○関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）
○ループス腎炎（ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合）
○難治性（ステロイド抵抗性、ステロイド依存性）の活動期潰瘍性大腸炎（中等症～重症に限る）
○多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎

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

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

47813SgK
PRG31102Z31

〈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。
〈関節リウマチの場合〉
通常、成人にはタクロリムスとして３mgを１日１回夕食後に経口投与する。なお、高齢者には1.5mgを１日１回夕食後経口投与から開始し、症状により１日１回３mgまで増量できる。
〈ループス腎炎の場合〉
通常、成人にはタクロリムスとして３mgを１日１回夕食後に経口投与する。
〈潰瘍性大腸炎の場合〉
通常、成人には、初期にはタクロリムスとして１回0.025mg/kgを１日２回朝食後及び夕食後に経口投与する。以後２週間、目標血中トラフ濃度を10～15ng/mLとし、血中トラフ濃度をモニタリングしながら投与量を調節する。投与開始後２週以降は、目標血中トラフ濃度を５～10ng/mLとし投与量を調節する。
〈多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎の場合〉
通常、成人には、初期にはタクロリムスとして１回0.0375mg/kgを１日２回朝食後及び夕食後に経口投与する。以後、目標血中トラフ濃度を５～10ng/mLとし、血中トラフ濃度をモニタリングしながら投与量を調節する。

7.用法及び用量に関連する注意
〈効能共通〉
7.1 血液中のタクロリムスの多くは赤血球画分に分布するため、本剤の投与量を調節する際には全血中濃度を測定すること。
7.2 カプセルを使用するに当たっては、次の点に留意すること。
7.2.1 顆粒とカプセルの生物学的同等性は検証されていない。［顆粒のカプセルに対するCmax比及びAUC比の平均値はそれぞれ1.18及び1.08；16.1.10 参照］
7.2.2 カプセルと顆粒の切り換え及び併用に際しては、血中濃度を測定することにより製剤による吸収の変動がないことを確認すること。なお、切り換えあるいは併用に伴う吸収の変動がみられた場合には、必要に応じて投与量を調節すること。
7.3 高い血中濃度が持続する場合に腎障害が認められているので、血中濃度（およそ投与12時間後）をできるだけ20ng/mL以下に維持すること。［11.1.1 参照］
7.4 他の免疫抑制剤との併用により、過度の免疫抑制の可能性がある。特に、臓器移植において３剤あるいは４剤の免疫抑制剤を組み合わせた多剤免疫抑制療法を行う場合には、本剤の初期投与量を低く設定することが可能な場合もあるが、移植患者の状態及び併用される他の免疫抑制剤の種類・投与量等を考慮して調節すること。
〈肝移植、腎移植及び骨髄移植〉
7.5 市販後の調査において、承認された用量に比べ低用量を投与した成績が得られているので、投与量設定の際に考慮すること。［16.1.1、16.1.2、16.1.4、17.2.1、17.2.2、17.2.6 参照］
〈骨髄移植〉
7.6 クレアチニン値が投与前の25％以上上昇した場合には、本剤の25％以上の減量又は休薬等の適切な処置を考慮すること。［11.1.1 参照］
7.7 血中濃度が低い場合に移植片対宿主病が認められているので、移植片対宿主病好発時期には血中濃度をできるだけ10～20ng/mLとすること。
〈重症筋無力症〉
7.8 副作用の発現を防ぐため、投与開始３カ月間は１カ月に１回、以後は定期的におよそ投与12時間後の血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。また、本剤により十分な効果が得られた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい。
〈関節リウマチ〉
7.9 高齢者には、投与開始４週後まで１日1.5mg投与として安全性を確認した上で、効果不十分例には、１日３mgに増量することが望ましい。また、増量する場合には、副作用の発現を防ぐため、およそ投与12時間後の血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。［9.8 参照］
〈ループス腎炎〉
7.10 副作用の発現を防ぐため、投与開始３カ月間は１カ月に１回、以後は定期的におよそ投与12時間後の血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。また、本剤を２カ月以上継続投与しても、尿蛋白などの腎炎臨床所見及び免疫学的所見で効果があらわれない場合には、投与を中止するか、他の治療法に変更することが望ましい。一方、本剤により十分な効果が得られた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい。
〈潰瘍性大腸炎〉
7.11 治療初期は頻回に血中トラフ濃度を測定し投与量を調節するため、入院又はそれに準じた管理の下で投与することが望ましい。
7.12 原則、１日あたりの投与量の上限を0.3mg/kgとし、特に次の点に注意して用量を調節すること。［17.1.12 参照］
7.12.1 初回投与から２週間まで
・初回投与後12時間及び24時間の血中トラフ濃度に基づき、１回目の用量調節を実施する。
・１回目の用量調節後少なくとも２日以上経過後に測定された２点の血中トラフ濃度に基づき、２回目の用量調節を実施する。

・2回目の用量調節から1.5日以上経過後に測定された1点の血中トラフ濃度に基づき、2週時（3回目）の用量調節を実施する。

7.12.2 2週以降

・投与開始後2週時（3回目）の用量調節から1週間程度後に血中トラフ濃度を測定し、用量調節を実施する。また、投与開始4週以降は4週間に1回を目安とし、定期的に血中トラフ濃度を測定することが望ましい。

7.12.3 用量調節にあたっては服薬時の食事条件（食後投与/空腹時投与）が同じ血中トラフ濃度を用いる。

7.13 カプセル剤のみを用い、0.5mg刻みの投与量を決定すること。

7.14 2週間投与しても臨床症状の改善が認められない場合は、投与を中止すること。

7.15 通常、3カ月までの投与とすること。

〈多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎〉

7.16 1日あたりの投与量の上限を0.3mg/kgとし、血中トラフ濃度に基づき投与量を調節すること。

7.17 カプセル剤のみを用い、0.5mg刻みの投与量を決定すること。

7.18 投与開始時は原則としてステロイド剤を併用すること。また、症状が安定した後にはステロイド剤の漸減を考慮すること。[17.1.13参照]

8.重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 腎障害の発現頻度が高いので、頻回に臨床検査（クレアチニン、BUN、クレアチニンクリアランス、尿中NAG、尿中β_2ミクログロブリン等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。特に投与初期にはその発現に十分注意すること。[8.11、8.12、11.1.1参照]

8.2 高カリウム血症が発現することがあるので、頻回に血清カリウムの測定を行うこと。なお、カリウム保持性利尿剤（スピロノラクトン、カンレノ酸カリウム、トリアムテレン）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。[8.13、11.1.2参照]

8.5 高血圧が発現することがあるので、定期的に血圧測定を行い、血圧上昇があらわれた場合には、降圧剤治療を行うなど適切な処置を行うこと。

8.6 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。[9.1.1、11.1.10参照]

8.7 過度の免疫抑制により感染に対する感受性の上昇、リンパ腫等の悪性腫瘍発生の可能性があるので、十分注意すること。[10.2、11.1.13参照]

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

〈骨髄移植〉

8.9 移植片対宿主病が発症した場合は速やかに治療を開始することが望ましく、また、シクロスポリンが既に投与されている症例では継続治療が可能かどうかを早期に見極め、困難と判断されれば速やかにシクロスポリンを中止し、本剤に切り換えること。

〈重症筋無力症〉

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

〈関節リウマチ〉

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

〈ループス腎炎〉

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

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

〈潰瘍性大腸炎〉

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

〈多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎〉

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

9.特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症のある患者

感染症が悪化する可能性がある。[8.6、11.1.10参照]

9.1.2 関節リウマチに間質性肺炎を合併している患者

間質性肺炎が悪化する可能性がある。[11.1.18参照]

9.1.3 肝炎ウイルスキャリアの患者

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

9.2 腎機能障害患者

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

9.3 肝機能障害患者

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

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

特に2歳未満の乳幼児例において、リンパ腫等の悪性腫瘍の発現の可能性が高い。[11.1.13参照] 骨髄移植、腎移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植、重症筋無力症、関節リウマチ、ループス腎炎、潰瘍性大腸炎及び多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎では小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下している。[7.9参照]

10. 相互作用

本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される。[16.4.1参照]

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン 乾燥弱毒生麻しんワクチン 乾燥弱毒生風しんワクチン 経口生ポリオワクチン 等 [2.4参照]	類薬による免疫抑制下で、生ワクチン接種により発症したとの報告がある。	免疫抑制作用により発症の可能性が増加する。
シクロスポリン （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750mg 1日3回8日間服用後、本剤を併用したとき、本剤のAUCが70倍に上昇したとの報告がある[6]。
＊ グラゾプレビル レテルモビル	腎障害等の副作用が発現することがある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	CYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する。
オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル	やむを得ない場合を除き併用は避けること。やむを得ず併用する場合には、本剤の血中濃度のモニタリング及び投与量・投与間隔の調整を行うとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	リトナビルのCYP3A4阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル（25mg・150mg・100mg）1日1回服用後、本剤を併用したとき、本剤のAUCが86倍に上昇したとの報告がある。
抗てんかん剤 カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン※※ 抗生物質 リファンピシン リファブチン	拒絶反応出現の可能性がある。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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
飲食物 セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	CYP3A4が誘導され、本剤の代謝が促進されるため、本剤の血中濃度が低下するおそれがある。
腎毒性のある薬剤 アムホテリシンB アミノ糖系抗生物質 スルファメトキサゾール・トリメトプリム 非ステロイド性抗炎症剤 等	腎障害が発現することがある。	本剤と相手薬の腎毒性が相互に増強される。
不活化ワクチン インフルエンザHAワクチン 等	ワクチンの効果を減弱させることがある。	本剤の免疫抑制作用により、接種されたワクチンに対する抗体産生が抑制される。
免疫抑制作用を有する薬剤 免疫抑制剤 副腎皮質ホルモン剤等 抗リウマチ薬（DMARD） メトトレキサート等 [8.7 参照]	過度の免疫抑制が起こることがある。	ともに免疫抑制作用を有する。
エプレレノン	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、9.1.3 参照]

11.1.11 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

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

11.1.12 BKウイルス腎症（頻度不明）

11.1.13 リンパ腫等の悪性腫瘍（0.1～5％未満）

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

11.1.14 膵炎（0.1～5％未満）

[8.3 参照]

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

[8.3 参照]

11.1.16 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

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

〈重症筋無力症〉

11.1.17 クリーゼ（頻度不明）

症状があらわれた場合には、人工呼吸等を行うこと。

〈関節リウマチ〉

11.1.18 間質性肺炎（頻度不明）

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

11.2 その他の副作用

	5％以上	0.1～5％未満	0.1％未満	頻度不明
腎臓	腎障害（BUN上昇、クレアチニン上昇、クレアチ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

	5％以上	0.1～5％未満	0.1％未満	頻度不明
循環器	血圧上昇	浮腫、頻脈、動悸、心電図異常、血圧低下	徐脈	
精神神経系	振戦	しびれ、不眠、失見当識、せん妄、不安、頭痛、感覚異常	めまい、眼振、外転神経麻痺、四肢硬直、傾眠、意識混濁、うつ病、興奮	運動失調、幻覚
消化器		腸管運動障害、食欲不振、下痢、腹痛、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、大腸炎、口内炎、悪心、嘔吐、腹部膨満感	下血	胸やけ、消化管出血
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。

8 1 3 S 9 K

13.過量投与

13.1 症状

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

13.2 処置

特異的な解毒薬はない。透析によって除去されない。

14.適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15.その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

〈効能共通〉

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

〈関節リウマチ〉

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

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

〈ループス腎炎〉

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

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

16.薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 腎移植［7.5参照］

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

Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}12h}$ (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 関節リウマチ

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

Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	F※ (%)
1.3±0.58	19.64±6.32	192.88±86.42	34.89±8.69	25.1±14.4

※生体内利用率　（平均±S.D.）

また、国内の成人関節リウマチ患者にプログラフカプセル1.5及び3mgを経口投与したときの血中濃度は用量の増加に伴い増加した[20][21]。

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

16.1.7 ループス腎炎

成人ループス腎炎患者25例にプログラフカプセル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4.35ng/mL（1.70～7.30ng/mL）であった[22]。

16.1.8 潰瘍性大腸炎

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

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

（平均±S.D.）

16.1.9 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎

成人多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者25例にプログラフカプセルを1日2回経口投与したときの平均血中トラフ濃度は6.55ng/mL（2.52～11.40ng/mL）であった。その時の平均投与量は0.0721mg/kg/日（0.030～0.156mg/kg/日）であった。なお、平均血中トラフ濃度が10ng/mL以上を示した患者は3例であった[24]。

16.1.10 プログラフカプセルとプログラフ顆粒の比較

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

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

16.2 吸収

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

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

16.3 分布

16.3.1 本剤の血漿蛋白結合率は98.8%以上であった。

16.3.2 肝移植後の授乳婦6例にて本剤の乳汁中移行を検討したところ、平均血漿中濃度の約半分の移行が認められた[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[28]。

16.4 代謝

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

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

16.5 排泄

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

16.7 薬物相互作用

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

17.臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈移植領域〉

17.1.1 腎移植における拒絶反応の抑制

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

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

(2) 国内第Ⅲ相試験

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

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

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

17.1.2 肝移植における拒絶反応の抑制

（1）国内試験

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

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

17.1.3 心移植における拒絶反応の抑制

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

17.1.4 肺移植における拒絶反応の抑制

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

17.1.5 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[45)46)]（外国人データ）。

17.1.6 小腸移植における拒絶反応の抑制

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

17.1.7 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制

［予防投与］

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

承認時までの臨床試験（1991～1996年）において、骨髄移植後の移植片対宿主病（GVHD）の予防を目的にプログラフ（注射液・カプセル）を投与した125例中、予後に影響を及ぼし、治療が必要となるgradeⅡ以上のGVHDの発症は18例（14.4％）であった[50)～52)]。

プログラフ顆粒を9例に投与して検討した結果（1996～1998年）、gradeⅡ以上のGVHDの発現率は33.3％（3/9例）であった[53)]。

［治療投与］

（2）国内試験

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

〈重症筋無力症〉

17.1.8 国内前期第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相比較試験

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

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

ステロイド平均投与量※（mg/日）の推移

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

※プレドニゾロン換算量　（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）[57)]。

合計QMGスコアの推移

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

（平均±S.D.）

〈関節リウマチ〉

17.1.10 国内後期第Ⅱ相高齢者試験及び国内第Ⅲ相比較試験

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

ACR20改善率（非高齢者）

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

［改善例/症例数（％）］

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

※※実薬対照比較試験

ACR20改善率（高齢者）

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

［改善例/症例数（％）］

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

〈ループス腎炎〉

17.1.11 国内第Ⅲ相比較試験

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

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

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

※※Ccrについてのみタクロリムス群の評価症例数は26例。

〈潰瘍性大腸炎〉

17.1.12 国内第Ⅲ相比較試験及び国内第Ⅲ相非盲検試験［7.12参照］

中等度又は重症の難治性潰瘍性大腸炎患者62例を対象とし、プログラフカプセル群32例、プラセボ群30例に2週間投与した（比較試験）。プログラフカプセル群における改善率（DAIスコアによる改善度）は表1のとおりであった[63)]。また、重症の難治性潰瘍性大腸炎患者11例に、プログラフカプセルを2週間投与した（非盲検試験）。改善率（DAIスコアによる改善度）は45.5％（5/11例）であった[64)]。両試験とも用量は1回0.025mg/kg1日2回を初回用量とし、その後目標トラフ濃度（10～15ng/mL）となるよう用量調節した[注)]。

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

表1　DAIスコア改善率

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

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

注)第Ⅲ相試験での用量調節法[63)64)]

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

用量調節機会	血中トラフ濃度の測定時期	用量調節方法
1回目※1 原則、投与4日目	投与1日目（12及び24時間値）	$D_{new}=D_{old}\times 12.5/((C_{12h}+C_{24h})/2\times 3)$
2回目※2 原則、投与10日目	1回目の調節から2、3日経過時点（原則、投与7、8日目）で2時点	$D_{new}=D_{old}\times 12.5/C^{\$}$
3回目※3 投与15日目	2回目の調節から1.5日以上経過時点（原則、投与12日目）で1時点	$D_{new}=D_{old}\times 7.5/C^{\#}$
3回目の調節以降随時（必要に応じて）	3、4、6、8、10、12週時又は中止/終了時	$D_{new}=D_{old}\times 7.5/C_{trough}$

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

投与開始時の投与量

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

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

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

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

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

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

$C^{\#}$：2回目の調節から1.5日以上経過時点における血中トラフ濃度。2点ある場合はその平均値。

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

投与2週までの投与量調節・標準スケジュール

〈多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎〉

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

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

17.2 製造販売後調査等

〈移植領域〉

17.2.1 腎移植における拒絶反応の抑制［7.5参照］

（1）使用成績調査・小児特別調査・長期特別調査

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

17.2.2 肝移植における拒絶反応の抑制［7.5参照］

（1）使用成績調査

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

17.2.3 心移植における拒絶反応の抑制

（1）使用成績調査・長期特別調査

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

17.2.4 肺移植における拒絶反応の抑制

（1）特定使用成績調査

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

17.2.5 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[70)]。

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

（1）使用成績調査・小児特別調査

［予防投与］

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

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

［治療投与］

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

18.薬効薬理

18.1 作用機序

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

18.2 *In vitro*作用

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

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

18.3 移植に対する作用

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

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

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

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

18.4 関節炎に対する作用

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

18.5 腎炎に対する作用

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

18.6 大腸炎に対する作用

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

18.7 間質性肺炎に対する作用

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

18.8 重症筋無力症に対する作用

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

19.有効成分に関する理化学的知見

一般名：タクロリムス水和物（Tacrolimus Hydrate）

化学名：(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。

20. 取扱い上の注意

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

22. 包装

〈プログラフカプセル0.5mg〉
100カプセル（10カプセル×10、乾燥剤入り）
〈プログラフカプセル 1 mg〉
100カプセル（10カプセル×10、乾燥剤入り）

23. 主要文献

1）Saegusa, T. et al.：基礎と臨床 1992; 26（3）：969-981［PRG-01148］
2）Zheng, S. et al.：Br. J. Clin. Pharmacol. 2013; 76（6）：988-996［PRG-36798］
3）Coscia, L.A. et al.：Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2014; 28（8）：1174-1187［PRG-36799］
4）Jain, A. et al.：Transplantation 1997; 64（4）：559-565［PRG-05533］
5）Fung, J. J. et al.：Transplant. Proc. 1990; 22（1）Suppl.1：6-12［PRG-00191］
6）Garg, V. et al.：Hepatology 2011; 54（1）：20-27［PRG-28255］
7）Curran, C. F. et al.：Transplantation 1996; 62（9）：1376-1377［PRG-04546］
8）Mrvos, R. et al.：J. Toxicol. Clin. Toxicol. 1997; 35（4）：395-399［PRG-05400］
9）社内報告書：ラット・生殖毒性（DIR940072）
10）石橋道男 他：移植 1994; 29（3）：294-313［PRG-02352］
11）社内報告書：小児腎移植患者・薬物動態（DIR080173）
12）社内報告書：腎移植患者・薬物動態（DIR080174）
13）McDiarmid, S. V. et al.：Transplantation 1993; 55（6）：1328-1332［PRG-01716］
14）社内報告書：肝移植患者・薬物動態（DIR080175）
15）Jain, A. et al.：Transplant. Proc. 1994; 26（3）：1609-1610［PRG-02370］
16）社内報告書：骨髄移植患者・薬物動態（DIR080176）
17）社内報告書：重症筋無力症患者・薬物動態（DIR090173）
18）社内報告書：重症筋無力症患者・薬物動態（DIR160018）
19）社内報告書：関節リウマチ患者・薬物動態（2005年４月11日承認 申請資料概要へ－1－2）－（1））（DIR050001）
20）社内報告書：関節リウマチ患者・薬物動態（2005年４月11日承認 申請資料概要へ－1－2）－（2））（DIR050002）
21）社内報告書：関節リウマチ患者・薬物動態（2005年４月11日承認 申請資料概要へ－1－2）－（3））（DIR050003）
22）社内報告書：ループス腎炎患者・薬物動態（2007年１月26日承認 CTD 2.7.2）（DIR070003）
23）社内報告書：潰瘍性大腸炎患者・薬物動態（DIR090108）
24）社内報告書：多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者・医師主導治験・薬物動態（DIR130021）
25）高原史郎 他：今日の移植 1999; 12（5）：537-543［PRG-08414］
26）Dressler, D. et al.：Clin. Pharmacol. Ther. 1996; 59（2）：151［PRG-03974］
27）社内報告書：潰瘍性大腸炎患者・薬物動態（2009年７月７日承認 CTD 2.7.2.3.3）（DIR090109）
28）Iwasaki, K. et al.：薬物動態 1998; 13（3）：259-265［PRG-06905］
29）Christians, U. et al.：Transplant. Proc. 1991; 23（6）：2741-2744［PRG-00688］
30）Venkataramanan, R. et al.：Transplant. Proc. 1991; 23（6）：2736-2740［PRG-00687］
31）深尾　立 他：移植 1994; 29（6）：614-631［PRG-02754］
32）落合武徳 他：移植 1994; 29（6）：650-681［PRG-02756］
33）高橋公太 他：移植 1994; 29（6）：682-697［PRG-02757］
34）大島伸一 他：移植 2001; 36（1）：20-38［PRG-10222］
35）上本伸二 他：臨床麻酔 1993; 17（8）：1087-1089［PRG-01833］
36）Inomata, Y. et al.：Transplantation 1996; 61（2）：247-252［PRG-03643］
37）上本伸二 他：今日の移植 1999; 12（4）：445-451［PRG-08155］
38）上本伸二 他：今日の移植 2000; 13（2）：185-194［PRG-08973］
39）Reichart, B. et al.：J. Heart Lung Transplant. 1998; 17（8）：775-781［PRG-07233］
40）Taylor, D. O. et al.：J. Heart Lung Transplant. 1999; 18（4）：336-345［PRG-07960］
41）Mentzer, R. M. Jr. et al.：Transplantation 1998; 65（1）：109-113［PRG-06237］
42）Pham, S. M. et al.：J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1996; 111（4）：764-772［PRG-03803］
43）Keenan, R. J. et al.：Ann. Thorac. Surg. 1995; 60（3）：580-585［PRG-03344］
44）Reichenspurner, H. et al.：Transplantation 1999; 68（1）：67-71［PRG-08173］
45）Gruessner, R. W. G.：Clin. Transplant. 1997; 11（4）：299-312［PRG-05540］
46）Corry, R. J. et al.：Transplant. Proc. 1998; 30（2）：521［PRG-06437］
47）Atkison, P. et al.：Pediatr. Transplant. 1997; 1（2）：111-118［PRG-08067］
48）古川博之 他：今日の移植 1997; 10（4）：527-536［PRG-05378］
49）Kareem, M. A. et al.：Ann. Surg. 2009; 250（4）：567-581［PRG-25785］
50）平岡　諦 他：今日の移植 1997; 10（4）：593-604［PRG-05380］
51）金丸昭久 他：今日の移植 1998; 11（3）：367-380［PRG-06465］
52）平岡　諦 他：今日の移植 1998; 11（5）：649-676［PRG-07196］
53）平岡　諦 他：今日の移植 2000; 13（3）：277-288［PRG-09279］
54）正岡　徹 他：今日の移植 1993; 6（3）：313-320［PRG-01707］
55）社内報告書：全身型重症筋無力症患者・前期第Ⅱ相試験（DIR090168）
56）社内報告書：重症筋無力症患者・第Ⅲ相比較試験（2009年10月16日承認 CTD 2.7.6.1）（DIR090170）
57）社内報告書：重症筋無力症患者・第Ⅲ相非盲検試験（2009年10月16日承認 CTD 2.7.6.2）（DIR090171）
58）Kondo, H. et al.：J. Rheumatol. 2004; 31（2）：243-251［PRG-15720］
59）社内報告書：関節リウマチ患者・後期第Ⅱ相高齢者試験（2005年４月11日承認 申請資料概要ト－1－4））（DIR050004）
60）社内報告書：関節リウマチ患者・第Ⅲ相比較試験（2005年４月11日承認 申請資料概要ト－1－5））（DIR050005）
61）Kawai, S. et al.：Rheumatology 2006; 45（4）：441-444［PRG-19478］
62）社内報告書：ループス腎炎患者・第Ⅲ相比較試験（2007年１月26日承認 CTD 2.7.6.1、CTD 2.7.3.3）（DIR070004）

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

24.文献請求先及び問い合わせ先

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

26.製造販売業者等

26.1 製造販売

アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

＊＊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）

日本標準商品分類番号
873999

貯法：室温保存

有効期間：3年

免疫抑制剤
（カルシニューリンインヒビター）
シクロスポリン製剤

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

	内用液10%	10mgカプセル	25mgカプセル	50mgカプセル
承認番号	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ボセンタン （トラクリア） [2.2参照]	ボセンタンの血中濃度が急激に上昇したとの報告があり、副作用が発現するおそれがある。また、本剤の血中濃度が約50%低下したとの報告がある。	本剤が、ボセンタンのCYP3A4による代謝を阻害すること及び輸送蛋白質を阻害し肝細胞への取り込みを阻害することにより、ボセンタンの血中濃度が上昇すると考えられる。また、ボセンタンはCYP3A4を誘導するため、本剤の代謝が促進され、血中濃度が低下すると考えられる。
アリスキレン （ラジレス） [2.2参照]	アリスキレンの血中濃度が上昇するおそれがある。空腹時の併用投与によりアリスキレンのCmaxが約2.5倍、AUCが約5倍に上昇した。	本剤のP糖蛋白阻害によりアリスキレンのP糖蛋白を介した排出が抑制されると考えられる。
アスナプレビル （スンベプラ） [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動動態パラメータは、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

(26)

目次

1.8　添付文書（案）..... 3
1.8.1　効能又は効果（案）及びその設定根拠.....10
1.8.1.1　効能又は効果（案）.....10
1.8.1.2　設定根拠.....10
1.8.1.3　効能又は効果に関連する使用上の注意設定根拠.....12
1.8.2　用法及び用量（案）及びその設定根拠.....12
1.8.2.1　用法及び用量（案）.....12
1.8.2.2　設定根拠.....12
1.8.2.3　用法及び用量に関連する使用上の注意.....13
1.8.2.4　用法及び用量に関連する使用上の注意の設定根拠.....13
1.8.3　使用上の注意（案）及びその設定根拠.....14
1.8.4　参考文献.....18

略語及び用語の定義

略語	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
エフガルチギモド	Efgartigimod Alfa (Genetical Recombination)	エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）
エフガルチギモド IV	efgartigimod formulation for IV infusion	エフガルチギモド静脈内投与用注射製剤
エフガルチギモド PH20 SC	efgartigimod formulation for SC administration coformulated with rHuPH20	エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）にボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）を配合した皮下投与用注射製剤
FcRn	neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
ISR	injection site reactions	注射部位反応
IV	intravenous	静脈内
MG	myasthenia gravis	重症筋無力症
MG-ADL	myasthenia gravis-activities of daily living	---
PB	pooling block	―
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学的作用
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
QMG	Quantitative Myasthenia Gravis	―
rHuPH20	recombinant human hyaluronidase PH20	ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）
SC	subcutaneous	皮下
TEAE	treatment-emergent adverse event	---

1.8　添付文書（案）

年　月作成（第1版）

日本標準商品分類番号
876399

承認番号	
販売開始	

抗 FcRn 抗体フラグメント・ヒアルロン酸分解酵素配合製剤
エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）・ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）皮下注製剤

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品注)

ヒフデュラ®配合皮下注

VYVDURA® Combination Subcutaneous Injection

貯法：遮光し、2～8℃で保存
有効期間：18 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（5.6mL）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）	1008mg
	ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）	11200 単位
添加剤	L-ヒスチジン	8mg
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物	12mg
	L-メチオニン	8mg
	塩化ナトリウム	32mg
	精製白糖	115mg
	ポリソルベート 20	2mg

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	帯黄色の澄明又は僅かに乳濁した液
pH	5.7～6.3
浸透圧比	0.9～1.3（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、成人には本剤1回5.6mL（エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）として1,008mg及びボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として11,200単位）を1週間間隔で4回皮下投与する。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 本剤の自己投与に際しては、以下の点に注意すること。
- 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。
- 使用済みの注射針及び注射器を再使用しないように患者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うこと。

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

エフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え)の血中濃度が上昇するおそれがある。[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、母体から移行する IgG 抗体が減少し、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 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。
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（4.8%）[8.1、9.1.1、11.2 参照]

11.1.2 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

11.2 その他の副作用

	5～15%未満	5%未満
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位そう痒感、注射部位発疹	疲労
神経系障害	頭痛	浮動性めまい
胃腸障害		悪心、嘔吐
臨床検査		リンパ球数減少、好中球数増加
感染症および寄生虫症		帯状疱疹、尿路感染、上咽頭炎、上気道感染
皮膚および皮下組織障害		発疹

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 バイアル中が帯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。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。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 注射部位は腹部又は大腿部とし、同一箇所へ繰り返し投与することは避けること。皮膚に異常のある部位(発赤、傷、硬結、瘢痕等)は避けること。

14.2.2 本剤 5.6mL を通常、30～90 秒かけて投与すること。

14.2.3 他の薬剤と混合しないこと。

14.2.4 本剤は 1 回で全量使用する製剤であり、再使用しないこと。

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-113-2001）において、本剤が投与され抗体が測定された 55 例のうち、エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）に対する抗体が 19 例（34.5%）、中和抗体が 2 例（3.6%）に認められた。ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）に対する抗体は 3 例（5.5%）に認められ、中和抗体は検出されなかった[1)]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

全身型重症筋無力症患者 55 例（日本人患者を 4 例含む）に本剤（エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）として 1,008mg 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として 11,200 単位）を 1 週間間隔で計 4 回皮下投与するサイクルを 1 回行ったとき、外国人及び日本人患者の初回及び 4 回目投与時の薬物動態パラメータを下表に示す[2)]。

パラメータ	集団	1 回目		4 回目	
		N	平均 (SD)	N	平均 (SD)
C_{trough} (μg/mL)	日本人	3	19.6 (8.47)	4	22.9 (9.18)
	外国人	40	18.2 (8.13)	45	21.9 (8.13)

SD：標準偏差

外国人健康被験者 54 例に本剤（エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）として 1,006.5mg 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として 12,200 単位）又はエフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 10mg/kg を 1 週間間隔で計 4 回皮下又は静脈内投与するサイクルを 1 回行った。4 回目の投与後の薬物動態パラメータを下表に、血清中濃度推移を下図に示す（外国人データ）[3)]。

パラメータ	本剤群		点滴静注製剤群	
	N	平均 (SD)	N	平均 (SD)
C_{trough} (μg/mL)	25	19.3 (5.56)	26	16.2 (6.74)
C_{max} (μg/mL)	25	50.1 (21.2)	26	226 (66.1)
t_{max} (h)	25	48.00 (8.00-96.02)	26	1.01 (1.00-4.00)
$AUC_{0\text{-}168h}$ (μg·h/mL)	25	5841 (1506)	26	6918 (1388)
$t_{½}$ (h)	24	80.7 (14.3)	26	112 (134)
CL(/F) (L/h)	25	0.182 (0.0434)	26	0.115 (0.0250)
Vz(/F) (L)	24	20.9 (5.67)	26	18.6 (25.6)

SD：標準偏差

t_{max} は中央値（最小値 - 最大値）を示す。

図　4 回目の投与後の血清中濃度推移
（平均値±標準偏差）

16.3 分布

エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）点滴静注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

エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）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

健康成人にエフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）点滴静注製剤 10mg/kg 単回投与後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（エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）として 1,008mg 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として 11,200 単位）を 1 週間間隔で計 4 回皮下投与したとき、軽度腎機能障害患者（eGFR:60mL/min/1.73m^2 以上 90mL/min/1.73m^2 未満）は、腎機能正常患者（eGFR:90mL/min/1.73m^2 以上）と比較して、4 回目投与後の $AUC_{0\text{-}168h}$ が 11%高くなると推定された。なお、中等度（eGFR:30mL/min/1.73m^2 以上 60mL/min/1.73m^2 未満）及び重度（eGFR:30mL/min/1.73m^2 未満）の腎機能障害患者における有効性及び安全性を評価する十分な臨床試験データはない[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-113-2001）において、本剤（エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）として 1,008mg 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として 11,200 単位）又はエフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）点滴静注製剤

10mg/kg を 1 週間間隔で計 4 回投与したときの総 IgG 濃度の推移は、以下のとおりであった[6)]。

矢印（↓）は投与時点、数値上段は本剤群、下段は点滴静注製剤群の例数を示す。

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

国際共同第III相試験（ARGX-113-2001）における本剤投与後の総 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 2.38[1.87, 3.20]、[最小値, 最大値]は[1.04, 8.01] g/L であった[7)]。[8.1 参照]
なお、点滴静注製剤の臨床試験では投与による 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[8)]。

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-113-2001）[7)]

全身型重症筋無力症患者 110 例（日本人患者 8 例を含む）を対象として、エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）静注製剤に対する本剤の非劣性を確認するランダム化非盲検群間比較試験を実施した。本試験では、スクリーニング時に MGFA 分類 Class II、III 又は IV とされた患者に対し、治験薬投与期の 3 週間後に 7 週間の観察を行う 10 週間（1 サイクル）で実施した。治験薬投与期において、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、1 週間間隔[注 1)]で計 4 回、本剤（エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）として 1,008mg 及びボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として 11,200 単位）を皮下投与、又は点滴静注製剤 10mg/kg を静脈内投与したとき、主要評価項目である総 IgG 濃度のベースラインから 4 週目（治験薬最終投与 1 週間後）までの平均変化率は下表に示すとおりであり、最小二乗平均の群間差の 95%信頼区間の上限値が非劣性の限界値（10%）を下回ったことから、本剤の点滴静注製剤に対する非劣性が検証された。

表　総 IgG 濃度のベースラインから 4 週目（治験薬最終投与 1 週間後）までの変化率

	総 IgG 濃度 (μg/mL)		変化率 (%) a) b)	群間差 [95%信頼区間] b)	p 値 c)
	ベースライン	4 週目			
本剤群	8747± 495 (55)	2947± 202 (53)	-66.4± 1.27 (50) d)	-4.2 [-7.73, -0.66]	<0.0001
点滴静注製剤群	8995± 472 (55)	3349± 187 (52)	-62.2± 1.25 (52) d)		

平均値±標準誤差（評価例数）
a) 最小二乗平均値±標準誤差
b) 投与群を要因、ベースラインの総 IgG 濃度を共変量とした ANCOVA による解析
c) 非劣性の仮説検定に対する p 値（非劣性マージン 10%、有意水準片側 2.5%）
d) 4 週目時点の総 IgG 濃度が得られなかった被験者（本剤群 2 例、点滴静注製剤群 3 例）及び試験期間中に治験薬の投与が中止され、最終投与時点から 7 日後の総 IgG 濃度が得られなかった被験者（本剤群 3 例）は除外された。

副次評価項目である MG-ADL レスポンダー[注 2)]及び QMG レスポンダー[注 3)]の割合、及びベースラインから 4 週目（治験薬最終投与 1 週間後）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　MG-ADL レスポンダー及び QMG レスポンダーの割合

	本剤群 (n/N)	点滴静注製剤群 (n/N)	レスポンダー割合の差 [95% CI] a)
MG-ADL レスポンダーの割合	69.1% (38/55)	69.1% (38/55)	0.0 [-17.3, 17.3]
QMG レスポンダーの割合	58.2% (32/55)	55.6% (30/54)	2.6 [-16.0, 21.2]

n/N：例数/評価例数、CI：信頼区間
a) Wald 法

表　ベースラインから 4 週目（治験薬最終投与 1 週間後）までの MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアの変化量

		本剤群		点滴静注製剤群		変化量の差 a)
		n	平均 (SE)	n	平均 (SE)	平均 [95% CI]
MG-ADL 総スコア	ベースライン	55	8.8 (0.35)	55	8.5 (0.36)	
	4 週目	52	-5.1 (0.38)	53	-4.7 (0.37)	-0.4 [-1.46, 0.62]
QMG 総スコア	ベースライン	55	15.8 (0.60)	55	16.8 (0.62)	
	4 週目	52	-5.9 (0.64)	51	-5.7 (0.57)	-0.2 [-1.90, 1.50]

SE：標準誤差
a) Satterthwaite 近似を用いた変化量の差に対する 2 標本 t 検定による信頼限界

本剤群の副作用発現頻度は 43.6%(24/55 例)であった。主な副作用は注射部位反応であり、注射部位発疹(8 例、14.5%)、注射部位紅斑(7 例、12.7%)、注射部位そう痒感(5 例、9.1%)及び注射部位疼痛(3 例、5.5%)であった。

注1) 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2) 治験薬最終投与から 1 週間後までに MG-ADL 総スコアが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3) 治験薬最終投与から 1 週間後までに QMG 総スコア(肺活量がグレード F の場合、最悪値 3 点で補完した値)がベースラインから 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

17.1.2 国際共同第Ⅲ相継続投与試験(ARGX-113-2002)[9)]

国際共同第III相試験(ARGX-113-2001)又は国際共同第Ⅲ相継続投与試験(ARGX-113-1705)に参加した全身型重症筋無力症患者 179 例(日本人患者 16 例を含む)を対象として、本剤の皮下投与による非盲検非対照継続投与試験が実施された。本試験は、3 週間の治験薬投与期と、その後の投与間観察期を 1 サイクルとし、次のサイクルは最終投与から 4 週間以上経過後に医師の判断により開始することが可能とされた。本剤初回投与時から次のサイクル投与開始時までの期間の中央値は約 7.1～8.1 週間の範囲であった。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(エフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え)として 1,008mg 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ(遺伝子組換え)として 11,200 単位)を 1 週間間隔で計 4 回皮下投与したとき、各サイクルでのベースラインから 4 週目(本剤最終投与 1 週間後)までの MG-ADL 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 4 週目(本剤最終投与 1 週間後)までの MG-ADL 総スコアの変化量(ARGX-113-2002)

MG-ADL 総スコア		例数	平均値(標準誤差)
サイクル 1	ベースライン	179	7.9 (0.26)
	4 週目	167	-4.0 (0.24)
サイクル 2	ベースライン	166	7.3 (0.27)
	4 週目	162	-3.3 (0.24)
サイクル 3	ベースライン	157	7.1 (0.28)
	4 週目	149	-3.3 (0.24)
サイクル 4	ベースライン	144	7.0 (0.30)
	4 週目	136	-3.3 (0.26)
サイクル 5	ベースライン	131	6.8 (0.33)
	4 週目	124	-3.3 (0.28)
サイクル 6	ベースライン	122	6.7 (0.34)
	4 週目	113	-2.8 (0.29)
サイクル 7	ベースライン	111	6.4 (0.34)
	4 週目	104	-2.6 (0.30)
サイクル 8	ベースライン	86	6.0 (0.38)
	4 週目	74	-2.1 (0.31)
サイクル 9	ベースライン	68	5.9 (0.49)
	4 週目	49	-1.8 (0.38)

上段:各サイクルにおけるベースラインの MG-ADL 総スコア
下段:各サイクルのベースラインから 4 週目(本剤最終投与 1 週間後)までの MG-ADL 総スコアの変化量

副作用発現頻度は、56.3%(96/179 例)で、大部分は注射部位反応(78 例、43.6%)であった。主な副作用は、注射部位紅斑(50 例、27.9%)、注射部位疼痛(21 例、11.7%)、注射部位そう痒感(19 例、10.6%)であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

エフガルチギモド アルファは、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)]。ボルヒアルロニダーゼ アルファは加水分解によりヒアルロン酸を分解する[13)]。ボルヒアルロニダーゼ アルファがヒアルロン酸を分解することで皮下組織の浸透性が増加し、エフガルチギモド アルファを吸収及び拡散させる。

18.2 FcRn に対する結合作用(*in vitro*)

エフガルチギモド アルファのヒト 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±0.06 nmol/L 及び 8.59±1.35 nmol/L であった[14)]。

18.3 内因性 IgG に対する作用(*in vivo*)

エフガルチギモド アルファ 20mg/kg をサルに単回皮下投与したとき、血清中 IgG 濃度の減少が認められた[15)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

19.1 エフガルチギモド アルファ(遺伝子組換え)

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。

19.2 ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

一般的名称：ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）
Vorhyaluronidase Alfa (Genetical Recombination) (JAN)

本　　質：ボルヒアルロニダーゼ アルファは、遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH-20 類縁体であり、ヒトヒアルロニダーゼ PH-20 のアミノ酸配列の 36～482 番目に相当する。ボルヒアルロニダーゼ 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。ボルヒアルロニダーゼ アルファは、447 個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質（分子量：60,000～65,000）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。

22. 包装

ヒフデュラ配合皮下注：1 バイアル

23. 主要文献

1) 社内資料：免疫原性（202X 年 X 月 X 日承認、CTD 2.7.2.4.1）
2) 社内資料：薬物動態（ARGX-113-2001 試験）（202X 年 X 月 X 日承認、CTD 2.7.2.3.10.1.1）
3) 社内資料：薬物動態（ARGX-113-1907 試験）（202X 年 X 月 X 日承認、CTD 2.7.2.2.1.1.2）
4) 社内資料：エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の第 I 相試験（ARGX-113-1501 試験）（2022 年 1 月 20 日承認、CTD 2.7.2.2.1.1.1）
5) 社内資料：腎機能障害（202X 年 X 月 X 日承認、CTD 2.7.2.3.8.5）
6) 社内資料：MG-ADL 総スコアと総 IgG のベースラインからの変化（202X 年 X 月 X 日承認、CTD 2.7.3.2.1.2.2.1）
7) 社内資料：第Ⅲ相試験（ARGX-113-2001 試験）（202X 年 X 月 X 日承認、CTD 2.7.6.3）
8) 社内資料：エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の 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）
9) 社内資料：第Ⅲ相試験（ARGX-113-2002 試験）（202X 年 X 月 X 日承認、CTD 2.7.6.4）
10) Howard JF et al.: Lancet Neurol 2021; 20(7): 526-536.
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) Frost GI.: Expert Opin Drug Deliv 2007; 4（4）: 427-440.
14) 社内資料：ヒト FcRn への結合親和性（2022 年 1 月 20 日承認、エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の CTD 2.6.2.2.2.1）
15) 社内資料：カニクイザル IgG に対する薬理作用（202X 年 X 月 X 日承認、CTD 2.6.2.2.1.1）

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：0120-174-103

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

1.8.1　効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1　効能又は効果（案）

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

1.8.1.2　設定根拠

本剤は、エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）（以下、エフガルチギモド）とボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）（以下、rHuPH20）を配合した皮下投与用注射製剤（以下、「エフガルチギモド PH20 SC」）である。以下の有効性及び安全性の結果に基づき、エフガルチギモド静脈内投与用注射製剤（販売名「ウィフガート点滴静注 400mg」。以下、「エフガルチギモド IV」）と同一の効能又は効果を設定した。

<u>有効性</u>

全身型重症筋無力症（gMG）患者を対象としたエフガルチギモド PH20 SC の臨床開発は、総 IgG 減少を有効性の薬力学的マーカーとして用いて、エフガルチギモド IV からエフガルチギモド PH20 SC へのブリッジングを行うことを基本戦略とした。このアプローチは、エフガルチギモド IV の第 2 相及び第 3 相試験［それぞれ ARGX-113-1602 及び ARGX-113-1704 試験（以降本文中、試験名の「ARGX-113-」は省略）］において、総 IgG 減少と MG-ADL で評価した臨床的反応との間に強い関連が認められたことに基づくものであった。

プラセボ対照試験である 1704 試験でのエフガルチギモド IV の結果を、エフガルチギモド PH20 SC にブリッジングするため、主要試験である 2001 試験を実施した。2001 試験の主要評価項目は、全体集団（抗 AChR 抗体陽性及び陰性被験者）で、エフガルチギモド PH20 SC 1,008 mg を週 1 回計 4 回投与したときの薬力学的作用（Day 29 での総 IgG 減少率）が、エフガルチギモド IV 10 mg/kg を週 1 回計 4 回投与したときに対して非劣性であることを示すことであった（マージン 10%未満）。

2001 試験と 1704 試験に組み入れられた被験者集団は類似しており、gMG 患者の一般集団であった。

Day 29 でのベースラインからの総 IgG の変化率の最小二乗平均はエフガルチギモド PH20 SC 群で−66.4%（95%信頼区間: −68.91, −63.86）、エフガルチギモド IV 群で−62.2%（95%信頼区間: −64.67, −59.72）であった。投与群間（エフガルチギモド IV 群とエフガルチギモド PH20 SC 群）でのベースラインからの総 IgG の変化率の最小二乗平均差は−4.2%（95%信頼区間: −7.73, −0.66）で、信頼区間の上限値（−0.66%）は事前規定した非劣性マージンである 10%より低かった。

エフガルチギモド PH20 SC 1,008 mg による治療サイクルを 1 回実施後の臨床的有効性は、MG-ADL 及び QMG を含む複数のバリデートされた評価尺度で、エフガルチギモド IV 10 mg/kg と同様であった。MG-ADL レスポンダーの割合は、エフガルチギモド PH20 SC 群とエフガルチギモド IV 群（1704 試験及び 2001 試験）とで同様であった。

2002 試験では、再治療の必要性を臨床的に評価してエフガルチギモド PH20 SC 1,008 mg の投与を行った。エフガルチギモド PH20 SC 1,008 mg の治療サイクルを繰り返しても、MG-ADL 総スコアの改善及び薬力学的作用の一貫したパターンが認められた。さらに、2002 試験でのエフガルチギモド PH20 SC の有効性は、先行試験（2001 試験又は 1704 試験の非盲検継続投与試験である 1705 試験）でエフガルチギモド IV の投与を受けた被験者と 2001 試験でエフガルチギモド PH20 SC の投与を受けた被験者で同様であった。また、2002 試験でのエフガルチギモド PH20 SC 1,008 mg の繰り返し投与による MG-ADL の改善は、1705 試験でのエフガルチギモド IV 10 mg/kg の繰り返し投与による結果と同様であった。

2001 試験及び 2002 試験では、日本人被験者で外国人被験者と同様の臨床的反応が認められたことから、日本人 gMG 患者に対するエフガルチギモド PH20 SC の有効性を全体集団の結果に基づいて判断することは妥当と考えられた。

安全性

エフガルチギモド PH20 SC の長期安全性は、gMG を対象とした試験でエフガルチギモド PH20 SC を投与した被験者の統合解析（SC PB）の安全性データに基づいて評価し、同様に gMG を対象とした試験でエフガルチギモド IV を投与した被験者の統合解析（IV PB）の安全性データで裏付けた。

全体で 168 名の被験者がエフガルチギモド PH20 SC の投与を 1 回以上受けた。これには、2001 試験のエフガルチギモド PH20 SC 群の 55 名、及び 1705 試験又は 2001 試験でエフガルチギモド IV の投与を受け 2002 試験に移行した被験者 113 名が含まれる。SC PB の被験者は、最大 6 サイクルを開始し、最大 5 サイクルを完了した（2022 年 3 月データカットオフ）。

IV PB では、全体で 164 名の被験者がエフガルチギモド IV の投与を 1 回以上受けた。IV PB の被験者は最大 19 サイクルを開始した（2022 年 1 月データカットオフ）。

エフガルチギモド PH20 SC 及びエフガルチギモド IV はいずれも、gMG を有する被験者で忍容性が高く、良好な安全性プロファイルを示し、ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった。また、サイクル数が多いほど、有害事象の発現割合や重症度が高くなったり、事象の種類が異なることはなかった。

一過性の IgG 濃度低下は感染症のリスクを増加させる可能性がある。しかし、エフガルチギモドの投与後に発現した感染症の種類は、gMG 患者が通常罹患しやすい感染症と違いはなかった（Kassardjian, 2020）。ほとんどの感染症は軽度から中等度であり、投与中止に至った事象はなかった。

Injection site reactions（ISR）は皮下投与経路に特異的であり、確認された唯一の新規副作用である。ISR はいずれも軽度から中等度であり、投与中止に至った事象はなかった。ISR の発現割合は、サイクルが増えるに従い減少した。

疾患の重症度の変動は MG の特徴である（Harris, 2020）。重症筋無力症の有害事象は、SC PB 及び IV PB のいずれでも報告された。2001 試験では、重症筋無力症の有害事象の発現割合はエフガルチギモド PH20 SC 群がエフガルチギモド IV 群よりも高かったが、この不均衡はエフガルチギモドの投与経路に関連する真の影響とは考えられない。

エフガルチギモドに対する ADA 及び中和抗体、並びに rHuPH20 に対する抗体は、エフガルチギモドの薬物動態、薬力学的作用、臨床的有効性及び安全性パラメータに明らかな影響を及ぼさなかった。

2001 試験及び 2002 試験で、エフガルチギモド PH20 SC は日本人被験者に対して忍容性が高く安全であった。また、日本人被験者に、全体集団の安全性の結果から予測できないと思われる新たな特段の安全性上の懸念は観察されなかった。

以上より、本剤はエフガルチギモド IV と同様な有効性、同様に良好な安全性プロファイルが示されたことから、エフガルチギモド IV と同じ「全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）」を本剤の効能又は効果とすることは適切であると考える。

1.8.1.3　効能又は効果に関連する使用上の注意設定根拠

該当なし

1.8.2　用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.1　用法及び用量（案）

通常、成人には本剤 1 回 5.6mL（エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）として 1,008mg 及びボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として 11,200 単位）を 1 週間間隔で 4 回皮下投与する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。

1.8.2.2　設定根拠

エフガルチギモド PH20 SC の用量設定には、1901 試験のデータに基づく母集団 PK/PD アプローチを用いた。有効性及び安全性が確認されているエフガルチギモド IV 10 mg/kg と同程度の薬力学的作用を示す固定皮下投与用量を目標とした。PK/PD モデルに基づいて、典型的な体重 70 kg の被験者を想定して 25 mg 間隔で 750～1,750 mg の固定皮下用量範囲でシミュレーションを行った。基準となるエフガルチギモド IV 10 mg/kg の用量ついても、体重は 70 kg と仮定した。エフガルチギモド PH20 SC の用量 1,000 mg は、4 回投与後の Day 22～Day 29 での AUEC 及び総 IgG の最大減少並びに Day 29 での総 IgG の減少に基づいて選択した。体重がエフガルチギモドの薬物曝露に及ぼす影響は小さく、臨床的に意味のあるものではなかった。したがって、エフガルチギモド PH20 SC の固定用量は適切であると考えられた。

エフガルチギモドを浸透促進剤である rHuPH20 2,000 U/mL と配合した。この濃度は他の有効成分と配合した皮下投与用製剤として承認されている。

2001 試験及び 2002 試験において、エフガルチギモド PH20 SC 1,008 mg はエフガルチギモド IV 10 mg/kg と同程度の有効性を示し、安全であると考えられた（1.8.1.2）。

以上より、本剤の用法及び用量は「通常、成人には本剤 1 回 5.6mL（エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）として 1,008mg 及びボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組

換え）として 11,200 単位）を 1 週間間隔で 4 回皮下投与する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。」とした。

1.8.2.3　用法及び用量に関連する使用上の注意

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。

1.8.2.4　用法及び用量に関連する使用上の注意の設定根拠

7.1　エフガルチギモド IV と同一の設定とした。gMG 患者を対象とした 2002 試験の結果より、本剤においても週 1 回計 4 回投与した以降の再治療サイクルは臨床評価等に基づいて実施されることが gMG 患者に対する最適な用法・用量と考えられた。

7.2　エフガルチギモド IV と同一の設定とした。2002 試験でも 2 回連続して投与する場合には 3 日以上の間隔を空けることとされており、3 日を超えて投与が遅れる場合の次の投与は本記載と同様にスキップすることとなる。当該規定に基づき実施した試験において、エフガルチギモド IV と同程度の gMG に対する有効性が評価され、また良好な安全性プロファイルが確認されていることから、本設定は裏付けられたと考える。

1.8.3　使用上の注意（案）及びその設定根拠

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	本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により、更に重篤な過敏症状を発現するおそれがある。
8. 重要な基本的注意 8.1 本剤の投与により、血中IgG濃度が低下し、感染症が生じる又は悪化するおそれがある。本剤の治療期間中及び治療終了後は定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。また、感染症の自他覚症状に注意し、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］	本剤投与により IgG 濃度が減少することで感染症が生じる又は悪化する可能性があるため、患者の状態を十分に観察する旨を注意喚起した。
8.2 本剤の自己投与に際しては、以下の点に注意すること。 ・ 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。 ・ 使用済みの注射針及び注射器を再使用しないように患者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うこと。	自己投与の際に注意すべき事項を設定した。 2002 試験では、医療従事者が十分なトレーニングを実施した後、患者による投与を可能とした。その結果に基づき（2.5.5.7）、患者による投与は可能であると判断し、試験におけるトレーニング等を参考にこれらの事項を設定した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 感染症のある患者 感染症を合併している場合は、感染症の治療を優先すること。感染症が増悪するおそれがある。［8.1、11.1.1 参照］	8.1、11.1.1 と同様の理由により設定した。
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。	エフガルチギモド IV の臨床試験と同様に、本剤の試験（2001 試験及び 2002 試験）でも予防的措置として肝炎ウイルスキャリアと診断された被験者を除外した。 肝炎ウイルスキャリア患者に対して、FcRn 拮抗作用が影響を及ぼす可能性は不明であるが、現時点では、このような患者に本剤を使用する際は十分注意すべきであるため記載した。

<table>
<tr><th>使用上の注意案</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>9.2 腎機能障害患者
エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）の血中濃度が上昇するおそれがある。［16.6.1 参照］</td><td>「16.6.1 腎機能障害」の項に記載するように、軽度腎機能障害患者に本剤を投与した場合の PK/PD に対する影響は小さく、臨床的な意義はないと考えられた（2.7.2.3.8.5）が、中等度及び重度腎機能障害患者の臨床試験データは十分ではないことから、注意喚起のため記載した。</td></tr>
<tr><td>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、母体から移行する IgG 抗体が減少し、感染のリスクが高まる可能性がある。</td><td>妊婦における臨床データがなく、エフガルチギモドの生殖毒性に関する臨床試験は実施されていないため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する旨を記載した（2.7.4.5.4）。
理論的には本剤を投与された母親からの出生児において、母体から移行する IgG 抗体が減少し、感染症発現のリスクが高くなる可能性があるため、注意喚起した。</td></tr>
<tr><td>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。</td><td>本剤のヒト乳汁への移行への影響は不明であるので、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する旨を記載した。</td></tr>
<tr><td>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。</td><td>小児等を対象とした臨床試験が終了していないため設定した。</td></tr>
<tr><td>10. 相互作用
10.2 併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>人免疫グロブリン製剤（ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン等）</td><td rowspan="2">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</td><td rowspan="2">本剤がこれらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。</td></tr>
<tr><td>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</td></tr>
</table></td><td>薬物相互作用を評価する臨床試験は実施していない。
本剤は、その作用機序によりヒト FcRn に結合する化合物（すなわち、人免疫グロブリン製剤、モノクローナル抗体又は IgG サブクラスのヒト Fc ドメインを含む抗体誘導体）の消失に影響を与える可能性があるため（2.7.2.3.9.2）、エフガルチギモド IV と同様に本項を設定した。</td></tr>
</table>

使用上の注意案			設定根拠
リズマブ（遺伝子組換え））	与することが望ましい。		gMG の治療において血液浄化療法が行われることが想定され、血液浄化療法により循環血液中の本薬が除去され効果が減弱する可能性があることを注意喚起した。 エフガルチギモド IV の臨床試験と同様に、生ワクチン又は弱毒生ワクチンは、本剤の試験（2001 試験及び 2002 試験）でも、試験中及びスクリーニング前 4 週間から接種を禁止した。 これらには、弱毒化した複製ウイルス又は細菌が少量含まれており、免疫力が低下している者、長期的な健康問題のある者、又は臓器移植を受けた者への使用は注意する必要がある。本剤は理論上、これらのワクチンに対する強力な免疫応答を妨げる可能性があるとして、併用を避けることが望ましいとした。 その他のワクチンについても、エフガルチギモド IV の臨床試験及び本剤の試験で、スクリーニング前 4 週間以内の接種を禁止したが、試験中及び治験薬投与の 48 時前まで又は 48 時間後以降は接種を許容した。 また、エフガルチギモドの最終皮下投与から 2 週間以上経過した後に治療用抗体を投与する場合、その抗体の薬物動態及び薬力学に臨床的に意味のある影響は認められないと考えられる（2.7.4.5.3.1）。 これらのことから、ワクチンの投与開始は本剤の治療サイクルの最終投与後 2 週間を空けるように記載した。また、臨床試験における規定に準じて本剤によ
血液浄化療法	本剤の治療効果が減弱する可能性があるため、併用を避けることが望ましい。	本剤による治療中に施行することにより本剤の血中濃度を低下させる可能性がある。	
生ワクチン及び弱毒生ワクチン	ワクチンの病原に基づく症状が発現する可能性があるため、本剤による治療中の接種を避けることが望ましい。	生ワクチン又は弱毒生ワクチンによる感染症発現のリスクが増大するおそれがある。	
生ワクチン及び弱毒生ワクチン以外のワクチン	ワクチンの効果が減弱する可能性がある。ワクチンは本剤投与開始の少なくとも 4 週間前までに接種することが望ましい。 本剤による治療中の場合、本剤のサイクル投与における最終投与から2週間以降にワクチンを投与することが望ましい。	本剤の作用機序により、ワクチンに対する免疫応答が得られない可能性がある。	

<table>
<tr><th>使用上の注意案</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td></td><td>る治療開始の 4 週間前までに完了させることを注意喚起した。</td></tr>
<tr><td>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（4.8%）［8.1、9.1.1、11.2 参照］
11.1.2 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）</td><td>2001 試験及び 2002 試験の統合解析データ（SC PB）の、治験薬との因果関係が否定できない感染症（器官別大分類「感染症および寄生虫症」）の発現割合を記載した。
また、エフガルチギモド IV の市販後の報告を参考に、ショック、アナフィラキシーを記載した。</td></tr>
<tr><td>11.2 その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>5～15%未満</th><th>5%未満</th></tr>
<tr><td>一般･全身障害および投与部位の状態</td><td>注射部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位そう痒感、注射部位発疹</td><td>疲労</td></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td>頭痛</td><td>浮動性めまい</td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td></td><td>悪心、嘔吐</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td></td><td>リンパ球数減少、好中球数増加</td></tr>
<tr><td>感染症および寄生虫症</td><td></td><td>帯状疱疹、尿路感染、上咽頭炎、上気道感染</td></tr>
<tr><td>皮膚および皮下組織障害</td><td></td><td>発疹</td></tr>
</table></td><td>エフガルチギモド IV の電子化された添付文書の「11.2　その他の副作用」と比較し、事象を追加した。ISR である注射部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位そう痒感及び注射部位発疹は、臨床試験（2001 試験）の本剤群で 5%以上で報告され、因果関係が否定されなかった。尿路感染は 2001 試験のエフガルチギモド IV 群において 5%以上に報告され、エフガルチギモド IV の臨床試験（1704 試験）ではプラセボ群より高い頻度で観察された（2.7.4.2.1.5.4）。また、感染症を重大な副作用に記載したことから、SC PB で治験薬との因果関係が否定できない感染症（器官別大分類「感染症および寄生虫症」）において発現割合の高い順に 2 事象を記載した。なお、エフガルチギモド IV の「11.2 その他の副作用」に記載のある「処置による頭痛」は 2001 試験の本剤群及び 2002 試験では認められなかったため記載していない。
ISR の発現割合は 2001 試験の TEAE（5.3.5.1-1, ARGX-113-2001 CSR, Table 14.3.1.2）、尿路感染は SC PB の TEAE（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.2.1）、上咽頭炎、</td></tr>
</table>

使用上の注意案	設定根拠
	上気道感染はSC PBのTreatment-related TEAE（5.3.5.3-1, ARGX-113-9021-9031-ISS, Table 14.3.1.1.5）に基づき分類した。
14. 適用上の注意 14.1 薬剤投与前の注意 14.1.1 バイアル中が帯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。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。 14.2 薬剤投与時の注意 14.2.1 注射部位は腹部又は大腿部とし、同一箇所へ繰り返し投与することは避けること。皮膚に異常のある部位（発赤、傷、硬結、瘢痕等）は避けること。 14.2.2 本剤 5.6mL を通常、30～90 秒かけて投与すること。 14.2.3 他の薬剤と混合しないこと。 14.2.4 本剤は 1 回で全量使用する製剤であり、再使用しないこと。	用法・用量欄に記載した以外の薬剤の準備、保存、注射及び廃棄についての詳細を記載した。これらは 2001 試験及び 2002 試験での実施内容に基づいている。投与時間については、試験実施時の記載を参考に設定した。

1.8.4　参考文献

Harris L, Allman PH, Sheffield R, et al. Longitudinal analysis of disease burden in refractory and nonrefractory generalized myasthenia gravis in the United States. J Clin Neuromuscul Dis. 2020;22(1):11-21.

Kassardjian CD, Widdifield J, Paterson JM, et al. Serious infections in patients with myasthenia gravis: population-based cohort study. Eur J Neurol. 2020;27(4):702-708.

目次

1.9　一般的名称に係る文書.....2
1.9.1　エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）.....2
1.9.1.1　国際一般的名称（INN）.....2
1.9.1.2　一般的名称（JAN）.....2
1.9.2　ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）.....4
1.9.2.1　国際一般的名称（INN）.....4
1.9.2.2　一般的名称（JAN）.....4

1.9　一般的名称に係る文書

1.9.1　エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）

1.9.1.1　国際一般的名称（INN）

INN 収載名称	efgartigimod alfa
INN 掲載誌	WHO Drug Information, Vol.31, No.3, 2017 List 78, Page 516

1.9.1.2　一般的名称（JAN）

令和 2 年 11 月 9 日付薬生薬審発 1109 第 7 号により通知された。

医薬品一般的名称	英　名	日　本　名
	Efgartigimod Alfa (Genetical Recombination)	エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）
化学名又は本質記載	[英　名] Efgartigimod Alfa is a recombinant human IgG1 Fc domain analog corresponding to amino acid residues at positions 221−447 (Eu numbering) of human IgG1, and the amino acid residues of Efgartigimod Alfa at positions 32, 34, 36, 213 and 214 are substituted by Tyr, Thr, Glu, Lys and Phe, respectively. Efgartigimod Alfa is produced in Chinese hamster ovary cells. Efgartigimod Alfa is a glycoprotein (molecular weight: ca. 54,000) composed of 2 subunits consisting of 227 amino acid residues each. [日本名] エフガルチギモド　アルファは，遺伝子組換えヒトIgG1 Fcドメイン類縁体であり，ヒトIgG1の221～447番目（Eu番号）のアミノ酸残基に相当する．エフガルチギモド　アルファの32，34，36，213及び214番目のアミノ酸残基はそれぞれTyr，Thr，Glu，Lys及びPheに置換されている．エフガルチギモド　アルファは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．エフガルチギモド　アルファは，227個のアミノ酸残基からなるサブユニット2個から構成される糖タンパク質（分子量：約54,000）である．	
化学構造式又はアミノ酸配列等	別紙のとおり	
分子式及び分子量	$C_{2310}H_{3554}N_{602}O_{692}S_{14}$：51,279.46（タンパク質部分，2 量体） 単量体　$C_{1155}H_{1779}N_{301}O_{346}S_{7}$：25,641.75	

別紙

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

```
DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT LYITREPEVT CVVVDVSHED
PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK
CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSRDELTK NQVSLTCLVK
GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG
NVFSCSVMHE ALKFHYTQKS LSLSPGK
```

2

C6-C6，C9-C9：サブユニット間ジスルフィド結合
N77：糖鎖結合；K227：部分的プロセシング

主な糖鎖の推定構造：

1.9.2　ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）

1.9.2.1　国際一般的名称（INN）

INN 収載名称	vorhyaluronidase alfa
INN 掲載誌	WHO Drug Information, Vol.29, No.1, 2015 List 73, Page 120

1.9.2.2　一般的名称（JAN）

令和元年 6 月 26 日付薬生薬審発 0626 第 1 号により通知された。

医薬品一般的名称	英　名	日　本　名
	Vorhyaluronidase Alfa (Genetical Recombination)	ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）
化学名又は本質記載	[英　名] Vorhyaluronidase Alfa is a recombinant human hyaluronidase PH-20 analog corresponding to the amino acid sequence of human hyaluronidase PH-20 at positions 36‐482. Vorhyaluronidase Alfa is produced in Chinese hamster ovary cells. Vorhyaluronidase Alfa is a glycoprotein (molecular weight: 60,000‐65,000) consisting of 447 amino acid residues. [日本名] ボルヒアルロニダーゼ　アルファは，遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼPH-20類縁体であり，ヒトヒアルロニダーゼPH-20のアミノ酸配列の36～482番目に相当する．ボルヒアルロニダーゼ　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．ボルヒアルロニダーゼ　アルファは，447個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質（分子量：60,000～65,000）である．	
化学構造式又はアミノ酸配列等	別紙のとおり	
分子式及び分子量	$C_{2327}H_{3553}N_{589}O_{667}S_{20}$（タンパク質部分）	

別紙

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

```
LNFRAPPVIP NVPFLWAWNA PSEFCLGKFD EPLDMSLFSF IGSPRINATG
QGVTIFYVDR LGYYPYIDSI TGVTVNGGIP QKISLQDHLD KAKKDITFYM
PVDNLGMAVI DWEEWRPTWA RNWKPKDVYK NRSIELVQQQ NVQLSLTEAT
EKAKQEFEKA GKDFLVETIK LGKLLRPNHL WGYYLFPDCY NHHYKKPGYN
GSCFNVEIKR NDDLSWLWNE STALYPSIYL NTQQSPVAAT LYVRNRVREA
IRVSKIPDAK SPLPVFAYTR IVFTDQVLKF LSQDELVYTF GETVALGASG
IVIWGTLSIM RSMKSCLLLD NYMETILNPY IINVTLAAKM CSQVLCQEQG
VCIRKNWNSS DYLHLNPDNF AIQLEKGGKF TVRGKPTLED LEQFSEKFYC
SCYSTLSCKE KADVKDTDAV DVCIADGVCI DAFLKPPMET EEPQIFY
```

N47，N131，N200，N219，N333，N358，T440：糖鎖結合

Q444～Y447，I445～Y447，F446～Y447，または Y447：部分的プロセシング

主な糖鎖の推定構造：

N47，N219

N131

N200，N333，N358

T440

目次

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 2
1.10.1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 2
1.10.2　生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ 4

表目次

表 1　セル・バンクの特性解析試験項目及び試験結果 10
表 2　ワーキング・セル・バンク更新時の規格及び試験方法 11
表 3　原薬精製工程のウイルスクリアランス 12

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

1.10.1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）
用法・用量	通常、成人には本剤 1 回 5.6mL（エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）として 1,008mg 及びボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として 11,200 単位）を 1 週間間隔で 4 回皮下投与する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え） ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え） 製剤：ヒフデュラ配合皮下注（1 バイアル（5.6 mL）中にエフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）1008 mg 及びボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）11200 単位を含有）
毒　性	【エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）】

単回

動物種	投与経路	概略の致死量（mg/kg）
サル	静脈内	♂♀：>100（致死量未到達）
サル	皮下	♂♀：>100（致死量未到達）

反復

動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg）	無毒性量（mg/kg）	主な所見
ラット	4 週間	静脈内	10, 30, 100 2 日に 1 回投与	30	肝臓：軽微～軽度のクッパー細胞の肥大／増加が 100 mg/kg の雄 3 例及び雌 2 例に認められた。
サル	26 週間	静脈内	10, 30, 100 7 日に 1 回投与	100	いずれの用量でも被験物質関連の所見は認められなかった。
サル	12 週間	皮下	30[1)], 100[1)], 100 週 1 回投与	100	被験物質に関連した所見はなく、投与部位反応が 30[1)]、100[1)]、100 mg/kg で認められた。

1) ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）2000 単位/mL を混合投与

【ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）】

単回

動物種	投与経路	概略の致死量（mg/kg）

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td colspan="6"></td></tr>
<tr><td rowspan="10"></td><td rowspan="2">サル</td><td>静脈内</td><td colspan="4">♂：>5、♀：>30</td></tr>
<tr><td>皮下</td><td colspan="4">♂：>5、♀：>30</td></tr>
<tr><td colspan="6">反復</td></tr>
<tr><td>動物種</td><td>投与期間</td><td>投与経路</td><td>投与量
（mg/kg）</td><td>無毒性量
（mg/kg）</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td>マウス</td><td>34 週間</td><td>皮下</td><td>1
1 日に 1 回又は 7 日に 1 回投与 1)</td><td>1</td><td>投与部位：軽度～中等度の皮下組織への混合細胞浸潤、混合細胞性炎症が 1 mg/kg 群の雌雄で認められた。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">サル</td><td>7 日間</td><td>皮下又は
静脈内</td><td>5
1 日に 1 回投与</td><td>5</td><td>特になし</td></tr>
<tr><td>39 週間</td><td>皮下</td><td>0.02, 0.2, 2
7 日に 1 回投与</td><td>2</td><td>投与部位：軽度の皮下血管周囲のリンパ球形質細胞浸潤が 0.2、2 mg/kg 群の雌雄で認められた。</td></tr>
<tr><td colspan="6">1) 生後 7～30 日は 1 日に 1 回、31～241 日は 7 日に 1 回投与</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td colspan="6">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（ARGX-113-2001 試験）
本剤との因果関係が否定できない有害事象
発現割合：24/55 例（43.6%）
主な本剤との因果関係が否定できない有害事象：
注射部位発疹　8/55 例（14.5%）
注射部位紅斑　7/55 例（12.7%）
注射部位そう痒感　5/55 例（9.1%）
注射部位疼痛　3/55 例（5.5%）
注射部位蕁麻疹　2/55 例（3.6%）
疲労　2/55 例（3.6%）
頭痛　2/55 例（3.6%）

臨床検査値異常（CTCAE Grade 3 以上）
リンパ球数減少　3/55 例（5.5%）
GGT 増加　1/55 例（1.8%）
高トリグリセリド血症　1/55 例（1.8%）</td></tr>
<tr><td>会　社</td><td colspan="6">アルジェニクスジャパン株式会社　　製剤：輸入</td></tr>
</table>

1.10.2　生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめを以下に示す。

別紙様式 1

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

一般名：	エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）、 ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）
販売名：	ヒフデュラ配合皮下注
申請者：	アルジェニクスジャパン株式会社
効能・効果：	全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）
用法・用量：	通常、成人には本剤1回5.6mL（エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）として1,008mg及びボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として11,200単位）を1週間間隔で4回皮下投与する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。
生物由来原料等の使用の有無	☒使用→　使用している場合は以下の欄を記入 ☐不使用
使用した生物由来原料等	☐ヒト由来細胞・組織、☐ヒト由来成分（血液、尿、その他）、☒動物由来細胞・組織、☐動物由来成分（血液、その他） 原材料名；チャイニーズハムスター卵巣細胞
生物由来原料等の使用目的	☒宿主細胞、☐培地添加物、☐その他の製造原材料、☐製剤添加物、☐その他（　　）
原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容：	別紙1参照
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	実施せず
ウイルスクリアランス試験結果の概要：	別紙2参照
製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）	別紙3参照

使用した生物由来原料等	□ヒト由来細胞・組織、□ヒト由来成分（血液、尿、その他）、☒動物由来細胞・組織、□動物由来成分（血液、その他） 原材料名；チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO細胞）DG44細胞株
生物由来原料等の使用目的	☒宿主細胞、□培地添加物、□その他の製造原材料、□製剤添加物、□その他（　　）
原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容：	準拠する基準の告示・通知等： ・ 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 ・ 生物由来原料基準　第4動物由来原料総則 CHO DG44細胞株は既知組成無血清培地への馴化、核型解析、特性解析及びウイルス試験が実施されたものである。また、マスターセルバンク、ワーキングセルバンク及び製造後細胞でウイルス安全性を確認している。
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	原薬［ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）］製造の精製工程にて[redacted]処理によるウイルス不活化工程を実施している。
ウイルスクリアランス試験結果の概要：	原薬［ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）］の精製工程について、ウイルス不活化工程（[redacted]処理）、カラムクロマトグラフィー精製工程及び[redacted]ろ過工程のスケールダウンモデルを用いたウイルスクリアランス試験を実施した。結果を以下に示す。 【総絶対数減少度】 異種指向性マウス白血病ウイルス：≥ 18.05 レオウイルス3型：≥ 8.92 仮性狂犬病ウイルス：≥ 11.08 マウスマイ微小ウイルス：≥ 7.68
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）	原薬［ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）］の製造工程の概要を示す。 ＜製造工程＞ 細胞培養及びハーベスト清澄化工程 ↓ ハーベスト液の濃縮及び緩衝液交換工程 ↓ [redacted]ウイルス不活化工程* ↓

	[redacted]クロマトグラフィー工程 ↓ [redacted]クロマトグラフィー工程 ↓ [redacted]クロマトグラフィー工程 ↓ [redacted]クロマトグラフィー工程 ↓ [redacted]ろ過工程 ↓ [redacted]工程 ↓ 充填及び試験工程 ↓ 保管 *ウイルス不活化工程の[redacted]処理では、液温[redacted]℃以上で[redacted]分以上攪拌する。 [redacted]

別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称	チャイニーズハムスター卵巣細胞
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	別紙1参照
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	実施せず
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙3参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別紙2参照

別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称	チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO細胞）DG44細胞株
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	合致する基準の告示・通知等： ・ 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 ・ 生物由来原料基準　第4動物由来原料総則 CHO DG44細胞株は既知組成無血清培地への馴化、核型解析、特性解析及びウイルス試験が実施されたものである。また、マスターセルバンク、ワーキングセルバンク及び製造後細胞でウイルス安全性を確認している。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	なし。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙様式1の原薬［ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）］の製造工程の概要を参照。
ウイルスクリアランス試験結果の概要	原薬［ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）］の製造工程についてウイルスクリアランス試験を実施している。概要については別紙様式1を参照。

別紙 1　生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容

表 1　セル・バンクの特性解析試験項目及び試験結果

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

表 2　ワーキング・セル・バンク更新時の規格及び試験方法

試験	合格基準
培養の持続性	培養が持続する
マイコプラズマ試験 （USP、Ph.Eur.）[1]	ヘキスト染色：陰性 培養：検出せず
マイコプラズマ試験代替法 （リアルタイム PCR 法（Ph.Eur.））	検出せず
無菌性（USP、Ph.Eur.、日局）	増殖を認めず
種同定試験（[redacted]法）[2]	チャイニーズハムスターと一致
種同定試験代替法（[redacted]法）[2]	チャイニーズハムスターと一致
in vitro ウイルス（[redacted]、[redacted] 及び [redacted] 細胞）	検出せず

1：[redacted]を実施する
2：[redacted]を実施する

別紙 2　ウイルスクリアランス試験結果の概要

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

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

各単位操作における最小クリアランス値を合計し、原薬精製工程で達成可能な log_{10} 最小総ウイルスクリアランス指数を求めた。結果を表 3 に示す。

表 3　原薬精製工程のウイルスクリアランス

工程	Log_{10} ウイルスクリアランス指数			
	MLV	PRV	REO	MMV
[redacted] クロマトグラフィー	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted] ウイルス不活化処理	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted] クロマトグラフィー	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted] クロマトグラフィー	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ウイルスろ過	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
累積 Log_{10} クリアランス指数	**≥23.45 ± 1.03**	**≥20.81 ± 0.70**	**≥19.57 ± 0.72**	**10.55 ± 0.65**

MLV = murine leukemia virus; MMV = murine minute virus; PRV = pseudorabies virus; REO = reovirus type 3

1 1.00 log_{10} 以下のクリアランス指数は統計的に有意であるとは見なされないため、累積クリアランス指数に含めていない

別紙 3　製造工程の概要（フローチャート）

Step 1	ワーキング・セル・バンク解凍
	↓
Step 2	拡大培養（[redacted]及び[redacted]）
	↓
Step 3	拡大培養（[redacted]及び[redacted]）
	↓
Step 4	生産バイオリアクター培養
	↓
Step 5	ハーベスト（清澄化及びろ過）
	↓
Step 6	[redacted]クロマトグラフィー （[redacted]負荷量[redacted]～[redacted] g/L 樹脂）
	↓
Step 7	ウイルス不活化（[redacted]、[redacted]～[redacted]℃、[redacted]～[redacted] 分間）
	↓
Step 8	[redacted]クロマトグラフィー （[redacted]負荷量[redacted]～[redacted] g/L カートリッジ容量）
	↓
Step 9	[redacted]クロマトグラフィー （[redacted]負荷量[redacted]～[redacted] g/L カートリッジ容量）
	↓
Step 10	ウイルスろ過（[redacted]） （負荷量[redacted] L/m^2 以下かつ負荷量[redacted] g/m^2 以下、[redacted]圧[redacted]～[redacted] bar）
	↓
Step 11	濃縮及びダイアフィルトレーション
	↓
Step 12	添加剤添加
	↓
Step 13	バルクろ過、充てん及び保管
	↓
	原薬

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2　データ又は報告書

添付資料番号	タイトル	評価資料・ 参考資料の別
3.2.S	原薬（エフガルチギモド）	評価資料
3.2.S	原薬（ボルヒアルロニダーゼ　アルファ）	参考資料
3.2.P	製剤	評価資料
3.2.A	その他	評価資料
3.2.R	各極の要求資料	評価資料

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1　効力を裏付ける試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	報種類（国内／海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.1.1-1	R08103	Dermal Reconstitution Following Administration of rHuPH20	海外	参考資料	無
4.2.1.1-2	R09022	Dose Dependent Effects of Intradermal rHuPH20 on Distal Sites of Injection in the Nude Mouse	海外	参考資料	無
4.2.1.1-3	R09109	Effects of an anti-rHuPH20 neutralizing antibody on dye dispersion with rHuPH20 enzyme in Nude Mice	海外	参考資料	無
4.2.1.1-4	R09090	Assessment of local skin reactions as a function of delivery volume and buffer composition following intradermal administration of rHuPH20 in Sprague-Dawley Rats	海外	参考資料	無
4.2.1.1-5	11018	Assessment of induration following subcutaneous infusions of immunoglobulin in Yucatan Micro-Pigs	海外	参考資料	無
4.2.1.1-6	11028	Evaluation of induration via laser doppler assessment of blood flow following subcutaneous infusions of immunoglobulin in Yucatan Micro-Pigs	海外	参考資料	無
4.2.1.1-7	11125	Local infusion site evaluation following subcutaneous delivery of immunoglobulin co-formulated with recombinant human hyaluronidase in Yucatan Micro-Pigs	海外	参考資料	無

4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	報種類（国内／海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.1.4-1	121510_IVFC_Phase 3	Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of Fc-ABDEG when combined with IVIg in Tg32 mice	海外	参考資料	無

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2 試験報告書

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1　分析法及びバリデーション報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	報種類（国内／海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.2.1-1	[redacted]37229	TRANSFER AND VALIDATION OF AN ELISA METHOD FOR THE DETERMINATION OF ARGX-113 IN CYNOMOLGUS MONKEY SERUM	海外	参考資料	無
4.2.2.1-2	[redacted]8426700	Method Validation for the Determination of ARGX-113 in Cynomolgus Monkey Serum using Electrochemiluminescence Immunoassay (ECLIA) on the MesoScale Discovery Platform	海外	参考資料	無
4.2.2.1-3	[redacted]8459-762	Validation of a Method for the Determination of IFNγ ELISpot using the Mabtech IFNγ ELISpot assay in Non-Human Primate PBMCs.	海外	参考資料	無
4.2.2.1-4	R09017	Quantitative Determination of Hyaluronidase Activity in Mouse Plasma Using a Microplate-Based Method with a Biotinylated Hyaluronic Acid Substrate	海外	参考資料	無
4.2.2.1-5	R09148	Evaluation of the Stability of rHuPH20 in Diluted Mouse Plasma Using a Microplate-Based Method with a Biotinylated Hyaluronic Acid Substrate	海外	参考資料	無
4.2.2.1-6	R05094	Partial Validation of a Method for the Determination of Hyaluronidase Activity in Cynomolgus Monkey Plasma Using Spectrophotometric Detection	海外	参考資料	無
4.2.2.1-7	R09147	Partial Validation of a Method for the Determination of Hyaluronidase Activity in Cynomolgus Monkey K2EDTA Plasma Using Spectrophotometric Detection	海外	参考資料	無
4.2.2.1-8	10213	Evaluation of the Extended Stability of rHuPH20 in Cynomolgus Monkey Plasma Using Spectrophotometric Detection	海外	参考資料	無

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2 試験報告書

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1-9	R06037	Evaluation of the Extended Frozen Stability and the Freeze/Thaw Stability of rHuPH20 in Cynomolgus Monkey Plasma Using Spectrophotometric Detection	海外	参考資料	無
4.2.2.1-10	12214-A	Method Development, Validation and Analysis of Enzyme Activity of ^{125}I-labelled Hyaluronidase	海外	参考資料	無
4.2.2.1-11	18072	An Electrochemiluminescent Immunoassay for the Detection of Anti-rHuPH20 Antibodies in Mouse Plasma	海外	参考資料	無
4.2.2.1-12	13072	Validation of an Electrochemiluminescent Immunoassay to Detect Antibodies to rHuPH20 in Rabbit EDTA Plasma	海外	参考資料	無
4.2.2.1-13	R09059	Qualitative Determination of Antibodies to Recombinant Human Hyaluronidase (rHuPH20) in Cynomolgus Monkey K-2 EDTA Plasma Using a Bridging Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)	海外	参考資料	無
4.2.2.1-14	13162	Qualification of a Turbidimetric Method for rHuPH20-Neutralizing Activity in Mouse Plasma	海外	参考資料	無
4.2.2.1-15	13083	Qualification of a Method for the Qualitative Detection of rHuPH20 nAbs in Rabbit Plasma Using Spectrophotometric Detection	海外	参考資料	無
4.2.2.1-16	13163	Qualification of a Turbidimetric Method for rRbPH20-Neutralizing Activity in Rabbit Plasma	海外	参考資料	無
4.2.2.1-17	R09061	Method for the Determination of Neutralizing Activity Titer Against Hyaluronidase in Cynomolgus Monkey Plasma	海外	参考資料	無

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧
4.2 試験報告書
4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.2　吸収

添付資料番号	報告書番号	タイトル	報種類（国内／海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.2.2-1	ARGX-NC-092	Pharmacokinetic / Pharmacodynamic study of efgartigimod after single intravenous or subcutaneous administration in cynomolgus monkeys – non- GLP ([redacted] Study No. 34856)	海外	参考資料	無
4.2.2.2-2	R09023	Evaluation of the Pharmacokinetics of Two Halozyme Test Articles Following a Single Intravenous Dose in CD-1 Mice	海外	参考資料	無
4.2.2.2-3	R07060	A Multi-Dose Pharmacokinetics Study of rHuPH20 Administered by Intravenous and Subcutaneous Injection in Female Cynomolgus Monkeys	海外	参考資料	無

4.2.2.3　分布

添付資料番号	報告書番号	タイトル	報種類（国内／海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.2.3-1	12214-B	Pilot Pharmacokinetic, Tissue Distribution and Excretion of Radioactivity in Mouse Following Single Intradermal Injection of ^{125}I-Recombinant Human Hyaluronidase PH20 (rHuPH20)	海外	参考資料	無
4.2.2.3-2	13128	Analysis of Stability in Mouse Whole Blood and Plasma of ^{125}I-labelled Hyaluronidase and Pilot Pharmacokinetic, Tissue Distribution and Excretion of Radioactivity in Mouse Following Single Intravenous Injection of ^{125}I-Hyaluronidase	海外	参考資料	無
4.2.2.3-3	13184	Pilot Pharmacokinetic, Tissue Distribution and Excretion of Radioactivity in Mouse Following Single Intradermal or Subcutaneous Injection of ^{125}I-Hyaluronidase	海外	参考資料	無

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2 試験報告書

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.3-4	R08127	Biodistribution of rHuPH20 in the Skin, Lymphatics, and Plasma after Intradermal Administration in the Mouse	海外	参考資料	無

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	報種類（国内／海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.2.7-1	20_021.TPKPD.F	Translational population PKPD modeling of efgartigimod in healthy volunteers, cynomolgus monkeys, rabbits, rats and mice	海外	参考資料	無
4.2.2.7-2	[redacted]22046	The non-compartmental analysis and reporting of PK data from 9[redacted]preclinical studies (ARGX-113).	海外	参考資料	無

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2 試験報告書

4.2.3 毒性試験

4.2.3.2　反復投与毒性試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	報種類（国内／海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.3.2-1	[redacted]36930	12-week bridging study with weekly subcutaneous administration of ARGX-113 with rHuPH20 and ARGX-113 in cynomolgus monkeys with a 12-week recovery period	海外	評価資料	無
4.2.3.2-2	[redacted]8459761	ARGX-113 (efgartigimod): evaluation of TDAR response upon 11-week intravenous (bolus) administration in the monkey followed by a 9-week recovery period.	海外	評価資料	無
4.2.3.2-3	R08056	A 7-Day Repeat Dose Intravenous and Subcutaneous Toxicity Study of rHuPH20 in Cynomolgus Monkeys	海外	参考資料	無
4.2.3.2-4	R09050	A 39-Week Toxicity Study of rHuPH20 Administered Subcutaneously in Cynomolgus Monkeys with a Recovery Phase	海外	評価資料	無

4.2.3.5　生殖発生毒性試験

4.2.3.5.2　胚・胎児発生に関する試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	報種類（国内／海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.3.5.2-1	R07046	Subcutaneous Dosage-Range Developmental Toxicity Study of rHuPH20 in Mice	海外	参考資料	無
4.2.3.5.2-2	R08176	Subcutaneous Developmental Toxicity Study of rHuPH20 in Mice	海外	評価資料	無

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2 試験報告書

4.2.3 毒性試験

4.2.3.5.3　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	報種類（国内／海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.3.5.3-1	R09058	Subcutaneous Developmental and Perinatal/Postnatal Reproduction Toxicity Study of rHuPH20 in Mice, Including a Postnatal Behavioral/Functional Evaluation	海外	評価資料	無

4.2.3.5.4　新生児を用いた試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	報種類（国内／海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.3.5.4-1	13123	A 6-Week Subcutaneous Dose-Range Finding Toxicity Study of rHuPH20 in Juvenile Mice	海外	参考資料	無
4.2.3.5.4-2	15028	Life-Time Toxicity Study of Subcutaneous rHuPH20 and Anti-rHuPH20 Antibodies in the Mouse	海外	評価資料	無

4.2.3.6　局所刺激性試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	報種類（国内／海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.3.6-1	[redacted]37107	Study of local tolerance of ARGX-113 with rHuPH20 following single intramuscular and subcutaneous administration in rabbits	海外	評価資料	無

4.2.3.7　その他の毒性試験

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	報種類（国内／海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.3.7.7-1	ARGX-PTBA-0223	ARGX-113 Amendment to final reports: multiple [redacted]-PB	海外	参考資料	無
4.2.3.7.7-2	12096	Evaluation of Anti-rHuPH20 Antibodies Following Administration of rHuPH20 by Subcutaneous Injection in Mice (Developmental and Perinatal/Postnatal Reproduction Study Design)	海外	参考資料	無

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2 試験報告書

4.2.3 毒性試験

4.2.3.7.7-3	12124	Antibody Response Against rHuPH20 in New Zealand White Rabbits Following Three Separate Immunization Procedures	海外	参考資料	無
4.2.3.7.7-4	12208	Effects of Anti-rHuPH20 Antibodies on Male Fertility and General Reproduction in the New Zealand White Rabbit	海外	評価資料	無
4.2.3.7.7-5	12195	Effects of Anti-rHuPH20 Antibodies on Female Fertility and Embryo-Fetal Development with Postnatal Assessments in the New Zealand White Rabbit	海外	評価資料	無
4.2.3.7.7-6	12124-SR	Antibody Response Against rHuPH20 in New Zealand White Rabbits Following Three Separate Immunization Procedures: Immunofluorescence Labeling and Comparison of Immunohistochemical Methods and Conditions for Evaluating Potential Tissue Cross-Reactivity of Rabbit Anti-rHuPH20 Polyclonal Antibodies in Select Normal Rabbit Tissues (Non-GLP)	海外	参考資料	無
4.2.3.7.7-7	12058	Immunohistochemical Analysis of the Human Tissue Cross-Reactivity of an Antibody to Recombinant Human Hyaluronidase PH20 (rHuPH20)	海外	参考資料	無
4.2.3.7.7-8	13086	A Tissue Cross-Reactivity Study of Biotinylated [redacted] Plasma Sample [redacted] and [redacted] Samples [redacted] and [redacted] in Selected Normal Human Tissues	海外	評価資料	無
4.2.3.7.7-9	12196	Quantitative PCR Analysis of SPAM1 and HYAL5 Gene Expression in the Mouse	海外	参考資料	無
4.2.3.7.7-10	12210	Examining the Expression of PH20/SPAM1 in the Corpus Callosum of Murine Brain - a Preliminary Study	海外	参考資料	無
4.2.3.7.7-11	13091	Reverse Transcriptase (RT) - Quantitative Polymerase Chain Reaction (QPCR) Analysis of SPAM1 Gene Expression in Specific Rabbit Tissues Including Testis and Enteric Neural Plexus of the Colon	海外	参考資料	無
4.2.3.7.7-12	13116	Quantitative PCR Analysis of SPAM1 Gene Expression in Fetal and Adult Tissues of the New Zealand White Rabbit	海外	参考資料	無

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2 試験報告書

4.2.3 毒性試験

4.2.3.7.7-13	12147	Quantitative PCR Analysis of SPAM1 Gene Expression in the Enteric Neural Plexus of Human Colon	海外	参考資料	無
4.2.3.7.7-14	12197	Quantitative PCR Analysis of SPAM1 Gene Expression in Human Adult and Fetal Tissues	海外	参考資料	無
4.2.3.7.7-15	14077	Expression of SPAM1/PH20 and Other Hyaluronidases in Various Adult and Fetal Tissues from Human, Mouse, and Rabbit as Assessed by High-Throughput Deep RNA Sequencing (Non-GLP): an Interim Summary	海外	参考資料	無

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3 参考文献

添付資料番号	著者・タイトル・掲載誌
4.3.1	Bensinger WI, Buckner CD, Clift RA, Thomas ED. Clinical trials with staphylococcal protein A. J Biol Response Mod. 1984;3(3):347-351.
4.3.2	Bracewell DG, Francis R, Smales CM. The future of host cell protein (HCP) identification during process development and manufacturing linked to a risk-based management for their control. Biotechnol Bioeng. 2015;112(9):1727-37.
4.3.3	Chamanza R, Marxfeld HA, Blanco AI, Naylor SW, Bradley AE. Incidences and range of spontaneous findings in control cynomolgus monkeys (Macaca fascicularis) used in toxicity studies. Toxicol Pathol. 2010 Jun;38(4):642-57.
4.3.4	Connor RJ, Taverna DM, Thrall K, LaBarre MJ, Kang DW. Use of computed tomography to assess subcutaneous drug dispersion with recombinant human hyaluronidase PH20 in a swine model. J Pharmacol Toxicol Methods. 2020 Nov-Dec;106:106936.
4.3.5	Everds NE, Reindel J, Werner J, Craven WA. Variability of Spleen and Mesenteric Lymph Node in Control Cynomolgus Monkeys (Macaca fascicularis) from Nonclinical Safety Studies: A Retrospective Assessment. Toxicol Pathol. 2019;47(1):53-72.
4.3.6	FDC Reports, The Gold sheet : pharmaceutical & biotechnology quality control, 38, 9, 1-31 (2004), p.12.
4.3.7	Frost GI. Recombinant human hyaluronidase (rHuPH20): an enabling platform for subcutaneous drug and fluid administration. Expert Opin Drug Deliv. 2007 Jul;4(4):427-40.
4.3.8	Gómez MI, Lee A, Reddy B, et al. Staphylococcus aureus protein A induces airway epithelial inflammatory responses by activating TNFR1. Nat Med. 2004;10(8):842-8.
4.3.9	Howard JF Jr, Bril V, Vu T, Karam C, Peric S, Margania T, et al. ADAPT Investigator Study Group. Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2021 Jul;20(7):526-536. Erratum in: Lancet Neurol. 2021; 20:526-36.
4.3.10	Kang DW, Bittner B, Sugarman BJ, Zepeda ML, Printz MA. Dispersive effects and focused biodistribution of recombinant human hyaluronidase PH20: A locally acting and transiently active permeation enhancer. PLoS One. 2021 Jul 22;16(7):e0254765.
4.3.11	Le Basle Y, Chennell P, Tokhadze N, Astier A, Sautou V. Physicochemical Stability of Monoclonal Antibodies: A Review. J Pharm Sci. 2020 Jan;109(1):169-190.
4.3.12	Nixon A.E, Chen J, Sexton D.J, Muruganandam A, Bitonti A. J., Dumont J, Viswanathan M, Martik D, Wassaf D, Mezo A, Wood C. R., Biedenkapp J.C., TenHoor C. Fully Human Monoclonal Antibody Inhibitors of the Neonatal Fc Receptor Reduce Circulating IgG in Non-Human Primates. Frontiers in Immunology Vol 6, 2015.
4.3.13	Ols S, Yang L, Thompson E.A, Pushparaj P, Tran K, Liang F, Lin A, Eriksson B, Karlsson Hedestam G.B, Wyatt R.T, Loré K: Route of vaccine administration alters antigen trafficking but not innate or adaptive immunity. Cell Reports (2020), 30 (12): 3964-3971.
4.3.14	Peter HH, Ochs HD, Cunningham-Rundles C, et al. Targeting FcRn for immunomodulation: Benefits, risks, and practical considerations. J Allergy Clin Immunol. 2020;146(3):479-491.

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3 参考文献

添付資料番号	著者・タイトル・掲載誌
4.3.15	Ramot Y, Kannan K, Reddy S, Krishnappa H, Dillberger JE, Nyska A. Acute Histopathologic Findings Related to Needle Puncture Trauma during Subcutaneous Injection in the Sprague-Dawley Rat Model. Toxicol Pathol. 2019;47(1):93-96.
4.3.16	Smith B, Kiessling A, Lledo-Garcia R, Dixon KL, Christodoulou L, Catley MC, et al. 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. MAbs. 2018 Oct;10(7):1111-1130.
4.3.17	Ulrichts P, Guglietta A, Dreier T, et al. Neonatal Fc receptor antagonist efgartigimod safely and sustainably reduces IgGs in humans. J Clin Invest. 2018;128(10):4372-4386.
4.3.18	Yang H. Establishing acceptable limits of residual DNA. PDA J Pharm Sci Technol. 2013;67(2):155-63.
4.3.19	Zhu-Shimoni J, Gunawan F, Thomas A, Vanderlaan M, Stults J. Trace level analysis of leached Protein A in bioprocess samples without interference from the large excess of rhMAb IgG. J Immunol Methods. 2009;341(1-2):59-67.
4.3.20	Baldwin HS, Lloyd TR, Solursh M. 1994. Hyaluronate degradation affects ventricular function of the early postlooped embryonic rat heart in situ. Circ Res 74(2):244-52.
4.3.21	Bookbinder L, Hofer A, Haller MF, et al. A recombinant human enzyme for enhanced interstitial transport of therapeutics. J Control Release 2006; 114: 230-241.
4.3.22	Bywaters EGL, Holborow EJ, Keech MK. 1951. Reconstitution of the dermal barrier after Hyaluronidase Injection. Brit Med J 1951; 2(4741): 1178 -1183.
4.3.23	Camenisch TD, Spicer AP, Brehm-Gibson T, Biesterfeldt J, Augustine ML, Calabro A Jr., Kubalak S, Klewer SE, McDonald JA. 2000. Disruption of hyaluronan synthase-2 abrogates normal cardiac morphogenesis and hyaluronan-mediated transformation of epithelium to mesenchyme. J Clin Invest 106, 349–360.
4.3.24	DeSesso JM, Williams AL, Ahuja A, Bowman CJ, Hurtt ME. 2012. The placenta, transfer of immunoglobulins, and safety assessment of biopharmaceuticals in pregnancy. Crit Rev Toxicol 42: 185-210.
4.3.25	Dicker KT, Gurski LA, Pradhan-Bhatt S, Witt RL, Farach-Carson MC, Jia X. Hyaluronan: a simple polysaccharide with diverse biological functions. Acta Biomater 2014;10(4):1558-70.
4.3.26	Essex TJ, Byrne PO. A laser Doppler scanner for imaging blood flow in skin. J Biomed Eng (1991) 13(3):189-194.
4.3.27	Fraser JRE, Laurent TC, Pertoft H, Baxter E. Plasma clearance, tissue distribution and metabolism of hyaluronic acid injected intravenously in the rabbit. Biochem J (1981) 200:415-424.
4.3.28	Fraser JRE, Laurent TC, Laurent UBG. Hyaluronan: its nature, distribution, functions, and turnover. J Internal Medicine (1997) 242:27-33.

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3 参考文献

添付資料番号	著者・タイトル・掲載誌
4.3.29	Harris EN, Weigel JA, Weigel PH. Endocytic function, glycosaminoglycan specificity, and antibody sensitivity of the recombinant human 190-kDa hyaluronan receptor for endocytosis (HARE). J Biol Chem 2004; 279:36201-36209.
4.3.30	Hascall V, Esko JD. Hyaluronan. 2017. In: Varki A, Cummings RD, Esko JD, et al., editors. Essentials of Glycobiology. 3rd edition. Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2015-2017. Chapter 16.
4.3.31	Hechter O. Studies on spreading factors: I. The importance of mechanical factors in hyaluronidase action in skin. J Exp Med 1947; 85(1): 77-97.
4.3.32	Holborow EJ, Keech MK. Hyaluronidase skin spreading effect; an analysis of repeated measurements. Brit Med J 1951; 2(4741): 1173-1178.
4.3.33	Jadin L, Huang L, Wei G, Zhao Q, Gelb AB, Frost GI, Jiang P, Shepard HM. Characterization of a novel recombinant hyaluronan binding protein for tissue hyaluronan detection. J Histochem Cytochem (2014) 62(9):672-83.
4.3.34	Kang DW, Jadin L, Nekoroski T, Drake FH, Zepeda ML. Recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20) facilitates subcutaneous infusions of large volumes of immunoglobulin in a swine model. Drug Deliv and Transl Res (2012) 2(4):254-264.
4.3.35	Kang D.W., Oh D.A., Fu G.Y., Anderson J.M., Zepeda M.L. Porcine model to evaluate tissue tolerability associated with subcutaneous delivery of protein. J Pharm and Tox Methods (2013) 67:140-147.
4.3.36	Laurent UBG, Reed RK. Turnover of hyaluronan in the tissues. Adv Drug Deliv Rev 1991; 7(2): 237-256.
4.3.37	Lin, Y., Mahan, K., Lathrop, W. F., Myles, D. G., and Primakoff, P. A hyaluronidase activity of the sperm plasma membrane protein PH-20 enables sperm to penetrate the cumulus cell layer surrounding the egg. J. Cell Biol 1994;125:1157-63.
4.3.38	Martin-DeLeon PA. Epididymal SPAM1 and its impact on sperm function. Mol Cell Endocrin 2006;250:114-121.

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.2 臨床試験一覧表

添付資料番号	報告書番号	タイトル	報種類（国内／海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.2	－	臨床試験一覧表	－	－	－

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3　試験報告書及び関連情報

5.3.1　生物薬剤学試験報告書

5.3.1.4　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	報種類（国内／海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.1.4-1	CP200323	Determination of ARGX-113 in Cross-validation QC samples provided by argenx	海外	参考資料	無
5.3.1.4-2	CP190517	Stability of ARGX-113 in human serum to storage at -24°C ± 6°C and -75° C ± 10°C for approximately 36 months	海外	参考資料	無
5.3.1.4-3	[redacted]327456QB10	Validation of a PK assay for the determination of ARGX-113 in human serum using the [redacted] platform	海外	参考資料	無
5.3.1.4-4	[redacted]349622QB10	Selectivity testing of Japanese sera within the ARGX-113 PK method	海外	参考資料	無
5.3.1.4-5	ARGX-PTBA-0447	Statistical analysis of PK cross-validation data for efgartigimod obtained with the ELISA and [redacted] methods at [redacted] and [redacted] respectively	海外	参考資料	無
5.3.1.4-6	[redacted]314330QB11	Validation of a PD immunoassay method for the measurement of IgG subtypes, IgA and IgM in human serum in the presence of ARGX-113	海外	参考資料	無
5.3.1.4-7	[redacted]314330QB41	Long term stability of a PD multiplex Immunoassay method for the measurement of IgG subtypes, IgA and IgM in Human serum	海外	参考資料	無
5.3.1.4-8	CP210206	Re-validation of a method for the detection of Anti-ARGX-113 antibodies in human serum by ELISA	海外	参考資料	無

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧
5.3　試験報告書及び関連情報

5.3.1.4-9	HALO 21111	Selectivity Assessment in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP), Myasthenia Gravis (MG) and Pemphigus Vulgaris (PV) Disease Human Plasma and Drug Interference Evaluation for efgartigimod in the Validated Method for the Detection of Anti-rHuPH20 Antibodies in Human [redacted] Plasma	海外	参考資料	無
5.3.1.4-10	HALO 22047	Selectivity Assessment in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP), Myasthenia Gravis (MG) and Pemphigus Vulgaris (PV) Disease Human Plasma and Drug Interference Evaluation for efgartigimod in the Validated Method for the Detection of Neutralizing Antibodies to rHuPH20 in Human [redacted] Plasma	海外	参考資料	無
5.3.1.4-11	CP185289	Determination of Total IgG, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, anti-AChR antibodies and anti-MuSK antibodies in human serum samples collected from study No. ARGX-113-1705	海外	参考資料	無
5.3.1.4-12	CP190125	Determination of ARGX-113 and Anti-ARGX-113 antibodies in human serum samples collected from study No. ARGX-113-1901	海外	参考資料	無
5.3.1.4-13	CP190126	Determination of total IgG, IgG1, IgG2, IgG3 and IgG4 in human serum samples collected from study No. ARGX-113-1901	海外	参考資料	無
5.3.1.4-14	CP190521	Determination of ARGX-113 and detection of Anti-ARGX-113 antibodies in human serum samples collected from study No. ARGX-113-1907	海外	参考資料	無
5.3.1.4-15	CP190522	Determination of total IgG, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 in human serum samples collected from study No. ARGX-113-1907	海外	参考資料	無
5.3.1.4-16	8442-924	Determination of Anti-rHuPH20 Antibody in Human Plasma Samples by ECL and ELISA in Support of Clinical Study ARGX-113-1907	海外	参考資料	無
5.3.1.4-17	[redacted]338396QB20	Determination of total ARGX-113 in human serum samples from Phase III clinical study ARGX-113-2001, using a [redacted] assay	海外	参考資料	無

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧
5.3　試験報告書及び関連情報

5.3.1.4-18	CP200434	Determination of total IgG and Anti-AChR antibodies in human serum samples collected from study No. ARGX-113-2001	海外	参考資料	無
5.3.1.4-19	[redacted]338398QB20	Determination of IgG subtypes (IgG1, IgG2, IgG3, and IgG4) in Human Serum samples from Phase III clinical study ARGX-113-2001, using a multiplex ELISA assay on the Magpix	海外	参考資料	無
5.3.1.4-20	CP200435	Determination of Anti-ARGX-113 antibodies and of Neutralizing Anti-ARGX-113 antibodies in human serum samples collected from study No. ARGX-113-2001	海外	参考資料	無
5.3.1.4-21	8468-208	Determination of Anti-rHuPH20 Antibodies and neutralizing antbodies in Human Plasma Samples by ECL and ELISA in Support of Clinical Study ARGX-113-2001	海外	参考資料	無
5.3.1.4-22	HALO 20079	Validation of an Immunoassay for Detection, Confirmation, and Titration of Anti-rHuPH20 Antibodies in Human Plasma ([redacted])	海外	参考資料	無
5.3.1.4-23	HALO 20078	Validation of Enzyme Activity Assay for the Detection of rHuPH20-Neutralizing Activity in Human [redacted] Plasma	海外	参考資料	無

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3　試験報告書及び関連情報

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1　健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	報種類（国内／海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.3.1-1	ARGX-113-1901	A Phase 1, Randomized, Open-label, Parallel-group Trial to Investigate the Pharmacodynamics, Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Different Single Subcutaneous Dose Levels of Efgartigimod Co-administereda with rHuPH20 in Healthy Adult Male Subjects	海外	評価資料	無
5.3.3.1-2	ARGX-113-1907	A Phase 1, Randomized, Open-Label, Parallel-Group Study to Compare the Pharmacodynamics, Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Multiple Intravenous Infusions of Efgartigimod With Multiple Subcutaneous Injections of Efgartigimod PH20 SC in Healthy Subjects	海外	評価資料	無

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	報種類（国内／海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.3.5-1	21 012.PKPD	Population PK/PD analysis for efgartigimod Phase 3 studies in myasthenia gravis patients (addendum to 20 004)	海外	参考資料	無
5.3.3.5-2	20 057.PKPD	Combined population PK/PD analysis for efgartigimod in healthy subjects and patients with generalized myasthenia gravis	海外	参考資料	無
5.3.3.5-3	21 012.MGADL	Population analysis of MG-ADL total score for efgartigimod Phase 3 studies in myasthenia gravis patients	海外	参考資料	無
5.3.3.5-4	19 042	Population PK/PD model for efgartigimod (ARGX-113) + Enhanze (rHuPH20) in Study ARGX-113-1901	海外	参考資料	有
5.3.3.5-5	20 058	Bridging the PK/PD of Efgartigimod after IV and PH20 SC administration in gMG patients	海外	参考資料	有
5.3.3.5-6	20 059.SC	Simulations to support dose selection of efgartigimod SC co-mixed with rHuPH20	海外	参考資料	有

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧
5.3　試験報告書及び関連情報

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書
5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	報種類（国内／海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.5.1-1	ARGX-113-2001	A Phase 3, Randomized, Open-label, Parallel-Group Study to Compare the Pharmacodynamics, Pharmacokinetics, Efficacy, Safety, Tolerability, and Immunogenicity of Multiple Subcutaneous Injections of Efgartigimod PH20 SC With Multiple Intravenous Infusions of Efgartigimod in Patients With Generalized Myasthenia Gravis	国内／海外	評価資料	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	報種類（国内／海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.5.2-1	ARGX-113-2002	A Long-term, Single-Arm, Open-label, Multicenter Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Multiple Subcutaneous Injections of Efgartigimod PH20 SC in Patients With Generalized Myasthenia Gravis Interim Analysis 1	国内／海外	評価資料	有
5.3.5.2-2	ARGX-113-1705	A Long-Term, Single-Arm, Open-Label, Multicenter, Phase 3 Follow-on Study of ARGX-113-1704 to Evaluate the Safety and Tolerability of ARGX-113 in Patients With Myasthenia Gravis Having Generalized Muscle Weakness Interim Clinical Study Report – Analysis 4	国内／海外	参考資料	無
5.3.5.2-3	ARGX-113-2002	A Long-term, Single-Arm, Open-label, Multicenter Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Multiple Subcutaneous Injections of Efgartigimod PH20 SC in Patients With Generalized Myasthenia Gravis Interim Analysis 2	国内／海外	評価資料	有

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3　試験報告書及び関連情報

5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	報種類（国内／海外）	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.5.3-1	ARGX-113-9021-ISS	ARGX-113 Generalized Myasthenia Gravis Integrated Summary of Safety (SC)	海外	参考資料	無
5.3.5.3-2	ARGX-113-9031-ISS	ARGX-113 Generalized Myasthenia Gravis Integrated Summary of Safety (IV)	海外	参考資料	無
5.3.5.3-3	ARGX-113-9023-ISI	ARGX-113 Generalized Myasthenia Gravis Integrated Summary of Immunogenicity	海外	参考資料	無
5.3.5.3-4	ARGX-113-9022	ARGX-113 Generalized Myasthenia Gravis Summary of Efficacy & Pharmacology	海外	参考資料	無
5.3.5.3-5	–	Efgartigimod PH20 SC Generalized Myasthenia Gravis 90-day safety update	海外	参考資料	無

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4 参考文献

添付資料番号	著者・タイトル・掲載誌
5.4.1	Abdiche YN, Yeung YA, Chaparro-Riggers J, et al. The neonatal Fc receptor (FcRn) binds independently to both sites of the IgG homodimer with identical affinity. MAbs. 2015;7(2):331-43.
5.4.2	Amur S, LaVange L, Zineh I, Buckman-Garner S, Woodcock J. Biomarker qualification: toward a multiple stakeholder framework for biomarker development, regulatory acceptance, and utilization. Clin Pharmacol Ther. 2015;98(1):34-46.
5.4.3	Behin A, Le Panse R. New pathways and therapeutic targets in autoimmune myasthenia gravis. J Neuromuscul Dis. 2018;5(3):265-277.
5.4.4	Boldingh MI, Dekker L, Maniaol AH, et al. An up-date on health-related quality of life in myasthenia gravis—results from population based cohorts. Health Qual Life Outcomes. 2015;13:115.
5.4.5	Burns TM. The MG composite: an outcome measure for myasthenia gravis for use in clinical trials and everyday practice. Ann N Y Acad Sci. 2012;1274:99-106.
5.4.6	Burns TM, Sadjadi R, Utsugisawa K, et al. International clinimetric evaluation of the MG-QOL15, resulting in slight revision and subsequent validation of the MG-QOL15r. Muscle Nerve. 2016;54(6):1015-1022.
5.4.7	Buyse M, Molenberghs G, Burzykowski T, Renard D, Geys H. The validation of surrogate endpoints in meta-analyses of randomized experiments. Biostatistics. 2000;1(1):49-67.
5.4.8	Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in myasthenia gravis. BMC Neurol. 2010;10:46.
5.4.9	Cole RN, Ghazanfari N, Ngo ST, Gervásio OL, Reddel SW, Phillips WD. Patient autoantibodies deplete postsynaptic muscle-specific kinase leading to disassembly of the ACh receptor scaffold and myasthenia gravis in mice. J Physiol. 2010;588(17):3217-3229.
5.4.10	Conti-Fine BM, Milani M, Kaminski HJ. Myasthenia gravis: past, present, and future. J Clin Invest. 2006;116(11):2843-2854.
5.4.11	Davies A, Merli F, Mihaljevic B, et al. Pharmacokinetics and safety of subcutaneous rituximab in follicular lymphoma (SABRINA): stage 1 analysis of a randomised phase 3 study. Lancet Oncol. 2014;15(3):343-352.
5.4.12	Drachman DB, Angus CW, Adams RN, Michelson JD, Hoffman GJ. Myasthenic antibodies cross-link acetylcholine receptors to accelerate degradation. N Engl J Med. 1978;298(20):1116-1122.
5.4.13	Drachman DB, Adams RN, Josifek LF, Self SG. Functional activities of autoantibodies to acetylcholine receptors and the clinical severity of myasthenia gravis. N Engl J Med. 1982;307(13):769-775.
5.4.14	Engel AG, Arahata K. The membrane attack complex of complement at the endplate in myasthenia gravis. Ann N Y Acad Sci. 1987;505:326–332.

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4 参考文献

添付資料番号	著者・タイトル・掲載誌
5.4.15	Engel-Nitz NM, Boscoe A, Wolbeck R, Johnson J, Silvestri NJ. Burden of illness in patients with treatment refractory myasthenia gravis. Muscle Nerve. 2018;58(1): 99-105.
5.4.16	Fleming TR, DeMets DL. Surrogate end points in clinical trials: are we being misled? Ann Intern Med. 1996;125(7):605-613.
5.4.17	Fleming TR, Powers JH. Biomarkers and surrogate endpoints in clinical trials. Stat Med. 2012;31(25):2973-2984.
5.4.18	Freedman LS, Graubard BI, Schatzkin A. Statistical validation of intermediate endpoints for chronic diseases. Stat Med. 1992;11(2):167-178.
5.4.19	Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Plasma exchange for myasthenia gravis. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(4):CD002275.
5.4.20	Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. Lancet Neurol. 2015;14:1023-1036.
5.4.21	Gilhus NE. Myasthenia gravis. N Engl J Med. 2016;375(26):2570-2581. [2016a]
5.4.22	Gilhus NE, Skeie GO, Romi F, Lazaridis K, Zisimopoulou P, Tzartos S. Myasthenia gravis—autoantibody characteristics and their implications for therapy. Nat Rev Neurol. 2016;12(5):259-268. [2016b]
5.4.23	Gilhus NE. Eculizumab: a treatment option for myasthenia gravis? Lancet Neurol. 2017;16(12):947-948.
5.4.24	Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, Palace J, Burns TM, Verschuuren JJGM. Myasthenia gravis. Nat Rev Dis Primers. 2019;5(1):30.
5.4.25	Goebeler M, Bata-Csörgő Z, De Simone C, et al; ARGX-113-1701 Investigator Study Group. Treatment of pemphigus vulgaris and foliaceus with efgartigimod, a neonatal Fc receptor inhibitor: a phase II multicentre, open-label feasibility trial. Br J Dermatol. 2022 Mar;186(3):429-439.
5.4.26	Grace E, Goldblum O, Renda L, et al. Injection site reactions in the Federal Adverse Event Reporting System (FAERS) post-marketing database vary among biologics approved to treat moderate-to-severe psoriasis. Dermatol Ther (Heidelb). 2020 Feb;10(1):99-106.
5.4.27	Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. Muscle Nerve. 2008;37(2):141-149.
5.4.28	Gummi RR, Kukulka NA, Deroche CB, Govindarajan R. Factors associated with acute exacerbations of myasthenia gravis. Muscle Nerve. 2019;60(6):693-699.

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4 参考文献

添付資料番号	著者・タイトル・掲載誌
5.4.29	Guptill J, Antozzi C, Bril V, et al. Serum IgG and autoantibody lowering by the anti-FcRn monoclonal antibody, nipocalimab, correlates with improvement in MG-ADL in generalized myasthenia patients (S25.007). Neurology. 2022;98 (18 Supplement):407.
5.4.30	Harris L, Allman PH, Sheffield R, Cutter G. Longitudinal analysis of disease burden in refractory and nonrefractory generalized myasthenia gravis in the United States. J Clin Neuromuscul Dis. 2020;22(1):11-21.
5.4.31	Harris L, Graham S, MacLachlan S, Exuzides A, Jacob S. A retrospective longitudinal cohort study of the clinical burden in myasthenia gravis. BMC Neurol. 2022;22:172.
5.4.32	Hart IK, Sathasivam S, Sharshar T. Immunosuppressive agents for myasthenia gravis. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(4):CD005224.
5.4.33	Haven TR, Astill ME, Pasi BM, et al. An algorithm for acetylcholine receptor antibody testing in patients with suspected myasthenia gravis. Clin Chem. 2010 Jun;56(6):1028-1029.
5.4.34	Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. Nat Med. 2001;7(3):365-368.
5.4.35	Howard JF Jr, Bril V, Burns TM, et al; Efgartigimod MG Study Group. Randomized phase 2 study of FcRn antagonist efgartigimod in generalized myasthenia gravis. Neurology. 2019 Jun 4;92(23):e2661-e2673.
5.4.36	Howard JF Jr, Bril V, Vu T, et al; ADAPT Investigator Study Group. Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2021 Jul;20(7):526-536.
5.4.37	Huang J, Huang B. Evaluating the proportion of treatment effect explained by a continuous surrogate marker in logistic or probit regression models. Stat Biopharm Res. 2010;2(2):229-238.
5.4.38	Jackisch C, Stroyakovskiy D, Pivot X, et al. Subcutaneous vs intravenous trastuzumab for patients with ERBB2-positive early breast cancer: final analysis of the HannaH phase 3 randomized clinical trial. JAMA Oncol. 2019;5(5):e190339.
5.4.39	Jacob S. Myasthenia gravis-a review of current therapeutic options. Eur Neurol Rev. 2018;13(2):86-92.
5.4.40	Jaretzki A 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. Neurology. 2000;55(1):16-23.
5.4.41	Juel VC. Myasthenia gravis: management of myasthenic crisis and perioperative care. Semin Neurol. 2004;24(1):75-81.
5.4.42	Kassardjian CD, Widdifield J, Paterson JM, et al. Serious infections in patients with myasthenia gravis: population-based cohort study. Eur J Neurol. 2020;27(4):702-708.

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧
5.4 参考文献

添付資料番号	著者・タイトル・掲載誌
5.4.43	Katzberg HD, Barnett C, Merkies IS, Bril V. Minimal clinically important difference in myasthenia gravis: outcomes from a randomized trial. Muscle Nerve. 2014;49(5):661-665.
5.4.44	Kawai N, Chuong-Stein C, Komiyama O, Ii Y. An approach to rationalize partitioning sample size into individual regions in a multiregional trial. Drug Information Journal. 2008;42,139-147.
5.4.45	Kirschbrown WP, Wynne C, Kågedal M, et al. Development of a subcutaneous fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab: results from the phase Ib dose-finding study. J Clin Pharm. 2019:59(5);702-716.
5.4.46	Knowles SP, Printz MA, Kang DW, LaBarre MJ, Tannenbaum RP. Safety of recombinant human hyaluronidase PH20 for subcutaneous drug delivery. Expert Opin Drug Deliv. 2021 Nov;18(11):1673-1685.
5.4.47	Kordas G, Lagoumintzis G, Sideris S, Poulas K, Tzartos S. Direct proof of the in vivo pathogenic role of the AChR autoantibodies from myasthenia gravis patients. PLOS ONE. 2014;9(9):e108327.
5.4.48	Lee I, Kaminski HJ, Xin H, Cutter G. Gender and quality of life in myasthenia gravis patients from the myasthenia gravis foundation of America registry. Muscle Nerve. 2018;58:90-98.
5.4.49	Leite MI, Jacob S, Viegas S, et al. IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in ‘seronegative’ myasthenia gravis. Brain. 2008 Jul;131(Pt 7):1940-1952.
5.4.50	Ling LE, Hillson JL, Tiessen RG, et al. M281, an anti-FcRn antibody: pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety across the full range of IgG reduction in a first-in-human study. Clin Pharmacol Ther. 2019;105(4):1031-1039.
5.4.51	Liu D, Ahmet A, Ward L, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. Allergy Asthma Clin Immunol. 2013;9(1):30.
5.4.52	Locke KW, Maneval DC, LaBarre MJ. ENHANZE® drug delivery technology: a novel approach to subcutaneous administration using recombinant human hyaluronidase PH20, Drug Delivery, 2019, 26(1): 98-106.
5.4.53	Mantegazza R, Bonanno S, Camera G, Antozzi C. Current and emerging therapies for the treatment of myasthenia gravis. Neuropsychiatr Dis Treat. 2011;7:151-160.
5.4.54	Mateos MV, Nahi H, Legiec W, et al. Subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (COLUMBA): a multicentre, open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. Lancet Hematol. 2020;7(5):e370-e380.
5.4.55	McConville J, Farrugia ME, Beeson D, et al. Detection and characterization of MuSK antibodies in seronegative myasthenia gravis. Ann Neurol. 2004;55(4):580-584.
5.4.56	Mehndiratta MM, Pandey S, Kuntzer T. Acetylcholinesterase inhibitor treatment for myasthenia gravis. Cochrane Database Syst Rev. 2014(10):CD006986.

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧
5.4 参考文献

添付資料番号	著者・タイトル・掲載誌
5.4.57	Meriggioli M, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. Lancet Neurol. 2009;8(5):475-490.
5.4.58	Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M. A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res. 2010;19(3):205-236.
5.4.59	Mori S, Shigemoto K. Utility of experimental animal models of myasthenia gravis for the elucidation of pathogenic mechanisms and development of new medications. Clin and Exp Neuroimmunology. 2019;10(2):85-95.
5.4.60	Muppidi S, Wolfe GI, Conaway M, Burns TM; MG Composite and MG-QOL15 study group. MG-ADL: still a relevant outcome measure. Muscle Nerve. 2011;44(5):727-731.
5.4.61	Murai H, Masuda M, Utsugisawa K, et al. Clinical features and treatment status of adult myasthenia gravis in Japan. Clin Exp Neuroimmunol.2014;5(1):84-91.
5.4.62	Murai H. Japanese clinical guidelines for myasthenia gravis: Putting into practice. Clin Exp Neuroimmunol. 2015;6(1):21-31.
5.4.63	Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: 2020 update. Neurology. 2021;96(3):114-122.
5.4.64	Nelke C, Stascheit F, Eckert C, et al. Independent risk factors for myasthenic crisis and disease exacerbation in a retrospective cohort of myasthenia gravis patients. J Neuroinflammation. 2022 Apr 12;19(1):89.
5.4.65	Newland AC, Sánchez-González B, Rejtő L, et al. Phase 2 study of efgartigimod, a novel FcRn antagonist, in adult patients with primary immune thrombocytopenia. Am J Hematol. 2020 Feb;95(2):178-187.
5.4.66	Pascuzzi RM, Coslett HB, Johns TR. Long-term corticosteroid treatment of myasthenia gravis: report of 116 patients. Ann Neurol. 1984;15(3):291-298.
5.4.67	Pentsuk N, van der Laan JW. An interspecies comparison of placental antibody transfer: new insights into developmental toxicity testing of monoclonal antibodies. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2009;86(4):328-344.
5.4.68	Prentice RL. Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria. Stat Med. 1989;8(4):431-440.
5.4.69	Punga AR, Maddison P, Heckmann JM, Guptill JT, Evoli A. Epidemiology, diagnostics, and biomarkers of autoimmune neuromuscular junction disorders. Lancet Neurol. 2022;21(2):176-188.
5.4.70	Rødgaard A, Nielsen FC, Djurup R, Somnier F, Gammeltoft S. Acetylcholine receptor antibody in myasthenia gravis: predominance of IgG subclasses 1 and 3. Clin Exp Immunol. 1987;67(1):82-88.

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4 参考文献

添付資料番号	著者・タイトル・掲載誌
5.4.71	Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: executive summary. Neurology. 2016;87(4):419-425.
5.4.72	Schneider-Gold C, Hagenacker T, Melzer N, Ruck T. Understanding the burden of refractory myasthenia gravis. Ther Adv Neurol Disord. 2019;12:1-16.
5.4.73	Shen C, Lu Y, Zhang B, et al. Antibodies against low-density lipoprotein receptor-related protein 4 induce myasthenia gravis. J Clin Invest. 2013;123(12):5190-5202.
5.4.74	Sipilä JO, Soilu-Hänninen M, Rautava P, Kytö V. Hospital admission and prevalence trends of adult myasthenia gravis in Finland in 2004–2014: a retrospective national registry study. J Neurol Sci. 2019;407:116520.
5.4.75	Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. Eur J Neurol. 2010;17(7):893-902.
5.4.76	Sussman J, Farrugia ME, Maddison P, Hill M, Leite MI, Hilton-Jones D. The Association of British Neurologists' myasthenia gravis guidelines. Ann N Y Acad Sci. 2018;1412(1):166-169.
5.4.77	Suzuki S, Murai H, Imai T, et.al. Quality of life in purely ocular myasthenia in Japan. BMC Neurol. 2014;14:142.
5.4.78	Tan AR, Im SA, Mattar A, Colomer R, et al. Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (FeDeriCa): a randomized, open-label, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. Lancet Oncol. 2021;22(1):85-97.
5.4.79	Thomaidou E, Ramot Y. Injection site reactions with the use of biological agents. Dermatol Ther. 2019 Mar;32(2):e12817.
5.4.80	Thomas CE, Mayer SA, Gungor Y, et al. Myasthenic crisis: clinical features, mortality, complications, and risk factors for prolonged intubation. Neurology. 1997;48(5):1253-1260.
5.4.81	Toyka KV, Brachman DB, Pestronk A, Kao I. Myasthenia gravis: passive transfer from man to mouse. Science. 1975;190 (4212):397-399.
5.4.82	Ulrichts P, Guglietta A, Dreier T, et al. Neonatal Fc receptor antagonist efgartigimod safely and sustainably reduces IgGs in humans. J Clin Invest. 2018;128(10):4372-4386.
5.4.83	VanderWeele TJ. Surrogate measures and consistent surrogates. Biometrics. 2013;69(3):561-569.
5.4.84	Ward ES, Gelinas D, Dreesen E, et al. Clinical significance of serum albumin and implications of FcRn inhibitor treatment in IgG-mediated autoimmune disorders. Front Immunol. 2022 Jun 1;13:892534.

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧
5.4 参考文献

添付資料番号	著者・タイトル・掲載誌
5.4.85	Wendell LC, Levine JM. Myasthenic crisis. Neurohospitalist. 2011;1(1):16-22.
5.4.86	Wolfe GI, Herbelin L, Nations SP, Foster B, Bryan WW, Barohn RJ. Myasthenia gravis activities of daily living profile. Neurology. 1999;52(7):1487-1489.
5.4.87	Xu W, Jiang H, Titsch C, et al. Development and characterization of a pre-treatment procedure to eliminate human monoclonal antibody therapeutic drug and matrix interference in cell-based functional neutralizing antibody assays. J Immunol Methods. 2015;416:94-104.
5.4.88	Yan C, Duan RS, Yang H, et al. Therapeutic effects of batoclimab in Chinese patients with generalized myasthenia gravis: a double-blinded, randomized, placebo-controlled phase II study. Neurol Ther. 2022;11(2):815-834.
5.4.89	Yoganathan K, Stevenson A, Tahir A, Sadler R, Radunovic A, Malek N. Bedside and laboratory diagnostic testing in myasthenia. J Neurol. 2022 Jun;269(6):3372-3384.
5.4.90	日本神経学会.「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」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2022. 南江堂. 2022.

提出すべき資料がない項目リスト

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧
4.2 試験報告書
4.2.1 薬理試験
4.2.1.2 副次的薬理試験
4.2.1.3 安全性薬理試験
4.2.2 薬物動態試験
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
4.2.3 毒性試験
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 がん原性試験

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧
5.3　試験報告書及び関連情報
5.3.1 生物薬剤学試験報告書
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
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
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書
5.3.3 臨床薬物動態（PK）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
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書
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