

審議結果報告書

令和 7 年 11 月 12 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] ユプリズナ点滴静注100mg
[一 般 名] イネビリズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] 田辺三菱製薬株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 3 月 19 日

[審 議 結 果]

令和 7 年 10 月 30 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 10 年とされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和 7 年 10 月 15 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] ユプリズナ点滴静注 100 mg
[一 般 名] イネビリズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] 田辺三菱製薬株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 3 月 19 日
[剤形・含量] 1 バイアル（10 mL）中にイネビリズマブ（遺伝子組換え）100 mg を含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品
[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（R6 薬）第 647 号、令和 6 年 12 月 25 日付け医薬薬審
発 1225 第 6 号）
[審査担当部] 新薬審査第一部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の IgG4 関連疾患の再燃抑制に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

○視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防

○IgG4 関連疾患の再燃抑制

（下線部追加）

[用法及び用量]

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

（変更なし）

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告（1）

令和7年9月17日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] ユブリズナ点滴静注 100 mg

[一 般 名] イネビリズマブ（遺伝子組換え）

[申 請 者] 田辺三菱製薬株式会社

[申請年月日] 令和7年3月19日

[剤形・含量] 1 バイアル（10 mL）中にイネビリズマブ（遺伝子組換え）100 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果]

○視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防

○IgG4 関連疾患

（下線部追加）

[申請時の用法・用量]

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

（変更なし）

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	2
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	2
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	2
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	3
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	5
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	23
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	23

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) は、血中 IgG4 高値に加え、リンパ球と IgG4 陽性形質細胞の著しい浸潤と著明な線維化により、同時性又は異時性に全身の臓器に腫大や結節、肥厚性病変等を認める原因不明の疾患である。IgG4-RD は一般的には無痛性かつ緩徐進行性で、再燃と寛解を繰り返し、症状が認められなくても組織の損傷や不可逆的な臓器障害が進行し、約 60% の患者で診断時に不可逆性の臓器障害が認められると報告されている (Expert Rev Clin Immunol 2017; 13: 867-75、Arthritis Rheumatol 2020; 72: 7-19)。本邦では、IgG4-RD は指定難病 (平成 27 年 7 月 1 日付け 厚生労働省 告示番号 300) に指定されている。現在、本邦において IgG4-RD に係る効能・効果で承認されている医薬品はなく、ステロイドが第一選択薬とされているが、しばしば再燃が認められ、再燃時の確立された治療法はない。

本薬は、Viela Bio 社 (現 Amgen 社) より田辺三菱製薬株式会社に導入された CD19 に対するヒト化 IgG1 モノクローナル抗体であり、本邦において 2021 年 3 月に「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」の効能・効果で承認されている。本薬は CD19 に特異的に結合し、抗体依存性細胞障害活性及び CD19 陽性 B 細胞に対する抗体依存性細胞貪食活性を亢進することにより、CD19 陽性 B 細胞数を減少させることから、IgG4-RD に対する治療効果を示すことが期待されている。

申請者は、IgG4-RD 患者を対象とした国際共同試験の成績等から、本薬の有効性及び安全性が確認されたとして、今般、IgG4-RD に係る効能・効果を追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

海外では、本薬は NMOSD の再発予防に係る効能・効果で 2020 年 6 月に米国で初めて承認されて以降、2025 年 6 月時点で、欧米を含む 40 以上の国又は地域で承認されている。IgG4-RD に係る効能・効果では、2025 年 9 月現在、米国を含む 2 カ国で承認されており、XXXXXXXXXX である。

なお、本薬は、「IgG4 関連疾患」を予定される効能・効果として、令和 6 年 12 月 25 日付けで希少疾病用医薬品 (指定番号 (R6 薬) 第 647 号) に指定されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に係る資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、本薬の CD19 に対する結合親和性、B 細胞減少作用等は初回承認時に評価済みであることから (「ユプリズナ点滴静注 100 mg」審査報告書〈令和 3 年 2 月 3 日〉)、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであることから (「ユプリズナ点滴静注 100 mg」審査報告書〈令和 3 年 2 月 3 日〉)、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請に際して評価資料として提出された国際共同第 III 相試験（VIB0551.P3.S2 試験）では、市販製剤と同一処方の製剤が用いられた。

本薬のヒト血清中濃度は ELISA 法により測定され、定量下限値は 100 又は 200 ng/mL であった。末梢血中 CD20 陽性 B 細胞数はフローサイトメトリー法により測定された。また、ADA は ECLIA 法により測定された。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 国際共同第 III 相試験（MITIGATE 試験）（CTD 5.3.5.1-1：試験番号 VIB0551.P3.S2 <2020 年 12 月～実施中 [データカットオフ日：2024 年 4 月 9 日（無作為化比較期）、2024 年 2 月 9 日（非盲検期）] >）

日本人及び外国人 IgG4-RD 患者を対象に、本薬を反復静脈内投与したときの薬物動態及び薬力学等が検討された（試験の概略、有効性及び安全性の結果については 7.1 参照）。

用法・用量は、プラセボ又は本薬 300 mg を 1 日目、15 日目及び 26 週目（183 日目）に静脈内投与することとされた。

薬物動態について、無作為化比較期における本薬の血清中薬物動態パラメータは表 1 のとおりであった。

表 1 本薬の血清中薬物動態パラメータ

測定時点	$C_{max}^a)$ ($\mu\text{g/mL}$)	$AUC_{0-14\text{day}}^a)$ ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	$AUC_{0-\text{last}}^a)$ ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	$t_{max}^a), b)$ (day)	$AUC_{cum}^c)$ ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	$t_{1/2}$ (day)
1 回目投与	108±32.9 (63)	820±253 (63)	827±256 (63)	0.08 [0.07, 0.15] (63)	4,620±1,720 (64)	18.4±4.21 (53)
2 回目投与	133±39.2 (64)	1,150±333 (64)	2,280±897 (64)	0.08 [0.07, 14] (64)		
3 回目投与	100±21.8 (51)	951±215 (51)	1,920±574 (51)	0.08 [0.07, 0.13] (51)		

平均値±標準偏差（例数）

a) 1 回目投与は 1 回目投与前から 2 回目投与前までの計 3 点、2 回目投与は 2 回目投与前から 3 回目投与前までの計 6 点、3 回目投与は 3 回目投与前から 365 日目までの計 5 点のデータを用いて算出された。

b) 中央値 [最小値, 最大値]、c) 初回投与後 0 時間から最終投与後の最終測定可能時点までの期間における AUC

薬力学について、無作為化比較期における末梢血中の B 細胞数¹⁾の推移は表 2 のとおりであった。本薬による末梢血中 B 細胞数の低下は、15 日目から 365 日目まで維持され、いずれの評価時点においてもプラセボ群の末梢血中 B 細胞数を下回っていた。

表 2 末梢血中 B 細胞数の推移

投与群	末梢血中 B 細胞数 (個/ μL)							
	ベースライン	15 日目	29 日目	85 日目	141 日目	183 日目	267 日目	365 日目
本薬群	428±392 (61)	13.6±15.4 (61)	5.52±7.46 (53)	1.60±1.38 (32)	2.54±3.15 (37)	32.1±55.5 (44)	16.8±59.4 (35)	53.3±96.2 (42)
プラセボ群	294±221 (57)	371±314 (62)	319±293 (61)	185±139 (58)	226±161 (50)	220±158 (54)	284±293 (57)	198±145 (54)

平均値±標準偏差（例数）

ADA の発現状況について、無作為化比較期の 52 週までにプラセボ群の 10.4%（7/67 例）及び本薬群の 23.5%（16/68 例）で ADA が検出された²⁾。

¹⁾ 本薬は CD19 に基づく B 細胞の検出を妨害するため、B 細胞数は CD20 陽性 B 細胞数を測定することで定量した。

²⁾ プラセボ群の 7 例中 4 例及び本薬群の 16 例中 11 例において、ベースライン時に ADA が検出された。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 日本人及び外国人 IgG4-RD 患者における本薬の薬物動態の差異について

申請者は、日本人及び外国人 IgG4-RD 患者における本薬の薬物動態の差異について、以下のように説明した。

国際共同第 III 相試験（MITIGATE 試験）における日本人及び外国人の IgG4-RD 患者の血清中薬物動態パラメータは表 3 のとおりであり、日本人参加者における曝露量は、外国人参加者と比較してやや高値となる傾向が認められた。当該結果が得られた理由について、日本人と外国人における体格の違い（MITIGATE 試験におけるベースライン時の平均体重：日本人 60.2 kg、外国人 73.6 kg）が影響していると考ええる。15 日目及び 183 日目における本薬の血清中薬物動態パラメータ（ C_{\max} 又は $AUC_{0-14\text{day}}$ ）と体重の関係は、それぞれ図 1 及び図 2 のとおりであり、体重が低いほど本薬の曝露量が高い傾向が認められ、日本人参加者における血清中薬物動態パラメータは外国人参加者における血清中薬物動態パラメータと概ね重なっていた。したがって、両集団の体重の違いも踏まえると、日本人 IgG4-RD 患者と外国人 IgG4-RD 患者の薬物動態特性に明確な差異はないと考える。

表 3 本薬の血清中薬物動態パラメータ

測定時点	C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)		$AUC_{0-14\text{day}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	
	日本人	外国人	日本人	外国人
2 回目投与	149 \pm 44.9 (19)	126 \pm 34.7 (45)	1,300 \pm 356 (19)	1,090 \pm 305 (45)
3 回目投与	106 \pm 19.5 (19)	97.1 \pm 22.6 (32)	1,010 \pm 196 (19)	915 \pm 220 (32)

平均値 \pm 標準偏差（例数）

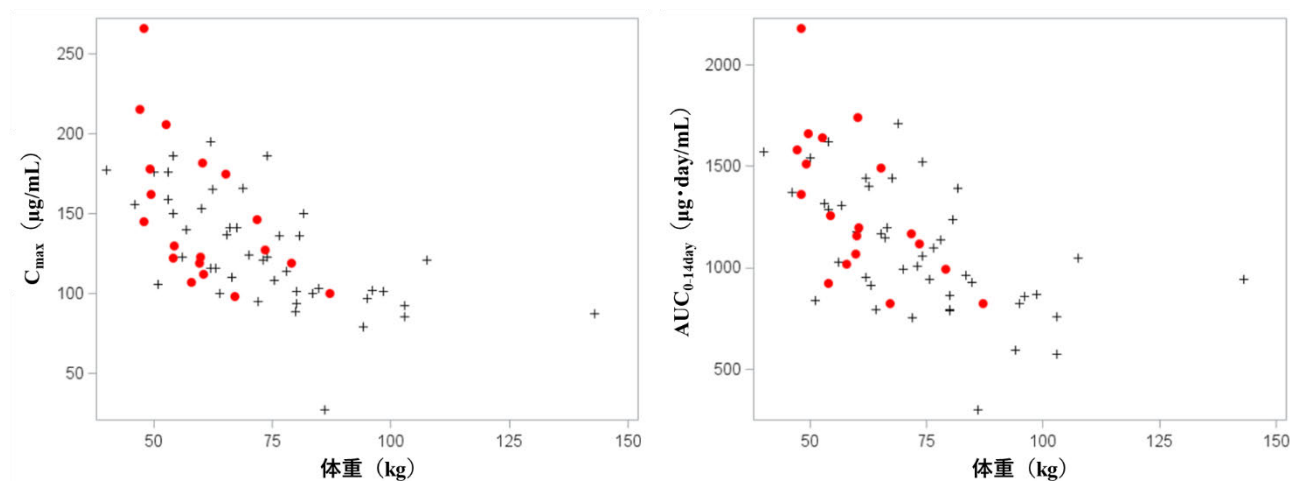


図 1 本薬の血清中薬物動態パラメータと体重の関係（15 日目）

左図は C_{\max} 、右図は $AUC_{0-14\text{day}}$ を示す。●は日本人集団、+は外国人集団を示す。

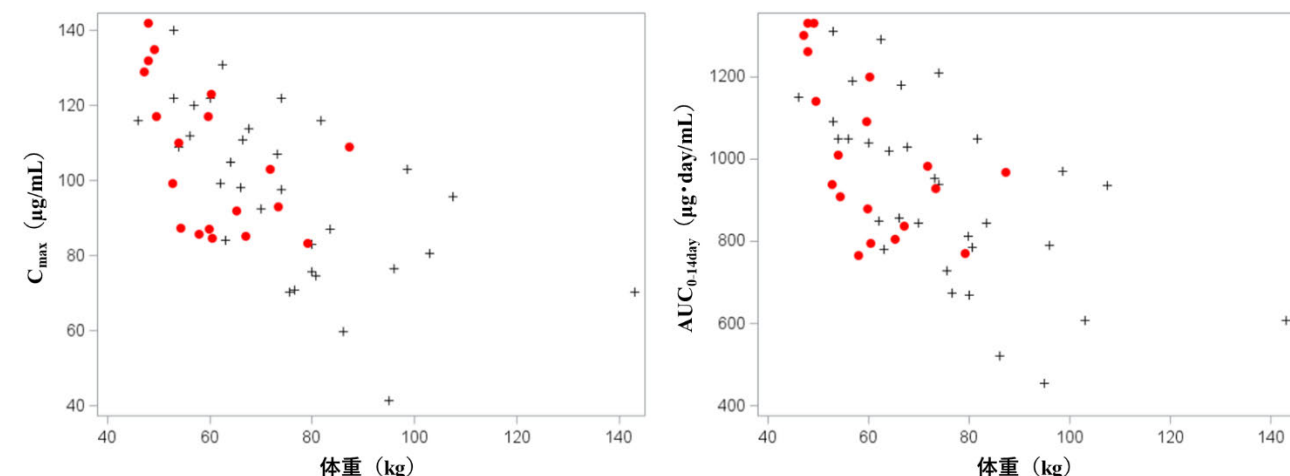


図2 本薬の血清中薬物動態パラメータと体重の関係（183日目）
左図は C_{max} 、右図は $AUC_{0-14day}$ を示す。●は日本人集団、+は外国人集団を示す。

機構は、申請者の説明は妥当と考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、国際共同第 III 相試験 1 試験の成績が提出された（表 4）。

表 4 有効性及び安全性に関する資料の概略

実施地域	相	試験名	対象患者	試験デザイン	登録例数（日本人例数）	用法・用量の概略	有効性の主要評価項目
国際共同	III	VIB0551.P3.S2	IgG4-RD 患者	<p><無作為化比較期> 無作為化二重盲検 プラセボ対照 並行群間</p> <p><非盲検期> 非盲検 非対照</p>	<p><無作為化比較期> ①プラセボ群：67 例（7 例） ②本薬群：68 例（20 例）</p> <p><非盲検期>^{a)} ③本薬切替え群：49 例（6 例） ④本薬継続群：53 例（19 例）</p>	<p><無作為化比較期（52 週間）> ① 1 日目、15 日目及び 26 週目にプラセボを静脈内投与 ② 1 日目、15 日目及び 26 週目に本薬 300 mg を静脈内投与 <非盲検期（3 年間）> ③ 1 日目、15 日目、26 週目及び以降 6 カ月毎に本薬 300 mg を静脈内投与 ④ 1 日目に本薬 300 mg、15 日目にプラセボ、26 週目及び以降 6 カ月毎に本薬 300 mg を静脈内投与</p>	フレア発現までの期間

a) 無作為化比較期完了後、任意参加による 3 年の非盲検期が設定され、無作為化比較期においてプラセボ群及び本薬群に割り付けられた参加者は、非盲検期ではそれぞれ③本薬切替え群及び④本薬継続群として、盲検性を維持した上で本薬が投与された。

7.1 国際共同第 III 相試験（MITIGATE 試験）（CTD 5.3.5.1-1：試験番号 VIB0551.P3.S2 <2020 年 12 月～実施中〔データカットオフ日：2024 年 4 月 9 日（無作為化比較期）、2024 年 2 月 9 日（非盲検期）〕>）

IgG4-RD 患者（表 5）（目標症例数：160 例³⁾）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験（一部非盲検非対照）が本邦を含む 16 の国又は地域 46 施設（国内 10 施設）で実施された。

³⁾ 主要評価項目（無作為化比較期において、AC が判定した IgG4-RD フレアが最初に治療されるまでの期間）について、試験開始時点で IgG4-RD 患者に対する本薬の投与経験がなかったことから、成人の NMO 及び NMOSD 患者を対象とした本薬の国際共同第 II/III 相試験（N-MOMentum 試験）において本薬が発作のリスクを約 77%減少させたことを踏まえ、プラセボ群に対する本薬群のハザード比を 0.35 と仮定し、IgG4-RD 患者におけるステロイド漸減後 1 年での再燃割合が 38.5%及び 40%と報告されていること（Rheumatology 2019; 58: 52-60, Sci Rep 2017; 7: 6195）を踏まえ、プラセボ群のイベント発生割合を 0.35 と仮定し、各群への割付比 1:1、有意水準両側 5%、検出力 90%として log-rank 検定を実施した場合、必要イベント数は 39 件及び必要参加者数は 160 例（各群 80 例）と算出された。

表 5 主な選択・除外基準

<p>〈主な選択基準〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ・18 歳以上 ・IgG4-RD と診断されている ・2019 年 ACR/EULAR IgG4-RD 分類基準（Arthritis Rheumatol 2020; 72: 7-19）を満たす（膵臓、胆管/胆道、眼窩、肺、腎臓、涙腺、大唾液腺、後腹膜、大動脈、硬膜及び甲状腺のいずれかの臓器に病変を有し、分類基準の除外基準に該当せず、分類基準包括ポイントが 20 点以上） ・活動性（初発又は再燃）でステロイド投与（同意取得前最大 4 週間又は無作為化前 3～8 週間、プレドニゾロン換算で最大 60 mg/日の投与）が必要であり、無作為化までにプレドニゾロン換算で 20 mg/日まで減量できる ・罹患歴として少なくとも 2 つの臓器/部位に IgG4-RD を認める（臓器/部位のうち、少なくとも 1 つは ACR/EULAR 分類基準に含まれる臓器/部位（膵臓、胆管/胆道、眼窩、肺、腎臓、涙腺、大唾液腺、後腹膜、大動脈、硬膜及び甲状腺）とされた） <p>〈主な除外基準〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ・リツキシマブ（遺伝子組換え）等の B 細胞を標的とした薬剤について、スクリーニング前 6 カ月以内の投与歴を有する ・非生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬又はアザチオプリン等のステロイド以外の免疫抑制剤について、スクリーニング前 4 週間以内の投与歴を有する ・B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス又はヒト免疫不全ウイルス発症の既往歴を有する又はキャリアである（ただし、C 型肝炎ウイルスについては、抗ウイルス治療後 24 週以上経過後の治験実施施設又は中央検査機関での検査でウイルス量が検出感度未満である場合、組入れ可能とされた） ・免疫不全の既往を有する ・臓器移植又は細胞を用いた移植の既往を有する ・過去 10 年以内に悪性腫瘍の診断をされた（ただし、スクリーニングの 12 カ月以上前に根治的な治療が行われた子宮頸部上皮内癌、根治的な治療が行われた皮膚基底細胞癌若しくは扁平上皮癌、スクリーニングの 3 年以上前に根治的前立腺全摘除術若しくは根治的放射線治療が行われ、再発を認めない若しくは現在治療が行われていない前立腺癌又は外科的切除が行われた甲状腺癌は除く）

試験の概略を図 3 に示す。本試験は、スクリーニング期（28 日間）、無作為化比較期（52 週間）、任意参加の非盲検期（3 年間）で構成された。

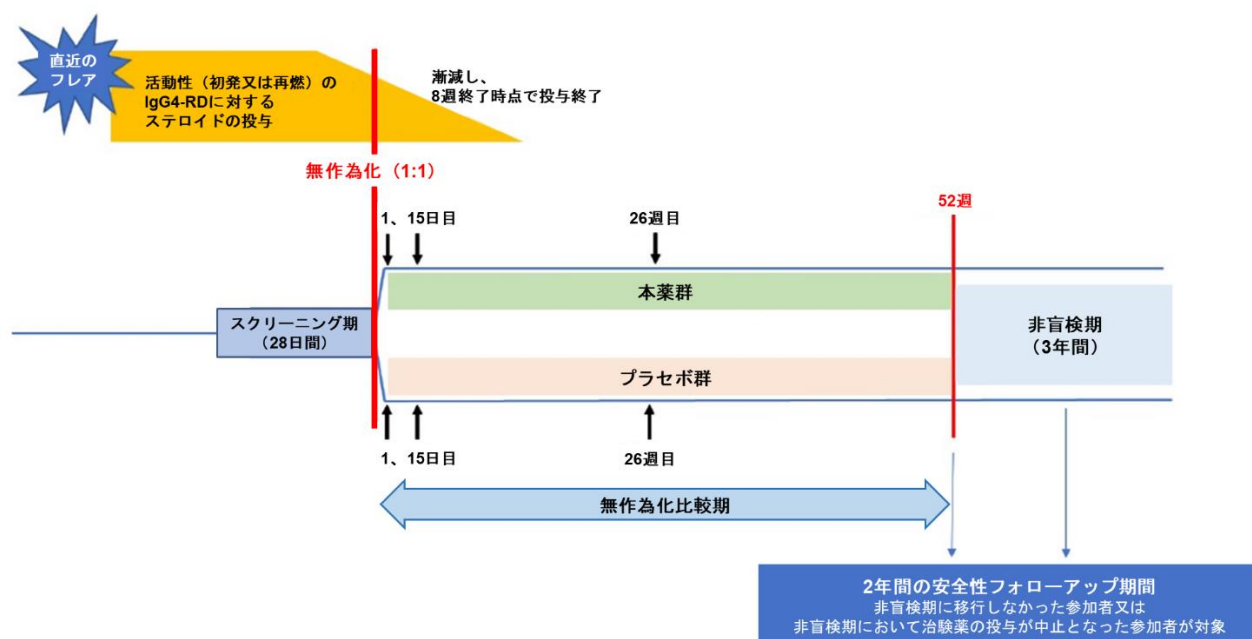


図 3 MITIGATE 試験の概略

用法・用量は、無作為化比較期では、プラセボ又は本薬 300 mg を 1 日目、15 日目及び 26 週目に静脈内投与することとされた。非盲検期では、無作為化比較期でプラセボ群に割り付けられた参加者（本薬切替え群）は 1 日目、15 日目、26 週目及び以降 6 カ月毎に本薬 300 mg を静脈内投与、無作為化比較期で本薬群に割り付けられた参加者（本薬継続群）は 1 日目に本薬 300 mg、15 日目にプラセボ、26 週目及び以降 6 カ月毎に本薬 300 mg を静脈内投与することとされた。また、スクリーニング期では、全ての参加者に対して活動性（初発又は再燃）の IgG4-RD に対する治療としてステロイド投与（同意取得前最

大 4 週間又は無作為化前 3～8 週間、プレドニゾロン換算で最大 60 mg/日の投与) が必須とされ⁴⁾、無作為化までにプレドニゾロン換算で 20 mg/日まで減量し、無作為化後には既定の漸減投与スケジュール⁵⁾にしたがって 8 週終了時点でステロイドの投与を終了することとされた。ただし、副腎不全又はステロイド漸減不耐により漸減が不可能な場合には、プレドニゾロン換算で 2.5 mg/日以下のステロイド投与が許容された。なお、ステロイド以外の免疫抑制剤は併用禁止とされ、併用禁止薬の投与が行われた場合には治験薬の投与は中止することとされた。

無作為化された 135 例（プラセボ群 67 例〈日本人 7 例〉、本薬群 68 例〈日本人 20 例〉）全例に治験薬が投与され、FAS 及び無作為化比較期の安全性解析対象集団とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。無作為化比較期中止例は、8 例（プラセボ群 4 例、本薬群 4 例）であり、中止理由は、「その他」3 例（プラセボ群 2 例、本薬群 1 例）、「有害事象」2 例（本薬群 2 例）、「同意撤回」2 例（プラセボ群 1 例、本薬群 1 例）及び「追跡不能」1 例（プラセボ群）であった。日本人の中止例は、「その他」1 例であった。無作為化比較期を完了した 127 例のうち、102 例（本薬切替え群 49 例〈日本人 6 例〉、本薬継続群 53 例〈日本人 19 例〉）が非盲検期に移行し、データカットオフ時点で非盲検期を完了した参加者はおらず、非盲検期中止例は 8 例（本薬切替え群 3 例、本薬継続群 5 例）、中止理由は、「有害事象」5 例（本薬切替え群 1 例、本薬継続群 4 例）、「その他」2 例（本薬切替え群）及び「追跡不能」1 例（本薬継続群）であり、日本人の中止例は、「有害事象」2 例であった。なお、試験全体を通して、本薬が 1 回以上投与された 112 例（日本人 26 例）（本薬投与集団）が無作為化比較期及び非盲検期の併合期間における安全性解析対象集団とされた。

本試験の主要評価項目は「フレア発現までの期間」とされた。「フレア発現までの期間」は、無作為化比較期において、1 日目から AC が判定した IgG4-RD フレアが最初に治療されるまでの期間と定義された。フレアの基準には、IgG4-RD の国際的な診断の指針である 2019 年 ACR/EULAR IgG4-RD 分類基準（Arthritis Rheumatol 2020; 72: 7-19）に準じた基準が予め設定された。また、バイアスを抑制するために AC が設置され、フレアの基準への該当性の判定は AC が行うこととされた（図 4）。

⁴⁾ 新規に開始した場合と、プレドニゾロン換算で 10 mg/日以下の維持量から増量した場合のいずれも可とされた。

⁵⁾ プレドニゾロン換算で、1～2 週は 20 mg/日、3～4 週は 15 mg/日、5～6 週は 10 mg/日、7～8 週は 5 mg/日を投与することとされた。

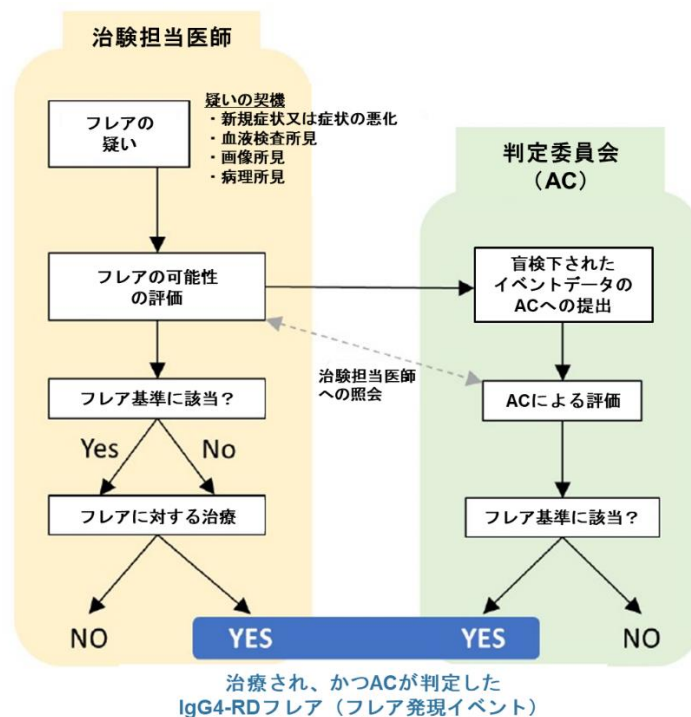


図4 フレア発現イベントの判定プロセス

有効性について、主要評価項目である「フレア発現までの期間」の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表6及び図5のとおりであり、プラセボに対する本薬の優越性が検証された。

表6 フレア発現までの期間^{a)} (FAS)

	プラセボ群	本薬群
例数	67	68
イベント数 (%)	40 (59.7)	7 (10.3)
中央値 [95%CI] (日)	246.0 [191.0, -]	- [371.0, -]
ハザード比 [95%CI] ^{b)}	0.13 [0.06, 0.28]	
p 値 ^{b)}	<0.0001 ^{c)}	

—: 推定不能

a) 無作為化比較期において、1日目からACが判定したIgG4-RDフレアが最初に治療されるまでの期間

b) 投与群及び活動性の状態 (初発、再燃) を説明変数としたCox比例ハザードモデル

c) 有意水準両側5%

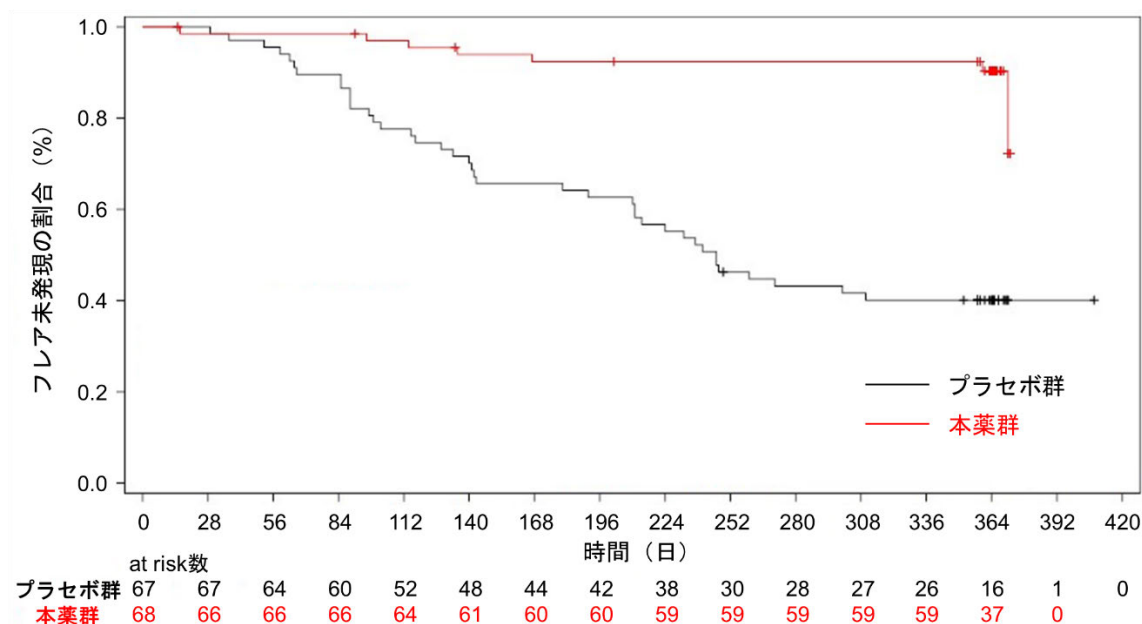


図5 フレア発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線 (FAS)

無作為化比較期における安全性について、有害事象はプラセボ群で 98.5% (66/67 例)、本薬群で 97.1% (66/68 例) に、副作用はプラセボ群で 23.9% (16/67 例)、本薬群で 41.2% (28/68 例) に認められた。日本人集団では、有害事象はプラセボ群で 100% (7/7 例)、本薬群で 95.0% (19/20 例) に、副作用はプラセボ群で 14.3% (1/7 例)、本薬群で 45.0% (9/20 例) に認められた。全体集団のいずれかの群で 5% 以上に認められた有害事象は表 7 のとおりであった。本薬群で 5% 以上に認められた副作用は、リンパ球減少症 (全体集団：プラセボ群 4.5% (3/67 例)、本薬群 8.8% (6/68 例)、日本人集団：プラセボ群 0% (0/7 例)、本薬群 10.0% (2/20 例)) であった。

表 7 全体集団のいずれかの群で 5% 以上に認められた有害事象 (無作為化比較期、安全性解析対象集団)

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 (67 例)	本薬群 (68 例)	プラセボ群 (7 例)	本薬群 (20 例)
全有害事象	98.5 (66)	97.1 (66)	100 (7)	95.0 (19)
COVID-19	19.4 (13)	23.5 (16)	14.3 (1)	25.0 (5)
リンパ球減少症	9.0 (6)	16.2 (11)	0	25.0 (5)
尿路感染	6.0 (4)	11.8 (8)	0	0
背部痛	7.5 (5)	8.8 (6)	0	5.0 (1)
頭痛	10.4 (7)	8.8 (6)	0	10.0 (2)
上咽頭炎	6.0 (4)	8.8 (6)	0	15.0 (3)
発熱	4.5 (3)	8.8 (6)	0	15.0 (3)
疲労	7.5 (5)	7.4 (5)	0	0
腹痛	10.4 (7)	5.9 (4)	0	0
関節痛	10.4 (7)	5.9 (4)	14.3 (1)	0
γ-GTP 増加	4.5 (3)	5.9 (4)	0	10.0 (2)
筋肉痛	0	5.9 (4)	0	10.0 (2)
好中球減少症	4.5 (3)	5.9 (4)	14.3 (1)	10.0 (2)
動悸	1.5 (1)	5.9 (4)	0	5.0 (1)
上気道感染	11.9 (8)	5.9 (4)	0	5.0 (1)

MedDRA ver.26.1 発現割合% (例数)

無作為化比較期において、死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群で 9.0% (6/67 例：冠動脈狭窄、肝機能異常、糖尿病、急性腎障害、鼻出血及び副鼻腔障害各 1 例)、本薬群で 17.6% (12/68 例：アナフィラキシー反応、虫垂炎、COVID-19、COVID-19 肺炎、憩室炎、大腿骨頸部骨折、痛風、低ナトリウム血症、肛門癌、線維腺腫様乳腺症、肺異型腺腫様過形成、肺塞栓症及び深部静脈血栓症各 1 例〈重複あり〉) に認められ、重篤な副作用はプラセボ群では認められず、本薬群では 2.9% (2/68 例：

アナフィラキシー反応及び COVID-19 各 1 例) に認められた。日本人集団においては、重篤な有害事象はプラセボ群では認められず、本薬群では 20.0% (4/20 例：虫垂炎、COVID-19、憩室炎及び肺異型腺腫様過形成各 1 例) に認められ、本薬群の 1 例 (COVID-19) は副作用とされた。

無作為化比較期において、治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で 4.5% (3/67 例：腹痛、腫脹及び水痘帯状疱疹ウイルス感染各 1 例)、本薬群で 8.8% (6/68 例：アナフィラキシー反応、COVID-19 肺炎、带状疱疹、肛門癌、悪性黒色腫、肺塞栓症及び深部静脈血栓症各 1 例〈重複あり〉) に、治験薬の投与中止に至った副作用は、プラセボ群で 3.0% (2/67 例：腫脹及び水痘帯状疱疹ウイルス感染各 1 例)、本薬群で 2.9% (2/68 例：アナフィラキシー反応及び带状疱疹) に認められた。日本人集団においては、治験薬の投与中止に至った有害事象はプラセボ群の 1 例 (水痘帯状疱疹ウイルス感染) に認められ、副作用とされた。

無作為化比較期及び非盲検期の併合期間 (本薬投与集団) における安全性について、有害事象は 95.5% (107/112 例) に、副作用は 40.2% (45/112 例) に認められた。日本人集団では、有害事象は 96.2% (25/26 例) に、副作用は 53.8% (14/26 例) に認められた。全体集団で 5%以上に認められた有害事象は表 8 のとおりであった。全体集団で 5%以上に認められた副作用はリンパ球減少症 6.3% (7/12 例) であった。

表 8 全体集団で 5%以上に認められた有害事象 (無作為化比較期及び非盲検期の併合期間、本薬投与集団^{a)})

	全体集団 (112 例)	日本人集団 (26 例)
全有害事象	95.5 (107)	96.2 (25)
COVID-19	28.6 (32)	26.9 (7)
リンパ球減少症	10.7 (12)	19.2 (5)
上気道感染	10.7 (12)	3.8 (1)
上咽頭炎	9.8 (11)	26.9 (7)
尿路感染	8.9 (10)	0
背部痛	8.0 (9)	7.7 (2)
疲労	8.0 (9)	0
発熱	8.0 (9)	11.5 (3)
頭痛	7.1 (8)	11.5 (3)
腹痛	6.3 (7)	0
関節痛	6.3 (7)	0
高血圧	6.3 (7)	3.8 (1)
インフルエンザ	6.3 (7)	7.7 (2)
筋肉痛	6.3 (7)	19.2 (5)
咳嗽	5.4 (6)	3.8 (1)
好中球減少症	5.4 (6)	7.7 (2)
蕁麻疹	5.4 (6)	11.5 (3)

MedDRA ver.26.1 発現割合% (例数)

a) 無作為化比較期及び非盲検期の併合期間で本薬が 1 回以上投与された参加者

無作為化比較期及び非盲検期の併合期間 (本薬投与集団) において、死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 22.3% (25/112 例：COVID-19 肺炎及び肺炎各 2 例、白内障、アナフィラキシー反応、虫垂炎、COVID-19、デング熱、憩室炎、熱性感染症、足関節部骨折、転倒、大腿骨頸部骨折、注入に伴う反応、糖尿病、痛風、低ナトリウム血症、肛門癌、良性卵巣腫瘍、線維腺腫様乳腺症、前立腺癌、浮動性めまい、一過性脳虚血発作、器質化肺炎、肺異型腺腫様過形成、肺塞栓症、硬化性苔癬及び深部静脈血栓症各 1 例〈重複あり〉) に、重篤な副作用は 5.4% (6/112 例：アナフィラキシー反応、COVID-19、熱性感染症、注入に伴う反応、前立腺癌及び器質化肺炎各 1 例) に認められた。日本人集団では、重篤な有害事象は 26.9% (7/26 例：白内障、虫垂炎、COVID-19、憩室炎、前立腺癌、器質化肺炎及び肺異型腺腫様過形成各 1 例) に、重篤な副作用は 11.5% (3/26 例：COVID-19、器質化肺炎及び前立腺癌各 1 例) に認められた。

無作為化比較期及び非盲検期の併合期間（本薬投与集団）において、治験薬の投与中止に至った有害事象は 10.7%（12/112 例：低グロブリン血症、薬物性肝障害、アナフィラキシー反応、COVID-19 肺炎、デング熱、带状疱疹、注入に伴う反応、肛門癌、悪性黒色腫、前立腺癌、器質化肺炎、肺塞栓症及び深部静脈血栓症各 1 例〈重複あり〉）に、治験薬の投与中止に至った副作用は 6.3%（7/112 例：低グロブリン血症、薬物性肝障害、アナフィラキシー反応、带状疱疹、注入に伴う反応、前立腺癌及び器質化肺炎）に認められた。日本人集団では、治験薬の投与中止に至った有害事象は 3 例（低グロブリン血症、前立腺癌及び器質化肺炎各 1 例）に認められ、いずれも副作用とされた。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 国際共同第 III 相試験（MITIGATE 試験）への日本人患者の組入れについて

申請者は、第 III 相試験である MITIGATE 試験に日本人患者を組み入れ、国際共同試験として実施したことについて、以下のように説明している。

内因性民族的要因について、MITIGATE 試験の計画時点で本薬を IgG4-RD 患者に投与したデータはなかったが、NMOSD 患者を対象とした臨床試験から得られた薬物動態データを用いた母集団薬物動態解析において、人種の違いによる本薬の薬物動態への影響は認められなかった（「ユプリズナ点滴静注 100 mg」審査報告書〈令和 3 年 2 月 3 日〉）。また、NMOSD 患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験（1155 試験）において、日本人参加者の薬物動態パラメータは外国人参加者のばらつきの範囲内であり、安全性についても日本人参加者と外国人参加者で大きな違いは認められなかった。

外因性民族的要因については、IgG4-RD の診断基準として、海外では IgG4-RD の国際的な診断の指針であり、MITIGATE 試験の選択基準にも採用した 2019 年 ACR/EULAR IgG4-RD 分類基準（Arthritis Rheumatol 2020; 72: 7-19）が用いられており、本邦では改訂 IgG4-RD 包括診断基準 2020（日本 IgG4 関連疾患学会：<https://igg4.w3.kanazawa-u.ac.jp/reference/>〈最終確認日：2025 年 9 月 17 日〉）が用いられている。ただし、本邦の診断基準は、2019 年 ACR/EULAR IgG4-RD 分類基準を考慮して改訂された診断基準であり、両者に明確な差異はない。また、IgG4-RD の治療体系についても、本邦と欧米のいずれでも主にステロイドが用いられており、国内外で大きな違いはない。

以上より、MITIGATE 試験に日本人患者を組み入れたことに問題はなく、MITIGATE 試験の成績に基づき、日本人の IgG4-RD 患者に対する本薬の有効性及び安全性を評価することは適切であると考ええる。

機構は、申請者の説明は妥当であり、国際共同試験として実施された MITIGATE 試験の成績に基づき、日本人の IgG4-RD 患者に対する本薬の有効性及び安全性を評価することは可能と考える。

7.R.2 有効性について

機構は、7.R.2.1 及び 7.R.2.2 の検討より、IgG4-RD 患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 主要評価項目及び主な副次評価項目の結果について

申請者は、MITIGATE 試験の主要評価項目及び主な副次評価項目の結果について、以下のように説明している。

MITIGATE 試験における主要評価項目は、「フレア発現までの期間」と設定した。IgG4-RD 患者では、ステロイド投与が奏効した患者のうち 40～76%の患者でステロイドの減量や中止後にフレアが発現すると報告されている（Expert Rev Clin Immunol 2017; 13: 867-75）。フレアでは、臓器の炎症や機能障害、線

維化及び臓器障害の蓄積並びに QOL の低下が認められ、ステロイド等の投与が必要となることから、フレアの発現は IgG4-RD 患者において最も重要なイベントであると考えられる。MITIGATE 試験の計画時点では IgG4-RD のフレアの確立した基準が存在しなかったため、IgG4-RD の国際的な診断の指針である 2019 年 ACR/EULAR IgG4-RD 分類基準に準じたフレアの基準を設定した上で、フレアの基準への該当性の判定は、バイアスを抑制するために設置した AC が行うこととした（図 4）。

主要評価項目とされた「フレア発現までの期間」について、プラセボに対する本薬の優越性が検証された（7.1.参照）。また、日本人集団における「フレア発現までの期間」の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 9 及び図 6 のとおりであり、日本人集団の結果は全体集団と同様の傾向であった。

表 9 日本人集団におけるフレア発現までの期間^{a)} (FAS)

	プラセボ群	本薬群
例数	7	20
イベント数 (%)	4 (57.1)	0
中央値 [95%CI] (日)	246.0 [65.0, -]	- [-, -]
ハザード比 [95%CI] ^{b)}	0.0 [0.0, -]	

- : 推定不能

a) 無作為化比較期において、1 日目から AC が判定した IgG4-RD フレアが最初に治療されるまでの期間

b) 投与群及び活動性の状態（初発、再燃）を説明変数とした Cox 比例ハザードモデル

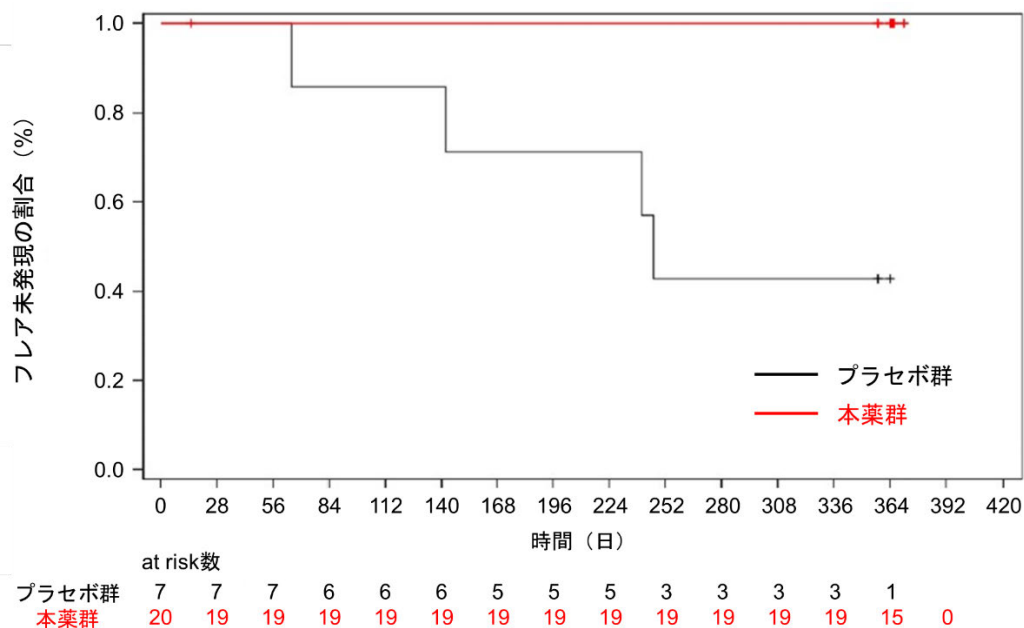


図 6 日本人集団におけるフレア発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線 (FAS)

また、主な副次評価項目の結果は表 10 のとおりであり、いずれの評価項目においても、プラセボ群と比較して本薬群で良好な傾向が認められ、日本人集団においても全体集団と同様の傾向が認められた。

表 10 主な副次評価項目の結果（無作為化比較期、FAS）

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 (67 例)	本薬群 (68 例)	プラセボ群 (7 例)	本薬群 (20 例)
フレアに対する治療を要し、かつ、 AC が判定したフレアの年間発現率 [95%CI] ^{a)}	0.71 [0.53, 0.94]	0.10 [0.05, 0.21]	0.67 [0.22, 2.07]	0.00 [0.00, -]
無作為化比較期にフレアに対する治療が行われておらず ^{b)} 、 52 週時点でフレアのない完全寛解 ^{c)} を達成した参加者の割合	22.4% (15 例)	57.4% (39 例)	14.3% (1 例)	50.0% (10 例)
無作為化比較期にステロイドが投与されず ^{b)} 、 52 週時点でフレアのない完全寛解 ^{c)} を達成した参加者の割合	22.4% (15 例)	58.8% (40 例)	14.3% (1 例)	50.0% (10 例)

－：推定不能

a) 投与群及び活動性の状態（初発、再燃）を説明変数とした負の二項モデル

b) 規定された 8 週間の漸減期間におけるステロイドの投与を除く

c) ①IgG4-RD Responder Index スコア（Arthritis Care Res 2018; 70: 1671-8）が 0、又は②理学的所見、血液検査所見、病理所見等に基づき治験担当医師により IgG4-RD の活動性が認められない、のいずれかを満たすことと定義された

以上より、MITIGATE 試験において本薬の有効性は検証され、主な副次評価項目の結果についても主要評価項目の結果を支持する結果であり、日本人集団においても全体集団と同様の傾向が認められたことから、日本人患者を含め、IgG4-RD 患者に対する本薬の有効性は示されたと考える。

7.R.2.2 患者背景別の有効性について

申請者は、MITIGATE 試験における主な患者背景別等の有効性について、以下のように説明している。

MITIGATE 試験における主な患者背景別の「フレア発現までの期間」のイベント数及びハザード比は表 11 のとおりであり、特定の集団において明らかに有効性が減弱する傾向は認められなかった。

表 11 主な患者背景別のフレア発現までの期間のイベント数及びハザード比（FAS）

		プラセボ群 (67 例)	本薬群 (68 例)	ハザード比 [95%CI]
全体		40/67 例	7/68 例	0.13 [0.06, 0.28]
年齢	65 歳未満	30/46 例	6/47 例	0.14 [0.06, 0.33]
	65 歳以上	10/21 例	1/21 例	0.09 [0.01, 0.69]
性	男性	30/49 例	4/39 例	0.12 [0.04, 0.33]
	女性	10/18 例	3/29 例	0.16 [0.04, 0.58]
ベースラインの 血清 IgG4 濃度 ^{a)}	中央値 ^{b)} 未満	14/29 例	3/30 例	0.18 [0.05, 0.61]
	中央値 ^{b)} 以上	24/31 例	3/29 例	0.08 [0.02, 0.27]
活動期の状態	初発	17/31 例	1/31 例	0.05 [0.01, 0.34]
	再燃	23/36 例	6/37 例	0.18 [0.07, 0.44]
罹患臓器数	中央値 ^{c)} 未満	13/26 例	4/27 例	0.26 [0.08, 0.81]
	中央値 ^{c)} 以上	27/41 例	3/41 例	0.07 [0.02, 0.24]

a) ベースラインの血清 IgG4 濃度が記録された参加者（プラセボ群 60 例、本薬群 59 例）を対象とした

b) プラセボ群：424.0 mg/dL、本薬群：404.0 mg/dL

c) プラセボ群及び本薬群のいずれも 3

また、MITIGATE 試験における主なベースラインでの罹患臓器別の「フレア発現までの期間」のイベント数及びハザード比は表 12 のとおりであり、一部の臓器は参加者数及びイベント数が限られるものの、特定の罹患臓器において明らかに有効性が減弱する傾向は認められなかった。

表 12 主なベースラインでの罹患臓器別のフレア発現までの期間のイベント数及びハザード比 (FAS)

	プラセボ群 (67 例)	本薬群 (68 例)	ハザード比 [95%CI]
全体	40/67 例	7/68 例	0.13 [0.06, 0.28]
リンパ節	18/26 例	3/26 例	0.13 [0.04, 0.44]
顎下腺	9/20 例	3/31 例	0.17 [0.05, 0.63]
脾臓	17/24 例	1/27 例	0.03 [0.00, 0.21]
涙腺	10/18 例	2/27 例	0.10 [0.02, 0.47]
腎臓	12/19 例	2/21 例	0.08 [0.02, 0.36]
胆管	12/15 例	0/13 例	0.00 [0.00, —]
耳下腺	6/10 例	2/17 例	0.16 [0.03, 0.79]
肺	9/15 例	0/10 例	0.00 [0.00, —]
副鼻腔	7/12 例	2/12 例	0.39 [0.08, 1.97]

—: 推定不能

機構は、7.R.1.1 及び 7.R.2.2 を踏まえ、本薬の有効性について以下のように考える。

IgG4-RD 患者に対する本薬の有効性について、下記の理由から、IgG4-RD 患者に対する本薬の有効性は示され、日本人の IgG4-RD 患者においても本薬の有効性は期待できる。

- MITIGATE 試験の主要評価項目とされた「フレア発現までの期間」について、プラセボに対する本薬の優越性が検証され、かつ本薬群のフレアの発現は非常に限られており、臨床的に意義のある効果の大きさが認められたこと
- 臨床的に重要と考えられる主な副次評価項目の結果においても主要評価項目の結果を支持する結果が得られたこと
- MITIGATE 試験における日本人の参加者数及びイベント数は限られており、日本人集団の結果を基に日本人患者における本薬の有効性を評価することには限界があるものの、日本人集団の結果について全体集団の結果と同様の傾向が認められたこと

また、患者背景の違いによらず、本薬群はプラセボ群に比べてフレアの発現が少ない傾向が認められていることから、検討したいずれの患者背景についても、本薬の有効性に大きな影響を及ぼす可能性は低い。

7.R.3 安全性について

機構は、7.R.3.1～7.R.3.3 の検討から、MITIGATE 試験で認められた本薬の有効性 (7.R.2 参照) を踏まえると、本薬についての十分な知識及び IgG4-RD の治療についての十分な知識と経験を有する医師のもとで本薬が投与されるのであれば、既承認の効能・効果と同様の注意喚起をすることで、IgG4-RD 患者に対する本薬の安全性は許容可能と考える。

7.R.3.1 有害事象の発現状況の概要について

申請者は、MITIGATE 試験における有害事象の発現状況の概要について、以下のように説明している。

MITIGATE 試験における有害事象の発現状況の概要は表 13 のとおりであり、本薬群で認められた重篤な副作用や本薬の投与中止に至った副作用 (アナフィラキシー反応、COVID-19 及び帯状疱疹) はいずれも回復しており、日本人集団においても、全体集団と比較して問題となる傾向は認められなかった。また、無作為化比較期の本薬群と比較して、無作為化比較期及び非盲検期の併合期間において、副作用、重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象の発現割合が明らかに高くなる傾向は認められなかった (7.1 参照)。

表 13 MITIGATE 試験における有害事象の発現状況（無作為化比較期、安全性解析対象集団）

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 (67 例)	本薬群 (68 例)	プラセボ群 (7 例)	本薬群 (20 例)
全有害事象	98.5 (66)	97.1 (66)	100 (7)	95.0 (19)
全副作用	23.9 (16)	41.2 (28)	14.3 (1)	45.0 (9)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	9.0 (6)	17.6 (12)	0	20.0 (4)
重篤な副作用	0	2.9 (2)	0	5.0 (1)
治験薬の投与中止に至った有害事象	4.5 (3)	8.8 (6)	14.3 (1)	0
治験薬の休薬に至った有害事象	1.5 (1)	5.9 (4)	0	0

発現割合% (例数)

機構は、以下のように考える。

MITIGATE 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で副作用の発現割合は高かったものの、大半の事象は Grade 2 以下であった。また、本薬群で認められた重篤な副作用及び治験薬の投与中止に至った副作用は、いずれも既知のリスクであり、転帰は回復であった。日本人集団については、参加者数が限られており、国内外の安全性プロファイルの比較には限界があるものの、全体集団と比較して日本人集団で有害事象の発現状況に異なる傾向は認められなかった。以上を踏まえると、本薬についての十分な知識と IgG4-RD の治療についての知識及び経験を有する医師が使用することを前提とすれば、既承認の効能・効果と同様の注意喚起をすることで、日本人の IgG4-RD 患者を含めて、本薬の安全性は管理可能である。

7.R.3.2 患者背景別の安全性について

申請者は、主な患者背景別の安全性について、以下のように説明している。

MITIGATE 試験における主な患者背景別の有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の発現状況は表 14 のとおりであった。65 歳以上の集団において、プラセボ群と比較して本薬群で Grade 3 以上の有害事象の発現割合が高い傾向が認められ、重篤な有害事象の発現割合についてもプラセボ群と比較して本薬群で高かったものの、重篤な副作用又は Grade 3 以上の副作用とされた本薬群の 3 例（リンパ球減少症、アナフィラキシー反応及び COVID-19 各 1 例）については、いずれも転帰は回復であった。なお、その他の集団においては特段問題となる傾向は認められなかった。

以上より、いずれの集団においても、本薬の安全性に特段問題となる傾向は認められなかった。

表 14 MITIGATE 試験の主な患者背景別の有害事象の発現状況（無作為化比較期、安全性解析対象集団）

		プラセボ群 (67 例)		本薬群 (68 例)	
		全有害事象	Grade 3 以上の有害事象	全有害事象	Grade 3 以上の有害事象
全体		98.5 (66/67)	11.9 (8/67)	97.1 (66/68)	17.6 (12/68)
年齢	65 歳未満	97.8 (45/46)	13.0 (6/46)	97.9 (46/47)	10.6 (5/47)
	65 歳以上	100 (21/21)	9.5 (2/21)	95.2 (20/21)	33.3 (7/21)
性	男性	98.0 (48/49)	12.2 (6/49)	97.4 (38/39)	23.1 (9/39)
	女性	100 (18/18)	11.1 (2/18)	96.6 (28/29)	10.3 (3/29)
ベースラインの血清 IgG4 濃度	中央値 ^{a)} 未満	96.6 (28/29)	10.3 (3/29)	96.7 (29/30)	23.3 (7/30)
	中央値 ^{a)} 以上	100 (31/31)	12.9 (4/31)	96.6 (28/29)	13.8 (4/29)
活動期の状態	初発	100 (31/31)	12.9 (4/31)	96.8 (30/31)	12.9 (4/31)
	再燃	97.2 (35/36)	11.1 (4/36)	97.3 (36/37)	21.6 (8/37)

発現割合% (発現例数/評価例数)

a) プラセボ群：424.0 mg/dL、本薬群：404.0 mg/dL

機構は、MITIGATE 試験における 65 歳以上の集団において、プラセボ群と比較して本薬群で Grade 3

以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は高かったものの、そのうち副作用とされた事象はいずれも既知のリスクであり、転帰は回復であったことを踏まえると、検討したいずれの集団でも本薬の安全性に特段問題となる傾向は認められていないと考える。

7.R.3.3 注目すべき有害事象について

申請者は、本薬の作用機序、非臨床試験及び臨床試験の成績等に基づき、注目すべき有害事象として、注入に伴う反応、過敏症、血球減少症、重篤な感染症及び日和見感染、並びに悪性腫瘍について、以下のとおり説明している。

7.R.3.3.1 注入に伴う反応

申請者は、注入に伴う反応について、以下のように説明している。

MITIGATE 試験では、NMOSD 患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験（1155 試験）と同様に、注入に伴う反応を軽減するため、前投薬として抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤及び副腎皮質ホルモン剤を投与することを規定していた。その結果、MITIGATE 試験の無作為化比較期においては、注入に伴う反応⁶⁾は、プラセボ群の 14.9%（10/67 例）、本薬群の 7.4%（5/68 例）に認められたが（表 15）、いずれも非重篤であり、治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。非盲検期においては、注入に伴う反応は、本薬切替え群の 4.5%（2/44 例：注入に伴う反応 2 例）、本薬継続群の 6.5%（3/46 例：血圧上昇、注入に伴う反応及び緊張性頭痛各 1 例）に認められた。そのうち 1 例は重篤な副作用とされ、本薬の投与が中止されたが、転帰は回復であった。日本人集団では、無作為化比較期においては本薬群の 1 例（注入に伴う反応）、非盲検期においては本薬切替え群の 1 例（注入に伴う反応）及び本薬継続群の 1 例（無作為化比較期の 1 例と同一の参加者、注入に伴う反応）に認められたが、いずれも非重篤であった。

表 15 MITIGATE 試験における注入に伴う反応の発現状況（無作為化比較期、安全性解析対象集団）

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群（67 例）	本薬群（68 例）	プラセボ群（7 例）	本薬群（20 例）
注入に伴う反応	14.9（10）	7.4（5）	0	5.0（1）
動悸	1.5（1）	2.9（2）	0	0
浮動性めまい	1.5（1）	1.5（1）	0	0
鼓腸	0	1.5（1）	0	0
注入に伴う反応	0	1.5（1）	0	5.0（1）
嘔吐	0	1.5（1）	0	0

発現割合%（例数）、MedDRA ver.26.1

以上より、MITIGATE 試験において本薬投与による注入に伴う反応の発現は限られており、IgG4-RD 患者における本薬の新たな安全性上の懸念は認められておらず、既存の効能・効果と同様に添付文書で適切な注意喚起を行うことで、安全性は管理可能と考える。

機構は、以下のように考える。

MITIGATE 試験において、注入に伴う反応の発現は限られていたものの、本薬との因果関係が否定できない事象が認められていることから、注入に伴う反応に注意する必要がある。したがって、既存の効能・効果と同様に、前投薬として抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤及び副腎皮質ホルモン剤を投与し、患者

⁶⁾ ①治験責任医師により「注入に伴う反応」として eCRF で報告された全ての事象又は②治験薬投与同日若しくは翌日に発現した全ての事象のうち、MedDRA SOC で「感染症および寄生虫症」、「血液およびリンパ系障害」、「肝胆道系障害」又は「臨床検査」（HLGT で「心血管系検査（酵素検査を除く）」に該当する事象を除く）に該当する事象を除いた事象

の状態を十分に観察するよう添付文書で注意喚起する必要がある。

7.R.3.3.2 過敏症

申請者は、過敏症について、以下のように説明している。

アナフィラキシー⁷⁾ 及び重篤な過敏症反応⁸⁾ は、MITIGATE 試験の無作為化比較期においては、プラセボ群では認められず、本薬群では 1 例（アナフィラキシー反応）に認められた。当該事象は重篤な副作用とされ、本薬の投与が中止されたが、転帰は回復であった。非盲検期においては、アナフィラキシー及び重篤な過敏症反応は認められなかった。日本人集団では、試験期間を通して、アナフィラキシー及び重篤な過敏症反応は認められなかった。

以上より、MITIGATE 試験において本薬投与によるアナフィラキシー反応及び重篤な過敏症反応の発現は限られており、IgG4-RD 患者における安全性について、臨床上大きな問題はないと考える。ただし、本薬群で認められたアナフィラキシー反応については、添付文書に記載し情報提供する。

機構は、MITIGATE 試験において、アナフィラキシー反応及び重篤な過敏症の発現は限られていたものの、本薬との因果関係が否定できないアナフィラキシー反応が認められていることから、アナフィラキシー反応について添付文書に記載し情報提供することは妥当と考える。

7.R.3.3.3 血球減少症

申請者は、血球減少症について、以下のように説明している。

血球減少症⁹⁾ は、MITIGATE 試験の無作為化比較期においては、プラセボ群の 16.4%（11/67 例）、本薬群の 25.0%（17/68 例）に認められたが（表 16）、いずれも非重篤であり、治験薬の投与中止に至った血球減少症は認められなかった。非盲検期においては、本薬切替え群の 6.8%（3/44 例：白血球減少症 2 例、リンパ球減少症、好中球減少症、血小板減少症各 1 例）、本薬継続群の 1 例（好中球減少症）に認められたが、いずれも非重篤であり、治験薬の投与中止に至った血球減少症は認められなかった。日本人集団では、無作為化比較期においてはプラセボ群の 14.3%（1/7 例）、本薬群の 40.0%（8/20 例）に認められたが、いずれも非重篤であり、非盲検期においては認められなかった。

表 16 MITIGATE 試験における血球減少症の発現状況（無作為化比較期、安全性解析対象集団）

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群（67 例）	本薬群（68 例）	プラセボ群（7 例）	本薬群（20 例）
血球減少症	16.4（11）	25.0（17）	14.3（1）	40.0（8）
リンパ球減少症	9.0（6）	16.2（11）	0	25.0（5）
好中球減少症	4.5（3）	5.9（4）	14.3（1）	10.0（2）
貧血	1.5（1）	2.9（2）	0	5.0（1）
リンパ球数減少	0	2.9（2）	0	10.0（2）
血小板数減少	3.0（2）	1.5（1）	0	0
白血球減少症	1.5（1）	1.5（1）	0	0
血球減少症	0	1.5（1）	0	0
鉄欠乏性貧血	0	1.5（1）	0	5.0（1）

発現割合%（例数）、MedDRA ver.26.1

⁷⁾ ①治験実施計画書に規定された NIAD/FAAN 基準に基づき治験担当医師により eCRF で報告された事象又は②MedDRA SMQ で「アナフィラキシー反応」に該当する事象

⁸⁾ ①治験責任医師により過敏症反応として報告された全ての重篤な事象又は②MedDRA SMQ で「過敏症（狭域）」に該当する事象のうち、重篤かつ 24 時間の治験薬投与許容期間外に発現した事象

⁹⁾ MedDRA SMQ で「造血障害による 2 種以上の血球減少症（狭域）」、「造血障害による赤血球減少症（広域）」、「造血障害による白血球減少症（狭域）」及び「造血障害による血小板減少症（狭域）」に該当する事象

以上より、IgG4-RD 患者における本薬の血球減少のリスクについて、新たな安全性上の懸念は認められておらず、既存の効能・効果と同様に添付文書で適切な注意喚起を行うことで、安全性は管理可能と考える。

機構は、MITIGATE 試験において重篤な血球減少症は認められていないものの、本薬の作用機序を踏まえると、血球減少症の発現に十分注意する必要があると、既存の効能・効果と同様に、定期的な血液検査を行うよう添付文書で適切に注意喚起する必要があると考える。

7.R.3.3.4 重篤な感染症及び日和見感染

申請者は、重篤な感染症及び日和見感染について、以下のように説明している。

重篤な感染症¹⁰⁾ は、MITIGATE 試験の無作為化比較期においては、プラセボ群では認められず、本薬群では 5.9% (4/68 例) に認められ (表 17)、そのうち 1 例 (COVID-19 肺炎) は副作用とされた。治験薬の投与中止に至った事象は本薬群の 1 例 (COVID-19 肺炎) に認められた。非盲検期においては、本薬切替え群 6.8% (3/44 例：肺炎 2 例、熱性感染症 1 例)、本薬継続群 4.3% (2/46 例：COVID-19 肺炎、デング熱各 1 例) に認められ、本薬切替え群の 1 例 (熱性感染症) は副作用とされた。治験薬の投与中止に至った事象は、本薬切替え群では認められず、本薬継続群では 4.3% (2/46 例：COVID-19 肺炎、デング熱各 1 例) に認められた。日本人集団では、無作為化比較期においては、プラセボ群では認められず、本薬群では 15.0% (3/20 例：虫垂炎、COVID-19、憩室炎各 1 例) に認められ、そのうち 1 例 (COVID-19) が副作用とされたが、治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。また、日本集団では、非盲検期において重篤な感染症は認められなかった。

日和見感染¹¹⁾ は、MITIGATE 試験の無作為化比較期においては、プラセボ群の 1 例 (带状疱疹)、本薬群の 2.9% (2/68 例：带状疱疹 2 例) に認められたが、いずれも非重篤であった。治験薬の投与中止に至った事象は、プラセボ群では認められず、本薬群では 1 例 (带状疱疹) に認められた。非盲検期においては、本薬継続群では認められず、本薬切替え群では 1 例 (带状疱疹) に認められたが、治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。日本人集団では、無作為化比較期及び非盲検期を通して日和見感染は認められなかった。

表 17 MITIGATE 試験における重篤な感染症及び日和見感染の発現状況 (無作為化比較期、安全性解析対象集団)

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 (67 例)	本薬群 (68 例)	プラセボ群 (7 例)	本薬群 (20 例)
重篤な感染症	0	5.9 (4)	0	15.0 (3)
虫垂炎	0	1.5 (1)	0	5.0 (1)
COVID-19	0	1.5 (1)	0	5.0 (1)
COVID-19 肺炎	0	1.5 (1)	0	0
憩室炎	0	1.5 (1)	0	5.0 (1)
日和見感染	1.5 (1)	2.9 (2)	0	0
带状疱疹	1.5 (1)	2.9 (2)	0	0

発現割合% (例数)、MedDRA ver.26.1

以上より、IgG4-RD 患者における本薬の重篤な感染症及び日和見感染のリスクについて、新たな安全性上の懸念は認められておらず、既存の効能・効果と同様に添付文書で適切な注意喚起を行うことで、安全性は管理可能と考える。

¹⁰⁾ MedDRA SOC の「感染症及び寄生虫症」に該当する事象のうち重篤な事象

¹¹⁾ ①治験責任医師から報告された日和見感染又は②Ann Rheum Dis 2015; 74: 2107-16 に記載された PT 若しくは MedDRA SMQ の「日和見感染 (狭域)」と MedDRA FMQ の「日和見感染 (狭域)」との組合せに基づき特定された事象

機構は、以下のように考える。

MITIGATE 試験において、本薬投与による重篤な感染症及び日和見感染の発現は限られていたものの、本薬の作用機序に加え、本薬との因果関係が否定できない重篤な感染症及び日和見感染が認められていることを踏まえると、重篤な感染症及び日和見感染を始めとする感染症の発現に十分注意する必要がある。また、MITIGATE 試験では、組入れ前に B 型肝炎ウイルス感染の有無が確認され、B 型肝炎ウイルス感染の既往又はキャリアは除外された。したがって、既存の効能・効果と同様に、本薬の投与開始に際しては B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本薬投与前に適切な処置を行う必要がある旨について添付文書で注意喚起する必要がある。

7.R.3.3.5 悪性腫瘍

申請者は、悪性腫瘍について、以下のように説明している。

悪性腫瘍¹²⁾は、MITIGATE 試験の無作為化比較期において、プラセボ群の 1.5% (1/67 例：腎細胞癌)、本薬群の 2.9% (2/68 例：肛門癌、悪性黒色腫各 1 例) に認められたが、いずれも副作用とはされなかった。治験薬の投与中止に至った事象は、プラセボ群では認められず、本薬群では 2.9% (2/68 例：肛門癌、悪性黒色腫各 1 例) に認められた。非盲検期においては、悪性腫瘍は、本薬切替え群の 1 例（扁平上皮癌）、本薬継続群の 1 例（前立腺癌）に認められ、いずれも副作用とされた。治験薬の投与中止に至った事象は、本薬切替え群では認められず、本薬継続群の 1 例（前立腺癌）に認められた。日本人集団では、悪性腫瘍は、無作為化比較期及び非盲検期の本薬切替え群においては認められなかったが、非盲検期の本薬継続群においては 1 例（前立腺癌）に認められた。

また、本薬を用いたすべての臨床試験及び国内外製造販売後安全性情報¹³⁾において、本薬の副作用とされた悪性腫瘍は、表 18 のとおりであったが、評価に必要な情報が不足しており、本薬と明確な関連性が認められた症例は集積していなかった。

¹²⁾ MedDRA SMQ の「悪性腫瘍」に該当する事象

¹³⁾ 臨床試験：IgG4-RD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（MITIGATE 試験）、重症筋無力症患者を対象とした国際共同第 III 相試験、NMOSD 患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験、NMOSD 患者を対象とした国内第 IV 相試験、NMOSD 患者を対象とした国際共同第 IV 相試験及び NMOSD 患者を対象とした国際共同第 II 相試験

製造販売後安全性情報：2020 年 6 月 11 日～20 年 月 日データカットオフ、9,677 人年

表 18 本薬の副作用とされた悪性腫瘍が発現した患者一覧

	年齢	性別	人種	原疾患	有害事象	発現時期 (日)	本薬の 処置	転帰
MITIGATE 試験	71	男	外国人	IgG4-RD	扁平上皮癌	539	なし	回復
	61	男	日本人	IgG4-RD	前立腺癌	749	中止	回復
国内製造販売後	61	男	日本人	NMOSD	急性骨髄単球性白血病	210	なし	不明
海外製造販売後	41	女	外国人	不明	甲状腺摘除 副甲状腺摘出	155	不明	不明
	21	男	外国人	不明	CD19 リンパ球減少	不明	中止	非回復
	61	女	外国人	NMOSD	口腔内扁平上皮癌	不明	中止	不明
	41	女	外国人	NMOSD	乳房切除	不明	中止	非回復
	41	女	外国人	不明	トリプルネガティブ乳癌	不明	不明	不明
	51	女	外国人	不明	虫垂癌	不明	なし	不明
	51	女	外国人	不明	甲状腺癌	不明	不明	不明
	61	女	外国人	不明	紡錘細胞肉腫	不明	不明	不明
	51	女	外国人	NMOSD	甲状腺癌	不明	なし	回復
	61	女	外国人	NMOSD	乳癌	不明	なし	不明
	不明	女	外国人	NMOSD	悪性新生物	不明	なし	回復
	不明	女	外国人	NMOSD	皮膚癌	不明	休薬	不明
	51	女	外国人	NMOSD	膀胱移行上皮癌	203	中止	回復
	不明	不明	外国人	NMOSD	膝癌	不明	該当なし ^{a)}	死亡

MedDRA ver.26.1

a) 発現時期は不明であるものの、本薬の最終投与後に膝癌が発現した

以上より、MITIGATE 試験及び製造販売後安全性情報からは本薬投与による悪性腫瘍の発現リスクは明確にはなっていないことから、悪性腫瘍について添付文書で注意喚起する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。

MITIGATE 試験及び本薬の製造販売後の使用において、本薬の副作用とされた悪性腫瘍が認められているものの、評価に必要な情報は不足しており、本薬と悪性腫瘍との間に明確な関連性を認めた症例は集積していないことから、現時点で本薬投与による悪性腫瘍の発現リスクについて明確に結論付けることは困難である。臨床試験における悪性腫瘍の発現状況については、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明している。

IgG4-RD は全身性免疫介在性慢性疾患であり、線維炎症性病変が全身の臓器に生じ、通常、再燃と寛解を繰り返し、フレアによる炎症性線維化反応により、急性障害や永続的な臓器不全に至る可能性もある。現在、本邦において、IgG4-RD に係る効能・効果で承認された医薬品はなく、IgG4-RD の治療は、国内外問わず、ステロイドが活動性の IgG4-RD の寛解導入を目的として用いられており、90%以上の患者で治療効果が認められる。しかしながら、ステロイド投与が奏効した患者のうち 40～76%の患者でステロイドの減量や中止後にフレアが生じる (Expert Rev Clin Immunol 2017; 13: 867-75)。また、ステロイド投与においては、糖尿病等のステロイド投与に伴う副作用が懸念される。そこで、フレアを抑制し、ステロイドの減量や中止を可能とする治療方法が望まれている。

本薬は、CD19 を標的とする B 細胞除去抗体であり、B 細胞、特に IgG4 陽性の形質細胞及び形質芽細胞が病態の中心となる IgG4-RD に対する新たな治療選択肢になることが期待される。IgG4-RD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験である MITIGATE 試験において、本薬の有効性が示され (7.R.2 参照)、認められた有効性を踏まえると安全性は許容可能と考えられた (7.R.3 参照) ことから、本薬は IgG4-RD

患者に対する新たな治療選択肢となると考える。以上より、本薬の申請効能・効果を「IgG4 関連疾患」と設定した。

なお、MITIGATE 試験は、活動性（初発又は再燃）で、ステロイドによる治療が行われている IgG4-RD 患者を対象としていたが、ステロイドが投与されていない又は低用量のステロイドが投与されている非活動性の IgG4-RD 患者に対する本薬の投与については、以下のように考える。MITIGATE 試験の無作為化比較期のプラセボ群で非盲検期移行前（無作為化比較期の 52 週時点）に疾患活動性が認められなかった 27 例¹⁴⁾において、無作為化比較期と非盲検期でのフレアの発現状況及びステロイドの投与状況は表 19 のとおりであり、本薬が投与されていなかった無作為化比較期と比較して本薬投与開始後の非盲検期で、フレアの発現は少なく、ステロイドの投与量が低下する傾向が認められた。また、安全性については、非盲検期の有害事象の発現割合は 88.9%（24/27 例）、副作用の発現割合は 22.2%（6/27 例）、Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 7.4%（2/27 例）、重篤な有害事象の発現割合は 14.8%（4/27 例）、本薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 3.7%（1/27 例）であり、無作為化比較期の本薬群（表 13）と比較しても特段問題となる傾向は認められなかった。したがって、ステロイドが投与されていない又は低用量のステロイドが投与されている非活動性の IgG4-RD 患者に対しても本薬の投与の臨床的意義はあり、本薬の投与は推奨されると考える。

表 19 MITIGATE 試験の無作為化比較期のプラセボ群で非盲検期移行前に疾患活動性が認められなかった参加者における無作為化比較期と非盲検期のフレア^{a)}の発現状況及びステロイドの投与状況（FAS）

	無作為化比較期（27 例）	非盲検期（27 例）
フレアの発現割合（%）	44.4（12 例）	0.0（0 例）
フレアの平均年間発現率±標準偏差（%）	0.52±0.70	0.00±0.00
ステロイドが投与された参加者の割合（%）	51.9（14 例）	44.4（12 例）
ステロイドの平均 1 日用量±標準偏差（mg、プレドニゾロン換算）	3.559±5.124	0.914±2.379

a) 治療され、かつ AC が判定した IgG4-RD フレア

機構は、以下のように考える。

本薬は、MITIGATE 試験で IgG4-RD 患者に対する有効性が示され（7.R.2 参照）、認められた有効性を踏まえると安全性は許容可能と考えること（7.R.3 参照）を踏まえると、IgG4-RD に対する新たな治療選択肢になり得る。ただし、MITIGATE 試験は、「フレア発現までの期間」を主要評価項目として実施され、本薬の有効性が検証された効果はフレア自体の治療ではなく、フレア、即ち IgG4-RD の再燃の抑制であることから、本薬の効能・効果は「IgG4 関連疾患の再燃抑制」とすることが適切である。なお、少数例での検討ではあるものの、一定期間疾患活動性が認められなかった患者における本薬の一定の有効性及び安全性が確認されていることを踏まえると、非活動性の IgG4-RD 患者に対しても本薬の投与は許容されると考えるが、MITIGATE 試験では活動性（初発又は再燃）で、ステロイドによる治療が行われている IgG4-RD 患者を対象としていたことについては添付文書の臨床成績の項において情報提供することが適切である。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

下記の臨床試験成績等に基づき、MITIGATE 試験では、無作為化比較期から非盲検期にかけて、本薬 300 mg を第 1 日目、15 日目及び 26 週目、その後、6 カ月毎に静脈内投与すると設定し、試験を実施し

¹⁴⁾ ①無作為化比較期 52 週時点での IgG4-RD Responder Index スコア（Arthritis Care Res 2018; 70 : 1671-8）が 0 である場合又は②症状、臨床検査、身体検査、画像検査及び病理所見に基づき治験責任医師が疾患活動性なしと判断される場合と定義された。

た。

- 多発性硬化症及び強皮症患者を対象とした海外第Ⅰ相試験（CP200 試験及び 1102 試験）において、本薬 300 mg より低い用量では B 細胞枯渇が不完全であり、持続しなかったこと。
- NMOSD 患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（1155 試験）において、本薬 300 mg を第 1 日目、15 日目、その後、6 カ月毎に静脈内投与することにより、CD20 陽性 B 細胞数は、初回投与後 8 日目にはベースラインと比較して有意に減少し、以降も正常下限値を下回って維持されたこと。また、主要評価項目である「AC で判定された発作までの期間」についてプラセボに対する本薬の優越性が検証され、認められた有効性を踏まえると安全性についても許容可能であったこと（「ユプリズナ点滴静注 100 mg」審査報告書〈令和 3 年 2 月 3 日〉）。

その結果、MITIGATE 試験において、本薬の有効性が示され（7.R.2 参照）、認められた有効性を踏まえると安全性は許容可能と考えられた（7.R.3 参照）ことから、申請用法・用量は、既承認の効能・効果と同じく、本薬 300 mg を第 1 日目、15 日目、その後、初回投与から 6 カ月毎に静脈内投与することと設定した。

機構は、以下のように考える。

MITIGATE 試験において、IgG4-RD 患者に対する本薬の有効性が示され（7.R.2 参照）、安全性は、本薬についての十分な知識及び IgG4-RD の治療についての十分な知識と経験を有する医師のもとで本薬が投与されるのであれば管理可能と考えられる（7.R.3 参照）。したがって、本薬の用法・用量を MITIGATE 試験に準じて、通常、本薬 300 mg を第 1 日目、15 日目、その後、初回投与から 6 カ月毎に静脈内投与と設定することは妥当である。また、ステロイドについて、MITIGATE 試験の無作為化比較期開始時は本薬と併用され、無作為化後には既定の漸減投与スケジュールにしたがって 8 週終了時点で投与を終了することとされていた（7.1 参照）ことから、MITIGATE 試験におけるステロイド投与に関する規定については添付文書の臨床成績の項において情報提供することが適切である。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、本薬の製造販売後の検討事項について、以下のように説明している。

本邦において、本薬は 2021 年 3 月に「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」の効能・効果で承認されている。本邦では、医薬品リスク管理計画に従い、通常の医薬品安全監視活動及び市販直後調査に加えて、特定使用成績調査が実施されている。特定使用成績調査は 2021 年 6 月から開始され、2023 年 11 月に症例登録が終了し、2024 年 9 月に中間結果が取りまとめられている（登録症例 248 例、固定症例 218 例、観察期間（中央値〔四分位範囲〕）111.0〔43.0, 366.0〕日）。市販直後調査で認められた有害事象及び特定使用成績調査の中間結果で認められた有害事象はいずれも既知の事象であり、新たな安全性上の懸念は認められていない。また、IgG4-RD 患者を対象とした MITIGATE 試験において、既承認の効能・効果と比較して、本薬の新たなリスクは認められていない（7.R.3 参照）。

以上より、平成 31 年 3 月 14 日付け薬生薬審発 0314 第 4 号/薬生安発 0304 第 4 号「医薬品の製造販売後調査等の実施計画の策定に関する検討の進め方について」に則り検討した結果、本承認申請において別途明らかにすべきリサーチクエスションはなく、IgG4-RD に係る市販直後調査の他に、追加の医薬品安全性監視活動を実施する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。

下記の点を踏まえると、IgG4-RDに係る市販直後調査に加えて追加の医薬品安全性監視活動を実施する必要はないとの申請者の説明は妥当であり、通常の医薬品安全性監視活動の中で安全性が懸念されるシグナルが認められた場合は改めて追加の医薬品安全性監視活動等の必要性を検討することが適切である。

- IgG4-RD 患者を対象とした MITIGATE 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で副作用の発現割合は高かったものの、大半は Grade 2 以下であり、本薬群で認められた重篤な副作用や治験薬の投与中止に至った副作用はいずれも既知のリスクであり、転帰は回復であったこと（7.R.3.1 参照）
- 既承認効能・効果での本薬の製造販売後において、現時点で新たな対応が必要な安全性の問題は認められていないこと

7.R.7 小児開発について

申請者は、小児の IgG4-RD に対する本薬の開発について、以下のように説明している。

2 歳以上 18 歳未満の小児の IgG4-RD 患者を対象とした国際共同試験を計画中であり、XXXXXXXXXX 本邦からも参加を予定している。

機構は、以下のように考える。

小児における IgG4-RD の罹患状況及び治療選択肢を踏まえると、小児患者に対する本薬の開発の必要性はあると判断する。また、「成人を対象とした医薬品の開発期間中に行う小児用医薬品の開発計画の策定について」（令和 6 年 1 月 12 日付け 医薬薬審発 0112 第 3 号）に基づき、本薬の小児の IgG4-RD に対する開発計画を確認した。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の IgG4 関連疾患の再燃抑制に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は IgG4 関連疾患における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告（2）

令和 7 年 10 月 15 日

申請品目

[販 売 名] ユプリズナ点滴静注 100 mg
[一 般 名] イネビリズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] 田辺三菱製薬株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 3 月 19 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性及び安全性について

専門協議において、審査報告（1）に記載した「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

なお、専門委員から本薬の安全性について、以下の意見が出された。

- NMOSD と異なり、IgG4-RD では本薬が使用される診療科が多岐にわたり、リツキシマブ（遺伝子組換え）等による B 細胞枯渇療法の経験のある医師が少ないことが想定されるため、感染症対策を含む本薬の安全対策が徹底される必要がある。

機構は、以上を踏まえ、感染症のリスクを含む本薬のリスクについて周知し、必要な安全対策が徹底されるよう、医療従事者向け資材等を用いて適切に情報提供するよう申請者に求め、申請者は適切に対応する旨を回答した。

1.2 効能・効果について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、効能・効果を以下のとおり設定することが適切と判断し、申請者は適切に対応した。

[効能・効果]

○視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防

○IgG4 関連疾患の再燃抑制

（下線部追加）

1.3 用法・用量について

専門協議において、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、用法・用量を以下のとおり設定することが適切と判断し、申請者は適切に対応した。

[用法・用量]

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

(変更なし)

1.4 製造販売後の検討事項について

専門協議において、審査報告(1)の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 20 に示す安全性検討事項を設定すること、表 21 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 20 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none">Infusion reaction感染症	<ul style="list-style-type: none">B 型肝炎ウイルスの再活性化進行性多巣性白質脳症 (PML)免疫応答の低下悪性腫瘍	<ul style="list-style-type: none">なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none">なし		

(現行の RMP から変更なし)

表 21 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none">市販直後調査 (IgG4-RD)特定使用成績調査 (NMOSD)	<ul style="list-style-type: none">市販直後調査による情報提供 (IgG4-RD)医療従事者向け資材の作成と提供 (NMOSD、IgG4-RD)患者向け資材の作成と提供 (NMOSD、IgG4-RD)

(下線部：現行の RMP から追加)

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のとおりとし、承認して差し支えないと判断する。なお、本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから、再審査期間は 10 年間と判断する。

[効能又は効果]

○視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防

○IgG4 関連疾患の再燃抑制

(下線部追加)

[用法及び用量]

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

（変更なし）

〔承認条件〕

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AC	Adjudication Committee	判定委員会
ACR/EULAR	American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism	—
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
AUC	Area under the concentration versus time curve	濃度－時間曲線下面積
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Clearance	クリアランス
C _{max}	Maximum serum concentration	最高血清中濃度
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
DMARD	Disease-modifying anti-rheumatic drug	疾患修飾性抗リウマチ薬
ECLIA	Electro-chemiluminescence immunoassay	電気化学発光免疫測定
eCRF	Electronic Case Report Form	電子症例報告書
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FMQ	FDA Medical Query	—
γ-GTP	Gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HLGT	High Level Group Term	高位グループ語
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
IgG4-RD	Immunoglobulin G4 related disease	免疫グロブリン G4 関連疾患
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MITIGATE 試験	—	18 歳以上の IgG4-RD 患者を対象とした国 際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-1: 試験 番号 VIB0551.P3.S2)
NMOSD	Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder	視神経脊髄炎スペクトラム障害
PT	Preferred term	基本語
QOL	Quality of life	生活の質
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
t _{1/2}	Elimination half life	消失半減期
t _{max}	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本薬	—	イネビリズマブ（遺伝子組換え）