ユプリズナ点滴静注 100mg
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田辺ファーマ株式会社に帰属するものであり，当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に利用することはできません.

田辺ファーマ株式会社

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
ADCC	Antibody-dependent cellular cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
CD	Cluster of differentiation	表面抗原分類
IgG4	Immunoglobulin G4	免疫グロブリン G4
mAb	Monoclonal antibody	モノクローナル抗体
NMOSD	Neuromyelitis optica spectrum disorder(s)	視神経脊髄炎スペクトラム障害
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構

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

Inebilizumab は，田辺三菱製薬株式会社が Viela Bio, Inc.（現 Amgen Inc.）から導入した，親和性を最適化した分子量約 149 kDa のヒト化脱フコシル化免疫グロブリン G1 カッパ(IgG1κ)モノクローナル抗体（mAb）であり，B 細胞特異的表面抗原である CD19 に結合し，形質芽細胞や一部の形質細胞を含む B 細胞を減少させる．

また，Inebilizumab は，均一に脱フコシル化された抗体を産生するフコシル基転移酵素欠損チャイニーズハムスター卵巣細胞株を用いて，mAb 16C4 を発現させることにより糖鎖部分を改変し，抗体依存性細胞傷害（ADCC）活性を向上させた抗体である．mAb の Fc 領域からフコースを除去することにより，活性化 Fc ガンマ受容体 IIIA に対する親和性が約 10 倍増加し，著しく向上した ADCC 活性を介して B 細胞を枯渇させる．なお，補体依存性細胞傷害活性を示さない（Herbst et al, 2010; Gallagher et al, 2016）．

Inebilizumab を免疫グロブリン G4 関連疾患(IgG4 関連疾患)を対象として開発した根拠は，2.5.1 に記す．

1.5.2　開発の経緯

田辺三菱製薬株式会社は，Inebilizumab について，本邦において，「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」を「効能又は効果」として 2021 年 3 月に医薬品製造販売承認を取得した．なお，海外では，2020 年 6 月に，米国において「the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) in adult patients who are anti-aquaporin-4 (AQP4) antibody positive」を効能として，また，2022 年 4 月に欧州において「monotherapy for the treatment of adult patients with neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) who are anti-aquaporin-4 immunoglobulin G (AQP4-IgG) seropositive」を効能として承認されるなど，視神経脊髄炎スペクトラム障害を対象として，2025 年 6 月時点で 40 以上の国又は地域において承認を取得している．

本邦における IgG4 関連疾患患者を対象とする Inebilizumab 開発計画については，PMDA と 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに[redacted]相談[redacted]実施し[redacted]について確認した．

今般，MITIGATE 試験の Week 52 までの期間，すなわち無作為化比較期間の完了時点までの良好な有効性及び安全性データが確認されたことから，以下の「効能又は効果」を追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請（以下，一変申請）を行うこととした．

<効能又は効果（案）>
IgG4 関連疾患の再燃抑制

なお，本邦において Inebilizumab は，2024 年 12 月 25 日に「IgG4 関連疾患」に対する希少疾病用医薬品（優先審査：該当）として指定されている（指定番号（R6 薬）第 647 号）.

海外においては，IgG4 関連疾患を対象として，米国にて 2024 年 8 月に Breakthrough Therapy に指定され，2024 年 10 月に承認申請を実施し，2025 年 4 月に「the treatment of Immunoglobulin G4-related disease (IgG4-RD) in adult patients」を効能として承認を取得している．[redacted]

IgG4 関連疾患に対する開発の経緯図を図 1.5-1 に示す．なお，IgG4 関連疾患の効能追加に係る一変申請に際し，新たな非臨床試験は実施していない.

試験分類	試験名	2020	2021	2022	2023	2024	2025
臨床試験	MITIGATE	12 月 [a] [redacted]					継続中

a 最初の被験者の組み入れ日

図 1.5-1　IgG4 関連疾患に対する開発の経緯図

また，Inebilizumab は，医薬品製造販売承認を取得している視神経脊髄炎スペクトラム障害及び今回一変申請する IgG4 関連疾患の他，全身型重症筋無力症などの治療薬として開発中である.

1.5.3　小児開発について

1.5.3.1　小児開発の意義

小児の IgG4-RD について，基本的に診断は成人と同じであり，多くの小児患者は成人と同様の臨床的，生物学的及び組織学的特徴を示す（de Sainte Marie et al, 2022）.

治療について，本邦において，成人を含め IgG4-RD の治療薬として承認された医薬品はない.

成人の治療においては，通常，ステロイドが活動性 IgG4-RD 患者への寛解導入を目的として用いられ，また，従来型の免疫調整剤が，IgG4-RD におけるステロイド減量維持療法として用いられてきた（CTD 2.5.1.1.3 現在の治療選択肢及びアンメットニーズ参照）.

小児においても治療方針は同様である．Lu らの報告によると，小児の IgG4-RD 患者の約 70%がステロイドの単剤投与又は免疫抑制剤との併用投与を受けた一方で，このうち，7 例中 3 例（42.9%）が追跡調査期間中に再発していることが確認されている（Lu et al, 2021）．また，

小児は成人と比較して再発頻度が高いという報告もあり（de Sainte Marie et al, 2022），成人と同様に，小児においてもステロイド治療の課題は多く，新たな治療法が必要とされている．加えて，特に小児患者においては，小児特有の副作用である成長障害をきたさないように，適切な維持療法の開発が必要とされている（Hara et al, 2024）．

Inebilizumab は，成人の IgG4-RD 患者を対象とした第Ⅲ相試験である MITIGATE 試験において，良好な結果が得られており，ランダム化プラセボ対照比較試験で IgG4-RD に対するベネフィットを示した初めての薬剤である．IgG4-RD の治療薬として承認された医薬品がない小児の IgG4-RD の治療に貢献すべく，小児に対する用法・用量を設定する目的で，Inebilizumab の臨床試験を実施する必要性があると考える．

1.5.3.2　小児の開発計画

小児の IgG4-RD に対する Inebilizumab の開発計画を図 1.5-2 に示す．今後実施を予定している国際共同第 II 相試験の結果を用いて，本邦における，IgG4-RD に対する小児の用法・用量を追加する一変申請を予定している．



FSE: First Subject Enrollment, LSLV: Last Subject Last Visit

図 1.5-2　小児の IgG4 関連疾患に対する開発の計画図

国際共同第 II 相試験は，IgG4-RD を有する 2 歳以上 18 歳未満の小児患者を対象に Inebilizumab の薬物動態，薬力学，安全性及び忍容性を評価する非盲検，非対照，多施設共同試験である．本小児試験では，[redacted] に Inebilizumab を [redacted] もしくは [redacted] を静脈内投与し，小児 IgG4-RD 患者における Inebilizumab の薬物動態及び薬力学を明らかにし，安全性及び忍容性を評価することを主目的として実施する．目標被験者数は 15 名を予定する．

1.5.4　参考文献

de Sainte Marie B, Ebbo M, Grados A, Rebours V, Reumaux H, Briantais A, et al. A descriptive study of IgG4-related disease in children and young adults. Autoimmun Rev. 2022;21(4):103035.

Gallagher S, Turman S, Yusuf I, Akhgar A, Wu Y, Roskos LK, et al. Pharmacological profile of MEDI-551, a novel anti-CD19 antibody, in human CD19 transgenic mice. Int Immunopharmacol. 2016;36:205-12.

Hara S, Yoshida M, Sanada H, Suzuki Y, Sato Y, Mizushima I, et al. Pediatric IgG4-related disease: a descriptive review. Expert Rev Clin Immunol. 2024 ;20(1):97-119.

Herbst R, Wang Y, Gallagher S, Mittereder N, Kuta E, Damschroder M, et al. B-cell depletion in vitro and in vivo with an afucosylated anti-CD19 antibody. J Pharmacol Exp Ther. 2010;335(1):213-22.

Lu H, Teng F, Zhang P, Fei Y, Peng L, Zhou J, et al. Differences in clinical characteristics of IgG4-related disease across age groups: a prospective study of 737 patients. Rheumatology (Oxford). 2021;60(6):2635–46.

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　外国における使用状況 2
1.6.2　海外添付文書 3
1.6.2.1　米国添付文書及びその和訳 3
1.6.2.2　欧州添付文書及びその和訳 52
1.6.3　Core Data Sheet 119

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1　外国における使用状況

Inebilizumab は, 2025 年 6 月時点で, 視神経脊髄炎スペクトラム障害を効能又は効果として, 本邦を含む 40 以上の国又は地域において承認を取得している．本医薬品製造販売承認事項一部変更申請で効能又は効果に追加する IgG4 関連疾患に対しては，米国を含む 2 ヶ国において承認を取得している．また，[redacted]

外国の添付文書として，2025 年 8 月時点の米国及び欧州の添付文書の原文と和訳を添付する．また，Amgen 社が作成した Inebilizumab の Core Data Sheet を添付する．

1.6.2　海外添付文書

1.6.2.1　米国添付文書及びその和訳

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

UPLIZNA® (inebilizumab-cdon) injection, for intravenous use
Initial U.S. Approval: 2020

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Indications and Usage (1.2)	4/2025
Warnings and Precautions (5.1, 5.2)	4/2025

----------INDICATIONS AND USAGE----------

UPLIZNA is a CD19-directed cytolytic antibody indicated for:

- The treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) in adult patients who are anti-aquaporin-4 (AQP4) antibody positive. (1.1)
- The treatment of Immunoglobulin G4-related disease (IgG4-RD) in adult patients. (1.2)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

- Hepatitis B virus, quantitative serum immunoglobulins, and tuberculosis screening is required before the first dose. (2.1)
- Prior to every infusion:
  - Determine if there is an active infection (2.2, 5.2)
  - Premedicate with a corticosteroid, an antihistamine, and an antipyretic (2.2, 5.1)
- UPLIZNA must be diluted in 250 mL of 0.9% Sodium Chloride Injection, USP prior to administration. (2.3, 2.4)
- UPLIZNA is administered as an intravenous infusion titrated to completion, approximately 90 minutes. The recommended dose is:
  - Initial dose: 300 mg intravenous infusion followed two weeks later by a second 300 mg intravenous infusion.
  - Subsequent doses (starting 6 months from the first infusion): single 300 mg intravenous infusion every 6 months. (2.3)
- Monitor patients closely during the infusion and for at least one hour after completion of the infusion. (2.3)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

- Injection: 100 mg/10 mL (10 mg/mL) solution in a single-dose vial (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

- Previous life-threatening reaction to infusion of UPLIZNA (4)
- Active hepatitis B infection (4)
- Active or untreated latent tuberculosis (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- Infusion reactions: Administer premedications prior to infusion. (2.2) Management recommendations for infusion reactions depend on the type and severity of the reaction. Permanently discontinue UPLIZNA if a life-threatening or disabling infusion reaction occurs. (5.1)
- Infections: Delay UPLIZNA administration in patients with an active infection until the infection is resolved. Vaccination with live-attenuated or live vaccines is not recommended during treatment and after discontinuation, until B-cell repletion. (5.2)
- Immunoglobulin levels: Monitor the level of immunoglobulins at the beginning, during, and after discontinuation of treatment with UPLIZNA until B-cell repletion. Consider discontinuing UPLIZNA if a patient develops a serious opportunistic infection or recurrent infections if immunoglobulin levels indicate immune compromise. (5.3)
- Fetal Risk: May cause fetal harm based on animal data. Advise females of reproductive potential of the potential risk to a fetus and to use an effective method of contraception during treatment and for 6 months after stopping UPLIZNA. (5.4, 8.1)

----------ADVERSE REACTIONS----------

The most common adverse reactions in NMOSD (at least 10% of patients treated with UPLIZNA and greater than placebo) were urinary tract infection and arthralgia. (6.1)

The most common adverse reactions in IgG4-RD (at least 10% of patients treated with UPLIZNA and greater than placebo) were urinary tract infections and lymphopenia. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Amgen Inc. at 1-800-77-AMGEN (1-800-772-6436) or FDA at 1-800-FDA-1088 or *www.fda.gov/medwatch*.

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide

Revised: 4/2025

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
1.1 Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD)
1.2 Immunoglobulin G4-Related Disease (IgG4-RD)
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Assessments Prior to First Dose of UPLIZNA
2.2 Assessment and Premedication Before Every Infusion
2.3 Recommended Dosage and Administration
2.4 Preparation and Storage of Infusion Solution
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Infusion Reactions
5.2 Infections
5.3 Reduction in Immunoglobulins
5.4 Fetal Risk
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trial Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Immunosuppressive or Immune-Modulating Therapies
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.3 Females of Reproductive Potential
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
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
14.1 Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD)
14.2 Immunoglobulin G4-Related Disease (IgG4-RD)
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
16.1 How Supplied
16.2 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

1.1 Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD)

UPLIZNA is indicated for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) in adult patients who are anti-aquaporin-4 (AQP4) antibody positive.

1.2 Immunoglobulin G4-Related Disease (IgG4-RD)

UPLIZNA is indicated for the treatment of Immunoglobulin G4-related disease (IgG4-RD) in adult patients.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Assessments Prior to First Dose of UPLIZNA

Hepatitis B Virus Screening

Prior to initiating UPLIZNA, perform Hepatitis B virus (HBV) screening. UPLIZNA is contraindicated in patients with active HBV confirmed by positive results for surface antigen [HBsAg] and anti-HBV tests. For patients who are negative for HBsAg and positive for HB core antibody [HBcAb+] or are carriers of HBV [HBsAg+], consult liver disease experts before starting and during treatment with UPLIZNA *[see Contraindications (4) and Warnings and Precautions (5.2)]*.

Serum Immunoglobulins

Prior to initiating UPLIZNA, perform testing for quantitative serum immunoglobulins. For patients with low serum immunoglobulins, consult immunology experts before initiating treatment with UPLIZNA *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Tuberculosis Screening

Prior to initiating UPLIZNA, evaluate for active tuberculosis and test for latent infection. For patients with active tuberculosis or positive tuberculosis screening without a history of appropriate treatment, consult infectious disease experts before initiating treatment with UPLIZNA *[see Contraindications (4) and Warnings and Precautions (5.2)]*.

Vaccinations

Because vaccination with live-attenuated or live vaccines is not recommended during treatment and after discontinuation until B-cell repletion, administer all immunizations according to

immunization guidelines at least 4 weeks prior to initiation of UPLIZNA for live or live-attenuated vaccines *[see Warnings and Precautions (5.2) and Clinical Pharmacology (12.2)]*.

2.2 Assessment and Premedication Before Every Infusion

Infection Assessment

Prior to every infusion of UPLIZNA, determine whether there is an active infection. In case of active infection, delay infusion of UPLIZNA until the infection resolves *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Premedication

Table 1 shows premedication to administer prior to each infusion of UPLIZNA to reduce the frequency and severity of infusion reactions *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Table 1. Premedication Prior to Each UPLIZNA Infusion

Type of Premedication	Route of Administration	Examples (or Equivalent)	Administration Time Prior to UPLIZNA Infusion
corticosteroid	intravenous	methylprednisolone 80 mg to 125 mg	30 minutes
antihistamine	oral	diphenhydramine 25 mg to 50 mg	30 to 60 minutes
antipyretic	oral	acetaminophen 500 mg to 650 mg	30 to 60 minutes

2.3 Recommended Dosage and Administration

NMOSD and IgG4-RD

UPLIZNA is administered as an intravenous infusion (see Table 2). The recommended dosage is:

- Initial dose: 300 mg intravenous infusion followed 2 weeks later by a second 300 mg intravenous infusion.
- Subsequent doses (starting 6 months from the first infusion): single 300 mg intravenous infusion every 6 months.

Administration

UPLIZNA must be diluted prior to administration *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

Prior to the start of the intravenous infusion, the prepared infusion solution should be at room temperature.

Administer UPLIZNA under the close supervision of an experienced healthcare professional with access to appropriate medical support to manage potential severe reactions such as serious infusion reactions *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Administer the prepared solution intravenously via an infusion pump at an increasing rate to completion, approximately 90 minutes, according to the schedule in Table 2. Administer through an intravenous line containing a sterile, low-protein binding 0.2 or 0.22 micron in-line filter.

Table 2. Recommended Infusion Rate for UPLIZNA Administration When Diluted in a 250 mL Intravenous Bag

Elapsed Time (minutes)	Infusion Rate (mL/hour)
0-30	42
31-60	125
61 to completion	333

Monitor the patient closely for infusion reactions during and for at least one hour after the completion of the infusion.

2.4 Preparation and Storage of Infusion Solution

Preparation

Visually inspect UPLIZNA solution for particulate matter and discoloration *[see Dosage Forms and Strengths (3)]*. If the solution is cloudy, discolored, or it contains discrete particulate matter, do not use and contact the manufacturer (1-800-772-6436). Do not shake the vial.

Obtain an intravenous bag containing 250 mL of 0.9% Sodium Chloride Injection, USP. Do not use other diluents to dilute UPLIZNA.

Withdraw 10 mL of UPLIZNA from each of the 3 vials contained in the carton and transfer a total of 30 mL into the 250 mL intravenous bag. Mix diluted solution by gentle inversion. Do not shake the solution.

Discard the unused portion remaining in the vials.

Storage of Infusion Solution

UPLIZNA does not contain a preservative.

Administer the prepared infusion solution immediately. If not administered immediately, store the infusion solution for a maximum of 24 hours in the refrigerator between 2°C to 8°C (36°F to 46°F) or 4 hours at room temperature between 20°C to 25°C (68°F to 77°F) prior to the start of the infusion.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 100 mg/10 mL (10 mg/mL) clear to slightly opalescent, colorless to slightly yellow solution in a single-dose vial.

4 CONTRAINDICATIONS

UPLIZNA is contraindicated in patients with:

- A history of a life-threatening infusion reaction to UPLIZNA *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Active hepatitis B infection *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Active or untreated latent tuberculosis *[see Warnings and Precautions (5.2)]*

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Infusion Reactions

UPLIZNA can cause infusion reactions, including anaphylaxis. Symptoms can include headache, nausea, somnolence, dyspnea, fever, myalgia, rash, or palpitations. During the randomized clinical trial period, infusion reactions were observed with the first course of UPLIZNA in 9.3% of NMOSD patients. Infusion reactions of UPLIZNA were observed in 7.4% of IgG4-RD patients during the randomized controlled period. Infusion reactions were most common with the first infusion but were also observed during subsequent infusions.

Reducing the Risk of Infusion Reactions and Managing Infusion Reactions

Administer pre-medication with a corticosteroid, an antihistamine, and an antipyretic *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Management recommendations for infusion reactions depend on the type and severity of the reaction. For life-threatening infusion reactions, immediately and permanently stop UPLIZNA and administer appropriate supportive treatment. For less severe infusion reactions, management may involve temporarily stopping the infusion, reducing the infusion rate, and/or administering symptomatic treatment.

5.2 Infections

An increased risk of infections has been observed with other B-cell depleting therapies. The most common infections reported by UPLIZNA-treated patients in the randomized and open-label clinical trial periods for NMOSD included urinary tract infection (20%), nasopharyngitis (13%), upper respiratory tract infection (8%), and influenza (7%). In the IgG4-RD randomized controlled and open-label periods, the most common infections reported by UPLIZNA-treated patients were upper respiratory tract infection (11%), nasopharyngitis (10%), urinary tract infection (9%), and influenza (6%). Delay UPLIZNA administration in patients with an active infection until the infection is resolved.

Possible Increased Risk of Immunosuppressant Effects with Other Immunosuppressants

UPLIZNA has not been studied in combination with other immunosuppressants. If combining UPLIZNA with another immunosuppressive therapy, consider the potential for increased immunosuppressive effects.

Hepatitis B Virus (HBV) Reactivation

Risk of HBV reactivation has been observed with other B-cell depleting antibodies. There have been no cases of HBV reactivation in patients treated with UPLIZNA, but patients with chronic HBV infection were excluded from clinical trials. Perform HBV screening in all patients before initiation of treatment with UPLIZNA. Do not administer UPLIZNA to patients with active hepatitis. For patients who are chronic carriers of HBV [HBsAg+], consult liver disease experts before starting and during treatment.

Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML)

PML is an opportunistic viral infection of the brain caused by the JC virus that typically only occurs in patients who are immunocompromised, and that usually leads to death or severe disability. Although no confirmed cases of PML were identified in UPLIZNA clinical trials, JC virus infection resulting in PML has been observed in patients treated with other B-cell depleting antibodies and other therapies that affect immune competence. In UPLIZNA clinical trials one subject died following the development of new brain lesions for which a definitive diagnosis could not be established, though the differential diagnosis included an atypical NMOSD relapse, PML, or acute disseminated encephalomyelitis. At the first sign or symptom suggestive of PML, withhold UPLIZNA and perform an appropriate diagnostic evaluation. MRI findings may be apparent before clinical signs or symptoms. Typical symptoms associated with PML are diverse, progress over days to weeks, and include progressive weakness on one side of the body or clumsiness of limbs, disturbance of vision, and changes in thinking, memory, and orientation leading to confusion and personality changes.

Tuberculosis

Patients should be evaluated for tuberculosis risk factors and tested for latent infection prior to initiating UPLIZNA. Consider anti-tuberculosis therapy prior to initiation of UPLIZNA in patients with a history of latent active tuberculosis in whom an adequate course of treatment cannot be confirmed, and for patients with a negative test for latent tuberculosis but having risk factors for tuberculosis infection. Consult infectious disease experts regarding whether initiating anti-tuberculosis therapy is appropriate before starting treatment.

Vaccinations

Administer all immunizations according to immunization guidelines at least 4 weeks prior to initiation of UPLIZNA. The safety of immunization with live or live-attenuated vaccines

following UPLIZNA therapy has not been studied, and vaccination with live-attenuated or live vaccines is not recommended during treatment and until B-cell repletion.

Vaccination of Infants Born to Mothers Treated with UPLIZNA During Pregnancy

In infants of mothers exposed to UPLIZNA during pregnancy, do not administer live or live-attenuated vaccines before confirming recovery of B-cell counts in the infant. Depletion of B-cells in these exposed infants may increase the risks from live or live-attenuated vaccines. Non-live vaccines, as indicated, may be administered prior to recovery from B-cell and immunoglobulin level depletion, but consultation with a qualified specialist should be considered to assess whether a protective immune response was mounted *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

5.3 Reduction in Immunoglobulins

There may be a progressive and prolonged hypogammaglobulinemia or decline in the levels of total and individual immunoglobulins such as immunoglobulins G and M (IgG and IgM) with continued UPLIZNA treatment *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Monitor the levels of quantitative serum immunoglobulins during treatment with UPLIZNA, especially in patients with opportunistic or recurrent infections, and until B-cell repletion after discontinuation of therapy. Consider discontinuing UPLIZNA therapy if a patient with low immunoglobulin G or M develops a serious opportunistic infection or recurrent infections, or if prolonged hypogammaglobulinemia requires treatment with intravenous immunoglobulins.

5.4 Fetal Risk

Based on animal data, UPLIZNA can cause fetal harm due to B-cell lymphopenia and reduce antibody response in offspring exposed to UPLIZNA even after B-cell repletion. Transient peripheral B-cell depletion and lymphocytopenia have been reported in infants born to mothers exposed to other B-cell depleting antibodies during pregnancy. Advise females of reproductive potential to use effective contraception while receiving UPLIZNA and for at least 6 months after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

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

- Infusion Reactions *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Infections *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Reduction in Immunoglobulins *[see Warnings and Precautions (5.3)]*

6.1 Clinical Trial 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.

NMOSD
The safety of UPLIZNA was evaluated in Study 1, in which 161 patients were exposed to UPLIZNA at the recommended dosage regimen during the randomized, controlled treatment period; during which 52 patients received placebo *[see Dosage and Administration (2.1) and Clinical Studies (14)]*. Subsequently, 198 patients were exposed to UPLIZNA during an open-label treatment period.

Two-hundred and eight patients in the randomized and open-label treatment periods had a total of 324 person-years of exposure to UPLIZNA, including 165 patients with exposure for at least 6 months and 128 with exposure for one year or more.

Table 3 lists adverse reactions that occurred in at least 5% of patients treated with UPLIZNA and at a greater incidence than in patients who received placebo in Study 1. The most common adverse reactions (incidence of at least 10% in patients treated with UPLIZNA and at a greater incidence than placebo) were urinary tract infection and arthralgia.

Table 3. Adverse Reactions in Patients with NMOSD with an Incidence of at Least 5% with UPLIZNA and a Greater Incidence than Placebo in Study 1

Adverse Reactions	**UPLIZNA N = 161 %**	**Placebo N = 52 %**
Urinary tract infection	11	10
Arthralgia	10	4
Headache	8	8
Back pain	7	4

Across both the randomized and open-label treatment in Study 1, the most common adverse reactions (greater than 10%) were urinary tract infection (20%), nasopharyngitis (13%), infusion reaction (12%), arthralgia (11%), and headache (10%).

IgG4-RD
The safety of UPLIZNA was evaluated in Study 2, in which 68 patients were exposed to UPLIZNA at the recommended dosage regimen during the randomized, controlled treatment period; during which 67 patients received placebo *[see Dosage and Administration (2.1) and Clinical Studies (14)]*.

Table 4 lists adverse reactions that occurred in at least 5% of patients treated with UPLIZNA and at a greater incidence than in patients who received placebo in Study 2. The most common adverse reactions (incidence of at least 10% in patients treated with UPLIZNA and at a greater incidence than placebo) were urinary tract infection and lymphopenia.

Table 4. Adverse Reactions in Patients with IgG4-RD with an Incidence of at Least 5% with UPLIZNA and a Greater Incidence than Placebo in Study 2

Adverse Reactions	UPLIZNA N = 68 %	Placebo N = 67 %
Lymphopenia	19[a]	9
Urinary tract infection	12	6
Pyrexia	9	5
Neutropenia	6	5
Myalgia	6	0

[a] Lymphopenia includes both lymphopenia and lymphocyte count decreased.

Additional adverse reactions during the randomized controlled period in Study 2 were infusion related reactions, influenza, and pneumonia.

Laboratory Abnormalities

Decreased Immunoglobulins

NMOSD
At the end of the 6.5-month randomized, controlled period, relative to baseline, the total immunoglobulin level was reduced approximately 8% from baseline for patients treated with UPLIZNA as compared to an increase of 6% in patients treated with placebo. The mean decreases from baseline in immunoglobulin G (IgG) and immunoglobulin M (IgM) were approximately 4% and 32%, respectively, in patients treated with UPLIZNA, whereas IgG was increased by 6% and IgM was increased by approximately 13% in placebo-treated patients. The proportion of patients treated with UPLIZNA who had IgG levels below the lower limit of normal at year 1 was 6.6% and at year 2 was 13%. The proportion of patients treated with UPLIZNA who had IgM levels below the lower limit of normal at year 1 was 31% and at year 2 was 42%.

IgG4-RD
At the end of the 12-month randomized, controlled period, relative to baseline, the total immunoglobulin level was reduced approximately 12% from baseline for patients treated with UPLIZNA as compared to an increase of 21% in patients treated with placebo. The mean decreases from baseline in immunoglobulin G (IgG) and immunoglobulin M (IgM) were approximately 9% and 32%, respectively, in patients treated with UPLIZNA, whereas IgG was increased by 26% and IgM was increased by approximately 3% in placebo-treated patients.

Decreased Neutrophil Counts

NMOSD
Neutrophil counts between 1.0-1.5 × 10^9/L were observed in 6.9% of UPLIZNA-treated patients versus 1.9% of patients who received placebo. Neutrophil counts between 0.5-1.0 × 10^9/L were observed in 1.9% of patients treated with UPLIZNA compared to no patients who received placebo. At the end of the 6.5-month randomized, controlled period, the proportion of patients with a neutrophil count below the limit of normal was 12% for patients treated with UPLIZNA compared to 4.2% for patients who received placebo.

IgG4-RD
During the 12-month randomized, controlled period, neutrophil counts between 1.0-1.5 × 10^9/L were observed in 7.5% of UPLIZNA-treated patients versus 3% of patients who received placebo. Neutrophil counts between 0.5-1.0 × 10^9/L were observed in 1.5% of patients treated with placebo compared to no patients who received UPLIZNA.

Decreased Lymphocyte Counts

NMOSD
A reduction in lymphocyte counts was observed more frequently in patients treated with UPLIZNA compared to those who received placebo. At the end of the 6.5-month randomized, controlled period, the proportion of patients with a lymphocyte count below the limit of normal was 5.3% for patients treated with UPLIZNA compared to 4.2% for patients who received placebo.

IgG4-RD
A reduction in lymphocyte counts was observed more frequently in patients treated with UPLIZNA compared to those who received placebo. During the 12-month randomized, controlled period, the proportion of patients with a lymphocyte count below the limit of normal was 41.8% for patients treated with UPLIZNA compared to 35.8% for patients who received placebo.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Immunosuppressive or Immune-Modulating Therapies

Concomitant usage of UPLIZNA with immunosuppressant drugs, including systemic corticosteroids, may increase the risk of infection. Consider the risk of additive immune system effects when co-administering immunosuppressive therapies with UPLIZNA.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Exposure Registry

There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to UPLIZNA during pregnancy or shortly before conception. Healthcare providers are encouraged to advise their patients to register by contacting the UPLIZNA Pregnancy Registry by calling the coordinating center at 1 (303) 724-4644 or www.upliznapregnancyregistry.com.

Risk Summary

UPLIZNA is a humanized IgG1 monoclonal antibody and immunoglobulins are known to cross the placental barrier. There are no adequate data on the developmental risk associated with the use of UPLIZNA in pregnant women. However, transient peripheral B-cell depletion and lymphocytopenia have been reported in infants born to mothers exposed to other B-cell depleting antibodies during pregnancy. B-cell levels in infants following maternal exposure to UPLIZNA have not been studied in clinical trials. The potential duration of B-cell depletion in such infants, and the impact of B-cell depletion on vaccine safety and effectiveness, is unknown *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

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

Data

Animal Data

Intravenous administration of inebilizumab-cdon (0, 3, or 30 mg/kg/week) to human CD19 transgenic (huCD19 Tg) male and female mice prior to and during mating and continuing in females through gestation day 15 resulted in no adverse effects on embryofetal development; however, there was a marked reduction in B-cells in fetal blood and liver at both doses tested. These results demonstrate that inebilizumab-cdon crosses the placenta and depletes B-cells in the fetus.

Intravenous administration of inebilizumab-cdon (0, 3, or 30 mg/kg) to huCD19 Tg mice every three days throughout organogenesis and lactation resulted in depletion of B-cells and persistent reductions in immune function (even following repletion of B-cells and lasting into adulthood) in offspring at both doses tested. At the end of the lactation period, plasma inebilizumab-cdon levels in offspring were only slightly lower than those in maternal plasma. A no-effect level for immunotoxicity in the offspring was not identified.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of inebilizumab-cdon in human milk, the effects on a breastfed infant, or the effects on milk production. Human IgG is excreted in human milk, and the potential for absorption of UPLIZNA to lead to B-cell depletion in the breastfed infant is unknown. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for UPLIZNA and any potential adverse effects on the breastfed infant from UPLIZNA or from the underlying maternal condition.

8.3 Females of Reproductive Potential

Contraception

Women of childbearing potential should use contraception while receiving UPLIZNA and for 6 months after the last infusion of UPLIZNA *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

NMOSD

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

IgG4-RD

Twenty-nine percent (32 out of 112) of patients 65 years of age or older, were treated with UPLIZNA. There were no overall age-related differences in safety or efficacy observed compared to younger patients.

11 DESCRIPTION

Inebilizumab-cdon is a CD19-directed humanized afucosylated IgG1 monoclonal antibody produced by recombinant DNA technology in Chinese hamster ovary (CHO) cell suspension culture. The molecular weight is approximately 149 kDa.

UPLIZNA (inebilizumab-cdon) injection is a sterile, preservative-free, clear to slightly opalescent, colorless to slightly yellow solution, free from visible particles, for intravenous use.

Each single-dose vial contains 100 mg of inebilizumab in 10 mL of solution. Each mL contains 10 mg of inebilizumab-cdon, L-histidine (1.4 mg), L-histidine hydrochloride monohydrate (2.3 mg), polysorbate 80 (0.1 mg), sodium chloride (4.1 mg), α,α-trehalose dihydrate (40.1 mg), and Water for Injection, USP and a pH of 6.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

The precise mechanism by which inebilizumab-cdon exerts its therapeutic effects in NMOSD and IgG4-RD is unknown but is presumed to involve binding to CD19, a cell surface antigen presents on pre-B and mature B lymphocytes. Following cell surface binding to B lymphocytes, inebilizumab-cdon results in antibody-dependent cellular cytolysis.

12.2 Pharmacodynamics

Pharmacodynamics of UPLIZNA were assessed with an assay for CD20+ B-cells, since UPLIZNA can interfere with the CD19+ B-cell assay. Treatment with UPLIZNA reduces CD20+ B-cell counts in blood by 8 days after infusion. In Study 1 *[see Clinical Studies (14.1)]*, CD20+ B-cell counts were reduced below the lower limit of normal by 4 weeks in 100% of patients treated with UPLIZNA and remained below the lower limit of normal in 94% of patients for 28 weeks after initiation of treatment.

In Study 2 *[see Clinical Studies (14.2)*], CD20+ B-cell counts were reduced below the lower limit of normal by week 2 in 100% of patients treated with UPLIZNA and remained below the lower limit of normal in 85% of patients for up to 52 weeks after initiation of treatment.

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of inebilizumab-cdon in NMOSD patients following intravenous administration of UPLIZNA was biphasic with a mean terminal half-life of 18 days. The mean maximum concentration was 108 µg/mL (300 mg, second dose on Day 15), and the cumulative AUC of the 26-week treatment period in which NMOSD patients received two intravenous administrations 2 week apart was 2980 µg·d/mL.

The pharmacokinetics of inebilizumab-cdon in IgG4-RD patients following intravenous administration of UPLIZNA was biphasic with a mean terminal half-life of 18 days. The mean maximum concentration was 127 µg/mL (300 mg, second dose on Day 15), and the cumulative AUC of the 52-week treatment period in which IgG4-RD patients received two intravenous administrations 2 weeks apart, followed by a third dose at week 26 was 4290 µg×d/mL.

Distribution

Based on population pharmacokinetic analysis, the estimated typical central and peripheral volume of distribution of inebilizumab-cdon was 2.95 L and 2.57 L, respectively.

Metabolism

Inebilizumab-cdon is a humanized IgG1 monoclonal antibody that is degraded by proteolytic enzymes widely distributed in the body.

Elimination

The results of population pharmacokinetic analysis indicated that the estimated inebilizumab-cdon systemic clearance of the first-order elimination pathway was 0.19 L/day. At low exposure levels, inebilizumab-cdon was likely subject to the receptor (CD19)-mediated clearance, which decreased with time presumably because of the depletion of B-cells by UPLIZNA treatment.

Specific Populations

Gender, Race, Geriatric Use

A population pharmacokinetic analysis indicated that there was no significant effect of gender, race, and age on inebilizumab-cdon clearance.

Renal/Hepatic Impairment

No formal clinical studies have been conducted to investigate the effect of renal impairment or hepatic impairment on inebilizumab-cdon pharmacokinetic parameters.

Drug Interaction Studies

Cytochrome P450 enzymes and transporters are not involved in the clearance of inebilizumab-cdon; therefore, the potential risk of interactions between UPLIZNA and concomitant medications that are substrates, inducers, or inhibitors of cytochrome P450 enzymes and transporters is low.

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 UPLIZNA.

In Study 1, treatment-emergent antibodies (those that appeared or significantly increased from baseline after administration of UPLIZNA), were detected in 5.6% patients receiving UPLIZNA. Although these data do not demonstrate an impact of anti-inebilizumab-cdon antibody development on the efficacy or safety of UPLIZNA in these patients, the available data are too limited to make definitive conclusions.

In Study 2, the incidence of treatment-emergent anti-inebilizumab-cdon antibodies was 8.8% (6/68) of patients receiving UPLIZNA during the 52-week RCP. Neutralizing antibodies were not directly assessed.

During the treatment periods for Study 1 and Study 2, there was no identified clinically significant effect of anti-inebilizumab-cdon antibodies on pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety or effectiveness of UPLIZNA.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

No studies have been conducted to assess the carcinogenic potential of inebilizumab-cdon.

Mutagenesis

No studies have been conducted to assess the genotoxic potential of inebilizumab-cdon.

Impairment of Fertility

Intravenous administration of inebilizumab-cdon (0, 3, or 30 mg/kg/week) to human CD19 transgenic male and female mice prior to and during mating and continuing in females through gestation day 15 resulted in reduced fertility at both doses tested. A no-effect dose for adverse effects on fertility was not identified.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD)

The efficacy of UPLIZNA for the treatment of NMOSD was established in Study 1 (NCT02200770), a randomized (3:1), double-blind, placebo-controlled trial that enrolled 213 patients with NMOSD who were anti-AQP4 antibody positive and 17 who were anti-AQP4 antibody negative.

Patients met the following eligibility criteria:

1. A history of one or more relapses that required rescue therapy within the year prior to screening, or 2 or more relapses that required rescue therapy in 2 years prior to screening.
2. Expanded Disability Status Scale (EDSS) score of 7.5 or less. Patients with an EDSS score of 8.0 were eligible if they were deemed capable of participating.
3. Patients were excluded if previously treated with immunosuppressant therapies within an interval specified for each such therapy.

The use of immunosuppressants during the blinded phase of the trial was prohibited.

The use of oral or intravenous corticosteroids during the blinded phase of the trial was prohibited, with the exception of premedication for investigational treatment and treatment for a relapse.

Of the 213 enrolled anti-AQP4 antibody positive patients, a total of 161 were randomized to receive treatment with UPLIZNA, and 52 were randomized to receive placebo.

The baseline demographic and disease characteristics were balanced between the treatment groups. Females accounted for 94% of the study population. Fifty-two percent of patients were White, 21% Asian, and 9% Black or African American. The mean age was 43 years (range 18 to 74 years). The mean EDSS score was 4.0. The number of relapses in the two years prior to randomization was 2 or more in 83% of the patients.

UPLIZNA was administered according to the recommended dosage regimen *[*see *Dosage and Administration (2.4)]*.

All potential relapses were evaluated by a blinded, independent, adjudication committee, who determined whether the relapse met protocol-defined criteria. Patients who experienced an adjudicated relapse in the randomized-controlled period (RCP), or who completed the Day 197 visit without a relapse, exited the RCP.

The primary efficacy endpoint was the time to the onset of the first adjudicated relapse on or before Day 197.

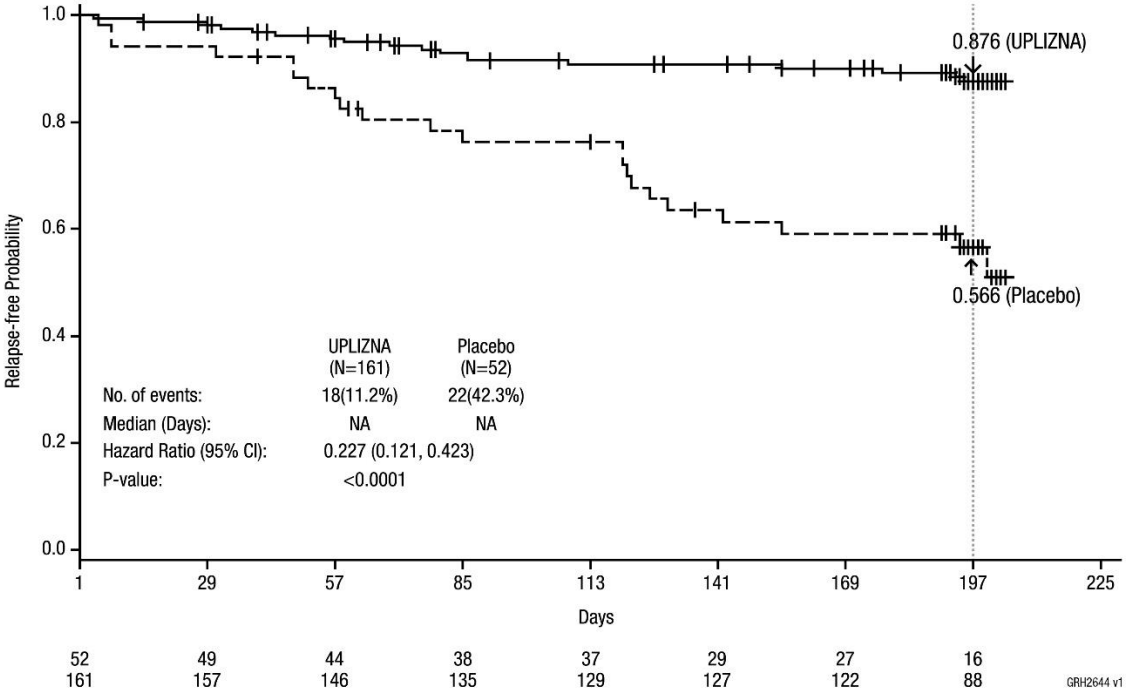
The time to the first adjudicated relapse was significantly longer in patients treated with UPLIZNA compared to patients who received placebo (relative risk reduction 73%; hazard ratio: 0.272; $p < 0.0001$). In the anti-AQP4 antibody positive population there was a 77.3% relative reduction (hazard ratio: 0.227, $p < 0.0001$). There was no evidence of a benefit in patients who were anti-AQP4 antibody negative.

Table 5. Efficacy Results in Study 1 in anti-AQP4 Antibody Positive NMOSD Patients

	Treatment Group	
	UPLIZNA N = 161	**Placebo N = 52**
Time to Adjudication Committee-Determined Relapse (Primary Efficacy Endpoint)		
Number (%) of patients with relapse	18 (11.2%)	22 (42.3%)
Hazard ratio (95% CI)[a]	0.227 (0.121, 0.423)	
p-value[a]	< 0.0001	

[a] Cox regression method, with placebo as the reference group.

Figure 1. Kaplan-Meier Plot of Time to First Adjudication Committee-Determined NMOSD Relapse in the Randomized-Controlled Period (ITT Population; anti-AQP4 Antibody Positive Patients)



Note: Numbers of patients at risk are shown at each time point.

Compared to placebo-treated patients, patients treated with UPLIZNA who were anti-AQP4 antibody positive had reduced annualized rates of hospitalizations (0.11 for UPLIZNA versus 0.50 for placebo).

14.2 Immunoglobulin G4-Related Disease (IgG4-RD)

The efficacy of UPLIZNA for the treatment of IgG4-RD was established in Study 2 (NCT04540497), a randomized, double-blind, multicenter, 52-week placebo-controlled trial that enrolled 135 adult patients who met the following eligibility criteria:

- Newly diagnosed or recurrent IgG4-RD that required glucocorticoid (GC) treatment at screening.
- Confirmed history of organ involvement at any time in the course of disease.

The concomitant use of biologic and non-biologic immunosuppressive agents was prohibited during the blinded phase of the trial. Of the 135 enrolled IgG4-RD patients, 68 patients were randomized to receive UPLIZNA and 67 were randomized to receive placebo. The baseline demographic and disease characteristics were generally balanced between the treatment groups. Females accounted for 35% of the study population. Thirty-nine percent of patients were White, 47% Asian, and 1% Black or African American. The mean age was 58 years (range 24

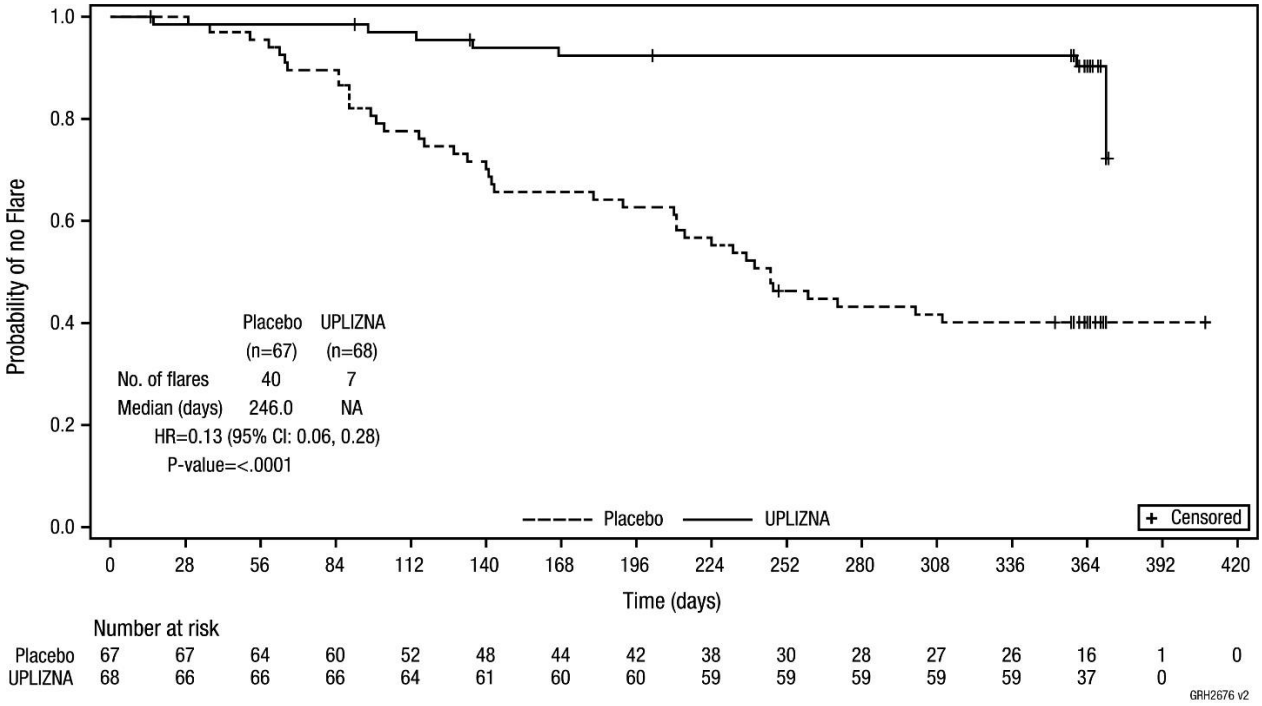
to 80 years). The median disease duration was 0.9 years. Forty-six percent of patients were newly diagnosed with IgG4-RD and 54% had recurrent disease.

Patients were at a uniform 20 mg per day dose of glucocorticoids at the time of randomization and then began a prespecified taper of 5 mg dose every two weeks until discontinuation at the end of 8 weeks. The use of glucocorticoids during the trial was permitted for premedication for investigational treatment, treatment for a relapse and in certain situations other than an IgG4-RD flare. UPLIZNA was administered according to the recommended dosage regimen *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

Disease flare was defined as new/worsening signs or symptoms that were positively adjudicated and warranted treatment by the investigator. All potential flares were assessed by the investigator and subsequently reviewed by a blinded, independent, adjudication committee, who determined whether the flare met one or more of the protocol-defined, organ-specific flare diagnostic criteria.

The primary efficacy endpoint was the time to First Treated and Adjudication Committee (AC)-determined IgG4-RD flare within the 52-week RCP. The time to the First Treated and AC determined IgG4-RD flare was significantly longer in the UPLIZNA group, compared with the placebo group (Figure 2). UPLIZNA reduced the risk of treated and AC-determined IgG4-RD flare by 87%, compared with placebo (hazard ratio: 0.13; $p < 0.0001$) (see Table 6).

Figure 2. Kaplan-Meier Plot of Time to First Treated and Adjudication Committee-Determined IgG4-RD Flare During the Randomized-Controlled Period



Patients who did not complete the RCP and who did not have a treated and AC-determined flare during the RCP were censored at the time of discontinuation.

Table 6. Efficacy Results in Study 2 in IgG4-RD Patients

	Treatment Group	
	UPLIZNA N = 68	**Placebo N = 67**
Time to The First Treated and AC-Determined IgG4-RD Flare (Primary Efficacy Endpoint)		
Number of subjects with a IgG4-RD flare	7 (10.3%)	40 (59.7%)
Hazard ratio (95% CI)[a]	0.13 (0.06, 0.28)	
p-value[a]	< 0.0001	
Annualized Flare Rate for Treated and AC-Determined IgG4-RD Flares	0.10	0.71
Rate ratio (95% CI)[b]	0.14 (0.06, 0.31)	
p-value[b]	< 0.0001	
Proportion of Subjects Achieving Treatment-free, Flare-Free Complete Remission at Week 52[c]	39 (57.4%)	15 (22.4%)
Difference (95% CI)[d]	35.0% (19.5%, 50.5%)	
p-value[d]	< 0.0001	
Proportion of Subjects Achieving Corticosteroid-free, Flare-Free and Complete Remission at Week 52[e]	40 (58.8%)	15 (22.4%)
Difference (95% CI)[d]	36.5% (21.0%, 51.9%)	
p-value[d]	< 0.0001	

[a] Based on Cox regression method, with placebo as the reference group.
[b] Estimated from the negative binomial regression, with placebo as the reference group.
[c] Defined as the lack of evident disease activity (IgG4-RD RI = 0 or investigator's decision) at Week 52, no AC-determined flare during the RCP, and no treatment for flare or disease control except the required 8-week GC taper.
[d] Based on logistic regression model, with placebo as the reference group.
[e] Defined as the lack of evident disease activity (IgG4-RD RI = 0 or investigator's decision) at Week 52, no AC-determined flare during the RCP, and no corticosteroid treatment for flare or disease control except the required 8-week GC taper.

For all patients in the trial, the mean (SD) total GC use for IgG4-RD control per patient other than the planned GC taper was lower in the UPLIZNA-treated group compared with the placebo-treated group, with a mean (SD) of 118.25 (438.97) mg prednisone equivalent versus 1384.53 (1723.26) mg prednisone equivalent, respectively during the RCP. Forty-two (62.7%) placebo-treated patients and 7 (10.3%) UPLIZNA-treated patients received GC for IgG4-RD control other than the planned GC taper. The mean (SD) total GC use per patient for the 42 placebo-treated patients was 2202.76 (1709) mg prednisone equivalent and for the 7 UPLIZNA-treated patients was 1148.71 (878) mg prednisone equivalent.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

UPLIZNA (inebilizumab-cdon) injection is a clear to slightly opalescent, colorless to slightly yellow solution supplied as:

- One carton containing three 100 mg/10 mL single-dose vials – NDC 75987-150-03

16.2 Storage and Handling

- Store in a refrigerator at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) in original carton to protect from light.
- Do not freeze.
- Do not shake.
- Store vials upright.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient and/or caregiver to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

Infusion Reactions
Inform patients about the signs and symptoms of infusion reactions, including anaphylaxis, and advise them to contact their healthcare provider immediately if they observe signs or symptoms of infusion reactions *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Infections
Advise patients to contact their healthcare provider for any signs of infection during treatment or after the last dose. Signs include fever, chills, constant cough, or dysuria *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Advise patients that UPLIZNA may cause reactivation of hepatitis B infection and that monitoring will be required if they are at risk *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Advise patients that PML has happened with drugs that are similar to UPLIZNA and may happen with UPLIZNA. Inform the patient that PML is characterized by a progression of deficits and usually leads to death or severe disability over weeks or months. Instruct the patient of the importance of contacting their healthcare provider if they develop any symptoms suggestive of PML. Inform the patient that typical symptoms associated with PML are diverse, progress over days to weeks, and include progressive weakness on one side of the body or clumsiness of limbs, disturbance of vision, and changes in thinking, memory, and orientation leading to confusion and personality changes *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Vaccinations
Advise patients to complete any required vaccinations at least 4 weeks prior to initiation of UPLIZNA. Administration of live-attenuated or live vaccines is not recommended during UPLIZNA treatment and until B-cell recovery *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Pregnancy
Instruct patients that if they are pregnant or plan to become pregnant while taking UPLIZNA, they should inform their healthcare provider *[see Use in Specific Populations (8.1)]*. Advise females of reproductive potential that they should use effective contraception during treatment and for 6 months after UPLIZNA therapy *[see Use in Specific Populations (8.3)]*. Advise

patients to register with the UPLIZNA pregnancy exposure registry *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.



Manufactured by:
Horizon Therapeutics Ireland DAC
Dublin, Ireland U.S. License No. 2022
Patent: **http://pat.amgen.com/uplizna/**
©2025 Amgen Inc. All rights reserved.
1-800-772-6436

1XXXXXX-V4

Medication Guide
UPLIZNA® (up-liz'-nah)
(inebilizumab-cdon)
injection, for intravenous use

What is the most important information I should know about UPLIZNA?

UPLIZNA may cause serious side effects, including:

Infusion reactions. UPLIZNA can cause infusion reactions, including anaphylaxis, that can be serious or may cause you to be hospitalized. You will be monitored during your infusion and for at least 1 hour after each infusion of UPLIZNA for signs and symptoms of an infusion reaction. Tell your healthcare provider right away if you get any of these symptoms:

- headache
- sleepiness
- fever
- rash
- nausea
- shortness of breath
- muscle aches
- palpitations

If you develop an infusion reaction, your healthcare provider may need to stop or slow down the rate of your infusion and treat your symptoms.

Infections. Infections can happen during treatment with UPLIZNA. Tell your healthcare provider right away if you have an infection or get any of these symptoms:

- painful and frequent urination
- nasal congestion, runny nose, sore throat, fever, chills, cough, body aches

- UPLIZNA taken before or after other medicines that weaken the immune system may increase your risk of getting infections.
- **Hepatitis B virus (HBV) reactivation.** Before starting treatment with UPLIZNA, your healthcare provider will do blood tests to check for hepatitis B viral infection. If you have ever had hepatitis B virus infection, the hepatitis B virus may become active again during or after treatment with UPLIZNA. Hepatitis B virus becoming active again (called reactivation) may cause serious liver problems, including liver failure or death. Your healthcare provider will monitor you if you are at risk for hepatitis B virus reactivation during treatment and after you stop receiving UPLIZNA.
- **Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML).** PML may happen with UPLIZNA. PML is a rare brain infection that leads to death or severe disability. Symptoms of PML may get worse over days to weeks. Call your healthcare provider right away if you get any of these symptoms:
  - weakness on one side of the body
  - changes in your vision
  - confusion
  - loss of coordination in your arms and legs
  - changes in thinking or memory
  - changes in your personality
- **Tuberculosis (TB).** TB is caused by an infection in the lungs. Before starting treatment with UPLIZNA, your healthcare provider will check to see if you are at risk for getting TB or have ever had TB.
- **Vaccinations.** Certain vaccines, called "live" or "live attenuated" vaccines, are not recommended in people receiving UPLIZNA. Talk to your healthcare provider before receiving any vaccinations. If you have a baby and you were receiving UPLIZNA during pregnancy, it is important to tell your baby's healthcare provider about your UPLIZNA use so they can decide when your baby should receive any vaccine.

See **"What are the possible side effects of UPLIZNA?"** for more information about side effects.

What is UPLIZNA?

- UPLIZNA is a prescription medicine used to treat adults with:
  - Neuromyelitis optic spectrum disorder (NMOSD) who are anti-aquaporin-4 (AQP4) antibody positive.
  - Immunoglobulin G4-related disease (IgG4-RD).
- It is not known if UPLIZNA is safe or effective in children.

Who should not receive UPLIZNA?

You should not receive UPLIZNA if you have:

- had a life-threatening infusion reaction to UPLIZNA.
- an active hepatitis B virus infection.
- active or untreated inactive (latent) tuberculosis.

Before receiving UPLIZNA, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have or think you have an infection.
- have ever taken, currently take, or plan to take medicines that affect your immune system, or other treatments for NMOSD and IgG4-RD. These medicines may increase your risk of getting an infection.
- have or have ever had hepatitis B or are a carrier of the hepatitis B virus.
- have or have ever had tuberculosis.
- have had a recent vaccination or are scheduled to receive any vaccinations. You should receive any required vaccines at least 4 weeks before you start treatment with UPLIZNA.
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if UPLIZNA will harm your unborn baby. Females should use birth control (contraception) during treatment with UPLIZNA and for 6 months after your last infusion of UPLIZNA.
- **Pregnancy Exposure Registry:** There is a pregnancy registry to collect information about women who are exposed to UPLIZNA during pregnancy. The purpose of this registry is to collect information about the health of you and your baby. If you become pregnant while taking UPLIZNA, you are encouraged to enroll in the pregnancy registry by calling 1-303-724-4644 or by visiting online at www.upliznapregnancyregistry.com. are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if UPLIZNA passes into your breast milk. Talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby if you receive UPLIZNA.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

How will I receive UPLIZNA?

- UPLIZNA is given through a needle placed in a vein (IV or intravenous infusion) in your arm.
- Before treatment with UPLIZNA, your healthcare provider will give you a corticosteroid medicine, an antihistamine, and a fever prevention medicine to help infusion reactions become less frequent and less severe. See **"What is the most important information I should know about UPLIZNA?"**
- Your first dose of UPLIZNA will be given as 2 separate infusions, 2 weeks apart.
- Your next doses of UPLIZNA will be given as one infusion every 6 months.
- Each infusion will last about 1 hour and 30 minutes. After each infusion, you will be monitored by a healthcare provider for at least 1 hour.

What are the possible side effects of UPLIZNA?

UPLIZNA may cause serious side effects, including:

- See "**What is the most important information I should know about UPLIZNA?"**
- **low blood cell counts.** UPLIZNA may cause a decrease in some types of blood cells. Your healthcare provider will do blood tests to check your blood cell counts.

The most common side effects include urinary tract infection and joint pain in patients with NMOSD.

The most common side effects include urinary tract infection and low white blood cell count in patients with IgG4-RD. These are not all the possible side effects of UPLIZNA.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

General information about the safe and effective use of UPLIZNA.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about UPLIZNA that is written for health professionals.

What are the ingredients in UPLIZNA?

Active ingredient: inebilizumab-cdon.

Inactive ingredients: L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, polysorbate 80, sodium chloride, α,α-trehalose dihydrate, and water for injection.

AMGEN

Manufactured by: Horizon Therapeutics Ireland DAC.,
Dublin, Ireland U.S. License No. 2022
Patent: **http://pat.amgen.com/uplizna/**
©2020, 2025 Horizon Therapeutics Ireland DAC All rights reserved.
1-800-772-6436

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration Issued: 4/2025

処方情報の要点

以下に示す要点は，UPLIZNA®を安全かつ効果的に用いるのに必要なすべての情報が含まれているわけではない．UPLIZNA®の全処方情報を参照すること．

UPLIZNA®（Inebilizumab-cdon）注射剤，静注用
米国の初回承認：2020 年

最近の主要な変更

効能及び使用法（1.2）	**2025 年 4 月**
警告及び使用上の注意（5.1, 5.2）	**2025 年 4 月**

効能及び使用法

UPLIZNA は，CD19 を標的とする細胞溶解抗体であり，以下を適応としている．

- 抗アクアポリン 4（AQP4）抗体陽性の成人視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）患者．（1.1）
- 成人免疫グロブリン G4 関連疾患（IgG4-RD）患者．（1.2）

用法及び用量

- 初回投与前に，B 型肝炎ウイルス，血清免疫グロブリン定量及び結核に対するスクリーニング検査が必要である．（2.1）
- 各投与前：
  - 活動性感染症の有無を確認すること．（2.2, 5.2）
  - 副腎皮質ステロイド，抗ヒスタミン剤及び解熱剤による前投薬を行うこと．（2.2, 5.1）
- 投与前に UPLIZNA を 0.9%塩化ナトリウム注射液（USP）250 mL で希釈すること．（2.3, 2.4）
- UPLIZNA は，投与完了まで用量を漸増しながら約 90 分かけて静脈内投与する．推奨用量は以下のとおりである．
  - 初回投与は 300 mg を静脈内投与し，その 2 週間後に 2 回目の 300 mg 静脈内投与を行う．
  - 以降の投与（初回投与から 6 カ月後に開始）は，300 mg を 6 カ月ごとに単回静脈内投与する．（2.3）
- 投与中及び投与終了後少なくとも 1 時間は患者を注意深く観察すること．（2.3）

剤形及び含量

- 注射液：単回投与バイアル入りの 100 mg/10 mL（10 mg/mL）溶液（3）

禁忌

- UPLIZNA の投与に対する生命を脅かす反応の既往（4）
- 活動性 B 型肝炎感染（4）
- 活動性又は未治療の潜在性結核（4）

警告及び使用上の注意

- インフュージョンリアクション：投与前に前投薬を行う．（2.2）
  インフュージョンリアクションの管理に関する推奨事項は，反応の種類及び重症度によって異なる．生命を脅かす又は障害を引き起こすインフュージョンリアクションが生じた場合は UPLIZNA の投与を中止すること．（5.1）
- 感染症：感染症が消失するまで活動性の感染症患者の UPLIZNA 投与は延期する．投与中及び投与中止後から B 細胞が回復するまでは，弱毒生ワクチン又は生ワクチンの接種は推奨されない．（5.2）
- 免疫グロブリン濃度：UPLIZNA 投与開始時，投与中及び中止後から B 細胞が枯渇するまで，免疫グロブリン濃度を監視する．免疫グロブリン濃度が免疫低下を示す場合で患者が重篤な日和見感染又は反復性感染を発現した場合は，UPLIZNA の中止を検討すること．（5.3）
- 胎児のリスク：動物データに基づき，胎児に害を及ぼす可能性がある．妊娠可能な女性には胎児への潜在的リスクについて説明し，UPLIZNA の投与中及び投与中止後 6 ヵ月間は有効な避妊法を使用するよう指導すること．（5.4, 8.1）

副作用

NMOSD では最も頻度の高い副作用（UPLIZNA 投与患者の 10%以上及びプラセボよりも高頻度）は尿路感染及び関節痛であった．（6.1）
IgG4-RD では最も頻度の高い副作用（UPLIZNA 投与患者の 10%以上及びプラセボよりも高頻度）は尿路感染及びリンパ球減少症であった（6.1）．

副作用が疑われる事象を報告する場合は，Amgen（1-800-77-AMGEN [1-800-772-6436]）に連絡するか，又は，FDA（1-800-FDA-1088 又は ***www.fda.gov/medwatch***）に連絡すること．

患者に対する情報提供の 17 項及び医薬品ガイドを参照すること．

改訂：2025 年 4 月

全処方情報：目次*

1 効能及び使用法
1.1 視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）
1.2 免疫グロブリン G4 関連疾患（IgG4-RD）
2 用法及び用量
2.1 UPLIZNA 初回投与前の評価
2.2 各投与前の評価及び前投薬
2.3 推奨される用法及び用量
2.4 投与液の調製及び保存
3 剤形及び含量
4 禁忌
5 警告及び使用上の注意
5.1 インフュージョンリアクション
5.2 感染症
5.3 免疫グロブリンの減少
5.4 胎児のリスク
6 副作用
6.1 臨床試験成績
6.2 免疫原性
7 薬物相互作用
7.1 免疫抑制療法又は免疫調節療法
8 特別な集団に対する使用
8.1 妊娠
8.2 授乳
8.3 妊娠可能な女性
8.4 小児に対する使用
8.5 高齢者に対する使用
11 性状
12 臨床薬理
12.1 作用機序
12.2 薬力学
12.3 薬物動態
13 非臨床毒性試験
13.1 がん原性，変異原性，生殖機能障害
14 臨床試験
14.1 視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）
14.2 免疫グロブリン G4 関連疾患（IgG4-RD）
16 製品の供給／保存及び取扱い
16.1 製品の供給
16.2 保管及び取扱い
17 患者に対する情報提供

* 全処方情報から省略されたセクション及びサブセクションは記載していない．

全処方情報

1　効能及び使用法

1.1　視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）
UPLIZNA は，抗アクアポリン 4（AQP4）抗体陽性の視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）成人患者の治療を適応とする．

1.2　免疫グロブリン G4 関連疾患（IgG4-RD）
UPLIZNA は，免疫グロブリン G4 関連疾患（IgG4-RD）成人患者の治療を適応とする．

2　用法及び用量

2.1　UPLIZNA 初回投与前の評価

B 型肝炎ウイルススクリーニング
UPLIZNA の投与開始前に B 型肝炎ウイルス（HBV）スクリーニングを実施すること．UPLIZNA は，表面抗原［HbsAg］陽性及び抗 HBV 検査陽性によって確認された活動性 HBV 患者には投与しないこと．HBsAg 陰性かつ HB コア抗体陽性［HBcAb+］の患者又は HBV キャリア［HBsAg+］の患者については，UPLIZNA の投与開始前及び投与中に肝疾患の専門医に相談すること *［禁忌（4）並びに警告及び使用上の注意（5.2）を参照］*．

血清免疫グロブリン
UPLIZNA の投与開始前に，血清免疫グロブリン定量検査を実施すること．血清免疫グロブリン濃度が低い患者では，UPLIZNA の投与開始前に免疫学の専門医に相談すること *［警告及び使用上の注意（5.3）を参照］*．

結核スクリーニング
UPLIZNA の投与開始前に，活動性結核の評価及び潜伏感染の検査を行うこと．適切な治療歴がない活動性結核患者又は結核スクリーニング陽性患者については，UPLIZNA の投与開始前に感染症専門医に相談すること *［禁忌（4）並びに警告及び使用上の注意（5.2）を参照］*．

ワクチン接種
投与中及び投与中止後から B 細胞が回復するまでは，弱毒生ワクチン又は生ワクチンの接種は推奨されないため，生ワクチン又は弱毒生ワクチンについては，UPLIZNA の投与開始 4 週間以上前に予防接種ガイドラインに従ってすべての予防接種を実施すること *［警告及び使用上の注意（5.2）並びに臨床薬理（12.2）を参照］*．

2.2　各投与前の評価及び前投薬

感染症の評価

UPLIZNA の投与前には毎回，活動性感染症の有無を確認すること．活動性感染症が認められる場合，感染症が回復するまで UPLIZNA の投与を延期すること［*警告及び使用上の注意（5.2）を参照*］．

前投薬
インフュージョンリアクションの頻度及び重症度を軽減するために，UPLIZNA の各投与前に実施する前投薬を表 1 に示す［*警告及び使用上の注意（5.2）を参照*］．

表 1　UPLIZNA 各投与前の前投薬

前投薬の種類	投与経路	例（又は相当）	UPLIZNA 投与前の投薬時間
コルチコステロイド	静脈内	メチルプレドニゾロン 80 mg～125 mg	30 分
抗ヒスタミン剤	経口	ジフェンヒドラミン 25 mg～50 mg	30～60 分
解熱薬	経口	アセトアミノフェン 500 mg～650 mg	30～60 分

2.3　推奨される用法及び用量

NMOSD 及び IgG4-RD

UPLIZNA は静脈内注入により投与する（表 2 参照）．推奨用量は以下のとおりである．

- 初回投与は 300 mg を静脈内投与し，その 2 週間後に 2 回目の 300 mg 静脈内投与を行う．
- 以降の投与（初回投与から 6 カ月後に開始）は，300 mg を 6 カ月ごとに単回静脈内投与する．

用法
UPLIZNA は投与前に稀釈すること［*用法及び用量（2.4）を参照*］．

静脈内投与を開始する前に，調製した投与液は室温にしておくこと．

重篤なインフュージョンリアクション等潜在的な重度の反応を管理するため，適切な医療支援を提供できる十分な経験を積んだ医療従事者の厳重な監視の下で UPLIZNA を投与すること［*警告及び使用上の注意（5.1）を参照*］．

表 2 のスケジュールに従い，調製した薬液を輸液ポンプを用いて投与が終了するまで投与速度を上げながら，約 90 分かけて静脈内投与する．無菌で低タンパク吸着性の 0.2 又は 0.22 ミクロンのインラインフィルターを用いた静脈ラインから投与すること．

表 2　250 mL 静注用バッグで希釈した場合の UPLIZNA の推奨投与速度

経過時間（分）	注入速度（mL/時間）
0～30	42
31～60	125
61～終了	333

投与中及び投与終了後少なくとも 1 時間は，インフュージョンリアクションについて患者を注意深く観察すること．

2.4　投与液の調製及び保存

調製
微粒子や変色がないか UPLIZNA の溶液を目視で確認する *［剤形及び濃度（3）を参照］*．溶液が濁っていたり，変色していたり，あるいは分離した微粒子が含まれている場合は，使用せずに製造業者に連絡すること（1-800-772-6436）．バイアルを振盪しないこと．

- 0.9%塩化ナトリウム注射液（USP）250 mL が入った静注用バッグを用意する．他の希釈液を用いて UPLIZNA を希釈しないこと．
- カートンに入った 3 本のバイアルから UPLIZNA を 10 mL ずつ抜き取り，合計 30 mL を 250 mL の静注用バッグに移す．希釈した液を静かに転倒混和する．希釈した液を振盪しないこと．
- バイアル内に残った未使用分は廃棄する．

投与液の保管
UPLIZNA は保存剤を含まない．

調製した投与液は直ちに投与すること．直ちに投与しない場合，投与液は投与開始前に 2～8°C（36～46°F）の冷蔵庫内で最大 24 時間，あるいは 20～25°C（68～77°F）の室温で 4 時間保存する．

3　剤形及び含量

注射液：単回投与バイアル入りの澄明又はわずかに乳白光を呈する無色～微黄色の 100 mg/10 mL（10 mg/mL）溶液．

4　禁忌

以下に該当する患者にはUPLIZNAを投与しないこと．

- UPLIZNAに対する生命を脅かすインフュージョンリアクションの既往歴［*警告及び使用上の注意（5.1）を参照*］
- 活動性B型肝炎感染［*警告及び使用上の注意（5.2）を参照*］
- 活動性又は未治療の潜在性結核［*警告及び使用上の注意（5.2）を参照*］

5　警告及び使用上の注意

5.1　インフュージョンリアクション

UPLIZNAの投与に際して，アナフィラキシーを含むインフュージョンリアクションが起こりうる．症状として，頭痛，悪心，傾眠，呼吸困難，発熱，筋肉痛，発疹や動悸がある．無作為化臨床試験の期間中，NMOSD患者の9.3%に，UPLIZNAの初回コースでインフュージョンリアクションが認められた．無作為化比較期間中，IgG4-RD患者の7.4%にUPLIZNAのインフュージョンリアクションが認められた．インフュージョンリアクションは，初回時に最も多く見られたが，二回目以降でも観察されている．

<u>インフュージョンリアクションのリスク低減と管理</u>
コルチコステロイド，抗ヒスタミン剤及び解熱剤による前投薬を行うこと［*用法及び用量（2.2）を参照*］．

インフュージョンリアクションの管理に関する推奨事項は，反応の種類及び重症度によって異なる．生命を脅かすインフュージョンリアクションについては，UPLIZNA投与を直ちに永久的に中止し，適切な支持療法を行うこと．より重症でないインフュージョンリアクションに対しては，注入の一時中止，注入速度の減速，及び／又は対症療法の実施などの管理を行うことができる．

5.2　感染症

他のB細胞除去療法では，感染症のリスク増加が認められた．NMOSDでは，無作為化比較期間及び非盲検期間を通じてUPLIZNA投与例で報告された感染症は，尿路感染（20%），上咽頭炎（13%），上気道感染（8%），インフルエンザ（7%）が多かった．IgG4-RDでは，無作為化比較期間及び非盲検期間を通じてUPLIZNA投与例で報告された感染症は，上気道感染（11%），上咽頭炎（10%），尿路感染（9%），インフルエンザ（6%）が多かった．感染症が消失するまで，活動性の感染症患者のUPLIZNA投与は延期する．

<u>他の免疫抑制剤を併用する場合の免疫抑制作用が増強するリスクの可能性</u>
UPLIZNAと他の免疫抑制剤の併用については検討されていない．UPLIZNAを他の免

疫抑制剤と併用する場合は，免疫抑制作用が増強される可能性を考慮すること．

B 型肝炎ウイルス（HBV）再活性化

他の B 細胞枯渇抗体では，HBV 再活性化のリスクが認められている．UPLIZNA を投与した患者で HBV 再活性化の症例は認められていないが，慢性 HBV 感染患者は臨床試験から除外した．UPLIZNA 投与開始前に，すべての患者に対して HBV スクリーニングを実施すること．活動性肝炎の患者には UPLIZNA を投与しないこと．慢性 HBV キャリア［HBsAg+］の患者については，投与開始前及び投与中に肝疾患の専門医に相談すること．

進行性多巣性白質脳（PML）

PML は，JC ウイルスによって引き起こされる脳の日和見ウイルス感染であり，通常は免疫不全の患者でのみ発現し，大抵の場合死亡又は重度の障害に至る．UPLIZNA の臨床試験では PML の確定例は確認されなかったが，他の B 細胞枯渇抗体及び免疫能に影響を及ぼす他の治療法を投与された患者において，PML に至る JC ウイルス感染が認められている．UPLIZNA の臨床試験では，確定診断がつかない新たな脳病変の発現後に被験者 1 例が死亡したが，鑑別診断は非定型 NMOSD の再発，PML，又は急性散在性脳脊髄炎であった．PML を示唆する最初の徴候又は症状が認められた時点で，UPLIZNA の投与を中断し，適切な診断的評価を行うこと．MRI 所見は，臨床徴候又は症状の前に明らかになることがある．PML に関連する典型的な症状は多様で，数日から数週間の間に進行し，身体の片側の進行性の脱力，四肢の不器用，視力障害並びに錯乱や人格変化に至る思考，記憶及び見当識の変化などがある．

結核

UPLIZNA の投与開始前に結核のリスク因子を評価し，潜伏感染の検査を行うこと．十分な治療コースが確認できない潜在性活動性結核の既往歴を有する患者及び潜在性結核の検査が陰性であるが結核感染のリスク因子を有する患者に対しては，UPLIZNA の投与開始前に抗結核療法を検討すること．抗結核療法の開始が適切かどうかについては，治療開始前に感染症専門医に相談すること．

ワクチン接種

UPLIZNA の投与開始の少なくとも 4 週間前に，予防接種ガイドラインに従ってすべての予防接種を実施すること．UPLIZNA 投与後の生ワクチン又は弱毒生ワクチンによる予防接種の安全性は検討されていない．投与中及び B 細胞が回復するまでは，弱毒生ワクチン又は生ワクチンの接種は推奨されない．

妊娠中に UPLIZNA を投与された母親から生まれた乳児へのワクチン接種

妊娠中に UPLIZNA に曝露した母親の乳児では，乳児の B 細胞数の回復を確認する前に生ワクチン又は弱毒生ワクチンを投与しないこと．これらの曝露した乳児の B 細胞の枯渇は，生ワクチン又は弱毒生ワクチンによるリスクを増加させる可能性がある．

必要に応じて，非生ワクチンは B 細胞数及び免疫グロブリン濃度の低下が回復する前

に投与してもよいが，防御的な免疫反応が起こっているかどうかを評価するために，資格を有する専門家への相談を検討すること［*特別な集団への投与（8.1）を参照*］．

5.3　免疫グロブリンの減少

UPLIZNA の継続投与により，進行性かつ長期の低γグロブリン血症又は総免疫グロブリン濃度及び個々の免疫グロブリン［免疫グロブリン G や M（IgG 及び IgM）など］濃度の低下が生じる可能性がある［*副作用（6.1）を参照*］．特に日和見感染症又は反復性感染症の患者では，UPLIZNA の投与中及び投与中止後に B 細胞が回復するまで，血清免疫グロブリンの定量値をモニタリングすること．免疫グロブリン G 又は M が低値である患者が重篤な日和見感染又は反復性感染を発現した場合，又は長期の低γグロブリン血症に対して免疫グロブリンの静脈内投与が必要な場合，UPLIZNA の投与中止を検討すること．

5.4　胎児リスク

動物データに基づくと，UPLIZNA は B 細胞リンパ球減少症によって胎児へ害を及ぼし，B 細胞の回復後であっても，UPLIZNA に曝露された出生児の抗体応答を低下させる可能性がある．妊娠期間中に他の B 細胞枯渇抗体に曝露した母親から生まれた乳児に，一過性の末梢血 B 細胞枯渇やリンパ球減少症が報告されている．妊娠可能な女性には，UPLIZNA の投与中及び最終投与後少なくとも 6 ヵ月間は効果的な避妊法を用いるよう指導すること［*特別な集団への投与（8.1）を参照*］．

6　副作用

以下の臨床的に重大な副作用は，本添付文書の他の項に記載されている．

- インフュージョンリアクション［*警告及び使用上の注意（5.1）を参照*］
- 感染症［*警告及び使用上の注意（5.2）を参照*］
- 免疫グロブリンの減少［*警告及び使用上の注意（5.3）を参照*］

6.1　臨床試験成績

臨床試験は多様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有害事象の発現率を別の薬剤の臨床試験における発現率と直接比較することはできず，また実際の臨床使用での発現率を反映するものではない場合がある．

NMOSD
UPLIZNA の安全性は，無作為化比較投与期間中に 161 例の患者が推奨用法・用量で UPLIZNA の投与を受けた試験 1 で評価した．この投与期間中，52 例がプラセボの投与を受けた［*用法及び用量（2.1）並びに臨床試験（14）を参照*］．その後，198 例の患者が非盲検投与期間中に UPLIZNA に曝露された．

無作為化及び非盲検投与期間中，患者 208 例が合計 324 人年の UPLIZNA 曝露を受けた．この中には，少なくとも 6 ヵ月間の曝露を受けた 165 例及び 1 年以上の曝露を受けた 128 例が含まれた．

表 3 に，試験 1 で UPLIZNA を投与された患者の 5%以上に発現し，プラセボを投与された患者よりも発現率が高かった副作用を示す．最も頻度の高い副作用（UPLIZNA 投与患者の 10%以上及びプラセボよりも高頻度）は尿路感染及び関節痛であった．

表 3　試験 1 で UPLIZNA が投与された NMOSD 患者の 5%以上で発現し，プラセボよりも発現率が高い副作用

副作用	UPLIZNA N = 161 %	プラセボ N = 52 %
尿路感染	11	10
関節痛	10	4
頭痛	8	8
背部痛	7	4

試験 1 の無作為化及び非盲検投与を通して，最も多く認められた副作用（10%超）は，尿路感染（20%），上咽頭炎（13%），インフュージョンリアクション（12%），関節痛（11%）及び頭痛（10%）であった．

IgG4-RD

UPLIZNA の安全性は，無作為化比較投与期間中に 68 例の患者が推奨用法・用量で UPLIZNA の投与を受けた試験 2 で評価した．この投与期間中，67 例がプラセボの投与を受けた［*用法及び用量（2.1）並びに臨床試験（14）を参照*］．

表 4 に，試験 2 で UPLIZNA を投与された患者の 5%以上に発現し，プラセボを投与された患者よりも発現率が高かった副作用を示す．最も頻度の高い副作用（UPLIZNA 投与患者の 10%以上及びプラセボよりも高頻度）は尿路感染及びリンパ球減少症であった．

表 4　試験 2 で UPLIZNA が投与された IgG4-RD 患者の 5%以上で発現し，プラセボよりも発現率が高い副作用

副作用	UPLIZNA N = 68 %	プラセボ N = 67 %
リンパ球減少症	19[a]	9
尿路感染	12	6
発熱	9	5
好中球減少症	6	5
筋肉痛	6	0

a リンパ球減少症には，リンパ球減少症のほかリンパ球数減少を含む.

試験 2 の無作為化比較期間で認められたその他の副作用には，注入に伴う反応，インフルエンザ及び肺炎があった.

臨床検査異常

免疫グロブリン減少

NMOSD
ベースラインと比較して，6.5 ヵ月間の無作為化比較期間の終了時に，総免疫グロブリン濃度は，プラセボ投与患者ではベースラインから 6%上昇したのに対し，UPLIZNA 投与患者では約 8%低下した．ベースラインからの免疫グロブリン G（IgG）及び免疫グロブリン M（IgM）の平均減少率は，UPLIZNA 投与患者ではそれぞれ約 4%及び 32%であった．一方，プラセボ投与患者では IgG が 6%増加し，IgM が約 13%増加した．1 年目に IgG 濃度が基準値下限を下回った UPLIZNA 投与患者の割合は 6.6%，2 年目には 13%であった．1 年目に IgM 濃度が基準値下限を下回った UPLIZNA 投与患者の割合は 31%，2 年目には 42%であった.

IgG4-RD
ベースラインと比較して，12 カ月間の無作為化比較期間の終了時に，総免疫グロブリン濃度は，プラセボ投与患者では 21%上昇したのに対して，UPLIZNA 投与患者では約 12%低下した．ベースラインからの免疫グロブリン G（IgG）及び免疫グロブリン M（IgM）の平均減少率は，UPLIZNA 投与患者ではそれぞれ約 9%及び 32%であった．一方，プラセボ投与患者では IgG が 26%増加し，IgM が約 3%増加した.

好中球数減少

NMOSD
好中球数が 1.0～1.5×10^9/L であった患者の割合は，プラセボ群の 1.9%に対して，UPLIZNA 群では 6.9%であった．好中球数が 0.5～1.0 × 10^9/L であった患者は，プラセボ群では認められなかったのに対して，UPLIZNA 群の 1.9%で認められた．6.5 カ月間の無作為化比較期間終了時，好中球数が基準値下限を下回った患者の割合は，

UPLIZNA 投与患者で 12%であったのに対し，プラセボ投与患者では 4.2%であった．

IgG4-RD
12 カ月間の無作為化比較期間に，好中球数が 1.0～1.5 × 10^9/L であった患者の割合は，プラセボ群の 3%に対して，UPLIZNA 群では 7.5%であった．好中球数が 0.5～1.0 × 10^9/L であった患者は，UPLIZNA 群では認められなかったのに対して，プラセボ群の 1.5%で認められた．

リンパ球数減少

NMOSD
リンパ球数の減少は，プラセボを投与した患者と比較して，UPLIZNA を投与した患者でより頻繁に観察された．6.5 カ月間の無作為化比較期間終了時，リンパ球数が基準値下限を下回った患者の割合は，UPLIZNA 投与患者で 5.3%であったのに対し，プラセボ投与患者では 4.2%であった．

IgG4-RD
リンパ球数の減少は，プラセボを投与した患者と比較して，UPLIZNA を投与した患者でより頻繁に観察された．12 カ月間の無作為化比較期間中に，リンパ球数が基準値下限を下回った患者の割合は，UPLIZNA 投与患者で 41.8%であったのに対し，プラセボ投与患者では 35.8%であった．

7　薬物相互作用

7.1　免疫抑制療法又は免疫調節療法

UPLIZNA と全身性コルチコステロイドなどの免疫抑制薬の併用は感染リスクを増加させるおそれがある．免疫抑制療法と UPLIZNA を併用する場合は，免疫系に対する相加作用のリスクを考慮すること．

8　特別な集団に対する使用

8.1　妊娠

妊娠曝露レジストリ
妊娠中又は妊娠直前に UPLIZNA に曝露した女性の妊娠アウトカムを追跡する妊娠曝露レジストリがある．医療従事者は，患者に対して，電話（1-303-724-4644）又はインターネット（www.upliznapregnancyregistry.com）による UPLIZNA 妊娠レジストリへの登録を推奨されたい．

リスクの要約
UPLIZNA はヒト化 IgG1 モノクローナル抗体であり，免疫グロブリンは胎盤を通過することが知られている．妊婦の UPLIZNA 使用に伴う発達リスクに関して適切なデータは

ない．しかし，妊娠期間中にB細胞枯渇抗体に曝露した母親から生まれた乳児に，一過性の末梢血B細胞枯渇やリンパ球減少症が報告されている．臨床試験では，母親がUPLIZNAに曝露した乳児におけるB細胞濃度の調査は行われていない．このような乳児においてB細胞枯渇が持続しうる期間やB細胞枯渇がワクチンの安全性や有効性に及ぼす影響は不明である*［警告及び使用上の注意（5.2）を参照］*．

米国の一般集団では，臨床的に妊娠が確認された妊婦における重大な先天異常及び流産の推定背景リスクは，それぞれ2%～4%及び15%～20%である．

データ

動物データ

雌雄のヒトCD19トランスジェニック（huCD19Tg）マウスに，交配前及び交配期間中，並びに継続して雌マウスに妊娠15日目までInebilizumab-cdonを静脈内投与（0，3又は30 mg/kg/週）した結果，胚・胎児発生に有害な影響は認められなかったが，検討した両用量で，胎児の血液中及び肝臓中のB細胞が顕著に減少した．これらの結果から，Inebilizumab-cdonは胎盤を通過し，胎児のB細胞を枯渇させることが示された．

huCD19TgマウスのIの器官形成期及び授乳期に，Inebilizumab-cdon（0，3又は30 mg/kg）を3日ごとに静脈内投与した結果，検討した両用量で出生児にB細胞の枯渇及び免疫機能の持続的な低下（B細胞の回復後も認められ，成熟期まで持続）が認められた．授乳期終了時の出生児の血漿中Inebilizumab-cdon濃度は，母動物の血漿中濃度よりわずかに低かった．出生児における免疫毒性に対する無作用量は特定されなかった．

8.2　授乳

リスクの要約

ヒト乳汁中へのInebilizumab-cdonの移行性，母乳栄養児への影響，乳汁産生への影響に関するデータはない．ヒトIgGは母乳に分泌するが，母乳を飲んだ乳児にUPLIZNAが吸収されることによりB細胞枯渇が生じるか否かは不明である．母乳を与えることによる発育及び健康面のベネフィットは，母親がUPLIZNAを必要とする臨床的ニーズのほか，母乳を飲んだ乳児に対してUPLIZNAや母親の健康状態が及ぼすおそれのある有害作用と併せて検討すべきである．

8.3　妊娠可能な女性

避妊

妊娠する可能性のある女性は，UPLIZNA投与中及び最後のUPLIZNA投与後6ヵ月間は避妊しなければならない*［臨床薬理（12.3）を参照］*．

8.4　小児に対する使用

小児患者における安全性及び有効性は確立されていない．

8.5　高齢者に対する使用

NMOSD
UPLIZNA の臨床試験では，十分な数の 65 歳以上の患者を組入れ，若年患者と異なる反応を示すかどうかを判断することはできなかった．

IgG4-RD
65 歳以上の患者の 29%（32/112 名）に対して UPLIZNA による治療が行われた．若年患者と比較して安全性や有効性には，年齢に伴う差は全体として認められなかった．

11　性状

Inebilizumab-cdon は，チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞懸濁培養で組換え DNA 技術により産生される，CD19 を標的とするヒト化アフコシル化 IgG1 モノクローナル抗体である．分子量は約 149 kDa である．

UPLIZNA（Inebilizumab-cdon）注射液は無菌，保存剤不使用，澄明又はわずかに乳白光を呈する，無色～微黄色の静注用の溶液であり，目に見える粒子を含まない．

各単回投与用バイアルは，10 mL の溶液中に 100 mg の Inebilizumab を含有する．1 mL あたり，10 mg の Inebilizumab-cdon，L-ヒスチジン（1.4 mg），L-ヒスチジン塩酸塩一水和物（2.3 mg），ポリソルベート 80（0.1 mg），塩化ナトリウム（4.1 mg），α,α-トレハロース二水和物（40.1 mg）及び注射用水（USP）が含まれ，pH は 6 である．

12　臨床薬理

12.1　作用機序

Inebilizumab-cdon が NMOSD や IgG4-RD に対して治療効果を示す正確な機序は不明であるが，CD19（プレ B リンパ球及び成熟 B リンパ球に発現する細胞表面抗原）への結合が関与すると推定されている．Inebilizumab-cdon は B リンパ球の細胞表面に結合した後，抗体依存性の細胞性細胞溶解を生じさせる．

12.2　薬力学

UPLIZNA は CD19 陽性 B 細胞のアッセイに干渉する可能性があるため，CD20 陽性 B 細胞のアッセイを用いて，UPLIZNA の薬力学を評価した．UPLIZNA 投与により，投与 8 日後までに血中の CD20 陽性 B 細胞数が減少する．試験 1 *[臨床試験（14.1）を参照]* では，CD20 陽性 B 細胞数は，UPLIZNA 投与患者の 100%で 4 週間後までに基準値下限未満に減少し，94%の患者で投与開始後 28 週間にわたり基準値下限未満の状態が継続した．

試験 2 [*臨床試験（14.2）を参照*]では，CD20 陽性 B 細胞数は，UPLIZNA 投与患者の

100%で Week2 までに基準値下限未満に減少し，85%の患者で投与開始後 52 週間にわたり基準値下限未満の状態が継続した.

12.3　薬物動態

UPLIZNA を静脈内投与したときの NMOSD 患者における Inebilizumab-cdon の薬物動態は二相性を示し，終末相半減期の平均値は 18 日であった．最高濃度の平均値は 108 μg/mL（300 mg，Day 15 に 2 回目の投与）であり，NMOSD 患者に 2 週間間隔を空けて 2 回静脈内投与を行った 26 週間の投与期間における累積 AUC は 2980 μg▪d/mL であった.

UPLIZNA を静脈内投与したときの IgG4-RD 患者における Inebilizumab-cdon の薬物動態は二相性を示し，終末相半減期の平均値は 18 日であった．最高濃度の平均値は 127 μg/mL（300 mg，Day 15 に 2 回目の投与）であり，IgG4-RD 患者に 2 週間間隔を空けて 2 回静脈内投与を行った後 Week26 に 3 回目の投与を行った 52 週間の投与期間における累積 AUC は 4290 μg▪d/mL であった.

分布
母集団薬物動態解析に基づき，推定される Inebilizumab-cdon の典型的な中央及び末梢分布容積は，それぞれ 2.95 L 及び 2.57 L であった.

代謝
Inebilizumab-cdon はヒト化 IgG1 モノクローナル抗体であり，全身に広く分布するタンパク質分解酵素によって分解される.

排泄
母集団薬物動態解析の結果，Inebilizumab-cdon の一次排泄経路における推定全身クリアランスは 0.19 L/日であった．低曝露レベルでは，Inebilizumab-cdon は受容体（CD19）を介したクリアランスを受ける可能性が高く，このクリアランスは経時的に減少した．これはおそらく UPLIZNA 投与による B 細胞の枯渇が原因であると考えられる.

特別な集団
性別，人種，高齢者への投与

母集団薬物動態解析により，性別，人種及び年齢は，Inebilizumab-cdon のクリアランスに有意な影響を及ぼさないことが示された.

腎機能障害及び肝機能障害

Inebilizumab-cdon 薬物動態パラメータに対する腎機能障害又は肝機能障害の影響を調べる臨床試験は実施していない.

薬物相互作用試験

シトクロム P450 酵素及びトランスポーターは，Inebilizumab-cdon のクリアランスに関与しない．したがって，シトクロム P450 酵素及びトランスポーターの基質，誘導剤又は阻害剤である併用薬と UPLIZNA との相互作用の潜在的リスクは低い．

12.6　免疫原性

抗薬物抗体の検出頻度は，測定法の感度と特異性に大きく依存する．各測定法に差があることから，以下に示す試験における抗薬物抗体の発現率について，他の試験（UPLIZNA の試験を含む．）における抗薬物抗体の発現率と比較することには意義がない．

試験 1 では，投与下に発現した抗体（UPLIZNA 投与後に発現又はベースラインから有意に増加した抗体）が UPLIZNA 投与患者の 5.6%で検出された．これらのデータは，抗 Inebilizumab-cdon 抗体の発現がこれらの患者における UPLIZNA の有効性及び安全性に及ぼす影響を示すものではないが，得られたデータは非常に限られているため，確定的な結論は得られていない．

試験 2 では，52 週間の無作為化比較期間に UPLIZNA が投与された患者において投与下で発現した抗 Inebilizumab-cdon 抗体の発現頻度は，8.8%（6/68 名）であった．中和抗体の直接測定は行われていない．

試験 1 及び試験 2 の治療期間において，抗 Inebilizumab-cdon 抗体が UPLIZNA の薬物動態，薬力学，安全性又は有効性に及ぼしうる臨床的に意義のある作用は認められていない．

13　非臨床毒性試験

13.1　がん原性，変異原性，生殖機能障害

<u>がん原性</u>

Inebilizumab-cdon のがん原性を評価する試験は実施されていない．

<u>変異原性</u>

Inebilizumab-cdon の遺伝毒性を評価する試験は実施されていない．

<u>生殖機能障害</u>

雌雄のヒト CD19 トランスジェニックマウスに，交配前及び交配期間中，並びに継続して雌マウスに妊娠 15 日目まで Inebilizumab-cdon を静脈内投与（0，3 又は 30 mg/kg/週）した結果，検討した両用量で繁殖能力が低下した．受胎能への有害作用に対する無作用量は特定されなかった．

14　臨床試験

14.1　視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）

NMOSD 治療に対する UPLIZNA の有効性は，抗 AQP4 抗体陽性の NMOSD 患者 213 例及び抗 AQP4 抗体陰性の NMOSD 患者 17 例を組み入れた無作為化（3:1）二重盲検プラセボ対照試験である試験 1（NCT02200770）で確立された．

患者は以下の適格基準を満たしていた．

1. スクリーニング前 1 年以内に救済治療を必要とした再発が 1 回以上，又はスクリーニング前 2 年以内に救済治療を必要とした再発が 2 回以上認められた患者．
2. 総合障害度評価尺度（EDSS）スコアが 7.5 以下．EDSS スコアが 8.0 の患者は，参加可能であると判断された場合は適格とした．
3. 療法ごとに規定された期間内において，過去に免疫抑制療法を受けたことがある患者は除外した．

本試験の盲検期間中，免疫抑制剤の使用は禁止した．

本試験の盲検期間中は，試験治療の前投薬及び再発時の治療を除き，コルチコステロイドの経口又は静脈内投与を禁止した．

登録した抗 AQP4 抗体陽性患者 213 例のうち，合計 161 例を UPLIZNA 投与群に，52 例をプラセボ投与群に無作為に割り付けた．

ベースラインの人口統計学的特性や疾患特性は，治療群間で同等であった．治験対象集団のうち，女性の割合は 94%であった．患者の 52%が白人，21%がアジア人，9%が黒人又はアフリカ系アメリカ人であった．平均年齢は 43 歳（範囲：18～74 歳）であった．平均 EDSS スコアは 4.0 であった．無作為割付前 2 年間の再発回数は，83%の患者で 2 回以上であった．

UPLIZNA は推奨用法・用量に従って投与した*［用法及び用量（2.4）を参照］*．

独立判定委員会が盲検下ですべての再発の可能性を評価し，当該委員会によって再発が治験実施計画書に定める基準を満たしているかどうかが判定された．無作為化比較期間（RCP）に再発と判定された患者，又は再発なく Day 197 の来院を完了した患者は，RCP を終了した．

有効性の主要評価項目は，Day197 以前の最初に判定された再発が発現するまでの時間とした．

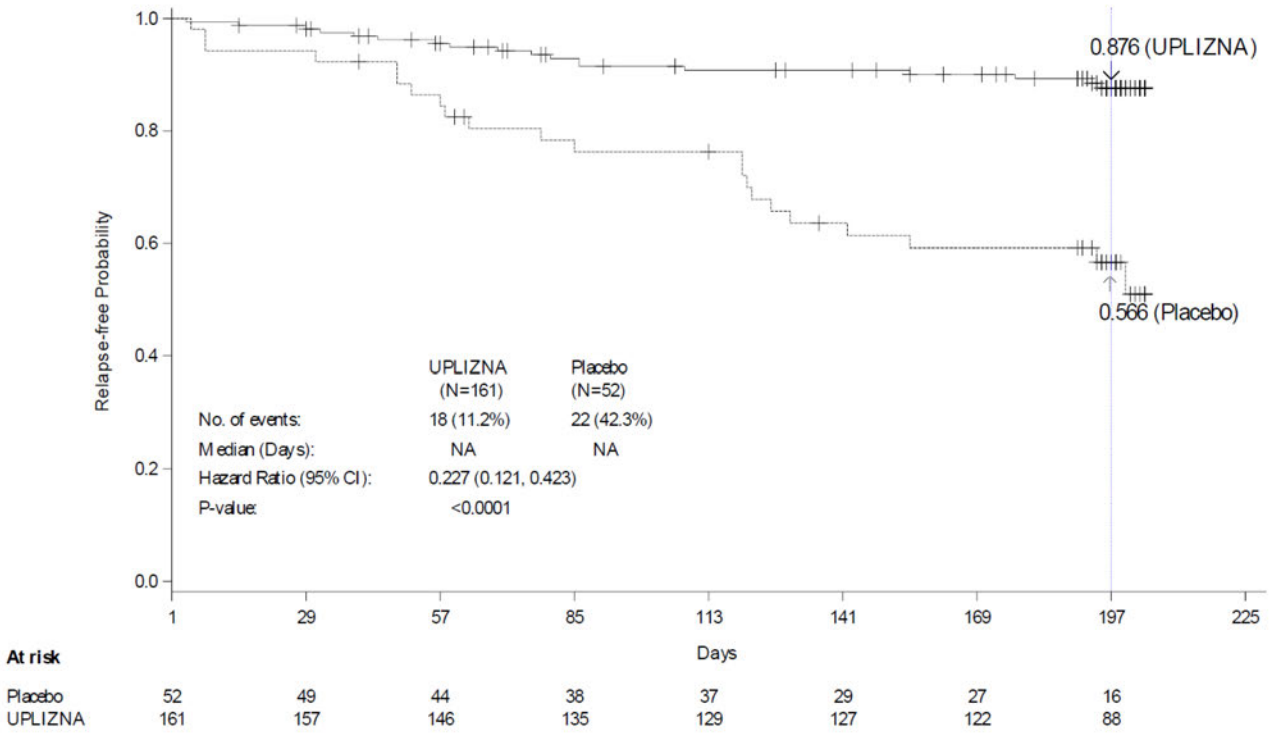
最初に判定された再発までの時間は，プラセボ投与群と比較して，UPLIZNA 投与群で有意に長かった（相対リスク減少率：73%，ハザード比：0.272，$p < 0.0001$）．抗 AQP4 抗体陽性集団では，相対減少率は 77.3%であった（ハザード比：0.227，$p < 0.0001$）．抗 AQP4 抗体陰性患者におけるベネフィットを示すエビデンスは認められなかった．

表 5　抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD 患者を対象とした試験 1 の有効性の結果

	治療群	
	UPLIZNA N = 161	**プラセボ N = 52**
判定委員会が判定した再発までの時間（有効性の主要評価項目）		
再発患者数（%）	18 (11.2%)	22 (42.3%)
ハザード比 (95% CI)a	0.227 (0.121, 0.423)	
p 値 [a]	<0.0001	

[a] プラセボを対照群とした Cox 回帰法．

図 1　無作為化比較期間において判定委員会によって最初に判定された NMOSD 再発までの時間の Kaplan-Meier プロット（ITT 集団：抗 AQP4 抗体陽性患者）



注：各時点の追跡対象者数を示す．

プラセボ投与患者と比較して，抗 AQP4 抗体陽性の UPLIZNA 投与患者では入院の年間発生率が低下した（UPLIZNA 群 0.11，プラセボ群 1.50）．

14.2　免疫グロブリン G4 関連疾患（IgG4-RD）

IgG4-RD 治療に対する UPLIZNA の有効性は，試験 2（NCT04540497）により確立された．この試験は，52 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あり，以下の適格基準を満たす 135 例の成人患者を組み入れた．

- 新規に診断された又は再発性の IgG4-RD 患者であって，スクリーニング時にグルココルチコイド（GC）治療が必要である者
- 疾患経過の任意の時点において，臓器病変の病歴が確認される患者

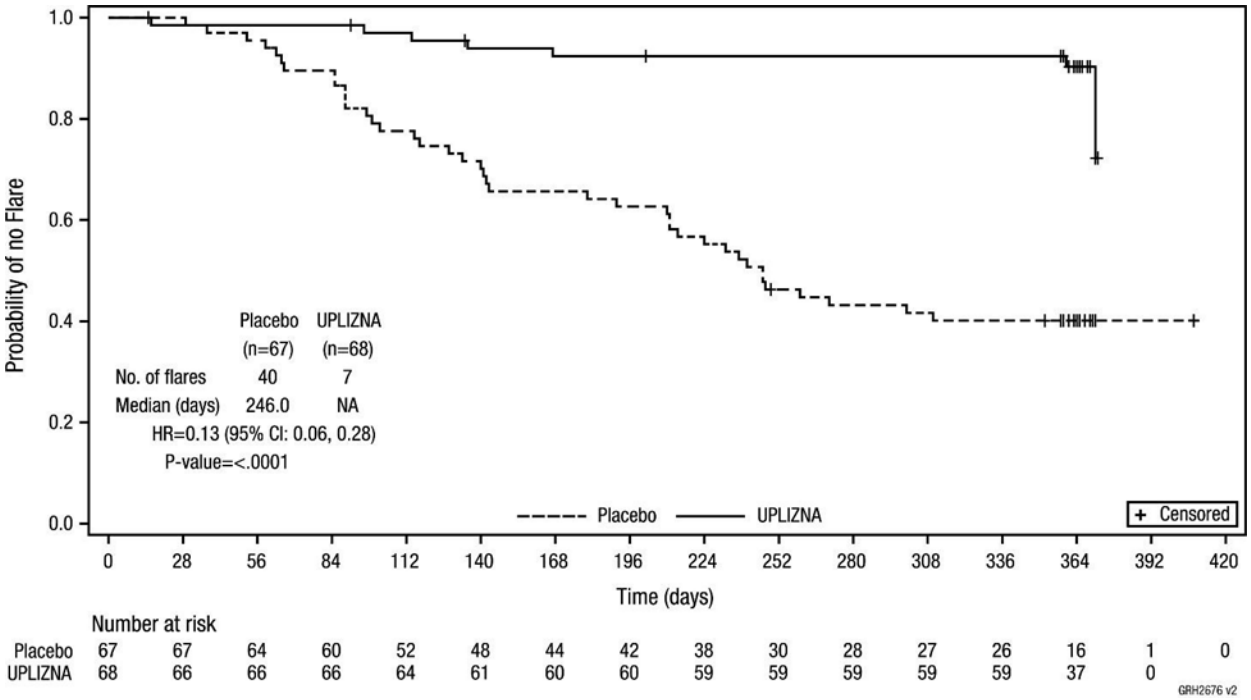
本試験の盲検期では，生物学的及び非生物学的免疫抑制剤の併用を禁止した．組入れた 135 例の IgG4-RD 患者のうち，68 例は UPLIZNA 群に，67 例はプラセボ群に割付けが行われた．ベースラインにおける人口統計学的特性及び疾患特性は，治療群間でおおむね均等であった．被験者集団のうち 35%は女性であった．被験者の 39%は白人，47%はアジア人，1%が黒人又はアフリカ系アメリカ人であった．平均年齢は 58 歳（範囲：24～80 歳）であった．罹患期間の中央値は 0.9 年であった．患者の 46%は新規診断 IgG4-RD 患者であり，54%は再発例であった．

被験者は，割付け時に 1 日当たり 20mg のグルココルチコイドが一律に処方され，8 週間後に中止するまでの間，事前に設定した用量漸減法により，2 週間毎に 5mg の減薬を開始した．治験中におけるグルココルチコイドの使用は，治験治療の前投薬，再発の治療の他，IgG4-RD フレア以外の特定の状況下における使用が認められた．UPLIZNA は，推奨投与レジメンに従って投与された*[用法及び用量（2.4）を参照]*.

疾患フレアは，治療を要すると治験担当医師が判定した症状の新規発現又は増悪と定めた．フレアが疑われる症状は，全て治験担当医師による評価が行われた後に盲検下独立判定委員会が調査を行い，試験実施計画書に規定する臓器別フレア診断基準に合致するか否かを判定した．

主要評価項目は，52 週間の RCP において，治療が行われ，判定委員会（AC）が判定した IgG4-RD フレア初回発現までの期間であった．治療が行われた AC 判定 IgG4-RD フレア初回発現までの期間は，UPLIZNA 群ではプラセボ群と比較して，有意に長かった（図 2）．UPLIZNA は，プラセボと比較して，要治療 AC 判定 IgG4-RD フレアのリスクを 87%低下させた（ハザード比：0.13；p<0.0001）（表 6 を参照）．

図 2　無作為化比較期間において治療が行われ判定委員会が判定した IgG4-RD フレア初回発現までの期間に関する Kaplan-Meier プロット



RCP を完了しなかった患者及び RCP 中に治療が行われた AC 判定フレアがなかった患者は，中止時点で打ち切りとした.

表 6　試験 2 の IgG4-RD 患者における有効性の結果

	治療群	
	UPLIZNA N = 68	**プラセボ N = 67**
治療が行われた AC 判定 IgG4-RD フレア発現までの期間（主要有効性評価項目）		
IgG4-RD フレアが発現した被験者数	7 (10.3%)	40 (59.7%)
ハザード比（95% CI）[a]	0.13 (0.06, 0.28)	
p 値 [a]	< 0.0001	
治療が行われた AC 判定 IgG4-RD フレアの年間発現率	0.10	0.71
発現率比（95% CI）[b]	0.14 (0.06, 0.31)	
p 値 [b]	< 0.0001	
Week52 に治療が行われずフレアのない完全寛解を達成した被験者の割合 [c]	39 (57.4%)	15 (22.4%)
差（95% CI）[d]	35.0% (19.5%, 50.5%)	
p 値 [d]	< 0.0001	
Week52 にコルチコステロイドを使用せずフレアのない完全寛解を達成した被験者の割合 [e]	40 (58.8%)	15 (22.4%)
差（95% CI）[d]	36.5% (21.0%, 51.9%)	
p 値 [d]	< 0.0001	

[a] プラセボを参照群とする Cox 回帰法に基づく.
[b] プラセボを参照群とする負の二項回帰モデルにより推定.
[c] Week52 に明らかな疾病活動性が認められず（IgG4-RD RI = 0 又は治験担当医師の判断），RCP 中に AC 判定フレアが発現せず，かつ，規定された 8 週間の GC 漸減投与期間を除き，フレア又は疾病コントロールのために治療が必要でないことと定める.
[d] プラセボを参照群とするロジスティック回帰モデルに基づく.
[e] Week52 に明らかな疾病活動性が認められず（IgG4-RD RI = 0 又は治験担当医師の判断），RCP 中に AC 判定フレアが発現せず，かつ，規定された 8 週間の GC 漸減投与期間を除き，フレア又は疾病コントロールのためにコルチコステロイド治療が必要でないことと定める.

治験に参加した全被験者において，IgG4-RD コントロールのために投与した患者当たりの総 GC 量の平均値（SD）は，UPLIZNA 群においてプラセボ群よりも低く，RCP 中の用量は，それぞれプレドニゾン換算で 118.25 (438.97) mg と 1384.53 (1723.26) mg であった（既定の GC 漸減投与を除く．）．プラセボ群患者 42 例（62.7%）及び UPLIZNA 群の 7 例（10.3%）には，規定の GC 漸減投与以外にも IgG4-RD コントロールを目的として GC が投与された．これらのプラセボ群患者 42 例に投与された患者当たりの総 GC 量の平均値（SD）は，プレドニゾン換算で 2202.76 (1709) mg であったのに対して，UPLIZNA 群の 7 例では 1148.71 (878) mg であった.

16　製品の供給／保存及び取扱い

16.1　製品の供給

UPLIZNA（Inebilizumab-cdon）注射液は，澄明又はわずかに乳白光を呈する無色～微黄色の溶液であり，以下のように供給される．

- 100 mg/10 mL 単回投与バイアルが 3 本入った箱–NDC75987-150-03

16.2　保管及び取扱い

- 遮光のため，包装箱に入れて 2～8°C（36～46°F）で冷蔵保存すること．
- 凍結させないこと．
- 振盪しないこと．
- バイアルは立てた状態で保管すること．

17　患者に対する情報提供

患者及び/又は介護者に，FDA の承認が得られた患者向け資材（医薬品ガイド）を読むよう指導すること．

インフュージョンリアクション
インフュージョンリアクション（アナフィラキシーを含む．）の徴候及び症状について患者に説明し，インフュージョンリアクションの徴候又は症状が認められた場合は，直ちに担当の医療提供者に連絡するよう患者に指導すること *［警告及び使用上の注意（5.1）を参照を参照］*．

感染症
投与中又は最終投与後に感染症の徴候がみられた場合は，担当の医療提供者に連絡するよう患者に指導すること．徴候として，発熱，悪寒，持続性咳嗽又は排尿困難がある *［警告及び使用上の注意（5.2）を参照］*．

患者に対して，UPLIZNA は B 型肝炎感染の再活性化を引き起こす可能性があり，リスクがある場合はモニタリングが必要であることを説明すること *［警告及び使用上の注意（5.2）を参照］*．

患者には，PML が UPLIZNA の類似薬で発生しており，UPLIZNA でも発生する可能性があることを説明すること．患者に対して，PML は障害の進行を特徴とし，通常は数週間から数ヵ月かけて死亡又は重度の障害に至ることを説明すること．PML を示唆する症状が発現した場合に，担当の医療提供者に連絡することの重要性を患者に説明すること．PML に関連する典型的な症状は多様で，数日から数週間の間に進行し，身体

の片側の進行性の脱力，四肢の不器用，視力障害並びに錯乱や人格変化に至る思考，記憶及び見当識の変化などがあることを患者に説明すること *［警告及び使用上の注意（5.2）を参照］*．

ワクチン接種

UPLIZNA の投与開始の少なくとも 4 週間前に必要なワクチン接種を完了するよう，患者に説明すること．UPLIZNA の投与中及び B 細胞が回復するまで，弱毒生ワクチン又は生ワクチンの投与は推奨されない *［警告及び使用上の注意（5.2）を参照］*．

妊娠

患者に対して，UPLIZNA 投与中に妊娠した場合又は妊娠を計画している場合は，担当の医療提供者に知らせるように指示すること *［特別な集団への投与（8.1）を参照］*．妊娠可能な女性には，UPLIZNA の投与中及び投与終了後 6 ヵ月間は有効な避妊法を使用するよう指導すること *［特別な集団への投与（8.3）を参照］*．患者に対して，UPLIZNA 妊娠曝露レジストリに登録するよう推奨すること *[特別な集団への投与（8.3）を参照]*.

AMGEN

Manufactured by:
Horizon Therapeutics Ireland DAC,
Dublin, Ireland

U.S. License No. 2022
Patent: http://pat.amgen.com/uplizna/
©2025 Amgen Inc. All rights reserved.
1-800-772-6436

1XXXXXX-V4

医薬品ガイド

UPLIZNA® (up-liz'-nah)
(inebilizumab-cdon)
静注用

UPLIZNA について知っておくべき最も重要な情報は何ですか?

UPLIZNA により，以下をはじめとする重篤な副作用が起こる場合があります.

インフュージョンリアクション. UPLIZNA により，アナフィラキシーを含め，インフュージョンリアクションが起こって，重篤になったり入院する場合があります．注入を行っている間及び UPLIZNA の注入後 1 時間以上は，インフュージョンリアクションの症状が起きていないか観察します．次のような症状が一つでも出たら，速やかに医療従事者にお伝えください：

- 頭痛
- 眠気
- 発熱
- 発疹
- 悪心
- 息切れ
- 筋肉痛
- 動悸

インフュージョンリアクションが起こった場合には，注入を中止したり，注入速度を下げると共に，症状の治療が必要となることがあります.

感染症．UPLIZNA による治療中に感染症が起こることがあります．感染症にかかったり，次のような症状が一つでも出たら，速やかに医療従事者にお伝えください：

- 排尿が頻回となり痛みを伴う
- 鼻詰まり，鼻汁，のどの痛み，発熱，悪寒，せき，からだの痛み

- 免疫系の働きを抑制する他の薬剤の前又は後に UPLIZNA を投与すると，感染症に罹患するリスクが高くなることがあります.
- **B 型肝炎ウイルス（HBV）再活性化.** UPLIZNA による治療を開始する前には，血液検査により B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認します．過去に B 型肝炎ウイルスに感染したことがある場合，UPLIZNA による治療中又は治療後に B 型肝炎ウイルスが再び活性になる場合があります（再活性化）．B 型肝炎ウイルスの再活性化により，肝機能不全や死亡などの重篤な肝障害が起こることがあります．B 型肝炎ウイルス再活性化のリスクがある患者さんには，UPLIZNA の治療中及び治療を中止した後も健康状態の確認が行われます.
- **進行性多巣性白質脳症（PML）.** UPLIZNA により PML が起こることがあります．PML とは，死亡や重度の障害につながる希少な脳感染症です．数日から数週間のうちに，PML の症状が悪化する場合があります．次のような症状が一つでも出たら，速やかに医療従事者にお伝えください：
  - 身体の片側が脱力
  - 視覚の変化
  - 錯乱
  - 四肢の協調運動障害
  - 知能・記憶障害
  - 人格変化
- **結核（TB）.** TB は，肺の感染により起ります．UPLIZNA による治療を開始する前には，TB を発症するリスクがあるかどうか，また，過去に TB に罹患したことがあるか否かについて，確認が行われます.
- **ワクチン接種. 「生」ワクチンや「弱毒生」ワクチンと呼ばれるワクチンは，UPLIZNA が投与されている患者さんには推奨されません．ワクチン接種を受ける前には，必ず担当医と相談してください．現在お子さんがいて，そのお子さんを妊娠中に UPLIZNA が投与された場合には，妊娠期間中に UPLIZNA の治療を受けていたことをお子さんの担当医にお伝えください．お子さんのワクチン接種時期を判断する上で重要です.**

副作用の詳細について知りたい方は，「**UPLIZNA により起こりうる副作用はなに?**」をご覧ください.

UPLIZNA とは?

- UPLIZNA は，次の疾患を有する成人患者を治療する処方薬です：
  - 抗アクアポリン 4（AQP4）抗体陽性の視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）
  - 免疫グロブリン G4 関連疾患（IgG4-RD）.
- 子どもに対する UPLIZNA の安全性や有効性は，確認されていません.

UPLIZNA を投与してはいけないのはどういう人?

次に該当する患者さんは，UPLIZNA による治療を受けられません：

- UPLIZNA により生命を脅かすインフュージョンリアクションが起こった経験がある.
- 活動性 B 型肝炎ウイルスに感染している.
- 活動性又は未治療の潜在性結核に感染している.

UPLIZNA による治療開始前には，以下の項目を含めて，ご自分の状態を担当医にお伝えください：

- 感染症に罹患している又は罹患していると思う.
- 免疫系に影響を及ぼす薬剤の他，NMOSD や IgG4-RD に対する他の治療薬を使用したことがある，現在使用している，又は今後使用することを検討している場合．このような薬剤によって感染症に罹患するリスクが高くなる場合があります.
- B 型肝炎に罹患している若しくは罹患したことがある又は B 型肝炎ウイルスのキャリアである.
- 結核に罹患している又は罹患したことがある.
- 最近ワクチン接種を受けたことがある又は受ける予定がある．必要な予防接種は，すべて UPLIZNA の投与開始の少なくとも 4 週間前までに終了してください.
- 現在妊娠している又は妊娠する計画がある．お腹の赤ちゃんに対して UPLIZNA が悪影響を及ぼすかどうかは分かっていません．UPLIZNA の投与中及び最終投与から 6 か月間は，バースコントロール（避妊）を行ってください.
- **妊娠曝露レジストリ：**妊娠中に UPLIZNA に曝露した女性に関する情報を収集する妊娠レジストリがあります．このレジストリの目的は，母体及び児の健康に関する情報を収集することです．UPLIZNA の治療中に妊娠した場合には，1-303-724-4644 に電話するか，オンライン（www.upliznapregnancyregistry.com）により登録することをお薦めします．UPLIZNA が母乳に移行するかどうかは分かっていません．UPLIZNA を使用中における最善の哺乳方法については，担当医にご相談ください.

現在使用している医薬品について，処方薬，市販薬，ビタミン剤やハーブサプリも含めてすべて担当医にお伝えください.

UPLIZNA の投与方法について

- UPLIZNA は，腕の静脈に刺した針により投与します（IV とか静注と言います）.
- UPLIZNA の投与前には，コルチコステロイド剤，抗ヒスタミン剤及び解熱剤を投与して，インフュージョンリアクションの頻度や程度が軽くなるようにします．「**UPLIZNA について知っておくべき最も重要な情報は何ですか?**」の項もご覧ください.
- 初回の UPLIZNA は，2 週間隔で 2 回に分けて注入します.
- それ以降 UPLIZNA は，6 カ月毎に 1 回注入します.
- 1 回の投与には，約 1 時間 30 分を要します．注入後には，少なくとも 1 時間の経過観察を行います.

UPLIZNA の副作用には，どのようなものがありますか?

UPLIZNA により，以下を含めて重篤な副作用が起こる場合があります：

- 「**UPLIZNA について知っておくべき最も重要な情報は何ですか?**」の項をご覧ください.
- **血球数減少．**UPLIZNA により，特定の血球が減少することがあります．血液検査を行い，血球数を確認します.

NMOSD 患者に最も頻繁に認められる副作用は，尿路感染と関節痛です.

IgG4-RD 患者に最も頻繁に認められる副作用は，尿路感染と白血球数減少ですが，UPLIZNA の副作用はこれらに限定するものではありません.

副作用に関する医学的な助言については，担当医と連絡をお取りください．FDA に副作用を報告することもできます

UPLIZNA の安全かつ有効な使用法に関する一般的な情報

医薬品は，医薬品ガイドに記載されていない目的で投与されることがあります．医療従事者向けに書かれた UPLIZNA の情報について知りたい場合には，薬剤師や担当医にお尋ねください.

UPLIZNA の成分は?

有効成分： inebilizumab-cdon.

添加剤：L-ヒスチジン，L-ヒスチジン塩酸塩水和物，ポリソルベート 80，塩化ナトリウム，α,α-トレハロース水和物及び注射用水



Manufactured by: Horizon Therapeutics Ireland DAC.,
Dublin, Ireland U.S. License No. 2022
Patent: **http://pat.amgen.com/uplizna/**
©2020, 2025 Horizon Therapeutics Ireland DAC All rights reserved.
1-800-772-6436

本医薬品ガイドは，FDA による承認を受けています. 発行：2025 年 4 月

1.6.2.2　欧州添付文書及びその和訳

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

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

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Uplizna 100 mg concentrate for solution for infusion

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each vial contains 100 mg of inebilizumab in 10 mL at a concentration of 10 mg/mL. The final concentration after dilution is 1.0 mg/mL.

Inebilizumab is a humanised monoclonal antibody produced in Chinese hamster ovary cell line by recombinant DNA technology.

Excipient with known effect

This medicinal product contains 16.1 mg of sodium per vial.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Concentrate for solution for infusion (sterile concentrate)

Clear to slightly opalescent, colourless to slightly yellow solution. The solution has a pH of approximately 6.0 and an osmolality of approximately 280 mOsm/kg.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Uplizna is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) who are anti-aquaporin-4 immunoglobulin G (AQP4-IgG) seropositive (see section 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Treatment should be initiated under the supervision of a physician experienced in the treatment of NMOSD and with access to appropriate medical support to manage potential severe reactions such as serious infusion-related reactions.

The patient should be monitored for infusion reactions during and for at least one hour after the completion of the infusion (see section 4.4).

Assessments prior to first dose of inebilizumab

Prior to initiating treatment, testing should be performed for

- Quantitative serum immunoglobulins, B-cell count, and complete blood count (CBC), including differentials (see sections 4.3 and 4.4)
- Hepatitis B virus (HBV) screening (see sections 4.3 and 4.4)

- Hepatitis C virus (HCV) screening and treatment started prior to initiating inebilizumab treatment (see section 4.4)
- Evaluate for active tuberculosis and test for latent infection (see sections 4.3 and 4.4)

All immunisations should be administered according to immunisation guidelines at least 4 weeks prior to initiation of inebilizumab for live or live-attenuated vaccines (see section 4.4).

If loss of efficacy is thought to be caused by immunogenicity, the physician should follow B-cell counts as a direct measure of clinical impact (see section 5.1).

Posology

Initial doses
The recommended loading dose is 300 mg (3 vials of 100 mg) intravenous infusion followed 2 weeks later by a second 300 mg intravenous infusion.

Maintenance doses
The recommended maintenance dose is 300 mg intravenous infusion every 6 months. Inebilizumab is for chronic treatment.

Delayed or missed doses
If an infusion of inebilizumab is missed, it should be administered as soon as possible and not delayed until the next planned dose.

Premedication for infusion-related reactions

Infection assessment
Prior to every infusion of inebilizumab, it should be determined whether there is a clinically significant infection. In case of infection, infusion of inebilizumab should be delayed until the infection resolves.

Required premedication
Premedication with a corticosteroid (e.g. methylprednisolone 80-125 mg intravenous or equivalent) should be administered approximately 30 minutes prior to each inebilizumab infusion; and an antihistamine (e.g. diphenhydramine 25-50 mg orally or equivalent) and an anti-pyretic (e.g. paracetamol 500-650 mg orally or equivalent) approximately 30-60 minutes prior to each inebilizumab infusion (see section 4.4).

Special populations

Elderly
Inebilizumab has been administered to 6 elderly patients (≥65 years of age) in clinical studies. Based on the limited data available, no dose adjustment is considered necessary in patients over 65 years old (see section 5.2).

Renal and hepatic impairment
Inebilizumab has not been studied in patients with severe renal or hepatic impairment. However, dose adjustment based on renal or hepatic function is not warranted because immunoglobulin (Ig) G monoclonal antibodies are not primarily cleared via renal or hepatic pathways (see section 5.2).

Paediatric population
The safety and efficacy of inebilizumab in children and adolescents aged 0 to 18 years has not yet been established. No data are available.

Method of administration

For intravenous use.
Vials should not be shaken.
Vials should be stored upright.

The prepared solution should be administered intravenously via an infusion pump at an increasing rate to completion (approximately 90 minutes) through an intravenous line containing a sterile, low protein-binding 0.2 or 0.22 micron in-line filter according to the schedule in Table 1.

Table 1. Recommended infusion rate for administration when diluted in a 250 mL intravenous bag

Elapsed time (minutes)	Infusion rate (mL/hour)
0-30	42
31-60	125
61-completion	333

For instructions on dilution of the medicinal product before administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance(s) or to any of the excipients listed in section 6.1
- Severe active infection, including active chronic infection such as hepatitis B
- Active or untreated latent tuberculosis
- History of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)
- Severely immunocompromised state
- Active malignancies

4.4 Special warnings and precautions for use

Traceability

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

Infusion-related reactions and hypersensitivity

Inebilizumab can cause infusion-related reactions and hypersensitivity reactions, which can include headache, nausea, somnolence, dyspnoea, fever, myalgia, rash, or other symptoms. Infusion-related reactions were most common with the first infusion, but were observed during subsequent infusions. Although rare, serious infusion reactions did occur in clinical trials of inebilizumab (see section 4.8).

Before the infusion

Premedication with a corticosteroid (e.g., methylprednisolone 80-125 mg intravenous or equivalent), an antihistamine (e.g., diphenhydramine 25-50 mg orally or equivalent), and an anti-pyretic (e.g., paracetamol 500-650 mg orally or equivalent) should be administered (see section 4.2). A 2-week course of oral corticosteroids (plus a 1-week taper) was administered at the start of inebilizumab treatment in the pivotal study (see section 5.1).

During the infusion

The patient should be monitored for infusion-related reactions. Management recommendations for infusion reactions depend on the type and severity of the reaction. For life-threatening infusion reactions, treatment should be stopped immediately and permanently, and appropriate supportive treatment should be administered. For less severe infusion reactions, management may involve

temporarily stopping the infusion, reducing the infusion rate, and/or administering symptomatic treatment.

After the infusion

The patient should be monitored for infusion reactions for at least one hour after the completion of the infusion.

Infections

Inebilizumab causes reduction in peripheral blood lymphocyte count and Ig levels consistent with the mechanism of action of B-cell depletion. Reduction of neutrophil counts were also reported. Therefore, inebilizumab may increase the susceptibility to infections (see section 4.8).

A recent (i.e. within 6 months) complete blood cell count including differentials and immunoglobulins should be obtained before initiation of inebilizumab. Assessments of CBC including differentials and immunoglobulins are also recommended periodically during treatment and after discontinuation of treatment until B-cell repletion. Prior to every infusion of inebilizumab, it should be determined whether there is a clinically significant infection. In case of infection, infusion of inebilizumab should be delayed until the infection resolves. Patients should be instructed to promptly report symptoms of infection to their physician. Treatment discontinuation should be considered if a patient develops a serious opportunistic infection or recurrent infections if Ig levels indicate immune compromise.

The most common infections reported by inebilizumab-treated NMOSD patients across the randomised controlled period (RCP) and the open-label period (OLP) included urinary tract infection (26.2%), nasopharyngitis (20.9%), upper respiratory tract infection (15.6%), influenza (8.9%), and bronchitis (6.7%).

Hepatitis B virus reactivation

Risk of HBV reactivation has been observed with other B-cell -depleting antibodies. Patients with chronic HBV were excluded from clinical trials with inebilizumab. HBV screening should be performed in all patients before initiation of treatment with inebilizumab. Inebilizumab should not be administered to patients with active hepatitis due to HBV who are positive for hepatitis B surface antigen (HBsAg) or hepatitis B core antibody (HBcAb). Patients who are chronic carriers of HBV [HBsAg+] should consult a liver disease expert before starting and during treatment (see section 4.3).

Hepatitis C virus

Patients positive for HCV were excluded from clinical trials with inebilizumab. Baseline screening for HCV is required to detect and start treatment prior to initiating inebilizumab treatment.

Tuberculosis

Prior to initiating inebilizumab, patients should be evaluated for active tuberculosis and tested for latent infection. For patients with active tuberculosis or positive tuberculosis screening without a history of appropriate treatment, infectious disease experts should be consulted before starting treatment with inebilizumab.

Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)

PML is an opportunistic viral infection of the brain caused by the John Cunningham virus (JCV) that typically occurs in patients who are immunocompromised, and that may lead to death or severe disability. JCV infection resulting in PML has been observed in patients treated with other B-cell-depleting antibodies.

In inebilizumab clinical trials, one subject died following the development of new brain lesions for which a definitive diagnosis could not be established. However, the differential diagnosis included atypical NMOSD attack, PML, or acute disseminated encephalomyelitis.

Physicians should be vigilant for clinical symptoms or Magnetic Resonance Imaging (MRI) findings that may be suggestive of PML. MRI findings may be apparent before clinical signs or symptoms. Typical symptoms associated with PML are diverse, progress over days to weeks, and include progressive weakness on one side of the body or clumsiness of limbs, disturbance of vision, and changes in thinking, memory, and orientation leading to confusion and personality changes.

At the first sign or symptom suggestive of PML, treatment with inebilizumab should be suspended until PML has been excluded. Further evaluation, including consultation with a neurologist, MRI scan preferably with contrast, cerebrospinal fluid testing for JC viral DNA, and repeat neurological assessments, should be considered. If confirmed, treatment with inebilizumab should be discontinued.

Late neutropenia
Cases of late onset of neutropenia have been reported (see section 4.8). Although some cases were Grade 3, the majority of cases were Grade 1 or 2. Cases of late onset of neutropenia have been reported at least 4 weeks after the latest infusion of inebilizumab. In patients with signs and symptoms of infection, measurement of blood neutrophils is recommended.

Treatment of severely immunocompromised patients

Patients in a severely immunocompromised state must not be treated until the condition resolves (see section 4.3).

Inebilizumab has not been tested together with other immunosuppressants. If combining it with another immunosuppressive therapy, consider the potential for increased immunosuppressive effects.

Patients with a known congenital or acquired immunodeficiency, including HIV infection or splenectomy, have not been studied.

Vaccinations

All immunisations should be administered according to immunisation guidelines at least 4 weeks prior to initiation of inebilizumab. The efficacy and safety of immunisation with live or live-attenuated vaccines following inebilizumab therapy has not been studied, and vaccination with live-attenuated or live vaccines is not recommended during treatment and until B-cell repletion.

Infants of mothers exposed to inebilizumab during pregnancy should not be administered live or live-attenuated vaccines before confirming recovery of B-cell counts in the infant. Depletion of B cells in these exposed infants may increase the risks from live or live-attenuated vaccines. Non-live vaccines, as indicated, may be administered prior to recovery from B-cell and Ig-level depletion, but consultation with a qualified specialist should be considered to assess whether a protective immune response was mounted.

B-cell repletion time

The time to B-cell repletion following administration of inebilizumab is not known. B-cell depletion below the lower limit of normal was maintained in 94% of patients for at least 6 months following treatment.

Pregnancy

As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of inebilizumab during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception (see section 4.6). Patients should be instructed that if they are pregnant or plan to become pregnant while taking inebilizumab, they should

inform their healthcare provider. Women of childbearing potential should use effective contraception (methods that result in less than 1% pregnancy rates) while receiving Uplizna and for 6 months after the last administration of Uplizna.

Malignancy

Immunomodulatory medicinal products may increase the risk of malignancy. On the basis of limited experience with inebilizumab in NMOSD (see section 4.8), the current data do not seem to suggest any increased risk of malignancy. However, the possible risk for the development of solid tumours cannot be excluded at this time.

Sodium content

This medicinal product contains 48.3 mg sodium per dose, equivalent to 2% of the WHO recommended maximum daily intake of 2 g sodium for an adult.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies have been performed.

The primary elimination pathway for therapeutic antibodies is clearance by the reticuloendothelial system. Cytochrome P450 enzymes, efflux pumps, and protein-binding mechanisms are not involved in the clearance of therapeutic antibodies. Therefore, the potential risk of pharmacokinetic interactions between inebilizumab and other medicinal products is low.

Vaccinations

The efficacy and safety of immunisation with live or live-attenuated vaccines following inebilizumab therapy has not been studied. The response to vaccination could be impaired when B cells are depleted. It is recommended that patients complete immunisations prior to the start of inebilizumab therapy (see section 4.4).

Immunosuppressants

Inebilizumab has been tested, and is intended to be used, as monotherapy for this indication. No data are available on the safety or efficacy of combining inebilizumab with other immunosuppressants. In the pivotal study, a 2-week course of oral corticosteroids (plus a 1-week taper) was given to all subjects following the first administration of inebilizumab.

Concomitant usage of inebilizumab with immunosuppressants, including systemic corticosteroids, may increase the risk of infection. The effects of inebilizumab on B cells and immunoglobulins may persist for 6 months or longer following its administration.

When initiating inebilizumab after other immunosuppressive therapies with prolonged immune effects or initiating other immunosuppressive therapies with prolonged immune effects after inebilizumab, the duration and mode of action of these medicinal products should be taken into account because of potential additive immunosuppressive effects (see section 5.1).

4.6 Fertility, pregnancy, and lactation

Women of childbearing potential

Women of childbearing potential should use effective contraception (methods that result in less than 1% pregnancy rates) while receiving Uplizna and for 6 months after the last administration of Uplizna.

Pregnancy

There are limited amount of data from the use of inebilizumab in pregnant women. Inebilizumab is a humanised IgG1 monoclonal antibody and immunoglobulins are known to cross the placental barrier. Transient peripheral B-cell depletion and lymphocytopenia have been reported in infants born to mothers exposed to other B-cell-depleting antibodies during pregnancy.

Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity; however, they have shown a B-cell depletion in the foetal livers of progeny (see section 5.3).

Treatment with inebilizumab should be avoided during pregnancy unless the potential benefit to the mother outweighs the potential risk to the foetus.

In case of exposure during pregnancy, depletion of B cells may be expected in newborns due to the pharmacological properties of the product and findings from animal studies (see section 5.3). The potential duration of B-cell depletion in infants exposed to inebilizumab *in utero*, and the impact of B-cell depletion on the safety and effectiveness of vaccines, are unknown (see sections 4.4 and 5.1). Consequently, newborns should be monitored for B-cell depletion and vaccinations with live virus vaccines, such as Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccine, should be postponed until the infant's B-cell count has recovered (see section 4.4).

Breast-feeding

The use of inebilizumab in women during lactation has not been studied. It is unknown whether inebilizumab is excreted in human milk. In humans, excretion of IgG antibodies in milk occurs during the first few days after birth, which is decreasing to low concentrations soon afterwards. Consequently, a risk to the breast-fed child cannot be excluded during this short period. Afterwards, Uplizna could be used during breast feeding if clinically needed. However, if the patient was treated with Uplizna up to the last few months of pregnancy, breast feeding can be started immediately after birth.

Fertility

There are limited data on the effect of inebilizumab on human fertility; however, studies in animals have shown reduced fertility. The clinical significance of these nonclinical findings is not known (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

The pharmacological activity and adverse reactions reported to date suggest that inebilizumab has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most frequently reported adverse reactions by inebilizumab-treated patients were urinary tract infection (26.2%), nasopharyngitis (20.9%), upper respiratory tract infection (15.6%), arthralgia (17.3%), and back pain (13.8%) across both the RCP and OLP.

The most frequently reported serious adverse reactions by inebilizumab-treated patients across the RCP and OLP were infections (11.1%) (including urinary tract infections (4.0%), pneumonia (1.8%)) and NMOSD (1.8%).

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions reported in the clinical trial of inebilizumab in NMOSD are listed in Table 2 according to the following frequency categories: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100), rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000), very rare (< 1/10,000), not known (cannot be estimated from the available data).

Table 2. Adverse reactions

MedDRA System Organ Class	Adverse reaction	Frequency
Infections and infestations	Urinary tract infection, respiratory tract infection, nasopharingitis, influenza	Very Common
	Pneumonia, cellulitis, herpes zoster, sinusitis	Common
	Sepsis, subcutaneous abscess, bronchiolitis	Uncommon
Blood and lymphatic system disorders	Lymphopenia, Neutropenia, Late-onset neutropenia	Common
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Arthralgia, back pain	Very Common
Investigations	Immunoglobulins decreased	Very Common
Injury, poisoning and procedural complications	Infusion-related reaction	Very Common

Description of selected adverse reactions

Infusion-related reactions

Inebilizumab can cause infusion-related reactions, which can include headache, nausea, somnolence, dyspnoea, fever, myalgia, rash, or other symptoms. All patients were given premedication. Infusion reactions were observed in 9.2% of NMOSD patients during the first course of inebilizumab compared to 10.7% of placebo-treated patients. Infusion-related reactions were most common with the first infusion but were observed during subsequent infusions. The majority of infusion-related reactions reported in inebilizumab-treated patients were either mild or moderate in severity.

Infections

An infection was reported by 74.7% of NMOSD patients treated with inebilizumab across the RCP and OLP. The most common infections included urinary tract infection (26.2%), nasopharyngitis (20.9%), and upper respiratory tract infection (15.6%), influenza (8.9%), and bronchitis (6.7%). Serious infections reported by more than one inebilizumab-treated patient were urinary tract infection (4.0%) and pneumonia (1.8%). See section 4.4 for action to be taken in case of infection.

Opportunistic and serious infections

During the RCP, no opportunistic infections occurred in either treatment group, and a single Grade 4 infectious adverse reaction (atypical pneumonia) occurred in a patient treated with inebilizumab. During the OLP, 2 inebilizumab-treated patients (0.9%) experienced an opportunistic infection (one of which was not confirmed) and 3 inebilizumab-treated patients (1.4%) experienced a Grade 4 infectious adverse reaction. See section 4.4 for action to be taken in case of infection.

Laboratory abnormalities

Decreased immunoglobulins

Consistent with its mechanism of action, average immunoglobulin levels decreased with inebilizumab use. At the end of the 6.5-month RCP, the proportion of patients with levels below the lower limit of normal was as follows: IgA 9.8% inebilizumab and 3.1% placebo, IgE 10.6% inebilizumab and 12.5% placebo, IgG 3.8% inebilizumab and 9.4% placebo, and IgM 29.3% inebilizumab and 15.6% placebo. A single adverse reaction of IgG decreased was reported (Grade 2, during the OLP). The proportion of inebilizumab-treated patients with IgG levels below the lower limit of normal at year 1 was 7.4% and at year 2 was 9.9%. With a median exposure of 3.2 years, the frequency of moderate IgG reduction (300 to <500 mg/dL) was 14.2% and the frequency of severe IgG reduction (<300 mg/dL) was 3.6%.

Decreased neutrophil counts

After 6.5 months of treatment, neutrophil counts between 1.0-1.5 $x10^9$/L (Grade 2) were observed in 7.5% of inebilizumab-treated patients versus 1.8% of placebo-treated patients. Neutrophil counts between 0.5-1.0 $x10^9$/L (Grade 3) were observed in 1.7% of inebilizumab-treated patients versus 0% of placebo-treated patients. Neutropenia was generally transient and was not associated with serious infections.

Decreased lymphocyte counts

After 6.5 months of treatment, a reduction in lymphocyte counts was observed more commonly in patients treated with inebilizumab than placebo: lymphocyte counts between 500-< 800/mm^3 (Grade 2) were observed in 21.4% of inebilizumab-treated patients versus 12.5% of placebo-treated patients. Lymphocyte counts between 200-< 500/mm^3 (Grade 3) were observed in 2.9% of inebilizumab-treated patients versus 1.8% of placebo-treated patients. This finding is consistent with the mechanism of action of B-cell depletion since B cells are a subset of the lymphocyte population.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

The highest dose of inebilizumab tested in autoimmune patients was 1200 mg, administered as two 600 mg intravenous infusions separated by 2 weeks. The adverse reactions were similar to what was observed in the inebilizumab pivotal clinical study.

There is no specific antidote in the event of an overdose; the infusion should be interrupted immediately and the patient should be observed for infusion-related reactions (see section 4.4). The patient should be closely monitored for signs or symptoms of adverse reactions and supportive care instituted as required.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: immunosuppressants, monoclonal antibodies, ATC code: L04AG10

Mechanism of action

Inebilizumab is a monoclonal antibody that specifically binds to CD19, a cell surface antigen present on pre-B and mature B-cell lymphocytes, including plasmablasts and some plasma cells. Following cell surface binding to B lymphocytes, inebilizumab supports antibody-dependent cellular cytolysis (ADCC) and antibody-dependent cellular phagocytosis (ADCP). B cells are believed to play a central role in the pathogenesis of NMOSD. The precise mechanism by which inebilizumab exerts its therapeutic effects in NMOSD is unknown but is presumed to involve B-cell depletion and may include the suppression of antibody secretion, antigen presentation, B cell–T cell interaction, and the production of inflammatory mediators.

Pharmacodynamic effects

Pharmacodynamics of inebilizumab were assessed with an assay for CD20+ B cells, since inebilizumab can interfere with the CD19+ B-cell assay. Treatment with inebilizumab reduces CD20+ B-cell counts in blood by 8 days after infusion. In a clinical study of 174 patients, CD20+ B-cell counts were reduced below the lower limit of normal by 4 weeks in 100% of patients treated with inebilizumab and remained below the lower limit of normal in 94% of patients for 28 weeks after initiation of treatment. The time to B-cell repletion following administration of inebilizumab is not known.

In the pivotal study of NMOSD patients the prevalence of anti-drug antibodies (ADA) was 14.7% at the end of the OLP; the overall incidence of treatment-emergent ADA was 7.1% (16 of 225) and the occurrence and titer of ADA positive timepoints decreased over time with inebilizumab treatment. ADA-positive status appeared to have no clinically relevant impact on PK and PD (B-cell) parameters and did not impact the long-term safety profile. There was no apparent effect of ADA status on the efficacy outcome; however, the impact cannot be fully assessed given the low incidence of ADA associated with inebilizumab treatment.

Clinical efficacy and safety

The efficacy of inebilizumab for the treatment of NMOSD was studied in a randomised (3:1), double-blind, placebo-controlled clinical trial in adults with AQP4-IgG seropositive or seronegative NMOSD. The study included patients who had experienced at least one acute NMOSD attack in the prior year or at least 2 attacks in the prior 2 years that required rescue therapy (e.g., steroids, plasma exchange, intravenous immunoglobulin), and had an Expanded Disability Severity Scale (EDSS) score ≤ 7.5 (patients with a score of 8.0 were eligible if the patient was reasonably able to participate). Patients were excluded if previously treated with immunosuppressant therapies within an interval specified for each such therapy. Background immunosuppressant therapies for the prevention of

NMOSD attacks were not permitted. A 2-week course of oral corticosteroids (plus a 1-week taper) was administered at the start of inebilizumab treatment in the pivotal study.

Patients were treated with intravenous infusions of inebilizumab 300 mg on Day 1 and on Day 15, or matching placebo, and then followed for a period of up to 197 days or an adjudicated attack, termed the randomised-controlled period (RCP). All potential attacks were evaluated by a blinded, independent, Adjudication Committee (AC), who determined whether the attack met protocol-defined criteria. The attack criteria recognised attacks in all domains affected by NMOSD (optic neuritis, myelitis, brain, and brainstem) and included criteria based exclusively on substantial clinical manifestations, as well as criteria that augmented more modest clinical findings with the use of MRI (see Table 3).

Table 3. Overview of the protocol-defined criteria for an NMOSD attack

Domain	Representative symptoms	Clinical-only findings	Clinical PLUS radiological findings
Optic nerve	Blurred vision Loss of vision Eye pain	8 criteria based on changes in visual acuity or relative afferent pupillary defect (RAPD)	3 criteria based on changes in visual acuity or RAPD plus presence of corresponding optic nerve MRI findings
Spinal cord	Deep or radicular pain Extremity paraesthesia Weakness Sphincter dysfunction Lhermitte's sign (not in isolation)	2 criteria based on changes in pyramidal, bladder/bowel, or sensory functional scores	2 criteria based on changes in pyramidal, bladder/bowel, or sensory functional scores PLUS corresponding spinal cord MRI findings
Brainstem	Nausea Intractable vomiting Intractable hiccups Other neurological signs (e.g., double vision, dysarthria, dysphagia, vertigo, oculomotor palsy, weakness, nystagmus, other cranial nerve abnormality)	None	2 criteria based on symptoms or changes in brainstem/cerebellar functional scores PLUS corresponding brainstem MRI findings
Brain	Encephalopathy Hypothalamic dysfunction	None	1 criterion based on changes in cerebral/sensory/pyramidal functional scores PLUS corresponding brain MRI findings

Patients who experienced an AC-determined attack in the RCP, or who completed the Day 197 visit without an attack, exited the RCP and had the option to enrol into an OLP and initiate or continue treatment with inebilizumab.

A total of 230 patients were enrolled: 213 patients were AQP4-IgG seropositive patients and 17 were seronegative patients were enrolled; 174 patients were treated with inebilizumab and 56 patients were treated with placebo in the RCP of the study. Of the 213 AQP4-IgG seropositive patients, 161 were treated with inebilizumab and 52 were treated with placebo in the RCP of the study. Baseline and efficacy results are presented for the AQP4-IgG seropositive patients.

Baseline demographics and disease characteristics were balanced across the 2 treatment groups (see Table 4).

Table 4. Demographics and baseline characteristics of the AQP4-IgG seropositive NMOSD patients

Characteristic	Placebo N = 52	Inebilizumab N = 161	Overall N = 213
Age (years): mean (standard deviation [SD])	42.4 (14.3)	43.2 (11.6)	43.0 (12.3)
Age ≥ 65 years, n (%)	4 (7.7)	6 (3.7)	10 (4.7)
Sex: Male, n (%)	3 (5.8)	10 (6.2)	13 (6.1)
Sex: Female, n (%)	49 (94.2)	151 (93.8)	200 (93.9)
Expanded disability status scale (EDSS): mean (SD)	4.35 (1.63)	3.81 (1.77)	3.94 (1.75)
Disease duration (years): mean (SD)	2.92 (3.54)	2.49 (3.39)	2.59 (3.42)
Number of prior relapses: ≥ 2, n (%)	39 (75.0)	137 (85.1)	176 (82.6)
Annualised Relapse Rate: mean (SD)	1.456 (1.360)	1.682 (1.490)	1.627 (1.459)

Rescue therapy was initiated as needed for NMOSD attacks. All patients were pre-medicated prior to investigational product administration to reduce the risk of infusion-related reactions.

The primary efficacy endpoint was time (days) from Day 1 to onset of an AC-determined NMOSD attack on or before Day 197. Additional key secondary endpoint measures included worsening from baseline in EDSS at last visit during the RCP, change from baseline in low-contrast visual acuity binocular score measured by low-contrast Landolt C Broken Rings Chart at last visit during the RCP, cumulative total active MRI lesions (new gadolinium-enhancing or new/enlarging T2 lesions) during the RCP, and the number of NMOSD-related in-patient hospitalisations. A patient was considered to have a worsening in EDSS score if one of the following criteria was met: (1) worsening of 2 or more points in EDSS score for patients with baseline score of 0; (2) worsening of 1 or more points in EDSS score for patients with baseline score of 1 to 5; (3) worsening of 0.5 points or more in EDSS score for patients with baseline score of 5.5 or more. Although no comparator was available during the OLP, the annualised attack rate across both randomised and open-label treatment was determined.

Results in AQP4-IgG seropositive patients are presented in Table 5 and Figure 1. In this study, treatment with inebilizumab statistically significantly reduced the risk of an AC-determined NMOSD attack as compared to treatment with placebo (hazard ratio: 0.227, $p < 0.0001$; 77.3% reduction in risk of AC-determined NMOSD attack) in AQP4-IgG seropositive patients. There was no treatment benefit observed in AQP4-IgG seronegative patients.

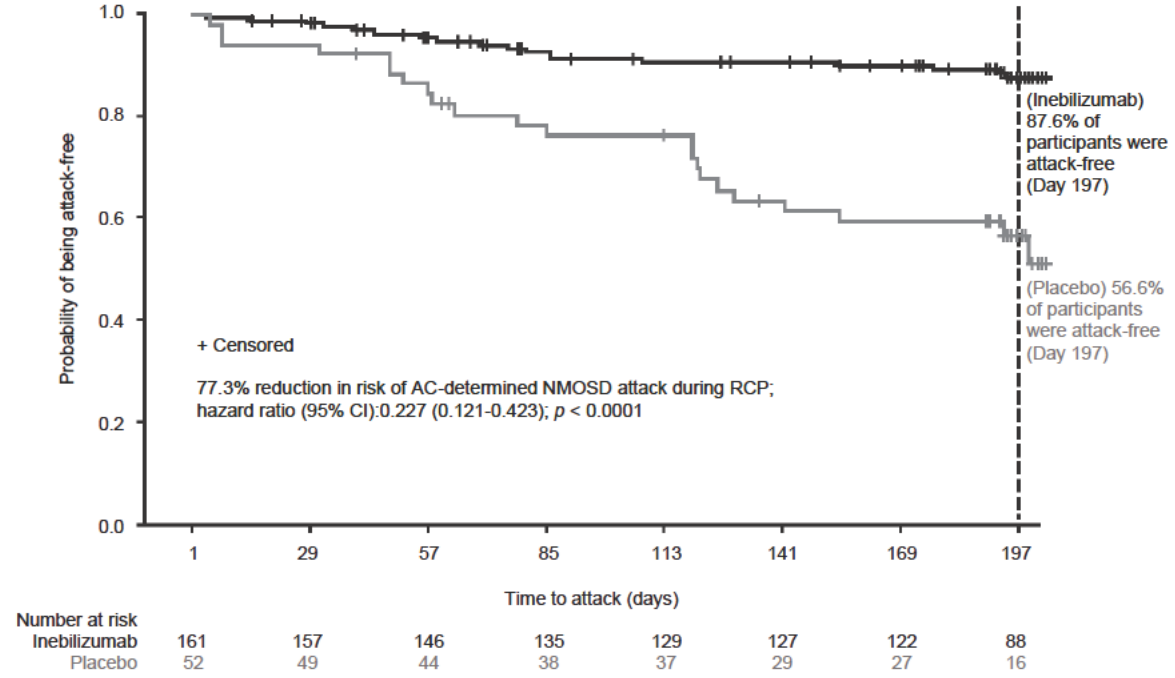
In the inebilizumab group EDDS worsening was significantly less than placebo group (14.9% versus 34.6% of the subjects). There were no differences in the low-contrast visual acuity binocular score between the study arms. The mean cumulative number of total active MRI lesions (1.7 versus 2.3) and mean cumulative number of NMOSD related hospitalisations (1.0 vs 1.4) were reduced in the inebilizumab study group.

Table 5. Efficacy results in pivotal trial in AQP4-IgG seropositive NMOSD

	Treatment group	
	Placebo N = 52	Inebilizumab N = 161
Time to adjudication committee-determined attack (primary efficacy endpoint)		
Number (%) of patients with attack	22 (42.3%)	18 (11.2%)
Hazard ratio (95% CI)[a]	0.227 (0.1214, 0.4232)	
p-value[a]	< 0.0001	

[a] Cox regression method, with Placebo as the reference group.

Figure 1. Kaplan-Meier plot of time to first AC-determined NMOSD attack during the RCP in AQP4-IgG seropositive patients



AC adjudication committee; AQP4-IgG anti-aquaporin-4 immunoglobulin G; CI confidence interval; NMOSD neuromyelitis optica spectrum disorders; RCP randomised control period.

Across the RCP and OLP, the annualised AC-determined NMOSD attack rate was analysed as a secondary endpoint and in AQP4-IgG seropositive patients treated with inebilizumab the result was 0.09.

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with inebilizumab in one or more subsets of the paediatric population in NMOSD (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Inebilizumab is administered as an intravenous infusion.

Distribution

Based on population pharmacokinetic analysis, the estimated typical central and peripheral volume of distribution of inebilizumab was 2.95 L and 2.57 L, respectively.

Biotransformation

Inebilizumab is a humanised IgG1 monoclonal antibody that is degraded by proteolytic enzymes widely distributed in the body.

Elimination

In adult patients with NMOSD, the terminal elimination half-life was approximately 18 days. From population pharmacokinetic analysis, the estimated inebilizumab systemic clearance of the first-order elimination pathway was 0.19 L/day. At low pharmacokinetic exposure levels, inebilizumab was likely subject to the receptor (CD19)-mediated clearance, which decreased with time presumably due to the depletion of B cells by inebilizumab treatment.

Special populations

Paediatric population
Inebilizumab has not been studied in adolescents or children.

Elderly
Based on population pharmacokinetic analysis, age did not affect inebilizumab clearance.

Gender, race
A population pharmacokinetic analysis indicated that there was no significant effect of gender and race on inebilizumab clearance.

Renal impairment
No formal clinical studies have been conducted to investigate the effect of renal impairment on inebilizumab. Due to the large molecular weight and hydrodynamic size of an IgG monoclonal antibody, inebilizumab is not expected to be filtered through the glomerulus. From population pharmacokinetic analysis, inebilizumab clearance in patients with varying degrees of renal impairment was comparable to patients with normal estimated glomerular filtration rate.

Hepatic impairment
No formal clinical studies have been conducted to investigate the effect of hepatic impairment on inebilizumab. In clinical studies, no subjects with severe hepatic impairment have been exposed to inebilizumab. IgG monoclonal antibodies are not primarily cleared via the hepatic pathway; change in hepatic function is, therefore, not expected to influence inebilizumab clearance. Based on population pharmacokinetic analysis, baseline hepatic function biomarkers (AST, ALP, and bilirubin) had no clinically relevant effect on inebilizumab clearance.

5.3 Preclinical safety data

Nonclinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, and carcinogenic potential.

Inebilizumab was evaluated in a combined fertility and embryo-foetal development study in female and male huCD19 Tg mice at intravenous doses of 3 and 30 mg/kg. There was no effect on embryo-foetal development, however, there was a treatment-related reduction in fertility index at both tested doses. The relevance of this finding to humans is unknown. Additionally, there was a decrease in B-cell populations at the site of B-cell development in foetal mice born to inebilizumab-treated animals as compared to the offspring of control animals, suggesting that inebilizumab crosses the placenta and depletes B cells.

Only sparse toxicokinetic samples were collected in the combined fertility and embryo-foetal development study; based on first dose maximum concentration (C_{max}), the exposure multiples of 3 and 30 mg/kg in female huCD19 Tg mice were 0.4-fold and 4-fold respectively for the 300 mg clinical therapeutic dose.

In a pre-/postnatal development study in transgenic mice, administration of inebilizumab to maternal animals from Gestation Day 6 to Lactation Day 20 resulted in depleted B-cell populations in offspring at postnatal Day 50. B-cell populations in offspring recovered by postnatal Day 357. The immune response to neoantigen in offspring of animals treated with inebilizumab was decreased relative to offspring of control animals, suggestive of impairment of normal B-cell function.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Histidine
Histidine hydrochloride monohydrate
Sodium chloride
Trehalose dihydrate
Polysorbate 80 [E433]
Water for injections

6.2 Incompatibilities

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

6.3 Shelf life

5 years

Shelf life after dilution

The prepared infusion solution should be administered immediately. If not administered immediately, store up to 24 hours in a refrigerator at 2°C to 8°C or 4 hours at room temperature prior to the start of the infusion.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C to 8°C).

Do not freeze.

Store in the original package to protect from light.

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

6.5 Nature and contents of container

10 mL of concentrate in a Type 1 glass vial with an elastomeric stopper and a mist gray flip-off aluminium seal.
Pack size of 3 vials.

6.6 Special precautions for disposal

Preparation of infusion solution

Prior to the start of the intravenous infusion, the prepared infusion solution should be at room temperature between 20°C and 25°C.

The concentrate should be visually inspected for particulate matter and discolouration. The vial should be discarded if the solution is cloudy, discoloured, or it contains discrete foreign particulate matter.

- The vial should not be shaken.
- The vial should be stored upright.
- Obtain an intravenous bag containing 250 mL of sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection. Do not use other diluents to dilute inebilizumab as their use has not been tested.

- Withdraw 10 mL of Uplizna from each of the 3 vials contained in the carton and transfer a total of 30 mL into the 250 mL intravenous bag. Mix diluted solution by gentle inversion. Do not shake the solution.

Disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
The Netherlands

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/21/1602/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 25 April 2022.

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

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

ANNEX II

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

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

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

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

Name and address of the manufacturer(s) of the biological active substance(s)

AstraZeneca Pharmaceuticals LP
Frederick Manufacturing Center (FMC)
633 Research Court
Frederick, MD 21703 USA

Name and address of the manufacturers responsible for batch release

Horizon Therapeutics Ireland DAC
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co. Dublin
A96 F2A8
Ireland

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgium

The printed package leaflet of the medicinal product must state the name and address of the manufacturer responsible for the release of the concerned batch.

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

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

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder (MAH) shall submit the first PSUR for this product within 6 months following authorisation.

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

- **Risk management plan (RMP)**

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

An updated RMP should be submitted:

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

- **Additional risk minimisation measures**

Prior to launch of UPLIZNA in each Member State, the MAH must agree about the content and format of the educational programme, including communication media, distribution modalities, and any other aspects of the programme, with the National Competent Authority.

The MAH shall ensure that in each Member State where UPLIZNA is marketed, all healthcare professionals and patients/carers who are expected to prescribe and use UPLIZNA have access to/are provided with the following educational package:

- A **patient card**

The **patient card** shall contain the following key messages:

- What is inebilizumab and how does it work
- What is neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD)
- Information that inebilizumab treatment may increase the risk of serious infections, viral reactivation, opportunistic infections, and PML
- A warning message on seeking early medical care in case of signs and symptoms of infection and PML
- A warning message for healthcare professionals treating the patient at any time, including in conditions of emergency that the patient is receiving inebilizumab
- Contact details of treating physician/center

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Uplizna 100 mg concentrate for solution for infusion
inebilizumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each vial of 10 mL contains 100 mg of inebilizumab (10 mg/mL).

After dilution, the final concentration of the solution to be infused is 1.0 mg/mL.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Histidine, histidine hydrochloride monohydrate, polysorbate 80, sodium chloride, trehalose dihydrate, and water for injections.

See package leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Concentrate for solution for infusion
3 vials

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

For intravenous use.
Must be diluted before use.
Read the package leaflet before use.
Do not shake.
Store vials upright.

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

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

Shelf life after dilution:
Administer the prepared infusion solution immediately. If not administered immediately, store up to 24 hours in a refrigerator at 2°C to 8°C or 4 hours at room temperature prior to the start of the infusion.

Discard date:

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Store in the original carton to protect from light.
Do not freeze.

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

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
The Netherlands

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/21/1602/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted.

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

GLASS VIAL

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

Uplizna 100 mg sterile concentrate
inebilizumab
For IV use after dilution.

2. METHOD OF ADMINISTRATION

Do not shake.
Read the package leaflet before use.

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

10 mg/mL

6. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the user

Uplizna 100 mg concentrate for solution for infusion
inebilizumab

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

Read all of this leaflet carefully before you are given this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist, or nurse.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist, or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

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

1. What Uplizna is and what it is used for

Uplizna contains the active substance inebilizumab and belongs to a class of medicines called monoclonal antibodies. It is a protein that targets antibody-producing cells in the immune system (the body's natural defences) called B-cells.
Uplizna is used to reduce the risk of attacks in adults with a rare condition called neuromyelitis optic spectrum disorder (NMOSD), which affects the nerves of the eye and spinal cord. The condition is thought to be due to the immune system mistakenly attacking the nerves in the body. Uplizna is given to patients with NMOSD whose B cells produce antibodies against aquaporin-4, a protein that plays an important role in nerve function.

2. What you need to know before you use Uplizna

Do not use Uplizna

- if you are **allergic to inebilizumab** or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
- if you are suffering from a severe active infection such as hepatitis B.
- if you have active or untreated latent tuberculosis.
- if you have a history of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), an uncommon but serious brain infection caused by a virus.
- if you have been told that you have severe problems with your immune system.
- if you have cancer.

Warnings and precautions
Talk to your doctor, pharmacist, or nurse before you are given Uplizna if you:
- have or think you have an infection.
- have ever taken, take, or plan to take medicines that affect your immune system, or other treatments for NMOSD. These medicines could increase your risk of getting an infection.

- have ever had **hepatitis B** or are a calirrier of the hepatitis B virus.
- have had a recent vaccination or are scheduled to receive any vaccinations. You should receive any required vaccines at least 4 weeks before you start treatment with Uplizna.

Infusion-related reactions
Uplizna can cause infusion-related reactions, which can include headache, feeling sick (nausea), sleepiness, shortness of breath, fever, muscle pain, rash, or other symptoms. Treatment may be interrupted or stopped if symptoms occur.

Children and adolescents
This medicine should not be given to children and adolescents because it has not been studied in this population.

Other medicines and Uplizna
Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

Pregnancy, breast-feeding and fertility
If you are pregnant, think you may be pregnant, or are planning to have a baby, ask your doctor for advice before you are given this medicine.

Pregnancy
Uplizna should not be used during pregnancy as the medicine may pass the placenta and affect the baby. If you are able to get pregnant you should use birth control (contraception) continuously once you start receiving Uplizna. If your doctor recommends stopping treatment, continue your contraception until 6 months after your last infusion.

Breast-feeding
It is not known if Uplizna passes into breast milk. If you are breast-feeding, talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby if you start treatment with Uplizna.

Driving and using machines
Uplizna is not expected to impact your ability to drive or use machines.

Uplizna contains sodium
This medicine contains 48 mg sodium (main component of cooking/table salt) in each infusion. This is equivalent to 2% of the recommended maximum daily dietary intake of sodium for an adult.

3. How Uplizna is given

Uplizna is given by a drip (infusion) into a vein under the supervision of a doctor experienced in treating patients with NMOSD.

The recommended dose is 300 mg.

The first dose is followed 2 weeks later by a second dose, and after that a dose every 6 months.

You will be given other medicines half an hour to an hour before the infusion, to reduce the risk of side effects. A doctor or nurse will monitor you during the infusion and for an hour afterward.

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

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them. Your doctor will discuss the possible side effects with you and explain the risks and benefits of Uplizna prior to treatment.

Serious side effects

The most **serious side effects** are infusion-related reactions and infections (see section 2). These side effects may happen any time during treatment or even after your treatment has ended. You may experience more than one side effect at the same time. If you have an infusion-related reaction or infection, call or see your doctor right away.

Other side effects

Very common (may affect more than 1 in 10 people)

- bladder infection
- infection in the nose, throat, sinuses, and/or lungs
- common cold
- flu
- joint pain
- back pain
- immunoglobulins decreased

Common (may affect up to 1 in 10 people)

- lower-than-normal number white blood cells in the blood, sometimes occurring 4 weeks or more after the latest dose of Uplizna
- swollen sinuses usually caused by an infection
- pneumonia (lung infection)
- cellulitis, a potentially serious bacterial skin infection
- shingles (herpes zoster, a painful, blistering rash in one part of the body)
- reaction to the Uplizna infusion (see Infusion-related reactions, above)

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people)

- infection in the blood (sepsis), an unusually severe response to an infection
- progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), an uncommon but serious brain infection caused by a virus
- abscess (an infection under the skin usually caused by bacteria)
- bronchiolitis, an infection of the airways caused by a virus

Reporting of side effects

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

5. How to store Uplizna

Keep this medicine out of the sight and reach of children.
Do not use this medicine after the expiry date, which is stated on the carton after “EXP”. The expiry date refers to the last day of that month.
Store in a refrigerator at 2°C to 8°C.

Store in the original carton to protect from light.
Do not freeze.
Do not use this medicine if you notice particulate matter and discoloration.

6. Contents of the pack and other information

What Uplizna contains

- The active substance is inebilizumab.
- Each vial contains 100 mg of inebilizumab.
- The other ingredients are histidine, histidine hydrochloride monohydrate, polysorbate 80, sodium chloride, trehalose dihydrate, and water for injections.

What Uplizna looks like and contents of the pack

Uplizna 100 mg concentrate for solution for infusion is a clear to slightly opalescent, colourless to slightly yellow solution supplied as one carton containing 3 vials.

Marketing Authorisation Holder
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
The Netherlands

Manufacturer
Horizon Therapeutics Ireland DAC
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co. Dublin
A96 F2A8
Ireland

Manufacturer
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgium

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

België/Belgique/Belgien
s.a. Amgen n.v.
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

България
Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Česká republika
Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Lietuva
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel. +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg
s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

Magyarország
Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Danmark
Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tlf.: +45 39617500

Deutschland
Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα
Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ: +30 210 3447000

España
Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France
Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska
Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland
Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741 741

Latvija
Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Malta
Amgen S.r.l.
Italy
Tel: +39 02 6241121

Nederland
Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Norge
Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Österreich
Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska
Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal
Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România
Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija
AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika
Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/Finland
Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige
Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

This leaflet was last revised in

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency website: http://www.ema.europa.eu.

付録 I

製品特性概要

▼本医薬品は追加モニタリングの対象である．これにより，新たな安全性情報を迅速に特定することができる．副作用が疑われる場合，医療従事者による報告が求められる．副作用の報告方法については，4.8 項を参照のこと．

1. 製品名

点滴静注用 UPLIZNA 100 mg 濃縮液

2. 組成・成分

各バイアルは 10 mg/mL の濃度で 10 mL 中に 100 mg の Inebilizumab を含有する．希釈後の最終濃度を 1.0 mg/mL とする．

Inebilizumab は，組換え DNA 技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞株で産生されるヒト化モノクローナル抗体である．

効果が知られている添加剤

本医薬品は，バイアル当たり 16.1 mg のナトリウムを含有する．
添加剤一覧の詳細については，6.1 項を参照のこと．

3. 剤形

点滴静注用濃縮液（無菌濃縮液）

澄明又はわずかに乳白光を呈する無色～微黄色の溶液．溶液の pH は約 6.0，浸透圧は約 280 mOsm/kg である．

4. 臨床特性

4.1 効能又は効果

UPLIZNA は，単剤療法として，抗アクアポリン 4 免疫グロブリン G（AQP4-IgG）陽性の視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）成人患者の治療を適応とする（5.1 項参照）．

4.2 用法・用量

治療開始に当たっては，重篤な注入に伴う反応等潜在的な重度の反応を管理するため，適切な医療支援を提供できる十分な経験を積んだ医療従事者の厳重な監視の下で行うこと．

投与中及び投与終了後少なくとも 1 時間は，インフュージョンリアクションについて患者を注意深く観察すること（4.4 項を参照）．

Inebilizumab 初回投与前の評価

治療開始前に以下の項目について検査を行う．

- 血清免疫グロブリンの定量値，B 細胞数及び白血球分画を含む全血球数（CBC）（4.3 項及び 4.4 項参照）
- B 型肝炎ウイルス（HBV）スクリーニング検査（4.3 項及び 4.4 項参照）
- Inebilizumab 投与開始前に，C 型肝炎ウイルス（HCV）スクリーニング検査と治療（4.4 項参照）．
- 活動性結核の評価及び潜伏感染の検査（4.3 項及び 4.4 項参照）．

生ワクチン又は弱毒生ワクチンについては，UPLIZNA の投与開始 4 週間以上前に予防接種ガイドラインに従ってすべての予防接種を実施すること（4.4 項参照）．

免疫原性により効果不十分と考えられる場合，医師は臨床作用の直接的な指標として B 細胞数を追跡すること（5.1 項参照）．

用量

初回用量
推奨する初回用量として，300 mg（100 mg バイアル 3 本）を点滴静注し，その 2 週後に再度 300 mg の点滴静注を行う．

維持用量
推奨する維持用量として，300 mg の点滴静注を 6 ヵ月に 1 回の間隔で行う．Inebilizumab は慢性期治療用である．

投与の遅延又は欠落
Inebilizumab を注入しそびれた場合には，できるだけ速やかに投与を行い，次回投与予定日まで延期しないこと．

注入に伴う反応の予防を目的とする前投薬

感染症評価
Inebilizumab の投与前には毎回，臨床的に重大な感染症の有無を確認すること．感染症が認められる場合，感染症が回復するまで Inebilizumab の投与を延期すること．

必要な前投薬
前投薬に関し，副腎皮質ステロイド（例えばメチルプレドニゾロン 80～125 mg 静注又は同等の薬剤）については毎回の Inebilizumab 投与の約 30 分前に投与し，抗ヒスタミン剤（例えばジフェンヒドラミン 25～50 mg 経口又は同等の薬剤）及び解熱剤（例えばパラセタモール 500～650 mg 経口又は同等の薬剤）は，毎回の Inebilizumab 投与の約 30～60 分前に投与する（4.4 項参照）．

特別な集団

高齢者
臨床試験において Inebilizumab は 6 例の高齢者（65 歳以上）に投与されている．入手した限定的なデータからは，65 歳以上の患者に対して用量調節は不要と考えられる（5.2 項参照）．

腎機能障害及び肝機能障害
重度の腎機能又は肝機能不全患者で Inebilizumab の試験は行われていない．しかしながら，免疫グロブリン G（IgG）モノクローナル抗体の主たる排泄経路は腎臓や肝臓ではないことから，肝機能や腎機能に応じた用量調節の必要性は認められない（5.2 項参照）．

小児
0～18 歳までの小児及び青年期患者における Inebilizumab の安全性や有効性は，確立されていない．データなし．

用法

点滴静注により使用する．

バイアルを振盪しないこと．
バイアルは立てて保管すること．

調製済み溶液は，無菌で低蛋白結合の 0.2 又は 0.22 ミクロンのインラインフィルターを含む静脈投与ラインから，表 1 のスケジュールに従い，徐々に速度を上げながら終了まで（約 90 分間）注入ポンプにより静脈内投与する．

表 1. 250 mL の静脈内投与バッグに希釈した後の推奨注入速度

経過時間（分）	注入速度（mL/時）
0～30	42
31～60	125
61～終了	333

本剤を投与するための希釈方法については，6.6 項を参照のこと．

4.3 禁忌

- 有効成分及び 6.1 項に示す添加剤のいずれかに過敏症のある患者
- B 型肝炎など活動性慢性感染症を含む重症活動性感染症患者
- 活動性又は未治療の潜在性結核
- 進行性多巣性白質脳症（PML）
- 重度免疫不全状態
- 活動性悪性腫瘍

4.4 特別な警告及び使用上の注意

トレーサビリティ

生物学的製剤のトレーサビリティ向上のため，投与した製品の名称及びバッチ番号を明確に記録すること．

注入に伴う反応及び過敏症

Inebilizumab の投与に際して，頭痛，悪心，傾眠，呼吸困難，発熱，筋肉痛，発疹などの注入に伴う反応及び過敏症が起こりうる．注入に伴う反応は，初回投与時に最も多く見られたが，二回目以降でも観察されている．Inebilizumab の臨床試験において，まれに重篤なインフュージョンリアクションが発現している（4.8 項参照）．

投与前

コルチコステロイド（例：メチルプレドニゾロン 80～125 mg 静脈内又は同等の薬剤），抗ヒスタミン薬（例：ジフェンヒドラミン 25～50 mg 経口又は同等の薬剤），及び解熱薬（例：パラセタモール 500～650 mg 経口又は同等の薬剤）を前投薬として投与する（4.2 を参照）．ピボタル試験では，Inebilizumab 投与開始時に，経口副腎皮質ステロイドを 2 週間投与し，その後 1 週間の漸減投与を行った（5.1 項参照）．

投与中

注入に伴う反応について患者を注意深く観察すること．インフュージョンリアクションの管理に関する推奨事項は，反応の種類及び重症度によって異なる．生命を脅かすインフュージョンリアクションについては，投与を直ちに永久的に中止し，適切な支持療法を行うこと．重症度が低いインフュージョンリアクションに対しては，注入の一時中止，注入速度の減速，及び／又は対症療法の実施などの管理を行うことができる．

投与後

投与終了後少なくとも 1 時間は，インフュージョンリアクションについて患者を注意深く観察すること．

感染症

Inebilizumab の B 細胞枯渇作用に伴い，末梢血リンパ球数及び免疫グロブリン濃度が低下する．また，好中球数の低下も報告されている．
そのため，Inebilizumab により易感染性が上昇するおそれがある（4.8 項参照）．

Inebilizumab 投与開始前には，白血球分画を含む全血球数及び免疫グロブリン濃度の最近の測定結果（6 ヵ月以内）を入手すること．投与中及び投与中止後から B 細胞が回復するまで，白血球分画を含む CBC 及び免疫グロブリン濃度について定期的に評価することが推奨される．Inebilizumab の投与前には毎回，臨床的に重大な感染症の有無を確認すること．感染症が認められる場合，感染症が回復するまで Inebilizumab の投与を延期すること．感染症の徴候があればすみやかに医師に報告するよう患者に指示すること．免疫グロブリン濃度が免疫低下を示す場合で患者が重篤な日和見感染又は反復性感染を発現した場合は，投与の中止を検討すること．

無作為化比較期間（RCP）及び非盲検期間（OLP）を通じて Inebilizumab 投与 NMOSD 患者で報告された感染症は，尿路感染（26.2%），上咽頭炎（20.9%），上気道感染（15.6%），インフルエンザ（8.9%），及び気管支炎（6.7%）が多かった．

Ｂ型肝炎ウイルス再活性化

他の B 細胞枯渇抗体では，HBV 再活性化のリスクが認められている．慢性 HBV 患者は，Inebilizumab の臨床試験から除外した．Inebilizumab 投与開始前には，全患者に対して HBV スクリーニング検査を行うこと．HBV による活動性肝炎を有し，B 型肝炎表面抗原（HBsAg）又は B 型肝炎コア抗体（HBcAb）が陽性である患者には，Inebilizumab を投与してはならない．慢性 HBV キャリア［HBsAg+］の患者は，投与開始前及び投与中に肝疾患の専門医に相談すること（4.3 項参照）．

Ｃ型肝炎ウイルス

HCV 陽性患者は，Inebilizumab の臨床試験から除外した．Inebilizumab 投与開始前にはベースライン HCV スクリーニング検査を行い，有無を確認した後に投与を行う．

結核

Inebilizumab の投与開始前に，患者は活動性結核の評価及び潜伏感染の検査を行うこと．適切な治療歴がない活動性結核患者又は結核スクリーニング陽性患者については，Inebilizumab の投与開始前に感染症専門医に相談すること．

進行性多巣性白質脳症（PML）

PML は，John Cunningham ウイルス（JCV）によって引き起こされる脳の日和見ウイルス感染であり，通常は免疫不全の患者でのみ発現し，死亡又は重度の障害に至る可能性がある．他の B 細胞枯渇抗体の治療を受けた患者で，JCV 感染による PML が認められている．

Inebilizumab の臨床試験では，脳腫瘍の新規発現により被験者 1 人が死亡したが，腫瘍について確定診断は行われていない．しかし，鑑別診断として，非定型 NMOSD 発作，PML 又は急性散在性脳脊髄炎が上げられている．

医師は，PML を示唆する臨床症状や MRI 所見に注意すること．MRI 所見は，臨床徴候又は症状の前に明らかになることがある．
PML に関連する典型的な症状は多様で，数日から数週間の間に進行し，身体の片側の進行性の脱力，四肢の不器用，視力障害並びに錯乱や人格変化に至る思考，記憶及び見当識の変化などがある．

PML を示唆する最初の徴候又は症状が認められた時点で，PML の診断が除外されるまで Inebilizumab の投与を中断する．神経内科医との協議，MRI スキャン（造影画像が望ましい），髄液 JC ウイルス DNA 検査及び神経学的検査の再実施などさらに詳細な評価を行うことを検討する．診断が確定した場合には Inebilizumab の投与を中止する．

遅発性好中球減少症
遅発性好中球減少症の症例が報告されている（4.8 項参照）．Grade3 の症例も散見されたが，大半は Grade1 又は Grade2 であった．Inebilizumab の直近の投与から 4 週間以上経過後に，遅発性好中球減少症の症例が報告されている．感染症の徴候や症状を認める患者には，血中好中球の測定を推奨する．

重度の免疫不全状態の患者の治療

重度の免疫不全状態にある患者には，症状が回復するまで治療を行わないこと（4.3 項参照）．

Inebilizumab は，他の免疫抑制剤との併用については，試験が行われていない．他の免疫抑制剤と併用する場合は，免疫抑制作用が増強される可能性を考慮すること．

HIV 感染者や脾臓摘出患者を含む先天性・後天性免疫不全が判明している患者に対する検討は行われていない．

ワクチン接種

Inebilizumab の投与開始の少なくとも 4 週間前に，予防接種ガイドラインに従ってすべての予防接種を実施すること．Inebilizumab 投与後の生ワクチン又は弱毒生ワクチンによる予防接種の有効性及び安全性は検討されていない．投与中及び B 細胞が回復するまでは，弱毒生ワクチン又は生ワクチンの接種は推奨されない．

妊娠中に Inebilizumab に曝露した母親の乳児では，乳児の B 細胞数の回復を確認する前に生ワクチン又は弱毒生ワクチンを投与しないこと．これらの曝露した乳児の B 細胞の枯渇は，生ワクチン又は弱毒生ワクチンによるリスクを増加させる可能性がある．必要に応じて，非生ワクチンは B 細胞数及び免疫グロブリン濃度の低下が回復する前に投与してもよいが，防御的な免疫反応が起こっているかどうかを評価するために，資格を有する専門家への相談を検討すること．

B 細胞枯渇までの時間

Inebilizumab 投与から B 細胞枯渇までの時間は不明である．患者の 94%で投与開始から 6 ヵ月以上 B 細胞が基準値下限未満の枯渇状態が継続した．

妊娠

予防策として，妊娠期間中及び避妊していない妊娠可能な女性には，Inebilizumab を投与しないことが望ましい（4.6 項参照）．Inebilizumab 投与中に妊娠した場合や妊娠を計画する

場合には，担当の医療提供者に知らせるように患者に指示する．妊娠可能な女性は，UPLIZNA の投与中及び投与終了後 6 ヵ月間は有効な避妊法（妊娠確率が 1%未満となる方法）を使用すること．

悪性腫瘍

免疫調整剤により悪性腫瘍のリスクが高くなる可能性がある．NMOSD 患者に Inebilizumab を投与した限定的な経験に基づく現時点のデータでは，悪性腫瘍のリスク増大を示唆するものはない（4.8 項参照）．しかし，現時点では固形腫瘍の発生リスクを除外できない．

ナトリウム含有量

本剤の一回分の投与量中には，ナトリウムを 48.3 mg 含有する．この量は，WHO が推奨する成人の一日ナトリウム摂取許容量である 2 g の 2%に当たる．

4.5　他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

薬物相互作用試験は実施していない．

治療抗体の主要な排泄経路は細網内皮系クリアランスである．シトクロム P450 酵素，排出ポンプ，及びタンパク結合機序は，治療抗体のクリアランスに関与しない．したがって，Inebilizumab と他の医薬品との薬物動態的相互作用の潜在的リスクは低い．

ワクチン接種

Inebilizumab 投与後の生ワクチン又は弱毒生ワクチンによる予防接種の有効性や安全性は検討されていない．B 細胞が枯渇している場合には，ワクチンの効果が阻害されることがある．Inebilizumab 治療の開始前に，患者は予防接種を完了しておくことが推奨される（4.4 項参照）．

免疫抑制剤

Inebilizumab は，本適応症の単剤療法として使用することを目的として試験が行われている．Inebilizumab を他の免疫抑制剤と併用した場合の安全性や有効性について，データは得られていない．ピボタル試験において，Inebilizumab 投与開始後に，経口コルチコステロイドを 2 週間投与し，その後 1 週間の漸減投与を行った．

Inebilizumab と全身性コルチコステロイドなどの免疫抑制薬の併用は感染リスクを増加させるおそれがある．Inebilizumab を投与後少なくとも 6 ヵ月の間，B 細胞及び免疫グロブリンに対する作用は持続する．

他の免疫抑制療法による免疫作用が持続しているところに Inebilizumab を開始する場合や，Inebilizumab による免疫作用が持続しているところに他の免疫抑制療法を開始する場合には，免疫抑制作用に相加効果が起こる可能性があることから，これらの医薬品の作用期間や作用機序を考慮する（5.1 項参照）．

4.6　生殖，妊娠，及び授乳

妊娠可能な女性

妊娠可能な女性は，UPLIZNA の投与中及び投与終了後 6 ヵ月間は有効な避妊法（妊娠確率が 1%未満となる方法）を使用すること．

妊娠

妊婦に Inebilizumab を使用した場合のデータは限定的である．Inebilizumab はヒト化 IgG1 モノクローナル抗体であり，免疫グロブリンは胎盤を通過することが知られている．

妊娠期間中に他の B 細胞枯渇抗体に曝露した母親から生まれた児に，一過性の末梢血 B 細胞枯渇やリンパ球減少症が報告されている．

動物実験では，生殖毒性に関し直接的あるいは間接的な有害作用は示されていないものの，次世代胎仔の肝臓で B 細胞枯渇が認められている．

妊娠中は母体に対するベネフィットが胎児に対するリスクを上回らない限り，Inebilizumab による治療を避けること．

妊娠中に曝露した場合には，本剤の薬理学的特性及び動物実験の所見から，新生児に B 細胞枯渇が起こることが想定される（5.3 項参照）．子宮内で Inebilizumab に曝露した小児に B 細胞枯渇が持続する可能性，及びワクチンの安全性や有効性に対して B 細胞枯渇が及ぼす影響については不明である（4.4 項及び 5.1 項参照）．そのため，新生児に対して B 細胞枯渇のモニタリングを行うと共に，BCG ワクチンなど生ワクチンの接種は小児の B 細胞数が回復するまで延期する（4.4 項参照）．

授乳
授乳婦に Inebilizumab を使用した場合の検討は行われていない．母乳に Inebilizumab が分泌されるか否かは不明である．ヒトの場合，出生後の数日間は母乳に IgG 抗体が分泌されるが，その後直ちに低濃度になる．
そのため，この短い期間に母乳を摂取した児にリスクが生じる可能性は排除できない．この期間以降は，臨床的に必要ならば授乳期間中に UPLIZNA を使用してもよい．しかし，患者の UPLIZNA 治療が妊娠期間最後の数ヵ月前に終了した場合には，出産後ただちに授乳を開始してもよい．

生殖

ヒトの受胎能に対して Inebilizumab が及ぼす影響に関するデータは限定的であるが，動物実験からは受胎能が低下することが示されている．これらの非臨床所見が有する臨床的意義は不明である（5.3 項参照）．

4.7　運転及び機械操作能力に及ぼす影響

薬理作用及び現時点で報告されている副作用からは，Inebilizumab が自動車の運転や機械操作能力に及ぼす影響は皆無又は軽微であることが示唆される．

4.8　望ましくない作用

安全性プロファイルの要約

RCP 及び OLP の期間中に Inebilizumab が投与された患者に最も多く認められた副作用は，尿路感染（26.2%），上咽頭炎（20.9%），上気道感染（15.6%），関節痛（17.3%）及び背部痛（13.8%）であった．

RCP 及び OLP の期間中に Inebilizumab が投与された患者に最も多く認められた重篤な副作用は，感染症｛11.1%，尿路感染［4.0%］を含む，肺炎（1.8%）｝及び NMOSD（1.8%）であった．

副作用の一覧表

表 2 には，NMOS 患者を対象とした Inebilizumab の臨床試験で報告された副作用を示す．頻度区分は，以下のように定めた：極めて高頻度（1/10 以上），高頻度（1/100 以上 1/10 未満），低頻度（1/1,000 以上 1/100 未満），まれ（1/10,000 以上 1/1,000 未満），極めてまれ（1/10,000 未満），頻度不明（入手データから頻度推定不能）．

表 2. 副作用

MedDRA 器官別大分類	副作用	頻度
感染症および寄生虫症	尿路感染，気道感染，上咽頭炎，インフルエンザ	極めて高頻度
	肺炎，蜂巣炎，帯状疱疹，副鼻腔炎	高頻度
	敗血症，皮下組織膿瘍，細気管支炎	低頻度
血液およびリンパ系障害	リンパ球減少症，好中球減少症，遅発性好中球減少症	高頻度
筋骨格系および結合組織障害	関節痛，背部痛	極めて高頻度
臨床検査	免疫グロブリン減少	極めて高頻度
傷害，中毒および処置合併症	注入に伴う反応	極めて高頻度

副作用の説明

注入に伴う反応

Inebilizumab の投与に際して，頭痛，悪心，傾眠，呼吸困難，発熱，筋肉痛，発疹などの注入に伴う反応が起こりうる．被験者全例に前投薬を行った．UPLIZNA の初回コースにおいてインフュージョンリアクションが NMOSD 患者の 9.2%に認められたのに対して，プラセボを投与した被験者では 10.7%であった．注入に伴う反応は，初回時に最も多く見られたが，二回目以降でも観察されている．Inebilizumab が投与された患者に認められた注入に伴う反応の重症度の多くは，軽度又は中等度のどちらかであった．

感染症

RCP 及び OLP を通じて Inebilizumab を投与した NMOSD 患者の 74.7%で感染症が報告された．報告された感染症は，尿路感染（26.2%），上咽頭炎（20.9%），上気道感染（15.6%），インフルエンザ（8.9%），及び気管支炎（6.7%）が多かった．
重篤な感染症のうち Inebilizumab を投与した複数の患者で報告されたものは，尿路感染

（4.0%）と肺炎（1.8%）であった．感染症への処置内容は 4.4 項を参照のこと．

日和見感染及び重篤な感染症

RCP 中いずれの治療群においても日和見感染症は起こらず，Grade4 の感染性副作用（異型肺炎）が 1 件 Inebilizumab を投与した患者 1 人に発現した．
OLP 中 Inebilizumab を投与した被験者の 2 人（0.9%）に日和見感染症が起こり（うち 1 件は診断未確定），Inebilizumab を投与した患者 3 人（1.4%）には Grade4 の感染性副作用が発現した．感染症への処置内容は 4.4 項を参照のこと．

臨床検査異常

免疫グロブリン減少

Inebilizumab を使用すると，その作用機序に従って免疫グロブリン濃度の平均値が低下した．6.5 ヵ月の RCP 終了時点で，基準値下限未満の患者割合は次のとおりであった．すなわち，Inebilizumab 群とプラセボ群とでそれぞれ IgA は 9.8%と 3.1%，IgE は 10.6%と 12.5%，IgG は 3.8%と 9.4%，IgM は 29.3%と 15.6%であった．IgG 減少が副作用として 1 件報告された（OLP 中 Grade2）．1 年目に免疫グロブリン濃度が基準値下限を下回った Inebilizumab 投与患者の割合は 7.4%，2 年目には 9.9%であった．中央値 3.2 年の曝露により，中等度の IgG 減少（300 mg/dL 以上 500 mg/dL 未満）の頻度は 14.2%であり，重度の IgG 減少（300 mg/dL 未満）の頻度は 3.6%であった．

好中球数減少

6.5 ヵ月間の治療期間により，好中球数が 1.0～1.5 x10^9/L（Grade2）であった被験者の割合は，Inebilizumab 群では 7.5%であったのに対して，プラセボ群では 1.8%であった．好中球数が 0.5～1.0 x10^9/L（Grade3）であった被験者の割合は，Inebilizumab 群では 1.7%であったのに対して，プラセボ群では 0%であった．好中球減少症はおおむね一過性であり，重篤な感染症との関連性は認められなかった．

リンパ球数減少

6.5 ヵ月間の治療期間に，リンパ球数の減少は Inebilizumab 群の方がプラセボ群よりも多く認められた．リンパ球数が 500～800/mm^3（Grade2）であった被験者の割合は，Inebilizumab 群では 21.4%であったのに対して，プラセボ群では 12.5%であった．リンパ球数が 200～500/mm^3（Grade 3）であった被験者の割合は，Inebilizumab 群では 2.9%であったのに対して，プラセボ群では 1.8%であった．B 細胞はリンパ球の一部であることから，この所見は，B 細胞枯渇の作用機序と合致している．

副作用の疑いについての報告

医薬品承認後に副作用が疑われる事象を報告することは重要である．そのような報告によって，医薬品のベネフィットとリスクのバランスについて継続的な追跡が可能となる．医療従事者は，あらゆる副作用の疑いについて Appendix V に記載した国内の報告制度に従い報告が求められる．

4.9　過量投与

自己免疫疾患患者に対して試験が行われた Inebilizumab の最高用量は 1200 mg であり，600 mg の静注用量が 2 週間の間隔をおいて投与された．副作用は，Inebilizumab のピボタル試験で認められたものと同様であった．

過量投与が発生した場合に特別な解毒剤はない．点滴静注を即座に中止して，注入に伴う反応の有無を観察する（4.4 項参照）．患者を綿密に観察して副作用の兆候や症状の有無を

確認すると共に，必要に応じて支持療法を行う．

5. 薬理学的特性

5.1 薬効薬理

薬物療法的分類：免疫抑制剤，モノクローナル抗体，ATC コード：L04AG10

作用機序

Inebilizumab は，プレ B リンパ球及び成熟 B リンパ球（形質芽細胞及び一部の形質細胞を含む）に発現する細胞表面抗原である CD19 に特異的に結合するモノクローナル抗体である．Inebilizumab が B リンパ球の細胞表面に結合すると，抗体依存性の細胞性細胞溶解（ADCC）及び抗体依存性の細胞食作用（ADCP）が起こる．B 細胞は，NMOSD の発症に中心的役割を果たしていると考えられている．NMSOD に対する Inebilizumab の治療効果がどのような機序で起こるのか正確には分からないものの，B 細胞枯渇が関与していると考えられており，抗体分泌，抗原提示，B 細胞－T 細胞相互作用及び炎症メディエータの抑制が関わっていると推定されている．

薬力学的作用

Inebilizumab は CD19 陽性 B 細胞のアッセイに干渉する可能性があるため，CD20 陽性 B 細胞のアッセイを用いて，Inebilizumab の薬力学を評価した．Inebilizumab 投与により，投与 8 日後までに血中の CD20 陽性 B 細胞数が減少する．臨床試験では，CD20 陽性 B 細胞数は，174 名の Inebilizumab 投与患者の 100%で 4 週間後までに基準値下限未満に減少し，94%の患者で投与開始後 28 週間にわたり基準値下限未満の状態が継続した．Inebilizumab 投与から B 細胞枯渇までの時間は不明である．

NMOSD 患者を対象としたピボタル試験では，OLP 終了時点で抗薬物抗体（ADA）の保有率は 14.7%，治験治療下で発現した ADA の全発現頻度は 7.1%（16/225 名）であり，Inebilizumab 治療が進行するに伴って ADA 陽性率及び力価は経時的に減少した．ADA 陽性であっても，PK や PD パラメータ（B 細胞）に対して臨床的意義のある影響を及ぼしているとは思われず，長期安全性プロファイルに対する影響も認めなかった．ADA 発現状況が有効性の結果に及ぼす明らかな影響は認められなかった．しかし，Inebilizumab 治療に伴う ADA 発現率は低いことから，影響について十分な評価を行うことはできない．

臨床的有効性及び安全性

NMOSD 治療における Inebilizumab の有効性は，AQP4-IgG 陽性及び AQP4-IgG 陰性の成人患者を組み入れた無作為化（3:1）二重盲検プラセボ対照試験で検証した．この試験には，過去 1 年間に NMOSD 発作が 1 回以上又は過去 2 年間に 2 回以上起こり，レスキュー治療（ステロイド，血漿交換療法，免疫グロブリンの静脈内投与など）を必要とし，かつ総合障害度評価尺度（EDSS）スコアが 7.5 以下である患者を対象とした（EDSS スコアが 8.0 の患者は，参加可能であると判断された場合は適格とした）．免疫抑制療法ごとに規定された期間内に各療法が行われた治療歴がある患者は除外した．NMOSD 発作予防を目的とした免疫抑制基礎療法は不可とした．ピボタル試験の Inebilizumab 投与開始時に，経口副腎皮質ステロイドを 2 週間投与し，その後 1 週間の漸減投与を行った．

被験者に対して ineblizumab 300 mg 又はプラセボを Day 1 及び Day 15 に静注投与した後，197 日間又は判定基準に適合した発作が起こるまでの期間（無作為化対照期間［RCP］と称す）追跡した．独立判定委員会（AC）が盲検下ですべての発作の可能性を評価し，当該委

員会によって発作が治験実施計画書に定める基準を満たしているかどうかが判定された．発作の判定基準は，NMOSD による影響が及ぶ全領域（視神経炎，脊髄炎，脳及び脳幹）の発作を対象とし，具体的な臨床症状のみに基づく基準の他，軽度な臨床所見を組み合わせかつ MRI を加味した基準も設定した（表 3 参照）．

表 3. 治験実施計画書で定義された NMOSD 発作基準の要約

領域	代表的な徴候・症状	臨床所見のみに基づく基準	臨床所見に放射線画像所見を加味した基準
視神経	霧視 視力喪失 眼痛	視力変化又は相対的求心性瞳孔反射異常（RAPD）に基づく 8 基準	視力変化又は RAPD の他対応する視神経 MRI 所見を踏まえた 3 基準
脊髄	深部痛または神経根痛 四肢の錯感覚 脱力 括約筋機能不全 レルミット徴候（単独の場合該当せず）	錐体路，膀胱・直腸又は感覚機能スコアの変化に基づく 2 基準	錐体路，膀胱・直腸又は感覚機能スコアの変化の他対応する脊髄 MRI 所見を踏まえた 2 基準
脳幹	悪心 難治性の嘔吐 難治性のしゃっくり その他の神経学的症状（複視，構語障害，嚥下障害，回転性めまい，眼球運動麻痺，脱力，眼振，他の脳神経異常など）	該当なし	脳幹・小脳機能の症状又は機能スコアの変化の他対応する脳幹 MRI 所見を踏まえた 2 基準
脳	脳症 視床下部機能障害	該当なし	小脳・感覚・錐体路機能スコアの変化の他対応する脳 MRI 所見を踏まえた 1 基準

RCP の期間中に AC によって判定された発作を経験した患者，又は発作を経験することなく Day 197 の来院を完了した患者は RCP を終了し，任意で OLP に登録して Inebilizumab による治療を開始又は継続することができた．

合計で 230 名を登録した．213 名は AQP4-IgG 陽性で 17 名は陰性であった．また 174 名には Inebilizumab が，56 名にはプラセボが RCP に投与された．AQP4-IgG 陽性患者 213 人のうち，161 名には Inebilizumab が，52 名にはプラセボが RCP に投与された．AQP4-IgG 陽性患者のベースライン特性及び有効性の結果を示す．

ベースラインの人口統計学的特性や疾患特性は，両治療群間で同等であった（表 4 参照）．

表 4. AQP4-IgG 陽性 NMOSD 患者の人口統計学的及びベースライン特性

特性	プラセボ N = 52	Inebilizumab N = 161	全体 N = 213
年齢：平均 (標準偏差 [SD])	42.4 (14.3)	43.2 (11.6)	43.0 (12.3)
年齢 65 歳以上，n (%)	4 (7.7)	6 (3.7)	10 (4.7)
性別：男性，n (%)	3 (5.8)	10 (6.2)	13 (6.1)
性別：女性，n (%)	49 (94.2)	151 (93.8)	200 (93.9)
総合障害度評価尺度 (EDSS)：平均 (SD)	4.35 (1.63)	3.81 (1.77)	3.94 (1.75)
罹病期間 (年)：平均 (SD)	2.92 (3.54)	2.49 (3.39)	2.59 (3.42)
過去の再発 2 回以上，n (%)	39 (75.0)	137 (85.1)	176 (82.6)
年間再発率，平均 (SD)	1.456 (1.360)	1.682 (1.490)	1.627 (1.459)

必要に応じて NMOSD 発作のレスキュー治療を行った．全被験者に対し治験薬投与に先だって前投薬を行い，注入に伴う反応のリスクを軽減した．

主要有効性評価項目は，Day 197 までに発症し，AC で判定された NMOSD 発作の Day 1 から発症までの期間（日数）とした．追加的主要副次評価項目として，RCP 最終来院時における EDSS スコアのベースラインからの低下，RCP 最終来院時における低コントラスト・ランドルト環視標による低コントラスト両眼視力のベースラインからの変化，RCP 中の累積総 MRI 病変数（ガドリニウム造影画像による新規病変又は T2 強調画像による病変の新規発現・増大）及び NMOSD による入院回数を含めた．患者が以下の基準のいずれか 1 つに該当した場合，EDSS スコアの悪化とした．（1）ベースラインスコアが 0 の患者については，EDSS スコアの 2 点以上の悪化，（2）ベースラインスコアが 1～5 の患者については，EDSS スコアの 1 点以上の悪化，（3）ベースラインスコアが 5.5 以上の患者については，EDSS スコアの 0.5 点以上の悪化．OLP には比較対照がなかったが，盲検治療期間と非盲検治療期間の両方を含めた年間発作率を算定した．

AQP4-IgG 陽性患者の結果を表 5 及び図 1 に示す．本試験により AQP4-IgG 陽性患者に対して Inebilizumab 治療を行うことにより，AC 判定 NMOSD 発作のリスクがプラセボと比較して統計的に有意に低下した（ハザード比 0.227，p<0.0001，AC 判定 NMOSD 発作リスクが 77.3%低下）．AQP4-IgG 陰性患者に治療ベネフィットは見られなかった．

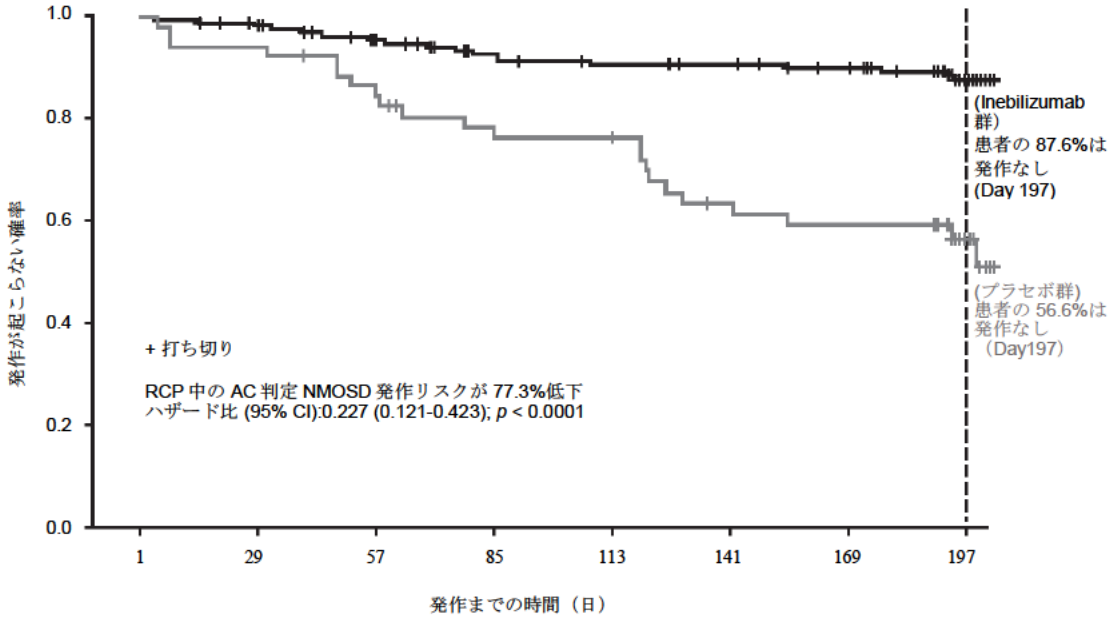
EDSS スコアの悪化は，Inebilizumab 群においてプラセボ群よりも有意に抑制された（それぞれ被験者の 14.9%及び 34.6%）．低コントラスト両眼視力には，群間で差がなかった．累積総活動性 MRI 病変数の平均値（1.7 対 2.3）及び NMOSD による累積入院回数（1.0 対 1.4）は，Inebilizumab 群の方が低かった．

表 5. AQP4-IgG 陽性 NMOSD 患者を対象としたピボタル試験の有効性結果

	治療群	
	プラセボ N = 52	Inebilizumab N = 161
判定委員会が判定した発作までの時間（有効性の主要評価項目）		
発作が起こった患者数（%）	22 (42.3%)	18 (11.2%)
ハザード比（95%CI）[a]	0.227 (0.1214, 0.4232)	
p 値 [a]	< 0.0001	

[a] Cox 回帰法に基づき，プラセボを基準群とする．

図 1. RCP 中 AQP4-IgG 陽性患者に発現した AC 判定 NMOSD の初回発作までの時間の Kaplan-Meier プロット



リスクありの患者数								
Inebilizumab	161	157	146	135	129	127	122	88
プラセボ	52	49	44	38	37	29	27	16

AC adjudication committee; AQP4-IgG anti-aquaporin-4 immunoglobulin G; CI confidence interval; NMOSD neuromyelitis optica spectrum disorders; RCP randomised control period.

RCP と OLP とを併合した年間 AC 判定 NMOSD 発作率を副次評価項目として解析したところ，Inebilizumab 治療が行われた AQP4-IgG 陽性患者における結果は，0.09 であった．

欧州医薬品庁からは，NMOSD 小児患者集団の 1 つ又は複数のサブ集団を対象とした Inebilizumab の試験結果を提出する義務の延期が認められている（小児患者への投与については 4.2 項参照）．

5.2 薬物動態

吸収

Inebilizumab は静脈内注入により投与する．

分布

母集団薬物動態解析に基づき，推定される Inebilizumab の典型的な中央及び末梢分布容積は，それぞれ 2.95 L 及び 2.57 L であった．

生体内変換

Inebilizumab はヒト化 IgG1 モノクローナル抗体であり，全身に広く分布するタンパク質分解酵素によって分解される．

消失

NMOSD の成人患者における終末消失半減期は約 18 日であった．母集団薬物動態解析の結果，Inebilizumab の一次消失経路における推定全身クリアランスは 0.19 L/日であった．薬物

動態的低曝露レベルでは，Inebilizumab は受容体（CD19）を介したクリアランスを受ける可能性が高く，このクリアランスは経時的に減少した．これはおそらく Inebilizumab 投与による B 細胞の枯渇が原因であると考えられる．

特別な集団

小児集団
Inebilizumab は，青少年及び小児を対象として試験は実施されていない．

高齢者
母集団薬物動態解析によると，年齢は Inebilizumab のクリアランスに影響しなかった．

性別，人種
母集団薬物動態解析により，性別及び人種は，Inebilizumab のクリアランスに有意な影響を及ぼさないことが示された．

腎機能障害
Inebilizumab に対する腎機能障害の影響を調べる臨床試験は実施していない．IgG モノクローナル抗体は分子量と流体力学的サイズが大きいため，Inebilizumab が糸球体から濾過されるとは考えられない．母集団薬物動態解析により，腎機能障害の程度がさまざまに異なる患者における Inebilizumab のクリアランスは，推算糸球体濾過量が正常な患者と同等であったことが示されている．

肝機能障害
Inebilizumab に対する肝機能障害の影響を調べる臨床試験は実施していない．臨床試験で Inebilizumab に曝露した重度肝機能障害患者はいない．IgG モノクローナル抗体の主な消失経路は肝臓を介したものではないため，肝酵素の変化が Inebilizumab のクリアランスに影響するとは考えられない．母集団薬物動態解析によると，ベースラインの肝機能バイオマーカー（AST，ALP 及びビリルビン）は，Inebilizumab のクリアランスに対して臨床的に重要な影響を及ぼさなかった．

5.3　非臨床安全性データ

安全性薬理，反復毒性，遺伝毒性及びがん原性を調べる従来の非臨床試験のデータからは，ヒトに対して特別な危険性は示されていない．

受胎能及び胚・胎仔発生統合試験により，雌雄の huCD19 Tg マウスに対して 3 及び 30 mg/kg の Inebilizumab を静脈内投与し評価した．胚・胎児発生には影響がなかったものの，両試験用量の投与に伴って受胎率が低下した．この所見のヒトに対する意義は不明である．また，Inebilizumab を投与した母獣の胎児では，対照母獣の場合と比較して，B 細胞発生部位に B 細胞数の減少が認められ，Inebilizumab が胎盤を通過して B 細胞枯渇を起こしたことが考えられる．

受胎能及び胚・胎仔発生統合試験では，毒物動態試料をまばら（sparse）にサンプリングしたのみである．雌 huCD19 Tg マウスに 3 及び 30 mg/kg を投与した場合，初回投与後の最大血中濃度（C_{max}）から推定した曝露比は，300 mg の臨床治療量と比較してそれぞれ 0.4 倍及び 4 倍であった．

形質転換マウスを用いた生前及び出生後の発生に関する試験により，娠第 6 日目から授乳第 20 日目まで母獣に Inebilizumab を投与したところ，生後第 50 日目に出生仔に B 細胞枯渇が認められた．出生仔の B 細胞数は，生後第 357 日目までに回復した．Inebilizumab を投

与した母獣の出生仔では，対照母獣の出生仔と較べてネオ抗原に対する免疫反応が低下しており，正常なB細胞機能が障害されていることが示唆された．

6. 薬剤特性

6.1 添加剤の一覧

ヒスチジン
ヒスチジン塩酸塩一水和物
塩化ナトリウム
トレハロース二水和物
ポリソルベート80 [E433]
注射用水

6.2 配合禁忌

配合適合性試験が実施されていないため，本剤を他の医薬品と混合してはならない．

6.3 有効期限

5年

希釈後有効期限

調製した投与液は直ちに投与すること．直ちに投与しない場合，投与開始するまで 2℃～8℃の冷蔵庫内で最大24時間，あるいは室温で最大4時間保存する．

6.4 保管上の特別な注意

2～8℃で冷蔵保存すること．

凍結させないこと．

遮光のため，包装箱にいれて保管する．

本剤の希釈後の保管条件については，6.3項を参照のこと．

6.5 包装

ゴム栓及びフリップオフ・アルミシールが付いたType1ガラスバイアル入りの10 mL濃縮液
バイアル3本入り箱包装

6.6 廃棄上の注意

投与液の調整

静脈内投与を開始する前に，調製した投与液は20℃～25℃の間の室温にしておくこと．

微粒子や変色がないか濃縮液を目視で確認する．溶液が濁っていたり，変色していたり，あるいは分離した微粒子が含まれている場合，バイアルを廃棄すること．

- バイアルを振盪しないこと．

- バイアルは立てて保管すること.
- 9 mg/mL (0.9%) 塩化ナトリウム注射液 250 mL が入った静注用バッグを用意する．他の希釈液については試験を実施していないため，Inebilizumab の希釈には用いない.
- カートンに入った 3 本のバイアルから UPLIZNA を 10 mL ずつ抜き取り，合計 30 mL を 250 mL の静注用バッグに移す．希釈した液を静かに転倒混和する．希釈した液を振盪しないこと.

廃棄

未使用の薬剤や使用済み資材は，各地域の決まりに従って廃棄する.

7. 製造販売業者

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
The Netherlands

8. 製造販売承認番号

EU/1/21/1602/001

9. 初回承認日・承認更新日

初回承認日：2022 年 4 月 25 日

10. 改訂日

本医薬品に関する詳細な情報は，欧州医薬品庁のホームページから入手可能である：
http://www.ema.europa.eu.

付録 II

A. 生物学的有効成分の製造業者及び出荷判定に責任を有する製造業者

B. 供給及び使用に関する条件又は制限

C. 製造販売承認に係るその他の条件及び要件

D. 医薬品の安全かつ有効な使用に関する条件又は制限

A. 生物学的有効成分の製造業者及び出荷判定に責任を有する製造業者

生物学的活性物質の製造業者名及び所在地

AstraZeneca Pharmaceuticals LP
Frederick Manufacturing Center (FMC)
633 Research Court
Frederick, MD 21703 USA

バッチ・リリースに責任を負う製造業者名及び所在地

Horizon Therapeutics Ireland DAC
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co. Dublin
A96 F2A8
Ireland

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgium

印刷された医薬品の添付文書には，当該バッチの発売を担当した製造業者名及び所在地を記載しなければならない.

B. 供給及び使用に関する条件又は制限

処方箋医薬品（Annex I 製品特性概要 4.2 項参照）

C. 製造販売承認に係るその他の条件及び要件

- **定期的安全性最新報告（PSUR）**

本剤の PSUR 提出に関する要件は，欧州連合基準日（EURD）リストに定められている．このリストは，指令 2001/83/EC の第 107c(7)条（その後のすべての改正を含む）により規定され，欧州医薬品庁のウェブポータルに公開されている.

製造販売承認取得者（MAH）は，本医薬品の初回 PSUR を承認後 6 ヵ月以内に提出しなければならない.

D. 医薬品の安全かつ有効な使用に関する条件又は制限

- **医薬品リスク管理計画（RMP）**

MAH は，承認済みの RMP（製造販売承認申請書の Module 1.8.2 に掲載）及び承認済みのあらゆる RMP 改訂版に詳述されているところに従い，既定の医薬品安全性監視活動及び介入を実施する.

以下に該当する場合，RMP の改訂版を提出する.
- 欧州医薬品庁から要請があった場合
- リスク管理体制を変更した場合．特に，ベネフィット/リスクプロファイルに重大な

変化をもたらす可能性がある新たな情報が得られたことに伴い，あるいは（医薬品安全性監視又はリスク最小化に関して）重要な目標が達成されたことに伴って，リスク管理体制を変更する場合が該当する．

- **追加のリスク最少化活動**

UPLIZNA を各加盟国で発売する前に，MAH は，教育プログラムの内容及び形式について各国の規制当局と合意しなければならない．合意内容には，伝達媒体，配布方法その他当該プログラムのあらゆる側面が対象となる．

MAH は，UPLIZNA が発売される各加盟国において，UPLIZNA を処方し又は使用することが想定されるすべての医療従事者や患者・介護者に対して，以下の教育資材を提供あるいは入手可能となる様に手段を講じなければならない．

- 患者カード

患者カードには，次の重要な内容を記載すること．

- Inebilizumab の特性及び作用機序
- 視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）とは何か
- Inebilizumab 投与によって，重篤な感染症，ウイルス再活性化，日和見感染症及び PML のリスクが増大するおそれがあること
- 感染症や PML の症状又は徴候が認められた場合には早期に医療機関を受診するよう伝える警告
- 救急時を含め，いかなる時も患者の治療に当る医療従事者に対して，当該患者が Inebilizumab を使用していることを伝える警告
- 担当医師・病院の連絡先

付録 III

表示及び添付文書

A. 表示

製品外装に表示する項目
カートン

1. 製品名

点滴静注用 UPLIZNA 100 mg 濃縮液
Inebilizumab

2. 有効成分に関する記載

各 10 mL バイアルには，100 mg の Inebilizumab を含有する（10 mg/mL）.

希釈した点滴静注液の最終濃度は 1.0 mg/mL とする.

3. 添加剤の一覧

ヒスチジン，ヒスチジン塩酸塩一水和物，ポリソルベート 80，塩化ナトリウム，トレハロース二水和物及び注射用水

詳細については，添付文書を参照のこと.

4. 剤形及び包装単位

点滴静注溶液用濃縮液
バイアル 3 本入り

5. 用法及び投与経路

点滴静注により使用する.
使用前に希釈すること.
使用前には添付文書を読むこと.
振盪しないこと.
バイアルは立てた状態で保管すること.

6. 特別な警告：小児の目及び手の届かない場所に保管

小児の目及び手の届かない場所に保管

7. その他の特別な警告（必要な場合）

8. 使用期限

EXP：

希釈後有効期限

調製した投与液は直ちに投与すること．直ちに投与しない場合，投与開始するまで 2～8℃の冷蔵庫内で最大 24 時間，あるいは室温で最大 4 時間保存する．

廃棄日：

9. 特別な貯法

冷蔵保存すること．
遮光のため，元のカートンに入れて保管する．
凍結させないこと．

10. 未使用製品及び使用済み製品の廃棄に関する特別な注意事項（該当する場合）

11. 製造販売承認取得者の名称及び所在地

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
The Netherlands

12. 製造販売承認番号

EU/1/21/1602/001

13. ロット番号

ロット：

14. 規制区分

15. 使用上の注意

16. 点字情報

点字表示を行わない妥当性を承認済み

17. 固有識別子－2 次元バーコード

固有識別子を格納した 2 次元バーコードを印字

18. 個体識別子－人間可読データ

PC
SN
NN

小型の直接の容器に最低限表示する項目
ガラスバイアル

1. 医薬品の名称及び投与経路

UPLIZNA 100 mg 無菌濃縮液
Inebilizumab
希釈後に静脈内投与

2. 用法

振盪しないこと.
ご使用前に添付文書をお読みください.

3. 使用期限

EXP：

4. ロット番号

ロット：

5. 重量，容量又は単位当たりの含有量

10 mg/mL

6. その他

B. 添付文書

添付文書：患者向け情報

点滴静注用 UPLIZNA 100 mg 濃縮液
Inebilizumab

▼本医薬品は追加モニタリングの対象です．これにより，新たな安全性情報を迅速に特定することができます．どんな副作用であっても報告して頂けると助かります．副作用の報告方法については，4 項の最後を参照ください．

この添付文書にはあなたにとって重要な情報が記載されていますので，この薬を使用する前によくお読みください
- この文書を保管してください．読み返す必要が生じることがあります．
- 分からないことがある場合には，担当医師，薬剤師又は看護師にご相談ください．
- 副作用が起こった場合は，担当医師，薬剤師又は看護師に伝えてください．この文書に記載されていない副作用が生じた場合も同様です．4 項を参照してください．

本文書の内容

1. 成分と効能
2. 使用前の注意事項
3. 投与方法
4. 起こりうる副作用
5. 保管方法
6. 包装その他の情報

1. UPLIZNA の成分と効能

UPLIZNA には有効成分として Inebilizumab が含まれており，モノクローナル抗体という医薬品に分類されます．Inebilizumab は，B 細胞と呼ばれる免疫系（からだの自然防御機能）抗体産生細胞を標的とするタンパク質です．
UPLIZNA は，視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）と呼ばれ，眼や脊髄の神経に影響を及ぼす希少疾患がある成人患者の発作リスクを下げるために使用します．この症状は，免疫系が間違ってからだの神経を攻撃することによって起こると考えられています．神経機能に重大な働きをするアクアポリン 4 というタンパク質があります．このアクアポリン 4 に対する抗体が B 細胞により産生される NMOSD 患者に対して，UPLIZNA は投与されます．

2. UPLIZNA 使用前の注意事項
以下の場合には，UPLIZNA を使用しないでください．
- **Inebilizumab** など本剤のいずれかの成分に対して**アレルギー**がある場合（6 項に一覧あり）
- B 型肝炎など重症の活動性感染症にかかっている場合
- 活動性結核又は未治療の潜在性結核にかかっている場合
- 進行性多巣性白質脳症（PML）の既往がある場合．PML はウイルスが原因となってまれに発症する脳の重篤な感染症です．
- 免疫系に重度の問題があると言われている場合
- がんに罹患している場合

警告及び使用上の注意
以下に該当する場合には，UPLIZNA 投与の前に担当医師，薬剤師又は看護師にご相談ください．
- 感染している，あるいは感染していると思うとき
- 免疫系に影響を及ぼす医薬品やその他の NMOSD 治療薬を使用したことがある，使用中である，あるいは使用を予定している場合．このような薬剤によって感染症のリス

クが高くなります.
- **B 型肝炎**になったことがある，あるいは B 型肝炎ウイルスの保因者である
- 最近ワクチン接種を行った，あるいはワクチン接種を受ける予定である場合．必要なワクチン接種は，UPLIZNA の投与開始から少なくとも 4 週間前に行います.

注入に伴う反応
UPLIZNA の投与に際して，頭痛，気分が悪い（悪心），眠気，息切れ，発熱，筋肉痛，発疹などの注入に伴う反応が起こり得ます．症状が出た場合には，治療を中断したり中止することがあります.

小児及び青年
小児や青年を対象とした試験が行われていないので，本剤をこの年齢層の患者に投与してはいけません.

UPLIZNA と他の薬剤
他の薬剤を使用している，最近使用したことがある，あるいは使用するかもしれない場合には，担当医師や薬剤師にお伝えください.

妊娠，授乳及び生殖能
現在妊娠中である，妊娠したかもと思う，又は赤ちゃんを生む予定がある場合には，本剤が投与される前に担当医師の意見を聞いてください.

妊娠
UPLIZNA は胎盤を通過して赤ちゃんに影響を及ぼすことが考えられるので，妊娠中に使用してはいけません．妊娠する可能性がある場合には，UPLIZNA の使用開始後は受胎調節（避妊）を行ってください．担当医師が治療の中止を推奨する場合には，最後に注入を行ってから 6 カ月間は避妊を継続してください.

授乳
UPLIZNA が母乳に混入するかどうか分かっていません．母乳を赤ちゃんに与えている最中に UPLIZNA 治療を始める場合には，最善の授乳方法について担当の医療提供者に尋ねてください.

自動車運転及び機械の操作
UPLIZNA は，自動車の運転や機械の操作能力に影響を及ぼさないと考えられています.

UPLIZNA にはナトリウムが含有
本剤を静注投与する毎に，本剤の中にはナトリウム（食卓塩や料理塩の主要な成分）が 48 mg 含まれます．この量は，成人に推奨される一日当たりの最大ナトリウム摂取許容量の 2%に当たります.

3. UPLIZNA の投与方法

UPLIZNA は，NMOSD 患者の治療経験豊富な医師の監視のもとで点滴静注します.

推奨用量は 300 mg です.

初回の投与から 2 週間後に二回目の投与を行います．その後は 6 カ月おきに投与します.

副作用のリスクを抑えるため，点滴静注を開始する 30 分から 1 時間前に他の薬剤も投与します．点滴静注の間及び終了後 1 時間，医師又は看護師が様子を観察します.

本剤の使用についてさらに知りたいことがある場合には，担当医師にお尋ねください.

4. 起こりうる副作用

全ての医薬品と同様に，本剤にも副作用がありますが，全ての患者さんに起こるわけではありません．治療開始前に担当医師は，副作用の可能性について患者さんに伝えると共に，UPLIZNA のリスクとベネフィットについて説明します.

重篤な副作用

最も**重篤性が高い副作用**は，注入に伴う反応と感染症です（2 項参照）．これらの副作用は，治療期間中いつでも起こりうるものであり，治療終了後にも起こる可能性があります．複数の副作用が同時に起こることもあります．注入に伴う反応や感染症が起こった場合には，ただちに担当医に連絡又は受診してください.

その他の副作用

極めて高頻度（1/10 超に発現）

- 膀胱炎
- 鼻，喉，副鼻腔，肺の感染症
- 感冒
- インフルエンザ
- 関節痛
- 背部痛
- 免疫グロブリン減少

高頻度（1/10 以下に発現）

- 血液中の白血球数が基準値以下．UPLIZNA の最終投与から 4 週間以上経って発現することもあります.
- 副鼻腔の腫脹（通例では感染症を原因とする）
- 肺炎（肺感染症）
- 蜂巣炎（重篤化する恐れのある細菌性皮膚感染症）
- 帯状疱疹（からだの一部分に痛みを伴う水疱性発疹）
- UPLIZNA 注入による反応（上記の「注入に伴う反応」を参照してください）

低頻度（1/100 以下に発現）

- 血液の感染症（敗血症，感染に対する極めて重度の反応）
- 進行性多巣性白質脳症（PML）はウイルスが原因となってまれに発症する脳の重篤な感染症です.
- 膿瘍（通常は細菌が原因で起こる皮下感染症）
- 細気管支炎（ウイルスが原因で起こる気道感染症）

副作用の報告

副作用が起こった場合は，担当医師，薬剤師又は看護師に伝えてください．この文書に記載されていない副作用が生じた場合も同様です．また，Appendix V に示す国内報告制度を通して副作用を直接報告することもできます．副作用の報告は，本剤の安全性に関する情報を詳しく提供する上で有益です.

5. UPLIZNA の保管方法

この医薬品は小児の目及び手の届かない場所に保管してください.
外箱に表示されている使用期限（EXP の後に記載）を過ぎて本剤を使用しないでください．使用期限は，該当する月の最終日となります.
2°C ～8°C で冷蔵保存すること.
遮光のため，元のカートンに入れて保管する.
凍結させないこと.
微粒子や変色に気付いたら本剤を使用しないでください.

6. 包装その他の情報

UPLIZNA の成分

- 有効成分は Inebilizumab です.
- 各バイアルには 100 mg の Inebilizumab を含有します.
- その他の成分はヒスチジン，ヒスチジン塩酸塩一水和物，ポリソルベート 80，塩化ナトリウム，トレハロース二水和物及び注射用水です.

UPLIZNA の外観及び包装内容物

点滴静注用 UPLIZNA 100 mg 濃縮液は，澄明又はわずかに乳白光を呈する無色～微黄色の溶液であり，バイアル 3 本入りの箱包装で供給されます.

製造販売承認取得者
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
The Netherlands

製造業者
Horizon Therapeutics Ireland DAC
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co. Dublin
A96 F2A8
Ireland

製造業者
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgium

この医薬品に関するあらゆる情報については、製造販売承認取得者の以下の現地代理業者にお問い合わせください：

ベルギー
s.a. Amgen n.v.
Tel: +32 (0)2 7752711

リトアニア
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

ブルガリア
Амджен България ЕООД
Tel: +359 (0)2 424 7440

チェコ共和国
Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

デンマーク
Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tel: +45 39617500

ドイツ
Amgen GmbH
Tel: +49 89 1490960

エスティ
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

ギリシャ
Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Tel: +30 210 3447000

スペイン
Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

フランス
Amgen S.A.S.
Tel: +33 (0)9 69 363 363

アルバニア
Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

アイルランド
Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

アイスランド
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

イタリア
Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

キプロス
C.A. Papaellinas Ltd
Tel: +357 22741 741

ルクセンブルク
s.a. Amgen Belgique/Belgien
Tel: +32 (0)2 7752711

ハンガリー
Amgen Kft.
Tel: +36 1 35 44 700

マルタ
Amgen S.r.l.
Italy
Tel: +39 02 6241121

オランダ
Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

ノルウェー
Amgen AB
Tel: +47 23308000

オーストリア
Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

ポーランド
Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel: +48 22 581 3000

ポルトガル
Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

ルーマニア
Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

スロベニア
AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

スロバキア共和国
Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

フィンランド
Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial i Finland
Tel: +358 (0)9 54900500

スウェーデン
Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

ラトビア
Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

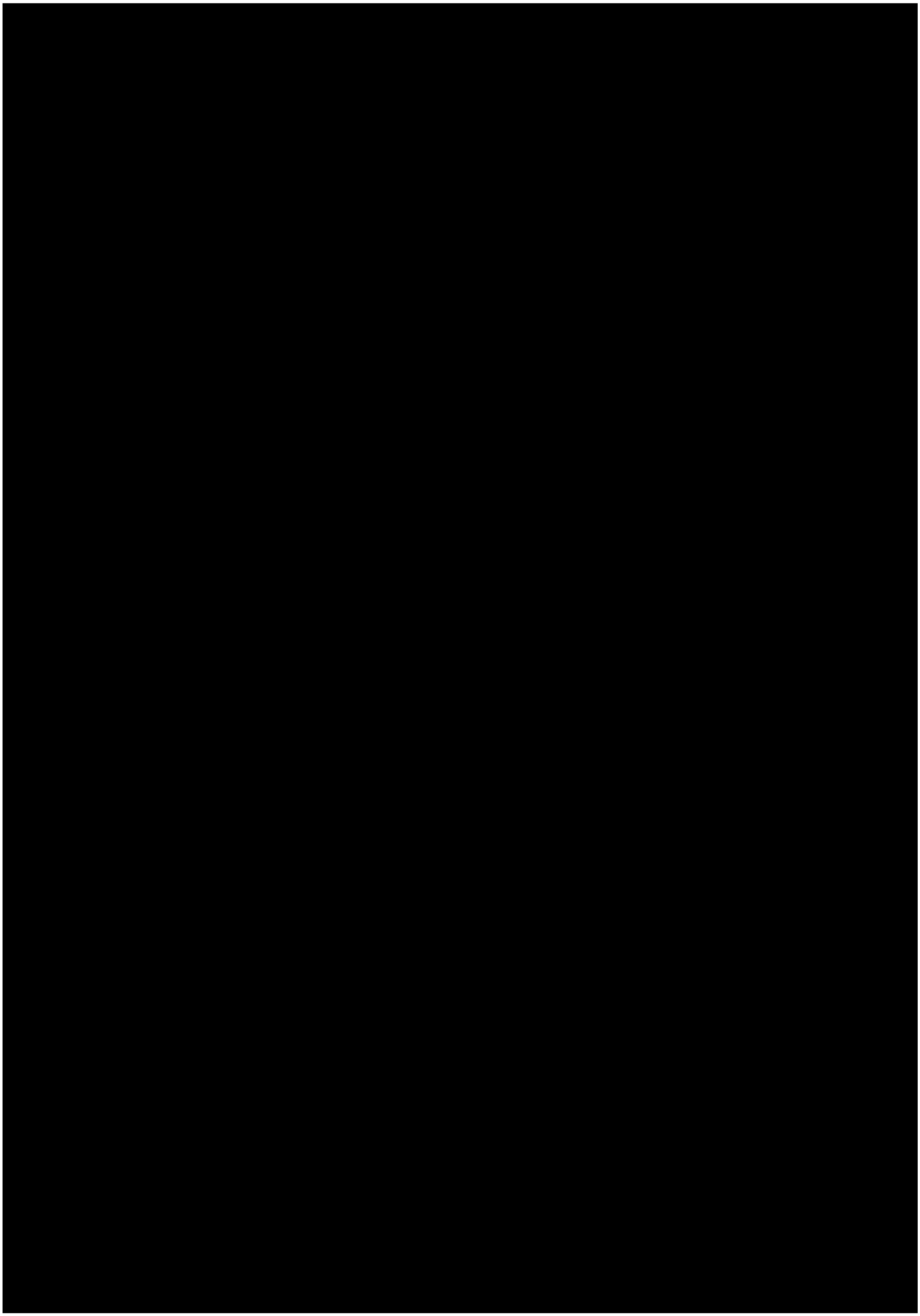
本文書の最終改訂日：

その他の情報源

本医薬品に関する詳細な情報は，以下の欧州医薬品庁のホームページから入手可能です：
http://www.ema.europa.eu.

1.6.3　Core Data Sheet

119



121～147ページは削除

1.7　同種同効品一覧表

本邦において，IgG4 関連疾患の効能・効果を有する既承認の医薬品はないため，同種同効品に該当する品目はないと判断した.

1.8　添付文書（案）

目次

略語・略号一覧.....2
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.....3
1.8.1.1　効能又は効果（案）.....3
1.8.1.2　設定根拠.....3
1.8.1.2.1　作用機序.....3
1.8.1.2.2　臨床成績.....3
1.8.1.3　まとめ.....10
1.8.2　用法及び用量（案）及びその設定根拠.....10
1.8.2.1　用法及び用量（案）.....10
1.8.2.2　用法及び用量の設定根拠.....10
1.8.2.2.1　臨床成績.....10
1.8.2.3　まとめ.....11
1.8.3　使用上の注意（案）及びその設定根拠.....12
1.8.4　添付文書（案）.....17
1.8.5　参考文献.....23

添付文書（案）は審査段階のものであるため、
最新の添付文書を参照すること（情報公開時に追記）

1

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
AC	Adjudication Committee	判定委員会
AE	Adverse event	有害事象
AESI	Adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
AQP4	Aquaporin-4	アクアポリン 4
CD	Cluster of differentiation	表面抗原分類
CI	Confidence interval	信頼区間
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
HR	Hazard ratio	ハザード比
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgG4-RD	Immunoglobulin G4 related disease	免疫グロブリン（Ig）G4 関連疾患
IgM	Immunoglobulin M	免疫グロブリン M
IRR	Infusion-related reaction	注入に伴う反応
N, n	Number	数
NA	Not applicable	該当なし
NMOSD	Neuromyelitis optica spectrum disorders	視神経脊髄炎スペクトラム障害
No.	Number	数
OLP	Open-label period	非盲検期間
PML	Progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
RCP	Randomized-controlled period	無作為化比較期間
TEAE	Treatment-emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象

1.8　添付文書（案）

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）

4.　効能又は効果 〇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 〇IgG4 関連疾患の再燃抑制

下線部：追加

1.8.1.2　設定根拠

1.8.1.2.1　作用機序

免疫グロブリン G4 関連疾患（IgG4 関連疾患，もしくは，IgG4-RD）は，全身性免疫介在性慢性希少疾患であり，線維炎症性病変があらゆる臓器に起こりうる（Kamisawa, 2022; Maehara et al, 2020; Perugino and Stone, 2020; Zhang and Stone, 2019; Stone et al, 2012）．IgG4-RD の病因論には多くの細胞種による関与が考えられるが，IgG4-RD の免疫病理の理解が近年進展したことにより，B 細胞，特に形質芽細胞や形質細胞が，複数の異なる作用機序による疾患の主要因として明らかにされてきた（Della-Torre et al, 2020; Perugino and Stone, 2020）．

Inebilizumab は，CD19 を標的とする B 細胞除去抗体であり，B 細胞特異的表面抗原である CD19 に結合することにより，抗体依存性細胞障害活性や CD19 陽性 B 細胞に対する抗体依存性細胞貪食活性が亢進する．

これらは，Inebilizumab が IgG4-RD に対して有効性を示す科学的根拠となる．

1.8.1.2.2　臨床成績

「IgG4 関連疾患における Inebilizumab の有効性及び安全性を評価する，ランダム化，二重盲検，多施設共同，プラセボ対照第 III 相試験（MITIGATE. 治験実施計画書番号 VIB0551.P3.S2）」より得られた Inebilizumab の有効性及び安全性の結果等に基づき，本製造販売承認事項一部変更承認申請で追加する効能又は効果は，「IgG4 関連疾患の再燃抑制」とした．

MITIGATE では，全体で 135 名（本剤群で 68 名，プラセボ群で 67 名），日本人集団としては 27 名（本剤群で 20 名，プラセボ群で 7 名）を無作為に割り付けて試験に組入れた．

MITIGATE は，最長 28 日間のスクリーニング期間，52 週間の無作為化比較期間（RCP），任意参加による 3 年間の非盲検期間（OLP）のほか，OLP に参加しない患者及び OLP 中に投与を中止した患者を対象とした，治験薬投与中止後 2 年間の安全性フォローアップ期間からなる．患者を Inebilizumab 300 mg 群又はプラセボ群に 1:1 に無作為に割り付け，RCP の Day 1，Day 15 及び Week 26 に静脈内投与を行った．RCP を完了した患者には，3 年間の OLP に参加する機会が与えられた．RCP にプラセボ群に割り付けた患者は，OLP の Day 1 及び Day 15 に

Inebilizumab の投与が行われた．RCP に本剤群に割り付けた患者には，OLP の Day1 に Inebilizumab を投与し，Day15 にはプラセボを投与することにより，治験実施施設及び患者に対して，RCP における割付の盲検性を維持した．以降の OLP 中は両群ともに 6 ヶ月毎に Inebilizumab の投与が行われた．

1.8.1.2.2.1　有効性

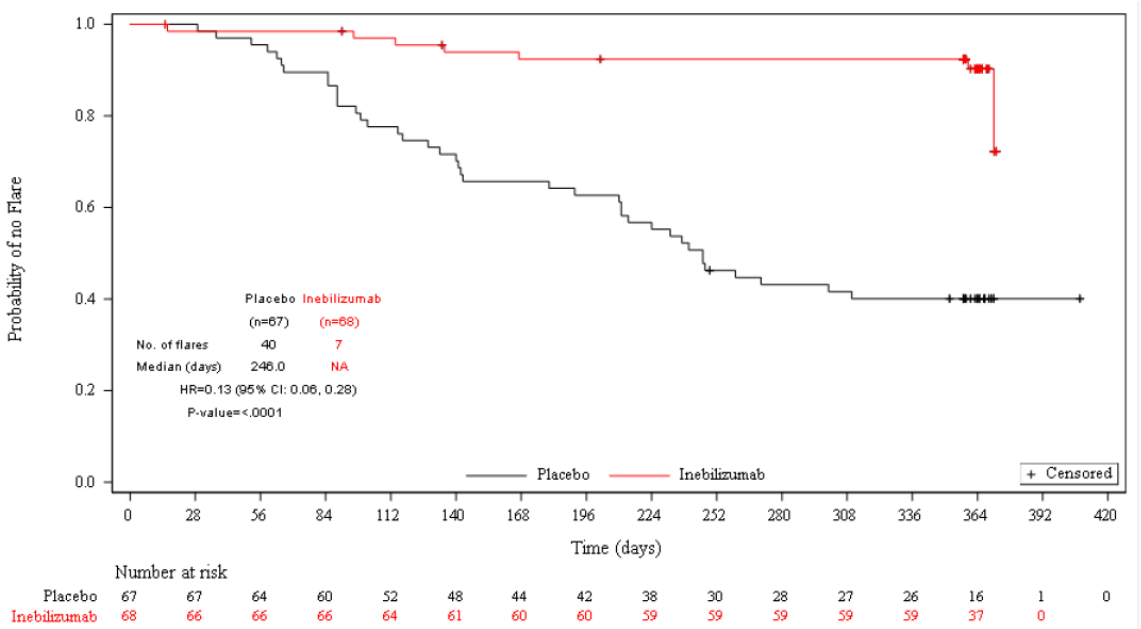
1.8.1.2.2.1.1　主要評価項目及び主要な副次的評価項目（全体集団）

MITIGATE の主要評価項目は，52 週間の RCP において，Day 1 から，判定委員会（AC）が判定した IgG4-RD フレアが最初に治療されるまでの日数で定義される，フレア発現までの期間である．MITIGATE の結果より，Inebilizumab は，プラセボと比較して，治療を要し AC が判定した IgG4-RD フレアのリスクを RCP 中に有意に低下させると共に（HR 0.13［95% CI: 0.06, 0.28; p＜0.0001］），治療を要し AC が判定した IgG4-RD フレアが最初に治療されるまでの日数を有意に延長した（表 1.8-1，図 1.8-1）．

表 1.8-1　治療を要し AC が判定した IgG4-RD フレアが最初に治療されるまでの日数の主要解析（RCP，FAS）

	Placebo N = 67	Inebilizumab N = 68
Number of subjects with a IgG4-RD flare	40 (59.7%)	7 (10.3%)
Number of censored subjects	27 (40.3%)	61 (89.7%)
Median time to flare[a] (days)	246.0	NA
95% CI[a]	(191.0, NA)	(371.0, NA)
Hazard ratio[b]		0.13
95% CI[b]		(0.06, 0.28)
p-value[b]		<0.0001

[a] Kaplan-Meier 法による．
[b] Cox 回帰分析法による．IgG4-RD 発現状況を層別化因子とし，プラセボを基準群とした．



RCP を完了せず，かつ RCP 中に治療を要し AC が判定したフレアを発現しなかった場合には，中止時点において打ち切りとした．

図 1.8-1　治療を要し AC が判定した IgG4-RD フレアが最初に治療されるまでの日数の Kaplan Meier プロット（RCP，FAS）

また，多重性調整後の以下 3 つの主要な副次的評価項目すべてで，Inebilizumab がプラセボよりも優れた効果を有することが示された（M2.5.4.3.2）：

- RCP 中に治療を要し AC が判定したフレアの年間発現率は，本剤群の方がプラセボ群よりも有意に低かった（発現率比 0.14［95% CI: 0.06, 0.31］，$p < 0.0001$）．
- 本剤群では，プラセボ群と比較して，Week 52 時点で治療が行われておらずフレアのない完全寛解を達成した患者の割合が有意に高かった（それぞれ 57.4%と 22.4%，$p<0.0001$）．
- 本剤群では，プラセボ群と比較して，Week 52 時点でコルチコステロイドを使用しておらずフレアのない完全寛解を達成した患者の割合が有意に高かった（それぞれ 58.8%と 22.4%，$p < 0.0001$）．

1.8.1.2.2.1.2　主要評価項目及び主要な副次評価項目（日本人集団）

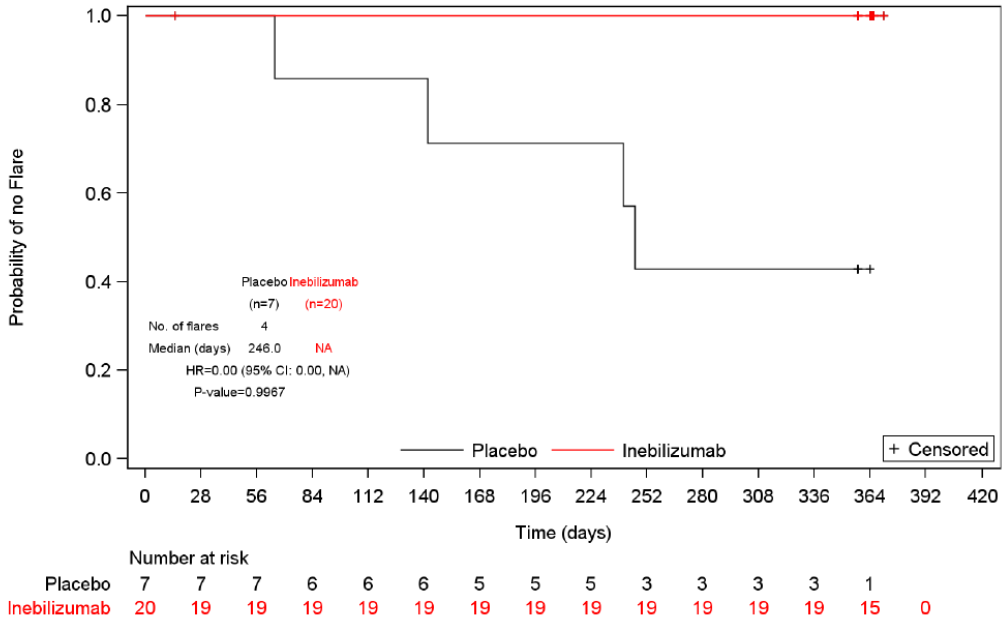
日本人集団においても全体集団と同様に，Inebilizumab は，プラセボと比較して，治療を要し AC が判定した IgG4-RD フレアのリスクを RCP 中に低下させると共に（HR 0.0），治療を要し AC が判定した IgG4-RD フレアが最初に治療されるまでの日数を延長した（表 1.8-2，図 1.8-2）．また，日本人集団においても全体集団と同様に，3 つの主要な副次的評価項目すべてにおいて本剤群で改善が認められた（M2.5.4.3.2.1）．

5

表 1.8-2　治療を要し AC が判定した IgG4-RD フレアが最初に治療されるまでの日数の主要解析（RCP，FAS)（日本人集団）

	Placebo N = 67	Inebilizumab N = 68
Number of subjects with an IgG4-RD flare	4 (57.1%)	0
Number of censored subjects	3 (42.9%)	20 (100%)
Median time to flare[a]	246.0	NA
95% CI[a]	(65.0, NA)	(NA, NA)
Hazard ratio[b]		0.0
95% CI[b]		(0.0, NA)
P-value[b]		0.9967

[a] Kaplan-Meier 法による．
[b] Cox 回帰分析法による．IgG4-RD 発現状況を層別化因子とし，プラセボを基準群とした．



RCP を完了しなかった，かつ，RCP 中に治療を要し AC が判定したフレアがなかった場合には，中止時点において打ち切りとした．

図 1.8-2　治療を要し AC が判定した IgG4-RD フレアが最初に治療されるまでの日数の Kaplan Meier プロット（RCP，FAS）（日本人集団）

1.8.1.2.2.1.3　有効性に関するまとめ

MITIGATE の有効性データより，Inebilizumab は，IgG4-RD 患者に対して臨床的意義のあるベネフィットを示した．

また，日本人集団においても全体集団と同様に，IgG4-RD 患者に対して臨床的意義のあるベネフィットを示した．

6

1.8.1.2.2.2　安全性

1.8.1.2.2.2.1　安全性に関する結果（全体集団）

MITIGATE では，RCP 中 68 名に Inebilizumab が 1 回以上投与された（M2.5.5.1）.

RCP に有害事象が 1 回以上発現した患者の割合は，治療群間で同様であった（本剤群 66 名［97.1%］，プラセボ群 66 名［98.5%］）．Grade 3（重症）以上の有害事象は，本剤群では 12 名（17.6%）及びプラセボ群では 8 名（11.9%）に認められた．重篤な有害事象が，本剤群では 12 名（17.6%）に，プラセボ群では 6 名（9.0%）に認められた（M2.5.5.3.1）.

RCP 中に高頻度で報告された上位 3 件の有害事象（本剤群で患者の 5%以上に発現し，かつ，プラセボ群よりも頻度が高かったもの）は，新型コロナウイルス感染症（COVID-19）（本剤群 23.5%，プラセボ群 19.4%，以下同順），リンパ球減少症（16.2%，9.0%）及び尿路感染（11.8%，6.0%）であった（M2.5.5.3.2）．ほとんどの有害事象は，重症度が軽度又は中等度であり（M2.5.5.3.3），総合的に判断して，IgG4-RD 患者集団における Inebilizumab の忍容性は良好であった.

1.8.1.2.2.2.2　安全性に関する結果（日本人集団）

日本人集団においては RCP 中 20 名に Inebilizumab が 1 回以上投与された（M2.5.5.1.1）.

RCP に有害事象が発現した患者の割合は，治療群間で同様であった（本剤群 19 名［95.0%］，プラセボ群 7 名［100%］）．Grade3（重症）以上の有害事象は，本剤群で 3 名（15.0%），プラセボ群で 1 名（14.3%）に認められた．重篤な有害事象は，本剤群で 4 名（20.0%），プラセボ群で 0 名（0%）に認められた（M2.5.5.3.1.1）.

RCP 中，本剤群で高頻度に報告された有害事象は，COVID-19（本剤群 25.0%，プラセボ群 14.3%），リンパ球減少症（本剤群 25.0%，プラセボ群 0%），上咽頭炎（本剤群 15.0%，プラセボ群 0%），発熱（本剤群 15.0%，プラセボ群 0%）であった（M2.5.5.3.2.1）．ほとんどの有害事象は，重症度が軽度又は中等度であった（M2.5.5.3.3.1）.

全般的な有害事象のプロファイルについて全体集団と日本人集団の間に大きな差異は認められず，日本人に関して特別な兆候や懸念はないと考えられた.

1.8.1.2.2.2.3　適応症全体からみる Inebilizumab の総合的安全性プロファイル

Inebilizumab の安全性プロファイルは，視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）患者を対象とした視神経脊髄炎及び視神経脊髄炎関連疾患の成人患者を対象として Inebilizumab の有効性及び安全性を検討する非盲検期間を伴う二重盲検プラセボ対照試験（N-MOmentum．治験実施計画書番号：CD-IA-MEDI-551-1155）で確認されており，IgG4-RD 患者を対象とした MITIGATE で確認された安全性プロファイルと比較した（表 1.8-3）．比較的よく見られる有害事象について，RCP で報告された有害事象や頻度は，両試験間で類似していた．COVID-19 は，MITIGATE でのみ報告されているが，これは MITIGATE が COVID-19 パンデミック中に実施

されたことによるものである. MITIGATE ではリンパ球減少症及び好中球減少症の報告頻度が高いが，これはコルチコステロイドによる基礎治療頻度が高いことと COVID-19 によるものである.

結論として，Inebilizumab の安全性プロファイルは，N-MOmentum と MITIGATE とで同様であり，既知の機序である B 細胞除去作用と一致していた．有害事象プロファイルにおける差異のほとんどは，疾患の背景特性及び COVID-19 パンデミックに起因するものであった．MITIGATE に参加した IgG4-RD の患者に，新たな安全性上のシグナルは認められなかった．（M2.5.5.3.7）

8

表 1.8-3　MITIGATE と N-Momentum との比較（RCP）

	MITIGATE		N-MOmentum	
	Placebo N=67	Inebilizumab N=68	Placebo N=56	Inebilizumab N=174
Subjects with at least one TEAE	66 (98.5%)	66 (97.1%)	41 (73.2%)	127 (73.0%)
AE>5% and higher than placebo				
Arthralgia	7 (10.4%)	4 (5.9%)	3 (5.4%)	18 (10.3%)
Back pain	5 (7.5%)	6 (8.8%)	2 (3.6%)	13 (7.5%)
COVID-19	13 (19.4%)	16 (23.5%)	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	3 (4.5%)	4 (5.9%)	1 (1.8%)	2 (1.1%)
Headache	7 (10.4%)	6 (8.8%)	4 (7.1%)	14 (8.0%)
Lymphopenia	6 (9.0%)	11 (16.2%)	0	3 (1.7%)
Myalgia	0	4 (5.9%)	2 (3.6%)	1 (0.6%)
Nasopharyngitis	4 (6.0%)	6 (8.8%)	6 (10.7%)	13 (7.5%)
Neutropenia	3 (4.5%)	4 (5.9%)	0	4 (2.3%)
Palpitations	1 (1.5%)	4 (5.9%)	0	0
Pyrexia	3 (4.5%)	6 (8.8%)	2 (3.6%)	2 (1.1%)
Urinary tract infection	4 (6.0%)	8 (11.8%)	5 (8.9%)	20 (11.5%)
Subjects with at least one AESI	17 (25.4%)	25 (36.8%)	8 (14.3%)	25 (14.4%)
Anaphylaxis	0	1 (1.5%)	0	0
IRR	10 (14.9%)	5 (7.4%)	6 (10.7%)	16 (9.2%)
Lymphopenia[a]	6 (9.0%)	13 (19.1%)	0	5 (2.9%)
Neutropenia	3 (4.5%)	4 (5.9%)	0	4 (2.3%)
Serious infections	0	4 (5.9%)	2 (3.6%)	2 (1.1%)
Opportunistic infections	1 (1.5%)	2 (2.9%)	0	0
Mean Percent Change from Baseline at the Last Visit				
Total Ig Level	21.1% (increased)	12.0% (decreased)	4.7% (increased)	8.5% (decreased)
IgG	25.6% (increased)	8.6% (decreased)	6.2% (increased)	4.0% (decreased)
IgM	2.9% (increased)	31.5% (decreased)	8.4% (increased)	32.3% (decreased)
Decreased Neutrophil Counts[b]	16.4%	22.4%	5.4%	27.2%
Counts between 1.0-1.5 x 10^9/L	3.0%	7.5%	1.8%	7.5%
Counts between 0.5-1.0 x 10^9/L	1.5%	0%	0%	1.7%
Decreased Lymphocyte Counts[b]	35.8%	41.8%	23.2%	29.5%

[a] リンパ球減少症には，リンパ球数減少を含む.

[b] 最低測定値に基づく.

9

1.8.1.2.2.2.4　安全性に関するまとめ

MITIGATE の安全性データより，IgG4-RD 患者集団における Inebilizumab の忍容性は良好であった．日本人集団においても，全体集団と大きな差異は認められず，日本人に関して特別な兆候や懸念はないと考えられた．

また，Inebilizumab の安全性プロファイルは，NMOSD 患者を対象とした N-MOmentum と IgG4-RD 患者を対象とした MITIGATE とで同様であり，新たな安全性上のシグナルは認められなかった．

1.8.1.3　まとめ

MITIGATE の結果より，Inebilizumab の IgG4-RD 患者に対する臨床的意義のあるベネフィットが示された．また，IgG4-RD 患者における Inebilizumab の忍容性は良好であり，また，IgG4-RD 患者における Inebilizumab の安全性プロファイルは，既知の安全性プロファイルと同様であり，新たな安全性上のシグナルは認められなかった．これらに基づいて，IgG4-RD 患者の治療における Inebilizumab のベネフィット・リスクプロファイルは良好であると考えられる．

日本人集団においても，全体集団と同様の結果が得られており，日本人 IgG4-RD 患者の治療における Inebilizumab のベネフィット・リスクプロファイルは良好であると考えられる．

以上より，Inebilizumab の効能又は効果（案）として，1.8.1.1 のとおり「IgG4 関連疾患の再燃抑制」を設定した．

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）

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

変更なし

1.8.2.2　用法及び用量の設定根拠

1.8.2.2.1　臨床成績

MITIGATE では，Day 1，Day 15 及び Week 26，以降は 6 ヶ月毎に 300 mg の Inebilizumab の静脈内投与が行われた．この用法及び用量は IgG4-RD 患者に対して 6 ヶ月の間末梢血 B 細胞の除去を達成・維持する目的を検証するために選択したものであり，NMOSD に対して承認されている用法及び用量と同一である．

1.8.2.2.1.1　薬物動態

薬物動態について，IgG4-RD 患者における薬物動態パラメータは，NMOSD 患者と同様であり，病態により本薬の体内動態や曝露に影響は受けないことが示された（M2.7.2.2.1.1）.

日本人 IgG4-RD 患者集団と外国人 IgG4-RD 患者集団における薬物動態パラメータに明らかな差異は認められず，日本人と外国人において，薬物動態に大きな差異はないと考えられた（M2.7.2.3.1.1）.

1.8.2.2.1.2　薬力学

B 細胞数について，MITIGATE では，Inebilizumab の投与により CD20 陽性 B 細胞は迅速かつ持続的に除去された．RCP 中，末梢血 CD20 陽性 B 細胞数は，Week 2 時点でプラセボ群よりも本剤群が有意に低く，Week 52 までプラセボ群よりも低値を維持した（M2.5.3.2.1）.

日本人集団においても全体集団と同様に，Inebilizumab の投与により CD20 陽性 B 細胞は迅速かつ持続的に除去された．Inebilizumab の初回投与から 2 週間後に，末梢血 CD20 陽性 B 細胞数は中央値で 90%以上減少し，52 週間の RCP 中その低下を維持した（M2.5.3.2.1）. 従って，日本人と外国人において，薬理学的な作用に大きな差異はないと考えられた.

1.8.2.3　まとめ

MITIGATE の結果より，IgG4-RD 患者における薬物動態パラメータは，NMOSD 患者と同様であり，病態により本薬の体内動態や曝露に影響は受けないことが示された．また，日本人と外国人において，薬物動態に大きな差異はないと考えられた.

薬力学的な観点においても，IgG4-RD 患者において速やかな，かつ，持続的な末梢血 CD20 陽性 B 細胞数の減少が確認された．また，日本人と外国人において，薬理学的な作用に大きな差異はないと考えられた.

加えて，MITIGATE より，IgG4-RD 患者におけるベネフィット・リスクプロファイルが良好であることが示された（M2.5.6）.

これらのことから，本剤の IgG4-RD における用法及び用量（案）を 1.8.2.1 のとおり設定した.

1.8.3　使用上の注意（案）及びその設定根拠

以下に，Inebilizumab の使用上の注意（案）及びその設定根拠を示す.

使用上の注意（案）	設定根拠
1.　警告 1.1　本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験を持つ医師が使用すること。 1.2　本剤と同様な B 細胞減少作用を有する抗 CD20 モノクローナル抗体製剤を投与した B 型肝炎ウイルスキャリアの患者で、治療期間中又は治療終了後に、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全による死亡例が報告されている。[8.1、9.1.1 参照] 1.3　治療開始に際しては、重篤な感染症等の副作用があらわれることがあること及び本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含めて患者に十分説明し、理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ本剤を投与すること。[8.2、8.3、9.1.2、11.1.2 参照]	変更なし
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	変更なし
5.　効能又は効果に関連する注意 〈視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）〉 5.1　本剤は、視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の患者に使用すること注)。 注)「多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害診療ガイドライン 2023」（日本神経学会）を参考にすること。 5.2　抗アクアポリン 4（AQP4）抗体陰性の患者において有効性を示すデータは限られている。本剤は、抗 AQP4 抗体陽性の患者に投与すること。［17.1.1 参照］	下線部：追加 「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」に対する注意であることを明確にするために，追加した.
7.　用法及び用量に関連する注意 〈効能共通〉 7.1　Infusion reaction のリスクを低減し症状をコントロールするため、本剤投与の 30 分～1 時間前に抗ヒスタミン薬及び解熱鎮痛剤を経口投与にて、本剤投与の 30 分前に副腎皮質ホルモン剤を静脈内投与にて前投与し、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.1 参照] 〈視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）〉 7.2　本剤の血中濃度低下により再発のおそれがあるため、投与間隔を遵守すること。 7.3　本剤を一定期間投与後、再発の頻度について検討し、再発の頻度の減少が認められない患者では、本剤の投与中止を検討すること。 〈IgG4 関連疾患〉 7.4　本剤の血中濃度低下により再燃のおそれがあるため、投与間隔を遵守すること。 7.5　本剤を一定期間投与後、再燃の頻度について検討し、再燃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。	下線部：追加 IgG4 関連疾患の効能追加に伴い，注意喚起を効能ごとに記載した.

12

使用上の注意（案）	設定根拠
8.　重要な基本的注意 8.1　本剤と同様なB細胞減少作用を有する抗CD20モノクローナル抗体製剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化のリスクが報告されているため、本剤投与に先立ってB型肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。[1.2、9.1.1参照] 8.2　本剤投与により免疫グロブリン濃度の低下、並びに白血球、好中球及びリンパ球が減少し、感染症が生じる又は悪化するおそれがある。本剤の治療期間中及び治療終了後は定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。また、感染症の自他覚症状に注意し、異常が見られる場合には、速やかに医療機関に相談するよう、患者を指導すること。[1.3、9.1.2、11.1.2、16.8.1参照] 8.3　本剤投与によりB細胞数が減少し、本剤投与中止後も長期間にわたりB細胞数の減少が持続する。本剤投与中止後においても、免疫抑制作用により細菌やウイルス等による感染症が生じる又は悪化する可能性があるので、患者の状態を十分に観察すること。［1.3、9.1.2、11.1.2、16.8.1参照］	変更なし
9.　特定の背景を有する患者に関する注意 9.1　合併症・既往歴等のある患者 9.1.1活動性B型肝炎患者、B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性） 活動性B型肝炎患者では、肝炎の治療を優先すること。本剤の治療期間中及び治療終了後は、継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。抗CD20モノクローナル抗体製剤が投与されたB型肝炎ウイルスのキャリアの患者又は既往感染者において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。[1.2、8.1参照] 9.1.2感染症の患者又は感染症が疑われる患者 感染症を合併している場合は感染症の治療を優先すること。[1.3、8.2、8.3、11.1.2参照] 9.4　生殖能を有する者 妊娠可能な女性に投与する場合には、本剤投与中及び最終投与後6ヵ月間は適切な避妊を行うよう指導すること。［9.5.1参照］ 9.5　妊婦 9.5.1妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。ヒトCD19トランスジェニックマウスに妊娠前から妊娠期間中に投与した試験で、受胎率の低下、本剤の胎児への移行及び胎児のB細胞数減少が認められており、ヒトCD19トランスジェニックマウスに妊娠期間中から授乳期間中に投与した試験で、出生児のB細胞減少及び抗体産生能低下が認められている。マウス出生児のB細胞減少は出生後357日までに回復したが、抗体産生能は出生後399日の成熟期に達した後も持続的な低下が認められている。［9.4、9.5.2、9.6参照］ 9.5.2IgG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	変更なし

13

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>性があるため、生ワクチン又は弱毒生ワクチンを接種する際には注意が必要である。［9.5.1 参照］
9.6　授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行は不明であるが、ヒト IgG は乳汁中に移行することが知られている。［9.5.1 参照］
9.7　小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</td><td></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>生ワクチン又は弱毒生ワクチン</td><td>生ワクチン又は弱毒生ワクチンの接種が必要な場合は本剤による治療開始の4週間前までに投与を完了させること。また、B細胞数が回復するまで、生ワクチン又は弱毒生ワクチンの接種は控えること。接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。</td><td>本剤の作用機序により発病するおそれがある。</td></tr><tr><td>不活化ワクチン</td><td>ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。</td><td>本剤の作用機序によりワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。</td></tr><tr><td>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</td><td>発熱などの感染症（細菌及びウイルス等）に基づく症状が発現した場合は、適切な処置を行う。</td><td>過度の免疫抑制作用による感染症誘発の危険性がある。</td></tr></table></td><td>変更なし</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等、適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
11.1.1　Infusion reaction（11.9%）
アナフィラキシー、頭痛、悪心、傾眠、呼吸困難、発熱、筋肉痛、発疹、動悸等があらわれることがある。臨床試験において、infusion reaction は初回投与時に多く認められたが、2 回目投与以降の投与時にも認められている。異常が認められた場合には投与中断、中止、投与速度を緩める等の対応を行い、適切な処置を行うこと。また、重度の infusion reaction があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。[7.1 参照]
11.1.2　感染症（17.2%）
細菌、真菌、あるいはウイルスによる感染症（肺炎等）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察すること。[1.3、8.2、8.3、9.1.2 参照]
11.1.3　進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）
本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察すること。意識障害、認知機能障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻</td><td>下線部：追加，及び，更新
取り消し線：削除（頻度の更新に伴う削除含む）

NMOSD 患者を対象とした第II/III相臨床試験（N-MOmentum）の結果，及び，IgG4-RD 患者を対象とした第III相臨床試験（MITIGATE）の結果に基づき，副作用の頻度を合算して算出し，更新した.</td></tr>
</table>

14

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>痺)、構音障害、失語等の症状があらわれた場合には、MRI による画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
11.2 その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>1%以上
5%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度
不明</th></tr>
<tr><td>精神・
神経系</td><td>頭痛</td><td>浮動性めまい、感覚鈍麻、急性散在性脳脊髄炎、非定型視神経脊髄炎関連疾患発作、うつ病、睡眠の質低下、不眠症、緊張性頭痛、振戦</td><td></td></tr>
<tr><td>血液</td><td>貧血、リンパ球数減少、好中球減少症、白血球減少症</td><td>~~白血球減少症、~~白血球増加症、好酸球百分率増加、血球減少症、低グロブリン血症、血小板数減少</td><td></td></tr>
<tr><td>循環器</td><td></td><td>拡張機能障害、左室肥大、血圧上昇</td><td></td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td>咳嗽</td><td>咽喉乾燥、咽喉刺激感、呼吸困難</td><td></td></tr>
<tr><td>肝胆道系</td><td></td><td>脂肪肝</td><td></td></tr>
<tr><td>泌尿器</td><td></td><td>夜間頻尿、下部尿路症状、神経因性膀胱</td><td></td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>悪心、下痢</td><td>便秘、食道痛、嘔吐、腹痛</td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>脱毛症</td><td>湿疹、発疹、そう痒性皮疹、蕁麻疹、斑状丘疹状皮疹、そう痒症、円形脱毛症、水疱、皮膚乾燥、乾癬、紅斑、神経皮膚炎、点状出血、前癌性皮膚病変、男性型多毛症、紫斑</td><td></td></tr>
<tr><td>眼</td><td></td><td>ドライアイ、眼の炎症、眼痛~~、霧視~~</td><td>霧視</td></tr>
<tr><td>耳</td><td></td><td>耳痛、耳鳴、回転性めまい</td><td></td></tr>
<tr><td>筋・骨格系</td><td>関節痛</td><td>背部痛、~~筋骨格痛、~~頚部痛、四肢痛、滑液包炎、デュプイトラン拘縮、関節腫脹、筋肉痛</td><td>筋骨格痛</td></tr>
<tr><td>免疫系</td><td></td><td>過敏症、免疫抑制</td><td></td></tr>
<tr><td>代謝</td><td></td><td>高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、抗利尿ホルモン不適合分泌</td><td></td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>肝機能検査値上昇</td><td>~~肝機能検査値上昇、~~ALT 増加、AST 増加、γ-GTP 増加、血中免疫グロブリン G 減少、血沈亢進</td><td></td></tr>
<tr><td>その他</td><td>~~末梢性浮腫~~</td><td>悪寒、発熱、不快感、疲労、体重減少、注入部位疼痛、疼痛、末梢腫脹、口渇、寝汗、心停止後症候群、乳腺線維腺腫、下垂体の良性腫瘍、末梢性浮腫、無力症、倦怠感、子宮頚部上皮異形成、顔面浮腫</td><td></td></tr>
</table></td><td></td></tr>
<tr><td>14　適用上の注意
14.1 薬剤調製時の注意
14.1.1　滅菌シリンジを用いてバイアルから全量を抜き取り、3 バイアル分の本剤を日局生理食塩液 250mL 点滴バッグ内に注入し、希釈して用いること。</td><td>変更なし</td></tr>
</table>

15

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>14.1.2　希釈後に静かに転倒混和すること。抗体が凝集するおそれがあるので、希釈時及び希釈後に泡立つような激しい振動を加えないこと。
14.1.3　微粒子及び変色がないか、目視検査を行うこと。溶液の混濁、変色又は異物を認めたものは使用しないこと。
14.1.4　希釈した液を投与前に室温になるまで放置すること。（加熱しないこと。）
14.1.5　希釈した液は速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存する場合は、希釈した液を 2℃～8℃で保存し、24 時間以内に使用すること。希釈した液を 25℃以下で保存する場合は、4 時間以内に使用すること。使用後の残液は廃棄すること。
14.2 薬剤投与時の注意
14.2.1　本剤は独立したラインにて投与するものとし、他の注射剤、輸液等と混合しないこと。
14.2.2　無菌の蛋白結合性の低い 0.2 又は 0.22μm のインラインフィルターを使用すること。
14.2.3　本剤投与時は、患者の状態を十分に観察しながら、以下の表に記載した投与速度を参考に、90 分以上かけて投与すること。投与後少なくとも 1 時間は患者の観察を行う。
<table>
<tr><th>時間</th><th>投与速度（mL/時）</th></tr>
<tr><td>0～30 分</td><td>42</td></tr>
<tr><td>31～60 分</td><td>125</td></tr>
<tr><td>61 分～</td><td>333</td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
<tr><td>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。</td><td>変更なし</td></tr>
</table>

16

1.8.4　添付文書（案）

添付文書（案）は次ページ以降に示した.

17

202●年●月（第●版）
2024年3月改訂（第2版）D4

添付文書（案）

日本標準商品分類番号
876399

貯法：2～8℃で保存
有効期間：4年
規制区分
生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品注)

抗CD19モノクローナル抗体製剤
イネビリズマブ（遺伝子組換え）製剤

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

承認番号	30300AMX00255
販売開始	2021年6月

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告
1.1 本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験を持つ医師が使用すること。
1.2 本剤と同様なB細胞減少作用を有する抗CD20モノクローナル抗体製剤を投与したB型肝炎ウイルスキャリアの患者で、治療期間中又は治療終了後に、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全による死亡例が報告されている。[8.1、9.1.1参照]
1.3 治療開始に際しては、重篤な感染症等の副作用があらわれることがあること及び本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含めて患者に十分説明し、理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ本剤を投与すること。[8.2、8.3、9.1.2、11.1.2参照]

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

3. 組成・性状
3.1 組成

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

本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果
○視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防
○IgG4関連疾患の再燃抑制

5. 効能又は効果に関連する注意
〈視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）〉
5.1 本剤は、視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の患者に使用すること注)。
注）「多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害診療ガイドライン2023」（日本神経学会）を参考にすること。
5.2 抗アクアポリン4（AQP4）抗体陰性の患者において有効性を示すデータは限られている。本剤は、抗AQP4抗体陽性の患者に投与すること。[17.1.1参照]

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

7. 用法及び用量に関連する注意
〈効能共通〉
7.1 Infusion reactionのリスクを低減し症状をコントロールするため、本剤投与の30分～1時間前に抗ヒスタミン薬及び解熱鎮痛剤を経口投与にて、本剤投与の30分前に副腎皮質ホルモン剤を静脈内投与にて前投与し、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.1参照]
〈視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）〉
7.2 本剤の血中濃度低下により再発のおそれがあるため、投与間隔を遵守すること。
7.3 本剤を一定期間投与後、再発の頻度について検討し、再発の頻度の減少が認められない患者では、本剤の投与中止を検討すること。
〈IgG4関連疾患〉
7.4 本剤の血中濃度低下により再燃のおそれがあるため、投与間隔を遵守すること。
7.5 本剤を一定期間投与後、再燃の頻度について検討し、再燃の頻度の減少が認められない患者では、本剤の投与中止を検討すること。

8. 重要な基本的注意
8.1 本剤と同様なB細胞減少作用を有する抗CD20モノクローナル抗体製剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化のリスクが報告されているため、本剤投与に先立ってB型肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。[1.2、9.1.1参照]
8.2 本剤投与により免疫グロブリン濃度の低下、並びに白血球、好中球及びリンパ球が減少し、感染症が生じる又は悪化するおそれがある。本剤の治療期間中及び治療終了後は定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。また、感染症の自他覚症状に注意し、異常が見られる場合には、速やかに医療機関に相談するよう、患者を指導すること。[1.3、9.1.2、11.1.2、16.8.1参照]
8.3 本剤投与によりB細胞数が減少し、本剤投与中止後も長期間にわたりB細胞数の減少が持続する。本剤投与中止後においても、免疫抑制作用により細菌やウイルス等による感染症が生じる又は悪化する可能性があるので、患者の状態を十分に観察すること。[1.3、9.1.2、11.1.2、16.8.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 活動性B型肝炎患者、B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）
活動性B型肝炎患者では、肝炎の治療を優先すること。本剤の治療期間中及び治療終了後は、継続して肝機能検査値や

肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。抗CD20モノクローナル抗体製剤が投与されたB型肝炎ウイルスのキャリアの患者又は既往感染者において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。[1.2、8.1参照]

9.1.2 感染症の患者又は感染症が疑われる患者

感染症を合併している場合は感染症の治療を優先すること。[1.3、8.2、8.3、11.1.2参照]

9.4 生殖能を有する者

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

9.5 妊婦

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

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 Infusion reaction（11.9%）

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

11.1.2 感染症（17.2%）

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

11.1.3 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

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

11.2 その他の副作用

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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

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

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

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

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

14.2 薬剤投与時の注意

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

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

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

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む)〉

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

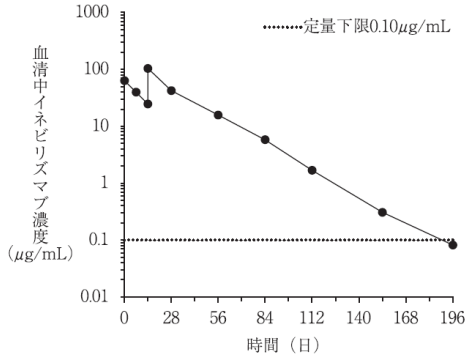


図1. 本剤300mgを2週間隔で2回静脈内投与した際の幾何平均血清中濃度推移（173例）

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

[幾何平均値（幾何 CV%）]

〈IgG4関連疾患〉

IgG4 関連疾患患者 68 例に対して本剤 300mg を 1 日目、15 日目及び 26 週目に静脈内投与した際の薬物動態パラメータは以下のとおりである（日本人及び外国人データ）[2)]。

薬物動態パラメータ		
C_{max} (μg/mL)	AUC_{cum} (μg·日/mL)	$T_{1/2}$ (日)
1st dose：108 (32.9) (N=63) 2nd dose：133 (39.2) (N=64) 3rd dose：100 (21.8) (N=51)	4620 (1720) (N=64)	18.4 (4.21) (N=53)

[平均値（標準偏差）]

16.3 分布

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

16.8 その他

16.8.1 薬力学

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

a) 本剤の承認効能又は効果：視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防、IgG4関連疾患の再燃抑制

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

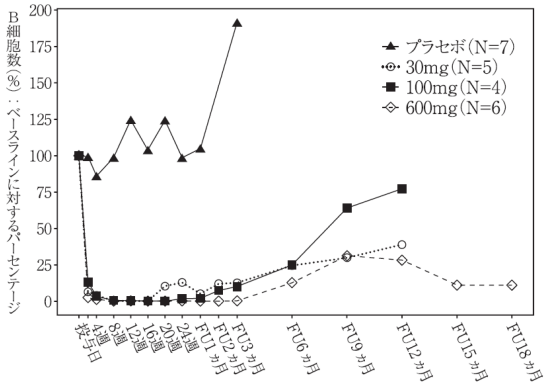


図 2. プラセボ又は本剤 30、100、600mg を 2 週間隔で 2 回静脈内投与した際のベースラインに対する B 細胞数の推移（中央値）

FU：観察期間

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む)〉

17.1.1 第II/III相国際共同試験

視神経脊髄炎スペクトラム障害患者230例（日本人患者8例）を対象に、1日目及び15日目の2回、本剤300mg又はプラセボ

を静脈内投与する二重盲検プラセボ対照試験を実施した。本剤の2回目の投与後、6ヵ月に1回の間隔で静脈内投与が行われた（来院間隔の許容幅は規定日の前後7日間であった）。二重盲検プラセボ対照試験の結果、主要評価項目である判定委員会（AC）で判定された発作までの期間は以下のとおりであった[3)、4)]。［5.2参照］

表1. 主要評価項目であるACで判定された発作までの期間の主要解析

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

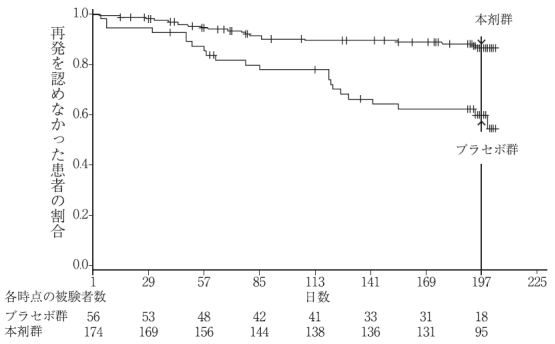


図3. ACで判定された発作までの期間のKaplan Meierプロット（全体集団）

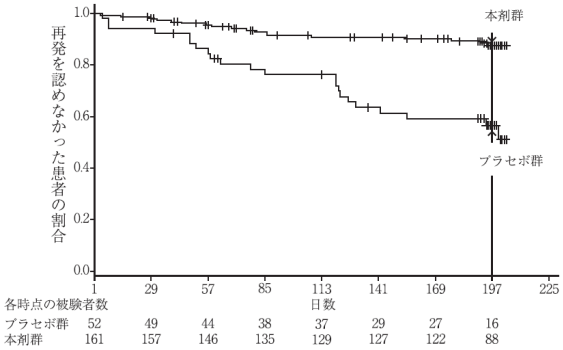


図4. ACで判定された発作までの期間のKaplan Meierプロット（抗AQP4抗体陽性集団）

また、投与開始後197日目までの本剤群での有害事象発現頻度は71.8%（125/174例）であり、プラセボ群の発現頻度73.2%（41/56例）と同程度であった。本剤群で認められた主な有害事象は、尿路感染11.5%(20/174例)、関節痛9.8%（17/174例）、注入に伴う反応9.2%（16/174例）であった[5)]。

〈IgG4関連疾患〉

17.1.2 第III相国際共同試験

活動性（初発又は再燃）のIgG4関連疾患患者[注)] 135例（日本人患者27例）を対象に、1日目、15日目及び26週目の3回、本剤300mg又はプラセボを静脈内投与する二重盲検プラセボ対照試験を実施した。本剤の3回目の投与後、6カ月に1回の間隔で静脈内投与が行われた。二重盲検プラセボ対照試験の結果、主要評価項目である判定委員会（AC）で判定されたフレアが最初に治療されるまでの日数で定義されるフレア発現までの期間は以下のとおりであった[6)]。

注）無作為化前に最大60mg/日（プレドニゾロン換算、以下同様）のステロイドが投与され、無作為化までに20mg/日まで減量できた患者を対象とした。無作為化後は、ステロイドを1～2週は20mg/日、3～4週は15mg/日、5～6週は10mg/日、7～8週は5mg/日と減量し、8週終了時点で投与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、2.5mg/日以下のステロイド投与が許容された。

表2. 主要評価項目であるACで判定されたフレア発現までの期間の主要解析

	本剤群	プラセボ群
例数	68例	67例
フレアが認められた患者	7例(10.3%)	40例(59.7%)
フレア発現までの期間（中央値）	NA	246.0日
リスク減少率	87%（ハザード比：0.13、95%信頼区間：0.06-0.28）	

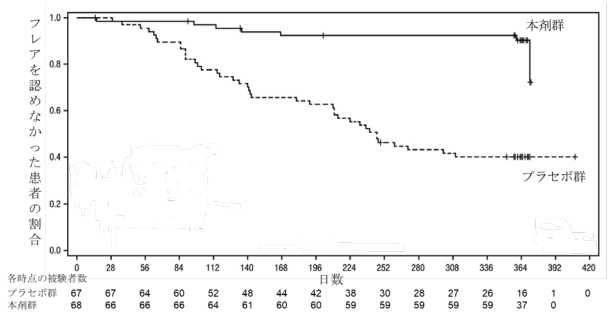


図5. ACで判定されたフレア発現までの期間のKaplan Meierプロット

また、投与開始後52週までの本剤群での有害事象発現頻度は97.1%(66/68例)であり、プラセボ群の発現頻度98.5%(66/67例)と同程度であった。本剤群で認められた主な有害事象は、COVID-19 23.5%（16/68例）、リンパ球減少症16.2%（11/68例）、尿路感染11.8%（8/68例）であった[7)]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

イネビリズマブはヒト CD19 に特異的に結合し、抗体依存性細胞傷害（ADCC）活性により CD19 陽性 B 細胞を枯渇させる[8)]。

18.2 薬理作用

18.2.1 CD19に対する結合作用

イネビリズマブとアミノ酸一次配列が同一な16C4抗体のヒトCD19に対するEC_{50}は63.9ng/mLであった(in vitro)[8)]。

18.2.2 抗体依存性細胞傷害作用（ADCC）

イネビリズマブはCD19陽性細胞に対してADCC活性を示した（in vitro）[8)]。

18.2.3 B細胞減少作用

イネビリズマブはヒトCD19トランスジェニックマウス血液中及び組織中のB細胞を減少させた（in vivo）[9)]。

18.2.4 形質細胞減少作用及びIgG低下作用

イネビリズマブは、実験的自己免疫性脳脊髄炎を誘発させたヒトCD19トランスジェニックマウス組織中の形質細胞を減少させ、総IgG及びミエリンオリゴデンドロサイト糖

タンパク質特異的IgG濃度を低下させた（in vivo）[10]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

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

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

20. 取扱い上の注意

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

20.2 凍結を避けること。

20.3 激しく振とうしないこと。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

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

22. 包装

10mL（バイアル）×3

23. 主要文献

1) 田辺三菱製薬(株)：視神経脊髄炎関連疾患患者を対象とした第II/III相試験 臨床薬理（社内資料）(2021年3月23日承認、CTD2.7.2)

2) 田辺三菱製薬(株)：IgG4関連疾患患者を対象とした第III相試験 臨床薬理（社内資料）(2025年●月●日承認、CTD2.7.2.2.1)

3) Cree BA,et al.： Lancet.2019;394:1352-1363.

4) 田辺三菱製薬(株)：視神経脊髄炎関連疾患患者を対象とした第II/III相試験 有効性（社内資料）(2021年3月23日承認、CTD2.7.3)

5) 田辺三菱製薬(株)：視神経脊髄炎関連疾患患者を対象とした第II/III相試験 安全性（社内資料）(2021年3月23日承認、CTD2.7.4.2)

6) 田辺三菱製薬(株)：IgG4関連疾患患者を対象とした第III相試験 有効性（社内資料）(2025年●月●日承認、CTD2.7.3.2.2)

7) 田辺三菱製薬(株)：IgG4関連疾患患者を対象とした第III相試験 安全性（社内資料）(2025年●月●日承認、CTD2.7.4.2)

8) 田辺三菱製薬(株)：In Vitro薬理作用（社内資料）(2021年3月23日承認、CTD2.6.2.2.1)

9) 田辺三菱製薬(株)：In Vivo薬理作用（社内資料）(2021年3月23日承認、CTD2.6.2.2.2)

10) Chen D,et al.： J Immunol.2014;193(10):4823-4832.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10

1.8.5　参考文献

Della-Torre E, Rigamonti E, Perugino C, Baghai-Sain S, Sun N, Kaneko N, et al. B lymphocytes directly contribute to tissue fibrosis in patients with IgG4-related disease. J Allergy Clin Immunol. 2020;145(3):968-981.

Kamisawa T. Immunoglobulin G4-related disease: a new systemic disease emerging in Japan. JMA J. 2022;5(1):23-35.

Maehara T, Moriyama M, Nakamura S. Review of a novel disease entity, immunoglobulin G4-related disease. J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg. 2020;46(1):3-11.

Perugino CA, Stone JH. IgG4-related disease: an update on pathophysiology and implications for clinical care. Nat Rev Rheumatol. 2020;16(12):702-714.

Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. N Engl J Med. 2012;366(6):539-551.

Zhang W, Stone JH. Management of IgG4-related disease. Lancet Rheumatol. 2019;1(1):e55-e65.

1.9　一般的名称に係る文書

1.9.1　INN

Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (r-INN)として，WHO Drug information 2016, Vol.30, No.1, List 75, p.121 に以下のとおり示された．

r-INN　：　inebilizumab

1.9.2　JAN

本邦における医薬品一般的名称（JAN）は，「医薬品の一般的名称について（令和 2 年 8 月 7 日薬生薬審発 0807 第 1 号 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）」により，以下のとおり定められた．なお，アミノ酸配列等は次ページ以降のとおりである．

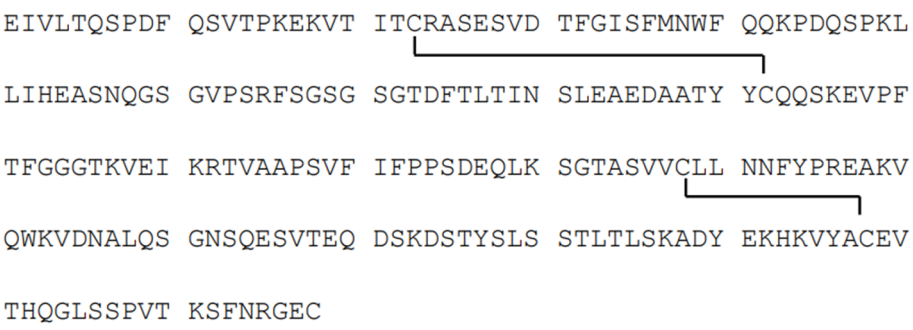
JAN（日本名）：イネビリズマブ（遺伝子組換え）
JAN（英名）　：Inebilizumab (Genetical Recombination)

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

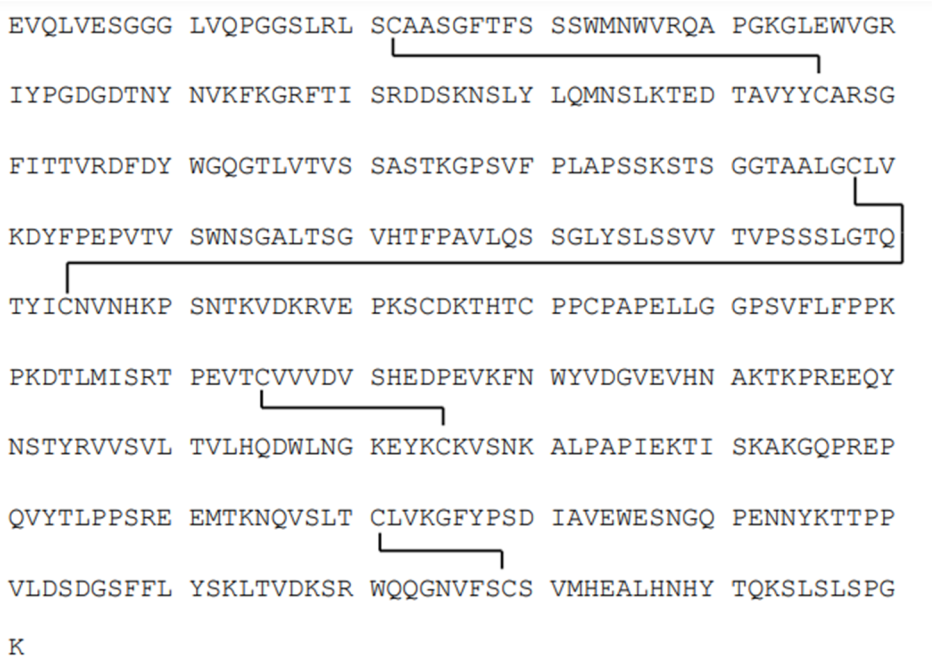
本質（英名）：Inebilizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human CD19 monoclonal antibody, human framework regions and human IgG1 constant regions. Inebilizumab is produced in glycoprotein 6-α-L-fucosyltransferase-deficient Chinese hamster ovary cells. Inebilizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 451 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 218 amino acid residues each.

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L 鎖



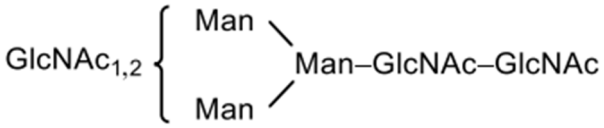
H 鎖

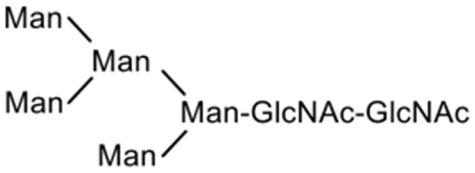


H 鎖 N301：糖鎖結合；H 鎖 K451：部分的プロセシング

L 鎖 C218 – H 鎖 C224，H 鎖 C230 – H 鎖 C230，H 鎖 C233 – H 鎖 C233：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造





$C_{6504}H_{10048}N_{1732}O_{2044}S_{44}$（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖 $C_{2205}H_{3406}N_{588}O_{676}S_{16}$

L 鎖 $C_{1047}H_{1622}N_{278}O_{346}S_{6}$

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 75

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.
Lists of Proposed (1–113) and Recommended (1–74) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 16, 2015* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 75

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.
On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–113) et recommandées (1–74) dans la *Liste récapitulative No. 16, 2015* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 75

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.
Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–113) y Recomendadas (1–74) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 16, 2015* (disponible sólo en CD-ROM).

graunimotide	L-lysyl-L-arginyl-L-tyrosyl-L-phénylalanyl-L-lysyl-L-leucyl-L-séryl-L-histidyl-L-leucyl-L-glutaminyl-L-méthionyl-L-histidyl-L-séryl-L-arginyl-L-lysyl-L-histidine; protéine tumorale Wilms humaine (WT33) (332-347)-peptide
graunimotida	L-lisil-L-arginil-L-tiyrosil-L-fenilalanil-L-lisil-L-leucil-L-seril-L-histidil-L-leucil-L-glutaminil-L-metionyl-L-histidil-L-seril-L-arginil-L-lisil-L-histidina; proteína de tumor de Wilms humano (WT33) (332-347)-péptido

$C_{94}H_{150}N_{32}O_{21}S$

H−Lys−Arg−Tyr−Phe−Lys−Leu−Ser−His−Leu−

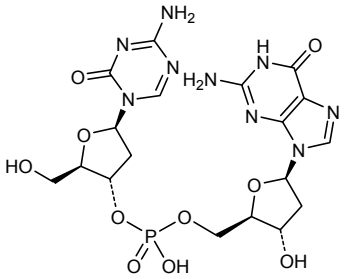
Gln−Met−His−Ser−Arg−Lys−His−OH

10 16

guadecitabinum

guadecitabine	2'-deoxy-5-azacytidylyl-(3'→5')-2'-deoxyguanosine
guadécitabine	2'-déoxy-5-azacytidylyl-(3'→5')-2'-déoxyguanosine
guadecitabina	2'-desoxi-5-azacitidilil-(3'→5')-2'-desoxiguanosina

$C_{18}H_{24}N_9O_{10}P$



inebilizumabum

inebilizumab	immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD19 (B lymphocyte surface antigen B4, Leu-12)], humanized monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-451) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV3-15*06 (83.70%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.14] (1-121) -*Homo sapiens* IGHG1*01, G1m17,1 (CH1 (122-219), hinge (220-234), CH2 (235-344), CH3 (345-449), CHS (450-451)) (122-451)], (224-218')-disulfide with kappa light chain (1'-218') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV6-21*01 (79.80%) -IGKJ4*01) [10.3.9] (1'-111') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 (112'-218')]; dimer (230-230":233-233")-bisdisulfide

inébilizumab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD19 (antigène de surface B4 des lymphocytes B, Leu-12)], anticorps monoclonal humanisé;
chaîne lourde gamma1 (1-451) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV3-15*06 (83.70%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.14] (1-121) -*Homo sapiens* IGHG1*01, G1m17,1 (CH1 (122-219), charnière (220-234), CH2 (235-344), CH3 (345-449), CHS (450-451)) (122-451)], (224-218')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-218') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV6-21*01 (79.80%) -IGKJ4*01) [10.3.9] (1'-111') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 (112'-218')];
dimère (230-230":233-233")-bisdisulfure

inebilizumab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD19 (antígeno de superficie B4 de los linfocitos B, Leu-12)], anticuerpo monoclonal humanizado;
cadena pesada gamma1 (1-451) [VH humanizada (*Homo sapiens* IGHV3-15*06 (83.70%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.14] (1-121) -*Homo sapiens* IGHG1*01, G1m17,1 (CH1 (122-219), bisagra (220-234), CH2 (235-344), CH3 (345-449), CHS (450-451)) (122-451)], (224-218')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-218') [V-KAPPA humanizada (*Homo sapiens* IGKV6-21*01 (79.80%) -IGKJ4*01) [10.3.9] (1'-111') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 (112'-218')];
dímero (230-230":233-233")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SSWMNWVRQA PGKGLEWVGR  50
IYPGDGDTNY NVKFKGRFTI SRDDSKNSLY LQMNSLKTED TAVYYCARSG 100
FITTVRDFDY WGQGTLVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV 150
KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ 200
TYICNVNHKP SNTKVDKRVE PKSCDKTHTC PPCPAPELLG GPSVFLFPPK 250
PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY 300
NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP 350
QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP 400
VLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG 450
K                                                       451
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
EIVLTQSPDF QSVTPKEKVT ITCRASESVD TFGISFMNWF QQKPDQSPKL  50
LIHEASNQGS GVPSRFSGSG SGTDFTLTIN SLEAEDAATY YCQQSKEVPF 100
TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV 150
QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLSKADY EKHKVYACEV 200
THQGLSSPVT KSFNRGEC                                    218
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H (C23-C104)	22-96	148-204	265-325	371-429
	22"-96"	148"-204"	265"-325"	371"-429"
Intra-L (C23-C104)	23'-92'	138'-198'		
	23"'-92"'	138"'-198"'		
Inter-H-L (h 5-CL 126)	224-218'	224"-218"'		
Inter-H-H (h 11, h 14)	230-230"	233-233"		

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
301, 301"
Afucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / Glycanes de type CHO bi-antennaires complexes afucosylés / Glicanos de tipo CHO biantenarios complejos no fucosilados

ingenoli disoxas
ingenol disoxate

(1a*R*,2*S*,3*Z*,5*R*,5a*S*,6*S*,8a*S*,9*R*,10a*R*)-5,5a-dihydroxy-4-(hydroxymethyl)-1,1,7,9-tetramethyl-11-oxo-1a,2,5,5a,6,9,10,10a-octahydro-1*H*-2,8a-methanocyclopenta[*a*]cyclpropa[*e*][10]annulen-6-yl 3,5-diethylisoxazole-4-carboxylate

薬生薬審発 0807 第１号
令 和 ２ 年 ８ 月 ７ 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年３月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

（参照）
「日本医薬品一般的名称データベース」https://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

（別表２）INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表２）

登録番号　301-5-B10

JAN（日本名）：イネビリズマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Inebilizumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L鎖

```
EIVLTQSPDF QSVTPKEKVT ITCRASESVD TFGISFMNWF QQKPDQSPKL
LIHEASNQGS GVPSRFSGSG SGTDFTLTIN SLEAEDAATY YCQQSKEVPF
TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV
QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLSKADY EKHKVYACEV
THQGLSSPVT KSFNRGEC
```

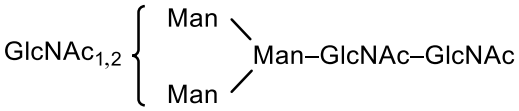
H鎖

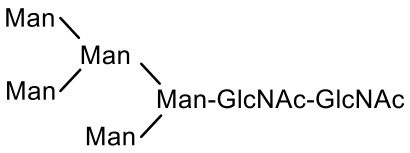
```
EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SSWMNWVRQA PGKGLEWVGR
IYPGDGDTNY NVKFKGRFTI SRDDSKNSLY LQMNSLKTED TAVYYCARSG
FITTVRDFDY WGQGTLVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV
KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ
TYICNVNHKP SNTKVDKRVE PKSCDKTHTC PPCPAPELLG GPSVFLFPPK
PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY
NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP
QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP
VLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG
K
```

H 鎖 N301：糖鎖結合；H 鎖 K451：部分的プロセシング

L 鎖 C218 – H 鎖 C224，H 鎖 C230 – H 鎖 C230，H 鎖 C233 – H 鎖 C233：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造





$C_{6504}H_{10048}N_{1732}O_{2044}S_{44}$（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖　$C_{2205}H_{3406}N_{588}O_{676}S_{16}$

L 鎖　$C_{1047}H_{1622}N_{278}O_{346}S_{6}$

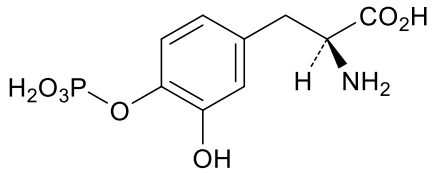
イネビリズマブは，遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり，マウス抗ヒト CD19 抗体の相補性決定部，ヒトフレームワーク及びヒト IgG1 の定常部からなる．イネビリズマブは，糖タンパク質 6-α-L-フコース転移酵素が欠損したチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．イネビリズマブは，451 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 218 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）である．

Inebilizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human CD19 monoclonal antibody, human framework regions and human IgG1 constant regions. Inebilizumab is produced in glycoprotein 6-α-L-fucosyltransferase-deficient Chinese hamster ovary cells. Inebilizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 451 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 218 amino acid residues each.

登録番号　301-5-B12

JAN（日本名）：ホスレボドパ

JAN（英　名）：Foslevodopa



$C_9H_{12}NO_7P$

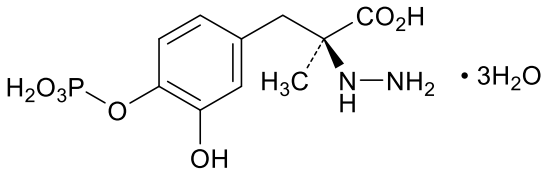
3-ヒドロキシ-*O*-ホスホノ-L-チロシン

3-Hydroxy-*O*-phosphono-L-tyrosine

登録番号　301-5-B13

JAN（日本名）：ホスカルビドパ水和物

JAN（英　名）：Foscarbidopa Hydrate



$C_{10}H_{15}N_2O_7P \cdot 3H_2O$

(2*S*)-2-ヒドラジニル-3-[3-ヒドロキシ-4-(ホスホノオキシ)フェニル]-2-メチルプロパン酸　三水和物

(2*S*)-2-Hydrazinyl-3-[3-hydroxy-4-(phosphonooxy)phenyl]-2-methylpropanoic acid trihydrate

登録番号　301-6-B1

JAN（日本名）：イデュルスルファーゼ　ベータ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Idursulfase Beta (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

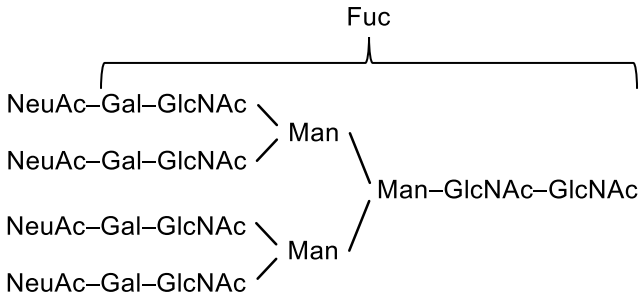
SETQANSTTD ALNVLLIIVD DLRPSLGCYG DKLVRSPNID QLASHSLLFQ
NAFAQQAVCA PSRVSFLTGR RPDTTRLYDF NSYWRVHAGN FSTIPQYFKE
NGYVTMSVGK VFHPGISSNH TDDSPYSWSF PPYHPSSEKY ENTKTCRGPD
GELHANLLCP VDVLDVPEGT LPDKQSTEQA IQLLEKMKTS ASPFFLAVGY
HKPHIPFRYP KEFQKLYPLE NITLAPDPEV PDGLPPVAYN PWMDIRQRED
VQALNISVPY GPIPVDFQRK IRQSYFASVS YLDTQVGRLL SALDDLQLAN
STIIAFTSDH GWALGEHGEW AKYSNFDVAT HVPLIFYVPG RTASLPEAGE
KLFPYLDPFD SASQLMEPGR QSMDLVELVS LFPTLAGLAG LQVPPRCPVP
SFHVELCREG KNLLKHFRFR DLEEDPYLPG NPRELIAYSQ YPRPSDIPQW
NSDKPSLKDI KIMGYSIRTI DYRYTVWVGF NPDEFLANFS DIHAGELYFV
DSDPLQDHNM YNDSQGGDLF QLLMP

N6，N90，N119，N221，N255，N300，N488，N512：糖鎖結合

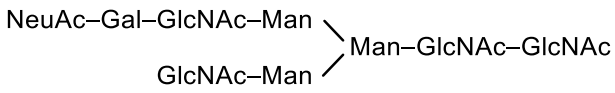
C59：ホルミルグリシン

主な糖鎖の推定構造

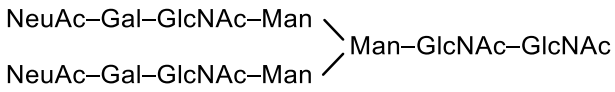
N6，N512



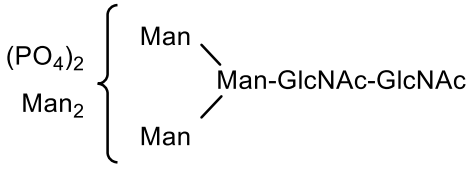
N90



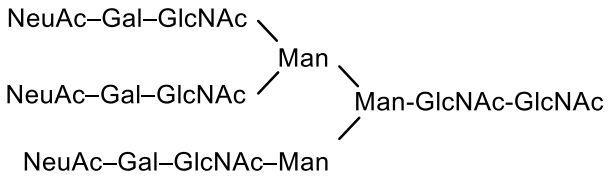
N119



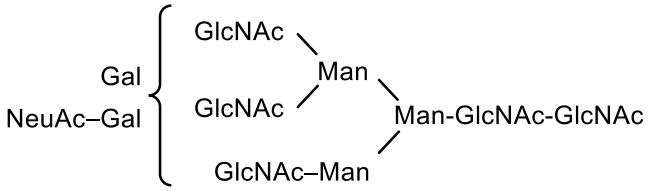
N221, N225



N300



N488



$C_{2689}H_{4051}N_{699}O_{793}S_{13}$（タンパク質部分）

イデュルスルファーゼ　ベータは，遺伝子組換えヒトイズロン酸-2-スルファターゼであり，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．イデュルスルファーゼ　ベータは，525 個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質（分子量：約 77,000）である．

Idursulfase Beta is a recombinant human iduronate-2-sulfatase, which is produced in Chinese hamster ovary cells. Idursulfase Beta is a glycoprotein (molecular weight: ca. 77,000) consisting of 525 amino acid residues.

※　JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

［現行］

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td colspan="6">イネビリズマブは，遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり，マウス抗ヒト CD19 抗体の相補性決定部，ヒトフレームワーク及びヒト IgG1 の定常部からなる．イネビリズマブは，糖タンパク質 6-α-L-フコース転移酵素が欠損したチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．イネビリズマブは，451 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 218 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）である．
別名：イネビリズマブ（遺伝子組換え）及びその製剤</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td colspan="6">アミノ酸配列等は別紙のとおり</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td colspan="6">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</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td colspan="6">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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td colspan="6">生物由来製品，劇薬，処方箋医薬品</td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td colspan="6">原体：イネビリズマブ（遺伝子組換え）
製剤：ユプリズナ点滴静注 100mg（1 バイアル中イネビリズマブ（遺伝子組換え）100 mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td colspan="6">【単回投与毒性試験】
<table>
<tr><td>動物種</td><td>投与経路</td><td>性</td><td>概算の致死量</td></tr>
<tr><td>マウス</td><td>静脈内</td><td>雌雄</td><td>>50 mg/kg</td></tr>
</table>
【反復投与毒性試験】
<table>
<tr><td>動物種</td><td>投与期間</td><td>投与経路</td><td>投与量 (mg/kg/週)</td><td>無毒性量 (mg/kg/週)</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td>マウス</td><td>1 ヶ月（5 回投与）</td><td>静脈内</td><td>0, 0.675, 3.71, 36.6</td><td>36.6</td><td>≥0.675：末梢血，骨髄及び脾臓中の B 細胞減少，末梢血リンパ球減少，脾臓重量低下，脾臓白脾髄領域の縮小及び細胞密度の減少，脾臓の髄外造血亢進，腸間膜リンパ節の皮質濾胞（B 細胞領域）縮小及び細胞密度の減少（薬理作用に起因する変化）
≥3.71：血清グロブリン減少（薬理作用に起因する変化）
36.6：総たん白質減少（薬理作用に起因する変化）</td></tr>
<tr><td>マウス</td><td>3 ヶ月（13 回投与）</td><td>静脈内</td><td>0, 0.5, 3, 30</td><td>30</td><td>≥0.5：末梢血，骨髄及び脾臓中の B 細胞減少，末梢血リンパ球減少，白血球減少，平均血小板容積の軽微な増加，血清グロブリン減少，総たん白質</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

						減少，アルブミン／グロブリン比上昇，脾臓小型，脾臓重量減少，脾臓白脾髄領域の縮小及び細胞密度の低下，脾臓の髄外造血亢進，腸間膜リンパ節及び縦隔リンパ節の皮質濾胞（B 細胞領域）のサイズ及び細胞密度の減少（薬理作用に起因する変化）
	マウス	6 ヶ月（26 回投与）	静脈内	0, 3, 30	30	≥3：末梢血，骨髄及び脾臓中の B 細胞減少，末梢血リンパ球減少，好中球増加，血清グロブリン減少，アルブミン／グロブリン比上昇，脾臓小型，脾臓重量減少，脾臓白脾髄縮小，脾臓の髄外造血亢進，腸間膜リンパ節及び縦隔リンパ節の皮質領域の濾胞及び胚中心の大部分の消失（薬理作用に起因する変化）
	マウス	3 ヶ月（13 回投与）	皮下 静脈内	皮下投与： 0, 3, 30 静脈内投与： 30	皮下投与： <3 静脈内投与： <30	皮下投与： ≥3：皮膚潰瘍／感染に起因すると考えられる状態悪化のため安楽致死，皮下投与部位の急性／亜急性炎症 末梢血，骨髄及び脾臓中の B 細胞減少，末梢血リンパ球減少，赤血球量（ヘモグロビン，ヘマトクリット，赤血球数）増加，平均赤血球容積減少，血清グロブリン減少，総たん白質減少，アルブミン／グロブリン比上昇，脾臓小型，脾臓重量減少，脾臓白脾髄の縮小及び細胞密度の低下，脾臓の髄外造血亢進，腸間膜リンパ節及び縦隔リンパ節のリンパ節濾胞数/細胞密度の減少（薬理作用に起因する変化）

						静脈内投与： 30：皮膚潰瘍／感染に起因すると考えられる状態悪化のため安楽致死 末梢血，骨髄及び脾臓中のB細胞減少，末梢血リンパ球減少，赤血球量（ヘモグロビン，ヘマトクリット，赤血球数）増加，平均赤血球容積減少，血清グロブリン減少，総たん白質減少，アルブミン／グロブリン比上昇，脾臓小型，脾臓重量減少，脾臓白脾髄の縮小及び細胞密度の低下，脾臓の髄外造血亢進，腸間膜リンパ節及び縦隔リンパ節のリンパ節濾胞数/細胞密度の減少（薬理作用に起因する変化）
副作用	副作用発現率　84例／225例＝37.3% 副作用の種類　例数　（発現率） 注入に伴う反応　27例　（12.0%） 上気道感染　7例　（3.1%） 悪心　6例　（2.7%） 貧血　4例　（1.8%） 咳嗽　4例　（1.8%） 下痢　4例　（1.8%） 関節痛　4例　（1.8%） 尿路感染　4例　（1.8%）　等 臨床検査異常 リンパ球数減少　4例　（1.8%） 好中球減少症　3例　（1.3%） 白血球減少症　2例　（0.9%）　等					
会社	田辺三菱製薬株式会社　製剤：輸入					

［変更］

化学名・別名	
構造式	
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
用法・用量	
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	
毒性	
副作用	視神経脊髄炎スペクトラム障害患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（N-MOmentum）の結果，及び，IgG4 関連疾患患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（MITIGATE）の結果に基づき，副作用の頻度を合算して算出した. 副作用発現率　134 例／337 例＝39.8% 副作用の種類　例数　（発現率） 注入に伴う反応　31 例　（9.2%） 尿路感染　10 例　（3.0%） 上気道感染　8 例　（2.4%） 悪心　6 例　（1.8%） 帯状疱疹　6 例　（1.8%） 上咽頭炎　6 例　（1.8%）　等 臨床検査異常 リンパ球減少症　10 例　（3.0%） 好中球減少症　7 例　（2.1%） 白血球減少症　5 例　（1.5%）　等
会社	

別紙

アミノ酸配列及び主なジスルフィド結合

L 鎖

EIVLTQSPDF QSVTPKEKVT ITCRASESVD TFGISFMNWF QQKPDQSPKL

LIHEASNQGS GVPSRFSGSG SGTDFTLTIN SLEAEDAATY YCQQSKEVPF

TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV

QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLSKADY EKHKVYACEV

THQGLSSPVT KSFNRGEC

H 鎖

EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SSWMNWVRQA PGKGLEWVGR

IYPGDGDTNY NVKFKGRFTI SRDDSKNSLY LQMNSLKTED TAVYYCARSG

FITTVRDFDY WGQGTLVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV

KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ

TYICNVNHKP SNTKVDKRVE PKSCDKTHTC PPCPAPELLG GPSVFLFPPK

PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY

NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP

QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP

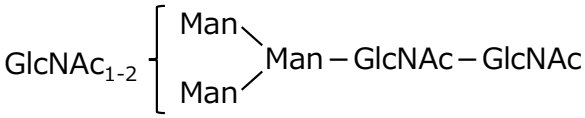
VLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG

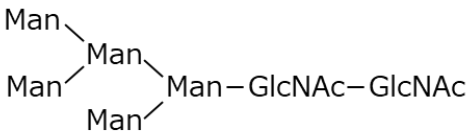
K

H 鎖 N301：糖鎖結合；H 鎖 K451：部分的プロセシング

L 鎖 C218－H 鎖 C224，H 鎖 C230－H 鎖 C230，H 鎖 C233－H 鎖 C233：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造





$C_{6504}H_{10048}N_{1732}O_{2044}S_{44}$（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖 $C_{2205}H_{3406}N_{588}O_{676}S_{16}$

L 鎖 $C_{1047}H_{1622}N_{278}O_{346}S_{6}$

第5部（モジュール5）臨床試験報告書
5.2 全臨床試験一覧表

5.3 試験報告書及び関連情報
5.3.1 生物薬剤学試験報告書
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
該当資料なし

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
該当資料なし

5.3.1.3 In Vitro－In Vivoの関連を検討した試験報告書
該当資料なし

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間 (報告書作成日)	試験実施場所 (国内／海外)	評価/ 参考	申請電子 データ有無
5.3.1.4-1	Validation of an ELISA Method for the Quantitation of Inebilizumab in Human Serum	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	評価	無
5.3.1.4-2	Validation of an MSD-ECL Method for the Detection of Anti-Inebilizumab Antibodies in Human Serum	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	評価	無
5.3.1.4-3	Validation of an Assay for the Detection of Inebilizumab (MEDI551) in Human Serum Using Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	評価	無
5.3.1.4-4	Validation of an Immunoassay for Screening, Confirmation, and Titration of Anti-Inebilizumab (MEDI-551) Antibodies in Human Serum Using Electrochemiluminescence (ECL)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	評価	無
5.3.1.4-5	Final Bioanalytical Interim Report 01: Determination of Inebilizumab in Human Serum Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA), and Determination of Anti-Inebilizumab-Antibodies Using Electrochemiluminescence (ECL) for Protocol Number VIB0551.P3.S2	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	評価	無

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書
該当資料なし

5.3.2.2　肝代謝及び薬物相互作用試験報告書
該当資料なし

5.3.2.3　他のヒト生体試料を用いた試験報告書
該当資料なし

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

該当資料なし

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

該当資料なし

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

該当資料なし

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

該当資料なし

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間(報告書作成日)	試験実施場所(国内／海外)	評価/参考	申請電子データ有無
5.3.3.5-1	Population Pharmacokinetic Analysis of Inebilizumab in Patients with IgG4-Related Disease	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	評価	有
5.3.3.5-2	Clinical Pharmacokinetic and Immunogenicity Report for VIB0551.P3.S2: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Multicenter, Placebo-Controlled Study of Inebilizumab Efficacy and Safety in IgG4-Related Disease	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	評価	有

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

該当資料なし

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間(報告書作成日)	試験実施場所(国内／海外)	評価/参考	申請電子データ有無
5.3.4.2-1	Population Exposure-Response Analysis of Inebilizumab in Patients with IgG4-Related Disease	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	評価	有

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所（国内／海外）	評価/参考	申請電子データ有無
5.3.5.1-1	Clinical Study Report: VIB0551.P3.S2, A Phase 3, Randomized, Double-blind, Multicenter, Placebo-Controlled Study of Inebilizumab Efficacy and Safety in IgG4 Related Disease	2020年12月～継続中	国内／海外	評価	有

5.3.5.2 非対照試験報告書

該当資料なし

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

該当資料なし

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所（国内／海外）	評価/参考	申請電子データ有無
5.3.5.4-1	Evaluation of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Inebilizumab; Comparison between Subjects in Japan and Non-Japan of Study VIB0551.P3.S2 (MITIGATE)	—	—	評価	無
5.3.5.4-2	Statistical Analysis Plan (for Japanese Marketing Approval)	—	—	評価	無
5.3.5.4-3	Analysis Result for Japan	—	—	評価	無

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間 (報告書作成日)	試験実施場所 (国内／海外)	評価/ 参考	申請電子 データ有無
5.3.6-1	新医療用医薬品に関する安全性定期報告（第6回）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	参考	無
5.3.6-2	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Report	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	参考	無

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所 (国内／海外)	評価/ 参考	申請電子 データ有無
5.3.7-1	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	—	—	評価	無
5.3.7-2	実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表	—	—	評価	無
5.3.7-3	実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	—	—	評価	無
5.3.7-4	実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	—	—	評価	無
5.3.7-5	実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図	—	—	評価	無
5.3.7-6	その他のListing1	—	—	評価	無
5.3.7-7	その他のListing2	—	—	評価	無
5.3.7-8	その他のListing3	—	—	評価	無

5.4 参考文献

表題，著者名，出典
Abraham M, Khosroshahi A. Diagnostic and treatment workup for IgG4-related disease. Expert Rev Clin Immunol. 2017;13:867-875.
Al-Dhahab H, McNabb-Baltar J, Al-Busafi S, Barkun AN. Immunoglobulin G4-related pancreatic and biliary diseases. Can J Gastroenterol. 2013;27(9):523-530.
An ZY, Fu JN, Zeng QZ, Zhufeng YZ, Ning XR, Li HJ, et al. Performance of the 2019 ACR/EULAR classification criteria for IgG4-Related disease in a large Chinese cohort. Clin Rheumatol. 2024;30:73–8.
Bennett JL, Katas O, Rees WA, et al. Association between B cell depletion and attack risk in neuromyelitis optica spectrum disorder: An exploratory analysis from N-MOmentum, a doubleblind, randomised, placebo-controlled, multicentre phase 2/3 trial. EBioMedicine. 2022;86:104321.
Brito-Zerón P, Kostov B, Bosch X, Acar-Denizli N, Ramos-Casals M, Stone JH. Therapeutic approach to IgG4-related disease: a systematic review. Medicine (Baltimore). 2016;95(26):e4002.
Campochiaro C, Della-Torre E, Lanzillotta M, Bozzolo E, Baldissera E, Milani R, et al. Long-term efficacy of maintenance therapy with rituximab for IgG4-related disease. E J Int Med. 2020;74:92-98.
Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A, et al. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. Ann Rheum Dis. 2015;74(6):1171-1177.
Chen Y, Cai S, Dong L, Umehara H. Update on classification, diagnosis, and management of immunoglobulin G4-related disease. Chin Med J (Engl). 2022;135(4):381-392.
Cheuk W, Chan JK. IgG4-related sclerosing disease: a critical appraisal of an evolving clinicopathologic entity. Adv Anat Pathol. 2010;17(5):303-332.
Chihara N, Aranami T, Sato W, et al. Interleukin 6 signaling promotes anti-aquaporin 4 autoantibody production from plasmablasts in neuromyelitis optica. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011;108(9):3701-6.
Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOmentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. Lancet. 2019;394(10206):1352-1363.
Culver E, Sadler R, Bateman A, et al. Increases in IgE, eosinophils, and mast cells can be used in diagnosis and to predict relapse of IgG4-related disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017;15(9):14444-1452e6.
Della-Torre E, Rigamonti E, Perugino C, Baghai-Sain S, Sun N, Kaneko N, et al. B lymphocytes directly contribute to tissue fibrosis in patients with IgG4-related disease. J Allergy Clin Immunol. 2020;145(3):968-981.
de Sainte Marie B, Ebbo M, Grados A, Rebours V, Reumaux H, Briantais A, et al. A descriptive study of IgG4-related disease in children and young adults. Autoimmun Rev. 2022;21(4):103035.
Ding H, Zhou L, Zheng L, Wang J; Zhai Y, Zhou X, et al. Clinical patterns and risk factors for multiorgan involvement in IgG4-related disease patients. Heliyon. 2024;10:e23433.
European Medicines Agency (EMA), Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Points to consider on application with 1.meta-analyses, 2.one pivotal study, CPMP/EWP/2330/99. May 2001.
Evans RDR, Cargill T, Goodchild G, Oliveira b, Rodriguez-Justo M, Pepper R, et al. Clinical manifestations and long-term outcomes of IgG4-related kidney and retroperitoneal involvement in a United Kingdom IgG4-related disease cohort. Kidney Int Rep. 2018;4(1):48-58.

Forsthuber TG, Cimbora DM, Ratchford JN, Katz E, Stüve O. B cell-based therapies in CNS autoimmunity: differentiating CD19 and CD20 as therapeutic targets. Ther Adv Neurol Disord. 2018;11:1756286418761697. doi: 10.1177/1756286418761697. PMID: 29593838; PMCID: PMC5865455
Floreani A, Okazaki K, Uchida K, Gershwin ME. IgG4-related disease: Changing epidemiology and new thoughts on a multisystem disease. J Transl Autoimmun. 2020;4:100074.
Fujita Y, Fukui S, Umeda M, et al. Clinical characteristics of patients with IgG4-related disease complicated by hypocomplementemia. Front Immunol. 2022;13:828122.
Gallagher S, Turman S, Yusuf I, Akhgar A, Wu Y, Roskos LK, et al. Pharmacological profile of MEDI-551, a novel anti-CD19 antibody, in human CD19 transgenic mice. Int Immunopharmacol. 2016;36:205-12.
Greenberg BM, Graves D, Remington G, et al. Rituximab dosing and monitoring strategies in neuromyelitis optica patients: creating strategies for therapeutic success. Mult Scler. 2012;18(7):1022-6.
Hara S, Yoshida M, Sanada H, Suzuki Y, Sato Y, Mizushima I, et al. Pediatric IgG4-related disease: a descriptive review. Expert Rev Clin Immunol. 2024 ;20(1):97-119.
Herbst R, Wang Y, Gallagher S, Mittereder N, Kuta E, Damschroder M, et al. B-cell depletion in vitro and in vivo with an afucosylated anti-CD19 antibody. J Pharmacol Exp Ther. 2010;335(1):213-22.
Hodgens A, Sharman T. Corticosteroids. [Updated 01 May 2023]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; January 2024. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554612/
Huggett MT, Culver EL, Kumar M, Hurst JM, Rodriguez-Justo M, Chapman MH, et al. Type 1 autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing cholangitis is associated with extrapancreatic organ failure, malignancy, and mortality in a prospective UK cohort. Am J Gastroenterol. 2014;109(10):1675-1683.
International Council for Harmonisation. Guidance for Industry: Good Clinical Practice. E6. April 1996.
Jha I, McMahon GA, Perugino CA, et al. Sex as a predictor of clinical phenotype and determinant of immune response in IgG4-related disease: a retrospective study of patients fulfilling the American College of Rheumatology–European League Against Rheumatism classification criteria. Lancet Rheumatol. 2024;6(7):e460-e468.
Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, Stone JH. IgG4-related disease. Lancet. 2015;385(9976):1460-71.
Kamisawa T, Nakazawa T, Tazuma S, Zen Y, Tanaka A, Ohara H, et al. Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis. J Hepatobil Pancreat Sci. 2019;26(1):9-42.
Kamisawa T. Immunoglobulin G4-related Disease: A new systemic disease emerging in Japan. JMA J. 2022;5(1):23-35.
Karim F, Loeffen J, Bramer W, Westenberg L, Verdijk R, van Hagen M, et al. IgG4 related disease: a systematic review of this unrecognized disease in pediatrics. Pediatr Rheumatol Online J. 2016;14(1):18.
Katz G, Hernandez-Barco Y, Palumbo D, Guy TV, Dong L, Perugino CA. Proliferative features of IgG4-related disease. Lancet Rheumatol. 2024;6(7):e481-92.
Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, et al. International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4 related disease. Arthritis Rheumatol. 2015;67(7):1688-1699.
Kim SH, Kim W, Li XF, Jung IJ, Kim HJ. Repeated treatment with rituximab based on the assessment of peripheral circulating memory B cells in patients with relapsing neuromyelitis optica over 2 years. Arch Neurol. 2011;68(11):1412-20.

Klink DT, van Elburg RM, Schreurs MW, van Well GT. Rituximab administration in third trimester of pregnancy suppresses neonatal B-cell development. Clin Dev Immunol. 2008;2008:27136.
Kogami, M., Abe, Y., Ando, T, Makiyama A, Yamaji K, Tamura N. Performance of classification and diagnostic criteria for IgG4-related disease and comparison of patients with and without IgG4-related disease. Sci Rep. 2023;13:2509.
Lanzillotta M, Della-Torre E, Stone JH. Roles of plasmablasts and B cells in IgG4 related disease: Implications for therapy and early treatment outcomes. In: Okazaki K (eds) IgG4-Related Disease. Current Topics in Microbiology and Immunology. Springer, Cham. 2016;401:85-92.
Lanzillotta M, Mancuso G, Della-Torre E. Advances in the diagnosis and management of IgG4 related disease. BMJ. 2020;369:m1067.
Lanzillotta M, Della-Torre E, Wallace ZS, Stone JH, Karadag O, Fernández-Codina A, et al. Efficacy and safety of rituximab for IgG4-related pancreato-biliary disease: A systematic review and meta-analysis. Pancreatology. 2021;21(7):1395-1401.
Lanzillotta M, Culver E, Sharma, A, Zan Y, Zhang W, Stone JH, et al. Fibrotic phenotype of IgG4-related disease. Lancet Rheumatol. 2024. DOI: https://doi.org/10.1016/S2665-9913(23)00299-0.
Lee CM, Alalwani M, Prayson RA, Gota CE. Retrospective single-centre analysis of IgG4-related disease patient population and treatment outcomes between 2007 and 2017. Rheumatol Adv Pract. 2019;3(1).
Liu H, Perugina CA, Ghebremichael M, Wallace ZS, Montesi SB, Stone JH, et al. Disease severity is linked to an increase in autoantibody diversity in IgG4-related disease. Arthritis Rheumatol. 2020;72(4):687-693.
Liu Z, Nie Y, Peng Y, Lu H, Zhang P, Li J, et al. The external validation of the 2019 ACR/EULAR classification criteria for IgG4-related disease in a large cohort from China. Semin Arthritis Rheum. 2023;61:152202.
Löhr JM, Beuers U, Vujasinovic M, et al. UEG guideline working group. European Guideline on IgG4-related digestive disease - UEG and SGF evidence-based recommendations. United European Gastroenterol J. 2020;8(6):637-666.
Lu H, Teng F, Zhang P, et al. Differences in clinical characteristics of IgG4-related disease across age groups: a prospective study of 737 patients. Rheumatology (Oxford). 2021;60:2635–46.
Luo X, Yu P, Panpan Z, et al. Comparison of the effects of cyclophosphamide and mycophenolate mofetil treatment against immunoglobulin G4 related disease: A retrospective cohort study. Front. Med. 2020;7:253.
Maehara T, Moriyama M, Nakamura S. Review of a novel disease entity, immunoglobulin G4-related disease. J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg. 2020;46(1):3-11.
Mahévas M, Patin P, Huetz F, Descatoire M, Cagnard N, Bole-Feysot C, et al. B cell depletion in immune thrombocytopenia reveals splenic long-lived plasma cells. J Clin Invest. 2013;123(1):432-42.
Mahévas M, Michel M, Vingert B, Moroch J, Boutboul D, Audia S, et al. Emergence of long-lived autoreactive plasma cells in the spleen of primary warm auto-immune hemolytic anemia patients treated with rituximab. J Autoimmun. 2015;62:22-30.
Majumder S, Mohapatra S, Lennon RJ, Piovezani Ramos G, Postier N, Gleeson FC, et al. Rituximab maintenance therapy reduces rate of relapse of pancreaticobiliary immunoglobulin G4-related disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018;16(12):1947-1953.
Martin-Nares E, Hernández-Molina G, Baenas DF, Delgado de la Mora J, Caeiro F, Kiblisky PW, et al. Performance of the 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG4-Related Disease in a Latin American cohort. J Clin Rheumatol. 2024;30:52–7.

Masaki Y, Matsui S, Saeki T, Tsuboi H, Hirata S, Izumi Y, et al. A multicenter phase II prospective clinical trial of glucocorticoid for patients with untreated IgG4-related disease. Mod Rheumatol. 2017;27(5):849-54.
Miloslavsky EM, Naden RP, Bijlsma WJ, et al. Development of a glucocorticoid toxicity index (GTI) using multicriteria decision analysis. Ann Rheum Dis. 2017;76:543-546.
Nikolic S, Panic N, Hintikka ES, Dani L, Rutkoski W, Hedstrom A, et al. Efficacy and safety of rituximab in autoimmune pancreatitis type 1: our experiences and systematic review of the literature. Scan J Gastro. 2021;56(11):1355-1362.
Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, et al. Amendment of the Japanese consensus guidelines for autoimmune pancreatitis, 2020. J Gastroenterol. 2022;57:225–245.
Omar D, Chen Y, Cong Y, Dong L. Glucocorticoids and steroid sparing medications monotherapies or in combination for IgG4-RD: a systematic review and network meta-analysis. Rheumatol. 2020;59:718-726.
Patel U, Saxena A, Patel D, Ayesha IE, Monson NR, Klair N, et al. Therapeutic uses of rituximab and clinical features in immunoglobulin G4-related disease: A systematic review. Cureus. 2023;15(9):e45044. doi:10.7759/cureus.45044.
Peng L, Lu H, Zhou J, et al. Clinical characteristics and outcome of IgG4-related disease with hypocomplementemia: a prospective cohort study. Arthritis Res Ther. 2021;23(1):102.
Peng L, Nie Y, Zhou J, et al. Withdrawal of immunosuppressants and low-dose steroids in patients with stable IgG4-RD (WInS IgG4-RD): an investigator-initiated, multicentre, open-label, randomised controlled trial. Ann Rheum Dis. 2024;83(5):651-660.
Perugino CA, Stone JH. IgG4-related disease: an update on pathophysiology and implications for clinical care. Nat Rev Rheumatol. 2020;16(12):702-714.
Pillai S, Perugino C, Kaneko N. Immune mechanisms of fibrosis and inflammation in IgG4-related disease. Curr Opin Rheumatol. 2020;32(2):146-51.
Quattrocchio G, Barreca A, Demarchi A, Fenoglio R, Ferro M, Vecchio GD, et al. Long term effects of intensive B cell depletion therapy in severe cases of IgG4 related disease with renal involvement. Immunol Res. 2020; 68(6):340-352.
Spandorfer R, Ahmad M, Khosroshahi A. Clinical characteristics and classification criteria performance in a single-center cohort of 114 patients with immunoglobulin G4–related disease. J Clin Rheumatol. 2023;29:23-8.
Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. N Engl J Med. 2012;366(6):539-551.
Tanaka Y, Stone J. Perspectives on current and emerging therapies for immunoglobulin G4–related disease. Modern Rheumatology. 2023;33(2):229-236.
Umehara H, Okazaki K, Nakamura T, et al. Current approach to the diagnosis of IgG4 related disease - Combination of comprehensive diagnostic and organ-specific criteria. Mod Rheumatol. 2017;27(3):381-391.
United States Food and Drug Administration. Guidance for Industry and FDA Staff: FDA Acceptance of Foreign Clinical Studies Not Conducted Under an IND. Frequently Asked Questions. March 2012.
United States Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Rare Diseases: Common Issues in Drug Development. Draft Guidance. Revision 1. February 2019.
United States Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Demonstrating Substantial Evidence of Effectiveness with One Adequate and Well-Controlled Clinical Investigation and Confirmatory Evidence. September 2023.
United States Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Rare Diseases: Considerations for the Development of Drugs and Biological Products. December 2023.

Wallace ZS, Mattoo H, Mahajan VS, Kulikova M, Lu L, Deshpande V, et al. Predictors of disease relapse in IgG4-related disease following rituximab. Rheumatology (Oxford). 2016;55(6):1000-8.
Wallace ZS, Khosroshahi A, Carruthers MD, et al. An international multispecialty validation study of the IgG4-related disease responder index. Arthritis Care Res (Hoboken). 2018;70(11):1671-78.
Wallace ZS, Zhang Y, Perugino CA, Naden R, Choi HK, Stone JH; ACR/EULAR IgG4-RD Classification Criteria Committee. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts. Ann Rheum Dis. 2019;78(3):406-412.
Wallace ZS, Naden RP, Chari S, Choi H, Della-Torre E, Dicaire JF, et al. ACR/EULAR IgG4 Related Disease Classification Criteria Working Group. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG4-Related Disease. Arthritis Rheumatol. 2020;72(1):7-19.
Wallace ZS, Cook C, Finkelstein-Fox L, et al. The association of illness-related uncertainty with mental health in systemic autoimmune rheumatic diseases. J Rheumatol. 2022;49(9):1058-1066.
Wallace ZS, Miles G, Smolkina E, et al. Incidence, prevalence, and mortality of IgG4 related disease in the USA: a claims-based analysis of commercially insured adults. Ann Rheum Dis.2023;82(7):957.
Wallace ZS, McMahon GA, Hang B, et al. Assessment of patient-reported symptoms and distress in IgG4-related disease (IgG4-RD): development, clinical validation, and content validation of the IgG4-RD Symptom Severity Index. Semin Arthritis Rheum. 2023;63:152253.
Wallwork R, Harkness T, Fu X, Perugino C, Choi HK, Stone J, et al. Early mortality in IgG4-related disease. Arthritis Rheumatol. 2019;71(Suppl 10).
Wang L, Zhang P, Wang M, et al. Failure of remission induction by glucocorticoids alone or in combination with immunosuppressive agents in IgG4-related disease: a prospective study of 215 patients. Arthritis Res Ther. 2018;20(1):65.
Wang L, Zhang P, Zhang X, et al. Sex disparities in clinical characteristics and prognosis of immunoglobulin G4-related disease: a prospective study of 403 patients. Rheumatology (Oxford). 2019;58:820–30.
Yunyun F, Yu C, Panpan Z, et al. Efficacy of cyclophosphamide treatment for immunoglobulin G4-related disease with addition of glucocorticoids. Sci Rep. 2017;7(1):6195.
Yunyun F, Yu P, Panpan Z, et al. Efficacy and safety of low dose mycophenolate mofetil treatment for immunoglobulin G4-related disease: a randomized clinical trial. Rheumatology (Oxford). 2019;58(1):52-60.
Zhang W, Stone JH. Management of IgG4-related disease. Lancet Rheumatol. 2019;1(1):e55-e65.
Zongfei J, Lingli C, Ying S, Lingying M, Lijuan Z, Dongmei L, et al. Clinical and pathological predictors of relapse in IgG4-related disease. Arthritis Res Ther. 2022;24(1):106.