ウェイリズ錠４００ｍｇ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、サノフィ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

サノフィ株式会社

サノフィ株式会社

リルザブルチニブ

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

Total number of pages: 11

目　　次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 1

目　　次 2

表　目　次 3

図　目　次 4

略号と用語の定義 5

1　　起原又は発見の経緯及び開発の経緯 6

1.1　　序文 6

1.2　　開発の経緯 8

1.3　　小児に関する開発 11

表　目　次

表 1 - 第1部（5）に関する内容の第2部での記載箇所 8

図　目　次

図 1 - SAR444671に係る開発の経緯図 9

略号と用語の定義

BTK: Bruton's tyrosine kinase／ブルトン型チロシンキナーゼ
CS: corticosteroids／コルチコステロイド
ITP: immune thrombocytopenia／免疫性血小板減少症
QOL: quality of life／生活の質
TPO-RA: Thrombopoietin Receptor Agonists／トロンボポエチン受容体アゴニスト

1　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.1　序文

リルザブルチニブ（一般名）（開発コード：PRN1008/SAR444671）（以下、本剤）は、サノフィ社（旧 Principia 社）で創製された自己免疫疾患及び炎症性疾患の治療薬として開発中の、経口投与可能な選択的かつ可逆的な共有結合型の強力な新規ブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）阻害剤である。リルザブルチニブは、免疫介在性疾患における重要な治療標的である BTK を阻害することで、自己免疫性の炎症に関与する複数の経路及び細胞種を標的とする可能性がある。

リルザブルチニブは、（1）B 細胞活性化の阻害並びに（2）脾臓及び肝臓における Fcγ 受容体介在性の抗体被覆細胞貪食阻害という 2 種の作用機序を介して治療効果を発揮する。また、免疫性血小板減少症（ITP）に関連する慢性炎症を抑制する可能性もある。リルザブルチニブは半減期が短いが（約 3～4 時間）、標的との結合には共有結合領域及び非共有結合領域の両方を含み、標的に対する占有率が持続する（ヒト初回投与試験では 4 時間以内に最大 91%の標的占有率を示し、また、24 時間にわたって高い占有率を維持した）。リルザブルチニブのシステイン残基との共有結合は可逆的であり、タンパク質やペプチドを恒久的に修飾することなく、高度に選択的かつ正確に BTK を阻害できる。さらに、非選択的かつ不可逆的な BTK 阻害とは異なり、リルザブルチニブは ITP 患者又は健康被験者の血小板凝集能に影響を与えないため、出血の問題は発生しないと考えられる。リルザブルチニブの可逆性は、迅速な全身クリアランスを促進し、オフターゲット作用による毒性発現の可能性を低減させる。他の BTK 阻害剤で観察されるオフターゲット作用による毒性（例：心房細動）の発現リスクは、リルザブルチニブの標的特異性により軽減される可能性がある。

ITP は主に、自己抗体による血小板破壊及び血小板産生障害を特徴とし、その結果、血小板減少症（血小板数 100,000/μL 未満）、出血及び血栓症のリスク増加、生活の質（QOL）の低下並びに死亡率の上昇を引き起こす。典型的な症状には、軽度又は重度の紫斑に加えて倦怠感が含まれる。ITP に伴う出血及び倦怠感は、患者の QOL に悪影響を及ぼす。

ITP の治療目標としては、主に血小板数増加による出血予防に重点が置かれる。新たに ITP と診断された成人患者に対する標準治療は、経口高用量デキサメタゾン又は経口 prednisone／プレドニゾロンなどのコルチコステロイド（CS）であるが、関連する有害事象が負担となるため、これらの薬剤の長期使用は避けるべきである。ほとんどの患者は最初の CS 療法に反応するが、反応は通常持続せず、重大な副作用を伴い、寛解維持率が低い。第 1 選択治療には、免疫グロブリン静注療法及び抗 D ヒト免疫グロブリン療法も含まれる。推奨される第 2 選択治療には、リツキシマブ、トロンボポエチン受容体アゴニスト（TPO-RA）及び脾臓摘出術が含まれる。脾臓摘出術は、治療終了後の寛解維持率が 60%～70%と効果的な治療法であるが、短期的な手術関連合併症、感染症、及び血栓塞栓症を伴う可能性がある。ランダム化臨床試験において、リツキシマブ及び TPO-RA の初回治療により 60%を超える奏効率を示したが、高い割合の患者が様々な治療期間の後に再発した。また、感染症、血栓塞栓症

及びその他の重度の副作用が利用可能な治療に関連して発現することが報告されている。ITP を適応症としてホスタマチニブが承認されている。ITP 患者における調整した持続的奏効率のホスタマチニブ群のプラセボ群に対する差は 15%と報告されている。日本では、ITP を適応症としてエフガルチギモドも承認されている。ITP 患者における調整した持続的奏効率のエフガルチギモド群のプラセボ群に対する差は 16.0%と報告されている。

既存の治療法が利用可能であるにもかかわらず、ITP 患者は依然として疾患による負担を抱えている。安全性プロファイルが良好で持続的な寛解をもたらす新しい治療法が必要とされている。臨床試験により、リルザブルチニブはこの望まれる治療法足りえる迅速かつ有益な有効性及び良好な安全性プロファイルを示し、倦怠感をはじめとする全体的な QOL への良好な影響をもたらす結果が得られた。

今般、持続性又は慢性の ITP 患者を対象とした日本人患者を含む国際共同第 3 相試験である PRN1008-018 試験において本剤のプラセボに対する優れた有効性及び安全性が確認されたことから、本製造販売承認申請を行うこととした。

本剤は本邦において「免疫性血小板減少症」を予定される効能又は効果として希少疾病用医薬品に指定されている。

なお、本剤は 2022 年 12 月 16 日に慢性特発性血小板減少性紫斑病の治療薬として希少疾病用医薬品の指定を受けた。「特発性血小板減少性紫斑病」については、指定難病に係る疾病名が令和 6 年 12 月 27 日付厚生労働省告示第 382 号により改正され、「免疫性血小板減少症」が使用されることとなった。そのため本申請は、「免疫性血小板減少症」の適応とした。

本剤は、2025 年 6 月にアラブ首長国連邦で最初に承認され、米国では 2025 年 8 月に、また欧州では 2025 年 12 月に承認を取得した。欧米では ITP（効能・効果）に対して希少疾病用医薬品の指定を受けている。さらに、米国ではファストトラックの指定も取得している。

1.2 開発の経緯

第 1 部（5）に関する内容の第 2 部での記載箇所を表 1 に、開発の経緯図を図 1 に示した。

表 1 - 第 1 部（5）に関する内容の第 2 部での記載箇所

第 1 部（5）に記載すべき内容	第 2 部での記載場所
起原又は発見の経緯及び開発の経緯	2.5.1 製品開発の根拠
品質に関する試験の概略	2.3 品質に関する概括資料
非臨床試験成績の概略	2.4 非臨床試験の概括評価
臨床試験成績の概略	2.5.4 有効性の概括評価
	2.5.5 安全性の概括評価
特徴及び有用性	2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

図 1 - SAR444671に係る開発の経緯図

資料区分	試験項目		2012 平成 24 年	2013 平成 25 年	2014 平成 26 年	2015 平成 27 年	2016 平成 28 年	2017 平成 29 年	2018 平成 30 年	2019 平成 31 年 /令和元年	2020 令和 2 年	2021 令和 3 年	2022 令和 4 年	2023 令和 5 年	2024 令和 6 年	2025 令和 7 年
第三部	安定性	原薬														
		製剤														
第四部	薬理試験	効力薬理														
		副次的薬理														
		安全性薬理														
	薬物動態	吸収														
		分布														
		代謝														
		排泄														
		その他														

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
SAR444671 - リルザブルチニブ

資料区分	試験項目		2012 平成 24 年	2013 平成 25 年	2014 平成 26 年	2015 平成 27 年	2016 平成 28 年	2017 平成 29 年	2018 平成 30 年	2019 平成 31 年/令和元年	2020 令和 2 年	2021 令和 3 年	2022 令和 4 年	2023 令和 5 年	2024 令和 6 年	2025 令和 7 年
第四部	毒性試験	単回投与毒性														
		反復投与毒性														
		遺伝毒性														
		がん原性														
		生殖発生毒性														
		その他の毒性														
第五部	臨床試験	第 1 相試験									PRN1008-023/PKM17089 1 4					
		第 1 相試験						PRN1008-014/PKM17291 6 12								
		第 3 相試験									12	PRN1008-018/EFC17093				進行中

：国内試験（日本が参加する国際共同試験を含む）

：外国試験

数字は開始及び終了月を示す。

1.3 小児に関する開発

小児に関する開発については、日本が国際共同第 3 相試験（PRN1008-018 試験）に参加する前の 20[redacted] 年 [redacted] 月に、医薬品[redacted]相談（[redacted]）にて、本剤の ITP に対する臨床開発プログラムを協議し、合意を取得した。

PRN1008-018 試験では、成人及び小児被験者を組み入れた。本試験には 12 歳以上（EU/EEA では 10 歳以上）の小児被験者も対象としている。本試験の 12 歳から 18 歳未満の小児被験者を対象としたデータは現時点では得られていない。データが得られ次第 12 歳以上の小児患者を対象とした承認申請の検討を行う予定である。

12 歳未満の ITP 患者を対象とした開発計画は現時点では無い。

サノフィ株式会社

リルザブルチニブ

1.6 外国における使用状況等に関する資料

Total number of pages: 4

目　　次

1.6 外国における使用状況等に関する資料 1

目　　次 2

表　目　次 3

1　　外国での承認（許可）及び使用状況 4

表　目　次

表 1　主要な国における申請・承認状況 4

1　外国での承認（許可）及び使用状況

本剤は、米国、欧州（2025 年 12 月承認）、及びアラブ首長国連邦（2025 年 6 月承認）の 3 つの国と地域で承認済である。

表 1　主要な国における申請・承認状況

	米国
販売名	WAYRILZ
承認年月	2025 年 8 月 29 日
剤型・含量	**錠剤**：400 mg
効能・効果	**既存治療に対して効果不十分若しくは不耐容であった持続性又は慢性の免疫性血小板減少症（ITP）の成人患者**
用法・用量	400 mg 1 日 2 回経口投与

本剤の米国及び欧州の添付文書（承認時）、その和訳の概要、及び企業中核データシート（CCDS）を添付する。

RILZABRUTINIB

Film-coated Tablet

COMPANY CORE DATA SHEET

Property of the Sanofi group-
STRICTLY CONFIDENTIAL

[redacted]

以下、2～39頁を省略（削除）。

VV-REG-1716809 2.0

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use WAYRILZ™ safely and effectively. See full prescribing information for WAYRILZ.

WAYRILZ™ (rilzabrutinib) tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 2025

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

WAYRILZ is a kinase inhibitor indicated for the treatment of adult patients with persistent or chronic immune thrombocytopenia (ITP) who have had an insufficient response to a previous treatment. (1)

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

- See Full Prescribing Information for important recommendations prior to treatment. (2.1, 2.3)
- Recommended dosage: 400 mg orally twice daily; swallow whole with water, with or without food. Do not cut, crush, or chew tablets. (2.2)

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

Tablets: 400 mg (3)

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

None

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

- Serious Infections: Monitor patients for signs and symptoms of infection, evaluate promptly, and treat. (5.1)
- Hepatotoxicity, Including Drug-Induced Liver Injury: Evaluate bilirubin and transaminases at baseline and as clinically indicated during treatment. (5.2)
- Embryo-Fetal Toxicity: Based on preliminary animal data, WAYRILZ may cause fetal harm. Advise females of reproductive potential of the potential risk and to use effective contraception. (5.3, 8.1, 8.3)

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

Most common adverse reactions (incidence ≥10%) were diarrhea, nausea, headache, abdominal pain, and COVID-19. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Genzyme Corporation at 1-800-633-1610 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

----------DRUG INTERACTIONS----------

- CYP3A Inhibitors: Avoid co-administration with moderate or strong CYP3A inhibitors. (7.1)
- CYP3A Inducers: Avoid co-administration with moderate or strong CYP3A inducers. (7.1)
- Gastric Acid Reducing Agents: Avoid co-administration with proton pump inhibitors (PPIs). WAYRILZ should be administered at least 2 hours before taking an antacid or H2 receptor antagonist. (7.1)

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------

- Lactation: Advise not to breastfeed. (8.2)
- Hepatic Impairment: Avoid use of WAYRILZ in patients with moderate or severe hepatic impairment. (8.6)
- Renal Impairment: Avoid use in patients with severe renal impairment. (8.7)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 8/2025

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Recommended Testing Before Initiating WAYRILZ
2.2 Recommended Dosage
2.3 Monitoring and Dose Modifications for Hepatotoxicity
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Serious Infections
5.2 Hepatotoxicity, Including Drug-Induced Liver Injury
5.3 Embryo-Fetal Toxicity
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Effect of Other Drugs on WAYRILZ
7.2 Effect of WAYRILZ on Other Drugs
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.3 Females and Males of Reproductive Potential
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Hepatic Impairment
8.7 Renal Impairment
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
14 CLINICAL STUDIES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

WAYRILZ is indicated for the treatment of adult patients with persistent or chronic immune thrombocytopenia (ITP) who have had an insufficient response to a previous treatment.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Testing Before Initiating WAYRILZ

Verify pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating WAYRILZ treatment *[see Warnings and Precautions (5.3) and Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

2.2 Recommended Dosage

The recommended dosage of WAYRILZ is 400 mg taken orally twice daily.

WAYRILZ can be taken at approximately the same time each day with or without food. In patients who experience gastrointestinal symptoms, taking WAYRILZ with food may improve tolerability. Advise patients to swallow tablets whole with a glass of water. Advise patients not to cut, crush or chew the tablets.

If a dose is missed, patients should take the missed dose of WAYRILZ as soon as possible on the same day and at least 2 hours apart from the next regular scheduled dose.

If taking antacid or histamine H2 receptor antagonist, administer the dose of WAYRILZ at least 2 hours before the antacid or histamine H2 receptor antagonist.

2.3 Monitoring and Dose Modifications for Hepatotoxicity

Evaluate bilirubin and transaminases at baseline and as clinically indicated during treatment with WAYRILZ. For patients who develop abnormal liver tests after WAYRILZ, monitor more frequently for liver test abnormalities and clinical signs and symptoms of hepatic toxicity. If Drug-Induced Liver Injury (DILI) is suspected, withhold WAYRILZ. Upon confirmation of DILI, discontinue WAYRILZ.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets: Each 400 mg film-coated tablet is orange, capsule-shaped, and debossed with “P” on one side and “400” on the other side.

4 CONTRAINDICATIONS

None

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Serious Infections

An increased risk of serious infections (including bacterial, viral, or fungal) can occur in patients treated with Bruton’s tyrosine kinase (BTK) inhibitors, including WAYRILZ. In the LUNA-3 trial, fatal pneumonia occurred in one participant in the WAYRILZ group. Other serious infections [one each (0.8%)] included COVID-19 infection, wound infection, and one patient experienced urinary tract infection and kidney abscess. Monitor patients for signs and symptoms of infection and treat appropriately.

5.2 Hepatotoxicity, Including Drug-Induced Liver Injury

Hepatotoxicity, including severe, life-threatening, and potentially fatal cases of DILI, can occur in patients treated with BTK inhibitors. In the clinical trials of WAYRILZ in patients with ITP, elevations of liver transaminases occurred and were generally mild to moderate in severity. Evaluate bilirubin and transaminases at baseline and as clinically indicated during treatment with WAYRILZ. For patients who develop abnormal liver tests after WAYRILZ, monitor more frequently for liver test abnormalities and clinical signs and symptoms of hepatic toxicity. If DILI is suspected, withhold WAYRILZ. Upon confirmation of DILI, discontinue WAYRILZ.

5.3 Embryo-Fetal Toxicity

Based on findings from preliminary animal reproduction studies, WAYRILZ may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Adverse visceral and skeletal findings occurred in rat fetuses at a maternally toxic dose at exposures 22-times the human exposure [based on area under the curve (AUC)] at the maximum recommended human dose (MRHD), and renal visceral malformations occurred in a single rabbit fetus at 5.6-times the human exposure (based on AUC) at the MRHD. Verify pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating WAYRILZ treatment. Advise females of reproductive potential to use an effective method of contraception during treatment with WAYRILZ and for 1 week after the final dose *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

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

- Serious Infections *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Hepatotoxicity, Including Drug-Induced Liver Injury *[see Warnings and Precautions (5.2)]*

6.1 Clinical Trials Experience

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

The safety of WAYRILZ was evaluated in a randomized, double-blind (DB), placebo-controlled, parallel-group study (LUNA-3), in which 202 adult patients with persistent or chronic ITP received either WAYRILZ (n=133) or placebo (n=69) *[see Clinical Studies (14)]*.

During the 24-week DB period, the median duration of WAYRILZ exposure was 98 days (range: 22 to 182).

The most common adverse reactions (≥10%) were diarrhea, nausea, headache, abdominal pain, and COVID-19. Adverse reactions resulting in discontinuation of WAYRILZ included erythema nodosum, neutropenia, arthralgia, dyspepsia, headache, pain in extremity, abdominal discomfort, diarrhea, nausea, and pneumonia and occurred in 4.5% of patients.

Table 1 presents common adverse reactions from the LUNA-3 Study.

Table 1: Common Adverse Reactions[a] in Patients with ITP During Double-Blind Period of the LUNA-3 Study

Adverse Reactions	WAYRILZ (N=133)		Placebo (N=69)	
	All Grades %	Grade 3 or Higher %	All Grades %	Grade 3 or Higher %
Diarrhea	32	0	10	0
Nausea	20	0	6	0
Headache	18	0	7	0
Abdominal Pain[b]	14	0	1	0
COVID-19	14	0.8	4	0
Arthralgia	9	0	4	0
Dizziness	8	0	1	0
Nasopharyngitis[b]	7	0	3	0
Vomiting	7	0	1	0
Dyspepsia	5	0	0	0
Cough[a]	5	0	0	0

[a] Adverse reactions that occurred in at least 5% of WAYRILZ treated patients and at least 3% higher than placebo-treated patients.
[b] Grouped term

Specific Adverse Reactions

Gastrointestinal Events
In the LUNA-3 Study DB period, the most common gastrointestinal (GI) adverse reactions were diarrhea (32%), nausea (20%), and abdominal pain (14%) in the WAYRILZ group. These events were Grade 1 or 2. Of those who experienced GI adverse reactions, 2 patients discontinued due to GI adverse reactions. Recovery or resolution with supportive treatment allowing continuation of WAYRILZ treatment occurred in 91% of patients with diarrhea, 85% with nausea and 79% with abdominal pain.

Neutropenia
In the LUNA-3 Study DB period, Grade 1 or 2 neutropenia occurred in 11% of patients in the WAYRILZ group.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effect of Other Drugs on WAYRILZ

Strong and Moderate CYP3A Inhibitors

Avoid concomitant use of WAYRILZ with strong or moderate CYP3A inhibitors. If a strong or moderate CYP3A inhibitor cannot be avoided, and these inhibitors will be used short term (such as anti-infectives for seven days or less), interrupt treatment with WAYRILZ. Avoid concomitant use of grapefruit, starfruit and products containing these fruits, and Seville oranges with WAYRILZ, as these are moderate and strong inhibitors of CYP3A.

Rilzabrutinib is a CYP3A substrate. Concomitant use with a strong or moderate CYP3A inhibitor increases rilzabrutinib C_{max} and AUC *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, which increases the risk of WAYRILZ adverse reactions.

Strong and Moderate CYP3A Inducers

Avoid concomitant use of WAYRILZ with strong or moderate CYP3A inducers.

Rilzabrutinib is a CYP3A substrate. Concomitant use with a strong or moderate CYP3A inducer decreases rilzabrutinib C_{max} and AUC *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, which may reduce WAYRILZ efficacy.

Gastric Acid Reducing Agents

Administer the dose of WAYRILZ at least 2 hours before administration of an antacid or histamine H2 receptor antagonist. Avoid concomitant use of proton pump inhibitors with WAYRILZ.

Rilzabrutinib exhibits pH-dependent solubility. Acid reducing agents decrease rilzabrutinib exposure *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, which may reduce WAYRILZ efficacy.

7.2 Effect of WAYRILZ on Other Drugs

CYP3A Substrates

Monitor for adverse reactions of the concurrently administered CYP3A substrate more frequently and consider dosage adjustment in accordance with the Prescribing Information of the CYP3A substrate.

Rilzabrutinib is a moderate inhibitor of CYP3A and increases exposure of these substrates *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, which increases the risk of adverse reactions related to these substrates.

P-gp, BCRP, and OATP1B Substrates

Monitor for adverse reactions of the concurrently administered P-gp, BCRP, or OATP1B substrate more frequently, unless otherwise recommended in the substrate Prescribing Information, when WAYRILZ is used concomitantly with P-gp, BCRP, or OATP1B substrates where minimal substrate concentration changes may lead to serious adverse reactions.

Rilzabrutinib is an inhibitor of P-gp, BCRP and OATP1B *in vitro*. The effect of concomitant use of WAYRILZ with OATP1B and BCRP substrates has not been established in clinical studies. However, based on *in vitro* inhibitory potential *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, concomitant use of WAYRILZ may increase the risk of adverse reactions related to these substrates.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on animal data, WAYRILZ may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. In animal reproduction studies, oral administration of rilzabrutinib to pregnant rats and rabbits during organogenesis at exposures 4- to 10-times the human exposure (based on AUC) at the maximum recommended human dose (MRHD) of 400 mg twice daily did not cause adverse developmental effects. However, adverse visceral and skeletal findings occurred in rat fetuses at a maternally toxic dose at exposures 22-times the human exposure (based on AUC) at the MRHD (*see Data*). There are no available clinical data on the use of WAYRILZ during pregnancy to evaluate for a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or other adverse maternal or fetal outcomes. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defects, loss, and other adverse outcomes. 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

Rilzabrutinib given to pregnant rats by oral gavage at 50, 150 or 300 mg/kg/day during the period of organogenesis (gestation day 7 to 17) did not cause adverse effects on embryo-fetal development at exposures approximately 10-times the clinical exposure at the maximum recommended human dose (MRHD), based on AUC. Increased incidence of post-implantation loss (25%), delayed ossification associated with a markedly lower (24%) mean fetal weight, and increased skeletal (scoliosis) and visceral malformations (abnormalities of major vessels, urogenital tract, and kidney) occurred in a preliminary study in rats at a maternally toxic dose of 500 mg/kg/day that resulted in exposures 22-times the clinical exposure at the MRHD, based on AUC.

Rilzabrutinib given to pregnant rabbits by oral gavage at 10, 30 or 100 mg/kg/day during the period of organogenesis (gestation day 7 to 19) did not cause adverse effects on embryo-fetal development at exposures approximately 4-times the clinical exposures at the MRHD, based on AUC. Renal visceral malformations occurred in a single fetus in a preliminary study in rabbits at 150 mg/kg/day that resulted in exposures 5.6-times the clinical exposure at the MRHD, based on AUC.

In a pre- and postnatal developmental toxicity study, pregnant rats were given rilzabrutinib by oral gavage at doses of 50, 150 or 300 mg/kg/day during the periods of gestation, parturition, and lactation (gestation day 7 to lactation day 21). Decreased body weight was observed in pups in the presence of maternal toxicity at 300 mg/kg/day, at exposures approximately 18-times the MRHD based on AUC. There were no effects of rilzabrutinib on the ability of F1 offspring to reproduce or on subsequent F2 development at any dose.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of rilzabrutinib or its metabolites in either human or animal milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. Due to the potential for

adverse reactions in a breastfed child from WAYRILZ, advise lactating women not to breastfeed while taking WAYRILZ and for at least 1 week after the final dose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Based on preliminary animal data, WAYRILZ may cause fetal harm when administered to pregnant women *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Pregnancy Testing

Verify pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating WAYRILZ treatment.

Contraception

Females

Advise female patients of reproductive potential to use effective contraception during WAYRILZ treatment and for 1 week after stopping treatment.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of WAYRILZ have not been established in pediatric patients.

8.5 Geriatric Use

Of the 202 patients in the LUNA-3 study *[see Clinical Studies (14)]*, 36 (18%) patients were 65 years of age and older, and 9 (5%) patients were 75 years of age and older. No overall differences in safety and efficacy were observed between patients 65 years of age and older and younger adult patients.

8.6 Hepatic Impairment

Avoid administration of WAYRILZ in patients with moderate or severe hepatic impairment (Child-Pugh class B-C) because of potential for increased rilzabrutinib exposures. Dose modification is not required for patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh class A) *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8.7 Renal Impairment

Avoid use in patients with severe renal impairment. Patients with severe renal impairment were not studied. Dose modification is not required for patients with mild or moderate renal impairment *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

10 OVERDOSAGE

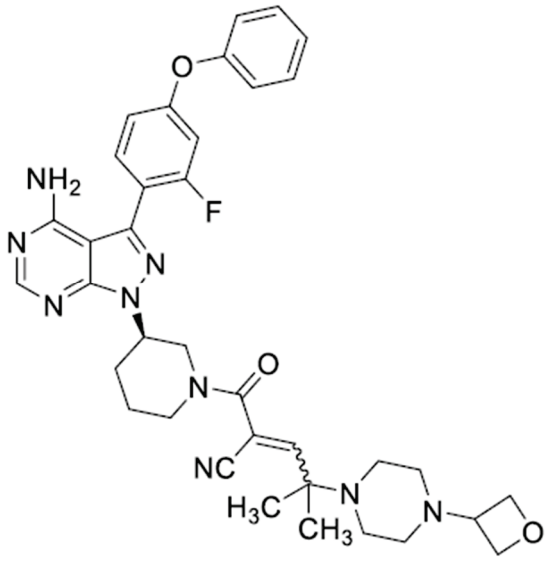
In the event of overdosage, closely monitor the patient for any signs or symptoms of adverse reactions and institute appropriate symptomatic treatment immediately.

Consider contacting the Poison Help line (1-800-222-1222) or a medical toxicologist for additional overdose management recommendations.

11 DESCRIPTION

WAYRILZ (rilzabrutinib) is a kinase inhibitor. Rilzabrutinib is a white to off-white solid, which is freely soluble in ethanol, sparingly soluble in isopropyl alcohol and practically insoluble in water.

The chemical name for rilzabrutinib is 1-Piperidinepropanenitrile, 3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-phenoxyphenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-1-yl]-α-[2-methyl-2-[4-(3-oxetanyl)-1-piperazinyl]propylidene]-β-oxo-, (3*R*)-. The molecular formula is $C_{36}H_{40}FN_9O_3$ and the molecular weight is 665.77 Daltons. The chemical structural formula of rilzabrutinib is shown below:



Each WAYRILZ film-coated tablet for oral administration contains 400 mg rilzabrutinib. The inactive ingredients in the tablet core are crospovidone (Type A), microcrystalline cellulose, and sodium stearyl fumarate. The inactive ingredients in the tablet coating are FD&C yellow #6/Sunset yellow FCF aluminum lake, macrogol/polyethylene glycol (PEG), polyvinyl alcohol partially hydrolyzed, talc, and titanium dioxide.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Rilzabrutinib is a small-molecule, covalent, reversible kinase inhibitor targeting Bruton's tyrosine kinase (BTK). Rilzabrutinib mediates its therapeutic effect in ITP through immune modulation including 1) inhibition of B cell activation, and 2) interruption of antibody-coated cell phagocytosis by Fcγ receptor (FcγR) in spleen and liver. *In vitro*, rilzabrutinib reduced autoantibody signaling mediated through the FcγR pathway, blocked B cell signaling, and decreased autoantibody generation through effects on B cell activation.

12.2 Pharmacodynamics

Plasma Exposure and BTK Occupancy

WAYRILZ has a short duration of systemic exposure with a long duration of action on the target due to its slow dissociation from BTK. At therapeutic doses in healthy participants, durable BTK occupancy in peripheral blood mononuclear cells was observed over a 24-hour period.

Cardiac Electrophysiology

In a Thorough QT study, concentration dependent shortening in the QTc interval was observed. Following a single dose of rilzabrutinib 400 mg, the mean maximum QTcF decrease of -7 msec

(90% confidence interval: -9 msec to -5 msec) was observed at 2 hours post-dose. The mean maximum QTcF decrease at exposures 4-fold the highest recommended dose, i.e., 400 mg BID, was -10 msec (90% confidence interval: -12 msec to -8 msec) at 2 hours post-dose.

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of rilzabrutinib are presented as geometric mean (% coefficient of variation) unless otherwise specified. The C_{max} and AUC of rilzabrutinib increase proportionally following administration of multiple doses of 300 mg to 600 mg. Steady-state plasma levels are reached within 3 days with accumulation up to 1.3-fold at the approved recommended dosage. Following daily doses of 400 mg rilzabrutinib twice daily, the steady-state C_{max} and AUC24h are 150 ng/mL (56%) and 1540 ng.h/mL (57.5%), respectively.

Absorption

The absolute oral bioavailability of rilzabrutinib is 4.7%. Following a single oral dose of 400 mg rilzabrutinib, the median time to peak plasma concentration (T_{max}) is approximately 2 hours.

Effect of Food:

Rilzabrutinib AUC and C_{max} decreased by 20% and 31%, respectively, following administration of a single oral 400 mg dose with a high fat meal (approximately 1,000 calories with 50% of total caloric content from fat).

Distribution

The volume of distribution at terminal phase (Vz) after IV administration is 149L. Rilzabrutinib is 97.5% bound to plasma proteins and the blood-to-plasma ratio is 0.786.

Metabolism

Rilzabrutinib is predominantly metabolized by cytochrome P450 3A.

Elimination

The clearance of rilzabrutinib is time-independent. Following multiple doses of 400 mg twice daily rilzabrutinib in patients with ITP, mean CL/F ranged from 246 to 911 L/h. Based on the population pharmacokinetic analysis in patients with ITP, the mean CL/F was 516 L/h.

In Phase 1 studies, the half-life of rilzabrutinib ranged between 1.6 to 4.5 hours.

Excretion

Following administration of a single 400 mg 14C-labeled rilzabrutinib dose in healthy subjects, approximately 86% of the dose was recovered in feces (9% unchanged) and to a lesser extent in urine (~5%) and bile (~6%). Approximately 0.03% of rilzabrutinib was excreted unchanged in the urine.

Special Populations

No clinically significant differences in the pharmacokinetics of rilzabrutinib were observed based on age (12 to 80 years), sex, race, mild to moderate renal impairment (CL_{CR} 46 to 89 mL/min), or mild hepatic impairment (Child-Pugh class A). Rilzabrutinib exposure (both C_{max} and AUC) increased by approximately 4.5-fold in participants with moderate hepatic impairment (Child-Pugh class B). Patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C) and CL_{CR} <46 mL/min have not been studied.

Drug Interaction Studies

Clinical Studies and Model-Informed Approaches

Effect of Other Drugs on Rilzabrutinib

Strong CYP3A inhibitors: Concomitant use with ritonavir (strong CYP3A inhibitor) increased rilzabrutinib C_{max} by approximately 5-fold and AUC by 8-fold at steady state.

Moderate CYP3A inhibitors: Concomitant use with moderate CYP3A inhibitors (fluconazole, erythromycin and verapamil) is predicted to increase rilzabrutinib C_{max} and AUC by approximately 3-fold at steady state.

Weak CYP3A inhibitors: Cimetidine is predicted to increase rilzabrutinib C_{max} by approximately 2-fold and AUC by 1.6-fold.

Strong CYP3A inducers: Coadministration of rifampin (strong CYP3A inducer) decreased rilzabrutinib C_{max} and AUC by approximately 80% at steady state.

Moderate CYP3A inducers: Coadministration of moderate CYP3A inducers (efavirenz, rifabutin) is predicted to reduce rilzabrutinib C_{max} and AUC by up to 70% at steady state.

Weak CYP3A inducers: Modafinil is predicted to reduce rilzabrutinib C_{max} and AUC by 20%.

Proton pump inhibitor: Coadministration of esomeprazole (proton pump inhibitor) decreased rilzabrutinib C_{max} by 55% and AUC by 51%.

H2 receptor antagonist: Administration of famotidine (H2 receptor antagonist) two hours after the evening dose of rilzabrutinib decreased the next morning dose of rilzabrutinib C_{max} by 35% and AUC by 28%.

P-glycoprotein (P-gp) inhibitor: Coadministration of quinidine (P-gp inhibitor) increased rilzabrutinib C_{max} and AUC by approximately 13% at steady state.

Effect of Rilzabrutinib on Other Drugs

CYP3A4 substrates: Concomitant use of a single dose of rilzabrutinib 400 mg with midazolam (sensitive CYP3A inhibitor) increased midazolam C_{max} and AUC by 2.2-fold as observed in study with healthy participants. Midazolam AUC is predicted to increase up to 3.0-fold in patients with immune thrombocytopenia following coadministration with 400 mg rilzabrutinib twice daily.

In Vitro Studies

CYP Enzymes: Rilzabrutinib is a substrate of CYP3A. Rilzabrutinib is both an inhibitor and inducer of CYP3A.

Transporters: Rilzabrutinib is a substrate of P-gp and BCRP, but not a substrate for OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, or BSEP. Rilzabrutinib inhibits P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, and BSEP at clinically relevant concentrations.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Rilzabrutinib was not carcinogenic in a 6-month study in Tg.rasH2 mice at doses up to 300 mg/kg/day. In a 2-year rat carcinogenicity study at doses of 10, 30 or 100 and 5, 15 or 50

mg/kg/day in males and females, respectively, there were no rilzabrutinib-related tumors. The non-carcinogenic dose was the highest dose tested of 100 mg/kg/day for males and 50 mg/kg/day for females.

Rilzabrutinib was not mutagenic in an *in vitro* bacterial reverse mutagenicity (Ames) assay, was not clastogenic in an *in vitro* human peripheral lymphocyte chromosomal aberration assay, nor was it clastogenic in an *in vivo* bone marrow micronucleus assay in rats.

In a fertility study in male and female rats, rilzabrutinib was administered for a minimum of 28 days (males) and 15 days (females) prior to cohabitation and continued through gestation day 7 at doses of 50, 150 or 300 mg/kg/day by oral gavage. Rilzabrutinib had no effect on mating, estrous cycle, fertility, sperm parameters, or any ovarian and uterine parameters at any dose.

14 CLINICAL STUDIES

Immune Thrombocytopenia (ITP)

The safety and efficacy of WAYRILZ in adult patients with primary persistent or chronic ITP was evaluated in a randomized, double-blind (DB), placebo-controlled, parallel-group study consisting of 24 weeks of blinded treatment followed by an open-label (OL) period [LUNA-3 Study (NCT04562766)]. Patients received an initial 12 weeks of DB period treatment. Those who achieved platelet count response at 12 weeks were eligible to continue the full 24-week DB period. The patients enrolled in this study had an unsustained response to either intravenous immunoglobulin (IVIg/anti-D) or corticosteroid (CS) or had a documented intolerance or insufficient response to any appropriate course of standard-of-care ITP therapy.

Patients were randomized 2:1 to receive WAYRILZ 400 mg or placebo twice daily and randomization was stratified based on prior splenectomy (yes/no) and severity of thrombocytopenia (platelet count $<15 \times 10^9$/L or $\geq 15 \times 10^9$/L).

Concomitant ITP medicines [oral CS and/or thrombopoietin receptor agonist (TPO-RA)] were allowed at stable doses at least 2 weeks before the start of the study and throughout the DB period.

In the LUNA-3 Study, 202 patients were randomized and treated, 133 to the WAYRILZ group and 69 to the placebo group. At baseline, the median age was 47 years (range: 18 to 80 years), 63% were female, 62% were Caucasian, 32% Asian, 1% were Black or African American, 2% were American Indian or Alaska native, 20% were Hispanic or Latino/a, and 77% were not Hispanic or Latino/a. Baseline demographics were generally similar across groups with the exception of sex which was 59% female in the WAYRILZ group and 71% in the placebo group.

At baseline 93% of patients had chronic ITP (i.e., for 1 year or longer), with a median time since ITP diagnosis of 7.69 years (range: 0.3, 52.2), and 28% had undergone splenectomy. The median platelet count was 15.3×10^9/L, with almost half (48%) less than 15×10^9/L. The median number of prior therapies, including splenectomy, was 4 (range: 1, 15). Prior ITP treatments varied, with the most common prior therapies being CS (96%), TPO-RAs (69%), IVIg or anti-D immunoglobulins (55%), and anti-CD20 monoclonal antibody/rituximab (35%). In addition, at baseline 66% of patients received both CS and TPO-RAs. Baseline disease characteristics were generally similar across both groups.

During the DB period, the median duration of exposure was 98 days (range: 22 to 182) and 84 days (range: 17 to 173) for the WAYRILZ group and placebo group, respectively. The

cumulative duration of treatment exposure was 44 participant-years and 18 participant-years for the WAYRILZ and placebo groups, respectively. Concomitant use of CS and/or TPO-RA with study drug occurred in 60% and 67% of patients in the WAYRILZ and placebo arms, respectively.

During the first 12 weeks of the DB period, 85 (63.9%) patients and 22 (31.9%) patients in the WAYRILZ group and placebo group, respectively, achieved platelet count response (≥50 x 10^9/L or between 30 x 10^9/L and <50 x 10^9/L and doubled from baseline). Those who achieved platelet count response were eligible to continue the DB period.

The efficacy of WAYRILZ was based on durable platelet response. A durable platelet response was defined as a weekly platelet count ≥50 x 10^9/L for ≥ two-thirds of at least 8 non-missing weekly scheduled platelet measurements during the last 12 weeks of the 24-week DB period in the absence of rescue therapy, provided that at least 2 non-missing weekly scheduled platelet measurements were ≥50 x 10^9/L during the last 6 weeks of the DB period.

The results of the major efficacy endpoints during the DB period are summarized in Table 2.

Table 2: LUNA-3 Study Outcomes During the 24-week DB Period – Adult Population

Study Outcomes	**Statistic**	**WAYRILZ 400 mg BID (N=133)**	**Placebo (N=69)**
Durable Platelet Response[a]	n (%)	31 (23.3)	0 (0)
	95% CI	16.12, 30.49	0.00, 0.00
	Risk difference (95% CI) vs placebo	23.1 (15.95, 30.31)	
	p-value	<0.0001	
Number of Weeks with Platelet Response[b]			
≥50 x 10^9/L or between 30 x 10^9/L and <50 x 10^9/L and doubled from baseline	LS Mean (SE)	7.18 (0.75)	0.72 (0.35)
	LS Mean difference (SE) vs placebo	6.46 (0.78)	
	95% CI	4.92, 7.99	
	p-value	<0.0001	
≥30 x 10^9/L and doubled from baseline	LS Mean (SE)	6.95 (0.75)	0.64 (0.34)
	LS Mean difference (SE) vs placebo	6.31 (0.78)	
	95% CI	4.79, 7.83	
	p-value	<0.0001	

Time to First Platelet Response[c]	Median number of days to first platelet count (95% CI)	36 (22, 44)	NR
	Hazard ratio (95% CI) vs placebo	3.10 (1.95, 4.93)	
	p-value	<0.0001	

Abbreviations: LS=Least Square; NR=Not Reached; CI=Confidence Interval; SE=Standard Error.

[a] p-value was derived by Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusted by stratification factors.

[b] Numbers of weeks with platelet response was based on 24-week blinded treatment period. Platelet counts assessed within 4 weeks of rescue medication intake are considered as no response; missing weekly platelet counts due to any reasons are considered as no response. p-value was derived by a mixed-effect model with repeated measures on longitudinal binary data with treatment, stratification factors, week (Weeks 2 to 25), treatment-by-week interaction as categorical fix effects.

[c] Platelet count $\geq 50 \times 10^9$/L or between 30×10^9/L and $<50 \times 10^9$/L and at least doubled from baseline in absence of rescue therapy; p-value was derived by log-rank test adjusted by stratification factors.

Rescue medication was required by 33% and 58% of patients receiving WAYRILZ and placebo, respectively. The median time to first use of rescue therapy was not reached in the WAYRILZ group and 56 days in the placebo group.

During the OL period, 7/73 (10%) patients who received WAYRILZ during the DB period achieved a durable response for the first time.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

The 400 mg WAYRILZ film-coated tablets are orange, capsule-shaped, and debossed with “P” on one side and “400” on the other side.

How Supplied:

Package Size/Type	Content	NDC Number
60-count bottle	Bottle containing 60 film-coated tablets with a child-resistant closure	58468-0251-6
56-count carton	Carton containing 2 blister packs. Each blister pack (58468-0251-0) contains 28 film-coated tablets.	58468-0251-5

Storage

Store at room temperature between 20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursions are permitted between 15°C to 30°C (59°F to 86°F) [see USP Controlled Room Temperature]. Store and dispense in the original package. Protect from light and moisture.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

Storage Instructions

Instruct patients to store WAYRILZ at room temperature in the original package and to protect from light and moisture.

Administration Instructions

Instruct patients to take WAYRILZ orally twice daily at approximately the same time each day with or without food. Advise patients that WAYRILZ tablets should be swallowed whole with a glass of water, and not to cut, crush or chew the tablets *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Missed Dose

Advise patients that if they miss a dose of WAYRILZ, they should take it as soon as possible on the same day and at least 2 hours apart from the next regular scheduled dose.

Drug Interactions

Advise patients to inform their healthcare providers of all concomitant medications, including over-the-counter medications, vitamins, and herbal supplements. Advise patients to avoid eating grapefruit, starfruit, and Seville oranges and products containing these fruits with WAYRILZ *[see Drug Interactions (7.1, 7.2)]*.

Serious Infections

Advise patients of the possibility of serious infection, and to report any signs or symptoms *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Hepatotoxicity, Including Drug-Induced Liver Injury

Inform patients that liver problems, including severe, life-threatening, or fatal hepatitis, DILI and abnormalities in liver tests, have occurred in patients treated with BTK inhibitors. Advise patients to contact their healthcare provider immediately if they experience abdominal discomfort, dark urine, or jaundice *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Embryo-Fetal Toxicity

Advise female patients of reproductive potential that WAYRILZ may cause fetal harm and to inform their healthcare providers of a known or suspected pregnancy. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with WAYRILZ and for 1 week after the last dose *[see Warnings and Precautions (5.3), Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

Lactation

Advise women not to breastfeed during treatment with WAYRILZ and for at least 1 week after the final dose *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

Manufactured for:
Genzyme Corporation
Cambridge, MA 02141
A SANOFI COMPANY
© 2025 Sanofi. All rights reserved.

For patent information: https://www.sanofi.us/en/products-and-resources/patents

WAYRILZ is a trademark of Sanofi or an affiliate.

PATIENT INFORMATION
WAYRILZ™ (WAY-rilz)
(rilzabrutinib)
tablets, for oral use

What is WAYRILZ?

WAYRILZ is a prescription medicine that is used to treat adults with persistent or chronic immune thrombocytopenia (ITP) who have received a prior treatment that did not work well enough.

It is not known if WAYRILZ is safe and effective in children.

Before taking WAYRILZ, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have liver problems
- have kidney problems
- are pregnant or plan to become pregnant. WAYRILZ may harm your unborn baby. If you are able to have a baby, your healthcare provider will do a pregnancy test before starting treatment with WAYRILZ.
    - Females who are able to become pregnant should use effective birth control (contraception) during treatment with WAYRILZ and for 1 week after the last dose.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if WAYRILZ passes into your breast milk. Do not breastfeed during treatment with WAYRILZ and for at least 1 week after the last dose.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. Taking WAYRILZ with certain other medicines may affect how WAYRILZ works and can cause side effects. WAYRILZ may also affect how other medicines work. Know the medicines you take. Keep a list of them and show it to your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine.

How should I take WAYRILZ?

- Take WAYRILZ exactly as your healthcare provider tells you to take it.
- Do not change your dose or stop taking WAYRILZ unless your healthcare provider tells you to.
- Take WAYRILZ 2 times a day at about the same time each day.
- Take WAYRILZ with or without food.
- Swallow WAYRILZ tablets whole with a glass of water. Do not cut, crush, or chew the tablets.
- If you experience diarrhea, nausea, or stomach area (abdominal) pain during treatment with WAYRILZ, taking it with food may reduce these side effects.
- If you take an antacid or H2 blocker medicine, take your dose of WAYRILZ at least 2 hours before taking an antacid or H2 blocker medicine. If you take a Proton Pump Inhibitor (PPI) medicine, talk to your healthcare provider.
- If you miss a dose of WAYRILZ, take the missed dose as soon as you remember on the same day and at least 2 hours apart from the next regular scheduled dose.
- If you take too much WAYRILZ, call your healthcare provider or Poison Help Line at 1-800-222-1222.

What should I avoid while taking WAYRILZ?

- You should avoid grapefruit, starfruit and products that have these fruits, and Seville oranges (often used in marmalades) during treatment with WAYRILZ. These products may increase the amount of WAYRILZ in your blood, which increases the risk of side effects of WAYRILZ.

What are the possible side effects of WAYRILZ?

WAYRILZ may cause serious side effects, including:

- **Serious infections.** WAYRILZ can increase the risk of infections, including serious infections that can lead to death. Your healthcare provider will check you for signs and symptoms of infection during your treatment with WAYRILZ. Tell your healthcare provider right away if you get any signs or symptoms of infection, including fever, chills, or flu-like symptoms.
- **Liver problems including Drug-Induced Liver Injury (DILI).** Liver problems, which may be severe, life-threatening, or lead to death have happened in people treated with Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitors. Your healthcare provider will do blood tests to check your liver before and as necessary during treatment with

WAYRILZ. Tell your healthcare provider right away if you have any signs or symptoms of liver problems, including stomach-area (abdominal) pain or discomfort, dark or “tea-colored” urine, or yellowing of the skin or the white part of your eyes.

The most common side effects of WAYRILZ include:

- diarrhea
- nausea
- headache
- stomach area (abdominal) pain
- COVID-19

These are not all of the possible side effects of WAYRILZ.

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

How should I store WAYRILZ?

- Store WAYRILZ at room temperature between 20°C to 25°C (68°F to 77°F).
- Store WAYRILZ tablets in the original packaging.
- Protect WAYRILZ from light and moisture.

Keep WAYRILZ and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of WAYRILZ.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. Do not use WAYRILZ for a condition for which it was not prescribed. Do not give WAYRILZ to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about WAYRILZ that is written for health professionals.

What are the ingredients in WAYRILZ?

Active ingredients: rilzabrutinib

Inactive ingredients: Tablet core: crospovidone (Type A), microcrystalline cellulose, and sodium stearyl fumarate; Tablet coating: FD&C yellow #6/Sunset yellow FCF aluminum lake, macrogol/polyethylene glycol (PEG), polyvinyl alcohol partially hydrolyzed, talc, and titanium dioxide.

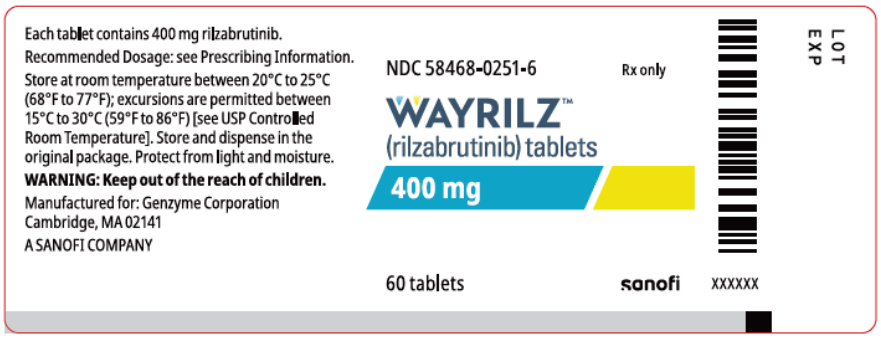
Manufactured for:
Genzyme Corporation
Cambridge, MA 02141
A SANOFI COMPANY

WAYRILZ is a trademark of Sanofi or an affiliate.

For more information go to www.wayrilz.com or call 1-833-723-5463.

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Issued: 08/2025

Area reserved for
LOT/EXP.
EXP date format: YYYY MM
(YYYY MM is in numeric format)

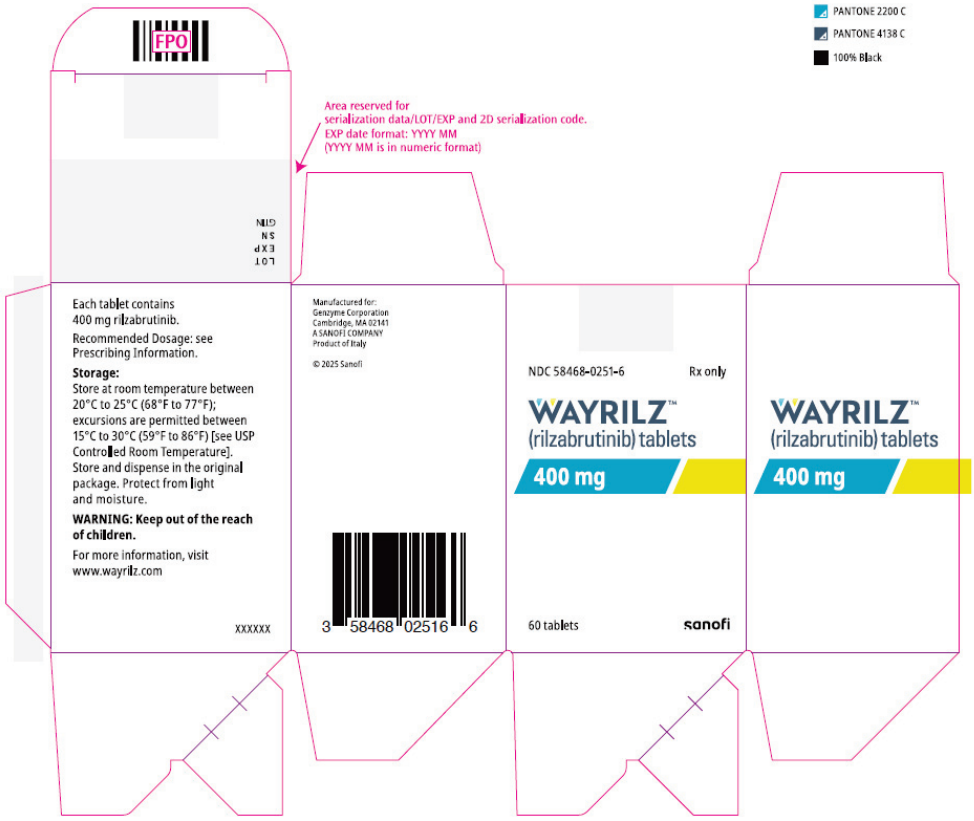


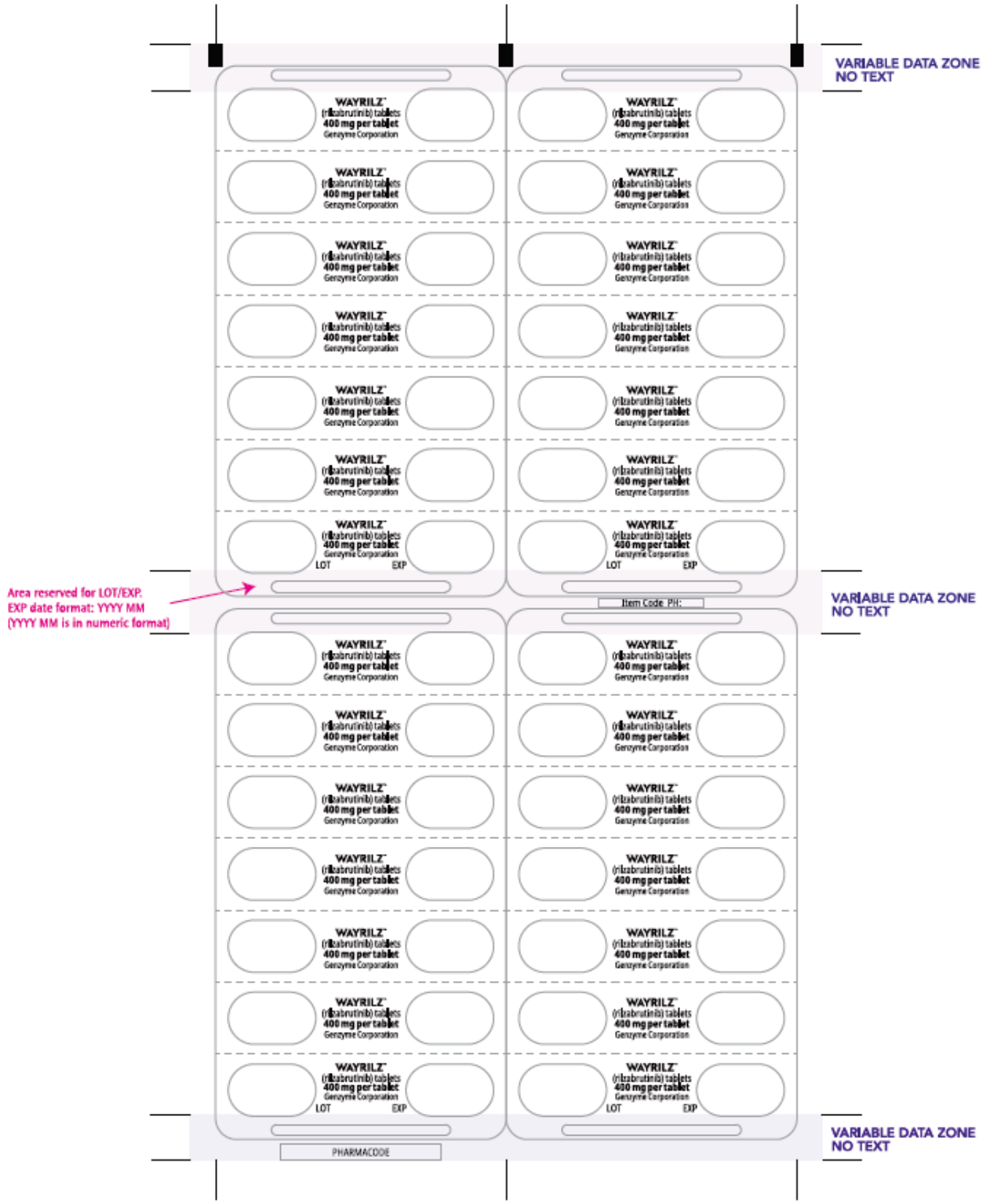
FOR FDA SUBMISSION ONLY

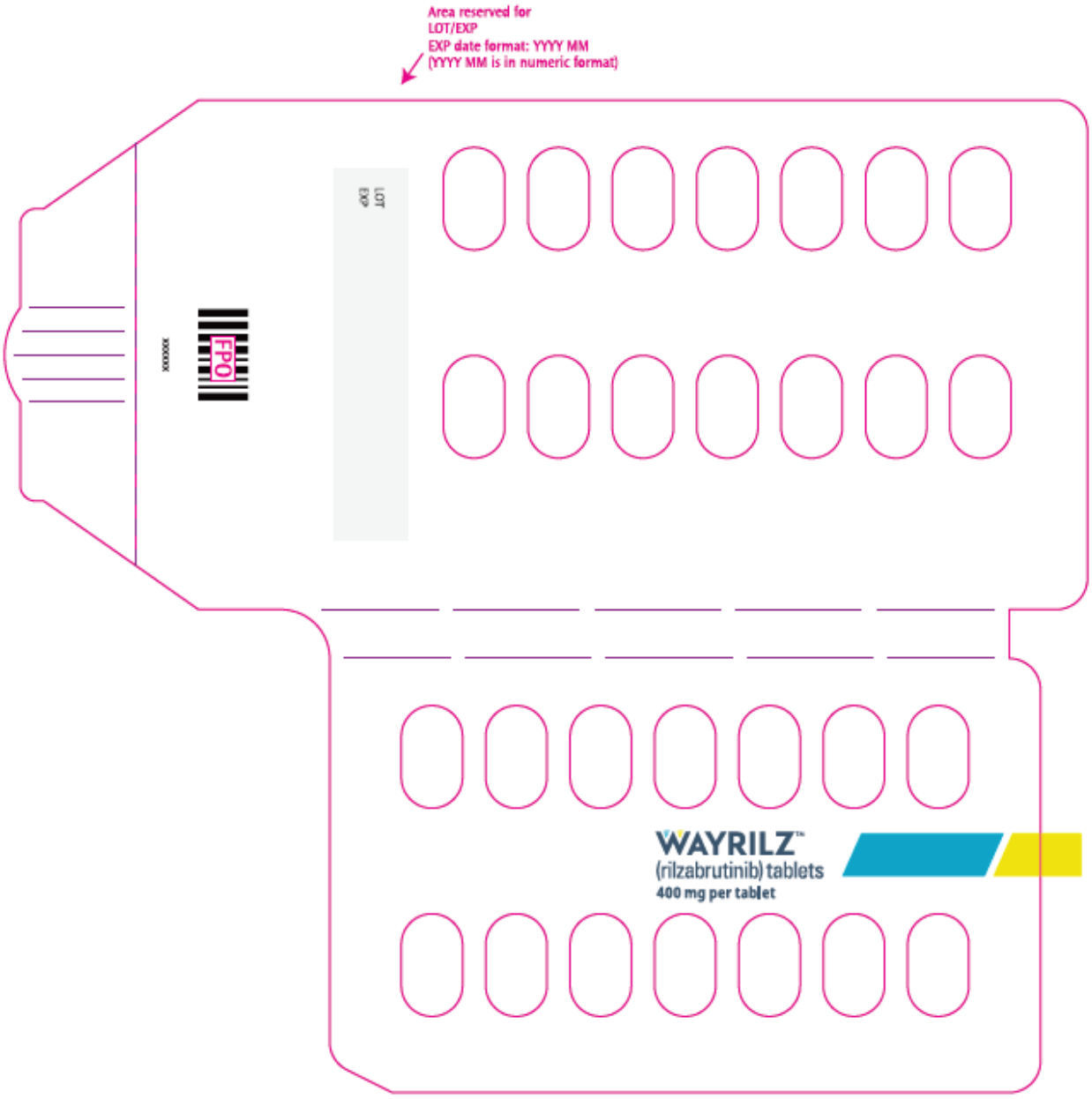
Colors in Use (Total: 4 Colors)
- PANTONE 102 C
- PANTONE 2200 C
- PANTONE 4138 C
- 100% Black

Printer Swatches
- Dieline
- Crease
- Unvarnished

Area reserved for
serialization data/LOT/EXP and 2D serialization code.
EXP date format: YYYY MM
(YYYY MM is in numeric format)




VARIABLE DATA ZONE
NO TEXT
WAYRILZ
(rilzabrutinib) tablets
400 mg per tablet
Genzyme Corporation
LOT
EXP
Area reserved for LOT/EXP.
EXP date format: YYYY MM
(YYYY MM is in numeric format)
Item Code PH:
VARIABLE DATA ZONE
NO TEXT
PHARMACODE
VARIABLE DATA ZONE
NO TEXT


Area reserved for
LOT/EXP
EXP date format: YYYY MM
(YYYY MM is in numeric format)
LOT
EXP
FPO
WAYRILZ™
(rilzabrutinib) tablets
400 mg per tablet

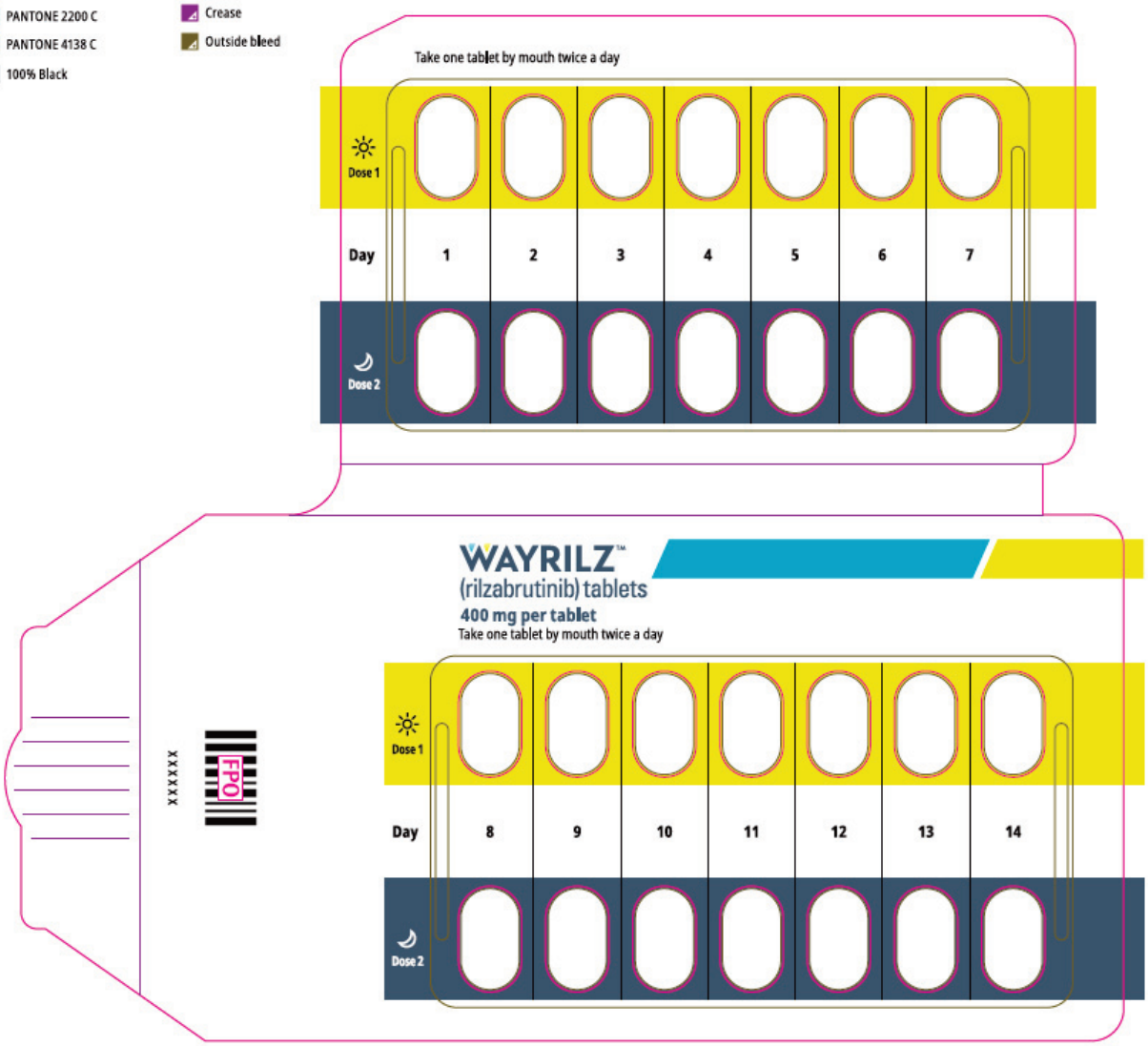
FOR FDA SUBMISSION ONLY

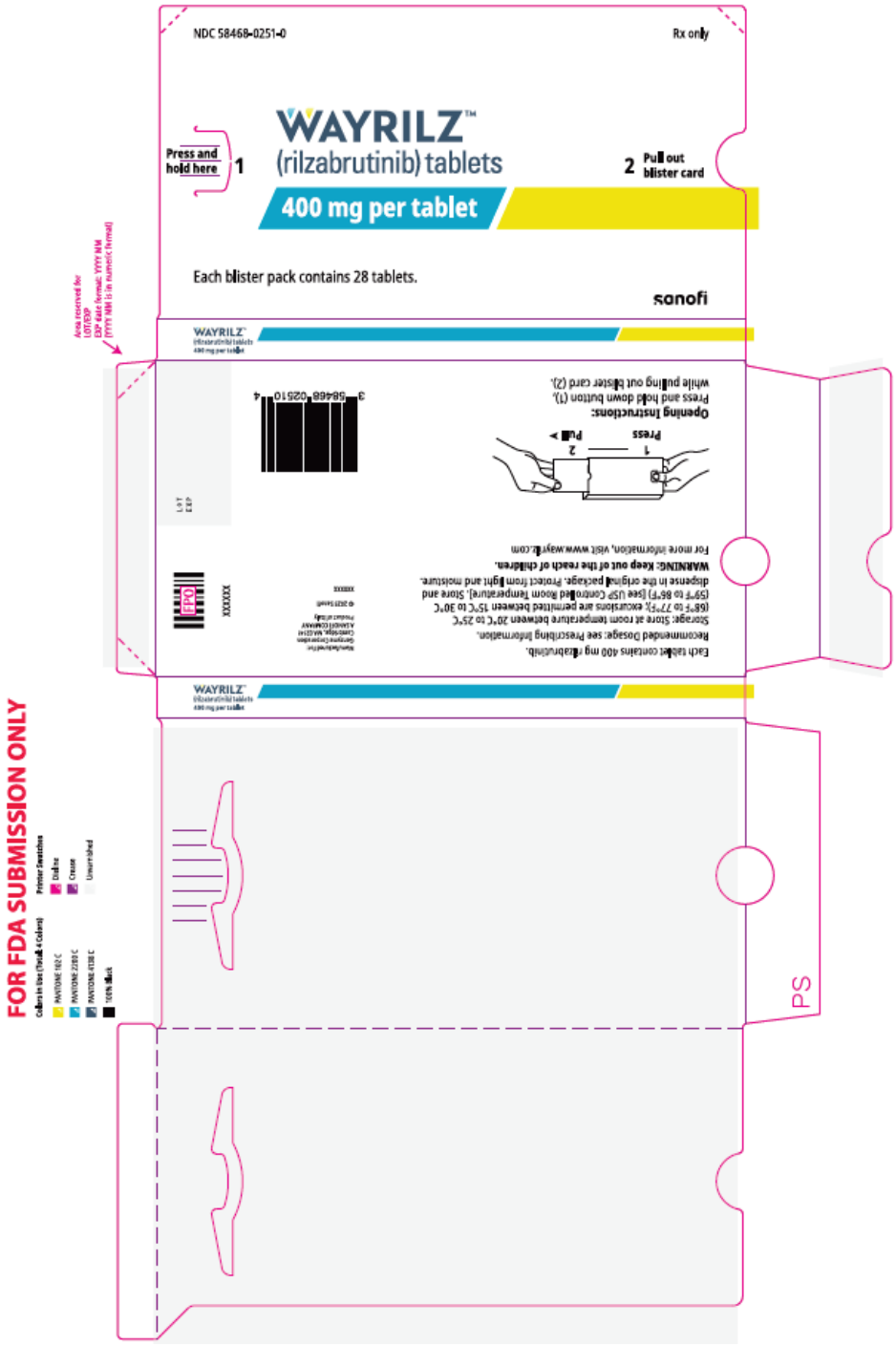
Colors in Use (Total: 4 Colors)

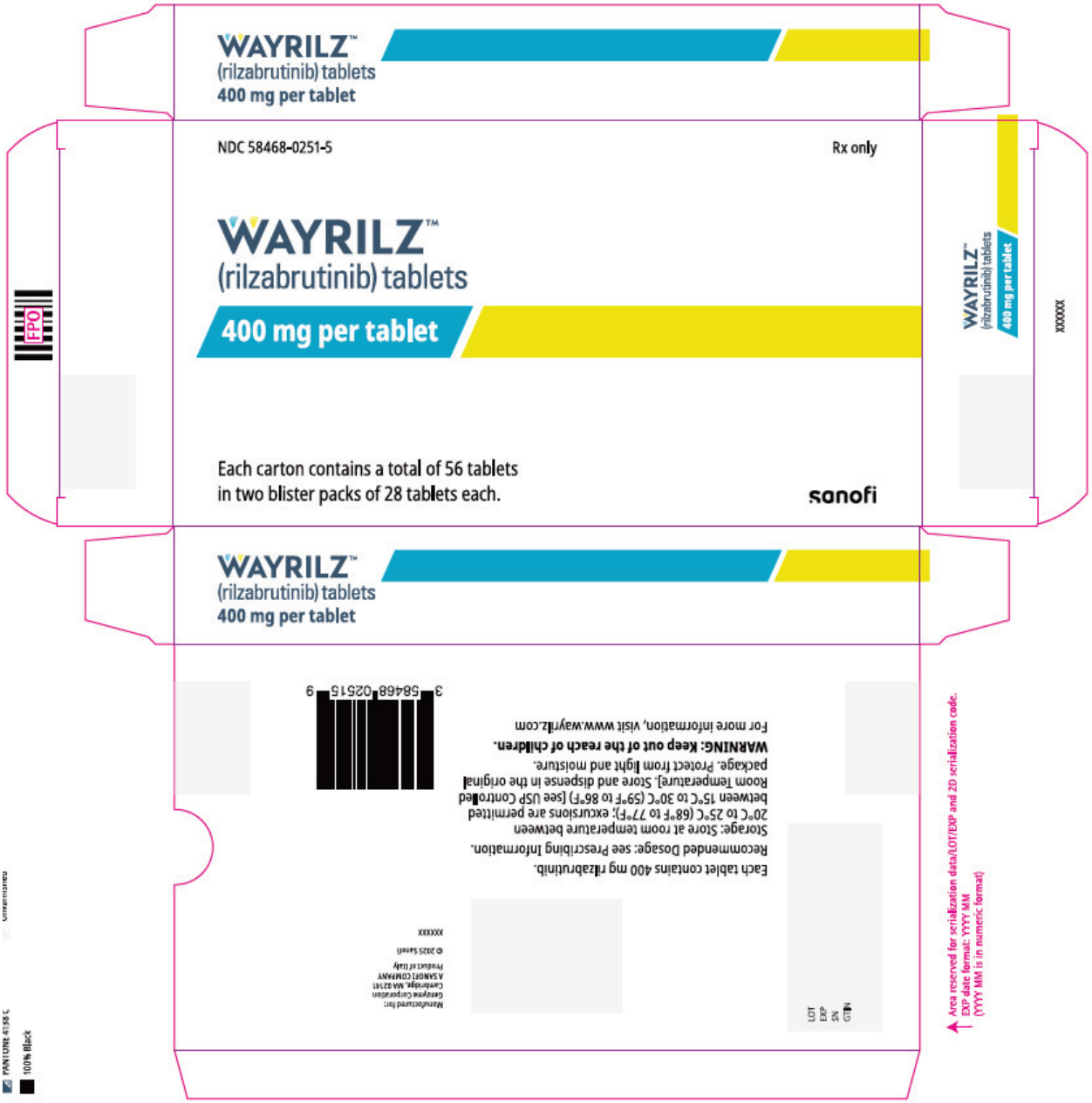
- PANTONE 102 C
- PANTONE 2200 C
- PANTONE 4138 C
- 100% Black

Printer Swatches

- Dieline
- Crease
- Outside bleed




NDC 58468-0251-0
Rx only
WAYRILZ™
(rilzabrutinib) tablets
400 mg per tablet
Press and hold here 1
2 Pull out blister card
Each blister pack contains 28 tablets.
sanofi
Area reserved for LOT/EXP (Date format: YYYY MM (YYYY MM is in numeric format))
Each tablet contains 400 mg rilzabrutinib.
Recommended Dosage: see Prescribing Information.
Storage: Store at room temperature between 20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursions are permitted between 15°C to 30°C (59°F to 86°F) [see USP Controlled Room Temperature]. Store and dispense in the original package. Protect from light and moisture.
WARNING: Keep out of the reach of children.
For more information, visit www.wayrilz.com
Opening Instructions:
Press and hold down button (1), while pulling out blister card (2).
Press
Pull
1
2
3 58468 0251 0 4
LOT
EXP
FPO
XXXXXX
XXXXX
FOR FDA SUBMISSION ONLY
Colors in Use (Text & Colors)
Printer Swatches
PANTONE 102 C
PANTONE 2280 C
PANTONE 8788 C
100% Black
Dkblue
Cmuse
Unfinished
PS


WAYRILZ™
(rilzabrutinib) tablets
400 mg per tablet
NDC 58468-0251-5
Rx only
WAYRILZ™
(rilzabrutinib) tablets
400 mg per tablet
Each carton contains a total of 56 tablets
in two blister packs of 28 tablets each.
sanofi
FPO
WAYRILZ™
(rilzabrutinib) tablets
400 mg per tablet
XXXXXX
WAYRILZ™
(rilzabrutinib) tablets
400 mg per tablet
3 58468 0251 5 9
Each tablet contains 400 mg rilzabrutinib.
Recommended Dosage: see Prescribing Information.
Storage: Store at room temperature between
20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursions are permitted
between 15°C to 30°C (59°F to 86°F) [see USP Controlled
Room Temperature]. Store and dispense in the original
package. Protect from light and moisture.
WARNING: Keep out of the reach of children.
For more information, visit www.wayrilz.com
Manufactured for:
Genzyme Corporation
Cambridge, MA 02141
A SANOFI COMPANY
Product of Italy
© 2025 Sanofi
XXXXXX
LOT
EXP
SN
GTIN
Area reserved for serialization data/LOT/EXP and 2D serialization code.
EXP date format: YYYY MM
(YYYY MM is in numeric format)
PANTONE 419 C
100% Black

処方情報のハイライト

本ハイライトは、ウェイリズ™を安全かつ効果的に使用するために必要な情報をすべて含むわけではない。ウェイリズの処方情報全文に目を通すこと。

ウェイリズ™（リルザブルチニブ）経口錠

米国初回承認：2025 年

----------効能又は効果----------

本剤は、以前の治療により十分な効果が得られていない持続性又は慢性の免疫性血小板減少症（ITP）の成人患者の治療を適応とするキナーゼ阻害剤である。（1）

----------用法及び用量----------

- 投与前に重要推奨事項について、処方情報全文を確認すること。（2.1、2.3）
- 推奨用法・用量：400 mg を 1 日 2 回経口投与。食事の有無にかかわらず、水とともにそのまま服用すること。錠剤を割ったり、砕いたり、噛んだりして服用しないこと。（2.2）

----------剤形及び含量----------

錠剤：400 mg（3）

----------禁忌----------

なし

----------警告及び注意----------

- 重篤な感染症：患者に感染症の徴候や症状がないかモニタリングし、迅速に評価し、処置すること。（5.1）
- 薬物性肝障害等の肝毒性：ビリルビン及びトランスアミナーゼを、投与前及び投与中必要に応じて評価すること。（5.2）
- 胚・胎児毒性：予備的動物試験データによると、本剤は胎児に害を及ぼす可能性がある。妊娠可能な女性には、考えられるリスク、及び効果的な避妊の実施について助言すること。（5.3、8.1、8.3）

----------副作用----------

最も多く報告された副作用（発現率 10%以上）は、下痢、悪心、頭痛、腹痛、及び COVID-19 であった。（6.1）

副作用の疑いの報告は、Genzyme Corporation（1-800-633-1610）又は FDA（1-800-FDA-1088 若しくは www.fda.gov/medwatch）まで連絡すること。

----------薬物相互作用----------

- CYP3A 阻害剤：中程度の又は強い CYP3A 阻害剤との併用は避けること。（7.1）
- CYP3A 誘導剤：中程度の又は強い CYP3A 誘導剤との併用は避けること。（7.1）
- 胃酸分泌抑制剤：プロトンポンプ阻害剤（PPI）との併用は避けること。本剤は、制酸剤又は H2 受容体拮抗剤を服用する 2 時間以上前に投与すること。（7.1）

----特定の背景を有する患者への使用----

- 授乳婦：授乳しないよう助言すること。（8.2）
- 肝機能障害：中等度又は重度の肝機能障害患者では、本剤の使用を避けること。（8.6）
- 腎機能障害：重度の腎機能障害患者では、使用を避けること。（8.7）

患者への説明事項に関する情報及び FDA 承認の患者向医薬品ガイドについては 17 項参照。

改訂：2025 年 8 月

処方情報全文：目次*

1 効能又は効果

2 用法及び用量

2.1 本剤の投与を開始する前に推奨される検査

2.2 推奨される用法・用量

2.3 肝毒性に対する監視及び用量変更

3 剤形及び含量

4 禁忌

5 警告及び注意

5.1 重篤な感染症

5.2 薬物性肝障害等の肝毒性

5.3 胚・胎児毒性

6 副作用

6.1 臨床試験による知見

7 薬物相互作用

7.1 他剤によるウェイリズへの影響

7.2 ウェイリズによる他剤への影響

8 特定の背景を有する患者への使用

8.1 妊娠

8.2 授乳

8.3 生殖可能な女性及び男性

8.4 小児への使用

8.5 高齢者への使用

8.6 肝機能障害

8.7 腎機能障害

10 過量投与

*処方情報全文で省略されている項及び亜項は提示していない。

全文改訂：2025 年 8 月、処方情報

1　効能又は効果

本剤は、以前の治療による効果が不十分な持続性又は慢性の免疫性血小板減少症（ITP）の成人患者の治療を適応とする。

2　用法及び用量

2.1　本剤の投与を開始する前に推奨される検査

妊娠可能な女性については、本剤の投与を開始する前に妊娠の有無を確認すること*［警告及び注意（5.3）及び特定の背景を有する患者への使用（8.1、8.3）参照］*。

2.2　推奨される用法・用量

本剤の推奨される用法・用量は 400 mg の 1 日 2 回の経口投与である。

本剤は、食事の有無に関わりなく、毎日ほぼ同じ時間に服用できる。胃腸症状がみられる患者では、食事と同時に服用することにより忍容性が改善する可能性がある。コップ一杯の水でそのまま服用すること。錠剤を割ったり、砕いたり、噛んだりして服用しないよう患者に助言すること。

1 回分を飲み忘れた場合、飲み忘れ分の服用は、なるべく早く当日に、通常の服用スケジュールの次回の服用の 2 時間以上前に行うこと。

制酸剤又はヒスタミン H2 受容体拮抗薬を服用する場合、制酸剤又はヒスタミン H2 受容体拮抗薬の 2 時間以上前に本剤を投与すること。

2.3　肝毒性に対する監視及び用量変更

ビリルビン及びトランスアミナーゼを、本剤の投与前及び投与中必要に応じて評価すること。本剤投与後に肝機能検査値異常が発現した患者では、肝機能検査値異常及び肝毒性の臨床徴候又は症状をモニタリングする頻度を増やすこと。薬物性肝障害（DILI）が疑われる場合、本剤の使用を控えること。DILI が確認された場合、直ちに本剤投与を中止すること。

3　剤形及び含量

錠剤： 400 mg フィルムコーティング錠は、オレンジ色のカプセル形で、片面に「P」、もう片面に「400」の刻印が施されている。

4　禁忌

なし。

5　警告及び注意

5.1　重篤な感染症

本剤を含むブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）阻害剤を投与された患者では、細菌、ウイルス、真菌等による重篤な感染症のリスクが高まる可能性がある。LUNA-3 試験では、本剤群の被験者 1 例で致死的肺炎が発生した。その他の重篤な感染症は、各 1 例（0.8%）の COVID-19 感染及び創傷感染、並びに 1 例での尿路感染及び腎膿瘍であった。患者に感染症の徴候や症状がないかモニタリングし、適切に処置すること。

5.2　薬物性肝障害等の肝毒性

BTK 阻害剤を投与された患者では、重度の、生命を脅かす、死に至る可能性のある DILI 等の肝毒性が発現する場合がある。ITP 患者を対象とした本剤の臨床試験では、肝トランスアミナーゼの上昇が認められ、それらの重症度は概ね軽度から中等度であった。

ビリルビン及びトランスアミナーゼを、本剤の投与前及び投与中必要に応じて評価すること。本剤投与後に肝機能検査値異常が発現した患者では、肝機能検査値異常及び肝毒性の臨床徴候又は症状を監視する頻度を増やすこと。DILI が疑われる場合、本剤の使用を中断すること。DILI が確認されたら、直ちに本剤の使用を中止すること。

5.3　胚・胎児毒性

予備的動物生殖試験で得られた知見によれば、本剤を妊婦に投与すると胎児に害を及ぼす可能性がある。母動物毒性用量では、臨床最大推奨用量（MRHD）でのヒト曝露量［曲線下面積（AUC）に基づく］の 22 倍の曝露量で、ラット胎児に有害な内臓及び骨格所見が発現し、MRHD でのヒト曝露量（AUC に基づく）の 5.6 倍の曝露量で、ウサギ胎児 1 匹の腎臓に内臓奇形が発現した。妊娠可能な女性については、本剤の投与を開始する前に妊娠の有無を確認すること。妊娠可能な女性には、本剤投与中及び最終投与後

1 週間は効果的な避妊方法を実施するよう助言すること*［特定の背景を有する患者への使用（8.1、8.3）参照］*。

6 副作用

以下の臨床的に重要な副作用は、処方情報の別の項に記載した。

- 重篤な感染症*［警告及び注意（5.1）参照］*。
- 薬物性肝障害等の肝毒性*［警告及び注意（5.2）参照］*。

6.1 臨床試験による知見

臨床試験は様々な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用発現率は、別の薬剤の臨床試験で認められた副作用発現率と直接比較できず、実臨床での発現率を反映しない場合もある。

本剤の安全性を、無作為化、二重盲検（DB）、プラセボ対照、並行群間比較試験（LUNA-3）で評価した。本試験では、持続性又は慢性 ITP 成人患者 202 例に、本剤（n=133）又はプラセボ（n=69）のいずれかを投与した*［臨床成績（14）参照］*。

24 週間の DB 期間中の本剤の投与期間の中央値は 98 日間（範囲：22～182 日間）であった。

最も多く報告された副作用（10%以上）は、下痢、悪心、頭痛、腹痛、及び COVID-19 であった。本剤の中止に至った副作用は、結節性紅斑、好中球減少症、関節痛、消化不良、頭痛、四肢痛、腹部不快感、下痢、悪心、肺炎等であり、4.5%の患者に発現した。

LUNA-3 試験で最も多く報告された副作用を Table 1 に示す。

Table 1 − LUNA-3 試験の二重盲検期間中に ITP 患者で最も多く報告された副作用 [a]

副作用	ウェイリズ (N=133)		プラセボ (N=69)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
	%	%	%	%
下痢	32	0	10	0
悪心	20	0	6	0
頭痛	18	0	7	0
腹痛 [b]	14	0	1	0
COVID-19	14	0.8	4	0

副作用	ウェイリズ (N=133)		プラセボ (N=69)	
関節痛	9	0	4	0
浮動性めまい	8	0	1	0
上咽頭炎 [b]	7	0	3	0
嘔吐	7	0	1	0
消化不良	5	0	0	0
咳嗽 [a]	5	0	0	0

a 本剤群で 5%以上に発現し、プラセボ群に比べて発現率が 3%以上高い副作用。
b グループ用語

特異的副作用

胃腸関連事象

LUNA-3 試験の DB 期間に本剤群で最も多く報告された胃腸（GI）関連の副作用は下痢（32%）、悪心（20%）、及び腹痛（14%）であった。これらの事象は Grade 1 又は 2 であった。胃腸関連の副作用を発現した患者のうち、2 例が胃腸関連の副作用により投与を中止した。支持療法により回復又は治癒し、本剤の投与を継続できた患者の割合は、下痢で 91%、悪心で 85%、腹痛で 79%であった。

好中球減少症

LUNA-3 試験の DB 期間中、グレード 1 又は 2 の好中球減少症が本剤群の 11%で発現した。

7 薬物相互作用

7.1 他剤によるウェイリズへの影響

強い又は中程度の CYP3A 阻害剤

強い又は中程度の CYP3A 阻害剤との併用は避けること。強い又は中程度の CYP3A 阻害剤を避けることができず、これらの阻害剤を短期間使用する場合（感染症治療薬の 7 日間以下の使用等）では、本剤の投与を中断する。グレープフルーツ、スターフルーツ、及びこれらを含む製品、並びにセビリアオレンジは中程度の又は強い CYP3A 阻害剤であるため、本剤との併用を避ける。

リルザブルチニブは CYP3A の基質である。強い又は中程度の CYP3A 阻害剤と併用すると、リルザブルチニブの C_{max} 及び AUC が増加し*［臨床薬理（12.3）参照］*、本剤の副作用のリスクが高まる。

強い又は中程度の CYP3A 誘導剤

強い又は中程度の CYP3A 誘導剤との併用は避けること。

リルザブルチニブは CYP3A の基質である。強い又は中程度の CYP3A 誘導剤と併用すると、リルザブルチニブの C_{max} 及び AUC が減少し*［臨床薬理（12.3）参照］*、本剤の有効性が低下する可能性がある。

胃酸分泌抑制剤

本剤は、制酸剤又はヒスタミン H2 受容体拮抗剤を投与する 2 時間以上前に投与すること。プロトンポンプ阻害剤と本剤との併用は避けること。

リルザブルチニブは pH 依存的溶解性を示す。制酸剤はリルザブルチニブの曝露量を減少させるため*［臨床薬理（12.3）参照］*、本剤の有効性を低下させる可能性がある。

7.2　ウェイリズによる他剤への影響

CYP3A 基質

併用される CYP3A 基質の副作用をより頻繁にモニタリングし、CYP3A 基質の処方情報に従い用量調節を検討すること。

リルザブルチニブは CYP3A の中程度の阻害剤であり、その基質の曝露量を増加させるため*［臨床薬理（12.3）参照］*、これらの基質に関連する副作用のリスクを高める。

P-gp、BCRP、及び OATP1B 基質

本剤と P-gp、BCRP、又は OATP1B の基質とを併用すると、基質濃度のわずかな変化が重篤な副作用につながる可能性があるため、これらの基質の処方情報で別途推奨がない限り、併用される P-gp、BCRP、又は OATP1B 基質の副作用をより頻繁にモニタリングすること。

リルザブルチニブは、P-gp、BCRP 及び OATP1B の *in vitro* 阻害剤である。本剤を OATP1B 及び BCRP 基質と併用した場合の影響は、臨床試験で確認されていない。しかし、*in vitro* 阻害能*［臨床薬理（12.3）参照］*に基づき、本剤との併用は、これらの基質と関連する副作用のリスクを高める可能性がある。

8　特定の背景を有する患者への使用

8.1　妊娠

リスクの概要

動物のデータに基づけば、本剤を妊婦に投与すると胎児に害を及ぼす可能性がある。動物生殖試験では、臨床最大推奨用量（MRHD）である 400 mg の 1 日 2 回投与によるヒト曝露量の 4～10 倍の曝露量（AUC に基づく）となるようにリルザブルチニブを器官形成期の妊娠ラット及びウサギに経口投与しても、発生への有害な影響は認められなかった。しかし、MRHD でのヒト曝露量の 22 倍の曝露量（AUC に基づく）となる母動物毒性用量では、ラット胎児に内臓及び骨格の有害所見が発現した（*データ*参照）。妊娠中の本剤の使用に関する臨床データは得られておらず、重大な先天異常、流産、又はその他の有害な母体若しくは胎児転帰の薬剤関連リスクを評価できない。胎児へのリスクの可能性について妊婦に助言すること。

適応患者集団における重大な先天異常及び流産の背景リスクは不明である。すべての妊娠には、先天異常、損失、及びその他の有害転帰の背景リスクがある。米国の一般集団では、臨床的に確認された妊娠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

器官形成期（妊娠 7～17 日目）の妊娠ラットにリルザブルチニブ 50、150 又は 300 mg/kg/日を強制経口投与したとき、MRHD での AUC に基づく臨床曝露量の約 10 倍の曝露量で、胚・胎児の発生に有害な影響は認められなかった。着床後胚損失の発現率の増加（25%）、平均胎児体重の著明な減少（24%）に伴う骨化遅延、並びに骨格奇形（側弯症）及び内臓奇形（主要血管、泌尿生殖器、及び腎臓の異常）の増加が、ラットを用いた予備試験において、母動物毒性用量 500 mg/kg/日の投与により、MRHD での AUC に基づく臨床曝露量の 22 倍の曝露量で発現した。

器官形成期（妊娠 7～19 日目）の妊娠ウサギにリルザブルチニブ 10、30 又は 100 mg/kg/日を強制経口投与したとき、MRHD での AUC に基づく臨床曝露量の約 4 倍の曝露量で、胚・胎児の発生に有害な影響は認められなかった。ウサギを用いた予備試験では、150 mg/kg/日を投与したとき、MRHD での AUC に基づく臨床曝露量の 5.6 倍の曝露量で、胎児 1 匹の腎臓に内臓奇形が発現した。

出生前及び出生後発生毒性試験では、妊娠ラットにリルザブルチニブ 50、150 又は 300 mg/kg/日を、妊娠期間、分娩期間、及び授乳期間に（妊娠 7 日目から授乳 21 日目まで）強制経口投与した。300 mg/kg/日の投与による母体毒性の存在下（MRHD での AUC

に基づく曝露量の約 18 倍の曝露量）で、出生児の体重減少が認められた。いずれの用量でも、F1 出生児の生殖能力及びその後の F2 出生児の発生にリルザブルチニブの影響は認められなかった。

8.2 授乳

リスクの概要

ヒト又は動物の乳汁中のリルザブルチニブ又はその代謝物の有無、及び母乳栄養乳児や及び乳汁産生への影響に関するデータはない。本剤により母乳栄養乳児に副作用が発現する可能性があるため、授乳中の女性には本剤服用中及び最終投与後 1 週間以上授乳しないよう助言すること。

8.3 生殖可能な女性及び男性

予備的動物試験データによると、本剤を妊婦に投与すると、胎児に害を及ぼす可能性がある*［特定の背景を有する患者への使用（8.1）参照］*。

妊娠検査

妊娠可能な女性については、本剤の投与を開始する前に妊娠の有無を確認すること。

避妊

女性

妊娠可能な女性患者には、本剤投与中及び投与終了後 1 週間以上は効果的な避妊を実施するよう助言すること。

8.4 小児への使用

小児患者における本剤の安全性及び有効性は確立していない。

8.5 高齢者への使用

LUNA-3 試験*［臨床成績（14）参照］*の被験者 202 例のうち、36 例（18%）が 65 歳以上、9 例（5%）が 75 歳以上であった。65 歳以上の被験者とそれよりも若い成人被験者との間で、全体的な安全性及び有効性の差は認められなかった。

8.6 肝機能障害

リルザブルチニブ曝露量が増加する可能性があるため、中等度又は重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B～C）への本剤の投与は避けること。軽度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A）に対する用量変更は不要である*［臨床薬理（12.3）参照］*。

8.7 腎機能障害

重度の腎機能障害患者への使用は避けること。重度の腎機能障害患者を対象とした検討は実施してない。軽度又は中等度の腎機能障害患者に対する用量変更は不要である［臨床薬理（12.3）参照］。

10 過量投与

過量投与した場合、副作用の徴候又は症状がないか患者を注意深く観察し、直ちに適切な対症療法を開始すること。

過量投与管理についてさらに助言を受けるため、Poison Help ライン（1-800-222-1222）又は中毒専門医への相談も検討すること。

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

WAYRILZ 400 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains 400 mg rilzabrutinib.

Excipient with known effect

Each tablet contains 0.8 mg of sunset yellow FCF (E 110).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet.

Orange tablet, capsule-shaped of 16.6 × 8.1 mm size, debossed with “P” on one side and “400” on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

WAYRILZ is indicated for the treatment of immune thrombocytopenia (ITP) in adult patients who are refractory to other treatments (see section 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Treatment should be initiated and remain under the supervision of a physician who is experienced in the treatment of haematological diseases.

Posology

The recommended dose of rilzabrutinib is 400 mg twice daily.

Use with CYP3A inhibitors or inducers and gastric acid reducing agents

Recommended use with cytochrome P450 enzyme 3A (CYP3A) inhibitors or inducers and gastric acid reducing agents are provided in Table 1 (see section 4.5).

Table 1: Use with CYP3A inhibitors or inducers and gastric acid reducing agents

	Co-administered medicinal product	**Recommended use**
CYP3A inhibitors	Strong and moderate CYP3A inhibitor	Avoid co-administration of rilzabrutinib with moderate or strong CYP3A inhibitors. If these inhibitors will be used short-term (such as anti-infectives for up to seven days), interrupt rilzabrutinib.
		Avoid co-administration of grapefruit, starfruit and products containing these fruits, and Seville oranges with rilzabrutinib, as these are moderate or strong inhibitors of CYP3A.
	Weak CYP3A inhibitor	No dose adjustment.
CYP3A inducers	Strong and moderate CYP3A inducers	Avoid co-administration of rilzabrutinib with moderate or strong CYP3A inducers.
	Weak CYP3A inducer	No dose adjustment.
Gastric acid reducing agents	Proton pump inhibitors (PPIs)	Avoid co-administration of rilzabrutinib with PPIs.
	H2-receptor antagonists or antacid	If treatment with a gastric acid reducing agent is required, consider using a H2-receptor antagonist (H2RA) or antacid. Take rilzabrutinib at least 2 hours before taking the H2RA or antacid.

Missed dose

If a dose of rilzabrutinib is missed, patients should take the missed dose as soon as possible on the same day with a return to the regular schedule the following day. The missed dose and the next regular scheduled dose must be taken more than 2 hours apart. Extra tablets should not be taken to make up for the missed dose.

Discontinuation

Treatment with rilzabrutinib should be discontinued after 12 weeks of rilzabrutinib therapy if the platelet count does not increase to a level sufficient to avoid clinically important bleeding.

Special population

Elderly
No dose modification is required for elderly (≥ 65 years) patients (see section 5.2).

Renal impairment
No dose modification is required in patients with mild or moderate renal impairment. Rilzabrutinib has not been studied in clinical trials in patients with severe renal impairment (see section 5.2).

Hepatic impairment
No dose modification is required in patients with mild (Child-Pugh Class A) hepatic impairment. Rilzabrutinib has not been studied in clinical trials in patients with severe (Child-Pugh Class C) hepatic impairment. In patients with moderate (Child-Pugh Class B) or severe (Child-Pugh Class C) hepatic impairment, rilzabrutinib should not be administered (see section 5.2).

Paediatric population

The safety and efficacy of rilzabrutinib in children and adolescents below 18 years of age with ITP have not been established. No data are available.

Method of administration

Rilzabrutinib is for oral use.

The tablets can be taken at approximately the same time each day with or without food (see section 5.2). In patients who experience gastrointestinal symptoms, taking rilzabrutinib with food may improve tolerability. Patients should be instructed to swallow the tablets whole with water. The tablets should not be split, crushed, or chewed in order to ensure the entire dose is delivered correctly.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Serious infections

Serious infections (including bacterial, viral, or fungal) have been reported during clinical studies (see section 4.8). Monitor patients for signs and symptoms of infection and treat appropriately.

Women of childbearing potential

Women of childbearing potential must use highly effective method of contraception while taking rilzabrutinib (see section 4.6). Pregnancy status of females of child-bearing potential should be verified prior to initiating treatment.

Hepatic impairment

In patients with moderate (Child-Pugh Class B) or severe (Child-Pugh Class C) hepatic impairment, rilzabrutinib should not be administered (see section 5.2). Bilirubin and transaminases are to be evaluated at baseline and as clinically indicated during treatment with rilzabrutinib. For patients who develop abnormal liver tests after rilzabrutinib, continue to monitor for liver test abnormalities as well as clinical signs and symptoms as clinically indicated.

QT shortening

In the clinical trials with ITP patients, there were no clinically meaningful QTc interval changes. In a thorough QT study, rilzabrutinib produced a shortening in the QTc interval (see section 5.1). Although the underlying mechanism and safety relevance of this finding is not known, clinicians should use caution when prescribing rilzabrutinib to patients at risk for further shortening their QTc duration (e.g., Congenital Short QT Syndrome or patients with a family history of such a syndrome).

Excipients

Sunset yellow FCF

This medicinal product contains azo colouring agent sunset yellow FCF (E 110), which may cause allergic reactions.

Sodium

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per film-coated tablet, that is to say essentially 'sodium-free'.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Rilzabrutinib is primarily metabolized by CYP3A.

Agents that may increase rilzabrutinib plasma concentrations

Co-administration of rilzabrutinib with a moderate or strong CYP3A inhibitor increases rilzabrutinib plasma concentrations. Increased rilzabrutinib concentrations may increase the risk of rilzabrutinib adverse reactions.

CYP3A inhibitors

Co-administration with a strong CYP3A inhibitor (ritonavir) increased the rilzabrutinib C_{max} by approximately 5-fold and AUC by 8-fold in healthy subjects.

Avoid co-administration of moderate or strong CYP3A inhibitors (e.g., ritonavir, clarithromycin, itraconazole, erythromycin, fluconazole, verapamil, diltiazem) with rilzabrutinib. If these inhibitors will be used short term (such as anti-infectives for seven days or less), interrupt rilzabrutinib (see section 4.2).

Avoid co-administration of grapefruit, starfruit and products containing these fruits, and Seville oranges with rilzabrutinib, as these are moderate or strong inhibitors of CYP3A.

P-glycoprotein (P-gp) inhibitors

After co-administration of rilzabrutinib with a strong P-gp inhibitor (quinidine), a modest increase in exposure to rilzabrutinib, considered not to be clinically meaningful, was observed by 12.7% for AUC, relative to rilzabrutinib alone.

Agents that may decrease rilzabrutinib plasma concentrations

Co-administration of rilzabrutinib with moderate or strong CYP3A inducers decreases rilzabrutinib plasma concentrations. Co-administration with a PPI decreases the plasma concentrations of rilzabrutinib. Decreased rilzabrutinib plasma concentrations may reduce rilzabrutinib efficacy.

CYP3A inducers

Co-administration with a strong CYP3A inducer (rifampicin) decreased rilzabrutinib C_{max} and AUC by about 80% in healthy subjects.

Avoid co-administration of rilzabrutinib with moderate or strong CYP3A inducers (e.g., carbamazepine, rifampicin, phenytoin) (see section 4.2).

Gastric acid reducing agents

Rilzabrutinib solubility decreases with increasing pH. Co-administration with a PPI (esomeprazole) decreased rilzabrutinib AUC by 51% in healthy subjects. Co-administration of rilzabrutinib with a H2RA (famotidine) reduced rilzabrutinib AUC by approximately 36% and no significant change was

observed in rilzabrutinib exposure if rilzabrutinib was administered at least 2 hours prior to famotidine.

Avoid co-administration of rilzabrutinib with PPIs. If treatment with a gastric acid reducing agent is required, consider using a H2RA. Rilzabrutinib should be administered at least 2 hours before taking a H2RA (see section 4.2). The effect of elevating gastric pH with antacids on the pharmacokinetics of rilzabrutinib has not been studied and may be similar to that seen with famotidine (H2RA). Therefore, it is recommended to take rilzabrutinib at least 2 hours before taking the antacid.

Agents that may have their plasma concentrations altered by rilzabrutinib

CYP3A substrates

Rilzabrutinib is both an *in vitro* inhibitor and inducer of the CYP3A4 enzyme. Co-administration of a single 400 mg dose of rilzabrutinib with a CYP3A substrate (midazolam) increased substrate exposure by 1.7-fold in healthy subjects. When midazolam was administered 2 hours after the rilzabrutinib dose there was increase in midazolam exposure approximately by 2.2-fold. The effect of a multiple-dose regimen of rilzabrutinib on CYP3A4 activity was not assessed in clinical trials. Caution should be exercised if co-administering rilzabrutinib with CYP3A substrates with narrow therapeutic range (e.g. cyclosporin).

Transporter substrates

Rilzabrutinib has shown potential to inhibit the P-gp, BCRP, and OATP1B3 transporters *in vitro*. There is a possible risk of drug-drug interactions, therefore, caution should be exercised when co-administering rilzabrutinib with P-gp, BCRP, or OATP1B3 sensitive substrates with a narrow therapeutic range (e.g. digoxin, cyclosporin, tacrolimus) (see section 5.2).

Hormonal contraceptives

The effect of rilzabrutinib on the plasma concentrations of hormonal contraceptives is unknown. Therefore, women of childbearing potential should use an alternative non-hormonal or additional highly effective method of contraception during treatment and for at least 1 month after discontinuation of rilzabrutinib (see section 4.6).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential

Women of child-bearing potential must use highly effective contraception during rilzabrutinib treatment and for 1 month after stopping treatment (see section 4.5 regarding potential interaction with hormonal contraceptives). Pregnancy status of females of child-bearing potential should be verified prior to initiating treatment.

Pregnancy

Rilzabrutinib should not be used during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception. Based on the available nonclinical animal studies, there may be a risk to the foetus (see section 5.3). There are no available data on rilzabrutinib use in pregnant women.

Breast-feeding

There are no available data on the presence of rilzabrutinib or its metabolites in human milk, effects on milk production, or the breastfed infant. No conclusions can be drawn regarding whether or not rilzabrutinib is safe for use during breastfeeding. Rilzabrutinib should be used during breastfeeding

only if the potential benefits to the mother outweigh the potential risks, including those to the breastfed child.

Fertility

There are no data on the effect of rilzabrutinib on human fertility. Effects of rilzabrutinib on male and female fertility were studied in rats at doses up to 300 mg/kg/day [Human Equivalent Dose (HED) 48 mg/kg/day]. Animal studies do not indicate any effect on fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Rilzabrutinib may have a minor influence on the ability to drive and use machines. Mild dizziness has been reported in some patients taking rilzabrutinib and should be considered when assessing a patient's ability to drive or operate machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most common adverse reactions were diarrhoea (34.5%), nausea (25.4%), headache (18.3%), abdominal pain (15.8%), COVID-19 (15.5%), nasopharyngitis (11.6%), and arthralgia (11.3%). The most frequent adverse reactions resulting in discontinuation of rilzabrutinib, which occurred each in 2 patients (0.7%), were diarrhoea, nausea, headache, and pneumonia.

Tabulated list of adverse reactions

Unless otherwise stated, the following frequencies of adverse reactions are based on the 284 ITP patients exposed to rilzabrutinib in the phase 1/2 and phase 3 clinical trials (see section 5.1). The median duration of exposure was 6.6 months (range: <1 month to 70.8 months).

Adverse reactions are organised according to primary system organ class (SOC) for each preferred term in MedDRA. The adverse reactions are ranked by frequency within each SOC, and presented in order of decreasing seriousness. Frequencies are defined as 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) and not known (cannot be estimated from the available data).

Table 2: Tabulated list of the adverse drug reactions

MedDRA system organ class	Adverse reactions	Frequency (All grades)
Infections and Infestations	COVID-19	Very common
	Nasopharyngitis	Very common
	Pneumonia*	Common
Nervous system disorders	Headache	Very common
	Dizziness	Common
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	Cough	Common
Gastrointestinal disorders	Diarrhoea	Very common
	Nausea	Very common
	Abdominal pain	Very common
	Vomiting	Common
	Dyspepsia	Common
Skin and subcutaneous tissue disorder	Rash	Common

Musculoskeletal and connective tissue disorders	Arthralgia	Very common

*Due to aspergillosis in 2 cases

Description of selected adverse reactions

Infections
Among patients exposed to rilzabrutinib, the most common infection adverse reactions were COVID-19 (15.5%) and nasopharyngitis (11.6%). The majority of infections were Grade 1 or 2 and resolved within 8 days. For those that experienced an adverse reaction of infection, the median time to onset was 2.9 months (range: 1 day; 41.7 months). In the LUNA-3 Study double blind period, Grade 2 or higher occurred in 17.3% and 14.5% in the rilzabrutinib group and placebo group, respectively. Grade 3 or higher occurred in 3.8% in the rilzabrutinib group and none in the placebo group. In the LUNA-3 Study double blind period, serious grade 3 or higher adverse reaction of infection occurred in 2 (1.5%) patients in the rilzabrutinib group, including a fatal case of pneumonia due to aspergillosis and COVID-19, and none in the placebo group.

Gastrointestinal disorders
Among patients exposed to rilzabrutinib, the most common GI adverse reactions were diarrhoea (34.5%), nausea (25.4%), and abdominal pain (15.8%). Majority of GI reactions were Grade 1 and resolved with median duration of 19 days for nausea, 12 days for abdominal pain, and approximately 7 days for diarrhoea. For those that experienced a GI adverse reaction, the median time to onset for GI disturbances was 4 days (range: 1 day; 12.7 months).

Rash
Among patients exposed to rilzabrutinib, rash (including rash maculo-papular, rash papular, rash erythematous, rash pruritic, erythema, erythema nodosum, urticaria) were all non-serious. All were Grade 1 or 2. For those that experienced an adverse reaction of rash, the median time to onset was 3.4 months (range: 6 days; 57.7 months).

Other special population

Elderly
Among the patients exposed to rilzabrutinib (n=284), 51 (17.9%) patients were 65 years of age or older. In these elderly patients, 2 (3.9%) patients experienced serious adverse reactions of pneumonia. In patients below 65 years of age, 3 (1.3%) patients had serious adverse reactions of pneumonia and COVID-19.

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

There is no specific antidote for overdose with rilzabrutinib. In the event of overdose, closely monitor the patient for any signs or symptoms of adverse reactions and appropriate symptomatic treatment immediately.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: not yet assigned, ATC code: not yet assigned

Mechanism of action

Bruton's tyrosine kinase (BTK) is an intracellular signalling molecule of the B-cell and innate immune cells. In B-cells, BTK signalling results in B-cell survival, proliferation, and maturation. In innate immune cells, BTK participates in inflammatory pathways that include, toll-like receptor signalling, Fc gamma receptor signalling, and the activation of the NLRP3 inflammasome.

Rilzabrutinib is a selective, covalent, reversible inhibitor of BTK, with a tailored residence time at BTK to reduce off-target effects. In ITP, rilzabrutinib mediates its therapeutic effect through multi-immune modulation by inhibiting B cell activation, interruption of FcγR mediated phagocytosis, and potentially amelioration of chronic inflammation associated with ITP.

Pharmacodynamic effects

Cardiac Electrophysiology

In the "Thorough QT Study," co-administration of 400 mg rilzabrutinib and the CYP3A inhibitor (ritonavir) resulted in plasma exposure 8 times higher than rilzabrutinib alone. Under these conditions, there was no prolongation of the mean QTc interval to any clinically relevant effect. In this same study, a concentration dependent shortening in the QTc interval was observed with a maximum shortening of -10.2 ms (90% CI: -12.24, -8.16) following the supratherapeutic dose (combination of rilzabrutinib and ritonavir 100 mg)]. The shortening was smaller [-7.3 ms (90% CI: -9.33, -5.19)] at the rilzabrutinib 400 mg twice a day dose.

Clinical efficacy and safety

The safety and efficacy of rilzabrutinib in adult patients with primary persistent or chronic immune thrombocytopenia (ITP) was evaluated in a Phase 3, randomized, double-blind (DB), placebo-controlled, parallel-group study consisting of 24 weeks of blinded treatment, followed by an open-label (OL) period of 28 weeks and long-term extension (LTE) period during both of which all patients received rilzabrutinib (LUNA 3 Study). The patients enrolled in this study did not have a sustained response to either intravenous immunoglobulin (IVIg/anti-D) or corticosteroid (CS), or had a documented intolerance or insufficient response to any appropriate course of standard-of-care ITP therapy.

Patients were randomized 2:1 to rilzabrutinib or placebo and randomization was stratified with respect to prior splenectomy and severity of thrombocytopenia.

Concomitant ITP medicinal products [oral CS and/or thrombopoietin receptor agonist (TPO-RA)] were allowed at stable doses at least 2 weeks before the start of the study and throughout the DB period. Rescue therapy was permitted.

Only patients that responded during the first 12 weeks of the DB period could continue the DB treatment until Week 24 before entering the OL period. Those who did not respond could enter the OL period at Week 13 or discontinue from the study. After completing the OL period, eligible patients could continue into the LTE period.

In the LUNA 3 Study, 202 patients were randomized and treated, 133 to the rilzabrutinib group and 69 to the placebo group. At baseline, the median age was 47 years (range: 18 to 80 years), 62.9% were female, 61.9% were Caucasian, and 31.7% Asian. Of the 202 patients, 15.8% (rilzabrutinib) and 21.7% (placebo) were 65 years of age and older while 4.5% (rilzabrutinib) and 4.3% (placebo) were 75 years of age and older.

At baseline, the majority (92.6%) of patients had chronic ITP, with a median time since ITP diagnosis of 7.69 years (range: 0.3, 52.2 years), and 27.7% had undergone splenectomy. The median platelet count was 15 300/μL, with almost half (48%) less than 15 000/μL. Twenty-four (11.9%) patients had

only one prior therapy and 178 (88.1%) patients had ≥ 2 prior therapies. The median number of prior therapies, including splenectomy, was 4 (range: 1 to 15). Prior ITP treatments varied, with the most common prior therapies being CS (95.5%), TPO-RAs (68.8%), IVIg or anti-D immunoglobulins (55.4%), and anti-CD20 monoclonal antibody/rituximab (35.1%.). In addition, at baseline 65.8% of patients received both CS and TPO-RAs. Baseline characteristics were generally similar across both groups.

During the DB period, the median duration of exposure was 98 days (range: 22 to 182) and 84 days (range: 17 to 173) for the rilzabrutinib group and placebo group, respectively. The cumulative duration of treatment exposure was 44.3 participant-years and 17.9 participant years for the rilzabrutinib group and placebo group, respectively. All rilzabrutinib treated patients received 400 mg twice a day. In addition, 39.8% of patients received rilzabrutinib without CS or TPO-RA, 25.6% received rilzabrutinib and CS, 18.8% received rilzabrutinib and TPO-RA, and 15.8% received rilzabrutinib and both CS and TPO-RA.

During the first 12 weeks of the DB period, 85 (63.9%) patients and 22 (31.9%) patients in the rilzabrutinib group and placebo group, respectively, achieved platelet count response (≥ 50 000/μL or between 30 000/μL and < 50 000/μL and doubled from baseline). Among the patients who responded during the DB period, the median time to platelet response was 15 days and 50 days for the rilzabrutinib group and placebo group, respectively. Those who achieved platelet count response by week 13 were eligible to continue the DB period. Fifty-five (41.4%) and 55 (79.7%) patients in the rilzabrutinib and placebo groups, respectively, discontinued the DB period due to not achieving pre-defined criteria of platelet response and/or due to lack of response per investigator judgment. These individuals were counted as treatment failure in the primary endpoint analysis.

In the LUNA 3 Study, the primary endpoint was durable platelet response. A durable platelet response was the achievement of a weekly platelet count ≥ 50 000/μL for at least 8 out of the last 12 weeks of the 24-week DB period in the absence of rescue therapy, The proportion of patients achieving durable response was significantly higher in the rilzabrutinib group (23.3%) compared to the placebo group (0%) during the DB period (see Table 3 for study outcomes). A numerically higher percentage of patients that received rilzabrutinib with concomitant CS and/or TPO-RA had durable platelet response (27.5%) compared to those taking rilzabrutinib as monotherapy (17%).

Key secondary endpoints included persistence of platelet response, onset of clinical response, use of rescue therapy and patient reported outcome related to bleeding (see Table 3 for study outcomes).

Table 3: LUNA 3 Study outcomes during the 24-week DB period – adult ITT population

Study outcomes	**Statistic**	**Rilzabrutinib 400 mg twice daily (N=133)**	**Placebo (N=69)**
Durable platelet response[1]	n (%)	31 (23.3)	0 (0)
	95% CI	16.12, 30.49	0.00, 0.00
	Risk difference (95% CI) vs placebo	23.1 (15.95, 30.31)	
	p-value < 0.0001		
Number of weeks with platelet response			
≥ 50 000/μL or between 30 000/μL and < 50 000/μL[2]	LS[4] Mean (SE)	7.18 (0.747)	0.72 (0.350)
	LS Mean difference (SE) vs placebo	6.46 (0.782)	
	95% CI	4.923, 7.990	
	p-value < 0.0001		
≥ 30 000/μL[3]	LS Mean (SE)	6.95 (0.749)	0.64 (0.337)
	LS Mean difference (SE) vs placebo	6.31 (0.776)	

	95% CI	4.787, 7.831	
	p-value < 0.0001		
Time to first platelet response[2]	Median number of days to first platelet response (95% CI)	36 (22, 44)	NR[5]
	Hazard ratio (95% CI) vs placebo	3.10 (1.948, 4.934)	
	p-value < 0.0001		
Requiring rescue therapy	n (%)	44 (33.1)	40 (58)
	Median number of days to first use of rescue therapy (95% CI)	NR[5]	56 (36, NR[5])
	Hazard ratio (95% CI) vs placebo	0.48 (0.309, 0.733)	
	p-value = 0.0007		
Change from baseline in IBLS score[6] at week 25	LS Mean (SE)	-0.040 (0.0169)	0.047 (0.0226)
	LS Mean difference (SE) vs placebo	-0.087 (0.0251)	
	95% CI	-0.1358, -0.0373	
	p-value = 0.0006		

[1] Defined as the proportion of participants able to achieve platelet counts ≥ 50 000/μL for ≥ two-thirds of at least 8 non-missing weekly scheduled platelet measurements during the last 12 weeks of the 24-week blinded treatment period in the absence of rescue therapy, provided that at least 2 non-missing weekly scheduled platelet measurements are ≥ 50 000/μL during the last 6 weeks of the 24-week blinded treatment period.
[2] Platelet count ≥ 50 000/μL or between 30 000 μL and < 50 000/μL and at least doubled from baseline in absence of rescue therapy.
[3] Platelet count ≥ 30 000/μL and at least doubled from baseline in absence of rescue therapy.
[4] LS: Least Square
[5] NR: Not Reached
[6] The ITP Bleeding Scale (IBLS) is a bleeding assessment questionnaire, with scores ranging from 0 to 2, with higher scores indicating higher presence of marked bleeding; average across anatomical sites.

After the DB period, 180 patients entered the OL period (115 patients from the rilzabrutinib group and 65 patients from the placebo group in the DB period) with a cumulative duration of treatment exposure of 75.6 participant-years. Of these 180 patients, 115 patients completed the 28-week OL period.

In the OL period, 14/65 (21.5%) patients from the placebo group achieved a durable response after being exposed to rilzabrutinib, and 10/84 (11.9%) patients in the rilzabrutinib group achieved a durable response despite not achieving durable response during the DB period.

Paediatric population

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

5.2 Pharmacokinetic properties

Mean C_{max} (%CV) and AUC24h (%CV) at steady state were estimated to be 150 ng/mL (56%) and 1 540 ng.h/mL (57.5%), respectively, for the ITP population. Accumulation, as reflected by the fold change in maximum median concentrations, was 1.3-fold following dosing at 400 mg twice daily. Rilzabrutinib exhibits approximately dose proportional increases in exposure over the dose range of 300 mg to 600 mg.

Absorption

The absolute oral bioavailability of rilzabrutinib was 4.73%. The median time to peak rilzabrutinib plasma concentrations (T_{max}) was 0.5 to 2.5 hours.

Effect of food

No clinically significant differences in rilzabrutinib AUC or C_{max} were observed following the administration of a single 400 mg tablet with a high-fat meal, high-calorie meal as compared to dosing under fasting conditions. Resulting T_{max} was delayed by 1.5 hours.

Distribution

Volume of distribution at terminal phase (Vz) after intravenous administration is 149 L. The *in vitro* plasma protein binding of rilzabrutinib is 97.5%, mainly bound to human serum albumin, and the blood-to-plasma ratio is 0.786.

Metabolism

Rilzabrutinib is predominantly metabolized by CYP3A enzymes.

Elimination/Excretion

Rilzabrutinib is rapidly cleared from the plasma, with a $t_{1/2}$ of approximately 3 to 4 hours. Following administration of a single 400 mg 14C-labeled rilzabrutinib dose, radioactivity was predominantly excreted in feces (~86%) and to a lesser extent in urine (~5%) and bile (~6%). Approximately 0.03% of rilzabrutinib is excreted unchanged in the urine.

Special populations

Based on population PK analysis, gender, body weight (range 36-140 kg), race/ethnicity and age (range 12-80 years) had no meaningful effect on rilzabrutinib PK. The PK of rilzabrutinib in Chinese and Japanese populations is similar to the Caucasian population.

Hepatic impairment

Rilzabrutinib exposure increased by approximately 1.5-fold in mild hepatic impairment (Child-Pugh Class A) and approximately 4.5-fold in moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class B). Rilzabrutinib has not been studied in patients with severe (Child-Pugh Class C) hepatic impairment.

Renal impairment

Patients with mild (60-90 mL/min) or moderate (30-60 mL/min) renal impairment participated in rilzabrutinib clinical trials. Population pharmacokinetic analysis suggest that mild or moderate renal impairment do not impact rilzabrutinib exposure.

Transporter inhibition

Rilzabrutinib was shown *in vitro* to be a P-gp substrate, and to a lower extent potentially a substrate of BCRP. Rilzabrutinib was not a substrate for OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, or BSEP. Rilzabrutinib exhibited *in vitro* a potential to inhibit P-gp, OATP1B1, OATP1B3, and BSEP. However, PBPK simulations suggest that rilzabrutinib does not have any relevant effect on P-gp, BCRP, OATP1B1, and OATP1B3 substrate (see section 4.5).

Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship

Plasma exposure and BTK occupancy

Rilzabrutinib has a short duration of systemic exposure with a long duration of action on the target due to its slow dissociation from BTK. At therapeutic doses in healthy participants, durable BTK occupancy in peripheral blood mononuclear cells was observed over a 24-hour period.

5.3 Preclinical safety data

General toxicity

In the 6-month repeat-dose toxicology study in rats, the oesophagus (haemorrhage), duodenum (haemorrhage), stomach (haemorrhage), brain (inflammation; neutrophilic inflammation), uterus (distended, pyometra), cervix (distended uterus), vagina (distended uterus), and ovaries (distended uterus) were identified as target organs. The no-observed-adverse-effect-level (NOAEL) was 150 mg/kg/day (AUC exposure margin of 4.5-fold) for males and 50 mg/kg/day (AUC exposure margin of 3.7-fold) for females. No rilzabrutinib-related changes, with the exception of the brain, were observed at the end of the 4-week recovery period. No evidence of neurodegeneration or cellular alteration in the brain was observed.

In a 9-month repeat-dose study in dogs, the stomach (increased intraepithelial lymphocytes with mucosal atrophy) and liver (Kupffer cell pigment, Kupffer cell hypertrophy and increase in ALT and AST) were identified as target organs. the NOAEL of this study was considered to be 30 mg/kg/day (AUC exposure margin of 0.4- to 0.5-fold). At the end of the 4-week recovery period, with the exception of Kupffer cell pigment, the liver and stomach findings had reversed.

Carcinogenicity/genotoxicity

Rilzabrutinib was not mutagenic in an *in vitro* bacterial reverse mutagenicity (Ames) assay, was not clastogenic in an *in vitro* human peripheral lymphocyte chromosomal aberration assay, nor was it clastogenic in an *in vivo* bone marrow micronucleus assay in rats.

Rilzabrutinib was not carcinogenic in a 6-month transgenic mouse study.
In a 2-year rat carcinogenicity study, rilzabrutinib-related thyroid adenomas and carcinomas were observed for male rats at 100 mg/kg/day (AUC exposure margin of 2.4-fold). The non-carcinogenic dose was considered to be 30 mg/kg/day (AUC exposure margin of 0.64-fold) for males and 5 mg/kg/day (AUC exposure margin of 0.13-fold) for females. Transcriptomic analysis suggests that thyroid tumours in rats derive from rilzabrutinib-mediated perturbation of thyroid hormone maintenance. This nongenotoxic effect was discovered to be specific for rats with a mechanism not considered relevant to humans, therefore, the potential for thyroid tumours in humans is considered low. In this study, the non-neoplastic observation of erythrocytosis was noted for the mesenteric lymph nodes.

Developmental and reproductive toxicity

In the combined male and female rat fertility study, no rilzabrutinib-related effects were observed for any reproductive parameters. The NOAEL for fertility, reproductive performance, and early embryonic development was considered to be 300 mg/kg/day (HED 48 mg/kg/day), the highest dose evaluated.

In definitive rat and rabbit embryo-foetal toxicity studies, no rilzabrutinib-related foetal development and foetal external, visceral, or skeletal malformations were observed. The embryo-foetal development NOAELs were 300 and 100 mg/kg/day in rats and rabbits, respectively, which were the highest doses evaluated. Exposure ratios (AUC) at the embryo-foetal NOAEL compared to human clinical exposure at 400 mg twice daily, were 11.1- and 4.5-fold, in rats and rabbits, respectively. Skeletal variations of unknown relevance were observed at the same highest dose levels. Variations consisted in a shift in

the number of thoracic and lumbar vertebrae (rats and rabbits) and an increase in the incidence of supernumerary rib pairs (rats). No such variations were observed at 150 and 30 mg/kg/day (resulting in 11.9- and 0.24-fold of clinical exposure at 400 mg twice daily, respectively) in rats and rabbits, respectively. In an exploratory rat embryo-foetal range-finding study, increased post-implantation loss and incidence of early resorption, and decreased foetal weight were observed at 500 mg/kg/day (AUC exposure margin of 21.8-fold). Foetal external, visceral and skeletal changes were observed at 500 mg/kg/day. No malformations were noted at ≤ 150 mg/kg/day (AUC exposure margin of 10-fold). In an exploratory rabbit embryo-foetal range-finding study, a slight increase in the incidence of early resorption was observed at 150 mg/kg/day (AUC exposure margin of 5.6-fold). Foetal visceral changes were observed at 150 mg/kg/day (AUC exposure margin of 5.6-fold).

In a pre-/postnatal developmental toxicity study investigating the effects of orally administered rilzabrutinib, the maternal (F0) systemic toxicity NOAEL was considered to be 50 mg/kg/day (HED 8.1 mg/kg/day). The NOAEL for F1 neonatal/developmental toxicity was considered to be 150 mg/kg/day (HED 24.2 mg/kg/day) and the NOAELs for F1 parental system toxicity, F1 reproductive toxicity, and F2 embryonic toxicity were considered to be 300 mg/kg/day (HED 48 mg/kg/day).

Other Toxicity Studies

Rilzabrutinib did not show any phototoxicity potential in the *in vitro* 3T3 neutral red uptake phototoxicity test.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core

Microcrystalline cellulose (E 460(i))
Crospovidone (Type A) (E 1202)
Sodium stearyl fumarate

Film coating

Polyvinyl alcohol (E 1203)
Macrogol (E 1521)
Titanium dioxide (E 171)
Talc (E 553b)
Sunset Yellow FCF (E 110)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special temperature storage conditions.
Store in the original package in order to protect from moisture.

6.5 Nature and contents of container

White, opaque polyvinyl chloride (PVC)/polychlorotrifluoroethylene (PCTFE)-aluminium blister pack in a cardboard wallet with sun/moon symbols containing 28 film-coated tablets.

Pack sizes:

Each blister wallet contains 28 film-coated tablets.

Each pack contains:
- 28 film-coated tablets
- 56 film-coated tablets (2 blister wallets of 28)
- 196 film-coated tablets (7 blister wallets of 28).

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements. No special requirements for disposal.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
The Netherlands

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/25/1974/001
EU/1/25/1974/002
EU/1/25/1974/003

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation:

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

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

ANNEX II

A. MANUFACTURER 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 RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Sanofi S.r.I .
Strada Statale 17 Km 22,
Scoppito, 67019,
Italy

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 marketing authorisation holder (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**

The MAH shall ensure that in each Member State where WAYRILZ is marketed, all patients who are expected to use WAYRILZ have access to/ are provided with the following educational material:

- Patient Card (included in each pack, together with the patient leaflet)

1. Patient educational material:

1.1 Patient card:

The patient card is aligned with the product labelling and includes the following key elements:

• Rilzabrutinib should not be used by pregnant women.

• Language describing how to reduce the potential risk of exposure during pregnancy based on the following:

  o A pregnancy test should be performed before start of treatment with rilzabrutinib.

  o Women of childbearing potential have to use highly effective contraception method during treatment with rilzabrutinib and up to at least 1 month after the last dose.

  o Rilzabrutinib may reduce the efficacy of hormonal contraceptives. Therefore, a non-hormonal contraceptive method should be used or have their male partner use a barrier method.

  o If a pregnancy occurs during treatment with rilzabrutinib contact your treating physician immediately.

• Contact details of the rilzabrutinib prescriber.

• Women of childbearing potential should be instructed to talk to their healthcare professional about contraception while taking rilzabrutinib.

• Instruct patient to refer to PIL for additional information about the safety of rilzabrutinib.

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON (with Blue Box)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

WAYRILZ 400 mg film-coated tablets
rilzabrutinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE

Each film-coated tablet contains 400 mg of rilzabrutinib

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains Sunset yellow FCF (E 110).

See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Film-coated tablets

28 film-coated tablets
56 film-coated tablets
196 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE OF ADMINISTRATION

Oral use.

Read the package leaflet before use.

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

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in the original package in order to protect from moisture.

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

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
The Netherlands

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/25/1974/001 28 film-coated tablets
EU/1/25/1974/002 56 film-coated tablets
EU/1/25/1974/003 196 film-coated tablets

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

WAYRILZ 400 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE INTERMEDIATE PACKAGING

OUTER WALLET (without Blue Box)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

WAYRILZ 400 mg film-coated tablets
rilzabrutinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE

Each film-coated tablet contains 400 mg of rilzabrutinib

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains Sunset yellow FCF (E 110).

See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Film-coated tablets

28 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE OF ADMINISTRATION

Oral use

Read the package leaflet before use.

1. Press and hold here
2. Pull out blister card

Opening Instructions:
[Image for opening instructions]
Press and hold down button (1), while pulling out blister card (2).

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

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in the original package in order to protect from moisture.

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

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
The Netherlands

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

WAYRILZ 400 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

INNER WALLET

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

WAYRILZ 400 mg film-coated tablets
rilzabrutinib

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Sanofi B.V.

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

Take one tablet by mouth twice a day

Day

Mon
Tue
Wed
Thur
Fri
Sat
Sun

Sun/Moon symbol

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTER FOIL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

WAYRILZ 400 mg
rilzabrutinib

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Sanofi B.V.

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

Patient Card

Important safety information for women taking WAYRILZ (rilzabrutinib)

Treating doctor's name: _____

Treating doctor's phone number: _____

Pregnancy

- This medicine should not be used during pregnancy. If a pregnancy occurs during treatment with rilzabrutinib contact your treating physician immediately.
- A pregnancy test should be done before you start taking this medicine.
- Talk to your doctor before taking this medicine if you are pregnant, think you may be pregnant, or are planning on having a baby.

Contraception

- It is not known if rilzabrutinib interferes with how well hormonal birth control works.
- You should use an effective method of birth control during and for one month after receiving this medicine to avoid becoming pregnant while being treated with this medicine.
- Tell your doctor if you are taking a hormonal birth control.

For additional information about the safety of rilzabrutinib, please refer to the patient information leaflet

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

WAYRILZ 400 mg film-coated tablets
rilzabrutinib

▼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 start taking 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.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- 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 WAYRILZ is and what it is used for
2. What you need to know before you take WAYRILZ
3. How to take WAYRILZ
4. Possible side effects
5. How to store WAYRILZ
6. Contents of the pack and other information

1. What WAYRILZ is and what it is used for

WAYRILZ contains the active substance rilzabrutinib. It belongs to a group of medicines called Bruton's tyrosine kinase inhibitors.

WAYRILZ is used to treat adults with immune thrombocytopenia (ITP) when prior treatments for ITP have not worked well enough. ITP is an autoimmune disease, in which the body´s own immune system attacks and destroys platelets in the blood, causes fatigue, and increases risk of bleeding. Platelets are needed to help create clots and stop bleeding.

The active substance in WAYRILZ, rilzabrutinib, works by blocking Bruton´s tyrosine kinase, a protein in the body that plays a role on the immune system (the body´s defences). By blocking this protein, WAYRILZ can decrease the destruction of blood platelets and help increase the number of healthy platelets in the body. This helps reduce the risk of bleeding.

2. What you need to know before you take WAYRILZ

Do not take WAYRILZ
- if you are allergic to rilzabrutinib or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

Warnings and precautions

Talk to your doctor or pharmacist if:
- you have an infection or if you often get infections.
- If you have liver problems

- you have a heart condition known as congenital short QT syndrome or a family history of this syndrome. Taking rilzabrutinib could make this condition worse.

Children and adolescents

This medicine should not be used in patients less than 18 years old. The safety and effectiveness of this medicine in this age group are not known.

Other medicines and WAYRILZ
Tell your doctor, pharmacist, or nurse if you are taking, have recently taken or might take any other medicines, especially if you take any of the following, but not limited to. This is because rilzabrutinib may affect the way some other medicines work. Also, some other medicines can affect the way rilzabrutinib works.

- Medicines that may increase the concentration of rilzabrutinib in the blood and thus may increase side effects
    - Ritonavir, itraconazole, and fluconazole (used to treat viral and fungal infections)
    - Clarithromycin and erythromycin (used to treat bacterial infections)
    - Verapamil and diltiazem (used to treat high blood pressure)
- Medicines that may reduce the concentration of rilzabrutinib in the blood and thus may reduce efficacy
    - Rifampicin (used to treat bacterial infections)
    - Carbamazepine and phenytoin (which is an anticonvulsant and mood stabilizer)
    - Proton pump inhibitors, such as omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, and pantoprazole (used to treat acid reflux or heartburn)
        - If treatment with a gastric acid reducing agent is required, consider using an H2 blocker medicine, such as famotidine and cimetidine, or antacids (used to treat acid reflux). Take rilzabrutinib at least 2 hours before taking these medicines.
- Medicines whose concentration could be increased by rilzabrutinib and thus may increase their side effects. Caution should be taken when these medicines are taken with rilzabrutinib.
    - Midazolam (used to treat fits (seizures) or epilepsy)
    - Cyclosporin and tacrolimus (used to reduce immune reactions and prevent organ rejection)
    - Digoxin (used to treat abnormal heart rhythm or disorders)
- Medicines that may be less effective when taken with rilzabrutinib
    - Hormonal birth control. It is not known if rilzabrutinib interferes with how well hormonal contraceptives work. Alternative or additional forms of contraception should be considered.

WAYRILZ with food
Do not take this medicine with grapefruit, starfruit and products containing these fruits, and with Seville oranges (bitter oranges). This is because they can increase the amount of this medicine in your blood.

Pregnancy and breast-feeding

<u>Pregnancy</u>

There is no human information about the safety of this medicine in pregnancy. A pregnancy test should be done before you start taking this medicine. Talk to your doctor before taking this medicine if you are pregnant, think you may be pregnant, or are planning on having a baby.

This medicine should not be used during pregnancy and in women who are able to have children not using birth control. If a pregnancy occurs during treatment with rilzabrutinib contact your treating physician immediately.

It is not known if rilzabrutinib interferes with how well hormonal birth control works. You should use an effective method of birth control during and for one month after receiving this medicine to avoid becoming pregnant while being treated with this medicine. Please tell your doctor if you are taking a hormonal birth control.

Breast-feeding

It is not known whether this medicine passes into breast milk. If you are breastfeeding or planning to breastfeed, talk to your doctor before using this medicine; you and your doctor must decide if you should breastfeed or if you will be given this medicine, taking into account the benefit of breast feeding for the child and the benefit of this medicine for the mother.

Driving and using machines
If you feel dizzy after taking this medicine, you should avoid driving or using machines.

WAYRILZ contains sodium
This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per film-coated tablet, that is to say essentially 'sodium-free'.

WAYRILZ contains sunset yellow FCF (E 110)
Sunset yellow FCF aluminium lake is a colouring agent which may cause allergic reactions.

3. How to take WAYRILZ

Always take this medicine exactly as your doctor or pharmacist has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

How much to take
The recommended dose is 400 mg twice daily (one tablet of 400 mg two times per day).

Do not change your dose or stop taking this medicine unless your doctor or pharmacist tells you to.

Taking this medicine
- You can take this medicine with or without food. If you experience diarrhoea, nausea, or stomach area (abdominal) pain during treatment, taking it with food may reduce these side effects.
- Take tablets at about the same time each day.
- Swallow tablets whole with a glass of water. Do not cut, crush, or chew the tablets.

If you take more WAYRILZ than you should
If you take more than you should, talk to a doctor or pharmacist. You may experience possible side effects (see section 4).

If you forget to take WAYRILZ
- If you miss a dose, take it as soon as you remember on the same day and return to the regular schedule the following day.
- The missed dose and the next regular scheduled dose must be taken more than 2 hours apart.
- Do not take a double dose to make up for a forgotten dose.

If you are not sure, talk to your doctor, pharmacist or nurse about when to take your next dose.

If you stop taking WAYRILZ
Do not stop taking this medicine unless your doctor tells you.

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

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Serious side effects – uncommon (may affect up to 1 in 100 people)
Tell your doctor immediately if you have any of the following serious side effects:

- COVID-19. Symptoms include fever, chills, cough, difficulty breathing, sore throat, or new loss of taste or smell.
- infection of the lungs (pneumonia). Symptoms include feeling short of breath, chest pain and cough producing discoloured mucus.

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

- Frequent loose stools (diarrhoea)
- Infections of the nose and throat (nasopharyngitis)
- Feeling sick to your stomach (nausea)
- Headache
- Stomach (abdominal) pain
- COVID-19
- Joint pain (arthralgia)

Common (may affect up to 1 in 10 people)

- Infection of the lungs (pneumonia)
- Feeling dizzy
- Vomiting
- Indigestion (dyspepsia)
- Cough
- Skin rash

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor. 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 WAYRILZ

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 and the wallet after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

This medicine does not require any special temperature storage conditions. Store in the original package in order to protect from moisture.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What WAYRILZ contains
The active substance is rilzabrutinib. Each film-coated tablet contains 400 mg of rilzabrutinib.
The other ingredients are:

- Tablet core: microcrystalline cellulose (E 460(i)), crospovidone (type A) (E 1202), sodium stearyl fumarate.
- Tablet coating: polyvinyl alcohol (E 1203), macrogol (E 1521), titanium dioxide (E 171), talc (E 553b), sunset yellow FCF (E 110) (see section 2 WAYRILZ contains sunset yellow FCF (E110)).

What WAYRILZ looks like and contents of the pack
WAYRILZ is an orange film-coated tablet, capsule-shaped of 16.6 x 8.1 mm size, marked with "P" on one side and "400" on the other side.

WAYRILZ is supplied in a blister pack containing 28 film-coated tablets in a cardboard wallet. On each blister there are sun/moon symbols to help you take your dose at the right time – the sun for the morning dose and the moon for the evening dose. Both the sun and the moon blisters contain the same medicine.

Each carton contains 28 film-coated tablets in 1 wallet, 56 film-coated tablets in 2 wallets, or 196 film-coated tablets in 7 wallets.

Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder
Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP
Amsterdam
The Netherlands

Manufacturer
Sanofi S.r.I .
Strada Statale 17 Km 22
Scoppito, 67019
Italy

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

België/Belgique/Belgien
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark
Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország
SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Malta
Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536 389

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska
Sanofi sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

This leaflet was last revised in .

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: https://www.ema.europa.eu

本剤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できる。医療従事者は、あらゆる副作用の疑いを報告するよう求められる。副作用の報告方法については、4.8 項を参照のこと。

1　医薬品名

ウェイリズ 400 mg フィルムコーティング錠

2　質的及び量的組成

フィルムコーティング錠 1 錠あたり 400 mg のリルザブルチニブを含有する。

既知の作用を有する添加剤

1 錠あたり 0.8 mg のサンセットイエローFCF（E 110）を含有する。

全添加剤のリストについては 6.1 項を参照のこと。

3　剤形

フィルムコーティング錠

オレンジ色の錠剤、カプセル形、サイズは 16.6×8.1 mm、片面に「P」、もう片面に「400」の刻印。

4　臨床に関する事項

4.1　効能又は効果

他の治療に抵抗性の免疫性血小板減少症（ITP）成人患者の治療（5.1 項参照）。

4.2　用法及び用量

血液疾患の治療に十分な経験を持つ医師のもとで投与を開始・継続すること。

用量

リルザブルチニブとして 400 mg を 1 日 2 回投与することが推奨される。

CYP3A 阻害剤又は誘導剤及び胃酸分泌抑制剤との併用

シトクロム P450 酵素 3A（CYP3A）阻害剤又は誘導剤及び胃酸分泌抑制剤との併用における推奨事項を Table 1 に示す（4.5 項参照）。

Table 1 - CYP3A 阻害剤又は誘導剤及び胃酸分泌抑制剤との併用

	併用医薬品	推奨事項
CYP3A 阻害剤	強い又は中程度の CYP3A 阻害剤	中程度の又は強い CYP3A 阻害剤との併用は避ける。これらの阻害剤の短期間の使用（感染症治療薬の 7 日間以下の使用等）では、リルザブルチニブの投与を中断する。 グレープフルーツ、スターフルーツ、及びこれらを含む製品、並びにセビリアオレンジは CYP3A の中程度の又は強い阻害剤であるため、リルザブルチニブとの併用を避ける。
	弱い CYP3A 阻害剤	用量調整なし。
CYP3A 誘導剤	強い又は中程度の CYP3A 阻害剤	中程度の又は強い CYP3A 誘導剤との併用は避ける。
	弱い CYP3A 誘導剤	用量調整なし。
胃酸分泌抑制剤	プロトンポンプ阻害剤（PPI）	PPI との併用は避ける。
	H2 受容体拮抗剤又は制酸剤	胃酸分泌抑制剤の投与が必要な場合、H2 受容体拮抗剤（H2RA）又は制酸剤の使用を検討する。 H2RA 又は制酸剤を服用する 2 時間以上前にリルザブルチニブを服用する。

飲み忘れ

リルザブルチニブを 1 回飲み忘れた場合、飲み忘れ分をなるべく早く当日に服用し、翌日には通常の服用スケジュールに戻すこと。飲み忘れ分の服用と次の通常スケジュールに従った服用は、2 時間以上あけること。飲み忘れ分を補うため、余分に錠剤を服用しないこと。

中止

血小板数が臨床的に重大な出血を十分に回避できる程度まで増加しない場合、12 週間の投与後に投与を中止すること。

特定の背景を有する患者

高齢者

高齢（65 歳以上）の患者に対する用量変更は不要である（5.2 項参照）。

腎機能障害患者

軽度又は中等度の腎機能障害患者に対する用量変更は不要である。重度の腎機能障害患者を対象とする臨床試験での評価は実施していない（5.2 項参照）。

肝機能障害患者

軽度（Child-Pugh 分類 A）の肝機能障害患者に対する用量変更は不要である。重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害患者を対象とする臨床試験での評価は実施していない。中等度（Child-Pugh 分類 B）又は重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害患者には、リルザブルチニブを投与してはならない（5.2 項参照）。

小児集団

小児及び 18 歳未満の青年 ITP 患者における安全性及び有効性は確立されておらず、データは得られていない。

用法

経口投与する。

本錠剤は、食事の有無に関わりなく、毎日ほぼ同じ時間に服用できる（5.2 項参照）。胃腸症状がみられる患者では、食事と同時に投与することにより忍容性が改善される可能性がある。患者には、錠剤を水で飲むよう指導する。全量を確実に服用できるよう、錠剤を割ったり、砕いたり、噛んだりしないこと。

4.3 禁忌

有効成分又は 6.1 項に記載する添加剤のいずれかに対する過敏症。

4.4 特別な使用上の警告及び注意

重篤な感染症

臨床試験で重篤な感染症（細菌、ウイルス、真菌等）が報告されている（4.8 項参照）。患者に感染症の徴候や症状がないかモニタリングし、適切に処置すること。

妊娠可能な女性

妊娠可能な女性は、リルザブルチニブ服用時、非常に有効な避妊方法を実施する必要がある（4.6 項参照）。妊娠可能な女性については、投与開始前に妊娠の有無を確認すること。

肝機能障害

中等度（Child-Pugh 分類 B）又は重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害患者には、リルザブルチニブを投与してはならない（5.2 項参照）。本剤の投与前及び必要に応じて投与中、ビリルビン及びトランスアミナーゼを評価すること。投与後に肝機能検査値異常が発現した患者については、必要に応じて肝機能検査及び臨床徴候又は症状のモニタリングを継続すること。

QT 短縮

ITP 患者を対象とした臨床試験で、臨床的に意味のある QTc 間隔の変化は認められなかった。Thorough QT 試験では、リルザブルチニブが QTc 間隔の短縮をもたらした（5.1 項参照）。本所見の機序及び安全性との関連性は不明であるが、QTc 間隔がさらに短縮するリスクのある患者（先天性 QT 短縮症候群患者又はその家族歴を有する患者等）に対しては、臨床医はリルザブルチニブの処方を慎重に行う必要がある。

添加剤

サンセットイエローFCF

本剤は、アレルギー反応を引き起こす可能性のあるアゾ着色料、サンセットイエロー FCF（E 110）を含有している。

ナトリウム

本剤のフィルムコーティング錠 1 錠あたりのナトリウム含有量は 1 mmol（23 mg）未満であり、実質的に「ナトリウム非含有」である。

4.5　他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

リルザブルチニブは主に CYP3A により代謝される。

リルザブルチニブの血漿中濃度を上昇させる可能性のある薬剤

中程度の又は強い CYP3A 阻害剤と併用した場合、リルザブルチニブの血漿中濃度は上昇する。リルザブルチニブ濃度が上昇すると、副作用のリスクが高まる可能性がある。

CYP3A 阻害剤

強い CYP3A 阻害剤（リトナビル）との併用により、健康被験者においてリルザブルチニブの C_{max} は約 5 倍、AUC は約 8 倍に増加した。

中程度の又は強い CYP3A 阻害剤（リトナビル、クラリスロマイシン、イトラコナゾール、エリスロマイシン、フルコナゾール、ベラパミル、ジルチアゼム等）との併用は避けること。これらの阻害剤の短期間の使用（感染症治療薬の 7 日間以下の使用等）では、リルザブルチニブの投与を中断すること（4.2 項参照）。

グレープフルーツ、スターフルーツ、及びこれらを含む製品、並びにセビリアオレンジは CYP3A の中程度の又は強い阻害剤であるため、リルザブルチニブとの併用を避けること。

P-糖タンパク質（P-gp）阻害剤

強い P-gp 阻害剤（キニジン）と併用した場合、リルザブルチニブ曝露量は単剤投与時に比べ、わずかな、臨床的意義がないと考えられる増加を示した（AUC で 12.7%）。

リルザブルチニブの血漿中濃度を低下させる可能性のある薬剤

中程度の又は強い CYP3A 誘導剤と併用すると、リルザブルチニブの血漿中濃度は低下する。PPI と併用すると、リルザブルチニブの血漿中濃度は低下する。リルザブルチニブの血漿中濃度が低下すると、リルザブルチニブの有効性が低下する可能性がある。

CYP3A 誘導剤

強い CYP3A 誘導剤（リファンピシン）との併用投与により、健康被験者におけるリルザブルチニブの C_{max} 及び AUC が約 80%減少した。

中程度の又は強い CYP3A 誘導剤（カルバマゼピン、リファンピシン、フェニトイン等）との併用は避けること（4.2 項参照）。

胃酸分泌抑制剤

リルザブルチニブの溶解度は pH の上昇に伴い低下する。PPI（エソメプラゾール）との併用により、健康被験者におけるリルザブルチニブの AUC は 51%低下した。H2RA（ファモチジン）との併用により、リルザブルチニブの AUC は約 36%低下したが、リルザブルチニブをファモチジン投与の 2 時間以上前に投与した場合、リルザブルチニブの曝露量は有意に変化しなかった。

PPI との併用は避けること。胃酸分泌抑制剤の投与が必要な場合、H2RA の使用を検討すること。リルザブルチニブは、H2RA を服用する 2 時間以上前に投与すること（4.2 項参照）。制酸剤による胃の pH の上昇がリルザブルチニブの薬物動態に及ぼす影響は評価されていないが、ファモチジン（H2RA）と同様の影響を示す可能性がある。したがって、制酸剤を服用する 2 時間以上前にリルザブルチニブを服用することが推奨される。

リルザブルチニブにより血漿中濃度が変化する可能性のある薬剤

CYP3A 基質

リルザブルチニブは CYP3A4 酵素の *in vitro* 阻害剤であり、誘導剤でもある。健康被験者において、リルザブルチニブ 400 mg の単回投与と CYP3A 基質（ミダゾラム）とを併用すると、ミダゾラムの曝露量が 1.7 倍に増加した。リルザブルチニブ投与の 2 時間後にミダゾラムを投与した場合、ミダゾラムの曝露量が約 2.2 倍に増加した。リルザブルチニブの反復投与が CYP3A4 活性に及ぼす影響は、臨床試験で評価されていない。リルザブルチニブを治療域の狭い CYP3A 基質（シクロスポリン等）と併用する場合は注意を要する。

トランスポーター基質

In vitro 試験において、リルザブルチニブは P-gp、乳癌耐性タンパク質（BCRP）及び有機アニオントランスポーターポリペプチド（OATP）1B3 を阻害する可能性を示した。薬物相互作用のリスクが考えられるため、リルザブルチニブと治療域の狭い P-gp、BCRP、又は OATP1B3 感受性基質（ジゴキシン、シクロスポリン、タクロリムス等）を併用する場合は注意が必要である（5.2 項参照）。

ホルモン避妊薬

ホルモン避妊薬の血漿中濃度に対するリルザブルチニブの影響は不明である。したがって、妊娠可能な女性は、リルザブルチニブの投与中及び投与中止後 1 ヵ月間以上、ホルモン製剤を使用しない別の避妊法又は効果の高い追加の避妊法を使用する必要がある（4.6 項参照）。

4.6 受胎能、妊娠及び授乳

妊娠可能な女性

妊娠可能な女性は、リルザブルチニブの投与中及び投与中止後 1 ヵ月間は、効果の高い避妊法を実施する必要がある（ホルモン避妊薬との相互作用の可能性については 4.5 項参照）。妊娠可能な女性については、投与開始前に妊娠の有無を確認すること。

妊娠

妊娠中の女性及び避妊法を実施していない妊娠可能な女性に投与してはならない。これまでに得られた非臨床動物試験の結果によると、胎児へのリスクが考えられる（5.3 項参照）。リルザブルチニブを妊婦に投与したデータはない。

授乳

ヒト乳汁中のリルザブルチニブ又はその代謝物の有無、及び乳汁産生又は母乳栄養乳児への影響に関するデータはない。授乳中にリルザブルチニブを使用しても安全かどうかについては、結論が得られていない。授乳中のリルザブルチニブの使用は、母親への潜在的ベネフィットが、母乳栄養乳児へのリスクを含む潜在的リスクを上回る場合に限ること。

受胎能

リルザブルチニブがヒトの受胎能に及ぼす影響に関するデータはない。ラットを用いてリルザブルチニブが雄及び雌の受胎能に及ぼす影響を、300 mg/kg/日（ヒト等価用量 48 mg/kg/日）以下の用量で試験した。動物試験では受胎能への影響は認められていない（5.3 項参照）。

4.7　自動車運転能力及び機械操作能力への影響

リルザブルチニブは、自動車運転能力及び機械操作能力にわずかに影響する可能性がある。リルザブルチニブを服用している患者の一部で軽度の浮動性めまいが報告されており、患者の自動車運転能力又は機械操作能力を検討する際には、これを考慮する必要がある。

4.8　望ましくない影響

安全性の概要

最も多く報告された副作用は、下痢（34.5%）、悪心（25.4%）、頭痛（18.3%）、腹痛（15.8%）、COVID-19（15.5%）、上咽頭炎（11.6%）、及び関節痛（11.3%）であった。最も多くリルザブルチニブの投与中止に至った副作用は、各 2 例（0.7%）の患者に発現した下痢、悪心、頭痛、及び肺炎であった。

副作用一覧表

特に記載のない限り、以下の副作用発現頻度は、第 1/2 相及び第 3 相臨床試験でリルザブルチニブを投与された ITP 患者 284 例に基づく（5.1 項参照）。投与期間の中央値は 6.6 ヵ月間であった（範囲：1 ヵ月間未満～70.8 ヵ月間）。

副作用は、MedDRA の各基本語の主要器官別大分類（SOC）別に整理した。副作用を、各 SOC 内で頻度により順位付けし、さらに重篤度の高い順に提示した。頻度は、非常に多い（≥1/10）、多い（≥1/100～<1/10）、少ない（≥1/1,000～<1/100）、まれ（≥1/10,000～<1/1,000）、非常にまれ（<1/10,000）、及び不明（得られたデータから推定できない）と定義した。

Table 2 - 副作用一覧表

MeDRA 器官別大分類	副作用	頻度（全階級）
感染症および寄生虫症	COVID-19	非常に多い
	上咽頭炎	非常に多い
	肺炎*	多い
神経系障害	頭痛	非常に多い
	浮動性めまい	多い
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	多い
胃腸障害	下痢	非常に多い
	悪心	非常に多い
	腹痛	非常に多い
	嘔吐	多い
	消化不良	多い
皮膚および皮下組織障害	発疹	多い
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	非常に多い

*2 例のアスペルギルス症による

一部の副作用についての説明

感染症

リルザブルチニブを投与された患者における副作用としての感染症で最も多く報告されたのは COVID-19（15.5%）及び上咽頭炎（11.6%）であった。感染症の大多数は Grade 1 又は 2 で、8 日以内に治癒した。副作用として感染症を経験した患者では、発現までの期間の中央値は 2.9 ヵ月間であった（範囲：1 日～41.7 ヵ月間）。LUNA-3 試験の二重盲検期間では、Grade 2 以上を発現したのはリルザブルチニブ群で 17.3%、プラセボ群で 14.5%であった。Grade 3 以上を発現したのは、リルザブルチニブ群で 3.8%、プラセボ群では該当なしであった。LUNA-3 試験の二重盲検期間において、重篤な Grade 3 以上の副作用として感染症を発現したのは、リルザブルチニブ群ではアスペルギルス症及び COVID-19 による肺炎の致死例を含む 2 例（1.5%）であり、プラセボ群では該当なしであった。

胃腸障害

リルザブルチニブを投与された患者における胃腸関連の副作用で最も多く報告されたのは下痢（34.5%）、悪心（25.4%）及び腹痛（15.8%）であった。胃腸関連の副作用の大多数は Grade 1 であり、治癒までの期間の中央値は悪心が 19 日間、腹痛が 12 日間、下痢が約 7 日間であった。胃腸関連の副作用を経験した患者では、胃腸障害発現までの期間の中央値は 4 日間であった（範囲：1 日～12.7 ヵ月間）。

発疹

リルザブルチニブを投与された患者において、発疹（斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、紅斑性皮疹、そう痒性皮疹、紅斑、結節性紅斑、蕁麻疹等）はいずれも重篤でなかった。すべて Grade 1 又は 2 であった。副作用として発疹を経験した患者では、発現までの期間の中央値は 3.4 ヵ月間であった（範囲：6 日～57.7 ヵ月間）。

その他の特定の背景を有する患者

高齢者

リルザブルチニブを投与した患者（n＝284）のうち、51 例（17.9%）が 65 歳以上であった。これらの高齢患者のうち、2 例（3.9%）が重篤な副作用として肺炎を経験した。65 歳未満の患者では、3 例（1.3%）が重篤な副作用として肺炎及び COVID-19 を発現した。

副作用の疑いの報告

本剤の承認後に副作用の疑いを報告することは重要である。これにより、本剤のベネフィットとリスクのバランスを継続的に監視することができる。医療従事者は、付録 V に記載された各国の報告システムを通じてあらゆる副作用の疑いを報告することを求められる。

4.9　過量投与

リルザブルチニブの過量投与に対する特異的な解毒剤はない。過量投与が発生した場合、あらゆる副作用の徴候又は症状を見つけるため、及び直ちに適切な対症療法を行うため、患者を注意深く観察すること。

サノフィ株式会社

リルザブルチニブ

1.7 同種同効品一覧

※最新の添付文書を参照すること。

[redacted] [redacted] Total number of pages: 5

1.7 同種同効品一覧
SAR444671 - リルザブルチニブ

リルザブルチニブの同種同効品の一覧を表 1 に示す。

表 1 - 同種同効一覧

販売名	ウェイリズ錠 400mg	[ドプテレット錠 20mg]	[ウィフガート点滴静注 400mg]	[タバリス錠 100mg／150mg]	[リツキサン点滴静注 100mg／500mg]	[ロミプレート皮下注 250μg 調製用]	[レボレード錠 12.5mg／25mg]
一般名	リルザブルチニブ	アバトロンボパグマレイン酸塩	エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）	ホスタマチニブナトリウム水和物	リツキシマブ（遺伝子組換え）	ロミプロスチム（遺伝子組換え）	エルトロンボパグ　オラミン
会社名	サノフィ株式会社	Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社	アルジェニクスジャパン株式会社	キッセイ薬品工業株式会社	全薬工業株式会社	協和キリン株式会社	ノバルティスファーマ株式会社
効能・効果	持続性または慢性の免疫性血小板減少症	○待機的な観血的手技を予定している慢性肝疾患患者における血小板減少症の改善 ○持続性及び慢性免疫性血小板減少症	○全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る） ○慢性特発性血小板減少性紫斑病	慢性特発性血小板減少性紫斑病	○CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫 ○CD20 陽性の慢性リンパ性白血病 ○免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患 ○多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎	○慢性特発性血小板減少性紫斑病 ○再生不良性貧血	○慢性特発性血小板減少性紫斑病 ○再生不良性貧血

販売名	ウェイリズ錠 400mg	[ドプテレット錠 20mg]	[ウィフガート点滴静注 400mg]	[タバリス錠 100mg／150mg]	[リツキサン点滴静注 100mg／500mg]	[ロミプレート皮下注 250μg 調製用]	[レボレード錠 12.5mg／25mg]
					○既存治療で効果不十分なループス腎炎 ○下記のネフローゼ症候群 • 頻回再発型あるいはステロイド依存性のネフローゼ症候群 • 難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型、ステロイド依存性あるいはステロイド抵抗性をす示す場合） ○慢性特発性血小板減少性紫斑病 ○後天性血栓性血小板減少性紫斑病 ○全身性強皮症 ○難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡		

販売名	ウェイリズ錠 400mg	[ドプテレット錠 20mg]	[ウィフガート点滴静注 400mg]	[タバリス錠 100mg／150mg]	[リツキサン点滴静注 100mg／500mg]	[ロミプレート皮下注 250μg 調製用]	[レボレード錠 12.5mg／25mg]
					○視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防 ○下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植 ○下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植 ○インジウム（^{111}In）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリ		

販売名	ウェイリズ錠 400mg	[ドプテレット錠 20mg]	[ウィフガート点滴静注 400mg]	[タバリス錠 100mg／150mg]	[リツキサン点滴静注 100mg／500mg]	[ロミプレート皮下注 250μg 調製用]	[レボレード錠 12.5mg／25mg]
					ウム（^{90}Y）イブリツモマブチウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与		
添付文書作成・改訂年月日	ー	2025 年 8 月	2024 年 3 月	2024 年 4 月	2025 年 3 月	2025 年 8 月	2024 年 11 月

＊＊2025年8月改訂（第6版、効能変更、用法及び用量変更）
＊2025年2月改訂（第5版）

日本標準商品分類番号
873399

貯　　法：室温保存
有効期間：5年

承認番号	30500AMX00110000
販売開始	2023年6月

トロンボポエチン受容体作動薬
アバトロンボパグマレイン酸塩錠

処方箋医薬品[注)]

ドプテレット®錠20mg
Doptelet® tablets

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

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

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	ドプテレット錠20mg
有効成分	1錠中アバトロンボパグマレイン酸塩23.6mg（アバトロンボパグとして20mg）を含有
添加剤	乳糖水和物、軽質無水ケイ酸、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、タルク、マクロゴール4000、酸化チタン、黄色三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	ドプテレット錠20mg		
剤型	淡黄色のフィルムコーティング錠		
形状	 表面	 裏面	 側面
	直径：約7.6mm 厚さ：約3.8mm 質量：約172mg		
識別コード	AVA 20		

＊＊4．効能又は効果
○待機的な観血的手技を予定している慢性肝疾患患者における血小板減少症の改善
○持続性及び慢性免疫性血小板減少症

5．効能又は効果に関連する注意

〈待機的な観血的手技を予定している慢性肝疾患患者における血小板減少症の改善〉

5.1 血小板数などの臨床検査値や臨床症状、観血的手技の種類から、出血のリスクが高いと考えられる場合に使用すること。

5.2 開腹、開胸、開心、開頭又は臓器切除を伴う観血的手技の場合は、本剤の投与を避けること。有効性及び安全性は確立していない。

〈持続性及び慢性免疫性血小板減少症〉

＊＊5.3 免疫性血小板減少症の発症又は診断後6カ月以上経過した患者に投与すること。

＊＊5.4 他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合に使用すること。

＊＊5.5 血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる場合に使用すること。

＊＊5.6 免疫性血小板減少症の発症又は診断から6～12カ月の患者における有効性及び安全性は確立していない。

＊＊6．用法及び用量

〈待機的な観血的手技を予定している慢性肝疾患患者における血小板減少症の改善〉

通常、成人には、アバトロンボパグとして以下の用量を1日1回、5日間食後に経口投与する。
投与開始前の血小板数が40,000/μL以上50,000/μL未満：40mg
投与開始前の血小板数が40,000/μL未満：60mg

〈持続性及び慢性免疫性血小板減少症〉

通常、成人には、アバトロンボパグとして初回投与量20mgを1日1回、食後に経口投与する。投与開始後、血小板数、症状に応じて用法・用量を適宜調節する。また、最高投与量は40mgを1日1回とする。

7．用法及び用量に関連する注意

〈待機的な観血的手技を予定している慢性肝疾患患者における血小板減少症の改善〉

7.1 本剤の投与は観血的手技の施行予定日の10～13日前を目安に開始すること。

7.2 本剤を再投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない。特に、血小板数が50,000/μL未満に低下していない患者では他の治療法を選択すること。

〈持続性及び慢性免疫性血小板減少症〉

＊＊7.3 本剤は治療上必要最小限の用法・用量で使用すること。

＊＊7.4 本剤の用法・用量は下表を参照の上、血小板数に応じて2週間ごとに、血小板数が安定する（少なくとも4週間にわたり用量調節せずに血小板数が50,000/μL以上）まで調節すること。なお、少なくとも2週間は同一用法・用量を維持すること。
ただし、血小板数が50,000/μL未満又は400,000/μL超の場合、1週間に1回、用量調節を行ってもよい。

用法・用量	レベル
40mgを1日1回投与	6
40mgを週3回及び20mgを各週の残り4日に投与	5
20mgを1日1回投与	**4**
20mgを週3回投与	3
20mgを週2回投与又は40mgを週1回投与	2
20mgを週1回投与	1

*1日1回より低い頻度で本剤を投与する場合は、連日投与を避け、週ごとに一貫した方法で服薬すること。

血小板数	調節方法
50,000/μL未満	用量レベルを1段階上げる。 ただし、最高投与量として1日1回40mgを4週間投与しても、臨床上重大な出血リスクを回避できるレベルに血小板数が増加しなかった場合は、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
50,000/μL以上 200,000/μL未満	現状の用量レベルを維持する。 ただし、出血のリスクを低下できる治療上必要最小限の用法・用量となるよう、適宜減量も考慮すること。
200,000/μL以上 400,000/μL以下	用量レベルを1段階下げる。
400,000/μL超	本剤を休薬し、血小板数を週2回測定する。休薬後、血小板数が150,000/μL未満まで減少した場合は、休薬前からの用量レベルを1段階下げて投与を再開する。 ただし、最低投与量として週1回20mgを2週間投与しても血小板数が400,000/μL超の場合は、本剤の投与を中止すること。

＊＊7.5 本剤投与中は、血小板数が安定するまで（少なくとも4週間にわたり用量調節せずに血小板数が50,000/μL以上）、血小板数を毎週測定すること。血小板数が安定した場合でも4週に1回を目安に血小板数を測定すること。

＊＊7.6 強い又は中程度のCYP2C9及びCYP3A4を同時に阻害する薬剤とともに服用すると本剤の血中濃度が上昇するため、初回投与量を週3回20mgとすること。また、本剤投与中に強い又は中程度のCYP2C9及びCYP3A4を同時に阻害する薬剤の服用を開始した場合

には、血小板数が安定するまで（少なくとも4週間にわたり用量調節せずに血小板数が50,000/μL以上）、血小板数を毎週測定すること。[10.2、16.7.2参照]

＊＊**7.7** 強い又は中程度のCYP2C9及びCYP3A4を同時に誘導する薬剤とともに服用すると本剤の血中濃度が低下するため、初回投与量を1日1回40mgとすること。[10.2、16.7.2参照]

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

＊＊**8.1** 血小板数が正常範囲以下であっても血栓症が報告されているため、観察を十分に行い、血小板数にかかわらず血栓症の発現に注意すること。[11.1.1、15.1参照]

〈待機的な観血的手技を予定している慢性肝疾患患者における血小板減少症の改善〉

8.2 観血的手技の施行前には血小板数が十分に増加していることを確認すること。本剤を投与しても、観血的手技の実施に際し十分な血小板数の増加が得られない場合があるため、必要に応じて血小板輸血の準備をするなど、適切な措置を講じること。

8.3 観血的手技後に血栓症を発現した症例が報告されているため、本剤投与開始後は観察を十分に行うこと。[11.1.1参照]

8.4 本剤の投与終了又は中止後に血小板数が本剤投与開始前の値に復帰するため、易出血性となる可能性を考慮して観察を十分に行い、必要に応じて適切な処置を行うこと。[17.1.1、17.1.2参照]

〈持続性及び慢性免疫性血小板減少症〉

＊＊**8.5** 本剤は、血液疾患の治療に十分な経験を持つ医師のもとで使用すること。

＊＊**8.6** 本剤投与後は、定期的に血小板数を測定し、血小板数が治療の目標とするレベルを超えた場合には、本剤の減量又は休薬を考慮するなど注意すること。[9.1.1、11.1.1、15.1参照]

＊＊**8.7** 本剤の投与中止により血小板減少を認めることがあるため、本剤の中止後4週間程度は血小板数を頻回に測定すること。[11.1.3参照]

＊＊**8.8** 本剤を含むトロンボポエチン受容体作動薬には、骨髄のレチクリン線維の形成及び線維化を進行させる可能性があるので、本剤の投与開始前には、末梢血液像（末梢血塗抹標本）、全血算（赤血球、白血球及び血小板）及び網状赤血球数の検査を行い、全ての血球系の形態異常の有無を十分観察すること。また、本剤投与中は、末梢血液像（末梢血塗抹標本）、全血算（赤血球、白血球及び血小板）及び網状赤血球数の検査を4週に1回を目安に実施し、全ての血球系の形態異常及び血球減少の存否を観察すること。[11.1.2参照]

＊＊**8.9** トロンボポエチン受容体作動薬には、既存の骨髄異形成症候群等の血液悪性腫瘍を進行させる可能性がある。

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 血栓症、血栓塞栓症を有する患者又はそれらの既往歴を有する患者

血栓症又は血栓塞栓症の発現リスクが高くなるおそれがある。臨床試験では除外されている。[8.6参照]

9.1.2 血栓症の発現因子を有する患者

先天性血栓症の発現因子（凝固第V因子ライデン変異・プロトロンビンG20210A変異、抗トロンビン欠損症、プロテインC又はS欠損症など）又は後天性血栓症の発現因子（抗リン脂質抗体症候群など）を有する患者は、血栓症又は血栓塞栓症の発現リスクが高くなるおそれがある。

＊＊**9.1.3 門脈血流速度が低下している患者**

血栓症又は血栓塞栓症の発現リスクが高くなるおそれがある。待機的な観血的手技を予定する血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者を対象とした臨床試験では門脈血流速度が10cm/秒未満の患者が除外され、慢性免疫性血小板減少症患者を対象とした臨床試験では門脈圧亢進症患者が除外されている。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者

投与可否を慎重に判断し、投与する場合は観察を十分に行うこと。

9.5 妊婦

治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠ラットで胎盤移行性が確認されている。また、器官形成期のウサギ及びラットを用いた生殖発生毒性試験において、臨床曝露量を超える曝露で胎児毒性が認められた（無毒性量でのウサギ及びラットのAUCに基づく曝露量は、ヒトの曝露量の35～53倍）[1)]。器官形成期及び授乳期のラットを用いた生殖発生毒性試験において、臨床曝露量を超える曝露で出生児の生存率低下及び発育遅延が認められた（出生児における無毒性量での母動物及び出生児のAUCに基づく曝露量は、ヒトの曝露量のそれぞれ14及び1倍）[1)]。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ラットで乳汁移行性が認められている[2)]。

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）

本剤は主にCYP2C9及びCYP3A4により代謝される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強い又は中程度のCYP2C9及びCYP3A4の阻害剤（フルコナゾール等）[7.6、16.7.2参照]	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強する可能性がある。	これらの薬剤等がCYP2C9及びCYP3A4の代謝活性を阻害するため、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。
強い又は中程度のCYP2C9及びCYP3A4の誘導剤（リファンピシン等）[7.7、16.7.2参照]	本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱する可能性がある。	これらの薬剤等がCYP2C9及びCYP3A4の代謝活性を誘導するため、本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

＊＊**11.1.1 血栓症、血栓塞栓症**

門脈血栓症（0.3%）、脳卒中（0.3%）、その他の動脈又は静脈血栓症（頻度不明）があらわれることがある。[8.1、8.3、8.6、15.1参照]

＊＊**11.1.2 骨髄線維症（頻度不明）**

骨髄線維症があらわれることがある。血球系の形態異常又は血球減少を認めた場合は、本剤の投与を中止すること。また、線維化状態の確認のため骨髄生検・特殊染色等の実施を考慮すること。[8.8参照]

＊＊**11.1.3 出血（0.3%）**

本剤の投与中止後に出血を生じることがある。[8.7参照]

11.2 その他の副作用

	器官別大分類	1-5%	1%未満	頻度不明
	血液およびリンパ系障害		貧血	
＊＊	胃腸障害	悪心	腹痛	歯肉出血
	一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	発熱	末梢性浮腫
＊＊	免疫系障害		過敏症（そう痒、発疹、息詰まり、紅斑、咽頭浮腫、全身性そう痒症、斑状皮疹、顔面腫脹、舌腫脹、蕁麻疹など）	
＊＊	感染症および寄生虫症			上咽頭炎、上気道感染
＊＊	傷害、中毒および処置合併症			挫傷
	代謝および栄養障害			低ナトリウム血症
＊＊	筋骨格系および結合組織障害		筋肉痛	関節痛
	神経系障害	頭痛		
＊＊	呼吸器、胸郭および縦隔障害			鼻出血
＊＊	皮膚および皮下組織障害			点状出血

13. 過量投与

13.1 症状

血小板数が過剰に増加し、血栓性又は血栓塞栓性の合併症を起こすおそれがある。

＊＊13.2 処置

過量投与が発生した場合、または疑われる場合は、本剤の投与を中止し、患者の状態及び血小板数を十分にモニターすること。血小板数の低下が確認された場合は、「7.用法及び用量に関連する注意」に従い、本剤の治療を再開すること。アバトロンボパグの尿中排泄率は約6%であり[3]、血漿蛋白結合率が高く[4]、透析による除去は期待できない。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

14.1.2 服用直前にブリスターシートから取り出すよう指導すること。

15. その他の注意

＊＊15.1 臨床使用に基づく情報

慢性免疫性血小板減少症患者を対象に実施された海外臨床試験（E5501-G000-302試験、E5501-G000-305試験、501-CL-003試験、501-CL-004試験）の統合解析における血栓症・血栓塞栓症の発現割合は4.7%（128例中6例）であり、その内容は、脳卒中、深部静脈血栓症、頚静脈血栓症、門脈血栓症、肺塞栓症、心筋梗塞、網膜動脈閉塞、一過性脳虚血発作であった。[8.1、8.6、11.1.1参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

本剤はヒト及びチンパンジー以外のトロンボポエチン受容体に対し親和性を持たず、ヒト及びチンパンジー以外の動物に対して薬理活性を示さない。このため毒性試験において、薬理活性に起因する影響は評価されていない。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人に本剤20[注]、40又は60mgを食後に単回経口投与したときのアバトロンボパグの血漿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った[5]。

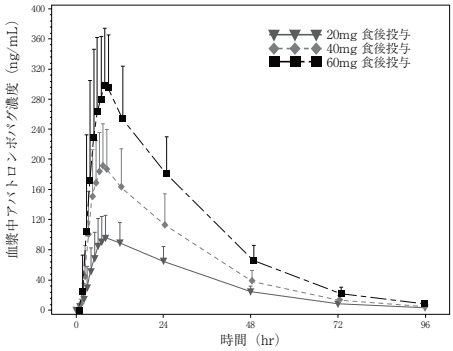


図1　食後単回経口投与時の血漿中アバトロンボパグ濃度推移（健康成人）（算術平均＋標準偏差）

表1　食後単回経口投与時の薬物動態パラメータ（健康成人）

投与量（mg）	例数	C_{max}*1（ng/mL）	T_{max}*2（hr）	$AUC_{0\text{-}inf}$*1（ng・hr/mL）	$t_{1/2}$*1（hr）
20	18	109（26.9）	7.00（3.12，12.0）	3220（831）	16.4（2.09）
40	23	208（54.1）	6.02（3.00，12.0）	5870（1790）	16.1（1.96）
60	23	332（93.3）	7.00（3.00，24.0）	9400（2240）	16.0（1.54）

*1：算術平均（標準偏差）
*2：中央値（最小値、最大値）

＊＊16.1.2 反復投与

健康成人に本剤10mg[注]を空腹時に1日1回7日間反復経口投与したときのアバトロンボパグの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[6]。

表2　空腹時反復経口投与時の薬物動態パラメータ（健康成人）

投与量（mg）	例数	投与日	C_{max}*1（ng/mL）	T_{max}*2（hr）	$AUC_{0\text{-}\tau}$*1（ng・hr/mL）	$t_{1/2}$*1（hr）
10	9	1	75.2（43.9）	6.00（4.00，8.00）	1000（623）	—
		7	112.8（57.0）	5.00（3.00，8.00）	1584（825）	15.3（2.86）

*1：算術平均（標準偏差）
*2：中央値（最小値、最大値）

〈待機的な観血的手技を予定している慢性肝疾患患者における血小板減少症の改善〉

血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者の成績を用いた母集団薬物動態解析により推定した、本剤40又は60mgを食後に1日1回5日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[7]。

表3　母集団薬物動態解析により推定した血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者の薬物動態パラメータ

投与量（mg）	例数	C_{max}*1（ng/mL）	AUC*1*2（ng・hr/mL）	CL/F*1（L/hr）
40	115	214.3（42.6）	3717（62.4）	7.24（15.6）
60	160	352.2（47.3）	4820（85.1）	7.46（19.6）

*1：幾何平均値（幾何変動係数%）
*2：定常状態での1日あたりのAUC

〈持続性及び慢性免疫性血小板減少症〉

慢性免疫性血小板減少症患者の成績を用いた母集団薬物動態解析により推定した、本剤20mgを食後に1日1回反復経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[8]。

表4　母集団薬物動態解析により推定した慢性免疫性血小板減少症患者の薬物動態パラメータ

投与量（mg）	例数	C_{max}*1（ng/mL）	$AUC_{0\text{-}24}$*1（ng・hr/mL）	CL/F*1（L/hr）
20	12	263（37.2）	4991（35）	5.22（14.6）

*1：幾何平均値（幾何変動係数%）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人に本剤40又は60mgを単回経口投与したとき、空腹時投与に対する食後投与のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}inf}$の幾何平均値の比は、40mgでそれぞれ0.841及び0.922、60mgでそれぞれ0.958及び1.09であった[5]。

表5　空腹時又は食後単回経口投与時の薬物動態パラメータ（健康成人）

投与量（mg）	空腹時/食後	例数	C_{max}*1（ng/mL）	T_{max}*2（hr）	$AUC_{0\text{-}inf}$*1（ng・hr/mL）
40	空腹時	18	239（46.1）	5.00（3.00，12.0）	6130（47.9）
	食後	23	201（26.0）	6.02（3.00，12.0）	5650（30.5）
60	空腹時	18	334（53.0）	5.00（4.00，7.00）	8420（51.7）
	食後	23	320（28.1）	7.00（3.00，24.0）	9160（23.8）

*1：幾何平均値（幾何変動係数%）
*2：中央値（最小値、最大値）

16.3 分布

アバトロンボパグのヒト血漿蛋白結合率は96%以上であった[4]（*in vitro*）。

16.4 代謝

16.4.1 代謝物

健康成人6例に［^{14}C］-アバトロンボパグ20mg[注]を単回経口投与したとき、血漿中に代謝物は検出されなかった。約88%が糞中に排泄され、そのうち33.5%が未変化体、43.8%が4-ヒドロキシ体であった[3]（外国人データ）。

16.4.2 代謝酵素

アバトロンボパグは主にCYP2C9及びCYP3A4により代謝された[9]（*in vitro*）。

16.5 排泄

健康成人6例に［^{14}C］-アバトロンボパグ20mg[注]を単回経口投与したとき、投与された総放射能の約88%が糞中に、約6%が尿中に排泄された[3]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者の成績を用いた母集団薬物動態解析により推定した、腎機能正常患者（CL_{cr} 90mL/min以上）、軽度の腎機能障害患者（CL_{cr} 60mL/min以上90mL/min未満）及び中等度の腎機能障害患者（CL_{cr} 30mL/min以上60mL/min未満）に本剤40又は60mgを食後に1日1回5日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[7]。

表6　母集団薬物動態解析により推定した血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者の腎機能障害の程度別の薬物動態パラメータ

投与量（mg）	CL_{cr}（mL/min）	例数	C_{max}*1（ng/mL）	AUC*1*2（ng・hr/mL）
40	90以上	71	172（56.8）	3670（55.4）
	60以上90未満	26	156（69.6）	3260（76.2）
	30以上60未満	14	199（64.3）	4290（62.3）
60	90以上	104	219（63.8）	4670（64.8）
	60以上90未満	37	289（77.6）	6060（83.3）
	30以上60未満	15	186（112）	3750（122）

*1：幾何平均値（幾何変動係数%）
*2：定常状態での1日あたりのAUC

16.6.2 肝機能障害患者

血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者の成績を用いた母集団薬物動態解析により推定した、軽度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類A）、中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類B）及び重度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類C）に本剤40又は60mgを食後に1日1回5日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[7]。

表7　母集団薬物動態解析により推定した血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者の肝機能障害の程度別の薬物動態パラメータ

投与量（mg）	Child-Pugh分類	例数	C_{max}*1（ng/mL）	AUC*1*2（ng・hr/mL）
40	A	63	182（61.7）	3870（59.1）
	B	45	155（61.0）	3290（66.5）
	C	7	223（30.1）	5070（29.2）
60	A	92	243（79.4）	5070（81.2）
	B	58	216（63.2）	4620（68.2）
	C	7	211（49.7）	4640（60.3）

*1：幾何平均値（幾何変動係数%）
*2：定常状態での1日あたりのAUC

16.7 薬物相互作用

16.7.1 *In vitro*試験

アバトロンボパグはBCRPに対する阻害作用を示し、IC_{50}値は16.4μmol/Lであった[10]。

＊＊16.7.2 その他の薬剤

(1) イトラコナゾール

健康成人16例を対象にイトラコナゾール（CYP3A4阻害剤）200mgを16日間反復経口投与（投与1日目のみ1日2回投与し、以降は1日1回投与）し、イトラコナゾールの投与7日目に本剤20mg[注]を単回経口投与したとき、本剤単独投与時と比較して、本剤のC_{max}は7%、$AUC_{0\text{-}inf}$は37%増加した[11]（外国人データ）。

(2) フルコナゾール

健康成人16例を対象にフルコナゾール（CYP2C9及びCYP3A4阻害剤）400mgを1日1回16日間反復経口投与し、フルコナゾールの投与7日目に本剤20mg[注]を単回経口投与したとき、本剤単独投与時と比較して、本剤のC_{max}は17%、$AUC_{0\text{-}inf}$は116%増加した[11]（外国人データ）。

慢性免疫性血小板減少症患者の成績を用いた母集団薬物動態／薬力学シミュレーションにより、目標血小板数（50,000/μL以上200,000/μL未満）を達成した慢性免疫性血小板減少症患者の割合を推定したところ、フルコナゾールを併用せずに本剤20mgを1日1回投与したときと、フルコナゾールを併用して本剤20mgを週3回投与したときで同程度あった。[7.6、10.2参照]

(3) リファンピシン

健康成人16例を対象にリファンピシン（CYP2C9及びCYP3A4誘導剤）600mgを食事1時間前に1日1回16日間反復経口投与し、リファンピシンの投与7日目に本剤20mg[注]を単回経口投与したとき、本剤単独投与時と比較して、本剤のC_{max}は4%増加、$AUC_{0\text{-}inf}$は43%減少した[11]（外国人データ）。

慢性免疫性血小板減少症患者の成績を用いた母集団薬物動態／薬力学シミュレーションにより、目標血小板数（50,000/μL以上200,000/μL未満）を達成した慢性免疫性血小板減少症患者の割合を推定したところ、リファンピシンを併用せずに本剤20mgを1日1回投与したときと、リファンピシンを併用して本剤40mgを1日1回投与したときで同程度であった。[7.7、10.2参照]

(4) シクロスポリン

健康成人36例を対象にシクロスポリン（P-糖蛋白質阻害剤）400mg及び本剤20mg[注]を併用して単回経口投与したとき、本剤単独投与時と比較して、本剤のC_{max}は34%、$AUC_{0\text{-}inf}$は17%減少した[12]（外国人データ）。

(5) ベラパミル

健康成人36例を対象にベラパミル（P-糖蛋白質及びCYP3A4阻害剤）240mgを1日1回11日間反復経口投与し、ベラパミルの投与7日目に本剤20mg[注]を単回経口投与したとき、本剤単独投与時と比較して、本剤のC_{max}は26%、$AUC_{0\text{-}inf}$は61%増加した[12]（外国人データ）。

注）本剤の承認された用法及び用量は、待機的な観血的手技を予定している慢性肝疾患患者における血小板減少症の改善に対しては40又は60mgの1日1回5日間投与、持続性及び慢性免疫性血小板減少性症に対しては初回投与量として20mgの1日1回投与、最高投与量は40mgの1日1回である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈待機的な観血的手技を予定している慢性肝疾患患者における血小板減少症の改善〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（E5501-G000-311）

待機的な観血的手技を予定する血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者204例（日本人50例を含む）を対象に、多施設共同・ランダム化・二重盲検・プラセボ対照・並行群間比較試験を実施した。本剤［投与前の血小板数が低い（40,000/μL未満）場合は60mg、高い（40,000/μL以上50,000/μL未満）場合は40mg］又はプラセボを1日1回、5日間、食後に経口投与した。血小板数は投与前までの2時点の平均値を用い、いずれの時点も60,000/μL未満であることとされた。また、model for end-stage liver disease（MELD）スコアが24超の患者は除外された。被験者は、治験薬最終投与5～8日後（治験薬投与開始10～13日目）に予定する手技を受けることとされた。

投与開始前の血小板数の平均値（最小値-最大値）は、投与前の血小板数が低いコホートでは32,600（12,000-39,700）/μL、血小板数が高いコホートでは44,400（36,000-50,000）/μLであった。実施された観血的手技は、腹水穿刺術、上部消化管内視鏡検査（生検ありの場合を含む）、上部消化管内視鏡下静脈瘤結紮術・硬化療法（生検ありの場合を含む）、大腸内視鏡検査（大腸ポリペクトミー又は生検ありの場合を含む）、肝生検、肝細胞癌に対する化学塞栓療法（TACE）・ラジオ波焼灼術、歯科処置、経頸静脈的肝内門脈大循環短絡術（TIPS）、腹腔鏡下処置及び血管カテーテル手技であった。

有効性の主要評価項目とした血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合は、投与前の血小板数が低いコホート及び高いコホートのいずれにおいても本剤群でプラセボ群よりも有意に高かった（表8）。以上のように、本剤の有効性のプラセボに対する優越性が検証された。

本剤群及びプラセボ群の血小板数の推移を図2に示す。[8.4参照]

表8　血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合（最大の解析対象集団）［E5501-G000-311試験］

	血小板数40,000/μL未満		血小板数40,000/μL以上50,000/μL未満	
	プラセボ（N=43）	本剤60mg（N=70）	プラセボ（N=33）	本剤40mg（N=58）
血小板輸血及び止血処置を回避した被験者[a]，n（%）	15（34.9）	48（68.6）	11（33.3）	51（87.9）
回避した被験者の割合の95% CI[b]	（20.6，49.1）	（55.7，79.4）	（17.2，49.4）	（79.5，96.3）
プラセボ群との差（95% CI）[c]	—	33.7（15.8，51.6）	—	54.6（36.5，72.7）
P値（CMH検定）[d]	—	0.0006	—	<0.0001

CI=信頼区間、CMH=Cochran-Mantel-Haenszel検定、n=被験者数
a）ランダム割付けから待機的な観血的手技の7日後まで血小板輸血及び止血処置を回避した被験者。治験中止等の理由によりデータが得られなかった被験者は、血小板輸血を受けた（回避しなかった）とみなして解析した。
b）正規近似に基づく両側95%信頼区間。
c）プラセボ群との差＝本剤群の回避した被験者の割合－プラセボ群の回避した被験者の割合。95%信頼区間は正規近似法に基づいて算出。
d）P値は各コホート内で予定する待機的な観血的手技の出血リスクで調整したCochran-Mantel-Haenszel検定により算出。本治験は、投与前の血小板数が低いコホート及び高いコホートの両コホートで、有効性の主要評価項目に統計学的有意差が認められる場合に、成功とみなすこととした。

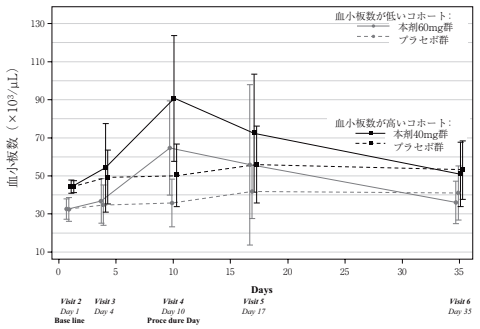


図2　血小板数の推移（最大の解析対象集団、平均値±標準偏差）［E5501-G000-311試験］

副作用の発現割合は、投与前の血小板数が低いコホート（本剤60mg群）では8.6%（6/70例）、血小板数が高いコホート（本剤40mg群）では7.0%（4/57例）であった。主な副作用（発現割合が1%以上）は、悪心（2.4%）、疲労（1.6%）及び頭痛（1.6%）であった[13]。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験（E5501-G000-310）

待機的な観血的手技を予定する血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者231例（日本人の登録なし）を対象に、多施設共同・ランダム化・二重盲検・プラセボ対照・並行群間比較試験を実施した。本剤［投与前の血小板数が低い（40,000/μL未満）場合は60mg、高い（40,000/μL以上50,000/μL未満）場合は40mg］又はプラセボを1日1回、5日間、食後に経口投与した。血小板数は投与前までの2時点の平均値を用い、いずれの時点も60,000/μL未満であることとされた。また、model for end-stage liver disease（MELD）スコアが24超の患者は除外された。被験者は、治験薬最終投与5～8日後（治験薬投与開始10～13日目）に予定する手技を受けることとされた。

投与開始前の血小板数の平均値（最小値-最大値）は、投与前の血小板数が低いコホートでは31,000（10,000-44,500）/μL、血小板数が高いコホートでは44,500（40,000-50,500）/μLであった。実施された観血的手技は、腹水穿刺術、上部消化管内視鏡検査（生検ありの場合を含む）、上部消化管内視鏡下静脈瘤結紮術・硬化療法（生検ありの場合を含む）、大腸内視鏡検査（大腸ポリペクトミー又は生検ありの場合を含む）、肝生検、肝細胞癌に対するエタノール注入療法・化学塞栓療法（TACE）・ラジオ波焼灼術、歯科処置、経頸静脈的肝内門脈大循環短絡術（TIPS）及び血管カテーテル手技であった。

有効性の主要評価項目とした血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合は、投与前の血小板数が低いコホート及び高いコホートのいずれにおいても本剤群でプラセボ群よりも有意に高かった（表9）。以上のように、本剤の有効性のプラセボに対する優越性が検証された。

本剤群及びプラセボ群の血小板数の推移を図3に示す。［8.4参照］

表9　血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合（最大の解析対象集団）［E5501-G000-310試験］

	血小板数40,000/μL未満		血小板数40,000/μL以上50,000/μL未満	
	プラセボ（N=48）	本剤60mg（N=90）	プラセボ（N=34）	本剤40mg（N=59）
血小板輸血及び止血処置を回避した被験者[a]，n（%）	11（22.9）	59（65.6）	13（38.2）	52（88.1）
回避した被験者の割合の95% CI[b]	（11.0，34.8）	（55.7，75.4）	（21.9，54.6）	（79.9，96.4）
プラセボ群との差（95% CI）[c]	—	42.6（27.2，58.1）	—	49.9（31.6，68.2）
P値（CMH検定）[d]	—	<0.0001	—	<0.0001

CI=信頼区間、CMH=Cochran-Mantel-Haenszel検定、n=被験者数

a）ランダム割付けから待機的な観血的手技の7日後まで血小板輸血及び止血処置を回避した被験者。治験中止等の理由によりデータが得られなかった被験者は、血小板輸血を受けた（回避しなかった）とみなして解析した。

b）正規近似に基づく両側95%信頼区間。

c）プラセボ群との差＝本剤群の回避した被験者の割合－プラセボ群の回避した被験者の割合。95%信頼区間は正規近似法に基づいて算出。

d）P値は各コホート内で予定する待機的な観血的手技の出血のリスクで調整したCochran-Mantel-Haenszel検定により算出。本治験は、投与前の血小板数が低いコホート及び高いコホートの両コホートで、有効性の主要評価項目に統計学的有意差が認められる場合に、成功とみなすこととした。

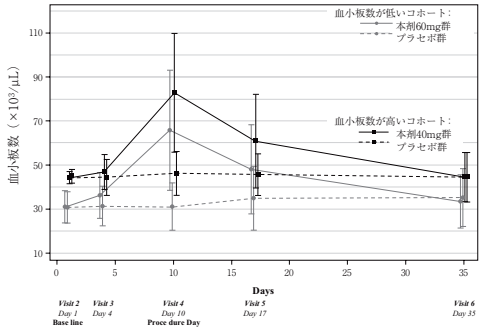


図3　血小板数の推移（最大の解析対象集団、平均値±標準偏差）［E5501-G000-310試験］

副作用の発現割合は、投与前の血小板数が低いコホート（本剤60mg群）では13.5%（12/89例）、血小板数が高いコホート（本剤40mg群）では6.9%（4/58例）であった。主な副作用（発現割合が1%以上）は、頭痛（2.0%）、悪心（1.4%）、疲労（1.4%）、骨痛（1.4%）及び浮動性めまい（1.4%）であった[14]。

〈持続性及び慢性免疫性血小板減少症〉

＊＊17.1.3 国内第Ⅲ相試験（AVA-ITP-307）

過去の治療で十分な効果が得られなかった成人免疫性血小板減少症患者19例を対象に、多施設共同・非盲検・非対照試験を実施した。本試験は、診断後12カ月以上で、投与前までの2時点の平均血小板数が30,000/μL未満の免疫性血小板減少症患者を対象とした。免疫性血小板減少症に対する前治療は、副腎皮質ステロイド、トロンボポエチン受容体作動薬、リツキシマブ、静注用人免疫グロブリン製剤及び免疫抑制剤であった。初回投与量として本剤20mgを1日1回食後に投与し、2週間ごとに血小板数に応じて用量調節を行い、20mgを週1回、20mgを週2回又は40mgを週1回、20mgを週3回、20mgを1日1回、40mgを週3回及び20mgを週4回、40mgを1日1回のいずれかで投与した。

有効性の主要評価項目である血小板反応の累積週数（コア期26週間のうち、救済療法を実施せずに血小板数が50,000/μL以上となった週数）の95%信頼区間の下限値は、事前に規定した閾値である8.02週を上回った（表10）。26週の投与期間における血小板数の推移を図4に示す。

表10　血小板反応の累積週数（最大の解析対象集団）［コア期（AVA-ITP-307試験）］

主要評価項目	アバトロンボパグ（N=19）
平均値（標準偏差）	13.47（9.002）
95%信頼区間	9.13，17.80
中央値	16.57
最小値，最大値	0.0，25.1

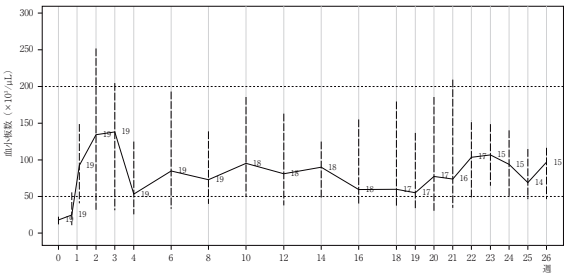


図4　血小板数の推移（最大の解析対象集団、中央値（第1四分位数、第3四分位数））［コア期（AVA-ITP-307試験）］

図中に記載された数値は測定時点の解析対象例数であり、投与期間中に試験を中止した患者は、中止した時点以降の血小板数の評価から除外された。

副作用の発現割合は、15.8%（3/19例）であった。主な副作用（発現割合が5%以上）は、白血球増加症（5.3%）、動悸（5.3%）、血圧上昇（5.3%）、頭痛（5.3%）及び蕁麻疹（5.3%）であった[15]。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

アバトロンボパグは、経口投与可能な低分子のトロンボポエチン受容体作動薬であり、造血前駆細胞から巨核球の増殖及び分化を促進し、血小板数を増加させる。アバトロンボパグは、トロンボポエチンと競合することなくトロンボポエチン受容体に結合し、血小板産生を促進する。

18.2 血小板造血作用

18.2.1 ヒト臍帯血CD34陽性細胞に対してアバトロンボパグは遺伝子組換えヒトトロンボポエチンと同程度の巨核球コロニー形成能を示した[16]。

18.2.2 ヒトの造血幹細胞（胎児肝臓由来CD34陽性細胞）を移植したNOD/SCIDマウスにアバトロンボパグを反復経口投与することにより、用量依存的にヒト血小板数が増加した[17]。

18.3 血小板機能

本剤40又は60mgを食後に1日1回5日間反復経口投与した慢性肝疾患患者20例から採取した血小板では、アデノシン二リン酸又はトロンビン受容体アゴニストペプチドの添加の有無によらず、血小板活性化に明らかな影響は認められなかった[18]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：アバトロンボパグマレイン酸塩（Avatrombopag Maleate）（JAN）

化学名：1-(3-Chloro-5-{[4-(4-chlorothiophen-2-yl)-5-(4-cyclohexylpiperazin-1-yl)-1,3-thiazol-2-yl]carbamoyl}pyridin-2-yl)piperidine-4-carboxylic acid monomaleate

分子式：$C_{29}H_{34}Cl_2N_6O_3S_2 \cdot C_4H_4O_4$

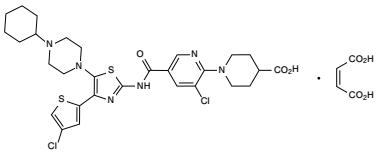
分子量：765.73

性状：白色の粉末

1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、ジメチルスルホキシド、*N*-メチルピロリドンに溶けやすく、メタノール、エタノール（99.5）に溶けにくく、水、アセトニトリル、アセトン、酢酸エチル、ヘキサン、*tert*-ブチルメチルエーテルにほとんど溶けない。

VV-REG-1735174 1.0

化学構造式：



融点：218℃（マレイン酸の離脱）
分配係数（logD）：>4.0（pH3～9、1-オクタノール/水）

21．承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

＊＊22．包装

10錠［10錠（プリスターシート）×1］/箱
15錠［15錠（プリスターシート）×1］/箱
30錠［15錠（プリスターシート）×2］/箱

23．主要文献

1） 社内資料：胚・胎児発生に関する試験（2023年3月27日承認、申請資料概要2.6.6.6）
2） 社内資料：乳汁中排泄（2023年3月27日承認、申請資料概要2.6.4.6.3）
3） 社内資料：ヒトマスバランス試験（501-PK-901試験）（2023年3月27日承認、申請資料概要2.7.2.2.1.3）
4） 社内資料：*in vitro*血漿蛋白結合（2023年3月27日承認、申請資料概要2.6.4.4.2）
5） 社内資料：国際共同第1相試験（E5501-A001-018試験）（2023年3月27日承認、申請資料概要2.7.2.2.2.2）
6） 社内資料：日本人、中国人及び白人での薬物動態及び薬力学試験（E5501-A001-006）（2023年3月27日承認、申請資料概要2.7.2.2.2.1）
7） 社内資料：母集団薬物動態／薬力学解析報告書（CPMS-E5501-005R-v1.0）（2023年3月27日承認、申請資料概要2.7.2.2.6.2）
＊＊8） 社内資料：免疫性血小板減少症を有する日本人被験者の母集団PK及びPK/PD解析（2025年8月25日承認、申請資料概要2.7.2.2.6.3）
9） 社内資料：*in vitro*薬物代謝（2023年3月27日承認、申請資料概要2.6.4.5.1）
10） 社内資料：排出トランスポーターとの相互作用（2023年3月27日承認、申請資料概要2.6.4.8.1）
11） 社内資料：薬物相互作用試験（E5501-G000-019試験）（2023年3月27日承認、申請資料概要2.7.2.2.4.2）
12） 社内資料：薬物相互作用試験（E5501-G000-008試験）（2023年3月27日承認、申請資料概要2.7.2.2.4.1）
13） 社内資料：国際共同第3相試験（E5501-G000-311試験）（2023年3月27日承認、申請資料概要2.7.6.19）
14） 社内資料：海外共同第3相試験（E5501-G000-310試験）（2023年3月27日承認、申請資料概要2.7.6.18）
＊＊15） 社内資料：国内第3相試験（AVA-ITP-307試験）（2025年8月25日承認、申請資料概要2.7.6.2）
16） 社内資料：*in vitro*薬理試験（2023年3月27日承認、申請資料概要2.6.2.2.1）
17） 社内資料：*in vivo*薬理試験（2023年3月27日承認、申請資料概要2.6.2.2.2）
18） 社内資料：血小板機能評価報告書（2023年3月27日承認、申請資料概要2.7.3.3.2.7）

24．文献請求先及び問い合わせ先

旭化成ファーマ株式会社　くすり相談窓口
〒100-0006　東京都千代田区有楽町一丁目1番2号
フリーダイヤル 0120-114-936
（9：00～17：45/土日祝、休業日を除く）

25．保険給付上の注意

25.1 本製剤の効能又は効果に関連する注意において、「開腹、開胸、開心、開頭又は臓器切除を伴う観血的手技の場合は、本剤の投与を避けること。」とされていることから、このような症例には使用しないこと。また、観血的手技の名称及び実施予定年月日を診療報酬明細書の摘要欄に記入すること。

26．製造販売業者等

＊26.1 製造販売元

Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社
東京都港区虎ノ門二丁目6番1号

26.2 発売元

旭化成ファーマ株式会社
東京都千代田区有楽町一丁目1番2号

VV-REG-1735174 1.0

＊＊2024年３月改訂（第９版、効能変更、用法変更）
＊2023年12月改訂（第８版）

日本標準商品分類番号
876399

承認番号	30400AMX00013000
販売開始	2022年5月

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品(注)

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

ウィフガート®点滴静注400mg

VYVGART® for Intravenous Infusion 400mg

Efgartigimod Alfa (Genetical Recombination)

貯法：2～8℃で保存
＊＊**有効期間**：36箇月
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

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

3．組成・性状

3.1 組成

本剤1バイアル（20.0mL）中に次の成分を含有する。

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

本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

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

＊＊4．効能又は効果

○**全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）**
○**慢性特発性血小板減少性紫斑病**

＊＊5．効能又は効果に関連する注意

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

以下の場合で、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。

・他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合
・血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる場合

＊＊6．用法及び用量

〈全身型重症筋無力症〉

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

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

通常、成人にはエフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）として1回10mg/kgを週1回又は2週に1回1時間かけて点滴静注する。週1回投与で開始し、投与開始後4週以降は血小板数及び臨床症状に基づき2週に1回投与に調節することができる。

7．用法及び用量に関連する注意

〈全身型重症筋無力症〉

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

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

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

＊＊**7.3** 本剤は治療上必要最小限の投与頻度で使用すること。

＊＊**7.4** 投与開始後4週間又は血小板数が安定するまでは血小板数を週1回測定し、その後は血小板数反応及び臨床症状に応じて定期的に測定すること。

＊＊**7.5** 投与頻度は、下表を参照の上、血小板数反応及び臨床症状に基づき調節すること。[8.3参照]

血小板数	調節方法
30,000/μL未満になった場合	2週に1回投与の場合、週1回投与に変更する。
30,000/μL以上100,000/μL未満で安定した場合	2週に1回投与の場合、患者の状態に応じて週1回投与に変更することを考慮する。
100,000/μL以上で安定した場合	週1回投与の場合、2週に1回投与に変更する。
400,000/μL以上に達した場合	投与を中断する。血小板数測定を継続し、血小板数150,000/μL以下まで減少したら、本剤投与を2週に1回で再開する。

＊＊**7.6** 投与開始後は定期的に血小板数を評価し、臨床上重大な出血リスクを回避するのに十分なレベルの血小板数の増加が期待できないと考えられる場合には、遅くとも投与開始後12週までに本剤投与の中止を検討すること。また、その後も定期的に投与継続の要否について検討し、4週間連続して十分なレベルの血小板数が認められない場合には、漫然と投与を継続しないこと。[17.1.3参照]

8．重要な基本的注意

〈効能共通〉

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

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

＊＊**8.2** 本剤は、血液疾患の治療に十分な経験を持つ医師のもとで使用すること。

＊＊**8.3** 血小板数の増加に伴い、血栓症又は血栓塞栓症のリスクが増加する可能性があることから、観察を十分に行い、異常が認められた場合は適切な処置を行うこと。[7.5参照]

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

〈効能共通〉

9.1.1 感染症のある患者

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

9.1.2 肝炎ウイルスキャリアの患者

肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うな

ど、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

**9.1.3 血栓症又は血栓塞栓症の既往歴を有する患者

血栓塞栓症があらわれるおそれがある。血栓症又は血栓塞栓症の既往歴や素因を有する患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.2 腎機能障害患者

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

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	人免疫グロブリン製剤（ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン等）	これらの薬剤の治療効果が減弱する可能性がある。これらの薬剤による治療を開始する場合、本剤のサイクル投与における最終投与から2週間後以降に投与することが望ましい。	本剤がこれらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。
	抗補体（C5）モノクローナル抗体製剤（エクリズマブ（遺伝子組換え）、ラブリズマブ（遺伝子組換え））		
*	抗FcRnモノクローナル抗体製剤（ロザノリキシズマブ（遺伝子組換え））	本剤又は抗FcRnモノクローナル抗体製剤の治療効果が減弱する可能性がある。抗FcRnモノクローナル抗体製剤による治療を開始する場合、本剤のサイクル投与における最終投与から2週間後以降に投与することが望ましい。	本剤を含むFcRnに結合する薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。
	血液浄化療法	本剤の治療効果が減弱する可能性があるため、併用を避けることが望ましい。	本剤による治療中に施行することにより本剤の血中濃度を低下させる可能性がある。
*	生ワクチン及び弱毒生ワクチン	本剤による治療中の接種を避けることが望ましい。接種が必要な場合は本剤投与開始の少なくとも4週間前までに接種することが望ましい。本剤による治療中の場合、最終投与から2週間以降にワクチンを投与することが望ましい。	生ワクチン又は弱毒生ワクチンによる感染症発現のリスクが増大するおそれがある。
*	生ワクチン及び弱毒生ワクチン以外のワクチン	ワクチンの効果が減弱する可能性がある。	本剤の作用機序により、ワクチンに対する免疫応答が得られない可能性がある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

**11.1.1 感染症

帯状疱疹、上咽頭炎、インフルエンザ等の感染症が起こることがある。感染症は全身型重症筋無力症患者で6.8%、特発性血小板減少性紫斑病患者で1.6%みられた。[8.1、9.1.1参照]

*11.1.2 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

*11.1.3 Infusion reaction（頻度不明）

異常が認められた場合には本剤の投与速度を下げる、又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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

・患者あたりの投与量（mg)=患者の体重（kg)[注)]×10mg/kg（体重あたりの投与量）

・本剤の必要量（mL)=患者あたりの投与量（mg)/20mg/mL（本剤の濃度）

・必要なバイアル数=本剤の必要量（mL)/20mL（1バイアルの容量）

・必要な日局生理食塩液の量

〈体重96kg以下の場合〉

（100mL又は125mL）－本剤の必要量（mL）

〈体重96kgを超える場合〉

125mL－本剤の必要量（mL）

注）体重が120kgを超える場合は120kgとして計算する。

14.1.2 調製方法

(1) 調製前にバイアル中が無色から微黄色の澄明又は僅かに乳濁した液であることを目視により確認すること。変色又は不溶性異物が認められる場合は使用しないこと。バイアルは振盪しないこと。

(2) 本剤は無菌的に希釈調製を行うこと。

(3) 滅菌シリンジ及び滅菌針を使用して、適切な数のバイアル数から必要量を静かに抜き取る。バイアル中の残液は廃棄すること。

(4) 抜き取った本剤を輸液バッグ又は輸液ボトルに移す。

(5) 算出した量の日局生理食塩液を加えて希釈し、総量が100mL又は125mLになるようにする。

(6) 希釈した液を入れた輸液バッグ又は輸液ボトルを振らずにゆっくりと反転させ、完全に混合したことを確認する。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 急速静注は行わないこと。

14.2.2 投与前に溶液に異物がないか目視で検査すること。

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

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

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

15. その他の注意

＊＊15.1 臨床使用に基づく情報

〈全身型重症筋無力症〉

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

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

国際共同第Ⅲ相試験（ARGX-113-1801）において、本剤が投与され、抗体が測定された85例のうち、本剤に対する抗体が3例（3.5%）、中和抗体が1例（1.2%）に認められた[2]。

16. 薬物動態

＊＊16.1 血中濃度

〈健康被験者〉

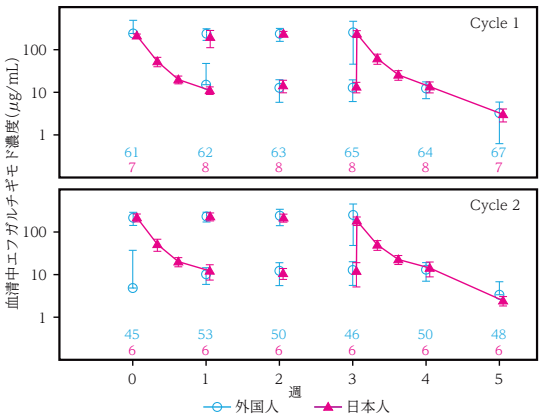
外国人健康被験者20例に本剤0.2～50mg/kgを単回静脈内投与したとき、$AUC_{0\text{-}inf}$は2.0～50mg/kgの範囲で用量に依存せず線形であった（外国人データ）[3]。

〈全身型重症筋無力症〉

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

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

日本人n=8、平均値（標準偏差）を示す。NA：該当せず



数値上段（青）は外国人、下段（赤）は日本人の例数を示す。

図　本剤反復投与後の血清中濃度推移（平均値±標準偏差）

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

国際共同第Ⅲ相試験（ARGX-113-1801）で、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）患者86例（日本人5例を含む）に本剤10mg/kgを週1回静脈内投与したとき、平均C_{max}（範囲219～252μg/mL）及び平均C_{trough}（範囲10.3～17.4μg/mL）は投与期間（最初の4週間及び投与頻度の調節は不可とされた投与16週後以降23週後まで）を通して一定であり、蓄積性は認められなかった。投与16週後以降23週後までに本剤を2週に1回投与した10例において、平均C_{max}は164～371μg/mL、平均$C_{through}$は2.5～5.8μg/mLであった[5]。

日本人5例に本剤10mg/kgを週1回静脈内投与したときの薬物動態パラメータを下表に示す。

投与回数	日本人			
	C_{trough}（μg/mL）		C_{max}（μg/mL）	
	n	平均値（標準偏差）	n	平均値（標準偏差）
1回目	－	NA	5	222（47.6）
2回目	5	6.53（2.40）	5	247（83.6）
3回目	4	8.03（3.22）	4	223（62.8）
4回目	4	10.7（3.22）	5	212（62.6）

NA：該当せず

16.3 分布

本剤静脈内投与時の分布容積は15～20Lであった（外国人データ）[6]。

16.4 代謝

本剤は、一般的なタンパク異化経路によってアミノ酸に分解されると推定される。

16.5 排泄

健康成人に本剤10mg/kg単回投与後の本剤の尿中排泄率は投与量の0.1%未満であった（外国人データ）[6]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害

腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験は実施していないが、母集団薬物動態解析の結果から、本剤10mg/kgを週1回計4回投与したとき、軽度腎機能障害患者（eGFR：60mL/min/1.73m²以上90mL/min/1.73m²未満）は、腎機能正常患者（eGFR：90mL/min/1.73m²以上）と比較して、4回目投与後の$AUC_{0\text{-}168h}$が28%高くなると推定された。また、eGFRが中央値である100mL/min/1.73m²の患者と比較して、eGFRが5パーセンタイル値の62.2mL/min/1.73m²の患者では4回目投与後の$AUC_{0\text{-}168h}$が23%高くなると推定された[7]。[9.2参照]

16.8 その他

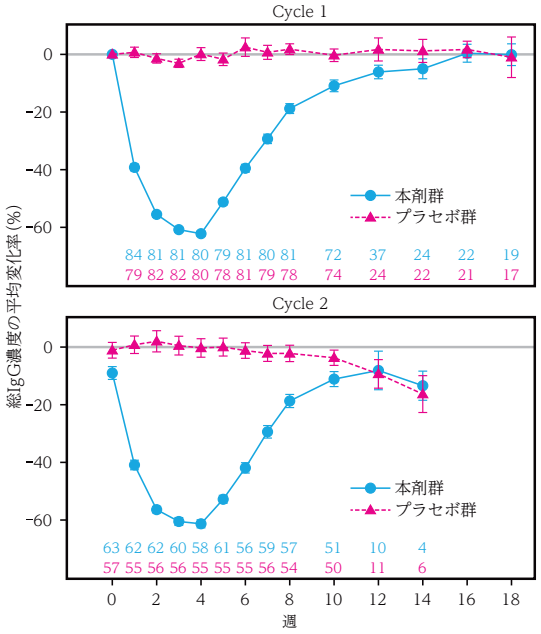
＊＊16.8.1 薬力学

〈効能共通〉

本剤はIgG以外の免疫グロブリン（IgA、IgD、IgE及びIgM）濃度への影響はなくアルブミン濃度は減少させない[8]。

〈全身型重症筋無力症〉

国際共同第Ⅲ相試験（ARGX-113-1704）において、本剤10mg/kg又はプラセボを1週間間隔で計4回投与したときの各サイクルにおける総IgG濃度の推移は、以下のとおりであった[9]。



数値上段（青）は本剤群、下段（赤）はプラセボ群の例数を示す。

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

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

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

国際際共同第Ⅲ相試験（ARGX-113-1801）で、本剤10mg/kg又はプラセボを週1回又は2週に1回24週間投与したときの全患者の総IgG濃度のベースラインからの平均変化率を下図に示す[10]。

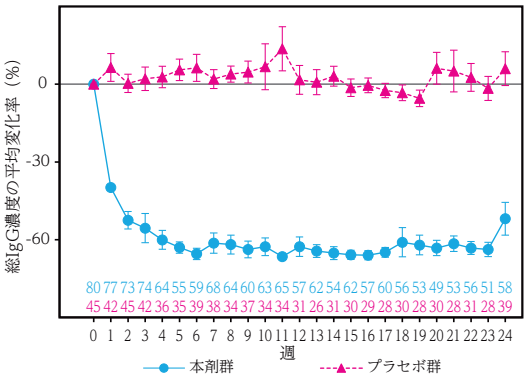


図　総IgG濃度のベースラインからの変化率（%）（全患者、平均値±標準誤差）

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈全身型重症筋無力症〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（ARGX-113-1704）[11),12)]

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

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

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

17.1.2 国際共同第Ⅲ相継続投与試験（ARGX-113-1705）[13)]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

注2）1週間間隔の治験薬投与において、来院の許容期間は±1日と設定された。

注3）各サイクル投与における治験薬最終投与から1週間後までにMG-ADL総スコアが当該サイクル投与のベースラインと比べて2点以上減少し、かつその減少が連続して4週間以上維持された患者

注4）各サイクル投与における治験薬最終投与から1週間後までにQMG総スコアが当該サイクル投与のベースラインから3点以上減少し、かつその減少が連続して4週間以上維持された患者

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

＊＊17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験（ARGX-113-1801試験）[14)]

ITPに対する前治療で十分な効果が得られなかった又は不耐容であった成人ITP患者131例（日本人患者8例を含む）を対象として、ランダム化二重盲検プラセボ対照群間比較試験を実施した。

本試験は、診断後3～12か月又は診断から12か月超のITP患者（平均血小板数＜30,000/μL）で、ITP治療薬を投与中かつ過去に1種類以上のITP治療を受けたことがある、又はITP治療薬を投与中ではないが過去に2種類以上のITP治療を受けたことがある患者を対象とした。

ITPに対する前治療は、副腎皮質ステロイド、TPO受容体作動薬、リツキシマブ、IVIG製剤及び脾臓摘出術であった。

最初の3週間は10mg/kgを週1回投与（計4回）を受けることとした。投与4週後以降15週後までは血小板数及び患者の状態に応じて週1回又は2週に1回に投与頻度を調節可能とした。投与16週後以降23週後までは、投与頻度の調節は不可とし、この期間に、本剤群の57例（85.1%）が週1回、10例（14.9%）が2週に1回の投与を受けた。[7.6参照]

主要評価項目である診断から12か月超のITP患者における持続的血小板数反応（投与19週後から24週後までの6回の来院のうち4回以上血小板数50,000/μL以上であると定義）の達成割合は、本剤群でプラセボ群と比較して有意に高かった。副次評価項目である診断後3か月超のITP患者における持続的血小板数反応の達成割合を下表に示す[15)]。

表　持続的血小板数反応$の達成割合

	本剤群	プラセボ群
診断後12か月超のITP患者，n/N（%）	17/78（21.8）	2/40（5.0）
	p=0.0316*	
診断後3か月超のITP患者，n/N（%）	22/86（25.6）	3/45（6.7）

N=解析対象例数
n＝達成例数
$　持続的血小板数反応は、投与19週後から24週後までの6回の来院のうち4回以上血小板数50,000/μL以上であると定義した
*　脾摘の既往の有無、ベースラインの併用ITP治療薬の有無、ベースラインの血小板数（15,000/μL未満/以上）を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定、有意水準5%（両側）

副作用発現頻度は、本剤群で17.4%（15/86例）であった。主な副作用は、頭痛（3例、3.5%）であった[14)]

＊＊17.1.4 国際共同第Ⅲ相継続投与試験（ARGX-113-1803試験）[16)]

ARGX-113-1801試験から移行した101例のITP患者（本剤群から63例及びプラセボ群から38例、日本人患者5例を含む）を対象として、非盲検非対照試験を実施した。血小板数及び患者の状態に応じて本剤10mg/kgを週1回又は2週に1回投与した。

6週間ごとの血小板数反応（6回の来院のうち4回以上で血小板数が50,000/μL以上であると定義）の達成割合は、下表のとおりであった[17)]。

表　持続的血小板数反応$の達成割合

	プラセボ-本剤群£	本剤-本剤群*
投与1週から6週	23.7（ 9/38）	33.3（21/63）
投与7週から12週	28.9（11/38）	31.7（20/63）
投与13週から18週	23.7（ 9/38）	33.3（21/63）
投与19週から24週	26.3（10/38）	36.5（23/63）
投与25週から30週	21.1（ 8/38）	41.3（26/63）
投与31週から36週	22.2（ 8/36）	38.1（24/63）
投与37週から42週	20.0（ 7/35）	39.3（22/56）
投与43週から48週	21.9（ 7/32）	25.0（12/48）

割合%（達成例数/解析対象例数）
$　持続的血小板数反応は、6回の来院のうち4回以上で血小板数が50,000/μL以上を達成と定義した。
£　1801試験でプラセボ群に割り付けられた患者集団
*　1801試験で本薬群に割り付けられた患者集団

副作用発現頻度は、10.9%（11/101例）であった。主な副作用は、頭痛（3例、3.0%）であった[18)]。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、胎児性Fc受容体（FcRn）を標的とするアミノ酸残基を改変したヒトIgG1抗体のFcフラグメントであり、内因性IgGのFcRnへの結合を競合阻害することによって、内因性IgGのリサイクルを阻害して、IgG分解を促進し、IgG自己抗体を含む血中IgG濃度を減少させる[19),20)]。

18.2 FcRnに対する結合作用（*in vitro*）

本剤のヒトFcRnに対する平衡解離定数（Kd）（平均値±標準偏差）は、pH6.0及びpH7.4の条件下において、それぞれ0.35±0.06nmol/L及び8.59±1.35nmol/Lであった[21)]。

18.3 内因性IgGに対する作用（*in vivo*）

本剤20mg/kgをサルに単回静脈内投与したとき、血清中IgG濃度の減少が認められた[22)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

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

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

20．取扱い上の注意

凍結を避け、外箱開封後は遮光して保存すること。

21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈全身型重症筋無力症〉

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

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

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

22．包装

ウィフガート点滴静注400mg：1バイアル

＊＊23．主要文献

1）社内資料：免疫原性（2022年1月20日承認、CTD 2.7.2.4.1）
2）社内資料：免疫原性（2024年3月26日承認、CTD 2.7.2.4.1）
3）社内資料：用量比例性（ARGX-113-1501試験）（2022年1月20日承認、CTD 2.7.2.3.2）
4）社内資料：第Ⅲ相試験（ARGX-113-1704試験）（2022年1月20日承認、CTD 2.7.2.3.1.1.1）
5）社内資料：ARGX-113-1801試験（2024年3月26日承認、CTD 2.7.2.2.1.1.2）
6）社内資料：第Ⅰ相試験（ARGX-113-1501試験）（2022年1月20日承認、CTD 2.7.2.2.1.1.1）
7）社内資料：腎機能障害（2022年1月20日承認、CTD 2.7.2.3.7.5）
8）社内資料：ARGX-113-1501試験、ARGX-113-1602試験、Pooling Block 2：エフガルチギモドを投与したすべてのgMG患者（2022年1月20日承認、CTD 2.7.4.3.1.1; 3.2.1; 3.3.2）
9）社内資料：第Ⅲ相試験（ARGX-113-1704試験）（2022年1月20日承認、CTD 2.7.2.2.2.2.2）
10）社内資料：ARGX-113-1801試験（2024年3月26日承認、CTD 2.7.2.2.2.1.2）
11）社内資料：第Ⅲ相試験（ARGX-113-1704試験）（2022年1月20日承認、CTD 2.7.6.4）
12）Howard JF Jr, et al.: Lancet Neurol. 2021; 20(7): 526-536.
13）社内資料：第Ⅲ相試験（ARGX-113-1705試験）（2022年1月20日承認、CTD 2.7.6.5）
14）社内資料：第3相試験　ARGX-113-1801試験（2024年3月26日承認、CTD 2.7.6.3）
15）社内資料：有効性の結果（2024年3月26日承認、CTD 2.7.3.2.1.2）
16）社内資料：第3相試験　ARGX-113-1803試験（2024年3月26日承認、CTD 2.7.6.4）
17）ウィフガート点滴静注400mg審査報告書（2024年3月26日承認）
18）社内資料：副作用（2024年3月26日承認、CTD 2.7.4.2.1.5.2）
19）Ulrichts P, et al.: J Clin Invest. 2018; 128(10): 4372-4386.
20）Vaccaro C, et al.: Nat Biotechnol. 2005; 23(10): 1283-1288.
21）社内資料：ヒトFcRnへの結合親和性（2022年1月20日承認、CTD 2.6.2.2.2.1）
22）社内資料：カニクイザル内因性IgGに対する薬理作用（2022年1月20日承認、CTD 2.6.2.2.3.2.3）

24．文献請求先及び問い合わせ先

アルジェニクスジャパン株式会社
107-0052　東京都港区赤坂二丁目5番8号
ヒューリックJP赤坂ビル
TEL：0120-174-103

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

アルジェニクスジャパン株式会社
東京都港区赤坂二丁目5番8号

2024年4月改訂(第3版)
2023年4月改訂(第2版)

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

日本標準商品分類番号
873999

経口血小板破壊抑制薬／脾臓チロシンキナーゼ阻害薬
ホスタマチニブナトリウム水和物錠

劇薬
処方箋医薬品注)

タバリス®錠100mg
タバリス®錠150mg
Tavalisse® Tablets

	タバリス錠100mg	タバリス錠150mg
承認番号	30400AMX00459000	30400AMX00460000
販売開始	2023年4月	

注)注意－医師等の処方箋により使用すること。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	タバリス錠100mg	タバリス錠150mg
有効成分	1錠中ホスタマチニブナトリウム水和物126.2mg(ホスタマチニブとして100mg)	1錠中ホスタマチニブナトリウム水和物189.3mg(ホスタマチニブとして150mg)
添加剤	D-マンニトール、炭酸水素ナトリウムEP、デンプングリコール酸ナトリウム、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄	

3.2 製剤の性状

販売名	タバリス錠100mg	タバリス錠150mg
剤形	フィルムコーティング錠	フィルムコーティング錠
色調	薄い黄赤色	薄い黄赤色
外形		
大きさ	直径：9.0mm 厚さ：約4.8mm	長径：14.5mm 短径：7.25mm 厚さ：約5.5mm
質量	約343mg	約515mg
識別コード	R100	R150

4. 効能又は効果
慢性特発性血小板減少性紫斑病

5. 効能又は効果に関連する注意
以下の場合で、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。
・他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合
・血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる場合

6. 用法及び用量
通常、成人には、ホスタマチニブとして初回投与量100mgを1日2回、経口投与する。初回投与量を4週間以上投与しても目標とする血小板数の増加が認められず、安全性に問題がない場合は150mgを1日2回に増量する。なお、血小板数、症状に応じて適宜増減するが、最高投与量は1回150mgを1日2回とする。

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 本剤の投与中は、血液学的検査、肝機能検査及び血圧測定を定期的に実施し、本剤の用量を調節すること。本剤は、血小板数及び症状に応じて、下表を参考に適宜1段階ずつ増減する。[7.5、8.2-8.5、11.1.1-11.1.3、11.1.5、12.参照]

1日投与量	用法
300mg/日	150mgを1日2回a)
200mg/日	100mgを1日2回a)
150mg/日	150mgを1日1回
100mg/日b)	100mgを1日1回

a) 1日2回投与では8時間を目安に間隔を空けて投与すること。
b) 100mg/日未満への減量が必要な場合は、投与を中止すること。
7.2 本剤は治療上必要最小限の用量で使用すること。
7.3 血小板数50,000/μL以上を目安とし、血小板数がそれを下回る場合には増量を考慮すること。血小板数が250,000/μL超に増加した場合には、減量又は休薬すること。[8.2参照]
7.4 本剤を12週間投与しても臨床的に重要な出血を回避するのに十分なレベルまで血小板数が増加しない場合、本剤の投与中止を考慮すること。
7.5 本剤の投与により、下痢、高血圧、好中球減少及び肝機能障害が発現するおそれがある。これらの事象が発現した場合は、以下の基準を参考に、本剤を減量、休薬又は中止すること。

発現事象	対処方法(目安)
下痢[7.1、11.1.1参照]	
グレード注)3又は4 以下のいずれかに該当する場合等 - 投与開始前と比較して1日7回以上の排便回数の増加 - 入院を要する - 日常生活動作の制限が必要となるほどの下痢が発現した場合	本剤を休薬する。 グレード1以下に下痢が改善した場合は、7.1項の表を参照して1日投与量を1段階下げて、本剤の投与を再開する。
高血圧[7.1、8.3、11.1.2参照]	
収縮期血圧140mmHg以上又は拡張期血圧90mmHg以上に上昇した場合	必要に応じて降圧薬の投与等を行う。 適切な降圧療法にもかかわらず、血圧をコントロールできない場合は、本剤を減量又は休薬する。 休薬により血圧がコントロールされた場合は、7.1項の表を参照して1日投与量を1段階下げて、本剤の投与を再開する。
収縮期血圧160mmHg以上又は拡張期血圧100mmHg以上に上昇した場合	降圧薬の投与等を行う。 適切な降圧療法にもかかわらず、血圧をコントロールできない場合は、本剤を休薬する。 休薬により血圧がコントロールされた場合は、7.1項の表を参照して1日投与量を1段階下げて、本剤の投与を再開する。

発現事象	対処方法(目安)
収縮期血圧180mmHg以上又は拡張期血圧110mmHg以上に上昇した場合	本剤を休薬又は中止し、降圧薬の投与等を行う。 休薬により血圧がコントロールされた場合は、7.1項の表を参照して1日投与量を1段階下げて、本剤の投与を再開する。
好中球減少[7.1、8.4、11.1.3 参照]	
好中球数が1,000/μL未満に減少した場合	好中球数を追加で測定し、1,000/μL未満であった場合は、本剤を休薬する。 休薬により好中球数が1,500/μL超まで回復したら、7.1項の表を参照して1日投与量を1段階下げて、本剤の投与を再開する。
肝機能障害[7.1、8.5、11.1.5、12.参照]	
以下のいずれかを満たし、悪心、嘔吐、腹痛等の症状が認められる場合 - AST又はALTが基準値上限の3倍以上5倍未満 - 総ビリルビンが基準値上限の2倍超	本剤を休薬する。 休薬によりAST、ALT及び総ビリルビンが基準値上限の1.5倍未満に回復した場合は、7.1項の表を参照して1日投与量を1段階下げて、本剤の投与を再開する。
以下のいずれかを満たし、症状が認められない場合 - AST又はALTが基準値上限の3倍以上5倍未満 - 総ビリルビンが基準値上限の2倍超	AST又はALTの上昇が持続する場合は、本剤を減量又は休薬する。 休薬によりAST、ALT及び総ビリルビンが基準値上限の1.5倍未満に回復した場合は、7.1項の表を参照して1日投与量を1段階下げて、本剤の投与を再開する。
以下を満たす場合 - AST又はALTが基準値上限の5倍以上	本剤を休薬する。 休薬によりAST、ALT及び総ビリルビンが基準値上限の1.5倍未満に回復した場合は、7.1項の表を参照して1日投与量を1段階下げて、本剤の投与を再開する。 AST又はALTが基準値上限の5倍以上で持続する場合は、本剤を中止する。
以下のいずれも満たす場合 - AST又はALTが基準値上限の3倍以上 - 総ビリルビンが基準値上限の2倍超	本剤を中止する。

注)グレードはCTCAE ver 5.0による。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は、血液疾患の治療に十分な経験を持つ医師のもとで使用すること。

8.2 血小板数が少なくとも50,000/μL以上に安定するまで、2週間ごとに血液学的検査を実施し、安定した後は定期的に血液学的検査を実施すること。血小板数の増加に伴い、血栓症又は血栓塞栓症のリスクが増加する可能性があることから、観察を十分に行い、異常が認められた場合は適切な処置を行うこと。[7.1、7.3参照]

8.3 本剤の投与により血圧上昇があらわれることがあるので、血圧が安定するまでは2週間ごとに血圧を測定し、安定した後は定期的に測定すること。[7.1、7.5、11.1.2参照]

8.4 本剤の投与により好中球数減少があらわれることがあるので、2週間ごとに好中球数を測定し、安定した後は定期的に測定すること。[7.1、7.5、11.1.3参照]

8.5 本剤の投与により肝機能障害があらわれることがあるので、2週間ごとにAST、ALT及びビリルビンなどの肝機能検査を実施し、安定した後は定期的に肝機能検査を実施すること。[7.1、7.5、11.1.5、12.、16.7.6参照]

8.6 本剤の投与により感染症があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施し、観察を十分に行うこと。[11.1.4参照]

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 血栓症又は血栓塞栓症の既往歴(動脈及び静脈血栓塞栓症など)や素因(第V因子ライデン変異、アンチトロンビンIII欠損症など)を有する患者

血栓塞栓症があらわれるおそれがある。血栓症又は血栓塞栓症の既往歴や素因を有する患者を対象とした臨床試験は実施していない。

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

患者の臨床症状と臨床検査値の観察を十分に行い、B型肝炎の再燃の徴候に注意すること。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者(Child-Pugh分類C)

本剤投与の可否を慎重に判断し、投与する場合には初回投与量の減量を考慮するとともに、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。非結合形R406の血中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.2参照]

9.4 生殖能を有する者

本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊を徹底するように指導すること。ヒトの受胎能への影響に関するデータは得られていない。動物実験(雌ラット)において受胎率の低下が報告されていることから、本剤は女性の受胎能に影響を及ぼす可能性がある。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。海外の臨床試験において、妊娠した患者で死産/自然流産の報告がある。動物実験(ラット及びウサギ)において、臨床推奨用量を下回る曝露で胚・胎児死亡率の増加、胎児の低体重並びに骨格及び内臓異常(変異及び奇形)が認められた。[2.2、9.4参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験(ラット)において、乳汁中への移行が報告されている。また、動物実験(ラット)において、乳汁を介した曝露に起因すると考えられる出生児の死亡率の増加及び低体重が認められた。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。動物実験(ラット、マウス及び幼若ウサギ)において、活発に成長している骨への影響として、大腿骨頭の軟骨形成異常、大腿骨近位及び大腿脛骨関節の成長板異形成、並びに大腿骨及び胸骨の骨髄細胞密度の減少が認められた。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

ホスタマチニブはP-糖蛋白質(P-gp)及び乳がん耐性蛋白質(BCRP)に対して阻害作用を有する。また、本剤の活性本体であるR406は主としてCYP3A4により代謝され、BCRPに対して阻害作用を有し、CYP3Aに対して弱い阻害作用を有する。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強いCYP3A阻害剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン リトナビル 等 [16.7.1参照]	R406の血漿中濃度が上昇し、本剤の副作用が増強される可能性がある。 併用時には患者の状態を慎重に観察して副作用の発現に十分注意し、必要に応じて本剤の減量を考慮すること。	これらの薬剤の強いCYP3A阻害作用による。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強いCYP3A誘導剤 カルバマゼピン フェニトイン リファンピシン 等 [16.7.2参照]	R406の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱する可能性がある。 本剤投与時はこれらの薬剤等を投与しないことが望ましい。	これらの薬剤の強いCYP3A誘導作用による。
シンバスタチン [16.7.3参照]	シンバスタチン及びシンバスタチン酸の血漿中濃度が上昇し、副作用が増強される可能性がある。 併用時には患者の状態を慎重に観察して副作用の発現に十分注意し、必要に応じてシンバスタチンの減量を考慮すること。	ホスタマチニブ及びR406はBCRPの阻害作用を有し、R406はCYP3Aの弱い阻害作用を有する。
ジゴキシン [16.7.4参照]	ジゴキシンの血漿中濃度が上昇し、副作用が増強される可能性がある。 併用時には患者の状態を慎重に観察して副作用の発現に十分注意し、必要に応じてジゴキシンの減量を考慮すること。	ホスタマチニブはP-gpの阻害作用を有する。
ロスバスタチン [16.7.5参照]	ロスバスタチンの血漿中濃度が上昇し、副作用が増強される可能性がある。 併用時には患者の状態を慎重に観察して副作用の発現に十分注意し、必要に応じてロスバスタチンの減量を考慮すること。	ホスタマチニブ及びR406はBCRPの阻害作用を有する。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 重度の下痢(1.7%)

必要に応じて電解質や腎機能検査を行い、患者の状態により止瀉薬の投与、補液などの適切な処置を行うこと。[7.1、7.5参照]

11.1.2 高血圧

高血圧(21.2%)、高血圧クリーゼ(0.6%)があらわれることがある。必要に応じて降圧剤の投与などの適切な処置を行うこと。[7.1、7.5、8.3参照]

11.1.3 好中球減少

好中球減少(5.6%)、発熱性好中球減少症(0.6%)があらわれることがある。[7.1、7.5、8.4参照]

11.1.4 感染症

肺炎(1.1%)等の感染症があらわれることがある。患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合は、抗菌剤の投与などの適切な処置を行うこと。[8.6参照]

11.1.5 肝機能障害(17.3%)

ALT(8.4%)、AST(5.6%)、ビリルビン(2.2%)等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。[7.1、7.5、8.5、12.参照]

11.2 その他の副作用

	10%以上	5～10%未満	5%未満
神経系		浮動性めまい	
消化器	下痢(31.3%)、悪心	腹痛	
皮膚			発疹
臨床検査			白血球減少
その他			胸痛、疲労

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤はUGT1A1を阻害することから、本剤の投与により総ビリルビン及び非抱合(間接)ビリルビンの上昇が認められることがある。[7.1、7.5、8.5、11.1.5、16.7.6参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

PTPシートから取り出し一包化調剤することは避けること。[20.参照]

14.2 薬剤交付時の注意

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

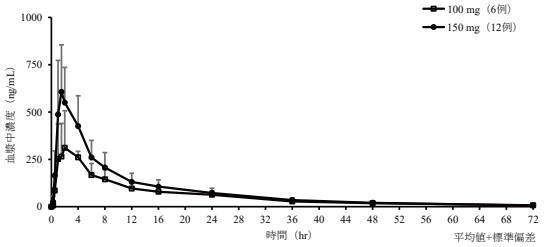
16.1.1 単回投与

日本人健康被験者を対象に本剤100～150mgを空腹時に単回経口投与したとき、活性本体であるR406の薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移は以下のとおりであった[1)]。

用量	例数	t_{max}[a)] (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
100mg	6	3 (1.5-6)	338 (39.8)	4150 (33.0)	15.9 (40.3)
150mg	12	1.5 (1-4)	626 (39.0)	5870 (27.6)	12.6 (34.9)

幾何平均値(幾何CV%)

a) 中央値(最小値-最大値)



16.1.2 反復投与

日本人健康被験者を対象に本剤150mgを1日1回又は100mgを1日2回空腹時に7日間反復経口投与したとき、反復投与7日目のR406の薬物動態パラメータは以下のとおりであった[1)]。本剤100mgを1日2回投与したときのAUC_{τ}から算出した血漿中R406濃度の累積率は2.22倍であった[1)]。日本人健康被験者を対象に、本剤100mg又は200mgを1日2回空腹時に7日間反復経口投与したとき、反復投与7日目のR406のC_{max}(幾何平均値)はそれぞれ615～709及び1730～2360ng/mL、AUC_{τ}(幾何平均値)はそれぞれ4610～5040及び14100～17100ng・hr/mLであり、本剤を1日2回投与したときの曝露は用量比を上回る増加を示した[1),2)]。

用法及び用量	例数	$t_{max,\ ss}$[a)] (hr)	$C_{max,\ ss}$ (ng/mL)	AUC_{τ} (ng・hr/mL)	$t_{1/2,\ ss}$ (hr)
100mg 1日2回	6	2 (1.5-4)	615 (31.1)	4610 (31.0)	16 (35.1)
150mg 1日1回	11	4 (1-6)	643 (37.0)	5900 (33.5)	14.3 (30.6)

幾何平均値(幾何CV%)

a) 中央値(最小値-最大値)

持続性/慢性特発性血小板減少性紫斑病(ITP)患者を対象に本剤150mgを1日2回反復経口投与したとき、定常状態のR406の薬物動態パラメータは以下のとおりであった[3)](外国人データ)。

用法及び用量	例数	$t_{max,\ ss}$ (hr)	$C_{max,\ ss}$ (ng/mL)	AUC_{τ}[a)] (ng・hr/mL)
150mg 1日2回	12	2.17 (2.33)	810 (289)	5450 (2210)

平均値(標準偏差)

a) 10例

16.2 吸収

16.2.1 絶対的バイオアベイラビリティ

本剤は小腸で速やかに代謝された後、活性本体であるR406として

速やかに吸収される。健康被験者10例を対象に本剤150mgを空腹時に単回経口投与したときのR406の絶対的バイオアベイラビリティは54.6%であった[4](外国人データ)。ホスタマチニブの血漿中濃度はわずかであり、投与4時間後には検出されなかった[1]。

16.2.2 食事の影響

健康被験者28例を対象に、本剤150mgを食後(高脂肪/高カロリー食)に単回経口投与したとき、空腹時と比べてR406の$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}はそれぞれ1.23倍及び1.15倍であった[5](外国人データ)。

16.3 分布

R406のヒト血漿蛋白結合率は98.3%であった[6](*in vitro*)。精製ヒト血清アルブミン及び精製α_1-酸性糖蛋白に対する結合率はそれぞれ96.3%及び75.5%であった[6](*in vitro*)。R406は赤血球に分布し、血液／血漿中濃度比は2.6であった[6](*in vitro*)。健康被験者を対象に[^{14}C]R406 100μgを単回静脈内投与したとき、定常状態での分布容積(V_{ss})は256Lであった[4](外国人データ)。

16.4 代謝

本剤は小腸でアルカリホスファターゼにより活性本体であるR406に代謝される[6](*in vitro*)。R406は主にCYP3A4及びUDPグルクロン酸転移酵素(UGT1A9)により代謝される[6](*in vitro*)。健康被験者6例を対象に[^{14}C]ホスタマチニブ150mgを空腹時に単回経口投与したとき、血漿中では主にR406として存在し、R406の代謝物はわずかであった[7](外国人データ)。

16.5 排泄

健康被験者6例を対象に[^{14}C]ホスタマチニブ150mgを空腹時に単回経口投与したとき、投与された放射能の19.3%が尿中に排出された。主にR406のN-グルクロン酸抱合体として存在し、R406の尿中排泄はわずかであった。残りの放射能(80.0%)は糞中に排泄され、主にR406及びR406のベンゼンジオール体として存在していた[7](外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能障害患者を対象に本剤150mgを空腹時に単回経口投与したとき、腎機能正常者8例と比べて、R406の$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}は中等度の腎機能障害患者8例(Ccr：30以上50mL/min未満)でそれぞれ0.78倍及び0.58倍、血液透析を要する末期腎不全患者8例(透析後投与)でそれぞれ0.74倍及び0.62倍であった。また、末期腎不全患者に本剤150 mgを透析開始2時間前に単回経口投与したとき、透析により除去されたR406量は投与量の1%未満であった。非結合形R406の$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}は腎機能障害患者と腎機能正常者で同程度であった[8](外国人データ)。

16.6.2 肝機能障害患者

肝機能障害患者を対象に本剤150mgを空腹時に単回経口投与したとき、肝機能正常者8例と比べて、R406の$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}は軽度の肝機能障害患者8例(Child-Pugh分類A)でそれぞれ0.71倍及び0.89倍、中等度の肝機能障害患者8例(Child-Pugh分類B)でそれぞれ0.76倍及び0.87倍、重度の肝機能障害患者8例(Child-Pugh分類C)でそれぞれ1.06倍及び0.84倍であった。重度の肝機能障害患者における非結合形R406の$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}は、肝機能正常者と比べてそれぞれ1.7倍及び1.3倍であった[8](外国人データ)。[9.3.1参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール(経口剤：国内未承認)

健康被験者8例を対象に本剤80mg[注](単回投与)と強いCYP3A阻害剤であるケトコナゾール200mg(1日2回反復投与)を併用投与したとき、本剤を単独投与したときと比べて、R406の$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}は、それぞれ2.02倍及び1.37倍であった[9](外国人データ)。[10.2参照]

16.7.2 リファンピシン

健康被験者15例を対象に本剤150mg(単回投与)と強いCYP3A誘導剤であるリファンピシン600mg(1日1回反復投与)を併用投与したとき、本剤を単独投与したときと比べて、R406の$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}は、それぞれ0.25倍及び0.41倍であった[9](外国人データ)。[10.2参照]

16.7.3 シンバスタチン

健康被験者21例を対象に本剤100mg(1日2回反復投与)とBCRP及びCYP3A基質であるシンバスタチン40mg(単回投与)を併用投与したとき、シンバスタチンの$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}は、それぞれ1.64倍及び2.13倍であり、シンバスタチン酸の$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}は、それぞれ1.66倍及び1.83倍であった[10](外国人データ)。[10.2参照]

16.7.4 ジゴキシン

健康被験者23例を対象に本剤100mg(1日2回反復投与)とP-gp基質であるジゴキシン0.25mg(1日1回反復投与)を併用投与したとき、ジゴキシンを単独投与したときと比べて、ジゴキシンのAUC_{ss}及び$C_{max,ss}$は、それぞれ1.37倍及び1.70倍であった[11](外国人データ)。[10.2参照]

16.7.5 ロスバスタチン

健康被験者21例を対象に本剤100mg(1日2回反復投与)とBCRP基質であるロスバスタチン20mg(単回投与)を併用投与したとき、ロスバスタチンを単独投与したときと比べて、ロスバスタチンの$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}は、それぞれ1.96倍及び1.88倍であった[10](外国人データ)。[10.2参照]

16.7.6 その他の薬剤

(1) 健康被験者15例を対象に本剤150mg(単回投与)と中程度のCYP3A阻害剤であるベラパミル80mg(1日3回反復投与)を併用投与したとき、本剤を単独投与したときと比べて、R406の$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}は、それぞれ1.39倍及び1.06倍であった[9](外国人データ)。

(2) 健康被験者16例を対象に本剤100mg(1日2回反復投与)とCYP3A基質であるミダゾラム7.5mg(単回投与)を併用投与したとき、ミダゾラムを単独投与したときと比べて、ミダゾラムの$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}は、それぞれ1.25倍及び1.09倍であった[12](外国人データ)。

(3) 健康被験者33例を対象に本剤100mg(1日2回反復投与)と経口避妊薬(エチニルエストラジオール0.03mg/レボノルゲストレル0.15mg、1日1回反復投与)を併用投与したとき、経口避妊薬を単独投与したときと比べて、エチニルエストラジオールのAUC_{ss}及び$C_{max,ss}$は、それぞれ1.28倍及び1.34倍であり、レボノルゲストレルのAUC_{ss}及び$C_{max,ss}$は、それぞれ1.05倍及び0.97倍であった[10](外国人データ)。

(4) 健康被験者28例を対象に本剤150mg(単回投与)とH_2受容体拮抗剤であるラニチジン150mg(単回投与)を併用投与したとき、本剤を単独投与したときと比べて、R406の$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}は、それぞれ0.97倍及び0.98倍であった[5](外国人データ)。

(5) リウマチ患者12例を対象に本剤100mg(1日2回反復投与)とOAT1/3の基質であるメトトレキサート5～25mg/週(単回投与)を併用投与したとき、メトトレキサートを単独投与したときと比べて、メトトレキサートのAUC_{0-48}及びC_{max}は、それぞれ1.12倍及び1.01倍であり、7-ヒドロキシメトトレキサートのAUC_{0-48}及びC_{max}は、それぞれ1.06倍及び1.06倍であった[13](外国人データ)。

(6) 健康被験者15例を対象に本剤100mg(1日2回反復投与)とワルファリン25 mg(単回投与)を併用投与したとき、ワルファリンを単独投与したときと比べて、R-ワルファリンの$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}は、それぞれ1.18倍及び1.02倍であり、S-ワルファリンの$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}は、それぞれ1.13倍及び0.99倍であった[10](外国人データ)。

(7) 健康被験者15例を対象に本剤100mg(1日2回反復投与)とCYP2C8基質であるピオグリタゾン30mg(単回投与)を併用投与したとき、ピオグリタゾンを単独投与したときと比べて、ピオグリタゾンの$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}は、それぞれ1.18倍及び0.83倍であり、ヒドロキシピオグリタゾンのAUC_{0-t}及びC_{max}は、それぞれ0.90倍及び0.91倍であった[14](外国人データ)。

(8) R406はUGT1A1、MATE1及びMATE2-Kに対し阻害作用を示した[6](*in vitro*)。[8.5、12.参照]

注)本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には、ホスタマチニブとして初回投与量100mgを1日2回、経口投与する。初回投与量を4週間以上投与しても目標とする血小板数の増加が認められず、安全性に問題がない場合は150mgを1日2回に増量する。なお、血小板数、症状に応じて適宜増減するが、最高投与量は1回150mgを1日2回とする。」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第III相臨床試験(二重盲検期)

同意取得の6ヵ月以上前にITPと診断され、少なくとも1種類のITP治療薬(副腎皮質ステロイド、TPO受容体作動薬、リツキシマブ又はIVIG製剤)を使用しても十分な効果が得られなかった又は忍容性に問題があると考えられた20歳以上の慢性特発性血小板減少性

紫斑病患者(血小板数が30,000/μL未満)34例(本剤群22例、プラセボ群12例)を対象に、ホスタマチニブ1回100mg 1日2回より投与を開始し、血小板数の増加が認められず、安全性に問題がない場合は150mg 1日2回に増量して24週間経口投与した。血小板数及び安全性等に応じて、100mg 1日1回～150mg 1日2回の範囲で用量調整した。その結果、主要評価項目であるStable platelet response(投与14週から24週までの6回の来院のうち4回以上で血小板数が50,000/μL以上)の達成割合は、下表のとおりであり本剤群でプラセボ群と比較して高かった[15]。

副作用発現割合は、本剤群77.3%(17/22例)、プラセボ群8.3%(1/12例)であった。本剤群の主な副作用は、下痢31.8%(7/22例)、高血圧27.3%(6/22例)及び好中球数減少13.6%(3/22例)であった。中等度又は高度の出血関連の副作用は認められなかった。

	ホスタマチニブ群 N=22				プラセボ群 N=12			
	n	達成割合	95%信頼区間		n	達成割合	95%信頼区間	
			下限	上限			下限	上限
Stable platelet response達成	8	36.4%	17.2%	59.3%	0	0%	0.0%	26.5%
プラセボとの差	－	36.4%	3.1%	59.3%	－	－	－	－

17.1.2 国内第III相臨床試験(長期投与期)

上記の慢性特発性血小板減少性紫斑病患者34例のうち、二重盲検期で本剤群に割り付けられた22例において長期投与時(最大52週間)の有効性及び安全性を評価した。血小板数の維持期間(血小板数が28日以上連続で50,000/μL以上を達成した最初の測定日から28日以上連続して血小板数が50,000/μL未満となった最初の測定日までの期間)の中央値は、309日(範囲：113～358日)であった[15]。副作用発現割合は、77.3%(17/22例)であった。主な副作用は、下痢31.8%(7/22例)、高血圧27.3%(6/22例)及び好中球数減少13.6%(3/22例)であった。

17.1.3 海外第III相検証試験(C788-047試験)

3ヵ月以上前にITPと診断され、少なくとも1種類のITP治療薬(副腎皮質ステロイド、TPO受容体作動薬又はIVIG製剤等)を使用しても十分な効果が得られなかった又は忍容性に問題があると考えられた18歳以上の持続性/慢性特発性血小板減少性紫斑病患者(血小板数が30,000/μL未満)76例(本剤群51例、プラセボ群25例)を対象に、ホスタマチニブ1回100mg 1日2回より投与を開始し、血小板数の増加が認められず、安全性に問題がない場合は150mg 1日2回に増量して24週間経口投与した。血小板数及び安全性等に応じて、100mg 1日1回～150mg 1日2回の範囲で用量調整した。その結果、主要評価項目であるStable platelet response(投与14週から24週までの6回の来院のうち4回以上で血小板数が50,000/μL以上)の達成割合は、本剤群17.6%(9/51例)及びプラセボ群0%(0/25例)であり、プラセボ群と比較し本剤群で有意に高かった(P=0.0261、群間差(本剤－プラセボ)：17.6%、95%信頼区間：7.2%, 28.1%)。また、中等度又は高度の出血関連事象は本剤群11.8%及びプラセボ群20.0%、重篤な出血関連事象は本剤群5.9%及びプラセボ群12.0%であった[16),17)]。

副作用発現割合は、本剤群76.5%(39/51例)及びプラセボ群28.0%(7/25例)であった。

17.1.4 海外第III相検証試験(C788-048試験)

3ヵ月以上前にITPと診断され、少なくとも1種類のITP治療薬(副腎皮質ステロイド、TPO受容体作動薬又はIVIG製剤等)を使用しても十分な効果が得られなかった又は忍容性に問題があると考えられた18歳以上の持続性/慢性特発性血小板減少性紫斑病患者(血小板数が30,000/μL未満)74例(本剤群50例、プラセボ群24例)を対象に、ホスタマチニブ1回100mg 1日2回より投与を開始し、血小板数の増加が認められず、安全性に問題がない場合は150mg 1日2回に増量して24週間経口投与した。血小板数及び安全性等に応じて、100mg 1日1回～150mg 1日2回の範囲で用量調整した。その結果、主要評価項目であるStable platelet response(投与14週から24週までの6回の来院のうち4回以上で血小板数が50,000/μL以上)の達成割合は、本剤群18.0%(9/50例)及びプラセボ群4.2%(1/24例)であった(P=0.1519、群間差(本剤－プラセボ)：13.8%、95%信頼区間：0.5%, 27.1%)。また、中等度又は高度の出血関連事象は本剤群8.0%及びプラセボ群12.5%、重篤な出血関連事象は本剤群4.0%及びプラセボ群8.3%であった[17),18)]。

副作用発現割合は、本剤群39.2%(20/51例[注)])及びプラセボ群26.1%(6/23例)であった。

注)プラセボ群に割り付けられ、誤って本剤が投与された1例について、安全性解析対象集団では本剤群として、ITT集団ではプラセボ群として解析された。

17.1.5 海外第III相長期継続投与試験

海外第III相検証試験(C788-047試験及びC788-048試験)から移行した上記の持続性/慢性特発性血小板減少性紫斑病患者123例を対象に長期継続投与時の有効性及び安全性を検討した。その結果、57例が本剤の投与開始から12週以内に血小板数50,000/μL以上を達成し、血小板数維持期間(初めて血小板数が50,000/μL以上を達成した日から、4週以上間隔を空けた2回の来院で血小板数が50,000/μL未満となった最初の来院日までの期間)は127.0日(範囲：71～483日)であった。

副作用発現割合は54.5%(67/123例)であり、主な副作用は下痢24.4%(30/123例)及び高血圧10.6%(13/123例)であった[3)]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は生体内で活性本体であるR406に代謝され、脾臓チロシンキナーゼを阻害する。

R406は脾臓チロシンキナーゼを阻害することでマクロファージに発現するFcγ受容体を介したシグナル伝達を抑制し、抗血小板自己抗体が結合した血小板のマクロファージによる貪食及び破壊を軽減する[19)]。

また、B細胞に発現するB細胞受容体を介したシグナル伝達を抑制することで、B細胞の抗血小板抗体産生を抑制する可能性がある[19)]。

18.2 マクロファージに対する作用

ヒト初代培養マクロファージにおいて、R406は抗IgG抗体により誘導されるFcγ受容体シグナルの活性化を抑制した[19)](*in vitro*)。

18.3 B細胞に対する作用

ヒト初代培養B細胞において、R406は抗IgG抗体又は抗IgM抗体により誘導されるB細胞受容体シグナルの活性化を抑制した[19)](*in vitro*)。

18.4 ITPモデルに対する作用

マウスに抗血小板抗体を投与して作製したITPモデルにおいて、本剤は血小板数の減少を用量依存的に抑制した[19)]。

18.5 正常血小板機能に対する影響

血小板数が正常なマウスにおいて、R406は出血時間に影響を与えなかった[19)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ホスタマチニブナトリウム水和物(Fostamatinib Sodium Hydrate)(JAN)

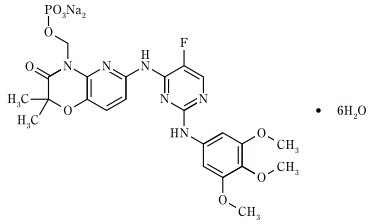
化学名：Disodium (6-{[5-fluoro-2-(3,4,5-trimethoxyanilino)pyrimidin-4-yl]amino}-2,2-dimethyl-3-oxo-2,3-dihydro-4*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-4-yl)methyl phosphate hexahydrate

分子式：$C_{23}H_{24}FN_6Na_2O_9P \cdot 6H_2O$

分子量：732.51

性状：白色の結晶性の粉末である。pH 1.2の水性緩衝液にほとんど溶けず、水に溶けにくく、メタノールにやや溶けやすい。

化学構造式：



20. 取扱い上の注意

本剤は吸湿により溶出性に影響を及ぼすことがあるため、アルミピロー開封後はPTPシートの状態で保存すること。[14.1参照]

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

〈タバリス錠100mg〉
60錠[10錠(PTP)×6]
〈タバリス錠150mg〉
60錠[10錠(PTP)×6]

23. 主要文献

1)社内資料：白人及び日本人の健康成人を対象とした第I相臨床試験(2022年12月23日承認、CTD 2.7.6.9)
2)社内資料：日本人の健康成人を対象とした第I相臨床試験(2022年12月23日承認、CTD 2.7.6.10)
3)社内資料：特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした第III相継続投与試験(2022年12月23日承認、CTD 2.7.6.27)
4)社内資料：バイオアベイラビリティ評価試験(2022年12月23日承認、CTD 2.7.6.1)
5)Flanagan T, et al.：Eur J Clin Pharmacol. 2017；73：185-195
6)社内資料：薬物動態試験(2022年12月23日承認、CTD 2.6.4)
7)Sweeny DJ, et al.：Drug Metab Dispos.2010；38：1166-1176
8)Martin P, et al.：Clin Ther. 2015；37：2823-2836
9)Martin P, et al.：Drugs R D.2016；16：81-92
10)Martin P, et al.：Drugs R D.2016；16：93-107
11)Martin P, et al.：Clin Ther.2015；37：2811-2822
12)社内資料：薬物相互作用試験(ミダゾラム)(2022年12月23日承認、CTD 2.7.6.14)
13)Baluom M, et al.：J Clin Pharmacol. 2011；51：1310-1318
14)Martin P, et al.：Clin Pharmacol Drug Dev. 2016；5：170-179
15)社内資料：特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした本剤の国内第III相臨床試験(2022年12月23日承認、CTD 2.7.6.23)
16)社内資料：特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした本剤の海外第III相臨床試験1(2022年12月23日承認、CTD 2.7.6.24)
17)社内資料：海外第III相臨床試験(2022年12月23日承認、CTD 2.7.3.2)
18)社内資料：特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした本剤の海外第III相臨床試験2(2022年12月23日承認、CTD 2.7.6.25)
19)社内資料：薬理試験(2022年12月23日承認、CTD 2.6.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

キッセイ薬品工業株式会社　くすり相談センター
〒112-0002 東京都文京区小石川3丁目1番3号
フリーダイヤル：0120-007-622

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

キッセイ薬品工業株式会社
松本市芳野19番48号

26.2 提携先

rigel

03-VJ
®登録商標

VV-REG-1735176 1.0

**2025年３月改訂（第13版、効能変更、用法及び用量変更）
*2024年11月改訂（第12版、用法及び用量変更）

貯法：凍結を避け2～8℃に保存
有効期間：36箇月

日本標準商品分類番号
874291

抗CD20モノクローナル抗体
リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤
生物由来製品、処方箋医薬品注）

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

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

注）注意―医師等の処方箋により使用すること

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

1．警告

1.1 本剤の投与は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、適応疾患の治療又は臓器移植に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

1.2 本剤の投与開始後30分～2時間よりあらわれるinfusion reactionのうちアナフィラキシー、肺障害、心障害等の重篤な副作用（低酸素血症、肺浸潤、急性呼吸促迫症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等）により、死亡に至った例が報告されている。これらの死亡例の多くは初回投与後24時間以内にみられている。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある。本剤投与中はバイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）のモニタリングや自他覚症状の観察を行うとともに、投与後も患者の状態を十分観察すること。特に以下の患者については発現頻度が高く、かつ重篤化しやすいので注意すること。［7.1、7.2、7.8、8.1、9.1.2、11.1.1 参照］

・血液中に大量の腫瘍細胞がある（25,000/μL以上）など腫瘍量の多い患者
・脾腫を伴う患者
・心機能、肺機能障害を有する患者

1.3 腫瘍量の急激な減少に伴い、腎不全、高カリウム血症、低カルシウム血症、高尿酸血症、高リン血症等の腫瘍崩壊症候群（tumor lysis syndrome）があらわれ、本症候群に起因した急性腎障害による死亡例及び透析が必要となった患者が報告されている。血液中に大量の腫瘍細胞がある患者において、初回投与後12～24時間以内に高頻度に認められることから、急激に腫瘍量が減少した患者では、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分観察すること。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある。［8.2、11.1.2 参照］

1.4 B型肝炎ウイルスキャリアの患者で、本剤の治療期間中又は治療終了後に、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全による死亡例が報告されている。［8.3、9.1.3、11.1.3 参照］

1.5 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）等の皮膚粘膜症状があらわれ、死亡に至った例が報告されている。［11.1.5 参照］

1.6 間質性肺炎を合併する全身性強皮症患者で、本剤の投与後に間質性肺炎の増悪により死亡に至った例が報告されている。［2.2、9.1.9、11.1.9 参照］

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

〈効能共通〉
2.1 本剤の成分又はマウスタンパク質由来製品に対する重篤な過敏症又はアナフィラキシーの既往歴のある患者
〈全身性強皮症〉
2.2 重度の間質性肺炎を有する患者［症状が悪化するおそれがある］［1.6 参照］

3．組成・性状

3.1 組成

販売名			リツキサン点滴静注100mg	リツキサン点滴静注500mg
容量（1バイアル中）			10mL	50mL
成分・含量	有効成分	リツキシマブ（遺伝子組換え）注）	100mg	500mg
	添加剤	ポリソルベート80	7mg	35mg
		塩化ナトリウム	90mg	450mg
		クエン酸ナトリウム、pH調整剤		

注）本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。マスターセルバンク構築時にはウシの血清由来成分（ウシ胎児血清及びフェツイン）を使用している。また、製造工程において、培地成分としてウシの乳由来成分（D-ガラクトース）を使用している。

3.2 製剤の性状

販売名	リツキサン点滴静注100mg	リツキサン点滴静注500mg
性状	無色～淡黄色の澄明又はわずかに白濁した液	
pH	6.5±0.3	
浸透圧比	約1（生理食塩液に対して）	

**4．効能又は効果

○CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫
○CD20陽性の慢性リンパ性白血病
○免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患
○多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎
○既存治療で効果不十分なループス腎炎
○下記のネフローゼ症候群
・頻回再発型あるいはステロイド依存性のネフローゼ症候群
・難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型、ステロイド依存性あるいはステロイド抵抗性を示す場合）
○慢性特発性血小板減少性紫斑病
○後天性血栓性血小板減少性紫斑病
○全身性強皮症
○難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡
○視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防
○下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植
○下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植
○インジウム（^{111}In）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与

5．効能又は効果に関連する注意

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患〉
5.1 本剤投与の適応となる造血器腫瘍の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。
5.2 免疫組織染色法又はフローサイトメトリー法等によりCD20抗原の検査を行い、陽性であることが確認されている患者のみに投与すること。

〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎〉
5.3 初発例を含む疾患活動性が高い患者、既存治療で十分な効果が得られない患者等に対して本剤の投与を考慮すること。
〈既存治療で効果不十分なループス腎炎〉
5.4 既存治療（ステロイド、免疫抑制剤等）で十分な効果が得られない患者に対して本剤の投与を考慮すること。また、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。
〈ネフローゼ症候群〉
**5.5 小児期に特発性ネフローゼ症候群を発症した患者に限ること。［17.1.5、17.1.6、17.1.7 参照］
5.6 診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。なお、成人期に発症したネフローゼ症候群の患者に対する有効性及び安全性は確立していない。
〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉
5.7 他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合にのみ使用を考慮し、血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる患者に使用すること。また、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。
〈後天性血栓性血小板減少性紫斑病〉
5.8 再発又は難治の場合にのみ使用を考慮すること。また、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。
〈全身性強皮症〉
5.9「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。
5.10 皮膚硬化以外の全身性強皮症に伴う病変に対する有効性及び安全性は十分に検討されていないため、これらの患者に投与する場合には、リスクとベネフィットを十分考慮すること。
〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉
5.11 経口ステロイド剤等の既存治療で十分な効果が得られない又は再燃のため経口ステロイド剤の減量が困難な患者に対して本剤の投与を考慮すること。また、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。
〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉
5.12 本剤は、視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）[注)]の患者に使用すること。
注）「多発性硬化症・視神経脊髄炎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。
5.13 本剤は、抗アクアポリン4抗体陽性の患者に投与すること。
〈臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療〉
5.14「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

**6. 用法及び用量
〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉
通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1サイクルあたり1回投与する。維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を点滴静注する。投与間隔は8週間を目安とし、最大投与回数は12回とする。
〈慢性リンパ性白血病〉
他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として初回に1回量375mg/m²、2回目以降は1回量500mg/m²を、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルに合わせて、1サイクルあたり1回点滴静注する。最大投与回数は6回とする。
〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患〉
通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。
〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、全身性強皮症〉
通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。
〈既存治療で効果不十分なループス腎炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病〉
通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。
〈ネフローゼ症候群〉
・頻回再発型あるいはステロイド依存性のネフローゼ症候群
通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を1週間間隔で2回点滴静注する。ただし、1回あたりの最大投与量は500mgまでとする。
・難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型、ステロイド依存性あるいはステロイド抵抗性を示す場合）
通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。ただし、1回あたりの最大投与量は500mgまでとする。
〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉
通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量1,000mg/bodyを2週間間隔で2回点滴静注する。
〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉
通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。その後、初回投与から6ヵ月毎に1回量1,000mg/body（固定用量）を2週間間隔で2回点滴静注する。
〈臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療〉
通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。
〈イブリツモマブ　チウキセタンの前投与〉
通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として250mg/m²を1回、点滴静注する。
〈効能共通〉
本剤は用時生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液にて1～4mg/mLに希釈調製し使用する。

7. 用法及び用量に関連する注意
〈効能共通〉
7.1 本剤投与時に頻発してあらわれるinfusion reactionを軽減させるために、本剤投与の30分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の前投与を行うこと。また、副腎皮質ホルモン剤と併用しない場合は、本剤の投与に際して、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。［1.2、7.8、11.1.1 参照］
7.2 注入速度に関連して血圧下降、気管支痙攣、血管浮腫等の症状が発現するので本剤の注入速度を守り、注入速度を上げる際は特に注意すること。症状が発現した場合は注入速度を緩めるかもしくは中止する。重篤な症状の場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行う。また、投与を再開する場合は症状が完全に消失した後、中止時点の半分以下の注入速度で投与を開始する。［1.2、11.1.1 参照］
**7.3 注入速度は以下のとおりとする。ただし、患者の状態により注入開始速度は適宜減速すること。

効能又は効果	投与時期	注入速度
・B細胞性非ホジキンリンパ腫	初回投与	最初の30分は50mg/時で開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後30分毎に50mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。
	2回目以降	下記のいずれかに該当する場合は、当該注入速度を選択することができる。 ・初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始し、その後30分毎に100mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。 ・臨床的に重篤な心疾患がなく、初回投与時に発現した副作用が軽微であり、かつ投与前の末梢血リンパ球数が5,000/μL未満である場合、90分間で投与（最初の30分で投与量の20%を投与し、その後60分で投与量の80%を投与）することができる。
・慢性リンパ性白血病 ・免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患 ・多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎	初回投与	最初の30分は50mg/時で開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後30分毎に50mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。
・既存治療で効果不十分なループス腎炎 ・ネフローゼ症候群 ・慢性特発性血小板減少性紫斑病 ・後天性血栓性血小板減少性紫斑病 ・全身性強皮症 ・難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡 ・イブリツモマブ　チウキセタンの前投与	2回目以降	初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始し、その後30分毎に100mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。
・視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防	初回投与	最初の30分は50mg/時で開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後30分毎に50mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。
	2回目以降	初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始し、その後30分毎に100mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。 なお、初回投与から6ヵ月目以降の投与の場合、6ヵ月毎に1回目の投与は「初回投与」の注入速度に従って投与すること。

効能又は効果	投与時期	注入速度
・臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療	初回投与	最初の1時間は25mg/時とし、患者の状態を十分に観察しながら、次の1時間は100mg/時、その後は最大200mg/時までを目安とすること。
	2回目以降	初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始できる。

〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患、多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、既存治療で効果不十分なループス腎炎、ネフローゼ症候群、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

**7.4 再投与時の有効性及び安全性に関する情報は限られているため、本剤の再投与に関しては、実施の可否を慎重に検討すること。

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

7.5 維持療法に用いる場合は、臨床試験に組み入れられた患者の組織型等について、「17．臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考に本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.2 参照]

7.6 中・高悪性度リンパ腫に対する本剤の維持療法の有効性及び安全性は確立していない。

7.7 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、臨床試験において検討された本剤の投与間隔、投与時期等について、「17．臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。[17.1.2 参照]

7.8 本剤投与時に頻発してあらわれるinfusion reactionを軽減させるために、本剤を90分間で投与するに際し、併用する化学療法に副腎皮質ホルモン剤が含まれる場合には、当該副腎皮質ホルモン剤の前投与を行うこと。[1.2、7.1、11.1.1 参照]

〈既存治療で効果不十分なループス腎炎〉

7.9 原則として副腎皮質ステロイド剤を併用すること。

〈ネフローゼ症候群〉

7.10 難治性のステロイド抵抗性を示す患者に投与する場合は、原則としてステロイド剤（パルス療法）を併用すること。さらに、免疫抑制剤を併用することが望ましい。[17.1.7 参照]

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉

7.11 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。

7.12 本剤による一定期間の治療の後、再発の頻度について検討し、再発の頻度の減少が認められない等、本剤のベネフィットが期待されないと考えられる患者では、本剤による治療の中止を検討すること。

〈臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制〉

7.13 本剤の投与量及び投与回数は、患者の状態に応じ、適宜調節すること。投与時期については、下記を目安とする。

・腎移植の場合は、移植術2週間以上前及び1日前に2回点滴静注する。
・肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植の場合は、移植術2週間以上前に1回点滴静注する。1回投与で抗体価又はB細胞数の減少が不十分な場合には、さらに1回追加投与する。

〈臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の治療〉

7.14 本剤の投与量及び投与回数は、患者の状態に応じ、適宜調節すること。投与回数については、下記を目安とする。

・1回点滴静注する。1回投与で抗体価又はB細胞数の減少が不十分な場合には、さらに1回追加投与する。

8．重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 Infusion reactionがあらわれることがあるので、バイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）のモニタリングや自他覚症状の観察など、患者の状態を十分に観察すること。[1.2、11.1.1 参照]

8.2 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[1.3、11.1.2 参照]

8.3 本剤の投与により、B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎があらわれることがある。本剤投与に先立ってB型肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。[1.4、9.1.3、11.1.3 参照]

8.4 肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。[11.1.4 参照]

8.5 血球減少があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は定期的に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。[9.1.5、11.1.6 参照]

8.6 本剤の治療中より末梢血リンパ球の減少があらわれ、治療終了後も持続すること、また免疫グロブリンが減少した例が報告されていることなど、免疫抑制作用により細菌やウイルスによる感染症が生じる又は悪化する可能性がある。本剤によりニューモシスチス肺炎発現のおそれがあるので、適切な予防措置を考慮すること。[9.1.4、11.1.7 参照]

8.7 消化管穿孔・閉塞があらわれることがあるので、初期症状としての腹痛、腹部膨満感、下血、吐血、貧血等の観察を十分に行うこと。[11.1.12 参照]

8.8 現在までに、本剤の投与により伝達性海綿状脳症(TSE)がヒトに伝播したとの報告はない。本剤は、マスターセルバンク構築時にカナダ、米国又はニュージーランド産ウシの血清由来成分を使用しているが、理論的なリスク評価を行い一定の安全性を確保する目安に達していることを確認している。しかしながら、TSEの潜在的伝播の危険性を完全に排除することはできないことから、疾病の治療上の必要性を十分検討の上、本剤を投与すること。なお、投与に先立ち、患者への有用性と安全性の説明も考慮すること。

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

8.9 本剤により血小板数の過剰増加があらわれたとの報告があるため、血小板数を定期的に測定し、異常が認められた場合は本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[15.1.2 参照]

〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患〉

8.10 本剤を使用する際には、関連文献「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：リツキシマブ(遺伝子組換え)(免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患(成人))」等)を熟読すること[1、2]。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

〈効能共通〉

9.1.1 心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者

投与中又は投与直後に心電図、心エコー等によるモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。投与中又は投与後に不整脈、狭心症等を悪化又は再発させるおそれがある。[11.1.10 参照]

9.1.2 肺浸潤、肺機能障害のある患者又はその既往歴のある患者

投与中又は投与直後に気管支痙攣や低酸素血症を伴う急性の呼吸器障害があらわれ、肺機能を悪化させるおそれがある。[1.2、11.1.1 参照]

9.1.3 肝炎ウイルスの感染又は既往を有する患者

本剤の治療期間中及び治療終了後は継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)で、本剤の投与により、B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎があらわれることがある。なお、HBs抗体陽性患者に本剤を投与した後、HBs抗体が陰性の急性B型肝炎を発症した例が報告されている。[1.4、8.3、11.1.3 参照]

9.1.4 感染症(敗血症、肺炎、ウイルス感染等)を合併している患者

免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。[8.6、11.1.7 参照]

9.1.5 重篤な骨髄機能低下のある患者あるいは腫瘍細胞の骨髄浸潤がある患者

好中球減少及び血小板減少を増悪させ重篤化させるおそれがある。[8.5、11.1.6 参照]

9.1.6 薬物過敏症の既往歴のある患者

9.1.7 アレルギー素因のある患者

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患、イブリツモマブ　チウキセタンの前投与〉

9.1.8 咽頭扁桃、口蓋扁桃部位に病巣のある患者

病巣腫脹による呼吸困難が発現した場合は、副腎皮質ホルモン剤を投与するなど、適切な処置を行うこと。本剤投与後、炎症反応に起因する病巣の一過性の腫脹がみられ、病巣腫脹により呼吸困難をきたしたという報告がある。

〈全身性強皮症〉

9.1.9 軽度及び中等度の間質性肺炎を合併する患者

間質性肺炎の増悪があらわれることがあるので、定期的に胸部CT検査や肺機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。[1.6 参照]

9.1.10 全身性強皮症に伴う肺高血圧症、腎クリーゼ等の重篤な合併症を有する患者

臨床試験では除外されている。[5.9、17.1.8 参照]

＊9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後12ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5 参照]

＊9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ヒトIgGは胎盤関門を通過することが知られており、妊娠中に本剤を投与した患者の出生児において、末梢血リンパ球の減少が報告されている。[9.4 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。本剤は母乳中に移行することが報告されている[3]。

＊＊9.7 小児等

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡、視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防、イブリツモマブ　チウキセタンの前投与〉

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患、既存治療で効果不十分なループス腎炎、ネフローゼ症候群、慢性特発性血小板減少性紫斑病、臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制及び治療〉

9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン 又は 弱毒生ワクチン	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。	Bリンパ球傷害作用により発病するおそれがある。
不活化ワクチン	ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。	Bリンパ球傷害作用によりワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
免疫抑制作用を有する薬剤 免疫抑制剤 副腎皮質ホルモン剤等	発熱などの感染症(細菌及びウイルス等)に基づく症状が発現した場合は、適切な処置を行う。	過度の免疫抑制作用による感染症誘発の危険性がある。
降圧剤 [11.1.13 参照]	一過性の血圧下降があらわれることがある。	血圧下降を増強させるおそれがある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 Infusion reaction(頻度不明)

本剤の投与中又は投与開始後24時間以内に多くあらわれるinfusion reaction(症状：発熱、悪寒、悪心、頭痛、疼痛、そう痒、発疹、咳、虚脱感、血管浮腫等)が、投与患者の約90%に報告されており、これらの症状は、通常軽微～中等度で、主に本剤の初回投与時にあらわれている。また、アナフィラキシー、肺障害、心障害等の重篤な副作用(低血圧、血管浮腫、低酸素血症、気管支痙攣、肺炎(間質性肺炎、アレルギー性肺炎等を含む)、閉塞性細気管支炎、肺浸潤、急性呼吸促迫症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等)があらわれることがある。抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等の前投与を行った患者においても、重篤なinfusion reactionが発現したとの報告がある。異常が認められた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置(酸素吸入、昇圧剤、気管支拡張剤、副腎皮質ホルモン剤、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤の投与等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[1.2、7.1、7.2、7.8、8.1、9.1.2 参照]

11.1.2 腫瘍崩壊症候群(頻度不明)

異常が認められた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[1.3、8.2 参照]

11.1.3 B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎、肝炎の増悪(頻度不明)

B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎の増悪による肝不全があらわれることがあり、死亡に至った症例が報告されている。異常が認められた場合には、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。[1.4、8.3、9.1.3 参照]

****11.1.4 肝機能障害、黄疸**(頻度不明)

AST上昇(8.0%)、ALT上昇(8.2%)、Al-P上昇(3.3%)、総ビリルビン上昇(3.3%)等の肝機能検査値異常を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがある。[8.4 参照]

11.1.5 皮膚粘膜症状(頻度不明)

皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)、天疱瘡様症状、苔癬状皮膚炎、小水疱性皮膚炎等があらわれ、死亡に至った例が報告されている。[1.5 参照]

****11.1.6 血球減少**

汎血球減少(頻度不明)、白血球減少(38.5%)、好中球減少(37.0%)、無顆粒球症(頻度不明)、血小板減少(11.3%)があらわれることがあり、重篤な血球減少も報告されている。好中球減少については、本剤の最終投与から4週間以上経過して発現する例が報告されている。[8.5、9.1.5 参照]

****11.1.7 感染症**(41.4%)

細菌、真菌、あるいはウイルスによる重篤な感染症(敗血症、肺炎等)があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察すること。[8.6、9.1.4 参照]

11.1.8 進行性多巣性白質脳症(PML)(頻度不明)

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

11.1.9 間質性肺炎(頻度不明)

****11.1.10 心障害**(9.5%)

心室性あるいは心房性の不整脈、狭心症、心筋梗塞が報告されている。[9.1.1 参照]

****11.1.11 腎障害**(頻度不明)

血清クレアチニン上昇(0.8%)、BUN上昇(2.1%)等の腎障害があらわれることがあり、透析を必要とする腎障害が報告されている。尿量減少、血清クレアチニンやBUNの上昇が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.12 消化管穿孔・閉塞(頻度不明)

異常が認められた場合は、直ちにX線、CT検査等を実施して出血部位、穿孔・閉塞所見の有無を確認し、適切な処置を行うこと。[8.7 参照]

****11.1.13 血圧下降**(5.6%)

一過性の血圧下降が発現することがある。[10.2 参照]

11.1.14 可逆性後白質脳症症候群等の脳神経症状(頻度不明)

可逆性後白質脳症症候群(症状：痙攣発作、頭痛、精神症状、視覚障害、高血圧等)があらわれることがある。また、本剤の治療終了後6ヵ月までの間に、失明、難聴等の視聴覚障害、感覚障害、顔面神経麻痺等の脳神経障害が報告されている。

11.2 その他の副作用

		5%以上	5%未満	頻度不明
**	呼吸器	咽喉頭炎(25.5%)、鼻炎(15.8%)、口腔咽頭不快感(12.8%)、咳	呼吸障害、喘鳴、鼻出血	
**	循環器	血圧上昇(12.3%)、頻脈、潮紅	動悸、血管拡張、徐脈、末梢性虚血	
**	消化器	悪心・嘔吐(15.6%)、腹痛、口内炎、食欲不振、下痢	口内乾燥、便秘、しぶり腹	
**	過敏症	発熱(29.8%)、そう痒(14.0%)、発疹(13.6%)、悪寒(12.6%)、ほてり	蕁麻疹、関節痛、筋肉痛、インフルエンザ様症候群	血清病
**	全身状態	疼痛(24.7%)、倦怠感(15.2%)、虚脱感(14.6%)、頭痛(13.2%)、多汗、浮腫	胸痛、体重増加、無力症	
	精神神経系		異常感覚、しびれ感、眩暈、不眠症	
**	血液・凝固	貧血(17.3%)	好酸球増多	フィブリン分解産物[FDP、Dダイマー]増加、血小板増加
**	腎臓		電解質異常、BUN上昇、クレアチニン上昇	
**	肝臓	ALT上昇、AST上昇	総ビリルビン上昇、Al-P上昇	

		5%以上	5%未満	頻度不明
**	その他	CRP上昇(13.7%)、LDH上昇	帯状疱疹、結膜炎、総蛋白減少、尿酸値上昇、皮脂欠乏性湿疹、投与部位反応(疼痛、腫脹等)、アルブミン減少、しゃっくり、筋攣縮	

注)副作用の頻度は、B細胞性非ホジキンリンパ腫に対する国内臨床第Ⅱ相試験、慢性リンパ性白血病に対する国内臨床第Ⅱ相試験、頻回再発型あるいはステロイド依存性ネフローゼ症候群に対する国内臨床第Ⅲ相試験、難治性の頻回再発型あるいはステロイド依存性ネフローゼ症候群に対する国内臨床第Ⅲ相試験、難治性のステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対する国内臨床第Ⅲ相試験、全身性強皮症に対する国内臨床第Ⅱ相試験、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡に対する国内臨床第Ⅱ相試験、視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防に対する国内臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験、ABO血液型不適合腎移植に対する一般臨床試験、腎移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制に対する国内臨床第Ⅲ相試験、腎移植時の抗体関連型拒絶反応の治療に対する国内臨床第Ⅲ相試験を基に集計した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 タンパク質溶液であるために、わずかに半透明の微粒子がみられることがあるが、これにより本剤の薬効は影響を受けない。なお、これ以外の外観上の異常を認めた場合には使用しないこと。

14.1.2 希釈液として生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液以外は使用しないこと。

14.1.3 抗体が凝集するおそれがあるので、希釈時及び希釈後に泡立つような激しい振動を加えないこと。

14.1.4 希釈後の液は速やかに使用すること。また、使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

他剤との混注はしないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

〈効能共通〉

**15.1.1 本剤が投与された患者ではヒト抗キメラ抗体を生じることがあり、これらの患者に再投与された場合は、アレルギー、過敏反応等が発現するおそれがある。

臨床試験での本剤に対するヒト抗キメラ抗体の検出例数は以下のとおりであった。

(1) CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者における成績

国内臨床第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験において測定された140例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は4例に検出された[4-7]。

(2) CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者における成績(参考)

海外臨床試験において測定された356例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は4例に検出された[8](外国人データ)。

(3) CD20陽性の慢性リンパ性白血病患者における成績

国内臨床第Ⅱ相試験において測定された7例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は検出されなかった[9]。

(4) ネフローゼ症候群患者における成績

国内臨床試験において測定された79例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は21例に検出された[10-12]。

(5) 全身性強皮症患者における成績

国内臨床試験において測定された48例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は9例に検出された[13]。

(6) 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡患者における成績

国内臨床試験において測定された20例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は5例に検出された[14]。

(7) 視神経脊髄炎スペクトラム障害患者における成績

国内臨床試験において測定された19例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は1例に検出された[15]。

(8) ABO血液型不適合腎移植患者における成績

国内臨床試験において測定された20例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は検出されなかった[16]。

(9) 腎移植患者に対する抗体関連型拒絶反応の抑制における成績

国内臨床試験において測定された24例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は検出されなかった[17]。

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

15.1.2 海外において、血小板数が増加し、血栓塞栓症が認められたとの報告がある[18]。[8.9 参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

16.1.1 国内のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者に、本剤375mg/m^{2}を週1回4週又は8週投与、CHOPレジメン(シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロン)との併用による寛解導入療法後に本剤維持療法、及び寛解導入療法の第2サイクル以降に90分間投与を実施した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[19]。

表16-1

投与量 (mg/m^2)	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間(hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375 ×4週	194.3 ±58.3	387.8 ±188.7	517 ±248	118237 ±53412

Mean±SD(n=8)

表16-2

投与量 (mg/m^2)	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間(hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375 ×8週	445.2 ±103.0	393.6 ±185.2	568 ±267	502147 ±174273

Mean±SD(n=15)

表16-3

投与量 (mg/m^2)	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間(hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375 ×20回	367.0 ±78.9	344 ±349	496 ±504	3370000 ±714000

Mean±SD(n=12)

表16-4

投与量 (mg/m^2)	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間(hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375 ×6回	294.0 ±41.4	270 ±46.1	389 ±66.6	548000 ±93900
375 ×8回	329.0 ±46.4	282 ±64.1	407 ±92.5	753000 ±119000

Mean±SD(6回:n=13、8回:n=8)

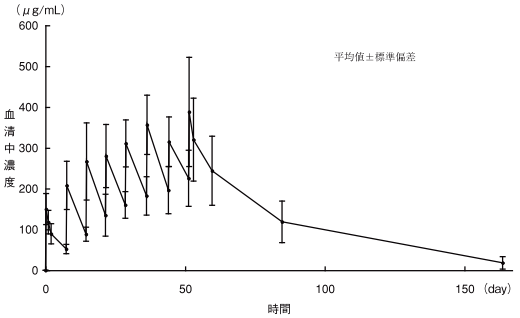


図16-1 週1回8回反復投与時の血清中濃度(n=15)

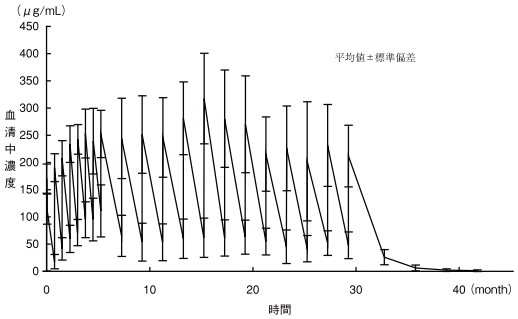


図16-2　CHOPレジメン併用後維持療法の血清中濃度(n=12)

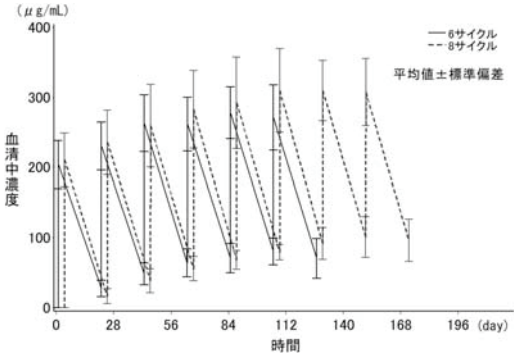


図16-3　第2サイクル以降に90分間投与を実施したCHOPレジメン併用寛解導入療法の血清中濃度(6サイクル：n=13、8サイクル：n=8)

〈慢性リンパ性白血病〉

16.1.2 国内の臨床試験において、未治療のCD20陽性の慢性リンパ性白血病患者に、FCレジメン(フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物)との併用により、第1サイクルでは本剤375mg/m²、第2サイクル以降は本剤500mg/m²を、28日毎に6サイクル投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[20]。

表16-5

投与量	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間(hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375mg/m²×1回 500mg/m²×5回	351 ±36.3	242 ±237	349 ±342	804000 ±155000

Mean±SD(n=5)

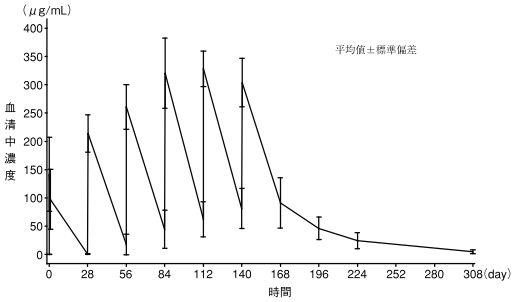


図16-4　FCレジメンと併用投与時の血清中濃度(n=5)

〈ネフローゼ症候群〉

**16.1.3 国内の臨床試験において、18歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症したネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)の患者に、本剤375mg/m²(最大量500mg/回)を1週間間隔で2回投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[21]。

表16-6

投与量	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間(hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375mg/m² (500mg/回) ×2週	375 ±45.0	154 ±64.1	223 ±92.5	216000 ±49300

Mean±SD(n=17)

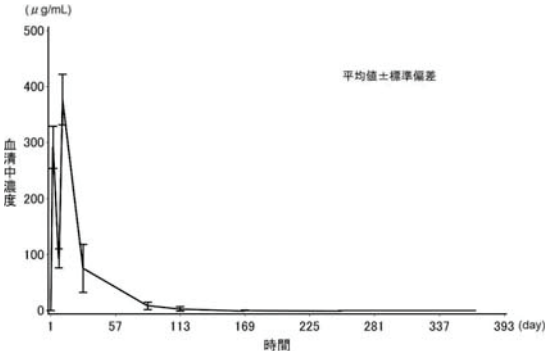


図16-5　週1回2回反復投与時の血清中濃度(n=17)

16.1.4 国内の臨床試験において、18歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した3歳以上の難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)の患者に、本剤375mg/m²(最大量500mg/回)を1週間間隔で4回投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[22]。

表16-7

投与量	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間(hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375mg/m² (500mg/回) ×4週	421 ±84.7	234 ±86.7	337 ±125	366000 ±110000

Mean±SD(n=22)

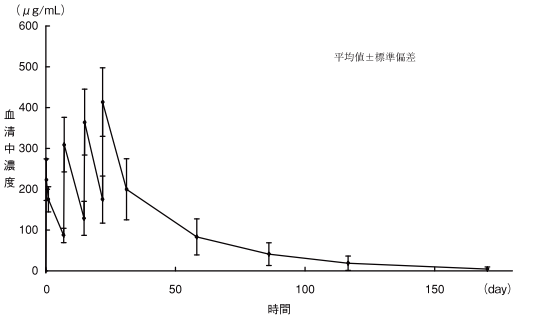


図16-6　週1回4回反復投与時の血清中濃度(n=23)

16.1.5 国内の臨床試験において、18歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した難治性のネフローゼ症候群(ステロイド抵抗性を示す場合)の患者に、本剤375mg/m²(最大量500mg/回)を1週間間隔で4回投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[23]。

表16-8

投与量	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間(hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375mg/m² (500mg/回) ×4週	300 ±58.3	78.8 ±58.5	114 ±84.3	171000 ±85100

Mean±SD(n=6)

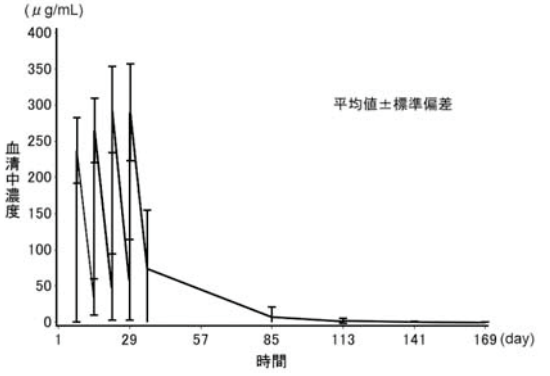


図16-7　週1回4回反復投与時の血清中濃度(n=6)

〈全身性強皮症〉

16.1.6 国内の全身性強皮症患者に、本剤375mg/m²を週1回投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[24]。

表16-9

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

注1)n=26　　Mean±SD(n=28)

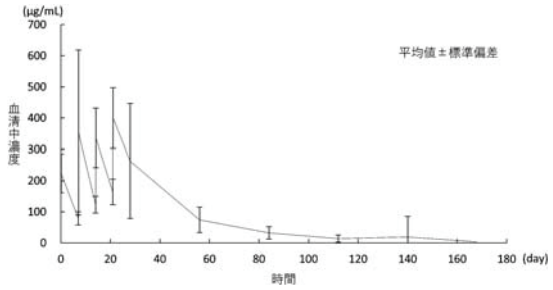


図16-8　週1回4回反復投与時の血清中濃度(n=28)

〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

16.1.7 国内の臨床試験において、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡の患者に、本剤1,000mg/bodyを2週間間隔で2回投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[25]。

表16-10

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

注2)n=11　　Mean±SD(n=19)

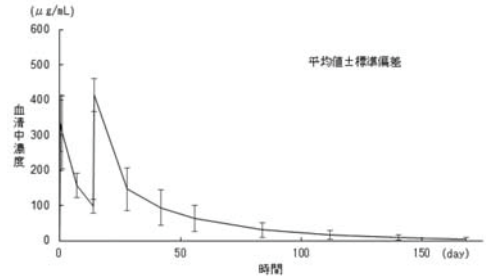


図16-9　2週間間隔2回反復投与時の血清中濃度(n=19)

〈腎移植における抗体関連型拒絶反応の抑制〉

16.1.8 国内のABO血液型不適合腎移植患者に、本剤375mg/m²を移植術の14日前及び1日前に投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[26]。

表16-11

投与量 (mg/m²)	Cmax (μg/mL)	T1/2 (hrs)	平均滞留時間(hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375 ×2回	192.0 ±49.6	172 ±112	248 ±161	178000 ±38500

Mean±SD(n=15)

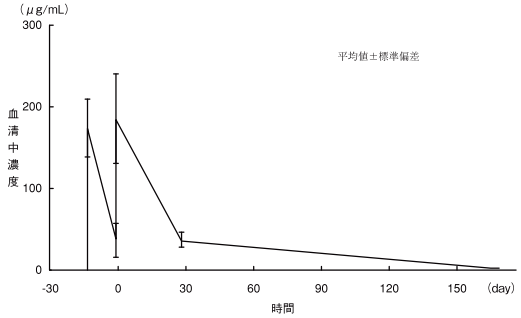


図16-10　移植術14日前及び1日前に投与した場合の血清中濃度(n=16)

16.1.9 国内の臨床試験において、DSA陽性・抗HLA抗体陽性腎移植患者に抗体関連型拒絶反応の抑制として本剤375mg/m²を移植術の14日前及び1日前に2回投与した時及び本剤375mg/m²を移植術の14日前に1回投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[27]。

表16-12

投与量 (mg/m²)	Cmax (μg/mL)	T1/2 (hrs)	平均滞留時間(hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375 ×2回	289.0 ±54.7	79.5 ±42.9注3)	115 ±61.8注3)	179000 ±32500
375 ×1回	251.0 ±54.8	94.3 ±27.4	136 ±39.3	62500 ±12500

注3)n=12　　Mean±SD(2回：n=14、1回：n=6)

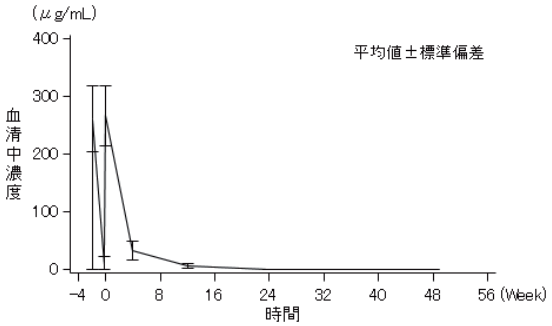


図16-11　移植術14日前及び1日前に投与した場合の血清中濃度(n=14)

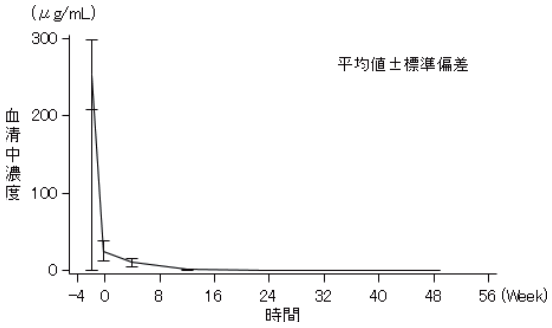


図16-12　移植術14日前に投与した場合の血清中濃度(n=9)

16.3 分布

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

16.3.1 腫瘍への移行

海外のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者に、本剤100、250、500mg/m²注4)を単回点滴静注後、2週目に腫瘍組織を採取し、本剤と結合した腫瘍細胞数を測定して全腫瘍細胞数に対する割合を算出した。その結果、腫瘍組織への移行は採取した7例中6例に認め、結合した割合は30～100%であった。なお、半減期の極めて短かった1例(T1/2：21.2hrs)については、腫瘍組織中への移行を認めなかった[28](外国人データ)。

注4)承認用量は375mg/m²である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

17.1.1 単剤治療

(1) 国内臨床第Ⅱ相試験(IDEC-C2B8-2試験)

低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫に、本剤1回量375mg/m²を1週間間隔で4回投与した臨床第Ⅱ相試験の有効性及び安全性は以下のとおりであった[4、5]。

表17-1

組織型	適格症例	完全寛解	部分寛解	奏効率 95%信頼区間	PFS中央値 95%信頼区間
低悪性度又はろ胞性リンパ腫	61	14	23	61% (47%、73%)	245日 (189日、337日)
マントル細胞リンパ腫	13	0	6	46% (19%、75%)	111日 (50日、146日)

protocol compatible解析　　奏効率：部分寛解以上

PFS(progression-free survival：無増悪生存期間)

安全性評価症例90例中、副作用は97.8%に認められ、主な副作用は、発熱(66.7%)、悪寒(37.8%)、血圧上昇(28.9%)、そう痒(27.8%)、頻脈(25.6%)、頭痛(23.3%)、発疹(21.1%)、ほてり(17.8%)で、血液障害は以下のとおりであった[5]。

VV-REG-1735177 1.0

表17-2　主な血液障害

副作用名	発現頻度	最低値(/μL)中央値(範囲)	最低値までの期間中央値(範囲)	回復までの期間中央値(範囲)
白血球減少	55.6%(2,000/μL未満：15.6%)	2,510(900～3,900)	12.5日(1～266日)	13日(3～125日)
好中球減少	55.6%(1,000/μL未満：20.0%)	1,370(250～1,980)	29.5日(1～266日)	14日(3～154日)
血小板減少	15.6%(5万/μL未満：3.3%)	6.75万(2万～9.9万)	2日(0～201日)	5.5日(2～42日)
ヘモグロビン減少	20.0%	9.95[注1)](9.0～10.9)	20日(1～178日)	7日(2～63日)

注1)「ヘモグロビン減少」での単位は(g/dL)　　n=90

また、本剤が再投与された症例の有効性及び安全性は以下のとおりであった[5, 6]。

表17-3

	適格症例	完全寛解	部分寛解	奏効率95%信頼区間	PFS中央値95%信頼区間
再投与症例[注2)]	13	0	5	38%(14%、68%)	152日(124日、230日)

奏効率：部分寛解以上

注2)低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫

再投与が行われた16例で発現した主な副作用は、発熱(50.0%)、そう痒(43.8%)、血圧上昇(37.5%)、発疹(25.0%)、悪寒(12.5%)、頻脈(12.5%)であった。主な臨床検査値異常は白血球減少(68.8%、2,000/μL未満の白血球減少6.3%)、好中球減少(68.8%、1,000/μL未満の好中球減少6.3%)であった[5]。

(2) 国内臨床第Ⅱ相試験(IDEC-C2B8-3試験)

中・高悪性度非ホジキンリンパ腫患者に本剤1回量375mg/m²を1週間間隔で8回投与した臨床第Ⅱ相試験の有効性及び安全性は以下のとおりであった[5]。

表17-4

組織型	適格症例	完全寛解	部分寛解	奏効率95%信頼区間	PFS中央値95%信頼区間
中・高悪性度リンパ腫[注3)]	57	7	14	37%(24%、51%)	54日(35日、111日)

protocol compatible解析　　奏効率：部分寛解以上

注3)マントル細胞リンパ腫5例を含む。

安全性評価症例67例中、副作用は88.1%に認められ、主な副作用は、発熱(61.2%)、悪寒(29.9%)、ほてり(23.9%)、倦怠感(20.9%)、頭痛(17.9%)、疼痛(16.4%)、発汗(14.9%)、そう痒(13.4%)で、血液障害は以下のとおりであった[5]。

表17-5　主な血液障害

副作用名	発現頻度	発現までの期間中央値(範囲)	回復までの期間中央値(範囲)
白血球減少	37.3%(2,000/μL未満：7.5%)	35日(2～148日)	6日(1～77日)
好中球減少	32.8%(1,000/μL未満：16.4%)	39日(2～148日)	5日(1～35日)
血小板減少	3.0%	33日(31～35日)	7日(7～7日)

n=67

また、再投与症例(適格症例)2例中、1例で部分寛解を認めた。この2例のPFSは、68日及び109日であった[5]。

再投与が行われた3例で発現した副作用は、発熱1例、倦怠感1例、頭痛1例、疼痛1例、発赤1例であった。臨床検査値異常は白血球減少(2例、2,000/μL未満の白血球減少2例)、好中球減少(2例、1,000/μL未満の好中球減少2例)であった[5]。

17.1.2 他の抗悪性腫瘍剤との併用による寛解導入療法・維持療法

(1) 国内臨床第Ⅱ相試験(IDEC-C2B8-6試験)

未治療の低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、R-CHOPレジメン(本剤、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロンの併用)による寛解導入療法後、効果が認められた患者に本剤維持療法(375mg/m²を8週間隔で最大12回投与)を実施した。全解析対象集団は本試験に登録された62例であった[5]。[7.5、7.7 参照]

寛解導入療法終了時の全解析対象集団における奏効率(95%信頼区間)は95.2%(86.5%、99.0%)であった。本試験登録日からのPFSについて、全解析対象集団における4年PFS率(95%信頼区間)は69.8%(55.9%、80.0%)であった[5]。

R-CHOPレジメンによる寛解導入療法の安全性評価症例62例中、副作用は98.4%に認められ、主な副作用は鼻咽頭炎等の感染症(48.4%)、悪心(46.8%)、倦怠感(43.5%)、食欲減退(40.3%)、口内炎(37.1%)、味覚異常(35.5%)、発熱(32.3%)、口腔咽頭不快感(27.4%)、嘔吐(25.8%)であった。主な臨床検査値異常は、白血球数減少(100%、2,000/μL未満の白血球減少82.3%)、好中球数減少(95.2%、1,000/μL未満の好中球減少90.3%)であった。維持療法が実施された58例中、副作用は86.2%に認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎等の感染症(69.0%)であった。主な臨床検査値異常は、白血球減少(63.8%、2,000/μL未満の白血球減少5.2%)、好中球減少(58.6%、1,000/μL未満の好中球減少17.2%)であった[5]。

(2) 国内臨床第Ⅱ相試験(IDEC-C2B8-L7試験)

未治療の非ホジキンリンパ腫患者(ろ胞性リンパ腫又はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫)に、R-CHOPレジメン(本剤、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロンの併用)による寛解導入療法を実施した。第1サイクルは本剤の希釈濃度を4mg/mLとして投与し、Grade 3以上のinfusion reaction(NCI-CTCAEによる)及び臨床的に重篤な心疾患(Grade 3又は4の高血圧、心筋梗塞、急性冠動脈症候群又は心室性不整脈、及びNYHA分類グレードⅡ以上)が認められず、かつ投与前の末梢血リンパ球数が5,000/μLを超えない場合は、第2サイクル以降に本剤375mg/m²を全量として250mLに調製(希釈濃度は1～4mg/mL)して90分間で投与した。なお、本剤投与時は、R-CHOPレジメンに含まれる副腎皮質ホルモン剤の前投与を行った。主要評価項目である第2サイクルに本剤を90分間で投与した時のGrade 3以上のinfusion reactionの発現率は、0%(0/30例)であった。副次評価項目であるろ胞性リンパ腫患者及びびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者の奏効率(95%信頼区間)は、それぞれ100%(63.1%、100%)(8/8例)、91.7%(73.0%、99.0%)(22/24例)であった。

安全性評価症例32例中、副作用は90.6%に認められ、主な副作用は、高血圧(15.6%)、そう痒症(15.6%)であった。主な臨床検査値異常は、好中球数減少(78.1%、1,000/μL未満の好中球減少78.1%)、白血球数減少(68.8%、2,000/μL未満の白血球減少68.8%)、発熱性好中球減少症(15.6%)であった[5]。

(3) 海外臨床第Ⅲ相試験(PRIMA試験)

未治療のろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、R-CHOPレジメン(本剤、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン(国内未承認)の併用)、R-CVPレジメン(本剤、シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン(国内未承認)の併用)又はR-FCMレジメン(本剤、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物及びミトキサントロン塩酸塩の併用)による寛解導入療法後、効果が認められた患者に本剤維持療法(375mg/m²を8週間隔で最大12回投与)又は無治療観察を実施した。全解析対象集団は1,193例であった[29]。[7.5、7.7 参照]

881例にR-CHOPレジメン、268例にR-CVPレジメン、44例にR-FCMレジメンが実施され、寛解導入療法終了時の奏効率(95%信頼区間)は、それぞれ92.8%(90.9%、94.5%)、84.7%(79.8%、88.8%)、75.0%(59.7%、86.8%)であった。維持療法について、治験責任医師判定によるPFSの結果は以下のとおりであった[29]。

表17-6　治験責任医師判定によるPFS(2009年1月14日データカットオフ)

	維持療法群(n=505)	無治療観察群(n=513)
中央値(95%信頼区間)	NE(NE、NE)	NE(34.5ヵ月、NE)
ハザード比(95%信頼区間)	0.50(0.39、0.64)	
p値(log-rank検定)	p<0.0001	

intent to treat解析

NE(not estimable：評価不能)

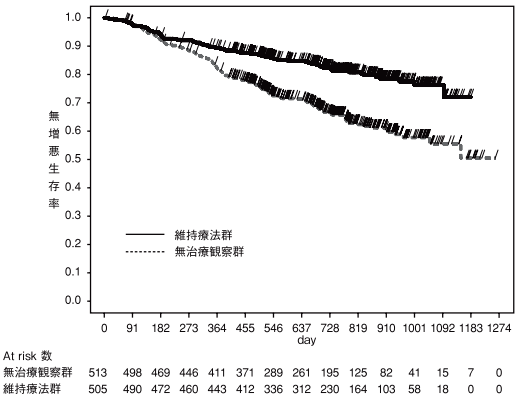


図17-1　PFSのKaplan-Meier曲線(2009年1月14日データカットオフ)

VV-REG-1735177 1.0

R-CHOPレジメン、R-CVPレジメン又はR-FCMレジメンによる寛解導入療法時の安全性評価症例1,193例において、重篤な副作用は、R-CHOPレジメン(881例)で16.7%、R-CVPレジメン(268例)で14.9%、R-FCMレジメン(44例)で29.5%に認められ、主に発熱性好中球減少症(2.1%)、薬物過敏症(1.2%)、肺炎(1.2%)、発熱(0.9%)、好中球減少症(0.8%)、注入に伴う反応(0.6%)及び便秘(0.6%)であった[29]。

維持療法群の安全性評価症例501例において、重篤な副作用、Grade 3以上の副作用又は本剤との因果関係が否定できないGrade 2以上の感染症のいずれかが29.3%に認められ、主に気管支炎(5.2%)、好中球減少症(3.4%)、上気道感染(3.4%)、副鼻腔炎(2.2%)、白血球減少症(1.6%)、口腔ヘルペス(1.4%)、尿路感染(1.4%)、感染(1.2%)及び肺炎(1.2%)であった[29]。

(4) 海外臨床第Ⅲ相試験(EORTC20981試験)

再発又は難治性のろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、CHOPレジメン(シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン(国内未承認)の併用)又はR-CHOPレジメンによる寛解導入療法を実施した。全解析対象集団は465例であった[30]。[7.5、7.7 参照]

231例にCHOPレジメン、234例にR-CHOPレジメンが実施され、寛解導入療法終了時の奏効率は、それぞれ74.0%(95%信頼区間67.9%、79.6%)、87.2%(95%信頼区間82.2%、91.2%)であった。R-CHOPレジメンで奏効率が有意に高かった(p=0.0003、カイ二乗検定)[30]。

R-CHOPレジメンによる寛解導入療法時の安全性評価症例234例において、副作用は97.9%に認められた。CHOPレジメンと比較してR-CHOPレジメンで発現頻度が5%以上高かった副作用は、脱毛症(45.3%)、便秘(26.9%)、過敏症(17.5%)及び悪寒(7.7%)であった[30]。

維持療法又は無治療観察時の安全性評価症例332例において、副作用は維持療法群(166例)の73.5%で認められた。無治療観察群と比較し維持療法群で発現頻度が5%以上高かった副作用は、無力症(25.3%)、関節痛(9.0%)、咳嗽(7.8%)、口内炎(7.8%)及び上気道感染(6.0%)であった[30]。

(5) 海外臨床第Ⅲ相試験(RATE試験)

未治療の非ホジキンリンパ腫患者(ろ胞性リンパ腫又はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫)に、R-CHOPレジメン(本剤、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン(国内未承認)の併用)又はR-CVPレジメン(本剤、シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン(国内未承認)の併用)による寛解導入療法を実施した。第1サイクルは本剤の希釈濃度を1～4mg/mLとして投与し、第1サイクルにおいて、Grade 3以上のinfusion reaction(NCI-CTCAEによる)が認められず、初回投与時に、併用化学療法に含まれる以外の副腎皮質ホルモン剤を前投薬として用いていない場合で、かつ投与前の末梢血リンパ球数が5,000/μLを超えない場合は、第2サイクル以降に本剤(希釈濃度は1～4mg/mL)を90分間で投与した。なお、90分間投与時は、R-CHOPレジメン又はR-CVPレジメンに含まれる副腎皮質ホルモン剤の前投与を行った。主要評価項目である第2サイクルに本剤を90分間で投与した時のGrade 3又は4のinfusion reactionの発現率(95%信頼区間)は、1.1%(0.3%、2.8%)(4/363例)であった。

安全性評価症例425例中、副作用は51.8%に認められ、主な副作用は、疲労(12.0%)、悪心(9.9%)、悪寒(6.6%)、そう痒症(5.4%)であった[5]。

〈慢性リンパ性白血病〉

17.1.3 他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

(1) 国内臨床第Ⅱ相試験(IDEC-C2B8-CL1試験)

未治療のCD20陽性慢性リンパ性白血病患者に、FCRレジメン(本剤、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物)を実施した。全解析対象集団は本試験に登録された7例であった。治験期間中の全奏効率(95%信頼区間)は71.4%(29.0%、96.3%)であった[31]。

安全性評価症例7例において、副作用は全例に認められ、主な副作用は悪心(28.6%)、発熱(28.6%)、鼻咽頭炎(28.6%)、低血圧(28.6%)、低酸素症(28.6%)、斑状丘疹状皮疹(28.6%)であった。臨床検査値異常は白血球数減少(85.7%、2,000/μL未満の白血球減少85.7%)、好中球数減少(85.7%、1,000/μL未満の好中球減少85.7%)、血小板数減少(85.7%)、ヘモグロビン減少(71.4%)、赤血球数減少(42.9%)等であった[32]。

(2) 海外臨床第Ⅲ相試験(CLL8試験)

未治療のCD20陽性慢性リンパ性白血病患者に、FCレジメン(フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物)又はFCRレジメン(本剤、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物)を実施した。全解析対象集団は810例であった。主要評価項目である治験責任医師判定によるPFSの結果は以下のとおりであった[31、33]。

表17-7　治験責任医師判定によるPFS(2007年7月4日データカットオフ)

	FCレジメン群 (n=407)	FCRレジメン群 (n=403)
中央値 (95%信頼区間)	981日 (835日、1,069日)	1,212日 (1,098日、NE)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.56 (0.43、0.72)	
p値(log-rank検定) (有意水準両側0.016)	p<0.0001	

intent to treat解析
NE(not estimable：評価不能)

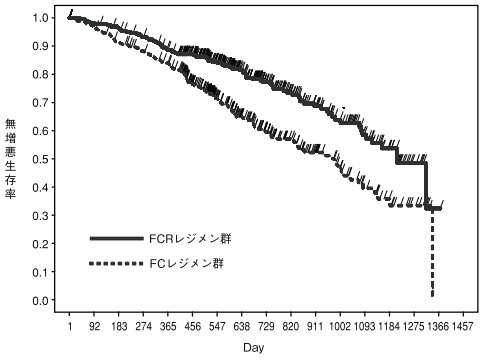


図17-2　PFSのKaplan-Meier曲線(2007年7月4日データカットオフ)

安全性評価症例800例において、Grade 3又は4の副作用はFCRレジメン群(402例)の70.9%に認められた。FCレジメン群(398例)と比較してFCRレジメン群で発現頻度が2%以上高かったGrade 3又は4の副作用は、好中球減少症(30.3%)、白血球減少症(23.1%)、発熱性好中球減少症(9.0%)であった[33]。

(3) 海外臨床第Ⅲ相試験(REACH試験)

再発又は難治性のCD20陽性慢性リンパ性白血病患者に、FCレジメン(フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物)又はFCRレジメン(本剤、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物)を実施した。全解析対象集団は552例であった。主要評価項目である治験責任医師判定によるPFSの結果は以下のとおりであった[31、34]。

表17-8　治験責任医師判定によるPFS(2008年7月23日データカットオフ)

	FCレジメン群 (n=276)	FCRレジメン群 (n=276)
中央値 (95%信頼区間)	627日 (550日、731日)	932日 (792日、1,161日)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.65 (0.51、0.82)	
p値(log-rank検定) (有意水準両側0.045)	p=0.0002	

intent to treat解析

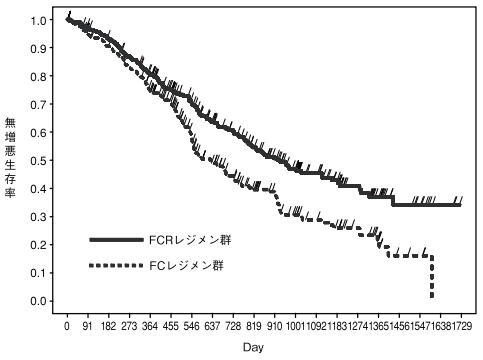


図17-3　PFSのKaplan-Meier曲線(2008年7月23日データカットオフ)

安全性評価症例546例において、副作用はFCRレジメン群(274例)の95.6%に認められた。FCレジメン群(272例)と比較してFCRレジメン群で発現頻度が3%以上高かった副作用は、悪心(38.7%)、発熱(20.1%)、悪寒(15.0%)、下痢(9.9%)、便秘(9.9%)、低血圧(7.3%)、食欲減退(7.3%)、そう痒症(5.8%)、蕁麻疹(4.4%)であった[34]。

〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎〉

17.1.4 海外臨床第Ⅲ相試験

多発血管炎性肉芽腫症又は顕微鏡的多発血管炎の初発例又は再発例を対象として、「大量副腎皮質ホルモン剤[注4)]と本剤375mg/m²を1週間間隔で4回投与する併用療法」(リツキシマブ群)と「大量副腎皮質ホルモン剤[注4)]とシクロホスファミド水和物の併用療法」(シクロホスファミド群)との非劣性第Ⅲ相試験における有効性は以下のとおりであった[35]。

注4)静注メチルプレドニゾロン(1,000mg/body/日)を1～3回投与。また、両群ともに経口プレドニゾン(1mg/kg/日、国内未承認)を連日投与し、寛解例においては適宜減量することと設定された。

表17-9

	リツキシマブ群（n=99）	シクロホスファミド群（n=98）	2群間の有効率の差（リツキシマブ群−シクロホスファミド群）
完全寛解率[注5] （95%信頼区間）	64% （54%、73%）	53% （43%、63%）	11%[注6] （−3%、24%）

注5）治療開始から6ヵ月後のBVAS/WGスコアが0となり、さらに併用する経口プレドニゾン（国内未承認）の投与を中止できた場合と定義した。

注6）下限値が非劣性マージンとして設定した−20%を上回っており（−3%＞−20%）、非劣性が示された。

〈ネフローゼ症候群〉

**17.1.5 国内臨床第Ⅲ相試験

18歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した難治性に至っていないネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）の患者に、本剤375mg/m²（最大量500mg/回）（リツキシマブ群）又はプラセボ（プラセボ群）を1週間間隔で2回投与した二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験での有効性は以下のとおりであった[36]。［5.5 参照］

表17-10

	リツキシマブ群（18例）	プラセボ群（22例）
無再発期間の中央値（95%信頼区間）	285.0日 （173.0日、NE）	80.5日 （66.0日、100.0日）
再発のハザード比（95%信頼区間）[注7]	0.266 （0.120、0.592）	
p値[注8] （有意水準両側0.05）	p=0.0006	

full analysis set解析

NE（not estimable：評価不能）

注7）ネフローゼ症候群の型（頻回再発型、ステロイド依存性）を共変量とするCox比例ハザードモデルに基づき算出。

注8）ネフローゼ症候群の型（頻回再発型、ステロイド依存性）を層別因子とする層別Log-Rank検定

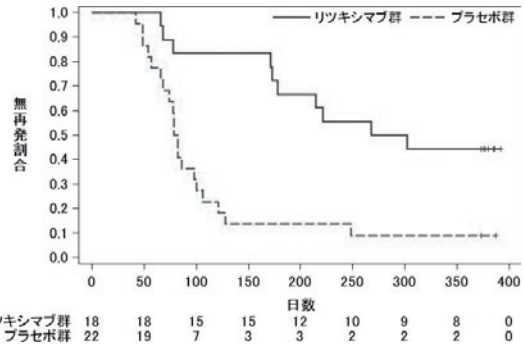


図17-4　無再発期間（リツキシマブ群18例、プラセボ群22例）

安全性評価症例37例中、副作用は89.2%に認められ、主な副作用は、咳嗽（18.9%）、口腔咽頭不快感（16.2%）、蕁麻疹（13.5%）であり、臨床検査値異常は、好中球数減少（8.1%）、好酸球数増加（8.1%）であった。また、infusion reactionは67.6%に認められた[37]。

17.1.6 国内臨床第Ⅲ相試験

18歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した3歳以上の難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）の患者に、本剤1回量375mg/m²（最大量500mg/回）（リツキシマブ群）又はプラセボ（プラセボ群）を1週間間隔で4回投与[注9]した二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験での有効性（中間解析時）は以下のとおりであった[38、39]。［5.5 参照］

注9）本剤又はプラセボの初回投与時の注入速度は、最初の1時間は25mg/時とし、次の1時間は100mg/時、その後は最大200mg/時として投与した。また、2回目以降の注入開始速度は、初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて開始した。

表17-11

	リツキシマブ群（21例）	プラセボ群（21例）
無再発期間[注10]の中央値（95%信頼区間）	234日 （170日、358日）	100日 （76日、156日）
再発のハザード比（95%信頼区間）[注11]	0.1917 （0.0728、0.5043）	
p値[注12] （有意水準片側0.0025）	p=0.00015	

full analysis set解析

注10）登録割付日から初回再発を確認するまでの期間と定義した。

注11）Cox比例ハザードモデルに基づき算出。

注12）Log-Rank検定

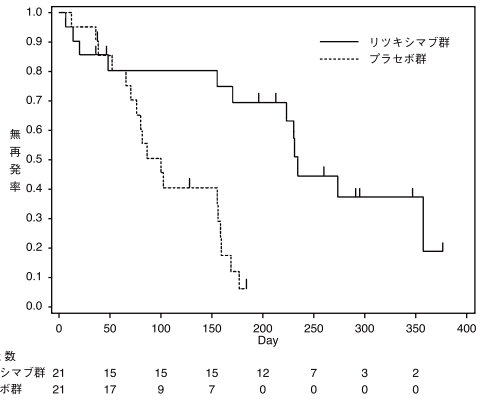


図17-5　無再発期間（リツキシマブ群21例、プラセボ群21例）

安全性評価症例54例中、副作用は全例に認められ、主な副作用は上気道感染等の感染症（90.7%）、結膜炎（22.2%）、血圧上昇（22.2%）であり、主な臨床検査値異常は、CRP上昇（40.7%）、ALT上昇（25.9%）、好酸球増多（20.4%）であった。また、infusion reactionは63.0%に認められた[40]。

17.1.7 国内臨床第Ⅲ相試験

18歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した、ステロイドパルス療法と免疫抑制剤（シクロスポリン等）では寛解導入できない難治性のネフローゼ症候群（ステロイド抵抗性を示す場合）の患者に、ステロイドパルス療法併用下[注13]で、本剤1回量375mg/m²（最大量500mg/回）を1週間間隔で4回投与した非盲検非対照試験[注14]での有効性は以下のとおりであった[41]。［5.5 参照］

表17-12

例数	Day 169時[注15]に尿蛋白クレアチニン比のベースラインからの減少率が50%以上の割合（95%信頼区間）
6	83.3% （43.6%、97.0%）

full analysis set解析

Wilsonのスコア法に基づく信頼区間

注13）メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムを30mg/kg/日、3日連続投与を1クールとするステロイドパルス療法を最大5クール実施し、ステロイドパルス療法1クール目開始日をDay 1とし、Day 8〜Day 29までを本剤の投与期間と設定した。ステロイドパルス療法1クール目の終了翌日からプレドニゾロンを併用し、ステロイドパルス療法2クール目以降の施行日はプレドニゾロンを休薬する設定とした。

注14）試験への組入れ時に投与されていた免疫抑制剤はベースライン時の用量を上回らない用量で併用可能とされ、本剤が投与された6例全例でシクロスポリンが併用された。

注15）ステロイドパルス療法1クール目開始日をDay 1とした。

安全性評価症例6例中、副作用は5例に認められ、主な副作用は、呼吸困難（33.3%）、口腔咽頭不快感（33.3%）であった。また、infusion reactionは83.3%に認められた[42]。

〈全身性強皮症〉

17.1.8 国内臨床第Ⅱ相試験

mRSSによる皮膚硬化の重症度が2（moderate）以上の全身性強皮症患者（%VC60%未満又は%DLco40%未満の十分な呼吸機能上の予備能のない患者、肺高血圧症を合併する患者、腎クリーゼ等の全身性強皮症に伴う重篤な合併症を有する患者、著しい心疾患等を有する患者は除外）を対象に、本剤1回量375mg/m²（リツキシマブ群）又はプラセボ（プラセボ群）を1週間間隔で4回投与（第1クール）し[注16]、24週間後に両群共に本剤1回量375mg/m²を1週間間隔で4回投与（第2クール）した二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験[注17]、[注18]において、有効性の主要評価項目である投与24週時のmRSSのベースラインからの変化量は以下のとおりであった[43]。

注16）アザチオプリン等の免疫抑制剤の併用、10mg/日以上の経口副腎皮質ステロイド剤の併用は禁止

注17）第1クールはプラセボ対照、無作為化、二重盲検、第2クールは単群、非盲検。

注18）罹病期間の中央値：52ヵ月（範囲：0〜268ヵ月）。

表17-13　mRSSによる皮膚硬化のベースラインからの変化量

	リツキシマブ群	プラセボ群
ベースライン	14.4±3.7(28)	15.7±5.5(26)
投与24週時	8.3±4.0(27)	18.2±8.7(22)
ベースラインからの変化量[注19]	−6.3±0.9	2.1±0.9
プラセボ群との差[注19][95%信頼区間] p値[注19]、[注20]	−8.4[−11.0, −5.9] <0.001	

full analysis set解析
mRSS(modified Rodnan Total Skin Thickness Score)
平均値±標準偏差(例数)、ベースラインからの変化量：最小二乗平均値±標準誤差
注19)投与群、時点、投与群と時点の交互作用、ベースライン値、罹患期間(6年以内/超)及び間質性肺炎合併(有/無)を共変量とし、時点間の共分散構造に無構造を仮定したMMRM(Mixed effect Model for Repeated Measures：反復測定混合効果モデル解析)
注20)有意水準両側5%

第1クールの安全性評価症例28例中、副作用は21例に認められ、主な副作用は上咽頭炎(39.3%)、CRP上昇(10.7%)、好中球数減少(10.7%)、白血球数減少(10.7%)であった。第2クールのリツキシマブ群の安全性評価症例26例中、副作用は14例に認められ、主な副作用は上咽頭炎(42.3%)であった。第1クールのプラセボ群で第2クールに本剤を投与した安全性評価症例20例中、副作用は12例に認められ、主な副作用は上咽頭炎(40.0%)であった。また、infusion reactionは1例に認められた[44、45]。

〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

17.1.9 国内臨床第Ⅱ相試験

経口プレドニゾロン治療中に、再燃[注21]のため経口プレドニゾロン10mg/日への減量が困難な難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡の患者[注22]に、プレドニゾロン併用下[注23]で本剤1回1,000mgを2週間間隔で2回投与した非盲検非対照試験において、有効性の主要評価項目である、本剤投与開始24週時に完全寛解又は部分寛解[注24]を達成した被験者の割合(寛解率)は以下のとおりであった[46]。

注21)病勢が一旦コントロールされた患者で、次のいずれかの条件を満たす場合：a)月に3つ以上の新生病変を認め、かつ1週間以内に自然消退しない、b)既存病変の拡大を認める。
注22)組み入れられた患者のPDAI(Pemphigus Disease Area Index)スコア(平均値±標準偏差)は、11.7±7.7であった。
注23)併用するプレドニゾロンについては、本剤の最終投与2週後から初期投与量に応じた規定の減量スケジュールに従い漸減し、本剤投与開始16週後の時点で10mg/日を目指した。
注24)完全寛解：プレドニゾロン≦10mg/日及び最低限の併用療法による治療下で、天疱瘡による水疱[注25]又は新たな紅斑[注26]を認めない状態(PDAIスコアが0点)を8週間持続した場合。
部分寛解：プレドニゾロン≦10mg/日及び最低限の併用療法による治療を8週間継続中に、プレドニゾロンを増量することなく、無治療又はステロイド外用剤等で1週間以内に治癒する一過性の病変のみの発現を認めた場合。
注25)水疱の新生数、米粒大以上の水疱を数えるものとする。
注26)紅斑は、上皮化した部分や炎症後の色素沈着は含まず、米粒大以上のものを数えるものとする。

表17-14

	リツキシマブ群(20例)
投与24週時の寛解率[注27] (95%信頼区間)	75.0% (50.9%、91.3%)

full analysis set解析
Clopper-Pearson法により信頼区間を算出
注27)投与24週時より前に試験を中止した被験者は無効と取り扱われた。

安全性評価症例20例中、副作用は25.0%に認められ、発現した副作用は動悸(5.0%)、発熱(5.0%)、低γグロブリン血症(5.0%)、肺炎(5.0%)であった。臨床検査値異常は、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加(5.0%)、免疫グロブリン減少(5.0%)であった。また、infusion reactionは5.0%に認められた[47]。

17.1.10 海外臨床第Ⅲ相試験(PEMPHIX試験)

プレドニゾン(国内未承認)60～120mg/日又は1.0～1.5mg/kg/日相当量の経口ステロイド投与を必要とする、中等症から重症の尋常性天疱瘡患者[注28]を対象として、経口ステロイド併用下[注29]で、「本剤[注30]＋ミコフェノール酸モフェチルプラセボの併用療法」(リツキシマブ群)と「本剤プラセボ[注30]＋ミコフェノール酸　モフェチル(国内未承認)の併用療法」(ミコフェノール酸モフェチル群)を比較した二重盲検実薬対照比較試験において、有効性の主要評価項目である、本剤投与開始52週までに治療失敗に該当せず完全寛解持続[注31]を達成した被験者の割合(完全寛解持続達成率)は以下のとおりであった[48]。

注28)組み入れられた患者のPDAIスコア(平均値±標準偏差)は、24.36±16.67であった。
注29)両群ともに治療開始時より60mg又は80mgの経口プレドニゾン(国内未承認)相当量の経口ステロイドを併用し、投与開始24週までに計画的に漸減させ投与終了すると設定された。
注30)本剤(1回1,000mg)又はプラセボを2週間間隔で2回投与(1クール)し、24週後に2週間間隔で2回投与(2クール)した。
注31)PDAIスコア0点かつプレドニゾン(国内未承認)0mg/日が16週間以上継続した場合と定義した。

表17-15

	リツキシマブ群 (62例)	ミコフェノール酸 モフェチル群 (63例)
投与開始52週までの 完全寛解持続達成率[注32]	40.3%	9.5%
ミコフェノール酸 モフェチル群との差[注33] (95%信頼区間) p値[注34]	30.80%(14.70%, 45.15%) p<0.0001	

modified intent to treat解析[注35]
注32)例数、欠測について：試験中止までに完全寛解持続の定義を満たさなかった被験者は無効と取り扱われた。
注33)罹患期間(スクリーニング前1年以内/1年以上)及び地理的地域(北アメリカ〔カナダ及び米国〕/北アメリカ以外の地域)を層としたMantel-Haenszel検定
注34)有意水準両側5%、罹患期間(スクリーニング前1年以内/1年以上)及び地理的地域(北アメリカ〔カナダ及び米国〕/北アメリカ以外の地域)を層としたMantel-Haenszel検定
注35)遠隔診療にて試験に参加した10例を除外した解析対象集団。

安全性評価症例135例中、リツキシマブ群67例では、副作用は47.8%に認められ、主な副作用は頭痛(6.0%)、上気道感染(4.5%)、疲労(4.5%)であった。また、infusion reactionは20.9%に認められた[49]。

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉

17.1.11 国内臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験

抗アクアポリン4抗体陽性(過去に陽性だった患者を含む)の視神経脊髄炎又は視神経脊髄炎スペクトラム障害の患者を対象に、経口プレドニゾロン併用下[注36]で、本剤1回量375mg/m²(リツキシマブ群)又はプラセボ(プラセボ群)を1週間間隔で4回投与し、24週後及び48週後に維持治療として本剤1回量1,000mg/body(リツキシマブ群)又はプラセボ(プラセボ群)を2週間間隔で2回投与した二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験での有効性は以下のとおりであった[50、51]。

注36)両群ともにスクリーニング時に服用している経口ステロイド量に相当する経口プレドニゾロンを併用し、投与8週後から1ヵ月毎に10%ずつ減量し、最小2mg/日まで漸減すると設定した。

表17-16

	リツキシマブ群 (19例)	プラセボ群 (19例)
72週時点の累積無再発率	100%	63.2%
再発までの週数 (平均値±標準偏差)	NE	38.4±19.6
p値 (log-rank検定)	p=0.0058	

full analysis set解析
NE(not estimable：評価不能)

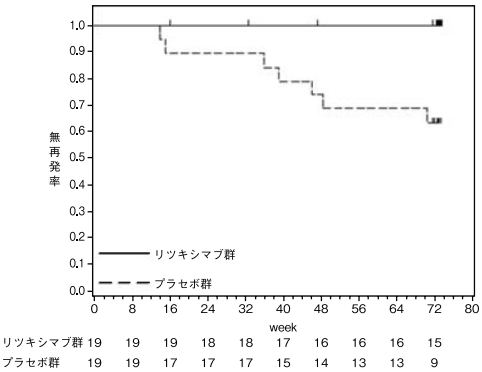


図17-6　無再発期間(リツキシマブ群19例、プラセボ群19例)

安全性評価症例19例中、副作用は89.5%に認められ、主な副作用は上咽頭炎(26.3%)であった。また、infusion reactionは36.8%に認められた[51]。

〈臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の抑制〉

17.1.12 国内一般臨床試験

ABO血液型不適合腎移植前の脱感作療法[注37]で、本剤1回量375mg/m²を移植術14日前及び1日前に投与した後に移植が行われた適格症例17例の有効性は以下のとおりであった[52]。

注37)移植28日前からミコフェノール酸　モフェチル及び副腎皮質ホルモン剤を投与した。移植1日前からシクロスポリンまたは移植2日前からタクロリムスを投与した。血漿交換は移植前に最大4回実施した。

表17-17

例数	移植4週後の抗A抗B抗体関連型拒絶反応無発現率[注38]（95%信頼区間）	移植48週後の腎生着率（95%信頼区間）	移植48週後の生存率（95%信頼区間）
17	100%（80.5%、100%）	100%（80.5%、100%）	100%（80.5%、100%）

per protocol set解析

注38）抗A抗B血液型抗体価の上昇、抗体関連型拒絶反応に関連すると考えられる臨床症状、徴候又は検査・画像診断所見、及び腎生検によるBanff分類2007の抗体関連型拒絶反応の全てを認めた場合に抗A抗B抗体関連型拒絶反応発現とした。

安全性評価症例20例中、副作用は90.0%に認められた。主な副作用は、発熱（40.0%）、サイトメガロウイルス感染（25.0%）であった。主な臨床検査値異常は、免疫グロブリンM減少（85.0%）、免疫グロブリンG減少（85.0%）、白血球減少（60.0%、2,000/μL未満の白血球減少15.0%）、免疫グロブリンA減少（55.0%）、好中球減少（40.0%、1,000/μL未満の好中球減少25.0%）であった。また、infusion reactionは65.0%に認められた[53、54]。

17.1.13 国内臨床第Ⅲ相試験

抗体関連型拒絶反応の抑制として、抗ドナー抗体陽性、抗HLA抗体陽性の生体腎移植前の脱感作療法[注39]で、本剤1回量375mg/m²を移植術14日前及び1日前に2回投与、又は本剤1回量375mg/m²を移植術14日前に1回投与した後に移植が行われた非盲検非対照試験での有効性は以下のとおりであった[55]。

注39）移植14日前からミコフェノール酸　モフェチル及び副腎皮質ホルモン剤を投与した。移植28日前から移植7日前までにタクロリムスの投与を開始した。血漿交換は移植前に最大4回実施可能とした。

表17-18

例数	移植24週後時点の腎生着率[注40]（95%信用区間）	移植48週後の抗体関連型拒絶反応無発現率[注41]（95%信頼区間）	移植48週後の腎生着率（95%信頼区間）	移植48週後の生存率（95%信頼区間）
24	90.8%[注42]（81.3%、95.6%）	81.8%[注43]（59.7%、94.8%）	91.7%[注44]（73.0%、99.0%）	100%（85.8%、100%）

full analysis set解析

注40）既報[56]から推定される移植6ヵ月後時点の腎生着率をもとに事前分布としてBeta（38.5）を設定し、本治験の移植24週後時点の腎生着の成績（24例中、腎移植未実施の2例を除く22例で達成）で事前分布を更新し推定した事後分布の最頻値。

注41）Banff分類2017により診断した[57]。

注42）既報の95%信頼区間下限である74.9%を下回る事後確率が0.1%であり、事前に規定された事後確率の閾値である5%を下回った。

注43）腎移植未実施の2例を除いた22例を解析対象とした。

注44）腎移植未実施の2例は非生着として解析した。

安全性評価症例24例中、副作用は75.0%に認められた。主な副作用は、尿路感染（25.0%）、下痢（16.7%）、嘔吐（12.5%）、貧血（12.5%）であり、主な臨床検査値異常は、白血球数減少（16.7%）、サイトメガロウイルス検査陽性（12.5%）、好中球数減少（8.3%）であった。また、infusion reactionは20.8%に認められた[58]。

17.1.14 国内特定臨床研究

肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植における抗ドナー抗体陽性、抗HLA抗体陽性患者を対象とした臨床研究において、肝移植、心移植、膵腎同時移植の患者9例が登録され、本剤375mg/m²[注45]、500mg/回を1回[注45]、又は本剤500mg/回と150mg/回[注45]を2回、免疫抑制剤等と併用して投与する脱感作療法を実施した場合、移植を実施せず評価不能の1例と移植待機中のため移植を実施しなかった1例を除く7例（77.8%）で、移植後の6ヵ月間に抗体関連型拒絶反応を認めなかった。なお、移植待機中のため移植を実施しなかった1例では、抗HLA抗体の低下を認めた[59]。

9例中、副作用は66.7%に認められた。主な副作用は、サイトメガロウイルス血症（44.4%）、白血球数減少（22.2%）、尿路感染症（22.2%）であった[59]。

注45）承認用量は375mg/m²である。

17.1.15 国内使用実態調査

ABO血液型不適合肝移植成人患者33例において、移植前に本剤375mg/m²[注46]、500mg/回[注46]、300mg/回[注46]又は100mg/回[注46]を、1回又は2回投与した1年時点の抗体関連型拒絶反応無発現率は91%、1年時点の生存率は82%であった。また、国内のABO血液型不適合肝移植小児患者4例では、移植前に本剤375mg/m²を1回又は100mg/m²[注46]を2回投与し、観察期間[注47]における抗体関連型拒絶反応無発現率及び生存率はそれぞれ100%であった[60]。

安全性評価症例37例中、副作用は51.4%に認められた。主な副作用は、CMVアンチゲネミア陽性（29.7%）、発熱（16.2%）、細菌感染症（16.2%）、ほてり（8.1%）、全身倦怠感（虚脱感、無力感）（8.1%）、血小板減少（8.1%）、ウイルス感染症（8.1%）であった[60]。

注46）承認用量は375mg/m²である。

注47）観察期間の中央値477.5日（範囲：283～617日）

17.1.16 国内使用実態調査

移植前に抗ドナー抗体を認めた肝移植成人患者45例及び小児患者2例において、移植前に本剤287±159mg（375mg/m²[注48]、100mg/m²[注48]、50mg/m²[注48]、500mg/回[注48]、300mg/回[注48]）を免疫抑制剤等と併用して投与した脱感作療法を実施し、抗体関連型拒絶反応が13%で認められ、1ヵ月後、3ヵ月後、12ヵ月後の累積抗体関連型拒絶反応発現率は、11%、13%、13%であった。成人45例における1年後、3年後、5年後の生着率が85%、83%、83%であり、1年後、3年後、5年後の生存率が81%、77%、74%であった。小児2例で廃絶、死亡は認めなかった[61]。

成人45例において、移植前に10例、移植後に24例に有害事象を認め、移植前の主な副作用は、infusion reactionであり、移植後の主な副作用は、サイトメガロウイルス血症、尿路感染症、サイトメガロウイルス感染症、白血球数減少（好中球数減少）であった。また、infusion reactionは成人患者の4.4%に認められた[61]。

注48）承認用量は375mg/m²である。

〈臓器移植時の抗体関連型拒絶反応の治療〉

17.1.17 国内臨床第Ⅲ相試験

腎移植後の抗体関連型拒絶反応に対して本剤1回量375mg/m²を1回又は2回投与を含む治療[注49]を実施した非盲検非対照試験での有効性は以下のとおりであった[62]。

注49）ステロイドパルス療法後に本剤を投与。血漿交換は本剤投与前に最大2回実施可能とした。

表17-19

例数	本剤投与1ヵ月後の血清クレアチニン値の改善率[注50]（95%信頼区間）
25	76.0%（54.9%、90.6%）

full analysis set解析

注50）本剤投与1ヵ月後の血清クレアチニン値が、抗体関連型拒絶反応治療開始時の血清クレアチニン値（最悪値）以下となった被験者の割合を算出。

安全性評価症例28例中、副作用は57.1%に認められた。主な副作用は、口腔咽頭不快感（25.0%）、上咽頭炎（10.7%）であり、臨床検査値異常は、血圧低下（3.6%）、血中アルカリホスファターゼ増加（3.6%）、白血球数減少（3.6%）、好中球数減少（3.6%）であった。また、infusion reactionは32.1%に認められた[63]。

17.1.18 国内特定臨床研究

肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植後に抗体関連型拒絶反応と診断された患者を対象とした臨床研究において、肝移植、心移植、肺移植の患者5例が登録され、本剤375mg/m²[注51]、600mg/回[注51]、660mg/回[注51]を1回、免疫抑制剤等と併用して投与した場合、移植後の6ヵ月間において、抗体の陰性化と臨床所見の改善を認めた患者が1例（20%）、抗体の増加と臨床症状の悪化を認めなかった患者が3例（60%）、短期的に臨床所見の改善を認めたが、抗体関連型拒絶反応が再発した患者が1例（20%）であった[59]。

5例中、副作用は60.0%に認められた。主な副作用は、サイトメガロウイルス血症（40.0%）であった[59]。

注51）承認用量は375mg/m²である。

17.1.19 国内使用実態調査

肝移植において、成人8例に本剤50mg/m²から323mg/m²[注52]を1回又は132mg/m²[注52]を2回、小児5例に本剤50mg/m²又は200mg/m²[注52]を1回又は2回投与し成人4例と小児2例で抗体関連型拒絶反応の改善を認め、成人4例と小児4例で生存（期間12日から7343日）を認めた[64]。心移植において、成人3例に本剤372mg/m²[注52]を1回、368mg/m²又は383mg/m²[注52]を2回投与し、小児1例に375mg/m²[注52]を1回投与し、4例で5件の抗体関連型拒絶反応の改善を認め、4例で生着（期間121日から4599日）、3例で生存（期間121日から4599日）を認めた[65]。肺移植において、成人13例に本剤348mg/m²から377mg/m²[注52]を1回又は2回、小児1例に375mg/m²[注52]を1回投与し、治療3ヵ月以内の改善を8例で認め、3例で生着（期間27日から1727日）、4例で生存（期間27日から1727日）を認めた[66]。膵移植において、成人4例に本剤50mg/m²又は200mg/回[注52]を1回投与し、1例で生着（期間45日から1284日）、4例で生存（期間1114日から2966日）を認めた[67]。副作用は、肝移植の46.2%、心移植の75.0%、肺移植の57.1%、膵移植の50.0%で認め、infusion reaction、感染症、サイトメガロウイルス検査陽性、血小板数減少、血中ビリルビン増加、白血球数減少、好中球数減少、肺炎、貧血等であった[64-67]。

注52）承認用量は375mg/m²である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、pre-B細胞と成熟B細胞の細胞表面に存在するCD20抗原に特異的に結合することで、補体依存性細胞傷害作用（CDC）及び抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用（ADCC）により、B細胞を傷害する[8]。

18.2 補体依存性細胞傷害作用（complement-dependent cytotoxicity、CDC）

本剤はヒト補体の存在下、2.2μg/mLの濃度でSB細胞（ヒト由来CD20陽性細胞）の50%を溶解したが、HSB細胞（ヒト由来CD20陰性細胞）は溶解せず、CD20抗原を有する細胞に対して補体依存性細胞傷害作用を有することが確認された。また、ヒト補体存在下、造血幹細胞（CD34陽性細胞）のコロニー形成能に影響しなかった[68]。

VV-REG-1735177 1.0

18.3 抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用（antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity、ADCC）

本剤はヒトエフェクター細胞の存在下、3.9μg/mLの濃度でSB細胞の50%を溶解したが、HSB細胞は溶解せず、CD20抗原を有する細胞に対して抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用を有することが確認された[68]。

18.4 *In vitro* CD20抗原特異的結合作用

IDEC-2B8（リツキシマブと同一のCD20抗原認識部位（可変部領域）を有するマウス型CD20モノクローナル抗体）は、既存の抗CD20抗体であるB1のヒトCD20抗原に対する結合を濃度依存的に阻害し、そのIC$_{50}$（50%阻害濃度）値はB1、Leu16（抗ヒトCD20抗体）の1/2～1/3と、ヒトCD20抗原に対して強い抗原特異的結合能を示した。この強い抗原特異的結合能は、本剤（マウス-ヒトキメラ型抗体）でも維持されていた[69]。

18.5 *In vitro* Bリンパ球特異的結合作用

本剤は、ヒト末梢血Bリンパ球やヒト低悪性度Bリンパ腫細胞と特異的に結合し、他の免疫系細胞とは反応しなかった[70]。

18.6 *In vivo* Bリンパ球傷害作用

カニクイザルに週1回4週間及び4日間連日静注投与した結果、末梢血液、骨髄及びリンパ節中のBリンパ球は著明に減少した。なお、Tリンパ球には変化を認めなかった[68]。

18.7 ヒト正常組織との交叉反応性

成人ヒト正常組織の凍結切片との交叉反応性を調べた結果、本剤が反応性を示したのは、リンパ節、骨髄、末梢血細胞、扁桃、脾臓のみで、これ以外の非リンパ系組織とは反応しなかった[71]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：リツキシマブ（遺伝子組換え）
Rituximab（Genetical Recombination）（JAN）

分子量：144,510 Da（daltons）

本　質：ヒトBリンパ球表面に存在する分化抗原CD20（リンタンパク質）に結合するモノクローナル抗体で、CD20抗原の認識部位（可変部領域）がマウス由来、それ以外の部分（定常部領域）がヒト由来（IgG1κ）のマウス-ヒトキメラ型抗体であり、1,328個のアミノ酸から構成されている。

20．取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22．包装

〈リツキサン点滴静注100mg〉
10mL×1バイアル

〈リツキサン点滴静注500mg〉
50mL×1バイアル

**23．主要文献

1）医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書：リツキシマブ（遺伝子組換え）（免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患（成人））
2）医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書：リツキシマブ（遺伝子組換え）（免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患（小児））
3）Krysko KM, et al.：Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2020；7（1）：e637
4）Igarashi T, et al.：Ann. Oncol. 2002；13：928-943
5）「IDEC-C2B8 CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫国内臨床試験及び海外臨床試験の概要」（社内資料）
6）Igarashi T, et al.：Int. J. Hematol. 2001；73：213-221
7）Tobinai K, et al.：Ann. Oncol. 1998；9：527-534
8）米国添付文書 2001
9）「IDEC-C2B8 CD20陽性の慢性リンパ性白血病国内臨床試験及び海外臨床試験の概要」（承認年月日：2019年3月26日、CTD 2.5.3.3.2）
10）「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）国内臨床試験の概要」（承認年月日：2014年8月29日、CTD 2.5.3.3.2）
11）「IDEC-C2B8ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）国内臨床試験の概要（ヒト抗キメラ抗体）」（社内資料）
12）「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群（ステロイド抵抗性を示す場合）国内臨床試験の概要（ヒト抗キメラ抗体）」（社内資料）
13）「IDEC-C2B8全身性強皮症国内臨床試験の概要」（承認年月日：2021年9月27日、CTD 2.7.2.2.3）
14）「IDEC-C2B8難治性天疱瘡（腫瘍随伴性天疱瘡を除く）国内臨床試験の概要」（承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.5.3.3.2）
15）「IDEC-C2B8視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防国内臨床試験の概要」（承認年月日：2022年6月20日、CTD 2.5.3.3.3）
16）「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」（承認年月日：2016年2月29日、CTD 2.5.3.3.2）
17）「抗ドナー抗体陽性、抗HLA抗体陽性の生体腎移植の抗体関連型拒絶反応抑制国内臨床試験の概要」（承認年月日：2023年12月22日、CTD 2.5.3.3.2）
18）Alasfoor K, et al.：Ann. Hematol. 2009；88：239-243
19）「CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫におけるIDEC-C2B8薬物動態」（社内資料）
20）「CD20陽性の慢性リンパ性白血病におけるIDEC-C2B8薬物動態」（承認年月日：2019年3月26日、CTD 2.7.2.2）
21）「IDEC-C2B8ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）国内臨床試験の概要（薬物動態）」（社内資料）
22）「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）国内臨床試験の概要」（承認年月日：2014年8月29日、CTD 2.7.2.2.2.2.1）
23）「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群（ステロイド抵抗性を示す場合）国内臨床試験の概要（薬物動態）」（社内資料）
24）「IDEC-C2B8全身性強皮症国内臨床試験の概要」（承認年月日：2021年9月27日、CTD 2.7.2.2.1）
25）「IDEC-C2B8難治性天疱瘡（腫瘍随伴性天疱瘡を除く）国内臨床試験の概要」（承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.7.2.2.2）
26）「ABO血液型不適合腎移植におけるIDEC-C2B8薬物動態」（承認年月日：2016年2月29日、CTD 2.5.3.2）
27）「抗ドナー抗体陽性、抗HLA抗体陽性の生体腎移植の抗体関連型拒絶反応抑制におけるIDEC-C2B8薬物動態」（承認年月日：2023年12月22日、CTD 2.7.2.2.1）
28）「IDEC-C2B8単回投与時の薬物動態と腫瘍移行性」（承認年月日：2001年6月20日、申請資料概要 へ. 吸収、分布、代謝、排泄）
29）「IDEC-C2B8未治療CD20陽性のろ胞性非ホジキンリンパ腫に対する維持療法の海外臨床試験の概要」（社内資料）
30）「IDEC-C2B8再発又は難治性のろ胞性非ホジキンリンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用の海外臨床試験の概要」（社内資料）
31）「IDEC-C2B8 CD20陽性の慢性リンパ性白血病国内臨床試験及び海外臨床試験の概要」（承認年月日：2019年3月26日、CTD 2.5.4.3）
32）「IDEC-C2B8未治療CD20陽性の慢性リンパ性白血病国内臨床試験の概要」（社内資料）
33）「IDEC-C2B8未治療CD20陽性の慢性リンパ性白血病海外臨床試験の概要」（社内資料）
34）「IDEC-C2B8再発又は難治性のCD20陽性の慢性リンパ性白血病海外臨床試験の概要」（社内資料）
35）Stone J. et al.：N. Engl. J. Med. 2010；363：221-232
36）「IDEC-C2B8ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）国内臨床試験の概要（有効性）」（社内資料）
37）「IDEC-C2B8ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）国内臨床試験の概要（安全性）」（社内資料）
38）「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）国内臨床試験の概要」（承認年月日：2014年8月29日、CTD 2.5.4.3.4）
39）「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）国内臨床試験（RCRNS-01試験：中間解析）の概要」（社内資料）
40）「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）国内臨床試験の概要」（承認年月日：2014年8月29日、CTD 2.7.4.2.1）
41）「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群（ステロイド抵抗性を示す場合）国内臨床試験の概要（有効性）」（社内資料）
42）「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群（ステロイド抵抗性を示す場合）国内臨床試験の概要（安全性）」（社内資料）
43）「IDEC-C2B8全身性強皮症国内臨床試験の概要」（社内資料）
44）「IDEC-C2B8全身性強皮症国内臨床試験の概要」（承認年月日：2021年9月27日、CTD 2.5.5.2.2）
45）「IDEC-C2B8全身性強皮症国内臨床試験の概要」（承認年月日：2021年9月27日、CTD 2.5.5.3.1）
46）「IDEC-C2B8難治性天疱瘡（腫瘍随伴性天疱瘡を除く）国内臨床試験の概要」（承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.7.3.3.2.2）
47）「IDEC-C2B8難治性天疱瘡（腫瘍随伴性天疱瘡を除く）国内臨床試験の概要」（承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.7.4.2.1.1）
48）「IDEC-C2B8尋常性天疱瘡海外臨床試験の概要」（承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.7.3.3.2.1）
49）「IDEC-C2B8尋常性天疱瘡海外臨床試験の概要」（承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.7.4.2.1.1）
50）「IDEC-C2B8視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防国内臨床試験の概要」（承認年月日：2022年6月20日、CTD 2.7.3.3.2）
51）「IDEC-C2B8視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防国内臨床試験の概要」（社内資料）
52）「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」（承認年月日：2016年2月29日、CTD 2.7.3.2.1）

53）「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」（承認年月日：2016年2月29日、CTD 2.7.4.2.1）
54）「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」（承認年月日：2016年2月29日、CTD 2.7.4.3.1）
55）「抗ドナー抗体陽性、抗HLA抗体陽性の生体腎移植の抗体関連型拒絶反応抑制国内臨床試験の概要」（承認年月日：2023年12月22日、CTD 2.7.3.2）
56）Lefaucheur C, et al.：Am J Transplant. 2008；8：324-331
57）Haas M, et al.：Am J Transplant. 2018；18：293-307
58）「抗ドナー抗体陽性、抗HLA抗体陽性の生体腎移植の抗体関連型拒絶反応抑制国内臨床試験の概要」（承認年月日：2023年12月22日、CTD 2.7.4.2）
59）江川ら.：移植. 2023；58：43-57
60）江川ら.：移植. 2015；50：62-77
61）Akamatsu N, et al.：Transplant Direct. 2021；7：e729
62）「腎移植の抗体関連型拒絶反応治療国内臨床試験の概要」（承認年月日：2023年12月22日、CTD 2.7.3.2）
63）「腎移植の抗体関連型拒絶反応治療国内臨床試験の概要」（承認年月日：2023年12月22日、CTD 2.7.4.2）
64）Sakamoto S, et al.：Hepatol Res. 2021；51：990-999
65）縄田ら.：移植. 2021；56：43-52
66）芳川ら.：移植. 2021；56：53-68
67）伊藤ら.：移植. 2021；56：35-42
68）Reff ME, et al.：Blood. 1994；83：435-445
69）「マウス抗体IDEC-2B8のヒトCD20に対する結合特異性」（社内資料）
70）「マウス－ヒトキメラ抗体IDEC-C2B8のヒト末梢血中Bリンパ球及びヒト原発性Bリンパ腫細胞に対する結合特異性」（社内資料）
71）「ヒト正常組織との交叉反応性試験」（承認年月日：2001年6月20日、申請資料概要 ニ. 毒性）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

全薬工業株式会社
東京都文京区大塚5-6-15

26.2 発売元

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

Ⓡ 登録商標

VV-REG-1735177 1.0

＊＊2025年8月改訂（第6版）
＊2024年11月改訂（第5版、用法・用量変更）
貯法：2~8℃に保存
有効期間：36箇月

EH

日本標準商品分類番号
873999

処方箋医薬品注)

造血刺激因子製剤／トロンボポエチン受容体作動薬
ロミプロスチム（遺伝子組換え）製剤

ロミプレート®皮下注250μg調製用

Romiplate® for s.c. injection

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22300AMX00437
販売開始	2011年4月

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

3. 組成・性状
3.1 組成

販売名	ロミプレート皮下注250μg調製用	
有効成分	ロミプロスチム（遺伝子組換え）375μg注) ただし、本剤の調製方法に基づき、1バイアルあたり0.72mLの注射用水に溶解した溶液0.5mL中に含まれるロミプロスチム（遺伝子組換え）は250μgである。	
添加剤	D-マンニトール	30mg
	精製白糖	15mg
	L-ヒスチジン	1.2mg
	ポリソルベート20	0.03mg
	希塩酸	適量

本剤は大腸菌を用いて製造される。
注)本剤は、注射器への吸引時及び投与時の損失を考慮し、1バイアルから250μgを注射可能な量を確保するために過量充填されている。

3.2 製剤の性状

販売名	ロミプレート皮下注250μg調製用
色・性状	白色の塊（凍結乾燥製剤）
pH	5.0
浸透圧	約1（500μg/mL）

4. 効能又は効果
○慢性特発性血小板減少性紫斑病
○再生不良性貧血

5. 効能又は効果に関連する注意
〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉
5.1 他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合に使用すること。
5.2 血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる場合に使用すること。
＊5.3 診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。
〈再生不良性貧血〉
5.4「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、最新の再生不良性貧血診療の参照ガイドを参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること[1]。[17.1.4-17.1.6参照]

＊6. 用法及び用量
〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉
通常、成人及び1歳以上の小児には、ロミプロスチム（遺伝子組換え）として初回投与量1μg/kgを皮下投与する。投与開始後、血小板数、症状に応じて投与量を適宜増減し、週1回皮下投与する。また、最高投与量は週1回10μg/kgとする。
〈再生不良性貧血〉
通常、成人には、ロミプロスチム（遺伝子組換え）として初回投与量10μg/kgを皮下投与する。投与開始後、患者の状態に応じて投与量を適宜増減し、週1回皮下投与する。また、最高投与量は週1回20μg/kgとする。

7. 用法及び用量に関連する注意
〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉
7.1 本剤は下表を参照の上、治療上必要最小限の用量で使用すること。

血小板数	調節方法
50,000/μL未満	1μg/kg増量する。
50,000/μL～200,000/μL	出血のリスクを低下できる治療上必要最小限の用量となるよう、適宜減量も考慮する。
200,000/μL～400,000/μL	1μg/kg減量する。
400,000/μL超	休薬する。休薬後、血小板数が200,000/μLまで減少した場合には原則として休薬前の投与量より1μg/kg減量し、投与を再開する。

7.2 本剤投与中は、血小板数が安定するまで（少なくとも4週間にわたり用量調整せずに血小板数が50,000/μL以上）、血小板数を毎週測定すること。血小板数が安定した場合でも4週に1回を目安に血小板数を測定すること。
7.3 本剤は出血のリスクが高い場合に使用し、血小板数を正常化する目的で使用しないこと。
7.4 最高投与量として週1回10μg/kgを4週間連続投与しても、臨床上重大な出血リスクを回避できるレベルに血小板数が増加しなかった場合は、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
〈再生不良性貧血〉
7.5 シクロスポリン又は抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の場合は、原則として両剤と併用すること。シクロスポリンのみとの併用は、抗胸腺細胞免疫グロブリンが適用できない場合に考慮すること。また、併用薬の電子添文を確認すること。[17.1.5、17.1.6参照]
7.6 本剤投与開始時並びに用量調節時には、週1回を目安に血球数を測定すること。用量が維持されている場合でも、4週に1回を目安に血球数を測定すること。
7.7 本剤の投与量を調節する場合には、通常、1回5μg/kgずつ調節すること。
7.8 同一用量を4週間連続投与しても血小板数の増加（目安として、輸血非依存下で、血小板数が本剤投与開始前から20,000/μL以上増加、又は血小板数が10,000/μL以上で本剤投与開始から100%以上増加）が認められない場合には、増量を考慮すること。

®登録商標

7.9 本剤は下表を参照の上、治療上必要最小限の用量で使用すること。

血小板数	調節方法
200,000/μL～400,000/μL	減量する。
400,000/μL超	休薬する。休薬後、血小板数が200,000/μLまで減少した場合には原則として休薬前の投与量より減量し投与を再開する。なお、休薬前の投与量が5μg/kg以下のときは、血小板数が50,000/μLまで減少した場合に休薬前と同じ投与量で投与を再開してもよい。

7.10 以下の表を目安とし、3血球系統が改善し、輸血をせずに4～8週間以上持続した場合には、減量すること。1回投与量の減量に代わり、同一用量で投与間隔を2週に1回に延長してもよい。

3血球系統の改善の目安

血小板数	100,000/μL超 (既存治療で効果不十分な場合は50,000/μL超)
ヘモグロビン濃度	10g/dL超
好中球数	1,000/μL超

減量後も4週間3血球系統の改善を維持した場合には、4週ごとに更に投与量の減量を考慮すること(投与量が5μg/kg以下の場合には休薬を考慮すること)。減量後に3血球系統のいずれかに悪化が認められた場合には、増量を考慮すること(休薬中であった場合には、休薬前の投与量で再開してもよい)。2週に1回投与中に増量する場合には、1回の投与量は変えず、投与間隔を週1回投与に戻すこと。

7.11 以下の時点まで本剤を投与しても、3血球系統のいずれの改善も認められない場合は､本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

・シクロスポリン又は抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の場合：本剤投与開始後26週時点
・既存治療で効果不十分な場合：最高投与量として週1回20μg/kgを8週間連続投与した時点

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤は、血液疾患の治療に十分な経験を持つ医師のもとで使用すること。

8.2 本剤の投与中止により血小板減少を認めることがあるため、本剤の中止後4週間程度は頻回に全血算(赤血球、白血球及び血小板)の検査を実施すること。[9.1.2､11.1.3参照]

8.3 本剤を含むトロンボポエチン受容体作動薬には、骨髄のレチクリン線維の形成及び線維化を進行させる可能性があるので、本剤の投与開始前には、末梢血液像(末梢血塗抹標本)、全血算(赤血球、白血球及び血小板)及び網状赤血球数の検査を行い、全ての血球系の形態異常の有無を十分観察すること。また、本剤投与中は、末梢血液像(末梢血塗抹標本)、全血算(赤血球、白血球及び血小板)及び網状赤血球数の検査を4週に1回を目安に実施し、全ての血球系の形態異常及び血球減少の存否を観察すること。[11.1.2参照]

8.4 血小板数が正常範囲を超えると、血栓症又は血栓塞栓症のリスクが増加する可能性がある。また、血小板数が正常範囲以下であっても血栓塞栓症が認められているため、血小板数にかかわらず血栓症又は血栓塞栓症の発現に注意すること。本剤投与後は、定期的に血小板数を測定し、血小板数が治療の目標とするレベルを超えた場合には、本剤の減量又は休薬を考慮するなど注意すること。[9.1.1、11.1.1、15.1.3参照]

8.5 本剤に対する反応性の低下が認められた場合、又は血小板数の維持が困難になった場合は、原因(本剤に対する中和抗体の産生、又は骨髄線維症等の可能性)の究明に努めること。

8.6 トロンボポエチン受容体作動薬には、既存の骨髄異形成症候群等の造血器腫瘍を進行させる可能性がある。

〈再生不良性貧血〉

8.7 再生不良性貧血患者の一部では経過観察中に骨髄異形成症候群や急性骨髄性白血病に移行することが知られており、再生不良性貧血患者を対象とした海外臨床試験及び国際共同臨床試験においても、本剤との因果関係は明らかでないものの、本剤投与後に染色体異常が認められた例が報告されている。本剤投与中は、定期的に白血球分画を含む全血算及び末梢血塗抹標本検査を行い、幼若細胞や形態学的異常の発現を確認し、血球減少の有無も確認すること。これらの異常が認められた場合には、骨髄検査(染色体異常の評価を含む)の実施を考慮し、本剤の投与継続の可否を判断すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓等の患者又はそれらの既往歴を有する患者

血栓症又は血栓塞栓症を起こすおそれがある。[8.4、11.1.1参照]

9.1.2 抗凝固剤又は抗血小板剤を使用中の患者

本剤の投与を中止した場合、血小板減少症の増悪により患者の出血リスクが上昇するおそれがある。[8.2､11.1.3参照]

9.2 腎機能障害患者

有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.3 肝機能障害患者

有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験(ラット)で胎児における血小板数増加及び新生児死亡率の増加並びに動物実験(マウス)で胎児における着床後胚損失率の増加及び母動物における体重増加抑制が報告されている。

9.6 授乳婦

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

＊9.7 小児等

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

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

〈再生不良性貧血〉

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児(18歳未満)を対象とした有効性及び安全性を指標とした国内臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら、慎重に投与を行うこと。一般に生理機能(肝機能、腎機能、心機能等)が低下していることが多く、また、合併症を併発又は他の薬剤を使用している可能性が高い。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 血栓症・血栓塞栓症[注)]

肺塞栓症(0.8%)、深部静脈血栓症(0.8%)、心筋梗塞(0.6%)、血栓性静脈炎(0.5%)等があらわれることがある。[8.4、9.1.1、15.1.3参照]

注)発現頻度は、慢性特発性血小板減少性紫斑病の初回承認時までの臨床試験に基づく。

11.1.2 骨髄レチクリン増生(1.6%)

骨髄レチクリン増生が認められることがあり、骨髄線維化があらわれる可能性がある。血球系の形態異常又は血球減少を認めた場合は、本剤の投与を中止すること。また、線維化状態の確認のため骨髄生検・特殊染色等の実施を考慮すること。[8.3参照]

11.1.3 出血(頻度不明)

本剤の投与中止後に出血を生じることがある。[8.2、9.1.2参照]

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
血液およびリンパ系障害		血小板血症、血小板減少症	貧血	
精神障害		不眠症	うつ病	

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
神経系障害	頭痛	浮動性めまい、錯感覚(ピリピリ感等)	感覚鈍麻、嗜眠、片頭痛、末梢性ニューロパチー、味覚異常	
＊＊ 血管障害			ほてり、潮紅、高血圧	紅痛症
呼吸器、胸郭および縦隔障害			呼吸困難、咳嗽、鼻出血	
胃腸障害		悪心、下痢、腹痛	嘔吐、上腹部痛、腹部不快感、消化不良、便秘	
皮膚および皮下組織障害		発疹、そう痒症	脱毛症、斑状出血、そう痒性皮疹、点状出血、多汗症	
筋骨格系および結合組織障害		関節痛、筋肉痛、四肢痛、筋痙縮、筋骨格痛、背部痛	骨痛、筋骨格系胸痛、筋力低下、筋骨格硬直	
全身障害および投与局所様態		疲労、注射部位反応(疼痛、血腫、刺激感、腫脹、紅斑、出血、発疹を含む)、浮腫(末梢性浮腫、全身性浮腫、顔面浮腫、顔面腫脹を含む)、発熱、倦怠感、疼痛、感冒様症状、悪寒、無力症	胸痛	
その他		食欲不振、挫傷、回転性めまい	鼻咽頭炎、血小板数増加、インフルエンザ、体重減少、膣出血、動悸、フィブリンDダイマー増加	

13. 過量投与

13.1 症状

血小板数が過剰に増加し、血栓症又は血栓塞栓症の合併症を生じるおそれがある。

13.2 処置

本剤の投与を中止し、血小板数をモニターすること。血小板数が回復した後は、「7.用法及び用量に関連する注意」に従い、本剤の治療を再開すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は、1回使い切りのバイアルであり、注射用水0.72mLにより溶解し、正確に測りとるために0.01mL又は0.1mL目盛り注射器等を用いる。注射用水以外のもので溶解しないこと。本剤の含有量は以下のとおりとなるが、1バイアルあたり投与できる最大液量は0.5mLである。[14.2.2参照]

本剤の含有量

1バイアル中の含量	注射用水0.72mLで溶解した溶液0.5mL中に含まれる量	最終濃度
375μg	250μg/0.5mL	500μg/mL

14.1.2 バイアルは静かに混和し、過度又は急激な攪拌は避けること。振とうしないこと。通常、本剤は2分以内に溶解する。溶解後溶液は無色澄明である。変色の有無、及びバイアル内に微粒子が含まれていないか溶解後溶液を目視検査すること。微粒子、又は変色が認められた溶液は使用しないこと。

14.1.3 溶解後溶液は、室温保存(25℃)又は冷蔵保存(2～8℃)し、24時間以内に投与を開始すること。溶解後溶液は遮光下で保存すること。

14.1.4 1バイアルから2回以上の薬液採取は行わないこと。

＊14.1.5 計算された個々の患者の1回投与量が23μg未満の場合、正確に測りとるために、14.1.1に従い1バイアルあたり注射用水0.72mLにより溶解した後、さらに生理食塩液2.25mLを加えて希釈する。この時、本剤の最終濃度は125μg/mLとなる。希釈には生理食塩液以外のものを使用しないこと。

＊14.1.6 希釈後は速やかに使用すること。希釈後やむを得ず保存する場合は、バイアルで冷蔵保存(2～8℃)し、4時間以内に投与を開始すること。希釈後溶液は遮光下で保存すること。

＊14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤の投与に際して必要量(mL)を計算するために、まず個々の患者の1回投与量(μg)を「6.用法及び用量」に従い算出する。例えば、体重55kgの患者が初回投与量1μg/kgで投与を開始する場合、必要な患者の1回投与量は55μgである。これを溶解後溶液の最終濃度(500μg/mL)で割ると、患者に投与すべき必要量(mL)が算出される。この場合は、必要量は55(μg)/500(μg/mL)=0.11mLとなる。なお、計算された個々の患者の1回投与量が23μg未満の場合、「14.1 薬剤調製時の注意」に従い希釈後溶液の最終濃度(125μg/mL)を用いて必要量(mL)を算出すること。

14.2.2 1回投与量が250μgを超える場合には、1バイアルあたり投与できる最大液量を考慮し、複数のバイアルから必要量を確保すること。[14.1.1参照]

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

＊15.1.1 慢性特発性血小板減少性紫斑病の成人患者を対象とした海外臨床試験において、291例中2例(0.7%)に、本剤に対する中和抗体が認められたが、その後の追跡調査ではいずれの症例も中和抗体は認められていない。なお、国内臨床試験において、本剤に対する中和抗体は認められていない。

慢性特発性血小板減少性紫斑病の小児患者を対象とした海外臨床試験において、282例中8例(2.8%)で本剤に対する中和抗体が認められた。

再生不良性貧血患者を対象とした海外臨床試験及び国際共同臨床試験において、本剤に対する中和抗体は認められていない。

15.1.2 慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした海外臨床試験において、造血器腫瘍の発現が認められた。

骨髄異形成症候群患者[注1)]では、疾患の進行に伴い急性骨髄性白血病へ移行することが知られている。骨髄異形成症候群患者を対象とした海外臨床試験において、一過性の芽球の増加と、急性骨髄性白血病への移行が認められたとの報告がある[2)]。

＊＊15.1.3 特発性血小板減少性紫斑病成人患者[注2)]を対象とした国内外の臨床試験の併合解析において、血栓症・血栓塞栓症の発現頻度は、深部静脈血栓症1.4%、肺塞栓症1.2%、心筋梗塞0.8%であった。[8.4、11.1.1参照]

注1)骨髄異形成症候群患者への投与は、国内外において承認外である。

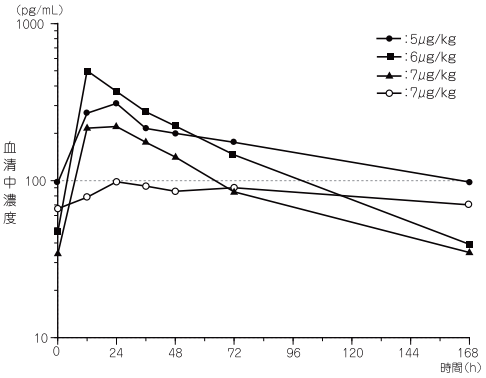
注2)慢性特発性血小板減少性紫斑病以外を含む(承認された効能・効果は慢性特発性血小板減少性紫斑病)。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

成人慢性特発性血小板減少性紫斑病患者(4例)に本剤5～7μg/kgを週1回反復皮下投与したときのロミプロスチムの血清中濃度推移及び血清中薬物動態パラメータは以下のとおりであった[3)]。



成人慢性特発性血小板減少性紫斑病患者に反復皮下投与したときの被験者ごとのロミプロスチムの血清中濃度推移

成人慢性特発性血小板減少性紫斑病患者に反復皮下投与したときの被験者ごとのロミプロスチムの血清中薬物動態パラメータ

投与量 (μg/kg)	t_{max} (h)	C_{max} (pg/mL)	$AUC_{0\text{-}168}$ (pg・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
5	24	310	28500	116
6	12	501	27400	47.6
7	24	98.4	13900	−
7	24	221	16400	58.8

〈再生不良性貧血〉

日本人の既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者(8例)に本剤10μg/kgを週1回4週間反復皮下投与したときの血清中薬物動態パラメータは以下のとおりであった[4]。

日本人の既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者に反復皮下投与したときの投与4週目のロミプロスチムの血清中薬物動態パラメータ

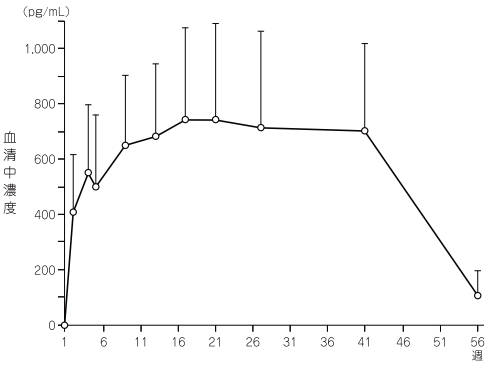
投与量 (μg/kg)	例数	t_{max} (h)	C_{max} (pg/mL)	$AUC_{0\text{-}168}$ (pg・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
10	8	16.4 ±12.7	5810 ±3310	305000 ±175000	108.5 ±32.6

平均値±標準偏差

日本人の既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者に対し、投与開始1～4週目に本剤10μg/kgを週1回皮下投与し、投与開始5～52週目に血小板反応及び血球数に応じて本剤5～20μg/kgを週1回皮下投与したときのロミプロスチムの血清中濃度推移は以下のとおりであった[4]。

本剤の投与量推移(μg/kg)

週	1～4	5	9	13	17	21	24	27	31	35	41
平均投与量	10.0	14.2	16.5	16.9	16.8	16.8	16.4	16.2	16.0	16.0	15.5



週	1	2	4	5	9	13	17	21	27	41	56[a)]
例数	23	8	24	8	22	23	22	22	21	20	24

a)投与中止例は、本剤最終投与から4週間経過時の血清中濃度を用いた。

日本人の既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者におけるロミプロスチムの血清中濃度推移(平均値＋標準偏差)

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

過去に1種類以上の慢性特発性血小板減少性紫斑病治療歴を有し、脾臓摘出歴の有無を問わない血小板数が30,000/μL未満の血小板減少を呈する成人慢性特発性血小板減少性紫斑病患者(本剤群22例、プラセボ群12例)を対象として、本剤を3μg/kgから投与開始した[注1)]。12週間の投与期間において、有効性に関する主要評価項目である血小板反応(投与第2～13週目の各週の規定日に測定した血小板数が50,000/μL以上に増加すること)が認められた週数は、本剤群で9.5±3.3週(平均値±標準偏差)、プラセボ群で0.2±0.4週であり、本剤群で有意(P<0.0001)に高値であった[5]。

副作用発現頻度は、本剤群で40.9%(9/22例)であった。主な副作用は、頭痛22.7%(5/22例)、疲労及び四肢痛 各9.1%(2/22例)であった。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験(脾臓摘出歴を有する患者)

過去に1種類以上の慢性特発性血小板減少性紫斑病治療歴を有し、血小板数が30,000/μL未満の成人慢性特発性血小板減少性紫斑病患者63例(本剤群42例、プラセボ群21例)を対象として、本剤を1μg/kgから投与開始した。24週間の投与期間において、持続血小板反応(治療期間の最後の8週間のうち6週間以上で血小板数が50,000/μL以上であること)が認められた患者の割合は、本剤群で38.1%(16/42例)、プラセボ群で0%(0/21例)であり、本剤群で有意(P<0.0013)に高値であった[6]。

副作用発現頻度は、本剤群で54.8%(23/42例)であった。主な副作用は、頭痛26.2%(11/42例)、筋痛16.7%(7/42例)、浮動性めまい及び疲労 各9.5%(4/42例)であった。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験(脾臓摘出歴を有さない患者)

過去に1種類以上の慢性特発性血小板減少性紫斑病治療歴を有し、血小板数が30,000/μL未満の成人慢性特発性血小板減少性紫斑病患者62例(本剤群41例、プラセボ群21例)を対象として、本剤を1μg/kgから投与開始した。24週間の投与期間において、持続血小板反応が認められた患者の割合は、本剤群で61.0%(25/41例)、プラセボ群で4.8%(1/21例)であり、本剤群で有意(P<0.0001)に高値であった[6]。

副作用発現頻度は、本剤群で26.2%(11/42例)であった。主な副作用は、頭痛11.9%(5/42例)、関節痛7.1%(3/42例)及び注射部位内出血4.8%(2/42例)であった。

注1)本剤の慢性特発性血小板減少性紫斑病に対する承認された初回投与量は1μg/kgである。

〈再生不良性貧血〉

17.1.4 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験(既存治療で効果不十分な患者)

抗胸腺細胞免疫グロブリンを含む免疫抑制療法で効果不十分、又はシクロスポリンで効果不十分かつ抗胸腺細胞免疫グロブリンが適用とならない成人再生不良性貧血患者31例(日本人24例、韓国人7例)を対象として、本剤を10μg/kgで週1回投与を開始し、血球数等に応じて用量を5～20μg/kgの間で適宜調整した。投与27週時における血液学的反応率[95%信頼区間]は、83.9[66.3, 94.5]%であった。なお、血液学的反応率は1系統以上の血球に改善[注2)]を認めた患者の割合と定義した[7]。

副作用発現頻度は、54.8%(17/31例)であった。主な副作用は、日本人では、頭痛及び筋痙縮 各16.7%(4/24例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、フィブリンDダイマー増加、倦怠感及び四肢痛 各8.3%(2/24例)であった。なお、韓国人では、血小板数増加14.3%(1/7例)のみであった。[5.4参照]

注2)血液学的反応の効果判定基準

血小板数	20,000/μL以上増加したとき、又は血小板数が10,000/μL以上でありベースラインから100%以上増加したとき、又は8週間連続して血小板輸血非依存。
ヘモグロビン濃度	9g/dL未満の被験者のヘモグロビン濃度が赤血球輸血なしで1.5g/dL以上増加したとき、又は、赤血球輸血量の減少(8週間連続した期間に累積で輸血量が800mL以上減少)。
好中球数	500/μL未満の被験者の好中球数が100%以上増加したとき、又は、好中球数が1,000/μL未満の被験者の好中球数が500/μL以上増加したとき。

17.1.5 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相3剤併用試験(シクロスポリン又は抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の患者)

輸血を要する非重症又は重症若しくは最重症であり、シクロスポリン又は抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の成人再生不良性貧血患者17例(日本人9例、韓国人7例、台湾人1例)に抗胸腺細胞免疫グロブリン及びシクロスポリンと本剤を併用投与した。本剤は10μg/kgで週1回投与を開始し、血球数等に応じて用量を5～20μg/kgの間で適宜調整した。投与27週時点の奏効率[注3)] [95%信頼区間]は76.5[50.10, 93.19]%であった[8]。

副作用発現頻度は、29.4%(5/17例)であった。認められた副作用は、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加11.8%(2/17例)、上咽頭炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、腫瘍マーカー上昇、レチクリン増加及び関節痛 各5.9%(1/17例)であった。[5.4、7.5参照]

17.1.6 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相2剤併用試験(シクロスポリン又は抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の患者)

輸血を要する非重症又は重症若しくは最重症であり、シクロスポリン又は抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の成人再生不良性貧

血患者24例(日本人9例、韓国人15例)にシクロスポリンと本剤を併用投与した。本剤は10μg/kgで週1回投与を開始し、血球数等に応じて用量を5～20μg/kgの間で適宜調整した。投与27週時点の奏効率[注3)][95%信頼区間]は41.7[22.11，63.36]%であった[9)]。
副作用発現頻度は、12.5%(3/24例)であった。認められた副作用は、悪心、肝機能検査異常、凝固検査異常及び浮動性めまい 各4.2%(1/24例)であった。[5.4、7.5参照]

注3)奏効率の定義

以下の基準で部分奏効以上の被験者割合

完全奏効	以下のすべての基準を満たす ヘモグロビン濃度　10g/dL以上 好中球数　1,000/μL以上 血小板数　100,000/μL以上
部分奏効	重症又は最重症の場合： 血小板輸血及び赤血球輸血非依存であり、かつ、以下の基準のうち2つ以上を満たす 好中球数　500/μL以上 血小板数　20,000/μL以上 網赤血球数　20,000/μL以上 輸血を要する非重症の場合：血小板輸血及び赤血球輸血非依存
反応なし	上記の基準を満たさない

18．薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、巨核球系前駆細胞に直接作用し、血小板造血作用を発揮する。また、本剤は、トロンボポエチン受容体に結合し、活性化させることで、巨核球系前駆細胞の増殖及び分化を促進する。
さらに、骨髄造血幹細胞及び造血前駆細胞に作用し、これらの細胞の増殖及び分化を促進する。

18.2 造血作用

本剤は、正常マウス、ラット、アカゲザル及びカニクイザルに静脈内又は皮下投与した際に、血小板造血作用(血小板数の増加)を示し、脾臓摘出マウスへの皮下投与においても同様な作用を示した。また、血小板に対する自己抗体の産生により、血小板破壊が起こり血小板減少を呈するW/BF1系マウスへの皮下投与により、血小板数減少に対して改善作用を示した[10)]。さらに、化学療法剤／放射線により多系統の骨髄不全を惹起した骨髄抑制マウスへの皮下投与により、血小板数及び赤血球数の減少に対して改善作用を示した[11)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般名

ロミプロスチム(遺伝子組換え)
(Romiplostim(Genetical Recombination))

分子量

59,085

本質

ロミプロスチム(遺伝子組換え)は、遺伝子組換えFc-ペプチド融合タンパク質であり、2～228番目はヒトIgG1のFc領域、また229～269番目はヒトトロンボポエチン受容体結合配列を含むペプチドからなる。ロミプロスチムは、269個のアミノ酸残基からなるサブユニット2分子から構成されるタンパク質である。

20．取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈既存治療で効果不十分な再生不良性貧血〉

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

22．包装

1バイアル

23．主要文献

1) 再生不良性貧血診療の参照ガイド(厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 特発性造血障害に関する調査研究班)
2) 米国添付文書
3) 社内資料：日本人成人慢性免疫性(特発性)血小板減少性紫斑病患者を対象とした本剤の長期投与の効果(2011年1月21日承認、CTD2.7.6.13)
4) 社内資料：既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者における血清中濃度及び薬物動態パラメータ
5) Shirasugi Y，et al.：Int J Hematol. 2011; 94: 71-80
6) Kuter DJ，et al.：Lancet. 2008; 371: 395-403
7) Jun Ho Jang，et al.：Br J Haematol. 2021; 192: 190-199
8) 社内資料：免疫抑制療法未治療の再生不良性貧血患者を対象とした国際共同臨床試験(3剤併用)(2023年9月25日承認、CTD2.7.6.1)
9) 社内資料：免疫抑制療法未治療の再生不良性貧血患者を対象とした国際共同臨床試験(2剤併用)(2023年9月25日承認、CTD2.7.6.2)
10) 社内資料：薬理試験(効力を裏付ける試験)(2011年1月21日承認、CTD2.6.2.2)
11) McElroy PL，et al.：Exp Hematol. 2015; 43: 479-487

24．文献請求先及び問い合わせ先

協和キリン株式会社　くすり相談窓口
〒100-0004　東京都千代田区大手町1-9-2
電話　0120-850-150

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

協和キリン株式会社
東京都千代田区大手町1-9-2

VV-REG-1735179 1.0

＊＊2024年11月改訂（第2版、用法及び用量変更）
＊2023年12月改訂（第1版、用法及び用量変更）

貯法：室温保存

有効期間：3年

日本標準商品分類番号
873999

	12.5mg	25mg
承認番号	22200AMX00960000	22200AMX00961000
販売開始	2010年12月	2010年12月

経口造血刺激薬/トロンボポエチン受容体作動薬
エルトロンボパグ オラミン錠

レボレード®錠12.5mg
レボレード®錠25mg
REVOLADE® Tablets

劇薬、処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

NOVARTIS

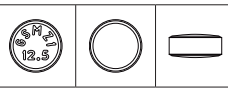
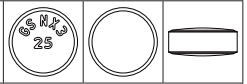
2．禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	レボレード錠12.5mg	レボレード錠25mg
有効成分	1錠中エルトロンボパグ オラミン15.9mg（エルトロンボパグとして12.5mg）	1錠中エルトロンボパグ オラミン31.9mg（エルトロンボパグとして25mg）
添加剤	結晶セルロース、D-マンニトール、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポビドン、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール400、ポリソルベート80	

3.2 製剤の性状

販売名	レボレード錠12.5mg	レボレード錠25mg
性状	白色円形のフィルムコーティング錠	白色円形のフィルムコーティング錠
外形		
識別コード	GSMZ1 12.5	GSNX3 25
大きさ（約）	直径：7.9mm　厚さ：3.5mm 質量：184mg	直径：10.3mm　厚さ：4.2mm 質量：364mg

4．効能又は効果

○慢性特発性血小板減少性紫斑病
○再生不良性貧血

5．効能又は効果に関連する注意

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

5.1 他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合に使用すること。

5.2 血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる場合に使用すること。

＊＊**5.3** 診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

〈再生不良性貧血〉

5.4 診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。［17.1.4-17.1.6参照］

6．用法及び用量

＊＊〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

通常、成人及び1歳以上の小児には、エルトロンボパグとして初回投与量12.5mgを1日1回、食事の前後2時間を避けて空腹時に経口投与する。なお、血小板数、症状に応じて適宜増減する。また、1日最大投与量は50mgとする。

＊〈再生不良性貧血〉

抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の場合
抗胸腺細胞免疫グロブリンとの併用において、通常、成人及び12歳以上の小児には、エルトロンボパグとして75mgを1日1回、6歳以上12歳未満の小児には、エルトロンボパグとして37.5mgを1日1回、食事の前後2時間を避けて空腹時に経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。
既存治療で効果不十分な場合
通常、成人には、エルトロンボパグとして初回投与量25mgを1日1回、食事の前後2時間を避けて空腹時に経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。また、1日最大投与量は100mgとする。

7．用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤は食事とともに服用すると血中濃度が低下することがあるので、食事の前後2時間を避けて空腹時に服用すること。［16.2.1参照］

7.2 制酸剤、乳製品、多価陽イオン（鉄、カルシウム、アルミニウム、マグネシウム、セレン、亜鉛等）含有製剤等とともに服用すると本剤の血中濃度が低下するので、本剤服用の前4時間及び後2時間はこれらの摂取を避けること。［10.2、16.2.1、16.7.1参照］

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

7.3 本剤の投与中は、血液検査及び肝機能検査を定期的に実施し、本剤の用量は下記7.3.1-7.3.7を参照の上、調節すること。本剤の投与開始時及び用量調節時には血小板数及び末梢血塗抹標本検査を含む全血球計算を、血小板数が安定する（血小板数50,000/μL以上が少なくとも4週間）までは毎週、安定した後は毎月検査することが望ましい。

7.3.1 本剤は治療上必要最小限の用量で使用すること。

7.3.2 本剤の効果は、通常1～2週間であらわれるので、効果の確認のためには少なくとも2週間は同一用量を維持すること。ただし、肝障害のある患者では、血小板数が定常状態に達するまでの期間が長くなるため、効果の確認のためには少なくとも3週間は同一用量を維持すること。

7.3.3 血小板数50,000/μLを目安とし、血小板数がそれを下回る場合には増量を考慮すること。

7.3.4 血小板数が50,000/μL～200,000/μLの場合には、出血のリスクを低下できる治療上必要最小限の用量となるよう、適宜減量も考慮すること。

7.3.5 血小板数が200,000/μL～400,000/μLの場合には本剤を減量すること。

7.3.6 血小板数が400,000/μLを超えた場合には本剤を休薬すること。この場合血小板数の測定は週に2回実施することが望ましい。休薬後、血小板数が150,000/μLまで減少した場合には休薬前の投与量よりも原則として一段階用量を減量した上で投与を再開すること。

7.3.7 本剤の投与量を調節する場合には、通常、12.5mg/日ずつとする。

7.4 本剤を1日50mg、4週間投与しても血小板数が増加せず、臨床的に問題となる出血傾向の改善が認められない場合には、本剤の投与中止を考慮すること。

®登録商標

〈再生不良性貧血〉

＊**7.5** 本剤の投与中は、血液検査及び肝機能検査を定期的に実施し、本剤の用量は下記7.6、7.6.1-7.6.4、7.7、7.7.1-7.7.4を参照の上、調節すること。本剤の投与量を調節する場合には、通常、25mg/日（抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の6歳以上12歳未満の小児は12.5mg/日）ずつとする。用量調節時には少なくとも2週間は同一用量を維持すること。

7.6 抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の患者に投与する場合

7.6.1 抗胸腺細胞免疫グロブリンの投与に際しては、併用薬剤の電子添文を熟読すること。

7.6.2 血小板数が200,000/μLを超えた場合には本剤の減量を考慮すること。

7.6.3 血小板数が400,000/μLを超えた場合には本剤を休薬すること。休薬後、血小板数が200,000/μL未満に減少した場合には、休薬前の投与量よりも原則として一段階用量を減量した上で本剤の投与を再開すること。

7.6.4 本剤を26週間投与しても血球数の改善が認められない場合には本剤の投与を中止すること。

7.7 既存治療で効果不十分な患者に投与する場合

7.7.1 血小板数50,000/μLを目安とし、血小板数がそれを下回る場合には増量を考慮すること。

7.7.2 血小板数が100,000/μL～200,000/μLの場合には減量を考慮すること。

7.7.3 血小板数が200,000/μLを超えた場合には少なくとも1週間は本剤を休薬すること。休薬後、血小板数が50,000/μL未満に減少した場合には休薬前の投与量よりも原則として一段階用量を減量した上で本剤の投与を再開すること。

7.7.4 本剤を16週間投与しても血球数の改善が認められない場合には本剤の投与を中止すること。

7.8 3血球系統の改善（目安として、輸血非依存下で血小板数50,000/μLを超える、輸血非依存下でヘモグロビン値10g/dLを超える、好中球数1,000/μLを超える）が8週間以上持続した場合には本剤の投与量を最大で半量まで減量すること。減量後の投与量で血球改善が更に8週間以上持続した場合には、本剤を休薬し、血球数を観察すること。休薬後に血小板数30,000/μL未満、ヘモグロビン値9g/dL未満、好中球数500/μL未満に低下した場合には休薬前の投与量で投与を再開してもよい。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤は、血液疾患の治療に十分な経験を持つ医師のもとで使用すること。

8.2 本剤の投与により肝機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び用量調節時は2週間毎、用量の変更がなければ1ヵ月毎に肝機能検査（AST、ALT、ビリルビン等）を実施すること。[11.1.1参照]

8.3 血小板数が正常範囲以下であっても血栓塞栓症が認められているため、血小板数にかかわらず血栓塞栓症の発現に注意すること。また、血小板数が正常範囲を超えると、血栓塞栓症のリスクが増加する可能性があるので、観察を十分に行い、血小板数が治療の目標とするレベルを超えた場合には、本剤の減量又は休薬を考慮する等注意すること。[11.1.2参照]

8.4 本剤の投与中止後2週間以内に血小板数が投与開始前の値まで低下し、出血を生じることがあるので、本剤の投与中止後4週間程度は頻回に血小板数を測定すること。[11.1.3参照]

8.5 本剤を含むトロンボポエチン受容体作動薬には、骨髄のレチクリン線維の形成及び線維化を進行させる可能性があるので、本剤の投与開始前には末梢血塗抹標本検査を行い、細胞の形態学的異常を確認すること。また、本剤の投与中は、毎月白血球分画を含む全血球計算を検査し、未熟細胞又は異型細胞が観察された場合には、末梢血塗抹標本検査を行い、形態学的異常（涙滴赤血球、有核赤血球、未熟白血球等）の発現を確認し、血球減少の有無も確認すること。これらの異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、骨髄生検（染色による骨髄線維化の評価等）の実施を考慮すること。[11.1.4参照]

8.6 トロンボポエチン受容体作動薬には、既存の骨髄異形成症候群等の血液悪性腫瘍を進行させる可能性がある。

8.7 げっ歯類を用いた毒性試験において、白内障がみられた。また、臨床試験において白内障が報告されているので、白内障に対する眼科的な検査を定期的に行うことが望ましい。

〈再生不良性貧血〉

8.8 重症再生不良性貧血患者を対象とした海外臨床試験において、本剤投与後に染色体異常が認められた例や骨髄異形成症候群及び急性骨髄性白血病への移行例が報告されている。再生不良性貧血患者への本剤の投与中は、定期的に白血球分画を含む全血球計算及び末梢血塗抹標本検査を行い、幼若細胞や形態学的異常の発現を確認し、血球減少の有無も確認すること。これらの異常が認められた場合には、骨髄検査（染色体異常の評価を含む）の実施を考慮し、本剤の投与継続の可否を判断すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 アンチトロンビンⅢ欠損、抗リン脂質抗体症候群等の血栓塞栓症の素因のある患者

血栓塞栓症があらわれるおそれがある。

9.2 腎機能障害患者

血小板数の推移に加えて安全性についても慎重に観察すること。腎機能障害患者を対象に有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。[16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

肝機能障害が悪化するおそれがある。また、血中濃度-時間曲線下面積（AUC）が増加する可能性がある。[16.6.2参照]

＊＊**9.4 生殖能を有する者**

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後11日間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。胎児の血小板への影響は不明である。動物試験（ラット）において母体毒性用量で胚致死、胎児体重の低値及び低頻度の頸肋（変異）の増加が報告されている。[9.4参照]

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。動物試験（ラット）で乳汁中への移行が示唆されている。

9.7 小児等

＊＊〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

＊〈再生不良性貧血〉

9.7.2 免疫抑制療法で未治療の低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。既存治療で効果不十分の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。[17.1.6参照]

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら注意して投与すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ロスバスタチン [16.7.2参照]	ロスバスタチンの血中濃度が上昇したとの報告がある[1)]。 ロスバスタチンの減量を考慮し、患者の状態を慎重に観察すること。	本剤がOATP1B1及びBCRPを阻害する可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
制酸剤 乳製品 多価陽イオン（鉄、カルシウム、アルミニウム、マグネシウム、セレン、亜鉛等）含有製剤等 [7.2、16.2.1、16.7.1参照]	同時に服用すると本剤の吸収が著しく妨げられることがあるので、本剤投与の前4時間及び後2時間はこれらの摂取を避けること[2,3]。	本剤はこれら多価陽イオンと錯体を形成する。
ロピナビル・リトナビル配合剤 [16.7.3参照]	本剤のAUCが減少したとの報告があるので[4]、ロピナビル・リトナビル配合剤と併用する場合には、注意すること。	機序は不明であるが、ロピナビル・リトナビル配合剤が本剤の代謝酵素を誘導する可能性がある。
シクロスポリン [16.7.4参照]	本剤のAUC及びCmaxが減少したとの報告がある[5]。また、本剤の血中濃度が高値を示したとの報告がある[6]。シクロスポリンと併用する場合には、注意すること。	機序は不明である。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害

AST（3.3%）、ALT（16.7%）、ALP（5.6%）、ビリルビン（25.6%）の増加等があらわれることがある。[8.2参照]

11.1.2 血栓塞栓症

肺塞栓症（頻度不明）、深部静脈血栓症（頻度不明）、一過性脳虚血発作（1.1%）、心筋梗塞（頻度不明）、虚血性脳卒中（頻度不明）等があらわれることがある。[8.3参照]

11.1.3 出血（頻度不明）

[8.4参照]

11.1.4 骨髄線維化（頻度不明）

[8.5参照]

11.2 その他の副作用

	5%未満	頻度不明
＊消化器	悪心、腹痛、嘔吐	下痢、口内乾燥
＊皮膚	発疹、皮膚変色	脱毛症
＊筋骨格	筋肉痛、四肢痛	背部痛、筋骨格系胸痛、筋骨格痛
＊感染症	—	咽頭炎、尿路感染
＊その他	頭痛、疲労、浮動性めまい、血小板数増加、低カリウム血症、白内障	—

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

エルトロンボパグは赤～褐色であるため、臨床検査に影響を及ぼす可能性がある。本剤を投与された患者において、血清の変色や総ビリルビン及びクレアチニン検査に影響が認められたとの報告がある。

13. 過量投与

13.1 症状

本剤5,000mgを過量投与した症例では、軽度の発疹、一過性の徐脈、疲労、AST及びALT上昇が報告され、血小板数は929,000/μLまで増加した。

13.2 処置

吸収を抑えるために、カルシウム、アルミニウム、マグネシウム等の多価陽イオンを含有する製剤の経口投与を考慮すること。また、血小板数の検査を頻回に行い、患者の状態を十分に観察すること。

14. 適用上の注意

＊＊14.1 薬剤調製時の注意

粉砕を避けること。

14.2 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

本剤はヒト及びチンパンジー以外のトロンボポエチン受容体に対し親和性をもたず、ヒト及びチンパンジー以外の動物に対して薬理活性を示さない。このため毒性試験において、薬理活性に付随する影響は評価されていない。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

日本人健康成人男性を対象に、本剤25、50あるいは75mgを空腹時単回及び反復経口投与した時、本剤は速やかに吸収され、投与後3～4時間（中央値）で最高血漿中濃度（Cmax）に達した。単回及び反復投与時の曝露量（Cmax及びAUC）は、投与量の増加に対し、ほぼ線形的に増加した。また、本剤は反復投与開始後約7日で定常状態に達すると考えられた。表-1に薬物動態パラメータを示した[7,8]。

表-1　健康成人に単回及び10日間反復経口投与した時の薬物動態パラメータ

投与量（mg）	例数	Cmax（μg/mL）	AUC[a]（μg・hr/mL）	tmax（hr）	$t_{1/2}$（hr）	CL/F（L/hr）
単回投与						
25	10	3.56±1.13	55.4±23.2	3.0（2.0-5.0）	29.6±5.0	0.534±0.256
50	10	6.44±2.14	106.6±32.4	3.0（1.5-5.0）	31.0±5.9	0.525±0.218
75	10	8.39±2.84	134.9±37.4	3.0（2.0-6.0）	32.4±7.6	0.604±0.201
反復投与						
25	10	4.83±1.17	58.9±18.4	3.0（1.5-5.0）	39.7±3.2	0.478±0.196
50	9	10.6±2.38	133.8±33.6	4.0（2.0-5.0）	51.3±12.2	0.396±0.102
75	10	12.78±2.84	164.2±35.5	4.0（2.0-5.0）	47.8±11.5	0.476±0.102

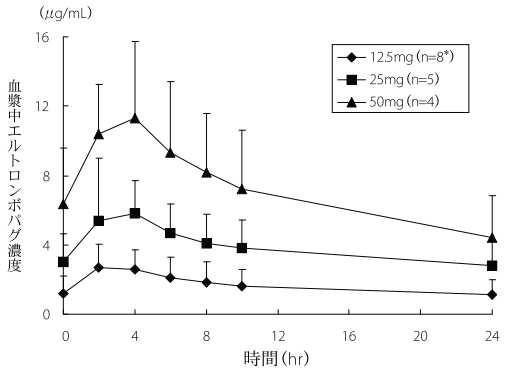
算術平均値±標準偏差、tmaxは中央値（範囲）
a）単回投与：$AUC_{0-\infty}$、反復投与：$AUC_{0-\tau}$

日本人特発性血小板減少性紫斑病患者に本剤12.5、25あるいは50mgを投与した時の定常状態における薬物動態パラメータを表-2に、血漿中エルトロンボパグ濃度推移を図-1に示した[9,10]。

表-2　日本人特発性血小板減少性紫斑病患者の定常状態における薬物動態パラメータ

投与量（mg）	例数	Cmax（μg/mL）	tmax（hr）	$AUC_{0-\tau}$（μg・hr/mL）	$t_{1/2}$[b]（hr）
12.5	8	2.99±1.25	3.19（2.00-4.17）	41.64±24.36[a]	19.5±7.16[a]
25	5	6.78±2.62	4.00（2.00-4.00）	92.53±41.12	27.0±7.66
50	4	11.88±3.93	2.97（1.92-4.17）	171.6±75.24	18.2±4.94

算術平均値±標準偏差、tmaxは中央値（範囲）
a）n＝7　b）24時間までのポイントから算出のため、参考値



*：24時間のポイントのみ　n＝7

図-1　日本人特発性血小板減少性紫斑病患者の定常状態における血漿中エルトロンボパグ濃度推移（平均値±標準偏差）

なお、日本人及び外国人の成績を用いた母集団薬物動態解析の結果、エルトロンボパグの$AUC_{0-\tau}$は、非東アジア系特発性血小板減少性紫斑病患者（主に白人）と比較して、東アジア系特発性血小板減少性紫斑病患者で約87%高値を示した。また、日本人特発性血小板減少性紫斑病患者の$AUC_{0-\tau}$は、非東アジア系特発性血小板減少性紫斑病患者の$AUC_{0-\tau}$（母集団薬物動態解析推定値）に比べ、約85%高値を示した[11,12]。

母集団薬物動態解析の結果、女性特発性血小板減少性紫斑病患者における$AUC_{0-\tau}$は、男性に比べて約50%高かった。また、年齢は本剤の薬物動態に影響を及ぼさなかった[11]。

抗胸腺細胞免疫グロブリンに治療抵抗性若しくは再発又は抗胸腺細胞免疫グロブリン治療が受けられない中等症以上の日本人再生不良性貧血患者に本剤25mgを投与した時の定常状態における薬物動態パラメータを表-3に示した[6]。

表-3　日本人再生不良性貧血患者の定常状態における薬物動態パラメータ

投与量（mg）	例数	Cmax（μg/mL）	tmax（hr）	$AUC_{0-\tau}$[a]（μg・hr/mL）
25	5	6.41±4.20	2.00（1.90-7.58）	99.20±119.0

算術平均値±標準偏差、tmaxは中央値（範囲）
a）n=3

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人に本剤50mgを、乳製品を含む高カロリー、高脂肪の食事（カルシウム427mg含有）とともに単回経口投与した時、空腹時に比べて$AUC_{0-\infty}$は59%、Cmaxは65%低下した。また、本剤75mgを高脂肪又は低脂肪のカルシウム含有量の低い（50mg未満）食事とともに投与した時、いずれもエルトロンボパグの$AUC_{0-\infty}$及びCmaxに影響を与えなかった[2]（外国人データ）。

（参考）

健康成人にエルトロンボパグの経口懸濁液用粉末（以下、PfOS）製剤25mg（国内未承認）を高カルシウム食（カルシウム約448mg）摂取2時間前に単回投与した時のエルトロンボパグの$AUC_{0-\infty}$及びCmaxは、空腹時投与と比べてそれぞれ20%及び14%低下した。一方、高カルシウム食摂取2時間後にPfOS製剤25mgを単回投与した時、エルトロンボパグの$AUC_{0-\infty}$及びCmaxは、空腹時投与と比べてそれぞれ47%及び48%低下した[3]（外国人データ）。[7.1、7.2、10.2参照]

16.3 分布

本剤は*in vitro*試験の結果、2～100μg/mLの濃度範囲で99.9%以上がヒト血漿蛋白質と結合し、主な結合蛋白質はアルブミンであった。

本剤はBCRPの基質であったが、P-糖蛋白質（Pgp）及びOATP1B1の基質ではないことが確認された。また、本剤は*in vitro*試験でOATP1B1及びBCRPを阻害（IC_{50}値：いずれも約2.7μM）した。

16.4 代謝

本剤は*in vitro*試験の結果、最大100μMの濃度でCYP1A2、CYP2A6、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4/5及びCYP4A9/11の活性を阻害しなかったが、CYP2C8（パクリタキセル）及びCYP2C9（ジクロフェナク）の活性を阻害し、IC_{50}値はそれぞれ24.8μM（11μg/mL）及び20.2μM（8.9μg/mL）であった[13]。

健康成人男性に本剤75mgを反復経口投与した時、本剤はCYP1A2、CYP2C19、CYP2C9及びCYP3A4の活性を阻害及び誘導しなかった[14]（外国人データ）。

本剤は*in vitro*試験の結果、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9、UGT2B7及びUGT2B15の活性を阻害（IC_{50}値：3.0～33μM）した[13]。

健康成人男性に本剤の^{14}C-標識体75mgを経口投与した時、酸化体、グルクロン酸抱合体、グルタチオン抱合体又はシステイン抱合体に代謝された（外国人データ）。また、*in vitro*試験の結果、本剤の酸化的代謝にはCYP1A2及びCYP2C8が、グルクロン酸抱合にはUGT1A1及びUGT1A3が関与していると考えられた[13]。

16.5 排泄

本剤の主な排泄経路は糞中であり、本剤の^{14}C-標識体75mgを単回経口投与後168時間までに、平均で投与量の30.7%が尿中に、投与量の58.9%が糞中に排泄された。尿中に未変化体（エルトロンボパグ）は認められず、糞中には投与量の約20%が未変化体として排泄された[15]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能障害患者に本剤50mgを単回経口投与した時のエルトロンボパグの$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値は健康成人と比べて軽度の腎機能障害患者（CLcr：50～80mL/min）で32%、中等度の腎機能障害患者（CLcr：30～49mL/min）で36%、重度の腎機能障害患者（CLcr：30mL/min未満）で60%低かった。しかしながら、健康成人及び軽度～重度の腎機能障害患者の$AUC_{0-\infty}$の範囲（最小値～最大値）は、順に32.65～99.32、22.54～83.51、21.10～109.95、3.44～117.54μg・hr/mLとばらつきが大きかった[16,17]（外国人データ）。[9.2参照]

16.6.2 肝機能障害患者

肝機能障害患者に本剤50mgを単回経口投与した時のエルトロンボパグの$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値は健康成人と比べて軽度の肝機能障害患者（Child-Pughスコア：5～6）で41%、中等度の肝機能障害患者（Child-Pughスコア：7～9）で93%、重度の肝機能障害患者（Child-Pughスコア：10以上）で80%高かった。しかしながら、健康成人及び軽度～重度の肝機能障害患者の$AUC_{0-\infty}$の範囲（最小値～最大値）は、順に34.46～174.99、35.86～127.74、57.64～263.22、32.26～263.51μg・hr/mLとばらつきが大きかった[16,17]（外国人データ）。[9.3参照]

＊16.6.3 小児等

免疫抑制療法で未治療の日本人小児再生不良性貧血患者に、抗胸腺細胞免疫グロブリン及びシクロスポリンとの併用において6歳以上12歳未満の患者に本剤37.5mgを、12歳以上18歳未満の患者に本剤75mgを投与した時のエルトロンボパグの定常状態における薬物動態パラメータを表-4に示した[18]。

表-4　日本人小児再生不良性貧血患者の定常状態における薬物動態パラメータ

年齢	投与量（mg）	例数	Cmax（μg/mL）	tmax（hr）	$AUC_{0-\tau}$（μg・hr/mL）
6歳以上12歳未満[a]	37.5	3	17.7±8.36	3.93（1.87-3.95）	352±194
12歳以上18歳未満[b]	75	2	42.3（40.6,44.0）	3.06（2.12,4.00）	713（705,721）

a）算術平均値±標準偏差、tmaxは中央値（範囲）
b）算術平均値（個別値）、tmaxは中央値（個別値）

16.7 薬物相互作用

16.7.1 制酸剤

健康成人に、本剤75mgと多価陽イオン（水酸化アルミニウム及び炭酸マグネシウム）を含む制酸剤を単回併用投与した時、エルトロンボパグの$AUC_{0-\infty}$及びCmaxはともに約70%低下した[2]（外国人データ）。[7.2、10.2参照]

16.7.2 ロスバスタチン

健康成人に本剤75mg投与の定常状態時に、OATP1B1及びBCRPの基質であるロスバスタチン10mgを単回併用投与した時、単独投与時に比べてロスバスタチンの$AUC_{0-\infty}$は55%、Cmaxは103%増加した（n=39）。層別解析の結果、アジア人では、$AUC_{0-\infty}$は32%、Cmaxは61%増加した（n=21）。なお、ロスバスタチンは、本剤の薬物動態に影響を及ぼさなかった[1]（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.3 ロピナビル/リトナビル配合剤

健康成人にロピナビル400mg/リトナビル100mg配合剤1日2回反復投与時に、本剤100mgを単回併用投与した時、単独投与時に比べてエルトロンボパグの$AUC_{0-\infty}$は17%低下した（n=40）[4]（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.4 シクロスポリン

健康成人に本剤50mg単回投与時に、シクロスポリン200mgを単回併用投与した時、単独投与時に比べてエルトロンボパグの$AUC_{0-\infty}$及びCmaxはそれぞれ18%及び25%低

下した（n＝37及びn＝39）。また、シクロスポリン600mgを単回併用投与した時、単独投与時に比べてエルトロンボパグのAUC$_{0-\infty}$及びCmaxはそれぞれ24%及び39%低下した（n＝33及びn＝37）[5]（外国人データ）。

既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者に本剤50mgを1日1回反復投与した時のエルトロンボパグのトラフ値（平均値）は、シクロスポリン非併用患者（n＝12）と比べてシクロスポリン25～250mgを1日2回反復併用投与した患者で73%高値を示した（n＝8）[6]（日本人データ）。[10.2参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

17.1.1 国内第II/III相試験（成人）

既治療の慢性特発性血小板減少性紫斑病患者（血小板数が30,000/μL未満）23例を対象として、二重盲検下で本剤12.5又は25mgを1日1回空腹時に、7週間投与した。投与は12.5mgから開始し、投与3週目の血小板数に応じて25mgに用量調節した。その結果、投与6週目における本剤の有効率（血小板数が50,000/μL以上、400,000/μL以下に増加した患者の割合［95%信頼区間］）は60%［32.29,83.66］であり、プラセボ（0%［0.00,36.94］）に比べて明らかな血小板数増加効果が認められた。

二重盲検期終了後は、本剤の投与期間が26週間になるように本剤を継続投与した。用量は血小板数に応じて12.5、25又は50mgに調節した。その結果、投与5週目から26週目までの血小板数（中央値）は50,000/μLを超えて推移し、血小板数の増加に伴い出血症状が改善した（図-1、2）[9,10]。

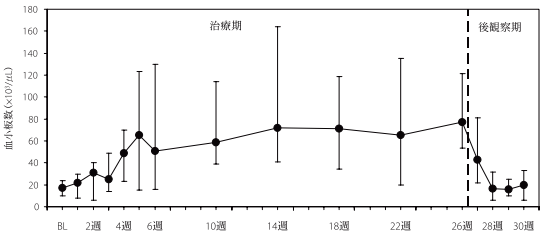


図-1　血小板数（中央値）の推移：TRA108109試験

Bars represent the 25th and 75th percentiles

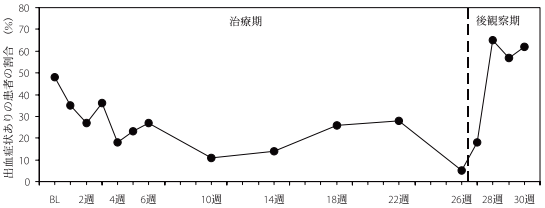


図-2　出血症状がみられた患者の割合の推移：TRA108109試験

副作用発現頻度は本剤投与群で48%（11/23例）であった。主な副作用は、疲労、ALT増加、血小板数増加、低カリウム血症各9%（2/23例）であった。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験（成人）

上記23例中19例が国内長期継続投与試験に移行した。用量は血小板数に応じて12.5～50mgに調節し、19例中10例では異なる用量の組み合わせや投与間隔の調節も行った。その結果、長期継続投与試験でも血小板数の増加と出血症状の改善が示された。投与期間の中央値は833.0日（範囲：301～981日）であった（最終報告時）[19,20]。

国内長期継続投与試験に移行した26%（5/19例）に副作用が報告された。主な副作用は、白内障、胸痛各11%（2/19例）であった（最終報告時）。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験（成人）

既治療の慢性特発性血小板減少性紫斑病患者（血小板数が30,000/μL未満）197例を対象として、本剤25、50又は75mgを1日1回空腹時に、26週間投与する二重盲検試験を実施した（本剤135例、プラセボ62例）。投与は50mgから開始し、血小板数に応じて25、50又は75mgに用量調節した。その結果、本剤群のプラセボ群に対する血小板数増加効果のオッズ比［99%信頼区間］は8.2［3.59,18.73］であり、有意に高かった（p〈0.001）。また、本剤群の血小板数（中央値）は、投与1週目より増加し、投与2～26週目まで50,000/μLを超えて推移した（図-4）。本剤投与により出血症状（WHO Bleeding Scaleを用いて評価、Grade2～4）が認められた患者の割合について、本剤群のプラセボ群に対するオッズ比［95%信頼区間］は0.35［0.19,0.64］であり、本剤群の方が有意に低下した（p<0.001）[21,22]。

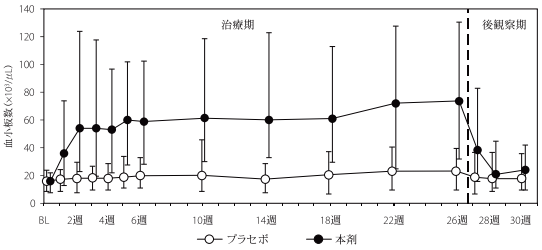


図-3　血小板数（中央値）の推移

副作用発現頻度は、本剤投与群で37%（50/135例）であった。主な副作用は、頭痛11%（15/135例）、ALT増加4%（6/135例）、悪心4%（6/135例）、白内障4%（5/135例）、下痢3%（4/135例）であった。

（本剤の国内承認用量は12.5～50mgを1日1回投与である。）

〈再生不良性貧血〉

17.1.4 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（成人）

抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の再生不良性貧血患者（中等症以上）10例を対象として、抗胸腺細胞免疫グロブリン/シクロスポリンに本剤を併用投与した。抗胸腺細胞免疫グロブリン/シクロスポリン開始後、15日目から初回投与量として本剤75mgを1日1回空腹時に経口投与し、血小板数に応じて2週間ごとに25mgずつ減量した。その結果、投与26週時の奏効率［95%信頼区間］は70.0%［34.8,93.3］であった。なお、奏効率は寛解（輸血非依存かつ血球数の改善）が得られた患者の割合と定義した[23]。

副作用発現頻度は50.0%（5/10例）であった。主な副作用は、筋肉痛30.0%（3/10例）、血中ビリルビン増加、悪心各20.0%（2/10例）であった。[5.4参照]

17.1.5 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（成人）

抗胸腺細胞免疫グロブリンに治療抵抗性若しくは再発又は抗胸腺細胞免疫グロブリン治療が受けられない再生不良性貧血患者（中等症以上）21例を対象として、初回投与量として本剤25mgを1日1回空腹時に経口投与し、血小板数に応じて2週間ごとに25mgずつ、最大100mg/日まで用量調節した。その結果、投与26週時における血液学的反応率［95%信頼区間］は、47.6%［25.7,70.2］であった。なお、血液学的反応率は1系統以上の血球に改善［血小板数が≥20,000/μL増加又は血小板輸血非依存、ヘモグロビン値が≥1.5g/dL増加（投与前値が9g/dL未満の場合）又は赤血球輸血量の減少、好中球数が≥100%（投与前値が500/μL未満の場合）又は≥500/μL増加のうち、1つ以上該当］を認めた患者の割合と定義した。投与継続により血球系統（血小板、赤血球及び好中球）の更なる改善を認め、投与26週時で2系統に改善を認めた4例では投与52週時には3系統が改善した[6]。

副作用発現頻度は57.1%（12/21例）であった。主な副作用は、血中ALP増加、血中ビリルビン増加、肝機能異常、高ビリルビン血症、発疹が各9.5%（2/21例）であった。[5.4参照]

＊17.1.6 国際共同第Ⅱ相試験（成人、小児）

免疫抑制療法で未治療の6歳以上の東アジア人再生不良性貧血患者（重症以上）36例（日本人小児5例を含む）を対象として、抗胸腺細胞免疫グロブリン/シクロスポリン

開始日より本剤を併用投与した。初回投与量として本剤75mg（6歳以上12歳未満の患者には本剤37.5mg）を1日1回空腹時に経口投与し、血小板数に応じて2週間ごとに25mgずつ（6歳以上12歳未満の患者では12.5mgずつ）減量した。その結果、投与26週時の完全奏効率［95%信頼区間］、奏効率［95%信頼区間］は16.7%［6.4,32.8］、77.8%［60.8,89.9］であった。また、日本人小児5例における投与26週時の完全奏効率［95%信頼区間］、奏効率［95%信頼区間］は20.0%［0.5,71.6］、80.0%［28.4,99.5］であった。なお、完全奏効率は完全奏効［好中球数が>1,000/μL、血小板数が>100,000/μL、ヘモグロビン値が>10g/dLのすべてを満たす］が得られた患者の割合、奏効率は完全奏効又は部分奏効［好中球数が≥500/μL、血小板数が≥20,000/μL、網赤血球数が≥20,000/μLのうち2項目以上を満たすが、完全奏効の基準には不十分である］の基準を満たした患者の割合と定義した。
副作用発現頻度は83.3%（30/36例）であった。主な副作用は、ALT増加、高ビリルビン血症が各30.6%（11/36例）、γ－GTP増加が19.4%（7/36例）であった。また、日本人小児5例の副作用発現頻度は80.0%（4/5例）であった。主な副作用はALT増加40.0%（2/5例）であった[18]。
［5.4、9.7.2参照］

18．薬効薬理

〈効能共通〉

18.1 作用機序

ヒトトロンボポエチン受容体との特異的な相互作用を介して、トロンボポエチンのシグナル伝達経路の一部を活性化することにより巨核球及び骨髄前駆細胞の増殖及び分化を促進させる[24]。

18.2 血小板産生促進作用

18.2.1 *In vitro*において、ヒト巨核球系細胞株の増殖を促進させ、ヒト骨髄前駆細胞の巨核球への分化を誘導した[24]。

18.2.2 チンパンジーへの5日間経口投与により、最終投与の6～10日後に血小板数は約2倍に増加した[24]。

18.3 正常血小板機能に及ぼす影響

ヒト正常血小板においてアデノシン二リン酸誘発の血小板凝集に影響を及ぼさず、P-セレクチンの発現を誘導しなかった[25]。

〈再生不良性貧血〉

18.4 造血促進作用

*In vitro*及び*in vivo*において、ヒト骨髄幹細胞及び前駆細胞の増殖及び分化を促進させ、多系統の血球が増加した[26]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

エルトロンボパグ　オラミン（Eltrombopag Olamine）

化学名

3'-{(2*Z*)-2-[1-(3,4-Dimethylphenyl)-3-methyl-5-oxo-1,5-dihydro-4*H*-pyrazol-4-ylidene]hydrazino}-2'-hydroxybiphenyl-3-carboxylic acid bis(2-aminoethanol)

分子式

$C_{25}H_{22}N_4O_4 \cdot 2(C_2H_7NO)$

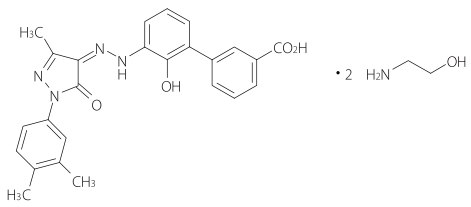
分子量

564.63

性状

赤色～褐色の粉末

化学構造式



分配係数（log P）

4.05

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。

22．包装

〈レボレード錠12.5mg〉

70錠［7錠（両面アルミニウムPTP）×10］

〈レボレード錠25mg〉

70錠［7錠（両面アルミニウムPTP）×10］

23．主要文献

1）Allred,A.J.et al.：Br.J.Clin.Pharmacol. 2011; 72（2）: 321-329 ［20152521］
2）Williams,D.D.et al.：Clin.Ther. 2009; 31（4）: 764-776 ［20152327］
3）Wire,M.B.et al.：Clin.Ther. 2012; 34（3）: 699-709 ［20152652］
4）Wire,M.B.et al.：Antimicrob.Agents Chemother. 2012; 56（6）: 2846-2851 ［20152670］
5）社内資料：エルトロンボパグとシクロスポリンの薬物相互作用（201583試験）（2017年8月25日承認、CTD2.7.2-2.1.1） ［20160747］
6）社内資料：国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（ETB115E1201試験）（2017年8月25日承認、CTD2.7.6-4.2.1） ［20170501］
7）Shida,Y.et al.：臨床薬理2011; 42（1）: 11-20 ［20154538］
8）社内資料：国内第Ⅰ相臨床試験（TRA104603試験,TRA105580試験）（2010年10月27日承認、CTD2.7.2.2.2.1.1, 2.7.2.2.2.1.2） ［20160020］
9）Tomiyama,Y.et al.：J.Thromb.Haemost.2012; 10（5）: 799-806 ［20152644］
10）社内資料：国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（TRA108109試験）（2010年10月27日承認、CTD2.7.3.3.2.1.1, 2.7.3.3.2.1.2, 2.7.4.2.1.1.3.1.1） ［20155833］
11）Gibiansky,E.et al.：J.Clin.Pharmacol. 2011; 51（6）: 842-856 ［20152522］
12）社内資料：母集団薬物動態解析（2010年10月27日承認、CTD2.7.2.3.2.1.2, 2.7.2.3.3） ［20160021］
13）社内資料：代謝（2010年10月27日承認、CTD2.7.2.2.1, 2.7.2.2.2.1.5, 2.7.2.2.2.4.2） ［20160022］
14）Jenkins,J.et al.：Eur.J.Clin.Pharmacol. 2010; 66（1）: 67-76 ［20152334］
15）社内資料：排泄（2010年10月27日承認、CTD2.7.2.2.2.1.5） ［20160023］
16）Bauman,J.W.et al.：J.Clin.Pharmacol. 2011; 51（5）: 739-750 ［20152523］
17）社内資料：腎障害又は肝障害患者における薬物動態（2010年10月27日承認、CTD2.7.2.2.2.3） ［20160024］
＊18）社内資料：国際共同第Ⅱ相臨床試験（ETB115G2201試験）（2023年12月22日承認、CTD2.5.4.2.2, 2.7.4.7付録-Table 7-3, 2.7.6.4.2.1） ［20230108］
19）Katsutani,S.et al.：Int.J.Hematol. 2013; 98（3）: 323-330 ［20152700］
20）社内資料：国内第Ⅲ相臨床試験（TRA111433試験） ［20155834］
21）Cheng,G.et al.：Lancet 2011; 377（9763）:393-402 Department of Error：Lancet. 2011; 377（9763）: 382 ［20152366］
22）社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験（TRA102537試験；RAISE試験）（2010年10月27日承認、CTD2.7.4.7付録-表2.7.4.7-5, 2.7.6-TRA102537試験） ［20155835］

23）社内資料：国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（ETB115E1202試験）（2017年8月25日承認、CTD2.7.6-4.2.2）［20170502］
24）Erickson-Miller,C.L.et al.：Stem Cells 2009; 27（2）：424-430［20152326］
25）Erhardt,J.A.et al.：Exp.Hematol. 2009; 37（9）；1030-1037［20152344］
26）Sun,H.et al.：Stem Cell Res. 2012; 9（2）：77-86［20170519］

24．文献請求先及び問い合わせ先

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

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

26．製造販売業者等

26.1 製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門１－２３－１

（08）