

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

抗CD19モノクローナル抗体製剤

イネビリズマブ（遺伝子組換え）製剤

ユプリズナ[®] 点滴静注 **100mg**
UPLIZNA[®] for Intravenous Infusion

剤形	注射剤（バイアル）
製剤の規制区分	生物由来製品、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）
規格・含量	1 バイアル（10mL）中イネビリズマブ（遺伝子組換え）100mg 含有
一般名	和名：イネビリズマブ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Inebilizumab (Genetical Recombination)（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2021年3月23日 薬価基準収載年月日：2021年5月19日 販売開始年月日：2021年6月1日
製造販売（輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売元：田辺三菱製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター TEL：0120-753-280 受付時間：9時～17時30分（土、日、祝日、会社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://medical.mt-pharma.co.jp/

本 IF は 2021 年 3 月作成の添付文書の記載に基づき作成した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報

等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	7	VI. 薬効薬理に関する項目	31
1. 開発の経緯	7	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	31
2. 製品の治療学的特性	8	2. 薬理作用	31
3. 製品の製剤学的特性	8		
4. 適正使用に関して周知すべき特性	8	VII. 薬物動態に関する項目	34
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	8	1. 血中濃度の推移	34
6. RMPの概要	9	2. 薬物速度論的パラメータ	37
		3. 母集団（ポピュレーション）解析	37
II. 名称に関する項目	10	4. 吸収	38
1. 販売名	10	5. 分布	38
2. 一般名	10	6. 代謝	39
3. 構造式又は示性式	10	7. 排泄	39
4. 分子式及び分子量	10	8. トランスポーターに関する情報	39
5. 化学名（命名法）又は本質	10	9. 透析等による除去率	39
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	11	10. 特定の背景を有する患者	39
		11. その他	39
III. 有効成分に関する項目	12		
1. 物理化学的性質	12	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	40
2. 有効成分の各種条件下における安定性	12	1. 警告内容とその理由	40
3. 有効成分の確認試験法、定量法	12	2. 禁忌内容とその理由	40
		3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	40
IV. 製剤に関する項目	13	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	40
1. 剤形	13	5. 重要な基本的注意とその理由	40
2. 製剤の組成	13	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	41
3. 添付溶解液の組成及び容量	13	7. 相互作用	43
4. 力価	13	8. 副作用	44
5. 混入する可能性のある夾雑物	14	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	49
6. 製剤の各種条件下における安定性	14	10. 過量投与	49
7. 調製法及び溶解後の安定性	14	11. 適用上の注意	49
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	14	12. その他の注意	50
9. 溶出性	14		
10. 容器・包装	15	IX. 非臨床試験に関する項目	51
11. 別途提供される資材類	15	1. 薬理試験	51
12. その他	15	2. 毒性試験	51
V. 治療に関する項目	16	X. 管理的事項に関する項目	54
1. 効能又は効果	16	1. 規制区分	54
2. 効能又は効果に関連する注意	16	2. 有効期間	54
3. 用法及び用量	16		
4. 用法及び用量に関連する注意	17		
5. 臨床成績	17		

3. 包装状態での貯法	54
4. 取扱い上の注意	54
5. 患者向け資材	54
6. 同一成分・同効薬	54
7. 国際誕生年月日	54
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	54
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変 更追加等の年月日及びその内容	55
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	55
11. 再審査期間	55
12. 投薬期間制限に関する情報	55
13. 各種コード	55
14. 保険給付上の注意	55
X I. 文献	56
1. 引用文献	56
2. その他の参考文献	57
X II. 参考資料	58
1. 主な外国での発売状況	58
2. 海外における臨床支援情報	60
X III. 備考	62
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報	62
2. その他の関連資料	62

略語表

略語	略語内容
AC	独立判定委員会
ADA	抗薬物抗体
ADCC	抗体依存性細胞傷害
AQP4	アクアポリン4
CDC	補体依存性細胞傷害
CL	クリアランス
CNS	中枢神経系
EAE	実験的自己免疫性脳脊髄炎
EDSS	総合障害度評価尺度
FACS	蛍光活性化セルソーティング
Fc γ R	Fc γ 受容体
Ig	免疫グロブリン
IgG1 κ	免疫グロブリン G1 カッパ
ITT	Intent-To-Treat
MM	多発性骨髄腫
MS	多発性硬化症
NMO	視神経脊髄炎
NMOSD	視神経脊髄炎スペクトラム障害
OLP	非盲検延長期間
PD	薬力学
PK	薬物動態
PML	進行性多巣性白質脳症
RCP	無作為化比較期間
rhMOG	組換え型ヒトミエリンオリゴデンドロサイト糖たん白質
SSc	全身性強皮症

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

イネビリズマブは、田辺三菱製薬株式会社が Viela Bio, Inc. から導入した、分子量約 149 kDa のヒト化脱フコシル化免疫グロブリン G1 カップ（以下、IgG1 κ ）モノクローナル抗体であり、B 細胞特異的表面抗原である CD19 に結合し、形質芽細胞や一部の形質細胞を含む B 細胞を減少させる。

また、イネビリズマブは、均一に脱フコシル化された抗体を産生するフコシル基転移酵素欠損チャイニーズハムスター卵巣細胞株を用いて、モノクローナル抗体 16C4 を発現させることにより糖鎖部分を改変した抗体である。すなわち、モノクローナル抗体の Fc 領域からフコースを除去することにより、活性化 Fc ガンマ受容体（以下、Fc γ R）III A に対する親和性が約 10 倍に増大し、抗体依存性細胞傷害（以下、ADCC）機序を介した NK 細胞による B 細胞の減少を増強します^{1,2)}。このことから、イネビリズマブの抗原結合特性（結合性の増加、インターナリゼーションの低下及び解離速度の低下）は ADCC に適切であると考えられる。なお、補体依存性細胞傷害（以下、CDC）活性を示さない。

イネビリズマブは、非臨床試験において huCD19 を特異的に認識し、CD19 陽性 B 細胞に対する強力な ADCC を有することが認められた。

また、全身性強皮症^{注)}（以下、SSc）患者を対象とした第 I 相臨床試験（CP200 試験）及び再発型多発性硬化症^{注)}（以下、MS）患者を対象とした第 I 相臨床試験（1102 試験）において安全性及び忍容性が確認され、視神経脊髄炎スペクトラム障害（以下、NMOSD）患者を対象とした第 II/III 相臨床試験（1155 試験）において NMOSD 発作のリスクを統計学的に有意に低下させることが確認された。

以上の臨床試験の結果より、イネビリズマブは有用な新規薬剤と判断し、2020 年 6 月に医薬品製造販売承認申請を行い、「視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防」を効能・効果として 2021 年 3 月にユプリズナ点滴静注 100mg（製品名）の製造販売承認を取得した。

なお、海外では、2020 年 6 月に、米国において「UPLIZNA is a CD19-directed cytolytic antibody indicated for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) in adult patients who are anti-aquaporin-4 (AQP4) antibody positive.」の効能で承認された。

また、イネビリズマブは NMOSD に対し、米国で 2016 年 2 月にオーファンドラッグ、2019 年 4 月に Breakthrough Therapy に指定、欧州で 2017 年 3 月にオーファンドラッグに、韓国で 2019 年 11 月にオーファンドラッグに指定されている。本邦では、2020 年 2 月 13 日に「視神経脊髄炎スペクトラム（NMOSD）の再発予防及び身体的障害の進行抑制」に対する希少疾病用医薬品として指定されている（指定番号（R2 薬）第 456 号）。

注) 未承認である。なお、ユプリズナの承認された効能又は効果、効能又は効果に関連する注意は以下の通り。

4. 効能又は効果

視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤は、視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の患者に使用すること^{注)}。

注) 「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017」（日本神経学会）を参考にすること。

5.2 抗アクアポリン 4（AQP4）抗体陰性の患者において有効性を示すデータは限られている。本剤は、抗 AQP4 抗体陽性の患者に投与すること。[17.1.1 参照]

I. 概要に関する項目

2. 製品の治療学的特性

- (1) B 細胞特異的表面抗原である CD19 に結合し、形質芽細胞や一部の形質細胞を含む B 細胞を減少させるヒト化抗 CD19 モノクローナル抗体製剤である。（「VI. 2. 薬理作用」の項参照）
- (2) 1 回 300mg を初回、2 週後に点滴静注し、その後、初回投与から 6 ヶ月後に、以降 6 ヶ月に 1 回の間隔で点滴静注する。（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）
- (3) 第 II/III 相国際共同臨床試験において、単剤投与により再発抑制効果、活動性 MRI 病変累積総数の低下、NMOSD に関連する入院回数の低下が確認された。NMOSD 発作は、抗アクアポリン 4（以下、AQP4）抗体陽性集団で 77.3%、Intent-To-Treat（以下、ITT）集団で 72.8% と有意に低下させた。なお、抗 AQP4 抗体陰性の患者において有効性を示すデータは限られている。本剤は、抗 AQP4 抗体陽性の患者に投与すること。（「V. 5. 臨床成績」の項参照）
- (4) 重大な副作用として、infusion reaction（12.0%）、感染症（12.4%）、進行性多巣性白質脳症（以下、PML）（頻度不明）があらわれることがある。（「VIII. 8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	（「I. 6. RMP の概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	・ 医療従事者向け資料：適正使用ガイド（「XIII. 備考」の項参照） ・ 患者向け資料：ユプリズナによる治療を受ける患者さんへ（「XIII. 備考」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について（令和 3 年 5 月 18 日付 保医発 0518 第 3 号）（「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照）

< 希少疾病用医薬品の指定について >

本剤は「視神経脊髄炎スペクトラム（NMOSD）の再発予防及び身体的障害の進行抑制」を予定効能・効果として 2020 年 2 月 13 日に厚生労働大臣により、希少疾病医薬品の指定（指定番号（R2 薬）第 456 号）を受けている。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件：

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。
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。

(2) 流通・使用上の制限事項：

承認条件としての全例調査の重要性、本調査の目的、調査対象、調査方法を説明し、契約を締結した後に本剤の納入を行う。（「V. 5. (6) 治療的使用」の項参照）

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
Infusion reaction 感染症	B型肝炎ウイルスの再活性化 進行性多巣性白質脳症（PML） 免疫応答の低下 悪性腫瘍	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
市販直後調査 特定使用成績調査（視神経脊髄炎スペクトラム障害 （視神経脊髄炎を含む）の長期使用に関する調査） 製造販売後臨床試験
有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
市販直後調査による情報提供 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 患者向け資材（ユプリズナによる治療を受ける患者 さんへ）の作成と提供

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名 :

ユプリズナ点滴静注 100mg

(2) 洋名 :

UPLIZNA for Intravenous Infusion

(3) 名称の由来 :

特になし

2. 一般名

(1) 和名 (命名法) :

イネビリズマブ (遺伝子組換え) (JAN)

(2) 洋名 (命名法) :

Inebilizumab (Genetical Recombination) (JAN)

inebilizumab (INN)

(3) ステム (s t e m) :

モノクローナル抗体 (ヒト化) : -mab (-zumab)

3. 構造式又は示性式

451 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ 1 鎖) 2 本及び 218 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質である。

4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{6504}H_{10048}N_{1732}O_{2044}S_{44}$ (タンパク質部分、4 本鎖)

H 鎖 : $C_{2205}H_{3406}N_{588}O_{676}S_{16}$

L 鎖 : $C_{1047}H_{1622}N_{278}O_{346}S_6$

分子量 : 約 149,000

5. 化学名 (命名法) 又は本質

イネビリズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト CD19 抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク及びヒト免疫グロブリン (以下、Ig) G1 の定常部からなる。イネビリズマブは、糖タンパク質 6- α -L-フコース転移酵素が欠損したチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。イネビリズマブは、451 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ 1 鎖) 2 本及び 218 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量 : 約 149,000) である。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード：MEDI-551、MT-0551

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

無色～微黄色の澄明～乳白光を呈する液

(2) 溶解性：

該当しない

(3) 吸湿性：

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点：

該当しない

(5) 酸塩基解離定数：

該当しない

(6) 分配係数：

該当しない

(7) その他の主な示性値：

pH：5.5～6.5

2. 有効成分の各種条件下における安定性

有効成分（イネビリズマブ（遺伝子組換え））の安定性試験（長期保存試験、加速試験及び苛酷試験）における検体の保存方法及び試験結果を下表に示す。

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験*1	-40℃	ポリエチレン製容器	36 ヶ月	規格内 (試験継続中)
	5℃	ポリエチレン製容器	12 ヶ月	規格内
加速試験*1	25℃/ 60%RH	ポリエチレン製容器	6 ヶ月	規格内
苛酷試験*1	40℃/ 75%RH	ポリエチレン製容器	3 ヶ月	経時的に分子変化体の増加、生物活性の低下が認められた

*1.測定項目：性状、pH、電荷プロファイル、生物活性、定量法

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

ペプチドマップ法

定量法

紫外可視吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別：

本剤は保存剤を含まない無菌の液であり、用時、日局生理食塩液で希釈して用いる注射剤である。

(2) 製剤の外観及び性状：

無色～微黄色の澄明～乳白光を呈する液

(3) 識別コード：

該当しない

(4) 製剤の物性：

pH：5.5～6.5

浸透圧比：0.8～1.3（生理食塩液に対する比）

(5) その他：

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤：

販売名		ユプリズナ点滴静注 100mg
成分・含量 [1バイアル(10mL)中]	有効成分	イネビリズマブ（遺伝子組換え）100mg
	添加剤	L-ヒスチジン 14mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 23mg 塩化ナトリウム 41mg トレハロース水和物 401mg ポリソルベート 80 1mg

本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

(2) 電解質等の濃度：

該当しない

(3) 熱量：

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

IV. 製剤に関する項目

5. 混入する可能性のある夾雑物

目的物質由来不純物、製造工程由来不純物

6. 製剤の各種条件下における安定性

ユプリズナ点滴静注 100mg の安定性試験（長期保存試験、加速試験及び苛酷試験）における検体の保存方法及び試験結果を下表に示す。

試験の種類	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験*1	2～8℃	36 ヶ月	無色バイアル (密封)	規格内
加速試験*2	25℃	6 ヶ月	無色バイアル (密封)	規格内
苛酷試験*2	40℃	3 ヶ月	無色バイアル (密封)	経時的に分子変化体の増加、生物活性の低下が認められた
	白色蛍光灯及び 近紫外蛍光ランプ	120 万 lx・hr*3	無色バイアル (密封)	経時的に分子変化体の増加が認められた

*1. 試験項目：性状、pH、電荷プロファイル、ゲル電気泳動(還元・非還元)、サイズ排除クロマトグラフィ、不溶性異物、不溶性微粒子、生物活性、無菌または容器完全性

*2. 試験項目：性状、pH、電荷プロファイル、ゲル電気泳動(還元・非還元)、サイズ排除クロマトグラフィ、不溶性異物、不溶性微粒子、生物活性、定量

*3. 総照度：120 万 lx・hr 総近紫外放射エネルギー量：200W・h/m²

7. 調製法及び溶解後の安定性

調製法

- ・滅菌シリンジを用いてバイアルから全量を抜き取り、3 バイアル分の本剤を日局生理食塩液 250mL 点滴バッグ内に注入し、希釈して用いること。
- ・希釈後に静かに転倒混和すること。抗体が凝集するおそれがあるので、希釈時及び希釈後に泡立つような激しい振動を加えないこと。
- ・微粒子及び変色がないか、目視検査を行うこと。溶液の混濁、変色又は異物を認めたものは使用しないこと。
- ・希釈した液を投与前に室温になるまで放置すること。(加熱しないこと。)

希釈後の安定性

- ・希釈した液は速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存する場合は、希釈した液を 2℃～8℃で保存し、24 時間以内に使用すること。希釈した液を 25℃以下で保存する場合は、4 時間以内に使用すること。使用後の残液は廃棄すること。

(「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照)

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報：

該当しない

(2) 包装：

10mL（バイアル）×3

(3) 予備容量：

該当しない

(4) 容器の材質：

バイアル：無色透明ガラス

ゴム栓：クロロブチルゴム

キャップ：アルミニウム

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防

<解説>

本剤の有効成分であるイネビリズマブは、B細胞特異的表面抗原であるCD19に結合し、形質芽細胞や一部の形質細胞を含むB細胞を減少させる作用を有する。NMOSDの成人患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相国際共同試験（第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（1155試験））において、イネビリズマブは、プラセボと比較して、NMOSD発作のリスクを、抗AQP4抗体陽性集団だけではなくITT集団（抗AQP4抗体陰性集団を含む）でも統計学的に有意に低下させたことから、抗AQP4抗体陽性集団とITT集団のいずれにおいてもNMOSDの再発を抑制することが示された。なお、ITT集団の対象患者は抗AQP4抗体陽性及び陰性のNMOSD成人患者である。

全体集団とアジア人の有効性について、おおむね同様の結果が得られた。日本人は少数であるものの、イネビリズマブ投与により、全体集団及びアジア人とおおむね同様に、発作リスクの低減、身体的障害の悪化抑制、長期的ベネフィットが示唆された。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤は、視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の患者に使用すること^注。
注）「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン2017」（日本神経学会）を参考にする
こと。

5.2 抗アクアポリン4（AQP4）抗体陰性の患者において有効性を示すデータは限られている。本剤は、抗AQP4抗体陽性の患者に投与すること。[17.1.1 参照]

<解説>

5.1 第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（1155試験）における抗AQP4抗体陰性被験者は2006年の視神経脊髄炎（以下、NMO）診断基準³⁾を、抗AQP4抗体陽性被験者は2015年のNMOSD診断基準⁴⁾をそれぞれ満たしている。本邦の診療ガイドライン（多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン2017）において、NMOSDの診断にはこれらの診断基準を用いることが推奨されていることから、本ガイドラインを参考にするよう設定した。

5.2 本剤の抗AQP4抗体陰性患者における有効性を示すデータは限られており、本剤の投与を抗AQP4抗体陽性の患者に限定するため設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説：

6. 用法及び用量

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

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠：

主要有効性評価項目の曝露-反応解析の結果より、イネビリズマブの固定用量 300mg が NMOSD 治療に適切な用量であることが示された。また、第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（1155 試験）において、イネビリズマブを 1 日目及び 15 日目に静脈内投与した時の日本人及び外国人の CD20 陽性 B 細胞の推移を確認したところ、イネビリズマブの静脈内投与により、末梢 B 細胞が急速かつ持続的に減少し、被験者の 94% で基準値下限未満が 28 週間にわたり維持されることが確認された。このことから、1 日目及び 15 日目に静脈内投与することで、CD20 陽性 B 細胞がほぼ枯渇していることが示された。さらに、1 日目及び 15 日目の投与後、ほぼ CD20 陽性 B 細胞を枯渇させているものの、28 週目（197 日目）において若干の被験者に CD20 陽性 B 細胞の上昇が認められたことから、より多くの被験者において CD20 陽性 B 細胞の枯渇を持続するためには 6 ヶ月後に再度イネビリズマブを投与する必要があると考えられた。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 Infusion reaction のリスクを低減し症状をコントロールするため、本剤投与の 30 分～1 時間前に抗ヒスタミン薬及び解熱鎮痛剤を経口投与にて、本剤投与の 30 分前に副腎皮質ホルモン剤を静脈内投与にて前投与し、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.1 参照]
- 7.2 本剤の血中濃度低下により再発のおそれがあるため、投与間隔を遵守すること。
- 7.3 本剤を一定期間投与後、再発の頻度について検討し、再発の頻度の減少が認められない患者では、本剤の投与中止を検討すること。

<解説>

- 7.1 本剤はタンパク製剤であるため、投与に伴って発現する infusion reaction を低減するための前投与を行うことを用法及び用量に関連する注意として設定した。
- 7.2 本剤の血中濃度低下による再発を防ぐため、定められた投与間隔を遵守することが適切であることから設定した。
- 7.3 本剤投与中に再発した患者は投与前の再発頻度や投与中の再発時期などを踏まえて、本剤の継続要否を検討する必要がある。本剤の効果が認められない場合は投与中止を考慮する必要があると考え設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ：

臨床試験については、SSc^{注)}患者を対象とした第Ⅰ相臨床試験（CP200 試験）、再発型MS^{注)}患者を対象とした第Ⅰ相臨床試験（1102 試験）および NMOSD 患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（1155 試験）によって構成されている。

注) 未承認である。なお、ユプリズナの承認された効能又は効果、効能又は効果に関連する注意は以下の通り。

4. 効能又は効果

視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤は、視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の患者に使用すること^{注)}。

注) 「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017」（日本神経学会）を参考にすること。

- 5.2 抗アクアポリン 4（AQP4）抗体陰性の患者において有効性を示すデータは限られている。本剤は、抗 AQP4 抗体陽性の患者に投与すること。[17.1.1 参照]

V. 治療に関する項目

評価資料

地域	試験区分	試験番号	試験名	対象	資料区分
海外	第 I 相	MEDI-551MI-CP200 (CP200 試験)	SSc ^{注)} 患者におけるイネビリズマブの安全性及び忍容性を検討する第 I 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験	SSc ^{注)} 成人患者 (実薬 24 例、プラセボ 4 例)	評価
		CD-IA-MEDI-551-1102 (1102 試験)	再発型 MS ^{注)} 患者を対象としたイネビリズマブの第 I 相無作為化試験	再発型 MS ^{注)} 成人患者 (実薬 21 例、プラセボ 7 例)	評価
国際共同 (日本を含む 24 カ国)	第 II/III 相	CD-IA-MEDI-551-1155 (1155 試験)	NMO 及び NMOSD の成人患者を対象としてイネビリズマブの有効性及び安全性を検討する非盲検期間を伴う二重盲検プラセボ対照試験	NMOSD 成人患者 (無作為化比較期間 (以下、RCP) : 実薬 174 例 (うち日本人 7 例)、プラセボ 56 例 (うち日本人 1 例)、非盲検延長期間 (以下、OLP) : 実薬 225 例 (うち日本人 8 例))	評価

(2) 臨床薬理試験 :

1) MEDI-551MI-CP200 試験 (CP200 試験) ⁵⁾

・試験の概要

本試験は、28 例の SSc^{注)} の成人被験者を対象として、イネビリズマブの漸増単回静脈内投与 (0.1、0.3、1.0、3.0 及び 10.0mg/kg) の安全性及び忍容性を評価する、第 I 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。本試験ではイネビリズマブの薬物動態 (以下、PK)、薬力学 (以下、PD) (血中 B 細胞数の減少)、及び免疫原性についても評価した。

・薬物動態

「VII. 1. (2) 1) 単回投与」を参照すること。

・薬力学

イネビリズマブは CD19 に基づく検出法を妨害するため、B 細胞に対するイネビリズマブの PD 作用は CD20 陽性 B 細胞数を測定することで定量した。イネビリズマブを投与した全被験者は、単回静脈内投与後に循環 B 細胞を急速かつ持続的に減少した。イネビリズマブ 0.3~10.0mg/kg 群の被験者では、CD20 陽性 B 細胞数が 15 日目までに約 75%減少した。そのすべての用量群で 57 日目までに約 90%の減少が認められた。

ベースライン値に対するパーセンテージで示した CD20 陽性 B 細胞数の中央値の用量別の経時的推移を下図に示した。

注) 未承認である。なお、ユプリズナの承認された効能又は効果、効能又は効果に関連する注意、用法及び用量は以下の通り。

4. 効能又は効果

視神経脊髄炎スペクトラム障害 (視神経脊髄炎を含む) の再発予防

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤は、視神経脊髄炎スペクトラム障害 (視神経脊髄炎を含む) の患者に使用すること^{注)}。

注) 「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017」(日本神経学会)を参考にすること。

5.2 抗アクアポリン 4 (AQP4) 抗体陰性の患者において有効性を示すデータは限られている。本剤は、抗 AQP4 抗体陽性の患者に投与すること。[17.1.1 参照]

6. 用法及び用量

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

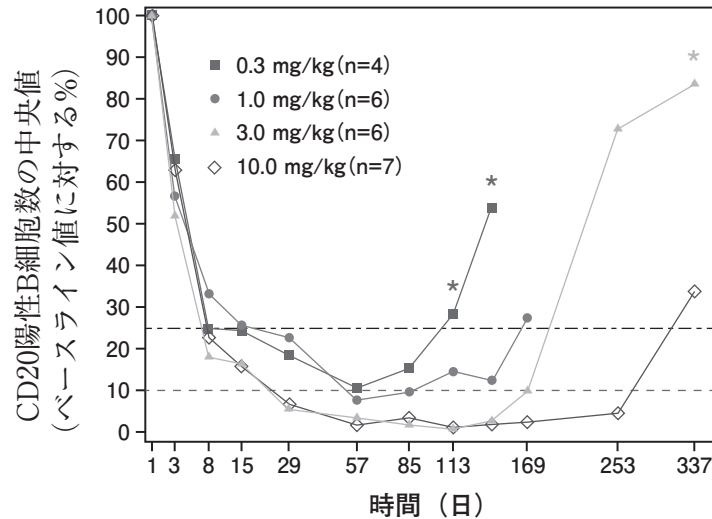


図 イネビリズマブを単回静脈内投与した被験者における 337 日目までの CD20 陽性 B 細胞の減少及び用量依存的回復の中央値 (0.3~10.0mg/kg ; As-Treated 集団)

As-Treated 集団は治験薬を 1 回以上投与された被験者とし、二重盲検期間に投与された用量群に従って解析した。

*は被験者数が 2 例であることを意味する；各被験者のベースライン値に対する B 細胞数の減少量を算出し、ベースライン値の%で示している。ベースライン値のパーセンテージで表した B 細胞の中央値は、各時点におけるそれぞれの用量群の全被験者に対して算出した。イネビリズマブの単回静脈内投与後、末梢 B 細胞は全用量群で急速に減少し、回復は用量が低いほど早かった。基準線：上側の一点鎖線はベースライン値からの 75%の減少を示す；下側の破線はベースライン値からの 90%の減少を示す。X 軸は見やすいように平方根変換した。なお、0.1mg/kg 投与群は 1 例のみのため推移図に表示していない。

・臨床的免疫原性

この試験では、イネビリズマブを投与した被験者 24 例のうち 4 例 (16.7%) でイネビリズマブに対する抗薬物抗体 (以下、ADA) が検出された (0.3、1.0、3.0 及び 10.0mg/kg の用量コホートでそれぞれ 1 例)。プラセボを投与した被験者 (4 例) は、試験中のどの時点でも ADA 検査陽性ではなかった。イネビリズマブを投与した被験者の投与前の ADA 測定は全員が陰性であった。

ADA 陽性となった被験者 4 例では血清中イネビリズマブ濃度が低下しており、同じ用量コホートで ADA が認められなかった被験者と比べて速やかなクリアランス (以下、CL) を示した。ただし、イネビリズマブの単回投与後に ADA 陽性となった被験者においても、B 細胞減少に対する明らかな影響は認められなかった。

・安全性

被験者 28 例に治験薬 (イネビリズマブ又はプラセボ) を投与したが、イネビリズマブ全用量複合群の 3 例の被験者 (1.0mg/kg 群の 2 例及び 3.0mg/kg 群の 1 例) においては、有害事象である注入に伴う反応が発現したために静脈内投与を完了できなかった。

1 日目から 85 日目までの間に発現した大部分の有害事象は、イネビリズマブの用量が 1.0mg/kg 以上の場合に発現しており、半数をやや上回る事象が本治験で検討した最高用量 (10.0mg/kg) の投与時に発現した。最もよく見られた (発現割合 15%超) 有害事象は、関節痛、疲労、四肢痛、注入に伴う反応、及び悪心であり、これらのうち悪心及び注入に伴う反応はイネビリズマブ全用量複合群にのみ発現した。イネビリズマブ全用量複合群において発現した大部分の有害事象の重症度はグレード 1

V. 治療に関する項目

又はグレード2であり、治験薬との関連性はなく、治験薬投与後2日以内には発現していなかった。安全性に関する重要な所見は注入に伴う反応であり、この事象はイネビリズマブの投与の際のリスクとして認識されている。本治験においては、後にイネビリズマブの静脈内投与の前に前投薬を行うことによってこのリスクの緩和を図った。

プラセボ群には重篤な有害事象が発現しなかったのに対し、イネビリズマブ全用量複合群では24例のうち6例(25.0%)に15件の重篤な有害事象が発現し、6件の重篤な有害事象が1日目から85日目までの間に発現していた。これには、強皮症腎クリーゼのために治験期間中に死亡したイネビリズマブ3.0mg/kg群の1例の被験者が含まれていたが、治験責任医師はこの事象と治験薬と関連性はないと評価した。2件の重篤な有害事象がイネビリズマブ0.3mg/kg群及び1.0mg/kg群に発現し(上室性頻脈及び鎖骨下静脈血栓症)、治験責任医師はこれらの事象は治験薬と関連性があったと評価した。しかし、どちらの症例についても別の病因の情報も提供された。そのほかすべての重篤な有害事象については、治験責任医師が治験薬との関連性はないと評価した。

プラセボ群又はイネビリズマブ全用量複合群のいずれについても、血清生化学的検査、血液学的検査、若しくは尿検査の結果、バイタルサイン、又はECG所見に臨床的意義のある傾向を認めなかった。

イネビリズマブ用量群全体において、又は85日目までの治療後の各来院時期若しくはB細胞数の回復を目的とするLTFUまでの治療後の各来院時期において、IgM、IgG、IgA、又はIgEレベルに関して臨床的意義のある傾向は認められなかった。プラセボ群の被験者においてはイネビリズマブに対するADAは検出されず、イネビリズマブ全用量複合群の24例のうち4例の被験者(16.7%)においてイネビリズマブに対するADAが検出された。ADA陽性の4例すべての被験者において、同じ用量群のADA陰性被験者に比べてイネビリズマブ血清中濃度が低下しており、速やかなCLを示していた。しかし、ADAの存在はCD20陽性B細胞の減少又は回復に影響を及ぼさなかった。

2) CD-IA-MEDI-551-1102 試験 (1102 試験)⁶⁾

・試験の概要

本試験は、28例の再発型MS^{注)}の成人被験者を対象として、イネビリズマブの静脈内又は皮下投与の安全性及び忍容性を評価する、第I相、無作為化、盲検、プラセボ対照、用量漸増試験であった。この試験ではイネビリズマブ(30、100又は600mg)若しくはプラセボを1日目及び15日目に2回静脈内投与、又はイネビリズ

注) 未承認である。なお、ユプリズナの承認された効能又は効果、効能又は効果に関連する注意、用法及び用量は以下の通り。

4. 効能又は効果

視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)の再発予防

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤は、視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)の患者に使用すること^{注)}。

注) 「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン2017」(日本神経学会)を参考にすること。

5.2 抗アクアポリン4(AQP4)抗体陰性の患者において有効性を示すデータは限られている。本剤は、抗AQP4抗体陽性の患者に投与すること。[17.1.1 参照]

6. 用法及び用量

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

マブ（60 又は 300mg）若しくはプラセボを単回皮下投与した。本試験ではイネビリズマブの PK、PD（血中 B 細胞の減少/回復）、及び免疫原性についても評価した。

・薬物動態

「VII. 1. (2) 2) 反復投与」を参照すること。

・薬力学

すべてのイネビリズマブ群でほぼ完全（99%を超える）かつ持続的な B 細胞減少が認められた。すべての静脈内投与コホートにおいて 15 日目の 2 回目の静脈内投与前に、及び高用量皮下投与コホート（300mg）に B 細胞数のベースライン値からの減少率は約 90%に到達した。ベースライン値のパーセンテージで示した CD20 陽性 B 細胞数中央値の用量別の経時推移を下図に示した。

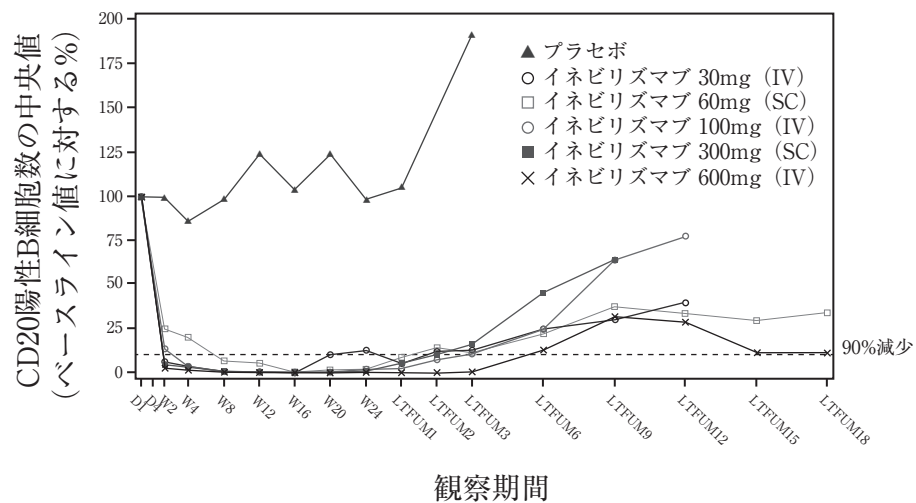


図 イネビリズマブの静脈内投与（2回）後又は皮下投与後の CD20 陽性 B 細胞の減少及び回復の中央値

D = day; W = week; LTFUM = long-term follow-up month.

基準線はベースライン値からの 90%の減少を示す。

用量 60 及び 300mg を皮下投与し、用量 30、100 及び 600mg を静脈内投与した。

24 週目以後は、CD20 陽性 B 細胞数が基準値下限を下回った被験者のみを引き続き追跡し、データを得た。

・臨床的免疫原性

本試験の被験者 28 例（イネビリズマブ群 21 例、プラセボ群 7 例）のうち、ADA 検査陽性となったものはいなかった。

・安全性

イネビリズマブは、30、100、及び 600mg の静脈内投与においても、60 及び 300mg の皮下投与においても良好な忍容性を示した。プラセボ群及びイネビリズマブ全用量群の大部分の被験者において、治験期間中に少なくとも 1 件の有害事象が発現した。プラセボ群においては、PT に基づいて分類した場合、2 例以上の被験者に有害事象である再発型 MS のみが発現しており、イネビリズマブ全用量群に最もよく見られた（発現割合 14%以上）有害事象は、上咽頭炎、上気道感染、血圧上昇、発熱、尿路感染、尿路の炎症、及び注入に伴う反応であった。イネビリズマブ全用量群及びプラセボ群に発現した大部分の有害事象の重症度はグレード 1（軽度）又はグレード 2（中等度）であった。プラセボ群 7 例のうち 2 例（28.6%）、イネビリズマブ全

V. 治療に関する項目

用量群 21 例のうち 7 例 (33.3%) に、重度の、生命を脅かす、又は致死的な有害事象が発現した。

静脈内投与プラセボ群 5 例のうち 2 例 (40.0%) 及び静脈内投与イネビリズマブ全用量群 15 例のうち 6 例 (40.0%) に、有害事象である注入に伴う反応が発現した。有害事象と判定したすべての注入に伴う反応の重症度はグレード 1 又はグレード 2 であり、治験薬との関連性があると評価した。皮下投与用量群の被験者のうち、皮下投与プラセボ群の被験者には有害事象である注射部位反応は発現せず、皮下投与イネビリズマブ全用量群の 6 例のうち 2 例 (33.3%) に注射部位反応が発現し、これらは 300mg イネビリズマブ皮下投与群の被験者に発現していた。

イネビリズマブの潜在的なリスクである過敏症、免疫複合体疾患、好中球減少症、発熱性好中球減少症、血小板減少症、重篤な感染症、又は PML の有害事象は、プラセボ群又はイネビリズマブ全用量群のいずれにも発現しなかった。

グレード 3 の有害事象である貧血 1 件がプラセボ群 1 例に発現したが、治験薬との関連性はないと評価した。

プラセボ群 7 例のうち 1 例 (14.3%)、イネビリズマブ群 21 例のうち 3 例 (9.5%) に少なくとも 1 件の重篤な有害事象が発現した。イネビリズマブ全用量群には 4 件の事象が発現し、治験責任医師は 1 件の事象 (発熱) を除き、その他すべての事象を治験薬との関連性はないと評価した。24 週目までに 3 件の重篤な有害事象が発現し、1 件の重篤な有害事象が B 細胞数の回復期である LTFU 期に発現した。治験期間中に 1 例が死亡 (偶発的過量投与) したが、治験責任医師はこの事象と治験薬との関連性はないと評価した。

イネビリズマブの投与後に、血液学的検査、血清生化学検査、又は尿検査の検査値、バイタルサイン、又は ECG に臨床的意義のある傾向は認められなかった。

投与/追跡調査期間は、すべてのイネビリズマブ用量群において総 Ig 及びすべての Ig サブタイプ (IgA、IgE、IgG、IgM) のベースライン値からの減少が見られ、LTFU 期に移行したすべての被験者においても同様の所見を認めた。

イネビリズマブ用量群において、ベースラインから最も顕著に減少したのは IgM であった。IgM 又はその他の Ig サブタイプの減少に、明らかな臨床的意義はなかった。

(3) 用量反応探索試験：

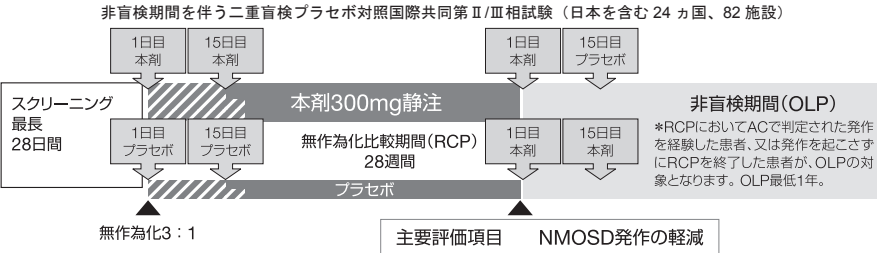
「V. 5. (4) 検証的試験」参照

(4) 検証的試験：

1) 有効性検証試験：

NMO 及び NMOSD の成人患者を対象としてイネビリズマブの有効性及び安全性を検討する非盲検期間を伴う二重盲検プラセボ対照試験 [試験番号：CD-IA-MEDI-551-1155 (第 II/III 相臨床試験 (1155 試験))] ^{7~11)}

目的	NMOSD 患者において、NMOSD 発作のリスク軽減に対する本剤の有効性をプラセボと比較して評価する。
試験デザイン	RCP 及び OLP から成る多施設、国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験
対象	抗 AQP4 抗体陽性及び陰性の NMOSD 成人患者
主な登録基準	本治験参加前の 1 年間にレスキュー治療を必要とする NMOSD 急性発作が 1 回以上発現、又は本治験参加前の 2 年間にレスキュー治療を必要とする NMOSD 急性発作が 2 回以上発現した既往歴があり、無作為化時の総合障害度評価尺度 (以下、EDSS) スコアが 7.5 以下の患者

<p>試験方法</p>	<p>本試験に適格と判定した患者を 3 : 1 の比率で無作為化し、試験薬を投与した（1 日目及び 15 日目に本剤 300mg、又はプラセボを静脈内投与）。基礎疾患に対する免疫抑制剤の併用は禁止とした。</p> <p>197 日間の RCP において、NMOSD 発作や症状の悪化等が無いかを調査した。試験責任医師は、新しい発作の症状又は発作の症状の悪化を認めたすべての被験者の評価を行った。</p> <p>RCP において、独立判定委員会（以下、AC）で判定された発作を発現した被験者、又は発作を発現することなく 197 日目の評価を完了した被験者は RCP を終了し、盲検を維持した状態で OLP に移行し、本剤を投与開始又は継続可能とした。</p> <p>OLP では、RCP で本剤を投与された被験者には 1 日目に本剤 300mg、15 日目にプラセボを静脈内投与し、RCP でプラセボを投与された被験者は 1 日目と 15 日目の両方に本剤を投与し、その後は 6 ヶ月ごとに本剤 300mg を投与した。OLP は、最後の被験者の組入れ後 1 年以上 3 年以下の間又は試験参加国において本剤が NMOSD を適応として当局の承認を得るまで、又は試験依頼者が本適応での本剤の開発を中止するまでのいずれか最も早い時期まで継続することを試験実施計画書で規定した。</p>  <p style="text-align: center;">非盲検期間を伴う二重盲検プラセボ対照国際共同第 II/III 相試験（日本を含む 24 カ国、82 施設）</p> <p>スクリーニング 最長 28日間</p> <p>1日目 本剤 / 15日目 本剤 (本剤群)</p> <p>1日目 プラセボ / 15日目 プラセボ (プラセボ群)</p> <p>無作為化比較期間 (RCP) 28週間</p> <p>無作為化 3 : 1</p> <p>本剤300mg静注</p> <p>非盲検期間 (OLP)</p> <p>1日目 本剤 / 15日目 本剤 (本剤群)</p> <p>1日目 プラセボ / 15日目 プラセボ (プラセボ群)</p> <p>*RCPにおいてACで判定された発作を経験した患者、又は発作を起こさずにRCPを終了した患者が、OLPの対象となります。OLP最低1年。</p> <p>主要評価項目 NMOSD発作の軽減</p> <p>2 週間のコルチコステロイド経口投与（その後 1 週間の漸減）を、RCP における初回の試験薬投与後にのみすべての患者に対して行った。当該投与の根拠は、本剤の PD 作用が期待できない期間及び B 細胞減少治療による発作率の増加が報告されている期間について、NMOSD 発作を予防することであった。</p>
<p>主な評価項目</p>	<p>有効性</p> <p>主要評価項目</p> <p>RCP の最終来院における、AC で判定された NMOSD 発作の 1 日目から発症までの期間（日数）</p> <p>主要な副次的評価項目</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) RCP の最終来院における EDSS のベースラインからの悪化 (2) RCP の最終来院における低コントラストのランドルト環視力表により測定した低コントラスト視力の両眼スコアのベースラインからの変化量 (3) RCP における、活動性 MRI 病変 [ガドリニウム (Gd) 増強の新病変、又は T2 新病変若しくは拡大病変] の累積総数 (4) NMOSD 関連の治療のための入院の回数 <p>その他の副次的評価項目</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 本剤投与を受けた被験者における、AC で判定された NMOSD 発作の年間発作率 (2) RCP の投与前及び投与後のイネビリズマブ血清中濃度 (3) スクリーニング評価、確認評価、及び力価決定評価によって測定される ADA の有無 <p>安全性</p> <p>曝露、有害事象、臨床検査（ワクチン力価含む）、バイタルサイン、心電図、身体検査及び神経学的検査、並びにコロンビア自殺評価スケールによる評価など</p>

V. 治療に関する項目

結果

有効性

主要評価項目

・ RCP の最終来院における、AC で判定された NMOSD 発作までの期間
 本治験の主要評価項目は達成した。抗 AQP4 抗体陽性集団及び ITT 集団のいずれにおいても、本剤群は、プラセボ群と比較して AC で判定された NMOSD 発作のリスクを統計学的に有意に減少させた。
 RCP 中のプラセボ群と比較した本剤群の AC で判定された発作の相対ハザード比 (HR) は、抗 AQP4 抗体陽性集団では 0.227 (95% CI: 0.1214, 0.4232)、ITT 集団では 0.272 (95% CI: 0.1496, 0.4961) であり、各集団の p 値は 0.0001 未満であった。本剤群では、NMOSD 発作は抗 AQP4 抗体陽性集団で 77.3%、ITT 集団で 72.8%減少した。

治療期間を通して AC で判定された初回の発作までの期間で評価したところ、下図に示すように、RCP と OLP を通して本剤を投与された被験者は、持続的な効果を示し、OLP の 337 日目における生存率推定値は、RCP の 197 日目と同程度であった。また、抗 AQP4 抗体陽性集団においても、同様の結果が得られた。

表 AC で判定された発作までの期間の主要解析 (RCP、ITT 集団)

	抗 AQP4 抗体陽性 (n=213)		抗 AQP4 抗体陰性 (n=17)		計 (n=230)	
	プラセボ群 (n=52)	本剤群 (n=161)	プラセボ群 (n=4)	本剤群 (n=13)	プラセボ群 (n=56)	本剤群 (n=174)
発作発現患者数	22 (42.3%)	18 (11.2%)	0	3 (23.1%)	22 (39.3%)	21 (12.1%)
打ち切り対象者数	30 (57.7%)	143 (88.8%)	4 (100%)	10 (76.9%)	34 (60.7%)	153 (87.9%)
ハザード比 ^a		0.227		NA		0.272
95% CI ^a		(0.1214, 0.4232)		(NA, NA)		(0.1496, 0.4961)
P 値 ^a		< 0.0001		0.9977		< 0.0001

a : Cox 回帰法に基づき、プラセボを基準群とする。

NA : 解析せず

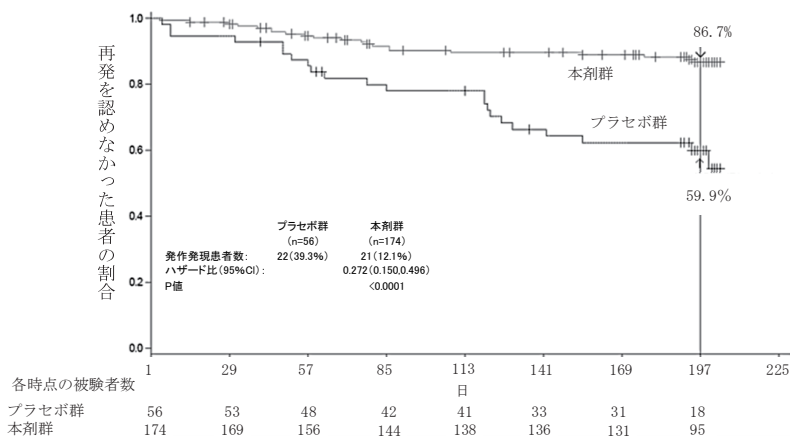


図 AC で判定された発作までの期間の Kaplan Meier プロット (RCP、ITT 集団) (2018/10/26 データカットオフ)

結果

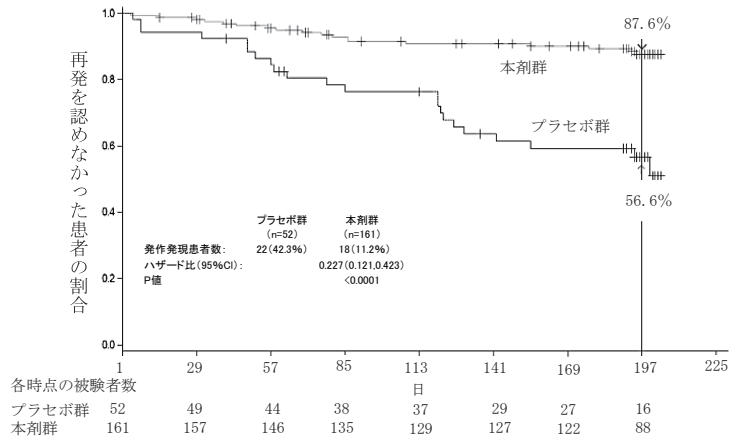


図 AC で判定された発作までの期間の Kaplan Meier プロット (RCP、抗 AQP4 抗体陽性集団) (2018/10/26 データカットオフ)

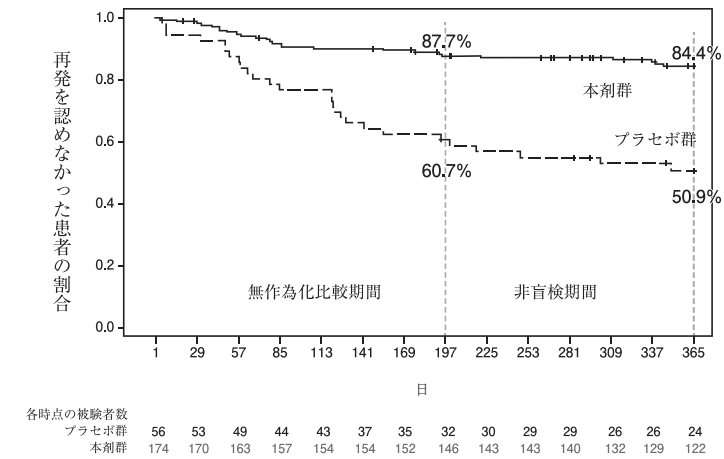


図 AC で判定された初回の発作までの期間の Kaplan Meier プロット (RCP + OLP、ITT 集団) (2019/6/6 データカットオフ)

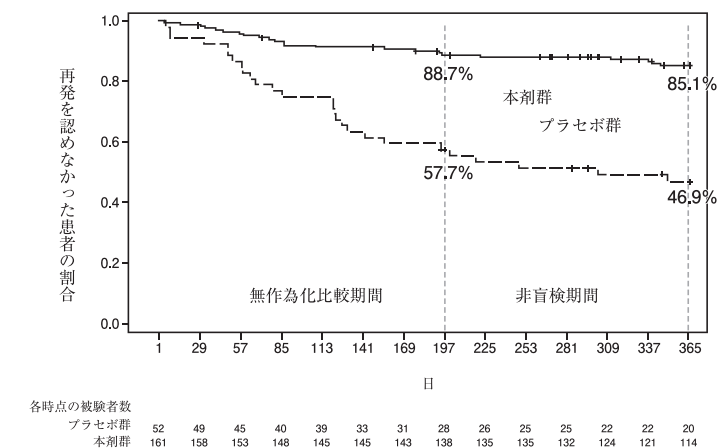


図 AC で判定された初回の発作までの期間の Kaplan Meier プロット (RCP + OLP、抗 AQP4 抗体陽性集団) (2019/6/6 データカットオフ)

V. 治療に関する項目

結果	<p>抗 AQP4 抗体陽性集団及び ITT 集団のいずれにおいても、本剤は 9 つの感度解析すべてで NMOSD 発作のリスクを有意に減少させたことから、主要有効性解析結果は頑健であり、検討した因子の影響を受けないことが示された。サブグループ解析は、AC で判定された NMOSD 発作の減少において、人口統計学的特性及びベースラインの疾患の特性との関連において規定したサブグループ全体で、本剤が一貫してベネフィットを有することを示唆した。</p> <p>いずれの群においても、大部分の発作は脊髄炎及び視神経炎であった。</p> <p>本剤群の AC が判定した発作のうち、グレードが major と判定された事象の割合はプラセボ群よりも低く（それぞれ 28.6%及び 45.5%）、minor と判定された事象の割合は本剤群では 71.4%、プラセボ群では 54.5%であった。</p> <p>主要な副次的評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> • RCP の最終来院における EDSS のベースラインからの悪化 <ul style="list-style-type: none"> 抗 AQP4 抗体陽性集団（オッズ比 0.371 [95% CI: 0.1807, 0.7633]; p = 0.0070）及び ITT 集団（オッズ比 0.370 [95% CI: 0.1850, 0.7389]; p = 0.0049）において、本剤群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に低い割合でベースラインから RCP の最終来院までの EDSS スコアの悪化を認めた。 <p>表 ロジスティック回帰モデルを用いた EDSS のベースラインからの悪化 (RCP、ITT 集団)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">抗 AQP4 抗体陽性 (n=213)</th> <th colspan="2">抗 AQP4 抗体陰性 (n=17)</th> <th colspan="2">計 (n=230)</th> </tr> <tr> <th>プラセボ群 (n=52)</th> <th>本剤群 (n=161)</th> <th>プラセボ群 (n=4)</th> <th>本剤群 (n=13)</th> <th>プラセボ群 (n=56)</th> <th>本剤群 (n=174)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>最終来院時におけるベースラインからの EDSS スコアの悪化^{a,b}</td> <td>18/52 (34.6%)</td> <td>25/161 (15.5%)</td> <td>1/4 (25.0%)</td> <td>2/13 (15.4%)</td> <td>19/56 (33.9%)</td> <td>27/174 (15.5%)</td> </tr> <tr> <td>オッズ比^c</td> <td></td> <td>0.371</td> <td></td> <td>0.911</td> <td></td> <td>0.370</td> </tr> <tr> <td>オッズ比の 95% CI^c</td> <td></td> <td>(0.1807, 0.7633)</td> <td></td> <td>(0.0528, 15.7083)</td> <td></td> <td>(0.1850, 0.7389)</td> </tr> <tr> <td>P 値^c</td> <td></td> <td>0.0070</td> <td></td> <td>0.9487</td> <td></td> <td>0.0049</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: 被験者が以下の基準のいずれか 1 つに該当した場合、EDSS スコアの悪化とした。(1) ベースラインスコアが 0 の被験者については、EDSS スコアの 2 点以上の悪化、(2) ベースラインスコアが 1~5 の被験者については、EDSS スコアの 1 点以上の悪化、(3) ベースラインスコアが 5.5 以上の被験者については、EDSS スコアの 0.5 点以上の悪化。</p> <p>b: 欠損データがある被験者は「悪化」として補完する。分母は、ベースライン値を有する各群の被験者の総数を表す。</p> <p>c: オッズ比、その 95%CI、及び p 値は、ロジスティック回帰モデルにより、non-responder imputation (ノンレスポonder補完) を用いて推定する。すなわち、欠測値は「悪化」とみなす。</p> <p>データカットオフ: 2018 年 10 月 26 日</p> <ul style="list-style-type: none"> • RCP の最終来院における低コントラストのランドルト環視力表により測定した低コントラスト視力の両眼スコアのベースラインからの変化量 <ul style="list-style-type: none"> 抗 AQP4 抗体陽性集団（治療群間の最小二乗平均値[LS mean]の差: -0.038 [95% CI: -2.3122, 2.2357]; p = 0.9736）及び ITT 集団（LS mean の差: 0.134 [95% CI: -2.0254, 2.2941]; p = 0.9026）のいずれにおいても、ベースラインから RCP の最終来院までの低コントラスト視力スコア変化量は、本剤群とプラセボ群で同程度であった。 • RCP における、活動性 MRI 病変 [ガドリニウム (Gd) 増強の新病変、又は T2 新病変若しくは拡大病変] の累積総数 <ul style="list-style-type: none"> RCP の活動性 MRI 病変の累積総数は、抗 AQP4 抗体陽性集団（率比 0.568 [95% CI: 0.3851, 0.8363]; p = 0.0042）及び ITT 集団（率比 0.566 [95% CI: 0.3866, 0.8279]; p = 0.0034）のいずれにおいても、本剤群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に少なかった。 		抗 AQP4 抗体陽性 (n=213)		抗 AQP4 抗体陰性 (n=17)		計 (n=230)		プラセボ群 (n=52)	本剤群 (n=161)	プラセボ群 (n=4)	本剤群 (n=13)	プラセボ群 (n=56)	本剤群 (n=174)	最終来院時におけるベースラインからの EDSS スコアの悪化 ^{a,b}	18/52 (34.6%)	25/161 (15.5%)	1/4 (25.0%)	2/13 (15.4%)	19/56 (33.9%)	27/174 (15.5%)	オッズ比 ^c		0.371		0.911		0.370	オッズ比の 95% CI ^c		(0.1807, 0.7633)		(0.0528, 15.7083)		(0.1850, 0.7389)	P 値 ^c		0.0070		0.9487		0.0049
	抗 AQP4 抗体陽性 (n=213)		抗 AQP4 抗体陰性 (n=17)		計 (n=230)																																					
	プラセボ群 (n=52)	本剤群 (n=161)	プラセボ群 (n=4)	本剤群 (n=13)	プラセボ群 (n=56)	本剤群 (n=174)																																				
最終来院時におけるベースラインからの EDSS スコアの悪化 ^{a,b}	18/52 (34.6%)	25/161 (15.5%)	1/4 (25.0%)	2/13 (15.4%)	19/56 (33.9%)	27/174 (15.5%)																																				
オッズ比 ^c		0.371		0.911		0.370																																				
オッズ比の 95% CI ^c		(0.1807, 0.7633)		(0.0528, 15.7083)		(0.1850, 0.7389)																																				
P 値 ^c		0.0070		0.9487		0.0049																																				

結果	<ul style="list-style-type: none"> ・ NMOSD 関連の治療のための入院の回数 NMOSD 関連入院の累積回数は、抗 AQP4 抗体陽性集団（率比 0.258[95% CI: 0.0904, 0.7384]; p = 0.0115）及び ITT 集団（率比 0.286 [95% CI: 0.1105, 0.7411]; p = 0.0100）のいずれにおいても、プラセボ群に比べて本剤群の方が統計学的に有意に少なかった。 ・ 本剤投与を受けた被験者における、AC で判定された NMOSD 発作の年間発作率 本剤群における、AC で判定された NMOSD 発作の年間発作率は 0.113 であった。 <p>表 AC で判定された NMOSD 発作の年間発生率（イネビリズマブ投与集団）</p> <table border="1" data-bbox="534 510 1396 734"> <thead> <tr> <th></th> <th>抗 AQP4 抗体陽性 (n=208)</th> <th>抗 AQP4 抗体陰性 (n=17)</th> <th>計 (n=225)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AC で判定された発作の総数</td> <td>51</td> <td>3</td> <td>54</td> </tr> <tr> <td>総人年^a</td> <td>432.958</td> <td>43.31</td> <td>476.268</td> </tr> <tr> <td>年間発生率^b</td> <td>0.118</td> <td>0.069</td> <td>0.113</td> </tr> </tbody> </table> <p>a : 総人年は、各被験者の人年の合計として算出する。各被験者の人年は、(安全性追跡調査期間前最終日-ユプリズナ初回投与日+1) / 365.25 と定義する。 b : 年間発生率は、AC で判定された発作の総数を総人年で除したものと定義する。 データカットオフ : 2019 年 6 月 6 日</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ スクリーニング評価、確認評価、及び力価決定評価によって測定される ADA の有無 RCP 中、(ベースラインを含むあらゆる時点における) ADA 保有率は本剤群が 9.8%、プラセボ群が 14.3%であった。 <p>安全性 NMOSD 被験者において、本剤の反復投与は良好な忍容性を示した。</p> <p>曝露 RCP 及び OLP を通じて、225 例の被験者が本剤を 1 回以上投与された。この主要解析のデータカットオフを行った時点（2019 年 6 月 6 日）で、半分以上（62.3%）の被験者は 548 日を超えて治験薬が投与されており、本剤の総曝露人年は 476.27 人年であった。</p> <p>有害事象 RCP 中、As-treated 集団の同等の割合の本剤群（71.8%）とプラセボ群（73.2%）の患者に、有害事象が発現した。本剤群で 5%以上で認められた有害事象は、尿路感染（11.5%）、関節痛（9.8%）、注入に伴う反応（9.2%）、上咽頭炎（7.5%）、背部痛（7.5%）及び頭痛（7.5%）であった。 RCP 中の重篤な有害事象は、本剤群では 8 例 10 件（4.6%）に認められ、その内訳は霧視、下痢、急性胆管炎、急性胆嚢炎、肝機能異常、異型肺炎、脊髄炎、尿路感染、第 3 度熱傷、関節痛が各 1 件（0.6%）であった。プラセボ群では 5 例 8 件（8.9%）に認められ、その内訳は視力低下、胸痛、ウイルス性髄膜炎、肺炎、敗血症性ショック、低血糖、片頭痛、呼吸困難が各 1 件（1.8%）であった。</p>		抗 AQP4 抗体陽性 (n=208)	抗 AQP4 抗体陰性 (n=17)	計 (n=225)	AC で判定された発作の総数	51	3	54	総人年 ^a	432.958	43.31	476.268	年間発生率 ^b	0.118	0.069	0.113
	抗 AQP4 抗体陽性 (n=208)	抗 AQP4 抗体陰性 (n=17)	計 (n=225)														
AC で判定された発作の総数	51	3	54														
総人年 ^a	432.958	43.31	476.268														
年間発生率 ^b	0.118	0.069	0.113														

V. 治療に関する項目

結果	表 治験薬投与下で発現した有害事象 (RCP、As-treated 集団)						
	被験者	抗 AQP4 抗体陽性 (n=213)		抗 AQP4 抗体陰性 (n=17)		計 (n=230)	
		プラセボ群 (n=52)	本剤群 (n=161)	プラセボ群 (n=4)	本剤群 (n=13)	プラセボ群 (n=56)	本剤群 (n=174)
全有害事象	37 (71.2%)	117 (72.7%)	4 (100%)	8 (61.5%)	41 (73.2%)	125 (71.8%)	
因果関係を否定できない有害事象	13 (25.0%)	39 (24.2%)	1 (25.0%)	2 (15.4%)	14 (25.0%)	41 (23.6%)	
Grade \geq 3 ^a の有害事象	7 (13.5%)	13 (8.1%)	0	1 (7.7%)	7 (12.5%)	14 (8.0%)	
死亡	0	0	0	0	0	0	
重篤な有害事象 ^b	5 (9.6%)	6 (3.7%)	0	2 (15.4%)	5 (8.9%)	8 (4.6%)	
重篤な有害事象 ^b 及び/又は Grade \geq 3 ^a の有害事象	8 (15.4%)	15 (9.3%)	0	3 (23.1%)	8 (14.3%)	18 (10.3%)	
因果関係を否定できない重篤な有害事象 ^b	0	1 (0.6%)	0	1 (7.7%)	0	2 (1.1%)	
投与中止 ^c に至った有害事象	0	2 (1.2%)	0	0	0	2 (1.1%)	
投与中断 ^d に至った有害事象	0	3 (1.9%)	0	0	0	3 (1.7%)	

a : Grade3 : 重症、Grade4 : 生命を脅かす、Grade5 : 致命的
b : 重篤な有害事象の基準 : 死亡、生命を脅かす事象、入院を要する事象、既に入院している場合は入院期間の延長、持続的又は重大な障害/機能不全、重要な医学的事象、先天性異常/欠損 (患者の生んだ子)
c : 投与中止 : 本剤による治療を中止する。
d : 投与中断 : 本剤の投与を一時的に中断する。
データカットオフ : 2018 年 10 月 26 日

RCP 及び OLP 中の全体集団 (Any Inebilizumab 集団^{*}) における重篤な有害事象は、抗 AQP4 抗体陽性患者では 32 例 (15.4%) に認められ、主な有害事象は尿路感染が 6 例 (2.9%)、NMOSD が 3 例 (1.4%)、肺炎、急性胆嚢炎が各 2 例 (1.0%) などであった。抗 AQP4 抗体陰性患者では 4 例 (23.5%) に認められ、その内訳は NMOSD、四肢痛、尿路感染、椎間板炎、霧視が各 1 例 (5.9%) であった。

RCP 及び OLP 中の全体集団 (Any Inebilizumab 集団^{*}) における投与中止に至った有害事象は、抗 AQP4 抗体陽性患者で 4 例 (1.9%) に認められ、その内訳は、好中球減少症、ステロイド離脱症候群、異型肺炎、重症筋無力症の各 1 例であった。抗 AQP4 抗体陰性患者では認められなかった。

RCP 及び OLP 中の全体集団 (Any Inebilizumab 集団^{*}) における死亡例は、抗 AQP4 抗体陽性患者で 2 例 (1.0%) に認められた。1 例は RCP にプラセボ群に無作為割付され、31 日目に NMOSD 発作の脊髄炎が発現した。この患者は OLP に移行し、OLP の 10 日目に、睡眠中に突然死した。死因は NMOSD と報告された。2 例目の患者は RCP に本剤群に無作為割付され、NMOSD 発作の視神経炎が発現した後で OLP に移行した。この患者には、245 日目に致死的な重篤な有害事象である肺炎が発現した。この事象は、新規脳病変発現の合併症であり、確定診断は確立できなかったが、鑑別診断は PML、急性散在性脳脊髄炎、又は非定型 NMOSD 発作であった。なお、抗 AQP4 抗体陰性患者では死亡例は認められなかった。

^{*} : RCP 又は OLP で本剤を 1 回以上投与された集団

結果	表 治験薬投与下で発現した有害事象 (RCP + OLP、Any Inebilizumab 集団)		
	抗 AQP4 抗体陽性	抗 AQP4 抗体陰性	合計
	n=208	n=17	n=225
全有害事象	187 (89.9%)	15 (88.2%)	202 (89.8%)
因果関係を否定できない有害事象	77 (37.0%)	7 (41.2%)	84 (37.3%)
Grade \geq 3 ^a の有害事象	40 (19.2%)	2 (11.8%)	42 (18.7%)
死亡	2 (1.0%)	0	2 (0.9%)
重篤な有害事象 ^b	32 (15.4%)	4 (23.5%)	36 (16.0%)
重篤な有害事象 ^b 及び/又は Grade \geq 3 ^a の有害事象	49 (23.6%)	5 (29.4%)	54 (24.0%)
因果関係を否定できない重篤な有害事象 ^b	9 (4.3%)	1 (5.9%)	10 (4.4%)
投与中止 ^c に至った有害事象	4 (1.9%)	0	4 (1.8%)
投与中断 ^d に至った有害事象	5 (2.4%)	2 (11.8%)	7 (3.1%)

a : Grade3 : 重症、Grade4 : 生命を脅かす、Grade5 : 致命的
b : 重篤な有害事象の基準 : 死亡、生命を脅かす事象、入院を要する事象、既に入院している場合は入院期間の延長、持続的又は重大な障害/機能不全、重要な医学的事象、先天性異常/欠損 (患者の生んだ子)
c : 投与中止 : 本剤による治療を中止する。
d : 投与中断 : 本剤の投与を一時的に中断する。
データカットオフ : 2019年6月6日

注目すべき有害事象に関する結果を以下に示す。

- (1) RCP 中、アナフィラキシー反応又は過敏症又は PML の事象を発現した被験者は認められなかった。
- (2) RCP 中、両群で同程度の割合で注入に伴う反応が発現し、発現割合は本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 9.2%及び 10.7%であった。本剤投与例において、最もよく見られた注入に伴う反応の症状は頭痛 (6 例、2.7%) 及び悪心 (5 例、2.2%) であった。
- (3) RCP 中、両群で同程度の割合で感染が発現した (本剤群 37.9%、プラセボ群 41.1%)。日和見感染の発現割合は、本剤群 (2.9%) よりもプラセボ群 (10.7%) の方が多かった。
- (4) 肝機能異常の発現割合は本剤群 (4.6%) とプラセボ群 (3.6%) で同程度であった。肝障害に関する Hy's law の基準に該当した症例はなかった。
- (5) 血球減少症は本剤群で 8 例 (4.6%) に発現したが、プラセボ群では認められなかった。
- (6) OLP の注目すべき有害事象の各カテゴリーの発現割合は RCP と同程度であった。OLP においても、アナフィラキシー反応または過敏症を発現した被験者は認められなかった。OLP において「PML の可能性」が 1 件報告され、致死的な重篤な有害事象である肺炎と関連していた。

臨床検査

RCP 中のリンパ球数は本剤群ではプラセボ群よりも少なかった。この所見は本剤の作用機序と一致する。好中球数の平均値は本剤群全体で減少しなかった。好中球減少症は本剤群で 4 例 (2.3%) に認められたものの、プラセボ群では認められなかった。

本剤の投与に伴い Ig のレベルが低下した。

- ・ RCP 開始から本剤を投与した患者において、総 Ig 濃度のベースラインからの変化率の中央値は、OLP 26 週 (n=154) で-14.1%、OLP 78 週 (n=90) で-24.8%、OLP 130 週 (n=46) で-27.6%であった。
- ・ IgG 濃度のベースラインからの変化率の中央値は、OLP 26 週 (n=154) で-9.1%、OLP 78 週 (n=90) で-19.7%、OLP 130 週 (n=46) で-21.6%であった。

2) 安全性試験 :

「V. 5. (4) 検証的試験」参照

V. 治療に関する項目

(5) 患者・病態別試験：

該当資料なし

(6) 治療的使用：

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容：

a) 特定使用成績調査（実施中）

NMOSD 患者を対象として、使用実態下における本剤の長期の安全性及び有効性に関する情報を収集・検討する。

b) 製造販売後臨床試験（実施中）

第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（1155 試験）の OLP を完了した患者を対象として、本剤の長期投与による安全性、臨床検査及びその他の指標への影響を評価するとともに、本剤中止後の特定の臨床検査値の回復を観察する。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要：

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。

(7) その他：

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

抗 CD19 モノクローナル抗体

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

イネビリズマブは、親和性を最適化したヒト化脱フコシル化 IgG1 κ モノクローナル抗体であり、B 細胞特異的表面抗原である CD19 に結合し、形質芽細胞や一部の形質細胞を含む B 細胞を減少させる。また、イネビリズマブは、均一に脱フコシル化された抗体を産生するフコシル基転移酵素欠損チャイニーズハムスター卵巣細胞株 (BioWa Potelligent® Technology) を用いて、モノクローナル抗体 16C4 を発現させることにより糖鎖部分を改変した抗体である。すなわち、モノクローナル抗体の Fc 領域からフコースを除去することにより、活性化 Fc γ R IIIA に対する親和性が約 10 倍に増大し、ADCC 機序を介した NK 細胞による B 細胞の減少を著しく向上させる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

1) CD19 に対する結合作用 (*in vitro*)¹²⁾

ヒト化抗 CD19 モノクローナル抗体 3649 及びその親和性を最適化したモノクローナル抗体 16C4 (イネビリズマブのフコシル化体) の結合特性を、蛍光活性化セルソーティング (以下、FACS) 解析及び共焦点レーザー走査型顕微鏡を用いて検討した。その際、Daudi ヒトバーキットリンパ腫細胞 (Daudi 細胞) をモデル B リンパ球として用いた。その結果、モノクローナル抗体 16C4 は、親和性未最適化の抗 CD19 抗体であるモノクローナル抗体 3649 と比較し Daudi 細胞に強く結合することが示された。モノクローナル抗体 16C4 は、モノクローナル抗体 3649 又は抗 CD20 モノクローナル抗体であるリツキシマブと比較し、細胞表面からの解離が遅いことが示された。なお、モノクローナル抗体 16C4 のヒト CD19 に対する EC₅₀ は 63.9ng/mL であった。

FACS を用いたインターナリゼーション解析を行ったところ、モノクローナル抗体 16C4 ではモノクローナル抗体 3649 と比較して抗原インターナリゼーションが減少しており、一方で陽性対照である抗 CD22 モノクローナル抗体では CD22 抗原の急速なインターナリゼーションが誘発されることが示された。共焦点顕微鏡による解析からも、FACS 解析のデータが裏付けられた。すなわち、抗 CD22 モノクローナル抗体によって誘発される CD22 の急速なインターナリゼーションは示されたが、モノクローナル抗体 16C4 処置後の CD19 のインターナリゼーションはごくわずかであった。要約すると、これらの結果は、モノクローナル抗体 16C4 が ADCC 依存性の作用機序に求められる適切な性質 (高い親和性、遅い解離、及び遅いインターナリゼーション) を有することを示している。更に、BIAcore 法による平衡結合定数の測定により、脱フコシル化ヒト IgG1-Fc では、ヒト活性化 Fc γ R、Fc γ R IIIA 及びその相同体であるマウス Fc γ R IV への結合が、フコシル化体と比較して約 10 倍増加することが示された。

2) ADCC 作用及び CDC 作用 (*in vitro*)¹²⁾

KC1333 細胞 (ナチュラルキラー [以下、NK] 細胞株) 又は健常ドナーから単離した NK 細胞のいずれかをエフェクター細胞として、B リンパ腫細胞株をターゲット細胞と

VI. 薬効薬理に関する項目

して、乳酸脱水素酵素放出試験によりイネビリズマブの ADCC 誘発能を評価した。また、健常人の血清及び B リンパ腫ターゲット細胞の存在下でイネビリズマブの CDC 誘発能も検討した。

その結果、*in vitro* において、イネビリズマブは ADCC 活性 ($EC_{50}=3ng/mL$) を有することが示された。一方で、イネビリズマブは、抗 CD20 モノクローナル抗体であるリツキシマブが有するような CDC 活性を示さない。また、複数の B 細胞株に対する ADCC 活性を検討したところ、脱フコシル化抗体であるイネビリズマブは、フコシル化体であるモノクローナル抗体 16C4 に比べて著しく強力な活性を示した。更に、エフェクター細胞として KC1333 NK 細胞を用いた場合や、健常ドナーから用時調製した NK 細胞を用いた場合にも、ADCC 活性が認められた。

多くの細胞株において、最大細胞傷害率はイネビリズマブとリツキシマブで同程度であったが、モノクローナル抗体濃度が低い場合にはイネビリズマブの方が EC_{50} 値は低値となり、つまり高活性であった。また、CD138 陽性 CD19 陰性細胞及び CD138 陰性 CD19 陽性細胞の混合亜集団から構成される複数の多発性骨髄腫 (以下、MM) 細胞株を用いたイネビリズマブの ADCC 活性も評価した。これらの MM 細胞株において、イネビリズマブは CD138 陰性 CD19 陽性細胞を特異的に減少させたが、CD138 陽性 CD19 陰性細胞には影響しなかった。

3) 抗体依存性細胞貪食作用 (*in vitro*)¹²⁾

顕微鏡下において、ヒト単球由来マクロファージによる抗体被覆白血病細胞の食作用のイネビリズマブによる誘導能を評価した¹³⁾。蛍光標識したイネビリズマブでターゲット細胞を被覆した後、ヒトマクロファージと共にインキュベートし、ターゲット細胞の貪食を 4 時間観察した。マクロファージとイネビリズマブ被覆ターゲット細胞との間の最初の結合は、培養 30 分以内に認められ、その後、食作用によるターゲット細胞の取り込みが観察された。ターゲット細胞対エフェクター細胞の比が 1:3 のとき、大部分の細胞が 3 時間以内に完全に貪食された。これらのデータは、*in vitro* においてイネビリズマブが ADCP 活性誘導能を有することを示唆している。一方で、 $Fc\gamma RIIa$ が ADCP のプロセスに関与する主要な $Fc\gamma R$ であることが文献に示されている (Richards et al, 2008、Dugast et al, 2011、Ackerman et al, 2013、Tebo et al, 2002) が、本試験において $Fc\gamma RIIa$ の関与は明らかにされておらず、生体内での B 細胞低下における ADCP の寄与は不明である。

4) B 細胞減少作用 (*in vivo*)¹⁴⁾

自己免疫疾患のマウスモデルにおいて、血液中及び組織内の B 細胞、形質細胞、及び血清自己抗体価に対するイネビリズマブの作用を評価した。Sle1-ヒト CD19 トランスジェニックマウスは、ヒトとマウスの両方における強力な自己免疫感受性遺伝子座である Sle1 がホモ接合性であり、ヒト CD19 遺伝子が導入されている。このマウスは、IgM 及び IgG 自己抗体の高値、特徴的な B 細胞サブセット、高度に活性化された B 細胞及び T 細胞など、多くの古典的な自己免疫疾患症状を呈するが、死亡率の顕著な上昇や腎機能障害といった所見は示さないモデルである。

イネビリズマブを 0 週目に 10mg/kg の用量で投与し、続いて 2、6、8、10 週目に 400 μ g/マウスの維持用量を投与した。イネビリズマブは Sle1-ヒト CD19 トランスジェニックマウスの血液中及び組織内の B 細胞を用量依存的かつ有意に枯渇させた。

イネビリズマブの投与後、脾臓の胚中心 B 細胞と形質細胞を含めた活性化 B 細胞及び分化 B 細胞の数が 90%以上減少し、血清総 IgG、自己抗体及び循環血液中の炎症マーカーも減少した。

5) 形質細胞減少作用及び IgG 低下作用 (*in vivo*)¹⁵⁾

イネビリズマブによる CD19 を標的とした B 細胞減少作用について、実験的自己免疫性脳脊髄炎 (以下、EAE) モデルを用いて評価した。このモデルでは、B 細胞減少作用並びに Ig 及び病態への影響を明らかにするため、組換え型ヒトミエリンオリゴデンドロサイト糖たん白質 (以下、rhMOG) で免疫前の、又は発症が明らかとなった後のいずれかにおいて、CD19 陽性 B 細胞を減少させる目的でヒト CD19 トランスジェニックマウスにイネビリズマブを単回投与した。rhMOG 免疫後にイネビリズマブを投与することにより、脾臓 B 細胞数が持続的に減少し、疾患の発症が抑制された。イネビリズマブ投与により、疾患の重症度が低下し、罹病期間が短縮した。疾患の発症率が低下し (対照抗体 100% に対しイネビリズマブ 66.7%)、重症度が低下した (対照抗体 2.94 ± 0.24 に対しイネビリズマブ 0.56 ± 0.13 , $p < 0.0001$) ことから明らかなように、イネビリズマブを単回投与したマウスでは EAE 重症度が一貫して低下し 23 日目までにほぼ完全に回復した。

重要な所見として、イネビリズマブ投与により、血清中及び中枢神経系 (以下、CNS) において自己反応性形質細胞及び MOG 特異的自己抗体の発現が抑制された。このことは、CNS における MOG 特異的 T ヘルパー 17 (Th) 細胞の有意な減少、及び MOG 特異的 CD4 陽性制御性 T 細胞の増加と一致している。

これらのデータから、イネビリズマブ投与により、発症中の EAE モデルマウスの CNS における自己反応性形質細胞を含む、循環血中 CD19 陽性 B 細胞が完全に枯渇し、さらに組織浸潤 B 細胞が有意に減少することが示された。また、イネビリズマブ投与により、CNS において自己抗体が減少すると共に Ig 媒介性及び補体媒介性炎症が抑制された。このようにイネビリズマブは前臨床の神経炎症性状態において病因性 B 細胞を標的とすることで高い有効性を示した。

(3) 作用発現時間・持続時間 :

「V. 5. (4) 検証的試験」の項を参照

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度：

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度：

1) 単回投与⁵⁾

SSc^{注)}の成人被験者28例を対象とした第I相臨床試験（CP200試験）における、イネビリズマブを漸増単回静脈内投与（0.1、0.3、1.0、3.0又は10.0mg/kg）した際の血清中濃度推移及びPKパラメータは以下のとおりである。

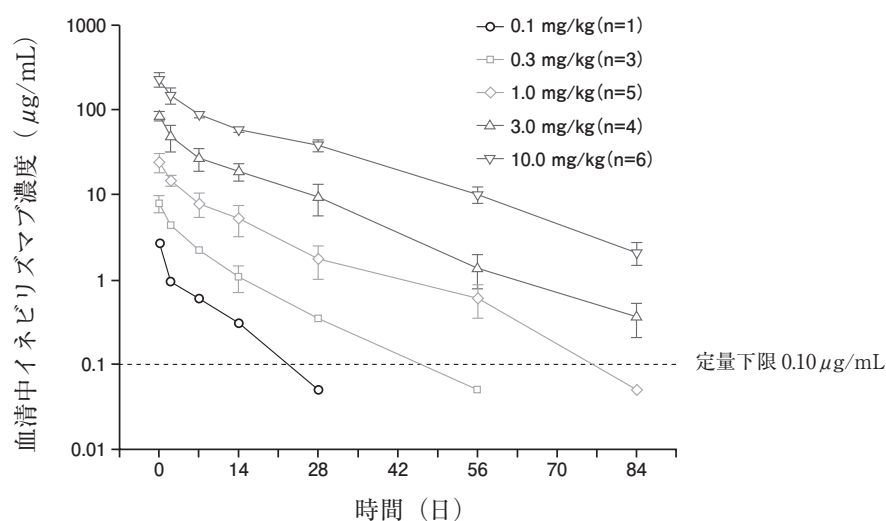


図 イネビリズマブを単回静脈内投与した際の血清中濃度推移（平均値±標準偏差）

表 イネビリズマブを単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	n	C _{max} (µg/mL)	AUC _{last} (µg·d/mL)	AUC _{inf} (µg·d/mL)	CL (mL/kg/d)	t _{1/2} (d)	V _{ss} (mL/kg)
0.1	1	2.73	13.0	16.1	6.23	6.79	53.7
0.3	3 ^a	8.01±1.79	45.7±12.9	50.6±13.2	6.19±1.53	7.11±1.84	58.9±24.5
1.0	5 ^b	22.5±7.07	202±79.2	211±77.0	5.31±2.16	11.3±3.65	69.3±11.4
3.0	4 ^c	83.6±10.6	781±230	789±230	4.08±126	11.3±1.03	63.4±22.4
10.0	6 ^d	227±43.0	2,840±260	2,890±267	3.49±0.346	13.5±1.08	71.6±8.15

平均値±標準偏差

a : C_{max} は4例、b : C_{max} は6例、c : t_{1/2} は5例、d : C_{max} は7例

注) 未承認である。なお、ユプリズナの承認された効能又は効果、効能又は効果に関連する注意、用法及び用量は以下の通り。

4. 効能又は効果

視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤は、視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の患者に使用すること^{注)}。

注) 「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン2017」（日本神経学会）を参考にすること。

5.2 抗アクアポリン4（AQP4）抗体陰性の患者において有効性を示すデータは限られている。本剤は、抗AQP4抗体陽性の患者に投与すること。[17.1.1 参照]

6. 用法及び用量

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

2) 反復投与⁶⁾

再発型 MS^{注)} の成人被験者 28 例を対象とした第 I 相臨床試験 (1102 試験) において、イネビリズマブ (30、100 又は 600mg) を 1 日目及び 15 日目に 2 回静脈内投与、又はイネビリズマブ (60 又は 300mg) を単回皮下投与した際の血清中濃度推移及び PK パラメータは以下のとおりである。

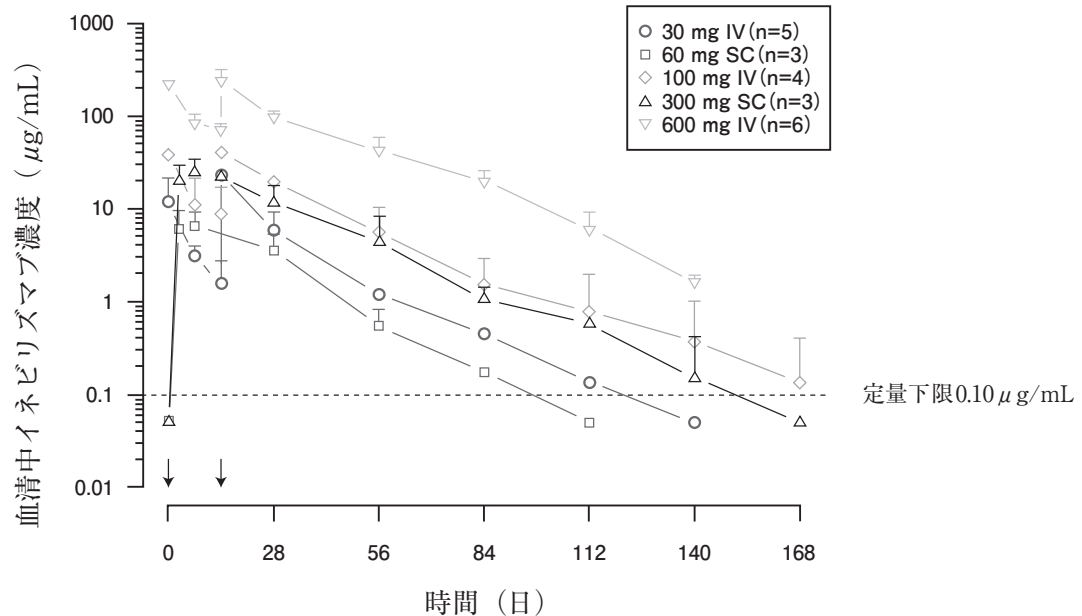


図 イネビリズマブを 2 週間隔で 2 回静脈内投与又は単回皮下投与した際の血清中濃度推移 (平均値+標準偏差)

注) 未承認である。なお、ユプリズナの承認された効能又は効果、効能又は効果に関連する注意、用法及び用量は以下の通り。

4. 効能又は効果

視神経脊髄炎スペクトラム障害 (視神経脊髄炎を含む) の再発予防

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤は、視神経脊髄炎スペクトラム障害 (視神経脊髄炎を含む) の患者に使用すること^{注)}。

注) 「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017」(日本神経学会) を参考にすること。

5.2 抗アクアポリン 4 (AQP4) 抗体陰性の患者において有効性を示すデータは限られている。本剤は、抗 AQP4 抗体陽性の患者に投与すること。[17.1.1 参照]

6. 用法及び用量

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

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

表 イネビリズマブを静脈内投与（2回）又は単回皮下投与した際の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	静脈内投与			皮下投与	
	30mg (n = 5)	100mg (n = 4 ^b)	600mg (n = 6)	60mg (n = 3)	300mg (n = 3)
T _{max} (d)	0.14 (0.11-0.19)	0.07 (0.01-0.11)	0.12 (0.11-0.18)	2.98 (2.87-6.97)	7.92 (7.82-8.02)
C _{max} (μg/mL)	17.9±13.2 (73.8%)	43.1±11.4 (26.4%)	248±66.8 (26.9%)	6.67±2.88 (43.2%)	24.7±9.37 (38.0%)
AUC _{last} (μg·d/mL)	436 ^a	1140±278 (24.4%)	6850±1340 (19.6%)	197±92.6 (46.9%)	788±455 (57.7%)
AUC _{inf} (μg·d/mL)	440 ^a	1150±286 (24.9%)	6950±1430 (20.6%)	201±91.5 (45.6%)	794±453 (57.1%)
AUC _{inf} /Dose (μg·d/mL/mg)	7.34 ^a	5.75±1.43 (24.9%)	5.79±1.19 (20.6%)	3.35±1.52 (45.6%)	2.65±1.51 (57.1%)
CL or CL/F (mL/d)	139 ^a	181±44.5 (24.6%)	180±41.5 (23.4%)	351±177 (50.5%)	457±214 (46.8%)
t _{1/2} (d)	17.7 ^a	17.7±6.27 (35.4%)	18.7±2.03 (10.8%)	12.3±1.71 (13.9%)	15.1±4.31 (28.5%)

T_{max}：中央値（範囲：最小値～最大値）

T_{max}以外：パラメータは、算術平均±標準偏差（CV%）

a：症例数が少なかったため（2例）、標準偏差を計算しなかった。

b：被験者1例が用量130mgの投与を受けたため、示しているパラメータは3例に基づいて算出した。この被験者のすべてのデータは要約統計量から除外した。

第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（1155試験）において、NMOSD 障害患者173例を対象に、イネビリズマブ300mgを1日目及び15日目に2回静脈内投与した際の血清中濃度推移及びPKパラメータは以下のとおりである（日本人及び外国人データ）¹⁶⁾。

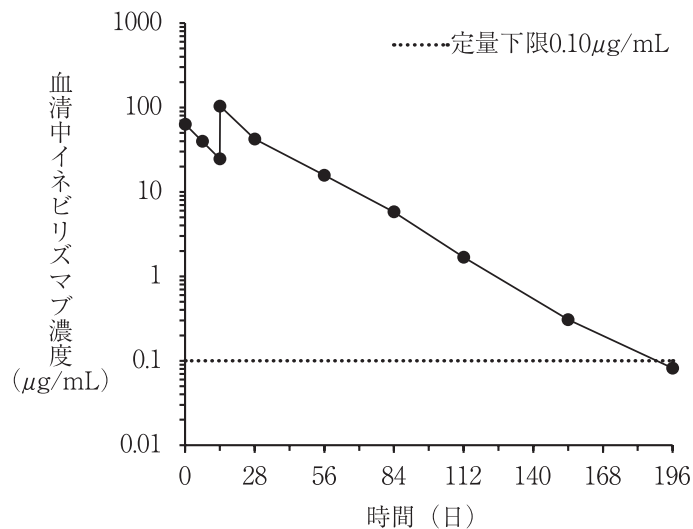


図 イネビリズマブ300mgを2週間隔で2回静脈内投与した際の幾何平均血清中濃度推移（173例）

表 イネビリズマブ 300mg を 2 週間隔で 2 回静脈内投与した際の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ			
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	CL (L/日)	分布容積 (V_{ss})(L)	$T_{1/2}$ (日)
1st dose : 97.7(37.4) (n=173)	0.2(34.3) (n=137)	4.21(27.3) (n=137)	18(27.2) (n=137)
2nd dose : 108(45.4) (n=168)			

[幾何平均値 (幾何 CV%)]

(3) 中毒域 :

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響 :

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法 :

該当資料なし

(2) 吸収速度定数 :

該当しない

(3) 消失速度定数 :

該当資料なし

(4) クリアランス :

NMOSD 患者にイネビリズマブ 300mg を 2 週間隔で 2 回静脈内投与した際のクリアランスは、0.2 L/日であった (「VII. 1. (2) 2) 反復投与」の項参照)。

(5) 分布容積 :

NMOSD 患者にイネビリズマブ 300mg を 2 週間隔で 2 回静脈内投与した際の分布容積は、4.21 L であった (「VII. 1. (2) 2) 反復投与」の項参照)。

(6) その他 :

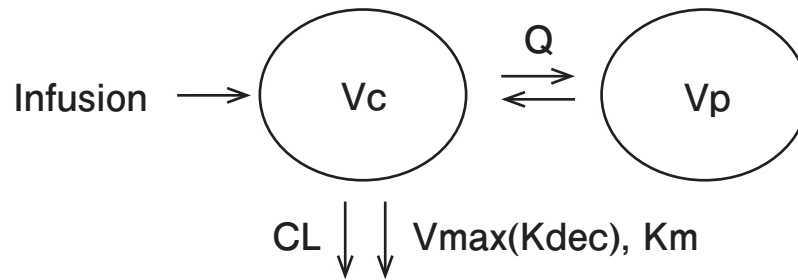
該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法 :

3 試験 (第 II/III 相臨床試験 (1155 試験)、第 I 相臨床試験 (CP200 試験)、第 I 相臨床試験 (1102 試験)) (「V. 5. (1) 臨床データパッケージ」の項参照) から得られた血清中濃度データを統合し、母集団解析を行った。

イネビリズマブの血清中濃度推移は、線形及び非線形 (標的介在型性 : ミカエリス・メンテン) の消失を並列に有する 2 コンパートメント母集団 PK モデルによって適切に記述することができた。



(2) パラメータ変動要因：

体重は CL (Q：コンパートメント間 CL)、分布容積 (Vc：中心コンパートメント及び Vp：末梢分布容積) の共変量として組み込まれた。

推定された一次速度による消失経路の CL は 188mL/day、Vc は 2.95L であり、非線形消失経路の V_{max} の半分の速度に達成する濃度の推定値は 5.89 μ g/mL であった。

1) 体重

CL 及び分布容積は体重とともに増加し、べき乗の値は CL で 0.57、Q で 0.84、Vc で 0.39、Vp で 0.40 であった。

2) その他の検討した共変量

肝酵素マーカー (アルカリホスファターゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及び総ビリルビン)、クレアチニン CL、推定糸球体ろ過速度、ADA の有無、多く用いられていた併用薬 (パラセタモール、ジフェンヒドラミン、プレドニゾン及びメチルプレドニゾン)、年齢、性別、及び人種 (白人、黒人、アジア人、アメリカ又はアラスカ先住民、その他) について CL との関連性を検討したが、どれも統計的に有意な共変量として見いだされなかった。同様に、ベースライン時の病態生理学的共変量である抗 AQP4 抗体状態、EDSS、過去の NMOSD 発作回数、及び罹患期間は、イネビリズマブの PK に影響しなかった。

4. 吸収

該当しない

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性：

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性：

ヒト CD19 トランスジェニックマウスに本薬 3 及び 30mg/kg を週 1 回 5 週間反復静脈内投与したとき、妊娠 18 日目の母体に対する胎児中の本薬の濃度比は本薬 3 及び 30mg/kg でそれぞれ 114 及び 31.1%であり、胎児に本薬が移行することが示唆された。

(3) 乳汁への移行性：

該当資料なし

一般に IgG 抗体は乳汁中に移行すると考えられる。

(4) 髄液への移行性 :

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性 :

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率 :

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路 :

イネビリズマブの代謝試験は実施していない。イネビリズマブはヒト化 IgG1 κ モノクローナル抗体であり、生体内にて小さなペプチドとアミノ酸に分解されると考えられる。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率 :

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合 :

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 :

該当資料なし

7. 排泄

イネビリズマブの排泄試験は実施していない。イネビリズマブは分子量が大きいため、尿中に排泄されないと考えられる。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

- 1.1 本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験を持つ医師が使用すること。
- 1.2 本剤と同様な B 細胞減少作用を有する抗 CD20 モノクローナル抗体製剤を投与した B 型肝炎ウイルスキャリアの患者で、治療期間中又は治療終了後に、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全による死亡例が報告されている。[8.1、9.1.1 参照]
- 1.3 治療開始に際しては、重篤な感染症等の副作用があらわれることがあること及び本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含めて患者に十分説明し、理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ本剤を投与すること。[8.2、8.3、9.1.2、11.1.2 参照]

<解説>

- 1.1 本剤が適切に使用されるよう設定した。
- 1.2 本剤の投与により劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全による死亡例は認められていないが、本剤と同様な B 細胞減少作用を有する抗 CD20 モノクローナル抗体製剤の投与時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ことから設定した。
- 1.3 本剤投与により感染症等の副作用があらわれるおそれがあることから、他の抗体製剤における記載を参考に設定した。

2. 禁忌内容とその理由

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

<解説>

医療用医薬品に一般的な注意事項として設定した。

本剤はタンパク質製剤であり、過敏症が発現する可能性が否定できない。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤と同様な B 細胞減少作用を有する抗 CD20 モノクローナル抗体製剤による B 型肝炎ウイルスの再活性化のリスクが報告されているため、本剤投与に先立って B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。[1.2、9.1.1 参照]
- 8.2 本剤投与により免疫グロブリン濃度の低下、並びに白血球、好中球及びリンパ球が減少し、感染症が生じる又は悪化するおそれがある。本剤の治療期間中及び治療終了後は定期

的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。また、感染症の自他覚症状に注意し、異常が見られる場合には、速やかに医療機関に相談するよう、患者を指導すること。[1.3、9.1.2、11.1.2、16.8.1 参照]

- 8.3 本剤投与により B 細胞数が減少し、本剤投与中止後も長期間にわたり B 細胞数の減少が持続する。本剤投与中止後においても、免疫抑制作用により細菌やウイルス等による感染症が生じる又は悪化する可能性があるため、患者の状態を十分に観察すること。[1.3、9.1.2、11.1.2、16.8.1 参照]

<解説>

- 8.1 本剤の臨床試験ではスクリーニング時に B 型肝炎ウイルス血清検査陽性であった患者が除外されており、本剤を投与された被験者で B 型肝炎ウイルスの再活性化は認められていないが、抗 CD20 モノクローナル抗体製剤による B 型肝炎ウイルスの再活性化のリスクが報告されていることから設定した。
- 8.2 本剤の臨床試験において、好中球減少等が認められていることから、本剤の投与前及び継続した血液検査の実施に関する注意喚起として設定した。
- 8.3 本剤投与中止後においても、長期間にわたり B 細胞数の減少が持続し、免疫抑制作用による感染症が生じる又は悪化する可能性があることから設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者：

9.1 合併症・既往歴等のある患者

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

活動性 B 型肝炎患者では、肝炎の治療を優先すること。本剤の治療期間中及び治療終了後は、継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。抗 CD20 モノクローナル抗体製剤が投与された B 型肝炎ウイルスのキャリアの患者又は既往感染者において、B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。[1.2、8.1 参照]

9.1.2 感染症の患者又は感染症が疑われる患者

感染症を合併している場合は感染症の治療を優先すること。[1.3、8.2、8.3、11.1.2 参照]

<解説>

- 9.1.1 本剤の臨床試験ではスクリーニング時に B 型肝炎ウイルス血清検査陽性であった患者が除外されており、本剤を投与された被験者で B 型肝炎ウイルスの再活性化は認められていないが、抗 CD20 モノクローナル抗体製剤が投与された B 型肝炎ウイルスのキャリアの患者において劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全により死亡に至った症例が報告されていることから設定した。
- 9.1.2 本剤投与により末梢血液中の B 細胞が枯渇するため、免疫抑制作用により感染症の病態を悪化させるおそれがあることから設定した。

(2) 腎機能障害患者：

設定されていない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) 肝機能障害患者：

設定されていない

(4) 生殖能を有する者：

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に投与する場合には、本剤投与中及び最終投与後 6 ヶ月間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5.1 参照]

<解説>

非臨床試験（ヒト CD19 トランスジェニックマウス）において、3mg/kg/週及び 30mg/kg/週で投与した群において受胎率の低下が認められたことから設定した。

(5) 妊婦：

9.5 妊婦

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。ヒト CD19 トランスジェニックマウスに妊娠前から妊娠期間中に投与した試験で、受胎率の低下、本剤の胎児への移行及び胎児の B 細胞数減少が認められており、ヒト CD19 トランスジェニックマウスに妊娠期間中から授乳期間中に投与した試験で、出生児の B 細胞減少及び抗体産生能低下が認められている。マウス出生児の B 細胞減少は出生後 357 日までに回復したが、抗体産生能は出生後 399 日の成熟期に達した後も持続的な低下が認められている。[9.4、9.5.2、9.6 参照]

9.5.2 IgG 抗体は胎盤通過性があることが知られている。本剤の投与を受けた患者からの出生児においては、感染のリスクが高まる可能性があるため、生ワクチン又は弱毒生ワクチンを接種する際には注意が必要である。[9.5.1 参照]

<解説>

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性が確立していない。また、ヒト CD19 トランスジェニックマウスの試験において胚・胎児発生への影響はなかったものの、受胎率の低下、本剤の胎児への移行及び胎児の B 細胞数減少が認められ、ヒト CD19 トランスジェニックマウスに妊娠期間中から授乳期間中に投与した試験で、出生児の B 細胞減少及び抗体産生能低下が認められたことから設定した。

9.5.2 IgG 抗体は胎盤通過性があることが知られており、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設定した。

(6) 授乳婦：

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行は不明であるが、ヒト IgG は乳汁中に移行することが知られている。[9.5.1 参照]

<解説>

授乳婦を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性が確立していない。また、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おり、ヒト CD19 トランスジェニックマウスの妊娠期間中及び授乳期間中に投与した試験で、出

生時の B 細胞減少及び抗体産生能低下が認められたことから設定した。（「Ⅶ. 5. (3) 乳汁への移行性」の項参照）

(7) 小児等：

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。

<解説>

小児等に対する臨床試験は実施しておらず、安全性が確立されていないことから設定した。

(8) 高齢者：

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由：

設定されていない

(2) 併用注意とその理由：

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン又は弱毒生ワクチン	生ワクチン又は弱毒生ワクチンの接種が必要な場合は本剤による治療開始の4週間前までに投与を完了させること。また、B細胞数が回復するまで、生ワクチン又は弱毒生ワクチンの接種は控えること。接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。	本剤の作用機序により発病するおそれがある。
不活化ワクチン	ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。	本剤の作用機序によりワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
免疫抑制作用を有する薬剤 免疫抑制剤 副腎皮質ホルモン剤等	発熱などの感染症（細菌及びウイルス等）に基づく症状が発現した場合は、適切な処置を行う。	過度の免疫抑制作用による感染症誘発の危険性がある。

<解説>

生ワクチン又は弱毒生ワクチン：本剤投与後の生ワクチン及び弱毒生ワクチンによる予防接種の安全性は検討されておらず、本剤の作用機序により発病するおそれがあることから設定した。

不活化ワクチン：本剤投与後の不活化ワクチンによる予防接種の有効性は検討されておらず、本剤の作用機序によりワクチンに対する免疫が得られないおそれがあることから設定した。

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）：免疫抑制作用を有する薬剤が併用された場合は、過度の免疫抑制状態となり、感染症を誘発するおそれがあることから設定した。

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状：

11.1 重大な副作用

11.1.1 Infusion reaction (12.0%)

頭痛、悪心、傾眠、呼吸困難、発熱、筋肉痛、発疹等があらわれることがある。臨床試験において、infusion reaction は初回投与時に多く認められたが、2回目投与以降の投与時にも認められている。異常が認められた場合には投与中断、中止、投与速度を緩める等の対応を行い、適切な処置を行うこと。また、重度の infusion reaction があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。[7.1 参照]

11.1.2 感染症 (12.4%)

細菌、真菌、あるいはウイルスによる感染症（肺炎等）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察すること。[1.3、8.2、8.3、9.1.2 参照]

11.1.3 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

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

<解説>

11.1.1 Infusion reaction は本剤の臨床試験において重篤例が認められていること、さらに本事象は重篤な臨床症状や転帰に至る可能性があり、特に注意を要するものであることから設定した。

また、infusion reaction は初回投与時の方がその後の投与時よりも発現頻度が高いが、2回目以降の投与時でも認められていることから、発現時期についても注意喚起が必要であることから設定した。

11.1.2 本剤の臨床試験において、感染症が認められたことから設定した。

11.1.3 本剤の投与により、確定診断は確立できなかったが、「PMLの可能性」が1件報告されていること、また、本剤と同様な B 細胞減少作用を有する抗 CD20 モノクローナル抗体製剤の投与時に PML が報告されていることから設定した。

(2) その他の副作用：

11.2 その他の副作用		
	1%以上 5%未満	1%未満
精神・神経系	頭痛	浮動性めまい、感覚鈍麻、急性散在性脳脊髄炎、非定型視神経脊髄炎関連疾患発作、うつ病、睡眠の質低下、不眠症
血液	貧血、リンパ球数減少、好中球減少症	白血球減少症、白血球増加症、好酸球百分率増加
循環器		拡張機能障害、左室肥大
呼吸器	咳嗽	咽喉乾燥、咽喉刺激感、呼吸困難
肝胆道系		脂肪肝
泌尿器		夜間頻尿
消化器	悪心、下痢	便秘、食道痛、嘔吐
皮膚	脱毛症	湿疹、発疹、そう痒性皮疹、蕁麻疹、斑状丘疹状皮疹、そう痒症、円形脱毛症、水疱、皮膚乾燥、乾癬、紅斑、神経皮膚炎、点状出血、前癌性皮膚病変
眼		ドライアイ、眼の炎症、眼痛、霧視
耳		耳痛、耳鳴、回転性めまい
筋・骨格系	関節痛	背部痛、筋骨格痛、頸部痛、四肢痛、滑液包炎
免疫系		過敏症、免疫抑制
代謝		高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、抗利尿ホルモン不適合分泌
臨床検査		肝機能検査値上昇、ALT 増加、AST 増加、 γ -GTP 増加、血中免疫グロブリン G 減少
その他	末梢性浮腫	悪寒、発熱、不快感、疲労、体重減少、注入部位疼痛、疼痛、末梢腫脹、口渇、寝汗、心停止後症候群、乳腺線維腺腫、下垂体の良性腫瘍

<解説>

NMOSD 患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（1155 試験）の結果に基づき記載した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

項目別副作用発現頻度一覧表

NMOSD 患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（1155 試験）における治験薬投与下で発現した副作用（RCP + OLP、Any Inebilizumab 集団）

（データカットオフ：2019 年 6 月 6 日）

	抗 AQP4 抗体陽性患者	抗 AQP4 抗体陰性患者	計
対象症例数	208	17	225
副作用の発現症例数 (%)	77 (37.0)	7 (41.2)	84 (37.3)
副作用の種類*	発現例数 (%)		
	抗 AQP4 抗体陽性患者	抗 AQP4 抗体陰性患者	計
血液およびリンパ系障害	9 (4.3)	0	9 (4.0)
貧血	4 (1.9)	0	4 (1.8)
白血球増加症	1 (0.5)	0	1 (0.4)
白血球減少症	2 (1.0)	0	2 (0.9)
リンパ球減少症	3 (1.4)	0	3 (1.3)
好中球減少症	3 (1.4)	0	3 (1.3)
心臓障害	1 (0.5)	0	1 (0.4)
拡張機能障害	1 (0.5)	0	1 (0.4)
左室肥大	1 (0.5)	0	1 (0.4)
耳および迷路障害	2 (1.0)	0	2 (0.9)
耳痛	1 (0.5)	0	1 (0.4)
耳鳴	1 (0.5)	0	1 (0.4)
回転性めまい	1 (0.5)	0	1 (0.4)
内分泌障害	1 (0.5)	0	1 (0.4)
抗利尿ホルモン不適合分泌	1 (0.5)	0	1 (0.4)
眼障害	2 (1.0)	1 (5.9)	3 (1.3)
眼乾燥	1 (0.5)	0	1 (0.4)
眼の炎症	0	1 (5.9)	1 (0.4)
眼痛	1 (0.5)	0	1 (0.4)
霧視	0	1 (5.9)	1 (0.4)
胃腸障害	11 (5.3)	0	11 (4.9)
便秘	1 (0.5)	0	1 (0.4)
下痢	4 (1.9)	0	4 (1.8)
悪心	6 (2.9)	0	6 (2.7)
食道痛	1 (0.5)	0	1 (0.4)
嘔吐	1 (0.5)	0	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (4.3)	3 (17.6)	12 (5.3)
悪寒	1 (0.5)	1 (5.9)	2 (0.9)
不快感	1 (0.5)	0	1 (0.4)
疲労	1 (0.5)	0	1 (0.4)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類*	発現例数 (%)		
	抗 AQP4 抗体陽性患者	抗 AQP4 抗体陰性患者	計
注入部位疼痛	1 (0.5)	0	1 (0.4)
末梢性浮腫	2 (1.0)	1 (5.9)	3 (1.3)
疼痛	1 (0.5)	0	1 (0.4)
末梢腫脹	1 (0.5)	0	1 (0.4)
発熱	1 (0.5)	1 (5.9)	2 (0.9)
口渇	1 (0.5)	0	1 (0.4)
肝胆道系障害	2 (1.0)	0	2 (0.9)
脂肪肝	2 (1.0)	0	2 (0.9)
免疫系障害	2 (1.0)	0	2 (0.9)
過敏症	1 (0.5)	0	1 (0.4)
免疫抑制	1 (0.5)	0	1 (0.4)
感染症および寄生虫症	28 (13.5)	0	28 (12.4)
急性副鼻腔炎	1 (0.5)	0	1 (0.4)
無症候性細菌尿	1 (0.5)	0	1 (0.4)
気管支炎	2 (1.0)	0	2 (0.9)
蜂巣炎	1 (0.5)	0	1 (0.4)
中枢神経系感染	1 (0.5)	0	1 (0.4)
結膜炎	1 (0.5)	0	1 (0.4)
膀胱炎	1 (0.5)	0	1 (0.4)
毛包炎	1 (0.5)	0	1 (0.4)
帯状疱疹	3 (1.4)	0	3 (1.3)
麦粒腫	1 (0.5)	0	1 (0.4)
上咽頭炎	2 (1.0)	0	2 (0.9)
口腔真菌感染	1 (0.5)	0	1 (0.4)
口腔ヘルペス	2 (1.0)	0	2 (0.9)
外耳炎	1 (0.5)	0	1 (0.4)
乳頭腫ウイルス感染	1 (0.5)	0	1 (0.4)
爪囲炎	1 (0.5)	0	1 (0.4)
咽頭炎	1 (0.5)	0	1 (0.4)
肺炎	1 (0.5)	0	1 (0.4)
進行性多巣性白質脳症	1 (0.5)	0	1 (0.4)
細菌性気道感染	1 (0.5)	0	1 (0.4)
真菌性気道感染	1 (0.5)	0	1 (0.4)
卵管炎	1 (0.5)	0	1 (0.4)
副鼻腔炎	1 (0.5)	0	1 (0.4)
皮下組織膿瘍	1 (0.5)	0	1 (0.4)
歯膿瘍	1 (0.5)	0	1 (0.4)
上気道感染	7 (3.4)	0	7 (3.1)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類*	発現例数 (%)		
	抗 AQP4 抗体陽性患者	抗 AQP4 抗体陰性患者	計
尿路感染	4 (1.9)	0	4 (1.8)
傷害、中毒および処置合併症	25 (12.0)	2 (11.8)	27 (12.0)
注入に伴う反応	25 (12.0)	2 (11.8)	27 (12.0)
代謝および栄養障害	1 (0.5)	1 (5.9)	2 (0.9)
高コレステロール血症	1 (0.5)	1 (5.9)	2 (0.9)
高トリグリセリド血症	0	1 (5.9)	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	7 (3.4)	0	7 (3.1)
関節痛	4 (1.9)	0	4 (1.8)
背部痛	1 (0.5)	0	1 (0.4)
滑液包炎	1 (0.5)	0	1 (0.4)
筋骨格痛	1 (0.5)	0	1 (0.4)
頸部痛	1 (0.5)	0	1 (0.4)
四肢痛	1 (0.5)	0	1 (0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	2 (1.0)	0	2 (0.9)
乳腺線維腺腫	1 (0.5)	0	1 (0.4)
下垂体の良性腫瘍	1 (0.5)	0	1 (0.4)
神経系障害	5 (2.4)	1 (5.9)	6 (2.7)
浮動性めまい	1 (0.5)	0	1 (0.4)
頭痛	3 (1.4)	0	3 (1.3)
感覚鈍麻	1 (0.5)	0	1 (0.4)
視神経脊髄炎スペクトラム障害	1 (0.5)	0	1 (0.4)
睡眠の質低下	0	1 (5.9)	1 (0.4)
心停止後症候群	1 (0.5)	0	1 (0.4)
精神障害	2 (1.0)	0	2 (0.9)
うつ病	1 (0.5)	0	1 (0.4)
不眠症	1 (0.5)	0	1 (0.4)
腎および尿路障害	1 (0.5)	0	1 (0.4)
夜間頻尿	1 (0.5)	0	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (3.4)	0	7 (3.1)
咳嗽	4 (1.9)	0	4 (1.8)
咽喉乾燥	1 (0.5)	0	1 (0.4)
呼吸困難	1 (0.5)	0	1 (0.4)
咽喉刺激感	1 (0.5)	0	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	18 (8.7)	0	18 (8.0)
脱毛症	3 (1.4)	0	3 (1.3)
円形脱毛症	1 (0.5)	0	1 (0.4)
水疱	1 (0.5)	0	1 (0.4)

副作用の種類*	発現例数 (%)		
	抗 AQP4 抗体陽性患者	抗 AQP4 抗体陰性患者	計
皮膚乾燥	1 (0.5)	0	1 (0.4)
湿疹	2 (1.0)	0	2 (0.9)
紅斑	1 (0.5)	0	1 (0.4)
神経皮膚炎	1 (0.5)	0	1 (0.4)
寝汗	1 (0.5)	0	1 (0.4)
点状出血	1 (0.5)	0	1 (0.4)
前癌性皮膚病変	1 (0.5)	0	1 (0.4)
そう痒症	1 (0.5)	0	1 (0.4)
乾癬	1 (0.5)	0	1 (0.4)
発疹	2 (1.0)	0	2 (0.9)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.5)	0	1 (0.4)
そう痒性皮疹	2 (1.0)	0	2 (0.9)
蕁麻疹	2 (1.0)	0	2 (0.9)

※副作用の分類名、副作用名は、MedDRA/J ver.21.0 の器官別大分類、基本語を用いて表示。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 滅菌シリンジを用いてバイアルから全量を抜き取り、3 バイアル分の本剤を日局生理食塩液 250mL 点滴バッグ内に注入し、希釈して用いること。

14.1.2 希釈後に静かに転倒混和すること。抗体が凝集するおそれがあるので、希釈時及び希釈後に泡立つような激しい振動を加えないこと。

14.1.3 微粒子及び変色がないか、目視検査を行うこと。溶液の混濁、変色又は異物を認めたものは使用しないこと。

14.1.4 希釈した液を投与前に室温になるまで放置すること。（加熱しないこと。）

14.1.5 希釈した液は速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存する場合は、希釈した液を 2℃～8℃で保存し、24 時間以内に使用すること。希釈した液を 25℃以下で保存する場合は、4 時間以内に使用すること。使用後の残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は独立したラインにて投与するものとし、他の注射剤、輸液等と混合しないこと。

14.2.2 無菌の蛋白結合性の低い 0.2 または 0.22 μ m のインラインフィルターを使用すること。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

14.2.3 本剤投与時は、患者の状態を十分に観察しながら、以下の表に記載した投与速度を参考に、90分以上かけて投与すること。投与後少なくとも1時間は患者の観察を行う。

時間	投与速度 (mL/時)
0～30分	42
31～60分	125
61分～	333

<解説>

- 14.1.1 他の希釈液の使用経験がないため、日局生理食塩液 250mL を使用する必要がある。
- 14.1.2 一般に抗体製剤は凝集しやすいため設定した。
- 14.1.3 投与前に微粒子や変色がないことを確認する必要がある。
- 14.1.4 注射部位の疼痛や血管痛等の発生を防ぐ必要がある。
- 14.1.5 希釈した液を 2℃～8℃で保存した安定性試験の結果及び 20～25℃で保存した安定性試験の結果より設定した。
- 14.2.1 他の薬剤と混合した場合、製剤の安定性及び安全性に問題が生じる可能性があるため設定した。
- 14.2.2 本剤の臨床試験における治験薬投与方法に基づき設定した。
- 14.2.3 本剤の臨床試験における治験薬投与方法に基づき設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報：

15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において抗体反応が検出された患者が認められたが、抗体発現と臨床効果又は有害事象との相関は認められなかった。

(2) 非臨床試験に基づく情報：

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験：

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験¹⁷⁾：

イネビリズマブの独立した安全性薬理試験は実施していないが、生命維持に重要な臓器（心血管系、呼吸器系、CNS など）への影響についてヒト CD19 トランスジェニックマウスを用いた反復投与毒性試験（「IX. 2. (2) 反復投与毒性試験」の項参照）の中で評価した。これらの毒性試験において、生命維持に重要な臓器に関連する有害作用は認められず、病理組織学的変化も認められなかった。また、一般状態に対する影響は認められなかった。更に、ヒト組織交差反応性試験では、心臓、肺、腎臓、脳、消化管を含む重要組織の細胞膜へのイネビリズマブの結合は認められなかった。

(3) その他の薬理試験：

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験¹⁸⁾：

ヒト CD19 トランスジェニックマウスを用いて、単回静脈内投与毒性試験（0～50mg/kg 投与）を実施した。その結果、評価した最高用量の 50mg/kg まで投薬に起因した死亡、一般状態への影響は認められなかった。また、評価した最低用量の 0.5mg/kg からイネビリズマブの薬理作用である B 細胞の減少が認められたが、他の免疫細胞への影響は認められなかった。病理組織学的検査の結果、リンパ組織でイネビリズマブの薬理作用に関連した B 細胞減少を示唆する変化等が認められたが、他の組織に変化は認められなかった。以上の結果より、ヒト CD19 トランスジェニックマウスにイネビリズマブを単回静脈内投与した時の無毒性量は評価した最高用量の 50mg/kg と結論した。

(2) 反復投与毒性試験¹⁹⁾：

ヒト CD19 トランスジェニックマウスを用いて、1 ヶ月間（0、0.675、3.71 及び 36.6mg/kg/週投与）、3 ヶ月間（0.5、3 及び 30mg/kg/週投与）及び 6 ヶ月間（3 及び 30mg/kg/週投与）反復静脈内投与毒性試験を実施した。いずれの試験でもイネビリズマブの投与による死亡や毒性学的意義のある変化は認められず、イネビリズマブの薬理作用及びそれに起因する変化として、末梢血 B 細胞減少、脾臓中 B 細胞減少、骨髄中 B 細胞減少、リンパ球減少、脾臓重量減少、脾臓における白脾髄領域の縮小及び細胞密度の減少、髄外造血の亢進並びに腸間膜リンパ節及び縦隔リンパ節の皮質の濾胞（B 細胞領域）の縮小及び細胞密度の減少などが認められたが、いずれの変化も回復又は回復傾向が認められた。認められた変化がイネビリズマブの薬理作用に起因する変化であること、回復性が期待されることから無毒性量は各試験の最高用量と考え、1 ヶ月間反復静脈内投与毒性試験では 36.6mg/kg/週、3 ヶ月及び 6 ヶ月間反復静脈内投与毒性試験では 30mg/kg/週と結論した。

静脈内投与時と皮下投与時の毒性を比較するために、ヒト CD19 トランスジェニックマウスを用いて 3 ヶ月間反復皮下投与毒性試験（皮下投与：3 及び 30mg/kg/週投与、静脈内投

IX. 非臨床試験に関する項目

与：30mg/kg/週投与）を実施した。その結果、1 ヶ月間、3 ヶ月間及び6 ヶ月間反復静脈内投与毒性試験と同様に全身の B 細胞減少と、B 細胞減少に起因する変化が認められた。臨床試験で NMOSD 患者に 300mg のイネビリズマブを初回、2 週目及び以後 6 ヶ月間隔で点滴静脈注射したときの AUC_{inf} と、6 ヶ月間反復静脈内投与毒性試験の無毒性量である 30mg/kg/週を投与したときの AUC の比から求めた安全係数は 55 倍と算出された。なお、6 ヶ月間反復静脈内投与毒性試験と臨床試験との投与間隔の違いを補正するため、6 ヶ月間反復静脈内投与毒性試験における AUC は、定常状態における AUC_{0-7d} を 26 倍した値を用いた。

(3) 遺伝毒性試験²⁰⁾：

ICH S6 に従い、遺伝毒性試験は実施していない。イネビリズマブはモノクローナル抗体であるため、核膜又はミトコンドリア膜を通過し DNA などの染色体成分と直接相互作用するとは予想されない。

(4) がん原性試験²¹⁾：

イネビリズマブは標準的ながん原性試験に用いられるげっ歯類の CD19 に結合しないため、がん原性試験は実施していない。イネビリズマブによる CD19 陽性 B リンパ球の長期減少に関連するがん原性リスクを ICH S6(R1)に概説されている科学的な重要度に基づき評価した。その結果、イネビリズマブの非臨床及び臨床試験結果、並びに公知情報から、イネビリズマブの長期投与が患者の生涯発がんリスクを上昇させるという明らかな懸念は示されなかった。

(5) 生殖発生毒性試験²²⁾：

1) ヒト CD19 トランスジェニックマウスを用いた受胎能及び胚・胎児発生に関する試験
ヒト CD19 トランスジェニックマウスを用いて、受胎能及び胚・胎児発生に関する試験（3 及び 30mg/kg/週静脈内投与）を実施した。その結果、3mg/kg/週以上の用量で受胎率が低下したが、評価した最高用量の 30mg/kg/週まで胚・胎児発生に影響は認められなかった。イネビリズマブの薬理作用に起因する変化として、親動物では末梢血 B 細胞減少が、胎児では末梢血及び B 細胞の分化部位である肝臓で huCD19 陽性 B 細胞の減少が認められ、イネビリズマブが胎盤を通過し胎児の B 細胞を減少させることが示唆されたが、胎児においてこの B 細胞の減少に起因する影響は認められなかった。

2) ヒト CD19 トランスジェニックマウスを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験

ヒト CD19 トランスジェニックマウスを用いて、出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験（3 及び 30mg/kg/dose を 3 日ごとに静脈内投与）を実施した。その結果、母動物（F₀）、出生児（F₁）の成長、生存率、生殖能及び神経発達並びに胎児（F₂）の発生に影響は認められず、無毒性量は評価した最高用量である 30mg/kg/dose と結論した。一方、母動物（F₀）に 3 及び 30mg/kg/dose のイネビリズマブを投与することにより、出生児（F₁）の B 細胞が減少し、その B 細胞減少の回復後においても抗体産生能の低下が認められた。したがって、出生児（F₁）の免疫機能を含めた発達に対する無毒性量は決定できなかった。

(6) 局所刺激性試験²³⁾ :

イネビリズマブの独立した局所刺激性試験は実施しなかったが、ヒト CD19 トランスジェニックマウスを用いた 1 ヶ月間、3 ヶ月間及び 6 ヶ月間反復静脈内投与した毒性試験の一部として投与部位を評価した（「IX. 2. (2) 反復投与毒性試験」の項参照）。イネビリズマブの臨床適用経路である静脈内投与に起因する肉眼的及び病理組織学的変化は認められなかった。

なお、イネビリズマブの皮下投与に起因する変化として、3 ヶ月間反復皮下投与毒性試験では、30mg/kg/週皮下投与群の雌雄及び 3mg/kg/週皮下投与群の雌の投与部位で、軽微～軽度の急性／亜急性炎症が認められた。これらの所見は回復期間終了後には認められなかった。

(7) その他の特殊毒性²⁴⁾ :

1) 正常ヒト、Fischer-344 ラット及びヒト CD19 トランスジェニックマウスの正常組織を用いた組織交差反応性試験

正常なヒト、Fischer-344 ラット及びヒト CD19 トランスジェニックマウスの凍結切片を用いて、組織交差反応性試験を実施した。その結果、ヒト及びヒト CD19 トランスジェニックマウスの B 細胞のみにイネビリズマブによる細胞膜の染色が認められた。また、ヒト、ラット及びヒト CD19 トランスジェニックマウスの複数の組織及び細胞でイネビリズマブによる細胞質の染色が認められたが、細胞内に交差反応性エピトープが存在したとしても *in vivo* ではイネビリズマブのような高分子は到達できないと考えられた。ヒト組織で認められた染色パターン、強度及び頻度はラット組織で認められた染色パターンに類似していた。

2) Fischer-344 ラットを用いた組織分布試験

Fischer-344 ラットを用いて、イネビリズマブを 25mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの組織分布試験を実施した。その結果、精細管内の細胞のみにイネビリズマブによる染色が認められた。

3) Fischer-344 ラットを用いた精巣毒性試験

Fischer-344 ラットを用いて、イネビリズマブを 1 ヶ月間反復静脈内投与したときの精巣への影響を評価した（0、2.5 及び 25mg/kg/週投与）。その結果、評価した最高用量の 25mg/kg/週まで精巣に肉眼的及び病理組織学的所見は認められなかったことから、無毒性量は 25mg/kg/週と結論した。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

(1) 製剤：生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

(2) 有効成分：劇薬

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 本剤は外箱に入れて保存すること。外箱開封後は遮光して保存すること。

20.2 凍結を避けること。

20.3 激しく振とうしないこと。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材

ユプリズナ[®]による治療を受ける患者さんへ（RMP のリスク最小化活動のために作成された資料）（「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」、「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない。

7. 国際誕生年月日

2020年6月11日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ユプリズナ点滴静注 100mg	2021年3月23日	30300AMX00255000	2021年5月19日	2021年6月1日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10年（2021年3月23日～2031年3月22日）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (13桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ユプリズナ点滴静注 100mg	6399429A1026	6399429A1026	1991246010101	629912401

14. 保険給付上の注意

本製剤の効能又は効果に関連する注意において、「視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の患者に使用すること。」及び「抗AQP4抗体陽性の患者に投与すること。」とされているので、抗アクアポリン4抗体陽性で、視神経脊髄炎スペクトラム障害の確定診断が行われた場合にのみ投与すること。

1. 引用文献

- 1) Herbst R, et al. B-cell depletion in vitro and in vivo with an afucosylated anti-CD19 antibody. *J Pharmacol Exp Ther*. 2010;335(1):213-222. (PMID: 20605905)
- 2) Gallagher S, et al. Pharmacological profile of MEDI-551, a novel anti-CD19 antibody, in human CD19 transgenic mice. *Int Immunopharmacol*. 2016;36:205-212. (PMID: 27163209)
- 3) Wingerchuk DM, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*. 2006;66(10):1485-1489. (PMID: 16717206)
- 4) Wingerchuk DM, et al; International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015;85(2):177-189. (PMID: 26092914)
- 5) 田辺三菱製薬(株)：強皮症患者を対象とした試験 (MEDI-551MI-CP200) (社内資料) (2021年3月23日承認、CTD2.7.6.1)
- 6) 田辺三菱製薬(株)：再発型多発性硬化症患者を対象とした試験 (CD-IA-MEDI-551-1102) (社内資料) (2021年3月23日承認、CTD 2.7.6.2)
- 7) Cree BA, et al.: *Lancet*. 2019;394:1352-1363. (PMID: 31495497)
- 8) 田辺三菱製薬 (株)：視神経脊髄炎関連疾患患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験 試験計画の概要及び患者背景 (社内資料) (2021年3月23日承認、CTD 2.7.6.3)
- 9) 田辺三菱製薬 (株)：視神経脊髄炎関連疾患患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験 有効性 (社内資料) (2021年3月23日承認、CTD M2.7.3)
- 10) 田辺三菱製薬 (株)：視神経脊髄炎関連疾患患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験 臨床薬理 (社内資料) (2021年3月23日承認、CTD M2.7.2)
- 11) 田辺三菱製薬 (株)：視神経脊髄炎関連疾患患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験 安全性 (社内資料) (2021年3月23日承認、CTD M2.7.4.2)
- 12) 田辺三菱製薬 (株)：*In Vitro* 薬理作用 (社内資料) (2021年3月23日承認、CTD 2.6.2.2.1)
- 13) Matlawska-Wasowska K, et al. Macrophage and NK-mediated killing of precursor-B acute lymphoblastic leukemia cells targeted with a-fucosylated anti-CD19 humanized antibodies. *Leukemia*. 2013; 27(6): 1263-1274. (PMID: 23307031)
- 14) 田辺三菱製薬 (株)：*In Vivo* 薬理作用 (社内資料) (2021年3月23日承認、CTD 2.6.2.2.2)
- 15) Chen D, et al.: *J Immunol*. 2014;193(10):4823-4832. (PMID: 25281717)
- 16) 田辺三菱製薬 (株)：視神経脊髄炎関連疾患患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験 (社内資料) (2021年3月23日承認、CTD 2.7.2.2.3)
- 17) 田辺三菱製薬 (株)：安全性薬理試験 (社内資料) (2021年3月23日承認、CTD2.6.2.4)
- 18) 田辺三菱製薬 (株)：単回投与毒性試験 (社内資料) (2021年3月23日承認、CTD2.4.4.2)
- 19) 田辺三菱製薬 (株)：反復投与毒性試験 (社内資料) (2021年3月23日承認、CTD2.4.4.3)
- 20) 田辺三菱製薬 (株)：遺伝毒性試験 (社内資料) (2021年3月23日承認、CTD2.4.4.4)
- 21) 田辺三菱製薬 (株)：がん原性試験 (社内資料) (2021年3月23日承認、CTD2.4.4.5)
- 22) 田辺三菱製薬 (株)：生殖発生毒性試験 (社内資料) (2021年3月23日承認、CTD2.4.4.6)
- 23) 田辺三菱製薬 (株)：局所刺激性試験 (社内資料) (2021年3月23日承認、CTD2.4.4.7)
- 24) 田辺三菱製薬 (株)：その他の特殊毒性試験 (社内資料) (2021年3月23日承認、CTD2.4.4.8)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

イネビリズマブは、2021年6月現在、米国にて発売している。
本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

本邦での効能又は効果、用法及び用量

4. 効能又は効果

視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防

6. 用法及び用量

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

米国における承認情報

国名	米国
会社名	Viela Bio, Inc.
販売名	UPLIZNA
剤形	100mg バイアル
発売年	2020年
効能又は効果	本剤は、抗アクアポリン4（AQP4）抗体陽性の成人患者での視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）の投与に適応である。
用法及び用量	<p>2.1 本剤の初回投与前の判定</p> <p>B型肝炎のスクリーニング検査 本剤の投与開始前にB型肝炎ウイルス（HBV）のスクリーニング検査を実施すること。本剤は、B型肝炎表面抗原（HBsAg）およびB型肝炎ウイルス抗体の検査で陽性が確認された活動性HBVを持つ患者には禁忌である。HBsAg陰性およびHBコア抗体陽性（HBcAb+）またはHBVキャリア（HBsAg+）の患者については、本剤による治療開始前および治療中に肝疾患の専門家に相談すること（禁忌（4）および警告・使用上の注意（5.2）を参照）。</p> <p>血清免疫グロブリン 本剤の投与開始前に、定量的血清免疫グロブリンの検査を行うこと。血清免疫グロブリン値が低い患者については、本剤による治療開始前に免疫学の専門家に相談すること（警告・使用上の注意（5.3）を参照）。</p> <p>結核のスクリーニング検査 本剤の投与開始前に、活動性結核の検査および不顕性感染の検査を行うこと。適切な治療歴がなく活動性結核または結核菌検査陽性の患者については、本剤での治療開始前に感染症の専門家に相談すること（禁忌（4）および警告・使用上の注意（5.2）を参照）。</p> <p>予防接種 弱毒性生ワクチンまたは生ワクチンによるワクチン接種は、治療中および治療中止後B細胞の充満までは推奨されない。生ワクチンまたは弱毒性ワクチンについては本剤の投与開始4週間以上前に予防接種ガイドラインに従って、すべての予防接種を行うこと（警告・使用上の注意（5.2）および臨床薬理（12.2）を参照）。</p> <p>2.2 すべての点滴静注前の判断及び前投薬</p> <p>感染の判断 本剤の毎回の点滴静注前に、活動性感染があるかどうかを判断すること。活動性感染の症例では、その感染が回復するまで本剤の点滴静注を遅らせること（警告・使用上の注意（5.2）を参照）。</p> <p>前投薬 表1は、infusion reactionの頻度及び重症度を軽減するために本剤の各点滴静注前に投与すべき前投薬を示す（警告・使用上の注意（5.2）を参照）。</p>

用法及び用量	表 1 本剤の各点滴静注前の前投薬			
	前投薬の種類	投与経路	使用例（または相当量）	本剤点滴静注前の投与時間
	コルチコステロイド	静注	メチルプレドニゾロン 80～125mg	30分
	抗ヒスタミン薬	経口	ジフェンヒドラミン 25～50mg	30～60分
	解熱薬	経口	アセトアミノフェン 500～650mg	30～60分

2.3 推奨投与量及び投与方法
 本剤は、点滴静注として投与すること（表 2 参照）。推奨用量は下記の通りである。
 ・ 初回用量：300mg の点滴静注でその 2 週間後に 2 回目の 300mg 点滴静注
 ・ その後の用量（初回点滴静注から 6 ヶ月に開始）：6 ヶ月毎に 300mg の単回点滴静注。

用法
 本剤は、投与前に希釈すること（用量及び用法（2.4）参照）。
 点滴静注の開始前は調製された点滴静注液を室温で放置すること。
 重篤な infusion reaction などの重度の潜在的な反応に対処するため、適切な医学的サポートが得られる経験豊かな医療従事者の綿密な指示のもとで本剤を投与すること（用量及び用法（5.1）参照）。
 調製された点滴静注液は、点滴ポンプにより表 2 の予定に従って約 90 分間にわたり点滴速度を増しながら完了まで投与すること。本剤は静脈路から投与し、無菌の蛋白結合性の低い 0.2 または 0.22 μ m のインラインフィルターを使用すること。

表 2 本剤の推奨点滴速度
 250mL の輸液バッグに注入希釈して投与すること

時間（分）	点滴速度（mL/時）
0～30	42
31～60	125
61～完了	333

点滴が完了後の少なくとも 1 時間以上は、患者の infusion reaction について詳しく観察すること。

2.4 点滴静注液の調製と保管
調製
 本剤溶液について、微粒子及び変色について目視検査をすること（剤形及び力価（3）参照）。溶液に混濁、変色又は微粒子がある場合は、使用せずに製造者（productsafety@vielabio.com）に連絡すること。バイアルには振動を加えないこと。
 ・ USP の 0.9% 塩化ナトリウム注射液 250mL を含む点滴バッグを入手する。本剤を希釈するためには他の希釈液を使用しないこと。
 ・ カートンに含まれる 3 バイアルそれぞれから本剤を 10mL 抜き取り、250mL の点滴バッグの中に全 30mL を移す。希釈された液は静かに転倒混和する。本液には振動を加えないこと。
 ・ バイアル中の未使用の残液は廃棄すること。

点滴溶液の保管
 本剤には保存剤が含まれない。
 調製された点滴静注液はすぐに投与すること。すぐに投与しない場合、点滴開始までは点滴静注液を最大で 24 時間 2～8 $^{\circ}$ C（36～46 $^{\circ}$ F）の冷蔵庫に保存するか、最大で 4 時間 20～25 $^{\circ}$ C（68～77 $^{\circ}$ F）の室温で保存すること。

DailyMed [UPLIZNA – inebilizumab injection (Viela Bio, Inc.) , 2020 年 12 月改訂 (https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=0ce5e7f6-eb97-4738-8b10-43b89e16b5b3) 2021 年 5 月 28 日アクセス] より

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

本邦における「生殖能を有する者、妊婦、授乳婦」の項の記載並びに米国の添付文書の記載は以下のとおりである。

<p>9.4 生殖能を有する者 妊娠可能な女性に投与する場合には、本剤投与中及び最終投与後 6 ヶ月間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5.1 参照]</p> <p>9.5 妊婦 9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。ヒト CD19 トランスジェニックマウスに妊娠前から妊娠期間中に投与した試験で、受胎率の低下、本剤の胎児への移行及び胎児の B 細胞数減少が認められており、ヒト CD19 トランスジェニックマウスに妊娠期間中から授乳期間中に投与した試験で、出生児の B 細胞減少及び抗体産生能低下が認められている。マウス出生児の B 細胞減少は出生後 357 日までに回復したが、抗体産生能は出生後 399 日の成熟期に達した後も持続的な低下が認められている。[9.4、9.5.2、9.6 参照]</p> <p>9.5.2 IgG 抗体は胎盤通過性があることが知られている。本剤の投与を受けた患者からの出生児においては、感染のリスクが高まる可能性があるため、生ワクチン又は弱毒生ワクチンを接種する際には注意が必要である。[9.5.1 参照]</p> <p>9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行は不明であるが、ヒト IgG は乳汁中に移行することが知られている。[9.5.1 参照]</p>
--

米国における承認情報

出典	記載内容 (抜粋)
米国の添付文書	<p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> UPLIZNA is a humanized IgG1 monoclonal antibody and immunoglobulins are known to cross the placental barrier. There are no adequate data on the developmental risk associated with the use of UPLIZNA in pregnant women. However, transient peripheral B-cell depletion and lymphocytopenia have been reported in infants born to mothers exposed to other B-cell depleting antibodies during pregnancy. B-cell levels in infants following maternal exposure to UPLIZNA have not been studied in clinical trials. The potential duration of B-cell depletion in such infants, and the impact of B-cell depletion on vaccine safety and effectiveness, is unknown [see Warnings and Precautions (5.2)]. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.</p> <p>8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> There are no data on the presence of inebilizumab-<i>cdon</i> in human milk, the effects on a breastfed infant, or the effects on milk production. Human IgG is excreted in human milk, and the potential for absorption of UPLIZNA to lead to B-cell depletion in the breastfed infant is unknown. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for UPLIZNA and any potential adverse effects on the breastfed infant from UPLIZNA or from the underlying maternal condition.</p>

米国の添付文書	8.3 Females of Reproductive Potential Contraception Women of childbearing potential should use contraception while receiving UPLIZNA and for 6 months after the last infusion of UPLIZNA [see <i>Clinical Pharmacology</i> (12.3)].
---------	---

DailyMed [UPLIZNA- inebilizumab injection (Viela Bio, Inc.) , 2020年12月改訂 〈<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=0ce5e7f6-eb97-4738-8b10-43b89e16b5b3>〉 2021年5月28日アクセス] より

(2) 小児への投与に関する情報

本邦における「小児等」の項の記載並びに米国の添付文書の記載は以下のとおりである。

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。
--

米国における承認情報

出典	記載内容 (抜粋)
米国の添付文書	8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS 8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

DailyMed [UPLIZNA- inebilizumab injection (Viela Bio, Inc.) , 2020年12月改訂 〈<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=0ce5e7f6-eb97-4738-8b10-43b89e16b5b3>〉 2021年5月28日アクセス] より

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎：

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性：

該当しない

2. その他の関連資料

追加のリスク最小化活動として作成されている資料
適正使用ガイド
ユプリズナ®による治療を受ける患者さんへ

