

医薬品インタビューフォーム

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

pH依存的結合性ヒト化抗IL-6レセプターモノクローナル抗体
サトラリズマブ(遺伝子組換え)注

インスプリング[®]皮下注 120mg シリンジ

ENSPRYNG[®] Syringes for Subcutaneous Injection

| | |
|-----------------------------|---|
| 剤形 | 注射剤（シリンジ） |
| 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シリンジ（1mL）中 サトラリズマブ（遺伝子組換え）120mg |
| 一般名 | 和名：サトラリズマブ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Satralizumab (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：2020年6月29日 薬価基準収載年月日：2020年8月26日 販売開始年月日：2020年8月26日 |
| 製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名 | 製造販売元：中外製薬株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | 中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部 TEL：0120-189706 FAX：0120-189705 医療関係者向けホームページ https://www.chugai-pharm.co.jp/ |

本 I F は 2025 年 5 月 改訂 の 添付 文書 の 記載 に 基づき 改訂 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。

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、I F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I Fの位置付け、I F記載様式、I F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I F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I F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I Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI F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I F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I F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て、I F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. I Fとは

I F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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F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I F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I F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。

I F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. I Fの利用にあたって

電子媒体のI F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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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「X II. 参考資料」、「X III. 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・表現には薬機法の広告規則や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、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を活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 | | 10. 容器・包装 | 8 |
| 1. 開発の経緯 | 1 | 11. 別途提供される資材類 | 8 |
| 2. 製品の治療学的特性 | 1 | 12. その他 | 8 |
| 3. 製品の製剤学的特性 | 2 | V. 治療に関する項目 | |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性 | 2 | 1. 効能又は効果 | 9 |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 | 3 | 2. 効能又は効果に関連する注意 | 9 |
| 6. RMP の概要 | 3 | 3. 用法及び用量 | 9 |
| | | 4. 用法及び用量に関連する注意 | 9 |
| II. 名称に関する項目 | | 5. 臨床成績 | 10 |
| 1. 販売名 | 4 | VI. 薬効薬理に関する項目 | |
| 2. 一般名 | 4 | 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 | 19 |
| 3. 構造式又は示性式 | 4 | 2. 薬理作用 | 19 |
| 4. 分子式及び分子量 | 5 | VII. 薬物動態に関する項目 | |
| 5. 化学名（命名法）又は本質 | 5 | 1. 血中濃度の推移 | 37 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 5 | 2. 薬物速度論的パラメータ | 40 |
| III. 有効成分に関する項目 | | 3. 母集団（ポピュレーション）解析 | 40 |
| 1. 物理化学的性質 | 6 | 4. 吸収 | 41 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 6 | 5. 分布 | 41 |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法 | 6 | 6. 代謝 | 42 |
| IV. 製剤に関する項目 | | 7. 排泄 | 42 |
| 1. 剤形 | 7 | 8. トランスポーターに関する情報 | 42 |
| 2. 製剤の組成 | 7 | 9. 透析等による除去率 | 42 |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量 | 7 | 10. 特定の背景を有する患者 | 43 |
| 4. 力価 | 7 | 11. その他 | 43 |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物 | 8 | VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 | |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性 | 8 | 1. 警告内容とその理由 | 44 |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性 | 8 | 2. 禁忌内容とその理由 | 44 |
| 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） | 8 | 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 | 45 |
| 9. 溶出性 | 8 | 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 | 45 |

| | |
|--------------------------------|----|
| 5. 重要な基本的注意とその理由 .. | 45 |
| 6. 特定の背景を有する患者に関する 注意 | 46 |
| 7. 相互作用 | 48 |
| 8. 副作用 | 48 |
| 9. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 53 |
| 10. 過量投与 | 53 |
| 11. 適用上の注意 | 53 |
| 12. その他の注意 | 54 |

IX. 非臨床試験に関する項目

| | |
|---------------|----|
| 1. 薬理試験 | 55 |
| 2. 毒性試験 | 55 |

X. 管理的事項に関する項目

| | |
|---|----|
| 1. 規制区分 | 59 |
| 2. 有効期間 | 59 |
| 3. 包装状態での貯法 | 59 |
| 4. 取扱い上の注意 | 59 |
| 5. 患者向け資材 | 59 |
| 6. 同一成分・同効薬 | 59 |
| 7. 国際誕生年月日 | 59 |
| 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 | 59 |
| 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 | 59 |
| 10. 再審査結果、再評価結果公表年月 日及びその内容 | 60 |
| 11. 再審査期間 | 60 |
| 12. 投薬期間制限に関する情報 | 60 |
| 13. 各種コード | 60 |
| 14. 保険給付上の注意 | 60 |

XI. 文献

| | |
|-------------------|----|
| 1. 引用文献 | 61 |
| 2. その他の参考文献 | 62 |

XII. 参考資料

| | |
|-----------------------|----|
| 1. 主な外国での発売状況 | 63 |
| 2. 海外における臨床支援情報 | 64 |

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 | 66 |
| 2. その他の関連資料 | 66 |

略 語 表

| 略語 | 略語内容 (英語) | 略語内容 (日本語) |
|----------------------|--|---|
| ACR | American College of Rheumatology | アメリカリウマチ学会 |
| ADA | Anti-Drug (satralizumab) antibody | 抗薬物 (サトラリズマブ) 抗体 |
| ALT | Alanine aminotransferase | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| AQP4 | Aquaporin-4 | アクアポリン4 |
| AST | Aspartate aminotransferase | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| AUC | Area Under serum Concentration-time curve | 血清中薬物濃度-時間曲線下面積 |
| AUC _{0-28d} | Area Under serum Concentration-time curve from 0 to 28 days | 定常状態における4週間投与間隔内血清中濃度-時間曲線下面積 |
| AUC _{inf} | Area Under serum Concentration time curve from 0 to infinity | 投与前から最終観察時点濃度を外挿した時点までの AUC |
| AUC _{last} | Area Under serum Concentration time curve from 0 to last observation | 投与後0時間から定量下限を超えた濃度が得られた最終時点までの血清中薬物濃度から台形法により求めたAUC |
| BA | Bioavailability | バイオアベイラビリティ |
| CDAI | Clinical Disease Activity Index | 臨床疾患活動指数 |
| CHO | Chinese Hamster Ovary | チャイニーズハムスター卵巣 |
| CI | Confidence Interval | 信頼区間 |
| CL | Linear Clearance | 線形クリアランス |
| CL/F | apparent total clearance corrected for bioavailability | 見かけ上の全身クリアランス |
| C _{max} | maximum concentration | 最高血清中濃度 |
| CRP | C-reactive protein | C反応性蛋白 |
| CSF | cerebrospinal fluid | 脳脊髄液 |
| CYP | Cytochrome P450 | シトクロム P450 |
| DAS28 | modified disease activity score based on 28 joint counts | 関節リウマチの活動性を評価する指標 |
| EC ₅₀ | 50% effective concentration | 50%効果濃度 |
| EDSS | Expanded Disability Status Scale | 総合障害度スケール |
| ELISA | Enzyme-linked immunosorbent assay | 酵素結合免疫吸着測定法 |
| ESR | erythrocyte sedimentation rate | 赤血球沈降速度 |
| ePPND | enhanced pre- and postnatal development | 拡張型出生前及び出生後の発生 |
| FACIT | Functional Assessment of Chronic Illness Therapy | 慢性疾患治療の機能的評価 |
| FcRn | Fcγ receptor | Fcγレセプター |
| Fsc | Bioavailability Following SC Administration | 皮下投与時のバイオアベイラビリティ |
| GMFI | geometric mean fluorescence intensity | 幾何平均蛍光強度 |
| hsCRP | high-sensitive C-reactive protein | 高感度C反応性蛋白 |

| 略語 | 略語内容 (英語) | 略語内容 (日本語) |
|------------------|---|-----------------------------|
| IC ₅₀ | 50% inhibitory concentration | 50%阻害濃度 |
| ICH | International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use | 医薬品規制調和国際会議 |
| IgG | immunoglobulin G | 免疫グロブリンG |
| IL-6 | interleukin-6 | インターロイキン6 |
| IL-6R | interleukin-6 receptor | インターロイキン6レセプター |
| IRR | injection related reaction | 投与関連反応 |
| ITT | intent-to-treat population | intent-to-treat の原則に基づく対象集団 |
| IV | intravenous | 静脈内 |
| k_a | association rate constant | 結合速度定数 |
| k_d | dissociation rate constant | 解離速度定数 |
| K_D | dissociation constant | 解離定数 |
| MedDRA | medical dictionary for regulatory activities | ICH国際医薬用語集 |
| MMP-3 | Matrix Metalloproteinase-3 | マトリックスメタロプロテアーゼ-3 |
| NMO | neuromyelitis optica | 視神経脊髄炎 |
| NMOSD | neuromyelitis optica spectrum disorder | 視神経脊髄炎スペクトラム障害 |
| NOAEL | no observed adverse effects level | 無毒性量 |
| PDR | protocol-defined relapse | 治験実施計画書で規定された再発 |
| pI | isoelectric point | 等電点 |
| QT _c | corrected QT interval for heart rate | 心拍数で補正したQT間隔 |
| QT _{cB} | corrected QT according to Bazett | Bazettの補正式によるQT間隔 |
| QT _{cF} | corrected QT according to Fridericia | Fridericia の補正式によるQT間隔 |
| RA | rheumatoid arthritis | 関節リウマチ |
| SC | subcutaneous | 皮下 |
| SDAI | simplified disease activity index | 簡易化疾患活動性指標 |
| sIL-6R | soluble IL-6R | 可溶性インターロイキン6レセプター |
| SPR | surface plasmon resonance | 表面プラズモン共鳴 |
| $t_{1/2}$ | half-life | 半減期 |
| TFR | time to first relapse | 初回再発までの期間 |
| T _{max} | time to reach peak or maximum concentration following drug administration | 最高血清中濃度到達時間 |
| VAS | Visual Analogue Scale | 視覚的評価スケール |
| V _c | central volume of distribution | 中心コンパートメント容積 |
| V _p | peripheral volume of distribution | 末梢コンパートメント容積 |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

エンズプリング皮下注 [一般名：サトラリズマブ (遺伝子組換え)] は、中外製薬株式会社の抗体工学技術を用いて創製された pH 依存的結合性ヒト化抗 IL-6 レセプターモノクローナル抗体である。pH 依存的にインターロイキン 6 レセプター (IL-6R) に結合することで、血中滞留性を向上させることを目的としている。

2010 年、2012 年に 2 つの国内第 I 相試験を実施した。2014 年より視神経脊髄炎 (NMO) 及び視神経脊髄炎スペクトラム障害 (NMOSD) の患者を対象とした国際共同第 III 相二重盲検並行群間比較試験 (併用試験、SA-307JG 試験) 【SAkuraSky】を実施した。また同じく、2014 年より NMO/NMOSD 患者を対象とした海外第 III 相二重盲検並行群間比較試験 (単剤試験、SA-309JG 試験) 【SAkuraStar】を実施した。これら両試験において有効性及び安全性が確認された結果、2020 年 6 月に「視神経脊髄炎スペクトラム障害 (視神経脊髄炎を含む) の再発予防」の効能又は効果で承認された。

エンズプリングは 2019 年 9 月 12 日に厚生労働省より希少疾病用医薬品 (指定番号：(31 薬) 第 443 号) に指定されている。また日欧米を含む 89 カ国で承認されている。(2024 年 3 月現在)

参考

NMOSD は、重度の視神経炎と横断性脊髄炎を特徴とする抗アクアポリン 4 (AQP4) 抗体が関与する自己免疫性中枢神経疾患である。病理学的メカニズムに IL-6 が関連していることが分かっている¹⁻¹¹⁾。また、NMOSD は世界的に患者数が少ない希少疾患であり、10 万人あたり 0.52～4.4 人と報告されている (海外データを含む)¹²⁾。国内の全国臨床疫学調査では、NMOSD 患者数が約 6,500 人と推計され、有病率は約 5 人/10 万人であった*1。総合障害度スケール (EDSS) で 4.5 以上、又は視覚の重症度分類において II 度、III 度、IV 度の場合は難病に指定されている*2。なお、難病指定の告示病名は「多発性硬化症/視神経脊髄炎」(平成 26 年 10 月 21 日厚生労働省告示第 393 号) であり、その特定医療費受給者証所持者数は令和 4 年度末において 23,105 人であった*3。

*1 難病情報センター. 多発性硬化症/視神経脊髄炎 (指定難病 13) 引用、改変
<https://www.nanbyou.or.jp/entry/3806> (2025 年 5 月 8 日時点)

*2 難病情報センター. 多発性硬化症/視神経脊髄炎 (指定難病 13) 引用、改変
<https://www.nanbyou.or.jp/entry/3807> (2025 年 5 月 8 日時点)

*3 厚生労働省. 令和 4 年度衛生行政報告例 (令和 4 年度末現在)

<https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/2024/01/koufu20231.pdf> (2024 年 4 月 10 日時点)

2. 製品の治療学的特性

1. NMOSD の病態に関与している炎症性サイトカインである IL-6 シグナル伝達を阻害するヒト化モノクローナル抗体である。
(「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」参照)
2. 国内で創製されたりサイクリング抗体である。pH 依存的に IL-6R と結合・解離し、血中滞留性が向上する。
(「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」参照)
3. 1 回 120mg を、初回から 3 回目までは 2 週ごとに、それ以降は、4 週間隔で皮下注射する。在宅自己注射の選択も可能である。
(「V. 3. 用法及び用量」参照)
4. NMOSD 患者を対象とした国際共同第 III 相二重盲検並行群間比較試験 (SA-307JG 試験) において、併用薬投与下で、適応として認められた抗 AQP4 抗体陽性集団 (サブグループ解析) における本剤群のプラセボ群に対する初回再発までの期間のハザード比は 0.21 であった。
(95%信頼区間：0.06-0.75)

※本試験の主要評価項目集団には、抗 AQP4 抗体陰性の患者が含まれている。また、併用薬として用いられたアザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、経口副腎皮質ステロイドは、NMOSD の再発予防に対し国内未承認である。
 (「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」参照)

5. NMOSD 患者を対象とした海外第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験 (SA-309JG 試験) において、本剤単剤投与下で、適応として認められた抗 AQP4 抗体陽性集団 (サブグループ解析) における本剤群のプラセボ群に対する初回再発までの期間のハザード比は 0.26 であった。
 (95%信頼区間 : 0.11-0.63)

※本試験の主要評価項目集団には、抗 AQP4 抗体陰性の患者が含まれている。
 (「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」参照)

6. 重大な副作用として、感染症、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー、無顆粒球症、白血球減少、好中球減少、血小板減少、肝機能障害があらわれることがある。主な副作用としてリンパ球数減少、注射に伴う反応 (発疹、発赤、頭痛等) が報告されている。
 電子化された添付文書の副作用及び臨床成績の安全性の結果を参照すること。
 (「Ⅷ. 8. 副作用」参照)

3. 製品の製剤学的特性 特になし

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」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 | <医療従事者への情報提供> ・エンスプリング適正使用ガイド <患者への情報提供> ・エンスプリングを処方された患者さんへ ・エンスプリング自己注射ガイドブック (「XⅢ-2. その他の関連資料」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 | 療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等の一部改正等について (令和3年8月31日付保医発0831第1号) (「X-14. 保険給付上の注意」参照) |

<希少疾病用医薬品の指定について>

本剤は「視神経脊髄炎及び視神経脊髄炎関連疾患」を予定効能・効果*として2019年9月12日に厚生労働省より希少疾病用医薬品指定 (指定番号 : (31薬) 第443号) を受けている。

※承認された効能又は効果 : 視神経脊髄炎スペクトラム障害 (視神経脊髄炎を含む) の再発予防

<先駆的医薬品の指定について>

本剤は「自己免疫介在性脳炎」(指定番号 : (R5 先駆薬) 第5号)、「抗ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質抗体関連疾患」(指定番号 : (R5 先駆薬) 第6号) を予定される効能又は効果として2023年3月24日に厚生労働省より先駆的医薬品指定を受けている。

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

本剤の適正使用を推進し安全性を確保するため、医療機関より卸が本剤の初回発注を受けたら、発注元の医療機関に対して、電子化された添付文書等の適正使用に関する情報を提供した後に、卸より本剤を納品する。（「Ⅷ. 1. 警告内容とその理由」参照）

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

| 1. 1. 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】 |
| 感染症 | 過敏症 | なし |
| 好中球減少・白血球減少・無顆粒球症 | 肝機能障害 | |
| 血小板減少 | B型肝炎ウイルスの再活性化 | |
| | 免疫原性 | |
| | 心障害 | |
| | 悪性腫瘍 | |
| | 腸管穿孔 | |
| | 間質性肺炎 | |
| 1. 2. 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

| 2. 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 ・副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行） |
| 追加の医薬品安全性監視活動 ・一般使用成績調査 |
| 3. 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

| 4. リスク最小化計画の概要 |
|---|
| 通常のリスク最小化活動 ・電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供 |
| 追加のリスク最小化活動 ・適正使用に関する納入前の確実な情報提供 ・医療関係者への情報提供（適正使用ガイド） ・患者への情報提供（エンズプリングを処方された患者さんへ） ・自己注射に関する情報提供（自己注射ガイドブック） |

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すること。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

エンズプリング®皮下注 120mg シリンジ

(2) 洋名

ENSPRYNG® Syringes for Subcutaneous Injection

(3) 名称の由来

Enjoy、Spring に由来する。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

サトラリズマブ (遺伝子組換え) (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Satralizumab (Genetical Recombination) (JAN)

satralizumab (r-INN)

(3) ステム

ヒト化モノクローナル抗体 : -zumab

3. 構造式又は示性式

アミノ酸残基 214 個の L 鎖 2 本とアミノ酸残基 443 個の H 鎖 2 本からなる糖タンパク質

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L 鎖 DIQMTQSPSS LSASVGDSTV ITCQASTDIS SHLNWYQQKP GKAPELLIYY
GSHLLSGVPS RFSGSGSGTD FTFTISSLEA EDAATYYCGQ GNRLPYTFGQ
GTKVEIERTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSLSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEC

H 鎖 QVQLQESGPG LVKPSETLSL TCAVSGHSIS HDHAWSWVRQ PPGEGLIEWIG
FISYSGITNY NPSLQGRVTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARSL
ARTTAMDYWG EGTLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD
YFPEPVTISW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSSVVTV PSSNFGTQTY
TCNVDPKPSN TKVDKTVKSK SCVECPKCPA PPVAGPSVFL FPPKPKDTLM
ISRTPEVTCV VVDVSDQEDPE VQFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQFNSTFRV
VSVLTVVHQD WLVGKEYKCK VSNKGLPAPI EKTISKTKGQ PREPQVYTLF
PSQEEMTKNQ VSLTCLVKGK YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPMLDSDG
SFFLYSKLTV DKSRWQEGNV FSCSVMHEAL HAHYTQKSLT LSP

H 鎖 Q1 : 部分的ピログルタミン酸 ; H 鎖 N295 : 糖鎖結合

L 鎖 C214-H 鎖 C222、H 鎖 C225-H 鎖 C225、H 鎖 C228-H 鎖 C228 : ジスルフィド結合

4. 分子式及び分子量

分子式：C₆₃₄₀H₉₇₇₆N₁₆₈₄O₂₀₂₂S₄₆

分子量：約 146,000

5. 化学名（命名法）又は本質

サトラリズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトインターロイキン-6 受容体モノクローナル抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒト IgG2 の定常部からなる。H 鎖の 133、135、139、140、221、266、353、417 と 432 番目のアミノ酸残基はそれぞれ Ser、Lys、Gly、Gly、Ser、Gln、Gln、Glu と Ala に置換されており、C 末端の Gly と Lys は除去されている。サトラリズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。

C₆₃₄₀H₉₇₇₆N₁₆₈₄O₂₀₂₂S₄₆（タンパク質部分、4 本鎖）

H 鎖：C₂₁₅₅H₃₃₂₈N₅₇₂O₆₇₁S₁₇

L 鎖：C₁₀₁₅H₁₅₆₄N₂₇₀O₃₄₀S₆

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

CH5333787、SA237-120、RO5333787、SA237

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 : 5.8~6.2

2. 有効成分の各種条件下における安定性

| | 保存条件 | 保存期間 | 保存形態 | 結果 |
|--------|-----------|-------|--------------------|---------------|
| 長期保存試験 | -50℃ | 42 箇月 | エチレン・酢酸 ビニル製バッグ | 規格内 |
| 加速試験 | 5℃ | 12 箇月 | エチレン・酢酸 ビニル製バッグ | 規格内 |
| 苛酷試験 | 40℃/75%RH | 12 週 | ポリプロピレン チューブ | 分解物の増加が認められた。 |

試験項目：性状、pH、純度試験、定量（タンパク質含量、力価）等

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：タンパク質含量；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
注射剤（シリンジ）
- (2) 製剤の外観及び性状
無色～微黄色の液
- (3) 識別コード
該当しない
- (4) 製剤の物性
pH：5.8～6.2
浸透圧比：0.9～1.3（生理食塩液に対する比）
- (5) その他
注射剤の容器中の特殊な気体の有無：無し

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 | | エンズプリング皮下注 120mg シリンジ | |
|--------------------|------|---|------------------------------------|
| 成分・含有量 (1シリンジ中) | 有効成分 | 1シリンジ(1mL)中 サトラリズマブ(遺伝子組換え) ^{注1)} | 120mg |
| | 添加剤 | L-アルギニン L-ヒスチジン ポリオキシエチレン(160) ポリオキシプロピレン(30) グリコール ^{注2)} L-アスパラギン酸 | 26.1mg 3.1mg 0.5mg 適量 |

注1) 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。

注2) 抗酸化剤としてジブチルヒドロキシトルエンを含む。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

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

5. 混入する可能性のある夾雑物

低分子量変化体、高分子量変化体等

6. 製剤の各種条件下における安定性

| | 保存条件 | 保存期間 | 保存形態 | 結果 |
|---------|---|-------|-------------------|------------------------------|
| 長期保存試験 | 5℃ | 24 箇月 | プラスチック製シリンジ | 規格内 |
| 加速試験 | 25℃/60%RH | 6 箇月 | プラスチック製シリンジ | 分解物の増加が認められた。 |
| 苛酷試験（光） | 総照度 120 万 lx・hr 以上 総近紫外照射エネルギー 200W・h/m ² 以上 | | ラベル無しのプラスチック製シリンジ | 経時的に着色し、分解物の増加及び力価の低下が認められた。 |

試験項目：性状、pH、純度試験、定量（タンパク質含量、力価）等

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

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

〈エンスプリング皮下注 120mg シリンジ〉 1mL×1 シリンジ

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

シリンジ本体：環状ポリオレフィン、金属、ゴム、ポリプロピレン

キャップ：ゴム、ポリプロピレン

針ガード：ポリカーボネート、金属

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

V. 治療に関する項目

1. 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

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 視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）*の患者に使用すること。

※「多発性硬化症・視神経脊髄炎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。

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.、17. 1. 2 参照]

<解説>

5.1 患者選択の際には、「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）の NMOSD（視神経脊髄炎スペクトラム）の国際診断基準（2015）及び MOSSAD 診断基準 2021（厚生労働省）*を参考にする。

*一般社団法人日本神経学会. 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.
https://www.neurology-jp.org/guidelinem/koukasyo_nmospd_2023.html (2025年5月8日時点)

5.2 NMOSD は、抗 AQP4 抗体陽性と抗 AQP4 抗体陰性（あるいは検査結果不明）の 2 つに分類される。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いるため、抗 AQP4 抗体陽性患者に投与すること。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人及び小児には、サトラリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 120mg を初回、2 週後、4 週後に皮下注射し、以降は 4 週間隔で皮下注射する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

第 I 相単回投与試験（SA-001JP 試験）及び第 I 相反復投与試験（SA-105JP 試験）の結果から 2 つの第 III 相試験（SA-307JG 試験及び SA-309JG 試験）の用法及び用量が決定された。この用法及び用量で第 III 相試験が実施され、視神経脊髄炎スペクトラム障害に対する有効性及び安全性が検証された。以上より第 III 相試験で用いた用法及び用量は適切であると考えられた。

（「V. 5. (3) 用量反応探索試験」参照）

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 本剤の投与が予定から遅れた場合は、可能な限り速やかに 120mg を投与し、以降、その投与を基点とし、前回投与から基点までの経過期間が 12 週以上の場合は、基点から 2 週後、4 週後に 120mg を投与し、以降は 4 週間隔で 120mg を投与すること。前回投与から基点までの経過期間が 12 週未満の場合は、以下の投与方法を参考にする。ただし、本剤の副作用による休薬後に投与を再開する場合には、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を延期又は中止するなど適切な処置を行うこと。

・初回投与後の 2 週目の投与が遅延した場合

・基点から 2 週後に 120mg を投与し、以降は 4 週間隔で 120mg を投与すること。

・初回投与後の 4 週目の投与が遅延、又は 4 週間隔となった後の投与が遅延した場合

・前回投与から基点までの経過期間が 8 週未満

・基点から 4 週間隔で 120mg を投与すること。

・前回投与から基点までの経過期間が 8 週以上 12 週未満

基点から2週後に120mgを投与し、以降は4週間隔で120mgを投与すること。

7.2 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、本剤の投与中止を検討すること。

7.3 小児患者では、臨床試験で組み入れられた患者の体重を考慮して、投与の可否を検討すること。[9.7、16.1.3、17.1.1、17.1.2参照]

<解説>

- 7.1 本疾患の再発は重篤性が高く、臨床試験で有効性が示された血清中サトラリズマブ濃度を維持できるよう、本剤の投与が予定から遅れた場合は、次回投与予定日を待たずに直ちに投与を行うことが必要と考えられる。以降の投与方法については、臨床現場での使用実態及び海外添付文書を考慮し設定した。
- 7.2 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、本剤を継続か他剤への切り替えが想定される。本剤の投与前後を比較して投与後の再発頻度が増加するなど、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。
- 7.3 本剤では、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は12歳未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。第Ⅲ相臨床試験における体重中央値(範囲)は、SA-307JG試験では58.4kg(39.4-140kg)、SA-309JG試験では、72.7kg(42.1-151kg)となっている。小児患者では、これらの体重を考慮して投与の可否を検討する必要があるため設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

| 相地域 試験番号 | 試験デザイン | 被験者 | 試験目的 | 投与量・投与方法(mg) | 投与例数 | 資料区分 |
|-----------------------|--|---------------------------------|-----------------------------------|--|---|------|
| I 国内 SA-001JP | Aパート、Bパート： プラセボ対照ランダム化 個体間用量漸増二重盲検試験 Cパート： 非盲検試験 | 日本人/ 白人 健康成人 男性 | 安全性 薬物動態 | Aパート：プラセボ、本剤30、60、120、240mgを単回皮下投与 Bパート：プラセボ、本剤120、240mgを単回皮下投与 Cパート：本剤60、120mgを単回静脈内投与 ^{注1)} | 計84例 Aパート： 日本人44例 Bパート： 白人28例 Cパート： 日本人12例 | 評価 |
| I 国内 SA-105JP | 多施設共同 ランダム化 非盲検並行群間比較試験 | 日本人 RA患者 ^{注1)} | 安全性 免疫原性 薬物動態 有効性 | 【主要評価期間】 本剤120mgを0、2、4週、以降は、30、60、120mgを4週間隔で皮下投与 ^{注1)} 【継続投与期間】 本剤120mgを0、2、4週、以降は4週間隔で皮下投与 | 計33例 Group A：11例 Group B：11例 Group C：11例 | 評価 |
| Ⅲ 国際共同 SA-307JG | 【二重盲検期間】 多施設共同 プラセボ対照 ランダム化 二重盲検並行群間比較試験 【非盲検継続投与期間】 非盲検単群試験 | NMO/N MOSD 患者 (日本人を含む) | 有効性 安全性 薬物動態 薬力学 免疫原性 | 【二重盲検期間】 ベースライン治療に併用して、本剤120mg又はプラセボを0、2、4週、以降は4週間隔で皮下投与 【非盲検継続投与期間】 ベースライン治療に併用又は単剤として本剤120mgを0、2、4週後、以降は4週間隔で皮下投与 | 【二重盲検期間】 83例 ^{注2)} プラセボ群：42例 (日本人10例) 本剤群：41例 (日本人11例) 【非盲検継続投与期間】 42例 データカットオフ日に継続中：33例 | 評価 |
| Ⅲ 海外 SA-309JG | 【二重盲検期間】 多施設共同 プラセボ対照 ランダム化 二重盲検並行群間 | NMO/N MOSD 患者 (日本人を含まな | 有効性 安全性 薬物動態 薬力学 免疫原性 | 【二重盲検期間】 本剤120mg又はプラセボを0、2、4週、以降は4週間隔で皮下投与 | 【二重盲検期間】 95例 プラセボ群：32例 本剤群：63例 | 評価 |

| 相地域 試験番号 | 試験デザイン | 被験者 | 試験目的 | 投与量・投与方法(mg) | 投与例数 | 資料区分 |
|-------------|------------------------|-----|------|---|--|------|
| | 比較試験 | い) | | | | |
| | 【非盲検継続投与期間】 非盲検単群試験 | | | 【非盲検継続投与期間】 本剤 120mg を 0、2、4 週、以降は 4 週間隔で皮下投与 | 【非盲検継続投与期間】 35 例 データカットオフ日 に継続中：29 例 | |

注 1) 本剤の承認された効能又は効果は「視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防」である。用法及び用量は「通常、成人及び小児には、サトラリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 120mg を初回、2 週後、4 週後に皮下注射し、以降は 4 週間隔で皮下注射する」である。

注 2) 主要解析のためのデータカットオフ後に青少年の 1 例が追加登録された。

(2) 臨床薬理試験

「V. 5. (3) 用量反応探索試験」及び「V. 5. (4) 検証的試験」参照

(3) 用量反応探索試験

1) SA-001JP 試験¹³⁾

目的：健康成人男性（日本人及び白人）を対象に、本剤皮下投与時の安全性、忍容性及び薬物動態について検討する。また、薬物動態に与える人種差の影響、本剤皮下投与時のバイオアベイラビリティ（BA）も求める。

試験デザイン：A、B パート；プラセボ対照、ランダム化、二重盲検個体間用量漸増試験
C パート；非盲検試験

対象：健康成人男性（日本人及び白人）計 84 例

A パート：日本人 44 例、B パート：白人 28 例、C パート：日本人 12 例

方法：A パート：本剤 30、60、120、240mg（ステップ A-1～A-4、A-1 及び A-2 各 6 例、A-3 及び A-4 各 12 例）又はプラセボ（各 2 例）を単回皮下投与した。

B パート：本剤 120、240mg（ステップ B-1、B-2、各 12 例）、又はプラセボ（各 2 例）を単回皮下投与した。

C パート：本剤 60、120mg（ステップ C-1、C-2、各 12 例）を単回点滴静脈内投与した。

ステップ A-1 から投与を開始し、当該ステップの初回投与 96 時間後（5 例）までの臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図の結果、有害事象及び薬物動態を盲検下において検討し、安全性・忍容性が確認された場合、医学専門家等と協議の上、治験依頼者が次ステップへの移行の可否を決定した。

各ステップにおける投与は、本剤、プラセボ各 1 例計 2 例に行い、投与 24 時間後（2 日目）までのバイタルサイン、12 誘導心電図の結果及び有害事象を確認し、治験責任医師の判断により 3 例目に移行した。

ステップ B-1 はステップ A-3、ステップ B-2 はステップ A-4 の最終被験者の投与 2 週間後以降に、まず 7 例の被験者の投与を開始した。残りの 7 例の被験者の投与は、初めの 7 例の被験者の投与 1 週間後以降に開始した。

ステップ C-1 はステップ A-3 の初回投与 96 時間後（5 日目）までの安全性・忍容性、ステップ C-2 はステップ A-4 の初回投与 96 時間後（5 日目）までの安全性・忍容性かつステップ C-1 の初回投与 96 時間後（5 日目）までの安全性・忍容性がそれぞれ確認された後に医学専門家等と協議の上、開始した。

評価項目：安全性、薬物動態

試験結果：

薬物動態；「VII. 1. (2) 1) 健康成人男性を対象とした単回投与試験（SA-001JP 試験）」及び「VII. 4. 吸収」参照

薬力学；「VI. 2. (2) 3) 臨床薬理試験」参照

安全性；副作用は、プラセボ群で 16.7% (2/12 例、2 件)、本剤群で 61.1% (44/72 例、56 件) に発現した。A パート (日本人、皮下投与) ではプラセボ群 (8 例) で 0%、本剤 30mg 群 16.7% (1/6 例、1 件)、60mg 群 83.3% (5/6 例、7 件)、120mg 群 83.3% (10/12 例、14 件)、240mg 群 75.0% (9/12 例、11 件)、B パート (白人、皮下投与) ではプラセボ群 50.0% (2/4 例、2 件)、120mg 群 41.7% (5/12 例、6 件)、240mg 群 25.0% (3/12 例、3 件)、C パート (日本人、静脈内投与) では 60mg 群 83.3% (5/6 例、7 件)、120mg 群 100.0% (6/6 例、7 件) であった。2 例以上に発現した副作用は、プラセボ群では認められず、本剤群では血中フィブリノゲン減少 50.0% (36/72 例)、口腔咽頭痛 9.7% (7/72 例)、好酸球数増加及び上気道感染がいずれも 2.8% (2/72 例) であった。重篤又は死亡に至った有害事象、中止に至った有害事象は認められなかった。心電図の異常はいずれの時点においても認められなかった。QT、Bazett の補正式による QTc (QTcB)、Fridericia の補正式による QTc (QTcF)、QRS 又は PQ (PR) の延長の傾向は認められなかった。安全性において、用量、人種、投与経路間での明らかな関係は認められなかった。

免疫原性；抗サトラリズマブ抗体は、本剤群では 54.2% (39/72 例) に認められた。A パートでは 30mg 群 50.0% (3/6 例)、60mg 群 50.0% (3/6 例)、120mg 群 66.7% (8/12 例)、240mg 群 16.7% (2/12 例)、B パートでは 120mg 群及び 240mg 群でいずれも 66.7% (8/12 例)、C パートでは 60mg 群 66.7% (4/6 例)、120mg 群 50.0% (3/6 例) に認められた。

※本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人及び小児には、サトラリズマブ (遺伝子組換え) として 1 回 120mg を初回、2 週後、4 週後に皮下注射し、以降は 4 週間隔で皮下注射する。」である。

2) SA-105JP 試験¹⁴⁾

目的：関節リウマチ (RA) 患者を対象に、本剤を反復皮下投与した際の安全性、免疫原性、薬物動態及び有効性について検討する。

試験デザイン：多施設共同、ランダム化、非盲検、並行群間比較試験

対象：日本人関節リウマチ (RA) 患者 33 例

Group A：11 例、Group B：11 例、Group C：11 例

方法：中央登録法により 3 グループ (Group A、B、C) にランダムに割り付け、主要評価期間では、本剤 120mg を 0、2、4 週後に皮下投与し、8 週後以降は Group A、B、C にそれぞれ 120、60、30mg を 4 週間隔で 16 週後まで投与した。継続投与期間では、本剤 120mg を 0、2、4 週後に皮下投与し、8 週後以降は 120mg を 4 週間隔で 20 週後まで投与し、32 週後まで観察を実施した。

評価項目：薬物動態・薬力学 (血清中サトラリズマブ濃度、IL-6、sIL-6R)、有効性 (CRP、ESR 及び MMP-3 の推移、DAS28、CDAI 及び SDAI、ACR20%、50%及び 70%改善頻度、血清中サトラリズマブ濃度と CRP の関連)、安全性、免疫原性

試験結果：

患者背景；各 Group 11 例、計 33 例の被験者背景は、年齢が 59.0～65.0 歳 (各 Group の中央値の範囲、以下同様)、体重が 50.3～57.9kg であった。女性の割合が高く、Group A が 81.8% (9/11 例)、Group B が 90.9% (10/11 例)、Group C が 63.6% (7/11 例) であった。

薬物動態；「VII. 1. (2) 2) RA 患者を対象とした反復投与試験 (SA-105JP 試験)」参照
薬力学；「VI. 2. (2) 3) 臨床薬理試験」参照

安全性；副作用は、主要評価期間では Group A が 54.5% (6/11 例)、Group B が 36.4% (4/11 例) 及び Group C が 54.5% (6/11 例) であり、全期間では Group A が 54.5% (6/11 例)、Group B が 45.5% (5/11 例) 及び Group C が 63.6% (7/11 例) であった。いずれかの Group で 10% (2 例) 以上に認められた副作用は、主要評価期間及び全期間ともに、注射に伴う反応が Group A で 18.2% (2 例) であった。

免疫原性；抗サトラリズマブ抗体が認められたのは Group B 及び Group C の各 1 例、計 2/33 例であった。この 2 例では、抗サトラリズマブ抗体検出後の継続投与期間中の血清中サトラリズマブ濃度は定量下限値未満であり、抗体が検出された時期以降、本剤

投与による sIL-6R 上昇及び CRP 低下は認められず、DAS28、CDAI 及び SDAI が上昇した。また、この 2 例に抗体検出後認められた有害事象は重症度が軽度の糖尿病 1 件であった。本事象は、アレルギー反応ではなく、合併症の悪化であった。両被験者とも抗体検出後繰り返し本剤の投与を受けたものの、安全性上の問題は認められなかった。

※本剤の承認された効能又は効果は「視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防」である。また、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。用法及び用量は「通常、成人及び小児には、サトラリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 120mg を初回、2 週後、4 週後に皮下注射し、以降は 4 週間隔で皮下注射する」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①国際共同第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験（併用試験、SA-307JG 試験；日本人及び外国人データ）¹⁵⁾

目 的：NMO 及び NMOSD 患者における、プラセボと比較した本剤の有効性及び安全性を評価し、本剤の薬力学、薬物動態及び免疫原性を検討する。

試験デザイン：多施設共同、プラセボ対照、ランダム化、二重盲検並行群間比較試験

実施国としてフランス、ドイツ、ハンガリー、イタリア、日本、ポーランド、スペイン、台湾、ウクライナ、英国、米国（11 カ国 34 施設）

対 象：青少年（12～17 歳）及び成人（18～74 歳）の NMO/NMOSD 患者※¹83 例
（プラセボ群：42 例、本剤群：41 例）

※1 2006 年基準の NMO 及び 2007 年基準の抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD 患者

主な適格基準：・スクリーニング時の EDSS スコアが 0～6.5 点

・スクリーニング前 2 年間に少なくとも 2 回再発（初発を含む）し、その内、少なくとも 1 回はスクリーニング前 12 ヶ月間に発現している

・ベースライン前の 8 週間にわたり、経口副腎皮質ステロイド (OCS)、アザチオプリン (AZA)、ミコフェノール酸モフェチル (MMF) のうち 1 つを単剤で安定用量で受けている

方 法：対象患者を 1:1 の比で本剤群又はプラセボ群に割り付けた。ベースライン治療※²に併用して、本剤 120mg 又はプラセボを 0、2、4 週、以降は 4 週間隔で皮下投与した。二重盲検期間に再発※³を起こした患者及び二重盲検期間を完了した患者は継続投与期間に移行可能であった。継続投与期間は、非盲検下で行われ、すべての患者に本剤 120mg を 0、2、4 週、以降は 4 週間隔で皮下投与した。二重盲検期間は再発が 26 件集まるまでの期間であった。

※2 ベースライン治療は、下記の 3 つのうち 1 剤のみを使用可能とした

①AZA (3mg/kg/day 以下)

②MMF (3000mg/day 以下)

③OCS (プレドニゾロンに換算して 15mg/day 以下)

・投与開始の 8 週間以上前から併用投与した

・12 歳以上 18 歳未満の患者では、①+③及び②+③の併用も可能とした。なお、AZA、MMF、OCS は、NMOSD の再発予防に対し国内未承認である

※3 臨床主要評価判定委員会が判断した治験実施計画書に規定された再発 (PDR)

評価項目：主要評価項目；初回再発までの期間 (TFR)

副次的評価項目；ベースラインから 24 週後までの疼痛用 VAS スコアの変化量

ベースラインから 24 週後までの FACIT 疲労尺度スコアの変化量

PDR の無再発患者の割合、年間再発率、SF-36 Version2 スコアの

変化量、EQ-5D-3L 変化量、mRS スコアの変化量、ZBI スコアの

変化量、EDSS スコアの変化量、視力 (Snellen 視力表) の変化

その他の評価項目；薬力学、薬物動態、安全性

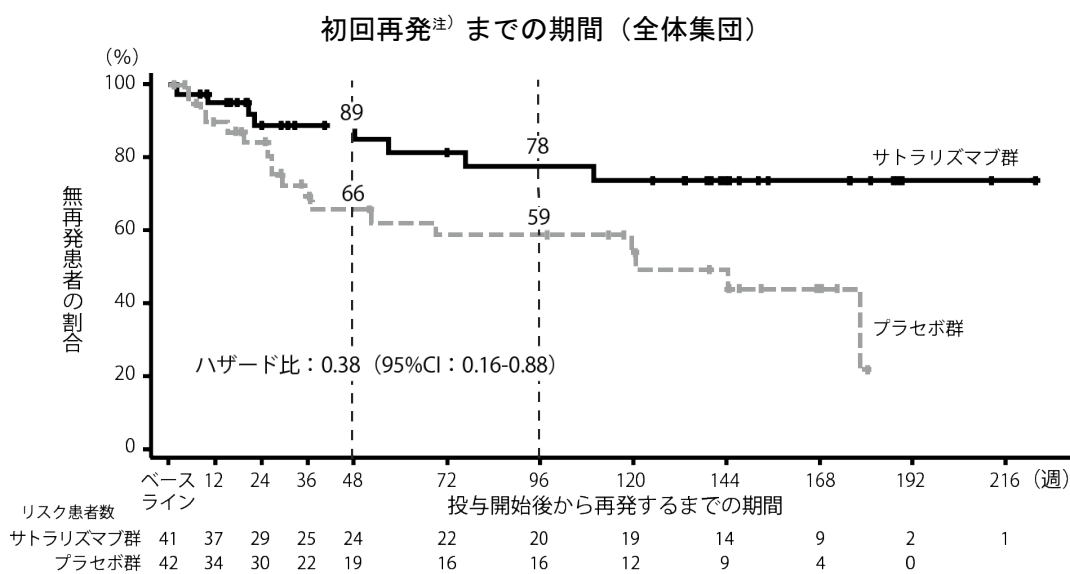
解析方法：主要評価項目の主な解析対象集団は ITT 集団とした。TFR における本剤群とプラセボ群の比較として、ベースライン時の年間再発率 (1 又は 1 を超える) 及び地域 (ア

ジア又は欧州/その他)を層とした層別 log-rank 検定を実施し比較した。事前規定されたサブグループ解析等として、抗 AQP4 抗体及び人種(日本人と外国人)の各サブグループ及び抗サトラリズマブ抗体発現有無別に対して、Kaplan-Meier 法を用いて投与群ごとの PDR の分布に基づく TFR を推定した。更に治療効果の推定値として、層別した Cox 比例ハザードモデルを用いて、ハザード比とその 95%信頼区間を示した。

試験結果：

患者背景；本剤群及びプラセボ群で概して均衡がとれていた。体重の中央値(範囲)は 58.4kg (39.4~140.4kg)であった。女性が 92.8%を占めていた。年齢の中央値(範囲)は 42.1 歳(13~73 歳)、18 歳未満が 7 例(8.4%)、65 歳以上が 4 例(4.8%)であった。45 例(54.2%)の患者が白人であり、日本人は 21 例(25.3%)、日本人以外のアジア人は 14 例(16.9%)、黒人/アフリカ系アメリカ人は 2 例(2.4%)であった。ベースライン時の年間再発率が 1 又は 1 を超える患者の割合は、本剤群とプラセボ群で同程度であった。抗 AQP4 抗体が陽性であった患者の割合は 66.3%であった。ベースライン時に NMOSD に対するベースライン治療として併用していた薬剤は、OCS のみが 44.6%、AZA のみが 34.9%、MMF のみが 14.5%であった。18 歳未満であった患者の内 5 例は OCS に AZA 又は MMF を併用していた。

主要評価項目；初回再発までの期間に関する結果は下記のとおりであった(83 例、うち日本人 21 例)。本剤群のプラセボ群に対する初回再発までの期間のハザード比は 0.38 であった(95%信頼区間：0.16~0.88、P=0.0184、層別 log-rank 検定)。二重盲検期間の再発は、本剤群で 8 例(19.5%)、プラセボ群で 18 例(42.9%)に認められた。有効性評価期間の中央値(範囲)は本剤群が 115.1 週(10~224 週)、プラセボ群が 42.5 週(8~185 週)であった。



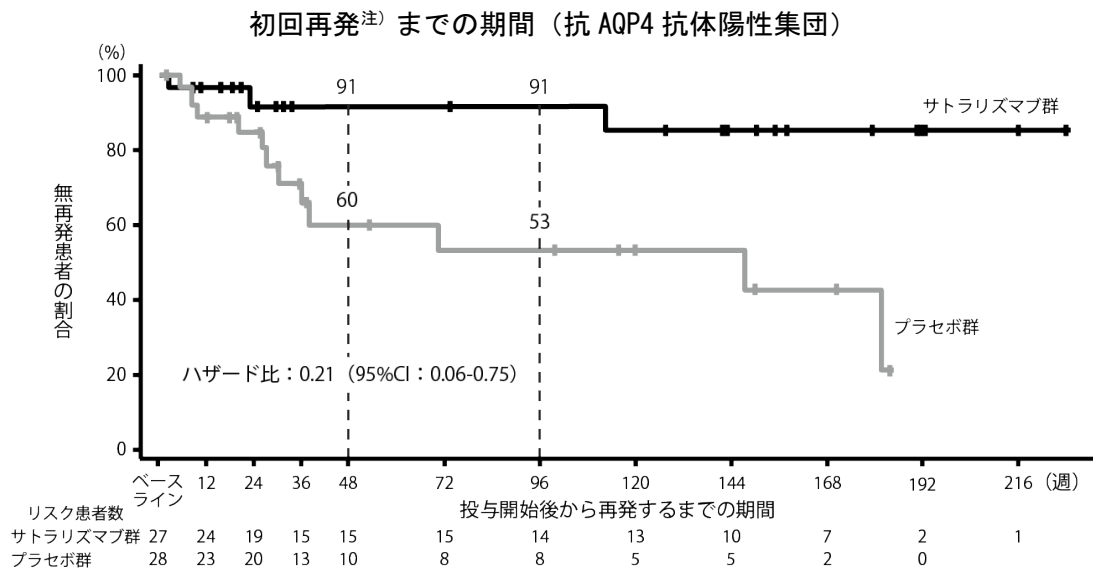
初回再発^{注)}までの期間に関する主な結果

| | サトラリズマブ群 | プラセボ群 |
|--------|---|--------------------|
| 例数 | 41 例 (日本人 11 例) | 42 例 (日本人 10 例) |
| リスク減少率 | 62% (ハザード比：0.38、 95%信頼区間：0.16-0.88、P 値：0.0184) | |

注) 臨床主要評価判定委員会が判断した治験実施計画書に規定された再発

サブグループ解析；抗 AQP4 抗体陽性及び陰性患者の初回再発までの期間に関する結果は下記のとおりである。抗 AQP4 抗体陽性集団における本剤群のプラセボ群

に対する初回再発までの期間のハザード比は 0.21 であった。



初回再発^{注)} までの期間に関する主な結果

| | | サトラリズマブ群 | プラセボ群 |
|---------------|--------|--------------------------------------|-------------------|
| 抗 AQP4 抗体陽性集団 | 例数 | 27 例 (日本人 10 例) | 28 例 (日本人 9 例) |
| | リスク減少率 | 79% (ハザード比: 0.21、95%信頼区間: 0.06-0.75) | |
| 抗 AQP4 抗体陰性集団 | 例数 | 14 例 (日本人 1 例) | 14 例 (日本人 1 例) |
| | リスク減少率 | 34% (ハザード比: 0.66、95%信頼区間: 0.20-2.23) | |

注) 臨床主要評価判定委員会が判断した治験実施計画書に規定された再発

薬物動態; 「VII. 1. (2) 3) 12 歳以上の NMO/NMOSD 患者を対象とした反復投与試験 (SA-307JG 試験)」 参照

薬力学; 「VI. 2. (2) 3) 臨床薬理試験」 参照

安全性; 二重盲検期間において、本剤群 41 例中 17 例 (41.5%)、プラセボ群 42 例中 20 例 (47.6%) に副作用が認められた。本剤群の主な副作用は、白血球減少症及び注射に伴う反応が各 5 例 (12.2%)、リンパ球減少症が 3 例 (7.3%) であった。プラセボ群の主な副作用は、白血球減少症、リンパ球減少症、貧血、高コレステロール血症、膀胱炎が各 3 例 (7.1%) であった。

重篤な副作用は、本剤群で 1 例 (2.4%) [肺炎 1 例]、プラセボ群で 4 例 (9.5%) [白血球減少症、子宮ポリープ、大腸菌性敗血症、リンパ球減少症、自己免疫性血小板減少症及び虫垂炎が各 1 例] であった。

投与中止に至った副作用は、本剤群で 2 例 (4.9%) [ALT 増加及び AST 増加、好中球減少が各 1 例]、プラセボ群で 2 例 (4.8%) [リンパ球減少症、自己免疫性血小板減少症及び白血球減少症が各 1 例] であった。

本試験において、死亡例は認められなかった。

免疫原性; 二重盲検期間において、抗サトラリズマブ抗体は、本剤を投与された 41 例中 17 例に検出された。抗サトラリズマブ抗体が検出された期間において、抗サトラリズマブ抗体の検出と IRR の発現に関連性は認められなかった。

※本剤の承認された効能又は効果は「視神経脊髄炎スペクトラム障害 (視神経脊髄炎を含む) の再発予防」である。また、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。

②海外第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験（単剤試験、SA-309JG 試験、外国人データ）¹⁶⁾

目的：NMO 及び NMOSD 患者における、プラセボと比較した本剤の有効性及び安全性を評価し、本剤の薬力学、薬物動態及び免疫原性を検討する。

試験デザイン：多施設共同、プラセボ対照、ランダム化、二重盲検並行群間比較試験

実施国として、ブルガリア、カナダ、クロアチア、ジョージア、イタリア、マレーシア、ポーランド、ルーマニア、韓国、台湾、トルコ、米国、ウクライナ（13 カ国 44 施設）

対象：成人の NMO/NMOSD 患者^{*1} 95 例（プラセボ群：32 例、本剤群：63 例）

※1 2006 年基準の NMO 及び 2007 年基準の抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD 患者

主な適格基準：・スクリーニング時の EDSS スコアが 0～6.5 点。

・スクリーニング前 12 ヶ月間に少なくとも 1 回再発（初発を含む）し、ベースライン前 30 日以内に臨床的再発を発現していない。

方法：対象患者を 2:1 の比で本剤群又はプラセボ群の一方に割り付けた。本剤 120mg 又はプラセボを 0、2、4 週後、以降 4 週間隔で皮下投与した。二重盲検期間に再発^{*2}を起こした患者及び二重盲検期間を完了した患者は非盲検継続投与期間に移行可能であった。継続投与期間は、非盲検下で行われ、いずれの患者も本剤 120 mg を 0、2、4 週後に皮下投与し、以降 4 週間隔で皮下投与した。二重盲検期間は最終症例がランダム化されてから 1.5 年後までであった。

※2 臨床主要評価判定委員会が判断した治験実施計画書に規定された再発

評価項目：主要評価項目；二重盲検期間における初回再発までの期間（TFR）

副次的評価項目；ベースラインから 24 週後までの疼痛用 VAS スコアの変化量

ベースラインから 24 週後までの FACIT 疲労尺度スコアの変化量

PDR の無再発患者の割合、年間再発率、SF-36 Version2 スコアの

変化量、EQ-5D-3L 変化量、mRS スコアの変化量、ZBI スコアの

変化量、EDSS スコアの変化量、視力（Snellen 視力表）の変化、

LCSLC の変化量、T25W の変化量

その他の評価項目；薬力学、薬物動態、安全性

解析方法：主要評価項目の主な解析対象集団は ITT 集団とした。TFR における本剤群とプラセボ群の比較として、NMOSD の再発予防のための前治療（B 細胞枯渇製剤又は免疫抑制剤/その他）及びスクリーニング前 1 年間の直近の発現（初発又は再発）を層とした層別 log-rank 検定を実施し比較した。

事前規定されたサブグループ解析等として、抗 AQP4 抗体（サブグループ）及び抗サトラリズマブ抗体発現有無別に対して、Kaplan-Meier 法を用いて投与群ごとの PDR の分布に基づく TFR を推定した。更に治療効果の推定値として、層別した Cox 比例ハザードモデルを用いて、ハザード比とその 95%信頼区間を示した。

試験結果：

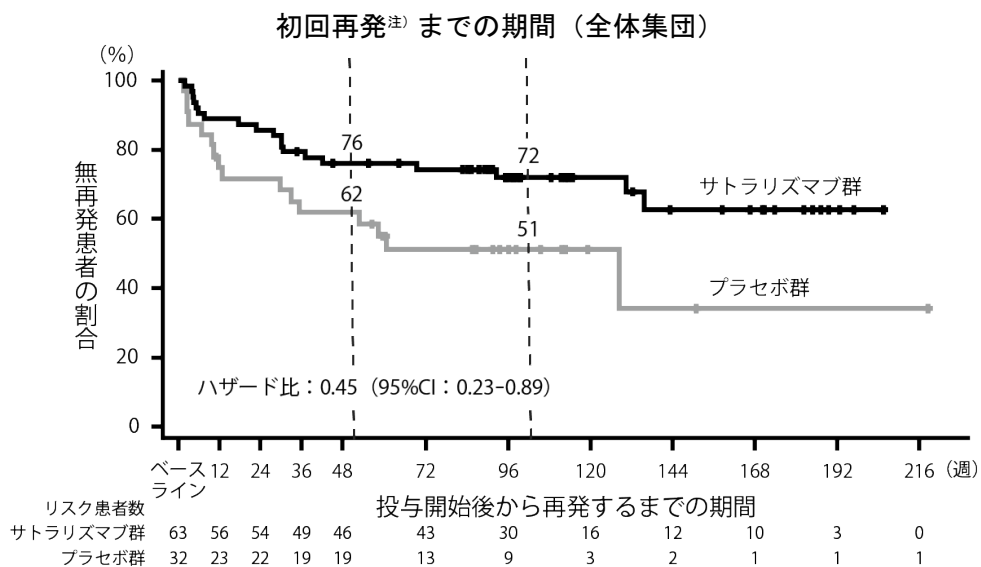
患者背景；体重の中央値（範囲）は 72.7kg（42.1～151kg）であった。女性の割合がプラセボ群（96.9%）で本剤群（73.0%）に比べて高かったことと、黒人/アフリカ系アメリカ人がプラセボ群（9.4%）に比べて本剤群（20.6%）で高かったことを除けば、ランダムに割り付けた本剤群及びプラセボ群で概して均衡がとれていた。年齢の中央値（範囲）は 45.0 歳（20～70 歳）で、65 歳以上が 1 例（1.1%）であった。59 例（62.1%）の患者が白人であり、日本からの参加はなく、日本人以外のアジア人は 14 例（14.7%）、黒人/アフリカ系アメリカ人は 16 例（16.8%）であった。直近の発現が初発であった患者の割合は本剤群とプラセボ群で同程度であった。抗 AQP4 抗体が陽性であった患者の割合は 67.4%であった。

主要評価項目；初回再発までの期間における結果は下記の図及び表のとおりであった。本剤群のプラセボ群に対する初回再発までの期間のハザード比は 0.45 であった。

（95%信頼区間：0.23～0.89、P=0.0184、層別 log-rank 検定）。

二重盲検期間の再発は、本剤群で 19 例（30.2%）、プラセボ群で 16 例（50.0%）

に認められた。有効性評価期間の中央値（範囲）は本剤群が 95.4 週（8～205 週）、プラセボ群が 60.5 週（7～219 週）であった。



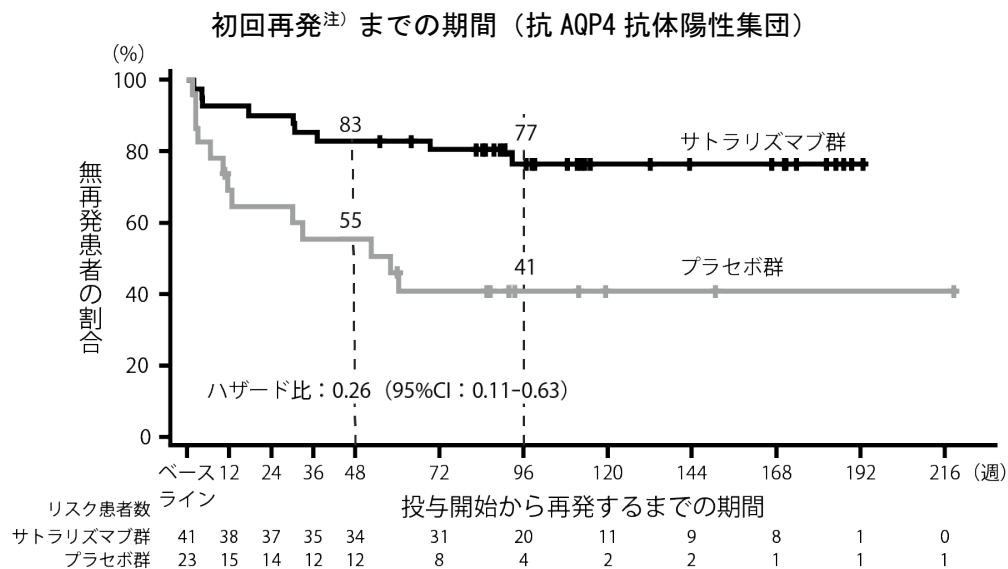
初回再発^{注)} までの期間に関する主な結果

| | サトラリズマブ群 | プラセボ群 |
|--------|--|-------|
| 例数 | 63 例 | 32 例 |
| リスク減少率 | 55% (ハザード比 : 0.45 95%信頼区間 : 0.23-0.89、P 値 : 0.0184) | |

注) 臨床主要評価判定委員会が判断した治験実施計画書に規定された再発

サブグループ解析 ; 抗 AQP4 抗体陽性及び陰性患者の結果は下記のとおりである。

抗 AQP4 抗体陽性集団における本剤群のプラセボ群に対する初回再発までの期間のハザード比は 0.26 であった。



初回再発^{注)} までの期間に関する主な結果

| | サトラリズマブ群 | プラセボ群 |
|---------------|----------|--|
| 抗 AQP4 抗体陽性集団 | 例数 | 41 例 |
| | リスク減少率 | 74% (ハザード比 : 0.26、 95%信頼区間 : 0.11-0.63) |

| | | | |
|-------------------|--------|--|-----|
| 抗 AQP4 抗体 陰性集団 | 例数 | 22 例 | 9 例 |
| | リスク減少率 | — (ハザード比 : 1.19、 95%信頼区間 : 0.30-4.78) | |

注) 臨床主要評価判定委員会が判断した治験実施計画書に規定された再発薬物動態 ; 「VII. 1. (2) 4) NMO/NMOSD 患者を対象とした反復投与試験 (SA-309JG 試験)」参照

薬力学 ; 「VI. 2. (2) 3) 臨床薬理試験」参照

安全性 ; 二重盲検期間において、本剤群 63 例中 22 例 (34.9%)、プラセボ群 32 例中 11 例 (34.4%) で副作用が認められた。本剤群の主な副作用は、注射に伴う反応 6 例 (9.5%)、下痢 4 例 (6.3%) であった。プラセボ群の主な副作用は、注射に伴う反応 5 例 (15.6%)、尿路感染 2 例 (6.3%) であった。

重篤な副作用を発現した患者の割合は、本剤群 2 例 (3.2%) [肺炎、肺敗血症が各 1 例]、プラセボ群 1 例 (3.1%) [尿路感染 1 例] であった。

投与中止に至った副作用は、本剤群で 1 例 (1.6%) [肺炎 1 例]、プラセボ群で 1 例 (3.1%) [全身性エリテマトーデス 1 例] あった。

本試験において、死亡例は認められなかった。

免疫原性 ; 二重盲検期間において、抗サトラリズマブ抗体は本剤を投与された 63 例中 45 例に検出された。抗サトラリズマブ抗体が検出された期間において、抗サトラリズマブ抗体の検出と IRR の発現に関連性は認められなかった。

※本剤の承認された効能又は効果は「視神経脊髄炎スペクトラム障害 (視神経脊髄炎を含む) の再発予防」である。また、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。

2) 安全性試験

該当資料なし

(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

一般使用成績調査

本剤の使用実態下における安全性を検討する。

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

承認条件に基づき、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。

承認条件は、「I. 5. (1) 承認条件」を参照。

(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

抗ヒト IL-6 レセプターモノクローナル抗体

一般名：トシリズマブ（遺伝子組換え）、サリルマブ（遺伝子組換え）

注意：関連のある化合物の効能又は効果は、最新の電子化された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

1) NMOSD と IL-6

NMOSD 患者では、自己抗体である抗 AQP4 抗体が産生され、アストロサイトを攻撃するといわれている。IL-6 は、多様な機能を持つ炎症促進性サイトカインであり^{1,2)}、NMOSD 患者において以下のように報告がされている。

- ・ 血清や脳脊髄液（CSF）で IL-6 濃度が上昇³⁻⁹⁾ (*in vivo*)
- ・ NMOSD 再発時に血清や CSF で IL-6 濃度が上昇^{3,7,8)} (*in vivo*)
- ・ CSF 中の IL-6 濃度が疾患の重症度及び進行度と相関^{3,6)} (*in vivo*)
- ・ CSF 中の IL-6 濃度がアストロサイトの傷害度マーカーであるグリア線維酸性蛋白質の濃度と相関して上昇^{6,10)} (*in vivo*)

また、IL-6 はプラズマブラストとも関係することが分かっている。

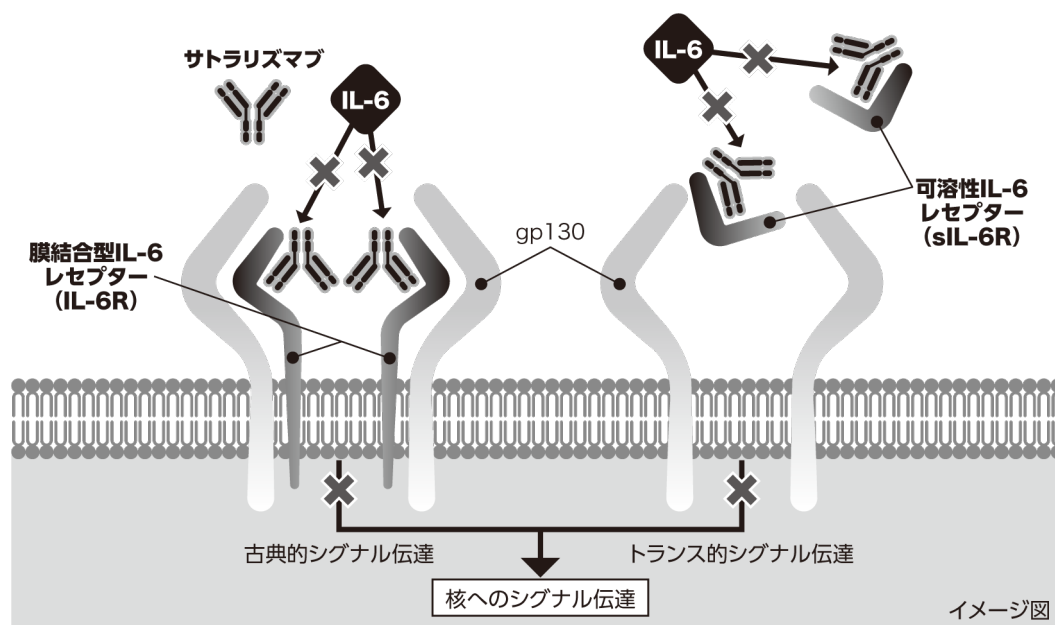
- ・ IL-6 によるプラズマブラストの分化促進¹¹⁾ (*in vitro*)
- ・ IL-6 シグナル伝達の阻害によるプラズマブラストの生存抑制¹¹⁾ (*in vitro*)

サトラリズマブは、IL-6R に結合することで、IL-6 の作用を阻害し、抗 AQP4 抗体産生を抑制すると考えられている。

2) IL-6 シグナル伝達とサトラリズマブによる IL-6R 阻害機構

IL-6 は、膜結合型 IL-6R 及び可溶性 IL-6R と結合し複合体を形成する。この複合体がさらに gp130 と結合しホモダイマーを形成することで、細胞内にシグナルが伝達される。サトラリズマブは、この2種類の IL-6R の両方へ結合することにより、IL-6 が結合するのを阻害する。その結果、gp130 のホモダイマー形成も阻害され、細胞内へのシグナル伝達を抑制すると考えられる。

サトラリズマブの作用機序



3) サトラリズマブのリサイクリング機構

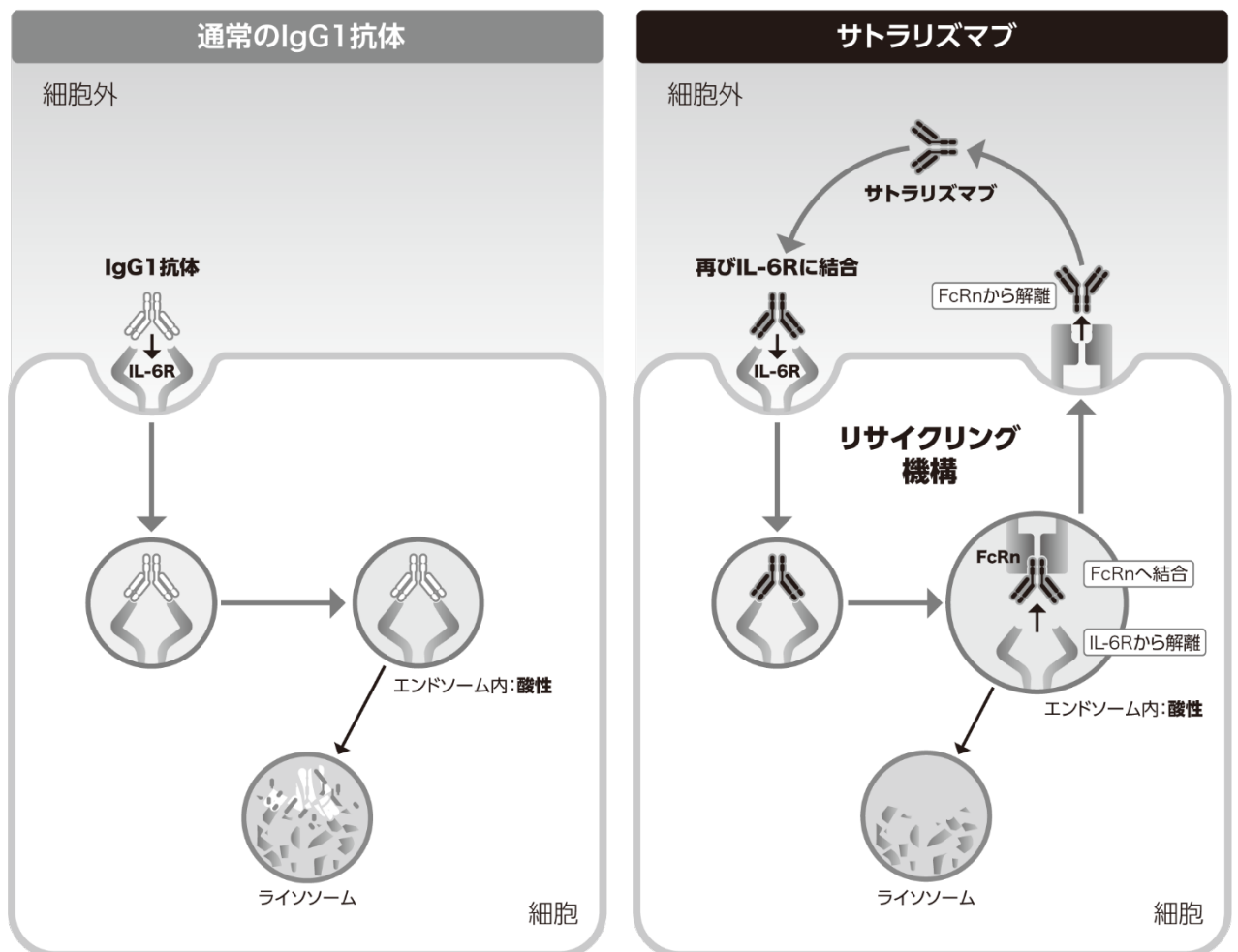
サトラリズマブは、ヒト IL-6R に対するヒト免疫グロブリン G (IgG) 2 抗体であり、サトラリズマブの血中滞留性を向上させることを目的として、リサイクリング抗体技術を適応させて、下記のような特性を持つように、抗体工学技術によるアミノ酸改変が加えられている。

- IL-6R に対する pH 依存的結合
(「VI. 2. (2). 1). ②ヒト及びカニクイザルの可溶性 IL-6R に対する結合活性 (*in vitro*)」参照)
- 胎児性 Fc γ レセプター (FcRn) への酸性条件下での結合性増強
(「VI. 2. (2). 1). ④ヒト及びカニクイザル Fc レセプターに対する結合活性 (*in vitro*)」参照)

サトラリズマブのリサイクリング機構

膜結合型IL-6Rの場合

イメージ図



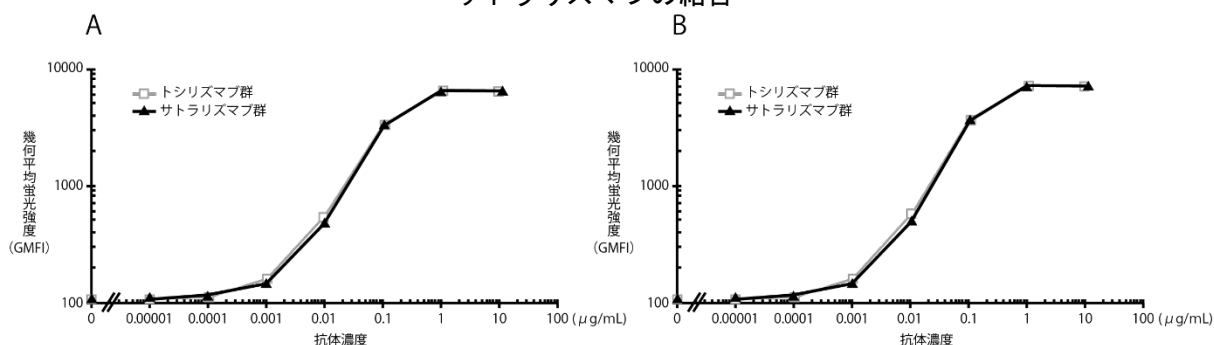
(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) *in vitro*での試験

①ヒト及びカニクイザルの膜結合型 IL-6R に対する結合活性 (*in vitro*)¹⁷⁾

ヒトあるいはカニクイザルの膜結合型 IL-6R を発現させたチャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞を用いて、フローサイトメトリー法により評価した。陽性対照として、抗ヒト IL-6R IgG1 抗体であるトシリズマブを使用した。サトラリズマブは、ヒト及びカニクイザルの膜結合型 IL-6R に対し濃度依存的な結合を示した。結合を示す幾何平均蛍光強度 (GMFI) を常用対数変換した数値を用いて 50%効果濃度 (EC₅₀) を算出したところ、ヒト膜結合型 IL-6R 及びカニクイザル膜結合型 IL-6R に対する EC₅₀ 値 (幾何平均) はいずれも 0.019µg/mL であった。なお、体内での非特異的消失を低減させ血中滞留性を向上させる目的で pI を低下させる改変を加えたことにより、膜結合型 IL-6R への結合性に影響が及ぶ懸念があったが、サトラリズマブは、陽性対照として用いたトシリズマブと同程度の結合活性を示した。

ヒトあるいはカニクイザルの膜結合型 IL-6R を発現させた CHO 細胞に対するサトラリズマブの結合



独立して実施した 3 回の試験の内の代表的な 1 回の結果を示す (A : ヒト膜結合型 IL-6R を発現させた CHO 細胞、B : カニクイザル膜結合型 IL-6R を発現させた CHO 細胞)。

縦軸は幾何平均蛍光強度 (GMFI)、横軸は各抗体の濃度を示す。

各データポイントは平均値±標準偏差 (n=3) を示す。

陽性対照としてトシリズマブを用いた。

ヒトあるいはカニクイザルの膜結合型 IL-6R を発現させた CHO 細胞に対するサトラリズマブの結合の EC₅₀ 値

| 対 象 | EC ₅₀ (µg/mL) |
|--------------|--------------------------|
| | 幾何平均 (幾何標準偏差) |
| ヒト IL-6R | 0.019 (1.0) |
| カニクイザル IL-6R | 0.019 (1.1) |

EC₅₀ : 50%効果濃度、IL-6R : インターロイキン 6 レセプター

独立して実施した 3 回の試験から得られた EC₅₀ 値の幾何平均と幾何標準偏差を示す。

②ヒト及びカニクイザルの可溶性 IL-6R に対する結合活性 (*in vitro*)¹⁸⁾

37°C、pH7.4 条件下での解離定数 (K_D) 値を表面プラズモン共鳴 (SPR) により測定した。また、血中滞留性の向上を目的として行われた改変の一つである pH 依存的な抗原結合親和性を評価するために、ヒト及びカニクイザルの可溶性 IL-6R に対するサトラリズマブの結合と解離のカイネティクスを pH7.4 と pH5.8 の各条件下で SPR により解析した。いずれの試験でも対照としてトシリズマブを使用した。

ヒト可溶性 IL-6R に対するサトラリズマブの K_D 値 (幾何平均) は 1.5nmol/L、トシリズマブの K_D 値 (幾何平均) は 5.8nmol/L であり、カニクイザル可溶性 IL-6R に対するサトラリズマブの K_D 値 (幾何平均) は 2.0nmol/L、トシリズマブの K_D 値 (幾何平均) は 8.5nmol/L であった。

ヒト及びカニクイザル可溶性 IL-6R に対するサトラリズマブの k_a 値、 k_d 値及び K_D 値 (37°C、pH7.4)

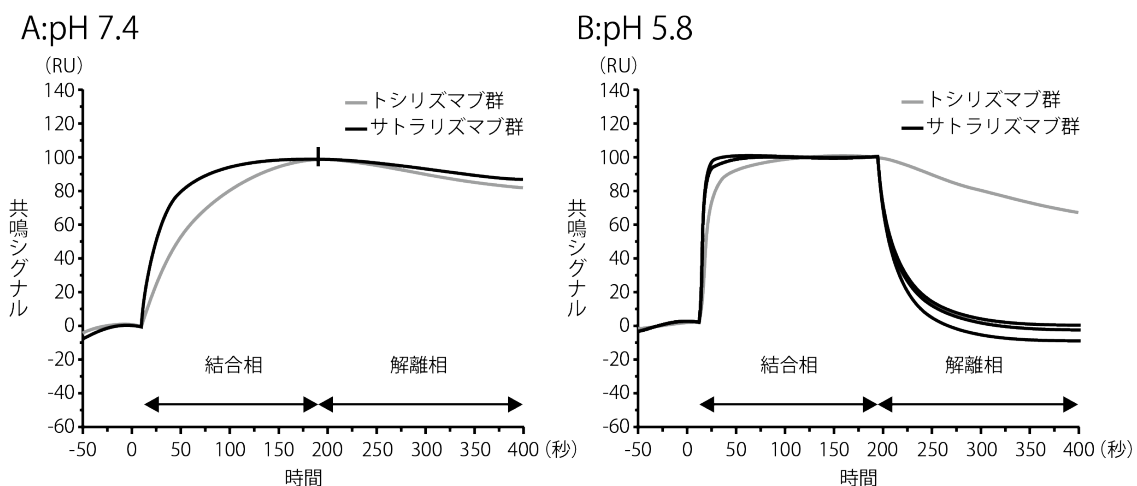
| 抗体 | 対象 | k_a 値 ($\times 10^4$ [mol/L] $^{-1}$ s $^{-1}$) | k_d 値 ($\times 10^{-4}$ s $^{-1}$) | K_D 値 ($\times 10^{-9}$ mol/L) |
|---------|-----------------|--|---|--------------------------------------|
| | | 幾何平均 (幾何標準偏差) | 幾何平均 (幾何標準偏差) | 幾何平均 (幾何標準偏差) |
| サトラリズマブ | ヒト可溶性 IL-6R | 61.4 (1.0) | 9.4 (1.0) | 1.5 (1.0) |
| | カニクイザル可溶性 IL-6R | 57.9 (1.0) | 11.8 (1.0) | 2.0 (1.0) |
| トシリズマブ | ヒト可溶性 IL-6R | 20.1 (1.0) | 11.6 (1.0) | 5.8 (1.1) |
| | カニクイザル可溶性 IL-6R | 17.2 (1.0) | 14.7 (1.0) | 8.5 (1.0) |

k_a : 結合速度定数、 k_d : 解離速度定数、 K_D : 解離定数

独立して実施した 3 回の SPR による測定から得られた各定数の幾何平均と幾何標準偏差を示す。

また、サトラリズマブは、pH5.8 条件下では pH7.4 条件下に比べて速やかにヒト可溶性 IL-6R から解離した。カニクイザル可溶性 IL-6R からの解離についてもヒト可溶性 IL-6R からの解離と同様の結果が得られた。

pH7.4 と pH5.8 条件下でのサトラリズマブからのヒト可溶性 IL-6R の解離



pH7.4 (A) と pH5.8 (B) の条件下でのヒト可溶性 IL-6R とサトラリズマブの相互作用を SPR で調べた 3 回の測定結果によるセンサーグラムを示す。

縦軸は結合の指標となる共鳴シグナル (単位はレゾナンスユニット [RU])、横軸は時間 (単位は秒 [s]) を示す。

図中の矢印は結合相と解離相を示す。

陰性対照としてトシリズマブを用いた。

③膜結合型及び可溶性 IL-6R を介した IL-6 活性発現に対する抑制作用 (*in vitro*)¹⁹⁾

膜結合型 IL-6R を介した IL-6 のシグナル伝達 (古典的シグナリング) 及び可溶性 IL-6R を介した IL-6 のシグナル伝達 (トランスシグナリング) に対するサトラリズマブの抑制作用を評価した。古典的シグナリングによる IL-6 依存的な細胞増殖に対するサトラリズマブの抑制作用を、ヒト gp130 及び、ヒト膜結合型 IL-6R あるいはカニクイザル膜結合型 IL-6R を発現させた組換え細胞 (BaF/hIL-6R あるいは BaF/CyIL-6R) を用いて評価した。また、トランスシグナリングによる IL-6 依存的な細胞増殖に対するサトラリズマブの抑制作用を、ヒト gp130 を発現させた組換え細胞 (BaF/hgp130) を用いて、ヒトあるいはカニクイザル可溶性 IL-6R 存在下で評価した。陽性対照としてトシリズマブを使用した BaF/hIL-6R あるいは BaF/CyIL-6R は、ヒト IL-6 あるいはカニクイザル IL-6 の添加により細胞増殖を示した。また、BaF/hgp130 は、ヒト IL-6 及びヒト可溶性 IL-6R、あるいは、カニクイザル IL-6 及びカニクイザル可溶性 IL-6R の添加により細胞増殖を示した。サトラリズマブ及びトシリズマブはこれらの細胞増殖に対し濃度依存的な抑制作用を示した。古典的シグナリングによる細胞増殖に対するサトラリズマブ及びトシリズマブの 50%阻害濃度 (IC₅₀) の幾何平均は、ヒト IL-6R に対して 11µg/mL 及び 5.1µg/mL、カニクイザル IL-6R に対して 3.9µg/mL 及び 2.1µg/mL であった。また、トランスシグナリングによる細胞増殖に対するサトラリズマブ及びトシリズマブの IC₅₀ の幾何平均は、ヒト IL-6R に対して 0.038µg/mL 及び 0.078µg/mL、カニクイザル IL-6R に対して 0.046µg/mL 及び 0.067µg/mL であった。

サトラリズマブは、膜結合型 IL-6R を介した IL-6 の古典的シグナリング及び可溶性 IL-6R を介した IL-6 のトランスシグナリングいずれに対しても抑制することが示唆された。

膜結合型及び可溶性 IL-6R を介した IL-6 依存性細胞増殖に対するサトラリズマブの IC₅₀ 値

| 組換え細胞 (発現レセプター) | リガンド等 (濃度) | 抗体 | IC ₅₀ (µg/mL) 幾何平均 (幾何標準偏差) |
|-------------------------------------|--|---------|--|
| 古典的シグナリング | | | |
| BaF/hIL-6R (hgp130/hmIL-6R) | hIL-6 (10ng/mL) | サトラリズマブ | 11 (1.3) |
| | | トシリズマブ | 5.1 (1.8) |
| BaF/CyIL-6R (hgp130/cyno.mIL-6R) | cyno.IL-6 (10ng/mL) | サトラリズマブ | 3.9 (2.3) |
| | | トシリズマブ | 2.1 (1.8) |
| トランスシグナリング | | | |
| BaF/hgp130 (hgp130) | hsIL-6R 及び hIL-6 (30ng/mL ずつ) | サトラリズマブ | 0.038 (1.4) |
| | | トシリズマブ | 0.078 (1.3) |
| BaF/hgp130 (hgp130) | cyno.sIL-6R 及び cyno.IL-6 (30ng/mL ずつ) | サトラリズマブ | 0.046 (1.5) |
| | | トシリズマブ | 0.067 (1.6) |

BaF/CyIL-6R: ヒト gp130 及びカニクイザル膜結合型 IL-6R を発現させた組換え細胞株、BaF/hgp130: ヒト gp130 を発現させた組換え細胞株、BaF/hIL-6R: ヒト gp130 及びヒト膜結合型 IL-6R を発現させた組換え細胞株、cyno.: カニクイザル、h: ヒト、IC₅₀: 50%阻害濃度、IL-6: インターロイキン 6、IL-6R: インターロイキン 6 レセプター、mIL-6R: 膜結合型 IL-6R、sIL-6R: 可溶性 IL-6R

独立して実施した 3 回の試験から得られた IC₅₀ 値の幾何平均と幾何標準偏差を示す。陽性対照としてトシリズマブを使用した。

④ヒト及びカニクイザル Fc レセプターに対する結合活性 (*in vitro*)²⁰⁾

血中滞留性の向上を目的としてサトラリズマブに行われた改変の一つである、酸性条件下での FcRn への結合性増強を評価する目的で、25°C、pH6.0 条件下でのサトラリズマブのヒト及びカニクイザルの FcRn に対する K_D 値を SPR により測定した。陰性対照として、非改変の天然型ヒト IgG2 抗体を使用した。ヒト及びカニクイザル FcRn に対するサトラリズマブの K_D 値と、非改変の天然型ヒト IgG2 抗体の測定の結果は下表のとおりである。

ヒト及びカニクイザル FcRn に対するサトラリズマブの K_D 値

| 抗体 | 対象 | K_D 値($\times 10^{-7}$ mol/L) |
|-----------------|-------------|----------------------------------|
| | | 幾何平均 (幾何標準偏差) |
| サトラリズマブ | ヒト FcRn | 6.8 (1.0) |
| | カニクイザル FcRn | 6.4 (1.0) |
| 非改変の天然型 IgG2 抗体 | ヒト可溶性 FcRn | 21 (1.1) |
| | カニクイザル FcRn | 19 (1.0) |

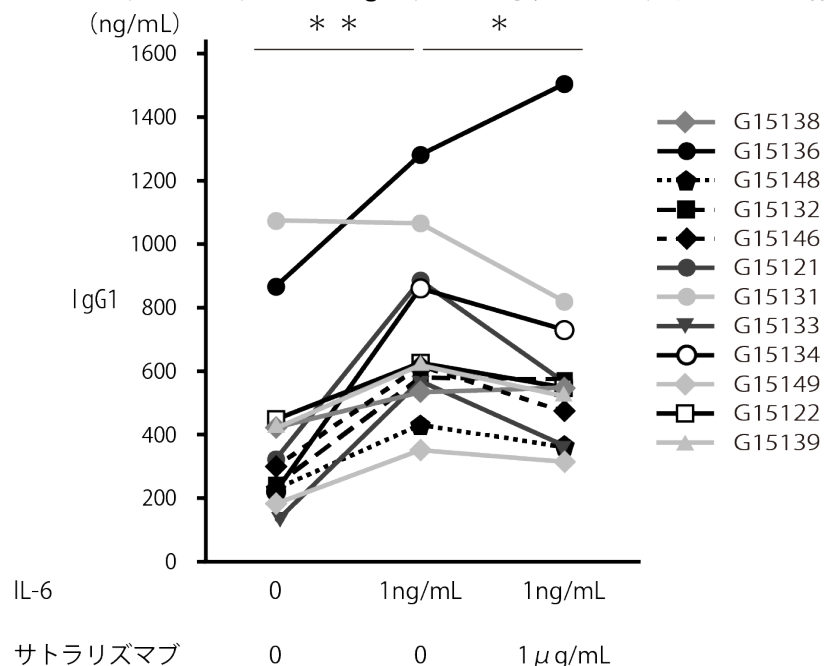
FcRn : 胎児性 Fc レセプター、IgG2 : 免疫グロブリン G2、 K_D : 解離定数
独立して実施した 3 回の SPR による測定から得られた K_D 値の幾何平均と幾何標準偏差を示す。

⑤IL-6 によるヒトプラズマブラストの IgG1 産生に対する抑制作用 (*in vitro*)²¹⁾

健康成人の末梢血より単離したプラズマブラストを、インターロイキン 21 (50ng/mL) と抗 CD40 抗体 (1 μ g/mL) 存在下で、IL-6 (1ng/mL) 及びサトラリズマブ (1 μ g/mL) の有無の条件下で 6 日間培養し、それぞれの培養上清中の IgG1 サブクラスの量を酵素結合免疫吸着測定法 (ELISA) により測定し IgG1 産生の指標とした。

プラズマブラスト (CD19+, CD27+, CD38+, CD180-) による IgG1 産生は IL-6 添加により有意に増加し (変化量は 295 \pm 190ng/mL [平均値 \pm 標準偏差]; P<0.001、対応のある両側 t 検定)、この IL-6 で誘導される IgG1 産生は、サトラリズマブにより有意に抑制された (変化量は 90 \pm 140ng/mL [平均値 \pm 標準偏差]; P<0.05、対応のある両側 t 検定)。以上のことから、サトラリズマブは IL-6 によるヒトプラズマブラストの抗体産生を抑制することが示唆された。

IL-6 によるヒトプラズマブラストの IgG1 産生に対するサトラリズマブの作用



健康成人 12 名から単離されたプラズマブラストによる、インターロイキン 6 (IL-6) 及びサトラリズマブの存在又は非存在下での免疫グロブリン G1 (IgG1) 産生の実測値を示す。

*P<0.05、**P<0.001 (対応のある両側 t 検定)

2) *in vivo*での試験

①カニクイザルにおける IL-6 活性の抑制作用²²⁾

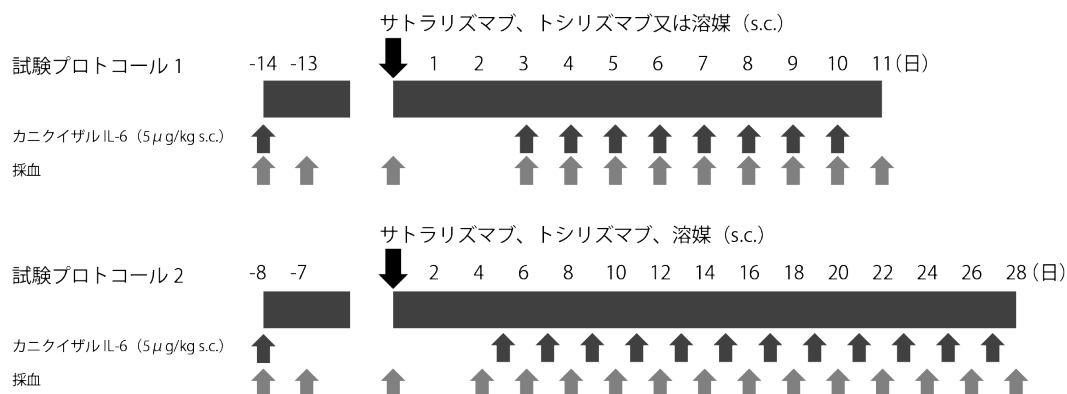
ヒトにおけるサトラリズマブの皮下 (SC) 投与による血中動態と薬効を予測する目的で、カニクイザルを用いて、カニクイザル IL-6 刺激による CRP 産生に対するサトラリズマブの作用を調べた。カニクイザルにとって異種蛋白質であるサトラリズマブを SC 投与することから、試験期間中、抗薬物抗体の出現に伴う血中濃度の低下が懸念された。そのため、抗薬物抗体による影響を受けにくいと考えられる短期評価系 (試験プロトコール 1) とサトラリズマブの臨床での想定投与頻度である月 1 回投与による評価系 (試験プロトコール 2、単回投与後 28 日まで) で評価した。陽性対照としてトシリズマブを使用した。以下に試験プロトコールの概要を示した。

試験方法：

試験プロトコール 1：カニクイザル (雄、1 群 4 例) に溶媒、サトラリズマブ (0.5mg/kg)、又はトシリズマブ (1mg/kg) を SC 投与した。投与前及び投与 3 日後 (day3) から day11 まで、毎日採血した。day3 から day10 まで、採血後にカニクイザル IL-6 (5 μ g/kg) を SC 投与した。

試験プロトコール 2：カニクイザル (雄、1 群 4~5 例) に溶媒、サトラリズマブ (1mg/kg 又は 2mg/kg)、又はトシリズマブ (2mg/kg) を SC 投与した。投与前及び day4 から day28 まで、2 日に 1 回採血した。day5 から day27 まで 2 日に 1 回、カニクイザル IL-6 (5 μ g/kg) を SC 投与した。

いずれの試験プロトコールでも、試験開始前 (試験プロトコール 1 では 14 日前、試験プロトコール 2 では 8 日前) に採血を行い、カニクイザル IL-6 (5 μ g/kg) を SC 投与して 24 時間後の血漿 CRP 濃度 (CRP_{max} と定義) を測定した。



s.c. : 皮下投与、溶媒 (0.5mg/mL ポロキサマー188、20mmol/L ヒスチジン、150mmol/L アルギニン - アスパラギン酸、pH6.0)

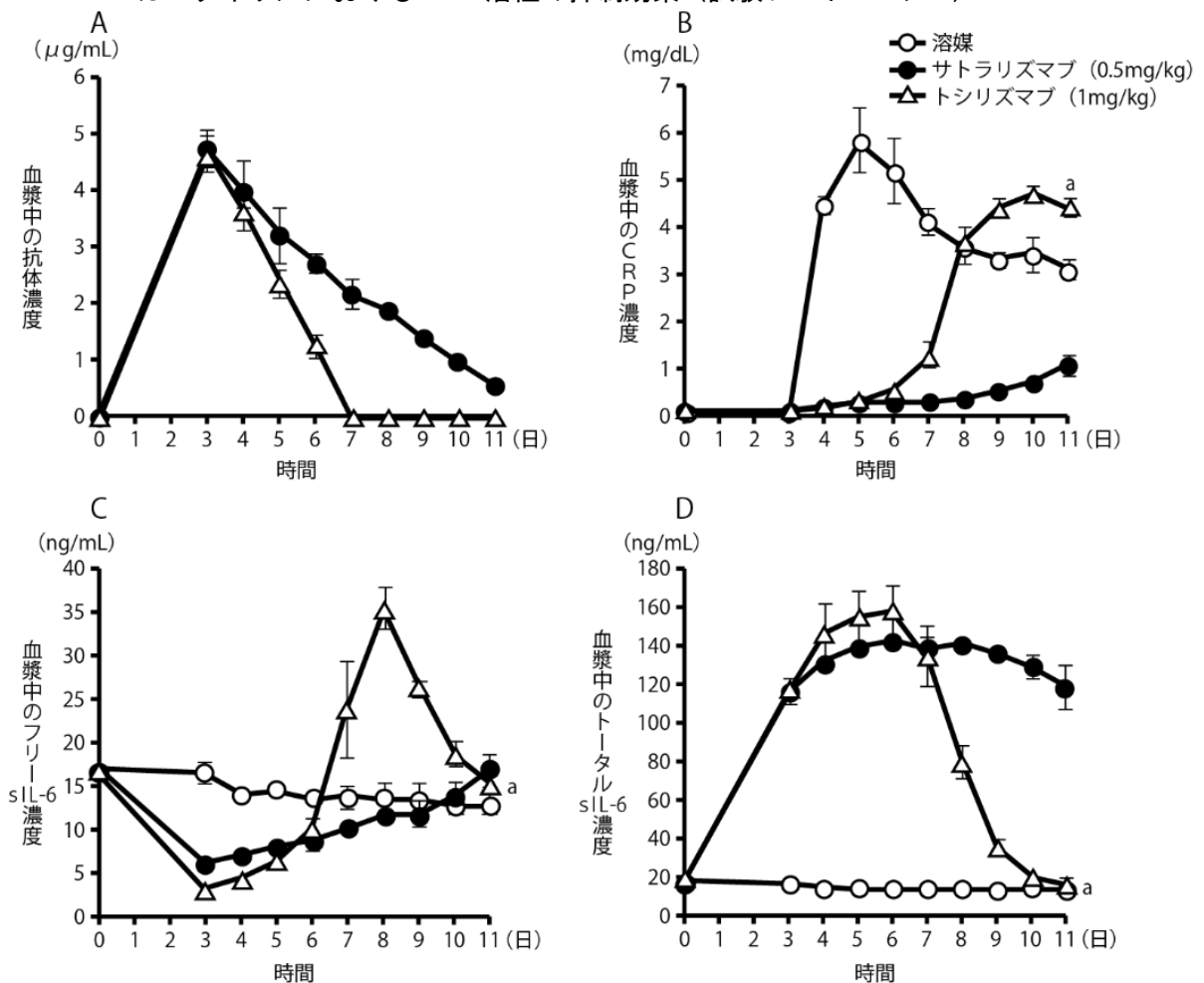
試験プロトコール概要

血液から血漿を分離し、血漿中の CRP 濃度、フリー可溶性 IL-6R 濃度 (サトラリズマブあるいはトシリズマブが結合していない可溶性 IL-6R 濃度)、トータル可溶性 IL-6R 濃度 (サトラリズマブあるいはトシリズマブが結合している可溶性 IL-6R とフリー可溶性 IL-6R の総和濃度)、サトラリズマブ濃度、トシリズマブ濃度、抗サトラリズマブ抗体価、及び抗トシリズマブ抗体濃度を測定した。なお、抗サトラリズマブ抗体価陽性で血漿サトラリズマブ濃度が定量限界 (0.05 μ g/mL) 未満の個体及び抗トシリズマブ抗体が検出され血漿トシリズマブ濃度が定量限界 (0.781 μ g/mL) 未満の個体については、その時点以降のデータを除外して、血漿中の CRP 濃度、フリー可溶性 IL-6R 濃度及びトータル可溶性 IL-6R 濃度の平均値及び標準誤差を算出した。

■試験プロトコール1での試験の結果

サトラリズマブ (0.5mg/kg) 投与群、トシリズマブ (1mg/kg) 投与群とも day3 での平均血漿中濃度は同程度であったが、トシリズマブ投与群の血漿中濃度が day7 で定量限界未満のレベルまで速やかに消失したのに比べて、サトラリズマブ投与群では day10 においても平均で約 1 μ g/mL を維持していた。溶媒投与群で、カニクイザル IL-6 刺激による血漿 CRP 濃度の上昇がみられたが、サトラリズマブ投与群では、day11 まで持続的に血漿 CRP 濃度の上昇が抑制された。また、血漿フリー可溶性 IL-6R 濃度はサトラリズマブ投与後に減少した後、徐々に増加し、day11 に投与前と同レベルとなった。血漿トータル可溶性 IL-6R 濃度はサトラリズマブ投与後に上昇した後、試験期間中維持されていた。なお、サトラリズマブ投与群の 4 例中 2 例で、それぞれ day9 と day10 に抗サトラリズマブ抗体価陽性となったが、その後 day11 まで血漿サトラリズマブ濃度が定量限界未満となることはなかった。

カニクイザルにおける IL-6 活性の抑制効果 (試験プロトコール1)



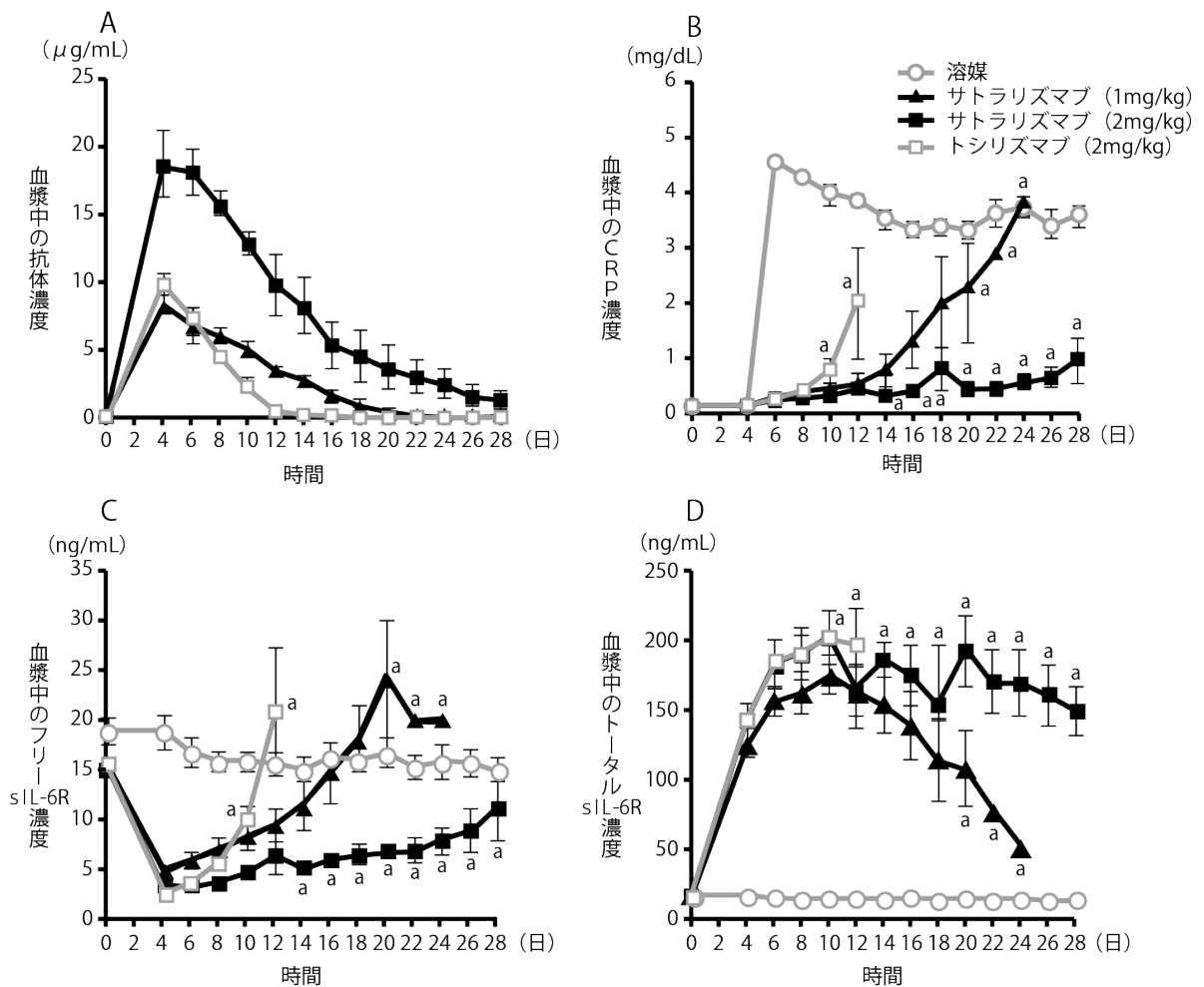
(A) 血漿中のサトラリズマブ濃度及びトシリズマブ濃度、(B) 血漿中の CRP 濃度、(C) 血漿中のフリー-sIL-6 濃度、(D) 血漿中のトータル sIL-6R 濃度、を平均値 \pm 標準誤差 (n=4、a は n=2) で示す。

a: 抗トシリズマブ抗体が検出され血漿中トシリズマブ濃度が定量限界 (0.781 μ g/mL) 未満の個体のデータを除いて平均値と標準誤差を算出した。

■試験プロトコール 2 の試験の結果

サトラリズマブ 2mg/kg 投与群の平均血漿サトラリズマブ濃度は、4日目から 28 日間において 1 μ g/mL 以上に維持され、カニクイザル IL-6 刺激による CRP 産生を day28 においても抑制した。また、血漿フリー可溶性 IL-6R 濃度はサトラリズマブ投与後に減少した後、徐々に増加したものの day28 においても投与前よりも抑制されており、血漿トータル可溶性 IL-6R 濃度はサトラリズマブ投与後に上昇した後、試験期間中維持されていた。なお、2mg/kg のサトラリズマブ投与群では、5 例中 3 例が抗サトラリズマブ抗体価陽性となり (day10、day12 及び day26)、その内 2 例で血漿サトラリズマブ濃度が定量限界未満となった (day14、day20 以降)。また、1mg/kg のサトラリズマブ投与群では、全 4 例が day12 から day20 までに抗サトラリズマブ抗体価陽性となり、day20 から day26 までに血漿サトラリズマブ濃度が定量限界未満となった。

カニクイザルにおける IL-6 活性の抑制効果 (試験プロトコール 2)



(A) 血漿中のサトラリズマブ濃度及びトシリズマブ濃度、(B) 血漿中の CRP 濃度、(C) 血漿中のフリー sIL-6R 濃度、(D) 血漿中のトータル sIL-6R 濃度を平均値±標準誤差 (n=4~5、a は n=1~4、n=1 の場合は実測値) で示す。

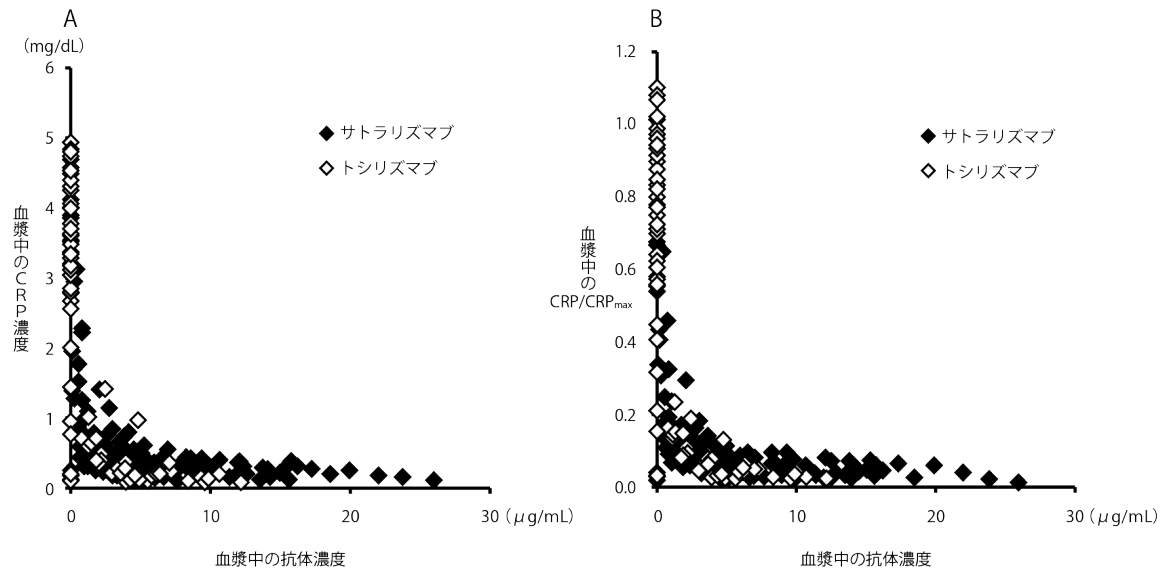
(A) は血漿中のサトラリズマブ濃度又はトシリズマブ濃度が定量限界未満の個体を 0 μ g/mL として平均値及び標準誤差を算出した。

a : 抗サトラリズマブ抗体が検出され血漿サトラリズマブ濃度が定量限界 (0.05 μ g/mL) 未満の個体のデータ、又は抗トシリズマブ抗体が検出され血漿トシリズマブ濃度が定量限界 (0.781 μ g/mL) 未満の個体のデータを除いて平均値と標準誤差を算出した。

■ 血漿サトラリズマブ濃度又は血漿トシリズマブ濃度と血漿 CRP との相関図

血漿 CRP 濃度測定値及び個々の血漿 CRP 濃度測定値を CRP_{max} (サトラリズマブ又はトシリズマブ投与前のカニクイザル IL-6 初回投与後 24 時間の血漿 CRP 濃度) で除算した値をプロットした。その結果、血漿 CRP に対する血漿サトラリズマブ濃度のプロットは、血漿 CRP に対する血漿トシリズマブ濃度のプロットと同様であった。したがって、サトラリズマブはトシリズマブと同程度の血漿中濃度で IL-6 による CRP 産生を抑制することが示された。

血漿サトラリズマブ濃度又は血漿トシリズマブ濃度と血漿 CRP の関係



(A) 血漿中のサトラリズマブ濃度又は血漿中のトシリズマブ濃度と血漿中の CRP 濃度の関係、(B) 血漿中のサトラリズマブ濃度又は血漿中のトシリズマブ濃度と血漿中の CRP/CRP_{max} (サトラリズマブ又はトシリズマブ投与 7 日以上前のカニクイザル IL-6 初回投与後 24 時間の血漿中の CRP 濃度) 値の関係

3) 臨床薬理試験

①SA-001JP 試験における薬力学の評価²³⁾

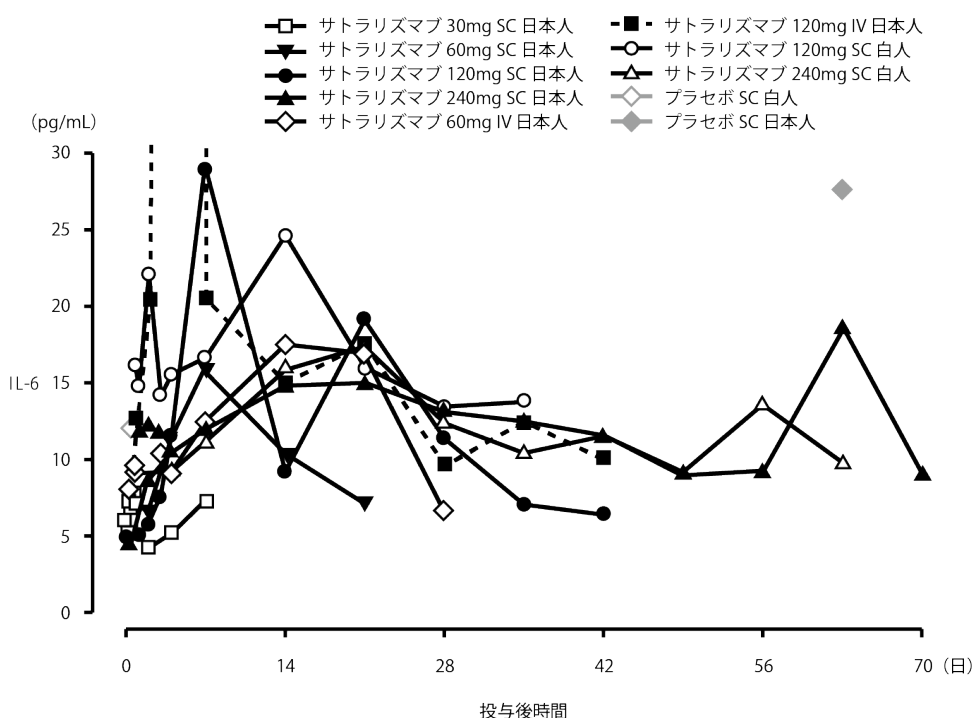
健康成人男性（日本人及び白人）84例を対象としたSA-001JP試験において、サトラリズマブを単回皮下又は単回静脈内投与した際の、IL-6、可溶性IL-6R（sIL-6R）、高感度C反応性蛋白（hsCRP）及び補体（C3、C4、CH50）の濃度推移及び補体値の変動を評価した。

※本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人及び小児には、サトラリズマブ（遺伝子組換え）として1回120mgを初回、2週後、4週後に皮下注射し、以降は4週間隔で皮下注射する。」である。

1) IL-6

本剤群において、投与後に血清中IL-6濃度の上昇が認められた。これはサトラリズマブがIL-6Rと結合することにより、IL-6Rと結合できないIL-6がその消失経路を失うことで上昇するものと考えられた。なお、プラセボ群では被験者の血清中IL-6濃度は定量下限（LLOQ）値（3.13pg/mL）未満であった。

日本人及び白人における血清中IL-6濃度推移



平均値±標準偏差

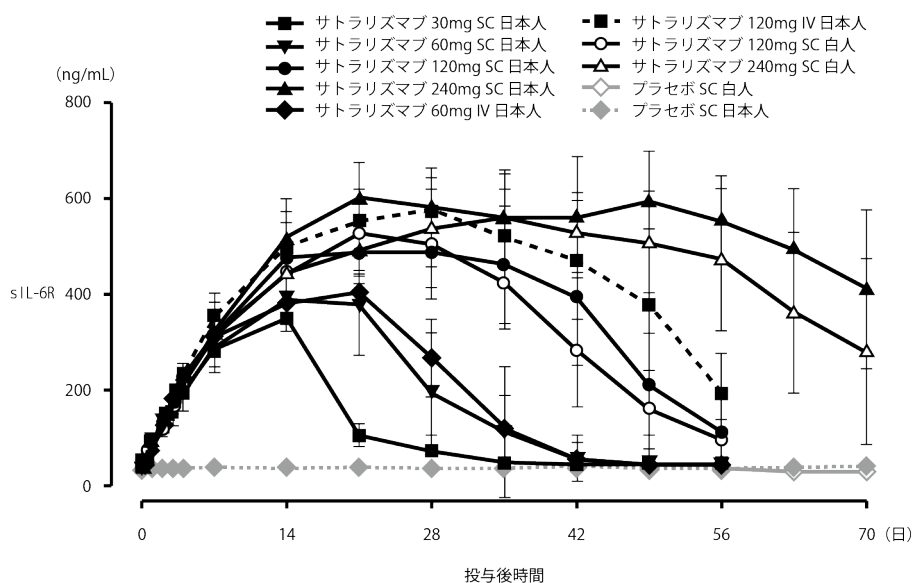
SC：皮下投与、IV：静脈内投与

縦軸は0～30pg/mLの範囲で表示

2) sIL-6R

血清中 sIL-6R 濃度 [サトラリズマブが結合している sIL-6R (結合体) と結合していない sIL-6R (フリー体) の総和] はサトラリズマブ投与直後から上昇を示した。ピーク濃度は、日本人皮下投与群、白人皮下投与群及び日本人静脈内投与群において、用量依存的に増加した。一定期間ピーク濃度付近を推移した後、次第に減少した。ピーク濃度付近を推移する期間は用量依存的に延長することが確認された。サトラリズマブ投与後に確認された sIL-6R 濃度の上昇は、サトラリズマブと結合した sIL-6R のクリアランスがフリー体のクリアランスより小さくなったことによるものと考えられた。その後結合体がサトラリズマブの消失とともに減少したことにより、sIL-6R 濃度が減少したと考えられた。

日本人及び白人における血清中 sIL-6R 濃度推移



平均値±標準偏差

SC : 皮下投与、IV : 静脈内投与

3) hsCRP

日本人及び白人健康成人における、投与群ごとの血清中 hsCRP 濃度の平均値は、プラセボ群では明らかな減少は認められなかったが、本剤投与群ではいずれも投与 3 日後までに減少し、用量依存的に低下期間が延長する傾向が認められた。

4) 補体 (C3、C4、CH50)

日本人及び白人健康成人において、C3、C4、CH50 の平均値の推移はいずれも、プラセボ投与群では変化が認められず、本剤投与群で投与後から次第に減少し、投与 2 週後で最低値になった後、しばらくその値を維持し、その後回復するという傾向であった。用量依存的に低値を維持する期間が長くなったが、血中補体値の低下レベルには用量依存性はなかった。

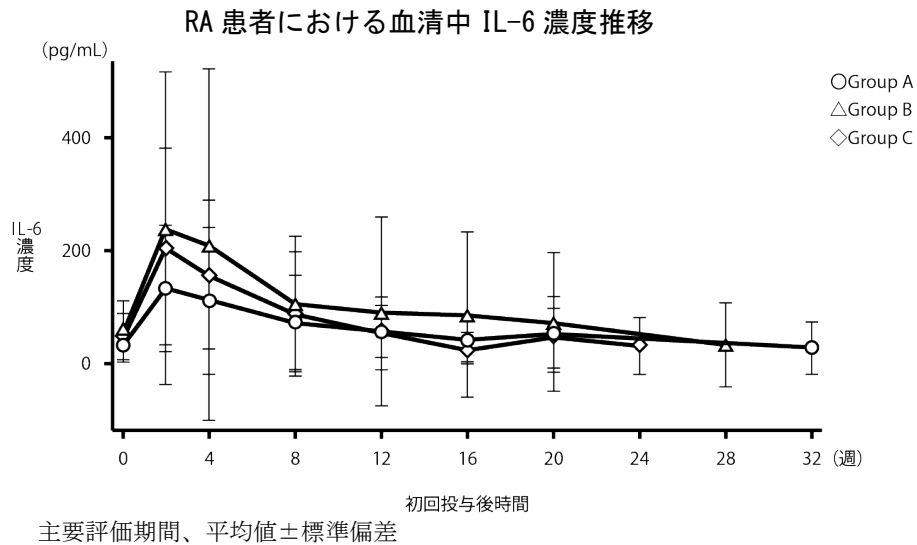
②SA-105JP 試験における薬力学の評価²⁴⁾

関節リウマチ (RA) 患者 33 例を対象とした多施設共同ランダム化非盲検並行群間比較試験において、サトラリズマブを反復皮下投与した際の、血清中 IL-6、sIL-6R 及び CRP の濃度推移を評価した。

※本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人及び小児には、サトラリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 120mg を初回、2 週後、4 週後に皮下注射し、以降は 4 週間隔で皮下注射する。」である。

1) IL-6

主要評価期間における、Group A (120mg 4 週間隔投与 [Q4W])、Group B (60mg Q4W) 及び Group C (30mg Q4W) 各投与群の平均血清中 IL-6 濃度を示した。各投与群とも投与後に血清中 IL-6 濃度の上昇が認められた。



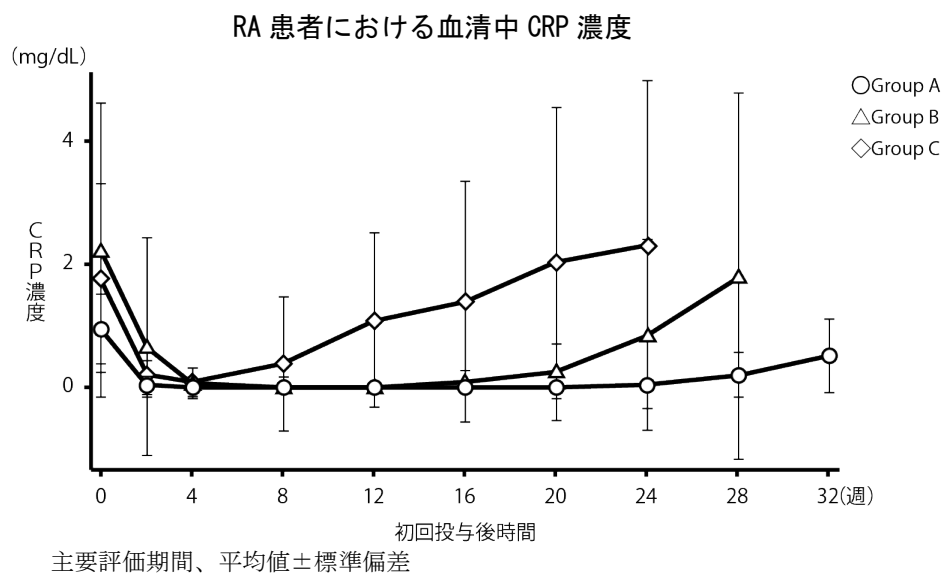
2) sIL-6R

各投与群の平均血清中 sIL-6R 濃度を示した。Group A (120mg Q4W) において、サトラリズマブ投与後、血清中 sIL-6R 濃度は上昇し、その後上昇はプラトーに達した。Group B (60mg Q4W) 及び Group C (30mg Q4W) においても 0、2、4 週後の投与時点では、血清中 sIL-6R 濃度は上昇したものの、8 週以降は 120mg 群と比較して減少傾向を認めた。この結果から、サトラリズマブ 120mg の 4 週間隔投与において sIL-6R はサトラリズマブと結合しているものと考えられた。



3) CRP

主要評価期間の Group A の血清中 CRP 濃度推移は 4 週後から、主要評価期間の最終投与 4 週後(20 週後)まで、半数程度の患者で LLOQ(0.005mg/dL) 未満であった。CRP 正常化(0.3mg/dL 以下)の割合は、いずれの群でも 120mg を投与されていた 4 週時点においては、120mg 投与群で 90.9% (10/11 例)、60mg 投与群で 81.8% (9/11 例) 及び 30mg 投与群で 90.9% (10/11 例) となった。さらに、8 週時点及び 20 週時点において CRP が正常化した割合は、120mg 投与群においては、100% (10/10 例) で変わらず、60mg 投与群においては、81.8% (9/11 例) から 80.0% (8/10 例) で同程度であり、30mg 投与群においては、90.9% (10/11 例) から 33.3% (3/9 例) に減少した。以上のことから、RA 患者の CRP を抑制するためには、120mg を 4 週間隔で投与する必要があると考えられた。



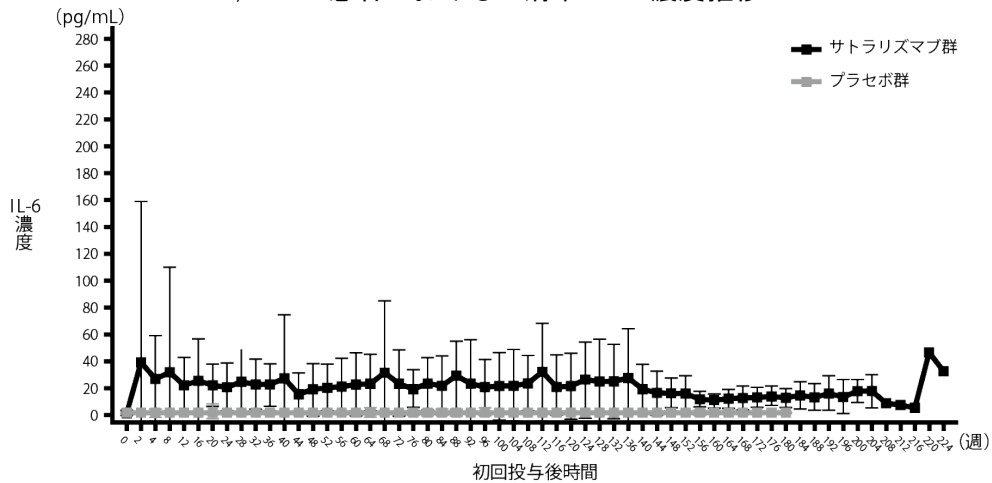
③SA-307JG 試験における薬力学の評価²⁵⁾

NMO 及び NMOSD (青少年を含む) 患者 83 例を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験において、サトラリズマブを反復皮下投与した際の、血清中 IL-6、sIL-6R、hsCRP 濃度の推移及び補体値の変動を評価した。

1) IL-6

各投与群の平均血清中 IL-6 濃度推移を以下に示した。本剤群における、ベースライン及び 2 週後の血清中 IL-6 濃度はそれぞれ、 $1.92 \pm 1.36 \text{pg/mL}$ 及び $40.1 \pm 119 \text{pg/mL}$ (平均値±標準偏差) であり、初回から 2 回目投与時に上昇し、その後若干の変動はみられるものの、そのレベルは維持された。プラセボ群において、血清中 IL-6 濃度に明らかな変動はみられなかった。

NMO/NMOSD 患者における血清中 IL-6 濃度推移

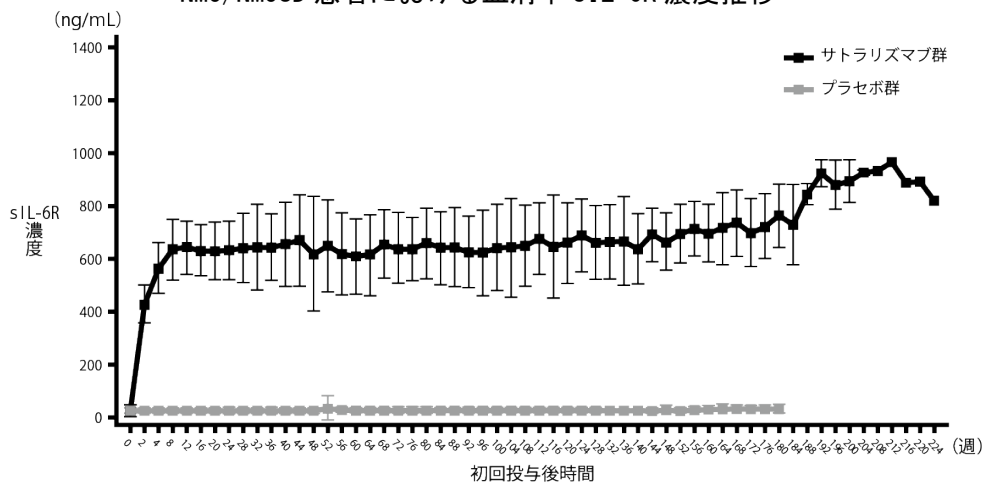


サトラリズマブ群 (N=41) 40 41 41 38 39 35 33 29 28 28 26 24 21 25 24 22 23 22 23 23 21 21 20 20 21 21 21 21 20 20 19 19 19 18 15 12 10 8 9 9 9 9 6 5 3 2 2 2 2 1 1 1 1 1
 プラセボ群 (N=42) 42 41 40 37 33 32 31 30 26 24 23 19 17 18 18 18 17 17 15 16 16 12 16 16 15 13 13 12 13 12 9 10 10 10 10 9 7 5 4 4 3 3 2 2
 二重盲検期間、平均値±標準偏差

2) sIL-6R

各投与群の平均血清中 sIL-6R 濃度推移を以下に示した。本剤群における、ベースライン及び 12 週後の血清中 sIL-6R 濃度はそれぞれ、 $35.1 \pm 21.5 \text{ng/mL}$ 及び $651 \pm 99.2 \text{ng/mL}$ (平均値±標準偏差) であり、投与後上昇し 8~12 週以降そのレベルは維持された。プラセボ群において、血清中 sIL-6R 濃度に明らかな変動はみられなかった。

NMO/NMOSD 患者における血清中 sIL-6R 濃度推移

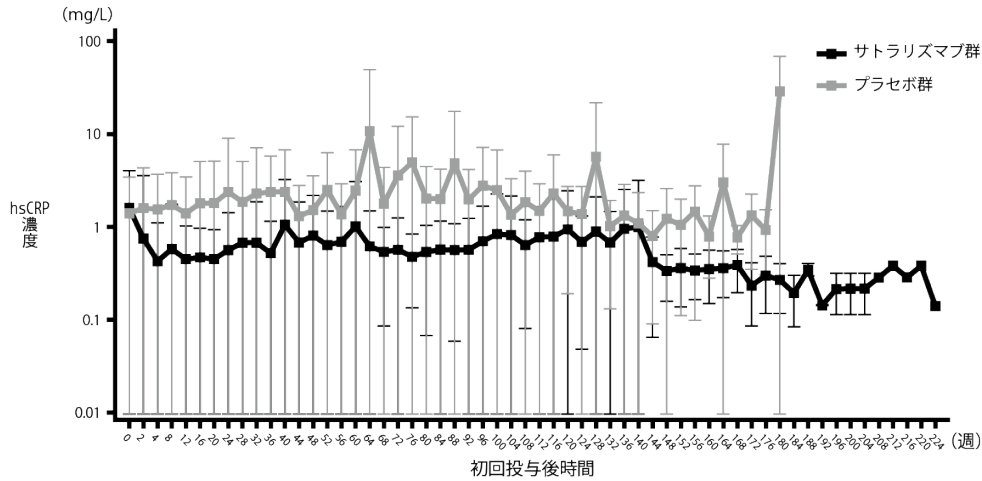


サトラリズマブ群 (N=41) 40 41 41 39 39 35 33 30 28 28 26 24 23 25 24 24 22 23 23 22 21 21 20 21 21 21 21 20 20 19 19 19 18 15 12 10 9 9 9 9 6 5 3 2 2 2 1 1 1 1 1
 プラセボ群 (N=42) 42 41 40 37 33 32 31 30 26 24 23 19 18 18 18 17 17 15 16 16 13 16 16 15 14 13 12 13 12 10 10 10 10 9 7 5 4 4 3 3 2 2
 二重盲検期間、平均値±標準偏差

3) hsCRP

各投与群の平均血清中 hsCRP 濃度推移を示した。本剤群において、4 週までに hsCRP の減少が認められた。

NMO/NMOSD 患者における血清中 hsCRP 濃度推移



サトラリズマブ群 (N=41) 41 40 41 39 38 35 33 33 30 28 26 25 23 25 24 23 24 22 23 23 22 21 21 20 21 20 21 21 21 21 20 20 20 19 19 19 18 15 12 10 9 9 9 8 8 6 5 3 2 2 2 1 1 1 1 1
 プラセボ群 (N=42) 42 41 40 37 33 32 31 30 26 24 23 19 18 18 18 18 17 17 15 15 16 16 14 16 16 15 14 13 12 13 12 10 10 10 10 9 7 5 5 4 4 3 3 2 2

二重盲検期間、平均値±標準偏差

片対数グラフ

4) 補体 (C3、C4、CH50)

本剤群において、補体値の平均値及び中央値はいずれも減少した。プラセボ群において、補体値に明らかな変動はみられなかった。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

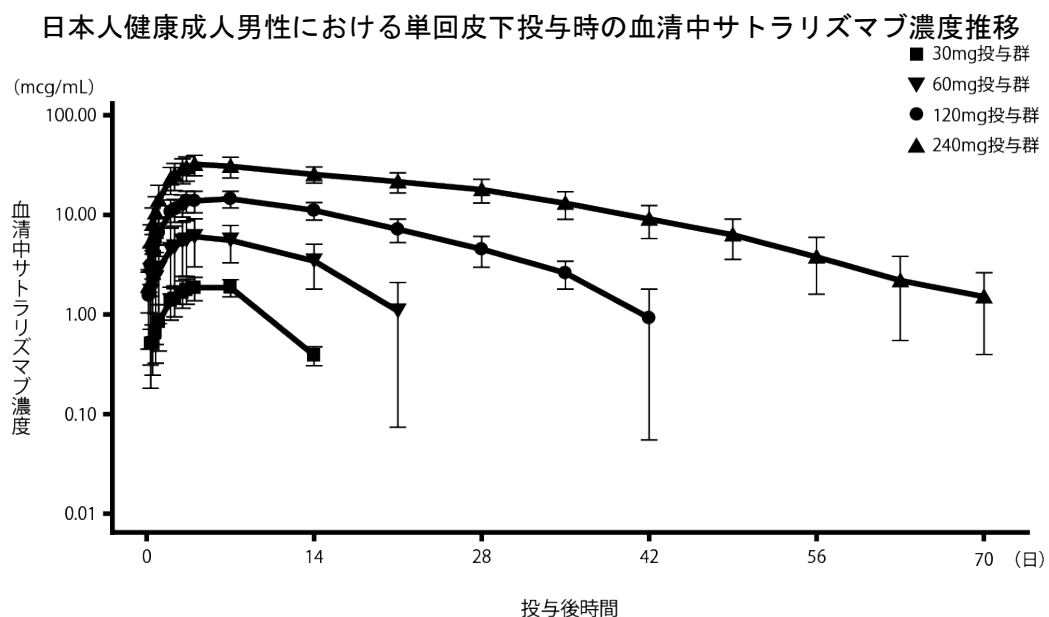
(1) 治療上有効な血中濃度

「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」参照

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人男性を対象とした単回投与試験 (SA-001JP 試験)²⁷⁾

日本人健康成人男性にサトラリズマブ 30、60、120 及び 240mg を腹部に単回皮下投与したときの血清中サトラリズマブ濃度推移及び薬物動態パラメータは下図及び下表のとおりであった。皮下投与後の最高血清中濃度到達時間(T_{max})の中央値は 4.00~6.99 日であった。 AUC (AUC_{inf}) 及び C_{max} の平均値は用量比を上回って上昇した。



平均値±標準偏差

30mg 群 : 6 例、60mg 群 : 6 例、120mg 群 : 12 例、240mg 群 : 12 例

日本人健康成人男性における単回皮下投与時の薬物動態パラメータ

| 投与量 | AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$) | AUC_{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$) | C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$) | T_{max} (day) | $t_{1/2}$ (day) |
|-----------------|---|--|--|-----------------------------|------------------------|
| 30mg [n=6] | 20.2 (算出せず) [1] | 16.1 (34.5) [6] | 1.94 (22.2) [6] | 5.50 (3.33-7.02) [6] | 3.81 (算出せず) [1] |
| 60mg [n=6] | 105 (46.3) [4] | 81.3 (55.6) [6] | 6.33 (44.3) [6] | 4.00 (3.33-7.02) [6] | 5.26 (32.1) [4] |
| 120mg [n=12] | 311 (23.9) [12] | 307 (24.3) [12] | 15.3 (17.7) [12] | 6.99 (3.33-7.03) [12] | 4.56 (32.7) [12] |
| 240mg [n=12] | 987 (24.7) [12] | 973 (23.9) [12] | 33.7 (22.1) [12] | 5.50 (3.00-14.0) [12] | 6.58 (42.2) [12] |

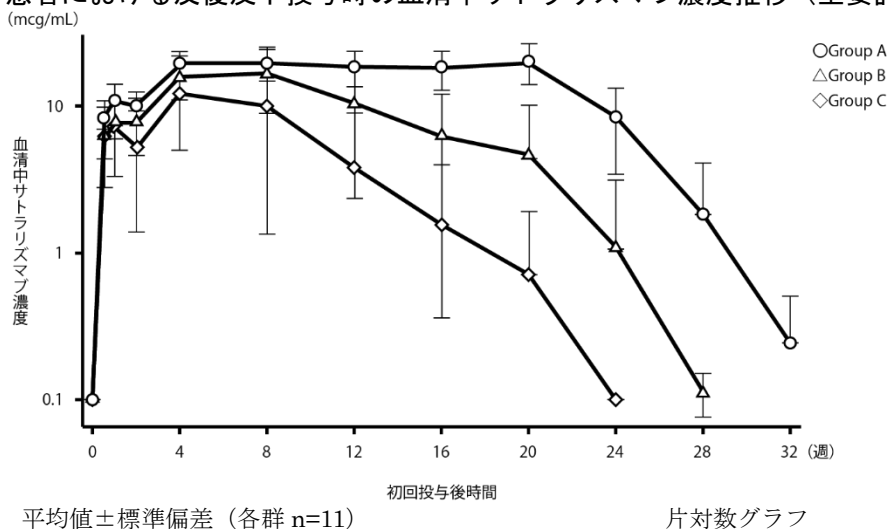
T_{max} : 中央値 (範囲)、 T_{max} 以外 : 平均 (変動係数、%)、[] : パラメータ算出例数

※本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人及び 12 歳以上の小児には、サトラリズマブ(遺伝子組換え)として 1 回 120mg を初回、2 週後、4 週後に皮下注射し、以降は 4 週間隔で皮下注射する。」である。

2) RA 患者を対象とした反復投与試験 (SA-105JP 試験)²⁸⁾

日本人 RA 患者にサトラリズマブ 120mg を 0、2、4 週後に投与し、その後 30mg (Group C)、60mg (Group B)、120mg (Group A) を 4 週間隔で 16 週後まで反復皮下投与したときの血清中サトラリズマブ濃度推移は下図のとおりである。サトラリズマブ 120mg の 4 週間隔投与群 (Group A) における平均血清中サトラリズマブ濃度は、初回投与 4~8 週後に定常状態に達したと考えられた。

日本人 RA 患者における反復皮下投与時の血清中サトラリズマブ濃度推移 (主要評価期間)

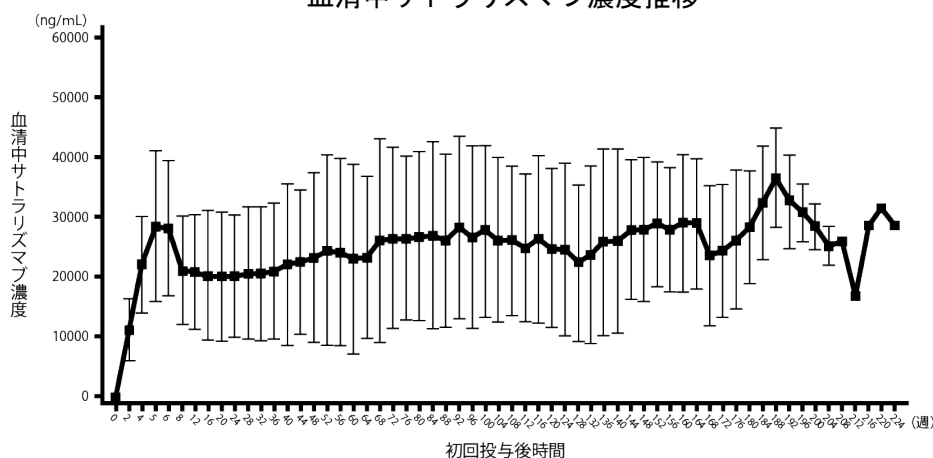


※本剤の承認された効能又は効果は「視神経脊髄炎スペクトラム障害 (視神経脊髄炎を含む) の再発予防」、用法及び用量は「通常、成人及び小児には、サトラリズマブ (遺伝子組換え) として 1 回 120mg を初回、2 週後、4 週後に皮下注射し、以降は 4 週間隔で皮下注射する。」である。

3) 12 歳以上の NMO/NMOSD 患者を対象とした反復投与試験 (SA-307JG 試験)²⁹⁾

12 歳以上の日本人及び外国人 NMO/NMOSD 患者 41 例にサトラリズマブ 120mg を 0、2、4 週後に投与し、その後 4 週間隔で反復皮下投与したときの血清中サトラリズマブ濃度推移は下図のとおりである。初回投与後 2 週、4 週及び 8 週後の血清中トラフ濃度はそれぞれ、 $11.3 \pm 5.13 \mu\text{g/mL}$ 、 $22.2 \pm 8.00 \mu\text{g/mL}$ 及び $21.2 \pm 9.05 \mu\text{g/mL}$ (平均値±標準偏差) であった。血清中サトラリズマブ濃度は、初回投与 4~8 週後に定常状態に達したと考えられた。

12 歳以上の日本人及び外国人 NMO/NMOSD 患者における反復皮下投与時の血清中サトラリズマブ濃度推移

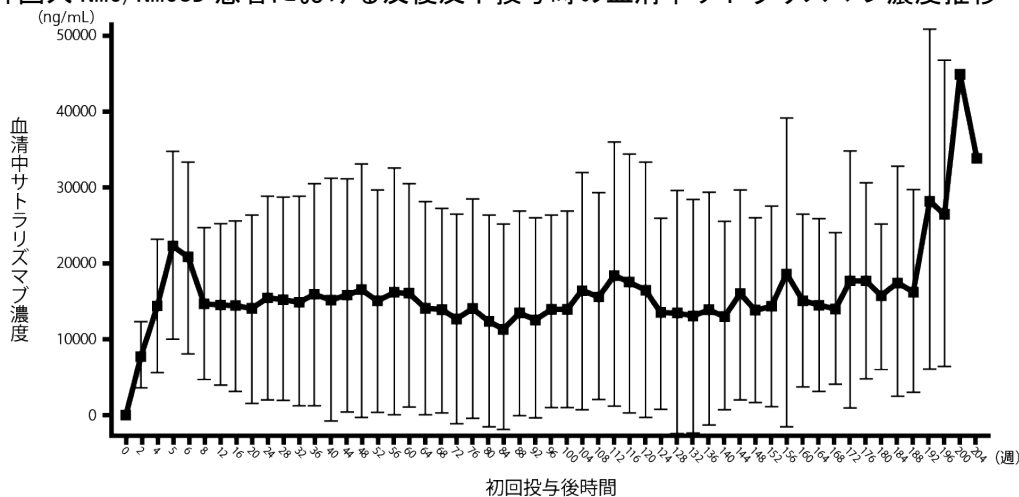


サトラリズマブ群 (N=41) 40 41 38 20 20 39 38 35 33 30 28 26 25 23 25 24 24 22 23 22 21 21 20 21 21 21 21 21 20 20 20 19 19 18 15 12 10 9 9 9 9 6 5 3 2 2 2 1 1 1 1 1
 二重盲検期間、平均値±標準偏差 (n=41)

4) NMO/NMOSD 患者を対象とした反復投与試験 (SA-309JG 試験) ³⁰⁾

外国人 NMO/NMOSD 患者 63 例にサトラリズマブ 120mg を 0、2、4 週後に投与し、その後 4 週間隔で反復皮下投与したときの血清中サトラリズマブ濃度推移は下図のとおりである。初回投与後 2 週、4 週及び 8 週後の血清中トラフ濃度はそれぞれ、 $8.10 \pm 4.54 \mu\text{g/mL}$ 、 $14.6 \pm 8.93 \mu\text{g/mL}$ 及び $14.9 \pm 9.96 \mu\text{g/mL}$ (平均値±標準偏差) であった。初回投与 4~8 週後に定常状態に達したと考えられた。

外国人 NMO/NMOSD 患者における反復皮下投与時の血清中サトラリズマブ濃度推移



サトラリズマブ群 (N=63) 62 61 56 44 42 60 55 53 55 53 52 50 46 44 44 44 45 43 42 41 42 42 40 35 32 31 20 22 22 19 15 14 15 15 13 13 11 12 12 11 11 11 10 7 7 6 4 2 2 1 1

二重盲検期間、平均値±標準偏差 (n=63)

5) 母集団薬物動態解析による NMO/NMOSD 患者の定常状態における曝露量 ³¹⁾

健康成人及び NMOSD 患者から得られた血清中サトラリズマブ濃度を用いて母集団薬物動態解析を行った結果、クリアランス (CL) に対して病態、体重、製剤、抗サトラリズマブ抗体の有無、中央及び末梢コンパートメント分布容積 (V_c 及び V_p) 並びにコンパートメント間クリアランス (Q) に対して体重、バイオアベイラビリティに対して抗サトラリズマブ抗体の有無が統計学的に有意な共変量であった。NMOSD 患者に、サトラリズマブ 120mg を 0 週、2 週後、4 週後に皮下投与し、以降 4 週間隔で皮下投与したときの、シミュレーションに基づく定常状態 (52 週時点) における C_{max} 及び 1 投与間隔における AUC (AUC_{0-28d}) は下記のとおりであった。

視神経スペクトラム障害患者全体及び体重群別の、シミュレーションに基づく定常状態 (52 週時点) における曝露量

| 集団 | 例数 | C_{max} ($\mu\text{g/mL}$) | AUC_{0-28d} ($\mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$) |
|---------------------------|-----|-----------------------------------|--|
| 全体集団 | 154 | 31.5 (14.9) | 737 (386) |
| 体重群 Q1 (39.4–57.3kg) | 52 | 44.4 (11.5) | 1060 (316) |
| 体重群 Q2 (>57.3–75.0kg) | 52 | 32.2 (10.2) | 756 (275) |
| 体重群 Q3 (>75.0–151.0kg) | 50 | 17.4 (8.19) | 380 (206) |

平均値 (標準偏差)

(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

「VII. 3. 母集団 (ポピュレーション) 解析」参照

(2) 吸収速度定数

「VII. 3. 母集団 (ポピュレーション) 解析」参照

(3) 消失速度定数

「VII. 3. 母集団 (ポピュレーション) 解析」参照

(4) クリアランス

日本人及び白人健康成人男性 51 例に本剤 30~240mg を単回皮下投与した際のサトラリズマブの全身クリアランス (CL/F) の平均値は、256~1490mL/day であった⁵⁾。

(5) 分布容積

「VII. 3. 母集団 (ポピュレーション) 解析」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³¹⁾

(1) 解析方法

非線形混合効果モデルにより母集団薬物動態解析を実施した。

初めに構造モデル及び確率論的モデルを検討し、一般化加法モデルによって薬物動態パラメータに統計学的に有意な影響を与える共変量を探索した後、共変量効果を含む最終モデルを構築した。

(2) パラメータ変動要因

健康成人を対象とした SA-001JP 試験、並びに NMO/NMOSD 患者を対象とした SA-307JG 試験及び SA-309JG 試験の計 226 例 4715 時点のデータに基づく母集団薬物動態解析の結果、成人 NMO/NMOSD 患者における血清中サトラリズマブ濃度推移は、線形消失、標的依存型 (ミカエリス-メンテン) 消失及び一次吸収を含む、2-コンパートメントモデルで記述された。構築された最終モデルによる母集団薬物動態パラメータ (推定値) は、吸収速度定数が 0.251/day、線形クリアランスが 0.0601L/day、中心コンパートメント容積 (V_c) が 3.46L であった。最終モデルには以下の共変量を含めた。

・ CL に対する病態の影響

健康成人は NMO/NMOSD 患者に比べ CL が 1.96 倍であった。

・ CL、Q、 V_c 及び V_p に対する体重の影響

アロメトリー係数として CL 及び Q : 0.75、 V_c 及び V_p : 1 を組み込んだ。

・ CL に対する製剤の影響

プレフィルドシリンジに変更したことによる CL 増大は 8.6% (95%CI : 6.4~10.8%) であった。

・ CL に対する抗サトラリズマブ抗体発現の影響

抗サトラリズマブ抗体発現時に 45.1% (95%CI : 20.2~70.0%) CL が増大した。

- ・ バイオアベイラビリティに対する抗サトラリズマブ抗体発現の影響
一時点でも抗サトラリズマブ抗体が陽性となった患者において、 F_{sc} が低下した [-13.4% (95%CI : -9.3~-17.5%)]。

4. 吸収³²⁾

日本人健康成人を対象にサトラリズマブ 60mg 及び 120mg を投与した際の、静脈内投与に対する皮下投与時のバイオアベイラビリティは 63.6% (90%信頼区間 : 42.5~95.3%) 及び 69.4% (90%信頼区間 : 56.4~85.4%) であった (日本人データ)。

※本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人及び小児には、サトラリズマブ (遺伝子組換え) として 1 回 120mg を初回、2 週後、4 週後に皮下注射し、以降は 4 週間隔で皮下注射する。」である。

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 (カニクイザル)³³⁾

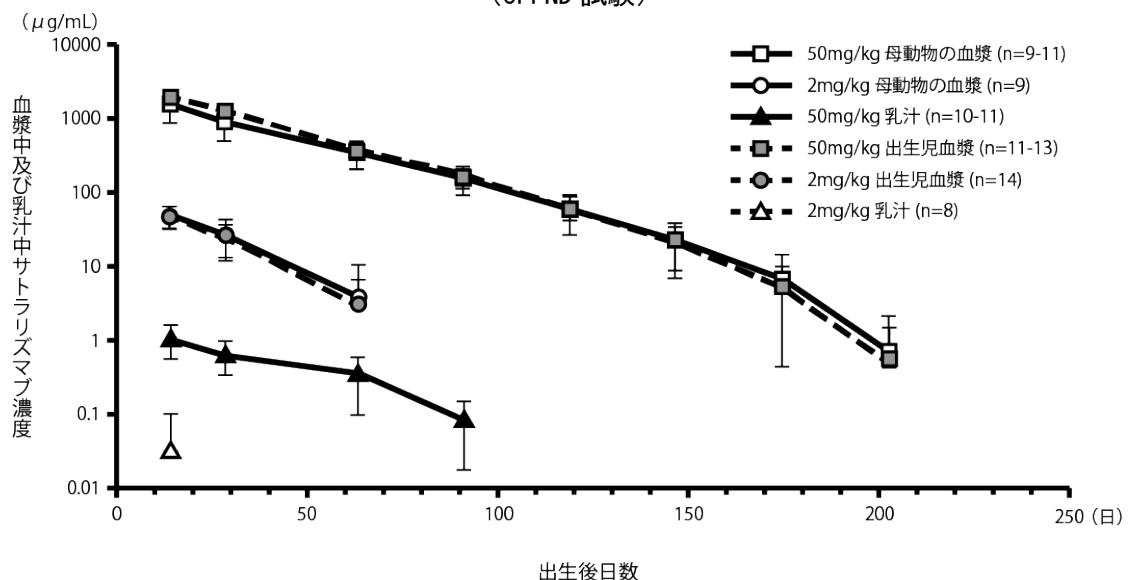
妊娠カニクイザルに 2.0 又は 50mg/kg の用量で週 1 回、妊娠 20 日から出産まで反復 SC 投与した。出産後 14 日以降の母動物及び出生児の血漿中サトラリズマブ濃度は同様であったが、乳汁中サトラリズマブ濃度は低かった。これらのことから、母動物に投与されたサトラリズマブは血液胎盤関門を通過し、胎児はそのサトラリズマブに曝露されたと考えられた。

(「VII. 5. (3) 乳汁への移行性 (カニクイザル)」参照)

(3) 乳汁への移行性 (カニクイザル)³³⁾

妊娠 20 日から出産まで反復 SC 投与し、出産後 14 日以降の乳汁中サトラリズマブ濃度を測定した結果は下図のとおりであった。個々の母動物の乳汁中/血漿中濃度比は 0.9%未満であった。

妊娠カニクイザルにサトラリズマブを 2.0 及び 50mg/kg の用量で週 1 回、妊娠 20 日から出産まで反復 SC 投与後の出産後母動物及び出生児血漿中及び乳汁中サトラリズマブ濃度推移 (ePPND 試験)



各値は平均値±標準偏差を表す。2mg/kg 群の乳汁中濃度は C_{max} を表す。

妊娠カニクイザルにサトラリズマブを 2.0 及び 50mg/kg の用量で週 1 回、妊娠 20 日から出産まで反復 SC 投与後の出産後 14 日の血漿中及び乳汁中サトラリズマブ濃度 (ePPND 試験)

| | 濃度 (µg/mL) | |
|--------|----------------------------|------------------------|
| | 2mg/kg | 50mg/kg |
| 母動物の血漿 | 44.4±13.8 ^a | 1300±480 ^b |
| 出生児の血漿 | 46.2±14.6 ^c | 1860±460 ^d |
| 乳汁 | 0.0320±0.0712 ^e | 1.03±0.48 ^b |

値は平均値±標準偏差を示す。

^an=9。 ^bn=11。 ^cn=14。 ^dn=13。 ^en=8 (C_{max} 値)

(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

該当資料なし

<参考>

IgG 抗体は主にリソソーム内で蛋白質と同様に異化作用を受け、その後体内から除去又は再利用される^{34,35)}ため、サトラリズマブも同様の代謝を受けると考えられる。

(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

該当資料なし

(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

該当資料なし

<参考>

IgG 抗体は主にリソソーム内で蛋白質と同様に異化作用を受ける。異化により生成した小さなペプチドやアミノ酸は尿中に排泄されるか、内因性アミノ酸プールに加わる^{34,35)}。サトラリズマブの体内からの排泄に関しても、他の IgG 抗体と同様であると考えられる。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

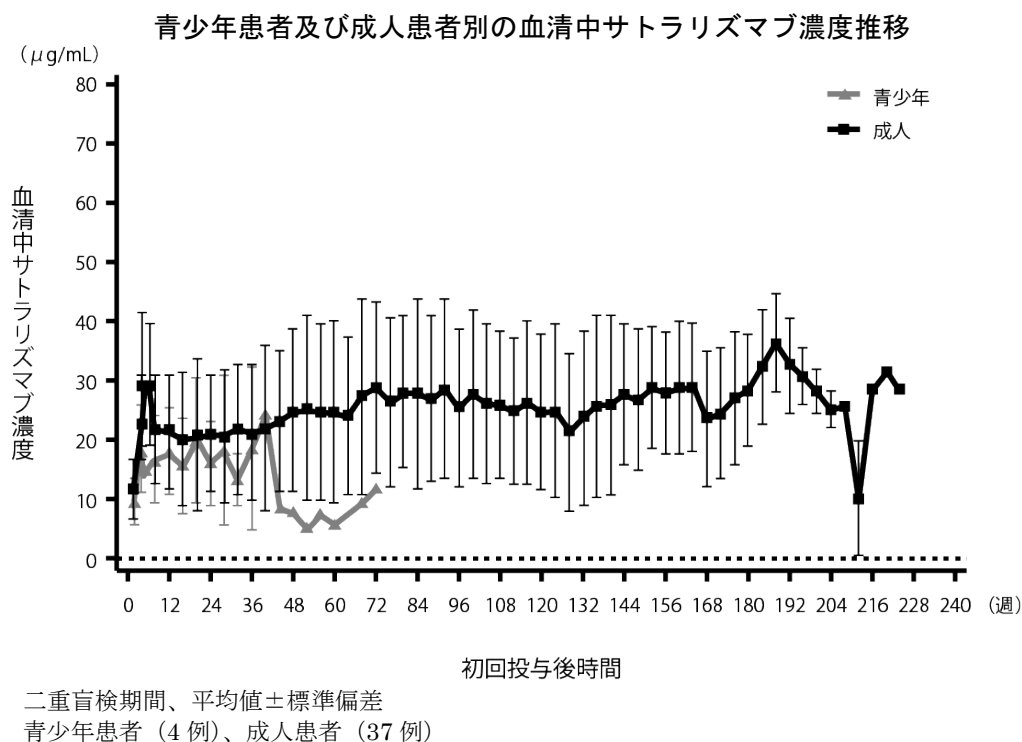
9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

青少年における薬物動態パラメータ^{31,36)}

SA-307JG 試験の二重盲検期間において、サトラリズマブ 120mg を 0、2、4 週後に投与し、その後 4 週間隔で反復皮下投与したときの平均血清中サトラリズマブ濃度推移を、青少年患者（12 歳以上 18 歳未満、4 例）及び成人患者（18 歳以上 74 歳以下、37 例）別に下図に示した。初回投与 8 週後の平均血清中サトラリズマブ濃度は、青少年患者及び成人患者においてそれぞれ 16.7 $\mu\text{g/mL}$ 及び 21.8 $\mu\text{g/mL}$ であり、青少年患者の曝露量は成人患者の曝露量に比べ低い傾向にあったものの、複数の症例が登録されていた期間においては、青少年及び成人の薬物動態プロファイルに明確な差は認められなかった。また、SA-307JG 試験の青少年患者 8 例（主要解析のためのデータカットオフ後に追加登録された 1 例を含む）の青少年患者において、母集団薬物動態解析を用いて予測された定常状態における曝露量及びレセプター占有率は、成人の曝露量と同程度であった。



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 感染症

本剤投与により、敗血症、肺炎等の重篤な感染症があらわれ、致命的な経過をたどるおそれがある。本剤は IL-6 の作用を抑制し治療効果を得る薬剤である。IL-6 は急性期反応（発熱、CRP 増加等）を誘引するサイトカインであり、本剤投与によりこれらの反応が抑制され、感染症に伴う症状が抑制されることがある。そのため感染症の発見が遅れ、重篤化するおそれがあるので、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し問診を行うこと。症状が軽微であり急性期反応が認められないときでも、白血球数、好中球数の変動に注意し、感染症が疑われる場合には、胸部 X 線、CT 等の検査を実施し、適切な処置を行うこと。[8.1、8.5、11.1.1 参照]

1.2 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。

1.3 本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師が使用すること。

<解説>

1.1 IL-6 は種々の免疫応答に関与しており、各種炎症に反応し、肝細胞に対して CRP の生合成を誘導するサイトカインである。また、発熱のコントロールにも関与している。したがって、本剤の薬理作用によって、急性期反応*（発熱、CRP 増加等）を誘引する IL-6 作用が抑制されるため、感染症の発見が遅れる可能性がある。また、免疫機能が低下する可能性もあり、これらのことから感染症が重篤化あるいは致命的な経過をたどるおそれがある。

*（参考）急性期反応の一般的所見³⁷⁾

全身所見：発熱、倦怠感、皮膚発赤、腫脹、疼痛等

検査所見：赤沈亢進、CRP 増加、ときに血小板増多等

患者に対し、感染症が疑われる症状（喘鳴、咽頭痛、咳嗽、腹痛、嘔吐、筋肉・関節痛、皮膚の異常、尿路感染の症状等）が認められた場合には速やかに担当医師に報告するように、日常の診療時に指導する必要がある。

1.2 重篤な副作用が発現することがある本剤の危険性及び本剤が疾病を完治させる薬剤でないことを患者に十分に説明し、理解が得られた場合、かつ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。治療開始後は本剤が感染症等の指標となる急性期反応（発熱、CRP 増加等）を抑制するため、感染症を発症した場合の診断が遅くなり、感染症が重篤化するおそれがあることが想定される。

1.3 本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師のもとで投与されることが安全対策上必要であることから設定した。

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)

2.1 重篤な感染症を合併している患者 [感染症が悪化するおそれがある。] [8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

2.2 活動性結核の患者 [症状を悪化させるおそれがある。] [8.2、9.1.3 参照]

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

2.1 本剤はIL-6作用を抑制するため、感染症を合併している患者に投与すると免疫機能も低下し、感染症がさらに重篤化し、致命的な経過をたどるおそれがある。

2.2 本剤の投与により結核が重篤化することが考えられる。

2.3 本剤の成分に対して、過敏症の既往歴のある患者には本剤の投与を避ける必要があることから設定した。本剤投与に際しては、本剤の成分に対する過敏症の既往歴の有無を確認する必要がある。「Ⅳ. 2. (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤」を参照すること。

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 本剤投与により、急性期反応（発熱、CRP 増加等）、感染症状が抑制され、感染症発見が遅れる可能性があるため、急性期反応が認められないときでも、白血球数、好中球数を定期的に測定し、これらの変動及び喘鳴、咳嗽、咽頭痛等の症状から感染症が疑われる場合には、胸部 X 線、CT 等の検査を実施し適切な処置を行うこと。また、感染症の自覚症状に注意し、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。[1.1、2.1、9.1.1、11.1.1 参照]
- 8.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診（結核の既往歴、結核患者との濃厚接触歴等）及び胸部 X 線検査に加え、インターフェロン- γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。本剤投与中は、胸部 X 線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には、速やかに担当医師に相談するよう指導すること。[2.2、9.1.3 参照]
- 8.3 抗 IL-6 受容体抗体製剤において B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているので、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すること。[9.1.2 参照]
- 8.4 本剤投与中は、生ワクチンの接種に起因する感染症発現の可能性を否定できないので、生ワクチンの接種は行わないこと。
- 8.5 本薬は消失半減期が長く、投与中止後の本薬の血中からの消失は緩徐であり、その間 IL-6 シグナルの抑制効果が持続するため、感染症の発現等に注意すること。[1.1、11.1.1、16.1.2、16.8.1 参照]
- 8.6 アナフィラキシーショック、アナフィラキシーがあらわれるおそれがあるので、適切な薬物治療（アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬等）や緊急処置を直ちに実施できるようにしておくこと。また、投与終了後も症状のないことを確認すること。[11.1.2 参照]
- 8.7 総コレステロール値、トリグリセリド値、LDL コレステロール値の増加等の脂質検査値異常があらわれることがあるので、必要に応じて脂質検査を実施し、臨床上必要と認められた場合には、高脂血症治療薬の投与等の適切な処置を考慮すること。
- 8.8 本剤の投与開始にあたっては、医療機関において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者又はその介護者が理解し、確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。自己投与の適用後、感染症等の本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、速やかに医療機関へ連絡するよう患者に指導を行うこと。使用済みの注射器を再使用しないように患者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導の徹底を行うと同時に、使用済みの注射器を廃棄する容器を提供すること。

<解説>

- 8.1 IL-6 は、感染症及び炎症状態に反応して肝細胞からの急性期タンパクの生合成を誘導する中心的なメディエーターであり、さらに発熱のコントロールにも関与している。したがって、本剤投与により IL-6 作用が抑制され、CRP 増加や発熱等の急性期反応がマスクされる可能性があることから、本剤投与中は、これらの変動がわずかな場合、あるいは認められない場合で

も、聴診での異常や感染症の自覚症状及び白血球数増加等を早期に把握するようにして、感染症が疑われる場合には、速やかに画像診断等の精査をする必要がある。（「Ⅷ. 1. 警告内容とその理由」参照）

- 8.2 一般的に、結核菌が生体に侵入した際の免疫応答として、TNF- α が中心となって生体が肉芽腫を形成して結核菌を封じ込めることが知られている。本剤は、IL-6 作用を抑制するが、IL-6 作用を抑制することで、結核菌に対する生体防御反応に何らかの影響を及ぼすといった知見は得られていない。
- 第Ⅲ相臨床試験（SA-307JG 試験及び SA-309JG 試験）の安全性解析対象症例 145 例における結核の発現例は認められていない。本剤投与における結核発症の危険性としては、他の感染症が発現する場合と同様に、本剤の薬理作用によって IL-6 作用が抑制されて結核感染の発見が遅れる可能性がある。また、免疫機能が低下する可能性もあり、結核が顕在化、あるいは重篤化する可能性が否定できないと考えられる。
- 8.3 既存の抗 IL-6 受容体抗体製剤において、B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されており、本剤においても発現の可能性は否定できない。本剤の投与に際しては、投与に先立ち B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。
- 8.4 本剤投与中は、IL-6 作用が抑制され、免疫機能が低下する可能性があることから、生ワクチン接種による感染の可能性が否定できない。本剤投与中は、生ワクチンを接種しないこと。
- 8.5 第Ⅰ相臨床試験（SA-001JP 試験）においてサトラリズマブ 120mg を投与した際の $t_{1/2}$ の平均値は 4.56 日と長く、投与中止後の本剤の血中からの消失は緩徐であり、IL-6 シグナルの抑制効果が持続する。その間、感染症の発現等に注意が必要であることから設定した。
- 8.6 サトラリズマブは、ヒト化した抗 IL-6R モノクローナル抗体であり、抗原性を低下させるように作製されているが、他の蛋白質製剤と同様、アナフィラキシーショック、アナフィラキシーを起こす可能性がある。治療に際しては、問診を十分に行い、過去に本剤を含む抗体製剤において過敏症の既往歴がないか確認すること。また、アナフィラキシーショック等に対する緊急処置が行えるよう準備した後、投与開始するようにして、投与中、異常が認められたら速やかに本剤の投与を中止する必要がある。
- 8.7 長期にわたる脂質代謝異常が続いた場合の心血管系への影響について懸念されるため、本剤投与中に脂質関連の検査値の増加が認められた場合は高脂血症治療薬の使用も考慮の上、継続的に脂質検査関連の経過観察を行う必要がある。
- 8.8 自己注射の適用に際しては、患者の個々の状態を慎重に観察し、その妥当性を慎重に検討すること。自己注射の対象となる患者及び介護者には投与による危険性と対処法、自己注射方法についての十分な教育と使用済み注射器の安全な廃棄方法の指導を行う必要がある。投与間隔の調整は必ず医師の指示のもとで実施し、自己判断で投与間隔を変更しないよう指導すること。自己注射適用後に副作用の発現が疑われる場合は、医療機関へ連絡するよう指導するとともに、自己注射を実施している場合も定期的に医師の診察を受けるよう指導すること。自己注射の継続が困難であると判断された場合や、自己注射適用後に副作用が疑われる場合には、直ちに自己注射を中止させ、適切な処置を行うこと。

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. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）を合併している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。[2.1、8.1、11.1.1 参照]

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）

最新の B 型肝炎治療ガイドラインを参考に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。

[8.3 参照]

9.1.3 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部 X 線上結核治癒所見のある患

者) 又は結核感染が疑われる患者

- (1) 結核の既感染者では、結核を活動化させる可能性が否定できない。[2.2、8.2 参照]
- (2) 結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の投与開始前に適切に抗結核薬を投与すること。[2.2、8.2 参照]
 - ・胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
 - ・結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
 - ・インターフェロン- γ 遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
 - ・結核患者との濃厚接触歴を有する患者

9.1.4 易感染性の状態にある患者

投与を避けることが望ましい。なお、リンパ球数減少が遷延化した場合（目安として 500/ μ L）は、投与を開始しないこと。日和見感染を含む感染症を誘発するおそれがある。

9.1.5 白血球減少、好中球減少、血小板減少のある患者

白血球減少、好中球減少、血小板減少が更に悪化するおそれがある。[11.1.3 参照]

〈解説〉

- 9.1.1 本剤は IL-6 作用を抑制するため、感染症を合併している患者に投与すると、感染症による急性期反応（発熱、CRP 増加等）も抑制され、感染症を発症した場合の診断が遅れる可能性がある。また、免疫機能も低下し、感染症が重篤化し、致命的な経過をたどるおそれがある。本剤は、重篤な感染症を合併する患者では投与禁忌である。また、重篤な感染症を合併していない場合も、感染症の治療を優先する必要がある。やむを得ず投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与し、その際は、感染症の再燃・悪化に十分に注意する必要がある。
- 9.1.2 B 型肝炎ウイルスキャリアの患者及び既往感染者（HBs 抗原陰性で HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）に投与する場合には、最新の B 型肝炎治療ガイドラインを参考に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。
- 9.1.3 「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」を参照すること。
- 9.1.4 感染症を合併している患者と同様に、易感染性の状態にある患者では投与を避けることが望ましく、リンパ球数が低値のまま推移している場合（目安として 500/ μ L）では、日和見感染が顕在化するおそれがあるため、本剤を投与しないこと。
- 9.1.5 炎症性疾患においては、その炎症により白血球数、好中球数が高値を示す。動物実験レベルでは IL-6 が好中球の骨髄辺縁プールから末梢循環への動員に関与するという報告がある³⁹⁾また、IL-6 は血小板を増加させる作用を有しており、炎症で高値になった IL-6 の作用が本剤投与により抑制されるため、血小板が正常化（減少）していく可能性がある。血小板の一定レベル以下への低下は出血のリスクを上昇させる可能性があるため、本剤投与期間中は血小板数の変動に注意が必要である。

- (2) 腎機能障害患者
設定されていない

- (3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

トランスアミナーゼ値増加に注意するなど観察を十分に行うこと。[11.1.4 参照]

〈解説〉

IL-6 は、肝臓の損傷に対する肝臓の再生に係る主要因子であるとの報告がある³⁹⁾。また、IL-6 はシグナル伝達兼転写活性化因子-3 (Stat-3) 及び分裂促進因子活性化プロテインキナーゼ (MAPK) のシグナル伝達経路の活性化を介して肝細胞増殖を刺激することによる肝保護因子として機能すること^{40,41)}及びいくつかの抗アポトーシス因子の産生に関与することで肝細胞のアポトーシスを減弱すること⁴²⁾が知られている。以上のことから本剤による IL-6 の作用抑制により、肝機能障害を発現する可能性が考えられるため設定した。

- (4) 生殖能を有する者
設定されていない

(5) 妊婦

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（カニクイザル）で本薬は胎盤関門を通過することが示されている。

<解説>

カニクイザルを用いた ePPND 試験において、妊娠、胎児及び出生児への影響は認められていないものの、本薬は胎盤関門を通過することが示されている。また臨床試験での十分な使用経験はない。このため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与することが適切と考え、設定した。（「VII. 5. (2) 血液-胎盤関門通過性（カニクイザル）」参照）

(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。本薬のヒト乳汁への移行は不明である。一般に IgG は乳汁中に移行することが知られており、非臨床試験においても本薬は乳汁中へ移行することが確認されている。

<解説>

臨床試験での使用経験がないことから、ヒト乳汁への移行は不明であるが、一般に IgG は乳汁中に移行することが知られており、カニクイザルを用いた ePPND 試験において、乳汁中への移行が認められた（個々の母動物の乳汁中／血漿中濃度比は 0.9%未満）ことから設定した。（「VII. 5. (3) 乳汁への移行性（カニクイザル）」参照）

(7) 小児等

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は 12 歳未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。[7.3、17.1.1、17.1.2 参照]

<解説>

12 歳未満の小児を対象とした臨床試験は実施し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
設定されていない

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など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 感染症

肺炎(1.4%)等の感染症があらわれることがある。[1.1、2.1、8.1、8.5、9.1.1 参照]

11.1.2 アナフィラキシーショック(頻度不明)、アナフィラキシー(頻度不明)

血圧低下、呼吸困難、意識消失、めまい、嘔気、嘔吐、そう痒感、潮紅等があらわれるおそれがあるので、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬を投与するなど適切な処置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。[8.6 参照]

11.1.3 無顆粒球症(頻度不明)、白血球減少(11.7%)、好中球減少(4.8%)、血小板減少(1.4%) [9.1.5 参照]

11.1.4 肝機能障害(頻度不明)

AST、ALT、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。[9.3 参照]

〈解説〉

発現頻度は第Ⅲ相臨床試験の投与全期間の安全性解析例 145 例 (SA-307JG 試験：65 例、SA-309JG 試験：80 例) の結果を合わせて算出した。

11.1.1 SA-307JG 試験および SA-309JG 試験において、感染症が認められたことから設定した。

〈感染症の主な症状〉

呼吸器感染症：聴診での異常や喘鳴、咽頭痛、咳嗽、腹痛、筋肉痛、関節炎、鼻汁、皮膚の異常等

尿路感染症：頻尿、尿意切迫感、排尿時痛、悪寒、発熱、嘔気、嘔吐等

感染症の発現状況(有害事象^{注1、注2}として、二重盲検期間)

| 事象名 | SA-307JG 試験 | | SA-309JG 試験 | |
|------------|---------------|-----------------|---------------|-----------------|
| | 本剤群 (n=41) | プラセボ群 (n=42) | 本剤群 (n=63) | プラセボ群 (n=32) |
| 感染症 | 28 (68.3%) | 26 (61.9%) | 34 (54.0%) | 14 (43.8%) |
| 鼻咽頭炎 | 10 (24.4%) | 7 (16.7%) | 9 (14.3%) | 1 (3.1%) |
| 上気道感染 | 10 (24.4%) | 6 (14.3%) | 10 (15.9%) | 6 (18.8%) |
| 尿路感染 | 7 (17.1%) | 7 (16.7%) | 11 (17.5%) | 8 (25.0%) |
| 咽頭炎 | 4 (9.8%) | 3 (7.1%) | 1 (1.6%) | 0 |
| 膀胱炎 | 3 (7.3%) | 4 (9.5%) | 2 (3.2%) | 1 (3.1%) |
| 副鼻腔炎 | 3 (7.3%) | 0 | 2 (3.2%) | 0 |
| 鼻炎 | 3 (7.3%) | 0 | 1 (1.6%) | 0 |
| 口腔ヘルペス | 2 (4.9%) | 3 (7.1%) | 1 (1.6%) | 1 (3.1%) |
| 気管支炎 | 2 (4.9%) | 1 (2.4%) | 2 (3.2%) | 2 (6.3%) |
| 帯状疱疹 | 2 (4.9%) | 1 (2.4%) | 0 | 0 |
| ウイルス性上気道感染 | 1 (2.4%) | 2 (4.8%) | 0 | 0 |
| 胃腸炎 | 1 (2.4%) | 1 (2.4%) | 3 (4.8%) | 0 |
| 耳感染 | 1 (2.4%) | 0 | 2 (3.2%) | 1 (3.1%) |
| 肺炎 | 1 (2.4%) | 0 | 2(3.2%) | 0 |
| 歯膿瘍 | 1 (2.4%) | 0 | 0 | 2 (6.3%) |
| インフルエンザ | 0 | 4 (9.5%) | 5 (7.9%) | 2 (6.3%) |
| 蜂巣炎 | 0 | 0 | 4 (6.3%) | 0 |
| 麦粒腫 | 0 | 0 | 2(3.2%) | 1 (3.1%) |
| 真菌感染 | 0 | 0 | 2(3.2%) | 0 |
| 毛包炎 | 0 | 0 | 2(3.2%) | 0 |
| 口腔カンジダ症 | 0 | 0 | 0 | 2 (6.3%) |

MedDRA/J version16.1

注1) 本剤群又はプラセボ群のいずれかにて2例以上発現した事象

注2) 因果関係が否定された症例を含む

SA-307JG 試験において、重篤な感染症は、本剤群 41 例中 2 例 (4.9%)、プラセボ群 42 例中 3 例 (7.1%) で認められた。主な重篤な感染症は、本剤群では、尿路感染及び肺炎の各 1 例 (2.4%)、プラセボ群では尿路感染、大腸菌性敗血症及び虫垂炎の各 1 例 (2.4%)

であった。

SA-309JG 試験において、重篤な感染症は、本剤群 63 例中 6 例 (9.5%)、プラセボ群 32 例中 3 例 (9.4%) で認められた。主な重篤な感染症は、本剤群では、インフルエンザ 2 例 (3.2%)、腎盂腎炎、尿路性敗血症、肺炎および肺敗血症の各 1 例 (1.6%)、プラセボ群では上気道感染及び膀胱炎の各 1 例 (3.1%) であった。

11.1.2 蛋白製剤であることから、本剤投与により発現のおそれがある副作用として設定した。

〈主な症状〉

血圧低下、呼吸困難、意識消失、めまい、嘔気、嘔吐、そう痒感、潮紅等

過敏症 (アナフィラキシーショック、アナフィラキシー) の発現状況 (有害事象^{注)} として)

| 事象名 | SA-307JG 試験 | | SA-309JG 試験 | |
|---------|---------------|-----------------|---------------|-----------------|
| | 本剤群 (n=41) | プラセボ群 (n=42) | 本剤群 (n=63) | プラセボ群 (n=32) |
| 過敏症関連 | 5 (12.2%) | 2 (4.8%) | 11 (17.5%) | 6 (18.8%) |
| 注射に伴う反応 | 5 (12.2%) | 2 (4.8%) | 8 (12.7%) | 5 (15.6%) |
| 過敏症 | 0 | 0 | 2 (3.2%) | 1 (3.1%) |
| 注射部位反応 | 0 | 0 | 1 (1.6%) | 0 |
| 注射部位疼痛 | 0 | 0 | 1 (1.6%) | 0 |

MedDRA/J version16.1

注) 因果関係が否定された症例を含む

11.1.3 SA-307JG 試験及び SA-309JG 試験において無顆粒球症 (頻度不明)、白血球減少 (11.7%)、好中球減少 (4.8%)、血小板減少 (1.4%) が認められていることから設定した。

〈主な症状〉

白血球減少、好中球減少、血小板減少自体には特有な症状はないが、無顆粒球症は発熱、咽頭痛等の症状が認められることがある。

無顆粒球症、白血球減少、好中球減少、血小板減少の発現状況 (有害事象^{注)} として、二重盲検期間)

| 事象名 | SA-307JG 試験 | | SA-309JG 試験 | |
|-------------------|---------------|-----------------|---------------|-----------------|
| | 本剤群 (n=41) | プラセボ群 (n=42) | 本剤群 (n=63) | プラセボ群 (n=32) |
| 無顆粒球症、白血球減少、好中球減少 | 11 (26.8%) | 5 (11.9%) | 11 (17.5%) | 3 (9.4%) |
| 白血球減少症 | 6 (14.6%) | 4 (9.5%) | 2 (3.2%) | 0 |
| リンパ球減少症 | 3 (7.3%) | 4 (9.5%) | 2 (3.2%) | 0 |
| 好中球減少症 | 2 (4.9%) | 2 (4.8%) | 4 (6.3%) | 1 (3.1%) |
| 好中球数減少 | 2 (4.9%) | 0 | 1 (1.6%) | 2 (6.3%) |
| 白血球数減少 | 1 (2.4%) | 0 | 5 (7.9%) | 0 |
| 血小板減少 | 1 (2.4%) | 2 (4.8%) | 3 (4.8%) | 1 (3.1%) |
| 血小板減少症 | 1 (2.4%) | 1 (2.4%) | 3 (4.8%) | 1 (3.1%) |
| 自己免疫性血小板減少症 | 0 | 1 (2.4%) | 0 | 0 |

MedDRA/J version16.1

注) 因果関係が否定された症例を含む

11.1.4 他の抗 IL-6R 抗体製剤での記載を参考に、本剤投与により発現のおそれがある副作用のため設定した。

〈主な症状〉

倦怠感、食欲不振、発熱、黄疸、発疹、嘔気、嘔吐、そう痒等

肝機能障害の発現状況 (有害事象^{注)} として、二重盲検期間)

| 事象名 | SA-307JG 試験 | | SA-309JG 試験 | |
|-----------------------|---------------|-----------------|---------------|-----------------|
| | 本剤群 (n=41) | プラセボ群 (n=42) | 本剤群 (n=63) | プラセボ群 (n=32) |
| 肝機能障害 | 4 (9.8%) | 6 (14.3%) | 9 (14.3%) | 2 (6.3%) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (2.4%) | 3 (7.1%) | 1 (1.6%) | 0 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (2.4%) | 2 (4.8%) | 4 (6.3%) | 0 |
| 高トランスアミナーゼ血症 | 1 (2.4%) | 2 (4.8%) | 0 | 0 |

| | | | | |
|--------------------|----------|----------|----------|----------|
| 低フィブリノゲン血症 | 1 (2.4%) | 0 | 2 (3.2%) | 0 |
| 高ビリルビン血症 | 1 (2.4%) | 0 | 1 (1.6%) | 0 |
| 国際標準比増加 | 1 (2.4%) | 0 | 0 | 1 (3.1%) |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 0 | 1 (2.4%) | 1 (1.6%) | 0 |
| 肝機能異常 | 0 | 1 (2.4%) | 0 | 0 |
| 肝酵素上昇 | 0 | 0 | 1 (1.6%) | 1 (3.1%) |
| 血中フィブリノゲン減少 | 0 | 0 | 1 (1.6%) | 0 |
| 食道静脈瘤 | 0 | 0 | 1 (1.6%) | 0 |

MedDRA/J version16.1

注) 因果関係が否定された症例を含む

(2) その他の副作用

| 11.2 その他の副作用 | | |
|--------------|---------------------------|-----------------|
| | 5%以上 | 5%未満 |
| 感染症 | | 上気道感染、副鼻腔炎、帯状疱疹 |
| 血液・凝固 | リンパ球数減少 | フィブリノゲン減少、貧血 |
| 肝臓 | | ビリルビン増加、ALT 増加 |
| 代謝 | | コレステロール増加、脂質異常症 |
| 消化器 | | 下痢 |
| その他 | 注射に伴う反応（発疹、発赤、頭痛等）(11.7%) | |

<解説>

発現頻度は、第Ⅲ相臨床試験の投与全期間の安全性解析例145例（SA-307JG試験：65例、SA-309JG試験：80例）の結果を合わせて算出した。発現頻度が2%を超える副作用について記載しており、発現頻度が10%を超える副作用については発現頻度を併記した。

< 参考情報 >

項目別副作用発現頻度

| 事象名 | SA-307JG 試験* (N=41) | SA-309JG 試験** (N=63) |
|-----------------------|------------------------|-------------------------|
| 全発現例数 (発現率) | 17 (41.5%) | 22 (34.9%) |
| 全発現件数 | 59 | 102 |
| 血液およびリンパ系障害 | 8 (19.5%) | 9 (14.3%) |
| 白血球減少症 | 5 (12.2%) | 1 (1.6%) |
| リンパ球減少症 | 3 (7.3%) | 2 (3.2%) |
| 低フィブリノゲン血症 | 1 (2.4%) | 2 (3.2%) |
| 貧血 | 1 (2.4%) | 0 |
| 好中球減少症 | 0 | 2 (3.2%) |
| 血小板減少症 | 0 | 1 (1.6%) |
| 好中球増加症 | 0 | 1 (1.6%) |
| 感染症および寄生虫症 | 5 (12.2%) | 5 (7.9%) |
| 上気道感染 | 1 (2.4%) | 2 (3.2%) |
| 肺炎 | 1 (2.4%) | 1 (1.6%) |
| 帯状疱疹 | 1 (2.4%) | 0 |
| 爪真菌症 | 1 (2.4%) | 0 |
| 百日咳 | 1 (2.4%) | 0 |
| 副鼻腔炎 | 0 | 2 (3.2%) |
| 尿路感染 | 0 | 1 (1.6%) |
| 胃腸炎 | 0 | 1 (1.6%) |
| 鼻咽頭炎 | 0 | 1 (1.6%) |
| ウイルス性消化管感染 | 0 | 1 (1.6%) |
| 口腔真菌感染 | 0 | 1 (1.6%) |
| 歯肉感染 | 0 | 1 (1.6%) |
| 肺敗血症 | 0 | 1 (1.6%) |
| 無症候性細菌尿 | 0 | 1 (1.6%) |
| 毛包炎 | 0 | 1 (1.6%) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 5 (12.2%) | 6 (9.5%) |
| 注射に伴う反応 | 5 (12.2%) | 6 (9.5%) |
| 処置後下痢 | 0 | 1 (1.6%) |
| 転倒 | 0 | 1 (1.6%) |
| 臨床検査 | 4 (9.8%) | 6 (9.5%) |
| 好中球数減少 | 2 (4.9%) | 0 |
| 白血球数減少 | 1 (2.4%) | 2 (3.2%) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (2.4%) | 1 (1.6%) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (2.4%) | 0 |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 1 (2.4%) | 0 |
| リンパ球数減少 | 0 | 2 (3.2%) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 0 | 1 (1.6%) |
| 体重減少 | 0 | 1 (1.6%) |
| 代謝および栄養障害 | 3 (7.3%) | 2 (3.2%) |
| 高コレステロール血症 | 2 (4.9%) | 0 |
| 高脂血症 | 1 (2.4%) | 1 (1.6%) |
| 電解質失調 | 0 | 1 (1.6%) |
| 胃腸障害 | 2 (4.9%) | 5 (7.9%) |
| ひだ舌 | 1 (2.4%) | 0 |
| 便秘 | 1 (2.4%) | 0 |
| 下痢 | 0 | 4 (6.3%) |
| 悪心 | 0 | 2 (3.2%) |
| 鼓腸 | 0 | 1 (1.6%) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 2 (4.9%) | 1 (1.6%) |
| 口腔咽頭痛 | 2 (4.9%) | 0 |
| アレルギー性鼻炎 | 0 | 1 (1.6%) |
| 肝胆道系障害 | 1 (2.4%) | 1 (1.6%) |
| 高ビリルビン血症 | 1 (2.4%) | 1 (1.6%) |
| 神経系障害 | 1 (2.4%) | 1 (1.6%) |
| 頭痛 | 1 (2.4%) | 0 |
| 浮動性めまい | 0 | 1 (1.6%) |

| 事象名 | SA-307JG 試験* (N=41) | SA-309JG 試験** (N=63) |
|-------------------|------------------------|-------------------------|
| 生殖系および乳房障害 | 1 (2.4%) | 0 |
| 外陰腔乾燥 | 1 (2.4%) | 0 |
| 耳および迷路障害 | 1 (2.4%) | 1 (1.6%) |
| 回転性めまい | 1 (2.4%) | 1 (1.6%) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | 5 (7.9%) |
| インフルエンザ様疾患 | 0 | 2 (3.2%) |
| 疲労 | 0 | 1 (1.6%) |
| 局所腫脹 | 0 | 1 (1.6%) |
| 注射部位疼痛 | 0 | 1 (1.6%) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 | 4 (6.3%) |
| 四肢痛 | 0 | 2 (3.2%) |
| 筋肉痛 | 0 | 1 (1.6%) |
| 背部痛 | 0 | 1 (1.6%) |
| 筋骨格硬直 | 0 | 1 (1.6%) |
| 心臓障害 | 0 | 1 (1.6%) |
| 結節性調律 | 0 | 1 (1.6%) |
| 腎および尿路障害 | 0 | 2 (3.2%) |
| 蛋白尿 | 0 | 1 (1.6%) |
| 白血球尿 | 0 | 1 (1.6%) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 0 | 5 (7.9%) |
| そう痒症 | 0 | 1 (1.6%) |
| 脂漏性皮膚炎 | 0 | 1 (1.6%) |
| 脱毛症 | 0 | 1 (1.6%) |
| 発疹 | 0 | 1 (1.6%) |
| 皮膚炎 | 0 | 1 (1.6%) |
| 皮膚刺激 | 0 | 1 (1.6%) |
| 皮膚腫瘍 | 0 | 1 (1.6%) |
| 皮膚病変 | 0 | 1 (1.6%) |
| 眼障害 | 0 | 1 (1.6%) |
| 暗点 | 0 | 1 (1.6%) |
| 眼痛 | 0 | 1 (1.6%) |
| 精神障害 | 0 | 1 (1.6%) |
| うつ病 | 0 | 1 (1.6%) |

* : 2018年6月6日データカットオフ、** : 2018年10月12日データカットオフ
MedDRA/J version16.1

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

| |
|--|
| <p>14. 適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤投与前の注意</p> <p>14.1.1 混濁、変色又は容易に認められる粒子がある場合は使用しないこと。半透明～白色の製品由来の微粒子を含むことがある。</p> <p>14.1.2 シリンジに損傷がないか確認し、異常が認められた場合には使用しないこと。</p> <p>14.2 薬剤投与時の注意</p> <p>14.2.1 注射部位は、腹部又は大腿部を選ぶこと。同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。</p> |
|--|

- 14.2.2 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位(傷、発疹、発赤、硬結等)には注射しないこと。
- 14.2.3 本剤は1回使用の製剤であるため、使用済みの注射器は再使用せず廃棄すること。
- 14.3 薬剤交付時の注意
- 14.3.1 患者が家庭で保存する場合は、本剤は外箱に入れた状態で、凍結を避け、冷蔵庫内で保管すること。やむを得ず室温(30℃以下)で保存する場合は、累積8日以内に使用するか、使用しない場合は廃棄すること。

<解説>

- 14.1 安定性試験において、製品由来微粒子の発生が認められている。異常が認められた場合には使用しない旨を設定した。
- 14.2 本剤投与時の一般的な注意事項として設定した。注射部位は、臨床試験で注射部位としていた腹部又は大腿部を選ぶこと。
- 14.3 患者が家庭で本剤を保管する場合の注意事項として設定した。

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
- 15.1.1 視神経脊髄炎スペクトラム障害患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験の二重盲検期間において、抗サトラリズマブ抗体の発現がそれぞれ41例中17例(41%)及び63例中45例(71%)に認められた。抗サトラリズマブ抗体は本薬の薬物動態に影響を及ぼす可能性が示唆された⁴⁴⁾。
- 15.1.2 炎症反応を有する患者では、IL-6の過剰産生によりCYPの発現が抑制されているとの報告がある^{44,45)}。視神経脊髄炎スペクトラム障害患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験の二重盲検期間において、本剤投与前のIL-6の濃度は低かった(平均値はそれぞれ1.92pg/mL及び3.49pg/mL)が、本剤投与により抑制されたCYPの発現が回復し、CYPで代謝される併用薬の効果が減弱する可能性は否定できない。

<解説>

- 15.1.1 本剤の臨床試験成績に基づき記載した。(「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」参照)
- 15.1.2 本剤投与によりIL-6の活性が抑制されてCYPの発現が回復し、CYPで代謝される併用薬の効果が減弱する可能性が考えられることから記載した。臨床試験における本剤投与前のIL-6濃度については、「VI. 2. (2) 3) 臨床薬理試験」の項を参照すること。

(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」参照

(2) 安全性薬理試験⁴⁶⁾

サトラリズマブはヒト化抗体であるため、ICH S6 及び ICH M3(R2) ガイダンスを考慮して、カニクイザルを用いた 4 週間及び 26 週間反復 SC 投与毒性試験で中枢神経系、呼吸器系及び心血管系を評価した。

一般状態、呼吸数、心電図、血圧及び病理学的検査（剖検、並びに中枢神経系、呼吸器系及び心血管系に関連する臓器及び組織の組織学的検査）で、最高用量（50mg/kg/週）までサトラリズマブ投与による有害作用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

単回投与毒性試験は実施していない。

急性毒性試験⁴⁷⁾：カニクイザル（各群雌雄各 1 例）に 8、40 及び 200mg/kg/週 の用量で 4 週間静脈内投与した試験、並びにカニクイザル（各群雌雄各 4 又は 5 例）に 2、10 及び 50mg/kg/週 の用量で 4 週間又は 26 週間皮下投与した試験の初回投与後に観察及び検査を実施し、サトラリズマブの急性毒性を評価した。これらの反復毒性試験の初回投与後に、一般状態、血液学的検査、血液化学的検査、サイトカイン測定、イムノフェノタイピング又は心血管系検査で特筆すべき毒性変化は観察されなかった。

(2) 反復投与毒性試験⁴⁸⁾

反復投与毒性試験一覧

| 動物種 | 投与経路 | 投与頻度 | 投与期間 | 投与量 (mg/kg/週) | 無毒性量 (mg/kg/週) |
|--------------------------|------|-------------------|--------------------|---------------|----------------|
| カニクイザル(4 歳) 雌雄各 1 例 | 静脈内 | 週 1 回 (計 5 回) | 4 週間 | 0、8、40、200 | 200 |
| カニクイザル(4-5 歳) 雌雄各 4 例 | 皮下 | 週 1 回 (計 4 回) | 4 週間 | 0、2、10、50 | 50 |
| カニクイザル(4-6 歳) 雌雄各 5 例 | 皮下 | 週 1 回 (計 26 回) | 26 週間 (13 週間回復) | 0、2、10、50 | 50 |

①4 週間静脈内投与試験

一般状態、体重、血液学的検査、血液生化学検査、イムノフェノタイピング、サイトカイン測定、心電図及び病理学的検査で、サトラリズマブ投与による毒性変化は用量 200mg/kg/週まで認められなかった。

8mg/kg/週 の雄で投与後に抗薬物（サトラリズマブ）抗体（ADA）が検出された。同個体は、同群の雌よりも血漿中サトラリズマブ濃度が低かった。

反復投与に伴って血漿中サトラリズマブ濃度が増加した。その曝露量の増加は用量比例的であった。曝露量に明らかな性差は認められず、8、40 及び 200mg/kg/週群の 0 から 7 日までの血漿中濃度一時間曲線下面積（AUC_{0-7d}）は、雄でそれぞれ 834、10,310 及び 43,208µg·d/mL、雌でそれぞれ 1,836、9,146 及び 42,350µg·d/mL であった。

本試験の NOAEL は 200mg/kg/週と判断された。

②4 週間皮下投与試験

一般状態、摂餌量、体重変化、尿検査、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学検査、イムノフェノタイピング、心電図、血圧、病理検査及び骨髄検査で、サトラリズマブ投与により生じたと考えられる毒性変化は用量 50mg/kg/週まで認められなかった。また、投与部位の肉眼的観察及び病理組織学的検査で、サトラリズマブ投与により生じたと考えられる変化は認められなかった。サトラリズマブの投与により影響を受ける可能性があるその他のサイトカイン（インターフェロン $\cdot\gamma$ 、腫瘍壊死因子 α [TNF $\cdot\alpha$]、IL-2、IL-4、IL-5 及び IL-8）に変化は認められなかった。

2mg/kg/週の雌雄各 3 例、10mg/kg/週の雄 2 例及び雌 1 例、並びに 50mg/kg/週の雄 1 例で投与後に ADA が検出された。このうち 2mg/kg/週の雌雄各 1 例及び 10mg/kg/週の雄 1 例は、酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）により中和活性が確認され、同群の他の個体よりも血漿中サトラリズマブ濃度が低かった。

反復投与に伴って血漿中サトラリズマブ濃度が増加した。サトラリズマブの薬物動態推移は線形性を示した。2、10 又は 50mg/kg 群の第 4 回投与後の最高血漿中濃度（ C_{max} ）は雄でそれぞれ 53.5、235 及び 1,400 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、雌で 56.6、279 及び 1,440 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、同 AUC_{0-7d} は雄で 314、1,210 及び 8,330 $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{mL}$ 、雌で 308、1,430 及び 8,250 $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{mL}$ であった（中和活性を有する ADA が検出された個体のデータを除外して算出した）。

本試験の NOAEL は 50mg/kg/週と判断された。

③26 週間皮下投与及び 13 週間回復性試験

一般状態、摂餌量、体重変化、尿検査、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学検査、イムノフェノタイピング、呼吸数、心電図、血圧、雌雄の受（授）胎能評価（月経周期、精子評価及び精巣サイズ）、病理検査及び骨髄検査で、サトラリズマブ投与により生じたと考えられる毒性変化は用量 50mg/kg まで認められなかった。また、投与部位の肉眼的観察及び病理組織学的検査で、サトラリズマブ投与による変化は認められなかった。

2mg/kg/週の雄 2 例及び雌 4 例、並びに 10mg/kg/週の雌 2 例で投与後に ADA が検出された。このうち 2mg/kg/週の雄 1 例及び雌 3 例は中和活性が確認され、同群の他の個体よりも血漿中サトラリズマブ濃度が低かった。

雌雄双方で反復投与に伴って血漿中サトラリズマブ濃度に蓄積が認められた。血漿中トラフ濃度から、血漿中サトラリズマブ濃度は試験期間の第 13 回～第 26 回投与の間に定常状態に達したことが示唆された。2、10 又は 50mg/kg 群の第 26 回投与後の C_{max} は雄でそれぞれ 107、541 及び 3,810 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、雌で 95.2、530 及び 3,300 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、同 AUC_{0-7d} は雄で 679、3,020 及び 23,000 $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{mL}$ 、雌で 513、2,580 及び 20,000 $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{mL}$ であった。したがって、曝露量に明らかな性差は認められなかった。

本試験の NOAEL は 50mg/kg/週と判断された。

(3) 遺伝毒性試験⁴⁹⁾

サトラリズマブはバイオ医薬品であり、ICH S6 (R1) ガイダンス「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」によると、IgG クラス抗体は DNA や他の染色体成分に直接相互作用するとは考えにくい蛋白質であることから、標準的な遺伝毒性試験を適用するのは不適切である。したがって、遺伝毒性試験は実施していない。

(4) がん原性試験⁵⁰⁾

サトラリズマブはバイオ医薬品であるため、サトラリズマブのがん原性を評価する動物試験が必要かどうかを、ICH S6 (R1) ガイダンスを考慮して判断した。サトラリズマブはカンクイザル及びヒトの IL-6R で交差反応性を示すが、マウス又はラットの IL-6R では交差反応性を示さないため、げっ歯類を用いた標準的ながん原性試験は実施していない。

カンクイザルを用いたサトラリズマブの最長 39 週間の反復投与毒性試験（13 週間の回復期間を含む）において、臓器又は組織の病理組織学的検査で肥大又は過形成の所見は認められなかった。（「IX. 2. (2) 反復投与毒性試験」参照）

(5) 生殖発生毒性試験

①雌雄受（授）胎能に対する影響⁵¹⁾

性成熟カニクイザルを用いた反復 SC 投与毒性試験で受（授）胎能に対する影響を評価した。4 週間反復 SC 投与毒性試験で、サトラリズマブの投与に関連した病理組織学的変化は、雌雄いずれの生殖器でも認められなかった。26 週間反復 SC 投与毒性試験で、雌雄受（授）胎能について詳細な評価（月経周期、精子評価、精巣サイズ及び雌雄生殖器の病理組織学的検査）を実施した結果、サトラリズマブ投与の影響と考えられる変化は認められなかった。（「IX. 2. (2) 反復投与毒性試験」参照）

②カニクイザルを用いた拡張型出生前及び出生後の発生（ePPND）試験³³⁾

妊娠カニクイザルに2及び50mg/kg/週の用量でサトラリズマブをSC投与したとき、母動物、胎児発生、妊娠転帰、並びにウィスコンシン一般検査装置を用いた学習能力検査等による生後293日までの出生児の発育及び生存に対して、有害作用は認められなかった。2mg/kg/週の母動物10例中8例及び出生児14例中4例、並びに50mg/kg/週の母動物15例中3例でサトラリズマブ投与後にADAが検出された。このうち2mg/kg/週の母動物6例及び出生児2例、並びに50mg/kg/週の母動物1例は中和活性を示し、同群の他の個体よりも血漿中サトラリズマブ濃度が低かった。

母動物の血漿中サトラリズマブ濃度プロファイルは、反復投与毒性試験の動物と同様であり、出生児の生後初期の曝露量は母動物と同程度であった。それに対し乳汁中サトラリズマブ濃度は個々の母動物の血漿中濃度の0.9%未満であったことから、胎児は母動物の妊娠中にサトラリズマブに曝露されたことが示唆された。

本試験のNOAELは50mg/kg/週と判断された。（「VII. 5. (3) 乳汁への移行性」参照）

③新生児を用いた試験⁵²⁾

サトラリズマブが幼若動物に影響を与えるかどうかをePPND試験で評価した。妊娠20日から出産まで母動物にサトラリズマブを投与した。出生児の生後初期の曝露量は母動物と同程度であった。2mg/kg/週群では生後63日まで、また50mg/kg/週群では生後203日までの観察期間における出生児で血漿中サトラリズマブが検出された。この曝露量は、サトラリズマブの幼若動物への影響を評価するのに十分であると判断された。同試験で検討した最高用量の50mg/kg/週まで、生後293日までの観察期間中、投与に起因すると考えられる毒性所見は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験⁵³⁾

治験薬の溶媒と同一組成の溶媒及び予定臨床濃度より高濃度のサトラリズマブ溶液（156及び119.4mg/mL）をカニクイザルに4週間及び26週間反復SC投与した毒性試験で、いずれの溶液でも、肉眼的観察及び病理組織学的検査で投与部位刺激性は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

1) 組織交差反応性試験⁵⁴⁾

ヒト組織では、T細胞が豊富なリンパ組織等（リンパ節、脾臓、胸腺、扁桃、食道の腸関連リンパ組織、及び末梢血）の単核細胞、骨髄の造血細胞、並びにその他の組織（唾液腺、胃及び膀胱）の固着性又は遊走性単核細胞で、サトラリズマブによる特異的反応性が認められた。サトラリズマブに対する特異的反応性は、腎臓の糸球体細胞、胎盤のホープパウエル細胞、精巣の造精細胞、肝臓の類洞細胞、並びに様々な組織（乳房、卵管、子宮、精巣網、小腸、膵臓、下垂体、唾液腺、皮膚、尿管、膀胱及び尿道）の上皮細胞でも認められた。カニクイザル組織では、ヒト組織とほぼ同様の染色パターンを示した。これらの結果はIL-6R発現部位として報告されている部位と一致した⁵⁵⁾。

2) ヒト血液適合性試験⁵⁶⁾

ヒト血液での溶血及び凝集反応を評価するため、健康成人5例から採取した血液又は血漿を用いて*in vitro*試験を実施した。サトラリズマブは1.182mg/mLの濃度で、溶血又は凝集反応を

示さなかった。

3) サイトカイン放出症候群のリスクの *in vitro* 評価⁵⁷⁾

ヒト初回投与におけるサイトカイン放出症候群のリスクを推定するため、健康成人 12 例から採取した新鮮全血を用いて、サトラリズマブ誘導性サイトカイン放出を評価する *in vitro* 試験を実施した。

サトラリズマブは、健康供血者 12 例中 4 例の血液サンプルで IL-8 濃度又は IL-6 濃度を増加させた。アテムツズマブは、12 例中 12 例で IL-8、IL-6 又は TNF 増加を誘導し、TGN1412 は 12 例中 9 例で IL-8 又は IL-6 増加を誘導した。トシリズマブは、12 例中 5 例で増加した。パニツムマブの IL-8 又は IL-6 増加誘導は 12 例中 2 例であった。

よって、ヒトにサトラリズマブを投与したときのサイトカイン放出症候群のリスクは、トシリズマブと同程度で、TGN1412 及びアテムツズマブ（抗体製剤）より低いと判断された。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤： エンスプリング皮下注 120mg シリンジ 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
有効成分： サトラリズマブ（遺伝子組換え） 劇薬

2. 有効期間

有効期間： 24 箇月

3. 包装状態での貯法

貯法： 2～8℃保存

4. 取扱い上の注意

| |
|----------------------------------|
| 20. 取扱い上の注意 外箱開封後は遮光して保存すること。 |
|----------------------------------|

<解説>

「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」参照

5. 患者向け資料

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料

- ・エンスプリングを処方された患者さんへ（RMPのリスク最小化活動のために作成された資料）
- ・エンスプリング自己注射ガイドブック（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」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1日（カナダ）

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 |
|--------------------------|------------|---------------|------------|------------|
| エンスプリング皮下注 120mg シリンジ | 2020年6月29日 | 30200AMX00488 | 2020年8月26日 | 2020年8月26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
2020年6月29日～2030年6月28日（10年間）（希少疾病用医薬品）

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（9桁）番号 | レセプト電算処理シ ステム用コード |
|--------------------------|-----------------------|---------------------|-----------|----------------------|
| エンスプリング皮下注 120mg シリンジ | 6399428G1024 | 6399428G1024 | 199081201 | 629908101 |

14. 保険給付上の注意

- ①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。
- ②本製剤はサトラリズマブ製剤であり、本製剤の自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合は、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定できるものであること。
- ③本製剤は針付注入器一体型のキットであるので、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定する場合、医科点数表区分番号「C151」注入器加算及び「C153」注入器用注射針加算は算定できないものであること。
(令和3年8月31日付保医発0831第1号)

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Kishimoto T. *Int Immunol*. 2010;22:347-52. (PMID:20410258)
- 2) Tanaka T, et al. *Immunotherapy*. 2012;4:87-105. (PMID:22150003)
- 3) İçöz S, et al. *Int J Neurosci*. 2010;120:71-5. (PMID:20128675)
- 4) Li YJ, et al. *J Neuroimmunol*. 2015;278:239-46. (PMID:25468778)
- 5) Matsushita T, et al. *PLoS One*. 2013;8:e61835. (PMID:23637915)
- 6) Sato DK, et al. *Ann Neurol*. 2014;76:305-9. (PMID:24977390)
- 7) Uzawa A, et al. *Mult Scler*. 2010;16:1443-52. (PMID:20739337)
- 8) Uzawa A, et al. *J Neurol*. 2009;256:2082-4. (PMID:19655191)
- 9) Uzawa A, et al. *Clin Chim Acta*. 2013;421:181-3. (PMID:23535508)
- 10) 鶴沢顕之ら. *千葉医学*. 2011;87:291-4. (PMID:30203045)
- 11) Chihara N, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108:3701-6. (PMID:21321193)
- 12) Etemadifar M, et al. *Mult Scler Int*. 2015;2015:174720. (PMID:25973275)
- 13) 健康成人を対象とした第 I 相単回投与試験<SA-001JP 試験> (2020 年 6 月 29 日承認、CTD2.7.6.1.1)
- 14) 関節リウマチ患者を対象とした第 I 相反復投与試験<SA-105JP 試験> (2020 年 6 月 29 日承認、CTD2.7.6.1.2)
- 15) 国際共同第 III 相二重盲検並行群間比較試験<SA-307JG 試験> (2020 年 6 月 29 日承認、CTD2.3.3.2.2、CTD2.7.4.2、CTD2.7.6.1.3、CTD 表 2.7.6.2-12)
- 16) 海外第 III 相二重盲検並行群間比較試験<SA-309JG 試験> (2020 年 6 月 29 日承認、CTD2.3.3.3.2.2、CTD2.7.4.2、CTD 表 2.7.4.13-21、CTD2.7.6.1.4、CTD 表 2.7.6.2-16)
- 17) ヒト及びカニクイザルの膜結合型 IL-6R に対する結合活性 (2020 年 6 月 29 日承認、CTD2.6.2.2.1)
- 18) ヒト及びカニクイザルの可溶性 IL-6R に対する結合活性 (2020 年 6 月 29 日承認、CTD2.6.2.2.2)
- 19) 膜結合型及び可溶性 IL-6R を介した IL-6 活性発現に対する抑制作用 (2020 年 6 月 29 日承認、CTD2.6.2.2.6)
- 20) ヒト及びカニクイザル Fc レセプターに対する結合活性 (2020 年 6 月 29 日承認、CTD2.6.2.2.4)
- 21) IL-6 によるヒトプラズマブラストの IgG1 産生に対する抑制作用 (2020 年 6 月 29 日承認、CTD2.6.2.2.8)
- 22) カニクイザルにおける IL-6 活性の抑制作用 (2020 年 6 月 29 日承認、CTD2.6.2.2.11)
- 23) 薬力学 (2020 年 6 月 29 日承認、CTD2.7.2.2.2.1.2)
- 24) 薬力学 (2020 年 6 月 29 日承認、CTD2.7.2.2.3.1.2)
- 25) 薬力学 (2020 年 6 月 29 日承認、CTD2.7.2.2.4.1.2)
- 26) 薬力学 (2020 年 6 月 29 日承認、CTD2.7.2.2.4.2.2)
- 27) 薬物動態 (2020 年 6 月 29 日承認、CTD2.7.2.2.2.1.1)
- 28) 薬物動態 (2020 年 6 月 29 日承認、CTD2.7.2.2.3.1.1)
- 29) 薬物動態 (2020 年 6 月 29 日承認、CTD2.7.2.2.4.1.1)
- 30) 薬物動態 (2020 年 6 月 29 日承認、CTD2.7.2.2.4.2.1)
- 31) 薬物動態 (2020 年 6 月 29 日承認、CTD2.7.2.3.2)
- 32) 吸収・分布・代謝・排泄 (2020 年 6 月 29 日承認、CTD2.7.2.3.1.2)
- 33) 妊娠カニクイザルを用いた反復皮下投与試験<ePPND 試験> (2020 年 6 月 29 日承認、CTD2.6.4.3.2.3、CTD2.6.4.4)
- 34) Dirks NL, et al. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49:633-59. (PMID:20818831)
- 35) Keizer RJ, et al. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49:493-507. (PMID:20608753)
- 36) 薬物動態 (2020 年 6 月 29 日承認、CTD2.7.2.3.6.4)
- 37) 吉崎和幸, 他:臨床免疫.1989;21:1242.
- 38) Suwa T, et al. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;279:H2954-60. (PMID:11087252)
- 39) Schmidt-Arras D, et al. *J Hepatol*. 2016;64:1403-15. (PMID:26867490)

- 40) Cressman DE, et al. Science. 1996;274:1379-83. (PMID : 8910279)
- 41) Li W, et al. Hepatology. 2001;33:1377-86. (PMID : 11391526)
- 42) Kovalovich K, et al. J Biol Chem. 2001;276:26605-13. (PMID : 11349125)
- 43) 免疫原性 (2020年6月29日承認、CTD2.7.2.2.4)
- 44) Rivory LP, et al. Br J Cancer. 2002;87:277-80. (PMID : 12177794)
- 45) Warren GW, et al. J Interferon Cytokine Res. 2001;21:821-6. (PMID : 11710994)
- 46) 安全性薬理試験 (2020年6月29日承認、CTD2.6.2.4)
- 47) 急性毒性試験 (2020年6月29日承認、CTD2.6.6.2)
- 48) 反復投与毒性試験 (2020年6月29日承認、CTD2.6.6.3)
- 49) 遺伝毒性試験 (2020年6月29日承認、CTD2.6.6.4)
- 50) がん原性試験 (2020年6月29日承認、CTD2.6.6.5)
- 51) 雌雄受(授)胎能に対する影響 (2020年6月29日承認、CTD2.6.6.6.1)
- 52) 新生児を用いた試験 (2020年6月29日承認、CTD2.6.6.7)
- 53) 局所刺激性試験 (2020年6月29日承認、CTD2.6.6.8)
- 54) 組織交差反応性試験 (2020年6月29日承認、CTD2.6.6.9.1)
- 55) Kato A, et al. Regul Toxicol Pharmacol. 2009;53:46-51. (PMID : 19010373)
- 56) ヒト血液適合性試験 (2020年6月29日承認、CTD2.6.6.9.2)
- 57) サイトカイン放出症候群のリスクの *IN VITRO* 評価 (2020年6月29日承認、CTD2.6.6.9.3)

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

本邦における効能又は効果・用法及び用量は、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

本邦における効能又は効果は「V-1. 効能又は効果」、用法及び用量は「V-3. 用法及び用量」を参照。

主要国における承認取得状況

| 国名 | 初回承認年月 | 効能又は効果 | 用法及び用量 |
|-----------------|-------------|--|--|
| 米国 (2022年9月) | 2020年 8月 | 1 INDICATIONS AND USAGE ENSPRYNG is indicated for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) in adult patients who are anti-aquaporin-4 (AQP4) antibody positive. | 2.2 Recommended Dosage For subcutaneous use only. Prior to every use of ENSPRYNG, advise patients to consult with their healthcare professional (HCP) if they suspect an active infection, including localized infections. In case of active infection, delay use of ENSPRYNG until the infection is resolved [see Warnings and Precautions (5.1)]. The recommended loading dosage of ENSPRYNG for the first three administrations is 120 mg by subcutaneous injection at Weeks 0, 2, and 4, followed by a maintenance dosage of 120 mg every 4 weeks. (一部抜粋) |
| EU (2024年9月) | 2021年 6月 | 4.1 Therapeutic indications Enspryng is indicated as a monotherapy or in combination with immunosuppressive therapy (IST) for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) in adult and adolescent patients from 12 years of age who are anti-aquaporin-4 IgG (AQP4-IgG) seropositive (see section 5.1). | 4.2 Posology and method of administration Treatment should be initiated under the supervision of a physician experienced in the treatment of neuromyelitis optica (NMO) or NMOSD. <u>Posology</u> Enspryng can be used as a monotherapy or in combination with oral corticosteroids (OCs), azathioprine (AZA) or mycophenolate mofetil (MMF) (see section 5.1). The posology in adolescent patients ≥ 12 years of age with body weight ≥ 40 kg and adult patients is the same. <u>Loading doses</u> The recommended loading dose is 120 mg subcutaneous (SC) injection every two weeks for the first three administrations (first dose at week 0, second dose at |

| 国名 | 初回承認年月 | 効能又は効果 | 用法及び用量 |
|----|--------|--------|--|
| | | | week 2 and third dose at week 4). <u>Maintenance doses</u> The recommended maintenance dose is 120 mg SC injection every four weeks. (一部抜粋) |

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等への投与に関する情報

日本における使用上の注意の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA（米国添付文書）、オーストラリア分類とは異なる。

<本邦における使用上の注意>

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（カニクイザル）で本薬は胎盤関門を通過することが示されている。

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。本薬のヒト乳汁への移行は不明である。一般に IgG は乳汁中に移行することが知られており、非臨床試験においても本薬は乳汁中へ移行することが確認されている。

<FDA（米国添付文書：2022年9月）>

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no adequate data on the developmental risk associated with the use of ENSPRYNG in pregnant women. In an animal reproduction study, no adverse effects on maternal animals or fetal development were observed in pregnant monkeys and their offspring, with administration of satralizumab-mwge at doses up to 50 mg/kg/week (*see Data*).

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

Clinical Considerations

Fetal/neonatal adverse reactions

Monoclonal antibodies are increasingly transported across the placenta as pregnancy progresses, with the largest amount transferred during the third trimester. Risks and benefits should be considered prior to administering live or live-attenuated vaccines to infants exposed to ENSPRYNG in utero [*see Warnings and Precautions (5.1)*].

Data

Animal Data

Weekly subcutaneous administration of satralizumab-mwge (0, 2, or 50 mg/kg) to monkeys throughout pregnancy resulted in no adverse effects on postnatal development of the offspring; however, immune function was impaired in offspring at both doses. Plasma exposures (C_{ave}) in dams at the low and high doses were approximately 3 and 100 times, respectively, that in humans at the recommended monthly maintenance dose of 120 mg.

8.2 Lactation

Risk Summary

No information is available on the presence of satralizumab-mwge in human milk, the effects of the satralizumab-mwge on the breastfed infant, or the effects of the satralizumab-mwge on milk production. Satralizumab-mwge was excreted in the milk of lactating monkeys administered satralizumab-mwge throughout pregnancy. Human IgG is excreted in human milk and the potential for absorption in the infant is unknown. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for ENSPRYNG and any potential adverse effects on the breastfed infant from ENSPRYNG or from the underlying maternal condition.

<オーストラリアの分類 : Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy (オーストラリア添付文書 : 2021 年 10 月) >

Use in pregnancy

Category C

There are no data from the use of Enspryng in pregnant women. Pre- and postnatal treatment with up to 50 mg/kg/week satralizumab subcutaneously to pregnant monkeys did not elicit any adverse effects on fetal development, pregnancy outcome or infant survival and development including learning ability. AUC exposures were almost 100-fold higher than in human patients receiving Enspryng 120 mg every 4 weeks. However, placental transfer of satralizumab is likely and a slight impairment of T-cell dependent antibody responses were seen in infant monkeys that had been exposed to satralizumab during the gestational period. Enspryng is not recommended during pregnancy unless the potential benefit for the mother outweighs the potential risk to the fetus.

Use in lactation

It is unknown whether Enspryng is excreted in human breast milk or absorbed systemically after ingestion. However, because IgGs are excreted in human milk. Breast-feeding is not recommended during treatment with Enspryng unless the potential benefit for the mother outweighs the potential risk to the fetus.

Transfer of satralizumab into the milk of lactating monkeys has been observed, though concentrations of satralizumab in breast milk were very low (<0.9% of the corresponding maternal plasma levels).

(2) 小児等への投与に関する情報

日本における使用上の注意の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書及び EU の SPC における記載とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は 12 歳未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。

小児等に関する海外情報

| 出典 | 記載内容 |
|------------------|--|
| 米国添付文書 (2022年9月) | 8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established. |
| EUのSPC (2024年9月) | 4.2 Posology and method of administration <u>Special populations</u> <u>Paediatric population</u> The posology in adolescent patients ≥ 12 years of age with body weight ≥ 40 kg and adult patients is the same (see sections 5.1 and 5.2). The safety and efficacy of satralizumab in children with body weight < 40 kg have not yet been established. No data are available. |

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
- ・エンスプリングを処方された患者さんへ
- ・エンスプリング自己注射ガイドブック

中外製薬株式会社ホームページ参照

https://chugai-pharm.jp/product/ens/sc_a/

