

抗CD19モノクローナル抗体製剤
イネビリズマブ（遺伝子組換え）製剤
ユプリズナ[®] 点滴静注 **100**mg
UPLIZNA[®] for Intravenous Infusion

市販直後調査最終報告

2021年6月1日～2021年11月30日

謹啓

時下益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

さて、ユプリズナ点滴静注 100mg は、2021年6月1日の販売開始から6ヵ月間にわたり市販直後調査を実施しました。先生方におかれましては、市販直後調査に多大なるご理解とご協力を賜り厚く御礼申し上げます。

今般、販売開始以降に先生方よりご報告いただきました副作用の集積状況を取りまとめましたので、ご報告申し上げます。本報告がユプリズナ点滴静注 100mg の適正使用の一助となれば幸いに存じます。

ご使用に際しましては、注意事項等情報（使用上の注意）をご参照の上、ご使用いただくとともに、有害事象・感染症（特に重篤な副作用・感染症）をご経験の際には、速やかに弊社医薬情報担当者にご連絡賜りますようお願いいたします。

弊社では引き続き、安全性情報の収集及び適正使用の推進に努める所存でございます。先生方におかれましては、今後ともユプリズナ点滴静注 100mg の適正使用、有害事象調査等についてご理解とご協力を賜りますよう、よろしく御願い申し上げます。

謹白

2022年2月

田辺三菱製薬株式会社

【本報告をご参照いただく際の注意事項】

- 本報告は、2021年11月30日までにご報告いただいた副作用情報のうち、弊社安全性データベースに入力された副作用情報を基に作成しています。
- 本報告には、調査が終了していない症例も含まれています。今後の調査の進捗により、副作用名、重篤性、因果関係等が変更となる場合があります。
- 副作用は「ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver.24.1」の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）に基づき分類しています。

1. 市販直後調査（最終報告）の概要

市販直後調査実施期間	2021年6月1日～2021年11月30日
本報告の集計対象期間	2021年6月1日～2021年11月30日
副作用報告数 (製造販売後臨床試験由来の症例も含む)	7例12件(このうち重篤な副作用は4例4件)

2. 副作用の発現状況

当該調査期間中に収集した副作用は7例12件でした。

副作用名	重篤性(件)		計(件)
	重篤	非重篤	
感染症および寄生虫症			2
肺炎	1 ^{※1}	0	1
上気道感染	0	1 ^{※2}	1
神経系障害			2
傾眠	0	2	2
眼障害			1
視力障害	1	0	1
胃腸障害			1
舌炎	0	1	1
肝胆道系障害			1
肝機能異常	1 ^{※3}	0	1
皮膚および皮下組織障害			1
そう痒症	0	1	1
一般・全身障害および投与部位の状態			2
注射部位紅斑	0	1	1
倦怠感	0	1	1
臨床検査			1
リンパ球数減少	1 ^{※4}	0	1
傷害、中毒および処置合併症			1
注入に伴う反応	0	1	1

※1：市販直後調査期間終了後に追加情報を入手し、副作用名が「間質性肺疾患」に変更されました。現在も追加調査を実施しています。

※2：製造販売後臨床試験由来の症例

※3：市販直後調査期間終了後に追加情報を入手し、報告者により因果関係が否定され、企業としても因果関係を否定しています。また、当該事象の重篤性について、報告者は「非重篤」、企業は「重篤」と評価しています。

※4：市販直後調査期間終了後に追加情報を入手し、当該事象の重篤性について、報告者は「非重篤」、企業は「重篤」と評価しています。

3. 重篤な副作用

当該調査期間中に収集した重篤な副作用は4例4件でした。

No.	性別	年齢	副作用名	投与開始から発現までの日数	転帰	処置
1※1	男性	70歳代	肺炎	-	未回復	症例経過参照
2	女性	50歳代	視力障害	5日	未回復	投与量変更せず
3※2	女性	70歳代	肝機能異常	2日	軽快	投与量変更せず
4※3	女性	40歳代	リンパ球数減少	9日	未回復	症例経過参照

※1：市販直後調査期間終了後に追加情報を入手し、副作用名が「間質性肺疾患」、投与開始から発現までの日数が「26日」、転帰が「死亡」に変更されました。現在も追加調査を実施しています。

※2：市販直後調査期間終了後に追加情報を入手し、報告者により因果関係が否定され、企業としても因果関係を否定しています。また、当該事象の重篤性について、報告者は「非重篤」、企業は「重篤」と評価しています。

※3：市販直後調査期間終了後に追加情報を入手し、当該事象の重篤性について、報告者は「非重篤」、企業は「重篤」と評価しています。

<重篤な副作用の症例経過>

当該期間に報告された重篤な副作用のうち、転帰「死亡」の副作用および、本剤の医薬品リスク管理計画書（RMP）または添付文書で注意喚起しています副作用についてご紹介します。

No.1：肺炎（間質性肺疾患）

性・年齢	使用理由 (合併症)	1日投与量 投与回数※	NMOSDの状況
男性・ 70歳代	NMOSD (糖尿病、 心房細動)	300mg 2回	イネビズマブ投与65日前にNMOSD発症。 抗AQP4抗体陽性。視神経炎、急性脊髄炎、最後野症状あり。
			経過及び処置
			投与69日前 投与65日前 投与59日前 投与52日前
			投与48日前 投与41日前 投与34日前 投与開始日 投与15日目 投与19日目

※：副作用発現までのイネビズマブの投与回数

NMOSD：視神経脊髄炎スペクトラム障害

抗GAD抗体：抗グルタミン酸デカルボキシラーゼ抗体

抗AQP4抗体：抗アクアポリン4抗体

抗TPO抗体：抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体

性・年齢	使用理由 (合併症)	1日投与量 投与回数※	経過及び処置 (続き)	
男性・ 70歳代	NMOSD (糖尿病、 心房細動)	300mg 2回	投与 23 日目 投与 26 日目 時期不明 投与 36 日目 投与 37 日目 投与 40 日目 投与 42 日目 投与 43 日目 投与 44 日目 投与 45 日目 投与 46 日目 投与 48 日目	CRP 6.3。白血球数 7,700/μL。 CRP 高値のため、胸部 X 線検査実施。振り返って見直すと、右下肺野にわずかに浸潤影あり。肺炎の臨床症状なし。経過観察。 間質性肺疾患発現。 新型コロナウイルス検査結果は陰性。 CRP7.2、白血球数 6,000/μL。 CRP 高値が持続していたため、胸部 CT 検査実施。胸部 CT 検査にて、びまん性のスリガラス陰影あり。肺炎の自覚症状はなく、食事も摂取していた。 何らかの感染を疑い、ペニシリン系抗生剤を開始。 β-D グルカン検出感度以下(<6.0pg/mL)。 発熱あり。 胸部 CT 検査にて、びまん性のスリガラス陰影あり。投与 37 日目よりも範囲が拡大。 捻髪音あり。自覚的な呼吸困難なし。 検体採取。アスペルギルス抗体陽性との結果を得るも、病原体の特定には至らず。β-D グルカン検出感度以下(<6.0pg/mL)。 抗生剤をレボフロキサシンに変更。 自覚症状はないが、血中酸素飽和度の低下を認めた。 同日採取の喀痰の細菌検査の塗抹染色の結果、MRS 3+。結核菌培養結果は陰性、ニューモシスチス・カリニ陰性、核酸同定・一般細菌/ウイルスキット結果は陰性。 意識障害発症。 間質性肺疾患のためステロイドパルス 3 日間施行。 咳、痰発症。 咳、痰、発熱、呼吸困難、捻髪音、意識障害 (I 桁) あり。 未明に挿管。 間質性肺疾患のため永眠。

臨床検査値

	投与 17 日前	投与 13 日目	投与 22 日目	投与 23 日目	投与 36 日目	投与 42 日目	投与 47 日目	投与 48 日目
白血球数 (10 ³ /μL)	6.7	6.5	7.2	7.7	6.0	-	-	21.7
好中球数 (/μL)	3,973	5,265	5,472	-	4,380	-	-	20,832
リンパ球数 (/μL)	2,191	780	1,080	-	1,020	-	-	217
好酸球 (%)	0.4	0.0	-	-	-	-	-	0.0
血小板数 (10 ³ /μL)	123	140	-	-	-	-	-	38
CRP (mg/dL)	0.13	1.05	-	6.3	7.2	28.20	12.91	-
KL-6 (IU/mL)	-	-	-	-	-	496	1,374	-
SP-A (ng/mL)	-	-	-	-	-	189.9	268.8	-
SP-D (ng/mL)	-	-	-	-	-	271	2,180	-
IgM (mg/dL)	-	43	31	-	-	-	-	-
IgG(mg/dL)	-	578	494	-	-	-	-	-

併用薬

プレドニゾロン (投与開始時点の 1 日投与量 : 30mg)、乾燥スルホ化人免疫グロブリン、エソメプラゾールマグネシウム水和物、エピナスチン塩酸塩、リバーロキサバン、シタグリプチンリン酸塩水和物、カルバマゼピン、クロナゼパム、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、エルデカルシトール

※ : 副作用発現までのイネプリズマブの投与回数

No.4 リンパ球数減少

当該事象の重篤性について、報告者は「非重篤」、企業は「重篤」と評価しています。

性・年齢	使用理由 (合併症)	1日投与量 投与回数※	NMOSD の状況					
女性・ 40 歳代	NMOSD	300mg 1回	約 13 年前発症、過去 2 年で 3 回再発、EDSS 6.0					
			経過及び処置					
			投与開始日	プレドニゾロン酢酸エステル 20mg/日とアザチオプリン 100mg/日を使用しており、リンパ球数は 277/μL と低値。イネビリズマブ 1 回目投与。				
			投与 9 日目	リンパ球数が 197/μL に低下。リンパ球数減少発現。アザチオプリンを 50mg/日に減量。カルバマゼピン中止。				
			投与 15 日目	来院時の血液検査の結果、リンパ球数の低下が回復していなかったため、イネビリズマブ 2 回目の投与を延期。アザチオプリン投与中止、プレドニゾロン酢酸エステル 17.5mg/日に減量。				
			投与 29 日目	リンパ球数 189/μL。イネビリズマブ 2 回目の投与を再度延期。				
			投与 36 日目	リンパ球数が 227/μL と低値だが、イネビリズマブの影響は乏しいと考えて、イネビリズマブの 2 回目投与実施。				
投与 86 日目	状態は安定しており、リンパ球数は 300/μL 程度							
臨床検査値								
		投与開始日	投与 9 日目	投与 15 日目	投与 21 日目	投与 29 日目	投与 36 日目	投与 86 日目
リンパ球数 (/μL)		277	197	272	264	189	227	319
併用薬								
プレドニゾロン酢酸エステル、アザチオプリン								

※：副作用発現までのイネビリズマブの投与回数

4. 製造販売後臨床試験での副作用の発現状況

NMOSD 患者を対象とした第 2/3 相臨床試験の非盲検期間を完了した患者 7 例を対象に実施している延長試験について、2021 年 3 月 23 日の製造販売承認取得後、製造販売後臨床試験として試験を実施中です。

当該調査期間中に収集した製造販売後臨床試験における副作用は 1 例 1 件でした。

性別	年齢	副作用名	重篤性	投与開始から 発現までの日数	転帰
男性	50 歳代	上気道感染	非重篤	1,361 日	回復

5. 参考：特定使用成績調査（全例調査）の登録状況（2021 年 12 月 14 日時点）

本剤が投与された NMOSD 患者を対象として、使用実態下における本剤の長期の安全性及び有効性に関する情報を収集することを目的に、特定使用成績調査（視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の長期使用に関する調査）を 2021 年 6 月 1 日より実施中です。

2021 年 11 月 30 日までに本剤を投与された症例数は、28 例です。

ご留意頂きたい事項

【ユプリズナ投与前の注意事項】

感染症の患者さん又は感染症が疑われる患者さんにおいて、本剤投与により末梢血液中の B 細胞が枯渇するため、免疫抑制作用により感染症の病態を悪化させるおそれがあります。そのため、感染症を合併している場合は患者さんの全身状態に応じ、感染症の治療を優先してください。また、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さんに十分説明し、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投与してください。

【ユプリズナ投与時及び投与中止後の注意事項】

- ✓ 本剤の臨床試験において、作用機序である B 細胞減少作用により免疫グロブリン濃度の低下が認められていること、及び白血球減少、好中球減少、リンパ球減少が認められていることから、感染症が発現する可能性があります。また、本剤投与により B 細胞数が減少し、本剤投与中止後も長期間にわたり B 細胞数の減少が持続することから、本剤投与中止後においても、免疫抑制作用により細菌やウイルス等による感染症が生じる又は悪化する可能性があります。
- ✓ 感染症が疑われた場合には、血液検査、胸部 X 線、胸部 CT、血中酸素濃度等の検査を実施し確定診断を行うとともに、抗菌薬や抗ウイルス薬、抗炎症薬を投与するなどの適切な処置を行ってください。

【他の免疫抑制療法との併用に関する注意事項】

他の免疫抑制療法と併用すると、過度の免疫抑制作用が引き起こされる可能性があります。よって、他の免疫抑制療法との併用下で本剤の投与を開始する場合、又は本剤の投与中に免疫抑制療法を開始する場合は、過度の免疫抑制作用が引き起こされる可能性を考慮してください。

「ユプリズナ点滴静注 100mg 適正使用ガイド」より引用

ユプリズナ点滴静注 100 mg のご使用に際しましては、電子化された添付文書、適正使用ガイド、インタビューフォーム等を参照し、慎重にご使用いただきますようお願い申し上げます。

以上

2022 年 2 月作成