

※2025年6月改訂（第6版）
※2025年1月改訂（第5版）

貯 法：凍結を避け2～8℃で保存
有効期間：36ヵ月

抗補体（C1s）モノクローナル抗体 スチムリマブ（遺伝子組換え）製剤

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

エジャイモ[®] 点滴静注1.1g

ENJAYMO[®] for I.V. infusion

日本標準商品分類番号

876399

承認番号

30400AMX00202

販売開始

2022年9月

1. 警告

- 1.1 本剤は古典的補体経路を阻害するため、髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌等の莢膜形成細菌による重篤な感染症を発症することがあり、特に髄膜炎菌感染症は急激に重症化し、死亡に至るおそれもあるため、以下の点に十分注意すること。[5.、9.1.1.、9.1.2.、11.1.1.、11.1.2 参照]
 - 1.1.1 本剤の投与に際しては、髄膜炎菌等による感染症の初期徴候（発熱、頭痛、項部硬直等）に注意して観察を十分に行い、髄膜炎菌等の感染症が疑われた場合には、直ちに診察し、抗菌剤の投与等の適切な処置を行うこと。
 - 1.1.2 原則、本剤投与前に髄膜炎菌及び肺炎球菌に対するワクチンを接種すること。必要に応じてワクチンの追加接種を考慮すること。
 - 1.1.3 髄膜炎菌感染症は致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで、あるいは髄膜炎菌感染症の診断及び治療が可能な医療施設との連携下で投与すること。
 - 1.1.4 髄膜炎菌等の感染症のリスクについて患者に説明し、感染症の初期徴候を確実に理解させ、感染症に関連する症状が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。
- 1.2 本剤は、寒冷凝集素症に十分な知識を持つ医師のもとで、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すること。また、本剤投与開始に先立ち、本剤は疾病を完治させる薬剤ではないことを含め、本剤の有効性及び危険性を患者又はその家族に十分説明し、同意を得てから投与すること。[5. 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 髄膜炎菌感染症に罹患している患者〔症状を悪化させるおそれがある〕
- 2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

成 分		1バイアル（22mL） 中の分量
有効成分	スチムリマブ（遺伝子組換え）	1100mg
添 加 剤	リン酸二水素ナトリウム・一水和物	24.93mg
	リン酸一水素ナトリウム・七水和物	10.60mg
	塩化ナトリウム	180.00mg
	ポリソルベート80	4.4mg

本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

剤 形	注射剤（バイアル）
性 状	無色～微黄色の澄明～わずかに乳白光を呈する液。
pH	5.8～6.4
浸透圧比	約1.0

4. 効能又は効果

寒冷凝集素症

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤は、古典的補体経路を阻害するため、髄膜炎菌をはじめとする莢膜形成細菌による感染症が発症しやすくなる可能性があることから、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤投与の是非を慎重に検討し、適切な対象患者に使用すること。また、本剤投与に際しては、原則、本剤投与開始の少なくとも2週間前までに髄膜炎菌及び肺炎球菌に対するワクチンを接種すること。[1.1.、1.2.、9.1.1.、9.1.2.、11.1.1.、11.1.2 参照]

6. 用法及び用量

通常、成人にはスチムリマブ（遺伝子組換え）として、1回6.5g又は7.5gを点滴静注する。初回投与後は、1週後に投与し、以後2週間の間隔で投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤の投与量は、体重75kg未満の場合は6.5g、体重75kg以上の場合は7.5gを目安にすること。
- 7.2 規定の投与間隔を超えた場合は、可能な限り早期に投与し、その後は用法及び用量の投与間隔を遵守すること。最終投与からの期間が17日を超える場合は、本剤の血中濃度の低下によりブレイクスルー溶血をきたすおそれがあり、初回投与に準じた用法及び用量の投与スケジュールで治療を再開すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 髄膜炎菌感染症の既往のある患者

髄膜炎菌感染症に罹患しやすくなるおそれがある。[1.1.、5.、11.1.2 参照]

9.1.2 感染症の患者又は感染症が疑われる患者

特に莢膜形成細菌（髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌等）による感染症が悪化するおそれがある。[1.1.、5.、11.1.1.、11.1.2 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。IgGモノクローナル抗体は胎盤関門を通過することが知られている。

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。本剤のヒト乳汁中への移行は検討

されていないが、ヒトIgGは乳汁中に移行することが知られている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 感染症（頻度不明）

肺炎球菌、インフルエンザ菌等による重篤な感染症があらわれることがある。[1.1、5、9.1.2 参照]

11.1.2 髄膜炎菌感染症（頻度不明）

髄膜炎又は敗血症を発症し、急激に重症化し、死亡に至るおそれもあるので、本剤の投与に際しては、当該感染症の初期徴候（発熱、頭痛、項部硬直、羞明、精神状態の変化、痙攣、悪心・嘔吐、紫斑、点状出血等）等の観察を十分に行うこと。髄膜炎菌感染症が疑われた場合には、直ちに診察し、抗菌剤の投与等の適切な処置を行うこと。[1.1、5、9.1.1、9.1.2 参照]

11.1.3 Infusion reaction（頻度不明）

ショック、アナフィラキシー等があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満
血 管 障 害	高血圧、先端チアノーゼ、レイノー現象	
全身及び投与局所	注入に伴う反応	
胃 腸 障 害	腹痛、悪心	腹部膨満
感 染 症	尿路感染、気道感染、上咽頭炎、胃腸炎、ヘルペス感染、鼻炎	
筋 骨 格		腱炎
呼 吸 器		鼻漏
神 経 系 障 害	頭痛	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は無菌的に調製を行うこと。

14.1.2 薬液の入ったバイアルを振とうしないこと。

14.1.3 薬液に微粒子及び変色がないか、目視検査を行い、変色あるいは異物を認めた場合は使用しないこと。

14.1.4 本剤は希釈しない方法又は希釈する方法のいずれかにより調製する。希釈しない場合は、必要量をバイアルから抜き取り、空の点滴バッグに加える。希釈する場合は、必要量をバイアルから抜き取り、日局生理食塩液を加えて、総量として500mLになるように希釈する。

14.1.5 調製後は調製した溶液を室温に戻し、速やかに使用すること。調製した溶液を直ちに使用しない場合は、2～8℃での保存では48時間以内に、常温保存では16時間以内に使用すること。ただし、投与前に室温に戻すこと。

14.1.6 バイアル中の残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 0.2又は0.22μmのフィルターを使用すること。

14.2.2 同一の点滴ラインを使用して他剤を併用同時投与しないこと。

14.2.3 本剤の最大投与速度は以下を目安にし、急速投与は行わないこと。

希釈しない場合：

体重75kg未満：130mL/時、体重75kg以上：150mL/時

希釈する場合：

体重70kg未満：250mL/時、体重70kg以上：500mL/時

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 先天的な古典的補体経路の補体成分の欠損は、全身性エリテマトーデスの発症との関連が報告されている^{1～4)}。

15.1.2 第Ⅲ相試験で本剤を投与した患者において、BIVV009-03試験（CARDINAL）では24例中2例（8.3%）、BIVV009-04試験（CADENZA）では42例中6例（14.3%）に抗薬物抗体（ADA）の産生が認められた。ADAの発現と薬物動態、薬力学、臨床反応、有害事象のいずれにも臨床的に意義のある相関性は認められなかった。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与（第Ⅰ相）

健康日本人被験者にスチムリマブ30mg/kg、60mg/kg又は100mg/kgを単回静脈内投与した^{注1)}。血漿中スチムリマブ濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示した⁵⁾。

注1) 本剤の承認用量は、1回6.5gあるいは7.5gである。

図：健康日本人被験者にスチムリマブ30mg/kg、60mg/kg又は100mg/kgを単回静脈内投与したときの血漿中濃度推移（平均値±SE）

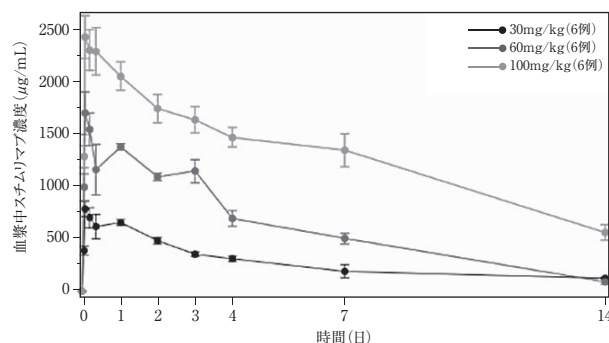


表1：健康日本人被験者にスチムリマブ30mg/kg、60mg/kg又は100mg/kgを単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	例数	C _{max} (μg/mL)	t _{max} ^{注2)} (h)	t _{1/2} (h)	AUC (μg·h/mL)	CL (mL/h)	V _{ss} (mL)
30	6	804.13±166	4.00	84.5±51.7	93400±36425	21.47±5.16	2287.86±795
60	6	1783.47±351	1.18	74.9±15.8	212607±39051	20.24±3.43	2258.63±301
100	6	2590.75±450	1.17	172.5±52.9	583164±184143	13.27±3.06	3021.63±275

平均値±SD、注2) 中央値

16.1.2 反復投与（第Ⅰ相）

健康日本人被験者を体重で層別化し、1日目、8日目及び22日目にスチムリマブ6.5g（体重75kg未満の被験者）又は7.5g（体重75kg以上の被験者）を静脈内投与した。薬物動態パラメータを以下に示した⁶⁾。

表2：日本人健康被験者に6.5g又は7.5gを反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (g)		C _{max} (μg/mL)	t _{1/2} (h)	AUC (μg·h/mL)	CL (mL/h)	V _{ss} (mL)
6.5	1日目	2383	137.37	408207	16.23	3137
	22日目	3823	234.80	1146864	6.46	1931
7.5	1日目	2540	98.68	322679	24.8	3267
	22日目	3378	162.36	693302	11.3	2645

平均値

16.1.3 患者における血中濃度（国際共同第Ⅲ相）

寒凝固集素症患者にスチムリマブ6.5g（体重75kg未満の被験者）又は7.5g（体重75kg以上の被験者）を初回、1週間後、以降2週間の間隔で26週間静脈内投与した。2つの国際共同第Ⅲ相試験（BIVV009-03 [CARDINAL] 及びBIVV009-04 [CADENZA]）における定常状態の総暴露量を以下に示した⁷⁾。

表3：寒冷凝集素症患者に6.5g又は7.5gを反復投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ

投与量 (g)	C _{min} (μg/mL)	AUC _{ss} (μg・h/mL)
6.5 (51例)	1397±721	697449±256234
7.5 (15例)	1107±661	576017±253776

平均値±SD、C_{min}：定常状態におけるトラフ濃度（次回投与の1時間前時点と定義）、AUC_{ss}：定常状態に達した後の投与間の曲線下面積

スチムリマブ投与開始後7週目で定常状態に達し、蓄積比は2未満であった。

16.3 分布

母集団薬物動態解析により本剤の寒冷凝集素症患者での定常状態における分布容積は約5.8Lであった⁸⁾。

16.4 代謝

本剤は抗体であるため、タンパク質分解によって小さなペプチド及び各アミノ酸に分解される。

16.5 排泄

スチムリマブの半減期は血漿中濃度に依存する。総クリアランス（線形クリアランス及び非線形クリアランス）に基づく定常状態におけるスチムリマブの消失半減期は16日であった。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相非盲検単群試験（BIVV009-03: CARDINAL）

18歳以上の試験登録前6ヵ月以内に輸血のある特発性寒冷凝集素症患者24例（日本人患者3例を含む）を対象とした多施設共同非盲検単群試験が実施された。なお、試験登録前5年以内の接種歴がない場合には髄膜炎菌、肺炎球菌及びインフルエンザ菌b型に対するワクチン接種を必須とした（国内においては、インフルエンザ菌b型に対する推奨されているワクチンの適応年齢は5歳未満であることから、ワクチンの接種を不要とした）。用法・用量は、スチムリマブ6.5g（体重39kg以上75kg未満の被験者）又は7.5g（体重75kg以上の被験者）を初回、1週後、以後は2週間の間隔で静脈内投与した。本試験のパートA（26週）の投与期間の後、被験者は長期投与時の安全性及び奏効の持続性を検討するパートB（パートAの全ての被験者の観察終了後24ヵ月間）で本剤の投与を受けた。パートAにおいて、主要評価項目である以下のすべての基準（レスポンド基準）を達成した患者の割合〔95%信頼区間〕は、54.2〔32.8, 74.4〕%（13/24例）であり、95%信頼区間の下限が事前に設定した閾値30%を上回った^{9, 10)}。

- ・治療評価時点におけるヘモグロビン濃度が12g/dL以上、又はベースラインからの変化量が2g/dL以上増加
- ・治療5週から26週の間で輸血による治療がない
- ・治療5週から26週の間で治験実施計画書で規定した以外の寒冷凝集素症に対する治療を受けていない

表4：有効性の結果（BIVV009-03: CARDINAL）

評価項目	全集団 (24例、うち日本人3例)
レスポンド割合〔95%信頼区間〕 ^{注1)} (%)	54.2〔32.8, 74.4〕 (13例)
5週から26週の間で輸血を受けない	70.8〔48.9, 87.4〕 (17例)
平均Hb値 ^{注2)} が以下のいずれかを満たす	62.5〔40.6, 81.2〕 (15例)
平均Hb値12g/dL以上	37.5〔18.8, 59.4〕 (9例)
平均Hb値がベースラインから2g/dL以上増加	62.5〔40.6, 81.2〕 (15例)
5週から26週の間で併用禁止薬の使用回避	91.7〔73.0, 99.0〕 (22例)

注1) 95%信頼区間はClopper-Pearson exact methodに基づいて算出
注2) 23、25及び26週のHb値の平均値（欠損値含まない）

本試験（パートA及びB）の完了までの副作用は、58.3%（14/24例）に認められた。主な副作用は、チアノーゼ、高血圧及び注入に伴う反応（各2名〔8.3%〕）であった¹¹⁾。

17.1.2 国際共同第Ⅲ相無作為化二重盲検プラセボ対照試験（BIVV009-04: CADENZA）

18歳以上の輸血（スクリーニング前6ヵ月以内に1回以上又はスクリーニング前12ヵ月以内に2回以上の輸血）がない特発性寒冷凝集素症患者42例（日本人患者5例を含む）を対象とした多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験が実施された。なお、被験者にはBIVV009-03試験（CARDINAL）と同じ基準でワクチン接種を必須とした。用法・用量は、スチムリマブ6.5g（75kg未満の被験者）又は7.5g（体重75kg以上の被験者）を初回、1週後、以後は2週間の間隔で静脈内投与した。本試験のパートA（26週）の投与期間の後、スチムリマブ群・プラセボ群のいずれの被験者も長期投与時の安全性及び奏効の持続性を検討するパートB（パートAの全ての被験者の観察終了後12ヵ月間）で本剤の投与を受けた。

パートAにおいて、主要評価項目である以下のすべての基準（レスポンド基準）を達成した患者の割合〔95%信頼区間〕は、スチムリマブ群で72.7〔49.8, 89.3〕%（16/22例）、プラセボ群で15.0〔3.2, 37.9〕%（3/20例）、両群のオッズ比〔95%信頼区間〕は15.94〔2.88, 88.04; p<0.001〕であり、統計学的な有意差が認められた^{12, 13)}。

- ・ベースラインからのヘモグロビン濃度の変化量が1.5g/dL以上増加
- ・治療5週から26週の間で輸血による治療がない
- ・治療5週から26週の間で治験実施計画書で規定した以外の寒冷凝集素症に対する治療を受けていない

表5：有効性の結果（BIVV009-04: CADENZA）

評価項目	プラセボ群 (20例、うち日本人2例)	本剤群 (22例、うち日本人3例)
レスポンド割合〔95%信頼区間〕 ^{注3)} (%)	15.0〔3.2, 37.9〕 (3例)	72.7〔49.8, 89.3〕 (16例)
5週から26週の間で輸血を受けない	80.0 (16例)	81.8 (18例)
平均Hb値 ^{注4)} がベースラインから1.5g/dL以上増加	15.0 (3例)	72.7 (16例)
5週から26週の間で併用禁止薬の使用回避	100.0 (20例)	86.4 (19例)

注3) 95%信頼区間はClopper-Pearson exact methodに基づいて算出
注4) 23、25及び26週のHb値の平均値（欠損値含まない）

パートAで本剤群に登録され、パートBでも本剤の投与を受けた被験者（パートAの途中で試験を中止した被験者3例を含む）において、副作用は54.5%（12/22例）に認められた。主な副作用は、チアノーゼ及び高血圧（各3名〔13.6%〕）であった。パートAでプラセボ群に登録され、パートBで本剤の投与を受けた被験者（全例がパートBに移行した）では、副作用は50.0%（10/20例）に認められた。主な副作用は、頭痛（3名〔15.0%〕）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

スチムリマブはヒト古典的補体経路C1sに対する遺伝子組換えヒト化IgG4モノクローナル抗体であり、C1sのC4への開裂を阻害することで、寒冷凝集素症患者における古典的補体経路を介した溶血を抑制する¹⁴⁾。なお、レクチン経路及び代替経路には作用しない。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：スチムリマブ（遺伝子組換え）
Sutimlimab (Genetical Recombination) (JAN)

分子式：重鎖 C₂₁₇₁H₃₃₄₅N₅₇₃O₆₇₂S₁₇
軽鎖 C₁₀₄₇H₁₆₁₅N₂₇₇O₃₃₆S₆

本 質：スチムリマブは、遺伝子組換え抗ヒト補体C1s (C1s) モノクローナル抗体であり、H鎖はマウス抗C1s抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒトIgG4の定常部からなり、L鎖はマウス抗C1s抗体の可変部及びヒト κ 鎖の定常部からなる。H鎖の226と233番目のアミノ酸残基はそれぞれProとGluに置換されている。スチムリマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。スチムリマブは、445個のアミノ酸残基からなるH鎖 (γ 4鎖) 2本及び216個のアミノ酸残基からなるL鎖 (κ 鎖) 2本で構成される糖タンパク質 (分子量：約145,000) である。

*** * 26. 製造販売業者等**

26.1 製造販売元

レコルダティ・レア・ディーズ・ジャパン株式会社
東京都港区赤坂4-8-18

20. 取扱い上の注意

20.1 外箱開封後は遮光して保存すること。

20.2 本剤を凍結したり、振とうしたりしないこと。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

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

21.3 本剤の投与が、寒冷凝集素症の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

22. 包装

エジャイモ点滴静注1.1g 22mL [1バイアル]

23. 主要文献

- 1) Kallel-Sellami M, et al. : Expert Rev Clin Immunol. 2008 Sep;4(5):629-37
- 2) Mayilyan KR. : Protein Cell. 2012 Jul;3(7):487-96
- 3) Leffler J, et al. : Ann Rheum Dis. 2014 Sep;73(9):1601-6
- 4) Macedo AC, et al. : Front Immunol. 2016 Feb 24;7:55
- 5) 社内資料：日本人被験者対象単回投与第Ⅰ相試験 (2022年6月20日承認、CTD2.7.2)
- 6) 社内資料：日本人被験者対象反復投与第Ⅰ相試験 (2022年6月20日承認、CTD2.7.2)
- 7) 社内資料：母集団薬物動態解析 (POH0951)
- 8) 社内資料：母集団薬物動態解析 (2022年6月20日承認、CTD2.7.2)
- 9) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験 (BIVV009-03試験、2022年6月20日承認、CTD2.7.6)
- 10) Roth A, et al. : N Engl J Med. 2021 Apr 8;384(14):1323-34
- 11) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験 (BIVV009-03試験)
- 12) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験 (BIVV009-04試験)
- 13) Roth A, et al. : Blood. 2022 Sep 1;140(9):980-91
- 14) 社内資料：非臨床薬効薬理試験 (2022年6月20日承認、CTD2.6.2)

*** * 24. 文献請求先及び問い合わせ先**

レコルダティ・レア・ディーズ・ジャパン株式会社 コンタクトセンター
〒107-0052 東京都港区赤坂4-8-18
TEL 0120-108-100