

2020年9月改訂

—医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。—

## 新医薬品の「使用上の注意」の解説

抗補体(C5)モノクローナル抗体製剤 薬価基準収載

**ユルトミリス<sup>®</sup>** 点滴静注 300mg  
(ラブリズマブ)

一般名：ラブリズマブ(遺伝子組換え)

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)

### 1. 警告

1.1 本剤の投与により髄膜炎菌感染症を発症することがあり、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。[5.1、9.1.1、11.1.1 参照]

1.1.1 本剤の投与に際しては、髄膜炎菌感染症の初期徴候(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 緊急な治療を要する場合等を除いて、原則、本剤投与前に髄膜炎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 髄膜炎菌感染症のリスクについて患者に説明し、当該感染症の初期徴候を確実に理解させ、髄膜炎菌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、発作性夜間ヘモグロビン尿症あるいは非典型溶血性尿毒症症候群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まわ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。[5.1、11.1.1 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

## はじめに

---

ユルトミリス<sup>®</sup> [一般名:ラブリズマブ (遺伝子組換え):以下、ラブリズマブ]は、ソリリス<sup>®</sup> [一般名:エクリズマブ (遺伝子組換え)]<sup>※</sup>の誘導体で、補体C5に高い親和性をもって特異的に結合し、C5a(炎症誘発性アナフィラトキシン)及びC5b[終末補体複合体(C5b-9)の開始サブユニット]への開裂を阻害し、C5b-9の生成を抑制する、アレクシオン社が開発したヒト化モノクローナル抗体です。終末補体活性を急速かつ持続的に阻害し、投与間隔を延長して血管内溶血のリスクを抑えるように設計されています。ソリリス<sup>®</sup>と類似した安全性プロファイルを維持しながら、ソリリス<sup>®</sup>よりも薬物動態(PK)トラフ回数が少なくなるよう薬物動態/薬力学(PK/PD)プロファイルが改良されており、治療負担を軽減することが期待されています。

※ソリリス<sup>®</sup>:終末補体カスケードのC5を特異的に標的とする選択的ヒト化モノクローナル抗体

発作性夜間ヘモグロビン尿症(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria:以下、PNH)は極めて稀で、進行性の生命を脅かす深刻な後天性の溶血性疾患です。PNHに対する治療薬であるソリリス<sup>®</sup>はPNH患者の溶血を抑制しますが、一部の患者ではC5が十分に阻害されず、ブレイクスルー溶血のリスクや<sup>1)</sup>、血栓塞栓事象の発現リスクが再び高まることで生命を脅かすPNH関連症状のリスクが残るとの報告があり<sup>2)</sup>、全てのPNH患者で、投与間隔を通して溶血を完全に抑制する治療法が求められています。

ラブリズマブは、米国においてPNHの治療薬として希少疾病用医薬品指定を受け、2018年12月に米国で、2019年7月に欧州で成人のPNH治療薬として承認されました。

本邦では、2018年9月にPNHの治療薬として希少疾病用医薬品指定を受け、2016年より実施された日本人を含むPNH患者を対象とした臨床試験において8週間隔の維持投与で有効性及び安全性が確認され、2019年6月に「発作性夜間ヘモグロビン尿症」を適応として製造販売承認を取得しました。

非典型溶血性尿毒症症候群(atypical hemolytic uremic syndrome:以下、aHUS)は、制御不能な補体活性化による内皮傷害を原因とし、血小板減少症、溶血、及び急性腎障害を三主徴とする希少な疾患です。ソリリス<sup>®</sup>はaHUSの標準治療薬ですが、維持期は2週間隔(体重10kg以上の患者)又は3週間隔(体重5kg以上10kg未満の患者)で静脈内投与を行うため、治療のために仕事や学校を休む必要がある等、患者にとって負担になります。ラブリズマブは、2019年10月に米国で、2020年6月に欧州でaHUSの治療薬として承認されました。本邦では、2017年より実施された日本人を含むaHUS患者を対象とした臨床試験において、4週間隔(体重5kg以上、20kg未満)、8週間隔(体重20kg以上)での維持投与で有効性及び安全性が確認され、2020年9月に「非典型溶血性尿毒症症候群」を適応として承認されました。

本解説書では、本剤の使用に際しての注意事項等を添付文書の項目毎に解説いたしました。本解説書が本剤の適正使用の一助になれば幸甚です。なお、本剤の使用に際しましては、最新の添付文書及びインタビューフォームもご参照ください。

---

1) Brodsky RA. Blood 2017; 129 (8): 922-923.

2) Hill A, et al. Blood 2013; 121 (25): 4985-4996.

## ■ 目次 ■

1. 警告	4
2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)	5
4. 効能又は効果	5
5. 効能又は効果に関する注意	8
6. 用法及び用量	10
7. 用法及び用量に関する注意	12
8. 重要な基本的注意	14
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	15
9.1 合併症・既往歴等のある患者	15
9.5 妊婦	15
9.6 授乳婦	15
9.7 小児等	16
9.8 高齢者	16
10. 相互作用	17
10.2 併用注意(併用に注意すること)	17
11. 副作用	18
11.1 重大な副作用	18
11.2 その他の副作用	20
14. 適用上の注意	22
15. その他の注意	25
15.1 臨床使用に基づく情報	25
15.2 非臨床試験に基づく情報	25

注)本剤で添付文書に記載すべき内容がない項目については、欠番となっています。

## 1. 警告

1.1 本剤の投与により髄膜炎菌感染症を発症することがあり、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。[5.1、9.1.1、11.1.1 参照]

1.1.1 本剤の投与に際しては、髄膜炎菌感染症の初期徴候(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 緊急な治療を要する場合等を除いて、原則、本剤投与前に髄膜炎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 髄膜炎菌感染症のリスクについて患者に説明し、当該感染症の初期徴候を確実に理解させ、髄膜炎菌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、発作性夜間ヘモグロビン尿症あるいは非典型溶血性尿毒症症候群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まわ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。[5.1、11.1.1 参照]

## 解説

1.1 終末補体複合体C5b-9は髄膜炎菌等の莢膜形成細菌に対する免疫機能に関与しています。本剤はC5からC5a及びC5bへの開裂を阻害し、終末補体複合体C5b-9産生を抑制することから、重度の感染症や敗血症、特に髄膜炎菌等感染症に対する免疫機能が低下する可能性があります。本剤のPNH患者に対する臨床試験において、髄膜炎菌感染症が4例(髄膜炎菌感染2例、髄膜炎菌性敗血症2例)報告されており、aHUS患者に対する臨床試験では、髄膜炎菌感染症の報告はありませんでした。2020年6月30日時点の全世界の製造販売後安全性情報では、髄膜炎菌感染症は2例報告されています。また、他の終末補体阻害剤であるエクリズマブによる死亡例が国内製造販売後に報告されています。

髄膜炎菌感染症は適切かつ迅速に診断及び治療が実施されれば対処可能な感染症ですが、急速に進行し重篤化して死に至る可能性があるため、髄膜炎菌感染症が疑われる場合あるいは否定できない場合には、直ちに診察を受け、適切な抗菌薬による治療が必要であることを患者又は患者家族(又は介護者)に説明する必要があります。したがって、緊急な治療を要する場合等を除いて、原則、本剤投与前に髄膜炎菌に対するワクチンを接種するとともに、患者に髄膜炎菌感染症のリスク及び初期症状を周知徹底させ、髄膜炎菌感染症の診断及び治療が可能な医療施設と連携をとる等、緊急時に十分に措置できる体制下で本剤を投与する必要があります。また、髄膜炎菌ワクチンを必要に応じて追加接種することがガイドラインで推奨されています。

以上のことより、特に注意を喚起する必要があることから警告として設定しました。

1.2 補体阻害剤未治療のPNH患者及びエクリズマブ治療中のPNH患者の両集団において、本剤投与により急速、完全かつ持続的なC5阻害が得られ、血管内溶血を抑制することで、輸血(及び輸血に伴う負荷やリスク)、貧血、ブレイクスルー溶血等のPNHに伴う続発症を改善することが認められています。その一方で、本剤投与による重篤な感染症の発症や本剤投与中止時の重篤な血管内溶血の誘発が懸念されています。また、aHUSも同様に髄膜炎菌感染症等の重篤な感染症を発症することがあります。

したがって、本剤は、PNHあるいはaHUS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まわると判断される場合にのみ投与する必要があります。また、本剤は疾病を完治させる薬剤ではないことを含めて、本剤の有効性と安全性を患者に説明する必要があることから、エクリズマブと同様に警告として設定しました。

## 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

### 解説

2.1 本剤投与により髄膜炎菌感染症の発症リスクが上昇することが推測されます。そのため、補体欠損症患者や免疫不全状態の患者等の髄膜炎菌感染を生じる可能性のある状態の患者では、本剤投与開始により更なるリスクが生じるおそれがあり、髄膜炎菌感染症に罹患している患者は本剤による治療を開始すべきでないことから、本項を設定しました。

2.2 本剤はタンパク質製剤であり、過敏症の発現する可能性が否定できないことから、本項を設定しました。

## 4. 効能又は効果

○発作性夜間ヘモグロビン尿症  
○非典型溶血性尿毒症症候群

### 解説

#### ○発作性夜間ヘモグロビン尿症

PNH患者を対象としてエクリズマブに対する本剤の非劣性を検証した国際共同試験(ALXN1210-PNH-301試験及びALXN1210-PNH-302試験)の結果に基づき設定しました。

ALXN1210-PNH-301試験<sup>1)</sup>は補体阻害剤未治療のPNH患者を対象とした多施設共同、非盲検、ランダム化、実薬対照第Ⅲ相試験です。主要評価項目であるDay 183までの輸血回避達成率は本剤群で73.6%、エクリズマブ群で66.1%であり、平均値の群間差は6.8% (95%CI : -4.66%、18.14%)でした。もう1つの主要評価項目である調整乳酸脱水素酵素(LDH)の正常化[Day 29からDay 183までを通してLDH値が基準値上限(ULN)の1倍以下]達成率は本剤群で53.6%、エクリズマブ群で49.4%でした。最初のLDH正常化までの時間の中央値は、本剤群では24日、エクリズマブ群で29日でした。

また、ブレイクスルーリンパ（治療中にLDH値がULNの1.5倍未満に低下した後に、LDH値がULNの2倍以上に上昇した状態で血管内溶血の症状又は徵候が1つ以上新たに発現又は増悪したことが確認された場合と定義）は、本剤群の4.0%及びエクリズマブ群の10.7%の患者で認められました。ブレイクスルーリンパの発現率は、本剤群で5例5件、エクリズマブ群で13例15件でした。エクリズマブ群のブレイクスルーリンパ15件のうち、7件で不十分なC5阻害効果を示す0.5 μg/mLを超える遊離C5濃度の上昇との関連が認められました。本剤群では、0.5 μg/mLを超える遊離C5濃度の上昇は認められませんでした。

ALXN1210-PNH-302試験<sup>2)</sup>はエクリズマブ治療中のPNH患者を対象に、本剤へ切替える、多施設共同、非盲検、ランダム化、実薬対照第Ⅲ相試験です。ベースラインからDay 183までのLDH変化率の平均値は、本剤群で1%未満の低下(-0.82%)、エクリズマブ群で8%以上の上昇(+8.39%)であり、投与群間差(本剤群-エクリズマブ群)は-9.21% (95%CI : -18.84, 0.42)でした。

ブレイクスルーリンパは、本剤群の患者では発現せず、エクリズマブ群の患者では5例(5.1%)に発現が認められました。エクリズマブ群のブレイクスルーリンパ7件のうち4件で不十分なC5阻害効果を示す0.5 μg/mLを超える遊離C5濃度の上昇との関連が認められました。本剤群では0.5 μg/mLを超える遊離C5濃度の上昇は認められませんでした。

Day 183までのヘモグロビン安定化は、本剤群の患者の76.3%及びエクリズマブ群の患者の75.5%が達成しました。投与群間差は、1.4% (95%CI : -10.41, 13.31)でした。

上記2臨床試験において、本剤はエクリズマブに対して非劣性が統計学的に示され、また本剤群とエクリズマブ群の安全性は類似していました。

以上より、本剤の効能又は効果は「発作性夜間ヘモグロビン尿症」としました。

なお、上記2試験では輸血依存性患者と輸血非依存性患者の両方を含む幅広いPNH患者集団を対象としており、輸血の依存性にかかわらず一貫した有効性が確認されています。

1) 社内資料：補体阻害剤未治療のPNH患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(ALXN1210-PNH-301) (2019年6月18日承認、CTD2.7.2.2, 2.7.6.7)

2) 社内資料：エクリズマブ投与により血管内溶血が抑制されているPNH患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(ALXN1210-PNH-302) (2019年6月18日承認、CTD2.7.2.2, 2.7.6.8)

## ○非典型溶血性尿毒症症候群

aHUS患者を対象に行った国際共同試験(ALXN1210-aHUS-311試験及びALXN1210-aHUS-312試験)の結果に基づき設定しました。

ALXN1210-aHUS-311試験<sup>1)</sup>は補体阻害剤未治療の12歳以上のaHUS患者58例(日本人3例を含む)を対象とした多施設共同、非盲検、非対照、第Ⅲ相試験です。ADAMTS13欠損症、志賀毒素産生性大腸菌感染による溶血性尿毒症症候群(STEC-HUS)、コバラミンC代謝遺伝子の欠損による血栓性微小血管症(TMA)は除外し、組入れられた患者には、腎移植歴のあるTMA患者8例及び分娩後3日を超えて持続するTMAが確認された分娩後のTMA患者8例も含まれました。主要評価項目であるDay 183までのTMA完全奏効<sup>※</sup>率は、53.6% (95%CI : 39.6%、67.5%) (30/56例) でした。TMA完全奏効の構成条件である血小板数の正常化( $150 \times 10^9 / \text{L}$ 以上)は83.9% (47/56例)、LDH値の正常化(246U/L以下)は76.8% (43/56例)、血清クレアチニン値のベースラインから25%以上の低下は58.9% (33/56例)に認められました。血液学的正常化(血小板数の正常化及びLDH値の正常化を満たす場合)は、73.2% (41/56例)に認められました。また、52週のカットオフ時点で、TMA完全奏効は56例中34例(60.7%、95%CI : 47.0%、74.4%)、血小板数の正常化が48例(85.7%)、LDH値の正常化が47例(83.9%)、腎機能改善が35例(62.5%)に認められました。

※血液学的パラメータ(血小板数及びLDH値)の正常化及び血清クレアチニン値のベースラインから25%以上の低下をエビデンスとする。4週間(28日間)以上の間隔をあけて2回測定した検査値(及びその間に測定した値があれば、その実測値)で、TMA完全奏効の全ての基準を満たす場合

ALXN1210-aHUS-312試験<sup>2)</sup>は18歳未満のaHUS患者(コホート1: 補体阻害剤未治療、コホート2: エクリズマブ治療歴あり)を対象とした多施設共同、非盲検、非対照、第Ⅲ相試験です。コホート1では、aHUS患者21例(日本人1例を含む)を対象とし、主要評価項目であるDay 183までのTMA完全奏効率は、77.8% (95%CI : 52.4%、93.6%) (14/18例) でした。TMA完全奏効の構成条件である血小板数の正常化は94.4% (17/18例)、LDH値の正常化は88.9% (16/18例)、血清クレアチニン値のベースラインから25%以上の低下は83.3% (15/18例)に認められました。血液学的正常化は、88.9% (16/18例)に認められました。また、52週のカットオフ時点で、TMA完全奏効は18例中17例(94.4%、95%CI : 72.7%、99.9%)、血小板数の正常化が17例(94.4%)、LDH値の正常化が17例(94.4%)、腎機能改善が17例(94.4%)に認められました。

また、エクリズマブから本剤に切替えた小児aHUS患者10例(日本人小児4例を含む)の血液学的パラメータ、腎機能は、Day 183までの投与期間を通して安定していました。また、52週データカットオフ日までの副作用は、20% (10例中2例)に認められました。

aHUSは、TMAの病態を示す疾患のうち、STEC-HUS、血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)及び二次性TMA(代謝異常症、感染症、薬剤性、自己免疫性疾患、悪性腫瘍、HELLP症候群、移植後等によるTMA)を除いた、先天性又は後天性の補体制御異常によるものと定義されています<sup>3)</sup>。臨床2試験では、TMA症状を有していることが確認できる患者を適格とし、TTP 及びSTEC-HUS は除外しました。本剤の有効性が示され、安全性についても臨床上問題となる傾向は認められていないことから、本剤の効能又は効果は「非典型溶血性尿毒症症候群」と設定しました。

1) 社内資料: 補体阻害剤未治療の非典型溶血性尿毒症症候群患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(ALXN1210-aHUS-311) (2020年9月25日承認、CTD 2.7.2.2、2.7.6.1)

2) 社内資料: 非典型溶血性尿毒症症候群の小児患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(ALXN1210-aHUS-312) (2020年9月25日承認、CTD 2.7.2.2、2.7.6.2)

3) 非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)診療ガイド2015. 日腎会誌 2016; 58 (2): 62-75.

## 5. 効能又は効果に関する注意

### 〈効能共通〉

5.1 本剤は、補体C5の開裂を阻害し、終末補体複合体C5b-9の生成を抑制すると考えられるため、髄膜炎菌をはじめとする莢膜形成細菌による感染症を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、緊急治療を要する場合等を除いて、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に対するワクチンを接種すること。特に小児への本剤投与に際しては、肺炎球菌、インフルエンザ菌b型に対するワクチンの接種状況を確認し、未接種の場合にはそれぞれのワクチンの接種を検討すること。[1.1、1.2、9.1.1、9.1.2、11.1.1、11.1.2、17.1.1-17.1.4 参照]

### 〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉

5.2 本剤は、フローサイトメトリー法等により、発作性夜間ヘモグロビン尿症と確定診断された患者に使用すること。

5.3 本剤投与によりPNH赤血球クローンが蓄積しているため、本剤を中止した場合に重篤な血管内溶血が生じるおそれがあることから、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤投与が適切と考えられる患者に使用すること。[8.1 参照]

### 〈非典型溶血性尿毒症症候群〉

5.4 補体制御異常による非典型溶血性尿毒症症候群<sup>※</sup>の患者に使用すること。

※「非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)診療ガイド2015」(日本腎臓学会・日本小児科学会)を参考にすること。

5.5 二次性血栓性微小血管症の患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない(使用経験がない)。

## 解説

### 〈効能共通〉

5.1 補体C5の阻害又は欠損により、髄膜炎菌への易感染性が上昇します<sup>1)</sup>。髄膜炎菌性疾患の発生は稀ですが、エクリズマブ投与により髄膜炎菌性疾患の発生率が1,000倍を超えて上昇するとされており<sup>2)</sup>、これは先天性又は持続性の補体欠損症を有する患者でリスクが増大することと類似しています<sup>3)</sup>。エクリズマブの作用機序から、髄膜炎菌感染及び髄膜炎菌性敗血症は既知のリスクであり、エクリズマブの重大な副作用として添付文書において注意喚起を行っています。

本剤はエクリズマブと同一のC5上のエピトープに結合し、作用機序もエクリズマブと同じ終末補体阻害であることから、エクリズマブと同様に髄膜炎菌性疾患のリスクを有しています。本剤のPNH患者に対する臨床試験において、髄膜炎菌感染症が4例(髄膜炎菌感染2例、髄膜炎菌性敗血症2例)

1) Lewis LA, Ram S. Virulence 2014; 5(1): 98-126.

2) McNamara LA, et al. Morb Mortal Wkly Rep 2017; 66(27): 734-737.

3) Figueroa JE, Densen P. Clin Microbiol Rev 1991; 4(3): 359-395.

報告されており、aHUS患者に対する臨床試験では、髄膜炎菌感染症の報告はありませんでした。PNH患者及びaHUS患者を対象とした臨床試験は髄膜炎菌ワクチン接種下で実施されており、原則として、本剤の投与開始2週間前までに髄膜炎菌に対するワクチンを接種することとしました。aHUS患者を対象とした臨床試験では、本剤投与開始2週間前までに髄膜炎菌ワクチン接種を受けていない患者には、本剤投与開始時からワクチン接種後2週間後まで抗生物質を予防的に投与することとしました。

また、aHUSに対しては、小児にも投与されますが、免疫能の発達していない小児では、肺炎球菌、インフルエンザ菌b型に対する感染リスクが高くなる可能性が示唆されるため、2013年に定期接種化された肺炎球菌、インフルエンザ菌b型に対しては、接種状況を確認し未接種の場合は、接種を検討することを注意喚起するために設定しました。

#### 〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉

5.2 本剤による治療は、PNHと確定診断された患者に対して長期の治療継続を前提として開始すべきであることから、臨床試験における患者の組み入れ基準を参考に設定しました。

5.3 本剤の投与中止時に、溶血について確認する必要性があることから設定しました。

PNH患者における恒常的な終末補体の活性化はPNH赤血球の破壊を隨時促進しますが、本剤は終末補体活性を阻害することから、本剤による治療によりPNH赤血球クローンが増加する可能性があります。その後、本剤の投与を中止した際には、血中のPNH赤血球が一気に補体の攻撃を受け、重篤な溶血が発現する可能性があります。

#### 〈非典型溶血性尿毒症症候群〉

5.4 本剤の効能又は効果は「非典型溶血性尿毒症症候群」です。患者の選択においては、「非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)診療ガイド2015」(日本腎臓学会・日本小児科学会)を参考に補体制御異常によるaHUS患者に使用する旨を設定しました。

5.5 二次性TMA患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していないことから、設定しました。

## 6. 用法及び用量

### 〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉

通常、成人には、ラブリズマブ(遺伝子組換え)として、患者の体重を考慮し、1回2,400～3,000mgを開始用量とし、初回投与2週後に1回3,000～3,600mg、以降8週ごとに1回3,000～3,600mgを点滴静注する。

### 〈非典型溶血性尿毒症症候群〉

通常、ラブリズマブ(遺伝子組換え)として、患者の体重を考慮し、1回600～3,000mgを開始用量とし、初回投与2週後に1回300～3,600mg、以降4週又は8週ごとに1回300～3,600mgを点滴静注する。

### 解説

#### 〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉

本剤は、終末補体活性を急速かつ持続的に阻害し、血管内溶血のリスクを最小化するように設計されています。8週に1回の用法・用量により患者への負担は軽くなり、PKトラフ回数が少なくなることで、不完全な補体阻害に伴うリスクを最小限にし、投与頻度を下げることにより、治療アドヒアランス及びアクセシビリティが改善しQOLの向上が期待されています。

第Ⅲ相試験(ALXN1210-PNH-301試験及びALXN1210-PNH-302試験)で用いた体重に基づく用法・用量は、日本人健康成人、外国人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験及びPNH患者を対象としたALXN1210-PNH-103試験(海外第Ⅰb試験)、ALXN1210-PNH-201試験(海外第Ⅱ相試験)で得られたPK、薬力学(PD)及びLDHに関するデータを用いたモデリング&シミュレーション解析に基づいて設計されました。LDHに対する最大限の効果、及び急速かつ完全な終末補体阻害(血清中遊離C5濃度の平均値が0.5 μg/mL未満と定義)を得るために必要な閾値を上回る血清中薬物濃度を、8週に1回の投与間隔を通して維持することができるよう設計されました。第Ⅲ相試験の安全性及び有効性データに基づき、下表に示す体重を考慮した本剤の用法・用量の適切性が確認されました。以下に臨床試験の概要を示します。

#### 1回あたりの本剤の投与量

体重	初回投与量	2回目以降の投与量
40kg以上60kg未満	2,400mg	3,000mg
60kg以上100kg未満	2,700mg	3,300mg
100kg以上	3,000mg	3,600mg

ALXN1210-PNH-301試験及びALXN1210-PNH-302試験において、反復投与の次回投与直前のラブリズマブ濃度( $C_{trough}$ )は全ての患者の全ての評価時点において治療濃度域のPK目標閾値を上回る濃度に維持されました。

母集団PK解析の結果、第Ⅲ相試験に参加した222例のPNH患者におけるラブリズマブの終末相消失半減期の平均値は、49.7日(8.9日)でした。

ALXN1210-PNH-301試験及びALXN1210-PNH-302試験では、ラブリズマブ群の全患者で、初回投

与終了時までに血清中C5(終末補体)の急速かつ完全な阻害(血清中遊離C5濃度が $0.5 \mu\text{g/mL}$ 未満)が認められ、8週に1回の維持用量の投与にて26週間の全治療期間を通して維持されました。

一方、エクリズマブ群の一部の患者では、血清中遊離C5濃度が $0.5 \mu\text{g/mL}$ 以上となりました。

ALXN1210-PNH-301試験及びALXN1210-PNH-302試験において、ラブリズマブ群の被験者に5%を超える頻度で報告された有害事象(治験薬投与下に発現)では、曝露量-反応関係は認められませんでした。

以上から、第Ⅲ相試験で用いた体重に基づく用法・用量により、 $C_{\text{trough}}$ 時においてもPKの目標閾値を上回る薬物濃度が保たれ、52週間の全治療期間を通して最適に維持されることが示されたため、体重を考慮した用法・用量を設定しました。

#### 〈非典型溶血性尿毒症症候群〉

aHUS患者を対象とする第Ⅲ相試験の用法・用量はPK/PDモデルに基づくものであり、投与期間を通して完全かつ持続的な終末補体阻害が得られる閾値を超えるように血清中薬物濃度を維持することを目的としています。体重に基づく本剤の成人の用法・用量はPNH試験で用いたものと同じであり、aHUS患者においてもPNH患者と同様に、投与間隔全体を通して、急速、完全かつ持続的に補体C5を阻害することが確認されたことから、PNH患者と同じ用法・用量を用いることは適切です。

小児aHUS患者の体重に基づく用法・用量は、Day 1に初回用量を静脈内投与し、その後、Day 15及びそれ以降は、体重20kg以上の患者は8週ごと、体重20kg未満の患者は4週ごとに維持用量を静脈内投与する、としました。ALXN1210-aHUS-312試験において、補体阻害剤未治療(コホート1)の体重5kg以上40kg未満の被験者4例が71日目まで投与を完了した後の本剤のPK及び血清中遊離C5濃度について、PK/PDの初回解析を実施した結果に基づき、体重5kg以上10kg未満の患者の初回用量を300mgから600mgに変更しました。

#### 1回あたりの本剤の投与量及び投与間隔

体重	初回投与量	2回目以降の投与量	2回目以降の投与間隔
5kg以上10kg未満	600mg	300mg	4週
10kg以上20kg未満	600mg	600mg	4週
20kg以上30kg未満	900mg	2,100mg	8週
30kg以上40kg未満	1,200mg	2,700mg	8週
40kg以上60kg未満	2,400mg	3,000mg	8週
60kg以上100kg未満	2,700mg	3,300mg	8週
100kg以上	3,000mg	3,600mg	8週

エクリズマブ治療歴のある小児患者において、体重に基づく本剤の用法・用量により、急速、完全かつ持続的な補体阻害が治療期間を通して確認されました。補体阻害剤未治療の小児患者、及びエクリズマブ治療歴のある小児患者において、治験薬投与下での免疫原性は観察されませんでした。

以上より、本剤の用法・用量は、第Ⅲ相試験(ALXN1210-aHUS-311試験)及び第Ⅲ相試験(ALXN1210-aHUS-312試験)に準じて設定しました。

## 7. 用法及び用量に関する注意

### 〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉

7.1 1回あたりの本剤の投与量は、下表を参考にすること。

1回あたりの本剤の投与量

体重	初回投与量	2回目以降の投与量
40kg以上60kg未満	2,400mg	3,000mg
60kg以上100kg未満	2,700mg	3,300mg
100kg以上	3,000mg	3,600mg

7.2 初回投与2週後までに血清中乳酸脱水素酵素(LDH)活性が低下していない場合には、本剤の投与継続の要否を検討すること。

### 〈非典型溶血性尿毒症症候群〉

7.3 1回あたりの本剤の投与量及び投与間隔は、下表を参考にすること。

1回あたりの本剤の投与量及び投与間隔

体重	初回投与量	2回目以降の投与量	2回目以降の投与間隔
5kg以上10kg未満	600mg	300mg	4週
10kg以上20kg未満	600mg	600mg	4週
20kg以上30kg未満	900mg	2,100mg	8週
30kg以上40kg未満	1,200mg	2,700mg	8週
40kg以上60kg未満	2,400mg	3,000mg	8週
60kg以上100kg未満	2,700mg	3,300mg	8週
100kg以上	3,000mg	3,600mg	8週

7.4 血漿交換又は新鮮凍結血漿輸注の施行により、本剤の有効性が減弱するおそれがある。

## 解説

### 〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉

7.1 ALXN1210-PNH-301試験及びALXN1210-PNH-302試験において、体重に基づいた用法・用量にて、本剤の有効性、安全性が確認されています。本剤の投与量は、体重を参考にすることを設定しました。

また、ALXN1210-PNH-302試験では、エクリズマブ治療中のPNH患者を対象に、エクリズマブ最終投与の2週間後に本剤の初回用量を投与し、Day 15及びそれ以降は8週に1回維持用量を投与しました。その結果、安全で有効に切替が可能でした。

エクリズマブから本剤へ切替える場合は、エクリズマブの最後の投与から2週間後に、体重に基づいた本剤の初回用量を投与し、その2週間後に維持用量の投与を開始し、その後は8週に1回の間隔で投与するよう設定しました。

7.2 本剤の臨床試験で、本剤投与開始から2週間後、補体阻害剤未治療のPNH患者において血管内溶血の指標であるLDH値が低下しました<sup>1)</sup>。このため、本剤投与開始から2週間後にLDH活性の低下が認められず効果が不十分な患者では、本剤による治療が有効であるかどうかを医師が観察する必要があるため、設定しました。

#### 〈非典型溶血性尿毒症症候群〉

7.3 ALXN1210-aHUS-311試験及びALXN1210-aHUS-312試験において、体重に基づき以下の投与量及び投与間隔が用いられました。

##### ALXN1210-aHUS-311試験

体重	初回投与量	2回目以降の投与量	2回目以降の投与間隔
40kg以上60kg未満	2,400mg	3,000mg	8週
60kg以上100kg未満	2,700mg	3,300mg	8週
100kg以上	3,000mg	3,600mg	8週

##### ALXN1210-aHUS-312試験

体重	初回投与量	2回目以降の投与量	2回目以降の投与間隔
5kg以上10kg未満	600mg	300mg	4週
10kg以上20kg未満	600mg	600mg	4週
20kg以上30kg未満	900mg	2,100mg	8週
30kg以上40kg未満	1,200mg	2,700mg	8週
40kg以上60kg未満	2,400mg	3,000mg	8週
60kg以上100kg未満	2,700mg	3,300mg	8週
100kg以上	3,000mg	3,600mg	8週

本剤の投与に際しては、体重に基づく投与量及び投与間隔を参照するよう設定しました。

7.4 本剤投与中に血漿交換又は新鮮凍結血漿輸注を施行する場合、血漿交換により本剤の一部が除去されること、及び新鮮凍結血漿内には補体C5が含まれることから、本剤の血清中濃度が低下し、有効性が減弱するおそれがあるため、設定しました。臨床試験において、血漿交換又は新鮮凍結血漿輸注の施行による本剤の補充投与の経験はありません。

1) 社内資料：補体阻害剤未治療のPNH患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(ALXN1210-PNH-301) (2019年6月18日承認、CTD 2.7.2.2、2.7.6.7)

## 8. 重要な基本的注意

### 〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉

8.1 本剤投与によりPNH赤血球クローンが蓄積しているため、本剤を中止した場合に重篤な血管内溶血が認められるおそれがある。本剤の投与を中止した患者に対しては、最低16週間、血管内溶血及びそれに付随する臨床症状の変化を注意深く観察し、必要に応じて適切な処置を行うこと。[5.3 参照]

### 〈非典型溶血性尿毒症症候群〉

8.2 本剤投与開始後は血小板数等を定期的にモニタリングし、改善傾向が認められない場合は、本剤の投与継続の要否を検討すること。

8.3 本剤を中止した場合に重度の血栓性微小血管障害が発現するおそれがある。本剤の投与を中止した患者に対しては、患者の状態を注意深く観察し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

## 解説

### 〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉

8.1 PNH患者では本剤投与を中止した場合には、血液中に蓄積されたPNH赤血球クローンにより重篤な血管内溶血が認められるおそれがあることから、エクリズマブと同様に設定しました。本剤はエクリズマブよりも半減期が長いことから、本剤投与中止後は最低16週間、血管内溶血及びそれに付随する臨床症状の変化を追跡することを設定しました。

### 〈非典型溶血性尿毒症症候群〉

8.2 本剤の投与開始後は血小板数等を定期的にモニタリングし、本剤の投与継続の要否を検討するよう、エクリズマブの使用上の注意に基づき設定しました。

8.3 本剤を中止した場合には重度の血栓性微小血管障害を発現するおそれがあるため、中止後は患者の状態を注意深く観察し、必要に応じ適切な処置を行うよう、エクリズマブの使用上の注意に基づき設定しました。

## 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 隹膜炎菌感染症の既往のある患者

本剤により隹膜炎菌感染症に罹患しやすくなる可能性がある。[1.1、5.1、11.1.1 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(隹膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌等)による感染症に罹患しやすくなる可能性がある。[5.1、11.1.1、11.1.2 参照]

### 解説

本剤は補体C5の開裂を阻害し、終末補体複合体C5b-9の生成を抑制することから、本剤投与患者では易感染性が高まり、特に莢膜形成細菌による感染症が起こりやすくなることから、設定しました。

### 9.5 妊婦

妊娠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。

### 解説

本剤の非臨床試験成績等がなく、妊娠、胎児及び出生児への影響が不明であるため、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。ヒトIgGは胎盤関門を通過することが知られているため、本剤は胎児循環中に終末補体阻害を生じる可能性があります。

### 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。

### 解説

本剤のヒト乳汁移行性については不明ですが、ヒトで哺乳中の児における影響が懸念されます。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してください。免疫グロブリンはヒトの乳汁に移行することが知られているため、本剤が乳汁に分泌される可能性は否定できません。なお、米国添付文書では、授乳中の婦人には、本剤投与中及び投与後8ヵ月間は授乳を中止するよう規定しています。

## 9.7 小児等

### 〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉

9.7.1 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

### 〈非典型溶血性尿毒症症候群〉

9.7.2 体重5kg未満の小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

## 解説

### 〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉

9.7.1 PNHに対する臨床試験では、小児に対する安全性、有効性のデータは得られていません。

### 〈非典型溶血性尿毒症症候群〉

9.7.2 aHUSに対する臨床試験では、体重5kg未満の小児に対する安全性、有効性のデータは得られていません。

## 9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。一般に生理機能(腎機能、肝機能、免疫機能等)が低下している。

## 解説

65歳以上の高齢者への注意喚起に対するエビデンスは得られていませんが、一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら、慎重に投与してください。

## 10. 相互作用

### 10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
人免疫グロブリン製剤 (ポリエチレングリコール処理 人免疫グロブリン等)	人免疫グロブリン製剤との併用投与によって本剤の血清中濃度が低下することがあるので、併用する場合には、患者の状態を十分に観察すること。	人免疫グロブリン製剤との継続的な併用投与により、本剤の血清中濃度が低下する可能性がある <sup>1)2)3)</sup> 。

#### 解説

免疫グロブリン静注療法の効果は、主にFc $\gamma$ R II Bのアップレギュレーションと胎児性Fc受容体(FcRn)との競合的阻害に関連する可能性が示唆されています<sup>1)</sup>。一方、モノクローナル抗体においては、生体内IgGの分解抑制にかかわるFcRnを介したリサイクリング機構を利用することができるため<sup>2)</sup>、本剤のエンドソームにおけるリサイクリング機構が、人免疫グロブリン製剤との継続的な併用投与により阻害され、本剤の血清中濃度が低下する可能性があります。多巣性運動ニューロパチー患者13例を対象とした研究において、エクリズマブに免疫グロブリン製剤を併用した患者の血清中エクリズマブ濃度(中央値78.7 $\mu$ g/mL)は、併用しなかった患者における血清中エクリズマブ濃度(中央値119.7 $\mu$ g/mL)に比べて有意に低いことが示されています( $p<0.001$ 、Mann-Whitney U検定)<sup>3)</sup>。以上のことから、エクリズマブと同様、本剤と人免疫グロブリン製剤との併用に注意が必要であるため、設定しました。

1) Jin F, et al. Hum Immunol 2005; 66(4): 403-410.

2) Wang W, et al. Clin Pharmacol Ther 2008; 84(5): 548-558.

3) Fitzpatrick AM, et al. J Peripher Nerv Syst 2011; 16(2): 84-91.

## 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 隹膜炎菌感染症(頻度不明)

隹膜炎又は敗血症を発症し、急激に重症化があるので、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、恶心・嘔吐、紫斑、点状出血等)等の観察を十分に行うこと。隹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。隹膜炎菌に対するワクチンを接種しても発症した例が認められており、死亡に至るおそれもある。[1.1、1.2、5.1、9.1.1、9.1.2 参照]

#### 11.1.2 感染症(1.6%)

播種性淋菌感染症、肺炎球菌感染、インフルエンザ菌感染等の重篤な感染症があらわれることがある。[5.1、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。

### 解説

11.1.1 警告の設定根拠で記述したように、本剤投与により副作用として隹膜炎菌感染症が誘発される可能性があります。隹膜炎菌感染症は適切かつ迅速に診断及び治療が実施されれば対処可能な感染症ですが、急速に進行し重篤化して死に至る可能性があります。本剤のPNH患者に対する臨床試験において隹膜炎菌感染症は4例(隹膜炎菌感染2例、隹膜炎菌性敗血症2例)報告されており、aHUS患者に対する臨床試験では、隹膜炎菌感染症の報告はありませんでした。2020年6月30日時点の全世界の製造販売後安全性情報では、隹膜炎菌感染症は2例報告されています。したがって、本剤の投与に際しては、当該感染症の初期徴候等の観察を十分に行い、隹膜炎菌感染症が疑われた場合には、直ちに診察し、抗菌薬の投与等の適切な処置を行うことの注意を喚起するために設定しました。

11.1.2 本剤投与と感染症の発現との関連性は明確でないものの、臨床試験及び市販後において重篤な副作用も認められていることから、設定しました。PNH患者に対する臨床試験において、淋菌感染及び肺炎球菌感染が各1例報告されております。aHUS患者に対する臨床試験においては播種性淋菌感染症、肺炎球菌感染、インフルエンザ菌感染の報告はありませんでした。2020年6月30日時点の全世界の製造販売後安全性情報では、淋菌感染は3例報告されており、肺炎球菌感染及びインフルエンザ菌感染の報告はありませんでした。

11.1.3 PNH患者を対象とした第Ⅲ相試験では、ラブリズマブ群の8.6%に発疹、アレルギー性鼻炎、湿疹、そう痒性皮疹、皮膚炎、アレルギー性皮膚炎を含むinfusion reactionが報告されています（エクリズマブ群では5.9%）。注入に伴う反応は全て一過性であり、自然に又は併用薬投与により回復しました。本データに基づいて、infusion reactionの可能性を注意喚起する必要があると考え設定しました。また、aHUS患者を対象とした第Ⅲ相試験では89例中23例（25.8%）にinfusion reaction（全てGrade1～3）が報告され、うち4件が治験薬投与中の発現でした。この4件のうち、3件は一過性であり併用薬を投与することなく自然に回復し、1件は併用薬投与後に回復しました。

## 11.2 その他の副作用

	10%以上	1%以上10%未満	1%未満	頻度不明
胃腸障害	—	恶心、嘔吐	消化不良、下痢	腹痛
一般・全身障害および投与部位の状態	—	発熱、疲労、インフルエンザ様疾患	悪寒	無力症
感染症および寄生虫症	—	上気道感染、上咽頭炎	—	ナイセリア感染(淋菌等)
傷害、中毒および処置合併症	—	注入に伴う反応	—	—
筋骨格系および結合組織障害	—	四肢痛、関節痛、筋痙攣	筋肉痛、背部痛	—
神経系障害	頭痛	浮動性めまい	—	—
皮膚および皮下組織障害	—	—	そう痒症、発疹	—

### 解説

その他の副作用の表は、PNH患者を対象としたALXN1210-PNH-301試験及びALXN1210-PNH-302試験における52週データカットオフ日までの安全性データ及びaHUS患者を対象としたALXN1210-aHUS-311試験及びALXN1210-aHUS-312試験における26週データカットオフ日までの安全性データを統合し算出しました。記載された副作用は、治験責任医師の評価、ラブリズマブ治療において考えられる機序及び時間的関連に基づいて選択されました。さらに基礎疾患及びエクリズマブの治療歴における所見との関連も考慮されました。

ALXN1210-PNH-301試験では、26週までの副作用は本剤群40.8% (125例中51例)、エクリズマブ群41.3% (121例中50例)に認められ、日本人症例では本剤群61.1% (18例中11例)、エクリズマブ群53.3% (15例中8例)に副作用が認められました。主な副作用は頭痛で本剤群20.0% (125例中25例、日本人7例)及びエクリズマブ群23.1% (121例中28例、日本人3例)に認められました。

52週データカットオフ日までは、本剤継続群44.0% (125例中55例)及び本剤切替群19.3% (119例中23例)に副作用が認められました。日本人症例では本剤継続群72.2% (18例中13例)及び本剤切替群21.4% (14例中3例)に副作用が認められました。主な副作用は頭痛で、本剤継続群20.0% (125例中25例、日本人7例)及び本剤切替群3.4% (119例中4例、日本人0例)に認められました。

ALXN1210-PNH-302試験では、26週までの副作用は本剤群24.7% (97例中24例)、エクリズマブ群14.3% (98例中14例)に認められ、日本人症例では本剤群40.0% (5例中2例)に副作用が認められ、エクリズマブ群では認められませんでした。主な副作用は頭痛で、本剤群12.4% (97例中12例、日本人2例)及びエクリズマブ群4.1% (98例中4例、日本人0例)に認められました。

52週データカットオフ日までは、本剤継続群33.0% (97例中32例)及び本剤切替群18.9% (95例中18例)に副作用が認められ、日本人症例では本剤継続群40.0% (5例中2例)に副作用が認められ、本剤切替群では認められませんでした。主な副作用は頭痛で、本剤継続群13.4% (97例中13例、日本人2例)及び本剤切替群2.1% (95例中2例、日本人0例)に認められました。

ALXN1210-aHUS-311試験では、52週データカットオフ日時点の副作用は34.5% (58例中20例) に認められ、主な副作用は頭痛及び関節痛で、各5.2% (58例中3例) に認められました。

ALXN1210-aHUS-312試験では、コホート1では52週データカットオフ日までの副作用は、47.6% (21例中10例) に認められ、主な副作用は高血圧で、9.5% (21例中2例) に認められました。また、コホート2では52週データカットオフ日までの副作用は、20% (10例中2例) に認められました。

また、市販後における国内外で症例が報告されたことから、ナイセリア感染(淋菌等)を頻度不明として追記しました。

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 希釀前に、変色、微粒子、沈殿等がないことを目視にて確認し、異常が認められた場合は使用しないこと。本剤は、澄明からわずかに白色を帯びた半透明の液である。

14.1.2 滅菌シリンジでバイアルから必要量を抜き取り、1バイアルあたり30mLの日局生理食塩液を用い、点滴バッグ等で、本剤を5mg/mLに希釀する。

14.1.3 希釀液は穏やかに混合し、振盪しないこと。

14.1.4 調製後、変色、微粒子、沈殿等がないことを目視にて確認し、異常が認められた場合は使用しないこと。

14.1.5 調製後は速やかに投与すること。調製した溶液を直ちに使用しない場合は、2~8°Cでの保存では24時間以内、又は常温保存では6時間以内に使用すること。

14.1.6 本剤のバイアルは1回使い切りである。バイアル中の未使用残液は適切に廃棄すること。

### 14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 0.22ミクロンのフィルターを通して投与すること。本剤は独立したラインより投与するものとし、他の注射剤、輸液等と混合しないこと。

14.2.2 希釀した液の投与速度は、以下の臨床試験における最大投与速度を超えないようにし、急速投与は行わないこと。

#### 臨床試験における最大投与速度

体重	最大投与速度	
	初回投与時	2回目以降の投与時
5kg以上10kg未満	31mL/時	31mL/時
10kg以上20kg未満	63mL/時	63mL/時
20kg以上30kg未満	120mL/時	127mL/時
30kg以上40kg未満	184mL/時	192mL/時
40kg以上60kg未満	253mL/時	250mL/時
60kg以上100kg未満	318mL/時	330mL/時
100kg以上	333mL/時	328mL/時

14.2.3 本剤の投与中に副作用が発現した場合は、医師の判断で投与速度を遅くする又は投与を中止し、投与終了後、患者の症状が安定するまで慎重に観察すること。

### 解説

本剤の臨床試験で用いられた手順をもとに、調製時、投与時の注意を設定しました。また、本剤の投与量は、次の表を参考に患者の体重を考慮して決定してください。

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉

1回あたりの本剤の投与量

体重	初回投与量	2回目以降の投与量
40kg以上60kg未満	2,400mg	3,000mg
60kg以上100kg未満	2,700mg	3,300mg
100kg以上	3,000mg	3,600mg

また、ALXN1210-PNH-301試験及びALXN1210-PNH-302試験において、体重による最低投与時間及び最大投与速度が以下の通り規定されていました。これらを参考に、適切に本剤の調製及び投与を行ってください。

初回用量投与時の参照表

体重	用量	総量	最低投与時間	最大投与速度
40kg以上60kg未満	2,400mg	480mL	114分[1.9時間]	253mL/時
60kg以上100kg未満	2,700mg	540mL	102分[1.7時間]	318mL/時
100kg以上	3,000mg	600mL	108分[1.8時間]	333mL/時

維持用量投与時の参照表

体重	用量	総量	最低投与時間	最大投与速度
40kg以上60kg未満	3,000mg	600mL	140分[2.4時間]	250mL/時
60kg以上100kg未満	3,300mg	660mL	120分[2.0時間]	330mL/時
100kg以上	3,600mg	720mL	132分[2.2時間]	328mL/時

〈非典型溶血性尿毒症症候群〉

1回あたりの本剤の投与量及び投与間隔

体重	初回投与量	2回目以降の投与量	2回目以降の投与間隔
5kg以上10kg未満	600mg	300mg	4週
10kg以上20kg未満	600mg	600mg	4週
20kg以上30kg未満	900mg	2,100mg	8週
30kg以上40kg未満	1,200mg	2,700mg	8週
40kg以上60kg未満	2,400mg	3,000mg	8週
60kg以上100kg未満	2,700mg	3,300mg	8週
100kg以上	3,000mg	3,600mg	8週

また、ALXN1210-aHUS-312試験において、体重による最低投与時間及び最大投与速度が以下の通り規定されていました。本剤の調製及び投与の際にはこれを参照してください。

初回用量投与時の参照表

体重 <sup>a</sup>	用量	総量	最低投与時間	最大投与速度
5kg以上10kg未満	600mg	120mL	228分[3.8時間]	31.5mL/時
10kg以上20kg未満	600mg	120mL	113分[1.9時間]	63.1mL/時
20kg以上30kg未満	900mg	180mL	86分[1.5時間]	120.0mL/時
30kg以上40kg未満	1,200mg	240mL	77分[1.3時間]	184.6mL/時
40kg以上60kg未満	2,400mg	480mL	114分[1.9時間]	253mL/時
60kg以上100kg未満	2,700mg	540mL	102分[1.7時間]	318mL/時
100kg以上	3,000mg	600mL	108分[1.8時間]	333mL/時

a 直近の来院時に記録された体重とする。

維持用量投与時の参照表

体重 <sup>a</sup>	用量	総量	最低投与時間	最大投与速度
5kg以上10kg未満	300mg	60mL	113分[1.9時間]	31.5mL/時
10kg以上20kg未満	600mg	120mL	113分[1.9時間]	63.1mL/時
20kg以上30kg未満	2,100mg	420mL	194分[3.3時間]	127.2mL/時
30kg以上40kg未満	2,700mg	540mL	167分[2.8時間]	192.8mL/時
40kg以上60kg未満	3,000mg	600mL	140分[2.4時間]	250mL/時
60kg以上100kg未満	3,300mg	660mL	120分[2.0時間]	330mL/時
100kg以上	3,600mg	720mL	132分[2.2時間]	328mL/時

a 直近の来院時に記録された体重とする。

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

国際共同第Ⅲ相試験において、患者数は限られているが本剤に対する抗体の產生が報告されている。[17.3.1 参照]

#### 解説

本剤とエクリズマブの免疫原性の発現率は類似しており、抗薬物抗体(ADA)の明らかな影響は認められませんでした。PNH患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(ALXN1210-PNH-301試験及びALXN1210-PNH-302試験)において、本剤を投与された患者のうち(総症例436例、日本人44例を含む)、52週データカットオフ日までのいずれかの時点にて、本剤投与下で抗体產生が認められた患者の割合は0.2%(1例/436例中、日本人は0例)でした。aHUS患者を対象とした臨床試験(ALXN1210-aHUS-311試験及びALXN1210-aHUS-312試験)において、本剤を投与された患者のうち(総症例89例、日本人7例を含む)、52週データカットオフ日までのいずれかの時点にて本剤投与下で抗体產生が認められた患者の割合は1.1%(1例/89例、日本人は0例)でした。

### 15.2 非臨床試験に基づく情報

マウスの胚・胎児発生試験(60mg/kgを器官形成期に静脈内投与)において、網膜形成異常が認められた<sup>1)</sup>。

#### 解説

ラブリズマブはヒト以外のC5と交差反応性及び活性は予測されないことから、C5の長期間の阻害に対する毒性の有無を検討する試験は実施できなかったため、マウスのモノクローナル抗体を用いて生殖発生毒性試験を実施し、CD-1マウスにおけるC5阻害の生殖機能に対する影響を評価しました。マウスの胚・胎児発生試験で報告された網膜形成異常がマウスサロゲート抗体による影響か否かは不明であるため、エクリズマブと同様に設定しました。

1) 社内資料：マウスにおける胚・胎児発生に関する試験(2019年6月18日承認、CTD 2.6.6.6)

# 抗補体(C5)モノクローナル抗体製剤 薬価基準収載

## ユルトミリス<sup>®</sup>点滴静注300mg (ラブリズマブ)

一般名：ラブリズマブ(遺伝子組換え)

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品(注意一医師等の処方箋により使用すること)

## 1. 警告

1.1 本剤の投与により髄膜炎菌感染症を発症することがあり、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。[5.1、9.1.1、11.1.1 参照]

1.1.1 本剤の投与に際しては、髄膜炎菌感染症の初期徴候(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 緊急な治療を要する場合等を除いて、原則、本剤投与前に髄膜炎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 髄膜炎菌感染症のリスクについて患者に説明し、当該感染症の初期徴候を確実に理解させ、髄膜炎菌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、発作性夜間ヘモグロビン尿症あるいは非典型溶血性尿毒症候群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まわ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。[5.1、11.1.1 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

販売名	成分	1バイアル(ストッパー付) 30mL中
ユルトミリス点滴静注 300mg	有効成分 ラブリズマブ(遺伝子組換え)	300mg
	添加剤 塩化ナトリウム リン酸二水素ナトリウム一水和物 リン酸一水素ナトリウム七水和物 ポリソルベート80	263.1mg 13.8mg 53.4mg 6.0mg

本剤は、チャニイーズハムスター卵巣(CHO)由来の樹立細胞株を用いて製造される。

## 3.2 製剤の性状

販売名	ユルトミリス点滴静注300mg
性状	透明からわずかに白色を帯びた半透明の液
pH	pH7.0
浸透圧比(生理食塩液対比)	約1(日局生理食塩液により希釈後(5mg/mL))

## \* 4. 効能又は効果

○発作性夜間ヘモグロビン尿症  
○非典型溶血性尿毒症候群

## 5. 効能又は効果に関する注意

## &lt;効能共通&gt;

\* 5.1 本剤は、補体C5の開裂を阻害し、終末補体複合体C5b-9の生成を抑制すると考えられるため、髄膜炎菌をはじめとする感染症による感染症を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、緊急治療を要する場合等を除いて、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に対するワクチンを接種すること。特に小児への本剤投与に際しては、肺炎球菌、インフルエンザ菌b型に対するワクチンの接種状況を確認し、未接種の場合にはそれぞのワクチンの接種を検討すること。[1.1、1.2、9.1.1、9.1.2、11.1.1、11.1.2、17.1.1-17.1.4 参照]

## &lt;発作性夜間ヘモグロビン尿症&gt;

5.2 本剤は、フローサイトメトリー法等により、発作性夜間ヘモグロビン尿症と確定診断された患者に使用すること。

5.3 本剤投与によりPNH赤血球クローニングが蓄積しているため、本剤を中止した場合に重篤な血管内溶血が生じるおそれがあることから、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤投与が適切と考えられる患者に使用すること。[8.1 参照]

## &lt;非典型溶血性尿毒症候群&gt;

5.4 捕体制御異常による非典型溶血性尿毒症候群<sup>※</sup>の患者に使用すること。

※「非典型溶血性尿毒症候群(aHUS)診療ガイド2015」(日本腎臓学会・日本小児科学会)を参考すること。

日本標準商品分類番号	876399
承認番号	30100AMX00022000
承認年月	2019年6月
薬価収載年月	2019年9月

貯法:凍結を避け、2~8°Cで保存  
有効期間:24ヵ月

5.5 二次性血栓性微小血管症の患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない(使用経験がない)。

## 6. 用法及び用量

## &lt;発作性夜間ヘモグロビン尿症&gt;

通常、成人には、ラブリズマブ(遺伝子組換え)として、患者の体重を考慮し、1回2,400~3,000mgを開始用量とし、初回投与2週後に1回3,000~3,600mg、以降8週ごとに1回3,000~3,600mgを点滴静注する。

## &lt;非典型溶血性尿毒症候群&gt;

通常、ラブリズマブ(遺伝子組換え)として、患者の体重を考慮し、1回600~3,000mgを開始用量とし、初回投与2週後に1回300~3,600mg、以降4週又は8週ごとに1回300~3,600mgを点滴静注する。

## 7. 用法及び用量に関する注意

## &lt;発作性夜間ヘモグロビン尿症&gt;

7.1 1回あたりの本剤の投与量は、下表を参考にすること。

1回あたりの本剤の投与量

体重	初回投与量	2回目以降の投与量
40kg以上60kg未満	2,400mg	3,000mg
60kg以上100kg未満	2,700mg	3,300mg
100kg以上	3,000mg	3,600mg

7.2 初回投与2週後までに血清中乳酸脱水素酶(LDH)活性が低下していない場合には、本剤の投与絶続の要否を検討すること。

## &lt;非典型溶血性尿毒症候群&gt;

7.3 1回あたりの本剤の投与量及び投与間隔は、下表を参考にすること。

1回あたりの本剤の投与量及び投与間隔

体重	初回投与量	2回目以降の投与量	2回目以降の投与間隔
5kg以上10kg未満	600mg	300mg	4週
10kg以上20kg未満	600mg	600mg	4週
20kg以上30kg未満	900mg	2,100mg	8週
30kg以上40kg未満	1,200mg	2,700mg	8週
40kg以上60kg未満	2,400mg	3,000mg	8週
60kg以上100kg未満	2,700mg	3,300mg	8週
100kg以上	3,000mg	3,600mg	8週

7.4 血漿交換又は新鮮凍結血漿輸注の施行により、本剤の有効性が减弱するおそれがある。

## 8. 重要な基本的注意

## &lt;発作性夜間ヘモグロビン尿症&gt;

8.1 本剤投与によりPNH赤血球クローニングが蓄積しているため、本剤を中止した場合に重篤な血管内溶血が認められるおそれがある。本剤の投与を中止した患者に対しては、最低16週間、血管内溶血及びそれに付随する臨床症状の変化を注意深く観察し、必要に応じて適切な処置を行うこと。[5.3 参照]

## &lt;非典型溶血性尿毒症候群&gt;

8.2 本剤投与開始後は血小板数等を定期的にモニタリングし、改善傾向が認められない場合は、本剤の投与継続の要否を検討すること。

8.3 本剤を中止した場合に重度の血栓性微小血管障害が発現するおそれがある。本剤の投与を中止した患者に対しては、患者の状態を注意深く観察し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

## 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

本剤により髄膜炎菌感染症に罹患しやすくなる可能性がある。[1.1、5.1、11.1.1 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)による感染症に罹患しやすくなる可能性がある。[5.1、11.1.1、11.1.2 参照]

## 9.5 妊婦

妊娠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。

## 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

## 9.7 小児等

## &lt;発作性夜間ヘモグロビン尿症&gt;

9.7.1 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

## &lt;非典型溶血性尿毒症候群&gt;

9.7.2 体重5kg未満の小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

## 9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。一般に生理機能(腎機能、肝機能、免疫機能等)が低下している。

## 10. 相互作用

## 10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
人免疫グロブリン製剤 (ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン等)	人免疫グロブリン製剤との併用投与によって本剤の血清中濃度が低下する 併用投与により、本剤の血清中濃度が低下する可能性がある。	患者の状態を十分に観察すること。

## 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 頸膜炎菌感染症(頻度不明)

頸膜炎又は敗血症を発症し、急激に重症化することがあるので、本剤の投与に際しては、当該感染症の初期徵候(発熱、頭痛、頸部硬直、羞明、精神状態の変化、痙攣、恶心・嘔吐、紫斑、点状出血等)等の観察を十分に行うこと。頸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。頸膜炎菌に対するワクチンを接種しても発症した例が認められており、死亡に至るおそれもある。[1.1.1.2.5.1.9.1.1.9.1.2 参照]

#### 11.1.2 感染症(1.6%)

播種性淋菌感染症、肺炎球菌感染、インフルエンザ菌感染等の重篤な感染症があらわれることがある。[5.1.9.1.2 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	1%以上10%未満	1%未満	頻度不明
胃腸障害	—	恶心、嘔吐	消化不良、下痢	腹痛
一般・全身障害および投与部位の状態	—	発熱、疲労、インフルエンザ様疾患	悪寒	無力症
* 感染症および寄生虫症	—	上気道感染、上咽頭炎	—	ナイセリア感染(淋菌等)
傷害、中毒および処置併合併症	—	注入に伴う反応	—	—
筋骨格系および結合組織障害	—	四肢痛、関節痛、筋痙攣	筋肉痛、背部痛	—
神経系障害	頭痛	浮動性めまい	—	—
皮膚および皮下組織障害	—	—	そう痒症、発疹	—

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 希釈前に、変色、微粒子、沈殿等がないことを目視にて確認し、異常が認められた場合は使用しないこと。本剤は、澄明からわずかに白色を帯びた半透明の液である。

14.1.2 減菌シリジングバイアルから必要量を抜き取り、1バイアルあたり30mLの日局生理食塩液を用い、点滴バッグ等で、本剤を5mg/mLに希釈する。

14.1.3 希釈液は穏やかに混合し、振盪しないこと。

14.1.4 調製後、変色、微粒子、沈殿等がないことを目視にて確認し、異常が認められた場合は使用しないこと。

\* 14.1.5 調製後は速やかに投与すること。調製した溶液を直ちに使用しない場合は、2~8°Cでの保存では24時間以内、又は常温保存では6時間以内に使用すること。

14.1.6 本剤のバイアルは1回使い切りである。バイアル中の未使用残液は適切に廃棄すること。

### 14.2 薬剤投与時の注意

\* 14.2.1 0.22ミクロンのフィルターを通して投与すること。本剤は独立したラインより投与するものとし、他の注射剤・輸液等と混合しないこと。

\* 14.2.2 本剤の投与速度は、以下の臨床試験における最大投与速度を超えないようにし、急速投与は行わないこと。

臨床試験における最大投与速度

体重	最大投与速度	
	初回投与時	2回目以降の投与時
5kg以上10kg未満	31mL/時	31mL/時
10kg以上20kg未満	63mL/時	63mL/時
20kg以上30kg未満	120mL/時	127mL/時
30kg以上40kg未満	184mL/時	192mL/時
40kg以上60kg未満	253mL/時	250mL/時
60kg以上100kg未満	318mL/時	330mL/時
100kg以上	333mL/時	328mL/時

14.2.3 本剤の投与中に副作用が発現した場合は、医師の判断で投与速度を遅くする又は投与を中止し、投与終了後、患者の症状が安定するまで慎重に観察すること。

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

国際共同第III相試験において、患者数は限られているが本剤に対する抗体の產生が報告されている。[17.3.1 参照]

### 15.2 非臨床試験に基づく情報

マウスの胚・胎児発生試験(60mg/kgを器官形成期に静脈内投与)において、網膜形成異常が認められた。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的の名称: ラブリズマブ(遺伝子組換え)

Ravulizumab(Genetical Recombination) (JAN)

分子式: H鎖 C<sub>2205</sub>H<sub>4370</sub>N<sub>579</sub>O<sub>681</sub>S<sub>18</sub>

L鎖 C<sub>1016</sub>H<sub>1583</sub>N<sub>271</sub>O<sub>343</sub>S<sub>6</sub>

本質: ラブリズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト補体C5抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部、及びヒトIgG由来定常部からなる。L鎖の定常部はκ鎖に由来する。また、H鎖定常部のCH1部、ヒンジ部及びCH2部の一部はIgG2(γ2鎖)からなり、CH2部の残りとCH3部はIgG4(γ4鎖)からなる。H鎖のMet429及びAsn435はそれぞれLeu及びSerに置換されている。ラブリズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により產生される。ラブリズマブは、448個のアミノ酸残基からなるL鎖2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖2本で構成される糖タンパク質(分子量:約148,000)である。

## 20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

## 21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(発作性夜間ヘモグロビン尿症)

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

\* (非典型溶血性尿毒症症候群)

21.4 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。

21.5 本剤の投与が、非典型溶血性尿毒症症候群の診断、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、頸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

ユルトミリス点滴静注300mg 1バイアル30mL

詳細は添付文書をご参照ください。添付文書の改訂にご留意ください。

