

適正使用ガイド

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[®] HI点滴静注 300mg/3mL
HI点滴静注 1100mg/11mL
(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、非典型溶血性尿毒症症候群、全身型重症筋無力症あるいは視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)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

ユルトミリス[®]電子添文 2024年9月改訂(第9版)

CONTENTS

■ はじめに	3
■ ユルトミリス®について	5
■ 髄膜炎菌感染症について	6
1. ユルトミリス®による髄膜炎菌感染症のリスクについて	6
2. 髄膜炎菌感染症の発現状況について	6
3. 髄膜炎菌感染症の初期症状について	11
4. 髄膜炎菌感染症のリスク管理について	12
5. 髄膜炎菌感染症を発症した場合の治療方法について	13
■ その他の安全性について	14
・ 髄膜炎菌感染症 (敗血症を含む)	14
・ 髄膜炎菌感染症以外の感染症	14
・ Infusion reaction	14
■ ユルトミリス®の投与にあたって	15
■ 効能又は効果、及び投与対象患者について	17
・ 効能又は効果	17
・ 用法及び用量	19
・ 投与スケジュール	22
・ 投与に際しての留意事項	23
・ 重要な基本的注意	24
・ 相互作用	25

臨床試験	26
1. 発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH)	
1-1. 国際共同第Ⅲ相試験 (補体阻害剤未治療のPNH患者を対象とした非盲検ランダム化実薬対照試験： ALXN1210-PNH-301試験)	26
1-2. 国際共同第Ⅲ相試験 (エクリズマブ治療中のPNH患者を対象とした非盲検ランダム化実薬対照試験： ALXN1210-PNH-302試験)	32
1-3. 国際共同第Ⅲ相試験 (ALXN1210-PNH-302試験)の 継続期間における100 mg/mL製剤への切り替え	38
1-4. 第Ib/Ⅱ相試験 (ALXN1210-PNH-103試験、ALXN1210-PNH-201試験) (用量反応探索試験) (海外データ)	40
1-5. 第Ⅱ相試験 (ALXN1210-PNH-201試験)の 継続期間における100 mg/mL製剤への切り替え (海外データ)	43
2. 非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS)	
2-1. 国際共同第Ⅲ相試験 (補体阻害剤未治療の12歳以上のaHUS患者を対象とした非盲検非対照試験： ALXN1210-aHUS-311試験)	47
2-2. 国際共同第Ⅲ相試験 (18歳未満のaHUS患者を対象とした非盲検非対照試験： ALXN1210-aHUS-312試験)	52
3. 全身型重症筋無力症 (gMG)	
3-1. 国際共同第Ⅲ相試験 (補体阻害剤未治療のgMG患者を対象とした二重盲検ランダム化 プラセボ対照並行群間比較試験：ALXN1210-MG-306試験)	58
4. 視神経脊髄炎スペクトラム障害 (NMOSD)	
4-1. 国際共同第Ⅲ相試験 (補体阻害剤未治療のNMOSD患者を対象とした 非盲検外部プラセボ対照試験：CHAMPION-NMOSD試験)	69
Drug information	84

はじめに

ウルトミリス[®]〔一般名：ラブリズマブ（遺伝子組換え）〕は、ソリリス[®]〔一般名：エクリズマブ（遺伝子組換え）：以下、エクリズマブ〕*の誘導體で、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。エクリズマブと類似した安全性プロファイルを維持しながら、エクリズマブよりもPKトラフ回数が少なくなるようPK/PDプロファイルが改良されています。

* エクリズマブ：終末補体カスケードのC5を特異的に標的とする選択的な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後天性の溶血性疾患です。ウルトミリス[®]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月に米国で成人のPNH治療薬として承認され、また、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。ウルトミリス[®]は、米国において2019年10月に、欧州において2020年6月に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5 kg以上、20 kg未満）、8週間隔（体重20 kg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」を適応として製造販売承認を取得しました。

全身型重症筋無力症（generalized myasthenia gravis：以下、gMG）は、自己抗体が神経筋接合部のアセチルコリン受容体（AChR）分子を認識し、制御不能な補体活性化により神経筋伝達障害が生じ、筋力低下が全身に及ぶ稀な後天性の自己免疫疾患です。ウルトミリス[®]は、米国において2022年4月に抗アセチルコリン受容体抗体陽性のgMGの治療薬として承認されました。本邦では、2019年より実施された日本人を含むgMG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検討され、2022年8月に「全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）」を効能又は効果として製造販売承認を取得しました。

視神経脊髄炎スペクトラム障害 (neuromyelitis optica spectrum disorders : 以下、NMOSD) は、重度の視神経炎と横断性脊髄炎を特徴とする極めて稀な中枢神経系の炎症性自己免疫疾患で、血清中の抗アクアポリン4 (AQP4) 抗体が病態に関与しているとされています。ユルトミリス®は、本邦において2019年より実施された日本人を含む抗AQP4抗体陽性のNMOSD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、2023年5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」を適応として製造販売承認を取得しました。

本剤については、10 mg/mL製剤 (ユルトミリス®点滴静注300 mg) が承認されており、さらにその10倍の濃度である100 mg/mL製剤 (ユルトミリス®HI点滴静注300 mg/3 mL及びユルトミリス®HI点滴静注1100 mg/11 mL) の有効性、安全性、及び薬物動態がPNH患者を対象とした臨床試験で確認され、2021年8月に製造販売承認を取得しました。高濃度製剤 (100 mg/mL製剤) を使用することにより点滴時間が短縮され、患者と医療従事者の負担軽減につながることを期待されます。なお、10 mg/mL製剤は2024年9月2日付で承認整理しております。

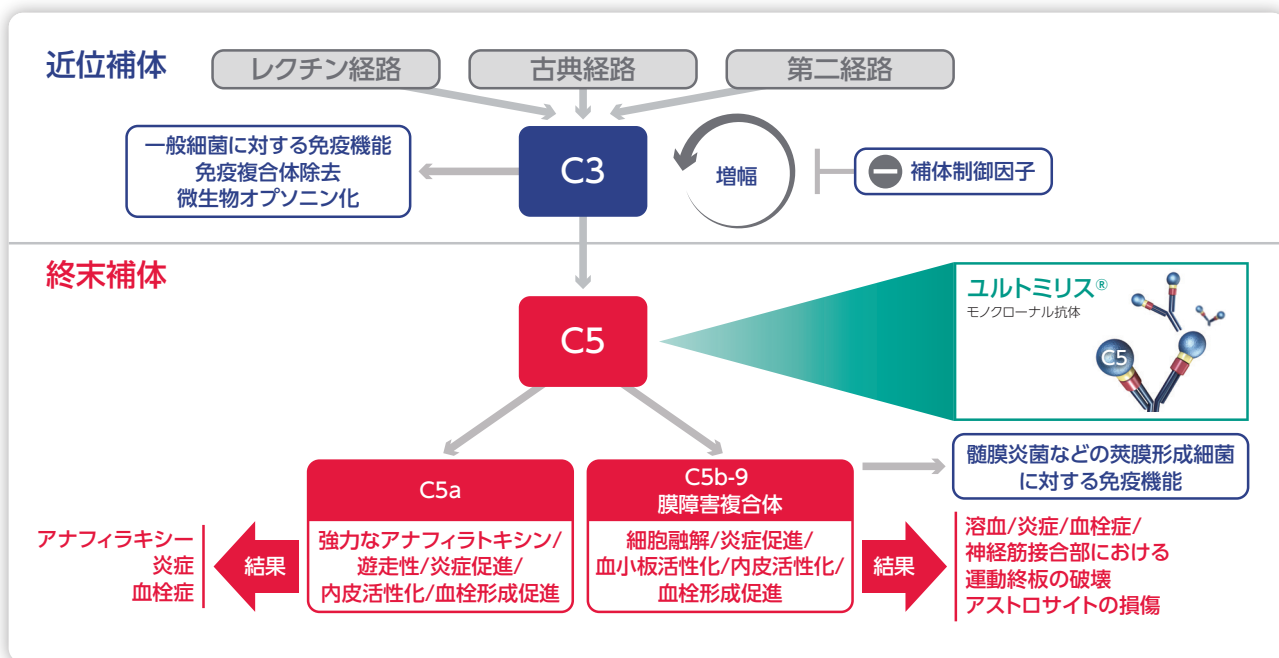
本適正使用ガイドでは、ユルトミリス®の適正使用の観点から、髄膜炎菌感染症等の注意すべき副作用、臨床試験等について解説しました。ユルトミリス®の使用にあたっては、最新の電子添文及び本適正使用ガイドを熟読のうえ、ユルトミリス®の適正使用をお願いします。

ユルトミリス[®]について

ユルトミリス[®]は、補体タンパク質C5を標的とする遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体です。ユルトミリス[®]の有効成分であるラブリズマブは、補体タンパク質C5に対して高い親和性かつ特異的に結合することで、C5からC5a及びC5bへの開裂を阻害し、終末補体複合体C5b-9の産生を抑制することにより、PNH患者における終末補体介在性血管内溶血を、aHUS患者における血管内皮の機能異常、血小板血栓などによる血栓性微小血管症(TMA)を、gMG患者における終末補体介在性の神経筋伝達障害を、NMOSD患者における終末補体介在性のアストロサイトの損傷と、それに続く細胞傷害作用を抑制します。なお、C5の開裂を阻害してもC3を介したオプソニン化及び免疫複合体のクリアランスによる免疫保護機能及び免疫制御機能は保持されと考えられます。

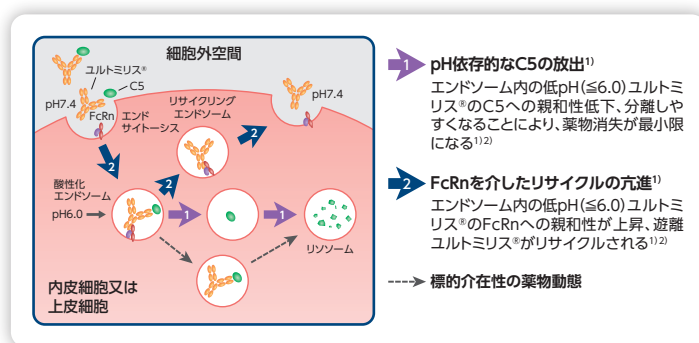
ユルトミリス[®]の作用機序を図1に示します。

図1 ユルトミリス[®]は補体介在性の障害を阻害する



ユルトミリス[®]はpH6.0ではC5からの解離及びヒト胎児性Fc受容体(FcRn)と結合するように特異的に設計されています(正常pH7.4の血管内腔では、C5との結合に対する影響はわずか)。その結果、飲作用後の初期エンドソームの酸性環境下で、抗体とC5複合体の解離が促進します。そのため、遊離抗体が初期エンドソームからFcRnにより血管コンパートメントにリサイクルされ、その結果、ユルトミリス[®]の終末相消失半減期が長くなります。ユルトミリス[®]の薬理活性持続時間延長の機序を図2に示します。

図2 ユルトミリス[®]の薬理活性持続時間延長の機序



- 1) Sheridan D, et al. *PLoS One*. 2018;13(4):e0195909.
(利益相反：本試験はAlexion Pharmaceuticals, Inc.の支援によって実施された。本論文の全著者はAlexion Pharmaceuticals, Inc.の社員及び株主である。)
- 2) Röth A, et al. *Blood Adv*. 2018;2(17):2176-2185.
(利益相反：本論文の著者にAlexion Pharmaceuticals, Inc.の社員及び株主が含まれる。著者にAlexion Pharmaceuticals, Inc.より謝礼金、顧問料、研究助成金等を受領している者が含まれる。本論文の執筆/編集サポートにおいてAlexion Pharmaceuticals, Inc.の支援を受けた。)

髄膜炎菌感染症について

1. ユルトミリス®による髄膜炎菌感染症のリスクについて

終末補体複合体C5b-9は、髄膜炎菌等のナイセリア属細菌に対する免疫機能に関与しています。ユルトミリス®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、特に髄膜炎菌感染症に対する免疫機能が低下する可能性があります。

2. 髄膜炎菌感染症の発現状況について

2023年12月31日時点の製造販売後安全性情報では、ユルトミリス®への曝露は全世界で26,891.2人年であり、髄膜炎菌感染症は20例報告されています。これは全世界で100人年あたり0.07の報告率となります。なお、aHUS及びgMG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が、PNH及びNMOSD患者に対する臨床試験において、髄膜炎菌感染症が6例報告されています。臨床試験におけるユルトミリス®への曝露は全世界で3,227.7人年であり、これは全世界で100人年あたり0.19の報告率となります。

また、これら髄膜炎菌感染症の報告事象名及び血清型の内訳を表1、表2に示します。

表1 製造販売後及び臨床試験において報告された髄膜炎菌感染症の内訳 (MedDRA基本語別)

MedDRA基本語	報告件数
髄膜炎菌性敗血症	10
髄膜炎菌感染	9
髄膜炎菌性髄膜炎	6
髄膜炎菌性脳症	1
髄膜炎菌性菌血症	1
合計	27

表2 製造販売後及び臨床試験において報告された髄膜炎菌感染症の血清型内訳

血清型	A	B	C	Y	X	W	E/Z	NC	NG	UNK	Total
症例数	—	2	—	5*	—	3*	2	—	4	10	25**

NC：非莢膜菌、NG：分類不能、UNK：不明/未報告

*：血清型Y及びW-135のいずれも陽性であった1例を含む。

**：血清型検査陰性と報告された1例は本表から削除した。

髄膜炎菌は莢膜多糖体の種類によって少なくとも13種類(A, B, C, D, X, Y, Z, E, W-135, H, I, K, L)の血清型に分類され、原因菌としてはA, B, C, Y, W-135が多く、特にA, B, Cが全体の90%以上を占めると言われています¹⁾。

1) 国立感染症研究所ホームページ

<https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/405-neisseria-meningitidis.html> (2024年9月アクセス)

はじめに

ユルトミリス®
について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

ユルトミリス®の
投与にあたって

効能又は効果、及び
投与対象患者について

1. PNH
臨床試験

2. aHUS
臨床試験

3. gMG
臨床試験

4. NMOSD
臨床試験

髄膜炎菌感染症について

【参考情報】

《ウルトミリス®における症例報告》

髄膜炎菌感染症を疑う臨床症状の確認、早期診断及び適切な抗菌薬の投与等の早期治療開始の必要性が示唆されており、適切な抗菌薬の投与開始が遅れないようにすることが重要です。

海外で報告された髄膜炎菌感染症の症例概要(代表例)を以下に示します。

症例 1

- 髄膜炎菌性敗血症(転帰:回復)
- 10歳代、女性
- 合併症:横断性脊髄炎、モルフェア、強迫性障害、社交不安障害、持続性抑うつ障害、貧血、前兆を伴う片頭痛
- 原疾患:視神経脊髄炎スペクトラム障害
- 投与量:2,400 mg(1回)
3,000 mg(約13カ月)
3,300 mg(1回)

症例経過	
	髄膜炎菌感染のリスク因子:大学での寮生活
投与930日前	4価髄膜炎菌ワクチン接種。
投与454日前	リツキシマブ(1,000 mg)投与。
投与384日前	リツキシマブ(500 mg)投与。
投与開始日	本剤(2,400 mg, 1回)投与開始。
投与15日目	本剤(3,000 mg, 1回/8週)用量変更。
投与266日目	B型髄膜炎菌ワクチン接種。
投与331日目	B型髄膜炎菌ワクチン追加接種。
投与400日目	4価髄膜炎菌ワクチン追加接種。
投与464日目 (直近投与日)	本剤(3,300 mg, 1回/8週)用量変更。 外来所見:体温36.6℃、心拍数72 bpm、血圧105/68 mmHg、呼吸数16回/分
直近投与19日後	髄膜炎菌性敗血症(グレード3)を発現。 発現時: 数時間続く倦怠感、頭痛、嘔気、嘔吐、筋肉痛、発熱あり。頸部違和感の疑いあり。救急外来を受診。 患者安全性カード提示の有無は不明。 外来所見:体温37.2℃、心拍数130 bpm、血圧85/60 mmHg 右肩にCOVID-19ワクチン接種による隆起性紫斑病変を確認。 呼吸器症状及び新たな神経学的症状なし。 COVID-19検査:陰性 髄液検査:白血球数:650 cells/mm ³ 、タンパク質高値(45 g/L) 血液検査:髄膜炎菌性敗血症発現2週間前の検査でB細胞形成不全(リツキシマブによるBリンパ球の持続的減少)を確認(CD19陽性の細胞数は0.04×10 ⁹ /L)。 血液培養:陰性 ICU入院にてセフトリアキソン(2 g/日)、バンコマイシン(2,000 mg, 1回)、ベンジルペニシリン(2.4 g, 1回)、アシクロビル(60 mg, 1回)及び補液投与。 一晩で血行動態は安定した。
直近投与20日後	頭部CT及び頭部・脊髄MRI:髄膜炎菌性敗血症の所見が認められた。 髄液検査:髄膜炎菌(血清型:B型)
直近投与26日後	患者は神経学的後遺症なく回復。

はじめに

ウルトミリス®
について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

ウルトミリス®の
投与にあたって

効能又は効果、及び
投与対象患者について

1. PNH
臨床試験

2. aHUS
臨床試験

3. gMG
臨床試験

4. NMOSD
臨床試験

症例経過	
直近投与53日後	本剤(3,300 mg、1回/8週)投与。 本剤投与継続中。
臨床検査値等	
併用薬：ミコフェノール酸モフェチル、プレドニゾロン、フェノキシメチルペニシリン、セルトラリン、パントプラゾールナトリウム セスキ水和物、マルチビタミン剤、FERRIC HYDROXIDE POLYMALTOSE COMPLEX	

症例②

- 髄膜炎菌性脳炎(転帰：回復)
- 40歳代、女性
- 合併症：頭蓋内動脈瘤
- 原疾患：視神経脊髄炎スペクトラム障害
- 投与量：2,700 mg(1回)
3,300 mg(1回)

症例経過	
日付不明	髄膜炎菌感染の既往歴及びリスク因子：なし 視神経脊髄炎に対し、アザチオプリンを投与するも肝毒性のため中止。 直近のNMOSD再発は一年前だが、継続的な治療なし。
投与38日前	4価髄膜炎菌ワクチン及びB型髄膜炎菌ワクチン接種。
投与7日前	B型髄膜炎菌ワクチン追加接種。
投与開始日	本剤(2,700 mg)投与開始。
投与6日目	B型髄膜炎菌ワクチン追加接種。
投与14日目(直近投与日)	本剤(3,300 mg)用量変更。患者のバイタル正常。
直近投与8日後	髄膜炎菌性脳炎を発現。 発現時 ：胸部痛、悪心、精神状態の変化/錯乱、倦怠感、筋肉痛、頭痛及び36.8℃の発熱あり。救急外来を受診。 患者安全性カードの提示なし。 翌日に、発熱、精神的過敏、一側性の頭痛、嘔吐及び運動性失語を発現。 神経学的検査所見では、頂部硬直は認められなかったが、威嚇まばたき反応の消失、幻視の疑い及び意識レベルの低下がみられたため、ICUへ入院。鎮静及び気管挿管、エンピリック治療として抗ウイルス薬及び抗菌薬の投与を実施。 髄膜炎を疑い、次の検査を実施：胸部レントゲン、頭部CTスキャン、脳波検査(EEG)、腰椎穿刺、髄液検査。 【検査結果】 頭部CT：病変なし 血液検査：白血球数：14,860 cells/mm ³ 、好中球：93%、CRP：232.3 mg/L 血液培養：陰性 髄液検査：グルコース<4 mg/dL、タンパク質 830.6 mg/dL、乳酸：14.4 mmol/L、ADA：10.7 U/L 髄液グラム染色：グラム陰性双球菌(髄膜炎菌) PCR：髄膜炎菌(血清型：W-135型) 発現10時間以内 ：セフトリアキソン(2 g/日、10日間)、バンコマイシン(3 g、1日)、アンピシリン(12 g、1日)、アシクロビル(2,250 mg、1日)、リネゾリド(1,200 mg、1日)、デキサメタゾン(40 mg、1日)、フェンタニル、プロポフォール、ミダゾラム及び補液開始。
直近投与11日後	患者の急速な悪化により経鼻胃管挿入。ICUにて鎮静継続。

髄膜炎菌感染症について

はじめに

ウルトミリス®
について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

ウルトミリス®の
投与にあたって

効能又は効果、及び
投与対象患者について

1. PNH
臨床試験

2. aHUS
臨床試験

3. gMG
臨床試験

4. NMOsD
臨床試験

症例経過	
直近投与12日後	患者は自発的に開眼。痛みに反応し、血行動態も安定。
直近投与15日後	鎮静は解除。
直近投与16日後	ICUから一般病棟へ。
直近投与17日後	セフトリアキソン投与終了。
直近投与22日後	患者は回復し退院。本剤投与中止。
臨床検査値等	
併用薬：メトロプラミド、アセトアミノフェン	

症例 ③

- 髄膜炎菌性敗血症(転帰：死亡)
- 原疾患：発作性夜間ヘモグロビン尿症
- 60歳代、男性
- 投与量：2,700 mg/頻度不明(76日)
3,300 mg/頻度不明(2年)
- 合併症：E型肝炎、心房細動

症例経過	
	髄膜炎菌感染の既往歴：なし リスク因子：発現1ヵ月前に外国人の同僚とともに建設業に従事
投与10年前	発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)と診断。
投与20日前	4価髄膜炎菌ワクチン接種。抗菌薬予防投与：なし
投与開始日	本剤(2,700 mg、頻度不明)投与開始。
日付不明	本剤(3,300 mg、頻度不明)用量変更。
投与806日目 (最終投与日)	本剤(3,300 mg、頻度不明)最終投与。
最終投与34日後	発現時 ：38.9℃の発熱、悪寒、嘔吐、倦怠感及び筋肉痛あり。 翌朝、家族より担当医師にデング熱にて他院に入院した旨の連絡あり。 入院時、抗菌薬の投与なし。 患者安全性カード提示の有無は不明。
最終投与36日後	敗血症と診断。
最終投与37日後	血液培養実施後にセフトアジジム、ノルエピネフリン、アミオダロン投与開始。 血液透析、人工呼吸器管理、濃厚赤血球輸血、血小板輸血、血漿輸血施行。
最終投与38日後	セフトアジジム、アミオダロン投与終了。 アジスロマイシン、メロペネム、ドパミン投与開始。
最終投与40日後	ヒドロコルチゾン投与開始。
最終投与45日後	血液培養結果にて髄膜炎菌(<i>Neisseria meningitidis</i>)を確認。
最終投与47日後	患者死亡。 剖検なし。 他院より入院時所見及び治療の詳細情報は提供されていない。 また、髄膜炎菌血清型の同定は行われていない。
臨床検査値等	
臨床検査値報告なし。 併用薬：葉酸、硫酸鉄	

症例④

- 髄膜炎菌感染(転帰:回復)
- 20歳代、男性
- 合併症:腎不全、骨髄障害、骨髄低形成
- 原疾患:発作性夜間ヘモグロビン尿症
- 投与量:2,000 mg/頻度不明(3週間)
1,600 mg/頻度不明(3週間)

症例経過

	髄膜炎菌感染の既往歴:なし
投与3年前	発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)と診断。
日付不明	乾燥ヘモフィルスb型ワクチン及び13価肺炎球菌ワクチン接種。
投与22日前	4価髄膜炎菌ワクチン及び血清型B髄膜炎菌ワクチン接種。
投与開始日	PNHに対して本剤(2,000 mg、頻度不明)投与開始。 感染症予防目的で使用した抗菌薬投与状況:あり(ベンジルペニシリン)。
投与21日目	本剤(1,600 mg、頻度不明)用量変更。
投与43日目 (直近投与日)	本剤直近投与。
直近投与13日後	髄膜炎菌感染を発現。 発現時 :倦怠感、振戦、38.3℃の発熱、頭痛あり。
直近投与14日後	発現12時間後 :入院。 患者安全性カードを提示。 【入院時所見】 倦怠感、筋肉痛、38.0℃の発熱、脈拍持続と発汗を伴う動脈性低血圧。身体検査による病理学的所見なし。血液検査/培養、胸部X線検査実施。髄液検査未実施。 セフトリアキソン(2 g/日)投与開始。 激しい腹痛、大量の発汗、動脈性低血圧を伴う全身状態の悪化を発現。 ピペラシリン/タゾバクタム(4 g/頻度不明)、ゼラチンコハク酸塩(投与量/頻度不明)を投与。 集中治療室管理となった。 心エコー検査実施、敗血症による重度の心筋炎。びまん性運動低下により駆出率30%であった。 心原性ショックに対しエピネフリン(投与量/頻度不明)、ドブタミン(投与量/頻度不明)を投与。 髄膜炎菌感染に対しバンコマイシン(投与量/頻度不明)、ホスカルネットナトリウム(投与量/頻度不明)、オセルタミビル(投与量/頻度不明)を投与。
直近投与16日後	入院時の血液培養で髄膜炎菌(<i>Neisseria meningitidis</i>)が検出された。 髄膜炎菌血清型はY/W-135型であった。 セフトリアキソン(2 g/12時間)投与変更。 ICU入室48時間後:症状改善。
日付不明	ICUから一般病棟へ移動。
直近投与20日後	セフトリアキソン投与終了。
日付不明	心エコー検査実施、駆出率65%と正常化を確認。
直近投与23日後	酸素飽和度(SpO ₂)98%、体温36.6℃、血圧120/74 mmHg
直近投与24日後	髄膜炎菌感染に対しレボフロキサシン(500 mg/日)、オメプラゾール(20 mg/日)、アセトアミノフェン(1,000 mg/8時間)、臭化マグネシウム/塩化マグネシウム/フッ化マグネシウム/ヨウ化マグネシウム(53 mg/1日2回)、炭酸カルシウム(500 mg/1日2回)投与。 回復し退院。 本剤投与継続中。
臨床検査値等	
併用薬:アセノクマロール、硫酸鉄、ベンジルペニシリン	

はじめに

ウルトミリス®

髄膜炎菌感染症

その他の安全性

ウルトミリス®の投与にあたって

効能又は効果、及び投与対象患者について

1. 臨床試験
PNH2. 臨床試験
2-aHUS3. 臨床試験
gMG4. 臨床試験
NMOSD

髄膜炎菌感染症について

3. 髄膜炎菌感染症の初期症状について

髄膜炎菌感染症では**髄膜炎又は敗血症を発症し、急激に重症化し死亡に至ることがある**ため、注意が必要です。また、髄膜炎菌感染症では、以下に示す初期徴候が認められることがあります。これらの症状に注意して観察を十分に行い、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、直ちに診察し、抗菌薬の投与等の適切な処置を行ってください。

<髄膜炎菌感染症が疑われる注意が必要な症状>

初期症状は、以下のような一般的な風邪やインフルエンザの症状と区別がつきにくい場合があるので注意が必要です。

- 発熱
- 頭痛
- 吐き気、嘔吐
- 筋肉の痛み

その他、髄膜炎菌感染症には以下のような症状があります。

- 錯乱(混乱して考えがまとまらない、物事を理解できない)
- うなじのこわばり(首の後ろが硬直しあごを傾けられない)
- 発疹、出血性皮疹(赤や紫色の斑点状の発疹)
- 光に対する過剰な感覚(光が異様にキラキラ輝いて見える、異常にまぶしく感じる等)
- 手足の痛み

aHUS患者さん：乳幼児においては、上記以外に下記の症状にも注意が必要です。

- 手足が冷たい
- 顔色が悪い
- 眠気、低緊張、無反応、目覚めにくい
- 異常な泣き方、うめき、怒りっぽい
- 触られるのを嫌がる
- 抑えられない震え
- 授乳/食事を嫌がる
- 頭部のこわばり/膨らみ(通常軟らかい部分)
- 呼吸促迫、呼吸困難

はじめに

ウルトミリス®
について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

ウルトミリス®の
投与にあたって

効能又は効果、及び
投与対象患者について

1. PNH
臨床試験

2. aHUS
臨床試験

3. gMG
臨床試験

4. NMOSD
臨床試験

4. 髄膜炎菌感染症のリスク管理について

髄膜炎菌の感染及び感染後の予後不良のリスクを抑えるため、以下の事項を守ってください。

ユルトミリス®を投与する患者さんに対して

- 1) 緊急な治療を要する場合等を除いて、原則、ユルトミリス®投与前に髄膜炎菌に対するワクチンを接種する必要があることから、ユルトミリス®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してください。
- 2) ユルトミリス®の臨床試験では、ワクチン接種前又は接種後2週間以内にユルトミリス®を使用する必要がある場合、ワクチン接種後2週間は抗菌薬(例：セフトリアキソン、セフォタキシム、等)を投与することを規定していました。
- 3) A、C、W及びY型に対するワクチン及びB型(入手可能な場合)に対するワクチンが推奨されます。なお、髄膜炎菌ワクチンは、本邦ではA、C、W及びY型に対するワクチン(メンクアッドフィ®筋注)が承認されています。また、欧米ではB型に対するワクチン(Trumenba®、Bexsero®)*1も承認されています。なお、厚生労働省検疫所(FORTH)のWEBサイト*2にてB型ワクチン接種可能施設をご確認いただけます(保険適用外)。
- 4) ワクチン接種又は再接種により補体が活性化され、PNH、aHUS、gMG及びNMOSD等の補体介在性疾患の症状が悪化する可能性があります。
- 5) 髄膜炎菌ワクチンは5年ごとを目安に追加接種することがガイドラインで推奨されています¹⁾²⁾。(免疫抑制剤を使用している患者さんは、8)9)もご参照ください)
- 6) ユルトミリス®の投与患者さんにおいて、髄膜炎菌ワクチンを接種しているにもかかわらず、W-135及びY型に感染した例も報告されています。
- 7) 髄膜炎菌感染を予防するために必要な抗体価については諸説あり、現時点では確立されていません。また、国際共同第Ⅲ相試験においても抗体価を測定しておりません。

免疫抑制剤を使用している患者さんに対して

- 8) 多くの患者さんで免疫抑制作用を有する薬剤*3が使用されていると考えられます。
- 9) 免疫抑制状態の患者さんに対しては、髄膜炎菌ワクチン(ACWY型)を第1期接種として8週以上間隔をあけて2回接種すること、また5年ごとに追加接種することが推奨されています¹⁾²⁾。免疫抑制状態にある場合、髄膜炎菌ワクチンを接種しても適切に免疫を獲得できるかは不明であることから、髄膜炎菌感染症のリスクが高くなる可能性があります。

ワクチン接種だけでなく、髄膜炎菌感染症のリスクについて、医療従事者及び患者さんとそのご家族(又は介護者)が十分に理解した上で、初期症状を速やかに発見し、速やかに治療を開始する必要があります。このため、医療従事者はスターターキット(p.16参照)を活用し、患者さんとそのご家族(又は介護者)に対して十分な説明を行うとともに同意説明文書に署名をいただいでください。

*1 2024年9月現在：本邦未承認

*2 <https://www.forth.go.jp/moreinfo/vaccination.html> (2024年9月アクセス)

*3 リツキシマブ、イネビズマブ、ステロイド、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、カルシニューリン阻害剤等

1) 医療関係者のためのワクチンガイドライン 第3版

http://www.kankyokansen.org/uploads/uploads/files/jsipc/vaccine-guideline_03-5.pdf (2024年9月アクセス)

2) General Best Practice Guidelines for Immunization: Best Practices Guidance, Altered Immunocompetence, p.123-148.

<https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf> (2024年9月アクセス)

髄膜炎菌感染症について

5. 髄膜炎菌感染症を発症した場合の治療方法について

髄膜炎菌感染症は、早期に診断及び抗菌薬の治療を開始しないと致死的な転帰あるいは死亡に至ることがあります。

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」を患者さん及びご家族(又は介護者)に説明してください。

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、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治療にあってください。

1) 発症時の管理方法：

ユルトミリス®投与中に発熱等が認められ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、血液培養を含む必要最低限の検査を実施¹⁾した後、原因菌の判明を待たずに髄膜炎菌を標的とした抗菌薬^{1)2)*}による治療を開始し、原因菌が判明した後に適切な抗菌薬に変更してください。また、侵襲性髄膜炎菌感染症の場合には感染症法に基づく届け出が必要です³⁾。抗菌薬使用後の血液・髄液培養では、原因菌の同定が困難な場合があることにご留意ください²⁾。

① 髄膜炎が示唆される身体所見(頭痛、項部硬直等)が認められない場合

発症時に症状が軽度であっても髄膜炎菌感染症を念頭に置いて必要な検査、早期の抗菌薬^{1)*}治療が必要です。敗血症の徴候がある場合には、早期の抗菌薬^{1)*}治療に加え日本版敗血症診療ガイドライン2020⁴⁾等を参考に適切な全身管理、補助療法を実施してください。

② 髄膜炎が示唆される身体所見が認められる場合

脳圧亢進による脳ヘルニアの徴候がない場合には髄液検査を実施する等適切な検査、早期の抗菌薬^{1)*}投与を含めた治療にあってください²⁾。

2) 脳ヘルニアの徴候を認める髄膜炎、あるいは敗血症が示唆される場合には集中治療室(ICU)との連携が必要な場合があることを念頭に置いて治療にあってください。

* 細菌性髄膜炎診療ガイドライン2014では、第三世代セフェム系抗菌薬(例：セフォタキシム、セフトリアキソン等)などの抗菌薬療法が推奨されています²⁾。

【成人】

セフォタキシム：2.0 g・4～6時間毎に静注または点滴静注(12 g/日)[保険適用は4 g/日]

セフトリアキソン：2.0 g・12時間毎に静注または点滴静注(4 g/日)

【小児】

セフォタキシム：200～300 mg/kg/日・分3～4・静注または点滴静注(新生児：日齢で0～7日は100～150 mg/kg/日・分2～3、8～28日は150～200 mg/kg/日・分3～4)

セフトリアキソン：80～120 mg/kg/日・分1～2・静注または点滴静注

用法及び用量については最新の電子添文をご参照ください。

1) 関連学会よりユルトミリス®の適正使用に関するお知らせが発出され、PMDAホームページにも掲載されています。

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/calling-attention/properly-use-alert/0001.html> (2024年9月アクセス)

2) 「細菌性髄膜炎診療ガイドライン」作成委員会編. 細菌性髄膜炎診療ガイドライン2014

<http://www.neuroinfection.jp/pdf/guideline101.pdf> (2024年9月アクセス)

3) 厚生労働省ホームページ、侵襲性髄膜炎菌感染症

<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-09-01.html> (2024年9月アクセス)

4) 日本版敗血症診療ガイドライン2020

<https://www.jsicm.org/pdf/jjsicm28Suppl.pdf> (2024年9月アクセス)

その他の安全性について

髄膜炎菌感染症(敗血症を含む)

「髄膜炎菌感染症について」の項(p.6~13)を参照してください。

髄膜炎菌感染症以外の感染症

【発現機序】

ウルトミリス®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ます。C5b-9はナイセリア属細菌への感染防御にも関与していることから、特に髄膜炎菌に感染しやすくなるだけでなく、淋菌、肺炎球菌及びインフルエンザ菌等にも感染しやすくなると考えられるため、患者さんにその予防法について指導ください。

【臨床試験における発現状況】

2023年12月31日時点の臨床試験では、ウルトミリス®への曝露は全世界で3,227.7人年であり、髄膜炎菌以外のナイセリア属細菌による感染症は3例(淋菌：2例、その他のナイセリア属細菌：1例)報告されています。これは全世界で100人年あたり0.093の報告率となります。肺炎球菌による感染症は2例(肺炎球菌性肺炎及び肺炎球菌感染：各1例)報告されています。これは全世界で100人年あたり0.062の報告率となります。なお、インフルエンザ菌感染の報告はありません。

【製造販売後の報告状況】

2023年12月31日時点の製造販売後安全性情報では、ウルトミリス®への曝露は全世界で26,891.2人年であり、髄膜炎菌以外のナイセリア属細菌による感染症は7例(淋菌：6例、その他のナイセリア属細菌：1例)報告されています。これは全世界で100人年あたり0.026の報告率となります。なお、肺炎球菌による感染症は3例(肺炎球菌性肺炎、肺炎球菌性敗血症、肺炎球菌感染症：各1例)報告されています。これは全世界で100人年あたり0.011の報告率となります。また、ヘモフィルス属細菌による感染症は1例(ヘモフィルス感染：1例)報告されており、これは全世界で100人年あたり0.004の報告率となります。

Infusion reaction

【発現状況】

あらゆる治療用タンパク製剤と同様に、ウルトミリス®の投与は点滴静注に伴う反応や、アレルギー反応又は過敏症反応(アナフィラキシーを含む)の原因となる免疫原性を引き起こすおそれがあります。また、全身性のinfusion-related reactionsには、不安定な循環器症状、呼吸困難などの症状・徴候が認められることがあります。

ウルトミリス®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することができます。なお、投与速度を遅くした場合は、投与終了までに4時間を超えないこと(調製時間を含む)。

臨床試験におけるinfusion reaction*の発現割合は、PNH患者を対象とした試験では1.5%(9/617例)、aHUS患者を対象とした試験では2.2%(2/89例)、gMG患者を対象とした試験では1.1%(2/175例)、NMOSD患者を対象とした試験では6.9%(4/58例)でした。

* 治験責任医師によりinfusion-related reactionsと診断された事象(不安定な循環器症状、呼吸困難等の症状・徴候を含む)

はじめに

ウルトミリス®
について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

ウルトミリス®の
投与にあたって

効能又は効果、及び
投与対象患者について

1. PNH
臨床試験

2. aHUS
臨床試験

3. gMG
臨床試験

4. NMOSD
臨床試験

ユルトミリス[®]の投与にあたって

投与開始にあたって注意すべきこと

全ての患者さんはユルトミリス[®]の初回投与の少なくとも2週間前までに髄膜炎菌ワクチンを接種してください。また、髄膜炎菌ワクチンは5年ごとを目安に追加接種することがガイドラインで推奨されています¹⁾²⁾。なお、免疫抑制状態の患者さんに対しては、髄膜炎菌ワクチン(ACWY型)を第1期接種として8週以上間隔をあけて2回接種することが推奨されています¹⁾²⁾。

ユルトミリス[®]の投与を安全に開始するために、次のステップをご確認ください。

- **gMG患者さん**：投与前に、抗AChR抗体陽性であることを確認してください。
- **NMOSD患者さん**：投与前に、抗AQP4抗体陽性であることを確認してください。
- 患者さん及び/又はご家族(又は介護者)に対し、髄膜炎菌感染症及び他の重篤な感染症の**リスクについて十分に説明してください**。
 - ▶ 患者さんに治療を開始する前に髄膜炎菌ワクチンを接種する必要があること、また、5年ごとを目安に再接種を行う理由を説明してください。また、ワクチン接種証明書を記載し、提出してください。
 - ▶ 小児患者さんのインフルエンザ菌b型(Hib)感染症、肺炎球菌感染症に関しては、「予防接種法」に「予防接種を受ける努力義務」があると規定された病気であり、予防接種を受けることが望ましいとされています。投薬に際しては、必要なワクチンの接種を検討してください。
 - ▶ 重篤な感染症(又は敗血症)の徴候・症状及び受診する方法について指導してください。
 - ▶ 患者さん及び/又はご家族(又は介護者)に「**患者安全性カード**」を提供し、このカードを常に携帯し、医療従事者に提示するよう指導してください。また、治療中止後も髄膜炎菌感染症が発現する可能性があるため、投与終了後も最低8ヵ月間はこのカードを携帯するよう指導してください。
- 患者さんが、提供した情報を**確実に理解していることを確認してください**。患者さん及び/又はご家族(又は介護者)への説明は、投与開始前だけではなく、ユルトミリス[®]による**治療期間中は継続的に実施してください**。
- 投薬予約スケジュールを立て、ユルトミリス[®]投与患者さんの**同意を得てください**。
- 「同意説明文書」を十分に説明していただき、本文書に従って確認をした後、ユルトミリス[®]による治療を受けることに患者さんが同意する場合、本文書に署名してもらってください。
- 髄膜炎菌ワクチンは、本邦ではA、C、W及びY型に対するワクチン(メンクアッドファイ[®]筋注)が承認されています。欧米ではB型に対するワクチン(Trumenba[®]、Bexsero[®])*1も承認されています。なお、厚生労働省検疫所(FORTH)のWEBサイト*2にてB型ワクチン接種可能施設をご確認いただけます(保険適用外)。
- 免疫抑制状態の患者さんに対しては、髄膜炎菌ワクチン(ACWY型)を第1期接種として8週以上間隔をあけて2回接種することがガイドラインで推奨されています¹⁾²⁾。
- 髄膜炎菌ワクチンは5年ごとを目安に追加接種することがガイドラインで推奨されています¹⁾²⁾。
- ユルトミリス[®]による治療を行っている医師は、髄膜炎菌感染症の発症又は増悪が認められた場合、速やかに感染症専門医の助言を受けてください。また、必要に応じてICUを有する他医療機関との連携を考慮してください。

*1 2024年9月現在：本邦未承認 *2 <https://www.forth.go.jp/moreinfo/vaccination.html> (2024年9月アクセス)

1)医療関係者のためのワクチンガイドライン 第3版

http://www.kankyokansen.org/uploads/uploads/files/jsipc/vaccine-guideline_03-5.pdf (2024年9月アクセス)

2) General Best Practice Guidelines for Immunization: Best Practices Guidance, Altered Immunocompetence, p.123-148.

<https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf> (2024年9月アクセス)


患者さんへのユルトミリス®投与開始前の説明のため、ユルトミリス®治療に関する重要な情報を記載した、患者さんへの配布用のスターターキットをお渡します。

スターターキットには以下が含まれます。

- 患者安全性カード：患者さんがユルトミリス®による治療を受けていることを知らせます。担当医師の氏名と電話番号及びメール等を記載してください。患者さんは、本カードを常に携帯する必要があります。
- 冊子「ソリス®・ユルトミリス®治療で気を付けてほしいこと」(PNH、aHUS、gMG、NMOSD)：患者さんにソリス®・ユルトミリス®の副作用、安全性上の注意事項を提供します。

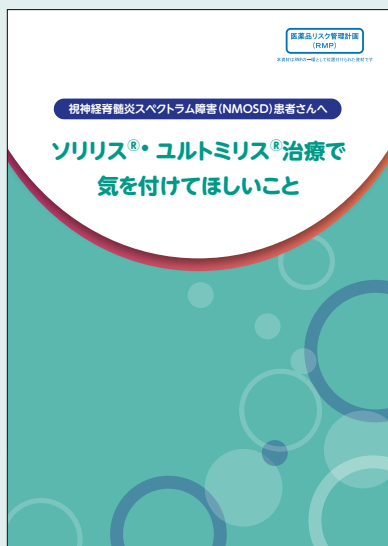
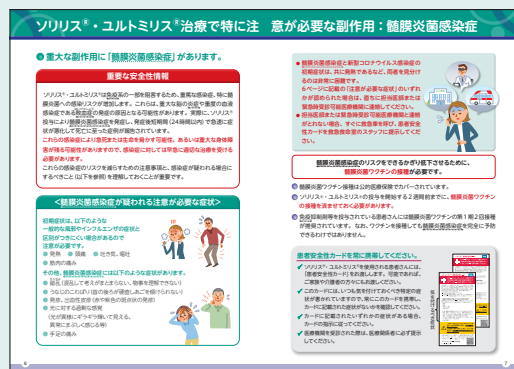
スターターキットの内容

患者安全性カード

<p>ユルトミリス® 患者安全性カード</p> <p>医師向け情報</p> <p>この患者様は、ユルトミリス® (ラブリスマブ) が処方されており、髄膜炎菌感染症 (髄膜炎菌) 及び一般的な感染症の発症リスクが増加しています。</p> <p>本剤は終末補体複合体活性を抑制する抗体製剤です。その作用機序のために、本剤を使用すると髄膜炎菌感染症に対し患者様の抵抗力が低下します。</p> <p>・髄膜炎菌感染症は早期の認識及び抗生薬の治療が行われないと致死率あるいは死亡に至ることがあります。 ・髄膜炎菌感染症が疑われる場合は必ず開始してください。適切な抗生薬を用いた治療を直ちに開始してください。詳しい治療法に関する情報は、以下の細菌性髄膜炎診療ガイドラインを参照ください。 https://www.neurology-jp.org/guideline/zumaku_2014.html 第三世代セフェム系 (例：セフトリアキソン、セフォタキシム、等) の抗生薬が推奨されています。 ・緊急で診察した場合は、ユルトミリス® 治療病院の担当医師に連絡してください。 本剤の最新の添付文書はこちらでご確認ください。 https://www.ultomiris.jp</p> <p>ユルトミリス® 治療を受けている患者様は、このカードを常に携帯し、患者様の情報にある医師全員に、このカードを提示してください。</p> <p>患者名： _____ ユルトミリス® 治療 (かかりつけ) 病院： _____ 担当医師： _____ 電話及びメール： _____ 緊急時受診可能医療機関 _____ 病院名： _____ 連絡先医師名： _____ 電話： _____ ※緊急時受診可能病院をあらかじめ担当医師と相談してください。</p>	<p>ユルトミリス® 患者安全性カード RMP</p> <p>このカードには、ユルトミリス® 治療を受けている患者様に重要な安全性情報が記載されています。このカードを常に携帯してください。</p> <p>本剤治療により、患者様に自然に暮らしている感染症に対する抵抗力が低下することがあります。また、髄膜炎菌に対するワクチンを接種していたとしても髄膜炎菌感染症を予防できない場合があります。特に、髄膜炎菌感染症の場合は、髄膜炎又は敗血症を併発し、命にかぎる重篤な死亡に至ることがあるため、緊急の治療が必要で、以下の症状のいずれかが現れた場合、</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 直ちに担当医師に連絡してください 2. 担当医師と連絡が取れない場合はすぐに救急車を呼び、このカードを救急救命室のスタッフに提示してください <p><髄膜炎菌感染症が疑われる注意が必要な症状> 初期症状は、以下のような一般的な風邪やインフルエンザの症状と区別が付きにくい場合があるので注意が必要です。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・発熱 ・寒熱 ・吐き気、嘔吐 ・筋肉の痛み <p>その他、髄膜炎菌感染症には以下のような症状があります。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・錯乱 (混乱して考えまがまならない、物事を理解できない) ・うなしのこわばり (首の後ろが硬直しあごを曲げられない) ・発熱、出血性皮膚疹 (赤や紫色の斑点状の発疹) ・気に対する違和感 (光や真珠にキラキラ輝いて見える、異常にまぶしく感じる等) ・手足の痛み <p>注意すべき症状のいずれかが認められた場合は、直ちに医療機関を受診し、このカードを提示してください。 担当医師と連絡が取れない場合、すぐに救急車を呼び、このカードを救急救命室のスタッフに提示してください。</p> <p>本剤治療を中止した場合でも、髄膜炎菌感染症が発現することがありますので、本剤の投与終了後も最低6か月間はこのカードを携帯してください。</p> <p>アレクシオンファーマ合同会社 ULT-003-2303-02</p> 
--	---

カードを携帯している人がユルトミリス®による治療を受けていることを伝えます。また、担当医師の氏名、電話番号も記載されています。患者さんやご家族 (又は介護者) はこのカードを常に携帯する必要があります。

冊子例：ソリス®・ユルトミリス®治療で気を付けてほしいこと (NMOSD) *

* 他適応 (PNH、aHUS、gMG) に対しても同様の冊子があります。

ソリス®・ユルトミリス®による治療を始める患者さんに配布する冊子です。ソリス®・ユルトミリス®の副作用及び安全性に関する情報を患者さんに伝えてください。

はじめに

ユルトミリス®について

髄膜炎菌感染症について

その他の安全性について

ユルトミリス®の投与にあたって

効能又は効果、及び投与対象患者について

1. PNH 臨床試験

2. aHUS 臨床試験

3. gMG 臨床試験

4. NMOSD 臨床試験

効能又は効果、及び投与対象患者について

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

全身型重症筋無力症(免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る)
視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)の再発予防

5. 効能又は効果に関連する注意

〈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、17.1.1-17.1.6 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^{※)}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2023」(日本腎臓学会・日本小児科学会・日本血液学会・日本補体学会・日本移植学会)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)。

〈全身型重症筋無力症(免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る)〉

5.6 本剤は、抗アセチルコリン受容体抗体陽性の患者に使用すること。

5.7 本剤は、ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に、以下に示す患者への投与を考慮すること。

- ・免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法を施行しても症状の管理が困難な患者
- ・合併症や副作用等により、免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法の施行が困難な患者

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)の再発予防〉

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

※)「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)を参考にすること。

5.9 抗アクアポリン4抗体陽性の患者に投与すること。

ウルトミリス[®]電子添文 2024年9月改訂(第9版)

はじめに

ウルトミリス[®]
について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

ウルトミリス[®]の
投与にあたって

効能又は効果、及び
投与対象患者について

1. PNH
臨床試験

2. aHUS
臨床試験

3. gMG
臨床試験

4. NMOSD
臨床試験

【解説】**〈効能共通〉**

- 1) PNH患者、aHUS患者、gMG患者及びNMOSD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。なお、いずれの臨床試験でも本剤投与開始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、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、ワクチンを接種してください。

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉

- 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。
- 3) PNH患者における恒常的な終末補体の活性化はPNH赤血球の破壊を随時促進しますが、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赤血球クローンが拡大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、血中のPNH赤血球クローン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〉

- 4) 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2023」(日本腎臓学会・日本小児科学会・日本血液学会・日本補体学会・日本移植学会)を参考に補体制御異常によるaHUS患者に使用してください。
- 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。

〈全身型重症筋無力症(免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る)〉

- 6) 抗Aセチルコリン受容体抗体が障害を与える重要な作用機序の1つは、主にIgG1及びIgG3サブクラスによる補体の活性化です。ウルトミリス®は補体の活性化を阻害することでこのプロセスを阻害します。一方で、抗筋特異的受容体型チロシンキナーゼ抗体(抗MuSK抗体)は、主に補体とは結合しないIgG4サブクラスからなります。そのためgMGのうち抗MuSK抗体によるサブタイプに対しては、ウルトミリス®を使用する合理的理由はありません。
- 7) 国際共同第Ⅲ相試験(ALXN1210-MG-306試験)では除外基準としてMGクリーゼの患者が設定されていたことから、MGクリーゼにおける有効性及び安全性に関する情報は得られておりません(使用経験がない)。

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)の再発予防〉

- 8) 患者の選択においては、「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)を参考に使用してください。
- 9) 抗AQP4抗体陽性のNMOSD患者の病態には補体の関与が想定されており、当該患者では血清中の抗AQP4抗体が中枢神経内に移行し、補体依存性にアストロサイトが傷害されることで中枢神経内に高度な炎症が生じると考えられています。このような病態生理を踏まえ実施された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。

効能又は効果、及び投与対象患者について

用法及び用量

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症、全身型重症筋無力症(免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る)及び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〉

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2,400~3,000 mgを開始用量とし、初回投与2週後に1回3,000~3,600 mg、以降8週ごとに1回3,000~3,600 mg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600~3,000 mgを開始用量とし、初回投与2週後に1回300~3,600 mg、以降4週又は8週ごとに1回300~3,600 mgを点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈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
40 kg以上60 kg未満	2,400 mg	3,000 mg
60 kg以上100 kg未満	2,700 mg	3,300 mg
100 kg以上	3,000 mg	3,600 mg

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
5 kg以上10 kg未満	600 mg	300 mg	4週
10 kg以上20 kg未満	600 mg	600 mg	4週
20 kg以上30 kg未満	900 mg	2,100 mg	8週
30 kg以上40 kg未満	1,200 mg	2,700 mg	8週
40 kg以上60 kg未満	2,400 mg	3,000 mg	8週
60 kg以上100 kg未満	2,700 mg	3,300 mg	8週
100 kg以上	3,000 mg	3,600 mg	8週

〈全身型重症筋無力症(免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る)〉

7.4 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
40 kg以上60 kg未満	2,400 mg	3,000 mg
60 kg以上100 kg未満	2,700 mg	3,300 mg
100 kg以上	3,000 mg	3,600 mg

7.5 本剤の全身型重症筋無力症患者を対象とした臨床試験では、ほとんどの治療反応例で投与開始18週後までに症状の改善が得られた。投与開始18週後までに症状の改善が認められない患者では、リスクベネフィットを考慮し、本剤の投与中止を検討すること。

はじめに

ウルトミリス®
について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

ウルトミリス®の
投与にあたって

効能又は効果、及び
投与対象患者について

1. PNH
臨床試験

2. aHUS
臨床試験

3. gMG
臨床試験

4. NMOSD
臨床試験

〈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〉

7.6 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
40 kg以上60 kg未満	2,400 mg	3,000 mg
60 kg以上100 kg未満	2,700 mg	3,300 mg
100 kg以上	3,000 mg	3,600 mg

7.7 本剤の血中濃度低下により再発のおそれがあるため、投与間隔を遵守すること。

7.8 本剤を一定期間投与後、再発の頻度について検討し、再発の頻度の減少が認められない患者では、本剤の投与中止を検討すること。

〈効能共通〉

7.9 免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法(透析を除く)の施行により、本剤の血清中濃度が低下するので、下表を参考に本剤の補充投与を考慮すること。補充投与後は患者の状態を慎重に観察すること。[10.2 参照]

体重	直近の本剤投与量	本剤の補充用量	本剤の補充用量
本剤の補充投与の時期	—	血液浄化療法施行後 4時間以内	免疫グロブリン 大量静注療法後 4時間以内
40 kg以上60 kg未満	2,400 mg	1,200 mg	600 mg
	3,000 mg	1,500 mg	
60 kg以上100 kg未満	2,700 mg	1,500 mg	600 mg
	3,300 mg	1,800 mg	
100 kg以上	3,000 mg	1,500 mg	600 mg
	3,600 mg	1,800 mg	

7.10 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。

ウルトミリス®電子添文 2024年9月改訂(第9版)

【解説】

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉

- 1) 国際共同第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及び用量により、反復投与の次回投与直前においても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及び用量を設定しました。
- 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。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〉

- 3) 国際共同第Ⅲ相試験(ALXN1210-aHUS-311試験及びALXN1210-aHUS-312試験)において、体重に基づき上記の投与量及び投与間隔が用いられました。

〈全身型重症筋無力症(免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る)〉

はじめに

ウルトミリス®
について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

ウルトミリス®の
投与にあたって

効能又は効果、及び
投与対象患者について

1. PNH
臨床試験

2. aHUS
臨床試験

3. gMG
臨床試験

4. NMOSD
臨床試験

効能又は効果、及び投与対象患者について

- 4) 国際共同第Ⅲ相試験 (ALXN1210-MG-306試験)において、体重に基づき上記の投与量及び投与間隔が用いられました。
- 5) 国際共同第Ⅲ相試験 (ALXN1210-MG-306試験)において、投与後18週時点で最初の臨床的改善が得られた患者も認められたことから、投与開始18週間までに症状の改善が認められない患者では、本剤の投与中止を考慮すべきと考えます。

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)の再発予防〉

- 6) 国際共同第Ⅲ相試験 (CHAMPION-NMOSD試験)において、体重に基づき上記の投与量及び投与間隔が用いられました。
- 7) 本剤の血中濃度低下により再発のおそれがあるため、設定しました。
- 8) 本剤投与前と比較して再発の頻度の減少が認められず、本剤の効果が認められないと考えられる場合は、本剤を継続することのリスクベネフィットを考慮した上で投与中止を検討すべきと考えます。

〈効能共通〉

- 9) レスキュー治療として血液浄化療法(透析を除く)又は免疫グロブリン静注療法を実施した後に、本剤の血清中濃度が低下するため、本剤の補充投与を設定しました。

また、国際共同第Ⅲ相試験 (ALXN1210-MG-306試験)において、レスキュー治療及び補充投与に関する規定として、「本剤投与予定日に血液浄化療法又は免疫グロブリン静注療法を実施する場合、本剤投与前に実施し、その場合には本剤の補充投与は行わず、血液浄化療法又は免疫グロブリン静注療法終了後4時間以内に規定の用法及び用量で本剤を投与すること」としました。

なお、国際共同第Ⅲ相試験 (ALXN1210-MG-306試験)において、13名(ランダム化比較期:7例、非盲検延長期:9例(うち3例はランダム化比較期にも実施))の被験者で、血液浄化療法又は免疫グロブリン静注療法が実施され、その全例で本剤の補充投与が実施されました。血液浄化療法又は免疫グロブリン静注療法の実施により血清中本薬濃度は減少しましたが、本剤の補充投与により血清中本薬濃度は回復し、治療的閾値(175 µg/mL)以上の血清中本薬濃度が維持され、当該試験で安全性が確認されている最大血清中本薬濃度(2,720 µg/mL)を超えることはありませんでした。補充投与による新たな有害事象の発現又は悪化も認められず、11名の患者で症状の改善が認められました。

- 10) 血液浄化療法での補充投与の用量は、エクリズマブ(対象:aHUS患者、gMG患者及びNMOSD患者)での補充投与の用量(直近の用量の半分)に基づき設定しました。
免疫グロブリン静注療法での補充投与の用量は、エクリズマブのPK/PDに対する免疫グロブリン静注療法併用の影響を報告した公表データ¹⁾を元に、本剤のPKシミュレーションに基づいて選択しました。
- 11) 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ります。
- 12) エクリズマブから本剤へ切り替える場合は、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回の間隔で投与してください。
- 13) 日本人の約3%でエクリズマブが結合しないC5遺伝子多型が認められるとの報告があり、ラブリズマブも同様に結合しない可能性があります。

1) Misawa S, et al. *Lancet Neurol.* 2018;17(6):519-529.

はじめに

ウルトミリス®
について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

ウルトミリス®の
投与にあたって

効能又は効果、及び
投与対象患者について

1. PNH
臨床試験

2. aHUS
臨床試験

3. gMG
臨床試験

4. NMOSD
臨床試験

投与スケジュール

ユルトミリス®の用法及び用量は体重に基づいて設定されています。

発作性夜間ヘモグロビン尿症

全身型重症筋無力症(免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限り)

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

投与前	初回投与	2回目以降の投与				
投与開始の 少なくとも2週間前	1週	3週	11週	19週 (以降8週ごと)		
	ユルトミリス®の投与量					
髄膜炎菌 ワクチン接種	2,400 mg	3,000 mg	3,000 mg	3,000 mg	3,000 mg	体重40 kg以上 60 kg未満
	2,700 mg	3,300 mg	3,300 mg	3,300 mg	3,300 mg	体重60 kg以上 100 kg未満
	3,000 mg	3,600 mg	3,600 mg	3,600 mg	3,600 mg	体重100 kg 以上

非典型溶血性尿毒症症候群

投与前	初回投与	2回目以降の投与					
投与開始の 少なくとも2週間前	1週	3週	7週	11週	15週	19週 (以降4週ごと)	
	ユルトミリス®の投与量						
髄膜炎菌 ワクチン接種	600 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg	体重5 kg以上 10 kg未満
	600 mg	600 mg	600 mg	600 mg	600 mg	600 mg	体重10 kg以上 20 kg未満
投与開始の 少なくとも2週間前	1週	3週	7週	11週	15週	19週 (以降8週ごと)	
	ユルトミリス®投与量						
髄膜炎菌 ワクチン接種	900 mg	2,100 mg	—	2,100 mg	—	2,100 mg	体重20 kg以上 30 kg未満
	1,200 mg	2,700 mg	—	2,700 mg	—	2,700 mg	体重30 kg以上 40 kg未満
	2,400 mg	3,000 mg	—	3,000 mg	—	3,000 mg	体重40 kg以上 60 kg未満
	2,700 mg	3,300 mg	—	3,300 mg	—	3,300 mg	体重60 kg以上 100 kg未満
	3,000 mg	3,600 mg	—	3,600 mg	—	3,600 mg	体重100 kg 以上

はじめに

ユルトミリス®
について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

ユルトミリス®の
投与にあたって

効能又は効果、及び
投与対象患者について

1. 臨床試験
PNH

2. 臨床試験
aHUS

3. 臨床試験
gMG

4. 臨床試験
NMOSD

効能又は効果、及び投与対象患者について

投与に際しての留意事項

● 投与禁忌の患者

<input type="checkbox"/>	髄膜炎菌感染症に罹患している患者	禁忌に該当します。
<input type="checkbox"/>	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	

● 投与を留意すべき患者

<input type="checkbox"/>	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ります。
<input type="checkbox"/>	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ります。
<input type="checkbox"/>	妊婦又は妊娠している可能性のある女性	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。
<input type="checkbox"/>	授乳中の女性	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。
<input type="checkbox"/>	小児等	<p>〈発作性夜間ヘモグロビン尿症、全身型重症筋無力症(免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る)及び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〉 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ません。</p> <p>〈非典型溶血性尿毒症症候群〉 体重5 kg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ません。</p>
<input type="checkbox"/>	高齢者	患者の状態を観察しながら、慎重に投与してください。一般に生理機能(腎機能、肝機能、免疫機能等)が低下しています。

はじめに

ウルトミリス®
について髄膜炎菌感染症
についてその他の安全性
についてウルトミリス®の
投与にあたって効能又は効果、及び
投与対象患者について1. PNH
臨床試験2. aHUS
臨床試験3. gMG
臨床試験4. NMOSD
臨床試験

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。

ウルトミリス[®]電子添文 2024年9月改訂(第9版)

【解説】

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉

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〉

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ください。なお、ALXN1210-aHUS-311試験及びALXN1210-aHUS-312試験は、Day 183までのTMA完全奏効(血小板数の正常化、LDH値の正常化、血清クレアチニン値のベースラインから25%以上の低下)を主要評価項目として評価しました。

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、必要に応じて適切な処置を行ってください。

はじめに

ウルトミリス[®]
について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

ウルトミリス[®]の
投与にあたって

効能又は効果、及び
投与対象患者について

1. PNH
臨床試験

2. aHUS
臨床試験

3. gMG
臨床試験

4. NMO S D
臨床試験

効能又は効果、及び投与対象患者について

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) [7.9 参照]	人免疫グロブリン製剤との併用投与によって本剤の効果が減弱するおそれがあるので、併用する場合には、本剤の補充投与を考慮すること。	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 ¹⁾²⁾³⁾ 。
エフガルチギモド アルファ (遺伝子組換え)	本剤の効果が減弱するおそれがあるので、本剤による治療を開始する場合には、エフガルチギモド アルファのサイクル投与における最終投与から2週間後以降に投与することが望ましい。	エフガルチギモド アルファにより、本剤を含む胎児性Fc受容体(FcRn)に結合する薬剤の血清中濃度が低下する可能性がある。

ユルトミリス®電子添文 2024年9月改訂(第9版)

【解説】

- ユルトミリス®と人免疫グロブリン製剤の併用を必要とする場合、長期にわたる人免疫グロブリン製剤投与により血清中のラブリズマブ濃度が低下するおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察する必要があります。人免疫グロブリン製剤の長期投与はエンドソームによるラブリズマブのリサイクル過程を妨害する可能性があり、これにより血清中のラブリズマブ濃度の低下が生じる可能性があります。
- ユルトミリス®は、胎児性Fc受容体(FcRn)に結合するエフガルチギモド アルファと併用した場合、血中濃度が低下する可能性があります。エフガルチギモド アルファを投与された患者にユルトミリス®を投与する際は、エフガルチギモド アルファのサイクル投与における最終投与から2週間以上経ってから投与することを考慮ください。

- Jin F, et al. *Hum Immunol.* 2005;66(4):403-410.
- Wang W, et al. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;84(5):548-558.
- Fitzpatrick AM, et al. *J Peripher Nerv Syst.* 2011;16(2):84-91.

はじめに

ユルトミリス®
について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

ユルトミリス®の
投与にあたって

効能又は効果、及び
投与対象患者について

1. PNH
臨床試験

2. aHUS
臨床試験

3. gMG
臨床試験

4. NMOSD
臨床試験

※本剤には10 mg/mL製剤(キュルトミリス®点滴静注300 mg)と100 mg/mL製剤(キュルトミリス®HI点滴静注300 mg/3 mL及びキュルトミリス®HI点滴静注1100 mg/11 mL)がありますが、記載のない限り臨床データは10 mg/mL製剤によるものです。なお、10 mg/mL製剤は2024年9月2日付で承認整理しております。

臨床試験

1. 発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH)

1-1. 国際共同第Ⅲ相試験(補体阻害剤未治療のPNH患者を対象とした非盲検ランダム化実薬対照試験: ALXN1210-PNH-301試験)¹⁾²⁾

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) (承認時評価資料)

2)Lee JW, et al. *Blood*. 2019;133(6):530-539. (利益相反: 本試験はAlexion Pharmaceuticals, Inc.の支援によって実施された。著者にAlexion Pharmaceuticals, Inc.の社員が含まれる。著者にAlexion Pharmaceuticals, Inc.より謝礼金、顧問料、研究助成金等を受領している者が含まれる。)

試験概要

目的 [主要目的] 補体阻害剤未治療のPNH患者を対象に、エクリズマブを対照薬としてキュルトミリス®の非劣性を検証する。

[副次目的]

- 本試験の患者集団でのキュルトミリス®の安全性と忍容性の特性を明らかにする。
- キュルトミリス®の有効性を追加の有効性尺度で評価する。
- キュルトミリス®のPK/PD及び免疫原性の特性を明らかにする。
- 長期投与時のキュルトミリス®の安全性及び有効性を評価する。
- 継続期間にエクリズマブからキュルトミリス®に切り替えた患者を対象にキュルトミリス®の安全性及び有効性を評価する。

対象 他の補体阻害剤未治療の18歳以上のPNH患者246例(キュルトミリス®群125例、エクリズマブ群121例、うち日本人集団はキュルトミリス®群18例、エクリズマブ群15例)

方法 第Ⅲ相非盲検ランダム化実薬対照多施設共同試験。4週間のスクリーニング期間の後、対象患者をキュルトミリス®群又はエクリズマブ群にランダム割り付けした。キュルトミリス®群はDay 1に体重に基づいて決定した初回用量、Day 15及びそれ以降は8週に1回体重に基づいて決定した維持用量を、エクリズマブ群はDay 1、8、15、22に導入用量600 mg、Day 29及びそれ以降は2週に1回維持用量900 mgを26週間静脈内投与した。26週間のランダム割り付け治療期間終了後、キュルトミリス®群はキュルトミリス®継続群として、エクリズマブ群の患者はキュルトミリス®投与に切り替えキュルトミリス®切替群として、試験を継続した。継続期間は最長2年間とした。

< キュルトミリス®群の投与スケジュール >

キュルトミリス®の投与量(mg)	Day	1	15	71	127
		初回用量	維持用量		
体重40 kg以上60 kg未満		2,400	3,000	3,000	3,000
体重60 kg以上100 kg未満		2,700	3,300	3,300	3,300
体重100 kg以上		3,000	3,600	3,600	3,600

< エクリズマブ群の投与スケジュール >

Day	1	8	15	22	29	43	57	71	85	99	113	127	141	155	169	
	導入用量				維持用量											
エクリズマブの投与量(mg)	600	600	600	600	900	900	900	900	900	900	900	900	900	900	900	

はじめに

キュルトミリス®
について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

キュルトミリス®の
投与にあたって

効能又は効果、及び
投与対象患者について

1. PNH
臨床試験

2. aHUS
臨床試験

3. gMG
臨床試験

4. NMO/S
臨床試験

臨床試験

継続期間(26週間のランダム割り付け治療期間終了後)

< ユルトミリス[®]継続群 >

ユルトミリス [®] の 投与量 (mg)	Day	183	239	295	351
		維持用量			
体重40 kg以上60 kg未満		3,000	3,000	3,000	3,000
体重60 kg以上100 kg未満		3,300	3,300	3,300	3,300
体重100 kg以上		3,600	3,600	3,600	3,600

< ユルトミリス[®]切替群 >

ユルトミリス [®] の 投与量 (mg)	Day	183	197	253	309	365
		初回用量	維持用量			
体重40 kg以上60 kg未満		2,400	3,000	3,000	3,000	3,000
体重60 kg以上100 kg未満		2,700	3,300	3,300	3,300	3,300
体重100 kg以上		3,000	3,600	3,600	3,600	3,600

主要評価項目 Day 183までの輸血^{※1}回避達成率、Day 29からDay 183までのLDH値の正常化^{※2}達成率
各観察日におけるLDH値の正常化達成率(複合主要評価項目、検証的な解析項目)

副次評価項目 ベースラインからDay 183までのLDH値の変化率、ベースラインからDay 183までの
FACIT-Fatigue総スコアの変化^{※3}、Day 183までのブレイクスルー溶血^{※4}発現患者の割合、
Day 183までのヘモグロビン値の安定化^{※5}達成率など

その他の評価項目 Day 365までの輸血^{※1}回避達成率、Day 29からDay 365までのLDH値の正常化^{※2}達成率

※1 輸血実施(回避とならない)基準:ヘモグロビン値が9 g/dL以下で、輸血が必要な重度の貧血の徴候又は症状を呈した場合、臨床徴候又は症状の有無にかかわらずヘモグロビン値が7 g/dL以下となった場合とした。

※2 LDH値の正常化:LDH値が基準値上限の1倍(246 U/L)以下に達した場合とした。

※3 FACIT-Fatigue総スコアの変化:スコアが3以上増加すると臨床的に有意な疲労レベルの軽減、3以上の減少は臨床的に有意な疲労レベルの悪化とした。

※4 ブレイクスルー溶血:治療によってLDH値が基準値上限の1.5倍未満に低下した後にLDH値が2倍以上に上昇し、血管内溶血の徴候又は症状(疲労、ヘモグロビン尿、腹痛、息切れ[呼吸困難]、貧血[ヘモグロビン値10 g/dL未満]、主要血管事象(MAVE) [血栓症を含む]、嚥下障害、又は勃起不全)のうち1つ以上が新たに発現又は悪化した場合とした。

※5 ヘモグロビン値の安定化:輸血不要で、ヘモグロビン値がベースラインから2 g/dL以上低下しなかった場合とした。

はじめに

ユルトミリス[®]
について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

ユルトミリス[®]の
投与にあたって

効能又は効果、及び
投与対象患者について

1. PNH
臨床試験

2. aHUS
臨床試験

3. gMG
臨床試験

4. NMOSD
臨床試験

※本剤には10 mg/mL製剤(コルトミリス®点滴静注300 mg)と100 mg/mL製剤(コルトミリス®HI点滴静注300 mg/3 mL及びコルトミリス®HI点滴静注1100 mg/11 mL)がありますが、記載のない限り臨床データは10 mg/mL製剤によるものです。なお、10 mg/mL製剤は2024年9月2日付で承認整理しております。

解析計画

有効性解析対象集団はFAS(最大の解析対象集団)とした。主要評価項目である輸血回避達成率の投与群間差とその95%信頼区間(CI)を、層別化Newcombe信頼区間法を用いて算出した。投与群間差は、層別化された6つのグループ内での群間差の加重組合せを用いてMantel-Haenszel weight法により算出した。主要評価期間中に有効性が認められなかったため本試験を中止した患者を不応例とみなし、輸血を要した患者として集計した。この期間中に他の理由で中止した患者については、中止時までのデータを用いて輸血回避を評価した。また、LDH値正常化達成率の解析では、一般化推定方程式の手法を用いてオッズ比とその95%CIを算出した。Day 29からDay 183(26週)までのLDH値の正常化を従属変数とし、治療の指標変数、輸血歴(層別因子レベルに基づくカテゴリカル変数)、及びベースラインのLDH値(連続変数)を説明変数として含めた。26週間の治療後、輸血回避を達成した患者の割合の群間差(コルトミリス®群-エクリズマブ群)の95%CIの下限が-20%を上回った場合に非劣性が検証されることとした。さらにコルトミリス®群でのLDH値の正常化を達成した患者の割合のエクリズマブ群に対するオッズ比の95%CIの下限が0.39を上回る場合に非劣性が検証されることとした。

副次評価項目であるベースラインからDay 183までのLDH値の変化率及びFACIT-Fatigue総スコアの変化率は、混合効果モデルによる反復測定解析法(MMRM)を用いて、治療、層別因子である輸血歴とスクリーニング時のLDH、来院、及び投与群の交互作用をカテゴリカル変数の固定効果とし、また連続変数の固定効果であるベースラインのFACIT-Fatigue総スコア(又はLDH値)を共変量として解析した。LDH値の変化率については、ベースラインのLDH値を連続変数として含めた。

主要評価項目で非劣性が検証された場合は、副次評価項目についての非劣性を閉検定手順を用いて検定した。ベースラインからDay 183までのLDH値の変化率では群間差の95%CIの上限が20%を下回った場合、ベースラインからDay 183までのFACIT-Fatigue総スコアの変化では群間差の95%CIの下限が-5を上回った場合、ブレイクスルー溶血発現患者の割合では群間差の95%CIの上限が20%を下回った場合、ヘモグロビン値の安定化達成率では群間差の95%CIの下限が-20%を上回った場合に非劣性が検証されることとした。これらの副次評価項目で非劣性が検証された場合、閉検定手順を用いて評価項目別に有意水準0.05の両側検定で優越性を評価することとした。

全集団に加え、日本人集団についても事前に規定されたサブグループ解析及び評価を行った。

はじめに

コルトミリス®
について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

コルトミリス®の
投与にあたって

効能又は効果、及び
投与対象患者について

1. PNH
臨床試験

2. aHUS
臨床試験

3. gMG
臨床試験

4. NMOsD
臨床試験

臨床試験

患者背景

特性	ユルトミリス®群 (n=125)	エクリズマブ群 (n=121)	合計 (N=246)
性別、n(%)			
男性	65(52.0)	69(57.0)	134(54.5)
女性	60(48.0)	52(43.0)	112(45.5)
試験薬初回投与時の年齢、平均(SD)、歳	44.8(15.2)	46.2(16.2)	45.5(15.7)
人種、n(%)			
アジア人	72(57.6)	57(47.1)	129(52.4)
日本人	19(15.2)	15(12.4)	34(13.8)
白人	43(34.4)	51(42.1)	94(38.2)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	2(1.6)	4(3.3)	6(2.4)
アメリカ先住民又はアラスカ先住民	1(0.8)	1(0.8)	2(0.8)
その他	4(3.2)	4(3.3)	8(3.3)
報告なし	3(2.4)	4(3.3)	7(2.8)
体重、平均(SD)、kg	68.2(15.6)	69.2(14.9)	68.7(15.2)
身長、平均(SD)、cm	166.3(9.0)	166.2(10.7)	166.2(9.8)
LDH比、n(%)			
1.5~<3×ULN*	18(14.4)	16(13.2)	34(13.8)
≥3×ULN	107(85.6)	105(86.8)	212(86.2)
試験登録前1年以内に受けた濃厚赤血球輸血総 単位数(U)、ランダム化層、n(%)			
0	23(18.4)	21(17.4)	44(17.9)
1~14	79(63.2)	78(64.5)	157(63.8)
>14	23(18.4)	22(18.2)	45(18.3)
PNH診断時の年齢、平均(SD)、歳	37.9(14.9) [†]	39.6(16.7) [‡]	38.7(15.8) [§]
PNH診断から試験参加同意までの期間、 中央値(最小値、最大値)、年	3.8(0, 41) [†]	3.9(0, 34) [‡]	3.9(0, 41) [§]
LDH値、平均(SD)、U/L	1,633.5(778.8)	1,578.3(727.1)	1,606.4(752.7)
PNHクローンサイズ、平均(SD)、%			
II型赤血球	12.4(20.5)	13.7(17.7) [¶]	13.0(19.2) [#]
III型赤血球	26.3(17.2)	25.2(16.9) [¶]	25.8(17.1) [#]
総赤血球	38.4(23.7)	38.7(23.2)	38.6(23.4)
顆粒球	84.2(21.0)	85.3(19.0)	84.7(20.0)
単球	86.9(18.1)	89.2(15.2)	88.0(16.7)
重大な血管系有害事象の既往、n(%)	17(13.6)	25(20.7)	42(17.1)

SD：標準偏差、ULN：基準値上限

* LDH値のULNは246 U/L、[†] n=123、[‡] n=118、[§] n=241、^{||} n=124、[¶] n=120、[#] n=244

はじめに

ユルトミリス®
について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

ユルトミリス®の
投与にあたって

効能又は効果、及び
投与対象患者について

1. 臨床試験
PNH

2. 臨床試験
aHUS

3. 臨床試験
gMG

4. 臨床試験
NMOSD

※本剤には10 mg/mL製剤(ユルトミリス®点滴静注300 mg)と100 mg/mL製剤(ユルトミリス®HI点滴静注300 mg/3 mL及びユルトミリス®HI点滴静注1100 mg/11 mL)がありますが、記載のない限り臨床データは10 mg/mL製剤によるものです。なお、10 mg/mL製剤は2024年9月2日付で承認整理しております。

安全性

主要評価期間(26週間)

副作用発現割合はユルトミリス®群では40.8%(51/125例)、エクリズマブ群では41.3%(50/121例)でした。主な副作用は頭痛であり、ユルトミリス®群では20.0%(25/125例)、エクリズマブ群では23.1%(28/121例)に認められました。

重篤な有害事象はユルトミリス®群で11例(深部静脈血栓症、レプトスピラ症、発熱、血小板減少症、貧血/左室不全、裂傷、好中球減少症/子宮平滑筋腫、全身性感染、再生不良性貧血、心筋虚血、腎仙痛が各1例)、エクリズマブ群で9例(発熱2例、イレウス/結腸腺癌、肺炎/ウイルス性上気道感染、感染、四肢膿瘍、蜂巣炎/好中球減少性大腸炎、肺腺癌、発作性夜間血色素尿症が各1例)に認められました。

死亡はユルトミリス®群では認められず、エクリズマブ群で1例(肺腺癌)に認められました。有害事象による投与中止例はユルトミリス®群では認められず、エクリズマブ群で1例(肺腺癌による死亡)に認められました。26週間の主要評価期間中、死亡及び有害事象による投与中止例は、ユルトミリス®群及びエクリズマブ群ともに認められませんでした。

52週データカットオフ日まで

副作用発現割合は、ユルトミリス®継続群44.0%(55/125例)、ユルトミリス®切替群19.3%(23/119例)で、主な副作用は頭痛でした。

重篤な有害事象はユルトミリス®継続群で13例(再生不良性貧血4例、腹部ヘルニア、深部静脈血栓症、発熱、イレウス、頸静脈血栓症/敗血症性ショック/急性腎障害、胆嚢炎、四肢膿瘍、带状疱疹、子宮平滑筋腫が各1例)、ユルトミリス®切替群で11例(動脈塞栓症、発熱、眼内炎/真菌性心内膜炎、異型肺炎/肺敗血症、再生不良性貧血、上気道感染、子宮平滑筋腫/子宮内膜炎、肺炎、汎血球減少症、骨髄異形成症候群、肺腺癌が各1例)に認められました。

死亡はユルトミリス®継続群では認められず、ユルトミリス®切替群で2例[肺腺癌(主要評価期間中に発現し、継続期間中に死亡)、肺敗血症]に認められました。有害事象による投与中止例はユルトミリス®継続群では認められず、ユルトミリス®切替群で2例(肺腺癌による死亡、骨髄異形成症候群)に認められました。

はじめに

ユルトミリス®
について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

ユルトミリス®の
投与にあたって

効能又は効果、及び
投与対象患者について

1. P
N
H 臨床試験

2. a
H
U
S 臨床試験

3. g
M
G 臨床試験

4. N
M
O
S
D 臨床試験

臨床試験

全集団のユルトミリス®継続群で5%以上に認められた有害事象(52週データカットオフ日まで)

	ユルトミリス®継続群		ユルトミリス®切替群 ^{a)}	
	全集団 (125例)	日本人集団 (18例)	全集団 (119例)	日本人集団 (14例)
ユルトミリス®投与期間(日)(平均値±SD)	473.2±67.0	516.2±62.1	290.7±70.4	318.6±53.3
全有害事象	92.0(115)	100(18)	81.5(97)	92.9(13)
頭痛	36.8(46)	44.4(8)	10.1(12)	14.3(2)
上気道感染	19.2(24)	38.9(7)	8.4(10)	0(0)
上咽頭炎	12.0(15)	11.1(2)	13.4(16)	57.1(8)
発熱	11.2(14)	11.1(2)	2.5(3)	7.1(1)
関節痛	10.4(13)	11.1(2)	5.0(6)	7.1(1)
悪心	10.4(13)	0(0)	5.0(6)	7.1(1)
下痢	9.6(12)	11.1(2)	4.2(5)	0(0)
背部痛	8.8(11)	5.6(1)	2.5(3)	0(0)
ウイルス性上気道感染	8.8(11)	0(0)	1.7(2)	0(0)
腹痛	8.0(10)	11.1(2)	6.7(8)	0(0)
四肢痛	8.0(10)	0(0)	3.4(4)	0(0)
浮動性めまい	7.2(9)	5.6(1)	0.8(1)	0(0)
低カリウム血症	7.2(9)	0(0)	0(0)	0(0)
口腔咽頭痛	6.4(8)	11.1(2)	0.8(1)	0(0)
筋肉痛	6.4(8)	0(0)	3.4(4)	0(0)
嘔吐	5.6(7)	5.6(1)	0.8(1)	0(0)
不眠症	5.6(7)	0(0)	4.2(5)	0(0)
動悸	5.6(7)	0(0)	0.8(1)	0(0)
γグルタミルトランスペプチダーゼ増加	5.6(7)	0(0)	0.8(1)	0(0)
インフルエンザ様疾患	5.6(7)	0(0)	0(0)	0(0)

MedDRA/J ver.20.1

発現割合%(例数)

a) ユルトミリス®に切り替え以降の有害事象

はじめに

ユルトミリス®
について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

ユルトミリス®の
投与にあたって

効能又は効果、及び
投与対象患者について

1. PNH
臨床試験

2. aHUS
臨床試験

3. gMG
臨床試験

4. NMOSD
臨床試験

※本剤には10 mg/mL製剤(キュルトミリス®点滴静注300 mg)と100 mg/mL製剤(キュルトミリス®HI点滴静注300 mg/3 mL及びキュルトミリス®HI点滴静注1100 mg/11 mL)がありますが、記載のない限り臨床データは10 mg/mL製剤によるものです。なお、10 mg/mL製剤は2024年9月2日付で承認整理しております。

1-2. 国際共同第Ⅲ相試験(エクリズマブ治療中のPNH患者を対象とした非盲検ランダム化実薬対照試験: ALXN1210-PNH-302試験)¹⁾²⁾

1)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)(承認時評価資料)
2)Kulasekararaj AG, et al. *Blood*. 2019;133(6):540-549.(利益相反: 本試験はAlexion Pharmaceuticals, Inc.の支援によって実施された。著者にAlexion Pharmaceuticals, Inc.の社員及び諮問委員会のメンバーが含まれる。著者にAlexion Pharmaceuticals, Inc.より謝礼金、顧問料、研究助成金等を受領している者が含まれる。)

試験概要

目的 **[主要目的]** 過去6ヵ月以上エクリズマブの投与を受け、臨床的に安定しているPNH患者を対象に、エクリズマブを対照薬としてキュルトミリス®の非劣性を検証する。

[副次目的]

- エクリズマブからキュルトミリス®に切り替えた患者でのキュルトミリス®の安全性と忍容性の特性を明らかにする。
- キュルトミリス®の有効性を追加の有効性尺度で評価する。
- キュルトミリス®のPK/PD及び免疫原性の特性を明らかにする。
- 長期投与時のキュルトミリス®の安全性及び有効性を評価する。
- 継続期間にエクリズマブからキュルトミリス®に切り替えた患者を対象にキュルトミリス®の安全性及び有効性を評価する。

対象 過去6ヵ月以上エクリズマブの投与を受け、臨床的に安定している18歳以上のPNH患者195例(キュルトミリス®群97例、エクリズマブ群98例、うち日本人集団はキュルトミリス®群5例、エクリズマブ群7例)

方法 第Ⅲ相非盲検ランダム化実薬対照多施設共同試験。4週間のスクリーニング期間の後、対象患者をキュルトミリス®群又はエクリズマブ群にランダム割り付けした。キュルトミリス®群はDay 1に体重に基づいて決定した初回用量、Day 15及びそれ以降は8週に1回体重に基づいて決定した維持用量を、エクリズマブ群は2週に1回維持用量900 mgを26週間静脈内投与した。26週間のランダム割り付け治療期間終了後、キュルトミリス®群はキュルトミリス®継続群として、エクリズマブ群の患者はキュルトミリス®投与に切り替えキュルトミリス®切替群として、試験を継続した。継続期間は最長2年間とした。

< キュルトミリス®群の投与スケジュール >

キュルトミリス®の投与量(mg)	Day	1	15	71	127
		初回用量	維持用量		
体重40 kg以上60 kg未満		2,400	3,000	3,000	3,000
体重60 kg以上100 kg未満		2,700	3,300	3,300	3,300
体重100 kg以上		3,000	3,600	3,600	3,600

< エクリズマブ群の投与スケジュール >

Day	1	15	29	43	57	71	85	99	113	127	141	155	169
	維持用量												
エクリズマブの投与量(mg)	900	900	900	900	900	900	900	900	900	900	900	900	900

はじめに

キュルトミリス®
について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

キュルトミリス®の
投与にあたって

効能又は効果、及び
投与対象患者について

1. PNH
臨床試験

2. aHUS
臨床試験

3. gMG
臨床試験

4. NMO/S
臨床試験

臨床試験

継続期間(26週間のランダム割り付け治療期間終了後)

< ユルトミリス[®]継続群 >

ユルトミリス [®] の 投与量 (mg)	Day	183	239	295	351
		維持用量			
体重40 kg以上60 kg未満		3,000	3,000	3,000	3,000
体重60 kg以上100 kg未満		3,300	3,300	3,300	3,300
体重100 kg以上		3,600	3,600	3,600	3,600

< ユルトミリス[®]切替群 >

ユルトミリス [®] の 投与量 (mg)	Day	183	197	253	309	365
		初回用量	維持用量			
体重40 kg以上60 kg未満		2,400	3,000	3,000	3,000	3,000
体重60 kg以上100 kg未満		2,700	3,300	3,300	3,300	3,300
体重100 kg以上		3,000	3,600	3,600	3,600	3,600

主要評価項目 ベースラインからDay 183までのLDH値の変化率(検証的な解析項目)

副次評価項目 Day 183までのブレイクスルー溶血^{*1}発現患者の割合、ベースラインからDay 183までのFACIT-Fatigue総スコアの変化^{*2}、Day 183までの輸血^{*3}回避達成率、Day 183までのヘモグロビン値の安定化^{*4}達成率など

※1 ブレイクスルー溶血：治療によってLDH値が基準値上限の1.5倍未満に低下した後にLDH値が2倍以上に上昇し、血管内溶血の徴候又は症状(疲労、ヘモグロビン尿、腹痛、息切れ[呼吸困難]、貧血[ヘモグロビン値10 g/dL未満]、主要血管事象(MAVE) [血栓症を含む]、嚥下障害、又は勃起不全)のうち1つ以上が新たに発現又は悪化した場合とした。

※2 FACIT-Fatigue総スコアの変化：スコアが3以上増加すると臨床的に有意な疲労レベルの軽減、3以上の減少は臨床的に有意な疲労レベルの悪化とした。

※3 輸血実施(回避とならない)基準：ヘモグロビン値が9 g/dL以下で、輸血が必要な重度の貧血の徴候又は症状を呈した場合、臨床徴候又は症状の有無にかかわらずヘモグロビン値が7 g/dL以下となった場合とした。

※4 ヘモグロビン値の安定化：輸血不要で、ヘモグロビン値がベースラインから2 g/dL以上低下しなかった場合とした。

その他の評価項目 ベースラインからDay 365までのLDH値の変化率

はじめに

ユルトミリス[®]
について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

ユルトミリス[®]の
投与にあたって

効能又は効果、及び
投与対象患者について

1. PNH
臨床試験

2. aHUS
臨床試験

3. gMG
臨床試験

4. NMOSD
臨床試験

※本剤には10 mg/mL製剤(キュルトミリス®点滴静注300 mg)と100 mg/mL製剤(キュルトミリス®HI点滴静注300 mg/3 mL及びキュルトミリス®HI点滴静注1100 mg/11 mL)がありますが、記載のない限り臨床データは10 mg/mL製剤によるものです。なお、10 mg/mL製剤は2024年9月2日付で承認整理しております。

解析計画

有効性解析対象集団はFAS(最大の解析対象集団)とした。主要評価項目であるベースラインからDay 183までのLDH値の変化率は、混合効果モデルによる反復測定解析法(MMRM)を用いて、治療、来院、及び来院と投与群の交互作用をカテゴリカル変数の固定効果とし、また、連続変数の固定効果であるベースラインのLDH値と層別ランダム割付因子である濃厚赤血球(pRBC)輸血歴(Day 1より前12か月以内のpRBC輸血の有無)を共変量として解析した。キュルトミリス®群とエクリズマブ群のLDH値の変化率の差とその両側95%信頼区間(CI)を算出した。26週間の治療後、LDH値の変化率の群間差(キュルトミリス®群-エクリズマブ群)の95%CIの上限が15%を下回る場合に非劣性が検証されることとした。

副次評価項目であるブレイクスルー溶血発現患者の割合、ベースラインからDay 183までのFACIT-Fatigue総スコアの変化、輸血回避達成率及びヘモグロビン値の安定化達成率を投与群ごとに要約した。ブレイクスルー溶血発現患者の割合の投与群間差とその95%CIを、層別化Newcombe信頼区間法により算出した。投与群間差は、輸血歴の層別因子内での群間差の加重組合せを用いてMantel-Haenszel weight法により算出した。ベースラインからDay 183までのFACIT-Fatigue総スコアの変化では主要評価項目と同じ方法を用いた。

主要評価項目で非劣性が検証された場合、これらの副次評価項目についての非劣性を閉検定手順を用いて検定した。ブレイクスルー溶血発現患者の割合では群間差の95%CIの上限が20%を下回った場合、ベースラインからDay 183までのFACIT-Fatigue総スコアの変化では群間差の95%CIの下限が-3を上回った場合、輸血回避達成率では群間差の95%CIの下限が-20%を上回った場合、ヘモグロビン値の安定化達成率では、群間差の95%CIの下限が-20%を上回った場合に非劣性が検証されることとした。これらの副次評価項目で非劣性が検証された場合、閉検定手順を用いて評価項目別に有意水準0.05の両側検定で優越性を評価することとした。

全集団に加え、日本人集団についても事前に規定されたサブグループ解析及び評価を行った。

はじめに

キュルトミリス®
について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

キュルトミリス®の
投与にあたって

効能又は効果、及び
投与対象患者について

1. PNH
臨床試験

2. aHUS
臨床試験

3. gMG
臨床試験

4. NMOSD
臨床試験

臨床試験

患者背景

特性	ユルトミリス®群 (n=97)	エクリズマブ群 (n=98)	合計 (N=195)
性別、n(%)			
男性	50(51.5)	48(49.0)	98(50.3)
女性	47(48.5)	50(51.0)	97(49.7)
試験薬初回投与時の年齢、平均(SD)、歳	46.6(14.4)	48.8(14.0)	47.7(14.2)
人種、n(%)			
白人	50(51.5)	61(62.2)	111(56.9)
アジア人	23(23.7)	19(19.4)	42(21.5)
日本人	5(5.2)	7(7.1)	12(6.2)
アフリカ系アメリカ人	5(5.2)	3(3.1)	8(4.1)
その他/2つ以上の人種	3(3.1)	1(1.0)	4(2.1)
報告なし/不明	16(16.5)	14(14.3)	30(15.4)
体重、平均(SD)、kg	72.4(16.8)	73.4(14.6)	72.9(15.7)
身長、平均(SD)、cm	168.3(10.1)	168.8(9.9)	168.5(10.0)
試験薬初回投与前のエクリズマブ投与期間、年	6.0(3.5)	5.6(3.5)	5.8(3.5)
試験薬初回投与前1年以内の濃厚赤血球/ 全血輸血、n(%)	13(13.4)	12(12.2)	25(12.8)
PNH診断時の年齢、平均(SD)、歳	34.1(14.4)	36.8(14.1)	35.5(14.3)
PNH診断から試験参加同意までの期間、 平均(SD)、年	12.4(8.4)	11.9(9.4)	12.2(8.9)
LDH値、平均(SD)*、U/L	228.0(48.7)	235.2(49.7)	231.6(49.2)
PNHクローンサイズ、平均(SD)、%			
II型赤血球	14.9(19.6)	16.3(23.6)	15.6(21.6)
III型赤血球†	44.6(30.5)	43.5(29.7)	44.0(30.0)
総赤血球	60.6(32.5)	59.5(31.4)	60.1(31.9)
顆粒球	82.6(23.6)	84.0(21.4)	83.3(22.5)
単球	85.6(20.5)	86.1(19.7)	85.9(20.0)
ヘモグロビン値、平均(SD)‡、g/L	110.8(18.4)	109.1(18.4)	データなし
ハプトグロビン値、平均(SD)§、g/L	0.283(0.235)	0.255(0.174)	データなし
重大な血管系有害事象の既往、n(%)	28(28.9)	22(22.4)	50(25.6)
再生不良性貧血の既往、n(%)	34(35.1)	39(39.8)	73(37.4)

SD：標準偏差

* 基準範囲：120~246 U/L

† Glycosylphosphatidylinositol (GPI) アンカー型終末補体制御因子CD59及びCD55を完全に欠損した赤血球

‡ 基準範囲：11.5~16.0 g/dL(女性)及び13.0~17.5 g/dL(男性)

§ 基準範囲：0.4~2.4 g/dL

はじめに

ユルトミリス®
について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

ユルトミリス®の
投与にあたって

効能又は効果、及び
投与対象患者について

1. PNH
臨床試験

2. aHUS
臨床試験

3. gMG
臨床試験

4. NMOsD
臨床試験

※本剤には10 mg/mL製剤(ユルトミリス®点滴静注300 mg)と100 mg/mL製剤(ユルトミリス®HI点滴静注300 mg/3 mL及びユルトミリス®HI点滴静注1100 mg/11 mL)がありますが、記載のない限り臨床データは10 mg/mL製剤によるものです。なお、10 mg/mL製剤は2024年9月2日付で承認整理しております。

安全性

主要評価期間(26週間)

副作用発現割合はユルトミリス®群では24.7%(24/97例)、エクリズマブ群では14.3%(14/98例)でした。主な副作用は頭痛であり、ユルトミリス®群では12.4%(12/97例)、エクリズマブ群では4.1%(4/98例)に認められました。

重篤な有害事象はユルトミリス®群で4例(下気道感染、高熱/てんかん/呼吸不全、インフルエンザ、大腸炎が各1例)、エクリズマブ群で8例(発熱3例、溶血2例、急性腎盂腎炎、動悸、胆石症が各1例)に認められました。

死亡、有害事象による投与中止例はユルトミリス®群及びエクリズマブ群ともに認められませんでした。

52週データカットオフ日まで

副作用発現割合は、ユルトミリス®継続群33.0%(32/97例)、ユルトミリス®切替群18.9%(18/95例)で、主な副作用は頭痛でした。

重篤な有害事象はユルトミリス®継続群で9例(発熱2例、咽頭炎、足変形、肺炎、うつ病、大腸炎、脛骨骨折、インフルエンザが各1例)、ユルトミリス®切替群で7例(貧血/胆道仙痛、感染、胃腸炎、歯痛、溶血、肝障害、インフルエンザが各1例)に認められました。

死亡、有害事象による投与中止例はユルトミリス®継続群及びユルトミリス®切替群ともに認められませんでした。

はじめに

ユルトミリス®
について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

ユルトミリス®の
投与にあたって

効能又は効果、及び
投与対象患者について

1. 臨床試験
PNH

2. 臨床試験
aHUS

3. 臨床試験
gMG

4. 臨床試験
NMOSD

臨床試験

全集団のウルトミリス®継続群で5%以上に認められた有害事象(52週データカットオフ日まで)

	ウルトミリス®継続群		ウルトミリス®切替群 ^{a)}	
	全集団 (97例)	日本人集団 (5例)	全集団 (95例)	日本人集団 (7例)
ウルトミリス®投与期間(日)(平均値±SD)	394.5±50.7	407.8±25.9	216.0±27.8	234.3±19.2
全有害事象	95.9(93)	100(5)	80.0(76)	85.7(6)
頭痛	32.0(31)	40.0(2)	12.6(12)	0(0)
上咽頭炎	24.7(24)	100(5)	7.4(7)	28.6(2)
上気道感染	24.7(24)	0(0)	10.5(10)	0(0)
疲労	17.5(17)	0(0)	14.7(14)	0(0)
発熱	15.5(15)	0(0)	7.4(7)	0(0)
下痢	15.5(15)	0(0)	5.3(5)	14.3(1)
悪心	11.3(11)	0(0)	5.3(5)	0(0)
腹痛	10.3(10)	0(0)	4.2(4)	0(0)
咳嗽	9.3(9)	0(0)	4.2(4)	0(0)
四肢痛	8.2(8)	0(0)	5.3(5)	14.3(1)
嘔吐	8.2(8)	0(0)	3.2(3)	0(0)
便秘	8.2(8)	0(0)	2.1(2)	0(0)
鼻炎	7.2(7)	20.0(1)	1.1(1)	0(0)
インフルエンザ様疾患	7.2(7)	0(0)	5.3(5)	0(0)
貧血	6.2(6)	0(0)	5.3(5)	14.3(1)
鼻出血	6.2(6)	0(0)	1.1(1)	0(0)
浮動性めまい	5.2(5)	0(0)	7.4(7)	0(0)
背部痛	5.2(5)	0(0)	6.3(6)	0(0)
尿路感染	5.2(5)	0(0)	3.2(3)	0(0)
胸痛	5.2(5)	0(0)	3.2(3)	0(0)
口腔咽頭痛	5.2(5)	0(0)	3.2(3)	0(0)
インフルエンザ	5.2(5)	0(0)	2.1(2)	0(0)
好中球減少症	5.2(5)	0(0)	1.1(1)	0(0)

MedDRA/J ver.20.1

発現割合%(例数)

a)ウルトミリス®に切り替え以降の有害事象

はじめに

ウルトミリス®
について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

ウルトミリス®の
投与にあたって

効能又は効果、及び
投与対象患者について

1. PNH
臨床試験

2. aHUS
臨床試験

3. gMG
臨床試験

4. NMOSD
臨床試験

※本剤には10 mg/mL製剤(ユルトミリス®点滴静注300 mg)と100 mg/mL製剤(ユルトミリス®HI点滴静注300 mg/3 mL及びユルトミリス®HI点滴静注1100 mg/11 mL)がありますが、記載のない限り臨床データは10 mg/mL製剤によるものです。なお、10 mg/mL製剤は2024年9月2日付で承認整理しております。

1-3. 国際共同第Ⅲ相試験(ALXN1210-PNH-302試験)の継続期間における100 mg/mL製剤への切り替え¹⁾

1) 社内資料：ラプリズマブを投与中の日本人PNH患者を対象とした10 mg/mL製剤から100 mg/mL製剤への切り替え試験(ALXN1210-PNH-302延長試験)(承認時評価資料)

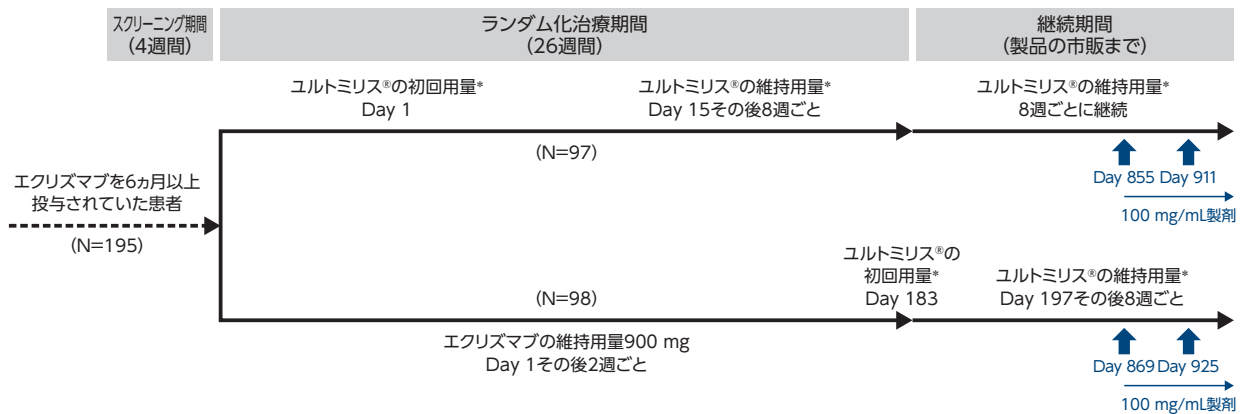
切り替えパートの概要(ALXN1210-PNH-302試験の概要についてはp.32～34を参照)

目的 ユルトミリス®の10 mg/mL製剤から100 mg/mL製剤へ切り替えた日本人PNH患者における安全性、薬物動態、免疫原性及び有効性を評価する。

対象 ALXN1210-PNH-302試験の継続期間に10 mg/mL製剤から100 mg/mL製剤へ切り替えた日本人の成人PNH患者8例

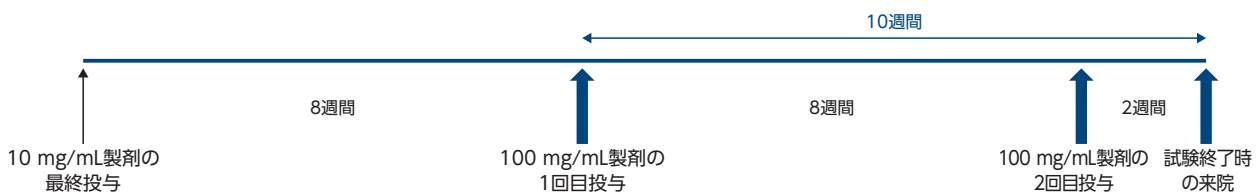
方法 継続期間中の特定の時期(Day 855 : 3例、Day 869 : 2例、Day 911 : 1例、Day 925 : 2例)に10 mg/mL製剤から100 mg/mL製剤に切り替え、切り替え後に100 mg/mL製剤を2回(8週ごと)投与した。100 mg/mL製剤への切り替え前後で用法・用量に変更はなかった。切り替えパートの試験期間は合計で10週間であった。

ALXN1210-PNH-302試験全体の概略



* ユルトミリス®の初回用量は体重40 kg以上60 kg未満の患者で2,400 mg、60 kg以上100 kg未満の患者で2,700 mg、100 kg以上の患者で3,000 mgとし、維持用量は体重40 kg以上60 kg未満の患者で3,000 mg、60 kg以上100 kg未満の患者で3,300 mg、100 kg以上の患者で3,600 mgとした。

切り替えパートの投与スケジュール



評価項目 LDH値の経時的推移、試験治療下で発現した有害事象(TEAE)及び重篤な有害事象(SAE)など

解析計画 有効性及び安全性解析対象集団は100 mg/mL製剤を1回以上投与された全ての患者とした。100 mg/mL製剤への切り替えをDay 1とし、切り替え前後の各2時点(Day -111及びDay -55、ならびにDay 56及びDay 70)のLDH値を評価した。

はじめに

ユルトミリス®
について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

ユルトミリス®の
投与にあたって

効能又は効果、及び
投与対象患者について

1. PNH
臨床試験

2. aHUS
臨床試験

3. gMG
臨床試験

4. NMO/S
臨床試験

臨床試験

患者背景

特性	(n=8)
性別、n(%)	
男性	6(75.0)
女性	2(25.0)
試験薬初回投与時の年齢、平均(SD)、歳	48.9(12.8)
人種、n(%)	
日本人	8(100.0)
体重、平均(SD)、kg	69.2(17.2)
身長、平均(SD)、cm	168.8(8.5)
BMI、平均(SD)、kg/m ²	24.0(4.0)

SD：標準偏差

安全性

100 mg/mL製剤への切り替え後に、試験治療下で発現した有害事象 (TEAE) が8例中5例 (62.5%) で認められました。また、切り替え後に1例 (感染) が治験担当医師により試験薬との因果関係が否定できないと評価されたTEAEを発現しました。切り替え後にGrade 3のTEAEが1例に発現しましたが、Grade 4以上のTEAEは発現しませんでした。死亡又は試験薬の投与中止もしくは中断に至ったTEAEは発現しませんでした。重篤な有害事象は10 mg/mL製剤で3例 (溶血性貧血、細菌性肺炎、肺炎球菌感染が各1例)、100 mg/mL製剤で1例 (感染) に発現しました。100 mg/mL製剤への切り替え後に2例以上で発現したTEAEは上気道感染 (2例) のみでした。全体として、100 mg/mL製剤への切り替え後に認められた有害事象のプロファイルは、PNH患者で確立されている10 mg/mL製剤の安全性プロファイルと類似していました。

試験治療下で発現した有害事象*

	10 mg/mL製剤 (8例)		100 mg/mL製剤 (8例)	
	例数 (%)	発現件数	例数 (%)	発現件数
総曝露量 (人年)	19.4		1.0	
TEAE発現例数	7(87.5)	26	5(62.5)	8
感染症および寄生虫症	7(87.5)	26	5(62.5)	7
上気道感染	1(12.5)	3	2(25.0)	3
感染	1(12.5)	1	1(12.5)	2
上咽頭炎	7(87.5)	21	1(12.5)	1
鼻炎	1(12.5)	1	1(12.5)	1
血液およびリンパ系障害	0	0	1(12.5)	1
溶血	0	0	1(12.5)	1

MedDRA / J ver.23.0

TEAE：試験治療下で発現した有害事象

* 100 mg/mL製剤が投与された8例で認められた事象のみ記載

※本剤には10 mg/mL製剤(キュルトミリス®点滴静注300 mg)と100 mg/mL製剤(キュルトミリス®HI点滴静注300 mg/3 mL及びキュルトミリス®HI点滴静注1100 mg/11 mL)がありますが、記載のない限り臨床データは10 mg/mL製剤によるものです。なお、10 mg/mL製剤は2024年9月2日付で承認整理しております。

一部承認外の成績が含まれるデータがありますが、承認時に評価された資料であり紹介します。

1-4. 第Ib/II相試験 (ALXN1210-PNH-103試験、ALXN1210-PNH-201試験) (用量反応探索試験) (海外データ)¹⁾²⁾

1) 社内資料：海外第Ib相用量漸増試験 (ALXN1210-PNH-103) (承認時評価資料)

2) 社内資料：海外第II相用量漸増試験 (ALXN1210-PNH-201) (承認時評価資料)

第Ib相試験 (ALXN1210-PNH-103試験) の試験概要

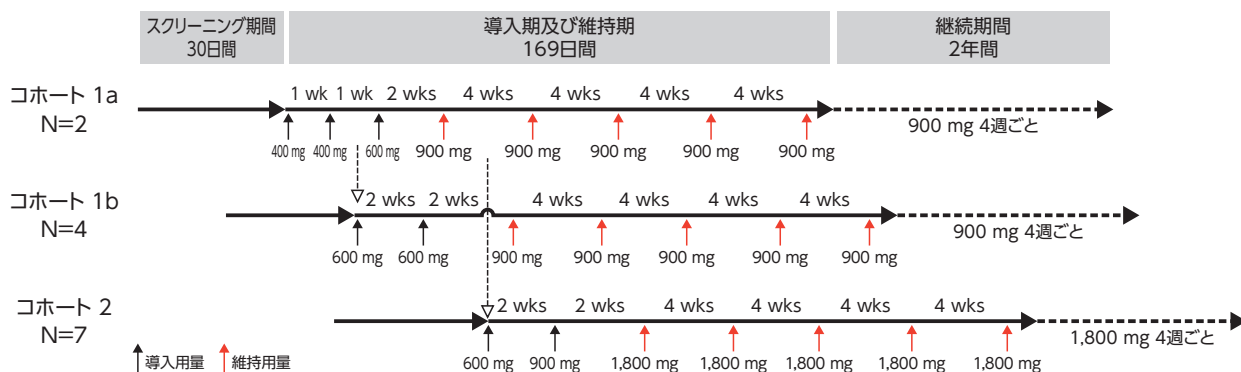
目的 補体阻害剤未治療のPNH患者にキュルトミリス®を反復静脈内投与したときの安全性、忍容性、有効性、PK/PD、免疫原性を評価する。

対象 補体阻害剤未治療の18歳以上のPNH患者13例

方法 第Ib相非盲検反復投与多施設共同被験者内用量漸増試験。コホート1に6例(コホート1aに2例、コホート1bに4例)、コホート2に7例を組み入れた。

コホート1aでは、導入用量としてキュルトミリス®400 mgをDay 1、8に、600 mgをDay 15に静脈内投与し、維持用量としてキュルトミリス®900 mgをDay 29及びそれ以降は4週ごとに1回静脈内投与した。コホート1aで最初の2回の400 mg投与から得られた安全性データを評価後に、コホート1bに4例を組み入れた。コホート1bでは、導入用量としてキュルトミリス®600 mgをDay 1、15に静脈内投与し、維持用量としてキュルトミリス®900 mgをDay 29及びそれ以降は4週ごとに1回静脈内投与した。独立データモニタリング委員会 (DMC) が、コホート1aの2例に対して維持用量900 mgの初回投与後14日以降にキュルトミリス®の安全性及び忍容性を評価し、安全性上の懸念が認められない場合に、コホート2に患者を組み入れることとした。

コホート2では、導入用量としてキュルトミリス®600 mgをDay 1に、900 mgをDay 15に静脈内投与し、維持用量としてキュルトミリス®1,800 mgをDay 29及びそれ以降は4週ごとに1回静脈内投与した。コホート2では、最初の2例で4回目の投与が終了した14日後に、DMCが全患者の安全性及び有効性の累積データを評価し、全てのコホートの患者が用量及び投与間隔を変更せずに継続可能であるかを確認した。合計で24週間の導入期間と維持期間を終了した後、最長2年間の継続期間に移行し、維持期間と同一の用量及び投与間隔でキュルトミリス®を継続投与することとした。



6. 用法及び用量(抜粋)

(発作性夜間ヘモグロビン尿症及び全身型重症筋無力症(免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る))

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

はじめに

キュルトミリス®
について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

キュルトミリス®の
投与にあたって

効能又は効果、及び
投与対象患者について

1. 臨床試験
PNH

2. aHUS
臨床試験

3. gMG
臨床試験

4. NMOSD
臨床試験

臨床試験

主要評価項目 ベースラインからDay 169までのLDH値の変化

副次評価項目 溶血関連の血液学的検査パラメータの変化、PNH臨床症状の変化

解析計画 有効性の解析対象集団はFAS (安全性解析対象集団のうち、LDHのベースライン値及びキュルトミリス®初回投与後の1時点以上でのLDHの測定値を有する患者)とした。有効性の主要評価項目は来院(カテゴリカル変数の固定効果)及びLDHのベースライン値(連続変数の固定効果)を共変量として組み込んだ混合効果モデルによる反復測定解析法(MMRM)を用いて、各来院時点で変化量及び変化率が0であるとする仮説が棄却されるか否かを検定した。患者内の誤差の共分散構造には、無構造を用いた。感度分析では、ベースラインからの変化量及び変化率をWilcoxonの符号順位検定を用いて解析した。Day 169のデータが欠測の患者に対してはlast observation carried forward(LOCF)を用いた。本試験の患者数が少ないためMMRMによる解析で収束しなかった場合には、LDHの主要解析にWilcoxonの符号順位検定を用いることとした。

第II相試験(ALXN1210-PNH-201試験)の試験概要

目的 補体阻害剤未治療のPNH患者にキュルトミリス®を反復静脈内投与したときの安全性、忍容性、有効性、PK/PD、免疫原性を評価する。

対象 補体阻害剤未治療の18歳以上のPNH患者26例

方法 第II相非盲検反復投与多施設共同用量漸増試験。患者を4つのコホートに連続的に組み入れた。

コホート	患者数	導入期	維持期
1	6	Day 1に1,400 mg Day 15に1,000 mg	Day 29及びそれ以降は4週ごと(Day 57, Day 85, Day 113, Day 141, Day 169, Day 197, Day 225, Day 253*)に1,000 mgを投与
2	6	Day 1に2,000 mg Day 22に1,600 mg	Day 43及びそれ以降は6週ごと(Day 85, Day 127, Day 169, Day 211, Day 253*)に1,600 mgを投与
3	7	Day 1に1,600 mg Day 15に1,600 mg	Day 29及びそれ以降は8週ごと(Day 85, Day 141, Day 197, Day 253*)に2,400 mgを投与
4	7	Day 1に3,000 mg	Day 29及びそれ以降は12週ごと(Day 113, Day 197, Day 281*)に5,400 mgを投与

* 継続期間の最初の来院日。ただし、Day 253(コホート1、コホート2、コホート3)又はDay 281(コホート4)の投与前評価は維持期として実施することとした。

はじめに

キュルトミリス®
について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

キュルトミリス®の
投与にあたって

効能又は効果、及び
投与対象患者について

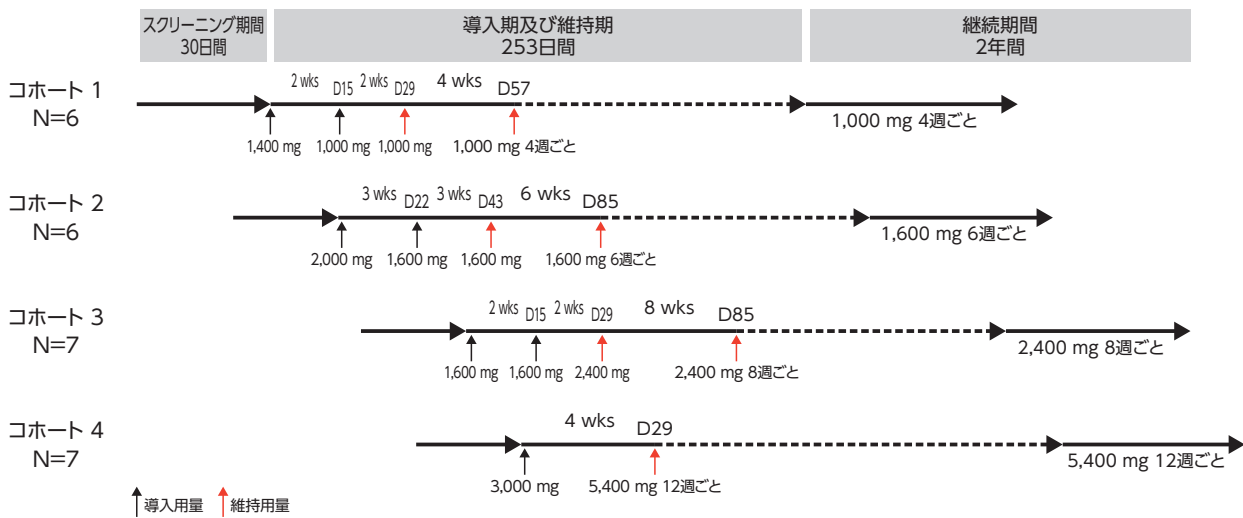
1. PNH
臨床試験

2. aHUS
臨床試験

3. gMG
臨床試験

4. NMOsD
臨床試験

※本剤には10 mg/mL製剤(キュルトミリス®点滴静注300 mg)と100 mg/mL製剤(キュルトミリス®HI点滴静注300 mg/3 mL及びキュルトミリス®HI点滴静注1100 mg/11 mL)がありますが、記載のない限り臨床データは10 mg/mL製剤によるものです。なお、10 mg/mL製剤は2024年9月2日付で承認整理しております。



Day 253に本試験の長期継続期間として治療期間中に投与された維持用量と同じ用量でキュルトミリス®の投与を継続できることとした。

主要評価項目 ベースラインからDay 253までのLDH値の変化

副次評価項目 溶血関連の血液学的検査パラメータの変化、PNH臨床症状の変化

解析計画 有効性の解析対象集団はFAS(安全性解析対象集団のうち、LDHのベースライン値及びキュルトミリス®初回投与後の1時点以上でのLDHの測定値を有する全患者)とした。有効性の主要評価項目は来院(カテゴリカル変数の固定効果)及びLDHのベースライン値(連続変数の固定効果)を共変量として組み込んだ混合効果モデルによる反復測定解析法(MMRM)を用いて、各来院時点で変化量及び変化率が0であるとする仮説が棄却されるか否かを検定した。患者内の誤差の共分散構造には、無構造を用いた。感度分析では、ベースラインからの変化量及び変化率をWilcoxonの符号順位検定を用いて解析した。Day 253(コホート1~3)又はDay 281(コホート4)のデータが欠測の患者に対してはlast observation carried forward(LOCF)を用いた。

安全性

副作用発現割合は41.0%(16/39例)であり、主な有害事象は頭痛48.7%(19/39例)、上気道感染46.2%(18/39例)でした。重篤な有害事象は11例18件(貧血、髄膜炎菌感染が各2例、発熱性好中球減少症、溶血、悪心、発熱、急性胆嚢炎、高ビリルビン血症、尿路感染、髄膜炎菌性敗血症、肺炎、上気道感染、処置後合併症、乳頭様甲状腺癌、頭痛、斑状丘疹状皮疹が各1例)に認められました。死亡及び有害事象による投与中止は認められませんでした。

6. 用法及び用量(抜粋)

(発作性夜間ヘモグロビン尿症及び全身型重症筋無力症(免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る))

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

臨床試験

一部承認外の成績が含まれるデータがありますが、承認時に評価された資料であり紹介します。

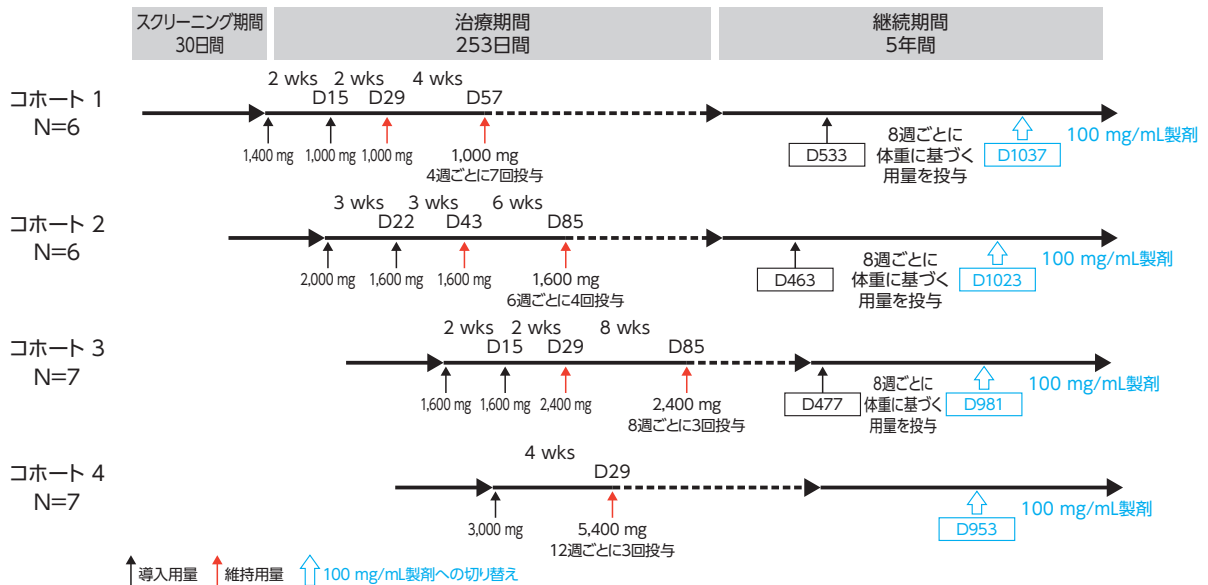
1-5. 第II相試験 (ALXN1210-PNH-201試験) の継続期間における100 mg/mL製剤への切り替え (海外データ)¹⁾

1) 社内資料：ラプリズマブを投与中の外国人PNH患者を対象とした10 mg/mL製剤から100 mg/mL製剤への切り替え試験 (ALXN1210-PNH-201延長試験) (承認時評価資料)

切り替えパートの概要 (ALXN1210-PNH-201試験の概要についてはp.41~42を参照)

- 目的** ユルトミリス®の10 mg/mL製剤から100 mg/mL製剤へ切り替えた外国人PNH患者における安全性、薬物動態、免疫原性及び有効性を評価する。
- 対象** ALXN1210-PNH-201試験の主要評価期間を完了し、継続期間に移行した外国人の成人PNH患者26例
- 方法** 継続期間中の特定の時期 (下記の図及び表を参照) に、コホート1~4の患者を10 mg/mL製剤から100 mg/mL製剤に切り替えた。100 mg/mL製剤への切り替え前後で用法・用量に変更はなかった。本試験では、4つのコホートで合計26例の外国人PNH患者に10 mg/mL製剤を投与したが、100 mg/mL製剤に切り替えた患者は25例 (コホート1：6例、コホート2：6例、コホート3：6例、コホート4：7例) であった。

ALXN1210-PNH-201試験全体の概略



データ評価、用法・用量変更及び製剤変更の時期

コホート	主要評価期間の終了	体重に基づく用量への変更 ^a	100 mg/mL製剤への切り替え ^b	データカットオフ日
1	Day 253	Day 533	Day 1,037	Day 1,149
2	Day 253	Day 463	Day 1,023	Day 1,135
3	Day 253	Day 477	Day 981	Day 1,093
4	Day 281	なし	Day 953	Day 1,037

a いずれも8週ごとに体重40 kg以上60 kg未満の患者で3,000 mg、60 kg以上100 kg未満の患者で3,300 mg、100 kg以上の患者で3,600 mgを投与
b 用法・用量に変更はなし

※本剤には10 mg/mL製剤(コルトミリス®点滴静注300 mg)と100 mg/mL製剤(コルトミリス®HI点滴静注300 mg/3 mL及びコルトミリス®HI点滴静注1100 mg/11 mL)がありますが、記載のない限り臨床データは10 mg/mL製剤によるものです。なお、10 mg/mL製剤は2024年9月2日付で承認整理しております。

評価項目 LDH値の経時的推移、試験治療下で発現した有害事象(TEAE)及び重篤な有害事象(SAE)など

解析計画 有効性解析対象集団は100 mg/mL製剤を1回以上投与された全ての患者とし、安全性解析対象集団は10 mg/mL製剤又は100 mg/mL製剤を1回以上投与された全ての患者とした。有効性解析においてコホート1～3のデータは併合し、コホート4のデータは個別に示した。100 mg/mL製剤への切り替え前後のLDH値の平均値について経時的推移を示した。コホート1～3では切り替え前と切り替え後にそれぞれ2回測定を行い、コホート4では切り替え前に2回、切り替え後に1回測定を行った。

患者背景

特性	(n=25)
性別、n(%)	
男性	19(76.0)
女性	6(24.0)
試験薬初回投与時の年齢、平均(SD)、歳	44.6(16.5)
人種、n(%)	
白人	15(60.0)
アジア人	
日本人以外	6(24.0)
日本人	0
不明	3(12.0)
その他	1(4.0)
体重、平均(SD)、kg	78.1(14.8)
身長、平均(SD)、cm	174.8(10.6)
BMI、平均(SD)、kg/m ²	25.4(3.2)

安全性

100 mg/mL製剤への切り替え後に、試験治療下で発現した有害事象(TEAE)が25例中13例(52.0%)で認められました。曝露量で調整したTEAEの発現割合は10 mg/mL製剤で507.8/100人年、100 mg/mL製剤で400.0/100人年でした。また、切り替え後に報告されたTEAEで、治験担当医師により試験薬との因果関係が否定できないと評価されたものはありませんでした。切り替え後にGrade 3のTEAEが4例(16.0%)に発現しましたが、Grade 4以上のTEAEは発現しませんでした。死亡又は試験薬の投与中止もしくは中断に至ったTEAEは発現しませんでした。重篤な有害事象は100 mg/mL製剤への切り替え後に2例(8.0%、腎仙痛、エンテロバクター性敗血症が各1例)で発現しましたが、曝露量で調整した発現割合は10 mg/mL製剤で29.8/100人年、100 mg/mL製剤で23.5/100人年でした。100 mg/mL製剤への切り替え後に最も多く報告されたTEAEは頭痛(12.0%、3例)で、2例以上で報告されたその他のTEAEは腹痛、好中球数減少及び背部痛でした。

6. 用法及び用量(抜粋)

(発作性夜間ヘモグロビン尿症及び全身型重症筋無力症(免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る))

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

はじめに

コルトミリス®
について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

コルトミリス®の
投与にあたって

効能又は効果、及び
投与対象患者について

1. 臨床試験
P N H

2. 臨床試験
a H U S

3. 臨床試験
g M G

4. 臨床試験
N M O S D

臨床試験

5%以上の患者で認められた試験治療下で発現した有害事象

	10 mg/mL製剤 (26例)		100 mg/mL製剤 (25例)	
	例数 (%)	発現件数 (発現割合)	例数 (%)	発現件数 (発現割合)
総曝露量(人年)	70.5		8.5	
TEAE発現例数	26(100.0)	358(507.8)	13(52.0)	34(400.0)
感染症および寄生虫症				
インフルエンザ	4(15.4)	6(8.5)	1(4.0)	1(11.8)
上咽頭炎	9(34.6)	14(19.9)	1(4.0)	1(11.8)
上気道感染	12(46.2)	25(35.5)	1(4.0)	1(11.8)
膀胱炎	2(7.7)	4(5.7)	0	0
胃腸炎	2(7.7)	2(2.8)	0	0
鼻炎	2(7.7)	2(2.8)	0	0
尿路感染	2(7.7)	6(8.5)	0	0
ウイルス感染	2(7.7)	2(2.8)	0	0
胃腸障害				
腹痛	5(19.2)	9(12.8)	2(8.0)	2(23.5)
便秘	2(7.7)	3(4.3)	1(4.0)	1(11.8)
悪心	4(15.4)	6(8.5)	1(4.0)	1(11.8)
下痢	3(11.5)	3(4.3)	0	0
消化不良	2(7.7)	2(2.8)	0	0
嘔吐	2(7.7)	2(2.8)	0	0
神経系障害				
頭痛	14(53.8)	32(45.4)	3(12.0)	4(47.1)
浮動性めまい	3(11.5)	4(5.7)	0	0
臨床検査				
好中球数減少	1(3.8)	3(4.3)	2(8.0)	4(47.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2(7.7)	2(2.8)	1(4.0)	1(11.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2(7.7)	2(2.8)	1(4.0)	1(11.8)
血中ビリルビン増加	2(7.7)	5(7.1)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	2(7.7)	2(2.8)	0	0
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	6(23.1)	14(19.9)	2(8.0)	2(23.5)
関節痛	3(11.5)	4(5.7)	0	0
側腹部痛	2(7.7)	2(2.8)	0	0
筋痙縮	2(7.7)	2(2.8)	0	0
筋骨格硬直	2(7.7)	2(2.8)	0	0
四肢痛	3(11.5)	3(4.3)	0	0

はじめに

ウルトミリス®
について髄膜炎菌感染症
についてその他の安全性
についてウルトミリス®の
投与にあたって効能又は効果、及び
投与対象患者について1. PNH
臨床試験2. aHUS
臨床試験3. gMG
臨床試験4. NMOSD
臨床試験

※本剤には10 mg/mL製剤(キュルトミリス®点滴静注300 mg)と100 mg/mL製剤(キュルトミリス®HI点滴静注300 mg/3 mL及びキュルトミリス®HI点滴静注1100 mg/11 mL)がありますが、記載のない限り臨床データは10 mg/mL製剤によるものです。なお、10 mg/mL製剤は2024年9月2日付で承認整理しております。

	10 mg/mL製剤(26例)		100 mg/mL製剤(25例)	
	例数(%)	発現件数(発現割合)	例数(%)	発現件数(発現割合)
血液およびリンパ系障害				
貧血	2(7.7)	4(5.7)	0	0
溶血	2(7.7)	2(2.8)	0	0
腎および尿路障害				
着色尿	2(7.7)	3(4.3)	0	0
ヘモグロビン尿	3(11.5)	3(4.3)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	3(11.5)	4(5.7)	0	0
呼吸困難	4(15.4)	6(8.5)	0	0
口腔咽頭痛	4(15.4)	4(5.7)	0	0
鼻漏	3(11.5)	3(4.3)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
無力症	2(7.7)	2(2.8)	0	0
胸痛	3(11.5)	4(5.7)	0	0
疲労	5(19.2)	7(9.9)	0	0
インフルエンザ様疾患	2(7.7)	2(2.8)	0	0
疼痛	2(7.7)	3(4.3)	0	0
発熱	3(11.5)	4(5.7)	0	0
肝胆道系障害				
脂肪肝	2(7.7)	2(2.8)	0	0
黄疸眼	2(7.7)	2(2.8)	0	0
代謝および栄養障害				
低カリウム血症	2(7.7)	2(2.8)	0	0
血管障害				
高血圧	3(11.5)	3(4.3)	0	0

MedDRA / J ver. 21.0
TEAE：試験治療下で発現した有害事象

6. 用法及び用量(抜粋)

(発作性夜間ヘモグロビン尿症及び全身型重症筋無力症(免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る))

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

はじめに

キュルトミリス®
について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

キュルトミリス®の
投与にあたって

効能又は効果、及び
投与対象患者について

1. 臨床試験
PNH

2. 臨床試験
aHUS

3. 臨床試験
gMG

4. 臨床試験
NMOSD

臨床試験

2. 非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS)

2-1. 国際共同第Ⅲ相試験(補体阻害剤未治療の12歳以上のaHUS患者を対象とした非盲検非対照試験: ALXN1210-aHUS-311試験)¹⁾

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) (承認時評価資料)

試験概要

目的

[主要目的] 補体阻害剤未治療の成人及び青少年のaHUS患者を対象に、血小板減少症、溶血及び腎機能障害を主徴とする補体介在性血栓性微小血管症(TMA)を抑制するためのユルトミリス®の有効性を評価する。

[副次目的]

- ユルトミリス®の安全性及び忍容性を確認する。
- ユルトミリス®の有効性を追加の有効性評価項目によって評価する。
- ユルトミリス®のPK/PD特性を確認する。
- ユルトミリス®の長期投与時の安全性及び有効性を評価する。

対象

補体阻害剤未治療の青少年(12歳以上18歳未満)及び成人(18歳以上)のaHUS患者58例(うち日本人は3例)

※ 組み入れ基準では対象は12歳以上としていたが、実際に組み入れたのは18歳以上であった。

主な組み入れ基準

1. 年齢が12歳以上、体重が40 kg以上の男女
2. 以下の臨床検査値に基づくTMAのエビデンスを有する患者
 - a. スクリーニング期間中又はスクリーニング期間の開始前28日以内の血小板数が150,000/ μ L未満
 - b. スクリーニング期間中又はスクリーニング期間開始前28日以内のLDH値が基準値上限(ULN)の1.5倍以上で、スクリーニング期間中又はスクリーニング期間開始前28日以内のヘモグロビン値が年齢及び性別に応じた基準値下限(LLN)以下
 - c. 成人(18歳以上)ではスクリーニング期間中の血清クレアチニン値がULN以上、青少年(12歳~18歳未満)ではスクリーニング時の血清クレアチニン値が各年齢の97.5パーセントイル値以上(急性腎障害により透析が必要な患者も適格とした)
3. 腎移植歴のある患者のうち、以下のいずれかに該当する患者
 - a. 直近の腎移植前にaHUSの既往歴が判明している
 - b. aHUS既往歴が判明しておらず、TMAの所見がCNI又はmTORiによる免疫抑制療法*の用法・用量を変更(中断又は減量等)の後4日以上持続するTMAが確認される
4. 分娩後にTMAを発現した患者のうち、分娩後3日を超えて持続するTMAが確認される患者
5. ユルトミリス®投与の開始前3年以内又は開始時に髄膜炎菌ワクチンを接種している患者。ユルトミリス®投与開始前2週間以内に髄膜炎菌ワクチンを接種した場合は、ワクチン接種から2週間が経過するまで適切な抗生物質を予防投与するものとした。ユルトミリス®投与開始前に髄膜炎菌ワクチンを接種していなかった場合は、ワクチンを接種するまで及び接種してから2週間以上は抗生物質を予防投与するものとした
6. 18歳未満の場合は、インフルエンザ菌b型(Hib)ワクチン及び肺炎球菌ワクチンを接種している患者
7. 妊娠可能な女性患者及び妊娠可能な女性パートナーがいる男性患者は、治験薬の投与期間中及び最終投与後の8ヵ月間は、治験実施計画書に示した避妊に関するガイダンスに従う

CNI: カルシニューリン阻害薬、mTORi: 哺乳類ラパマイシン標的タンパク質阻害薬

* aHUSに対しては適応外

はじめに

ユルトミリス®
について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

ユルトミリス®の
投与にあたって

効能又は効果、及び
投与対象患者について

1. PNH
臨床試験

2. aHUS
臨床試験

3. gMG
臨床試験

4. NMOSD
臨床試験

※本剤には10 mg/mL製剤(キュルトミリス®点滴静注300 mg)と100 mg/mL製剤(キュルトミリス®HI点滴静注300 mg/3 mL及びキュルトミリス®HI点滴静注1100 mg/11 mL)がありますが、記載のない限り臨床データは10 mg/mL製剤によるものです。なお、10 mg/mL製剤は2024年9月2日付で承認整理しております。

方法 第Ⅲ相多施設共同非盲検非対照試験。最長7日間のスクリーニング期間の後、Day 1に体重に基づいて決定したキュルトミリス®初回用量を、Day 15及びそれ以降は体重に基づいて決定した維持用量を8週に1回、それぞれ静脈内投与した。26週間の初期評価期間終了後、試験を最長4.5年間継続した。

< キュルトミリス®の投与スケジュール >

キュルトミリス®の 投与量(mg)	Day	1	15	71	127
		初回用量	維持用量		
体重40 kg以上60 kg未満		2,400	3,000	3,000	3,000
体重60 kg以上100 kg未満		2,700	3,300	3,300	3,300
体重100 kg以上		3,000	3,600	3,600	3,600

継続期間(26週間の初期評価期間終了後)

キュルトミリス®の 投与量(mg)	Day	183	239	295	351
		維持用量			
体重40 kg以上60 kg未満		3,000	3,000	3,000	3,000
体重60 kg以上100 kg未満		3,300	3,300	3,300	3,300
体重100 kg以上		3,600	3,600	3,600	3,600

主要評価項目 Day 183までのTMA完全奏効^{*1}

副次評価項目 TMA完全奏効達成までの期間、TMA完全奏効の経時的推移、透析の有無^{*2}、推算糸球体濾過量(eGFR)の測定値及びベースラインからの変化、慢性腎臓病(CKD)ステージ^{*3}、血液学的パラメータ(血小板数、LDH値、ヘモグロビン値)の測定値及びベースラインからの変化量、ヘモグロビン値のベースラインから20 g/L以上の増加^{*4}、QOLのベースラインからの変化(EQ-5D-3L^{*5}、FACIT-Fatigue^{*6})

その他の評価項目 52週のカットオフ時点のTMA完全奏効^{*1}

- ※1 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とした。
- ※2 キュルトミリス®投与開始前5日以内に透析を受けていた患者を対象とし、各評価時点で透析を受けていた例数と受けていなかった例数及びそれらの割合を確認した。
- ※3 評価対象とした日のeGFRで評価し、ベースラインと比較して低下、安定(変化なし)、又は悪化に分類した。
- ※4 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)で確認した。
- ※5 EuroQol 5項目法の3段階選択式を用いた。
- ※6 18歳以上の患者はFACIT-Fatigueの質問票4版、18歳未満の患者は小児FACIT-Fatigueの質問票を用いた。

解析計画 有効性解析対象集団はFAS(最大の解析対象集団)とした。主要評価項目であるDay 183までのTMA完全奏効については、主解析としてキュルトミリス®投与例中でTMA完全奏効した割合の点推定値及び95%CIを算出した。95%CIは連続補正を適用したガウス漸近近似法により求めた。副次評価項目のTMA完全奏効達成までの期間については、Kaplan-Meier累積度数分布曲線を作成し、合わせて両側95%CIを示した。TMA完全奏効の経時的推移、ヘモグロビン値のベースラインから20 g/L以上の増加は、各評価時点で達成した患者数及びその割合を両側95%CIとともに示した。透析の有無は、各評価時点で透析を受けていた例数と受けていなかった例数及びそれらの割合を示した。透析を受けていた例数の割合は、両側95%CIを示した。CKDステージ別の患者の割合は両側95%CIを示した。eGFR、血液学的パラメータ(血小板数、LDH値、ヘモグロビン値)、QOLについては、反復測定による混合効果モデル(MMRM)を、来院の固定カテゴリカル効果と、特定の検査のベースライン値の固定連続効果を共変量として実施し、各評価時点での変化がゼロでないかどうかを確認した。全集団に加え、日本人集団についても事前に規定されたサブグループ解析及び評価を行った。

はじめに

キュルトミリス®
について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

キュルトミリス®の
投与にあたって

効能又は効果、及び
投与対象患者について

1. PNH
臨床試験

2. aHUS
臨床試験

3. gMG
臨床試験

4. NMOSD
臨床試験

臨床試験

患者背景 (FAS)

特性	(n=56)
性別、n(%)	
男性	19(33.9)
女性	37(66.1)
ウルトミリス®初回投与時の年齢、平均(SD)、歳	42.2(15.0)
人種*、n(%)	
白人	29(51.8)
アジア人	15(26.8)
日本人	3(5.4)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	2(3.6)
アメリカ先住民又はアラスカ先住民	1(1.8)
その他	1(1.8)
不明	8(14.3)
体重、平均(SD)、kg	72.9(17.6) [†]
身長、平均(SD)、cm	166.1(9.2)
Day1にTMAの基準 [‡] を満たした患者、n(%)	30(53.6)
aHUS症状の初発時の年齢、平均(SD)、歳	41.5(15.8)
透析、n(%)	29(51.8)
腎移植、n(%)	8(14.3)
血小板数、平均(SD) [§] 、10 ⁹ /L	118.5(86.4)
LDH値、平均(SD) 、U/L	702.4(558.0)
ヘモグロビン値、平均(SD) [¶] 、g/L	86.3(14.9)
eGFR、平均(SD) ^{**} 、mL/min/1.73 m ²	15.9(14.9)
CKDステージ ^{††} 、n	
1	0
2	3
3A	1
3B	2
4	9
5	39

SD: 標準偏差

* 複数の人種を選択可、[†] n=55、[‡] 血小板数<150,000/ μ L、LDH値 \geq 1.5 \times ULN、ヘモグロビン値 \leq LLN、

血清クレアチニン \geq ULN、[§] 基準範囲: 130~400 \times 10⁹/L、^{||} 基準範囲: 120~246 U/L、[¶] 基準範囲: 115~175 g/L、

^{**} 基準範囲: \geq 60 mL/min/1.73 m²、^{††} n=54

ULN: 基準値上限、LLN: 基準値下限

はじめに

ウルトミリス®
について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

ウルトミリス®の
投与にあたって

効能又は効果、及び
投与対象患者について

1. PNH
臨床試験

2. aHUS
臨床試験

3. gMG
臨床試験

4. NMOSD
臨床試験

※本剤には10 mg/mL製剤(キュルトミリス®点滴静注300 mg)と100 mg/mL製剤(キュルトミリス®HI点滴静注300 mg/3 mL及びキュルトミリス®HI点滴静注1100 mg/11 mL)がありますが、記載のない限り臨床データは10 mg/mL製剤によるものです。なお、10 mg/mL製剤は2024年9月2日付で承認整理しております。

安全性

52週データカットオフ日まで

データカットオフ日時点(投与期間の中央値74.07週)において、副作用発現割合は34.5%(20/58例)でした。主な副作用は頭痛及び関節痛が各5.2%(各3/58例)、リンパ球減少症、悪心、嘔吐、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、上腹部痛、四肢痛が各3.4%(各2/58例)でした。重篤な有害事象は33例(肺炎、高血圧が各3例、敗血症性ショック、尿路感染、非典型溶血性尿毒症症候群^{※1}、悪性高血圧が各2例など)に認められました。初期評価期間中に死亡が4例(敗血症性ショック2例、大脳動脈血栓症1例、頭蓋内出血1例)に認められましたが、キュルトミリス®との関連なしと判断されました。継続期間中の死亡は認められませんでした。有害事象による投与中止例は3例(自己免疫性溶血性貧血、免疫性血小板減少性紫斑病、頭蓋内出血が各1例)に認められ、うち1例(免疫性血小板減少性紫斑病)はキュルトミリス®との因果関係を否定できませんでした。

データカットオフ日の時点で髄膜炎菌感染症^{※2}の報告はありませんでしたが、本剤の投与により髄膜炎菌感染症に対する免疫機能が低下する可能性があるためご注意ください。

※1 MedDRAの基本語では非定型溶血性尿毒症症候群である。

※2 本剤の警告・禁忌に記載の注目すべき事象であるため記述した。

はじめに

キュルトミリス®
について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

キュルトミリス®の
投与にあたって

効能又は効果、及び
投与対象患者について

1. PNH
臨床試験

2. aHUS
臨床試験

3. gMG
臨床試験

4. NMOSD
臨床試験

臨床試験

全集団の10%以上に認められた有害事象(52週データカットオフ日まで)

	58例
ウルトミリス®投与期間(週)(平均値±SD)	67.97±34.374
全有害事象	100.0(58)
頭痛	37.9(22)
下痢	32.8(19)
嘔吐	31.0(18)
悪心	25.9(15)
関節痛	25.9(15)
高血圧	24.1(14)
発熱	20.7(12)
尿路感染	19.0(11)
呼吸困難	19.0(11)
末梢性浮腫	17.2(10)
咳嗽	17.2(10)
便秘	15.5(9)
上咽頭炎	15.5(9)
疲労	15.5(9)
腹痛	13.8(8)
貧血	13.8(8)
不安	13.8(8)
背部痛	12.1(7)
浮動性めまい	10.3(6)
低カリウム血症	10.3(6)
脱毛症	10.3(6)
皮膚乾燥	10.3(6)
筋痙縮	10.3(6)
四肢痛	10.3(6)

MedDRA ver. 21.0
発現割合%(例数)

はじめに

ウルトミリス®
について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

ウルトミリス®の
投与にあたって

効能又は効果、及び
投与対象患者について

1. PNH
臨床試験

2. aHUS
臨床試験

3. gMG
臨床試験

4. NMOSD
臨床試験

※本剤には10 mg/mL製剤(コルトミリス®点滴静注300 mg)と100 mg/mL製剤(コルトミリス®HI点滴静注300 mg/3 mL及びコルトミリス®HI点滴静注1100 mg/11 mL)がありますが、記載のない限り臨床データは10 mg/mL製剤によるものです。なお、10 mg/mL製剤は2024年9月2日付で承認整理しております。

一部承認外の成績が含まれるデータがありますが、承認時に評価された資料であり紹介します。

2-2. 国際共同第Ⅲ相試験(18歳未満のaHUS患者を対象とした非盲検非対照試験: ALXN1210-aHUS-312試験)¹⁾

1) 社内資料: 非典型溶血性尿毒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)(承認時評価資料)

試験概要

目的

【主要目的】 補体阻害剤未治療の小児のaHUS患者を対象に、血小板減少症、溶血及び腎機能障害を主徴とする補体介在性血栓性微小血管症(TMA)を抑制するためのコルトミリス®の有効性を評価する。

【副次目的】

補体阻害剤未治療の患者(コホート1)とエクリズマブ治療歴のある患者(コホート2)において、

- コルトミリス®の安全性及び忍容性を確認する。
- コルトミリス®の有効性を追加の有効性評価項目によって評価する。
- コルトミリス®のPK/PD特性を確認する。
- コルトミリス®の長期投与時の安全性及び有効性を評価する。

対象

18歳未満の小児のaHUS患者

コホート1: 21例(うち日本人は1例)、コホート2: 10例(うち日本人は4例)

主な組入れ基準

- 年齢が18歳未満で体重が5 kg以上:
 - コホート1: 補体阻害剤未治療の患者
 - コホート2: 12歳以上18歳未満(日本以外の治験実施医療機関)又は18歳未満(日本の治験実施医療機関)で、スクリーニング前に90日間以上エクリズマブ治療を受けていた患者
- コホート1で、以下の全てが該当し、TMAのエビデンスが確認された患者
 - スクリーニング期間中又はスクリーニング開始前28日以内の血小板数が150,000/ μ L未満
 - スクリーニング期間中又はスクリーニング開始前28日以内のLDH値が当該年齢及び性別の基準値上限(ULN)の1.5倍以上で、スクリーニング期間中又はスクリーニング開始前28日以内のヘモグロビン値が当該年齢及び性別における基準値下限(LLN)以下
 - 血清クレアチニン値がスクリーニング時の年齢における基準値の97.5パーセントイル以上(急性腎障害のために透析が必要な患者は血清クレアチニン値にかかわらず適格とした)
- コホート2で、aHUSの診断記録があった患者(TMA発症時のLDH値のULNを上回る上昇、クレアチニン値のULNを上回る上昇、血小板数のLLNを下回る低下が検査機関で記録されていた患者を含む)

6. 用法及び用量(抜粋)

(非典型溶血性尿毒症候群)

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600~3,000 mgを開始用量とし、初回投与2週後に1回300~3,600 mg、以降4週又は8週ごとに1回300~3,600 mgを点滴静注する。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9.7 小児等

(非典型溶血性尿毒症候群)

9.7.2 体重5 kg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。

はじめに

コルトミリス®
について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

コルトミリス®の
投与にあたって

効能又は効果、及び
投与対象患者について

1. PNH
臨床試験

2. aHUS
臨床試験

3. gMG
臨床試験

4. NMO/S
臨床試験

臨床試験

はじめに

ウルトミリス®
について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

ウルトミリス®の
投与にあたって

効能又は効果、及び
投与対象患者について

1. PNH
臨床試験

2. aHUS
臨床試験

3. gMG
臨床試験

4. NMOsD
臨床試験

4. コホート2で、スクリーニング時に以下の全てが該当し、安定したTMA検査値によりエクリズマブに対する反応性の臨床的エビデンスが示された患者
 - a. LDH値がULNの1.5倍未満
 - b. 血小板数が150,000/ μ L以上
 - c. Schwartz推算式を用いたeGFRが30 mL/min/1.73 m²を上回っていた
5. 腎移植患者のうち、以下のいずれかに該当した患者
 - a. 現在の腎移植以前にaHUSの既往歴がある
 - b. aHUSの既往歴が明らかになっていないが、CNI又はmTORiによる免疫抑制療法*の用法・用量を変更(中断又は減量等)後4日以上持続するTMAが確認された
6. 分娩後にTMAを発症した患者のうち、分娩後3日を超えて持続するTMAが確認された患者
7. ユルトミリス®投与の開始前3年以内又は開始時に髄膜炎菌ワクチンを接種している患者。ユルトミリス®投与開始前2週間以内に髄膜炎菌ワクチンを接種した場合は、ワクチン接種から2週間が経過するまで適切な抗生物質を予防投与するものとした。ユルトミリス®投与開始前に髄膜炎菌ワクチンを接種していなかった場合は、ワクチンを接種するまで及び接種してから2週間以上は抗生物質を予防投与するものとした。ワクチン接種を受けられない患者は、全投与期間及び最終投与後8ヵ月間は、抗生物質の予防投与を受けなければならないこととした
8. インフルエンザ菌b型(Hib)ワクチン及び肺炎球菌ワクチンを接種している患者
9. 妊娠可能な女性患者及び妊娠可能な女性パートナーがいる男性患者は、治験薬の投与期間中及び最終投与後の8ヵ月間は、治験実施計画書に示した避妊に関するガイダンスに従う

CNI：カルシニューリン阻害薬、mTORi：哺乳類ラパマイシン標的タンパク質阻害薬
* aHUSに対しては適応外

方法

第Ⅲ相多施設共同非盲検非対照試験。スクリーニング期間(コホート1は最長7日間、コホート2は最長28日間)の後、Day 1に体重に基づいて決定したユルトミリス®初回用量を静脈内投与した。Day 15及びそれ以降は計26週間の治療として、体重20 kg以上の患者は8週間隔で、20 kg未満の患者は4週間隔で、体重に基づく維持用量を静脈内投与した。26週間の初期評価期間終了後、試験を最長4.5年間継続した。

< ユルトミリス®の投与スケジュール(26週間後の継続期間も含む) >

ユルトミリス®の投与量(mg)	初回用量	維持用量 (Day 15、それ以降は4週又は8週間隔)	維持投与の頻度
体重5 kg以上10 kg未満	600*	300	4週間隔
体重10 kg以上20 kg未満	600	600	4週間隔
体重20 kg以上30 kg未満	900	2,100	8週間隔
体重30 kg以上40 kg未満	1,200	2,700	8週間隔
体重40 kg以上60 kg未満	2,400	3,000	8週間隔
体重60 kg以上100 kg未満	2,700	3,300	8週間隔
体重100 kg以上	3,000	3,600	8週間隔

* 最初に設定した初回用量は300 mgであったが、事前に規定されていた初回小児PK/PD解析(5 kg以上40 kg未満の患者4例がDay 71まで投与を終了した後にいった)において、5 kg以上10 kg未満の体重群では600 mgが適切な初回投与量であると示唆され、用法・用量を変更した。

※本剤には10 mg/mL製剤(コルトミリス®点滴静注300 mg)と100 mg/mL製剤(コルトミリス®HI点滴静注300 mg/3 mL及びコルトミリス®HI点滴静注1100 mg/11 mL)がありますが、記載のない限り臨床データは10 mg/mL製剤によるものです。なお、10 mg/mL製剤は2024年9月2日付で承認整理しております。

主要評価項目 Day 183までのTMA完全奏効^{*1}(コホート1のみ)

副次評価項目 TMA完全奏効達成までの期間(コホート1のみ)、TMA完全奏効の経時的推移(コホート1のみ)、透析の有無^{*2}、推算糸球体濾過量(eGFR)の測定値及びベースラインからの変化、慢性腎臓病(CKD)ステージ^{*3}、血液学的パラメータ(血小板数、LDH値、ヘモグロビン値)の測定値及びベースラインからの変化量、ヘモグロビン値のベースラインから20 g/L以上の増加^{*4}(コホート1のみ)、FACIT-Fatigue総スコア^{*5}のベースラインからの変化量(5歳以上の患者)

その他の評価項目 52週のカットオフ時点のTMA完全奏効^{*1}(コホート1のみ)

- ※1 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とした。
- ※2 コルトミリス®投与開始前5日以内に透析を受けていた患者を対象とし、各評価時点で透析を受けていた例数と受けていなかった例数及びそれらの割合を確認した。
- ※3 評価対象とした日のeGFRで評価し、ベースラインと比較して低下、安定(変化なし)、又は悪化に分類した。
- ※4 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)を確認した。
- ※5 小児FACIT-Fatigueの質問票を用いた。

解析計画 有効性解析対象集団はFAS(最大の解析対象集団)とした。主要評価項目(コホート1のみ)であるDay 183までのTMA完全奏効については、コルトミリス®の投与を受けた患者におけるTMA完全奏効例の割合を推計した。これはコルトミリス®の投与を受けた患者におけるTMA完全奏効例の割合の推計値及び95%CIを算出して実施した。95%CIはClopper-Pearson法を用いた正確な信頼限界に基づいた。

コホート1の副次評価項目において、TMA完全奏効達成までの期間については、両側95%CIに併せてKaplan-Meier累積度数分布曲線を作成した。TMA完全奏効の経時的推移、ベースラインからの20 g/L以上のヘモグロビン値の増加は、両側95%CIを併記して各投与時点における反応例数とその割合を示して経時的に要約した。

コホート1、コホート2の副次評価項目において、透析の有無は、各時点で透析を受けている患者と受けていない患者の例数とその割合を示した。透析を受けていた患者の割合の両側95%CIを示した。CKDステージは、ベースラインのCKDステージと比較して低下、悪化、安定(変化なし)の各例数とそれらの割合を経時的に要約した。ステージ分類ごとにそれらの割合の両側95%CIを示した。eGFR、血液学的パラメータ(血小板数、LDH値、ヘモグロビン値)、QOLについては、来院の固定カテゴリカル効果及び特定検査のベースライン値の固定連続効果を共変量として反復測定による混合効果モデル(MMRM)を用いて検定し、各評価時点で欠測値(ゼロ)が含まれていても適用できるようにした。

全集団に加え、日本人集団についても事前に規定されたサブグループ解析及び評価を行った。

6. 用法及び用量(抜粋)

(非典型型溶血性尿毒症症候群)

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9.7 小児等

(非典型型溶血性尿毒症症候群)

9.7.2 体重5 kg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。

はじめに

コルトミリス®
について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

コルトミリス®の
投与にあたって

効能又は効果、及び
投与対象患者について

1. PNH
臨床試験

2. aHUS
臨床試験

3. gMG
臨床試験

4. NMO/S
臨床試験

臨床試験

患者背景 (FAS)

特性	コホート1 (n=18)	コホート2 (n=10)
性別、n(%)		
男性	8(44.4)	9(90.0)
女性	10(55.6)	1(10.0)
ウルトミリス®初回投与時の年齢、平均(SD)、歳	6.4(4.51)	11.0(4.97)
人種*、n(%)		
白人	9(50.0)	5(50.0)
アジア人	5(27.8)	4(40.0)
日本人	1(5.6)	4(40.0)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	3(16.7)	1(10.0)
アメリカ先住民又はアラスカ先住民	1(5.6)	0
不明	1(5.6)	0
体重、平均(SD)、kg	22.2(14.6)	41.6(19.0)
身長、平均(SD)、cm	111.2(24.0)	144.0(37.0)
aHUS症状の初発時の年齢、平均(SD)、歳	5.5(3.6)	4.3(3.2)
透析、n(%)	6(33.3)	0
腎移植、n(%)	1(5.6)	1(10.0)
血小板数、平均(SD)、10 ⁹ /L	60.4(32.6)	287.9(74.6)
LDH値、平均(SD)、U/L	2,223.5(1,321.1) [†]	219.4(56.9)
ヘモグロビン値、平均(SD)、g/L	74.4(17.4)	131.5(11.3)
eGFR、平均(SD)、mL/min/1.73 m ²	26.4(21.2)	104.9(29.5)
CKDステージ、n(%)		
1	0	8(80.0)
2	2(11.1)	1(10.0)
3A	1(5.6)	1(10.0)
3B	1(5.6)	0
4	8(44.4)	0
5	6(33.3)	0

SD：標準偏差

* 複数の人種を選択可、† n=17

はじめに

ウルトミリス®
について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

ウルトミリス®の
投与にあたって

効能又は効果、及び
投与対象患者について

1. PNH
臨床試験

2. aHUS
臨床試験

3. gMG
臨床試験

4. NMO/D
臨床試験

※本剤には10 mg/mL製剤(コルトミリス®点滴静注300 mg)と100 mg/mL製剤(コルトミリス®HI点滴静注300 mg/3 mL及びコルトミリス®HI点滴静注1100 mg/11 mL)がありますが、記載のない限り臨床データは10 mg/mL製剤によるものです。なお、10 mg/mL製剤は2024年9月2日付で承認整理しております。

安全性

52週データカットオフ日まで

<コホート1>

データカットオフ日時点(投与期間の中央値82.40週)において、副作用発現割合は47.6%(10/21例)で、主な副作用は高血圧で9.5%(2/21例)でした。

有害事象発現割合は100%(21/21例)で、主な有害事象は発熱47.6%(10/21例)、下痢、嘔吐、上咽頭炎、頭痛が各33.3%(各7/21例)、腹痛、高血圧が各28.6%(各6/21例)でした。重篤な有害事象は14例(ウイルス性胃腸炎、腹痛が各2例など)に認められました。死亡は認められませんでした。有害事象による投与中止例は1例(高血圧クリーゼ及び貧血)でした。

<コホート2>

データカットオフ日時点(投与期間の中央値50.29週)において、副作用発現割合は20.0%(2/10例)でした。

有害事象発現割合は100%(10/10例)で、主な有害事象は上気道感染40.0%(4/10例)、口腔咽頭痛30.0%(3/10例)、上咽頭炎、中耳炎、咽頭炎、ウイルス性上気道感染が各20.0%(各2/10例)でした。重篤な有害事象は1例(上気道感染、肺炎、気管支炎)に認められました。死亡例、有害事象による投与中止例は認められませんでした。

データカットオフ日の時点で、コホート1又はコホート2において髄膜炎菌感染症*の報告はありませんでしたが、本剤の投与により髄膜炎菌感染症に対する免疫機能が低下する可能性があるためご注意ください。

* 本剤の警告・禁忌に記載の注目すべき事象であるため記述した。

2例以上に認められた有害事象(52週データカットオフ日まで：コホート1)

	コホート1 (21例)
コルトミリス®投与期間(週)(平均値±SD)	64.96±34.757
全有害事象	100.0(21)
発熱	47.6(10)
下痢	33.3(7)
嘔吐	33.3(7)
上咽頭炎	33.3(7)
頭痛	33.3(7)
腹痛	28.6(6)
高血圧	28.6(6)
咳嗽	23.8(5)
便秘	19.0(4)
悪心	19.0(4)
鼻漏	19.0(4)
発疹	19.0(4)
筋肉痛	19.0(4)
挫傷	19.0(4)
肺炎	14.3(3)
扁桃炎	14.3(3)
上気道感染	14.3(3)
鼻閉	14.3(3)

はじめに

コルトミリス®
について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

コルトミリス®の
投与にあたって

効能又は効果、及び
投与対象患者について

1. 臨床試験
P N H

2. a H U S
臨床試験

3. g M G
臨床試験

4. N M O S D
臨床試験

臨床試験

2例以上に認められた有害事象(52週データカットオフ日まで：コホート1)(つづき)

	コホート1 (21例)
ビタミンD減少	14.3(3)
鉄欠乏	14.3(3)
腹部膨満	9.5(2)
結膜炎	9.5(2)
胃腸炎	9.5(2)
ウイルス性胃腸炎	9.5(2)
咽頭炎	9.5(2)
副鼻腔炎	9.5(2)
ウイルス性上気道感染	9.5(2)
呼吸困難	9.5(2)
湿性咳嗽	9.5(2)
低血圧	9.5(2)
疲労	9.5(2)
おむつ皮膚炎	9.5(2)
貧血	9.5(2)
リンパ節症	9.5(2)
食欲減退	9.5(2)
背部痛	9.5(2)
浮動性めまい	9.5(2)
頭部損傷	9.5(2)
皮膚擦過傷	9.5(2)
医療機器閉塞	9.5(2)

MedDRA ver.21.0
発現割合%(例数)

2例以上に認められた有害事象(52週データカットオフ日まで：コホート2)

	コホート2(10例)
ウルトミリス®投与期間(週)(平均値±SD)	52.69±4.019
全有害事象	100.0(10)
上気道感染	40.0(4)
口腔咽頭痛	30.0(3)
上咽頭炎	20.0(2)
中耳炎	20.0(2)
咽頭炎	20.0(2)
ウイルス性上気道感染	20.0(2)

MedDRA ver.21.0
発現割合%(例数)

はじめに

ウルトミリス®
について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

ウルトミリス®の
投与にあたって

効能又は効果、及び
投与対象患者について

1. PNH
臨床試験

2. aHUS
臨床試験

3. gMG
臨床試験

4. NMOSD
臨床試験

※本剤には10 mg/mL製剤(ユルトミリス®点滴静注300 mg)と100 mg/mL製剤(ユルトミリス®HI点滴静注300 mg/3 mL及びユルトミリス®HI点滴静注1100 mg/11 mL)がありますが、記載のない限り臨床データは10 mg/mL製剤によるものです。なお、10 mg/mL製剤は2024年9月2日付で承認整理しております。

一部承認外の効能又は効果や用法及び用量の成績が含まれるデータがありますが、承認時に評価された資料であり紹介します。

3. 全身型重症筋無力症(gMG)

3-1. 国際共同第Ⅲ相試験(補体阻害剤未治療のgMG患者を対象とした二重盲検ランダム化プラセボ対照並行群間比較試験: ALXN1210-MG-306試験)¹⁾

1)社内資料: 補体阻害剤未治療の全身型重症筋無力症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(ALXN1210-MG-306)(承認時評価資料)

試験概要

目的 補体阻害剤未治療の成人gMG患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を評価する。

対象 補体阻害剤未治療で抗アセチルコリン受容体抗体陽性の18歳以上のgMG患者175例(ユルトミリス®群86例、プラセボ群89例、うち日本人はユルトミリス®群6例、プラセボ群7例)

方法 第Ⅲ相二重盲検ランダム化プラセボ対照並行群間比較多施設共同試験。

本試験は、最長4週間のスクリーニング期、26週間の二重盲検ランダム化比較期、最長2年間の非盲検延長期から構成される。

スクリーニング期間の後、地域(北米、欧州、アジア太平洋、日本)を層別因子としてユルトミリス®群又はプラセボ群に1:1の比でランダム割付けした。

ランダム化比較期において、ユルトミリス®群には体重に基づく初回用量(Day 1)及び維持用量(Day 15、それ以降は8週ごと)のユルトミリス®を、プラセボ群にはDay 1及びDay 15、それ以降は8週ごとにプラセボを、26週間点滴静注した。

非盲検延長期では、Day 183(26週)の評価終了後、ユルトミリス®群にはユルトミリス®900 mgを、プラセボ群には体重に基づく初回用量のユルトミリス®を盲検下で点滴静注し、Day 197(28週)以降は全ての患者に8週ごとに体重に基づく維持用量のユルトミリス®を非盲検下で点滴静注した。

< ユルトミリス®の投与量 >

体重	初回用量(mg)	維持用量(mg)
40 kg以上60 kg未満	2,400	3,000
60 kg以上100 kg未満	2,700	3,300
100 kg以上	3,000	3,600

主要評価項目 Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living(MG-ADL)総スコアのベースラインから26週時までの変化量(検証的な解析項目)

副次評価項目 Quantitative Myasthenia Gravis(QMG)総スコアのベースラインから26週時までの変化量など

はじめに

ユルトミリス®
について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

ユルトミリス®の
投与にあたって

効能又は効果、及び
投与対象患者について

1. 臨床試験
P N H

2. 臨床試験
a H U S

3. 臨床試験
g M G

4. 臨床試験
N M O S D

臨床試験

患者背景 (FAS)

特性	ユルトミリス®群 (n=86)	プラセボ群 (n=89)
性別、n(%)		
男性	42(48.8)	44(49.4)
女性	44(51.2)	45(50.6)
試験薬初回投与時の年齢、平均(SD)、歳	58.0(13.82)	53.3(16.05)
人種、n(%)		
白人	67(77.9)	61(68.5)
アジア人	15(17.4)	16(18.0)
日本人	6(7.0)	7(7.9)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	2(2.3)	4(4.5)
アメリカ先住民又はアラスカ先住民	0	1(1.1)
その他	0	1(1.1)
不明	0	1(1.1)
報告なし	2(2.3)	5(5.6)
体重、平均(SD)、kg	91.6(23.37)	90.9(29.45)
体重分布、n(%)		
40 kg以上60 kg未満	7(8.1)	11(12.4)
60 kg以上100 kg未満	47(54.7)	47(52.8)
100 kg以上	32(37.2)	31(34.8)
MG診断時の年齢、平均(SD)、歳	48.6(18.54)	43.7(19.04)
ベースラインのMGFA臨床分類、n(%)		
クラスIIa	22(25.6)	24(27.0)
クラスIIb	17(19.8)	15(16.9)
クラスIIIa	22(25.6)	34(38.2)
クラスIIIb	19(22.1)	11(12.4)
クラスIVa	2(2.3)	4(4.5)
クラスIVb	4(4.7)	1(1.1)
ベースラインのMG-ADL総スコア、平均(SD)	9.1(2.62)	8.9(2.30)
ベースラインのQMG総スコア、平均(SD)	14.8(5.21)	14.5(5.26)
MGと診断されてからスクリーニングまでの期間、平均(SD)、年	9.8(9.68)	10.0(8.90)
ベースラインで使用していたIST、n(%)		
コルチコステロイドのみ	20(23.3)	18(20.2)
コルチコステロイド以外のIST	20(23.3)	16(18.0)
コルチコステロイドとその他のIST	36(41.9)	47(52.8)
併用なし	10(11.6)	8(9.0)
スクリーニング前の過去2年間でのIVIg及び血液浄化療法の施行		
あり	44(51.2)	48(53.9)
なし	42(48.8)	41(46.1)

FAS : Full Analysis Set, SD : 標準偏差, MGFA : Myasthenia Gravis Foundation of America, IST : 免疫抑制薬, IVIg : 免疫グロブリン静注療法

はじめに

ユルトミリス®
について髄膜炎菌感染症
についてその他の安全性
についてユルトミリス®の
投与にあたって効能又は効果、及び
投与対象患者について1. PNH
臨床試験2. aHUS
臨床試験3. gMG
臨床試験4. NMOSD
臨床試験

※本剤には10 mg/mL製剤(ユルトミリス®点滴静注300 mg)と100 mg/mL製剤(ユルトミリス®HI点滴静注300 mg/3 mL及びユルトミリス®HI点滴静注1100 mg/11 mL)がありますが、記載のない限り臨床データは10 mg/mL製剤によるものです。なお、10 mg/mL製剤は2024年9月2日付で承認整理しております。

安全性

ランダム化比較期(26週間)

有害事象の発現割合はユルトミリス®群では90.7%(78/86例)、プラセボ群では86.5%(77/89例)でした。主な有害事象は頭痛であり、ユルトミリス®群では18.6%(16/86例)、プラセボ群では25.8%(23/89例)に認められました。重篤な有害事象の発現割合はユルトミリス®群で23.3%(20/86例)、プラセボ群で15.7%(14/89例)であり、主な重篤な有害事象はユルトミリス®群でCOVID-19肺炎、一過性脳虚血発作(各2例、2.3%)、プラセボ群では重症筋無力症(3例、3.4%)、蜂巣炎(2例、2.2%)が認められました。有害事象による投与中止例はユルトミリス®群で2例(COVID-19肺炎、感染性皮膚潰瘍が各1例)、プラセボ群で3例(注入に伴う反応が2例、背部痛が1例)に認められました。死亡はユルトミリス®群で2例(COVID-19肺炎、脳出血が各1例)に認められ、プラセボ群では認められませんでした。

ユルトミリス®投与期間(60週までのデータ^{*1})

有害事象の発現割合はユルトミリス®投与集団^{*2}で88.8%(150/169例)でした。主な有害事象は頭痛(28例、16.6%)、下痢(23例、13.6%)でした。重篤な有害事象の発現割合は24.3%(41/169例)であり、2例以上に認められた事象は重症筋無力症(4例)、COVID-19(3例)、COVID-19肺炎、丹毒、肺炎、一過性脳虚血発作、発熱、呼吸困難及び嚥下障害(各2例)でした。有害事象による投与中止例は3例(COVID-19肺炎、感染性皮膚潰瘍、重症筋無力症)に認められました。死亡は4例に認められ^{*3}、このうち2例は上述のランダム化比較期におけるユルトミリス®群のもので、非盲検延長期に死亡した2例での死亡に至った有害事象はいずれもCOVID-19(ユルトミリス®/ユルトミリス®群、プラセボ/ユルトミリス®群で各1例)でした。

※1 非盲検延長期に移行した全患者の52週の評価終了後にデータカットオフを実施した。データカットオフ時点で60週の評価を終了している患者のデータも含めた。

※2 ランダム化比較期又は非盲検延長期にユルトミリス®が1回以上投与された患者。

※3 いずれの死亡も試験薬と関連なしと判断された。なお、この他、カットオフ日以降に3名の死亡が報告されたがいずれも試験薬と関連なしと判断された(COVID-19、各種物質毒性、原因不明の死亡各1例)。

はじめに

ユルトミリス®
について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

ユルトミリス®の
投与にあたって

効能又は効果、及び
投与対象患者について

1. PNH
臨床試験

2. aHUS
臨床試験

3. gMG
臨床試験

4. NMOSD
臨床試験

臨床試験

ランダム化比較期の主な有害事象の発現状況
(全集団のいずれかの群で基本語の発現割合5%以上、又は日本人集団のいずれかの群で基本語の発現患者数2名以上) (安全性解析対象集団)

器官別大分類(SOC)/基本語(PT)	全集団		日本人集団	
	ウルトミリス®群 (N=86) n(%)	プラセボ群 (N=89) n(%)	ウルトミリス®群 (N=6) n(%)	プラセボ群 (N=7) n(%)
有害事象	78(90.7)	77(86.5)	5(83.3)	6(85.7)
感染症および寄生虫症	38(44.2)	28(31.5)	2(33.3)	3(42.9)
COVID-19	5(5.8)	3(3.4)	0	0
尿路感染	5(5.8)	4(4.5)	0	0
上咽頭炎	3(3.5)	5(5.6)	0	1(14.3)
神経系障害	30(34.9)	32(36.0)	2(33.3)	2(28.6)
頭痛	16(18.6)	23(25.8)	0	1(14.3)
浮動性めまい	8(9.3)	3(3.4)	1(16.7)	0
胃腸障害	29(33.7)	29(32.6)	3(50.0)	3(42.9)
下痢	13(15.1)	11(12.4)	2(33.3)	0
悪心	9(10.5)	9(10.1)	0	0
腹痛	5(5.8)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	23(26.7)	23(25.8)	2(33.3)	0
背部痛	7(8.1)	5(5.6)	0	0
関節痛	6(7.0)	7(7.9)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	22(25.6)	21(23.6)	1(16.7)	1(14.3)
疲労	6(7.0)	6(6.7)	0	0
発熱	1(1.2)	5(5.6)	0	1(14.3)
傷害、中毒および処置合併症	6(7.0)	17(19.1)	0	0
注入に伴う反応	0	5(5.6)	0	0

注：同一事象が同一患者に複数回発現した場合は1件として取り扱った。有害事象名はMedDRA/J ver.24.0 を用いて表示した。

はじめに

ウルトミリス®
について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

ウルトミリス®の
投与にあたって

効能又は効果、及び
投与対象患者について

1. PNH
臨床試験

2. aHUS
臨床試験

3. gMG
臨床試験

4. NMOSD
臨床試験

※本剤には10 mg/mL製剤(コルトミリス®点滴静注300 mg)と100 mg/mL製剤(コルトミリス®HI点滴静注300 mg/3 mL及びコルトミリス®HI点滴静注1100 mg/11 mL)がありますが、記載のない限り臨床データは10 mg/mL製剤によるものです。なお、10 mg/mL製剤は2024年9月2日付で承認整理しております。

(参考)有効性

(1) 26週でのMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量(主要評価項目、検証的な解析結果、FAS)

26週でのMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量は下表のとおりであり、プラセボ群とコルトミリス®群の間に統計学的に有意な差が認められました(p=0.0009、制限付き最尤法に基づくMMRM)。

	MG-ADL 総スコア				
	ベースライン ^{a)}	投与26週時	変化量 ^{b)c)}	変化量 ^{b)c)} の群間差 [95%信頼区間]	p値 ^{d)}
プラセボ群	8.9 ± 2.30 (89) 9.0 (6, 15)	7.3 ± 3.82 (82) 6.0 (0, 19)	-1.4 ± 0.37 [-2.1, -0.7]	-1.60 ± 0.49 [-2.6, -0.7]	0.0009
コルトミリス®群	9.1 ± 2.62 (86) 9.0 (6, 24)	5.9 ± 4.00 (78) 6.0 (0, 24)	-3.1 ± 0.38 [-3.8, -2.3]		

上段：平均値±標準偏差(評価例数)、下段：中央値(最小値, 最大値)

a) ベースライン値は、治験薬の初回投与前に得られた最後の評価値とした。

b) 最小二乗平均値±標準誤差[95%信頼区間]

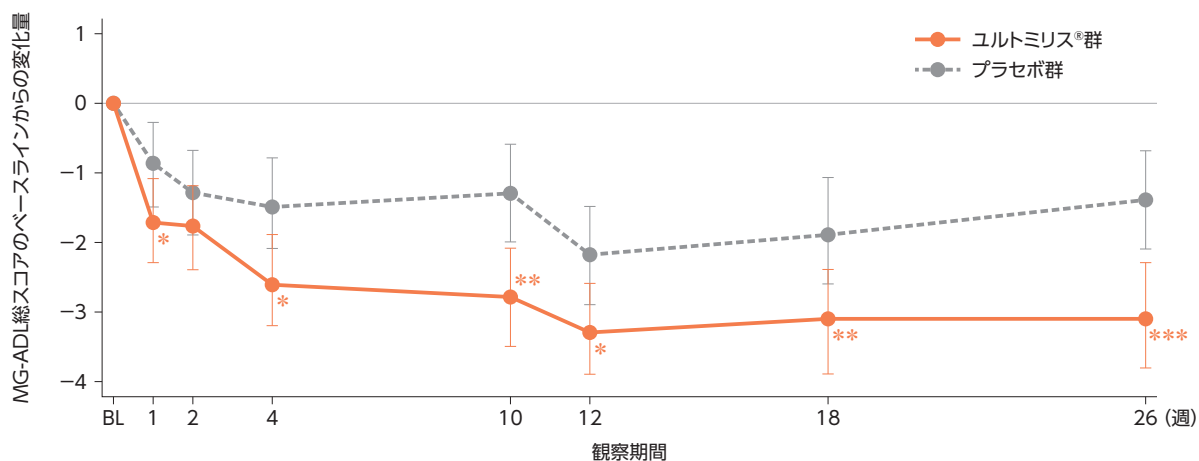
c) 治療群、層別因子である地域、ベースライン時及び来院時のMG-ADL総スコア、治療群×試験来院日の交互作用を組み込んだMMRMに基づいて算出した。

d) 制限付き最尤法に基づくMMRMから得られたp値

MMRM：反復測定混合効果モデル

(2) ベースラインから26週までのMG-ADL総スコアの変化量の推移(最小二乗平均値、95%信頼区間)(FAS)

ベースラインから26週までのMG-ADL総スコアの変化量の推移は下図のとおりであり、コルトミリス®群ではプラセボ群と比較して1週目で低下(改善)が認められ、その低下は26週まで持続しました。



コルトミリス®群(n) 86 83 86 84 84 83 82 78

プラセボ群(n) 89 85 87 84 86 84 82 82

ベースライン値は、治験薬の初回投与前に得られた最後の評価値とした。推定値は、治療群、層別因子である地域、ベースライン時及び来院時のMG-ADL総スコア、治療群×試験来院日の交互作用を組み込んだMMRMに基づいて算出した。p値はベースラインからの変化量を投与群間で比較した。無構造分散共分散行列を用いた。

* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001 (26週時以外は両側の名目上p値)

BL: ベースライン

はじめに

コルトミリス®
について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

コルトミリス®の
投与にあたって

効能又は効果、及び
投与対象患者について

1. PNH
臨床試験

2. aHUS
臨床試験

3. gMG
臨床試験

4. NMOSD
臨床試験

臨床試験

(3) 26週でのQMG総スコアのベースラインからの変化量(副次評価項目、FAS)

26週でのQMG総スコアのベースラインからの変化量は下表のとおりであり、プラセボ群とユルトミリス®群の間に統計学的に有意な差が認められました(p=0.0009、制限付き最尤法に基づくMMRM)。

	QMG総スコア				
	ベースライン ^{a)}	投与26週時	変化量 ^{b) c)}	変化量 ^{b) c)} の群間差 [95%信頼区間]	p値 ^{d)}
プラセボ群	14.5 ± 5.26 (89) 14.0 (2, 27)	13.3 ± 5.63 (78) 14.0 (1, 29)	-0.8 ± 0.45 [-1.7, 0.1]	-2.0 ± 0.59 [-3.2, -0.8]	0.0009
ユルトミリス®群	14.8 ± 5.21 (86) 15.0 (6, 39)	11.6 ± 6.16 (76) 11.0 (2, 39)	-2.8 ± 0.46 [-3.7, -1.9]		

上段：平均値±標準偏差(評価例数)、下段：中央値(最小値, 最大値)

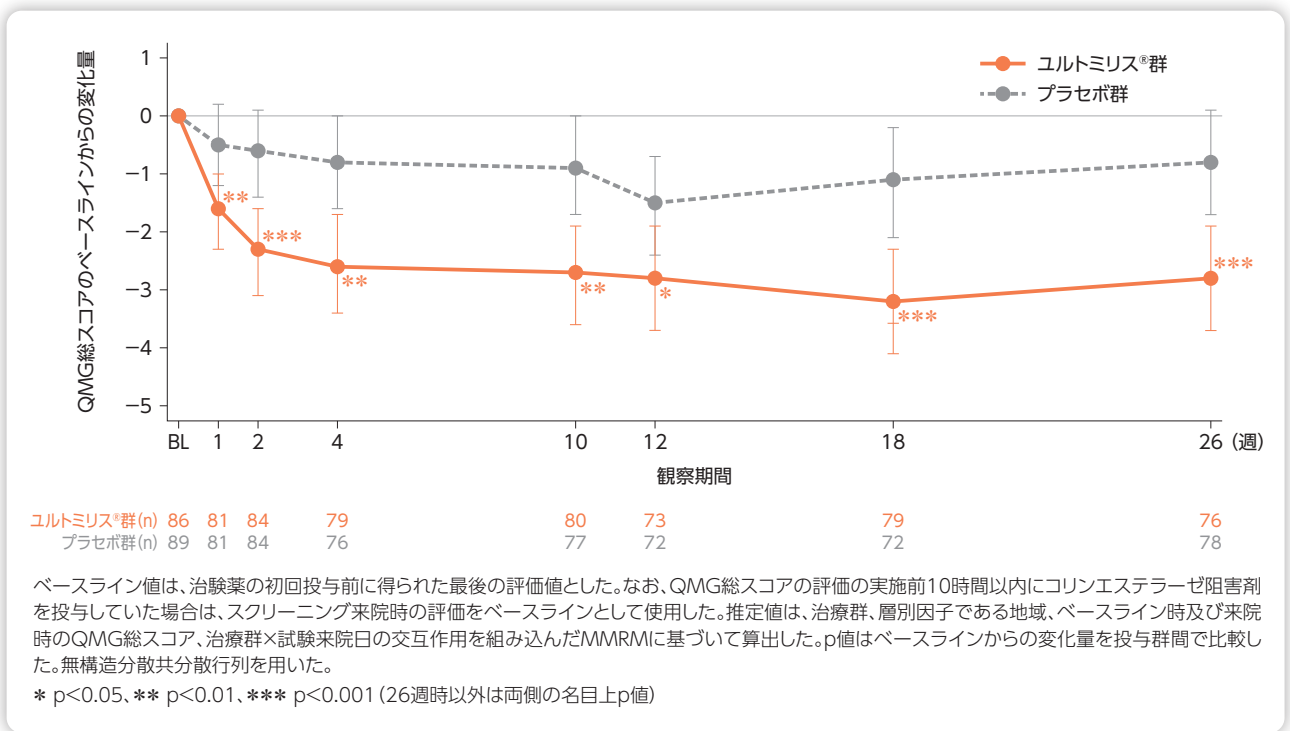
a) ベースライン値は、治験薬の初回投与前に得られた最後の評価値とした。なお、QMG総スコアの評価の実施前10時間以内にコリンエステラーゼ阻害剤を投与していた場合は、スクリーニング来院時の評価をベースラインとして使用した。

b) 最小二乗平均値±標準偏差 [95%信頼区間]

c) 治療群、層別因子である地域、ベースライン時及び来院時のQMG総スコア、治療群×試験来院日の交互作用を組み込んだMMRMに基づいて算出した。

d) 制限付き最尤法に基づくMMRMから得られたp値。多重性調整を考慮して閉検定手順を用い、主要評価項目が統計学的に有意であったために評価した。

(4) ベースラインから26週までのQMG総スコアの変化量の推移(最小二乗平均値、95%信頼区間)(FAS)

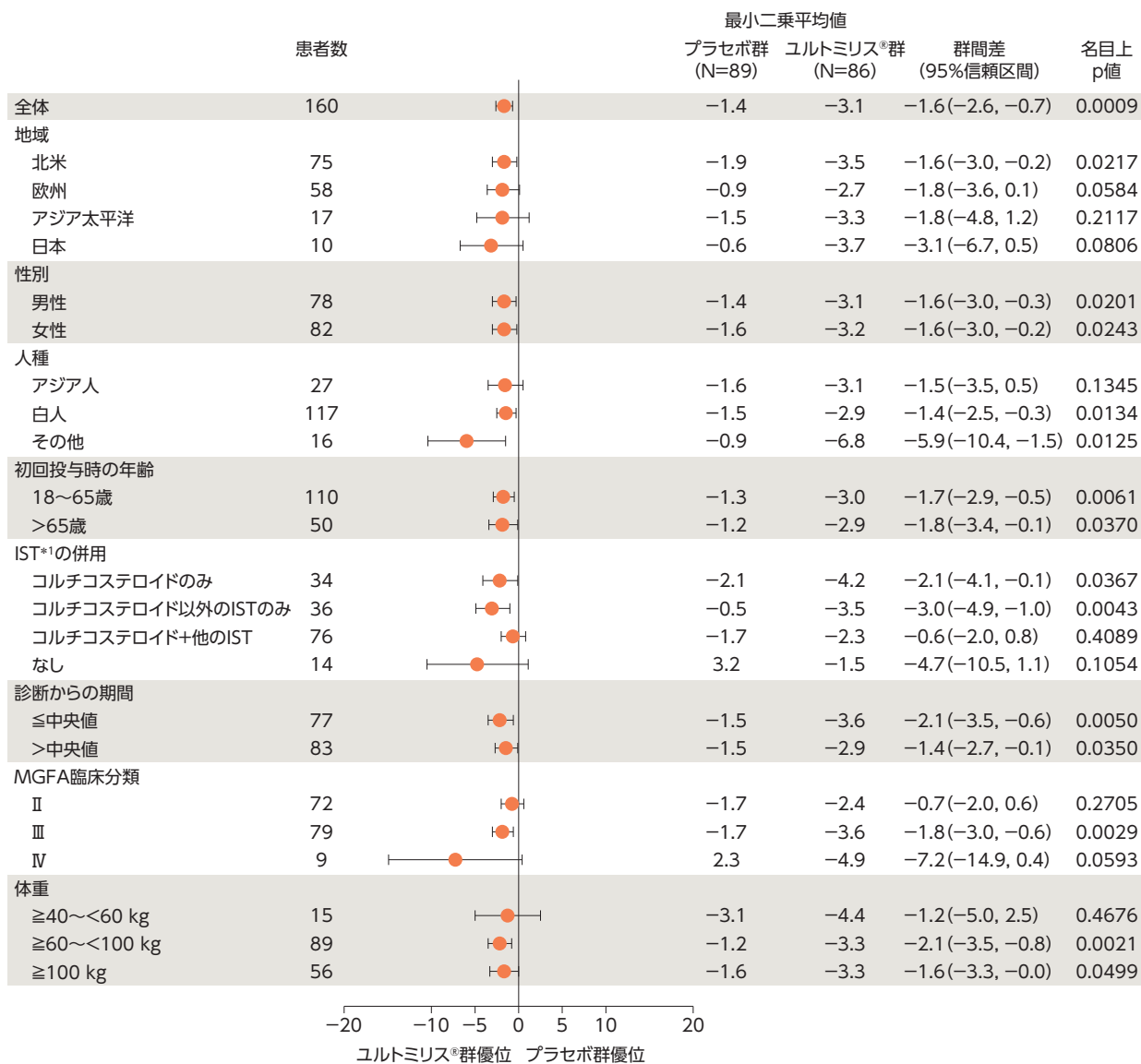


※本剤には10 mg/mL製剤(キュルトミリス®点滴静注300 mg)と100 mg/mL製剤(キュルトミリス®HI点滴静注300 mg/3 mL及びキュルトミリス®HI点滴静注1100 mg/11 mL)がありますが、記載のない限り臨床データは10 mg/mL製剤によるものです。なお、10 mg/mL製剤は2024年9月2日付で承認整理しております。

(5) 主要評価項目に関するサブグループ解析 (FAS)

主要評価項目である「MG-ADL総スコアのベースラインから26週時までの変化量」に対し、人口統計学的特性(地域、人種、性別、年齢、体重)、疾患特性(診断からの期間、MGFA臨床分類)、MGに対する併用治療(ベースラインで使用していたIST)によるサブグループ解析を実施したところ、いずれのサブグループでも、プラセボ群と比較してキュルトミリス®群でのMG-ADL総スコアは改善したことが確認されました。

また、地域別のMG-ADL総スコアの解析結果から、キュルトミリス®の有効性が全体集団と日本人集団で大きく異なる可能性を示唆するデータは得られませんでした。



*1 本邦では一部のISTにはMGの適応はない。

群間差は、キュルトミリス®群の結果-プラセボ群の結果として算出した。「診断からの期間」は診断からスクリーニングまでの期間の中央値(年)とし、中央値は6.5年であった。

はじめに

キュルトミリス®
について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

キュルトミリス®の
投与にあたって

効能又は効果、及び
投与対象患者について

1. PNH
臨床試験

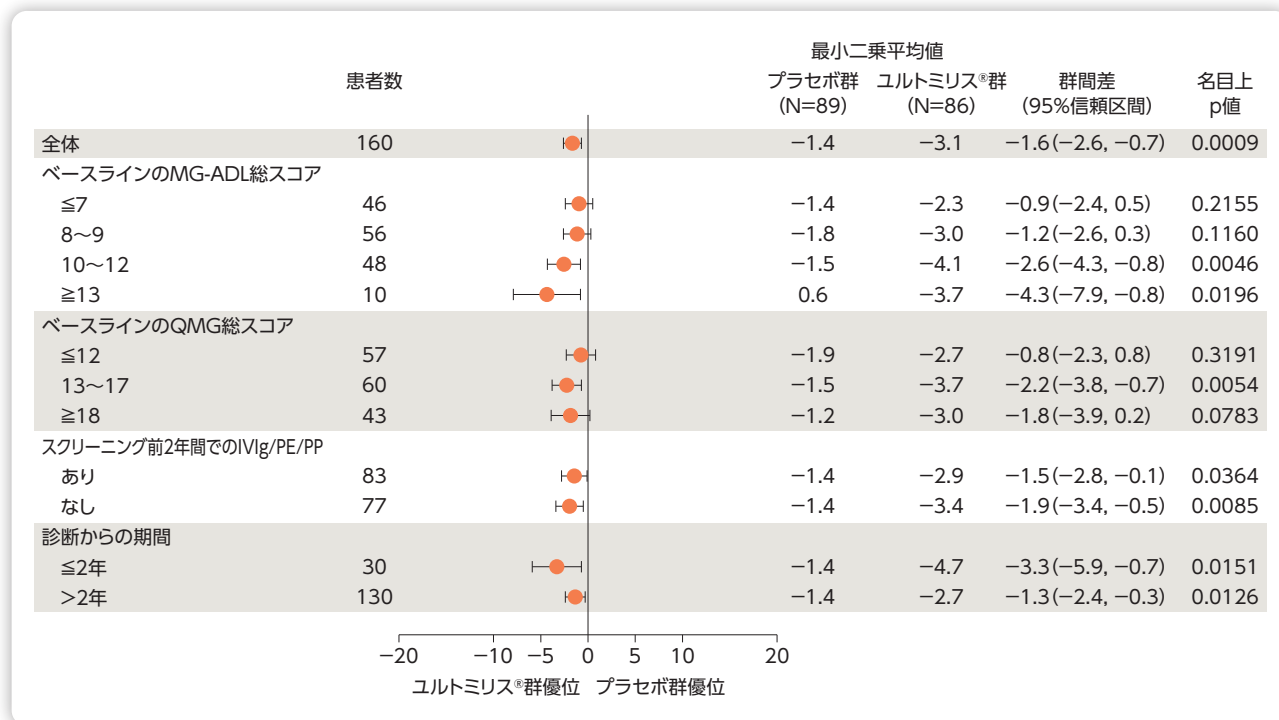
2. aHUS
臨床試験

3. gMG
臨床試験

4. NMOSD
臨床試験

臨床試験

事後解析として、主要評価項目である「MG-ADL総スコアのベースラインから26週時までの変化量」に対し、疾患特性[MG-ADL総スコア、QMG総スコアのベースラインでのスコア、スクリーニング前2年間でのIVIg及び血液浄化療法の有無、診断からの期間(2年)]によるサブグループ解析を行ったところ、ユルトミリス®の治療効果はいずれのサブグループでも認められました。



群間差は、ユルトミリス®群の結果-プラセボ群の結果として算出した。
PE/PP：血液浄化療法

はじめに

ユルトミリス®
について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

ユルトミリス®の
投与にあたって

効能又は効果、及び
投与対象患者について

1. PNH
臨床試験

2. aHUS
臨床試験

3. gMG
臨床試験

4. NMOSD
臨床試験

※本剤には10 mg/mL製剤(ユルトミリス®点滴静注300 mg)と100 mg/mL製剤(ユルトミリス®HI点滴静注300 mg/3 mL及びユルトミリス®HI点滴静注1100 mg/11 mL)がありますが、記載のない限り臨床データは10 mg/mL製剤によるものです。なお、10 mg/mL製剤は2024年9月2日付で承認整理しております。

(6) 非盲検延長期の結果(非盲検延長集団)

非盲検延長期に移行したプラセボ/ユルトミリス®群83名(日本人5名)、ユルトミリス®/ユルトミリス®群78名(日本人5名)の患者を非盲検延長集団としました。非盲検延長集団の患者が52週の評価を終了した後にデータカットオフを実施しました。60週のデータは、データカットオフ時点で60週の評価を終了している患者のデータです。

60週までの非盲検延長期でのMG-ADL総スコアの推移は下表のとおりでした。非盲検延長期の結果、MG-ADL総スコアは、プラセボ/ユルトミリス®群では、ユルトミリス®の投与開始2週間後である投与28週にはユルトミリス®/ユルトミリス®群と同程度まで低下(改善)し、その低下は60週まで持続しました。また、ユルトミリス®/ユルトミリス®群ではランダム化比較期に認められた改善が60週まで持続しました。日本人集団でも全体集団と同様に推移しました。また、QMG総スコアでも同様の結果でした。

	プラセボ/ユルトミリス®群			ユルトミリス®/ユルトミリス®群		
	評価患者数	MG-ADL総スコア	変化量	評価患者数	MG-ADL総スコア	変化量
本試験のベースライン	83	8.9 ± 2.17		78	9.2 ± 2.64	
28週	80	5.4 ± 3.44	-3.4 ± 2.72	75	5.6 ± 4.03	-3.7 ± 3.21
36週	82	4.8 ± 3.50	-4.0 ± 2.96	77	5.3 ± 3.99	-3.9 ± 3.43
44週	79	4.4 ± 3.27	-4.3 ± 2.81	75	5.3 ± 3.93	-4.0 ± 3.14
52週	76	4.7 ± 3.64	-4.0 ± 3.04	72	5.4 ± 4.13	-3.9 ± 3.17
60週	58	5.1 ± 4.36	-3.7 ± 3.88	55	4.7 ± 3.86	-4.5 ± 2.80

平均値±標準偏差

非盲検延長期に移行した患者の52週の評価終了後にデータカットオフを実施した。60週のデータは、データカットオフ時点で60週の評価を終了している患者のデータである。

プラセボ/ユルトミリス®群には26週からユルトミリス®を投与した。

はじめに

ユルトミリス®
について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

ユルトミリス®の
投与にあたって

効能又は効果、及び
投与対象患者について

1. PNH
臨床試験

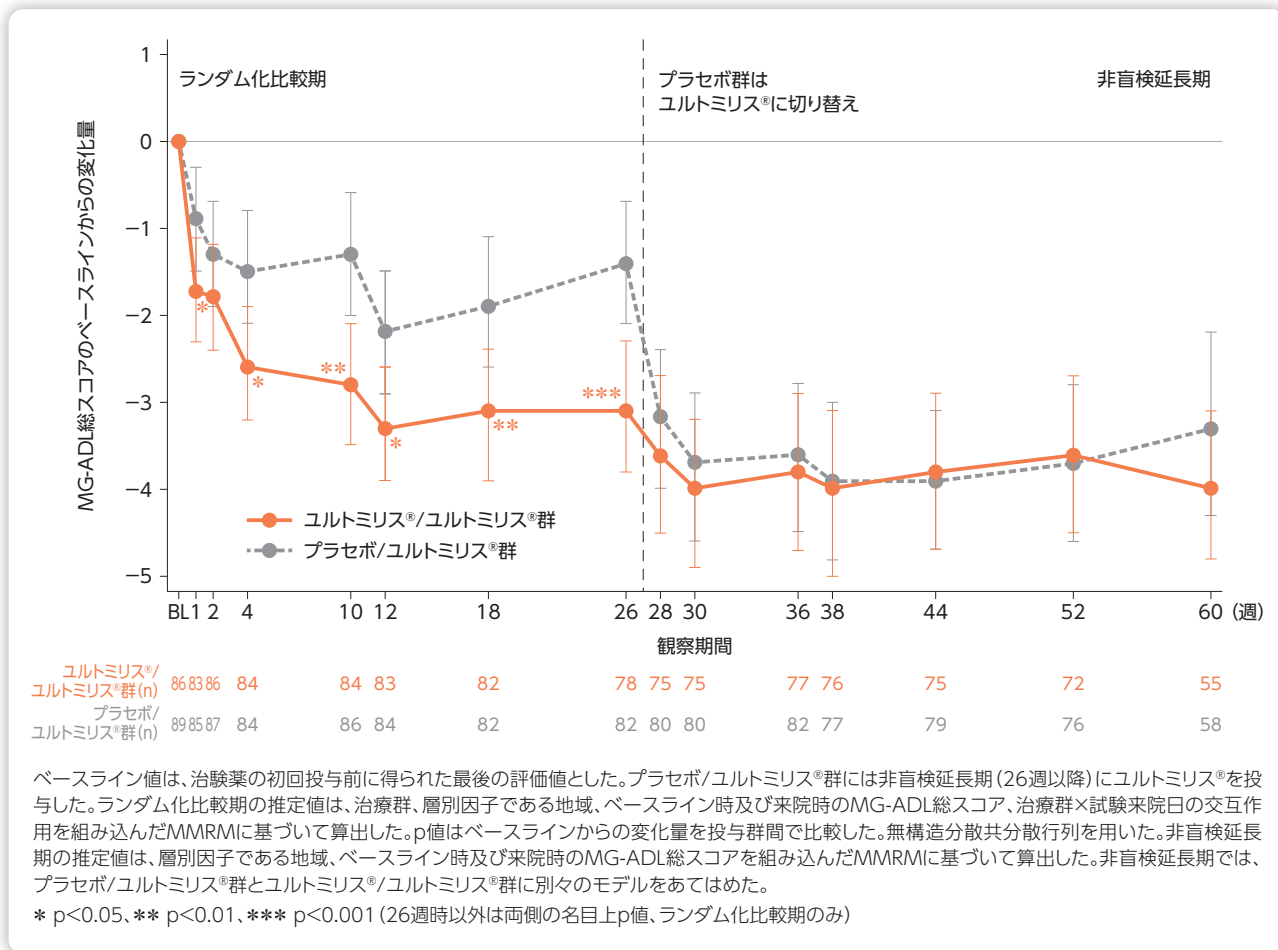
2. aHUS
臨床試験

3. gMG
臨床試験

4. NMOSD
臨床試験

臨床試験

(7)MG-ADL総スコアのベースラインから60週時までの変化量の推移(最小二乗平均値、95%信頼区間) (FAS)



はじめに

Ultomiris®

髄膜炎菌感染症

その他の安全性

Ultomiris®の投与にあたって

効能又は効果、及び投与対象患者について

1. PHH 臨床試験

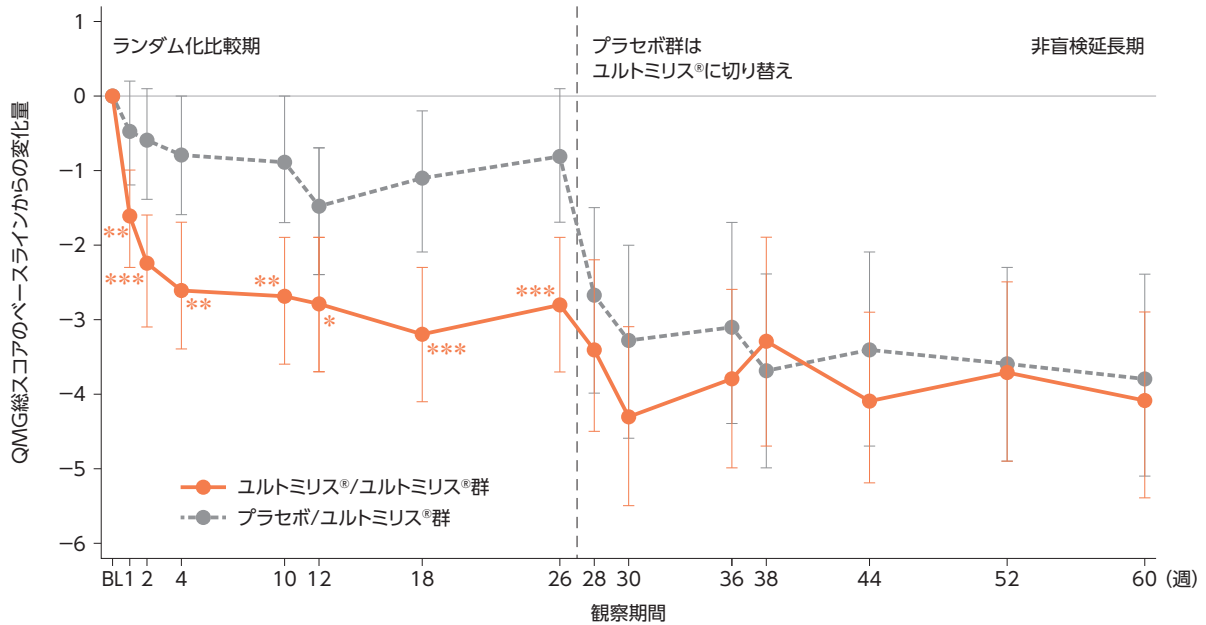
2. aHUS 臨床試験

3. gMG 臨床試験

4. NMOSD 臨床試験

※本剤には10 mg/mL製剤(キュルトミリス®点滴静注300 mg)と100 mg/mL製剤(キュルトミリス®HI点滴静注300 mg/3 mL及びキュルトミリス®HI点滴静注1100 mg/11 mL)がありますが、記載のない限り臨床データは10 mg/mL製剤によるものです。なお、10 mg/mL製剤は2024年9月2日付で承認整理しております。

(8) QMG総スコアのベースラインから60週時までの変化量の推移(最小二乗平均値、95%信頼区間)(FAS)



観測期間 (週)	キュルトミリス®/キュルトミリス®群 (n)	プラセボ/キュルトミリス®群 (n)
BL	86	89
1	81	81
2	84	84
4	79	76
10	80	77
12	73	72
18	79	72
26	76	78
28	71	69
30	64	66
36	73	75
38	62	65
44	70	70
52	69	64
60	51	49

ベースライン値は、治験薬の初回投与前に得られた最後の評価値とした。なお、QMG総スコアの評価の実施前10時間以内にコリンエステラーゼ阻害剤を投与していた場合は、スクリーニング来院時の評価をベースラインとして使用した。プラセボ/キュルトミリス®群には非盲検延長期(26週以降)にキュルトミリス®を投与した。ランダム化比較期の推定値は、治療群、層別因子である地域、ベースライン時及び来院時のQMG総スコア、治療群×試験来院日の交互作用を組み込んだMMRMに基づいて算出した。p値はベースラインからの変化量を投与群間で比較した。無構造分散共分散行列を用いた。非盲検延長期の推定値は、層別因子である地域、ベースライン時及び来院時のQMG総スコアを組み込んだMMRMに基づいて算出した。非盲検延長期では、プラセボ/キュルトミリス®群とキュルトミリス®/キュルトミリス®群に別々のモデルをあてはめた。

* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001 (26週時以外は両側の名目上p値、ランダム化比較期のみ)

- はじめに
- キュルトミリス®
- 随膜炎症感染症
- その他の安全性
- キュルトミリス®の投与にあたって
- 効能又は効果、及び投与対象患者について
- 1. PNH 臨床試験
- 2. aHUS 臨床試験
- 3. gMG 臨床試験
- 4. NMOSD 臨床試験

臨床試験

4. 視神経脊髄炎スペクトラム障害 (NMOSD)

4-1. 国際共同第Ⅲ相試験(補体阻害剤未治療のNMOSD患者を対象とした非盲検外部プラセボ対照試験: CHAMPION-NMOSD試験)¹⁾

1) 社内資料: 補体阻害剤未治療の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 (CHAMPION-NMOSD試験) (承認時評価資料)

試験概要

目的 **[主要目的]** 補体阻害剤未治療の成人NMOSD患者を対象に「独立評価委員会により判定された試験中再発」に対するユルトミリス®の効果を検証する。

[副次目的] 本試験の患者集団におけるユルトミリス®の安全性、年間再発率、疾患関連障害、QOL及び神経機能を評価するとともに、PK/PD及び免疫原性の特性を確認する。

対象 補体阻害剤未治療で抗AQP4抗体陽性の成人(18歳以上)NMOSD患者58例(うち日本人患者は9例)、外部プラセボ対照患者47例(うち日本人患者は5例)

方法 第Ⅲ相非盲検外部プラセボ対照多施設国際共同試験。本試験はスクリーニング期(最長6週間)、主要投与期^{*1}、延長投与期で構成された。ユルトミリス®は患者の体重に基づいて、Day 1に初回用量、Day 15以降は8週ごとに維持用量が点滴静注された。また、外部対照として、NMOSD患者を対象としたエクリズマブの臨床試験(ECU-NMO-301試験)におけるプラセボ群の結果と比較することが事前に規定された。本試験では可能な限り、ECU-NMO-301試験と同様の組み入れ基準、併用治療、評価方法、評価項目が用いられ、試験間の一貫性が保持された^{*2}。

※1 主要投与期を「独立評価委員会により判定された試験中再発」が2例に認められた時点、もしくは全ての患者が26週の来院を完了又は早期中止した時点のいずれか遅い方までとした。ただし、全ての患者が50週の来院を完了又は早期中止した時点までに「独立評価委員会により判定された試験中再発」が2例に認められなかった場合には、その時点で主要投与期を終了することとした。

※2 ユルトミリス®群と外部プラセボ群のベースライン特性の差の可能性を考慮し、必要に応じて傾向スコア(propensity score)を用いた有効性の感度解析を行うこととした。

< ユルトミリス®の投与方法 >

	体重 ^{*3}	用量
初回用量	40 kg以上60 kg未満	2,400 mg
	60 kg以上100 kg未満	2,700 mg
	100 kg以上	3,000 mg
維持用量	40 kg以上60 kg未満	3,000 mg
	60 kg以上100 kg未満	3,300 mg
	100 kg以上	3,600 mg

※3 投与レジメンは記録された直近の試験来院時の体重に基づく。来院日に体重を測定してから投与量を調整するため、通常この体重はその投与時時点のものである。試験薬が来院前夜に調製される場合、直近の試験来院時の体重を使用する。

なお、スクリーニング期に免疫抑制療法(コルチコステロイド、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、メトトレキサート、シクロスポリン及びタクロリムス、シクロホスファミド等)^{注)}が行われていた場合、試験開始後も併用可能とし、NMOSDの再発又は有害事象が発現した場合のみ免疫抑制療法の用量やレジメンの変更を許容した。また、試験中に再発した場合、ステロイドを投与し、必要に応じて血漿交換療法を実施すること及び血漿交換療法や免疫グロブリン静注療法(IVIg)^{注)}を行う場合、試験担当医師の判断でユルトミリス®の補充投与を行うことを可能とした。

注)一部の免疫抑制療法は本邦未承認であるが、アザチオプリンはNMOSDに保険使用が認められている

※本剤には10 mg/mL製剤(コルトミリス®点滴静注300 mg)と100 mg/mL製剤(コルトミリス®HI点滴静注300 mg/3 mL及びコルトミリス®HI点滴静注1100 mg/11 mL)がありますが、記載のない限り臨床データは10 mg/mL製剤によるものです。なお、10 mg/mL製剤は2024年9月2日付で承認整理しております。

主要評価項目 独立評価委員会により判定された初回の試験中再発までの期間(検証的な解析項目)

副次評価項目 独立評価委員会により判定された試験中再発の年間再発率(ARR)

Hauser Ambulation Index(HAI)のベースラインからの臨床的に重要な悪化

European Quality of Life Health 5-dimension questionnaire(EQ-5D)のベースラインからの変化量

Expanded Disability Status Scale(EDSS)のベースラインからの臨床的に重要な悪化

試験中再発の定義: 試験薬投与期間中に発現した発作で、試験担当医師により判定された24時間以上持続する神経学的検査上の客観的变化(臨床徴候)を伴う神経学的症状の新たな発現又は悪化

解析計画

有効性の主解析対象集団はFull Analysis Set(FAS)とした。主要評価項目である「独立評価委員会により判定された初回の試験中再発までの期間」のコルトミリス®群と外部プラセボ群との比較では、log-rank検定(両側有意水準5%)を使用し、投与群を因子としたCox比例ハザードモデルによりハザード比及びリスク低下を要約した。「独立評価委員会により判定された試験中再発」が認められなかった場合はFirth法でハザード比、リスク低下、プロファイル尤度95%信頼区間(CI)を推定することとした。また、各評価時点で「独立評価委員会により判定された試験中再発」が認められなかった患者割合の推定値とその95%CIを算出し、両群のKaplan-Meier曲線を示した。なお、コルトミリス®群と外部プラセボ群との評価期間の均衡を図るため、コルトミリス®群より追跡期間の長い外部プラセボ群の患者について、コルトミリス®群での追跡期間の上限までを評価期間とし、それ以降の再発は主解析に含めないこととした。以下の順序で主要評価項目及び副次評価項目を評価し、閉検定手順で多重性を調整した。

- ① 独立評価委員会により判定された初回の試験中再発までの期間
- ② 独立評価委員会により判定された試験中再発のARR
- ③ HAIのベースラインからの臨床的に重要な悪化
- ④ EQ-5D indexスコアのベースラインからの変化量
- ⑤ EQ-5D VASスコアのベースラインからの変化量
- ⑥ EDSSのベースラインからの臨床的に重要な悪化

仮説検定を①から⑥の順序で行い、統計学的に有意でない評価項目($p > 0.05$)が認められた場合には残りの評価項目は統計学的に有意ではないと判断した。

独立評価委員会により判定された初回の試験中再発までの期間については、地域、年齢、性別、人種、傾向スコア、外部プラセボ群の試験における無作為化層別因子、免疫抑制療法の使用状況別のサブグループ解析を行った。また、主要及び副次評価項目について別途、日本人集団における解析を行った。

4. 効能又は効果(抜粋)

視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)の再発予防

5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)

(視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)の再発予防)

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

※)[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)を参考にすること。

5.9 抗アクアポリン4抗体陽性の患者に投与すること。

はじめに

コルトミリス®
について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

コルトミリス®の
投与にあたって

効能又は効果、及び
投与対象患者について

1. PNH
臨床試験

2. aHUS
臨床試験

3. gMG
臨床試験

4. NMOSD
臨床試験

臨床試験

身体障害及びQOLの評価指標

	評価項目	スコアリング法	報告者
HAI	25フィート(約8m)の歩行に要する時間と介助の程度に基づく患者の神経学的機能の測定	0(無症候性)~9(常に車椅子を使用;自分自身で移動することができない)	医師
EQ-5D	健康関連の生活の質(QOL)の測定(EQ-5D indexスコアでは「移動」、「セルフケア」、「普段の活動」、「痛み/不快感」、「不安/抑うつ」の5項目について評価)	Index: 5項目の設問に対し「問題なし」、「いくらか問題がある」、「大きな問題がある」の3段階で回答し、その回答パターンにより、0(死亡)~1(完全な健康)の基準化された効用値に換算 VAS: 0(想像できる最も悪い健康状態)から100(想像できる最も良い健康状態)までの連続尺度	患者
EDSS	錐体路機能、小脳機能、脳幹機能、感覚機能、膀胱直腸機能、視覚機能、精神機能といった中枢神経系の機能及び運動能と日常生活制限の指標による神経症状の測定	0.5刻みで0(神経学的検査正常)~10(死亡)	EDSS 評価者

エクリズマブの臨床試験(ECU-NMO-301試験) 試験概要

【目的】 視神経脊髄炎スペクトラム障害に対するエクリズマブの有効性と安全性を評価する。

【対象】 抗AQP4抗体陽性の視神経脊髄炎スペクトラム障害患者143例

【方法】 エクリズマブ投与開始前に髄膜炎菌に対するワクチンを接種した。エクリズマブ900 mg又は等量のプラセボを週1回、4回点滴静注し、その1週間後(初回投与から4週間後)からエクリズマブ1200 mg又は等量のプラセボを2週に1回の間隔で点滴静注した。

【評価項目】 **主要評価項目:** 独立評価委員会により判定された初回の再発までの期間*(検証的な解析項目)

主な副次評価項目: 独立評価委員会により判定された年間再発率 (ARR)

EDSS、mRS、HAI、EQ-5D-3L VAS及びEQ-5D-3L summary indexのベースラインからの変化量

その他の評価項目: 再発に関連した年間入院率、再発の急性期におけるメチルプレドニゾロン静注療法の使用率、再発の急性期における血漿交換施行率

* 当初の主要評価項目は「試験担当医師により判定された初回の試験中再発までの期間」であったが、試験中再発の確認に関して施設間でばらつきが認められたことから、治験実施計画書の改訂を行い、主要評価項目を「独立評価委員会により判定された初回の試験中再発までの期間」へ変更した。

【解析計画】 主要評価項目の群間差の解析に層別log-rank検定を用いた。また、ハザード比の推定において投与群を共変量とした層別Cox比例ハザードモデルを用いた。

ARRの解析では、投与群、過去のARR及び無作為割付けの層別化変数を共変量として、ポアソン回帰分析を実施した。ARR以外の副次評価項目の群間差は、ベースラインスコアで調整され、無作為割付けの層別化変数によって層別化された、無作為化に基づくノンパラメトリック共分散分析 (ANCOVA) を用いた。最小二乗平均と95%信頼区間はベースラインスコアで調整後の共変量を用いて算出した。

本試験では主要評価項目について、日本人部分集団のサブグループ解析を行った。また、事前に規定された免疫抑制療法を併用しない患者群のサブグループ解析を行った。

社内資料: 第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較臨床試験(ECU-NMO-301)(承認時評価資料)

はじめに

エクリズマブ

髄膜炎菌感染症

その他の安全性

エクリズマブの投与にあたって

効果又は効果、及び投与対象患者について

1. PNH 臨床試験

2. aHUS 臨床試験

3. gMG 臨床試験

4. NMOSD 臨床試験

※本剤には10 mg/mL製剤(キュルトミリス®点滴静注300 mg)と100 mg/mL製剤(キュルトミリス®HI点滴静注300 mg/3 mL及びキュルトミリス®HI点滴静注1100 mg/11 mL)がありますが、記載のない限り臨床データは10 mg/mL製剤によるものです。なお、10 mg/mL製剤は2024年9月2日付で承認整理しております。

患者背景

特性	キュルトミリス®群 (N=58)	外部プラセボ群 (N=47)
性別、n(%)		
男性	6(10.3)	5(10.6)
女性	52(89.7)	42(89.4)
民族、n(%)		
ヒスパニック系又はラテン系	9(15.5)	3(6.4)
ヒスパニック系又はラテン系以外	45(77.6)	41(87.2)
報告なし	4(6.9)	1(2.1)
不明	0	2(4.3)
人種、n(%)		
アジア人	21(36.2)	15(31.9)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	6(10.3)	8(17.0)
白人	29(50.0)	24(51.1)
不明	2(3.4)	0
初回投与時の年齢(歳)		
平均値(標準偏差)	47.4(13.84)	45.0(13.29)
中央値	46.0	44.0
最小値、最大値	18, 74	21, 75
初回投与時の年齢分布、n(%)		
18歳以上65歳未満	51(87.9)	44(93.6)
65歳以上	7(12.1)	3(6.4)
ベースライン時の体重(kg)		
平均値(標準偏差)	69.85(19.343)	69.65(16.441)
中央値	63.80	67.00
最小値、最大値	41.0, 124.7	46.1, 116.0
地域、n(%)		
米州	21(36.2)	15(31.9)
欧州	17(29.3)	19(40.4)
アジア太平洋	20(34.5)	13(27.7)
ベースライン時の免疫抑制療法 ^{注)} の使用、n(%)		
あり	28(48.3)	34(72.3)
ステロイド単独	12(20.7)	11(23.4)
アザチオプリン	7(12.1)	13(27.7)
アザチオプリン単独	3(5.2)	6(12.8)
アザチオプリン+ステロイド	4(6.9)	7(14.9)
ミコフェノール酸モフェチル [*]	6(10.3)	8(17.0)
ミコフェノール酸モフェチル単独	2(3.4)	5(10.6)
ミコフェノール酸モフェチル+ステロイド	4(6.9)	3(6.4)
その他の免疫抑制療法	3(5.2)	2(4.3)
その他の免疫抑制療法単独	2(3.4)	0
その他の免疫抑制療法+ステロイド	1(1.7)	2(4.3)
なし	30(51.7)	13(27.7)
NMOSD診断時の年齢(歳)		
平均値(標準偏差)	44.2(14.48)	41.1(14.36)
中央値	44.0	42.0
最小値、最大値	17, 73	14, 73

※ 本邦適応外

注)一部の免疫抑制療法は本邦未承認であるが、アザチオプリンはNMOSDに保険使用が認められている

はじめに

キュルトミリス®
について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

キュルトミリス®の
投与にあたって

効能又は効果、及び
投与対象患者について

1. PNH
臨床試験

2. aHUS
臨床試験

3. gMG
臨床試験

4. NMOSD
臨床試験

臨床試験

患者背景(つづき)

特性	ウルトミリス®群 (N=58)	外部プラセボ群 (N=47)
過去の年間再発率(スクリーニング前24ヵ月間) 平均値(標準偏差) 中央値 最小値、最大値	1.87(1.594) 1.44 0.5, 6.9	2.07(1.037) 1.92 1.0, 6.4
再発事象の内訳(スクリーニング前24ヵ月間)、 n(%)		
視神経炎	25(43.1)	22(46.8)
片眼性、左眼	13(22.4)	10(21.3)
片眼性、右眼	8(13.8)	11(23.4)
両眼性	6(10.3)	5(10.6)
横断性脊髄炎	34(58.6)	42(89.4)
一部	14(24.1)	24(51.1)
全体	8(13.8)	4(8.5)
一部、縦方向広範囲	17(29.3)	19(40.4)
全体、縦方向広範囲	5(8.6)	10(21.3)
脳幹症状	9(15.5)	15(31.9)
大脳症状	6(10.3)	5(10.6)
その他の症状	0	10(21.3)
ベースラインのHAIスコア 平均値(標準偏差) 中央値 最小値、最大値	1.2(1.42) 1.0 0, 7	2.1(1.40) 2.0 0, 6
ベースラインのEQ-5D Indexスコア 平均値(標準偏差) 中央値 最小値、最大値	0.766(0.2203) 0.815 0.04, 1.00	0.680(0.1961) 0.706 0.27, 1.00
ベースラインのEQ-5D VASスコア 平均値(標準偏差) 中央値 最小値、最大値	73.6(14.81) 77.5 30, 97	59.1(20.39) 60.0 0, 95
ベースラインのEDSSスコア 平均値(標準偏差) 中央値 最小値、最大値	3.30(1.584) 3.25 0.0, 7.0	4.26(1.510) 4.00 1.0, 6.5

はじめに

ウルトミリス®
について髄膜炎菌感染症
についてその他の安全性
についてウルトミリス®の
投与にあたって効能又は効果、及び
投与対象患者について1. PNH
臨床試験2. aHUS
臨床試験3. gMG
臨床試験4. NMOSD
臨床試験

※本剤には10 mg/mL製剤(コルトミリス®点滴静注300 mg)と100 mg/mL製剤(コルトミリス®HI点滴静注300 mg/3 mL及びコルトミリス®HI点滴静注1100 mg/11 mL)がありますが、記載のない限り臨床データは10 mg/mL製剤によるものです。なお、10 mg/mL製剤は2024年9月2日付で承認整理しております。

安全性

コルトミリス®投与例は58例(うち日本人は9例)であり、これらを安全性解析対象集団として、主要投与期及び延長投与期*における安全性を評価しました。投与期間中央値(範囲)は89.93週(2.0~131.1週)[日本人集団で82.14週(50.1~98.1週)]でした。副作用は58例中26例(44.8%)に認められ、主な副作用は注入に伴う反応4例(6.9%)及び頭痛3例(5.2%)でした。また、日本人集団における副作用は9例中5例(55.6%)に認められ、その内訳はリンパ球数減少2例(22.2%)、膀胱炎、上気道感染、帯状疱疹、頭痛、紅斑 各1例(11.1%)でした。

重篤な有害事象は58例中11例(19.0%)に認められ、その内訳は髄膜炎菌性脳炎、感染、椎間板炎、髄膜炎菌性敗血症、肺炎、足関節部骨折、変形性脊椎症、乳腺浸潤性小葉癌、視神経脊髄炎偽再発、自殺念慮、肺塞栓症、深部静脈血栓症各1例でした。投与中止に至った有害事象は1例(気管支炎、髄膜炎菌性脳炎、ステノトロフォモナス感染)に認められました。本試験において有害事象による死亡は認められませんでした。

※ データカットオフ日: 2022年7月15日

全集団及び日本人集団の有害事象発現状況の概要(安全性解析対象集団)

	n(%)	
	全集団 (N=58)	日本人集団 (N=9)
有害事象	54(93.1)	9(100.0)
副作用	26(44.8)	5(55.6)
重篤な有害事象	11(19.0)	3(33.3)
投与中止に至った有害事象	1(1.7)	0
死亡	0	0

はじめに

コルトミリス®
について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

コルトミリス®の
投与にあたって

効能又は効果、及び
投与対象患者について

1. PNH
臨床試験

2. aHUS
臨床試験

3. gMG
臨床試験

4. NMOSD
臨床試験

臨床試験

全集団で5%以上に発現した有害事象(安全性解析対象集団)

n(%)

	全集団 (N=58)	日本人集団 (N=9)
有害事象	54(93.1)	9(100.0)
COVID-19	20(34.5)	0
頭痛	18(31.0)	3(33.3)
関節痛	7(12.1)	1(11.1)
背部痛	7(12.1)	2(22.2)
上気道感染	6(10.3)	2(22.2)
尿路感染	6(10.3)	0
膀胱炎	5(8.6)	2(22.2)
発熱	5(8.6)	0
便秘	4(6.9)	0
浮動性めまい	4(6.9)	0
疲労	4(6.9)	0
注入に伴う反応	4(6.9)	0
上咽頭炎	4(6.9)	0
口腔ヘルペス	4(6.9)	1(11.1)
嘔吐	4(6.9)	0
悪寒	3(5.2)	0
咳嗽	3(5.2)	0
下痢	3(5.2)	1(11.1)
排尿困難	3(5.2)	1(11.1)
胃食道逆流性疾患	3(5.2)	0
高血圧	3(5.2)	0
リンパ節症	3(5.2)	0
倦怠感	3(5.2)	0
片頭痛	3(5.2)	0
筋肉痛	3(5.2)	0
非心臓性胸痛	3(5.2)	0
副鼻腔炎	3(5.2)	0
ワクチン接種部位疼痛	3(5.2)	0
回転性めまい	3(5.2)	0

注：同一事象が同一患者に複数回発現した場合は1件として取り扱った。有害事象名はMedDRA/J ver. 25.0を用いて表示した。

はじめに

ウルトミリス®
について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

ウルトミリス®の
投与にあたって

効能又は効果、及び
投与対象患者について

1. PNH
臨床試験

2. aHUS
臨床試験

3. gMG
臨床試験

4. NMOSD
臨床試験

※本剤には10 mg/mL製剤(ユルトミリス®点滴静注300 mg)と100 mg/mL製剤(ユルトミリス®HI点滴静注300 mg/3 mL及びユルトミリス®HI点滴静注1100 mg/11 mL)がありますが、記載のない限り臨床データは10 mg/mL製剤によるものです。なお、10 mg/mL製剤は2024年9月2日付で承認整理しております。

(参考)有効性

(1)独立評価委員会により判定された初回の試験中再発までの期間[FAS]

ユルトミリス®群の主要投与期^{*1}における追跡評価期間中央値(範囲)は73.50週(11.00~117.71週)であり、独立評価委員会により判定された初回の試験中再発は認められませんでした(0例)。一方、外部プラセボ群の追跡評価期間中央値(範囲)は36.00週(1.86~117.71週)であり、独立評価委員会により判定された初回の試験中再発は20例(42.6%)に認められました。独立評価委員会により判定された初回の試験中再発までの期間について、ユルトミリス®群と外部プラセボ群で統計学的有意差が認められ($p < 0.0001$ ^{*2}) (検証的な解析結果)、ユルトミリス®群の外部プラセボ群に対する再発リスクの低下率は98.6%でした[ハザード比(95%CI): 0.014(0.000, 0.103)^{*3}]。また、日本人集団におけるユルトミリス®群の追跡評価期間中央値(範囲)は71.86週(53.00~86.86週)であり、独立評価委員会により判定された初回の試験中再発は認められませんでした(0例)。一方、外部プラセボ群の追跡評価期間中央値(範囲)は34.14週(7.71~86.86週)であり、独立評価委員会により判定された初回の試験中再発は2例に認められました。

なお、ユルトミリス®群の主要投与期及び延長投与期^{*4}における追跡評価期間中央値(範囲)は90.93週(11.00~135.14週)であり、独立評価委員会により判定された初回の試験中再発は認められませんでした(0例)。一方、外部プラセボ群の追跡評価期間中央値(範囲)は36.00週(1.86~135.14週)であり、独立評価委員会により判定された初回の試験中再発は20例(42.6%)に認められました。

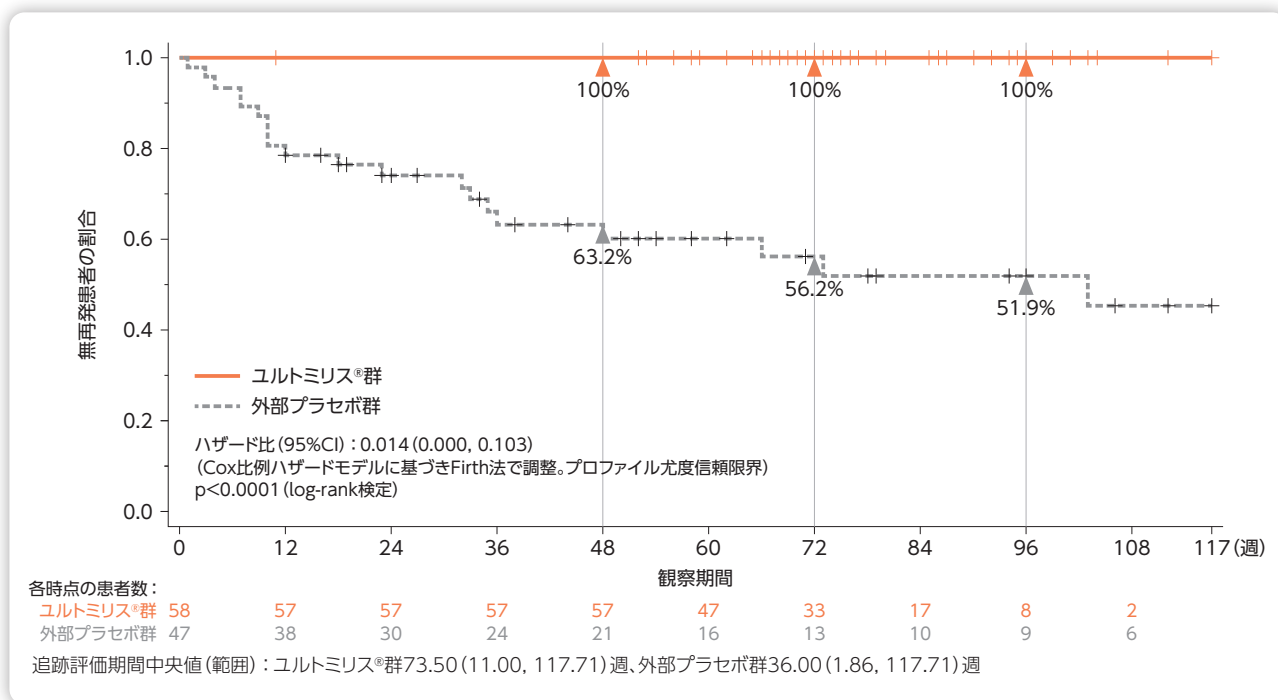
※1 データカットオフ日: 2022年3月15日

※2 log-rank検定

※3 Cox比例ハザードモデルに基づきFirth法で調整。プロファイル尤度信頼限界

※4 データカットオフ日: 2022年7月15日

独立評価委員会により判定された初回の試験中再発までの期間(主要評価項目、検証的な解析結果)



はじめに

ユルトミリス®
について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

ユルトミリス®の
投与にあたって

効能又は効果、及び
投与対象患者について

1. PNH
臨床試験

2. aHUS
臨床試験

3. gMG
臨床試験

4. NMOSD
臨床試験

臨床試験

独立評価委員会により判定された初回の試験中再発までの期間(サブグループ解析)

	n	日本人集団	
		ユルトミリス®群 (N=9)	外部プラセボ群 (N=5)
独立評価委員会判定で試験中再発が認められた患者		0	2
追跡評価期間(週)	中央値(最小値、最大値)	71.86(53.00,86.86)	34.14(7.71,86.86)

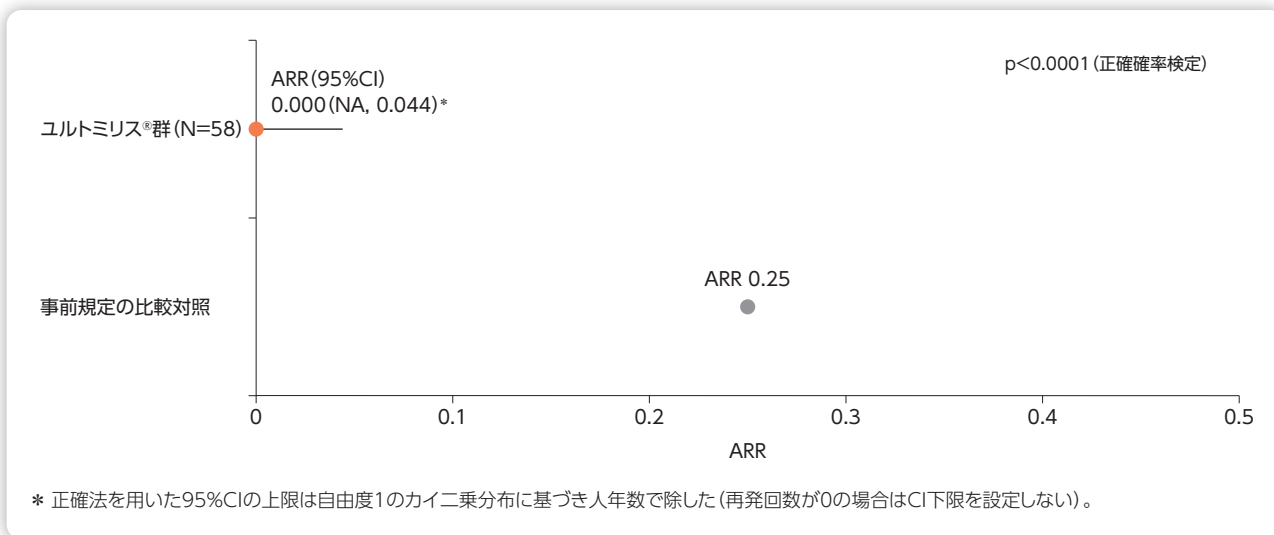
(2)独立評価委員会により判定された試験中再発の年間再発率(ARR) [FAS]

ユルトミリス®群の主要投与期*における追跡評価期間中央値(範囲)は73.50週(11.00~117.71週)であり、独立評価委員会により判定された試験中再発のARR(95%CI)(副次評価項目)は0.000(NA, 0.044)*でした。事前に比較対照として規定した再発率の0.25(1件/4人年)と比べて統計学的有意差が認められました[p<0.0001(正確確率検定)]。また、日本人集団におけるユルトミリス®群の追跡評価期間中央値(範囲)は71.86週(53.00~86.86週)であり、独立評価委員会により判定された試験中再発のARR(95%CI)(サブグループ解析)は0.000(NA, NA)でした。

※ データカットオフ日：2022年3月15日

* 正確法を用いた95%CIの上限は自由度1のカイ二乗分布に基づき人年数で除した(再発回数が0の場合はCI下限を設定しない)。

独立評価委員会により判定された試験中再発のARR(副次評価項目)



* 正確法を用いた95%CIの上限は自由度1のカイ二乗分布に基づき人年数で除した(再発回数が0の場合はCI下限を設定しない)。

はじめに

ユルトミリス®
について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

ユルトミリス®の
投与にあたって

効能又は効果、及び
投与対象患者について

1. PNH
臨床試験

2. aHUS
臨床試験

3. gMG
臨床試験

4. NMOSD
臨床試験

※本剤には10 mg/mL製剤(ユルトミリス®点滴静注300 mg)と100 mg/mL製剤(ユルトミリス®HI点滴静注300 mg/3 mL及びユルトミリス®HI点滴静注1100 mg/11 mL)がありますが、記載のない限り臨床データは10 mg/mL製剤によるものです。なお、10 mg/mL製剤は2024年9月2日付で承認整理しております。

(3) Hauser Ambulation Index (HAI) のベースラインからの臨床的に重要な悪化 [FAS]

歩行機能の評価指標であるHAIについて、ユルトミリス®群の主要投与期^{※1}における追跡評価期間中央値(範囲)は73.50週(11.00~117.71週)であり、HAIのベースラインからの臨床的に重要な悪化^{※2}は2例(3.4%)に認められました。一方、外部プラセボ群の追跡評価期間中央値(範囲)は36.00週(1.86~117.71週)であり、HAIのベースラインからの臨床的に重要な悪化は11例(23.4%)に認められました。ユルトミリス®群の外部プラセボ群に対する悪化のオッズ比(95%CI)は0.155(0.031, 0.771)であり、統計学的有意差が認められました[p=0.0228(ロジスティック回帰モデル*)]。また、日本人集団におけるHAIのベースラインからの臨床的に重要な悪化はユルトミリス®群[追跡評価期間中央値(範囲): 71.86週(53.00~86.86週)]及び外部プラセボ群[追跡評価期間中央値(範囲): 34.14週(7.71~86.86週)]ともに認められませんでした。

※1 データカットオフ日: 2022年3月15日

※2 臨床的に重要な悪化はベースラインに基づき規定し、「ベースラインが0点、かつ2点以上の増加」又は「ベースラインが0点超、かつ1点以上の増加」とした。

* ベースラインスコアで調整済みのロジスティック回帰モデル

HAIのベースラインからの臨床的に重要な悪化(副次評価項目)

Hauser Ambulation Index (HAI)		全集団	
		ユルトミリス®群 (N=58)	外部プラセボ群 (N=47)
HAIスコアのベースラインからの臨床的に重要な悪化	n	58	47
	なし、n(%)	56(96.6)	36(76.6)
	あり、n(%)	2(3.4)	11(23.4)
治療効果	臨床的に重要な悪化のオッズ比 (ユルトミリス®群/外部プラセボ群)	0.155	
	95%CI	0.031, 0.771	
	p値*	0.0228	

* ベースラインスコアで調整済みのロジスティック回帰モデル

HAIのベースラインからの臨床的に重要な悪化(サブグループ解析)

Hauser Ambulation Index (HAI)		日本人集団	
		ユルトミリス®群 (N=9)	外部プラセボ群 (N=5)
HAIスコアのベースラインからの臨床的に重要な悪化	n	9	5
	なし、n	9	5
	あり、n	0	0

はじめに

ユルトミリス®
について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

ユルトミリス®の
投与にあたって

効能又は効果、及び
投与対象患者について

1. PNH
臨床試験

2. aHUS
臨床試験

3. gMG
臨床試験

4. NMOSD
臨床試験

臨床試験

(4)EQ-5D indexスコアのベースラインからの変化量 [FAS]

健康状態(移動、セルフケア、普段の活動、痛み/不快感、不安/抑うつ)を評価したEQ-5D indexスコアについて、ユルトミリス®群の主要投与期*における追跡評価期間中央値(範囲)は73.50週(11.00~117.71週)であり、EQ-5D indexスコアのベースラインからの変化量の中央値(範囲)は、0.000(-0.33, 0.50)でした。一方、外部プラセボ群の追跡評価期間中央値(範囲)は36.00週(1.86~117.71週)であり、EQ-5D indexスコアのベースラインからの変化量の中央値(範囲)は0.000(-0.67, 0.41)でした。両群間で統計学的有意差は認められませんでした[p=0.0567(ANCOVA*)]。また、日本人集団におけるEQ-5D indexスコアのベースラインからの変化量の中央値(範囲)は、ユルトミリス®群[追跡評価期間中央値(範囲): 71.86週(53.00~86.86週)]で0.000(-0.10, 0.14)、外部プラセボ群[追跡評価期間中央値(範囲): 34.14週(7.71~86.86週)]で0.000(-0.20, 0.29)でした。

* データカットオフ日: 2022年3月15日

* 投与群を因子、ベースラインの順位を共変量としたベースラインからの順位付け変化量のANCOVA

EQ-5D indexスコアのベースラインからの変化量(副次評価項目)

EQ-5D index スコア		全集団	
		ユルトミリス®群 (N=58)	外部プラセボ群 (N=47)
EQ-5D index スコアのベースラインからの変化量	n	58	47
	平均値(標準偏差)	0.005(0.1522)	-0.043(0.2115)
	中央値	0.000	0.000
	最小値、最大値	-0.33, 0.50	-0.67, 0.41
	p値*	0.0567	

* 投与群を因子、ベースラインの順位を共変量としたベースラインからの順位付け変化量のANCOVA

EQ-5D indexスコアのベースラインからの変化量(サブグループ解析)

EQ-5D index スコア		日本人集団	
		ユルトミリス®群 (N=9)	外部プラセボ群 (N=5)
EQ-5D index スコアのベースラインからの変化量	n	9	5
	平均値(標準偏差)	0.004(0.0615)	0.057(0.1917)
	中央値	0.000	0.000
	最小値、最大値	-0.10, 0.14	-0.20, 0.29

はじめに

ユルトミリス®
について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

ユルトミリス®の
投与にあたって

効能又は効果、及び
投与対象患者について

1. PNH
臨床試験

2. aHUS
臨床試験

3. gMG
臨床試験

4. NMOSD
臨床試験

※本剤には10 mg/mL製剤(ユルトミリス®点滴静注300 mg)と100 mg/mL製剤(ユルトミリス®HI点滴静注300 mg/3 mL及びユルトミリス®HI点滴静注1100 mg/11 mL)がありますが、記載のない限り臨床データは10 mg/mL製剤によるものです。なお、10 mg/mL製剤は2024年9月2日付で承認整理しております。

(5)EQ-5D VASスコアのベースラインからの変化量 [FAS]

患者自身が健康状態を評価したEQ-5D VASについて、ユルトミリス®群の主要投与期*における追跡評価期間中央値(範囲)は73.50週(11.00~117.71週)であり、EQ-5D VASスコアのベースラインからの変化量の中央値(範囲)は0.5(-45, 40)でした。一方、外部プラセボ群の追跡評価期間中央値(範囲)は36.00週(1.86~117.71週)であり、EQ-5D VASスコアのベースラインからの変化量の中央値(範囲)は0.0(-28, 40)でした。また、日本人集団におけるEQ-5D VASスコアのベースラインからの変化量の中央値(範囲)はユルトミリス®群 [追跡評価期間中央値(範囲): 71.86週(53.00~86.86週)]で-1.0(-11, 10)、外部プラセボ群 [追跡評価期間中央値(範囲): 34.14週(7.71~86.86週)]で10.0(0, 40)でした。

※ データカットオフ日: 2022年3月15日

EQ-5D VASスコアのベースラインからの変化量(副次評価項目)

EQ-5D VAS スコア		全集団	
		ユルトミリス®群 (N=58)	外部プラセボ群 (N=47)
EQ-5D VAS スコアのベースラインからの変化量	n	58	47
	平均値(標準偏差)	2.6(14.07)	0.6(16.39)
	中央値	0.5	0.0
	最小値、最大値	-45, 40	-28, 40

EQ-5D VASスコアのベースラインからの変化量(サブグループ解析)

EQ-5D VAS スコア		日本人集団	
		ユルトミリス®群 (N=9)	外部プラセボ群 (N=5)
EQ-5D VAS スコアのベースラインからの変化量	n	9	5
	平均値(標準偏差)	-2.8(7.66)	14.4(15.63)
	中央値	-1.0	10.0
	最小値、最大値	-11, 10	0, 40

はじめに

ユルトミリス®
について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

ユルトミリス®の
投与にあたって

効能又は効果、及び
投与対象患者について

1. PNH
臨床試験

2. aHUS
臨床試験

3. gMG
臨床試験

4. NMOSD
臨床試験

臨床試験

(6) EDSSのベースラインからの臨床的に重要な悪化 [FAS]

神経症状の評価指標(中枢神経系の機能及び運動能と日常生活制限の指標)のEDSSについて、ユルトミリス[®]群の主要投与期^{*1}における追跡評価期間中央値(範囲)は73.50週(11.00~117.71週)であり、EDSSのベースラインからの臨床的に重要な悪化^{*2}は6例(10.3%)に認められました。一方、外部プラセボ群の追跡評価期間中央値(範囲)は36.00週(1.86~117.71週)であり、EDSSのベースラインからの臨床的に重要な悪化は11例(23.4%)に認められました。また、日本人集団におけるEDSSのベースラインからの臨床的に重要な悪化は、ユルトミリス[®]群[追跡評価期間中央値(範囲): 71.86週(53.00~86.86週)]で1例に認められ、外部プラセボ群[追跡評価期間中央値(範囲): 34.14週(7.71~86.86週)]では認められませんでした。

※1 データカットオフ日: 2022年3月15日

※2 臨床的に重要な悪化はベースラインに基づき規定し、「ベースラインが0、かつ2点以上増加」、「ベースラインが1~5、かつ1点以上増加」、「ベースラインが5を超えており、かつ0.5以上の増加」とした。

EDSSのベースラインからの臨床的に重要な悪化(副次評価項目)

EDSS スコア		全集団	
		ユルトミリス [®] 群 (N=58)	外部プラセボ群 (N=47)
EDSSのベースラインからの臨床的に重要な悪化	n	58	47
	なし、n(%)	52(89.7)	36(76.6)
	あり、n(%)	6(10.3)	11(23.4)
治療効果	オッズ比(ユルトミリス [®] 群/外部プラセボ群)	0.332	

EDSSのベースラインからの臨床的に重要な悪化(サブグループ解析)

EDSS スコア		日本人集団	
		ユルトミリス [®] 群 (N=9)	外部プラセボ群 (N=5)
EDSSのベースラインからの臨床的に重要な悪化	n	9	5
	なし、n	8	5
	あり、n	1	0

はじめに

ユルトミリス[®]
について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

ユルトミリス[®]の
投与にあたって

効能又は効果、及び
投与対象患者について

1. PNH
臨床試験

2. aHUS
臨床試験

3. gMG
臨床試験

4. NMOSD
臨床試験

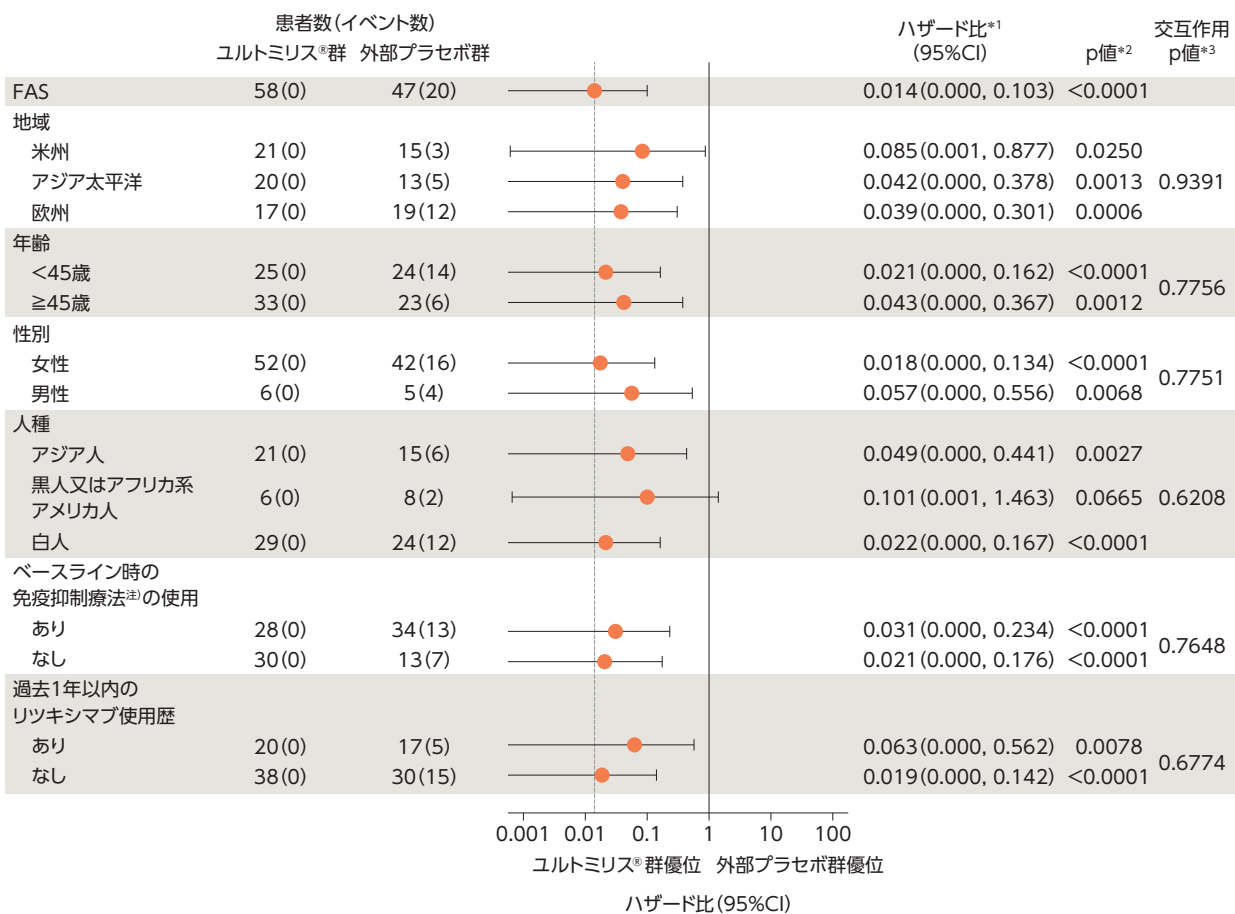
※本剤には10 mg/mL製剤(ユルトミリス®点滴静注300 mg)と100 mg/mL製剤(ユルトミリス®HI点滴静注300 mg/3 mL及びユルトミリス®HI点滴静注1100 mg/11 mL)がありますが、記載のない限り臨床データは10 mg/mL製剤によるものです。なお、10 mg/mL製剤は2024年9月2日付で承認整理しております。

(7) 主要評価項目に関するサブグループ解析 [FAS]

ユルトミリス®群の主要投与期*における追跡評価期間中央値(範囲)は73.50週(11.00~117.71週)でした。一方、外部プラセボ群の追跡評価期間中央値(範囲)は36.00週(1.86~117.71週)でした。主要評価項目の独立評価委員会により判定された初回の試験中再発までの期間についてサブグループ解析を実施したところ、黒人又はアフリカ系アメリカ人を除くサブグループにおいて、ハザード比の95%CIの上限は1未満でした。

※ データカットオフ日：2022年3月15日

独立評価委員会により判定された初回の試験中再発までの期間に関するサブグループ解析



*1 投与群を共変量としたCox比例ハザードモデル(プロファイル尤度信頼限界を適用したFirth法で調整)

*2 log-rank検定

*3 交互作用項を含むCox比例ハザードモデル

注) 本邦では一部の免疫抑制療法はNMOSDの適応はない

はじめに

ユルトミリス®
について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

ユルトミリス®の
投与にあたって

効能又は効果、及び
投与対象患者について

1. PNH
臨床試験

2. aHUS
臨床試験

3. gMG
臨床試験

4. NMOSD
臨床試験



抗補体(C5)モノクローナル抗体製剤

薬価基準収載



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)

日本標準商品分類番号	876399	
承認番号	HI 300mg/3mL 30300AMX00316000	HI 1100mg/11mL 30300AMX00315000
販売開始年月	2021年12月	2021年12月

貯法：凍結を避け、2～8℃で保存
有効期間：18ヵ月

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、9.1.1.1、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、非典型型溶血性尿毒症症候群、全身型重症筋無力症あるいは視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)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

〈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]
- 〈非典型型溶血性尿毒症症候群〉
- * 5.4 補体制御異常による非典型型溶血性尿毒症症候群[※]の患者に使用すること。
- ※「非典型型溶血性尿毒症症候群(aHUS)診療ガイド2023」(日本腎臓学会・日本小児科学会・日本血液学会・日本補体学会・日本移植学会)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)。
- 〈全身型重症筋無力症(免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限定)〉
- 5.6 本剤は、抗アセチルコリン受容体抗体陽性の患者に使用すること。
- 5.7 本剤は、ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に、以下に示す患者への投与を考慮すること。
 - ・免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法を施行しても症状の管理が困難な患者
 - ・合併症や副作用等により、免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法の施行が困難な患者
- 〈視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)の再発予防〉
- ** 5.8 本剤は、視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)[※]の患者に使用すること。
- ※「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)を参考にすること。
- 5.9 抗アクアポリン4抗体陽性の患者に投与すること。

6. 用法及び用量

- 〈発作性夜間ヘモグロビン尿症、全身型重症筋無力症(免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限定)及び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〉
- 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。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈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

〈全身型重症筋無力症(免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限定)〉

- 7.4 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

- 7.5 本剤の全身型重症筋無力症患者を対象とした臨床試験では、ほとんどの治療反応例で投与開始18週後までに症状の改善が得られた。投与開始18週後までに症状の改善が認められない患者では、リスクベネフィットを考慮し、本剤の投与中止を検討すること。

3. 組成・性状

3.1 組成

製剤	ユルトミリスHI点滴静注 300mg/3mL	ユルトミリスHI点滴静注 1100mg/11mL	
	1バイアル(ストッパー付) 3mL中	1バイアル(ストッパー付) 11mL中	
有効成分	ラブリズマブ(遺伝子組換え) 300mg	1,100mg	
添加剤	リン酸二水素ナトリウム一水和物	13.7mg	50.3mg
	リン酸一水素ナトリウム七水和物	13.3mg	48.6mg
	ポリソルベート80	1.5mg	5.5mg
	ヒアルギニン	13.0mg	47.6mg
	精製白糖	150mg	550mg

本剤は、チャイニ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HI点滴静注300mg/3mL ユルトミリスHI点滴静注1100mg/11mL
性状	無色～微黄色の半透明の液
pH	pH7.4
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(50mg/mL))

4. 効能又は効果

- 発作性夜間ヘモグロビン尿症
- 非典型型溶血性尿毒症症候群
- 全身型重症筋無力症(免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限定)
- 視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)の再発予防

5. 効能又は効果に関連する注意

〈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、1.2、9.1.1、9.1.2、11.1.1、11.1.2、17.1.1-17.1.6 参照]

〈視神経髄膜炎スペクトラム障害（視神経髄膜炎を含む）の再発予防〉

7.6 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

7.7 本剤の血中濃度低下により再発のおそれがあるため、投与間隔を遵守すること。

7.8 本剤を一定期間投与後、再発の頻度について検討し、再発の頻度の減少が認められない患者では、本剤の投与中止を検討すること。

〈効能共通〉

** 7.9 免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法（透析を除く）の施行により、本剤の血清中濃度が低下するので、下表を参考に本剤の補充投与を考慮すること。補充投与後は患者の状態を慎重に観察すること。〔10.2 参照〕

体重	直近の本剤投与量	本剤の補充用量	本剤の補充用量
本剤の補充投与の時期	—	血液浄化療法施行後4時間以内	免疫グロブリン大量静注療法後4時間以内
40kg以上60kg未満	2,400mg	1,200mg	600mg
	3,000mg	1,500mg	
60kg以上100kg未満	2,700mg	1,500mg	600mg
	3,300mg	1,800mg	
100kg以上	3,000mg	1,500mg	600mg
	3,600mg	1,800mg	

7.10 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。

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〕

〈非典型型溶血性尿毒症症候群〉

8.2 本剤投与開始後は血小板数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、本剤の投与と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

特に荚膜形成細菌（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。

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

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症、全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状）の管理が困難な場合に限る）及び〈視神経髄膜炎スペクトラム障害（視神経髄膜炎を含む）の再発予防〉

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。

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）〔7.9 参照〕	人免疫グロブリン製剤との併用投与によって本剤の効果が減弱するおそれがあるため、併用する場合には、本剤の補充投与を考慮すること。	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。
エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）	本剤の効果が減弱するおそれがあるため、本剤による治療を開始する場合には、エフガルチギモド アルファのサイクル投与における最終投与から2週間後以降に投与することが望ましい。	エフガルチギモド アルファにより、本剤を含む胎児性Fc受容体（FcRn）に結合する薬剤の血清中濃度が低下する可能性がある。

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 髄膜炎菌感染症（0.4%）

髄膜炎又は敗血症を発生し、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。髄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 重篤な感染症（1.9%）

播種性球菌感染症、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	—	悪心、下痢、嘔吐	消化不良、腹痛	—
一般・全身障害および投与部位の状態	—	疲労、発熱	インフルエンザ様疾患、悪寒	無力症
** 感染症および寄生虫	—	上気道感染、上咽頭炎、尿路感染	—	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	—	関節痛、四肢痛	筋肉痛、筋痙攣、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	蕁麻疹	—

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。

14.1.2 滅菌シリンジでバイアルから必要量を抜き取り、日局生理食塩液を用い、点滴バッグ等で本剤を希釈する。本剤1バイアルの希釈に必要な日局生理食塩液の量及び希釈後の本剤の濃度は下表を参考にすること。

本剤1バイアルの希釈に必要な日局生理食塩液の量及び希釈後の本剤の濃度

	本剤（1バイアル）	希釈に必要な日局生理食塩液（1バイアルあたり）	希釈後の本剤の濃度
ユルトミスH点滴静注300mg/3mL	3mL	3mL	50mg/mL
ユルトミスH点滴静注1100mg/11mL	11mL	11mL	50mg/mL

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。

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。

14.1.7 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24時間以内に、常温保存では4時間以内に使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 0.2又は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。

14.2.3 希釈した液の投与速度は、以下の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。

初回及び2回目以降投与時の最大投与速度

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	8mL/時	8mL/時
10kg以上20kg未満	16mL/時	16mL/時
20kg以上30kg未満	30mL/時	33mL/時
30kg以上40kg未満	46mL/時	49mL/時
40kg以上60kg未満	64mL/時	65mL/時
60kg以上100kg未満	92mL/時	98mL/時
100kg以上	144mL/時	144mL/時

補充投与時の最大投与速度

体重	補充用量	最大投与速度
40kg以上60kg未満	600mg	48mL/時
	1200mg	57mL/時
	1500mg	60mL/時
60kg以上100kg未満	600mg	60mL/時
	1500mg	83mL/時
	1800mg	86mL/時
100kg以上	600mg	71mL/時
	1500mg	120mL/時
	1800mg	127mL/時

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産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

一般的名称：

ラブリズマブ（遺伝子組換え）

Ravulizumab (Genetical Recombination) (JAN)

分子式：

H鎖 C₂₂₀₈H₃₃₇₉N₅₇₉O₃₈₁S₁₈

L鎖 C₁₀₁₆H₁₅₈₃N₂₇₁O₃₃₄S₆

本質：

ラブリズマブは、遺伝子組換えヒト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F₁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部の残り及び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産生される。ラブリズマブは、448個のアミノ酸残基からなるH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、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。

〈非典型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、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。

〈全身型重症筋無力症(免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る)〉

21.6 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。

21.7 本剤の投与が、全身型重症筋無力症の診断、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。

〈視神経髄炎スペクトラム障害(視神経髄炎を含む)の再発予防〉

21.8 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。

21.9 本剤の投与が、視神経髄炎スペクトラム障害(視神経髄炎を含む)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

〈ультミリスH点滴静注300mg/3mL〉

3mL[1バイアル]

〈ультミリスH点滴静注1100mg/11mL〉

11mL[1バイアル]

詳細は電子添文をご参照いただき、改訂にご留意ください。

製造販売元[文献請求先及び問い合わせ先]

アレクシオンファーマ合同会社

メディカル インフォメーション センター

フリーダイヤル:0120-577657

