

総合製品情報概要

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

目次

開発の経緯	4
ユルトミリス®の特徴	6
製品情報(ドラッグインフォメーション)	8
臨床成績	16
発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)	
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)	16
2-1. 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)	29
2-2. 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	40
3-1. 第Ib/Ⅱ相試験(ALXN1210-PNH-103試験、ALXN1210-PNH-201試験)(海外データ)	43
3-2. 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)	46
非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)	
4. 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)	51
5. 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)	68
全身型重症筋無力症(全身型MG)	
6. 国際共同第Ⅲ相試験(補体阻害剤未治療の全身型MG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)	90
視神経脊髄炎スペクトラム障害(NMOSD)	
7. 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)	106
薬物動態	120
1. 吸収	120
2. 分布	137
3. 代謝	137
4. 排泄	137

薬効薬理	138
1. 作用機序	138
2. 非臨床試験	140
安全性薬理試験及び毒性試験	141
1. 安全性薬理試験	141
2. 毒性試験	141
有効成分に関する理化学的知見	143
製剤学的事項	144
取扱い上の注意	145
包装	145
関連情報	146
主要文献	148
製造販売業者の氏名又は名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む) ...	149

開発の経緯

ユルトミリス[®] [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容血のリスクを抑えることを目的として設計されました。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投与回数が少なくなるよう薬物動態/薬力学(PK/PD)プロファイルが改良されています。

^{*}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深刻な後天性の溶血性疾患です。PNHに対する治療薬であるエクリズマブ^{*}はPNH患者の溶血を抑制しますが、一部の患者ではC5が十分に阻害されず、ブレイクスルー溶血のリスクや¹⁾、血栓塞栓事象の発現リスクが再び高まることで生命を脅かすPNH関連症状のリスクが残るとの報告があります²⁾。したがって、全てのPNH患者で投与期間を通して溶血をより抑制する治療法が求められています。

ユルトミリス[®]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した。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、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検討され、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、2019年6月に「発作性夜間ヘモグロビン尿症」を効能又は効果として製造販売承認を取得しました。

^{*}効能又は効果(抜粋)
発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制

非典型溶血性尿毒症症候群(atypical hemolytic uremic syndrome：以下、aHUS)は、血小板減少、溶血性貧血、急性腎障害を3徴とする補体介在性血栓性微小血管症(thrombotic microangiopathy：以下、TMA)を呈する極めて稀な疾患です。エクリズマブ^{*}はaHUSに対する治療薬ですが、維持期は2週間隔(体重10 kg以上の患者)又は3週間隔(体重5 kg以上10 kg未満の患者)での静脈内投与が必要です。

ユルトミリス[®]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検討され、2020年9月に「非典型溶血性尿毒症症候群」を効能又は効果として製造販売承認を取得しました。

^{*}効能又は効果(抜粋)
非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制

重症筋無力症(myasthenia gravis：以下、MG)は神経筋伝達異常によって引き起こされる稀な後天性自己免疫性神経障害であり、自己抗体が神経筋接合部の受容体分子を認識することで制御不能な終末補体活性化がもたらされます。MGは筋力低下が全身に及ぶ全身型MGと眼の症状に限局する眼筋型MGに分類されますが、全身型MGでは神経筋炎症とそれに続発する臨床所見が

全ての随意筋群に認められます。全身型MGの治療法としては、経口ステロイド*、免疫抑制剤*、血液浄化療法、免疫グロブリン静注療法*、エクリズマブ*などの分子標的薬がありますが、利便性や治療患者の限定といった観点から十分ではなく、少ない治療・通院回数で症状を長期的にコントロールできる治療法が求められています。

ユルトミリス[®]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全身型MG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全身型MG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月に抗アセチルコリン受容体抗体陽性の「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。その後、全身型MG患者を対象としたC5阻害薬(ユルトミリス[®]及びエクリズマブ)の国際レジストリ長期観察試験、ならびに全身型MG患者を対象とした臨床試験の既存データの追加解析結果より、免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法の治療歴のない全身型MG患者に対してもユルトミリス[®]は有用であることが示唆されたことなどを受け、効能又は効果を抗AChR抗体陽性の「全身型重症筋無力症(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限る)」とする製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2025年4月に承認されました。

* 本邦では一部のステロイド、免疫抑制剤及び免疫グロブリン静注療法にはMGの適応はない。

※効能又は効果(抜粋)

全身型重症筋無力症(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限る)

視神経脊髄炎スペクトラム障害(neuromyelitis optica spectrum disorder: 以下、NMOSD)は、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す。疾患の経過は予測不能ですが、再発のたびに神経障害が段階的に蓄積されていきます。血清中の抗アポリン4(aquaporin-4, AQP4)抗体が中枢神経のアストロサイト表面に発現しているAQP4に結合し補体を活性化することで引き起こされる補体依存性細胞傷害が主たる病態です。NMOSD患者に対する急性期の治療としてステロイドパルス療法、その効果が不十分な場合に血液浄化療法や免疫グロブリン静注療法*、NMOSDの再発予防として経口ステロイド*、免疫抑制剤*、補体阻害剤のエクリズマブ*などの抗体製剤などがありますが、頻回の通院や点滴静注の負担などの利便性の観点から新たな治療法が求められています。

本邦では、2019年12月より実施された日本人を含むNMOSD患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において8週間隔の維持投与で有効性及び安全性が検討され、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」を効能又は効果として製造販売承認を取得しました。

* 本邦では一部の免疫抑制療法はNMOSDの適応はない。

※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

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2019年6月に承認され、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検討され、2021年8月に製造販売承認を取得しました。その後10 mg/mL製剤(ユルトミリス[®]点滴静注300 mg)は2024年4月に薬価基準収載削除されました。

ユルトミリス®の特徴

1

補体C5に高い親和性を有し、特異的に結合するヒト化抗C5モノクローナル抗体製剤です。

(p138、p143参照)

2

PNH患者にユルトミリス®を初回投与後、血清中濃度は投与後30分以内に治療濃度域に到達し、8週に1回の維持用量の投与で、26週間の治療期間を通して血清中濃度は治療濃度域で推移しました。aHUS患者にユルトミリス®の維持用量を4週に1回又は8週に1回投与した後、血清中濃度は26週間の治療期間を通して治療濃度域で推移しました。全身型MG患者にユルトミリス®を初回投与後、血清中濃度は投与後30分以内に治療濃度域に到達し、8週に1回の維持用量の投与で、26週間の治療期間を通して血清中濃度は治療濃度域で推移しました。また、NMOSD患者にユルトミリス®を初回投与後、血清中濃度は投与後60分以内に治療濃度域に到達し、8週に1回の維持用量の投与で、106週間の治療期間を通して血清中濃度は治療濃度域で推移しました。

(p120、p122、p124、p126、p128、p130、p132参照)

3

発作性夜間ヘモグロビン尿症の維持投与スケジュールは8週に1回です*。

※発作性夜間ヘモグロビン尿症の用法及び用量は「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。」です。

非典型溶血性尿毒症症候群の維持投与スケジュールは、8週もしくは4週(体重5 kg以上、20 kg未満)に1回です*。

※非典型溶血性尿毒症症候群の用法及び用量は「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。」です。

全身型重症筋無力症の維持投与スケジュールは8週に1回です*。

※全身型重症筋無力症の用法及び用量は「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。」です。

視神経脊髄炎スペクトラム障害の維持投与スケジュールは8週に1回です*。

※視神経脊髄炎スペクトラム障害の用法及び用量は「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。」です。

(p10~12参照)

4

<発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)>

補体阻害剤未治療のPNH患者において、Day 183までの輸血回避達成率及びDay 29からDay 183までの調整乳酸脱水素酵素(LDH)値の正常化達成率で、ユルトミリス®のエクリズマブに対する非劣性が検証されました。

(p20~21参照)

エクリズマブからユルトミリス®に切り替えたPNH患者において、ベースラインからDay 183までのLDH値の変化率で、ユルトミリス®のエクリズマブに対する非劣性が検証されました。

(p33参照)

5

<非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS)>

補体阻害剤未治療の12歳以上のaHUS患者において、ユルトミリス[®]のDay 183までのTMA完全奏効は53.6%で達成されました。

さらに、52週のカットオフ日までのTMA完全奏効は、60.7%で達成されました。

(p54参照)

補体阻害剤未治療の18歳未満のaHUS患者において、ユルトミリス[®]のDay 183までのTMA完全奏効は77.8%で達成されました。

さらに、52週のカットオフ日までのTMA完全奏効は、94.4%で達成されました。

承認用量よりも低用量が使用された症例を含みます。

(p72参照)

エクリズマブからユルトミリス[®]に切り替えたaHUS患者において、血液学的パラメータ(血小板数、LDH値、ヘモグロビン値)、推算糸球体濾過量(eGFR)は26週間の初期評価期間中及び継続期間の52週完了時まで顕著な変化はみられませんでした。

承認用量よりも低用量が使用された症例を含みます。

(p81~84参照)

6

<全身型重症筋無力症(全身型MG)(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限る)>

補体阻害剤未治療の抗アセチルコリン受容体抗体陽性の成人全身型MG患者において、Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living(MG-ADL)総スコアのベースラインから26週時までの変化量に関し、ユルトミリス[®]はプラセボと比較して有意な改善^{*}が認められました(検証的な解析結果)。

^{*}最小二乗平均値の差: -1.6, p=0.0009(制限付き最尤法に基づく反復測定混合効果モデル、ベースラインでのMG-ADL総スコアを固定共変量として組み込んだ)

(p94参照)

7

<視神経脊髄炎スペクトラム障害(NMOSD; 視神経脊髄炎を含む)の再発予防>

補体阻害剤未治療の抗AQP4抗体陽性の成人NMOSD患者において、独立評価委員会により判定された初回の試験中再発はユルトミリス[®]群で0例(0%)^{*1}、外部プラセボ群で20例(42.6%)^{*2}に認められました。また、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(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^{*3}。

^{*1} 主要投与期における追跡評価期間中央値(範囲): 73.50週(11.00~117.71週)

^{*2} 追跡評価期間中央値(範囲): 36.00週(1.86~117.71週)

^{*3} ハザード比(95%CI): 0.014(0.000, 0.103)(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)、p<0.0001(log-rank検定)

(p110参照)

8

重大な副作用として髄膜炎菌感染症、重篤な感染症、infusion reactionが報告されています。主な副作用として、10%以上の副作用は頭痛、1%以上10%未満の副作用は悪心、下痢、嘔吐、疲労、発熱、上気道感染、上咽頭炎、尿路感染、注入に伴う反応、関節痛、四肢痛、浮動性めまい、そう痒症、発疹が報告されています。

電子添文の副作用の項及び臨床成績の項の安全性の結果をご参照ください。

製品情報(ドラッグインフォメーション)

2025年4月改訂(第10版、効能変更)の電子添文に基づき作成
 注)電子添文に記載すべき内容がない項目については、欠番となっています。

1. 警告

- 1.1 本剤の投与により髄膜炎菌感染症を発症することがあり、死亡に至るおそれもあるため、以下の点に十分注意すること。[5.1、9.1.1、11.1.1 参照]
- 1.1.1 本剤の投与に際しては、髄膜炎菌感染症の初期徴候(発熱、頭痛、項部硬直等)に注意して観察を十分に行い、髄膜炎菌感染症が疑われた場合には、直ちに診察し、抗菌剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 1.1.2 緊急な治療を要する場合等を除いて、原則、本剤投与前に髄膜炎菌に対するワクチンを接種すること。必要に応じてワクチンの追加接種を考慮すること。
- 1.1.3 髄膜炎菌感染症は致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで、あるいは髄膜炎菌感染症の診断及び治療が可能な医療施設との連携下で投与すること。
- 1.1.4 髄膜炎菌感染症のリスクについて患者に説明し、当該感染症の初期徴候を確実に理解させ、髄膜炎菌感染症に関連する症状が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。
- 1.2 本剤は、発作性夜間ヘモグロビン尿症、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]

(設定理由)

- 1.1 終末補体複合体C5b-9は髄膜炎菌等の莢膜形成細菌に対する免疫機能に関与しています。本剤はC5からC5a及びC5bへの開裂を阻害し、終末補体複合体C5b-9産生を抑制することから、重度の感染症や敗血症、特に髄膜炎菌等感染症に対する免疫機能が低下する可能性があります。

本剤のPNH患者に対する臨床試験において、髄膜炎菌感染症が4例(髄膜炎菌感染2例、髄膜炎菌性敗血症2例)、また、NMOSD患者に対する臨床試験において2例(髄膜炎菌性脳炎1例、髄膜炎菌性敗血症1例)が報告されており、aHUS患者及び全身型MG患者に対する臨床試験では、髄膜炎菌感染症の報告はありませんでした。2022年12月31日時点の全世界の製造販売後安全性情報では、髄膜炎菌感染症は8例報告されています。また、他の終末補体阻害剤であるエクリズマブによる死亡例が国内製造販売後に報告されています。

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

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

- 1.2 補体阻害剤未治療のPNH患者及びエクリズマブ治療中のPNH患者の両集団において、本剤投与により急速、完全かつ持続的なC5阻害が得られ(投与後30分以内に測定後、血清中遊離C5濃度が0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満)、血管内溶血を抑制することで、輸血(及び輸血に伴う負荷やリスク)、貧血、ブレイクスルー溶血等のPNHに伴う続発症を改善することが認められています。その一方で、本剤投与による重篤な感染症の発症や本剤投与中止時の重篤な血管内溶血の誘発が懸念されています。また、aHUS、全身型MG及びNMOSDも同様に髄膜炎菌感染症等の重篤な感染症を発症することがあります。したがって、本剤は、PNH、aHUS、全身型MGあるいはNMOSDに十分な知識を持つ医師のもとで、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与する必要があります。また、本剤は疾病を完治させる薬剤ではないことを含めて、本剤の有効性と安全性を患者に説明する必要があることから、エクリズマブと同様に警告として設定しました。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 髄膜炎菌感染症に罹患している患者[症状を悪化させるおそれがある。]

2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(設定理由)

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

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

3. 組成・性状

3.1 組成

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

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300 mg/3 mL ユルトミリスHI点滴静注1100 mg/11 mL
性状	無色～微黄色の半透明の液
pH	pH 7.4
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(50 mg/mL))

4. 効能又は効果

○発作性夜間ヘモグロビン尿症

○非典型溶血性尿毒症症候群

○全身型重症筋無力症(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

製品情報(ドラッグインフォメーション)

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、1.2、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(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限り)〉

5.6 本剤は、抗Aセチルコリン受容体抗体陽性の患者に使用すること。

〈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〉

5.7 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。

5.8 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(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限り)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 初回投与と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(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限り)〉

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。

〈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。

製品情報(ドラッグインフォメーション)

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。

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等を定期的にモニタリングし、改善傾向が認められない場合は、本剤の投与継続の要否を検討すること。

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 髄膜炎菌感染症の既往のある患者

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

9.1.2 感染症の患者又は感染症が疑われる患者

特に莢膜形成細菌(髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌等)による感染症に罹患しやすくなる可能性がある。[5.1、11.1.1、11.1.2 参照]

9.5 妊婦

妊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(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〉

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

〈非典型溶血性尿毒症症候群〉

9.7.2 体重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。

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 ^{3, 4, 5)} 。
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。

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症し、急激に重症化することがあるので、本剤の投与に際しては、当該感染症の初期徴候(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%)

播種性淋菌感染症、肺炎球菌感染、インフルエンザ菌感染等の重篤な感染症があらわれることがある。[5.1、9.1.2 参照]

11.1.3 infusion reaction(頻度不明)

ショック、アナフィラキシー等があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	10%以上	1%以上10%未満	1%未満	頻度不明
胃腸障害	—	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症	—	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	—

製品情報(ドラッグインフォメーション)

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。

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300 mg/3 mL	3 mL	3 mL	50 mg/mL
ユルトミスH点滴静注1100 mg/11 mL	11 mL	11 mL	50 mg/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
5 kg以上10 kg未満	8 mL/時	8 mL/時
10 kg以上20 kg未満	16 mL/時	16 mL/時
20 kg以上30 kg未満	30 mL/時	33 mL/時
30 kg以上40 kg未満	46 mL/時	49 mL/時
40 kg以上60 kg未満	64 mL/時	65 mL/時
60 kg以上100 kg未満	92 mL/時	98 mL/時
100 kg以上	144 mL/時	144 mL/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
40 kg以上60 kg未満	600 mg	48 mL/時
	1200 mg	57 mL/時
	1500 mg	60 mL/時
60 kg以上100 kg未満	600 mg	60 mL/時
	1500 mg	83 mL/時
	1800 mg	86 mL/時
100 kg以上	600 mg	71 mL/時
	1500 mg	120 mL/時
	1800 mg	127 mL/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(60 mg/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⁶⁾。

発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH)

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)^{7, 8)}

7) 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)
 8) 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

継続期間(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[®] 継続群>

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

<キュルトミリス[®] 切替群>

キュルトミリス [®] 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
(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。

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(層別因子:輸血歴及びLDH)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(ユルトミリス[®]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。さらにユルトミリス[®]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。これら2つの主要評価項目の非劣性をもって本試験の主目的が達成されることとした。

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)を共変数として解析した。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、以下の主要な副次評価項目について、1. から順に検定を行うこととした。

主要な副次評価項目の解析では、閉検定手順を用い、いずれかの検定で有意性が認められなかった場合に、それ以降の検定を実施しないこととした。

1. 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の上限が非劣性マージン(NIM)として設定した20%を下回った場合、ユルトミリス[®]はエクリズマブに対して非劣性であるとした。
2. FACIT-Fatigue総スコアの変化量では、群間差の95%CIの下限がNIMとして設定した-5を上回った場合、ユルトミリス[®]はエクリズマブに対して非劣性であるとした。
3. 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NIMとして設定した20%を下回った場合、ユルトミリス[®]はエクリズマブに対して非劣性であるとした。
4. 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NIMとして設定した-20%を上回った場合、ユルトミリス[®]はエクリズマブに対して非劣性であるとした。

主要な副次評価項目の全てで非劣性が示された場合、閉検定手順を用いて、以下の順序で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。

1. Day 183までのブレイクスルー溶血発現患者の割合
2. ベースラインからDay 183までのLDH値の変化率
3. Day 29からDay 183までのLDH値の正常化達成率
4. ベースラインからDay 183までのFACIT-Fatigue総スコアの変化
5. Day 183までの輸血回避達成率

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。

全ての評価項目について、観察時点ごとの推移についても評価を行った。

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

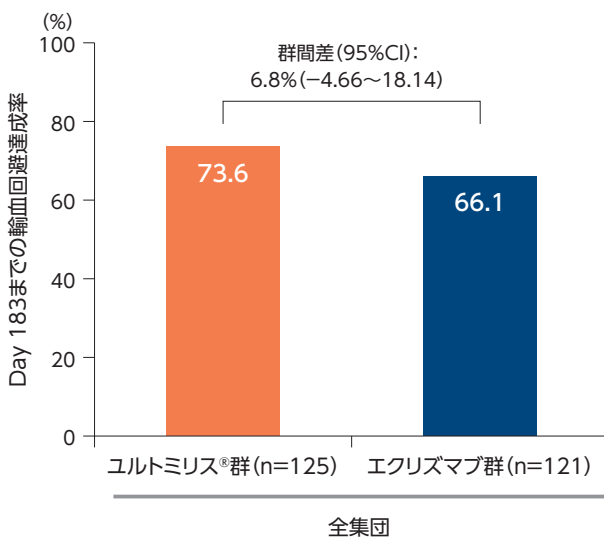
* LDH値のULNは246 U/L、[†] n=123、[‡] n=118、[§] n=241、^{||} n=124、[¶] n=120、[#] n=244

臨床成績

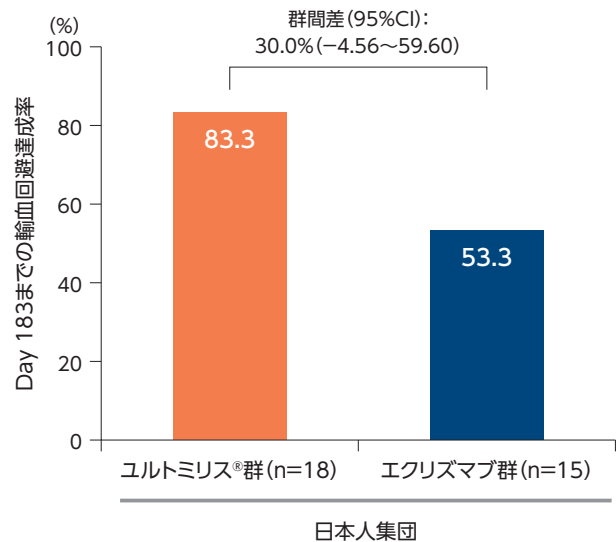
● Day 183までの輸血回避達成率 [主要評価項目、検証的な解析結果、FAS、サブグループ解析を含む]

Day 183までの輸血回避達成率は、ユルトミリス®群で73.6%、エクリズマブ群で66.1%でした。群間差は6.8% (95% CI: -4.66~18.14) で、95%CIの下限は-20%を上回り、ユルトミリス®のエクリズマブに対する非劣性が検証されました (層別化Newcombe信頼区間法 層別因子: 輸血歴及びLDH)。また、日本人集団における有効性は、全集団と比較し劣る結果は認められませんでした。

Day 183までの輸血回避達成率 (主要評価項目、検証的な解析結果)



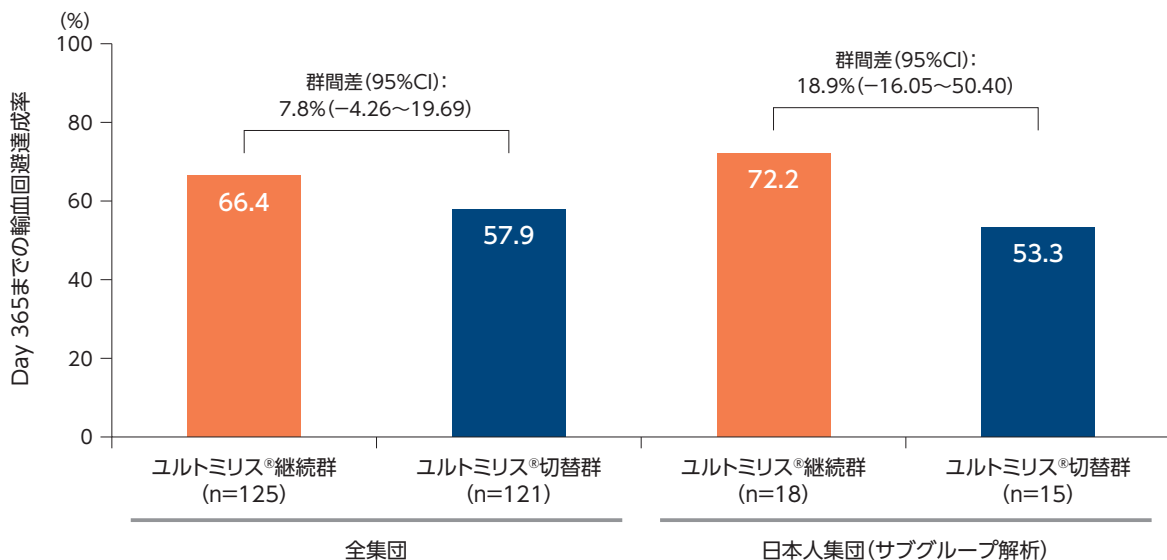
Day 183までの輸血回避達成率 (サブグループ解析)



● Day 365までの輸血回避達成率 [その他の評価項目、FAS、サブグループ解析を含む]※

Day 365までの輸血回避達成率は、ユルトミリス®継続群で66.4% (83/125例) で、ユルトミリス®切替群で57.9% (70/121例) でした。また、日本人集団における有効性は、全集団と比較し劣る結果は認められませんでした。

Day 365までの輸血回避達成率※

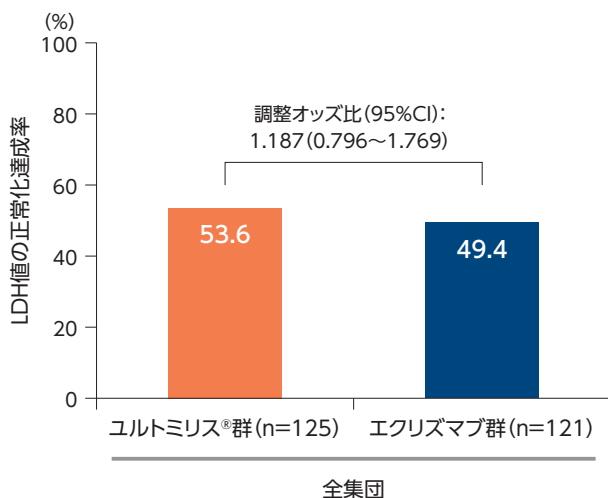


※Day 183にエクリズマブ群はユルトミリス®投与に切り替えユルトミリス®切替群として、試験を継続した。

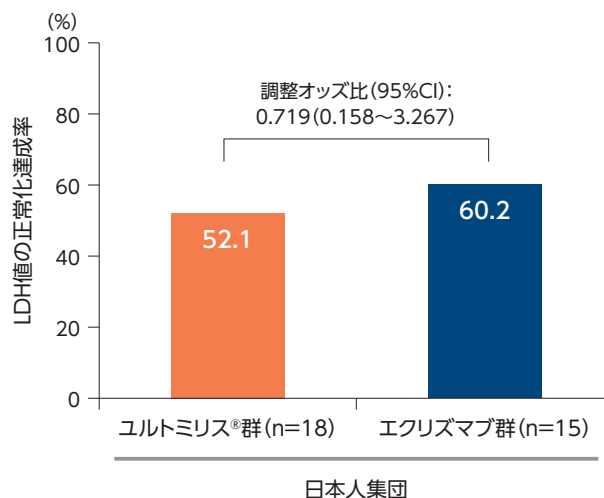
● Day 29からDay 183までのLDH値の正常化達成率[主要評価項目、検証的な解析結果、FAS、サブグループ解析を含む]

調整LDH値の正常化(Day 29～Day 183を通してLDH値が基準値上限の1倍以下)達成率は、ユルトミリス®群で53.6%、エクリズマブ群で49.4%でした。ユルトミリス®群のエクリズマブ群に対する調整オッズ比は1.187(95%CI: 0.796～1.769)でした。オッズ比の95%CIの下限は0.39を上回り、ユルトミリス®のエクリズマブに対する非劣性が検証されました(一般化推定方程式 説明変数: 治療群、輸血歴、LDH値)。また、日本人集団における有効性は、全集団と比較し劣る結果は認められませんでした。

Day 29からDay 183までのLDH値の正常化達成率 (主要評価項目、検証的な解析結果)



Day 29からDay 183までのLDH値の正常化達成率 (サブグループ解析)

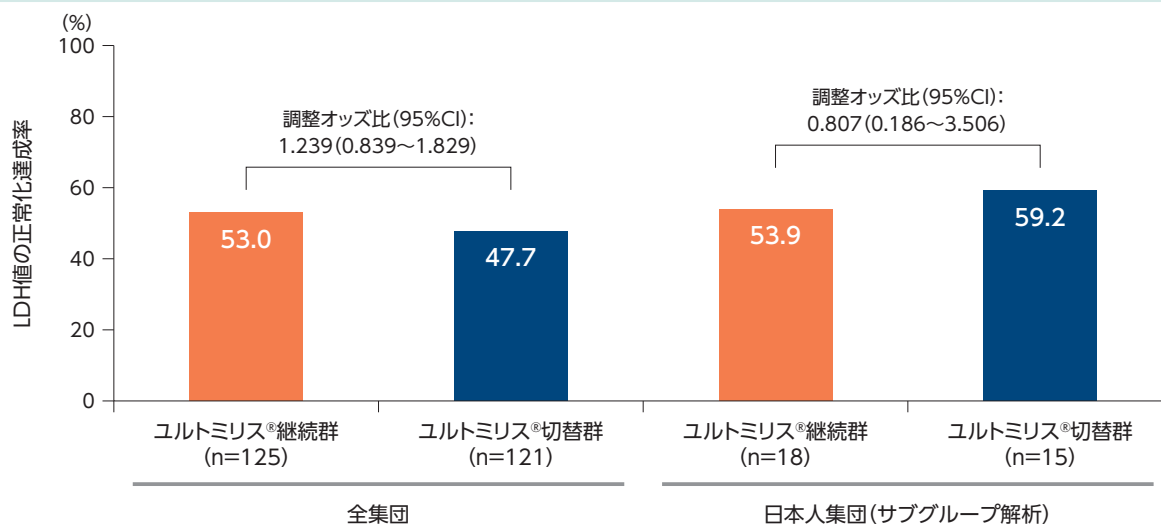


LDH値の正常化: LDH値正常上限の1倍(246U/L)以下

● Day 29からDay 365までのLDH値の正常化達成率[その他の評価項目、FAS]※

Day 29からDay 365までの調整LDH値の正常化を達成した患者さんは、ユルトミリス®継続群で53.0%、ユルトミリス®切替群で47.7%でした。また、日本人集団における有効性は、全集団と比較し劣る結果は認められませんでした。

Day 29からDay 365までのLDH値の正常化達成率※



※Day 183にエクリズマブ群はユルトミリス®投与に切り替えユルトミリス®切替群として、試験を継続した。

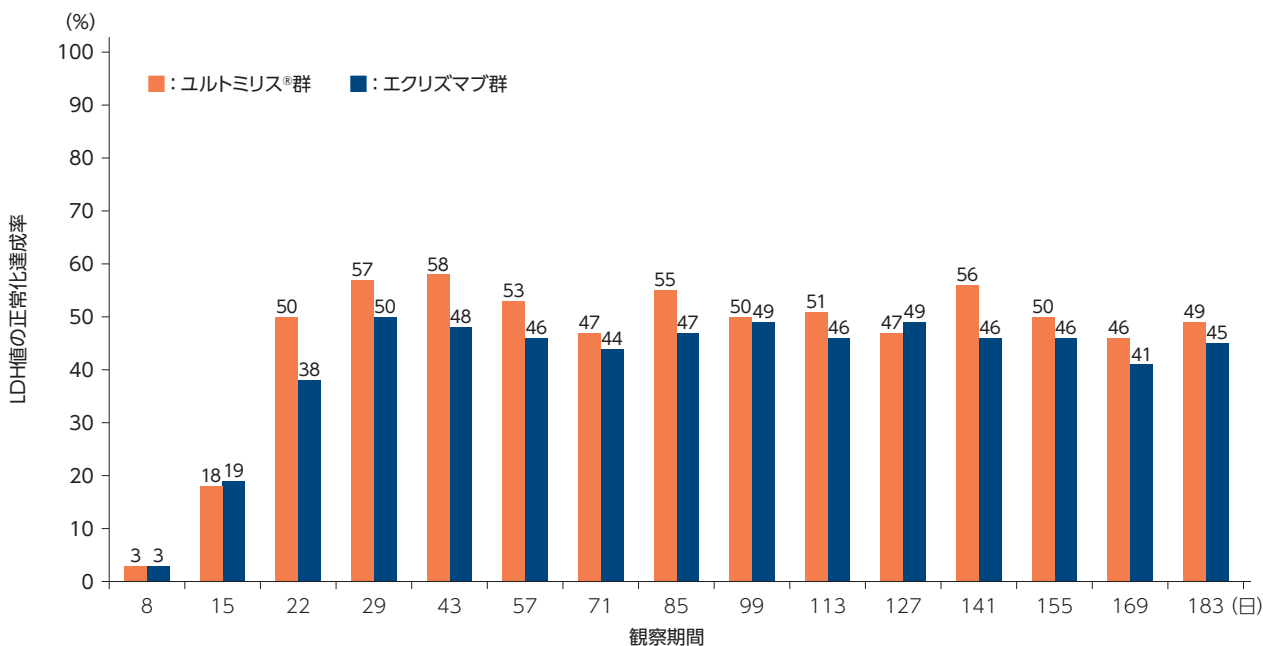
LDH値の正常化: LDH値正常上限の1倍(246U/L)以下

臨床成績

●LDH値の正常化達成率の推移[主要評価項目、FAS]

LDH値の正常化達成までの期間(中央値[95%CI])は、ユルトミリス®群では24日(22~29)、エクリズマブ群では29日(24~43)であり、26週間の投与期間中にLDH値の正常化を達成した患者の割合はDay 15及びDay 127以外の全時点でエクリズマブ群に比べてユルトミリス®群の方が高いことが示されました。

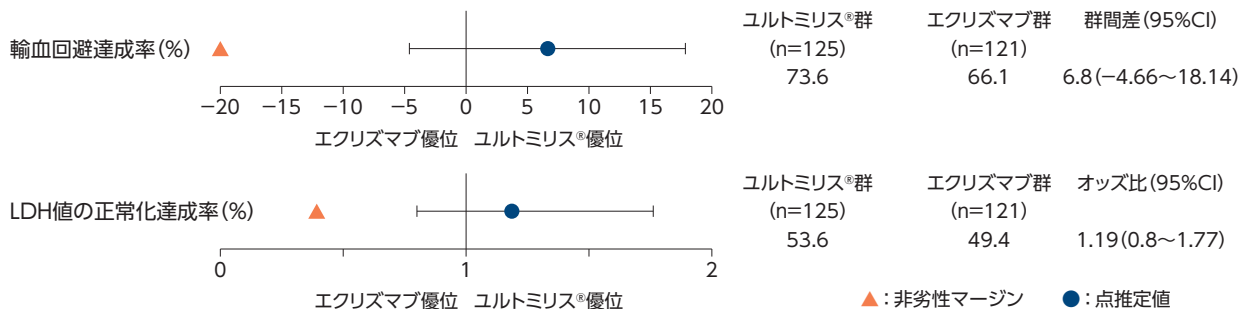
LDH値の正常化達成率の推移



●主要評価項目のフォレストプロット[主要評価項目、検証的な解析結果、FAS]

Day 29からDay 183までの輸血回避及びLDH値の正常化の2つの主要評価項目で、ユルトミリス®のエクリズマブに対する非劣性を検証するという主要目的が達成されました。

主要評価項目のフォレストプロット



[群間差] ユルトミリス®群-エクリズマブ群

輸血回避達成率は群間差の95%CIに基づいて非劣性を判断した。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(ユルトミリス®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。LDH値の正常化は各群内で調整済みのオッズ比で示した。ユルトミリス®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。これら2つの主要評価項目の非劣性をもって本試験の主目的が達成されることとした。

●Day 183までのブレイクスルー溶血発現患者の割合 [主要な副次評価項目、FAS、サブグループ解析を含む]

Day 183までにブレイクスルー溶血が発現した患者の割合は、ユルトミリス[®]群で4.0% (5/125例)、エクリズマブ群で10.7% (13/121例)、群間差は-6.7% (95%CI: -14.21~0.18) でした。95%CIの上限は事前設定した20%を下回り、ユルトミリス[®]のエクリズマブに対する非劣性が示されました (層別化Newcombe信頼区間法 層別因子: 輸血歴及びLDH)。両主要評価項目及び4つの主要な副次評価項目の全てで、統計学的に有意な非劣性が示されたことから、事前に規定した階層的検定手順 (最初の手順がブレイクスルー溶血) で優越性を評価しました。両群間のp値は0.0558であり、優越性に関する統計学的な有意性の閾値 ($p < 0.05$) に達しなかったため、後続の優越性検定は実施しませんでした。

エクリズマブ群で認められたブレイクスルー溶血15件のうち7件は0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を超える遊離C5濃度の上昇を伴っていましたが、ユルトミリス[®]群では0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を超える遊離C5濃度の上昇が認められた患者はいませんでした。日本人集団ではブレイクスルー溶血事象は認められませんでした。

Day 183までのブレイクスルー溶血発現患者の割合 (主要な副次評価項目)

	全集団	
	ユルトミリス [®] 群 (n=125)	エクリズマブ群 (n=121)
ブレイクスルー溶血発現、n	5 (4.0%)	13 (10.7%)
群間差 (95%CI)	-6.7% (-14.21~0.18)	

Day 183までのブレイクスルー溶血発現患者の割合 (サブグループ解析)

	日本人集団	
	ユルトミリス [®] 群 (n=18)	エクリズマブ群 (n=15)
ブレイクスルー溶血発現、n	0	0
群間差 (95%CI)	-	

Day 183までのブレイクスルー溶血事象の分析 (全集団)

	ユルトミリス [®] 群 (n=125)	エクリズマブ群 (n=121)
ブレイクスルー溶血発現件数	5件	15件
不十分なC5効果 (遊離C5 \geq 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$)	0件	7件 ^{a)}
感染/補体増幅状態	4件	4件
未確定	1件	4件

a) 2件は感染とも関連していた。

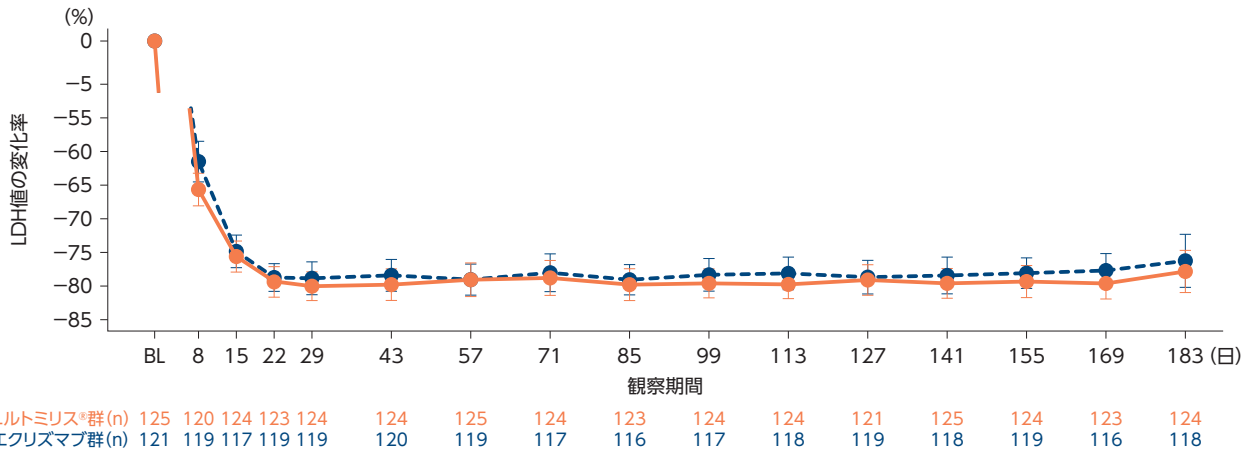
臨床成績

● ベースラインからDay 183までのLDH値の変化率[主要な副次評価項目、FAS、サブグループ解析を含む]

ベースラインからDay 183までのLDH値の変化率の最小二乗平均値は、ユルトミリス®群で-76.84%、エクリズマブ群で-76.02%であり、群間差は-0.83%(95%CI: -5.21~3.56)でした。95%CIの上限は事前設定した20%を下回り、ユルトミリス®のエクリズマブに対する非劣性が示されました(MMRM*)。また、日本人集団における有効性は、全集団と比較し劣る結果は認められませんでした。

*MMRM: 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 スケール(又はLDH)を共変量として解析

ベースラインからのLDH値の変化率の平均値(95%CI)の経時変化



ベースラインからDay 183までのLDH値の変化率(主要な副次評価項目)

	全集団	
	ユルトミリス®群 (n=125)	エクリズマブ群 (n=121)
LSMean±SEM	-76.84±1.582%	-76.02±1.617%
LSMeanの群間差(95%CI)	-0.83%(-5.21~3.56)	

LSMean: 最小二乗平均値、SEM: 標準誤差、解析方法: MMRM 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 スケール(又はLDH)を共変量として解析した

ベースラインからDay 183までのLDH値の変化率(サブグループ解析)

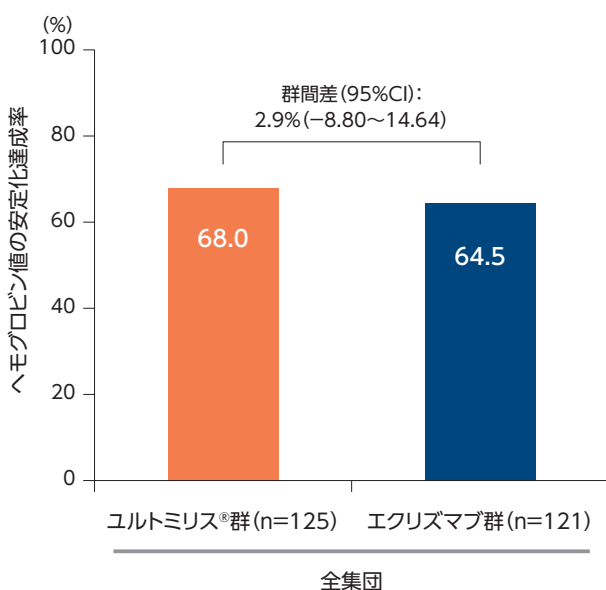
	日本人集団	
	ユルトミリス®群 (n=18)	エクリズマブ群 (n=15)
LSMean±SEM	-79.09±1.734%	-78.41±1.800%
LSMeanの群間差(95%CI)	-0.68%(-5.65~4.28)	

LSMean: 最小二乗平均値、SEM: 標準誤差、解析方法: MMRM 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 スケール(又はLDH)を共変量として解析した

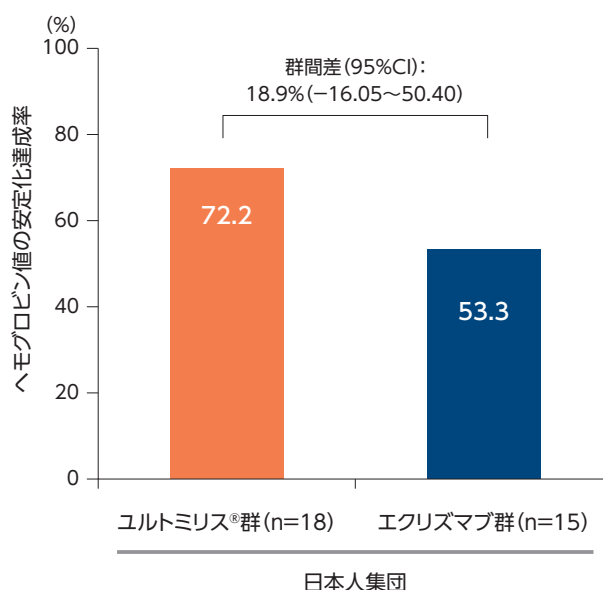
● Day 183までのヘモグロビン値の安定化達成率[主要な副次評価項目、FAS、サブグループ解析を含む]

Day 183までのヘモグロビン値の安定化達成率は、ユルトミリス®群で68.0%、エクリズマブ群で64.5%でした。群間差は2.9%(95%CI: -8.80~14.64)で、95%CIの下限は事前設定した-20%を上回り、ユルトミリス®のエクリズマブに対する非劣性が示されました(層別化Newcombe信頼区間法)。日本人集団におけるヘモグロビン値の安定化達成率の群間差は18.9%(95%CI: -16.05~50.40)でした。

Day 183までのヘモグロビン値の安定化達成率(主要な副次評価項目)



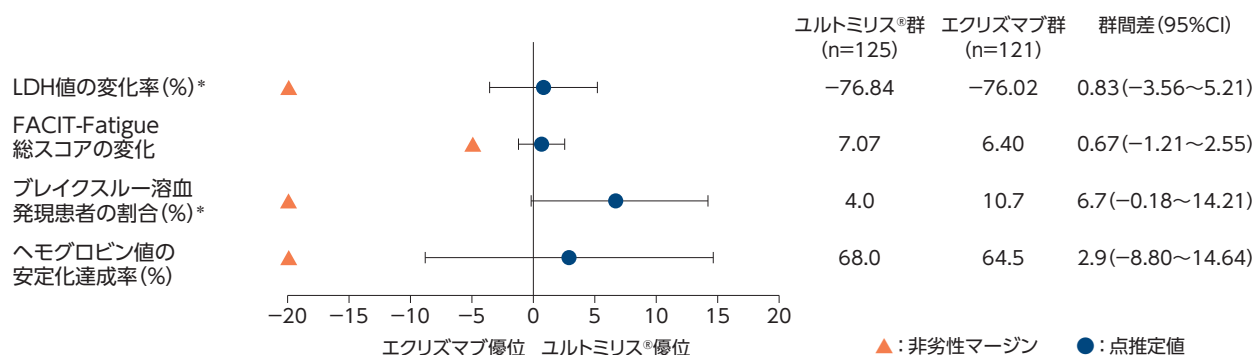
Day 183までのヘモグロビン値の安定化達成率(サブグループ解析)



● 主要な副次評価項目のフォレストプロット[主要な副次評価項目、FAS]

主要な副次評価項目であるベースラインからのLDH値の変化率、FACIT-Fatigueスケールで評価したベースラインからの生活の質(QOL)の変化、ブレイクスルー溶血発現患者の割合、ヘモグロビン値の安定化を達成した患者の割合において、ユルトミリス®のエクリズマブに対する非劣性が示されました。

主要な副次評価項目のフォレストプロット



*LDH値の変化率及びブレイクスルー溶血発現患者の割合の群間差は、エクリズマブ群-ユルトミリス®群で表す。

[群間差]FACIT-Fatigue総スコアの変化・ヘモグロビン値の安定化達成率: ユルトミリス®群-エクリズマブ群 LDH値の変化率・ブレイクスルー溶血発現患者の割合: エクリズマブ群-ユルトミリス®群
群間差の95%CIに基づいて非劣性を判断した。ベースラインからDay 183までのLDH値の変化率では群間差(ユルトミリス®群-エクリズマブ群)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。

臨床成績

● ベースラインからDay 183までのFACIT-Fatigue総スコアの変化[主要な副次評価項目、FAS、サブグループ解析を含む]

ベースラインからDay 183までのFACIT-Fatigue総スコアの変化の最小二乗平均値はユルトミリス®群で7.07、エクリズマブ群で6.40であり、群間差は0.67(95%CI: -1.21~2.55)でした。95%CIの下限は事前設定した-5を上回り、ユルトミリス®のエクリズマブに対する非劣性が示されました(MMRM*)。また、日本人集団における有効性は、全集団と比較し劣る結果は認められませんでした。

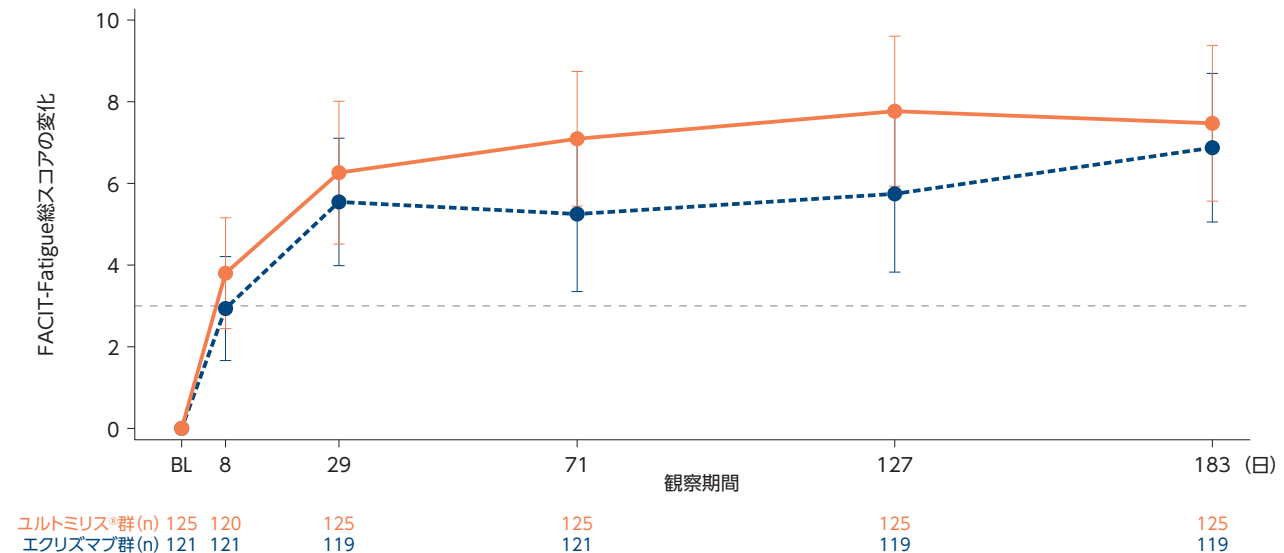
*MMRM: 治療、層別因子である輸血歴とスクリーニング時のLDH、来院、及び投与群の交互作用をカテゴリカル変数の固定効果とし、また、連続変数の固定効果であるベースラインのFACIT-Fatigue スケール(又はLDH)を共変量として解析

ベースラインからDay 183までのFACIT-Fatigue総スコアの変化(主要な副次評価項目)

	全集団	
	ユルトミリス®群 (n=125)	エクリズマブ群 (n=121)
LSMean±SEM	7.07±0.773	6.40±0.789
LSMeanの群間差(95%CI)	0.67(-1.21~2.55)	

LSMean: 最小二乗平均値, SEM: 標準誤差, 解析方法: MMRM 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 スケール(又はLDH)を共変量として解析した

ベースラインからのFACIT-Fatigue総スコアの変化の平均値(95%CI)の経時的変化



ベースラインからDay 183までのFACIT-Fatigue総スコアの変化(サブグループ解析)

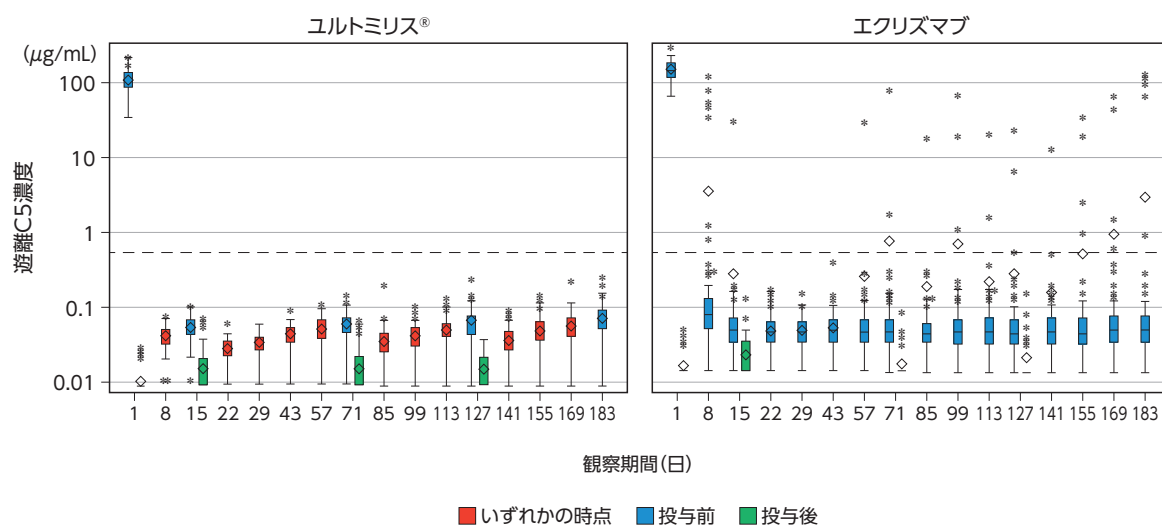
	日本人集団	
	ユルトミリス®群 (n=18)	エクリズマブ群 (n=15)
LSMean±SEM	5.75±1.643	2.81±1.605
LSMeanの群間差(95%CI)	2.93(-1.14~7.00)	

LSMean: 最小二乗平均値, SEM: 標準誤差, 解析方法: MMRM 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 スケール(又はLDH)を共変量として解析した

●薬力学的効果

ユルトミリス®の投与を受けた患者全例で、ユルトミリス®の初回投与終了後30分以内に血清中の遊離C5が阻害(血清中遊離C5濃度が0.5 µg/mL未満)され、26週間の全投与期間を通して阻害作用が持続しました。一方、エクリズマブの投与を受けた患者のうち15件でベースライン以降に血清中遊離C5濃度が0.5 µg/mL以上の値となることが少なくとも1回認められました。

補体阻害剤未治療のPNH患者における血清中遊離C5濃度-時間プロフィール



---: 血清中遊離C5濃度 0.5 µg/mL、◇: 血清中C5濃度平均値、*: 外れ値
箱の中央部の水平線は中央値、上端及び下端はそれぞれ第3四分位及び第1四分位を示す。ひげは第1四分位及び第3四分位から1.5×四分位範囲を表す。

●安全性

主要評価期間(26週間)

副作用発現率はユルトミリス®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。

臨床成績

52週データカットオフ日まで

副作用発現率は、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。

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

発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH)

2-1. 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)^{9, 10)}

9) 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)
 10) 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

臨床成績

継続期間(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[®] 継続群>

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

<キュルトミリス[®] 切替群>

キュルトミリス [®] 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

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。ユルトミリス[®]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(ユルトミリス[®]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(層別因子:輸血)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は、以下の主要な副次評価項目について、1. から順に検定を行うこととした。

主要な副次評価項目の解析では、閉検定手順を用い、いずれかの検定で有意性が認められなかった場合に、それ以降の検定を実施しないこととした。

1. 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NIMとして設定した20%を下回った場合、ユルトミリス[®]はエクリズマブに対して非劣性であるとした。
2. FACIT-Fatigue総スコアの変化では、群間差の95%CIの下限がNIMとして設定した-3を上回った場合、ユルトミリス[®]はエクリズマブに対して非劣性であるとした。
3. 輸血回避達成率では、群間差の95%CIの下限がNIMとして設定した-20%を上回った場合、ユルトミリス[®]はエクリズマブに対して非劣性であるとした。
4. 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NIMとして設定した-20%を上回った場合にユルトミリス[®]はエクリズマブに対して非劣性であるとした。

主要な副次評価項目の全てで非劣性が示された場合、閉検定手順を用いて、以下の順序で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。

1. ベースラインからDay 183までのLDHの変化率
2. 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発現患者の割合
4. Day 183までのヘモグロビン値の安定化達成率
5. Day 183までの輸血回避達成率

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。

全ての評価項目について、観察時点ごとの推移についても評価を行った。

臨床成績

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

● ベースラインからDay 183までのLDH値の変化率[主要評価項目、検証的な解析結果、FAS、サブグループ解析を含む]

ベースラインからDay 183までのLDH値の変化率の最小二乗平均値は、ユルトミリス®群で-0.82%、エクリズマブ群で8.39%であり、群間差は-9.21%(95%CI: -18.84~0.42)でした。95%CIの上限が15%を下回り、ユルトミリス®のエクリズマブに対する非劣性が検証されました(MMRM*)。また、日本人集団における有効性は、全集団と比較し劣る結果は認められませんでした。主要評価項目及び4つの主要な副次評価項目の全てで、統計学的に有意な非劣性が示されたことから、事前に規定した階層的検定手順(最初の手順がLDH値の変化率)で優越性を評価しました。両群間のp値は0.058であり、優越性に関する統計学的な有意性の閾値(p<0.05)に達しなかったため、後続の優越性検定は実施しませんでした。

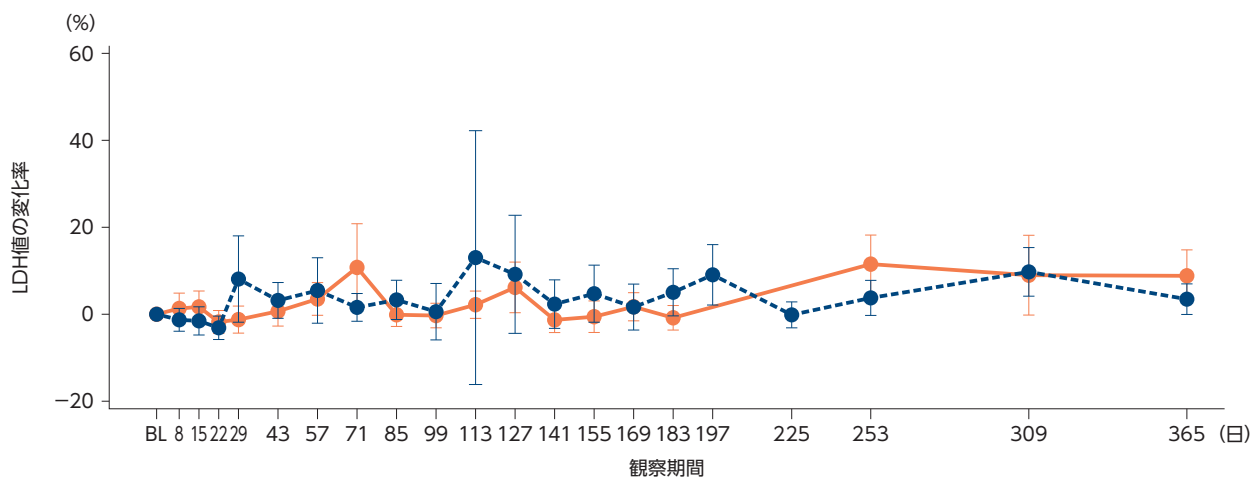
*MMRM: 治療、層別因子である輸血歴とスクリーニング時のLDH、来院、及び投与群の交互作用をカテゴリカル変数の固定効果とし、また、連続変数の固定効果であるベースラインのFACIT-Fatigue スケール(又はLDH)を共変量として解析

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

	全集団	
	ユルトミリス®群 (n=97)	エクリズマブ群 (n=98)
LSMean±SEM	-0.82±3.033%	8.39±3.041%
LSMeanの群間差(95%CI)	-9.21%(-18.84~0.42)	

LSMean: 最小二乗平均値、SEM: 標準誤差、解析方法: MMRM 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 スケール(又はLDH)を共変量として解析した

ベースラインからのLDH値の変化率の平均値(95%CI)の経時的变化



ユルトミリス®群(n) 97 93 96 94 96 94 96 93 92 93 94 94 94 95 96 95 94 91 93 94 94 93
 エクリズマブ群(n) 98 98 94 96 95 95 96 95 96 96 96 95 94 92 95 95 94 91 94 94 93 93

ベースラインからDay 183までのLDH値の変化率(サブグループ解析)

	日本人集団	
	ユルトミリス®群 (n=5)	エクリズマブ群 (n=7)
LSMean±SEM	8.34±5.760%	15.77±5.026%
LSMeanの群間差(95%CI)	-7.42%(-21.85~7.01)	

LSMean: 最小二乗平均値、SEM: 標準誤差、解析方法: MMRM 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 スケール(又はLDH)を共変量として解析した

臨床成績

● ベースラインからDay 365までのLDH値の変化率[その他の評価項目、FAS、サブグループ解析を含む]

ベースラインからDay 365までのLDH値の変化率の最小二乗平均値は、ユルトミリス®継続群で8.87%、ユルトミリス®切替群で6.14%でした。

ベースラインからDay 365までのLDH値の変化率**

	全集団		日本人集団(サブグループ解析)	
	ユルトミリス®継続群 (n=97)	ユルトミリス®切替群 (n=98)	ユルトミリス®継続群 (n=5)	ユルトミリス®切替群 (n=7)
LSMean±SEM	8.87±2.925%	6.14±2.937%	15.58±5.511%	16.64±4.749%
LSMeanの群間差 (95%CI)	2.73% (-6.22~11.68)		-1.06% (-15.05~12.93)	

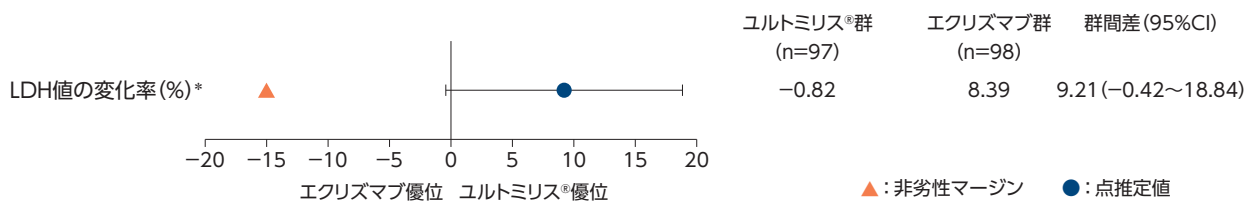
LSMean：最小二乗平均値、SEM：標準誤差、解析方法：MMRM 治療、層別因子である輸血歴とスクリーニング時のLDH、来院、及び投与群の交互作用をカテゴリー変数の固定効果とし、また、連続変数の固定効果であるベースラインのFACIT-Fatigue スケール(又はLDH)を共変数として解析した

**Day 183にエクリズマブ群はユルトミリス®投与に切り替えユルトミリス®切替群として、試験を継続した。

● 主要評価項目のフォレストプロット[主要評価項目、検証的な解析結果、FAS]

主要評価項目であるベースラインからDay 183までのLDH値の変化率で、エクリズマブに対するユルトミリス®の非劣性の検証が達成されました。

主要評価項目のフォレストプロット



*LDH値の変化率の群間差は、エクリズマブ群-ユルトミリス®群で表す。

群間差の95%CIに基づいて非劣性を判断した。26週間の治療後、LDH値の変化率の群間差(ユルトミリス®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。

● Day 183までのブレイクスルー溶血発現患者の割合[主要な副次評価項目、FAS、サブグループ解析を含む]

Day 183までにブレイクスルー溶血が発現した患者の割合は、エクリズマブ群で5.1%(5/98例)であり、ユルトミリス®群では認められませんでした。群間差(ユルトミリス®群-エクリズマブ群)は-5.1%(95%CI：-18.99%~8.89%)と、95%CIの上限は事前設定した20%を下回り、ユルトミリス®のエクリズマブに対する非劣性が示されました(層別化Newcombe信頼区間法)。エクリズマブ群で認められたブレイクスルー溶血7件(5例)のうち4件は不十分なC5阻害効果(遊離C5濃度が0.5 µg/mL以上)と関連し、3件は感染と関連していました。日本人集団ではブレイクスルー溶血事象は認められませんでした。

Day 183までのブレイクスルー溶血発現患者の割合(主要な副次評価項目)

	全集団	
	ユルトミリス®群 (n=97)	エクリズマブ群 (n=98)
ブレイクスルー溶血発現、n	0	5 (5.1%)
群間差 (95%CI)	-5.1% (-18.99~8.89)	

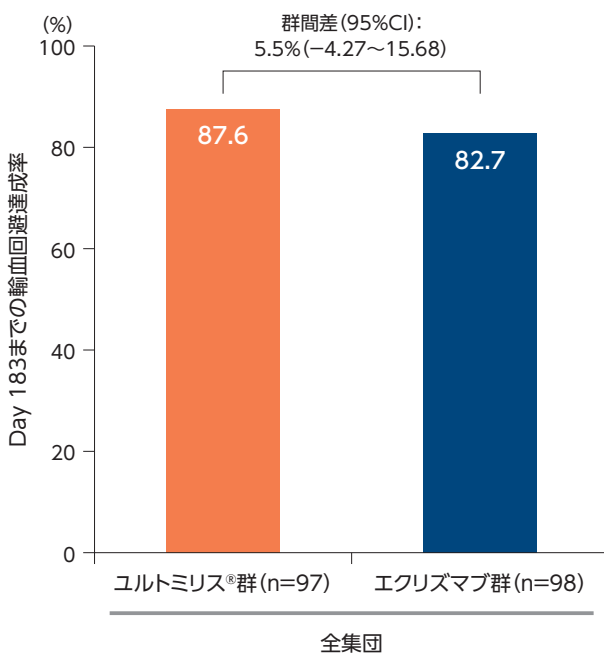
Day 183までのブレイクスルー溶血発現患者の割合(サブグループ解析)

	日本人集団	
	ユルトミリス®群 (n=5)	エクリズマブ群 (n=7)
ブレイクスルー溶血発現、n	0	0
群間差 (95%CI)	-	

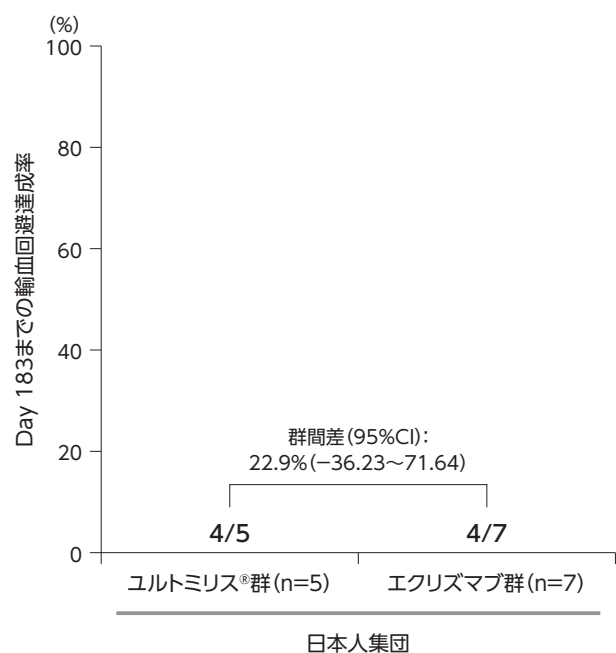
● Day 183までの輸血回避達成率[主要な副次評価項目、FAS、サブグループ解析を含む]

Day 183までの輸血回避達成率は、ユルトミリス®群で87.6%、エクリズマブ群で82.7%でした。群間差は5.5% (95%CI: -4.27~15.68) で、95%CIの下限は事前設定した-20%を上回り、ユルトミリス®のエクリズマブに対する非劣性が示されました(層別化Newcombe信頼区間法)。また、日本人集団における有効性は、全集団と比較し劣る結果は認められませんでした。

Day 183までの輸血回避達成率(主要な副次評価項目)



Day 183までの輸血回避達成率(サブグループ解析)

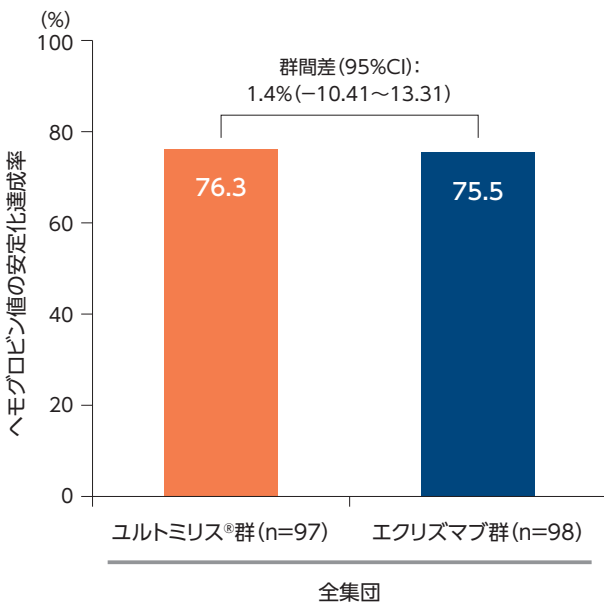


臨床成績

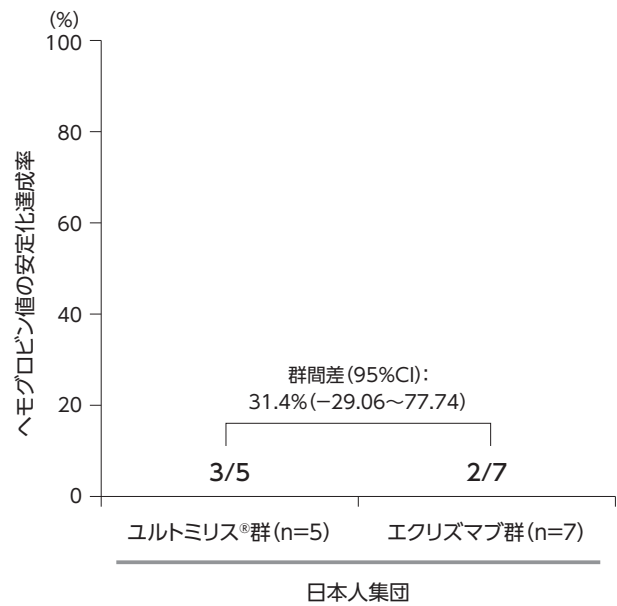
● Day 183までのヘモグロビン値の安定化達成率[主要な副次評価項目、FAS、サブグループ解析を含む]

Day 183までのヘモグロビン値の安定化達成率は、ユルトミリス®群で76.3%、エクリズマブ群で75.5%でした。群間差は1.4%(95%CI: -10.41~13.31)で、95%CIの下限は事前設定した-20%を上回り、ユルトミリス®のエクリズマブに対する非劣性が示されました(層別化Newcombe信頼区間法)。また、日本人集団における有効性は、全集団と比較し劣る結果は認められませんでした。

Day 183までのヘモグロビン値の安定化達成率(主要な副次評価項目)



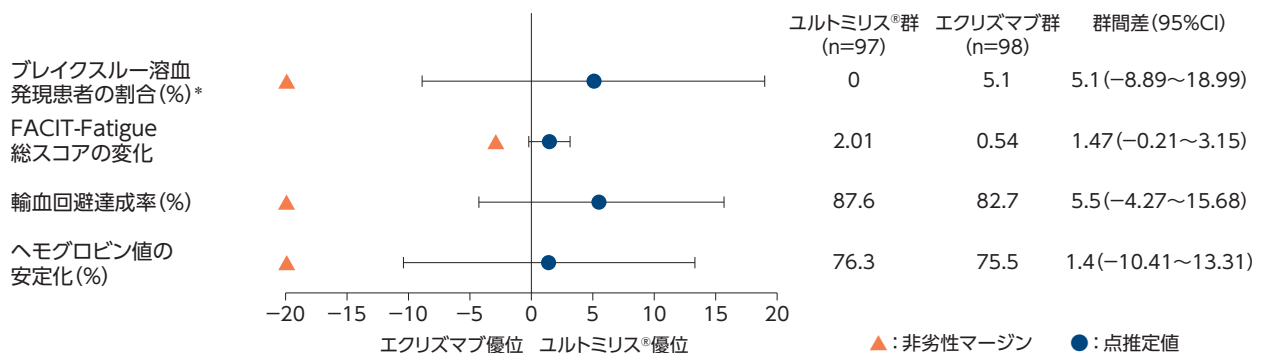
Day 183までのヘモグロビン値の安定化達成率(サブグループ解析)



● 主要な副次評価項目のフォレストプロット[主要な副次評価項目、FAS]

主要な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、FACIT-Fatigueスケールで評価したベースラインからのQOLの変化、輸血回避を達成した患者の割合、ヘモグロビン安定化を達成した患者の割合において、ユルトミリス®のエクリズマブに対する非劣性が示されました。

主要な副次評価項目のフォレストプロット



*ブレイクスルー溶血発現患者の割合の群間差は、エクリズマブ群-ユルトミリス®群で表す。

[群間差]ブレイクスルー溶血発現患者の割合: エクリズマブ群-ユルトミリス®群、FACIT-Fatigue総スコアの変化・輸血回避達成率・ヘモグロビン値の安定化達成率: ユルトミリス®群-エクリズマブ群

群間差の95%CIに基づいて非劣性を判断した。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Day183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。

● ベースラインからDay 183までのFACIT-Fatigue総スコアの変化[主要な副次評価項目、FAS、サブグループ解析を含む]

ベースラインからDay 183までのFACIT-Fatigue総スコアの変化の最小二乗平均値はユルトミリス[®]群で2.01、エクリズマブ群で0.54であり、群間差は1.47(95%CI: -0.21~3.15)でした。95%CIの下限は事前設定した-3を上回り、ユルトミリス[®]のエクリズマブに対する非劣性が示されました(MMRM*)。また、日本人集団における有効性は、全集団と比較し劣る結果は認められませんでした。

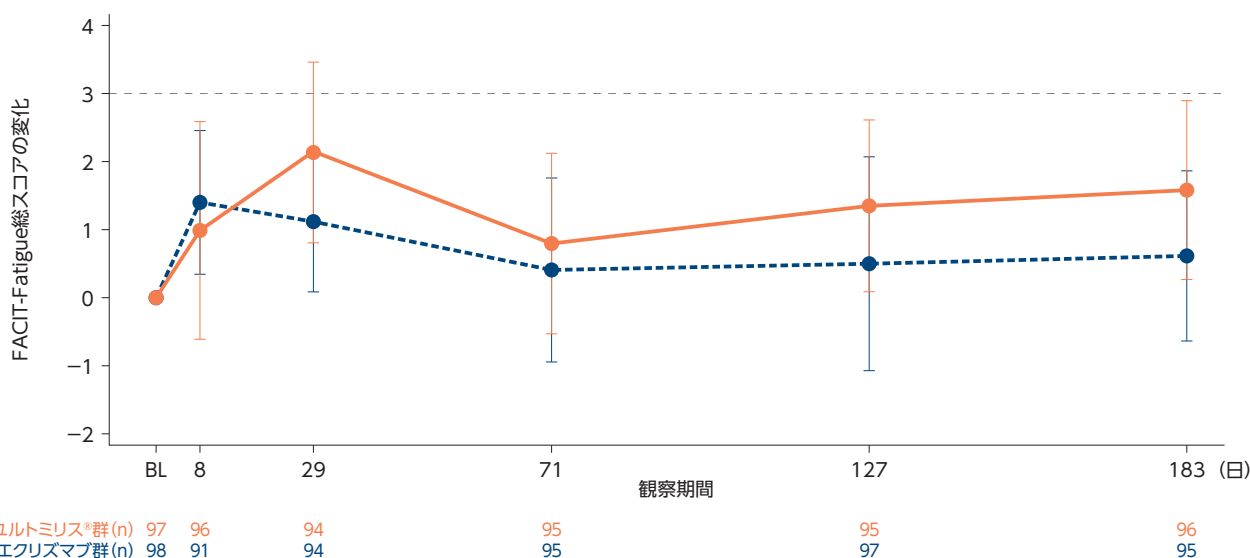
* MMRM: 投与群、輸血歴、来院、及び来院×投与群の交互作用をカテゴリカル変数の固定効果とし、また、連続変数の固定効果であるベースラインのFACIT-Fatigueスケールを共変量として解析。分散共分散構造は無構造と仮定した。

ベースラインからDay 183までのFACIT-Fatigue総スコアの変化(主要な副次評価項目)

	全集団	
	ユルトミリス [®] 群 (n=97)	エクリズマブ群 (n=98)
LSMean±SEM	2.01±0.697	0.54±0.704
LSMeanの群間差(95%CI)	1.47(-0.21~3.15)	

LSMean: 最小二乗平均値、SEM: 標準誤差

ベースラインからのFACIT-Fatigue総スコアの変化の平均値(95%CI)の経時的変化



解析方法: MMRM 投与群、輸血歴、来院、及び来院×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スケールを共変量として解析。分散共分散構造は無構造と仮定した

ベースラインからDay 183までのFACIT-Fatigue総スコアの変化(サブグループ解析)

	日本人集団	
	ユルトミリス [®] 群 (n=5)	エクリズマブ群 (n=7)
LSMean±SEM	3.92±3.651	-0.53±3.093
LSMeanの群間差(95%CI)	4.45(-5.97~14.87)	

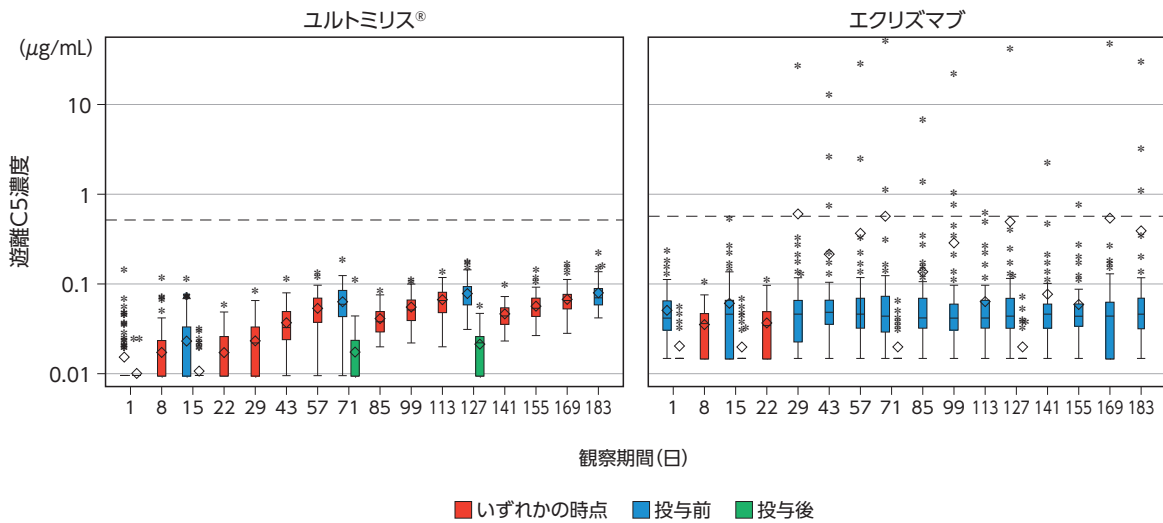
LSMean: 最小二乗平均値、SEM: 標準誤差

臨床成績

●薬力学的効果

ユルトミリス®の投与を受けた患者全例で、ユルトミリス®の初回投与終了後30分以内に血清中の遊離C5が阻害(血清中遊離C5濃度が0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満)され、26週間の全投与期間を通して阻害作用が持続しました。一方、エクリズマブの投与を受けた患者のうち7件でベースライン以降に血清中遊離C5濃度が0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の値となることが少なくとも1回認められました。

エクリズマブ治療中のPNH患者における血清中遊離C5濃度-時間プロファイル



---: 血清中遊離C5濃度 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、◇: 血清中C5濃度平均値、*: 外れ値
箱の中央部の水平線は中央値、上端及び下端はそれぞれ第3四分位及び第1四分位を示す。ひげは第1四分位及び第3四分位から1.5×四分位範囲を表す。

●安全性

主要評価期間(26週間)

副作用発現率はユルトミリス®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

副作用発現率は、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。

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 (97例)	日本人集団 (5例)	全集団 (95例)	日本人集団 (7例)
ユルトミリス [®] 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) ユルトミリス[®]に切り替え以降の有害事象

臨床成績

発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH)

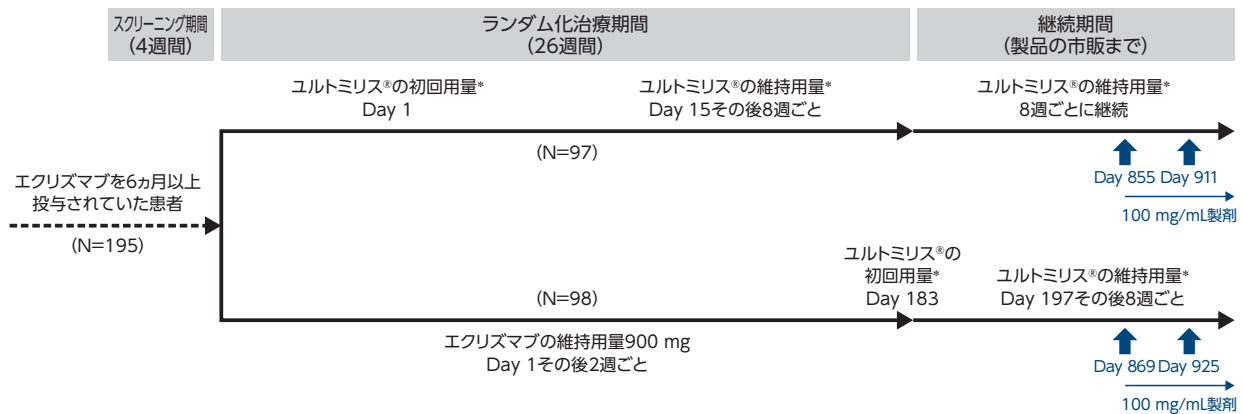
2-2. 国際共同第Ⅲ相試験 (ALXN1210-PNH-302試験) の継続期間における100 mg/mL製剤への切り替え¹¹⁾

11)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.29~31を参照)

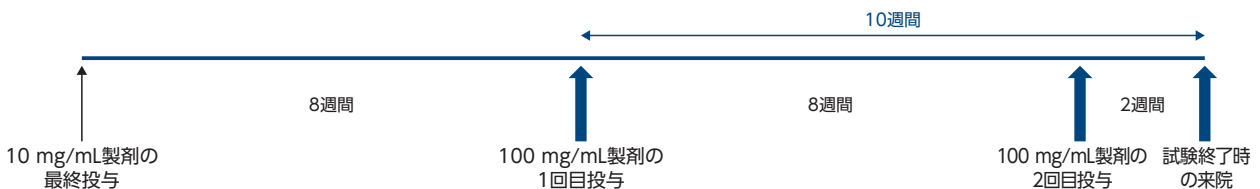
- 目的** エルトミリス[®]の10 mg/mL製剤から100 mg/mL製剤へ切り替えた日本人PNH患者における安全性、薬物動態、免疫原性及び有効性を評価する。
- 対象** ALXN1210-PNH-302試験の継続期間に10 mg/mL製剤から100 mg/mL製剤へ切り替えた日本人の成人PNH患者8例
- 方法** 継続期間中の特定の時期 (Day 855: 3例、Day 869: 2例、Day 911: 1例、Day 925: 2例) に10 mg/mL製剤から100 mg/mL製剤に切り替え、切り替え後に100 mg/mL製剤を2回 (8週ごと) 投与した。100 mg/mL製剤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



* エルトミリス[®]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。

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)
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

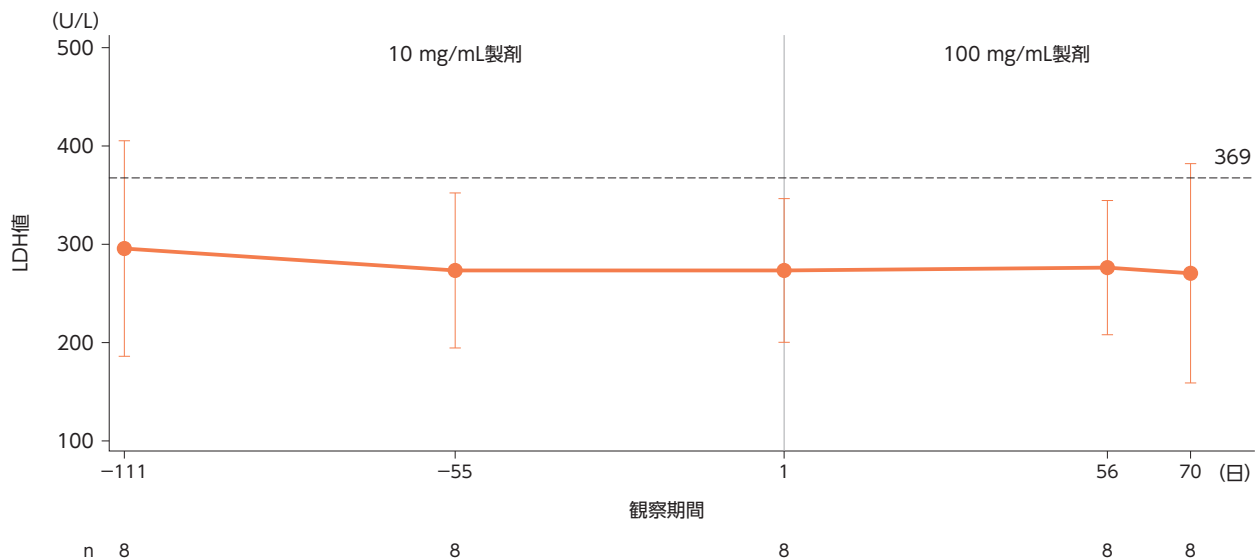
● 本剤の投与時間

100 mg/mL製剤の投与時間(範囲：40～67分)は10 mg/mL製剤の投与時間(範囲：121～154分)よりも短いことが示されました。

● 10 mg/mL製剤から100 mg/mL製剤への切り替え前後のLDH値の推移

10 mg/mL製剤から100 mg/mL製剤への切り替え前後のLDH値の推移は以下の通りでした。

100 mg/mL製剤への切り替え前後のLDH値の推移(平均値±SD)



破線は基準値上限×1.5倍(369U/L)を示す。LDH値はDay -111、Day -55、Day 1、及びDay 56では投与前に測定し、Day 70では随時測定した。

臨床成績

●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

発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH)

3-1. 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)^{12, 13)}

12) 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)

13) 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

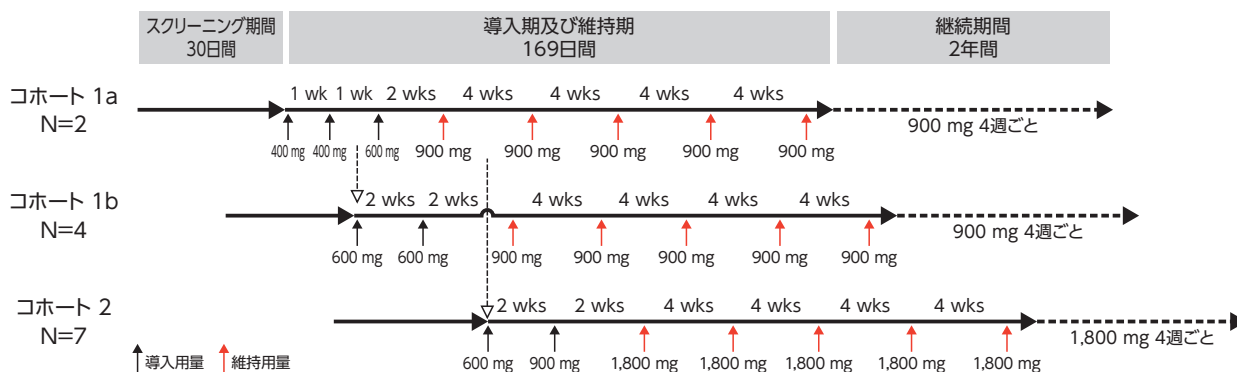
目的 補体阻害剤未治療のPNH患者にキュルトミリス®を反復静脈内投与したときの安全性、忍容性、有効性、PK/PD、免疫原性を評価する。

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相非盲検反復投与と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ことを確認した。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。



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。

6. 用法及び用量(抜粋)

(発作性夜間ヘモグロビン尿症)

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。

臨床成績

● 第II相試験 (ALXN1210-PNH-201 試験) の試験概要

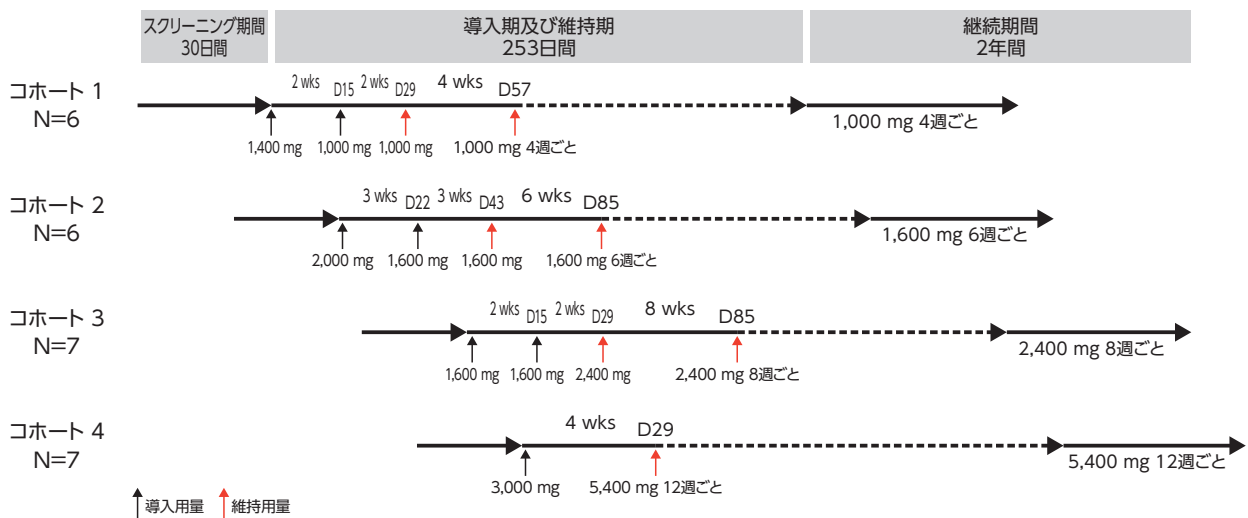
目的 補体阻害剤未治療のPNH患者にキュルトミリス®を反復静脈内投与したときの安全性、忍容性、有効性、PK/PD、免疫原性を評価する。

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。



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

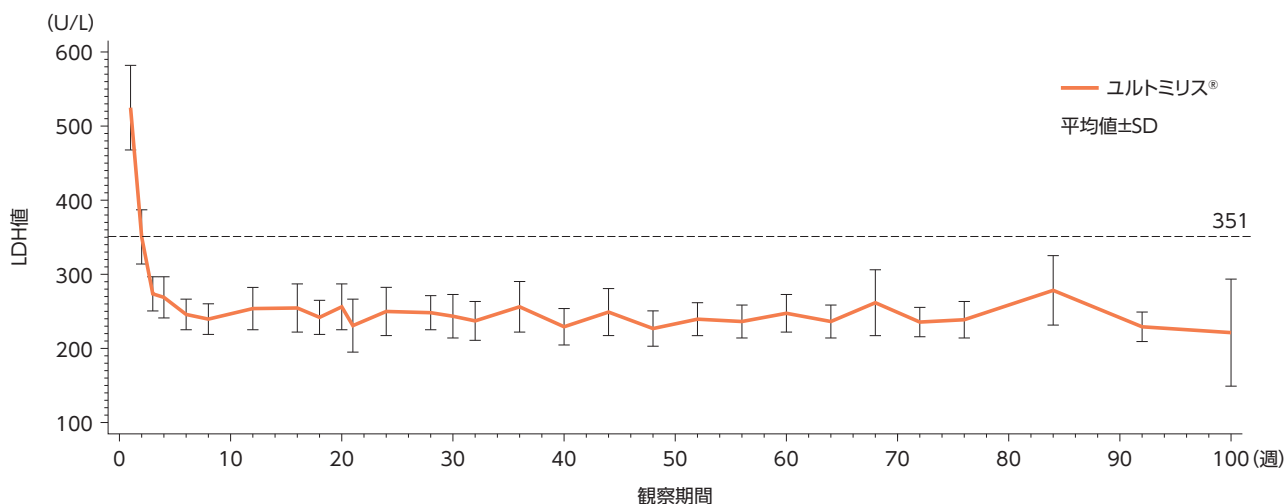
副次評価項目 溶血関連の血液学的検査パラメータの変化、PNH臨床症状の変化

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。

●参考：溶血関連の血液学的検査パラメータの経時的変化(長期投与データ)

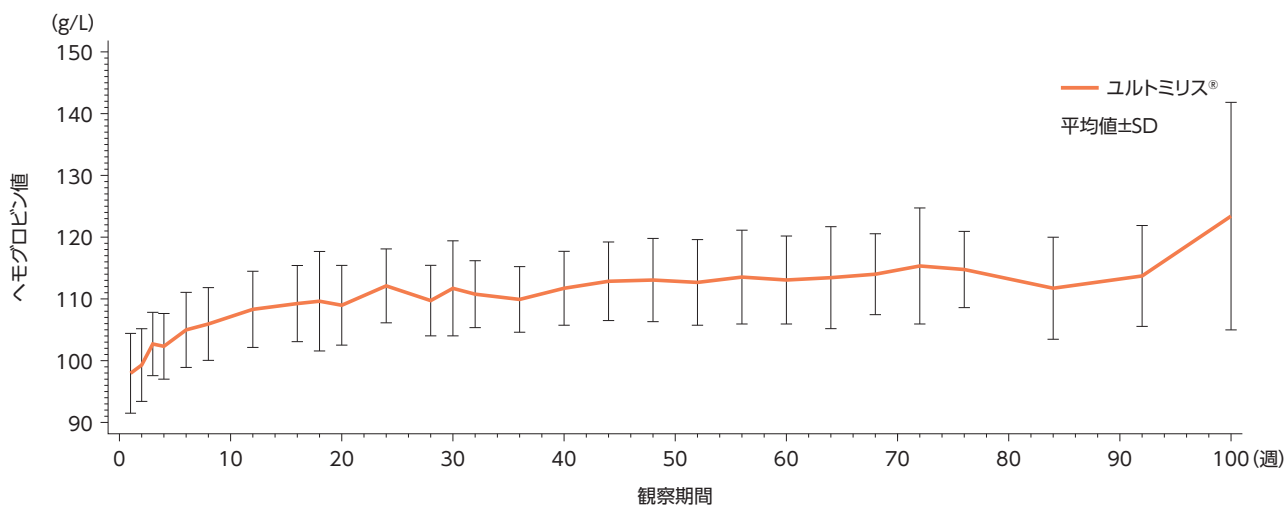
第Ib相試験及び第II相試験で継続期間に移行した38例から得られた長期投与データの結果、LDH値及びヘモグロビン値の経時的推移は以下の通りでした。

LDH値の経時的推移(第Ib/II相試験のPNH継続集団)



破線は基準値上限×1.5倍(351U/L)を示す。

ヘモグロビン値の経時的推移(第Ib/II相試験のPNH継続集団)



●安全性

副作用発現率は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、斑状丘疹状皮膚疹が各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〉

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。

発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH)

3-2. 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)¹⁴⁾

14) 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)

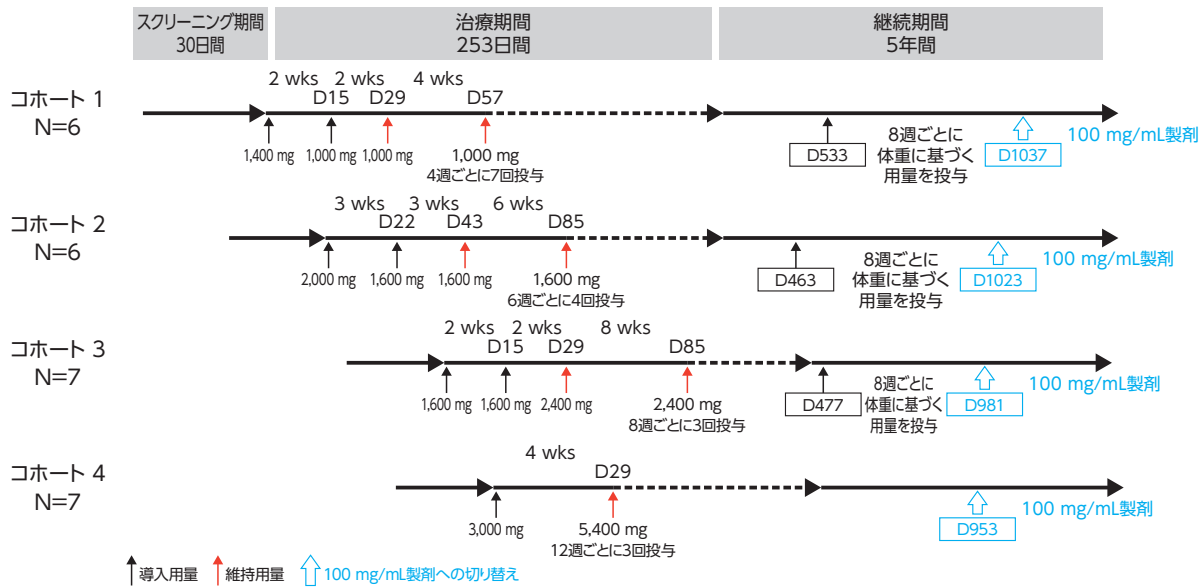
●切り替えパートの概要 (ALXN1210-PNH-201試験の概要についてはp.44を参照)

目的 コルトミリス®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

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)

6. 用法及び用量(抜粋)

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉

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。

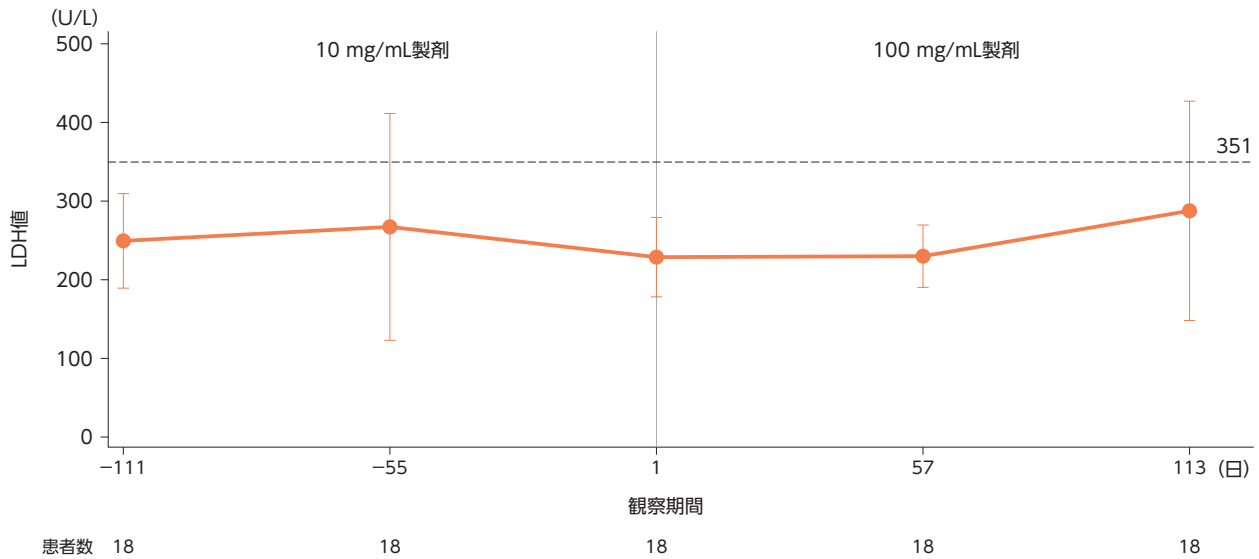
臨床成績

● 10 mg/mL製剤から100 mg/mL製剤への切り替え前後のLDH値の推移

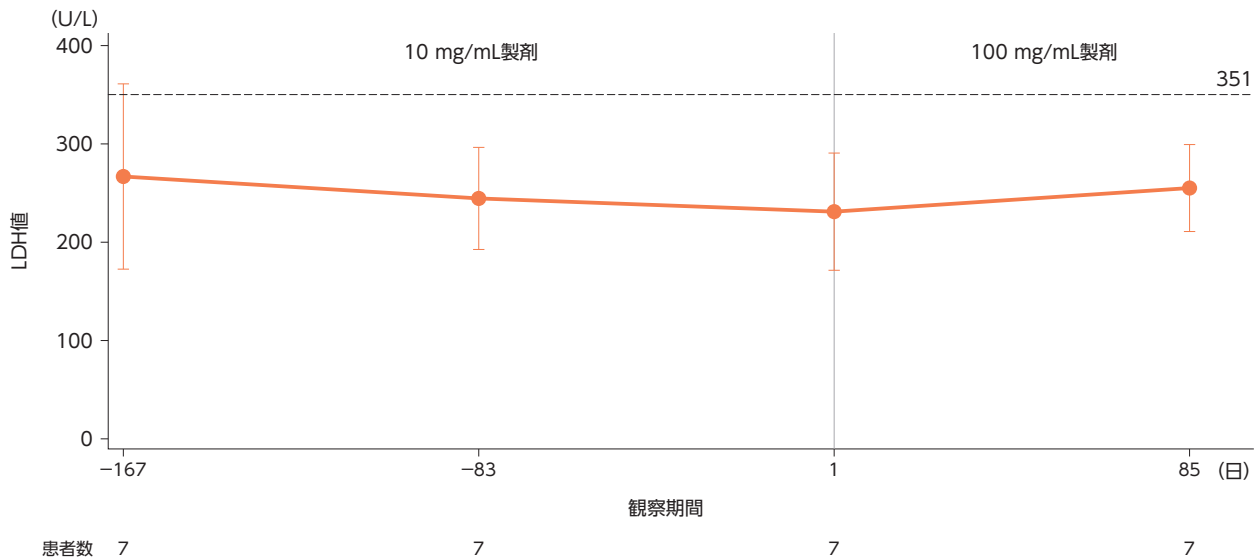
10 mg/mL製剤から100 mg/mL製剤への切り替え前後のLDH値の推移は以下の通りでした。

100 mg/mL製剤への切り替え前後のLDH値の推移(平均値±SD)

● コホート1～3



● コホート4



破線は基準値上限×1.5倍(351U/L)を示す。Day 1は100 mg/mL製剤への切り替え日(初回投与)を示す。

6. 用法及び用量(抜粋)

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉

通常、成人には、ラブリズマブ(遺伝子組換え)として、患者の体重を考慮し、1回2,400～3,000 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。

●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の発現率は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率は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。

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(発現率)	例数(%)	発現件数(発現率)
総曝露量(人年)	70.5		8.5	
TEAE発現例数	26(100)	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)

臨床成績

	10 mg/mL製剤 (26例)		100 mg/mL製剤 (25例)	
	例数 (%)	発現件数 (発現率)	例数 (%)	発現件数 (発現率)
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
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〉

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。

非典型型溶血性尿毒症症候群 (aHUS)

4. 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)¹⁵⁾

15) 社内資料: 補体阻害剤未治療の非典型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)を抑制するためのウルトミリス[®]の有効性を評価する。

[副次目的]

- ウルトミリス[®]の安全性及び忍容性を確認する。
- ウルトミリス[®]の有効性を追加の有効性評価項目によって評価する。
- ウルトミリス[®]のPK/PD特性を確認する。
- ウルトミリス[®]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パーセンタイル値以上(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. ウルトミリス[®]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。ウルトミリス[®]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。ウルトミリス[®]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、試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

臨床成績

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ユルトミリス®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。

< ユルトミリス®の投与スケジュール >

ユルトミリス®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)

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

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 ユルトミリス®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、主解析としてユルトミリス®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。

患者背景 (FAS)

特性	(n=56)
性別、n(%)	
男性	19(33.9)
女性	37(66.1)
ユルトミリス®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

臨床成績

● Day 183までのTMA完全奏効[主要評価項目、FAS、サブグループ解析を含む]

Day 183までのTMA完全奏効は、53.6% (95%CI : 39.6~67.5) (30/56例) で達成されました。血小板数の正常化は83.9% (47/56例)、LDH値の正常化は76.8% (43/56例) で達成されました。血清クレアチニン値がベースラインから25%以上低下した患者の割合は58.9% (33/56例)、血液学的正常化*を達成した患者の割合は73.2% (41/56例) でした。また、日本人集団のサブグループ解析においては、3例のいずれもTMA完全奏効を達成しませんでした、うち2例では血小板数、LDH値及び血液学的正常化*が認められました。

*血小板数の正常化($150 \times 10^9/L$ 以上)及びLDH値の正常化(246 U/L以下)を満たす場合とした。

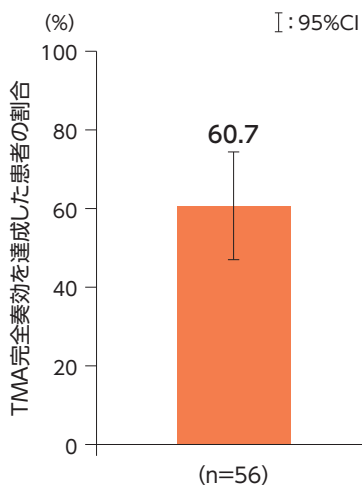
● 52週のカットオフ時点のTMA完全奏効[その他の評価項目、FAS、サブグループ解析を含む]

継続期間中に4例がTMA完全奏効を達成し、データカットオフ日までのTMA完全奏効は、60.7% (95%CI : 47.0~74.4) (34/56例) で達成されました。血小板数の正常化は85.7% (95%CI : 75.7~95.8) (48/56例)、LDH値の正常化は83.9% (95%CI : 73.4~94.4) (47/56例) で達成されました。血清クレアチニン値がベースラインから25%以上低下した患者の割合は62.5% (95%CI : 48.9~76.1) (35/56例)、血液学的正常化*を達成した患者の割合は80.4% (45/56例) でした。

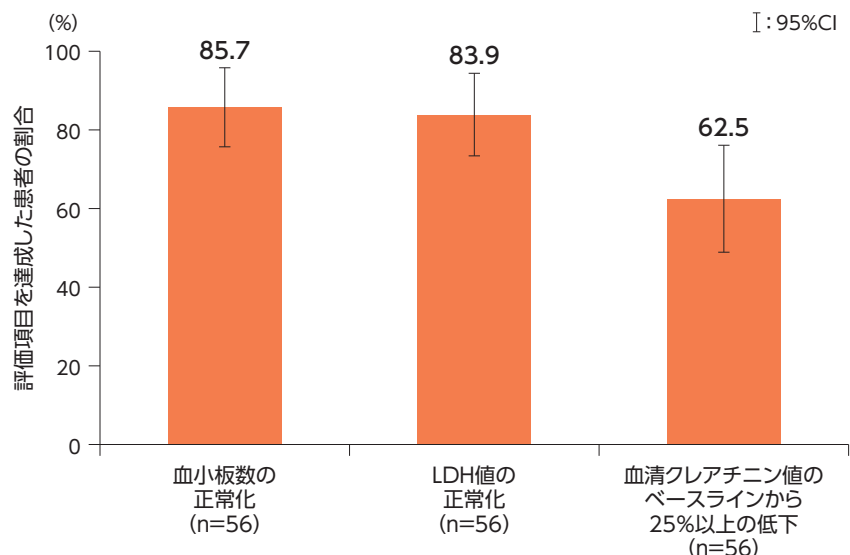
また、日本人集団のサブグループ解析においては、データカットオフ日の時点で、3例のいずれもTMA完全奏効を達成しませんでした。

*血小板数の正常化($150 \times 10^9/L$ 以上)及びLDH値の正常化(246 U/L以下)を満たす場合とした。

52週のカットオフ時点の TMA完全奏効



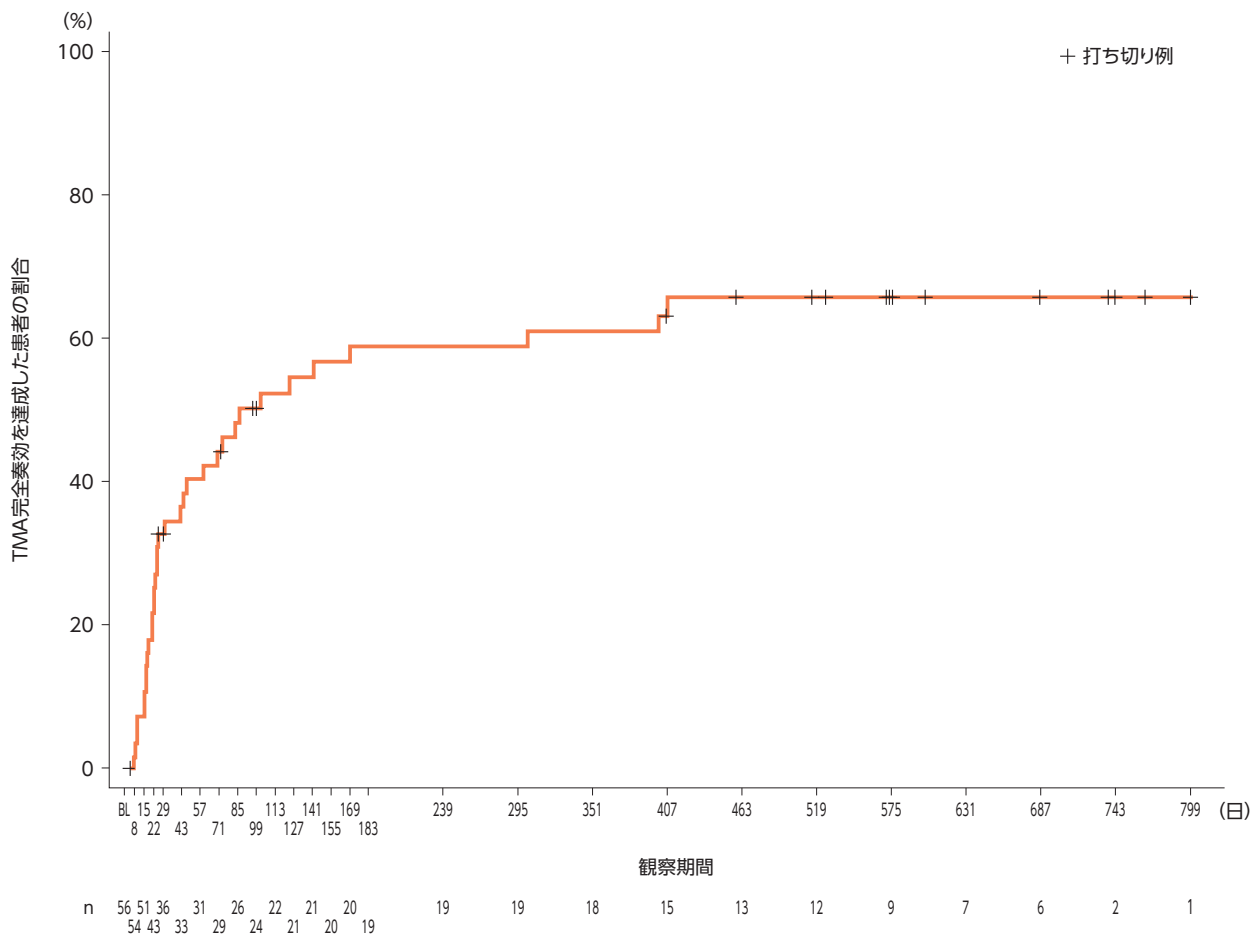
52週のカットオフ時点のTMA完全奏効の評価項目



TMA完全奏効達成までの期間 [副次評価項目、FAS]

データカットオフ日の時点で、TMA完全奏効達成までの期間(中央値)はDay 86(95%CI: 42.0~401.0)で、その範囲は初回投与後Day 7からDay 401でした(Kaplan-Meier法による推定値)。

TMA完全奏効達成までの期間



臨床成績

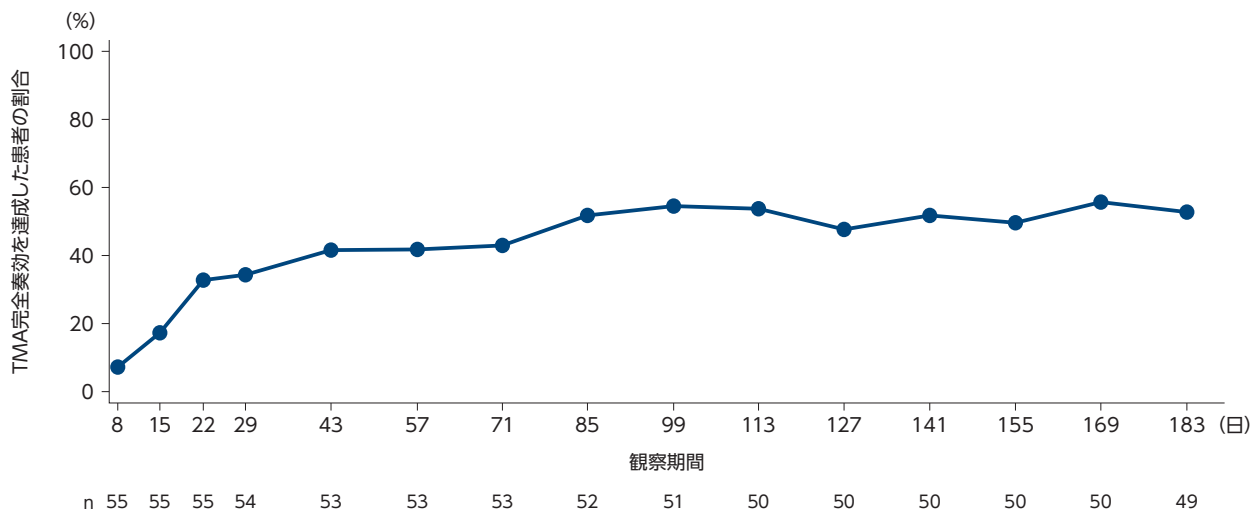
TMA完全奏効の経時的推移 [副次評価項目、FAS、サブグループ解析を含む]

26週間の初期評価期間中にTMA完全奏効を達成した30例は全て、Day 141の来院時までには完全奏効に至りました。TMA完全奏効達成までの期間中央値のDay 86以降は、完全奏効を達成した患者の割合は一定していました。一部の患者では、TMA完全奏効達成後、奏効の全評価項目の基準を満たしていない期間が一時的に認められました。

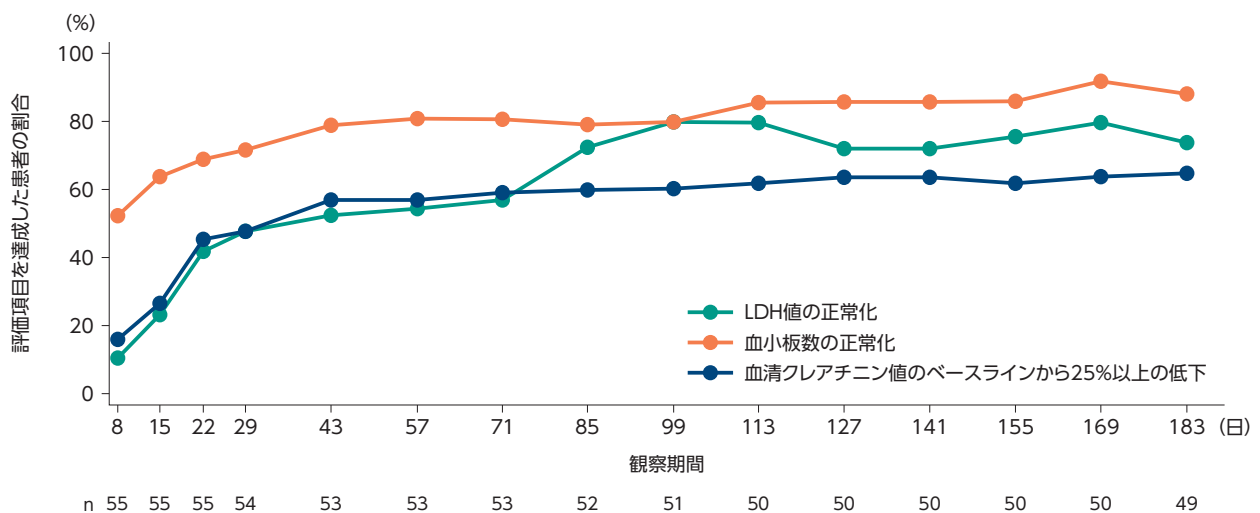
TMA完全奏効の評価項目のうち血小板数の増加が最も早くみられ、Day 15の来院時までには過半数を超える患者が正常化を達成しました。

また、日本人集団のサブグループ解析においては、TMA完全奏効の評価項目を1項目以上達成した2例のうち1例はDay 99の来院時までにはLDH値の正常化を達成し、Day 113の来院時までには血小板数の正常化を達成しました。もう1例はDay 57の来院時までにはLDH値の正常化を達成し、Day 8の来院時までには血小板数の正常化を達成しました。

TMA完全奏効の経時的推移 (初期評価期間)



TMA完全奏効の評価項目の経時的推移 (初期評価期間)



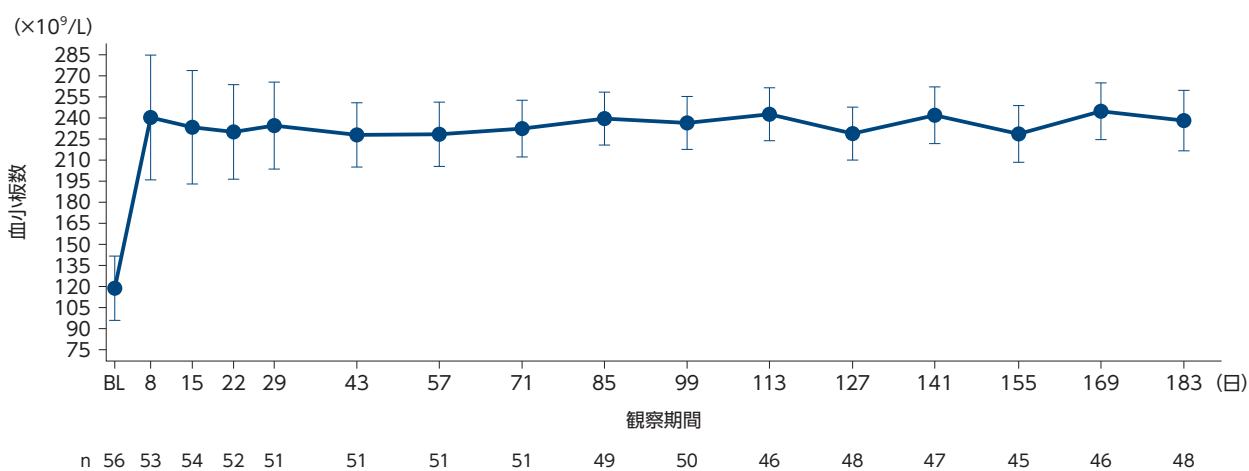
● 血液学的パラメータの測定値及びベースラインからの変化量 [副次評価項目、FAS、サブグループ解析を含む]

血小板数の平均値は、ベースラインの $118.52 \times 10^9/L$ からDay 8で $240.34 \times 10^9/L$ に増加し、26週間の初期評価期間全体を通して $227 \times 10^9/L$ 超であることが確認されました。継続期間においては、データカットオフ日の時点まで $205 \times 10^9/L$ 以上であることが確認されました。LDHの平均値は投与開始後ベースラインから低下し、そのほとんどは投与開始後1ヵ月以内に認められました。この低下は初期評価期間全体を通して認められました。継続期間においては、データカットオフ日の時点まで215 U/L未満で推移しました。ヘモグロビンの平均値は初期評価期間全体を通して増加しました。継続期間においては、データカットオフ日の時点まで120 g/L超で推移しました。

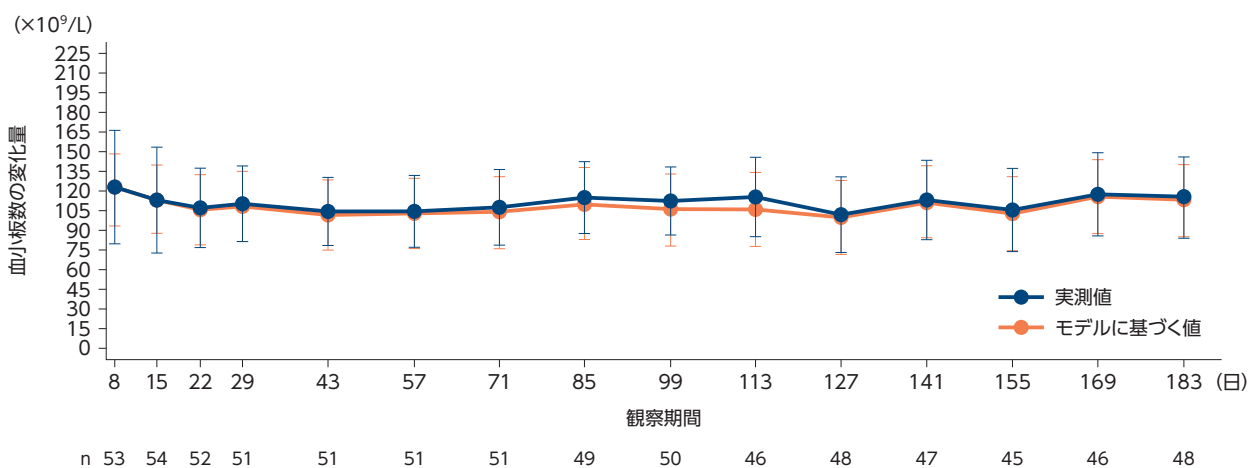
また、日本人集団のサブグループ解析においては、血小板数の平均値は、ベースラインの $74.50 \times 10^9/L$ からDay 8で $106.33 \times 10^9/L$ に増加し、Day 463を除き、初期評価期間及びデータカットオフ日までの来院時で $164.00 \times 10^9/L$ (Day 113) 以上であることが確認されました。LDHの平均値は投与開始後ベースラインから低下し、そのほとんどは投与開始後1ヵ月以内に認められました。この低下は初期評価期間を通して認められました。Day 29以降初期評価期間及びデータカットオフ日までの来院時で392.00 U/L (Day 29) を下回る数値で推移しました。ヘモグロビンの平均値は初期評価期間全体を通して増加しました。Day 113以降初期評価期間の来院時では115.00 g/L (Day 113)、データカットオフ日までの来院時では112.67 g/L (Day 351) 以上の数値で推移しました。

血小板数及びベースラインからの変化量 (平均値 \pm 95%CI) の推移 (初期評価期間)

● 実測値



● ベースラインからの変化量

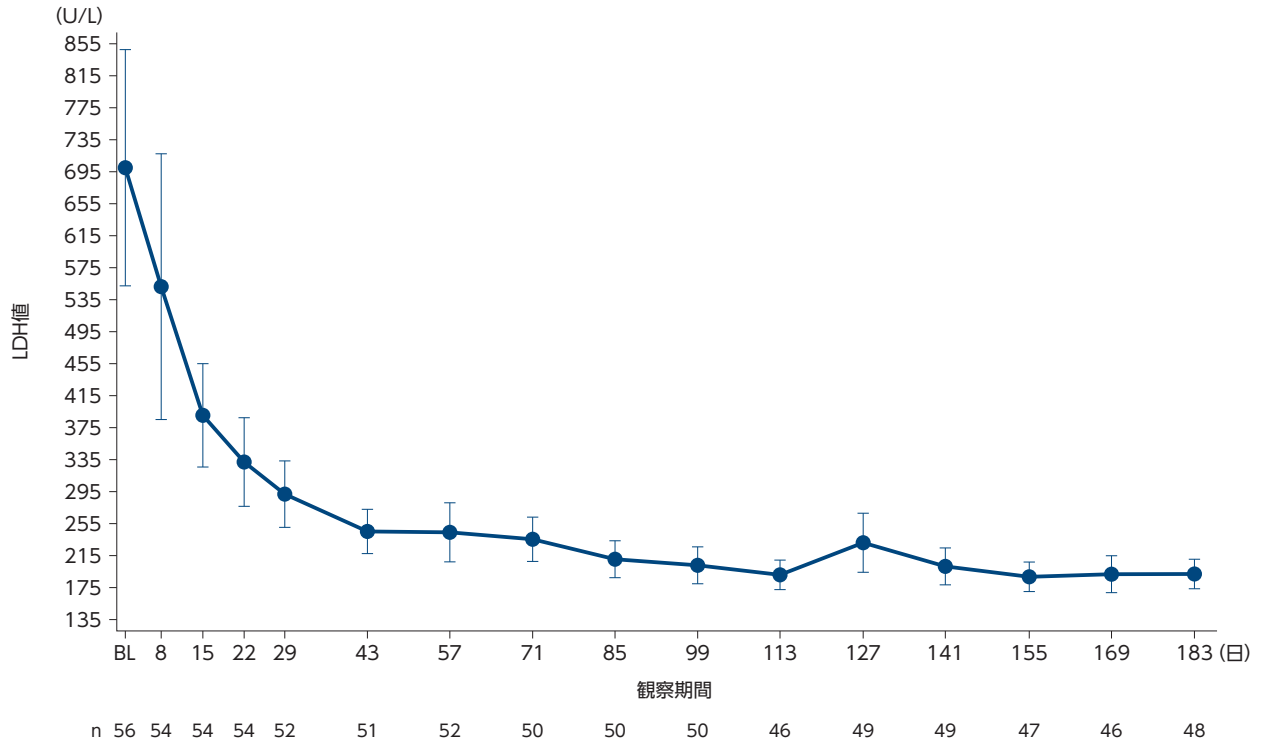


来院の固定カテゴリカル効果とベースライン値の固定連続効果を共変量として、混合効果モデルによる反復測定法 (MMRM) を実施した (患者内の誤差: 共分散構造はToeplitzを用いた)。

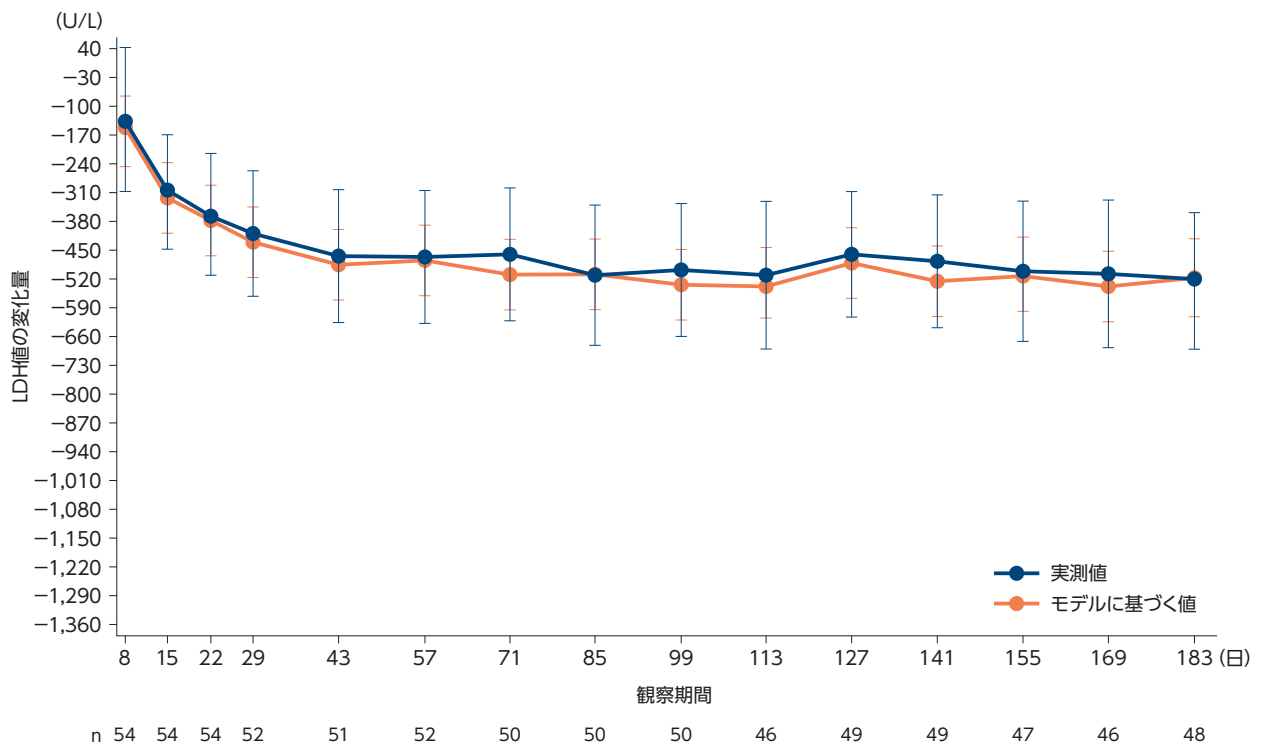
臨床成績

LDH値及びベースラインからの変化量(平均値±95%CI)の推移(初期評価期間)

● 実測値



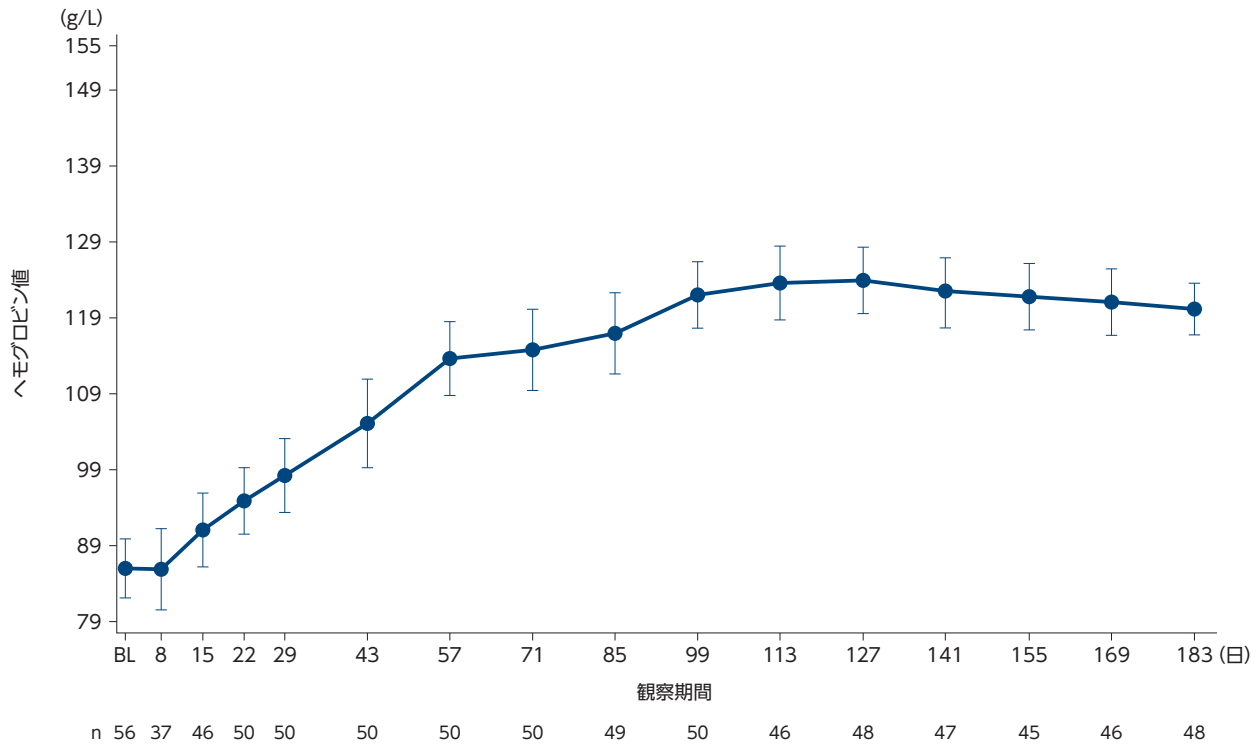
● ベースラインからの変化量



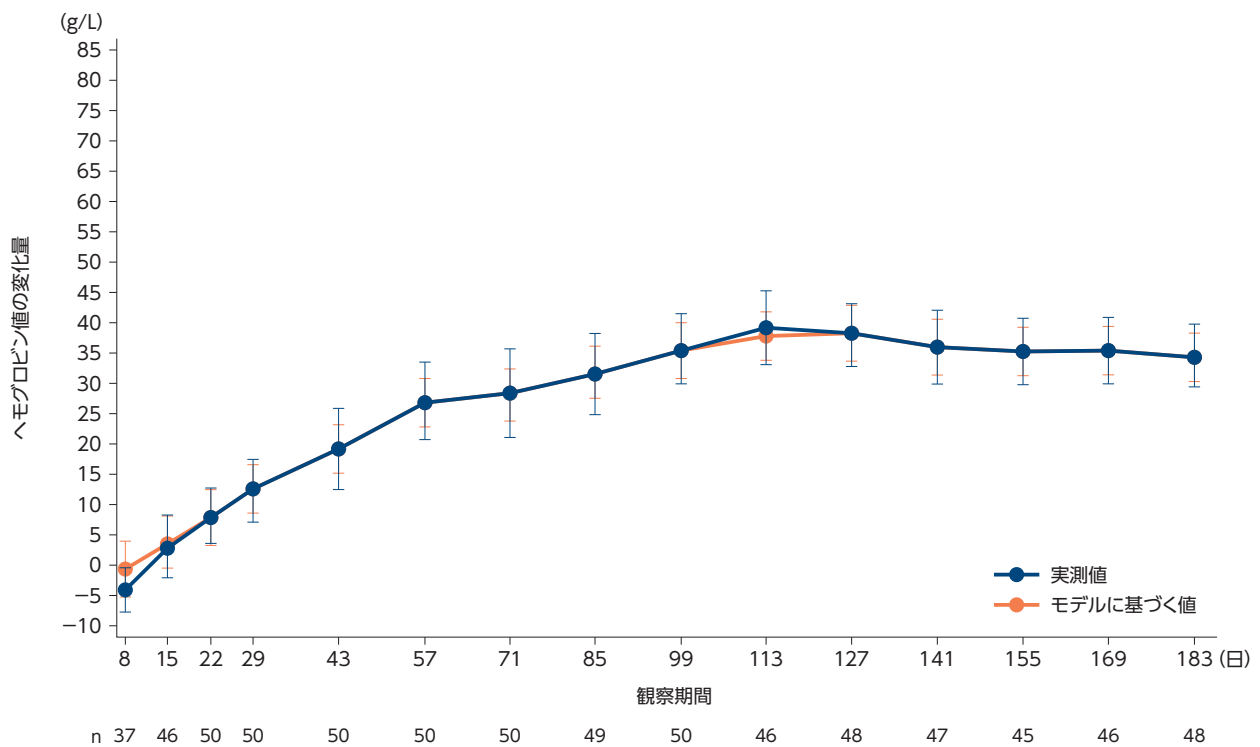
来院の固定カテゴリカル効果とベースライン値の固定連続効果を共変量として、混合効果モデルによる反復測定法(MMRM)を実施した(患者内の誤差:共分散構造はToeplitzを用いた)。

ヘモグロビン値及びベースラインからの変化量(平均値±95%CI)の推移(初期評価期間)

● 実測値



● ベースラインからの変化量



来院の固定カテゴリカル効果とベースライン値の固定連続効果を共変量として、混合効果モデルによる反復測定法(MMRM)を実施した(患者内の誤差: 共分散構造はToeplitzを用いた)。

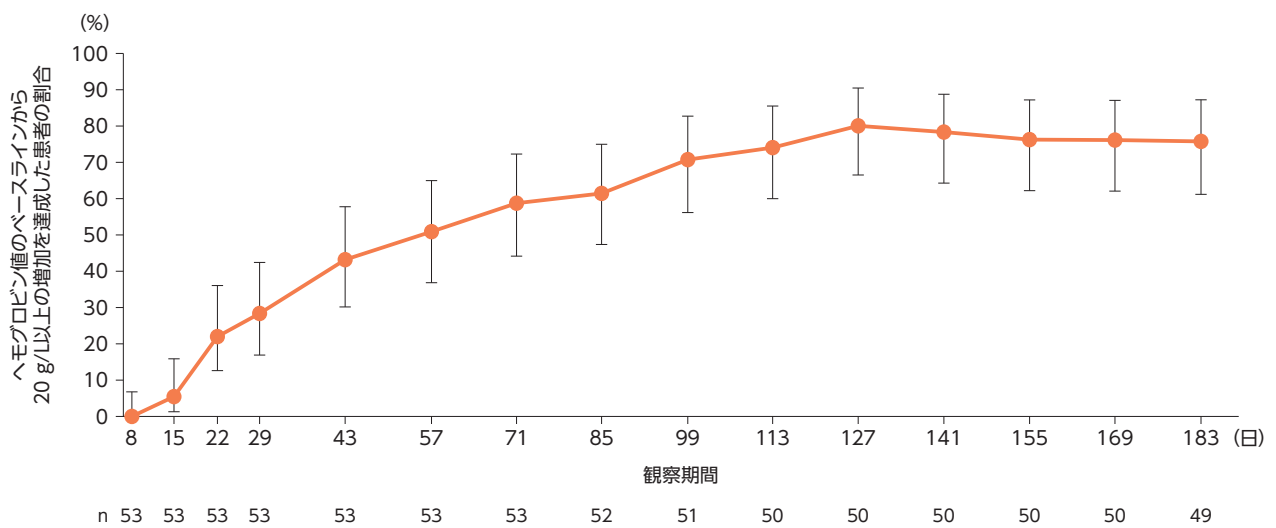
臨床成績

●ヘモグロビン値のベースラインから20 g/L以上の増加 【副次評価項目、FAS、サブグループ解析を含む】

26週間の初期評価期間において、56例中40例(71.4% [95%CI : 58.7~84.2])がヘモグロビン値のベースラインから20 g/L以上の増加を達成しました。データカットオフ日の時点で、新たに5例が達成しました。

また、日本人集団のサブグループ解析においては、3例中2例が初期評価期間においてヘモグロビン値のベースラインから20 g/L以上の増加を達成しました。データカットオフ日の時点で新たに達成した患者はいませんでした。

ヘモグロビン値の増加を達成した患者の割合(95%CI)の推移(初期評価期間)

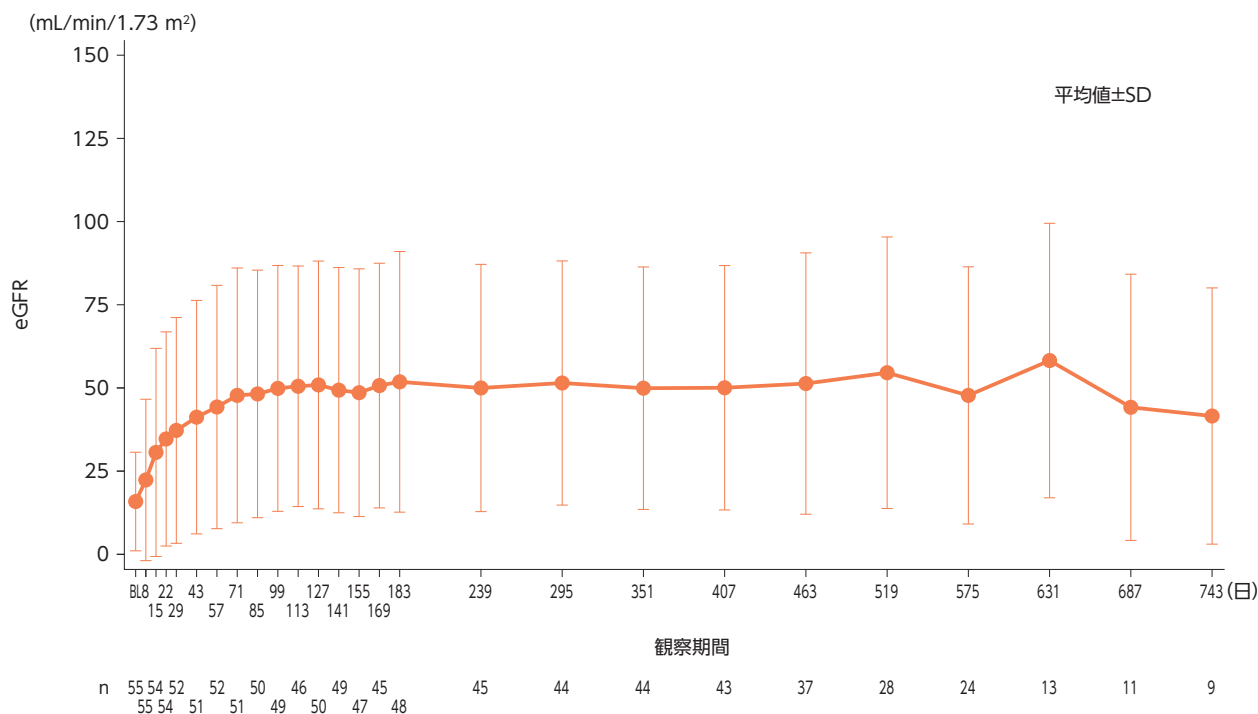


●eGFRの測定値及びベースラインからの変化[副次評価項目、FAS、サブグループ解析を含む]

eGFRの平均値はDay 15までに増加がみられ、26週間の初期評価期間中に徐々に増加しました。継続期間では56例中43例がDay 407まで継続しており、50 mL/min/1.73 m²超を維持しました。腎移植歴のある8例におけるベースライン時のeGFRの平均値(SD)は14.81(5.867)mL/min/1.73 m²であり、Day 15までに増加がみられ(23.29[20.637] mL/min/1.73 m²)、Day 85は28.29(13.817)mL/min/1.73 m²、初期評価期間の終了時点(Day 183)は29.00(15.824)mL/min/1.73 m²でした。

また、日本人集団のサブグループ解析においては、ベースライン時のeGFRの平均値(SD)は10.00(3.000)mL/min/1.73 m²であり、継続期間の終了時点(Day 743)まで変化はみられませんでした。

eGFRの推移



透析を受けている患者のeGFRは10 mL/min/1.73 m²として補完した。

臨床成績

●透析の有無[副次評価項目、FAS、サブグループ解析を含む]

ベースライン時又は投与開始前5日以内に、29例(51.8%)が透析を受けており、データカットオフ日の時点で、29例中18例(62.1%)が試験中に透析を中止していました。初回投与前5日以内に透析を受けていなかった27例のうち、20例(35.7%)は透析なしの状態を維持し、7例は治療開始後に透析を開始しました。これら7例中6例では最終追跡調査時点で透析が必要でした。

また、日本人集団のサブグループ解析においては、ベースライン時又は投与開始前5日以内に3例中1例が透析を受けており、最終追跡調査時点でも透析が必要でした。初回投与前5日以内に透析を受けていなかった2例はいずれも、投与開始後に透析を開始し、最終追跡調査時点で透析が必要でした。

●CKDステージ[副次評価項目、FAS、サブグループ解析を含む]

患者の大部分はベースライン時にCKDステージ4又は5でした。ベースライン及びDay 183のデータが得られた47例のうち、32例(68.1%)においてCKDステージがベースラインより低下しました。TMA完全奏効を達成した30例中19例では、TMA完全奏効達成後の初期評価期間中はCKDステージが上昇した患者は認められませんでした。継続期間では、ベースライン及びDay 407のデータが得られた42例のうち、29例(69.0%)でCKDステージがベースラインより低下しました。初期評価期間中にCKDステージが悪化した2例は、Day 183から継続期間の最後の来院までステージ5が持続しました。

また、日本人集団のサブグループ解析においては、ベースライン時にCKDステージ5であり、初期評価期間中及び継続期間の最終評価時点(1例はDay 463、2例はDay 743)までステージ5のままでした。

ベースラインからDay 407までのCKDステージの推移

ベースラインの CKDステージ	Day 407のCKDステージ (N=42)					
	1 n(%)	2 n(%)	3A n(%)	3B n(%)	4 n(%)	5 n(%)
1(n=0)	0	0	0	0	0	0
2(n=2)	1(2.4)	1(2.4)	0	0	0	0
3A(n=1)	1(2.4)	0	0	0	0	0
3B(n=2)	2(4.8)	0	0	0	0	0
4(n=7)	0	1(2.4)	0	3(7.1)	1(2.4)	2(4.8)
5(n=30)	4(9.5)	6(14.3)	5(11.9)	1(2.4)	5(11.9)	9(21.4)
合計	8(19.0)	8(19.0)	5(11.9)	4(9.5)	6(14.3)	11(26.2)

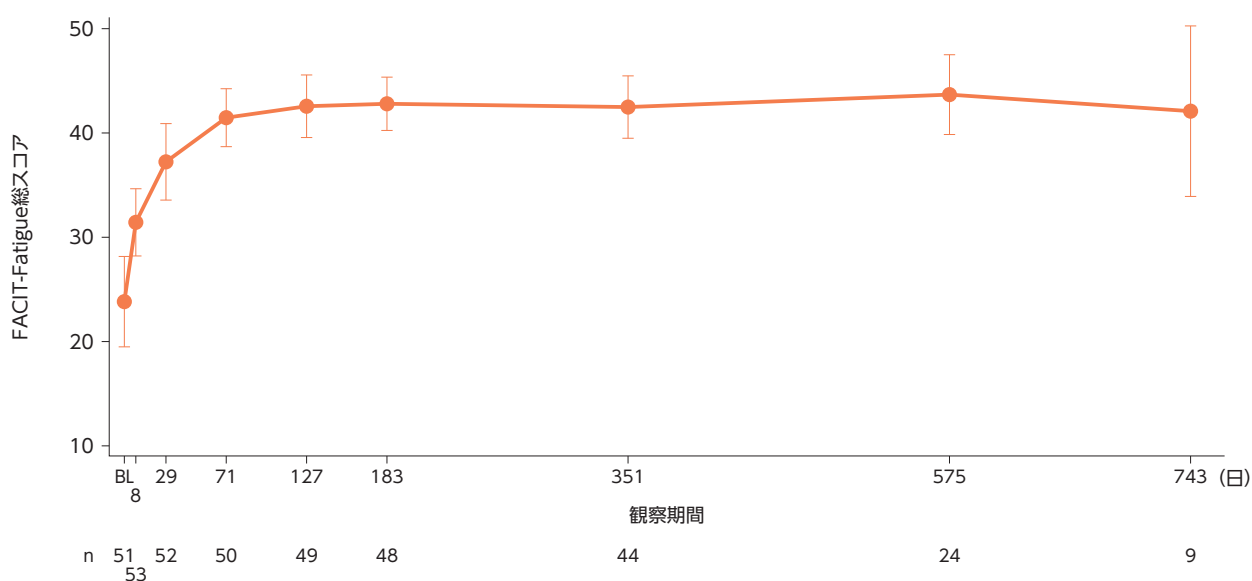
■ : 低下、□ : 変化なし、■ : 悪化

● FACIT-Fatigue総スコアのベースラインからの変化量 【副次評価項目、FAS、サブグループ解析を含む】

26週間の初期評価期間では、Day 183時点でデータが得られた44例のベースラインからのFACIT-Fatigue総スコアの変化量の平均値(SD)は、19.15(16.212)でした。継続期間では、データが得られた患者におけるベースラインからの変化量の平均値は、Day 351(n=40)で19.29、Day 575(n=22)で16.75、Day 743(n=8)で8.81でした。

また、日本人集団のサブグループ解析におけるベースラインから初期評価期間終了(Day 183)までの変化量の平均値(SD)は、6.67(5.508)でした。継続期間では、データが得られた全ての患者で3点以上の上昇が認められました。

FACIT-Fatigue総スコアの平均値(95%CI)の推移



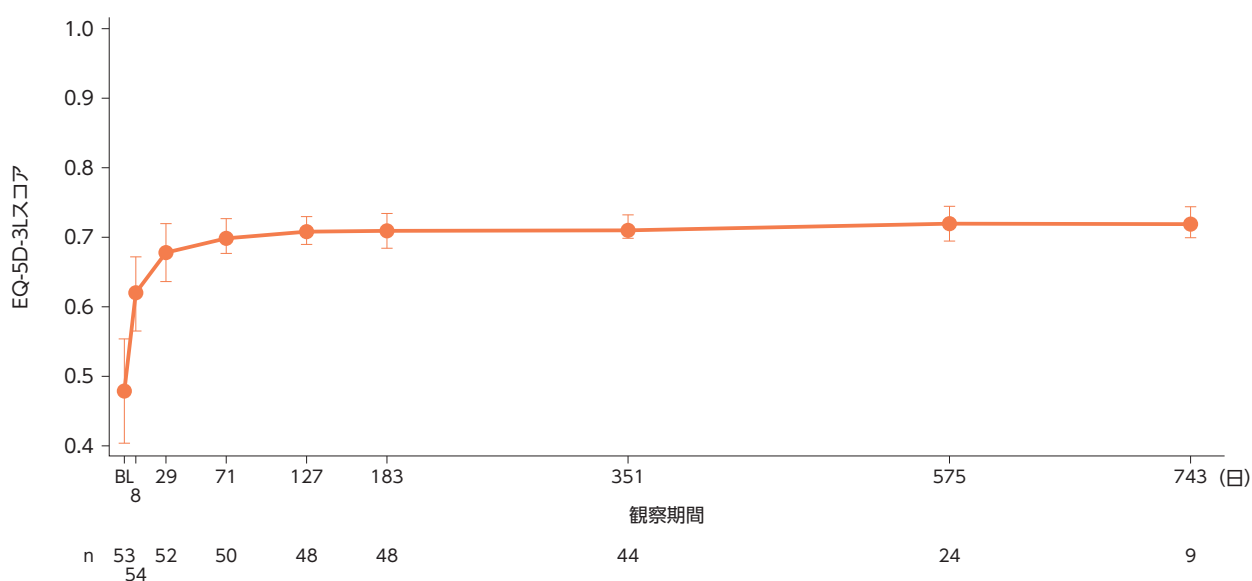
臨床成績

●EQ-5D-3Lスコアのベースラインからの変化量 [副次評価項目、FAS、サブグループ解析を含む]

26週間の初期評価期間では、Day 183時点でデータが得られた46例のベースラインからのEQ-5D-3Lスコアの変化量の平均値は、0.22でした。継続期間では、Day 351の時点でデータが得られた42例のベースラインからの変化量の平均値は0.25でした。

また、日本人集団のサブグループ解析においては、初期評価期間では、ベースラインからの変化量の平均値は0.05でした。継続期間では、Day 351 (n=3)で0.04、Day 575及びDay 743 (n=2)で-0.01でした。

EQ-5D-3Lスコアの平均値(95%CI)の推移

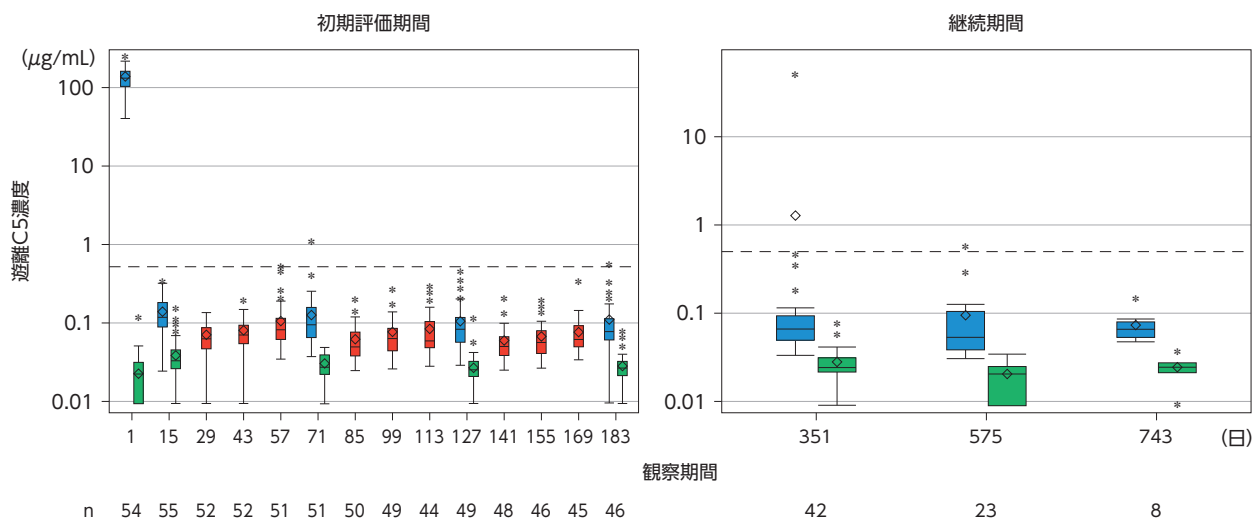


●薬力学的効果

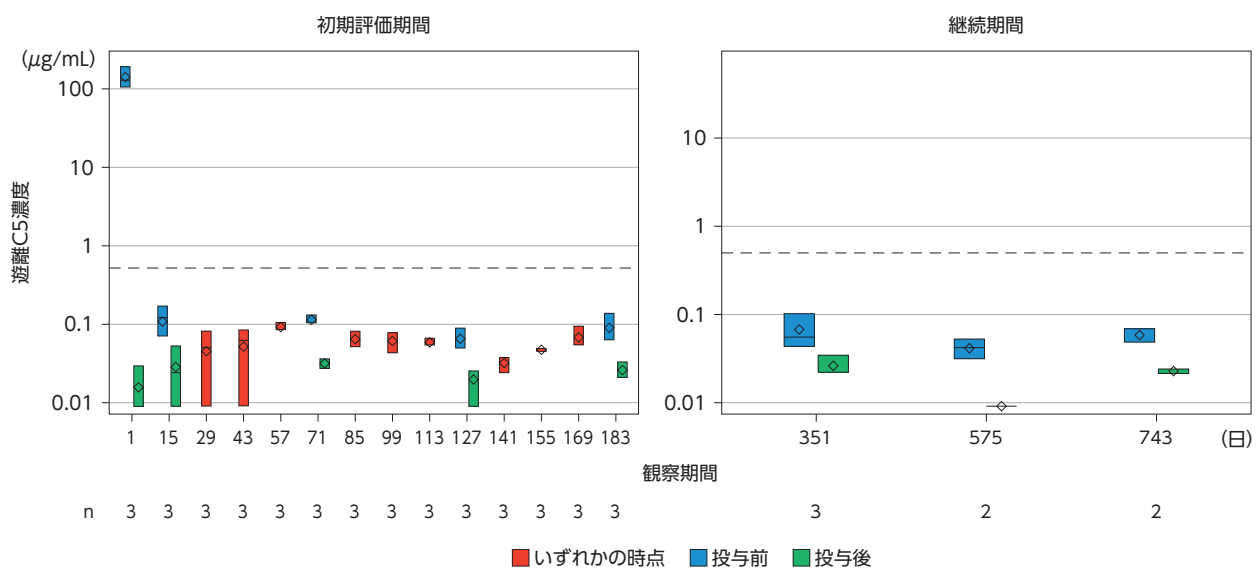
血清中の遊離C5は、初回投与終了後30分以内に血清中の遊離C5が阻害(血清中遊離C5濃度が0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未滿)され、投与期間全体を通して阻害作用が持続しました。3例で0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の血清中遊離C5濃度が4回観察されましたが、血清中遊離C5濃度測定のために採取された全ての検体の99.5%超で、測定値は0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未滿でした。また、全ての日本人集団で、投与期間全体を通して全ての血清中遊離C5濃度が0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未滿でした。

補体阻害剤未治療のaHUS患者における血清中遊離C5濃度-時間プロファイル

●全集団



●日本人集団(サブグループ解析)



---: 血清中遊離C5濃度0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、◇: 血清中C5濃度平均値、*: 外れ値
箱の中央部の水平線は中央値、上端及び下端はそれぞれ第3四分位及び第1四分位を示す。ひげは第1四分位及び第3四分位から1.5 \times 四分位範囲を表す。

臨床成績

●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、副作用発現率は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、ユルトミリス[®]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)はユルトミリス[®]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。

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
ユルトミリス® 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)

非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS)

5. 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)¹⁶⁾

16) 社内資料 : 非典型溶血性尿毒症症候群の小児患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (ALXN1210-aHUS-312) (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) を抑制するためのウルトミリス[®]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、

- ウルトミリス[®]の安全性及び忍容性を確認する。
- ウルトミリス[®]の有効性を追加の有効性評価項目によって評価する。
- ウルトミリス[®]のPK/PD特性を確認する。
- ウルトミリス[®]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

1. 年齢が18歳未満で体重が5 kg以上 :
 - a. コホート1 : 補体阻害剤未治療の患者
 - b. 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
2. 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
 - a. 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
 - b. 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
 - c. 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)
3. 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)
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

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

6. 用法及び用量 (抜粋)

〈非典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。

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、試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

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行った)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。

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 ユルトミリス[®]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 小児FACIT-Fatigueの質問票を用いた。

臨床成績

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、キュルトミリス®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。これはキュルトミリス®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。

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)
キュルトミリス®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

臨床成績

● コホート1 : Day 183までのTMA完全奏効[主要評価項目、FAS、サブグループ解析を含む]

Day 183までのTMA完全奏効は、77.8% (95%CI : 52.4~93.6) (14/18例) で達成されました。キュルトミリス®の投与を2回受けた後Day 21に試験を中止した1例を除いて、17例全例が血小板数の正常化、16例がLDH値の正常化、15例が血清クレアチニン値のベースラインから25%以上の低下、16例が血液学的正常化*を達成しました。また、日本人集団のサブグループ解析の1例は、初期評価期間中にTMA完全奏効が認められました。

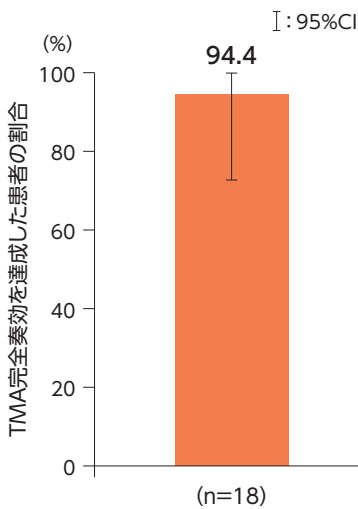
*血小板数の正常化($150 \times 10^9/L$ 以上)及びLDH値の正常化(246 U/L以下)を満たす場合とした。

● コホート1 : 52週のカットオフ時点のTMA完全奏効 [その他の評価項目、FAS、サブグループ解析を含む]

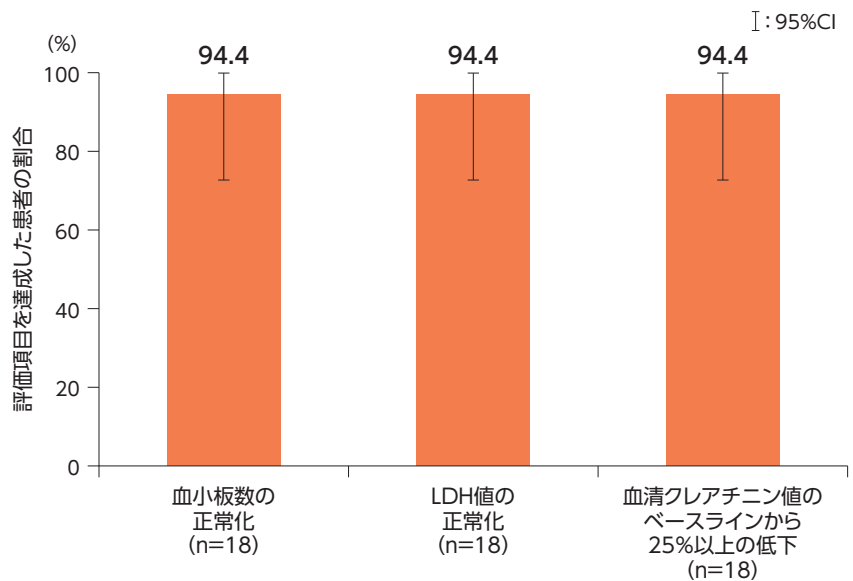
継続期間に3例がTMA完全奏効を達成し(2例がDay 295、1例がDay 351)、データカットオフ日までのTMA完全奏効は、94.4% (95%CI : 72.7~99.9) (17/18例) で達成されました。血小板数の正常化、LDH値の正常化、血清クレアチニン値のベースラインから25%以上の低下は、いずれも94.4% (17/18例) で達成されました。

また、日本人集団のサブグループ解析の1例は、初期評価期間中及び継続期間でもTMA完全奏効が認められました。

52週のカットオフ時点の TMA完全奏効



52週のカットオフ時点のTMA完全奏効の評価項目



6. 用法及び用量 (抜粋)

〈非典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〉

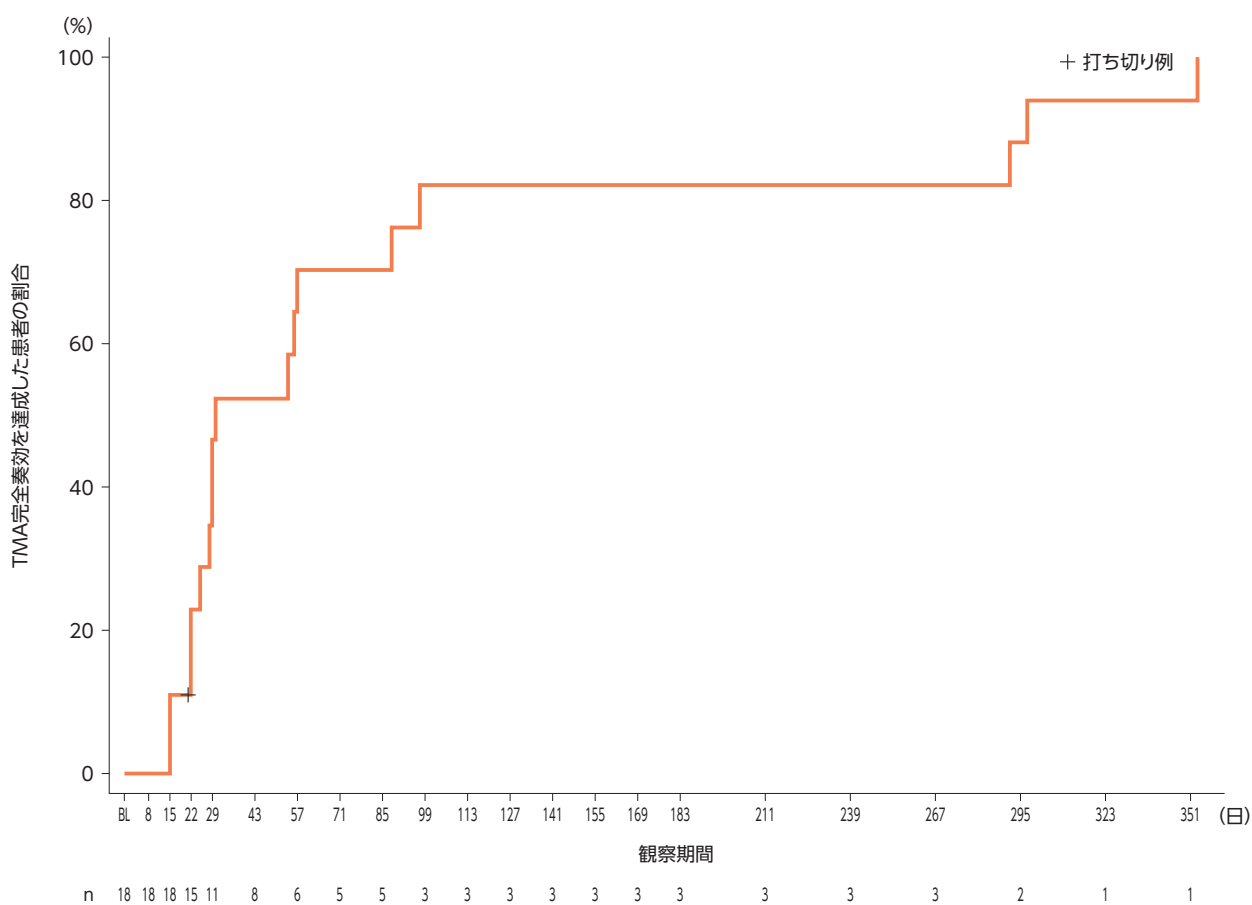
9.7.2 体重5 kg未満の小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

● コホート1：TMA完全奏効達成までの期間 [副次評価項目、FAS、サブグループ解析を含む]

データカットオフ日の時点で、TMA完全奏効達成までの期間(中央値)はDay 30(95%CI: 22.0~88.0)で、その範囲は初回投与後Day 15からDay 351でした(Kaplan-Meier法による推定値)。

日本人集団のサブグループ解析の1例は、Day 29の来院時点でTMA完全奏効の基準を満たしました。

TMA完全奏効達成までの期間



臨床成績

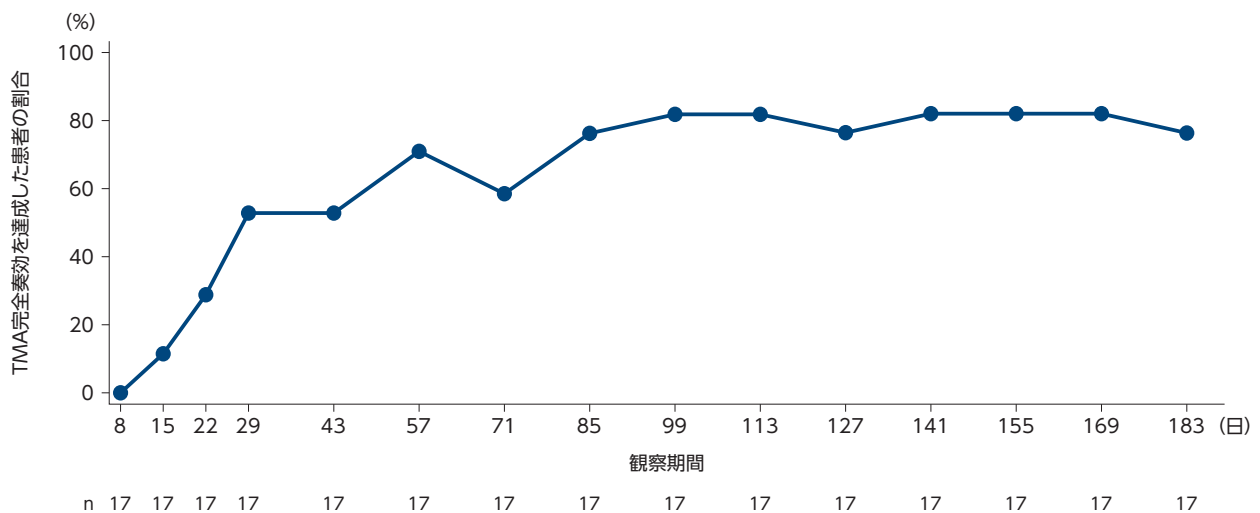
● コホート1：TMA完全奏効の経時的推移 [副次評価項目、FAS、サブグループ解析を含む]

初期評価期間中にTMA完全奏効を達成した14例は26週間の初期評価期間の終了時においても完全奏効を達成していました。TMA完全奏効を達成した後、一時的に1つのパラメータで奏効/正常化を維持できなかった患者が認められましたが、多くの患者で次の来院時に再度、奏効/正常化が認められました。

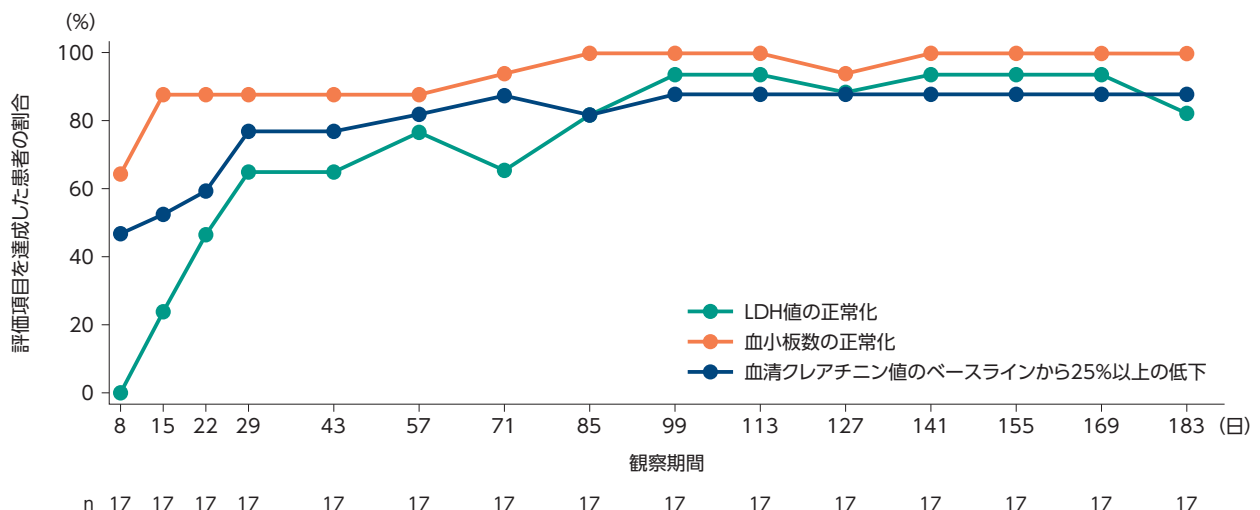
初期評価期間で血小板数の正常化を達成した17例中15例、LDH値の正常化を達成した16例中4例、血清クレアチニン値のベースラインから25%以上の低下を達成した15例中9例は、Day 15までに達成していました。継続期間中に1例がLDH値の正常化、2例が血清クレアチニン値のベースラインから25%以上の低下を達成しました。データカットオフ日の時点までに、1例を除く全ての患者で血小板数の正常化、9例でLDH値の正常化、14例で血清クレアチニン値のベースラインから25%以上の低下が認められました。

また、日本人集団のサブグループ解析の1例は、Day 29にTMA完全奏効の基準を満たした後、データカットオフ日の時点までTMA完全奏効の基準を満たしていました。

TMA完全奏効の経時的推移 (初期評価期間)



TMA完全奏効の評価項目の経時的推移 (初期評価期間)

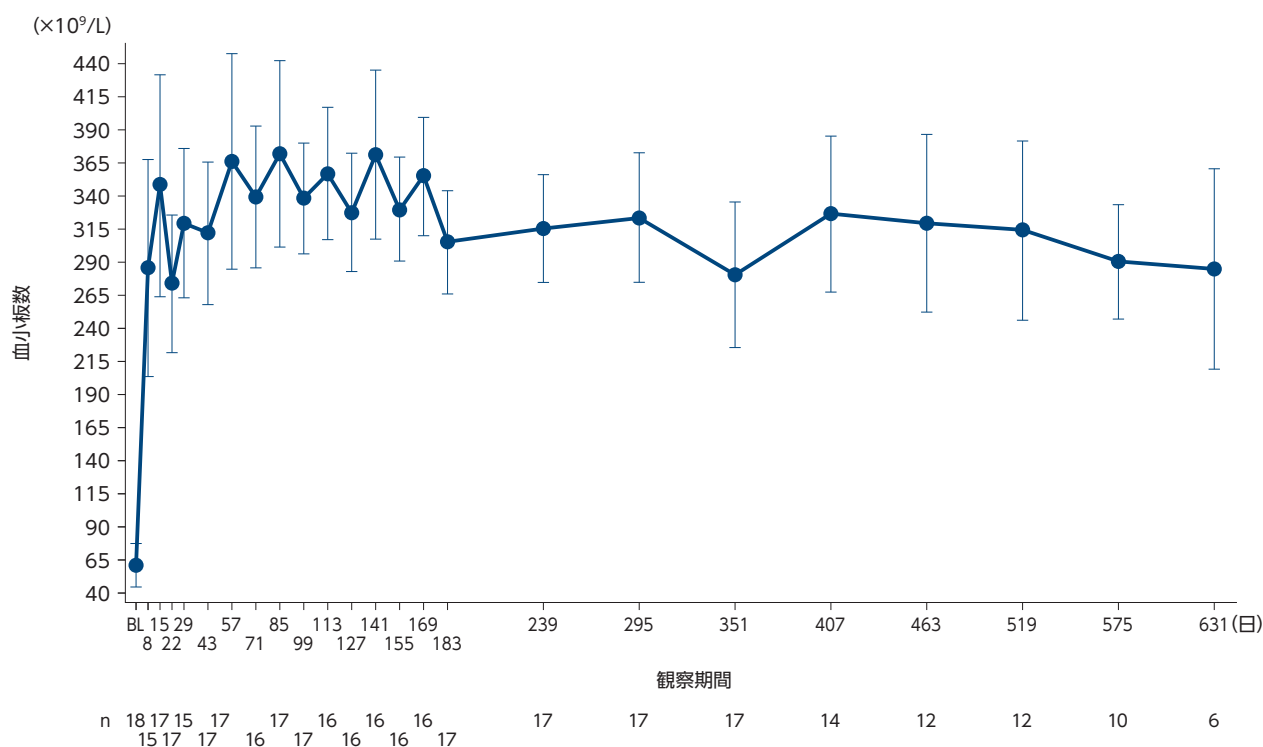


● コホート1：血液学的パラメータの測定値及びベースラインからの変化量 【副次評価項目、FAS、サブグループ解析を含む】

26週間の初期評価期間中に、血小板数及びヘモグロビン値の増加、LDH値の低下が認められ、これは継続期間に移行した17例全例のデータが得られたDay 351まで持続しました。

また、日本人集団のサブグループ解析の1例は、初期評価期間中及びデータカットオフ日の時点まで血小板数及びヘモグロビン値の増加、LDH値の低下が認められました。

血小板数(平均値±95%CI)の推移



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)

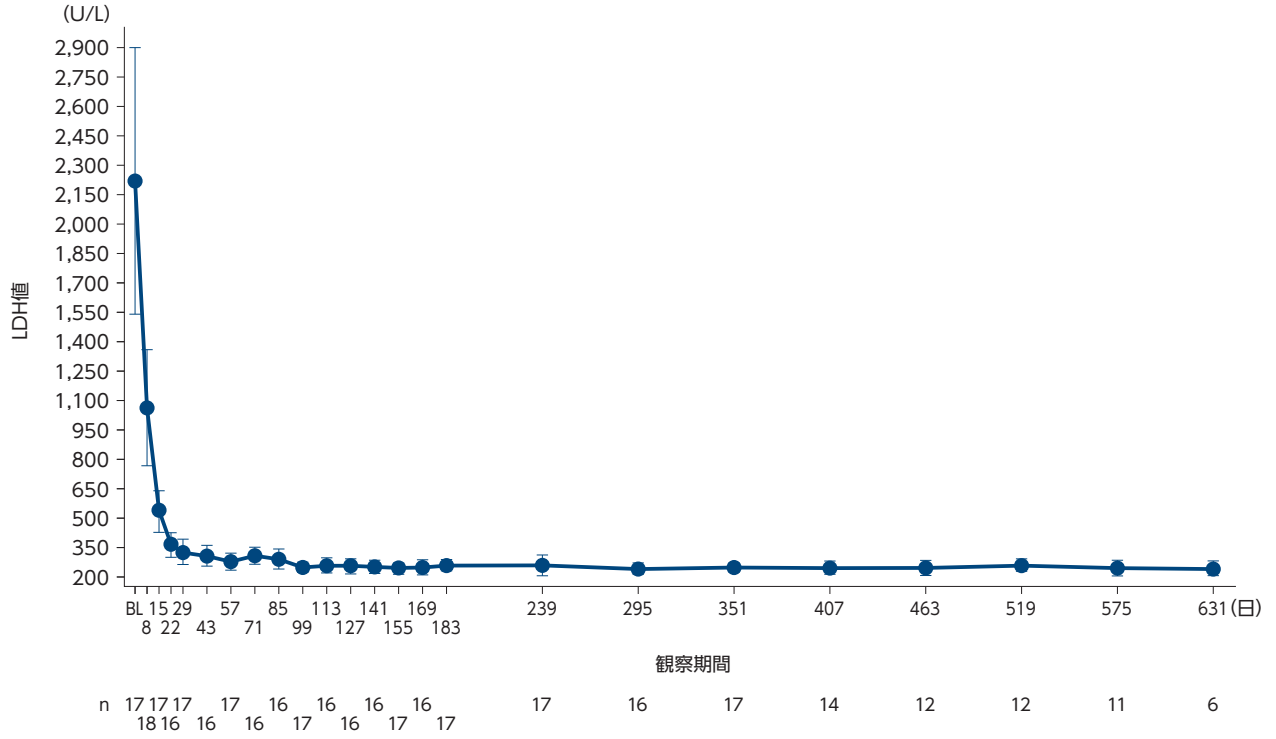
9.7 小児等

〈非典型型溶血性尿毒症症候群〉

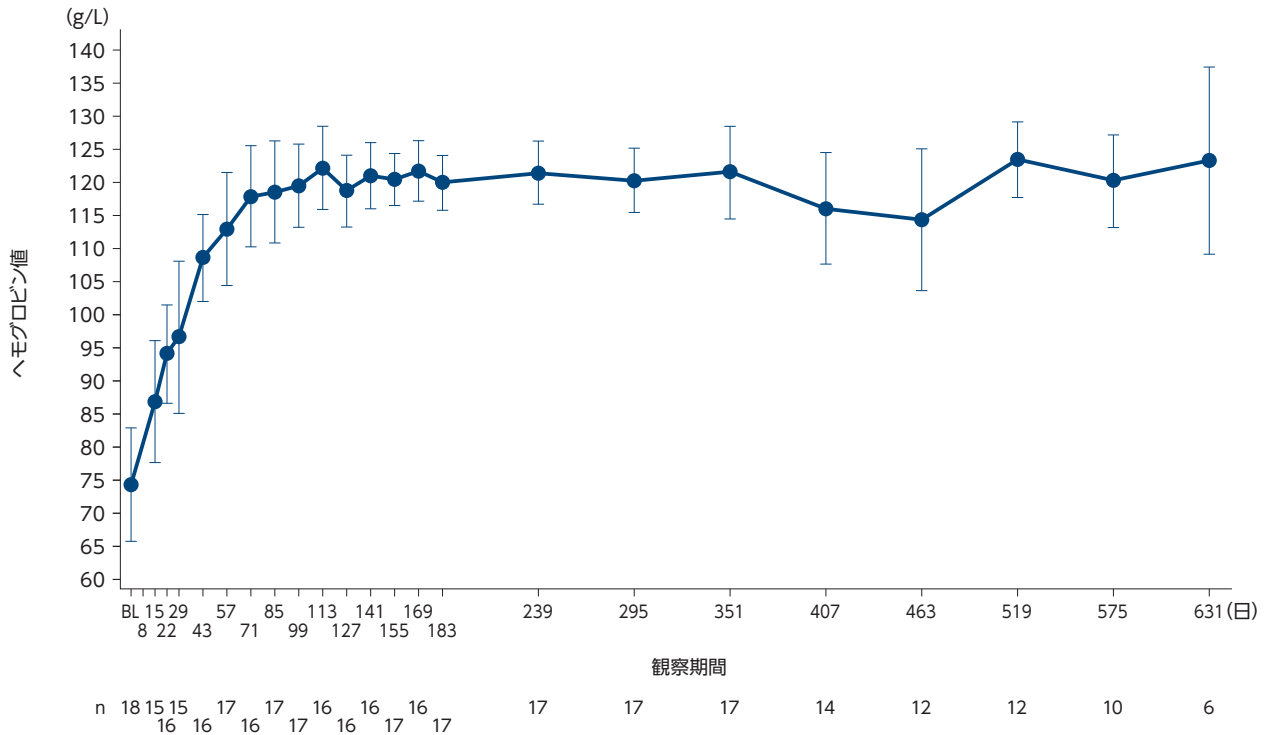
9.7.2 体重5 kg未満の小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

臨床成績

LDH値(平均値±95%CI)の推移



ヘモグロビン値(平均値±95%CI)の推移

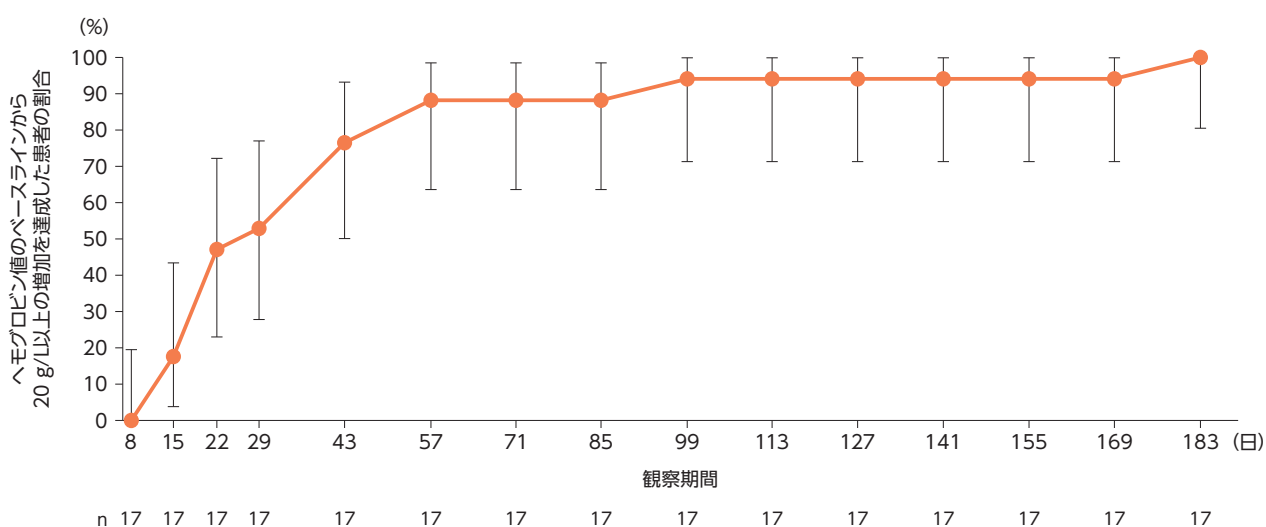


● コホート1：ヘモグロビン値のベースラインから20 g/L以上の増加 【副次評価項目、FAS、サブグループ解析を含む】

26週間の初期評価期間中に18例中16例(88.9%[95%CI：65.3～98.6])がヘモグロビン値のベースラインから20 g/L以上の増加を達成し、データカットオフ日の時点で新たに1例が達成しました。

また、日本人集団のサブグループ解析の1例は、Day 43にヘモグロビン値のベースラインから20 g/L以上の増加を達成し、データカットオフ日の時点においてもベースラインから20 g/L以上の増加が認められました。

ヘモグロビン値の増加を達成した患者の割合(95%CI)の推移(初期評価期間)



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。

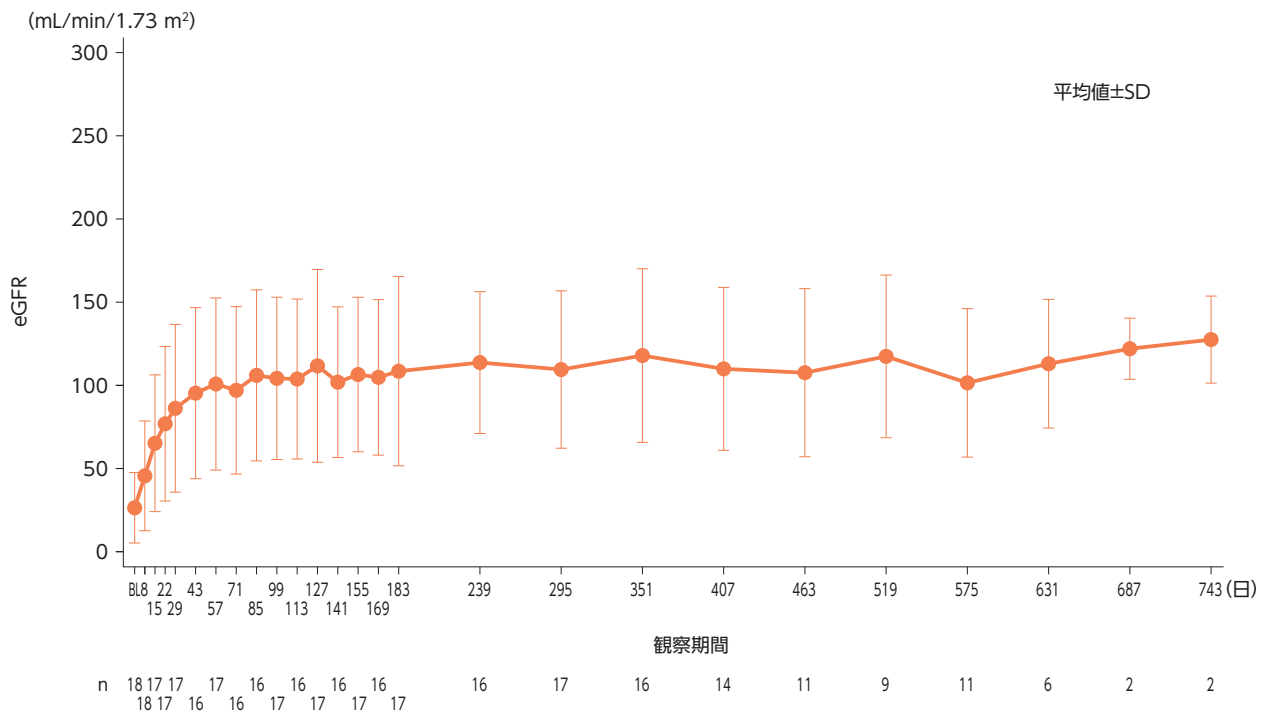
臨床成績

● コホート1：eGFRの測定値及びベースラインからの変化 【副次評価項目、FAS、サブグループ解析を含む】

eGFRの平均値(SD)はベースライン時の26.4(21.17)mL/min/1.73 m²から、26週間の初期評価期間の終了時には108.5(56.87)mL/min/1.73 m²に増加しました。継続期間では、Day 407まで試験を継続した14例は100 mL/min/1.73 m²超で推移しました。

また、日本人集団のサブグループ解析の1例は、ベースライン時の10.0 mL/min/1.73 m²から、26週間の初期評価期間の終了時には125.0 mL/min/1.73 m²に増加しました。継続期間の最終評価時(Day 743)では146.0 mL/min/1.73 m²でした。

eGFRの推移



透析を受けている患者のeGFRは10 mL/min/1.73 m²として補完した。

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。

●コホート1：透析の有無[副次評価項目、FAS、サブグループ解析を含む]

ベースライン時に透析を受けていた6例のうち4例は、Day 36までに透析を中止し、全6例がDay 193までに透析を中止しました。投与開始後に新たに透析を開始した患者はいませんでした。

また、日本人集団のサブグループ解析の1例は、ベースライン時に透析を受けていましたが、Day 15までに透析を中止しました。

●コホート1：CKDステージ[副次評価項目、FAS、サブグループ解析を含む]

患者の大部分はベースライン時にCKDステージ4又は5でした。ベースライン及びDay 183のデータが得られた13例のうち、11例(84.6%)においてCKDステージがベースラインより低下しました。初期評価期間中にCKDステージが悪化した患者はみられませんでした。なお、CKDステージの低下がみられなかった2例のうち、1例は腎移植歴のある患者でした。継続期間では、ベースライン及びDay 407の両方でデータが得られた14例全例で、CKDステージの低下が認められました。

また、日本人集団のサブグループ解析の1例は、ベースライン時にはCKDステージ5でしたが、初期評価期間の終了時にCKDステージ1になり継続期間においてもCKDステージ1でした。

ベースラインからDay 407までのCKDステージの推移

ベースラインのCKDステージ	ベースライン n(%)	Day 407のCKDステージ (N=18)*					
		1 n(%)	2 n(%)	3A n(%)	3B n(%)	4 n(%)	5 n(%)
1	0	0	0	0	0	0	0
2	1(7.1)	1(7.1)	0	0	0	0	0
3A	1(7.1)	1(7.1)	0	0	0	0	0
3B	1(7.1)	1(7.1)	0	0	0	0	0
4	5(35.7)	3(21.4)	0	0	2(14.2)	0	0
5	6(42.9)	3(21.4)	2(14.3)	0	1(7.1)	0	0
合計	14(100.0)	9(64.3)	2(14.3)	0	3(21.4)	0	0

■：低下、□：変化なし、■：悪化

* ベースライン及びDay 407でデータが得られたのは14例

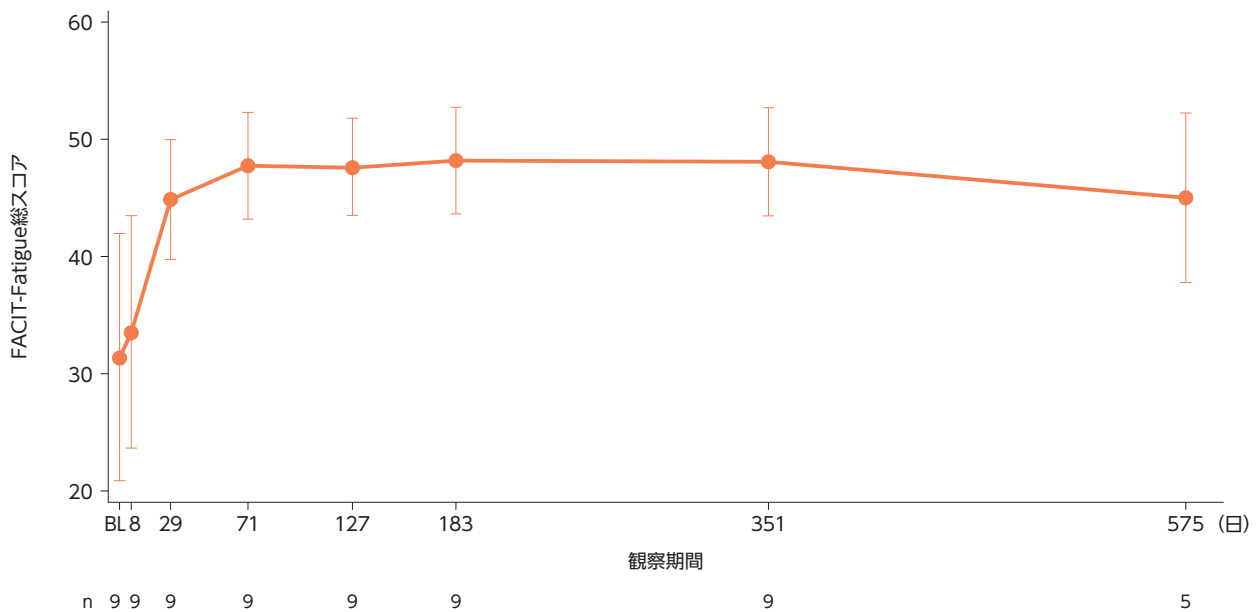
臨床成績

● コホート1：FACIT-Fatigue総スコアのベースラインからの変化量 【副次評価項目、FAS、サブグループ解析を含む】

5歳以上の患者9例において、初期評価期間中のベースラインからの小児FACIT-Fatigue総スコアの変化量の平均値 (SD)は16.78 (14.704) でした。継続期間では、データが得られたベースラインからの変化量の平均値は、Day 351で16.67 (n=9)、Day 575で17.40 (n=5) でした。

また、日本人集団のサブグループ解析の1例は、5歳未満であったため、評価は行いませんでした。

FACIT-Fatigue総スコアの平均値(95%CI)の推移



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〉

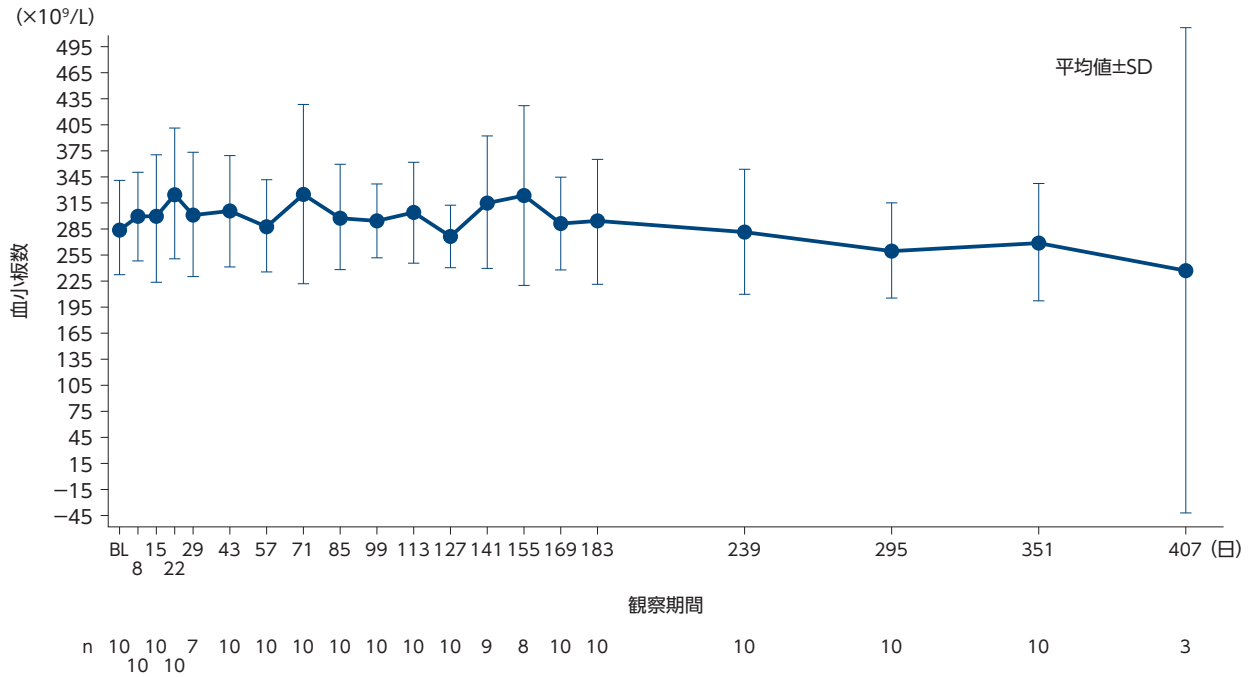
9.7.2 体重5 kg未満の小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

● コホート2：血液学的パラメータの測定値 [副次評価項目、FAS、サブグループ解析を含む]

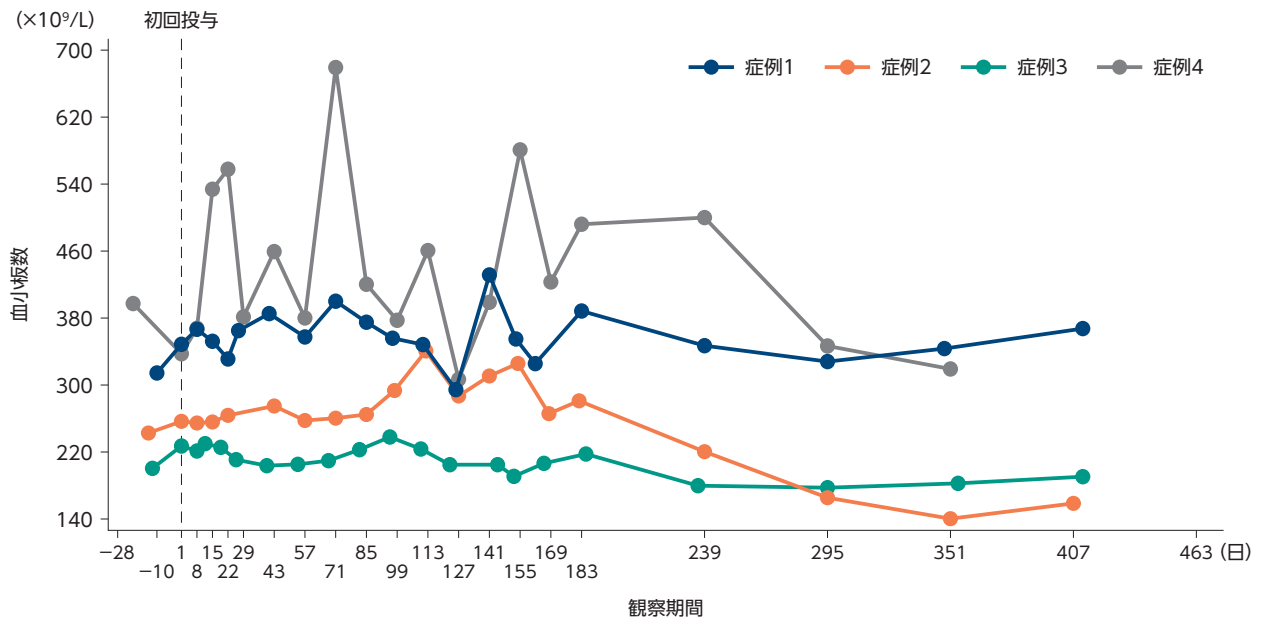
26週間の初期評価期間中及び継続期間の52週完了時までの血小板数、LDH値、ヘモグロビン値の推移は以下の通りでした。

血小板数の推移

● 全集団



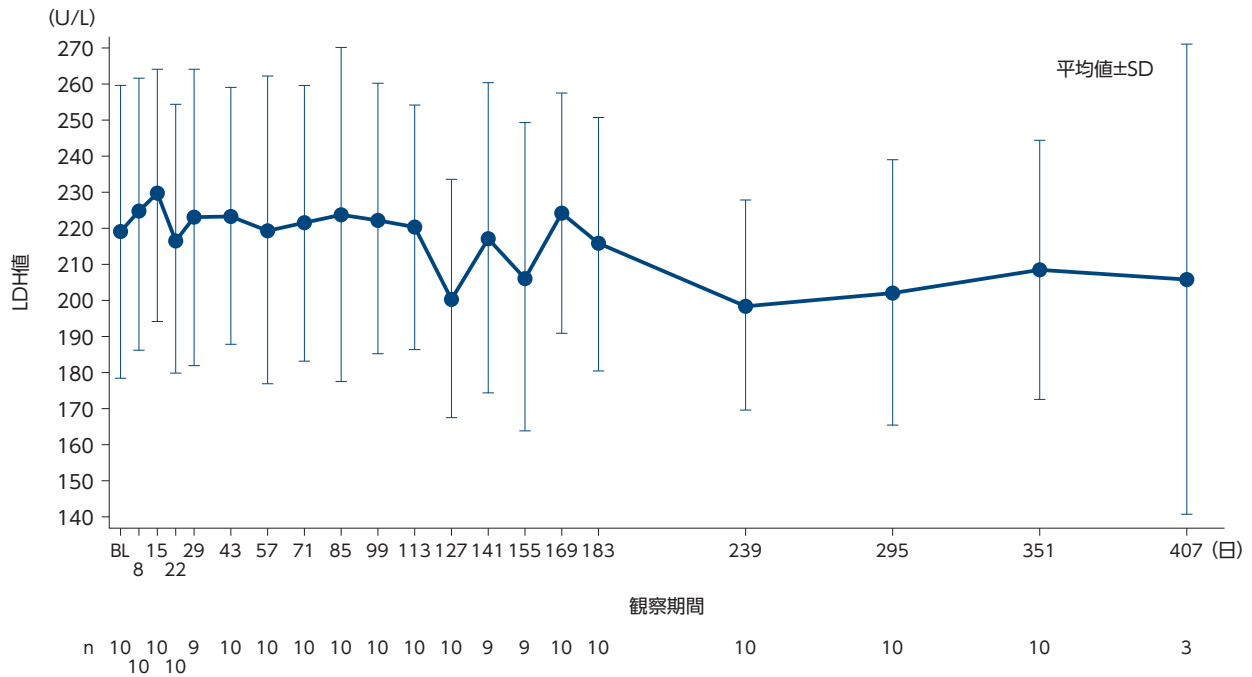
● 日本人集団 (サブグループ解析)



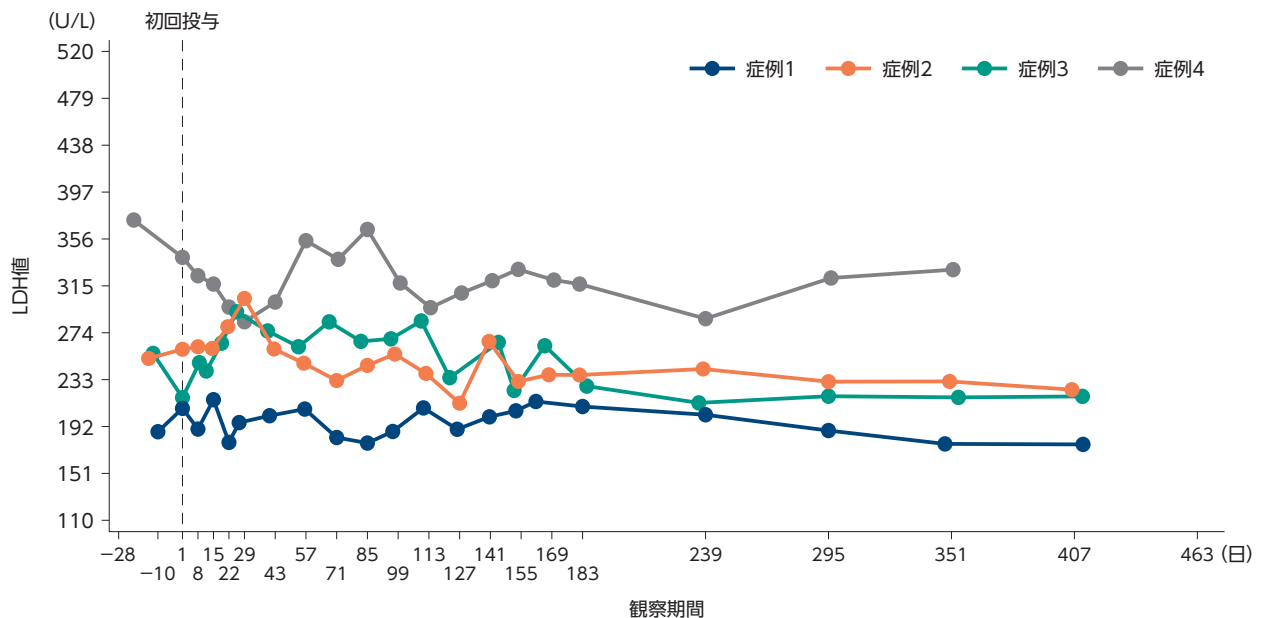
臨床成績

LDH値の推移

● 全集団



● 日本人集団 (サブグループ解析)



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)

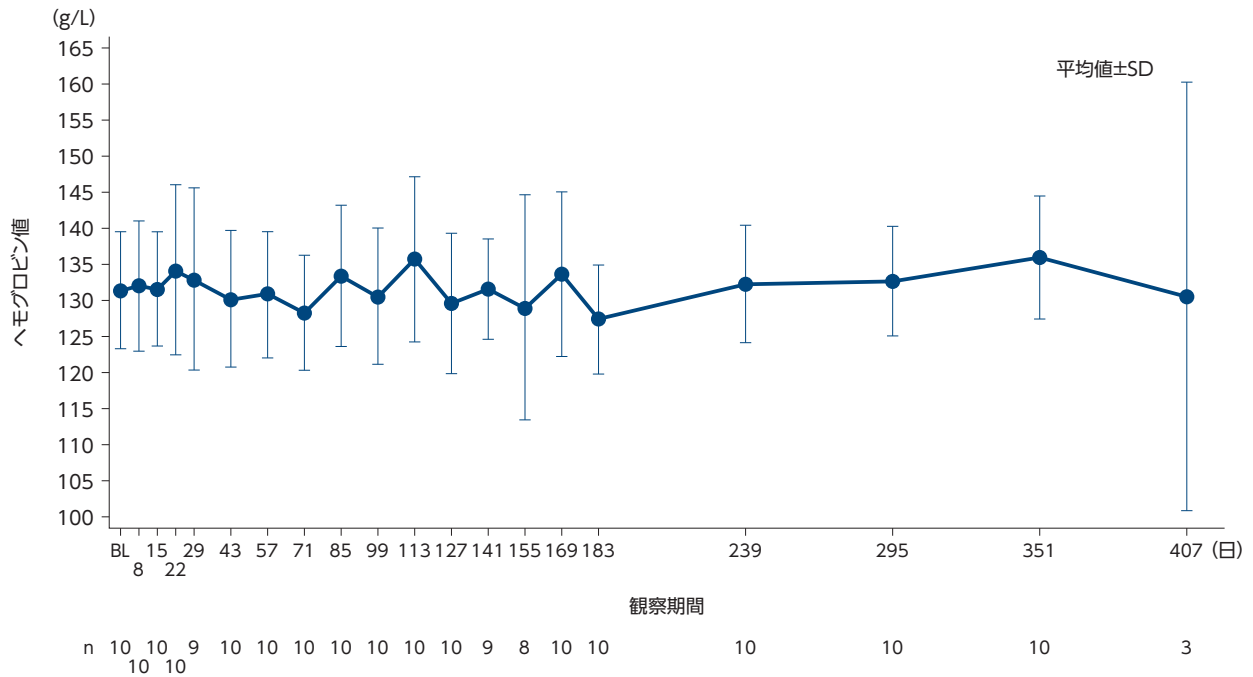
9.7 小児等

〈非典型型溶血性尿毒症症候群〉

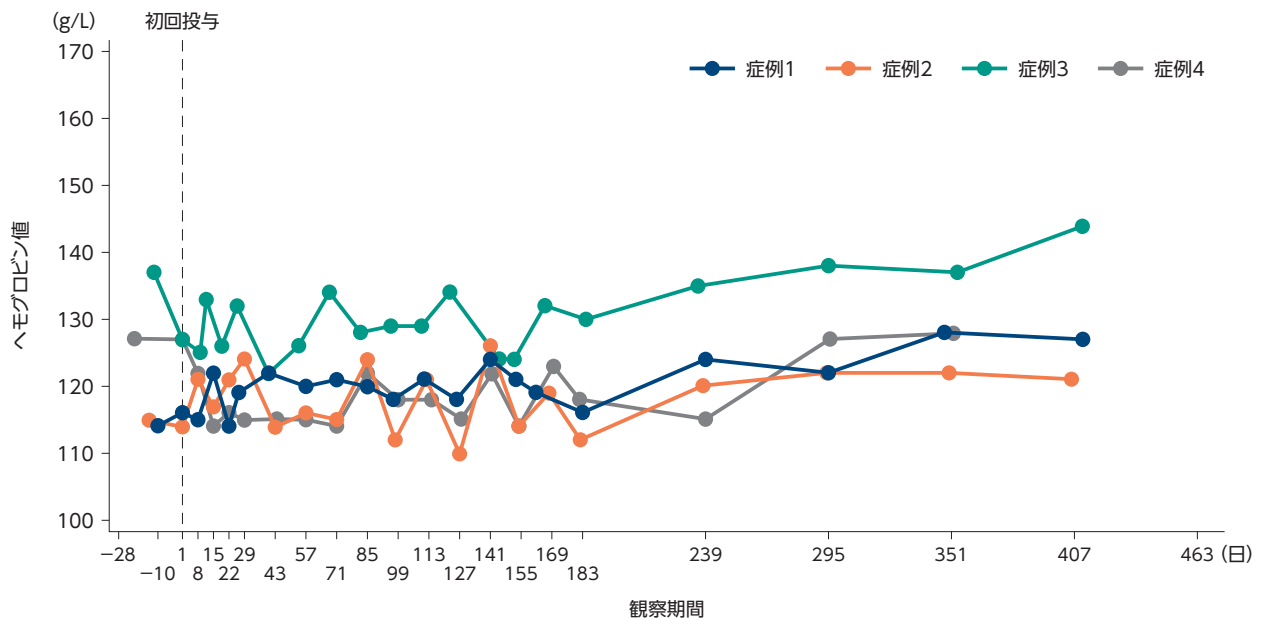
9.7.2 体重5 kg未満の小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

ヘモグロビン値の推移

● 全集団



● 日本人集団(サブグループ解析)

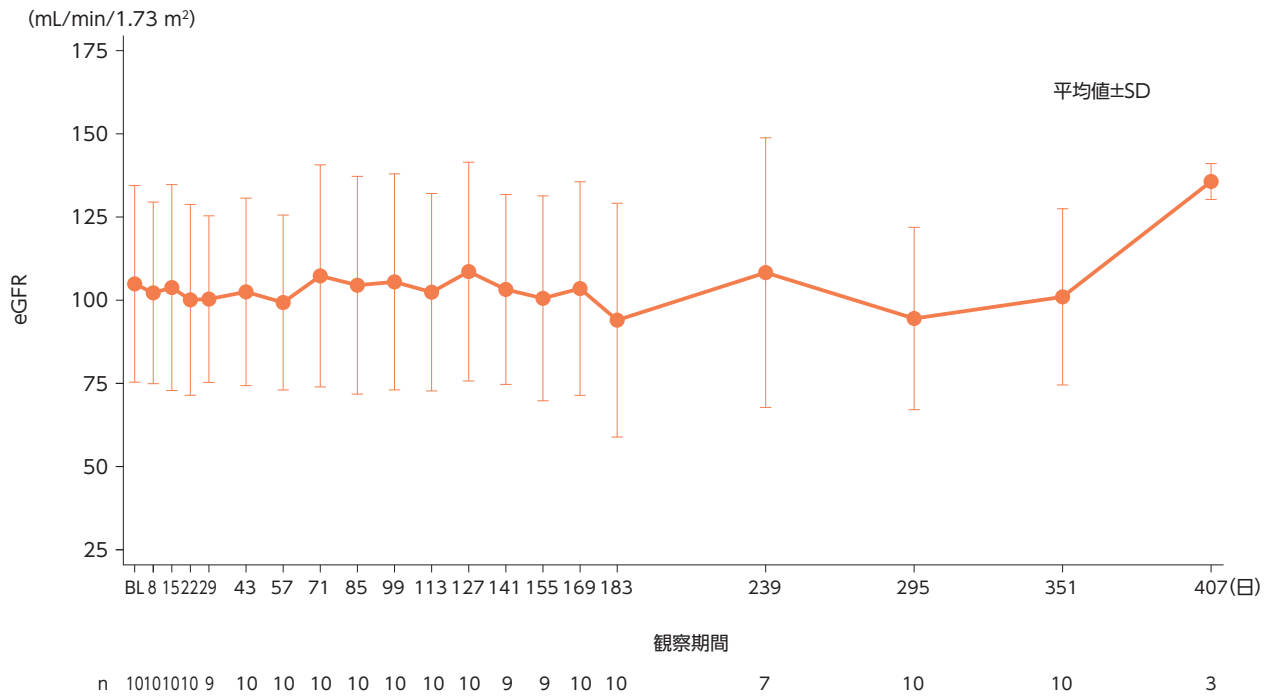


臨床成績

● コホート2 : eGFRの測定値 [副次評価項目、FAS]

26週間の初期評価期間中及び継続期間の最終評価時までのeGFRの推移は以下の通りでした。

eGFRの推移



透析を受けている患者のeGFRは10 mL/min/1.73 m²として補完した。

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。

●コホート2：透析の有無[副次評価項目、FAS]

ベースライン時に透析を受けていた患者はおらず、投与開始後に透析を開始した患者もいませんでした。

●コホート2：CKDステージ[副次評価項目、FAS、サブグループ解析を含む]

ベースライン時のCKDステージは、ステージ1が8例、ステージ2が1例、ステージ3aが1例でした。26週間の初期評価期間の終了時まで、7例はCKDステージに変化がみられず、2例で1ステージの悪化、1例で3ステージの悪化がみられました。継続期間において、Day 351では10例とも変化はみられず、Day 407ではデータが得られた3例で変化はみられませんでした。また、日本人集団のサブグループ解析においては、4例全例がベースライン時にCKDステージ1であり、初期評価期間中及び継続期間の最終評価時点においてもステージ1でした。

●コホート2：FACIT-Fatigue総スコアのベースラインからの変化量 [副次評価項目、FAS、サブグループ解析を含む]

5歳以上の患者8例における小児FACIT-Fatigue総スコアの平均値(SD)はベースラインで48.88(3.603)、Day 183で48.88(5.410)、Day 351で47.63(4.470)でした。

また、日本人集団のサブグループ解析においては、5歳以上の患者2例の小児FACIT-Fatigue総スコアの平均値(SD)は、ベースラインで51.50(NA)、Day 183及びDay 351で52.00(NA)で推移しました。

臨床成績

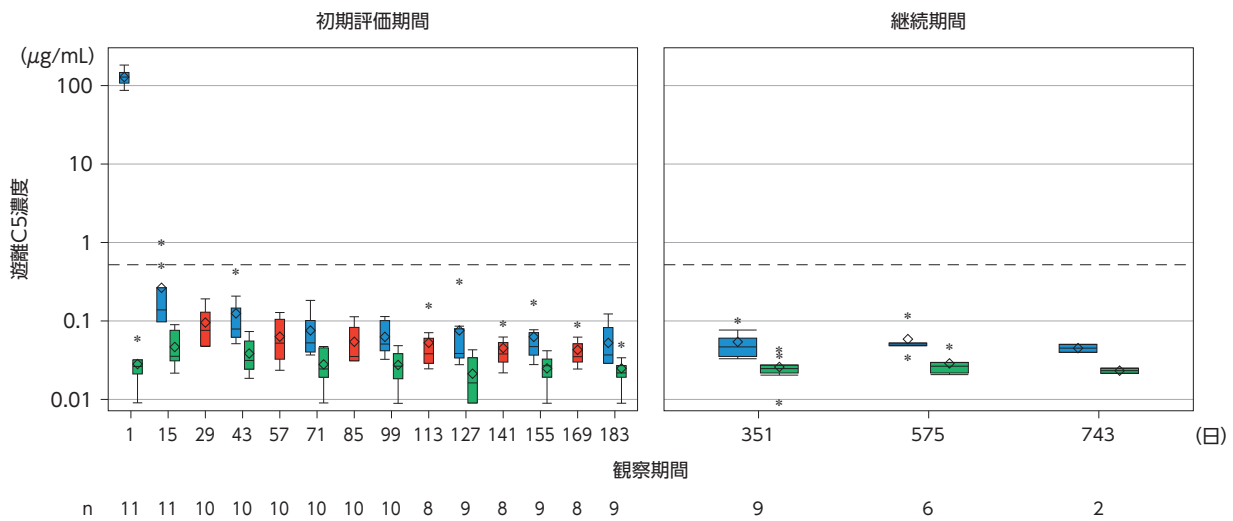
●薬力学的効果

<コホート1>

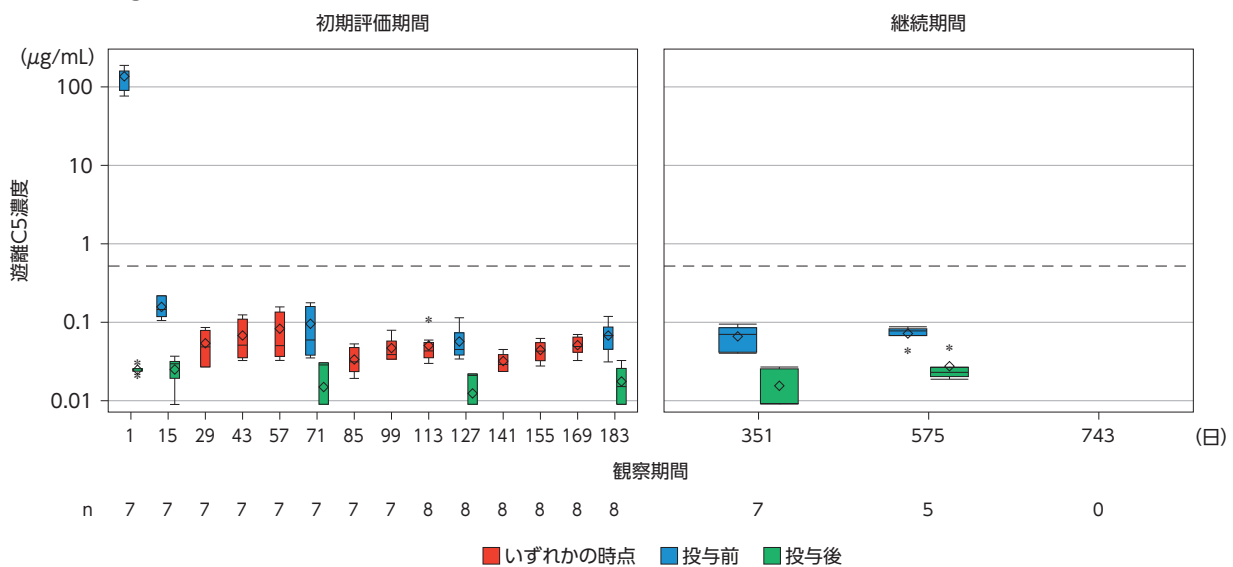
血清中の遊離C5は、初回投与終了後30分以内に血清中の遊離C5が阻害(血清中遊離C5濃度が $0.5 \mu\text{g/mL}$ 未満)され、投与期間全体を通して阻害作用が持続しました。日本人以外の患者2例のベースライン後の測定値2点を除き(ともにDay 15)、全て $0.5 \mu\text{g/mL}$ 未満でした。継続期間では、全て $0.5 \mu\text{g/mL}$ 未満でした。

補体阻害剤未治療のaHUS患者における血清中遊離C5濃度-時間プロファイル

●体重 20kg 未満



●体重 20kg 以上



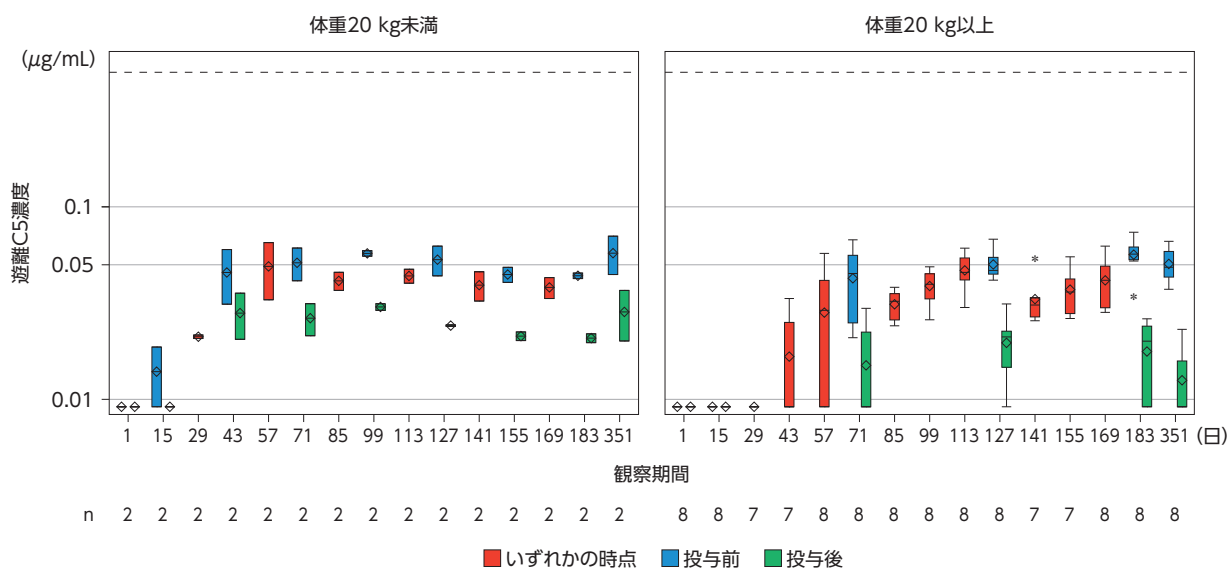
■ いずれかの時点 ■ 投与前 ■ 投与後

---: 血清中遊離C5濃度 $0.5 \mu\text{g/mL}$ 、◇: 血清中C5濃度平均値、*: 外れ値
箱の中央部の水平線は中央値、上端及び下端はそれぞれ第3四分位及び第1四分位を示す。ひげは第1四分位及び第3四分位から $1.5 \times$ 四分位範囲を表す。

<コホート2>

血清中の遊離C5は、初回投与終了後30分以内に血清中の遊離C5が阻害(血清中遊離C5濃度が0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満)され、投与期間全体を通して阻害作用が持続しました。

エクリズマブ治療歴のあるaHUS患者における血清中遊離C5濃度-時間プロファイル



---: 血清中遊離C5濃度0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、◇: 血清中C5濃度平均値、*: 外れ値
箱の中央部の水平線は中央値、上端及び下端はそれぞれ第3四分位及び第1四分位を示す。ひげは第1四分位及び第3四分位から1.5×四分位範囲を表す。

6. 用法及び用量 (抜粋)

<非典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。

臨床成績

●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、副作用発現率は47.6%(10/21例)で、主な副作用は高血圧で9.5%(2/21例)でした。

有害事象発現率は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、副作用発現率は20.0%(2/10例)でした。

有害事象発現率は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)
ユルトミリス®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)

	コホート1 (21例)
鼻閉	14.3(3)
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)
ユルトミリス®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)

全身型重症筋無力症(全身型MG)

6. 国際共同第Ⅲ相試験(補体阻害剤未治療の全身型MG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)¹⁷⁾

17) 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 [主要目的] 補体阻害剤未治療の抗AChR抗体陽性の成人全身型MG患者を対象に、MG-ADLの改善に対するユルトミリス[®]の有効性を、プラセボを対照として検証する。

[副次目的] 本試験の患者集団でのユルトミリス[®]の安全性、PK/PD、及び免疫原性の特性を明らかにする。

対象 補体阻害剤未治療で抗AChR抗体陽性の成人(18歳以上)全身型MG患者175例(ユルトミリス[®]群86例、プラセボ群89例、うち日本人集団はユルトミリス[®]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)を層別因子として対象患者をユルトミリス[®]群又はプラセボ群にランダム割り付けした。ランダム化比較期では、ユルトミリス[®]群にはDay 1に体重に基づく初回用量、Day 15及びそれ以降は8週間隔で体重に基づく維持用量のユルトミリス[®]を盲検下で投与した。プラセボ群にはDay 1、Day 15及びそれ以降は8週間隔で、プラセボを盲検下で投与した。非盲検延長期では、ランダム化比較期終了時であるDay 183(26週時)の評価後に、ユルトミリス[®]群には900 mgのユルトミリス[®]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[®]をいずれも盲検下で投与し、Day 197(28週時)以降は全ての患者に8週間隔で体重に基づく維持用量のユルトミリス[®]を非盲検下で投与した。いずれも点滴静注した。

スクリーニング来院時に免疫抑制療法(IST)^{*}を受けていた患者は、試験期間中に継続してISTを受けることができた。ただし、ランダム化比較期中には、治験担当医師が医学的に必要と判断した場合のみ、ISTの用量変更や、新たなISTの追加を許容した。試験期間中、治験実施計画書で規定した臨床的悪化が認められた場合は、レスキュー治療[高用量コルチコステロイド^{*}、血液浄化療法、免疫グロブリン静注療法(IVIg)^{*}等]を許容した。

ランダム化比較期

< ユルトミリス[®]群の投与スケジュール >

ユルトミリス [®] 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

< プラセボ群の投与スケジュール >

ユルトミリス [®] 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		0	0	0	0
体重60 kg以上100 kg未満		0	0	0	0
体重100 kg以上		0	0	0	0

^{*}本邦では一部のIST、ステロイド及びIVIgにはMGの適応はない。

非盲検延長期

< ユルトミリス® 群の投与スケジュール >

ユルトミリス®の 投与量 (mg)	Day	183	197~869, 8週ごと
		盲検下投与	維持用量
体重40 kg以上60 kg未満		900	3,000
体重60 kg以上100 kg未満		900	3,300
体重100 kg以上		900	3,600

< プラセボ群の投与スケジュール >

ユルトミリス®の 投与量 (mg)	Day	183	197~869, 8週ごと
		盲検下投与	維持用量
体重40 kg以上60 kg未満		2,400	3,000
体重60 kg以上100 kg未満		2,700	3,300
体重100 kg以上		3,000	3,600

非盲検延長期間中、日本を含む一部の国でユルトミリス® 10 mg/mL製剤から100 mg/mL製剤への切替えを実施した。

・臨床的悪化の定義

1. MGクリーゼ：気管挿管又は術後の抜管遅延が必要なほどの重度のMGIによる筋力低下
2. 複視又は眼瞼下垂以外の、いずれかのMyasthenia Gravis-Activities of Daily Living (MG-ADL) 項目のスコアが3ポイントまで低下したか、ベースラインから2ポイント悪化した重度の症状悪化
3. 治験担当医師がレスキュー治療を実施しないと患者の健康が危険にさらされる恐れがあると判断

【ランダム化比較期】

主要評価項目 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、QMG総スコアがベースラインから26週時までに5ポイント以上改善した患者の割合、Revised 15 Component Myasthenia Gravis Quality of Life (MG-QOL15r) スコアのベースラインから26週時までの変化量、Neurological Quality of Life (Neuro-QOL) Fatigueスコアのベースラインから26週時までの変化量、MG-ADL総スコアがベースラインから26週時までに3ポイント以上改善した患者の割合

【非盲検延長期】

評価項目 MG-ADL総スコア、QMG総スコア、MG-QOL15rスコア及びNeuro-QOL Fatigueスコアのベースラインから60週時までの変化量の経時的变化

4. 効能又は効果 (抜粋)

全身型重症筋無力症 (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限る)

6. 用法及び用量 (抜粋)

<全身型重症筋無力症 (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。

臨床成績

解析計画

有効性の主解析対象集団はFAS(最大の解析対象集団)とした。主要評価項目である「MG-ADL総スコアのベースラインから26週時までの変化量」では、反復測定混合効果モデル(MMRM)を使用した。主解析では欠測データの補完は行わなかった。モデルには各時点でのMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量を反応変数、治療群、試験来院日及び治療群×試験来院日の交互作用、地域(日本人集団では地域を除外)を固定カテゴリカル効果、ベースラインでのMG-ADL総スコアを固定共変量として組み込んだ。制限付き最尤法に基づくMMRMから得られたp値により、両投与群の最小二乗平均値が等しいかを検定した。各患者内の反復測定値間の相関関係のモデル化には、無構造分散共分散行列を用いた。分母の自由度の推定にはKenward-Rogers法を使用した。ベースライン値は、試験薬の初回投与前に得られた最後の評価値とした。

ベースラインからの変化量に関連する全ての副次評価項目は、主要評価項目と同様にMMRMにより解析した。QMG総スコアの5ポイント以上の改善及びMG-ADL総スコアの3ポイント以上の改善の評価は、一般化線形混合効果モデル(GLMM)を用いて解析した。モデルには各時点での反応変数を従属変数、治療群、試験来院日及び治療群×試験来院日の交互作用、地域(日本人集団では地域を除く)を固定カテゴリカル効果、ベースラインでのQMG又はMG-ADL総スコア(反応変数によって異なる)を固定共変量として組み込んだ。各患者内の反復測定値間の相関関係のモデル化には、無構造分散共分散行列を用いた。ベースライン値は、試験薬の初回投与前に得られた最後の評価値とした。また、QMG総スコアの5ポイント以上の改善及びMG-ADL総スコアの3ポイント以上の改善の評価と同様に、それぞれ改善したポイント別の評価(QMG総スコア：3、4、6、7、8ポイント以上、MG-ADL総スコア：2、4、5、6ポイント以上)を行った。

多重性調整のため、閉検定手順を用いて主要及び副次評価項目の解析での第I種過誤を制御した。主要評価項目が統計学的に有意であった場合、以下の順序で副次評価項目を評価した。

1. QMG総スコアのベースラインから26週時までの変化量
2. QMG総スコアがベースラインから26週時までに5ポイント以上改善した患者の割合
3. MG-QOL15rスコアのベースラインから26週時までの変化量
4. Neuro-QOL Fatigueスコアのベースラインから26週時までの変化量
5. MG-ADL総スコアがベースラインから26週時までに3ポイント以上改善した患者の割合

仮説検定を1から5の順序で行い、統計学的に有意でない評価項目($p > 0.05$)があった場合、残りの評価項目では統計学的に有意な差はなしとした。

また、以下の表に基づき、主要評価項目及び副次評価項目のサブグループ解析を行った。

サブグループ	カテゴリー
地域*	北米、欧州、アジア太平洋、日本
性別	男性、女性
人種	アジア人、白人、その他
初回投与時の年齢	18歳～65歳、>65歳
ISTの併用	コルチコステロイドのみ、コルチコステロイド以外のISTのみ、コルチコステロイド+他のIST、なし
診断からの期間	≤中央値、>中央値
MGFA臨床分類	II、III、IV
体重	≥40～<60 kg、≥60～<100 kg、≥100 kg

* 北米には米国、カナダを含み、アジア太平洋には韓国のみが含まれる。

患者背景

特性	ユルトミリス [®] 群 (n=86)	プラセボ群 (n=89)	合計 (N=175)
性別、n(%)			
男性	42(48.8)	44(49.4)	86(49.1)
女性	44(51.2)	45(50.6)	89(50.9)
試験薬初回投与時の年齢、平均(SD)、歳	58.0(13.82)	53.3(16.05)	55.6(15.14)
人種、n(%)			
白人	67(77.9)	61(68.5)	128(73.1)
アジア人	15(17.4)	16(18.0)	31(17.7)
報告なし	2(2.3)	5(5.6)	7(4.0)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	2(2.3)	4(4.5)	6(3.4)
アメリカ先住民又はアラスカ先住民	0	1(1.1)	1(0.6)
その他	0	1(1.1)	1(0.6)
不明	0	1(1.1)	1(0.6)
体重、平均(SD)、kg	91.6(23.37)	90.9(29.45)	91.2(26.57)
MG診断時の年齢、平均(SD)、歳	48.6(18.54)	43.7(19.04)	46.1(18.91)
MGFA臨床分類、n(%)			
クラスIIa	22(25.6)	24(27.0)	46(26.3)
クラスIIb	17(19.8)	15(16.9)	32(18.3)
クラスIIIa	22(25.6)	34(38.2)	56(32.0)
クラスIIIb	19(22.1)	11(12.4)	30(17.1)
クラスIVa	2(2.3)	4(4.5)	6(3.4)
クラスIVb	4(4.7)	1(1.1)	5(2.9)
MG-ADL総スコア、平均(SD)	9.1(2.62)	8.9(2.30)	9.0(2.46)
QMG総スコア、平均(SD)	14.8(5.21)	14.5(5.26)	14.7(5.22)
スクリーニング前2年間に入院の経験がある患者、n(%)	43(50)	39(44)	82(47)
診断からスクリーニングまでのMG治療歴、n(%)			
コリンエステラーゼ阻害剤 ^{*1}	82(95.3)	84(94.4)	166(94.9)
プレドニゾン/prednisone ^{*2}	65(75.6)	76(85.4)	141(80.6)
プレドニゾン/prednisone ^{*2} 以外のIST ^{*1}	70(81.4)	73(82.0)	143(81.7)
血液浄化療法(レスキュー治療)	23(26.7)	23(25.8)	46(26.3)
血液浄化療法(慢性治療)	7(8.1)	7(7.9)	14(8.0)
IVIg ^{*1} (レスキュー治療)	30(34.9)	39(43.8)	69(39.4)
IVIg ^{*1} (慢性治療)	24(27.9)	22(24.7)	46(26.3)

SD：標準偏差

*1 本邦では一部のコリンエステラーゼ阻害剤、IST及びIVIgにはMGの適応はない。

*2 本邦では未承認

臨床成績

● MG-ADL総スコアのベースラインから26週時までの変化量 [主要評価項目、検証的な解析結果、FAS、サブグループ解析を含む]

MG-ADL総スコアのベースラインから26週時までの変化量の最小二乗平均値は、ユルトミリス®群で-3.1、プラセボ群で-1.4であり、ユルトミリス®群でプラセボ群と比較して有意な改善が認められました [最小二乗平均値の差：-1.6、 $p=0.0009$ (制限付き最尤法に基づくMMRM*)] (検証的な解析結果)。ユルトミリス®群では投与開始1週目から改善が認められました (最小二乗平均値はユルトミリス®群で-1.7、プラセボ群で-0.9)。また、日本人集団における26週時までの変化量の最小二乗平均値はユルトミリス®群で-3.7、プラセボ群で-0.6でした。

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

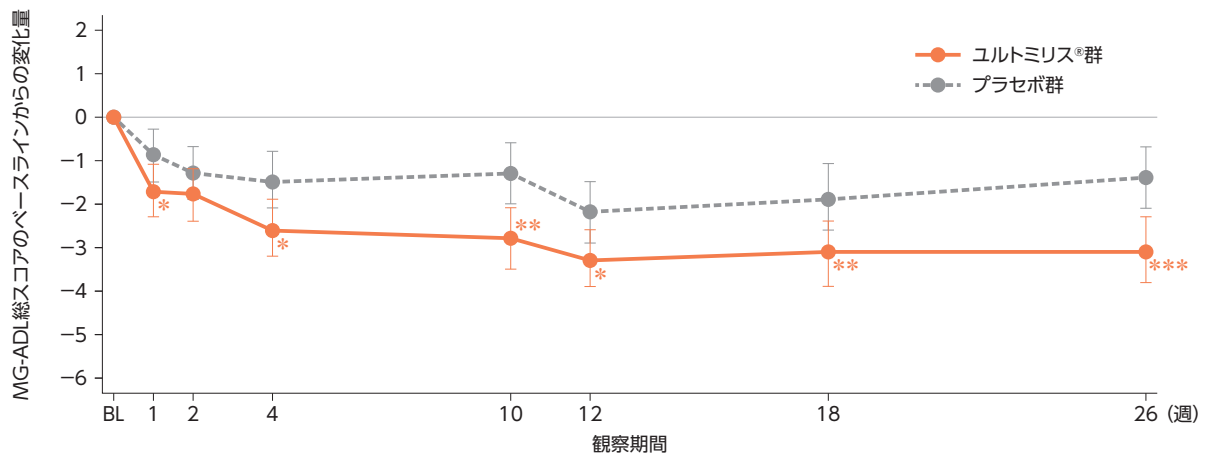
	全集団	
	ユルトミリス®群 (n/N=78/86)	プラセボ群 (n/N=82/89)
LSMean±SEM (95%CI)	-3.1±0.38 (-3.8~-2.3)	-1.4±0.37 (-2.1~-0.7)
LSMeanの群間差±SEM (95%CI)	-1.6±0.49 (-2.6~-0.7)	
p値 (制限付き最尤法に基づくMMRM*)	0.0009	

MG-ADL総スコアのベースラインから26週時までの変化量 (サブグループ解析)

	日本人集団	
	ユルトミリス®群 (n/N=5/6)	プラセボ群 (n/N=5/7)
LSMean±SEM (95%CI)	-3.7±1.19 (-6.5~-0.9)	-0.6±1.05 (-3.0~1.9)
LSMeanの群間差±SEM (95%CI)	-3.1±1.54 (-6.7~0.5)	

* ベースラインでのMG-ADL総スコアを固定共変量として組み込んだ。
LSMean：最小二乗平均値、SEM：標準誤差、CI：信頼区間、MMRM：反復測定混合効果モデル

MG-ADL総スコアのベースラインからの変化量 (LSMean、95%CI) の経時的変化



ユルトミリス®群 (n) 86 83 86 84 84 83 82 78
プラセボ群 (n) 89 85 87 84 86 84 82 82

* $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$ (26週時以外は両側の名目上のp値)、MMRM (ベースラインでのMG-ADL総スコアを固定共変量として組み込んだ)
BL：ベースライン

● QMG総スコアのベースラインから26週時までの変化量 [副次評価項目、FAS、サブグループ解析を含む]

QMG総スコアのベースラインから26週時までの変化量の最小二乗平均値は、ユルトミリス[®]群で-2.8、プラセボ群で-0.8であり、ユルトミリス[®]群でプラセボ群と比較して有意な改善が認められました [最小二乗平均値の差：-2.0, p=0.0009 (制限付き最尤法に基づくMMRM*)]。ユルトミリス[®]群では投与開始1週目から改善が認められ (最小二乗平均値はユルトミリス[®]群で-1.6、プラセボ群で-0.5)、その後も持続していました。また、日本人集団における26週時までの変化量の最小二乗平均値はユルトミリス[®]群で-0.4、プラセボ群で-0.6でした。

QMG総スコアのベースラインから26週時までの変化量 (副次評価項目)

	全集団	
	ユルトミリス [®] 群 (n/N=76/86)	プラセボ群 (n/N=78/89)
LSMean±SEM (95%CI)	-2.8±0.46 (-3.7~-1.9)	-0.8±0.45 (-1.7~0.1)
LSMeanの群間差±SEM (95%CI)	-2.0±0.59 (-3.2~-0.8)	
p値 (制限付き最尤法に基づくMMRM*)	0.0009	

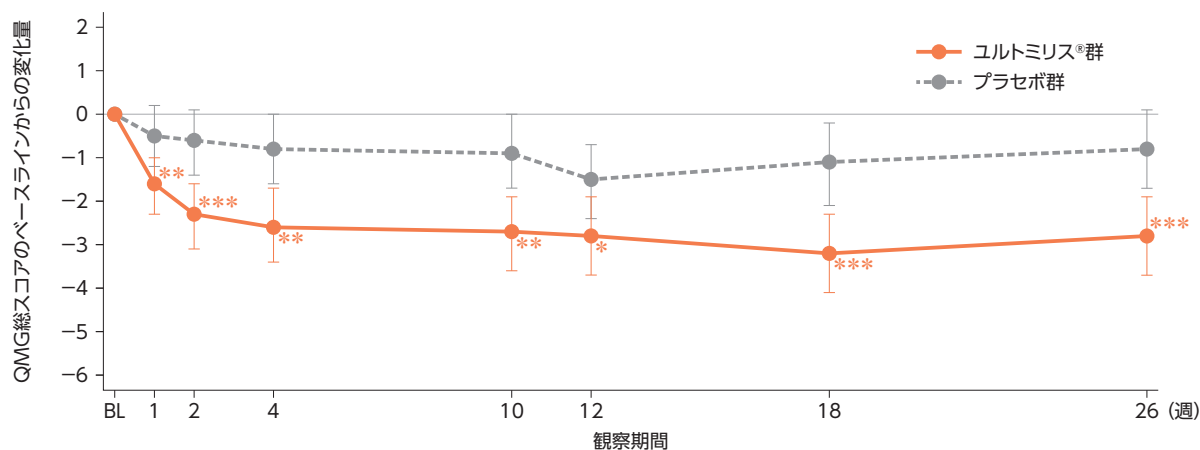
QMG総スコアのベースラインから26週時までの変化量 (サブグループ解析)

	日本人集団	
	ユルトミリス [®] 群 (n/N=5/6)	プラセボ群 (n/N=5/7)
LSMean±SEM (95%CI)	-0.4±1.24 (-2.9~2.2)	-0.6±1.28 (-3.2~2.0)
LSMeanの群間差±SEM (95%CI)	0.2±1.78 (-3.4~3.9)	

* ベースラインでのQMG総スコアを固定共変量として組み込んだ。

LSMean：最小二乗平均値、SEM：標準誤差、CI：信頼区間、MMRM：反復測定混合効果モデル

QMG総スコアのベースラインからの変化量 (LSMean、95%CI) の経時的变化



ユルトミリス[®]群 (n) 86 81 84 79
プラセボ群 (n) 89 81 84 76

80 73
77 72

79 72

76 78

* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001 (26週時以外は両側の名目上のp値)、MMRM (ベースラインでのQMG総スコアを固定共変量として組み込んだ)
BL：ベースライン

臨床成績

● QMG総スコアがベースラインから26週時までには5ポイント以上改善した患者の割合 [副次評価項目、FAS]

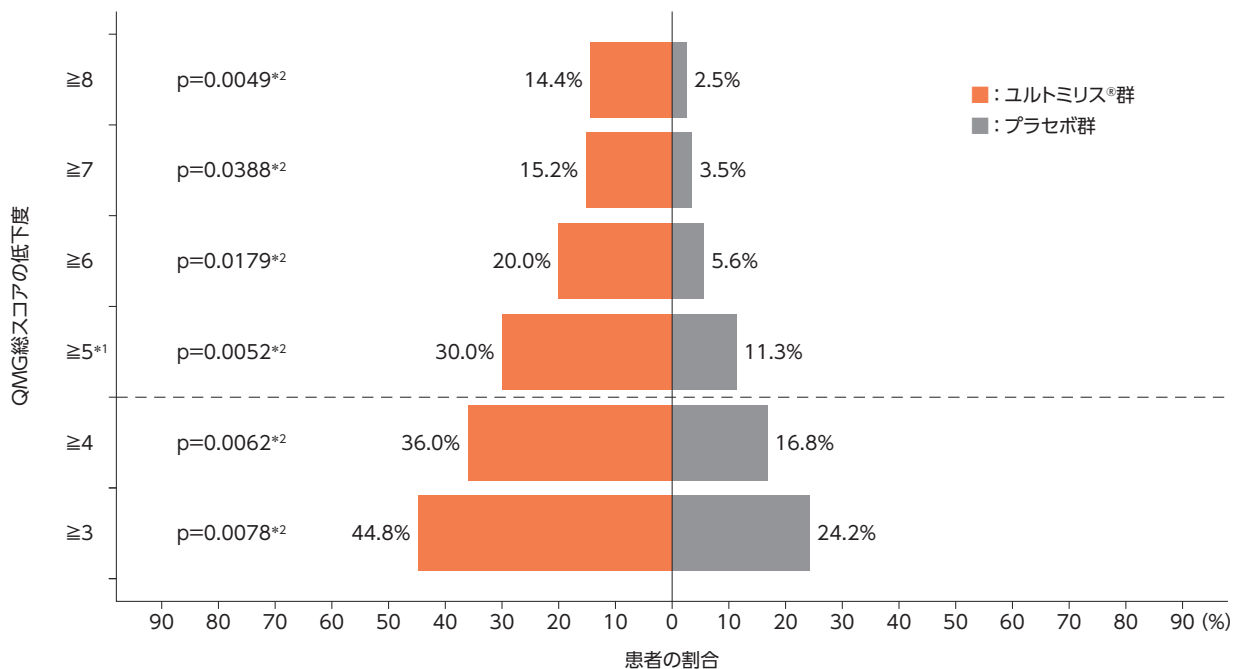
QMG総スコアが5ポイント以上改善した患者の割合 (95%CI) は、ユルトミリス[®]群で30.0% (19.2~43.5)、プラセボ群で11.3% (5.6~21.5) であり、ユルトミリス[®]群でプラセボ群と比較して有意に高いことが示されました [オッズ比 (95%CI): 3.350 (1.443~7.777), p=0.0052 (GLMM*)]。日本人集団ではユルトミリス[®]群でQMG総スコアが5ポイント以上の改善に該当する患者がいなかったため、患者の割合を算出することができませんでした。

QMG総スコアがベースラインから26週時までには5ポイント以上改善した患者の割合 (副次評価項目)

	全集団	
	ユルトミリス [®] 群 (N=86)	プラセボ群 (N=89)
患者の割合 (95%CI)	30.0% (19.2~43.5)	11.3% (5.6~21.5)
オッズ比 (95%CI)	3.350 (1.443~7.777)	
p値 (GLMM*)	0.0052	

* ベースラインでのQMG総スコアを固定共変量として組み込んだ。
CI: 信頼区間、GLMM: 一般化線形混合効果モデル

QMG総スコアのベースラインから26週時までには低下したポイントごとの患者の割合 (副次評価項目)



*1 副次評価項目

*2 「QMG総スコアの低下度≧5」のp値以外は名目上のp値、GLMM (ベースラインでのQMG総スコアを固定共変量として組み込んだ)

● MG-QOL15rスコアのベースラインから26週時までの変化量[副次評価項目、FAS、サブグループ解析を含む]

MG-QOL15rスコアのベースラインから26週時までの変化量の最小二乗平均値は、ユルトミリス[®]群で-3.3、プラセボ群で-1.6でした[最小二乗平均値の差：-1.7、p=0.0636(制限付き最尤法に基づくMMRM*)]。また、日本人集団における26週時までの変化量の最小二乗平均値はユルトミリス[®]群で-4.8、プラセボ群で0.8でした。なお、本評価項目において統計学的有意差が認められなかったため、閉検定を終了し、残りの評価項目については統計学的有意差はないと判断しました。

MG-QOL15rスコアのベースラインから26週時までの変化量(副次評価項目)

	全集団	
	ユルトミリス [®] 群 (n/N=78/86)	プラセボ群 (n/N=82/89)
LSMean±SEM (95%CI)	-3.3±0.71 (-4.7~-1.9)	-1.6±0.70 (-3.0~-0.3)
LSMeanの群間差±SEM (95%CI)	-1.7±0.89 (-3.4~0.1)	
p値(制限付き最尤法に基づくMMRM*)	0.0636	

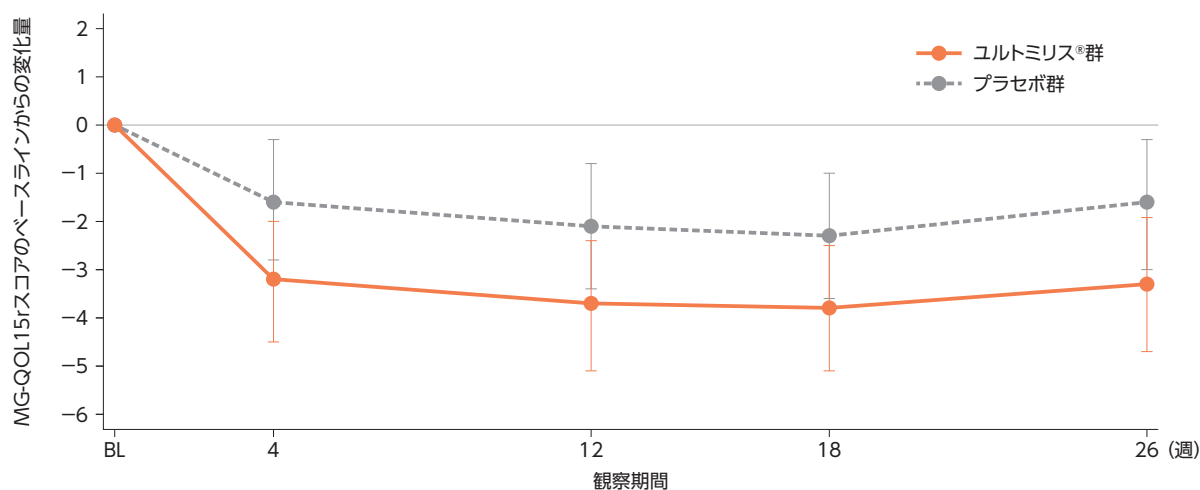
MG-QOL15rスコアのベースラインから26週時までの変化量(サブグループ解析)

	日本人集団	
	ユルトミリス [®] 群 (n/N=5/6)	プラセボ群 (n/N=5/7)
LSMean±SEM (95%CI)	-4.8±1.56 (-8.5~-1.1)	0.8±1.46 (-2.6~4.3)
LSMeanの群間差±SEM (95%CI)	-5.7±2.14 (-10.7~-0.6)	

* ベースラインでのMG-QOL15rスコアを固定共変量として組み込んだ。

LSMean：最小二乗平均値、SEM：標準誤差、CI：信頼区間、MMRM：反復測定混合効果モデル

MG-QOL15rスコアのベースラインからの変化量(LSMean、95%CI)の経時的変化



ユルトミリス[®]群(n) 86
プラセボ群(n) 89

85
85

84
87

82
81

78
82

BL：ベースライン

臨床成績

● Neuro-QOL Fatigueスコアのベースラインから26週時までの変化量 [副次評価項目、FAS、サブグループ解析を含む]

Neuro-QOL Fatigueスコアのベースラインから26週時までの変化量の最小二乗平均値は、ユルトミリス[®]群で-7.0、プラセボ群で-4.8でした (最小二乗平均値の差: -2.2)。また、日本人集団における26週時までの変化量の最小二乗平均値はユルトミリス[®]群で-9.0、プラセボ群で-4.7でした。

Neuro-QOL Fatigueスコアのベースラインから26週時までの変化量 (副次評価項目)

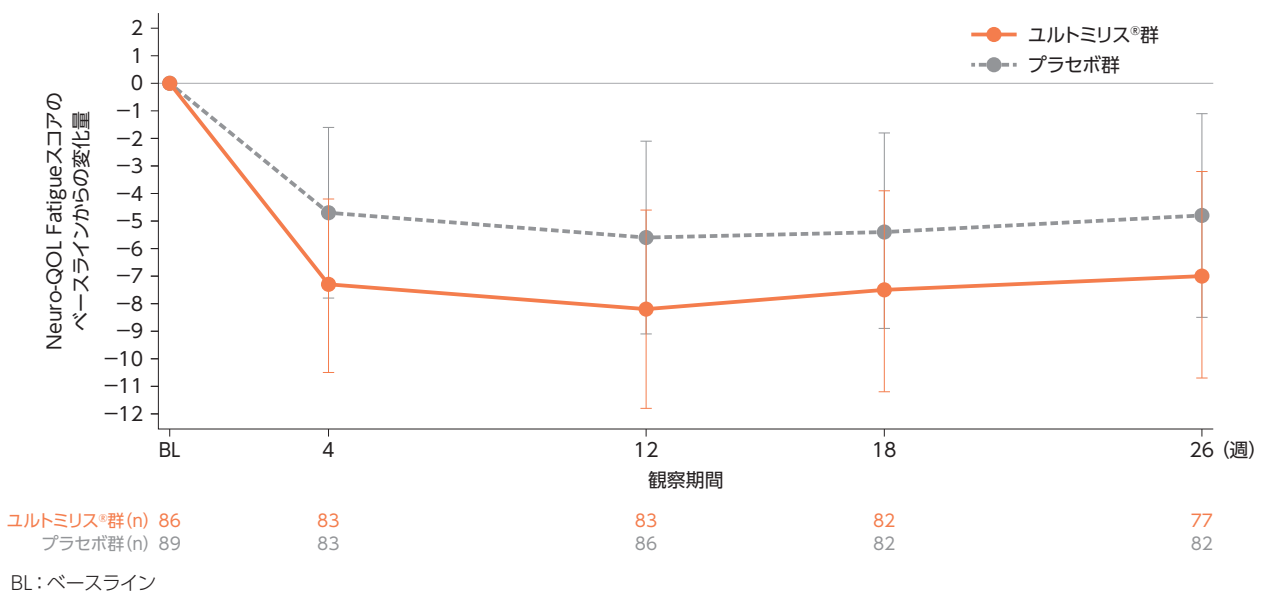
	全集団	
	ユルトミリス [®] 群 (n/N=77/86)	プラセボ群 (n/N=82/89)
LSMean±SEM (95%CI)	-7.0±1.92 (-10.7~-3.2)	-4.8±1.87 (-8.5~-1.1)
LSMeanの群間差±SEM (95%CI)	-2.2±2.42 (-6.9~2.6)	

Neuro-QOL Fatigueスコアのベースラインから26週時までの変化量 (サブグループ解析)

	日本人集団	
	ユルトミリス [®] 群 (n/N=5/6)	プラセボ群 (n/N=5/7)
LSMean±SEM (95%CI)	-9.0±7.96 (-30.3~12.3)	-4.7±7.70 (-25.1~15.6)
LSMeanの群間差±SEM (95%CI)	-4.3±11.09 (-33.8~25.2)	

LSMean: 最小二乗平均値、SEM: 標準誤差、CI: 信頼区間

Neuro-QOL Fatigueスコアのベースラインからの変化量 (LSMean, 95%CI) の経時的変化



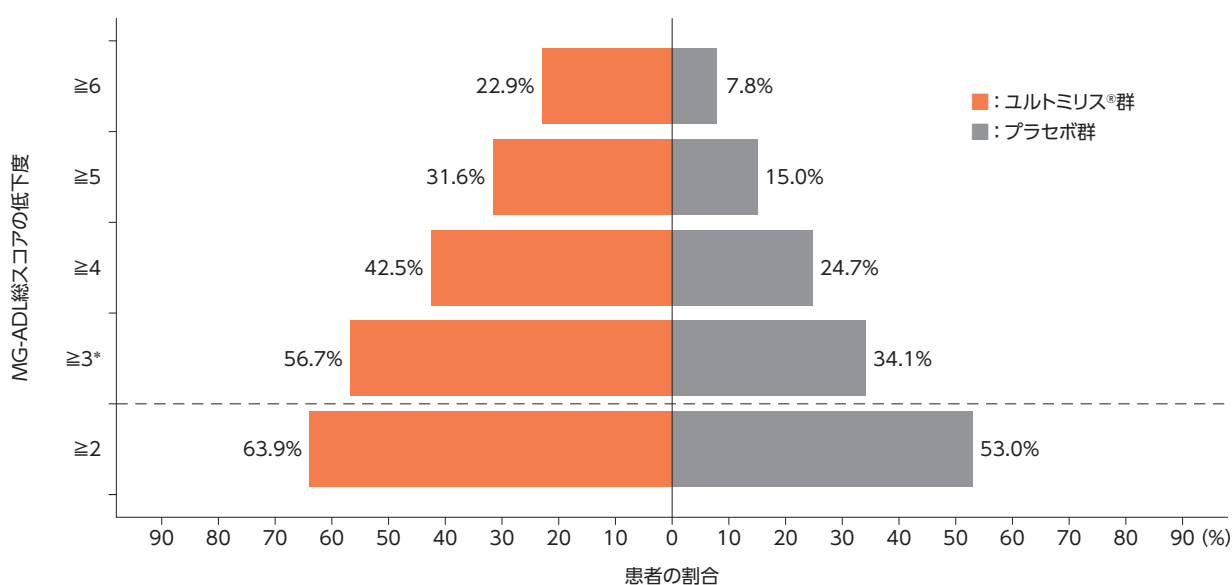
● MG-ADL総スコアがベースラインから26週時までに3ポイント以上改善した患者の割合 [副次評価項目、FAS]

MG-ADL総スコアが3ポイント以上改善した患者の割合 (95%CI) は、ユルトミリス®群で56.7% (44.3~68.3)、プラセボ群で34.1% (23.8~46.1) でした。

MG-ADL総スコアがベースラインから26週時までに3ポイント以上改善した患者の割合 (副次評価項目)

	全集団	
	ユルトミリス®群 (N=86)	プラセボ群 (N=89)
患者の割合 (95%CI)	56.7% (44.3~68.3)	34.1% (23.8~46.1)

MG-ADL総スコアのベースラインから26週時までに低下したポイントごとの患者の割合 (副次評価項目)



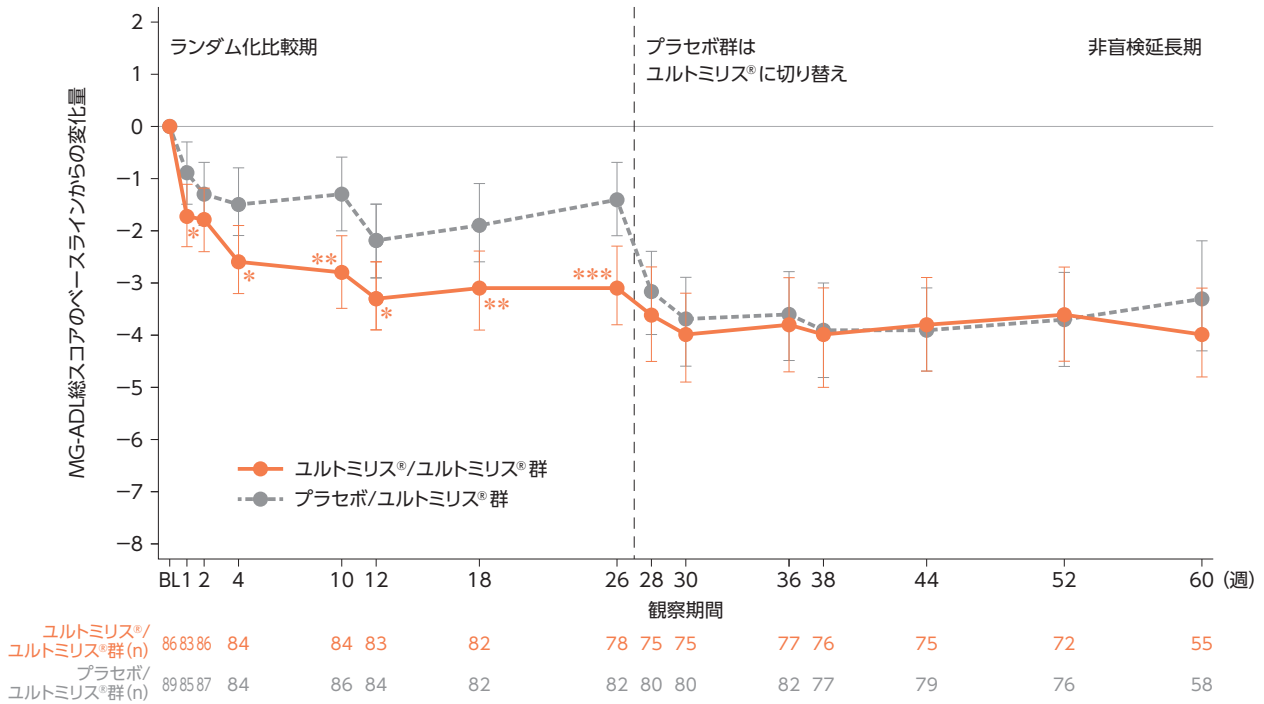
* 副次評価項目

臨床成績

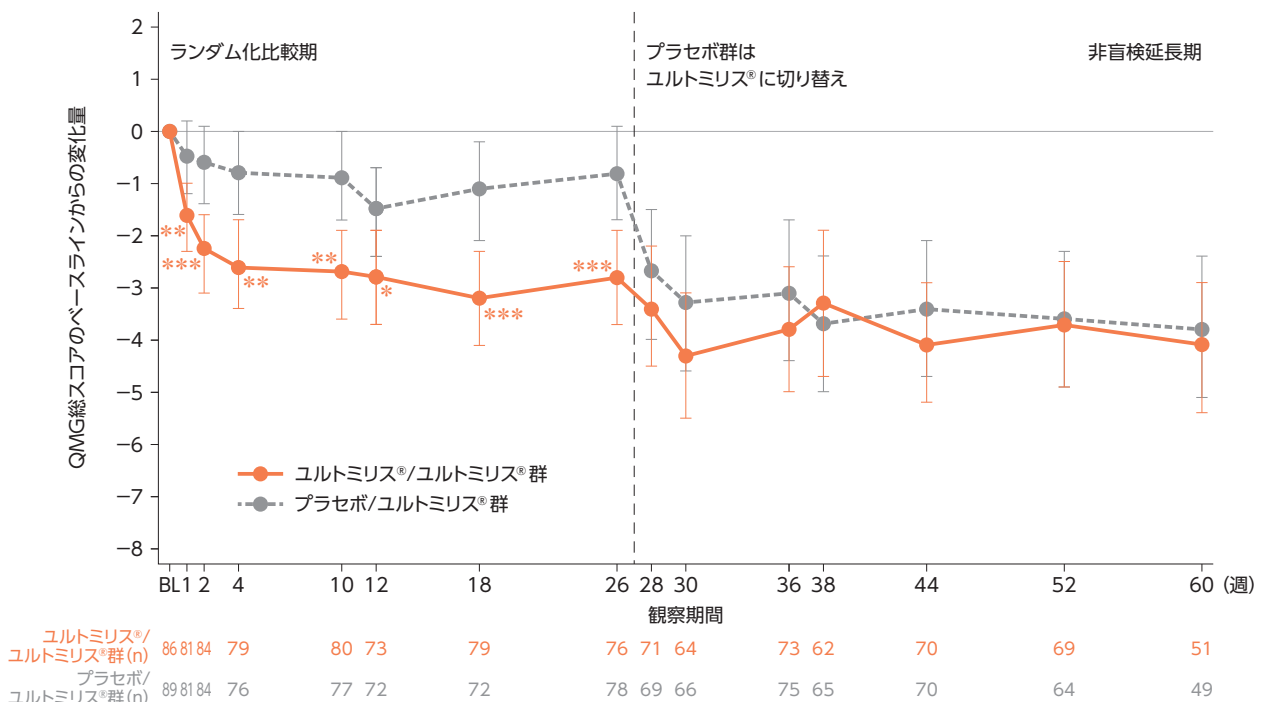
● ベースラインから60週時までの各スコアの経時的変化 [FAS]

ユルトミリス®/ユルトミリス®群86例、プラセボ/ユルトミリス®群89例(それぞれ日本人6例及び7例を含む)における結果は以下の通りでした。

MG-ADL総スコアのベースラインから60週時までの変化量 (LSMean, 95%CI) の経時的変化

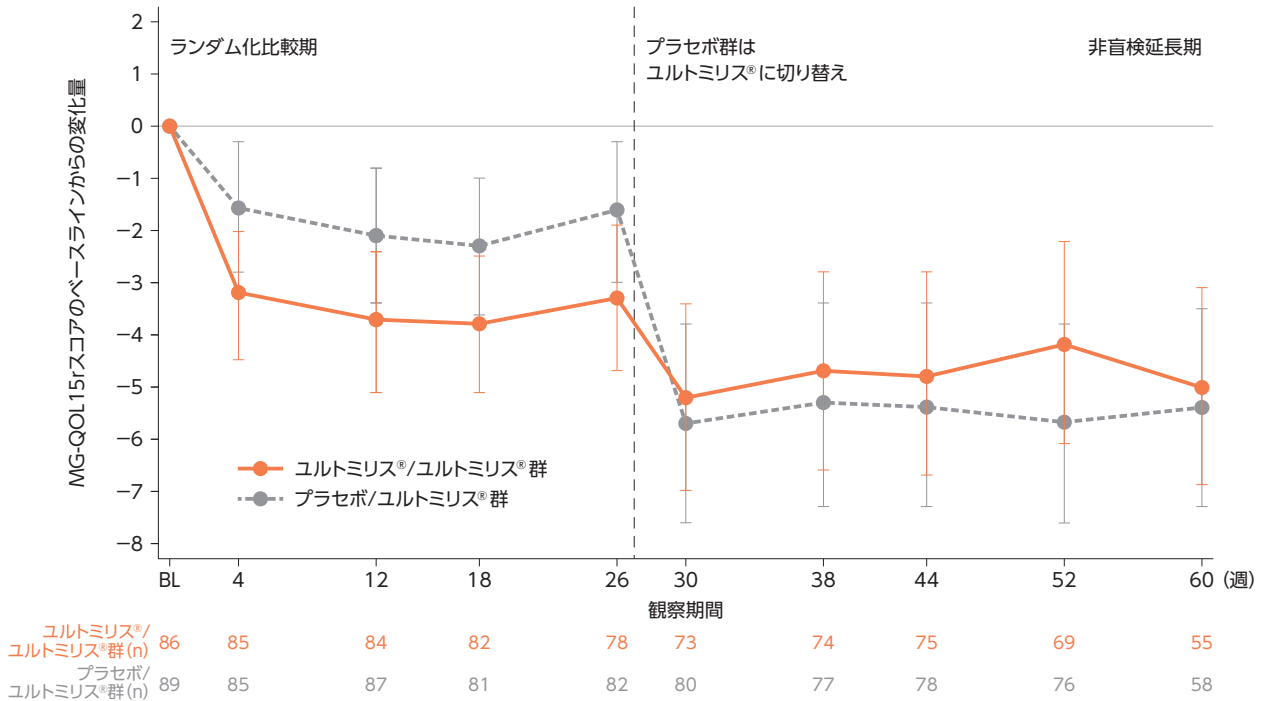


QMG総スコアのベースラインから60週時までの変化量 (LSMean, 95%CI) の経時的変化

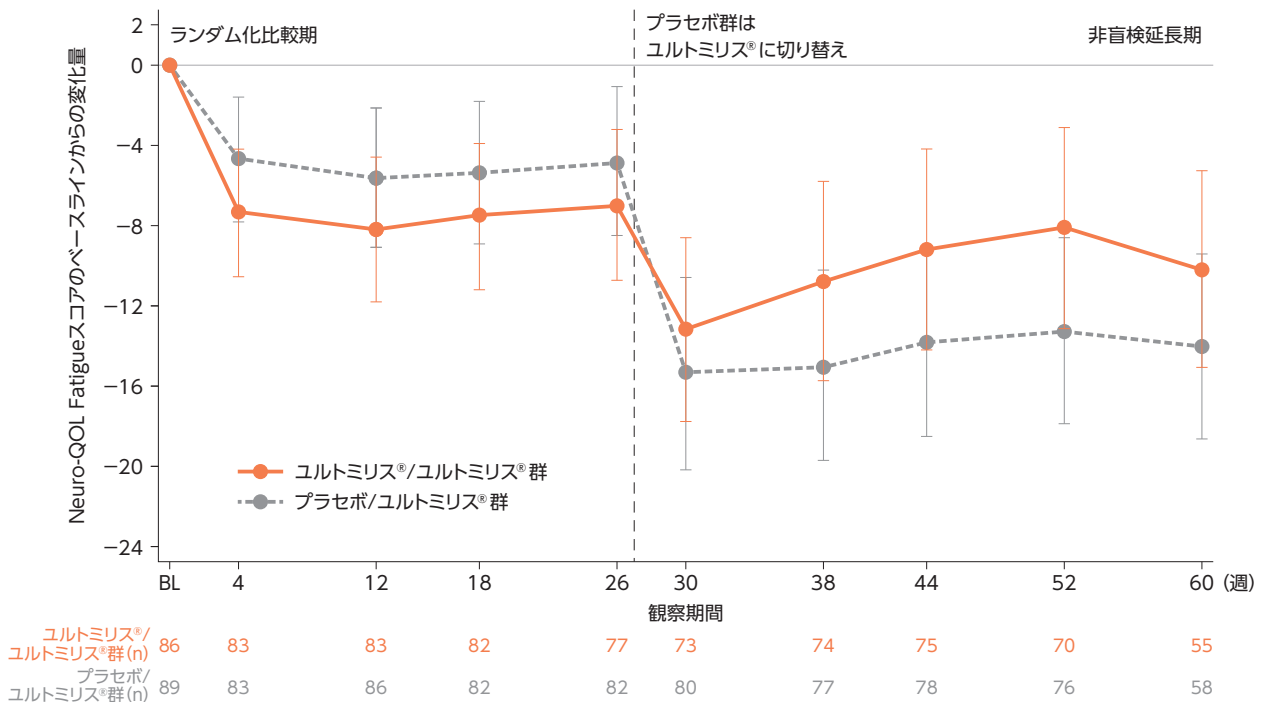


* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001 (26週時以外は両側の名目上のp値)、MMRM (反復測定混合効果モデル: ベースラインでのMG-ADL総スコア又はQMG総スコアを固定共変量として組み込んだ)、ランダム化比較期のみ

MG-QOL15rスコアのベースラインから60週時までの変化量 (LSMean、95%CI) の経時的変化



Neuro-QOL Fatigueスコアのベースラインから60週時までの変化量 (LSMean、95%CI) の経時的変化



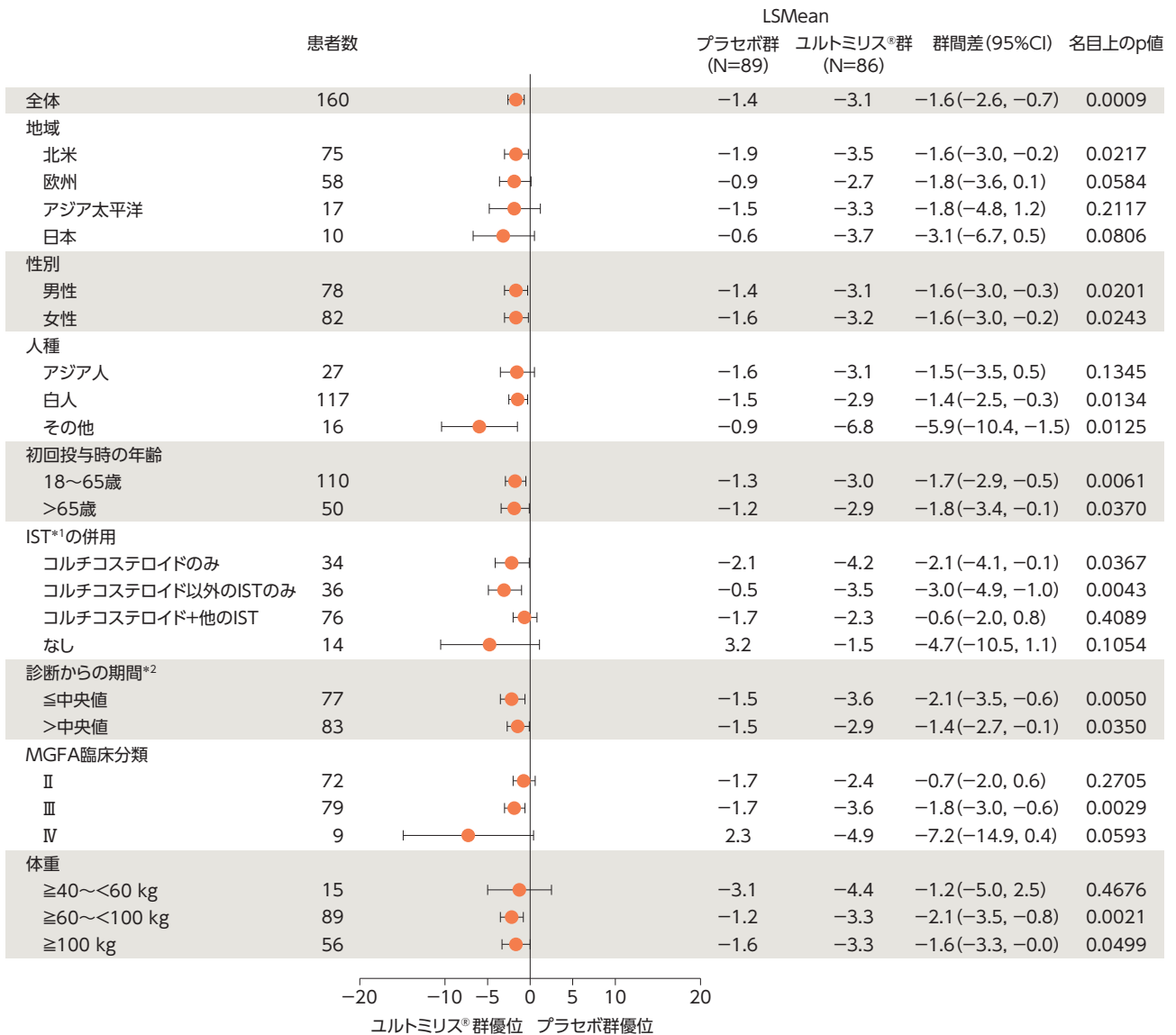
LSMean: 最小二乗平均値、CI: 信頼区間、BL: ベースライン

臨床成績

●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て人口統計学的特性(地域、性別、人種、年齢、体重)、疾患特性(診断からの期間、MGFA臨床分類)、及び併用治療(ベースラインで使用していたIST)別のサブグループ解析を実施しました。

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関するサブグループ解析



*1 本邦では一部のISTにはMGの適応はない。

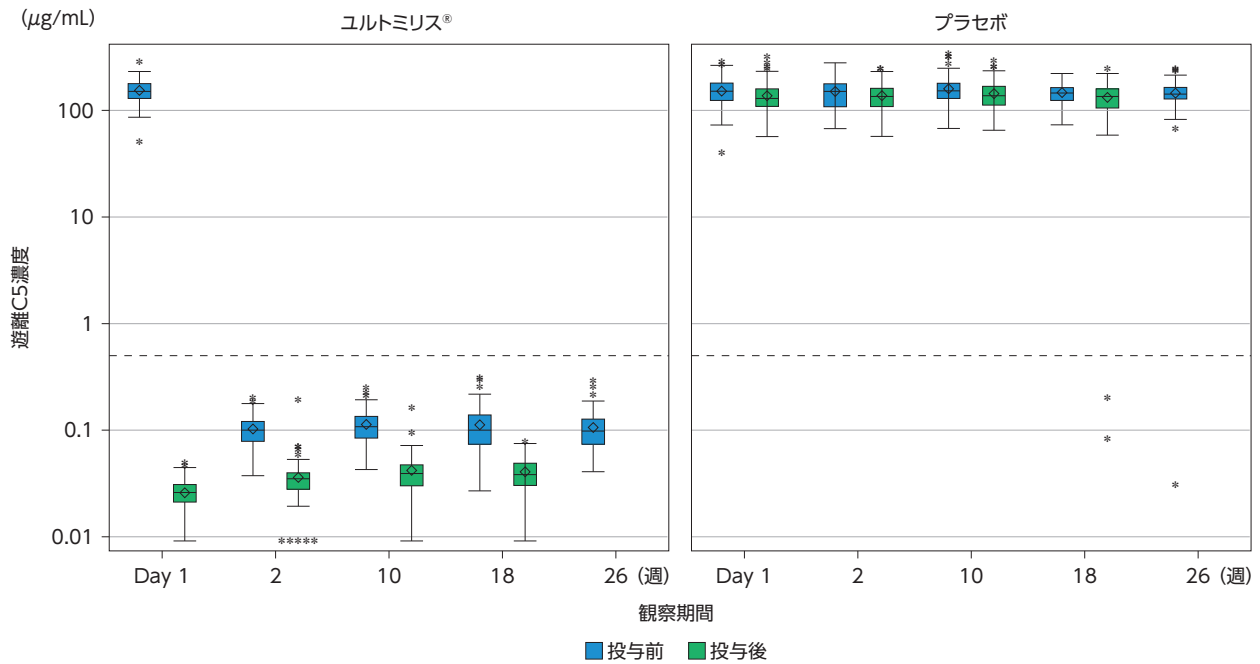
*2 診断からスクリーニングまでの期間中央値は6.5年であった。

LSMean: 最小二乗平均値、CI: 信頼区間

●薬力学的効果

ユルトミリス®の投与を受けた患者全例で、ユルトミリス®の初回投与終了後30分以内に血清中の遊離C5が阻害(血清中遊離C5濃度が0.5 μg/mL未満)され、26週間の全投与期間を通して阻害作用が持続しました。

血清中遊離C5濃度-時間プロファイル



注：投与後の測定は、投与終了後30分以内に実施した。

---：有効性の閾値(血清中遊離C5濃度0.5 μg/mL未満)、◇：血清中遊離C5濃度平均値、*：外れ値

箱の中央部の水平線は中央値、上端及び下端はそれぞれ第3四分位及び第1四分位を示す。ひげは第1四分位及び第3四分位から1.5×四分位範囲を表す。

臨床成績

● 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週間までのデータ^{*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、呼吸困難及び嘔下障害(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)。

COVID-19：新型コロナウイルス感染症

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	
	ユルトミリス [®] 群 (N=86) n(%)	プラセボ群 (N=89) n(%)	ユルトミリス [®] 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。
COVID-19：新型コロナウイルス感染症

視神経脊髄炎スペクトラム障害 (NMOSD)

7. 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)¹⁸⁾

18) 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、Day1に初回用量、Day15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[®]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製するため、通常この体重はその投与時点のものである。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

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)

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変化(臨床徴候)を伴う神経学的症状の新たな発現又は悪化

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

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」のユルトミリス[®]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、ユルトミリス[®]群と外部プラセボ群との評価期間の均衡を図るため、ユルトミリス[®]群より追跡期間の長い外部プラセボ群の患者について、ユルトミリス[®]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。

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

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〉

5.7 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。

5.8 抗アクアポリン4抗体陽性の患者に投与すること。

臨床成績

患者背景

特性	ユルトミリス [®] 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

患者背景(つづき)

特性	ユルトミリス [®] 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)	1.87(1.594)	2.07(1.037)
中央値	1.44	1.92
最小値、最大値	0.5, 6.9	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)	1.2(1.42)	2.1(1.40)
中央値	1.0	2.0
最小値、最大値	0, 7	0, 6
ベースラインのEQ-5D Indexスコア		
平均値(標準偏差)	0.766(0.2203)	0.680(0.1961)
中央値	0.815	0.706
最小値、最大値	0.04, 1.00	0.27, 1.00
ベースラインのEQ-5D VASスコア		
平均値(標準偏差)	73.6(14.81)	59.1(20.39)
中央値	77.5	60.0
最小値、最大値	30, 97	0, 95
ベースラインのEDSSスコア		
平均値(標準偏差)	3.30(1.584)	4.26(1.510)
中央値	3.25	4.00
最小値、最大値	0.0, 7.0	1.0, 6.5

臨床成績

●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 [FAS] (サブグループ解析(日本人集団)を含む)

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。

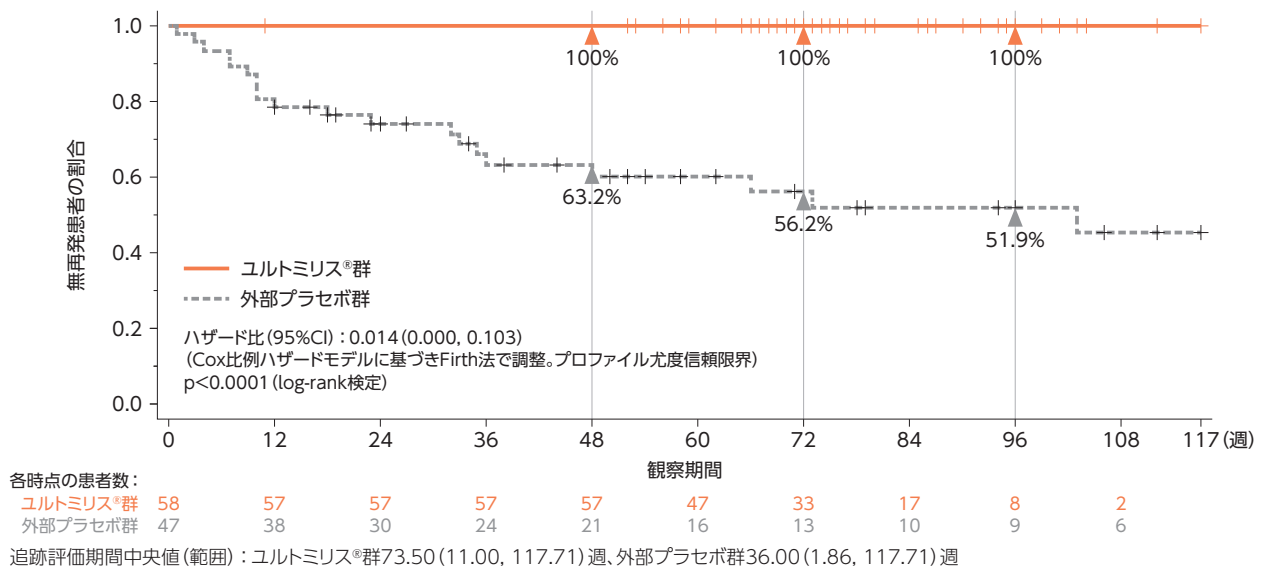
※1 データカットオフ日：2022年3月15日

※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)



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)

		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	n	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)

● 副次評価項目 [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。副次評価項目の結果は下表の通りであり、「独立評価委員会により判定された試験中再発のARR」及び「HAIのベースラインからの臨床的に重要な悪化」で統計学的有意差が認められましたが、「EQ-5D indexスコアのベースラインからの変化量」で統計学的有意差が認められなかったため、閉検定手順を終了し、残りの評価項目の統計学的有意差はないと判断しました。副次評価項目の詳細につきましては以降の各項目をご参照ください。

副次評価項目の結果(副次評価項目)

副次評価項目		p値
独立評価委員会により判定された試験中再発のARR		<0.0001* ²
HAIのベースラインからの臨床的に重要な悪化		0.0228* ³
EQ-5Dのベースラインからの変化量	EQ-5D indexスコアのベースラインからの変化量	0.0567* ⁴
	EQ-5D VASスコアのベースラインからの変化量	—
EDSSのベースラインからの臨床的に重要な悪化		—

*¹ データカットオフ日：2022年3月15日

*² 正確確率検定

*³ 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

*⁴ 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

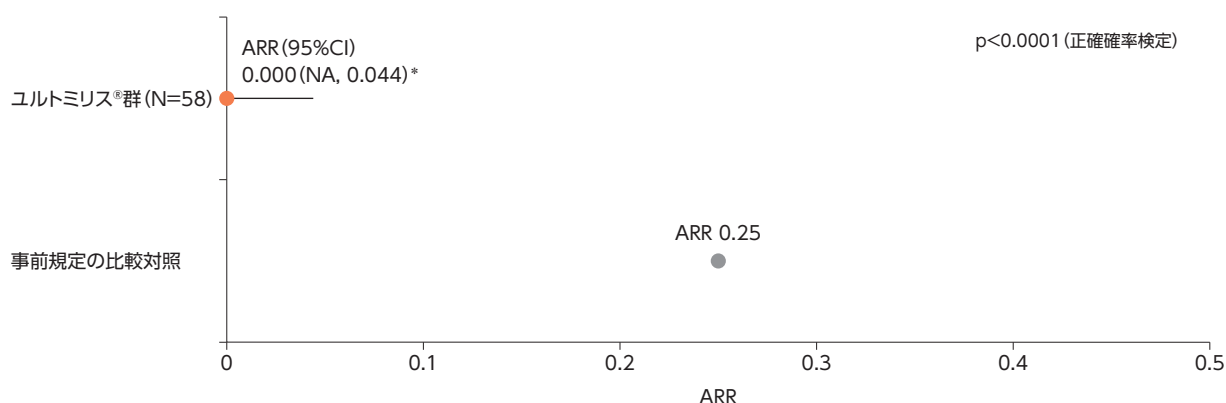
● 副次評価項目：独立評価委員会により判定された試験中再発の年間再発率(ARR) [FAS]

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)。

臨床成績

● 副次評価項目 : Hauser Ambulation Index (HAI) のベースラインからの臨床的に重要な悪化 [FAS] (サブグループ解析 (日本人集団) を含む)

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

●副次評価項目：EQ-5D indexスコアのベースラインからの変化量 [FAS] (サブグループ解析 (日本人集団)を含む)

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

臨床成績

● 副次評価項目：EQ-5D VASスコアのベースラインからの変化量 [FAS] (サブグループ解析 (日本人集団)を含む)

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

● 副次評価項目：EDSSのベースラインからの臨床的に重要な悪化[FAS] (サブグループ解析 (日本人集団)を含む)

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

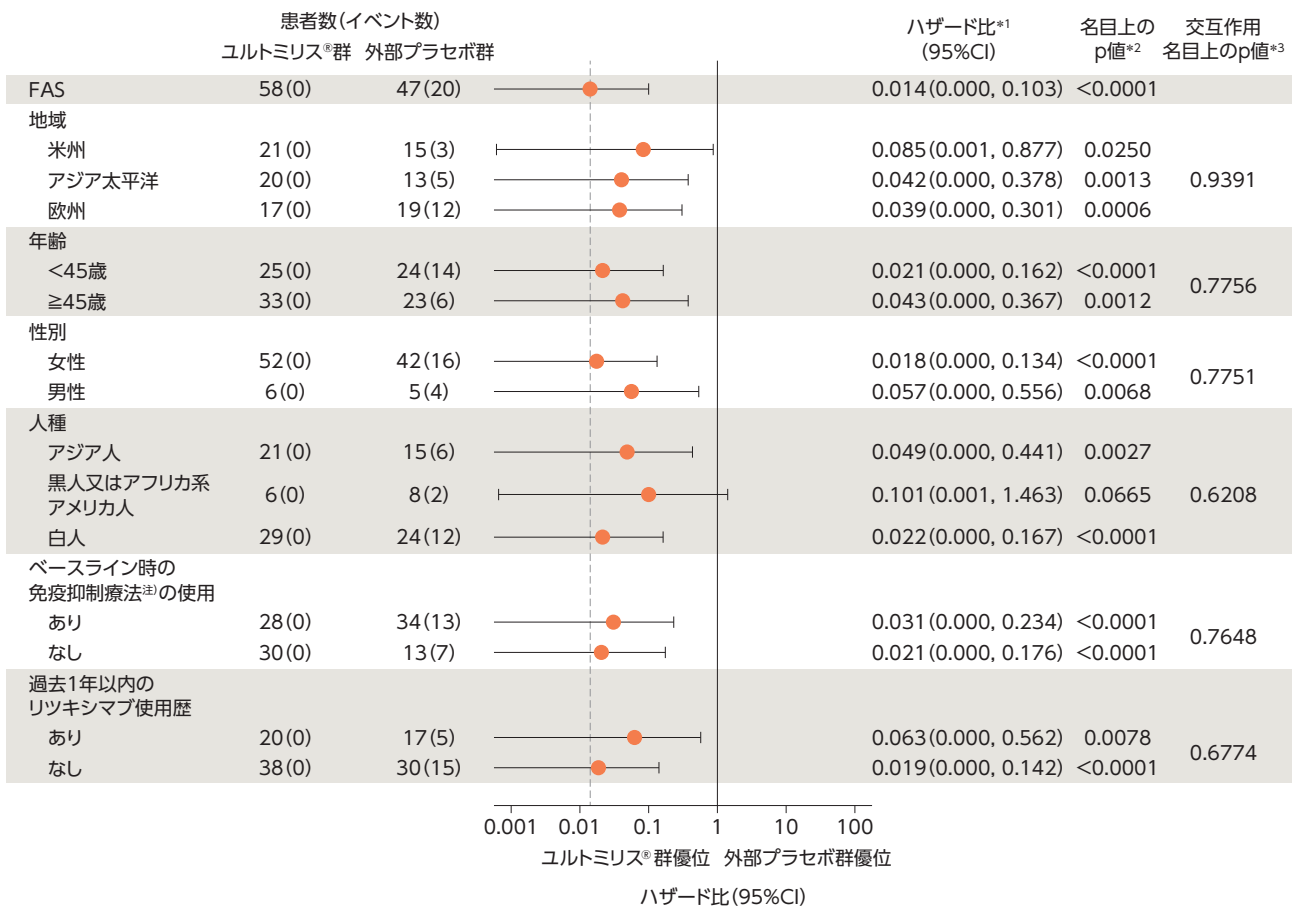
臨床成績

● 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

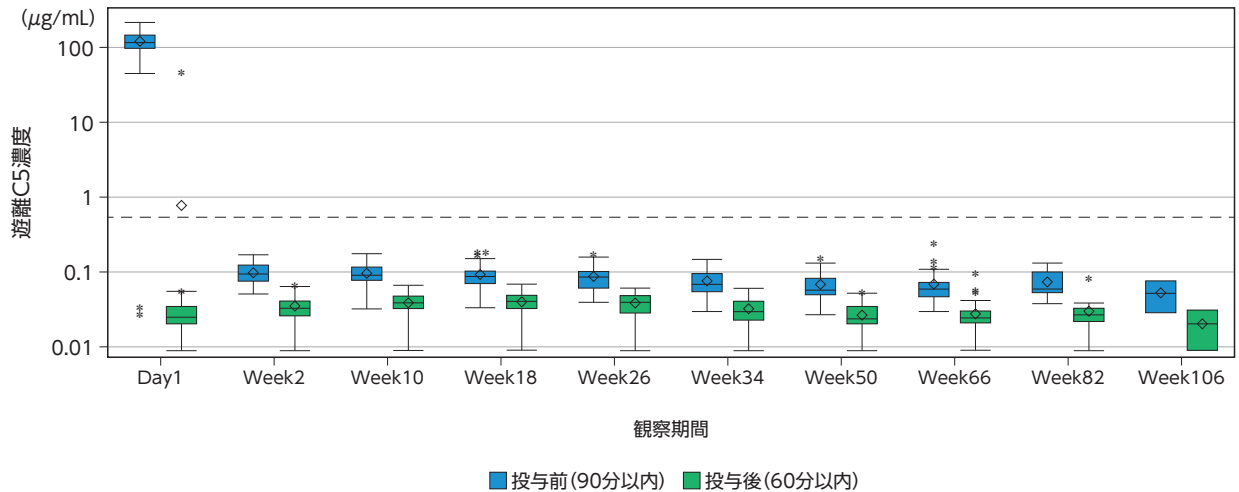
*3 交互作用項を含むCox比例ハザードモデル

注) 本邦では一部の免疫抑制療法はNMOSDの適応はない

●薬力学的効果

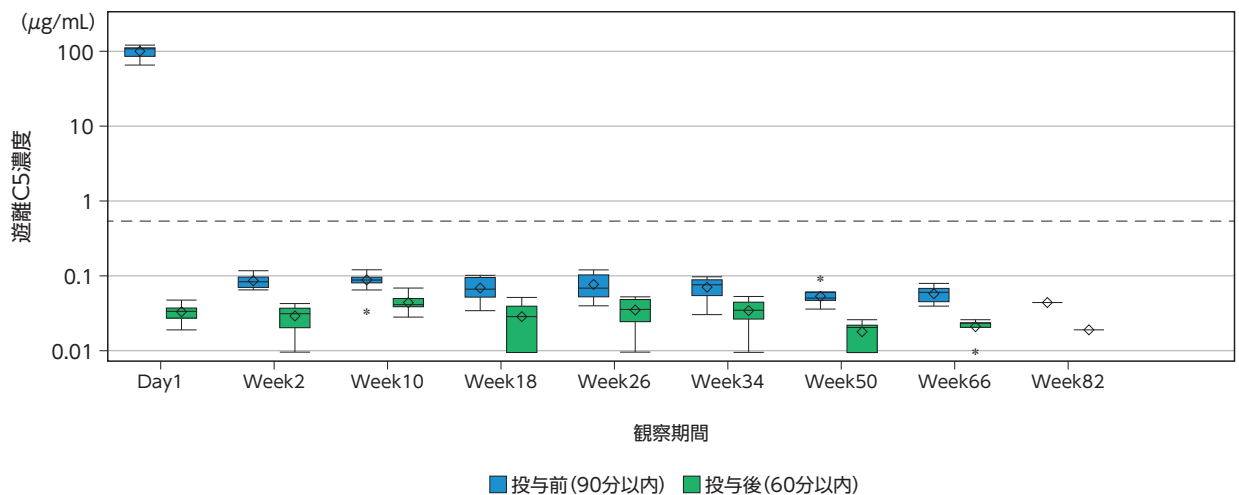
ユルトミリス®投与開始後の血清中遊離C5濃度は、試験期間を通して、全集団及び日本人集団ともに有効性の閾値である0.5 µg/mL未満を示しました[外国人集団における1例(Day1投与後)を除く]。

全集団の血清中遊離C5濃度-時間プロファイル



---: 血清中遊離C5濃度0.5 µg/mL (有効性閾値)、◇: 血清中遊離C5濃度平均値、*: 外れ値
箱の中央部の水平線は中央値、上端及び下端はそれぞれ第3四分位及び第1四分位を示す。ひげは第1四分位及び第3四分位から1.5×四分位範囲を表す。

日本人集団の血清中遊離C5濃度-時間プロファイル



---: 血清中遊離C5濃度0.5 µg/mL (有効性閾値)、◇: 血清中遊離C5濃度平均値、*: 外れ値
箱の中央部の水平線は中央値、上端及び下端はそれぞれ第3四分位及び第1四分位を示す。ひげは第1四分位及び第3四分位から1.5×四分位範囲を表す。

臨床成績

●安全性

ユルトミス[®]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、带状疱疹、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、ステプ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

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。

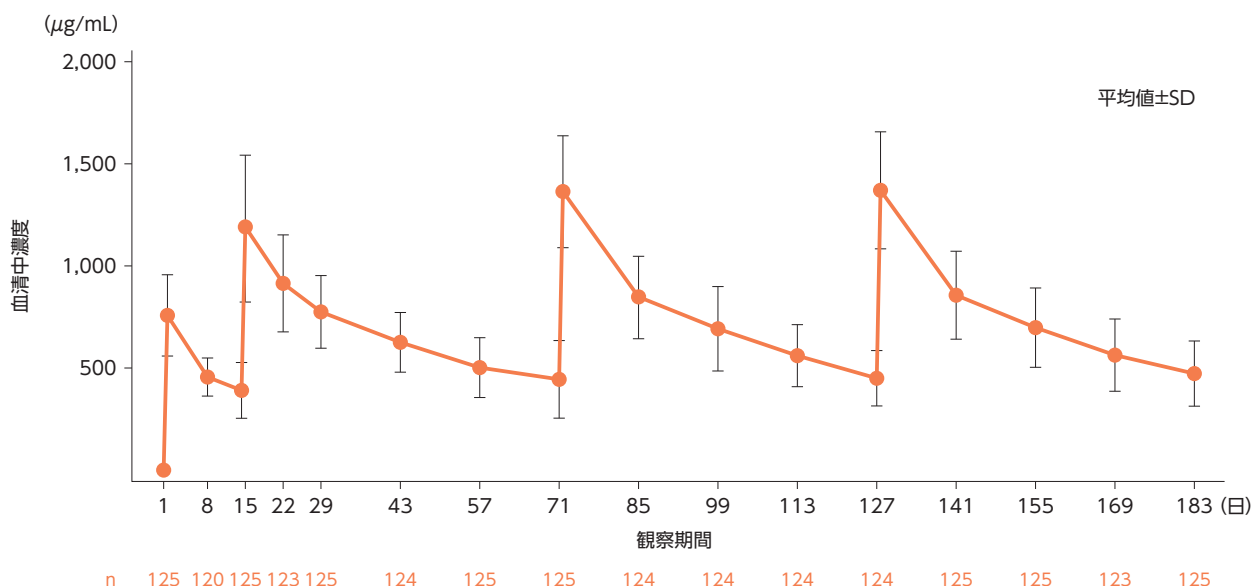
1. 吸収

(1) 補体阻害剤未治療のPNH患者における血清中濃度(外国人及び日本人データ)^{7, 8)}

国際共同第Ⅲ相試験(ALXN1210-PNH-301試験)において、補体阻害剤未治療のPNH患者125例にラブリズマブを体重に基づく用法・用量(初回用量+8週に1回の維持用量)で投与したときの薬物動態について検討しました。

初回用量の投与後30分以内の測定で、ラブリズマブの血清中濃度が治療濃度域に到達し、体重に基づく8週に1回の維持用量の投与により26週間の治療期間を通して血清中濃度は治療濃度域で推移しました。また、日本人患者と日本人以外の患者のPK曝露量は類似していました。

補体阻害剤未治療のPNH患者におけるラブリズマブの血清中濃度推移



ラブリズマブ初回用量投与後の薬物動態パラメータ

		全例 (n=125)	体重40~<60 kg (n=41)	体重60~<100 kg (n=79)	体重≥100 kg (n=5)
C _{max} (µg/mL)	平均値±SD	771.4±165.89	846.7±174.34	740.3±146.62	645.0±181.25
	CV%	21.51	20.59	19.80	28.10
	中央値(範囲)	761(403~1,310)	846(470~1,160)	736(414~1,310)	656(403~905)
C _{trough} (µg/mL)	平均値±SD	391.21±136.774	424.15±116.191	377.8±146.30	333.6±93.26
	CV%	34.96	27.39	38.73	27.96
	中央値(範囲)	358(199~1,500)	412(199~775)	351(257~1,500)	308(252~482)

最後のラブリズマブ維持用量投与後の薬物動態パラメータ

		全例 (n=124) ^a	体重40~<60 kg (n=41) ^a	体重60~<100 kg (n=77) ^{b,c}	体重≥100 kg (n=6)
C _{max} (μg/mL)	平均値±SD	1,378.5±275.94	1,528.8±279.47	1,292.9±242.83	1,450.0±219.00
	CV%	20.02	18.28	18.78	15.10
	中央値(範囲)	1,365(780~2,100)	1,520(909~2,100)	1,280(780~1,790)	1,365(1,260~1,790)
C _{trough} (μg/mL)	平均値±SD	472.7±157.94	548.3±167.99	438.8±139.25	391.8±143.75
	CV%	33.41	30.64	31.74	36.69
	中央値(範囲)	463.5(135~1,000)	538(257~1,000)	433(135~790)	353.5(250~579)

a) Day 127に体重が39.5 kgになった1例が含まれている。

b) Day 127にデータが欠損した1例は除外した。

c) Day 127に体重のデータが欠損した1例が含まれている。

定常状態でのラブリズマブの薬物動態パラメータの日本人集団と全集団との比較

		全集団(n=125)	日本人集団(n=18)
C _{max} (μg/mL)	平均値±SD	1,378±275	1,440±310
	中央値(範囲)	1,360(780~2,100)	1,280(1,120~2,100)
C _{trough} (μg/mL)	平均値±SD	475±159	529±181
	中央値(範囲)	465(135~1,000)	482(322~1,000)
AUC _τ (μg·h/mL)	平均値±SD	1,008,792±237,274	1,123,611±285,583
	中央値(範囲)	981,000(511,000~1,830,000)	1,047,000(817,000~1,830,000)

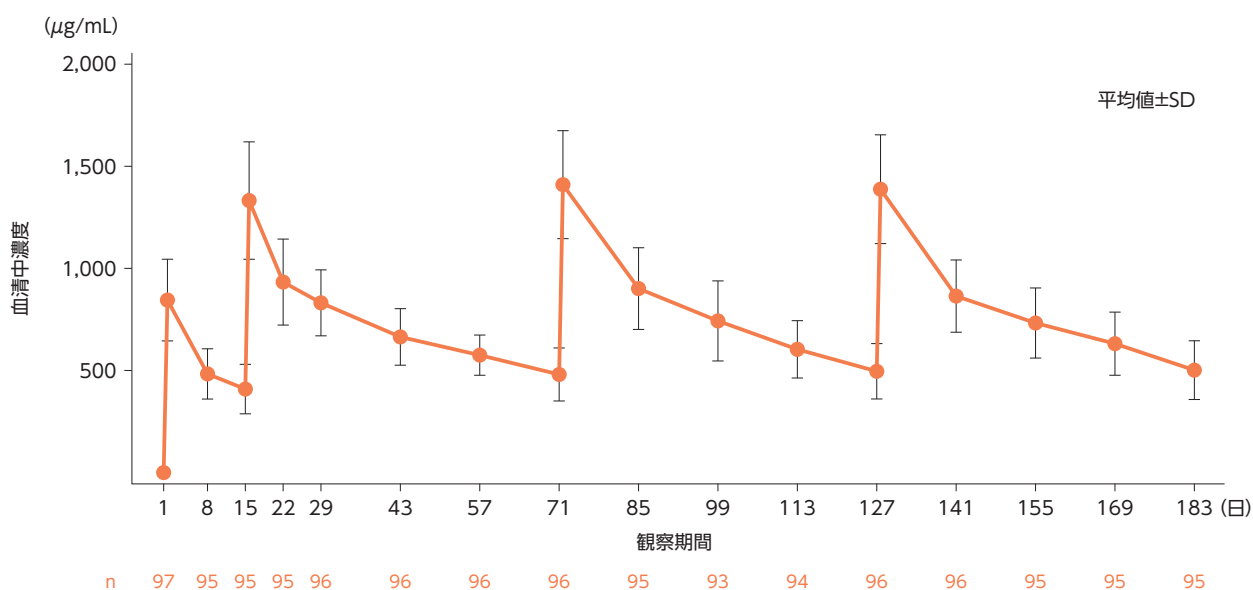
薬物動態

(2) エクリズマブ治療中のPNH患者における血清中濃度(外国人及び日本人データ)^{9, 10)}

国際共同第Ⅲ相試験(ALXN1210-PNH-302試験)において、エクリズマブ治療中のPNH患者97例にラブリズマブを体重に基づく用法・用量(初回用量+8週に1回の維持用量)で投与したときの薬物動態について検討しました。

初回用量の投与後30分以内の測定で、ラブリズマブの血清中濃度が治療濃度域に到達し、体重に基づく8週に1回の維持用量の投与により26週間の治療期間を通して血清中濃度は治療濃度域で推移しました。また、日本人患者と日本人以外の患者のPK曝露量は類似していました。

エクリズマブ治療中のPNH患者におけるラブリズマブの血清中濃度推移



ラブリズマブ初回用量投与後の薬物動態パラメータ

		全例	体重40~<60 kg	体重60~<100 kg	体重≥100 kg
C_{max} (µg/mL)	n	95	26	62	7
	平均値±SD	842.9±203.47	903.2±150.42	823.1±216.00	794.7±239.70
	CV%	24.14	16.65	26.24	30.16
	中央値(範囲)	811(511~1,750)	893(656~1,450)	779.5(536~1,750)	802(511~1,240)
C_{trough} (µg/mL)	n	96	26	63	7
	平均値±SD	405.4±121.24	448.2±151.41	394.5±108.28	344.3±50.29
	CV%	29.91	33.78	27.45	14.61
	中央値(範囲)	384(197~1,040)	440.5(219~1,040)	373(197~896)	352(294~421)

最後のラブリズマブ維持用量投与後の薬物動態パラメータ

		全例	体重40~<60 kg	体重60~<100 kg	体重≥100 kg
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	n	95	27	60	8
	平均値±SD	1,386.3±268.42	1,561.1±261.30	1,349.7±233.00	1,071.1±115.87
	CV%	19.36	16.74	17.26	10.82
	中央値(範囲)	1,400(902~2320)	1,520(1,040~2,320)	1,370(902~1,850)	1,040(924~1,240)
C_{trough} ($\mu\text{g/mL}$)	n	95	27	60	8
	平均値±SD	500.8±143.17	560.7±135.18	484.1±143.05	423.5±108.74
	CV%	28.59	24.11	29.55	25.68
	中央値(範囲)	508(232~854)	542(340~854)	472.5(240~853)	472.5(232~520)

定常状態でのラブリズマブの薬物動態パラメータの日本人集団と全集団との比較

		全集団(n=95)	日本人集団(n=5)
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	平均値±SD	1,386±268	1,226±225
	中央値(範囲)	1,400(902~2,320)	1,250(902~1,490)
C_{trough} ($\mu\text{g/mL}$)	平均値±SD	501±143	466±245
	中央値(範囲)	508(232~854)	460(240~854)
AUC_{τ} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	平均値±SD	1,047,579±208,164	1,052,000±384,797
	中央値(範囲)	1,040,000(601,000~1,690,000)	947,000(722,000~1,690,000)

(3) 特殊集団における薬物動態

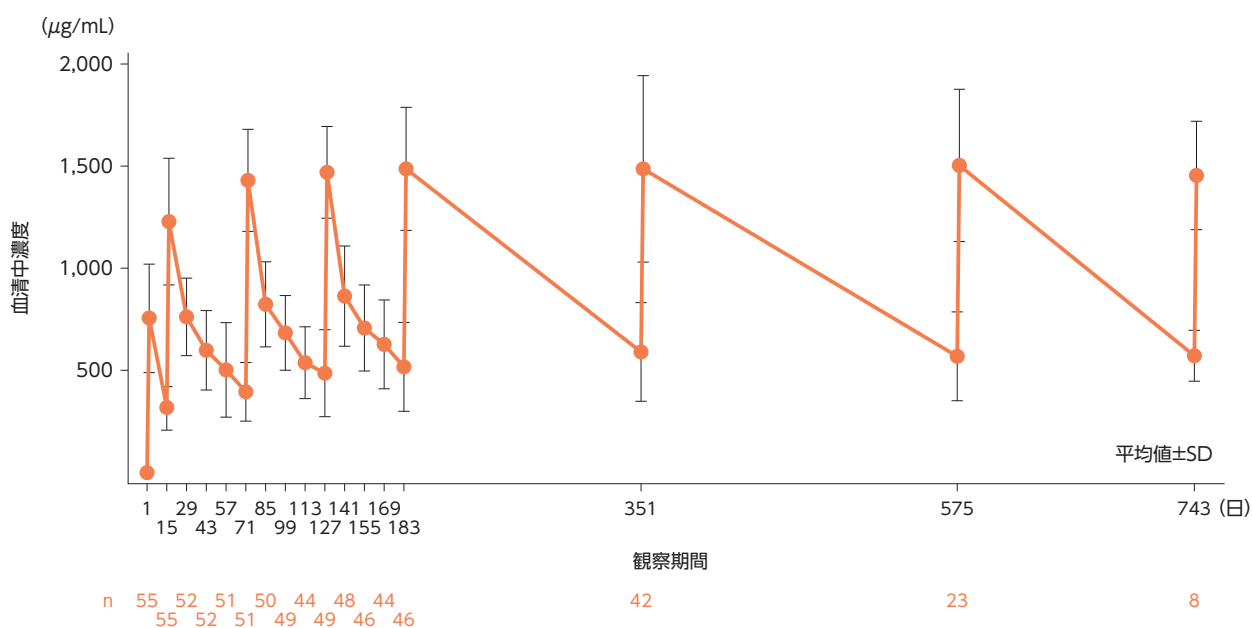
ラブリズマブの薬物動態に対する性別、人種、年齢(高齢者)、肝機能障害又は腎機能障害の影響を検討する正式な試験は実施していません。しかし、母集団PK解析の結果、健康人及びPNH患者において性別、年齢、人種、肝機能障害又は腎機能障害によるラブリズマブの薬物動態への影響は認められなかったことから用量調整は不要と判断されました。

(4) 補体阻害剤未治療の12歳以上のaHUS患者における血清中濃度(外国人及び日本人データ)¹⁵⁾

国際共同第Ⅲ相試験(ALXN1210-aHUS-311試験)において、補体阻害剤未治療の12歳以上のaHUS患者58例にラブリズマブを体重に基づく用法・用量(初回用量+8週に1回の維持用量)で投与したときの薬物動態について検討しました。

体重に基づく8週に1回の維持用量を投与したとき、ラブリズマブの血清中濃度は治療濃度域に到達し、初期評価期間中と継続期間で平均血清中濃度に差はみられませんでしたが、日本人患者と日本人以外の患者の曝露量について、臨床的に意味のある差異は認められませんでした。

補体阻害剤未治療のaHUS患者におけるラブリズマブの血清中濃度推移



ラブリズマブ初回投与後の薬物動態パラメータ

		全例 (C _{max} : n=52、 C _{trough} : n=55)	体重40~<60 kg (n=12)	体重60~<100 kg (C _{max} : n=35、 C _{trough} : n=38)	体重≥100 kg (n=5)
C _{max} (µg/mL)	平均値±SD	754.3±265.3	788.0±163.1	747.3±296.6	722.4±266.9
	CV%	35.2	20.7	39.7	36.9
	中央値(範囲)	698(174~1,830)	744(500~1,070)	669(174~1,830)	548(502~1,040)
C _{trough} (µg/mL)	平均値±SD	313.2±106.2	342.5±104.3	311.4±108.6	256.4±80.7
	CV%	33.9	30.4	34.9	31.5
	中央値(範囲)	301(62~729)	335.5(187~522)	299(62~729)	275(167~371)

最後のラブリズマブ維持用量投与後の薬物動態パラメータ

		全例 (n=46)	体重40~<60 kg (n=18)	体重60~<100 kg (n=26)	体重≥100 kg (n=2)
C _{max} (μg/mL)	平均値±SD	1,458.4±256.2	1,540.6±218.5	1,406.8±278.5	1,390.0(NA)
	CV%	17.6	14.2	19.8	NA
	中央値(範囲)	1,465 (586~1,980)	1,490 (1,150~1,980)	1,470 (586~1,890)	1,390 (1,350~1,430)
C _{trough} (μg/mL)	平均値±SD	506.9±215.5	564.8±227.4	469.5±210.8	472.0(NA)
	CV%	42.5	40.3	44.9	NA
	中央値(範囲)	506.5(87~1,100)	550(87~1,100)	479(91~853)	472(451~493)

NA : 該当なし

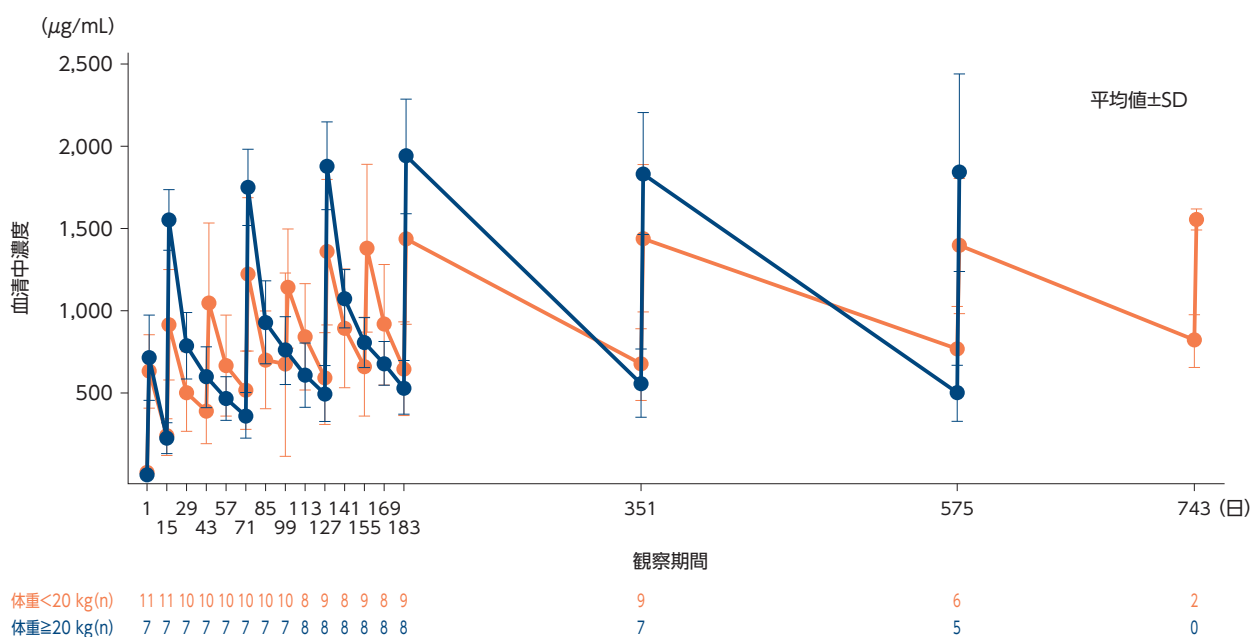
(5) 18歳未満のaHUS患者における血清中濃度(外国人及び日本人データ)¹⁶⁾

国際共同第Ⅲ相試験(ALXN1210-aHUS-312試験)において、18歳未満のaHUS患者31例にラブリズマブを体重に基づく用法・用量(初回用量+4週に1回又は8週に1回の維持用量)で投与したときの薬物動態について検討しました。

<コホート1(補体阻害剤未治療の患者)(外国人及び日本人データ)>

体重に基づく維持用量を4週に1回又は8週に1回投与後、ラブリズマブの血清中濃度は治療濃度域に到達しました。体重区分が20 kg未満の患者(4週に1回)と20 kg以上の患者(8週に1回)で曝露量は同程度でした。

補体阻害剤未治療のaHUS患者におけるラブリズマブの血清中濃度推移



ラブリズマブ初回投与後の薬物動態パラメータ

		体重<20 kg(4週に1回投与) (C _{max} : n=9, C _{trough} : n=10)	体重≥20 kg(8週に1回投与) (C _{max} : n=6, C _{trough} : n=7)
C _{max} (µg/mL)	平均値±SD	646.7±235.94	718.3±261.14
	CV%	36.5	36.4
	中央値(範囲)	569(270~1,020)	629(534~1,220)
C _{trough} (µg/mL)	平均値±SD	240.5±118.19	227.3±96.27
	CV%	49.1	42.4
	中央値(範囲)	233(58~432)	213(142~435)

最後のラブリズマブ維持用量投与後の薬物動態パラメータ

		体重<20 kg (4週に1回投与) (n=8)	体重≥20 kg (8週に1回投与) (n=8)
C _{max} (μg/mL)	平均値±SD	1,443.3±517.50	1,838.8±270.42
	CV%	35.9	14.7
	中央値(範囲)	1,395(760~2,240)	1,890(1,490~2,280)
C _{trough} (μg/mL)	平均値±SD	667.6±294.85	532.1±162.73
	CV%	44.2	30.6
	中央値(範囲)	678(193~1,090)	505(280~790)

体重<20 kgはDay 155、体重≥20 kgはDay 127に最後の維持用量を投与した。

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〉

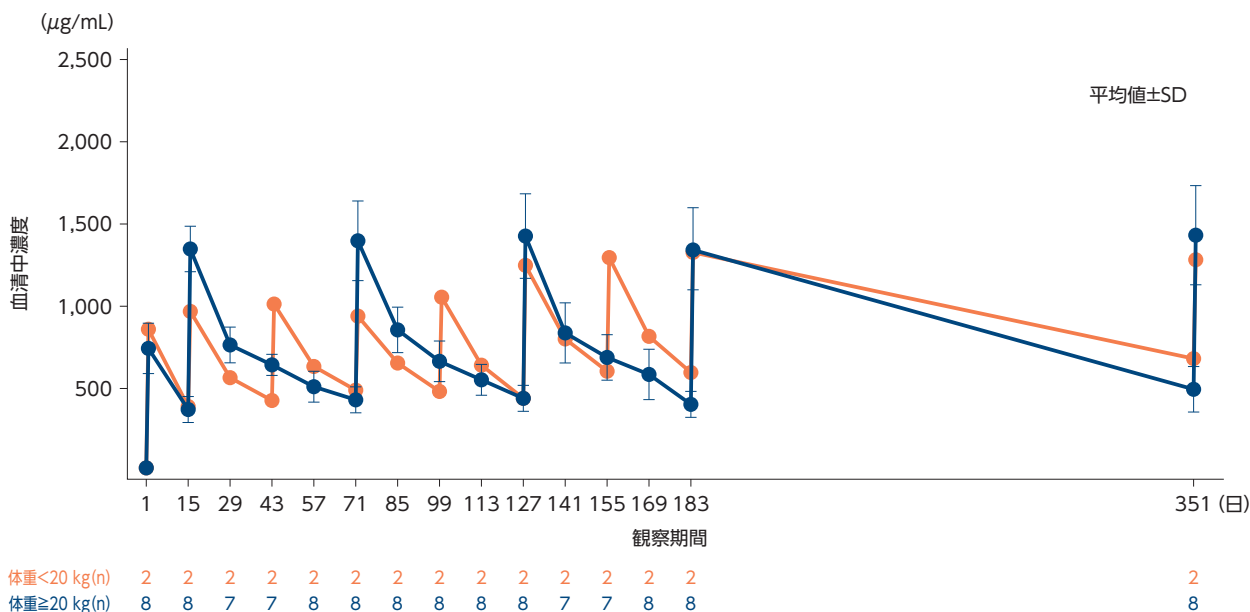
9.7.2 体重5 kg未満の小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

薬物動態

<コホート2(エクリズマブ治療歴のある患者)>

体重に基づく用量を投与した結果、体重20 kg未満の患者(4週に1回)と20 kg以上の患者(8週に1回)の曝露量は同程度でした。

エクリズマブ治療歴のあるaHUS患者におけるラブリズマブの血清中濃度推移



ラブリズマブ初回投与後の薬物動態パラメータ

		体重<20 kg (4週に1回投与) (n=2)	体重≥20 kg (8週に1回投与) (n=8)
C_{max} (µg/mL)	平均値±SD	1,027.0 (ND ^a)	881.9±184.32
	CV%	ND ^a	20.9
	中央値(範囲)	1,027(734~1,320)	904.5(550~1,100)
C_{trough} (µg/mL)	平均値±SD	464.5 (ND ^a)	440.8±92.37
	CV%	ND ^a	21.0
	中央値(範囲)	464.5(374~555)	460(315~587)

a) n=2のため未測定

最後のラブリズマブ維持用量投与後の薬物動態パラメータ

		体重<20 kg (4週に1回投与) (n=2)	体重≥20 kg (8週に1回投与) (n=8)
C _{max} (μg/mL)	平均値±SD	1,550.0±311.13	1,706.3±309.10
	CV%	20.1	18.1
	中央値(範囲)	1,550(1,330~1,770)	1,770(1,220~2,060)
C _{trough} (μg/mL)	平均値±SD	709.5±166.17	479.5±96.78
	CV%	23.4	20.2
	中央値(範囲)	709.5(592~827)	456.5(380~639)

体重<20 kgはDay 155、体重≥20 kgはDay 127に最後の維持用量を投与した。

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〉

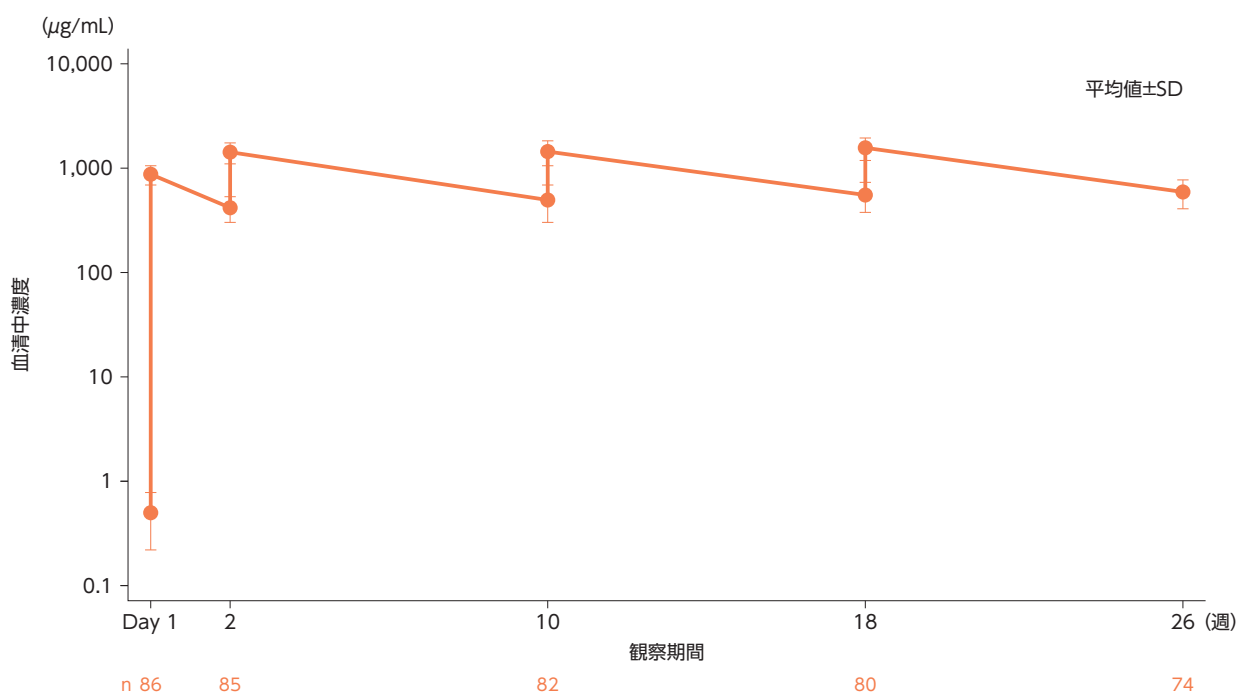
9.7.2 体重5 kg未満の小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(6) 補体阻害剤未治療の全身型MG患者における血清中濃度 (外国人及び日本人データ)¹⁷⁾

国際共同第Ⅲ相試験 (ALXN1210-MG-306試験)において、補体阻害剤未治療の全身型MG患者86例にラブリズマブを体重に基づく用法・用量(初回投与+8週に1回の維持用量)で投与したときの薬物動態について検討しました。

初回用量の投与後30分以内の測定で、ラブリズマブの血清中濃度が治療濃度域(175 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 超)に到達し、体重に基づく8週に1回の維持用量の投与により26週間の治療期間を通して血清中濃度は治療濃度域で推移しました。また、日本人患者と日本人以外の患者のPK曝露量は類似していました。

補体阻害剤未治療の全身型MG患者におけるラブリズマブの血清中濃度推移 (片対数スケール)



ラブリズマブ初回用量投与後の薬物動態パラメータ

		全例	体重40～<60 kg	体重60～<100 kg	体重≥100 kg
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	n	86	7	47	32
	平均値±SD	874.1±184.24	1,054.3±163.57	912.1±170.39	778.8±160.96
	CV%	21.1	15.5	18.7	20.7
	中央値(範囲)	836.0(399～1,420)	1,060.0(778～1,310)	868.0(692～1,420)	779.5(399～1,350)
C_{trough} ($\mu\text{g/mL}$)	n	85	7	46	32
	平均値±SD	417.8±115.51	555.7±116.45	438.5±118.11	357.8±68.12
	CV%	27.6	21.0	26.9	19.0
	中央値(範囲)	397.0(234～1,000)	520.0(451～751)	422.0(305～1,000)	339.0(234～570)

最後のラブリズマブ維持用量投与後の薬物動態パラメータ

		全例	体重40～<60 kg	体重60～<100 kg	体重≥100 kg
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	n	76	4	43	29
	平均値±SD	1,548.3±359.43	2,015.0±345.40	1,645.3±337.63	1,340.1±267.95
	CV%	23.2	17.1	20.5	20.0
	中央値(範囲)	1,500.0(810～2,510)	1,900.0(1,750～2,510)	1,660.0(1,060～2,410)	1,340.0(810～1,990)
C_{trough} ($\mu\text{g/mL}$)	n	70	4	39	27
	平均値±SD	586.6±173.91	887.3±82.72	635.7±157.28	471.3±109.47
	CV%	29.6	9.3	24.7	23.2
	中央値(範囲)	570.0(211～1,030)	866.5(817～999)	649.0(241～1,030)	456.0(211～635)

定常状態でのラブリズマブの薬物動態パラメータの日本人集団と全集団との比較

		全集団	日本人集団
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	n	76	6
	平均値±SD	1,548.3±359.43	1,796.7±204.12
	中央値(範囲)	1,500.0(810～2,510)	1,845.0(1,460～1,990)
C_{trough} ($\mu\text{g/mL}$)	n	70	5
	平均値±SD	586.6±173.91	771.6±78.18
	中央値(範囲)	570.0(211～1,030)	817.0(679～835)

4. 効能又は効果(抜粋)

全身型重症筋無力症(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限り)

6. 用法及び用量(抜粋)

<全身型重症筋無力症(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限り)>

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。

薬物動態

(7) 補体阻害剤未治療のNMOSD患者における血清中濃度(外国人及び日本人データ)¹⁸⁾

国際共同第Ⅲ相試験(CHAMPION-NMOSD試験)において、補体阻害剤未治療のNMOSD患者58例にラブリズマブを体重に基づく用法・用量(Day 1初回用量、Week2以降8週に1回の維持用量)で投与したときの薬物動態について検討しました。

血清中ラブリズマブ濃度は、初回用量投与後60分以内に治療濃度域(175 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 超)に到達し、維持用量投与後も試験期間を通して治療濃度域で推移しました。また、日本人集団でも全集団と同様の推移を示しました。

補体阻害剤未治療のNMOSD患者におけるラブリズマブの血清中濃度推移(片対数スケール)



ラブリズマブ初回用量投与時の体重別の薬物動態パラメータ

		全例	体重40 kg以上 60 kg未満	体重60 kg以上 100 kg未満	体重100 kg以上
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	例数	58	22	31	5
	平均値(SD)	935.3(162.25)	941.9(167.63)	953.0(159.85)	796.8(96.49)
	中央値(範囲)	933.5(575, 1,280)	941.5(578, 1,250)	989.0(575, 1,280)	780.0(664, 918)
C_{trough} ($\mu\text{g/mL}$)	例数	58	22	31	5
	平均値(SD)	459.1(90.34)	475.0(86.67)	466.5(86.56)	343.2(45.40)
	中央値(範囲)	447.0(282, 643)	453.5(312, 639)	463.0(302, 643)	341.0(282, 409)

ラブリズマブ維持用量投与時の体重別の薬物動態パラメータ

		全例	体重40 kg以上 60 kg未満	体重60 kg以上 100 kg未満	体重100 kg以上
C_{max}^* ($\mu\text{g/mL}$)	例数	56	22	29	5
	平均値(SD)	1,836.4(355.39)	1,899.5(396.25)	1,878.3(271.43)	1,316.0(153.07)
	中央値(範囲)	1,905.0(759, 2,650)	1,925.0(759, 2,650)	1,940.0(1,130, 2,290)	1,340.0(1,090, 1,480)
C_{trough}^* ($\mu\text{g/mL}$)	例数	54	20	30	4
	平均値(SD)	796.9(216.04)	877.9(213.78)	778.7(196.30)	528.3(138.98)
	中央値(範囲)	808.5(360, 1,280)	885.5(435, 1,280)	785.0(371, 1,220)	534.0(360, 685)

* C_{max} はWeek26投与後、 C_{trough} はWeek34投与前

全集団及び日本人集団におけるラブリズマブの血清中トラフ濃度($\mu\text{g/mL}$)

平均値±SD(例数)

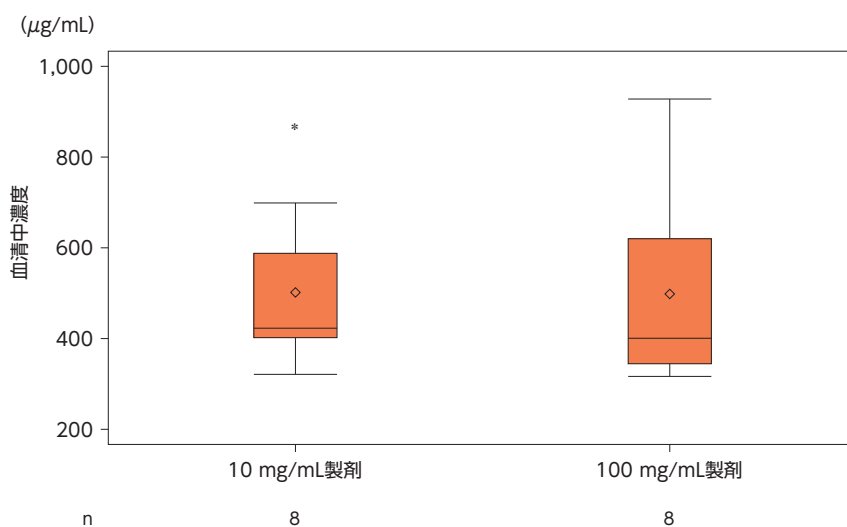
		全例	体重40 kg以上 60 kg未満	体重60 kg以上 100 kg未満	体重100 kg以上
全集団	Day15	459.1±90.34 (58例)	475.0±86.67 (22例)	466.5±86.56 (31例)	343.2±45.40 (5例)
	Day183	760.3±202.75 (55例)	828.9±221.83 (21例)	755.4±161.72 (29例)	500.0±127.51 (5例)
	Day351	764.4±217.68 (52例)	856.8±211.58 (21例)	741.2±179.65 (26例)	497.4±203.01 (5例)
日本人 集団	Day15	551.2±79.03 (9例)	530.7±77.37 (7例)	603, 643** (2例)	—
	Day183	868.7±193.60 (9例)	831.0±198.06 (7例)	901, 1,100** (2例)	
	Day351	885.1±154.51 (9例)	880.0±170.28 (7例)	813, 993** (2例)	

**最小値, 最大値

(8) 日本人PNH患者における10 mg/mL製剤から100 mg/mL製剤への切り替えの前後の血清中濃度¹¹⁾

国際共同第Ⅲ相試験 (ALXN1210-PNH-302試験) の継続期間において、ラブリズマブの10 mg/mL製剤から100 mg/mL製剤に切り替えた日本人PNH患者8例を対象として、切り替えの前後のラブリズマブの薬物動態について検討しました。製剤切り替えの前後でラブリズマブの血清中トラフ濃度の平均値及び中央値は同程度でした。また、個別データの分布は概ね重なっており、製剤切り替えによる薬物動態の差異はみられませんでした。

10 mg/mL製剤及び100 mg/mL製剤投与時のラブリズマブ血清中トラフ濃度



◇: 平均値、*: 外れ値

10 mg/mL製剤の最終投与後及び100 mg/mL製剤の初回投与後の血清中トラフ濃度を示す。箱の水平線は中央値、上端及び下端はそれぞれ第3四分位及び第1四分位を示す。ひげは第1四分位及び第3四分位から1.5×四分位範囲を表す。

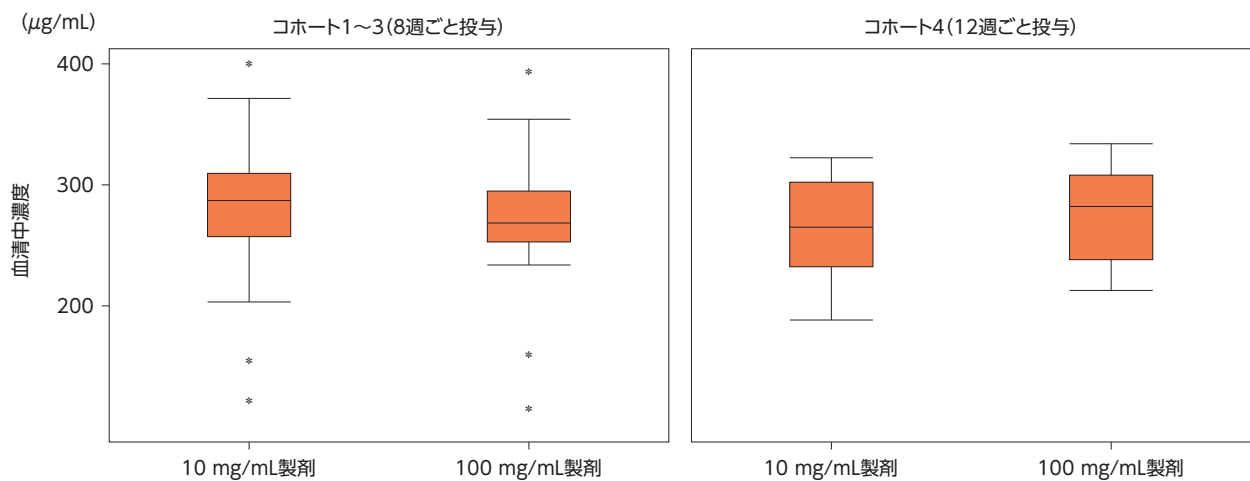
ラブリズマブ血清中トラフ濃度の記述統計量

	ラブリズマブ血清中トラフ濃度 (µg/mL)	
	10 mg/mL製剤	100 mg/mL製剤
n	8	8
平均値±SD	502.9±184.2	498.0±214.3
中央値(範囲)	424.5(322~868)	401.0(318~928)
CV%	36.6	43.0

(9) 外国人PNH患者における10 mg/mL製剤から100 mg/mL製剤への切り替えの前後の血清中濃度 (外国人データ)¹⁴⁾

第II相試験 (ALXN1210-PNH-201試験) の継続期間において、ラブリズマブの10 mg/mL製剤から100 mg/mL製剤に切り替えた外国人PNH患者25例を対象として、切り替えの前後のラブリズマブの薬物動態について検討しました。製剤切り替えの前後でラブリズマブの血清中トラフ濃度の平均値及び中央値は同程度でした。また、個別データの分布は概ね重なっており、製剤切り替えによる薬物動態の差異はみられませんでした。

10 mg/mL製剤及び100 mg/mL製剤投与時のラブリズマブ血清中トラフ濃度



*: 外れ値

10 mg/mL製剤の最終投与後及び100 mg/mL製剤の初回投与後の血清中トラフ濃度を示す。箱の中央部の水平線は中央値、上端及び下端はそれぞれ第3四分位及び第1四分位を示す。ひげは第1四分位及び第3四分位から1.5×四分位範囲を表す。100 mg/mL製剤投与後の平均トラフ濃度を評価できなかった2例のデータを除外した。

ラブリズマブ血清中トラフ濃度の記述統計量 (コホート1~3: n=18)

測定日*	製剤	統計量	ラブリズマブ血清中トラフ濃度(µg/mL)
Day -111	10 mg/mL製剤	n	10
		中央値(範囲)	294.5(110~394)
Day -55	10 mg/mL製剤	n	11
		中央値(範囲)	282.0(121~365)
Day 1	10 mg/mL製剤	n	16
		中央値(範囲)	286.0(200~405)
Day 57	100 mg/mL製剤	n	15
		中央値(範囲)	267.0(113~420)
Day 113	100 mg/mL製剤	n	14
		中央値(範囲)	261.5(116~367)

* 100 mg/mL製剤の初回投与日を基準 (Day 1) とした測定日。全てのサンプルは各投与前のトラフ時に採取した。

ラブリズマブ血清中トラフ濃度の記述統計量 (コホート4 : n=7)

測定日*	製剤	統計量	ラブリズマブ血清中トラフ濃度 (μg/mL)
Day -167	10 mg/mL製剤	n	7
		中央値(範囲)	238.0(157~326)
Day -83	10 mg/mL製剤	n	5
		中央値(範囲)	292.0(199~316)
Day 1	10 mg/mL製剤	n	6
		中央値(範囲)	291.5(208~350)
Day 85	100 mg/mL製剤	n	7
		中央値(範囲)	282.0(212~334)

* 100 mg/mL製剤の初回投与日を基準 (Day 1) とした測定日。全てのサンプルは各投与前のトラフ時に採取した。

2. 分布(外国人及び日本人データ)

ポピュレーションPKの最終モデルにより得られた、健康成人(HV-102試験¹⁹⁾、12例)での中心コンパートメントの分布容積(V_c)の推定値の平均値 \pm SDは 3.25 ± 0.36 L、末梢コンパートメントの分布容積(V_p)の推定値の平均値 \pm SDは 2.18 ± 0.25 Lでした。ポピュレーションPKの最終モデルにより得られた、第Ⅲ相試験のPNH患者222例(日本人患者23例)での V_c の推定値の平均値 \pm SDは 3.45 ± 0.65 L、 V_p の推定値の平均値 \pm SDは 1.91 ± 0.32 Lでした。

内因性ヒト抗体は主に血管内腔及び細胞外液に分布するため²⁰⁾、ヒト化モノクローナル抗体であるラブリズマブも同様の分布を示すと考えられます。

ラブリズマブは血中に投与される可溶性タンパク質であり、ヒトC5に結合するため、組織分布試験は実施しませんでした。しかし、IgG抗体は胎盤血液関門を通過して母動物から胎児へ移行することが知られており²¹⁾、ラブリズマブがG2/G4を定常領域に有することより、胎児も曝露を受けると考えられます。

3. 代謝

ラブリズマブは通常のアミノ酸を含むタンパク質であるため、代謝試験は実施していません。

4. 排泄(外国人及び日本人データ)

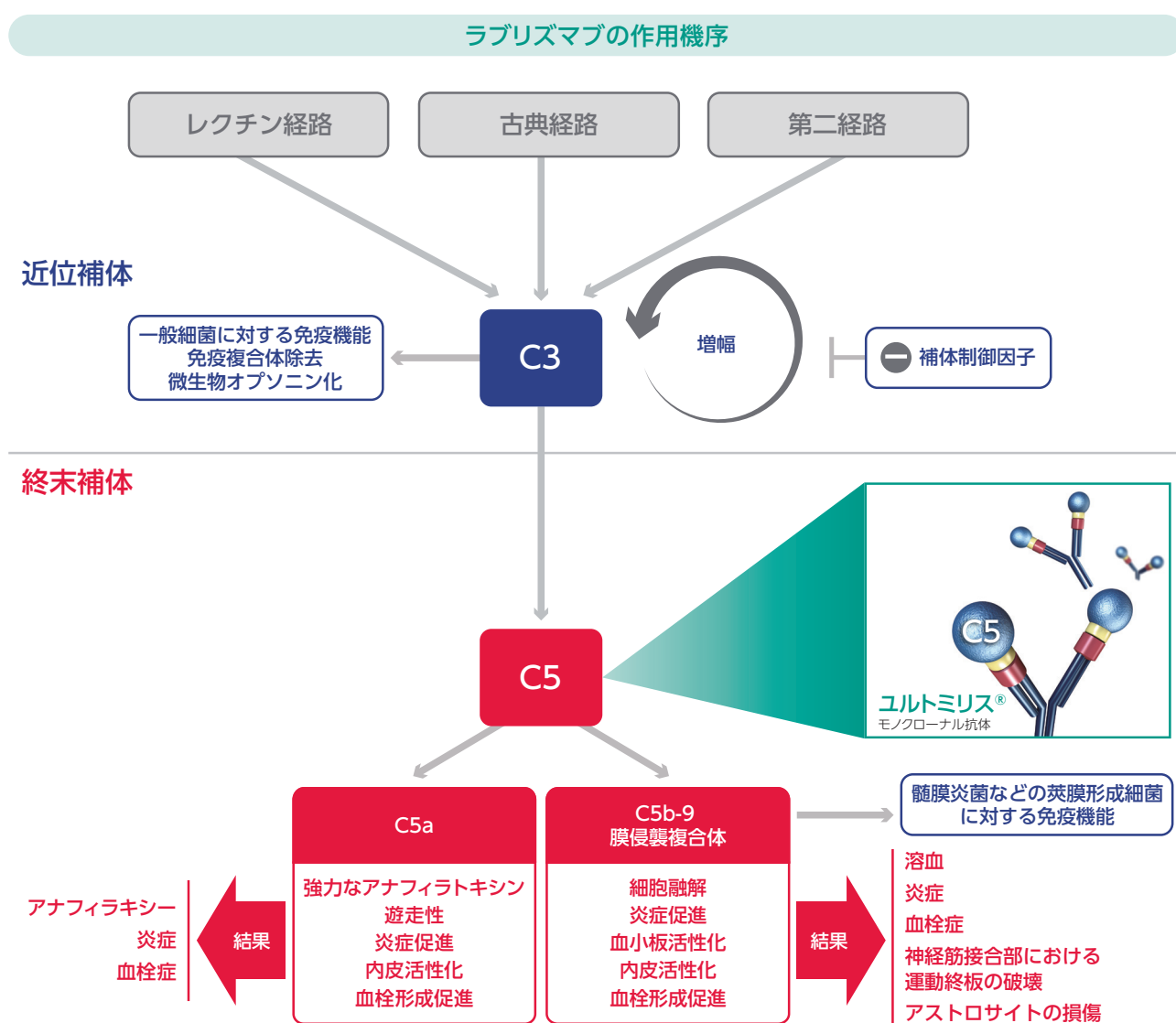
ポピュレーションPKの最終モデルにより得られた、第Ⅲ相試験のPNH患者222例(日本人患者23例)におけるラブリズマブの終末相消失半減期の平均値 \pm SDは 49.7 ± 8.9 日でした²²⁾。

排泄試験は実施していませんが、ラブリズマブの分子量は他の免疫グロブリンと同様に大きいので、腎臓濾過による排泄は受けないと予想されます。また、抗体は乳汁中に移行すると考えられ、母乳へ排泄される可能性があります。

薬効薬理

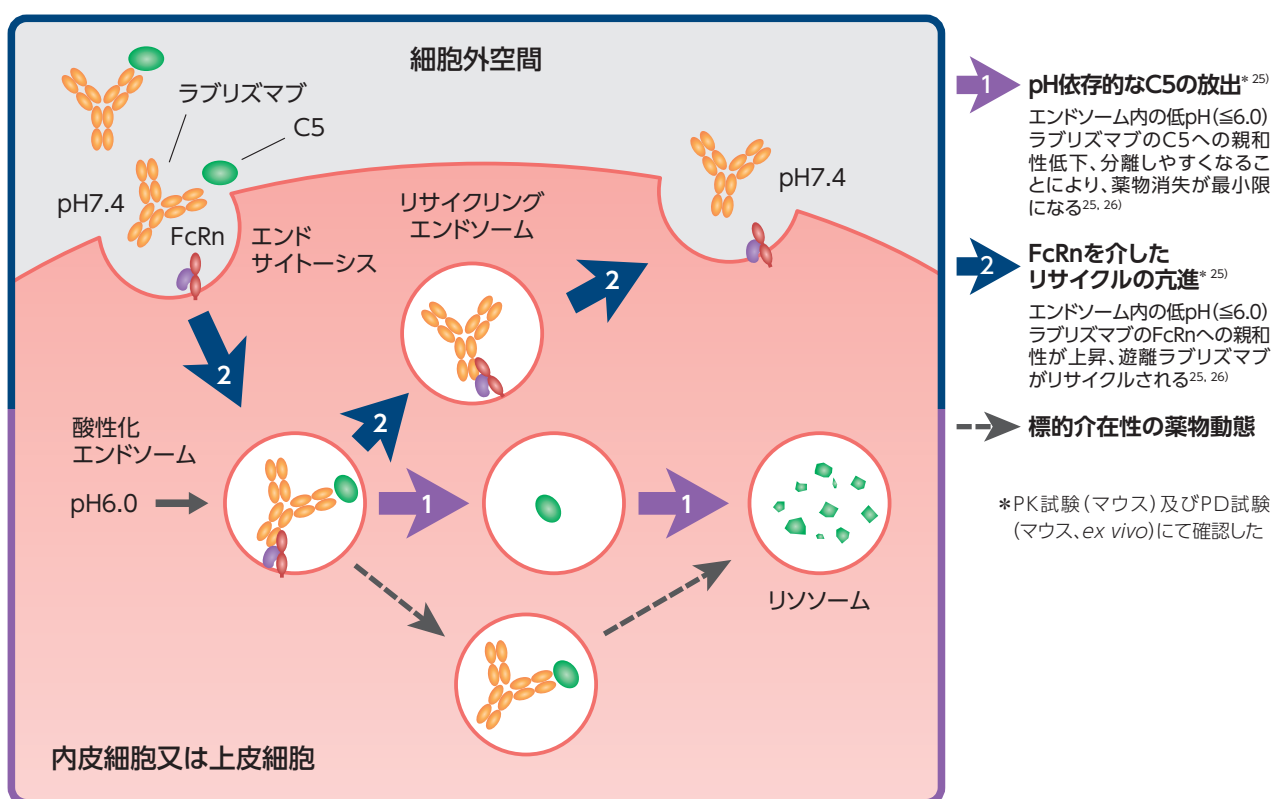
1. 作用機序^{23, 24)}

ラブリズマブは、高い親和性で補体C5に特異的に結合し、それによってC5a(炎症性アナフィラトキシン)及びC5b[膜侵襲複合体(C5b-9)の形成を開始するサブユニット]への開裂を阻害することで、C5aによる炎症活性化及びC5b-9の生成を抑制します。また、C5に特異的に結合することにより、終末補体介在性炎症、細胞活性化及び細胞融解に対して拮抗する一方で、微生物のオプソニン化や免疫複合体の除去に不可欠な補体活性化の初期構成成分は保持します。この作用機序は、補体活性化のコントロールが不良なPNH患者、aHUS患者、全身型MG患者及びNMOSD患者においてラブリズマブを使用する治療根拠を提供し、PNH患者及びaHUS患者の補体介在性血管内溶血、全身型MG患者の補体介在性の神経筋伝達障害やNMOSD患者の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は、ラブリズマブの投与によって抑制されます。



ラブリズマブは、pH6.0でC5からの解離及びヒト胎児性Fc受容体(FcRn)への結合親和性を高めることを目的に設計されました(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です)。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、ラブリズマブの終末相消失半減期が延長されます。

ラブリズマブの薬理活性持続時間延長の機序



25) 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。)

26) 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。)

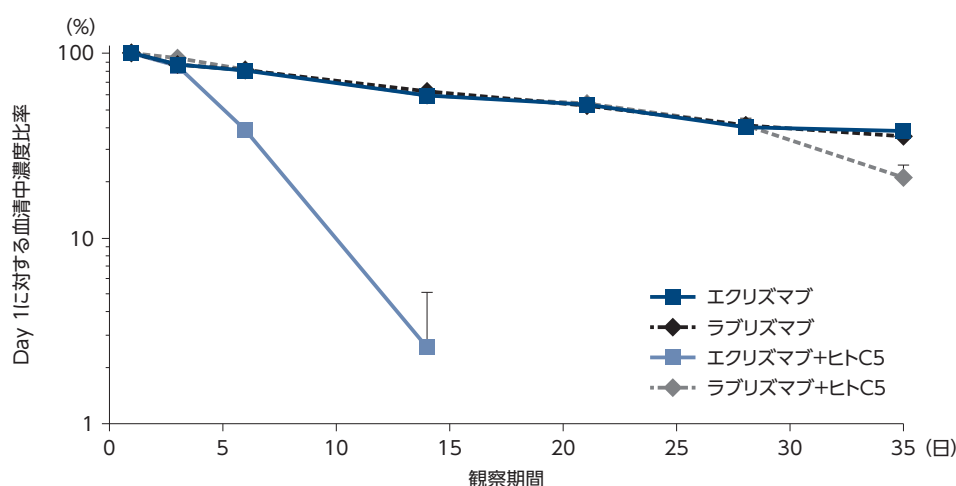
2. 非臨床試験

(1) NOD-scidマウスモデルを用いた薬物動態/薬力学試験(マウス)^{25, 27)}

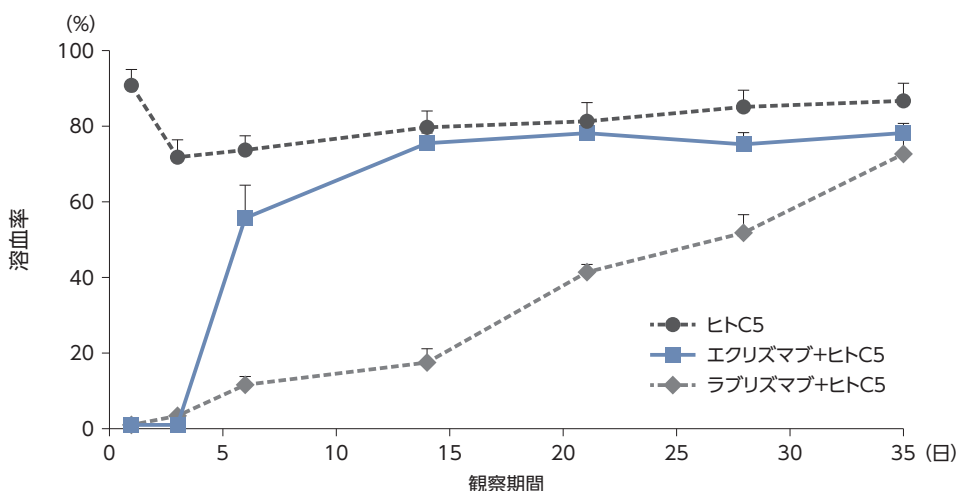
NOD-scidマウスは遺伝的にC5を欠損していること、及びヒトC5又はヒト化抗体に対する免疫応答を開始できないことから、ラブリズマブ及びエクリズマブの抗原介在性消失及び対応する薬力学的効果の検討に用いました。ヒトC5の恒常的発現による抗原介在性消失効果のモデル作成のために、マウスにDay 0~35(試験終了日)の間、ヒトC5を皮下投与しました。Day 0にラブリズマブ又はエクリズマブ100 μg をマウスに単回静脈内投与し、ラブリズマブ及びエクリズマブの血清中濃度ならびに*ex vivo*血清溶血活性を評価しました。

C5非存在下において、ラブリズマブ及びエクリズマブの半減期はそれぞれ 25.37 ± 1.02 日及び 27.65 ± 2.28 日で、同様の薬物動態プロファイルを示しました。一方、C5存在下ではラブリズマブはDay 28まで抗原介在性消失をほとんど示さず、Day 35までエクリズマブより半減期を3倍以上延長しました(半減期:ラブリズマブ 13.40 ± 2.18 日、エクリズマブ 3.93 ± 0.54 日)。両抗体はDay 3まで、C5介在性の溶血活性をほぼ完全に阻害しました。Day 14では、エクリズマブはC5阻害作用を示さなかったのに対し、ラブリズマブは約83%の阻害を示し、Day 28まで部分阻害(約50%)を維持しました。

ヒトC5の存在下及び非存在下でのラブリズマブ及びエクリズマブの血清中濃度比率(%)



ラブリズマブ又はエクリズマブの存在下及び非存在下のヒトC5介在性cRBC溶血(NOD-scidマウス)



25) 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。)

安全性薬理試験及び毒性試験

1. 安全性薬理試験

ラブリズマブの薬理作用の標的であるヒトC5は、細胞の外側でのみ機能を発現することから、ヒト細胞株を用いた*in vitro*評価は適切ではないと考えられました。さらに、エクリズマブでの長期間のC5阻害の臨床経験から中枢神経系、心血管系及び呼吸器系への影響に対するリスクの増大は認められていないことから、*in vitro*安全性薬理試験は実施しませんでした。

また、ラブリズマブはヒトC5に特異的で、他の毒性学的に関連する動物種は存在しないため、*in vivo*安全性薬理試験からヒトでの毒性は予測できないと考えられました。さらに、エクリズマブでの長期間のC5阻害の臨床経験から中枢神経系、心血管系及び呼吸器系への影響に対するリスクの増大は認められていないことから、*in vivo*安全性薬理試験は実施しませんでした。

2. 毒性試験(マウス抗マウスC5モノクローナル抗体；BB5.1 mAbにより実施)

(1) 単回投与毒性試験

ラブリズマブのヒトでの臨床用法・用量は長期投与を予定していることから、単回投与毒性試験は実施しませんでした。

(2) 反復投与毒性試験(マウス)^{28, 29)}

ラブリズマブを動物に投与しても動物の血清中に抗C5活性は認められず、毒性試験に用いる適切な動物種は存在しないため、ラブリズマブを用いた反復投与毒性試験は実施しませんでした。そのため、ラブリズマブの代替として抗マウスC5サロゲート抗体(マウス抗マウスC5抗体；BB5.1)を用いて反復投与毒性試験を実施しました。

動物種	性別、例数	投与経路	投与量 (mg/kg/週)	投与期間	結果
CD-1マウス	雌、各群7匹	静脈内	0、30、 60、90	4週間	BB5.1 mAbの薬理作用を <i>ex vivo</i> 溶血試験で評価した結果、BB5.1 mAbの60及び90 mg/kg/週群では、同程度の血清中補体阻害作用を示した。60及び90 mg/kg/週群における溶血阻害作用は同程度であり、これらの群の作用は30 mg/kg/週群よりも強かったことから、引き続き実施したBB5.1 mAbのマウス毒性試験における推奨高用量は60 mg/kg/週とした。
CD-1マウス	0、60 mg/kg/週群： 雄雌各25匹 30 mg/kg/週群： 雄雌各15匹	静脈内	0、30、60	26週間	被験薬の投与に関連する毒性は認められず、BB5.1 mAbを30 mg/kg、週2回で26週間静脈内投与したときの無毒性量(NOEL)は60 mg/kg/週と推定された。

安全性薬理試験及び毒性試験

(3) 生殖発生毒性試験(マウス)^{6, 30)}

ラブリズマブはヒト以外の血清中では抗C5活性を示さず、毒性試験に用いる適切な動物種は存在しないため、生殖発生毒性試験は実施しませんでした。代わりにマウス抗マウスC5サロゲート抗体(BB5.1)を用いてマウスの生殖発生毒性試験を実施しました。

動物種	試験	投与経路	投与量 (mg/kg/週)	投与期間	結果
CD-1 マウス	受胎能及び初期胚発生に関する試験	静脈内	0, 30 (30 mg/kg を週1回) 60 (30 mg/kg を週2回)	雄：交配前～交配 期間(剖検) 雌：交配前～交配 期間、交配前～ 妊娠初期	60 mg/kg/週群の雄で前立腺の絶対及び相対重量の軽度な低下がみられたが、生殖能に影響を及ぼさなかった。精子数及び精子運動性に影響が認められなかった。また、着床又は胚・胎児の生死に影響を及ぼさないことが示唆された。 雄動物の毒性に関するNOAELは60 mg/kg/週、雌動物の毒性、雌雄の受胎能、胚・胎児の生存性に関する無影響量(NOEL)は60 mg/kg/週以上と推定された。
CD-1 マウス	胚・胎児発生に関する試験	静脈内	0, 30 (30 mg/kg を週1回) 60 (30 mg/kg を週2回)	30 mg/kg/週群： GD6、12 0, 60 mg/kg/週群： GD6、9、12、15	胚・胎児の生存及び発達に影響を及ぼさなかった。60 mg/kg/週群の胎児1例に臍帯ヘルニア、2例に網膜形成異常が認められた。 母動物及び胚・胎児の毒性に関するNOELは60 mg/kg/週以上、60 mg/kg/週で内臓異常が認められたことから、発生毒性に関するNOELは30 mg/kg/週と考えられた。母動物及び胚・胎児の毒性に関するNOAELは60 mg/kg/週以上と考えられた。

(4) 遺伝毒性試験及びがん原性試験

通常使用する動物種(マウス及びラット)由来のC5と交差反応性を示さないため、実施しませんでした。

有効成分に関する理化学的知見

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 $C_{2205}H_{3379}N_{579}O_{681}S_{18}$

L鎖 $C_{1016}H_{1583}N_{271}O_{334}S_6$

本質：ラブリズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト補体C5抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部、及びヒトIgG由来定常部からなる。L鎖の定常部は κ 鎖に由来する。また、H鎖定常部のCH1部、ヒンジ部及びCH2部の一部はIgG2(γ 2鎖)からなり、CH2部の残り及びCH3部はIgG4(γ 4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。

製剤学的事項

製剤の各種条件下における安定性^{31, 32, 33)}

〈ウルトミリス® HI点滴静注300 mg/3 mL及び1100 mg/11 mL〉

試験	保存条件(温度/光)	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	2~8℃/遮光	18ヵ月間	ウルトミリス®HI点滴静注300 mg/3 mL : 6 mL ガラスバイアル倒立 ウルトミリス®HI点滴静注1100 mg/11 mL : 13.5 mL ガラスバイアル倒立	18ヵ月まで規格内であった。
加速安定性試験	23~27℃/遮光	1ヵ月間	ウルトミリス®HI点滴静注300 mg/3 mL : 6 mL ガラスバイアル倒立 ウルトミリス®HI点滴静注1100 mg/11 mL : 13.5 mL ガラスバイアル倒立	1ヵ月まで規格内であった。
苛酷試験 (光安定性)	[二次包装の保護作用] 25℃(相対湿度60%) に設定された光安定性 チャンバに入れ白色蛍 光ランプを用いて照度 1200 klxh以上、200 Wh/m ² 以上		ウルトミリス®HI点滴静注300 mg/3 mL : 6 mLバイアル ウルトミリス®HI点滴静注1100 mg/11 mL : 13.5 mLバイアル ● 対照試料：2~8℃で保存した本品バイアル ● 光安定性対照試料：光安定性チャンバに入れたアルミニウム箔で包まれた本品バイアル ● 中間包装試料：光安定性チャンバに入れた本品バイアル ● 市販用包装試料：二次包装(カートン)してから光安定性チャンバに入れたバイアル	市販用の二次包装(カートン)が製品を光から保護するのに有効であることを確認した。

取扱い上の注意／包装

取扱い上の注意

規制区分：生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）

取扱い上の注意：外箱開封後は遮光して保存すること。

貯法：凍結を避け、2～8℃で保存

有効期間：18ヵ月

包装

〈cultmris HI点滴静注300 mg/3 mL〉 3 mL[1バイアル]

〈cultmris HI点滴静注1100 mg/11 mL〉 11 mL[1バイアル]



関連情報

〈カルトミリス® HI点滴静注300 mg/3 mL及び1100 mg/11 mL〉

承認番号	カルトミリス® HI点滴静注300 mg/3 mL : 30300AMX00316000 カルトミリス® HI点滴静注1100 mg/11 mL : 30300AMX00315000
承認年月	<p>承認 発作性夜間ヘモグロビン尿症 : 2021年8月 非典型溶血性尿毒症症候群 : 2021年8月</p> <p>効能又は効果の追加承認 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) : 2022年8月 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 : 2023年5月</p> <p>効能又は効果の一部変更承認 下線部 : 追加, 取り消し線 : 削除 全身型重症筋無力症 (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限る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) : 2025年4月</p>
薬価基準収載年月	2021年11月
販売開始年月	2021年12月

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。

〈非典型溶血性尿毒症症候群〉

21.4 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

21.5 本剤の投与が、非典型溶血性尿毒症症候群の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、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 (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〉

- 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、視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)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。

再審査期間満了年月：

- ・発作性夜間ヘモグロビン尿症：2029年6月(10年)
- ・非典型溶血性尿毒症症候群：2026年7月(5年10ヵ月)
- ・全身型重症筋無力症(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限る)：2026年8月(4年)
- ・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：2027年5月(4年)

主要文献

- 1) Brodsky RA. *Blood*. 2017;129(8):922-923. (PMID : 28232621)
- 2) Hill A, et al. *Blood*. 2013;121(25):4985-4996. (PMID : 23610373)
- 3) Jin F, et al. *Hum Immunol*. 2005;66(4):403-410. (PMID : 15866704)
- 4) Wang W, et al. *Clin Pharmacol Ther*. 2008;84(5):548-558. (PMID : 18784655)
- 5) Fitzpatrick AM, et al. *J Peripher Nerv Syst*. 2011;16(2):84-91. (PMID : 21692905)
- 6) 社内資料：マウスにおける胚・胎児発生に関する試験
- 7) 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)
- 8) Lee JW, et al. *Blood*. 2019;133(6):530-539. (PMID : 30510080)
- 9) 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)
- 10) Kulasekararaj AG, et al. *Blood*. 2019;133(6):540-549. (PMID : 30510079)
- 11) 社内資料：ラブ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)
- 12) 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)
- 13) 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)
- 14) 社内資料：ラブ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)
- 15) 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)
- 16) 社内資料：非典型溶血性尿毒症症候群の小児患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (ALXN1210-aHUS-312) (承認時評価資料)
- 17) 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)
- 18) 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)
- 19) 社内資料：外国人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験 (ALXN1210-HV-102) (承認時評価資料)
- 20) Lobo ED, et al. *J Pharm Sci*. 2004;93(11):2645-2668. (PMID : 15389672)
- 21) Firan M, et al. *Int Immunol*. 2001;13(8):993-1002. (PMID : 11470769)
- 22) 社内資料：ポピュレーションPK及びPK-PDの解析
- 23) Holguin MH, et al. *J Clin Invest*. 1989;84(1):7-17. (PMID : 2738160)
- 24) 社内資料：ラブリズマブのC5及びFcRnとの結合に対するpHの効果
- 25) Sheridan D, et al. *PLoS One*. 2018;13(4):e0195909. (PMID : 29649283)
- 26) Röth A, et al. *Blood Adv*. 2018;2(17):2176-2185. (PMID : 30171081)
- 27) 社内資料：In vivo NOD-scidマウスモデルでのラブリズマブとエクリズマブのPK/PDの比較試験
- 28) 社内資料：反復投与毒性試験(4週間)
- 29) 社内資料：反復投与毒性試験(26週間)
- 30) 社内資料：マウスにおける受胎能及び初期胚発生に関する試験
- 31) 社内資料：長期保存試験
- 32) 社内資料：加速安定性試験
- 33) 社内資料：苛酷試験

製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)

製造販売

アレクシオンファーマ合同会社

〒108-0023 東京都港区芝浦3丁目1番1号 田町ステーションタワーN

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：0120-577-657

受付時間：9：00～17：30(土、日、祝日及び当社休業日を除く)

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

〒108-0023 東京都港区芝浦3丁目1番1号

田町ステーションタワーN

フリーダイヤル:0120-577-657

受付時間:9:00~17:30(土、日、祝日及び当社休業日を除く)


AstraZeneca Rare Disease