

－医薬品の適正使用に必要な情報です。必ずお読みください。－

## 効能・効果追加に伴う添付文書改訂のお知らせ

抗補体（C5）モノクローナル抗体製剤  
ラブリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤  
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品

製造販売元  
アレクシオンファーマ合同会社  
東京都渋谷区恵比寿1-18-14  
恵比寿ファーストスクエア

### ユルトミリス®点滴静注300mg

Ravulizumab (Genetical Recombination)  
ULTOMIRIS® for Intravenous Infusion 300mg

このたび、標記製品につきまして「非典型溶血性尿毒症症候群」の効能・効果が追加承認されましたので、ご案内申し上げます。

下記のとおり、添付文書に変更がございます。詳細につきましては新医薬品の「使用上の注意」の解説及びインタビューフォーム等をご確認いただきますようお願い申し上げます。

なお、平成29年6月8日付け薬生発0608 第1号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知「医療用医薬品の添付文書等の記載要領について」及び薬生安発0608 第1号厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知「医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項について」に基づき、当該添付文書の記載を全面改訂し、新記載要領に対応した初版となっております。

## 改訂内容

下線部：変更箇所 波線部：副作用発現頻度の変更

2020年9月改訂（第1版）	2019年9月改訂（第2版）
<p>5. 効能又は効果に関連する注意</p> <p>〈効能共通〉</p> <p>5.1 本剤は、補体C5の開裂を阻害し、終末補体複合体C5b-9の生成を抑制すると考えられるため、髄膜炎菌をはじめとする莢膜形成細菌による感染症を発症しやすくなる可能性があることから、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤投与の是非を慎重に検討し、適切な対象患者に使用すること。また、本剤投与に際しては、緊急治療を要する場合等を除いて、原則、本剤投与開始の少なくとも2週間前までに髄膜炎菌に対するワクチンを接種すること。特に小児への本剤投与に際しては、肺炎球菌、インフルエンザ菌b型に対するワクチンの接種状況を確認し、未接種の場合にはそれぞれのワクチンの接種を検討すること。[1.1、1.2、9.1.1、9.1.2、11.1.1、11.1.2、17.1.1-17.1.4 参照]</p>	<p>〈効能・効果に関連する使用上の注意〉</p> <p>1. (略)</p> <p>2. 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。〔臨床成績〕の項参照)</p> <p>3. (略)</p>

2020年9月改訂（第1版）	2019年9月改訂（第2版）																																																																																
<p><b>11. 副作用</b></p> <p><b>11.1 重大な副作用</b></p> <p><b>11.1.2 感染症（1.6%）</b> 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]</p> <p><b>11.2 その他の副作用</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>10%以上</th> <th>1%以上 10%未満</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>胃腸障害</td> <td>—</td> <td>悪心、嘔吐</td> <td>消化不良、 下痢</td> <td>腹痛</td> </tr> <tr> <td>一般・全身障害 および投与部位 の状態</td> <td>—</td> <td>発熱、疲労、 インフルエンザ 様疾患</td> <td>悪寒</td> <td>無力症</td> </tr> <tr> <td>感染症および 寄生虫症</td> <td>—</td> <td>上気道感染、 上咽頭炎</td> <td>—</td> <td>ナイセリア感 染（淋菌等）</td> </tr> <tr> <td>傷害、中毒および 処置合併症</td> <td>—</td> <td>注入に伴う反 応</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>筋骨格系および 結合組織障害</td> <td>—</td> <td>四肢痛、関節 痛、筋痙縮</td> <td>筋肉痛、背 部痛</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>神経系障害</td> <td>頭痛</td> <td>浮動性めまい</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>皮膚および 皮下組織障害</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>そう痒症、 発疹</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table>		10%以上	1%以上 10%未満	1%未満	頻度不明	胃腸障害	—	悪心、嘔吐	消化不良、 下痢	腹痛	一般・全身障害 および投与部位 の状態	—	発熱、疲労、 インフルエンザ 様疾患	悪寒	無力症	感染症および 寄生虫症	—	上気道感染、 上咽頭炎	—	ナイセリア感 染（淋菌等）	傷害、中毒および 処置合併症	—	注入に伴う反 応	—	—	筋骨格系および 結合組織障害	—	四肢痛、関節 痛、筋痙縮	筋肉痛、背 部痛	—	神経系障害	頭痛	浮動性めまい	—	—	皮膚および 皮下組織障害	—	—	そう痒症、 発疹	—	<p><b>4. 副作用</b></p> <p>(1) 重大な副作用 (略)</p> <p>(2) その他の副作用 以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>10%以上</th> <th>1%以上 10%未満</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>胃腸障害</td> <td></td> <td>悪心</td> <td>消化不良、 嘔吐、下痢</td> <td>腹痛</td> </tr> <tr> <td>一般・全身障害 および投与部位 の状態</td> <td></td> <td>発熱、疲労、 インフルエンザ 様疾患</td> <td>悪寒</td> <td>無力症</td> </tr> <tr> <td>感染症および 寄生虫症</td> <td></td> <td>上気道感染</td> <td>上咽頭炎</td> <td></td> </tr> <tr> <td>傷害、中毒および 処置合併症</td> <td></td> <td>注入に伴う反 応</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>筋骨格系および 結合組織障害</td> <td></td> <td>四肢痛、関節 痛、筋痙縮、 筋肉痛</td> <td>背部痛</td> <td></td> </tr> <tr> <td>神経系障害</td> <td>頭痛</td> <td>浮動性めまい</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>皮膚および 皮下組織障害</td> <td></td> <td></td> <td>そう痒症、 発疹</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		10%以上	1%以上 10%未満	1%未満	頻度不明	胃腸障害		悪心	消化不良、 嘔吐、下痢	腹痛	一般・全身障害 および投与部位 の状態		発熱、疲労、 インフルエンザ 様疾患	悪寒	無力症	感染症および 寄生虫症		上気道感染	上咽頭炎		傷害、中毒および 処置合併症		注入に伴う反 応			筋骨格系および 結合組織障害		四肢痛、関節 痛、筋痙縮、 筋肉痛	背部痛		神経系障害	頭痛	浮動性めまい			皮膚および 皮下組織障害			そう痒症、 発疹	
	10%以上	1%以上 10%未満	1%未満	頻度不明																																																																													
胃腸障害	—	悪心、嘔吐	消化不良、 下痢	腹痛																																																																													
一般・全身障害 および投与部位 の状態	—	発熱、疲労、 インフルエンザ 様疾患	悪寒	無力症																																																																													
感染症および 寄生虫症	—	上気道感染、 上咽頭炎	—	ナイセリア感 染（淋菌等）																																																																													
傷害、中毒および 処置合併症	—	注入に伴う反 応	—	—																																																																													
筋骨格系および 結合組織障害	—	四肢痛、関節 痛、筋痙縮	筋肉痛、背 部痛	—																																																																													
神経系障害	頭痛	浮動性めまい	—	—																																																																													
皮膚および 皮下組織障害	—	—	そう痒症、 発疹	—																																																																													
	10%以上	1%以上 10%未満	1%未満	頻度不明																																																																													
胃腸障害		悪心	消化不良、 嘔吐、下痢	腹痛																																																																													
一般・全身障害 および投与部位 の状態		発熱、疲労、 インフルエンザ 様疾患	悪寒	無力症																																																																													
感染症および 寄生虫症		上気道感染	上咽頭炎																																																																														
傷害、中毒および 処置合併症		注入に伴う反 応																																																																															
筋骨格系および 結合組織障害		四肢痛、関節 痛、筋痙縮、 筋肉痛	背部痛																																																																														
神経系障害	頭痛	浮動性めまい																																																																															
皮膚および 皮下組織障害			そう痒症、 発疹																																																																														
<p><b>14. 適用上の注意</b></p> <p><b>14.1 薬剤調製時の注意</b></p> <p><b>14.1.5</b> 調製後は速やかに投与すること。調製した溶液を直ちに使用しない場合は、2～8℃での保存では24時間以内、又は常温保存では6時間以内に使用すること。</p>	<p><b>8. 適用上の注意</b></p> <p>(1) 調製時</p> <p>5) 調製後は速やかに投与すること。調製した溶液を直ちに使用しない場合は、2～8℃で保存し、24時間以内に使用すること。</p>																																																																																
<p><b>14.2 薬剤投与時の注意</b></p> <p><b>14.2.1</b> 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。</p> <p><b>14.2.2</b> 希釈した液の投与速度は、以下の臨床試験における最大投与速度を超えないようにし、急速投与は行わないこと。</p> <p>臨床試験における最大投与速度</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">体重</th> <th colspan="2">最大投与速度</th> </tr> <tr> <th>初回投与時</th> <th>2回目以降の投与時</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5kg 以上10kg 未満</td> <td>31mL/時</td> <td>31mL/時</td> </tr> <tr> <td>10kg 以上20kg 未満</td> <td>63mL/時</td> <td>63mL/時</td> </tr> <tr> <td>20kg 以上30kg 未満</td> <td>120mL/時</td> <td>127mL/時</td> </tr> <tr> <td>30kg 以上40kg 未満</td> <td>184mL/時</td> <td>192mL/時</td> </tr> <tr> <td>40kg 以上60kg 未満</td> <td>253mL/時</td> <td>250mL/時</td> </tr> <tr> <td>60kg 以上100kg 未満</td> <td>318mL/時</td> <td>330mL/時</td> </tr> <tr> <td>100kg 以上</td> <td>333mL/時</td> <td>328mL/時</td> </tr> </tbody> </table>	体重	最大投与速度		初回投与時	2回目以降の投与時	5kg 以上10kg 未満	31mL/時	31mL/時	10kg 以上20kg 未満	63mL/時	63mL/時	20kg 以上30kg 未満	120mL/時	127mL/時	30kg 以上40kg 未満	184mL/時	192mL/時	40kg 以上60kg 未満	253mL/時	250mL/時	60kg 以上100kg 未満	318mL/時	330mL/時	100kg 以上	333mL/時	328mL/時	<p><b>8. 適用上の注意</b></p> <p>(2) 投与時</p> <p>1) 0.22ミクロンのフィルターを通して投与すること。</p> <p>2) 希釈した液の投与速度は約330mL/時を超えないようにし、急速投与は行わないこと（臨床試験における投与速度は、初回投与時は最大で333mL/時、2回目以降の投与時は最大で330mL/時であった）。</p>																																																						
体重		最大投与速度																																																																															
	初回投与時	2回目以降の投与時																																																																															
5kg 以上10kg 未満	31mL/時	31mL/時																																																																															
10kg 以上20kg 未満	63mL/時	63mL/時																																																																															
20kg 以上30kg 未満	120mL/時	127mL/時																																																																															
30kg 以上40kg 未満	184mL/時	192mL/時																																																																															
40kg 以上60kg 未満	253mL/時	250mL/時																																																																															
60kg 以上100kg 未満	318mL/時	330mL/時																																																																															
100kg 以上	333mL/時	328mL/時																																																																															

# — 自主改訂の理由 —

## 「効能又は効果に関連する注意」:

「非典型溶血性尿毒症症候群」の効能・効果の承認に伴い、免疫能の発達していない小児では、肺炎球菌、インフルエンザ菌b型に対する感染リスクが高くなる可能性が示唆されるため、ワクチンの接種について追記しました。

## 「重大な副作用」:

本剤投与と感染症の発現との関連性は明確でないものの、臨床試験及び市販後において重篤な副作用も認められていたことから、「感染症」を重大な副作用として追記しました。発作性夜間ヘモグロビン尿症患者に対する臨床試験において、淋菌感染及び肺炎球菌感染が各1例報告され、非典型溶血性尿毒症症候群患者に対する臨床試験においては播種性淋菌感染症、肺炎球菌感染、インフルエンザ菌感染の報告はありませんでした。2020年6月30日時点の世界における製造販売後安全性情報では、淋菌感染は3例報告されており、肺炎球菌感染及びインフルエンザ菌感染の報告はありませんでした。

## 「その他の副作用」:

市販後における国内外の症例集積及び海外企業中核シート (CCDS) の改訂に伴い、感染症の項に「ナイセリア感染 (淋菌等)」を追加しました。なお、「非典型溶血性尿毒症症候群」の効能・効果の承認に伴い、発現頻度の再集計を行いました。

## 「適用上の注意」:

CCDS改訂に伴い、希釈後の室温での保存時間を明確にするよう追記しました。また、他剤と混合しないことをより明確にするよう追記しました。

「非典型溶血性尿毒症症候群」の効能・効果の承認に伴い、小児における最大投与速度を明確にするため、臨床試験における最大投与速度を追記しました。

## 【症例概要 (淋菌性敗血症)】

患者		1日投与量 (投与期間)	副作用 症例経過及び処置
男性 40代	発作性夜間ヘモグロビン尿症 (頭痛、高尿酸血症)	エクリズマブ 600mg/週 (1ヵ月) 900mg/2週 (7年2ヵ月)  ラブリズマブ 2700mg/2週 3300mg/8週 (2ヵ月)	<b>淋菌性敗血症</b>  既往歴：腎周囲膿瘍、腸捻転、大腸ポリープ、溶血 ときどき血尿が出ていた (10代前半)。 腎膿瘍、溶血発作を契機に診断。 4価髄膜炎菌ワクチン接種 PNH に対し、エクリズマブ (600mg/週) 投与開始。 エクリズマブ (900mg/2週) に投与変更。 4価髄膜炎菌ワクチン接種 エクリズマブ最終投与 (900mg) ラブリズマブ (2700mg/2週) に切り替え。 ラブリズマブ (3300mg/8週) に変更。 ラブリズマブ (3300mg/8週) 直近投与。  夜、38～39℃の発熱を認めるも医療機関受診せず。 ロキソプロフェンナトリウム水和物を内服し、熱型は改善傾向。 朝、インフルエンザを疑い病院を受診、陰性。 ラニナミビルオクタン酸エステル水和物を処方。 手足に有痛性の発疹出現し増強。 また、手首、膝、足首の関節痛と黄疸出現。 排尿も減少。食事もまったく摂取出来なくなった。 立ち上がることも困難となった。 本院へ来院。ショック一歩手前の動くことができない状態で外来受診。黄疸も強く、敗血症性ショック及びPNH増悪が疑われ、ICU管理。 足底にも硬結多数あり、痛みで歩くのもままならない状態。高熱持続。血圧低下。性器症状等は認めず。 皮膚症状からIMDを疑った。インフルエンザ陰性。 血液培養施行。 セフトリアキソンナトリウム水和物 (2g/2回/日)、輸液投与開始。 輸液負荷にて血圧は回復。 溶血の増悪を認めハプトグロビン投与。貧血に対し適宜RBC輸血。 腎機能障害を認め、CHDFが必要となる可能性も考えられた。 四肢に有痛性の紫斑が散在、また多発関節痛を認め、敗血症に伴う症状と考えられた。 セフトリアキソンナトリウム水和物、輸液で血圧は安定し、発熱、腎機能、溶血所見とも改善傾向となった。

		直近投与26日後	<p>昼：発熱、手足に発疹。まだ痛みあり。          掌蹠に紫斑、水疱が多数点在。  <b>【微生物検査結果（一般細菌）】</b>          培養同定結果：グラム陰性球菌＋          左足関節の水疱を穿刺し、培養検査を実施。  <b>【細菌検査】</b>          皮膚：綿棒検体は塗抹不可能。          昼：前日より手足が曲がるようになるも、まだ痛みあり。  <b>【病理検査】</b>          皮膚乳腺組織（検体：下肢皮膚）採取。          診断：左脚白血球破壊性血管炎、生検（敗血症性血管炎に対応）          所見：検体は、左下腿外側の水疱より5mmパンチにて生検。          組織学的には、表皮に糜爛あり。真皮には血管を中心とした密な好中球浸潤があり、核片も出現。血管内皮細胞は腫大し、血管壁への好中球浸潤も見られる。赤血球の漏出も認める。          グラム染色では、グラム陰性球菌の集簇あり。          悪性腫瘍認められず。          その他検査（β-D グルカン等）は異常なし。</p>
		直近投与27日後	<p>昼：関節の痛みは減少。紫斑は痂皮化。右外顆は一部水疱が破れ、潰瘍となる。          ナジフロキサシン軟膏塗布開始。          右外顆、対症指示。</p>
		直近投与28日後 直近投与34日後	<p>セフトリアキソンナトリウム水和物（2g/2回/日）投与継続中。          容体は改善傾向。</p>
		直近投与35日後	<p>血液培養最終結果：淋菌          患者本人はSTIを否定。</p>
		直近投与39日後	<p>補体活性化の抑制が認められセフトリアキソンナトリウム水和物投与終了          淋菌性敗血症に対しアジスロマイシン水和物ドライシロップ2g/日投与。          右外顆、対症指示終了</p>
		直近投与42日後 直近投与43日後	<p>退院。「淋菌性敗血症」転帰：軽快。          ラブリズマブ（3300mg）投与再開。          ラブリズマブ投与継続中。</p>
		直近投与46日後 直近投与56日後	

臨床検査値

臨床検査値	ラブ 投与 開始日	ラブ 投与 43日目	ラブ 直近 投与日	直近 投与 21日後	直近 投与 22日後	直近 投与 23日後	直近 投与 24日後	直近 投与 25日後	直近 投与 26日後	直近 投与 28日後	直近 投与 31日後	直近 投与 35日後
ヘモグロビン (g/dL)	11.8	12.3	12.5	7.5	6.6	8.1	9.5	10.6	10.2	9.2	9.0	8.4
C-反応性蛋白 (mg/dL)	<= 0.30	<= 0.30	0.36	44.96	39.91	31.76	20.66	18.32	19.82	16.44	11.74	7.72
白血球数 (/μL)	5000	5800	5100	3700	2700	3400	4200	5100	7400	7500	7600	4500
血小板数 (x10 <sup>3</sup> /μL)	8.7	10.2	8.7	2.7	2.3	2.9	3.5	6.1	8.7	12.7	19.4	17.0
血中乳酸脱水素酵素 (U/L)	223	242	241	639	507	377	297	239	203	200	153	126

併用薬：ロキソプロフェンナトリウム水和物、フェブキソスタット、人ハプトグロビン

\*エク：エクリズマブ、ラブ：ラブリズマブ

ユルトミリスの最新の添付文書情報は、  
 医薬品医療機器総合機構のホームページ <https://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

ユルトミリス®点滴静注300mgの資料請求先  
 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  
 〒150-0013 東京都渋谷区恵比寿1-18-14  
 恵比寿ファーストスクエア  
 フリーダイヤル：0120-577657  
 受付時間：9：00～18：00  
 （土、日、祝日及び当社休業日を除く）