

市販直後調査

令和2年9月～令和3年3月

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

エルトミリス[®] 点滴静注 300mg
(ラブリズマブ)

効能又は
効果追加※

※非典型溶血性尿毒症症候群

一般名：ラブリズマブ(遺伝子組換え)

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)

1. 警告

- 1.1 本剤の投与により髄膜炎菌感染症を発症することがあり、死亡に至るおそれもあるため、以下の点に十分注意すること。[5.1、9.1.1、11.1.1 参照]
 - 1.1.1 本剤の投与に際しては、髄膜炎菌感染症の初期徴候(発熱、頭痛、項部硬直等)に注意して観察を十分に行い、髄膜炎菌感染症が疑われた場合には、直ちに診察し、抗菌剤の投与等の適切な処置を行うこと。
 - 1.1.2 緊急な治療を要する場合等を除いて、原則、本剤投与前に髄膜炎菌に対するワクチンを接種すること。必要に応じてワクチンの追加接種を考慮すること。
 - 1.1.3 髄膜炎菌感染症は致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで、あるいは髄膜炎菌感染症の診断及び治療が可能な医療施設との連携下で投与すること。
 - 1.1.4 髄膜炎菌感染症のリスクについて患者に説明し、当該感染症の初期徴候を確実に理解させ、髄膜炎菌感染症に関連する症状が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。
- 1.2 本剤は、発作性夜間ヘモグロビン尿症あるいは非典型溶血性尿毒症症候群に十分な知識を持つ医師のもとで、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤投与開始に先立ち、本剤は疾病を完治させる薬剤ではないことを含め、本剤の有効性及び危険性を患者又はその家族に十分説明し、同意を得てから投与すること。[5.1、11.1.1 参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

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

目次

開発の経緯	3
ユルトミリス®の特徴	4
製品情報(ドラッグインフォメーション)	6
臨床成績	12
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)	12
2. 国際共同第Ⅲ相試験(エクリズマブ治療中のPNH患者を対象とした 非盲検ランダム化実薬対照試験: ALXN1210-PNH-302試験)	24
3. 第Ib/Ⅱ相試験(ALXN1210-PNH-103試験、ALXN1210-PNH-201試験)(海外データ)	34
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)	37
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)	54
薬物動態	76
1. 吸収	76
2. 分布	86
3. 代謝	86
4. 排泄	86
薬効薬理	87
1. 作用機序	87
2. 非臨床試験	89
安全性薬理試験及び毒性試験	90
1. 安全性薬理試験	90
2. 毒性試験	90
有効成分に関する理化学的知見	92
製剤学的事項	93
取扱い上の注意	94
包装	94
関連情報	95
主要文献	96
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)	97

開発の経緯

ユルトミリス[®] [一般名：ラブリスマブ (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]^{*} の誘導体で、補体C5に高い親和性をもって特異的に結合し、C5a (炎症誘発性アナフィラトキシン) 及びC5b [終末補体複合体 (C5b-9) の開始サブユニット] への開裂を阻害する、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確認され、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。

非典型溶血性尿毒症症候群 (atypical hemolytic uremic syndrome：以下、aHUS) は、制御不能な補体活性化による内皮傷害を原因とし、血小板減少症、溶血、及び急性腎障害を三主徴とする極めて稀な疾患です。エクリズマブはaHUSの標準治療薬ですが、維持期は2週間隔 (体重10kg以上の患者) 又は3週間隔 (体重5kg以上10kg未満の患者) で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5kg以上、20kg未満)、8週間隔 (体重20kg以上) での維持投与で有効性及び安全性が確認され、2020年9月に「非典型溶血性尿毒症症候群」を効能又は効果として製造販売承認を取得しました。

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。

(p87、p92参照)

- 2 PNH患者にユルトミリス®初回投与後、血清中濃度は投与後30分以内の測定で、直ちに治療域の定常状態濃度に到達し、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定常状態が維持されました。また、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定常状態が維持されました。

(p76、p78、p80、p82、p84参照)

- 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2,400~3,000mg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。

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5kg以上、20kg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600~3,000mgを開始用量とし、初回投与2週後に1回300~3,600mg、以降4週又は8週ごとに1回300~3,600mgを点滴静注する。」です。

(p8参照)

- 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。

(p15~16参照)

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。

(p27参照)

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までの血栓性微小血管症 (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。

(p40参照)

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。

(p58参照)

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、安定していました。

(p67~70参照)

6 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、嘔吐、発熱、上気道感染、上咽頭炎、注入に伴う反応、四肢痛、浮動性めまいなどが報告されています。

添付文書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)

*2020年12月改訂(第2版)の添付文書に基づき作成
注)添付文書に記載すべき内容がない項目については、欠番となっています。

1. 警告

- 1.1 本剤の投与により髄膜炎菌感染症を発症することがあり、死亡に至るおそれもあるため、以下の点に十分注意すること。[5.1、9.1.1、11.1.1 参照]
 - 1.1.1 本剤の投与に際しては、髄膜炎菌感染症の初期徴候(発熱、頭痛、項部硬直等)に注意して観察を十分に行い、髄膜炎菌感染症が疑われた場合には、直ちに診察し、抗菌剤の投与等の適切な処置を行うこと。
 - 1.1.2 緊急な治療を要する場合等を除いて、原則、本剤投与前に髄膜炎菌に対するワクチンを接種すること。必要に応じてワクチンの追加接種を考慮すること。
 - 1.1.3 髄膜炎菌感染症は致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで、あるいは髄膜炎菌感染症の診断及び治療が可能な医療施設との連携下で投与すること。
 - 1.1.4 髄膜炎菌感染症のリスクについて患者に説明し、当該感染症の初期徴候を確実に理解させ、髄膜炎菌感染症に関連する症状が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。
- 1.2 本剤は、発作性夜間ヘモグロビン尿症あるいは非典型溶血性尿毒症症候群に十分な知識を持つ医師のもとで、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合のみ投与すること。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)報告されており、aHUS患者に対する臨床試験では、髄膜炎菌感染症の報告はありませんでした。2020年6月30日時点の全世界の製造販売後安全性情報では、髄膜炎菌感染症は2例報告されています。また、他の終末補体阻害剤であるエクリズマブによる死亡例が国内製造販売後に報告されています。

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

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

- 1.2 補体阻害剤未治療のPNH患者及びエクリズマブ治療中のPNH患者の両集団において、本剤投与により急速、完全かつ持続的なC5阻害が得られ、血管内容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容血の誘発が懸念されています。また、aHUSも同様に髄膜炎菌感染症等の重篤な感染症を発症することがあります。

したがって、本剤は、PNHあるいはaHUSに十分な知識を持つ医師のもとで、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合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

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

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

4. 効能又は効果

○発作性夜間ヘモグロビン尿症

○非典型溶血性尿毒症症候群

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

製品情報(ドラッグインフォメーション)

児への本剤投与に際しては、肺炎球菌、インフルエンザ菌b型に対するワクチンの接種状況を確認し、未接種の場合にはそれぞれのワクチンの接種を検討すること。[1.1、1.2、9.1.1、9.1.2、11.1.1、11.1.2、17.1.1-17.1.4 参照]

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉

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

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

[8.1 参照]

〈非典型溶血性尿毒症症候群〉

5.4 補体制御異常による非典型溶血性尿毒症症候群^{*}の患者に使用すること。

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

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

6. 用法及び用量

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉

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

〈非典型溶血性尿毒症症候群〉

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉

7.1 1回あたりの本剤の投与量は、下表を参考にすること。

1回あたりの本剤の投与量

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

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

〈非典型溶血性尿毒症症候群〉

7.3 1回あたりの本剤の投与量及び投与間隔は、下表を参考にすること。

1回あたりの本剤の投与量及び投与間隔

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

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

8. 重要な基本的注意

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉

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

〈非典型溶血性尿毒症症候群〉

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

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

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。

製品情報(ドラッグインフォメーション)

9.7 小児等

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉

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

〈非典型溶血性尿毒症症候群〉

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

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
人免疫グロブリン製剤 (ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン等)	人免疫グロブリン製剤との併用投与によって本剤の血清中濃度が低下することがあるので、併用する場合には、患者の状態を十分に観察すること。	人免疫グロブリン製剤との継続的な併用投与により、本剤の血清中濃度が低下する可能性がある ^{3,4,5)} 。

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(頻度不明)

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(1.6%)

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

11.1.3 infusion reaction(頻度不明)

ショック、アナフィラキシー等があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	10%以上	1%以上10%未満	1%未満	頻度不明
胃腸障害	—	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、筋痙攣	筋肉痛、背部痛	—
神経系障害	頭痛	浮動性めまい	—	—
皮膚および皮下組織障害	—	—	そう痒症、発疹	—

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 希釈前に、変色、微粒子、沈殿等がないことを目視にて確認し、異常が認められた場合は使用しないこと。本剤は、澄明からわずかに白色を帯びた半透明の液である。
- 14.1.2 滅菌シリンジでバイアルから必要量を抜き取り、1バイアルあたり30mLの日局生理食塩液を用い、点滴バッグ等で、本剤を5mg/mLに希釈する。
- 14.1.3 希釈液は穏やかに混合し、振盪しないこと。
- 14.1.4 調製後、変色、微粒子、沈殿等がないことを目視にて確認し、異常が認められた場合は使用しないこと。
- 14.1.5 調製後は速やかに投与すること。調製した溶液を直ちに使用しない場合は、2～8℃での保存では24時間以内、又は常温保存では6時間以内に使用すること。
- 14.1.6 本剤のバイアルは1回使い切りである。バイアル中の未使用残液は適切に廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 0.22ミクロンのフィルターを通して投与すること。本剤は独立したラインより投与するものとし、他の注射剤、輸液等と混合しないこと。
- 14.2.2 希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。
臨床試験における最大投与速度

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

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

15.2 非臨床試験に基づく情報

マウスの胚・胎児発生試験(60mg/kgを器官形成期に静脈内投与)において、網膜形成異常が認められた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) (2019年6月18日承認、CTD2.7.2.2、2.7.6.7)
 8) Lee JW, et al. *Blood* 2019; 133: 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。

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

方法 第Ⅲ相非盲検ランダム化実薬対照多施設共同試験。4週間のスクリーニング期間の後、対象患者をキュルトミリス[®]群又はエクリズマブ群にランダム割り付けした。キュルトミリス[®]群はDay 1に体重に基づいて決定した初回用量、Day 15及びそれ以降は8週に1回体重に基づいて決定した維持用量を、エクリズマブ群はDay 1、8、15、22に導入用量600mg、Day 29及びそれ以降は2週に1回維持用量900mg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40kg以上60kg未満		2,400	3,000	3,000	3,000
体重60kg以上100kg未満		2,700	3,300	3,300	3,300
体重100kg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40kg以上60kg未満		3,000	3,000	3,000	3,000
体重60kg以上100kg未満		3,300	3,300	3,300	3,300
体重100kg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40kg以上60kg未満		2,400	3,000	3,000	3,000	3,000
体重60kg以上100kg未満		2,700	3,300	3,300	3,300	3,300
体重100kg以上		3,000	3,600	3,600	3,600	3,600

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

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

※1 輸血実施(回避とならない)基準:ヘモグロビン値が9g/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7g/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(246U/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10g/dL未満]、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2g/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被験者の割合の差(キュルトミリス[®]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。さらにキュルトミリス[®]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。

全集団に加え、日本人集団についても解析及び評価した。

臨床成績

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)

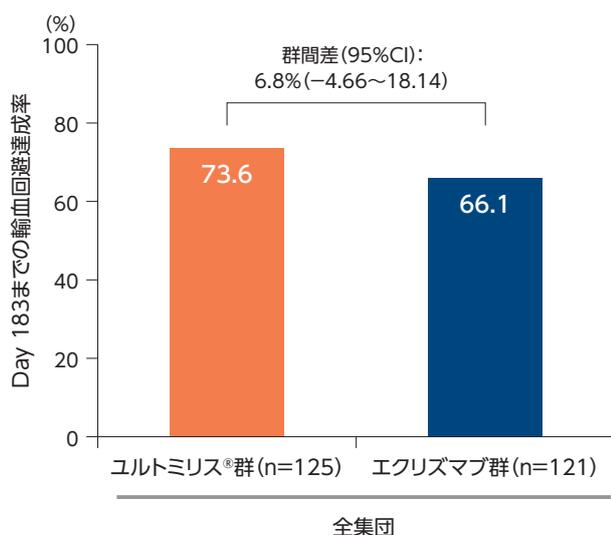
SD: 標準偏差、ULN: 基準値上限

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

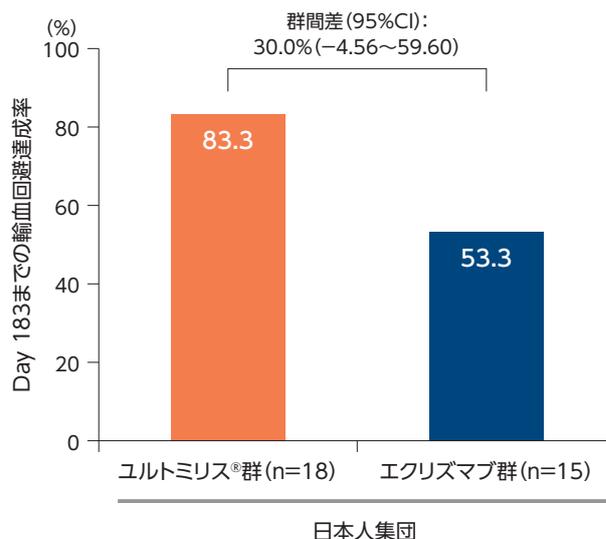
● Day 183までの輸血回避達成率 [FAS]

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。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)



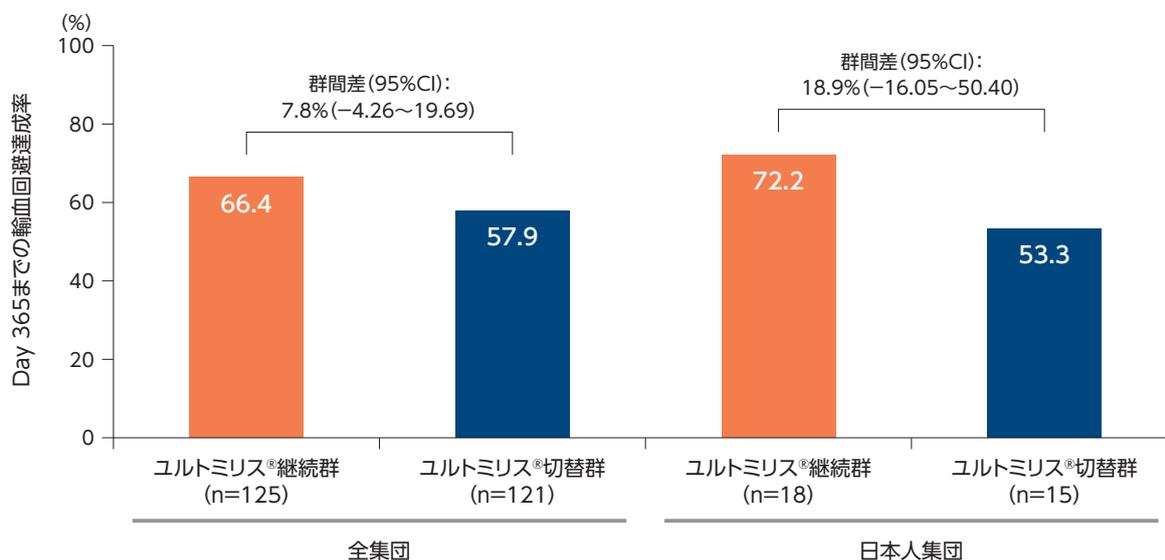
Day 183までの輸血回避達成率



● Day 365までの輸血回避達成率 [FAS]^{*}

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^{*}



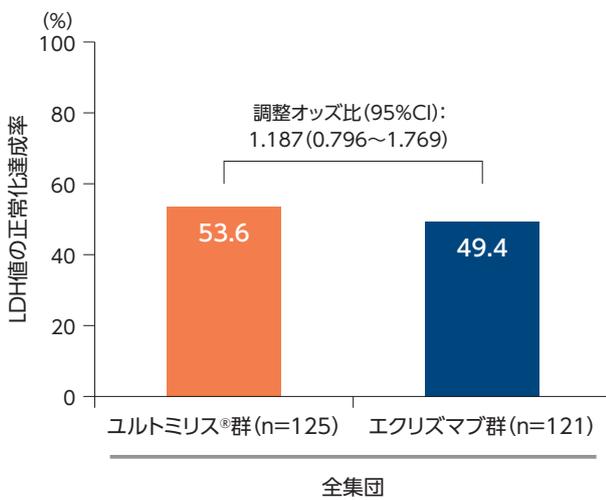
^{*}Day 183にエクリズマブ群はユルトミリス[®]投与に切り替えユルトミリス[®]切替群として、試験を継続した。

臨床成績

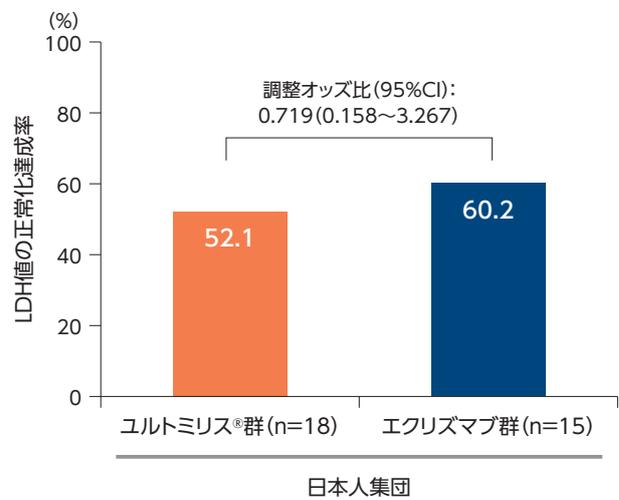
● Day 29からDay 183までのLDH値の正常化達成率 [FAS]

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) であり、ユルトミリス®投与を開始した患者がLDH値の正常化を達成する確率がエクリズマブ投与を開始した患者よりも約19%高いことが示されました。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。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)



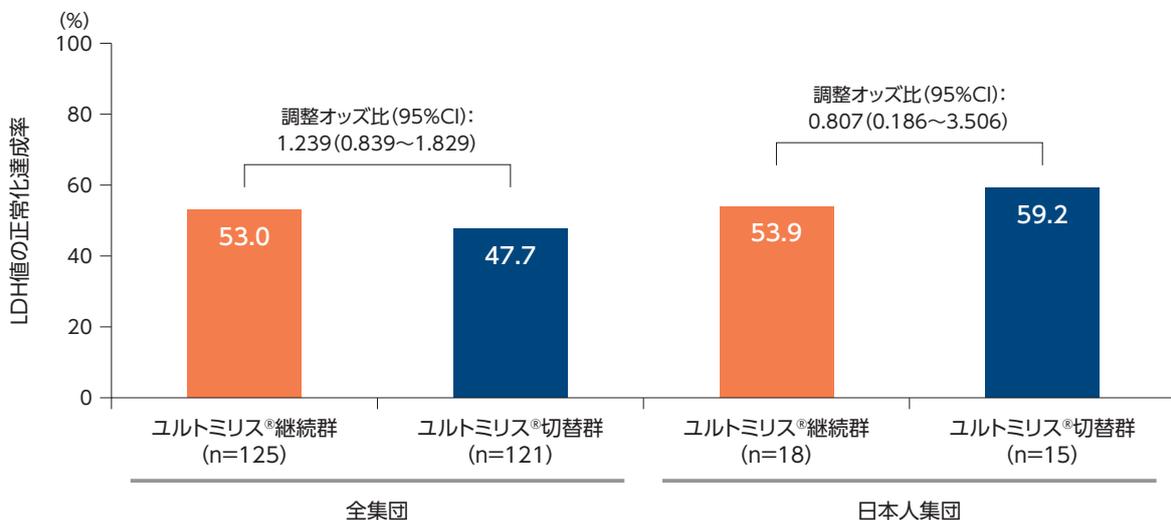
Day 29からDay 183までのLDH値の正常化達成率



● Day 29からDay 365までのLDH値の正常化達成率 [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*

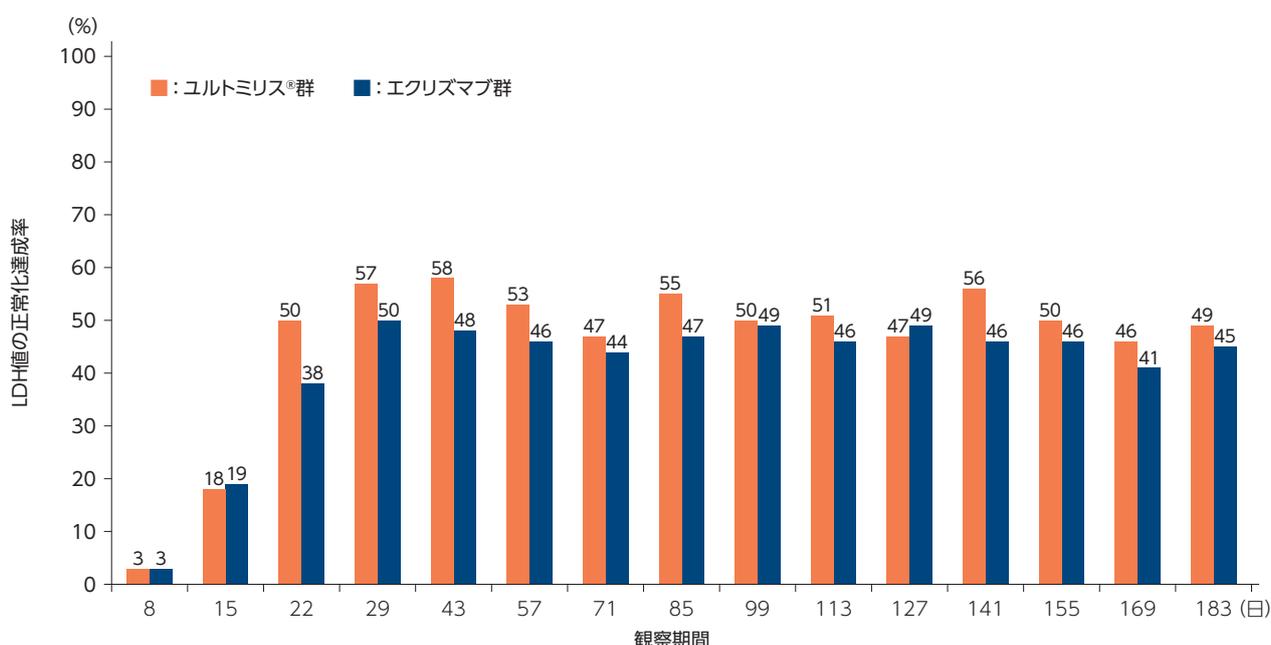


*Day 183にエクリズマブ群はユルトミリス®投与に切り替えユルトミリス®切替群として、試験を継続した。

●LDH値の正常化達成率の推移[複合主要評価項目、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。

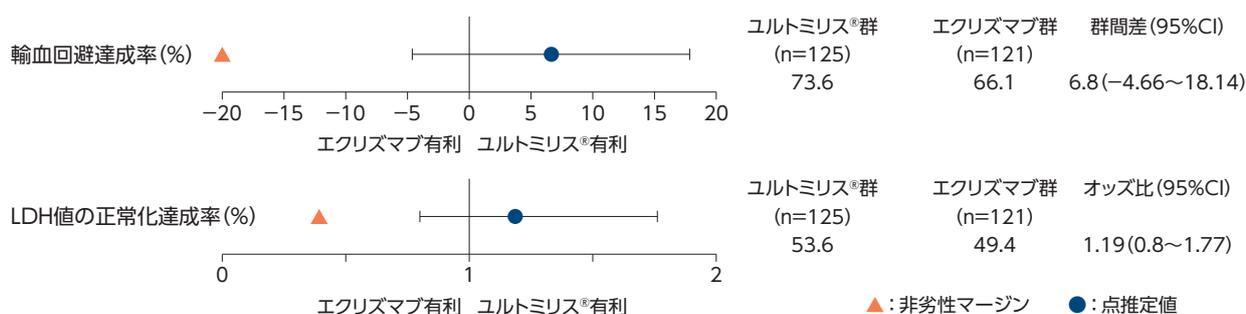
LDH値の正常化達成率の推移



●主要評価項目のフォレストプロット[主要評価項目、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



臨床成績

● Day 183までのブレイクスルー溶血発現患者の割合 [FAS]

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。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 μ g/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 μ g/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 (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

	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)

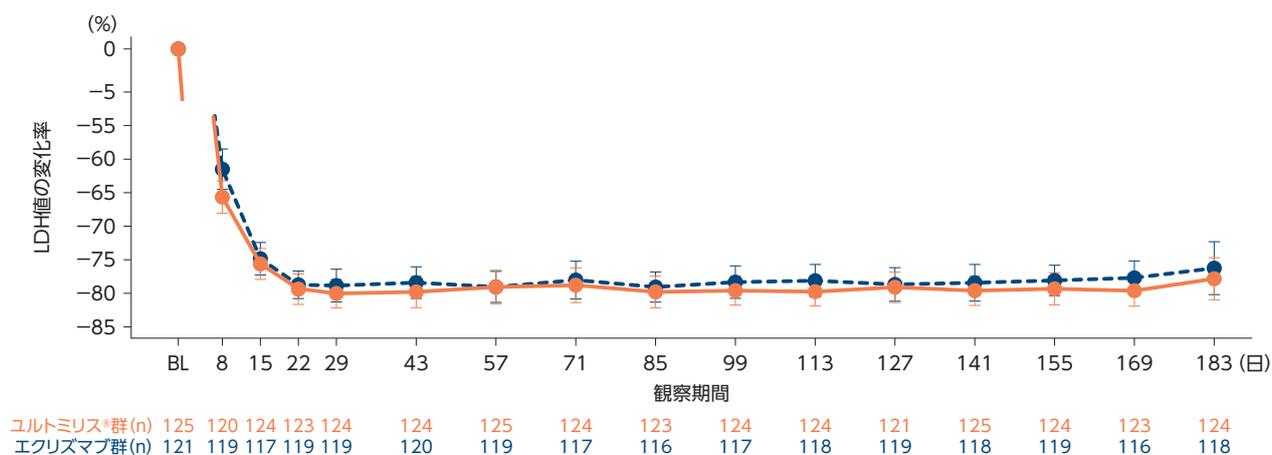
	ユルトミリス [®] 群 (n=125)	エクリズマブ群 (n=121)
ブレイクスルー溶血発現件数	5件	15件
不十分なC5効果 (遊離C5 \geq 0.5 μ g/mL)	0件	7件 ^a
感染/補体増幅状態	4件	4件
未確定	1件	4件

a) 2件は感染とも関連していた。

●ベースラインからDay 183までのLDH値の変化率[FAS]

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の上限値は-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検証されました。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。

ベースラインからのLDH値の変化率の平均値(95%CI)の経時的変化



ベースラインからDay 183までのLDH値の変化率(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

ベースラインからDay 183までのLDH値の変化率

	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)	

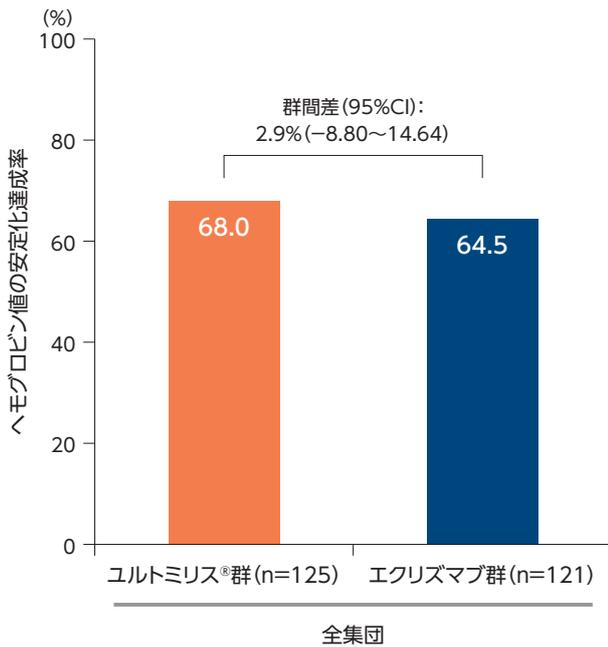
LSMean: 最小二乗平均値、SEM: 標準誤差

臨床成績

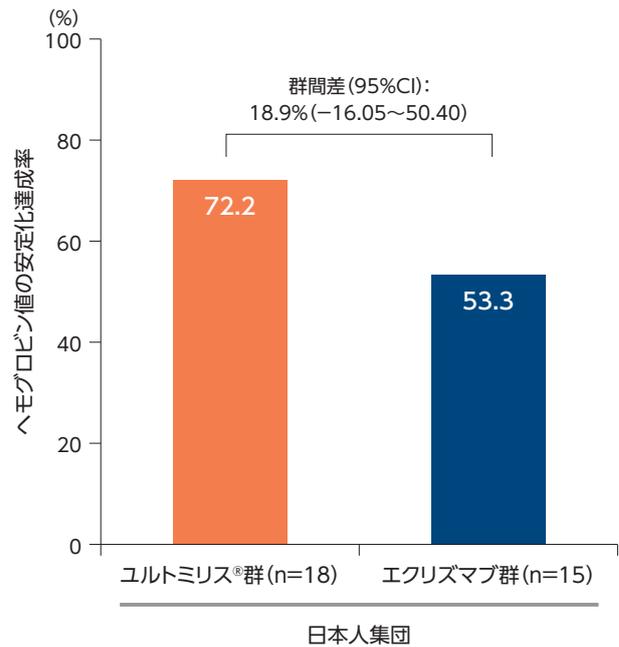
● Day 183までのヘモグロビン値の安定化達成率 [FAS]

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-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。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 (副次評価項目)



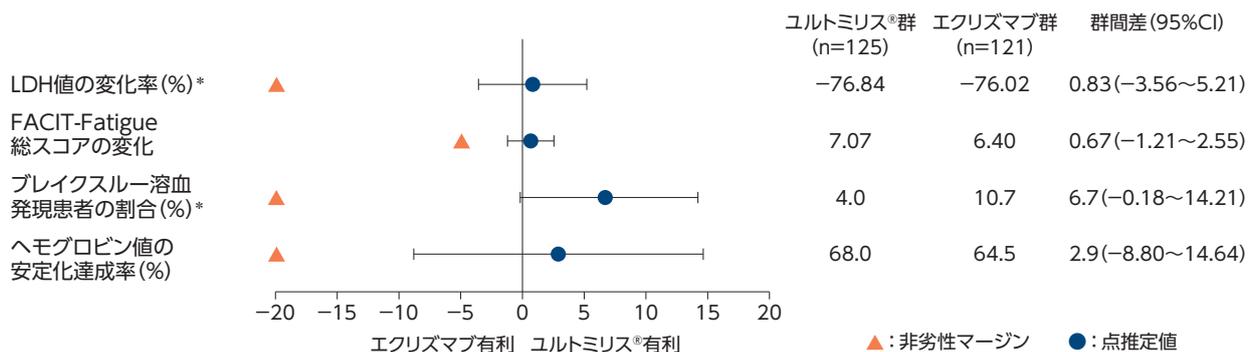
Day 183までのヘモグロビン値の安定化達成率



● 主な副次評価項目のフォレストプロット [副次評価項目、FAS]

主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検証されました。

主な副次評価項目のフォレストプロット

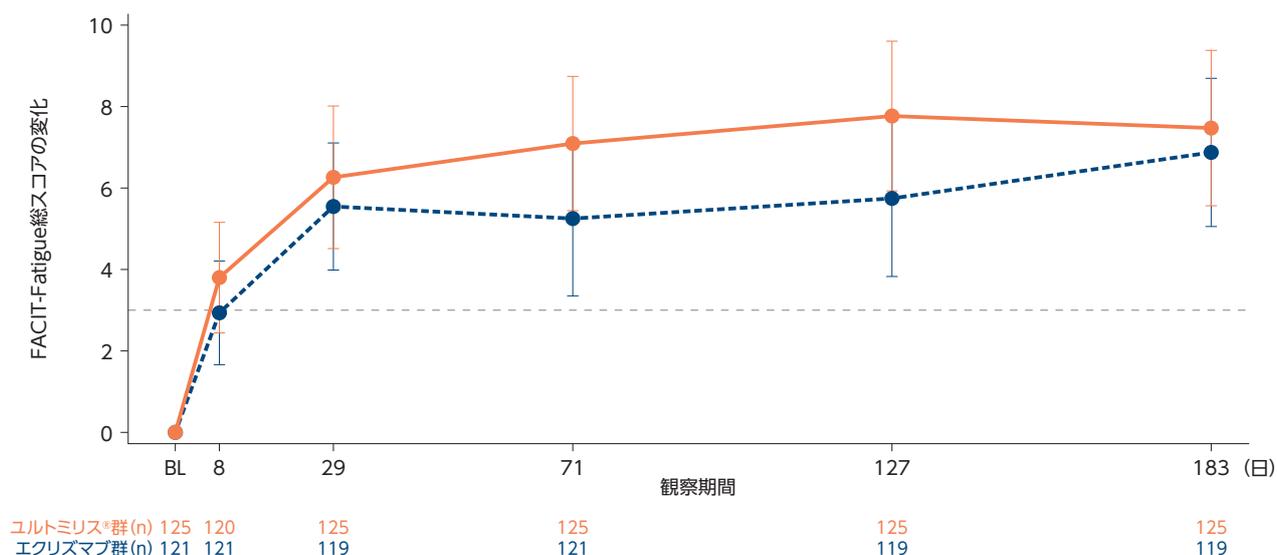


*LDH値の変化率及びブレイクスルー溶血発現患者の割合の群間差は、エクリズマブ群-ユルトミリス®群で表す。

●参考情報：ベースラインからDay 183までのFACIT-Fatigue総スコアの変化 [FAS]

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の下限値は-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検証されました。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。

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(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

ベースラインからDay 183までのFACIT-Fatigue総スコアの変化

	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)	

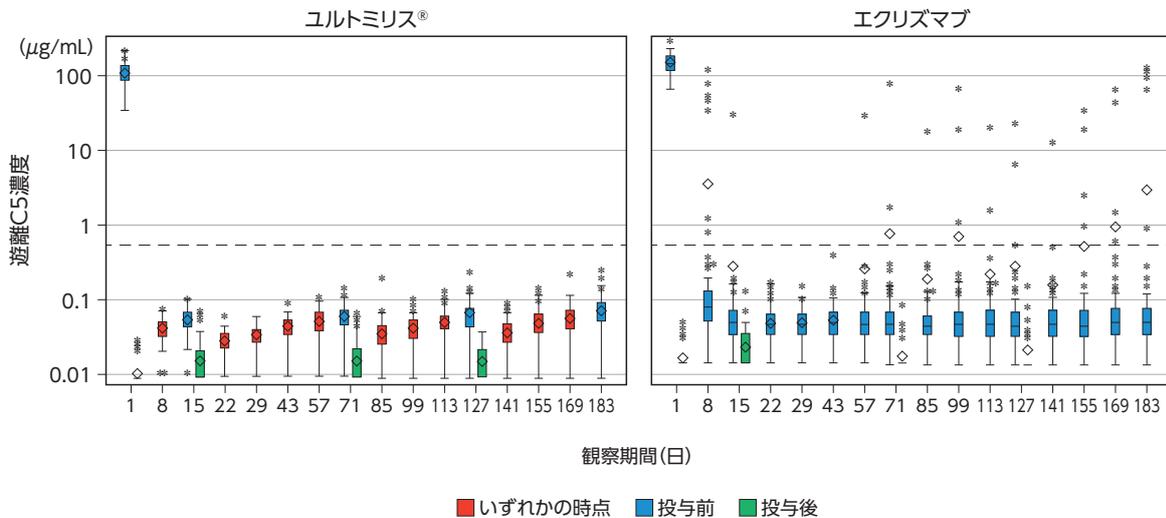
LSMean：最小二乗平均値、SEM：標準誤差

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®の初回投与終了時までには血清中の遊離C5が急速かつ完全に阻害(投与後30分以内に測定した血清中遊離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じ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 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の値となることが少なくとも1回認められました。

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3四分位数及び第1四分位数を示す。ひげは第1四分位点及び第3四分位点の1.5 \times 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。

継続期間(52週データカットオフまで)

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-GTP 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

臨床成績

発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH)

2. 国際共同第Ⅲ相試験(エクリズマブ治療中のPNH患者を対象とした非盲検ランダム化実薬対照試験: ALXN1210-PNH-302試験)^{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) (2019年6月18日承認、CTD2.7.2.2、2.7.6.8)
 10) Kulasekararaj AG, et al. *Blood* 2019; 133: 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ユルトミリス[®]の非劣性を検証する。

[副次目的]

- エクリズマブからユルトミリス[®]に切り替えた患者でのユルトミリス[®]の安全性と忍容性の特性を明らかにする。
- ユルトミリス[®]の有効性を追加の有効性尺度で評価する。
- ユルトミリス[®]のPK/PD及び免疫原性の特性を明らかにする。

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(ユルトミリス[®]群97例、エクリズマブ群98例、うち日本人集団はユルトミリス[®]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、対象患者をユルトミリス[®]群又はエクリズマブ群にランダム割り付けした。ユルトミリス[®]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900mg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、ユルトミリス[®]群はユルトミリス[®]継続群として、エクリズマブ群の患者はユルトミリス[®]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。継続期間は最長2年間とした。

< 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40kg以上60kg未満		2,400	3,000	3,000	3,000
体重60kg以上100kg未満		2,700	3,300	3,300	3,300
体重100kg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

継続期間(26週間のランダム割付け治療期間終了後)

<ユルトミリス[®]継続群>

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

<ユルトミリス[®]切替群>

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

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10g/dL未満]、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9g/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7g/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2g/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け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%CIを算出した。

26週間の治療後、LDH値の変化率の差(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。

全集団に加え、日本人集団についても解析及び評価した。

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)

* 基準範囲：120~246U/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

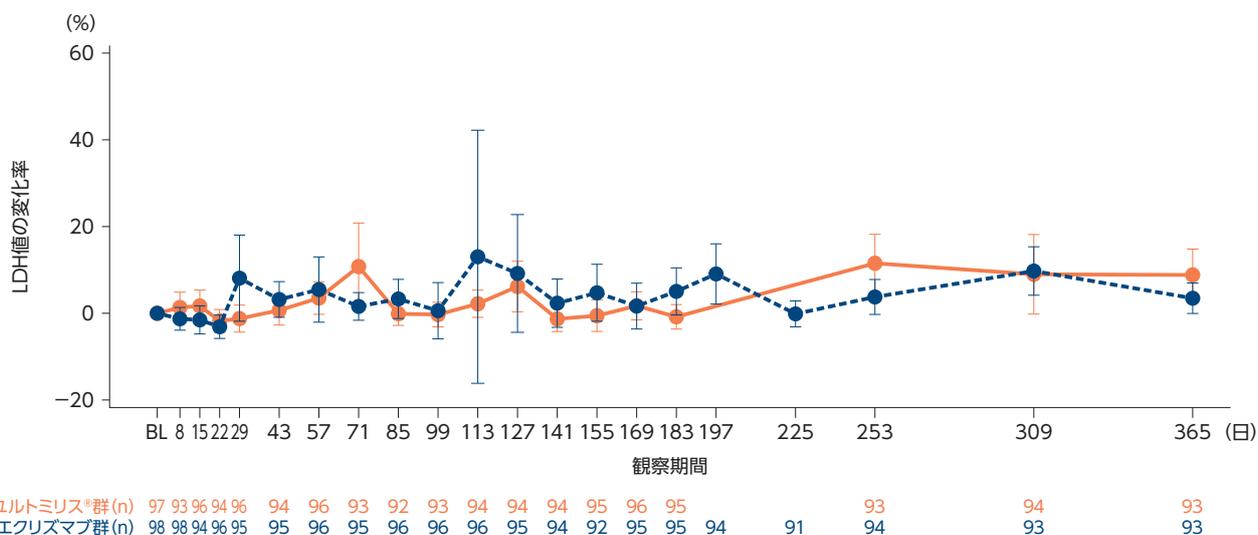
[‡] 基準範囲：11.5~16.0g/dL(女性)及び13.0~17.5g/dL(男性)

[§] 基準範囲：0.4~2.4g/dL

●ベースラインからDay 183までのLDH値の変化率[FAS]

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。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。

ベースラインからのLDH値の変化率の平均値(95%CI)の経時的変化



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)

	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

ベースラインからDay 183までのLDH値の変化率

	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

臨床成績

●ベースラインからDay 365までのLDH値の変化率 [FAS]

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	
	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)	

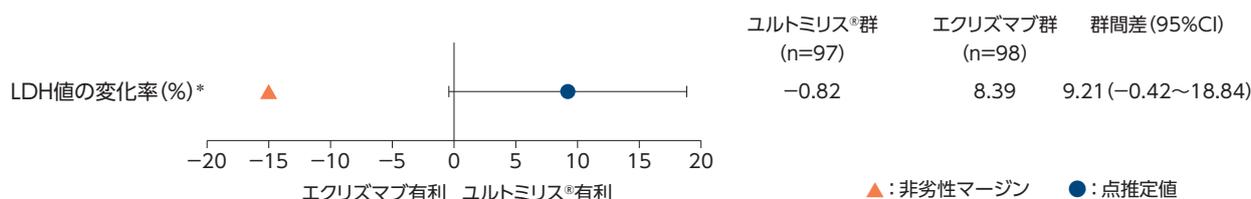
LSMean：最小二乗平均値、SEM：標準誤差

^{**}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、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。

●Day 183までのブレイクスルー溶血発現患者の割合 [FAS]

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。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 μ g/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 (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)	

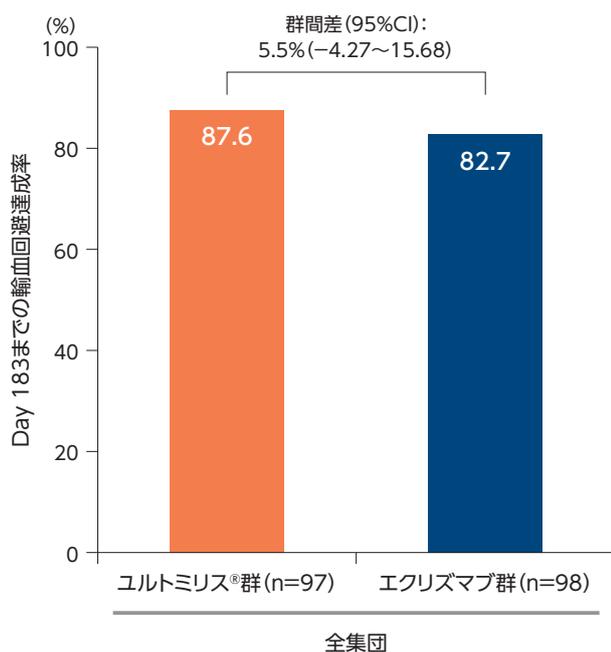
Day 183までのブレイクスルー溶血発現患者の割合

	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)	-	

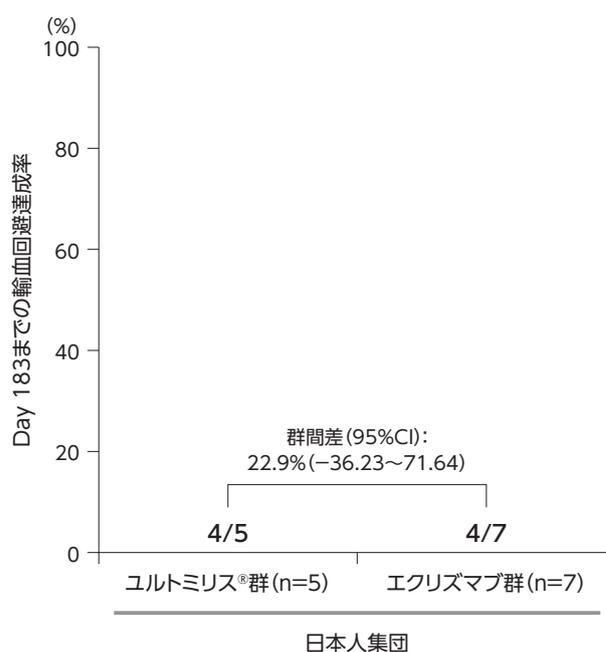
● Day 183までの輸血回避達成率 [FAS]

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-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。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 (副次評価項目)



Day 183までの輸血回避達成率

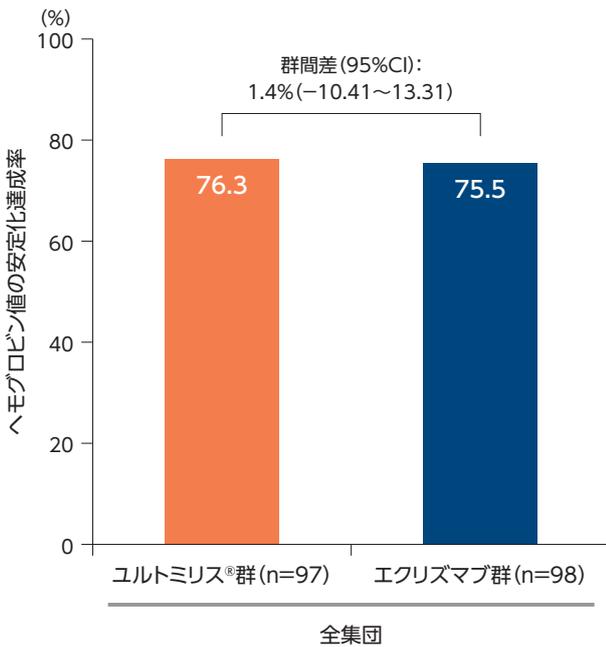


臨床成績

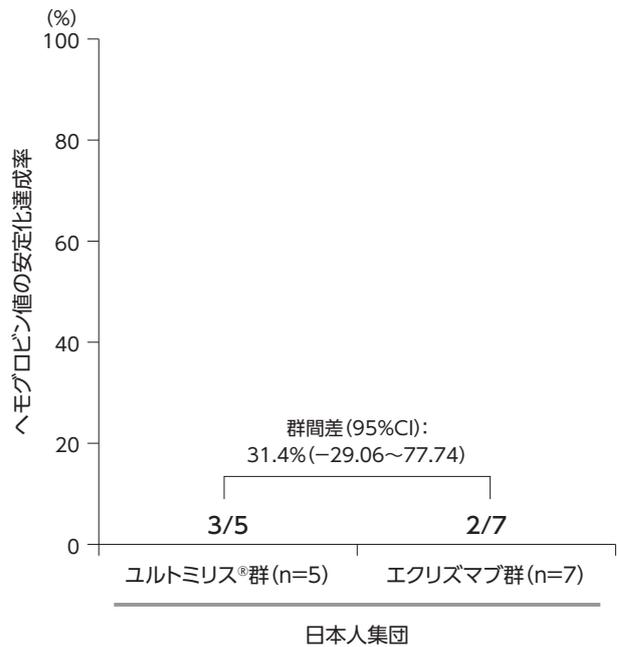
● Day 183までのヘモグロビン値の安定化達成率 [FAS]

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-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。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 (副次評価項目)



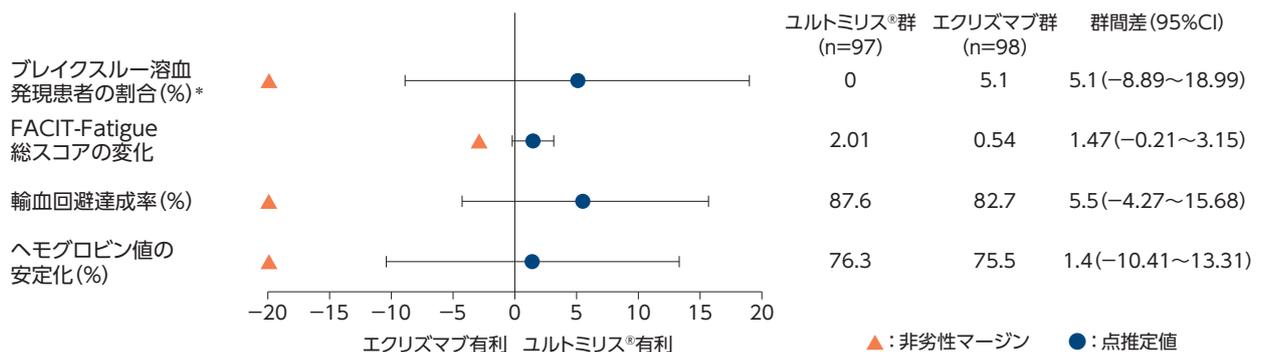
Day 183までのヘモグロビン値の安定化達成率



● 主な副次評価項目のフォレストプロット [副次評価項目、FAS]

主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検証されました。

主な副次評価項目のフォレストプロット

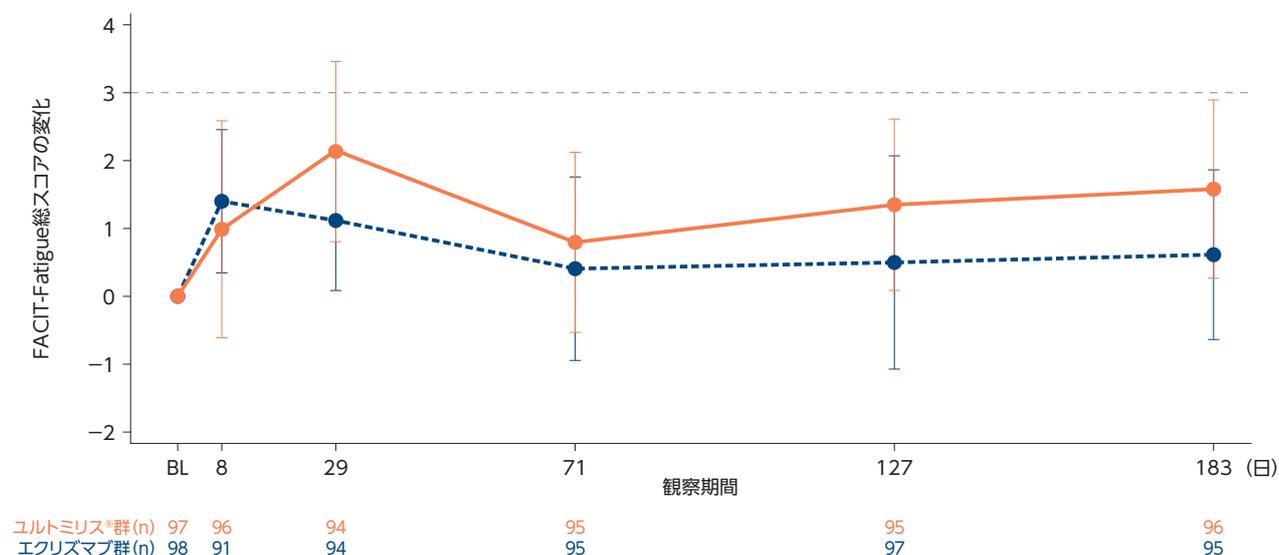


*ブレイクスルー溶血発現患者の割合の群間差は、エクリズマブ群-ユルトミリス®群で表す。

●参考情報：ベースラインからDay 183までのFACIT-Fatigue総スコアの変化 [FAS]

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の下限值は-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検証されました。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。

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(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Day 183までのFACIT-Fatigue総スコアの変化

	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)	

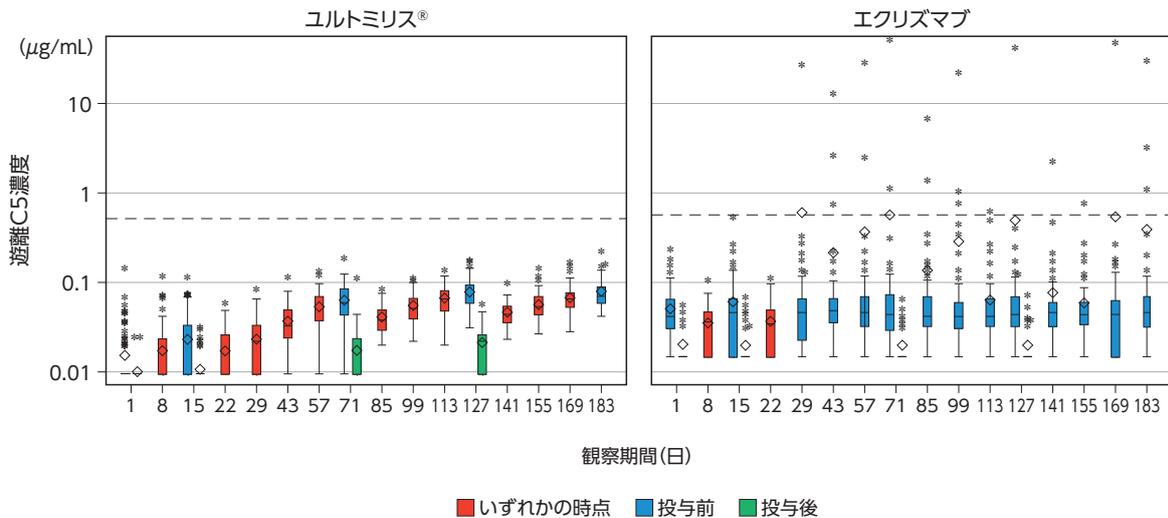
LSMean：最小二乗平均値、SEM：標準誤差

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®の初回投与終了時までには血清中の遊離C5が急速かつ完全に阻害(投与後30分以内に測定した血清中遊離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じ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3四分位数及び第1四分位数を示す。ひげは第1四分位点及び第3四分位点の $1.5\times$ 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。

継続期間(52週データカットオフまで)

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

発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH)

3. 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)^{11, 12)}

11) 社内資料：海外第Ib相用量漸増試験(ALXN1210-PNH-103) (2019年6月18日承認、CTD2.7.3.2、2.7.6.5)

12) 社内資料：海外第II相用量漸増試験(ALXN1210-PNH-201) (2019年6月18日承認、CTD2.7.3.2、2.7.6.6)

● 第Ib相試験(ALXN1210-PNH-103試験)の試験概要

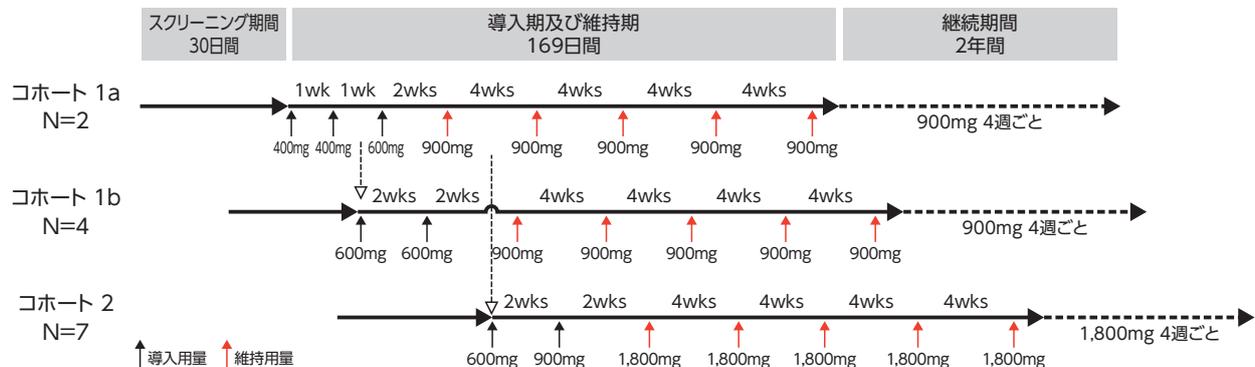
目的 補体阻害剤未治療のPNH患者にキュルトミリス[®]を反復静脈内投与したときの安全性、忍容性、有効性、PK/PD、免疫原性を評価する。

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[®]400mgをDay 1、8に、600mgをDay 15に静脈内投与し、維持用量としてキュルトミリス[®]900mg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400mg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[®]600mg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[®]900mg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900mg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[®]600mgをDay 1に、900mgをDay 15に静脈内投与し、維持用量としてキュルトミリス[®]1,800mgをDay 29及びそれ以降は4週ごとに1回静脈内投与した。コホート2では、最初の2例で4回目の投与が終了した14日後に、DMCが全患者の安全性及び有効性の累積データを評価し、全てのコホートの患者が用量及び投与間隔を変更せずに継続可能であるかを確認した。合計で24週間の導入期間と維持期間を終了した後、最長2年間の継続期間に移行し、維持期間と同一の用量及び投与間隔でキュルトミリス[®]を継続投与することとした。



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。本試験の被験者数が少ないため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2,400~3,000mg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。

● 第II相試験 (ALXN1210-PNH-201 試験) の試験概要

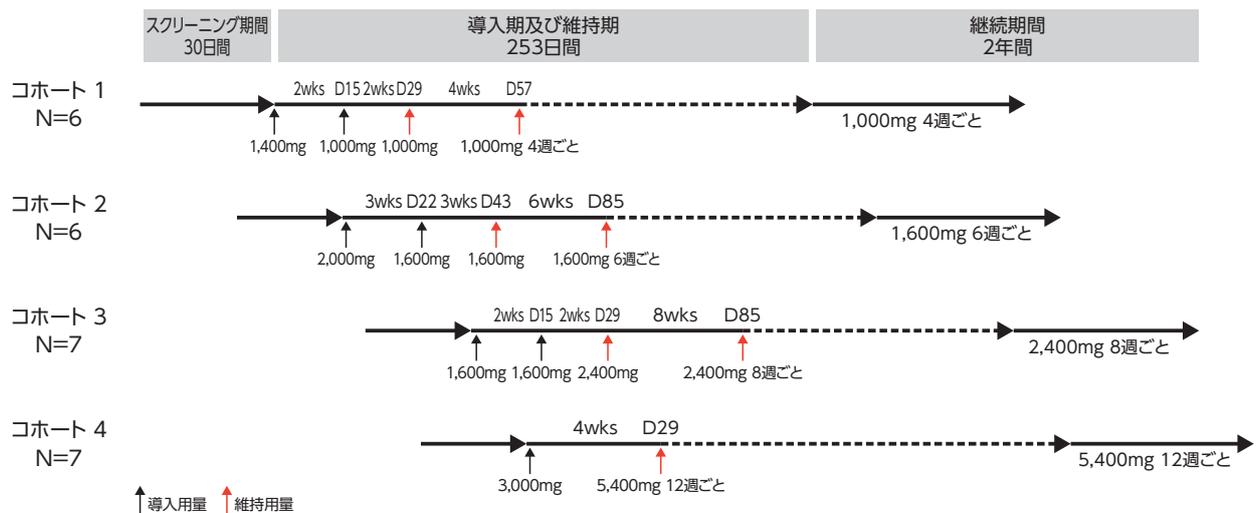
目的 補体阻害剤未治療のPNH患者にキュルトミリス®を反復静脈内投与したときの安全性、忍容性、有効性、PK/PD、免疫原性を評価する。

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1,400mg Day 15に1,000mg	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1,000mgを投与
2	6	Day 1に2,000mg Day 22に1,600mg	Day 43及びそれ以降は6週ごと (Day 85, Day 127, Day 169, Day 211, Day 253*)に1,600mgを投与
3	7	Day 1に1,600mg Day 15に1,600mg	Day 29及びそれ以降は8週ごと (Day 85, Day 141, Day 197, Day 253*)に2,400mgを投与
4	7	Day 1に3,000mg	Day 29及びそれ以降は12週ごと (Day 113, Day 197, Day 281*)に5,400mg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

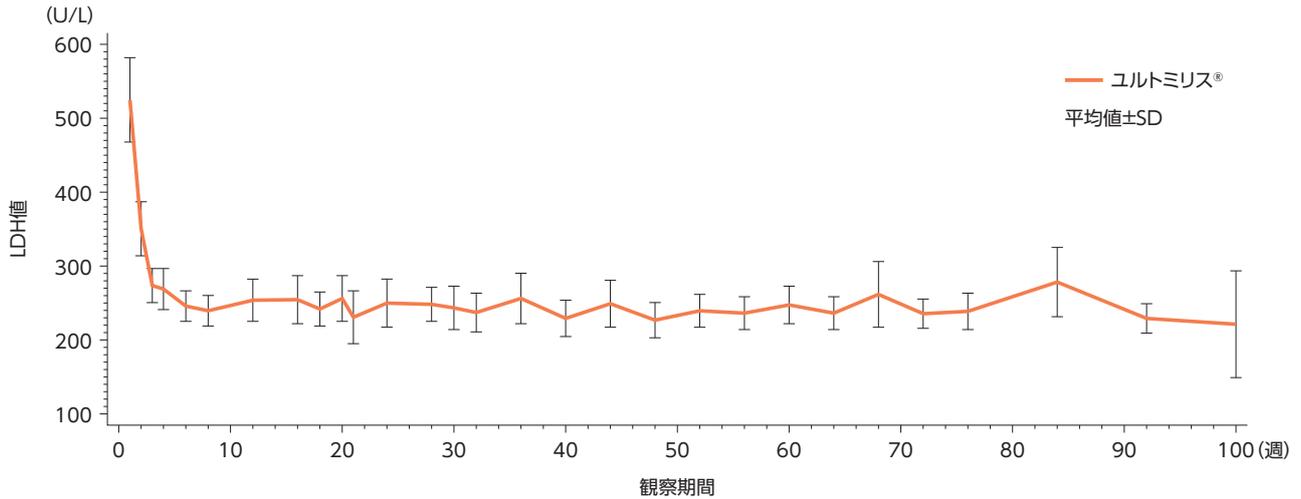
解析計画 有効性の解析対象集団はFAS (安全性解析対象集団のうち、LDHのベースライン値及びキュルトミリス®初回投与後の1時点以上でのLDHの測定値を有する全患者) とした。有効性の主要評価項目は来院 (カテゴリカル変数の固定効果) 及びLDHのベースライン値 (連続変数の固定効果) を共変量として組み込んだ混合効果モデルによる反復測定解析法 (MMRM) を用いて、各来院時点で変化量及び変化率が0であるとする仮説が棄却されるか否かを検定した。患者内の誤差の共分散構造には、無構造を用いた。感度分析では、ベースラインからの変化量及び変化率をWilcoxonの符号順位検定を用いて解析した。Day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

臨床成績

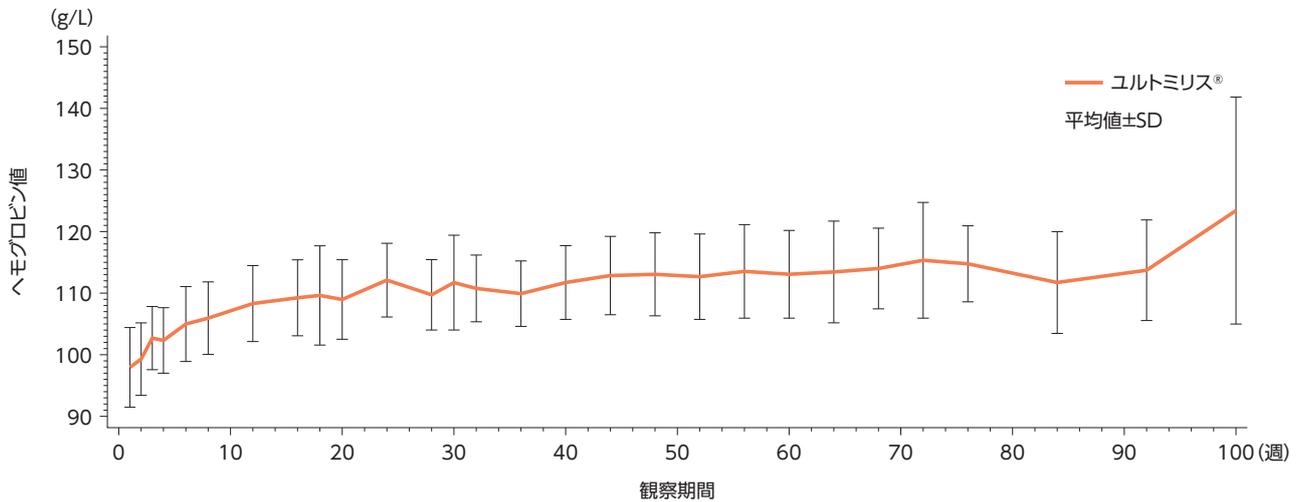
●参考：長期投与の有効性

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値の抑制が維持され、ヘモグロビン平均値が経時的に増加しました。

LDH値の経時的推移(第Ib/II相試験のPNH継続集団)



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

非典型溶血性尿毒症症候群 (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)¹³⁾

13) 社内資料: 補体阻害剤未治療の非典型溶血性尿毒症症候群患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(ALXN1210-aHUS-311) (2020年9月25日承認、CTD2.7.2.2、2.7.6.1)

試験概要

目的

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

[副次目的]

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

対象

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

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

主な組み入れ基準

1. 年齢が12歳以上、体重が40kg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. ユルトミリス[®]投与の開始前3年以内又は開始時に髄膜炎菌ワクチンを接種している患者。ユルトミリス[®]投与開始前2週間以内に髄膜炎菌ワクチンを接種した場合は、ワクチン接種から2週間が経過するまで適切な抗生物質を予防投与するものとした。ユルトミリス[®]投与開始前に髄膜炎菌ワクチンを接種していなかった場合は、ワクチンを接種するまで及び接種してから2週間以上は抗生物質を予防投与するものとした
6. 18歳未満の場合は、インフルエンザ菌b型(Hib)ワクチン及び肺炎球菌ワクチンを接種している患者
7. 妊娠可能な女性患者及び妊娠可能な女性パートナーがいる男性患者は、治験薬の投与期間中及び最終投与後の8ヵ月間は、治験実施計画書に示した避妊に関するガイダンスに従う

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40kg以上60kg未満		2,400	3,000	3,000	3,000
体重60kg以上100kg未満		2,700	3,300	3,300	3,300
体重100kg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40kg以上60kg未満		3,000	3,000	3,000	3,000
体重60kg以上100kg未満		3,300	3,300	3,300	3,300
体重100kg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20g/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})

※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20g/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解析及び評価した。

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(14.98)
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(17.61) [†]
身長、平均(SD)、cm	166.1(9.21)
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	41.49(15.798)
透析、n(%)	29(51.8)
腎移植、n(%)	8(14.3)
血小板数、平均(SD) [§] 、10 ⁹ /L	118.52(86.440)
LDH値、平均(SD) 、U/L	702.38(557.959)
ヘモグロビン値、平均(SD) [¶] 、g/L	86.26(14.866)
eGFR、平均(SD) ^{**} 、mL/min/1.73m ²	15.86(14.815)
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：120~246U/L、¶ 基準範囲：115~175g/L、** 基準範囲： \geq 60mL/min/1.73m²、

†† 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]

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(246U/L以下)を満たす場合とした。

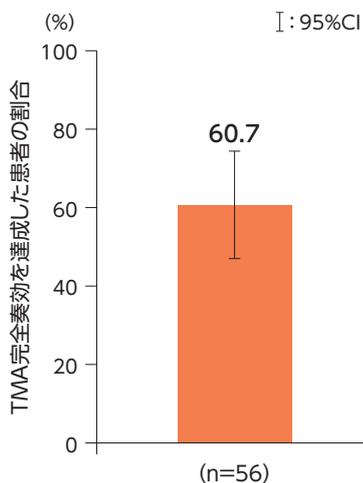
● 52週のカットオフ時点のTMA完全奏効[FAS]

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。

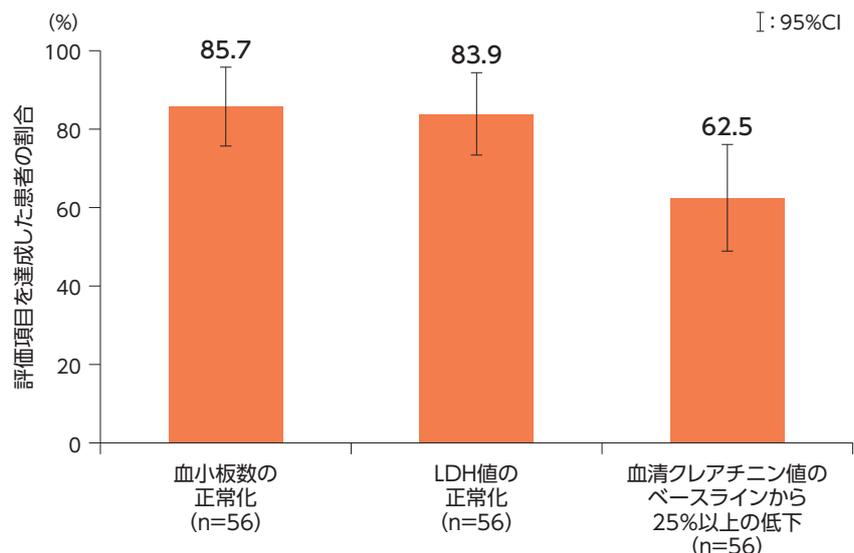
また、日本人集団のサブグループ解析においては、データカットオフ日の時点で、3例のいずれもTMA完全奏効を達成しませんでした。

^{*}血小板数の正常化($150 \times 10^9/L$ 以上)及びLDH値の正常化(246U/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



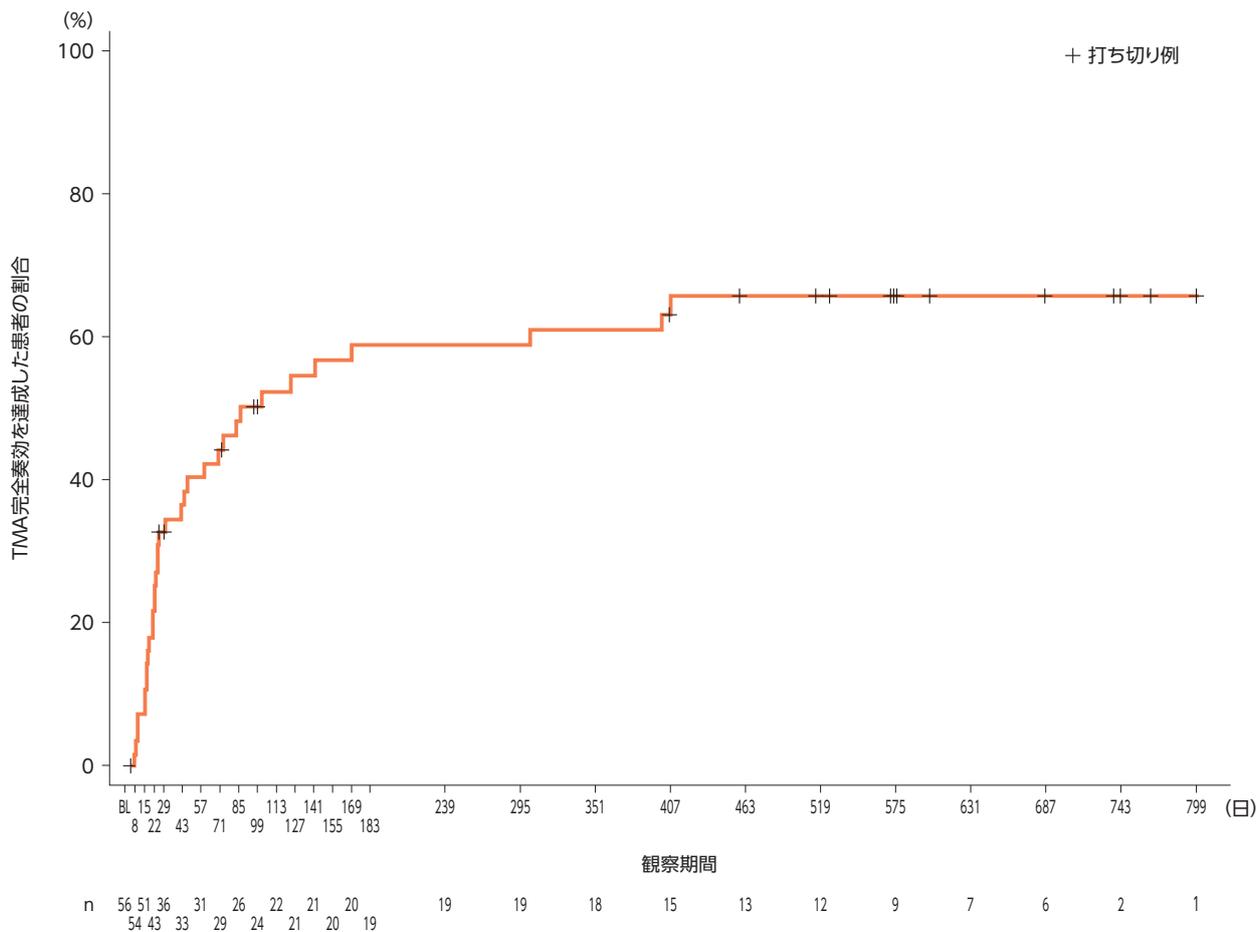
52週のカットオフ時点のTMA完全奏効の評価項目



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86日(95%CI: 42.0~401.0)で、その範囲は初回投与後7日から401日でした。

TMA完全奏効達成までの期間



臨床成績

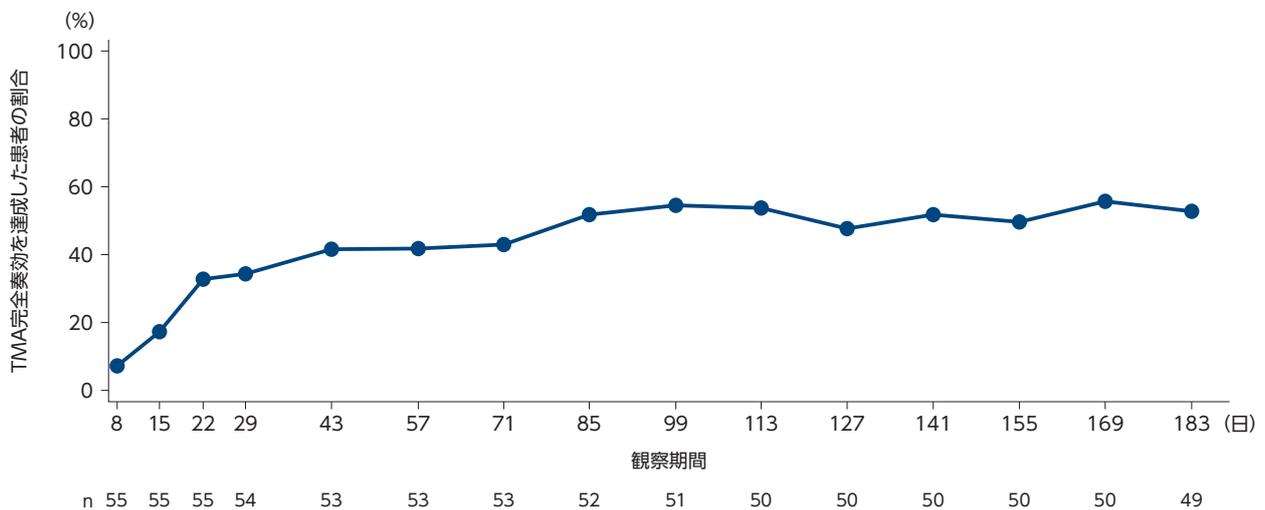
TMA完全奏効の経時的推移 [副次評価項目、FAS]

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86日以降は、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。

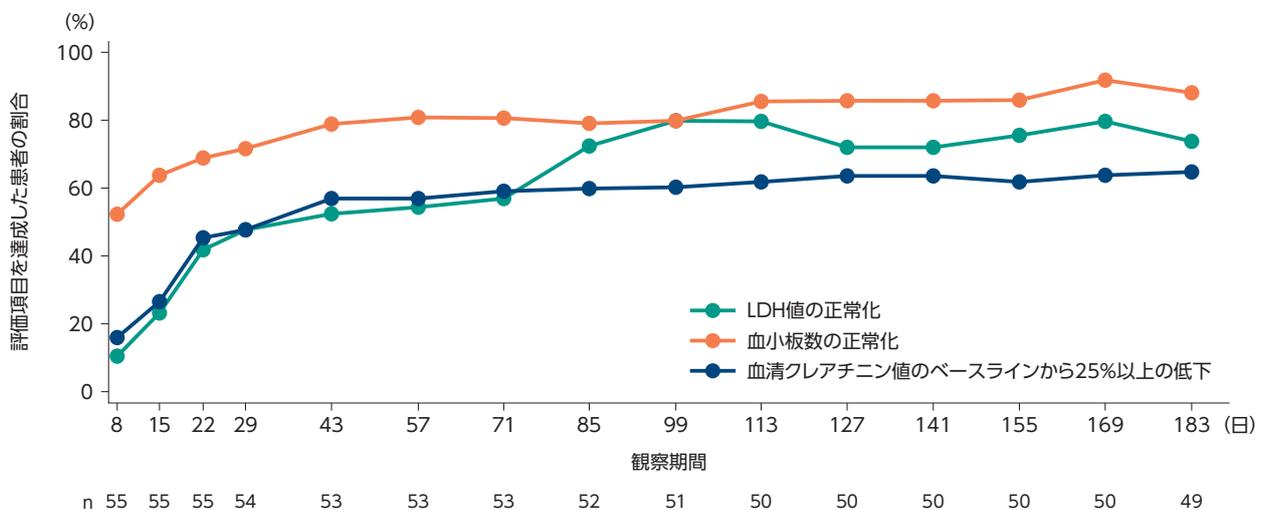
TMA完全奏効の評価項目のうち血小板数の増加が最も早くみられ、Day 15の来院時までには過半数を超える患者が正常化を達成しました。

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)



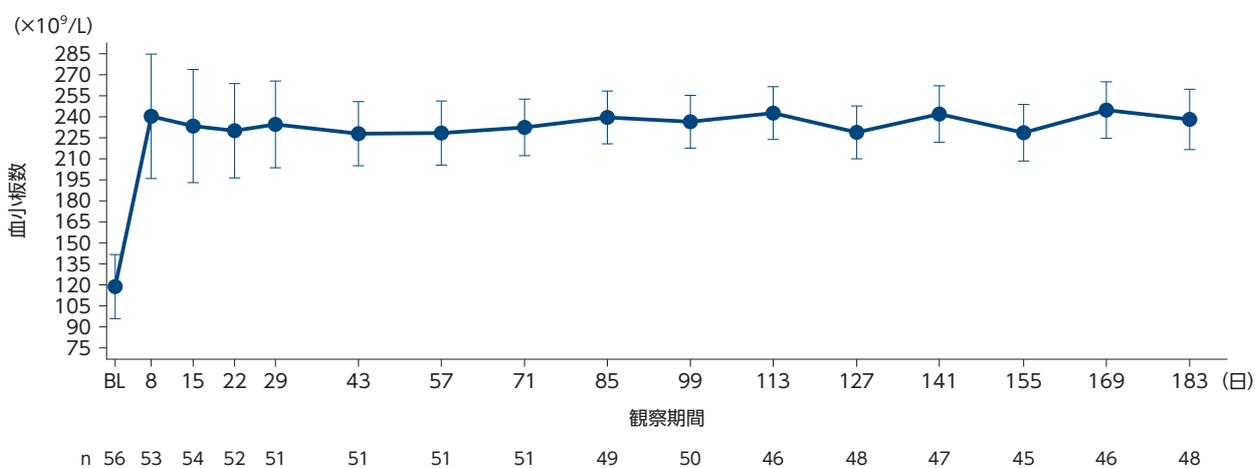
●血液学的パラメータの測定値及びベースラインからの変化量[副次評価項目、FAS]

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速やかに低下し、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維持されました。継続期間においては、データカットオフ日の時点まで215U/L未満に維持されました。ヘモグロビンの平均値は初期評価期間全体を通して緩やかに増加しました。継続期間においては、データカットオフ日の時点まで120g/L超に維持されました。

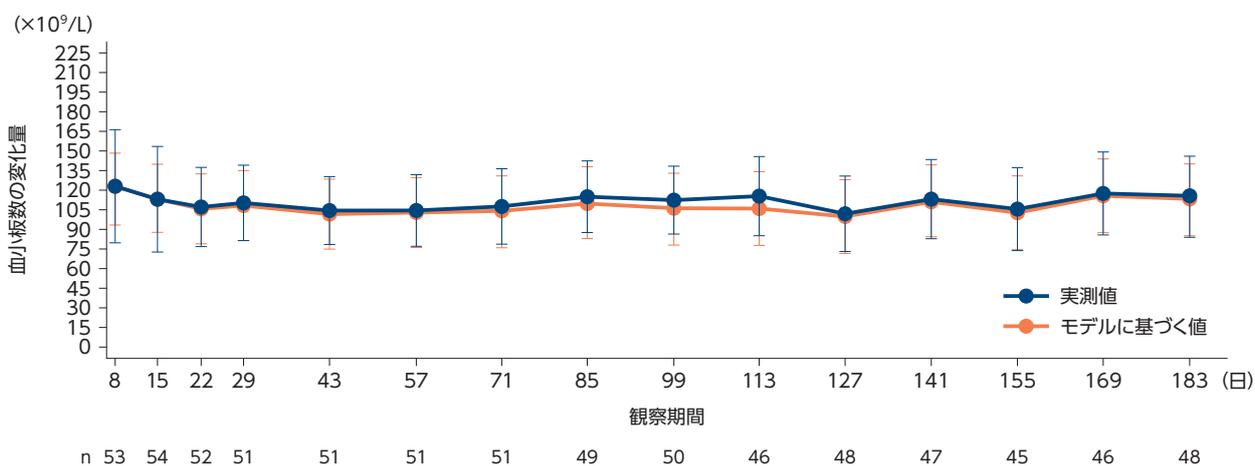
また、日本人集団のサブグループ解析においては、血小板数の平均値は、ベースラインの $74.50 \times 10^9/L$ からDay 8で $106.33 \times 10^9/L$ に増加し、Day 463を除き、初期評価期間およびデータカットオフ日までの来院時で $164.00 \times 10^9/L$ (Day 113)以上であることが確認されました。LDHの平均値は投与開始後ベースラインから速やかに低下し、そのほとんどは投与開始後1ヵ月以内に認められました。この低下は初期評価期間を通して維持されました。Day 29以降初期評価期間及びデータカットオフ日までの来院時で392.00U/L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

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

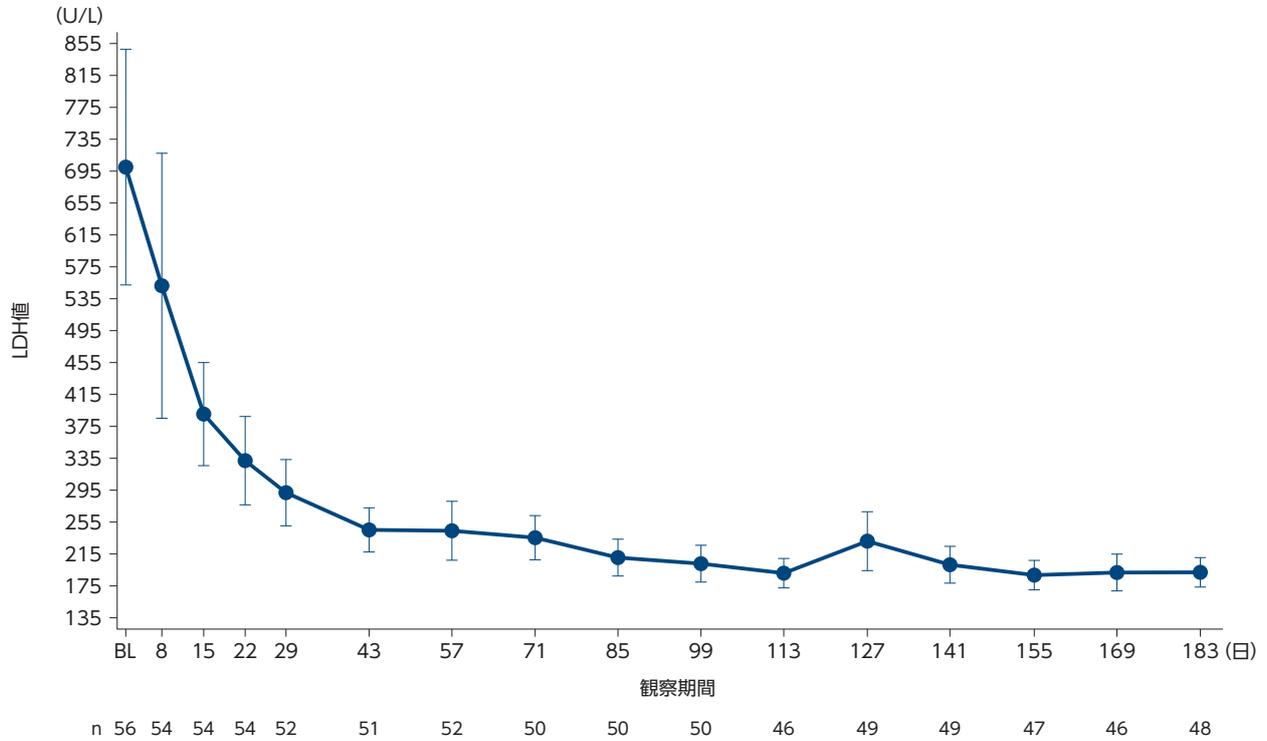


来院の固定カテゴリカル効果とベースライン値の固定連続効果を共変量として、混合効果モデルによる反復測定法(MMRM)を実施した(患者内の誤差:共分散構造はToeplitzを用いた)。

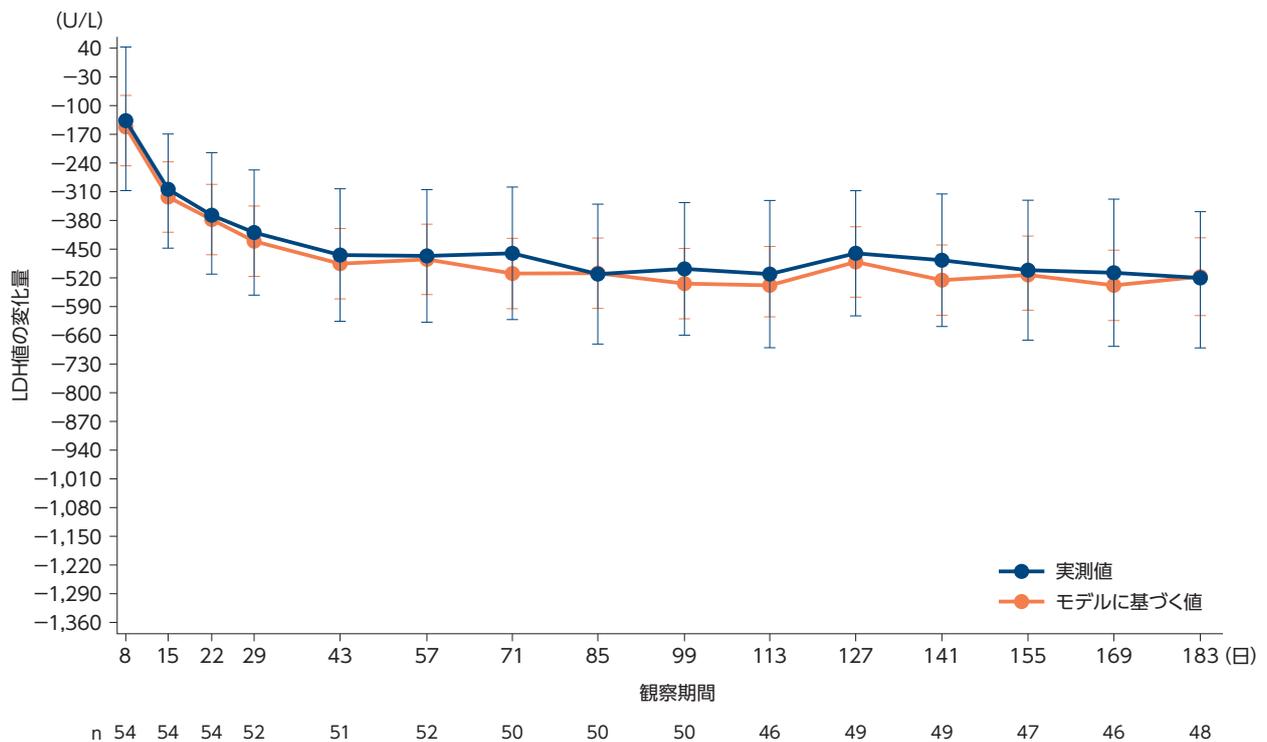
臨床成績

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



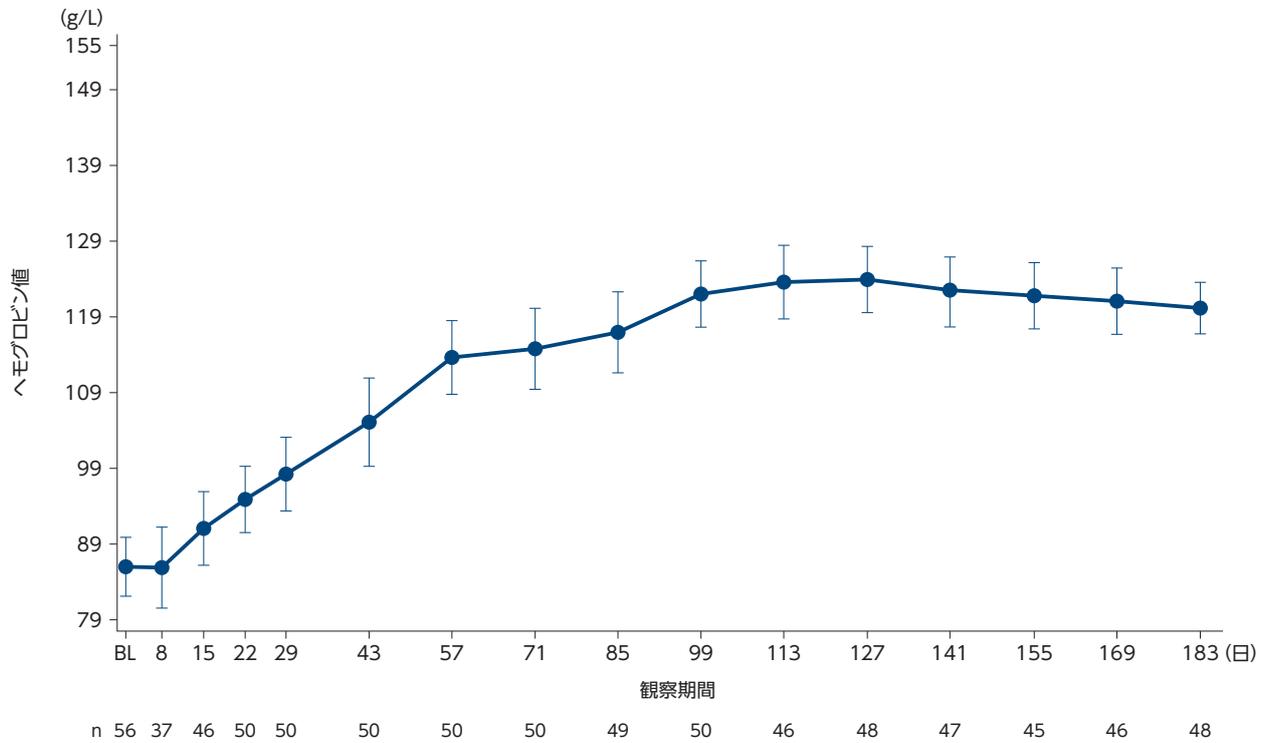
● ベースラインからの変化量



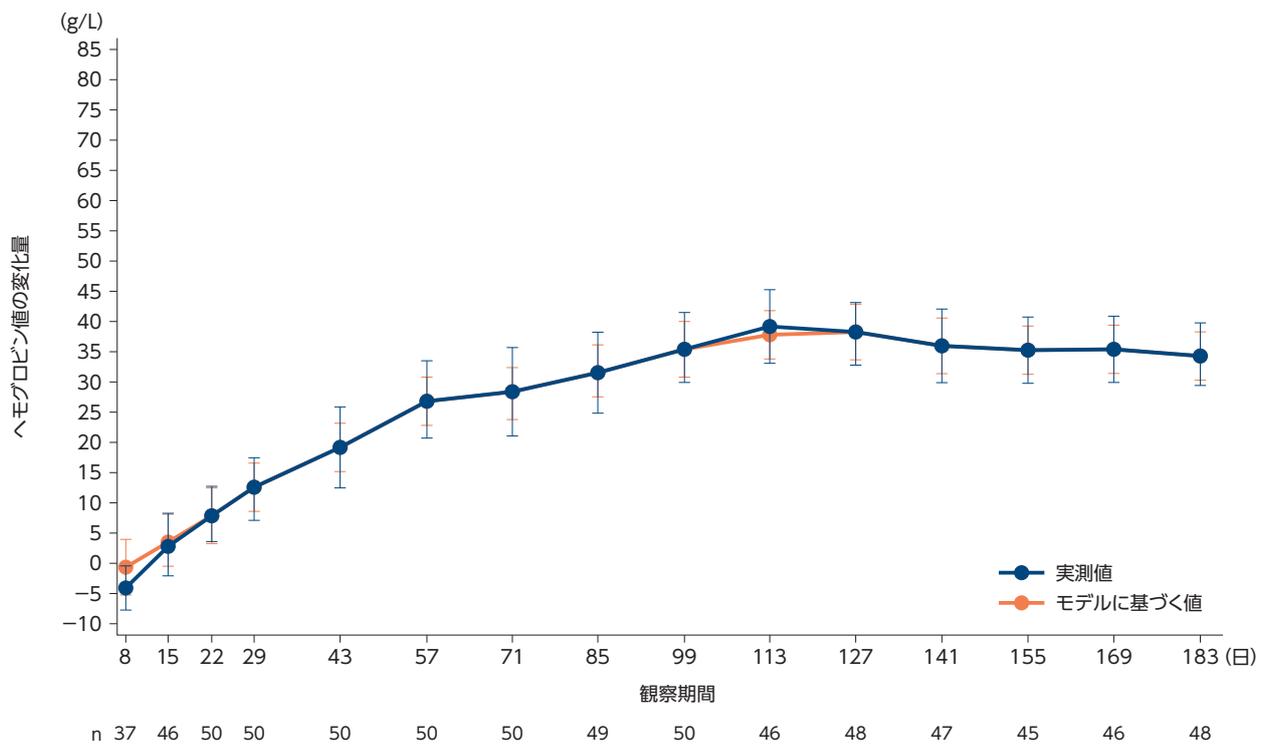
来院の固定カテゴリカル効果とベースライン値の固定連続効果を共変量として、混合効果モデルによる反復測定法(MMRM)を実施した(患者内の誤差:共分散構造はToeplitzを用いた)。

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)。

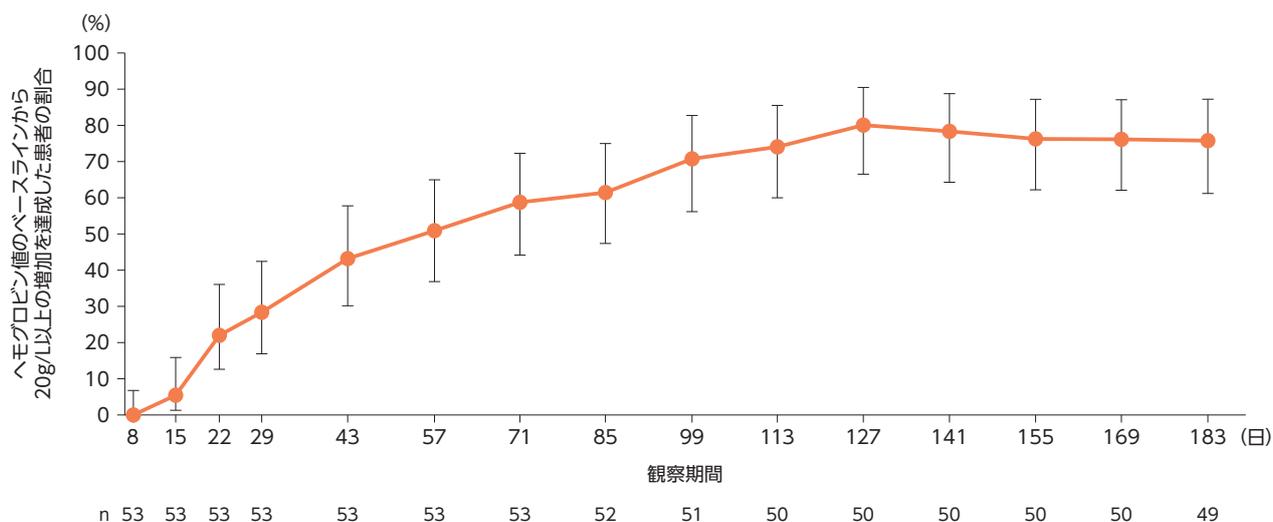
臨床成績

●ヘモグロビン値のベースラインから20g/L以上の増加[副次評価項目、FAS]

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20g/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20g/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)

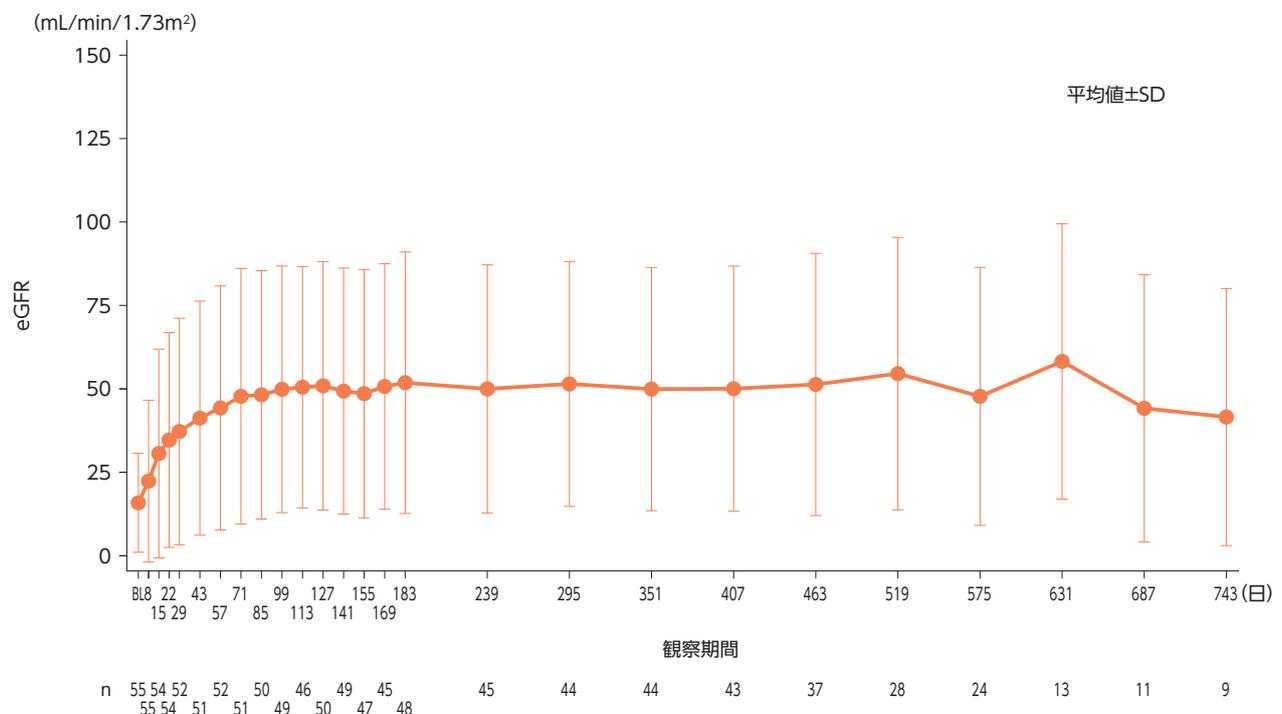


eGFRの測定値及びベースラインからの変化[副次評価項目、FAS]

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、50mL/min/1.73m²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/1.73m²であり、Day 15までに増加がみられ(23.29[20.637] mL/min/1.73m²)、Day 85は28.29(13.817)mL/min/1.73m²、初期評価期間の終了時点(Day 183)は29.00(15.824)mL/min/1.73m²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/1.73m²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10mL/min/1.73m²として補完した。

臨床成績

●透析の有無[副次評価項目、FAS]

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]

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ステージの低下を維持していました。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

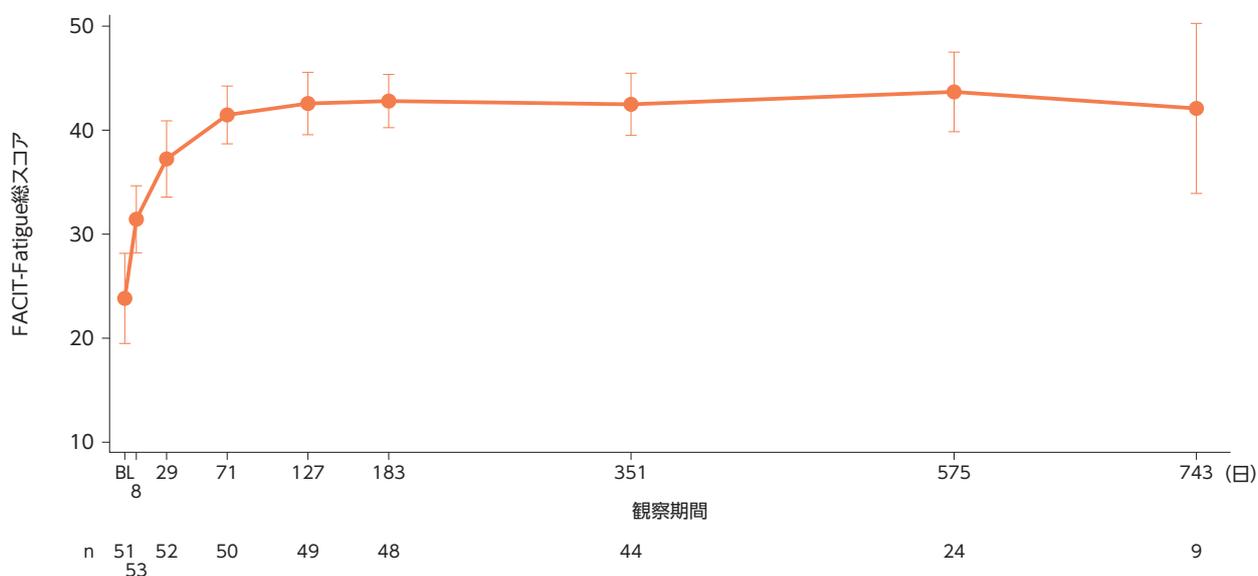
ベースラインの CKDステージ	Day 407のCKDステージ (N=42)					
	1 n(%)	2 n(%)	3A n(%)	3B n(%)	4 n(%)	5 n(%)
1(n=0)	0	0	0	0	0	0
2(n=2)	1(2.4)	1(2.4)	0	0	0	0
3A(n=1)	1(2.4)	0	0	0	0	0
3B(n=2)	2(4.8)	0	0	0	0	0
4(n=7)	0	1(2.4)	0	3(7.1)	1(2.4)	2(4.8)
5(n=30)	4(9.5)	6(14.3)	5(11.9)	1(2.4)	5(11.9)	9(21.4)
合計	8(19.0)	8(19.0)	5(11.9)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

■ : 低下、□ : 変化なし、■ : 悪化

●参考情報 : 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]

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



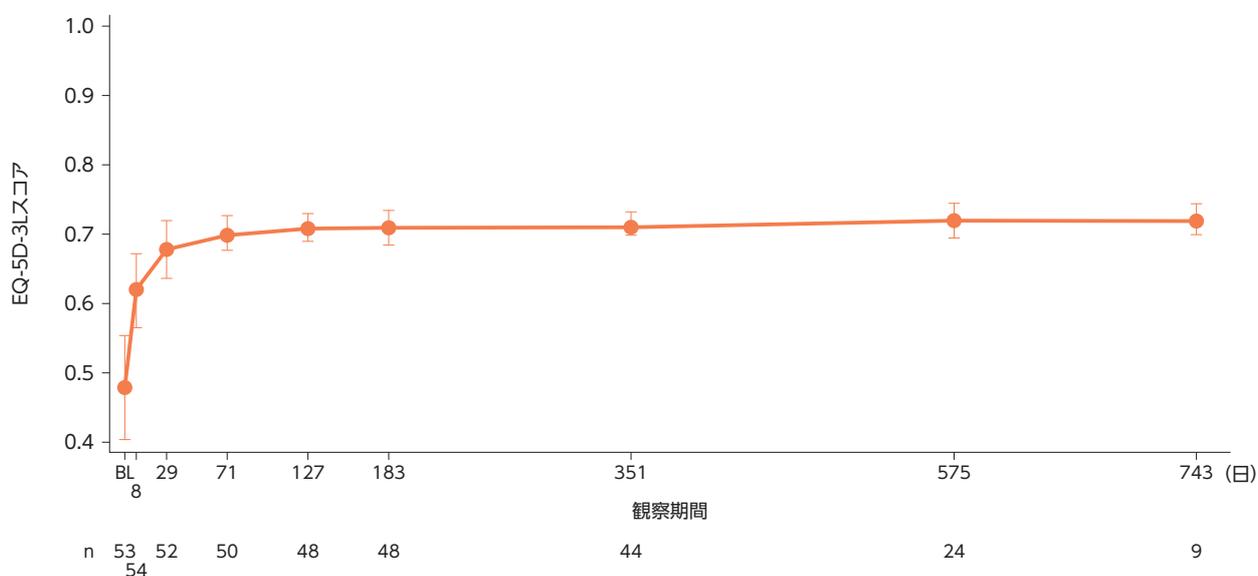
臨床成績

●参考情報：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]

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

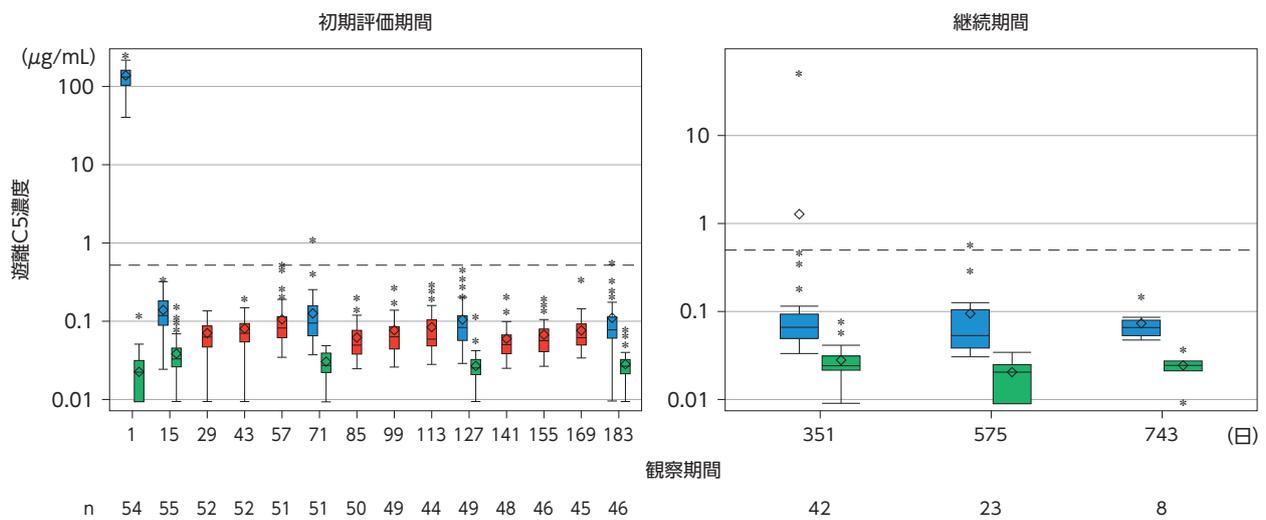


●薬力学的効果

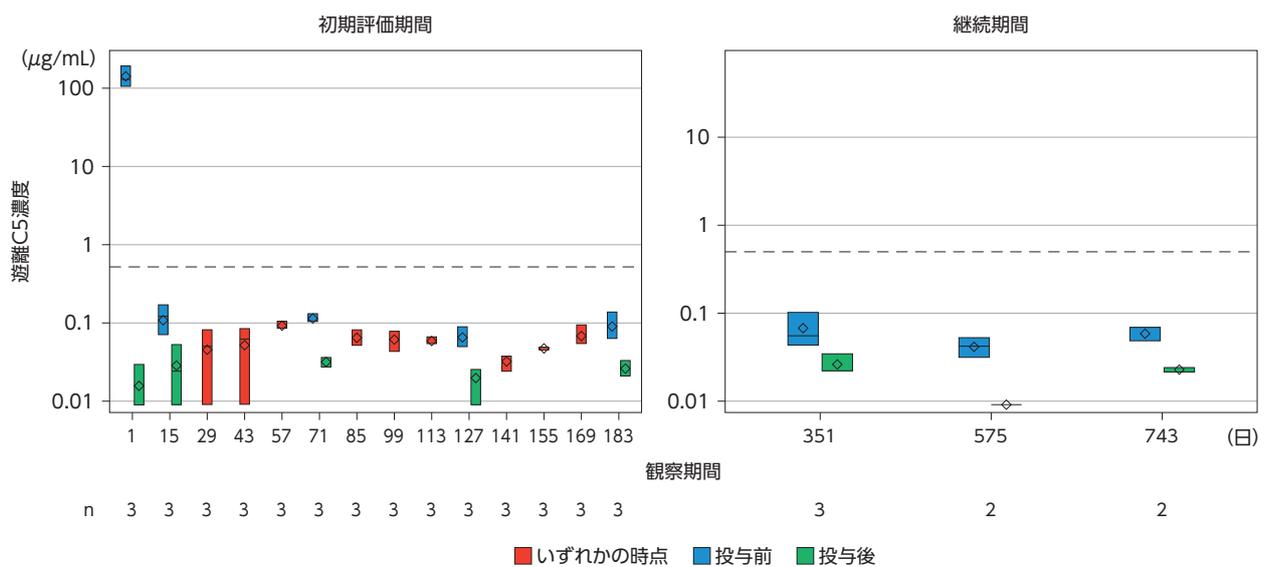
血清中の遊離C5は、投与期間全体を通して、急速、完全かつ持続的に阻害（投与後30分以内に測定した血清中遊離C5濃度が $0.5\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満）されました。3例で $0.5\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の血清中遊離C5濃度が4回観察されましたが、血清中遊離C5濃度測定のために採取された全ての検体の99.5%超で、測定値は $0.5\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満でした。また、全ての日本人集団で、投与期間全体を通して全ての血清中遊離C5濃度が $0.5\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満でした。

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

●全集団



●日本人集団



---: 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3四分位数及び第1四分位数を示す。ひげは第1四分位数及び第3四分位数の $1.5\times$ 四分位範囲を表す。

臨床成績

●安全性

継続期間(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^{*}、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。

^{*}MedDRAの基本語では非定型溶血性尿毒症症候群である。

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)¹⁴⁾

14) 社内資料 : 非典型溶血性尿毒症症候群の小児患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (ALXN1210-aHUS-312) (2020年9月25日承認、CTD2.7.2.2.2.7.6.2)

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) を抑制するためのユルトミリス[®]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、

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

対象

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)

主な組み入れ基準

1. 年齢が18歳未満で体重が5kg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 $150,000/\mu\text{L}$ 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 $150,000/\mu\text{L}$ 以上
 - c. Schwartz推算式を用いたeGFRが $30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ を上回っていた
5. 腎移植患者のうち、以下のいずれかに該当した患者
 - a. 現在の腎移植以前にaHUSの既往歴がある
 - b. aHUSの既往歴が明らかになっていないが、CNI又はmTORiによる免疫抑制療法の用法・用量を変更 (中断又は減量等) 後4日以上持続するTMAが確認された

6. 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600~3,000mgを開始用量とし、初回投与2週後に1回300~3,600mg、以降4週又は8週ごとに1回300~3,600mgを点滴静注する。

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

6. 分娩後にTMAを発症した患者のうち、分娩後3日を超えて持続するTMAが確認された患者
7. ユルトミリス®投与の開始前3年以内又は開始時に髄膜炎菌ワクチンを接種している患者。ユルトミリス®投与開始前2週間以内に髄膜炎菌ワクチンを接種した場合は、ワクチン接種から2週間が経過するまで適切な抗生物質を予防投与するものとした。ユルトミリス®投与開始前に髄膜炎菌ワクチンを接種していなかった場合は、ワクチンを接種するまで及び接種してから2週間以上は抗生物質を予防投与するものとした。ワクチン接種を受けられない患者は、全投与期間及び最終投与後8ヵ月間は、抗生物質の予防投与を受けなければならないこととした
8. インフルエンザ菌b型(Hib)ワクチン及び肺炎球菌ワクチンを接種している患者
9. 妊娠可能な女性患者及び妊娠可能な女性パートナーがいる男性患者は、治験薬の投与期間中及び最終投与後の8ヵ月間は、治験実施計画書に示した避妊に関するガイダンスに従う

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20kg以上の患者は8週間隔で、20kg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5kg以上10kg未満	600*	300	4週間隔
体重10kg以上20kg未満	600	600	4週間隔
体重20kg以上30kg未満	900	2,100	8週間隔
体重30kg以上40kg未満	1,200	2,700	8週間隔
体重40kg以上60kg未満	2,400	3,000	8週間隔
体重60kg以上100kg未満	2,700	3,300	8週間隔
体重100kg以上	3,000	3,600	8週間隔

※ 最初に設定した初回用量は300mgであったが、事前に規定されていた初回小児PK/PD解析(5kg以上40kg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、5kg以上10kg未満の体重群では600mg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20g/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)

※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20g/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解析及び評価した。

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

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

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)
コルトミリス®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(14.64)	41.6(19.01)
身長、平均(SD)、cm	111.2(24.03)	144.0(37.07)
aHUS症状の初発時の年齢、平均(SD)、歳	5.51(3.579)	4.27(3.185)
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	60.39(32.613)	287.90(74.596)
LDH値、平均(SD)、U/L	2,223.47(1,321.118) [†]	219.40(56.850)
ヘモグロビン値、平均(SD)、g/L	74.42(17.387)	131.50(11.311)
eGFR、平均(SD)、mL/min/1.73m ²	26.4(21.17)	104.90(29.545)
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]

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。ユルトミリス®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。

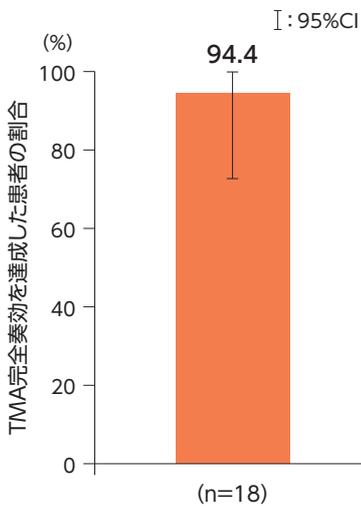
*血小板数の正常化($150 \times 10^9/L$ 以上)及びLDH値の正常化(246U/L以下)を満たす場合とした。

● コホート1 : 52週のカットオフ時点のTMA完全奏効[FAS]

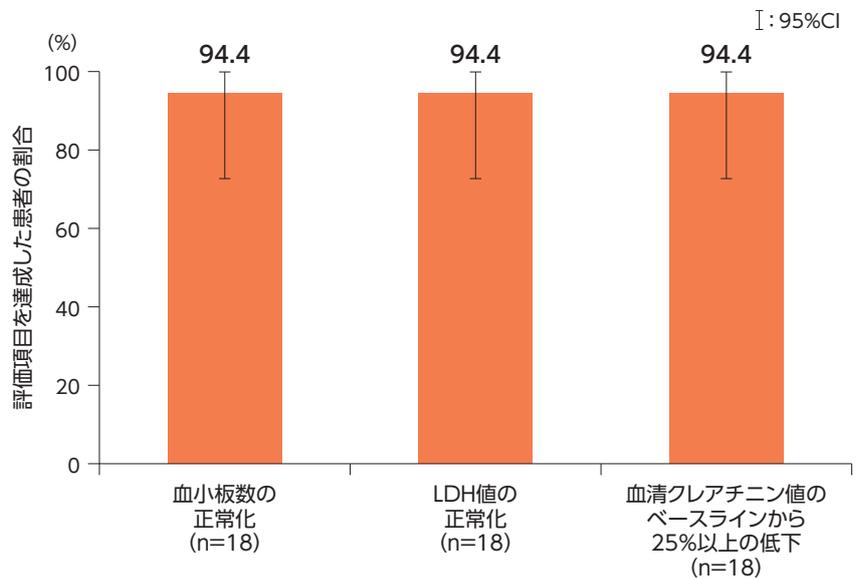
継続期間に3例がTMA完全奏効を達成し(2例がDay 295、1例がDay 351)、データカットオフ日までのTMA完全奏効は、94.4% (95%CI : 72.7~99.9) (17/18例) で達成されました。血小板数の正常化、LDH値の正常化、血清クレアチニン値のベースラインから25%以上の低下は、いずれも94.4% (17/18例) で達成されました。

また、日本人集団のサブグループ解析の1例は、初期評価期間中に認められたTMA完全奏効が継続期間でも維持されました。

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

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〉

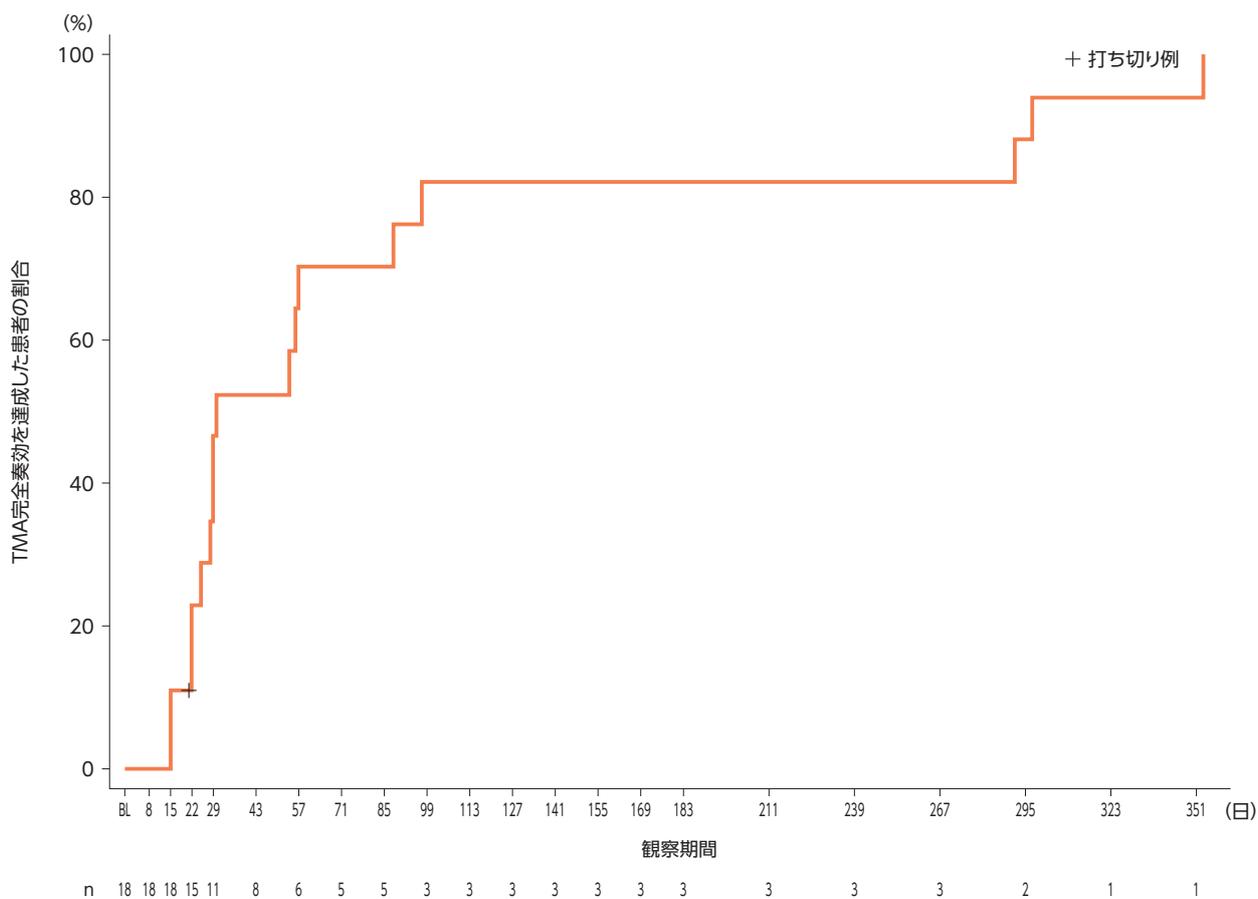
9.7.2 体重5kg未満の小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

● コホート1：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30日(95%CI：22.0～88.0)で、その範囲は初回投与後15日から351日でした。

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

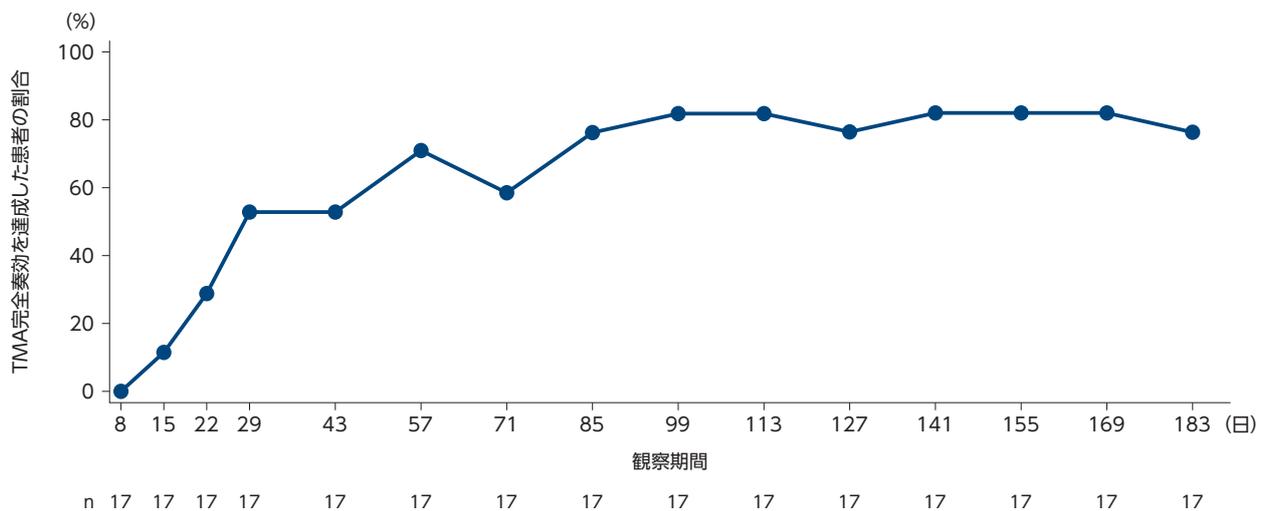
● コホート1：TMA完全奏効の経時的推移 [副次評価項目、FAS]

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まで完全奏効の達成状態が維持されました。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/正常化の維持が認められました。

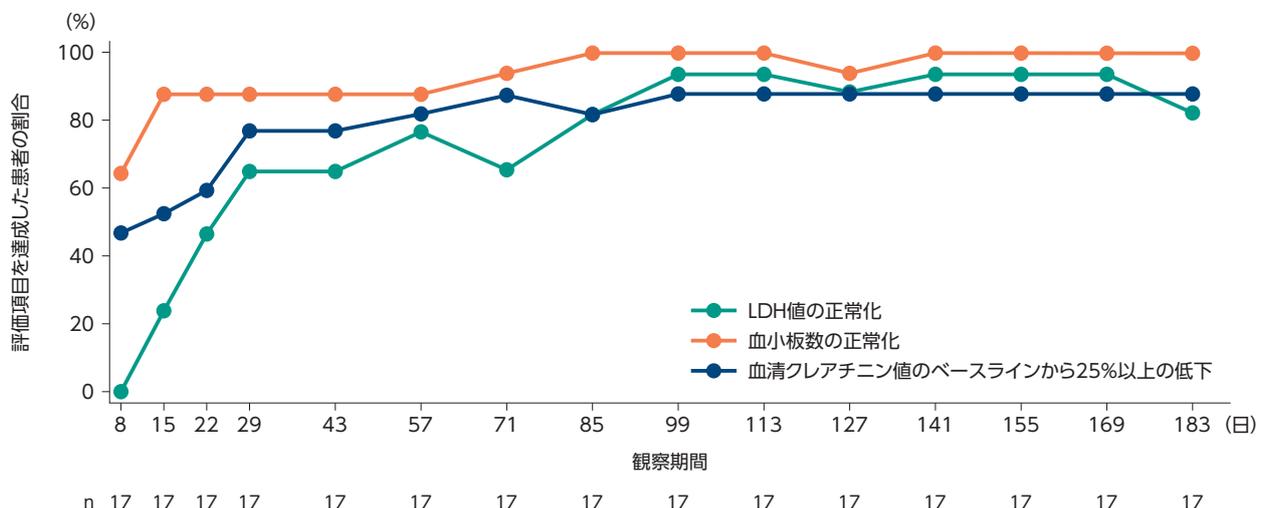
初期評価期間で血小板数の正常化を達成した17例中15例、LDH値の正常化を達成した16例中4例、血清クレアチニン値のベースラインから25%以上の低下を達成した15例中9例は、Day 15までに達成していました。継続期間中に1例がLDH値の正常化、2例が血清クレアチニン値のベースラインから25%以上の低下を達成しました。データカットオフ日の時点までに、1例を除く全ての患者で血小板数の正常化、9例でLDH値の正常化、14例で血清クレアチニン値のベースラインから25%以上の低下が維持されました。

また、日本人集団のサブグループ解析の1例は、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)

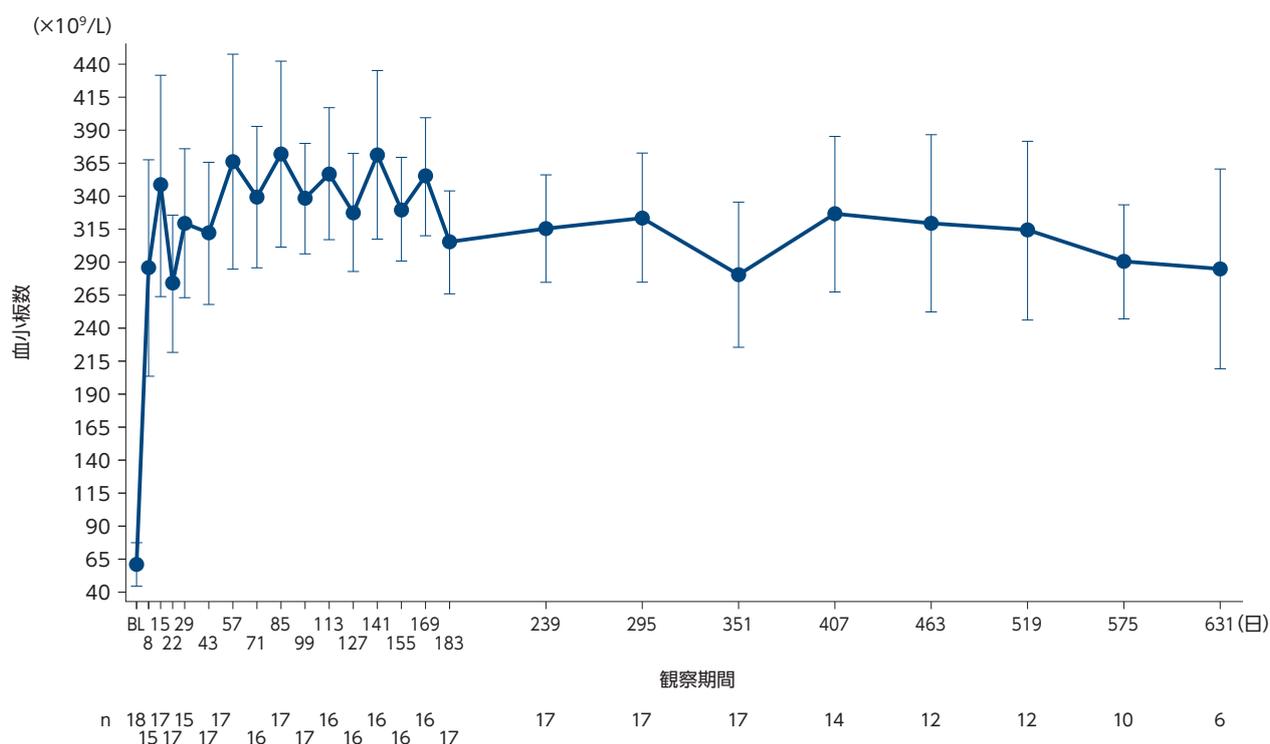


● コホート1：血液学的パラメータの測定値及びベースラインからの変化量 [副次評価項目、FAS]

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、これはデータカットオフ日の時点まで維持されました。

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (抜粋)

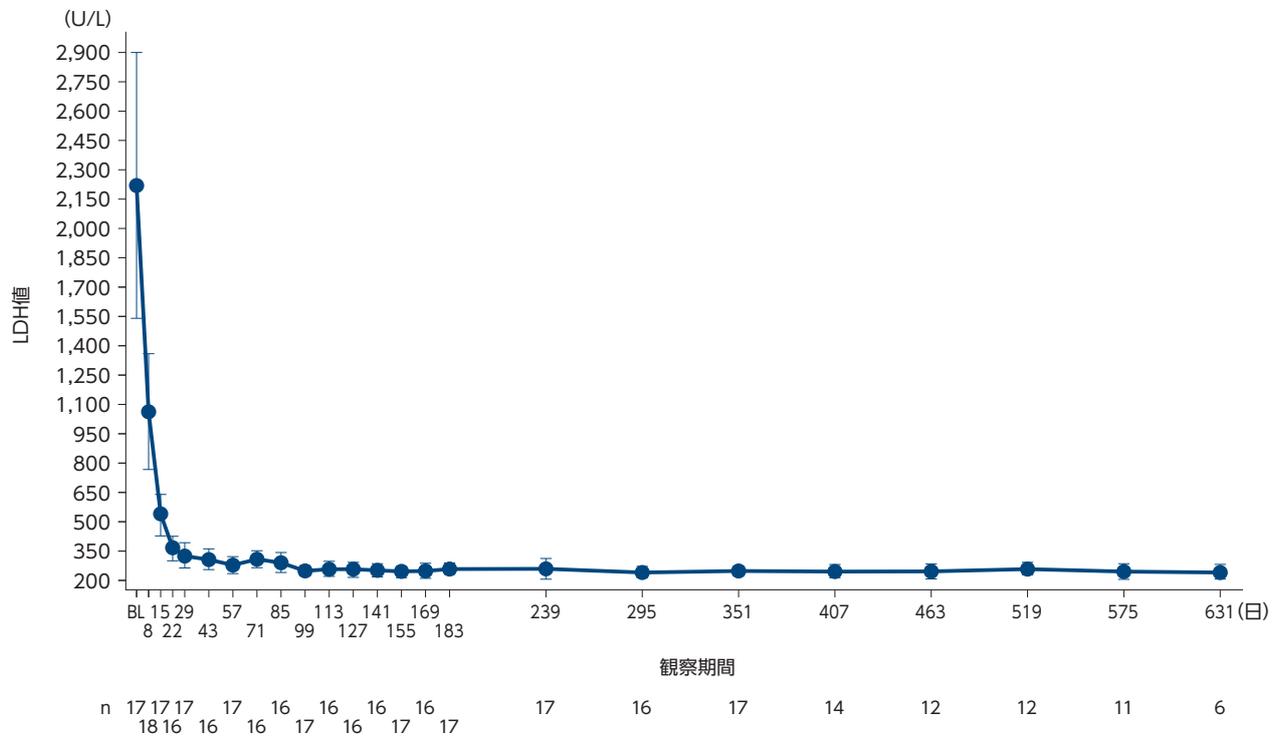
9.7 小児等

〈非典型型溶血性尿毒症症候群〉

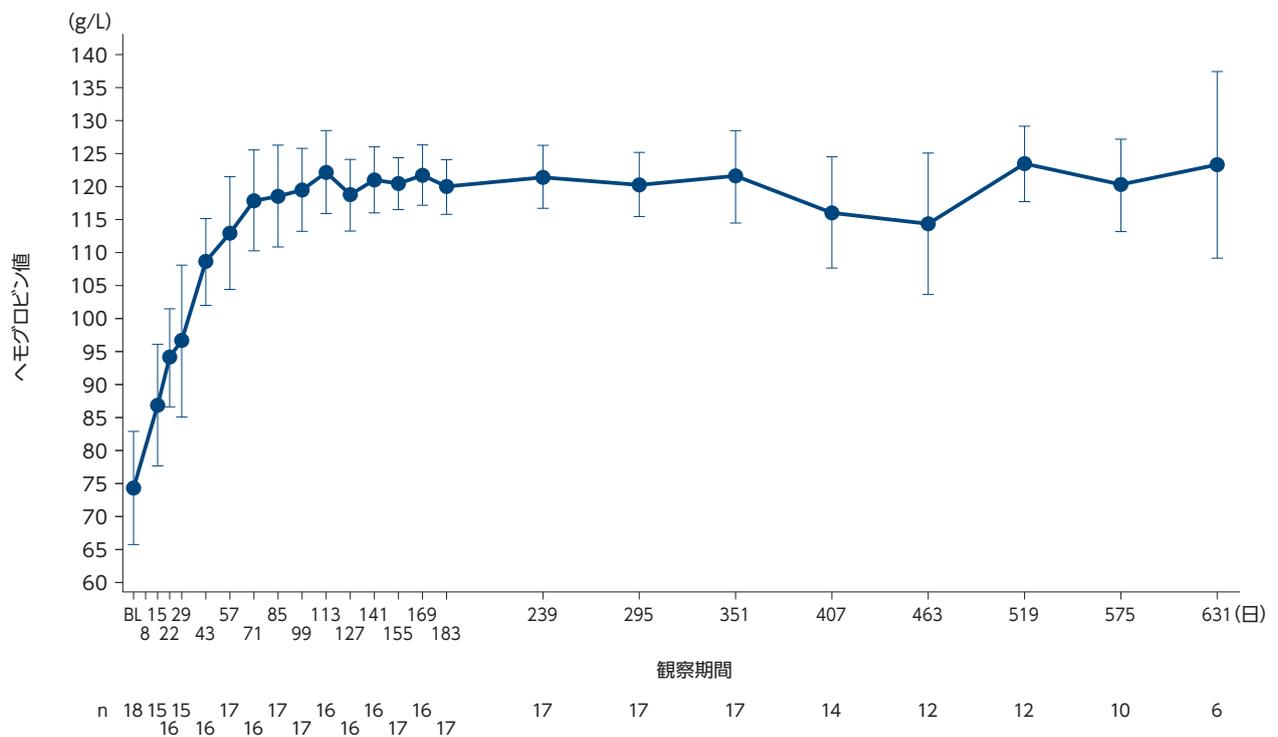
9.7.2 体重5kg未満の小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

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

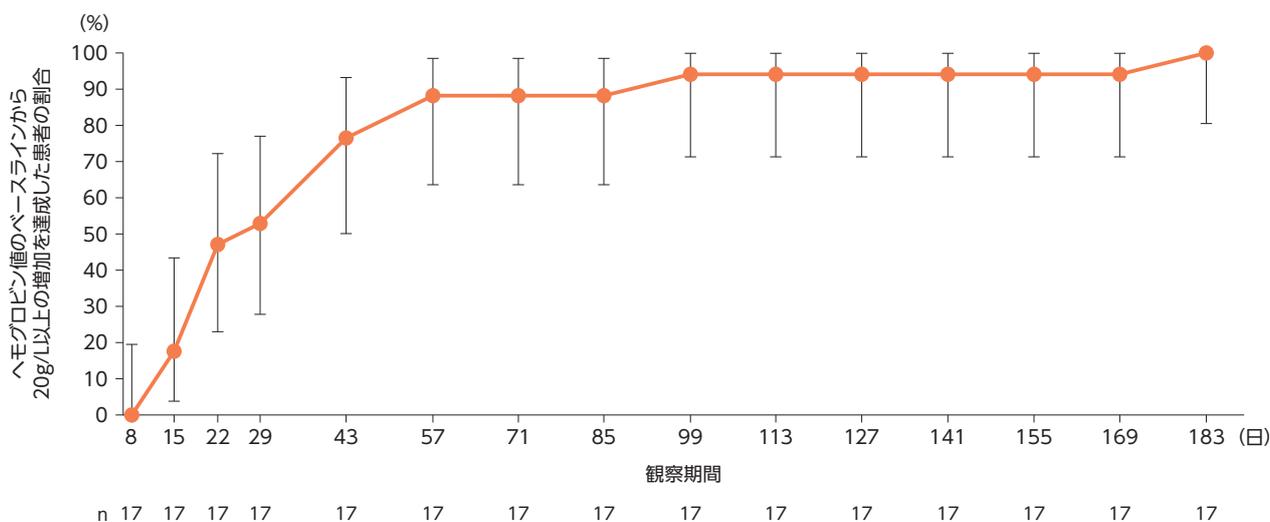


● コホート1：ヘモグロビン値のベースラインから20g/L以上の増加[副次評価項目、FAS]

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20g/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20g/L以上の増加を達成し、データカットオフ日の時点まで維持されました。

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

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

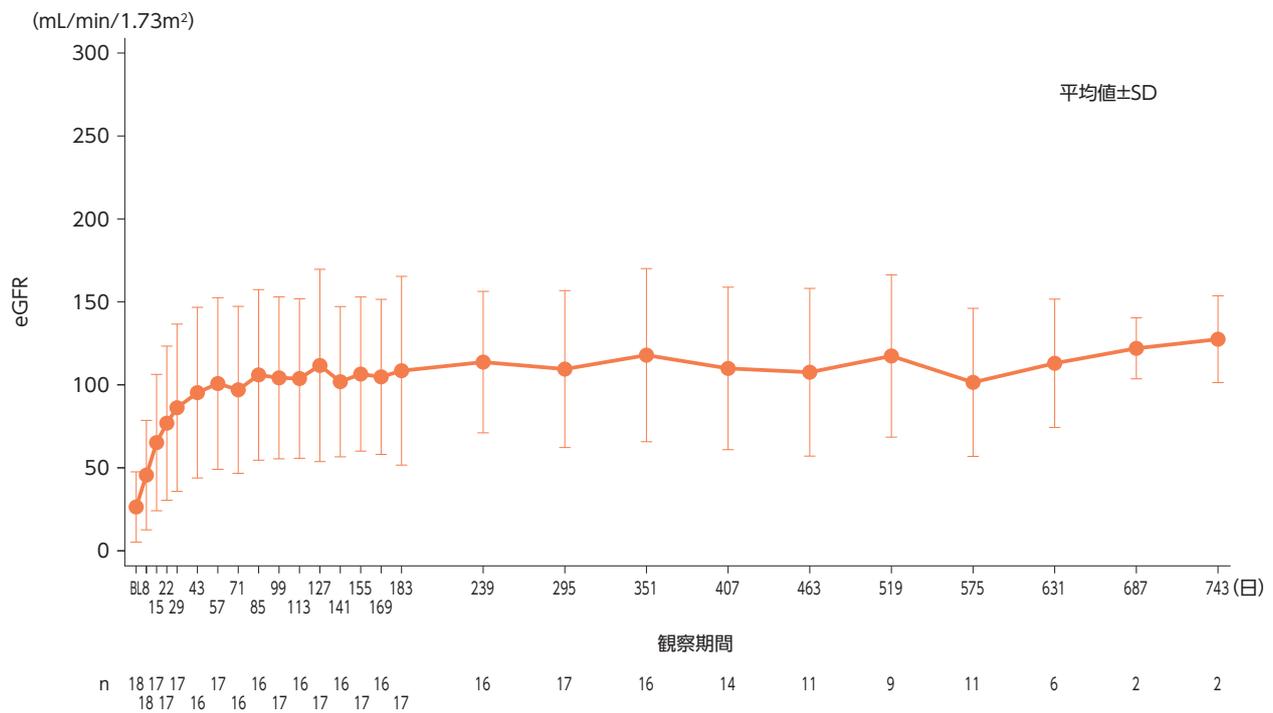
臨床成績

● 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]

eGFRの平均値(SD)はベースライン時の26.4(21.17)mL/min/1.73m²から、26週間の初期評価期間の終了時には108.5(56.87)mL/min/1.73m²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例で100mL/min/1.73m²超を維持していました。

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10.0mL/min/1.73m²から、26週間の初期評価期間の終了時には125.0mL/min/1.73m²に増加しました。継続期間の最終評価時(Day 743)では146.0mL/min/1.73m²でした。

eGFRの推移



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

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

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

●コホート1：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]

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、継続期間も維持されました。

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

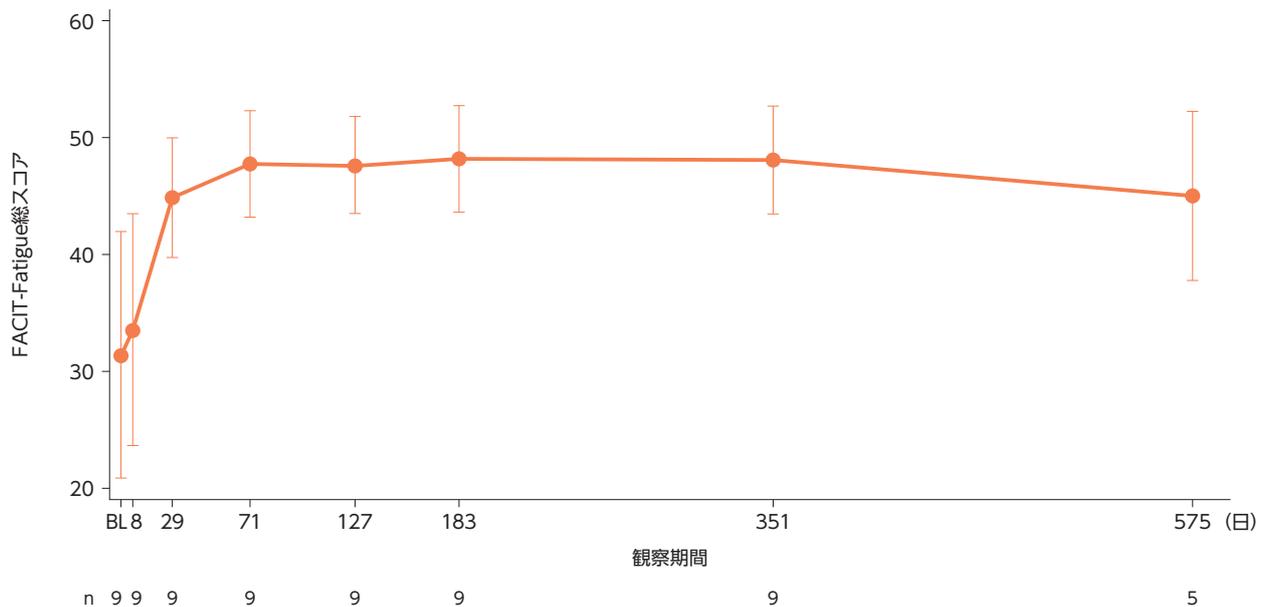
臨床成績

●参考情報：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]

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

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〉

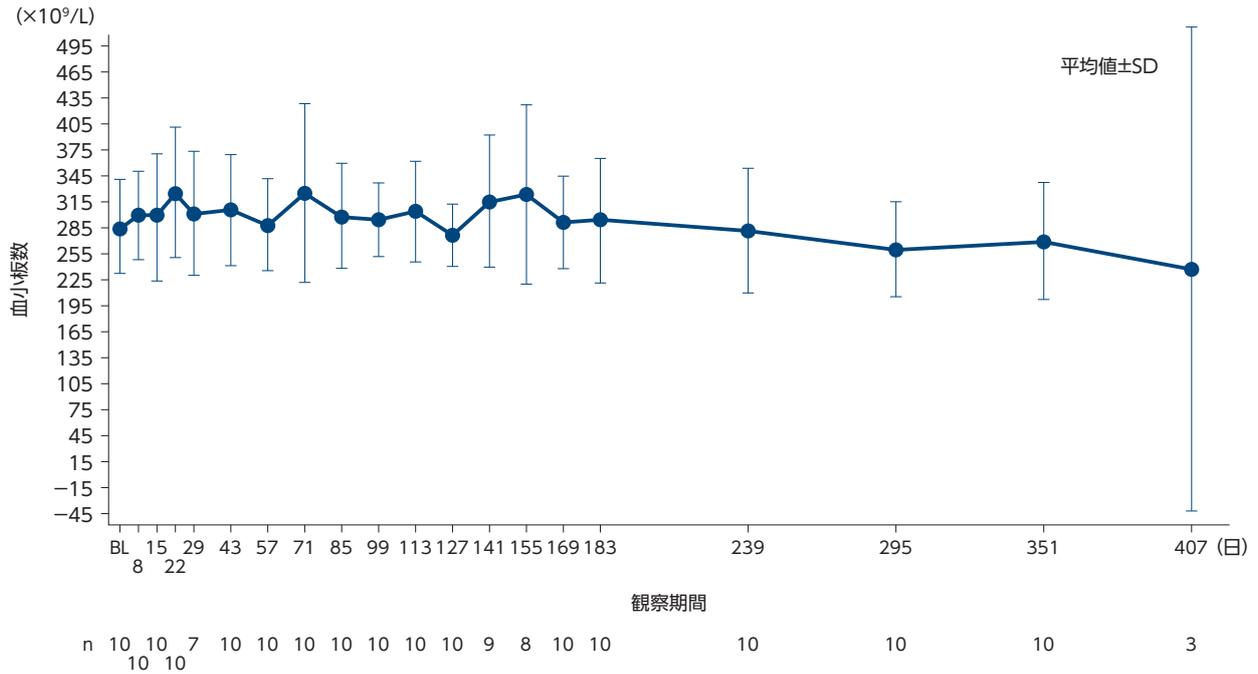
9.7.2 体重5kg未満の小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

● 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]

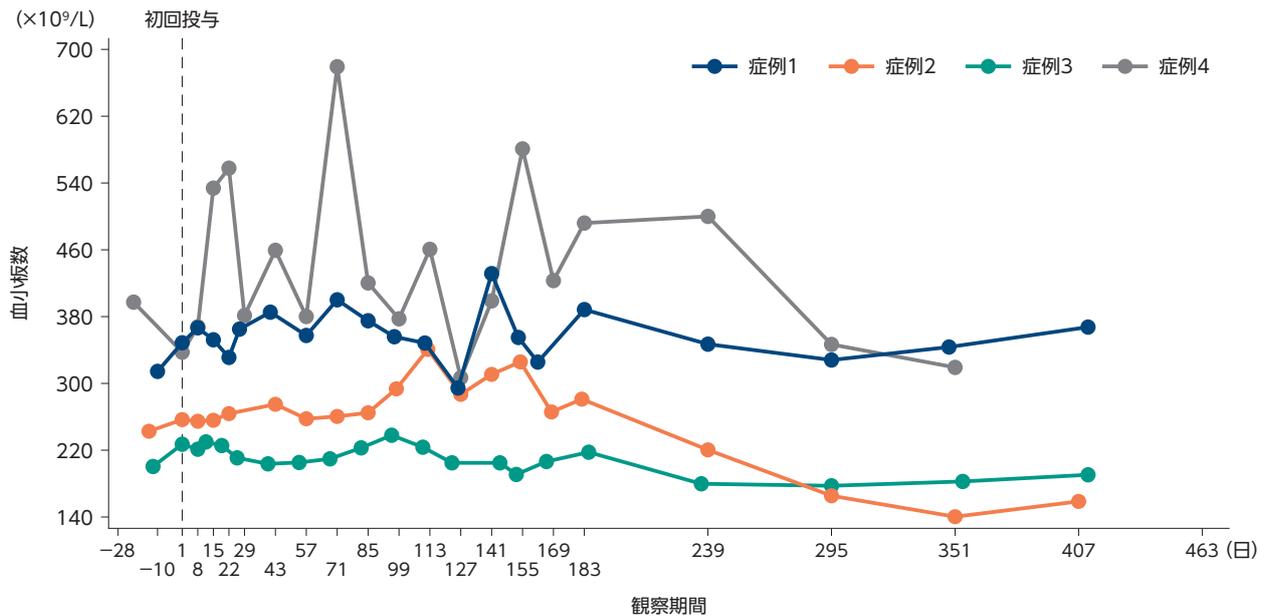
26週間の初期評価期間中及び継続期間の52週完了時まで、血小板数、LDH値、ヘモグロビン値は安定していました。

血小板数の推移

● 全集団



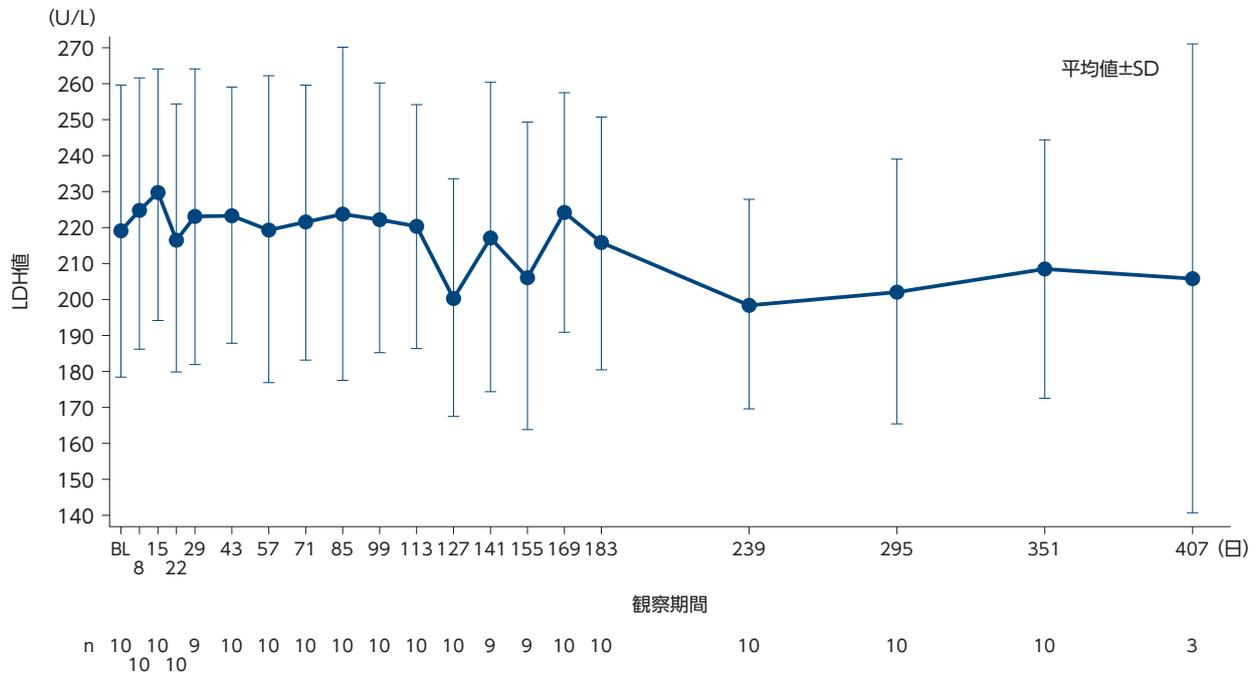
● 日本人集団 (サブグループ解析)



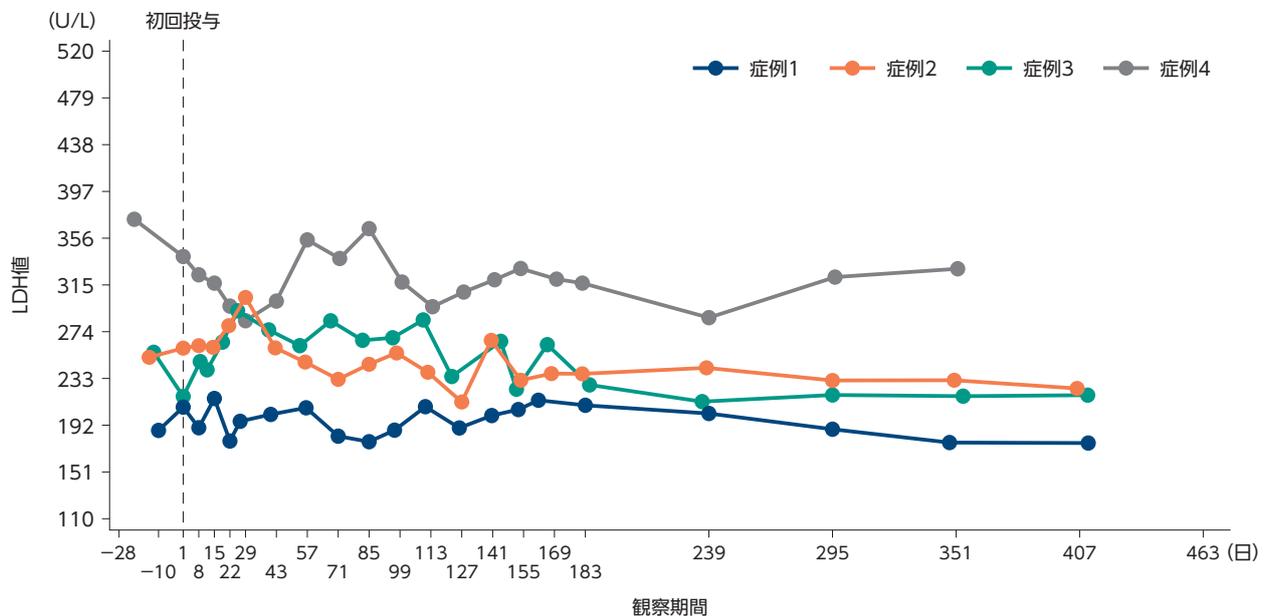
臨床成績

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (抜粋)

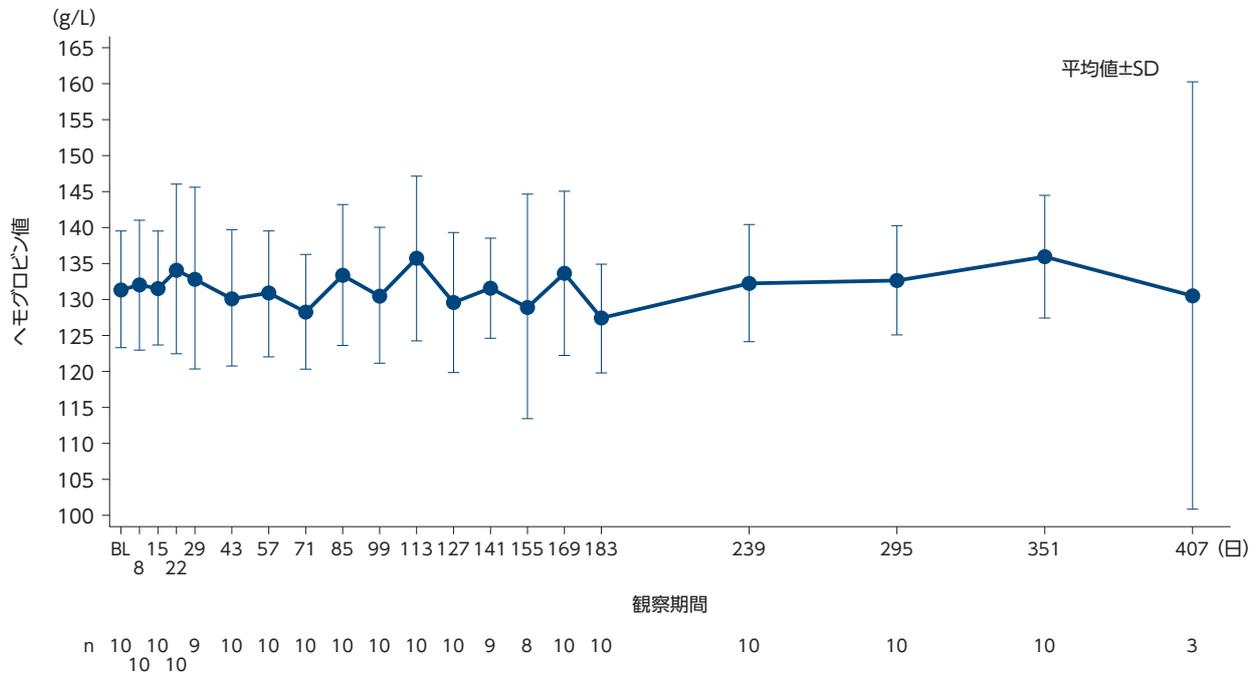
9.7 小児等

〈非典型型溶血性尿毒症症候群〉

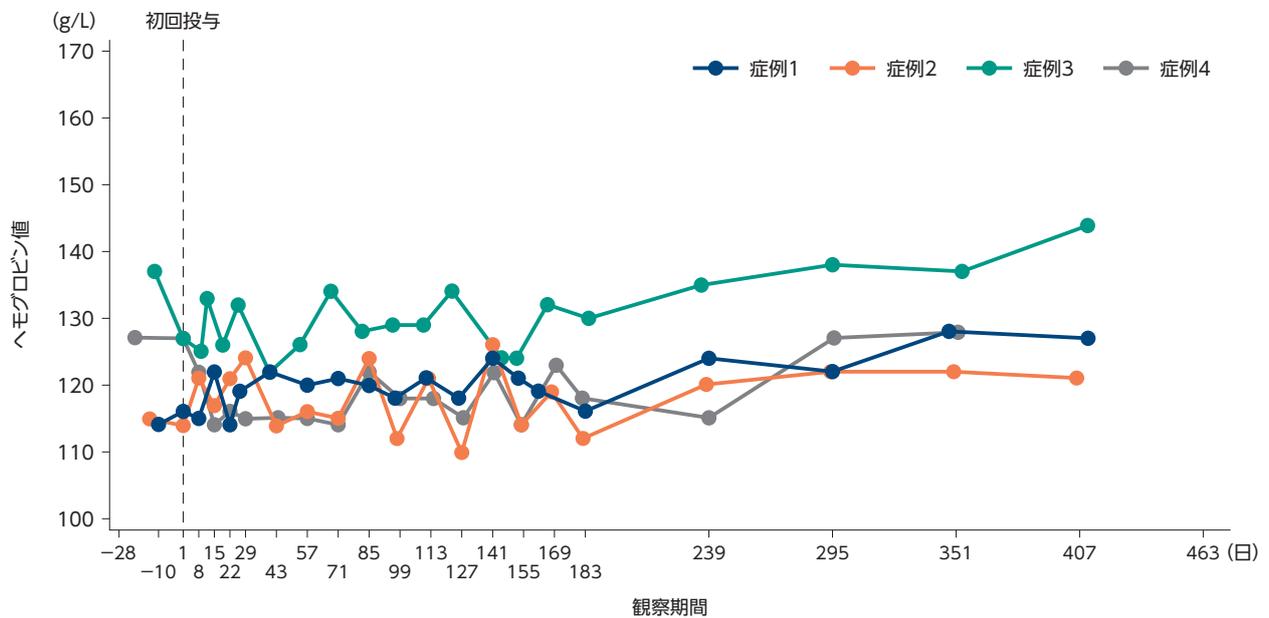
9.7.2 体重5kg未満の小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

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)

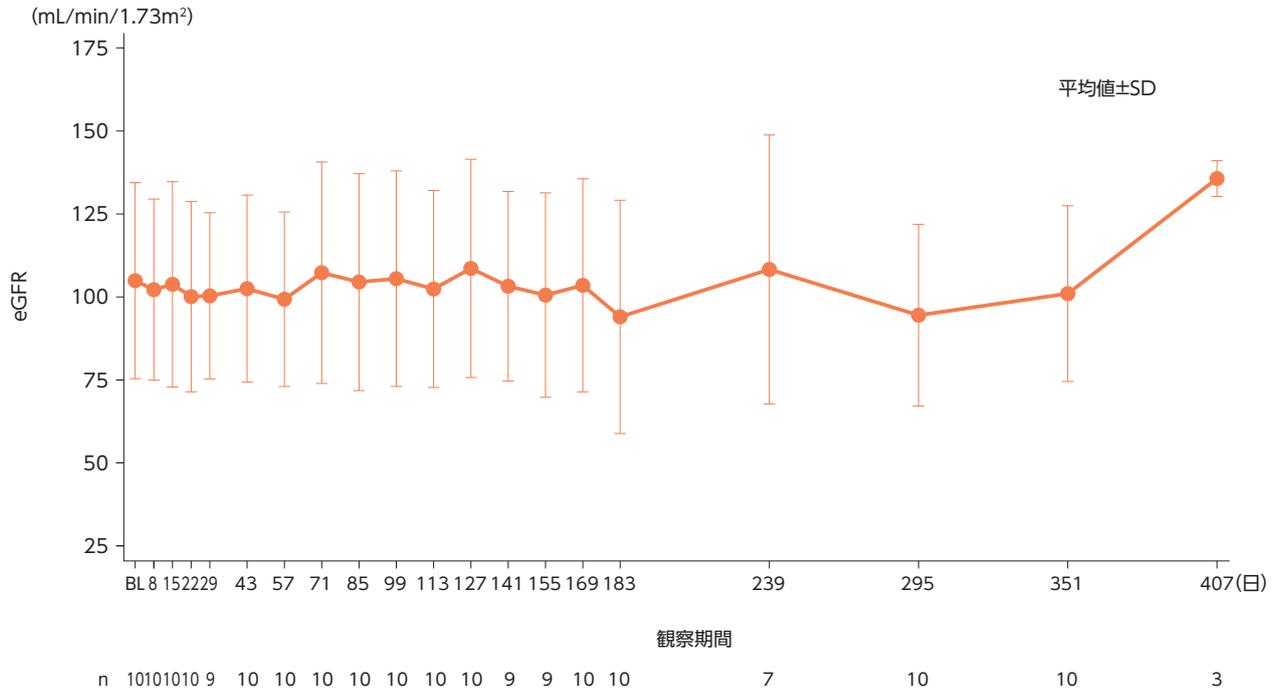


臨床成績

● 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、10例全例のeGFRは安定していました。

eGFRの推移



透析を受けている患者のeGFRは10mL/min/1.73m²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600~3,000mgを開始用量とし、初回投与2週後に1回300~3,600mg、以降4週又は8週ごとに1回300~3,600mgを点滴静注する。

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

●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]

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までステージ1を維持しました。

●参考情報：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]

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)と安定していました。

臨床成績

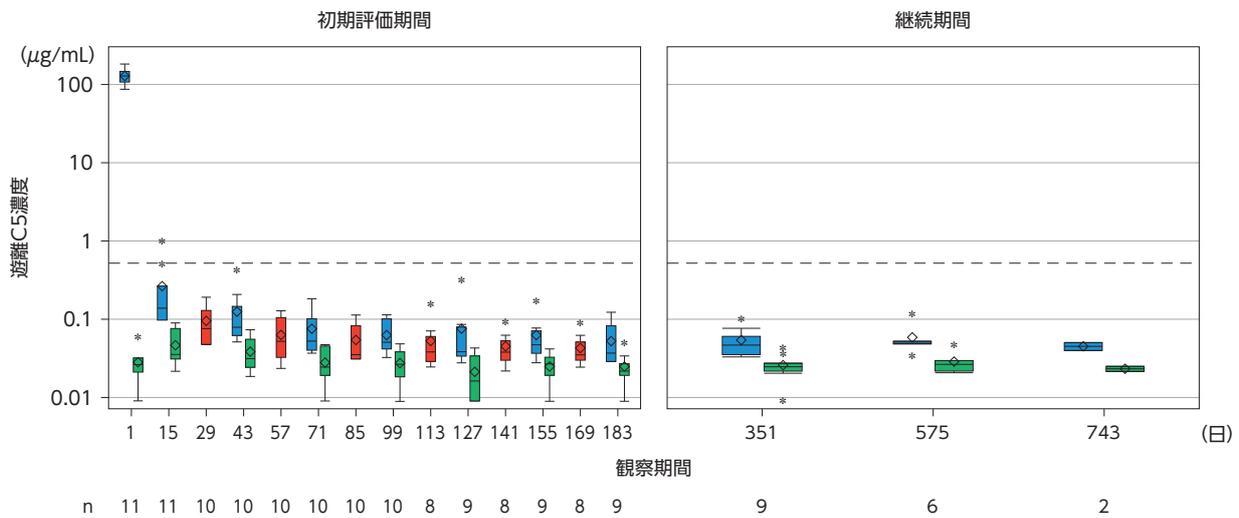
●薬力学的効果

<コホート1>

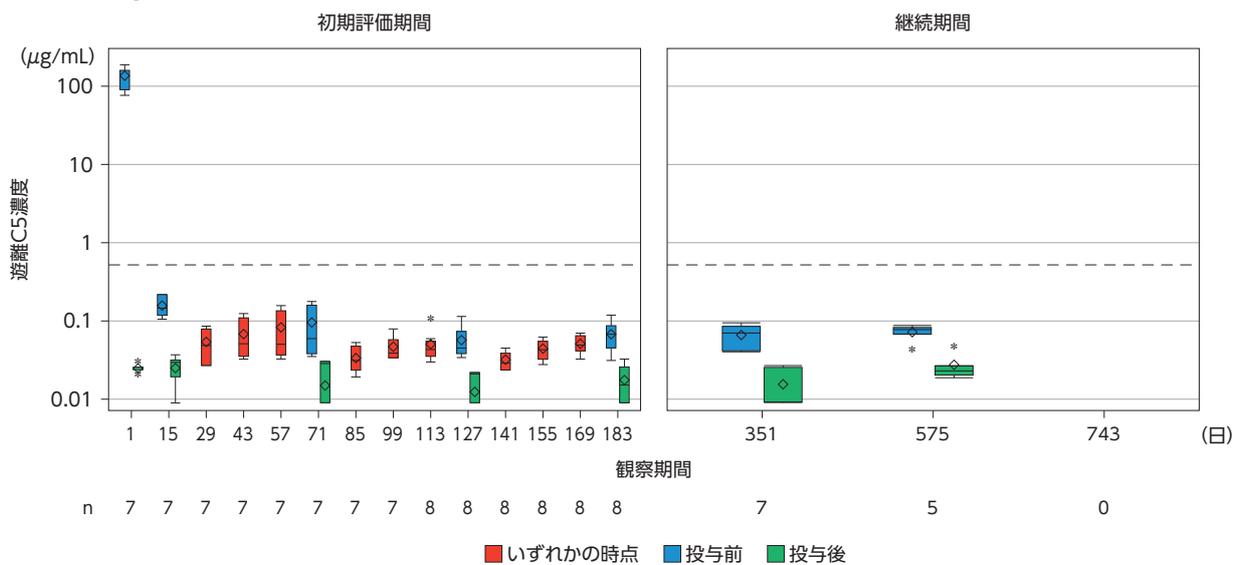
血清中の遊離C5は、急速かつ完全に阻害(投与後30分以内に測定した血清中遊離C5濃度が $0.5\mu\text{g/mL}$ 未満)され、投与期間を通して阻害作用が維持されました。日本人以外の患者2例のベースライン後の測定値2点を除き(ともにDay 15)、全て $0.5\mu\text{g/mL}$ 未満でした。継続期間では、全て $0.5\mu\text{g/mL}$ 未満でした。

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



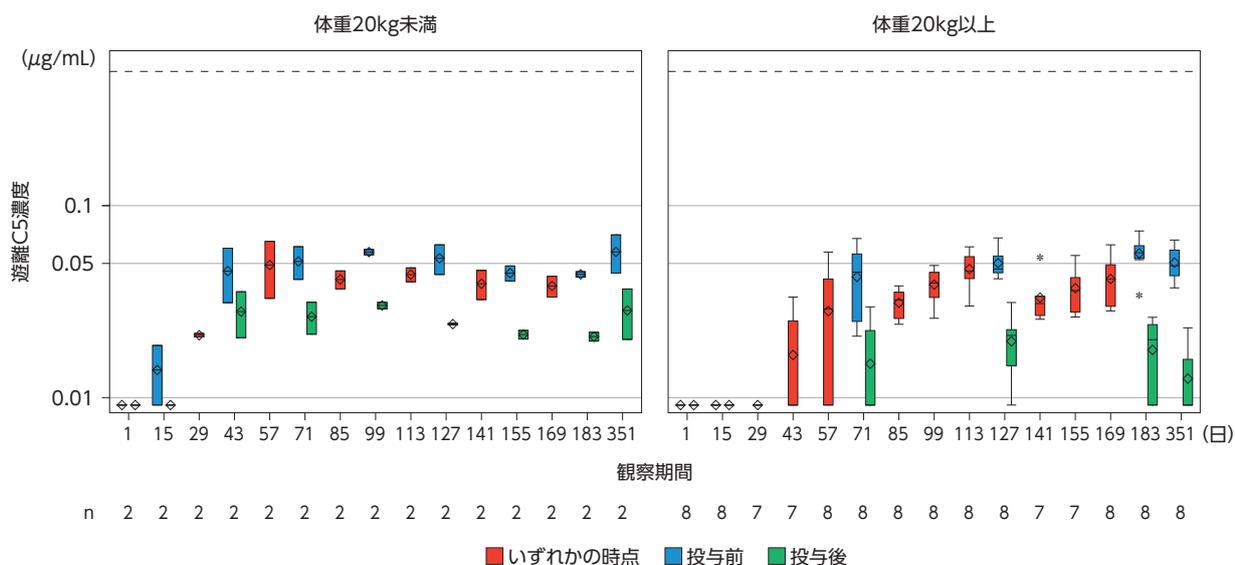
■ いずれかの時点 ■ 投与前 ■ 投与後

---: 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3四分位数及び第1四分位数を示す。ひげは第1四分位数及び第3四分位点の $1.5\times$ 四分位範囲を表す。

<コホート2>

血清中の遊離C5は、完全な阻害(投与後30分以内に測定した血清中遊離C5濃度が $0.5\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満)が認められ、全例で全ての評価時点で投与期間を通して阻害作用が維持されました。

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3四分位数及び第1四分位数を示す。ひげは第1四分位数及び第3四分位点の $1.5\times$ 四分位範囲を表す。

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 $600\sim 3,000\text{mg}$ を開始用量とし、初回投与2週後に1回 $300\sim 3,600\text{mg}$ 、以降4週又は8週ごとに1回 $300\sim 3,600\text{mg}$ 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 5kg 未満の小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

臨床成績

●安全性

継続期間(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。

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)

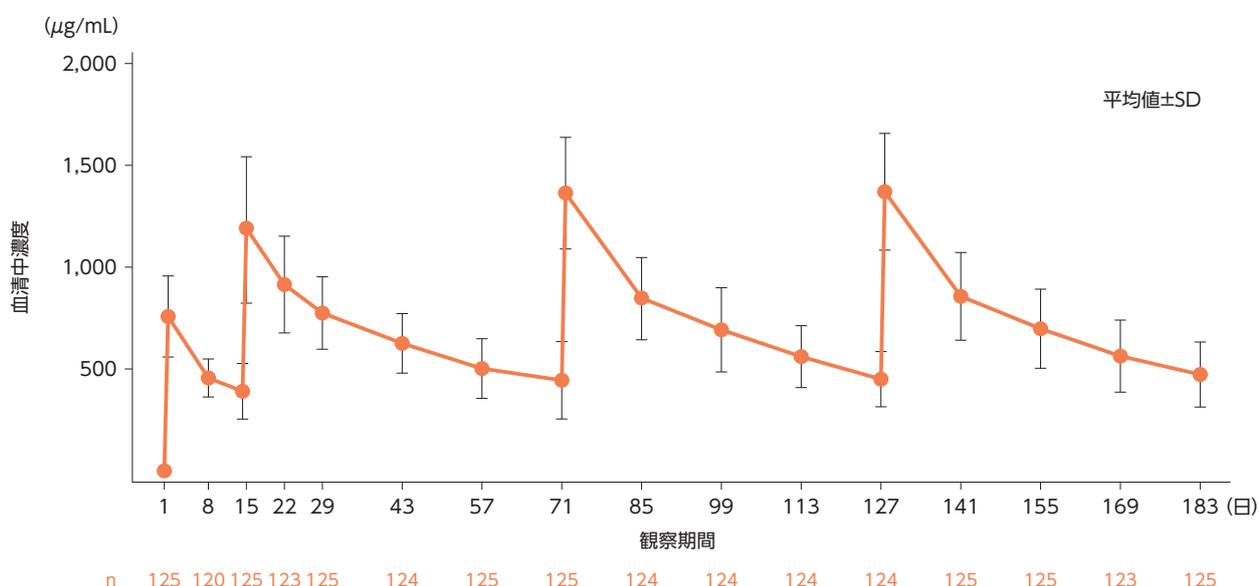
1. 吸収

(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、直ちにラブリズマブの血清中濃度が治療濃度域で定常状態に到達し、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維持されました。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~<60kg (n=41)	体重60~<100kg (n=79)	体重≥100kg (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~<60kg (n=41) ^a	体重60~<100kg (n=77) ^{b,c}	体重≥100kg (n=6)
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	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} ($\mu\text{g/mL}$)	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39.5kg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} ($\mu\text{g/mL}$)	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} ($\mu\text{g/mL}$)	平均値±SD	475±159	529±181
	中央値(範囲)	465(135~1,000)	482(322~1,000)
AUC_{τ} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	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)

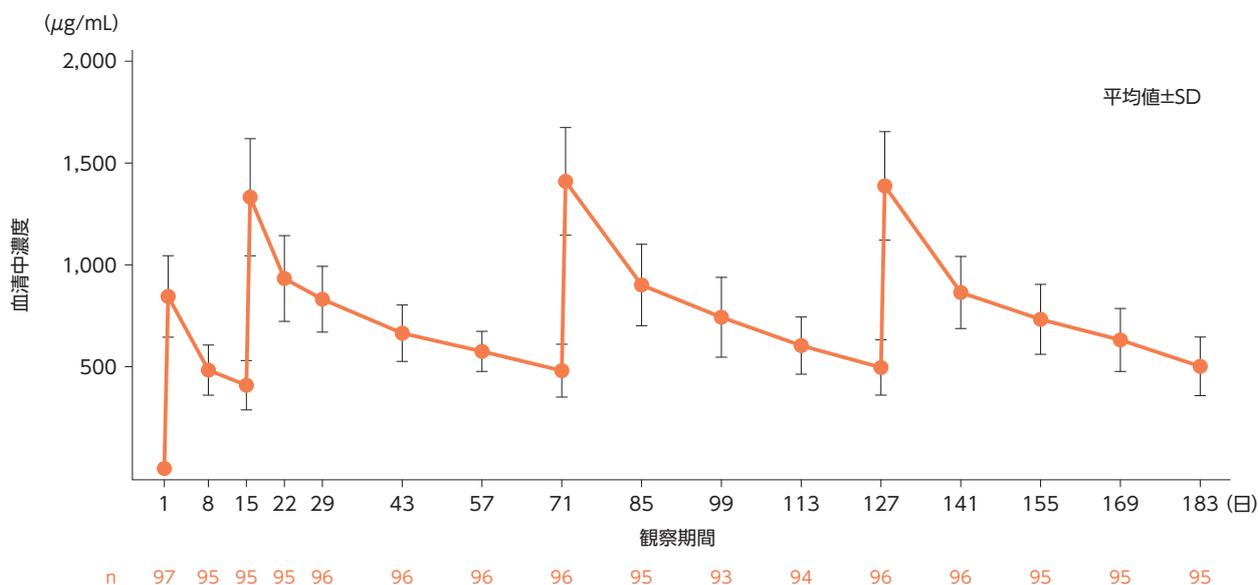
薬物動態

(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、直ちにラブリズマブの血清中濃度が治療濃度域で定常状態に到達し、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維持されました。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~<60kg	体重60~<100kg	体重≥100kg
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～<60kg	体重60～<100kg	体重≥100kg
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

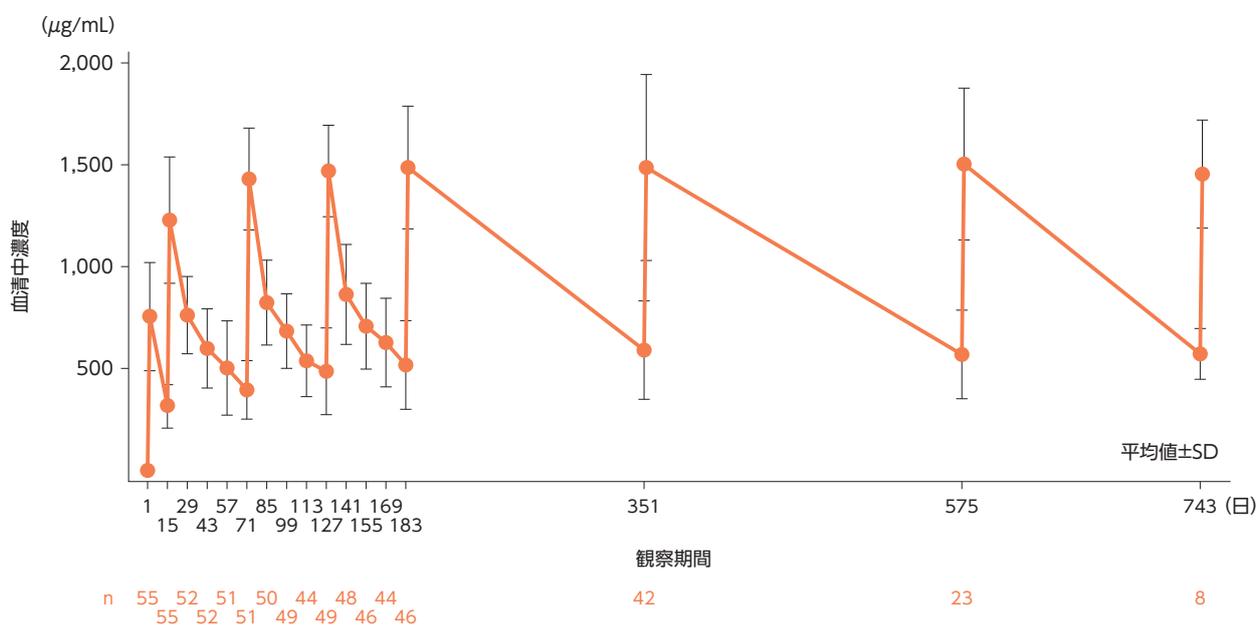
ラブリズマブの薬物動態に対する性別、人種、年齢(高齢者)、肝機能障害又は腎機能障害の影響を検討する正式な試験は実施していません。しかし、母集団PK解析の結果、健康人及びPNH患者において性別、年齢、人種、肝機能障害又は腎機能障害によるラブリズマブの薬物動態への影響は認められなかったことから用量調整は不要と判断されました。

(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)¹³⁾

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域濃度で定常状態に到達しました。初期評価期間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。また、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~<60kg (n=12)	体重60~<100kg (C _{max} : n=35、 C _{trough} : n=38)	体重≥100kg (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~<60kg (n=18)	体重60~<100kg (n=26)	体重≥100kg (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

薬物動態

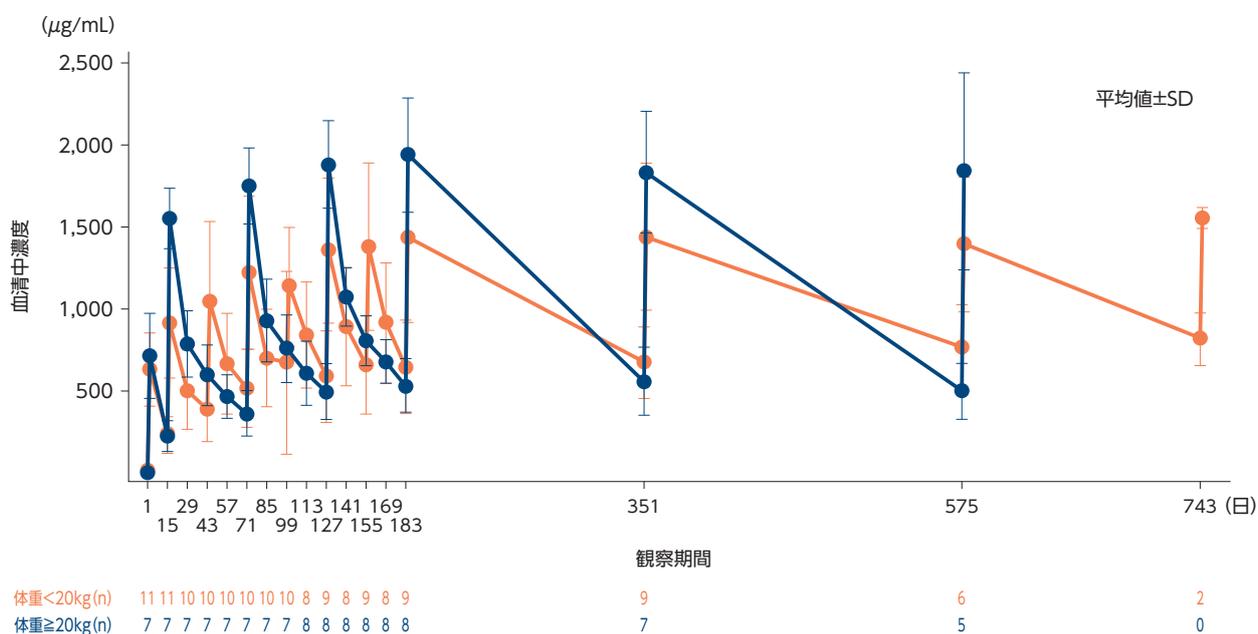
(5) 18歳未満のaHUS患者における血清中濃度(外国人及び日本人データ)¹⁴⁾

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定常状態に到達しました。体重区分が20kg未満の患者(4週に1回)と20kg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<20kg(4週に1回投与) (C _{max} : n=9, C _{trough} : n=10)	体重≥20kg(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<20kg (4週に1回投与) (n=8)	体重≥20kg (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<20kgはDay 155、体重≥20kg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)

〈非典型溶血性尿毒症症候群〉

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

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〉

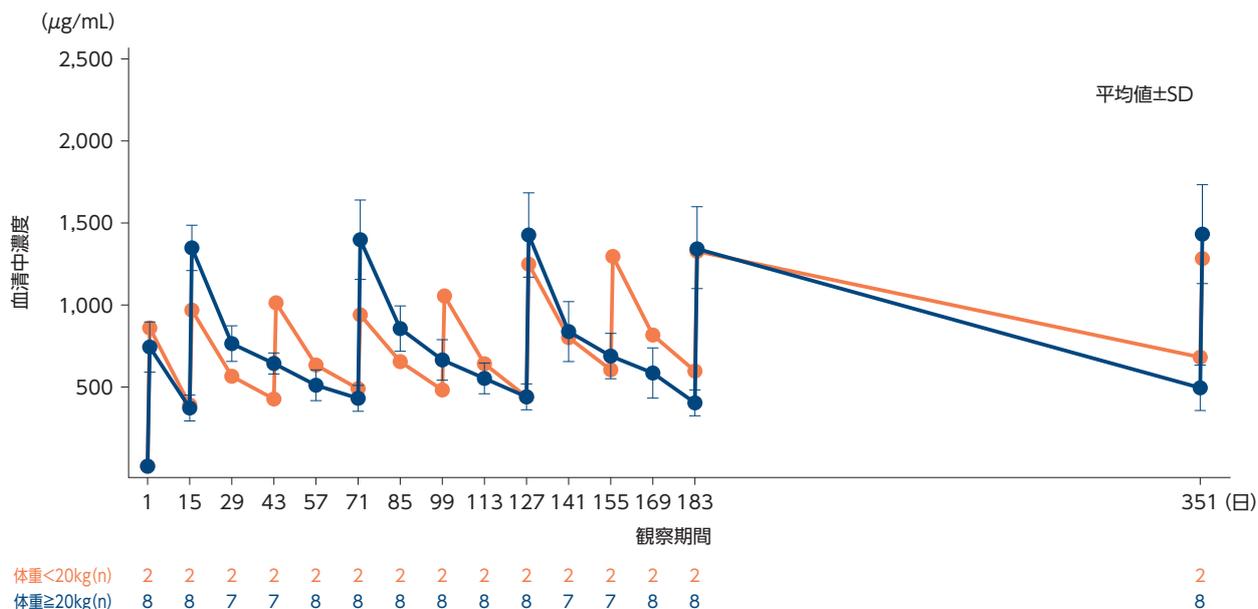
9.7.2 体重5kg未満の小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

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20kg未満の患者(4週に1回)と20kg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 < 20kg (4週に1回投与) (n=2)	体重 ≥ 20kg (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<20kg (4週に1回投与) (n=2)	体重≥20kg (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<20kgはDay 155、体重≥20kg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600~3,000mgを開始用量とし、初回投与2週後に1回300~3,600mg、以降4週又は8週ごとに1回300~3,600mgを点滴静注する。

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

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¹⁵⁾、12例)での中心コンパートメントの分布容積(Vc)の推定値の平均値±SDは 3.25 ± 0.36 L、末梢コンパートメントの分布容積(Vp)の推定値の平均値±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Vcの推定値の平均値±SDは 3.45 ± 0.65 L、Vpの推定値の平均値±SDは 1.91 ± 0.32 Lでした。健康成人とPNH患者で有意な差は認められませんでした。

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¹⁶⁾、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¹⁷⁾、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±SDは 49.7 ± 8.9 日でした。

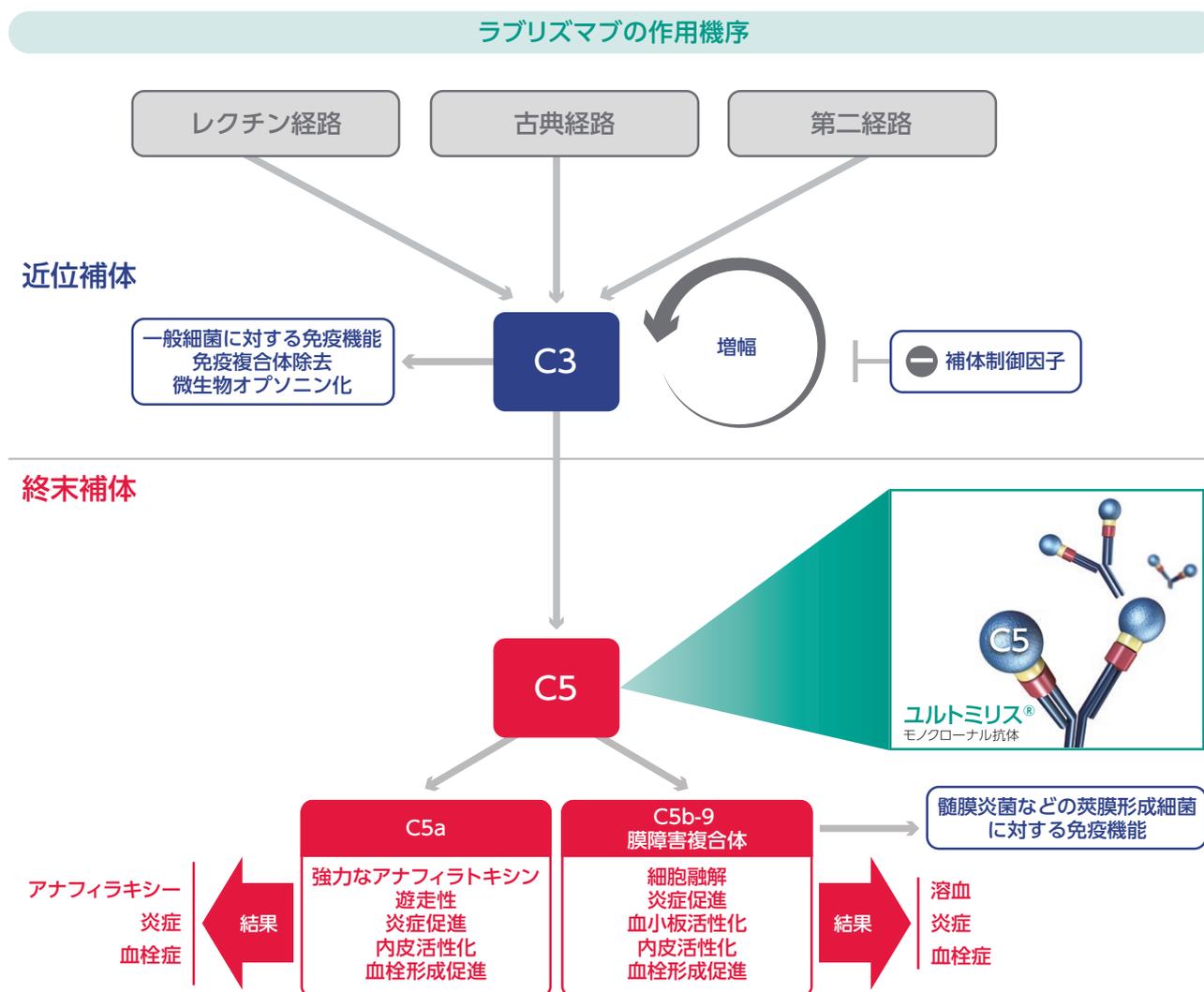
排泄試験は実施していませんが、ラブリズマブの分子量は他の免疫グロブリンと同様に大きいので、腎臓ろ過による排泄は受けないと予想されます。また、抗体は乳汁中に移行すると考えられ、母乳へ排泄される可能性があります。

薬効薬理

1. 作用機序^{18, 19)}

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[終末補体複合体(C5b-9)の形成を開始するサブユニット]への開裂を阻害し、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。

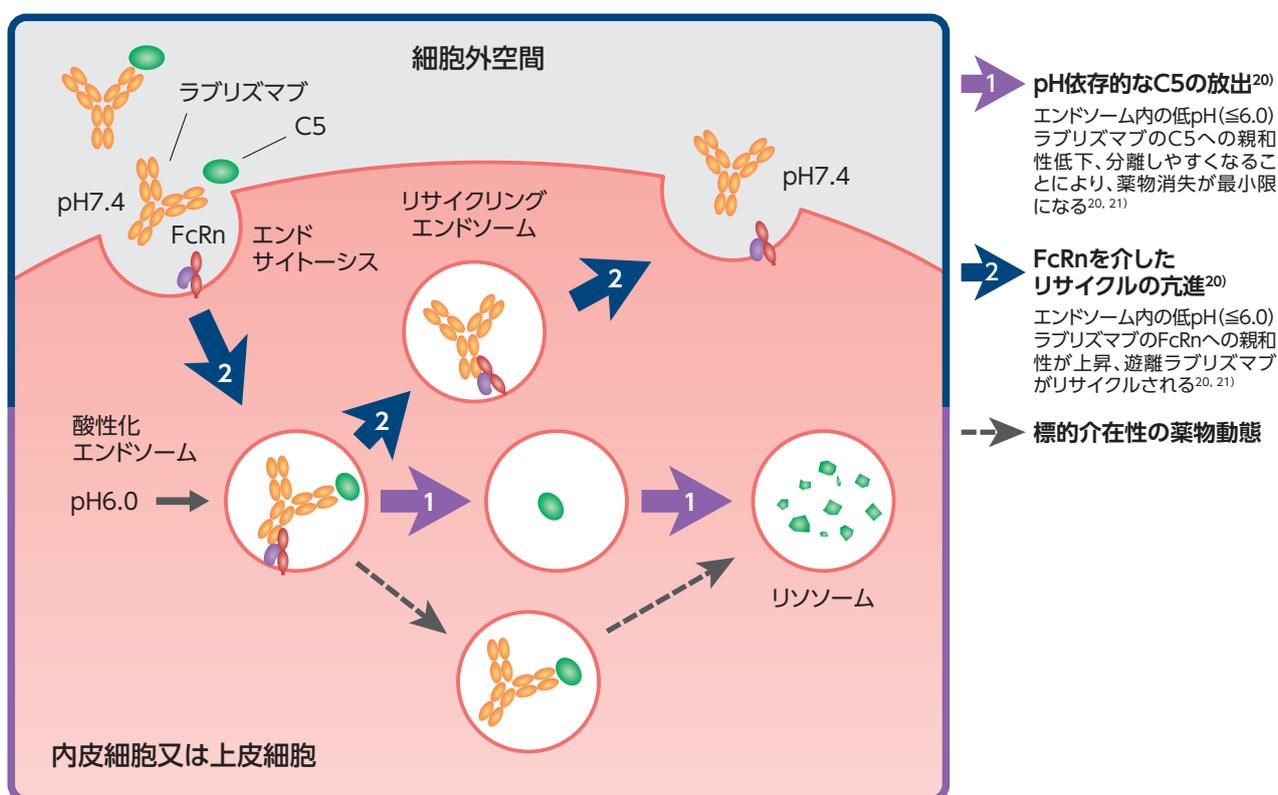
この作用機序は、補体活性化のコントロールが不良なPNH患者及びaHUS患者においてラブリズマブを使用する治療根拠を提供し、PNH患者及びaHUS患者の補体介在性血管内溶血は、ラブリズマブの投与によって阻害されます。



薬効薬理

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



20) Sheridan D, et al. *PLoS One* 2018; 13: e0195909

(利益相反: 本論文の全著者がAlexion Pharmaceuticals, Inc.の社員及び株主である。本試験はAlexion Pharmaceuticals, Inc.の支援のもと実施された。)

21) Röth A, et al. *Blood Adv* 2018; 2: 2176-2185

(利益相反: 本論文の著者のうち5名は、Alexion Pharmaceuticals, Inc.の社員及び株主である。本論文の著者にAlexion Pharmaceuticals, Inc.より謝礼金、コンサルタント料、研究助成金など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。)

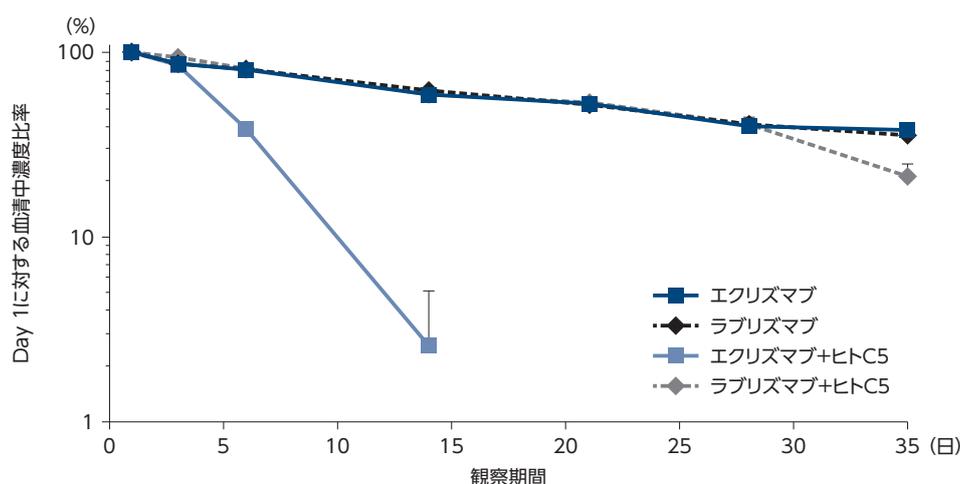
2. 非臨床試験

(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)^{20, 22)}

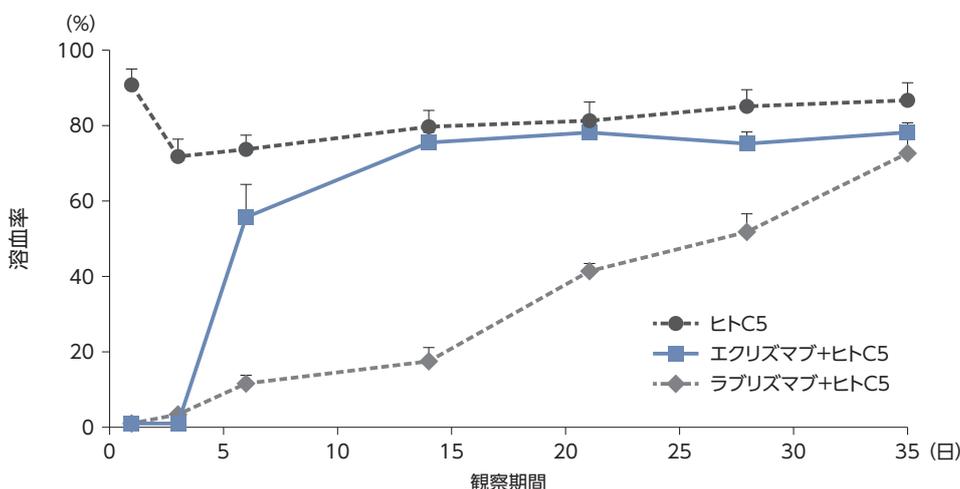
NOD-scidマウスは遺伝的にC5を欠損していること、及びヒトC5又はヒト化抗体に対する免疫応答を開始できないことから、ラブリズマブ及びエクリズマブの抗原介在性消失及び対応する薬力学的効果の検討に用いました。ヒトC5の恒常的発現による抗原介在性消失効果のモデル作成のために、マウスにDay 0~35(試験終了日)の間、ヒトC5を皮下投与しました。Day 0にラブリズマブ又はエクリズマブ100 μ gをマウスに単回静脈内投与し、ラブリズマブ及びエクリズマブの血清中濃度ならびに*ex vivo*血清溶血活性を評価しました。

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 \pm 1.02日及び27.65 \pm 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 \pm 2.18日、エクリズマブ3.93 \pm 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)



20) Sheridan D, et al. *PLoS One* 2018; 13: e0195909

(利益相反: 本論文の全著者がAlexion Pharmaceuticals, Inc.の社員及び株主である。本試験はAlexion Pharmaceuticals, Inc.の支援のもと実施された。)

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；BB5.1mAb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)^{23, 24)}

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	BB5.1mAbの薬理作用を <i>ex vivo</i> 溶血試験で評価した結果、BB5.1mAbの60及び90mg/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90mg/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30mg/kg/週群よりも強かったことから、引き続き実施したBB5.1mAbのマウス毒性試験における推奨高用量は60mg/kg/週とした。
CD-1マウス	0、60mg/kg/週群： 雄雌各25匹 30mg/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、BB5.1mAbを30mg/kg、週2回で26週間静脈内投与したときの無毒性量(NOEL)は60mg/kg/週と推定された。

(3) 生殖発生毒性試験(マウス)^{6, 25)}

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(30mg/kgを週1回) 60(30mg/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	60mg/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60mg/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60mg/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(30mg/kgを週1回) 60(30mg/kgを週2回)	30mg/kg/週群：GD6、12 0, 60mg/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。60mg/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60mg/kg/週以上、60mg/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30mg/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60mg/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^{26, 27, 28)}

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	24ヵ月 (36ヵ月まで実施)	30mL ガラスバイアル倒立	24ヵ月まで安定であった。
加速安定性試験	23~27℃/遮光	12ヵ月	30mL ガラスバイアル倒立	12ヵ月まで安定であった。
苛酷試験 (光安定性)	[光感受性試験] バイアル：25℃/可視光源8klx、紫外光源10W/m ² 、 試料：総照度：可視光源1,200klxh、総近紫外放射エネルギー200Wh/m ²		1mLバイアル 対照試料：アルミニウム箔で遮蔽	C5結合能は光曝露の影響を受けなかった。サイズ排除クロマトグラフィー(SEC-HPLC)及びキャピラリー電気泳動(CE)で測定した本品の純度は、曝露照度の限界に近づくにつれて低下し、本品の光劣化に対する感受性が確認された。
	[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灯を用いて照度1,200klxh以上、200Wh/m ² 以上		1mL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：24ヵ月

包装

ユルトミリス®点滴静注300mg 1バイアル30mL



関連情報

承認番号：30100AMX00022000

承認年月：発作性夜間ヘモグロビン尿症 2019年6月

非典型溶血性尿毒症症候群 2020年9月

薬価基準収載年月：2019年9月

販売開始年月：2019年9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。

保険給付上の注意：特になし

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)

主要文献

主要文献

- 1) Brodsky RA. *Blood* 2017; 129: 922-923 (PMID : 28232621)
- 2) Hill A, et al. *Blood* 2013; 121: 4985-4996 (PMID : 23610373)
- 3) Jin F, et al. *Hum Immunol* 2005; 66: 403-410 (PMID : 15866704)
- 4) Wang W, et al. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 84: 548-558 (PMID : 18784655)
- 5) Fitzpatrick AM, et al. *J Peripher Nerv Syst* 2011; 16: 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 (2019年6月18日承認、CTD 2.6.6.6)
- 7) 社内資料：補体障害剤未治療のPNH患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (ALXN1210-PNH-301) (2019年6月18日承認、CTD 2.7.2.2、2.7.6.7)
- 8) Lee JW, et al. *Blood* 2019; 133: 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) (2019年6月18日承認、CTD 2.7.2.2、2.7.6.8)
- 10) Kulasekararaj AG, et al. *Blood* 2019; 133: 540-549 (PMID : 30510079)
- 11) 社内資料：海外第Ⅰb相用量漸増試験 (ALXN1210-PNH-103) (2019年6月18日承認、CTD 2.7.3.2、2.7.6.5)
- 12) 社内資料：海外第Ⅱ相用量漸増試験 (ALXN1210-PNH-201) (2019年6月18日承認、CTD 2.7.3.2、2.7.6.6)
- 13) 社内資料：補体障害剤未治療の非典型溶血性尿毒症症候群患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (ALXN1210-aHUS-311) (2020年9月25日承認、CTD 2.7.2.2、2.7.6.1)
- 14) 社内資料：非典型溶血性尿毒症症候群の小児患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (ALXN1210-aHUS-312) (2020年9月25日承認、CTD 2.7.2.2、2.7.6.2)
- 15) 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) (2019年6月18日承認、CTD 2.7.6.2)
- 16) Lobo ED, et al. *J Pharm Sci* 2004; 93: 2645-2668 (PMID:15389672)
- 17) Firan M, et al. *Int Immunol* 2001; 13: 993-1002 (PMID : 11470769)
- 18) Holguin MH, et al. *J Clin Invest* 1989; 84: 7-17 (PMID : 2738160)
- 19) 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 (2019年6月18日承認、CTD 2.4.2.2)
- 20) Sheridan D, et al. *PLoS One* 2018; 13: e0195909 (PMID : 29649283)
- 21) Röth A, et al. *Blood Adv* 2018; 2: 2176-2185 (PMID : 30171081)
- 22) 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 (2019年6月18日承認、CTD 2.4.2.2)
- 23) 社内資料：反復投与毒性試験 (4週間) (2019年6月18日承認、CTD 2.6.6.3)
- 24) 社内資料：反復投与毒性試験 (26週間) (2019年6月18日承認、CTD 2.6.6.3)
- 25) 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 (2019年6月18日承認、CTD 2.6.6.6)
- 26) 社内資料：長期保存試験 (2019年6月18日承認、CTD 2.3.8.)
- 27) 社内資料：加速安定性試験 (2019年6月18日承認、CTD 2.3.8.)
- 28) 社内資料：苛酷試験 (2019年6月18日承認、CTD 2.3.8.)

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

〒150-0013 東京都渋谷区恵比寿一丁目18番14号 恵比寿ファーストスクエア

製造販売元[文献請求先及び問い合わせ先]

アレクシオンファーマ合同会社

メディカル インフォメーション センター

フリーダイヤル：0120-577657

受付時間：9：00～18：00(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

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)

