日本標準商品分類番号 876399

医薬品リスク管理計画（RMP）

本資材はRMPの一環として位置付けられた資材です

適正使用ガイド

発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）

抗補体（C5）モノクローナル抗体製剤 薬価基準収載

ユルトミリス® 点滴静注300mg

（ラブリズマブ）

一般名：ラブリズマブ（遺伝子組換え）

生物由来製品・劇薬・処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

1. 警告

1.1 本剤の投与により髄膜炎菌感染症を発症することがあり、死亡に至るおそれもあるため、以下の点に十分注意すること。[5.1、9.1.1、11.1.1 参照]

1.1.1 本剤の投与に際しては、髄膜炎菌感染症の初期徴候（発熱、頭痛、項部硬直等）に注意して観察を十分に行い、髄膜炎菌感染症が疑われた場合には、直ちに診察し、抗菌剤の投与等の適切な処置を行うこと。

1.1.2 緊急な治療を要する場合等を除いて、原則、本剤投与前に髄膜炎菌に対するワクチンを接種すること。必要に応じてワクチンの追加接種を考慮すること。

1.1.3 髄膜炎菌感染症は致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで、あるいは髄膜炎菌感染症の診断及び治療が可能な医療施設との連携下で投与すること。

1.1.4 髄膜炎菌感染症のリスクについて患者に説明し、当該感染症の初期徴候を確実に理解させ、髄膜炎菌感染症に関連する症状が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。

1.2 本剤は、発作性夜間ヘモグロビン尿症あるいは非典型溶血性尿毒症症候群に十分な知識を持つ医師のもとで、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤投与開始に先立ち、本剤は疾病を完治させる薬剤ではないことを含め、本剤の有効性及び危険性を患者又はその家族に十分説明し、同意を得てから投与すること。[5.1、11.1.1 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 髄膜炎菌感染症に罹患している患者［症状を悪化させるおそれがある。］

2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

ユルトミリス®添付文書 2020年12月改訂（第2版）

製造販売元 アレクシオンファーマ合同会社

CONTENTS

はじめに …… 2

ユルトミリス®について …… 3

髄膜炎菌感染症について …… 4

1. ユルトミリス®による髄膜炎菌感染症のリスクについて …… 4
2. 髄膜炎菌感染症の発現状況について …… 4
3. 髄膜炎菌感染症の初期症状について …… 11
4. 髄膜炎菌感染症のリスク管理について …… 12
5. 髄膜炎菌感染症を発症した場合の治療方法について …… 13
6. ユルトミリス®の投与にあたって …… 14

効能・効果及び投与対象患者について …… 16

・効能又は効果（抜粋） …… 16
・用法及び用量（抜粋） …… 17
・投与スケジュール …… 18
・相互作用 …… 18

ユルトミリス®の安全性について …… 19

臨床試験 …… 20

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） …… 20
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） …… 23
3. 第Ⅰb/Ⅱ相試験
（ALXN1210-PNH-103試験、ALXN1210-PNH-201試験）（海外データ） …… 25

Drug Information …… 28

はじめに

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、ソリリス®〔一般名：エクリズマブ（遺伝子組換え）〕は、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で、2007年に米国及び欧州、2010年に日本で承認された他、多くの国々で承認されています。しかしながら一部の患者さんでは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。したがって、すべてのPNH患者で、投与の合間を通して溶血を完全に抑制する治療法が求められていました。

ユルトミリス®〔一般名：ラブリズマブ（遺伝子組換え）〕は、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］への開裂を阻害し、C5b-9の生成を抑制する、アレクシオン社が開発したヒト化モノクローナル抗体です。終末補体活性を急速かつ持続的に阻害し、投与間隔を延長して血管内溶血のリスクを抑えるように設計されました。ソリリス®と類似した安全性プロファイルを維持しながら、ソリリス®よりも薬物動態（PK）トラフ回数が少なくなるよう薬物動態/薬力学（PK/PD）プロファイルが改良されており、8週に1回の投与でPNH患者の治療効果を改善し、治療負担を軽減することが期待されます。

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、2019年7月に欧州で成人のPNH治療薬として承認されました。

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

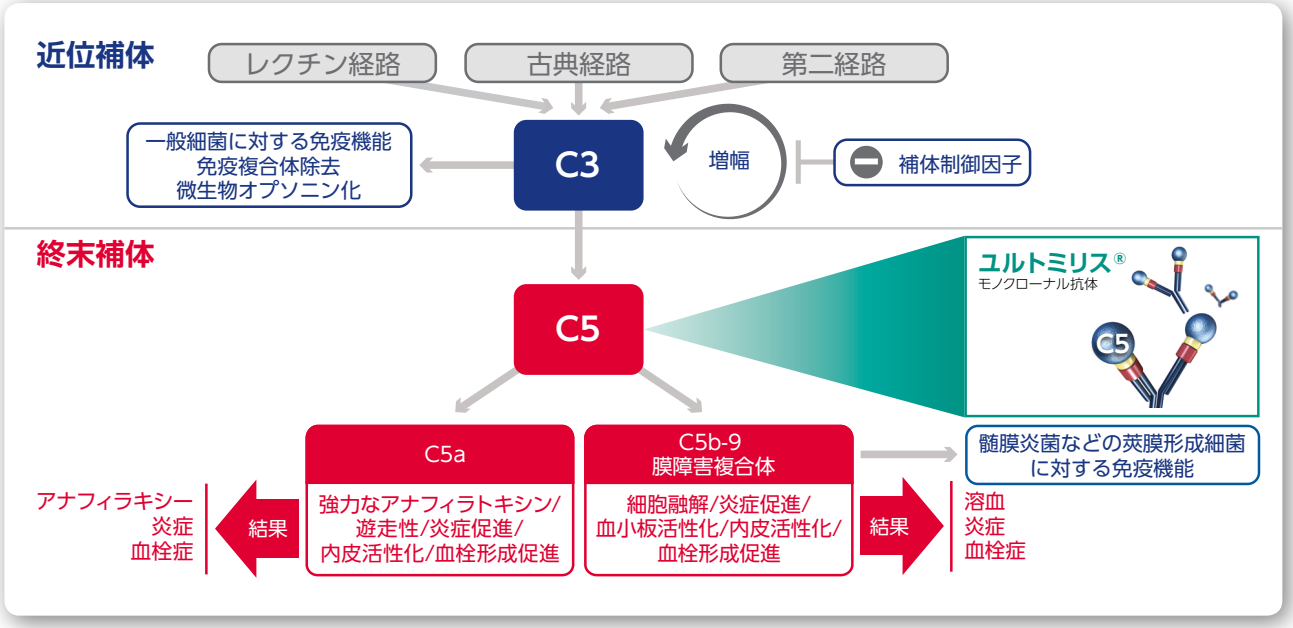
本適正使用ガイドでは、ユルトミリス®の適正使用の観点から、髄膜炎菌感染症等の注意すべき副作用、臨床試験等について解説しました。ユルトミリス®の使用にあたっては、最新の製品添付文書及び本適正使用ガイドを熟読のうえ、ユルトミリス®の適正使用をお願いします。

ユルトミリス®について

ユルトミリス®は、補体タンパク質C5を標的とする遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体です。ユルトミリス®の有効成分であるラブリズマブは、補体タンパク質C5に対して高い親和性かつ特異的に結合することで、C5からC5a及びC5bへの開裂を阻害し、終末補体複合体C5b-9の産生を抑制することにより、慢性的な血管内溶血からPNH赤血球を保護します。これにより、ユルトミリス®は、PNH患者における終末補体介在性の血管内溶血を抑制します。なお、C5の開裂を阻害してもC3を介したオプソニン化及び免疫複合体のクリアランスによる免疫保護機能及び免疫制御機能は保持されると考えられます。

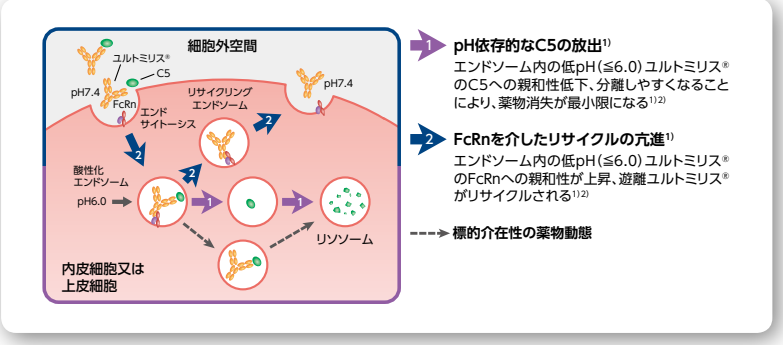
PNH患者では、終末補体経路の制御不能な活性化により血管内溶血及び血栓形成傾向が惹起され、これを主因とした全身性の合併症が生じますが、ユルトミリス®にはこれを阻止する作用があります。ユルトミリス®の作用機序を**図1**に示します。

図1　ユルトミリス®は補体介在性の障害を阻害する



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

図2　ユルトミリス®の薬理活性持続時間延長の機序



1) Sheridan D, et al. *PLoS One* 2018; 13: 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。]
2) 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。]

髄膜炎菌感染症について

1. ユルトミリス®による髄膜炎菌感染症のリスクについて

終末補体複合体C5b-9は、髄膜炎菌等のナイセリア属細菌に対する免疫機能に関与しています。ユルトミリス®は、C5からC5a及びC5bへの開裂を阻害し、終末補体複合体C5b-9産生を抑制することから、重度の感染症や敗血症、特に髄膜炎菌感染症に対する免疫機能が低下する可能性があります。

2. 髄膜炎菌感染症の発現状況について

2020年6月30日時点の製造販売後安全性情報では、ユルトミリス®への曝露は全世界で約1,529.4人年であり、髄膜炎菌感染症は2例報告されています。これは全世界で100人年あたり0.13の報告率となります。なお、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が、発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)患者に対する臨床試験において、髄膜炎菌感染症が4例報告されています。臨床試験におけるユルトミリス®への曝露は全世界で約1,488.8人年であり、これは全世界で100人年あたり0.27の報告率となります。

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

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

MedDRA基本語	報告件数
髄膜炎菌性敗血症	3
髄膜炎菌感染	3
合計	6

表2　製造販売後及び臨床試験において報告された髄膜炎菌感染症の血清型内訳

血清型	A	B	C	Y	X	W	E/Z	NC	NG	UNK	Total
症例数	−	−	−	3*	−	1*	−	−	2	1	7

NC：非莢膜菌、NG：分類不能、UNK：不明/未報告
＊：血清型Y及びW135のいずれも陽性であった1例を含む。

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

1) 国立感染症研究所ホームページ
https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/405-neisseria-meningitidis.html(2020年12月アクセス)

【参考情報】

《ユルトミリス®における症例報告》

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

海外で報告された髄膜炎菌感染症の症例概要（代表例）を以下に示します。

症例 ❶

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

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

髄膜炎菌感染症について

症例 ❷

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

症例経過	
	髄膜炎菌感染の既往歴：なし
投与3年前	発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）と診断。
日付不明	乾燥ヘモフィルスb型ワクチン及び13価肺炎球菌ワクチン接種。
投与22日前	4価髄膜炎菌ワクチン及び血清型B髄膜炎菌ワクチン接種。
投与開始日	PNHに対して本剤（2,000mg、頻度不明）投与開始。 感染症予防目的で使用した抗菌薬投与状況：あり（ベンジルペニシリン）。
投与21日目	本剤（1,600mg、頻度不明）用量変更。
投与43日目 （直近投与日）	本剤直近投与。
直近投与13日後	髄膜炎菌感染を発現。 **発現時**：倦怠感、振戦、38.3℃の発熱、頭痛あり。
直近投与14日後	**発現12時間後**：入院。 患者安全性カードを提示。 【入院時所見】 倦怠感、筋肉痛、38.0℃の発熱、脈拍持続と発汗を伴う動脈性低血圧。身体検査による病理学的所見なし。血液検査/培養、胸部X線検査実施。髄液検査未実施。 セフトリアキソン（2g/日）投与開始。 激しい腹痛、大量の発汗、動脈性低血圧を伴う全身状態の悪化を発現。 ピペラシリン/タゾバクタム（4g/頻度不明）、ゼラチンコハク酸塩（投与量/頻度不明）を投与。 集中治療室管理となった。 心エコー検査実施、敗血症による重度の心筋炎。びまん性運動低下により駆出率30%であった。 心原性ショックに対しエピネフリン（投与量/頻度不明）、ドブタミン（投与量/頻度不明）を投与。 髄膜炎菌感染に対しバンコマイシン（投与量/頻度不明）、ホスカルネットナトリウム（投与量/頻度不明）、オセルタミビル（投与量/頻度不明）を投与。
直近投与16日後	入院時の血液培養で髄膜炎菌（*Neisseria meningitidis*）が検出された。 髄膜炎菌血清型はY/W135型であった。 セフトリアキソン（2g/12時間）投与変更。 ICU入室48時間後：症状改善。
日付不明	ICUから一般病棟へ移動。
直近投与20日後	セフトリアキソン投与終了。
日付不明	心エコー検査実施、駆出率65%と正常化を確認。
直近投与23日後	酸素飽和度（SpO_2）98%、体温36.6℃、血圧120/74mmHg

症例経過	
直近投与24日後	髄膜炎菌感染に対しレボフロキサシン(500mg/日)、オメプラゾール(20mg/日)、アセトアミノフェン(1,000mg/8時間)、臭化マグネシウム/塩化マグネシウム/フッ化マグネシウム/ヨウ化マグネシウム(53mg/1日2回)、炭酸カルシウム(500mg/1日2回)投与。 回復し退院。 本剤投与継続中。
臨床検査値等	
併用薬：アセノクマロール、硫酸鉄、ベンジルペニシリン	

症例 ❸

- 髄膜炎菌性敗血症(転帰：回復)
- 10歳代、男性
- 合併症：発熱、倦怠感、嘔吐、錯乱状態、発疹、うつ病、皮膚壊死
- 原疾患：発作性夜間ヘモグロビン尿症
- 投与量：1,600mg/頻度不明(6ヵ月)
2,400mg/頻度不明(期間不明)
2,400mg/回(1回)

症例経過	
	髄膜炎菌感染の既往歴：なし リスク因子：大学生、共同生活
投与43日前	4価髄膜炎菌ワクチン及び血清型B髄膜炎菌ワクチン接種。
投与開始日	本剤(1,600mg、頻度不明)投与開始。
投与28日目	血清型B髄膜炎菌ワクチン接種。
投与198日目 (直近投与日)	本剤(2,400mg、頻度不明)用量変更。
直近投与24日後	髄膜炎菌性敗血症を発現。 **発現時**：嘔吐あり。
直近投与26日後	38.8℃の発熱あり受診、入院。 患者安全性カードを提示。 【入院時所見】 嘔吐、倦怠感、錯乱/譫妄、健康状態全般の悪化、四肢の点状出血性皮疹及び紫斑あり。 羞明、頸部硬直、悪寒及び戦慄の訴えなし。 低血圧は認めず、昇圧剤は不要。 セフトリアキソン(4g)投与開始。
直近投与27日後	ICUに移動。 ブレイクスルー溶血に対し、本剤(2,400mg)単回投与。 LDH：507IU/L セフトリアキソン(2g/12時間)投与変更。 入院時の脳髄液(CSF)直接検査：清澄 右踵壊死に対し、右踵壊死組織除去術を実施。

髄膜炎菌感染症について

症例経過	
直近投与28日後	入院時の血液培養及びグラム染色結果：髄膜炎菌、グラム陰性双球菌を確認。嫌気性細菌及び酵母菌は陰性。 CSFの追加検査結果及び血清学的所見：結果待ち 最終診断：髄膜炎菌性敗血症 LDH：355IU/Lに改善。 ヘモグロビン：約130g/L（投与時ベースライン）から81g/Lへ低下。 軽度ヘモグロビン尿[New England Journal of Medicine（NEJM）尺度で4～5（基準範囲は未報告）]を伴う。 軽度ヘモグロビン尿の他、発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）の徴候及び症状は認めず。
直近投与29日後	状態改善。ICUから血液科病棟へ移動。
直近投与38日後	髄膜炎菌の血清型はY型であった。
直近投与39日後	セフトリアキソン投与中止。 退院。
直近投与40日後	髄膜炎菌性敗血症は後遺症を伴い回復。 後遺症である右足踵の小病変/壊死/血腫はほぼ消失。
直近投与120日後（投与再開日）	本剤（2,400mg）投与再開。
投与再開112日後	本剤（2,400mg）投与。
投与再開182日後	髄膜炎菌性敗血症は完全に回復。
投与再開194日後	髄膜炎菌性敗血症に関連した後遺症は、完全に回復。 本剤投与継続中。
臨床検査値等	
併用薬：葉酸、鉄	

症例 ❹

● 髄膜炎菌感染(転帰：回復)	● 原疾患：発作性夜間ヘモグロビン尿症
● 40歳代、男性	● 投与量：600mg/頻度不明(1年7ヵ月) 3,300mg/頻度不明(1ヵ月)
● 合併症：なし	

症例経過	
	髄膜炎菌感染の既往歴：なし
投与45日前	4価髄膜炎菌ワクチン及び血清型B髄膜炎菌ワクチン接種。 抗生剤の予防投与なし。
投与開始日	本剤(600mg、頻度不明)投与開始。
投与587日目 (直近投与日)	本剤(3,300mg、頻度不明)用量変更。
直近投与28日後	髄膜炎菌感染を発現。 来院前、2週間続く乾性咳嗽、鼻漏、関節痛及び疲労を伴う不調感あり。 発熱(39.0℃)、悪寒、倦怠感、乾性咳嗽、鼻漏及び血尿を伴い入院。 発疹及び髄膜徴候なし。血液培養実施。 B型インフルエンザウイルス分離。患者はインフルエンザ症状が回復したと言及。 同日23：30　発熱を発現(38.1℃)
直近投与29日後	ピペラシリン/タゾバクタム(4.5g/1日3回)投与開始。 赤血球(2単位)輸血。
直近投与30日後	入院時の血液培養で髄膜炎菌(*Neisseria meningitidis*)が検出され、髄膜炎菌の血清型はY型であった。β-ラクタマーゼ陰性 腰椎穿刺及び皮膚生検：実施なし。 ピペラシリン/タゾバクタムからベンジルペニシリン(1.8g/4h)及びセフトリアキソン(1g、単回)に変更。 血行動態学的に安定、髄膜炎の徴候を伴わず。 最近の旅行歴：不明
直近投与31日後	セフトリアキソン単剤で用量変更(2g、1日2回、5日間)し、治療を継続。引き続き髄膜炎の徴候はなく、血行動態学的に安定。 ヘモグロビン85g/L、ヘマトクリット0.25、赤血球数2.61x10^{12}/L。 髄膜炎菌感染予防のためアモキシシリン(250mg/日)投与開始。
直近投与32日後	4価髄膜炎菌ワクチン及び血清型B髄膜炎菌ワクチン追加接種。
直近投与36日後	患者良好状態にて退院。 本剤投与継続中。
臨床検査値等	
併用薬：エノキサパリンナトリウム、コデインフォスフェイト/ドキシラミンスクシネート/パラセタモール、パラセタモール、テマゼパム、葉酸	

髄膜炎菌感染症について

【参考情報】

《ソリリス®における髄膜炎菌感染症の発現状況について》

2020年4月1日時点の製造販売後安全性情報では、ソリリス®への曝露は全世界で約58,170.5人年であり、髄膜炎菌感染症は173例/200件報告されています。これは全世界で100人年あたり0.30の報告率となります。

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

表1　製造販売後において報告された髄膜炎菌感染症の内訳（MedDRA基本語別）

MedDRA基本語	報告件数
髄膜炎菌性敗血症	73
髄膜炎菌感染	56
髄膜炎菌性髄膜炎	41
髄膜炎菌性菌血症	25
ウォーターハウス・フリーデリクセン症候群	3
髄膜炎菌性脳炎	2
合計	200

表2　製造販売後において報告された髄膜炎菌感染症の血清型内訳

血清型	A	B	C	Y	X	W	E	Z	Y/W135	NC	NG	UNK	Total
症例数	1	42	10	16	1	8	3	3	1	1	13	74	173

NC：非莢膜菌、NG：分類不能、UNK：不明/未報告

3. 髄膜炎菌感染症の初期症状について

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

＜髄膜炎菌感染症が疑われる注意が必要な症状＞

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

- 発熱
- 頭痛
- 吐き気、嘔吐
- 筋肉の痛み

その他、髄膜炎菌感染症には以下のような症状があります。

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

髄膜炎菌感染症について

4. 髄膜炎菌感染症のリスク管理について

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

ユルトミリス®を投与する患者さんに対して

1) 緊急な治療を要する場合等を除いて、原則、ユルトミリス®投与前に髄膜炎菌に対するワクチンを接種する必要があることから、ユルトミリス®投与開始の少なくとも2週間前までに髄膜炎菌に対するワクチンを接種してください。
2) PNH患者を対象とした臨床試験では、ワクチン接種前又は接種後2週間以内にユルトミリス®を使用する必要がある場合、ワクチン接種後2週間は抗菌薬（例：セフトリアキソン、セフォタキシム、等）を投与することを規定していました。
3) A、C、W135及びY型に対するワクチン及びB型（入手可能な場合）に対するワクチンが推奨されます。なお、髄膜炎菌ワクチンは、本邦ではA、C、W-135及びY型に対するワクチン（メナクトラ®筋注）が承認されています。また、欧米ではB型に対するワクチン（Trumenba®、Bexsero®）※も承認されています。
4) ワクチン接種又は再接種により補体が活性化され、PNHを含む補体介在性疾患の症状が悪化する可能性があります。しかし、PNH患者を対象としたユルトミリス®の臨床試験では、すべての患者さんに対してユルトミリス®投与前にワクチンを接種しましたが、ワクチン接種後にPNHの悪化は認められませんでした。
5) 髄膜炎菌ワクチンは5年ごとを目安に追加接種することがガイドラインで推奨されています[1) 2)]。（免疫抑制剤を使用している患者さんは、8）もご参照ください）
6) ユルトミリス®の投与患者において、髄膜炎菌ワクチンを接種しているにもかかわらず、W-135及びY型に感染した例も報告されています。
7) 髄膜炎菌感染を予防するために必要な抗体価については諸説あり、現時点では確立されていません。また、国際共同第Ⅲ相試験においても抗体価を測定しておりません。

免疫抑制剤を使用している患者さんに対して

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

ワクチン接種だけでなく、髄膜炎菌感染症のリスクについて、医療従事者及び患者さんとそのご家族（及び介護者）が十分に理解した上で、初期症状を速やかに発見し、速やかに治療を開始する必要があります。このため、医療従事者はスターターキット（p.15参照）を活用し、患者さんとそのご家族（及び介護者）に対して十分な説明を行うとともに同意説明文書に署名をいただいてください。

※2020年12月現在：本邦未承認

1) 医療関係者のためのワクチンガイドライン 第3版
http://www.kankyokansen.org/uploads/uploads/files/jsipc/vaccine-guideline_03.pdf（2020年12月アクセス）
2) Centers for Disease Control and Prevention (CDC) . General best practice guidelines for immunization: altered immunocompetence.2017; 119-145.

5. 髄膜炎菌感染症を発症した場合の治療方法について

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

髄膜炎菌感染症が疑われる場合あるいは否定できない場合には、「直ちに診察を受け、適切な抗菌薬による治療が必要であること」を患者さん及びご家族（及び介護者）に説明してください。

髄膜炎菌感染症が疑われる場合あるいは否定できない場合には、十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上で治療にあたってください。

1）発症時の管理方法：

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

①髄膜炎が示唆される身体所見（頭痛、項部硬直等）が認められない場合

発症時に症状が軽度であっても髄膜炎菌感染症を念頭に置いて必要な検査、早期の抗菌薬[1)*]治療が必要です。敗血症の徴候がある場合には、早期の抗菌薬[1)*]治療に加え日本版敗血症診療ガイドライン2016[4]等を参考に適切な全身管理、補助療法を実施してください。

②髄膜炎が示唆される身体所見が認められる場合

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

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

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

セフォタキシム：2.0g・4～6時間毎に静注又は点滴静注（1日最大投与量12g、保険適用は4g）

セフトリアキソン：2.0g・12時間毎に静注又は点滴静注（1日最大投与量4g）

用法・用量については最新の添付文書をご参照ください。

1）関連学会よりソリリス®の適正使用に関するお知らせが発出され、PMDAホームページにも掲載されています。
https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/calling-attention/properly-use-alert/0001.html（2020年12月アクセス）
2）「細菌性髄膜炎診療ガイドライン」作成委員会編．細菌性髄膜炎診療ガイドライン2014
http://www.neuroinfection.jp/pdf/guideline101.pdf（2020年12月アクセス）
3）厚生労働省ホームページ、侵襲性髄膜炎菌感染症
https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-09-01.html（2020年12月アクセス）
4）日本版敗血症診療ガイドライン2016
https://www.jsicm.org/pdf/jjsicm24Suppl2-2.pdf（2020年12月アクセス）

髄膜炎菌感染症について

6. ユルトミリス®の投与にあたって

投与開始にあたって注意すべきこと

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

ユルトミリス®の投与を安全に開始するために、次のステップをご確認ください。

- 患者さん及び/又はご家族（又は介護者）に対し、髄膜炎菌感染症及び他の重篤な感染症の**リスクについて十分に説明してください。**
  - 患者さんに治療を開始する前に髄膜炎菌ワクチンを接種する必要があること、また、5年ごとを目安に再接種を行う理由を説明してください。また、ワクチン接種証明書を記載し、提出してください。
  - 重篤な感染症（又は敗血症）の徴候・症状及び受診する方法について指導してください。
  - 患者さん及び/又はご家族（又は介護者）に**「患者安全性カード」**を提供し、このカードを常に携帯し、医療従事者に提示するよう指導してください。また、治療中止後も髄膜炎菌感染症が発現する可能性があるため、投与終了後も最低8ヵ月間はこのカードを携帯するよう指導してください。
- 患者さんが、提供した情報を**確実に理解していることを確認してください。**患者さん及び/又はご家族（又は介護者）への説明は、投与開始前だけではなく、ユルトミリス®による**治療期間中は継続的に実施してください。**
- 投薬予約スケジュールを立て、ユルトミリス®投与患者さんの**同意を得てください。**
- 「同意説明文書」を十分に説明していただき、本文書に従って確認をした後、ユルトミリス®による治療を受けることに患者さんが同意する場合、本文書に署名してもらってください。
- 髄膜炎菌ワクチンは、本邦ではA、C、W-135及びY型に対するワクチン（メナクトラ®筋注）が承認されています。欧米ではB型に対するワクチン（Trumenba®、Bexsero®）※も承認されています。
- 免疫抑制状態の患者さんに対しては、髄膜炎菌ワクチン（ACWY型）を第1期接種として8週以上間隔をあけて2回接種することがガイドラインで推奨されています[1) 2)]。
- 髄膜炎菌ワクチンは5年ごとを目安に追加接種することがガイドラインで推奨されています[1) 2)]。
- ユルトミリス®による治療を行っている医師は、髄膜炎菌感染症の発症又は増悪が認められた場合、速やかに感染症専門医の助言を受けてください。また、必要に応じてICUを有する他医療機関との連携を考慮してください。

※2020年12月現在：本邦未承認

1) 医療関係者のためのワクチンガイドライン 第3版
http://www.kankyokansen.org/uploads/uploads/files/jsipc/vaccine-guideline_03.pdf（2020年12月アクセス）
2) Centers for Disease Control and Prevention (CDC) . General best practice guidelines for immunization: altered immunocompetence.2017; 119-145.

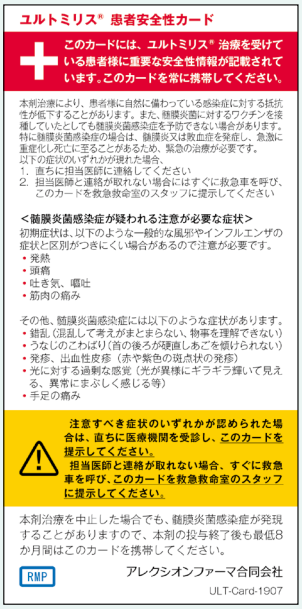
患者さんへのユルトミリス®投与開始前の説明のため、ユルトミリス®治療に関する重要な情報を記載した、患者さんへの配布用のスターターキットをお渡しします。

スターターキットには以下が含まれます。

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

スターターキットの内容

患者安全性カード


ユルトミリス® 患者安全性カード

このカードには、ユルトミリス® 治療を受けている患者様に重要な安全性情報が記載されています。このカードを常に携帯してください。

本剤治療により、患者様に自然に備わっている感染症に対する抵抗性が低下することがあります。また、髄膜炎菌に対するワクチンを接種していたとしても髄膜炎菌感染症を予防できない場合があります。特に髄膜炎菌感染症の場合は、髄膜炎又は敗血症を発症し、急激に重症化し死に至ることがあるため、緊急の治療が必要です。
以下の症状のいずれかが現れた場合、
1. 直ちに担当医師に連絡してください
2. 担当医師と連絡が取れない場合にはすぐに救急車を呼び、このカードを救急救命室のスタッフに提示してください

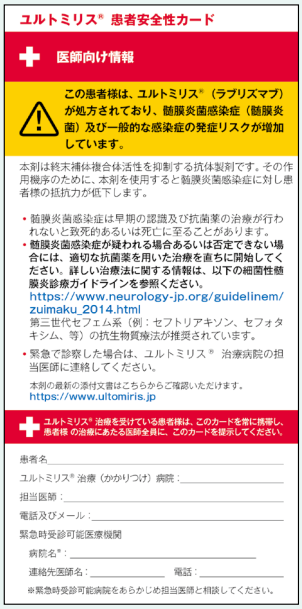
＜髄膜炎菌感染症が疑われる注意が必要な症状＞
初期症状は、以下のような一般的な風邪やインフルエンザの症状と区別がつきにくい場合があるので注意が必要です。
- 発熱
- 頭痛
- 吐き気、嘔吐
- 筋肉の痛み

その他、髄膜炎菌感染症には以下のような症状があります。
- 錯乱（混乱して考えがまとまらない、物事を理解できない）
- うなじのこわばり（首の後ろが硬直しあごを傾けられない）
- 発疹、出血性皮疹（赤や紫色の斑点状の発疹）
- 光に対する過剰な感覚（光が異様にギラギラ輝いて見える、異常に まぶしく感じる等）
- 手足の痛み

注意すべき症状のいずれかが認められた場合は、直ちに医療機関を受診し、このカードを提示してください。
担当医師と連絡が取れない場合、すぐに救急車を呼び、このカードを救急救命室のスタッフに提示してください。

本剤治療を中止した場合でも、髄膜炎菌感染症が発現することがありますので、本剤の投与終了後も最低8か月間はこのカードを携帯してください。

RMP
アレクシオンファーマ合同会社
ULT-Card-1907


ユルトミリス® 患者安全性カード

医師向け情報

この患者様は、ユルトミリス®（ラブリズマブ）が処方されており、髄膜炎菌感染症（髄膜炎菌）及び一般的な感染症の発症リスクが増加しています。

本剤は終末補体複合体活性を抑制する抗体製剤です。その作用機序のために、本剤を使用すると髄膜炎菌感染症に対し患者様の抵抗力が低下します。

- 髄膜炎菌感染症は早期の認識及び抗菌薬の治療が行われないと致死的あるいは死亡に至ることがあります。
- 髄膜炎菌感染症が疑われる場合あるいは否定できない場合には、適切な抗菌薬を用いた治療を直ちに開始してください。詳しい治療法に関する情報は、以下の細菌性髄膜炎診療ガイドラインを参照ください。
https://www.neurology-jp.org/guidelinem/zuimaku_2014.html
第三世代セフェム系（例：セフトリアキソン、セフォタキシム、等）の抗生物質療法が推奨されています。
- 緊急で診察した場合は、ユルトミリス® 治療病院の担当医師に連絡してください。

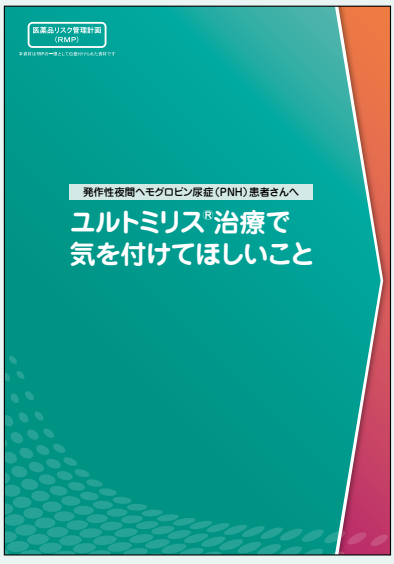
本剤の最新の添付文書はこちらからご確認いただけます。
https://www.ultomiris.jp

ユルトミリス® 治療を受けている患者様は、このカードを常に携帯し、患者様 の治療にあたる医師全員に、このカードを提示してください。

患者名：
ユルトミリス® 治療（かかりつけ）病院：
担当医師：
電話及びメール：
緊急時受診可能医療機関
病院名*：
連絡先医師名：　電話：
※緊急時受診可能病院をあらかじめ担当医師と相談してください。

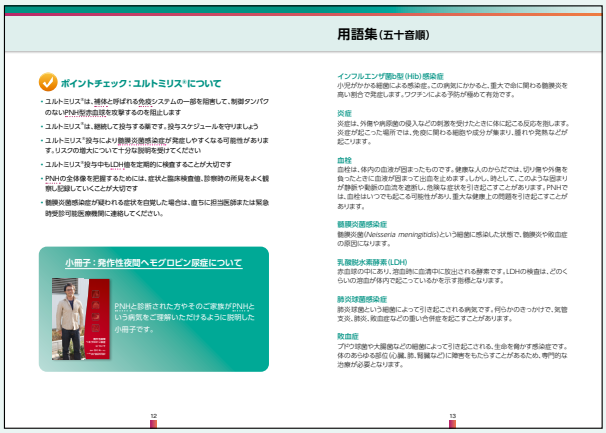
カードを携帯している人がユルトミリス®による治療を受けていることを伝えます。また、担当医師の氏名、電話番号も記載されています。患者さんやご家族（又は介護者）はこのカードを常に携帯する必要があります。

冊子：ユルトミリス®治療で気を付けてほしいこと


医薬品リスク管理計画（RMP）

発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）患者さんへ

ユルトミリス®治療で気を付けてほしいこと


用語集（五十音順）

ポイントチェック：ユルトミリス®について

- ユルトミリス®は、通常と呼ばれる免疫システムの一部を阻害して、制御タンパクのないPNH型赤血球を攻撃するのを阻止します
- ユルトミリス®は、継続して投与する薬です。投与スケジュールを守りましょう
- ユルトミリス®投与により髄膜炎菌感染症が発症しやすくなる可能性があります。リスクの増大について十分な説明を受けてください
- ユルトミリス®投与中もLDH値を定期的に検査することが大切です
- PNHの全体像を把握するためには、症状と臨床検査値、診察時の所見をよく観察し、記録していくことが大切です
- 髄膜炎菌感染症が疑われる症状を自覚した場合は、直ちに担当医師または緊急時受診可能医療機関に連絡してください。

小冊子：発作性夜間ヘモグロビン尿症について

PNHと診断された方やそのご家族がPNHという病気をご理解いただけるように説明した小冊子です。

インフルエンザ菌b型（Hib）感染症
小児がかかる細菌による感染症。この病気にかかると、重大で命に関わる髄膜炎を高い割合で発症します。ワクチンによる予防が極めて有効です。

炎症
炎症は、外傷や病原菌の侵入などの刺激を受けたときに体に起こる反応を指します。炎症が起こった場所では、免疫に関わる細胞や成分が集まり、腫れや発熱などが起こります。

血栓
血栓は、体内の血液が固まったものです。健康な人のからだでは、切り傷や外傷を負ったときに血液が固まって出血を止めます。しかし、時として、このような固まりが静脈や動脈の血流を遮断し、危険な症状を引き起こすことがあります。PNHでは、血栓はいつでも起こる可能性があり、重大な健康上の問題を引き起こすことがあります。

髄膜炎菌感染症
髄膜炎菌（*Neisseria meningitidis*）という細菌に感染した状態で、髄膜炎や敗血症の原因になります。

乳酸脱水素酵素（LDH）
赤血球の中にあり、溶血時に血液中に放出される酵素です。LDHの検査は、どのくらいの溶血が体内で起こっているかを示す指標となります。

肺炎球菌感染症
肺炎球菌という細菌によって引き起こされる病気です。何らかのきっかけで、気管支炎、肺炎、敗血症などの重い合併症を起こすことがあります。

敗血症
ブドウ球菌やT細菌などの細菌によって引き起こされる、生命を脅かす感染症です。体のあらゆる部位（心臓、肺、腎臓など）に障害をもたらすことがあるため、専門的な治療が必要となります。

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

効能・効果及び投与対象患者について

効能又は効果（抜粋）

発作性夜間ヘモグロビン尿症

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

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

ユルトミリス®添付文書 2020年12月改訂（第2版）

【解説】

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

2) PNH患者を対象とした臨床試験はすべて髄膜炎菌ワクチン接種下で実施されており（臨床試験成績の項参照）、本剤の投与開始2週間前までに髄膜炎菌に対するワクチンを接種してください。

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

用法及び用量（抜粋）

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉

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

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。

ユルトミリス®添付文書 2020年12月改訂（第2版）

【解説】

1）国際共同第Ⅲ相試験で用いた体重に基づく用法・用量により、反復投与の次回投与直前においてもPKの目標閾値を上回る薬物濃度が保たれ、52週間の全治療期間を通して最適に維持されることが示されたため、体重を考慮した用法・用量を設定しました。
ソリリス®から本剤へ切り替える場合は、ソリリス®の最後の投与から2週間後に、体重に基づいた本剤の初回用量を投与し、その2週間後に維持用量の投与を開始し、その後は8週に1回の間隔で投与してください。

2）本剤の臨床試験で、本剤投与開始から2週間後、補体阻害剤未治療のPNH患者において血管内溶血の指標であるLDH値が低下しました。このため、本剤投与開始から2週間後にLDH活性の低下が認められず効果が不十分な患者では、本剤による治療が有効であるかどうかを医師が観察する必要があるため、設定しました。なお、日本人の約3%でソリリス®が結合しないC5遺伝子多型が認められるとの報告があり、ユルトミリス®も同様に結合しない可能性があります。

効能・効果及び投与対象患者について

投与スケジュール

投与前	導入期	維持期				
投与開始の少なくとも2週間前	1週	3週	11週	19週	以降8週ごと	
髄膜炎菌ワクチン接種	ユルトミリスの投与量					
	2,400mg	3,000mg	3,000mg	3,000mg	3,000mg	体重40kg以上60kg未満
	2,700mg	3,300mg	3,300mg	3,300mg	3,300mg	体重60kg以上100kg未満
	3,000mg	3,600mg	3,600mg	3,600mg	3,600mg	体重100kg以上

相互作用

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[1)2)3)]。

ユルトミリス®添付文書 2020年12月改訂（第2版）

【解説】

ユルトミリス®と人免疫グロブリン製剤の併用を必要とする場合、長期にわたる人免疫グロブリン製剤投与により血清中のラブリズマブ濃度が低下する恐れがあるため、患者さんの状態を慎重に観察する必要があります。人免疫グロブリン製剤の長期投与はエンドソームによるラブリズマブのリサイクル過程を妨害する可能性があり、これにより血清中のラブリズマブ濃度の低下が生じる可能性があります。

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

ユルトミリス®の安全性について

髄膜炎菌感染症（敗血症を含む）

「髄膜炎菌感染症について」の項（p.4～15）を参照してください。

髄膜炎菌感染症以外の感染症

【発現機序】

ユルトミリス®は補体C5の開裂を阻害し、終末補体複合体C5b-9の生成を抑制すると考えられます。C5b-9はナイセリア属細菌への感染防御にも関与していることから、特に髄膜炎菌に感染しやすくなるだけでなく、淋菌、肺炎球菌及びインフルエンザ菌等にも感染しやすくなると考えられるため、患者さんにその予防法について指導ください。

【臨床試験における発現状況】

PNH患者に対する臨床試験において、淋菌感染及び肺炎球菌感染が各1例報告されています。臨床試験におけるユルトミリス®への曝露は全世界で約1,488.8人年であり、これは全世界で100人年あたり0.067の報告率となります。

【製造販売後の報告状況】

2020年6月30日時点の製造販売後安全性情報では、ユルトミリス®への曝露は全世界で約1,529.4人年であり、淋菌感染は3例報告されています。これは全世界で100人年あたり0.20の報告率となります。なお、肺炎球菌感染及びインフルエンザ菌感染の報告はありません。

【参考情報】

《ソリリス®における製造販売後の報告状況》

2020年4月1日時点の製造販売後安全性情報では、ソリリス®への曝露は全世界で約58,170.5人年であり、髄膜炎菌以外のナイセリア属細菌による感染症は32例（淋菌：20例、その他のナイセリア属細菌：14例）報告されています。これは全世界で100人年あたり0.055の報告率となります。肺炎球菌による感染症は30例（肺炎球菌性肺炎：14例、肺炎球菌感染：12例、肺炎球菌性敗血症：4例、肺炎球菌性菌血症、肺炎球菌性髄膜炎：各1例）報告されています。これは全世界で100人年あたり0.052の報告率となります。ヘモフィルス属細菌による感染症は13例（ヘモフィルス性肺炎：6例、ヘモフィルス感染：6例、ヘモフィルス性敗血症：1例）報告されています。これは全世界で100人年あたり0.022の報告率となります。

Infusion reaction

【発現状況】

あらゆる治療用タンパク製剤と同様に、ユルトミリス®の投与は点滴静注に伴う反応や、アレルギー反応又は過敏症反応（アナフィラキシーを含む）の原因となる免疫原性を引き起こす恐れがあります。

ユルトミリス®投与中に副作用が発現した場合は、医師の判断で投与速度を遅くする又は投与を中止することができます。なお、投与速度を遅くした場合は、投与終了までに6時間を超えないこと（調整時間を含む）。

PNH患者を対象とした臨床試験におけるinfusion reactionの発現率は、1.3%（4/296例）、aHUS患者を対象とした臨床試験におけるinfusion reactionの発現率は、4.5%（4/89例）でした。

臨床試験

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）[1)2)]

1）社内資料：補体阻害剤未治療のPNH患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ALXN1210-PNH-301）（2019年6月18日承認、CTD2.7.2.2、2.7.6.7）
2）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ユルトミリス®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 他の補体阻害剤未治療の18歳以上のPNH患者246例（ユルトミリス®群125例、エクリズマブ群121例、うち日本人集団はユルトミリス®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。

＜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
		初回投与量	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

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

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。
※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（ユルトミリス®群－エクリズマブ群）の95％CIの下限が－20％を上回った場合に非劣性が検証されることとした。さらにユルトミリス®群でのLDH値の正常化を達成した患者の割合のエクリズマブ群に対するオッズ比の95％CIの下限が0.39を上回る場合に非劣性が検証されることとした。全集団に加え、日本人集団についても解析及び評価した。

安全性

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。

臨床試験

ALXN1210-PNH-301 試験

全集団の本剤継続群で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）

	本剤継続例		本剤切替例 [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）
本剤投与期間（日）（平均値±標準偏差）	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) 本剤に切り替え以降の有害事象

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

1）社内資料：エクリズマブ投与により血管内溶血が抑制されているPNH患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ALXN1210-PNH-302）（2019年6月18日承認、CTD2.7.2.2、2.7.6.8）
2）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®投与のDay 1は、エクリズマブ最終投与の2週間後とした。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。

＜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

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因子である濃厚赤血球（pRBC）輸血歴（Day 1より前12ヵ月以内のpRBC輸血の有無）を共変量として解析した。ユルトミリス®群とエクリズマブ群のLDH値の変化率の差とその両側95%信頼区間（CI）を算出した。26週間の治療後、LDH値の変化率の差（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。

臨床試験

安全性

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両群ともに認められませんでした。

ALXN1210-PNH-302試験

全集団の本剤継続群で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）

	本剤継続例		本剤切替例 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）
本剤投与期間（日）（平均値±標準偏差）	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) 本剤に切り替え以降の有害事象

3. 第Ⅰb/Ⅱ相試験（ALXN1210-PNH-103試験、ALXN1210-PNH-201試験）（海外データ）[1)2)]

1）社内資料：多施設共同、非盲検、反復投与、被験者内用量漸増第Ib相試験（ALXN1210-PNH-103）（2019年6月18日承認、CTD2.7.3.2、2.7.6.5）
2）社内資料：多施設共同、非盲検、反復投与、用量漸増第Ⅱ相試験（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

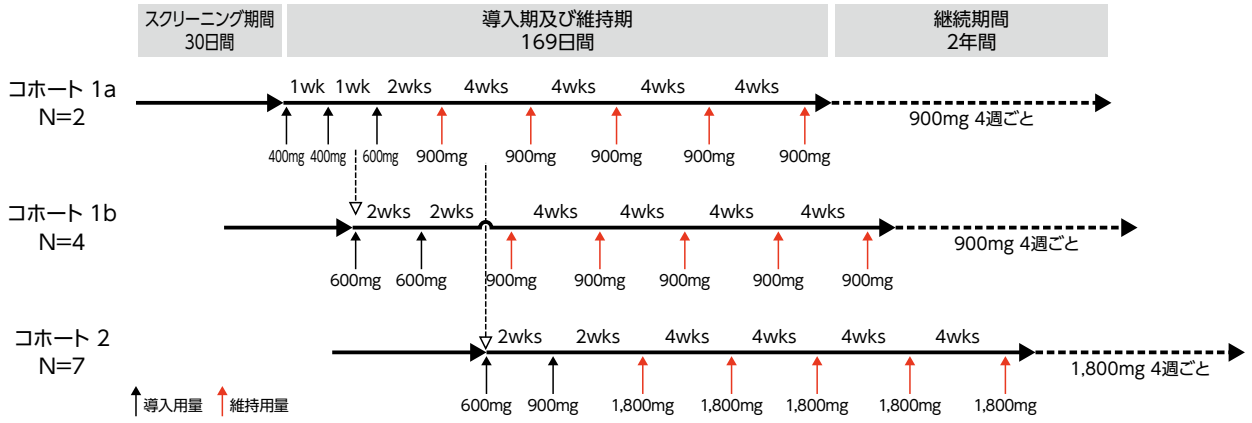
目　的　補体阻害剤未治療のPNH患者にユルトミリス®を反復静脈内投与したときの安全性、忍容性、有効性、PK/PD、免疫原性を評価する。

対　象　補体阻害剤未治療の18歳以上のPNH患者13例

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

コホート1aでは、導入用量としてユルトミリス®400mgをDay 1、8に、600mgをDay 15に静脈内投与し、維持用量としてユルトミリス®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、導入用量としてユルトミリス®600mgをDay 1、15に静脈内投与し、維持用量としてユルトミリス®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日以降にユルトミリス®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、導入用量としてユルトミリス®600mgをDay 1に、900mgをDay 15に静脈内投与し、維持用量としてユルトミリス®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、すべ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ユルトミリス®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ユルトミリス®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。

臨床試験

第Ⅱ相試験（ALXN1210-PNH-201試験）の試験概要

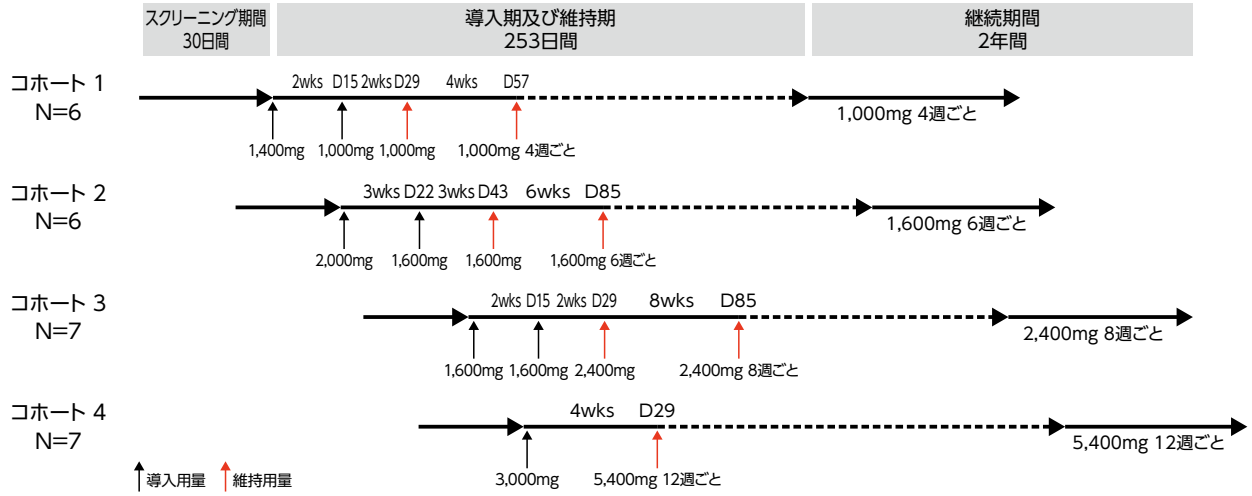
目　的　補体阻害剤未治療のPNH患者にユルトミリス®を反復静脈内投与したときの安全性、忍容性、有効性、PK/PD、免疫原性を評価する。

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

安全性

副作用発現率は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。

抗補体（C5）モノクローナル抗体製剤 薬価基準収載

ユルトミリス® 点滴静注 300mg
（ラブリズマブ）

一般名：ラブリズマブ（遺伝子組換え）

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

日本標準商品分類番号	876399

承認番号	30100AMX00022000
承認年月	2019年6月
薬価収載年月	2019年9月

販売開始年月	2019年9月
国際誕生年月	2018年12月
効能追加年月	2020年9月

貯法：凍結を避け、2～8℃で保存
有効期間：24ヵ月

1. 警告

1.1 本剤の投与により髄膜炎菌感染症を発症することがあり、死亡に至るおそれもあるため、以下の点に十分注意すること。[5.1、9.1.1、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

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。
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。

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、筋痙縮	筋肉痛、背部痛	—
神経系障害	頭痛	浮動性めまい	—	—
皮膚および皮下組織障害	—	—	そう痒症、発疹	—

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。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称:ラプリズマブ(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:ラプリズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト補体C5抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部、及びヒトIgG由来定常部からなる。L鎖の定常部はκ鎖に由来する。また、H鎖定常部のCH1部、ヒンジ部及びCH2部の一部はIgG2(γ2鎖)からなり、CH2部の残りとCH3部はIgG4(γ4鎖)からなる。H鎖のMet429及びAsn435はそれぞれLeu及びSerに置換されている。ラプリズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ラプリズマブは、448個のアミノ酸残基からなるH鎖2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖2本で構成される糖タンパク質(分子量:約148,000)である。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉

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

21.3 本剤の投与が、発作性夜間ヘモグロビン尿症の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

＊〈非典型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。

22. 包装

ユルトミリス点滴静注300mg　1バイアル30mL

詳細は添付文書をご参照ください。添付文書の改訂にご留意ください。

ユルトミリス®はAlexion Pharmaceuticals, Inc.の登録商標です。

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
フリーダイアル:0120-577657
受付時間:9:00～18:00(土、日、祝日及び当社休業日を除く)

ULTP-Guide-2012
2020年12月作成