

適正使用ガイド

非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS)

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9月改訂(第1版、効能変更)

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	17
・ 重要な基本的注意 (抜粋)	18
・ 相互作用	18
■ ユルトミリス [®] の安全性について	19
・ 髄膜炎菌感染症 (敗血症を含む)	19
・ 髄膜炎菌感染症以外の感染症	19
・ Infusion reaction	19
■ 臨床試験	20
・ 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)	20
・ 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)	24
■ Drug information	30

はじめに

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。aHUS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、aHUSの適応で2011年に米国及び欧州、2013年に日本で承認された他、多くの国々で複数の適応症で承認されています。しかしながら、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なことから、より治療負担の少ない治療法が求められていました。

ウルトミリス[®]〔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回の投与を可能とし、治療負担を軽減することが期待されています。

ウルトミリス[®]は、米国において2019年10月に、欧州において2020年6月にaHUSの治療薬として承認されました。本邦では、2017年より実施された日本人を含むaHUS患者を対象とした臨床試験において、4週間隔 (体重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。

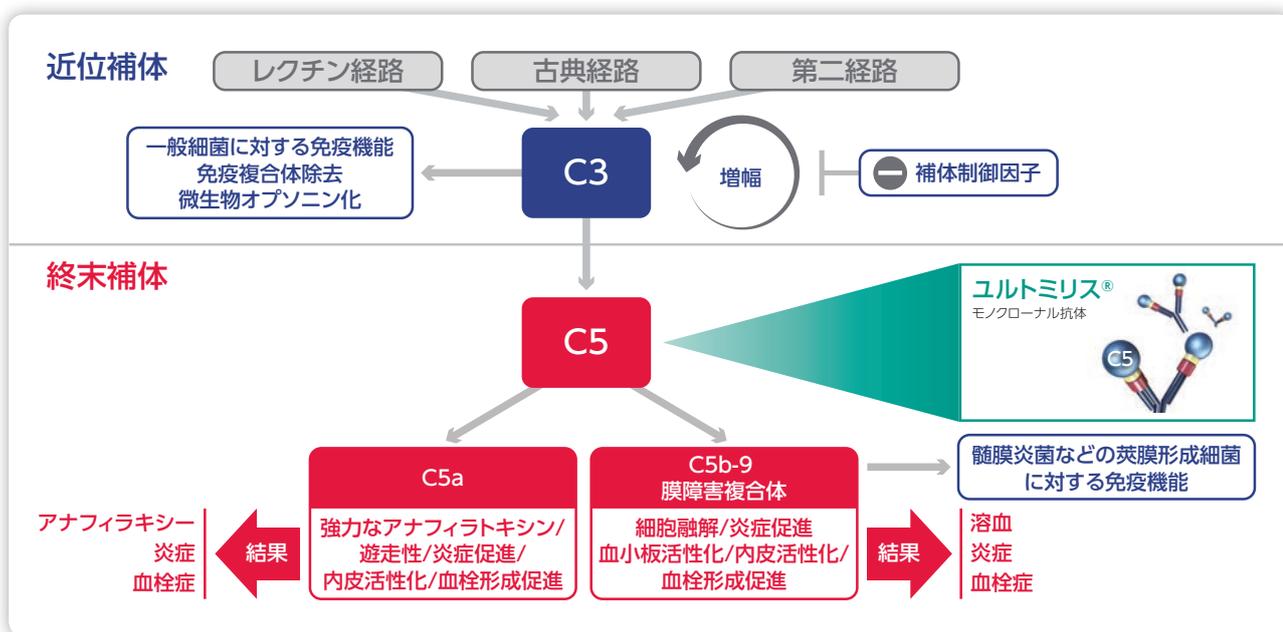
本適正使用ガイドでは、ウルトミリス[®]の適正使用の観点から、髄膜炎菌感染症等の注意すべき副作用、臨床試験等について解説しました。ウルトミリス[®]の使用にあたっては、最新の製品添付文書及び本適正使用ガイドを熟読のうえ、ウルトミリス[®]の適正使用をお願いします。

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、血管内皮の機能異常、血小板血栓などによる血栓性微小血管症(TMA)を抑制します。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。

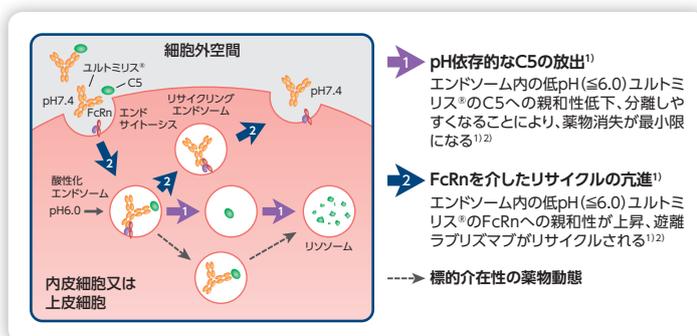
aHUS患者では、終末補体経路の制御不能な活性化により血管内容血及び血栓形成傾向が惹起され、これを主因とした全身性の合併症が生じますが、ユルトミリス[®]にはこれを阻止する作用があります。ユルトミリス[®]の作用機序を図1に示します。

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9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①

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

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トラジジム、ノルエピネフリン、アミオダロン投与開始。 血液透析、人工呼吸器管理、濃厚赤血球輸血、血小板輸血、血漿輸血施行。
最終投与38日後	セフトラジジム、アミオダロン投与終了。 アジスロマイシン、メロペネム、ドパミン投与開始。
最終投与40日後	ヒドロコルチゾン投与開始。
最終投与45日後	血液培養結果にて髄膜炎菌(<i>Neisseria meningitidis</i>)を確認。
最終投与47日後	患者死亡。 剖検なし。 他院より入院時所見及び治療の詳細情報は提供されていない。 また、髄膜炎菌血清型の同定は行われていない。
臨床検査値等	
臨床検査値報告なし。 併用薬：葉酸、硫酸鉄	

髄膜炎菌感染症について

症例②

- 髄膜炎菌感染(転帰:回復)
- 20歳代、男性
- 合併症:腎不全、骨髄障害、骨髄低形成
- 原疾患:発作性夜間ヘモグロビン尿症
- 投与量:2,000mg/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(<i>Neisseria meningitidis</i>)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

はじめに

クルトミリス®
について

髄膜炎菌感染症
について

投与対象患者について
効能・効果及び

安全性について
クルトミリス®の

臨床試験

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(500gm/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③

● 髄膜炎菌性敗血症(転帰：回復)	● 原疾患：発作性夜間ヘモグロビン尿症
● 10歳代、男性	● 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)
● 合併症：発熱、倦怠感、嘔吐、錯乱状態、発疹、うつ病、皮膚壊死	

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。

はじめに

ユルトミリス[®]について

髄膜炎菌感染症について

効能・効果及び投与対象患者について

ユルトミリス[®]の安全性について

臨床試験

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	

はじめに

キュルトミリス®
について

髄膜炎菌感染症
について

効能・効果及び
投与対象患者について

キュルトミリス®の
安全性について

臨床試験

症例 ④

- | | |
|-----------------|--|
| ● 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(<i>Neisseria meningitidis</i>)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 $2.61 \times 10^{12}/L$ 。 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

はじめに

ユルトミリス®
について

髄膜炎菌感染症
について

効能・効果及び
投与対象患者について

ユルトミリス®の
安全性について

臨床試験

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付きにくい場合があるので注意が必要です。

- 発熱
- 頭痛
- 吐き気、嘔吐
- 筋肉の痛み

その他、髄膜炎菌感染症には以下のような症状があります。

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

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) aHUS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、aHUS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。
- 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ってください。

※2020年9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9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ってください。

1) 発症時の管理方法：

ウルトミリス[®]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2016⁴⁾等を参考に適切な全身管理、補助療法を実施してください。

② 髄膜炎が示唆される身体所見が認められる場合

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

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

* 細菌性髄膜炎診療ガイドライン2014では、第三世代セフェム系抗菌薬(例：セフォタキシム、セフトリアキソン等)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9月アクセス)
- 2) 「細菌性髄膜炎診療ガイドライン」作成委員会編. 細菌性髄膜炎診療ガイドライン2014
<http://www.neuroinfection.jp/pdf/guideline101.pdf> (2020年9月アクセス)
- 3) 厚生労働省ホームページ、侵襲性髄膜炎菌感染症
<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou11/01-05-09-01.html> (2020年9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9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

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

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

- 患者さん及び/又はご家族(又は介護者)に対し、髄膜炎菌感染症及び他の重篤な感染症の**リスクについて十分に説明してください**。
 - ▶ 患者さんに治療を開始する前に髄膜炎菌ワクチンを接種する必要があること、また、5年ごとを目安に再接種を行う理由を説明してください。また、ワクチン接種証明書を記載し、提出してください。
 - ▶ 小児患者さんのインフルエンザ菌b型(Hib)感染症、肺炎球菌感染症に関しては、「予防接種法」に「予防接種を受ける努力義務」があると規定された病気であり、予防接種を受けることが望ましいとされています。投薬に際しては、必要なワクチンの接種を検討してください。
 - ▶ 重篤な感染症(又は敗血症)の徴候・症状及び受診する方法について指導してください。
 - ▶ 患者さん及び/又はご家族(又は介護者)に「**患者安全性カード**」を提供し、このカードを常に携帯し、医療従事者に提示するよう指導してください。また、治療中止後も髄膜炎菌感染症が発現する可能性があるため、投与終了後も最低8か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9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9月アクセス)

2)Centers for Disease Control and Prevention(CDC). General best practice guidelines for immunization: altered immunocompetence.2017; 119-145.

効能・効果及び投与対象患者について

効能又は効果(抜粋)

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]

〈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)。

ユルトミリス®添付文書 2020年9月改訂(第1版、効能変更)

【解説】

- 1) aHUS患者を対象とした臨床試験では、原則として、本剤の投与開始2週間前までに髄膜炎菌ワクチンを接種することとしました。髄膜炎菌ワクチン接種後2週間未満で治験薬の投与を開始する場合は、ワクチン接種から2週間が経過するまで適切な抗菌薬の予防的投与を受けることとしました。また、免疫能の発達していない小児では、肺炎球菌、インフルエンザ菌b型に対する感染リスクが高くなる可能性が示唆されるため、2013年に定期接種化された肺炎球菌、インフルエンザ菌b型に対しては、接種状況を確認し未接種の場合は、ワクチンを接種してください。
- 2) 患者の選択においては、「非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)診療ガイド2015」(日本腎臓学会・日本小児科学会)を参考に補体制御異常によるaHUS患者に使用してください。
- 3) 二次性TMA患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していないことから、設定しました。

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。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈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。

ユルトミリス[®]添付文書 2020年9月改訂 (第1版、効能変更)

【解説】

- ALXN1210-aHUS-311試験及びALXN1210-aHUS-312試験において、体重に基づき上記の投与量及び投与間隔が用いられました。
- 本剤投与中に血漿交換又は新鮮凍結血漿輸注を施行する場合、血漿交換により本剤の一部が除去されること、及び新鮮凍結血漿内には補体C5が含まれることから、本剤の血清中濃度が低下し、有効性が減弱するおそれがあります。
- 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。

投与スケジュール

ユルトミリス[®]の用法及び用量は体重に基づいて設定されています。

体重	週	ワクチン接種	初回投与		2回目以降の投与			
			1	3	7	11	15	19 (以後4週ごとに1回投与)
5kg以上10kg未満	投与量		600mg	300mg	300mg	300mg	300mg	300mg
10kg以上20kg未満	投与量		600mg	600mg	600mg	600mg	600mg	600mg

体重	週	ワクチン接種	1	3	7	11	15	19 (以後8週ごとに1回投与)
			20kg以上30kg未満	投与量	900mg	2,100mg	—	2,100mg
30kg以上40kg未満	投与量		1,200mg	2,700mg	—	2,700mg	—	2,700mg
40kg以上60kg未満	投与量		2,400mg	3,000mg	—	3,000mg	—	3,000mg
60kg以上100kg未満	投与量		2,700mg	3,300mg	—	3,300mg	—	3,300mg
100kg以上	投与量		3,000mg	3,600mg	—	3,600mg	—	3,600mg

効能・効果及び投与対象患者について

重要な基本的注意(抜粋)

8. 重要な基本的注意

〈非典型溶血性尿毒症症候群〉

- 8.2 本剤投与開始後は血小板数等を定期的にモニタリングし、改善傾向が認められない場合は、本剤の投与継続の要否を検討すること。
- 8.3 本剤を中止した場合に重度の血栓性微小血管障害が発現するおそれがある。本剤の投与を中止した患者に対しては、患者の状態を注意深く観察し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

ウルトミリス®添付文書 2020年9月改訂(第1版、効能変更)

【解説】

- 1) 本剤の投与開始後は血小板数等を定期的にモニタリングし、本剤の投与継続の要否を検討ください。なお、ALXN1210-aHUS-311試験及びALXN1210-aHUS-312試験は、Day 183までのTMA完全奏効(血小板数の正常化、LDH値の正常化、血清クレアチニン値のベースラインから25%以上の低下)を主要評価項目として評価しました。
- 2) 本剤を中止した場合には重度の血栓性微小血管障害を発現するおそれがあるため、中止後は患者の状態を注意深く観察し、必要に応じて適切な処置を行ってください。

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⁾ 。

ウルトミリス®添付文書 2020年9月改訂(第1版、効能変更)

【解説】

ウルトミリス®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】

aHUS患者に対する臨床試験において、淋菌、肺炎球菌及びインフルエンザ菌等による感染症は報告されませんでした。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

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

1) 社内資料:補体阻害剤未治療の非典型溶血性尿毒症症候群患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(ALXN1210-aHUS-311)(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)を抑制するためのウルトミリス[®]の有効性を評価する。

[副次目的]

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

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

※組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パーセントイル値以上(急性腎障害により透析が必要な患者も適格とした)
 3. 腎移植歴のある患者のうち、以下のいずれかに該当する患者
 - a. 直近の腎移植前にaHUSの既往歴が判明している
 - b. aHUS既往歴が判明しておらず、TMAの所見がCNI又はmTORiによる免疫抑制療法の用法・用量を変更(中断又は減量等)の後4日以上持続するTMAが確認される
 4. 分娩後にTMAを発現した患者のうち、分娩後3日を超えて持続するTMAが確認される患者
 5. ウルトミリス[®]投与の開始前3年以内又は開始時に髄膜炎菌ワクチンを接種している患者。ウルトミリス[®]投与開始前2週間以内に髄膜炎菌ワクチンを接種した場合は、ワクチン接種から2週間が経過するまで適切な抗生物質を予防投与するものとした。ウルトミリス[®]投与開始前に髄膜炎菌ワクチンを接種していなかった場合は、ワクチンを接種するまで及び接種してから2週間以上は抗生物質を予防投与するものとした
 6. 18歳未満の場合は、インフルエンザ菌b型(Hib)ワクチン及び肺炎球菌ワクチンを接種している患者
 7. 妊娠可能な女性患者及び妊娠可能な女性パートナーがいる男性患者は、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

はじめに

ウルトミリス[®]について

髄膜炎菌感染症について

投与対象患者について
効能・効果及び

ウルトミリス[®]の安全性について

臨床試験

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ウルトミリス®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。

< ウルトミリス®の投与スケジュール >

ウルトミリス®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)

ウルトミリス®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 ウルトミリス®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、主解析としてウルトミリス®投与例中でTMA完全奏効した割合の点推定値及び95%信頼区間(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。

臨床試験

患者背景 (FAS)

特性	(n=56)
性別、n (%)	
男性	19(33.9)
女性	37(66.1)
キュルトミリス®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/μL、LDH値≥1.5×ULN、ヘモグロビン値≤LLN、血清クレアチニン≥ULN、
§ 基準範囲: 130~400×10⁹/L、|| 基準範囲: 120~246U/L、¶ 基準範囲: 115~175g/L、** 基準範囲: ≥60mL/min/1.73m²、
†† n=54

ULN: 基準値上限、LLN: 基準値下限

はじめに

キュルトミリス®
について

髄膜炎・菌感染症
について

投与対象患者について
効能・効果及び

安全性について
キュルトミリス®の

臨床試験

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、ウルトミリス®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)はウルトミリス®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/J：非定型溶血性尿毒症症候群

全集団の10%以上に認められた有害事象(52週データカットオフ日まで)

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

臨床試験

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

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

6. 用法及び用量(抜粋)

〈非典型溶血性尿毒症症候群〉

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。

はじめに

ユルトミリス[®]について

髄膜炎菌感染症について

投与対象患者について
効能・効果及び

ユルトミリス[®]の安全性について

臨床試験

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

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。

臨床試験

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 コルトミリス[®]投与開始前5日以内に透析を受けていた患者を対象とし、各評価時点で透析を受けていた例数と受けていなかった例数及びそれらの割合を確認した。

※3 評価対象とした日のeGFRで評価し、ベースラインと比較して低下、安定 (変化なし)、又は悪化に分類した。

※4 4週間 (28日間) 以上の間隔をあけて2回測定した検査値 (及びその間に測定した値があれば、その実測値) で確認した。

※5 小児FACIT-Fatigueの質問票を用いた。

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

コホート1の副次評価項目において、TMA完全奏効達成までの期間については、両側95%CIに併せてKaplan-Meier累積度数分布曲線を作成した。TMA完全奏効の経時的推移、ベースラインからの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ー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。

患者背景 (FAS)

特性	コホート1 (n=18)	コホート2 (n=10)
性別、n(%)		
男性	8(44.4)	9(90.0)
女性	10(55.6)	1(10.0)
ウルトミリス®初回投与時の年齢、平均(SD)、歳	6.4(4.51)	11.0(4.97)
人種*、n(%)		
白人	9(50.0)	5(50.0)
アジア人	5(27.8)	4(40.0)
日本人	1(5.6)	4(40.0)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	3(16.7)	1(10.0)
アメリカ先住民又はアラスカ先住民	1(5.6)	0
不明	1(5.6)	0
体重、平均(SD)、kg	22.2(14.64)	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

はじめに

ウルトミリス®
について

髄膜炎菌感染症
について

投与対象患者について
効能・効果及び

安全性について
ウルトミリス®の

臨床試験

臨床試験

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、腹痛各が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)
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)

はじめに

ユルトミリス®
について

髄膜炎菌感染症
について

効能・効果及び
投与対象患者について

ユルトミリス®の
安全性について

臨床試験

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

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

MedDRA ver.21.0
発現割合%(例数)

2例以上に認められた有害事象(52週データカットオフ日まで：コホート2)

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

MedDRA ver.21.0
発現割合%(例数)

はじめに

ウルトミリス®
について

髄膜炎菌感染症
について

投与対象患者について
効能・効果及び

ウルトミリス®の
安全性について

臨床試験

抗補体(C5)モノクローナル抗体製剤 薬価基準収載



一般名：ラブリズマブ(遺伝子組換え)

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)

1. 警告

1.1 本剤の投与により髄膜炎菌感染症を発症することがあり、死亡に至るおそれもあるため、以下の点に十分注意すること。[5.1、9.1.1.1、11.1.1 参照]

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

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

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

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

* 1.2 本剤は、発作性夜間ヘモグロビン尿症あるいは非典型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]

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
エ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)
	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	エ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11型に対するワクチンの接種状況を確認し、未接種の場合にはそれぞれのワクチンの接種を検討すること。[1.1.1、1.2、9.1.1.1、9.1.2、11.1.1.1、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]

* 〈非典型型溶血性尿毒症症候群〉

5.4 補体制御異常による非典型型溶血性尿毒症症候群*の患者に使用すること。
※[非典型型溶血性尿毒症症候群(aHUS)診療ガイド2015](日本腎臓学会・日本小児科学会)を参考にする。

日本標準商品分類番号	876399		
承認番号	30100AMX00022000	販売開始年月	2019年9月
承認年月	2019年6月	国際誕生年月	2018年12月
薬価収載年月	2019年9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

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。

* 〈非典型型溶血性尿毒症症候群〉

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉

7.1 1回あたりの本剤の投与量は、下表を参考にすること。

1回あたりの本剤の投与量

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

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

* 〈非典型型溶血性尿毒症症候群〉

7.3 1回あたりの本剤の投与量及び投与間隔は、下表を参考にすること。

1回あたりの本剤の投与量及び投与間隔

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

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生し、急激に重症化することがあるので、本剤の投与に際しては、当該感染症の初期徴候(発熱、頭痛、項部硬直、羞明、精神状態の変化、痙攣、悪心・嘔吐、紫斑、点状出血等)等の観察を十分に行うこと。髄膜炎菌感染症が疑われた場合には、直ちに診察し、抗菌剤の投与等の適切な処置を行うこと。髄膜炎菌に対するワクチンを接種しても発症した例が認められており、死亡に至るおそれもある。[1.1.1.2.5.1.9.1.1.9.1.2 参照]

* 11.1.2 感染症(1.6%)

播種性細菌感染症、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、透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:ラブリズマブ(遺伝子組換え)

Ravulizumab(Genetical Recombination)(JAN)

分子式: H鎖 C₂₂₀₅H₃₃₇₉N₅₇₉O₆₈₁S₁₈

L鎖 C₁₀₁₆H₁₅₈₃N₂₇₁O₃₃₄S₆

本質: ラブリズマブは、遺伝子組換えヒトモノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト補体C5抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部、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部の残り及びCH3部はIgG4(γ4鎖)からなる。H鎖のMet429及びAsn435はそれぞれLeu及びSerに置換されている。ラブリズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ラブリズマブは、448個のアミノ酸残基からなるH鎖2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖2本で構成される糖タンパク質(分子量:約148,000)である。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(発作性夜間ヘモグロビン尿症)

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが累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ずること。

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ずること。

* (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累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ずること。

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ずること。

22. 包装

マルチミリス点滴静注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。



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)

