

2020年12月改訂(第4版)

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

抗補体(C5)モノクローナル抗体製剤

ユルトミリス[®] 点滴静注 300mg

Ultomiris[®]

剤	形	注射剤(バイアル)
製 剤 の 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)
規 格 ・ 含 量		1バイアル(30mL)中 ラブリズマブ(遺伝子組換え)300mgを含有
一 般 名		和名:ラブリズマブ(遺伝子組換え)(JAN) 洋名: Ravulizumab(Genetical Recombination)(JAN)
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬価基準収載・販売開始年月日		製造販売承認年月日: 2019年6月18日 薬価基準収載年月日: 2019年9月4日 販 売 開 始 年 月 日: 2019年9月4日
製 造 販 売 (輸 入) ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名		製造販売元:アレクシオンファーマ合同会社
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先		
問 い 合 わ せ 窓 口		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) ユルトミリス [®] 点滴静注 総合サイト: https://www.ultomiris.jp

本IFは2020年12月改訂(第2版)の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 –日本病院薬剤師会–

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	3. 添付溶解液の組成及び容量	10
1. 開発の経緯	1	4. 力価	10
2. 製品の治療学的特性	1	5. 混入する可能性のある夾雑物	11
3. 製品の製剤学的特性	2	6. 製剤の各種条件下における安定性	11
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	7. 調製法及び溶解後の安定性	11
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	12
(1)承認条件	3	9. 溶出性	12
(2)流通・使用上の制限事項	3	10. 容器・包装	12
6. RMPの概要	4	(1)注意が必要な容器・包装、 外観が特殊な容器・包装に関する情報	12
II. 名称に関する項目	5	(2)包装	12
1. 販売名	5	(3)予備容量	12
(1)和名	5	(4)容器の材質	12
(2)洋名	5	11. 別途提供される資材類	12
(3)名称の由来	5	12. その他	12
2. 一般名	5	V. 治療に関する項目	13
(1)和名(命名法)	5	1. 効能又は効果	13
(2)洋名(命名法)	5	2. 効能又は効果に関連する注意	14
(3)ステム	5	3. 用法及び用量	15
3. 構造式又は示性式	6	(1)用法及び用量の解説	15
4. 分子式及び分子量	6	(2)用法及び用量の設定経緯・根拠	16
5. 化学名(命名法)又は本質	7	4. 用法及び用量に関連する注意	17
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	7	5. 臨床成績	19
III. 有効成分に関する項目	8	(1)臨床データパッケージ	19
1. 物理化学的性質	8	(2)臨床薬理試験	21
(1)外観・性状	8	(3)用量反応探索試験	27
(2)溶解性	8	(4)検証的試験	31
(3)吸湿性	8	(5)患者・病態別試験	49
(4)融点(分解点)、沸点、凝固点	8	(6)治療的使用	49
(5)酸塩基解離定数	8	(7)その他	49
(6)分配係数	8	VI. 薬効薬理に関する項目	50
(7)その他の主な示性値	8	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	50
2. 有効成分の各種条件下における安定性	8	2. 薬理作用	50
(1)長期保存試験・加速試験	8	(1)作用部位・作用機序	50
(2)苛酷試験	9	(2)薬効を裏付ける試験成績	51
3. 有効成分の確認試験法、定量法	9	(3)作用発現時間・持続時間	54
IV. 製剤に関する項目	10	VII. 薬物動態に関する項目	55
1. 剤形	10	1. 血中濃度の推移	55
(1)剤形の区別	10	(1)治療上有効な血中濃度	55
(2)製剤の外観及び性状	10	(2)臨床試験で確認された血中濃度	56
(3)識別コード	10	(3)中毒域	64
(4)製剤の物性	10	(4)食事・併用薬の影響	64
(5)その他	10	2. 薬物速度論的パラメータ	64
2. 製剤の組成	10	(1)解析方法	64
(1)有効成分(活性成分)の含量及び添加剤	10	(2)吸収速度定数	64
(2)電解質等の濃度	10	(3)消失速度定数	65
(3)熱量	10		

(4)クリアランス	65	12. その他の注意	85
(5)分布容積	65	(1)臨床使用に基づく情報	85
(6)その他	65	(2)非臨床試験に基づく情報	86
3. 母集団(ポピュレーション)解析	65	IX. 非臨床試験に関する項目	87
(1)解析方法	65	1. 薬理試験	87
(2)パラメータ変動要因	66	(1)薬効薬理試験	87
4. 吸収	66	(2)安全性薬理試験	87
5. 分布	66	(3)その他の薬理試験	87
(1)血液-脳関門通過性	66	2. 毒性試験	87
(2)血液-胎盤関門通過性	66	(1)単回投与毒性試験	87
(3)乳汁への移行性	66	(2)反復投与毒性試験	87
(4)髄液への移行性	66	(3)遺伝毒性試験	88
(5)その他の組織への移行性	67	(4)がん原性試験	88
(6)血漿蛋白結合率	67	(5)生殖発生毒性試験	88
6. 代謝	67	(6)局所刺激性試験	89
(1)代謝部位及び代謝経路	67	(7)その他の特殊毒性	89
(2)代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、 寄与率	67	X. 管理的事項に関する項目	90
(3)初回通過効果の有無及びその割合	67	1. 規制区分	90
(4)代謝物の活性の有無及び活性比、 存在比率	67	2. 有効期間	90
7. 排泄	67	3. 包装状態での貯法	90
8. トランスポーターに関する情報	67	4. 取扱い上の注意	90
9. 透析等による除去率	67	5. 患者向け資材	90
10. 特定の背景を有する患者	68	6. 同一成分・同効薬	90
11. その他	68	7. 国際誕生年月日	90
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	69	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	90
1. 警告内容とその理由	69	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	90
2. 禁忌内容とその理由	70	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	91
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	70	11. 再審査期間	91
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	70	12. 投薬期間制限に関する情報	91
5. 重要な基本的注意とその理由	71	13. 各種コード	91
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	72	14. 保険給付上の注意	91
(1)合併症・既往歴等のある患者	72	XI. 文献	92
(2)腎機能障害患者	72	1. 引用文献	92
(3)肝機能障害患者	72	2. その他の参考文献	93
(4)生殖能を有する者	72	XII. 参考資料	94
(5)妊婦	72	1. 主な外国での発売状況	94
(6)授乳婦	73	2. 海外における臨床支援情報	101
(7)小児等	73	XIII. 備考	105
(8)高齢者	73	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	105
7. 相互作用	74	2. その他の関連資料	105
(1)併用禁忌とその理由	74		
(2)併用注意とその理由	74		
8. 副作用	75		
(1)重大な副作用と初期症状	75		
(2)その他の副作用	76		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	82		
10. 過量投与	82		
11. 適用上の注意	83		

略語表

略語	略していない表現(英)	略していない表現(日)
ADAMTS13	a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13	トロンボスポンジン1型モチーフメンバー13を有するジスインテグリン及びメタロプロテイナーゼ
aHUS	atypical hemolytic uremic syndrome	非典型溶血性尿毒症症候群
AUC	area under the drug plasma (serum/blood) concentration–time curve	血漿(血清/血液)中薬物濃度–時間曲線下面積
C5	complement component 5	補体第5成分
CI	confidence interval	信頼区間
CL	body clearance	クリアランス
C _{max}	maximal drug plasma (serum/blood) concentration	最高血漿(血清/血液)中薬物濃度
CNI	calcineurin inhibitor	カルシニューリン阻害剤
cRBC	chicken red blood cell	ニワトリ赤血球
C _{trough}	concentration at the end of the dosage interval	トラフ血中濃度
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EQ-5D-3L	EuroQol 5 dimension–3 levels questionnaire	EuroQol 5項目法の3段階選択式
FACIT-Fatigue	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue	慢性疾患患者の疲労評価スコア
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FcRn	neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリンG
K _d	dissociation rate	解離定数
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LLN	lower limit of normal	基準値下限
mTORi	mammalian target of rapamycin inhibitor	哺乳類ラパマイシン標的タンパク質阻害剤
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学
PI	prediction interval	予測区間
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PNH	paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	発作性夜間ヘモグロビン尿症
pRBC	packed red blood cell	濃厚赤血球
q2w	quaque 2 weeks/every 2 weeks	2週間隔
q4w	quaque 4 weeks/every 4 weeks	4週間隔
q6w	quaque 6 weeks/every 6 weeks	6週間隔
q8w	quaque 8 weeks/every 8 weeks	8週間隔
q12w	quaque 12 weeks/every 12 weeks	12週間隔
SD	standard deviation	標準偏差
SPR	surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴法
STEC-HUS	Shiga toxin–producing <i>Escherichia coli</i> hemolytic uremic syndrome	志賀毒素産生性大腸菌感染による溶血性尿毒症症候群
t _{1/2}	terminal elimination half-life	終末相消失半減期
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与下に発現した有害事象
TMA	thrombotic microangiopathy	血栓性微小血管症
t _{max}	time to maximum observed serum concentration	最高血清中濃度到達時間
ULN	upper limit of normal	基準値上限
V _c	volume of distribution in central compartment	中心コンパートメントの分布容積
V _d	volume of distribution	分布容積
V _p	peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの分布容積(コンパートメントモデル)
V _{ss}	volume of distributions at steady state	定常状態での分布容積

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ユルトミリス[®]〔一般名：ラブリズマブ(遺伝子組換え)：以下、ラブリズマブ〕は、ソリス[®]〔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ある。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ように設計されている。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PKトラフ回数が少なくなるようPK/PDプロファイルが改良されており、治療負担を軽減する。

※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ある。PNHに対する治療薬であるエクリズマブはPNH患者の溶血を抑制するが、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る²⁾。したがって、全てのPNH患者で、投与間隔を通して溶血を完全に抑制する治療法が求められている。

ラブリズマブは、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た。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、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希少な疾患である。エクリズマブはaHUSの標準治療薬であるが、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)で静脈内投与を行うため、治療のために仕事や学校を休む必要があるなど、患者にとって負担になる。

ラブリズマブは、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」を適応として製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

- 1) ラブリズマブは補体タンパク質C5に高い親和性を有して特異的に結合し、その活性化を阻害することでPNHやaHUSに作用するヒト化抗C5モノクローナル抗体製剤である。(p50～p51参照)

- 2) 国際共同第Ⅲ相試験(ALXN1210-PNH-301試験、ALXN1210-PNH-302試験)において、初回投与後、血清中ラブリズマブ濃度は投与後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、52週(Day 351)までの治療期間を通して定常状態が維持されることが示された。また、国際共同第Ⅲ相試験(ALXN1210-aHUS-311試験、ALXN1210-aHUS-312試験)において、aHUS患者にラブリズマブの維持用量を4週に1回又は8週に1回投与した後、血清中濃度は定常状態に到達した。(p57～p64参照)
- 3) 国際共同第Ⅲ相試験(ALXN1210-PNH-301試験)において、他の補体阻害剤未治療のPNH患者におけるDay 183までの輸血回避達成率及びDay 29からDay 183までのLDH正常化達成率で、ラブリズマブのエクリズマブに対する非劣性が検証された。(p31～p34参照)
- 4) 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患者におけるベースラインからDay 183までのLDHの変化率で、ラブリズマブのエクリズマブに対する非劣性が検証された。(p34～p37参照)
- 5) 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患者におけるDay 183までのTMA完全奏効は53.6%で達成された。(p38～p42参照)
- 6) 国際共同第Ⅲ相試験(ALXN1210-aHUS-312試験)において、補体阻害剤未治療の18歳未満のaHUS患者におけるDay 183までのTMA完全奏効は77.8%で達成された。(p43～p48参照)
- 7) 国際共同第Ⅲ相試験(ALXN1210-aHUS-312試験)において、エクリズマブからラブリズマブに切り替えたaHUS患者の血液学的パラメータ、腎機能は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、安定していた。(p43～p48参照)
- 8) 重大な副作用として髄膜炎菌感染症、感染症、infusion reactionが報告されている。(p75参照)

3. 製品の製剤学的特性

- 1) ラブリズマブは、エクリズマブの誘導体で、エクリズマブ骨格に8個のアミノ酸置換を導入することで*in vivo*での半減期を延長するようデザインされている。(p6、p53参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I. 6. RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	- 医療従事者向け資料 適正使用ガイド、患者安全性カード(「XIII. 備考」の項参照) - 患者向け資料 「～発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)患者さんへ～エルトミリス®治療で気を付けてほしいこと」 「～非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)患者さんへ～エルトミリス®治療で気を付けてほしいこと」 患者安全性カード(「XIII. 備考」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	- 使用薬剤の薬価(薬価基準)の一部改正等について (令和元年9月3日付 保医発0903 第1号) - 医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項の一部改正等について (令和2年9月25日付 保医発0925 第1号) (「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照)

本剤は、PNHを予定効能・効果として2018年(平成30年)9月14日に厚生労働大臣により希少疾病用医薬品に指定された(指定番号(30薬)第418号)。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

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。

(2) 流通・使用上の制限事項

本剤の使用前に医療機関及び医師に本剤の適正使用に関する納入前の情報提供を行い、適正使用を確保するため、流通管理を実施している。

6. RMPの概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
髄膜炎菌感染症(敗血症を含む)	発作性夜間ヘモグロビン尿症患者における本剤投与中止による重篤な溶血 非典型溶血性尿毒症症候群患者における本剤投与中止による重度の血栓性微小血管症 infusion reaction 感染症(髄膜炎菌感染症以外)	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
副作用・文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行
追加の医薬品安全性監視活動
- 市販直後調査(非典型溶血性尿毒症症候群) 実施期間: 承認後6ヵ月間 報告の予定時期: 調査終了後2ヵ月以内 - 特定使用成績調査(発作性夜間ヘモグロビン尿症) 調査方法: 全例調査方式(最低限必要な症例数270例が登録されるまで) 調査予定期間: 本剤発売後5.5年 登録予定期間: 本剤発売後3年 観察期間: 最長2.5年(投与を中止した場合、最終投与から16週間) - 特定使用成績調査(非典型溶血性尿毒症症候群) 調査方法: 全例調査方式 調査期間: 承認後4年6ヵ月 症例組入期間: 承認後2年6ヵ月 症例毎の観察期間: 本剤投与開始日から12ヵ月の観察を行う。本剤を中止した場合、最後の投与日から調査期間の終了時(承認後4年6ヵ月)まで観察を行う。調査票は12ヵ月毎に記入するが、最終観察期間が6ヵ月以下の場合(前分冊の調査票で承認後4年を経過するまで観察した場合)、最終の調査票の記入は不要とする。
有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報の提供及び実行
追加のリスク最小化活動
市販直後調査による情報提供(非典型溶血性尿毒症症候群) 実施期間: 承認後6ヵ月間 報告の予定時期: 調査終了後2ヵ月以内 医療従事者向け資材(適正使用ガイド、患者安全性カード)の作成と提供(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) 患者向け資材(ユルトミス®治療で気を付けてほしいこと(PNH)、ユルトミス®治療で気を付けてほしいこと(aHUS)、患者安全性カード)の作成と提供(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)

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ユルトミリス®点滴静注300mg

(2) 洋名

Ultomiris®

(3) 名称の由来

ultimate, innovative leap from Soliris

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

ラブリズマブ(遺伝子組換え)(JAN)

(2) 洋名(命名法)

Ravulizumab(Genetical Recombination)(JAN)

(3) ステム

免疫調節 -li-

ヒト化抗体 -zumab

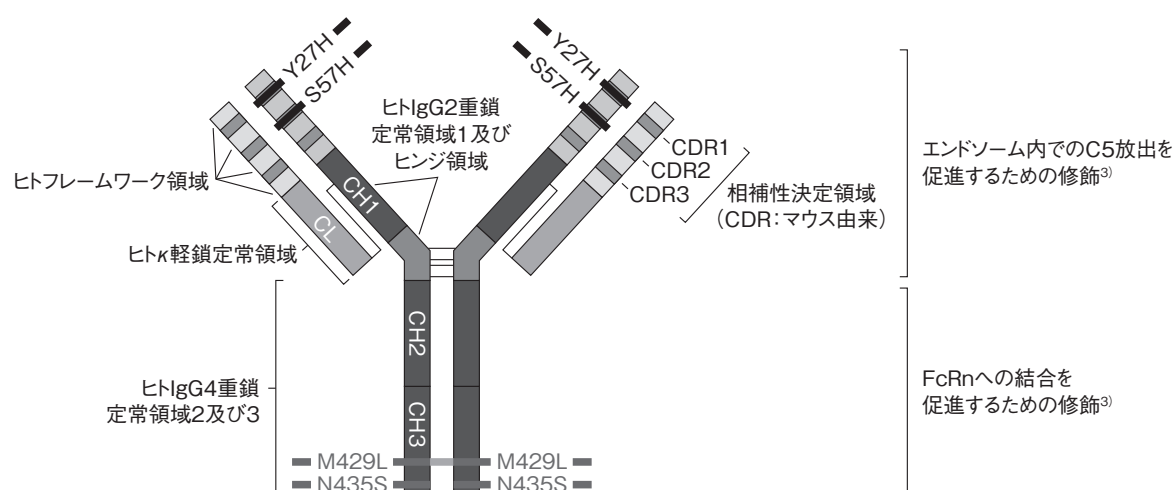
3. 構造式又は示性式

ラブリズマブは、2本の同一の重鎖と2本の同一の軽鎖がジスルフィド結合した遺伝子組換えヒト化IgG2/G4モノクローナル抗体である。ラブリズマブは、ヒトC5に結合し、補体経路転換酵素による活性化を阻止し、それによって炎症促進性アナフィラトキシンC5aの放出及びC5bを介した終末補体複合体の形成を阻止する。

ラブリズマブは、エクリズマブ重鎖に4個のアミノ酸を置換することによって構築されている。重鎖可変領域(CDR)の27番のTyr及び57番のSerをHisに置換して、pH6.0で抗体:C5複合体を不安定化し、第3の重鎖定常領域ドメイン(CH3)の429番のMetをLeu、435番のAsnをSerに置換して、pH6.0でFcRnとの結合を強化し、抗体の半減期を増加させている。

ラブリズマブの重鎖及び軽鎖に、それぞれ448個及び214個のアミノ酸残基を含めている。ラブリズマブの定常領域には、ヒト κ 軽鎖定常領域及びヒトIgG2/G4ハイブリッド重鎖定常領域が含まれる。重鎖CH1ドメイン、ヒンジ領域及びCH2ドメインの最初の5個のアミノ酸残基は、ヒトIgG2由来である。CH2領域の残基6～36は、ヒトIgG2及びIgG4の両方に共通であり、CH2ドメインの残り及びCH3ドメインはヒトIgG4に由来する。ヒトC5結合部位を形成する重鎖及び軽鎖可変領域は、マウス相補性決定領域を導入したヒトフレームワーク領域で構成される。

ラブリズマブの基本構造概略図



4. 分子式及び分子量

ラブリズマブの分子式= $C_{6542}H_{10,072}N_{1704}O_{2106}S_{48}$

ラブリズマブの分子量=約148,000

理論分子量=147,827.62Da

5. 化学名(命名法)又は本質

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。

H鎖：C₂₂₀₅H₃₃₇₉N₅₇₉O₆₈₁S₁₈

L鎖：C₁₀₁₆H₁₅₈₃N₂₇₁O₃₃₄S₆

Ravulizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human complement C5 monoclonal antibody, human framework regions and human IgG constant regions. The L-chain constant region is derived from a human κ -chain. The CH1, hinge and a part of CH2 regions of the H-chain constant regions are derived from human IgG2 (γ 2-chain) and the rest of CH2 and CH3 regions are derived from human IgG4 (γ 4-chain). In the H-chain, Met429 and Asn435 are substituted by Leu and Ser, respectively. Ravulizumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Ravulizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of 2 H-chains consisting of 448 amino acid residues each and 2 L-chains consisting of 214 amino acid residues each.

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

BNJ441、ALXN1210、Avogadro1、Porbeagle

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

澄明からわずかに白色を帯びた半透明の液で、微粒子を認めない。

(2) 溶解性

該当しない。

(3) 吸湿性

該当しない。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当しない。

(5) 酸塩基解離定数

該当しない。

(6) 分配係数

該当しない。

(7) その他の主な示性値

浸透圧：273～327mOsm

pH：6.7～7.3

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 長期保存試験・加速試験

	保存条件	光	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	2～8℃	遮光	50mL バイオプロセス容器	24ヵ月間	変化なし
加速試験	23～27℃	遮光	50mL バイオプロセス容器	12ヵ月間	変化なし

(2) 苛酷試験

	条件	主な結果
攪拌	2～8℃、250RPM、120時間	影響しない
高温	50℃、96時間	純度及び電荷プロファイルに影響する
酸化	2～8℃の条件下で30%過酸化水素水を添加し0.1%濃度に調整、37℃、4時間後に20mg/mLメチオニン水溶液を添加し急冷	影響しない
脱アミド化	6mol/L NaOHを含むトリスを添加、37℃、72時間	影響しない
酸及びアルカリ加水分解	1mol/Lクエン酸を添加しpH4.5に調整及び1mol/Lトリスを添加しpH9.0に調整、37℃、96時間	影響しない
凍結解凍サイクル	融解→-20℃で凍結又は融解→-80℃で凍結の繰り返し、5サイクル	影響しない
糖化	グルコースを添加し200mmol/Lに調整、37℃、120時間	影響しない

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：

- ①ペプチドマップ
- ②糖鎖プロファイル(液体クロマトグラフ法)
- ③イメージキャピラリー電気泳動(iCE)

定量法：

- ①溶血性
- ②C5結合能(ELISA)
- ③定量法(タンパク質定量法)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

静脈注射用溶液で用時希釈して用いる点滴静注製剤

(2) 製剤の外観及び性状

澄明からわずかに白色を帯びた半透明の液で、微粒子を認めない。

(3) 識別コード

該当しない。

(4) 製剤の物性

pH: 7.0

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))

(5) その他

該当しない。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

1バイアル(ストッパー付)30mL中		
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。

(2) 電解質等の濃度

該当しない。

(3) 熱量

該当しない。

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない。

4. 力価

標準物質に対する相対力価: 50~150%

5. 混入する可能性のある夾雑物

原薬製造工程により得られるラブリズマブ原薬は、製剤に含まれる有効成分及び全ての添加剤を含む。原薬には存在せず、製剤にのみ存在する既知の製造工程由来不純物及び目的物質の関連物質はない。

6. 製剤の各種条件下における安定性

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 1200klxh、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ランプを用いて照度1200klxh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。

7. 調製法及び溶解後の安定性

薬剤調製時の注意(「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照)

- 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。
- 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。
- 3) 希釈液は穏やかに混合し、振盪しないこと。
- 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。
- 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。
- 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。

本剤を0.9%(w/v)塩化ナトリウムを用いて1対1の希釈度で調製し、所定の保存期間中の混合後の微生物増殖能を評価したところ、希釈後の混合製剤は、温度23～27℃で6時間まで、又は冷蔵温度2～8℃で24時間までの保存における微生物学的な安定性が確認された。

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし。

9. 溶出性

該当しない。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない。

(2) 包装

規格：1バイアル中ラブリズマブ(遺伝子組換え)300mg含有

包装：ユルトミリス[®]点滴静注300mg 1バイアル30mL

(3) 予備容量

該当しない。

(4) 容器の材質

30mLタイプ1ガラスバイアル

Flurotec[®]ラミネートした20mmブチルゴム栓

TruEdge[®]ポリプロピレン製フリップオフキャップ付きアルミニウムシール

11. 別途提供される資材類

該当しない。

12. その他

該当資料なし。

V. 治療に関する項目

1. 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

(解説)

○発作性夜間ヘモグロビン尿症

ALXN1210-PNH-301試験とALXN1210-PNH-302試験の結果から、有効性においてラブリズマブのエクリズマブに対する非劣性が検証され、また、ラブリズマブ群とエクリズマブ群の安全性プロファイルは類似していた。

(「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (4)検証的試験」の項参照)

また、当該2試験は、輸血依存性患者と輸血非依存性患者の両方を含むPNH患者集団を対象としており、輸血の依存性にかかわらず一貫した有効性が確認されている。

したがって、エクリズマブと同様にPNHに十分な知識を持つ医師のもとで本剤が投与される限り、本剤の安全性は許容可能と考えられることから、本剤の効能又は効果は「発作性夜間ヘモグロビン尿症」と設定された。

○非典型溶血性尿毒症症候群

ALXN1210-aHUS-311試験とALXN1210-aHUS-312試験の結果から、ラブリズマブのaHUS患者に対する有効性が確認された(「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (4)検証的試験」の項参照)。

aHUSは、TMAの病態を示す疾患のうち、STEC-HUS、血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)及び二次性TMA(代謝異常症、感染症、薬剤性、自己免疫性疾患、悪性腫瘍、HELLP症候群、移植後等によるTMA)を除いた、先天性又は後天性の補体制御異常によるものと定義されている⁴⁾。臨床2試験では、TMA症状を有していることが確認できる患者を適格とし、TTP及びSTEC-HUSは除外した。本剤の有効性が示され、安全性についても臨床上問題となる傾向は認められていないことから、本剤の効能又は効果は「非典型溶血性尿毒症症候群」と設定された。

2. 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容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)。

(解説)

〈効能共通〉

5.1 補体C5の阻害又は欠損により、髄膜炎菌への易感染性が上昇する⁵⁾。髄膜炎菌性疾患の発生は稀だが、エクリズマブ投与により髄膜炎菌性疾患の発生率が1,000倍を超えて上昇するとされており⁶⁾、これは先天性又は持続性の補体欠損症を有する患者でリスクが増大することと類似している⁷⁾。エクリズマブの作用機序から、髄膜炎菌感染及び髄膜炎菌性敗血症は既知のリスクであり、エクリズマブの重大な副作用として添付文書において注意喚起を行っている。

ラブリズマブはエクリズマブと同一のC5上のエピトープに結合し、作用機序もエクリズマブと同じ終末補体阻害であることから、エクリズマブと同様に髄膜炎菌性疾患のリスクを有している。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なかった。

PNH患者及びaHUS患者を対象とした臨床試験は髄膜炎菌ワクチン接種下で実施されており、原則として、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することとした。aHUS患者を対象とした臨床試験では、本剤投与開始2週間前までに髄膜炎菌ワクチン接種を受けていない患者には、本剤投与開始時からワクチン接種後2週間後まで抗生物質を予防的に投与することとした。

また、aHUSに対しては、小児にも投与されるが、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、接種を検討することを注意喚起するために設定した。

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉

5.2 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た。

5.3 ラブリズマブの投与中止時に、溶血について確認する必要があることから設定した。

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するが、ラブリズマブは終末補体活性を阻害することから、ラブリズマブ治療によりPNH赤血球クローンが増加する可能性がある。そのため、ラブリズマブの投与を中止した際には、血中のPNH赤血球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る。

〈非典型溶血性尿毒症症候群〉

5.4 本剤の効能又は効果は「非典型溶血性尿毒症症候群」である。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患者に使用する旨を設定した。

5.5 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、設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈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。

(解説)

本剤は、ラブリズマブ(遺伝子組換え)として10mg/mLを含有する溶液で、バイアルで供給される。投与時は、市販の静脈内投与用生理食塩液(0.9%塩化ナトリウム注射液、日本薬局方)で希釈して用いる。希釈後の静注溶液の最終濃度は、5mg/mLとする。(「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 11. 適用上の注意」の項参照)

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉

第Ⅲ相試験(ALXN1210-PNH-301試験及びALXN1210-PNH-302試験)における本剤の用法・用量は、外国人健康成人又は外国人PNH患者を対象とした海外臨床試験(ALXN1210-HV-102試験、ALXN1210-PNH-103試験及びALXN1210-PNH-201試験)における薬物動態、薬力学及びLDHに関するデータを用いたシミュレーションから、本剤投与により血清中遊離C5濃度が0.5 μ g/mL未満に低下すると推測された本剤の用法・用量を設定した。

第Ⅲ相試験(ALXN1210-PNH-301試験及びALXN1210-PNH-302試験)の結果、有効性では本剤のエクリズマブに対する非劣性が検証され、安全性はエクリズマブと比較して臨床上大きな問題は見られなかった。また、試験期間を通して血清中遊離C5濃度が0.5 μ g/mL未満であった。いずれの試験においても、日本人集団における有効性及び安全性は、全集団の傾向と比べて臨床的に問題となるような大きな差異は認められなかった。

以上より、本剤の用法・用量は、第Ⅲ相試験(ALXN1210-PNH-301試験)及び第Ⅲ相試験(ALXN1210-PNH-302試験)に準じて設定した。〔Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移、3. 母集団(ポピュレーション)解析〕の項参照)

〈非典型溶血性尿毒症症候群〉

aHUS患者を対象とする第Ⅲ相試験の用法・用量はPK/PDモデルに基づくものであり、投与期間を通して完全かつ持続的な終末補体阻害が得られる閾値を超えるように血清中薬物濃度を維持することを目的としている。体重に基づく本剤の成人の用法・用量はPNH試験で用いたものと同じで、aHUS患者においてもPNH患者と同様に、投与間隔全体を通して、急速、完全かつ持続的に補体C5を阻害すること、つまり、投与後30分以内に測定後、血清中遊離C5濃度が0.5 μ g/mL未満になることが確認されたことから、PNH患者と同じ用法・用量を用いることは適切である。

小児aHUS患者の体重に基づく用法・用量は、Day 1に初回用量を静脈内投与し、その後、Day 15及びそれ以降は、体重20kg以上の患者は8週ごと、体重20kg未満の患者は4週ごとに維持用量を静脈内投与する、とした。ALXN1210-aHUS-312試験において、補体阻害剤未治療(コホート1)の体重5kg以上40kg未満の被験者4例が71日目まで投与を完了した後の本剤のPK及び血清中遊離C5濃度について、PK/PDの初回解析を実施した結果に基づき、体重5kg以上10kg未満の患者の初回用量を300mgから600mgに変更した。エクリズマブ治療歴のある小児患者において、体重に基づく本剤の用法・用量により、急速、完全かつ持続的な補体阻害、つまり、投与後30分以内に測定後、血清中遊離C5濃度が0.5 μ g/mL未満になることが治療期間を通じて確認された。補体阻害剤未治療の小児患者、及びエクリズマブ治療歴のある小児患者において、治験薬投与下での免疫原性は観察されなかった。

以上より、本剤の用法・用量は、第Ⅲ相試験(ALXN1210-aHUS-311試験)及び第Ⅲ相試験(ALXN1210-aHUS-312試験)に準じて設定した。〔Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移〕の項参照)

4. 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。

(解説)

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉

7.1 ALXN1210-PNH-301試験及びALXN1210-PNH-302試験は体重に基づき投与量を設定しており、体重に基づく投与量を明確にするために設定した。

エクリズマブから本剤へ切り替える場合は、エクリズマブの最後の投与から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回の間隔で投与する。

7.2 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値が低下した⁸⁾。このため、ラブリズマブ投与開始から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た。

〈非典型溶血性尿毒症症候群〉

7.3 ALXN1210-aHUS-311試験及びALXN1210-aHUS-312試験において、体重に基づき以下の投与量及び投与間隔が用いられた。

ALXN1210-aHUS-311試験

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
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

ALXN1210-aHUS-312試験

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

本剤の投与に際しては、体重に基づく投与量及び投与間隔を参照するよう設定した。

7.4 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ることから、本項を設定した。臨床試験において、血漿交換又は新鮮凍結血漿輸注の施行による本剤の補充投与の経験はない。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉

評価資料

試験の相		試験番号	実施国・地域	試験の目的	試験デザイン	対象	治験薬・用量・用法・投与期間
第Ⅰ相	日本人薬物動態	※ALXN1210-HV-104 ⁹⁾	英国	安全性 忍容性 免疫原性 PK/PD	単一施設 非盲検 用量漸増 設定用量反復投与	日本人健康成人16例： 400mg単回投与 4例 800mg単回投与 4例 800mg反復投与 8例	本剤400mg又は800mgを単回静脈内投与、又は本剤800mgを28日ごとに5回静脈内投与
	外国人薬物動態	ALXN1210-HV-101 ¹⁰⁾	カナダ	安全性 忍容性 PK/PD	単一施設 ランダム化 盲検 プラセボ対照 用量漸増	外国人健康成人14例： 本剤200mg 4例 400mg 6例 プラセボ 4例	本剤200mg、400mg又はプラセボを単回静脈内投与
		ALXN1210-HV-102 ¹¹⁾	英国	安全性 忍容性 免疫原性 PK/PD	単一施設 ランダム化 盲検 プラセボ対照 用量漸増	外国人健康成人16例： 本剤400mg 6例 800mg 6例 プラセボ 4例	本剤400mg、800mg又はプラセボを、28日ごとに5回静脈内投与
海外第Ⅰ相		ALXN1210-SC-101 ¹²⁾	英国	安全性 忍容性 免疫原性 PK/PD	多施設共同 (コホート1) ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 (コホート2) 非盲検	外国人健康成人42例： (コホート1) 本剤皮下投与 24例 プラセボ皮下投与 6例 (コホート2) 本剤静脈内投与 12例	(コホート1) 本剤400mg又はプラセボを単回皮下投与 (コホート2) 本剤400mgを単回静脈内投与
海外第Ⅰb相		ALXN1210-PNH-103 ^{13, 14)}	オーストラリア 韓国	安全性 忍容性 有効性 PK/PD 免疫原性	多施設共同 非盲検 被験者内用量漸増	補体阻害剤未治療の成人PNH患者13例： コホート1a 2例 コホート1b 4例 コホート2 7例	コホート1：Day 1、8に400mg、Day 15に600mg(コホート1a)、又はDay 1、15に600mg(コホート1b)、Day 29及びそれ以降は900mgをq4w投与 コホート2：Day 1に600mg、Day 15に900mg、Day 29及びそれ以降は1,800mgをq4w投与 治療(主要評価)期間：24週間 継続期間：最長2年
海外第Ⅱ相		ALXN1210-PNH-201 ^{14, 15)}	7カ国： カナダ、 仏、独、 韓国、 スペイン、 台湾、 英国	安全性 忍容性 有効性 PK/PD 免疫原性	多施設共同 非盲検 反復投与 用量漸増	補体阻害剤未治療の成人PNH患者26例： コホート1 6例 コホート2 6例 コホート3 7例 コホート4 7例	コホート1：Day 1に1,400mg、Day 15に1,000mg、Day 29及びそれ以降は1,000mgをq4w投与 コホート2：Day 1に2,000mg、Day 22に1,600mg、Day 43及びそれ以降は1,600mgをq6w投与 コホート3：Day 1に1,600mg、Day 15に1,600mg、Day 29及びそれ以降は2,400mgをq8w投与 コホート4：Day 1に3,000mg、Day 29及びそれ以降は5,400mgをq12w投与 治療期間：36週間(コホート4は40週)、継続期間：最長2年

試験の相	試験番号	実施国・地域	試験の目的	試験デザイン	対象	治験薬・用量・用法・投与期間
国際共同 第Ⅲ相	ALXN1210- PNH-301 ^{8, 16)}	日本を 含む 25カ国	有効性 安全性	多施設共同 ランダム化 非盲検 実薬対照	補体阻害剤未治療の成人PNH患者246例(うち日本人33例)： 本剤 125例 (日本人18例) エクリズマブ 121例 (日本人15例)	本剤：Day 1に体重に基づいて決定した初回用量、Day 15及びそれ以降は維持用量をq8w投与 エクリズマブ：導入用量600mgをDay 1、8、15及び22に、維持用量900mgをDay 29及びそれ以降はq2w投与 治療期間：26週間 継続期間：最長2年
国際共同 第Ⅲ相	ALXN1210- PNH-302 ^{17, 18)}	日本を 含む 11カ国	有効性 安全性	多施設共同 ランダム化 非盲検 実薬対照	エクリズマブ治療中の成人PNH患者195例(うち日本人12例)： 本剤 97例 (日本人5例) エクリズマブ 98例 (日本人7例)	本剤：Day 1に体重に基づいて決定した初回用量、Day 15及びそれ以降は維持用量をq8w投与 エクリズマブ：維持用量900mgをDay 1及びそれ以降はq2w投与 治療期間：26週間 継続期間：最長2年

※日本人を対象としたブリッジング試験

〈非典型溶血性尿毒症症候群〉

評価資料

試験の相	試験番号	実施国・地域	試験の目的	試験デザイン	対象	治験薬・用量・用法・投与期間
国際共同 第Ⅲ相	ALXN1210- aHUS-311 ¹⁹⁾	日本を 含む 14カ国	有効性 安全性	多施設共同 非盲検 非対照	補体阻害剤未治療の12歳以上のaHUS患者58例(うち日本人3例)	本剤をDay 1に体重に基づいて決定した初回用量、Day 15及びそれ以降は維持用量をq8w投与 初期評価期間：26週間 継続期間：最長4.5年*
国際共同 第Ⅲ相	ALXN1210- aHUS-312 ²⁰⁾	日本を 含む 6カ国	有効性 安全性	多施設共同 非盲検 非対照	18未満のaHUS患者31例(うち日本人5例)： コホート1(補体阻害剤未治療) 21例 (日本人1例) コホート2(エクリズマブ治療歴あり) 10例 (日本人4例)	本剤をDay 1に体重に基づいて決定した初回用量、Day 15及びそれ以降は維持用量をq8w(体重20kg以上)もしくはq4w(体重20kg未満)投与 初期評価期間：26週間 継続期間：最長4.5年*

*2020年9月現在実施中

(2) 臨床薬理試験

忍容性試験

1) 単回投与試験

・ALXN1210-HV-104試験⁹⁾

日本人健康成人8例に対し、本剤400mg(4例)又は800mg(4例)を単回静脈内投与した。その結果、本剤との因果関係が否定できない有害事象が、400mg群で2例5件(光視症、腹部不快感、下痢、鼻咽頭炎、頭痛)、800mg群で3例5件(眼瞼そう痒症、発熱、鼻咽頭炎、筋骨格硬直、頭痛)発現した。全て軽症(Grade 1)であり、本剤400mg又は800mg単回静脈内投与は日本人健康成人において忍容性が良好であることが示された。

・ALXN1210-HV-101試験¹⁰⁾(参考：海外データ)

外国人健康成人14例に対し、本剤200mg(4例)、400mg(6例)又はプラセボ(4例)を単回静脈内投与した。その結果、全有害事象は200mg群で3例(75.0%)、400mg群で4例(66.7%)、プラセボ群で4例(100%)報告された。治験薬との因果関係が否定できない有害事象が、200mg群で1例に好中球数減少、400mg群で3例に頭痛、注射部位疼痛、口腔咽頭痛、鼻漏、咽喉刺激感、鼻咽頭炎、上気道感染及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、プラセボ群で3例に頭痛、無力症、熱感、口腔咽頭痛、上気道感染、腹部膨満、腹痛、下痢、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、紅斑及びほてりが発現した。200mg群の好中球数減少(Grade 2)を除き、本剤群は全て軽症(Grade 1)であった。いずれの用量コホートでも、試験期間中に安全性上の懸念は認められなかった。本剤200mg又は400mg単回静脈内投与は外国人健康成人において忍容性が良好であることが示された。

2) 反復投与試験

・ALXN1210-HV-104試験⁹⁾

日本人健康成人8例に対し、本剤800mgを28日ごとに5回静脈内投与した。その結果、本剤との因果関係が否定できない有害事象が、全例に発現した(下痢1例、胃腸炎1例、鼻咽頭炎3例、節足動物咬傷1例、ミオパチー1例、注意力障害1例、リビドー減退3例)。全て軽症(Grade 1)であり、本剤800mg反復静脈内投与は日本人健康成人において忍容性が良好であることが示された。

・ALXN1210-HV-102試験¹¹⁾(参考: 海外データ)

外国人健康成人16例に対し、本剤400mg(6例)、800mg(6例)又はプラセボ(4例)を28日ごとに5回静脈内投与した。その結果、全16例に有害事象が報告された。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、400mg群で3例4件(単純ヘルペス1件、悪心1件、インフルエンザ様疾患2件)、800mg群で1例1件(頭痛)、プラセボ群で3例5件(頭痛1件、インフルエンザ様疾患1件、注射部位疼痛2件、発疹1件)発現した。400mg群の悪心(Grade 2)を除き、本剤群は全て軽症(Grade 1)であった。本試験期間中、いずれの本剤投与群でも安全性の懸念は認められなかった。

注意: 本剤のPNH、aHUSに対して承認されている用法及び用量は下記の通りである。

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。

薬力学的試験

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉

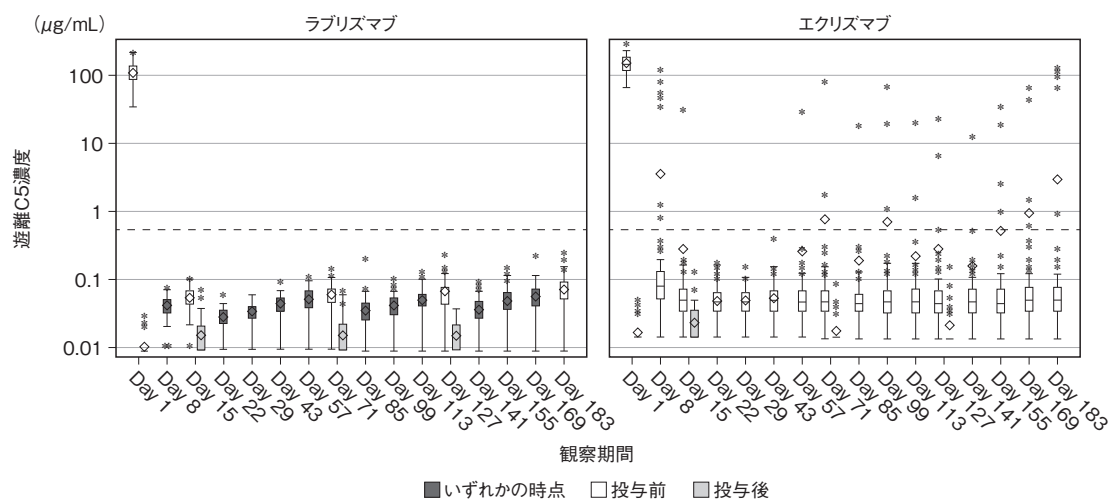
・国際共同第Ⅲ相試験

(他の補体阻害剤未治療のPNH患者を対象とした試験: ALXN1210-PNH-301試験)^{8, 16)}

補体阻害剤未治療の18歳以上のPNH患者246例を、本剤群(125例、日本人18例)又はエクリズマブ群(121例、日本人15例)にランダム割付けし、本剤群は体重に基づいて決定した初回用量(Day 1)及び維持用量(Day 15、それ以降は8週ごと)を、エクリズマブ群は導入用量600mg(Day 1、8、15、22)及び維持用量900mg(Day 29、それ以降は2週ごと)を、26週間静脈内投与した。

その結果、本剤群の全例で、本剤の初回投与終了時に血清中の遊離C5が急速かつ完全に阻害され(投与後30分以内に測定した血清中遊離C5濃度が0.5 μ g/mL未満)、26週間の全投与期間を通じて阻害作用が持続した。一方、エクリズマブ群では、血清中遊離C5濃度0.5 μ g/mL未満が一貫して維持されなかった。

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 $0.5 \mu\text{g/mL}$ 、◇: 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。

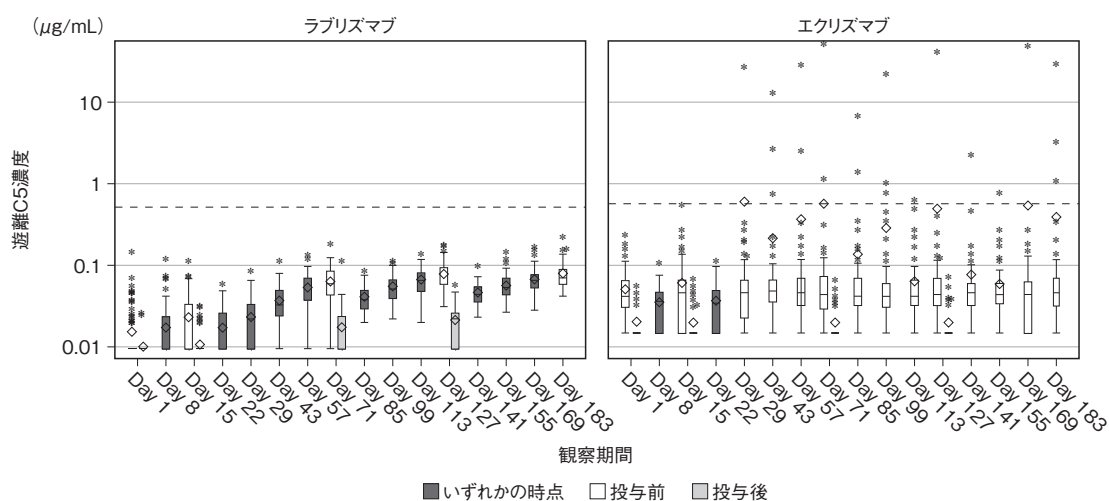
・国際共同第Ⅲ相試験

(エクリズマブ治療中のPNH患者を対象とした試験: ALXN1210-PNH-302試験)^{17, 18)}

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例を、本剤群(97例、うち日本人5例)又はエクリズマブ群(98例、うち日本人7例)にランダム割付けし、本剤群は体重に基づいて決定した初回用量(Day 1)及び維持用量(Day 15、それ以降は8週ごと)を、エクリズマブ群は維持用量900mg(Day 1、それ以降は2週ごと)を26週間静脈内投与した。

その結果、本剤群の全例で、本剤の初回投与終了時に血清中の遊離C5が急速かつ完全に阻害され(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)、26週間の全投与期間を通じて阻害作用が持続した。一方、エクリズマブ群では、血清中C5濃度 $0.5 \mu\text{g/mL}$ 未満が一貫して維持されなかった。

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 $0.5 \mu\text{g/mL}$ 、◇: 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。

〈非典型溶血性尿毒症症候群〉

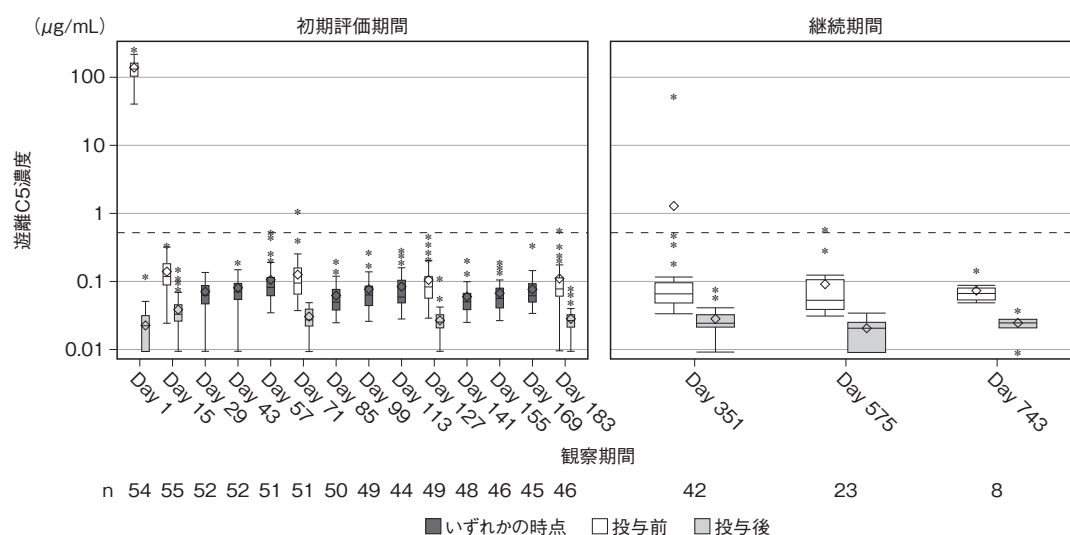
・国際共同第Ⅲ相試験

(他の補体阻害剤未治療の12歳以上のaHUS患者を対象とした試験: ALXN1210-aHUS-311試験)¹⁹⁾

補体阻害剤未治療の12歳以上のaHUS患者58例(うち日本人3例)に、本剤を体重に基づいて決定した初回用量(Day 1)及び維持用量(Day 15、それ以降は8週ごと)を26週間静脈内投与した。

その結果、血清中の遊離C5濃度は、投与期間全体を通して、急速、完全かつ持続的な阻害、つまり、投与後30分以内に測定後、血清中遊離C5濃度が $0.5\mu\text{g/mL}$ 未満になることが観察された。初期評価期間と継続期間で血清中遊離C5濃度に差はみられなかった。初期評価期間中に非日本人集団3例で4回、継続期間中に非日本人2例で各1回 $0.5\mu\text{g/mL}$ 以上の血清中遊離C5濃度が観察されたが、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 $0.5\mu\text{g/mL}$ 未満であった。全ての日本人集団で、試験全体を通して全ての血清中遊離C5濃度が $0.5\mu\text{g/mL}$ 未満であった。

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



---: 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1四分位点及び第3四分位点の $1.5\times$ 四分位範囲を表す。

・国際共同第Ⅲ相試験

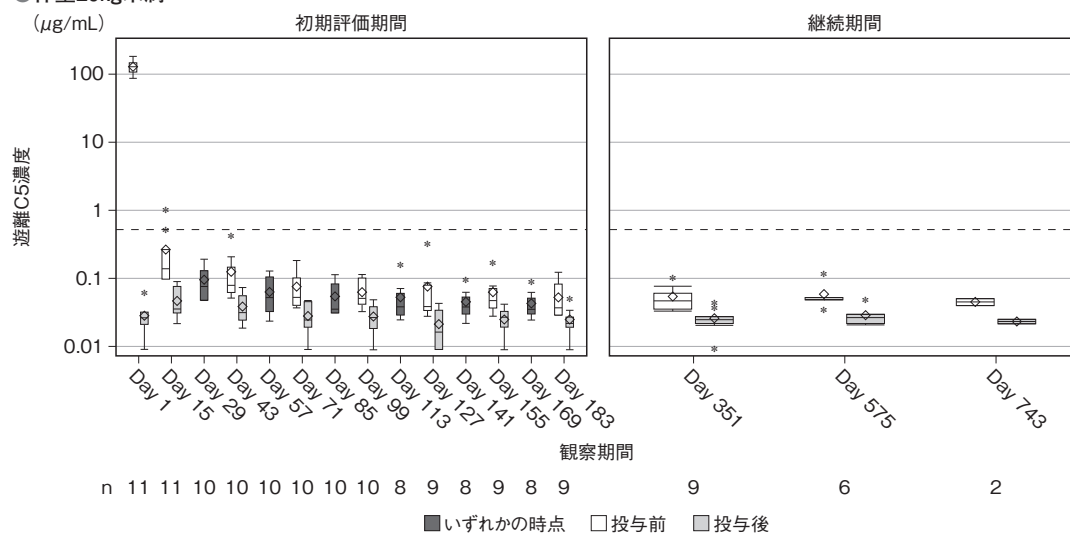
(18歳未満のaHUS患者を対象とした試験: ALXN1210-aHUS-312試験)²⁰⁾

18歳未満のaHUS患者20例に、本剤を体重に基づいて決定した初回用量(Day 1)及び維持用量(Day 15、それ以降は、体重 20kg 以上: 8週ごと、体重 20kg 未満: 4週ごと)を26週間静脈内投与した。

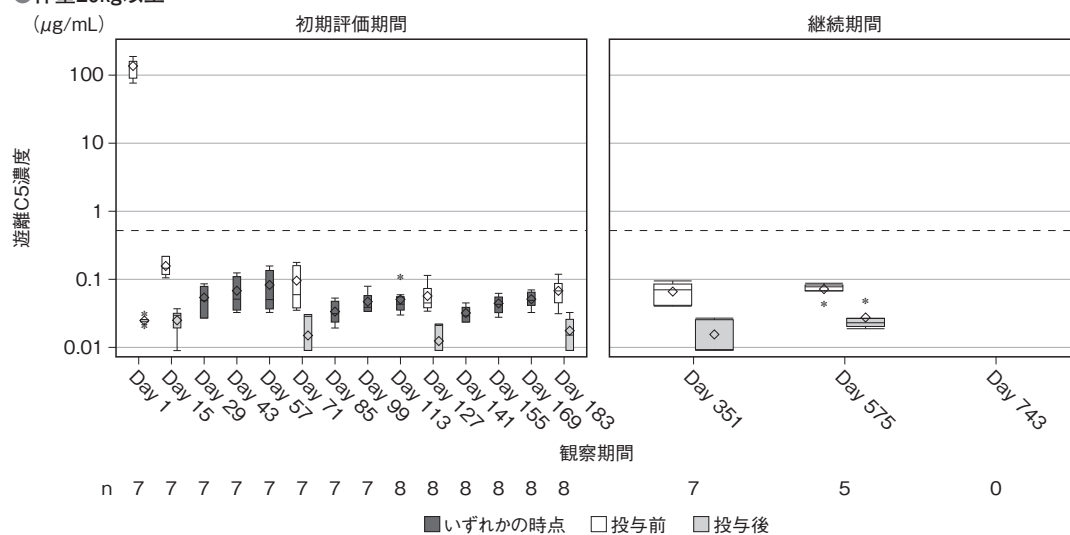
その結果、コホート1(補体阻害剤未治療の患者)においては、血清中の遊離C5濃度は、急速かつ完全に阻害され(投与後30分以内に測定した血清中遊離C5濃度が $0.5\mu\text{g/mL}$ 未満)、投与期間を通じて阻害作用が維持された。非日本人2例のベースライン後の測定値2点を除き、全て $0.5\mu\text{g/mL}$ 未満であった。継続期間では、血清中遊離C5濃度は全て $0.5\mu\text{g/mL}$ 未満であった。コホート2(エクリズマブ治療歴のある患者)においては、血清中の遊離C5濃度は、完全な阻害(投与後30分以内に測定後、濃度 $0.5\mu\text{g/mL}$ 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た。

コホート1：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



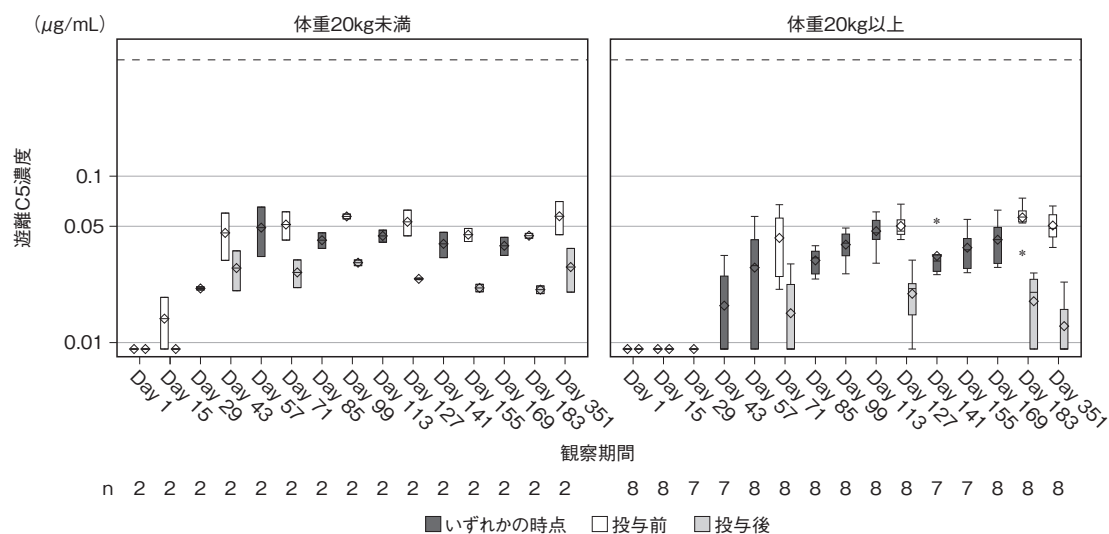
●体重20kg以上



---: 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1四分位点及び第3四分位点の $1.5\times$ 四分位範囲を表す。

コホート2：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－時間プロフィール



---: 血清中遊離C5濃度0.5μg/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1.5×四分位範囲を表す。

注意：本剤のaHUSに対して承認されている用法及び用量、特定の背景を有する患者に関する注意は下記の通りである。

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。

(3) 用量反応探索試験

・第Ib相用量漸増試験(ALXN1210-PNH-103試験)^{13, 14)}(参考: 海外データ)

補体阻害剤未治療の成人PNH患者を対象に、導入用量及び維持用量として本剤の異なる2用量を静脈内投与し、用量漸増試験を行った。

目的	補体阻害剤未治療のPNH患者に本剤を反復静脈内投与したときの安全性、忍容性、及び有効性を評価する
試験デザイン	多施設共同、非盲検、被験者内用量漸増試験
対象	補体阻害剤未治療の18歳以上のPNH患者13例
主な組み入れ基準	1. 18歳以上の男性又は女性 2. 高感度フローサイトメトリーの記録によりPNHと確定診断されている患者 3. スクリーニング期間に1日以上あけて採取した2つの血液検体でLDH平均値がULNの3倍以上 4. 治験薬投与開始前3年以内に髄膜炎菌ワクチンを接種しており、その記録がある
主な除外基準	1. 過去に補体阻害剤による治療を受けたことがある患者 2. スクリーニング時の血小数が$30,000/\text{mm}^3$未満、又は好中球絶対数が$500/\mu\text{L}$未満の患者 3. 過去に骨髄移植を受けたことがある患者 4. 髄膜炎菌感染症の既往、原因不明の再発性感染症の既往、治験薬投与開始前90日以内に抗菌薬の全身投与を要した感染症の既往を有する患者 5. 妊娠を予定している、妊娠中又は授乳中の女性 6. エリスロポエチン又は免疫抑制剤、コルチコステロイド、ビタミンK拮抗薬、鉄サプリメント又は葉酸、低分子ヘパリンのいずれかが投与されており、かつスクリーニング前一定期間の用量が一定でない患者 7. HIV感染、急性又は慢性のB型又はC型肝炎ウイルス感染、治験薬投与開始前14日以内の活動性かつ全身性の細菌性、ウイルス性又は真菌性の感染症の患者 8. 治験薬投与開始前30日以内に他の臨床試験に参加した、又は研究的な治療を受け、30日間もしくは当該治療薬の半減期の5倍の期間(いずれか長い方)が経過していない患者
試験方法	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、導入用量として本剤400mgをDay 1、8に、600mgをDay 15に、維持用量として900mgをDay 29及びそれ以降は4週ごとに静脈内投与した。 コホート1bでは、導入用量として本剤600mgをDay 1、15に、維持用量として900mgをDay 29及びそれ以降は4週ごとに静脈内投与した。 コホート2では、導入用量として本剤600mgをDay 1に、900mgをDay 15に、維持用量として1,800mgをDay 29及びそれ以降は4週ごとに静脈内投与した。 いずれのコホートも、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本剤を継続投与できることとした。
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

結果	PK/PD	C _{max} 及びC _{trough} は用量比例的に増加し、コホート1(900mg q4w)ではDay 57、コホート2(1,800mg q4w)ではDay 85までに定常状態に達した。				
		本剤の初回導入用量(400mg又は600mg)投与後及び 最終維持用量(900mg又は1,800mg)投与後の薬物動態パラメータ				
		PK Parameters	Dosing Period	Cohort 1a 400/900(N=2)	Cohort 1b 600/900(N=4)	Cohort 2 600/1,800(N=7)
				Mean ^a	Mean±SD(%CV)	Mean±SD(%CV)
		C _{max} (μg/mL)	First ID	114.0	203.5±10.3(5.1)	200.7±53.3(26.6)
			Last MD	514.0	512.3±65.0(12.7)	1,039.3±282.4(27.2)
C _{trough} (μg/mL)	First ID	73.3	80.5±6.5(8.1)	87.3±18.6(21.3)		
	Last MD	243.5	204.0±56.6(27.7)	449.6±135.1(30.0)		
		a SD and CV are not applicable as N=2. ID=induction dose; MD=maintenance dose				
		遊離C5濃度のベースラインからの変化率の平均値は、維持期間の本剤最終投与後のトラフ時点では、コホート1(900mg q4w)で-99.8%、コホート2(1,800mg q4w)で-99.95%であった。遊離C5濃度の平均値は、全てのトラフ時点で、ベースラインから99%以上低下していた。cRBC溶血阻害の経時的反応に用量依存性が認められた。コホート2(1,800mg q4w)では導入期間の2回目の投与(Day 15)後に完全な阻害(20%未満)が達成され、その後は主要評価期間を通して維持された。				
	有効性	Day 169でのLDH平均値のベースラインからの変化率は、コホート1(900mg q4w)で-86.0%、コホート2(1,800mg q4w)で-84.7%であった。 Day 169のLDH値がULNの1.5倍を下回った被験者は、コホート1(900mg q4w)で6例中5例、コホート2(1,800mg q4w)で7例全例であった。 LDHが基準値範囲内であった被験者の割合は、いずれのコホートでも同程度であった。				
	安全性	本剤との因果関係が否定できない有害事象は、コホート1で6例中1例(16.7%)(貧血)、コホート2で7例中2例(28.6%)(頭痛及び心房粗動、疼痛、各1例)に発現した。 データカットオフ日時点で、死亡、治験薬投与下に発現した重篤な有害事象、髄膜炎菌感染症、投与中止に至った有害事象、及び投与中止の報告はなかった。				

注意：本剤のPNHに対して承認されている用法及び用量は下記の通りである。

6. 用法及び用量(抜粋)

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉

通常、成人には、ラブリズマブ(遺伝子組換え)として、患者の体重を考慮し、1回2,400～3,000mg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相用量漸増試験(ALXN1210-PNH-201試験)^{14, 15)}(参考: 海外データ)

補体阻害剤未治療の成人PNH患者を対象に、異なる用量及び投与レジメンで本剤を静脈内投与し、用量漸増試験を行った。

目的	補体阻害剤未治療のPNH患者を対象として、異なる用量及び投与レジメンで本剤を投与したときの有効性、安全性及び忍容性を評価する
試験デザイン	多施設共同、非盲検、用量漸増試験
対象	補体阻害剤未治療の18歳以上のPNH患者26例
主な組み入れ基準	1. 18歳以上の男性又は女性 2. 高感度フローサイトメトリーの記録によりPNHと確定診断されている患者 3. スクリーニング期間に1日以上あけて採取した2つの血液検体でLDH平均値がULNの3倍以上 4. 治験薬投与開始前3年以内に髄膜炎菌ワクチンを接種しており、その記録がある
主な除外基準	1. 過去に補体阻害剤による治療を受けたことがある患者 2. スクリーニング時の血小数が $30,000/\text{mm}^3$ 未満、又は好中球絶対数が $500/\mu\text{L}$ 未満の患者 3. 過去に骨髄移植を受けたことがある患者 4. 髄膜炎菌感染症の既往、又はその他原因不明の再発性感染症の既往を有する患者 5. 妊娠を予定している、妊娠中又は授乳中の女性 6. エリスロポエチン又は免疫抑制剤、コルチコステロイド、ビタミンK拮抗薬、鉄サプリメント又は葉酸、低分子ヘパリンのいずれかが投与されており、かつスクリーニング前一定期間の用量が一定でない患者 7. HIV感染、急性又は慢性のB型又はC型肝炎ウイルス感染、治験薬投与開始前14日以内の活動性かつ全身性の細菌性、ウイルス性又は真菌性の感染症の患者 8. 治験薬投与開始前30日以内に他の臨床試験に参加した、又は研究的な治療を受け、30日間もしくは当該治療薬の半減期の5倍の期間(いずれか長い方)が経過していない患者
試験方法	対象患者を4つのコホートに連続的に組み入れた。 コホート1(6例): 導入用量として本剤1,400mgをDay 1に、1,000mgをDay 15に、維持用量として1,000mgをDay 29及びそれ以降は4週ごとに静脈内投与した。 コホート2(6例): 導入用量として本剤2,000mgをDay 1に、1,600mgをDay 22に、維持用量として1,600mgをDay 43及びそれ以降は6週ごとに静脈内投与した。 コホート3(7例): 導入用量として本剤1,600mgをDay 1、Day 15に、維持用量として2,400mgをDay 29及びそれ以降は8週ごとに静脈内投与した。 コホート4(7例): 導入用量として本剤3,000mgをDay 1に、維持用量として5,400mgをDay 29及びそれ以降は12週ごとに静脈内投与した。 いずれのコホートも、導入期間と維持期間(コホート1～コホート3は最長253日、コホート4は最長281日)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本剤を継続投与できることとした。
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
結果	PK/PD 維持期の本剤最終投与後の C_{trough} は全コホート間で同程度であったのに対して、 C_{max} は用量が高いほど上昇した。 C_{trough} の平均値(%CV)は、コホート1で $218.6(47.2)\mu\text{g/mL}$ 、コホート2で $156.6(49.0)\mu\text{g/mL}$ 、コホート3で $163.4(39.6)\mu\text{g/mL}$ 、コホート4で $260.4(41.7)\mu\text{g/mL}$ 。 C_{max} の平均値(%CV)は、コホート1で $556.4(35.2)\mu\text{g/mL}$ 、コホート2で $571.7(10.6)\mu\text{g/mL}$ 、コホート3で $790.0(8.2)\mu\text{g/mL}$ 、コホート4で $1,340.4(28.7)\mu\text{g/mL}$ 。 薬力学的効果(血清中遊離C5濃度、cRBC溶血)はコホート間で類似していた。維持期の本剤最終投与後のトラフ時点では、遊離C5濃度のベースラインからの変化率(平均値)は、コホート1で-99.68%、コホート2で-99.32%、コホート3で-99.06%、コホート4で-99.57%であった。cRBC溶血のベースラインから本剤の初回投与終了時点までの変化率はいずれのコホートでも80%を超えて完全な阻害(20%未満)が示されたが、最終投与後のトラフ時点では、コホート1で-98.45%、コホート2で-84.20%、コホート3で-77.14%、コホート4で-93.50%であり、完全な溶血阻害は全ての投与レジメンで投与期間を通して一貫して維持されなかった。

結果	有効性	LDH平均値のベースラインからDay 253までの変化率は、コホート1(1,000mg q4w)で-72.9%、コホート2(1,600mg q6w)で-77.8%、コホート3(2,400mg q8w)で-85.0%、コホート4(5,400mg q12w)で-87.6%であった。Day 253のLDH値がULNの1.5倍以下に低下した被験者の割合は、コホート1(1,000mg q4w)及びコホート2(1,600mg q6w)で100%、コホート3(2,400mg q8w)で71.4%(5/7例)、コホート4(5,400mg q12w)で85.7%(6/7例)であった。
	安全性	コホート間で有害事象の種類や発現率に特段の傾向はみられなかった。 本剤との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、コホート1で33.3%(2/6例)(頭痛、悪心、表在性血栓性静脈炎)、コホート2で33.3%(2/6例)(頭痛、無力症、筋肉痛、好中球減少症)、コホート3で42.9%(3/7例)(頭痛、胃腸音異常、注入部位腫脹、髄膜炎菌性敗血症、皮膚病変)、コホート4で28.6%(2/7例)(頭痛2例)であった。 主要評価期間中に、死亡、投与中止に至った有害事象の報告はなかった。全体で8例に11件の重篤な有害事象が発現した(発熱性好中球減少症、発熱、髄膜炎菌感染、乳頭様甲状腺癌及び溶血各1例、尿路感染及び処置後合併症1例、頭痛及び悪心1例、髄膜炎菌性敗血症及び斑状丘疹状皮疹1例)。

注意：本剤のPNHに対して承認されている用法及び用量は下記の通りである。

6. 用法及び用量(抜粋)

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉

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

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

・国際共同第Ⅲ相試験(ALXN1210-PNH-301試験)^{8, 16)}

補体阻害剤未治療の成人PNH患者を対象に、エクリズマブを対照薬とするランダム化非盲検臨床試験を行った。

目的	補体阻害剤未治療の成人PNH患者を対象に、本剤の有効性についてエクリズマブに対する非劣性を検証する														
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、非盲検、実薬対照試験														
対象	補体阻害剤未治療の18歳以上のPNH患者246例 (本剤群125例、エクリズマブ群121例、うち日本人は本剤群18例、エクリズマブ群15例)														
主な組み入れ基準	1. 18歳以上の男性又は女性 2. 高感度フローサイトメトリーによりPNHと確定診断されている患者 3. スクリーニング前3ヵ月以内に、PNH関連徴候又は症状を1つ以上有していた患者 4. スクリーニング時のLDH値がULNの1.5倍以上であった患者 5. 治験薬投与開始前3年以内又は投与開始時に髄膜炎菌ワクチンを接種している患者 6. 妊娠可能な女性被験者及び妊娠可能な女性パートナーを持つ男性被験者は、本試験治療中及び治験薬の最終投与後8ヵ月間、妊娠を回避するために治験実施計画書に規定したガイダンスに従わなくてはならないこととした														
主な除外基準	1. 過去に補体阻害剤による治療を受けたことがある患者 2. スクリーニング時の血小板数が $30,000/\text{mm}^3$ 未満、又は好中球絶対数が $500/\mu\text{L}$ 未満の患者 3. 過去に骨髄移植を受けたことがある患者 4. スクリーニング時の体重が 40kg 未満の患者 5. 髄膜炎菌感染症の既往、原因不明の再発性感染症の既往、治験薬投与開始前14日以内の活動性かつ全身性の細菌性、ウイルス性又は真菌性の感染症の既往のある患者 6. 治験薬投与開始前7日以内に 38°C 以上の発熱を認めた患者 7. HIV感染が確認された患者 8. 治験薬投与開始前に他の臨床試験に参加した、又は研究的な治療を受け、30日間もしくは当該治療薬の半減期の5倍の期間(いずれか長い方)が経過していない患者 9. 妊娠を予定している、妊娠している、又は授乳中の女性 10. スクリーニング時又はDay 1の妊娠検査の結果が陽性の女性														
試験方法	4週間のスクリーニング期間の後、輸血歴[治験薬投与開始前1年間のpRBC輸血ユニット数が0、1～14、又は15以上]及びスクリーニング時のLDH値(ULNの1.5倍以上3倍未満、又はULNの3倍以上)に基づき、被験者を層別化し、本剤群又はエクリズマブ群に1:1の比でランダム割付けした。過去1年以内に輸血歴のない患者を組み入れできる割合の上限は20%とした。 本剤群は、体重に基づいて決定した初回用量(Day 1)及び維持用量(Day 15、それ以降は8週ごと)を、エクリズマブ群は導入用量 600mg (Day 1、8、15、22)及び維持用量 900mg (Day 29、それ以降は2週ごと)を、26週間静脈内投与した。 26週間の主要評価期間終了後、本剤群は本剤継続群として、エクリズマブ群は本剤投与に切り替えて本剤切替群として、試験を継続した。継続期間は最長2年間とした。本剤継続群は維持用量(Day 183、それ以降は8週ごと)を、本剤切替群は初回用量(Day 183)及び維持用量(Day 197、それ以降は8週ごと)を静脈内投与した。 本剤群の投与量： <table><tr><th>体重</th><th>初回用量(mg)</th><th>維持用量(mg)</th></tr><tr><td>40kg以上60kg未満</td><td>2,400</td><td>3,000</td></tr><tr><td>60kg以上100kg未満</td><td>2,700</td><td>3,300</td></tr><tr><td>100kg以上</td><td>3,000</td><td>3,600</td></tr></table>			体重	初回用量(mg)	維持用量(mg)	40kg以上60kg未満	2,400	3,000	60kg以上100kg未満	2,700	3,300	100kg以上	3,000	3,600
体重	初回用量(mg)	維持用量(mg)													
40kg以上60kg未満	2,400	3,000													
60kg以上100kg未満	2,700	3,300													
100kg以上	3,000	3,600													

主要評価項目		Day 183までの輸血回避達成率、Day 29からDay 183までのLDH正常化達成率 ＜輸血回避の定義＞ Day 183(Week 26)までの試験期間中、輸血が不要な状態を維持し、治験実施計画書に規定したガイドラインに準じて輸血を必要としなかった被験者の割合。 ヘモグロビン値が9g/dL以下で輸血を必要とする重度の徴候や症状を伴う場合、又は徴候や症状の有無にかかわらずヘモグロビン値が7g/dL以下の場合にpRBC輸血を実施した。 ＜LDH正常化の定義＞ Day 29からDay 183までを通してLDH値がULNの1倍以下。
主な副次評価項目		ベースラインからDay 183までのLDH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、Day 183までのブレイクスルー溶血発現患者の割合、Day 183までのヘモグロビン安定化達成率 ＜ブレイクスルー溶血の定義＞ 治療中にLDH値がULNの1.5倍未満に低下した後、LDH値がULNの2倍以上に上昇した状態で血管内溶血の症状又は徴候が1つ以上新たに発現又は増悪したことが確認された場合 ＜ヘモグロビン安定化の定義＞ Day 183(Week 26)まで輸血不要で、ヘモグロビン値がベースラインから2g/dL以上の低下が認められない場合
解析方法		有効性解析対象集団はFAS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%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LDH値(連続変数)を説明変数として含めた。 Day 183までの輸血回避達成率の群間差(本剤群-エクリズマブ群)の95%CIの下限が-20%を上回り、さらに本剤群でのLDH正常化達成率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示されることとした。 主な副次評価項目の非劣性の達成要件は、LDH変化率では群間差の95%CIの上限が20%を下回った場合、FACIT-Fatigue総スコアの変化では群間差の95%CIの下限が-5を上回った場合、ブレイクスルー溶血発現患者の割合では群間差の95%CIの上限が20%を下回った場合、ヘモグロビン安定化達成率では群間差の95%CIの下限が-20%を上回った場合とした。
結果	被験者	合計246例が本試験に組み入れられ、ラブリズマブ又はエクリズマブの投与を受けた。そのうち244例が主要評価期間を完了した。エクリズマブ群の2例は主要評価期間を完了しなかった(医師の判断、被験者による同意撤回)。本剤群の1例を除き、合計243例が本試験の継続期間に移行した。 継続期間中に試験を中止した被験者の割合は3.3%(243例中8例)であり、本剤継続群で3例(医師の判断、妊娠、その他が各1例)、本剤切替群で5例[有害事象：2例(肺腺癌、骨髓異形成症候群)、死亡：1例(肺敗血症)、医師の判断：2例]であった。

結果	有効性	主要評価 Day 183までの輸血回避達成率は、本剤群73.6%、エクリズマブ群66.1%で、群間差は6.8% (95%CI: -4.66%~18.14%)であった。 また、Day 29からDay 183までの調整LDH正常化達成率は、本剤群53.6%、エクリズマブ群49.4%、本剤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)であった。 Day 183までの輸血回避達成率の群間差の95%CIの下限は-20%を上回り、かつ本剤群でのLDH正常化達成率のエクリズマブ群に対するオッズ比の95%CIの下限は0.39を上回っていることから、本剤のエクリズマブに対する非劣性が検証された。
		副次評価 LDHのベースラインからの変化率 LDHのベースラインからDay 183までの変化率の最小二乗平均値は、本剤群-76.84%、エクリズマブ群-76.02%、群間差は-0.83% (95%CI: -5.21%~3.56%)であった(結果のフォレストプロットの図では、群間差はエクリズマブ群-本剤群で表す)。
		ブレイクスルー溶血発現患者の割合 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、本剤群4.0%(5/125例)、エクリズマブ群10.7%(13/121例)、群間差は-6.7%(95%CI: -14.21%~0.18%)であった(結果のフォレストプロットの図では、群間差はエクリズマブ群-本剤群で表す)。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0.5μg/mLを超える遊離C5濃度の上昇を伴っていたが、本剤群では0.5μg/mLを超える遊離C5濃度の上昇が認められた患者はいなかった。
		ヘモグロビン安定化達成率 Day 183までのヘモグロビン安定化達成率は、本剤群68.0%、エクリズマブ群64.5%、群間差は2.9% (95%CI: -8.80%~14.64%)であった。
		FACIT-Fatigue総スコアの変化(参考情報) FACIT-Fatigue総スコアのベースラインからDay 183までの変化の最小二乗平均は本剤群7.07、エクリズマブ群6.40、群間差は0.67(95%CI: -1.21~2.55)であった。
		主要評価項目及び副次評価項目の解析-FAS TA(%) LDH-N(OR) LDH-PCHG(%)* FACIT-Fatigue総スコアの変化 BTH(%)* HGB-S(%) -20 -15 -10 -5 0 5 10 15 20 0 0.5 1 1.5 2 -20 -15 -10 -5 0 5 10 15 20 Favors eculizumab Favors ravulizumab
		注)▲は非劣性マージン、●は点推定値を示す。略号)TA=輸血回避、LDH-N=LDH正常化、OR=オッズ比、LDH-PCHG=LDH変化率、BTH=ブレイクスルー溶血、HGB-S=ヘモグロビン安定化 *LDH-PCHG及びBTHの群間差は、エクリズマブ群-本剤群で表す。
		継続期間(Day 365まで) Day 365までの輸血回避達成率は、本剤継続群66.4%、本剤切替群57.9%で、群間差は7.8% (95%CI: -4.26%~19.69%)であった。 Day 29からDay 365までの調整LDH正常化達成率は、本剤継続群53.0%、本剤切替群47.7%、本剤継続群の本剤切替群に対する調整オッズ比は1.239(95%CI: 0.839~1.829)であった。

結果	有効性	<u>日本人集団</u> 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LDH正常化達成率では、日本人集団が全集団と大きく異なるエビデンスは認められなかった。[輸血回避(群間差): 30.0%(95%CI: -4.56%~59.60%)、LDH正常化(オッズ比)0.719(95%CI: 0.158~3.267)] LDHのベースラインからDay 183までの変化率では、日本人集団が全集団と大きく異なるエビデンスは認められなかった。[群間差: -0.68%(95%CI: -5.65%~4.28%)] 日本人集団ではDay 183までにブレイクスルー溶血事象は認められなかった。 日本人集団におけるDay 183までのヘモグロビン安定化達成率の群間差は18.9%(95%CI: -16.05%~50.40%)であった。 FACIT-Fatigue総スコアのベースラインからDay 183までの変化では、日本人集団が全集団と大きく異なるエビデンスは認められなかった。[群間差: 2.93(95%CI: -1.14~7.00)] 継続期間(Day 365まで)において、Day 365までの輸血回避達成率及びDay 29からDay 365までの調整LDH正常化達成率では、日本人集団が全集団と大きく異なるエビデンスは認められなかった。[輸血回避(群間差)18.9%(95%CI: -16.05%~50.40%)、LDH正常化(オッズ比)0.807(95%CI: 0.186~3.506)]
	安全性	副作用(因果関係が否定できない有害事象)の発現率は、本剤群40.8%(51/125例)、エクリズマブ群41.3%(50/121例)で、主な副作用は頭痛であった。 重篤な有害事象は本剤群で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、本剤群及びエクリズマブ群ともに認められなかった。 <u>継続期間(52週データカットオフ日まで)</u> 副作用(因果関係が否定できない有害事象)の発現率は、本剤継続群44.0%(55/125例)、本剤切替群19.3%(23/119例)で、主な副作用は頭痛であった。 重篤な有害事象は本剤継続群で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)、本剤切替群で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)に認められた。 死亡は本剤継続群では認められず、本剤切替群で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]に認められた。有害事象による投与中止例は本剤継続群では認められず、本剤切替群で2例(肺腺癌による死亡、骨髄異形成症候群)に認められた。

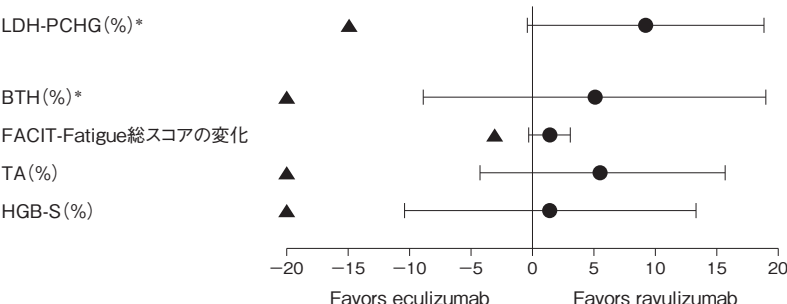
・国際共同第Ⅲ相試験(ALXN1210-PNH-302試験)^{17, 18)}

エクリズマブ治療中の成人PNH患者を対象に、エクリズマブを対照薬とするランダム化非盲検臨床試験を行った。

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成人PNH患者を対象に、本剤の有効性についてエクリズマブに対する非劣性を検証する
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、非盲検、実薬対照試験
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(本剤群97例、エクリズマブ群98例、うち日本人は本剤群5例、エクリズマブ群7例)
主な組み入れ基準	1. 18歳以上の男性又は女性 2. Day 1前6ヵ月以上、エクリズマブの投与を受けていた患者 3. スクリーニング時のLDH値がULNの1.5倍以下であった患者 4. 高感度フローサイトメトリーによりPNHと確定診断されている患者 5. 治験薬投与開始前3年以内又は投与開始時に髄膜炎菌ワクチンを接種している患者 6. 妊娠可能な女性被験者及び妊娠可能な女性パートナーを持つ男性被験者は、本試験治療中及び治験薬の最終投与後8ヵ月間、妊娠を回避するために治験実施計画書に規定したガイダンスに従わなくてはならないこととした

主な除外基準	1. Day 1前6ヵ月間にLDH値がULNの2倍を超えたことがある患者 2. Day 1前6ヵ月間に主要血管事象(MAVE)が認められた患者 3. スクリーニング時の血小板数が30,000/mm³未満、又は好中球絶対数が500/μL未満の患者 4. 過去に骨髄移植を受けたことがある患者 5. スクリーニング時の体重が40kg未満の患者 6. 髄膜炎菌感染症の既往、原因不明の再発性感染症の既往、治験薬投与開始前14日以内の活動性かつ全身性の細菌性、ウイルス性又は真菌性の感染症の既往のある患者 7. 治験薬投与開始前7日以内に38℃以上の発熱を認めた患者 8. HIV感染が確認された患者 9. 治験薬投与開始前に他の臨床試験に参加した、又は研究的な治療を受け、30日間もしくは当該治療薬の半減期の5倍の期間(いずれか長い方)が経過していない患者 10. 妊娠を予定している、妊娠している、又は授乳中の女性 11. スクリーニング時又はDay 1の妊娠検査の結果が陽性の女性												
試験方法	4週間のスクリーニング期間の後、輸血歴(治験薬投与開始前1年間のpRBC輸血歴の有無)に基づき被験者を層別化し、本剤への切替群(本剤群)又はエクリズマブ継続群(エクリズマブ群)に1:1の比でランダム割付けした。 本剤投与のDay 1は、エクリズマブ最終投与の2週後とした。本剤群は、体重に基づいて決定した初回用量(Day 1)及び維持用量(Day 15、それ以降は8週ごと)を、エクリズマブ群は引き続き維持用量900mg(2週ごと)を、26週間静脈内投与した。 26週間の主要評価期間終了後、本剤群は本剤継続群として、エクリズマブ群は本剤投与に切り替えて本剤切替群として、試験を継続した。継続期間は最長2年間とした。本剤継続群は維持用量(Day 183、それ以降は8週ごと)を、本剤切替群は初回用量(Day 183)及び維持用量(Day 197、それ以降は8週ごと)を静脈内投与した。 本剤群の投与量： <table><tr><th>体重</th><th>初回用量(mg)</th><th>維持用量(mg)</th></tr><tr><td>40kg以上60kg未満</td><td>2,400</td><td>3,000</td></tr><tr><td>60kg以上100kg未満</td><td>2,700</td><td>3,300</td></tr><tr><td>100kg以上</td><td>3,000</td><td>3,600</td></tr></table>	体重	初回用量(mg)	維持用量(mg)	40kg以上60kg未満	2,400	3,000	60kg以上100kg未満	2,700	3,300	100kg以上	3,000	3,600
体重	初回用量(mg)	維持用量(mg)											
40kg以上60kg未満	2,400	3,000											
60kg以上100kg未満	2,700	3,300											
100kg以上	3,000	3,600											
主要評価項目	ベースラインからDay 183までのLDHの変化率												
主な副次評価項目	Day 183までのブレイクスルー溶血発現患者の割合、ベースラインからDay 183までのFACIT-Fatigue総スコアの変化、Day 183までの輸血回避達成率、Day 183までのヘモグロビン安定化達成率 <ブレイクスルー溶血の定義> 治療中にLDH値がULNの1.5倍未満に低下した後に、LDH値がULNの2倍以上に上昇した状態で血管内溶血の症状又は徴候が1つ以上新たに発現又は増悪したことが確認された場合 <輸血回避の定義> ベースラインからDay 183(Week 26)までの試験期間中、輸血が不要な状態を維持し、治験実施計画書に規定したガイドラインに準じて輸血を必要としなかった被験者の割合。 ヘモグロビン値が9g/dL以下で輸血を必要とする重度の徴候や症状を伴う場合、又は徴候や症状の有無にかかわらずヘモグロビン値が7g/dL以下の場合にpRBC輸血を実施した。 <ヘモグロビン安定化の定義> Day 183(Week 26)まで輸血不要で、ヘモグロビン値がベースラインから2g/dL以上の低下が認められない場合												

解析方法	有効性解析対象集団はFAS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。本剤群とエクリズマブ群のLDHの変化率の差とその両側95%CIを算出した。 Day 183までのLDHの変化率の群間差(本剤群-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示されることとした。 主な副次評価項目の非劣性の達成要件は、ブレイクスルー溶血発現患者の割合では群間差の95%CIの上限が20%を下回った場合、FACIT-Fatigue総スコアの変化では群間差の95%CIの下限が-3を上回った場合、輸血回避達成率では群間差の95%CIの下限が-20%を上回った場合、ヘモグロビン安定化達成率では群間差の95%CIの下限が-20%を上回った場合とした。	
結果	被験者	合計197例が本試験に組み入れられ、195例がラブリズマブ又はエクリズマブの投与を受けた。そのうち191例が主要評価期間を完了した。本剤群では、1例が被験者による同意撤回のため、主要評価期間を完了しなかった。エクリズマブ群では、被験者による同意撤回、有効性の欠如、及び妊娠(各1例)により、3例が主要評価期間を完了しなかった。主要評価期間を完了した被験者191例の全例が本試験の継続期間に移行した。 継続期間中に2例が試験を中止した。本剤継続群で1例(同意撤回)、本剤切替群で1例(医師の判断)であった。
	有効性	主要評価 LDHのベースラインからDay 183までの変化率の最小二乗平均値は、本剤群-0.82%、エクリズマブ群8.39%、群間差は-9.21%(95%CI: -18.84%~0.42%)で、95%CIの上限が15%を下回り、本剤のエクリズマブに対する統計学的に有意な非劣性が検証された(結果のフォレストプロットの図では、群間差はエクリズマブ群-本剤群で表す)。 副次評価 ブレイクスルー溶血発現患者の割合 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、本剤群では認められなかった。ブレイクスルー溶血が発現した患者の割合の群間差は、-5.1%(95%CI: -18.99%~8.89%)であった(結果のフォレストプロットの図では、群間差はエクリズマブ群-本剤群で表す)。エクリズマブ群で認められたブレイクスルー溶血7件のうち4件は不十分なC5阻害効果(遊離C5濃度が0.5μg/mL以上)と関連し、3件は感染と関連していた。 輸血回避達成率 Day 183までの輸血回避達成率は、本剤群87.6%、エクリズマブ群82.7%、群間差は5.5%(95%CI: -4.27%~15.68%)であった。 ヘモグロビン安定化達成率 Day 183までのヘモグロビン安定化達成率は、本剤群76.3%、エクリズマブ群75.5%、群間差は1.4%(95%CI: -10.41%~13.31%)であった。 FACIT-Fatigue総スコアの変化(参考情報) FACIT-Fatigue総スコアのベースラインからDay 183までの変化の最小二乗平均は本剤群2.01、エクリズマブ群0.54、群間差は1.47(95%CI: -0.21~3.15)であった。

結果	有効性	主要評価項目及び副次評価項目-FAS  注)▲は非劣性マージン、●は点推定値を示す。略号)LDH-PCHG=LDH変化率、BTH=ブレイクスルー溶血、TA=輸血回避、HGB-S=ヘモグロビン安定化 *LDH-PCHG及びBTHの群間差は、エクリズマブ群-本剤群で表す。 継続期間(Day 365まで) LDHのベースラインからDay 365までの変化率の最小二乗平均値は、本剤継続群8.87%、本剤切替群6.14%、群間差は2.73%(95%CI: -6.22%~11.68%)であった。 日本人集団 LDHのベースラインからDay 183までの変化率では、日本人集団が全集団と大きく異なるエビデンスは認められなかった。[群間差: -7.42%(95%CI: -21.85%~7.01%)] 日本人集団ではDay 183までにブレイクスルー溶血事象は認められなかった。 Day 183までの輸血回避達成率では、日本人集団が全集団と大きく異なるエビデンスは認められなかった。[群間差: 22.9%(95%CI: -36.23%~71.64%)] Day 183までのヘモグロビン安定化達成率では、日本人集団が全集団と大きく異なるエビデンスは認められなかった。[群間差: 31.4%(95%CI: -29.06%~77.74%)] FACIT-Fatigue総スコアのベースラインからDay 183までの変化では、日本人集団が全集団と大きく異なるエビデンスは認められなかった。[群間差: 4.45(95%CI: -5.97~14.87)] 継続期間(Day 365まで)において、LDHのベースラインからDay 365までの変化率では、日本人集団が全集団と大きく異なるエビデンスは認められなかった。[群間差: -1.06%(95%CI: -15.05%~12.93%)]
	安全性	副作用(因果関係が否定できない有害事象)の発現率は、本剤群24.7%(24/97例)、エクリズマブ群14.3%(14/98例)で、主な副作用は頭痛であった。 重篤な有害事象は本剤群で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なかった。 継続期間(52週データカットオフ日まで) 副作用(因果関係が否定できない有害事象)の発現率は、本剤継続群33.0%(32/97例)、本剤切替群18.9%(18/95例)で、主な副作用は頭痛であった。 重篤な有害事象は本剤継続群で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)、本剤切替群で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なかった。

・国際共同第Ⅲ相試験(ALXN1210-aHUS-311試験)¹⁹⁾

補体阻害剤未治療の12歳以上のaHUS患者を対象に、非盲検臨床試験を行った。

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TMAを抑制するための本剤の有効性を評価する 副次目的 ●本剤の安全性及び忍容性を確認する ●本剤の有効性を追加の有効性評価項目によって評価する ●本剤のPK/PD特性を確認する ●本剤の長期投与時の安全性及び有効性を評価する
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験
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)
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/μL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(シクロスポリン、タクロリムス等)又はmTORi(シロリムス、エベロリムス等)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. 治験薬投与の開始前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。本剤投与開始前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。本剤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

主な除外基準	1. 家族性又は後天性のADAMTS13欠損症(活性5%未満)が確認されている患者 2. 志賀毒素検出試験又は志賀毒素産生菌培養検査で陽性が確認されたSTEC-HUSを有することが判明している患者 3. 直接クームス試験が陽性の患者、ヒト免疫不全ウイルス感染症が確認されている又は未回復である患者 4. スクリーニング開始前7日以内の血液培養検査陽性を定義とする敗血症が確定診断されており、抗生物質の投与を受けていない患者 5. aHUSの正確な診断に影響を与えるか、又はaHUSの疾患管理の妨げになると治験責任医師が判断する活動性かつ未治療の全身性細菌感染症がある患者又はその疑いがある患者 6. 妊娠中又は授乳中の患者 7. 心臓、肺、小腸、脾臓、又は肝臓の移植歴がある患者 8. 腎移植歴のある患者のうち、移植から4週間以内に、Banff分類2013による急性抗体関連拒絶(AMR)の診断に相当する急性腎機能不全が認められた患者 9. 腎移植歴のない患者のうち、aHUS以外の腎疾患歴がある患者 10. 薬剤関連HUSが特定されている患者 11. 現在のTMAに対して、スクリーニング開始前に血漿交換／血漿輸注を28日以上受けている患者 12. 既知のコバラミンC代謝遺伝子の欠損に関連するHUSの患者 13. 慢性透析[末期腎不全(ESKD)に対する腎機能代替療法としての定期的な透析と定義]を受けている患者 14. ステロイド、mTORi(シロリムス、エベロリムス等)、CNI(シクロスポリン、タクロリムス等)などの他の免疫抑制剤の投与を受けている患者 15. 治験薬投与開始(Day 1)前30日以内又はその治験薬の半減期の5倍に相当する期間内(いずれか長い方)に、他の介入治療試験に参加したか、又は何らかの実験的療法を受けた患者 16. エクリズマブ又はその他の補体阻害剤の投与歴がある患者												
試験方法	最長7日間のスクリーニング期間の後、本剤を体重に基づいて決定した初回用量(Day 1)及び維持用量(Day 15、それ以降は8週ごと)を26週間静脈内投与した。 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。 <table><tr><th>体重</th><th>初回用量(mg)</th><th>維持用量(mg)</th></tr><tr><td>40kg以上60kg未満</td><td>2,400</td><td>3,000</td></tr><tr><td>60kg以上100kg未満</td><td>2,700</td><td>3,300</td></tr><tr><td>100kg以上</td><td>3,000</td><td>3,600</td></tr></table>	体重	初回用量(mg)	維持用量(mg)	40kg以上60kg未満	2,400	3,000	60kg以上100kg未満	2,700	3,300	100kg以上	3,000	3,600
体重	初回用量(mg)	維持用量(mg)											
40kg以上60kg未満	2,400	3,000											
60kg以上100kg未満	2,700	3,300											
100kg以上	3,000	3,600											
主要評価項目	Day 183までのTMA完全奏効 <TMA完全奏効の基準> 血小板数の正常化、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する。												
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 eGFRの測定値及びベースラインからの変化 CKDステージ 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 QOLのベースラインからの変化(EQ-5D-3L、FACIT-Fatigue)												

解析方法		有効性解析対象集団はFAS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、主解析として本剤投与例中で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。												
被験者		58例が本試験に組み入れられ、本剤の投与を受けた。そのうち2例は初回投与後に試験を中止し(初回投与後に便培養検査で志賀毒素陽性が認められた：2例)、7例が初期評価期間中に本剤の投与中止及び試験を中止した(医師の判断：1例、重大な治験実施計画書からの逸脱：1例、死亡：2例、TEAE：3例)。49例が初期評価期間を終了し、継続期間に移行した。 49例のうちTMA完全奏効を達成した2例が継続期間における本剤投与前に試験を中止した(医師の判断：1例、患者からの申し出：1例)。データカットオフ日の時点で41例が試験継続中であり、継続期間で8例が試験を中止した(患者からの申し出：5例、医師の判断：2例、重大な治験実施計画書からの逸脱：1例)。												
結果		<u>主要評価</u> Day 183までのTMA完全奏効を達成した患者の割合は、53.6%(95%CI：39.6%～67.5%)(30/56例)であった。 <table><tr><td></td><td>本剤投与例(56例)</td></tr><tr><td>Day 183までのTMA完全奏効を達成した被験者の割合 [95%CI]</td><td>53.6%[39.6～67.5] (30例)</td></tr><tr><td colspan="2">TMA完全奏効の構成条件</td></tr><tr><td>血小板数が正常化した被験者の割合 [95%CI]</td><td>83.9%[73.4～94.4] (47例)</td></tr><tr><td>LDH値が正常化した被験者の割合 [95%CI]</td><td>76.8%[64.8～88.7] (43例)</td></tr><tr><td>血清クレアチニン値がベースラインから25%以上低下した被験者の割合 [95%CI]</td><td>58.9%[45.2～72.7] (33例)</td></tr></table>		本剤投与例(56例)	Day 183までのTMA完全奏効を達成した被験者の割合 [95%CI]	53.6%[39.6～67.5] (30例)	TMA完全奏効の構成条件		血小板数が正常化した被験者の割合 [95%CI]	83.9%[73.4～94.4] (47例)	LDH値が正常化した被験者の割合 [95%CI]	76.8%[64.8～88.7] (43例)	血清クレアチニン値がベースラインから25%以上低下した被験者の割合 [95%CI]	58.9%[45.2～72.7] (33例)
		本剤投与例(56例)												
Day 183までのTMA完全奏効を達成した被験者の割合 [95%CI]	53.6%[39.6～67.5] (30例)													
TMA完全奏効の構成条件														
血小板数が正常化した被験者の割合 [95%CI]	83.9%[73.4～94.4] (47例)													
LDH値が正常化した被験者の割合 [95%CI]	76.8%[64.8～88.7] (43例)													
血清クレアチニン値がベースラインから25%以上低下した被験者の割合 [95%CI]	58.9%[45.2～72.7] (33例)													
	有効性	<u>副次評価</u> TMA完全奏効達成までの期間 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(最小値、最大値)は、86日(7日、401日)であった。 TMA完全奏効の経時的推移 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の来院時まで完全奏効に至った。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た。 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 血小板数の平均値(SD)は投与開始後まもなく増加した。ベースライン時の118.52(86.400)×10⁹/LからDay 8には240.34(160.646)×10⁹/Lに増加し、その後初期評価期間の全ての来院時で227×10⁹/L超に維持された。 LDHの平均値(SD)はベースライン時の702.38(557.959)U/LからDay 8には554.31(603.954)U/Lに、Day 29には293.27(156.999)U/Lに減少し、その後初期評価期間の全ての来院時で250U/L未満に維持された。 ヘモグロビンの平均値(SD)はベースライン時の86.26(14.866)g/LからDay 15には91.24(15.397)g/Lに、Day 57には113.82(17.086)g/Lに増加し、その後初期評価期間の来院時ではDay 57を超える値で維持された。												

結果	有効性	ヘモグロビン値のベースラインから20g/L以上の増加 初期評価期間中に、71.4%(40/56例)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た。 透析の有無 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あった。 eGFRの測定値及びベースラインからの変化 eGFRの平均値はベースライン時の15.86mL/min/1.73m²から、Day 15には30.63mL/min/1.73m²、Day 85には48.20mL/min/1.73m²、Day 183には51.83mL/min/1.73m²と増加がみられた。腎移植歴のある8例においては、ベースライン時の14.81mL/min/1.73m²から、Day 15には23.29mL/min/1.73m²、Day 85には28.29mL/min/1.73m²、Day 183には29.00mL/min/1.73m²と増加がみられた。 CKDステージ 患者の大部分はベースライン時にCKDステージ4又は5であった。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、CKDステージの低下を維持した。 FACIT-Fatigue総スコアのベースラインからの変化量(参考情報) データが得られた44例のベースラインからDay 183までのFACIT-Fatigue総スコアの平均変化量(SD)は、19.15(16.212)であった。 EQ-5D-3Lスコアのベースラインからの変化量(参考情報) データが得られた46例のベースラインからDay 183までのEQ-5D-3Lスコアの平均変化量は、0.22であった。 継続期間(52週のデータカットオフ日まで) 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完全奏効を達成した患者の割合は、60.7%(95%CI: 47.0%~74.4%)(34/56例)であった。血小板数の正常化は85.7%(48/56例)、LDH値の正常化は83.9%(47/56例)で達成された。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%(35/56例)、血液学的正常化した患者の割合は80.4%(45/56例)であった。 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た。 血小板数の平均値(SD)はDay 183で237.96(73.528)×10⁹/L、Day 407で241.56(67.523)×10⁹/Lであり、データカットオフ日の時点まで205×10⁹/L以上に維持された。 LDHの平均値(SD)は、Day 183で194.46(58.099)U/L、Day 407で192.86(67.536)U/Lであり、データカットオフ日の時点まで215U/L未満に維持された。 ヘモグロビンの平均値(SD)は、Day 183で120.27(12.946)g/L、Day 407で125.21(15.557)g/Lであり、データカットオフ日の時点まで120g/L超に維持された。 データカットオフ日までの継続期間において、5例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た。 Day 407のeGFRの平均値は50.30mL/min/1.73m²であり、腎移植歴のある6例では29.33mL/min/1.73m²であった。 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%)において、CKDステージがベースラインより低下した。 FACIT-Fatigue総スコアは継続期間(Day 351、Day 575、Day 743)において、ベースラインからスコアの上昇が認められた。EQ-5D-3LスコアはベースラインからDay 351までの平均変化量は0.25であった。
----	-----	---

		<u>日本人集団</u> 日本人集団3例のいずれも26週間の初期評価期間中にTMA完全奏効を達成しなかった。2例では血液学的正常化が認められた。1例はDay 99の来院時までLDH値の正常化を達成し、Day 113の来院時まで血小板数の正常化を達成した。1例はDay 57の来院時までLDH値の正常化を達成し、Day 8の来院時まで血小板数の正常化を達成した。1例は3評価項目のいずれも達成しなかった。血小板数の平均値(SD)は投与開始後まもなく増加した。ベースライン時の74.50(58.509)×10⁹/LからDay 8には106.33(81.292)×10⁹/Lに、Day 113には164.00(36.373)×10⁹/Lに増加し、その後の初期評価期間の来院時ではDay 113を超える値で維持された。LDHの平均値(SD)はベースライン時の476.33(70.951)U/LからDay 29には392.00(42.143)U/Lに低下し、その後の初期評価期間の来院時ではDay 29を下回る値で維持された。ヘモグロビンの平均値(SD)はベースライン時の93.17(40.621)g/LからDay 113では115.00(12.288)g/Lに増加し、その後の初期評価期間の来院時ではDay 113を超える値で維持された。 3例中2例が初期評価期間中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た。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透析が必要であった。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あった。 eGFRについては、Day 183まで変化はみられなかった。 CKDステージについては、3例いずれもベースライン時にステージ5であり、初期評価期間中、ステージ5のままであった。 FACIT-Fatigue総スコアについて、3例のベースラインからDay 183までの平均変化量(SD)は、6.67(5.508)であった。Day 183で、3例中2例でFACIT-Fatigue総スコアが3点以上の上昇を認めた。 EQ-5D-3LスコアのベースラインからDay 183までの平均変化量(SD)は0.05(0.103)であった。
結果	有効性	継続期間(52週のデータカットオフ日まで)において、日本人集団のいずれもTMA完全奏効を達成しなかった。血小板数の平均値はDay 463を除き、データカットオフ日までの継続期間において、Day 113(164.00×10⁹/L)以上の値で維持された。 LDHの平均値はデータカットオフ日までの継続期間において、Day 29(392.00U/L)を下回る値で維持された。 ヘモグロビンの平均値はデータカットオフ日までの継続期間において、Day 351の112.67g/L以上の値が維持された。データカットオフ日までの継続期間において、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た患者はいなかった。 eGFRについては、ベースラインから継続期間の終了時点(Day 743)まで変化はみられなかった。 CKDステージは3例いずれも、ベースラインから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のままであった。 FACIT-Fatigue総スコアは、継続期間においてデータが得られた全ての患者で3点以上の上昇を認めた。 EQ-5D-3Lスコアのベースラインからの変化量はDay 351で0.04、Day 575及びDay 743で-0.01であった。
	安全性	継続期間(52週データカットオフ日まで、投与期間の中央値74.07週) 副作用発現率は34.5%(20/58例)であった。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、及び四肢痛が各3.4%(各2例)であった。 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)に認められたが、本剤との関連なしと判断された。継続期間中の死亡は認められなかった。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)は本剤との因果関係を否定できなかった。 ※MedDRAの基本語では非定型溶血性尿毒症症候群である。

・国際共同第Ⅲ相試験(ALXN1210-aHUS-312試験)²⁰⁾

18歳未満のaHUS患者を対象に、非盲検臨床試験を行った。

目的	主要目的 補体阻害剤未治療の小児のaHUS患者(コホート1)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TMAを抑制するための本剤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、 ●本剤の安全性及び忍容性を確認する ●本剤の有効性を追加の有効性評価項目によって評価する ●本剤のPK/PD特性を確認する ●本剤の長期投与時の安全性及び有効性を評価する
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験
対象	18歳未満の小児のaHUS患者 補体阻害剤未治療(コホート1): 21例(うち日本人は1例)、エクリズマブ治療歴あり(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/μL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パーセンタイル以上(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) - 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 - LDHがULNの1.5倍未満 - 血小板数が150,000/μL以上 - Schwartz推算式を用いたeGFRが30mL/min/1.73m²を上回っていた - 腎移植患者のうち、以下のいずれかに該当した患者 - 現在の腎移植以前にaHUSの既往歴がある - aHUSの既往歴が明らかになっていないが、CNI(シクロスポリン、タクロリムス等)又はmTORi(シロリムス、エベロリムス等)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 - 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 - 治験薬投与の開始前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。本剤投与開始前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。本剤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 - 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 - 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

主な除外基準	1. 家族性又は後天性のADAMTS13欠損症(活性5%未満)が確認されている患者 2. 志賀毒素検出試験又は志賀毒素産生菌培養検査で陽性が確認されたSTEC-HUSを有することが判明している患者 3. 直接クームス試験が陽性の患者、ヒト免疫不全ウイルス感染が確認されている患者 4. 髄膜炎菌性疾患に罹患しており、未回復であった患者 5. スクリーニング開始前7日以内の血液培養検査陽性を定義とする敗血症が確定診断されており、抗生物質の投与を受けていない患者 6. aHUSの正確な診断の交絡要因となる、又はaHUSの疾患管理の妨げになると治験責任医師が判断する活動性かつ未治療の全身性細菌感染症がある患者又はその疑いがある患者 7. 妊娠を計画していた、妊娠中又は授乳中の患者 8. 心臓、肺、小腸、脾臓、又は肝臓の移植歴がある患者 9. 腎移植歴のある患者のうち、移植から4週間以内に、Banff分類2013による急性抗体関連拒絶(AMR)の診断に相当する急性腎機能障害が認められた患者 10. 腎移植歴のない患者のうち、aHUS以外の腎疾患歴がある患者 11. 薬剤関連HUSが特定されている患者 12. コホート1で、スクリーニング開始前に血漿交換／血漿輸注を28日以上受けている患者 13. 既知のコバラミンC代謝遺伝子の欠損に関連するHUSの患者 14. 慢性透析[末期腎不全(ESKD)に対する腎機能代替療法としての定期的な透析と定義]を受けている患者 15. ステロイド、mTORi(シロリムス、エベロリムス等)、CNI(シクロスポリン、タクロリムス等)などの他の免疫抑制剤の投与を受けている患者 16. 治験薬投与開始前に他の臨床試験に参加した、又は研究的な治療を受け、30日又はその治療薬の半減期の5倍に相当する期間内(いずれか長い方)が経過していない患者 17. コホート1で、何らかの補体阻害剤の投与歴があった患者 18. コホート2で、エクリズマブ以外の補体阻害剤の投与歴があった患者 19. コホート2で、スクリーニング開始前90日以内に何らかのTMA検査異常値が認められた(LDHがULNの1.5倍以上、血小板数が150,000/μL未満又はSchwartz推算式を用いたeGFRが30mL/min/1.73m²以下)患者																																
試験方法	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、本剤を体重に基づいて決定した初回用量(Day 1)及び維持用量(Day 15及びそれ以降は体重20kg以上の患者は8週ごと、20kg未満の患者は4週ごと)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。 <table><tr><th>体重</th><th>初回用量(mg)</th><th>維持用量(mg)</th><th>維持投与の頻度</th></tr><tr><td>5kg以上10kg未満</td><td>600[※]</td><td>300</td><td>q4w</td></tr><tr><td>10kg以上20kg未満</td><td>600</td><td>600</td><td>q4w</td></tr><tr><td>20kg以上30kg未満</td><td>900</td><td>2,100</td><td>q8w</td></tr><tr><td>30kg以上40kg未満</td><td>1,200</td><td>2,700</td><td>q8w</td></tr><tr><td>40kg以上60kg未満</td><td>2,400</td><td>3,000</td><td>q8w</td></tr><tr><td>60kg以上100kg未満</td><td>2,700</td><td>3,300</td><td>q8w</td></tr><tr><td>100kg以上</td><td>3,000</td><td>3,600</td><td>q8w</td></tr></table> ※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。	体重	初回用量(mg)	維持用量(mg)	維持投与の頻度	5kg以上10kg未満	600 [※]	300	q4w	10kg以上20kg未満	600	600	q4w	20kg以上30kg未満	900	2,100	q8w	30kg以上40kg未満	1,200	2,700	q8w	40kg以上60kg未満	2,400	3,000	q8w	60kg以上100kg未満	2,700	3,300	q8w	100kg以上	3,000	3,600	q8w
体重	初回用量(mg)	維持用量(mg)	維持投与の頻度																														
5kg以上10kg未満	600 [※]	300	q4w																														
10kg以上20kg未満	600	600	q4w																														
20kg以上30kg未満	900	2,100	q8w																														
30kg以上40kg未満	1,200	2,700	q8w																														
40kg以上60kg未満	2,400	3,000	q8w																														
60kg以上100kg未満	2,700	3,300	q8w																														
100kg以上	3,000	3,600	q8w																														
主要評価項目	Day 183までのTMA完全奏効(コホート1のみ) <TMA完全奏効の基準> 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する。																																

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 eGFRの測定値及びベースラインからの変化 CKDステージ 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(コホート1のみ) FACIT-Fatigue総スコアのベースラインからの変化量(5歳以上の患者)												
解析方法		有効性解析対象集団はFAS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、本剤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。これは本剤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、不変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。												
被験者		コホート1: 21例が本試験に組み入れられ、本剤の投与を受けた。そのうち3例は初回又は2回目の投与後に試験を中止した(不適格と判断)。17例が初期評価期間を終了し、継続期間に移行した。1例はTEAE(高血圧クリーゼ及び貧血)のため初期評価期間を完了しなかった。データカットオフ日の時点で16例が試験を継続し、1例が試験を中止した(医師の判断)。 コホート2: 10例が本試験に組み入れられ、本剤の投与を受けた。10例全例が初期評価期間を完了した。データカットオフ日の時点で10例全例が試験を継続した。												
結果	有効性	<u>主要評価(コホート1のみ)</u> Day 183までのTMA完全奏効を達成した患者の割合は、77.8%(95%CI: 52.4%~93.6%)(14/18例)であった。 <table><tr><td></td><td>本剤投与例(18例)</td></tr><tr><td>Day183までのTMA完全奏効を達成した被験者の割合 [95%CI]</td><td>77.8%[52.4~93.6] (14例)</td></tr><tr><td colspan="2">TMA完全奏効の構成条件</td></tr><tr><td>血小板数が正常化した被験者の割合 [95%CI]</td><td>94.4%[72.7~99.9] (17例)</td></tr><tr><td>LDH値が正常化した被験者の割合 [95%CI]</td><td>88.9%[65.3~98.6] (16例)</td></tr><tr><td>血清クレアチニン値がベースラインから25%以上低下した被験者の割合 [95%CI]</td><td>83.3%[58.6~96.4] (15例)</td></tr></table> 1例は本剤2回投与後に中止 <u>副次評価</u> TMA完全奏効達成までの期間(コホート1のみ) TMA完全奏効達成までの時間中央値(最小値、最大値)は、30日(15日、351日)であった。 TMA完全奏効の経時的推移(コホート1のみ) TMA完全奏効を達成した14例はDay 183まで完全奏効の達成状況が維持された。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た。		本剤投与例(18例)	Day183までのTMA完全奏効を達成した被験者の割合 [95%CI]	77.8%[52.4~93.6] (14例)	TMA完全奏効の構成条件		血小板数が正常化した被験者の割合 [95%CI]	94.4%[72.7~99.9] (17例)	LDH値が正常化した被験者の割合 [95%CI]	88.9%[65.3~98.6] (16例)	血清クレアチニン値がベースラインから25%以上低下した被験者の割合 [95%CI]	83.3%[58.6~96.4] (15例)
	本剤投与例(18例)													
Day183までのTMA完全奏効を達成した被験者の割合 [95%CI]	77.8%[52.4~93.6] (14例)													
TMA完全奏効の構成条件														
血小板数が正常化した被験者の割合 [95%CI]	94.4%[72.7~99.9] (17例)													
LDH値が正常化した被験者の割合 [95%CI]	88.9%[65.3~98.6] (16例)													
血清クレアチニン値がベースラインから25%以上低下した被験者の割合 [95%CI]	83.3%[58.6~96.4] (15例)													

結果	有効性	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 コホート1：血小板数の平均値(SD)は、ベースライン時の$60.39(32.613) \times 10^9/L$からDay 8には$285.40(147.860) \times 10^9/L$、Day 22には$273.76(101.404) \times 10^9/L$となり、Day 183まで$304 \times 10^9/L$超に維持された。LDHの平均値(SD)は、ベースライン時の$2,223.47(1,321.118) U/L$からDay 8には$1,064.83(597.947) U/L$、Day 29には$326.94(121.606) U/L$となり、Day 183まで$311 U/L$未満に維持された。ヘモグロビンの平均値(SD)は、ベースライン時の$74.42(17.387) g/L$からDay 15には$86.93(16.589) g/L$、Day 57には$113.06(16.634) g/L$となり、Day 183までDay 57の数値より高値に維持された。 コホート2：初期評価期間中、血小板数、LDH値、ヘモグロビン値は安定していた。 ヘモグロビン値のベースラインから$20 g/L$以上の増加(コホート1のみ) 初期評価期間中に、$88.9\%(16/18)$例がヘモグロビン値のベースラインから$20 g/L$以上の増加を達成した。 透析の有無 コホート1：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た。新たに透析を開始した患者はいなかった。 コホート2：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なかった。 eGFRの測定値及びベースラインからの変化 コホート1：eGFRの平均値(SD)はベースライン時の$26.4(21.17) mL/min/1.73m^2$から、Day 183には$108.5(56.87) mL/min/1.73m^2$と増加がみられた。 コホート2：初期評価期間中、eGFRは安定していた。 CKDステージ コホート1：患者の大部分(17例中14例)はベースライン時にCKDステージ4又は5であった[CKDステージ5：$35.3\%(6)$例]。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、3例は5ステージ、4例は4ステージ、3例は2ステージ、1例は1ステージ変化した。初期評価期間中にCKDステージが悪化した患者はみられなかった。 コホート2：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例であった。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た。 FACIT-Fatigue総スコアのベースラインからの変化量(参考情報) コホート1：5歳以上の患者9例において、初期評価期間中、ベースラインからの小児FACIT-Fatigue総スコアの平均変化量(SD)は$16.78(14.704)$であった。 コホート2：5歳以上の患者8例において、初期評価期間中、小児FACIT-Fatigue総スコアは一定であった。
----	-----	---

		<u>継続期間(52週のデータカットオフ日まで)</u> コホート1：継続期間中に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完全奏効を達成した患者の割合は、94.4%(95%CI: 72.7%~99.9%)(17/18例)であった。血小板数の正常化、LDH値の正常化、血清クレアチニン値がベースラインから25%以上の低下、血液学的正常化を達成した患者の割合は、全て94.4%(17/18例)であった。 血小板数の平均値(SD)はDay 183で304.94(75.711)×10⁹/L、Day 575で289.90(59.795)×10⁹/Lであり、データカットオフ日の時点まで218×10⁹/L以上に維持された。LDHの平均値(SD)は、Day 183で262.41(59.995)U/L、Day 575で248.18(53.822)U/Lであり、データカットオフ日の時点まで262U/L以下に維持された。ヘモグロビンの平均値(SD)は、Day 183で120.06(8.011)g/L、Day575で120.30(9.787)g/Lであり、データカットオフ日の時点まで114g/L超に維持された。 データカットオフ日の時点において、1例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た。 投与開始後に透析を開始した患者はいなかった。 eGFRは、Day 407まで試験を継続した14例で100mL/min/1.73m²超に維持された。 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た。 小児FACIT-Fatigue総スコアのベースラインからの平均変化量(SD)は、Day 351で16.67、Day 575で17.40であった。 コホート2：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た。 データカットオフ日の時点で、投与開始後に透析を開始した患者はいなかった。 eGFRも継続期間の最終評価時まで安定していた。 CKDステージは、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例で変化はみられなかった。 小児FACIT-Fatigue総スコアは、継続期間のDay 351まで一定であった。 <u>日本人集団</u> コホート1Iには日本人が1例含まれており、Day 29の来院時にTMA完全奏効が認められ、その後Day183までTMA完全奏効の基準を満たしていた。 初期評価期間中に血小板数及びヘモグロビン値は増加、LDH値は低下した。 Day 43からDay 183まで、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た。 また、ベースライン時に透析を受けていたが、Day 15までに透析を中止した。 eGFRはベースライン時の10.0mL/min/1.73m²から、Day 183には125.0mL/min/1.73m²に増加した。 ベースライン時にはCKDステージ5であったが、初期評価期間の終了時にはCKDステージ1になった。 コホート2Iには日本人が4例含まれており、初期評価期間中、血液学的パラメータ(血小板数、LDH値、ヘモグロビン値)は安定していた。 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、ステージ1を維持した。 5歳以上の患者2例において、Day 183までの小児FACIT-Fatigue総スコアは安定していた。 <u>継続期間(52週のデータカットオフ日まで)において、</u> コホート1：初期評価期間に認められたTMA完全奏効はデータカットオフ日の時点まで維持された。 初期評価期間中に増加した血小板数及びヘモグロビン値、低下したLDH値は、データカットオフ日の時点まで維持された。 Day 43に認められたヘモグロビン値のベースラインから20g/L以上の増加は、データカットオフ日の時点まで維持された。 継続期間の最終評価時(Day 743)のeGFRは146.0mL/min/1.73m²であった。 初期評価期間中にみられたCKDステージの5ステージ低下は、継続期間も維持された。 コホート2：血液学的パラメータ(血小板数、LDH値、ヘモグロビン値)は安定していた。 4例全例がベースライン時にCKDステージ1であり、継続期間の最終評価時点までCKDステージ1を維持した。 5歳以上の2例において、継続期間の最終評価時点までの小児FACIT-Fatigue総スコアは安定していた。
結果	有効性	

結果	安全性	継続期間(52週データカットオフ日まで、投与期間の中央値：コホート1：82.40週、コホート2：50.29週) コホート1：副作用発現率は47.6%(10/21例)で、主な副作用は高血圧9.5%(2/21例)であった。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)であった。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)に認められた。死亡は認められなかった。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)であった。 コホート2：副作用発現率は20.0%(2/10例)であった。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)であった。重篤な有害事象は1例(上気道感染、肺炎、気管支炎)に認められた。死亡例、有害事象による投与中止例は認められなかった。
----	-----	---

注意：本剤のaHUSに対して承認されている用法及び用量、特定の背景を有する患者に関する注意は下記の通りである。

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。

2) 安全性試験

・海外第Ⅰb相試験(ALXN1210-PNH-103試験)及び 海外第Ⅱ相試験(ALXN1210-PNH-201試験)の継続投与¹⁴⁾

ALXN1210-PNH-103試験及びALXN1210-PNH-201試験では、それぞれ合計24週間及び36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本剤を継続投与できることとした。主要評価期間を完了した全39例が継続期間に移行し、本剤投与を継続した。その結果、478日後に同意撤回となった1例を除く有効性解析対象38例において、長期にLDH抑制が維持され、ヘモグロビン平均値が経時的に増加しており、100週間に至るまで有効性が持続することが示された。安全性解析対象39例において、継続期の有害事象プロファイルは各試験の主要評価期間中に報告されている有害事象プロファイルと一貫していた。曝露量で補正した有害事象発現頻度(/患者・年)は、長期治療により経時的に低下した(0～6ヵ月:530.0、>6～12ヵ月:189.4、>12ヵ月:154.5)。最も高頻度に認められた有害事象は、頭痛及び上気道感染であった。長期投与による有害事象の重症度の増加は認められなかった。

データカットオフ日までに死亡は認められなかった。重篤な有害事象は11例に18件発現し、重篤な有害事象の発現率に経時的な増加は認められなかった。全ての重篤な有害事象は回復し、全例、ラブリズマブ投与を継続した。髄膜炎菌感染又は髄膜炎菌性敗血症が3例に発現した。1例(ALXN1210-PNH-201試験)で髄膜炎菌感染がDay 57に報告され、他の2例で髄膜炎菌性敗血症又は髄膜炎菌感染がそれぞれDay 222(ALXN1210-PNH-201試験)又はDay 615(ALXN1210-PNH-103試験)に報告された。3例はいずれも回復し、ラブリズマブ投与を継続した。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、 製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

特定使用成績調査

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象として、本剤の安全性及び有効性を検討する。

非典型溶血性尿毒症症候群患者を対象として、本剤の安全性及び有効性を検討する。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

「I. 概要に関する項目 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 (1)承認条件」の項を参照すること。

(7) その他

該当資料なし。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

抗補体(C5)モノクローナル抗体製剤

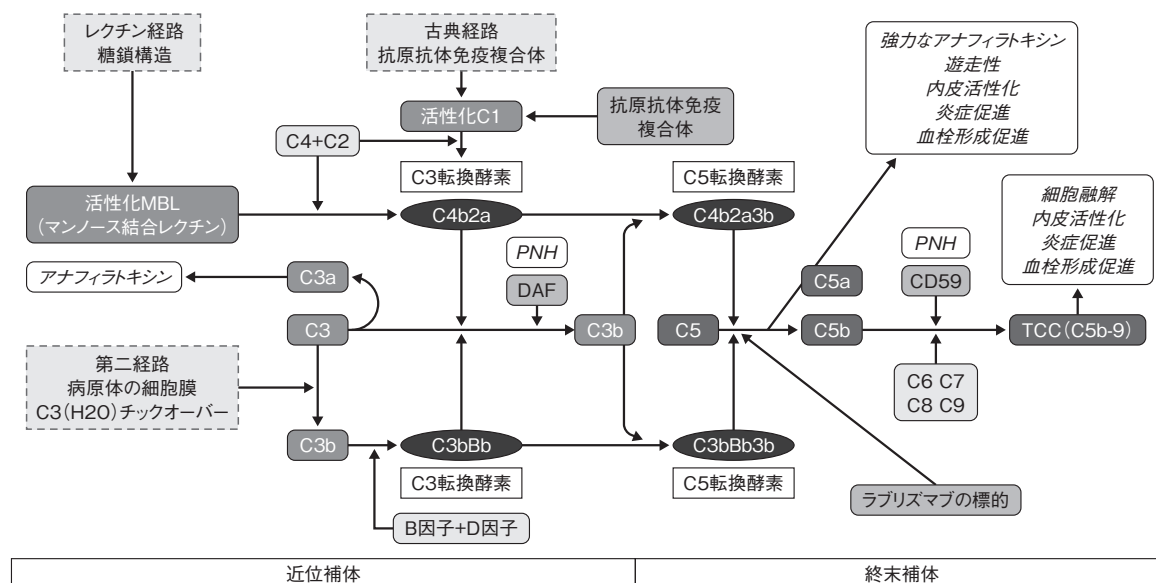
一般名: エクリズマブ(遺伝子組換え)

注意: 関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{3, 21)}

作用部位: 補体カスケードにおけるヒト補体C5



CD59は補体カスケードのC9と相互作用することにより溶解性の終末成分C5b-9の沈着を完全に阻害し、細胞溶解を阻害する。上記のC4b2a、C4b2a3b、C3bBb及びC3bBb3bは、酵素活性を有する。

図 補体カスケード

作用機序: 終末補体阻害剤である本剤は、補体C5に対する親和性が高く、C5に特異的に結合することによって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]への開裂を阻害する。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ている。補体活性化のコントロールが不良なPNH患者及びaHUS患者において本剤を使用する治療根拠は、この作用機序に基づいており、PNH患者及びaHUS患者の補体介在性血管内溶血は本剤の投与によって抑制される。

本剤は、pH6.0ではC5からの解離及びヒトFcRnとの結合が強化されるよう特異的に設計されている。その結果、ピノサイトーシス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する。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、本剤の終末相消失半減期が延長される。

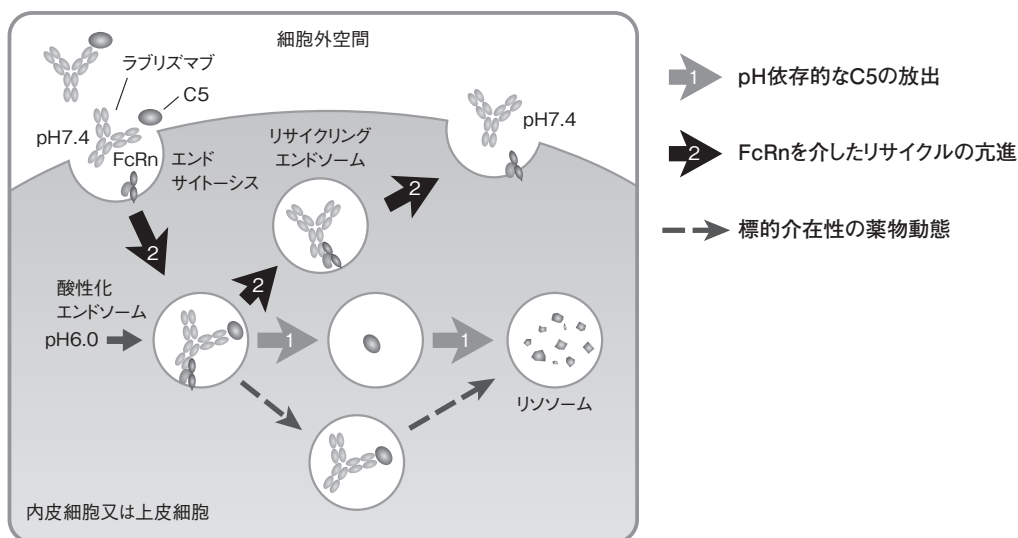


図 ラブリズマブの薬理活性持続時間延長の機序

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ヒトC5に対する親和性とpHの効果^{22, 23)} (*in vitro*)

ヒトC5に対するラブリズマブの結合反応速度はSPRにより評価した。

その結果、ラブリズマブのC5に対する K_D はエクリズマブと比較して、血管コンパートメントの正常pHであるpH7.4において約17倍、ピノサイトーシス後の初期エンドソームの酸性環境下であるpH6.0において約36倍増大することが示された。

ラブリズマブ及びエクリズマブの精製ヒトC5に対する K_D

	pH	ラブリズマブ	エクリズマブ
K_D (M)	8.0	2.13×10^{-10}	1.47×10^{-11}
	7.4	4.91×10^{-10}	2.93×10^{-11}
	7.0	9.11×10^{-10}	7.15×10^{-11}
	6.5	2.19×10^{-9}	2.06×10^{-10}
	6.0	2.18×10^{-8}	6.06×10^{-10}

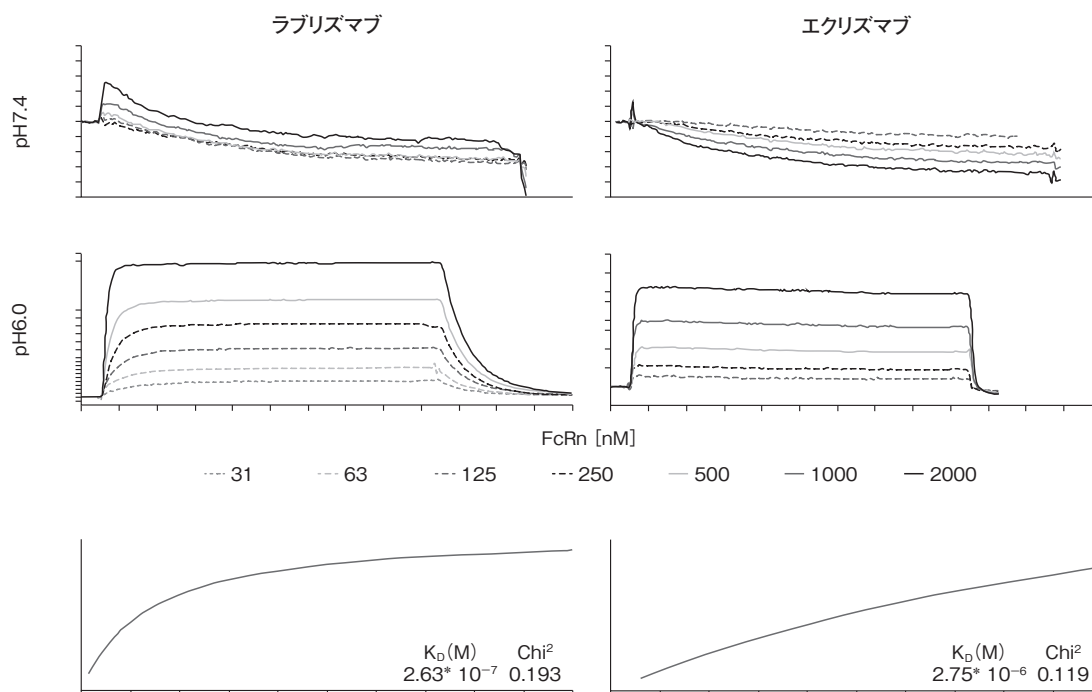
2) FcRnに対する親和性とpHの効果²⁴⁾ (*in vitro*)

ヒトFcRnに対するラブリズマブの結合反応速度はSPRにより評価した。

ラブリズマブの第3重鎖定常領域(CH3)における2個のアミノ酸の置換(M428L及びN434S)は、FcRnに対する結合を促進し、FcRnによる初期エンドソームから血管コンパートメントへの抗体のリサイクル率を高めるために導入された。これらFc領域のアミノ酸置換により、ラブリズマブのFcRnに対する親和性は、pH6.0においてエクリズマブと比較して約10倍増大した。一方、pH7.4ではラブリズマブ及びエクリズマブともにFcRnに対する特異的結合性を示さなかった。

これらの結果、すなわちC5及びFcRnへの結合に対するこれらの変化から、ピノサイトーシス後の早期エンドソームの酸性化環境で抗体・C5複合体の解離、及び早期エンドソームからFcRnを介した血管コンパートメントへリサイクルされる抗体分画の両方が増大することにより、抗原介在性消失が顕著に低減することが予測された。

ラブリズマブ及びエクリズマブのFcRnに対する結合カイネティクス



3) ヒト以外の動物種のC5との交差反応性²⁵⁾ (*in vitro*)

エピトープマッピング法によりヒトC5のラブリズマブ結合部位を確認し、ヒト以外の動物種のC5とラブリズマブとの交差反応性を予測した。

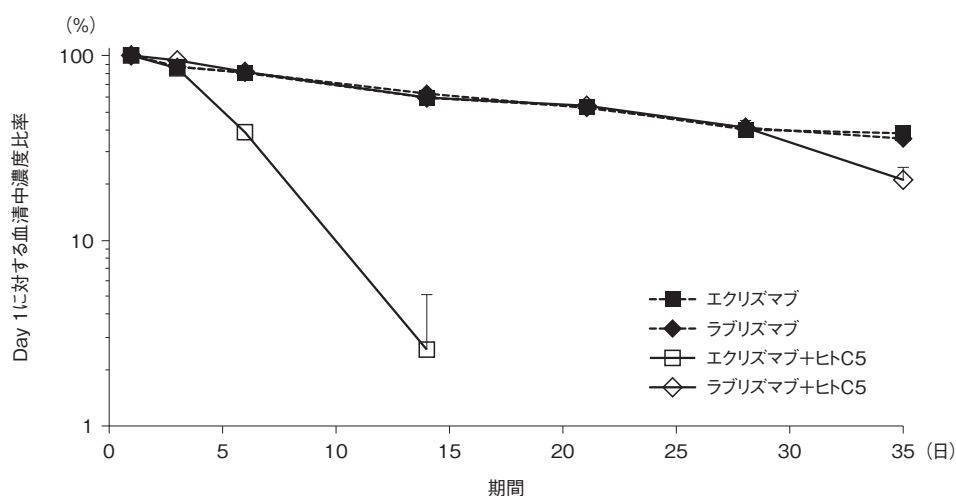
エクリズマブと同様、ヒトC5のMG7ドメインの4個のアミノ酸残基(K879、K882、R885及びW917)がラブリズマブとの結合に重要であることが明らかになった。ヒト以外の霊長類10種及び非霊長類哺乳動物13種のC5タンパク質のアミノ酸配列比較により、同定された重要な4残基のうち、W917(917番目のトリプトファン)がヒトC5に特異的であることが示された(917番目のアミノ酸はヒト以外の動物種のC5ではセリン)。

次に、917番目のトリプトファンをセリンに置換した遺伝子組換えヒトC5変異体(W917S変異体)を用いて *in vitro* 結合試験及び溶血試験を実施した。その結果、ラブリズマブは遺伝子組換えC5 W917S変異体に結合選択性を示さず、W917S変異体を含む *in vitro* 反応系の溶血を阻害しなかった。さらに、ラブリズマブは、ヒト以外の霊長類4種及び非霊長類哺乳動物5種の血清を用いた補体介在性溶血に対して、薬理的な阻害作用を示さなかった。したがって、ラブリズマブのヒト以外の動物種のC5への結合は、ラブリズマブの非臨床での毒性、PK/PDの評価には不十分であることが示された。

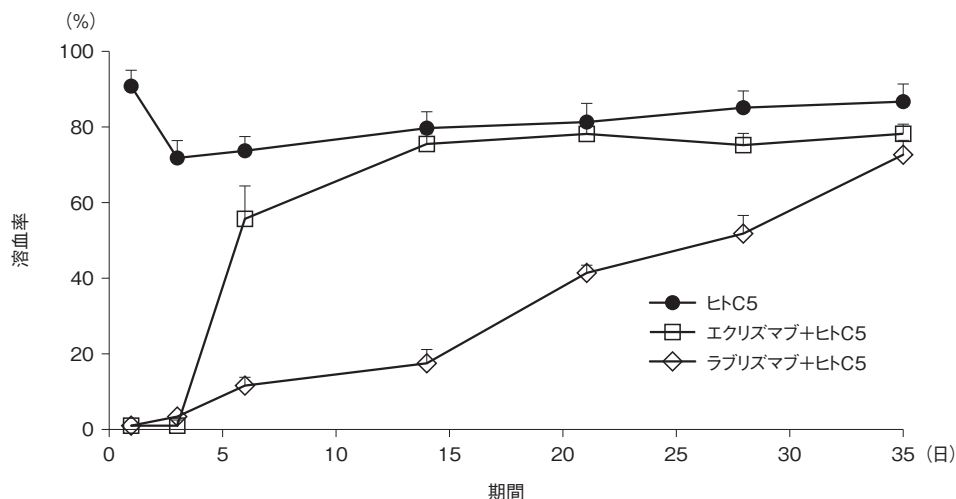
4) NOD-scidマウスモデルを用いた薬物動態/薬力学試験^{3, 26)} (マウス)

NOD-scidマウスは遺伝的にC5を欠損していること、ならびにヒトC5及び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た。Day 14では、エクリズマブは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



5) ラブリズマブのFcエフェクター機能の評価²⁷⁾(*in vitro*)

ラブリズマブ又はエクリズマブの補体C1q及びFc γ 受容体[Fc γ R(s)]への結合を直接的に測定し、ラブリズマブのエフェクター機能の有無を評価した。その結果、ラブリズマブは、C1q、Fc γ R I、Fc γ R IIb/c、Fc γ R IIIa及びFc γ R IIIbに対する結合性を示さず、Fc γ R IIaに対しては対照抗体であるIgG1アイソタイプ・コントロール抗体(h5G1.1-IgG1)より3倍弱い会合を示した。ラブリズマブは、可溶性抗原であり、エフェクター分子に対する結合が弱いことから、*in vivo*で補体依存性細胞傷害(CDC)及び抗体依存性細胞傷害(ADCC)を誘発する可能性はないと考えられた。

(3) 作用発現時間・持続時間

第Ⅲ相試験^{8, 16-18)}において、他の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患者に本剤を投与したとき、いずれも初回投与終了時までに血清中の遊離C5が、急速かつ完全に阻害され(投与後30分以内に測定した血清中遊離C5濃度が0.5 μ g/mL未満)、26週間の全投与期間を通じて阻害作用が持続した。対照的に、エクリズマブを投与したとき、0.5 μ g/mL未満の遊離C5血清中濃度が一貫して維持されなかった。

(「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (2)臨床薬理試験」の項参照)

VII. 薬物動態に関する項目

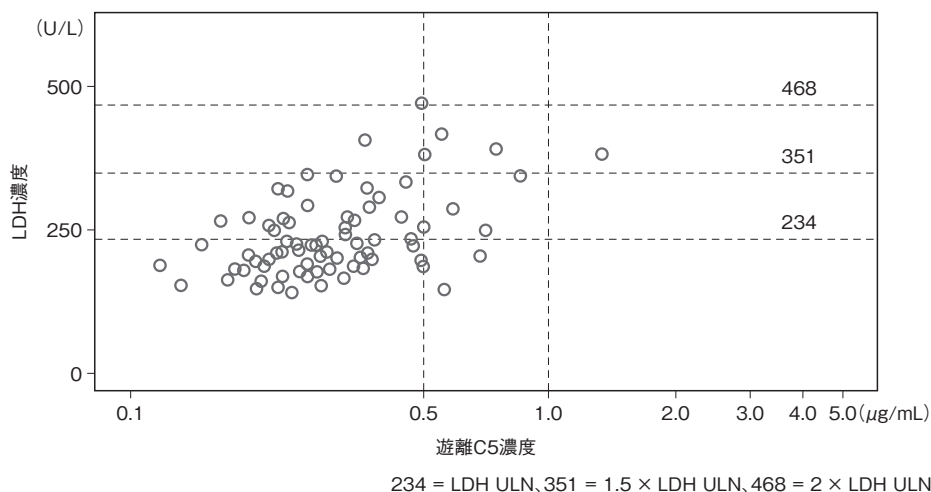
1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度²⁸⁾

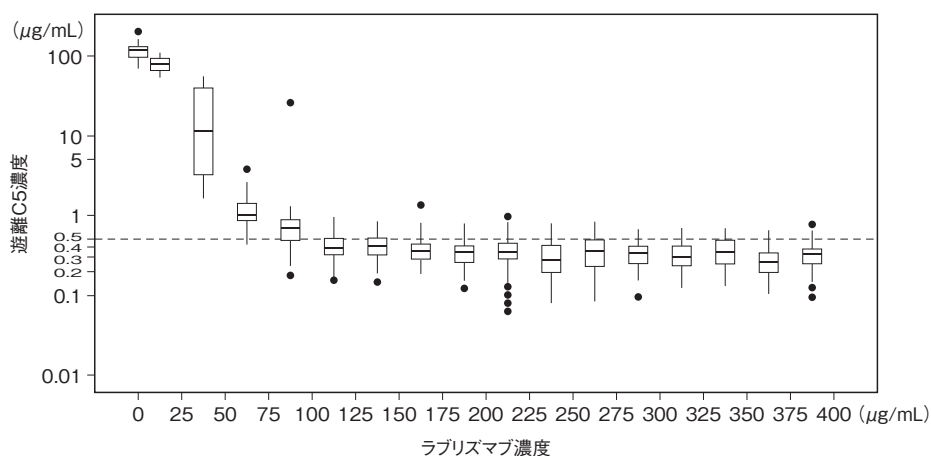
第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験3試験(ALXN1210-HV-102試験¹¹⁾、ALXN1210-PNH-103試験^{13, 14)}及びALXN1210-PNH-201試験^{14, 15)})のデータを用いたLDH反応-遊離C5関係の解析に基づき、臨床的に許容されるLDH反応(正常値又はそれに近い値までLDH濃度が低下することと定義)が得られる血清中遊離C5濃度の閾値を $0.5\mu\text{g/mL}$ とし(本濃度は、血管内容血制御の最大化及び完全終末補体阻害と関連する)、遊離C5濃度-PK解析に基づき血清中ラブリズマブ濃度の閾値($175\mu\text{g/mL}$)が特定された。

また、第Ⅲ相試験も含めた7試験(ALXN1210-HV-101試験¹⁰⁾、ALXN1210-HV-102試験¹¹⁾、ALXN1210-HV-104試験⁹⁾、ALXN1210-PNH-103試験^{13, 14)}、ALXN1210-PNH-201試験^{14, 15)}、ALXN1210-PNH-301試験^{8, 16)}及びALXN1210-PNH-302試験^{17, 18)})のポピュレーションPK-PD最終解析において、最大効果の95%が得られるラブリズマブ濃度は $146\mu\text{g/mL}$ であった。

第Ⅱ相試験終了時の血清中LDH濃度と血清中遊離C5濃度との関係



血清中ラブリズマブ濃度と血清中遊離C5濃度との関係



(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人を対象とした試験

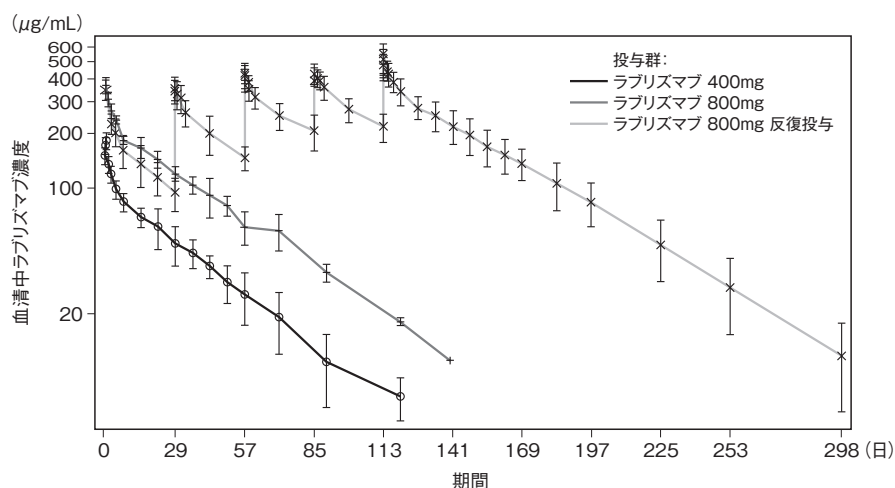
・第I相試験(ALXN1210-HV-104試験)⁹⁾(単回投与及び反復投与)

日本人健康成人16例を対象に、本剤400mg(4例)又は800mg(4例)を単回静脈内投与、又は800mgを28日ごとに5回静脈内投与(8例)したときの血清中ラブリズマブ濃度の経時的変化を図に、薬物動態パラメータを表に示す。

ラブリズマブ400mg又は800mgを単回静脈内投与したとき、終末相消失半減期平均値はそれぞれ27.6日及び32.2日で、CL及び V_d は両コホートで類似していた。ラブリズマブの曝露量は用量に比例して増加した。

また、ラブリズマブ800mgを4週ごとに反復静脈内投与したとき、 C_{max} 、 C_{trough} 及び AUC_{τ} は反復投与ごとにおおむね増加を示し、5回目投与後のCL平均値は0.004L/h、 V_{ss} 平均値は4.9L、終末相消失半減期平均値は34.4日で、 AUC_{τ} 蓄積係数の平均値は2.1、 C_{max} の蓄積係数の平均値は1.7であった。Day 57までにPKが定常状態に到達した。

日本人健康被験者にラブリズマブを単回静脈内投与(400mg、800mg) 又は反復静脈内投与(800mg q4w)したときの血清中濃度推移



ラブリズマブ単回静脈内投与時の薬物動態パラメータ

		400mg(n=4)	800mg(n=4)
t_{max} (h)	中央値(範囲)	0.9(0.6~1.1)	1.7(1.3~4.0)
C_{max} (µg/mL)	平均値±SD(%CV)	174.8±25.3(14.5)	397.8±25.5(6.4)
AUC_{∞} (µg·h/mL)	平均値±SD(%CV)	102,361.6±22,918.2(22.4)	261,313.2±16,016.7(6.1)
$t_{1/2}$ (day)	平均値±SD(%CV)	27.6±6.4(23.4)	32.2±1.4(4.3)
CL(L/h)	平均値±SD(%CV)	0.0041±0.0012(28.5)	0.0031±0.0002(6.4)
V_d (L)	平均値±SD(%CV)	3.7±0.3(8.2)	3.4±0.3(8.0)

ラブリズマブ反復静脈内投与時の薬物動態パラメータ

		投与1回目(n=8)	投与5回目(n=8)
t_{max} (h)	中央値(範囲)	1.8(1.27~24.0)	1.5(1.22~4.03)
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	平均値 $\pm$ SD(%CV)	341.9 $\pm$ 69.9(20.4)	565.6 $\pm$ 76.7(13.6)
C_{trough} ($\mu\text{g/mL}$)	平均値 $\pm$ SD(%CV)	93.6 $\pm$ 19.7(21.0)	220 $\pm$ 46(20.9)
AUC_{τ} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	平均値 $\pm$ SD(%CV)	100,221.7 $\pm$ 19,179.8(19.1)	204,166.1 $\pm$ 31,097.2(15.2)
$t_{1/2}$ (day)	平均値 $\pm$ SD(%CV)	ND	34.4 $\pm$ 4.9(14.3)
CL(L/h)	平均値 $\pm$ SD(%CV)	ND	0.004 $\pm$ 0.0006(16.2)
V_{ss} (L)	平均値 $\pm$ SD(%CV)	ND	4.9 $\pm$ 0.4(7.8)

ND: 未測定

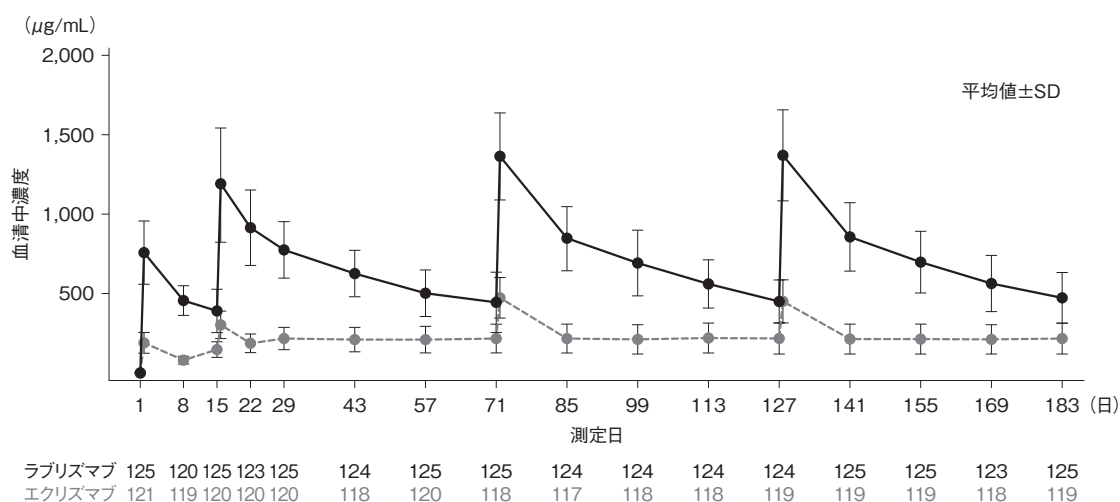
2) PNH患者を対象とした試験

- ・国際共同第Ⅲ相試験(ALXN1210-PNH-301試験)^{8, 16)}(参考: 外国人及び日本人データ)

他の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域の定常状態濃度に到達し、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た。また、日本人集団と全集団のPK曝露量は類似していた。

他の補体阻害剤未治療のPNH患者におけるラブリズマブ及びエクリズマブの血清中濃度推移



ラブリズマブの血清中トラフ濃度^{a)}

		40kg以上60kg未満	60kg以上100kg未満	100kg以上
全集団	Day 15	424 $\pm$ 116(41例)	378 $\pm$ 146(79例)	334 $\pm$ 93(5例)
	Day 183	548 $\pm$ 168(41例)	439 $\pm$ 139(77例)	392 $\pm$ 144(6例)
	Day 351	573 $\pm$ 175(37例)	462 $\pm$ 186(76例)	407 $\pm$ 162(7例)
日本人集団	Day 15	431 $\pm$ 123(6例)	387 $\pm$ 99(12例)	—
	Day 183	669 $\pm$ 211(5例)	475 $\pm$ 143(13例)	—
	Day 351	734 $\pm$ 153(4例)	511 $\pm$ 168(14例)	—

平均値 $\pm$ 標準偏差(例数)

a) 本剤投与直前のラブリズマブの血清中濃度

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)
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	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} ($\mu\text{g/mL}$)	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)	体重40～<60kg (n=41)	体重60～<100kg (n=77)	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]

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

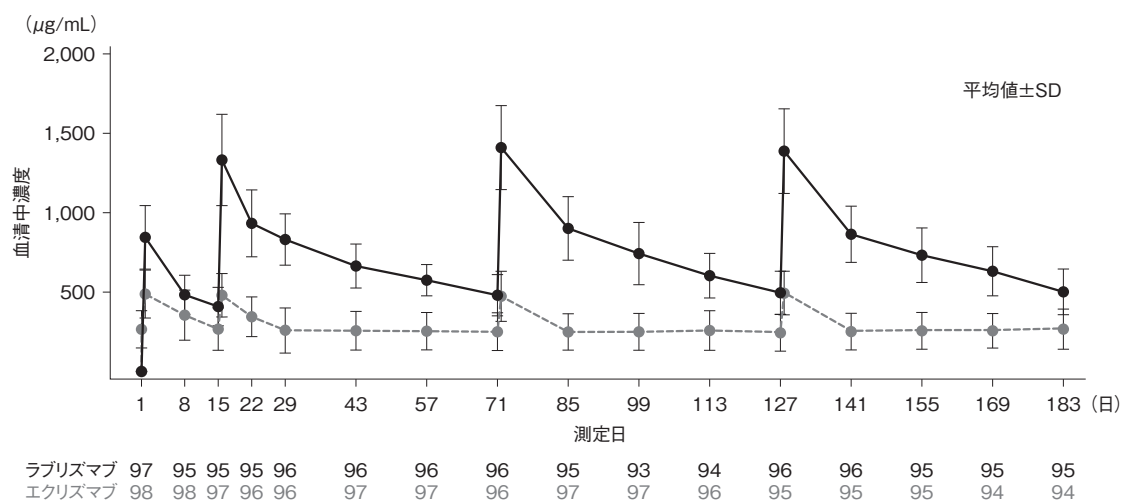
		全集団(n=125)	日本人集団(n=18)
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	平均値±SD	1,378±275	1,440±310
	中央値[範囲]	1,360[780～2,100]	1,280[1,120～2,100]
C_{trough} ($\mu\text{g/mL}$)	平均値±SD	475±159	529±181
	中央値[範囲]	465[135～1,000]	482[322～1,000]
AUC_{τ} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	平均値±SD	1,008,792±237,274	1,123,611±285,583
	中央値[範囲]	981,000[511,000～1,830,000]	1,047,000[817,000～1,830,000]

・国際共同第Ⅲ相試験(ALXN1210-PNH-302試験)^{17, 18)}(参考: 外国人及び日本人データ)

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域の定常状態濃度に到達し、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た。また、日本人集団と全集団のPK曝露量は類似していた。

エクリズマブ治療中のPNH患者におけるラブリズマブ及びエクリズマブの血清中濃度推移



ラブリズマブの血清中トラフ濃度^{a)}

		40kg以上60kg未満	60kg以上100kg未満	100kg以上
全集団	Day 15	448±151(26例)	395±108(63例)	344±50(7例)
	Day 183	561±135(27例)	484±143(60例)	424±109(8例)
	Day 351	584±146(27例)	513±164(58例)	458±134(9例)
日本人集団	Day 15	561 ^{b)}	333±86(3例)	421 ^{b)}
	Day 183	854 ^{b)}	369±132(4例)	—
	Day 351	789 ^{b)}	429±101(3例)	564 ^{b)}

平均値±標準偏差(例数)

a) 本剤投与直前のラブリズマブ血清中濃度

b) 1例のトラフ濃度

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[902～2,320]	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]

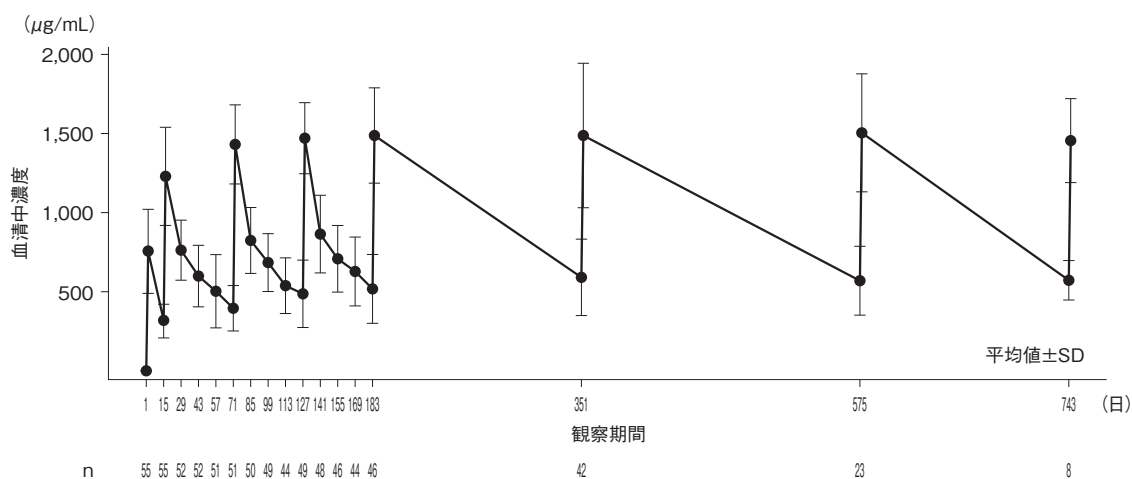
3) aHUS患者を対象とした試験

- ・国際共同第Ⅲ相試験(ALXN1210-aHUS-311試験)¹⁹⁾(参考: 外国人及び日本人データ)

他の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た。投与58例のうち、FASが56例、PK/PD解析対象集団が55例であった。

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なかった。

他の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

・国際共同第Ⅲ相試験(ALXN1210-aHUS-312試験)²⁰⁾(参考: 外国人及び日本人データ)

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(体重20kg未満)又は8週に1回(体重20kg以上)の維持用量]で投与したときの薬物動態について検討した。

21例の補体阻害剤未治療の小児患者をコホート1に組み入れ、このうち18例をFAS及びPK/PD解析対象集団に含めた。また、10例のエクリズマブ治療歴のある小児患者をコホート2に組み入れ、10例全例をFAS及びPK/PD解析対象集団に含めた。

コホート1: 補体阻害剤未治療の患者(参考: 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あった。

注意: 本剤のaHUSに対して承認されている用法及び用量、特定の背景を有する患者に関する注意は下記の通りである。

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。

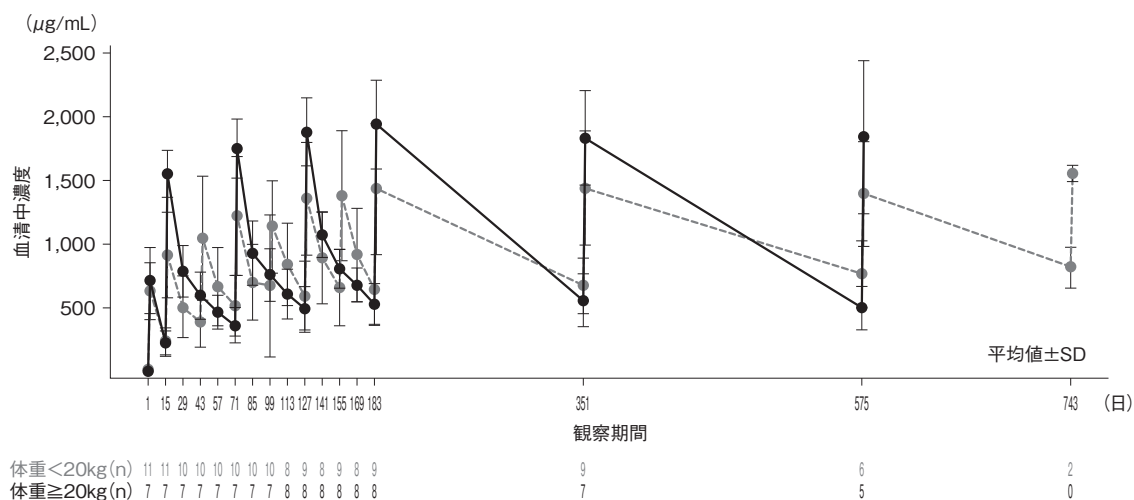
9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

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。

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。

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あった。

Figure 1 is a line graph showing the change in serum concentration of ivermectin (μg/mL) over time (days) for two groups of horses: those weighing less than 20 kg (n=2) and those weighing 20 kg or more (n=8). The graph shows two data series: a solid line with black circles representing the mean (average) and a dashed line with grey circles representing the standard deviation (SD). Both groups show a rapid decline in serum concentration after the initial peak, with the 20 kg or more group generally maintaining higher concentrations than the less than 20 kg group. The x-axis is labeled '観察期間' (Observation Period) and the y-axis is labeled '血清中濃度 (μg/mL)' (Serum Concentration (μg/mL)).

観察期間 (日)	体重<20kg(n) 2	体重≥20kg(n) 8	平均値 (μg/mL)	標準偏差 (μg/mL)
1	2	8	~100	~800
15	2	8	~1350	~1000
29	2	7	~750	~600
43	2	7	~650	~1000
57	2	8	~550	~650
71	2	8	~1400	~950
85	2	8	~850	~650
99	2	8	~650	~1050
113	2	8	~550	~650
127	2	8	~1450	~1250
141	2	7	~850	~850
155	2	7	~650	~1300
169	2	8	~550	~850
183	2	8	~1350	~600
351	2	8	~500	~1300

		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]

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]

63

・ PK及び曝露量パラメータに対する共変量の影響の評価

共変量候補(内因性及び外因性要因)を評価した結果、ラブリズマブのPK特性を解明するという点において、基本モデルを改善できたのは時間によって変動するBMIだけであった。その結果、容積パラメータに対する時間によって変動するBMIの影響だけが共変量としてポピュレーションPK最終モデルに組み入れられた。体組成(BMI)と体のサイズ(体重)によって患者間変動は説明可能であり、両者ともラブリズマブのPKの特性をよりよく解明していたが、体重に基づく用法・用量を用いることによって、PKに対する両者の影響はいずれも補正されたことから、BMIに対する用量調整は不要となり、体重に基づく用量によるラブリズマブの投与が裏付けられた。

注意：本剤のaHUSに対して承認されている用法及び用量、特定の背景を有する患者に関する注意は下記の通りである。

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。

(3) 中毒域

該当資料なし。

(4) 食事・併用薬の影響

ラブリズマブはモノクローナル抗体であるため、一般に低分子薬剤又はその他の生物学的製剤との臨床的に意味のある薬物間PK相互作用は生じないと考えられる。低分子は一般にチトクロームP450による酸化及び/又は抱合により代謝されるが、タンパク質製剤のクリアランス経路はこれとは異なる。また、ラブリズマブはサイトカインと結合しないこと、利用可能な安全性データにおいては薬剤誘発性のサイトカインの変動は認められていないことから、薬剤誘発性のサイトカインの変動による薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられる。最終的なポピュレーションPK-PD解析において、併用薬のラブリズマブのPKへの影響を評価したところ、各種薬剤クラスからなる併用薬(全身投与用の同化薬、抗血栓薬、抗貧血薬、降圧薬、全身投与用の副腎皮質ステロイド、全身投与用の抗菌薬、全身投与用の抗真菌薬、及び免疫抑制薬)はラブリズマブのPKに影響を及ぼさないことが示された。

また、ラブリズマブは静脈内投与されるため、食事との相互作用はないと考えられる。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ノンコンパートメント法

(2) 吸収速度定数

該当しない。

(3) 消失速度定数

健康成人(日本人) 単回静脈内投与(ALXN1210-HV-104試験)⁹⁾

終末相消失速度定数(λ_z)(1/h)	400mg(n=4)	800mg(n=4)
平均値±SD	0.001±0.000	0.001±0.000
%CV	26.3	4.2
中央値(最小、最大)	0.001(0.001、0.002)	0.001(0.001、0.001)

健康成人(外国人) 単回静脈内投与(ALXN1210-HV-101試験)¹⁰⁾

終末相消失速度定数(λ_z)(1/h)	200mg(n=4)	400mg(n=6)
平均値±SD	0.000900±0.000146	0.000943±0.0000934
%CV	16.2	9.9
中央値(最小、最大)	0.000881(0.000762、0.00107)	0.000965(0.000805、0.00103)

(4) クリアランス

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移 (2)臨床試験で確認された血中濃度 1)健康成人を対象とした試験」の項参照

(5) 分布容積

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移 (2)臨床試験で確認された血中濃度 1)健康成人を対象とした試験」の項参照

(6) その他

該当資料なし。

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

体重がクリアランス及び V_d に及ぼす影響に関する指数(体重差を補正するアロメトリー式の成分)を組み入れた線形2-コンパートメントポピュレーションPKモデル

(2) パラメータ変動要因

第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の計7試験(ALXN1210-HV-101試験¹⁰⁾、ALXN1210-HV-102試験¹¹⁾、ALXN1210-HV-104試験⁹⁾、ALXN1210-PNH-103試験^{13, 14)}、ALXN1210-PNH-201試験^{14, 15)}、ALXN1210-PNH-301試験^{8, 16)}及びALXN1210-PNH-302試験^{17, 18)})から、合計299例(健康成人38例、PNH患者261例)、6538点(それぞれ1203点、5335点)の血清中濃度を用いて母集団解析を行った。

ポピュレーションPK最終モデルを用いて算出した、第Ⅲ相試験におけるPNH患者222例の薬物動態パラメータ(post-hoc推定値)[平均値(SD)]は、CLが0.00332(0.000941)L/h、Vcが3.45(0.652)L、Vpが1.91(0.321)L、終末相消失半減期が49.7(8.94)日であった。

CLは主に体重の影響を受け、体重40kg以上60kg未満の被験者では0.00266(0.00054)L/h、体重60kg以上100kg未満の被験者では0.00354(0.00090)L/h、体重100kg以上の被験者では0.00441(0.00096)L/hであった。また、Vc及びVpも主に体重の影響を受け、体重40kg以上60kg未満でそれぞれ2.87(0.401)L及び1.55(0.121)L、体重60kg以上100kg未満で3.65(0.529)L及び2.02(0.216)L、体重100kg以上で4.28(0.709)L及び2.48(0.221)Lであった。

ベースライン時の体重はCL及びVcに顕著な影響を及ぼしたが、PKに対する影響は体重に基づく用法・用量によって補正される。

共変量の包括的評価の結果、体重以外に、性別がCLに、ベースライン時のヘモグロビン値がCL及びVcに、ベースライン時のBMIがVc及びVpに影響したが、これらの共変量はいずれもC_{trough, ss}に影響しないことから臨床的な意味はないと考えられ、用量調整は不要であることが示された。

4. 吸収

ラブリズマブは静脈内投与されるため、投与後速やかに全身循環へ移行する。

(「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移 (2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし。

(2) 血液-胎盤関門通過性

胎盤通過性の試験は行わなかった。しかし、IgGはFcRnを介して胎盤を通過することから²⁹⁾、妊娠女性にラブリズマブを投与したとき、胎児はラブリズマブに曝露される可能性がある。

(3) 乳汁への移行性

乳汁中移行の試験は行わなかった。しかし、IgGはヒト乳汁中に移行するため、ラブリズマブが乳汁中に排泄される可能性がある。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし。

(5) その他の組織への移行性

ラブリズマブはヒト以外のC5に結合せず、動物において薬理作用を持たないため、分布試験は実施しなかった。カニクイザルにラブリズマブを60mg/kgで定速静脈内投与したとき、平均 V_{ss} (平均値 $\pm$ SD)は、64.3 $\pm$ 7.53mL/kgであり、この値はサルの血漿量とほぼ類似していることから、血液以外への分布は限られていると考えられる。

(6) 血漿蛋白結合率

蛋白結合試験は実施しなかった。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ラブリズマブはIgGモノクローナル抗体である。内因性IgGは、液相エンドサイトーシス又は受容体を介したエンドサイトーシスにより細胞に取り込まれ、内皮細胞又は細網内皮系細胞のリソソームにより最終的には小ペプチド及び/又はアミノ酸に異化(分解)されてタンパク質の新たな合成に再利用される。ラブリズマブの消失も内因性IgGと類似していると考えられる。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

低分子薬物は通常CYP450による酸化代謝及び/又は抱合を受けるが、ラブリズマブはIgGモノクローナル抗体であり、CYP等の代謝酵素による代謝的変換を受けない。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当しない。

7. 排泄

ラブリズマブの排泄経路を検討するための臨床試験は特に実施していない。ラブリズマブを含むIgGは分子サイズが糸球体濾過の限度より大きいいため腎臓ろ過による排泄は受けないと予想される。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし。

9. 透析等による除去率

該当資料なし。

10. 特定の背景を有する患者

本剤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ない。しかし、母集団PK解析の結果、健康被験者及び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本剤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た。

11. その他

該当資料なし。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

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]

(解説)

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る。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る。

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なかった。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例報告されている。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る。

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あるが、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る。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など、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る。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る。

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た。

1.2 補体阻害剤未治療のPNH患者及びエクリズマブ治療中のPNH患者の両集団において、本剤投与により急速、完全かつ持続的なC5阻害が得られ(投与後30分以内に測定後、血清中遊離C5濃度が $0.5\mu\text{g/mL}$ 未満)、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る。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る。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る。

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にのみ投与する必要がある。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た。

2. 禁忌内容とその理由

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

(解説)

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る。そのため、補体欠損症患者や免疫不全状態の患者等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、本項を設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

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容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、血管内容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。

(解説)

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉

8.1 PNH患者では本剤投与を中止した場合には、血液中に蓄積されたPNH赤血球クローンにより重篤な血管内容血が認められるおそれがあることから、エクリズマブと同様に設定した。本剤はエクリズマブよりも半減期が長いことから、本剤投与中止後は最低16週間、血管内容血及びそれに付随する臨床症状の変化を追跡することを設定した。

〈非典型溶血性尿毒症症候群〉

8.2 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するよう、エクリズマブの使用上の注意に基づき設定した。

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されている。

8.3 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、必要に応じ適切な処置を行うよう、エクリズマブの使用上の注意に基づき設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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]

(解説)

本剤は補体C5の開裂を阻害し、終末補体複合体C5b-9の生成を抑制することから、本剤投与患者では易感染性が高まり、特に莢膜形成細菌による感染症が起こりやすくなることから、設定した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない。

(3) 肝機能障害患者

設定されていない。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない。

(5) 妊婦

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。

(解説)

本剤の非臨床試験成績等がなく、妊娠、胎児及び出生児への影響が不明であるため、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。ヒトIgGは胎盤関門を通過することが知られているため、本剤は胎児循環中に終末補体阻害を生じる可能性がある。(「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 5. 分布 (2)血液-胎盤関門通過性」の項参照)

(6) 授乳婦

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。

(解説)

本剤のヒト乳汁移行性については不明であるが、ヒトで哺乳中の児における影響が懸念される。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。IgGはヒトの乳汁に移行することが知られているため、本剤が乳汁に分泌される可能性は否定できない。なお、米国添付文書では、授乳中の婦人には、本剤投与中及び投与後8ヵ月間は授乳を中止するよう規定している。〔Ⅶ. 薬物動態に関する項目 5. 分布 (3)乳汁への移行性〕の項参照)

(7) 小児等

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。

(解説)

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉

9.7.1 PNHに対する臨床試験では、小児に対する安全性、有効性のデータは得られていない。

〈非典型溶血性尿毒症症候群〉

9.7.2 aHUSに対する臨床試験では、体重5kg未満の小児に対する安全性、有効性のデータは得られていない。

(8) 高齢者

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。

(解説)

65歳以上の高齢者への注意喚起に対するエビデンスは得られていないが、一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない。

(2) 併用注意とその理由

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 ^{30, 31, 32)} 。

(解説)

免疫グロブリン静注療法の効果は、主にFcγRIIBのアップレギュレーションと胎児性Fc受容体(FcRn)との競合的阻害に関連する可能性が示唆されている³⁰⁾。一方、モノクローナル抗体においては、生体内IgGの分解抑制にかかわるFcRnを介したリサイクリング機構を利用することができるため³¹⁾、本剤のエンドソームにおけるリサイクリング機構が、人免疫グロブリン製剤との継続的な併用投与により阻害され、本剤の血清中濃度が低下する可能性がある。多巣性運動ニューロパチー患者13例を対象とした研究において、エクリズマブに免疫グロブリン製剤を併用した患者の血清中エクリズマブ濃度(中央値78.7μg/mL)は、併用しなかった患者における血清中エクリズマブ濃度(中央値119.7μg/mL)に比べて有意に低いことが示されている(p<0.001、Mann-Whitney U検定)³²⁾。以上のことから、エクリズマブと同様、本剤と人免疫グロブリン製剤との併用に注意が必要であるため、設定した。

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

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。

(解説)

11.1.1 警告の設定根拠で記述したように、本剤投与により副作用として髄膜炎菌感染症が誘発される可能性がある。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あるが、急速に進行し重篤化して死に至る可能性がある。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は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なかった。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例報告されている。したがって、本剤の投与に際しては、当該感染症の初期徴候等の観察を十分に行い、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の注意を喚起するために設定した。

11.1.2 本剤投与と感染症の発現との関連性は明確でないものの、臨床試験及び市販後において重篤な副作用も認められていることから設定した。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例報告されている。aHUS患者に対する臨床試験においては播種性淋菌感染症、肺炎球菌感染、インフルエンザ菌感染の報告はなかった。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、淋菌感染は3例報告されており、肺炎球菌感染及びインフルエンザ菌感染の報告はなかった。

11.1.3 PNH患者を対象とした第Ⅲ相試験では、ラブリズマブ群の8.6%に発疹、アレルギー性鼻炎、湿疹、そう痒性皮疹、皮膚炎、アレルギー性皮膚炎を含むinfusion reactionが報告されている(エクリズマブ群では5.9%)。注入に伴う反応は全て一過性であり、自然に又は併用薬投与により回復した。本データに基づいて、infusion reactionの可能性を注意喚起する必要があると考え設定した。また、aHUS患者を対象とした第Ⅲ相試験では89例中23例(25.8%)にinfusion reaction(全てGrade1～3)が報告され、うち4件が治験薬投与中の発現であった。この4件のうち、3件は一過性であり併用薬を投与することなく自然に回復し、1件は併用薬投与後に回復した。

(2) その他の副作用

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	—

(解説)

その他の副作用の表は、PNH患者を対象としたALXN1210-PNH-301試験及びALXN1210-PNH-302試験における52週データカットオフ日までの安全性データ及びaHUS患者を対象としたALXN1210-aHUS-311試験及びALXN1210-aHUS-312試験における26週データカットオフ日までの安全性データを統合し算出した。記載された副作用は、治験責任医師の評価、ラブリズマブ治療において考えられる機序及び時間的関連に基づいて選択された。さらに基礎疾患及びエクリズマブの治療歴における所見との関連も考慮された。

ALXN1210-PNH-301試験では、26週までの副作用は本剤群40.8% (125例中51例)、エクリズマブ群41.3% (121例中50例)に認められ、日本人症例では本剤群61.1% (18例中11例)、エクリズマブ群53.3% (15例中8例)に副作用が認められた。主な副作用は頭痛で本剤群20.0% (125例中25例、日本人7例)及びエクリズマブ群23.1% (121例中28例、日本人3例)に認められた。

52週データカットオフ日まででは、本剤継続群44.0% (125例中55例)及び本剤切替群19.3% (119例中23例)に副作用が認められた。日本人症例では本剤継続群72.2% (18例中13例)及び本剤切替群21.4% (14例中3例)に副作用が認められた。主な副作用は頭痛で、本剤継続群20.0% (125例中25例、日本人7例)及び本剤切替群3.4% (119例中4例、日本人0例)に認められた。

ALXN1210-PNH-302試験では、26週までの副作用は本剤群24.7% (97例中24例)、エクリズマブ群14.3% (98例中14例)に認められ、日本人症例では本剤群40.0% (5例中2例)に副作用が認められ、エクリズマブ群では認められなかった。主な副作用は頭痛で、本剤群12.4% (97例中12例、日本人2例)及びエクリズマブ群4.1% (98例中4例、日本人0例)に認められた。

52週データカットオフ日まででは、本剤継続群33.0% (97例中32例)及び本剤切替群18.9% (95例中18例)に副作用が認められ、日本人症例では本剤継続群40.0% (5例中2例)に副作用が認められ、本剤切替群では認められなかった。主な副作用は頭痛で、本剤継続群13.4% (97例中13例、日本人2例)及び本剤切替群2.1% (95例中2例、日本人0例)に認められた。

ALXN1210-aHUS-311試験では、52週データカットオフ日時点の副作用は34.5%(58例中20例)に認められ、主な副作用は頭痛及び関節痛で、各5.2%(58例中3例)に認められた。

ALXN1210-aHUS-312試験では、コホート1では52週データカットオフ日までの副作用は、47.6%(21例中10例)に認められ、主な副作用は高血圧で9.5%(21例中2例)に認められた。また、コホート2では52週データカットオフ日までの副作用は、20%(10例中2例)に認められた。

また、市販後における国内外で症例が報告されたことから、ナイセリア感染(淋菌等)を頻度不明として追記した。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

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)

	本剤継続群		本剤切替群 ^{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)
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

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)

	本剤継続群		本剤切替群 ^{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)
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

ALXN1210-aHUS-311試験

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
本剤投与期間(週) (平均値±標準偏差)	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)

ALXN1210-aHUS-312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)

	コホート1(21例)
本剤投与期間(週) (平均値±標準偏差)	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)
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)

	コホート1(21例)
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)
本剤投与期間(週) (平均値±標準偏差)	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)

基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度
該当資料なし。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない。

10. 過量投与

設定されていない。

11. 適用上の注意

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。

(解説)

本剤の臨床試験で用いられた手順をもとに、調製時、投与時の注意を設定した。

また、本剤の投与量は、下記の表を参考に患者の体重を考慮して決定されたい。

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉

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

また、ALXN1210-PNH-301試験及びALXN1210-PNH-302試験において、体重による最低投与時間及び最大投与速度が以下の通り規定されていた。本剤の調製及び投与の際にはこれらを参照されたい。

初回用量投与時の参照表

体重	用量	総量	最低投与時間	最大投与速度
40kg以上60kg未満	2,400mg	480mL	114分[1.9時間]	253mL／時
60kg以上100kg未満	2,700mg	540mL	102分[1.7時間]	318mL／時
100kg以上	3,000mg	600mL	108分[1.8時間]	333mL／時

維持用量投与時の参照表

体重	用量	総量	最低投与時間	最大投与速度
40kg以上60kg未満	3,000mg	600mL	140分[2.4時間]	250mL／時
60kg以上100kg未満	3,300mg	660mL	120分[2.0時間]	330mL／時
100kg以上	3,600mg	720mL	132分[2.2時間]	328mL／時

〈非典型溶血性尿毒症症候群〉

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

また、ALXN1210-aHUS-312試験において、体重による最低投与時間及び最大投与速度が以下の通り規定されていた。本剤の調製及び投与の際にはこれを参照されたい。

初回用量投与時の参照表

体重 ^a	用量	総量	最低投与時間	最大投与速度
5kg以上10kg未満	600mg	120mL	228分[3.8時間]	31.5mL／時
10kg以上20kg未満	600mg	120mL	113分[1.9時間]	63.1mL／時
20kg以上30kg未満	900mg	180mL	86分[1.5時間]	120.0mL／時
30kg以上40kg未満	1,200mg	240mL	77分[1.3時間]	184.6mL／時
40kg以上60kg未満	2,400mg	480mL	114分[1.9時間]	253mL／時
60kg以上100kg未満	2,700mg	540mL	102分[1.7時間]	318mL／時
100kg以上	3,000mg	600mL	108分[1.8時間]	333mL／時

a 直近の来院時に記録された体重とする。

維持用量投与時の参照表

体重 ^a	用量	総量	最低投与時間	最大投与速度
5kg以上10kg未満	300mg	60mL	113分[1.9時間]	31.5mL／時
10kg以上20kg未満	600mg	120mL	113分[1.9時間]	63.1mL／時
20kg以上30kg未満	2,100mg	420mL	194分[3.3時間]	127.2mL／時
30kg以上40kg未満	2,700mg	540mL	167分[2.8時間]	192.8mL／時
40kg以上60kg未満	3,000mg	600mL	140分[2.4時間]	250mL／時
60kg以上100kg未満	3,300mg	660mL	120分[2.0時間]	330mL／時
100kg以上	3,600mg	720mL	132分[2.2時間]	328mL／時

a 直近の来院時に記録された体重とする。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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]

17.3 その他

17.3.1 本剤に対する抗体産生

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、本剤を投与された患者のうち(総症例436例、日本人44例を含む)、52週データカットオフ日までのいずれかの時点にて、本剤投与下で抗体産生が認められた患者の割合は0.2%(1例/436例中、日本人は0例)であった。52週データカットオフ日までのいずれかの時点にて、非典型溶血性尿毒症症候群患者を対象とした臨床試験において、1.1%(1例/89例、日本人は0例)に本剤投与下で抗体産生が認められた。[15.1 参照]

(解説)

本剤とエクリズマブの免疫原性の発現率は類似しており、抗薬物抗体(ADA)の明らかな影響は認められなかった。PNH患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(ALXN1210-PNH-301試験及びALXN1210-PNH-302試験)

において、本剤を投与された患者のうち(総症例436例、日本人44例を含む)、52週データカットオフ日までのいずれかの時点にて、本剤投与下で抗体産生が認められた患者の割合は0.2%(1例/436例中、日本人は0例)であった。aHUS患者を対象とした臨床試験(ALXN1210-aHUS-311試験及びALXN1210-aHUS-312試験)において、本剤を投与された患者のうち(総症例89例、日本人7例を含む)、52週データカットオフ日までのいずれかの時点にて本剤投与下で抗体産生が認められた患者の割合は1.1%(1例/89例、日本人は0例)であった。

(2) 非臨床試験に基づく情報

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³³⁾。

(解説)

ラブリズマブはヒト以外のC5と交差反応性及び活性は予測されないことから、C5の長期間の阻害に対する毒性の有無を検討する試験は実施できなかったため、マウスのモノクローナル抗体を用いて生殖発生毒性試験を実施し、CD-1マウスにおけるC5阻害の生殖機能に対する影響を評価した。マウスの胚・胎児発生試験で報告された網膜形成異常がマウスサロゲート抗体による影響か否かは不明であるため、エクリズマブと同様に設定した。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

ラブリズマブ自体を用いた非臨床安全性試験は実施していない。

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た。また、ラブリズマブはヒトC5に特異的で、種間交差反応性が認められないことから、*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。

(3) その他の薬理試験

副次的薬理試験：「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

薬力学的薬物相互作用試験：実施していない。

2. 毒性試験

ラブリズマブはヒト以外の動物種のC5に対して反応性を示さず、動物を用いた毒性試験から毒性を予測することは困難であることから、ラブリズマブを用いた単回投与毒性試験、反復投与毒性試験は実施していない。しかし、サロゲート抗体であるマウス抗マウスC5モノクローナル抗体(BB5.1mAb)を用いたCD-1雌マウスでの4週間投与用量設定試験では、抗体を週1回、2回又は3回の頻度(各投与量は、30、60、90mg/kg/週に相当)で4週間静脈内投与したいずれの投与群においても、急性毒性を示唆する毒性所見を認めなかった。そのため、ICH S6ガイドラインに従い、BB5.1mAbを用いて、いずれもGLP条件下で反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験を実施した。

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし。

(2) 反復投与毒性試験

1) マウスにおける4週間投与用量設定試験³⁴⁾

CD-1雌マウスに対し、濃度3mg/mLのBB5.1mAbを10mL/kg/回の液量で週1回、2回及び3回の頻度(各投与量は、30、60、90mg/kg/週に相当)で4週間静脈内投与し、BB5.1mAbの毒性を評価した結果、影響は認められなかった。また、BB5.1mAbの薬理作用(C5阻害)を *ex vivo* 溶血試験で評価した結果、60及び90mg/kg/週を投与したマウスでは、溶血阻害作用は同程度であり、30mg/kg/週を投与したマウス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最高用量は60mg/kg/週とした。

2) マウスにおける26週間投与毒性試験³⁵⁾

CD-1雌雄マウスに対し、濃度3mg/mLのBB5.1mAbを10mL/kg/回の液量で週1回又は2回の頻度(各投与量は、30、60mg/kg/週に相当)で26週間静脈内投与し、その後、4週間の休薬期間を設け、死亡率、一般状態、体重、摂餌量、眼科検査、臨床検査、病理解剖に基づきBB5.1mAbの毒性を評価した。試験期間中、9匹のマウス(対照群：4匹、高用量群：5匹)が死亡したが、いずれの毒性パラメータに対しても、BB5.1mAbの影響は認められなかった。また、BB5.1mAbの薬理作用(C5阻害)を*ex vivo*溶血試験で評価した。溶血の程度(パーセント平均)は、30及び60mg/kg/週群で投与前の70～80%からWeek 12及びWeek 25時点では20%未満まで低下した。Week 12及びWeek 25時点における血清中補体阻害の程度は、30及び60mg/kg/週の両群で同程度であったが、溶血の程度(パーセント平均)は、ほとんどの場合60mg/kg/週群ではわずかに低下した。これに対し、対照群での溶血のパーセント平均は試験期間中変化がなかった。4週間の回復期後、溶血パーセント平均は両投薬群で試験開始前の値近くまで戻っていた。4週間の回復期間中、高用量(60mg/kg/週)群の平均溶血活性は、雄で約70%、雌で約40%まで上昇し、BB5.1mAbは4週までに循環血液から全て消失しなかったものと示唆された。したがって、CD-1マウスに対してBB5.1mAbを週2回、26週間静脈内投与した場合の無毒性量は60mg/kg/週であると推定された。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし。

(4) がん原性試験

該当資料なし。

(5) 生殖発生毒性試験

ラブリズマブはヒト以外の動物種のC5に対して反応性を示さず、動物を用いた毒性試験から毒性を予測することは困難であることから、生殖発生毒性試験は実施していない。

代わりに、サロゲート抗体であるマウス抗マウスC5サロゲート抗体(BB5.1mAb)を用いてGLP条件下でマウスの生殖発生毒性試験を実施した。

1) マウスにおける受胎能及び初期胚発生に関する試験³⁶⁾

CD-1マウスに対し、雄には交配前から剖検まで、雌には交配前から妊娠初期まで、それぞれBB5.1mAbの30mg/kg/回を週1回又は2回の頻度(各投与量は、30、60mg/kg/週に相当)で静脈内投与し、各投与群の雌雄を交配させた結果、BB5.1mAbに関連した死亡及び一般所見はみられなかった。生殖能に対してBB5.1mAbに関連した影響はなかったが、60mg/kg/週群の雄では、前立腺の絶対重量及び相対重量の平均値が軽度減少を示した。本試験の結果に基づき、雄に対する無毒性量は60mg/kg/週、雌に対する毒性、雌雄受胎能、胚・胎児の生存性に関する無影響量は60mg/kg/週以上とした。

2) マウスにおける胚・胎児発生に関する試験³³⁾

妊娠CD-1マウスの器官形成期にBB5.1mAbを静脈内投与し、母体毒性及び胚・胎児毒性ならびに催奇形性を評価した。30mg/kg/週群では妊娠6日及び12日、60mg/kg/週群では妊娠6、9、12、15日にBB5.1mAbを投与し、妊娠18日に剖検した。BB5.1mAbに関連した母体毒性及び胚・胎児毒性を示す所見はなかったことから、本試験における無影響量は60mg/kg/週以上とした。60mg/kg/週群において内臓異常(奇形:胎児1例に臍帯ヘルニア、胎児2例に網膜形成異常)がみられたため、発生毒性の無影響量は30mg/kg/週とした。また、60mg/kg/週群の形態異常所見については投与に関連する可能性が低いと判断され、母体及び胚・胎児の毒性に関する無毒性量は60mg/kg/週とした。

3) マウスにおける出生前及び出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験³⁷⁾

BB5.1mAbをCD-1マウスに静脈内投与し、母体の機能、出生児の発達及び生殖能に対する毒性を評価した。投与期間は妊娠6日からF₁世代の離乳時までとし、BB5.1mAb 30mg/kgを週1回又は2回投与した(各投与量は、30、60mg/kg/週に相当)。BB5.1mAbに関連した死亡及び一般所見はなかった。母体毒性、F₁出生児の発生、F₂出産までの生殖能に関して、無影響量は60mg/kg/週以上とした。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ユルトミス®点滴静注300mg 生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注)注意-医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ラブリズマブ(遺伝子組換え)

2. 有効期間

有効期間：24ヵ月

3. 包装状態での貯法

凍結を避け、2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 11. 適用上の注意」の項参照

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：なし

その他の患者向け資料：患者安全性カード(「Ⅷ. 2. その他の関連資料」の項参照)

「～発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)患者さんへ～ユルトミス®治療で気を付けてほしいこと」

「～非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)患者さんへ～ユルトミス®治療で気を付けてほしいこと」(「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」「Ⅷ. 2. その他の関連資料」の項参照)

6. 同一成分・同効薬

該当しない。

7. 国際誕生年月日

2018年12月21日(米国)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2019年6月18日

承認番号：30100AMX00022000

薬価基準収載年月日：2019年9月4日

販売開始年月日：2019年9月4日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能又は効果追加、用法及び用量変更追加：

非典型溶血性尿毒症症候群 2020年9月25日

10.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない。

11.再審査期間

発作性夜間ヘモグロビン尿症 10年(希少疾病用医薬品)

非典型溶血性尿毒症症候群 5年10ヵ月

12.投薬期間制限に関する情報

該当しない。

13.各種コード

厚生労働省薬価基準収載医薬品コード: 6399427A1027

個別医薬品コード(YJコード): 6399427A1027

HOT(13桁)番号: 1267969010101

レセプト電算処理システム用コード: 622679601

14.保険給付上の注意

(1)発作性夜間ヘモグロビン尿症

本製剤の効能又は効果に関連する注意において「本剤は、フローサイトメトリー法等により検査を行い、発作性夜間ヘモグロビン尿症と確定診断された患者に投与を開始すること。」とされているので、発作性夜間ヘモグロビン尿症の確定診断が行われた場合にのみ投与すること。

(令和元年9月3日付 保医発0903 第1号)

(2)非典型溶血性尿毒症症候群

本製剤の効能又は効果に関連する注意において「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。」とされているので、補体制御異常による非典型溶血性尿毒症症候群以外の患者に投与しないこと。

(令和2年9月25日付 保医発0925 第1号)

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Brodsky RA. *Blood* 2017; 129: 922-923(PMID: 28232621)
- 2) Hill A, et al. *Blood* 2013; 121: 4985-4996(PMID: 23610373)
- 3) 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)
- 4) 非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)診療ガイド2015. 日腎会誌 2016; 58: 62-75.
- 5) Lewis LA, Ram S. *Virulence* 2014; 5: 98-126(PMID: 24104403)
- 6) McNamara LA, et al. *Morb Mortal Wkly Rep* 2017; 66: 734-737(PMID: 28704351)
- 7) Figueroa JE, Densen P. *Clin Microbiol Rev* 1991; 4: 359-395(PMID: 1889047)
- 8) 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、CTD 2.7.2.2、2.7.6.7)
- 9) 社内資料: 日本人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験(ALXN1210-HV-104)(2019年6月18日承認、CTD 2.7.6.3)
- 10) 社内資料: 外国人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験(ALXN1210-HV-101)(2019年6月18日承認、CTD 2.7.6.1)
- 11) 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)
- 12) 社内資料: 外国人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験(ALXN1210-SC-101)(2019年6月18日承認、CTD 2.7.6.4)
- 13) 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)
- 14) Röth A, et al. *Blood Adv* 2018; 2: 2176-2185(PMID: 30171081)
- 15) 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)
- 16) Lee JW, et al. *Blood* 2019; 133: 530-539(PMID: 30510080)
- 17) 社内資料: エクリズマブ投与により血管内容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)
- 18) Kulasekararaj AG, et al. *Blood* 2019; 133: 540-549(PMID: 30510079)
- 19) 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、CTD 2.7.2.2、2.7.6.1)
- 20) 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)
- 21) Holguin MH, et al. *J Clin Invest* 1989; 84: 7-17(PMID: 2738160)
- 22) Sheridan D, et al. *PLoS One* 2018; 13: e0195909(PMID: 29649283)
- 23) 社内資料: ヒトC5に対する親和性とpHの効果(2019年6月18日承認、CTD 2.3.S.3、2.6.2.2)
- 24) 社内資料: FcRnに対する親和性とpHの効果(2019年6月18日承認、CTD 2.3.S.3、2.6.2.2)
- 25) 社内資料: ヒト以外の動物種のC5との交差反応性(2019年6月18日承認、CTD 2.6.2.2)
- 26) 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)

- 27) 社内資料：ラブリズマブのFcエフェクター機能の評価(2019年6月18日承認、CTD 2.4.2.3)
- 28) 社内資料：治療上有効な血中濃度(2019年6月18日承認、CTD 2.7.2.3)
- 29) Firan M, et al. *Int Immunol* 2001; 13: 993-1002(PMID:11470769)
- 30) Jin F, Balthasar JP. *Hum Immunol* 2005; 66: 403-410(PMID:15866704)
- 31) Wang W, et al. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 84: 548-558(PMID:18784655)
- 32) Fitzpatrick AM, et al. *J Peripher Nerv Syst* 2011; 16: 84-91(PMID:21692905)
- 33) 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)
- 34) 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)
- 35) 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)
- 36) 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)
- 37) 社内資料：出生前及び出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験(2019年6月18日承認、CTD 2.6.6.6)

2. その他の参考文献

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移 (4) 食事・併用薬の影響」に関する参考資料

FDA Draft Guidance: In Vitro Metabolism- and Transporter-Mediated Drug-Drug Interaction Studies, 2017

EMA Guideline on the Investigation of Drug Interactions, 2013

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、2018年12月に米国食品医薬品局(FDA)で承認された。また、2019年7月に欧州委員会で承認された。

海外での承認状況(添付文書抜粋、2020年12月現在)

国名	米国(2018年12月承認)														
会社名	Alexion Pharmaceuticals Inc.														
販売名	ULTOMIRIS TM (ravulizumab-cwvz)injection, for intravenous use														
剤形・規格	Injection : 300mg/30mL(10mg/mL)in a single-dose vial														
効能 又は効果	1 INDICATIONS AND USAGE ULTOMIRIS is indicated for: ●the treatment of adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria(PNH). ●the treatment of adults and pediatric patients one month of age and older with atypical hemolytic uremic syndrome(aHUS)to inhibit complement-mediated thrombotic microangiopathy(TMA). <u>Limitations of Use:</u> ULTOMIRIS is not indicated for the treatment of patients with Shiga toxin E. coli related hemolytic uremic syndrome(STEC-HUS).														
用法 及び用量	2 DOSAGE AND ADMINISTRATION 2.1 Recommended Vaccination and Prophylaxis Vaccinate patients for meningococcal disease according to current ACIP guidelines to reduce the risk of serious infection[see <i>Warnings and Precautions</i>(5.1, 5.2)]. Provide 2 weeks of antibacterial drug prophylaxis to patients if ULTOMIRIS must be initiated immediately and vaccines are administered less than 2 weeks before starting ULTOMIRIS therapy. Healthcare professionals who prescribe ULTOMIRIS must enroll in the ULTOMIRIS REMS[see <i>Warnings and Precautions</i>(5.1)]. 2.2 Recommended Weight-Based Dosage Regimen-PNH The recommended dosing regimen in adult patients with PNH weighing 40 kg or greater, consists of a loading dose followed by maintenance dosing, administered by intravenous infusion. Administer the doses based on the patient’s body weight, as shown in Table 1. Starting 2 weeks after the loading dose administration, begin maintenance doses at a once every 8-week interval. The dosing schedule is allowed to occasionally vary within 7 days of the scheduled infusion day(except for the first maintenance dose of ULTOMIRIS); but the subsequent doses should be administered according to the original schedule. Table 1 : ULTOMIRIS Weight-Based Dosing Regimen-PNH <table><tr><th>Body Weight Range(kg)</th><th>Loading Dose(mg)</th><th colspan="2">Maintenance Dose(mg)and Dosing Interval</th></tr><tr><td>greater than or equal to 40 to less than 60</td><td>2,400</td><td>3,000</td><td rowspan="3">Every 8 weeks</td></tr><tr><td>greater than or equal to 60 to less than 100</td><td>2,700</td><td>3,300</td></tr><tr><td>greater than or equal to 100</td><td>3,000</td><td>3,600</td></tr></table>	Body Weight Range(kg)	Loading Dose(mg)	Maintenance Dose(mg)and Dosing Interval		greater than or equal to 40 to less than 60	2,400	3,000	Every 8 weeks	greater than or equal to 60 to less than 100	2,700	3,300	greater than or equal to 100	3,000	3,600
Body Weight Range(kg)	Loading Dose(mg)	Maintenance Dose(mg)and Dosing Interval													
greater than or equal to 40 to less than 60	2,400	3,000	Every 8 weeks												
greater than or equal to 60 to less than 100	2,700	3,300													
greater than or equal to 100	3,000	3,600													

用法
及び用量

2.3 Recommended Weight-Based Dosage Regimen-aHUS

The recommended dosing regimen in adult and pediatric patients one month of age and older with aHUS weighing 5 kg or greater, consists of a loading dose followed by maintenance dosing, administered by intravenous infusion. Administer the doses based on the patient’s body weight, as shown in Table 2. Starting 2 weeks after the loading dose administration, begin maintenance doses once every 8 weeks or every 4 weeks (depending on body weight).

The dosing schedule is allowed to occasionally vary within 7 days of the scheduled infusion day(except for the first maintenance dose of ULTOMIRIS); but the subsequent doses should be administered according to the original schedule.

Table 2 : ULTOMIRIS Weight-Based Dosing Regimen-aHUS

Body Weight Range(kg)	Loading Dose(mg)	Maintenance Dose(mg)and Dosing Interval	
greater than or equal to 5 to less than 10	600	300	Every 4 weeks
greater than or equal to 10 to less than 20	600	600	
greater than or equal to 20 to less than 30	900	2,100	Every 8 weeks
greater than or equal to 30 to less than 40	1,200	2,700	
greater than or equal to 40 to less than 60	2,400	3,000	
greater than or equal to 60 to less than 100	2,700	3,300	
greater than or equal to 100	3,000	3,600	

2.4 Dosing Considerations

For patients switching from eculizumab to ULTOMIRIS, administer the loading dose of ULTOMIRIS 2 weeks after the last eculizumab infusion, and then administer maintenance doses once every 8 weeks or every 4 weeks(depending on body weight), starting 2 weeks after loading dose administration.

Administration of PE/PI(plasmapheresis or plasma exchange, or fresh frozen plasma infusion)may reduce ULTOMIRIS serum levels. There is no experience with administration of supplemental doses of ULTOMIRIS.

2.5 Preparation and Administration

Preparation of ULTOMIRIS

Each vial of ULTOMIRIS is intended for single-dose only.

ULTOMIRIS requires dilution to a final concentration of 5 mg/mL.

Use aseptic technique to prepare ULTOMIRIS as follows:

1. The number of vials to be diluted is determined based on the individual patient’s weight and the prescribed dose[see *Dosage and Administration* (2.2, 2.3)].
2. Prior to dilution, visually inspect the solution in the vials; the solution should be free of any particulate matter or precipitation. Do not use if there is evidence of particulate matter or precipitation.

用法
及び用量

3. Withdraw the calculated volume of ULTOMIRIS from the appropriate number of vials and dilute in an infusion bag using 0.9% Sodium Chloride Injection, USP to a final concentration of 5 mg/mL. Refer to the administration reference tables below. The product should be mixed gently. Do not shake. Protect from light. Do not freeze.

4. Administer the prepared solution immediately following preparation. Refer to the administration reference tables below for minimum infusion duration. Infusion must be administered through a 0.2 or 0.22 micron filter.

5. If the diluted ULTOMIRIS infusion solution is not used immediately, storage under refrigeration at 2°C – 8°C(36°F –46°F)must not exceed 24 hours taking into account the expected infusion time. Once removed from refrigeration, administer the diluted ULTOMIRIS infusion solution within 6 hours.

Administration of ULTOMIRIS

Only administer as an intravenous infusion.

Dilute ULTOMIRIS to a final concentration of 5 mg/mL. Administer ULTOMIRIS only through a 0.2 or 0.22 micron filter.

Table 3 : Loading Dose Administration Reference Table

Body Weight Range (kg) ^a	Loading Dose (mg)	ULTOMIRIS Volume (mL)	Volume of NaCl Diluent ^b (mL)	Total Volume (mL)	Minimum Infusion Time (hr)	Maximum Infusion Rate (mL/hr)
greater than or equal to 5 to less than 10	600	60	60	120	3.8	31
greater than or equal to 10 to less than 20	600	60	60	120	1.9	63
greater than or equal to 20 to less than 30	900	90	90	180	1.5	120
greater than or equal to 30 to less than 40	1,200	120	120	240	1.3	184
greater than or equal to 40 to less than 60	2,400	240	240	480	1.9	252
greater than or equal to 60 to less than 100	2,700	270	270	540	1.7	317
greater than or equal to 100	3,000	300	300	600	1.8	333

^a Body weight at time of treatment.

^b Dilute ULTOMIRIS only using 0.9% Sodium Chloride Injection, USP.

用法 及び用量	Table 4 : Maintenance Dose Administration Reference Table						
	Body Weight Range (kg) ^a	Maintenance Dose (mg)	ULTOMIRIS Volume (mL)	Volume of NaCl Diluent ^b (mL)	Total Volume (mL)	Minimum Infusion Time (hr)	Maximum Infusion Rate (mL/hr)
	greater than or equal to 5 to less than 10	300	30	30	60	1.9	31
	greater than or equal to 10 to less than 20	600	60	60	120	1.9	63
	greater than or equal to 20 to less than 30	2,100	210	210	420	3.3	127
	greater than or equal to 30 to less than 40	2,700	270	270	540	2.8	192
	greater than or equal to 40 to less than 60	3,000	300	300	600	2.3	257
	greater than or equal to 60 to less than 100	3,300	330	330	660	2	330
	greater than or equal to 100	3,600	360	360	720	2.2	327
	^a Body weight at time of treatment. ^b Dilute ULTOMIRIS only using 0.9% Sodium Chloride Injection, USP. Prior to administration, allow the admixture to adjust to room temperature (18°C–25°C, 64°F–77°F). Do not heat the admixture in a microwave or with any heat source other than ambient air temperature. Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. If an adverse reaction occurs during the administration of ULTOMIRIS, the infusion may be slowed or stopped at the discretion of the physician. Monitor the patient for at least one hour following completion of the infusion for signs or symptoms of an infusion reaction.						

国名	EU(2019年7月承認)																
会社名	Alexion Europe SAS																
販売名	Ultomiris 300mg concentrate for solution for infusion																
剤形・規格	One vial of 30mL contains 300mg of ravulizumab, produced in Chinese hamster ovary(CHO) cell culture by recombinant DNA technology																
効能 又は効果	4.1 Therapeutic indications Ultomiris is indicated in the treatment of adult patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria(PNH): - in patients with haemolysis with clinical symptom(s) indicative of high disease activity - in patients who are clinically stable after having been treated with eculizumab for at least the past 6 months(see section 5.1). Ultomiris is indicated in the treatment of patients with a body weight of 10 kg or above with atypical haemolytic uremic syndrome(aHUS)who are complement inhibitor treatment-naïve or have received eculizumab for at least 3 months and have evidence of response to eculizumab(see section 5.1).																
用法 及び用量	4.2 Posology and method of administration Ravulizumab must be administered by a healthcare professional and under the supervision of a physician experienced in the management of patients with haematological disorders. <u>Posology</u> <i>Adult patients with PNH and aHUS</i> The recommended dosing regimen consists of a loading dose followed by maintenance dosing, administered by intravenous infusion. The doses to be administered are based on the patient’s body weight, as shown in Table 1. For adult patients(≥ 18 years of age), maintenance doses should be administered at a once every 8-week interval, starting 2 weeks after loading dose administration. Dosing schedule is allowed to occasionally vary by ± 7 days of the scheduled infusion day (except for the first maintenance dose of ravulizumab, but the subsequent dose should be administered according to the original schedule). For patients switching from eculizumab to ravulizumab, the loading dose of ravulizumab should be administered 2 weeks after the last eculizumab infusion, and then maintenance doses are administered once every 8 weeks, starting 2 weeks after loading dose administration, as shown in Table 1. Table 1 : Ravulizumab weight-based dosing regimen <table><tr><th>Body weight range (kg)</th><th>Loading dose (mg)</th><th>Maintenance dose (mg)*</th><th>Dosing interval</th></tr><tr><td>≥ 40 to < 60</td><td>2,400</td><td>3,000</td><td>Every 8 weeks</td></tr><tr><td>≥ 60 to < 100</td><td>2,700</td><td>3,300</td><td>Every 8 weeks</td></tr><tr><td>≥ 100</td><td>3,000</td><td>3,600</td><td>Every 8 weeks</td></tr></table> * Maintenance dose is administered 2 weeks after loading dose	Body weight range (kg)	Loading dose (mg)	Maintenance dose (mg)*	Dosing interval	≥ 40 to < 60	2,400	3,000	Every 8 weeks	≥ 60 to < 100	2,700	3,300	Every 8 weeks	≥ 100	3,000	3,600	Every 8 weeks
Body weight range (kg)	Loading dose (mg)	Maintenance dose (mg)*	Dosing interval														
≥ 40 to < 60	2,400	3,000	Every 8 weeks														
≥ 60 to < 100	2,700	3,300	Every 8 weeks														
≥ 100	3,000	3,600	Every 8 weeks														

Ravulizumab has not been studied in patients with PNH who weigh less than 40 kg. There is no experience of concomitant PE/PI(plasmapheresis or plasma exchange, or fresh frozen plasma infusion)use with ravulizumab. Administration of PE/PI may reduce ravulizumab serum levels.

PNH is a chronic disease and treatment with ravulizumab is recommended to continue for the patient's lifetime, unless the discontinuation of ravulizumab is clinically indicated (see section 4.4).

In aHUS, ravulizumab treatment to resolve TMA manifestations should be for a minimum duration of 6 months, beyond which length of treatment needs to be considered for each patient individually. Patients who are at higher risk for TMA recurrence, as determined by the treating healthcare provider(or clinically indicated), may require chronic therapy (see section 4.4).

Method of administration

For intravenous infusion only.

Ultomiris must be diluted to a final concentration of 5 mg/mL.

This medicinal product must be administered through a 0.2 μ m filter and should not be administered as an intravenous push or bolus injection.

Ultomiris must be diluted prior to administration by intravenous infusion over a minimal period of 1.7 to 2.4 hours depending of body weight, see Table 3 below.

Table 3 : Dose administration rate

Body weight range (kg) ^a	Loading dose (mg)	Minimum infusion duration minutes (hours)	Maintenance dose (mg)	Minimum infusion duration minutes (hours)
≥ 10 to < 20	600	113(1.9)	600	113(1.9)
≥ 20 to < 30	900	86(1.5)	2,100	194(3.3)
≥ 30 to < 40	1,200	77(1.3)	2,700	167(2.8)
≥ 40 to < 60	2,400	114(1.9)	3,000	140(2.4)
≥ 60 to < 100	2,700	102(1.7)	3,300	120(2.0)
≥ 100	3,000	108(1.8)	3,600	132(2.2)

^a Body weight at time of treatment.

For instructions on dilution of the medicinal product before administration, see section 6.6.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Each vial is intended for single use only.

Ultomiris requires dilution to a final concentration of 5 mg/mL.

Aseptic technique must be used.

Prepare Ultomiris as follows:

1. The number of vials to be diluted is determined based on the individual patient's weight and the prescribed dose, see section 4.2.
2. Prior to dilution, the solution in the vials should be visually inspected; the solution should be free of any particulate matter or precipitation. Do not use if there is evidence of particulate matter or precipitation.
3. The calculated volume of medicinal product is withdrawn from the appropriate number of vials and diluted in an infusion bag using sodium chloride 9 mg/mL(0.9 %)solution for injection as diluent. Refer to the administration reference tables below. The product should be mixed gently. It should not be shaken.
4. After dilution, the final concentration of the solution to be infused is 5 mg/mL.

用法
及び用量

5. The prepared solution should be administered immediately following preparation unless it is stored at 2–8°C. If stored at 2–8°C, allow the diluted solution to warm to room temperature prior to administration. Do not administer as an intravenous push or bolus injection. Refer to the administration reference tables below for minimum infusion duration. Infusion must be administered through a 0.2 µm filter.

6. If the medicinal product is not used immediately after dilution, storage times must not exceed 24 hours at 2°C – 8°C or 6 hours at room temperature taking into account the expected infusion time.

Table 13 : Loading dose administration reference table

Body weight range (kg) ^a	Loading dose (mg)	Ultomiris volume (mL)	Volume of NaCl diluent ^b (mL)	Total volume (mL)
≥ 10 to < 20	600	60	60	120
≥ 20 to < 30	900	90	90	180
≥ 30 to < 40	1200	120	120	240
≥ 40 to < 60	2,400	240	240	480
≥ 60 to < 100	2,700	270	270	540
≥ 100	3,000	300	300	600

^a Body weight at time of treatment.

^b Ultomiris should only be diluted using sodium chloride 9 mg/mL(0.9 %) solution for injection.

Table 14 : Maintenance dose administration reference table

Body weight range (kg) ^a	Maintenance dose (mg)	Ultomiris volume (mL)	Volume of NaCl diluent ^b (mL)	Total volume (mL)
≥ 10 to < 20	600	60	60	120
≥ 20 to < 30	2100	210	210	420
≥ 30 to < 40	2700	270	270	540
≥ 40 to < 60	3,000	300	300	600
≥ 60 to < 100	3,300	330	330	660
≥ 100	3,600	360	360	720

^a Body weight at time of treatment.

^b Ultomiris should only be diluted using sodium chloride 9 mg/mL(0.9 %) solution for injection.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

2. 海外における臨床支援情報

妊婦等への投与に関する海外情報

本邦における9. 特定の背景を有する患者に関する注意「9.5 妊婦、9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

米国添付文書抜粋(2020年12月現在)

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no available data on ULTOMIRIS use in pregnant women to inform a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. There are risks to the mother and fetus associated with untreated PNH and aHUS in pregnancy(see *Clinical Considerations*). Animal studies using a mouse analogue of the ravulizumab-cwvz molecule(murine anti-C5 antibody)showed increased rates of developmental abnormalities and an increased rate of dead and moribund offspring at doses 0.8–2.2 times the human dose(see *Data*).

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2–4% and 15–20%, respectively.

Clinical Considerations

Disease-associated maternal and/or fetal/neonatal risk

PNH in pregnancy is associated with adverse maternal outcomes, including worsening cytopenias, thrombotic events, infections, bleeding, miscarriages, and increased maternal mortality, and adverse fetal outcomes, including fetal death and premature delivery.

In pregnancy, aHUS is associated with adverse maternal outcomes, including preeclampsia and preterm delivery, and adverse fetal/neonatal outcomes, including intrauterine growth restriction(IUGR), fetal death and low birth weight.

Data

Animal Data

Animal reproduction studies were conducted in mice using doses of a murine anti-C5 antibody that approximated 1–2.2 times (loading dose) and 0.8–1.8 times (maintenance dose) the recommended human ULTOMIRIS dose, based on a body weight comparison. When animal exposure to the antibody occurred in the time period from before mating until early gestation, no decrease in fertility or reproductive performance was observed. When maternal exposure to the antibody occurred during organogenesis, two cases of retinal dysplasia and one case of umbilical hernia were observed among 230 offspring born to mothers exposed to the higher antibody dose; however, the exposure did not increase fetal loss or neonatal death. When maternal exposure to the antibody occurred in the time period from implantation through weaning, a higher number of male offspring became moribund or died (1/25 controls, 2/25 low dose group, 5/25 high dose group). Surviving offspring had normal development and reproductive function. Human IgG are known to cross the human placental barrier, and thus ULTOMIRIS may potentially cause terminal complement inhibition in the fetal circulation.

8.2 Lactation

Risk summary

There are no data on the presence of ravulizumab-cwvz in human milk, the effect on the breastfed child, or the effect on milk production. Since many medicinal products and immunoglobulins are secreted into human milk, and because of the potential for serious adverse reactions in a nursing child, breastfeeding should be discontinued during treatment and for 8 months after the final dose.

EU添付文書抜粋(2020年12月現在)

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential

Women of childbearing potential should use effective contraception methods during treatment and up to 8 months after treatment.

Pregnancy

There are no clinical data from the use of ravulizumab in pregnant women.

Nonclinical reproductive toxicology studies were not conducted with ravulizumab (see section 5.3).

Reproductive toxicology studies were conducted in mice using the murine surrogate molecule BB5.1, which assessed effect of C5 blockade on the reproductive system. No specific test-article related reproductive toxicities were identified in these studies. Human IgG are known to cross the human placental barrier, and thus ravulizumab may potentially cause terminal complement inhibition in the foetal circulation.

Animal studies are insufficient with respect to reproductive toxicity (see section 5.3).

In pregnant women the use of ravulizumab may be considered following an assessment of the risks and benefits.

Breast-feeding

It is unknown whether ravulizumab is excreted into human milk. Nonclinical reproductive toxicology studies conducted in mice with the murine surrogate molecule BB5.1 identified no adverse effect to pups resulting from consuming milk from treated dams.

A risk to infants cannot be excluded.

Since many medicinal products and immunoglobulins are secreted into human milk, and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants, breast-feeding should be discontinued during treatment with ravulizumab and up to 8 months after treatment.

Fertility

No specific non-clinical study on fertility has been conducted with ravulizumab.

Nonclinical reproductive toxicology studies conducted in mice with a murine surrogate molecule (BB5.1) identified no adverse effect on fertility of the treated females or males.

小児等への投与に関する海外情報

本邦における9. 特定の背景を有する患者に関する注意「9.7 小児等」の項の記載は以下の通りである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

米国添付文書抜粋(2020年12月現在)

8.4 Pediatric Use

The safety and efficacy of ULTOMIRIS for the treatment of PNH in pediatric patients have not been established.

The safety and effectiveness of ULTOMIRIS for the treatment of aHUS have been established in pediatric patients aged one month and older. Use of ULTOMIRIS for this indication is supported by evidence from adequate and well-controlled studies in adults with additional pharmacokinetic, safety, and efficacy data in pediatric patients aged 10 months to <17 years. The safety and efficacy of ULTOMIRIS for the treatment of aHUS appear similar in pediatric and adult patients [see *Adverse Reactions* (6.1), and *Clinical Studies* (14.2)].

EU添付文書抜粋(2020年12月現在)

4.2 Posology and method of administration

Special populations

Paediatric population

Paediatric patients with aHUS with body weight ≥ 40 kg are treated in accordance with the adult dosing recommendations. The weight-based doses and dosing intervals for paediatric patients ≥ 10 kg to < 40 kg is shown in Table 2.

Table 2 : Ravulizumab weight-based dosing regimen for paediatric patient below 40 kg

Body weight range (kg)	Loading dose (mg)	Maintenance dose (mg)*	Dosing interval
≥ 10 to < 20	600	600	Every 4 weeks
≥ 20 to < 30	900	2,100	Every 8 weeks
≥ 30 to < 40	1200	2,700	Every 8 weeks

* Maintenance dose is administered 2 weeks after loading dose

Data to support safety and efficacy of ravulizumab for patients with body weight below 10 kg are limited. Currently available data are described in section 4.8 but no recommendation on a posology can be made for patients below 10 kg body weight.

The safety and efficacy of ravulizumab in children with PNH aged 0 to < 18 years have not been established. No data are available.

高齢者への投与に関する海外情報

本邦における9. 特定の背景を有する患者に関する注意「9.8 高齢者」の項の記載は以下の通りである。

9. 特定の背景を有する患者に対する注意

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。

米国添付文書抜粋(2020年12月現在)

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of ULTOMIRIS did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects. Other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients.

EU添付文書抜粋(2020年12月現在)

4.2 Posology and method of administration

Special populations

Elderly population (> 65 years old)

No dose adjustment is required for patients with PNH aged 65 years and over. There is no evidence indicating any special precautions are required for treating a geriatric population - although experience with ravulizumab in elderly patients is limited.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

該当資料なし。

2. その他の関連資料

医療従事者向け資料

適正使用ガイド：<https://www.ultomiris.jp>

患者安全性カード：<https://www.ultomiris.jp>

患者向け資料

「～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」

「～非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)患者さんへ～ユルトミリス®治療で気を付けてほしいこと」：

<https://www.ultomiris.jp>

患者安全性カード：<https://www.ultomiris.jp>

