ユルトミリス点滴静注 300mg
ユルトミリス HI 点滴静注 300mg/3mL
ユルトミリス HI 点滴静注 1100mg/11mL
に係る
医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はアレクシオンファーマ合同会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

アレクシオンファーマ合同会社

（別紙様式２）

ユルトミリス点滴静注 300 ㎎、ユルトミリス HI 点滴静注 300 ㎎/mL、ユルトミリス HI 点滴静注 1100mg/11mL に係る医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	ユルトミリス点滴静注 300mg ユルトミリス HI 点滴静注 300mg/3mL ユルトミリス HI 点滴静注 1100mg/11mL	有効成分	ラブリズマブ （遺伝子組換え）
製造販売業者	アレクシオンファーマ合同会社	薬効分類	876399
提出年月日		令和5年6月28日	

1.1. 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	該当なし
	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）	
1.2. 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

2. 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
追加の医薬品安全性監視活動
特定使用成績調査（発作性夜間ヘモグロビン尿症）
特定使用成績調査（非典型溶血性尿毒症症候群）
特定使用成績調査（全身型重症筋無力症）
特定使用成績調査（視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防）
3.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

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
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
患者向け資材（ソリリス・ユルトミリス治療で気を付けてほしいこと、ユ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）の作成と提供

各項目の内容はＲＭＰの本文でご確認下さい。

（別紙様式１）

医薬品リスク管理計画書

会社名：アレクシオンファーマ合同会社

品目の概要			
承認年月日	I.　2019 年 6 月 18 日 II.III. 2021 年 8 月 10 日	薬効分類	876399
再審査期間	①　10 年 ②　5 年 10 ヵ月 ③　4 年 ④　4 年	承認番号	I.　30100AMX00022000 II.　30300AMX00316000 III. 30300AMX00315000
国際誕生日	2018 年 12 月 21 日		
販売名	I.　ユルトミリス点滴静注 300mg II. ユルトミリス HI 点滴静注 300mg/3mL III. ユルトミリス HI 点滴静注 1100mg/11mL		
有効成分	ラブリズマブ（遺伝子組換え）		
含量及び剤形	I.　1 バイアル（30mL）中に、ラブリズマブ（遺伝子組換え）300mg を含有する注射液 II.　1 バイアル（3mL）中に、ラブリズマブ（遺伝子組換え）300mg を含有する注射液 III. 1 バイアル（11mL）中に、ラブリズマブ（遺伝子組換え）1,100mg を含有する注射液		
用法及び用量	①③④　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。 ②　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 600～3,000 mg を開始用量とし、初回投与 2 週後に 1 回 300～3,600 mg、以降 4 週又は 8 週ごとに 1 回 300～3,600 mg を点滴静注		

	する。
効能又は効果	①　発作性夜間ヘモグロビン尿症 ②　非典型溶血性尿毒症症候群 ③　全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る） ④　視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防
承　認　条　件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 ①　発作性夜間ヘモグロビン尿症 1.　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。 2.　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。 ②　非典型溶血性尿毒症症候群 1.　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。 2.　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。 ③　全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る） 1.　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。 2.　本剤の投与が、全身型重症筋無力症の診断、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。 ④ 視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防 1. 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。 2. 本剤の投与が、視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）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。
備　　考	効能・効果追加等に関わる承認履歴 2019 年 6 月 18 日承認：発作性夜間ヘモグロビン尿症 2020 年 9 月 25 日：非典型溶血性尿毒症症候群の効能・効果で承認事項一部変更承認を取得 2021 年 8 月 10 日：剤型追加に関する承認を取得 2022 年 8 月 24 日：全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）の効能又は効果で承認事項一部変更承認を取得 2023 年 5 月 25 日：視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防の効能又は効果で承認事項一部変更承認を取得

変更の履歴
前回提出日 令和 5 年 5 月 26 日
変更内容の概要： 1. 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の追加の医薬品安全性監視活動及び「4. リスク最小化計画の概要」の追加のリスク最小化活動の市販直後調査（全身型重症筋無力症）を削除（軽微改訂） 2. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」市販直後調査（全身型重症筋無力症）の実施状況、報告書の作成予定日及び「5.3 リスク最小化計画の一覧」市販直後調査による情報提供（全身型重症筋無力症）の実施状況を変更（軽微改訂）
変更理由： 1. 市販直後調査を終了したため 2. 市販直後調査を終了したため

１．　医薬品リスク管理計画の概要

１．１　安全性検討事項

<table>
<tr><th colspan="2">重要な特定されたリスク</th></tr>
<tr><td colspan="2">髄膜炎菌感染症（敗血症を含む）</td></tr>
<tr><td rowspan="2"></td><td>重要な特定されたリスクとした理由：
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ことから、髄膜炎菌による感染リスクが高まり、髄膜炎や敗血症など重篤な感染症を発症するおそれがある。
承認申請時、発作性夜間ヘモグロビン尿症（以下、PNH）患者を対象とした臨床試験における本剤による髄膜炎菌感染症（敗血症を含む）の発現割合は、1.1%（3/261 例）、視神経脊髄炎スペクトラム障害（以下、NMOSD）患者を対象とした臨床試験における本剤による髄膜炎菌感染症（敗血症を含む）の発現割合は、3.4%（2/58 例）であった。非典型溶血性尿毒症症候群（以下、aHUS）患者及び全身型重症筋無力症（以下、gMG）患者を対象とした臨床試験において髄膜炎菌感染症（敗血症を含む）の報告はないが、類薬エクリズマブにおいて製造販売後に死亡例が認められており、髄膜炎菌感染症は、適切なタイミングで認識されず、適切な抗菌薬による治療を受けなければ急速に死に至る事象であるため、重要な特定されたリスクに設定した。</td></tr>
<tr><td>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：
【内容】
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。
1. 特定使用成績調査（発作性夜間ヘモグロビン尿症）
2. 特定使用成績調査（非典型溶血性尿毒症症候群）
3. 特定使用成績調査（全身型重症筋無力症）
4. 特定使用成績調査（視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防）

【選択理由】
製造販売後において、本剤による髄膜炎菌感染症（敗血症を含む）の発現状況を把握するため。</td></tr>
</table>

	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「警告」、「禁忌」、「効能又は効果に関連する注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」及び「重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 追加のリスク最小化活動として以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材の作成と提供 2. 患者向け資材の作成と提供 【選択理由】 医療従事者、患者及び介護者に対し、本剤投与により髄膜炎菌感染症（敗血症を含む）の発症リスクが増加すること、ワクチン接種の必要性及び感染症が疑われる異常が認められた場合は、適切な治療を速やかに開始することを情報提供し、確実に適切な治療を行うよう理解を促すため。
重要な潜在的リスク	
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	
	重要な潜在的リスクとした理由： 発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）患者は、「PNH 赤血球」とも呼ばれる終末補体制御因子が欠損した赤血球による慢性溶血を呈する。本剤は「PNH 赤血球」の溶解を阻害する作用を有するため、本剤の投与によって赤血球全体に占める「PNH 赤血球」の割合が高くなる可能性が考えられる。したがって、「PNH 赤血球」が増加するのに十分な期間、本剤の投与を受けた PNH 患者は、本剤の投与中止後に重篤な溶血を引き起こす潜在的リスクがある。 当該リスクは、本剤の作用機序、PNH の特性及び類薬エクリズマブの使用（及び中止）経験に基づく理論上の可能性である。本剤投与中止後の溶血リスク及びその重症度を示す長期データは全体集団及び日本人集団のいずれにおいても現時点で得られていない。本剤投与中止後に生じる可能性のある溶血リスクの上昇は、終末補体阻害効果の喪失が直接の原因であり、本剤投与中止後の溶血リスクは、エクリズマブ投与中止後の溶血リスクと同様と考える。 臨床試験では、「PNH 患者における本剤投与中止による重篤な溶血」の報告はないが、以上より、当該リスクを重要な潜在的リスクに設定した。

	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 1. 特定使用成績調査（発作性夜間ヘモグロビン尿症） 【選択理由】 製造販売後において、PNH 患者における本剤投与中止による重篤な溶血の発現状況を把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動として添付文書の「効能又は効果に関連する注意」及び「重要な基本的注意」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 追加のリスク最小化活動として以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材の作成と提供 2. 患者向け資材の作成と提供 【選択理由】 医療従事者、患者及び介護者に対し、本剤投与中止による重篤な溶血及び PNH 症状の再発の可能性があることを情報提供するため。

<table>
<tr><td colspan="2">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</td></tr>
<tr><td></td><td>重要な潜在的リスクとした理由：
非典型溶血性尿毒症症候群は、生涯にわたる補体活性化制御異常が原因の、生命を脅かす消耗性の慢性疾患であることが知られている。本剤の投与によって補体活性化制御異常が阻害されるため、本剤の投与中止後に重度の血栓性微小血管症（以下、「TMA」）徴候及び症状が悪化する可能性がある。
当該リスクは、類薬であるエクリズマブの長期前向き観察研究（C11-003 試験）の結果に基づいており、エクリズマブの投与中止により重度の TMA 合併の徴候及び症状を引き起こす可能性がある。C11-003 試験の有効性の結果から、エクリズマブ投与中止群では、より高い TMA 再発率（13.5 倍）が示され、エクリズマブ投与継続群と比して腎機能の低下傾向が示されている。

臨床試験では、「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」の報告はないが、以上より、当該リスクを重要な潜在的リスクに設定した。</td></tr>
<tr><td></td><td>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：
【内容】
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。
1. 特定使用成績調査（非典型溶血性尿毒症症候群）

【選択理由】
製造販売後において、aHUS 患者における本剤投与中止による重度の TMA の発現状況を把握するため。</td></tr>
</table>

	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動として添付文書の「重要な基本的注意」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 追加のリスク最小化活動として以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材の作成と提供 2. 患者向け資材の作成と提供 【選択理由】 医療従事者、患者及び介護者に対し、本剤投与中止による重度の TMA 及び aHUS 症状の再発の可能性があることを情報提供するため。
infusion reaction	
	重要な潜在的リスクとした理由： 本剤はタンパク質製剤であり、他のタンパク質製剤と同様、点滴静注に伴う反応や、アレルギー反応又は過敏症反応（アナフィラキシーを含む）を引き起こすおそれがある。 承認申請時、PNH 患者を対象とした臨床試験における本剤による infusion reaction の発現割合は 8.6%（19/222 例）、エクリズマブによる infusion reaction の発現割合は 5.9%（13/219 例）、aHUS 患者を対象とした臨床試験における本剤による infusion reaction の発現割合は 25.8%（23/89 例）、エクリズマブによる infusion reaction の発現割合は 23.8%（15/63 例）、gMG 患者を対象とした臨床試験における本剤による infusion reaction の発現割合は 1.2%（1/86 例）、プラセボによる infusion reaction の発現割合は 6.7%（6/89 例）、NMOSD 患者を対象とした臨床試験における本剤による infusion reaction の発現割合は 8.6%（5/58 例）であった。 以上より、当該リスクを重要な潜在的リスクに設定した。 【infusion reaction の定義】 MedDRA 標準検索式（狭域）の事象名で「アナフィラキシー反応」及び「過敏症」に該当する因果関係が否定できない有害事象（ただし、「血管浮腫」及び「重篤な皮膚反応」の定義に該当する事象を除く）

	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 1. 特定使用成績調査（発作性夜間ヘモグロビン尿症） 2. 特定使用成績調査（非典型溶血性尿毒症症候群） 3. 特定使用成績調査（全身型重症筋無力症） 4. 特定使用成績調査（視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防） 【選択理由】 製造販売後において、本剤による infusion reaction の発現状況を把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動として添付文書の「重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 追加のリスク最小化活動として以下を実施する。 1.医療従事者向け資材の作成と提供 2.患者向け資材の作成と提供 【選択理由】 医療従事者、患者及び介護者に対し、本剤投与後に重篤な infusion reaction が発症するおそれがあることを情報提供し、理解を促すため。

感染症（髄膜炎菌感染症以外）	
	重要な潜在的リスクとした理由： 本剤は補体 C5 を標的とした終末補体阻害剤であり、初期補体成分（C3）に対する阻害効果は有しないが、ナイセリア属以外の感染症リスクは明らかではない。骨髄障害、腎不全又は免疫抑制剤の投与を受けているような免疫不全患者においては、感染症が急速に重篤化する可能性がある。重篤な感染症は、致命的な転帰をもたらす可能性があることから、重要な潜在的リスクに設定した。 承認申請時、PNH 患者を対象とした臨床試験において本剤との関連性が否定できない重篤な感染症（髄膜炎菌感染症以外）の発現割合は 1.4%（3/222 例）、aHUS 患者を対象とした臨床試験において本剤との関連性が否定できない重篤な感染症（髄膜炎菌感染症以外）の発現割合は 2.2%（2/89 例）、gMG 患者を対象とした臨床試験において本剤との関連性が否定できない重篤な感染症（髄膜炎菌感染症以外）の発現割合は 1.2%（2/169 例）、NMOSD 患者を対象とした臨床試験において本剤との関連性が否定できない重篤な感染症（髄膜炎菌感染症以外）の発現割合は 1.7%（1/58 例）であった。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 1. 特定使用成績調査（非典型溶血性尿毒症症候群） 2. 特定使用成績調査（全身型重症筋無力症） 3. 特定使用成績調査（視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防） 【選択理由】 製造販売後において、本剤による重篤な感染症（髄膜炎菌感染症以外）の発現状況を把握するため。

	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動として添付文書の「効能又は効果に関連する注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」及び「重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 追加のリスク最小化活動として以下を実施する。 1.医療従事者向け資材の作成と提供 2.患者向け資材の作成と提供 【選択理由】 医療従事者、患者及び介護者に対し、本剤投与後に重篤な感染症（髄膜炎菌感染症以外）が発症するおそれがあることを情報提供し、理解を促すため。

重要な不足情報
該当なし

１．２　有効性に関する検討事項

該当なし

２．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	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 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	
特定使用成績調査（発作性夜間ヘモグロビン尿症）	
	【安全性検討事項】 髄膜炎菌感染症（敗血症を含む） 本剤投与中止による重篤な溶血 infusion reaction 【目的】 PNH 患者を対象として、本剤の安全性及び有効性に関する情報を収集する。 【実施計画】 調査対象患者：本剤が投与された PNH 患者 調査予定症例数：本剤が投与された PNH 患者全症例（登録症例数：300 例（安全性解析対象として最低限必要な症例数：270 例）） 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 症例毎の観察期間：最長 2.5 年まで。ただし投与を中止した場合には、最後の投与日から 16 週間の観察を行う。 【実施計画の根拠】 調査予定症例数：重要な特定されたリスクである髄膜炎菌感染症（敗血症を含む）の発現割合が臨床試験（第 I、II、III 相試験）より 1.1%（3/261 症例）であることから、当該事象を 95%以上の信頼度で検出できるよう、安全性解析対象として最低限必要な症例数は 270 例である。PNH を対象とした既存の全例調査から脱落率を考慮し、登録症例数を 300 例と設定した。 調査予定期間：登録予定期間 3 年、観察期間 2.5 年より実施可能な期間を設定した。 症例毎の観察期間：臨床試験（ALXN1210-PNH-301 及び ALXN1210-PNH-302）

	における投与期間より、それと同等に観察できる期間を設定した。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行うため。 調査終了時：全調査票のデータ固定が終わった段階で最終報告書を作成し、再審査申請時に提出する。 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを検討する。 ・　新たな安全性検討事項の有無を含め、特定使用成績調査計画の変更の要否 ・　新たな安全性検討事項に対するリスク最小化計画の策定の要否 ・　現状の安全性検討事項に対するリスク最小化活動の変更の要否
特定使用成績調査（非典型溶血性尿毒症症候群）	
	【安全性検討事項】 髄膜炎菌感染症（敗血症を含む） 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） 【目的】 aHUS 患者を対象として、本剤の安全性及び有効性に関する情報を収集する。 【実施計画】 調査対象患者：本剤が投与された全ての aHUS 患者 調査予定症例数：本剤が投与された aHUS 患者全症例（目標症例数：50 例） 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。 【実施計画の根拠】 目標症例数：類薬の実績および特定使用成績調査（全例調査）の結果から、本剤の投与症例数を類推し、2 年 6 ヵ月の症例組入期間での実現可能性に基づき、50 例を目標症例とした。 症例毎の観察期間：臨床試験における投与期間より、それと同等に観察できる期間を設定した。中止後の観察期間については、可能な限り長期に観察できるよう設定した。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告時：安全性情報について検討を行い、報告するため。 調査終了時：全調査票のデータ固定が終わった段階で最終報告書を作成し、再審査申請時に提出する。 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを検討する。 ・ 新たな安全性検討事項の有無を含め、特定使用成績調査計画の変更の要否 ・ 新たな安全性検討事項に対するリスク最小化計画の策定の要否 ・ 現状の安全性検討事項に対するリスク最小化活動の変更の要否
特定使用成績調査（全身型重症筋無力症）	
	【安全性検討事項】 髄膜炎菌感染症（敗血症を含む） infusion reaction 感染症（髄膜炎菌感染症以外） 【目的】 gMG 患者を対象として、本剤の安全性及び有効性に関する情報を収集する。

	【実施計画】 調査対象患者：本剤が投与された全ての gMG 患者 調査予定症例数：本剤が投与された gMG 患者全症例（安全性解析対象として 110 例） 調査方法：全例調査方式 調査期間：承認後 3 年 6 ヵ月 登録期間：承認後 6 ヵ月 症例毎の観察期間：最長 2 年まで。ただし、投与を中止した場合には、最後の投与日から 16 週間 【実施計画の根拠】 調査予定症例数：ソリリスの製造販売後調査（全適応の合計／2021 年 9 月末日時点）では、重篤な感染症（髄膜炎菌感染症を含む）の発現割合は 12.2%であった。110 例を収集することで、重篤な感染症（髄膜炎菌感染症を含む）の発現割合が、仮にソリリスの 2 倍であった場合、有意水準片側 2.5%のもと、閾値に対するリスク差を検出できる確率は 90%以上となる。 症例毎の観察期間：ULT-MG-306 試験における日本人患者の最長投与期間より、それと同等に観察できる期間を設定した。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告時：安全性情報について検討を行い、報告するため。 調査終了時：回収された全調査票のデータ固定が終わった段階で最終報告書を作成する。 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを検討する。 ・ 新たな安全性検討事項の有無を含め、特定使用成績調査計画の変更の要否 ・ 新たな安全性検討事項に対するリスク最小化計画の策定の要否 ・ 現状の安全性検討事項に対するリスク最小化活動の内容変更要否

特定使用成績調査（視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防）	
	【安全性検討事項】 髄膜炎菌感染症（敗血症を含む） infusion reaction 感染症（髄膜炎菌感染症以外） 【目的】 NMOSD 患者を対象として、本剤の安全性及び有効性に関する情報を収集する。 【実施計画】 調査対象患者：本剤が投与された全ての NMOSD 患者 調査予定症例数：本剤が投与された NMOSD 患者全症例（安全性解析対象として 200 例） 調査方法：全例調査方式 調査期間：承認日～2026 年 5 月（承認後 3 年） 登録期間：承認日～2024 年 5 月（承認後 1 年）もしくは登録症例数が 200 例に到達するまでのいずれか早い時点 症例毎の観察期間：最長 2 年まで。ただし、投与を中止した場合には、最後の投与日から 8 週間 【実施計画の根拠】 調査予定症例数：安全性検討事項に設定した髄膜炎菌感染症の発現割合が、仮に臨床試験時 3.4%の 2 倍（6.4%）及び 3 倍（10.2%）であった場合、有意水準片側 2.5%のもと、3.4%（閾値）に対するリスク要因の検出力は下表の通りであり、調査結果からリスク上昇やシグナルの検出の検討を行うことが可能である。 想定するリスク ／ 確率（検出力） 2 倍（6.4%） ／ 0.601 3 倍（10.2%） ／ 0.977 【節目となる予定の時期及びその根拠】

	調査終了時：回収された全調査票のデータ固定が終わった段階で最終報告書を作成する。 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを検討する。 ・　新たな安全性検討事項の有無を含め、特定使用成績調査計画の変更の要否 ・　新たな安全性検討事項に対するリスク最小化計画の策定の要否 ・　現状の安全性検討事項に対するリスク最小化活動の内容変更要否

３．有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

４．リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動
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、全身型重症筋無力症、視神経脊髄炎スペクトラム障害）
【安全性検討事項】 髄膜炎菌感染症（敗血症を含む）、PNH 患者における本剤投与中止による重篤な溶血、aHUS 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） 【目的】 本剤の安全性検討事項及び副作用の発現状況を含む包括的な情報（特に髄膜炎菌感染症の発症リスク、ワクチン接種の必要性等）について、早期発見及び適切な診断・治療に関する情報とともに提供する。 【具体的な方法】 当該資材を作成し、医薬情報担当者が医療従事者に説明のうえ、提供するとともに、会社の医療従事者用ウェブサイトからも入手可能とする。 【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時及び再審査申請時に安全性検討事項の発現状況、販売量の推移を確認する。確認結果から、リスク最小化計画の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合には、配布方法、資材の改訂などの実施方法の変更、追加の資材作成等を検討する。
患者向け資材（ソリリス・ユルトミリス治療で気を付けてほしいこと（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、視神経脊髄炎スペクトラム障害）、ユルトミリス治療で気を付けてほしいこと（全身型重症筋無力症）、患者安全性カード）の作成と提供

	【安全性検討事項】 髄膜炎菌感染症（敗血症を含む）、PNH 患者における本剤投与中止による重篤な溶血、aHUS 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） 【目的】 本剤投与による髄膜炎菌感染症の発症リスク、ワクチン接種の必要性及び早期発見につながる自覚症状や予防法、医師へ伝えるべき事項等に関する情報を提供する。 【具体的な方法】 当該資材を作成し、医薬情報担当者が医療従事者に説明のうえ、提供するとともに、会社の患者用ウェブサイトから入手可能とする。 【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時及び再審査申請時に安全性検討事項の発現状況、販売量の推移を確認する。確認結果から、リスク最小化計画の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合には、配布方法、資材の改訂などの実施方法の変更、追加の資材作成等を検討する。

５．医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

５．１　医薬品安全性監視計画の一覧

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				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	**節目となる症例数／目標症例数**	**節目となる予定の時期**	**実施状況**	**報告書の作成予定日**
市販直後調査（発作性夜間ヘモグロビン尿症）	該当せず	販売開始６ヵ月後	終了	作成済み（2020 年 4 月提出）
市販直後調査（非典型溶血性尿毒症症候群）	該当せず	承認取得６ヵ月後	終了	作成済み（2021 年 5 月提出）
市販直後調査（全身型重症筋無力症）	該当せず	承認取得６ヵ月後	終了	作成済み（2023 年 4 月提出）
特定使用成績調査（発作性夜間ヘモグロビン尿症）	全症例	安全性定期報告時 調査終了時	実施中	調査終了時の最終報告は再審査申請時
製造販売後臨床試験（ALXN1210-PNH-301）	ALXN1210-PNH-301 治験に本邦から登録された症例	試験終了時	終了	作成済み（第 4 回安全性定期報告にて提出）
製造販売後臨床試験（ALXN1210-PNH-302）	ALXN1210-PNH-302 治験に本邦から登録された症例	試験終了時	終了	作成済み（第 4 回安全性定期報告にて提出）
特定使用成績調査（非典型溶血性尿毒症症候群）	全症例	安全性定期報告時 調査終了時	実施中	調査終了時の最終報告は再審査申請時
特定使用成績調査（全身型重症筋無力症）	全症例	安全性定期報告時 調査終了時	実施中	調査終了時の最終報告は再審査申請時

特定使用成績調査（視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防）	全症例	調査終了時	実施中	調査終了時の最終報告は再審査申請時

５．２　有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
該当なし				

５．３　リスク最小化計画の一覧

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提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	**節目となる予定の時期**	**実施状況**
市販直後調査による情報提供（発作性夜間ヘモグロビン尿症）	販売開始から６ヵ月後	終了
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）	承認取得から６ヵ月後	終了
市販直後調査による情報提供（全身型重症筋無力症）	承認取得から６ヵ月後	終了
医療従事者向け資材の作成と提供（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、全身型重症筋無力症、視神経脊髄炎スペクトラム障害）	安全性定期報告書提出時、再審査申請時	実施中
患者向け資材の作成と提供（発作性夜間ヘモグロビン	安全性定期報告書提出時、再審査申請時	実施中

尿症、非典型溶血性尿毒症症候群、全身型重症筋無力症、視神経脊髄炎スペクトラム障害）		