

医療関係者用

ユルトミリス[®] 治療を受ける 視神経脊髄炎スペクトラム障害 (NMOSD) 患者さんへ

簡易版

監修

中島 一郎 先生
(東北医科薬科大学医学部脳神経内科学 教授)



アレクシオンファーマ合同会社

ALEXION[®]
AstraZeneca Rare Disease

視神経脊髄炎スペクトラム障害 (NMOSD) の再発予防 (抗AQP4抗体陽性NMOSDの場合)

再発予防のために、生物学的製剤や免疫抑制薬などを用います。

生物学的製剤^{※1}

免疫抑制薬^{※2}

副腎皮質
ステロイド薬^{※3}

※1 NMOSDの発症に関与する、補体、B細胞、IL-6というサイトカインに作用し、そのはたらきを阻害し、NMOSDの再発を防ぎます。点滴または皮下注射で投与します。

※2 NMOSDに対して本邦未承認。一部の免疫抑制薬は保険使用が認められています。

※3 多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害診療ガイドライン2023において、「経口副腎皮質ステロイド薬を併用する場合は、必要最小限にとどめ、漫然と中用量以上を継続することは避ける。」と記載されています。

日本神経学会 監、「多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害診療ガイドライン」作成委員会 編：
多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害診療ガイドライン2023, p.196, 2023, 医学書院。
[利益相反：本書の著者にアレクシオンファーマ合同会社より講演料、研究助成金を受領している者が含まれる。]

ユルトミリス[®]は視神経脊髄炎スペクトラム障害 (NMOSD) の 再発予防のお薬です。

ユルトミリス[®]は、日本を含めた国際共同臨床試験を行い、NMOSDの再発予防のお薬として承認
されました[※]。

NMOSDとは？



- NMOSDは、本来外敵から身体を守る免疫機能の異常により、間違っただけで自分自身の細胞などを標的とすることで起こる自己免疫疾患です。
- 主に視神経や脊髄などに炎症が起きることで症状が現れ、炎症が起こる部位によって症状もさまざまです。
- 「再発」を繰り返す特徴があり、再発によって新しく異なる症状が出たり、既にある症状が悪化したりします。再発の頻度や症状の出る部位、症状の程度は患者さんによって異なるため、長期的な予測は困難です。
- 1回の再発で失明や手足のまひなどが起こることもあるため、再発しないように治療を受けることが重要です。



ユルトミリス[®]は、NMOSD発症の一因となる免疫システム“補体”の活動が活発になりすぎて*自身を傷つけるのを抑えます。

* 過活動状態



ユルトミリス[®]治療中に注意が必要な副作用として、髄膜炎菌感染症があります。



※ユルトミリス[®]の効能又は効果(抜粋)
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

視神経脊髄炎スペクトラム障害 (NMOSD) における障害の割合

発症5年で視覚障害を生じる患者さんは41%、補助具または車椅子を要する患者さんはそれぞれ22%、8%との海外での報告があります。

発症5年で視覚障害を生じる NMOSD患者さんの推測割合 (海外データ)

視覚障害

41%



発症5年で運動能力に影響を及ぼす NMOSD患者さんの推測割合 (海外データ)

補助具歩行

(総合障害度: EDSS6以上)

22%



車椅子生活*

(総合障害度: EDSS8以上)

*車椅子生活はEDSS7-8.5に分類される。

8%



【研究概要】

2005~2011年のMayo Clinicの医療記録を用いた後ろ向き研究より。NMO患者163例(血清抗AQP4抗体陽性140例、陰性19例、不明4例)を対象として、将来の失明及び身体障害度との関連性を検討。

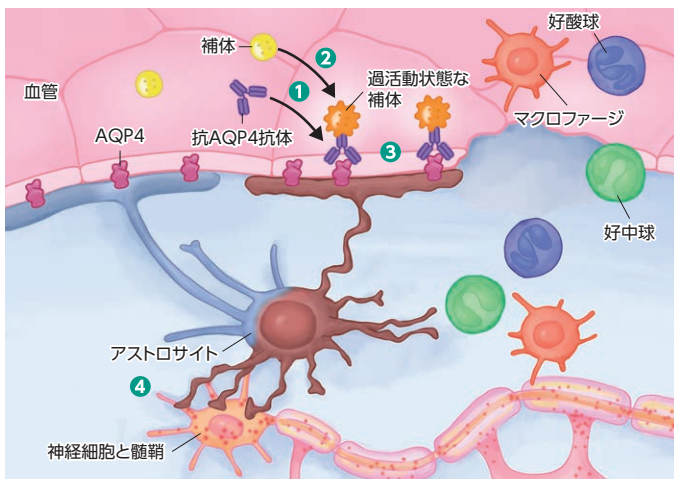
Jiao Y, et al. Neurology 2013; 81: 1197-1204.

[利益相反: 著者にAlexion Pharmaceuticals, Inc.より報酬等を受領している者が含まれる。]

視神経脊髄炎スペクトラム障害 (NMOSD) における補体とユルトミリス®のはたらき*

NMOSDにおける補体のはたらき

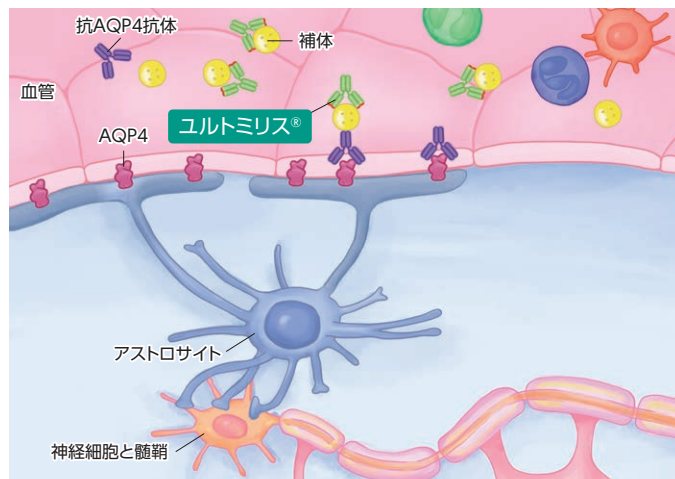
過活動状態になった補体が、アストロサイトを傷つけることで、中枢神経系(神経細胞など)が壊され、症状が現れます。








- 1 アストロサイト上のAQP4に抗AQP4抗体(自己抗体)が結合する
- 2 補体が①の結合状態を「異常」ととらえ、排除しようと過活動状態になる
- 3 過活動状態になった補体がアストロサイトを傷つけ壊す
- 4 アストロサイトが壊されることで、中枢神経系(神経細胞など)も壊される

ユルトミリス®のはたらき

ユルトミリス®は補体に結合することで、アストロサイトや中枢神経系の破壊を抑えます。



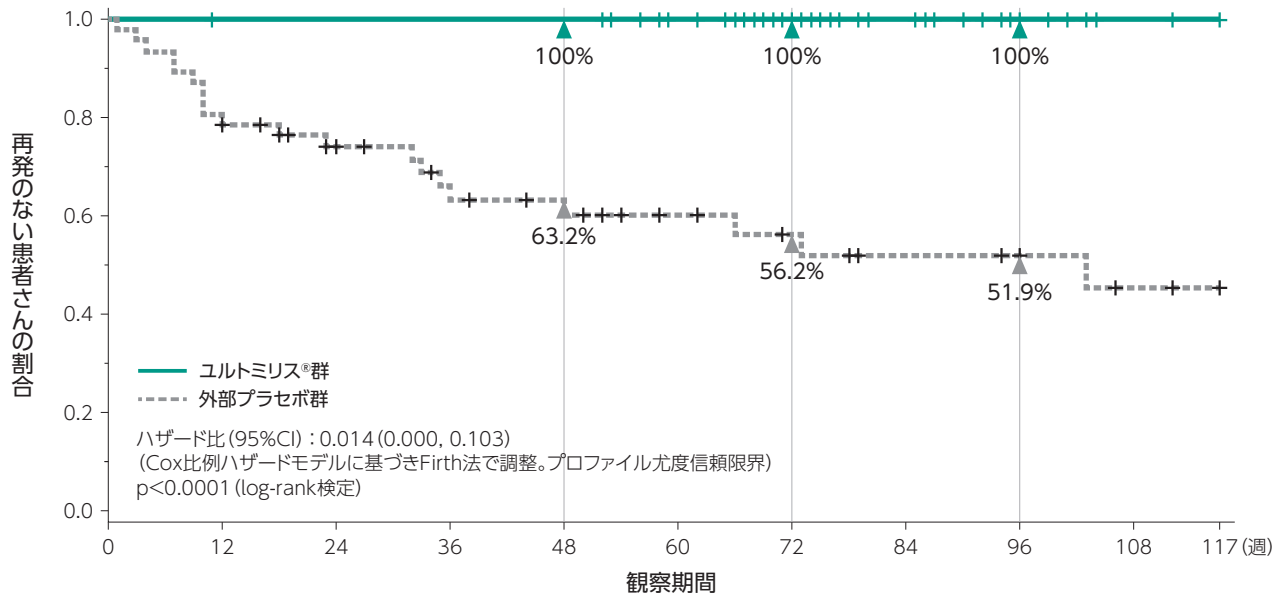
 アクアポリン4 (AQP4)	水の通り道となるタンパク質の総称。アストロサイトの足に多く存在する。
 抗AQP4抗体	NMOSDの原因となる自己抗体。AQP4に結合して、補体を刺激して過活動状態にする。
 補体	異物の侵入に備えて待機している。必要に応じて免疫細胞を呼び、異物を壊すなどして、生体防御にはたらく。
 アストロサイト	血管から取り込んだ栄養や水分を神経に与える。神経細胞を支える役割をもつ。
 ユルトミリス®	補体に結合し、はたらきを抑える(補体阻害薬)。

※ユルトミリス®の効能又は効果(抜粋)
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

ユルトミリス®の効果 (国際共同第Ⅲ相試験の結果より)

ユルトミリス®の投与により、試験期間中の再発は起こりませんでした。

初回の再発までの期間のKaplan-Meier曲線 (検証的な解析結果)



各時点の患者数:

ユルトミリス®群	58	57	57	57	57	47	33	17	8	2
外部プラセボ群	47	38	30	24	21	16	13	10	9	6

データカットオフ日: 2022年3月15日 追跡評価期間中央値 (範囲): ユルトミリス®群73.50 (11.00, 117.71) 週、外部プラセボ群36.00 (1.86, 117.71) 週

Pittock SJ, et al. Ann Neurol 2023; 93: 1053-1068.

ユルトミリス®の効能又は効果 (抜粋)
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

[利益相反: 本試験はAlexion Pharmaceuticals, Inc.の支援のもと実施された。著者にAlexion Pharmaceuticals, Inc.の社員及び株主が含まれる。著者にAlexion Pharmaceuticals, Inc.より報酬等を受領している者が含まれる。]

国際共同第Ⅲ相試験 (CHAMPION-NMOSD試験) の概要

【目的】 補体阻害剤未治療の成人NMOSD患者を対象に「独立評価委員会により判定された試験中再発」に対するユルトミリス®の効果を検証する

【対象】 補体阻害剤未治療で抗AQP4抗体陽性の成人 (18歳以上) NMOSD患者58例 (うち日本人患者は9例)、外部プラセボ対照患者47例 (うち日本人患者は9例)

【方法】 第Ⅲ相非盲検外部プラセボ対照多施設国際共同試験。本試験はスクリーニング期 (最長6週間)、主要投与期^{*1}、延長投与期で構成された。対象としたエクリズマブの臨床試験 (ECU-NMO-301試験) におけるプラセボ群の結果と比較することが事前に規定された。本試験では可

※1 主要投与期を「独立評価委員会により判定された試験中再発」が2例に認められた時点、もしくはすべての患者が26週の来院を完了又は早期中止した時点のいずれか遅い方までとした

※2 ユルトミリス®群と外部プラセボ群のベースライン特性の差の可能性を考慮し、必要に応じて傾向スコア (propensity score) を用いた有効性の感度解析を行うこととした。

【評価項目】 主要評価項目: 独立評価委員会により判定された初回の試験中再発までの期間 (検証的な解析項目)

副次評価項目: 独立評価委員会により判定された試験中再発の年間再発率 (ARR) など

試験中再発の定義: 試験薬投与期間中に発現した発作で、試験担当医師により判定された24時間以上持続する神経学的検査上の客観的变化 (臨床徴候) を伴う神経学的症状の新たな

【解析計画】 有効性の主解析対象集団はFull Analysis Set (FAS)とした。主要評価項目である「独立評価委員会により判定された初回の試験中再発」よりハザード比及びリスク低下を要約した。「独立評価委員会により判定された試験中再発」が認められなかった場合はFirth法でハザード比、かつ患者割合の推定値とその95%CIを算出し、両群のKaplan-Meier曲線を示した。なお、ユルトミリス®群と外部プラセボ群との評価期以降の再発は主解析に含めないこととした。

国際共同第Ⅲ相試験 (CHAMPION-NMOSD試験) の安全性

ユルトミリス®投与例は58例 (うち日本人は9例) であり、これらを安全性解析対象集団として、主要投与期及び延長投与期*における安全性を評価した。主な副作用は注入に伴う反応4例 (6.9%) 及び頭痛3例 (5.2%) でした。また、日本人集団における副作用は9例中5例 (55.6%) に認められ、その内訳は重篤な有害事象は58例中11例 (19.0%) に認められ、その内訳は髄膜炎菌性脳炎、感染、椎間板炎、髄膜炎菌性敗血症、肺炎、足関節部骨折、変形性脊髄炎、ステプトロフォモナス感染) に認められました。本試験において有害事象による死亡は認められませんでした。

* データカットオフ日: 2022年7月15日

[利益相反: 本試験はAlexion

ユルトミリス®の主な副作用 (国際共同第Ⅲ相試験の結果より)

ユルトミリス®により、58例中26例 (44.8%) で副作用が認められました。
主な副作用は、注入に伴う反応 (6.9%)、頭痛 (5.2%) でした。

主な副作用 (5%以上の患者さんにみられた副作用)

	ユルトミリス®群 (N=58) 例 (%)
すべての副作用	26 (44.8)
注入に伴う反応	4 (6.9)
頭痛	3 (5.2)

データカットオフ日：2022年7月15日、投与期間中央値 [範囲]：ユルトミリス®群89.93 [2.0~131.1] 週

Pittock SJ, et al. Ann Neurol 2023; 93: 1053-1068.
[利益相反：本試験はAlexion Pharmaceuticals, Inc.の支援のもと実施された。著者にAlexion Pharmaceuticals, Inc.の社員及び株主が含まれる。著者にAlexion Pharmaceuticals, Inc.より報酬等を受領している者が含まれる。]

ユルトミリス®はNMOSD以外の疾患※で2019年より使用されており、上記の副作用はユルトミリス®の副作用のすべてではありません。気になる症状があれば担当医師に伝えるようにしてください。

※ 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 (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り)

日本人患者は5例)

ユルトミリス®は患者の体重に基づいて、Day1に初回用量、Day15以降は8週ごとに維持用量が点滴静注された。また、外部対照として、NMOSD患者を可能な限り、ECU-NMO-301試験と同様の組み入れ基準、併用治療、評価方法、評価項目が用いられ、試験間の一貫性が保持された※2。

ただし、すべての患者が50週の来院を完了又は早期中止した時点までに「独立評価委員会により判定された試験中再発」が2例に認められなかった場合には、その時点で主要投与期を終了することとした。

発現又は悪化

での期間]のユルトミリス®群と外部プラセボ群との比較では、log-rank検定 (両側有意水準5%) を使用し、投与群を因子としたCox比例ハザードモデルによりリスク低下、プロファイル尤度95%信頼区間 (CI) を推定することとした。また、各評価時点で「独立評価委員会により判定された試験中再発」が認められなかった場合、試験間の均衡を図るため、ユルトミリス®群より追跡期間の長い外部プラセボ群の患者について、ユルトミリス®群での追跡期間の上限までを評価期間とし、それ

した。投与期間中央値 (範囲) は89.93週 (2.0~131.1週) [日本人集団で82.14週 (50.1~98.1週)] でした。副作用は58例中26例 (44.8%) に認められ、リンパ球数減少2例 (22.2%)、膀胱炎、上気道感染、帯状疱疹、頭痛、紅斑 各1例 (11.1%) でした。

性症、乳腺浸潤性小葉癌、視神経脊髄炎偽再発、自殺念慮、肺塞栓症、深部静脈血栓症 各1例でした。投与中止に至った有害事象は1例 (気管支炎、髄膜炎

Pittock SJ, et al. Ann Neurol 2023; 93: 1053-1068.
Pharmaceuticals, Inc.の支援のもと実施された。著者にAlexion Pharmaceuticals, Inc.の社員及び株主が含まれる。著者にAlexion Pharmaceuticals, Inc.より報酬等を受領している者が含まれる。]

ユルトミリス®で治療中に気を付けたい症状

ユルトミリス®治療中に注意が必要な副作用として、髄膜炎菌感染症があります。

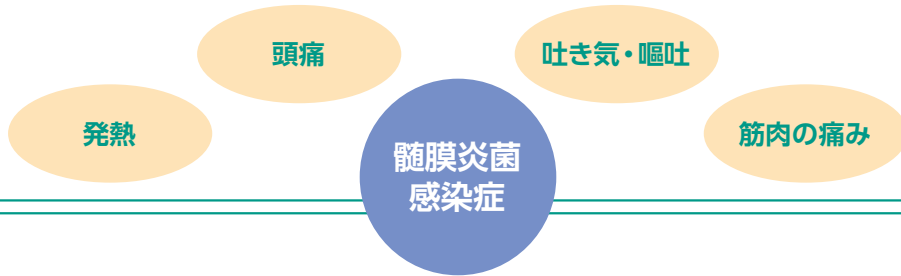
重大な副作用「髄膜炎菌感染症」

● 重大な副作用の1つである「髄膜炎菌感染症」は、対応が遅れると命にかかわる可能性があります。以下のような症状が現れた場合には、すぐに担当医師または緊急時に受診可能な医療機関に連絡してください。

髄膜炎菌感染症が疑われる注意が必要な症状

初期症状

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



その他の症状

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

髄膜炎菌感染症の対策(患者安全性カード)

患者安全性カードをお渡しします。

1 すぐに担当医に電話してください。

2 患者安全性カードを用意 緊急時に受診可能な医療機関に電話してください。

3 担当医にも、緊急時の医療機関にもつながらない場合、ためらわずに救急車を呼びましょう。

4 救急車が到着したらカードを提示してください。

他の診療科や他の医療機関を受診するときは、必ず患者安全性カードを見せてください。

- 患者安全性カードは、ユルトミリス®で治療を受けていることを知らせるカードです。
- ユルトミリス®で治療を受けている方はこのカードを常に携帯してください。
- 担当医および緊急時受診可能医療機関に関する情報を必ずご記入ください。
- カードには髄膜炎菌感染症が疑われる注意が必要な症状が書かれています。これらの症状がないか確認しましょう。

ユルトミリス®の投与開始までのながれ

髄膜炎菌感染症のリスクをできるかぎり低下させるために、ユルトミリス®初回投与の2週間前までに髄膜炎菌ワクチンの接種を済ませておく必要があります。

ユルトミリス®や髄膜炎菌ワクチン接種について説明を受け、同意書にサイン

1回目の髄膜炎菌ワクチンを接種

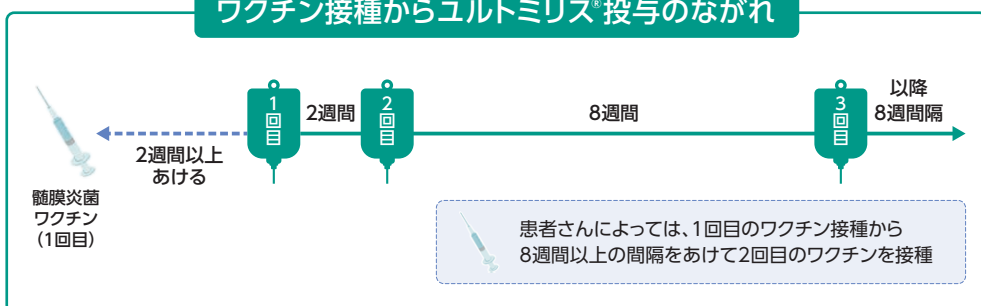
- 原則としてユルトミリス®初回投与の2週間前までにワクチンを接種します。
- 免疫抑制作用を有する薬剤を投与されている患者さんでは、1回目のワクチン接種から8週間以上の間隔をあけて2回目を接種することが推奨されています。



ワクチン接種日・ユルトミリス®投与開始日を決めます。



ワクチン接種からユルトミリス®投与のながれ



注) ワクチンは接種しても、髄膜炎菌感染症を完全に予防できるわけではありません。

ユルトミリス®は年6~7回の投与*で治療が可能です

NMOSD患者さんにおけるユルトミリス®の投与スケジュール

- ユルトミリス®は、初回投与後、**2週間の間隔**をあけて2回目の投与を行います。
- その後は**8週間(約2ヵ月)**に1回の投与を繰り返します。

年間投与回数イメージ

	開始月	2月目	3月目	4月目	5月目	6月目	7月目	8月目	9月目	10月目	11月目	12月目	...
ユルトミリス®	1回目												
	2回目		3回目		4回目		5回目		6回目		7回目		...

* 投与開始1年目は、開始するタイミングにより年間の投与回数が異なります。

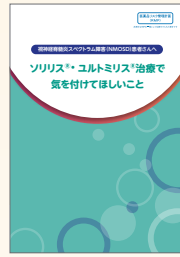
- 医師の診察を受けることなく治療を中止しないでください。
- ユルトミリス®による治療の中止に際しては、担当医師との十分な話し合いが非常に重要です。

NMOSDとユルトミリス®について、さらによくわしく知っていただくために

ユルトミリス®について



ユルトミリス®.jp [Webサイト]
<https://ultomiris.jp/patient-nmosd/>



ソリリス®・ユルトミリス®
 治療で気を付けて
 ほしいこと [冊子]



ユルトミリス®治療を受ける
 視神経髄炎スペクトラム障害
 (NMOSD) 患者さんへ [冊子]



ユルトミリス®
 治療記録ノート
 [冊子]

NMOSDについて



NMOSD Source [Webサイト]
<https://nmosdsource.jp/>

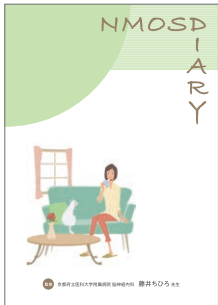


NMOSDの患者さんと
 関係するみなさまへ [冊子]



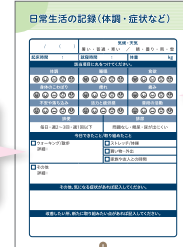
NMOSD DIARY
 [冊子]

NMOSD DIARYのご紹介



「NMOSD DIARY」は、視神経髄炎スペクトラム障害 (NMOSD) の患者さんが、症状だけでなく日々の体調や生活の様子、気持ちの変化などを記録できるサポートツールです。日常の診療でのコミュニケーションの一助としていただけますと幸いです。

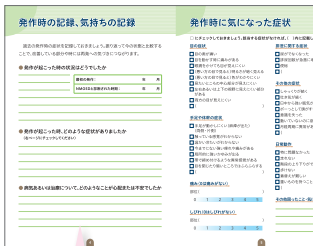
point 1 体調や気になる症状、活動の記録
 ~体調の変化や予兆を感じるために~



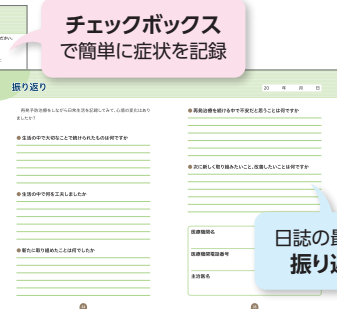
患者さんの
 生活サイクルに
 あわせて記入

項目ごとの
 簡単症状
 チェック項目

point 2 発作時の様子を記録し、振り返る
 ~患者さんが病気や症状を客観的に捉え、
 病気と向き合い、前向きに治療に取り組めるサポートに~



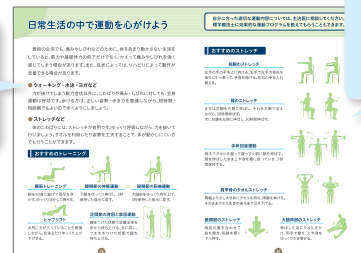
当時の心境の記録



チェックボックス
 で簡単に症状を記録

日誌の最後に
 振り返り

point 3 日常生活に取り入れやすい運動の紹介
 ~運動機能の維持のために~



歩行機能維持
 を目的とした
 トレーニング
 を紹介

患者さんの
 症状や体調に
 あわせた運動
 を紹介



医療関係者の先生方へ：
 掲載されている冊子は弊社の貴施設担当者にご用命ください