

2019年9月改訂

—医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。—

## 新医薬品の「使用上の注意」の解説

抗補体(C5)モノクローナル抗体製剤 薬価基準収載

# ユルトミリス<sup>®</sup> 点滴静注 300mg

(ラブリズマブ)

一般名：ラブリズマブ(遺伝子組換え)

生物由来製品・劇薬・処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)

### 【警告】

- 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。(＜効能・効果に関連する使用上の注意＞、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照)
  - 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。
  - 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。
  - 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。
  - 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。
- 本剤は、発作性夜間ヘモグロビン尿症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。(＜効能・効果に関連する使用上の注意＞及び「重大な副作用」の項参照)

### 【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 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。]
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

製造販売元 アレクシオンファーマ合同会社

## はじめに

---

発作性夜間ヘモグロビン尿症 (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: 以下、PNH) は極めて稀で、進行性の生命を脅かす深刻な後天性の溶血性疾患です。ソリリス<sup>®</sup> [一般名: エクリズマブ (遺伝子組換え)] は、終末補体カスケードのC5を特異的に標的とする選択的なヒト化モノクローナル抗体で、PNHに対する治療薬として、2007年にEU及び米国、多くの国々で承認されています。本邦では、2010年4月に「発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制」を効能・効果として承認されました。ソリリス<sup>®</sup> はPNH患者の治療に変革をもたらしましたが、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、血栓塞栓事象の発現リスクが再び高まることで生命を脅かすPNH関連症状のリスクが残るとの報告があり、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ます。

ユルトミス<sup>®</sup> [一般名: ラブリズマブ (遺伝子組換え): 以下、ラブリズマブ] は、エクリズマブの誘導体で、補体C5に高い親和性をもって特異的に結合し、C5a (炎症誘発性アナフィラトキシン) 及びC5b [終末補体複合体 (C5b-9) の開始サブユニット] への開裂を阻害し、C5b-9の生成を抑制する、アレクシオン社が開発したヒト化モノクローナル抗体です。終末補体活性を急速かつ持続的に阻害し、投与間隔を延長して血管内溶血のリスクを抑えるように設計されています。ソリリス<sup>®</sup> と類似した安全性プロファイルを維持しながら、ソリリス<sup>®</sup> よりも薬物動態 (PK) トラフ回数が少なくなるよう薬物動態/薬力学 (PK/PD) プロファイルが改良されており、8週に1回の投与でPNH患者の治療効果を改善し、治療負担を軽減することが期待されています。

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、2019年7月に欧州で成人のPNH治療薬として承認されました。

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

本解説書では、添付文書の使用上の注意を項目ごとに解説しております。本剤の適正使用の一助となれば幸甚に存じます。

なお、本剤の使用に際しましては、添付文書、インタビューフォーム、適正使用ガイド等もご参照ください。

## ■ 目次 ■

【効能・効果】	4
【用法・用量】	5
【警告】	7
【禁忌(次の患者には投与しないこと)】	8
《効能・効果に関連する使用上の注意》	9
《用法・用量に関連する使用上の注意》	10
【使用上の注意】	11
1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)	11
2. 重要な基本的注意	11
3. 相互作用	12
4. 副作用	12
5. 高齢者への投与	15
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	15
7. 小児等への投与	16
8. 適用上の注意	16
9. その他の注意	17

## 【効能・効果】

### 発作性夜間ヘモグロビン尿症

#### 解説

本剤は、補体経路の転換酵素により活性化される補体第5成分(C5)に結合して終末補体の活性化を阻害するヒトモノクローナル抗体です。

エクリズマブ(遺伝子組換え)(ソリリス<sup>®</sup>)(以下、エクリズマブ)は、本邦では発作性夜間ヘモグロビン尿症(以下、PNH)における溶血抑制を効能・効果として承認されています。PNH患者を対象としてエクリズマブに対する本剤の非劣性を検証した国際共同試験(ALXN1210-PNH-301試験及びALXN1210-PNH-302試験)の結果に基づき、「効能・効果」を設定しました。以下に臨床試験の概要を示します。

ALXN1210-PNH-301試験<sup>1)</sup>は補体阻害剤治療未経験のPNH患者を対象とした多施設共同、非盲検、ランダム化、実薬対照第Ⅲ相試験です。主要評価項目であるDay 183までの輸血回避達成率は本剤群で73.6%、エクリズマブ群で66.1%であり、平均値の群間差は6.8%(95%CI:-4.66%、18.14%)でした。もう1つの主要評価項目である調整乳酸脱水素酵素(LDH)の正常化[Day 29からDay 183までを通してLDH値が基準値上限(ULN)の1倍以下]達成率は本剤群で53.6%、エクリズマブ群で49.4%でした。最初のLDH正常化までの時間の中央値は、本剤群では24日、エクリズマブ群で29日でした。

また、ブレイクスルー溶血(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と定義)は、本剤群の4.0%及びエクリズマブ群の10.7%の患者で認められました。ブレイクスルー溶血の発現率は、本剤群で5例5件、エクリズマブ群で13例15件でした。エクリズマブ群のブレイクスルー溶血15件のうち、7件で不十分なC5阻害効果を示す0.5 µg/mLを超える遊離C5濃度の上昇との関連が認められました。本剤群では、0.5 µg/mLを超える遊離C5濃度の上昇は認められませんでした。

ALXN1210-PNH-302試験<sup>2)</sup>はエクリズマブ治療中のPNH患者を対象に、本剤へ切替える、多施設共同、非盲検、ランダム化、実薬対照第Ⅲ相試験です。ベースラインからDay 183までのLDH変化率の平均値は、本剤群で1%未満の低下(-0.82%)、エクリズマブ群で8%以上の上昇(+8.39%)であり、投与群間差(本剤群-エクリズマブ群)は-9.21%(95%CI:-18.84、0.42)でした。ブレイクスルー溶血は、本剤群の患者では発現せず、エクリズマブ群の患者では5例(5.1%)に発現が認められました。エクリズマブ群のブレイクスルー溶血7件のうち4件で不十分なC5阻害効果を示す0.5 µg/mLを超える遊離C5濃度の上昇との関連が認められました。本剤群では0.5 µg/mLを超える遊離C5濃度の上昇は認められませんでした。

1) 社内資料:エクリズマブ未治療のPNH患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(ALXN1210-PNH-301)(2018年)(CTD 2.7.2.2、2.7.6.7)  
2) 社内資料:エクリズマブ投与により血管内溶血が抑制されているPNH患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(ALXN1210-PNH-302)(2018年)(CTD 2.7.2.2、2.7.6.8)

Day 183までのヘモグロビン安定化は、本剤群の患者の76.3%及びエクリズマブ群の患者の75.5%が達成しました。投与群間差は、1.4% (95%CI: -10.41、13.31) でした。

上記2試験において、本剤はエクリズマブに対して非劣性が統計学的に示され、また本剤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ることから、本剤の効能・効果は「発作性夜間ヘモグロビン尿症」としました。

なお、上記2試験では輸血依存性患者と輸血非依存性患者の両方を含む幅広い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ます。

## 【用法・用量】

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。

## 解説

本剤は、終末補体活性を急速かつ持続的に阻害し、血管内溶血のリスクを最小化するように設計されています。8週に1回の用法・用量により患者への負担は軽くなり、PKトラフ回数が少なくなることで、不完全な補体阻害に伴うリスクを最小限にし、投与頻度を下げることにより、治療アドヒアランス及びアクセシビリティが改善しQoLの向上が期待されています。

第Ⅲ相試験（ALXN1210-PNH-301試験及びALXN1210-PNH-302試験）で用いた体重に基づく用法・用量は、日本人健康成人、外国人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験及びPNH患者を対象としたALXN1210-PNH-103試験（海外第Ⅰb試験）、ALXN1210-PNH-201試験（海外第Ⅱ相試験）で得られた薬物動態（PK）、薬力学（PD）及びLDHに関するデータを用いたモデリング&シミュレーション解析に基づいて設計されました。LDHに対する最大限の効果、及び急速かつ完全な終末補体阻害（血清中遊離C5濃度の平均値が0.5 μg/mL未満と定義）を得るために必要な閾値を上回る血清中薬物濃度を、8週に1回の投与間隔を通して維持することができるように設計されました。第Ⅲ相試験の安全性及び有効性データに基づき、下表に示す体重を考慮した本剤の用法・用量の適切性が確認されました。以下に臨床試験の概要を示します。

### 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

ALXN1210-PNH-301試験及びALXN1210-PNH-302試験において、反復投与の次回投与直前のラブリズマブ濃度（C<sub>trough</sub>）は全ての患者の全ての評価時点において治療濃度域のPK目標閾値を上回る濃度に維持されました。

母集団PK解析の結果、第Ⅲ相試験に参加した222例のPNH患者におけるラブリズマブの終末相

消失半減期の平均値は、49.7日(8.9日)でした。

ALXN1210-PNH-301試験及びALXN1210-PNH-302試験では、ラブリズマブ群の全患者で、初回投与終了時までには血清中C5(終末補体)の急速かつ完全な阻害(血清中遊離C5濃度が $0.5 \mu\text{g/mL}$ 未満)が認められ、8週に1回の維持用量の投与にて26週間の全治療期間を通して維持されました。

一方、エクリズマブ群の一部の患者では、血清中遊離C5濃度が $0.5 \mu\text{g/mL}$ 以上となりました。

ALXN1210-PNH-301試験及びALXN1210-PNH-302試験において、ラブリズマブ群の被験者に5%を超える頻度で報告された有害事象(治験薬投与下に発現)では、曝露量-反応関係は認められませんでした。

以上から、第Ⅲ相試験で用いた体重に基づく用法・用量により、 $C_{\text{trough}}$ 時においてもPKの目標閾値を上回る薬物濃度が保たれ、52週間の全治療期間を通して最適に維持されることが示されたため、体重を考慮した用法・用量を設定しました。

## 【警告】

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。（＜効能・効果に関連する使用上の注意＞、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照）
  - (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。
  - (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。
  - (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。
  - (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。
2. 本剤は、発作性夜間ヘモグロビン尿症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。（＜効能・効果に関連する使用上の注意＞及び「重大な副作用」の項参照）

## 解説

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ます。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ります。  
本剤の臨床試験において、髄膜炎菌感染症が3例報告されており、2例は第Ⅱ相試験で報告され（Day 57の髄膜炎菌感染、Day 222の髄膜炎菌性敗血症）、1例は第Ⅰb相試験で報告されています（Day 615の髄膜炎菌感染）。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ます。  
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すが、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ります。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等、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ります。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ます。  
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ました。

2. 補体阻害剤治療未経験の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、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ます。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ます。  
したがって、本剤は、PNH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回ると判断される場合にのみ投与される必要があります。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ました。

### 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

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. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

### 解説

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ます。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、本項を設定しました。
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、本項を設定しました。



## 《効能・効果に関連する使用上の注意》

1. 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。
2. 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。【臨床成績】の項参照)
3. 本剤投与によりPNH赤血球クローンが蓄積しているため、本剤を中止した場合に重篤な血管内溶血が生じるおそれがあることから、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤投与が適切と考えられる患者に使用すること。〔重要な基本的注意〕の項参照)

## 解説

1. 本剤による治療は、PNHと確定診断された患者に対して長期の治療継続を前提として開始すべきであることから、臨床試験における患者の組み入れ基準を参考に設定しました。
2. 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します<sup>3)</sup>。髄膜炎菌性疾患の発生は稀ですが、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<sup>4)</sup>、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ます<sup>5)</sup>。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ます。

本剤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ます。

本剤の第Ⅰb相試験及び第Ⅱ相試験では3例に髄膜炎菌感染又は髄膜炎菌性敗血症が報告されています。第Ⅲ相試験では、髄膜炎菌感染及び髄膜炎菌性敗血症は報告されていません。

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

3. 本剤の投与中止時に、溶血について確認する必要があることから設定しました。  
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しますが、本剤は終末補体活性を阻害することから、本剤による治療によりPNH赤血球クローンが拡大する可能性があります。その後、本剤の投与を中止した際に、血中のPNH赤血球クローンが一気に補体の攻撃を受け、重篤な溶血が発現する可能性があります。

3) Lewis LA, Ram S. Virulence. 2014; 5(1): 98-126.

4) McNamara LA, et al. Morb Mortal Wkly Rep. 2017; 66(27): 734-737.

5) Figueroa JE, Densen P. Clin Microbiol Rev. 1991; 4(3): 359-95.

## 《用法・用量に関連する使用上の注意》

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

2. 初回投与2週間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。

## 解説

1. ALXN1210-PNH-301試験及びALXN1210-PNH-302試験において、体重に基づいた用法・用量にて、本剤の有効性、安全性が確認されています。本剤の投与量は、体重を参考に設定してください。

また、ALXN1210-PNH-302試験では、エクリズマブ治療中のPNH患者を対象に、エクリズマブ最終投与の2週間後に本剤の初回用量を投与し、Day 15及びそれ以降は8週に1回維持用量を投与しました。その結果、安全で有効に切替が可能でした。

エクリズマブから本剤へ切替える場合は、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回の間隔で投与してください。

2. 本剤の臨床試験で、本剤投与開始から2週間後、補体阻害剤治療未経験のPNH患者において血管内溶血の指標であるLDH値が低下しました。このため、本剤投与開始から2週間後にLDH活性の低下が認められず効果が不十分な患者では、本剤による治療が有効であるかどうかを医師が観察する必要があるため、設定しました。

## 【使用上の注意】

### 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (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。]
- (2) 感染症の患者又は感染症が疑われる患者[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。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。]

#### 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りやすくなることから、設定しました。

### 2. 重要な基本的注意

本剤投与によりPNH赤血球クローンが蓄積しているため、本剤を中止した場合に重篤な血管内溶血が認められるおそれがある。本剤の投与を中止した患者に対しては、最低16週間、血管内溶血及びそれに付随する臨床症状の変化を注意深く観察し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

#### 解説

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溶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ました。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、血管内溶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ました。

### 3. 相互作用

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 <sup>1)2)3)</sup> 。

#### 解説

免疫グロブリン静注療法の効果は、主にFc $\gamma$ RIIB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ます<sup>6)</sup>。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<sup>7)</sup>、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ります。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78.7  $\mu$ g/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119.7  $\mu$ g/mL)に比べて有意に低いことが示されています(p<0.001, Mann-Whitney U検定)<sup>8)</sup>。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、設定しました。

### 4. 副作用

#### 副作用の概要

本剤の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした臨床試験の222例(日本人症例23例を含む)中87例39.2%に副作用が認められた。主な副作用は頭痛(17.1%)、悪心(3.2%)、発熱(2.7%)、上気道感染(2.7%)、疲労(2.3%)であった(承認時)。
--

#### 解説

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の安全性データの集計結果を記載しました。

7) Jin F. et al, Hum Immunol 2005; 66: 403-10.

8) Wang W. et al, Clin Pharmacol Ther 2008; 84: 548-58.

9) Fitzpatrick AM. et al, J Peripher Nerv Syst 2011; 16: 84-91.

## 重大な副作用

### (1) 重大な副作用

- 1) 髄膜炎菌感染症(頻度不明): 髄膜炎菌感染症(髄膜炎菌感染、髄膜炎菌性敗血症)を誘発することがある。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。
- 2) 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。発現した場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

## 解説

- 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ります。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すが、急速に進行し重篤化して死に至る可能性があります。本剤の臨床試験において髄膜炎菌感染症は3例(髄膜炎菌感染2例、髄膜炎菌性敗血症1例)報告されています。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ました。
- 2) 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が報告されています(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ました。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ました。

## その他の副作用

### (2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

	10%以上	1%以上 10%未満	1%未満	頻度不明
胃腸障害		悪心	消化不良、 嘔吐、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	
傷害、中毒および 処置合併症		注入に伴う反応		
筋骨格系および 結合組織障害		四肢痛、関節痛、 筋痙縮、筋肉痛	背部痛	
神経系障害	頭痛	浮動性めまい		
皮膚および皮下組織障害			そう痒症、発疹	

注) 発現頻度は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相試験結果から集計した。

## 解説

- (2) その他の副作用の表は、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の安全性データに基づき設定しました。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ました。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ました。

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ました。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)に認められました。

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

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ませんでした。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) に認められました。

52週データカットオフ日まででは本剤継続例33.0% (97例中32例) 及び本剤切替例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例40.0% (5例中2例) に副作用が認められ、本剤切替例では認められませんでした。主な副作用は頭痛で、本剤継続例13.4% (97例中13例、日本人2例) 及び本剤切替例2.1% (95例中2例、日本人0例) に認められました。

## 5. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能(腎機能、肝機能、免疫機能等)が低下しているため、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。

### 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ませんが、一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら、慎重に投与してください。

## 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

### (1) 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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

### (2) 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。[本剤の哺乳中の児への影響は不明である。]

### 解説

- (1) 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してください。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ります。
- (2) 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ます。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してください。免疫グロブリン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ません。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ます。

## 7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

### 解説

小児患者における本剤の安全性及び有効性は確立していません。

## 8. 適用上の注意

### (1) 調製時

- 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℃で保存し、24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。

### (2) 投与時

- 1) 0.22ミクロンのフィルターを通して投与すること。
- 2) 希釈した液の投与速度は約330mL/時を超えないようにし、急速投与は行わないこと(臨床試験における投与速度は、初回投与時は最大で333mL/時、2回目以降の投与時は最大で330mL/時であった)。
- 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ています。

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してください。

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ALXN-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ました。これらを参考に、適切に本剤の調製及び投与を行ってください。

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]	252mL/時
60kg以上100kg未満	2,700mg	540mL	102分[1.7時間]	317mL/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]	257mL/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]	327mL/時

## 9. その他の注意

- (1) 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(【臨床成績】の項参照)。
- (2) 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<sup>10)</sup>。

## 解説

- 1) 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ませんでした。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%(436例中1例、日本人0例)でした。
- 2) 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ました。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ました。

10) 社内資料: Benjamin R Fisher、マウスにおける胚・胎児に関する試験(2002年)(CTD 2.6.6.6)

## 抗補体(C5)モノクローナル抗体製剤 薬価基準収載



一般名：ラブリズマブ(遺伝子組換え)

生物由来製品・劇薬・処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)

### 【警告】

- 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。(＜効能・効果に関連する使用上の注意＞、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照)
  - 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、抗菌剤の投与等適切な処置を行うこと。
  - 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。
  - 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。
  - 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。
- 本剤は、発作性夜間ヘモグロビン尿症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。(＜効能・効果に関連する使用上の注意＞及び「重大な副作用」の項参照)

### 【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 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。]
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 組成・性状

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
添加物	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
性状	澄明からわずかに白色を帯びた半透明の液
pH	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))

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。

## 効能・効果

### 発作性夜間ヘモグロビン尿症

#### 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- 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。
- 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荚膜形成細菌による感染症を発生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。([臨床成績]の項参照)
- 本剤投与によりPNH赤血球クローンが蓄積しているため、本剤を中止した場合に重篤な血管内溶血が生じるおそれがあることから、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤投与が適切と考えられる患者に使用すること。(「重要な基本的注意」の項参照)

## 用法・用量

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。

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

貯法：遮光し、凍結を避け、2~8℃で保存すること。  
使用期限：製造後24ヵ月(外箱に表示の期限内に使用すること)

### 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- 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

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。

## 使用上の注意

### 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 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。]
- 感染症の患者又は感染症が疑われる患者[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。特に荚膜形成細菌(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。]

### 2. 重要な基本的注意

本剤投与によりPNH赤血球クローンが蓄積しているため、本剤を中止した場合に重篤な血管内溶血が認められるおそれがある。本剤の投与を中止した患者に対しては、最低16週間、血管内溶血及びそれに付随する臨床症状の変化を注意深く観察し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

### 3. 相互作用

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。

### 4. 副作用

本剤の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした臨床試験の222例(日本人症例23例を含む)中87例39.2%に副作用が認められた。主な副作用は頭痛(17.1%)、悪心(3.2%)、発熱(2.7%)、上気道感染(2.7%)、疲労(2.3%)であった。(承認時)

#### (1) 重大な副作用

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

#### (2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

	10%以上	1%以上10%未満	1%未満	頻度不明
胃腸障害	—	悪心	消化不良、嘔吐、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	—
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	—

注)発現頻度は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相試験結果から集計した。

### 5. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能(腎機能、肝機能、免疫機能等)が低下しているため、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。

### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

#### (1) 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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

#### (2) 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。[本剤の哺乳中の児への影響は不明である。]

### 7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

## 8. 適用上の注意

### (1) 調製時

- 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℃で保存し、24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。

### \* (2) 投与時

- 1) 0.22ミクロンのフィルターを通して投与すること。
- 2) 希釈した液の投与速度は約330mL/時を超えないようにし、急速投与は行わないこと（臨床試験における投与速度は、初回投与時は最大で333mL/時、2回目以降の投与時は最大で330mL/時であった）。
- 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。

### 9. その他の注意

- (1) 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（【臨床成績】の項参照）。
- (2) 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。

## 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ラブリズマブ（遺伝子組換え）

Ravulizumab (Genetical Recombination) (JAN)

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

分子式：H鎖 C<sub>2205</sub>H<sub>43279</sub>N<sub>579</sub>O<sub>881</sub>S<sub>18</sub>

L鎖 C<sub>1016</sub>H<sub>1583</sub>N<sub>271</sub>O<sub>324</sub>S<sub>6</sub>

## 包装

マルチミス点滴静注300mg 1バイアル30mL

## 承認条件

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

詳細は添付文書をご参照ください。添付文書の改訂にご留意ください。

