

ユルトミリス点滴静注 300mg 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

ユルトミリス点滴静注 300mg 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	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		令和元年7月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
髄膜炎菌感染症(敗血症を含む)	5	本剤投与中止による重篤な溶血	6	該当なし	7
		infusion reaction	7		
1.2. 有効性に関する検討事項					
該当なし			7		

↓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	頁
通常の医薬品安全性監視活動	8
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	8
特定使用成績調査(発作性夜間ヘモグロビン尿症)	8
製造販売後臨床試験 (ALXN1210-PNH-301)	9
製造販売後臨床試験 (ALXN1210-PNH-302)	9
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
該当なし	10

↓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	頁
通常のリスク最小化活動	11
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査による情報提供	11
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	11
患者向け資材(ユルトミリスを投与される方へ、患者安全性カード)の作成と提供	11

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

医薬品リスク管理計画書

令和元年 7 月 5 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都渋谷区恵比寿一丁目 18 番 14 号
恵比寿ファーストスクエア
氏名：アレクシオンファーマ合同会社
職務執行者 伊藤 嘉規

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2019年6月18日	薬効分類	876399
再審査期間	10年	承認番号	30100AMX00022000
国際誕生日	2018年 12月 21日		
販売名	ユルトミリス点滴静注 300mg		
有効成分	ラブリズムマブ（遺伝子組換え）		
含量及び剤型	1バイアル（30mL）中に、ラブリズムマブ（遺伝子組換え）300mgを含有する注射液		
用法及び用量	通常、成人には、ラブリズムマブ（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。		
効能又は効果	発作性夜間ヘモグロビン尿症		
承認条件	<ol style="list-style-type: none">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じること。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じること。		
備考			

変更の履歴

前回提出日

変更内容の概要：

変更理由：

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
髄膜炎菌感染症(敗血症を含む)	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>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。</p> <p>国内外の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）の発現率は、1.15%（3/261 例）であった。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。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>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。</p> <ol style="list-style-type: none">1. 特定使用成績調査（発作性夜間ヘモグロビン尿症） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、本剤の髄膜炎菌感染症（敗血症を含む）の発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>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・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」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</p> <p>追加のリスク最小化活動として以下を実施する。</p> <ol style="list-style-type: none">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 <p>【選択理由】</p> <p>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。</p>

重要な潜在的リスク

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 の特性及び類薬であるエクリズマブの使用（及び中止）の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 of 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 of リスク最小化活動として添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」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. 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のあることを情報提供するため。

infusion reaction	
	<p>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。</p> <p>以上より、当該リスクを重要な潜在的リスクに設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 通常のみ薬品安全性監視活動 追加のみ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）</p> <p>【選択理由】 製造販売後において、本剤の infusion reaction の発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 通常のみリスク最小化活動として添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 追加のみ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</p> <p>【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。</p>

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 of 医薬品安全性監視活動	
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 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 of 検討（及び実行）	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	
	実施期間：販売開始後 6 ヶ月間 報告 of 予定時期：調査終了後 2 ヶ月以内
特定使用成績調査（発作性夜間ヘモグロビン尿症）	
	<p>【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</p> <p>【目的】 PNH 患者を対象として、本剤 of 安全性及び有効性に関する情報を収集する。</p> <p>【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 of 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 of 投与日から 16 週間 of 観察を行う。</p> <p>【実施計画 of 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） of 発現率が臨床試験（第 I、II、III 相試験）より 1.15%（3/261 症例）であることから、当該事象を 95% 以上 of 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 of 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 of 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。</p> <p>【節目となる予定 of 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 of 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。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動 of 結果に基づいて実施される可能性 of ある追加 of 措置及びその開始 of 決定基準】 節目となる時期に、以下 of 内容を含めた医薬品リスク管理計画書 of 見直しを検討する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 新たな安全性検討事項 of 有無を含め、特定使用成績調査計画 of 変更 of 要否

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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
<p>製造販売後臨床試験（ALXN1210-PNH-301）</p>	
	<p>【目的】 補体阻害剤による治療経験のない成人 PNH 患者を対象に、エクリズマブを対照薬としてラブリズマブの安全性及び有効性を検討すること。</p> <p>【実施計画】 対象患者：補体阻害剤による治療経験のない成人 PNH 患者 症例数：ALXN1210-PNH-301 治験に本邦から登録された症例 試験方法：ラブリズマブ維持用量を当該医療機関にて市販薬が使用可能となるまで継続投与する 試験期間：本剤の製造販売承認日から本試験参加施設にて市販薬が使用可能となるまで</p> <p>【実施計画の根拠】 1210-PNH-301 の被験者に対し、製造販売承認日以降、本剤が市販品として入手可能となるまで、治験、治験薬を製造販売後臨床試験、製造販売後臨床試験薬に読み替えて試験を継続する。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 試験終了時：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、直近の安全性定期報告時に提出する。</p> <p>【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】 試験終了後、必要に応じて医薬品リスク管理計画書の見直しを検討する。</p>
<p>製造販売後臨床試験（ALXN1210-PNH-302）</p>	
	<p>【目的】 過去 6 ヶ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、エクリズマブを対照薬としてラブリズマブの安全性及び有効性を検討すること。</p> <p>【実施計画】 対象患者：過去 6 ヶ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 症例数：ALXN1210-PNH-302 治験に本邦から登録された症例 試験方法：ラブリズマブ維持用量を当該医療機関にて市販薬が使用可能となるまで継続投与する 試験期間：本剤の製造販売承認日から本試験参加施設にて市販薬が使用可能となるまで</p> <p>【実施計画の根拠】 1210-PNH-302 の被験者に対し、製造販売承認日以降、本剤が市販品として入手可能となるまで、治験、治験薬を製造販売後臨床試験、製造販売後臨床試験薬に読み替えて試験を継続する。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 試験終了時：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、直近の安全性定期報告時に提出する。</p> <p>【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】 試験終了後、必要に応じて医薬品リスク管理計画書の見直しを検討する。</p>

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の提供	
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査による情報提供	
	実施期間:販売開始後 6 ヶ月間 報告の予定時期:調査終了後 2 ヶ月以内
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	
	<p>【安全性検討事項】 髄膜炎菌感染症（敗血症を含む）、infusion reaction</p> <p>【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。</p> <p>【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。</p> <p>【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】 市販直後調査終了時及び安全性定期報告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。</p>
患者向け資材(ユルトミリスを投与される方へ、患者安全性カード)の作成と提供	
	<p>【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</p> <p>【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。</p> <p>【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。</p> <p>【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】 市販直後調査終了時及び安全性定期報告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。</p>

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	該当せず	販売開始 6 ヶ月後	販売開始時より実施予定	調査終了後 2 ヶ月以内
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	計画中	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	製造販売承認後実施予定	試験終了時
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	製造販売承認後実施予定	試験終了時

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	販売開始から6ヵ月後	販売開始時より実施予定
医療従事者向け資材の作成と提供	安全性定期報告書提出時、再審査申請時	販売開始時より実施予定
患者向け資材の作成と提供	安全性定期報告書提出時、再審査申請時	販売開始時より実施予定