

審議結果報告書

令和 2 年 9 月 3 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ユルトミリス点滴静注300 mg
[一 般 名] ラブリズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] アレクシオンファーマ合同会社
[申請年月日] 令和元年9月20日

[審 議 結 果]

令和2年8月27日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は5年10カ月とされた。

[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。
- ・ 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。
- ・ 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。

審査報告書の修正表

[販売名] ユルトミリス点滴静注 300 mg
[一般名] ラブリズマブ（遺伝子組換え）
[申請者] アレクシオンファーマ合同会社
[申請年月日] 令和元年9月20日

令和2年8月6日付の上記品目の審査報告書について、令和2年8月27日に開催された医薬品第一部会の審議の結果、下記のとおり修正を行う。

この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
21	17	表 27 18歳未満 本薬 312 試験（31 例） 重篤な副作用 <u>9.7%（3）</u>	表 27 18歳未満 本薬 312 試験（31 例） 重篤な副作用 <u>12.9%（4）</u>
21	20	表 27 18歳以上 本薬 311 試験（58 例） 重篤な感染症 <u>24.1%（14）</u>	表 27 18歳以上 本薬 311 試験（58 例） 重篤な感染症 <u>19.0%（11）</u>

（下線部変更）

以上

審査報告書

令和2年8月6日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名] ユルトミリス点滴静注 300 mg
[一般名] ラブリズマブ（遺伝子組換え）
[申請者] アレクシオンファーマ合同会社
[申請年月日] 令和元年9月20日
[剤形・含量] 1バイアル中にラブリズマブ（遺伝子組換え）300 mg を含有する水性注射剤
[申請区分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第一部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の非典型溶血性尿毒症症候群に対する有効性は示唆され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[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

（下線部追加）

[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 2,400～3,000 mg を開始用量とし、初回投与2週後に1回 3,000～3,600 mg、以降8週ごとに1回 3,000～3,600 mg 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 600～3,000 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。

(下線部追加)

[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。
- ・ 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。
- ・ 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。

審査報告(1)

令和2年7月6日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] ユルトミリス点滴静注 300 mg
[一般名] ラブリズマブ(遺伝子組換え)
[申請者] アレクシオンファーマ合同会社
[申請年月日] 令和元年9月20日
[剤形・含量] 1バイアル中にラブリズマブ(遺伝子組換え) 300 mg を含有する水性注射剤
[申請時の効能・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(補体介在性血症性微小血管症)

(下線部追加)

- [申請時の用法・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 2,400～3,000 mg を開始用量とし、初回投与2週後に1回 3,000～3,600 mg、以降8週ごとに1回 3,000～3,600 mg を点滴静注する。

非典型溶血性尿毒症症候群(補体介在性血症性微小血管症)

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。

(下線部追加)

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料等.....3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略..4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....8
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....27
9. 審査報告(1)作成時における総合評価.....28

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料等

非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）は、本邦では、血栓性微血管症（TMA）の病態を示す疾患のうち、志賀毒素を有する病原性大腸菌による溶血性尿毒症症候群（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（「非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）診療ガイド 2015」〈非典型溶血性尿毒症症候群診断基準改定委員会、一般社団法人 日本腎臓学会、公益社団法人 日本小児科学会、他〉）。

STEC-HUS	TTP	aHUS	二次性TMA(その他のTMA)				
		補体関連HUS	代謝関連	薬剤	感染	妊娠	疾患

図1 TMA の分類と aHUS の定義（「非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）診療ガイド 2015」より引用）

aHUS は補体第二経路の異常活性化により発症し、溶血性貧血、血小板減少及び腎不全を主な徴候とする。現在、aHUS 治療薬として、ヒト補体第 5 成分（C5）に対するヒト化モノクローナル抗体のエクリズマブ（遺伝子組換え）が使用されている。

本薬は、エクリズマブの重鎖のアミノ酸を置換（重鎖可変領域〈Y27H 及び S57H〉及び重鎖定常領域〈M429L 及び N435S〉）したヒト化モノクローナル抗体であり、C5 に結合してその活性化を阻害する。本薬と C5 の結合体はピノサイトシス後のエンドソーム内で解離し、本薬は胎児性 Fc 受容体（FcRn）と結合し、再び細胞外にリサイクルされるため、本薬はエクリズマブと比較して終末補体阻害時間が長い。本邦では、本薬は 2019 年 6 月に「発作性夜間ヘモグロビン尿症」の効能・効果で承認されている。

今般、申請者は、aHUS 患者を対象とした国際共同試験を実施し、本薬の有効性及び安全性が確認できたとして、医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

なお、海外では、2020 年 6 月現在、本薬は発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）に対して米国及び欧州で承認されており、aHUS に対しては 2019 年 10 月に米国で、2020 年 6 月に欧州で承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ（「ユルトミリス点滴静注 300 mg」審査報告書〈令和元年 5 月 16 日〉）、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ（「ユルトミリス点滴静注 300 mg」審査報告書〈令和元年 5 月 16 日〉）、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床毒性試験に関する資料」は初回承認時に評価

済みであるとされ（「ユルトミリス点滴静注 300 mg」審査報告書〈令和元年 5 月 16 日〉）、新たな試験成績は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請で提出された臨床試験における血清中本薬濃度、遊離 C5 濃度及び抗本薬抗体並びにその中和能の測定法は初回承認時と同一であることから、生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する新たな資料は提出されていない。血清中本薬濃度は液体クロマトグラフィータンデム質量分析法（定量下限：1.00 µg/mL）、血清中遊離 C5 濃度は蛍光測定法（定量下限：0.0183 µg/mL）、血清中抗本薬抗体及びその中和能は電気化学発光法によりそれぞれ測定された。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 国際共同第 III 相試験（CTD 5.3.5.2.5 及び 5.3.5.2.7：試験番号 ALXN1210-aHUS-311 <2017 年 3 月～20■年■月■日カットオフ¹⁾>〈2020 年 7 月時点で継続中〉）

12 歳以上の補体阻害剤未治療の日本人及び外国人 aHUS 患者を対象に、本薬を静脈内投与したときの薬物動態及び薬力学が検討された。

本試験では 26 週間の主要評価期間及び最長 2 年間の継続投与期間が設定され、本薬の用法・用量は、表 1 に従い、点滴静注することとされた。

表 1 本薬の用法・用量

体重	初回用量 (Day 1)	初回投与 2 週 (Day 15) 以降	
		用量	投与間隔
40 kg 以上 60 kg 未満	2,400 mg	3,000 mg	8 週に 1 回
60 kg 以上 100 kg 未満	2,700 mg	3,300 mg	
100 kg 以上	3,000 mg	3,600 mg	

薬物動態について、血清中本薬トラフ濃度は表 2 のとおりであり、体重区分別で臨床的に問題となるような大きな差は認められなかった。

表 2 補体阻害剤未治療の aHUS 患者における血清中本薬トラフ濃度 (µg/mL)

		体重		
		40 kg 以上 60 kg 未満	60 kg 以上 100 kg 未満	100 kg 以上
全集団	Day 15	342.6±109.4 (11)	312.2±107.3 (39)	268.8±67.1 (5)
	Day 183	612.2±333.3 (7)	492.3±180.2 (33)	549.4±207.9 (5)
	Day 351	596.3±323.7 (7)	574.0±204.0 (30)	715.2±306.3 (5)
日本人 集団	Day 15	397 ^{a)}	283、352 ^{b)}	—
	Day 183	543 ^{a)}	374、773 ^{b)}	—
	Day 351	688 ^{a)}	434、807 ^{b)}	—

平均値±標準偏差（評価例数）

a) 1 例の測定値、b) 2 例の測定値

薬力学について、本薬投与後の血清中遊離 C5 濃度は、表 3 のとおりであった。いずれの体重区分においても、血清中遊離 C5 濃度は本薬投与により低下し、試験期間を通して低値で推移した。なお、60 kg 以上 100 kg 未満の 1 例において、Day 351 の血清中遊離 C5 濃度が比較的高値（50.1 µg/mL）であったが、当該症例の Day 575 における血清中遊離 C5 濃度は 0.564 µg/mL に低下した。

¹⁾ 最後の被験者の 52 週評価完了時点。

表3 血清中遊離 C5 濃度^{a)} (µg/mL)

		体重		
		40 kg 以上 60 kg 未満	60 kg 以上 100 kg 未満	100 kg 以上
全集団	投与前	141.0±43.46 (11)	135.0±44.29 (37)	139.0±33.09 (5)
	Day 15	0.10±0.07 (11)	0.14±0.06 (39)	0.20±0.08 (5)
	Day 71	0.21±0.32 (10)	0.12±0.06 (36)	0.09±0.02 (5)
	Day 127	0.11±0.14 (8)	0.10±0.06 (36)	0.10±0.04 (5)
	Day 183	0.13±0.19 (7)	0.11±0.10 (34)	0.09±0.05 (5)
	Day 351	0.12±0.15 (7)	1.75±9.13 (30)	0.08±0.03 (5)
日本人 集団	投与前	193 ^{b)}	106、133 ^{c)}	—
	Day 15	0.07 ^{b)}	0.09、0.17 ^{c)}	—
	Day 71	0.11 ^{b)}	0.10、0.13 ^{c)}	—
	Day 127	0.05 ^{b)}	0.06、0.09 ^{c)}	—
	Day 183	0.07 ^{b)}	0.06、0.14 ^{c)}	—
	Day 351	0.04 ^{b)}	0.05、0.10 ^{c)}	—

平均値±標準偏差 (評価例数)

a) 本薬投与直前の血清中遊離 C5 濃度、b) 1 例の測定値、c) 2 例の測定値

血清中抗本薬抗体が 1 例 (外国人) で検出されたが、抗体価は低く、中和作用は示さなかった。また、本薬の薬物動態及び薬力学に明らかな影響は認められなかった。

6.2.2 国際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.2.6 及び 5.3.5.2.8 : 試験番号 ALXN1210-aHUS-312 <2017 年 9 月～20 年 月 日カットオフ²⁾> <2020 年 7 月時点で継続中>)

18 歳未満の補体阻害剤未治療 (Cohort 1) 又はエクリズマブで治療中 (Cohort 2) の日本人及び外国人 aHUS 患者を対象に、本薬を静脈内投与したときの薬物動態及び薬力学が検討された。

本試験では 26 週間の主要評価期間及び最長 2 年間の継続投与期間が設定され、本薬の用法・用量は、表 4 に従い、点滴静注することとされた。エクリズマブで治療中 (Cohort 2) の aHUS 患者は、エクリズマブ最終投与から 2 週間後 (体重 10 kg 以降) 又は 3 週間後 (体重 5 kg 以上 10 kg 未満) を Day 1 とされた。

なお、事前の設定に従い、体重 5 kg 以上 40 kg 未満の補体阻害剤未治療 (Cohort 1) の被験者 4 例が Day 71 までの投与を終了した時点で、本薬の薬物動態及び血清中遊離補体 C5 濃度に基づいて、用法・用量が再検討された。当該時点において本薬が投与された 9 例 (体重 5 kg 以上 10 kg 未満 : 2 例 (Day 71 以上の投与 1 例)、体重 10 kg 以上 20 kg 未満 : 5 例 (Day 71 以上の投与 2 例) 及び体重 20 kg 以上 30 kg 未満 : 2 例 (Day 71 以上の投与 1 例)) を対象に本薬の薬物動態及び血清中遊離補体 C5 濃度を検討した結果、体重 5 kg 以上 10 kg 未満では他の区分に比べて血清中本薬濃度が低い傾向であった。また、血清中本薬濃度及び血清中遊離 C5 濃度のシミュレーションから、体重 5 kg 以上 10 kg 未満では、本薬の初回用量を 600 mg とした場合に、血清中本薬濃度が試験期間を通して他の区分と同程度かつ 175 µg/mL³⁾ 以上で推移すると推定された。当該解析に基づき、20 年 月に体重 5 kg 以上 10 kg 未満の患者に対する初回用量が 300 mg から 600 mg に変更された。

²⁾ 最後の被験者の 52 週評価完了時点。

³⁾ 血清中遊離 C5 濃度が 0.5 µg/mL (※) 以下になると推定された血清中本薬濃度。

※ :

(「ユルトミリス点滴静注 300 mg 審査報告書」
(令和元年 5 月 16 日))。

表 4 本薬の用法・用量

体重 ^{a)}	初回用量 (Day 1)	初回投与 2 週 (Day 15) 以降	
		用量	投与間隔
5 kg 以上 10 kg 未満	300 又は 600 mg ^{b)}	300 mg	4 週に 1 回
10 kg 以上 20 kg 未満	600 mg	600 mg	
20 kg 以上 30 kg 未満	900 mg	2,100 mg	
30 kg 以上 40 kg 未満	1,200 mg	2,700 mg	8 週に 1 回
40 kg 以上 60 kg 未満	2,400 mg	3,000 mg	
60 kg 以上 100 kg 未満	2,700 mg	3,300 mg	
100 kg 以上	3,000 mg	3,600 mg	

a) スクリーニング時、Day 8、Day 57、Day 113 及び Day 169 の体重に基づき、用量及び投与間隔の変更の要否を決定することとされた。

b) 試験開始当初は 300 mg が初回用量とされ、その後、体重 5 kg 以上 40 kg 未満の補体阻害剤未治療 (Cohort 1) の被験者 4 例への Day 71 までの投与が終了した段階で実施された本薬の薬物動態及び血清中遊離補体 C5 濃度の解析に基づき、初回用量が 300 mg から 600 mg に変更された。

薬物動態について、血清中本薬トラフ濃度は表 5 及び表 6 のとおりであった。体重 5 kg 以上 10 kg 未満で本薬の初回用量として 300 mg を投与された被験者を除き、体重区分別で臨床的に問題となるような大きな差は認められなかった。

表 5 補体阻害剤未治療の aHUS 患者における血清中本薬トラフ濃度 (µg/mL) (Cohort 1)

		体重					
		5 kg 以上 10 kg 未満	10 kg 以上 20 kg 未満	20 kg 以上 30 kg 未満	30 kg 以上 40 kg 未満	40 kg 以上 60 kg 未満	60 kg 以上 100 kg 未満
全集団	Day 15	57.9 ^{a)} 、432 ^{b), c)}	231.3±86.9 (9)	199.3±25.4 (4)	142、217 ^{c)}	—	435 ^{d)}
	Day 183	193 ^{a), d)}	701.0±244.2 (8)	570.0±223.9 (4)	511.0±100.2 (3)	—	444 ^{d)}
	Day 351	—	672.7±209.7 (9)	572.7±296.7 (3)	303、623 ^{c)}	637 ^{d)}	639 ^{d)}
日本人 集団	Day 15	432 ^{b), d)}	—	—	—	—	—
	Day 183	—	1,000 ^{d)}	—	—	—	—
	Day 351	—	1,000 ^{d)}	—	—	—	—

平均値±標準偏差 (評価例数)

a) 初回用量は 300 mg、b) 初回用量は 600 mg、c) 2 例の測定値、d) 1 例の測定値

表 6 エクリズマブで治療中の aHUS 患者における血清中本薬トラフ濃度 (µg/mL) (Cohort 2)

		体重					
		5 kg 以上 10 kg 未満 ^{a)}	10 kg 以上 20 kg 未満 ^{a)}	20 kg 以上 30 kg 未満 ^{a)}	30 kg 以上 40 kg 未満	40 kg 以上 60 kg 未満	60 kg 以上 100 kg 未満
全集団	Day 15	555 ^{b), c)}	374 ^{c)}	315 ^{c)}	332 ^{c)}	473.2±73.5 (5)	513 ^{c)}
	Day 183	—	592、827 ^{d)}	—	538、639 ^{d)}	493.3±80.0 (3)	393.0±20.8 (3)
	Day 351	—	546、1,070 ^{d)}	—	912 ^{c)}	564 ^{c)}	—
日本人 集団	Day 15	555 ^{b), c)}	374 ^{c)}	315 ^{c)}	—	587 ^{c)}	—
	Day 183	—	592、827 ^{d)}	—	639 ^{c)}	496 ^{c)}	—
	Day 351	—	546、1,070 ^{d)}	—	912 ^{c)}	564 ^{c)}	—

平均値±標準偏差 (評価例数)

a) 日本人被験者のみであった、b) Day 1 の投与量は 600 mg、c) 1 例の測定値、d) 2 例の測定値

薬力学について、本薬を静脈内投与後の血清中遊離 C5 濃度は表 7 及び表 8 のとおりであった。補体阻害剤未治療の aHUS 患者では、いずれの体重区分においても、血清中遊離 C5 濃度は本薬投与により低下し、本薬投与後に試験期間を通して血清中遊離 C5 濃度が低値で推移した。また、エクリズマブ投与により症状が安定している患者では、本薬群ではエクリズマブから本薬に切替え後に血清中遊離 C5 濃度が上昇する傾向はなく、試験期間を通して低値で推移した。

表 7 補体阻害剤未治療の aHUS 患者における血清中遊離 C5 濃度^{a)} (µg/mL) (Cohort 1)

		体重					
		5 kg 以上 10 kg 未満	10 kg 以上 20 kg 未満	20 kg 以上 30 kg 未満	30 kg 以上 40 kg 未満	40 kg 以上 60 kg 未満	60 kg 以上 100 kg 未満
全集団	投与前	156 ^{b)} 、136 ^{c), d)}	117.7±31.13 (8)	115.7±38.11 (3)	142.2±48.15 (3)	—	148 ^{e)}
	Day 15	1.00 ^{b)} 、0.12 ^{c), d)}	0.19±0.14 (9)	0.18±0.05 (4)	0.12、0.14 ^{d)}	—	0.14 ^{e)}
	Day 71	0.19 ^{e)}	0.06±0.04 (9)	0.12±0.07 (3)	0.05±0.01 (3)	—	0.18 ^{e)}
	Day 127	0.31 ^{e)}	0.05±0.02 (8)	0.05±0.03 (5)	0.05、0.05 ^{d)}	—	0.11 ^{e)}
	Day 183	0.13 ^{e)}	0.05±0.03 (8)	0.07±0.04 (4)	0.06±0.02 (3)	—	0.10 ^{e)}
	Day 351	—	0.05±0.02 (9)	0.07±0.02 (3)	0.04、0.10 ^{d)}	0.05 ^{e)}	0.09 ^{e)}
日本人 集団	投与前	—	173 ^{e)}	—	—	—	—
	Day 15	0.12 ^{e)}	—	—	—	—	—
	Day 71	—	0.064 ^{e)}	—	—	—	—
	Day 127	—	0.039 ^{e)}	—	—	—	—
	Day 183	—	0.029 ^{e)}	—	—	—	—
	Day 351	—	0.033 ^{e)}	—	—	—	—

平均値±標準偏差 (評価例数)

a) 本薬投与直前の血清中遊離 C5 濃度、b) Day 1 の投与量は 300 mg、c) Day 1 の投与量は 600 mg、d) 2 例の測定値、e) 1 例の測定値

表 8 エクリズマブで治療中の aHUS 患者における血清中遊離 C5 濃度^{a)} (µg/mL) (Cohort 2)

		体重					
		5 kg 以上 10 kg 未満 ^{b)}	10 kg 以上 20 kg 未満 ^{b)}	20 kg 以上 30 kg 未満 ^{b)}	30 kg 以上 40 kg 未満	40 kg 以上 60 kg 未満	60 kg 以上 100 kg 未満
全集団	投与前	BLOQ ^{c), d)}	BLOQ ^{d)}	BLOQ ^{d)}	BLOQ ^{d)}	BLOQ (5)	BLOQ ^{d)}
	Day 15	0.02 ^{c), d)}	BLOQ ^{d)}	BLOQ ^{d)}	BLOQ ^{d)}	BLOQ (5)	BLOQ ^{d)}
	Day 71	0.06 ^{c), d)}	0.04 ^{d)}	0.06 ^{d)}	0.02 ^{d)}	0.03±0.01 (4)	0.06、0.07 ^{e)}
	Day 127	—	0.04、0.06 ^{e)}	—	0.04、0.05 ^{e)}	0.05±0.00 (4)	0.06、0.07 ^{e)}
	Day 183	—	0.04、0.05 ^{e)}	—	0.03、0.05 ^{e)}	0.06±0.01 (3)	0.06±0.01 (3)
	Day 351	—	0.05、0.07 ^{e)}	—	0.04 ^{d)}	0.05±0.01 (4)	0.06±0.01 (3)
日本人 集団	投与前	BLOQ ^{c), d)}	BLOQ ^{d)}	BLOQ ^{d)}	—	BLOQ ^{d)}	—
	Day 15	0.02 ^{c), d)}	BLOQ ^{d)}	BLOQ ^{d)}	—	BLOQ ^{d)}	—
	Day 71	0.06 ^{c), d)}	0.04 ^{d)}	0.06 ^{d)}	—	0.02 ^{d)}	—
	Day 127	—	0.04、0.06 ^{e)}	—	0.05 ^{d)}	0.05 ^{d)}	—
	Day 183	—	0.04、0.05 ^{e)}	—	0.05 ^{d)}	0.06 ^{d)}	—
	Day 351	—	0.05、0.07 ^{e)}	—	0.04 ^{d)}	0.06 ^{d)}	—

平均値±標準偏差 (評価例数)、BLOQ: 定量下限未満

a) 本薬投与前の血清中遊離 C5 濃度、b) 日本人被験者のみであった、c) Day 1 の投与量は 600 mg、d) 1 例の測定値、e) 2 例の測定値

本薬投与中に血清中抗本薬抗体が陽性と判定された症例はいなかった。

6.R 機構における審査の概略

申請者は、aHUS 患者における本薬の薬物動態及び薬力学について、以下のように説明した。

aHUS 患者を対象とした 311 試験及び 312 試験では、PNH に係る承認用法・用量と同様に、治療期間を通して血清中 C5 を阻害するように、体重区分別に用法・用量を設定した。その結果、血清中本薬濃度は体重区分別で臨床的に問題となるような大きな差は認められず、血清中遊離 C5 濃度は本薬投与により試験期間を通して低値で推移した。試験途中で、血清中本薬濃度及び血清中遊離 C5 濃度のシミュレーションに基づいて初回用量を変更した体重 5 kg 以上 10 kg 未満の補体阻害剤未治療の被験者においても、用量変更後は他の体重区分と同程度の血清中本薬濃度であることが確認され、血清中遊離 C5 濃度は試験期間を通して低値で推移した。

なお、検討された症例数に限りがあることに留意する必要があるが、本薬の薬物動態及び薬力学について、全集団と日本人集団の間に臨床的に問題となるような大きな差は認められなかった。

機構は、申請者の説明を了承した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、国際共同第 III 相試験 2 試験が提出された（表 9）。

表 9 有効性及び安全性に関する臨床試験の概略

相	試験番号	対象患者	試験デザイン	例数	主な有効性の評価項目
国際共同第 III 相	ALXN1210-aHUS-311	補体阻害剤未治療の aHUS 患者	非盲検非対照	58 例（日本人 3 例）	Day 183 までの TMA 完全奏効（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）を達成 ^{a)} した被験者の割合
国際共同第 III 相	ALXN1210-aHUS-312	補体阻害剤未治療又はエクリズマブ治療中の aHUS 患者	非盲検非対照	Cohort 1（補体阻害剤未治療）：20 例（日本人 1 例） Cohort 2（エクリズマブ治療中）：10 例（日本人 4 例）	

a) 4 週間以上の間隔をあけた 2 回の測定及びその間に実施した任意の測定の全測定で達成した場合。

7.1 国際共同第 III 相試験（CTD 5.3.5.2.5 及び 5.3.5.2.7：試験番号 ALXN1210-aHUS-311 <2017 年 3 月 18 日～20██年 █月 █日データカットオフ⁴⁾> <2020 年 7 月時点で継続中>）

12 歳以上の補体阻害剤未治療の aHUS 患者（表 10）（目標症例数 55 例⁵⁾）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が日本を含む 14 カ国 41 施設（国内 2 施設）で実施された。

表 10 主な選択・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ul style="list-style-type: none"> 以下の臨床検査値に基づく TMA 関連徴候を全て認める <ul style="list-style-type: none"> 血小板数減少：スクリーニング期間中又はスクリーニング前 28 日以内の血小板数が 15 万/μL 未満 溶血性貧血：スクリーニング期間中又はスクリーニング前 28 日以内の LDH 値が基準値上限（246 U/L）の 1.5 倍以上かつ Hb 値が年齢及び性に応じた基準値以下 腎機能障害：スクリーニング時の血清クレアチニン値が、18 歳以上では基準値以上、18 歳未満では年齢に応じた基準値の 97.5 パーセントイル値以上 腎移植患者の場合、腎移植前に aHUS の既往歴を有する又は免疫抑制療法の投与中断後も持続する TMA 所見を認める 分娩後に TMA を発現した患者の場合、4 日以上持続する TMA 所見を認める 治験薬投与開始前 3 年以内又は本薬投与開始時に髄膜炎菌ワクチンを接種 18 歳未満の被験者は肺炎球菌ワクチン及びインフルエンザ菌 b 型ワクチンを接種 <p><主な除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> 補体阻害剤治療歴がある 直接クームス試験陽性 STEC-HUS 家族性又は後天性 ADAMTS13 欠損症（活性 5%未満） コバラミン C 代謝遺伝子欠損に関連する溶血性尿毒症症候群 薬剤関連 HUS 全身性硬化症（強皮症）、全身性エリテマトーデス、抗リン脂質抗体陽性又は抗リン脂質抗体症候群 未治療の敗血症 維持透析中 心臓、肺、小腸、膵臓又は肝臓の移植歴がある 妊娠中又は授乳中 試験期間中に以下の併用禁止療法及び処置を受けた場合 <ul style="list-style-type: none"> エクリズマブ又はその他の補体阻害剤 静注用免疫グロブリン製剤、リツキシマブ（遺伝子組換え） 血漿交換／新鮮凍結血漿輸注 治験薬初回投与後 48 時間以内の透析
--

本試験では、26 週間（Day 183 まで）の主要評価期間及び最長 2 年間の継続投与期間が設定され、本薬の用法・用量は、表 11 に従い、点滴静注することとされた。

⁴⁾ 全被験者が 52 週評価完了した時点。

⁵⁾ aHUS の年間罹患率は約 1~3 例/100 万人であること等を踏まえ、実施可能性を考慮し、Day 183 までに少なくとも 50 人の評価可能な症例数を確保するために、約 55 人の被験者を登録することとした。本症例数は、安全性情報と推定精度の観点から適切であると考えられた。

表 11 用法・用量

体重	初回用量 (Day 1)	初回投与 2 週 (Day 15) 以降	
		用量	投与間隔
40 kg 以上 60 kg 未満	2,400 mg	3,000 mg	8 週に 1 回
60 kg 以上 100 kg 未満	2,700 mg	3,300 mg	
100 kg 以上	3,000 mg	3,600 mg	

治験薬が投与された 58 例（日本人 3 例）全例が安全性解析集団とされた。志賀毒素陽性と判定された 2 例（いずれも外国人）を除く 56 例が Full Analysis Set (FAS) とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。

主要評価期間の中止例は 7 例（「有害事象」3 例、「死亡」2 例、「治験実施計画書からの逸脱」及び「治験責任医師の判断」各 1 例（いずれも外国人））であった。主要評価期間を完了した 49 例全例が継続投与期間に移行したが、そのうち 2 例は継続投与期間の投与前に中止（「治験責任医師の判断」及び「被験者からの申し出」各 1 例（いずれも外国人））した。当該 2 例を除く継続投与期間のデータカットオフ日までの中止例は 6 例（「被験者からの申し出」4 例、「治験実施計画書からの逸脱」及び「治験責任医師の判断」各 1 例（いずれも外国人））であった。

有効性について、「Day 183 までに 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⁶⁾ から 25%以上の低下）を達成⁷⁾した被験者の割合」、「血液学的正常化（血小板数及び LDH 値の正常化）を達成した被験者の割合」、「Hb 値がベースラインから 2.0 g/dL 以上の増加が認められた被験者の割合」及び「TMA 完全奏効達成までの期間」は、表 12 のとおりであった。

表 12 主な有効性の結果 (FAS)

項目	全集団 (56 例)
Day 183 までに TMA 完全奏効を達成した被験者の割合 (%) [95%信頼区間]	53.6 [39.6, 67.5] (30 例)
血小板数が正常化した被験者の割合 (%) [95%信頼区間]	83.9 [73.4, 94.4] (47 例)
LDH 値が正常化した被験者の割合 (%) [95%信頼区間]	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%以上改善した被験者の割合 (%) [95%信頼区間]	58.9 [45.2, 72.7] (33 例)
Day 183 までに血液学的正常化（血小板数及び LDH 値の正常化）を達成した被験者の割合 (%) [95%信頼区間]	73.2 [60.7, 85.7] (41 例)
Day 183 までに Hb 値がベースラインから 2.0 g/dL 以上の増加が認められた被験者の割合 (%)	71.4 [58.7, 84.2] (40 例)
Kaplan-Meier 法による TMA 完全奏効達成までの期間 (日) 中央値 [95%信頼区間]	86.0 [42.0, 401.0]

安全性について、全集団におけるデータカットオフ日まで⁸⁾の有害事象は 100%（58/58 例）及び副作用は 34.5%（20/58 例）に認められた。日本人集団では、有害事象は 100%（3/3 例）に認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定された。全集団で 10%以上に認められた有害事象は表 13 のとおりであり、3 例以上に認められた副作用は頭痛及び関節痛（各 3 例）であった。

⁶⁾ 透析患者は、透析終了から 6 日以上経過後にベースラインを設定。

⁷⁾ 4 週間以上の間隔をあけた 2 回の測定及びその間に実施した任意の測定の全測定で達成した場合。

⁸⁾ データカットオフ日までの投与期間の中央値（最小値、最大値）は 74.1（0.6、118.3）週であった。

表 13 全集団で 10%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団、データカットオフ日まで)

	全集団 (58 例)	日本人集団 (3 例)		全集団 (58 例)	日本人集団 (3 例)
全有害事象	100 (58)	100 (3)	疲労	15.5 (9)	0 (0)
頭痛	37.9 (22)	0 (0)	上咽頭炎	15.5 (9)	0 (0)
下痢	32.8 (19)	66.7 (2)	腹痛	13.8 (8)	0 (0)
嘔吐	31.0 (18)	33.3 (1)	貧血	13.8 (8)	0 (0)
悪心	25.9 (15)	33.3 (1)	不安	13.8 (8)	0 (0)
関節痛	25.9 (15)	0 (0)	背部痛	12.1 (7)	0 (0)
高血圧	24.1 (14)	0 (0)	低カリウム血症	10.3 (6)	0 (0)
発熱	20.7 (12)	66.7 (2)	脱毛症	10.3 (6)	0 (0)
尿路感染	19.0 (11)	0 (0)	皮膚乾燥	10.3 (6)	0 (0)
呼吸困難	19.0 (11)	0 (0)	四肢痛	10.3 (6)	0 (0)
末梢性浮腫	17.2 (10)	0 (0)	筋痙攣	10.3 (6)	0 (0)
咳嗽	17.2 (10)	0 (0)	浮動性めまい	10.3 (6)	0 (0)
便秘	15.5 (9)	0 (0)			

MedDRA/J ver.21.0、発現割合% (発現例数)

データカットオフ日までに死亡例は 4 例 (敗血症性ショック⁹⁾ 2 例、頭蓋内出血¹⁰⁾ 及び大脳動脈血栓症¹¹⁾ (各 1 例) 認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定された。日本人集団で死亡例はなかった。

全集団においてデータカットオフ日までに重篤な有害事象は 56.9% (33/58 例) に認められ (表 14)、免疫性血小板減少性紫斑病及び大腸菌性腎盂腎炎 (各 1 例) は副作用とされたが、転帰はそれぞれ軽快及び回復であった。投与中止に至った有害事象は、頭蓋内出血、自己免疫性溶血性貧血及び免疫性血小板減少性紫斑病 (各 1 例) に認められ、免疫性血小板減少性紫斑病は副作用とされたが、転帰は軽快であった。

日本人集団では、データカットオフ日までに、重篤な有害事象は 2 例 (腎機能障害、慢性腎臓病、下痢及びシャント閉塞 (各 1 例、重複あり)) に認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

表 14 重篤な有害事象 (安全性解析対象集団、データカットオフ日まで)

事象名
肺炎及び高血圧 (3 例)、敗血症性ショック、尿路感染、非定型溶血性尿毒症症候群及び悪性高血圧 (各 2 例)、医療機器関連感染、感染性小腸結腸炎、大腸菌性腎盂腎炎、真菌血症、胃腸炎、消化管感染、感染性大腸炎、インフルエンザ、腹膜炎、細菌性腹膜炎、咽頭炎、気道感染、敗血症、副鼻腔炎、ステノトロフォモナス感染、急性腎障害、慢性腎臓病、末期腎疾患、水腎症、腎結石症、腎不全、腎血腫、腎機能障害、腎仮性動脈瘤、自己免疫性溶血性貧血、発熱性好中球減少症、免疫性血小板減少性紫斑病、血小板減少症、腹痛、下痢、胃腸出血、下部消化管出血、急性脾炎、歯痛、動静脈瘤、高血圧クリーゼ、頭蓋内出血、ラクナ梗塞、意識消失、痙攣発作、急性肺水腫、呼吸困難、低酸素症、肺水腫、呼吸障害、呼吸不全、過敏症、腎移植拒絶反応、漿液腫、シャント閉塞、腎生検、トロポニン増加、血液量増加症、低カリウム血症、頭位性回転性めまい、硝子体出血、医療機器リーク、全身性炎症反応症候群及び動静脈瘤手術 (各 1 例)

MedDRA/J ver.21.0

7.2 国際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.2.6 及び 5.3.5.2.8 : 試験番号 ALXN1210-aHUS-312 <2017 年 9 月 1 日~20■■年 ■月 ■日データカットオフ¹²⁾> (2020 年 7 月時点で継続中))

⁹⁾ 1 例は 7■歳男性。本試験組入れ時点で、異型肺炎、急性呼吸窮迫症候群及び敗血症が認められ、気管内挿管及び機械的換気を行われていた。血液培養検査において、本薬投与前に *Corynebacterium* 及び Day 6 に *Candida lusitanae* が検出された。Day 6 に敗血症性ショック、Day 26 に死亡。*Candida lusitanae* による持続的な真菌感染症及び *Corynebacterium* に起因するカテーテル感染症が、敗血症性ショックの原因と考えられた。治験薬は 2 回投与され、最終投与日は Day 15 であった。

もう 1 例は 7■歳男性。本試験組入れ時に *Pseudomonas* 感染が継続。本薬の初回投与時に、気管内挿管及び機械的換気が行われていた。Day 3 に敗血症性ショック、Day 4 死亡。

¹⁰⁾ 4■歳女性。高血圧及びステージ 5 の慢性腎臓病の既往。Day 92 に頭蓋内出血、Day 106 に死亡。治験薬は 3 回投与され、最終投与日は Day 71 であった。

¹¹⁾ 7■歳女性。本薬投与開始 3 日前に大脳動脈血栓症が発現した。治験薬を 1 回投与されたが、Day 5 に志賀毒素陽性と判定され治験中止。Day 16 に死亡。

¹²⁾ 全被験者が 52 週評価完了した時点。

18歳未満の補体阻害剤未治療 (Cohort 1) 又はエクリズマブで治療中 (Cohort 2) の aHUS 患者 (表 15) (目標症例数 23~28 例¹³⁾) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が日本を含む 8 カ国 20 施設 (国内 2 施設) で実施された。

表 15 主な選択・除外基準

	Cohort 1	Cohort 2
主な 選択基準	<ul style="list-style-type: none"> 補体阻害剤治療歴がなし 以下の臨床検査値に基づく TMA を全て認める <ul style="list-style-type: none"> 血小板数減少: スクリーニング期間中又はスクリーニング前 28 日以内の血小板数が 15 万/μL 未満 溶血性貧血: スクリーニング期間中又はスクリーニング前 28 日以内の LDH 値が年齢及び性に応じた基準値上限の 1.5 倍以上かつ Hb 値が年齢及び性に応じた基準値以下 腎機能障害: スクリーニング時の血清クレアチニン値が、年齢に応じた基準値の 97.5 パーセントイル値以上 	<ul style="list-style-type: none"> エクリズマブを 90 日以上投与されている TMA 発症時に LDH 値の基準値上限以上、血清クレアチニン値の基準値上限以上、血小板数の基準値下限以下であったことが検査機関で記録されている スクリーニング時に以下の臨床検査値に基づく TMA に該当 <ul style="list-style-type: none"> LDH 値が基準値上限の 1.5 倍未満 血小板数が 15 万/μL 以上 eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 以上
主な 除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 腎移植患者の場合、腎移植前に aHUS の既往歴を有する又は免疫抑制療法の用法・用量変更後に TMA 所見を認める 分娩後、3 日以上持続する TMA 所見を認める 治験薬投与開始前 3 年以内又は本薬投与開始時に髄膜炎菌ワクチンを接種 肺炎球菌ワクチン及びインフルエンザ菌 b 型ワクチンを接種 	
	<ul style="list-style-type: none"> 直接クームス試験陽性 STEC-HUS 家族性又は後天性 ADAMTS13 欠損症 (活性 5% 未満) コバラミン C 代謝遺伝子欠損に関連する HUS 薬剤関連 HUS 全身性硬化症 (強皮症)、全身性エリテマトーデス、又は抗リン脂質抗体陽性又は抗リン脂質抗体症候群 制御不能な重症感染症 維持透析中 心臓、肺、小腸、脾臓、又は肝臓の移植歴がある 妊娠中又は授乳中 試験期間中に以下の併用禁止療法及び処置を受けた場合 <ul style="list-style-type: none"> エクリズマブ又はその他の補体阻害剤 血漿交換/新鮮凍結血漿輸注 	

本試験では、26 週間 (Day 183 まで) の主要評価期間及び最長 2 年間の継続投与期間が設定された。本薬の用法・用量は、表 16 に従い、点滴静注することとされた。なお、エクリズマブで治療中 (Cohort 2) の aHUS 患者は、エクリズマブ最終投与から 2 週間後 (体重 10 kg 以上) 又は 3 週間後 (体重 5 kg 以上 10 kg 未満) が Day 1 とされた。

表 16 用法・用量

体重 ^{a)}	初回用量 (Day 1)	初回投与 2 週 (Day 15) 以降	
		用量	投与間隔
5 kg 以上 10 kg 未満	300 又は 600 mg ^{b)}	300 mg	4 週に 1 回
10 kg 以上 20 kg 未満	600 mg	600 mg	
20 kg 以上 30 kg 未満	900 mg	2,100 mg	
30 kg 以上 40 kg 未満	1,200 mg	2,700 mg	8 週に 1 回
40 kg 以上 60 kg 未満	2,400 mg	3,000 mg	
60 kg 以上 100 kg 未満	2,700 mg	3,300 mg	
100 kg 以上	3,000 mg	3,600 mg	

a) スクリーニング時、Day 8、Day 57、Day 113 及び Day 169 の体重に基づき、用量及び投与間隔の変更の要否を決定することとされた。

b) 治験開始当初は 300 mg が初回用量とされ、その後体重 5 kg 以上 40 kg 未満の補体阻害剤未治療 (Cohort 1) の被験者 4 例への Day 71 までの投与が終了した段階で実施された本薬の薬物動態及び血清中遊離補体 C5 濃度の解析に基づき、初回用量が 300 mg から 600 mg に変更された (6.2.2 参照)。

Cohort 1 について、治験薬が投与された 21 例 (日本人 1 例) 全例が安全性解析集団とされた。3 例 (中央検査機関における測定値が適格性基準を満たさないことが判明した 2 例及び志賀毒素陽性と判定された 1 例 (いずれも外国人)) を除く 18 例が FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。

¹³⁾ aHUS の年間罹患率は約 1~3 例/100 万人であること、312 試験の対象は小児患者が含まれること等を踏まえ、実施可能性を考慮し、23~28 人の被験者を登録することとした。本症例数は、安全性情報と推定精度の観点から適切であると考えられた。

主要評価期間の中止例は1例（有害事象）であった。主要評価期間を完了した17例が継続投与期間に移行し、継続投与期間の中止例は1例（治験責任医師による判断）であった。日本人被験者に中止例はいなかった。

Cohort 2 について、治験薬が投与された10例（日本人4例）の全例がFAS及び安全性解析集団とされた。また、全例が主要評価期間を完了し、継続投与期間に移行した。主要評価期間及び継続投与期間のデータカットオフ日までに中止例はいなかった。

有効性について、Cohort 1における「Day 183までに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¹⁴⁾から25%以上の低下）を達成¹⁵⁾した被験者の割合」、「血液学的正常化（血小板数及びLDH値の正常化）を達成した被験者の割合」、「Hb値がベースラインから2.0 g/dL以上の増加が認められた被験者の割合」及び「TMA完全奏効達成までの期間」は、表17のとおりであった。Cohort 2における結果については、7.R.1.2参照。

表 17 主な有効性の結果 (Cohort 1, FAS)

項目	全集団 (18例)
Day 183までにTMA完全奏効を達成した被験者の割合 (%) [95%信頼区間]	77.8 [52.4, 93.6] (14例)
血小板数が正常化した被験者の割合 (%) [95%信頼区間]	94.4 [72.7, 99.9] (17例)
LDH値が正常化した被験者の割合 (%) [95%信頼区間]	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%以上改善した被験者の割合 (%) [95%信頼区間]	83.3 [58.6, 96.4] (15例)
Day 183までに血液学的正常化（血小板数及びLDH値の正常化）を達成した被験者の割合 (%) [95%信頼区間]	88.9 [65.3, 98.6] (16例)
Day 183までにHb値がベースラインから2.0 g/dL以上の増加が認められた被験者の割合 (%)	88.9 [65.3, 98.6] (16例)
Kaplan-Meier法によるTMA完全奏効達成までの期間 (日) 中央値 [95%信頼区間]	30.0 [22.0, 88.0]

安全性について、Cohort 1のデータカットオフ日まで¹⁶⁾の有害事象は100.0% (21/21例)及び副作用は47.6% (10/21例)に認められた。Cohort 1の全集団で10%以上に認められた有害事象は表18のとおりであり、2例以上に認められた副作用は高血圧 (2例)のみであった。日本人症例1例で認められた有害事象は、歯肉出血、白血球数減少、眼脂、インフルエンザ、上咽頭炎、脱水、下痢、胃腸炎、ウイルス性胃腸炎、伝染性軟属腫、ウイルス性咽頭炎、節足動物刺傷、皮膚擦過傷、熱傷、咳嗽、接触皮膚炎、皮膚乾燥及び汗疹であり、このうち歯肉出血及び白血球数減少が副作用とされた。

Cohort 2では、データカットオフ日まで¹⁷⁾、有害事象は100% (10/10例)及び副作用は20.0% (2/10例)に認められた。日本人集団では、有害事象は4/4例に認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定された。全集団で2例以上に認められた有害事象は表19のとおりであり、2例以上に認められた副作用はなかった。

¹⁴⁾ 透析患者は、透析終了から6日以上経過後にベースラインを設定。

¹⁵⁾ 4週間以上の間隔をあけた2回の測定及びその間に実施した任意の測定の全測定で達成した場合。

¹⁶⁾ データカットオフ日までの投与期間の中央値 (最小値、最大値) は82.4 (1.0、110.6) 週であった。

¹⁷⁾ データカットオフ日までの投与期間の中央値 (最小値、最大値) は50.3 (49.4、58.7) 週であった。

表 18 全集団で 10%以上に認められた有害事象 (Cohort 1、安全性解析対象集団、データカットオフ日まで)

	全集団 (21 例)		全集団 (21 例)
全有害事象	100 (21)	便秘	19.0 (4)
発熱	47.6 (10)	発疹	19.0 (4)
上咽頭炎	33.3 (7)	挫傷	19.0 (4)
頭痛	33.3 (7)	筋肉痛	19.0 (4)
嘔吐	33.3 (7)	肺炎	14.3 (3)
下痢	33.3 (7)	扁桃炎	14.3 (3)
腹痛	28.6 (6)	上気道感染	14.3 (3)
高血圧	28.6 (6)	鼻閉	14.3 (3)
咳嗽	23.8 (5)	ビタミン D 減少	14.3 (3)
鼻漏	19.0 (4)	鉄欠乏	14.3 (3)
悪心	19.0 (4)		

MedDRA/J ver.21.0、発現割合% (発現例数)

表 19 全集団で 2 例以上に認められた有害事象 (Cohort 2、安全性解析対象集団、データカットオフ日まで)

	全集団 (10 例)	日本人集団 (4 例)
全有害事象	100 (10)	100 (4)
上気道感染	40.0 (4)	75.0 (3)
口腔咽頭痛	30.0 (3)	0 (0)
中耳炎	20.0 (2)	50.0 (2)
ウイルス性上気道感染	20.0 (2)	25.0 (1)
上咽頭炎	20.0 (2)	25.0 (1)
咽頭炎	20.0 (2)	25.0 (1)

MedDRA/J ver.21.0、発現割合% (発現例数)

死亡例は認められなかった。

全集団においてデータカットオフ日までに、重篤な有害事象は、Cohort 1 の 66.7% (14/21 例) 及び Cohort 2 の 10.0% (1/10 例) に認められ (表 20)、Cohort 1 の大腸菌性菌血症、大腸菌性腎盂腎炎、貧血及び発熱 (各 1 例) は副作用とされたが、転帰はいずれも回復であった。投与中止に至った有害事象は、Cohort 1 で高血圧クリーゼ及び貧血 (各 1 例) が認められ、このうち貧血は副作用とされたが、転帰は回復であった。

日本人集団では、データカットオフ日までに、重篤な有害事象は、Cohort 1 の 1 例 (ウイルス性咽頭炎及びウイルス性胃腸炎) 及び Cohort 2 の 1 例 (肺炎、気管支炎及び上気道感染) に認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、認められなかった。

表 20 重篤な有害事象 (安全性解析対象集団、データカットオフ日まで)

	事象名
Cohort 1	ウイルス性胃腸炎及び腹痛 (各 2 例)、肺炎、ウイルス性咽頭炎、大腸菌性菌血症、大腸菌性腎盂腎炎、貧血、高血圧クリーゼ、胃腸炎、ヒトボカウイルス感染、ウイルス感染、心房中隔欠損症、発熱、肺出血、肺炎、気管支炎、咽頭炎、ロタウイルス胃腸炎、サイトメガロウイルス性小腸炎、硬膜下血腫、高血圧、可逆性後白質脳症候群、頭痛、嘔吐、下痢、食欲減退及び筋肉痛 (各 1 例)
Cohort 2	上気道感染、肺炎及び気管支炎 (各 1 例)

MedDRA/J ver.21.0

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、7.R.1.1~7.R.1.4 の検討より、aHUS 患者に対する本薬の有効性は示唆され、日本人集団においても有効性は期待できると考える。

7.R.1.1 補体阻害剤未治療の aHUS 患者における有効性について

申請者は、補体阻害剤未治療の aHUS 患者における有効性について、以下のように説明した。

aHUS は、制御不能な補体活性化による内皮傷害が原因となり、血栓症、血小板の消費、溶血及び末期臓器障害に至る疾患で、血小板減少症、溶血及び急性腎障害が 3 徴とされる。したがって、補体阻害剤

未治療の aHUS 患者を対象とした 311 試験及び 312 試験 Cohort 1 では、「Day 183 までに TMA 完全奏効（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）を達成した被験者の割合」を主な評価項目とし、その他に「血液学的正常化（血小板数及び LDH 値の正常化）を達成した被験者の割合」、「TMA 完全奏効達成までの期間」、「Hb 値の増加」、「透析の有無」等も評価した。TMA 完全奏効は、4 週間以上の間隔をあけた 2 回の測定及びその間に実施した任意の測定の全測定で達成した場合とした。評価期間は、「TMA 完全奏効」を主要評価項目として実施した類薬であるエクリズマブの臨床試験（C10-004 試験¹⁸⁾ 及び C10-003 試験¹⁹⁾）を参考に、26 週間とした。なお、aHUS 患者数は極めて少ないこと等から、311 試験及び 312 試験 Cohort 1 は非対照試験として計画、実施し、エクリズマブの臨床試験（C10-004 試験、C10-003 試験、C08-002A/B 試験²⁰⁾ 及び C08-003A/B 試験²¹⁾）成績を比較参考とすることで、本薬の有効性を評価した。本薬とエクリズマブの効果の差を比較する統計学的解析は実施していない。しかし、本薬とエクリズマブの効果には差が無いことが予想され、aHUS は補体阻害剤等による治療がなされない場合には自然回復することはないことから、TMA 完全奏効を達成した被験者の割合をエクリズマブの結果と対比させることで、本薬の有効性を評価することは可能と考えた。

311 試験²²⁾ において、「Day 183 までに TMA 完全奏効（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）を達成した被験者の割合」〔95%信頼区間〕は、53.6% [39.6, 67.5]（30/56 例）であり、aHUS 患者を対象としたエクリズマブの臨床試験（C10-004 試験）と同程度の有効性が認められた（表 21）。TMA 完全奏効の各項目である「血小板数が正常化した被験者の割合」、「LDH 値が正常化した被験者の割合」及び「血清クレアチニン値がベースラインから 25%以上の改善した被験者の割合」、並びに「血液学的正常化（血小板数及び LDH 値の正常化）を達成した被験者の割合」、「Hb 値がベースラインから 2.0 g/dL 以上の増加が認められた被験者の割合」及び「TMA 完全奏効達成までの期間」について、エクリズマブの臨床試験成績と比較して、臨床的に問題となるような差異は認められなかった。

表 21 18 歳以上 ^{a)} の aHUS 患者における有効性 (FAS)

項目	本薬	(参考) エクリズマブ		
	311 試験 (56 例)	C10-004 試験 (41 例)	C08-002A/B 試験 (17 例)	C08-003A/B 試験 (20 例)
Day 183 までに TMA 完全奏効を達成した被験者の割合 (%) [95%信頼区間]	53.6 [39.6, 67.5] (30 例)	56.1 [39.7, 71.5] (23 例)	64.7 [38.3, 85.8] (11 例)	25.0 [8.7, 49.1] (5 例)
血小板数が正常化した被験者の割合 (%) [95%信頼区間]	83.9 [73.4, 94.4] (47 例)	97.6 [87.1, 99.9] (40 例)	82.4 [56.6, 96.2] (14 例)	90.0 [68.3, 98.8] (18 例)
LDH 値が正常化した被験者の割合 (%) [95%信頼区間]	76.8 [64.8, 88.7] (43 例)	90.2 [76.9, 97.3] (37 例)	82.4 [56.6, 96.2] (14 例)	95.0 [75.1, 99.9] (19 例)
血清クレアチニン値がベースラインから 25%以上改善した被験者の割合 (%) [95%信頼区間]	58.9 [45.2, 72.7] (33 例)	58.5 [42.1, 73.7] (24 例)	64.7 [38.3, 85.8] (11 例)	15.0 [3.2, 37.9] (3 例)
Day 183 までに血液学的正常化（血小板数及び LDH 値の正常化）を達成した被験者の割合 (%) [95%信頼区間]	73.2 [60.7, 85.7] (41 例)	87.8 [73.8, 95.9] (36 例)	76.5 [50.1, 93.2] (13 例)	90.0 [68.3, 98.8] (18 例)
Day 183 までに Hb 値がベースラインから 2.0 g/dL 以上の増加が認められた被験者の割合 (%)	71.4 [58.7, 84.2] (40 例)	61.0 [44.5, 75.8] (25 例)	64.7 [38.3, 85.8] (11 例)	45.0 [23.1, 68.5] (9 例)
Kaplan-Meier 法による TMA 完全奏効達成までの期間 (日) 中央値 [95%信頼区間] ^{b)}	86.0 [42.0, 401.0]	113.0	112.0	408.0

a) 本薬の 311 試験では 12 歳以上を対象としたが、試験に組み入れられた最少年齢は 19 歳であった。

b) エクリズマブの臨床試験は中央値。

¹⁸⁾ 18 歳以上の aHUS 患者を対象とした海外臨床試験 (Am J Kidney Dis 2016; 68: 84-93)

¹⁹⁾ 1 カ月～18 歳の aHUS 患者を対象とした海外臨床試験 (Kidney International 2016; 89: 701-11)

²⁰⁾ 12 歳以上の PT 抵抗性の aHUS 患者を対象とした海外臨床試験 (「ソリリス点滴静注 300 mg」審査報告書 (平成 25 年 8 月 8 日))

²¹⁾ 12 歳以上の PT 感受性の aHUS 患者を対象とした海外臨床試験 (「ソリリス点滴静注 300 mg」審査報告書 (平成 25 年 8 月 8 日))

²²⁾ 311 試験では 12 歳以上を対象としたが、試験に組み入れられた最少年齢は 19 歳であった。

312 試験 Cohort 1 では、「Day 183 までに TMA 完全奏効を達成した被験者の割合」 [95%信頼区間] は、77.8% [52.4, 93.6] (14/18 例) であり、aHUS 患者を対象としたエクリズマブの臨床試験 (C10-003 試験) と同程度の有効性が認められた (表 22)。TMA 完全奏効の各項目である「血小板数が正常化した被験者の割合」、「LDH 値が正常化した被験者の割合」、「血清クレアチニン値がベースラインから 25% 以上の改善した被験者の割合」、並びに「血液学的正常化 (血小板数及び LDH 値の正常化) を達成した被験者の割合」、「Hb 値がベースラインから 2.0 g/dL 以上の増加が認められた被験者の割合」及び「TMA 完全奏効達成までの期間」について、エクリズマブの臨床試験成績と比較して、臨床的に問題となるような差異は認められなかった。

表 22 18 歳以下の aHUS 患者における有効性 (FAS)

項目	本薬	(参考) エクリズマブ
	312 試験 (18 例)	C10-003 試験 (22 例)
Day 183 までに TMA 完全奏効を達成した被験者の割合 (%) [95%信頼区間]	77.8 [52.4, 93.6] (14 例)	63.6 [40.7, 82.8] (14 例)
血小板数が正常化した被験者の割合 (%) [95%信頼区間]	94.4 [72.7, 99.9] (17 例)	95.5 [77.2, 99.9] (21 例)
LDH 値が正常化した被験者の割合 (%) [95%信頼区間]	88.9 [65.3, 98.6] (16 例)	81.8 [59.7, 94.8] (18 例)
血清クレアチニン値がベースラインから 25%以上改善した 被験者の割合 (%) [95%信頼区間]	83.3 [58.6, 96.4] (15 例)	72.7 [49.8, 89.3] (16 例)
Day 183 までに血液学的正常化 (血小板数及び LDH 値の正常化) を 達成した被験者の割合 (%) [95%信頼区間]	88.9 [65.3, 98.6] (16 例)	81.8 [59.7, 94.8] (18 例)
Day 183 までに Hb 値がベースラインから 2.0 g/dL 以上の増加が 認められた被験者の割合 (%)	88.9 [65.3, 98.6] (16 例)	68.2 [45.1, 86.1] (15 例)
Kaplan-Meier 法による TMA 完全奏効達成までの期間 (日) 中央値 [95%信頼区間] ^{a)}	30.0 [22.0, 88.0]	92.0

a) エクリズマブの臨床試験は中央値。

日本人集団 (4 例) における有効性は表 23 のとおりであった。311 試験の 3 例いずれも TMA 完全奏効は認められなかったものの、2 例で血液学的正常化 (血小板数及び LDH 値の正常化) 及び Hb 値増加の改善傾向が認められた。日本人 3 例はいずれも投与開始時に CKD stage 5 であり (うち、1 例は透析中)、不可逆的な腎障害が生じていたことから、腎機能の改善までには至らなかったと考えられる。312 試験 Cohort 1 の 1 例は、TMA 完全奏効を達成した。

表 23 311 試験及び 312 試験 Cohort 1 における日本人集団の有効性の結果 (Day 183 まで)

	311 試験			312 試験 Cohort 1
	■歳・■性	■歳・■性	■歳・■性	■歳・■性
Day 183 までの TMA 完全奏効	未達成	未達成	未達成	達成
血小板数の正常化	達成	達成	未達成	達成
LDH 値の正常化	達成	達成	未達成	達成
血清クレアチニン値のベースラインから 25%以上改善	未達成	未達成	未達成	達成
Day 183 までに血液学的正常化 (血小板数及び LDH 値の正常化)	達成	達成	未達成	達成
Day 183 までの Hb 値のベースラインから 2.0 g/dL 以上増加	達成	達成	未達成	達成
TMA 完全奏効達成までの期間	—	—	—	28.0 日

なお、透析の有無について、311 試験において本薬初回投与前 5 日以内に透析を実施していた被験者は 29 例 (日本人 1 例) であった。このうちデータカットオフ日までに透析から離脱した被験者は、全集団で 62.1% (18/29 例) であり、日本人では透析から離脱しなかった。本薬投与開始時に透析を実施していなかった被験者 27 例のうち、本薬投与後に透析開始となった被験者は 7 例 (日本人 2 例) であった。312 試験 cohort 1 において、本薬初回投与前 5 日以内に透析を実施していた被験者は 6 例 (日本人 1 例) であり、投与 36 日以内に 4 例 (日本人 1 例) が透析から離脱した。本薬投与開始時に透析を実施していなかった被験者 12 例は、本薬投与後も透析を実施しなかった。

機構は、以下のように考える。

311 試験及び 312 試験 Cohort 1 における「Day 183 までに TMA 完全奏効（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）を達成した被験者の割合」について、エクリズマブの臨床試験成績と同程度であったこと等から、補体阻害剤未治療の aHUS 患者における本薬の有効性は期待できる。また、日本人症例数は極めて限られていることに留意が必要であるが、TMA 完全奏効に至ったのは 4 例中 1 例のみであったものの、いずれの症例においても血液学的正常化（血小板数及び LDH 値の正常化）の改善傾向が認められたことから、補体阻害剤未治療の日本人 aHUS 患者においても本薬の有効性は期待できる。

7.R.1.2 エクリズマブから本薬に切り替えた aHUS 患者における有効性について

申請者は、エクリズマブから本薬に切り替えた aHUS 患者における有効性について、以下のように説明した。

エクリズマブ治療中の aHUS 患者を対象とした 312 試験 Cohort 2 では、切替え後に病状が安定していることを確認するために、血液学的パラメータ（血小板数、LDH 値及び Hb 値）及び eGFR (mL/min/1.73 m²) の推移を評価した。Day 183 までの血小板数、LDH 値、Hb 値及び eGFR の推移はそれぞれ図 2～5 のとおりであった。個々の被験者で一時的な変動は認められたものの、エクリズマブから本薬に切り替えた後も期間を通して概ね安定して推移した。また、本薬切替え後も透析は実施されなかった。

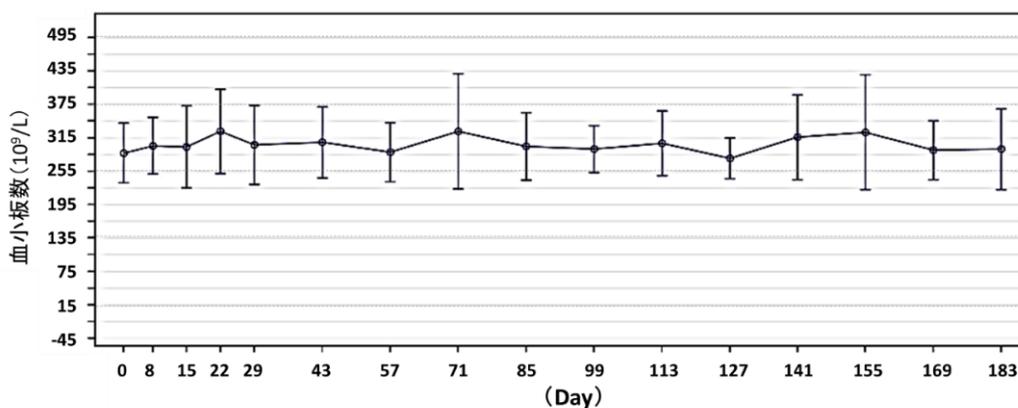


図 2 血小板数 (10⁹/L) の推移 (Day 183 まで、312 試験 Cohort 2、FAS)

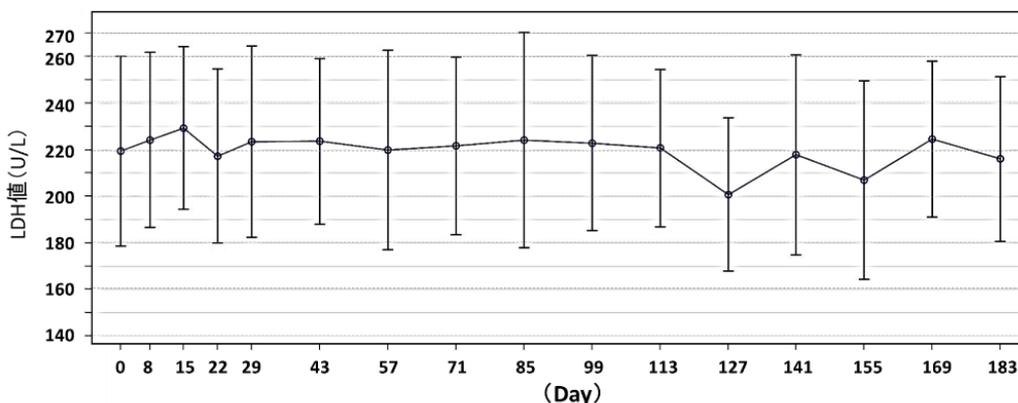


図 3 LDH 値 (U/L) の推移 (Day 183 まで、312 試験 Cohort 2、FAS)

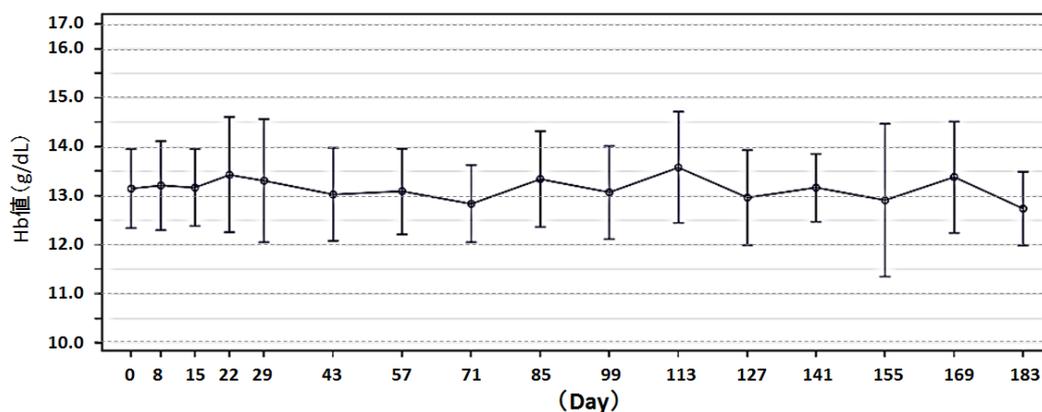


図4 Hb 値 (g/dL) の推移 (Day 183 まで、312 試験 Cohort 2、FAS)

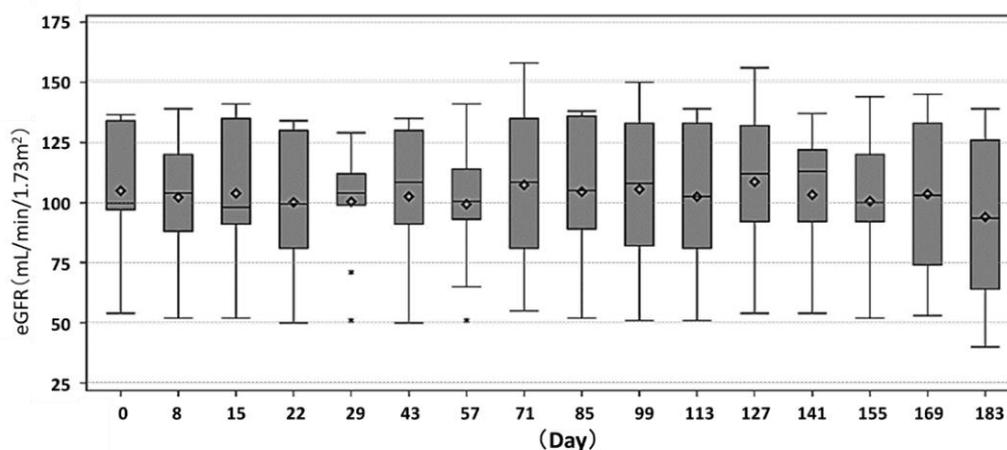


図5 eGFR (mL/min/1.73m²) の推移 (Day 183 まで、312 試験 Cohort 2、FAS)

日本人集団 (4 例) における本薬の有効性について、エクリズマブから本薬へ切り替えた後の血液学的パラメータ (血小板数、LDH 値、Hb 値) 及び eGFR はデータカットオフ日まで安定して推移し、全集団と比較し劣る傾向は認められなかった。

機構は、症例数は限られていることに留意が必要であるが、312 試験 Cohort 2 において、エクリズマブから本薬に切り替えた後の血液学的パラメータ (血小板数、LDH 値、Hb 値) 及び eGFR は試験期間を通して概ね安定して推移しており、日本人集団 (4 例) でも同様の傾向が認められたことから、エクリズマブ治療中の日本人 aHUS 患者における本薬の有効性は期待できると考える。

7.R.1.3 患者背景別の有効性について

申請者は、311 試験及び 312 試験 Cohort 1 の患者背景別の有効性について、以下のように説明した。

311 試験及び 312 試験 Cohort 1 における患者背景別の「Day 183 までに TMA 完全奏効を達成した被験者の割合」は表 24 のとおりであった。各部分集団における症例数が限られていることに留意が必要であるが、特定の集団で有効性が劣る傾向は認められなかった。

表 24 患者背景別の Day 183 までに TMA 完全奏効を達成した被験者の割合 (FAS)

		311 試験 (56 例)	312 試験 Cohort 1 (18 例)
年齢	2 歳未満	/	50.0 (1/2)
	2 歳以上 6 歳未満		88.9 (8/9)
	6 歳以上 12 歳未満		80.0 (4/5)
	12 歳以上 18 歳未満		—
	18 歳以上 40 歳未満		75.0 (21/28)
	40 歳以上 60 歳未満		40.0 (8/20)
	60 歳以上		12.5 (1/8)
性	男性	42.1 (8/19)	87.5 (7/8)
	女性	59.5 (22/37)	70.0 (7/10)
体重	5 kg 以上 10 kg 未満	/	50.0 (1/2)
	10 kg 以上 20 kg 未満		88.9 (8/9)
	20 kg 以上 30 kg 未満		100.0 (3/3)
	30 kg 以上 40 kg 未満		—
	40 kg 以上 60 kg 未満		45.5 (5/11)
	60 kg 以上 100 kg 未満		55.0 (22/40)
	100 kg 以上		60.0 (3/5)
投与開始前 5 日以内の透析	あり	48.3 (14/29)	83.3 (5/6)
	なし	59.3 (16/27)	75.0 (9/12)

完全奏効を達成した被験者の割合% (完全奏効例数/評価例数)

機構は、患者背景別の有効性について、症例数が限られていることに留意する必要があるものの、特定の集団で有効性が明らかに低くなる傾向は認められていないことを確認した。

7.R.1.4 長期投与時の有効性について

申請者は、長期投与時の有効性について、311 試験及び 312 試験 Cohort 1 における有効性から、以下のように説明した。

311 試験及び 312 試験 Cohort 1 のデータカットオフ日までの「TMA 完全奏効を達成した被験者の割合」は表 25 のとおりであった。311 試験の 4 例及び 312 試験の 3 例で、Day 183 までに TMA 完全奏効を達成しなかったものの、本薬投与を継続することにより TMA 完全奏効に至った。また、Day 183 までに TMA 完全奏効を達成した被験者では、完全奏効の達成以降もデータカットオフ日まで完全奏効を維持していた。

表 25 311 試験及び 312 試験 Cohort 1 における長期投与時の有効性 (データカットオフ日まで^{a)}、FAS)

項目	311 試験 (56 例)	312 試験 Cohort 1 (18 例)
TMA 完全奏効を達成した被験者の割合 (%) [95%信頼区間]	60.7 [47.0, 74.4] (34 例)	94.4 [72.7, 99.9] (17 例)
血小板数が正常化した被験者の割合 (%) [95%信頼区間]	85.7 [75.7, 95.8] (48 例)	94.4 [72.7, 99.9] (17 例)
LDH 値が正常化した被験者の割合 (%) [95%信頼区間]	83.9 [73.4, 94.4] (47 例)	94.4 [72.7, 99.9] (17 例)
血清クレアチニン値がベースラインから 25%以上改善した被験者の割合 (%) [95%信頼区間]	62.5 [48.9, 76.1] (35 例)	94.4 [72.7, 99.9] (17 例)

a) 評価期間の中央値 (最小値、最大値) : 311 試験は 74.1 (0.6, 118.3) 週、312 試験 Cohort 1 は 82.4 (1.0, 110.6) 週

また、TMA 完全奏効の評価項目「血小板数」、「LDH 値」及び「血清クレアチニン値」の Day 351 までの推移はそれぞれ図 6～図 8 のとおりであり、Day 183 以降に臨床的に問題となるような大きな変化は認められなかった。TMA 完全奏効の 3 評価項目のうち、血液学的正常化 (血小板数及び LDL 値の正常化) に比較して腎機能の正常化が達成されるまでに要する期間が長い傾向が認められた。

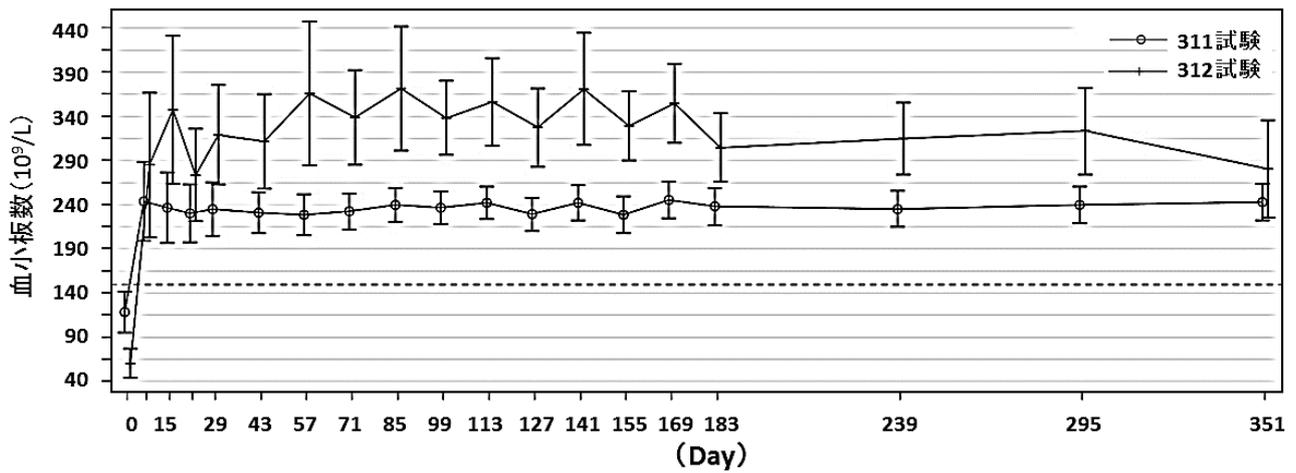


図6 血小板数 (10⁹/L) の推移 (Day 351まで、311試験及び312試験 Cohort 1、FAS)

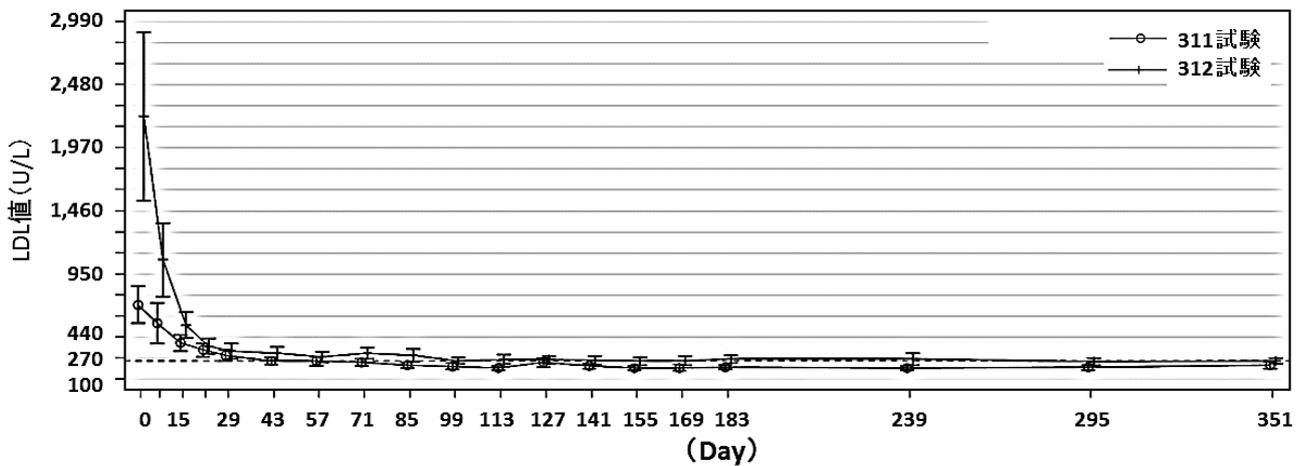


図7 LDH値 (U/L) の推移 (Day 351まで、311試験及び312試験 Cohort 1、FAS)

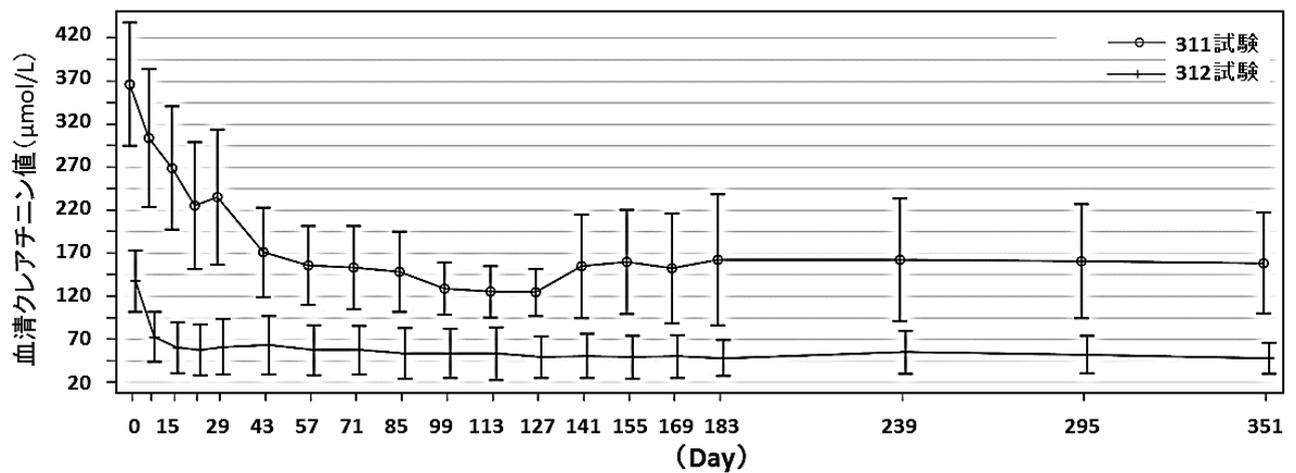


図8 血清クレアチニン (μmol/L) 値の推移 (Day 351まで、311試験及び312試験 Cohort 1、FAS)

機構は、本薬を長期投与した時の有効性が低下する傾向はないことを確認した。

7.R.2 安全性について

機構は、7.R.2.1～7.R.2.7の検討の結果、PNHに対する本薬の投与と同様に、aHUSの診断、治療に精通し、本薬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本薬が投与されるのであれば、安全性は許容可能と考える。また、aHUS患者を対象とした臨床試験で検討された日本人症例数は極めて限られていることから、日本人aHUS患者における本薬の安全性について、製造販売後調査等において引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.2.1 aHUS患者を対象とした臨床試験における有害事象の発現状況について

申請者は、aHUS患者に対する本薬の安全性について、311試験及び312試験の併合解析の結果に基づき、以下のように説明した。

311試験及び312試験の併合解析における有害事象の概要は表26のとおりであった。重篤な有害事象の発現割合、感染症及び重篤な感染症が多く認められたが、aHUSの病態とベースライン時の状態が重篤であったことに起因するものと考えられた。また、死亡例は、4例（敗血症性ショック2例、頭蓋内出血及び大脳動脈血栓症〈各1例〉）認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定された。なお、日本人症例数は極めて限られていることに留意する必要があるものの、全集団と比較して臨床上問題となる傾向は認められなかった。

表 26 311 試験及び 312 試験の併合解析における有害事象の概要 ^{a)} (安全性解析対象集団)

	全集団 (89 例)	日本人集団 (8 例)
有害事象	100 (89)	100 (8)
副作用	36.0 (32)	16.6 (1)
重篤な有害事象	53.9 (48)	50.0 (4)
重篤な副作用	5.6 (5)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	4.5 (4)	0 (0)
死亡	4.5 (4)	0 (0)
感染症	65.2 (58)	75.0 (6)
重篤な感染症	27.0 (24)	25.0 (2)
Infusion reaction ^{b)}	26.0 (23)	25.0 (2)
全集団において 20%以上認められた有害事象		
頭痛	33.7 (30)	0 (0)
下痢	30.3 (27)	37.5 (3)
嘔吐	29.2 (26)	25.0 (2)
発熱	24.7 (22)	25.0 (2)
高血圧	23.6 (21)	0 (0)
悪心	21.3 (19)	16.6 (1)
上咽頭炎	20.2 (18)	25.0 (2)

MedDRA/J ver.21.0、発現割合%（発現例数）

a) 評価期間の中央値（最小値、最大値）は、497.0（4.0、828.0）日

b) MedDRA SMQ（狭域）「アナフィラキシー反応」及び「過敏症」に分類される事象（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）

機構は、311試験及び312試験における全集団の有害事象の発現状況について、重篤な有害事象、感染症及び重篤な感染症は多く認められたものの、aHUSの病態とベースライン時の状態が重篤であったことに起因するものとの申請者の説明は理解できる。また、日本人症例数は極めて限られていることに留意する必要があるものの、日本人集団と全集団で大きな差異はないことを確認した。なお、感染症については、本薬の添付文書において注意喚起されている事象であることも踏まえ、詳細に検討した（7.R.2.5.1参照）。

7.R.2.2 エクリズマブと比較した本薬の安全性について

申請者は、エクリズマブと比較した本薬の安全性について、以下のように説明した。

311 試験、312 試験及びエクリズマブの海外臨床試験（C10-004 試験及び C10-003 試験）における有害事象の発現状況は、表 27 のとおりであった。有害事象、副作用、重篤な有害事象、感染症等について、エクリズマブの臨床試験（C10-004 試験及び C10-003 試験）と比較して、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。また、エクリズマブの国内臨床試験（C11-005J 試験²³⁾）の成績との比較においても、本薬で臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

表 27 aHUS 患者を対象とした本薬及びエクリズマブの臨床試験における有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	18 歳以上 ^{a)}		18 歳未満	
	本薬 311 試験 (58 例)	エクリズマブ C10-004 試験 (41 例)	本薬 312 試験 (31 例)	エクリズマブ C10-003 試験 (22 例)
平均投与期間 (日)	476	402	427	380
有害事象	100 (58)	100 (41)	100 (31)	90.9 (20)
副作用	34.5 (20)	41.5 (17)	38.7 (12)	45.5 (10)
重篤な有害事象	56.9 (33)	46.3 (19)	48.4 (15)	59.1 (13)
重篤な副作用	3.4 (2)	0 (0)	12.9 (4)	18.2 (4)
投与中止に至った有害事象	5.2 (3)	2.4 (1)	3.2 (1)	4.5 (1)
感染症	63.8 (37)	73.2 (30)	67.7 (21)	86.4 (19)
重篤な感染症	19.0 (11)	48.8 (20)	32.3 (10)	40.9 (9)
Infusion reaction ^{b)}	25.9 (15)	17.1 (7)	25.8 (8)	36.4 (8)

発現割合%（発現例数）

a) 本薬の 311 試験では 12 歳以上を対象としたが、試験に組み入れられた最少年齢は 19 歳であった。

b) MedDRA SMQ（狭域）「アナフィラキシー反応」及び「過敏症」に分類される事象（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）

機構は、aHUS 患者を対象とした臨床試験における有害事象の発現状況について、本薬はエクリズマブと比較して、臨床的に問題となるような差異は認められていないことを確認した。

7.R.2.3 年齢別及び用量（体重区分）別の有害事象について

申請者は、年齢別及び用量（体重区分）別の有害事象の発現状況について、以下のように説明した。

① 年齢別の安全性について

311 試験及び 312 試験の併合解析におけるデータカットオフ日までの、本薬の年齢別の有害事象の概要は表 28 のとおりであった。各部分集団における症例数が限られていることに留意が必要であるが、年齢区分により有害事象の発現状況に問題となるような傾向は認められなかった。

表 28 311 試験及び 312 試験の併合解析における年齢別の有害事象の概要（安全性解析対象集団、データカットオフ日まで^{a)}）

	2 歳未満 (4 例)	2 歳以上 6 歳未満 (10 例)	6 歳以上 12 歳未満 (7 例)	12 歳以上 18 歳未満 (10 例)	18 歳以上 65 歳未満 (49 例)	65 歳以上 (9 例)	全体 (89 例)
有害事象	100 (4)	100 (10)	100 (7)	100 (10)	100 (49)	100 (9)	100 (89)
副作用	25.0 (1)	40.0 (4)	42.9 (3)	40.0 (4)	36.7 (18)	22.2 (2)	36.0 (32)
重篤な有害事象	75.0 (3)	60.0 (6)	57.1 (4)	20.0 (2)	55.1 (27)	66.7 (6)	53.9 (48)
重篤な副作用	25.0 (1)	10 (1)	14.3 (1)	0 (0)	4.1 (2)	0 (0)	5.6 (5)
感染症	50.0 (2)	100 (10)	71.4 (5)	40.0 (4)	61.2 (30)	77.8 (7)	65.2 (58)
重篤な感染症	50.0 (2)	50.0 (5)	28.6 (2)	10.0 (1)	18.4 (9)	55.6 (5)	27.0 (24)
Infusion reaction ^{b)}	25.0 (1)	30.0 (3)	42.9 (3)	10.0 (1)	24.5 (12)	33.3 (3)	25.8 (23)

MedDRA/J ver. 21.0、発現割合%（発現例数）

a) 評価期間の中央値（最小値、最大値）は、497.0（4.0、828.0）日

b) MedDRA SMQ（狭域）「アナフィラキシー反応」及び「過敏症」に分類される事象（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）

²³⁾ 日本人 aHUS 患者 3 例（6、8 及び 31 歳）を対象とした国内臨床試験（「ソリス点滴静注 300 mg」審査報告書（平成 25 年 8 月 8 日））

② 用量（体重区分）別の安全性について

311 試験及び 312 試験において、本薬の用量は体重区分別に設定された（表 11 及び表 16 参照）。311 試験及び 312 試験の併合解析におけるデータカットオフ日までの、本薬の用量（体重区分）別の有害事象の概要は表 29 のとおりであり、体重区分により有害事象の発現状況に問題となるような傾向は認められなかった。

表 29 311 試験及び 312 試験の併合解析における
本薬の用量（体重区分）別の有害事象の概要（安全性解析対象集団、データカットオフ日まで^{a)}）

	5 kg 以上 10 kg 未満 (4 例)	10 kg 以上 20 kg 未満 (10 例)	20 kg 以上 30 kg 未満 (4 例)	30 kg 以上 40 kg 未満 (4 例)	40 kg 以上 60 kg 未満 (18 例)	60 kg 以上 100 kg 未満 (43 例)	100 kg 以上 (5 例)
有害事象	100 (4)	100 (10)	100 (4)	100 (4)	100 (18)	100 (43)	100 (5)
副作用	25.0 (1)	40.0 (4)	50.0 (2)	50.0 (2)	22.2 (4)	39.5 (17)	40.0 (2)
重篤な有害事象	75.0 (3)	60.0 (6)	50.0 (2)	50.0 (2)	50.0 (9)	53.5 (23)	60.0 (3)
重篤な副作用	25.0 (1)	10.0 (1)	25.0 (1)	0 (0)	0 (0)	4.7 (2)	0 (0)
感染症	50.0 (2)	100 (10)	100 (4)	75.0 (3)	55.6 (10)	58.1 (25)	60.0 (3)
重篤な感染症	50.0 (2)	50.0 (5)	25.0 (1)	50.0 (2)	22.2 (4)	20.9 (9)	20.0 (1)
Infusion reaction ^{b)}	25.0 (1)	30.0 (3)	50.0 (2)	25.0 (1)	27.8 (5)	23.3 (10)	20.0 (1)

MedDRA/J ver. 21.0、発現割合%（発現例数）

a) 評価期間の中央値（最小値、最大値）は、497.0（4.0、828.0）日

なお、全 89 例中 1 例はベースライン時の体重が不明であるため、含めていない

b) MedDRA SMQ（狭域）「アナフィラキシー反応」及び「過敏症」に分類される事象（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）

機構は、311 試験及び 312 試験における年齢別及び本薬の用量別（体重区分別）の有害事象の発現状況について、臨床的に問題となるような傾向は認められていないことを確認した。

7.R.2.4 長期投与時の安全性について

311 試験及び 312 試験における投与時期別の有害事象の発現状況は表 30 のとおりであり、本薬の投与期間の長期化に伴い有害事象が増加する傾向は認められなかった。

表 30 311 試験及び 312 試験の併合解析における投与時期別の有害事象の概要（安全性解析対象集団、Day 350 まで）

	Day 1~14 (89 例)	Day 15~70 (84 例)	Day 71~126 (80 例)	Day 127~182 (77 例)	Day 183~238 (75 例)	Day 239~294 (72 例)	Day 295~350 (72 例)
有害事象	74.2 (66)	83.3 (70)	78.8 (63)	71.4 (55)	46.7 (35)	50.0 (36)	40.3 (29)
副作用	12.4 (11)	17.9 (15)	15.0 (12)	13.0 (10)	8.0 (6)	1.4 (1)	1.4 (1)
重篤な有害事象	15.7 (14)	26.2 (22)	13.8 (11)	10.4 (8)	8.0 (6)	2.8 (2)	4.2 (3)
重篤な副作用	1.1 (1)	4.8 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
感染症	24.7 (22)	21.4 (18)	31.3 (25)	26.0 (20)	16.0 (12)	19.4 (14)	12.5 (9)
重篤な感染症	5.6 (5)	9.5 (8)	5.0 (4)	3.9 (3)	1.3 (1)	4.2 (3)	1.4 (1)
Infusion reaction ^{a)}	6.7 (6)	6.0 (5)	5.0 (4)	5.2 (4)	2.7 (2)	8.3 (6)	1.4 (1)

MedDRA/J ver. 21.0、発現割合%（発現例数）

a) MedDRA SMQ（狭域）「アナフィラキシー反応」及び「過敏症」に分類される事象（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）

機構は、311 試験及び 312 試験における本薬の時期別の安全性について、本薬の投与期間の長期化に伴い有害事象が増加する傾向がないことを確認した。

7.R.2.5 重要な有害事象について

機構は、本薬の現行の添付文書において重大な副作用として注意喚起されている事象を中心に、以下の検討を行った。

7.R.2.5.1 髄膜炎菌感染症及びその他の感染症

申請者は、髄膜炎菌感染症及びその他の感染症の有害事象について、以下のように説明した。

311 試験及び 312 試験では、本薬の既承認の効能・効果（PNH）及びエクリズマブにおける髄膜炎菌感染症に対する安全対策に基づき、治験薬投与開始前 3 年以内又は投与開始時の髄膜炎菌ワクチン接種を必須とし、髄膜炎菌感染歴のある aHUS 患者は除外した。また、エクリズマブにおける安全対策に基づき、18 歳以下の被験者は、肺炎球菌ワクチン及びインフルエンザ菌 b 型ワクチンの接種を必須とした。

311 試験及び 312 試験では、髄膜炎菌感染症は認められなかった。また、初回承認以降、PNH 患者を対象とした本薬の海外臨床試験で 1 例及び海外自発報告で 1 例の髄膜炎菌感染症が報告されているが、国内の臨床試験及び市販後の安全性情報において、現時点までに髄膜炎菌関連の感染症は報告されていない。

311 試験及び 312 試験の併合解析（データカットオフ日まで）において、感染症関連の有害事象は 65.2%（58/89 例）、重篤な感染症は 27.0%（24/89 例：肺炎〈5 例〉、気管支炎、大腸菌性腎盂腎炎、胃腸炎、ウイルス性胃腸炎、咽頭炎、敗血症性ショック及び尿路感染〈各 2 例〉、サイトメガロウイルス性小腸炎、医療機器関連感染、感染性小腸結腸炎、大腸菌性菌血症、真菌血症、ロタウイルス胃腸炎、消化管感染、ヒトボカウイルス感染、感染性大腸炎、インフルエンザ、腹膜炎、細菌性腹膜炎、気道感染、敗血症、副鼻腔炎、ステノトロフォモナス感染、上気道感染、ウイルス感染及びウイルス性咽頭炎〈各 1 例〉）に認められた。このうち、大腸菌性腎盂腎炎及び大腸菌性菌血症（各 1 例）は副作用とされたが、転帰はいずれも回復であった。なお、日本人集団において重篤な感染症は 25.0%（2/8 例：ウイルス性咽頭炎及びウイルス性胃腸炎〈各 1 例〉）に認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定された。

機構は、aHUS 患者に対する本薬の投与にあたっては、本薬の既承認の効能・効果（PNH）及びエクリズマブにおける安全対策と同様に、添付文書において髄膜炎菌感染症、肺炎球菌及びインフルエンザ菌感染症に対する注意喚起をする等の適切な対策を講じる必要があると考える。

7.R.2.5.2 Infusion reaction

申請者は、Infusion reaction²⁴⁾ について、以下のように説明した。

311 試験及び 312 試験における infusion reaction は、表 31 のとおりであった。

表 31 311 試験及び 312 試験における Infusion reaction^{a)}（安全性解析対象集団、データカットオフ日まで^{b)}）

	311 試験 (58 例)	312 試験 (31 例)		311 試験 (58 例)	312 試験 (31 例)
全 infusion reaction	25.9 (15)	25.8 (8)	ざ瘡様皮膚炎	1.7 (1)	0 (0)
発疹	8.6 (5)	12.9 (4)	湿疹	1.7 (1)	0 (0)
薬物過敏症	8.6 (5)	3.2 (1)	免疫性血小板減少性紫斑病	1.7 (1)	0 (0)
過敏症	3.4 (2)	0 (0)	全身性皮疹	1.7 (1)	0 (0)
注入に伴う反応	3.4 (2)	0 (0)	膿疱性皮疹	1.7 (1)	0 (0)
斑状丘疹状皮疹	3.4 (2)	0 (0)	気管支痙攣	0 (0)	3.2 (1)
アレルギー性鼻炎	1.7 (1)	6.5 (2)	接触皮膚炎	0 (0)	3.2 (1)

MedDRA/J ver.20.1、発現割合%（発現例数）

a) MedDRA SMQ（狭域）「アナフィラキシー反応」及び「過敏症」に分類される事象（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）

b) 評価期間の中央値（最小値、最大値）は、497.0（4.0、828.0）日

なお、血管浮腫に該当する事象は 8 例（顔面浮腫 4 例、眼瞼腫脹、口唇腫脹、結膜浮腫及び眼窩周囲浮腫〈各 1 例〉）認められたが、いずれも非重篤であり、本薬との因果関係は否定された。重篤な皮膚反応も認められなかった。

²⁴⁾ MedDRA SMQ（狭域）「アナフィラキシー反応」及び「過敏症」に分類される事象（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）

以上より、本薬の既承認の効能・効果（PNH）の臨床試験における安全性と比較して、臨床上問題となる傾向は認められなかった。また、日本人症例数は極めて限られていることに留意する必要があるものの、全集団と比較して臨床上問題となる傾向は認められなかった。

機構は、311 試験及び 312 試験において認められた infusion reaction 関連の有害事象について、PNH の臨床試験における安全性と比較して、特段問題となるような傾向は認められていないことを確認した。ただし、現行の添付文書で注意喚起しているように、aHUS においても infusion reaction について注意が必要であると考えます。

7.R.2.6 抗本薬抗体及び中和抗体について

申請者は、本薬を投与したときの抗本薬抗体及び中和抗体の発現状況について、以下のように説明した。

311 試験では、データカットオフ日までに本薬投与により抗薬物抗体陽性となった被験者は 1 例であったが、抗体価は低く、薬物動態及び薬力学的効果並びに安全性への影響は認められなかった。中和抗体は陰性であった。312 試験では、データカットオフ日までに本薬投与により抗薬物抗体が陽性となった被験者はいなかった。

機構は、311 試験及び 312 試験における抗薬物抗体の発現割合は低く、現時点で抗薬物抗体が本薬の有効性及び安全性に大きく影響する傾向は認められていないと考える。

7.R.2.7 製造販売後の安全性情報について

申請者は、本薬の製造販売後の安全性情報について、以下のように説明した。

本薬の最新の定期的安全性最新報告（PSUR、調査期間：20■年 ■月 ■日から同年 ■月 ■日）では、海外で本薬が PNH の治療薬として最初に承認された日（国際誕生日：2018 年 12 月 21 日）以降に集積された副作用に関する安全性データが含まれている。本薬の海外での発売以降、当該 PSUR の集計時点までの累計曝露は、全世界で約 ■■■人・年と推定された。これまでに得られた臨床試験における安全性データ、公表文献及び海外市販後の安全性データを評価した結果、本薬の安全性に関する新たな懸念は認められなかった。

機構は、本薬の初回承認後の国内外における製造販売後の安全性情報について、現時点では安全性で問題となるような事象は認められていないことを確認した。

7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明した。

本邦では aHUS に対する薬物療法としてエクリズマブが用いられており、本薬は、エクリズマブと同様に、C5 に結合してその活性化を阻害するヒト化モノクローナル抗体であり、エクリズマブに比べて消失半減期は長く、Day1、Day15、以降 4 週又は 8 週間隔で静脈内投与することで C5 阻害活性が持続すると考えられる。

現在、本邦では、aHUS について、「非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）診療ガイド 2015」（非典型溶血性尿毒症症候群診断基準改定委員会、一般社団法人 日本腎臓学会、公益社団法人 日本小児科学

会、他)にて、以下のように整理されている。

- aHUS の定義：「先天性の補体関連遺伝子異常として、2015 年時点で判明している 7 遺伝子²⁵⁾ 異常例」、「後天性の aHUS として抗 H 因子抗体陽性例」又は「TMA を呈し STEC-HUS、TTP、二次性 TMA が否定的で、既知の原因遺伝子異常は認められないが臨床的に aHUS が疑われる例」。
- 臨床における aHUS の診断：TMA のうち STEC-HUS、TTP、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) を除外した補体関連 HUS。

STEC-HUS	TTP	aHUS	二次性TMA(その他のTMA)				
		補体関連HUS	代謝関連	薬剤	感染	妊娠	疾患

図9 TMA の分類と aHUS の定義 (「非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) 診療ガイド 2015」より引用)

311 試験及び 312 試験において、本薬の有効性が示され (7.R.1 参照)、安全性は許容可能と考えられたこと (7.R.2 参照) から、本薬の申請効能・効果を「非典型溶血性尿毒症症候群 (補体介在性 TMA)」とした。

機構は、以下のように考える。

311 試験及び 312 試験において、有効性は示され (7.R.1 参照)、aHUS に十分な知識を持つ医師のもとで本薬が投与される場合には、安全性も許容可能と考えられること (7.R.2 参照) から、本薬の投与対象を aHUS 患者とすることは差し支えない。

7.R.4 用法・用量について

7.R.4.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明した。

311 試験及び 312 試験では、PNH に係る承認用法・用量と同様に、治療期間を通して血清中 C5 を阻害するように、体重に基づく用法・用量を設定した (表 32)。

表 32 311 試験及び 312 試験における本薬の用法・用量

体重 ^{a)}	初回用量 (Day 1)	初回投与 2 週 (Day 15) 以降	
		用量	投与間隔
5 kg 以上 10 kg 未満	300 又は 600 mg ^{b)}	300 mg	4 週に 1 回
10 kg 以上 20 kg 未満	600 mg	600 mg	
20 kg 以上 30 kg 未満	900 mg	2,100 mg	
30 kg 以上 40 kg 未満	1,200 mg	2,700 mg	8 週に 1 回
40 kg 以上 60 kg 未満	2,400 mg	3,000 mg	
60 kg 以上 100 kg 未満	2,700 mg	3,300 mg	
100 kg 以上	3,000 mg	3,600 mg	

a) 312 試験ではスクリーニング時、Day 8、Day 57、Day 113 及び Day 169 の体重に基づき、用量及び投与間隔の変更の可否を決定することとされた。

b) 治験開始当初は 300 mg が初回用量とされ、その後体重 5 kg 以上 40 kg 未満の補体阻害剤未治療 (Cohort 1) の被験者 4 例への Day 71 までの投与が終了した段階で実施された本薬の薬物動態及び血清中遊離補体 C5 濃度の解析に基づき、初回用量が 300 mg から 600 mg に変更された (6.2.2 参照)。

311 試験及び 312 試験の結果、本薬の有効性は示され (7.R.1 参照)、安全性は許容可能と考えられた (7.R.2 参照)。また、試験期間を通して血清中遊離 C5 濃度が概ね 0.5 µg/mL 未満であった (6.2.1 表 3 及び 6.2.2 表 8~9 参照)。日本人症例数は極めて限られていることに留意が必要であるが、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

²⁵⁾ CFH、CFI、CD46 (MCP)、C3、CFB、THBD、DGKE

なかった (7.R.1 及び 7.R.2)。

以上より、本薬の申請用法・用量は、311 試験及び 312 試験に準じて設定した。

機構は、以下のように考える。

311 試験及び 312 試験の結果、本薬の有効性は示され (7.R.1 参照)、aHUS に十分な知識を持つ医師のもとで本薬が投与される限り、本薬の安全性は許容可能と考えられることから (7.R.2 参照)、本薬の用法・用量を 311 試験及び 312 試験に準じて設定することは差し支えない。なお、311 試験及び 312 試験において、血漿交換又は新鮮凍結血漿輸注を施行した際の本薬の投与に関する情報はないことから、本薬の補充用量及び補充タイミングの適切性を判断することができない。したがって、現時点では、添付文書において、血漿交換又は新鮮凍結血漿輸注時血漿交換により本薬の有効性が低下する可能性がある旨を注意喚起することが適切である。血漿交換又は新鮮凍結血漿輸注時血漿交換時の本薬の用量及びタイミングについては、引き続き、国内外の製造販売後における情報や臨床試験成績等から情報が得られた段階で検討する必要がある。

7.R.4.2 投与継続の判断について

申請者は、本薬に対する治療反応がない場合の本薬投与中止の判断について、以下のように説明した。

311 試験において、Day 183 までに TMA 完全奏効を達成した被験者 30 例のうち、19 例で腎機能の改善が認められたが、多くが 6 カ月時点で腎機能が改善したことから、最低 6 カ月間投与して本薬の有効性を判断する必要があると考える。また、TMA は再発によって末期腎不全等の重篤な臓器障害や死亡に至る可能性があるため、患者個々の状態により長期の投与を検討することが必要である。

機構は、以下のように考える。

aHUS に対する本薬の効果は、血小板数、LDH 値及び腎機能から総合的に判断すべきであり、治療効果が認められない場合は、漫然と投与を継続すべきではない。エクリズマブと同様に、投与中に効果が認められないと考えられる場合は、投与期間によらず、本薬投与を継続することのリスク及びベネフィットを考慮した上で投与中止を検討することが適切と考える。したがって、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薬の投与継続の要否を検討するよう、本薬の添付文書で注意喚起する必要がある。

7.R.4.3 投与中止後の対応について

申請者は、本薬投与中止後の対応について、以下のように説明した。

エクリズマブでは、臨床試験成績に基づき、投与中止後に重大な血栓性微小血管障害のリスクについて注意喚起している。本薬については、311 試験及び 312 試験において、本薬投与中止後の情報は収集しておらず、本薬投与後の血栓性微小血管障害のリスクを検討できなかった。しかしながら、エクリズマブと同様に、本薬についても投与中止後に重大な血栓性微小血管障害のリスクがあることから、添付文書において注意喚起する。

投与中止後の観察期間は、エクリズマブでは、臨床試験成績を踏まえて、少なくとも 12 週間とした。再発リスクが低い MCP 遺伝子変異を有する aHUS 患者において、エクリズマブの投与中止後 10.5 カ月 (中央値) で再発したとの報告 (Clin J Am Soc Nephrol 2017; 12: 50-9) に基づき、米国では、本薬の添付文書において、投与中止後少なくとも 12 カ月モニターするように注意喚起している。しかしながら、

個々の患者で再発までの期間にばらつきがあり、12 カ月でも足りない可能性があるため、本邦における添付文書において投与中止後の具体的な観察期間を記載することは適当ではないと考えた。

機構は、以下のように考える。

311 試験及び 312 試験では、本薬投与中止後の情報は収集しておらず、本薬投与後の血栓性微小血管障害のリスクを検討できなかったものの、エクリズマブと同様に、本薬の添付文書において、投与中止後に重大な血栓性微小血管障害のリスクがあること及び血栓性微小血管障害が認められた場合は適切な処置を行うよう、注意喚起する必要がある。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後に表 33 のような小児の aHUS 患者を対象とした特定使用成績調査を計画している。

表 33 特定使用成績調査計画（案）

目的	使用実態下における aHUS 患者に対する本薬の安全性等を評価・検討する
調査方法	全例調査方式
対象患者	小児の aHUS 患者
目標症例数	本薬が投与された全症例
観察期間	1 症例あたり 1 年間（本薬の投与を中止した場合には、最終投与日から 8 カ月後まで）
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 患者背景（年齢、性、体重、aHUS 診断方法、罹患期間、ワクチン接種状況（髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌）、既往歴（髄膜炎菌感染症を含む）、基礎疾患、合併症等） ・ aHUS の診断 ・ 遺伝子及び抗体／補体タンパク ・ 本薬投与状況（投与期間、投与量、中止理由を含む） ・ 前治療歴、併用薬、併用療法 ・ 有効性 ・ 有害事象（発現日、重篤性、転帰、本薬の中止の有無、本薬との因果関係等） ・ 抗本薬抗体

機構は、以下のように考える。

311 試験及び 312 試験において本薬が投与された日本人 aHUS 患者は極めて限られていることから、製造販売後調査では、小児に限定せず、本薬が投与された全症例を対象とするとともに、投与中止後の観察期間について、少なくとも 12 カ月間とする必要がある。また、申請者が提示している主な調査項目に加え、以下の点についても情報収集し、検討すべきである。

- ・ 血漿交換を施行した後に本薬を補充投与した場合の本薬の有効性、安全性、投与量及び投与タイミング
- ・ 新鮮凍結血漿輸注を施行する前に本薬を補充投与した場合の本薬の有効性、安全性、投与量及び投与タイミング
- ・ 本薬投与中止した場合の中止理由、中止後の安全性及び中止後に血栓性微小血管障害が認められた場合は処置・転帰

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2.7、CTD 5.3.5.2.8）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の非典型溶血性尿毒症症候群に対する有効性は示され、期待できるベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は非典型溶血性尿毒症症候群における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本申請を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和2年8月6日

申請品目

[販売名] ユルトミリス点滴静注 300 mg
[一般名] ラブリズマブ (遺伝子組換え)
[申請者] アレクシオンファーマ合同会社
[申請年月日] 令和元年9月20日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け 20達第8号)の規定により、指名した。

1.1 有効性及び安全性について

専門協議において、審査報告(1)に記載した「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員から以下の意見が示された。

- ・ 感染症について、髄膜炎菌及び小児における肺炎球菌並びにインフルエンザ菌に対して注意喚起する方針に問題はないが、重篤な感染症が311試験及び312試験で27.0% (24/89例)に認められ、死亡例4例中2例が敗血症性ショックであったことから、髄膜炎菌以外の感染症も懸念があると言わざるを得ない。本薬の作用機序から重篤な感染症の発現が想定されること及び臨床試験における感染症の発現状況を踏まえ、髄膜炎菌以外の感染症についても、添付文書で注意喚起すべきである。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、添付文書において、髄膜炎菌感染症以外の感染症について、「特定の背景を有する患者に対する注意」及び「その他の副作用」の項における現行の注意喚起に加え、新たに重大な副作用の項において注意喚起するよう申請者に求めたところ、適切に対応されたため、これを了承した。

1.2 効能・効果について

専門協議において、審査報告(1)に記載した「7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員から以下の意見が示された。

- ・ 分娩後や腎移植後であっても、補体制御異常によることが確認されれば、aHUSと診断される。添付文書において、本邦のガイドライン(「非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)診療ガイド2015」)を参照とし、類薬のエクリズマブと同様の注意喚起とすることが適切である。

機構は、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を以下のように設定することが適切と判断した。

【効能・効果】

非典型溶血性尿毒症症候群

[効能・効果に関連する注意]

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。
2. 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。
3. 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)。

1.3 用法・用量について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した「7.R.4 用法・用量について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、本薬の用法及び用量は承認申請どおり設定するとともに、用法及び用量に関連する注意の項において、血漿交換又は新鮮凍結血漿輸注の施行により本薬の有効性が減弱する旨を注意喚起することが適切と判断した。また、重要な基本的注意の項において、本薬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、本薬の投与継続の要否を検討するよう注意喚起することが適切と判断した。

【用法・用量】

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。

[用法・用量に関連する注意]

1. 1 回あたりの本剤の投与量及び投与間隔は、下記を参考にすること

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
5 kg 以上 10 kg 未満	600 mg	300 mg	4 週
10 kg 以上 20 kg 未満	600 mg	600 mg	4 週
20 kg 以上 30 kg 未満	900 mg	2,100 mg	8 週
30 kg 以上 40 kg 未満	1,200 mg	2,700 mg	8 週
40 kg 以上 60 kg 未満	2,400 mg	3,000 mg	8 週
60 kg 以上 100 kg 未満	2,700 mg	3,300 mg	8 週
100 kg 以上	3,000 mg	3,600 mg	8 週

2. 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。

1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員から以下の意見が示された。

- ・ 特定使用成績調査において、本薬投与中の再燃の有無も確認できるよう情報収集する必要がある。
- ・ 本薬の作用機序を踏まえると、感染症のリスクの上昇が想定されることから、「髄膜炎菌感染症（敗血症を含む）」以外の感染症について、医薬品リスク管理計画（案）の重要な潜在的リスクに追加すべきである。

機構は、審査報告（1）及び専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 34 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 35 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施すること並びに表 36 に示す使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 34 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
<ul style="list-style-type: none"> ・ 髄膜炎菌感染症（敗血症を含む） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 感染症（髄膜炎菌感染症以外） ・ 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 TMA ・ Infusion reaction 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 該当なし 		

表 35 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査（aHUS） ・ 特定使用成績調査（PNH） ・ 特定使用成績調査（aHUS） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査による情報提供（aHUS） ・ 医療従事者向け資材の作成と提供 ・ 患者向け資材の作成と提供

表 36 特定使用成績調査実施計画（案）

目的	使用実態下における aHUS 患者に対する本薬の安全性等を評価・検討する
調査方法	全例調査方式
対象患者	aHUS 患者
目標症例数	本薬が投与された全症例（登録例数としての目標症例数 50 例）
観察期間	1 症例あたり 1 年間（本薬の投与を中止した場合には、最終投与日から 1 年以上調査終了時まで）
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 患者背景（年齢、性、体重、罹患期間、ワクチン接種状況（髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ b 菌）、既往歴（髄膜炎菌感染症を含む）、基礎疾患、合併症等） ・ aHUS の診断方法・診断日 ・ 遺伝子及び抗体／補体タンパク ・ 本薬投与状況（投与期間、投与量） ・ 本薬の投与を中止した場合は、中止理由、中止後の TMA の発現状況 ・ 前治療歴（補体阻害剤、輸血、血漿交換、新鮮凍結血漿輸注、移植、透析） ・ 併用薬、併用療法（輸血、血漿交換、新鮮凍結血漿輸注、移植、透析） ・ 有効性（全般改善度） ・ 有害事象（発現日、重篤性、転帰、本薬の中止の有無、本薬との因果関係等） ・ 抗薬物抗体

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は、希少疾病用医薬品として承認された新有効成分含有医薬品に対する希少疾病用医薬品に指定されていない効能・効果の追加に係るものであることから、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は 5 年 10 カ月と設定することが適切と判断する。

[効能・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

（下線部追加）

[用法・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 2,400～3,000 mg を開始用量とし、初回投与 2 週後に 1 回 3,000～3,600 mg、以降 8 週ごとに 1 回 3,000～3,600 mg 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 600～3,000 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。

（下線部追加）

[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。
- ・ 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。

- ・ 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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
aHUS	Atypical hemolytic uremic syndrome	非典型溶血性尿毒症症候群
BLOQ	Below the limit of quantification	定量下限未満
CD	Cluster of differentiation	—
CFH	Complement factor H	H 因子
CFB	Complement factor B	B 因子
CFI	Complement factor I	I 因子
C3	Complement component C3	補体第 3 成分
C5	Complement component C5	補体第 5 成分
DGKE	Diacylglycerol kinase ϵ	—
FAS	Full analysis set	最大解析対象集団
Fc	Fragment crystallizable	—
FcRn	Neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
Hb	Hemoglobin	ヘモグロビン
HELLP	Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count	—
HUS	Hemolytic uremic syndrome	溶血性尿毒症症候群
ICH	International council for harmonization of technical requirements for pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MCP	Membrane cofactor protein	膜補因子タンパク質
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
PNH	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	発作性夜間ヘモグロビン尿症
STEC-HUS	Shiga toxin producing <i>Escherichia coli</i> - HUS	志賀毒素を有する病原性大腸菌による溶血性尿毒症症候群
THBD	Thrombomodulin	—
TMA	Thrombotic microangiopathy	血栓性微小血管症
TTP	Thrombotic thrombocytopenic purpura	血栓性血小板減少性紫斑病
エクリズマブ	—	エクリズマブ（遺伝子組換え）
311 試験	—	国際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.2.5 及び 5.3.5.2.7: 試験番号 ALXN1210-aHUS-311)
312 試験	—	国際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.2.6 及び 5.3.5.2.8: 試験番号 ALXN1210-aHUS-312)
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
継続投与期間	—	国際共同第 III 相試験 (ALXN1210-aHUS-311 試験及び ALXN1210-aHUS-312 試験) における 26 週 (Day 183) 以降の期間

主要評価期間	—	国際共同第 III 相試験（ALXN1210-aHUS-311 試験及び ALXN1210-aHUS-312 試験）における 26 週（Day 183）までの期間
副作用	—	本薬との因果関係が否定できない有害事象
本剤	—	ユルトミリス点滴静注 300 mg
本薬	—	ラブリズマブ（遺伝子組換え）