TABLE OF CONTENTS

1 添付文書（案）.....2
2 効能・効果及び用法・用量の設定根拠.....11
2.1 効能・効果の設定根拠.....11
2.1.1 効能又は効果に関連する注意の設定根拠.....12
2.2 用法・用量の設定根拠.....13
2.2.1 ALXN1210-MG-306 試験での用法・用量の設定根拠.....14
2.2.2 全身型重症筋無力症での用法・用量の設定根拠.....14
2.2.3 用法・用量に関連する注意の設定根拠.....14
2.2.3.1 全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）.....14
2.2.3.1.1 1 回あたりの本剤の投与量.....14
2.2.3.2 効能効果共通.....15
2.2.3.2.1 本剤の投与中止.....15
2.2.3.3 補充投与.....15
2.2.3.3.1 新鮮凍結血漿輸注.....15
3 使用上の注意の設定根拠.....16
4 参考文献.....19

1　添付文書（案）

添付文書は審査段階のものであるため、最新の添付文書を参照すること。

2022年1月改訂（第5版）からの本申請における変更箇所220701 Draft：下線

日本標準商品分類番号
876399

貯法：凍結を避け、2～8℃で保存
有効期間：
〈ユルトミリス点滴静注300mg〉30ヵ月
〈ユルトミリスHI点滴静注300mg/3mL及び1100mg/11mL〉18ヵ月

抗補体（C5）モノクローナル抗体製剤
ラブリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注)

ユルトミリス®点滴静注300mg

ユルトミリス®HI点滴静注300mg/3mL

ユルトミリス®HI点滴静注1100mg/11mL

注）注意―医師等の処方箋により使用すること

Ravulizumab (Genetical Recombination)
ULTOMIRIS® for Intravenous Infusion

	300mg	HI 300mg/3mL	HI 1100mg/11mL
承認番号	30100AMX 00022000	30300AMX 00316000	30300AMX 00315000
販売開始	2019年9月	2021年12月	2021年12月

1. 警告

1.1 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。[5.1、9.1.1、11.1.1参照]

1.1.1 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。

1.1.2 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。

1.1.3 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。

1.1.4 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。

1.2 本剤は、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あるいは全身型重症筋無力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。[5.1、11.1.1参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 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。］

2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

製剤		ユルトミリス点滴静注300mg 1バイアル（ストッパー付）30 mL中	ユルトミリスHI点滴静注300mg/3mL 1バイアル（ストッパー付）3 mL中	ユルトミリスHI点滴静注1100mg/11mL 1バイアル（ストッパー付）11 mL中
有効成分	ラブリズマブ（遺伝子組換え）	300 mg	300 mg	1,100 mg
添加剤	塩化ナトリウム	263.1 mg	—	—
	リン酸二水素ナトリウム一水和物	13.8 mg	13.7 mg	50.3 mg
	リン酸一水素ナトリウム七水和物	53.4 mg	13.3 mg	48.6 mg
	ポリソルベート80	6.0 mg	1.5 mg	5.5 mg
	L-アルギニン	—	13.0 mg	47.6 mg
	精製白糖	—	150 mg	550 mg

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。

3.2 製剤の性状

販売名	ユルトミリス点滴静注300mg	ユルトミリスHI点滴静注300mg/3mL ユルトミリスHI点滴静注1100mg/11mL
性状	澄明からわずかに白色を帯びた半透明の液	無色～微黄色の半透明の液
pH	pH 7.0	pH 7.4
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（5 mg/mL））	約1（日局生理食塩液により希釈後（50 mg/mL））

4. 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
○全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 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。[1.1、1.2、9.1.1、9.1.2、11.1.1、11.1.2、17.1.1-17.1.5参照]

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉

5.2 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。

5.3 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。[8.1参照]

〈非典型溶血性尿毒症症候群〉

5.4 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。

5.5 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）。

〈全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）〉

5.6 本剤は、抗アセチルコリン受容体抗体陽性の患者に使用すること。

5.7 本剤は、ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に、以下に示す患者への投与を考慮すること。

・免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法を施行しても症状の管理が困難な患者

・合併症や副作用等により、免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法の施行が困難な患者

6. 用法及び用量

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症及び全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）〉

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。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉

7.1 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
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

7.2 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。

〈非典型溶血性尿毒症症候群〉

7.3 1回あたりの本剤の投与量及び投与間隔は、下表を参考にすること。

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

〈全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）〉

7.4 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
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

7.5 本剤の全身型重症筋無力症患者を対象とした臨床試験では、ほとんどの治療反応例で投与開始18週後までに症状の改善が得られた。投与開始18週後までに症状の改善が認められない患者では、リスクベネフィットを考慮し、本剤の投与中止を検討すること。

〈効能共通〉

7.6 免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法の施行により、本剤の血清中濃度が低下するので、下表を参考に本剤の補充投与を考慮すること。補充投与後は患者の状態を慎重に観察すること。[10.2参照]

体重	直近の本剤投与量	本剤の補充用量	本剤の補充用量
本剤の補充投与の時期	－	血液浄化療法施行後4時間以内	免疫グロブリン大量静注療法後4時間以内
40 kg以上 60 kg未満	2,400 mg	1,200 mg	600 mg
	3,000 mg	1,500 mg	
60 kg以上 100 kg未満	2,700 mg	1,500 mg	600 mg
	3,300 mg	1,800 mg	
100 kg以上	3,000 mg	1,500 mg	600 mg
	3,600 mg	1,800 mg	

7.7 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。

8. 重要な基本的注意

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉

8.1 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。[5.3参照]

〈非典型溶血性尿毒症症候群〉

8.2 本剤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、本剤の投与継続の要否を検討すること。

8.3 本剤を中止した場合に重度の血栓性微小血管障害が発現するおそれがある。本剤の投与を中止した患者に対しては、患者の状態を注意深く観察し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。[1.1、5.1、11.1.1参照]

9.1.2 感染症の患者又は感染症が疑われる患者

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。［5.1、11.1.1、11.1.2参照］

9.5 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。

9.6 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。

9.7 小児等

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症及び全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）〉

9.7.1 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

〈非典型溶血性尿毒症症候群〉

9.7.2 体重5 kg未満の小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。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。

10. 相互作用

10.2 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）［7.6参照］	人免疫グロブリン製剤との併用投与によって本剤の効果が減弱するおそれがあるので、併用する場合には、本剤の補充投与を考慮すること。	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[1)2)3)]。
エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）	本剤の効果が減弱するおそれがあるので、本剤による治療を開始する場合には、エフガルチギモド アルファのサイクル投与における最終投与から2週間後以降に投与することが望ましい。	エフガルチギモド アルファにより、本剤を含む胎児性Fc受容体（FcRn）に結合する薬剤の血清中濃度が低下する可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 髄膜炎菌感染症（頻度不明）

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。［1.1、1.2、5.1、9.1.1、9.1.2参照］

11.1.2 重篤な感染症（1.5%）

播種性淋菌感染症、肺炎球菌感染、インフルエンザ菌感染等の重篤な感染症があらわれることがある。［5.1、9.1.2参照］

11.1.3 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。

11.2 その他の副作用

	10%以上	1%以上10%未満	1%未満	頻度不明
胃腸障害	−	悪心、嘔吐、下痢	消化不良、腹痛	−
一般・全身障害および投与部位の状態	−	発熱、疲労	悪寒、インフルエンザ様疾患	無力症
感染症および寄生虫症	−	上気道感染、上咽頭炎	−	ナイセリア感染（淋菌等）
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、筋肉痛	背部痛、筋痙縮	−
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	蕁麻疹	−

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

〈製剤共通〉

14.1.1 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。

14.1.2 滅菌シリンジでバイアルから必要量を抜き取り、日局生理食塩液を用い、点滴バッグ等で本剤を希釈する。本剤1バイアルの希釈に必要な日局生理食塩液の量及び希釈後の本剤の濃度は下表を参考にすること。

本剤1バイアルの希釈に必要な日局生理食塩液の量及び希釈後の本剤の濃度

	本剤（1バイアル）	希釈に必要な日局生理食塩液（1バイアルあたり）	希釈後の本剤の濃度
ユルトミリス点滴静注300mg	30 mL	30 mL	5 mg/mL
ユルトミリスHI点滴静注300mg/3mL	3 mL	3 mL	50 mg/mL
ユルトミリスHI点滴静注1100mg/11mL	11 mL	11 mL	50 mg/mL

14.1.3 濃度の異なる製剤（ユルトミリス点滴静注300mgとユルトミリスHI点滴静注300mg/3mL及び1100mg/11mL）を混合して使用しないこと。

14.1.4 希釈液は穏やかに混合し、振盪しないこと。

14.1.5 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。

14.1.6 調製後は速やかに投与すること。

14.1.7 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。

〈ユルトミリス点滴静注300mg〉

14.1.8 調製した溶液を直ちに使用しない場合は、2～8℃での保存では24時間以内、又は常温保存では6時間以内に使用すること。

〈ユルトミリスHI点滴静注300mg/3mL及び1100mg/11mL〉

14.1.9 調製した溶液を直ちに使用しない場合は、2～8℃での保存では24時間以内に、常温保存では4時間以内に使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

〈製剤共通〉

14.2.1 0.22 ミクロンのフィルターを通して投与すること。本剤は独立したラインより投与するものとし、他の注射剤、輸液等と混合しないこと。

14.2.2 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。

〈ユルトミリス点滴静注 300mg〉

14.2.3 希釈した液の投与速度は、以下の臨床試験における最大投与速度を超えないようにし、急速投与は行わないこと。

臨床試験における初回及び2回目以降投与時の最大投与速度

体重	最大投与速度	
	初回投与時	2回目以降の投与時
5 kg以上10 kg未満	31 mL/時	31 mL/時
10 kg以上20 kg未満	63 mL/時	63 mL/時
20 kg以上30 kg未満	120 mL/時	127 mL/時
30 kg以上40 kg未満	184 mL/時	192 mL/時
40 kg以上60 kg未満	253 mL/時	250 mL/時
60 kg以上100 kg未満	318 mL/時	330 mL/時
100 kg以上	333 mL/時	328 mL/時

臨床試験における補充投与時の最大投与速度

体重	補充用量	最大投与速度
40 kg以上60 kg未満	600 mg	240 mL/時
	1200 mg	240 mL/時
	1500 mg	250 mL/時
60 kg以上100 kg未満	600 mg	300 mL/時
	1500 mg	300 mL/時
	1800 mg	328 mL/時
100 kg以上	600 mg	300 mL/時
	1500 mg	300 mL/時
	1800 mg	328 mL/時

〈ユルトミリスHI 点滴静注 300mg/3mL 及び 1100mg/11mL〉

14.2.4 希釈した液の投与速度は、以下の最大投与速度を超えないようにし、急速投与は行わないこと。

初回及び2回目以降投与時の最大投与速度

体重	最大投与速度	
	初回投与時	2回目以降の投与時
5 kg以上10 kg未満	8 mL/時	8 mL/時
10 kg以上20 kg未満	16 mL/時	16 mL/時
20 kg以上30 kg未満	30 mL/時	33 mL/時
30 kg以上40 kg未満	46 mL/時	49 mL/時
40 kg以上60 kg未満	64 mL/時	65 mL/時
60 kg以上100 kg未満	92 mL/時	98 mL/時
100 kg以上	144 mL/時	144 mL/時

補充投与時の最大投与速度

体重	補充用量	最大投与速度
40 kg以上60 kg未満	600 mg	48 mL/時
	1200 mg	57 mL/時
	1500 mg	60 mL/時
60 kg以上100 kg未満	600 mg	60 mL/時
	1500 mg	83 mL/時
	1800 mg	86 mL/時
100 kg以上	600 mg	71 mL/時
	1500 mg	120 mL/時
	1800 mg	127 mL/時

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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。[17.3.1参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

マウスの胚・胎児発生試験（60 mg/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[4]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉

16.1.1 国際共同第III相試験（ALXN1210-PNH-301）（補体阻害剤未治療の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者）

18歳以上の補体阻害剤未治療の日本人及び外国人発作性夜間ヘモグロビン尿症患者125例（日本人患者18例を含む）に、本剤を1回2,400～3,000 mgを開始用量とし、初回投与2週間後から1回3,000～3,600 mgを8週間隔で点滴静注したときのラブリズマブの血清中トラフ濃度は下表のとおりであった[5]。

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者におけるラブリズマブの血清中トラフ濃度（μg/mL）

		40 kg以上 60 kg未満	60 kg以上 100 kg未満	100 kg以上
全集団	Day15	424±116（41例）	378±146（79例）	334±93（5例）
	Day183	548±168（41例）	439±139（77例）	392±144（6例）
	Day351	573±175（37例）	462±186（76例）	407±162（7例）
日本人	Day15	431±123（6例）	387±99（12例）	－
	Day183	669±211（5例）	475±143（13例）	－
	Day351	734±153（4例）	511±168（14例）	－

平均値±標準偏差（例数）

16.1.2 国際共同第III相試験（ALXN1210-PNH-302）（エクリズマブ（遺伝子組換え）投与により血管内溶血が抑制されている発作性夜間ヘモグロビン尿症患者）

18歳以上のエクリズマブ（遺伝子組換え）投与により血管内溶血が抑制されている日本人及び外国人発作性夜間ヘモグロビン尿症患者97例（日本人患者5例を含む）に、本剤を1回2,400～3,000 mgを開始用量とし、初回投与2週間後から1回3,000～3,600 mgを8週間隔で点滴静注したときのラブリズマブの血清中トラフ濃度は下表のとおりであった[6]。

発作性夜間ヘモグロビン尿症におけるラブリズマブの血清中トラフ濃度（μg/mL）

		40 kg以上 60 kg未満	60 kg以上 100 kg未満	100 kg以上
全集団	Day15	448±151（26例）	395±108（63例）	344± 50（7例）
	Day183	561±135（27例）	484±143（60例）	424±109（8例）
	Day351	584±146（27例）	513±164（58例）	458±134（9例）
日本人	Day15	561（1例）	333± 86（3例）	421（1例）
	Day183	854（1例）	369±132（4例）	－
	Day351	789（1例）	429±101（3例）	564（1例）

平均値±標準偏差（例数）

〈非典型溶血性尿毒症症候群〉

16.1.3 国際共同第III相試験（ALXN1210-aHUS-311）（補体阻害剤未治療の非典型溶血性尿毒症症候群患者）

12歳以上の補体阻害剤未治療の日本人及び外国人非典型溶血性尿毒症症候群患者55例（日本人3例を含む）に、本剤を1回2,400～3,000 mgを開始用量とし、初回投与2週間後から1回3,000～3,600 mgを8週間隔で点滴静注したときのラブリズマブの血清中トラフ濃度は下表のとおりであった[7]。

非典型溶血性尿毒症症候群患者におけるラブリズマブの血清中トラフ濃度（μg/mL）

		40 kg以上 60 kg未満	60 kg以上 100 kg未満	100 kg以上
全集団	Day15	343±109(11例)	312±107(39例)	269±67(5例)
	Day183	612±333(7例)	492±180(33例)	549±208(5例)
	Day351	596±324(7例)	574±204(30例)	715±306(5例)
日本人	Day15	397(1例)	283, 352(2例)	−
	Day183	543(1例)	374, 773(2例)	−
	Day351	688(1例)	434, 807(2例)	−

平均値±標準偏差（例数）

16.1.4 国際共同第III相試験（ALXN1210-aHUS-312）（非典型溶血性尿毒症症候群患者）

18歳未満の補体阻害剤未治療の日本人及び外国人非典型溶血性尿毒症症候群患者18例（日本人1例を含む）に、本剤を1回300～3,000 mgを開始用量とし、初回投与2週間後から1回300～3,600 mgを4週又は8週間隔で点滴静注したときのラブリズマブの血清中トラフ濃度は下表のとおりであった[8]。

非典型溶血性尿毒症症候群患者におけるラブリズマブの血清中トラフ濃度（μg/mL）

		5kg以上 10kg未満	10kg以上 20kg未満	20kg以上 30kg未満	30kg以上 40kg未満	40kg以上 60kg未満	60kg以上 100kg未満
全集団	Day15	58[a], 432 (2例)	231±87 (9例)	199±25 (4例)	142, 217 (2例)	−	435 (1例)
	Day183	193[a](1例)	701±244 (8例)	570±224 (4例)	511±100 (3例)	−	444 (1例)
	Day351	−	673±210 (9例)	573±297 (3例)	303, 623 (2例)	637 (1例)	639 (1例)
日本人	Day15	432 (1例)	−	−	−	−	−
	Day183	−	1,000 (1例)	−	−	−	−
	Day351	−	1,000 (1例)	−	−	−	−

平均値±標準偏差（例数）
a）初回投与量は300 mg

〈全身型重症筋無力症〉

16.1.5 国際共同第III相試験(ALXN1210-MG-306)（全身型重症筋無力症患者）

18歳以上の補体阻害剤未治療の日本人及び外国人全身型重症筋無力症患者86例（日本人6例を含む）に、本剤を1回2,400～3,000 mgを開始用量とし、初回投与2週間後から1回3,000～3,600 mgを8週間隔で点滴静注したときのラブリズマブの血清中トラフ濃度は下表のとおりであった[9]。

全身型重症筋無力症患者におけるラブリズマブの血清中トラフ濃度（μg/mL）

		40 kg以上 60 kg未満	60 kg以上 100 kg未満	100 kg以上
全集団	Day15	556±116（7例）	439±118（46例）	358±68（32例）
	Day183	887±83（4例）	636±157（39例）	471±109（27例）
日本人	Day15	492, 520（2例）	467±159（4例）	−
	Day183	817, 833（2例）	736±86（3例）	−

平均値±標準偏差（例数）

16.5 排泄

ラブリズマブはヒト化IgGモノクローナル抗体であることから、内因性の免疫グロブリンの消失経路と同じと推察される。

16.8 その他

18歳以上のラブリズマブ（遺伝子組換え）10 mg/mL製剤を投与している日本人発作性夜間ヘモグロビン尿症患者8例において、ラブリズマブ100 mg/mL製剤に切替えたとき、切替え前後のラブリズマブの血清中トラフ濃度は下表のとおり同程度であった。

ラブリズマブの血清中トラフ濃度（μg/mL）

	10 mg/mL製剤投与時	100 mg/mL製剤投与時
日本人	502.9±184.2（8例）	498.0±214.3（8例）

平均値±標準偏差（例数）

製剤の切替えによる薬物動態の差異はみられなかった。切替え前後のLDH値の平均値の推移は安定していた。安全性への新たな懸念も認められなかった[10]。

外国人発作性夜間ヘモグロビン尿症患者25例における10mg/mL製剤から100mg/mL製剤への切替えにおいても、切替え前後で薬物動態及びLDH値の平均値の推移に差異は見られず、安全性への新たな懸念も認められなかった[11]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉

17.1.1 国際共同第III相試験（ALXN1210-PNH-301）（補体阻害剤未治療の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者）

18歳以上の補体阻害剤未治療の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者（総症例246例、日本人33例を含む）を対象とした多施設共同無作為化非盲検実薬対照並行群間比較試験が実施された。なお、治験薬投与開始前3年以内又は原則投与開始2週間前までに髄膜炎菌ワクチン接種を必須とした。[5.1参照]

本剤の用法・用量は、1回2,400～3,000 mgを開始用量とし、初回投与2週間後から1回3,000～3,600 mgを8週間隔で点滴静注することとされた。

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
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

主要評価項目である「Day183までの濃厚赤血球（pRBC）輸血回避を達成した被験者の割合」及び「Day29からDay183までの乳酸脱水素酵素（LDH）が基準値上限の1倍以下（LDH正常化）」は、下表のとおりであり、いずれも本剤群のエクリズマブ群に対する非劣性が検証された[5]。

主要評価項目の結果（FAS）

	本剤群 (125例、 うち日本人18例)	エクリズマブ群 (121例、 うち日本人15例)
pRBC輸血回避		
Day183までのpRBC輸血回避を達成した被験者の割合［95%信頼区間］	73.6% ［65.87, 81.33］ (92例)	66.1% ［57.68, 74.55］ (80例)
群間差（本剤群−エクリズマブ群）[a] ［95%信頼区間］	6.8% ［−4.66, 18.14］	
LDH正常化		
Day183までのLDH正常化[b] ［95%信頼区間］	53.6% ［45.9, 61.2］	49.4% ［41.7, 57.0］
オッズ比[c]［95%信頼区間］	1.187 ［0.796, 1.769］	

a）ランダム化時の層（輸血歴〈治験薬投与開始前1年間のpRBC輸血ユニット数が0、1～14、15以上〉、スクリーニング時のLDH値〈基準値上限の1.5倍以上3倍未満、3倍以上〉）による6つの層内におけるグループ間差について調整したMantel-Haenszel法、非劣性限界値：−20%

*：pRBC輸血ユニットは、日本のpRBC 1単位量の量が海外で使用されているpRBC 1単位の約半分であることから、日本人被験者のpRBC 1単位は0.5単位に換算

b）Day29からDay183までの期間を通じ調整したLDHの正常化率

投与群、輸血歴、ベースラインのLDH値を説明変数とした一般化推定方程式（個体内の変動に対する相関行列には、対称的な一次自己回帰行列を仮定した）、非劣性限界値：0.39

c）エクリズマブ群に対する本剤群のオッズ比

投与群、輸血歴、ベースラインのLDH値を説明変数とした一般化推定方程式（個体内の変動に対する相関行列には、対称的な一次自己回帰行列を仮定した）

52週データカットオフ日までの副作用は、本剤継続例44.0%（125例中55例）に認められた。主な副作用は頭痛で、本剤継続例20.0%（125例中25例）に認められた。

17.1.2 国際共同第III相試験（ALXN1210-PNH-302）（エクリズマブ（遺伝子組換え）投与により血管内溶血が抑制されている発作性夜間ヘモグロビン尿症患者）

18歳以上のエクリズマブ（遺伝子組換え）投与により血管内溶血が抑制されている発作性夜間ヘモグロビン尿症患者195例（日本人12例を含む）を対象とした多施設共同無作為化非盲検実薬対照並行群間比較試験が実施された。なお、治験薬投与開始前3年以内又は原則投与開始2週間前までに髄膜炎菌ワクチン接種を必須とした。[5.1参照]

本剤の用法・用量は、エクリズマブ（遺伝子組換え）の最終投与2週後に本剤の投与を開始することとし、1回2,400～3,000 mgを開始用量とし、初回投与2週間後から1回3,000～3,600 mgを8週間隔で点滴静注することとされた。

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
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

主要評価項目である「ベースラインからDay183までのLDH変化率」は、下表のとおりであり、本剤群のエクリズマブ群に対する非劣性が検証された[6]。

ベースラインからDay183までのLDH変化率（%）（FAS）

	本剤群（97例、うち日本人5例）	エクリズマブ群（98例、うち日本人7例）
ベースラインのLDH値（U/L）（平均値±標準偏差）	228.01±48.712	235.22±49.710
Day183のLDH（U/L）（平均値±標準偏差）	224.11±51.719	244.11±70.292
ベースラインからDay183までのLDH 変化率 a)（最小二乗平均値±標準誤差）	-0.82±3.03	8.39±3.04
群間差（本剤群－エクリズマブ群）a)［95%信頼区間］	-9.21［-18.84, 0.42］	

a) 投与群、来院、ベースラインのLDH、pRBC 輸血歴（治験薬投与開始前1 年以内のpRBC輸血の有無）、来院と投与群の交互作用を固定効果としたMMRM法、非劣性限界値：15%

52週データカットオフ日までの副作用は、本剤継続例33.0%（97例中32例）に副作用が認められた。主な副作用は頭痛で、本剤継続例13.4%（97例中13例）に認められた。

〈非典型溶血性尿毒症症候群〉

17.1.3 国際共同第III相試験（ALXN1210-aHUS-311）（補体阻害剤未治療の非典型溶血性尿毒症症候群患者）

12歳以上の補体阻害剤未治療の非典型溶血性尿毒症症候群患者58例（日本人3例を含む）を対象とした多施設共同非盲検非対照試験が実施された。ADAMTS13欠損症、STEC-HUS、コバラミンC代謝遺伝子の欠損による血栓性微小血管症（TMA）は除外した。組入れられた患者には、腎移植歴のあるTMA患者8例及び分娩後3日を超えて持続するTMAが確認された分娩後のTMA患者8例も含まれた。

なお、本剤投与開始前3年以内又は原則投与開始2週間前までに髄膜炎菌ワクチン接種を必須とした。本剤投与開始2週間前までに髄膜炎菌ワクチン接種を受けていない患者には、本剤投与開始時からワクチン接種後2週間後まで抗生物質を予防的に投与することとした。[5.1参照]

本剤は、以下の投与レジメンにより点滴静注した。

体重	初回投与量	初回投与2週後以降	
		投与量	投与間隔
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

主要評価項目である「Day183までの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から25%以上の低下）」は、下表のとおりであった。

主要評価項目の結果（FAS）

	本剤投与例（56 例）
Day183 までの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）
TMA 完全奏効の構成条件	
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）

52週データカットオフ日までの副作用は、34.5%（58例中20例）に認められた。主な副作用は頭痛及び関節痛で、各5.2%（58例中3例）に認められた[7]。

17.1.4 国際共同第III相試験（ALXN1210-aHUS-312）（非典型溶血性尿毒症症候群患者）

18歳未満の非典型溶血性尿毒症症候群患者21例（日本人1例を含む）を対象とした多施設共同非盲検非対照試験が実施された。ADAMTS13欠損症、STEC-HUS、コバラミンC代謝遺伝子の欠損によるTMAは除外した。

なお、本剤投与開始前3年以内又は原則投与開始2週間前までに髄膜炎菌ワクチン接種を必須とした。本剤投与開始2週間前までに髄膜炎菌ワクチン接種を受けていない患者には、本剤投与開始時からワクチン接種後2週間後まで抗生物質を予防的に投与することとした。[5.1参照]

本剤は、以下の投与レジメンにより点滴静注した。

体重	初回投与量	初回投与2週後以降	
		投与量	投与間隔
5 kg以上10 kg未満	600 mg a)	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40kg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

a) 初回中間解析前は300 mgの初回投与量が投与された

主要評価項目である「Day183までの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から25%以上の低下）」は下表のとおりであった。

主要評価項目の結果（FAS）

	本剤投与例（18 例）
Day183 までの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）
TMA 完全奏効の構成条件	
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）

1 例は本剤2 回投与後に中止

52週データカットオフ日までの副作用は、47.6%（21例中10例）に認められた。主な副作用は、高血圧が9.5%（21例中2例）に認められた。

また、エクリズマブ（遺伝子組換え）の治療中の非典型溶血性尿毒症症候群患者10例（日本人小児4例を含む）に本剤を投与した。

本剤の用法・用量は、体重10kg以上ではエクリズマブ（遺伝子組換え）の最終投与2週後、体重5kg以上10kg未満ではエクリズマブ（遺伝子組換え）の最終投与3週後に本剤の投与を初回投与量より開始することとし、上記の投与レジメンにより点滴静注した。全ての血液学的TMAパラメータ及びeGFRは26週間の初期評価期間を通して安定しており、ベースライン時と同等のレベルを維持していた。52週データカットオフ日までの副作用は、20%（10例中2例）に認められた[8]。

〈全身型重症筋無力症〉

17.1.5 国際共同第III相試験（ALXN1210-MG-306）（全身型重症筋無力症患者）

18歳以上の全身型重症筋無力症患者175例（日本人13例を含む）を対象とした多施設共同プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験が実施された。対象は、補体阻害剤未治療で、抗アセチルコリン受容体抗体が陽性の患者とした。なお、治験薬投与開始前3年以内又は投与開始時点で髄膜炎菌ワクチン接種を必須とした。治験薬投与開始2週間前までに髄膜炎菌ワクチン接種を受けていない患者には、治験薬投与開始時からワクチン接種2週間後まで抗生物質を予防的に投与することとした。[5.1参照]

本試験では、26週間のランダム化比較期とそれに続く非盲検延長期を設定した。ランダム化比較期には、本剤群には1日目に初回投与量を、初回投与2週以降は8週間隔で維持投与量の本剤を体重に基づいて盲検下で点滴静注することとした。非盲検延長期には、投与26週時に、本剤群には900mgの本剤を、プラセボ群には体重に基づく初回投与量の本剤をいずれも盲検下で投与し、28週以降は、全ての患者に8週間隔で体重に基づく維持投与量の本剤を非盲検下で投与した。

体重に基づく投与レジメンを以下に示す。

体重	初回投与量	維持投与量
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

175例（日本人13例を含む）中、26週の評価を完了した患者は160例（過去2年間に免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法を施行した患者83例［52%］、未施行の患者77例［48%］、日本人10例では施行した患者4例［40%］、未施行の患者6例［60%］）であった。主要評価項目であるベースラインに対する投与26週後のMG-ADL総スコアの変化量は下表のとおりであり、プラセボ群と本剤群との間に統計学的に有意な差が認められた。

主要評価項目の結果（FAS）

		プラセボ群（89例）	本剤群（86例）	群間差	p値[a]
MG-ADL総スコア変化量	評価患者数	82	78	-	-
	最小二乗平均値[a]（標準誤差）	-1.4（0.37）	-3.1（0.38）	-1.6（0.49）	0.0009
	95%信頼区間	-2.1, -0.7	-3.8, -2.3	-2.6, -0.7	

[a] 制限付き最尤法に基づく反復測定混合効果モデル

なお、事後解析の結果、過去2年間に免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法を施行した患者での投与26週後のMG-ADL総スコアの変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群（45例）で-1.4 ± 3.16、本剤群（38例）で-3.1 ± 3.11であり、上の表に示した全体集団の結果と同様であった。また、非盲検延長期のMG-ADL総スコアの変化量は下表のとおりであった。

非盲検延長期の結果（非盲検延長集団）

	プラセボ→本剤群[a]			本剤→本剤群		
	評価例数	MG-ADL総スコア	変化量	評価例数	MG-ADL総スコア	変化量
本試験のベースライン	83	8.9 ± 2.17		78	9.2 ± 2.64	
28週	80	5.4 ± 3.44	-3.4 ± 2.72	75	5.6 ± 4.03	-3.7 ± 3.21
36週	82	4.8 ± 3.50	-4.0 ± 2.96	77	5.3 ± 3.99	-3.9 ± 3.43
44週	79	4.4 ± 3.27	-4.3 ± 2.81	75	5.3 ± 3.93	-4.0 ± 3.14
52週	76	4.7 ± 3.64	-4.0 ± 3.04	72	5.4 ± 4.13	-3.9 ± 3.17
60週	58	5.1 ± 4.36	-3.7 ± 3.88	55	4.7 ± 3.86	-4.5 ± 2.80

平均値±標準偏差

非盲検延長期に移行した患者の52週の評価終了後にデータカットオフを実施した。60週のデータは、データカットオフ時点で60週の評価を終了している患者のデータである。

a プラセボ→本剤群には26週から本剤を投与した。

ランダム化比較期での副作用発現頻度は、本剤群で33.7%（86例中29例）であった。主な副作用は悪心、頭痛が各7.0%（86例中6例）、下痢が4.7%（86例中4例）に認められた。

60週データカットオフ日までの副作用発現頻度は、34.3%（169例中58例）であった。主な副作用は頭痛が8.9%（169例中15例）、悪心が6.5%（169例中11例）、下痢が4.1%（169例中7例）に認められた[9]。

17.3 その他

17.3.1 本剤に対する抗体産生

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%（1例/436例中、日本人は0例）であった。52週データカットオフ日までのいずれかの時点にて、非典型溶血性尿毒症症候群患者を対象とした臨床試験において、1.1%（1例/89例、日本人は0例）に本剤投与下で抗体産生が認められた。全身型重症筋無力症患者を対象とした臨床試験において、60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はいなかった。[15.1参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、補体タンパクC5に特異的に結合し、C5のC5a及びC5bへの開裂を阻害することで、終末補体複合体（C5b-9）の生成を抑制する[12]。その結果、本剤は発作性夜間ヘモグロビン尿症患者及び非典型溶血性尿毒症症候群患者における終末補体介在性血管内溶血を抑制する。また、全身型重症筋無力症患者において終末補体介在性の神経筋伝達障害を抑制する。

18.2 溶血抑制作用

in vitro において、本剤は抗ニワトリ赤血球抗体で感作させたニワトリ赤血球のヒト血清による溶血を抑制した[13]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ラブリズマブ（遺伝子組換え）

Ravulizumab（Genetical Recombination）（JAN）

分子式：H鎖 $C_{2205}H_{3379}N_{579}O_{681}S_{18}$

L鎖 $C_{1016}H_{1583}N_{271}O_{334}S_{6}$

本　質：ラブリズマブは、遺伝子組換えヒト化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部の残りと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。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉

21.2 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。

21.3 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。

〈非典型溶血性尿毒症症候群〉

21.4 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。

21.5 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。

22. 包装

ユルトミリス点滴静注300 mg	1バイアル30 mL
ユルトミリスHI 点滴静注300mg/3mL	1バイアル3 mL
ユルトミリスHI 点滴静注1100mg/11mL	1バイアル11mL

23. 主要文献

1) Jin F, et al. Hum Immunol, 2005 ; 66(4): 403-410.
2) Wang W, et al. Clin Pharmacol Ther, 2008 ; 84(5): 548-558.
3) Fitzpatrick AM, et al. J Peripher Nerv Syst, 2011 ; 16(2):84-91.
4) 社内資料：マウスにおける胚・胎児発生に関する試験（2019年6月18日承認、CTD2.6.6.6）
5) 社内資料：補体阻害剤未治療のPNH患者を対象とした国際共同第III相試験（ALXN1210-PNH-301）（2019年6月18日承認、CTD2.7.2.2、2.7.6.7）
6) 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）（2019年6月18日承認、CTD2.7.2.2、2.7.6.8）
7) 社内資料：補体阻害剤未治療の非典型溶血性尿毒症症候群患者を対象とした国際共同第III相試験（ALXN1210-aHUS-311）（2020年9月25日承認、CTD 2.7.2.2、2.7.6.1）
8) 社内資料：非典型溶血性尿毒症症候群の小児患者を対象とした国際共同第III相試験（ALXN1210-aHUS-312）（2020年9月25日承認、CTD 2.7.2.2、2.7.6.2）
9) 社内資料：補体阻害剤未治療の全身型重症筋無力症患者を対象とした国際共同第III相試験（ALXN1210-MG-306）（202x年x月xx日承認、CTD 2.7.2.2、2.7.6.1）
10) 社内資料：ラブリズマブを投与中の日本人PNH患者を対象とした10 mg/mL製剤から100 mg/mL製剤への切替え試験（ALXN1210- PNH-302延長試験）
11) 社内資料：ラブリズマブを投与中の外国人PNH患者を対象とした10 mg/mL製剤から100 mg/mL製剤への切替え試験（ALXN1210- PNH-201延長試験）
12) 社内資料：ラブリズマブのC5及びFcRnとの結合に対するpHの効果（2019年6月18日承認、CTD 2.4.2.2）
13) 社内資料：*In vivo* NOD-scidマウスモデルでのラブリズマブとエクリズマブのPK/PDの比較試験（2019年6月18日承認、CTD 2.4.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アレクシオンファーマ合同会社
メディカル インフォメーション センター
〒108-0023
東京都港区芝浦三丁目1番1号
田町ステーションタワーN
TEL：0120-577-657

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アレクシオンファーマ合同会社
〒108-0023
東京都港区芝浦三丁目1番1号
田町ステーションタワーN

2　効能・効果及び用法・用量の設定根拠

2.1　効能・効果の設定根拠

4．効能又は効果（下線部変更）
○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る）

5．効能又は効果に関連する注意（下線部変更）
（省略）〈全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）〉
5.6 本剤は、抗アセチルコリン受容体抗体陽性の患者に使用すること。
5.7 本剤は、ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に、以下に示す患者への投与を考慮すること。
- 免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法を施行しても症状の管理が困難な患者
- 合併症や副作用等により、免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法の施行が困難な患者

今回の製造販売承認事項一部変更承認申請（以下、一変申請）での補体阻害剤ラブリズマブの効能又は効果は、本邦からも参加した全身型重症筋無力症（gMG）患者対象の国際共同第 3 相試験（ALXN1210-MG-306 試験、以下 MG-306 試験）での有効性及び安全性の成績等に基づき設定した。

MG-306 試験は、gMG 患者を対象としたランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験であり、ラブリズマブの有効性、安全性をプラセボと比較した。本試験では、抗アセチルコリン受容体（AchR）抗体陽性（補体介在性）で、補体阻害剤による治療経験がない成人を対象とした。また、同じ補体阻害剤であるエクリズマブでの国際共同第 3 相試験（ECU-MG-301 試験）と異なり、血液浄化療法、免疫グロブリン静注療法（IVIg）といった gMG の治療経験の有無を問わず登録可能とした。

有効性

MG-306 試験の結果、主要評価項目である Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living（MG-ADL）総スコアのベースラインから Week 26 までの変化量では、プラセボ群と比較してラブリズマブ群の優越性が示された（p 値 : 0.0009）。また、ラブリズマブ群での MG-ADL 総スコアの低下（改善）は、投与開始 1 週後（投与開始後の初回評価時点）から認められ、その後 Week 60 まで長期にわたって持続した。副次評価項目である Quantitative Myasthenia Gravis（QMG）総スコアでもプラセボ群と比較してラブリズマブ群での優越性が認められ、Revised 15-Component Myasthenia Gravis Quality of Life（MG-QOL15r）スコアや Neurological Quality of Life（Neuro-QOL）Fatigue スコアでもラブリズマブ群で良好な結果が得られた。さらに、これらの結果は、日本人集団でも同様であり、ラブリズマブの良好な有効性が認められた。

安全性

MG-306 試験の結果、60 週間をとおしてラブリズマブは日本人を含む gMG 患者に対して良好な安全性プロファイルを示した。発現した有害事象はラブリズマブの既知の安全性プロファイルと同様であり、新たな安全性上の問題は認められなかった。gMG 患者に対するラブリズマブの重要なリスクとしては、発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）患者及び非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）患者と同様に髄膜炎菌感染であり、当該リスク軽減のために現在実施している対策を gMG 患者に対しても実施することを計画している。

上述した MG-306 試験の結果を踏まえ、ラブリズマブの作用機序、それに基づくリスク・ベネフィットや臨床的位置づけがエクリズマブと同様と考えられることから、ラブリズマブの効能・効果をエクリズマブと同じ「全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）」と設定することとした。

2.1.1　効能又は効果に関連する注意の設定根拠

gMG 患者での病態生理学的な補体活性化の役割に基づき、ラブリズマブの投与を抗 AChR 抗体陽性の患者に限定し、効能又は効果に関連する注意として、5.6 項を設定した。

MG では、自己抗体（抗 AChR 抗体）が神経筋接合部の AChR 分子を認識し、補体カスケードの活性化及び膜侵襲複合体の形成により、補体介在性のシナプス後筋膜の融解、神経筋伝達障害を起こす（M2.5-1.2.1.1 項）。一方、自己抗体のうち抗筋特異的受容体型チロシンキナーゼ（MuSK）抗体には、補体活性の明確な役割は認められていない（Koneczny, 2014）。

ラブリズマブは補体阻害剤であるため、抗 AChR 抗体を有する患者に投与することが適切と考え、MG-306 試験でも当該患者を対象に評価したところ、良好な有効性及び安全性が示された。

また、以下に示す適切な対象患者に投与されるように、効能又は効果に関連する注意として 5.7 項を設定した。

1. ラブリズマブの前に IVIg 又は血液浄化療法を施行したものの、依然として症状の管理が困難な患者
2. ラブリズマブの前に IVIg 又は血液浄化療法の施行を考慮したものの、合併症や副作用等の理由により IVIg 又は血液浄化療法の施行が困難で、ラブリズマブによる安全性上のリスクを踏まえても、ラブリズマブを投与することが合理的と考えられる患者

2.2　用法・用量の設定根拠

6. 用法及び用量（下線部変更）

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症及び全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）〉

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。

（省略）

7. 用法及び用量に関連する注意（下線部変更）

（省略）〈全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）〉

7.4 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
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

7.5 本剤の全身型重症筋無力症患者を対象とした臨床試験では、ほとんどの治療反応例で投与開始 18 週後までに症状の改善が得られた。投与開始 18 週後までに症状の改善が認められない患者では、リスクベネフィットを考慮し、本剤の投与中止を検討すること。

〈効能共通〉

7.6 免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法の施行により、本剤の血清中濃度が低下するので、下表を参考に本剤の補充投与を考慮すること。補充投与後は患者の状態を慎重に観察すること。［10.2 参照］

体重	直近の本剤投与量	本剤の補充用量	本剤の補充用量
本剤の補充投与の時期	-	血液浄化療法施行後 4 時間以内	免疫グロブリン大量静注療法後 4 時間以内
40 kg 以上 60 kg 未満	2,400 mg	1,200 mg	600 mg
	3,000 mg	1,500 mg	
60 kg 以上 100 kg 未満	2,700 mg	1,500 mg	600 mg
	3,300 mg	1,800 mg	
100 kg 以上	3,000 mg	1,500 mg	600 mg
	3,600 mg	1,800 mg	

7.7 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。

本一変申請でのラブリズマブの用法・用量は、「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。」とした。

当該用法・用量は、MG-306 試験で設定した用法・用量であり、当該用法・用量で gMG 患者に対するラブリズマブの有効性、安全性を評価した結果、良好な成績が得られた。

以下に、用法・用量の設定根拠を述べる。

2.2.1　ALXN1210-MG-306 試験での用法・用量の設定根拠

MG-306 試験でのラブリズマブの用法・用量は、PNH 患者を対象としたラブリズマブの臨床試験のデータ、及び gMG 患者にエクリズマブが投与されたときのデータに基づいて設定した。

PNH 患者対象のラブリズマブの第 3 相試験（ALXN1210-PNH-301 試験及び ALXN1210-PNH-302 試験）の結果から、体重に基づく用法・用量によって、治療期間全体をとおしてすべての PNH 患者での血清中遊離 C5 濃度が 0.5 μg/mL 未満に抑えられ、ラブリズマブによる終末補体の急速、完全かつ持続的な阻害が確認された（過去に実施した非臨床試験の結果より、C5 の完全阻害は血清中遊離 C5 濃度が 0.5 μg/mL 未満の状態と定義）。また、シミュレーションから、ラブリズマブの血清中トラフ濃度の目標閾値は、175 μg/mL 超であることが明らかになった。

次に、PNH 患者から得られたラブリズマブのポピュレーション薬物動態（PK）データを使用し、gMG 患者の PK プロファイルをシミュレーションした。具体的には、関連のある共変量（体重、性別、体格指数［BMI］及びヘモグロビン濃度）を用いて計 1000 回シミュレーションし、gMG 患者を対象としたエクリズマブの第 3 相試験（ECU-MG-301 試験）から仮想患者 1000 名をランダムに抽出した結果、gMG 患者集団に対してほぼ同じ共変量の相関が維持されていた。この結果に基づき、MG-306 試験での体重に基づくラブリズマブの用法・用量を設定した。当該用法・用量によってラブリズマブの血清中トラフ濃度が目標閾値である 175 μg/mL 超で維持され、終末補体が急速、完全かつ持続的に阻害されると予測した。

2.2.2　全身型重症筋無力症での用法・用量の設定根拠

設定したラブリズマブの用法・用量を用いて、MG-306 試験を実施した結果、日本人を含む gMG 患者に対し、ラブリズマブ群では、プラセボ群と比べて、主要評価項目である MG-ADL 総スコアが有意に低下し、他の副次評価項目でも良好な結果が得られた。また、安全性も良好であった。PK 及び薬力学的作用（PD）の結果では、その解析対象であったランダム化比較期全体をとおしてラブリズマブ群の全患者で血清中トラフ濃度が目標の閾値である 175 μg/mL 超で維持され、かつ、血清中遊離 C5 濃度も 0.5 μg/mL 未満に抑えられ、終末補体の急速、完全かつ持続的な阻害が確認された。

以上、MG-306 試験の結果を踏まえ、ラブリズマブの gMG での用法・用量は、PNH 及び aHUS と同様の体重に基づく用量が適切と判断し、「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。」とした。

2.2.3　用法・用量に関連する注意の設定根拠

2.2.3.1　全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）

2.2.3.1.1　1 回あたりの本剤の投与量

MG-306 試験では体重に基づく投与量を設定しており、当該投与量を明確にするために設定した。

2.2.3.2　効能効果共通

2.2.3.2.1　本剤の投与中止

ラブリズマブの不要な曝露を避けるために、投与開始 18 週後までに臨床的改善が認められない患者に対してラブリズマブの投与中止を検討する注意喚起を設定した。18 週という期間は、MG-306 試験に参加した大部分の患者で臨床的改善を認めた時期に基づく。

2.2.3.3　補充投与

レスキュー治療として血液浄化療法、又は IVIg を実施した後に、ラブリズマブの血清中濃度が低下するため、ラブリズマブの補充投与を設定した。補充投与の用量は、MG-306 試験で設定した補充投与の用量と同じである（治験実施計画書 6.5.1.4 項）。

補充投与の用量の設定根拠を以下に記載する。

- 血液浄化療法での補充投与の用量は、エクリズマブ（対象：aHUS 患者、及び gMG 患者）での補充投与の用量（直近の用量の半分）に基づき設定した。
- IVIg での補充投与の用量は、エクリズマブの PK／PD に対する IVIg 併用の影響を報告した公表データ（Fitzpatrick, 2011）を元に、ラブリズマブの PK シミュレーションに基づいて選択した。
- MG-306 試験のランダム化比較期間中に、レスキュー治療を受けた患者に補充投与を実施したところ、いずれの患者でもラブリズマブの血清中トラフ濃度が目標閾値である 175 µg/mL 超で維持された（M2.7.2-3.9 項）。

2.2.3.3.1　新鮮凍結血漿輸注

これまで非典型溶血性尿毒症症候群を対象としていた新鮮凍結血漿輸注に関する注意喚起を効能共通を対象として 7.7 項に記載する。

3　使用上の注意の設定根拠

本承認申請により新たに追加及び変更する箇所へは下線を付した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>1. 警告
1.1 （省略）
1.1.1-1.1.4 （省略）
1.2 本剤は、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あるいは全身型重症筋無力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。[5.1、11.1.1 参照]</td><td>1.1、1.1.1-1.1.4 変更なし
1.2 全身型重症筋無力症に十分な知識を有する医師のもとで、また本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤を投与する患者の選択を適切に行う必要があるため設定した。また、本剤投与開始に先立ち、患者またはその家族に対して十分な同意説明が必要であることから設定した。</td></tr>
<tr><td>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
（省略）</td><td>2. 変更なし</td></tr>
<tr><td>8. 重要な基本的注意
8.1-8.3 （省略）</td><td>8.1-8.3 変更なし</td></tr>
<tr><td>9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1-9.6 （省略）
9.7 小児等
〈発作性夜間ヘモグロビン尿症及び全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）〉
9.7.1-9.7.2 （省略）
9.8（省略）</td><td>9.1-9.6 変更なし
9.7 全身型重症筋無力症小児患者を対象とした臨床試験は実施していないことから、当該適応症を本項に追記した。
9.8 変更なし</td></tr>
<tr><td>10. 相互作用
10.2 併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>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）
[7.6 参照]</td><td>人免疫グロブリン製剤との併用投与によって本剤の効果が減弱するおそれがあるので、併用する場合には、本剤の補充投与を考慮すること。</td><td>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。</td></tr>
</table></td><td>10.
人免疫グロブリン製剤との併用により本剤の血清中濃度が低下するおそれがあり、その際の補充用量を 7.6 項に設定したことから記載した。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>
<table>
<tr><td>エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）</td><td>本剤の効果が減弱するおそれがあるので、本剤による治療を開始する場合には、エフガルチギモド アルファのサイクル投与における最終投与から２週間後以降に投与することが望ましい。</td><td>エフガルチギモド アルファにより、本剤を含む胎児性 Fc 受容体（FcRn）に結合する薬剤の血清中濃度が低下する可能性がある。</td></tr>
</table>
</td><td>2022 年 5 月に国内で発売されたエフガルチギモド アルファは、本剤と併用した場合に、本剤の血清中濃度を低下させる可能性があることから設定した。</td></tr>
<tr><td>
11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
11.1.1 髄膜炎菌感染症（頻度不明）
（省略）
11.1.2 重篤な感染症（1.5%）
（省略）
11.1.3 infusion reaction（頻度不明）
（省略）
11.2 その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>10 % 以上</th><th>1%以上 10%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td>-</td><td>悪心、嘔吐、下痢</td><td>消化不良、腹痛</td><td>-</td></tr>
<tr><td>一般・全身障害および投与部位の状態</td><td>-</td><td>発熱、疲労</td><td>悪寒、インフルエンザ様疾患</td><td>無力症</td></tr>
<tr><td>感染症および寄生虫症</td><td>-</td><td>上気道感染、上咽頭炎</td><td>-</td><td>ナイセリア感染（淋菌等）</td></tr>
<tr><td>傷害、中毒および処置合併症</td><td>-</td><td>注入に伴う反応</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>筋骨格系および結合組織障害</td><td>-</td><td>四肢痛、関節痛、筋肉痛</td><td>背部痛、筋痙縮</td><td>-</td></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td>頭痛</td><td>浮動性めまい</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>皮膚および皮下組織障害</td><td>-</td><td>そう痒症、発疹</td><td>蕁麻疹</td><td>-</td></tr>
</table>
</td><td>11.1.1 変更なし
11.1.2 MG-306 試験の 60 週データを既存の集計と合算し、発現頻度を更新した。
11.1.3 変更なし

11.2 MG-306 試験の 60 週データを既存の集計と合算し、発現頻度を更新した。また、CCDS に蕁麻疹が追記され、国内で承認済みの適応症において報告が認められていたことから、蕁麻疹を追記した。</td></tr>
<tr><td>14. 適用上の注意
14.1（省略）
14.2（省略）</td><td>14.1 変更なし
14.2.1、14.2.2 変更なし
14.2.3</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>
〈ユルトミリス点滴静注 300mg〉
14.2.3（省略）
臨床試験における初回及び 2 回目以降投与時の最大投与速度
（省略）
臨床試験における補充投与時の最大投与速度
<table>
<tr><th>体重</th><th>補充用量</th><th>最大投与速度</th></tr>
<tr><td rowspan="3">40 kg 以上 60 kg 未満</td><td>600 mg</td><td>240 mL/時</td></tr>
<tr><td>1200 mg</td><td>240 mL/時</td></tr>
<tr><td>1500 mg</td><td>250 mL/時</td></tr>
<tr><td rowspan="3">60 kg 以上 100 kg未満</td><td>600 mg</td><td>300 mL/時</td></tr>
<tr><td>1500 mg</td><td>300 mL/時</td></tr>
<tr><td>1800 mg</td><td>328 mL/時</td></tr>
<tr><td rowspan="3">100 kg 以上</td><td>600 mg</td><td>300 mL/時</td></tr>
<tr><td>1500 mg</td><td>300 mL/時</td></tr>
<tr><td>1800 mg</td><td>328 mL/時</td></tr>
</table>
〈ユルトミリス HI 点滴静注 300mg/3mL 及び 1100mg/11mL〉
14.2.4（省略）
初回及び 2 回目以降投与時の最大投与速度
（省略）
補充投与時の最大投与速度
<table>
<tr><th>体重</th><th>補充用量</th><th>最大投与速度</th></tr>
<tr><td rowspan="3">40 kg 以上 60 kg 未満</td><td>600 mg</td><td>48 mL/時</td></tr>
<tr><td>1200 mg</td><td>57 mL/時</td></tr>
<tr><td>1500 mg</td><td>60 mL/時</td></tr>
<tr><td rowspan="3">60 kg 以上 100 kg未満</td><td>600 mg</td><td>60 mL/時</td></tr>
<tr><td>1500 mg</td><td>83 mL/時</td></tr>
<tr><td>1800 mg</td><td>86 mL/時</td></tr>
<tr><td rowspan="3">100 kg 以上</td><td>600 mg</td><td>71 mL/時</td></tr>
<tr><td>1500 mg</td><td>120 mL/時</td></tr>
<tr><td>1800 mg</td><td>127 mL/時</td></tr>
</table>
</td><td>7.6 項に設定した免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法施行時の本剤の補充用量について、本剤の初回及び 2 回目以降投与時の投与速度と同様に、医薬品規制調和国際会議（ICH）Q4B ガイドライン及び日本薬局方による静脈内投与製剤のエンドトキシン規格値を踏まえて、最大投与速度を記載した。</td></tr>
<tr><td>15. その他の注意
（省略）</td><td>15. 変更なし</td></tr>
</table>

4　参考文献

1. Fitzpatrick AM, Mann CA, Barry S, Brennan K, Overell JR, Willison HJ. An open label clinical trial of complement inhibition in multifocal motor neuropathy. J Peripher Nerv Syst. 2011;16(2):84-91.
2. Koneczny I, Cossins J, Vincent A. The role of muscle-specific tyrosine kinase (MuSK) and mystery of MuSK myasthenia gravis. J Anat. 2014;224(1):29-35

TABLE OF CONTENTS

1.9　一般的名称に係る文書 2
1　国内の一般的名称（JAN） 2
2　国際一般的名称（INN） 2

1.9　一般的名称に係る文書

1　国内の一般的名称（JAN）

平成 29 年 12 月 19 日の医薬品名称専門協議で決定され、平成 30 年 3 月 19 日付薬生薬審発 0319 第 1 号により通知された。

JAN　：　［日本名］ラブリズマブ（遺伝子組換え）
［英　名］Ravulizumab (Genetical Recombination)

本質記載：　［日本名］ラブリズマブは，遺伝子組換えヒト化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 部の残りと 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．

［英　名］Ravulizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human complement C5 monoclonal antibody, human framework regions and human IgG constant regions. The L-chain constant region is derived from a human κ-chain. The CH1, hinge and a part of CH2 regions of the H-chain constant regions are derived from human IgG2 (γ2-chain) and the rest of CH2 and CH3 regions are derived from human IgG4 (γ4-chain). In the H-chain, Met429 and Asn435 are substituted by Leu and Ser, respectively. Ravulizumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Ravulizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of 2 H-chains consisting of 448 amino acid residues each and 2 L-chains consisting of 214 amino acid residues each.

2　国際一般的名称（INN）

INN　：　Ravulizumab
（Recommended INN: List 79, WHO Drug Information, Vol. 32, No. 1, 2018）

TABLE OF CONTENTS

1.10　毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ 2

1.10　毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ［現行］

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>ラブリズマブは，遺伝子組換えヒト化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 部の残りと 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.
別名：ラブリズマブ（遺伝子組換え）及びその製剤</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td>アミノ酸配列等は別紙のとおり</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>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</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>〈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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td>劇薬、生物由来製品</td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・分量</td><td>製剤：ユルトミリス点滴静注 300 mg
（1 バイアル中ラブリズマブ（遺伝子組換え）として 300 mg 含有）
製剤：ユルトミリス HI 点滴静注 300 mg/3mL
（1 バイアル中ラブリズマブ（遺伝子組換え）として 300 mg 含有）
製剤：ユルトミリス HI 点滴静注 1100 mg/11mL
（1 バイアル中ラブリズマブ（遺伝子組換え）として 1100 mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>1.　単回投与
<table>
<tr><td>動物種</td><td>被験物質</td><td>投与経路</td><td>無影響量（mg/kg）</td></tr>
<tr><td>SD ラット</td><td>h5G1.1-scFv*</td><td>静脈内</td><td>≧20</td></tr>
</table>
* h5G1.1-scFv：pexelizumab、一本鎖で定常領域を持たないモノクローナル抗体

2.　4 週間反復投与
<table>
<tr><td>動物種</td><td>被験物質</td><td>投与経路</td><td>投与量（mg/kg/週）</td><td>無毒性量（mg/kg/週）</td><td>主な所見</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

	ICR マウス	BB5.1**	静脈内	30, 60, 90	≧90	いずれの用量においても毒性徴候は見られなかった。

**BB5.1：マウス C5 に対するサロゲート抗体

3.　26 週間反復投与

動物種	被験物質	投与経路	投与量（mg/kg/週）	無毒性量（mg/kg/週）	主な所見
ICR マウス	BB5.1**	静脈内	30, 60	≧60	対照群 4 例、BB5.1 60 mg 群 5 例に死亡が認められたが、被検物質との関連性は示されなかった。

**BB5.1：マウス C5 に対するサロゲート抗体

副作用

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉

副作用発現率（臨床検査値異常変動を含む）

87/222 例（日本人症例 23 例を含む）＝39.2%

器官別大分類 基本語	1%以上~10%未満 % (n)	10%以上 % (n)
胃腸障害	3.2 (7)	0.0 (0)
悪心	3.2 (7)	0.0 (0)
一般・全身障害および投与部位の状態	5.9 (13)	0.0 (0)
疲労	2.3 (5)	0.0 (0)
インフルエンザ様疾患	1.8 (4)	0.0 (0)
発熱	2.7 (6)	0.0 (0)
感染症および寄生虫症	2.7 (6)	0.0 (0)
上気道感染	2.7 (6)	0.0 (0)
傷害、中毒および処置合併症	1.4 (3)	0.0 (0)
注入に伴う反応	1.4 (3)	0.0 (0)
筋骨格系および結合組織障害	5.0 (11)	0.0 (0)
関節痛	1.4 (3)	0.0 (0)
筋痙縮	1.4 (3)	0.0 (0)
筋肉痛	1.4 (3)	0.0 (0)
四肢痛	1.8 (4)	0.0 (0)
神経系障害	1.8 (4)	17.1 (38)
浮動性めまい	1.8 (4)	0.0 (0)
頭痛	0.0 (0)	17.1 (38)

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。 〈非典型溶血性尿毒症症候群〉 国際共同第Ⅲ相試験（ALXN1210-aHUS-311 試験及び ALXN1210-aHUS-312 試験）の安全性評価対象 89 例（日本人症例 8 例を含む）中 32 例（36.0%）に副作用が認められ、主な副作用は以下のとおりであった。 主な副作用 嘔吐　3 例　3.4% 関節痛　3 例　3.4% 四肢痛　3 例　3.4% 頭痛　3 例　3.4% 悪心　2 例　2.2% 上咽頭炎　2 例　2.2% そう痒症　2 例　2.2% 高血圧　2 例　2.2%　等 〈ユルトミリス HI 点滴静注 300mg/3mL、同 1100mg/11mL：発作性夜間ヘモグロビン尿症〉 副作用の発現率：1 例/ 33 例（日本人 8 例を含む）=3.0% 副作用の種類：　件数 感染　1 件
会社	アレクシオンファーマ合同会社 製剤：製造販売

毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ［追加］

化学名・別名	
構　造　式	
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 全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る） (下線部追加)
用法・用量	〈発作性夜間ヘモグロビン尿症及び全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）〉 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)
劇薬等の指定	
市販名及び 有効成分・分量	
毒性	
副作用	副作用の発現率：58 例/ 169 例（日本人 11 例を含む）= 34.3 % 主な副作用 副作用の種類：　例数 頭痛　15 例（8.9%） 悪心　11 例（6.5%） 下痢　7 例（4.1%） 疲労　5 例（3.0%） 関節痛　5 例（3.0%） 浮動性めまい　4 例（2.4%） 食欲減退　3 例（1.8%） そう痒症　3 例（1.8%）
会社	アレクシオンファーマ合同会社 製剤：製造販売

別紙

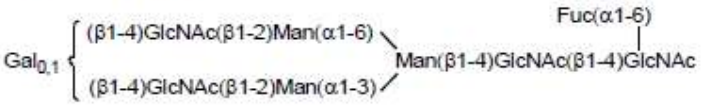
アミノ酸配列及び主なジスルフィド結合

L鎖 DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCGASENIY GALNWYQQKP GKAPKLLIYG
ATNLADGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQN VLNTPLTFGQ
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEC

H鎖 QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGHIFS NYWIQWVRQA PGQGLEWMGE
ILPGSGHTEY TENFKDRVTM TRDTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCARYF
FGSSPNWYFD VWGQGTLVTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL
VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTVPSSNFGT
QTYTCNVDHK PSNTKVDKTV ERKCCVECPP CPAPPVAGPS VFLFPPKPKD
TLMISRTPEV TCVVVDVSQE DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST
YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP SSIEKTISKA KGQPREPQVY
TLPPSQEEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD
SDGSFFLYSR LTVDKSRWQE GNVFSCSVLH EALHSHYTQK SLSLSLGK

H鎖 Q1：ピログルタミン酸；H鎖 N298：糖鎖結合；H鎖 K448：部分的プロセシング
L鎖 C214 - H鎖 C136, H鎖 C224 - H鎖 C224, H鎖 C225 - H鎖 C225, H鎖 C228 - H鎖 C228, H鎖 C231
H鎖 C231：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$C_{6442}H_{9912}N_{1700}O_{2030}S_{48}$（タンパク質部分，4本鎖）
H鎖　$C_{2205}H_{3379}N_{579}O_{681}S_{18}$
L鎖　$C_{1016}H_{1583}N_{271}O_{334}S_{6}$