

ダニコパン

ボイデヤ錠 50mg

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容についての責任はアレクシオンファーマ合同会社にあります。

当該製品の適正使用の利用目的以外の営利目的に本資料を利用することは出来ません。

アレクシオンファーマ合同会社

TABLE OF CONTENTS

1.5	起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	2
1	起原又は発見の経緯.....	2
2	開発の経緯.....	2
2.1	今回の製造販売承認申請での臨床試験の概略.....	2
2.2	規制当局とのやりとり.....	2
2.3	申請効能・効果以外での開発.....	3

LIST OF FIGURES

Figure 1:	開発の経緯図.....	4
-----------	-------------	---

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1 起原又は発見の経緯

ダニコパンは Achillion Pharmaceuticals 社が創製した経口低分子補体 D 因子阻害薬であり、血管外溶血（EVH）を示す発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）患者を対象とした臨床試験が進められている。ダニコパンの詳細な起原又は発見の経緯（製品開発の根拠）は M2.5 項に示す。

2 開発の経緯

ダニコパンの開発の主な経緯図を Figure 1 に示す。

ダニコパンの開発は、当初 Achillion Pharmaceuticals 社によって行われていたが、2020 年 1 月に Alexion Pharmaceuticals 社が Achillion Pharmaceuticals 社を買収し、現在は Alexion Pharmaceuticals 社が実施している。

ダニコパンの製剤開発の経緯は M2.3 項、非臨床に関する開発の経緯は M2.4 項に示す。また、臨床に関する開発の経緯は M2.5 項に示すとともに、今回の製造販売承認申請で使用した臨床試験の概略を以下に示す。

2.1 今回の製造販売承認申請での臨床試験の概略

ダニコパンの PNH に対する臨床開発として、健康被験者、腎障害又は肝障害を有する被験者を対象とした海外第 1 相試験の 13 試験（ACH471-001 試験、ACH471-002 試験、ACH471-005 試験、ACH471-006 試験、ACH471-009 試験、ACH471-010 試験、ACH471-011 試験、ACH471-012 試験、ACH471-013 試験、ACH471-014 試験、ACH471-016 試験、ACH471-017 試験、ALXN2040-HV-119 試験）、日本人健康被験者を対象とした海外第 1 相試験（ALXN2040-HV-101 試験）、PNH 患者を対象にダニコパン単独療法を評価した海外第 2 相試験の 2 試験（ACH471-100 試験、及びその継続試験の ACH471-103 試験）、エクリズマブの投与下で貧血がみられる PNH 患者を対象にダニコパンの追加投与を検討した海外第 2 相試験（ACH471-101 試験）、ラブリズマブ又はエクリズマブ投与下で EVH を示す PNH 患者を対象にダニコパンの追加投与を評価した国際共同第 3 相試験（ALXN2040-PNH-301 試験）を実施した。

主要な評価試験である国際共同第 3 相 ALXN2040-PNH-301 試験は 20 年 月 から開始し、当該試験には本邦からも参加した。目標登録患者数である 84 名の約 75%（63 名）が 12 週間の投与期間（二重盲検期：12 週間）を完了した時点（2022 年 6 月 28 日）でデータをカットオフして中間解析を実施した結果、日本人を含む全体集団でダニコパンの良好な有効性及び安全性が示された。また、FDA の指示に従い、（ ）（ ）した時点（20 年 月 日）でデータをカットオフして追加解析を実施した結果も同様であったことから、本邦で製造販売承認申請を行うこととした。なお、欧州では 20 年 月 日、米国では 20 年 月 日の ALXN2040-PNH-301 試験のカットオフデータを主要な臨床試験データとして、それぞれ 20 年 月、20 年 月に製造販売承認申請を行っている。

2.2 規制当局とのやりとり

本邦での PNH 患者を対象とするダニコパンの開発計画に関し、 への 、さらには を確認するため、 の 20 年（令和 年） 月に独立行政法人

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ALXN2040 PNH

医薬品医療機器総合機構（PMDA）との[]相談（相談番号 []）を実施し、[]。また、20[]年（令和 []年）[]月[]日に[]相談（相談番号 []）を実施し、[]を確認した。一方、[]に関して、[]に関する[]相談（相談番号 []）を20[]年（令和 []年）[]月[]日に実施した。さらに、20[]年（令和 []年）[]月[]日に[]相談を実施し、[]について確認した。

本邦でダニコパンは「発作性夜間ヘモグロビン尿症」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定（2023年〔令和5年〕2月22日、指定番号：〔R5薬〕第556号）されている。

2.3 申請効能・効果以外での開発

ダニコパンのPNH以外の疾患に対する開発としては、地図状萎縮（GA）、補体C3腎症（C3G）、又は免疫複合体膜性増殖性糸球体腎炎（IC-MPGN）を対象疾患とした臨床試験を実施しており、GAを対象とした国際共同第2相ALXN2040-GA-201試験には本邦からも参加している。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
ALXN2040 PNH

Figure 1: 開発の経緯図

試験項目	試験内容		地域	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
安定性	原薬（継続中）		海外									
	製剤（継続中）		海外									
薬理			海外									
薬物動態			海外									
毒性			海外									
臨床試験	第 1 相	ALXN2040 -HV-101	海外						— 8 9			
	第 3 相	ALXN2040 -PNH-301	海外 ／国内									

TABLE OF CONTENTS

1.6	外国における使用状況等に関する資料.....	2
1	外国における使用状況.....	2
2	企業中核データシート.....	2

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1 外国における使用状況

ダニコパン（ALXN2040、ACH4471）は、Achillion 社（現 Alexion Pharmaceuticals 社）が創製した、発作性夜間ヘモグロビン尿症を対象とする新規の経口低分子補体D因子阻害薬である。20 年 月 日現在、Table 1 に示す国・地域において製造販売承認を申請中であるが、承認された国・地域はない。

Table 1: 承認申請中の国・地域

国・地域	承認申請年月日
欧州	20 年 月 日
米国	20 年 月 日
スイス	20 年 月 日
ブラジル	20 年 月 日
カナダ	20 年 月 日
ロシア	20 年 月 日
オーストラリア	20 年 月 日
メキシコ	20 年 月 日
台湾	20 年 月 日
韓国	20 年 月 日

2 企業中核データシート

DEVELOPMENT COMPANY CORE DATA SHEET

VOYDEYA® (Danicopan)

50 and 100 mg film-coated tablets

D-CCDS Version: [REDACTED]

Date: [REDACTED] 20[REDACTED]

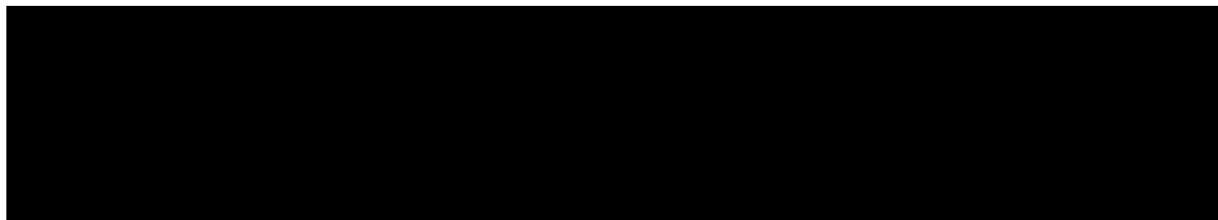


TABLE OF CONTENTS

1.7 同種同効品一覧表.....	3
-------------------	---

LIST OF TABLES

Table 1:	同種同効品一覽表	3
----------	----------------	---

1.7 同種同効品一覧表
ALXN2040 PNH

1.7 同種同効品一覧表

ダニコパン（ALXN2040、ACH4471）は、Achillion 社（現 Alexion Pharmaceuticals 社）が創製した、発作性夜間ヘモグロビン尿症を対象とする新規の経口低分子補体 D 因子阻害薬である。

本邦で発作性夜間ヘモグロビン尿症を効能・効果とする医薬品として、補体 C5 阻害剤（ラブリズマブ及びエクリズマブ）、及び補体 C3 阻害剤（ペグセタコプラシブ）が承認されている。これらの医薬品を同種・同効品として一覧に示す。

Table 1: 同種同効品一覧表

販売名	ボイデヤ錠 50mg	ユルトミリス点滴静注 300mg ユルトミリス HI 点滴静注 300mg/3mL 同 1100mg/11mL	ソリリス点滴静注 300mg	エムパベリ皮下注 1080mg
一般名	ダニコパン	ラブリズマブ（遺伝子組換え）	エクリズマブ（遺伝子組換え）	ペグセタコプラシブ
会社名	アレクシオンファーマ合同会社	アレクシオンファーマ合同会社	アレクシオンファーマ合同会社	Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社
効能又は効果	発作性夜間ヘモグロビン尿症	- 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） - 視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防	- 発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制 - 非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制 - 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） - 視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防	発作性夜間ヘモグロビン尿症
添付文書改訂日	2023 年 11 月作成案	2023 年 6 月改訂（第 8 版）	2023 年 8 月改訂（第 6 版）	2023 年 9 月作成（第 3 版）

**2023年6月改訂(第8版)

抗補体(C5)モノクローナル抗体製剤

日本標準商品分類番号

*2023年5月改訂(第7版、効能変更)

ラブリズマブ(遺伝子組換え)点滴静注製剤

876399

エルトミリス®点滴静注 300mg**エルトミリス®HI点滴静注 300mg/3mL****エルトミリス®HI点滴静注 1100mg/11mL****ULTOMIRIS® for Intravenous Infusion**

貯 法：凍結を避け、2～8℃で保存

有効期間：〈エルトミリス点滴静注300mg〉30ヵ月

〈エルトミリスHI点滴静注300mg/3 mL及び

1100mg/11mL〉18ヵ月

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

	300mg	HI 300mg/3mL	HI 1100mg/11mL
承認番号	30100AMX00022000	30300AMX00316000	30300AMX00315000
販売開始	2019年9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、全身型重症筋無力症あるいは視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)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	エルトミリス 点滴静注 300mg	エルトミリス HI点滴静注 300mg/3mL	エルトミリス HI点滴静注 1100mg/11mL
	1バイアル (ストッパー付) 30mL中	1バイアル (ストッパー付) 3mL中	1バイアル (ストッパー付) 11mL中
有効成分	ラブリズマブ (遺伝子組換え)	300mg	300mg
			1,100mg

添 加 剤	塩化ナトリウム リン酸二水素 ナトリウム 一水和物 リン酸一水素 ナトリウム 七水和物 ポリソルベート80 L-アルギニン 精製白糖	263.1mg 13.8mg 53.4mg 6.0mg - -	- 13.7mg 13.3mg 1.5mg 13.0mg 150mg	- 50.3mg 48.6mg 5.5mg 47.6mg 550mg
-------------	---	--	---	---

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	エルトミリス点滴静注 300mg	エルトミリスHI点滴静注 300mg/3mL エルトミリス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	pH7.0	pH7.4
浸透圧比	約1(日局生理食塩液により希釈後(5mg/mL))	約1(日局生理食塩液により希釈後(50mg/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)

○視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)の再発予防

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、17.1.1-17.1.6参照]****〈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2023」(日本腎臓学会・日本小児科学会・日本血液学会・日本補体学会・日本移植学会)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

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)の再発予防〉

***5.8** 本剤は、視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)^{※)}の患者に使用すること。

※)「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン2017」(日本神経学会)を参考にすること。

***5.9** 抗アクアポリン4抗体陽性の患者に投与すること。

*6.用法及び用量

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症、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)及び視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)の再発予防〉

通常、成人には、ラブリズマブ(遺伝子組換え)として、患者の体重を考慮し、1回2,400～3,000mgを開始用量とし、初回投与2週後に1回3,000～3,600mg、以降8週ごとに1回3,000～3,600mgを点滴静注する。

〈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600～3,000mgを開始用量とし、初回投与2週後に1回300～3,600mg、以降4週又は8週ごとに1回300～3,600mg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
40kg以上60kg未満	2,400mg	3,000mg
60kg以上100kg未満	2,700mg	3,300mg
100kg以上	3,000mg	3,600mg

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

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。

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)の再発予防〉

***7.6** 1回あたりの本剤の投与量は、下表を参考にすること。

1回あたりの本剤の投与量

体重	初回投与量	2回目以降の投与量
40kg以上60kg未満	2,400mg	3,000mg
60kg以上100kg未満	2,700mg	3,300mg
100kg以上	3,000mg	3,600mg

***7.7** 本剤の血中濃度低下により再発のおそれがあるため、投与間隔を遵守すること。

***7.8** 本剤を一定期間投与後、再発の頻度について検討し、再発の頻度の減少が認められない患者では、本剤の投与中止を検討すること。

〈効能共通〉

7.9 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
40kg以上60kg未満	2,400mg 3,000mg	1,200mg 1,500mg	600mg
60kg以上100kg未満	2,700mg 3,300mg	1,500mg 1,800mg	600mg
100kg以上	3,000mg 3,600mg	1,500mg 1,800mg	600mg

7.10 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、本剤の投与継続の可否を検討すること。

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、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）及び視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防〉

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5kg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） [7.9参照]	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（0.4%）

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（1.9%）

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、下痢、嘔吐	消化不良、腹痛	－
一般・全身障害および投与部位の状態	－	疲労、発熱	インフルエンザ様疾患、悪寒	無力症
感染症および寄生虫症	－	上気道感染、上咽頭炎	－	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	－	関節痛、四肢痛	筋肉痛、筋痙攣、背部痛	－
神経系障害	頭痛	浮動性めまい	－	－
皮膚および皮下組織障害	－	そう痒症、発疹	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	30mL	30mL	5mg/mL
ユルトミリスHI点滴静注300mg/3mL	3mL	3mL	50mg/mL
ユルトミリスHI点滴静注1100mg/11mL	11mL	11mL	50mg/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** 0.2又は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
5kg以上10kg未満	31mL/時	31mL/時
10kg以上20kg未満	63mL/時	63mL/時
20kg以上30kg未満	120mL/時	127mL/時
30kg以上40kg未満	184mL/時	192mL/時
40kg以上60kg未満	253mL/時	250mL/時
60kg以上100kg未満	318mL/時	330mL/時
100kg以上	333mL/時	328mL/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
40kg以上60kg未満	600mg	240mL/時
	1200mg	240mL/時
	1500mg	250mL/時
60kg以上100kg未満	600mg	300mL/時
	1500mg	300mL/時
	1800mg	328mL/時
100kg以上	600mg	300mL/時
	1500mg	300mL/時
	1800mg	328mL/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
5kg以上10kg未満	8mL/時	8mL/時
10kg以上20kg未満	16mL/時	16mL/時
20kg以上30kg未満	30mL/時	33mL/時
30kg以上40kg未満	46mL/時	49mL/時
40kg以上60kg未満	64mL/時	65mL/時
60kg以上100kg未満	92mL/時	98mL/時
100kg以上	144mL/時	144mL/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
40kg以上60kg未満	600mg	48mL/時
	1200mg	57mL/時
	1500mg	60mL/時
60kg以上100kg未満	600mg	60mL/時
	1500mg	83mL/時
	1800mg	86mL/時
100kg以上	600mg	71mL/時
	1500mg	120mL/時
	1800mg	127mL/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(60mg/kgを器官形成期に静脈内投与)において、網膜形成異常が認められた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2,400～3,000mgを開始用量とし、初回投与2週間後から1回3,000～3,600mg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)

		40kg以上 60kg未満	60kg以上 100kg未満	100kg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2,400～3,000mgを開始用量とし、初回投与2週間後から1回3,000～3,600mg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)

		40kg以上 60kg未満	60kg以上 100kg未満	100kg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2,400～3,000mgを開始用量とし、初回投与2週間後から1回3,000～3,600mg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)

		40kg以上 60kg未満	60kg以上 100kg未満	100kg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300～3,000mgを開始用量とし、初回投与2週間後から1回300～3,600mg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300mg

〈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2,400～3,000mgを開始用量とし、初回投与2週間後から1回3,000～3,600mg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)

		40kg以上 60kg未満	60kg以上 100kg未満	100kg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)

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)の再発予防〉

*16.1.6 国際共同第Ⅲ相試験(ALXN1210-NMO-307)(視神経脊髄炎スペクトラム障害患者)

18歳以上の補体阻害剤未治療の日本人及び外国人視神経脊髄炎スペクトラム障害患者58例(日本人9例を含む)に、本剤を1回2,400～3,000mgを開始用量とし、初回投与2週間後から1回3,000～3,600mg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¹⁰⁾。

視神経脊髄炎スペクトラム障害患者におけるラブリズマブの血清中トラフ濃度(μg/mL)

		40kg以上 60kg未満	60kg以上 100kg未満	100kg以上
全集団	Day15	475±87(22例)	467±87(31例)	343±45(5例)
	Day183	829±222(21例)	755±162(29例)	500±128(5例)
	Day351	857±212(21例)	741±180(26例)	497±203(5例)
日本人	Day15	531±77(7例)	603, 643(2例)	—
	Day183	831±198(7例)	901, 1100(2例)	—
	Day351	880±170(7例)	813, 993(2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)10mg/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100mg/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)

	10mg/mL製剤投与時	100mg/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¹¹⁾。

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¹²⁾。

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2,400～3,000mgを開始用量とし、初回投与2週間後から1回3,000～3,600mg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
40kg以上60kg未満	2,400mg	3,000mg
60kg以上100kg未満	2,700mg	3,300mg
100kg以上	3,000mg	3,600mg

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単位量の量は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2,400～3,000mgを開始用量とし、初回投与2週間後から1回3,000～3,600mg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
40kg以上60kg未満	2,400mg	3,000mg
60kg以上100kg未満	2,700mg	3,300mg
100kg以上	3,000mg	3,600mg

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週間後以降	
		投与量	投与間隔
40kg以上60kg未満	2,400mg	3,000mg	8週
60kg以上100kg未満	2,700mg	3,300mg	8週
100kg以上	3,000mg	3,600mg	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
5kg以上10kg未満	600mg ^{a)}	300mg	4週
10kg以上20kg未満	600mg	600mg	4週
20kg以上30kg未満	900mg	2,100mg	8週
30kg以上40kg未満	1,200mg	2,700mg	8週
40kg以上60kg未満	2,400mg	3,000mg	8週
60kg以上100kg未満	2,700mg	3,300mg	8週
100kg以上	3,000mg	3,600mg	8週

a) 初回中間解析前は300mg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
40kg以上60kg未満	2,400mg	3,000mg
60kg以上100kg未満	2,700mg	3,300mg
100kg以上	3,000mg	3,600mg

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)

	プラセボー本剤群 ^{a)}			本剤ー本剤群		
	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) プラセボー本剤群には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⁾。

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)の再発予防〉
*17.1.6 国際共同第III相試験(ALXN1210-NMO-307)(視神経脊髄炎スペクトラム障害患者)

18歳以上の視神経脊髄炎スペクトラム障害患者58例(日本人9例を含む)を対象とした多施設共同外部プラセボ対照非盲検試験が実施された。対象は、補体阻害剤未治療で、抗AQP4抗体が陽性であり、スクリーニング期間前の過去12ヵ月間に初発又は少なくとも1回の再発が発現した患者とした。外部対照として、視神経脊髄炎スペクトラム障害患者を対象としたエクリズマブの臨床試験(ECU-NMO-301試験)におけるプラセボ群の結果と比較することが事前に規定された。

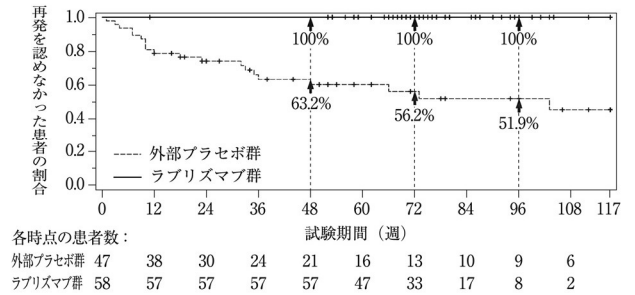
なお、本剤投与開始前3年以内又は投与開始時点で髄膜炎菌ワクチン接種を必須とした。本剤投与開始2週間前までに髄膜炎菌ワクチン接種を受けていない患者には、本剤投与開始時からワクチン接種2週間後まで抗生物質を予防的に投与することとした。[5.1参照]

本試験では、主要投与期^{a)}とそれに続く延長投与期を設定し、1日目に初回投与量を、初回投与2週以降は8週間隔で、本剤を体重に基づいて点滴静注することとした。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	2回目以降の投与量
40kg以上60kg未満	2,400mg	3,000mg
60kg以上100kg未満	2,700mg	3,300mg
100kg以上	3,000mg	3,600mg

主要投与期の試験期間の中央値は73.5週(11.0～117.7週)であり、本期間中に独立評価委員会により判定された治験中の再発は本剤群では認められなかった^{b)}。

主要評価項目である「独立評価委員会により判定された初回再発までの期間」のKaplan-Meier曲線を下図に示す^{b)}。本剤群では外部プラセボ群と比較して有意な差が認められ(p<0.0001)^{c)}、再発リスクの低下率は98.6%であった(ハザード比：0.014、95%信頼区間：0.000, 0.103)^{d)e)}。



また、主要投与期及び延長投与期の試験期間の中央値は90.9週(11.0～135.1週)であり、本期間中に独立評価委員会により判定された治験中の再発は本剤群では認められなかった^{f)}。

主要投与期及び延長投与期における副作用発現頻度は、本剤群で44.8% (58例中26例)であった^{f)}。主な副作用は注入に伴う反応が6.9% (58例中4例)、頭痛が5.2% (58例中3例)に認められた¹⁰⁾。

a) 本試験では、主要投与期を「独立評価委員会により判定された治験中再発」が2例に認められた時点、若しくは全ての患者が26週の来院を完了又は早期中止した時点、のいずれか遅い方までとされた。ただし、全ての患者が50週の来院を完了又は早期中止した時点までに「独立評価委員会により判定された治験中再発」が2例に認められなかった場合には、その時点で主要投与期を終了することとされた。

b) データカットオフ日：2022年3月15日

c) ログランク検定に基づく

d) Cox比例ハザードモデルに基づきFirth法で調整した

e) プロファイル尤度信頼限界

f) データカットオフ日：2022年7月15日

*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。視神経脊髄炎スペクトラム障害患者を対象とした臨床試験において、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、C5aによる炎症活性化及び終末補体複合体(C5b-9)の生成を抑制する¹³⁾。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。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。視神経脊髄炎スペクトラム障害患者において終末補体介在性のアストロサイトの傷害と、それに続く細胞傷害作用を抑制する。

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¹⁴⁾。

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 C₂₂₀₅H₃₃₇₉N₅₇₉O₆₈₁S₁₈

L鎖 C₁₀₁₆H₁₅₈₃N₂₇₁O₃₃₄S₆

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部の残り及び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。

〈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)〉

21.6 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。

21.7 本剤の投与が、全身型重症筋無力症の診断、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。

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)の再発予防〉

*21.8 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。

*21.9 本剤の投与が、視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)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

〈カルトミリス点滴静注300mg〉

30mL[1バイアル]

〈カルトミリスHI点滴静注300mg/3mL〉

3mL[1バイアル]

〈カルトミリスHI点滴静注1100mg/11mL〉

11mL[1バイアル]

*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、CTD2.7.2.2、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、CTD2.7.2.2、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)(2022年8月24日承認、CTD 2.7.2.2、2.7.6.1)
- 10) 社内資料：視神経脊髄炎スペクトラム障害患者を対象とした国際共同第III相試験(ALXN1210-NMO-307)(2023年5月25日承認、CTD2.7.2.2、2.7.6.1)
- 11) 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10mg/mL製剤から100mg/mL製剤への切替え試験(ALXN1210-PNH-302延長試験)
- 12) 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10mg/mL製剤から100mg/mL製剤への切替え試験(ALXN1210-PNH-201延長試験)
- 13) 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、CTD2.4.2.2)
- 14) 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、CTD2.4.2.2)

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

