

電子添文改訂のお知らせ

《2023年5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

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
ULTOMIRIS® for Intravenous Infusion

製造販売元

アレクシオンファーマ合同会社
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

ALEXION®
AstraZeneca Rare Disease

この度、ユルトミリス®点滴静注 300mg、同 HI 点滴静注 300mg/3mL、同 HI 点滴静注 1100mg/11mLにおいて「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」の適応が承認されました。この承認事項一部変更承認に伴い、電子化された添付文書を下記のとおり改訂いたしましたので、ご連絡申し上げます。今後、標記製品のご使用に際しまして、改訂後の内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

記

1. 主な改訂箇所

「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」の適応取得に伴い、以下の項目を改訂しました。また、効能共通の注意として、14.項の一部を改訂しました。

- ・1.警告
- ・4.効能又は効果
- ・5.効能又は効果に関連する注意
- ・6.用法及び用量
- ・7.用法及び用量に関連する注意
- ・9.特定の背景を有する患者に関する注意
- ・11.副作用
- ・16.薬物動態
- ・17.臨床成績
- ・18.薬効薬理

2. 主な改訂内容と改訂理由

(1)警告

改訂後(下線部は改訂箇所)	改訂前
<p>1.警告 1.1(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]</p>	<p>1.警告 1.1(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]</p>

<改訂理由>

本剤投与により急速、完全かつ持続的な C5 阻害が得られ有効性が示される一方で、重篤な感染症の発症の危険性も示されています。本剤は、新たに承認された視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)に関しても十分な知識を持つ医師のもとで投与する必要があると考えられたことから、本適応症について本項に追記しました。

(2) 効能又は効果、効能又は効果に関連する注意

改訂後(下線部は追記箇所)	改訂前
<p>4. 効能又は効果</p> <p>○発作性夜間ヘモグロビン尿症</p> <p>○非典型溶血性尿毒症症候群</p> <p>○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)</p> <p>○<u>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</u></p>	<p>4. 効能又は効果</p> <p>○発作性夜間ヘモグロビン尿症</p> <p>○非典型溶血性尿毒症症候群</p> <p>○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)</p>
<p>5. 効能又は効果に関連する注意</p> <p>〈効能共通〉(略)</p> <p>〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉(略)</p> <p>〈非典型溶血性尿毒症症候群〉(略)</p> <p>〈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)〉(略)</p> <p>〈<u>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</u></p> <p>5.8 本剤は、<u>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。</u></p> <p>※)「<u>多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017</u>」(日本神経学会)を参考にすること。</p> <p>5.9 <u>抗アクアポリン 4 抗体陽性の患者に投与すること。</u></p>	<p>5. 効能又は効果に関連する注意</p> <p>〈効能共通〉(略)</p> <p>〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉(略)</p> <p>〈非典型溶血性尿毒症症候群〉(略)</p> <p>〈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)〉(略)</p>

<改訂理由>

18 歳以上の視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)の患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(ALXN1210-NMO-307)により、本剤の有効性及び安全性が示されました。患者の選択にあたっては「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)を参考にして頂きたいことから、5.8 項を設定しました。また、本剤は抗アクアポリン 4(AQP4)抗体が陽性の患者に対して効果が期待されることから、5.9 項を設定しました。

(3) 用法及び用量、用法及び用量に関連する注意

改訂後(下線部は改訂箇所)	改訂前															
<p>6. 用法及び用量</p> <p>(<u>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</u>)</p> <p>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。</p> <p>〈非典型溶血性尿毒症症候群〉(略)</p>	<p>6. 用法及び用量</p> <p>(<u>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)〉</u>)</p> <p>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。</p> <p>〈非典型溶血性尿毒症症候群〉(略)</p>															
<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉(略)</p> <p>〈非典型溶血性尿毒症症候群〉(略)</p> <p>〈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)〉(略)</p> <p>〈<u>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</u></p> <p>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。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">1 回あたりの本剤の投与量</th> </tr> <tr> <th>体重</th> <th>初回投与量</th> <th>2 回目以降の投与量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>40kg 以上 60kg 未満</td> <td>2,400mg</td> <td>3,000mg</td> </tr> <tr> <td>60kg 以上 100kg 未満</td> <td>2,700mg</td> <td>3,300mg</td> </tr> <tr> <td>100kg 以上</td> <td>3,000mg</td> <td>3,600mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>〈効能共通〉(略)</p>	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	<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉(略)</p> <p>〈非典型溶血性尿毒症症候群〉(略)</p> <p>〈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)〉(略)</p> <p>〈効能共通〉(略)</p>
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														

<改訂理由>

視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)を 6. 項に追記しました。7.6 項には体重区分に応じた本適応症における本剤の初回投与量及び 2 回目以降の投与量を記載しました。本適応症では再発を起こさないことが特に重要であることから、7.7 項には投与間隔を遵守する旨を記載しました。また、本剤の投与中止時期の目安を 7.8 項に記載しました。

(4)特定の背景を有する患者に関する注意

改訂後(下線部は改訂箇所)	改訂前
<p>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)(略)</p>	<p>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)(略)</p>

<改訂理由>

視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)については成人を対象とした用法及び用量で承認を取得したことに伴い、当該適応症を本項に追記しました。

(5)副作用

改訂後(下線部は改訂箇所)	改訂前																																																																																
<p>11.1 重大な副作用 11.1.1 髄膜炎菌感染症(0.4%) (略) 11.1.2 重篤な感染症(1.9%) (略) 11.1.3(略)</p>	<p>11.1 重大な副作用 11.1.1 髄膜炎菌感染症(頻度不明) (略) 11.1.2 重篤な感染症(1.5%) (略) 11.1.3(略)</p>																																																																																
<p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <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> </thead> <tbody> <tr> <td>胃腸障害</td> <td>—</td> <td>悪心、下痢、嘔吐</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>疲労、発熱</td> <td>インフルエンザ様疾患、悪寒</td> <td>無力症</td> </tr> <tr> <td>感染症および寄生虫症</td> <td colspan="4">(略)</td> </tr> <tr> <td>傷害、中毒および処置合併症</td> <td colspan="4">(略)</td> </tr> <tr> <td>筋骨格系および結合組織障害</td> <td>—</td> <td>関節痛、四肢痛</td> <td>筋肉痛、筋痙縮、背部痛</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>神経系障害</td> <td colspan="4">(略)</td> </tr> <tr> <td>皮膚および皮下組織障害</td> <td colspan="4">(略)</td> </tr> </tbody> </table>		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	(略)				傷害、中毒および処置合併症	(略)				筋骨格系および結合組織障害	—	関節痛、四肢痛	筋肉痛、筋痙縮、背部痛	—	神経系障害	(略)				皮膚および皮下組織障害	(略)				<p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <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> </thead> <tbody> <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 colspan="4">(略)</td> </tr> <tr> <td>傷害、中毒および処置合併症</td> <td colspan="4">(略)</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 colspan="4">(略)</td> </tr> <tr> <td>皮膚および皮下組織障害</td> <td colspan="4">(略)</td> </tr> </tbody> </table>		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	(略)				傷害、中毒および処置合併症	(略)				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	(略)				皮膚および皮下組織障害	(略)			
	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	(略)																																																																																
傷害、中毒および処置合併症	(略)																																																																																
筋骨格系および結合組織障害	—	関節痛、四肢痛	筋肉痛、筋痙縮、背部痛	—																																																																													
神経系障害	(略)																																																																																
皮膚および皮下組織障害	(略)																																																																																
	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	(略)																																																																																
傷害、中毒および処置合併症	(略)																																																																																
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	(略)																																																																																
皮膚および皮下組織障害	(略)																																																																																

<改訂理由>

ALXN1210-NMO-307 で得られた結果は、既承認の適応症における安全性プロファイルと一貫性が示されました。このため各適応症に対する国際共同第 III 相試験(ALXN1210-PNH-301、ALXN1210-PNH-302、ALXN1210-aHUS-311、ALXN1210-aHUS-312、ALXN1210-MG-306 及び ALXN1210-NMO-307)の承認時までの臨床試験のデータを合算し、副作用発現頻度を更新しました。

(6)適用上の注意

改訂後(下線部は追記箇所)	改訂前
<p>14.2 薬剤投与時の注意 (製剤共通) 14.2.1 <u>0.2</u>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(略)</p>	<p>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(略)</p>

<改訂理由>

本剤の調製にあたり、0.2 ミクロンのフィルターの使用も可能であることから、当該記載を追記しました。

(7)薬物動態

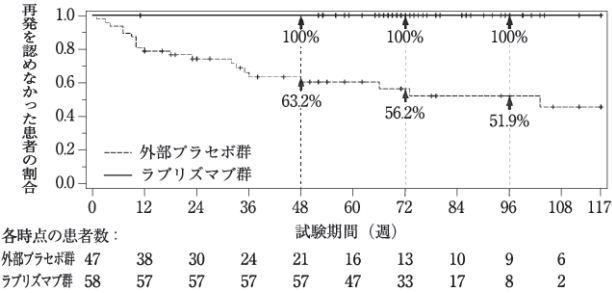
改訂後(下線部は追記箇所)		改訂前																																
<p>16.1 血中濃度 (発作性夜間ヘモグロビン尿症)(略) (非典型溶血性尿毒症症候群)(略) (全身型重症筋無力症)(略) (視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)の再発予防)</p> <p>16.1.6 国際共同第Ⅲ相試験(ALXN1210-NMO-307)(視神経脊髄炎スペクトラム障害患者) 18歳以上の補体阻害剤未治療の日本人及び外国人視神経脊髄炎スペクトラム障害患者 58例(日本人9例を含む)に、本剤を1回2,400~3,000mgを開始用量とし、初回投与2週間後から1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。 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($\mu\text{g/mL}$)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>40kg以上 60kg未満</th> <th>60kg以上 100kg未満</th> <th>100kg以上</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">全集団</td> <td>Day15</td> <td>475±87(22例)</td> <td>467±87(31例)</td> <td>343±45(5例)</td> </tr> <tr> <td>Day183</td> <td>829±222(21例)</td> <td>755±162(29例)</td> <td>500±128(5例)</td> </tr> <tr> <td>Day351</td> <td>857±212(21例)</td> <td>741±180(26例)</td> <td>497±203(5例)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">日本人</td> <td>Day15</td> <td>531±77(7例)</td> <td>603, 643(2例)</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>Day183</td> <td>831±198(7例)</td> <td>901, 1100(2例)</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>Day351</td> <td>880±170(7例)</td> <td>813, 993(2例)</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均値±標準偏差(例数)</p>				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)	—	<p>16.1 血中濃度 (発作性夜間ヘモグロビン尿症)(略) (非典型溶血性尿毒症症候群)(略) (全身型重症筋無力症)(略)</p>	
		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)	—																														

<改訂理由>

ALXN1210-NMO-307 から得られたラブリズマブの血清中トラフ濃度を追記しました。

(8)臨床成績

改訂後(下線部は追記箇所)		改訂前													
<p>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)(略) (非典型溶血性尿毒症症候群)(略) (全身型重症筋無力症)(略) (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)</p> <p>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。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>体重</th> <th>初回投与量</th> <th>2回目以降の投与量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>40kg以上 60kg未満</td> <td>2,400mg</td> <td>3,000mg</td> </tr> <tr> <td>60kg以上 100kg未満</td> <td>2,700mg</td> <td>3,300mg</td> </tr> <tr> <td>100kg以上</td> <td>3,000mg</td> <td>3,600mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>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)}。</p>		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	<p>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)(略) (非典型溶血性尿毒症症候群)(略) (全身型重症筋無力症)(略)</p>	
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													

改訂後(下線部は追記箇所)	改訂前																																				
 <p>各時点の患者数：</p> <table border="1" data-bbox="215 481 829 526"> <thead> <tr> <th></th> <th>0</th> <th>12</th> <th>24</th> <th>36</th> <th>48</th> <th>60</th> <th>72</th> <th>84</th> <th>96</th> <th>108</th> <th>117</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>外部プラセボ群</td> <td>47</td> <td>38</td> <td>30</td> <td>24</td> <td>21</td> <td>16</td> <td>13</td> <td>10</td> <td>9</td> <td>6</td> <td></td> </tr> <tr> <td>ラプリズマブ群</td> <td>58</td> <td>57</td> <td>57</td> <td>57</td> <td>57</td> <td>47</td> <td>33</td> <td>17</td> <td>8</td> <td>2</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>b)データカットオフ日:2022 年 3 月 15 日</p> <p>c)ログランク検定に基づく</p> <p>d)Cox 比例ハザードモデルに基づき Firth 法で調整した</p> <p>e)プロファイル尤度信頼限界</p> <p>f)データカットオフ日:2022 年 7 月 15 日</p>		0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	117	外部プラセボ群	47	38	30	24	21	16	13	10	9	6		ラプリズマブ群	58	57	57	57	57	47	33	17	8	2		<p>17.3 その他</p> <p>17.3.1 本剤に対する抗体産生</p> <p>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]</p>
	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	117																										
外部プラセボ群	47	38	30	24	21	16	13	10	9	6																											
ラプリズマブ群	58	57	57	57	57	47	33	17	8	2																											
<p><改訂理由></p> <p>17.1.6 項に ALXN1210-NMO-307 から得られた有効性及び安全性に関する情報を追記しました。また、17.3.1 項に ALXN1210-NMO-307 での本剤に対する抗体産生の状況を追記しました。</p>	<p>17.3 その他</p> <p>17.3.1 本剤に対する抗体産生</p> <p>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]</p>																																				

(7)薬効薬理

改訂後(下線部は改訂箇所)	改訂前
<p>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、<u>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。</u>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。<u>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。</u></p>	<p>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。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。</p>

<改訂理由>

視神経脊髄炎スペクトラム障害患者での作用機序を追記しました。

最新の電子添文情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」(<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>)にてご確認ください。

GS1 コード



(01)04987827900033

問合せ先

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
フリーダイヤル 0120-577-657
受付時間 9:00-18:00(土、日、祝日及び当社休業日を除く)

ULT-Oshi-2305