

2019年11月改訂

－医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。－

# 新医薬品の「使用上の注意」の解説

抗補体(C5)モノクローナル抗体製剤

薬価基準収載

**ソリリス**<sup>®</sup> 点滴静注 300mg  
(エクリズマブ)

一般名：エクリズマブ(遺伝子組換え)

生物由来製品・劇薬・処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)

## 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、死亡例も認められているため、以下の点に十分注意すること。[5.1、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副作用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。

## 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

製造販売元 **アレクシオンファーマ合同会社**

## はじめに

ソリリス®〔一般名：エクリズマブ（遺伝子組換え）、以下エクリズマブ〕は、発作性夜間ヘモグロビン尿症（paroxysmal nocturnal hemoglobinuria、以下PNH）の治療を目的とし、米国 Alexion Pharmaceuticals, Inc.において、遺伝子組換え技術によって作製されたヒト化モノクローナル抗体です。

PNH は赤血球の破壊によって、難治性で輸血依存性の溶血性貧血、衰弱性の疲労、機能障害、疼痛、ヘモグロビン尿、息切れ、血栓など致死的な症状を含む複数の重篤な病態を伴う疾患です。死亡原因は、主に血栓塞栓症、腎不全の合併のほか、出血、感染、骨髄機能不全などが認められます。PNH は、glycosylphosphatidylinositol (GPI) アンカーの生合成に必要な X 染色体上の phosphatidylinositol glycan-A (PIG-A) 遺伝子の突然変異により造血幹細胞のクローン集団の表面にある GPI アンカー型終末補体制御因子 CD59 が欠損することで後天的に発症します<sup>1,2)</sup>。有病率は 100 万人に 15.9 人<sup>3)</sup>と推定され、生存期間の中央値は初診から約 15 年間です。CD59 欠損を持つ PNH 赤血球は、終末補体を介した血球破壊を持続的に受け、主な臨床症状として血管内溶血が発現します<sup>4,5)</sup>。

Alexion 社は、PNH における溶血を抑制するため、約 30,000 種以上のマウスハイブリドーマより終末補体複合体の構成因子であるヒト C5 の機能を強力に阻害するマウスモノクローナル抗体（m5G1.1 mAb）を見出しました。さらに、遺伝子組換え技術により、m5G1.1 mAb の C5 結合部位以外をヒト化したエクリズマブを作製しました。

エクリズマブの臨床評価は、2002 年、英国において PNH 患者を対象としたパイロット試験（C02-001 試験）<sup>6)</sup>が開始されました。2003 年、米国及び欧州において PNH を適応疾患とする希少疾病用医薬品に指定され、2004 年には主要な第Ⅲ相試験である C04-001 試験<sup>7)</sup>及び C04-002 試験<sup>8)</sup>を開始しました。2007 年 3 月、米国において、PNH を適応とし PNH 患者の溶血の抑制に対し承認され、同 4 月に米国で販売を開始しました。2007 年 6 月には欧州で承認されました。

国内においては、2007 年 7 月より、海外臨床試験データを元に日本人 PNH 患者を対象として、有効性、安全性に対する第Ⅱ相臨床試験<sup>9)</sup>を開始しました。2008 年 12 月、希少疾病用医薬品の指定を受け、2010 年 4 月、「発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制」を適応症として承認され、同 6 月に発売に至りました。

非典型溶血性尿毒症症候群（atypical hemolytic uremic syndrome、以下 aHUS）は制御不能な補体活性化を特徴とする補体制御因子の異常による疾患です。aHUS は炎症及び血栓形成を促進し、血栓性微小血管障害を引き起こすことで、血小板減少及び内皮細胞の障害を特徴とする慢性的な血栓性の状態に苦しみます。その結果、生涯にわたる突然の血栓症、透析に至る腎機能不全及びその他の重度の血栓性微小血管障害によるリスクが上昇し、早期死亡に至る危険性が増大します。現時点で予後が極めて不良であり、診断後 1 年以内に末期腎疾患又は透析/死亡に至る確率が高い疾患です<sup>10)</sup>。

Alexion 社は、他の病因を除外した後に aHUS と診断された成人及び 12 歳以上の青少年 aHUS 患者を対象とした、プロスペクティブな非盲検臨床試験の 2 試験（C08-002A/B 試験：血漿療法抵抗性患者対象及び C08-003A/B 試験：血漿療法感受性患者対象）<sup>11)</sup>を開始しました。加えて、エクリズマブ投与患者に対するレトロスペクティブ試験（C09-001r 試験）の一環として 2007 年～2009 年 12 月までのデータを収集し、エクリズマブの安全性及び有効性を実証しました。国内では、海外の臨床効果に基づき 2011 年 4 月以降、本剤の投与が

なされ、国内のエクリズマブの有効性・安全性データから、海外臨床試験成績を外挿する妥当性を裏付けました。

2011年9月に米国において、2011年11月に欧州において aHUS 追加適応が承認され、国内においては、2013年9月に「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」を適応症として承認されました。

全身型重症筋無力症 (generalized myasthenia gravis、以下全身型 MG) は極めて稀な疾患で、神経筋接合部の炎症とそれに伴う臨床所見が眼筋に限局されず、また眼筋障害の有無にかかわらず広く随意筋 (延髄、呼吸器、頭頸部、体幹又は末梢) に障害が及びます。日本では、経口免疫抑制薬としては、経口ステロイドの他にタクロリムスとシクロスポリンのみが MG の治療薬として承認されており、また、これらの他に、抗コリンエステラーゼ薬や、血漿交換又は免疫グロブリン療法による治療が行われています。しかしながら、これら及び国内未承認の全身型 MG 治療薬 (アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、メトトレキサート、シクロホスファミドなど) による治療を受けたにもかかわらず、重度の身体的障害による困難が持続する場合があります。

エクリズマブの臨床開発は、「従来の MG 治療法 (抗コリンエステラーゼ薬、免疫抑制薬、長期の血漿交換又は免疫グロブリン療法) を適切に受けたにもかかわらず、臨床症状が持続する患者」と定義した難治性の全身型 MG 患者を対象に開始されました。第Ⅱ相試験 (C08-001 試験)<sup>12)</sup>、第Ⅲ相ピボタル試験である ECU-MG-301 試験<sup>13,14)</sup>、ECU-MG-301 試験の継続試験である ECU-MG-302 試験<sup>15)</sup> が実施され、ECU-MG-301 試験及び ECU-MG-302 試験においてエクリズマブの有効性と安全性が確認され、さらに同試験に含まれる日本人患者集団で同様のデータが得られました。エクリズマブは、欧州 (2014年7月) 及び米国 (2014年6月) では MG に対し、日本 (2014年12月) では難治性全身型 MG に対し、希少疾病用医薬品の指定を受けました。

2017年8月に欧州において「抗アセチルコリン受容体抗体陽性の難治性全身型重症筋無力症」を適応とし、2017年10月に米国において「抗アセチルコリン受容体抗体陽性の全身型重症筋無力症」を適応として承認されました。国内では「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)」を適応とし、2017年12月に承認されました。

視神経脊髄炎スペクトラム障害 (neuromyelitis optica spectrum disorder、以下 NMOSD) は、極めて稀な重度の中枢神経系の自己免疫性炎症性疾患です。重度の視神経炎又は横断性脊髄炎の再発を特徴とし、再発を繰り返すことで神経障害が段階的に蓄積されます<sup>16)</sup>。同疾患は、疾病分類が経時的に変化しています。当初、Devic 病として報告され、国内では従来、視神経脊髄型多発性硬化症 (opticospinal multiple sclerosis : OSMS) と呼ばれていた患者集団も含まれますが<sup>17)</sup>、2004年に抗アクアポリン 4 (aquaporin-4、以下 AQP4) 抗体が発見されたことで疾患の理解が大きく進歩し、2006年に NMO 診断基準が提唱され<sup>16)</sup>、同時に抗体検査が利用可能となったことで更に広域の関連疾患が定義されたことから 2007年に NMO と NMOSD に分類されました<sup>18)</sup>。その後、2015年に International Panel for NMO Diagnosis により診断基準が整備され、疾患名が NMOSD に統一されました<sup>19)</sup>。

これまで NMOSD に対する治療は、臨床上の経験等から副腎皮質ステロイド及びその他の免疫抑制療法 (IST) を含む支持療法が行われていました。しかし、IST を使用していても、多数の患者がさらなる永続的な神経学的損傷及び障害に至る再発を繰り返します。

NMOSD は、血清中の抗 AQP4 抗体が中枢神経のアストロサイト表面に高発現している AQP4 に結合し、補体を活性化することにより引き起こされる補体依存性細胞傷害が主たる病態であり<sup>20)</sup>、終末補体活性化及びそれに付随する炎症を阻害するエクリズマブは、NMOSD 患者にベネフィットをもたらすと考えられました。

本臨床開発プログラムは、国際共同第Ⅲ相試験である ECU-NMO-301 試験<sup>21, 22)</sup>、及び ECU-NMO-301 試験の継続試験である ECU-NMO-302 試験<sup>23)</sup>で構成され、両試験において、ピボタル試験である ECU-NMO-301 試験の結果に加え、ECU-NMO-302 試験の中間解析において NMOSD 患者におけるエクリズマブの有効性及び安全性が確認され、さらに同試験に含まれる日本人患者集団で同様のデータが得られました。

エクリズマブは、米国（2013 年 6 月）、欧州（2013 年 8 月）及び日本（2014 年 11 月）において、NMOSD の治療薬として希少疾病用医薬品の指定を受けました。米国では 2019 年 6 月に、欧州では 2019 年 8 月に承認されました。国内では、2019 年 11 月に「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」を適応症として承認されました。

本解説書では、本剤の使用に際しての注意事項などを添付文書の項目ごとに解説いたしました。本解説書が本剤の適正使用の一助となれば幸甚です。

- 1) Yamashina M. et al, N Engl J Med 1990;323:1184-9.
- 2) Motoyama N. et al, Eur J Immunol 1992;22:2669-73.
- 3) Hill A. et al, Blood 2006;108:Abstract 985
- 4) Parker C. et al, Blood 2005;106 :3699-3709.
- 5) Brodsky RA. Hematology: Basic Principles and Practice. 4th ed. 2005; 419-27.
- 6) Hillmen P. et al, N Engl J Med 2004;350:552-9.
- 7) Hillmen P. et al, N Engl J Med 2006;355:1233-43.
- 8) Brodsky RA. et al, Blood 2008;111:1840-7.
- 9) Kanakura Y. et al, Int J Hematol 2011;93:36-46.
- 10) Caprioli J. et al, Blood 2006;108:1267-79.
- 11) Legendre CM. et al, N Eng J Med 2013;368:2169-81.
- 12) Howard JF Jr. et al, Muscle Nerve 2013;48:76-84.
- 13) 社内資料：第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較臨床試験（ECU-MG-301 試験）
- 14) Howard JF. et al, Lancet Neurol 2017;16:976-86.
- 15) 社内資料：第Ⅲ相 ECU-MG-301 継続試験（ECU-MG-302 試験）
- 16) Wingerchuk DM. et al, Neurology 2006;66:1485-9.
- 17) 日本神経学会 多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017
- 18) Wingerchuk DM. et al, Neurology 2007;68:603-5.
- 19) Wingerchuk DM. et al, Neurology 2015;85:177-89.
- 20) Ratelade J. et al, Acta Neuropathol 2013;126:699-709.
- 21) 社内資料：第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較臨床試験（ECU-NMO-301 試験）
- 22) Pittock SJ. et al, N Engl J Med 2019;381:614-25.
- 23) 社内資料：第Ⅲ相 ECU-NMO-301 継続試験（ECU-NMO-302 試験）

## 【目次】

1. 警告.....	1
2. 禁忌.....	3
4. 効能又は効果.....	4
5. 効能又は効果に関連する注意.....	8
6. 用法及び用量.....	14
7. 用法及び用量に関連する注意.....	16
8. 重要な基本的注意.....	19
9. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	20
9.1 合併症・既往歴等のある患者.....	20
9.5 妊婦.....	20
9.6 授乳婦.....	21
9.7 小児等.....	21
9.8 高齢者.....	22
10. 相互作用.....	24
10.2 併用注意（併用に注意すること）.....	24
11. 副作用.....	25
11.1 重大な副作用.....	25
11.2 その他の副作用.....	27
14. 適用上の注意.....	29
15. その他の注意.....	30
15.1 臨床使用に基づく情報.....	30
15.2 非臨床試験に基づく情報.....	30

注) 本剤で添付文書に記載すべき内容がない項目については、欠番となっています。

## 1. 警告

### 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、死亡例も認められているため、以下の点に十分注意すること。 [5.1、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副作用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。

## 解説

- 1.1 本剤は、補体 C5 を特異的に阻害して終末補体複合体の生成を抑制する。その作用機序から、終末補体複合体による莢膜を持つ髄膜炎菌に対する免疫機能が低下し、髄膜炎菌感染症の発症リスクが上昇することが推測される。

髄膜炎菌感染症は適切かつ迅速に診断及び治療が実施されれば対処可能な感染症であるが、急速に進行し重篤化して死に至る可能性があるため、髄膜炎菌感染症が疑われる場合あるいは否定できない場合には、直ちに診察を受け、適切な抗菌薬による治療を開始することが必要であることを患者又は患者家族（又は介護者）に説明する。国内外の製造販売後調査及び海外臨床試験において、本剤使用中に髄膜炎菌性髄膜炎、髄膜炎菌性敗血症等の重篤な髄膜炎菌感染症の発現が報告されており、死亡例も報告されている。したがって、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とともに、患者に髄膜炎菌感染症のリスク及び初期症状を周知徹底させ、髄膜炎菌感染症の診断及び治療が可能な医療施設と連携をとるなど、緊急時に十分に措置できる体制下で本剤を投与する必要がある。また、本剤の投与を受けている患者に対して髄膜炎菌ワクチンを必要に応じて追加接種することが国内外のガイドラインで推奨されている。以上のことより、特に注意を喚起する必要があることから設定した。
- 1.2 PNH は致死性の重篤な疾患であるが、造血幹細胞移植のようなリスクの高い治療以外

では治癒が困難であり、十分な効果の期待できる対症療法はない。本剤投与により血管内溶血の抑制、それに伴うヘモグロビン値の安定化、輸血量の軽減、疲労の軽減など、PNH 症状が改善されたことが認められた。その一方で、本剤投与による髄膜炎菌感染症のリスクや本剤投与中止時の重篤な急性溶血発作の誘発が懸念される。

aHUS も致死性の重篤な疾患であり、治療の選択肢は非常に限られている。最善の支持療法といわれる腎移植も aHUS の再発により約 60~90%の患者で腎移植の失敗が生じる。その一方で、本剤投与による髄膜炎菌感染症のリスクや本剤投与中止後の血栓性微小血管症が懸念される。

全身型 MG は神経筋接合部の炎症とそれに伴う臨床所見が眼筋に限局されず、眼筋障害の有無にかかわらず延髄ならびに広く随意筋（呼吸器、頭頸部、体幹又は末梢）に障害が及び、MG に対して既存の治療法で最善の治療を受けた場合も深刻な病状が持続し、既存の治療法にて十分に反応性の得られる MG 患者と比較して病状の顕著な増悪と大きな疾病負担が認められる。その一方で、本剤投与による髄膜炎菌感染症のリスクがある。

NMOSD は、重症の視神経炎又は横断性脊髄炎の再発を特徴とし、日常生活に障害をもたらす極めて稀な重度の中樞神経系の自己免疫性炎症性疾患である。本剤投与により再発リスクの低下が認められたが、他の適応症と同様、髄膜炎菌感染症のリスクがある。

したがって、本剤は、PNH、aHUS、全身型 MG あるいは NMOSD 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される必要がある。また、本剤による治療は、PNH の溶血症状、aHUS の血栓性微小血管症症状及び全身型 MG の症状に対する治療、並びに NMOSD の再発予防を目的としており、PNH、aHUS、全身型 MG 及び NMOSD に対する根治的な治療法ではないことを含めて、本剤の有効性と安全性を患者に説明する必要があることから、海外の添付文書の記載を踏まえて設定した。

## 2. 禁忌

### 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

### 解説

- 2.1 本剤投与により髄膜炎菌感染症の発症リスクが上昇することが推測される。そのため、髄膜炎菌感染症に罹患している患者は本剤投与によりさらに症状を悪化させるおそれがあることから、本項を設定した。
- 2.2 本剤はタンパク質製剤であり、過敏症の発現する可能性が否定できないことから、本項を設定した。



## 4. 効能又は効果

### 4. 効能又は効果

- 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

### 解説

#### ○発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制

PNH に対する国内の臨床試験（C07-001 試験<sup>1)</sup>）及び PNH に対する海外の臨床試験（C04-001 試験<sup>2)</sup>、C04-002 試験<sup>3)</sup>）の結果を基に、海外での「効能又は効果」を踏まえて設定した。

C07-001 試験<sup>1)</sup> は、日本で実施した第Ⅱ相オープンラベル非無作為化単群多施設共同試験である。本剤投与により主要有効性評価項目である LDH の統計学的に有意な改善が認められた（ $p < 0.0001$ 、Wilcoxon の符号付順位検定）。有害事象のために試験への参加を中止した患者はいなかった。

本試験により、本剤投与によって血管内容血が大きく減少し、その結果、PNH 症状が改善したことが示された。

C04-001 試験<sup>2)</sup> は、海外で実施した第Ⅲ相二重盲検無作為化プラセボ対照多施設共同国際試験である。プラセボと比較して、本剤投与により主要評価項目であるヘモグロビン安定化（ $p < 0.001$ 、Fisher の正確検定）、輸血した濃厚赤血球単位数（ $p < 0.001$ 、Wilcoxon の順位和検定）の有意な改善が認められた。

本試験により、本剤投与によって PNH の血管内容血が大きく減少し、ヘモグロビン値の安定化、輸血量の軽減、及び PNH 症状が改善したことが示された。

C04-002 試験<sup>3)</sup> は、第Ⅲ相オープンラベル多施設共同国際試験である。本剤投与により主要評価項目である LDH AUC（血管内容血の指標）において統計学的に有意な改善が認められた（ $p < 0.001$ 、Wilcoxon の符号付順位和検定）。

本試験により、本剤投与によって血管内容血が減少し、その結果、PNH 症状が改善したことが示された。

1) Kanakura Y. et al, Int J Hematol 2011; 93:36-46.

2) Hillmen P. et al, N Engl J Med 2006;355:1233-43.

3) Brodsky RA. et al, Blood 2008;111:1840-7.

### ○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

aHUS に対する海外の臨床試験（C08-002A/B 試験<sup>1)</sup>、C08-003A/B 試験<sup>1)</sup>）、海外のレトロスペクティブ調査（C09-001r 調査<sup>2)</sup>）及び国内の臨床試験（C11-005J 試験<sup>3)</sup>）、レトロスペクティブ調査（C11-004J 調査<sup>4)</sup>）の結果を基に、海外での「効能・効果」を踏まえて設定した。

C08-002A/B 試験<sup>1)</sup>は、海外で実施した第Ⅱ相オープンラベル多施設共同試験である。血漿療法抵抗性 aHUS 患者に本剤を投与し、主要有効性評価項目である血小板数において、ベースラインと比較して統計学的に有意な増加が認められた（ $p=0.0001$ 、ANOVA）。死亡例及びエクリズマブと関連のある有害事象による投与中止例はなく、aHUS における本剤の十分な忍容性が示された。

C08-003A/B 試験<sup>1)</sup>は、海外で実施した第Ⅱ相オープンラベル多施設共同試験である。血漿療法感受性 aHUS 患者に本剤を投与し、主要有効性評価項目である血栓性微小血管症（以下、TMA）イベントフリーを達成した患者割合は 80%（16/20 例）であった。死亡例及びエクリズマブと関連のある有害事象による投与中止例はなく、aHUS における十分な忍容性が示された。

C09-001r 調査<sup>2)</sup>は、海外で実施したレトロスペクティブ調査である。aHUS 患者に本剤を投与し、主要評価項目である血小板の正常化を達成した割合は 12 歳未満 93%（14/15 例）、12 歳以上 73%（11/15 例）、TMA イベントフリーを達成した患者割合は 12 歳未満 73%（11/15 例）、12 歳以上 60%（9/15 例）であった。2 例の死亡例が報告されたが、調査責任医師から本剤投与との関連性はないと判断された。

C11-005J 試験<sup>3)</sup>は、レトロスペクティブ調査 C11-004J の被験者 2 例に当該試験の 1 例を加えた 3 例で実施した国内第Ⅱ相オープンラベル多施設共同試験である。日本人 aHUS 患者に本剤を投与し、安全性、有効性を検討し、安全性に関しては高い忍容性が認められ、いずれも TMA イベントフリーを達成し、透析の新規導入も必要としなかった。

C11-004J 調査<sup>4)</sup>は、海外で aHUS が承認され、国内に個人輸入され本剤が使用された 2 例に対して実施されたレトロスペクティブ調査である。日本人 aHUS 患者に本剤を投与し、安全性、忍容性を検討し、安全性に関しては 2 例とも軽微な副作用が認められたが忍容性に問題はなく、1 例で使用開始時に中止した腹膜透析を再開することになったが、2 例とも PE/PI イベントフリーの状態を維持した。

1) Legendre CM. et al, N Engl J Med 2013;368:2169-81.

2) 社内資料

3) 社内資料

4) 社内資料

## ○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）

全身型 MG に対する第Ⅲ相国際共同臨床試験（ECU-MG-301 試験<sup>1)</sup>、ECU-MG-302 試験<sup>2)</sup>）及び海外第Ⅱ相臨床試験（C08-001 試験<sup>3)</sup>）の結果、さらに国際共同臨床試験における日本人患者の結果を基に設定した。

ECU-MG-301 試験<sup>1)</sup>は、日本を含む 17 カ国で実施した第Ⅲ相無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間多施設共同試験（国際共同臨床試験）である。難治性の全身型 MG 患者に本剤を投与し、主要有効性評価項目である日常生活動作プロフィール（以下、MG-ADL）の改善傾向が認められた（ $p=0.0698$  [事前に規定した Worst-Rank ANCOVA]、 $p=0.0077$  [免疫抑制薬の使用を共変量とした反復測定モデルによる感度分析]）。本剤による死亡例及び髄膜炎菌感染の報告はなく、全身型 MG における本剤の良好な忍容性が示された。

ECU-MG-302 試験<sup>2)</sup>は、ECU-MG-301 試験の継続試験として実施された第Ⅲ相非盲検多施設共同試験である。難治性の全身型 MG 患者に本剤を投与し、主要有効性評価項目である MG-ADL の改善が認められた（ $p<0.0001$ 、反復測定モデル）。先行試験（ECU-MG-301 試験）と安全性プロフィールは同様であり、新たな安全面の問題点は特定されなかった。

C08-001 試験<sup>3)\*</sup>は、海外で実施した第Ⅱ相無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー多施設共同パイロット試験である。難治性の全身型 MG 患者に本剤を投与し、主要有効性評価項目である身体機能、筋力及び易疲労感（以下、QMG）の改善傾向が認められた（ $p=0.058$ 、反復測定モデル解析）。本剤による死亡例及び髄膜炎菌感染の報告はなく、全身型 MG における本剤の良好な忍容性が示された。

\*C08-001 試験では、ソリリス<sup>®</sup>は 600mg を週 1 回、4 回投与し、5 回目の投与（4 週目）で 900mg、その後は 2 週間ごとに 900mg を投与した。なお、本邦の全身型重症筋無力症に対する承認の用法・用量は『通常、成人には、エクリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 900mg から投与を開始する。初回投与後、週 1 回の間隔で初回投与を含め合計 4 回点滴静注し、その 1 週間後（初回投与から 4 週間後）から 1 回 1200mg を 2 週に 1 回の間隔で点滴静注する。』である。

1) 社内資料：第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較臨床試験（ECU-MG-301 試験）

2) 社内資料：第Ⅲ相 ECU-MG-301 継続試験（ECU-MG-302 試験）

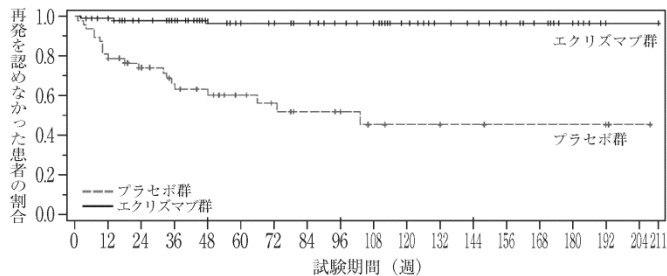
3) Howard JF Jr. et al, Muscle Nerve 2013;48:76-84.

## ○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

NMOSD に対する第Ⅲ相国際共同臨床試験（ECU-NMO-301 試験<sup>1)</sup>、ECU-NMO-302 試験<sup>2)</sup>の結果を基に設定した。なお、指定難病では「視神経脊髄炎」が用いられていることから、視神経脊髄炎が含まれることがわかるよう「効能又は効果」に明記した。

ECU-NMO-301 試験<sup>1)</sup>は、日本を含む 18 カ国で実施した第Ⅲ相無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同試験（国際共同臨床試験）である。NMOSD 患者に本剤を投与し、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の試験中再発までの期間は、下図の通り本剤投与群とプラセボ群の間で統計学的に有意差が認められた（ $p < 0.0001$ 、層別ログランク検定）。本剤の忍容性は良好であり、安全性の結果は本剤で現在承認されている適応症での安全性プロファイルと一致していた。

独立評価委員会により判定された初回の試験中再発までの期間の  
Kaplan-Meier Survival Estimates（ECU-NMO-301 試験の最大の解析対象集団）



各時点の患者数:

プラセボ群	47	38	30	24	21	16	13	10	9	6	5	5	4	3	3	3	3	1
エクリズマブ群	96	92	83	78	68	60	58	52	46	41	32	24	22	18	14	8	2	1

ECU-NMO-302 試験<sup>2)</sup>は、ECU-NMO-301 試験の継続試験として実施された第Ⅲ相非盲検多施設共同試験である。NMOSD 患者に本剤を投与し、試験担当医師判定による年間再発率の、過去（ECU-NMO-301 試験の 24 ヶ月前）の年間再発率の推移は以下の通りであった。本剤の忍容性は良好であり、安全性の結果は本剤で現在承認されている適応症での安全性プロファイルと一致していた。

試験担当医師により判定された試験中の年間再発率

（ECU-NMO-302 試験の最大の解析対象集団）

	評価例数	過去の年間あたりの再発回数 <sup>a)</sup>	試験中の年間あたりの再発回数	過去の年間あたりの再発回数からの変化量
プラセボ-本剤集団	25	2.405 ± 1.2526 1.923 (1.442, 2.885)	0.237 ± 0.6067 0.000 (0.000, 0.000)	-2.168 ± 1.4830 -1.923 (-2.446, -1.442)
本剤-本剤集団	14	2.029 ± 0.9563 1.923 (1.442, 2.404)	0.198 ± 0.4206 0.000 (0.000, 0.296)	-1.831 ± 0.7522 -1.923 (-2.404, -1.442)
全体集団	39	2.270 ± 1.1564 1.923 (1.442, 2.885)	0.223 ± 0.5416 0.000 (0.000, 0.000)	-2.047 ± 1.2686 -1.923 (-2.446, -1.442)

上段：平均値 ± 標準偏差、下段：中央値（第 1 四分位点、第 3 四分位点）

a) ECU-NMO-301 試験の試験薬投与前 24 カ月の年間再発回数

1) 社内資料：第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較臨床試験（ECU-NMO-301 試験）

2) 社内資料：第Ⅲ相 ECU-NMO-301 継続試験（ECU-NMO-302 試験）

## 5. 効能又は効果に関連する注意

### 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、適切な対象患者に対し投与を開始すること。また、本剤投与に際しては、緊急な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、9.1.1、9.1.2、17.1 参照]

#### 〈発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制〉

- 5.2 フローサイトメトリー法等により検査を行い、発作性夜間ヘモグロビン尿症と確定診断された患者に投与を開始すること。
- 5.3 本剤を投与開始する際には、溶血のため赤血球輸血が必要と考えられ、今後も輸血の継続が見込まれる患者を対象とすること。
- 5.4 本剤による血栓塞栓症の抑制効果、腎機能改善効果及び延命効果は確認されていない。
- 5.5 本剤の急性溶血発作に対する改善効果は確認されていない。
- 5.6 本剤投与により PNH 赤血球クローンが増加するため、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、適切な対象患者に対し投与を開始すること。

#### 〈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〉

- 5.7 補体制御異常による非典型溶血性尿毒症症候群<sup>\*</sup>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。
- 5.8 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)〉

- 5.9 本剤は、抗アセチルコリン受容体抗体陽性の患者に投与すること。

#### 〈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〉

- 5.10 本剤は、抗アクアポリン 4 抗体陽性の患者に投与すること。
- 5.11 視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)<sup>\*</sup>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。

## 解説

### 〈効能共通〉

5.1 本剤の作用機序は、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が、同じ莢膜形成細菌でも本剤投与による感染症の発現リスクは以下に示したように一律ではなく、髄膜炎菌の明確な感染リスクの上昇及び肺炎球菌、インフルエンザ菌等の潜在的リスクの上昇を注意喚起するために本項を設定した。なお、添付文書の 17. 臨床成績の 17.1 有効性及び安全性に関する試験の項において、臨床試験では髄膜炎菌ワクチン接種下で実施された旨を記載した。

#### ・髄膜炎菌：

本剤の作用機序から、髄膜炎菌の免疫にかかわる終末補体複合体の形成が阻害され、髄膜炎菌感染症の感染リスクが上昇する。PNH 患者を対象とした海外臨床試験 195 例では、実施国で使用可能な髄膜炎菌ワクチン接種後に本剤を投与し、接種ワクチンと異なった型の髄膜炎菌性敗血症を 2 例発症した<sup>1)</sup>。

2019 年 4 月 1 日時点の製造販売後安全性情報では、本剤への曝露は全世界で約 49,046.6 人年であり、髄膜炎菌感染症は 149 症例/173 件報告されている。これは全世界で 100 人年あたり 0.30 の報告率となる。

また、これら髄膜炎菌感染症の報告事象名及び血清型の内訳を以下の表に示す。

製造販売後において報告された髄膜炎菌感染症の内訳 (MedDRA 基本語別)

MedDRA 基本語	報告件数
髄膜炎菌性敗血症	65
髄膜炎菌感染	47
髄膜炎菌性髄膜炎	34
髄膜炎菌性菌血症	22
ウォーターハウス・フリーデリクセン症候群	3
髄膜炎菌性脳炎	2
合計	173

製造販売後において報告された髄膜炎菌感染症の血清型内訳

血清型	A	B	C	Y	X	W	E/Z	NC	NG	UNK	Total
症例数	2	38	10	17	1	7	5	1	13	55	149

NC：非莢膜菌、NG：分類不能、UNK：不明/未報告

髄膜炎菌は 12 の血清型に分類される。最も侵襲的な髄膜炎菌感染症は、A、B、C、W、X、及び Y 型の髄膜炎菌によって引き起こされる<sup>2)</sup>。国内では、侵襲的な髄膜炎菌感染症のうち、Y 型によるものが 42%、C 型、B 型及び W 型によるものがそれぞれ 12%、7%及び 3%を占めると言われている<sup>3)</sup>。

4 価髄膜炎菌ワクチン (ジフテリアトキソイド結合体) は、本邦では 2014 年 7 月に承認、2015 年 5 月に発売された。通常、ワクチン接種後抗体価が高くなるまでに 2 週間程度必要とされている。

・肺炎球菌、インフルエンザ菌：

同じ莢膜形成細菌でも肺炎球菌、インフルエンザ菌等では、主に近位補体と呼ばれる C3 によるオプソニン作用による免疫の関与で除菌され、本剤による感染リスクへの影響はより小さなものになる。PNH 患者を対象とした海外臨床試験では、肺炎球菌、インフルエンザ菌の莢膜形成細菌のワクチン接種を必須としていないため、これらのワクチン接種の有無は任意で報告を受けたケースの把握しかできていないが、肺炎球菌で 2 例、インフルエンザ菌で 22 例の接種報告があり、同種の感染症の発症は認められなかった。

また、免疫能の発達していない小児では、肺炎球菌、インフルエンザ菌 b 型に対する感染リスクが高くなる可能性が示唆されるため、2013 年に定期接種化されたこの 2 菌種に対しては、接種状況を確認し未接種の場合は、接種を検討することを注意喚起するために本項を設定した。

1) Hillmen P. et al, Am J Hematol 2010;85:553-9.

2) Crum-Cianflone N. et al, Infect Dis Ther 2016;5:89-112.

3) Fukusumi M. et al, Vaccine 2016;34:4068-71.

#### 〈発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制〉

- 5.2 PNH は国内に患者が 430 名（平成 10 年度調査）と厚生労働省の班研究で報告された希少疾患である。本疾患は後天的な遺伝子異常による赤血球表面上の GPI アンカー型終末補体制御因子の CD59 の欠損によるものであることが解明され、この GPI アンカーの欠損を測定するフローサイトメトリー法をはじめとして確定診断をする診断方法が確立しつつある。本剤による治療は、CD59 の欠損による補体を介した血管内容血を特異的に抑制する対症療法であり、その作用機序から長期に渡り本剤を投与する必要が生じる。そのため、本剤による治療は、PNH と「確定診断」された患者に対して長期の治療継続を前提として開始すべきであることから、国内及び海外の臨床試験における患者の組み入れ基準を参考に、注意喚起のために本項を設定した。
- 5.3 国内及び海外の臨床試験の患者組み入れの基準、英国等の適応症の記載等を参考に、本剤の長期に治療継続する必要のある特性を考慮して、臨床上の有益性が潜在的リスクを上回る患者に投与するよう注意喚起するために本項を設定した。
- 5.4 本剤の投与により、国内及び海外の臨床試験における本剤の主要有効性評価項目として、LDH 値の低下、ヘモグロビン値安定化、濃厚赤血球輸血単位数の減少が認められ、本疾患における溶血の抑制効果が「効能又は効果」として認められた。臨床試験の中で、血栓塞栓症の予防<sup>1)</sup>及び腎機能改善<sup>2)</sup>も検討され改善が認められているが、副次的効果としての検討であり、本剤による溶血の抑制、貧血の改善が血栓塞栓症の発現頻度及び腎障害、ひいては最終的な生命予後の改善に結びつくことが確認されたとは言えない。本項目は、承認時点で明確な効果を示すには情報が不足していることを明記し、製造販売後調査等において血栓塞栓症の発現の有無や血液凝固阻止剤の併用状況その他リスク因子等に関する情報を積極的に収集し、検討した上で医療現場へ情報提供するための注意喚起を促すために設定した。

5.5 PNH 患者では感染及び外傷等に伴って急性溶血発作が発現することが知られている。本剤は、PNH の慢性溶血に対する効果は認められているが、急性溶血発作を主要評価項目とした臨床試験はなく、PNH 患者を対象とした臨床試験においても、感染及び外傷を伴う急性溶血発作の発現後に本剤を投与した患者はいない。海外での製造販売後の使用経験では、出産後に急性溶血発作が発現したため本剤が投与され、投与後には LDH 値及び腎機能が正常化した事例が報告されている<sup>3)</sup>。理論的には、急性溶血発作時も非発作時と同様の有効性は期待できるものの、使用経験は非常に限られ<sup>4)</sup>情報が不足していることから、急性溶血発作時の治療を目的として本剤の投与を推奨するものではない。製造販売後調査で同様の使用が確認された場合には、積極的に情報を収集し、必要に応じ急性溶血発作時の対応について情報提供するための注意喚起のために本項を設定した。

5.6 本剤を投与された患者の血管内には溶血が阻止された PNH タイプⅢ赤血球クローンが蓄積し、その存在比が増加するため（C04-001 試験と C04-002 試験の併合における PNH タイプⅢ赤血球の割合〈中央値〉：ベースライン 31.7%、8 週後 46.5%及び 26 週後 51.5%）、本剤の投与を中止した際に重篤な溶血が発現する可能性がある。PNH 患者を対象とした国内及び海外の臨床試験では効果不十分、有害事象の発現等により 13 例が投与を中止している。また、国内の製造販売後では、110 例の投与中止が報告され、投与中止後 8 週間の情報を入手しており、海外の製造販売後では、67 例の投与中止例が報告されており、51 例で投与中止後の情報を入手している。投与中止後の「重篤な溶血」の定義を、事象発現時の LDH 値がベースラインを超え、かつ、以下のいずれかに該当する場合とする。

- ①事象発現後 1 週間以内に PNH 赤血球（タイプⅢ）クローンの割合が 25%以上減少
- ②ヘモグロビン値が 5.0g/dL 未満又は事象発現後 1 週間以内に 4.0g/dL を超える減少
- ③狭心症や血栓塞栓症の発現
- ④精神状態の悪化
- ⑤血清クレアチニン値が 50%の上昇

臨床試験及び製造販売後の本剤中止例で上記の「重篤な溶血」は報告されていない。しかしながら、理論的には「重篤な溶血」が生じるリスクが否定できないので、医療現場に情報提供するとともに「重篤な溶血」を監視するための注意喚起のために本項を設定した。

- 1) Hillmen P. et al, Blood 2007;110:4123-8.
- 2) Hillmen P. et al, Am J Hematol 2010;85:553-9.
- 3) Roth A. et al, Onkologie 2011; 34(Suppl. 6): 67.
- 4) Hill A. et al, Blood 2005;106:2559-65.

#### 〈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〉

#### 5.7～5.8

aHUS は非常に稀な疾患であり、発生の特徴は明らかではない。補体カスケードの第 2 経路で補体制御タンパクをコードする遺伝子の変異及びこれらのタンパクに対する中和抗体の存在などの変異が確認されている。現在までに 10 以上の異なる遺伝子で変異が特定されているが、aHUS 患者の約 50～60%にのみ変異が認められているため



aHUS の診断には特定の変異の診断は必要とされていない。本邦では唯一 2013 年に日本腎臓学会、日本小児科学会で作成された aHUS の診断基準 [2016 年に非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) 診療ガイド 2015 として改訂] があり、志賀毒素による HUS (STEC-HUS)、ADAMTS13 の活性低下による血栓性血小板減少性紫斑病 (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) 以外の血栓性微小血管障害と定義され、①微小血管症性溶血症性貧血、②血小板減少、③急性腎障害を三主徴とすると定義された。この診療ガイド 2015 に基づいて診断された患者を対象と定義している。

なお、2019 年 2 月、これまでの「診断基準等を参考に」の「等」の記載が曖昧なことにより削除した。さらに aHUS の対象範囲を明確にすべく「補体制御異常による」aHUS の患者のみに使用するよう明記した。

二次性血栓性微小血管症 (二次性 TMA) については、「aHUS 診療ガイド 2015」では aHUS から除外されており、二次性 TMA の患者に対する臨床試験データもないことから「有効性及び安全性は確立していない (使用経験がない)」ことを明記した。

〈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)〉

5.9 全身型 MG 患者における病態生理学的な補体活性化の役割に基づき、本剤の投与を抗アセチルコリン受容体 (アセチルコリン受容体: AChR) 抗体陽性の患者に限定する。MG は神経筋接合部構成要素である AChR、筋特異的チロシンキナーゼ (MuSK) 等に対する自己抗体が介在する自己免疫疾患である。抗 AChR 抗体は主に IgG1 及び IgG3 サブクラスからなり、当該抗体により制御不能な終末補体の活性化が生じ、神経筋伝達障害を発症すると考えられている。本剤は、補体の活性化を阻害してこのプロセスを阻害する。一方で、抗 MuSK 抗体は、主に補体とは結合しない IgG4 サブクラスからなるため、抗 MuSK 抗体陽性の MG には、本剤を使用する合理的理由はない。実際、難治性の全身型 MG 患者を対象とした本剤の第Ⅲ相国際共同臨床試験 (ECU-MG-301 試験) では、「血清学的検査で抗 AChR 抗体陽性」を選択基準に含め、本基準に従って選択された患者における本剤の有効性及び安全性が確認された。以上を踏まえ、本剤の投与を抗 AChR 抗体陽性の MG 患者に限定した。また、第Ⅲ相国際共同臨床試験では、MG クリーゼの患者は除外基準に設定されているため、MG クリーゼにおける有効性及び安全性に関する情報は無い (使用経験がない)。

〈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〉

5.10 NMOSD 患者における病態生理学的な補体活性化の役割に基づき、本剤の投与を補体介在性視神経脊髄炎スペクトラム障害 (抗 AQP4 抗体陽性視神経脊髄炎スペクトラム障害) の患者に限定する。NMOSD 患者において、補体の活性化は疾患発症の主要な決定因子である。抗 AQP4 抗体が、中枢神経系のアストロサイト表面に高発現している AQP4 水チャンネルに結合すると、免疫グロブリン G (IgG) の六量体の集積が生じる結果、補体 C1 が動員、活性化され、補体の活性化が炎症カスケードを誘起し、血液脳関門の透過性上昇及びアストロサイトの壊死を誘発する。この過程で形成される病変は NMOSD の特徴を示しており、抗 AQP4 抗体及び補体が陽性である。本剤は、終末補体活性化及びそれに付随する炎症を阻害する。第Ⅲ相国際共同臨床試験 (ECU-

NMO-301 試験) では、補体介在性 NMOSD (抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD) 患者を対象とし、初回再発までの期間は本剤投与群とプラセボ群との間で統計学的に有意差が認められ、安全性の結果は他の適応症での安全性プロファイルと一致していた。以上から抗 AQP4 抗体陽性の患者に対し本剤の有効性及び安全性が確認された。

5.11 ECU-NMO-301 試験及び ECU-NMO-302 試験は、2006 年の診断基準<sup>1)</sup>に基づき NMO と診断された患者又は 2007 年の基準<sup>2)</sup>に基づき NMOSD と診断された患者を対象としていた。その後、診断基準は統一が提案され<sup>3)</sup>、日本国内学会での診療ガイドラインに反映されていることから、本剤投与の対象とする NMOSD 患者は「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)<sup>4)</sup>の診断基準を参考にしよう設定した。

1) Wingerchuk DM. et al, Neurology 2006;66:1485-9.

2) Wingerchuk DM. et al, Lancet Neurol 2007;6:805-15.

3) Wingerchuk DM. et al, Neurology 2015;85:177-89.

4) 日本神経学会 多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017

## 6. 用法及び用量

### 6. 用法及び用量

#### 〈発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制〉

通常、成人には、エクリズマブ（遺伝子組換え）として、1回 600mg から投与を開始する。初回投与後、週1回の間隔で初回投与を含め合計4回点滴静注し、その1週間後（初回投与から4週間後）から1回 900mg を2週に1回の間隔で点滴静注する。

#### 〈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〉

通常、エクリズマブ（遺伝子組換え）として、下記の用法・用量で点滴静注する。

年齢又は体重	導入期	維持期
18歳以上	1回 900mg を週1回で計4回	初回投与4週間後から1回 1200mg を2週に1回
18歳未満		
40kg以上	1回 900mg を週1回で計4回	初回投与4週間後から1回 1200mg を2週に1回
30kg以上40kg未満	1回 600mg を週1回で計2回	初回投与2週間後から1回 900mg を2週に1回
20kg以上30kg未満	1回 600mg を週1回で計2回	初回投与2週間後から1回 600mg を2週に1回
10kg以上20kg未満	1回 600mg を週1回で計1回	初回投与1週間後から1回 300mg を2週に1回
5kg以上10kg未満	1回 300mg を週1回で計1回	初回投与1週間後から1回 300mg を3週に1回

#### 〈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り）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、エクリズマブ（遺伝子組換え）として、1回 900mg から投与を開始する。初回投与後、週1回の間隔で初回投与を含め合計4回点滴静注し、その1週間後（初回投与から4週間後）から1回 1200mg を2週に1回の間隔で点滴静注する。

## 解説

#### 〈発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制〉

血清中 C5 濃度、標的に対する本剤の飽和能及び効果的な終末補体活性阻害能、クリアランス、その他の PD パラメータを考慮して本剤の投与量を選択したところ、血清中の本剤濃度が約 35µg/mL を上回ると終末補体活性が効果的に阻害された<sup>1)</sup>。本剤の血清中濃度と PNH 患者の血管内容血には密接な負の相関がみられ、血清中トラフ濃度を 35µg/mL 以上に維持することの重要性が強調された。

本投与レジメンは、本剤の血清中トラフ濃度が約 35µg/mL を上回るまで速やかに上昇させることを目的としており、それによって標的である C5 が飽和されて終末補体活性が阻害されるため、終末補体を介した血管内容血が抑制される。大多数の患者において導入期終了時に終末補体活性阻害が達成されたことが *in vitro* 溶血アッセイで確認された。長期に投与された場合のエクリズマブのクリアランスは比較的緩やかであり、半減期が長いため、C04-001 試験、C07-001 試験及び C04-002 試験において導入期の後に 14±2 日間の投与間隔で本剤を投与した場合でも、血清中トラフ濃度の中央値は、それぞれ 72.9µg/mL 以上、99.2µg/mL 以上及び 82.5µg/mL 以上に維持された。また、臨床試験における安全性、及び有効性データから、本投与レジメンを使用した場合に本剤の用量依存的毒性又は蓄積性は認められなかった。

1) Hillmen P. et al, N Engl J Med 2004;350:552-9.

### 〈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〉

血栓性微小血管症症状を経験している aHUS 患者では腎機能が急速に失われる可能性があるため、PNH より若干高い目標トラフ濃度 (50µg/mL) を選択し、全ての PNH 試験からのデータを用いたメタアナリシスを実施した。成人、12 歳以上、12 歳未満について投与シミュレーションを実施し、aHUS 患者に対する体重に基づく推奨用法・用量を設定した。この推奨用法・用量で実施した、海外での aHUS の 3 試験での、Cmin、Cmax の解析より全ての年齢層の aHUS 患者での用法・用量の妥当性が確認された。これらの試験結果、海外での添付文書の記載を踏まえて設定した。

### 〈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）〉

第Ⅱ相海外臨床試験 (C08-001 試験) 及び承認された適応症である PNH 及び aHUS などにおける本剤の使用経験に基づき、第Ⅲ相ピボタル試験 (ECU-MG-301 試験) 開始前に難治性の全身型 MG 患者に対する用法・用量を決定するため、薬物動態 (PK) /薬理学 (PD) モデリングを用いて解析した。その結果、本用法・用量 (900/1200mg) で、終末補体の活性化を完全かつ持続的に阻害することが期待され、難治性の全身型 MG 患者において臨床的ベネフィットが得られると考えられた。本用法・用量 (900/1200mg) を用いて実施された ECU-MG-301 試験では、本剤を投与された大半 (87%、54/62 例) の患者で補体が完全に阻害された (溶血活性が 20%未満)。さらに、C08-001 試験、ECU-MG-302 試験で得られた有効性及び安全性の成績を含めた全体的なデータに基づき、成人の全身型 MG 患者での用法・用量の妥当性が確認され、海外での添付文書の記載を踏まえて設定した。

### 〈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〉

ECU-NMO-301 試験の開始に先立ち、aHUS 患者を対象とした試験で得られた PK/PD データを用いた定量的モデリング及びシミュレーションより、本用法・用量 (900/1200mg) を選択した。本用法・用量 (900/1200mg) では、終末補体の急速、完全かつ持続的な阻害により、NMOSD 患者において再発リスクは最小限に抑えられ、不可逆にもなり得る神経障害の段階的な蓄積は抑制されることが予測された。初回用量の点滴終了時に、ほぼ全ての NMOSD 患者で終末補体は完全阻害され (0.5µg/mL 未満の遊離型 C5 又は 20%未満の溶血)、投与期間全体にわたり持続した。この結果は全身型 MG 患者を対象とした第Ⅲ相試験の結果と一致した。さらに、ECU-NMO-301 試験において、有意なエクリズマブ投与効果が有効性の主要評価項目で認められ、有効性の副次評価項目ではプラセボ群を上回る良好な効果が認められた。PK モデリング及び PK/PD 分析を統合して行った結果、本用法・用量 (900/1200mg) により、ほぼ全ての NMOSD 患者で急速、完全かつ持続的な終末補体阻害が達成された。さらに、許容可能な安全性と共に有効性が達成されたことで、NMOSD の治療におけるエクリズマブの用法・用量 (900/1200 mg) の望ましいベネフィットとリスクが示された。データ全体を踏まえ、成人 NMOSD 患者を対象とした本用法・用量 (900/1200 mg) が設定された。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

### 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における溶血抑制〉

- 7.1 本剤の血中濃度の低下により急性の溶血発作の発現が懸念されるため、投与間隔を遵守すること。
- 7.2 本剤投与開始 2 週までに血清中乳酸脱水素酵素（LDH）活性の低下が認められない場合には、本剤の投与継続の可否を検討すること。

#### 〈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〉

- 7.3 本剤の血中濃度の低下により、血栓性微小血管障害の増悪が懸念されるため、投与間隔を遵守すること。

#### 〈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）〉

- 7.4 本剤の血中濃度低下により症状悪化が懸念されるため、投与間隔を遵守すること。
- 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後 12 週までに症状の改善が得られた。全身型重症筋無力症患者で他の免疫抑制剤を併用している患者においては、髄膜炎菌感染症のリスクが高い可能性があることから、リスクベネフィットを考慮し、投与開始後 12 週までに症状の改善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。

#### 〈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 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。
- 7.7 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。

#### 〈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）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〉

- 7.8 血漿交換により本剤の一部が除去されること、新鮮凍結血漿内には補体 C5 が含まれることから、本剤投与中に血漿交換又は新鮮凍結血漿輸注を施行する必要がある場合は、血漿交換の施行後又は新鮮凍結血漿輸注の施行前に、下表を参考に本剤の補充投与を考慮すること。なお、下表はシミュレーション結果に基づき設定されたものであることから、補充投与後は患者の状態を慎重に観察すること。

	直近の本剤投与量	本剤の補充用量	補充投与の時期
血漿交換	300mg	1 回につき 300mg	施行後 60 分以内
	600mg 以上	1 回につき 600mg	
新鮮凍結血漿輸注	300mg 以上	1 回につき 300mg	施行 60 分前

## 解説

### 〈発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制〉

- 7.1 本剤の血中濃度が低下して溶血抑制効果が解除されると、血液中に蓄積された PNH 赤血球（タイプⅢ）クローンにより、急性の溶血発作が誘発される可能性がある<sup>1)</sup>。さらに、本剤の血中濃度が低下する原因として、感染症、外傷等による補体活性化も影響する。急性の溶血発作が発現した場合及び発現するリスクが高い場合には、溶血を抑制する最適な投与間隔を遵守（選択）することが重要であることを注意喚起するために設定した。（用法・用量の解説の項参照）
- 7.2 PNH 患者を対象とした国内<sup>2)</sup>及び海外の臨床試験<sup>3)</sup>において、血管内溶血の指標である LDH 値は、本剤投与開始 2 週間には正常値近くまで低下することが認められた。したがって、本剤投与開始 2 週までに本剤投与による LDH 値の低下が認められない症例に対しては、その時点で投与継続の要否を検討する必要がある。国内の臨床試験の効果不十分例 2 例の投与中止例では、中止後に溶血の有害事象は報告されなかったが、本剤投与により PNH 赤血球（タイプⅢ）クローンが増加<sup>2,3)</sup>するため、理論的には本剤投与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否定できない。投与開始だけでなく継続の要否についても十分に検討して対処する必要性を注意喚起するために設定した。

1) Hill A. et al, Blood 2005;106:2559-65.

2) Kanakura Y. et al, Int J Hematol 2011;93:36-46.

3) Hillmen P. et al, N Engl J Med 2006;355:1233-43.

### 〈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〉

- 7.3 aHUS 患者では、本剤の血中濃度が低下して様々な原因により活性化した補体の抑制効果が解除されると、血栓性微小血管障害（TMA）が発現し、aHUS 症状や TMA イベントの各種症状が発症する可能性がある。本剤の血中濃度が低下する原因として、感染症、外傷等も影響する。活性化した補体を確実に抑制する最適な投与計画に基づく予定日に投与することが重要であることを注意喚起するために設定した（用法・用量の解説の項参照）。

### 〈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 全身型 MG の患者では、本剤の血中濃度低下により症状悪化が認められる可能性があるため、本剤の作用機序及び利用可能な臨床データに基づき、投与間隔を遵守するよう設定した。
- 7.5 難治性の全身型 MG 患者を対象とした本剤の第Ⅲ相国際共同臨床試験（ECU-MG-301 試験）では、ほとんどの治療反応例で投与開始後 12 週までに症状の改善が得られたため、本剤投与開始 12 週までに症状の改善が認められない患者では、投与中止の検討が必要と考え、本項を設定した。

**〈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 他の適応症と同様、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よう設定した。
- 7.7 本剤の投与前と比較して再発の頻度の減少が認められず、本剤の効果が認められないと考える場合は、本剤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必要と考えることから設定した。

**〈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）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〉**

- 7.8 血漿療法が本剤濃度に及ぼす影響を検討するため、薬物動態シミュレーションを実施した。母集団 PK モデルでは、血漿治療の実施が本剤の全身クリアランスの顕著な上昇及び消失半減期の顕著な短縮をもたらした。この PK モデリングに基づいて血漿交換後の 60 分以内、又は新鮮凍結血漿輸注前の 60 分以内に本剤の補充投与が必要であることを注意喚起するために設定した。

## 8. 重要な基本的注意

### 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 赤血球クローンが増加するため、本剤を中止した場合に重篤な血管内容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 8 週間、血管内容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。

#### 〈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。なお、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ため、本剤の投与中止後、最低 12 週間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。

## 解説

#### 〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉

- 8.1 PNH 患者では本剤投与を中止した場合には、血液中に蓄積された PNH 赤血球（タイプⅢ）クローンにより重篤な血管内容血が認められるおそれがある。PNH 患者を対象とした国内外の臨床試験及び海外における製造販売後においては、本剤投与中止例に重篤な溶血は報告されていないが、海外の添付文書の記載を踏まえて、本剤投与中止後は最低 8 週間、血管内容血及びそれに付随する臨床症状の変化を追跡することを設定した。

#### 〈非典型溶血性尿毒症症候群〉

- 8.2 aHUS 患者では、本剤投与によりコントロール不良の補体活性を制御して aHUS における血栓性微小血管障害（TMA）を抑制しているため、本剤投与中止により重度の TMA が発現するおそれがある。aHUS の海外の臨床試験で本剤の投与中止 12 週後に TMA が発現した症例が報告されているため、海外の添付文書の記載を踏まえて、本剤中止後は最低 12 週間、TMA 及びそれに付随する臨床症状の追跡をすることを設定した。



## 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 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。 [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 参照]

#### 解説

9.1.1 本剤投与により髄膜炎菌感染症の発症リスクが上昇することが推測される。そのため、髄膜炎菌感染症の既往のある患者は本剤投与により髄膜炎菌感染症に罹患しやすくなる可能性が否定できないことから、本項を設定した。

9.1.2 本剤の終末補体活性を阻害する作用機序により、理論的には髄膜炎菌のみならず、他の莢膜形成細菌である肺炎球菌やインフルエンザ菌等の感染リスクも増す可能性がある。補体 C5-9 欠乏患者においては、髄膜炎菌感染症の発症頻度に比して肺炎球菌やインフルエンザ菌感染症の発症頻度は低い傾向にあるが、本剤投与によるこれらの感染リスクは否定できないため、海外の添付文書の記載も踏まえて、本項を設定した。

### 9.5 妊婦

#### 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まわると判断される場合にのみ投与すること。

#### 解説

妊婦を対象とした臨床試験は実施していない。ヒト IgG は胎盤関門を通過することが知られているため、本剤は胎児循環中に終末補体阻害を生じる可能性がある。したがって、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まわると判断される場合のみ本剤を投与すること。

## 9.6 授乳婦

### 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。

#### 解説

本剤のヒトにおける乳汁移行性については不明であるが、免疫グロブリンはヒトの乳汁に移行することが知られているため、本剤が乳汁に分泌される可能性は否定できない。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

### 9.7 小児等

#### 〈発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制〉

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における血栓性微小血管障害の抑制〉

9.7.2 低出生体重児、新生児又は2ヵ月未満の乳児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。

#### 〈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）〉

9.7.3 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。

#### 〈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〉

9.7.4 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。

#### 解説

新記載要領に基づき、承認審査時に評価されていない小児集団については「臨床試験は実施していない」と記載した。

#### 〈発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制〉

9.7.1 PNHの国内臨床試験では、18歳未満の患者を除外した。そのため小児における安全性、有効性のデータは得られていない。

#### 〈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〉

9.7.2 aHUSに対する国内臨床試験では、低出生体重児、新生児に対する安全性、有効性のデータは得られていない。

〈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）〉

9.7.3 全身型 MG の国際共同試験では、18 歳未満の患者を除外した。そのため小児における安全性、有効性のデータは得られていない。

〈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〉

9.7.4 NMOSD の国際共同試験では、18 歳未満の患者を除外した。そのため小児における安全性、有効性のデータは得られていない。

（参考：海外データ）

海外では 2 歳小児 PNH 患者への投与例が報告されている<sup>1)</sup> ほか、11～17 歳の小児 PNH 患者 7 例を対象としたオープンラベル第 I / II 相臨床試験が実施されている<sup>2)</sup>。海外では 4 週齢 aHUS 患者への投与例が報告されている<sup>3)</sup>。日本では、1 歳未満 5 例を含む 10 例の小児での投与例が報告されている<sup>4)</sup>。

1) Hochsmann B. et al, N Engl J Med 2014;370:90-2.

2) Reiss UM. et al, Pediatr Blood Cancer 2014;61:1544-50.

3) Ariceta G. et al, Am J Kidney Dis 2012;59:707-10.

4) Ito N. et al, Clin Exp Nephrol. 2016;20:265-72.

## 9.8 高齢者

### 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。

## 解説

PNH の国内臨床試験では、65 歳以上の患者が 1 例であり、海外における PNH 患者に対する臨床試験では 65 歳以上の患者が 16 例と少なく、使用経験が少ないことから、慎重に投与するよう、設定した。

全身型 MG 患者を対象とした ECU-MG-301 試験において、プラセボ群 63 例中「18 歳以上 65 歳以下」は 51 例、「66 歳以上」は 12 例、本剤群 62 例中「18 歳以上 65 歳以下」は 51 例、「66 歳以上」は 11 例であった。本剤と関連がある有害事象の発現率は、プラセボ群の「18 歳以上 65 歳以下」18 例（35.3%）、「66 歳以上」7 例（58.3%）、本剤群の「18 歳以上 65 歳以下」24 例（47.1%）、「66 歳以上」6 例（54.5%）であった。重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群の「18 歳以上 65 歳以下」16 例（31.4%）、「66 歳以上」2 例（16.7%）、本剤群の「18 歳以上 65 歳以下」6 例（11.8%）、「66 歳以上」3 例（27.3%）であった。本剤群において、「18 歳以上 65 歳以下」に比べ「66 歳以上」では有害事象及び重篤な有害事象の発現率が高い傾向にあった。また、NMOSD 患者を対象とした ECU-NMO-301 試験及び ECU-NMO-302 試験では、2 試験における全本剤群の大部分 [121 例中 114 例（94.2%）] が「18 歳以上 65 歳未満」であった。「65 歳以上」の患者が少数であっ

たため、65 歳未満の患者と比較して意味のある比較はできなかったが、重篤な有害事象の発現率は「45 歳以上」23 例（40.4%）、「45 歳未満」16 例（25.0%）であり、年齢が高い患者で発現率が高い傾向にあった。

## 10. 相互作用

### 10.2 併用注意

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)	人免疫グロブリン製剤との併用投与によって本剤の血清中濃度が低下することがあるので、併用する場合には、患者の状態を十分に観察すること。	本剤のエンドソームにおけるリサイクリング機構が、人免疫グロブリン製剤との継続的な併用投与により阻害され、本剤の血清中濃度が低下する可能性がある <sup>1-3)</sup> 。

### 解説

免疫グロブリン静注療法の効果は、主に FcγRIIB のアップレギュレーションと胎児性 Fc 受容体 (FcRn) との競合的阻害に関連する可能性が示唆されている<sup>1)</sup>。一方、モノクローナル抗体においては、生体内 IgG の分解抑制にかかわる FcRn を介したリサイクリング機構を利用することができるため<sup>2)</sup>、本剤のエンドソームにおけるリサイクリング機構が、人免疫グロブリン製剤との継続的な併用投与により阻害され、本剤の血清中濃度が低下する可能性がある。多巣性運動ニューロパチー患者 13 例を対象とした研究において、本剤に免疫グロブリン製剤を併用した患者の血清中エクリズマブ濃度（中央値 78.7μg/mL）は、併用しなかった患者における血清中エクリズマブ濃度（中央値 119.7μg/mL）に比べて有意に低いことが示されている（ $p < 0.001$ 、Mann-Whitney U 検定）<sup>3)</sup>。以上のことから、本剤と人免疫グロブリン製剤との併用に注意が必要である。

1) Jin F. et al, Hum Immunol 2005;66:403-10.

2) Wang W. et al, Clin Pharmacol Ther 2008;84:548-58.

3) Fitzpatrick AM. et al, J Peripher Nerv Syst 2011;16:84-91.

## 11. 副作用

### 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 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や、死亡に至った例が認められている。[1.1、9.1.1、9.1.2 参照]

###### 11.1.2 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。

## 解説

- 11.1.1 警告の設定根拠で記述したように、本剤投与により副作用として髄膜炎菌感染症が誘発される可能性がある。髄膜炎菌感染症は適切かつ迅速に診断及び治療が実施されれば対処可能な感染症であるが、急速に進行し重篤化して死に至る可能性がある。実際に、国内外の製造販売後において、死亡に至った重篤な髄膜炎菌感染症が報告されている。したがって、本剤の投与に際しては、当該感染症の初期徴候等の観察を十分に行い、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の注意を喚起するために設定した。

〈参考〉国内の製造販売後において報告された髄膜炎菌感染症 2 例の経過

（事例 1：20 歳代女性・PNH）

本剤投与前に 4 価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）を接種した。本剤投与開始から 4 ヶ月後、出産 3 週間後に発熱（39℃以上）のため、解熱剤（非ステロイド性抗炎症剤）を服用した。一旦解熱したものの症状は改善しなかった。5 時間以内に再び発熱し、寒気、しびれ感が増強したため入院。入院から約 6 時間後、血圧低下、播種性血管内凝固症候群（DIC）及び紫斑を含む敗血症性ショックの症状・所見を認め、抗菌薬の投与及びショックに対する治療を開始した。入院から約 12 時間後に患者の死亡を確認した。

（事例 2：5 歳男児・aHUS）<sup>1)</sup>

本剤投与前に 4 価髄膜炎菌ワクチン（血清型 A, C, Y 及び W-135）を接種した。本剤投与 8 ヶ月後に発熱（39.2℃）及び嘔吐を発現し、受診した。受診後 2 時間でセフトキシムを開始した。一旦解熱したが、翌日再び発熱し、さらに入院時の血液培養から *Neisseria meningitidis* が検出され、採血と腰椎穿刺を実施。髄液検査は正

常、培養は陰性であった。検査後セフトキシムを 180mg/kg/日から 240mg/kg/日に増量した。以後は発熱なく 10 日間抗菌薬を投与し、退院。3 ヶ月経過し、後遺症なし。髄膜炎菌血清型は B 型であった。

- 11.1.2 本剤の投与により、infusion reaction、アレルギーや過敏性反応の発現の可能性がある。PNH 患者を対象とした海外の臨床試験（C04-001 試験、C04-002 試験）では合計 4 例に軽度から中等度の投与時反応が認められたが、本剤の一時休薬や対症療法で回復し、その後も本剤投与前に予防処置を行うことにより本剤投与は継続可能であった。推奨される方法として、投与速度を遅くする（600mg 投与時には 5mg/分まで、900mg 投与時には 7.5mg/分まで）、抗ヒスタミン剤、ステロイド剤の投与等が考えられる。また、本剤投与後は少なくとも 1 時間、infusion reaction が発現した患者又は infusion reaction の既往のある患者については少なくとも 2 時間、医療機関において安全性を確認すべきであるため、海外の添付文書を踏まえて設定した。なお、PNH 及び aHUS 患者を対象とした国内及び海外の臨床試験における重度の infusion reaction の発現頻度は 0.3%であった。全身型 MG 患者を対象とした試験では、infusion reaction が本剤群の 8.1%に認められた。NMOSD 患者を対象とした試験では、infusion reaction は本剤群の 8.3%に認められた。

1) 喜瀬 智郎 他. 日本小児科学会雑誌 2017;121:1719-23.

## 11.2 その他の副作用

### 11.2 その他の副作用

	10%以上	5%～10%未満	5%未満	頻度不明
血液	-	白血球減少症	大球性貧血、好中球減少症、リンパ球減少症、鉄欠乏性貧血	貧血、凝固因子異常
耳及び迷路障害	-	耳鳴	-	回転性めまい、耳痛
眼	-	-	結膜出血、白内障、強膜出血、眼痛、結膜炎、緑内障	-
胃腸	悪心	嘔吐	上腹部痛、腸炎、下痢、腹痛、腹部膨満、胃食道逆流性疾患、舌炎	便秘、消化不良、腹部不快感、歯痛、アフタ性口内炎、嚥下障害、直腸出血、胃の不快感
全身障害及び投与局所	-	発熱	胸部不快感、疲労、腋窩痛、悪寒、注射部位硬結、倦怠感、末梢性浮腫	インフルエンザ様疾患、無力症、胸痛、注射部位疼痛、溢乳、疼痛、冷感、腫脹
肝胆道	-	-	高ビリルビン血症、肝機能異常	黄疸
感染症	鼻咽頭炎	インフルエンザ、咽頭炎	単純ヘルペス、麦粒腫、口腔ヘルペス、医療機器関連感染、肺炎、上気道感染、気管支炎、蜂巣炎、膀胱炎、ウイルス性胃腸炎、扁桃炎、帯状疱疹、敗血症、腎臓炎、アデノウイルス結膜炎、股部白癬、尿道炎、口腔カンジダ症、耳下腺炎、歯周炎	尿路感染、真菌感染、ウイルス感染、膿瘍、消化管感染、感染、副鼻腔炎、歯感染、下気道感染、膿瘍、気道感染、鼻炎、胃腸炎、限局性感染、耳部感染、腹膜炎、BKウイルス感染、ナイセリア感染（淋菌等）
臨床検査	-	-	ALP上昇、ビリルビン上昇、C-反応性蛋白増加、白血球数増加、肝酵素増加、尿中白血球陽性、尿中血陽性、好酸球百分率増加、好中球百分率増加	ヘモグロビン減少、ハプトグロビン減少
代謝	-	-	食欲減退、糖尿病、高アルブミン血症、高血糖	低カリウム血症、ヘモクロマトーシス
筋骨格	-	-	筋肉痛、関節痛、四肢痛、背部痛	筋痙攣、頸部痛、関節腫脹、筋骨格痛、側腹部痛、筋骨格系胸痛
神経系	頭痛	-	浮動性めまい、頭部不快感、感覚鈍麻、眼振	味覚異常、振戦、失神、嗜眠、片頭痛、知覚障害
生殖系	-	-	陰嚢障害、希発月経	陰出血
呼吸器	-	-	上気道炎、咳嗽、鼻閉、鼻漏、口腔咽頭不快感	呼吸困難、鼻出血、咽喉頭疼痛、湿性咳嗽、咽喉乾燥
皮膚	-	湿疹	発疹、皮膚乾燥、紅斑、多形紅斑、脱毛症、多毛症、接触性皮膚炎	そう痒症、蕁麻疹、点状出血、発汗、皮膚炎
免疫系	-	-	-	季節性アレルギー
精神系	-	-	うつ病、不安	不眠症、憂鬱感
血管・心臓	-	-	高血圧、動悸、起立性低血圧	進行性高血圧、ほてり、血腫、静脈硬化症
腎及び尿路障害	-	-	出血性膀胱炎、腎結石症、尿失禁、尿蛋白	排尿困難、血尿、腎绞痛
傷害	-	-	骨折	挫傷、擦過傷、転倒・転落、関節捻挫、四肢損傷
その他	-	-	皮膚乳頭腫	-

注)発現頻度は発作性夜間ヘモグロビン尿症を対象とした国内臨床試験 C07-001、非典型溶血性尿毒症症候群を対象とした国内レトロスペクティブ調査研究試験 C11-004J 及び国内臨床試験 C11-005J、全身型重症筋無力症を対象とした国際共同試験 ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 における日本人患者の結果、視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）を対象とした国際共同試験 ECU-NMO-301 及び ECU-NMO-302 における日本人患者の結果から集計した。



## 解説

重大な副作用だけでなく、副作用に関して、発現した場合には、適切な処置をする必要性を検討した上で、継続、中止を判断すべきであるため、注意喚起のために記載した。

なお、発現頻度は、発作性夜間ヘモグロビン尿症を対象とした国内臨床試験 C07-001、非典型型溶血性尿毒症症候群を対象とした国内レトロスペクティブ調査研究試験 C11-004J 及び国内臨床試験 C11-005J、全身型重症筋無力症を対象とした国際共同試験 ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 における日本人患者の結果、視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）を対象とした国際共同試験 ECU-NMO-301 及び ECU-NMO-302 における日本人患者の結果から集計した。それ以外の海外臨床試験、海外市販後及び国内市販後での報告は頻度不明とした。

## 14. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 滅菌シリンジでバイアルから全量を抜き取り、必要量を点滴バッグ等に注入する。
- 14.1.2 日局生理食塩液、日局ブドウ糖注射液（5%）又は日局リンゲル液を点滴バッグ等に添加し、本剤を 5mg/mL に希釈する。（希釈した液の容量は本剤 300mg の場合 60mL、600mg の場合 120mL、900mg の場合 180mL、1200mg の場合 240mL である。）
- 14.1.3 希釈した液を含有する点滴バッグ等を静かに倒立させるなど、緩やかに溶解し、混和する。（抗体タンパクが凝集するおそれがあるため、決して激しく振らないこと。）
- 14.1.4 調製後、微粒子及び変色がないか、目視検査を行うこと。（変色、異物、その他異常を認めたものは使用しないこと。）
- 14.1.5 調製後、希釈した液は速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存する場合は、希釈した液は 2～25℃で保存し、24 時間以内に使用すること。
- 14.1.6 希釈した液を投与前に室温になるまで放置すること。（加熱しないこと。）

#### 14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 本剤は点滴静注用としてのみ用い、急速静脈内投与、皮下投与、筋肉内投与をしないこと。
- 14.2.2 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。
- 14.2.3 希釈した液を 18 歳以上では 25～45 分、18 歳未満では 1～4 時間かけて点滴静注するが、患者の年齢、体重に応じて適宜調整すること。
- 14.2.4 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。

## 解説

海外の添付文書の記載を踏まえて設定した。

aHUS の 18 歳未満の患者への投与時間に関する記載は、国内で実施した aHUS の臨床試験の 18 歳未満の患者に対する投与方法に従って追加設定した。

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において抗体反応が検出された患者が認められたが、抗体発現と臨床効果又は有害事象との相関は認められなかった。

#### 解説

本剤は、タンパク質製剤であり、免疫原性が認められる可能性がある。国内の臨床試験ではヒト抗ヒト抗体の発現は認められなかった。海外の PNH 患者及び PNH 以外の患者を対象としたすべての臨床試験におけるヒト抗ヒト抗体の発現率は低く、本剤投与群では 3.4% (28 例/828 例)、プラセボ投与群では 4.8% (12 例/250 例) であった。また、海外の aHUS 患者において、3% (3 例/100 例) にヒト抗ヒト抗体が検出され、aHUS 患者 1 例の中和抗体価は弱陽性であった。日本人又は外国人の全身型 MG 患者 (薬物動態評価例数 62 例) を対象とした試験では、ヒト抗ヒト抗体が本剤群に 1 例、プラセボ群に 3 例認められ、うちプラセボ群の 1 例で中和反応が検出された。以上の報告があるが、抗体発現と臨床効果又は有害事象との関係は現時点では不明であるため、海外の添付文書を踏まえて設定した。

### 15.2 非臨床使用に基づく情報

#### 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<sup>1)</sup>。

#### 解説

臨床試験及び海外の製造販売後において、本剤による出生児の眼への影響は報告されていないが、マウスの胚・胎児発生試験で報告された網膜形成異常が本剤のマウスサロゲート抗体による影響か否かは不明であるため、設定した。

1) 社内資料：マウスにおける胚-胎児発生に関する試験

抗補体(C5)モノクローナル抗体製剤 薬価基準収載



一般名：エクリズマブ(遺伝子組換え)

生物由来製品・劇薬・処方箋医薬品(注意一医師等の処方箋により使用すること)

日本標準品分類番号	876399		
承認番号	22200AMX00316000	販売開始年月	2010年6月
薬価収載年月	2010年6月	効能追加年月	2019年11月

貯法：凍結を避け、2～8℃で保存  
有効期間：30ヵ月

- 5.4 本剤による血栓塞栓症の抑制効果、腎機能改善効果及び延命効果は確認されていない。
- 5.5 本剤の急性溶血発作に対する改善効果は確認されていない。
- 5.6 本剤投与によりPNH赤血球クローンが増加するため、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、適切な対象患者に対し投与を開始すること。
- 〈非典型性溶血性尿毒症症候群における血栓性微血管障害の抑制〉
- 5.7 補体制御異常による非典型性溶血性尿毒症症候群\*の患者に使用すること。  
※「非典型性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。
- 5.8 二次性血栓性微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)〉
- 5.9 本剤は、抗アセチルコリン受容体抗体陽性の患者に投与すること。
- \*〈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〉
- 5.10 本剤は、抗アクアポリン4抗体陽性の患者に投与すること。
- 5.11 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。

6. 用法及び用量

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制〉  
通常、成人には、エクリズマブ(遺伝子組換え)として、1回600mgから投与を開始する。初回投与後、週1回の間隔で初回投与を含め合計4回点滴静注し、その1週間後(初回投与から4週間後)から1回900mgを2週に1回の間隔で点滴静注する。

〈非典型性溶血性尿毒症症候群における血栓性微血管障害の抑制〉  
通常、エクリズマブ(遺伝子組換え)として、下記の用法・用量で点滴静注する。

年齢又は体重	導入期	維持期
18歳以上	1回900mgを週1回で計4回	初回投与4週間後から1回1200mgを2週に1回
18歳未満		
40kg以上	1回900mgを週1回で計4回	初回投与4週間後から1回1200mgを2週に1回
30kg以上 40kg未満	1回600mgを週1回で計2回	初回投与2週間後から1回900mgを2週に1回
20kg以上 30kg未満	1回600mgを週1回で計2回	初回投与2週間後から1回600mgを2週に1回
10kg以上 20kg未満	1回600mgを週1回で計1回	初回投与1週間後から1回300mgを2週に1回
5kg以上 10kg未満	1回300mgを週1回で計1回	初回投与1週間後から1回300mgを3週に1回

\*〈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、エクリズマブ(遺伝子組換え)として、1回900mgから投与を開始する。初回投与後、週1回の間隔で初回投与を含め合計4回点滴静注し、その1週間後(初回投与から4週間後)から1回1200mgを2週に1回の間隔で点滴静注する。

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における溶血抑制〉
- 7.1 本剤の血中濃度の低下により急性の溶血発作の発現が懸念されるため、投与間隔を遵守すること。
- 7.2 本剤投与開始2週までに血清中乳酸脱水素酵素(LDH)活性の低下が認められない場合には、本剤の投与継続の要否を検討すること。
- 〈非典型性溶血性尿毒症症候群における血栓性微血管障害の抑制〉
- 7.3 本剤の血中濃度の低下により、血栓性微血管障害の増悪が懸念されるため、投与間隔を遵守すること。
- 〈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)〉
- 7.4 本剤の血中濃度低下により症状悪化が懸念されるため、投与間隔を遵守すること。
- 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後12週までに症状の改善が得られた。全身型重症筋無力症患者で他の免疫抑制剤を併用している患者においては、髄膜炎菌感染症のリスクが高い可能性があることから、リスクベネフィットを考慮し、投与開始後12週までに症状の改善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。
- \*〈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 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。
- 7.7 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。
- \*〈非典型性溶血性尿毒症症候群における血栓性微血管障害の抑制、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)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〉
- 7.8 血漿交換により本剤の一部が除去されること、新鮮凍結血漿内には補体C5が含まれることから、本剤投与中に血漿交換又は新鮮凍結血漿輸注を施行する必要がある場合は、血漿交換の施行後又は新鮮凍結血漿輸注の施行前に、下表を参考に本剤の補充投与を考慮すること。なお、下表はシミュレーション結果に基づき設定されたものであることから、補充投与後は患者の状態を慎重に観察すること。

	直近の本剤投与量	本剤の補充用量	補充投与の時期
血漿交換	300mg	1回につき300mg	施行後60分以内
	600mg以上	1回につき600mg	
新鮮凍結血漿輸注	300mg以上	1回につき300mg	施行60分前

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赤血球クローンが増加するため、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8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。

- 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、死亡例も認められているため、以下の点に十分注意すること。[5.1、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副作用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、非典型性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。

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

販売名	成分		1バイアル(ストッパー付) 30mL中の分量
ソリリス点滴静注300mg	有効成分	エクリズマブ(遺伝子組換え)	300mg
	添加剤	塩化ナトリウム	263.1mg
		リン酸二水素ナトリウム一水和物	13.8mg
		リン酸一水素ナトリウム七水和物	53.4mg
		ポリソルベート80	6.6mg

本剤は、マウス骨髄腫由来細胞を用いて製造される。製造工程において、培地成分としてウシの血清由来成分(アルブミン)及びウシの胎仔由来成分(血清)を使用している。

3.2 製剤の性状

販売名	ソリリス点滴静注300mg
性状	無色透明な液
pH	pH6.8～7.2
浸透圧比(生理食塩液対比)	約1(局生生理食塩液により希釈後(5mg/mL))

\* 4. 効能又は効果

- 発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制
- 非典型性溶血性尿毒症症候群における血栓性微血管障害の抑制
- 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

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、適切な対象患者に対し投与を開始すること。また、本剤投与に際しては、緊急な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、9.1.1、9.1.2、17.1参照]
- 〈発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制〉
- 5.2 フローサイトメトリー法等により検査を行い、発作性夜間ヘモグロビン尿症と確定診断された患者に投与を開始すること。
- 5.3 本剤を投与開始する際には、溶血のため赤血球輸血が必要と考えられ、今後も輸血の継続が見込まれる患者を対象とする。

製造販売元(文献請求及び問い合わせ先)

アレクシオンファーマ合同会社

〒150-0013 東京都渋谷区恵比寿一丁目18番14号 恵比寿ファーストスクエア



(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。なお、本剤を中止した場合に重度の血性微小血管障害が発現するおそれがあるため、本剤の投与中止後、最低12週間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。[5.1, 11.1.1 参照]

9.1.2 感染症の患者又は感染が疑われる患者

特に荚膜形成細菌(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 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まわ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における溶血抑制)

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における血性微小血管障害の抑制)

9.7.2 低出生体重児、新生児又は2ヵ月未満の乳児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。

(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定))

9.7.3 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。

\* (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)

9.7.4 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)が低下している可能性がある。

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

Table with 3 columns: 薬剤名等, 臨床症状・措置方法, 機序・危険因子. Contains information about immunoglobulin preparations and their interactions.

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や、死亡に至った例が認められている。[1.1, 9.1.1, 9.1.2 参照]

11.1.2 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

Table with 5 columns: 副作用, 10%以上, 5%~10%未満, 5%未満, 頻度不明. Lists various side effects such as blood, hearing, eye, stomach, infection, etc.

Table with 5 columns: 免疫系, 精神系, 血管・心臓, 腎及び尿路障害, 傷害, その他. Lists side effects related to immune system, mental state, cardiovascular system, etc.

注) 発現頻度は発作性夜間ヘモグロビン尿症を対象とした国内臨床試験 C07-001、非典型溶血性尿毒症症候群を対象とした国内レトロスペクティブ調査研究試験 C11-004J及び国内臨床試験 C11-005J、全身型重症筋無力症を対象とした国際共同試験 ECU-MG-301及びECU-MG-302における日本人患者の結果、視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)を対象とした国際共同試験 ECU-NMO-301及びECU-NMO-302における日本人患者の結果から集計した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 滅菌シリンジでバイアルから全量を抜き取り、必要量を点滴バッグ等に注入する。

14.1.2 日当生理食塩水、日当ブドウ糖注射液(5%)又は日当リンゲル液を点滴バッグ等に添加し、本剤を5mg/mLに希釈する。(希釈した液の容量は本剤300mgの場合60mL、600mgの場合120mL、900mgの場合180mL、1200mgの場合240mLである。)

14.1.3 希釈した液を含有する点滴バッグ等を静かに倒立させるなど、緩やかに溶解し、混和すること。(抗体タンパクが凝集するおそれがあるため、決して激しく振らないこと。)

14.1.4 調製後、微粒子及び変色がないか、目視検査を行うこと。(変色、異物、その他異常を認めたらものは使用しないこと。)

14.1.5 調製後、希釈した液は速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存する場合は、希釈した液は2~25℃で保存し、24時間以内で使用すること。

14.1.6 希釈した液を投与前に室温になるまで放置すること。(加熱しないこと。)

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は点滴静注用としてのみ用い、急速静脈内投与、皮下投与、筋肉内投与をしないこと。

14.2.2 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。

14.2.3 希釈した液を18歳以上では25~45分、18歳未満では1~4時間かけて点滴静注するが、患者の年齢、体重に応じて適宜調整すること。

14.2.4 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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において抗体反応が検出された患者が認められたが、抗体発現と臨床効果又は有害事象との相関は認められなかった。

15.2 非臨床試験に基づく情報

マウスの胎・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。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: エクリズマブ(遺伝子組換え)

Eculizumab (Genetical Recombination) (JAN)

本質: エクリズマブは、遺伝子組換えヒトモノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト補体C5α鎖抗体の相補性決定部及びヒトフレームワーク部からなる改変部、並びにヒトIgG由来定常部からなるL鎖の定常部はK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。エクリズマブは、マウス骨髄腫(NSO)細胞により産生される。エクリズマブは、448個のアミノ酸残基からなるH鎖2分子及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖2分子で構成される糖タンパク質(分子量:約145,235)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における溶血抑制)

21.2 国内の臨床試験成績は限られていることから、製造販売後一定期間は本剤を投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、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における血性微小血管障害の抑制)

21.4 国内の臨床試験成績は限られていることから、製造販売後一定期間は本剤を投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、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定))

21.6 国内の臨床試験成績は限られていることから、製造販売後一定期間は本剤を投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、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 国内の臨床試験成績は限られていることから、製造販売後一定期間は本剤を投与された全症例を対象に特定使用成績調査を実施し、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

ソリリス点滴静注300mg 30mL[1バイアル]

詳細は添付文書をご参照ください。添付文書の改訂にご留意ください。





