

適正使用ガイド

全身型重症筋無力症（全身型MG）

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[®]

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

CONTENTS

■ はじめに	2
■ ソリリス® について	3
■ 髄膜炎菌感染症について	4
1. ソリリス® による髄膜炎菌感染症のリスクについて	4
2. 髄膜炎菌感染症の発現状況について	4
3. 髄膜炎菌感染症の初期症状について	10
4. 髄膜炎菌感染症のリスク管理について	11
5. 髄膜炎菌感染症を発症した場合の治療方法について	12
6. ソリリス® の投与にあたって	13
■ 効能・効果及び投与対象患者について	15
• 効能又は効果 (抜粋)	15
• 用法及び用量 (抜粋)	17
• 投与スケジュール	18
• 相互作用	18
■ ソリリス® の安全性について	19
• 髄膜炎菌感染症 (敗血症を含む)	19
• 髄膜炎菌感染症以外の感染症	19
• Infusion reaction	19
■ 臨床試験成績 (全身型MG)	20
• 第Ⅲ相国際共同臨床試験 (REGAIN 試験) (無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相並行群間多施設共同試験)	20
• 第Ⅲ相国際共同臨床試験 (REGAIN 継続試験) (非盲検多施設共同試験)	33
■ Drug Information	38

はじめに

重症筋無力症 (myasthenia gravis : 以下、MG) は、自己抗体である抗アセチルコリン受容体抗体の発現を主な原因とする極めて稀な疾患です。抗アセチルコリン受容体抗体が神経筋接合部 (NMJ) のアセチルコリン受容体に結合することで、アセチルコリンの結合を介した神経伝達が阻害され、筋力低下が生じます。

自己免疫疾患であるMGの発症過程では、NMJで生じる終末補体活性化を介した細胞傷害と炎症反応が中心的な役割を果たします。そのため、終末補体の活性化を阻害するソリリス[®]に治療上のベネフィットが期待され、アレクシオン米国本社で開発を進めてきました。

ソリリス[®]は、2014年6月に米国、2014年7月に欧州で、全身型MGの治療薬として希少疾病用医薬品指定を取得し、日本でも2014年12月に希少疾病用医薬品指定を取得しました。ソリリス[®]は現在、発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) の適応として51カ国、非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) の適応として50カ国、難治性全身型MG又は全身型MGの適応として39カ国、視神経脊髄炎スペクトラム障害 (NMOSD) の適応として33カ国で製造販売承認を取得しています (2019年10月時点)。

本適正使用ガイドでは、ソリリス[®]の適正使用の観点から、髄膜炎菌感染症等の注意すべき副作用、臨床試験成績等について解説しました。ソリリス[®]の使用にあたっては、最新の製品添付文書及び本適正使用ガイドを熟読のうえ、ソリリス[®]の適正使用をお願いします。

はじめに

ソリリス[®]について

髄膜炎菌感染症
について

効能効果及び
投与対象患者について

ソリリス[®]の安全性
について

臨床試験成績
(全身型MG)

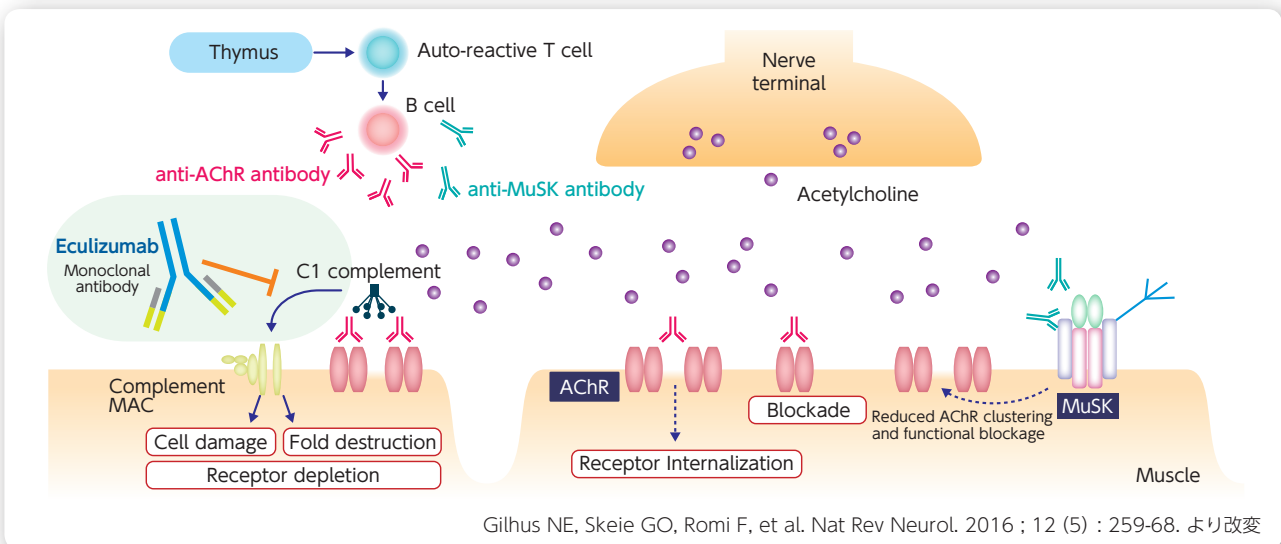
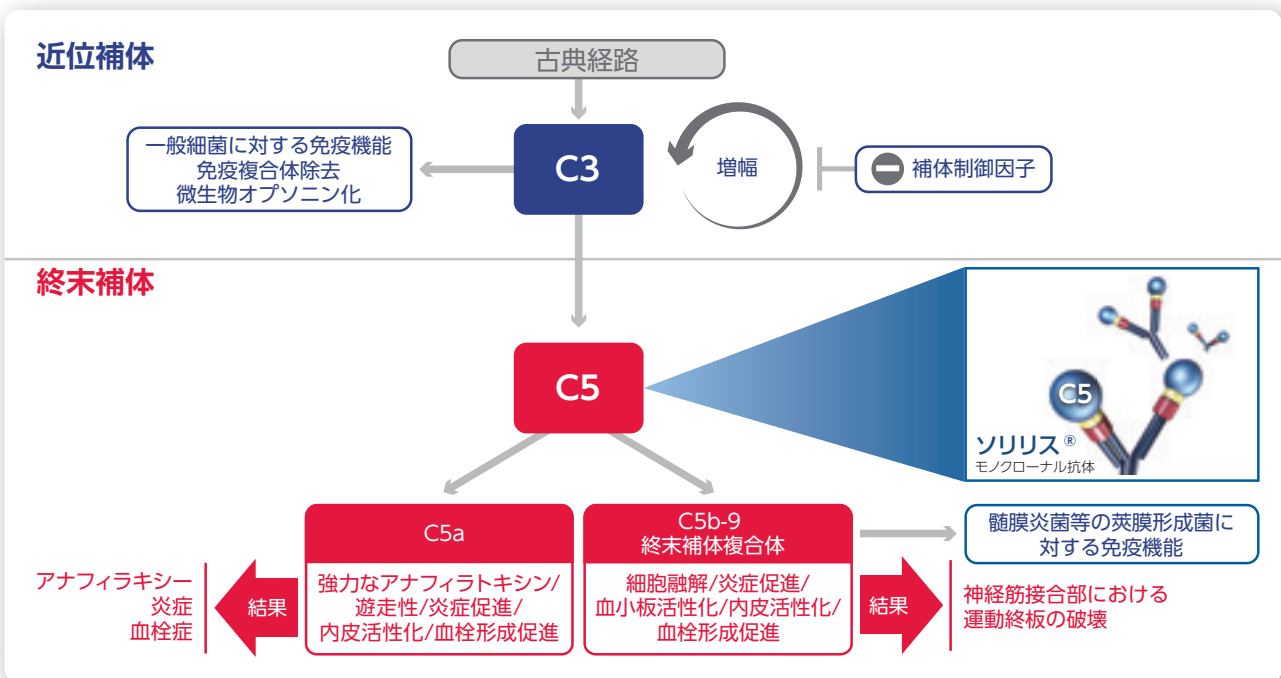
ソリリス[®]について

ソリリス[®]は、補体タンパク質C5を標的とする遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体です。

ソリリス[®]の有効成分であるエクリズマブは、補体タンパク質C5に対して高い親和性かつ特異的に結合する終末補体阻害剤で、C5からC5a及びC5bへの開裂を阻害し、終末補体複合体C5b-9産生を抑制します。これにより、髄膜炎菌等の莢膜形成菌への感染リスクが増加する可能性があります。なお、C5の開裂によるC5a及びC5b-9の産生を阻害しても、C3を介したオプソニン化及び免疫複合体のクリアランスによる免疫保護機能及び免疫制御機能は保持されると考えられます。

全身型MG患者では終末補体活性化の制御が効かなくなり、神経筋接合部に補体介在性の膜破壊が生じますが、ソリリス[®]にはこれを阻止する作用があります。ソリリス[®]の作用機序を図1に示します。

図1：ソリリス[®]は抗AChR抗体による補体介在性の障害を阻害する



Gilhus NE, Skeie GO, Romi F, et al. Nat Rev Neurol. 2016 ; 12 (5) : 259-68. より改変

AChR：アセチルコリン受容体、MAC：終末補体複合体、MuSK：筋特異的チロシンキナーゼ

はつご

ソリリス[®]について

髄膜炎菌感染症

効能効果及び
投与対象患者について

ソリリス[®]の安全性

臨床試験成績
(全身型MG)

髄膜炎菌感染症について

1. ソリリス®による髄膜炎菌感染症のリスクについて

終末補体複合体C5b-9は、髄膜炎菌等の莢膜形成菌に対する免疫機能に関与しています。ソリリス®は、C5からC5a及びC5bへの開裂を阻害し、終末補体複合体C5b-9産生を抑制することから、重度の感染症や敗血症、特に髄膜炎菌感染症に対する免疫機能が低下する可能性があります。

2. 髄膜炎菌感染症の発現状況について

2020年4月1日時点の製造販売後安全性情報では、ソリリス®への曝露は全世界で約58,170.5人年であり、髄膜炎菌感染症は173例/200件報告されています。これは全世界で100人年あたり0.30の報告率となります。

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表1、表2に示します。

表1 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	73
髄膜炎菌感染	56
髄膜炎菌性髄膜炎	41
髄膜炎菌性菌血症	25
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	200

表2 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	Y/W135	NC	NG	UNK	Total
症例数	1	42	10	16	1	8	3	3	1	1	13	74	173

NC：非莢膜菌、NG：分類不能、UNK：不明/未報告

髄膜炎菌は莢膜多糖体の種類によって少なくとも13種類(A、B、C、D、X、Y、Z、E、W-135、H、I、K、L)の血清型に分類され、原因菌としてはA、B、C、Y、W-135が多く、特にA、B、Cが全体の90%以上を占めると言われています¹⁾。

1) 国立感染症研究所ホームページ
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/405-neisseria-meningitidis.html> (2020年12月アクセス)

【参考情報】

《ソリス®における製造販売後の症例報告》

国内外の症例経過から、髄膜炎菌感染症を疑う臨床症状の確認、早期診断及び適切な抗菌薬の投与等の早期治療開始の必要性が示唆されており、適切な抗菌薬の投与開始が遅れないようにすることが重要です。

国内で報告された髄膜炎菌感染症の症例概要を記載します。

症例 ①

- 髄膜炎菌性敗血症 (転帰：死亡)
- 20歳代、女性
- 原疾患：発作性夜間ヘモグロビン尿症
- 投与量：600mg/週

症例経過

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ヵ月後、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。

症例 ②

- 髄膜炎菌性敗血症 (転帰：死亡)
- 20歳代、男性
- 合併症：再生不良性貧血、高血圧
- 原疾患：発作性夜間ヘモグロビン尿症
- 投与量：600mg/週(1ヵ月)
900mg/週(23ヵ月)

症例経過

	髄膜炎菌感染の既往なし。
投与21日前	シクロスポリン(150mg/日)投与開始。
投与2日前	プレドニゾロン(30mg/日)投与開始。
本剤開始日	発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)に対し本剤(600mg、1回/週)の投与開始。
投与4日目	4価髄膜炎菌ワクチン(血清型A、C、Y及びW-135)接種。
投与29日目	本剤(900mg、1回/2週)の投与へ変更。
日付不明	シクロスポリン(125mg/日)、プレドニゾロン(2.5mg/日)に投与変更。
投与741日目 (最終投与日)	本剤の直近投与(900mg)
最終投与4日後	シクロスポリン、プレドニゾロン最終投与。 発現時：自覚症状として、頭痛、発熱(40℃台)、倦怠感及び手足の筋肉痛を発現。 発現5時間後：救急外来(時間外)受診。 患者安全性カードは提示されず。 40.6℃の発熱のほか、右季肋部～胸部にかけて疼痛あり。胸部レントゲン異常なし。 CRP：0.07、WBC：8,900と細菌感染所見なし。血圧140程度。インフルエンザ迅速検査は陰性であったが、患者の職場で流行していたこともあり抗インフルエンザ薬を処方し帰宅。

髄膜炎菌感染症について

はじめに

ソリリス®について

髄膜炎菌感染症

効能効果及び
投与対象患者について

ソリリス®の安全性

臨床試験成績
(全身型MIG)

最終投与5日後	<p>発現13時間後：自宅にて腹痛及び嘔吐を認めたため、再度救急外来（夜間）受診し、緊急入院。患者安全性カードを提示。 血液検査ではCRP：4.24程度、WBC：6,200。DIC所見なし。血圧90程度。胸部レントゲン及び心電図は異常なし。インフルエンザ迅速検査陰性。意識清明。補液にて経過観察とした。</p> <p>発現18時間後：血液培養。意識清明。髄膜炎症状（項部硬直、羞明等）、点状出血及び発疹等は認められなかった。セフトリアキソン1g点滴開始。その後急激に全身状態悪化（血圧70程度）。</p> <p>発現22時間後：CTでは肺にすりガラス陰影あり。肺塞栓の所見なし。</p> <p>発現23時間後：メロペネム0.5g点滴追加投与。敗血症による腎機能低下が認められた。</p> <p>発現23.5時間後：呼吸停止。挿管し、経皮的心肺補助（PCPS）導入。</p> <p>発現24時間後：胸部レントゲンにて急性呼吸窮迫症候群（ARDS）様の異常陰影を認めた。</p> <p>発現26.5時間後：患者死亡。</p>
最終投与8日後	<p>夕方に血液培養結果入手。髄膜炎菌検出。 髄膜炎菌血清型はB型であった。 最終診断名：侵襲性髄膜炎菌感染 なお、発現時に以下の徴候なし： 低体温・頸部硬直・羞明・錯乱・悪寒・痙攣・発疹 剖検：肉眼的に肺出血を認めた 脳脊髄液（CSF）検査、皮膚生検培養：未実施</p>
臨床検査値等	
併用被疑薬：シクロスポリン、プレドニゾロン 併用薬：ファモチジン	

症例 ③

● 髄膜炎菌性菌血症（転帰：回復）	● 原疾患：非典型溶血性尿毒症症候群
● 10歳未満、男性	● 投与量：600mg/週（1ヵ月） 300mg/2週（7.5ヵ月） 300mg/3週（1.5ヵ月）
● 合併症：血栓性微小血管症、感染、抗体検査陽性	

症例経過	
投与6日前	4価髄膜炎菌ワクチン接種。 血清型B髄膜炎菌ワクチン未接種。
日付不明	乾燥ヘモフィルスb型ワクチンを1回投与。
投与4日前	非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）と診断。
投与開始日	aHUSに対して本剤（600mg、1回/週）投与開始。 感染症予防目的で使用した抗菌剤投与状況：無。
投与8日目	本剤（300mg、1回/2週）に変更。
投与217日目	本剤（300mg、1回/3週）に変更。
投与280日目 （最終投与日）	本剤直近投与。

最終投与4日後	髄膜炎菌性菌血症を発現。 発現時 ：倦怠感及び頭痛あり。 発現30分後 ：嘔吐あり、39.2度の発熱あり。 発現2.5時間後 ：救急外来（時間外）受診。発熱（40.3度）、腹痛、下痢なし。 <u>患者安全性カードを提示。</u> 【入院時所見】¹⁾ 全身状態：悪くない、意識：清明、頸部：項部硬直なし、胸部：呼吸音清明・左右差なし、腹部：平坦・軟・蠕動音異常なし、四肢：浮腫なし・冷感なし、皮膚：発疹なし、C3：86mg/dL、C4：17mg/dL、CH50：12U/mL未満、脈拍：180/分、呼吸数28/分、皮膚生検培養未実施。 発現4.5時間後 ：セフォタキシム静注開始（180mg/kg、3回/日）。 発現12時間後 ：解熱しており表情よし。
最終投与5日後	発現33時間後 ：再び38度以上の発熱、悪寒あり。
最終投与6日後	入院時の血液培養で髄膜炎菌 (<i>Neisseria meningitidis</i>) が検出された。 発現54時間後 ：腰椎穿刺施行（細胞数2）し、髄膜炎否定。 【髄液検査実施】¹⁾ セフォタキシム（240mg/kg、4回/日）に増量。
最終投与7日後	発現3日後 ：体温36度台に下がった。
最終投与14日後	全身状態良好。後遺症なく退院。 セフジニル（100mg、3回/日）に変更。
最終投与18日後	セフジニル（100mg、3回/日）投与終了。
日付不明	髄液培養は陰性であった。
最終投与21日後	本剤（300mg、1回/4週）にて再開。
日付不明	髄膜炎菌血清型はB型であった。 3ヵ月経過し後遺症はない。本剤投与継続中。

臨床検査値等

臨床検査値	投与11日前	最終投与2日後 発現2.5時間後	最終投与4日後 発現2日後
WBC (/ μ L)	24,300	19,200	10,400
Neut (%)	—	90.3	74.8
RBC ($\times 10^4$ / μ L)	157	528	—
Hb (g/dL)	—	14.1	13.7
Ht (%)	—	41.4	40.8
PLT ($\times 10^4$ / μ L)	11.5	27.7	27.7
GLU (mg/dL)	101	117	100
CRP (mg/dL)	—	0.1	5.1

併用薬：なし

1) 喜瀬智郎, 吉村仁志, 諸久山滋, 上原正嗣 予防接種後髄膜炎菌血症に罹患したエクリズマブ投与中の非典型型溶血性尿毒症症候群 日本小児科学会雑誌 121巻10号 1719-1723 (2017年)

CRP：C反応性タンパク、GLU：グルコース、Hb：ヘモグロビン、Ht：ヘマトクリット、Neut：好中球、PLT：血小板数、RBC：赤血球数、WBC：白血球数

髄膜炎菌感染症について

症例 ④

● 髄膜炎菌性菌血症（転帰：回復）	● 原疾患：非典型溶血性尿毒症症候群
● 10歳代、女性	
● 合併症：うっ血性心不全、ヒルシュスプルング病、短腸症候群、先天性腎障害、腎形成不全、二次性高血圧	● 投与量：600mg/週（2週） 900mg/2週（19ヵ月）

症例経過	
	髄膜炎菌感染の既往歴：なし リスク因子：免疫抑制剤長期併用中、進学に伴い行動範囲拡大。
本剤開始日	腎移植後の非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）に対して本剤（600mg、週1回）の投与開始。
投与14日後	本剤の投与量（900mg、2週に1回）を変更。
投与62日後	4価髄膜炎菌ワクチン初回接種。
投与581日後	朝から発熱、頭痛、食欲不振あり。昼頃来院。 血液培養実施後、テイコプラニン（1バイアル）及びセフォタキシム投与を開始し、入院加療となる。
日付不明	血液培養の結果、MRSA感染症と判明したため、セフォタキシムは投与中止。
直近投与日	本剤（900mg）直近投与。
直近投与4日後	患者回復。テイコプラニンを最終投与し、退院。
直近投与7日後	発現時 ：朝、発熱（37.8℃）し、その後40℃台まで上昇。 カロナール服用にて37℃台に解熱。 15:00頃 ：救急外来受診。血液培養実施。 患者安全性カード提示不要（電子カルテ上に本剤投与患者であること、血液培養実施及び抗菌薬投与の指示が表示されるよう設定済。また、発熱来院時、血液培養+抗菌薬投与をルーチン化） 18:00頃 ：テイコプラニン及びセフォタキシム（1g/日、16日間）投与を開始し、入院加療となる。入院期間を通じてバイタルは正常。 髄膜炎菌感染症の症状としては発熱のみ。WBC：33,000、CRP：3.1 髄液検査、皮膚生検培養：未実施 本剤に対する処置：一時休業。
直近投与8日後	翌日には解熱。以後発熱なし。CRP：13
直近投与9日後	髄膜炎菌血清型はY型であった。CRP：7
直近投与11日後	血液培養再度実施。
直近投与16日後	血液培養・CRP：陰性化。以後、再発なし。
直近投与25日後	患者回復し、退院。
直近投与28日後	4価髄膜炎菌ワクチンを追加接種し、本剤（900mg）の投与再開。
直近投与117日後/ 投与再開89日後	髄膜炎菌B型ワクチンを接種予定。 本剤投与継続中。

はじめに

ソリリス®について

髄膜炎菌感染症
について

効能効果及び
投与対象患者について

ソリリス®の安全性
について

臨床試験成績
(全身型MG)

臨床検査値等

臨床検査値	直近投与7日後	直近投与8日後	直近投与9日後	直近投与16日後
WBC (/ μ L)	33,000	—	—	—
CRP (mg/dL)	3.1	13	7	陰性

併用薬：ミコフェノール酸モフェチル、エベロリムス、プレドニゾロン

はじめに

ソリリス[®]について

髄膜炎菌感染症
について

効能・効果及び
投与対象患者について

ソリリス[®]の安全性
について

臨床試験成績
(全身型MG)

髄膜炎菌感染症について

3. 髄膜炎菌感染症の初期症状について

髄膜炎菌感染症では**髄膜炎又は敗血症を発症し、急激に重症化し死亡に至ることがある**ため、注意が必要です。また、髄膜炎菌感染症では、以下に示す初期徴候が認められることがあります。これら症状に注意して観察を十分に行い、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、直ちに診察し、抗菌薬の投与等の適切な処置を行ってください。

<髄膜炎菌感染症が疑われる注意が必要な症状>

初期症状は、以下のような一般的な風邪やインフルエンザの症状と区別が付きにくい場合があるので注意が必要です。

- 発熱
- 頭痛
- 吐き気、嘔吐
- 筋肉の痛み

その他、髄膜炎菌感染症には以下のような症状があります。

- 錯乱（混乱して考えがまとまらない、物事を理解できない）
- うなじのこわばり（首の後ろが硬直しあごを傾けられない）
- 発疹、出血性皮疹（赤や紫色の斑点状の発疹）
- 光に対する過剰な感覚（光が異様にキラキラ輝いて見える、異常にまぶしく感じる等）
- 手足の痛み

はじめに

ソリリス[®]について

髄膜炎菌感染症
について

投与対象患者及び
効能効果及び

ソリリス[®]の安全性
について

臨床試験成績
(全身型MG)

4. 髄膜炎菌感染症のリスク管理について

髄膜炎菌の感染及び感染後の予後不良のリスクを抑えるため、以下の事項を守ってください。

ソリリス®を投与する患者さんに対して

- 1) 緊急な治療を要する場合等を除いて、原則、ソリリス®投与前に髄膜炎菌に対するワクチンを接種する必要があることから、ソリリス®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してください。
- 2) 全身型MG患者を対象とした臨床試験では、ワクチン接種前又は接種後2週間以内にソリリス®を使用する必要がある場合、ワクチン接種後2週間は抗菌薬（例：セフトリアキソン、セフォタキシム、等）を投与することを規定していました。
- 3) A、C、W-135及びY型に対するワクチン及びB型（入手可能な場合）に対するワクチンが推奨されます。なお、髄膜炎菌ワクチンは、本邦ではA、C、W-135及びY型に対するワクチン（メナクトラ®筋注）が承認されています。また、欧米ではB型に対するワクチン（Trumenba®、Bexsero®）*も承認されています。
- 4) ワクチン接種又は再接種により補体が活性化され、全身型MGを含む補体介在性疾患の症状が悪化する可能性があります。しかし、全身型MG患者を対象としたソリリス®の臨床試験では、すべての患者さんに対してソリリス®投与前にワクチンを接種しましたが、ワクチン接種後に全身型MGの悪化は認められませんでした。
- 5) 髄膜炎菌ワクチンは5年ごとを目安に追加接種することがガイドラインで推奨されています¹⁾²⁾。（免疫抑制剤を使用している患者さんは、8）、9）もご参照ください）
- 6) ソリリス®の投与患者において、髄膜炎菌ワクチンを接種しているにもかかわらず、A、C、W-135及びY型に感染した例も報告されています。
- 7) 髄膜炎菌感染を予防するために必要な抗体価については諸説あり、現時点では確立されていません。また、国際共同第Ⅲ相試験においても抗体価を測定しておりません。

免疫抑制剤を使用している患者さんに対して

- 8) 多くの患者さんで免疫抑制作用を有する薬剤（ステロイド、カルシニューリン阻害薬等）が使用されていると考えられます。
- 9) 免疫抑制状態の患者さんに対しては、髄膜炎菌ワクチン（ACWY型）を第1期接種として8週以上間隔をあけて2回接種すること、また5年ごとに追加接種することが推奨されています¹⁾²⁾。免疫抑制状態にある場合、髄膜炎菌ワクチンを接種しても適切に免疫を獲得できるかは不明であることから、髄膜炎菌感染症のリスクが高くなる可能性があります。

ワクチン接種だけでなく、髄膜炎菌感染症のリスクについて、医療従事者及び患者さんとそのご家族（及び介護者）が十分に理解した上で、初期症状を速やかに発見し、速やかに治療を開始する必要があります。このため、医療従事者はスターターキット（p.14参照）を活用し、患者さんとそのご家族（及び介護者）に対して十分な説明を行うとともに同意説明文書に署名をいただってください。

1) 医療関係者のためのワクチンガイドライン 第3版

[http://www.kankyokansen.org/uploads/uploads/files/jsipc/vaccine-guideline_03\(2\).pdf](http://www.kankyokansen.org/uploads/uploads/files/jsipc/vaccine-guideline_03(2).pdf) (2020年12月アクセス)

2) Centers for Disease Control and Prevention(CDC). General best practice guidelines for immunization : altered immunocompetence. 2017 ; 119-145.

髄膜炎菌感染症について

5. 髄膜炎菌感染症を発症した場合の治療方法について

髄膜炎菌感染症は、早期に診断及び抗菌薬の治療を開始しないと致死的な転帰あるいは死亡に至ることがあります。

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が必要であること」を患者さん及びご家族（及び介護者）に説明してください。

髄膜炎菌感染が疑われる場合あるいは否定できない場合には、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治療にあたってください。

1) 発症時の管理方法：

ソリリス®投与中に発熱等が認められ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、血液培養を含む必要最低限の検査を実施¹⁾した後、原因菌の判明を待たずに髄膜炎菌を標的とした抗菌薬^{1)2)*}による治療を開始し、原因菌が判明した後に適切な抗菌薬に変更してください。また、侵襲性髄膜炎菌感染症の場合には感染症法に基づく届け出が必要です³⁾。抗菌薬使用後の血液・髄液培養では、原因菌の同定が困難な場合があることにご留意ください²⁾。

① 髄膜炎が示唆される身体所見（頭痛、項部硬直等）が認められない場合

発症時に症状が軽度であっても髄膜炎菌感染症を念頭において必要な検査、早期の抗菌薬^{1)*}治療が必要です。敗血症の徴候がある場合には、早期の抗菌薬^{1)*}治療に加え日本版敗血症診療ガイドライン2020⁴⁾等を参考に適切な全身管理、補助療法を実施してください。

② 髄膜炎が示唆される身体所見が認められる場合

脳圧亢進による脳ヘルニアの徴候がない場合には髄液検査を実施する等適切な検査、早期の抗菌薬^{1)*}投与を含めた治療にあたってください²⁾。

2) 脳ヘルニアの徴候を認める髄膜炎、あるいは敗血症が示唆される場合には集中治療室（ICU）との連携が必要な場合があることを念頭において治療にあたってください。

*細菌性髄膜炎診療ガイドライン2014では、第三世代セフェム系抗菌薬（例：セフォタキシム、セフトリアキソン等）の抗菌薬療法が推奨されています²⁾。

セフォタキシム：2.0g・4～6時間毎に静注又は点滴静注（1日最大投与量12g、保険適用は4g）

セフトリアキソン：2.0g・12時間毎に静注又は点滴静注（1日最大投与量4g）

用法・用量については最新の添付文書をご参照ください。

1) 関連学会よりソリリス®の適正使用に関するお知らせが発出され、PMDAホームページにも掲載されています。

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/calling-attention/properly-use-alert/0001.html> (2020年12月アクセス)

2) 「細菌性髄膜炎診療ガイドライン」作成委員会編、細菌性髄膜炎診療ガイドライン2014

<http://www.neuroinfection.jp/pdf/guideline101.pdf> (2020年12月アクセス)

3) 厚生労働省ホームページ、侵襲性髄膜炎菌感染症

<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou11/01-05-09-01.html> (2020年12月アクセス)

4) 日本版敗血症診療ガイドライン2020

https://www.jstage.jst.go.jp/article/jsicm/advpub/0/advpub_2750001/_pdf/-char/ja (2020年12月アクセス)

はじめに

ソリリス®について

髄膜炎菌感染症

投与対象患者及び
効能効果及び

ソリリス®の安全性
について

臨床試験成績
(全身型MIG)

6. ソリリス[®]の投与にあたって

投与開始にあたって注意すべきこと

すべての患者さんはソリリス[®]の初回投与の少なくとも2週間前までに髄膜炎菌ワクチンを接種してください。また、髄膜炎菌ワクチンは5年ごとを目安に追加接種することがガイドラインで推奨されています¹⁾²⁾。なお、免疫抑制状態の患者さんに対しては、髄膜炎菌ワクチン (ACWY型) を第1期接種として8週以上間隔をあけて2回接種することが推奨されています¹⁾²⁾。

ソリリス[®]の投与を安全に開始するために、次のステップをご確認ください。

- 投与前に、抗アセチルコリン受容体抗体陽性であることを確認してください。
- 患者さん及び/又はご家族 (又は介護者) に対し、髄膜炎菌感染症及び他の重篤な感染症のリスクについて十分に説明してください。
 - ▶ 患者さんに治療を開始する前にワクチンを接種する必要があること、また、5年ごとを目安に再接種を行う理由を説明してください。また、ワクチン接種証明書を記載し、提出してください。
 - ▶ 重篤な感染症 (又は敗血症) の徴候・症状及び受診する方法について指導してください。
 - ▶ 患者さん及び/又はご家族 (又は介護者) に「患者安全性カード」を提供し、このカードを常に携帯し、医療従事者に提示するよう指導してください。また、治療中止後も髄膜炎菌感染症が発現する可能性があるため、投与終了後も最低3ヵ月間はこのカードを携帯するよう指導してください。
- 患者さんに、提供した情報を**確実に理解していることを確認してください**。患者さん及び/又はご家族 (又は介護者) への説明は、投与開始前だけではなく、ソリリス[®]による**治療期間中は継続的に実施してください**。
- 投薬予約スケジュールを立て、ソリリス[®]投与患者さんの**同意を得てください**。
- 「同意説明文書」を十分に説明していただき、本文書に従って確認をした後、ソリリス[®]による治療を受けることに患者さんが同意する場合、本文書に署名してもらってください。
- 髄膜炎菌ワクチンは、本邦ではA、C、W-135及びY型に対するワクチン (メナクトラ[®]筋注) が承認されています。欧米ではB型に対するワクチン (Trumenba[®]、Bexsero[®]) *も承認されています。
- 免疫抑制状態の患者さんに対しては、髄膜炎菌ワクチン (ACWY型) を第1期接種として8週以上間隔をあけて2回接種することがガイドラインで推奨されています¹⁾²⁾。
- 髄膜炎菌ワクチンは5年ごとを目安に追加接種することがガイドラインで推奨されています¹⁾²⁾。
- ソリリス[®]による治療を行っている医師は、髄膜炎菌感染症の発症又は増悪が認められた場合、速やかに感染症専門医の助言を受けてください。また、必要に応じてICUを有する他医療機関との連携を考慮してください。

※ 2020年12月現在：本邦未承認

1) 医療関係者のためのワクチンガイドライン 第3版

[http://www.kankyokansen.org/uploads/uploads/files/jsipc/vaccine-guideline_03\(2\).pdf](http://www.kankyokansen.org/uploads/uploads/files/jsipc/vaccine-guideline_03(2).pdf) (2020年12月アクセス)

2) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). General best practice guidelines for immunization : altered immunocompetence. 2017 ; 119-145.

髄膜炎菌感染症について

患者さんへのソリリス®投与開始前の説明のため、ソリリス®での治療に関する重要な情報を記載した、患者さんへの配布用のスターターキットをお渡しします。

スターターキットには以下が含まれます。

- **患者安全性カード**：患者さんがソリリス®による治療を受けていることを知らせます。担当医師の氏名と電話番号及びメールアドレス等を記載してください。患者さんは、本カードを常に携帯する必要があります。
- **冊子「ソリリス®を投与される方へ」**：患者さんに、全身型MGについての情報、及びソリリス®の情報、副作用、安全性上の注意事項を提供します。

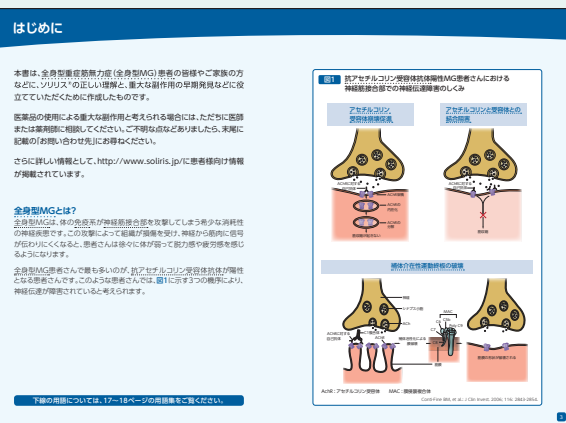
スターターキットの内容

患者安全性カード



カードを携帯している人がソリリス®による治療を受けていることを伝えます。また、担当医師の氏名、電話番号も記載されています。患者さんや介護者はこのカードを常に携帯する必要があります。

冊子：ソリリス®を投与される方へ



ソリリス®による治療を始める患者さんに配布する冊子です。ソリリス®の副作用及び安全性に関する情報を患者さんに伝えてください。

はじめに

ソリリス®について

髄膜炎菌感染症

投与対象患者について

ソリリス®の安全性

臨床試験成績 (全身型MG)

効能・効果及び投与対象患者について

効能又は効果(抜粋)

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

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 本剤は補体C5の開裂を阻害し、終末補体複合体C5b-9の生成を抑制すると考えられるため、髄膜炎菌をはじめとする莢膜形成細菌による感染症を発症しやすくなる可能性があることから、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤投与の是非を慎重に検討し、適切な対象患者に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、11.1.1、11.1.2、17.1 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)〉

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。

ソリリス®添付文書 2020年12月改訂(第2版)

【効能・効果の設定理由】

1) ソリリス®の臨床的位置付け：

症状分布	眼筋に限局		全身型						
			軽症～中等症			重症～クリーゼ			
病型	早期発症	後期発症	胸腺腫関連	早期発症	後期発症	胸腺腫関連	早期発症	後期発症	胸腺腫関連
胸腺摘除	胸腺腫関連MGのみ適応			胸腺腫関連MGは適応 その他も一部適応あり			症状改善を優先		
経口 免疫療法	経口ステロイド 免疫抑制薬			経口ステロイド 免疫抑制薬			血液浄化療法/免疫グロブリン静注療法を軸に		
非経口 免疫療法	ステロイドパルス療法			血液浄化療法/免疫グロブリン静注療法 ステロイドパルス療法			ステロイドパルス療法 経口免疫療法		
補体阻害薬	使用しない			エクリズマブ(クリーゼ時の使用経験はない) [血液浄化療法/免疫グロブリン静注療法による症状の管理が困難な場合]					
対症療法	抗コリンエステラーゼ薬 ナファゾリン点眼薬、眼瞼挙上術						原則使用しない 嚥下障害に対する過渡的治療		

病型分類：早期発症MG(胸腺腫非合併、50歳未満発症)：early-onset MG
後期発症MG(胸腺腫非合併、50歳以上発症)：late-onset MG
胸腺腫関連MG(胸腺腫合併、年齢不問)：thymoma-associated MG

はつめい

ソリリス®
121517

髄膜炎菌感染症
121517

投与対象患者について
効能・効果及び

ソリリス®の安全性
121517

臨床試験成績
(全身型MG)
121517

効能・効果及び投与対象患者について

重症筋無力症診療ガイドライン2014¹⁾では、治療の基本的な考え方として以下を [推奨] しています。

- 1) 成人発症MGの完全寛解は得難いため、治療が長期にわたることを意識し、health-related quality of life (QOL) やメンタルヘルスを良好に保つよう治療戦略を立てる (グレードC1)。
- 2) MG治療における最初の到達目標は、「経口プレドニゾロン5mg/日以下でminimal manifestationsレベル」であり、これを早期達成するよう治療戦略を考える (グレードC1)。
- 3) 全身型MGでは早期から積極的に免疫療法を行い、生活に支障を生じるレベルのMG症状はなるべく短期間に改善させる。長期的内服薬は少量にとどめるのが望ましい (グレードC1)。
- 4) 全身型MGの治療ではあくまで免疫療法が中心であるが、抗コリンエステラーゼ薬は補助的薬剤として有効である (グレードC1)。

1) 日本神経学会. 重症筋無力症診療ガイドライン2014, p26, 南江堂

また、[推奨を臨床に用いる際の注意点]として、上記の治療目標の達成率を高めるひとつの方策として、経口ステロイドは少量とし、カルシニューリン阻害薬を早期から積極的に用い、残るMG症状は強力で速効性の治療を用い短期間に改善させる治療方法が提案されています。

すなわち、病初期から経口ステロイドの投与は少量とし、カルシニューリン阻害薬を早期から積極的に使用しても、「経口プレドニゾロン5mg/日以下でminimal manifestationsレベル」(以下、MM)に達しない場合、強力で速効性の治療、すなわち免疫グロブリン大量静注療法 (IVIg) あるいは血液浄化療法を施行します。

[ソリリス®の投与対象]

上記の通りIVIg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さんがソリリス®の投与対象となります。なお、合併症あるいは副作用等によりIVIg又は血液浄化療法が施行できず、症状の管理が困難な場合もソリリス®の投与対象となります。

2) 抗アセチルコリン受容体抗体陽性患者が対象である根拠：

抗アセチルコリン受容体抗体 (抗AChR抗体) が障害を与える重要な作用機序の1つは、主にIgG1及びIgG3サブクラスによる補体の活性化です。ソリリス®は補体の活性化を阻害することでこのプロセスを阻害します。一方で、抗筋特異的チロシンキナーゼ抗体 (抗MuSK抗体) は、主に補体とは結合しないIgG4サブクラスからなります。そのため全身型MGのうち抗MuSK抗体によるサブタイプに対しては、ソリリス®を使用する合理的理由はありません。

3) MGクリーゼ患者への投与：

第Ⅲ相国際共同試験では除外基準としてMGクリーゼの患者さんが設定されていたことから、MGクリーゼにおける有効性及び安全性に関する情報は得られておりません (使用経験がない)。

はじめに

ソリリス®について

髄膜炎・脳炎・感染症

投与対象患者について
効能・効果及び

ソリリス®の安全性
について

臨床試験成績
(全身型MG)

用法及び用量(抜粋)

〈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

〈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。

〈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

ソリリス®添付文書 2020年12月改訂(第2版)

はつめこ

ソリリス®について

髄膜炎菌感染症
について

投与対象患者について
効能・効果及び

ソリリス®の安全性
について

臨床試験成績
(全身型MG)

効能・効果及び投与対象患者について

投与スケジュール

投与スケジュール (成人)										
投与前		導入期				維持期				
導入期の少なくとも2週間前	週	1	2	3	4	5	6	7	8	9その後は2週間隔
髄膜炎菌ワクチン接種	ソリリス®用量 (mg)	900	900	900	900	1200	—	1200	—	1200
	バイアル数	3	3	3	3	4	—	4	—	4

【用法・用量の設定理由】

- ソリリス®の投与にあたっては、投与間隔を遵守してください。臨床試験においてMGクリーゼが認められた3例のうち、2例ではソリリス®の最終投与から17日以上経過後にMGクリーゼが発現しました。第Ⅲ相試験で認められた1例は、咽頭炎のため規定来院日での投与を休止した後、前回投与から17日後にMGクリーゼが発現しました。
- 全身型MG患者を対象とする臨床試験において、臨床反応性を示した患者さんの大半は、ソリリス®の投与開始後12週までに全身型MGの症状改善を示しました。ソリリス®の投与中止は、患者さんの状態とソリリス®投与に伴って判明している髄膜炎菌感染症リスク間でリスクベネフィットバランスを考慮の上、投与12週までに全身型MG症状の改善を示さない患者さんで考慮すべきと考えられます。なお、日本人の約3%でソリリス®が結合しないC5遺伝子多型が認められています。

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)	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。

ソリリス®添付文書 2020年12月改訂 (第2版)

【相互作用の設定理由】

- ソリリス®と人免疫グロブリン製剤の併用を必要とする場合、長期にわたる人免疫グロブリン製剤投与により血清中のエクリズマブ濃度が低下する恐れがあるため、患者さんの状態を慎重に観察する必要があります。人免疫グロブリン製剤の長期投与はエンドソームによるエクリズマブのリサイクル過程を妨害する可能性があり、これにより血清中のエクリズマブ濃度の低下が生じる可能性があります。

ソリリス[®]の安全性について

髄膜炎菌感染症(敗血症を含む)

「髄膜炎菌感染症について」の項 (p.4~13) を参照してください。

髄膜炎菌感染症以外の感染症

【発現機序】

ソリリス[®]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ます。補体C5b-9は淋菌等の髄膜炎菌以外のナイセリア属細菌への感染防御にも関与していることから、主なリスクとしてナイセリア属細菌、特に髄膜炎菌に感染しやすくなるだけでなく、インフルエンザ菌や肺炎球菌、淋菌等にも感染しやすくなると考えられます。

【臨床試験における発現状況】

莢膜形成細菌感染(髄膜炎菌を除く)に関連する有害事象及び重篤な有害事象の発現率は低値でした。莢膜形成細菌感染(髄膜炎菌を除く)に関連する有害事象及び重篤な有害事象は、難治性の全身型MG患者及びNMOSD患者では報告されませんでした。ソリリス[®]投与を受けたPNH患者の1例(0.5%)及びソリリス[®]投与を受けたaHUS患者の1例(2.7%)が、有害事象としてヘモフィルス感染症を発現し、PNH試験で発現した事象が重篤と判断されました。また、ソリリス[®]投与を受けたaHUS患者の1例(2.4%)で淋菌感染が報告されています。

【製造販売後の報告状況】

2020年4月1日時点の製造販売後安全性情報では、ソリリス[®]への曝露は全世界で約58,170.5人年であり、髄膜炎菌以外のナイセリア属細菌による感染症は32例(淋菌:20例、その他のナイセリア属細菌:14例)報告されています。これは全世界で100人年あたり0.055の報告率となります。肺炎球菌による感染症は30例(肺炎球菌性肺炎:14例、肺炎球菌感染:12例、肺炎球菌性敗血症:4例、肺炎球菌性菌血症、肺炎球菌性髄膜炎:各1例)報告されています。これは全世界で100人年あたり0.052の報告率となります。ヘモフィルス属細菌による感染症は13例(ヘモフィルス性肺炎:6例、ヘモフィルス感染:6例、ヘモフィルス性敗血症:1例)報告されています。これは全世界で100人年あたり0.022の報告率となります。

Infusion reaction

【発現状況】

あらゆる治療用タンパク製剤と同様に、ソリリス[®]の投与は点滴静注に伴う反応や、アレルギー反応又は過敏症反応(アナフィラキシーを含む)の原因となる免疫原性を引き起こす恐れがあります。

投与後1時間は患者さんを観察してください。ソリリス[®]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することができます。なお、投与速度を遅くした場合は、投与終了までに2時間を超えないこと。

PNH及びaHUSを対象とした国内及び海外の臨床試験におけるinfusion reactionの発現頻度は、0.3%でした。全身型MG患者を対象とした試験では、infusion reactionがソリリス[®]群の8.1%に認められましたが、重篤な事象はなく、最も多く報告された事象は注入後の頭痛でした。

はつめこ

ソリリス[®]について

髄膜炎菌感染症
について

効能・効果及び
投与対象患者について

ソリリス[®]の安全性

臨床試験成績
(全身型MG)

臨床試験成績 (全身型MG)

第Ⅲ相国際共同臨床試験 (REGAIN 試験)^{1,2)}

(無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相並行群間多施設共同試験)

【目的】 難治性の全身型MGに対するソリリス[®]の有効性と安全性を評価する。

【対象】 難治性の全身型MG患者125例

【方法】 ソリリス[®]投与開始の2週以上前に髄膜炎菌に対するワクチンを接種した。ソリリス[®]900mg又は等量のプラセボを週1回、4回点滴静注し、その1週間後(初回投与から4週間後)からソリリス[®]1200mg又は等量のプラセボを2週に1回の間隔で点滴静注した。

【評価項目】

主要評価項目：26週におけるMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量

副次評価項目：・26週におけるQMG総スコアのベースラインからの変化量

- ・レスキュー治療なしで、26週におけるMG-ADL総スコアがベースラインから3ポイント以上低下した患者の割合
- ・レスキュー治療なしで、26週におけるQMG総スコアがベースラインから5ポイント以上低下した患者の割合
- ・26週におけるMGC総スコアのベースラインからの変化量
- ・26週におけるMG-QOL 15総スコアのベースラインからの変化量

臨床的悪化：試験期間中に臨床的悪化と判断された患者数、レスキュー治療を受けた患者数及び受けたレスキュー治療の種類

【解析計画】 MG-ADL、QMG、MGC、MG-QOL 15の各項目について、Worst-Rank ANCOVAを行った。また、MG-ADL、QMG、MGC、MG-QOL 15の各評価項目について、感度分析の実施を事前に規定した。感度分析では、共変量としての免疫抑制剤使用の有無にかかわらず、各来院時のベースラインからの変化量を観察し、反復測定モデルを用いて解析した。なお、ANCOVAは、26週の欠測値を補完するLOCF解析を用いた。一方、反復測定解析においては、欠測値の補完は考慮しなかった。

治験実施計画書に規定した主要評価項目である、26週におけるMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量は、Worst-Rank ANCOVAを用いて解析した。レスキュー治療を必要とした患者を転帰不良患者とみなすための解析方法としてWorst-Rank ANCOVAを選択した。3種類のWorst-Rank解析を提示している。これらの解析では、対象患者に1位(最善)から125位(最悪)までの順位を付けた。これらのWorst-Rank解析では、最善の治療結果から最悪の治療結果までを規定する基準を設定し(【解析計画】「26週におけるMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量」の表を参照)、この基準に従って患者に順位を付けた。

すべての患者を対象とした、26週におけるMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量(治験実施計画書に規定した主要評価項目)及び臨床的イベント(レスキュー治療)までの期間を(1)26週におけるMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量(主要評価項目)「治験実施計画書の解析方法」の表に示す。MG-ADL総スコアのベースラインからの変化量及び臨床的イベントに基づく順位は、プラセボ群と比較してソリリス[®]群で大きく改善し、統計学的有意差が認められた[p=0.0089：治験実施計画書及び統計解析計画書(SAP)第1.0版に規定したWorst-Rank ANCOVA]。

改訂したSAPに基づくMG-ADL総スコアの解析結果を(1)26週におけるMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量(主要評価項目)「海外規制当局からの指摘を踏まえて改訂した解析方法(SAP第3.0版の主要解析)」の表に示す。米国規制当局からの指摘を踏まえてSAPを改

1) 社内資料：第Ⅲ相国際共同臨床試験 (ECU-MG-301) (承認時評価資料)

2) Howard JF, et al. Lancet Neurol 2017; 16: 976-86 [利益相反：本試験は Alexion Pharmaceutical の支援のもと実施された]

訂し、試験を中止した患者及び転帰不良患者の重症度を考慮に入れた。このWorst-Rank解析では、転帰不良患者に対して、Day 1から以下のイベントの発現日までの期間に基づき順位を付けた：(a) 死亡した患者、(b) MGクリーゼを発現した患者、(c) MGの悪化に対してレスキュー治療を受けた患者又は理由を問わず試験を中止した患者。この結果、プラセボ群と比較してソリリス®群で症状が改善する傾向が認められたが、統計学的有意差は認められなかった(p=0.0698：SAP第3.0版に規定したWorst-Rank ANCOVA)。このWorst-Rank解析で用いた基準では、試験を中止した患者すべてに、中止理由を問わず最悪順位を付けた。試験を中止した患者7例のうち、4例(プラセボ群：2例、ソリリス®群：2例)は治験実施計画書に規定した臨床的悪化基準に該当した。残りの3例(すべてソリリス®群)は、有害事象発現によって試験を中止したが、MGの悪化は示さず、レスキュー治療を受けず、ソリリス®による治療に対して臨床的に意味のある改善を示した。

中止した患者をより適切に取り扱うため、事後解析として新たなWorst-Rank解析を実施した。SAP第2.0版修正版(SAP第3.0版の後に策定)に基づく追加のWorst-Rank解析結果を(1)26週におけるMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量(主要評価項目)「事後解析結果(SAP第2.0版修正版の主要解析)」の表に示す。この解析では、死亡、MGクリーゼ、レスキュー治療の実施又はレスキュー治療の実施基準に該当した試験中止の臨床的イベントを転帰不良とみなし、患者に順位を付けた。死亡、MGクリーゼ、レスキュー治療の実施又は疾患の悪化を発現することなく試験を中止した患者には、他の転帰不良でない患者とともに、MG-ADL総スコアのベースラインからの変化量に基づき順位を付けた。この結果、プラセボ群と比較してソリリス®群で大きく改善し、統計学的有意差が認められた(p=0.0160：SAP第2.0版修正版に規定したWorst-Rank ANCOVA)。

主要評価項目である「26週におけるMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量」は、以下の表に示す3種類の解析方法で検討された。

作成された順番		治験実施計画書	海外規制当局からの指摘を踏まえて改訂した解析方法(SAP第3.0版の主要解析)	事後解析結果(SAP第2.0版修正版の主要解析)
1		2	3	
順位付け方法	最も悪い順位を付ける集団	レスキュー治療を行った患者 レスキュー治療までの期間で順位付け	死亡した患者 死亡までの期間で順位付け	死亡した患者 死亡までの期間で順位付け
	2番目に悪い順位を付ける集団	上記のイベントがなかった患者 Week26におけるスコア変化量(欠測の場合にはLOCFで補完)で順位付け	MGクリーゼが発現した患者 MGクリーゼまでの期間で順位付け	MGクリーゼが発現した患者 MGクリーゼまでの期間で順位付け
	3番目に悪い順位を付ける集団		レスキュー治療を行った患者及び治験薬投与を中止したすべての患者 レスキュー治療又は治験薬投与中止までの期間で順位付け	レスキュー治療を行った患者及びレスキュー治療の実施基準に該当したがレスキュー治療を実施せずに治験薬投与を中止した患者 レスキュー治療又は治験薬投与中止までの期間で順位付け
	4番目に悪い順位を付ける集団		上記のイベントがなかった患者 Week26におけるスコア変化量(欠測の場合にはLOCFで補完)で順位付け	上記のイベントがなかった患者 Week26におけるスコア変化量(欠測の場合にはLOCFで補完)で順位付け

はつご

ソリリス®について

髄膜炎菌感染症について

投与対象患者について
効能・効果及び

ソリリス®の安全性について

臨床試験成績
(全身型MG)

臨床試験成績 (全身型MG)

有効性

(1) 26週におけるMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量 (主要評価項目)

【解析計画】に詳細を記載したとおり、以下の3つの方法で解析を行いました。その結果、解析方法により結果が異なったことから、順位に基づく有効性評価結果は不安定なものであり、ソリリス®の有効性に関するエビデンスとしては強いものではありません。

● 治験実施計画書の解析方法

26週におけるMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量は下表の通りであり、プラセボ群とソリリス®群の間に統計学的に有意な差が認められました (p=0.0089、Worst-Rank ANCOVA)。

	MG-ADL総スコア ^{a)}			臨床的イベント ^{b)}	Worst-Rank解析 ^{c)}	
	ベースライン	投与26週	変化量	レスキュー治療	順位 ^{d)}	群間比較 ^{e)}
プラセボ群	9.9 ± 2.64 (51) 9.0 (5, 18)	7.0 ± 3.36 (51) 6.0 (2, 16)	-2.8 ± 3.07 (51) -2.0 (-8, 7)	62.2 ± 55.40 (12) 43.5 (7, 178)	70.8 ± 4.38 (63)	-16.6 [-28.90, -4.23] p=0.0089
ソリリス®群	10.3 ± 3.06 (56) 10.0 (5, 18)	5.6 ± 4.11 (56) 5.5 (0, 15)	-4.7 ± 4.20 (56) -4.5 (-15, 4)	95.7 ± 71.50 (6) 99.5 (1, 174)	54.2 ± 4.42 (62)	

- a) 上段：平均値 ± 標準偏差 (評価例数)、下段：中央値 (最小値, 最大値)、レスキュー治療を必要としなかった患者が評価対象
 b) イベントまでの期間 (日)、上段：平均値 ± 標準偏差 (該当例数)、下段：中央値 (最小値, 最大値)
 c) ①レスキュー治療を受けた患者集団 (レスキュー治療実施日までの日数が短い順)、②レスキュー治療を必要としなかった患者 (投与26週のMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量 (LOCF) に基づく改善が小さい順) の順番で患者に対して最悪順位から順位付けを行い、その順位を応答変数とした投与群及びMGFA分類 (クラス2a又は3a/4a/2b又は3b/4b) を因子、MG-ADL総スコアのベースライン値を共変数とした共分散分析モデルに基づく解析
 d) 順位の調整平均値 ± 標準誤差 (共分散分析モデルに基づく) (評価例数)
 e) 上段：群間差、中段：群間差の95%信頼区間、下段：群間比較のp値

● 海外規制当局からの指摘を踏まえて改訂した解析方法 (SAP第3.0版の主要解析)

MG-ADL総スコアの26週におけるベースラインからの変化量において、最小二乗平均順位はソリリス®群56.6 [標準誤差4.5]、プラセボ群68.3 (標準誤差4.5) であり、両群の最小二乗平均順位差 [-11.7 (95%信頼区間：-24.3, 0.96)] は統計学的に有意な差は認められませんでした (p=0.0698、Worst-Rank ANCOVA)。

	MG-ADL総スコア ^{a)}			臨床的イベント ^{b)}		Worst-Rank解析 ^{c)}	
	ベースライン	投与26週	変化量	MGクリーゼ	レスキュー治療及び中止 ^{d)}	順位 ^{e)}	群間比較 ^{f)}
プラセボ群	9.9 ± 2.64 (51) 9.0 (5, 18)	7.0 ± 3.36 (51) 6.0 (2, 16)	-2.8 ± 3.07 (51) -2.0 (-8, 7)	—	62.2 ± 55.40 (12) 43.5 (7, 178)	68.3 ± 4.49 (63)	-11.7 (-24.33, 0.96) p=0.0698
ソリリス®群	10.1 ± 3.00 (52) 10.0 (5, 18)	5.4 ± 4.05 (52) 5.0 (0, 15)	-4.7 ± 4.32 (52) -4.5 (-15, 4)	127.0 (1)	87.9 ± 60.76 (9) 85.0 (1, 174)	56.6 ± 4.53 (62)	

- a) 上段：平均値 ± 標準偏差 (評価例数)、下段：中央値 (最小値, 最大値)、レスキュー治療を必要とせず26週間の治験薬投与を完了した患者が評価対象
 b) イベントまでの期間 (日)、上段：平均値 ± 標準偏差 (該当例数)、下段：中央値 (最小値, 最大値)
 c) ①投与26週までに死亡した患者集団 (死亡した日までの日数が短い順)、②MGクリーゼを発現した患者集団 (MGクリーゼ発現までの日数が短い順)、③レスキュー治療を受けた患者、又は試験を中止した患者集団 (レスキュー治療実施日又は中止日 (両方のイベントがある場合には早く発現した方) までの日数が短い順)、④レスキュー治療を必要とせず26週間の治験薬投与を完了した患者に対して最悪順位から順位付けを行い、その順位を応答変数として投与群及びMGFA分類を因子、MG-ADL総スコアのベースライン値を共変数とした共分散分析モデル
 d) 試験を中止した全ての患者集団
 e) 順位の調整平均値 ± 標準誤差 (共分散分析モデルに基づく) (評価例数)
 f) 上段：群間差、中段：群間差の95%信頼区間、下段：群間比較のp値

●事後解析結果 (SAP 第 2.0 版修正版の主要解析)

26週におけるMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量は下表の通りであり、プラセボ群とソリス®群の間に統計学的に有意な差が認められました (p=0.0160, Worst-Rank ANCOVA)。

	MG-ADL総スコア ^{a)}			臨床的イベント ^{b)}		Worst-Rank解析 ^{c)}	
	ベースライン	投与26週	変化量	MGクリーゼ	レスキュー治療及び中止 ^{d)}	順位 ^{e)}	群間比較 ^{f)}
プラセボ群	9.9 ± 2.64 (51) 9.0 (5, 18)	7.0 ± 3.36 (51) 6.0 (2, 16)	-2.8 ± 3.07 (51) -2.0 (-8, 7)	0	62.2 ± 55.40 (12) 43.5 (7, 178)	70.2 ± 4.41 (63)	-15.4 [-27.80, -2.92] p=0.0160
ソリス®群	10.2 ± 2.98 (55) 10.0 (5, 18)	5.6 ± 4.02 (55) 5.0 (0, 15)	-4.7 ± 4.23 (55) -4.5 (-15, 4)	127.0 (1) 127 (127, 127)	80.7 ± 76.64 (6) 58.0 (1, 174)	54.8 ± 4.46 (62)	

- a) 上段：平均値±標準偏差 (評価例数)、下段：中央値 (最小値, 最大値)、MGクリーゼを発現せず、レスキュー治療を必要とせず26週間の治験薬投与を完了した患者、及び中止例のうちレスキュー治療の実施基準に該当しなかった患者が評価対象
- b) イベントまでの期間 (日)、上段：平均値±標準偏差 (該当例数)、下段：中央値 (最小値, 最大値)
- c) ①投与26週までに死亡した患者集団 (死亡した日までの日数が短い順)、②MGクリーゼを発現した患者集団 (MGクリーゼ発現までの日数が短い順)、③レスキュー治療を受けた患者、又は試験を中止した患者のうちレスキュー治療の実施基準に該当する患者集団 (レスキュー治療実施日又は中止日 (両方のイベントがある場合には早く発現した方) までの日数が短い順)、④レスキュー治療を受けなかった患者、又は試験を中止した患者のうちレスキュー治療の実施基準に該当しなかった患者集団 (投与26週のMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量 (LOCF) に基づく改善が小さい順) の順番で患者に対して最悪順位から順位付けを行い、その順位を応答変数として投与群及びMGFA分類を因子、MG-ADL総スコアのベースライン値を共変量とした共分散分析モデル
- d) 試験を中止した患者のうちレスキュー治療の実施基準に該当する患者集団
- e) 順位調整平均値±標準偏差 (共分散分析モデルに基づく) (評価例数)
- f) 上段：群間差、中段：群間差の95%信頼区間、下段：群間比較のp値

(2) 各総スコアの26週におけるベースラインからの変化量の反復測定モデルによる感度分析 (主要評価項目：MG-ADL) (副次評価項目：QMG、MGC、MG-QOL 15)

事前規定した追加解析 (反復測定モデルによる感度分析) において、ソリス®群とプラセボ群の間に統計学的有意差が認められました。

各総スコアの26週におけるベースラインからの変化量*

有効性評価項目	ソリス®群 (n=62) 最小二乗平均値 (±標準誤差)	プラセボ群 (n=63) 最小二乗平均値 (±標準誤差)	最小二乗平均値の差 (95%信頼区間)	p値
MG-ADL	-4.1 (0.5)	-2.3 (0.5)	-1.8 (-3.2, -0.5)	0.0077
QMG	-4.6 (0.6)	-1.7 (0.6)	-2.9 (-4.6, -1.2)	0.0007
MGC	-7.9 (1.0)	-4.6 (1.0)	-3.3 (-5.9, -0.6)	0.0168
MG-QOL 15	-13.8 (1.6)	-6.7 (1.6)	-7.1 (-11.3, -3.0)	0.0009

※評価方法：反復測定モデルでは、投与、来院、投与と来院の交互作用及び併合した無作為化時の層別化変数を固定効果、ベースライン時の総スコアを固定共変量とした反復測定モデルを用い、26週におけるMG-ADLの各サブカテゴリーについて、ベースラインからの変化量について解析した。

はつご

ソリス®の安全性

腫瘍炎・菌感染症

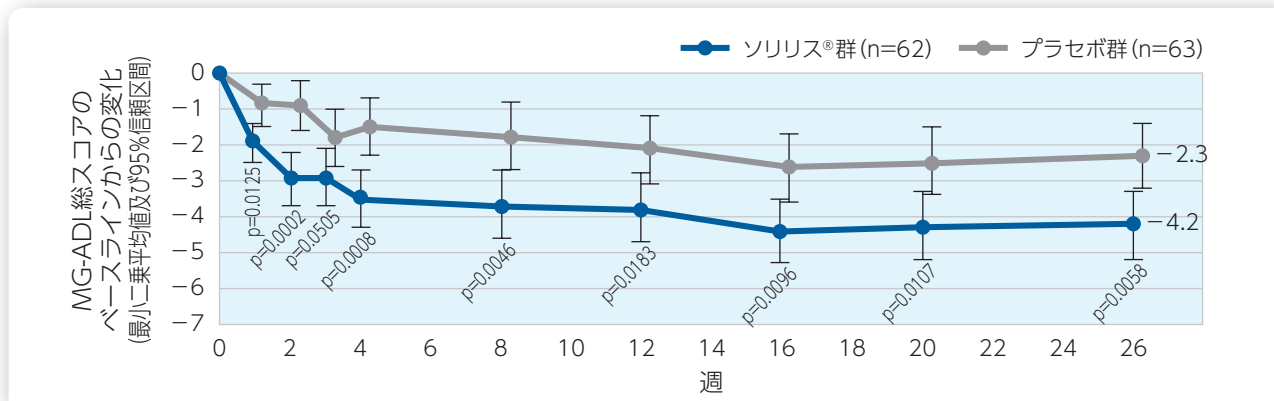
投与対象患者に対する

ソリス®の安全性

臨床試験成績 (全身型MG)

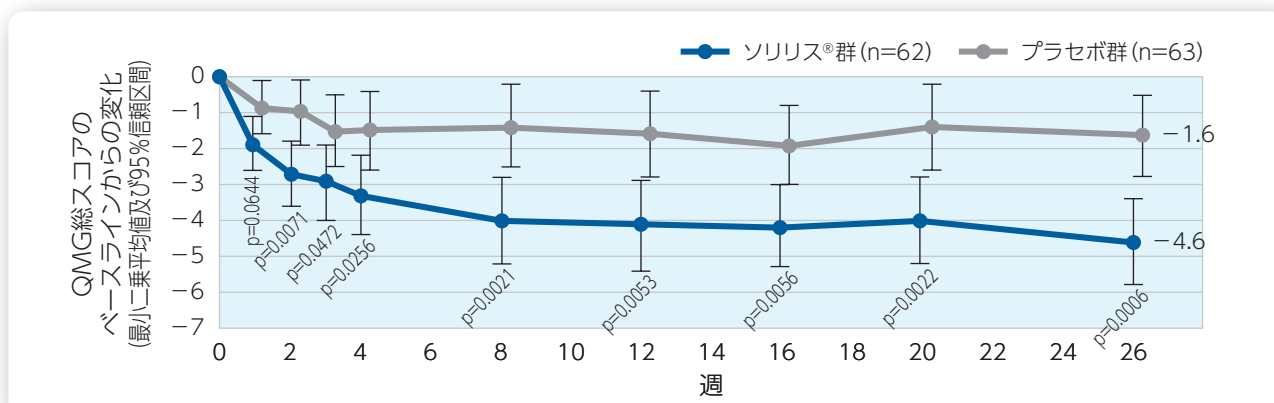
臨床試験成績 (全身型MG)

ベースラインから26週までのMG-ADL総スコアの変化量の推移*



※評価方法：反復測定モデル (免疫抑制剤の使用を共変量としなかった反復測定モデルによる感度分析) を用い、26週におけるMG-ADL 総スコア、QMG総スコア、MGC総スコア、MG-QOL 15総スコアのベースラインからの変化量について解析した。

ベースラインから26週までのQMG総スコアの変化量の推移*



※評価方法：反復測定モデル (免疫抑制剤の使用を共変量としなかった反復測定モデルによる感度分析) を用い、26週におけるMG-ADL 総スコア、QMG総スコア、MGC総スコア、MG-QOL 15総スコアのベースラインからの変化量について解析した。

(3) MG-ADLの各サブカテゴリーの26週におけるベースラインからの変化量

MG-ADLの各サブカテゴリー (眼筋、四肢筋、呼吸筋、球症状) の26週におけるベースラインからの変化量は、下記の通りでした。

MG-ADLの各サブカテゴリーの26週におけるベースラインからの変化量*

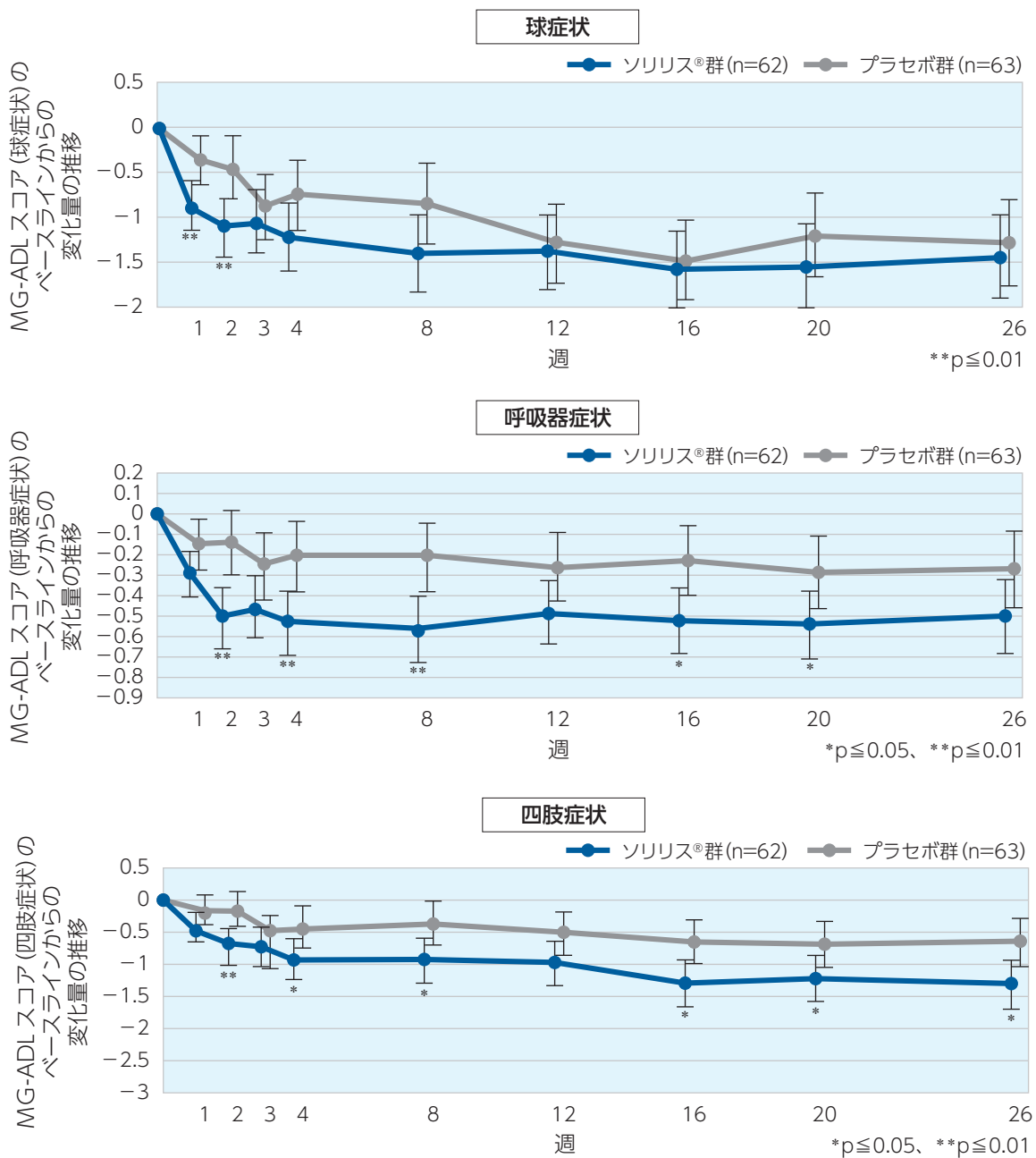
		ソリリス®群 (n=62)	プラセボ群 (n=63)	p値
MG-ADLの各サブカテゴリーの26週におけるベースラインからの変化量 [最小二乗平均値 (標準誤差)]	眼筋	- 1.0 (0.20)	- 0.4 (0.20)	p=0.0033
	四肢筋	- 1.3 (0.18)	- 0.7 (0.18)	p=0.0112
	呼吸筋	- 0.5 (0.09)	- 0.3 (0.10)	p=0.075
	球症状	- 1.4 (0.23)	- 1.3 (0.24)	p=0.642

※評価方法：反復測定モデルでは、投与、来院、投与と来院の交互作用及び併合した無作為化時の層別化変数を固定効果、ベースライン時の総スコアを固定共変量とした反復測定モデルを用い、26週におけるMG-ADLの各サブカテゴリーについて、ベースラインからの変化量について解析した。

(4) MG-ADLの各サブカテゴリーのベースラインからの変化量の推移

MG-ADLの各サブカテゴリー（球症状、呼吸器症状、四肢症状、眼症状）の26週までのベースラインからの変化量の推移は、下記の通りでした。

MG-ADLの各サブカテゴリーの26週までのベースラインからの変化量の推移*



はじめに

ソリリス®について

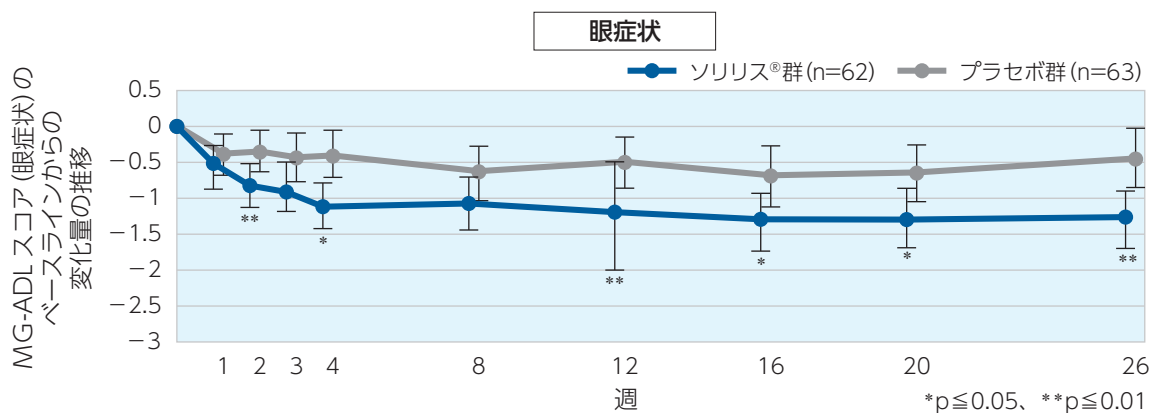
髄膜炎菌感染症

投与対象患者について
効能効果及び

ソリリス®の安全性

臨床試験成績
(全身型MG)

臨床試験成績 (全身型MG)

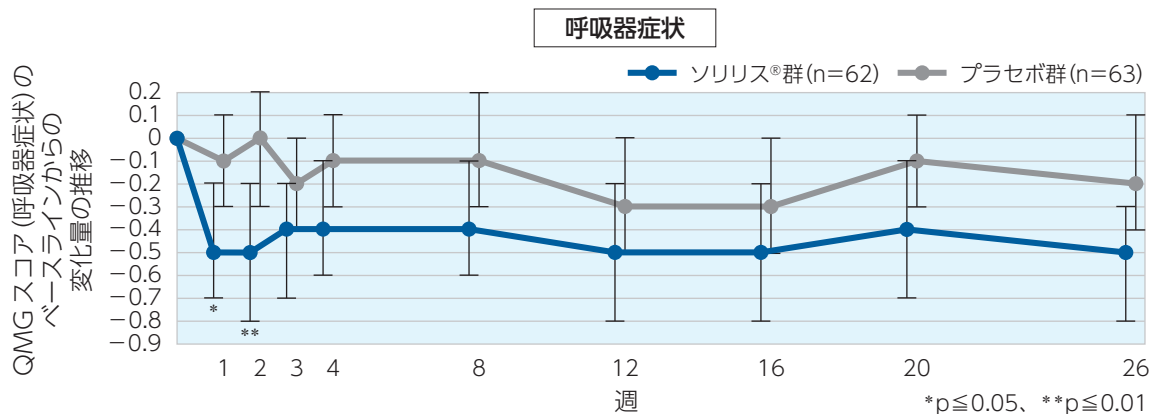
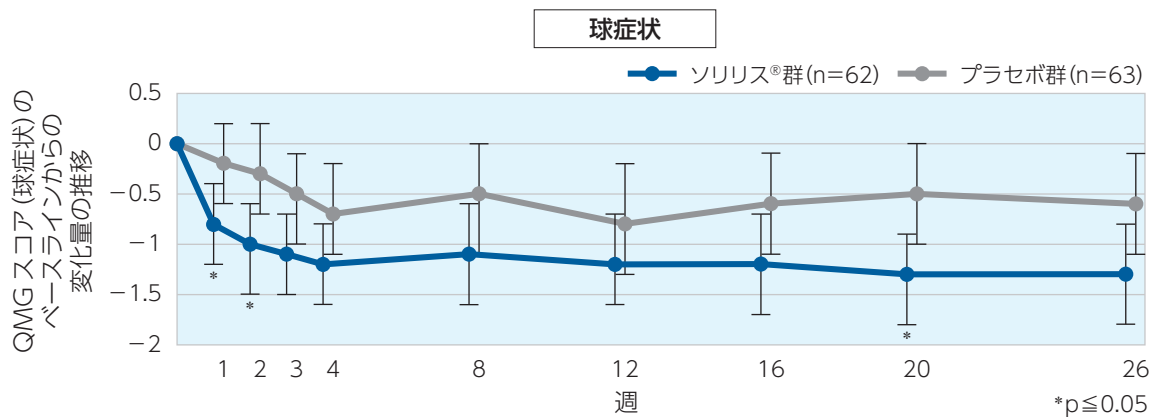


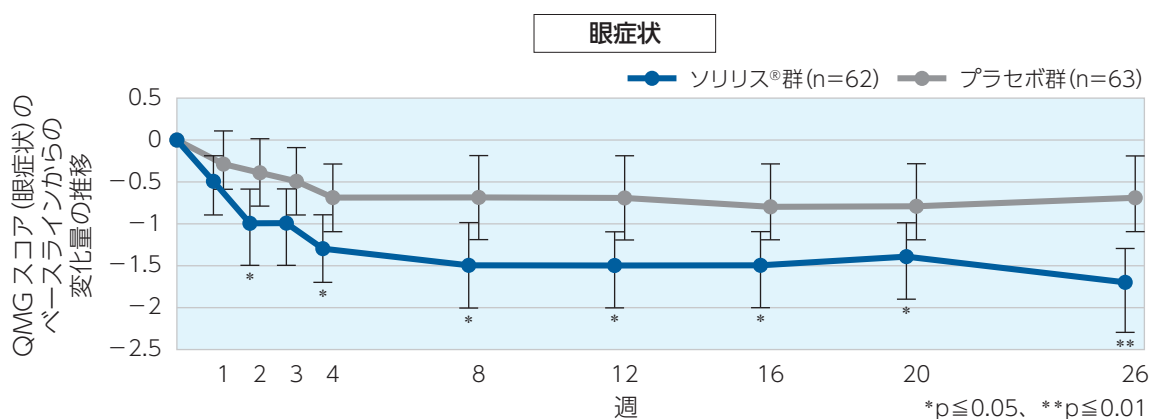
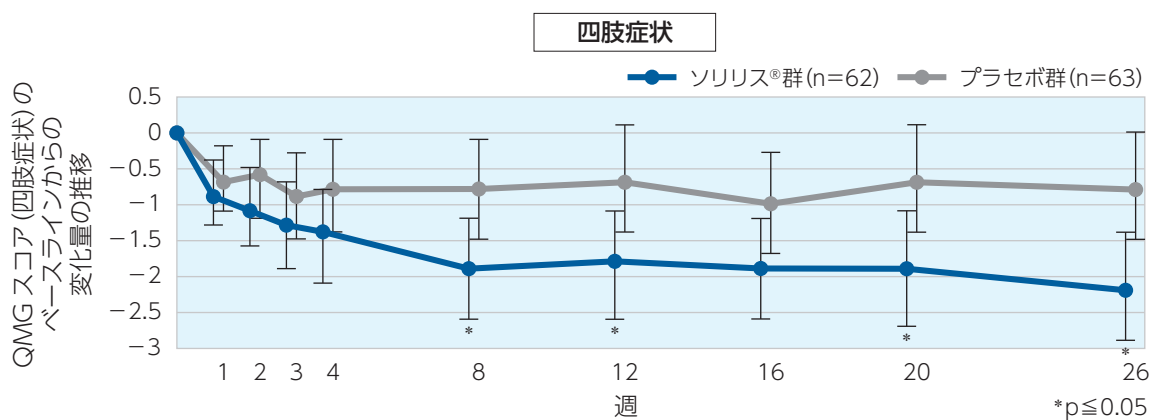
※評価方法：反復測定モデルでは、投与、来院、投与と来院の交互作用及び併合した無作為化時の層別化変数を固定効果、ベースライン時の総スコアを固定共変量とした反復測定モデルを用い、26週におけるMG-ADLの各サブカテゴリーについて、ベースラインからの変化量について解析した。

(5) QMGの各サブカテゴリーのベースラインからの変化量の推移

QMGの各サブカテゴリー(球症状、呼吸器症状、四肢症状、眼症状)の26週までのベースラインからの変化量の推移は、下記の通りでした。

QMGの各サブカテゴリーの26週までのベースラインからの変化量の推移*





※評価方法：反復測定モデルでは、投与、来院、投与と来院の交互作用及び併合した無作為化時の層別化変数を固定効果、ベースライン時の総スコアを固定共変量とした反復測定モデルを用い、26週におけるQMGの各サブカテゴリーについて、ベースラインからの変化量について解析した。

(6) 臨床的悪化及びレスキュー治療の状況

試験期間中に臨床的悪化を示した患者は、プラセボ群では15例(23.8%)、ソリリス®群では6例(9.7%)であり、ソリリス®群の1例でMGクリーゼの発現が認められました。レスキュー治療を必要とした患者は、プラセボ群では12例(19.0%)、ソリリス®群では6例(9.7%)でした。臨床的悪化及びレスキュー治療を必要とされた患者数は、プラセボ群ではソリリス®群と比較して2倍高い結果でした。

臨床的悪化が認められた患者及びレスキュー治療を26週までに必要とされた患者

項目	ソリリス®群 (n=62)	プラセボ群 (n=63)
臨床的悪化の総報告患者数 n (%)	6 (9.7)	15 (23.8)
レスキュー治療を必要とした総患者数 n (%)	6 (9.7)	12 (19.0)

臨床試験成績 (全身型MG)

(7) ソリリス® と併用された全身型MGに対する薬剤による有効性への影響について

MG-ADL総スコアのベースラインからの変化量について、各薬剤の併用有無別の部分集団解析結果は下記の通りであり、部分集団間でプラセボ群とソリリス®群の群間差に明らかな差異は認められなかったことから、併用薬が本剤の有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考えられます。

各薬剤の併用有無別の投与26週におけるMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量 (FAS、LOCF^{a)})

		ベースラインからの変化量		群間差 (95%信頼区間) ^{b)}
		ソリリス®群	プラセボ群	
全体集団		-4.0 ± 0.48 (62)	-2.6 ± 0.48 (63)	-1.4 (-2.77, -0.07)
経口ステロイド	併用あり	-3.6 ± 0.57 (47)	-2.3 ± 0.56 (51)	-1.2 (-2.84, 0.36)
	併用なし	-5.3 ± 0.95 (15)	-3.8 ± 1.06 (12)	-1.5 (-4.66, 1.59)
経口ステロイド以外の免疫抑制剤 ^{c)}	併用あり	-4.0 ± 0.50 (57)	-2.9 ± 0.52 (53)	-1.1 (-2.48, 0.36)
	併用なし	-5.1 ± 2.02 (5)	-1.3 ± 1.34 (10)	-3.8 (-9.19, 1.49)
コリンエステラーゼ阻害薬	併用あり	-4.1 ± 0.51 (58)	-2.6 ± 0.53 (53)	-1.5 (-3.00, -0.09)
	併用なし	-3.3 ± 1.71 (4)	-2.5 ± 1.05 (10)	-0.8 (-5.32, 3.65)

調整済み平均値±標準誤差 (評価例数)

- a) 投与26週のスコアについて、レスキュー治療を必要としなかった患者ではLOCFにより補完し、レスキュー治療を必要とした患者ではレスキュー治療前の直近の値を用いて補完した
- b) 投与群及びMGFA分類を因子、MG-ADL総スコアのベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく
- c) アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、シクロスポリン、タクロリムス水和物、シクロホスファミド、メトトレキサート

はじめに

ソリリス®について

髄膜炎菌感染症について

投与対象患者について
 効果効果及び

ソリリス®の安全性について

臨床試験成績
 (全身型MG)

(8) 国・地域別のMG-ADL総スコア及び臨床的イベントの解析結果 (FAS、LOCF)

国・地域別のMG-ADL総スコア及び臨床的イベントの解析結果から、ソリス®の有効性が全体集団と日本人集団で大きく異なる可能性を示唆するデータは得られませんでした。

国・地域別のMG-ADL総スコア及び臨床的イベントの解析結果 (FAS、LOCF)

投与群	MG-ADL総スコア ^{a)}			臨床的イベント ^{b)}		Worst-Rank解析 ^{c)}		
	ベースライン	投与26週	変化量	MGクリーゼ	レスキュー治療及び中止 ^{d)}	順位 ^{e)}	群間差 ^{f)} (95%信頼区間)	
全体	プラセボ群	9.9±2.64(51) 9.0(5, 18)	7.0±3.36(51) 6.0(2, 16)	-2.8±3.07(51) -2.0(-8, 7)	—	62.2±55.40(12) 43.5(7, 178)	70.2±4.41(63)	-15.4 (-27.80, -2.92)
	ソリス®群	10.2±2.98(55) 10.0(5, 18)	5.6±4.02(55) 5.0(0, 15)	-4.7±4.23(55) -4.5(-15, 4)	127.0(1) 127.0(127, 127)	80.7±76.64(6) 58.0(1, 174)	54.8±4.46(62)	
日本	プラセボ群	11.0±2.83(6) 10.5(8, 16)	5.7±2.58(6) 5.5(2, 9)	-5.3±2.42(6) -5.0(-8, -2)	—	27.0±5.66(2) 27(23, 31)	58.2±41.45(8) 51(14, 119.5)	20.5 (-31.6, 72.6)
	ソリス®群	12.5±3.54(2) 12.5(10, 15)	10.0±2.83(2) 10(8, 12)	-2.5±0.71(2) -2.5(-3, -2)	—	171(1) 171(171, 171)	78.7±26.57(3) 67.5(59.5, 109)	
欧州	プラセボ群	9.6±1.73(12) 9(7, 13)	7.4±2.97(12) 6.5(4, 15)	-2.2±2.48(12) -2(-7, 2)	—	71±67.69(6) 45(7, 178)	83.8±30.00(18) 79.5(22.5, 123.0)	-23.7 (-43.8, -3.6)
	ソリス®群	9.9±2.89(28) 9.5(6, 18)	5.4±4.01(28) 5.5(0, 14)	-4.5±4.73(28) -4(-15, 4)	127.0(1) 127.0(127, 127)	72.8±76.41(4) 58.0(1, 174)	59.6±40.51(33) 51(1.0, 125.0)	
北米	プラセボ群	10±2.97(22) 9.5(5, 18)	7.9±3.62(22) 7.0(4, 16)	-2.1±3.12(22) -2(-7, 7)	—	42.0±17.35(3) 46.0(23, 57)	72.3±27.94(25) 79.5(22.5, 119.5)	-29.9 (-49.3, -10.5)
	ソリス®群	10.9±3.01(20) 10.5(5, 16)	5.1±3.92(20) 4.5(0, 15)	-5.8±3.86(20) -7(-12, 0)	—	22(1) 22.0(22, 22)	42.4±35.76(21) 22.5(3.5, 121.0)	
南米	プラセボ群	9.0±2.89(7) 8.0(6, 14)	5.0±2.89(7) 6.0(2, 10)	-4.0±3.11(7) -5.0(-8, 0)	—	—	51.4±30.56(7) 40.0(14.0, 91.5)	9.7 (-29.2, 48.6)
	ソリス®群	8.2±2.68(5) 7(6, 12)	5.2±4.87(5) 6(0, 12)	-3.0±2.83(5) -4.0(-6, 0)	—	—	61.1±28.60(5) 51.0(31.5, 91.5)	

- a) 上段：平均値±標準偏差（評価例数）、下段：中央値（最小値，最大値）、MGクリーゼを発現せず、レスキュー治療を必要とせず26週間の治験薬投与を完了した患者、及び中止例のうちレスキュー治療の実施基準に該当しなかった患者が評価対象
- b) イベントまでの期間（日）、上段：平均値±標準偏差（該当例数）、下段：中央値（最小値，最大値）
- c) SAP第2.0版修正版で主要解析として定義されたWorst-Rank解析¹⁾
- d) 試験を中止した患者のうちレスキュー治療の実施基準に該当する患者集団
- e) 順位¹⁾の調整平均値±標準誤差（共分散分析モデルに基づく）（評価例数）
- f) ①投与26週までに死亡した患者集団（死亡した日までの日数が短い順）、②MGクリーゼを発現した患者集団（MGクリーゼ発現までの日数が短い順）、③レスキュー治療を受けた患者、又は試験を中止した患者のうちレスキュー治療の実施基準に該当する患者集団（レスキュー治療実施日又は中止日（両方のイベントがある場合には早く発現した方）までの日数が短い順）、④レスキュー治療を受けなかった患者、又は試験を中止した患者のうちレスキュー治療の実施基準に該当しなかった患者集団（投与26週のMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量（LOCF）に基づく改善が小さい順）の順番で患者に対して最悪順位から順位付けを行い、その順位を応答変数として投与群及びMGFA分類を因子、MG-ADL総スコアのベースライン値を共変量とした共分散分析モデル

はつめい

ソリス®について

髄膜炎菌感染症

投与対象患者について
効能効果及び

ソリス®の安全性

臨床試験成績
(全身型MG)

臨床試験成績 (全身型MG)

(9) 日本人患者におけるMG-ADL総スコア/QMG総スコアのベースラインからの変化量の推移

日本人患者のMG-ADL総スコア/QMG総スコアのベースラインからの変化量の推移は下表に示す通りでした。ソリリス®群に割り付けられた日本人被験者は3例と極めて限られており、有効性の民族差は明確にはなっていません。

日本人患者におけるMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量の推移

		1週目	2週目	3週目	4週目	8週目	12週目	16週目	20週目	26週目
ソリリス®群	患者1	0	0	0	-1	0	0	0	1	1
	患者2	-3	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-3	-3
	患者3	1	0	0	-1	0	-1	2	2	-2
プラセボ群	患者4	-4	-2	-2	-3	-7	-4	-6	-7	-6
	患者5	-1	-1	-4	-3	-1	-2	-1	-1	-2
	患者6	-1	-1	0	5	5	-2	-2	-1	0
	患者7	0	-3	-3	-3	-5	-6	-7	-7	-4
	患者8	0	0	0	0	-1	-4	-4	-4	-4
	患者9	-3	-5	-5	-7	-8	-8	-8	-8	-8
	患者10	0	0	0	0	0	-2	-2	-1	-3
	患者11	-4	-4	-4	-9	-9	-8	-8	-7	-8

日本人患者におけるQMG総スコアのベースラインからの変化量の推移

		1週目	2週目	3週目	4週目	8週目	12週目	16週目	20週目	26週目
ソリリス®群	患者1	0	1	2	2	2	5	4	4	8
	患者2	-2	-1	-2	-1	-1	-3	-2	-2	-1
	患者3	0	-1	0	-1	1	1	2	3	-1
プラセボ群	患者4	4	7	3	1	-2	-1	-2	-3	-3
	患者5	-1	-2	-2	-2	-3	-4	-1	0	-2
	患者6	-4	-1	4	6	-9	-11	-11	1	6
	患者7	-3	-6	-6	-4	-6	-7	-8	-2	-3
	患者8	-1	-1	-1	0	0	-5	-5	-5	-4
	患者9	0	0	-1	0	1	1	0	1	0
	患者10	-1	1	-2	-5	-1	-2	0	-1	-1
	患者11	-7	-5	-9	-9	-10	-10	-7	-8	-9

はじめに

ソリリス®について

髄膜炎・感染症
について

投与対象患者について
効能・効果及び

ソリリス®の安全性
について

臨床試験成績
(全身型MG)

(10) 背景因子別の投与26週におけるMG-ADL総スコアのベースラインからの変化 (FAS、LOCF)

MG-ADL総スコアのベースラインからの変化量について、背景因子別の部分集団解析結果は下表の通りでした。

背景因子別のMG-ADL総スコア及び臨床的イベントの解析結果 (FAS、LOCF^{a)})

		ベースラインからの変化量		群間差 (95%信頼区間) ^{b)}
		ソリリス®群	プラセボ群	
全体集団		-4.0 ± 0.48 (62)	-2.6 ± 0.48 (63)	-1.4 (-2.77, -0.07)
年齢 ^{c)}	46歳未満	-4.9 ± 0.69 (32)	-2.4 ± 0.70 (30)	-2.5 (-4.45, -0.51)
	46歳以上	-3.1 ± 0.69 (30)	-2.7 ± 0.65 (33)	-0.4 (-2.27, 1.54)
性別	男性	-2.3 ± 0.75 (21)	-2.0 ± 0.73 (22)	-0.3 (-2.41, 1.86)
	女性	-4.8 ± 0.60 (41)	-2.9 ± 0.60 (41)	-2.0 (-3.65, -0.26)
体重 ^{c)}	80.7kg未満	-3.4 ± 0.69 (32)	-2.2 ± 0.72 (30)	-1.2 (-3.24, 0.75)
	80.7kg以上	-4.5 ± 0.68 (30)	-3.0 ± 0.65 (33)	-1.4 (-3.33, 0.49)
診断時の年齢 ^{c)}	32.6歳未満	-4.2 ± 0.68 (31)	-2.4 ± 0.68 (31)	-1.8 (-3.73, 0.11)
	32.6歳以上	-3.8 ± 0.71 (31)	-2.9 ± 0.69 (32)	-0.9 (-2.90, 1.11)
罹病期間 ^{c)}	6.9年未満	-3.9 ± 0.68 (28)	-3.1 ± 0.63 (32)	-0.8 (-2.67, 1.05)
	6.9年以上	-4.1 ± 0.68 (34)	-2.0 ± 0.71 (31)	-2.1 (-4.06, -0.14)
MGFA分類	II a又はIII a	-3.3 ± 0.66 (30)	-2.3 ± 0.63 (32)	-1.0 (-2.89, 0.79)
	IV a	-2.2 ± 2.77 (4)	-1.1 ± 4.21 (2)	-1.2 (-18.63, 16.30)
	II b又はIII b	-4.7 ± 0.75 (25)	-3.2 ± 0.73 (26)	-1.5 (-3.56, 0.65)
	IV b	-6.9 ± 3.54 (3)	-0.1 ± 3.54 (3)	-6.8 (-22.88, 9.24)
ベースラインのMG-ADL総スコア ^{c)}	10未満	-3.8 ± 0.70 (24)	-1.4 ± 0.61 (32)	-2.4 (-4.32, -0.55)
	10以上	-4.4 ± 0.67 (38)	-3.5 ± 0.74 (31)	-0.9 (-2.88, 1.14)
難治性の判断基準	(i)	-3.4 ± 0.61 (42)	-3.0 ± 0.60 (41)	-0.4 (-2.11, 1.29)
	(ii)	-5.1 ± 0.83 (20)	-1.7 ± 0.78 (22)	-3.4 (-5.75, -1.09)
胸腺摘除	あり	-4.7 ± 0.63 (37)	-2.1 ± 0.69 (31)	-2.6 (-4.48, -0.75)
	なし	-3.0 ± 0.77 (25)	-3.0 ± 0.69 (32)	-0.0 (-2.09, 2.06)

調整済み平均値±標準誤差 (評価例数)

- a) 投与26週のスコアについて、レスキュー治療を必要としなかった患者ではLOCFにより補完し、レスキュー治療を必要とした患者ではレスキュー治療前の直近の値を用いて補完した。
- b) 投与群及びMGFA分類を因子、MG-ADL総スコアのベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく
- c) 中央値で層別
- (i) 「2種類以上の免疫抑制剤による1年以上の治療が無効。」
- (ii) 「1種類以上の免疫抑制剤による治療が無効で、過去12ヵ月以内に筋力低下のために3ヵ月に1回以上の定期的な血漿交換療法又はIVIg療法が行われており、症状コントロールに血漿交換療法又はIVIg療法の継続を要する。」

はじめに

ソリリス®について

髄膜炎菌感染症
について

投与対象患者について
効能・効果及び
安全性

ソリリス®の安全性
について

臨床試験成績
(全身型MG)

臨床試験成績 (全身型MG)

安全性

ソリリス[®]群の53例 (85.5%) 及びプラセボ群の56例 (88.9%) に有害事象が認められました。ソリリス[®]群で認められた主な有害事象は、頭痛10例 (16.1%)、上気道感染10例 (16.1%)、鼻咽頭炎9例 (14.5%)、悪心8例 (12.9%)、下痢8例 (12.9%)、MG 6例 (9.7%) でした。プラセボ群で認められた主な有害事象は、頭痛12例 (19.0%)、上気道感染12例 (19.0%)、MG 11例 (17.5%)、鼻咽頭炎10例 (15.9%)、悪心9例 (14.3%)、下痢8例 (12.7%) でした。

重篤な有害事象はソリリス[®]群の9例 (14.5%) 及びプラセボ群の18例 (28.6%) に認められ、MG (ソリリス[®]群：5例 [8.1%]、プラセボ群：8例 [12.7%])、発熱 [ソリリス[®]群：2例 (3.2%)、プラセボ群：0例] 及び上気道感染 [ソリリス[®]群：0例、プラセボ群：2例 (3.2%)] 等でした。

投与中止に至った有害事象はソリリス[®]群の4例に認められ、筋無力症クリーゼ、腸管穿孔、前立腺癌、菌血症でした。試験期間中に死亡した例あるいは髄膜炎菌感染症を発現した例はありませんでした。なお、MGクリーゼはソリリス[®]群で1例に認められました。

はじめに

ソリリス[®]について

髄膜炎菌感染症
について

効能効果及び
投与対象患者について

ソリリス[®]の安全性
について

臨床試験成績
(全身型MG)

第Ⅲ相国際共同臨床試験 (REGAIN 継続試験)¹⁾ (非盲検多施設共同試験)

【目的】 ソリリス[®]長期投与時の有効性と安全性を評価する。

【対象】 REGAIN 試験を完了した難治性の全身型MG患者117例

【方法】 REGAIN 試験の26週目の来院完了後2週間以内に本試験に移行することとした。REGAIN 試験のソリリス[®]群の患者にはDay1及び2週目にソリリス[®]1200mgを、1週目と3週目にプラセボを投与し、REGAIN 試験のプラセボ群の患者にはDay1及び1～3週目にソリリス[®]900mg＋プラセボを投与した。REGAIN 試験の盲検性を維持するため、4週間は投与及び評価を盲検下で実施した。4週目から試験終了時まで、ソリリス[®]1200mgを2週間に1回投与した。

【評価項目】

主要評価項目：MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量

副次評価項目：・ QMG 総スコアのベースラインからの変化量

- ・ レスキュー治療なしで、MG-ADL 総スコアがベースラインから3ポイント以上低下した患者の割合
- ・ レスキュー治療なしで、QMG 総スコアがベースラインから5ポイント以上低下した患者の割合
- ・ MGC 総スコアのベースラインからの変化量
- ・ MG-QOL 15 総スコアのベースラインからの変化量

【解析計画】 有効性は、継続試験のFAS (REGAIN 継続試験でソリリス[®]を1回以上投与された患者で、ソリリス[®]投与後に有効性評価を1回以上受けた全患者) を用い、①REGAIN 継続試験ベースライン (Day1 の評価)、②REGAIN 試験ベースライン [REGAIN 試験の有効性の解析で用いたベースライン (Day1 の評価)]、以上2つのベースラインを用いて解析した。安全性については、本試験でソリリス[®]を1回以上投与された患者を用いて解析した。有効性評価項目に関しては、反復測定モデルを用いて比較検討した。

1) 社内資料：第Ⅲ相国際共同臨床試験 (ECU-MG-302) (承認時評価資料)

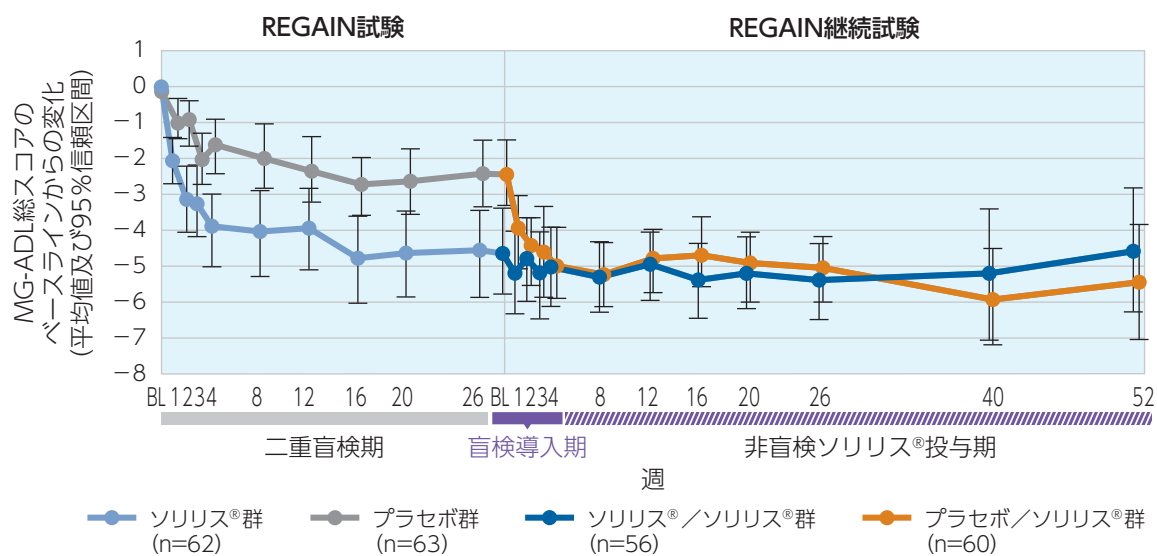
臨床試験成績 (全身型MG)

有効性

(1) MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量 (主要評価項目)

- 52週間のソリリス®投与期間を通じて、先行試験 (REGAIN 試験) の26週と同程度のMG-ADL 総スコアが維持されました。
- REGAIN 試験でプラセボを投与され、本試験でソリリス®を投与された患者 (プラセボ/ソリリス®群) において、MG-ADL 総スコアに臨床的に意味のある改善*¹が認められました。
- プラセボ/ソリリス®群では、REGAIN 継続試験ベースラインからのMG-ADL 総スコアの改善が1週目の早期から認められ [平均値 (95%信頼区間): -1.6 (-2.28, -0.89)、 $p < 0.0001$ *²] (ソリリス®/ソリリス®群 $n=55$ 、プラセボ/ソリリス®群 $n=60$)、治療効果は52週 [-2.7 (-3.73, -1.63)、 $p < 0.0001$ *²] (ソリリス®/ソリリス®群 $n=20$ 、プラセボ/ソリリス®群 $n=20$) まで持続しました。

MG-ADL 総スコアのREGAIN 試験ベースラインからREGAIN 継続試験 52週までの変化量 (平均値及び95%信頼区間) (継続試験のFAS)



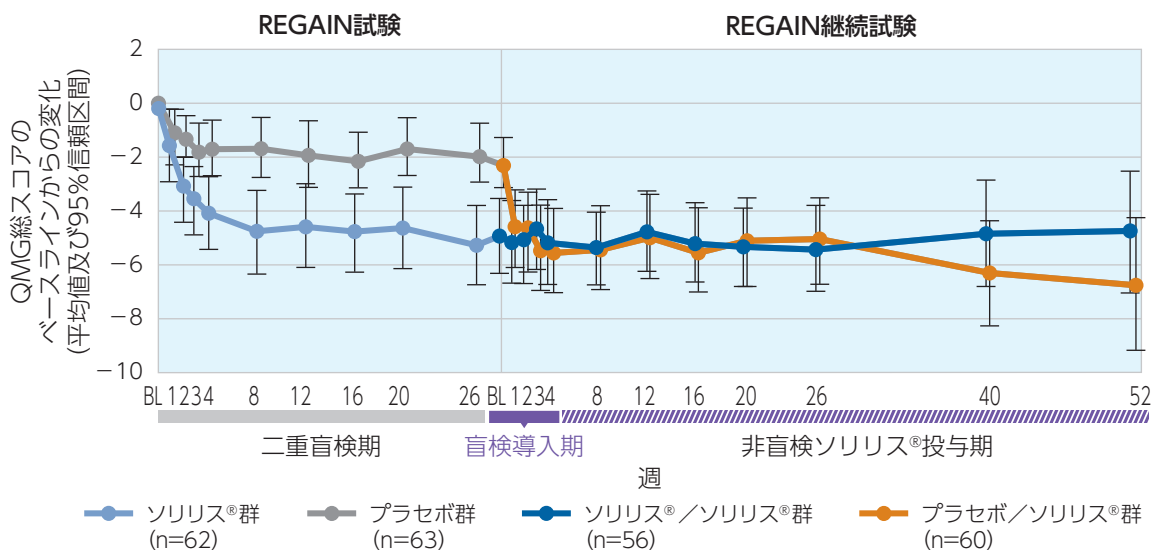
*1 MG-ADL 総スコアのベースラインから3ポイント以上の低下を臨床的に意味のある改善とした。

*2 評価方法: 反復測定モデルを用い、MG-ADL 総スコアのREGAIN 継続試験ベースラインからの変化量について解析した。

(2) QMG総スコアのベースラインからの変化量 (副次評価項目)

- 52週間のソリリス®投与期間を通じて、REGAIN試験の26週と同程度のQMG総スコアが維持されました。
- プラセボ/ソリリス®群では、QMG総スコアに臨床的に意味のある改善*1が認められました。
- プラセボ/ソリリス®群では、QMG総スコアのREGAIN継続試験ベースラインからの改善が1週目の早期から認められ [平均値 (95%信頼区間) : -2.3 (-3.31, -1.37)、 $p < 0.0001$ *2] (ソリリス®/ソリリス®群 n=55、プラセボ/ソリリス®群 n=60)、治療効果は52週 [-4.6 (-6.06, -3.12)、 $p < 0.0001$ *2] (ソリリス®/ソリリス®群 n=20、プラセボ/ソリリス®群 n=20) まで持続しました。

QMG総スコアのREGAIN試験ベースラインからREGAIN継続試験
52週までの変化量 (平均値及び95%信頼区間) (継続試験のFAS)



*1 QMG総スコアのベースラインから5ポイント以上の低下を臨床的に意味のある改善とした。

*2 評価方法：反復測定モデルを用い、QMG総スコアのREGAIN継続試験ベースラインからの変化量について解析した。

安全性

REGAIN継続試験に移行した患者のうち、ソリリス[®]/ソリリス[®]群の52例(92.9%)及びプラセボ/ソリリス[®]群の55例(90.2%)に有害事象が認められました。主な有害事象は、ソリリス[®]/ソリリス[®]群では鼻咽頭炎15例(26.8%)、頭痛11例(19.6%)、関節痛10例(17.9%)、下痢9例(16.1%)、MG9例(16.1%)、上気道感染8例(14.3%)、プラセボ/ソリリス[®]群では、頭痛20例(32.8%)、鼻咽頭炎13例(21.3%)、下痢8例(13.1%)、MG8例(13.1%)、悪心8例(13.1%)、四肢痛7例(11.5%)でした。

重篤な有害事象はソリリス[®]/ソリリス[®]群の17例(30.4%)及びプラセボ/ソリリス[®]群の18例(29.5%)に認められ、5%以上に認められた重篤な有害事象はいずれの群もMGでした。

投与中止に至った有害事象はプラセボ/ソリリス[®]群及びソリリス[®]/ソリリス[®]群の各1例に認められ、いずれもMGでした。有害事象による死亡はソリリス[®]/ソリリス[®]群で1例(サイトメガロウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症)に認められました。

はじめに

ソリリス[®]について

髄膜炎菌感染症
について

効能効果及び
投与対象患者について

ソリリス[®]の安全性
について

臨床試験成績
(全身型MG)

はじめに

ソリリス®について

髄膜炎・園感染症
について

効能・効果及び
投与対象患者について

ソリリス®の安全性
について

臨床試験成績
(全身型MG)

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)

日本標準商品分類番号	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小血管障害の抑制**)
- 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)*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。
- * (**非典型性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

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	無色澄明な液
pH	pH6.8～7.2
浸透圧比(生理食塩液対比)	約1(日周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

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荚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、11.1.1、11.1.2、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、今後も輸血の見込まれる患者を対象とする。

(非典型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。

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症が疑われる患者

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, 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まると判断される場合にはのみ投与すること。

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。

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)

Table with 3 columns: 薬剤名等, 臨床症状・措置方法, 機序・危険因子. Includes information about immunoglobulin preparations and their effects on blood concentration.

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, 5.1, 9.1.1, 9.1.2参照]

* 11.1.2 重篤な感染症(頻度不明)

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

Table with 4 columns: 血液, 耳及び迷路障害, 眼, 胃腸, 全身障害及び投与所局, 肝胆道, 感染症, 臨床検査, 代謝, 筋骨格, 神経系, 生殖系, 呼吸器, 皮膚. Lists various side effects and their frequencies.

Table with 4 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 and their frequencies.

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入注する。

14.1.2 日局生食塩水、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時間以内に入注すること。

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を器管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(H鎖G2(γ2鎖)からなり、CH2部の残り及びCH3部(H鎖G4(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、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)

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、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、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)

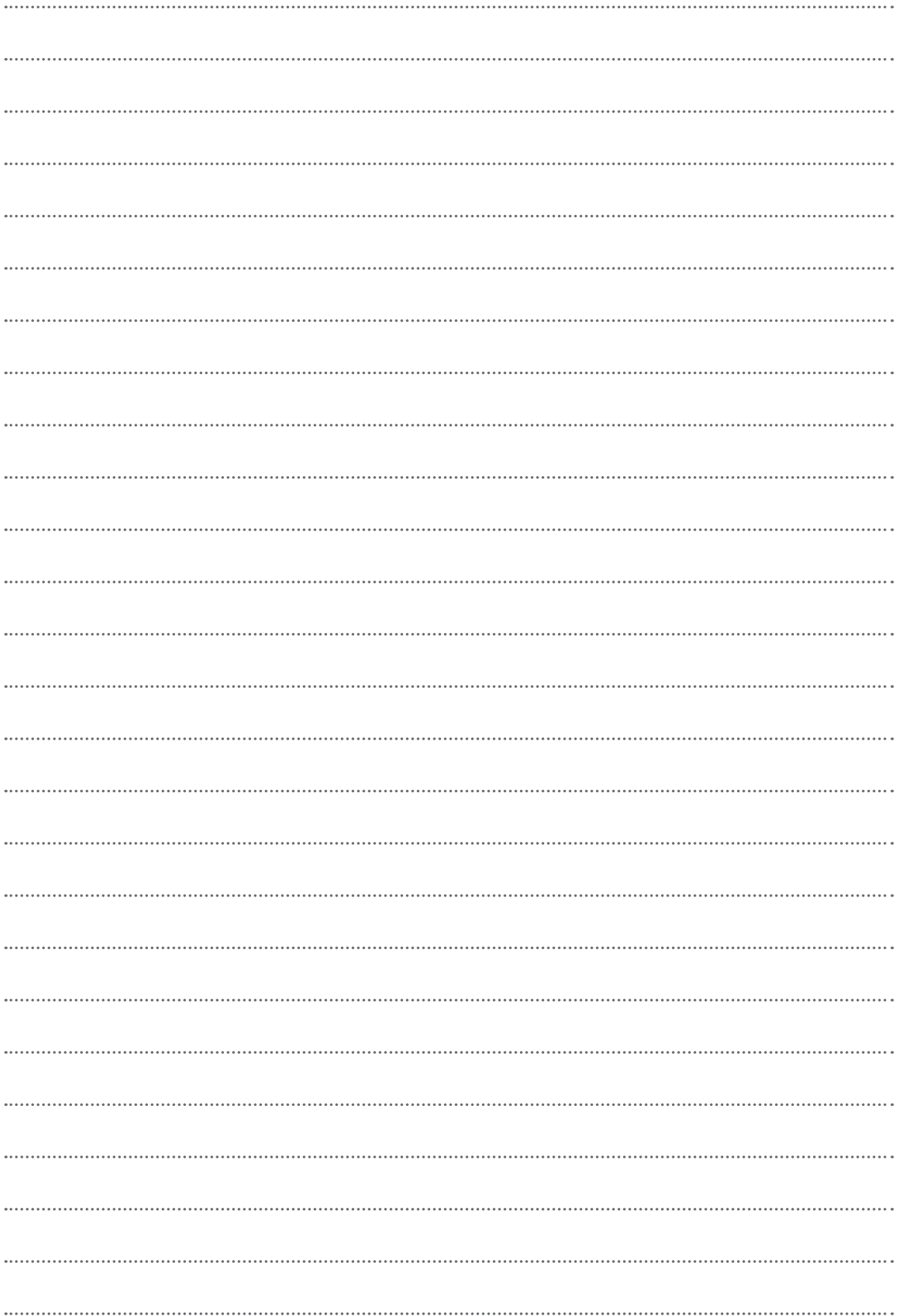
21.8 国内の臨床試験成績は限られていることから、製造販売後一定期間は本剤を投与された全症例を対象に特定使用成績調査を実施し、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

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、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。



[お問い合わせ先]

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

フリーダイヤル:0120-577657

受付時間:9:00~18:00(土、日、祝日及び当社休業日を除く)

