

適正使用ガイド

視神経脊髄炎スペクトラム障害 (NMOSD)

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)	16
• 投与スケジュール	17
• 相互作用	17
■ ソリリス [®] の安全性について	18
• 髄膜炎菌感染症 (敗血症を含む)	18
• 髄膜炎菌感染症以外の感染症	18
• Infusion reaction	18
■ 臨床試験成績 (NMOSD)	19
• 第Ⅲ相国際共同臨床試験 [ECU-NMO-301 試験] (多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験)	19
• 第Ⅲ相国際共同臨床試験 (長期投与試験) [ECU-NMO-302 試験] (多施設共同非盲検非対照試験)	28
■ Drug Information	34

はじめに

視神経脊髄炎スペクトラム障害 (NMOSD) は、主に視神経及び脊髄に關与する、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 (CNS) の自己免疫性炎症性疾患であり、日本における患者数は、約4,290人と推定されており、有病率は人口10万人あたり3.42人と推定されています。本疾患は、血清中の抗アクアポリン4 (aquaporin-4、AQP4) 抗体による補体依存性の細胞障害が主体と考えられています。

ソリリス®は、2014年11月に「NMO-IgG陽性の再発性視神経脊髄炎 (NMO) の再発抑制」に対して、希少疾病用医薬品の指定を受けました。希少疾病用医薬品の指定とともに、第Ⅲ相国際共同試験 (ECU-NMO-301、ECU-NMO-302) の2試験からなる臨床開発プログラムを開始しました。ECU-NMO-301試験は2014年4月に開始し、2018年7月に終了、ECU-NMO-302試験は2015年1月に開始し、現在も継続中です。

ソリリス®は、NMOSDの治療の適応症で2019年6月に米国、2019年8月に欧州で承認されました。本邦では、NMOSDに対して、2019年11月に効能・効果及び用法・用量が追加承認されました。また、欧州、米国及び日本を含めた51カ国において発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) の治療、50カ国において非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) の治療、39カ国において難治性全身型重症筋無力症 (MG) 又は全身型MGの治療の適応症で承認されています (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、NMOSDの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

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
(NMOSD)

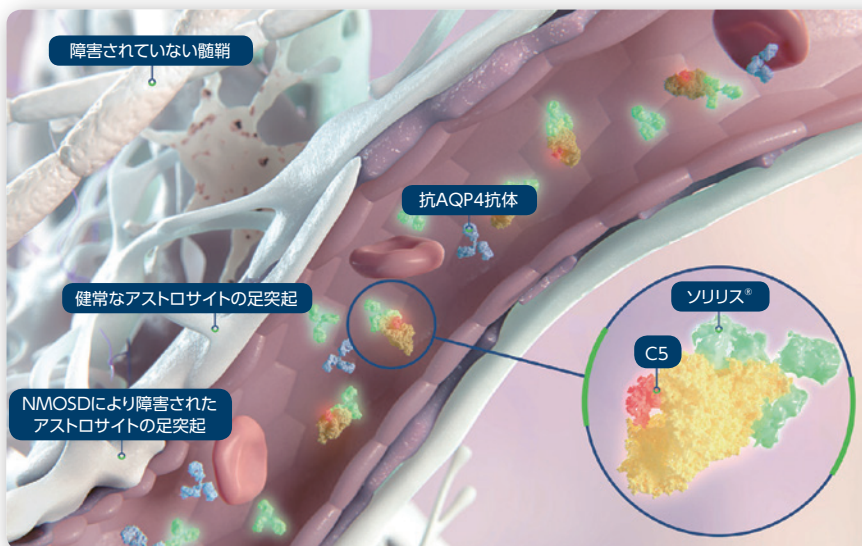
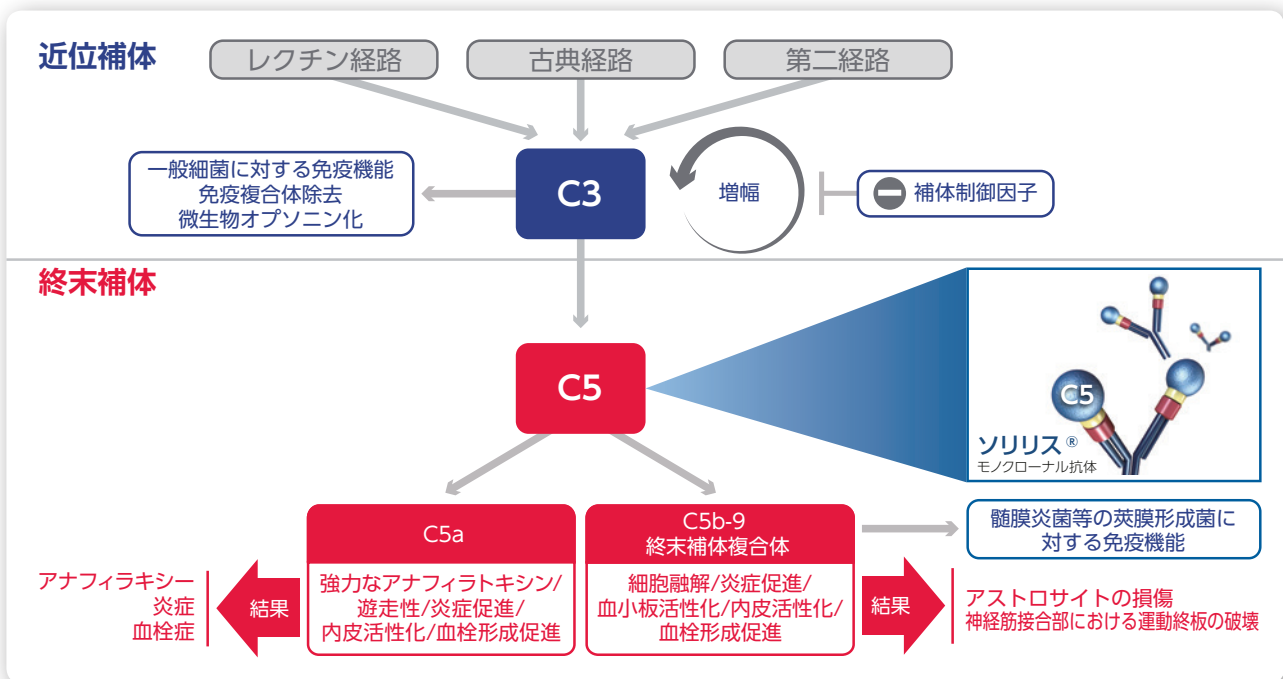
ソリリス[®]について

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。

NMOSD患者では血清中の抗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、補体を活性化して終末補体複合体が形成されますが、ソリリス[®]は終末補体複合体の生成を阻害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AQP4抗体による補体介在性の障害を阻害する



1. ソリリス[®]は補体成分C5に高い親和性で結合する
2. C5に結合することにより、C5がC5aとC5bに開裂することを防ぎ、炎症性損傷と終末補体複合体形成を阻害する。

はつご

ソリリス[®]の安全性

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 (NMOSD)

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

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
(DUSMOM)

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 (/μL)	24,300	19,200	10,400
Neut (%)	—	90.3	74.8
RBC (x10 ⁴ /μL)	157	528	—
Hb (g/dL)	—	14.1	13.7
Ht (%)	—	41.4	40.8
PLT (x10 ⁴ /μL)	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

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
(DUSOON)

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
(NMOs/D)

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

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) NMOSD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、NMOSD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。
- 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）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) NMOSD治療として免疫抑制作用を有する薬剤（ステロイド、アザチオプリン等）が使用されていることが考えられます。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、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。

髄膜炎菌感染症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置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/kekkaku-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)

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AQP4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.

効能・効果及び投与対象患者について

効能又は効果(抜粋)

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

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]

〈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。

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：

NMOSDの治療は、臨床上の経験や合意に基づいて、免疫抑制療法(IST)を含む支持療法が行われてきました。特に、副腎皮質ステロイド、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチルなどが、NMOSDの再発および再発による神経障害を予防する目的で長期的に用いられ、また、“多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン2017”においても、これら薬剤の投与による再発予防が推奨されています¹⁾。しかしながら、このようなISTの使用は承認されておりません。つまり、ISTを用いても、永続的な神経学的損傷および障害に至る再発を繰り返す患者は多く、重要なアンメット・メディカル・ニーズが存在しています。

一方、ソリリス®は標準的なISTとは異なる作用機序を有し、終末補体活性化とそれに付随する炎症を阻害します。そのため、ソリリス®の作用機序に基づく治療は、補体の活性化が疾患発症の主要な決定因子であるNMOSDにおいて合理的と考えられます。

1) 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, p166, 医学書院

2) 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)の患者が対象である根拠：

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す。この補体カスケード活性化の第一段階、すなわち補体C1の動員・活性化には、抗AQP4抗体が重要な役割を担っています。また、補体活性化によって炎症カスケードが誘起され、血液脳関門の透過性上昇と中枢神経系のアストロサイトの壊死が誘発されます。こうした過程で形成される病変はNMOSDの特徴を示しており、抗AQP4抗体及び補体は陽性です。

はつめい

ソリリス®の効能

髄膜炎菌感染症
の予防

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
(NMOSD)

効能・効果及び投与対象患者について

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

〈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

ソリリス®添付文書 2020年12月改訂(第2版)

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

ソリリス®の安全性
について

臨床試験成績
(MONO)

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】

国際共同第Ⅲ相臨床試験であるECU-NMO-301試験の開始に先立って、aHUS患者を対象とした試験で得られた薬物動態/薬力学データに基づき、ソリリス®の用法・用量は900/1200mgを選択しました。

ECU-NMO-301試験より、NMOSD患者への静脈内投与後に測定したソリリス®の薬物動態を記述する最終母集団モデルを構築したところ、aHUS及び全身型重症筋無力症 (MG) の試験結果と一致し、体重及び血漿浄化/血漿交換以外にNMOSD患者のソリリス®薬物動態に顕著な影響を及ぼす共変量は認められませんでした。また、初回用量の点滴終了後に、ほぼすべてのNMOSD患者で終末補体は完全に阻害され、投与期間全体にわたって持続しました。これは、全身型MG患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験の結果と一致するものでした。さらに、ソリリス®のNMOSD患者における有効性ととも安全性プロファイルは既承認の効能・効果と大きく異なるものではないことが示されました。

以上より、最初の4週間は週1回900mg、その後5週目以降は2週ごとに1200mgを静脈内投与する用法・用量は合理的で、成人NMOSD患者の治療として臨床的に適切と考えられます。

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。

はつめこ

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
(NMOSD)

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。

NMOSDを対象とした臨床試験において、ソリリス®の投与中止を要するinfusion reactionの発現は認められませんでした。

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
(NMOSD)

臨床試験成績 (NMOSD)

第Ⅲ相国際共同臨床試験 [ECU-NMO-301試験 (PREVENT試験)]^{1,2)} (多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験)

一部承認外のデータが含まれますが、承認時評価資料ですのでご紹介します。

【目的】 NMOSD患者に対するソリリス[®]の安全性と有効性を評価する。

【対象】 抗AQP4抗体陽性のNMOSD患者143例 (うち日本人14例) :
ソリリス[®]投与群96例、プラセボ投与群47例
(主な選択基準)

- 18歳以上
- 血清抗AQP4抗体陽性
- 過去の再発 (治験実施計画書の定義による) が、スクリーニング前の12ヵ月間に2回以上、又は、スクリーニング前の24ヵ月間に3回以上再発が認められ、かつ、そのうち少なくとも1回はスクリーニング前12ヵ月以内に認められた患者
- EDSSスコア7以下

【方法】 対象患者をソリリス[®]群又はプラセボ群に2:1の割合で無作為に割付け、ソリリス[®]900mg又はプラセボを週1回、4週間投与し、その1週間後からソリリス[®]1200mg又はプラセボを2週に1回静脈内投与した。本試験はtime-to-event型試験のため、患者ごとに投与期間は異なる。全ての患者が、試験終了時又は早期中止来院時 (再発した患者は、再発後6週時点の追跡来院が試験終了時となる) まで、投与を継続した。

なお、再発又は試験終了のため試験を完了した患者は、非盲検継続試験 (ECU-NMO-302試験) に参加できることとした (非盲検継続試験に参加しない患者は8週間の安全性追跡調査期間に移行した)。

【評価項目】 主要評価項目：盲検下の再発に関する独立評価委員会 (Relapse Adjudication Committee : RAC) により判定された初回の試験中再発*までの期間[†]

* 試験中再発：試験中に発現する急性再発発作 [24時間超持続する神経学的検査上の客観的変化 (臨床徴候) を伴う神経学的症状の新たな発現又は悪化] と定義。徴候及び症状はNMOに起因するもので、関連する臨床的所見を伴わずMRI又はその他の画像検査所見にのみ異常が認められる場合は試験中再発とはみなさない。試験中再発の前30日以上にわたり臨床的に安定していなければならない。
[†] 当初の主要評価項目は「試験担当医師により判定された初回の試験中再発までの期間」であったが、施設間でばらつきが認められたことから、治験実施計画書の改訂を行い、主要評価項目を「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」へ変更した。

主な副次評価項目：• RAC判定による再発に基づく年間再発率

- 試験終了時におけるEDSS、mRS、HAI及びEQ-5D-3Lスコアのベースラインからの変化量

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

2) Pittock SJ, et al.: N Engl J Med 2019; 381: 614-625 (承認時評価資料) [利益相反：本試験はAlexion Pharmaceuticalsの支援のもと実施された]

4. 効能又は効果 (抜粋)

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 (抜粋)

〈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。

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
について

臨床試験成績
(NMOSD)

臨床試験成績 (NMOSD)

【解析計画】 有効性及び安全性の解析対象集団は、無作為化されソリリス[®]又はプラセボを1回以上投与された全患者 (FAS) とした。

主要評価項目であるRAC判定による初回の試験中再発までの期間については、無作為割付けの層別化変数を含む層別ログランク検定を用いて投与群間比較を実施し、信頼区間及びp値を示すとともに (有意水準 $p \leq 0.05$)、ハザード比及び層別化Cox比例ハザードモデルからのリスク低下率を要約した。感度分析として、試験担当医師判定による初回の試験中再発までの期間について、非層別ログランク検定及び多変量Cox比例ハザードモデル (共変量：投与群、中央値で二分したベースラインのEDSSスコア、観察されたIST使用状況及び過去の年間再発率) を用いた解析を事前に規定した。

副次評価項目については、RAC判定による年間再発率は、投与群、過去の年間再発率及び無作為割付けの層別化変数を共変量としたポアソン回帰分析により解析した。試験終了時におけるEDSS、mRS、HAI及びEQ-5D-3Lスコアのベースラインからの変化量は、ベースライン値で調整し無作為割付けの層別化変数によって層別化したノンパラメトリック共分散分析 (ANCOVA) を実施した。なお、副次評価項目の解析において、投与群間比較は以下の順位による閉検定手順を用いて実施した：(1) RAC判定による年間再発率、(2) 試験終了時におけるEDSSスコアのベースラインからの変化量、(3) 試験終了時におけるmRSスコアのベースラインからの変化量、(4) 試験終了時におけるHAIスコアのベースラインからの変化量、(5) 試験終了時におけるEQ-5D-3Lスコアのベースラインからの変化量。仮説検定は、(1) から (5) へと進め、いずれかの項目が統計学的に有意 (有意水準 $p \leq 0.05$) でなかった場合、それより下位の順位の評価項目は統計学的な検討結果は意味のないものとして扱った。また、次の通り感度分析を実施した：(1) ベースライン値と無作為割付けの層別化変数により調整したANCOVAを用いたベースラインから試験終了時の変化量、(2) 共変量としてベースライン値、実際の層別、投与群及び試験来院を組み込んだ反復測定混合モデルを用いた、全ての規定来院時でのベースラインからの変化量、(3) 共変量としてベースライン値、実際の層別、投与群、試験来院、及び投与群交互作用別の試験来院を組み込んだ反復測定混合モデルを用いた、1年を超える全ての規定来院時でのベースラインからの変化量。

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
(NMOSD)

視神経脊髄炎スペクトラム障害 (NMOSD) を対象とした臨床試験で用いた主な評価ツール

評価項目	スコアリング法	NMO-301 試験	NMO-302 試験	評価者
初回の試験中再発までの期間 (RACによる判定)	試験薬初回投与からRACにより判定された初回の試験中再発までの日数、又は試験中再発が認められなかった場合当該被験者の試験期間の日数	主要評価項目	その他の有効性に関する評価項目	医師評価及びRAC評価
初回の試験中再発までの期間 (試験担当医師による判定)	試験薬初回投与から試験担当医師により判定された初回の試験中再発までの日数、又は試験中再発が認められなかった場合当該被験者の試験期間の日数	主要評価項目の感度分析	その他の有効性に関する評価項目	医師評価
年間再発率 (RACによる判定)	RACにより判定された試験中再発の件数を患者・年で割った値	副次評価項目	主要評価項目の感度分析	医師評価及びRAC評価
年間再発率 (試験担当医師による判定)	試験担当医師により判定された試験中再発の件数を患者・年で割った値	副次評価項目の感度分析	主要評価項目	医師評価
EDSS	0.5刻みで0 (神経学的検査正常) から10 (死亡) までの20段階	副次評価項目	副次評価項目	EDSS評価者 (盲検下)
mRS	0 (まったく症状なし) から6 (死亡) の7段階	副次評価項目	副次評価項目	医師評価
HAI	0 (無症候；完全に活動的) から9 (常に車椅子を使う；自分自身で移動することができない) の10段階	副次評価項目	副次評価項目	医師評価
EQ-5D-3L	Index：5項目の設問に対して、3段階で回答し、その回答パターンにより、0 (死亡)～1 (完全な健康) の基準化された効用値に換算する。VAS：0 (想像できる最も良い健康状態) から100 (想像できる最も悪い健康状態) までの連続尺度	副次評価項目	副次評価項目	患者による報告

※：EDSS (Expanded Disability Status Scale；総合障害度評価尺度) は、Kurtzke neurological assessmentに基づく神経障害の指標。標準の神経学的検査の観点から評価された7つの機能系 (錐体路機能、小脳機能、脳幹機能、感覚機能、膀胱直腸機能、視覚 (眼) 機能及び精神機能) のスコアと歩行機能、患者の運動能及び補助器具の使用に関する情報等と組み合わせてEDSSスコアが算出される。

※：mRS (Modified Rankin Scale) は、神経障害を有する患者の日常活動の障害度又は依存度の測定に使用される一般的なスケール。

※：HAI (Hauser Ambulation Index) は、患者が25フィート (8m) 歩くのに要する時間と支援の程度に基づく神経学的機能 (歩行機能) の指標。

※：EQ-5D-3L (EuroQoL 5 Dimension 3-Level) は、健康に関する生活の質 (QOL) を表し評価する疾患非特異的な手法。移動、身の回りの管理、普段の行動、痛み/不快感及び不安/ふさぎ込みの5項目について「問題なし」、「いくらか問題がある」、「大きな問題がある」の3段階で回答してもらい、基準化された効用値に換算するEQ-5D-3L Indexと、視覚アナログスケールを用いて現在の健康状態の自己評価を捉えるEQ-5D-3L VASで評価された。

はつごころ

ノリリス® (101517)

髄膜炎菌感染症 (101517)

投与対象患者 (101517) 効能・効果及び

ノリリス®の安全性 (101517)

臨床試験成績 (NMOSD)

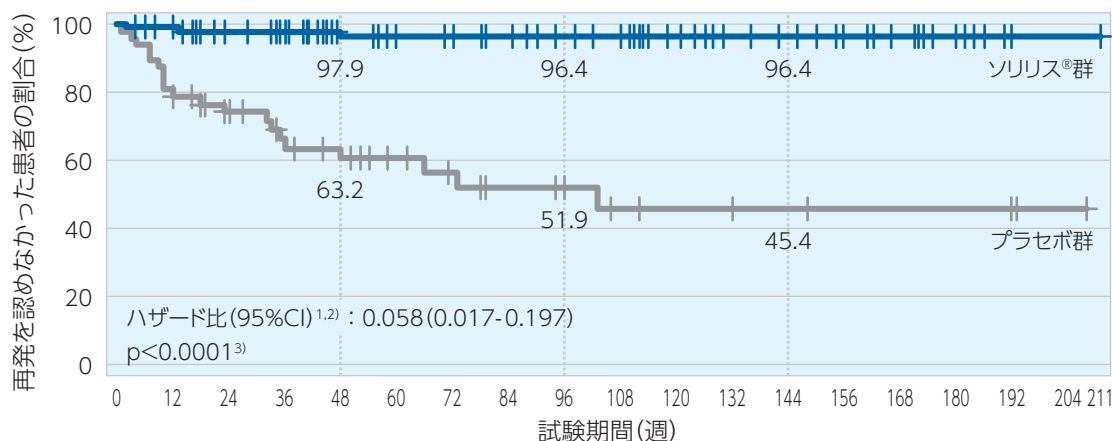
臨床試験成績 (NMOSD)

有効性

(1) 初回の試験中再発までの期間 (RAC 判定) (主要評価項目)

試験中の初回再発はソリリス®群で3例 (3.1%)、プラセボ群で20例 (42.6%) に認められ、初回再発までの期間に投与群間で統計学的に有意差が認められました ($p < 0.0001$)。プラセボに対するソリリス®のハザード比は0.058 (95%信頼区間: 0.017-0.197) であり、再発リスク (相対リスク) を94.2%低下させました。

初回の試験中再発までの期間 (RAC 判定、FAS)



各時点の患者数:

ソリリス®群	96	92	83	78	68	60	58	52	46	41	32	24	22	18	14	8	2	1
プラセボ群	47	38	30	24	21	16	13	10	9	6	5	5	4	3	3	3	3	1

1) 層別 Cox 比例ハザードモデルに基づく

2) Wald 信頼区間

3) 層別ロブランク検定に基づく

評価方法 定期的な神経学的検査は少なくとも12週間ごとに実施し、再発が疑われた際には神経学的精密検査を行った。試験中再発とは、試験中に発現する急性再発発作 [24時間超持続する神経学的検査上の客観的変化 (臨床徴候) を伴う神経学的症状の新たな発現又は悪化] と定義し (徴候及び症状は視神経脊髄炎に起因するもので、関連する臨床的所見を伴わず MRI 又はその他の画像検査所見にのみ異常が認められる場合は試験中再発とはみなさない。試験中再発の前30日以上にわたり臨床的に安定していなければならない)、盲検下で再発に関する独立評価委員会 (RAC) が判定した。

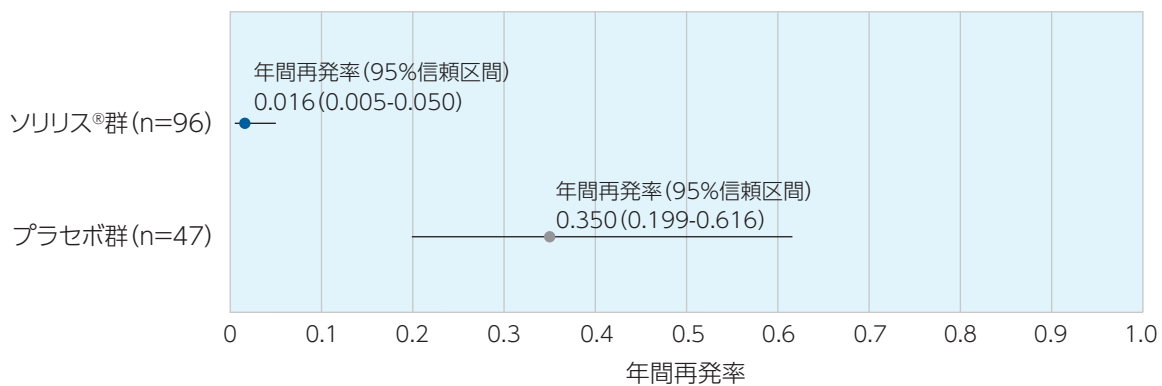
事前に規定した感度分析である、試験担当医師判定による試験中の初回再発は、ソリリス®群で14例 (14.6%)、プラセボ群で29例 (61.7%) に認められ、初回再発までの期間に投与群間で統計学的に有意差が認められました ($p < 0.0001$)。プラセボに対するソリリス®のハザード比は0.180 (95%信頼区間: 0.095-0.343) で、再発リスクは82.0%低下し、感度分析の結果は、主要解析で得られた結果を支持するものでした。

(2) 年間再発率 (RAC 判定) (副次評価項目)

試験中再発の総数はソリリス®群 3 件及びプラセボ群 21 件であり*、調整年間再発率はそれぞれ 0.016 (95% 信頼区間 : 0.005-0.050) 及び 0.350 (95% 信頼区間 : 0.199-0.616) でした。年間再発率のプラセボ群に対するソリリス®群の比は 0.045 (95% 信頼区間 : 0.013-0.151、 $p < 0.0001$ 、ポアソン回帰*) であり、プラセボ群と比較してソリリス®群で年間再発率が 95.5% 低下しました。

* : 再発はソリリス®群の 3 例で 3 件、プラセボ群の 20 例で 21 件認められました。

年間再発率 (RAC 判定、FAS)



評価方法 定期的な神経学的検査は少なくとも 12 週間ごとに実施し、再発が疑われた際には神経学的精密検査を行った。試験中再発とは、試験中に発現する急性再発発作 [24 時間超持続する神経学的検査上の客観的変化 (臨床徴候) を伴う神経学的症状の新たな発現又は悪化] と定義し (徴候及び症状は視神経脊髄炎に起因するもので、関連する臨床的所見を伴わず MRI 又はその他の画像検査所見にのみ異常が認められる場合は試験中再発とはみなさない。試験中再発の前 30 日以上にわたり臨床的に安定していなければならない)、盲検下で再発に関する独立評価委員会 (RAC) が判定した。

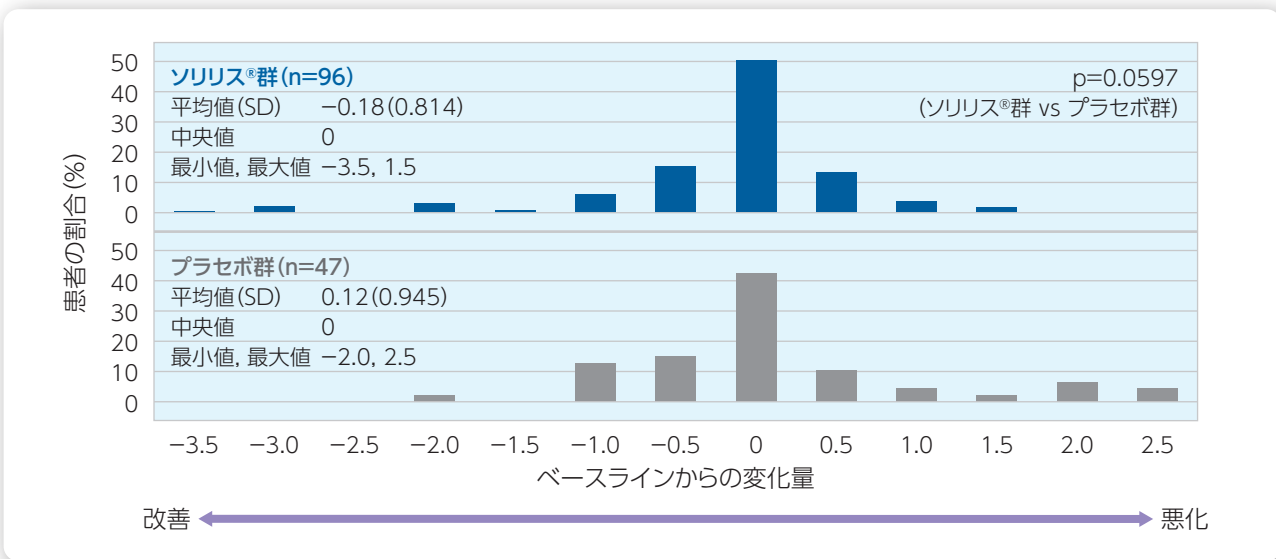
※ : 投与群、過去の年間再発率 (スクリーニング前の 24 ヶ月間に生じた再発に基づく) 及び無作為割付けの層別化変数を共変量とした。

臨床試験成績 (NMOSD)

(3)【参考情報】EDSSスコアのベースラインからの変化量 (副次評価項目)

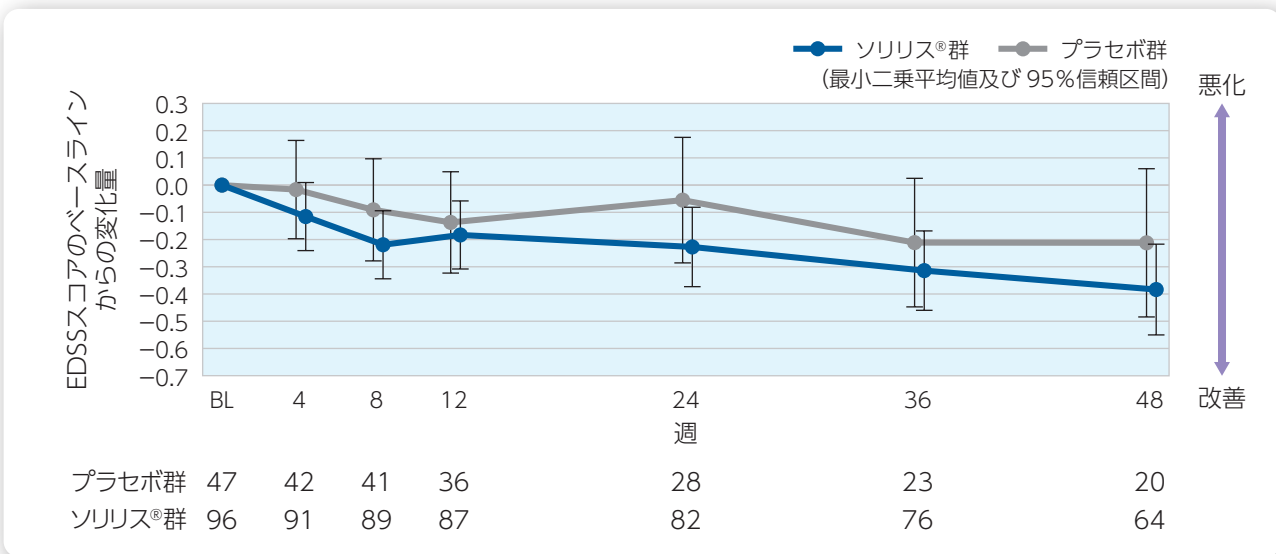
試験終了時におけるEDSSスコアのベースラインからの変化量の中央値 (最小、最大) は、ソリリス®群で0 (-3.5、1.5)、プラセボ群で0 (-2.0、2.5) でした (p = 0.0597、ANCOVA)。EDSSスコアの変化量が0.5ポイント以上改善であった患者の割合はソリリス®群29.2%、プラセボ群29.8%、変化なしの患者がそれぞれ51.0%、42.6%、0.5ポイント以上悪化が19.8%、27.7%でした。感度分析の結果は、主要解析の結果と一致していました。

EDSSスコアのベースラインからの変化量の分布 (FAS)



SD: 標準偏差

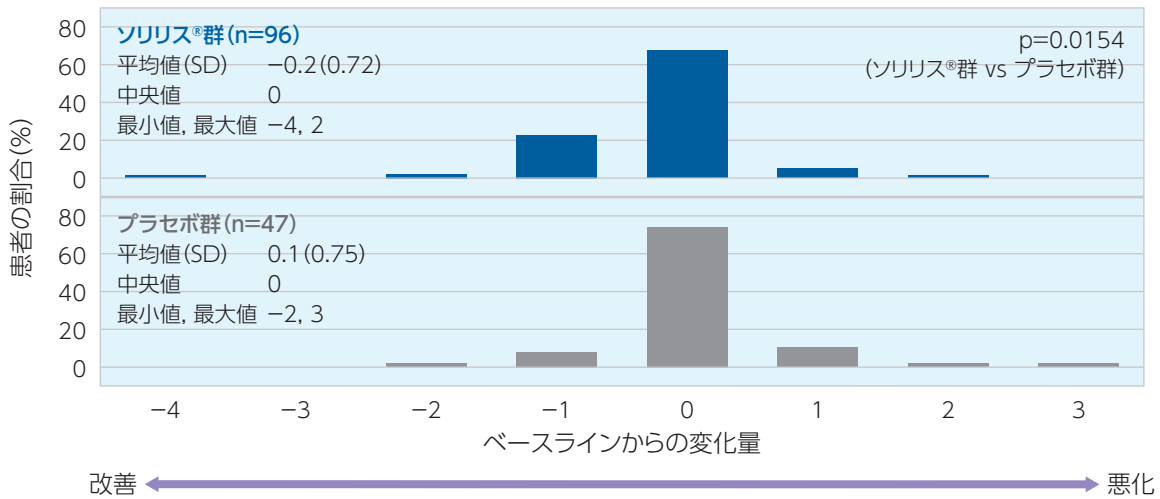
EDSSスコアのベースラインからの変化量の推移: 反復測定混合効果モデルによる感度分析 (FAS)



(4)【参考情報】mRSスコアのベースラインからの変化量 (副次評価項目)

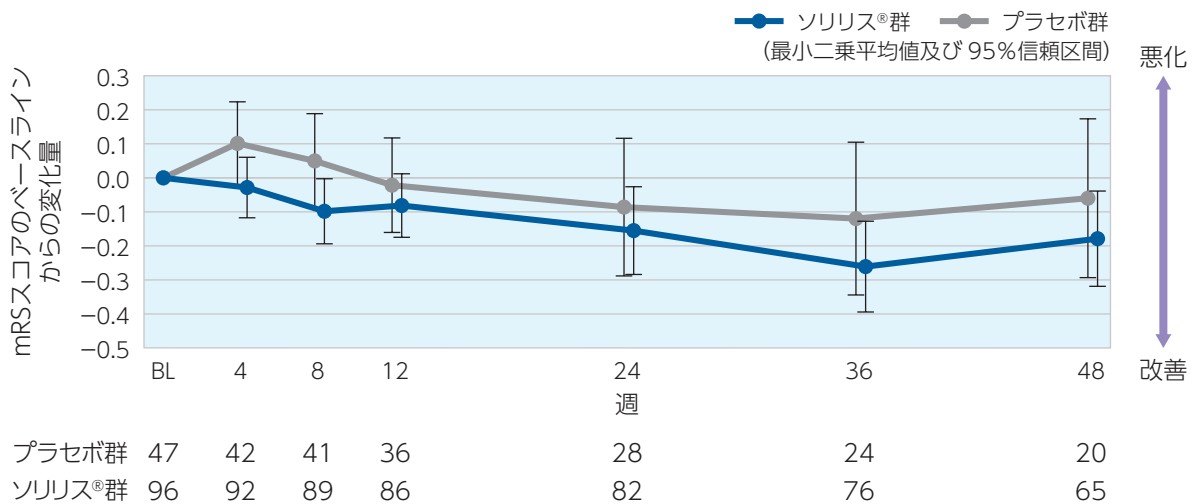
試験終了時におけるmRSスコアのベースラインからの変化量の中央値(最小、最大)は、ソリリス®群で0(-4、2)、プラセボ群で0(-2、3)でした(名目上のp=0.0154、ANCOVA)。mRSスコアの変化量が1ポイント以上改善の患者の割合は、ソリリス®群26.0%、プラセボ群10.6%、変化なしの患者がそれぞれ67.7%、74.5%、1ポイント以上悪化が6.3%、14.9%でした。感度分析の結果は、主要解析の結果と一致していました。

mRSスコアのベースラインからの変化量の分布 (FAS)



SD: 標準偏差

mRSスコアのベースラインからの変化量の推移: 反復測定混合効果モデルによる感度分析 (FAS)



はつめこ

ソリリス®による

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

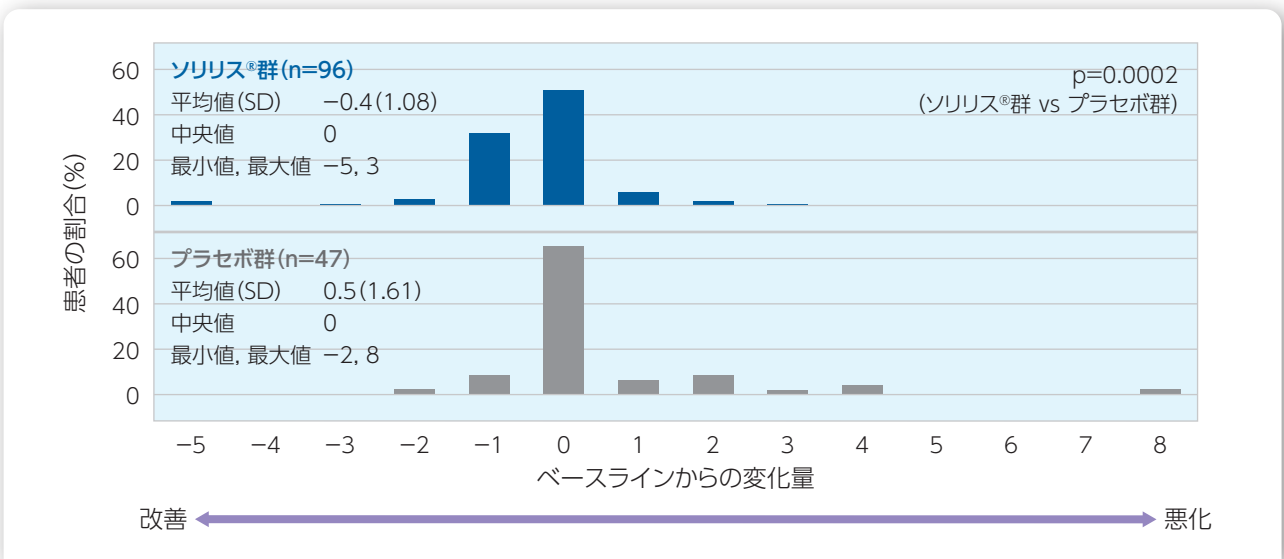
臨床試験成績 (N=505)

臨床試験成績 (NMOSD)

(5)【参考情報】 HAIスコアのベースラインからの変化量 (副次評価項目)

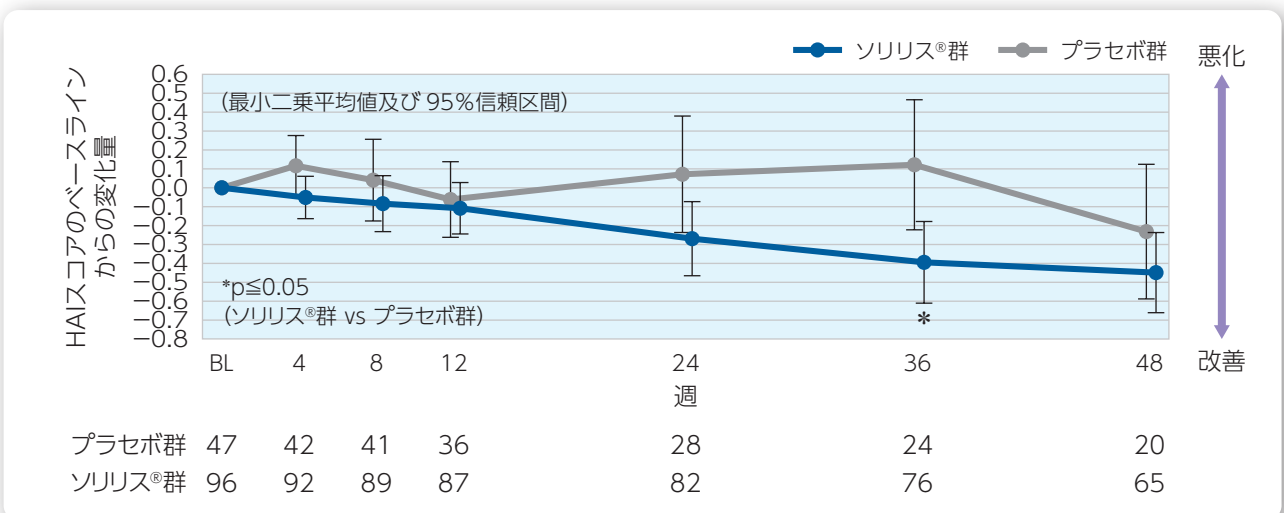
試験終了時におけるHAIスコアのベースラインからの変化量の中央値 (最小、最大) は、ソリリス®群で0 (-5、3)、プラセボ群で0 (-2、8)でした (名目上の $p=0.0002$ 、ANCOVA)。HAIスコアの変化量が1ポイント以上改善の患者の割合は、ソリリス®群38.5%、プラセボ群10.6%、変化なしの患者がそれぞれ52.1%、66.0%、1ポイント以上悪化が9.4%、23.4%でした。感度分析の結果は、主要解析の結果と一致していました。

HAIスコアのベースラインからの変化量の分布 (FAS)



SD: 標準偏差

HAIスコアのベースラインからの変化量の推移: 反復測定混合効果モデルによる感度分析 (FAS)



安全性

ソリリス[®]群の61例(63.5%)及びプラセボ群の34例(72.3%)に副作用が認められました。ソリリス[®]群で認められた主な副作用は、上気道感染11例(11.5%)、悪心10例(10.4%)、頭痛8例(8.3%)、浮動性めまい7例(7.3%)でした。日本人症例では9例中9例(100.0%)に副作用が認められ、主なものは咽頭炎、膀胱炎、蜂巣炎、ウイルス性胃腸炎の各2例(各22.2%)でした。また、プラセボ群で認められた主な副作用は、頭痛6例(12.8%)、悪心、尿路感染の各5例(各10.6%)、そう痒症4例(8.5%)、咳嗽、嘔吐、肺炎の各3例(各6.4%)でした。日本人症例では5例中3例(60.0%)に副作用が認められ、主なものは頭痛、上咽頭炎、下痢、嘔吐等、各1例(各20.0%)でした。

重篤な有害事象はソリリス[®]群の30例(31.3%)及びプラセボ群の26例(55.3%)に認められ、視神経脊髄炎スペクトラム障害[ソリリス[®]群：7例(7.3%)、プラセボ群：16例(34.0%)]、肺炎[ソリリス[®]群：3例(3.1%)、プラセボ群：1例(2.1%)]等でした。

投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で2例(肺炎1例、腎前性腎不全及び汎血球減少症1例)に認められました。試験期間中にソリリス[®]群で1例が副作用(感染性胸水)のために死亡しました。

死亡例も含め、ソリリス[®]群、プラセボ群において、髄膜炎菌感染症を発現した例はありませんでした。

はじめに

ソリリス[®]について

髄膜炎菌感染症
について

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
(NMOs)

臨床試験成績 (NMOSD)

第Ⅲ相国際共同臨床試験(長期投与試験) [ECU-NMO-302試験(PREVENT 継続試験)]¹⁾ (多施設共同非盲検非対照試験: ECU-NMO-301試験の継続試験)

- 【目的】** NMOSD患者に対するソリリス[®]の長期的な安全性と有効性を評価する。
- 【対象】** 再発のため ECU-NMO-301 試験を終了した NMOSD 患者 39 例 (うち日本人 5 例) :
(主な選択基準)
- ECU-NMO-301 試験を終了した者 (再発後 6 週目の再発評価のための追跡調査来院又は試験終了来院のいずれかが終了している患者)
- 【方法】** ECU-NMO-301 試験の盲検性を維持するため、全患者が盲検下で投与される移行期を経た上で非盲検維持期に移行した。4 週間の盲検下の移行期においては、ECU-NMO-301 試験におけるソリリス[®]群にはソリリス[®] 1200mg (1 回目、3 回目) 又はプラセボ (2 回目、4 回目) を週 1 回投与し、ECU-NMO-301 試験におけるプラセボ群にはソリリス[®] 900mg を週 1 回、4 週間投与した。初回投与 4 週間からの維持期には 1 回 1200mg を 2 週に 1 回投与した。投与期間は、ソリリス[®] が NMOSD 患者に対する治療薬として (各国の規制要件に従って) 承認され、市販されるまで、又は最初の患者が登録された時点から最長 5.5 年後のいずれか早い時期までである。
- 【評価項目】** 主要評価項目：試験担当医師判定による試験中再発*に基づく年間再発率
- *試験中再発：試験中に発現する急性再発発作 [24 時間超持続する神経学的検査上の客観的変化 (臨床徴候) を伴う神経学的症状の新たな発現又は悪化] と定義。徴候及び症状は NMOSD に起因するもので、関連する臨床的所見を伴わず MRI 又はその他の画像検査所見にのみ異常が認められる場合は試験中再発とはみなさない。試験中再発の前 30 日以上にわたり臨床的に安定していなければならない。
- 副次評価項目：EDSS、mRS、HAI、EQ-5D-3L 及び KFS スコアのベースラインからの変化量
- 【解析計画】** 2018 年 5 月 31 日をデータカットオフ日とし、中間解析を実施した。安全性及び有効性の解析対象集団は、ECU-NMO-302 試験でソリリス[®] を 1 回以上投与された全患者 (継続試験 FAS) である。
- 主要評価項目の主解析は、試験担当医師判定による試験中再発に基づく年間再発率の、過去 (ECU-NMO-301 試験の 24 ヶ月前) の年間再発率に対する変化量とし、Wilcoxon 符号順位検定を用いて評価した (両側 $\alpha = 0.05$)。年間再発率の 95% 信頼区間及び平均変化量も示した。感度分析として、RAC[†] 判定による年間再発率の、過去の年間再発率に対する変化量も解析した。副次評価項目については、ECU-NMO-301 試験及び ECU-NMO-302 試験のベースラインのデータを用いて要約し、各試験の来院時までの変化量及びその 95% 信頼区間を示した。

† RAC：盲検下の再発に関する独立評価委員会 (Relapse Adjudication Committee)

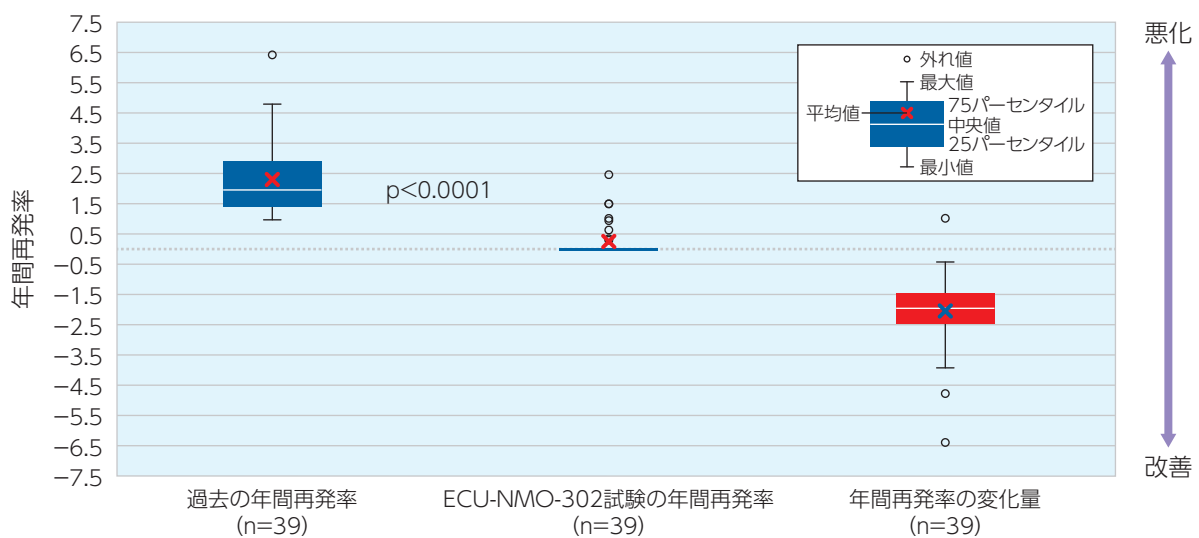
1) 社内資料：第Ⅲ相国際共同臨床試験 (ECU-NMO-302) (承認時評価資料)

有効性

(1) 年間再発率 (試験担当医師判定) (主要評価項目)

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ヵ月前) の年間再発率に対する変化量は、中央値で -1.923 であり、有意な低下が認められました ($p < 0.0001$ 、Wilcoxon 符号順位検定)。

年間再発率 (試験担当医師判定、継続試験 FAS)



(2) 年間再発率 (RAC判定) (主要評価項目の感度分析)

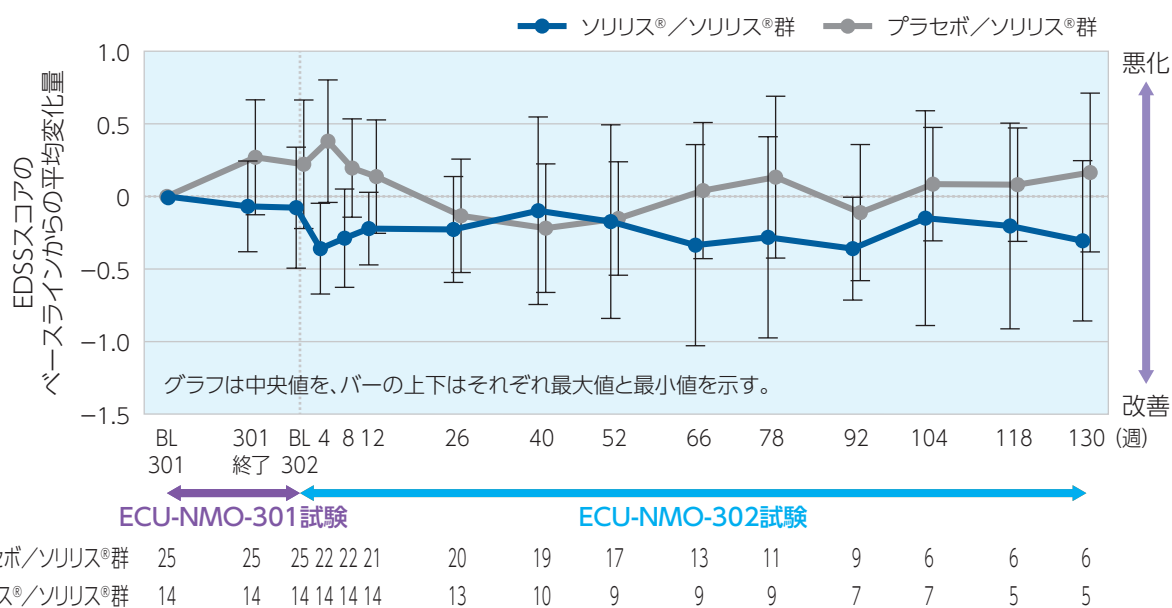
RAC判定による年間再発率の、過去 (ECU-NMO-301 試験の 24ヵ月前) の年間再発率に対する変化量は、中央値で -1.923 であり、有意な低下が認められました ($p < 0.0001$ 、Wilcoxon 符号順位検定)。

臨床試験成績 (NMOSD)

(3) 【参考情報】 EDSSスコアのベースラインからの変化量 (副次評価項目)

ECU-NMO-302試験のベースラインからのEDSSスコアの変化量の中央値 (最小、最大) は、26週時0 (-2.5、1.0) 及び52週時0 (-2.5、1.5) であった。

EDSSスコアのECU-NMO-301試験ベースラインからの変化 (継続試験FAS)



※：プラセボ/ソリス®群：ECU-NMO-301試験でプラセボ投与群に割付けられ、ECU-NMO-301試験の継続試験であるECU-NMO-302試験でソリス®が投与された群

※：ソリス®/ソリス®群：ECU-NMO-301試験でソリス®投与群に割付けられ、ECU-NMO-301試験の継続試験であるECU-NMO-302試験でソリス®が投与された群

はじめに

ソリス®について

髄膜炎・感染症

投与対象患者について
効果・効果及び

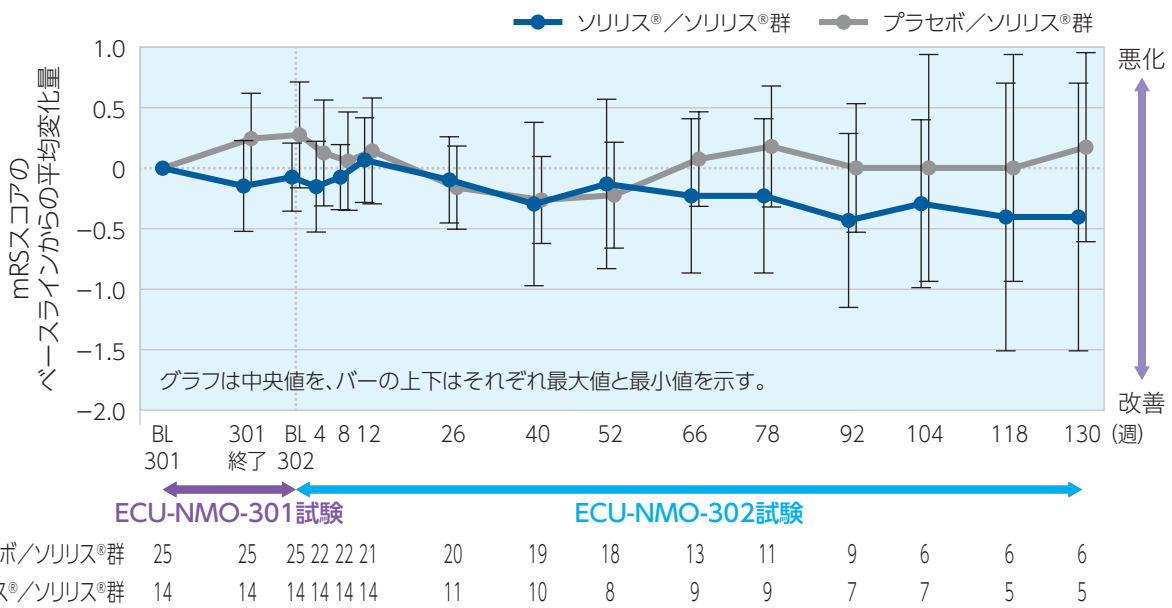
ソリス®の安全性

臨床試験成績 (DORIS)

(4)【参考情報】mRSスコアのベースラインからの変化量 (副次評価項目)

ECU-NMO-302試験ベースラインからのmRSスコアの変化量の中央値 (最小、最大) は、全体集団で26週時0 (-2、2) 及び52週時0 (-2、2) でした。

mRSスコアのECU-NMO-301試験ベースラインからの変化 (継続試験FAS)



- ※：プラセボ/ソリリス®群：ECU-NMO-301試験でプラセボ投与群に割付けられ、ECU-NMO-301試験の継続試験であるECU-NMO-302試験でソリリス®が投与された群
- ※：ソリリス®/ソリリス®群：ECU-NMO-301試験でソリリス®投与群に割付けられ、ECU-NMO-301試験の継続試験であるECU-NMO-302試験でソリリス®が投与された群

はつめい

ソリリス®にしろい

髄膜炎菌感染症
にしろい

投与対象患者にしろい
効果効果及び

ソリリス®の安全性
にしろい

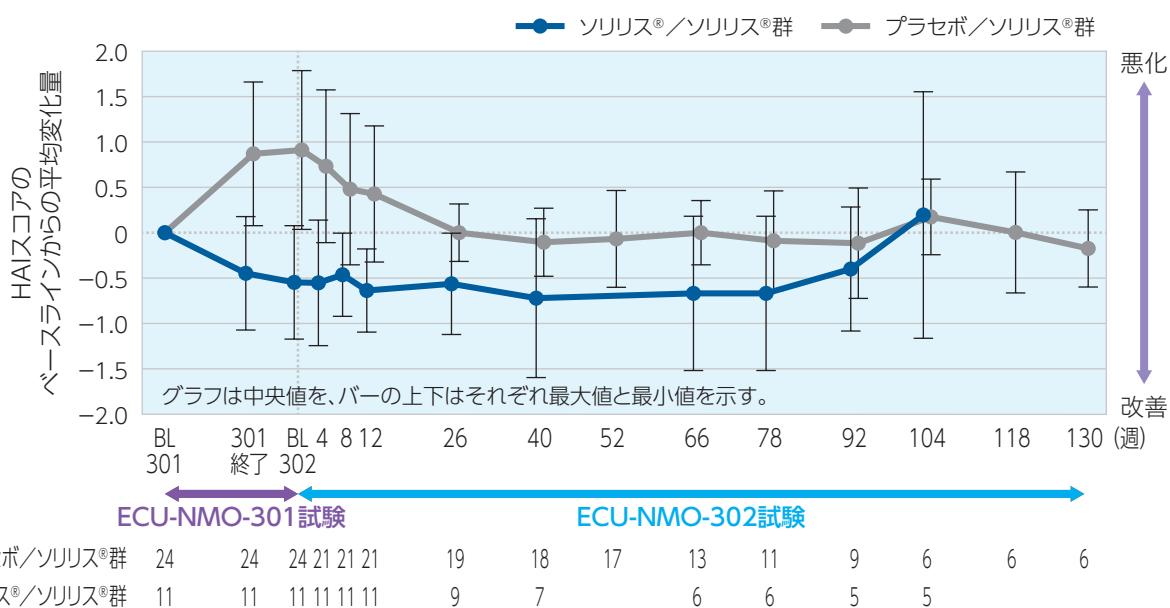
臨床試験成績
(NMO-302)

臨床試験成績 (NMOSD)

(5)【参考情報】 HAIスコアのベースラインからの変化量 (副次評価項目)

ECU-NMO-302試験ベースラインからのHAIスコアの変化量の中央値 (最小、最大) は、全体集団で26週時0 (-4、1) 及び52週時0 (-4、3) でした。

HAIスコアのECU-NMO-301試験ベースラインからの変化 (継続試験 FAS)



※：プラセボ/ソリス®群：ECU-NMO-301試験でプラセボ投与群に割付けられ、ECU-NMO-301試験の継続試験であるECU-NMO-302試験でソリス®が投与された群

※：ソリス®/ソリス®群：ECU-NMO-301試験でソリス®投与群に割付けられ、ECU-NMO-301試験の継続試験であるECU-NMO-302試験でソリス®が投与された群

はじめに

ソリス®について

髄膜炎・感染症

投与対象患者について
効果・効果及び

ソリス®の安全性

臨床試験成績
(DORIS)

(6)【参考情報】EQ-5D-3Lスコアのベースラインからの変化量 (副次評価項目)

ECU-NMO-302 試験ベースラインからのEQ-5D-3L VASスコアの変化量の中央値 (最小、最大) は、26週時プラセボ/ソリス®群では5 (-30、35)、ソリス®/ソリス®群では0 (-15、10)、52週時はそれぞれ0 (-30、40) 及び-3 (-80、20) でした。
また、ECU-NMO-302 試験のベースラインからのEQ-5D-3L Indexスコアの変化量の中央値 (最小、最大) は、26週時プラセボ/ソリス®群では0.02 (-0.4、0.3)、ソリス®/ソリス®群では0 (-0.02、0.2)、52週時はそれぞれ0 (-0.4、0.3) 及び0 (-0.3、0.2) でした。

- ※：プラセボ/ソリス®群：ECU-NMO-301 試験でプラセボ投与群に割付けられ、ECU-NMO-301 試験の継続試験であるECU-NMO-302 試験でソリス®が投与された群
- ※：ソリス®/ソリス®群：ECU-NMO-301 試験でソリス®投与群に割付けられ、ECU-NMO-301 試験の継続試験であるECU-NMO-302 試験でソリス®が投与された群

安全性

ECU-NMO-302 試験に移行した39例中27例 (69.2%) に副作用が認められ、主な副作用は鼻咽頭炎、尿路感染症の各12.8% (各5例) でした。このうち日本人症例では、5例中5例 (100%) にソリス®との因果関係が否定できないと判断された副作用が認められ、2例以上に発現したものは白血球減少症2例 (40%) でした。
重篤な有害事象は13例 (33.3%) に認められ、視神経脊髄炎スペクトラム障害3例 (7.7%)、尿路感染及び視神経炎が各2例 (各5.1%) 等でした。
投与中止に至った有害事象は、プラセボ/ソリス®群で1例 (シェーグレン症候群、自己免疫性甲状腺炎及びSLE悪化) に認められ、死亡及び髄膜炎菌感染症の発現はありませんでした。

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り))
- 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。

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酸素酵素(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り))
- 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)
- 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現れた場合には、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り)
- 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

マウスの胚・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(ヒトIgG2(γ2鎖)からなり、CH2部の残り及びCH3部(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・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

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

21.6 国内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。

[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)

