

使用の制限あり

2020年12月改訂（第16版）

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

<p>抗補体（G5）モノクローナル抗体製剤 エクリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤</p> <h1>ソリリス[®] 点滴静注 300mg</h1> <p>SOLIRIS[®] Eculizumab (Genetical Recombination) SOLIRIS[®] for Intravenous infusion 300mg</p>	
剤形	注射剤（バイアル）
製剤の規制区分	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）
規格・含量	1 バイアル（30mL）中 エクリズマブ（遺伝子組換え）300mg 含有
一般名	和名：エクリズマブ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Eculizumab（Genetical Recombination）（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日 2010年4月16日 薬価基準収載年月日 2010年6月11日 販売開始年月日 2010年6月14日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：アレクシオンファーマ合同会社 製造元：Alexion Pharmaceuticals, Inc.（米国）
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	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） 医療関係者向けホームページ http://www.soliris.jp

本 IF は 2020 年 12 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー 日本病院薬剤師会 ー

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきで

ある。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

目 次

<p>I. 概要に関する項目 1</p> <p>1. 開発の経緯 1</p> <p>2. 製品の治療学的特性 4</p> <p>3. 製品の製剤学的特性 5</p> <p>4. 適正使用に関して周知すべき特性 5</p> <p>5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 5</p> <p>6. RMPの概要 7</p> <p>II. 名称に関する項目 8</p> <p>1. 販売名 8</p> <p>2. 一般名 8</p> <p>3. 構造式又は示性式 8</p> <p>4. 分子式及び分子量 9</p> <p>5. 化学名（命名法）又は本質 9</p> <p>6. 慣用名、別名、略号、記号番号 9</p> <p>III. 有効成分に関する項目 10</p> <p>1. 物理化学的性質 10</p> <p>2. 有効成分の各種条件下における安定性 10</p> <p>3. 有効成分の確認試験法、定量法 10</p> <p>IV. 製剤に関する項目 11</p> <p>1. 剤形 11</p> <p>2. 製剤の組成 11</p> <p>3. 添付溶解液の組成及び容量 11</p> <p>4. 力価 12</p> <p>5. 混入する可能性のある夾雑物 12</p> <p>6. 製剤の各種条件下における安定性 13</p> <p>7. 調製法及び溶解後の安定性 14</p> <p>8. 他剤との配合変化 （物理化学的変化） 14</p> <p>9. 溶出性 14</p> <p>10. 容器・包装 14</p> <p>11. 別途提供される資材類 14</p> <p>12. その他 14</p>	<p>V. 治療に関する項目 15</p> <p>1. 効能又は効果 15</p> <p>2. 効能又は効果に関連する注意 15</p> <p>3. 用法及び用量 20</p> <p>4. 用法及び用量に関連する注意 22</p> <p>5. 臨床成績 24</p> <p>VI. 薬効薬理に関する項目 47</p> <p>1. 薬理学的に関連ある化合物又は 化合物群 47</p> <p>2. 薬理作用 47</p> <p>VII. 薬物動態に関する項目 50</p> <p>1. 血中濃度の推移 50</p> <p>2. 薬物速度論的パラメータ 55</p> <p>3. 母集団（ポピュレーション）解析 56</p> <p>4. 吸 収 58</p> <p>5. 分 布 58</p> <p>6. 代 謝 59</p> <p>7. 排 泄 59</p> <p>8. トランスポーターに関する情報 59</p> <p>9. 透析等による除去率 59</p> <p>10. 特定の背景を有する患者 59</p> <p>11. その他 59</p> <p>VIII. 安全性（使用上の注意等）に 関する項目 60</p> <p>1. 警告内容とその理由 60</p> <p>2. 禁忌内容とその理由 61</p> <p>3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 61</p> <p>4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 61</p> <p>5. 重要な基本的注意とその理由 62</p> <p>6. 特定の背景を有する患者に関する注意 62</p> <p>7. 相互作用 65</p> <p>8. 副作用 66</p> <p>9. 臨床検査結果に及ぼす影響 69</p>
---	--

10. 過量投与	69	2. その他の関連資料	85
11. 適用上の注意	69		
12. その他の注意	69		
IX. 非臨床試験に関する項目	71		
1. 薬理試験	71		
2. 毒性試験	71		
X. 管理的事項に関する項目	73		
1. 規制区分	73		
2. 有効期間	73		
3. 包装状態での貯法	73		
4. 取り扱い上の注意	73		
5. 患者向け資材	73		
6. 同一成分・同効薬	73		
7. 国際誕生年月日	73		
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	73		
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	74		
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	74		
11. 再審査期間	74		
12. 投薬期間制限に関する情報	74		
13. 各種コード	74		
14. 保険給付上の注意	74		
XI. 文 献	76		
1. 引用文献	76		
2. その他の参考文献	77		
XII. 参考資料	78		
1. 主な外国での発売状況	78		
2. 海外における臨床支援情報	82		
XIII. 備 考	85		
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報	85		

略語表

略語	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
aHUS	atypical hemolytic uremic syndrome	非典型溶血性尿毒症症候群
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
AQP4	aquaporin-4	アクアポリン 4
ARR	annualized relapse rate	年間再発率
AUC	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve	血漿 (血清/血液) 中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC0-inf	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve (time 0 to infinity)	血漿 (血清/血液) 中薬物濃度-時間曲線下面積 (0~無限大)
BMI	body mass index	体格指数 [体重 kg / (身長 m) ²]
C3	complement component 3	補体 C3
C5	complement component 5	補体 C5
CL	body clearance	クリアランス
CL/F	apparent body clearance	見かけのクリアランス
Cmax	maximal drug plasma (serum/blood) concentration	最高血漿 (血清/血液) 中薬物濃度
Cmin	minimum drug plasma (serum/blood) concentration	最低血漿 (血清/血液) 中薬物濃度
EDSS	Expanded Disability Status Scale	総合障害度スケール
EOS	end of study	試験終了
EQ-5D	European Quality of Life Health 5-item questionnaire	EuroQol 生活の質測定 5 項目法
FACIT-Fatigue	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue	慢性疾患患者の疲労評価スコア
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
gMG	generalized myasthenia gravis	全身型重症筋無力症
GPI	glycosylphosphatidylinositol	グリコシル-ホスファチジルイノシトール
HAI	Hauser Ambulation Index	—
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IST	immunosuppressive therapy	免疫抑制療法
Kel	elimination rate constant	消失速度定数
KFS	Kurtzke Functional System	—
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MG	myasthenia gravis	重症筋無力症
MG-ADL	Myasthenia Gravis Activities of Daily Living profile	—
MGC	Myasthenia Gravis Composite score	—
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America	米国重症筋無力症研究財団
MGFA-PIS	Myasthenia Gravis Foundation of America Post-intervention Status	—
MG-QOL 15	Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item scale	—
mRS	Modified Rankin Scale	—
MuSK	muscle-specific receptor tyrosine kinase	筋特異的チロシンキナーゼ
NMO	neuromyelitis optica	視神経脊髄炎
NMOSD	neuromyelitis optica spectrum disorder	視神経脊髄炎スペクトラム障害
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学
PE	plasma exchange	血漿交換

PI	plasma infusion	血漿輸血
PIG-A	phosphatidylinositol glycan-A	ホスファチシジルイノシトールグリカン-クラス A
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PNH	paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	発作性夜間ヘモグロビン尿症
QMG	Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity	—
QOL	quality of life	生活の質
RAC	Relapse Adjudication Committee	独立評価委員会
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
SDS-PAGE	Sodium dodecylsulfate polyacrylamide gel electrophoresis	ポリアクリルアミド電気泳動
STEC-HUS	Shiga toxin-producing <i>Escherichia coli</i> hemolytic uremic syndrome	志賀毒素産生性大腸菌による溶血性尿毒症症候群
T1/2	terminal elimination half-life	終末相消失半減期
TMA	Thrombotic Microangiopathy	血栓性微小血管症
TTP	Thrombotic Thrombocytopenic Purpura	血栓性血小板減少性紫斑病
V ₁	volume of distribution in the central compartment	中央コンパートメントの分布容積
VAS	visual analogue scale	視覚アナログスケール
V _c	volume of distribution in central compartment	中心コンパートメントの分布容積

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

＜発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制＞

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

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

そこで、PNH 患者の終末補体複合体を阻害することで、補体活性化による赤血球の破壊、つまり溶血を阻害することにより、PNH の主な臨床症状である溶血の抑制が可能になるという仮説を立てた。補体カスケードは 20 種類を超える血清タンパクからなるが、その中から補体阻害薬の標的として C5 を選択した⁶⁾。その理由は、①C5 の開裂によって、重要な炎症誘発分子（C5a）及び細胞溶解分子（C5b-9）が生じること、②3 種類の補体活性化経路のすべてが、C5 から C5a 及び C5b への開裂に収束すること、③PNH 赤血球表面に C5b-9 が結合すると、PNH の主要な臨床症状である血管内溶血が起こること^{1,2)}、④C5 の開裂による C5a 及び C5b-9 の産生を阻害しても、C3b を介したオプソニン化及び免疫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ことである。

C5 の開裂に対する阻害薬を開発するため、マウスを用いて抗ヒト C5 モノクローナル抗体を作製し、C5b-9 を介した赤血球溶解（溶血）に対する阻害能及び C5a 産生阻害能を指標としてスクリーニングし、ヒト補体成分 C5 に対して高い親和性及び特異性を示すマウス抗ヒト C5 モノクローナル抗体（m5G1.1mAb）を見出した。

免疫原性及びエフェクター機能を抑えるため、ヒトフレームワーク領域及びヒト定常領域にマウス相補性決定領域を移植して m5G1.1mAb をヒト化し、さらに Fc 受容体結合能及び補体活性化能を除去し、エクリズマブを作製した⁶⁾。エクリズマブは C5 の開裂による C5a 及び C5b の産生を完全に阻害し、終末補体活性を効果的に抑制した。ヒト C5 に対するエクリズマブの親和性は極めて高く、解離定数 (K_D) は 120pM であった。

エクリズマブの臨床評価は 1997 年に、当初、関節リウマチなど PNH 以外の疾患患者を対象として米国で開始され、忍容性が確認された。2002 年、英国において PNH 患者を対象としたパイロット試験（C02-001 試験）⁷⁾が開始された。2003 年、米国及び欧州において PNH を適応疾患とする希少疾病用医薬品に指定され、2004 年には主要な第Ⅲ相試験である C04-001 試験（TRIUMPH 試験）⁸⁾及び C04-002 試験（SHEPHERD 試験）⁹⁾を開始した。2006 年 9 月 15 日、米国において PNH を適応とし、PNH 患者の溶血の抑制を目的としたエクリズマブ（ソリリス[®]）の生物製剤承認申請を提出、翌 2007 年 3 月承認、同 4 月に米国で販売を開始した。2007 年 6 月に欧州で承認され、欧州各国でも販売が開始された。2019 年 10 月現在、米国、欧州各国、カナダ、オーストラリアなど 51 カ国で承認されている。

国内においては、2007年7月より海外臨床試験データを元に、第Ⅱ相臨床試験¹⁰⁾を日本人PNH患者を対象として、有効性、安全性に対する臨床試験を開始した。2008年8月、希少疾病用医薬品指定の申請を厚生労働省に行い、同12月22日に指定を受けた〔指定番号：(20薬)第220号〕。2009年3月に医薬品製造販売承認を申請し、2010年4月承認、6月発売に至った。2015年1月にはPNHは指定難病一覧に掲載された。

<非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制>

非典型溶血性尿毒症症候群 (atypical hemolytic uremic syndrome、以下 aHUS) は制御不能な補体活性化を特徴とする補体制御因子の異常による疾患である。aHUS は炎症及び血栓形成を促進し、血栓性微小血管障害を引き起こすことで、血小板減少及び内皮細胞の障害を特徴とする慢性的な血栓性の状態に苦しむ。その結果、生涯にわたる突然の血栓症、透析に至る腎機能不全及びその他の重度の血栓性微小血管障害によるリスクが上昇し、早期死亡に至る危険性が増大する。現時点で予後が極めて不良であり、診断後1年以内に末期腎疾患又は透析/死亡に至る確率が高い¹¹⁾。

治療法については、選択肢は極めて限られており、ほとんどの場合、血漿交換 (PE) / 血漿輸血 (PI) であるが、PE/PI の長期的なベネフィットを裏付けるデータは限られている。また、PE/PI は手のかかる処置であり、生活の質 (QOL) を低下させ、感染、アレルギー反応、血栓症及び静脈路の確保が困難になるリスクも伴う。小児患者が直面するリスクは成人患者よりも大きい¹²⁾。

Alexion 社は、他の病因を除外した後に aHUS と診断された成人及び12歳以上の青少年 aHUS 患者を対象とした、プロスペクティブな非盲検臨床試験の2試験¹³⁾ (C08-002A/B 試験：血漿療法抵抗性患者対象及び C08-003A/B 試験：血漿療法感受性患者対象) を開始した。加えて、エクリズマブ投与患者に対するレトロスペクティブ試験 (C09-001r) の一環として2007年～2009年12月31日までのデータを収集し、エクリズマブの安全性及び有効性を実証した。国内では、海外の臨床効果に基づき2011年4月以降、医師個人輸入による日本人 aHUS 患者救命のため本剤の投与がなされ、国内のエクリズマブの有効性・安全性データから、海外臨床試験成績を外挿する妥当性を裏付けた。

2011年9月に米国において、2011年11月欧州において本剤の aHUS 追加適応が承認され、2019年10月現在で世界の50ヵ国で承認されている。国内においては、2012年10月に aHUS の適応追加を申請し、2013年9月に承認された。2015年1月には aHUS は指定難病一覧に掲載された。

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

全身型重症筋無力症 (generalized myasthenia gravis : 以下全身型 MG) は極めて稀な疾患で、神経筋接合部の炎症とそれに伴う臨床所見が眼筋に限局されず、また眼筋障害の有無にかかわらず広く随意筋 (延髄、呼吸器、頭頸部、体幹又は末梢) に障害が及ぶ。日本では、経口免疫抑制薬として、経口ステロイドの他にタクロリムスとシクロスポリンのみが MG の治療薬として承認されている。また、これらの他に、抗コリンエステラーゼ薬や、血漿交換又は免疫グロブリン療法による治療が行われる。しかしながら、これら及び国内未承認の全身型 MG 治療薬 (アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、メトトレキサート、シクロホスファミドなど) による最善の治療を受けたにもかかわらず、重度の身体的障害による困難が持続する場合がある。MG の発症過程においては、神経筋接合部で生じる終末補体活性化を介した細胞障害と炎症反応が中心的な役割を果たしていることを踏まえると、終末補体に対する強力かつ選択的な阻害剤であるエクリズマブは、既存の治療を受けているにもかかわらず改善しない深刻な症状に難渋している全身型 MG 患者に治療上のベネフィットをもたらすと考えられ

る。

こうした背景から、エクリズマブは、欧州（2014年7月29日）及び米国（2014年6月12日）ではMGに対する希少疾病用医薬品の指定を受け、日本（2014年12月8日）では難治性全身型MGに対する希少疾病用医薬品の指定を受けた〔指定番号：（26薬）第358号〕。

エクリズマブの臨床開発は、「従来のMG治療法（抗コリンエステラーゼ薬、免疫抑制薬、長期の血漿交換又は免疫グロブリン療法）を適切に受けたにもかかわらず、臨床症状が持続する患者」と定義した難治性の全身型MG患者を対象に開始された。本臨床開発プログラムは、第Ⅱ相試験（C08-001試験）¹⁴、第Ⅲ相ヒポタル試験であるECU-MG-301試験（REGAIN試験）^{15,16}、ECU-MG-301試験の継続試験であるECU-MG-302試験（REGAIN継続試験）¹⁷で構成されていた。REGAIN試験及びREGAIN継続試験でエクリズマブの有効性と安全性が確認され、さらに同試験に含まれる日本人患者集団で同様のデータが得られた。

エクリズマブは2017年8月に欧州において「抗アセチルコリン受容体抗体陽性の難治性全身型重症筋無力症」を適応とし、2017年10月に米国において「抗アセチルコリン受容体抗体陽性の全身型重症筋無力症」を適応として承認され、2019年10月現在で世界の39ヵ国で難治性全身型MG又は全身型MGを適応症として承認されている。国内では「全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限り）」を適応症とし、2017年12月に承認された。

＜視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防＞

視神経脊髄炎スペクトラム障害（neuromyelitis optica spectrum disorder、以下NMOSD）は、極めて稀な重度の中樞神経系の自己免疫性炎症性疾患である。重度の視神経炎又は横断性脊髄炎の再発を特徴とし、再発を繰り返すことで神経障害が段階的に蓄積される¹⁸。同疾患は、疾病分類が経時的に変化している。当初、Devic病として報告され、本邦では従来、視神経脊髄型多発性硬化症（opticospinal multiple sclerosis:OSMS）と呼ばれていた患者集団も含まれるが¹⁹、1999年に初めてNMOと診断された71例の臨床症状がまとめられた⁶³。2004年に抗アクアポリン4（aquaporin-4、以下AQP4）抗体が発見されたことで疾患の理解が大きく進歩し、2006年にNMO診断基準が改訂された¹⁸。同時に抗体検査が利用可能となったことで更に広域の関連疾患が定義されたことから2007年にNMOとNMOSDに分類された²⁰。その後、2015年にInternational Panel for NMO Diagnosisにより診断基準が整備され、疾患名がNMOSDに統一された²¹。

これまでNMOSDに対する治療は、臨床上的経験や合意に基づき副腎皮質ステロイド及びその他の免疫抑制療法（IST）を含む支持療法が行われている。しかし、ISTを使用していても、多数の患者がさらなる永続的な神経学的損傷及び障害に至る再発を繰り返している^{22,23}。NMOSDは、血清中の抗AQP4抗体が中樞神経のアストロサイト表面に高発現しているAQP4に結合し、補体を活性化することにより引き起こされる補体依存性細胞傷害が主たる病態であることを踏まえると²⁴、終末補体活性化及びそれに付随する炎症を阻害するエクリズマブは、NMOSD患者にベネフィットをもたらすと考えられる。

NMOSDに対するエクリズマブの使用の概念実証（Proof of Concept）試験として、抗AQP4抗体陽性のNMOSD成人患者14例を対象に非盲検医師主導試験が行われた²⁵。その結果、エクリズマブ投与中の12ヵ月間で12例（86%）に再発が認められず、Expanded Disability Status Scale（以下、EDSS）スコアも改善した。エクリズマブ投与中止後の1年間でフォローアップ可能であった12例中7例で再発を認めなかった²⁵。NMOSDに対するエクリズマブの治療効果を示す予備的なエビデンスが得られたことから、抗AQP4抗体陽性のNMOSD患者の治療において、エクリズマブの有効性及び安全性を確立する臨床開発プログラムが開始された。

本臨床開発プログラムは、国際共同第Ⅲ相試験である ECU-NM0-301 試験 (PREVENT 試験)^{26, 27)}、及び ECU-NM0-301 試験の継続試験である ECU-NM0-302 試験 (PREVENT 継続試験)²⁸⁾で構成され、PREVENT 試験は完了、PREVENT 継続試験は現在継続中 (2019 年 11 月現在) である。ピボタル試験である PREVENT 試験の結果に加え、PREVENT 継続試験の中間解析において NMOSD 患者におけるエクリズマブの有効性及び安全性が確認され、さらに同試験に含まれる日本人患者集団で同様のデータが得られた。

エクリズマブの NMOSD の適応追加は、米国では 2019 年 6 月に、欧州では 2019 年 8 月に承認された。2019 年 10 月現在、世界の 33 カ国で承認されている。国内では、2019 年 3 月に NMOSD の適応追加を申請し、2019 年 11 月に承認された。

なお、エクリズマブは、米国 (2013 年 6 月 24 日)、欧州 (2013 年 8 月 5 日) 及び日本 [2014 年 11 月 20 日、指定番号: (26 薬) 第 353 号] において、NMOSD の治療薬として希少疾病用医薬品の指定を受けた。

2. 製品の治療学的特性

1) エクリズマブは、PNH、aHUS、全身型 MG 及び NMOSD の治療を目的としたヒト化モノクローナル抗体である。

(「I. 概要に関する項目 1. 開発の経緯」 p. 1~4 参照)

2) エクリズマブは、終末補体活性を阻害し、補体カスケードにおける補体タンパク C5 に対して高い親和性かつ特異的に結合することにより、C3b を抑制することなく C5 から C5a 及び C5b への開裂を阻害し、終末補体複合体の C5b-9 産生を抑制する (*in vitro*) 。

(「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 (2) 薬効を裏付ける試験成績」 p. 48~49 参照)

3) <発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血の抑制>

国内第Ⅱ相臨床試験において、エクリズマブの溶血阻害作用により、LDH 値の減少、濃厚赤血球の輸血単位数の減少、ベースラインからの LDH AUC の減少、PNH 赤血球数の増加、血漿遊離ヘモグロビン濃度の減少及び疲労の改善がみられ、ベースラインと比較して有意差が認められた。

(「V. 治療に関する項目」 p. 44 参照)

4) <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>

国内及び海外臨床試験において、エクリズマブ投与により血栓性微小血管症症状の迅速かつ持続的な減少、イベントの発生及びその治療介入頻度の減少、eGFR 値の上昇、血液学的正常化、QOL (FACIT-fatigue) スコアの上昇等をもたらすとともに、エクリズマブの忍容性は良好であった。

(「V. 治療に関する項目」 p. 44~46 参照)

5) <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) >

国際共同臨床試験 [ECU-MG-301 試験 (REGAIN 試験)、ECU-MG-302 試験 (REGAIN 継続試験)] において、エクリズマブ投与により日常生活動作プロファイル (MG-ADL)、身体機能、筋力及び易疲労性 (QMG)、臨床状態 (MGC)、QOL (MG-QOL 15) の改善が認められた。

(「V. 治療に関する項目」 p. 34~38 参照)

6) <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>

国際共同臨床試験 [ECU-NM0-301 試験（PREVENT 試験）、ECU-NM0-302 試験（PREVENT 継続試験）] において、エクリズマブ投与によりプラセボと比較して有意な再発リスクの低下が認められ、その有効性は PREVENT 試験の 3 年間を通して持続しており、それに続く PREVENT 継続試験においても認められた。

（「V. 治療に関する項目」 p. 38～41 参照）

7) 重大な副作用として髄膜炎菌感染症、infusion reaction が報告されている。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 8. 副作用 (1) 重大な副作用と初期症状」 p. 66～67 参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当しない。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	「I. 概要に関する項目 6. RMP の概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資料 ・医療従事者向け資料 適正使用ガイド ・患者向け資料 患者安全性カード 「～発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）患者さんへ～ ソリリスを投与される患者さんへ」 「補体制御異常による非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）でソリリスを投与される方へ」 「～全身型重症筋無力症（全身型 MG）患者さんへ～ ソリリスを投与される方へ」 「～視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）患者さんへ～ ソリリス治療で気を付けてほしいこと」	有
最新使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	有

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

<発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制>

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

21.3 本剤の投与が、発作性夜間ヘモグロビン尿症の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

<非典型溶血性尿毒症症候群における血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。

(2) 流通・使用上の制限事項

本剤の使用前に医療機関及び医師に本剤の適正使用に関する納入前の情報提供を行い、適正使用を確保するため、流通管理を実施している。

6. RMP の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
髄膜炎菌感染症(敗血症を含む) 非典型溶血性尿毒症症候群患者 における本剤投与中止による重 度の血栓性微小血管症 infusion reaction	発作性夜間ヘモグロビン尿症患者 における本剤投与中止による重篤 な溶血 感染症（髄膜炎菌感染症以外）	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ 特定使用成績調査（全身型重症筋無力症） ・ 特定使用成績調査（視神経脊髄炎スペクトラム障害）
有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ 医療従事者向け資材の作成（適正使用ガイド（全身型重症筋無力症、視神経脊髄炎スペクトラム障害）、患者安全性カード）と提供 ・ 患者向け資材の作成（ソリリスを投与される方へ（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）、ソリリス治療で気を付けてほしいこと（視神経脊髄炎スペクトラム障害）、患者安全性カード）と提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ソリリス[®]点滴静注 300mg

(2) 洋名

Soliris[®]

(3) 名称の由来

「Sol」はラテン語で「太陽」、「iris」はラテン語で「見る」を意味する。

これまで希少な難病と言われ研究が進まなかった状況に光を当て、現状が見えるようにするとともに、慢性的に経過する疾患であるため、将来にわたっても光を当て、先が見通せるように、との意味を込めて命名。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

エクリズマブ（遺伝子組換え）（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Eculizumab (Genetical Recombination) (JAN)

(3) ステム（Stem）

免疫調節 -li-

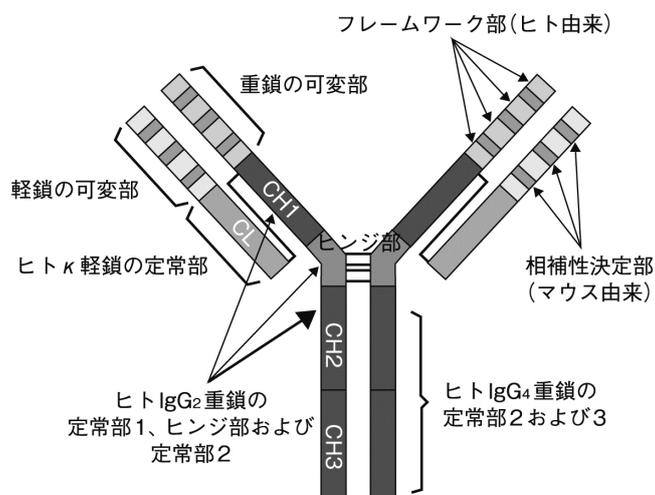
ヒト化抗体 -zumab

3. 構造式又は示性式

エクリズマブは、2分子のH鎖（448アミノ酸残基）及び2分子のL鎖（214アミノ酸残基）から構成されるヒト化IgG2/G4抗体で、H鎖の298番目のアスパラギン残基にN結合型糖鎖を有する糖タンパク質である。

エクリズマブのH鎖は、ヒトIgG2のH鎖の定常部1(CH1)、ヒンジ部及びそれに隣接する定常部2(CH2)の一部とヒトIgG4のH鎖のCH2の残り部分、及び定常部3(CH3)から構成される。L鎖はヒト κ 配列から構成される。可変部は、マウスモノクローナル抗体の相補性決定部(CDR)をヒト由来のフレームワーク部にグラフトして作製した。本抗体は、IgG2/G4で予想されるのと同様にジスルフィド結合により分子間結合している⁶⁾。

エクリズマブの基本構造概略図⁶⁾



4. 分子式及び分子量

H鎖の分子式 = $C_{2205}H_{3378}N_{576}O_{683}S_{19}$ (完全型)

L鎖の分子式 = $C_{1016}H_{1583}N_{271}O_{334}S_6$ (完全型)

エクリズマブの分子式 = $C_{6442}H_{9910}N_{1694}O_{2034}S_{50}$

エクリズマブの分子量 = 147,870

糖鎖及び翻訳後修飾を含まないタンパク質部分だけの理論分子量 = 145,235

5. 化学名 (命名法) 又は本質

本質: エクリズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト補体 C5 α 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 κ 鎖に由来する。また、H鎖定常部の CH1 部、ヒンジ部及び CH2 部の一部は IgG2 (γ 2 鎖) からなり、CH2 部の残り及び CH3 部は IgG4 (γ 4 鎖) からなる。エクリズマブは、マウス骨髄腫 (NS0) 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。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

h5G1.1-mAb

h5G1.1 G2/G4mAb

Anti-C5 抗体

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色澄明の液で、微粒子は認めない。

(2) 溶解性

該当しない。

(3) 吸湿性

該当しない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当しない。

(5) 酸塩基解離定数

該当しない。

(6) 分配係数

該当しない。

(7) その他の主な示性値

浸透圧：290～310mOsm/kg

pH：6.8～7.2

2. 有効成分の各種条件下における安定性

	保存条件	光	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	2～8℃	遮光	50mL 低密度ポリエチレン袋 横置き	24ヵ月間	変化なし
加速試験	20～25℃ 23～27℃	遮光	50mL 低密度ポリエチレン袋 横置き	6ヵ月間	変化なし

試験項目：性状（外観）、確認試験（ペプチドマップ）、浸透圧、pH、還元・非還元 SDS-PAGE（CBB 染色）、サイズ排除クロマトグラフィー、エンドトキシン、生菌数、C5 結合測定、溶血性、タンパク質濃度

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：①ペプチドマップ法（ペプチドマップ）

②液体クロマトグラフィー法（糖鎖プロファイリング）

③等電点電気泳動法

定量法：力価試験（C5 結合測定）

溶血性

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

静脈注射用溶液で用時希釈して用いる点滴静注製剤

(2) 製剤の外観及び性状

外観：微粒子を認めない

性状：無色澄明な液

(3) 識別コード

該当しない。

(4) 製剤の物性

pH：6.8～7.2

浸透圧比（生理食塩液対比）：約1（日局生理食塩液により希釈後（5mg/mL））

比重：1.006

(5) その他

該当しない。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

1 バイアル(ストッパー付)30mL 中の分量		
有効成分	エクリズマブ(遺伝子組換え)	300 mg
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。

(2) 電解質等の濃度

該当しない。

(3) 熱量

該当しない。

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない。

4. カ価

700,000~1,300,000BU/mg タンパク質 (A_{280})

エクリズマブの抗原物質であるヒト補体 C5 への特異的結合を利用した ELISA 法による。

5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤において確認された不純物はすべて原薬由来であり、製剤化に伴う分解生成物、すなわち有効成分の分解生成物又は有効成分と、添加剤もしくは直接容器/施栓との反応による新たな生成物は認められなかった。

- ① 細胞基材由来不純物：宿主細胞（マウス）由来の DNA 及び内因性タンパク質
- ② 細胞培養由来不純物：ウシ血清アルブミン
- ③ 精製工程由来不純物：プロテイン A
- ④ 目的物質由来不純物：凝集体、分解物

6. 製剤の各種条件下における安定性

長期保存試験、加速試験、苛酷試験概要

試験	温度	光	保存形態	保存期間	試験結果	
長期保存試験	2~8°C	遮光	30mL ガラスバイアル 正立及び倒立	36 ヶ月	36 ヶ月まで安定	
加速試験	20~25°C 及び 23~27°C	遮光	30mL ガラスバイアル 倒立	12 ヶ月	経時変化が認められ、 6 ヶ月間以降では一 部の試験項目で規格 値を逸脱した	
苛酷試験	高温 30~35°C 及び 35~39°C	遮光	30mL ガラスバイアル 正立	いずれも 72 時間	72 時間まで安定	
	低温 -2.5~0.7°C	遮光	30mL ガラスバイアル 正立	7 日間	7 日間まで安定	
	温度 サイクル	2~25°C	遮光	30mL ガラスバイアル 倒立	20~25°C (2 日間) →2~8°C (2~3 日間) を 3 サイクル	保存期間中は安定
		2~38°C	遮光	30mL ガラスバイアル 倒立	34~38°C (2 日間) →2~8°C (2~3 日間) を 3 サイクル	保存期間中は安定
		-25~25°C	遮光	30mL ガラスバイアル 倒立	-10~-25°C (2 日間) →20~25°C (24 時間) を 3 サイクル	保存期間中は安定
	光 1	成り行き温度	総照度： 150.88 万 lux・h (白色蛍光) 総照射エネルギー： 251.82W/m ² (近紫外)	一次包装のみ (遮光なし) 30mL ガラスバイアル 倒立	室内散光の 1 ヶ月間分 及び窓際太陽光 4 日間 分に相当	サイズ排除クロマト グラフィー、還元及び 非還元 SDS-PAGE で経 時変化が認められ、光 に弱い
	光 2	成り行き温度	同上	二次包装 (遮光あり) 30mL ガラスバイアル 倒立	同上	遮光すれば経時変化 は認められず、安定
振動	2~8°C	遮光	30mL ガラスバイアル 倒立	7 日間	7 日間まで安定	

製剤はガラスバイアルに充填し、密封した製剤であるため、安定性試験は湿度条件を管理せず、成り行きの湿度条件下で実施した。

試験項目：性状（外観）、確認試験（ペプチドマップ）、浸透圧、pH、還元・非還元 SDS-PAGE（CBB 染色）、サイズ排除クロマトグラフィー、エンドトキシン、無菌試験、不溶性微粒子・異物、C5 結合測定、タンパク質濃度

7. 調製法及び溶解後の安定性

調製法は「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 11. 適用上の注意」p. 69 参照。

溶解後の安定性：

点滴静注バッグ内又はガラス製ボトル内で、日局生理食塩液、日局ブドウ糖注射液（5%）又は日局リンゲル液のいずれかで希釈し、外観、還元及び非還元 SDS-PAGE、等電点電気泳動法、サイズ排除クロマトグラフィー、力価試験（C5 結合測定）、並びに溶血性の各試験を行ったところ、いずれの希釈液と混合した場合であっても、2～8℃及び 20～25℃で室内散光下 72 時間保存後も安定であった。

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし。

（添付文書「14.2 薬剤投与時の注意 14.2.2」p. 69 参照）

9. 溶出性

該当しない。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない。

(2) 包装

ソリリス点滴静注 300mg 30mL [1 バイアル]

(3) 予備容量

該当しない。

(4) 容器の材質

包装	バイアル	栓	密封シール
材質	無色ガラス (30mL)	シリコン処理テフロン® 仕上げのブチルゴム	ポリプロピレンフリップオフ キャップ付きアルミニウム

11. 別途提供される資材類

該当しない。

12. その他

本剤及び希釈した本剤のフィルター通過性・吸着性や輸液ラインへの吸着等は検討されていない。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制
- 非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制
- 全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）
- 視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防

（解説）

PNH に対する国内の臨床試験 [C07-001 試験 (AEGIS 試験)¹⁰⁾] 及び PNH に対する海外の臨床試験 [C04-001 試験 (TRIUMPH 試験)⁸⁾、C04-002 試験 (SHEPHERD 試験)⁹⁾] の結果を基に、海外での「効能又は効果」を踏まえて設定した。

aHUS に対する海外のプロスペクティブ試験 (C08-002A/B 試験、C08-003A/B 試験)¹³⁾、海外のレトロスペクティブ試験 (C09-001r 試験) 及び国内のレトロスペクティブ調査 (C11-004J 試験)、臨床試験 (C11-005J 試験) の結果を基に、海外での「効能・効果」を踏まえて設定した。

全身型 MG に対する第Ⅲ相国際共同臨床試験 [ECU-MG-301 試験 (REGAIN 試験)^{15,16)}、ECU-MG-302 試験 (REGAIN 継続試験)¹⁷⁾] 及び第Ⅱ相海外臨床試験 (C08-001 試験)¹⁴⁾ の結果、さらに国際共同臨床試験における日本人患者の結果を基に設定した。

NMOSD に対する第Ⅲ相国際共同臨床試験 [ECU-NMO-301 試験 (PREVENT 試験)^{26,27)}、ECU-NMO-302 試験 (PREVENT 継続試験)²⁸⁾] の結果を基に設定した。なお、指定難病では「視神経脊髄炎」が用いられていることから、視神経脊髄炎が含まれることがわかるよう「効能又は効果」に明記した。

2. 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]

<発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制>

- 5.2 フローサイトメトリー法等により検査を行い、発作性夜間ヘモグロビン尿症と確定診断された患者に投与を開始すること。
- 5.3 本剤を投与開始する際には、溶血のため赤血球輸血が必要と考えられ、今後も輸血の継続が見込まれる患者を対象とすること。
- 5.4 本剤による血栓塞栓症の抑制効果、腎機能改善効果及び延命効果は確認されていない。
- 5.5 本剤の急性溶血発作に対する改善効果は確認されていない。
- 5.6 本剤投与により PNH 赤血球クローンが増加するため、本剤を中止した場合に重篤な血管内溶血が認められるおそれがあることから、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤投与

の是非を慎重に検討し、適切な対象患者に対し投与を開始すること。

<非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制>

5.7 補体制御異常による非典型溶血性尿毒症症候群^{*}の患者に使用すること。

※「非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）診療ガイド 2015」（日本腎臓学会・日本小児科学会）を参考にすること。

5.8 二次性血栓性微小血管症の患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない（使用経験がない）。

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

5.9 本剤は、抗アセチルコリン受容体抗体陽性の患者に投与すること。

<視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防>

5.10 本剤は、抗アクアポリン4 抗体陽性の患者に投与すること。

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

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

（解説）

<効能共通>

5.1 本剤の作用機序は、補体 C5 の開裂を阻害し、終末補体複合体 C5b-9 の生成を抑制すると考えられるが、同じ莢膜形成細菌でも本剤投与による感染症の発現リスクは以下に示したように一律ではなく、髄膜炎菌の明確な感染リスクの上昇（警告、禁忌等への記載状況参照）及び肺炎球菌、インフルエンザ菌等の潜在的リスクの上昇を注意喚起するために本項を設定した。

・髄膜炎菌

本剤の作用機序から、髄膜炎菌の免疫にかかわる終末補体複合体の形成が阻害され、髄膜炎菌感染症の感染リスクが上昇する。PNH 患者を対象とした海外臨床試験 195 例では、実施国で使用可能な髄膜炎菌ワクチン接種後に本剤を投与し、接種ワクチンと異なった型の髄膜炎菌性敗血症を 2 例発症した²⁹⁾。

2020 年 4 月 1 日時点の製造販売後安全性情報では、本剤への曝露は全世界で約 58,170.5 人年であり、髄膜炎菌感染症は 173 症例/200 件報告されている。これは全世界で 100 人年あたり 0.30 の報告率となる。また、これら髄膜炎菌感染症の報告事象名及び血清型の内訳を以下の表に示す。

製造販売後において報告された髄膜炎菌感染症の内訳（MedDRA 基本語別）

MedDRA 基本語	報告件数
髄膜炎菌性敗血症	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

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12の血清型に分類される。最も侵襲的な髄膜炎菌感染症は、A、B、C、W、X、及びY型の髄膜炎菌によって引き起こされる³⁰⁾。国内では、侵襲的な髄膜炎菌感染症のうち、Y型によるものが42%、C型、B型及びW型によるものがそれぞれ12%、7%及び3%を占めると言われている³¹⁾。

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

・肺炎球菌、インフルエンザ菌

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

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

<発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制>

5.2 PNHは国内に患者が430名（平成10年度調査）と厚生労働省の班研究で報告された希少疾患である。本疾患は後天的な遺伝子異常による赤血球表面上のGPIアンカー型終末補体制御因子のCD59の欠損によるものであることが解明され、このGPIアンカーの欠損を測定するフローサイトメトリ法をはじめとして確定診断をする診断方法が確立しつつある。本剤による治療は、CD59の欠損による補体を介した血管内溶血を特異的に抑制する対症療法であり、その作用機序から長期に渡り本剤を投与する必要がある。そのため、本剤による治療は、PNHと「確定診断」された患者に対して長期の治療継続を前提として開始すべきであることから、国内及び海外の臨床試験における患者の組み入れ基準を参考に、注意喚起のために本項を設定した。

5.3 国内及び海外の臨床試験の患者組み入れの基準、英国等の適応症の記載等を参考に、本剤の長期に治療継続する必要がある特性を考慮して、临床上の有益性が潜在的リスクを上回る患者に投与するよう注意喚起するために本項を設定した。

5.4 本剤の投与により、国内及び海外の臨床試験における本剤の主要有効性評価項目として、LDH値の低下、ヘモグロビン値安定化、濃厚赤血球輸血単位数の減少が認められ、本疾患における溶血の抑制効果が「効能又は効果」として認められた。臨床試験の中で、血栓塞栓症の予防³²⁾及び腎機能改善²⁹⁾も検討され改善が認められているが、副次的効果としての検討であり、本剤による溶血

の抑制、貧血の改善が血栓塞栓症の発現頻度及び腎障害、ひいては最終的な生命予後の改善に結びつくことが確認されたとは言えない。本項目は、承認時点で明確な効果を示すには情報が不足していることを明記し、製造販売後調査等において血栓塞栓症の発現の有無や血液凝固阻止剤の併用状況その他リスク因子等に関する情報を積極的に収集し、検討した上で医療現場へ情報提供するための注意喚起を促すために設定した。

5.5 PNH 患者では感染及び外傷等に伴って急性溶血発作が発現することが知られている。本剤は、PNH の慢性溶血に対する効果は認められているが、急性溶血発作を主要評価項目とした臨床試験はなく、PNH 患者を対象とした臨床試験においても、感染及び外傷を伴う急性溶血発作の発現後に本剤を投与した患者はいない。海外での製造販売後の使用経験では、出産後に急性溶血発作が発現したため本剤が投与され、投与後には LDH 値及び腎機能が正常化した事例が報告されている³³⁾。理論的には、急性溶血発作時も非発作時と同様の有効性は期待できるものの、使用経験は非常に限られ²³⁾情報が不足していることから、急性溶血発作時の治療を目的として本剤の投与を推奨するものではない。製造販売後調査で同様の使用が確認された場合には、積極的に情報を収集し、必要に応じ急性溶血発作時の対応について情報提供するための注意喚起のために本項を設定した。

5.6 本剤を投与された患者の血管内には溶血が阻止された PNH タイプⅢ赤血球クローンが蓄積し、その存在比が増加するため (TRIUMPH 試験⁸⁾ と SHEPHERD 試験⁹⁾ の併合における PNH タイプⅢ赤血球の割合<中央値> : ベースライン 31.7%、8 週後 46.5%及び 26 週後 51.5%)、本剤の投与を中止した際に重篤な溶血が発現する可能性がある。PNH 患者を対象とした国内及び海外の臨床試験では効果不十分、有害事象の発現等により 13 例が投与を中止している。また、国内の製造販売後では、110 例の投与中止が報告され、投与中止後 8 週間の情報を入手しており、海外の製造販売後では、67 例の投与中止例が報告されており、51 例で投与中止後の情報を入手している。投与中止後の「重篤な溶血」の定義を、事象発現時の LDH 値がベースラインを超え、かつ、以下のいずれかに該当する場合とする。

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

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

<非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制>

5.7~5.8 aHUS は非常に稀な疾患であり、発生の特徴は明らかではない。補体カスケードの第 2 経路で補体制御タンパクをコードする遺伝子の変異及びこれらのタンパクに対する中和抗体の存在などの変異が確認されている。現在までに 10 以上の異なる遺伝子で変異が特定されているが、aHUS 患者の約 50~60%にのみ変異が認められているため aHUS の診断には特定の変異の診断は必要とされていない。本邦では 2013 年に日本腎臓学会、日本小児科学会で作成された aHUS の診断

基準 [2016 年に非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) 診療ガイド 2015 として改訂] があり、志賀毒素による HUS (STEC-HUS)、ADAMTS13 の活性低下による血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)、二次性 TMA (代謝異常症、感染症、薬剤性、自己免疫性疾患、悪性腫瘍、HELLP 症候群、移植後等による TMA) 以外の血栓性微小血管障害と定義され、①微小血管症性溶血症性貧血、②血小板減少、③急性腎障害を三主徴とすると定義された。この診療ガイド 2015 に基づいて診断された患者を対象と定義している。

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

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

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

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

<視神経脊髄炎スペクトラム障害 (視神経脊髄炎を含む) の再発予防>

5.10 NMOSD 患者における病態生理学的な補体活性化の役割に基づき、本剤の投与を抗 AQP4 抗体陽性視神経脊髄炎スペクトラム障害の患者に限定する。NMOSD 患者において、補体の活性化は疾患発症の主要な決定因子である。抗 AQP4 抗体が、中枢神経系のアストロサイト表面に高発現している AQP4 水チャネルに結合すると、免疫グロブリン G (IgG) の六量体の集積が生じる結果、補体 C1 が動員、活性化され、補体の活性化が炎症カスケードを誘起し、血液脳関門の透過性上昇及びアストロサイトの壊死を誘発する。この過程で形成される病変は NMOSD の特徴を示しており、抗 AQP4 抗体及び補体が陽性である。本剤は、終末補体活性化及びそれに付随する炎症を阻害する。第Ⅲ相国際共同臨床試験 [ECU-NMO-301 試験 (PREVENT 試験)] では、補体介在性 NMOSD (抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD) 患者を対象とし、初回再発までの期間は本剤投与群とプラセボ群との間で統計学的に有意差が認められ、安全性の結果は他の適応症での安全性プロファイルと一致していた。以上から抗 AQP4 抗体陽性の患者に対し本剤の有効性及び安全性が確認された。

5.11 ECU-NMO-301 試験及び ECU-NMO-302 試験は、2006 年の診断基準¹⁸⁾に基づき NM0 と診断された患者

又は2007年の基準²⁰⁾に基づき NMOSD と診断された患者を対象としていた。その後、診断基準は統一が提案され²¹⁾、日本国内学会での診療ガイドラインに反映されていることから、本剤投与の対象とする NMOSD 患者は「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017」¹⁹⁾（日本神経学会）の診断基準を参考にするよう設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

<発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制>

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

<非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制>

通常、エクリズマブ（遺伝子組換え）として、下記の用法・用量で点滴静注する。

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

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

(解説)

本剤は、日局生理食塩液、日局ブドウ糖注射液（5%）又は日局リンゲル液で希釈して用いる。希釈後の静注溶液の最終濃度は 5mg/mL とする。溶解の際は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して緩やかに混和し（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）、希釈した液を投与前に室温になるまで放置する。投与の際は、独立した点滴ラインより、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。（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 11. 適用上の注意」p. 69 参照）
本剤は、点滴静注以外の投与、他の薬剤と混注ができないこと、海外の添付文書で、投与方法欄の注意として記載されていること、及び 18 歳未満の投与時間の規定は、国内で実施した aHUS の臨床試験の投与方法に従って、特に循環体液の少ない乳児・幼児などで体液増加の急激な負荷を下げるために設定した。（米国の添付文書では、小児患者に対して 1～4 時間の設定がある。欧州の製品概要では副作用が発現した場合の対策として、12 歳以上で 2 時間、12 歳未満で 4 時間を超えない範囲で注射速度を下げる旨の規定がある。）

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

<発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制>

血清中 C5 濃度、標的に対する本剤の飽和能及び効果的な終末補体活性阻害能、クリアランス、その他の PD パラメータを考慮して本剤の投与量を選択したところ、血清中の本剤濃度が約 35 μ g/mL を上回ると終末補体活性が効果的に阻害された⁷⁾。本剤の血清中濃度と PNH 患者の血管内溶血には密接な負の相関がみられ、血清中トラフ濃度を 35 μ g/mL 以上に維持することの重要性が強調された。

本投与レジメンは、本剤の血清中トラフ濃度が約 35 μ g/mL を上回るまで速やかに上昇させることを目的としており、それによって標的である C5 が飽和されて終末補体活性が阻害されるため、終末補体を介した血管内溶血が抑制される。大多数の患者において導入期終了時に終末補体活性阻害が達成されたことが *in vitro* 溶血アッセイで確認された。長期に投与された場合のエクリズマブのクリアランスは比較的緩やかであり、半減期が長い⁸⁾ため、C04-001 試験⁸⁾、C07-001 試験¹⁰⁾及び C04-002 試験⁹⁾において導入期の後に 14 \pm 2 日間の投与間隔で本剤を投与した場合でも、血清中トラフ濃度の中央値は、それぞれ 72.9 μ g/mL 以上、99.2 μ g/mL 以上及び 82.5 μ g/mL 以上に維持された。また、臨床試験における安全性、及び有効性データから、本投与レジメンを使用した場合に本剤の用量依存的毒性又は蓄積性は認められなかった。

<非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制>

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

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

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

<視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防>

ECU-NMO-301 試験 (PREVENT 試験) の開始に先立ち、aHUS 患者を対象とした試験で得られた PK/PD データを用いた定量的モデリング及びシミュレーションより、本用法・用量 (900/1200mg) を選択した。本用法・用量 (900/1200mg) では、終末補体の急速、完全かつ持続的な阻害により、NMOSD 患者において再発リスクは最小限に抑えられ、不可逆にもなり得る神経障害の段階的な蓄積は抑制されることが

予測された。初回用量の点滴終了時に、ほぼ全ての NMOSD 患者で終末補体は完全阻害され (0.5 μ g/mL 未満の遊離型 C5 又は 20%未満の溶血)、投与期間全体にわたり持続した。この結果は全身型 MG 患者を対象とした第Ⅲ相試験の結果と一致した。さらに、PREVENT 試験において、有意なエクリズマブ投与効果が有効性の主要評価項目で認められ、有効性の副次評価項目ではプラセボ群を上回る良好な効果が認められた。PK モデリング及び PK/PD 分析を統合して行った結果、本用法・用量 (900/1200 mg) により、ほぼ全ての NMOSD 患者で急速、完全かつ持続的な終末補体阻害が達成された。さらに、許容可能な安全性と共に有効性が達成されたことで、NMOSD の治療におけるエクリズマブの用法・用量 (900/1200 mg) の望ましいベネフィットとリスクが示された。データ全体を踏まえ、成人 NMOSD 患者を対象とした本用法・用量 (900/1200 mg) が設定された。

4. 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	300 mg	1 回につき 300 mg	施行後 60 分以内
	600 mg 以上	1 回につき 600 mg	
新鮮凍結血漿輸注	300 mg 以上	1 回につき 300 mg	施行 60 分前

(解説)

<発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制>

7.1 本剤の血中濃度が低下して溶血抑制効果が解除されると、血液中に蓄積された PNH 赤血球 (タイプⅢ) クローンにより、急性の溶血発作が誘発される可能性がある³⁴⁾。さらに、本剤の血中濃度が低下する原因として、感染症、外傷等による補体活性化も影響する。急性の溶血発作が発現した場合及び発現するリスクが高い場合には、溶血を抑制する最適な投与間隔を遵守 (選択) することが重要であることを注意喚起するために設定した。

(「V. 治療に関する項目 3. 用法及び用量」の<発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制>の解説 p. 21 参照)

7.2 PNH 患者を対象とした国内¹⁰⁾及び海外の臨床試験⁸⁾において、血管内溶血の指標である LDH 値は、本剤投与開始 2 週間には正常値近くまで低下することが認められた。したがって、本剤投与開始 2 週までに本剤投与による LDH 値の低下が認められない症例に対しては、その時点で投与継続の要否を検討する必要がある。国内の臨床試験の効果不十分例 2 例の投与中止例では、中止後に溶血の有害事象は報告されなかったが、本剤投与により PNH 赤血球 (タイプⅢ) クローンが増加^{8, 10)}するため、理論的には本剤投与を中止した場合に重篤な血管内溶血が認められるおそれが否定できない。投与開始だけでなく継続の要否についても十分に検討して対処する必要性を注意喚起するために設定した。

<非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制>

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

(「V. 治療に関する項目 3. 用法及び用量」の<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>の解説 p. 21 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り) >

7.4 全身型 MG の患者では、本剤の血中濃度低下により症状悪化が認められる可能性があるため、本剤の作用機序及び利用可能な臨床データに基づき、投与間隔を遵守するよう設定した。

7.5 難治性の全身型 MG 患者を対象とした本剤の第Ⅲ相国際共同臨床試験 [ECU-MG-301 試験 (REGAIN 試験)] では、ほとんどの治療反応例で投与開始後 12 週までに症状の改善が得られたため、本剤投与開始 12 週間までに症状の改善が認められない患者では、投与中止の検討が必要と考え、本項を設定した。

<視神経脊髄炎スペクトラム障害 (視神経脊髄炎を含む) の再発予防>

7.6 他の適応症と同様、本剤の血中濃度低下により再発のおそれがあるため、投与間隔を遵守するよ

う設定した。

- 7.7 本剤の投与前と比較して再発の頻度の減少が認められず、本剤の効果が認められないと考える場合は、本剤を継続することのリスク及びベネフィットを考慮した上で投与中止を検討することが必要と考えることから設定した。

＜非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制、全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）及び視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防＞

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

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

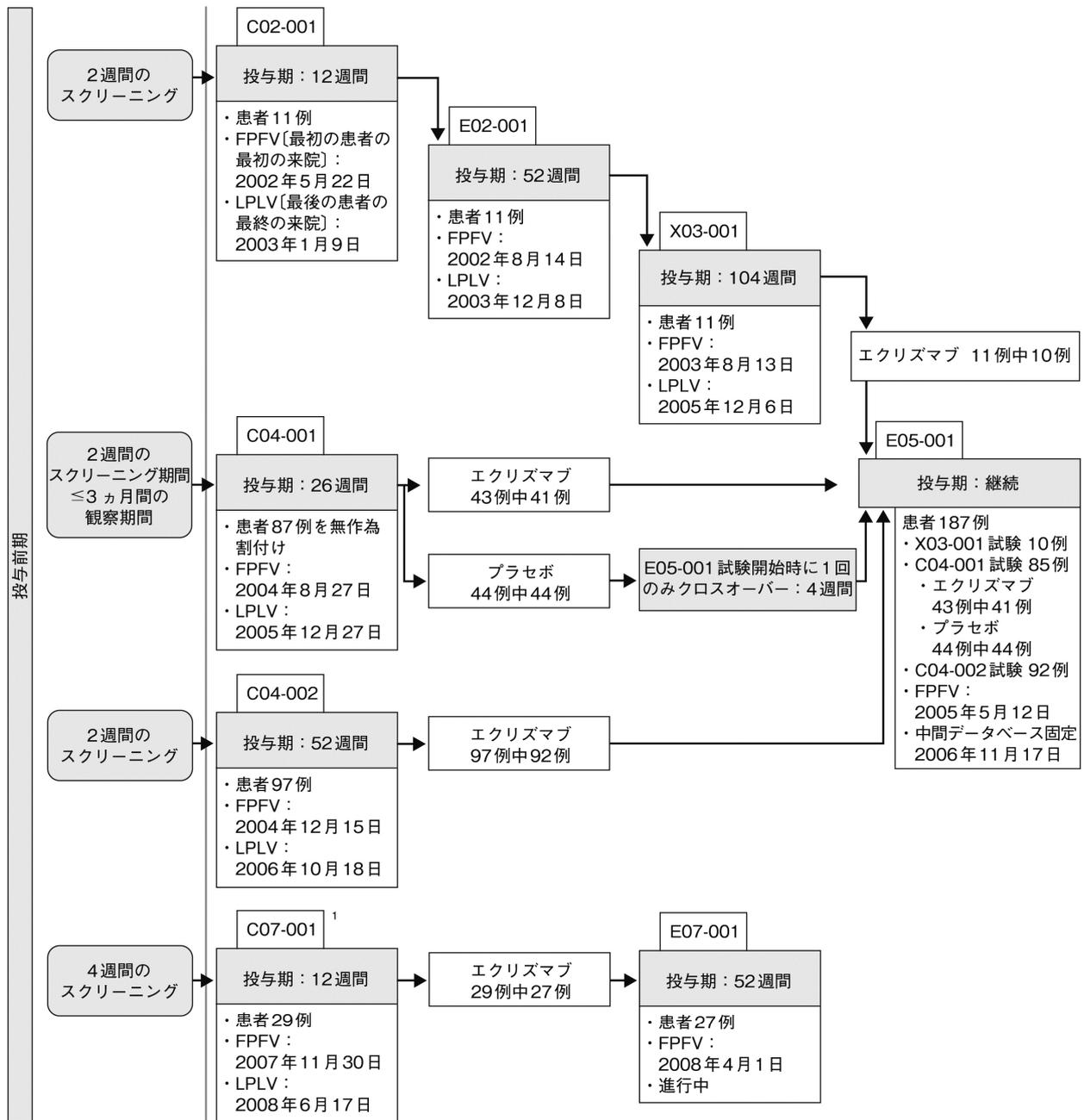
＜発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制＞

評価資料

試験の種類	試験番号	試験の相	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬・用法・投与経路	患者数		投与期間
						本剤	プラセボ	
PNH 患者を対象とした無作為化試験	C04-001 ⁸⁾	第Ⅲ相	安全性及び有効性 母集団 PK	二重盲検、 プラセボ対照	プラセボ又は本剤 600mg を週 1 回×4 回点滴静注の後、投与 5 週目に 900mg を点滴静注、その後、900mg を 14±2 日ごとに 1 回点滴静注	43	44	26 週間
PNH 患者を対象とした非無作為化試験	C07-001 ¹⁰⁾ 注)	第Ⅱ相	安全性及び有効性 母集団 PK	オープンラベル	本剤 600mg を週 1 回×4 回点滴静注の後、投与 5 週目に 900mg を点滴静注、その後、900mg を 14±2 日ごとに 1 回点滴静注	29	該当せず	12 週間
	E07-001 ³⁵⁾	第Ⅱ相	長期的な安全性及び有効性 PK/PD	オープンラベル C07-001 試験の継続投与試験		27	該当せず	52 週間
	C02-001 ⁷⁾	第Ⅱ相	安全性及び有効性 PK/PD	オープンラベル		11	該当せず	12 週間
	E02-001 ³⁴⁾	第Ⅱ相	長期的な安全性	オープンラベル C02-001 試験の継続投与試験		11	該当せず	52 週間
	X03-001	第Ⅱ相	長期的な安全性	オープンラベル E02-001 試験の継続投与試験		11	該当せず	104 週間
	C04-002 ⁹⁾	第Ⅲ相	長期的な安全性及び有効性	オープンラベル		97	該当せず	52 週間 (投与 26 週目に中間解析)
E05-001 ^{29, 32)}	第Ⅲ相	長期的な安全性及び有効性	オープンラベル X03-001 試験、 C04-001 試験、 C04-002 試験の継続投与試験	187	該当せず	最長 3 年以上		

注) 日本で実施されたブリッジング試験

臨床試験模式図



1：日本で実施されたブリッジング試験

引用文献：C04-001⁸⁾、C07-001¹⁰⁾、C02-001⁷⁾、E02-001³⁴⁾、C04-002⁹⁾、E05-001^{29, 32)}

< 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 >

評価資料

試験の種類	試験番号	試験国	試験の相	試験の目的	試験デザイン	評価項目	患者数	投与期間
aHUS 患者を対象とした非無作為化試験	C08-002A/B ¹³⁾	海外	第Ⅱ相	有効性及び安全性	プロスペクティブオープンラベル多施設共同試験	主要評価項目：血小板数の変化、評価項目：血液学的正常化、血栓性微小血管症完全奏効率、PK/PD、他	17 例	26 週間
	C08-003A/B ¹³⁾	海外	第Ⅱ相	有効性及び安全性	プロスペクティブオープンラベル多施設共同試験	主要評価項目：血栓性微小血管症のイベントフリー達成 評価項目：血漿療法の回避、PK/PD、他	20 例	26 週間
	C11-005J	日本	第Ⅱ相	有効性及び安全性	プロスペクティブオープンラベル多施設共同試験	主要評価項目：血漿療法の中止、血小板数の変化、腎機能改善・維持、PK/PD、他	3 例	12 週間

参考資料

試験の種類	試験番号	試験国	試験の相	試験の目的	試験デザイン	評価項目	患者数	投与期間
レトロスペクティブ調査	C09-001r	海外	レトロスペクティブ	有効性及び安全性	レトロスペクティブオープンラベル多施設共同試験、観察、非介入試験	血小板数の変化、血栓性微小血管症の介入率・イベントフリー・寛解率、LDH と eGFR の変化、PK/PD、他	15 例	平均 31 週間
	C11-004J	日本	レトロスペクティブ	有効性及び安全性	レトロスペクティブ	主要評価項目：血小板数の変化、血液学的正常化、PK/PD、他	2 例	46 週間、54 週間

< 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） >

評価資料

試験の種類	試験番号	試験国	試験の相	試験の目的	試験デザイン	評価項目	患者数	投与期間
難治性の全身型 MG 患者を対象とした無作為化試験	C08-001 ¹⁴⁾	米国、英国	第Ⅱ相	有効性及び安全性、PK/PD	無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー多施設共同パイロット試験	主要評価項目：QMG 副次評価項目：MG-ADL、MGFA-PIS、NIF、SF-36	14 例	各 16 週間のクロスオーバー
	ECU-MG-301 ^{15,16)}	日本を含む 17 カ国	第Ⅲ相	有効性及び安全性、PK/PD	無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間多施設共同試験	主要評価項目：MG-ADL 副次評価項目：QMG、MGC、MG-QOL15	125 例（うち日本人 11 例）	26 週間
難治性の全身型 MG 患者を対象とした非無作為化試験	ECU-MG-302 ¹⁷⁾	日本を含む 17 カ国	第Ⅲ相	長期的な安全性及び有効性、PK/PD	非盲検多施設共同試験（ECU-MG-301 試験の継続試験）	主要評価項目：MG-ADL 副次評価項目：QMG、MGC、MG-QOL15	117 例（中間解析）	本剤が難治性の全身型 MG 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、又は最長 4 年間のいずれか短い方の期間

＜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＞

評価資料

試験の種類	試験番号	試験国	試験の相	試験の目的	試験デザイン	評価項目	患者数	投与期間
NMOSD 患者を対象とした無作為化試験	ECU-NMO-301 ^{26, 27)}	日本を含む 18 カ国	第Ⅲ相	有効性及び安全性、PK/PD	無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間多施設共同試験	主要評価項目：独立評価委員会 (RAC) 判定による初回再発までの期間 副次評価項目：独立評価委員会判定による ARR、EDSS、mRS、HAI、EQ-5D-3L	143 例 (うち日本人 14 例)	再発又は試験終了まで (23 例に再発が確認されるまで)
NMOSD 患者を対象とした非無作為化試験	ECU-NMO-302 ²⁸⁾	日本を含む 15 カ国	第Ⅲ相	長期的な安全性及び有効性、PK/PD	非盲検多施設共同試験 (ECU-NMO-301 試験の継続試験)	主要評価項目：試験担当医師判定による ARR 副次評価項目：EDSS、mRS、HAI、EQ-5D-3L	39 例 (うち日本人 5 例) ※中間解析	本剤が 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、又は最初の登録から最長 5.5 年後のいずれか早い時期まで

(2) 臨床薬理試験

忍容性試験

＜発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制＞

1) 単回投与

・ C97-001-01 試験³⁶⁾ (参考：海外データ)

関節リウマチ患者 32 例に対し、本剤を 0.1、0.3、0.75、2.0、4.0 及び 8.0mg/kg を、10 例にプラセボを単回投与した。その結果、全有害事象及び感染に関連した有害事象の全体的な発現率は、本剤群とプラセボ群で同程度であり、投与量に関連した有害事象発現率の増加は認められなかった。関節リウマチ患者に対して、本剤 0.1～8.0mg/kg 単回静脈内投与の安全性が明らかになった。

2) 反復投与

・ C02-001 試験⁷⁾ (参考：海外データ)

輸血が必要な溶血性 PNH 患者で、髄膜炎菌ワクチンの接種を受けた 11 例を対象に、本剤 600mg を週 1 回 4 週間及び 5 週目に 900mg を投与し、その後 2 週間ごとに 900mg を 3 回、計 8 回投与した。その結果、本剤の反復投与は、PNH 患者において安全性かつ忍容性が良好であることが示された。

6. 用法及び用量 (抜粋)

＜発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制＞

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

＜非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制＞

1) 単回投与

該当資料なし。

2) 反復投与

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移 (2) 臨床試験で確認された血中濃度 2) 反復投与試験 <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>」 p. 53～54 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）＞

1) 単回投与

該当資料なし。

2) 反復投与

「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移 (2) 臨床試験で確認された血中濃度 2) 反復投与試験 ＜全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）＞」 p. 54 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＞

1) 単回投与

該当資料なし。

2) 反復投与

「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移 (2) 臨床試験で確認された血中濃度 2) 反復投与試験 ＜視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防＞」 p. 54 参照。

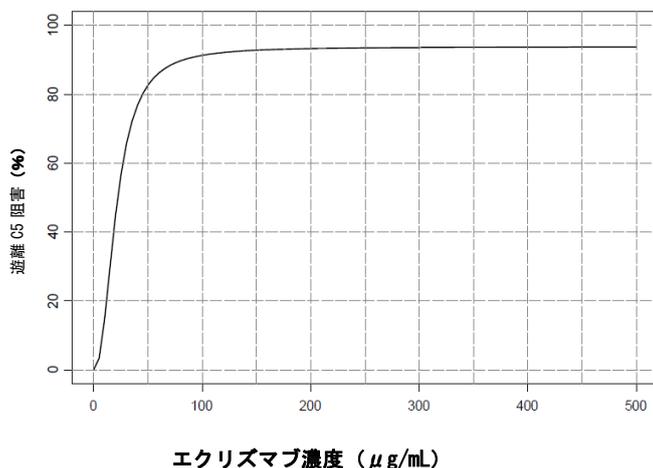
薬力学的試験

1) 非典型溶血性尿毒症症候群患者における遊離 C5 阻害作用（参考：海外データ）

非典型溶血性尿毒症症候群患者 57 例 (C08-002A/B 試験 17 例¹³⁾、C08-003A/B 試験 20 例¹³⁾、C09-001r 試験 20 例) に推奨用法・用量にて投与して得た血清中エクリズマブ濃度と終末補体活性阻害との関連を遊離 C5 濃度を測定することで求めた。その結果、血清中エクリズマブ濃度と残存遊離 C5 濃度との間には非常に強い相関関係があり、濃度が 50 μ g/mL を超え上昇するにつれて遊離 C5 濃度は有意に低下し、100 μ g/mL を超えると遊離 C5 濃度はゼロに近くなった。すべての aHUS 患者で、エクリズマブの血清中最小濃度である 50~100 μ g/mL は、遊離 C5 濃度に対するほぼ完全かつ持続的な阻害 (91%~94%) に十分であった (図)。

(「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移 (2) 臨床試験で確認された血中濃度 2) 反復投与試験」 p. 54参照)

血清中エクリズマブ濃度と遊離C5阻害の関係



2) 全身型重症筋無力症患者における遊離 C5 阻害作用 [参考：ECU-MG-301 試験 (REGAIN 試験)]

REGAIN 試験のエクリズマブ投与患者 62 例中 57 例 (92%) において、エクリズマブ初回投与後、トラフ時の来院すべてで、C5 の完全な阻害 (遊離 C5 濃度が $0.5\mu\text{g/mL}$ 未満) が認められた。また、62 例中 54 例 (87%) で、トラフ時の来院すべてで終末補体が完全に阻害された。

3) 視神経脊髄炎スペクトラム患者における遊離 C5 阻害作用 [参考：ECU-NMO-301 試験 (PREVENT 試験)]

PREVENT 試験^{26, 27)}のエクリズマブ投与患者 95 例中、ほぼ全ての患者において全ての来院時の血清中エクリズマブのトラフ濃度の時点で終末補体の急速、完全かつ持続的な阻害が達成された (88.4%は血清中エクリズマブ濃度が $116\mu\text{g/mL}$ 超、95.8%は血清中遊離 C5 が $0.5\mu\text{g/mL}$ 未満、92.6%は溶血活性が 20%未満)。

(3) 用量反応探索試験

<発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制> (参考：海外データ³⁷⁾)

本剤の用量反応探索臨床試験は実施していない。

投与モデルとして PNH 患者 50 例に対し、以下の①～③の 3 種類の投与スケジュールを反復投与した時の薬物濃度の変動を、モンテカルロ・シミュレーション法を用いて推定し、 $35\mu\text{g/mL}$ を超える血清中トラフ濃度を維持するエクリズマブの投与量及び、投与レジメンを探索した。母集団の薬物動態パラメータとして、海外第 I 相オープンラベル試験 (C02-001 試験⁷⁾) における PNH 患者 11 例から得たモデルパラメータの平均値及び標準偏差をもとに、シミュレーションを行うための PK パラメータを設定し、線形関数による分布容積増加を伴う 2-コンパートメントモデルを適用した。その結果、現行の投与レジメンによるシミュレーションで、トラフ濃度は $35\mu\text{g/mL}$ 以上であり、ピーク濃度は、 600mg 週 1 回の投与において得られた濃度をわずかに上回る程度であった。本シミュレーションにより、市販後投与患者の集団が拡大された場合も、本投与レジメンによって良好な効果が得られると考えられた。シミュレーションに使用した投与レジメンは以下の通りである。

- ① 600mg を週 1 回 4 週間投与し、その後 600mg を 2 週間ごとに投与
- ② 900mg を週 1 回 4 週間投与し、その後 900mg を 2 週間ごとに投与
- ③ 600mg を週 1 回 4 週間投与した後 5 週目に 900mg を 1 回投与し、その後 900mg を 2 週間ごとに投与 (PNH 患者に対する現行の投与レジメン)

導入レジメン設定の目的は、血清中エクリズマブ濃度を急速にトラフ値約 $35\mu\text{g/mL}$ 以上に上昇させることであり、それによって標的である C5 が飽和状態となり終末補体が抑制されるため、終末補体を介した血管内容血が抑制される。大多数の患者において導入期間終了時に終末補体抑制が達成されたことが *in vitro* 溶血アッセイで確認された。

長期投与した場合のエクリズマブのクリアランスは比較的緩やかであり、半減期が長いため、C04-001 試験⁸⁾、C07-001 試験¹⁰⁾ 及び C04-002⁹⁾ 試験において維持期に 14 ± 2 日間の投与間隔でエクリズマブを投与した場合、血清中トラフ濃度の中央値は、それぞれ $72.9\mu\text{g/mL}$ 以上、 $99.2\mu\text{g/mL}$ 以上及び $82.5\mu\text{g/mL}$ 以上に維持された。

6. 用法及び用量（抜粋）

<発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制>

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

<非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制>

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 3. 母集団（ポピュレーション）解析 (2) パラメータ変動要因 1) 性別、年齢、人種、体重 <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>」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）>

本剤の用量反応探索試験は実施していない。

母集団 PK モデル及び母集団 PK/PD モデルを用いたシミュレーションにより、完全に補体を阻害するための目標エクリズマブ濃度を特定した。ECU-MG-301 試験（REGAIN 試験）の用法・用量（900mg/1200mg）では、目標エクリズマブ濃度の閾値を超えた患者の割合は 87%であった。一方、C08-001 試験の用法・用量（600mg/900mg）では 78%であり、難治性の全身型 MG 患者に対する本剤 900mg/1200mg 投与は良好な忍容性と臨床的ベネフィットが示された。

また、トラフ時の来院すべてで終末補体が完全に阻害（ニワトリ赤血球溶血活性が 20%未満）された本剤投与患者は、REGAIN 試験において 62 例中 54 例（87%）であったのに対し、C08-001 試験では 13 例中 10 例（77%）であり、前述のシミュレーションの結果と一致する。

6. 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。

(4) 検証的試験

<発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制>

1) 有効性検証試験

・ C04-001 試験（TRIUMPH 試験）⁸⁾（参考：海外データ）

髄膜炎菌ワクチンの接種を受けた PNH 患者 87 例（男性/女性：35/52）を対象に無作為化プラセボ対照二重盲検国際多施設共同試験を行った（プラセボ群/本剤群：44 例/43 例）。

試験デザイン	無作為化、プラセボ対照、二重盲検、国際的多施設共同試験
対象	髄膜炎菌ワクチンの接種を受けた PNH 患者 87 例（男性/女性：35/52、プラセボ群/本剤群：44 例/43 例）
主な組入れ基準	1. 18 歳以上の患者 2. 来院 1 回目までの 12 ヶ月間に、貧血又は貧血に関連した症状で少なくとも 4 回以上の輸血を受けている患者 3. フローサイトメトリーで測定した GPI（グリコシルホスファチジルイノシトール）欠損赤血球クロロン（タイプⅢ細胞）が 10%以上認められる患者 4. 来院 3 回目の少なくとも 14 日前の時点で、髄膜炎菌ワクチン投与を受けている患者

	<p>5. 来院1回目又は観察期間中のいずれかで、LDH値が基準値上限の≥ 1.5倍の患者</p> <p>6. 来院1回目又は観察期間中のいずれかで、血小板数が$\geq 100,000/\text{mm}^3$である患者</p> <p style="text-align: right;">等</p>																								
主な除外基準	<p>1. 輸血前12ヵ月間のヘモグロビン値の平均値が10.5g/dLより高い患者</p> <p>2. 来院3回目の時点で、活動性細菌感染又はその疑いがあると医師に判断された患者、あるいは再発性細菌感染の患者</p> <p>3. 遺伝性補体欠損症又はその疑いがある患者</p> <p>4. 来院1回目までの30日間に、他の試験に参加したか、開発中の試験薬・機器・手法で治療を受けたことがある患者</p> <p>5. 髄膜炎菌性疾患の既往歴がある患者</p> <p>6. 過去に骨髄移植を受けたことがある患者</p> <p style="text-align: right;">等</p>																								
試験方法	<p>プラセボは週1回、5回投与し、その後、2週に1回投与。本剤は600mgを週1回、4回投与し、1週後に900mgを1回投与。その後、900mgを2週に1回投与。</p>																								
投与期間	26週間																								
主要評価項目	<p>ヘモグロビン安定化*及び投与期間中に輸血した濃厚赤血球の輸血単位数</p> <p>*：各患者において、観察期間中における輸血時のヘモグロビン値を輸血設定値とし、投与期間中にヘモグロビン値が輸血設定値を上回り、かつ輸血を受けなかった場合にヘモグロビン安定化が達成されたと定義</p>																								
副次評価項目	<p>輸血回避、LDHのAUCを指標とした溶血、FACIT-FatigueスケールによるQOL</p>																								
結果	<p>主要評価</p> <p>ヘモグロビン安定化 ヘモグロビン安定化は、本剤群で48.8% (21/43例) 及びプラセボ群で0% (0/44例) であり、本剤群において有意に達成された ($p < 0.001$、Fisherの正確検定)。</p> <p>投与期間中に輸血した濃厚赤血球の輸血単位数 濃厚赤血球輸血単位数 (中央値 [最小値、最大値]) は、プラセボ群で10単位 [2単位、21単位]、本剤群で0単位 [0単位、16単位] であった ($p < 0.001$、Wilcoxonの順位和検定)。</p> <p>副次評価</p> <p>輸血回避 全26週間の試験期間における完全な輸血回避を達成した患者の割合は、本剤群51.2%及びプラセボ群0%であり、本剤によって輸血回避が有意に可能であった ($p < 0.001$、Fisherの正確検定)。</p> <p>LDH値のAUCを指標とした溶血 LDH AUCの中央値は本剤群58,587U/L×日及びプラセボ群411,822U/L×日であり、本剤投与によって血管内溶血が有意に軽減した ($p < 0.001$、Wilcoxonの順位和検定)。</p> <p>FACIT-FatigueスケールによるQOL FACIT-Fatigue評価尺度を指標とした疲労スコアは、プラセボ群と比較して本剤群において有意な増加が認められ、疲労の有意な改善が示唆された ($p < 0.001$)。</p> <p>FACIT-Fatigue評価尺度スコアのベースラインからの中央値の変化量 (ITT集団)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>週</th> <th>0</th> <th>3</th> <th>12</th> <th>20</th> <th>26</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤 (N)</td> <td>0.0 (43)</td> <td>1.0 (43)</td> <td>2.5 (42)</td> <td>2.0 (36)</td> <td>4.0 (41)</td> </tr> <tr> <td>プラセボ (N)</td> <td>0.0 (41)</td> <td>-1.0 (41)</td> <td>-4.0 (40)</td> <td>-2.0 (36)</td> <td>-2.0 (39)</td> </tr> <tr> <td>p値^a</td> <td></td> <td>0.009486755</td> <td>0.000223327</td> <td>0.010848814</td> <td>0.000001736</td> </tr> </tbody> </table> <p>a：Wilcoxonの順位和検定、ITT:intention-to-treat</p> <p>副作用 副作用発現頻度は、本剤投与群で55.8% (24/43例) であった。主な副作用は、頭痛 (32.6%)、腹痛、皮膚乾燥、単純ヘルペス、悪心、上気道感染 (各4.7%) であった。</p>	週	0	3	12	20	26	本剤 (N)	0.0 (43)	1.0 (43)	2.5 (42)	2.0 (36)	4.0 (41)	プラセボ (N)	0.0 (41)	-1.0 (41)	-4.0 (40)	-2.0 (36)	-2.0 (39)	p値 ^a		0.009486755	0.000223327	0.010848814	0.000001736
週	0	3	12	20	26																				
本剤 (N)	0.0 (43)	1.0 (43)	2.5 (42)	2.0 (36)	4.0 (41)																				
プラセボ (N)	0.0 (41)	-1.0 (41)	-4.0 (40)	-2.0 (36)	-2.0 (39)																				
p値 ^a		0.009486755	0.000223327	0.010848814	0.000001736																				

2) 安全性試験

・国内臨床試験：C07-001試験 (AEGIS試験)¹⁰⁾、E07-001試験 [C07-001試験 (AEGIS試験の継続試験)]³⁵⁾

髄膜炎菌ワクチンの接種を受けたPNH患者29例 (男性/女性：14/15) を対象に多施設オープン試験 (C07-001試験) を行った (試験概要は「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (7) その他 p. 44 参照)。29例中28例 (96.6%) に1件以上の有害事象が発現し、全期間中125件の有害事象が報告された。重篤な有害事象は1例の患者で1件発現し、死亡例及び有害事象による中止の患者はなか

った。29 例中 27 例 (93.1%) で副作用が報告され、主なものは頭痛 (51.7%)、鼻咽頭炎 (37.9%) 及び悪心 (20.7%) 等であった。試験中に主要血管事象、重篤な溶血、髄膜炎菌感染症イベントも認められなかった。

C07-001 試験において 4 週間のスクリーニング期間及び 12 週間の投与期間を完了した PNH 患者 27 例を 2 年間継続投与して評価した。27 例中 26 例に 1 件以上の有害事象が発現し、試験期間の最初の 12 週間では、27 例中 26 件 (96.3%)、試験期間最後の 12 週間では 27 例中 11 例 (40.7%) であった。重篤な有害事象は 12 例の患者で発現し、死亡例及び有害事象による中止の患者はなかった。試験中に主要血管事象、重篤な溶血、髄膜炎菌感染症イベントも認められなかった。

・ 海外臨床試験：E05-001 試験 [C02-001 試験⁷⁾、E02-001 試験³⁴⁾、X03-001 試験、C04-001 試験 (TRIUMPH 試験)⁸⁾、C04-002 試験 (SHEPHERD 試験)⁹⁾ の継続投与試験]^{29, 32, 38)}

海外では PNH を対象に C02-001 試験⁷⁾、E02-001 試験³⁴⁾、C04-001 試験 (TRIUMPH 試験)⁸⁾、C04-002 試験 (SHEPHERD 試験)⁹⁾ が実施された (「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (1) 臨床データパッケージ <発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制> 臨床試験模式図」 p. 25 参照)。

これらの試験に参加した輸血が必要な PNH 患者を対象として、第Ⅲ相、オープンラベル、継続投与試験 (E05-001 試験) を行った。1 件以上の有害事象が報告された患者は 195 例中 194 例 (99.5%) であり、75 例 (38.5%) に 1 件以上の重篤な有害事象が報告された。死亡が 4 例報告されたが、本剤との因果関係は否定された。有害事象による中止が 5 例報告された。髄膜炎菌感染症が 2 例発現した。

・ E02-001 試験 (C02-001 試験⁷⁾ の継続投与試験)³⁴⁾

試験デザイン	国際多施設共同オープン試験	
対象	C02-001 試験において 12 週間の投与期間を完了した PNH 患者 11 例	
主な組入れ基準	1. C02-001 試験に参加した輸血が必要な溶血性 PNH 患者 ①6 ヶ月以上溶血性 PNH に罹患しており輸血 (試験前 12 ヶ月間に少なくとも 4 回以上の輸血) が必要な患者 ②GPI 欠損赤血球クローン (>10%の赤血球で CD59 欠損) が認められる患者 2. C02-001 試験を来院 10 回目までにすべて完了し、本剤投与によるベネフィットが得られたと試験責任医師が判断した患者 等	
主な除外基準	1. 遺伝性補体欠損症又はその疑いがある患者 2. 過去に骨髄移植を受けたことがある患者 等	
投与方法	本剤 900mg を 2 週に 1 回点滴静注	
投与期間	52 週間 (C02-001 試験から継続して計 64 週間)	
主要評価項目	設定していない	
副次評価項目	輸血した濃厚赤血球の単位数、ヘモグロビン及びヘマトクリットの変化、溶血の指標 (網状赤血球数、ハプトグロビン、LDH、ビリルビン) の変化、発作の回数及び初回発作までの時間、EORTC QLQ-C30 のベースラインからの変化	
結果	有効性	副次評価 長期投与において溶血活性低下及び輸血量減少という有効性が持続し、これに伴って発作が減少し、また健康関連の QOL スコアの改善が持続した。
	安全性	すべての患者に有害事象が認められた。重篤な有害事象は E02-001 試験において 1 例 (9.1%) に発現し、C02-001 試験と統合すると 3 例 (27.3%) であった。

6. 用法及び用量（抜粋）

<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。

・ X03-001/001A 試験（E02-001 試験³⁴⁾ の継続投与試験^{39, 40)}

試験デザイン	国際多施設共同オープン試験、長期投与試験	
対象	E02-001 試験において 52 週間の投与期間を完了した PNH 患者 10 例	
主な組入れ基準	1. E02-001 試験に参加して試験を完了した輸血が必要な溶血性 PNH 患者 2. X03-001 試験を完了した患者は本剤の 1 年間追加継続投与試験 (X03-001A 試験) に適格とした。 等	
主な除外基準	1. 遺伝性補体欠損症又はその疑いがある患者 2. 過去に骨髄移植を受けたことがある患者 等	
投与方法	900mg を 2 週に 1 回点滴静注	
投与期間	104 週間 (X03-001 試験 52 週間及びその後 X03-001A 試験として 52 週間)	
主要評価項目	設定していない	
副次評価項目	輸血した濃厚赤血球の単位数、ヘマトクリット及びヘモグロビンの変化、溶血の指標 (LDH、ビリルビン) の変化、発作の回数 (10 段階のスケールを用いて、尿色度 ≥ 6 と定義) (X03-001 試験のみ)、EORTC QLQ-C30 スコア	
結果	有効性	副次評価 長期投与において溶血活性低下及び輸血量減少という有効性が持続し、これに伴って発作が減少し、また健康関連の QOL スコアの改善が持続した
	安全性	X03-001 試験では、すべての患者 (100.0%) に有害事象が認められた。重篤な有害事象は 1 例 (9.1%)、中等度又は高度 6 例 (54.5%) であり、中止及び死亡した患者はいなかった。X03-001A 試験では、9 例 (90.0%) の患者に有害事象が認められた。重篤な有害事象は 3 例 (30.0%)、中等度又は高度は 5 例 (50.0%) であり、中止した患者及び死亡した患者はいなかった。

6. 用法及び用量（抜粋）

<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。

・ C04-002 試験（SHEPHERD 試験⁹⁾

試験デザイン	多施設共同オープンラベル試験	
対象	髄膜炎菌ワクチンの接種を受けた PNH 患者 97 例	
主な組入れ基準	1. 18 歳以上の患者 2. 6 ヶ月以上前に PNH と診断された患者 3. フローサイトメトリーで測定した GPI 欠損赤血球クローン (PNH タイプ III) が 10% 以上の患者 4. 過去 2 年以内に、貧血又は貧血関連症状のため 1 回以上の輸血が必要であった患者。又は高度の溶血性 PNH であるが、個人的な信条により輸血を受けない患者 5. 来院 1 回目までの 12 週間以内又はスクリーニング期間において、LDH が基準値範囲上限 (ULN) の 1.5 倍以上の患者 等	
主な除外基準	1. 血小板数が $30,000/\text{mm}^3$ 未満 2. 来院 2 回目の時点で、活動性細菌感染症かその疑いがあると試験責任医師が判断した患者、又は再発性細菌感染症の患者 3. 遺伝性補体欠損症かその疑いがある患者 4. 過去に骨髄移植を受けたことのある患者 5. スクリーニングまでの 30 日間に他の試験に参加した、あるいは開発中の試験薬、試験機器又は手法で治療を受けたことがある患者 6. 髄膜炎菌性疾患の既往歴がある患者 7. 来院 2 回目の 14 日前までに髄膜炎菌ワクチン接種を受けていない患者 等	

投与方法	本剤は 600mg を週 1 回、4 回投与し、1 週後に 900mg を 1 回投与。その後、900mg を 2 週に 1 回投与。
投与期間	52 週間
主要評価項目	LDH の曲線下面積 (LDH AUC) を指標とする溶血
副次評価項目	LDH のベースラインからの変化を指標とした溶血、FACIT-Fatigue 評価尺度を指標とした QOL
結果	有効性 主要評価 ベースラインからの LDH 値の変化量の AUC の中央値は -632263.5U/L×日であり、本剤によって血管内溶血が有意に軽減した (p<0.001、Wilcoxon の符号付順位和検定)。 副次評価 LDH のベースラインからの変化を指標とした溶血 ベースラインにおける LDH の中央値は 2,051U/L であり、本剤投与 52 週時には 269U/L にまで有意に低下した (p<0.001、Wilcoxon の符号付順位和検定)。 FACIT-Fatigue 評価尺度を指標とした QOL 疲労スコアの平均変化量は、本剤投与 1 週目からベースラインより有意に改善 (5.6) し、試験期間を通して維持された。投与 52 週時は 12.2 であった (p<0.001、Wilcoxon の符号付順位和検定)。
	安全性 97 例中 95 例 (97.9%) に 1 件以上の有害事象が報告された。重篤な有害事象は 19 例 (19.6%) に発現し、合計 698 件 (72.3%) の有害事象の重症度は軽度であった。発現頻度が高かった有害事象は、頭痛 51 例 (52.6%) 94 件、鼻咽頭炎 31 例 (32.0%) 44 件、上気道感染 29 例 (29.9%) 35 件、悪心 20 例 (20.6%) 39 件であった。他の事象の発現率はすべて 20% 以下であった。

<非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制>

1) 有効性検証試験

該当資料なし。

2) 安全性試験 (参考：海外データ)

本剤投与期間の中央値は、C08-002A/B 試験では 38 週間 (範囲 2~64 週間)、C08-003A/B 試験では 40 週間 (範囲 26~52 週間) であった。aHUS を対象とした臨床試験での本剤の安全性プロファイルは、PNH での臨床試験と全体的に類似していた。aHUS 試験では、本剤投与によるもっとも一般的な有害事象は、下痢、頭痛、貧血、嘔吐及び高血圧であった。PNH の本剤投与例と比べ、aHUS 例では頭痛は少なく、高血圧が多くみられた。レトロスペクティブな C09-001r 試験の小児患者 (N=15; 12 歳未満) の安全性プロファイルは、成人/青少年患者と類似していた。

・国内臨床試験

3 例の日本人 aHUS 患者の安全性プロファイルに特徴的なものはなかった。日本人 aHUS 患者の安全性プロファイルは、本剤を投与した日本人 PNH 患者の安全性プロファイルと類似性が認められ、一般的に aHUS 海外試験で得られた安全性プロファイルと、一貫性が認められた。

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

1) 有効性検証試験

・第Ⅲ相国際共同臨床試験：ECU-MG-301試験 (REGAIN試験) ^{15,16)}

試験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同並行群間試験
対象	難治性の全身型 MG 患者 125 例 (本剤投与群/プラセボ投与群：62 例/63 例)
主な組入れ基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18 歳以上 ・ 全身型 MG と診断 血清学的検査で抗アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体が陽性 ・ MG-ADL 総スコアが 6 ポイント以上 ・ 米国重症筋無力症研究財団 (MGFA) 臨床分類がクラス II ~ IV ・ 1 年以上にわたり症状の管理が得られず 2 種類以上の免疫抑制剤、又は 1 種類以上の免疫抑制剤と年に 4 回以上の血漿交換療法又は免疫グロブリン静注療法が無効

主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・胸腺腫又はその他の胸腺新生物の既往を有する患者 ・スクリーニング前 12 ヶ月以内に胸腺摘除を施行した患者 ・眼筋型 MG (MGFA 分類クラス I) ・ランダム化前 4 週間以内に免疫グロブリン静注療法を受けた患者 ・ランダム化前 4 週間以内に血漿交換を受けた患者 ・スクリーニング前 6 ヶ月以内にリツキシマブを投与された患者 																																																							
試験方法	本剤 900mg を週 1 回、4 週間投与し、初回投与 4 週後から 1 回 1200mg を 2 週に 1 回投与した。また、下記のような MG の臨床的悪化を呈した場合、レスキュー治療を可とした。①MG クリーゼ、②重度の症状増悪 [眼筋以外の個別の MG-ADL 項目 (例: 会話、咀嚼、嚥下、呼吸、四肢の筋力) のいずれかで、スコアが 3 ポイントへ増悪又は 2 ポイント以上の増悪]、③主治医が、レスキュー治療を実施しないと患者の健康が危険にさらされると判断した場合																																																							
投与期間	26 週間																																																							
主要評価項目	26 週時における 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	<ul style="list-style-type: none"> ・26 週時における 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 週時における 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 週時における 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 週時における MGC 総スコアのベースラインからの変化量 ・26 週時における MG-QOL15 総スコアのベースラインからの変化量 																																																							
解析計画	<p>有効性の解析 解析対象集団は、無作為化されて本剤を 1 回以上投与され、ベースライン及びベースライン以降に 1 回以上 MG-ADL の評価が行われた全患者とした。 MG-ADL のほか、QMG、MGC、MG-QOL15 の各項目について、Worst-Rank ANCOVA を行った。 また、MG-ADL、QMG、MGC、MG-QOL15 の各評価項目について、免疫抑制薬の使用を共変量とした反復測定モデルによる感度分析を事前に規定した。 事前に規定した MG-ADL におけるベースラインからの変化量の Worst-Rank ANCOVA を除き、平均変化量の群間差に関しては名目上の p 値を算出した。なお、ANCOVA 解析では、26 週目の欠測値を補完する LOCF 解析を用いた。 また、死亡又は不良なアウトカム (MG クリーゼ発現、レスキュー治療の実施、MG 症状の悪化) を認められた患者集団を下位に順位付け post-hoc 解析を実施した。 レスポンスの割合は、MGFA 分類で層別し Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定を用いて評価した。</p> <p>安全性の解析 本剤を 1 回以上投与された全患者を安全性解析対象集団とした。安全性データの統計学的解析には SAS version 9.4 を用いた。</p>																																																							
結果	<p>主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量 <p>主要評価項目であるベースラインに対する投与 26 週の MG-ADL 総スコアの変化量は下表のとおりであり、プラセボ群と本剤群の間に統計学的に有意な差が認められた。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">MG-ADL 総スコア^{a)}</th> <th rowspan="2">臨床的イベント^{b)} レスキュー治療</th> <th colspan="2">Worst-Rank 解析^{c)}</th> </tr> <tr> <th>ベースライン</th> <th>投与 26 週</th> <th>変化量</th> <th>順位^{d)}</th> <th>群間比較^{e)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>9.9 ± 2.64 (51) 9.0 (5, 18)</td> <td>7.0 ± 3.36 (51) 6.0 (2, 16)</td> <td>-2.8 ± 3.07 (51) -2.0 (-8, 7)</td> <td>62.2 ± 55.40 (12) 43.5 (7, 178)</td> <td>70.8 ± 4.38 (63)</td> <td rowspan="2">-16.6 [-28.90, -4.23] p = 0.0089</td> </tr> <tr> <td>本剤群</td> <td>10.3 ± 3.06 (56) 10.0 (5, 18)</td> <td>5.6 ± 4.11 (56) 5.5 (0, 15)</td> <td>-4.7 ± 4.20 (56) -4.5 (-15, 4)</td> <td>95.7 ± 71.50 (6) 99.5 (1, 174)</td> <td>54.2 ± 4.42 (62)</td> </tr> </tbody> </table> <p>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量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</p> <p>また、MG 患者の病態及びレスキュー治療を受けずに症状悪化により早期中止した患者の影響を考慮して、事後的に順位付け方法を変更した Worst-Rank 解析においても、ベースラインに対する投与 26 週の MG-ADL 総スコアの変化量についてプラセボ群と本剤群の間に統計学的に有意な差が認められた。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">MG-ADL 総スコア^{a)}</th> <th colspan="2">臨床的イベント^{b)}</th> <th colspan="2">Worst-Rank 解析^{c)}</th> </tr> <tr> <th>ベースライン</th> <th>投与 26 週</th> <th>変化量</th> <th>MG クリーゼ</th> <th>レスキュー治療及び中止^{d)}</th> <th>順位^{e)}</th> <th>群間比較^{f)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>9.9 ± 2.64 (51) 9.0 (5, 18)</td> <td>7.0 ± 3.36 (51) 6.0 (2, 16)</td> <td>-2.8 ± 3.07 (51) -2.0 (-8, 7)</td> <td>0</td> <td>62.2 ± 55.40 (12) 43.5 (7, 178)</td> <td>70.2 ± 4.41 (63)</td> <td rowspan="2">-15.4 [-27.80, -2.92] p = 0.0160</td> </tr> <tr> <td>本剤群</td> <td>10.2 ± 2.98 (55) 10.0 (5, 18)</td> <td>5.6 ± 4.02 (55) 5.0 (0, 15)</td> <td>-4.7 ± 4.23 (55) -4.5 (-15, 4)</td> <td>127.0 (1) 127 (127, 127)</td> <td>80.7 ± 76.64 (6) 58.0 (1, 174)</td> <td>54.8 ± 4.46 (62)</td> </tr> </tbody> </table> <p>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 週間の本剤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)</p>		MG-ADL 総スコア ^{a)}			臨床的イベント ^{b)} レスキュー治療	Worst-Rank 解析 ^{c)}		ベースライン	投与 26 週	変化量	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	本剤群	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)		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	本剤群	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)
	MG-ADL 総スコア ^{a)}			臨床的イベント ^{b)} レスキュー治療	Worst-Rank 解析 ^{c)}																																																			
	ベースライン	投与 26 週	変化量		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																																																		
本剤群	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)																																																			
	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																																																	
本剤群	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)																																																		

	<p>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数とした共分散分析モデル</p> <p>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</p> <p>e) 順位の調整平均値土標準誤差 (共分散分析モデルに基づく) (評価例数)</p> <p>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</p>
	<p>副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ QMG 総スコアのベースラインからの変化量 事前に既定した Worst-Rank ANCOVA において、QMG 総スコアの 26 週時におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均順位は本剤群 54.7 (SEM 4.5)、プラセボ群 70.7 (SEM 4.5) であった [最小二乗平均順位の差: -16.0 (95%信頼区間: -28.5, -3.4)、p=0.0129]。
	<ul style="list-style-type: none"> ・ QMG 総スコアによる評価のレスポnderの割合 26 週目にレスキュー治療を必要とせず、かつ QMG 総スコアが 5 ポイント以上改善した患者をレスポnderとして評価した結果、レスポnderの割合は本剤群 45.2%、プラセボ群 19.0%であり、本剤群で高率であった (p=0.0018、CMH 検定)。 ・ MG-ADL 総スコアによる評価のレスポnderの割合 26 週目にレスキュー治療を必要とせず、かつ MG-ADL 総スコアが 3 ポイント以上改善した患者をレスポnderとして評価した結果、レスポnderの割合は本剤群 59.7%、プラセボ群 39.7%であり、本剤群で高率であった (p=0.0229、CMH 検定)。 ・ MGC 総スコアのベースラインからの変化量 事前に既定した Worst-Rank ANCOVA において、MGC 総スコアの 26 週時におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均順位は本剤群 57.3 (SEM 4.5)、プラセボ群 67.7 (SEM 4.5) であった [最小二乗平均順位の差: -10.5 (95%信頼区間: -23.1, -2.1)、p=0.1026]。 ・ MG-QOL15 総スコアのベースラインからの変化量 事前に既定した Worst-Rank ANCOVA において、MG-QOL15 総スコアの 26 週時におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均順位は本剤群 55.5 (SEM 4.6)、プラセボ群 69.7 (SEM 4.5) であった [最小二乗平均順位の差: -14.3 (95%信頼区間: -27.0, -1.6)、p=0.0281]。
	<p>有害事象</p> <p>本剤群の 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た。本剤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%)、重症筋無力症 6 例 (9.7%) であった。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%)、重症筋無力症 11 例 (17.5%)、鼻咽頭炎 10 例 (15.9%)、悪心 9 例 (14.3%)、下痢 8 例 (12.7%) であった。重篤な有害事象は本剤群の 9 例 (14.5%) 及びプラセボ群の 18 例 (28.6%) に認められ、重症筋無力症 [本剤群: 5 例 (8.1%)、プラセボ群: 8 例 (12.7%)]、発熱 [本剤群: 2 例 (3.2%)、プラセボ群: 0 例] 及び上気道感染 [本剤群: 0 例、プラセボ群: 2 例 (3.2%)] 等であった。投与中止に至った有害事象は本剤群の 4 例に認められ、MG クリーゼ、腸管穿孔、前立腺癌、菌血症であった。試験期間中に死亡あるいは髄膜炎菌感染症の発現はなかった。</p>

MG-ADL : Myasthenia Gravis Activities of Daily Living profile
 QMG : Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity
 MGC : Myasthenia Gravis Composite score
 MG-QOL 15 : Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item scale

2) 安全性試験

・ ECU-MG-302試験 (REGAIN継続試験) ¹⁷⁾

試験デザイン	非盲検、多施設共同、国際共同、継続試験
対象	REGAIN 試験を完了した難治性の全身型 MG 患者 117 例
主な組入れ基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ REGAIN 試験を完了した患者 ・ 妊娠の可能性のある女性は、妊娠検査 (血清中ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン) の結果が陰性であること。患者は男女ともに、試験期間中及び投与中止後最長 5 ヶ月にわたり、有効で信頼性が高く、医学的に確立した避妊法を実施すること。
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤と関連がある有害事象により REGAIN 試験を中止した患者 ・ 妊娠中、授乳中、又は試験期間中に妊娠する意向のある女性 ・ 治療していない髄膜炎菌感染を有する患者 ・ マウスタンパク又は本剤に含まれるいずれかの添加剤に対する過敏症を有する患者 ・ 試験担当医師によって、患者の試験参加を妨げる恐れがある、患者のリスクを増加させる、又は患者の評価に影響を及ぼすと判断された症状

試験方法	REGAIN 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導入期を経たうえで非盲検維持期に移行した。盲検下の導入期においては本剤 900mg を週 1 回、4 週間投与、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	本剤が難治性の全身型 MG 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、又は最長 4 年間のいずれか短い方の期間																																																																					
主目的	難治性の全身型 MG 患者に対する本剤の長期安全性を評価する																																																																					
有効性の評価項目	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、MGC、MG-QOL15																																																																					
解析計画	有効性の解析 継続試験の FAS（REGAIN 継続試験で本剤を 1 回以上投与された患者で、本剤投与後に有効性評価を 1 回以上受けた全患者）を用いて有効性を解析した。 次の 2 つのベースライン、 ①REGAIN 継続試験ベースライン（REGAIN 継続試験 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）]、を用いて解析した。 安全性の解析 継続試験の安全性解析対象集団（REGAIN 継続試験で本剤を 1 回以上投与された患者）を用いて、試験期間を通じて安全性を解析した。																																																																					
結果	<p>有効性の主要評価項目</p> <p>MG-ADL 総スコアの REGAIN 継続試験ベースラインからの変化量</p> <ul style="list-style-type: none"> MG-ADL 総スコアの推移は次の表のとおりであった。 <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">プラセボ-本剤集団</th> <th colspan="3">本剤-本剤集団</th> </tr> <tr> <th>評価例数</th> <th>総スコア</th> <th>変化量</th> <th>評価例数</th> <th>総スコア</th> <th>変化量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ベースライン (ECU-MG-301 試験)</td> <td>60</td> <td>9.9±2.60</td> <td></td> <td>56</td> <td>10.3±3.03</td> <td></td> </tr> <tr> <td>1 週</td> <td>60</td> <td>6.0±3.85</td> <td>-3.9±3.75</td> <td>55</td> <td>5.3±3.94</td> <td>-5.0±4.07</td> </tr> <tr> <td>4 週</td> <td>60</td> <td>5.1±3.74</td> <td>-4.8±3.73</td> <td>55</td> <td>5.5±3.81</td> <td>-4.9±4.05</td> </tr> <tr> <td>12 週</td> <td>60</td> <td>5.2±3.25</td> <td>-4.7±3.39</td> <td>53</td> <td>5.3±3.50</td> <td>-4.8±3.38</td> </tr> <tr> <td>26 週</td> <td>55</td> <td>4.7±3.20</td> <td>-4.9±3.20</td> <td>49</td> <td>5.1±3.77</td> <td>-5.2±3.77</td> </tr> <tr> <td>40 週</td> <td>31</td> <td>3.8±2.76</td> <td>-5.7±3.55</td> <td>29</td> <td>5.2±4.22</td> <td>-5.1±4.65</td> </tr> <tr> <td>52 週</td> <td>20</td> <td>4.3±3.06</td> <td>-5.3±3.24</td> <td>20</td> <td>5.8±3.75</td> <td>-4.4±3.53</td> </tr> <tr> <td>最終評価時 (LOCF)</td> <td>60</td> <td>5.2±3.97</td> <td>-4.7±4.24</td> <td>56</td> <td>6.1±4.36</td> <td>-4.3±4.11</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均値±標準偏差 LOCF: last observation carried forward</p> <p>有効性の副次評価項目</p> <p>①QMG 総スコアのベースラインからの変化量</p> <ul style="list-style-type: none"> 52 週間の本剤投与期間を通じて、REGAIN 試験の 26 週目と同程度の QMG 総スコアのベースラインからの改善が一貫して認められた。 プラセボ/本剤群では、REGAIN 試験の本剤群と同様に、QMG 総スコアに臨床的に意味のある改善*が 1 週目の早期から認められた。 * QMG 総スコアのベースラインからの 5 ポイント以上の改善 プラセボ/本剤群では、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 [変化量の平均値-2.3 (95%CI: -3.31~-1.37)、p<0.0001]、治療効果は 52 週 [変化量の平均値-4.6 (95%CI: -6.06~-3.12)、p<0.0001] まで持続した。 <p>②MGC 総スコアのベースラインからの変化量</p> <ul style="list-style-type: none"> 52 週間の本剤投与期間を通じて、REGAIN 試験の 26 週目と同程度の MGC 総スコアのベースラインからの改善が一貫して認められた。 プラセボ/本剤群では、REGAIN 試験の本剤群と同様に、MGC 総スコアに臨床的に意味のある改善*が認められた。 * MGC 総スコアのベースラインからの 3 ポイント以上の改善 プラセボ/本剤群では、MGC 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 [変化量の平均値-3.0 (95%CI: -4.25~-1.71)、p<0.0001]、治療効果は 52 週 [変化量の平均値-5.1 (95%CI: -7.38~-2.85)、p<0.0001] まで持続した。 <p>③MG-QOL 15 総スコアのベースラインからの変化量</p> <ul style="list-style-type: none"> 52 週間の本剤投与期間を通じて、REGAIN 試験の 26 週目と同程度の MG-QOL 15 総スコアのベースラインからの改善が一貫して認められた。 プラセボ/本剤群では、REGAIN 試験の本剤群と同様に、MG-QOL 15 総スコアに臨床的に意味のある改善*が認められた。 * MG-QOL 15 総スコアのベースラインからの 7~8 ポイント以上の改善 プラセボ/本剤群では、MG-QOL 15 総スコアの REGAIN 継続試験ベースラインからの改善が初回評価時点の 4 週目から認められ [変化量の平均値-5.6 (95%CI: -8.10~-3.17)、p<0.0001]、治療効果は 52 週 [変化量の平均値-5.7 (95%CI: -8.85~-2.64)、p=0.0005] まで持続した。 <p>安全性</p> <p>REGAIN 継続試験に移行した患者のうち、本剤/本剤群の 52 例 (92.9%) 及びプラセボ/本剤群の</p>		プラセボ-本剤集団			本剤-本剤集団			評価例数	総スコア	変化量	評価例数	総スコア	変化量	ベースライン (ECU-MG-301 試験)	60	9.9±2.60		56	10.3±3.03		1 週	60	6.0±3.85	-3.9±3.75	55	5.3±3.94	-5.0±4.07	4 週	60	5.1±3.74	-4.8±3.73	55	5.5±3.81	-4.9±4.05	12 週	60	5.2±3.25	-4.7±3.39	53	5.3±3.50	-4.8±3.38	26 週	55	4.7±3.20	-4.9±3.20	49	5.1±3.77	-5.2±3.77	40 週	31	3.8±2.76	-5.7±3.55	29	5.2±4.22	-5.1±4.65	52 週	20	4.3±3.06	-5.3±3.24	20	5.8±3.75	-4.4±3.53	最終評価時 (LOCF)	60	5.2±3.97	-4.7±4.24	56	6.1±4.36	-4.3±4.11
	プラセボ-本剤集団			本剤-本剤集団																																																																		
	評価例数	総スコア	変化量	評価例数	総スコア	変化量																																																																
ベースライン (ECU-MG-301 試験)	60	9.9±2.60		56	10.3±3.03																																																																	
1 週	60	6.0±3.85	-3.9±3.75	55	5.3±3.94	-5.0±4.07																																																																
4 週	60	5.1±3.74	-4.8±3.73	55	5.5±3.81	-4.9±4.05																																																																
12 週	60	5.2±3.25	-4.7±3.39	53	5.3±3.50	-4.8±3.38																																																																
26 週	55	4.7±3.20	-4.9±3.20	49	5.1±3.77	-5.2±3.77																																																																
40 週	31	3.8±2.76	-5.7±3.55	29	5.2±4.22	-5.1±4.65																																																																
52 週	20	4.3±3.06	-5.3±3.24	20	5.8±3.75	-4.4±3.53																																																																
最終評価時 (LOCF)	60	5.2±3.97	-4.7±4.24	56	6.1±4.36	-4.3±4.11																																																																

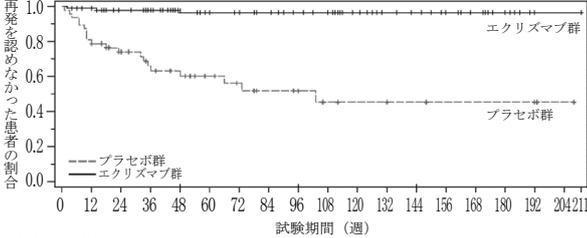
	55例(90.2%)に有害事象が認められた。主な有害事象は、本剤/本剤群では鼻咽頭炎15例(26.8%)、頭痛11例(19.6%)、関節痛10例(17.9%)、下痢9例(16.1%)、重症筋無力症9例(16.1%)、上気道感染8例(14.3%)、プラセボ/本剤群では、頭痛20例(32.8%)、鼻咽頭炎13例(21.3%)、下痢8例(13.1%)、重症筋無力症8例(13.1%)、悪心8例(13.1%)、四肢痛7例(11.5%)であった。重篤な有害事象は本剤/本剤群の17例(30.4%)及びプラセボ/本剤群の18例(29.5%)に認められ、5%以上に認められた重篤な有害事象はいずれの群も重症筋無力症であった。投与中止に至った有害事象はプラセボ/本剤群及び本剤/本剤群の各1例に認められ、いずれも重症筋無力症であった。有害事象による死亡は本剤/本剤群で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)に認められた。
--	--

<視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)の再発予防>

1) 有効性検証試験

・ 第三相国際共同臨床試験：ECU-NMO-301試験 (PREVENT試験) ^{26, 27)}

試験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、time-to-event、多施設共同並行群間試験
対象	抗 AQP4 抗体陽性の NMOSD 患者 143 例 (本剤投与群/プラセボ投与群：96 例/47 例)
主な組入れ基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18 歳以上 ・ 2006 年の診断基準 ¹⁸⁾ により NMO と診断、又は 2007 年の診断基準 ²⁰⁾ より NMOSD と診断 ・ 血清抗 AQP4 抗体が陽性 ・ 過去の再発 (試験実施計画書の定義による) が、スクリーニング前の 12 ヶ月間に 2 回以上、又は、スクリーニング前の 24 ヶ月間に 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 ヶ月以内に認められた患者 ・ EDSS スコア 7 以下 ・ 妊娠可能な女性患者は妊娠検査 (血清中ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン) の結果が陰性でなければならない。患者は試験中及び投与中止後最長 5 ヶ月間にわたり、効果的な、信頼性のある、医学的に確立した避妊法を実行することに同意しなければならない
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ スクリーニング前 3 ヶ月以内にリツキシマブを投与された患者 ・ スクリーニング前 3 ヶ月以内にミトキサントロンを投与された患者 ・ スクリーニング前 3 週間以内に免疫グロブリン大量静注療法を受けた患者 ・ 試験参加時に経口ステロイドを服薬している場合、スクリーニング来院前の 1 日量がプレドニゾン換算で 20mg/日を超える (又は相当量) 場合
試験方法	対象患者を本剤群又はプラセボ群に 2 : 1 の割合で無作為に割付け、本剤 900mg 又はプラセボを週 1 回、4 週間投与し、その 1 週間後から本剤 1200mg 又はプラセボを 2 週に 1 回静脈内投与した。
投与期間	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 (EOS) 又は早期中止来院時 (再発した患者は、再発後 Week6 時点の追跡来院が EOS 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)。
主要評価項目	盲検下の再発に関する独立評価委員会 (RAC) により判定された試験中の初回再発*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試験中の初回再発までの期間」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試験中の初回再発までの期間」へ変更した。
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ RAC 判定による再発に基づく年間再発率 (ARR) ・ EOS における総合障害度スケール (EDSS)、Modified Rankin Scale (mRS)、Hauser Ambulation Index (HAI) 及び EuroQoL 生活の質測定 5 項目法 (EQ-5D-3L) スコアのベースラインからの変化量
解析計画	<p>有効性の解析</p> <p>解析対象集団は、無作為化されて本剤又はプラセボを 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 判定による試験中の初回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化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。</p> <p>感度分析として、試験担当医師判定による試験中の初回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 1ST 使用状況及び過去の ARR) を用いた解析を事前に規定した。</p> <p>副次評価項目については、RAC 判定による ARR は、投与群、過去の ARR 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。EOS 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。</p> <p>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：</p>

	<p>(1) RAC 判定による ARR、(2) EOS における EDSS スコアのベースラインからの変化量、(3) EOS における mRS スコアのベースラインからの変化量、(4) EOS における HAI スコアのベースラインからの変化量、(5) EOS 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。</p> <p>安全性の解析 本剤を 1 回以上投与された全患者を安全性解析対象集団とした。</p>																																				
<p>結果</p>	<p>主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> 試験中の初回再発までの期間 (RAC 判定) <p>試験中の初回再発は本剤群で 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た ($p < 0.0001$) (下図)。プラセボに対する本剤のハザード比は 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%低下させた。</p>  <p>再発を認めなかった患者の割合</p> <p>試験期間 (週)</p> <p>各時点の患者数:</p> <table border="1" data-bbox="523 999 1110 1048"> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>47</td> <td>38</td> <td>30</td> <td>24</td> <td>21</td> <td>16</td> <td>13</td> <td>10</td> <td>9</td> <td>6</td> <td>5</td> <td>5</td> <td>4</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>エテズマブ群</td> <td>96</td> <td>92</td> <td>83</td> <td>78</td> <td>68</td> <td>60</td> <td>58</td> <td>52</td> <td>46</td> <td>41</td> <td>32</td> <td>24</td> <td>22</td> <td>18</td> <td>14</td> <td>8</td> <td>2</td> </tr> </table> <p>事前に既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、本剤群で 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た ($p < 0.0001$)。プラセボに対する本剤のハザード比は 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あった。</p>	プラセボ群	47	38	30	24	21	16	13	10	9	6	5	5	4	3	3	3	1	エテズマブ群	96	92	83	78	68	60	58	52	46	41	32	24	22	18	14	8	2
プラセボ群	47	38	30	24	21	16	13	10	9	6	5	5	4	3	3	3	1																				
エテズマブ群	96	92	83	78	68	60	58	52	46	41	32	24	22	18	14	8	2																				
	<p>副次評価項目</p> <p>①年間再発率 (ARR: RAC 判定)</p> <p>試験中再発の総数は本剤群 3 件及びプラセボ群 21 件であり、調整 ARR 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) であった。ARR のプラセボ群に対する本剤群の比は 0.045 (95%信頼区間: 0.013, 0.151, $p < 0.0001$) であり、プラセボ群と比較して本剤群で ARR が 95.5%低下した。</p> <p>②EOS における EDSS スコアのベースラインからの変化量</p> <ul style="list-style-type: none"> EOS 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、本剤群で 0 (-3.5, 1.5)、プラセボ群で 0 (-2.0, 2.5) であった ($p = 0.0597$)。 EOS における EDSS スコアのベースラインからの変化量の平均値 ± 標準偏差は、本剤群で -0.18 ± 0.814、プラセボ群で 0.12 ± 0.945 であった。 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、本剤群 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それぞれ 19.8%、27.7%であった。 <p>③EOS における mRS スコアのベースラインからの変化量</p> <ul style="list-style-type: none"> EOS 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、本剤群で 0 (-4, 2)、プラセボ群で 0 (-2, 3) であった (名目上の $p = 0.0154$)。 EOS における mRS スコアのベースラインからの変化量の平均値 ± 標準偏差は、本剤群で -0.2 ± 0.72、プラセボ群で 0.1 ± 0.75 であった。 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、本剤群 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それぞれ 6.3%、14.9%であった。 <p>④EOS における HAI スコアのベースラインからの変化量</p> <ul style="list-style-type: none"> EOS 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、本剤群で 0 (-5, 3)、プラセボ群で 0 (-2, 8) であった (名目上の $p = 0.0002$)。 EOS における HAI スコアのベースラインからの変化量の平均値 ± 標準偏差は、本剤群で -0.4 ± 1.08、プラセボ群で 0.5 ± 1.61 であった。 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、本剤群 38.5%、プラセボ群 10.6%、 																																				

	<p>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それぞれ 9.4%、23.4%であった。</p> <p>⑤EOS における EQ-5D-3L スコアのベースラインからの変化量</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ EOS における EQ-5D-3L VAS 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、本剤群で 0（-30、60）、プラセボ群で 0（-28、40）であった（名目上の p=0.0309）。 ・ EOS における EQ-5D-3L VAS スコアのベースラインからの変化量の平均値±標準偏差は、本剤群で 5.4±18.53、プラセボ群で 0.6±16.39 であった。 ・ EQ-5D-3L VAS スコアの変化量が 14 ポイント超改善の患者の割合は、本剤群 26.0%、プラセボ群 21.3%、-14 ポイント以上～14 ポイント以下であった患者がそれぞれ 62.5%、55.3%、14 ポイント超悪化が 11.5%、23.4%であった。 ・ EOS における EQ-5D-3L Index 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、本剤群で 0.03（-0.57、0.56）、プラセボ群で 0（-0.67、0.41）であった（名目上の p=0.0077）。 ・ EOS における EQ-5D-3L Index スコアのベースラインからの変化量の平均値±標準偏差は、本剤群で 0.05±0.179、プラセボ群で -0.04±0.212 であった。 ・ EQ-5D-3L Index スコアの変化量が 0.1 ポイント以上改善の患者の割合は、本剤群 31.3%、プラセボ群 19.1%、-0.1 ポイント超～0.1 ポイント未満であった患者がそれぞれ 56.3%、57.4%、0.1 ポイント以上悪化がそれぞれ 12.5%、23.4%であった。
	<p>安全性</p> <p>本剤群の 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た。本剤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%）であった。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%）であった。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%）であった。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%）であった。</p> <p>重篤な有害事象は本剤群の 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 [本剤群：7 例（7.3%）、プラセボ群：16 例（34.0%）]、肺炎 [本剤群：3 例（3.1%）、プラセボ群：1 例（2.1%）] 等であった。</p> <p>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）に認められた。試験期間中に本剤群で 1 例が副作用（感染性胸水）のために死亡した。死亡も含め、本剤群、プラセボ群において、髄膜炎菌感染症を発現した例はなかった。</p>

2) 安全性試験

・ ECU-NM0-302試験（PREVENT継続試験）²⁸⁾

本試験は現在進行中のため、本項では中間解析データを示す。

試験デザイン	非盲検、多施設共同、国際共同、継続試験
対象	再発のため PREVENT 試験を終了した NMOSD 患者 39 例
主な組入れ基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ PREVENT 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） ・ 妊娠の可能性がある女性は、妊娠検査（血清中ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン）の結果が陰性であること。患者は男女ともに、試験期間中及び投与中止後最長 5 ヶ月にわたり、有効で信頼性が高く、医学的に確立した避妊法を実施すること。
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤と関連がある有害事象により PREVENT 試験を中止した患者 ・ 妊娠中、授乳中、又は試験期間中に妊娠する意向のある女性 ・ 試験担当医師によって、患者の試験参加を妨げる恐れがある、患者のリスクを増加させる、又は患者の評価に影響を及ぼす交絡因子となる可能性があるると判断された患者
試験方法	PREVENT 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うえ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、PREVENT 試験における本剤群には本剤 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、PREVENT 試験におけるプラセボ群には本剤 900mg を週 1 回、4 週間投与した。初回投与 4 週からの維持期には 1 回 1200mg を 2 週に 1 回投与した。
投与期間	本剤が 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。
主目的	NMOSD 患者に対する本剤の長期安全性を評価する
有効性の評価項目	<p>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（ARR）</p> <p>*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变化（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 NM0 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。</p>

	副次評価項目：総合障害度スケール (EDSS)、Modified Rankin Scale (mRS)、Hauser Ambulation Index (HAI)、EuroQol 生活の質測定 5 項目法 (EQ-5D-3L) 及び Kurtzke Functional System (KFS) スコアのベースラインからの変化量																				
解析計画	<p>有効性の解析 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。解析対象集団は、PREVENT 継続試験で本剤を 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 ARR の、過去（PREVENT 試験の 24 カ月前）の ARR 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 $\alpha=0.05$）。ARR の 95%信頼区間及び平均変化量も示した。感度分析として、独立評価委員会（RAC）判定による ARR の、過去の ARR に対する変化量も解析した。 副次評価項目については、PREVENT 試験及び PREVENT 継続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。</p> <p>安全性の解析 PREVENT 継続試験で本剤を 1 回以上投与された全患者（継続試験 FAS）を安全性解析対象集団とした。</p>																				
結果	<p>有効性の主要評価項目 ・年間再発率（ARR；試験担当医師判定） PREVENT 継続試験における試験担当医師判定による ARR の、過去（PREVENT 試験の 24 カ月前）の ARR 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た（$p<0.0001$）。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>評価例数</th> <th>過去の年間あたりの再発回数^{a)}</th> <th>試験中の年間あたりの再発回数</th> <th>過去の年間あたりの再発回数からの変化量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ-本剤集団</td> <td>25</td> <td>2.405 ± 1.2526 1.923 (1.442, 2.885)</td> <td>0.237 ± 0.6067 0 (0, 0)</td> <td>-2.168 ± 1.4830 -1.923 (-2.446, -1.442)</td> </tr> <tr> <td>本剤-本剤集団</td> <td>14</td> <td>2.029 ± 0.9563 1.923 (1.442, 2.404)</td> <td>0.198 ± 0.4206 0 (0, 0.296)</td> <td>-1.831 ± 0.7522 -1.923 (-2.404, -1.442)</td> </tr> <tr> <td>全体集団</td> <td>39</td> <td>2.270 ± 1.1564 1.923 (1.442, 2.885)</td> <td>0.223 ± 0.5416 0 (0, 0)</td> <td>-2.047 ± 1.2686 -1.923 (-2.446, -1.442)</td> </tr> </tbody> </table> <p>上段：平均値 ± 標準偏差、下段：中央値（第 1 四分位点、第 3 四分位点） a) ECU-NMO-301 試験の試験薬投与前 24 カ月の年間再発回数</p> <p>有効性の副次評価項目 ①EDSS スコアの変化量 ・PREVENT 継続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。</p> <p>②mRS スコアの変化量 ・PREVENT 継続試験の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）であった。</p> <p>③HAI スコアの変化量 ・PREVENT 継続試験の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）であった。</p> <p>④EQ-5D-3L スコアの変化量 ・PREVENT 継続試験の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/本剤群では 5.0（-30、35）、本剤/本剤群では 0（-15、10）、52 週時はそれぞれ 0（-30、40）及び-3.0（-80、20）であった。 ・PREVENT 継続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/本剤群では 0.02（-0.4、0.3）、本剤/本剤群では 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）であった。</p> <p>⑤KFS スコアの変化量 ・PREVENT 継続試験のベースラインからの Visual KFS スコアの変化量の中央値（最小、最大）は、26 週時プラセボ/本剤群では 0（-1、0）、本剤/本剤群では 0（-3、2）、52 週時はそれぞれ 0（-1、1）及び 0（-2、0）であった。</p> <p>安全性 PREVENT 継続試験に移行した 39 例中 27 例（69.2%）に副作用が認められ、主なものは鼻咽頭炎、尿路感染症の各 5 例（各 12.8%）であった。このうち、日本人症例では 5 例中 5 例（100.0%）に副作用が認められ、2 例以上に発現したものは白血球減少症 2 例（40.0%）であった。 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（5.1%）等であった。 投与中止に至った有害事象は、プラセボ/本剤群で 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）に認められた。 死亡及び髄膜炎菌感染症の発現はなかった。</p>		評価例数	過去の年間あたりの再発回数 ^{a)}	試験中の年間あたりの再発回数	過去の年間あたりの再発回数からの変化量	プラセボ-本剤集団	25	2.405 ± 1.2526 1.923 (1.442, 2.885)	0.237 ± 0.6067 0 (0, 0)	-2.168 ± 1.4830 -1.923 (-2.446, -1.442)	本剤-本剤集団	14	2.029 ± 0.9563 1.923 (1.442, 2.404)	0.198 ± 0.4206 0 (0, 0.296)	-1.831 ± 0.7522 -1.923 (-2.404, -1.442)	全体集団	39	2.270 ± 1.1564 1.923 (1.442, 2.885)	0.223 ± 0.5416 0 (0, 0)	-2.047 ± 1.2686 -1.923 (-2.446, -1.442)
	評価例数	過去の年間あたりの再発回数 ^{a)}	試験中の年間あたりの再発回数	過去の年間あたりの再発回数からの変化量																	
プラセボ-本剤集団	25	2.405 ± 1.2526 1.923 (1.442, 2.885)	0.237 ± 0.6067 0 (0, 0)	-2.168 ± 1.4830 -1.923 (-2.446, -1.442)																	
本剤-本剤集団	14	2.029 ± 0.9563 1.923 (1.442, 2.404)	0.198 ± 0.4206 0 (0, 0.296)	-1.831 ± 0.7522 -1.923 (-2.404, -1.442)																	
全体集団	39	2.270 ± 1.1564 1.923 (1.442, 2.885)	0.223 ± 0.5416 0 (0, 0)	-2.047 ± 1.2686 -1.923 (-2.446, -1.442)																	

(5) 患者・病態別試験

<発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制>

・慢性腎臓病（CKD）

ヘモグロビンの反復曝露は腎臓へのヘモジデリン蓄積、尿細管間質性の炎症、腎障害を起こすことが示されている⁴¹⁾。PNHと診断された後の腎不全発現率は、米国人のPNH集団で9.1%、日本人のPNH集団で10.5%と報告されている⁴²⁾。

・第Ⅱ相国内臨床試験 [C07-001 試験 (AEGIS 試験)¹⁰⁾]

本剤を投与されたPNH患者29例の約66%が、ベースライン時にステージ1以上のCKDを有しており、GFRの中央値は130.8mL/min/1.73m²（範囲26.2~317.3）であった。

本剤投与12週目において、CKDステージは患者の41%（12/29例）で改善、55%（16/29例）では変化は認められなかった（p=0.0002）。腎機能の改善は、ステージ1又は2からCKDなしに変化した患者において最も顕著に認められ、本剤投与前にCKDを合併していた患者の41%（12/29例）は投与後CKDなしに分類された。

本剤投与12週目におけるCKDステージ*変化¹⁰⁾

試験	ベースラインのステージ	改善	変化なし	悪化	p値**
C07-001 本剤群 (N=29)	全患者	12(41.4%)	16(55.2%)	1(3.4%)	0.0002
	ステージ3~5	1(3.4%)	2(6.9%)	0(0.0%)	
	ステージ1~2	11(37.9%)	5(17.2%)	0(0.0%)	
	CKDなし	na	9(31.0%)	1(3.4%)	

*:CKDステージ:推算GFRの値からCKDの病期を定義し、米国腎臓財団(US National Kidney Foundation)のKidney Disease Outcomes Quality Initiative(K/DOQI)の慢性腎臓病の分類に基づいて判定した。

ステージ5:GFR<15mL/min

ステージ4:GFR15~29mL/min

ステージ3:GFR30~59mL/min

ステージ2:GFR60~89mL/min/1.73m²かつタンパク尿(+)

ステージ1:GFR≥90mL/min/1.73m²かつタンパク尿(+)

CKDなし:ステージ1~5に該当しない又は、GFR≥60mL/min/1.73m²かつタンパク尿(-)

** :腎機能の改善:重症度の高いステージから低いステージへの変化

na:該当なし

腎機能に対する影響(副次的効果 参考:海外データ²⁹⁾)

第Ⅲ相臨床試験(C04-001試験⁸⁾、C04-002試験⁹⁾)において、本剤投与12週目及び26週目におけるCKDステージの変化を検討した。

投与12週目において、C04-001試験の本剤群では、改善25.6%（11/43例）、変化なし65.1%（28/43例）、悪化4例であった（有意差なし）。C04-002試験では、改善36.1%（35/97例）、変化なし55.7%（54/97例）、悪化8.2%（8/97例）であった（p<0.0001）。全般的に、本剤投与12週目で認められた改善は、投与26週目まで持続した。本剤群で腎機能の改善が持続した患者の割合が最も顕著だったのは、CKDがステージ1又は2から投与26週目にCKDなしに改善した患者であった。ステージ1又は2から投与26週目にCKDなしに改善した患者は、C04-001試験では25.6%（11/43例）及びC04-002試験では33.0%（32/97例）であったが、プラセボ群では9.1%（4/44例）であった。

本剤投与 12 週目における CKD ステージ変化²⁹⁾

試験	ベースラインのステージ	改善	変化なし	悪化	p 値*
C04-001 本剤群 (N=43)	全患者	11 (25.6%)	28 (65.1%)	4 (9.3%)	ns
	ステージ 3~5	0 (0.0%)	9 (20.9%)	0 (0.0%)	
	ステージ 1~2	11 (25.6%)	5 (11.6%)	2 (4.7%)	
	CKD なし	na	14 (32.6%)	2 (4.7%)	
C04-002 本剤群 (N=97)	全患者	35 (36.1%)	54 (55.7%)	8 (8.2%)	< 0.0001
	ステージ 3~5	3 (3.1%)	14 (14.4%)	1 (1.0%)	
	ステージ 1~2	32 (33.0%)	9 (9.3%)	4 (4.1%)	
	CKD なし	na	31 (32.0%)	3 (3.1%)	
C04-001 プラセボ群 (N=44)	全患者	7 (15.9%)	30 (68.2%)	7 (15.9%)	ns
	ステージ 3~5	1 (2.3%)	2 (4.5%)	0 (0.0%)	
	ステージ 1~2	6 (13.7%)	14 (10.0%)	1 (2.3%)	
	CKD なし	na	14 (10.0%)	6 (13.7%)	

* : CKD は同程度に改善又は悪化する仮説検定を基に算出した。

na : 該当なし、ns : 統計学的有意差なし (p>0.05)

・肝機能障害

ベースラインにおいて明白又は客観的な肝機能障害が認められる患者における本剤の前向き評価は実施しなかった。

<非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制>

・小児集団 (C09-001r 試験) (参考: 海外データ)

本剤投与を受けた aHUS 患者の小児集団の安全性データは C09-001r 試験から得られた (N=15 ; 12 歳未満)。注目すべき点として、いくつかの有害事象は、成人集団よりも小児集団の方が頻度は高かった。頻脈は小児患者の 27% で報告されたが、成人患者の報告はなかった。同様に、発熱は小児患者の 53% で報告されたが、成人患者の報告はなかった。呼吸器、胸郭及び縦隔障害の報告も成人患者の発現率が 27% であったのに対し、小児患者では 53% であった。その他の有害事象は、両集団ともに同程度の頻度で報告された。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (抜粋)

9.7 小児等

<非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制>

9.7.2 低出生体重児、新生児又は 2 ヶ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。

・腎移植歴のある集団 (C08-002A/B 試験、C08-003A/B 試験)¹³⁾ (参考: 海外データ)

C08-002A/B 試験及び C08-003A/B 試験に組み入れた患者の約 41% は、腎移植歴があった。全体的にエクリズマブ投与での有害事象の発現に、腎移植歴の有無による大きな差はみられなかったが、プロスペクティブ 2 試験のサンプルサイズのため、腎移植歴の有無による臨床的に意味のある有害事象の解析は限定的であった。

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

・胸腺腫を有する患者又は胸腺摘除を実施した患者

[参考：ECU-MG-301 試験（REGAIN 試験）^{15,16)}]

REGAIN 試験に組み入れた患者の 54%（68 例/125 例）で胸腺摘除が実施されていた（本剤群 37 例、プラセボ群 31 例）。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

「I. 概要に関する項目 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項」 p. 5～6参照。

(7) その他

＜発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制＞

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした臨床試験は、すべて髄膜炎菌ワクチン接種下で実施された。

1) 国内臨床試験：C07-001 試験（AEGIS 試験）¹⁰⁾

過去 2 年以内に赤血球輸血が必要と判断され、赤血球中の GPI 欠損赤血球クローン (PNH タイプ III) の存在比が 10%以上の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者 29 例を対象とし、本剤 600mg を週 1 回で計 4 回、その 1 週間後から本剤 900mg を 2 週に 1 回の頻度で計 5 回静脈内投与した。ベースラインの LDH（中央値 [最小値、最大値]）は 1,814.0U/L [627.8U/L、3,642.5U/L]、投与 12 週目の LDH は 244.0U/L [187.0U/L、2,715.0U/L] であり、LDH の低下が認められた（ $p < 0.0001$ 、Wilcoxon の符号付順位検定）。

副作用発現頻度は、本剤投与群で 93.1%（27/29 例）であった。主な副作用は、頭痛（51.7%）、鼻咽頭炎（37.9%）、悪心（20.7%）であった。

＜非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制＞

aHUS 患者を対象とした臨床試験はすべて髄膜炎菌ワクチン接種下で実施された。また、髄膜炎菌ワクチン接種前又は接種後 14 日以内に本剤が投与される場合には抗菌剤が予防的に投与された。なお、国内臨床試験（C11-005J 試験）の小児患者では肺炎球菌ワクチン及びインフルエンザ菌 b 型ワクチンの接種下で実施された。

1) 国内臨床試験

・ C11-005J 試験

本剤投与中の aHUS 患者 3 例を対象とした非盲検非対照試験において、本剤 1 回 600mg 又は 1200mg を 2 週に 1 回の頻度で静脈内投与したときの血小板数の推移は下表のとおりであり、投与期間中 3 例とも施設基準下限値以上で推移した。また、投与期間中に血漿療法及び新規の透析を実施した患者は認められず、ベースラインから透析を実施していた 1 例では透析を離脱した。

年齢	体重	1回投与量	血小板数 ($\times 10^4/\mu\text{L}$)		
			施設基準値	ベースライン	投与期間中
8歳	27.3kg	600mg	12.0~41.0	23.7	19.1~31.1
6歳	18.9kg	600mg	13.0~35.0	36.2	24.1~41.2
31歳	53.9kg	1200mg	13.1~36.2	25.9	23.6~27.8

6. 用法及び用量（抜粋）

<非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制>

通常、エクリズマブ（遺伝子組換え）として、下記の用法・用量で点滴静注する。

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

・国内レトロスペクティブ調査（C11-004J 試験）

小児の aHUS 患者 2 例を対象としてレトロスペクティブ調査が行われた。1 例は本剤初回投与時 7 歳（体重 24kg）で計 46 週間投与され、ベースライン時の血小板数は $2.4 \times 10^4/\mu\text{L}$ であり、投与 1 週間後に $15.1 \times 10^4/\mu\text{L}$ となり、これ以降調査期間を通じて施設基準値下限（ $12.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ ）以上で推移した。また、当該患者は血栓性微小血管症イベントフリーを達成した。他の 1 例は本剤初回投与時 5 歳（体重 14.2kg）で計 54 週間投与され、ベースライン時の血小板数は $18.9 \times 10^4/\mu\text{L}$ であり、調査期間を通じて施設基準値下限（ $13.7 \times 10^4/\mu\text{L}$ ）以上で推移した。当該患者では本剤投与後に腹膜透析を中止していたものの、投与 48 日目にクレアチニン上昇により再開され、調査終了時まで継続された。なお、当該患者で本剤投与後に血漿輸注は実施されなかった。

2) 海外臨床試験¹³⁾

・C08-002A/B 試験

18 歳以上、又は 12 歳以上 18 歳未満かつ体重 40kg 以上で血漿療法抵抗性の aHUS 患者 17 例を対象とした非盲検非対照試験において、本剤 900mg を週 1 回で計 4 回、その 1 週間後から本剤 1200mg を 2 週に 1 回の頻度で静脈内投与した。その結果、血小板数（平均値±標準偏差）は、ベースライン時 $10.9 \pm 3.2 \times 10^4/\mu\text{L}$ から投与 26 週時 $21.0 \pm 6.8 \times 10^4/\mu\text{L}$ に増加し、ベースラインから投与 26 週時の変化量の最小二乗平均値 [95%信頼区間] は $7.3 \times 10^4/\mu\text{L}$ [$4.0 \times 10^4/\mu\text{L}$, $10.5 \times 10^4/\mu\text{L}$] であった。

副作用発現頻度は、58.8%（10/17 例）であった。主な副作用は、進行性高血圧、白血球減少症、悪心、嘔吐（各 11.8%）であった。

・C08-003A/B 試験

18 歳以上、又は 12 歳以上 18 歳未満かつ体重 40kg 以上で血漿療法を 8 週間以上施行されている aHUS 患者 20 例を対象とした非盲検非対照試験において、本剤 900mg を週 1 回で計 4 回、その 1 週間後から本剤 1200mg を 2 週に 1 回の頻度で静脈内投与した。その結果、血栓性微小血管障害イベント

フリー^{※1}を達成した患者割合は80% (16/20例)であった。

副作用発現頻度は、30.0% (6/20例)であった。主な副作用は、頭痛、白血球減少症、リンパ球減少症 (各 10.0%) であった。

3) 海外レトロスペクティブ調査

・ C09-001r 試験

本剤の投与歴を有する aHUS 患者 30 例 (生後 2 ヶ月以上 12 歳未満 15 例、12 歳以上 15 例) を対象としたレトロスペクティブ調査が実施された結果、血小板数の正常化^{※2}を達成した患者割合は、12 歳未満 93.3% (14/15 例)、12 歳以上 73.3% (11/15 例) であった。また、血栓性微小血管障害イベントフリー^{※1}を達成した患者割合は、12 歳未満 73.3% (11/15 例)、12 歳以上 60.0% (9/15 例) であった。

有害事象発現頻度は、73.3% (22/30 例) であった。主な有害事象は、発熱 (30.0%)、下痢 (26.7%)、嘔吐、咳嗽 (各 23.3%)、上気道感染 (20.0%) 等であった。

^{※1} : ベースライン値からの 25% を超える血小板数の減少、血漿療法施行、新規透析施行のいずれも認められなかった状態が 12 週間以上持続した場合と定義

^{※2} : 2 回以上の連続した測定で血小板数が $15.0 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 以上が 4 週間以上持続した場合と定義

6. 用法及び用量 (抜粋)		
<非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制>		
通常、エクリズマブ (遺伝子組換え) として、下記の用法・用量で点滴静注する。		
年齢又は体重	導入期	維持期
18 歳以上	1 回 900mg を週 1 回で計 4 回	初回投与 4 週間後から 1 回 1200mg を 2 週に 1 回
18 歳未満		
40kg 以上	1 回 900mg を週 1 回で計 4 回	初回投与 4 週間後から 1 回 1200mg を 2 週に 1 回
30kg 以上 40kg 未満	1 回 600mg を週 1 回で計 2 回	初回投与 2 週間後から 1 回 900mg を 2 週に 1 回
20kg 以上 30kg 未満	1 回 600mg を週 1 回で計 2 回	初回投与 2 週間後から 1 回 600mg を 2 週に 1 回
10kg 以上 20kg 未満	1 回 600mg を週 1 回で計 1 回	初回投与 1 週間後から 1 回 300mg を 2 週に 1 回
5kg 以上 10kg 未満	1 回 300mg を週 1 回で計 1 回	初回投与 1 週間後から 1 回 300mg を 3 週に 1 回

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (抜粋)
9.7 小児等
<非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制>
9.7.2 低出生体重児、新生児又は 2 ヶ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。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

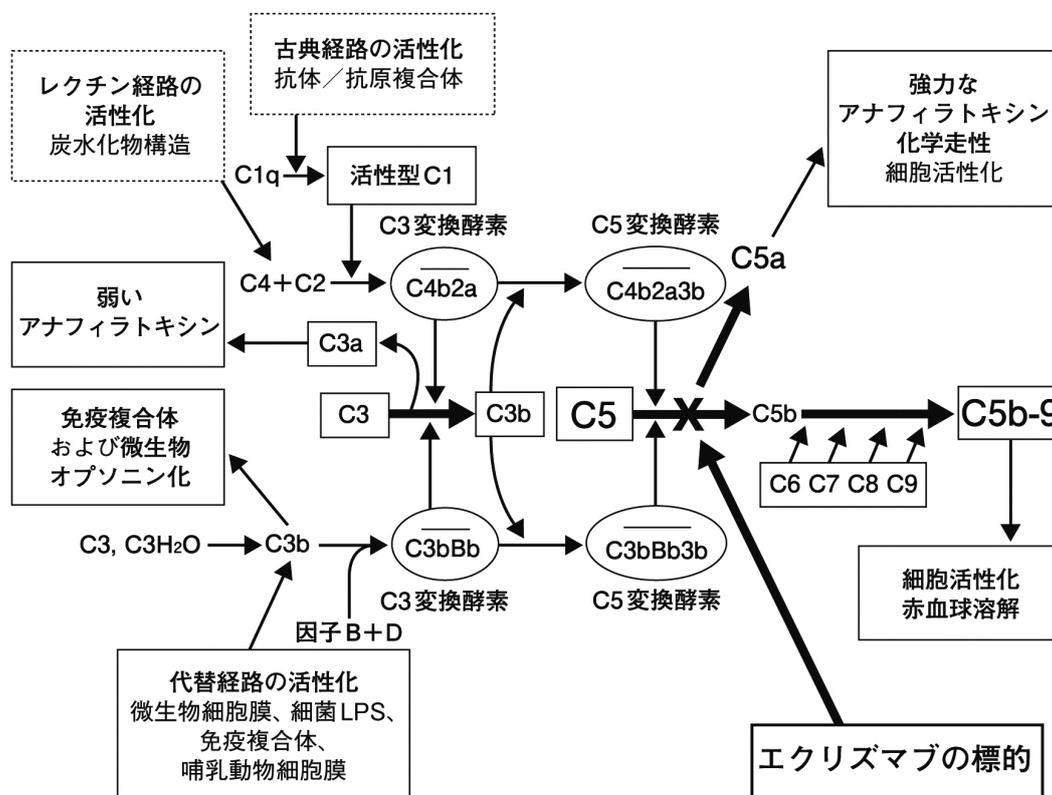
抗補体(C5)モノクローナル抗体製剤
一般名：ラブリズマブ（遺伝子組換え）

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序⁶⁾

作用部位：補体カスケードにおけるヒト補体 C5

補体カスケード



CD59 は補体カスケードの C9 と相互作用することにより細胞溶解を阻害し、溶解性の終末成分 C5b-9 の沈着を完全に阻害する。上記の C4b2a、C4b2a3b、C3bBb 及び C3bBb3b の線は、酵素活性を有することを示す。

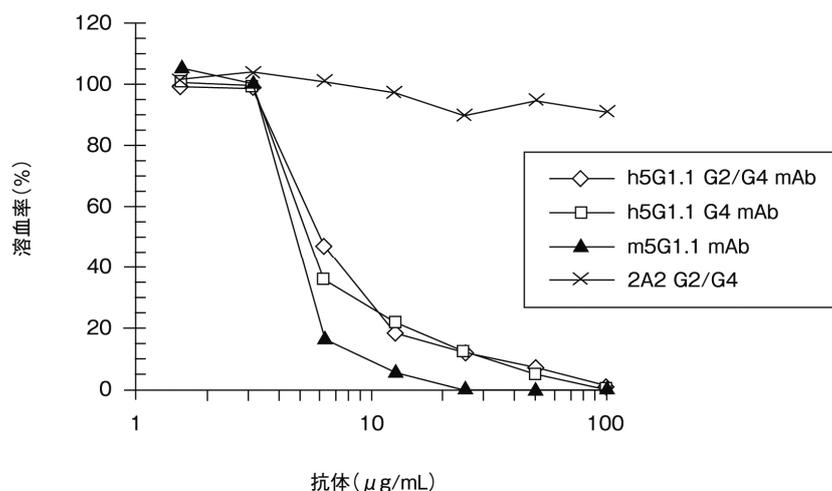
作用機序：エクリズマブは、補体カスケードにおけるヒト C5 に特異的に結合し、その開裂を用量依存的に阻害する。エクリズマブと C5 のモル比が 1 : 2 である場合に、十分な C5 阻害が得られる。このモル比は、エクリズマブが 2 つの抗原結合部位を有することを反映している。エクリズマブは *in vitro* で補体を介した感作赤血球の溶解を抑制し、同様に *in vivo* で PNH 患者の赤血球溶解（溶血）を用量依存的に抑制したことから、エクリズマブは、終末補体経路を効果的に阻害する。同様に、aHUS 患者及び全身型 MG 患者においてもエクリズマブは C5 活性を抑制し、終末補体複合体活性を速やかに持続的に阻害する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ヒト C5 終末補体活性阻害作用⁴³⁾ (*in vitro*)

抗ニワトリ赤血球抗体で前感作したニワトリ赤血球をヒト血清に曝露して、親抗体である m5G1.1mAb 及びヒト化変異型抗体 h5G1.1 G4mAb を用いて、補体依存的細胞溶解 (C5b-9 形成) に対するエクリズマブの阻害能を評価した。陰性対照として、ハイブリッド G2/G4 定常領域 (2A2 G2/G4) を含有する非 C5 結合抗体を使用した。エクリズマブは、約 10 μ g/mL の低濃度で溶血を完全に阻害した。ヒト化変異型抗体 h5G1.1 G4mAb を用いた場合でも同程度の溶血阻害活性が認められたが、親抗体 (m5G1.1mAb) による阻害活性の方が若干高いことが示唆された。

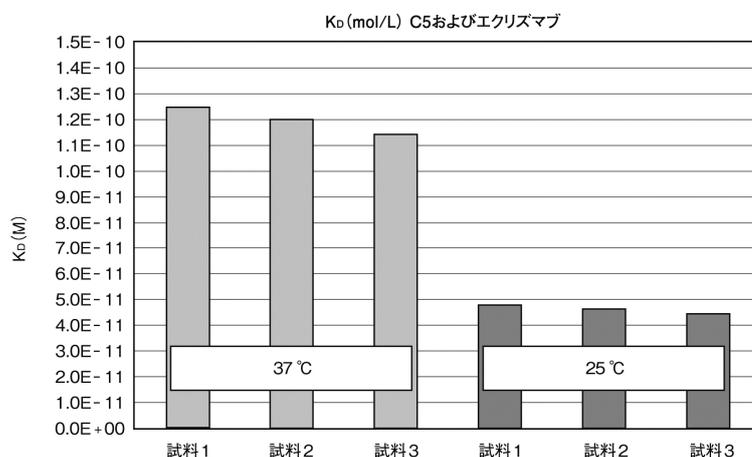
エクリズマブ (h5G1.1 G2/G4mAb) 及び比較対照抗体の溶血阻害活性 (*in vitro*)⁴³⁾



2) ヒト C5 に対する親和性⁴⁴⁾ (*in vitro*)

リアルタイム生体分子相互作用測定法を用い、複合体の形成 (結合) 及び解離定数を測定した。結合速度定数 (k_a) 及び解離速度定数 (k_d) を測定し、 k_d を平衡状態の k_a で割ることにより、C5 とエクリズマブとの平衡解離係数 (K_D) を算出した。C5 とエクリズマブとの K_D は、25 $^{\circ}$ C では 46pmol/L、37 $^{\circ}$ C では 120pmol/L であった。また、各温度における K_D の標準偏差は、それぞれ 1.6pmol/L 及び 5.5pmol/L である。

C5 に対するエクリズマブの K_D ⁴⁴⁾



3) 副次的薬理作用—ヒト組織交差反応性⁴⁵⁾

正常ヒト組織を用い、エクリズマブが交差反応性を示す可能性について検討した。ヒト組織交差反応性試験において、エクリズマブはヒト C5 を発現する様々な組織の平滑筋及び横紋筋（骨格筋）に染色がみられ、筋上皮、筋線維芽細胞、腎尿細管上皮、細網細胞など、C5 発現が知られる細胞タイプにおいても染色が認められた。

（「IX. 非臨床試験に関する項目 1. 薬理試験 (2)安全性薬理試験」 p. 71 参照）

(3) 作用発現時間・持続時間（参考：海外データ）

関節リウマチ（C97-001-01 試験³⁶⁾）患者 32 例を対象とした海外第 I 相試験において、エクリズマブ 0.1～8.0mg/kg の範囲の 6 投与量を、25～45 分間かけて静脈内に単回投与し、血漿中平均エクリズマブ濃度の経時的変化を得た。0.1～2.0mg/kg の用量ではエクリズマブの PK パラメータ算出に必要な濃度は得られなかった。

4.0mg/kg 及び 8.0mg/kg のいずれの用量においても投与 15 分後（最初の評価時点）には溶血活性の完全抑制が認められた。注入開始 1 時間以内に 100 μ g/mL を超える最大血清中濃度に達し、完全抑制の持続時間には用量依存性が認められた。各用量の持続時間は、2.0mg/kg で 12～24 時間、4.0mg/kg で 4～11 日間、8.0mg/kg では 7～14 日間であった。

（「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移 (2) 臨床試験で確認された血中濃度 1) 単回投与試験」 p. 50～51 参照）

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度⁴⁶⁾

＜発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制＞（参考：海外データ含む）

海外臨床試験（C02-001 試験⁷⁾、E02-001 試験³⁴⁾、X03-001 試験、C04-001 試験⁸⁾、C04-002 試験⁹⁾、E05-001 試験^{29,32)}）及び国内臨床試験（C07-001 試験¹⁰⁾）において、導入期間 - 維持期間投与レジメン（導入期間に本剤 600mg を週 1 回 4 週間投与後 5 週目に 900mg を投与し、その後、維持期間に 900mg を 2 週間に 1 回投与）により投与を受けたほぼすべての PNH 患者で、約 35 μ g/mL の血清中濃度が維持されていた。これらの臨床試験で得られた血清サンプルにおいて、血清中エクリズマブ濃度が約 35 μ g/mL を超える場合に、完全な溶血阻害作用（溶血活性の抑制率が 80% 超）が認められた。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

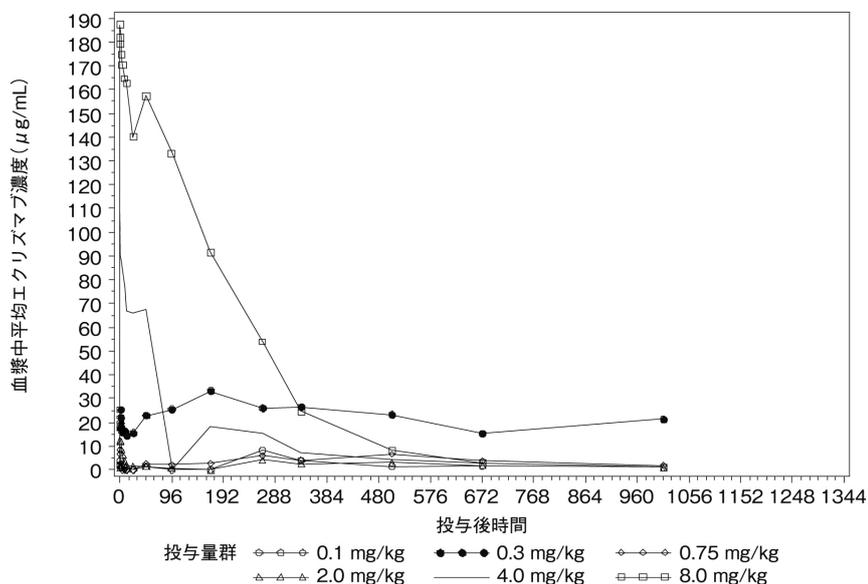
1) 単回投与試験

＜発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制＞

・ C97-001-01 試験³⁶⁾（関節リウマチ患者）（参考：海外データ）

海外臨床試験において、関節リウマチ患者 42 例を対象に、本剤を 0.1、0.3、0.75、2.0、4.0 及び 8.0mg/kg の 6 用量を単回投与した時の、血清中平均エクリズマブ濃度の経時的変化を図に示す。最高用量の 2 群では、用量比例的に増加した場合と比較して AUC 値が約 2 倍異なり、C_{max} 値が若干低値を示した。両投与群のクリアランスは同程度であり、約 0.01~0.03L/h であった。平均分布容積 V_d は 4.0mg/kg 群、8.0mg/kg 群でそれぞれ 7.5L 及び 5.0L であり、成人血漿量とほぼ等しかった。4.0mg/kg 群及び 8.0mg/kg 群の T_{1/2} 値は 8~12 日間の範囲であり、ヒト抗体としては T_{1/2} 値が短かった。各パラメータを表に示した。

血漿中平均エクリズマブ濃度の経時的変化



最高用量 2 群の PK パラメータの平均値

			本剤群(投与量 mg/kg)	
			4.0 N=6	8.0 N=6
AUG _(0-inf)	平均値(μg×h/mL)	CV(%)	17799.49(86.78)*	37755.96(15.71)
CL/F	平均値(L/h)	CV(%)	0.65(218.1)*	0.02(22.94)
Cmax	平均値(μg/mL)	CV(%)	111.4(47.51)	182.0(10.40)
T _{1/2}	平均値(h)	CV(%)	281.45(105.7)*	196.74(100.8)
K _{e1}	平均値(L/h)	CV(%)	0.0751(211.7)*	0.0058(55.55)
V _d	平均値(L)	CV(%)	7.48(62.19)*	4.99(71.30)

* : N=5

2) 反復投与試験

<発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制>

①第Ⅱ相臨床試験

・C07-001 試験¹⁰⁾

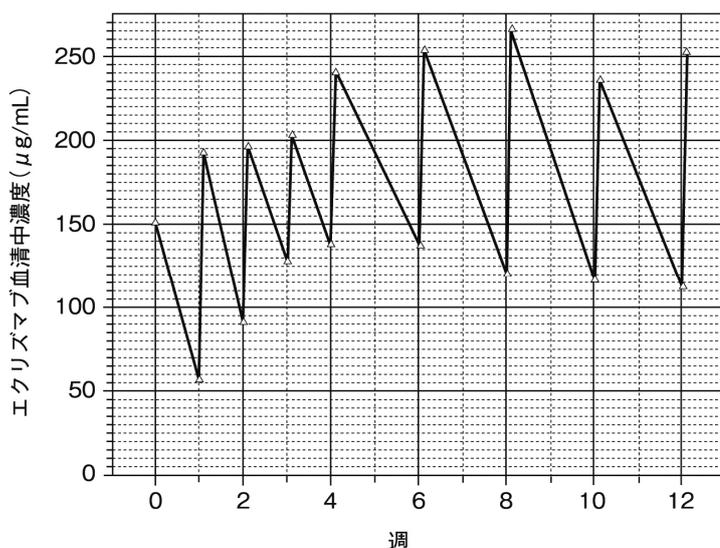
髄膜炎菌ワクチンの接種を受けた日本人 PNH 患者 29 例を対象とし、本剤 600mg 週 1 回 4 週間、5 週目に 900mg、その後 900mg を 2 週間ごとに 4 回静脈内投与し、PK/PD 解析用にトラフ時及びピーク時の血液を採取した。投与 2 週目におけるエクリズマブのトラフ濃度の中央値は 85.8μg/mL (範囲 20.4~172.5μg/mL) であり、ピーク濃度の中央値は 189.9μg/mL (範囲 90.6~297.9μg/mL) であった。日本人 PNH 患者における母集団 PK 解析に基づく CL 及び V_c の平均値は、それぞれ 0.0173L/h 及び 6.09L であった。

日本人 PNH 患者における T_{1/2} の平均値は 265.6 時間であった。日本人以外の PNH 患者との比較のため、体重で調整し、単位に mL を使用した CL 及び V_c 値はそれぞれ 0.282mL/h/kg 及び 101.9mL/kg であった。日本人 PNH 患者における CL の平均値 (0.282mL/h/kg) は、海外の PNH 患者集団での平均値 (範囲 0.2773~0.3349mL/h/kg) と一致した。同様に、C07-001 試験における分布容積、消失速度定数及び T_{1/2} の各 PK パラメータは、海外で実施した PNH 患者を対象とした試験の結果とほぼ一致した (図表)。

PK パラメータの推定値 (n=29)

パラメータ	算術平均値 (CV%)	中央値(最小値-最大値)
CL (L/h)	0.0173 (36.6)	0.0161 (0.00857-0.0371)
V _c (L)	6.09 (23.3)	5.75 (4.30-9.89)
K _{e1} (h ⁻¹)	0.00288 (32.2)	0.00262 (0.00148-0.00496)
T _{1/2} (h)	265.6 (31.1)	264 (140-467)
CL (mL/h/kg)	0.282 (30.9)	0.280 (0.132-0.520)
V _c (mL/kg)	101.9 (27.0)	95.5 (53.7-157.7)

血清中エクリズマブ濃度推移 [n=29 (10 週のみ n=28)]



・ C02-001 試験⁷⁾

(参考：海外データ)

PNH 患者 11 例を対象とし、本剤 600mg を週 1 回 4 週間投与後、5 週目に 900mg を投与し、その後 2 週間ごとに 900mg を 3 回、計 8 回投与した。本剤 900mg の初回投与後 1 週間目に、PK 及び PD (血清溶血) の評価を行った。

その結果、試験期間を通じて一貫した 35 μg/mL を超えるトラフ濃度を達成することができなかった患者 1 例を除き、すべての患者で投与 1 時間後から最終測定までいずれの時点においても終末補体活性の実質的な完全抑制 (血清溶血活性の 80% 以上の抑制) が認められた。トラフ時の血清溶血活性 (%) と尿色スコアとの間に正の相関が認められた (p=0.0027)。尿色で層別化し、Fisher の直接確率検定により解析した結果、血管内容血活性 (溶血活性が 20% 以下) と発作の発現なし (発作=尿色が 0~10 の尺度で 6 以上) との間に統計学的に有意に近い関係が示された (p=0.056)。

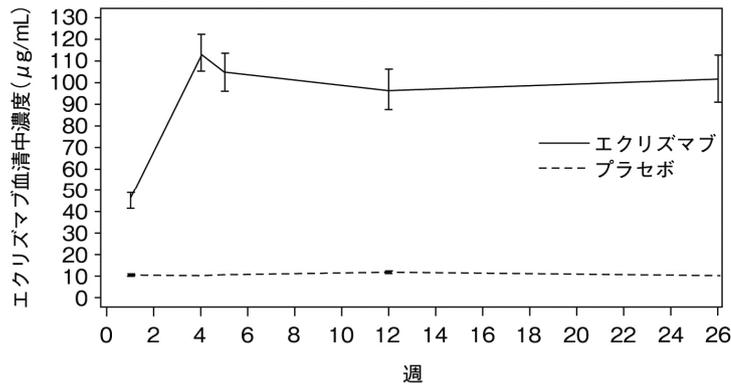
②第Ⅲ相臨床試験

・ C04-001 試験 (TRIUMPH 試験)⁸⁾

(参考：海外データ)

PNH 患者 43 例において、本剤 600mg を週 1 回 4 週間投与後、5 週目に 900mg を投与して、残り 21 週間の投与期間には維持用量として 900mg を 2 週間ごとに投与した。血清中トラフ濃度は、投与 1 週時 45.1 ± 3.81 μg/mL、投与 4 週時 113.5 ± 8.70 μg/mL、投与 6 週時 104.3 ± 8.65 μg/mL、投与 12 週時 96.5 ± 9.38 μg/mL、投与 26 週時 101.8 ± 10.84 μg/mL であった (n=40~42)。約 100 μg/mL の薬物濃度トラフ値が速やかに達成されることが示された (図)。各パラメータを表に示した。

エクリズマブ濃度の平均トラフ値



PKパラメータの推定値 (n=40)

パラメータ	算術平均値 (%SD)	中央値 (最小値-最大値)
CL (mL/h/kg)	0.311 (40.2)	0.289 (0.151-0.745)
V _c (mL/kg)	110.3 (16.2)	108.3 (79.1-144.1)
Ke1 (h ⁻¹)	0.00277 (29.45)	0.00279 (0.001376-0.005169)
T _{1/2} (h)	271.7 (30.0)	248.2 (134.1-503.8)

・C04-002 試験 (SHEPHERD 試験)⁹⁾

PNH患者97例を対象とし、本剤600mgを週1回4週間投与後、5週目に900mgを投与して、その後維持期として2週間ごとに900mgを静脈内投与した。血清中トラフ濃度は、投与1週時45.8±3.00μg/mL、投与4週時104.5±5.08μg/mL、投与6週時100.6±5.77μg/mL、投与12週時92.6±5.36μg/mL、投与26週時98.4±6.63μg/mL、投与52週時110.3±8.92μg/mLであった(n=92~96)。各パラメータを表に示した。

PKパラメータの推定値 (n=97)

パラメータ	算術平均値 (CV%)	中央値 (最小値-最大値)
CL (mL/h/kg)	0.335 (40.0)	0.309 (0.153-0.843)
V _c (mL/kg)	113.9 (25.2)	109.0 (47.2-184.4)
Ke1 (h ⁻¹)	0.0031 (44.5)	0.0026 (0.0012-0.0079)
T _{1/2} (h)	261.1 (34.8)	266.3 (88.1-556.9)

<非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制>

・国内臨床試験：C11-005J 試験

本剤投与中のaHUS患者3例に本剤1回600mg又は1200mgを2週に1回の頻度で静脈内投与した時の投与12週時の血清中濃度を測定した。

年齢	体重	1回投与量	投与12週時の血清中濃度 (μg/mL)	
			ピーク濃度	トラフ濃度
8歳	27.3kg	600mg	553.6	352.1
6歳	18.9kg	600mg	524.1	384.8
31歳	53.9kg	1200mg	517.1	377.1

6. 用法及び用量（抜粋）

＜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＞

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

・海外臨床試験¹³⁾

C08-002A/B試験

aHUS 患者（17 例）に本剤 900mg を週 1回で計 4回、その 1週間後から本剤 1200mg を 2週に 1回の頻度で静脈内投与した時の投与 1日目の血清中ピーク濃度は $188.3 \pm 47.1 \mu\text{g/mL}$ であり、血清中トラフ濃度は投与 4週時 $152.6 \pm 61.8 \mu\text{g/mL}$ 、投与 26週時 $194.8 \pm 83.1 \mu\text{g/mL}$ であった ($n=13\sim 16$)。薬力学的作用について、平均溶血活性は投与 4週間で 5.0%、26週目で 3.5%であった。

C08-003A/B試験

aHUS 患者（20 例）に本剤 900mg を週 1回で計 4回、その 1週間後から本剤 1200mg を 2週に 1回の頻度で静脈内投与した時の投与 1日目の血清中ピーク濃度は $222.7 \pm 48.9 \mu\text{g/mL}$ であり、血清中トラフ濃度は投与 4週時 $222.4 \pm 53.3 \mu\text{g/mL}$ 、投与 26週時 $276.8 \pm 101.0 \mu\text{g/mL}$ であった ($n=18\sim 20$)。薬力学的作用について、平均溶血活性は投与 4週目で 1.4%、投与 26週目で 3.2%であった。

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

・国際共同臨床試験：ECU-MG-301 試験（REGAIN 試験）^{15, 16)}

全身型 MG 患者 [62 例（日本人患者 3 例を含む）] に本剤 900mg を週 1回で計 4回、その 1週間後から本剤 1200mg を 2週に 1回の頻度で静脈内投与した時の投与 1日目の血清中ピーク濃度は $336 \pm 112 \mu\text{g/mL}$ であり、血清中トラフ濃度は投与 4週時 $373 \pm 135 \mu\text{g/mL}$ 、投与 26週時 $341 \pm 172 \mu\text{g/mL}$ であった ($n=57\sim 61$)。日本人患者（3 例）の血清中ピーク濃度及び血清中トラフ濃度は、外国人患者の 5～95 パーセントイルの範囲内であった。

＜視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防＞

・国際共同臨床試験：ECU-NMO-301 試験（PREVENT 試験）^{26, 27)}

視神経脊髄炎スペクトラム障害患者 [95 例（日本人患者 9 例を含む）] に本剤 900mg を週 1回で計 4回、その 1週間後から本剤 1200mg を 2週に 1回の頻度で静脈内投与した時の投与 1日目の血清中ピーク濃度は $359 \pm 103 \mu\text{g/mL}$ であり、血清中トラフ濃度は投与 4週時 $432 \pm 169 \mu\text{g/mL}$ 、投与 48週時 $420 \pm 218 \mu\text{g/mL}$ であった ($n=65\sim 94$)。日本人患者（9 例）の血清中ピーク濃度及び血清中トラフ濃度は、外国人患者の 5～95 パーセントイルの範囲内にほぼ含まれていた。

(3) 中毒域

該当資料なし。

(4) 食事・併用薬の影響

エクリズマブは、内因性免疫グロブリンと同様に、天然 L-アミノ酸からなり、CYP 酵素による代謝的変換を受けないことから、エクリズマブの薬物動態は、喫煙、併用薬、食物摂取により影響を受けないと予想される。ただし、これらに関して特別な臨床試験は実施していない。

併用薬については、PNH の国内臨床試験¹⁰⁾及び海外臨床試験 C04-001 試験⁸⁾、C04-002 試験⁹⁾において、抗血栓薬、免疫抑制剤、全身副腎皮質ステロイド薬及びエリスロポエチン刺激薬を含む薬剤との併用に関する安全性解析を実施したところ、いずれの場合も併用薬の有無によって患者間に差は認められなかった。ただし、解析には小規模集団という制約がある。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

1 コンパートメントモデル

(2) 吸収速度定数

該当しない。

(3) 消失速度定数

「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移 (2) 臨床試験で確認された血中濃度 2) 反復投与試験」 p. 51～54 参照。

(4) クリアランス

「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移 (2) 臨床試験で確認された血中濃度 2) 反復投与試験」 p. 51～54 参照。

(5) 分布容積

日本人 PNH 患者における母集団 PK 解析に基づくエクリズマブの分布容積は 6.09L であり、血漿量に近いことが示された。

(「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移 (2) 臨床試験で確認された血中濃度 2) 反復投与試験」 p. 51～54 参照)

(6) その他

該当資料なし。

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

1 次消失速度の 2-コンパートメントモデル

(2) パラメータ変動要因

1) 性別、年齢、人種、体重

<発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制>

(参考：海外データ)

海外臨床試験（C04-001 試験⁸⁾、C04-002 試験⁹⁾、E05-001 試験^{29,32)}）における PNH 患者に対し、人口統計学的共変量として体重、年齢、性別、人種を用い、クリアランス及び分布容積を解析した。C04-002 試験⁹⁾及び E05-001 試験^{29,32)}に対する解析において、個々のエクリズマブのクリアランス値と体重の間にいずれも若干の相関傾向が認められたが（C04-002 試験⁹⁾：p=0.061、E05-001 試験^{29,32)}：p=0.0139）、体重とクリアランスの相関関係の傾きの推定値は非常に低く、臨床的に意味のある傾向とは考えられなかった。

<非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制>

(参考：海外データ)

①完全かつ持続的な終末補体阻害を維持することは、急激な補体活性化により腎機能が急速かつ不可逆的に障害される aHUS 患者治療には非常に重要であり、そのため PNH より若干高い目標トラフ濃度（50µg/mL 以上）を選択した。PNH 患者から得られた 1 コンパートメントモデルにより、aHUS 患者における投与シミュレーションを実施し、体重に基づく推奨用法・用量を設定した。

aHUS 患者に対する推奨用法・用量

グループ	導入用量	維持用量
40kg 以上*	週に 900mg を 4 週間	1200mg を 5 週目に、以降 2 週ごと
30kg 以上 40kg 未満	週に 600mg を 2 週間	900mg を 3 週目に、以降 2 週ごと
20kg 以上 30kg 未満	週に 600mg を 2 週間	600mg を 3 週目に、以降 2 週ごと
10kg 以上 20kg 未満	週に 600mg を 1 週間	300mg を 2 週目に、以降 2 週ごと
5kg 以上 10kg 未満	週に 300mg を 1 週間	300mg を 2 週目に、以降 3 週ごと

*すべての成人及び青少年患者に対して適用される推奨用量・用法

C08-002A/B、C08-003A/B 及び C09-001r 試験において、推奨用量を適用した aHUS 患者 57 例の反復投与 PK データに基づき、標準 1 コンパートメントモデルによる集団 PK 分析を実施した（表）。その結果、全ての年齢層の aHUS 患者での薬物動態モデリングから設定した投与スケジュールの妥当性が確認された（表）。

（「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (2) 臨床薬理試験：薬力学的試験 1) 非典型溶血性尿毒症症候群患者における遊離 C5 阻害作用」 p.28 参照）

C08-002A/B、 C08-003A/B 及び C09-001r 試験で の PK パラメータ 一試験番号	症例数	導入期			維持期		
		AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Cmin ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Cmin ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
成人 (18 歳以上)							
C08-002A/B	N=16	19611	145	93	77693	342	149
C08-003A/B	N=15	22928	163	113	104228	431	214
C09-001r	N=4	20537	161	90	63028	316	100
青少年 (12 歳～18 歳未満)							
C08-002A/B	N=1	20905	147	104	95117	392	196
C08-003A/B	N=5	22084	157	109	99956	414	205
C09-001r	N=2	28908	222	130	95242	457	161
小児*							
C08-002A/B	N=5	31299	223	154	113954	473	234
C08-003A/B	N=4	39537	316	171	56583	278	94
C09-001r	N=5	36406	281	166	95990	367	121
データはすべて平均値を示す *すべて C09-001r 試験の患者							

②血漿交換中もエクリズマブのクリアランス及び半減期を評価した。血漿交換によってエクリズマブのクリアランスは 3660mL/h に上昇し、半減期は 1.26 時間に短縮した。従って、血漿交換又は血漿輸血を適用する aHUS 患者に本剤を投与する場合は、補充投与が推奨される。

(「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移 (2) 臨床試験で確認された血中濃度 2) 反復投与試験」 p. 51～54 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>

[参考: ECU-NM0-301 試験 (PREVENT 試験)^{26, 27)}]

ECU-NM0-301 試験において、NMOSD 患者におけるエクリズマブの濃度 - 時間推移及び PK 曝露量を記述する最終母集団モデルを構築し共変量の包括的評価を行った結果、検討した内因性要因又は外因性要因 [日本人患者、地域、年齢、性別、人種、EDSS 及び IST の使用状況に基づくランダム割付けの層別因子並びに IST 部分集団等] は、CL、Q、 V_1 及び V_2 に影響を及ぼす時系列推移の体重並びに CL に影響を及ぼす血漿浄化療法/単純血漿交換療法を除き、いずれもエクリズマブの PK に臨床的に意味のある影響を与えないことが明らかとなった。NMOSD 患者で用量調整は不要と考えられる。

2) 日本人と日本人以外

日本人 PNH 患者及び日本人以外の PNH 患者 177 例 (日本人 29 例 16.4%、日本人以外 148 例 83.6%、男性 85 例 48.0%、女性 92 例 52.0%) を対象としたすべての試験のデータを統合し、母集団 PK/PD モデルを用い、エクリズマブの血漿中濃度と溶血活性 (%) の関係に関しメタアナリシスを実施した。日本人群は、日本人以外群と比較して平均体重が 17%低かったため、本剤投与 12 週間後の血清トラフ値の中央値が若干高かったが、ほとんどの日本人 PNH 患者 (93% : 27/29 例) と日本人以外の PNH 患者の間で、投与第 1 週を除いて PD プロファイルに違いは認められず、PNH 患者の人種はエクリズマブの PK/PD に大きな影響を与えないことが示唆された。日本人 PNH 患者において溶血活性がほぼ完全に抑制されたこと、及びエクリズマブの安全性プロファイルから、日本人 PNH 患者に対する用量調整は必要ないと考えられた。

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

[参考：ECU-MG-301 試験（REGAIN 試験）^{15,16}]

REGAIN 試験において、エクリズマブのクリアランスは体重に依存することが示された。なお、同試験で本剤を投与された日本人患者数は3例と限られていたため、エクリズマブ曝露量が他の部分集団と差がある可能性を適切に評価することはできなかったが、日本人1例でのコンパートメント間クリアランス[Q(L/h)]を除き、日本人3例のいずれのPKパラメータも非日本人患者のPKパラメータの5～95パーセンタイル内であった。

4. 吸収

エクリズマブは静脈内投与されるため、投与後速やかに全身循環へ移行する。

（「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移 (2) 臨床試験で確認された血中濃度 2) 反復投与試験」p. 51～54 参照）

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし。

(2) 血液－胎盤関門通過性

ヒト IgG 抗体は、neonatal Fc receptor (FcRn) を介した機序により、胎盤血液関門を通過することが知られている。G2/G4 定常領域を有する抗体が FcRn を結合するかは不明であるが、母親及び胎児は循環系を共有しているため、治療的用量の抗体を母親に投与した場合、胎児も曝露を受けると考えられる。

（参考：海外データ）

臍帯血中へのエクリズマブの移行を PNH 患者で検討した報告によると、4 例中 2 例(双生児)において、エクリズマブが検出された（14 及び 19 μ g/mL）⁴⁷。

(3) 乳汁への移行性

抗体は母親の乳汁中に移行すると予想される。

（参考）

母乳中へのエクリズマブの移行を PNH 患者で検討した報告があるが、投与直後に一過性に検出された⁴⁸又は検出限界未満であった⁴⁷。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし。

(5) その他の組織への移行性

内因性ヒト抗体は主に血管内腔及び細胞外液に分布し、エクリズマブはヒト化モノクローナル抗体であるため、他の内因性ヒト抗体と同様の分布を示すと考えられる。

(6) 血漿タンパク結合率

C5以外の血漿タンパク質に結合するエクリズマブ量及びエクリズマブの分布に対する血漿タンパク質との結合の影響は明らかになっていない。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

エクリズマブは天然アミノ酸のみを含有するため、活性代謝産物の存在は知られていない。ヒト抗体は主にリソソーム酵素によって低分子ペプチド及びアミノ酸に分解される。酵素分解の程度はFcRnとの親和性に反比例する。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種

エクリズマブは、内因性免疫グロブリンと同様に、天然L-アミノ酸からなり、CYP酵素による代謝的変換を受けない。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当しない。

7. 排泄

エクリズマブの排泄経路を検討するための臨床試験は特に実施していない。エクリズマブの分子量（約145,235）は他の免疫グロブリンと同様に大きいので、腎臓ろ過による排泄は受けないと予想される。

8. トランスポーターに関する情報

該当情報なし。

9. 透析等による除去率

（参考：海外データ）

エクリズマブを投与されている透析PNH患者において、透析前後のエクリズマブの血清中濃度・溶血阻害活性が検討されたが、透析による影響は見られなかった⁴⁹⁾。

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし。

11. その他

該当資料なし。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

- 1.1 本剤の投与により、髄膜炎菌感染症を発症することがあり、死亡例も認められているため、以下の点に十分注意すること。[5.1、11.1.1 参照]
 - 1.1.1 本剤の投与に際しては、髄膜炎菌感染症の初期徴候（発熱、頭痛、項部硬直等）に注意して観察を十分に行い、髄膜炎菌感染症が疑われた場合には、直ちに診察し、抗菌剤の投与等の適切な処置を行うこと。
 - 1.1.2 緊急な治療を要する場合等を除いて、原則、本剤投与前に髄膜炎菌に対するワクチンを接種すること。必要に応じてワクチンの追加接種を考慮すること。
 - 1.1.3 髄膜炎菌感染症は致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで、あるいは髄膜炎菌感染症の診断及び治療が可能な医療施設との連携下で投与すること。
 - 1.1.4 髄膜炎菌感染症のリスクについて患者に説明し、当該感染症の初期徴候を確実に理解させ、髄膜炎菌感染症に関連する副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。
- 1.2 本剤は、発作性夜間ヘモグロビン尿症、非典型溶血性尿毒症症候群、全身型重症筋無力症あるいは視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）に十分な知識を持つ医師のもとで、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤投与開始に先立ち、本剤は疾病を完治させる薬剤ではないことを含め、本剤の有効性及び危険性を患者又はその家族に十分説明し、同意を得てから投与すること。

（解説）

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

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

- 1.2 PNHは致死性の重篤な疾患であるが、造血幹細胞移植のようなリスクの高い治療以外では治癒が

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

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

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

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

したがって、本剤は、PNH、aHUS、全身型 MG あるいは NMOSD に十分な知識を持つ医師のもとで、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与される必要がある。また、本剤による治療は、PNH の溶血症状、aHUS の血栓性微小血管症症状及び全身型 MG の症状に対する治療、並びに NMOSD の再発予防を目的としており、PNH、aHUS、全身型 MG 及び NMOSD に対する根治的な治療法ではないことを含めて、本剤の有効性と安全性を患者に説明する必要があることから、海外の添付文書の記載を踏まえて設定した。

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 髄膜炎菌感染症に罹患している患者 [症状を悪化させるおそれがある。]
- 2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

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

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

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。

<非典型溶血性尿毒症症候群>

- 8.2 本剤投与開始後は血小板数等を定期的にモニタリングし、改善傾向が認められない場合は、本剤の投与継続の要否を検討すること。なお、本剤を中止した場合に重度の血栓性微小血管障害が発現するおそれがあるため、本剤の投与中止後、最低 12 週間は患者の状態を注意深く観察し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

(解説)

- 8.1 PNH 患者では本剤投与を中止した場合には、血液中に蓄積された PNH 赤血球 (タイプⅢ) クローンにより重篤な血管内溶血が認められるおそれがある。PNH 患者を対象とした国内外の臨床試験及び海外における製造販売後においては、本剤投与中止例に重篤な溶血は報告されていないが、海外の添付文書の記載を踏まえて、本剤投与中止後は最低 8 週間、血管内溶血及びそれに付随する臨床症状の変化を追跡することを設定した。
- 8.2 aHUS 患者では、本剤投与によりコントロール不良の補体活性を制御して aHUS における血栓性微小血管障害 (TMA) を抑制しているため、本剤投与中止により重度の TMA が発現するおそれがある。aHUS の海外の臨床試験で本剤の投与中止 12 週後に TMA が発現した症例が報告されているため、海外の添付文書の記載を踏まえて、本剤中止後は最低 12 週間、TMA 及びそれに付随する臨床症状の追跡をすることを設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 髄膜炎菌感染症の既往のある患者

本剤により髄膜炎菌感染症に罹患しやすくなる可能性がある。[5.1、11.1.1 参照]

9.1.2 感染症の患者又は感染症が疑われる患者

特に莢膜形成細菌 (髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌等) による感染症に罹患しやすくなる可能性がある。[5.1、11.1.1、11.1.2 参照]

(解説)

- 9.1.1 本剤投与により髄膜炎菌感染症の発症リスクが上昇することが推測される。そのため、髄膜炎菌感染症の既往のある患者は本剤投与により髄膜炎菌感染症に罹患しやすくなる可能性が否定できないことから、本項を設定した。
- 9.1.2 本剤の終末補体活性を阻害する作用機序により、理論的には髄膜炎菌のみならず、他の莢膜形成細菌である肺炎球菌やインフルエンザ菌等の感染リスクも増す可能性がある。補体 C5-9 欠

乏患者においては、髄膜炎菌感染症の発症頻度に比して肺炎球菌やインフルエンザ菌感染症の発症頻度は低い傾向にあるが、本剤投与によるこれらの感染リスクは否定できないため、海外の添付文書の記載も踏まえて、本項を設定した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない。

(3) 肝機能障害患者

設定されていない。

(4) 生殖能を揺する者

設定されていない。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。

(解説)

妊婦を対象とした臨床試験は実施していない。ヒト IgG は胎盤関門を通過することが知られているため、本剤は胎児循環中に終末補体障害を生じる可能性がある。したがって、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合のみ本剤を投与すること。

(「VII. 薬物動態に関する項目 5. 分布 (2) 血液-胎盤関門通過性」 p. 58 参照)

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(解説)

本剤のヒトにおける乳汁移行性については不明であるが、免疫グロブリンはヒトの乳汁に移行することが知られているため⁴⁸⁾、本剤が乳汁に分泌される可能性は否定できない。治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(「VII. 薬物動態に関する項目 5. 分布 (3) 乳汁への移行性」 p. 58 参照)

(7) 小児等

9.7 小児等

＜発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制＞

9.7.1 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

＜非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制＞

9.7.2 低出生体重児、新生児又は2 ヶ月未満の乳児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

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

9.7.3 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

＜視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防＞

9.7.4 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

（解説）

＜発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制＞

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

＜非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制＞

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

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

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

＜視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防＞

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

（参考：海外データ）

海外では2 歳小児 PNH 患者への投与例が報告されている⁵⁰⁾ ほか、11～17 歳の小児 PNH 患者7 例を対象としたオープンラベル第 I / II 相臨床試験が実施されている⁵¹⁾。

海外では4 週齢 aHUS 患者への投与例が報告されている⁵²⁾。日本では、1 歳未満5 例を含む10 例の小児での投与例が報告されている⁵³⁾。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下している。

(解説)

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

全身型 MG 患者を対象とした ECU-MG-301 試験 (REGAIN 試験) において、プラセボ群 63 例中「18 歳以上 65 歳以下」は 51 例、「66 歳以上」は 12 例、本剤群 62 例中「18 歳以上 65 歳以下」は 51 例、「66 歳以上」は 11 例であった。本剤と関連がある有害事象の発現率は、プラセボ群の「18 歳以上 65 歳以下」18 例 (35.3%)、「66 歳以上」7 例 (58.3%)、本剤群の「18 歳以上 65 歳以下」24 例 (47.1%)、「66 歳以上」6 例 (54.5%) であった。重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群の「18 歳以上 65 歳以下」16 例 (31.4%)、「66 歳以上」2 例 (16.7%)、本剤群の「18 歳以上 65 歳以下」6 例 (11.8%)、「66 歳以上」3 例 (27.3%) であった。本剤群において、「18 歳以上 65 歳以下」に比べ「66 歳以上」では有害事象及び重篤な有害事象の発現率が高い傾向にあった。

また、NMOSD 患者を対象とした ECU-NMO-301 試験 (PREVENT 試験) 及び ECU-NMO-302 試験 (PREVENT 継続試験) では、2 試験における全本剤群の大部分 [121 例中 114 例 (94.2%)] が「18 歳以上 65 歳未満」であった。「65 歳以上」の患者が少数であったため、65 歳未満の患者と比較して意味のある比較はできなかったが、重篤な有害事象の発現率は「45 歳以上」23 例 (40.4%)、「45 歳未満」16 例 (25.0%) であり、年齢が高い患者で発現率が高い傾向にあった。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない。

(2) 併用注意とその理由

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 ^{54,55,56} 。

(解説)

免疫グロブリン静注療法の効果は、主に Fc γ RIIB のアップレギュレーションと胎児性 Fc 受容体 (FcRn) との競合的阻害に関連する可能性が示唆されている⁵⁴。一方、モノクローナル抗体においては、生体内 IgG の分解抑制にかかわる FcRn を介したリサイクリング機構を利用することができるため⁵⁵、本剤のエンドソームにおけるリサイクリング機構が、人免疫グロブリン製剤との継続的な併用投与により阻害され、本剤の血清中濃度が低下する可能性がある。多巣性運動ニューロパチー患者 13 例を対象とした研究において、本剤に免疫グロブリン製剤を併用した患者の血清中エクリズマブ濃度 (中央値

78.7 μ g/mL)は、併用しなかった患者における血清中エクリズマブ濃度(中央値 119.7 μ g/mL)に比べて有意に低いことが示されている(p<0.001、Mann-Whitney U 検定)⁵⁶⁾。以上のことから、本剤と人免疫グロブリン製剤との併用に注意が必要である。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

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。

(解説)

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

<参考>国内の製造販売後において報告された髄膜炎菌感染症2例の経過

(事例1:20歳代女性・PNH)

本剤投与前に4価髄膜炎菌ワクチン(ジフテリアトキソイド結合体)を接種した。本剤投与開始から4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。

(事例 2 : 5 歳男児・aHUS)⁵⁷⁾

本剤投与前に 4 価髄膜炎菌ワクチン (血清型 A, C, Y 及び W-135) を接種した。本剤投与 8 ヶ月後に発熱 (39.2℃) 及び嘔吐を発現し、受診した。受診後 2 時間でセフトキシムを開始した。一旦解熱したが、翌日再び発熱し、さらに入院時の血液培養から *Neisseria meningitidis* が検出され、採血と腰椎穿刺を実施。髄液検査は正常、培養は陰性であった。検査後セフトキシムを 180mg/kg/日から 240mg/kg/日に増量した。以後は発熱なく 10 日間抗菌薬を投与し、退院。3 ヶ月経過し、後遺症なし。髄膜炎菌血清型は B 型であった。

11.1.2 本剤投与と感染症の発現との関連性は明確でないものの、臨床試験及び市販後において重篤な副作用も認められていることから設定した。PNH 患者を対象とした臨床試験において 1 例 (0.5%) 及び aHUS 患者を対象とした臨床試験において 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 患者で発現した事象が重篤と判断された。また、aHUS 患者を対象とした臨床試験において 1 例 (2.4%) で淋菌感染が報告されている。2020 年 4 月 1 日時点の全世界の製造販売後安全性情報では、淋菌感染は 20 例、肺炎球菌感染は 30 例、ヘモフィルス属細菌感染は 13 例報告されている。

11.1.3 本剤の投与により、infusion reaction、アレルギーや過敏性反応の発現の可能性がある。PNH 患者を対象とした海外の臨床試験 (C04-001 試験⁸⁾、C04-002 試験⁹⁾) では合計 4 例に軽度から中等度の投与時反応が認められたが、本剤の一時休薬や対症療法で回復し、その後も本剤投与前に予防処置を行うことにより本剤投与は継続可能であった。推奨される方法として、投与速度を遅くする (600mg 投与時には 5mg/分まで、900mg 投与時には 7.5mg/分まで)、抗ヒスタミン剤、ステロイド剤の投与等が考えられる。また、本薬投与後は少なくとも 1 時間、infusion reaction が発現した患者又は infusion reaction の既往のある患者については少なくとも 2 時間、医療機関において安全性を確認すべきであるため、海外の添付文書を踏まえて設定した。なお、PNH 及び aHUS 患者を対象とした国内及び海外の臨床試験における重度の infusion reaction の発現頻度は 0.3%であった。全身型 MG 患者を対象とした試験では、infusion reaction が本剤群の 8.1%に認められた。NMOSD 患者を対象とした試験では、infusion reaction は本剤群の 8.3%に認められた。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

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

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

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない。

10. 過量投与

(参考：海外データ)

国内の臨床試験で、過量投与は報告されていない。

海外のPNH患者における臨床試験において、例外的使用で1例に最高1,500mg/10～11日の過量投与を行ったが、本剤に関連する有害事象は認められていない⁵⁸⁾。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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

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

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

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

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

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

14.2 薬剤投与時の注意

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

14.2.2 本剤は独立したラインより投与するものとし、他の注射剤、輸液等と混合しないこと。

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

14.2.4 本剤の投与中に副作用が発現した場合は、医師の判断で投与速度を遅くする又は投与を中止し、投与終了後、患者の症状が安定するまで慎重に観察すること。

(解説)

海外の添付文書の記載を踏まえて設定した。

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

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

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

(解説)

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

(2) 非臨床使用に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

マウスの胚・胎児発生試験(60mg/kgを器官形成期に静脈内投与)において、網膜形成異常が認められた⁵⁹⁾。

(解説)

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

(「IX. 非臨床試験に関する項目 2. 毒性試験 (5) 生殖発生毒性試験 3) マウスにおける出生前及び出生後の発生ならびに母体機能に対する影響」 p. 72 参照)

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」 p. 47～49 参照。

(2) 安全性薬理試験

エクリズマブ自体を用いた非臨床安全性試験は実施していない。

エクリズマブはヒト C5 に対する特異性が高く、種間交差反応性が認められないことから、ヒト以外のいかなる哺乳動物種由来の C5 にも結合しない。そのため適切な動物モデルが存在しないことから、安全性薬理の評価は困難なため実施していない。

(3) その他の薬理試験

エクリズマブには動物種間の交差反応性がないことから、一般的な実験動物種によるエクリズマブの薬物動態試験は実施していない。

2. 毒性試験

エクリズマブはヒト以外の動物種に由来する C5 に対して反応性を示さず、動物を用いた毒性試験を実施してもヒトの終末補体阻害に関連した毒性を予測することは困難であることから、エクリズマブの毒性試験は実施していない。しかし、マウスにおいてマウス抗マウス C5 モノクローナル抗体 (BB5. 1mAb) が示す補体阻害活性は、ヒトにおいてエクリズマブが示す補体阻害活性と同程度であることが証明されている。そのため、ICH S6 ガイドラインに従い、BB5. 1mAb を用いて、いずれも GLP 条件下で反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験を実施した。

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし。

(2) 反復投与毒性試験

マウスにおける 26 週間慢性毒性試験⁶⁰⁾

CD-1 マウスに対し BB5. 1mAb 30mg/kg を週 1 回又は 2 回 (30、60mg/kg/週)、26 週間静脈内投与し、その後 4 週間の回復期間を設け、死亡率、一般状態、体重、摂餌量、眼科検査、臨床検査、病理解剖に基づき BB5. 1mAb の毒性を評価した。試験期間中 9 匹のマウス (対照群 4 匹、低用量群 0 匹、高用量群 5 匹) が死亡したが、いずれも BB5. 1mAb との関連はなく、いずれの毒性パラメータに対しても、BB5. 1mAb の影響は認められなかった。また BB5. 1mAb をマウスに投与し、溶血活性の阻害効果を検討したところ、CD-1 マウスに対して BB5. 1mAb を週 2 回、26 週間静脈内投与した場合の無影響量は 60mg/kg/週であると判定した。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし。

(4) がん原性試験

該当資料なし。

(5) 生殖発生毒性試験

1) マウスにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に対する影響⁶¹⁾

雌雄 CD-1 マウスに対して BB5. 1mAb 30mg/kg/週又は 60mg/kg/週を週 1 回又は週 2 回、雄は交配前から剖検前日又は 2 日前まで、雌は交配前から妊娠初期までそれぞれ静脈内投与し、各投与群の雌雄を交配させた結果、BB5. 1mAb に関連した死亡又は一般所見はなかった。生殖能に対して BB5. 1mAb に関連した影響はなかったが、60mg/kg/週群の雄では、前立腺の絶対重量及び相対重量の平均値が軽度減少を示した。本試験の結果に基づき、雄に対する無毒性量は 60mg/kg/週、雌に対する毒性、雌雄受胎能、胚一胎児生存に関する無影響量は 60mg/kg/週とした。

2) マウスにおける胚一胎児発生に対する影響⁵⁹⁾

妊娠 CD-1 マウスの器官形成期に BB5. 1mAb を静脈内投与し、母体毒性及び胚/胎児毒性ならびに催奇形性を評価した。30mg/kg/週群では妊娠 6 日及び 12 日、60mg/kg/週群では妊娠 6、9、12、15 日に BB5. 1mAb を投与し、妊娠 18 日に剖検した。BB5. 1mAb に関連した母体毒性又は胚/胎児毒性を示す所見はなかったことから、本試験における無影響量は 60mg/kg/週であると判定した。60mg/kg/週群において胎児軟組織に奇形がみられ、また、網膜形成異常がみられたため、発生毒性の無影響量は 30mg/kg/週であるとした。

3) マウスにおける出生前及び出生後の発生ならびに母体機能に対する影響⁶²⁾

BB5. 1mAb を CD-1 マウスに静脈内投与し、母体機能、出生児の発達及び生殖能に対する毒性を評価した。投与期間は妊娠 6 日から F₁ 世代の離乳時までとし、BB5. 1mAb 30mg/kg を週 1 回又は 2 回（それぞれ 30mg/kg/週又は 60mg/kg/週）投与した。BB5. 1mAb に関連した死亡又は一般所見はなかった。母体毒性、F₁ 世代の発達、F₂ 世代の分娩までの生殖能に関して、無影響量は 60mg/kg/週と判定した。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ソリリス[®]点滴静注 300mg 生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 医師等の処方箋により使用すること

有効成分：エクリズマブ（遺伝子組換え）

2. 有効期間

有効期間：30 ヶ月

3. 包装状態での貯法

凍結を避け、2～8℃で保存

4. 取り扱い上の注意点

外箱開封後は遮光して保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：なし

その他の患者向け資材：患者安全性カード

「～発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）患者さんへ～ ソリリスを投与される患者さんへ」

「補体制御異常による非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）でソリリスを投与される方へ」

「～全身型重症筋無力症（全身型 MG）患者さんへ～ ソリリスを投与される方へ」

「～視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）患者さんへ～ ソリリス治療で気を付けてほしいこと」

「I. 概要に関する項目」、「Ⅷ. 備考 その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

抗補体(C5)モノクローナル抗体製剤

一般名：ラブリズマブ（遺伝子組換え）

（発作性夜間ヘモグロビン尿症の効能・効果に対して承認されている）

7. 国際誕生年月

2007年3月16日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2010年4月16日

承認番号：22200AMX00316000

薬価基準収載年月日：2010年6月11日

販売開始年月日：2010年6月14日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能又は効果追加、用法及び用量変更追加：

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 2013年9月13日

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） 2017年12月25日

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 2019年11月22日

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない。

11. 再審査期間

発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制：

10年：2010年4月16日～2020年4月15日（希少疾病用医薬品）

非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制：

5年10か月：2013年9月13日～2019年7月12日

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）：

10年：2017年12月25日～2027年12月24日（希少疾病用医薬品）

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：

10年：2019年11月22日～2029年11月21日（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない。

13. 各種コード

厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	6399424A1023
個別医薬品コード（YJコード）	6399424A1023
HOT（13桁）番号	1198430010101
レセプト電算処理システム用コード	621984301

14. 保険給付上の注意

(1) 発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制

本製剤の効能・効果に関連する使用上の注意において「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。」とされているので、発作性夜間ヘモグロビン尿症の確定診断が行われた場合にのみ投与すること。

(2) **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**

本製剤の効能・効果に関連する使用上の注意において「補体制御異常による非典型溶血性尿毒症症候群の患者に使用すること。」とされているので、補体制御異常による非典型溶血性尿毒症症候群以外の患者に投与しないこと。

(3) **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)**

本製剤の効能・効果に関連する使用上の注意において「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。」とされているので、抗アセチルコリン受容体抗体陽性の患者にのみ投与すること。

(4) **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**

本製剤の効能・効果に関連する使用上の注意において「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。」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)の患者に使用すること。」とされているので、抗アクアポリン 4 抗体陽性で、視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)以外の患者に投与しないこと。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Yamashina M. et al, N Engl J Med 1990;323:1184-9. (PMID : 1699124)
- 2) Motoyama N. et al, Eur J Immunol 1992;22:2669-73. (PMID : 1382994)
- 3) Hill A. et al, Blood 2006;108:Abstract 985
- 4) Parker C. et al, Blood 2005;106 :3699-709. (PMID : 16051736)
- 5) Brodsky RA. Hematology: Basic Principles and Practice. 4th ed. 2005; 419-27.
- 6) Rother RP. et al, Nat Biotech 2007;25:1256-64. (PMID : 17989688)
- 7) Hillmen P. et al, N Engl J Med 2004;350:552-9. (PMID : 14762182)
- 8) Hillmen P. et al, N Engl J Med 2006;355:1233-43. (PMID : 16990386)
- 9) Brodsky RA. et al, Blood 2008;111:1840-7. (PMID : 18055865)
- 10) Kanakura Y. et al, Int J Hematol 2011;93:36-46. (PMID : 21222185)
- 11) Caprioli J. et al, Blood 2006;108:1267-79. (PMID : 16621965)
- 12) Michon B. et al, Transfusion 2007;47:1837-42. (PMID : 17880609)
- 13) Legendre CM. et al, N Eng J Med 2013;368:2169-81. (PMID : 23738544)
- 14) Howard JF Jr. et al, Muscle Nerve 2013;48:76-84. (PMID : 23512355)
- 15) 社内資料：第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較臨床試験 (ECU-MG-301 試験) (2017年12月25日承認、CTD2.7.6.2)
- 16) Howard JF. et al, Lancet Neurol 2017;16:976-86. (PMID : 29066163)
- 17) 社内資料：第Ⅲ相 ECU-MG-301 継続試験 (ECU-MG-302 試験) (2017年12月25日承認、CTD2.7.6.3)
- 18) Wingerchuk DM. et al, Neurology 2006;66:1485-9. (PMID : 16717206)
- 19) 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
- 20) Wingerchuk DM. et al, Lancet Neurol 2007;6:805-15. (PMID : 17706564)
- 21) Wingerchuk DM. et al, Neurology 2015;85:177-89. (PMID : 26092914)
- 22) Bichueti DB. et al, J Neurol Sci 2015;355:189-92. (PMID : 26076879)
- 23) Costanzi C. et al, Neurology 2011;77:659-66. (PMID : 21813788)
- 24) Ratelade J. et al, Acta Neuropathol 2013;126:699-709. (PMID : 23995423)
- 25) Pittock SJ. et al, Lancet Neurol 2013;12:554-62. (PMID : 23623397)
- 26) 社内資料：第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較臨床試験 (ECU-NMO-301 試験) (2019年11月22日承認、CTD2.7.2.2、2.7.2.4 及び 2.7.6.1)
- 27) Pittock SJ. et al, N Engl J Med 2019;381:614-25. (PMID : 31050279)
- 28) 社内資料：第Ⅲ相 ECU-NMO-301 継続試験 (ECU-NMO-302 試験) (2019年11月22日承認、CTD2.7.6.2)
- 29) Hillmen P. et al, Am J Hematol 2010;85:553-9. (PMID : 20658586)
- 30) Crum-Cianflone N. et al, Infect Dis Ther 2016;5:89-112. (PMID : 27086142)
- 31) Fukusumi M. et al, Vaccine 2016;34:4068-71. (PMID : 27291085)
- 32) Hillmen P. et al, Blood 2007;110:4123-8. (PMID : 17702897)
- 33) Roth A. et al, Onkologie 2011;34(Suppl. 6):67.
- 34) Hill A. et al, Blood 2005;106:2559-65. (PMID : 15985537)

- 35) Kanakura Y. et al, Int J Hematol 2013;98:406-16. (PMID : 23934275)
- 36) 社内資料：関節リウマチ患者を対象としたエクリズマブの安全性、薬物動態、生物学的作用および免疫原性を検討する第Ⅰ相試験（2010年4月16日承認、CTD2.7.6.5）
- 37) 社内資料：用量反応試験又は濃度反応試験（2010年4月16日承認、CTD2.7.2.3）
- 38) Hillmen P. et al, Br J Haematol 2013;162:62-73. (PMID : 23617322)
- 39) Richards SJ. et al, Blood 2005;106: Abstract 1047.
- 40) Hill A. et al, Haematologica 2005; 90: e111-3.
- 41) Nath KA. et al, Kidney Int 2001;59:106-17. (PMID : 11135063)
- 42) Nishimura J. et al, Medicine 2004;83:193-207. (PMID : 15118546)
- 43) 社内資料：溶血性試験（2010年4月16日承認、CTD2.6.2.2）
- 44) 社内資料：ヒト補体 C5 に対する親和性試験（2010年4月16日承認、CTD2.6.2.2）
- 45) 社内資料：ヒト組織交差反応性（2010年4月16日承認、CTD2.6.2.3）
- 46) 社内資料：血清中本薬濃度と溶血作用との関連について（2010年4月16日承認、CTD2.7.2.2）
- 47) Kelly R. et al, Br J Haematol 2010;149:446-50. (PMID : 20151973)
- 48) 安藤弥生 他. 臨床血液 2014;55:2288-93.
- 49) Kelly R. et al, Leuk Res 2011;35:560-2. (PMID : 21145109)
- 50) Höchsmann B. et al, N Eng J Med 2014;370:90-2. (PMID : 24382084)
- 51) Reiss UM. et al, Pediatr Blood Cancer 2014;61:1544-50. (PMID : 24777716)
- 52) Ariceta G. et al, Am J Kidney Dis 2012;59:707-10. (PMID : 22196848)
- 53) Ito N. et al, Clin Exp Nephrol. 2016;20:265-72. (PMID : 26156042)
- 54) Jin F. et al, Hum Immunol 2005;66:403-10. (PMID : 15866704)
- 55) Wang W. et al, Clin Pharmacol Ther 2008;84:548-58. (PMID : 18784655)
- 56) Fitzpatrick AM. et al, J Peripher Nerv Syst 2011;16:84-91. (PMID : 21692905)
- 57) 喜瀬 智郎 他. 日本小児科学会雑誌 2017; 121:1719-23.
- 58) DeZern AE. et al, Eur J Haematol 2013;90:16-24. (PMID : 23046169)
- 59) 社内資料：マウスにおける胚-胎児発生に関する試験（2010年4月16日承認、CTD2.6.6.6）
- 60) 社内資料：反復投与毒性試験（2010年4月16日承認、CTD2.6.6.3）
- 61) 社内資料：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（2010年4月16日承認、CTD2.6.6.6）
- 62) 社内資料：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（2010年4月16日承認、CTD2.6.6.6）
- 63) Wingerchuk DM. et al, Neurology 1999;53:1107-14. (PMID : 10496275)

2. その他の参考文献

該当資料なし。

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

(1) 外国における使用状況

ソリリス®は、発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制を適応として2020年12月現在、米国、欧州、カナダ、オーストラリアなど51カ国で承認されている。非典型溶血性尿毒症症候群を適応として51カ国で承認されている。難治性全身型重症筋無力症又は全身型筋無力症を適応として40カ国で承認されている。視神経脊髄炎スペクトラム障害を適応として36カ国で承認されている。

(2) 「禁忌」、「警告及び使用上の注意」に関する外国の状況

1) 本邦添付文書抜粋

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

2) 米国添付文書抜粋（2020年12月現在）

警告：重篤な髄膜炎菌感染症

本剤の投与患者において、髄膜炎菌感染症による死亡症例及び死亡のおそれがあった症例が確認されている。このような症例は早期に発見及び治療しなければ急激に危険な状態に陥り、死亡する可能性がある。

● 補体欠損症の患者に髄膜炎菌ワクチンを接種する場合、最新の予防接種諮問委員会（ACIP）推奨に

従うこと。

- 本剤の投与開始の遅れに伴うリスクが髄膜炎菌感染症の発症リスクを上回らない限り、本剤初回投与の少なくとも2週間前に髄膜炎菌ワクチンの予防接種を行うこと。
- 予防接種によって髄膜炎菌感染症の罹患リスクを低下させることはできるが、完全に排除することはできない。髄膜炎菌感染症の初期徴候を観察し、感染症が疑われた際は、即時に診察すること。

禁忌

以下に該当する患者においては本剤を投与しないこと

- 重篤な髄膜炎菌感染症から回復していない患者
- 現在、髄膜炎菌の予防接種を受けていない患者（本剤の投与が遅れることが髄膜炎菌感染のリスクを上回る場合は除く）

3) 欧州添付文書抜粋（2020年12月現在）

禁忌

本剤、マウスタンパク質又は本剤に含まれているいずれかの添加物に過敏症のある者。

以下の患者では、本剤を投与しないこと：

- 髄膜炎菌感染が消失していない患者
- 現在、髄膜炎菌のワクチン接種を受けていない患者又は髄膜炎菌に対する適切な抗生物質の予防投与を髄膜炎菌ワクチン接種後2週間受けていない患者

特別な警告及び使用上の注意

本剤は、PNH患者でみられる貧血のうち再生不良性貧血に対する効果は期待できない。

髄膜炎菌感染：本剤の作用機序に起因して、投与に伴い髄膜炎菌 (*Neisseria meningitidis*) 感染症に罹患しやすくなる。髄膜炎菌疾患は、血清型にかかわらず発現する可能性がある。この感染リスクを軽減するため、本剤投与開始の遅れに伴うリスクが髄膜炎菌感染の発現リスクを上回る場合を除き、本剤投与の少なくとも2週間前までにすべての患者にワクチンを接種すること。髄膜炎菌ワクチン接種後2週間以内に本剤を投与する患者には、接種後2週間が経過するまで予防的に適切な抗生物質を投与すること。一般的な病原となる血清型の髄膜炎菌を予防するため、入手可能であれば血清型A、C、Y、W135、B対応のワクチンが推奨される。ワクチン使用の際は、現行の国内予防接種ガイドラインに従って接種すること。

ワクチン接種により、補体活性が亢進する場合がある。その結果、PNH、aHUS、難治性の全身型MG及びNMOSDなどの補体が介在する疾患に罹患した患者では、溶血 (PNH)、TMA (aHUS)、MGの増悪 (難治性の全身型MG) 及びNMOSDの再発 (NMOSD) といったこれら基礎疾患の徴候・症状が増大する可能性がある。したがって、推奨されるワクチン接種後は疾患症状を慎重に観察すること。

髄膜炎菌感染の予防にワクチン接種では十分でない可能性があるため、抗生物質の適正使用に関する公式ガイダンスを考慮すること。これまでに本剤の投与患者で重篤又は致死性の髄膜炎菌感染症例が報告されている。敗血症は本剤投与患者の髄膜炎菌感染症で多くみられる症状である。髄膜炎菌感染の初期徴候がないかすべての患者を観察し、感染が疑われた場合には直ちに診察し、必要に応じて抗生物質で治療を行うこと。患者にはこれらの徴候・症状、及び直ちに受診する方法について指導しておくこと。医師は患者と本剤投与の有益性とリスクについて話し合い、患者向け情報冊子及び患者安

全性カードを提供すること。

その他の全身感染症：本剤の作用機序より、活動性全身感染症の患者に本剤を投与する場合には、慎重に投与すること。特にナイセリア及び莢膜を有する細菌による感染頻度の増大は否定できない。播種性淋菌感染を含むナイセリア属（髄膜炎菌以外）による重篤な感染症が報告されている。したがって、患者向け情報を提供して、重篤な感染症の可能性、及び感染症の徴候・症状について患者の認識を高めておくこと。医師は淋疾予防について患者に助言すること。

Infusion reaction：本剤の投与により、infusion reaction 又はアレルギーや過敏症反応（アナフィラキシーを含む）を引き起こす免疫原性が生じる可能性がある。しかしながら、PNH、aHUS、難治性の全身型 MG 及び NMOSD などの患者を対象とする本剤の試験において、本剤投与後 48 時間以内の免疫系障害は、プラセボ投与と差がなかった。臨床試験では、本剤の投与中止を要する infusion reaction を発現した PNH、aHUS、難治性の全身型 MG 及び NMOSD の患者は認められなかった。重度の infusion reaction が認められた患者では、本剤の投与を中断し、適切な治療を行うこと。

免疫原性：すべての臨床試験において、本剤の投与患者で抗体反応が低頻度に検出されている。PNH のプラセボ対照試験では低力価の抗体反応が報告されており、その頻度（3.4%）はプラセボ（4.8%）と同程度であった。aHUS 患者に本剤を投与した試験では、100 例中 3 例（3.0%）で本剤に対する抗体が ECL ブリッジングフォーマット法にて検出された。aHUS 患者 100 例中 1 例（1.0%）は、低力価の中和抗体に陽性であった。難治性の全身型 MG のプラセボ対照試験では、26 週間の実薬投与期間に、抗薬物抗体反応を示した本剤の投与患者は認められなかった（62 例中 0 例）。抗体発現と臨床反応又は有害事象との相関は認められなかった。NMOSD のプラセボ対照試験では、ベースライン後に本剤による治療を受けた患者 96 例中 2 例（2.1%）に本剤に対する抗体反応が認められた。いずれの患者も中和抗体に対し陰性であった。陽性の ADA 試料は抗体価が低く、一過性であった。抗体発現と臨床奏効率又は有害事象との相関は観察されていない。

予防接種：本剤の投与開始前に、PNH、aHUS、難治性の全身型 MG 及び NMOSD の患者は、現行の予防接種のガイドラインに従って予防接種を受けることが推奨される。また、本剤投与の少なくとも 2 週間前に、すべての患者に対し髄膜炎菌ワクチンを接種すること。ワクチン接種後 2 週間以内に本剤を投与する患者は、接種後 2 週間が経過するまで予防的に抗生剤を投与すること。入手可能であれば、四価結合型ワクチンが望ましい（髄膜炎菌感染の項を参照）。

18 歳未満の患者にはヘモフィルスインフルエンザ菌及び肺炎球菌感染症のワクチン接種も実施し、それぞれの年齢層に応じた国内ワクチンの接種勧告を厳守すること。

ワクチン接種により、補体活性が亢進する場合がある。その結果、PNH、aHUS、難治性の全身型 MG 及び NMOSD などの補体が介在する疾患に罹患した患者では、溶血（PNH）、TMA（aHUS）、MG の増悪（難治性の全身型 MG）及び NMOSD の再発（NMOSD）といったこれら基礎疾患の症候が増大する可能性がある。したがって、推奨されるワクチン接種後は、疾患症状を慎重に観察すること。

抗凝固療法：本剤の投与にあたって抗凝固療法を変更しないこと。

免疫抑制薬及び抗コリンエステラーゼ薬の投与：難治性の全身型 MG の臨床試験において、本剤の投与と同時に免疫抑制剤及び抗コリンエステラーゼ薬が継続投与された。難治性の全身型 MG に対する本剤の投与中に、免疫抑制薬及び抗コリンエステラーゼ薬の投与を中止したプラセボ対照試験はない。

非盲検継続試験（ECU-MG-302 試験）では、医師が任意で基礎免疫抑制療法を調整することができた。この試験において 1 剤以上の免疫抑制剤の 1 日量を減量した患者の割合は 47%であった。最も多い免疫抑制療法の変更理由は、本剤投与中に MG の症状が改善したためであった。免疫抑制薬及び抗コリンエステラーゼ薬を減量又は中止する場合、疾患の増悪徴候を慎重に監視すること。

基礎療法としての免疫抑制療法中に NMOSD の臨床試験に組み入れられた患者は、本剤を投与中は免疫抑制療法を継続した。NMOSD に対する本剤による治療中における免疫抑制療法の中止については評価しなかった。免疫抑制剤を減量又は中止した場合は、NMOSD 再発の可能性の徴候及び症状を慎重に監視すること。

PNH 臨床検査値のモニタリング：PNH 患者では血清中乳酸脱水素酵素（LDH）値などの血管内容血の徴候・症状の監視を行うこと。同様に、本剤の投与を受ける PNH 患者においては、LDH 値を測定して血管内容血の監視を行うこと。また、場合によっては、維持期間中（最短 12 日間隔）に、推奨されている 14 ± 2 日の投与スケジュール範囲内で用量調節が必要となることがある。

aHUS 臨床検査値のモニタリング：本剤投与中の aHUS 患者は、血小板数、血清 LDH 値及び血清クレアチニン値の測定によって、血栓性微小血管障害（TMA）をモニタリングする必要があり、維持期には推奨されている 14 ± 2 日の投与スケジュール範囲内で用量調節が必要となることがある（最短 12 日間隔）。

PNH 患者での投与中止：本剤の投与を中止する患者では、重篤な血管内容血の徴候・症状がないか監視すること。重篤な溶血は、血清 LDH の投与開始前値からの増加とともに、下記のいずれかが認められた場合に特定できる：1 週間以内に PNH クローンサイズの絶対数が 25%超減少した場合（輸血による希釈がない場合）；1 週間以内にヘモグロビンが 5g/dL 未満、あるいは 4g/dL を上回る低下がみられた場合；狭心症；精神状態の変化；血清クレアチニンが 50%増加した場合；又は血栓症がみられた場合。本剤の投与を中止した患者については、最低 8 週間、重篤な溶血及びその他の反応がみられないか監視すること。

本剤の投与中止後に、重篤な溶血が発現した場合は、下記の処置・治療を考慮すること：輸血（濃厚赤血球）、又はフローサイトメトリーで PNH 型赤血球が総赤血球の 50%超である場合は交換輸血；抗凝固剤；副腎皮質ホルモン剤；又は本剤の再投与。PNH の臨床試験では、患者 16 例が本剤の投与を中止したが、重篤な溶血は認められなかった。

aHUS 患者での投与中止：

本剤中止後、一部の患者では早ければ 4 週後に、最長で 127 週後に TMA 関連症状がみられた。治療の中止は医学的に正当である場合にのみ検討すること。

aHUS 臨床試験で、61 例（うち小児 21 例）が本剤を中止して、中央値 24 週間経過観察した。12 例（15 件）に重度の TMA 関連症状がみられ、うち 2 例が適応外の低用量を処方され重度の TMA 関連症状を発

現した。重度の TMA 関連症状は補体活性制御関連遺伝子変異、高リスク多型性や自己抗体の特定にかかわらず発現した。更に、重度の腎機能悪化、疾患関連による入院、透析を必要とする末期腎障害への進行など重度の内科的症状もみられた。1 例では、中止後本剤を再投与したにもかかわらず、末期腎障害に進展した。

aHUS 患者の本剤治療を中止する場合は、TMA 関連症状の徴候及び症状を綿密にモニタリングすること。しかしながら、本剤中止後の aHUS 患者にみられる重度の血栓性微小血管障害の合併を予測又は予防するにあたって、モニタリングのみでは不十分と考えられる。

治療中止後の重度 TMA 関連症状は、以下の状態によって判定することができる。

(i) ベースライン値又は本剤治療中のピーク値と比較した血小板数の 25%以上の減少；ベースライン値又は本剤治療中の最小値と比較した血清クレアチニン値の 25%以上の増加；あるいはベースライン値又は本剤治療中の最小値と比較した血清 LDH 値の 25%以上の増加のいずれか 2 つ又はいずれか 1 つの反復測定結果、もしくは

(ii) 精神状態の変化又は発作；狭心症又は呼吸困難；あるいは血栓症のいずれか 1 つ

本剤の中止後に重度 TMA 関連症状をきたした場合は、本剤治療の再開、血漿交換/血漿輸血による支持ケア、あるいは透析による腎支持療法、人工換気による呼吸支持療法又は抗凝固療法など、適切な臓器特異的対症療法を検討する。

難治性の全身型 MG 患者での投与中止：本剤を使用した難治性の全身型 MG の治療は、長期投与の設定でしか試験されていない。本剤の投与を中止する場合、疾患の増悪症状・徴候を慎重に監視すること。

NMOSD 患者での投与中止：NMOSD の治療における本剤の使用は長期投与の設定でしか検討されておらず、本剤の投与中止による影響については明らかにされていない。本剤の投与を中止した患者については、NMOSD の再発の可能性がある徴候や症状がないか慎重に経過観察を行うこと。

患者教育：本剤を処方する全医師は、必ず本剤の処方ガイドラインに精通していること。医師は本剤治療のベネフィットとリスクについて患者と話し合い、患者向けの説明書及び患者安全カードを支給する。発熱、発熱及び/あるいは項部硬直を伴う頭痛又は羞明が発現した場合は、髄膜炎菌感染症の徴候が疑われるため、直ちに診察を受けるよう指導する。

添加物：本剤は 1 回用量あたり (1 パイアル) 5mmol のナトリウムを含有しているため、ナトリウム制限食を実施している患者ではこれに注意すること。

2. 海外における臨床支援情報

「妊婦等への投与」に関する外国の状況

1) 本邦添付文書抜粋

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

2) 米国添付文書抜粋 (2020年12月現在)

リスク

妊婦に対する本剤使用後の妊娠転帰に関するデータは限られているが、生殖発生に関する特定の有害な転帰の懸念は認められなかった。妊娠に関しては、未治療のPNH及びaHUSに伴う母体及び胎児へのリスクがある。本剤分子のマウスにおける類縁物質(抗マウスC5抗体)を用いた動物試験では、ヒト用量の2~8倍の投与量で発達異常や出生児死亡の割合が増加した。

適応患者集団における主な先天異常及び自然流産に対する推定される背景リスクは不明である。全ての妊娠には、先天異常、流産又はその他の有害な転帰の背景リスクがある。米国では、一般集団において臨床的に認められる妊娠での先天異常及び自然流産の推定背景リスクは、それぞれ2~4%及び15~20%である。

疾患に伴う母体及び/又は胎児/新生児のリスク

妊娠中のPNHにより、血球減少症の悪化、血栓性イベント、感染症、出血、自然流産及び母体の死亡率の増加などの母体の有害な転帰、また胎児死亡及び早産などの胎児の有害な転帰が認められている。妊娠中のaHUSにより、子癇前症及び早産などの母体の有害な転帰及び子宮内胎児発育遅延(IUGR)、胎児死亡及び低出生体重などの胎児/新生児の有害な転帰が認められている。

臨床における成績

本剤の投与を受けた後に出産した300例を超える妊婦のデータをプロスペクティブ(50.3%)及びレトロスペクティブ(49.7%)に収集してプール解析を実施したところ、安全性に関する懸念は示唆されなかった。しかし、これらのデータは被験者数が限られているため、妊娠中の薬剤に関連するリスクを確実に除外することはできない。

動物における成績

本剤のヒト推奨用量の約2~4倍(低用量)及び4~8倍(高用量)用量のマウス抗C5抗体を用いて、マウスにおいて生殖試験を実施した(体重に基づく比較)。交配前から妊娠初期までの期間に抗体を投与したところ、受胎率及び繁殖能力の低下は認められなかった。器官形成期に抗体を母動物に投与したところ、高用量の抗体が投与された母動物の出生児230匹中、2匹で網膜異形成及び1匹で臍ヘルニアが認められたが、投与により流産及び新生児の死亡が増加することはなかった。母動物に着床から離乳期に抗体を投与したところ、雄の出生児で瀕死状態又は死亡に至る例が多数見られた(対照群:1/25匹、低用量群:2/25匹、高用量群:5/25匹)。生存児では正常な発育及び繁殖能力を示した。

授乳

数少ない公表データのうちで乳汁中に検出可能なレベルの本剤を報告するものはないが、母体のIgGはヒトの乳汁中に存在することが知られている。入手可能な情報が不十分なため、授乳児に対する本剤の影響を明らかにすることはできない。乳汁分泌に対する本剤の影響に関するデータはない。発育上及び健康上の授乳のベネフィットは、母親の臨床上的本剤の必要性や、本剤又は根底にある母体の状態が授乳児に及ぼし得る潜在的な有害作用と共に検討する必要がある。

3) 欧州添付文書抜粋 (2020 年 12 月現在)

妊娠、授乳、受胎能

妊娠可能な女性は、妊娠予防のため本剤最終投与後 5 ヶ月以上にわたり適切な避妊法の使用を検討すること。

妊娠：

本剤による治療を受けた妊娠女性を対象に、適切な対照試験は実施されていない。本剤に曝露した少数の妊娠に関するデータ（妊娠転帰 300 例未満）から、胎児奇形及び胎児・新生児毒性のリスク増加は認められないことが示されている。しかし、適切な対照試験は実施されていないため、依然として不確実性は残る。したがって、妊娠女性には、本剤投与開始前及び投与中の個々のリスクベネフィット分析が推奨される。妊娠中にこのような治療が必要と考えられる場合は、各国のガイドラインに従い慎重に母体及び胎児を観察すること。

本剤の動物生殖試験は実施していない。

ヒト IgG はヒト胎盤関門を通過することが知られているため、本剤は胎児循環で終末補体阻害を引き起こすおそれがある。このため、妊婦への本剤の投与は明らかに必要な場合に限ること。

授乳：

入手した限られたデータから、本剤はヒトの母乳に排泄されないことが示唆されているため、授乳中の新生児／乳児に対する影響は考えられない。しかし、入手したデータは限られているため、授乳の発達上及び健康上の利益、母体による本剤の臨床的ニーズ、授乳中の小児における本剤又は母体の基礎疾患からの起こりうる有害事象を考慮する必要がある。

受胎能：

受胎能に関する本剤の試験は行われていない。

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

該当資料なし。

2. その他の関連資料

医療従事者向け資料：<http://www.soliris.jp>

適正使用ガイド

患者安全性カード

患者向け資料：<http://www.soliris.jp>

患者安全性カード

「～発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）患者さんへ～ ソリリスを投与される患者さんへ」

「補体制御異常による非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）でソリリスを投与される方へ」

「～全身型重症筋無力症（全身型 MG）患者さんへ～ ソリリスを投与される方へ」

「～視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）患者さんへ～ ソリリス治療で気を付けてほしいこと」

