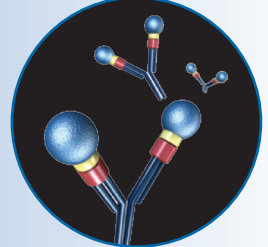
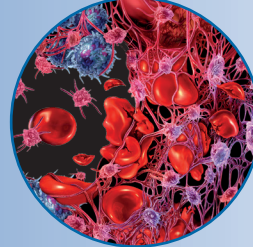
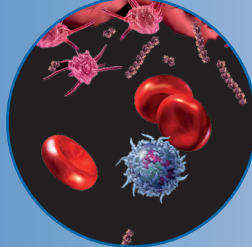
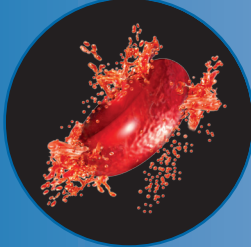


総合製品情報概要



抗補体(C5)モノクローナル抗体製剤 薬価基準収載

ソリリス[®] 点滴静注 300mg
(エクリズマブ)

一般名：エクリズマブ(遺伝子組換え)

生物由来製品・劇薬・処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)

1. 警告

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

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

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

目次

開発の経緯	4	4. 副作用	71
特徴	6	IV. 視神経脊髄炎スペクトラム障害 (NMOSD) 患者を対象とした臨床試験	72
ドラッグインフォメーション	8	1. 第Ⅲ相国際共同臨床試験 [ECU-NMO-301 試験 (PREVENT試験)]	72
1. 警告	8	2. 第Ⅲ相国際共同臨床試験 (長期投与試験) [ECU-NMO-302 試験 (PREVENT継続試験)]	81
2. 禁忌	9	3. 副作用	87
3. 組成・性状	9	薬物動態	88
4. 効能又は効果	10	1. 吸収	88
5. 効能又は効果に関連する注意	10	2. 分布	90
6. 用法及び用量	11	3. 代謝	90
7. 用法及び用量に関連する注意	11	4. 排泄	90
8. 重要な基本的注意	12	薬効薬理	91
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	12	1. 臨床薬理試験	91
10. 相互作用	13	2. 非臨床薬理試験	93
11. 副作用	13	安全性薬理試験及び毒性試験	97
14. 適用上の注意	15	1. 安全性薬理試験	97
15. その他の注意	15	2. 毒性試験	97
臨床成績に関する事項	16	有効成分に関する理化学的知見	98
I. 溶血性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) 患者を対象とした臨床試験	16	製剤学的事項	99
1. 国内第Ⅱ相臨床試験 [C07-001 試験 (AEGIS試験)]	16	取扱上の注意	100
2. 海外第Ⅲ相臨床試験 [C04-001 試験 (TRIUMPH試験)] (海外データ)	21	包装	100
3. 海外第Ⅲ相臨床試験 [C04-002 試験 (SHEPHERD試験)] (海外データ)	24	関連情報	101
4. 海外第Ⅲ相臨床試験 (長期投与試験) [E05-001 試験] (海外データ)	26	主要文献	103
5. 副作用	30	製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)	104
II. 非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) 患者を対象とした臨床試験	32		
1. 国内第Ⅱ相臨床試験 [C11-005J試験]	32		
2. 海外第Ⅱ相臨床試験 [C08-002 試験] (海外データ)	33		
3. 海外第Ⅱ相臨床試験 [C08-003 試験] (海外データ)	40		
4. レトロスペクティブ調査 [C09-001 試験] (海外データ)	46		
5. 副作用	53		
III. 全身型重症筋無力症 (MG) 患者を対象とした臨床試験	54		
1. 海外第Ⅱ相臨床試験 [C08-001 試験] (海外データ)	54		
2. 第Ⅲ相国際共同臨床試験 [ECU-MG-301 試験 (REGAIN試験)]	56		
3. 第Ⅲ相国際共同臨床試験 (長期投与試験) [ECU-MG-302 試験 (REGAIN継続試験)]	64		

開発の経緯

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、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補体成分C5 (C5) を標的とするヒト化モノクローナル抗体です。約30,000種以上のマウス抗ヒトC5モノクローナル抗体より見出されたm5G1.1に由来します。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することでソリリス®が作製されました。ソリリス®は、C5と特異的に結合し、補体活性化におけるC5からC5a及びC5bへの開裂を阻害することで、終末補体を強力かつ選択的に阻害します。

発作性夜間ヘモグロビン尿症 (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria：以下、PNH) は、造血幹細胞の phosphatidylinositol glycan-A (PIG-A) 遺伝子の後天的な突然変異によりGlycosylphosphatidylinositol (GPI) アンカー型終末補体制御因子CD59が欠損した血球がクローン性に増殖することで発症する、稀な重症の溶血性疾患です^{1, 2)}。CD59は、補体カスケードにおいて終末補体複合体 (C5b-9) の形成を阻害し^{3, 4)}、赤血球を補体の攻撃から保護しています。しかし、PNH患者ではCD59が欠損しているため持続的に終末補体を介した血球破壊を受け血管内溶血を起こします。

ソリリス®の臨床評価は、1997年に米国で関節リウマチなどPNH以外の疾患患者を対象に開始され、忍容性が確認されたことから、2002年より英国においてPNH患者を対象としたパイロット試験 (C02-001試験) が開始されました。その後、海外第Ⅲ相臨床試験 (C04-001試験：TRIUMPH試験、C04-002試験：SHEPHERD試験等) においてPNHに対する有効性及び安全性が評価され、2007年3月、米国において世界で初めて承認されました。国内では2007年より実施されたPNHに対する臨床試験において海外と同様の有効性及び安全性が評価され、「発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制」を効能又は効果とする新規医薬品として2010年4月に製造販売承認を取得し、6月に発売しました。

非典型溶血性尿毒症症候群 (atypical hemolytic uremic syndrome：以下、aHUS) は、補体制御異常により溶血性貧血・血小板減少・急性腎障害が主徴の血栓性微小血管症 (thrombotic microangiopathy：TMA) を呈する重篤で稀な疾患です。予後は極めて不良で、診断から1年以内に腎不全、透析または死亡に至る可能性が高いことが知られています⁵⁾。

ソリリス®のaHUSに対する臨床評価は2009年より欧米で開始され、海外第Ⅱ相臨床試験2試験 (C08-002試験、C08-003試験) 及びレトロスペクティブ試験 (C09-001試験) の結果に基づき、2011年9月に米国、2011年11月にEUにて承認されました。

国内では、2011年4月以降、日本人aHUS患者救命のため医師個人輸入により本剤の投与がなされ、国内における有効性・安全性データから海外臨床試験成績を外挿する妥当性が裏付けられたことから、2012年10月に適応追加を申請し、2013年9月に「非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制」の効能又は効果の追加承認を取得しました。

全身型重症筋無力症 (重症筋無力症；myasthenia gravis：以下、MG) は、制御不良な終末補体の活性化により神経筋接合部 (NMJ) に主として抗アセチルコリン受容体抗体が結合することで引き起こされる稀な後天性自己免疫性神経筋疾患で、神経筋炎症とそれに続発する臨床所見が眼筋障害の有無にかかわらず全ての随意筋に認められます。

ソリリス®の全身型MGに対する臨床評価は、従来のMG治療法を適切に受けたにもかかわらず臨床症状が持続す

る難治性の全身型MG患者を対象として、2009年より海外第Ⅱ相臨床試験 (C08-001試験) が開始されました。その後、第Ⅲ相国際共同臨床試験2試験 (ECU-MG-301試験：REGAIN試験、ECU-MG-302試験：REGAIN継続試験) で本剤の有効性と安全性が評価されたことから、2017年8月に欧州で「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」、同年10月に米国で「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」の効能又は効果が追加承認されました。国内では、2017年12月に「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)」の効能又は効果の追加承認を取得しました。

視神経脊髄炎スペクトラム障害 (neuromyelitis optica spectrum disorder：以下、NMOSD) は、視神経炎又は横断性脊髄炎の再発を特徴とする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す。神経障害が段階的に蓄積され、疾患の経過は予測不能です。血清中の抗アキアポリン4 (aquaporin-4、AQP4) 抗体が中枢神経のアストロサイト表面に高発現しているAQP4に結合し補体を活性化することで引き起こされる補体依存性細胞傷害が主たる病態です。

2009年10月よりNMOSDに対するソリリス®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例を対象とした非盲検医師主導型試験が海外にて行われ、NMOSDに対する本剤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、2014年4月より第Ⅲ相国際共同臨床試験 (ECU-NMO-301試験、及びECU-NMO-301試験の継続試験であるECU-NMO-302試験) を開始しました。ECU-NMO-301試験の結果に加え、ECU-NMO-302試験の中間解析においてNMOSD患者におけるエクリズマブの有効性及び安全性が評価され、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ことから、欧州では2019年1月に、米国では同年2月に「抗AQP4抗体陽性のNMOSD成人患者に対する治療」の適応追加が申請され、米国では2019年6月、欧州では2019年8月に承認されました。国内では、2019年11月に「視神経脊髄炎スペクトラム障害 (視神経脊髄炎を含む) の再発予防」の効能又は効果の追加承認を取得しました。

なお、ソリリス®は、2019年10月現在、PNHに対して米国、EU、カナダ、オーストラリアなど世界51ヵ国で、aHUSに対して米国、EU等世界50ヵ国で、難治性全身型MG又は全身型MGに対して米国など世界39ヵ国で、NMOSDに対して33ヵ国で承認されています。

また、ソリリス®は優れた医薬品に対して授与されるPrix Galien (プリ・ガリアン賞) を、2008年に米国、2009年にはフランスで受賞しています。

特 徴

1

ソリリス[®]は、補体タンパクC5に高い親和性で特異的に結合することにより、終末補体複合体C5b-9の生成を阻害するヒト化抗C5モノクローナル抗体製剤です。(添付文書18.1作用機序)
(p93参照)

2

ソリリス[®]は、補体が関与する4つの疾患 – 発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH)^{*1}、非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS)^{*2}、全身型重症筋無力症 (全身型MG)^{*3} 及び視神経脊髄炎スペクトラム障害 (NMOSD)^{*4} – に対して治療効果を発揮します。

*1 効能又は効果は「発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制」です。平成20年12月22日に厚生労働大臣より希少疾病用医薬品の指定を受けています(指定番号：(20薬)第220号)。

*2 効能又は効果は「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」です。

*3 効能又は効果は「全身型重症筋無力症(免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る)」です。平成26年12月8日に厚生労働大臣より希少疾病用医薬品の指定を受けています(指定番号：(26薬)第358号)。

*4 効能又は効果は「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」です。平成26年11月20日に厚生労働大臣より希少疾病用医薬品の指定を受けています(指定番号：(26薬)第353号)。

(p16~87参照)

3

＜発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制＞

国内第Ⅱ相臨床試験 [C07-001 試験 (AEGIS試験)] において、溶血の指標である乳酸脱水素酵素 (LDH) 値のベースラインからの有意な低下 ($p < 0.0001$ 、Wilcoxonの符号付順位検定) が認められました。
(p16~20参照)

海外第Ⅲ相臨床試験 [C04-001 試験 (TRIUMPH試験)] において、プラセボと比較してヘモグロビン (Hb) 安定化達成患者の有意な増加 ($p < 0.001$ 、Fisherの正確検定) と、濃厚赤血球輸血単位数の有意な減少 ($p < 0.001$ 、Wilcoxonの順位和検定) が認められました。
(p21~23参照)

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＞

海外第Ⅱ相臨床試験 [C08-002 試験] において、血小板数のベースラインからの有意な増加 (2週目及び4週目以降26週目までの各測定日、 $p = 0.0001$ 、ANOVA) と、血液学的正常化 (17例中13例、76%) が認められました。
(p33~39参照)

海外第Ⅱ相臨床試験 [C08-003 試験] において、20例中18例 (90%) で血液学的正常化が認められ、16例 (80%) で血栓性微小血管症 (TMA) イベントフリーを達成しました。
(p40~45参照)

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る)＞

第Ⅲ相国際共同臨床試験 [ECU-MG-301 試験 (REGAIN試験)] において、主要評価項目である26週における重症筋無力症日常生活動作 (MG-ADL) 総スコアのベースラインからの変化量にプラセボとの間で有意差が認められました ($p = 0.0160$ 、Worse-Rank ANCOVA)。
(p56~63参照)

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＞

第Ⅲ相国際共同臨床試験 [ECU-NMO-301 試験] において、初回再発までの期間にプラセボとの間で有意差が認められ ($p < 0.0001$ 、層別ログランク検定)、ソリリス[®] 投与により再発リスクが低下しました (ハザード比0.058 [95%信頼区間：0.017-0.197])。
(p72~80参照)

7

重大な副作用として髄膜炎菌感染症、infusion reactionが報告されています。

主な副作用として、10%以上の副作用は悪心、鼻咽頭炎、頭痛、5%以上10%未満の副作用は白血球減少症、耳鳴、嘔吐、発熱、インフルエンザ、咽頭炎、湿疹が報告されています。

添付文書の副作用の項及び臨床成績の項の安全性の結果をご参照ください。

ドラッグインフォメーション

「警告・禁忌を含む使用上の注意」の改訂に十分ご留意ください。

2022年1月改訂(第3版)
*2020年12月改訂(第2版)

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。

(設定理由)

- 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します。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ます。
- 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すが、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)に説明します。国内外の製造販売後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ます。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ります。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ます。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ました。
- 1.2 PNH疾患は致死性の重篤な疾患ですが、造血幹細胞移植のようなリスクの高い治療以外では治療が困難であり、十分な効果の期待できる対症療法はありません。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ました。その一方で、本剤投与による重篤な感染症の発症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ます。

他方、aHUS疾患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ます。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ます。その一方で、本剤投与による重篤な感染症の発症や本剤投与中止時の血栓性微小血管症が懸念されます。

また、全身型MG疾患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広く延髄ならびに随意筋(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ます。その一方で、本剤投与による重篤な感染症の発現が懸念されます。視神経脊髄炎スペクトラム障害(NMOSD)は、主に視神経及び脊髄に關与する、日常生活に障害をもたらす極めて稀な重度の中樞神経系の自己免疫性炎症性疾患で、重症の視神経炎又は横断性脊髄炎の再発を特徴とします。本剤投与により再発リスクの低下が認められましたが、他の適応症と同様、髄膜炎菌感染症のリスクがあります。したがって、本剤は、PNH、aHUS、全身型MG疾患あるいは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ります。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、全身型MGの症状及びNMOSDの再発に対する治療であり、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ました。

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

(設定理由)

- 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ます。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、本項を設定しました。
- 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、本項を設定しました。

3. 組成・性状

3.1 組成

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

**ソリリス**
(エクリズマブ)

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

*5.1 本剤は補体C5の開裂を阻害し、終末補体複合体C5b-9の生成を抑制すると考えられるため、髄膜炎菌をはじめとする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Aセチルコリン受容体抗体陽性の患者に投与すること。

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)の再発予防〉

- 5.10 本剤は、抗アクアポリン4抗体陽性の患者に投与すること。
- 5.11 視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)*の患者に使用すること。
※「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン2017」(日本神経学会)を参考にすること。

6. 用法及び用量

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制〉

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

〈非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制〉

通常、エクリズマブ(遺伝子組換え)として、下記の用法・用量で点滴静注する。

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

〈全身型重症筋無力症(免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る)及び視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)の再発予防〉

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制〉

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

〈非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制〉

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

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

- 7.4 本剤の血中濃度低下により症状悪化が懸念されるため、投与間隔を遵守すること。



7.5 本剤の全身型重症筋無力症患者を対象とした臨床試験では、ほとんどの治療反応例で投与開始後12週までに症状の改善が得られた。全身型重症筋無力症患者で他の免疫抑制剤を併用している患者においては、髄膜炎菌感染症のリスクが高い可能性があることから、リスクベネフィットを考慮し、投与開始後12週までに症状の改善が認められない患者では、本剤の投与中止を検討すること。

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防〉

7.6 本剤の血中濃度低下により再発のおそれがあるため、投与間隔を遵守すること。

7.7 本剤を一定期間投与後、再発の頻度について検討し、再発の頻度の減少が認められない患者では、本剤の投与中止を検討すること。

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

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

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

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 髄膜炎菌感染症の既往のある患者

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

***9.1.2 感染症の患者又は感染症が疑われる患者**

特に莢膜形成細菌（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]

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制〉

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

〈非典型溶血性尿毒症症候群における血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。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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 ⁽⁶⁻⁸⁾ 。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

***11.1.1 髄膜炎菌感染症（頻度不明）**

髄膜炎又は敗血症を発症し、急激に重症化することがあるので、本剤の投与に際しては、当該感染症の初期徴候（発熱、頭痛、項部硬直、羞明、精神状態の変化、痙攣、悪心・嘔吐、紫斑、点状出血等）等の観察を十分に行うこと。髄膜炎菌感染症が疑われた場合には、直ちに診察し、抗菌剤の投与等の適切な処置を行うこと。髄膜炎菌に対するワクチンを接種しても発症した例や、死亡に至った例が認められている。[1.1、5.1、9.1.1、9.1.2 参照]



＊11.1.2 重篤な感染症 (頻度不明)

播種性淋菌感染症、肺炎球菌感染、インフルエンザ菌感染等の重篤な感染症があらわれることがある
[5.1、9.1.2 参照]

11.1.3 infusion reaction (頻度不明)

ショック、アナフィラキシー等があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	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、溢出、疼痛、冷感、腫脹
肝胆道	－	－	高ビリルビン血症、肝機能異常	黄疸
感染症	鼻咽頭炎	インフルエンザ、咽頭炎	単純ヘルペス、麦粒腫、口腔ヘルペス、医療機器関連感染、肺炎、上気道感染、気管支炎、蜂巣炎、膀胱炎、ウイルス性胃腸炎、扁桃炎、帯状疱疹、敗血症、腎膿瘍、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、限局性感染、耳部感染、腹膜炎、BKウイルス感染、ナイセリア感染(淋菌等)
臨床検査	－	－	ALP上昇、ビリルビン上昇、C-反応性蛋白増加、白血球数増加、肝酵素増加、尿中白血球陽性、尿中血陽性、好酸球百分率増加、好中球百分率増加	ヘモグロビン減少、ハプトグロビン減少
代謝	－	－	食欲減退、糖尿病、高アルブミン血症、高血糖	低カリウム血症、ヘモクロマトーシス
筋骨格	－	－	筋肉痛、関節痛、四肢痛、背部痛	筋痙縮、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	腔出血
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

	10%以上	5%～10%未満	5%未満	頻度不明
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、腎臓痛
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。

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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

15.2 非臨床試験に基づく情報

マウスの胚・胎児発生試験(60mg/kgを器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⁹⁾。



臨床成績に関する事項

警告・禁忌を含む使用上の注意等については8～15ページをご参照ください。

I. PNH

1. 国内第Ⅱ相臨床試験 [C07-001 試験 (AEGIS試験)]^{10, 41)}

(多施設共同オープン試験)

【目的】 PNH患者に対するソリリス®の有効性及び安全性を検討する。

【対象】 髄膜炎菌ワクチンの接種を受けた日本人PNH患者29例

【方法】 ソリリス®600mgを週1回、4回投与し、5週時にソリリス®900mgを1回投与。その後、900mgを2週に1回、4回投与した。投与期間は12週間であった。

		投与スケジュール											
治療前		導入期間				維持期間							
投与の 2週間以上前	週	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
髄膜炎菌 ワクチンの接種	ソリリス® の投与量 (mg)	600	600	600	600	900	×	900	×	900	×	900	×

【評価項目】 主要評価項目：ベースラインを基準とした投与12週目における乳酸脱水素酵素 (LDH) 値の変化量
副次評価項目：LDH変化量の曲線下面積 (AUC)、PNH赤血球数の変化量、FACIT-Fatigueスケール [version 4] 及びEORTC QLQ-C30スコアにより評価されるQOL、血栓症及び血漿遊離ヘモグロビン、輸血量

【解析計画】 投与12週目時点での安全性及び有効性の解析を事前に規定した。計画した解析対象集団は、intent-to-treat (ITT) 解析対象集団 (組み入れた全患者)、pre-protocol集団 (ITT解析対象集団のうち試験薬投与を受け、かつ治験実施計画書からの重大な逸脱がない患者) 及び試験薬投与を受けたすべての患者からなる最大解析対象集団とした。

10) 社内資料：国内第Ⅱ相臨床試験 (C07-001) (承認時評価資料)

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

[利益相反：本試験はAlexion Pharmaceuticalsの支援のもと実施された]

4. 効能又は効果 (抜粋)

発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制

5. 効能又は効果に関連する注意 (抜粋)

〈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。

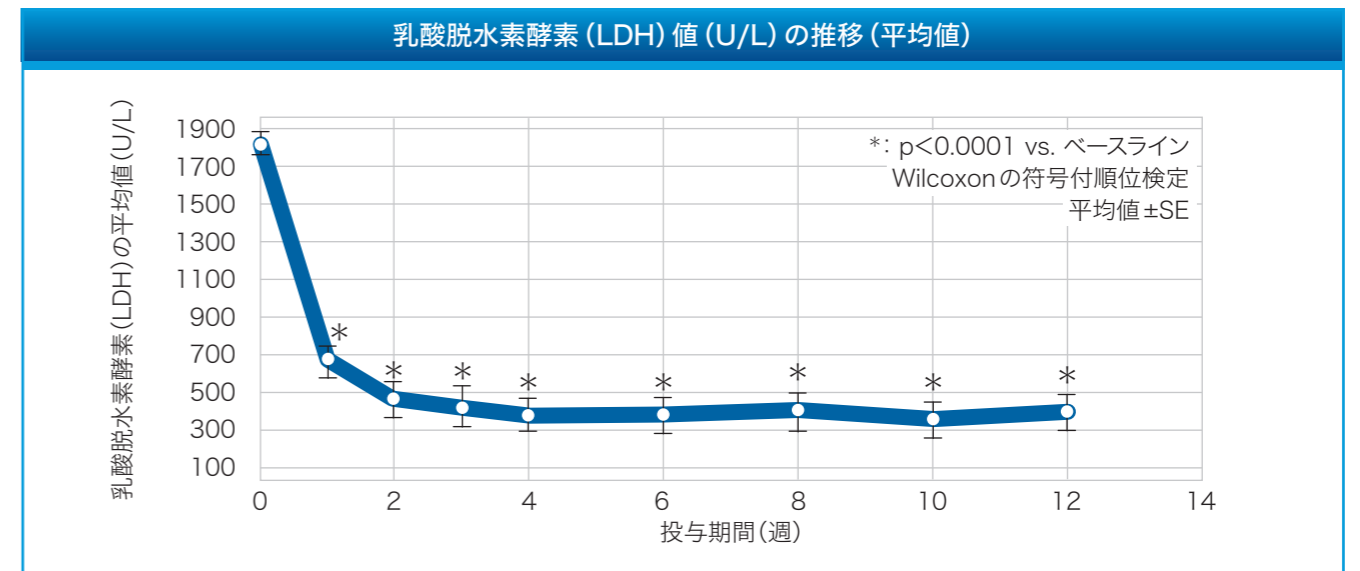
有効性

(1) 投与12週目におけるLDH値のベースラインからの変化量 (主要評価項目)

投与12週目におけるLDH値はベースラインに比べて有意な低下が認められました ($p < 0.0001$ 、Wilcoxonの符号付順位検定)。

溶血の指標であるLDH値*はベースラインと比較して、投与1週目から有意に減少しました ($p < 0.0001$)。

※：LDHはPNHの経過及び主要な臨床症状である血管内溶血の指標であり、血中LDH値の増加は、PNH患者における溶血の増加と直接的な相関を示す。



SE：標準誤差

評価方法 LDH値を導入期間は毎週、維持期間は2週間毎に測定し評価した。

(2) 輸血量 (副次評価項目)

赤血球の輸血量は、ベースラインと比較して投与終了時に有意に減少しました (p=0.006)。

赤血球の輸血量			
	ベースライン (投与前12週間)	投与終了時 (投与後12週間)	p値
輸血量の中央値 (平均値±SE)	2.0 (5.2±1.0)	0.0 (1.5±0.7)	p=0.006

Wilcoxonの符号付順位検定

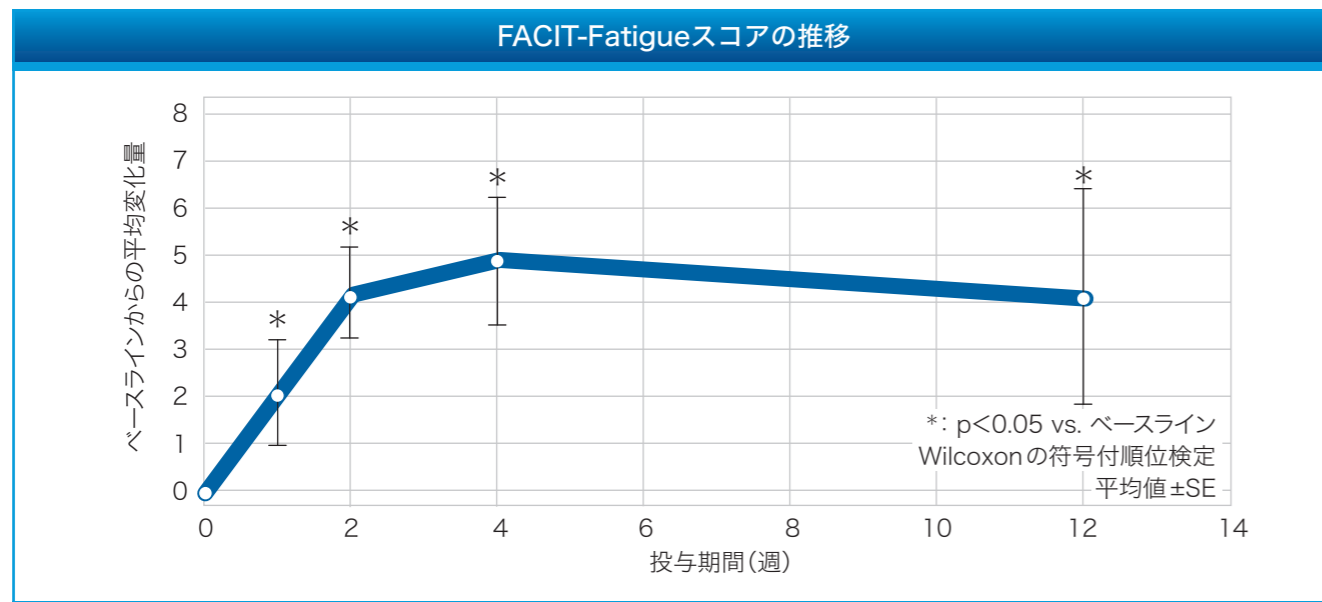
評価方法 ソリリス®投与開始前12週間に輸血した濃厚赤血球 (PRBC) の単位数とソリリス®治療期間中に輸血したPRBC単位数を比較した。

(3) 【参考情報】疲労感 (副次評価項目)

疲労感 (FACIT-Fatigueスコア*) はソリリス®投与1週間目よりベースラインに比べて有意差が認められました (p<0.05)。

※: FACIT-Fatigueスコアの増加は疲労の改善を表しており、反対にスコアの低下は疲労の悪化を表す。FACIT-Fatigueスコアの3ポイント以上の変化は、疲労レベルの臨床的に有意な変化と相関することが証明されている。したがって、スコアが3以上増加すると臨床的に有意な疲労の改善、3以上の減少は臨床的に有意な疲労レベルの悪化となる。

FACIT=Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (慢性疾患療法の機能評価)



評価方法 慢性疾患患者における疲労を評価するために、QOL評価指標であるFACIT-Fatigueスケール (version 4A) を用いた。疲労スコアはFACIT-Fatigueスケールのスコアリングガイドラインに従って算出した。ベースライン値スコア (平均値±SE) : 38.5±1.9。

(4) 【参考情報】慢性腎臓病への影響^{10, 41)}

- 国内第Ⅱ相試験 [C07-001 試験 (AEGIS試験)] において、ソリリス®を投与されたPNH患者29例の約65%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) でした。
- ソリリス®投与12週目において、29例中12例 (41.4%) でCKDステージの変化が認められ、変化なしは16例 (55.2%) でした。1例では投与12週目に微量のたんぱく尿が認められ、CKDステージがCKDなしからステージ1へ悪化を認めました。

ソリリス®治療期間中の慢性腎臓病のステージの変化			
ベースラインのステージ	変化あり ^{※1}	変化なし	悪化 ^{※2}
全患者	12 (41.4%)	16 (55.2%)	1 (3.4%)
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%)
慢性腎臓病が認められない	該当なし	9 (31.0%)	1 (3.4%)

※1: 変化あり: 軽度なステージへの変化
※2: 悪化: より高いステージへの変化

【対象】 髄膜炎菌ワクチンの接種を受けた日本人PNH患者29例

ベースラインにおけるPNH患者の腎機能	
慢性腎臓病 (CKD) ステージ	N (%)
ステージ5 (GFR < 15 mL/min/1.73m ²)	0 (0.0%)
ステージ4 (GFR 15 - 29 mL/min/1.73m ²)	1 (3.4%)
ステージ3 (GFR 30 - 59 mL/min/1.73m ²)	2 (6.9%)
ステージ2 (GFR 60 - 89 mL/min/1.73m ²)	4 (13.8%)
ステージ1 (GFR ≥ 90 mL/min/1.73m ²)	12 (41.4%)
慢性腎臓病が認められない	10 (34.4%)
全患者	29 (100%)

慢性腎臓病の病期 (ステージ) は、米国腎臓財団 (US National Kidney Foundation) のKidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) の慢性腎疾患の分類に基づき判定。

【試験方法】 多施設共同オープン試験 (12週)

【投与方法】 ソリリス®600mgを週1回、4回投与し、5週時にソリリス®900mgを1回投与。その後、900mgを2週に1回、4回投与した。投与期間は12週間であった。

		投与スケジュール											
治療前		導入期間					維持期間						
投与の2週間以上前	週	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
髄膜炎菌ワクチンの接種	ソリリス®の投与量 (mg)	600	600	600	600	900	x	900	x	900	x	900	x

【評価方法】 腎機能の変化は、ベースラインにおける高い重症度ステージから投与12週目におけるより軽度なステージへの変化、腎機能の悪化は、ベースラインにおける軽度なステージからより高いステージへの変化とした。

【解析計画】 腎機能に対するソリリス®の影響は事前に規定された評価項目ではなかった。C07-001 (AEGIS試験) に組み入れられ、ソリリス®を投与された患者29例の腎機能について事後解析を実施した。

10) 社内資料: 国内第Ⅱ相臨床試験 (C07-001) (承認時評価資料)

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

[利益相反: 本試験はAlexion Pharmaceuticalsの支援のもと実施された]

安全性

29例中27例(93.1%)に副作用が発現しました。主な副作用は頭痛(51.7%)、鼻咽頭炎(37.9%)、悪心(20.7%)等でした。ソリリス®と関連があるかもしれないとされる重篤な有害事象が29例中1例(3.4%)に発現し、内訳は発熱2件、C反応性蛋白増加1件でした。死亡例はなく、投与中止例もありませんでした。

2. 第Ⅲ相臨床試験【C04-001試験(TRIUMPH試験)】(海外データ)¹¹⁾ (無作為化多施設二重盲検プラセボ対照試験)

- 【目的】**PNH患者に対するソリリス®の有効性及び安全性を検討する。
【対象】髄膜炎菌ワクチンの接種を受けた輸血が必要なPNH患者87例(ソリリス®群43例、プラセボ群44例)
【方法】プラセボは週1回、5回投与し、その後2週に1回、21週間投与した。
 ソリリス®は600mgを週1回、4回投与し、その1週後に900mgを1回投与。その後900mgを2週に1回、21週間投与した。投与期間は26週間であった。

治療前	投与スケジュール									
	週	導入期間				維持期間				
投与の 2週間以上前	週	1	2	3	4	5	6	7	8	9週目、その後 2週間ごと
髄膜炎菌 ワクチンの接種	プラセボ	○	○	○	○	○	×	○	×	○
	ソリリス® の投与量(mg)	600	600	600	600	900	×	900	×	900

- 【評価項目】**主要評価項目：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
 副次評価項目：輸血回避、LDHのAUCを指標とした溶血、FACIT-Fatigueスケール

【解析計画】解析対象集団として、ITT解析対象集団(無作為割付けした全患者)、pre-protocol集団(ITT解析対象集団のうち、試験薬投与を受け、かつ治験実施計画書からの重大な逸脱がない患者)及び試験薬投与を受けたすべての患者で構成される解析対象集団を計画した。

11) Hillmen P, et al. *N Engl J Med* 2006; 355: 1233-1243 (承認時評価資料)
 [利益相反：本試験はAlexion Pharmaceuticalsの支援のもと実施された]

4. 効能又は効果(抜粋)

発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制

5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)

〈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。

有効性

(1) ヘモグロビン安定化と輸血量 (主要評価項目)

ソリリス®群において有意にヘモグロビン安定化*が達成された患者は、プラセボ群より高い割合でした (p<0.001)。

また、濃厚赤血球輸血単位数も、ソリリス®群で有意に減少しました (p<0.001)。

※：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。

治療中の赤血球輸血単位数とヘモグロビン安定化					
主要評価項目	治療前 [†]		治療期間中 (26週間)		p値
	プラセボ群	ソリリス®群	プラセボ群	ソリリス®群	
ヘモグロビン安定化が達成された患者 (%)	N/A	N/A	0 (0/44例)	49 (21/43例)	p<0.001*
輸血した濃厚赤血球単位数	中央値	8.5	9.0	10	p<0.001**
	平均値 (±SE)	9.7±0.7	9.6±0.6	11.0±0.8	
	合計	417	413	482	

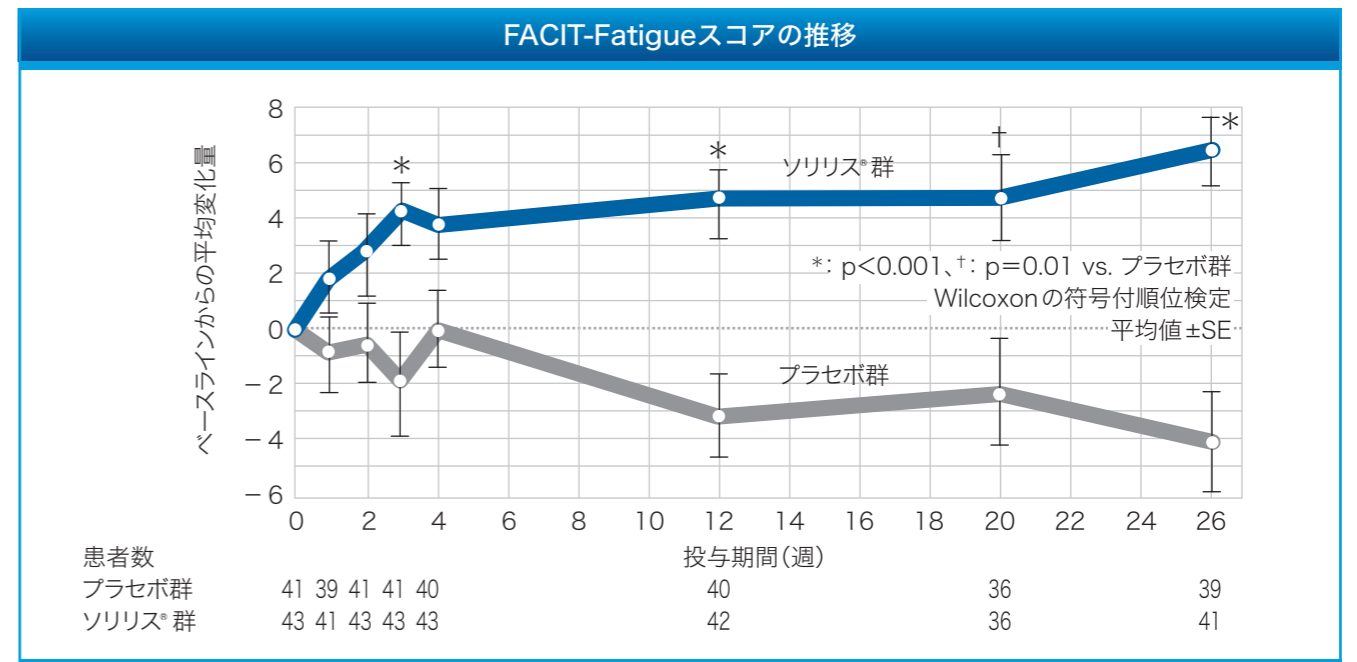
[†]：治療前12ヵ月間の輸血データを6ヵ月に換算 *：Fisherの正確検定 **：Wilcoxonの順位和検定

評価方法 患者個別の観察期間中における輸血時のヘモグロビン値を設定し、来院時にその値以上にヘモグロビン値が維持され、かつ、輸血を受けなかった場合をヘモグロビンの安定化と判断した。また、輸血量は治療前12ヵ月の蓄積データと治療中の輸血量を比較した。

(2) 【参考情報】 FACIT-Fatigueスケール (副次評価項目)

ソリリス®群では26週目の疲労スコア (FACIT-Fatigueスコア*)が6.4ポイント増加、プラセボ群では4.0ポイント減少し、プラセボ群と比較して有意差が認められました (p<0.001)。

※：FACIT-Fatigueスコアの増加は疲労の改善を表しており、反対にスコアの低下は疲労の悪化を表す。FACIT-Fatigueスコアの3ポイント以上の変化は、疲労レベルの臨床的に有意な変化と相関することが証明されている。したがって、スコアが3以上増加すると臨床的に有意な疲労の改善、3以上の減少は臨床的に有意な疲労レベルの悪化となる。
FACIT=Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (慢性疾患療法の機能評価)



評価方法 疲労レベルの変化は、FACIT-Fatigueスケールで測定した。

ベースライン値スコア (平均値±SE)：プラセボ群34.3±1.9、ソリリス®群36.7±1.6 (社内資料)

安全性

26週間の投与期間において、ソリリス®群の43例すべて (100.0%) 及びプラセボ群の40例 (90.9%) に1件以上の有害事象が報告され、ソリリス®群の4例 (9.3%) 及びプラセボ群の9例 (20.5%) に1件以上の重篤な有害事象が報告されました。プラセボ群よりもソリリス®群で多く報告された主な有害事象は、頭痛 (44%)、鼻咽頭炎 (23%)、背部痛 (19%)、悪心 (16%) 等でした。重篤な有害事象は、ソリリス®群の4例 (9.3%)、プラセボ群の9例 (20.5%) に報告されました。ソリリス®群における重篤な有害事象の内訳はPNHの増悪、腎仙痛、腰仙部椎間板脱出、αレンサ球菌性菌血症が各1件でした。プラセボ群における重篤な有害事象の内訳はPNHの増悪5件、好中球減少症2件、PNH症状の増悪、尿路感染、中心静脈カテーテル感染、貧血、発熱、蜂巣炎、毛包炎、溶血、上気道感染、ウイルス感染が各1件でした。死亡例はなく、有害事象による投与中止例はソリリス®群で1例 (妊娠)、プラセボ群では認められませんでした。

3. 第Ⅲ相臨床試験 [C04-002 試験 (SHEPHERD試験)] (海外データ)¹²⁾ (多施設共同オープンラベル試験)

- 【目的】** PNH患者に対するソリリス®の安全性を検討する。
【対象】 髄膜炎菌ワクチンの接種を受けたPNH患者97例
【方法】 ソリリス®600mgを週1回、4回投与し、その1週後に900mgを1回投与。その後900mgを2週に1回、47週間投与した。投与期間は52週間であった。

		投与スケジュール								
治療前		導入期間				維持期間				
投与の 2週間以上前	週	1	2	3	4	5	6	7	8	9週目、その後 2週間ごと
髄膜炎菌 ワクチンの接種	ソリリス® の投与量 (mg)	600	600	600	600	900	×	900	×	900

- 【評価項目】** 主要評価項目：LDHのAUCを指標とした溶血
 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スコアの変化
【解析計画】 投与26週目及び52週目の時点での安全性及び有効性の解析を事前に規定した。試験対象集団のデータには、ソリリス®の投与を少なくとも1回受けたすべての患者の全データを含み、投与26週目及び52週目の時点で実施した安全性及び有効性の主要解析に使用した。

¹²⁾ Brodsky RA, et al. *Blood* 2008; 111: 1840-1847 (承認時評価資料)
 [利益相反：本試験はAlexion Pharmaceuticalsの支援のもと実施された]

4. 効能又は効果 (抜粋)
 発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制

5. 効能又は効果に関連する注意 (抜粋)
 (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。

有効性

(1) LDHのAUCを指標とした溶血 (主要評価項目)

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、ソリリス®によって血管内溶血が有意に軽減しました* (p<0.001、Wilcoxonの符号付順位和検定)。

*：ベースラインから52週目までのLDHに対するAUCを計算して溶血性の定量的評価を行った。

(2) LDHのベースラインからの変化を指標とした溶血 (副次評価項目)

ベースラインにおけるLDHの中央値は2,051U/Lであり、ソリリス®投与52週時には269U/Lにまで有意に低下しました (p<0.001、Wilcoxonの符号付順位和検定)。

(3) 【参考情報】FACIT-Fatigueスコアの変化 (副次評価項目)

FACIT-Fatigueスコアは、ソリリス®投与1週目からベースラインより有意に上昇し(5.6)、投与52週時の変化量は12.2でした (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ました。合計698件(72.3%)の有害事象があり、報告の多かった有害事象は頭痛(52.6%)、鼻咽頭炎(32.0%)、上気道感染(29.9%)等でした。重篤な有害事象は19例(19.6%)で44件に発現し、主なものは貧血(3例4件)、発熱(3例3件)、溶血及び頭痛(各2例2件)でした。感染症または寄生虫症に関連した重篤な有害事象は、3例に3件報告されました。ソリリス®と関連する有害事象による死亡例、投与中止例はありませんでした。



4. 長期投与試験 (E05-001 試験) (海外データ)^{13, 14)} (多施設共同オープン試験)

【目的】PNH患者に対するソリリス®の長期安全性を検討する。

【対象】髄膜炎菌ワクチンの接種を受けたPNH患者195例(パイロット試験11例、TRIUMPH試験87例、SHEPHERD試験97例)

【方法】TRIUMPH試験でプラセボ群の患者(44例)は26週間後にソリリス®に切り替えた(ソリリス®600mgを週1回、4回投与し、その1週後に900mgを1回投与。その後は2週に1回投与を継続)。その他の患者はソリリス®を維持量900mgで2週に1回試験期間中投与。

【評価項目】有効性の主要評価項目：設定しなかった

副次評価項目：LDHのベースラインからの変化など

【解析計画】最初の中間解析は、試験開始6ヵ月後の2006年4月26日に実施した。2回目の中間解析は、2006年11月17日のデータベース固定時に実施した。2008年11月時点で、すべての患者は市販後のソリリス®治療に移行していた。

13) Hillmen P, et al. *Blood* 2007; 110: 4123-4128 (承認時評価資料)

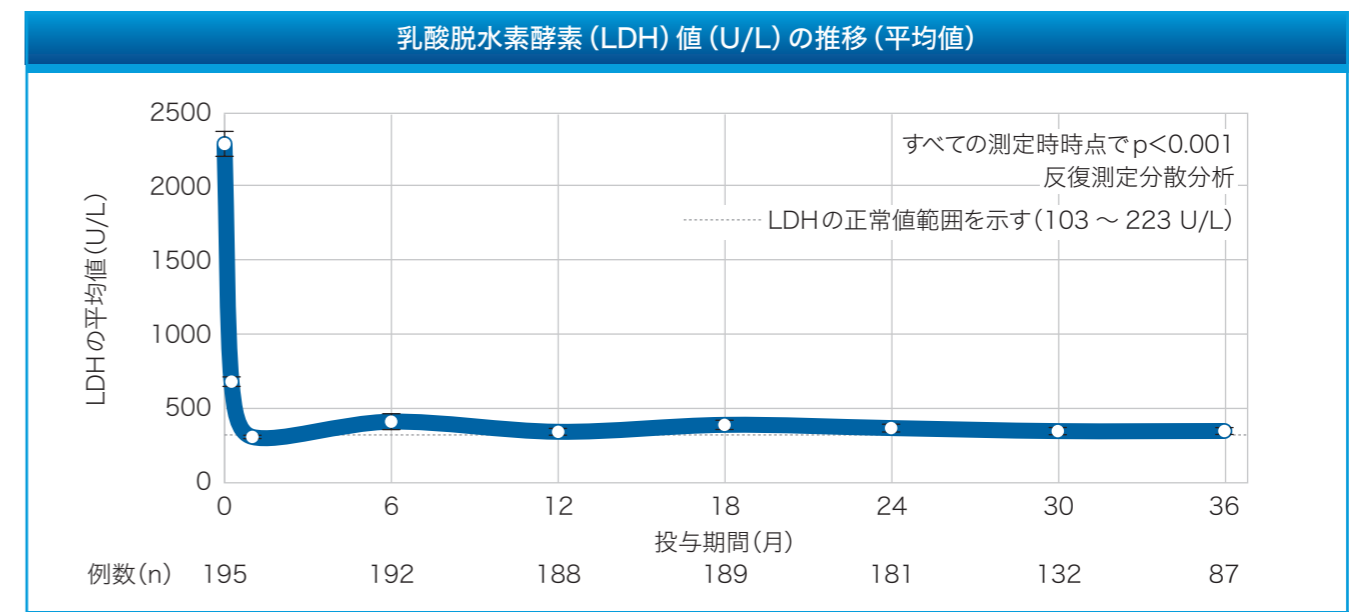
14) Hillmen P, et al. *Br J Haematol* 2013; 162: 62-73

[利益相反：本試験はAlexion Pharmaceuticalsの支援のもと実施された]

有効性

LDHのベースラインからの変化を指標とした溶血(副次評価項目)

ソリリス®により、LDH値は速やかに減少し、投与期間中を通じてLDHの減少が継続しました。また、プラセボ投与からソリリス®投与に変更した患者でも、同様な減少が認められました(p<0.001)。



評価方法 LDH値を投与開始から4週目までは毎週、その後は4週間毎に測定し、中間解析時の52週まで測定した。

4. 効能又は効果(抜粋)

発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制

5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)

〈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。

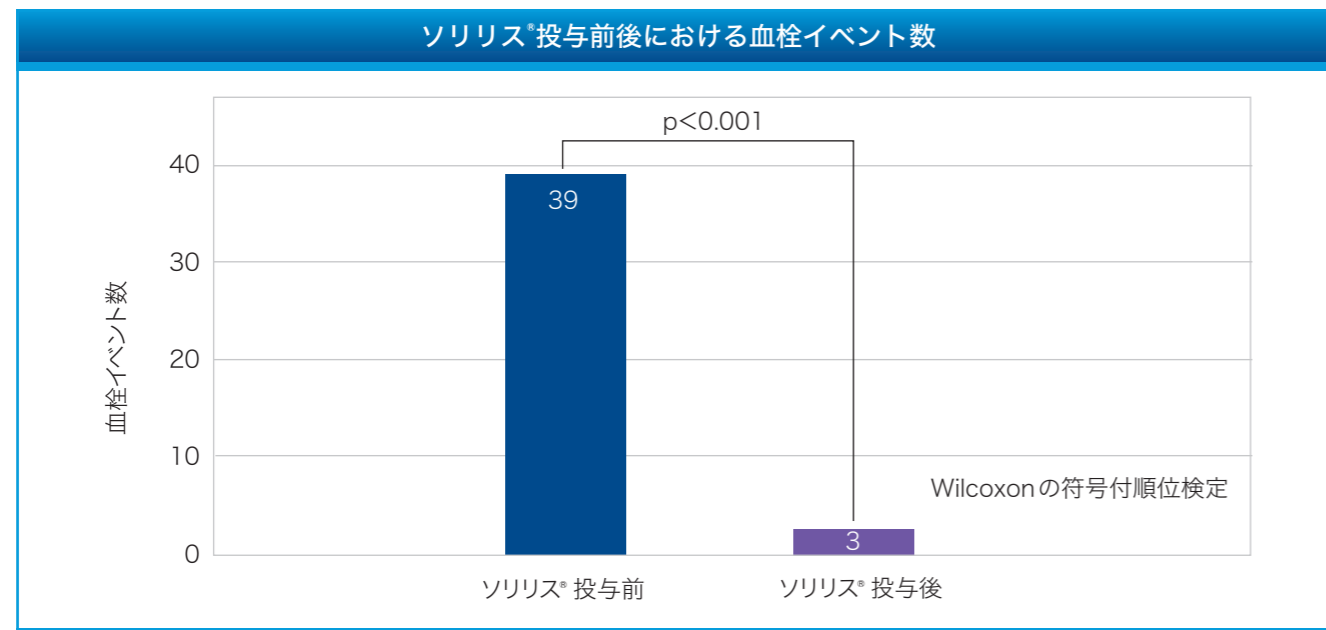
5.4 本剤による血栓塞栓症の抑制効果、腎機能改善効果及び延命効果は確認されていない。

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。

【参考情報】血栓イベントへの影響¹³⁾

血栓イベントは、ソリリス®投与前39件、ソリリス®投与後3件に認められました。



- 【対象】** 髄膜炎菌ワクチンの接種を受けたPNH患者195例（パイロット試験11例、TRIUMPH試験87例、SHEPHERD試験97例）。
- 【試験方法】** 多施設共同オープン試験。試験期間102週間の中間解析。
- 【投与方法】** TRIUMPH試験でプラセボ群の患者（44例）は26週間後にソリリス®に切り替えた（ソリリス®600mgを週1回、4回投与し、その1週間後に900mgを1回投与。その後は2週に1回投与を継続）。その他の患者はソリリス®を維持量900mgで2週に1回試験期間中投与。
- 【評価方法】** ソリリス®投与前と投与後の血栓イベント数を比較した。
- 【解析計画】** ソリリス®投与前の血栓イベントは、各試験登録前の全患者におけるイベントすべてを含めた。ソリリス®投与後の血栓イベントは、ソリリス®初回投与から、最終投与までの観察期間または2006年11月のデータベース固定までの期間のいずれか早く発現した方のイベントすべてを含めた。血栓イベント数の相違について、事前に規定した解析としてWilcoxonの符号付順位検定を用いた。
- 【副作用】** 有害事象は195例中193例（99.0%）に報告され、主なものは頭痛（51.3%）、鼻咽頭炎（42.1%）、上気道感染（30.8%）、悪心（25.1%）、下痢（22.1%）、背部痛（20.0%）等であった。

¹³⁾ Hillmen P, et al. *Blood* 2007; 110: 4123-4128 (承認時評価資料)
[利益相反：本試験はAlexion Pharmaceuticalsの支援のもと実施された]

安全性

有害事象は195例中194例（99.5%）に報告され、主なものは頭痛107例（54.9%）、鼻咽頭炎97例（49.7%）、上気道感染80例（41.0%）、下痢68例（34.9%）、悪心63例（32.3%）、嘔吐50例（25.6%）、背部痛48例（24.6%）等でした。重篤な有害事象は75例（38.5%）に発現し、感染症に関連した重篤な有害事象として発熱9例（4.6%）、ウイルス感染症6例（3.1%）、下気道感染、尿路感染が各3例（1.5%）、蜂巣炎、髄膜炎菌敗血症、肺炎、呼吸器感染、敗血症、敗血症性ショック、ウイルス性胃腸炎が各2例（1.0%）に認められました。投与中止例は19例に報告され、有害事象による投与中止は9例でした。そのうち非致死性の有害事象による投与中止は5例で、内訳は妊娠2例、骨髄異形成症候群1例、髄膜炎菌敗血症1例、PNHの悪化1例でした。また、慢性骨髄単球性白血病、既存の胃腺癌転移、脳ヘルニア、敗血症の臨床症状による死亡例がありましたが、いずれもソリリス®との関連は認められませんでした。

5. 効能又は効果に関連する注意（抜粋）
〈発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制〉
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. 副作用

(1) 国内臨床試験成績(承認時)

国内臨床試験の29例中27例(93.1%)に副作用が認められ、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。

(2) 海外臨床試験成績(承認時)

海外臨床試験の195例中193例(99.0%)に有害事象が認められ、主なものは頭痛(51.3%)、鼻咽頭炎(42.1%)、上気道感染(30.8%)、悪心(25.1%)、下痢(22.1%)及び背部痛(20.0%)等であった。

国内臨床試験における副作用の発現頻度

全例数	29例
副作用発現例数(%)	27例(93.1%)
副作用発現件数	110件

発現率5%以上の副作用—PNH患者—

器官別大分類および副作用*	国内臨床試験 (N=29) n(%)	海外臨床試験** (N=195) n(%)
副作用	27(93.1)	193(99.0)
血液およびリンパ系障害	3(10.3)	21(10.8)
白血球減少症	2(6.9)	1(0.5)
耳および迷路障害	2(6.9)	18(9.2)
耳鳴	2(6.9)	3(1.5)
眼障害	4(13.8)	28(14.4)
結膜出血	2(6.9)	2(1.0)
胃腸障害	10(34.5)	123(63.1)
悪心	6(20.7)	49(25.1)
嘔吐	3(10.3)	32(16.4)
下痢	1(3.4)	43(22.1)
腹痛	0(0.0)	25(12.8)
便秘	0(0.0)	23(11.8)
上腹部痛	0(0.0)	16(8.2)
消化不良	0(0.0)	10(5.1)
全身障害および投与局所様態	8(27.6)	87(44.6)
発熱	3(10.3)	33(16.9)
胸部不快感	2(6.9)	3(1.5)
疲労	2(6.9)	19(9.7)
末梢性浮腫	1(3.4)	12(6.2)
胸痛	0(0.0)	12(6.2)
インフルエンザ様疾患	0(0.0)	22(11.3)

器官別大分類および副作用*	国内臨床試験 (N=29) n(%)	海外臨床試験** (N=195) n(%)
感染症および寄生虫症	13(44.8)	168(86.2)
鼻咽頭炎	11(37.9)	82(42.1)
インフルエンザ	1(3.4)	14(7.2)
口腔ヘルペス	1(3.4)	15(7.7)
気道感染	0(0.0)	12(6.2)
鼻炎	0(0.0)	11(5.6)
副鼻腔炎	0(0.0)	12(6.2)
上気道感染	0(0.0)	60(30.8)
尿路感染	0(0.0)	22(11.3)
ウイルス感染	0(0.0)	22(11.3)
気管支炎	0(0.0)	10(5.1)
傷害、中毒および処置合併症	0(0.0)	52(26.7)
挫傷	0(0.0)	22(11.3)
臨床検査	5(17.2)	23(11.8)
ALP上昇	2(6.9)	0(0.0)
ビリルビン上昇	2(6.9)	0(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	2(6.9)	105(53.8)
関節痛	1(3.4)	31(15.9)
筋肉痛	1(3.4)	21(10.8)
四肢痛	1(3.4)	28(14.4)
背部痛	0(0.0)	39(20.0)
筋痙攣	0(0.0)	14(7.2)
筋骨格痛	0(0.0)	12(6.2)
頸部痛	0(0.0)	10(5.1)
関節腫脹	0(0.0)	10(5.1)
神経系障害	16(55.2)	127(65.1)
頭痛	15(51.7)	100(51.3)
浮動性めまい	1(3.4)	30(15.4)
精神障害	0(0.0)	45(23.1)
不眠症	0(0.0)	23(11.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5(17.2)	80(41.0)
上気道炎	2(6.9)	0(0.0)
咳嗽	1(3.4)	31(15.9)
咽喉頭疼痛	0(0.0)	28(14.4)
呼吸困難	0(0.0)	12(6.2)
鼻閉	0(0.0)	10(5.1)
鼻出血	0(0.0)	19(9.7)
皮膚および皮下組織障害	5(17.2)	58(29.7)
湿疹	3(10.3)	0(0.0)
そう痒	0(0.0)	15(7.7)
発疹	0(0.0)	13(6.7)
血管障害	0(0.0)	28(14.4)
血腫	0(0.0)	11(5.6)

* : MedDRA ver.11.0を用いて翻訳

** : 第II相パイロット試験(C02-001試験)およびその継続投与試験(E02-001試験、X03-001試験)、第III相二重盲検プラセボ対照試験(C04-001試験)およびその継続投与試験(E05-001試験)、第III相オープンラベル安全性試験(C04-002試験)およびその継続投与試験(E05-001試験)。海外臨床試験は、有害事象で集計。

II. aHUS

aHUS各臨床試験の実施について

非典型溶血性尿毒症症候群患者を対象とした臨床試験はすべて髄膜炎菌ワクチン接種下で実施されました。また、髄膜炎菌ワクチン接種前または接種後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ました。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ました。

1. 国内第II相臨床試験(C11-005J試験)¹⁵⁾

(プロスペクティブオープンラベル多施設共同試験)

一部承認外のデータが含まれますが、承認時評価資料ですのでご紹介します。

【目的】 aHUS患者におけるソリリス®の安全性と忍容性、さらに有効性ならびに薬物動態を検討する。

【対象】 ソリリス®投与中の髄膜炎菌ワクチンの接種を受けた日本人aHUS患者3例

【方法】 ソリリス®1回600mg又は1200mgを2週に1回投与した。

【評価項目】 主要評価項目：有害事象の発現率(重症度及びソリリス®との因果関係に関する情報を含む)、重篤な有害事象の発現率(重症度及びソリリス®との因果関係に関する情報を含む)

副次評価項目：血小板数の変化(ベースラインからの血小板数の変化)、腎機能の変化(ベースラインからのeGFR、SrCr及びCKDステージの変化)、ヘモグロビンの変化(ベースラインからのヘモグロビンの変化)、LDHの変化(ベースラインからのLDHの変化)など

【解析計画】 すべての被験者が少なくとも12週間のソリリス®治療を終了した時点で、主要解析を行った。解析対象集団は規定しなかった。有効性及び安全性の結果は、単群として統合・結合せず、各被験者について個々に要約した。

- ・有害事象は、本試験に登録された3例において12件の報告があり、内訳は下痢、口内炎、気管支炎、膀胱炎、医療機器関連感染、鼻咽頭炎、ハプトグロビン減少、血中尿素増加、血中尿酸増加、血中クレアチニン増加、腎性高血圧、紅色汗疹が各1件でした。いずれもソリリス®とは関連なしと判断され、重症度については12件中8件が軽度であり、重度の有害事象は認められませんでした。また、死亡例はなく、脱落及び有害事象による投与中止例も認められませんでした。
- ・3例の血小板数は施設基準下限値以上で推移しました。
- ・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ました。

年齢	体重	1回投与量	血小板数(×10 ⁴ /μL)		
			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 ^{*1}	13.0～35.0	36.2	24.1～41.2
31歳	53.9kg	1200mg ^{*2}	13.1～36.2	25.9	23.6～27.8

*1：10kg以上20kg未満の患者に対する1回あたりの承認用量は導入期600mg、維持期300mgです
*2：18歳以上の患者に対する1回あたりの承認用量は導入期900mg、維持期1200mgです

2. 第II相臨床試験(C08-002試験)(海外データ)^{16, 17)}

[非盲検非対照試験(多施設共同オープン試験)]

【目的】 血漿療法抵抗性aHUS患者に対するソリリス®の有効性及び安全性を評価する。

【対象】 18歳以上、または12歳以上18歳未満かつ体重40kg以上で血漿療法抵抗性の髄膜炎菌ワクチンの接種を受けたaHUS患者17例

【方法】 ソリリス®900mgを週1回、4週間投与し、5週時に1200mgを投与した。その後、2週間ごとに1200mgを投与した。投与期間は26週間であった。

投薬スケジュール						
治療前		導入期				維持期
初回投与最低14日前	週	1	2	3	4	5週目、その後2週間ごと
髄膜炎菌ワクチンの接種	ソリリス®投与量(mg)	900	900	900	900	1200

【評価項目】 主要評価項目：血小板数の変化

副次評価項目：TMAイベントフリー、TMA介入率、TMA寛解率、QOLの変化、血清LDHの変化、腎機能パラメータの変化

追加主要評価項目^{*}：血液学的正常化

^{*}：米国FDA(Food and Drug Administration：食品医薬品局)及び欧州CHMP(Committee for Medicine Products for Human Use：医薬品委員会)と協議後決定した事後評価項目。

【解析計画】 すべての被験者が投与開始後26週間以上となる日をデータカットオフ日として解析を行った。全有効性評価項目において、成人aHUS患者を対象とした検討及び18歳未満のaHUS患者を対象とした検討を併合したデータに基づき、主解析を行った。有効性及び安全性解析において、ソリリス®を投与した17例の被験者すべてがITT解析集団に含まれた。

16) Legendre CM, et al. *N Engl J Med* 2013; 368: 2169-2181

17) 社内資料：海外臨床試験(C08-002)(承認時評価資料)

[利益相反：本試験はAlexion Pharmaceuticalsの支援のもと実施された]

4. 効能又は効果(抜粋)

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

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



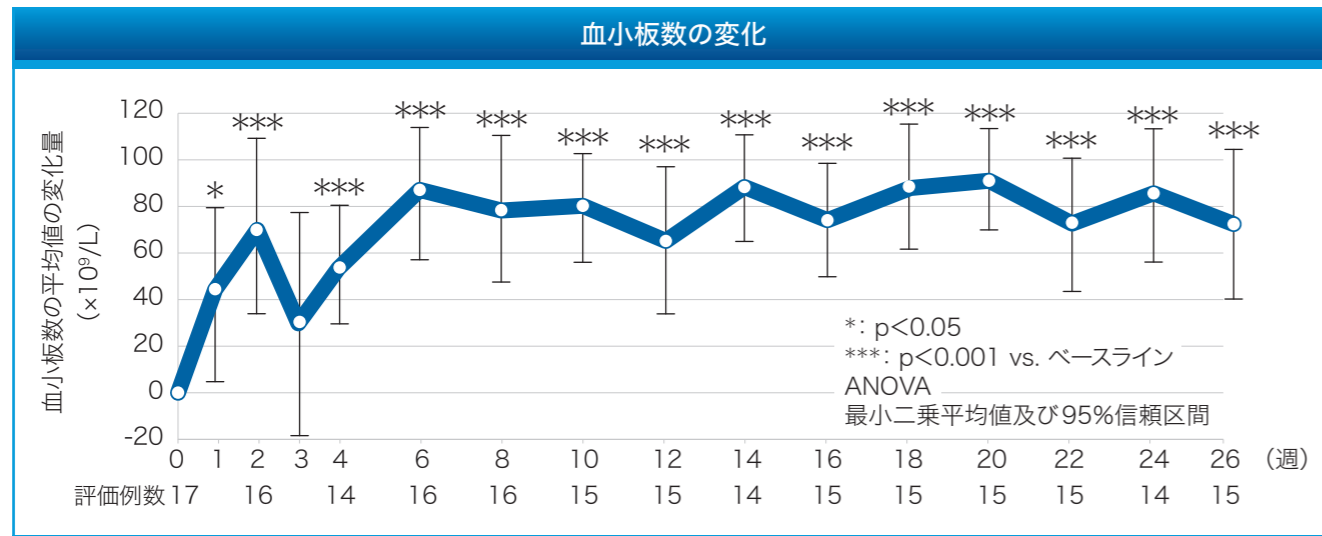
有効性

(1) ベースラインからの血小板数の変化 (主要評価項目)

ベースライン ($10.9 \times 10^9/L$) からの統計学的に有意な血小板数増加が、ソリリス*投与から最も早い場合は7日後 ($p < 0.05$, ANOVA) に、また26週目までの投与後の各測定日 (3週目を除く) でみられました ($p = 0.0001$, ANOVA)。

血小板数の正常化*は17例中14例 (82%) にみられました。ベースラインの血小板数が異常値であった15例の被験者では、13例 (87%) で血小板数の正常化がみられました。

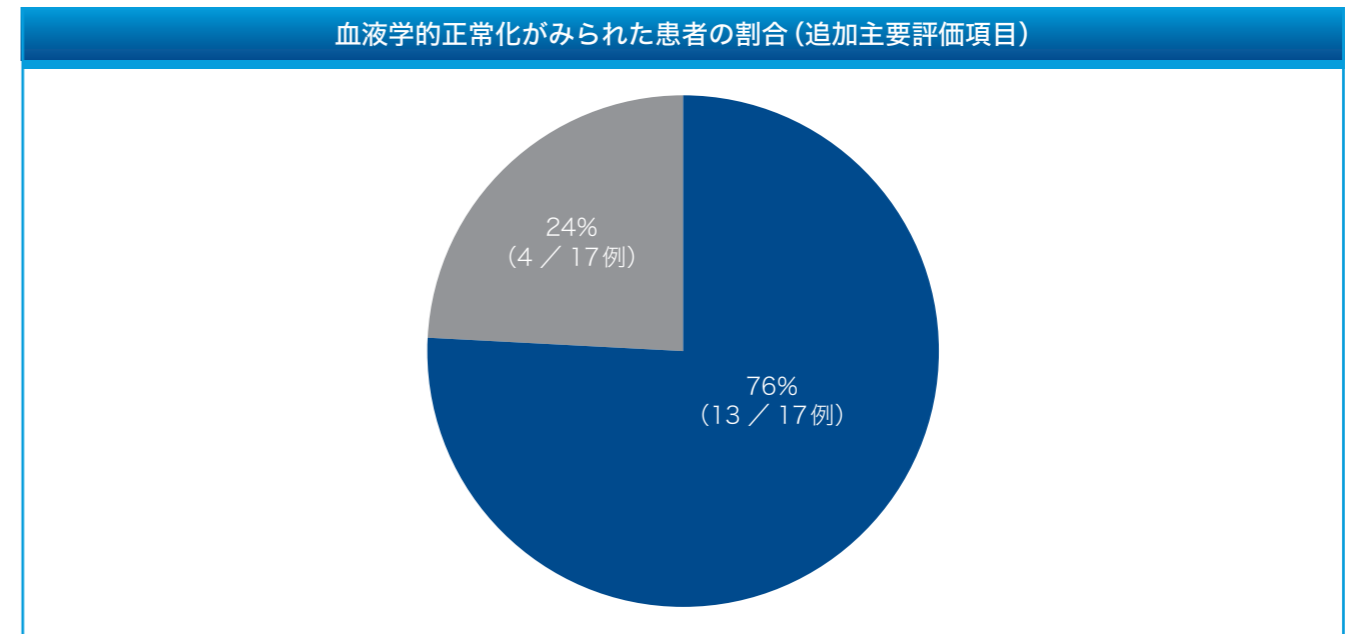
*: 血小板数の正常化は、少なくとも4週間にわたって、2回以上の連続した測定で $150 \times 10^9/L$ 以上の血小板数が観察されることと定義した。



(2) 血液学的正常化 (追加主要評価項目)

全体で17例中13例 (76%) が血液学的正常化を達成しました (投与期間26週間)。

血小板数とLDH値の両方が異常値であった被験者10例中9例 (90%) で血液学的正常化を達成しました。

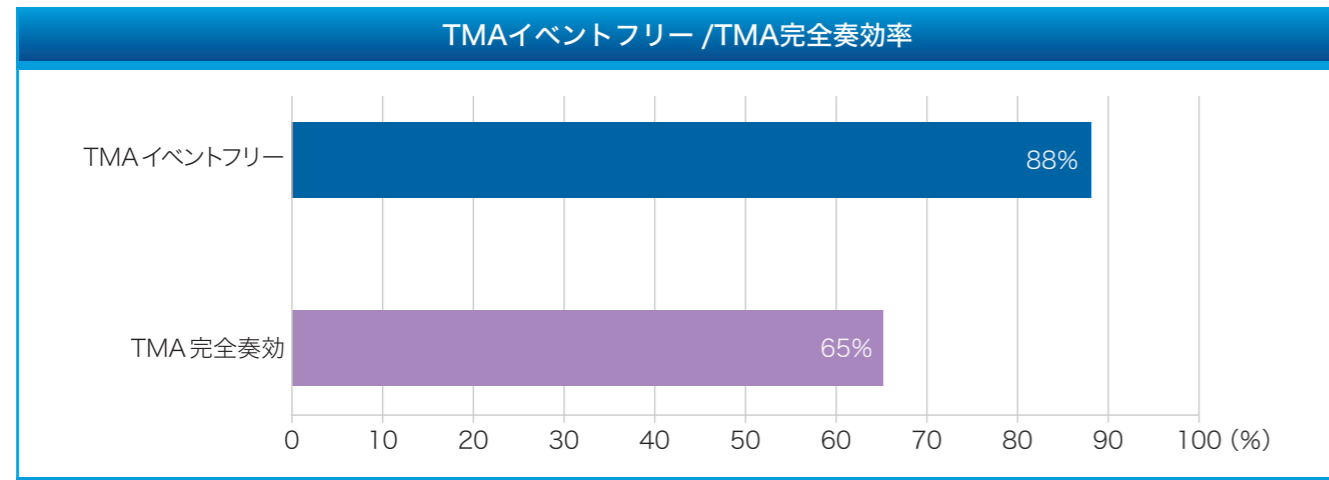


評価方法 血液学的正常化は、4週間以上にわたる2回以上の連続した測定で、血小板数が 15 万/ μL 以上、LDH値がULN (〈施設〉基準上限値) 以下を満たす場合とした。

(3) TMAイベントフリー（副次評価項目）

17例中15例（88%）がTMAイベントフリーを達成しました（投与期間26週間）。

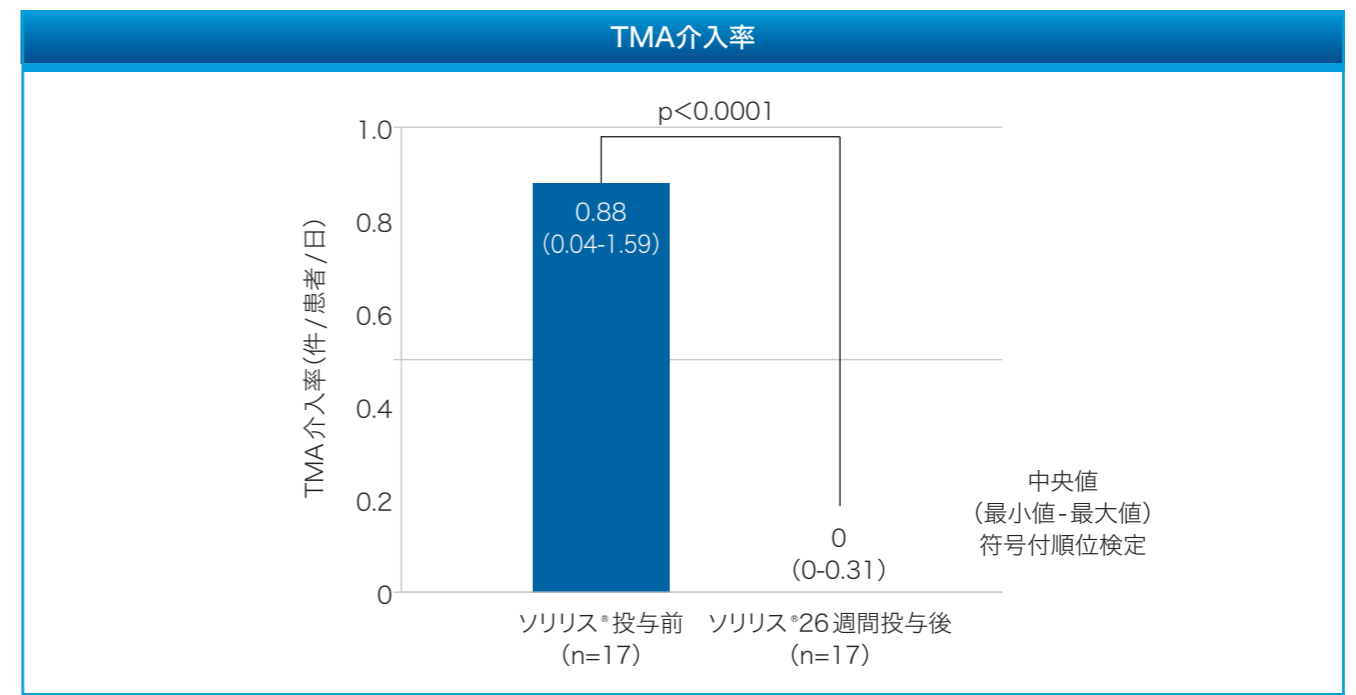
17例中11例（65%）がTMA完全奏効を達成しました。TMA完全奏効は、初回投与後2週間でみられ、TMA完全奏効までの期間の中央値は84日でした。



評価方法 TMAイベントフリー達成率は、次のいずれも連続して12週以上認められないこととした：①ベースラインから25%を超える血小板数の低下②ソリリス®投与中のPE/PI（血漿交換/血漿輸注）の施行③新規の透析施行。
TMA完全奏効は、4週間以上にわたる2回以上連続した測定で、血小板数及びLDH値の正常化、sCr（血清クレアチニン）値のベースラインからの25%以上の低下を満たす場合とした。

(4) TMA介入率（副次評価項目）

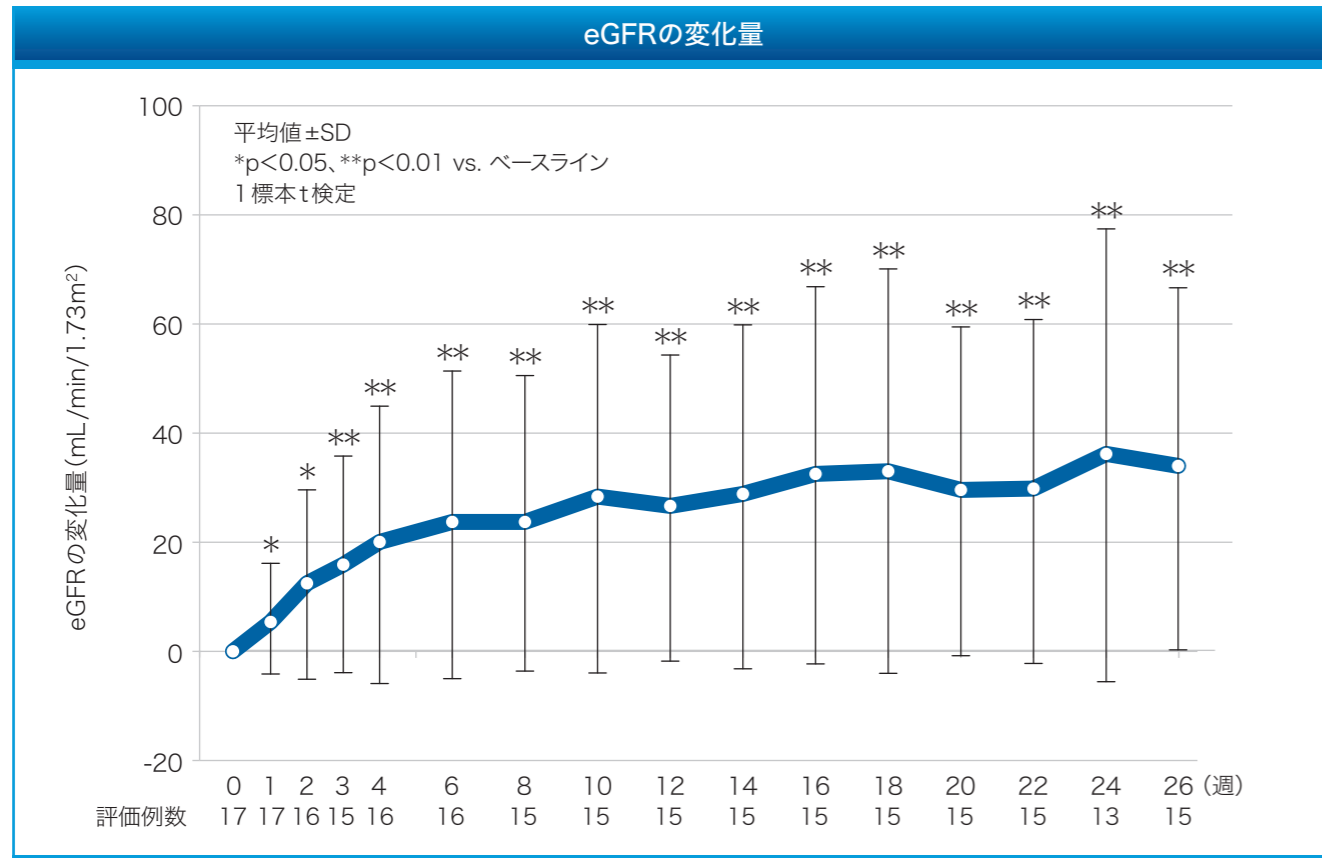
ソリリス®によりTMA介入率（中央値）は、投与前の0.88件/患者/日から0件/患者/日へと有意に低下しました（ $p < 0.0001$ 、符号付順位検定）。



評価方法 TMA介入率は患者/日あたりの血漿療法施行及び新規透析件数とした。

(5) 腎機能パラメータの変化 (副次評価項目)

ソリリス®によりベースラインと比べてeGFRの有意な上昇がみられました (p=0.0001)。



SD : 標準偏差

ソリリス®投与による腎機能パラメータの変化

腎機能パラメータ (N=17)	26週評価時の患者数 (%)
eGFRのベースラインから15mL/min/1.73m ² 以上の上昇	9 (53)
血清クレアチン値のベースラインから25%以上の低下	11 (65)
CKDステージの改善*	10 (59)

※ : ベースラインのeGFRは22.9±14.52mL/min/1.73m² (Mean±SD)、全例のベースラインが<60mL/min/1.73m²だった。

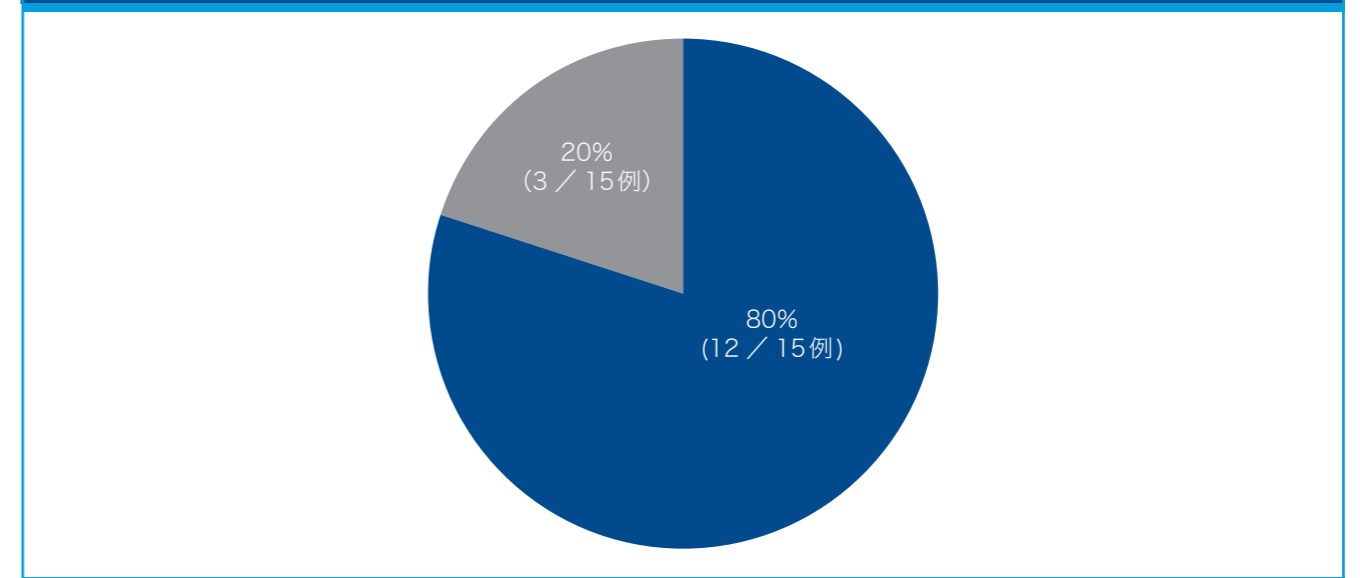
※ : 投与開始時にCKDステージが4または5であった患者は12例 (71%) だった。

評価方法 腎機能を、eGFRのベースラインからの変化 (15mL/min/1.73m²以上の上昇)、血清クレアチンのベースラインから25%以上の低下を示した患者の割合、慢性腎臓病 (CKD) ステージが改善[†]した患者の割合で評価した。

[†] : 4週間以上にわたって2回以上の連続した診断で1段階以上の改善が維持

(6) 【参考情報】QOL (EQ-5D) への影響 (副次評価項目)

QOLへの影響 (EQ-5Dの臨床的意味のある変化) がみられた患者の割合 (投与期間26週間)



評価方法 生活の質 (QOL) の変化は、EQ-5D[®]で測定し、米国の時間換算値方式 (Time Trade Off : TTO) に従い採点し、対象者が有効な変化があったと感じる最小の差異 (MID) を評価した。本評価法でのMIDは、0.06以上のスコアの増加として設定し、設定値以上のスコアの増加は臨床的に意味のあるQOLの変化とした。

※ : EQ-5D (EuroQoL 5 Dimension) は健康に関する生活の質 (QOL) を表し評価する疾患非特異的な手法。質問票は①移動、②身の回りの管理、③普段の行動、④痛み/不快感、⑤不安/ふさぎ込み、の5項目からなり、各項目について、「問題なし」、「いくらか問題がある」、「大きな問題がある」の3段階評価で回答する。

安全性

17例中10例 (59%) に副作用が発現しました。主な副作用は白血球減少症、悪心、嘔吐、進行性高血圧 (各2例、12%) でした。ソリリス®と関連があるかもしれないとされた重篤な有害事象は3例 (18%) に発現し、内訳は進行性高血圧2例、高血圧1例でした。また、死亡例はなく、副作用による投与中止例も認められませんでした。

3. 第Ⅱ相臨床試験 (C08-003 試験) (海外データ)¹⁸⁾

[非盲検非対照試験 (多施設共同オープン試験)]

【目的】TMAイベントフリーに対するソリリス®の有効性を評価する。

【対象】長期的に血漿療法を受けている18歳以上、または12歳以上18歳未満かつ体重40kg以上の髄膜炎菌ワクチンの接種を受けたaHUS患者20例

【方法】ソリリス®900mgを週1回、4週間投与し、5週時に1200mgを投与した。その後、2週間ごとに1200mgを投与した。投与期間は26週間であった。

投薬スケジュール						
治療前		導入期				維持期
初回投与最低14日前	週	1	2	3	4	5週目、その後 2週間ごと
髄膜炎菌ワクチンの接種	ソリリス®投与量 (mg)	900	900	900	900	1200

【評価項目】主要評価項目：TMAイベントフリー

副次評価項目：血小板数の変化、TMA介入率、TMA寛解率、TMA完全奏効、QOL (EQ-5D) の変化、血清LDHの変化、腎機能パラメータの変化

追加主要評価項目※：血液学的正常化

※：米国FDA (Food and Drug Administration：食品医薬品局) 及び欧州CHMP (Committee for Medicine Products for Human Use：医薬品委員会) と協議後決定した事後評価項目。

【解析計画】すべての被験者が投与開始後26週間以上となる日をデータカットオフ日として解析を行った。全有効性評価項目において、成人aHUS患者を対象とした検討及び18歳未満のaHUS患者を対象とした検討を併合したデータに基づき、主解析を行った。有効性及び安全性解析において、ソリリス®を投与した20例の被験者すべてがITT解析集団に含まれた。

18) 社内資料：海外臨床試験 (C08-003) (承認時評価資料)

4. 効能又は効果 (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

5. 効能又は効果に関連する注意 (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〉

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。

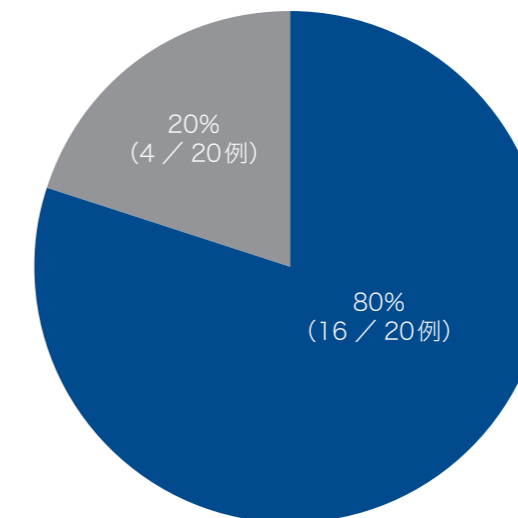
5.8 二次性血栓性微小血管症の患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない (使用経験がない)。

有効性

(1) TMAイベントフリー (主要評価項目)

- ・ソリリス®により20例中16例 (80%) でTMAイベントフリーを達成しました。
- ・26週間でTMAイベントフリーを達成しなかった4例は、登録時の血小板数が正常であり、血小板数 $\geq 15.0 \times 10^4 / \mu\text{L}$ を維持していましたが、投与期間中においてベースラインからの血小板数の変化が25%未満という規定を外れた血小板数の変化がみられました。

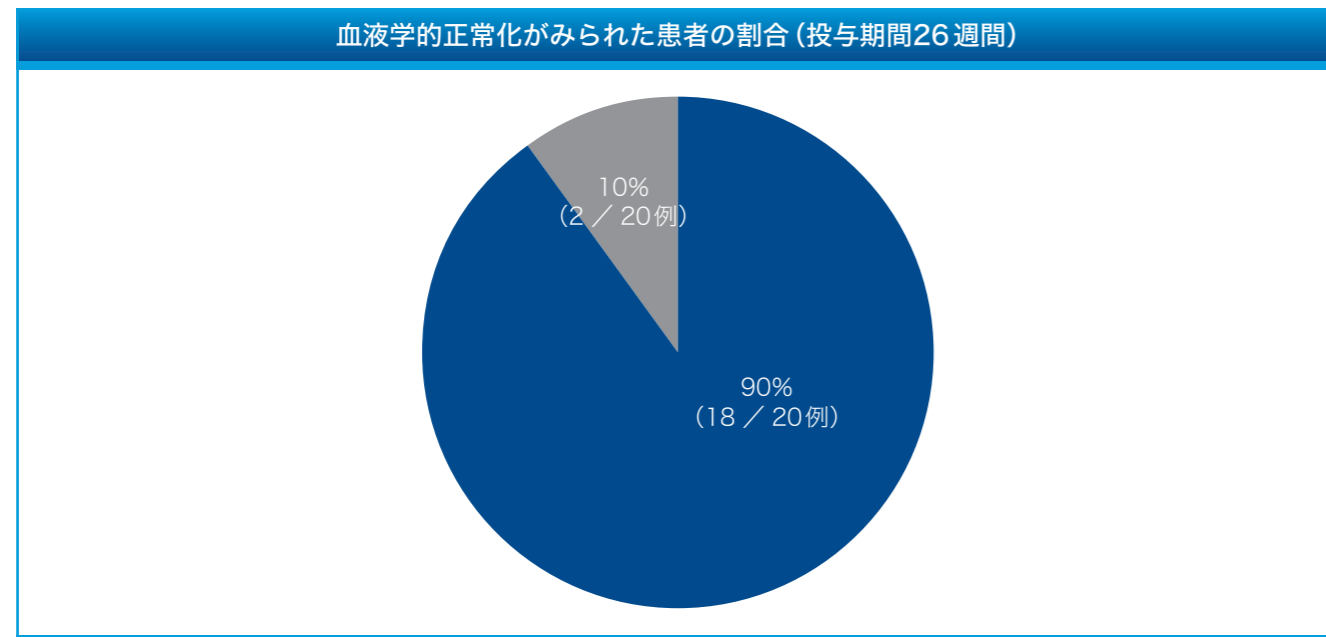
TMAイベントフリーを達成した患者の割合 (投与期間26週間)



評価方法 TMAイベントフリーは、①血漿療法前の血小板数がベースライン値から25%を超える低下、②血漿療法施行、③新規透析件数、以上のいずれも連続して12週以上認められないこととした。

(2) 血液学的正常化 (追加主要評価項目)

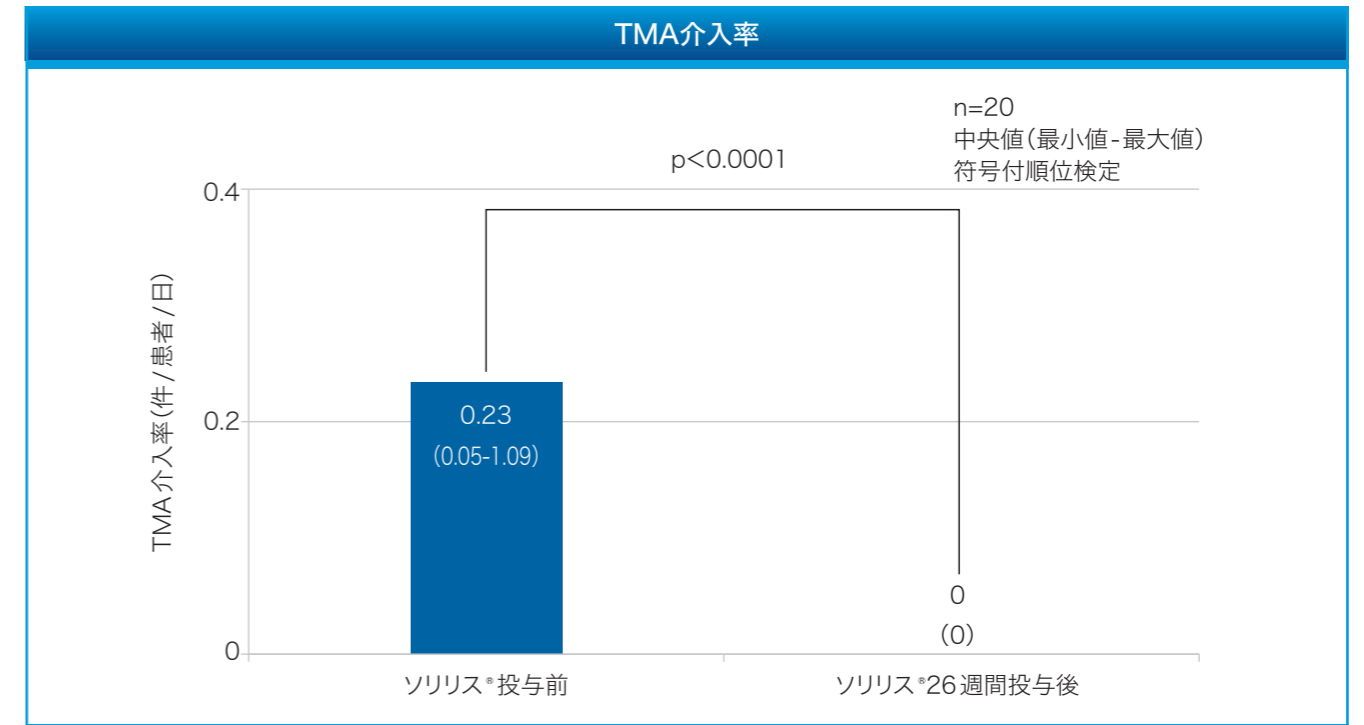
ベースラインの血小板数が $\leq 15.0 \times 10^4 / \mu\text{L}$ だった3例のうち1例を含む20例中18例 (90%) が血液学的正常化を達成しました。



評価方法 血液学的正常化は、4週間以上にわたる2回以上の連続した測定で、血小板数が15万/ μL 以上、LDH値がULN以下を満たす場合とした。

(3) TMA介入率 (副次評価項目)

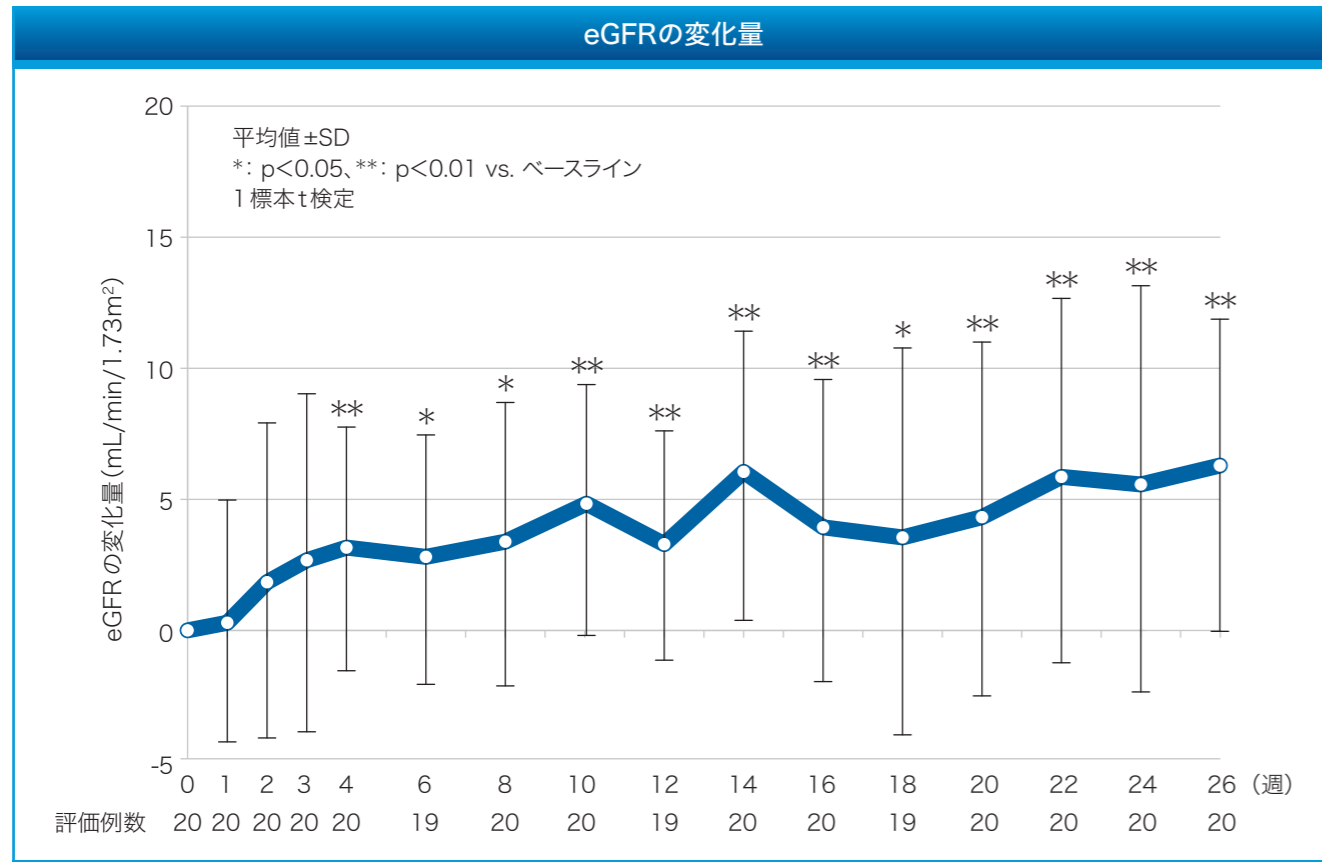
ソリリス®によりTMA介入率 (血漿療法施行及び新規透析件数) は有意に減少しました ($p < 0.0001$)。



評価方法 TMA介入率は患者/日あたりの血漿療法施行及び新規透析件数とした。

(4) 腎機能パラメータの変化 (副次評価項目)

ソリリス®によりeGFRの有意な上昇がみられました。



ソリリス®投与による腎機能パラメータの変化

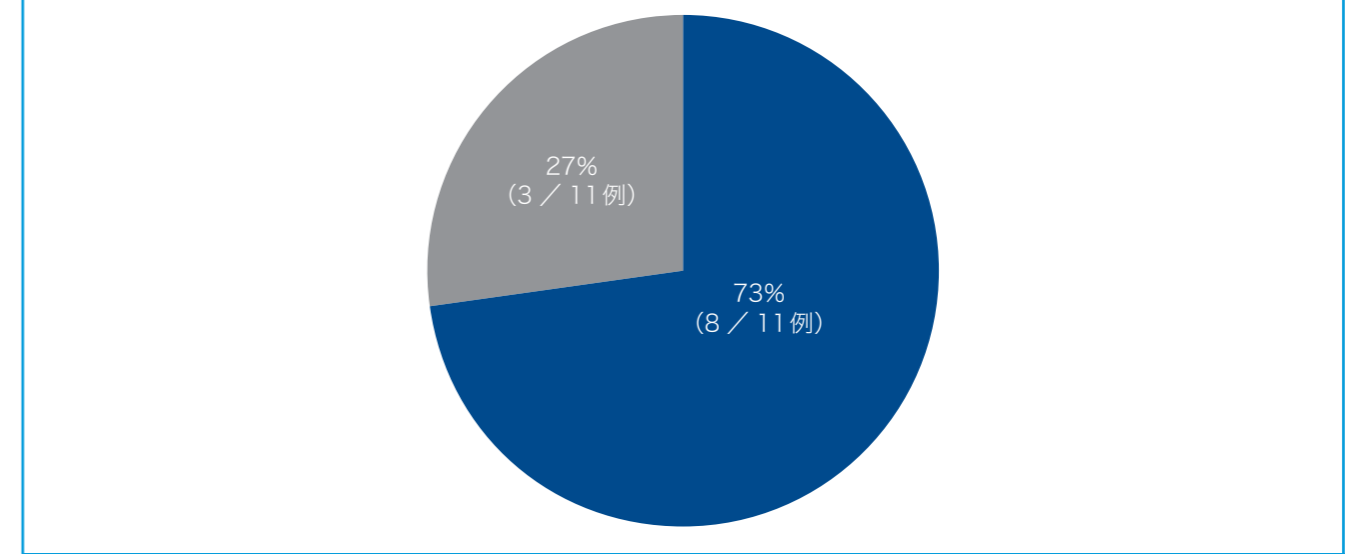
腎機能パラメータ (N=20)	26週評価時の患者数 (%)
eGFRのベースラインから15mL/min/1.73m ² 以上の上昇	1 (5)
血清クレアチニン値のベースラインから25%以上の低下	3 (15)
CKDステージの改善	7 (35)

評価方法 腎機能をeGFRのベースラインからの変化 (15mL/min/1.73m²以上の上昇)、血清クレアチニン値のベースラインから25%以上の低下を示した患者の割合、慢性腎臓病 (CKD) ステージが改善*した患者の割合で評価した。

*: 4週間以上にわたって2回以上の連続した診断で1段階以上の改善を維持

(5)【参考情報】QOL (EQ-5D) への影響 (副次評価項目)

QOLへの影響 (EQ-5Dの臨床的意味のある変化) がみられた患者の割合 (投与期間26週間)



評価方法 生活の質 (QOL) の変化は、EQ-5D[®]で測定し、米国の時間換算値方式 (Time Trade Off : TTO) に従い採点し、対象者が有効な変化があったと感じる最小の差異 (MID) を評価した。本評価法でのMIDは、0.06以上のスコアの増加として設定し、設定値以上のスコアの増加は臨床的に意味のあるQOLの変化とした。

※: EQ-5D (EuroQoL 5 Dimension) は健康に関する生活の質 (QOL) を表し評価する疾患非特異的な手法。質問票は①移動、②身の回りの管理、③普段の行動、④痛み/不快感、⑤不安/ふさぎ込み、の5項目からなり、各項目について、「問題なし」、「いくらか問題がある」、「大きな問題がある」の3段階評価で回答する。

安全性

20例中6例 (30%) に副作用が発現しました。主な副作用は頭痛、白血球減少症、リンパ球減少症 (各2例、各10%) でした。重篤な副作用は2件で発現し、内訳は腹膜炎、静脈障害が各1件でした。また、死亡例はなく、副作用による投与中止例も認められませんでした。

4. レトロスペクティブ試験 (C09-001 試験) (海外データ)¹⁹⁾

(観察的非介入試験)

一部承認外のデータが含まれますが、承認時評価資料ですのでご紹介します。

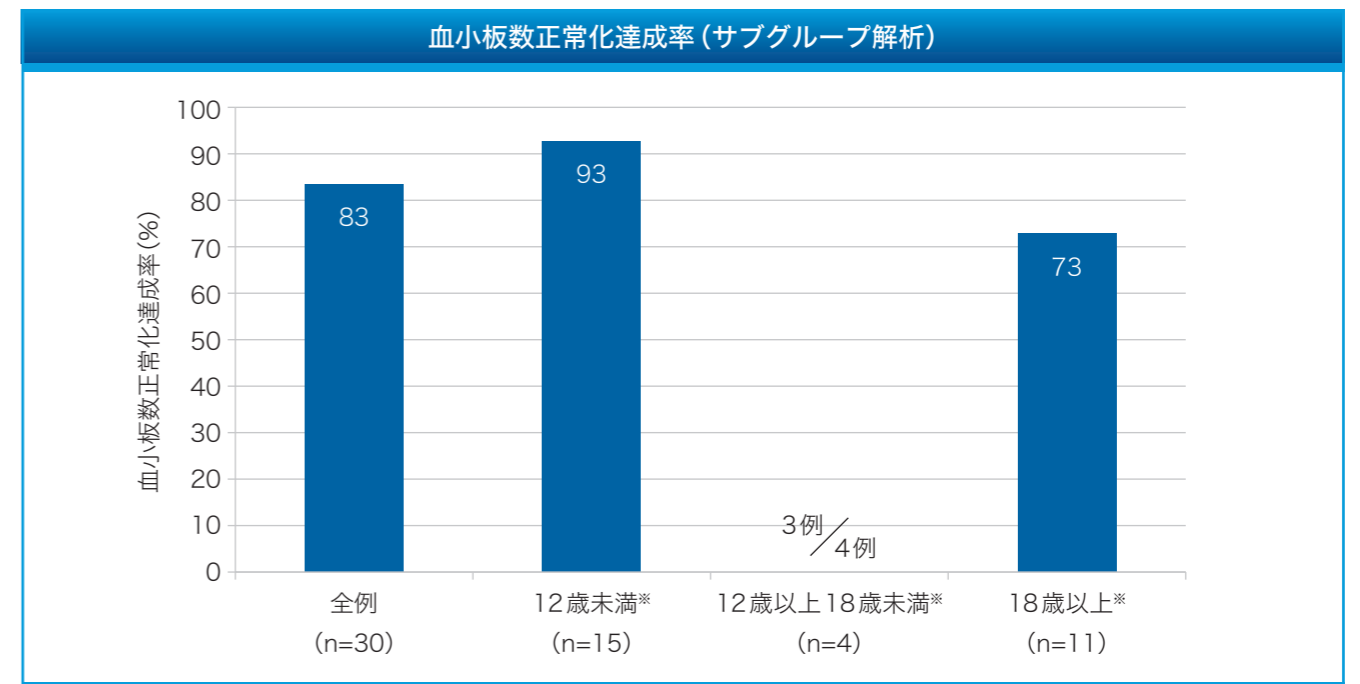
- 【目的】** 臨床試験以外でソリリス®を投与したaHUS患者におけるソリリス®の安全性及び有効性を評価する。
- 【対象】** 2007年から2009年12月までにソリリス®投与を少なくとも1回受けたaHUS患者30例(12歳未満：15例、12～18歳未満：4例、18歳以上：11例)
- 【方法】** ソリリス®は静脈内投与し、投与期間は単回投与から長期投与まで患者によって異なり、試験担当医師の判断で決められた。
- 【評価項目】** 血小板数の正常化達成率、TMAイベントフリー、TMA介入率の差(投与前及び投与中)、eGFRの15mL/min/1.73m²以上の上昇など
- 【解析計画】** プロスペクティブ試験であるC08-002試験及びC08-003試験における解析計画に主に基づいた。なお、本試験の有効性の結果(血小板数の正常化、TMAイベントフリー、TMA介入率、eGFRの15mL/min/1.73m²以上の上昇、ヘモグロビンの20g/L以上の増加)については、12歳未満(15例)、12～18歳未満(4例)、18歳以上(11例)のサブグループに分けて検討した。

19) 社内資料：海外レトロスペクティブ試験 (C09-001) (承認時評価資料)

有効性

(1) 血小板数の正常化 (有効性評価項目)

ソリリス®により全例では83%の患者で血小板数が正常化しました。



評価方法 血小板数の正常化は4週間以上にわたって、2回以上の連続した測定で $15.0 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 以上の血小板数が観察されることとした。
※：年齢別についてはサブグループ解析である。

4. 効能又は効果 (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

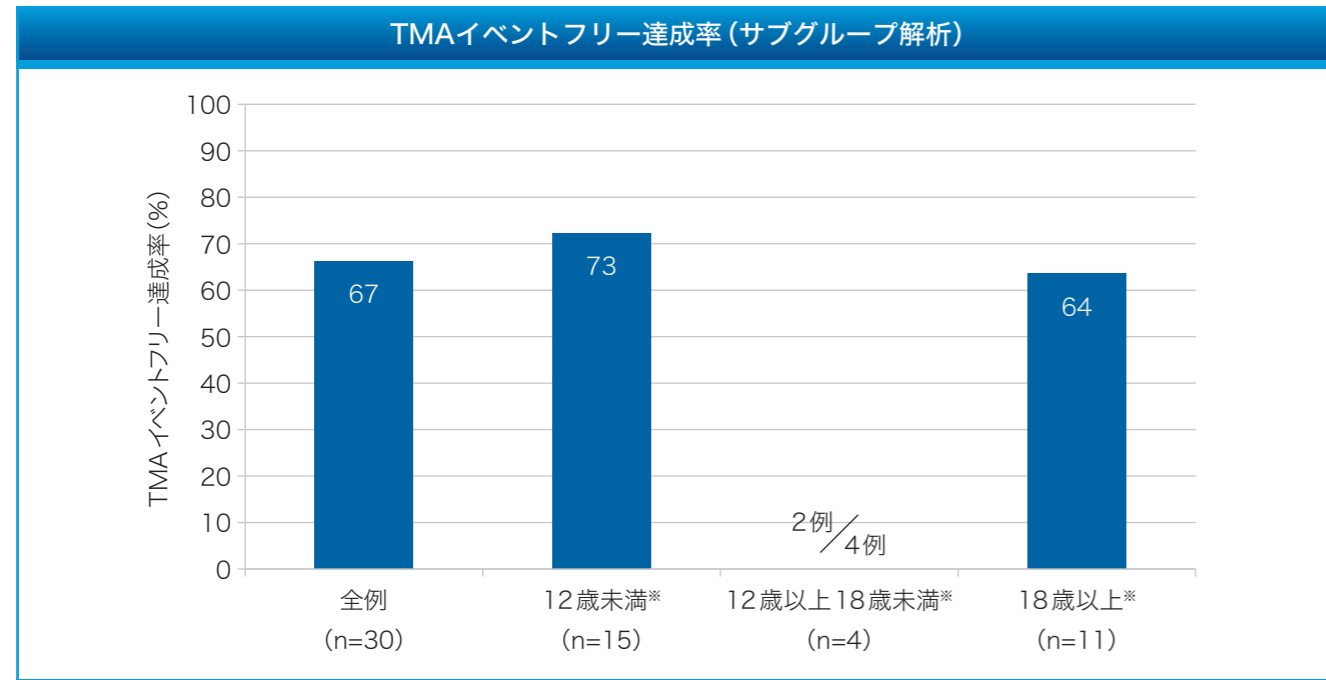
6. 用法及び用量 (抜粋) (非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制)

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

(2) TMAイベントフリー (有効性評価項目)

ソリリス®により全例では67%の患者でTMAイベントフリーを達成しました。



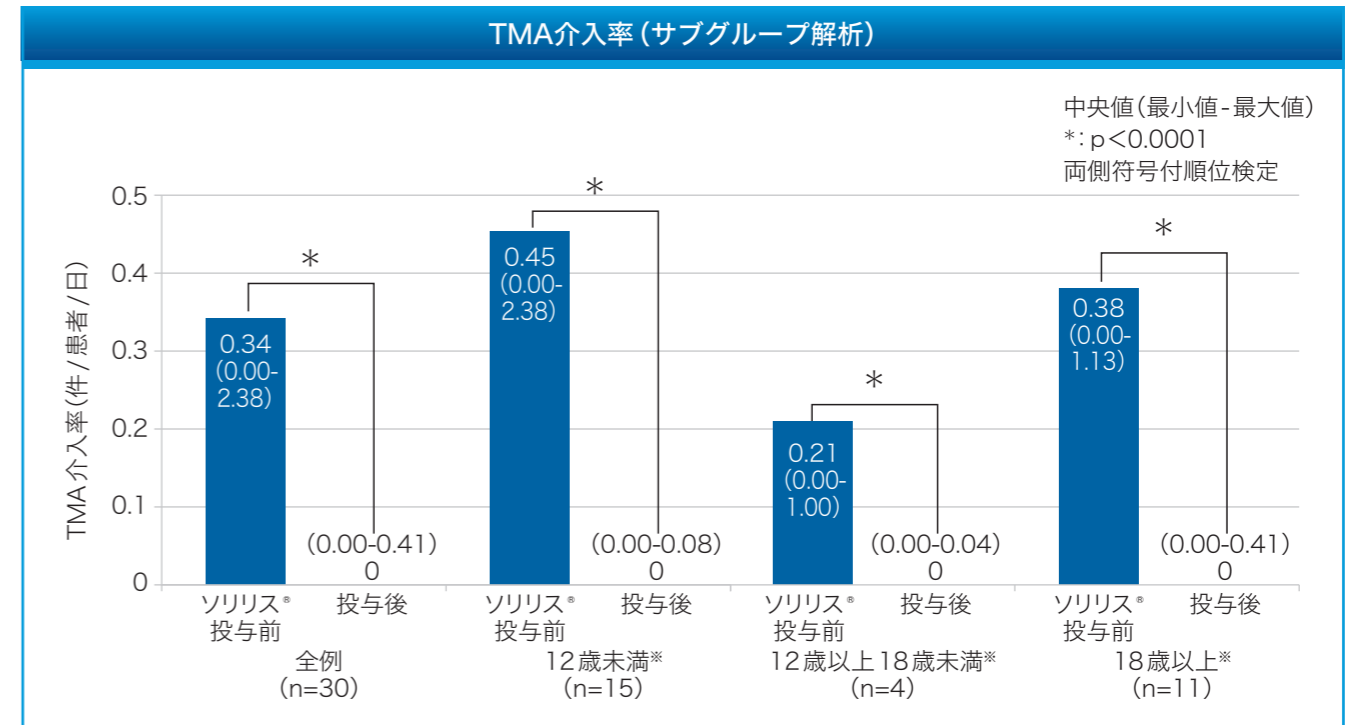
評価方法 TMAイベントフリーは次のいずれも連続して12週以上認められないこととした。

- ①血漿療法前の血小板数がベースライン値から25%を超える低下
- ②血漿療法施行
- ③新規透析導入件数

※：年齢別についてはサブグループ解析である。

(3) TMA介入率 (有効性評価項目)

ソリリス®によりTMA介入率 (血漿療法及び新規の透析件数) は有意に減少しました (p<0.0001)。

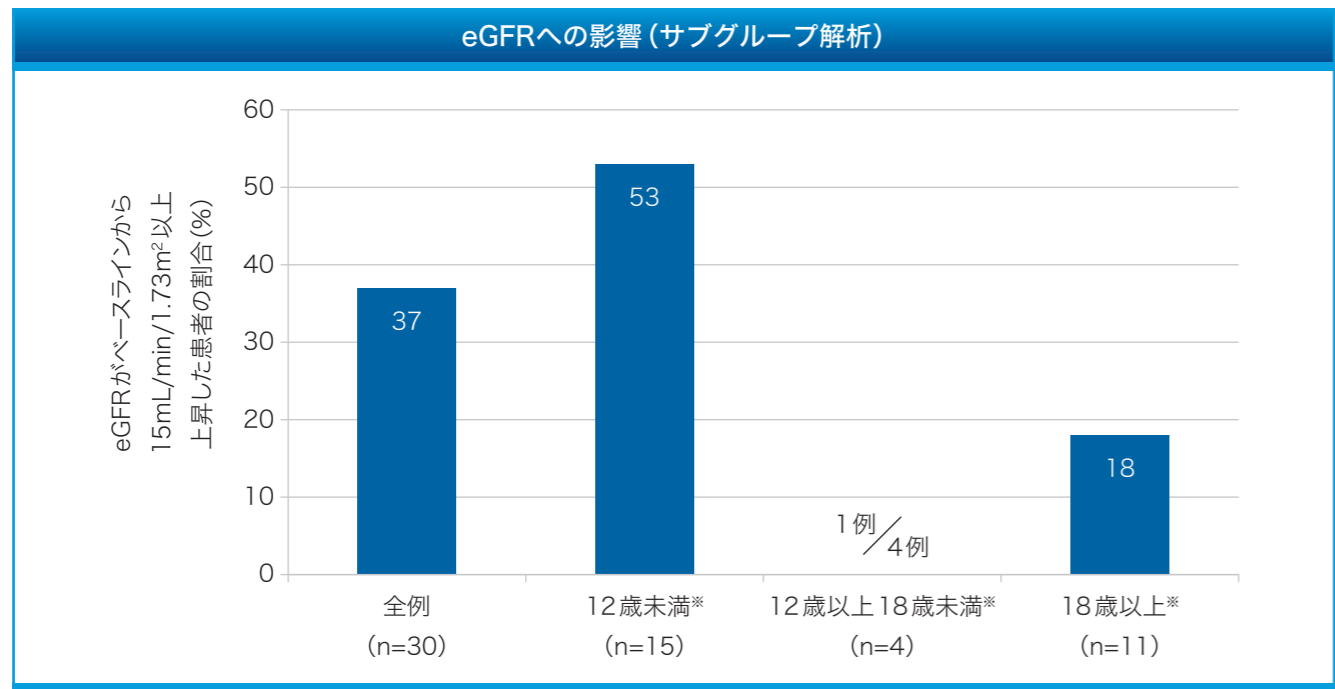


評価方法 TMA介入率は患者/日あたりの血漿療法施行及び新規透析件数とした。

※：年齢別についてはサブグループ解析である。

(4) 腎機能パラメータの変化 (有効性評価項目)

ソリリス®により全例では37%の患者でeGFRへの影響が認められました。



評価方法 eGFRへの影響はベースラインから15mL/min/1.73m²以上の上昇がみられることとした。

※：年齢別についてはサブグループ解析である。

安全性

30例中22例 (73%) に少なくとも1件の有害事象が報告されました。主な有害事象は発熱 (9例、30%)、下痢 (8例、27%)、嘔吐 (7例、23%)、咳嗽 (7例、23%) 及び上気道感染 (6例、20%) でした。重篤な有害事象は7例に認められ、ソリリス®と因果関係が否定できないと判断された感染が7件 (肺感染、気道感染、敗血症、尿路感染、ステノトロフォモナス感染、真菌感染、腹膜炎) に報告されました。ソリリス®と関連する死亡例はなく、副作用による投与中止例も認められませんでした。

プロスペクティブ試験

活動性進行性のTMAを呈するaHUS患者	血漿療法抵抗性aHUS患者 ^{※1} 試験1 (C08-002 試験) (n=17) ^{※2} 成人 (≥18歳) / 青少年 (12 ~ <18歳)	長期血漿療法施行aHUS患者 ^{※3} 試験2 (C08-003 試験) (n=20) 成人 (≥18歳) / 青少年 (12 ~ <18歳)
	aHUSの診断 <ul style="list-style-type: none"> ● 血小板数の減少及び微小血管障害性溶血所見 ● 臓器障害 ● ADAMTS13^{※4}活性 >5%^{※5}、STEC (志賀毒素産生大腸菌) 検査陰性 ● 遺伝子変異の特定を必要としない 	
ソリリス®投与期間	26週間 (n=17) ^{※2}	26週間 (n=20)
実地臨床におけるaHUS患者	レトロスペクティブ試験 (C09-001 試験) (n=30) 12歳未満の小児患者15例を含む	
aHUSの臨床診断	● 血漿療法施行の有無、血小板数、ADAMTS13活性、補体の変異またはLDH値/クレアチニン値の規定なし	
ソリリス®投与期間	● 投与期間28週間 (中央値：1 ~ 70週)	

※1：TMAの増悪に対して集中的かつ積極的な血漿療法が無効または不十分であったか、もしくは不耐性であったaHUS患者
 ※2：患者17例中15例が26週間の投与期間を完了。1例については、ソリリス®の初回投与から6週間後にソリリス®とは関連のない有害事象により中止、1例は、プロトコル逸脱により中止。
 ※3：血漿療法を8週間以上施行されているaHUS患者[スクリーニング前の血漿療法施行までの期間の中央値：10.1ヵ月 (2.4 ~ 47.0ヵ月)]
 ※4：ADAMTS13：a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif, member 13
 ※5：承認申請に用いられた治験の組み入れ基準。国内のaHUS診療ガイドでは、ADAMTS13活性基準値は10%とされている。

4. 効能又は効果 (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

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

aHUSの臨床試験における主要評価項目及び主な副次評価項目

海外臨床試験及び海外レトロスペクティブ試験

評価項目	試験1 ¹⁷⁾ (C08-002 試験) 血漿療法抵抗性の aHUS患者 (n=17)	試験2 ¹⁸⁾ (C08-003 試験) 長期血漿療法施行 aHUS患者 (n=20)	レトロスペクティブ 試験 ¹⁹⁾ (C09-001 試験) (n=30) 12歳未満のaHUS患者 15例を含む
血小板数のベースラインからの変化	主要評価項目	✓	✓
TMA (血栓性微血管症) イベントフリー： 次のいずれも12週以上認められないこと ①血漿療法前ベースライン設定値から25%を 超える血小板数低下 ②試験薬投与中の血漿療法 ③新規透析件数	✓	主要評価項目	✓
血液学的正常化： 4週間以上にわたる2回以上の連続した測定で 血小板数及びLDHの正常化が持続	追加主要評価項目 ^{*1}	追加主要評価項目 ^{*1}	追加主要評価項目 ^{*1}
TMA介入率： 患者/日あたりの血漿療法施行及び新規透析件数	✓	✓	✓
TMA完全奏効： 血液学的正常化及び血清クレアチニンの25% 低下が4週間以上にわたる連続した測定で持続	✓	✓	✓
EQ-5Dの変化^{*2)}： ベースラインから26週目までのUS TTOの変化	✓	✓	✓
CKD (慢性腎臓病) の改善： 血清クレアチニン濃度、推算糸球体過率 (eGFR)、 米国腎臓財団 (National Kidney Foundation) の ガイドラインに基づくCKDステージにより評価	✓	✓	✓

✓ = 副次評価項目

※1：米国FDA (Food and Drug Administration：食品医薬品局) 及び欧州CHMP (Committee for Medicine Products for Human Use：医薬品委員会) と協議
後決定した事後評価項目

※2：生活の質 (QOL) の変化は、EQ-5D^{*3)} で測定し、米国の時間換算値方式 (Time Trade Off：TTO) に従い採点し、対象者が有効な変化があったと感じる最小の
差異 (MID) を評価した。本評価法でのMIDは、0.06以上のスコアの増加として設定し、設定値以上のスコアの増加は臨床的に意味のあるQOLの改善とした。

※3：EQ-5D (EuroQoL 5 Dimension) は健康に関する生活の質 (QOL) を表し評価する疾患非特異的な手法。質問票は①移動、②身の回りの管理、③普段の行動、
④痛み/不快感、⑤不安/ふさぎ込み、の5項目からなり、各項目について、「問題なし」、「いくらか問題がある」、「大きな問題がある」の3段階評価で回答する。

4. 効能又は効果 (抜粋)
非典型性溶血性尿毒症症候群における血栓性微血管障害の抑制

5. 効能又は効果に関連する注意 (抜粋)
(非典型性溶血性尿毒症症候群における血栓性微血管障害の抑制)

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

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

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

5. 副作用

(1) 国内臨床試験成績 (効能追加時)¹⁵⁾

国内臨床試験及びレトロスペクティブ調査の3例中2例に副作用が認められた。2例のうち1例に医療機器関連
感染及び鼻咽頭炎が複数回認められ、別の1例には悪心、嘔吐、体温上昇、高アルブミン血症、口腔咽頭不快感、
脱毛症、多毛症が認められた。

(2) 海外臨床試験成績 (効能追加時)¹⁷⁻¹⁹⁾

海外臨床試験の37例中16例 (43.2%) に副作用が認められ、主なものは白血球減少症 (10.8%)、頭痛 (8.1%) 等
であった。また、海外レトロスペクティブ調査の30例中22例に有害事象が認められ、主なものは発熱 (30%)、
嘔吐 (23%)、咳嗽 (23%)、上気道感染 (20%) 等であった。

国内、海外臨床試験及びレトロスペクティブ調査 (非典型性溶血性尿毒症症候群)

	10%以上	5%～10%未満	5%未満
血液	白血球減少症	リンパ球減少症、貧血	凝固因子異常
耳	—	回転性めまい	—
胃腸	—	悪心、嘔吐	下痢
全身障害及び 投与部位	—	発熱	無力症、溢血
感染症	—	—	鼻咽頭炎、腹膜炎、医療機器関連感染、带状疱疹、膿痂疹、BK ウイルス感染、真菌感染、気道感染、尿路感染、敗血症
臨床検査	—	—	ヘモグロビン減少、ハプトグロビン減少
代謝	—	—	高アルブミン血症
神経系	—	頭痛	振戦
腎	—	—	血尿
呼吸器	—	—	口腔咽頭不快感、咳嗽、鼻漏
皮膚	—	脱毛症	多毛症、皮膚炎、紅斑、そう痒症
血管	—	進行性高血圧	高血圧、静脈硬化症

Ⅲ. 全身型MG

1. 第Ⅱ相臨床試験 (C08-001 試験) (海外データ)²⁰⁾

(無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅱ相クロスオーバー多施設共同パイロット試験)
一部承認外のデータが含まれますが、承認時評価資料ですのでご紹介します。

【目的】 難治性の全身型MGに対するソリリス®の有効性及び安全性を探索的に評価する。

【対象】 難治性の全身型MG患者14例

【方法】 本試験は、スクリーニング期、投与期1、ウォッシュアウト期、投与期2の4期間で構成された。投与期1にソリリス®又はプラセボを投与、5週間のウォッシュアウト期を経て投与期2に移行した(クロスオーバー投与)。ソリリス®は600mgを週1回、4回投与し、5回目の投与(4週目)で900mg、その後は2週間ごとに900mgを投与した。投与期間は投与期1、2ともに16週間であった。

各投与期の間に5週間のウォッシュアウト期間を設けたが、投与期1でソリリス®投与を受けた患者は、投与期2の開始時までにQMG総スコアがベースライン値に戻っておらず、ソリリス®の持ち越し効果が示唆された。このため、ソリリス®の治療効果の評価には投与期1の結果がより適していると考えられた。

【評価項目】 主要評価項目：16週間の各投与期末時点のQMG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

副次評価項目：QMG総スコアのベースラインからの変化量、MG-ADL総スコアのベースラインからの変化量など

【解析計画】 最後の患者の完了日をデータカットオフ日とし、中間解析を実施した。

有効性の解析にはITT解析対象集団(無作為化された全患者のうち、両投与期に試験薬を1回以上投与された患者)を用いた。なお、ITT解析対象集団とPP (ITT解析対象集団のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱がない患者)は同一であったため、PPを用いた追加の解析は実施しなかった。安全性解析対象集団は、投与量にかかわらず試験薬を投与された患者とした。QMGスコアの変化はMcNemar検定を用いて評価した。

20) 社内資料：海外第Ⅱ相臨床試験 (C08-001) (承認時評価資料)

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

5. 効能又は効果に関連する注意 (抜粋)
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。

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。

有効性

(1) QMG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(主要評価項目)

ソリリス®を投与された7例中6例で、QMG総スコアがベースラインから3ポイント以上低下しました。一方、プラセボ投与患者において、QMG総スコアがベースラインから3ポイント以上低下したのは7例中4例でした(投与期1)。

評価方法 16週間の各投与期終了時点において、QMG総スコアのベースラインからの変化量を測定した。

(2) QMG総スコアのベースラインからの変化量(副次評価項目)

・投与期1の終了時点におけるQMG総スコアのベースラインからの平均変化量は、ソリリス®投与患者で-7.43、プラセボ投与患者で-2.71でした(p=0.058、反復測定モデル解析)。
・最終来院日におけるQMG総スコアのベースラインからの平均変化量は、ソリリス®投与患者で-7.92、プラセボ投与患者で-3.67でした(p=0.014、反復測定モデル解析)。

評価方法 投与期1(16週間)の終了時点ならびに最終来院日(両投与期を合わせたデータを反映)においてQMG総スコアのベースラインからの変化量を測定した。

(3) 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)

MG-ADL総スコアの変化は、ソリリス®投与患者で-4.14(SD=3.12)、プラセボ投与患者で-1.43(SD=3.10)でした(投与期1)。

評価方法 投与期1(16週間)の終了時点においてMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量を測定した。

安全性

副作用はソリリス®投与患者13例中7例、プラセボ投与患者13例中6例に発現し、主なものとしてソリリス®投与患者では悪心及び頭痛が各3例(23.1%)、背部痛及び筋痛が各2例(15.4%)、プラセボ投与患者では頭痛が2例(15.4%)に報告されました。重篤な副作用は、ソリリス®投与患者では認められず、プラセボ投与患者で1例にMGクリーゼが報告されました。死亡例はなく、投与中止例も認められませんでした。

有害事象はUS/EUの定義を用い、「関連なし」、「おそらく関連なし」、「関連があるかもしれない」、「おそらく関連あり」、「関連あり」の5段階で評価し、「関連あり又はおそらく関連あり又は関連があるかもしれない」と判断された有害事象を「試験薬と関連性あり」とした。

2. 第Ⅲ相国際共同臨床試験 (REGAIN試験)^{21, 22)}

(無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相並行群間多施設共同試験)

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

【対象】難治性の全身型MG患者125例

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

【主な選択基準】

- ・18歳以上
- ・抗アセチルコリン受容体抗体陽性
- ・以下のいずれかに該当
 - 2種類以上の免疫抑制剤が奏効しない
 - 1種類以上の免疫抑制剤と血液浄化療法又はIVIgが奏効しない
- ・MG-ADL総スコア：6ポイント以上
- ・MGFAクラス分類：スクリーニング時にクラスⅡ～Ⅳ

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

副次評価項目：

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

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

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

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

(当初の解析計画に対してFDAから指摘があり、統計解析計画書第2.0版を作成したが、これにFDAがさらに見解を示したことから統計解析計画書第3.0版が作成された。しかし、中止例の扱いにより解析結果が異なることから、統計解析計画書第2.0版の修正版を用いた解析も行った。)

治験実施計画書	海外規制当局からの指摘を踏まえて改訂した解析方法(統計解析計画書第3.0版の主要解析)	事後解析結果(統計解析計画書第2.0版修正版の主要解析)
<p>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)</p> <p>②レスキュー治療を必要と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]</p> <p>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Ⅱa又はⅢa/Ⅳa/Ⅱb又はⅢb/Ⅳb)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</p>	<p>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)</p> <p>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)</p> <p>③レスキュー治療を受けた患者、又は試験を中止した患者集団[レスキュー治療実施日又は中止日(両方のイベントがある場合には早く発現した方)までの日数が短い順]</p> <p>④レスキュー治療を必要とせず26週間の試験薬投与を完了した患者</p> <p>の順番で患者に対して最悪順位から順位付けを行い、その順位を応答変数として投与群及びMGFA分類を因子、MG-ADL総スコアのベースライン値を共変量とした共分散分析モデル</p>	<p>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)</p> <p>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)</p> <p>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]</p> <p>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[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]</p> <p>の順番で患者に対して最悪順位から順位付けを行い、その順位を応答変数として投与群及びMGFA分類を因子、MG-ADL総スコアのベースライン値を共変量とした共分散分析モデル</p>

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

22) Howard JF Jr, et al. *Lancet Neurol* 2017; 16: 976-986

[利益相反：本試験はAlexion Pharmaceuticalsの支援のもと実施された]

4. 効能又は効果(抜粋)

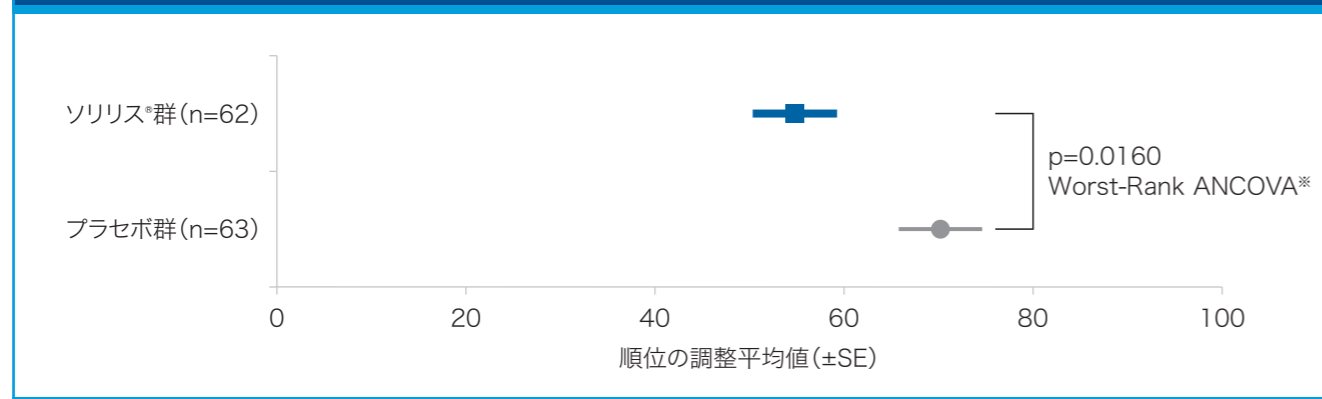
全身型重症筋無力症(免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る)

有効性

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

- ・主要評価項目 [統計解析計画書第2.0版修正版 (事後解析計画)] である26週におけるMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量において、ソリリス[®]群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差が認められました。
- ・主要評価項目 (統計解析計画書第1.0版) である26週におけるMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量において、ソリリス[®]群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差が認められました (p=0.0089、Worst-Rank ANCOVA^{*})。

26週におけるMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量



評価方法 統計解析計画書第2.0版修正版に従い、MGクリーゼを発現せず、レスキュー治療を必要としないで26週の試験薬投与完了した患者、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を対象とし、Worst-Rank ANCOVA^{*}を用いて26週におけるMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量について解析した。

- ・主要評価項目 (統計解析計画書第3.0版) である26週におけるMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量において、ソリリス[®]群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差は認められませんでした (p=0.0698、Worst-Rank ANCOVA^{*})。

^{*}：順位を応答変数とした投与群及びMGFA分類 (クラス2a又は3a/4a/2b又は3b/4b) を因子、MG-ADL総スコアのベースライン値を共変数とした。

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

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

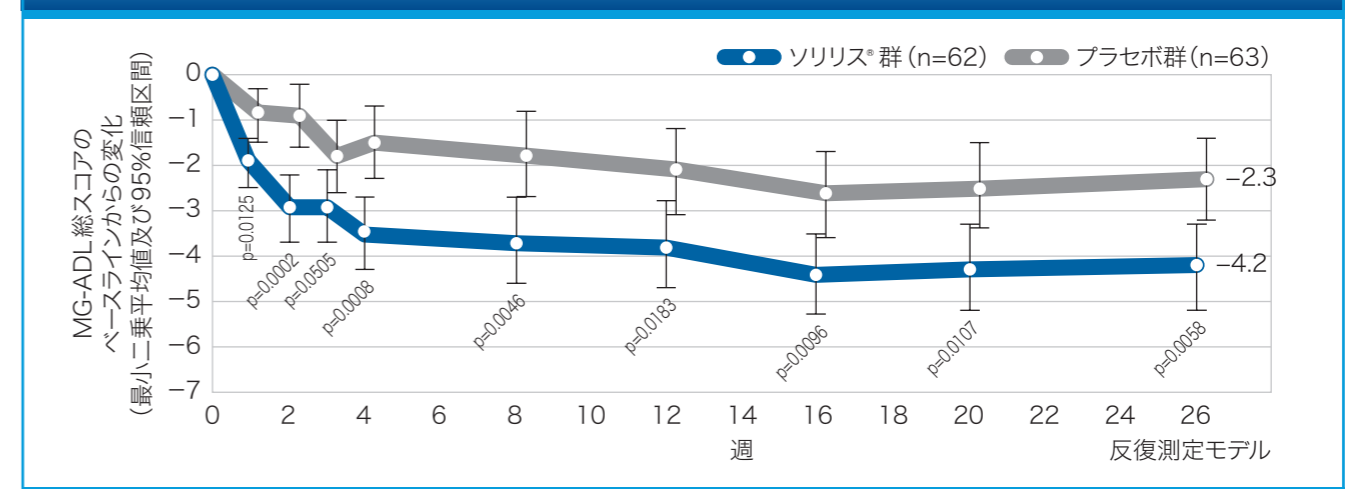
各総スコアの26週におけるベースラインからの変化量

有効性評価項目	ソリリス [®] 群 (n=57 [*]) 最小二乗平均値 (±SE)	プラセボ群 (n=60) 最小二乗平均値 (±SE)	最小二乗平均値の差 (95%信頼区間)	p値
MG-ADL	-4.2 (0.49)	-2.3 (0.48)	-1.9 (-3.3, -0.6)	0.0058
QMG	-4.6 (0.60)	-1.6 (0.59)	-3.0 (-4.6, -1.3)	0.0006
MGC	-8.1 (0.96)	-4.8 (0.94)	-3.4 (-6.0, -0.7)	0.0134
【参考情報】MG-QOL 15	-12.6 (1.52)	-5.4 (1.49)	-7.2 (-11.5, -3.0)	0.0010

^{*}：QMGのソリリス[®]群はn=56

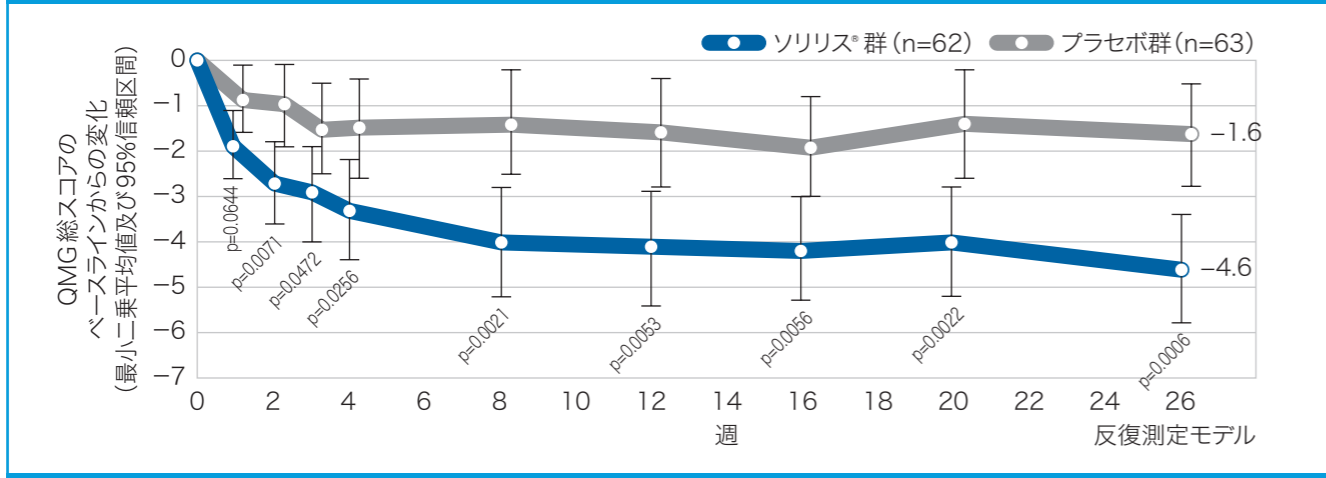
評価方法 反復測定モデルによる感度分析を用い、26週におけるMG-ADL総スコア、QMG総スコア、MGC総スコア、MG-QOL 15総スコアのベースラインからの変化量について解析した。

ベースラインから26週までのMG-ADL総スコアの変化量の推移



評価方法 反復測定モデルによる感度分析を用い、MG-ADL総スコアのベースラインからの変化量について解析した。

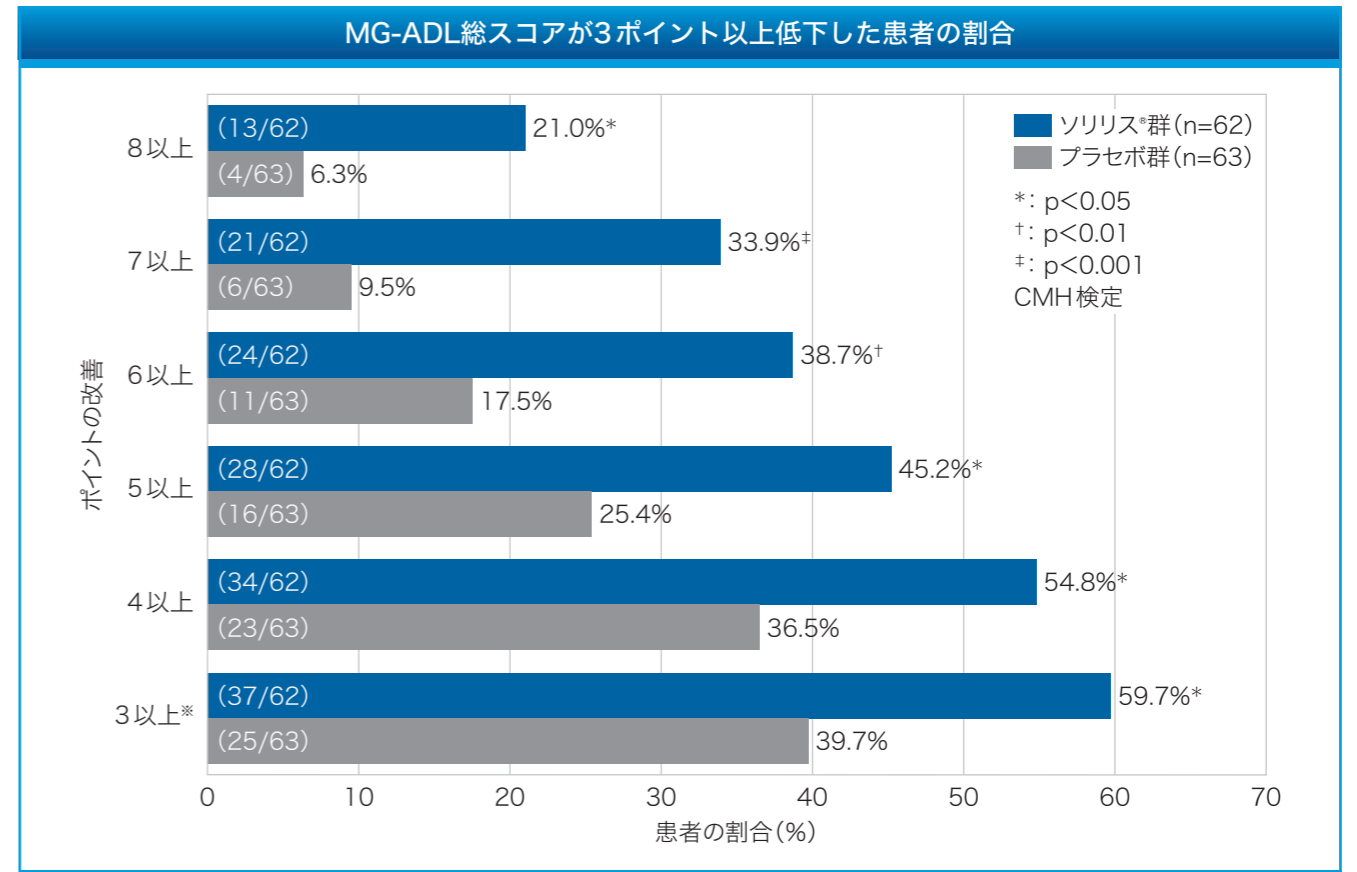
ベースラインから26週までのQMG総スコアの変化量の推移



評価方法 反復測定モデルによる感度分析を用い、QMG総スコアのベースラインからの変化量について解析した。

(3) レスキュー治療なしで、26週におけるMG-ADL総スコアがベースラインから3ポイント以上低下した患者の割合 (副次評価項目)

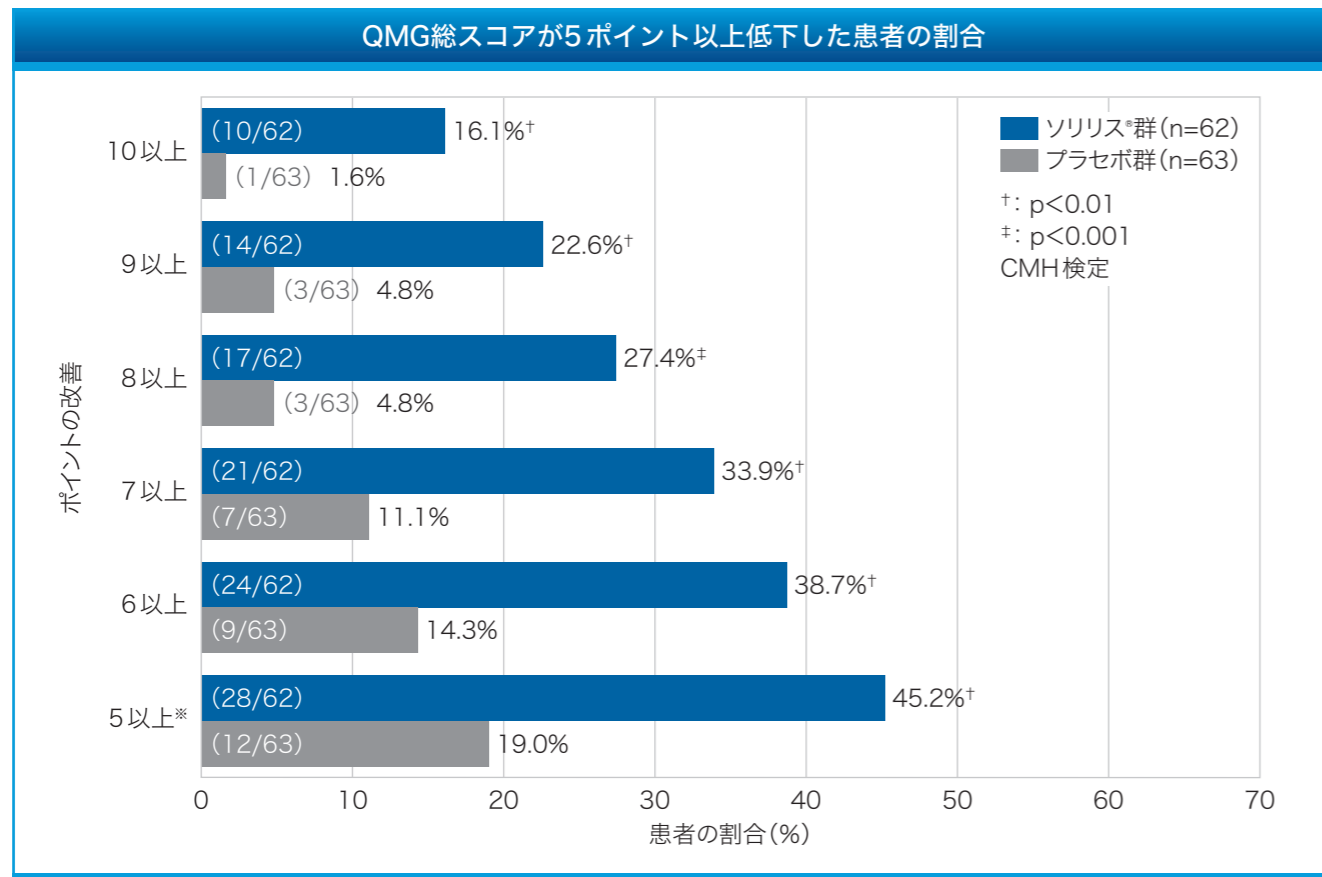
26週でMG-ADL総スコアが3ポイント以上低下した患者の割合は、ソリリス®群59.7% (37/62例)、プラセボ群39.7% (25/63例) でした (p=0.0229)。



評価方法 26週でレスキュー治療を必要とせず、かつMG-ADL総スコアが3ポイント以上低下した患者を評価した。
※：副次評価項目

(4) レスキュー治療なしで、26週におけるQMG総スコアがベースラインから5ポイント以上低下した患者の割合 (副次評価項目)

26週でQMG総スコアが5ポイント以上低下した患者の割合は、ソリリス®群45.2% (28/62例)、プラセボ群19.0% (12/63例) でした (p=0.0018)。



評価方法 26週でレスキュー治療を必要とせず、かつQMG総スコアが5ポイント以上低下した患者を評価した。
※: 副次評価項目

(5) 臨床的悪化及びレスキュー治療の状況 (臨床的悪化)

試験期間中に臨床的悪化を示した患者は、プラセボ群では15例 (23.8%)、ソリリス®群では6例 (9.7%) であり、ソリリス®群の1例でMGクリーゼの発現が認められました。レスキュー治療を必要とした患者は、プラセボ群では12例 (19.0%)、ソリリス®群では6例 (9.7%) でした。

臨床的悪化が認められた患者及びレスキュー治療を26週までに必要とした患者		
項目	ソリリス®群 (n=62)	プラセボ群 (n=63)
臨床的悪化が認められた患者数 n (%)	6 (9.7)	15 (23.8)
レスキュー治療を必要とした患者数 n (%)	6 (9.7)	12 (19.0)

安全性

ソリリス®群の53例 (85.5%) 及びプラセボ群の56例 (88.9%) に有害事象が認められました。ソリリス®群で認められた主な有害事象は、頭痛10例 (16.1%)、上気道感染10例 (16.1%)、鼻咽頭炎9例 (14.5%)、悪心8例 (12.9%)、下痢8例 (12.9%)、重症筋無力症6例 (9.7%) でした。プラセボ群で認められた主な有害事象は、頭痛12例 (19.0%)、上気道感染12例 (19.0%)、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%) でした。重篤な有害事象はソリリス®群の9例 (14.5%) 及びプラセボ群の18例 (28.6%) に認められ、重症筋無力症 [ソリリス®群: 5例 (8.1%)、プラセボ群: 8例 (12.7%)]、発熱 [ソリリス®群: 2例 (3.2%)、プラセボ群: 0例] 及び上気道感染 [ソリリス®群: 0例、プラセボ群: 2例 (3.2%)] 等でした。投与中止に至った有害事象はソリリス®群の4例に認められ、MGクリーゼ、腸管穿孔、前立腺癌、菌血症でした。試験期間中に死亡した例あるいは注目すべき有害事象 (AESI) として定義された髄膜炎菌感染症を発現した例はありませんでした。なお、MGクリーゼはソリリス®群で1例に認められました。

3. 第Ⅲ相国際共同臨床試験 (REGAIN継続試験)²³⁾ (非盲検多施設共同試験)

【目的】ソリリス®長期投与時の有効性と安全性を評価する。

【対象】REGAIN試験を完了した難治性の全身型MG患者117例

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

【評価項目】主要評価項目：MG-ADL総スコアのソリリス®/ソリリス®群及びプラセボ/ソリリス®群のベースラインからの変化量

副次評価項目：

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

【解析計画】2016年9月21日をデータカットオフ日とし、中間解析を実施した。

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

23) 社内資料：第Ⅲ相ECU-MG-301 継続試験 (ECU-MG-302) (承認時評価資料)

4. 効能又は効果 (抜粋)
全身型重症筋無力症 (免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る)
5. 効能又は効果に関連する注意 (抜粋)
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。

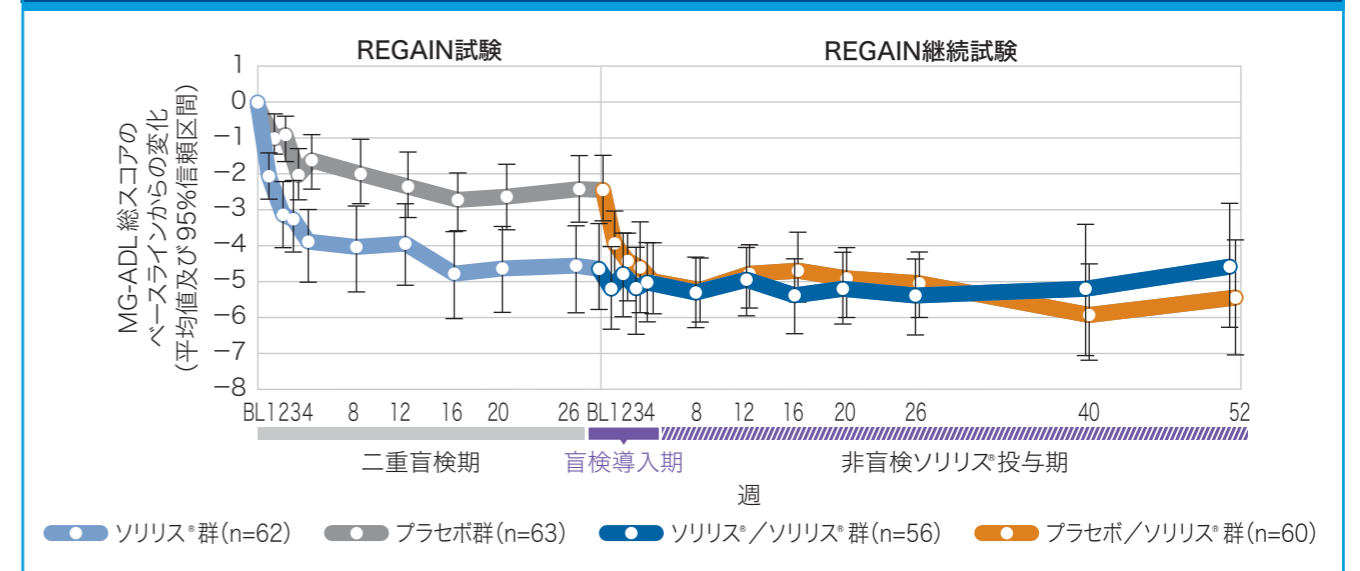
有効性

(1) MG-ADL総スコアのベースラインからの変化量 (主要評価項目)

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

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

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



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

(2) レスキュー治療なしで、MG-ADL総スコアがベースラインから3ポイント以上低下した患者の割合 (副次評価項目)

- ・ソリリス®/ソリリス®群では、REGAIN継続試験の26週におけるMG-ADL総スコアがベースラインから3ポイント以上低下した患者の割合は65.3% (32/49例) であり、REGAIN試験の26週における割合 [58.9% (33/56例)] と同程度でした。なお、REGAIN継続試験の52週における割合は40.0% (8/20例) でした。
- ・プラセボ/ソリリス®群では、REGAIN試験の26週におけるMG-ADL総スコアがベースラインから3ポイント以上低下した患者の割合は40.7% (24/59例) でした。REGAIN継続試験に移行し、ソリリス®投与を開始した時点から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は漸増し、69.1% (38/55例) がREGAIN継続試験の26週間の投与期間を通じてベースラインから3ポイント以上低下しました。なお、REGAIN継続試験の52週における割合は75.0% (15/20例) でした。

評価方法 各評価時点までにレスキュー治療を必要とせず、かつMG-ADL総スコアが3ポイント以上低下した患者を評価した。

(3) レスキュー治療なしで、QMG総スコアがベースラインから5ポイント以上低下した患者の割合 (副次評価項目)

- ・ソリリス®/ソリリス®群では、REGAIN継続試験の26週におけるQMG総スコアがベースラインから5ポイント以上低下した患者の割合は43.8% (21/48例) であり、REGAIN試験の26週における割合 [50.9% (28/55例)] と同程度でした。なお、REGAIN継続試験の52週における割合は30.0% (6/20例) でした。
- ・プラセボ/ソリリス®群では、REGAIN試験の26週におけるQMG総スコアがベースラインから5ポイント以上低下した患者の割合は20.3% (12/59例) でした。REGAIN継続試験に移行し、ソリリス®投与を開始した時点から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は漸増し、47.3% (26/55例) がREGAIN継続試験の26週間の投与期間を通じて5ポイント以上低下しました。なお、REGAIN継続試験の52週における割合は65.0% (13/20例) でした。

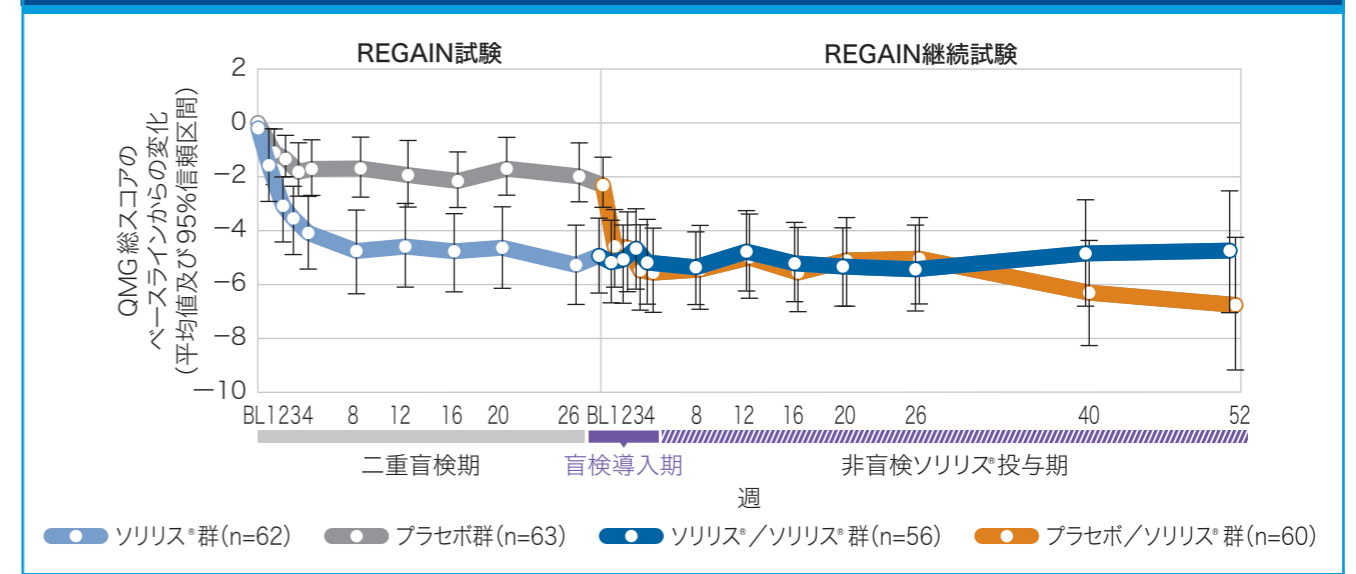
評価方法 各評価時点までにレスキュー治療を必要とせず、かつQMG総スコアが5ポイント以上低下した患者を評価した。

(4) QMG総スコアのベースラインからの変化量 (副次評価項目)

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

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

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

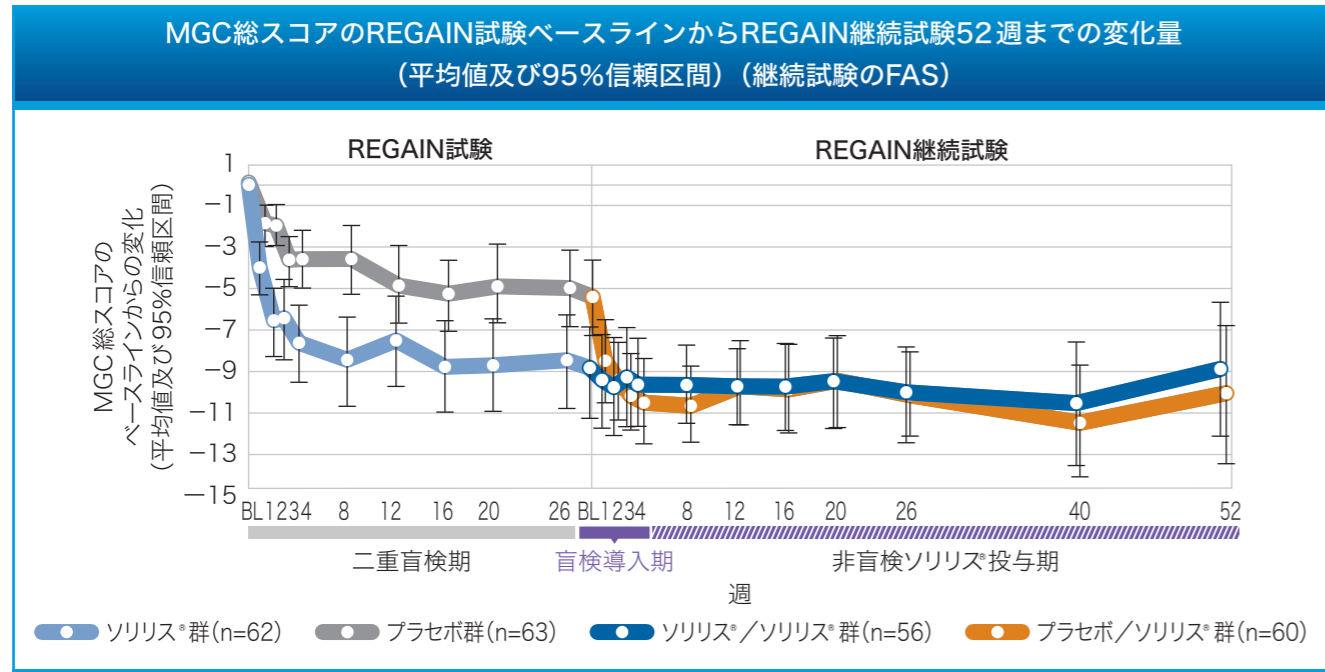


評価方法 反復測定モデルを用い、QMG総スコアのREGAIN継続試験ベースラインからの変化量について解析した。

(5) MGC総スコアのベースラインからの変化量 (副次評価項目)

- ・52週間のソリリス®投与期間を通じて、REGAIN試験の26週と同程度のMGC総スコアのベースラインからの改善が認められました。
- ・プラセボ/ソリリス®群では、REGAIN試験のソリリス®群と同様に、MGC総スコアに臨床的に意味のある改善*が認められました。
- ・プラセボ/ソリリス®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[平均値(95%信頼区間) -3.0 (-4.25, -1.71)、p<0.0001、反復測定モデル]、治療効果は52週[-5.1 (-7.38, -2.85)、p<0.0001、反復測定モデル]まで持続しました。

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

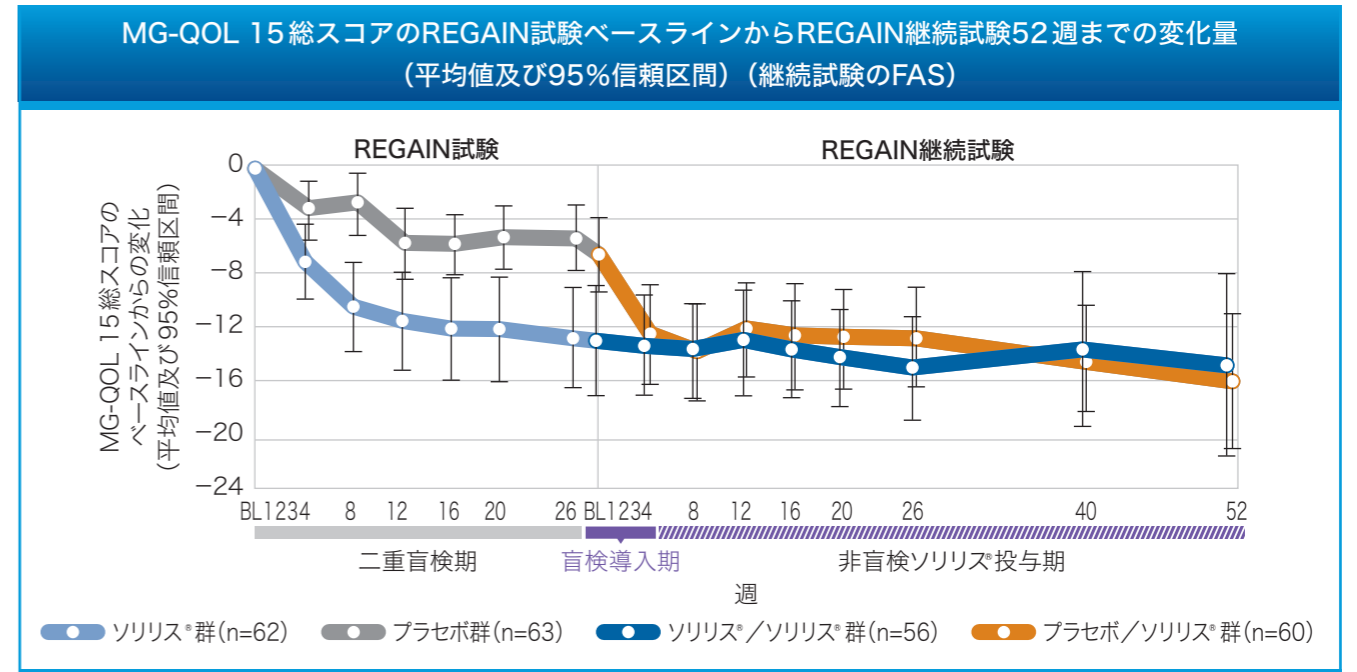


評価方法 反復測定モデルを用い、MGC総スコアのREGAIN継続試験ベースラインからの変化量について解析した。

(6)【参考情報】MG-QOL 15総スコアのベースラインからの変化量 (副次評価項目)

- ・52週間のソリリス®投与期間を通じて、REGAIN試験の26週と同程度のMG-QOL 15総スコアのベースラインからの変化が認められました。
- ・プラセボ/ソリリス®群では、REGAIN試験のソリリス®群と同様に、MG-QOL 15総スコアに臨床的に意味のある変化*が認められました。
- ・プラセボ/ソリリス®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変化が初回評価時点の4週目から認められ[平均値(95%信頼区間) -5.6 (-8.10, -3.17)、p<0.0001、反復測定モデル]、その作用は52週[-5.7 (-8.85, -2.64)、p=0.0005、反復測定モデル]まで持続しました。

※：MG-QOL 15総スコアのベースラインから7~8ポイント以上の低下を臨床的に意味のある変化とした。



評価方法 反復測定モデルを用い、MG-QOL 15総スコアのREGAIN継続試験ベースラインからの変化量について解析した。

安全性

REGAIN継続試験に移行した患者のうち、ソリリス[®]/ソリリス[®]群の52例(92.9%)及びプラセボ/ソリリス[®]群の55例(90.2%)に有害事象が認められました。主な有害事象は、ソリリス[®]/ソリリス[®]群では鼻咽頭炎15例(26.8%)、頭痛11例(19.6%)、関節痛10例(17.9%)、下痢9例(16.1%)、重症筋無力症9例(16.1%)、上気道感染8例(14.3%)、プラセボ/ソリリス[®]群では、頭痛20例(32.8%)、鼻咽頭炎13例(21.3%)、下痢8例(13.1%)、重症筋無力症8例(13.1%)、悪心8例(13.1%)、四肢痛7例(11.5%)でした。重篤な有害事象はソリリス[®]/ソリリス[®]群の17例(30.4%)及びプラセボ/ソリリス[®]群の18例(29.5%)に認められ、5%以上に認められた重篤な有害事象はいずれの群も重症筋無力症でした。投与中止に至った有害事象はプラセボ/ソリリス[®]群及びソリリス[®]/ソリリス[®]群の各1例に認められ、いずれも重症筋無力症でした。有害事象による死亡はソリリス[®]/ソリリス[®]群で1例(サイトメガロウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症)に認められました。

4. 副作用

国際共同試験及びそれに続く長期投与試験(効能追加時)

国際共同試験及びそれに続く長期投与試験の123例(日本人11例を含む)中81例(65.9%)に副作用が認められ、主なものは頭痛(14.6%)、下痢(12.2%)、上気道感染(12.2%)、悪心(9.8%)、鼻咽頭炎(8.9%)等であった。このうち、国内症例は11例中5例に副作用が認められ、鼻咽頭炎(27.3%)、頭痛(18.2%)等であった。

発現率5%以上の副作用—MG患者—

副作用	REGAIN試験		REGAIN継続試験		全体 (N=117) n (%)
	プラセボ群 (N=63) n (%)	ソリリス [®] 群 (N=62) n (%)	プラセボ/ ソリリス [®] 群 (N=61) n (%)	ソリリス [®] / ソリリス [®] 群 (N=56) n (%)	
副作用発現例数	33 (52.4)	41 (66.1)	30 (49.2)	35 (62.5)	65 (55.6)
関節痛	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.4)	3 (2.6)
心房細動	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.4)	3 (2.6)
咳嗽	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (3.3)	3 (5.4)	5 (4.3)
下痢	4 (6.3)	7 (11.3)	5 (8.2)	5 (8.9)	10 (8.5)
浮動性めまい	3 (4.8)	4 (6.5)	2 (3.3)	1 (1.8)	3 (2.6)
胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.6)	0 (0.0)	4 (3.4)
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.4)	3 (2.6)
頭痛	7 (11.1)	5 (8.1)	9 (14.8)	5 (8.9)	14 (12.0)
インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	3 (5.4)	4 (3.4)
注入に伴う反応	2 (3.2)	0 (0.0)	6 (9.8)	1 (1.8)	7 (6.0)
筋肉痛	2 (3.2)	4 (6.5)	3 (4.9)	2 (3.6)	5 (4.3)
重症筋無力症	3 (4.8)	1 (1.6)	3 (4.9)	4 (7.1)	7 (6.0)
鼻咽頭炎	3 (4.8)	3 (4.8)	4 (6.6)	4 (7.1)	8 (6.8)
悪心	9 (14.3)	8 (12.9)	4 (6.6)	0 (0.0)	4 (3.4)
末梢性浮腫	1 (1.6)	2 (3.2)	0 (0.0)	3 (5.4)	3 (2.6)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	5 (8.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
四肢痛	0 (0.0)	1 (1.6)	3 (4.9)	4 (7.1)	7 (6.0)
湿性咳嗽	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	3 (5.4)	3 (2.6)
上気道感染	6 (9.5)	8 (12.9)	3 (4.9)	6 (10.7)	9 (7.7)
尿路感染	3 (4.8)	2 (3.2)	2 (3.3)	4 (7.1)	6 (5.1)
嘔吐	4 (6.3)	1 (1.6)	2 (3.3)	0 (0.0)	2 (1.7)

IV. 視神経脊髄炎スペクトラム障害 (NMOSD)

視神経脊髄炎スペクトラム障害 (NMOSD) 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ました。

1. 第Ⅲ相国際共同臨床試験 [ECU-NMO-301 試験 (PREVENT試験)]^{24, 25)} (多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験)

【目的】 NMOSD患者に対するソリリス®の安全性と有効性を評価する。

【対象】 抗AQP4抗体陽性のNMOSD患者143例 (うち日本人14例) :

ソリリス®投与群96例、プラセボ投与群47例

(主な選択基準)

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

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

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

【評価項目】 主要評価項目 :

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

*試験中再発 : 試験中に発現する急性再発発作 [24時間超持続する神経学的検査上の客観的変化 (臨床徴候) を伴う神経学的症状の新たな発現又は悪化] と定義。徴候及び症状はNMOに起因するもので、関連する臨床的所見を伴わずMRI又はその他の画像検査所見にのみ異常が認められる場合は試験中再発とはみなさない。試験中再発の前30日以上にわたり臨床的に安定していなければならない。

[†]当初の主要評価項目は「試験担当医師により判定された初回の試験中再発までの期間」であったが、施設間でばらつきが認められたことから、治験実施計画書の改訂を行い、主要評価項目を「独立評価委員会により判定された初回の試験中再発までの期間」へ変更した。

主な副次評価項目 :

- ・ RAC判定による再発に基づく年間再発率
- ・ 試験終了時におけるEDSS、mRS、HAI及びEQ-5D-3Lスコアのベースラインからの変化量

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

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

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

24) 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) (承認時評価資料)

25) Pittock SJ, et al. *N Engl J Med* 2019; 381: 614-625

[利益相反 : 本試験はAlexion Pharmaceuticalsの支援のもと実施された]

4. 効能又は効果 (抜粋)

視神経脊髄炎スペクトラム障害 (視神経脊髄炎を含む) の再発予防

5. 効能又は効果に関連する注意 (抜粋)

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害 (視神経脊髄炎を含む) の再発予防〉

5.10 本剤は、抗アクアポリン4抗体陽性の患者に投与すること。

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

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

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

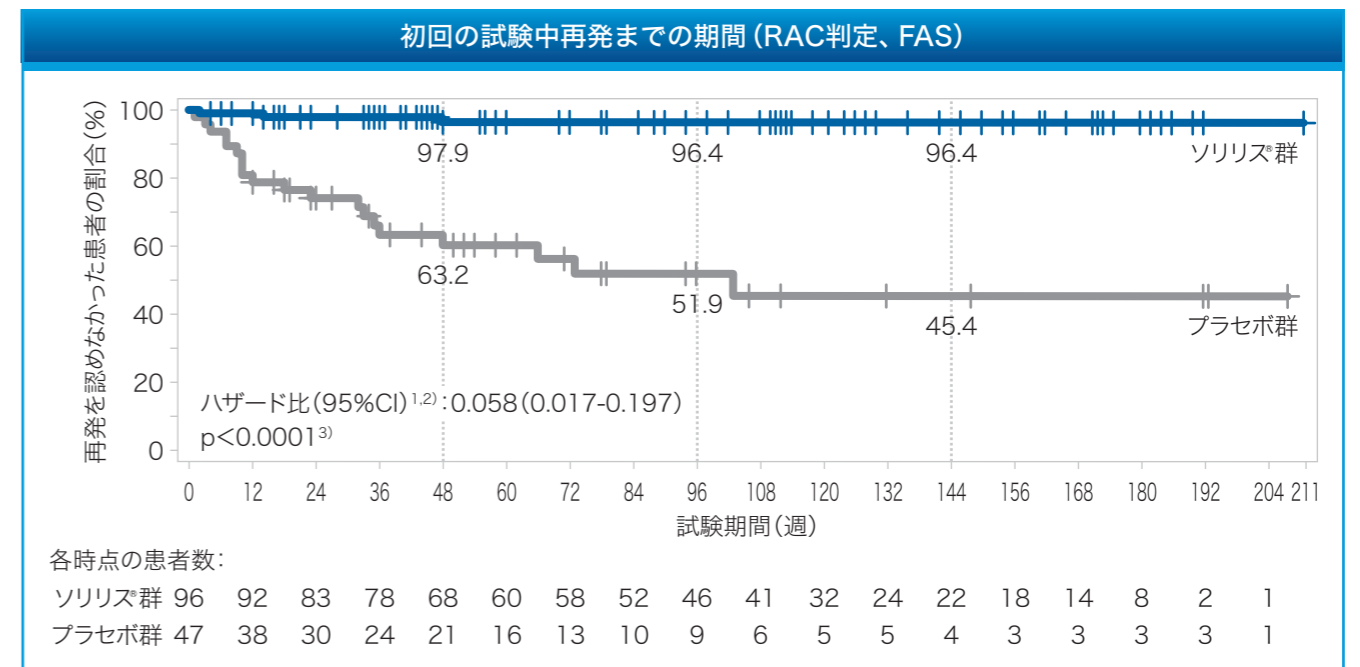
評価項目	スコアリング法	NMO-301 試験	NMO-302 試験	評価者
初回の試験中再発までの期間 (RACによる判定)	試験薬初回投与からRACにより判定された初回の試験中再発までの日数、又は試験中再発が認められなかった場合当該被験者の試験期間の日数	主要評価項目	その他の有効性に関する評価項目	医師評価及びRAC評価
初回の試験中再発までの期間 (試験担当医師による判定)	試験薬初回投与から試験担当医師により判定された初回の試験中再発までの日数、又は試験中再発が認められなかった場合当該被験者の試験期間の日数	主要評価項目の感度分析	その他の有効性に関する評価項目	医師評価
年間再発率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

※: EDSS (Expanded Disability Status Scale; 総合障害度評価尺度) は、Kurtzke neurological assessmentに基づく神経障害の指標。標準の神経学的検査の観点から評価された7つの機能系(錐体路機能、小脳機能、脳幹機能、感覚機能、膀胱直腸機能、視覚(眼)機能及び精神機能)のスコアと歩行機能、患者の運動能及び補助器具の使用に関する情報等と組み合わせてEDSSスコアが算出される。
 ※: mRS (Modified Rankin Scale) は、神経障害を有する患者の日常活動の障害度又は依存度の測定に使用される一般的なスケール。
 ※: HAI (Hauser Ambulation Index) は、患者が25フィート(8m)歩くのに要する時間と支援の程度に基づく神経学的機能(歩行機能)の指標。
 ※: EQ-5D-3L (EuroQoL 5 Dimension 3-Level) は、健康に関する生活の質(QOL)を表し評価する疾患非特異的な手法。移動、身の回りの管理、普段の行動、痛み/不快感及び不安/ふさぎ込みの5項目について「問題なし」、「いくらか問題がある」、「大きな問題がある」の3段階で回答してもらい、基準化された効用値に換算するEQ-5D-3L Indexと、視覚アナログスケールを用いて現在の健康状態の自己評価を捉えるEQ-5D-3L VASで評価された。

有効性

(1) 初回の試験中再発までの期間 (RAC判定) (主要評価項目)

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



1) 層別Cox比例ハザードモデルに基づく
 2) Wald 信頼区間
 3) 層別ログランク検定に基づく

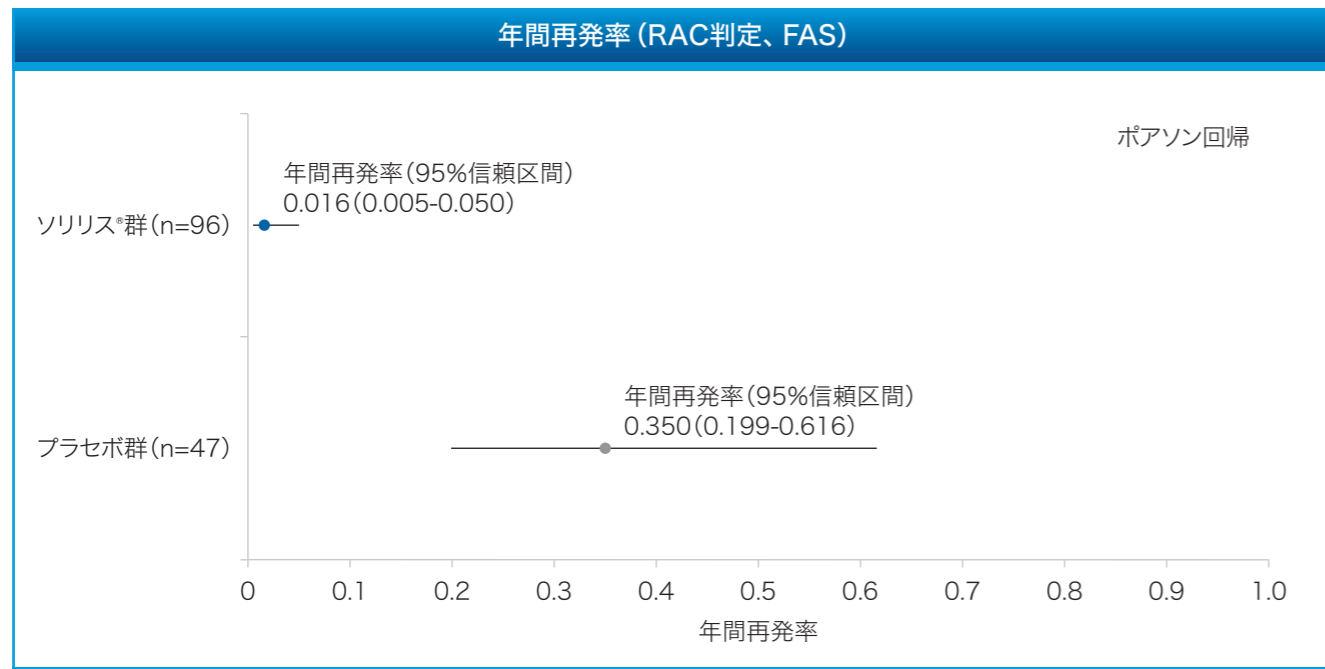
評価方法 定期的な神経学的検査は少なくとも12週間ごとに実施し、再発が疑われた際には神経学的精密検査を行った。試験中再発とは、試験中に発現する急性再発発作[24時間超持続する神経学的検査上の客観的変化(臨床徴候)を伴う神経学的症状の新たな発現又は悪化]と定義し(徴候及び症状は視神経脊髄炎に起因するもので、関連する臨床的所見を伴わずMRI又はその他の画像検査所見にのみ異常が認められる場合は試験中再発とはみなさない。試験中再発の前30日以上にわたり臨床的に安定していなければならぬ)、盲検下で再発に関する独立評価委員会(RAC)が判定した。

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

(2) 年間再発率 (RAC判定) (副次評価項目)

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

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



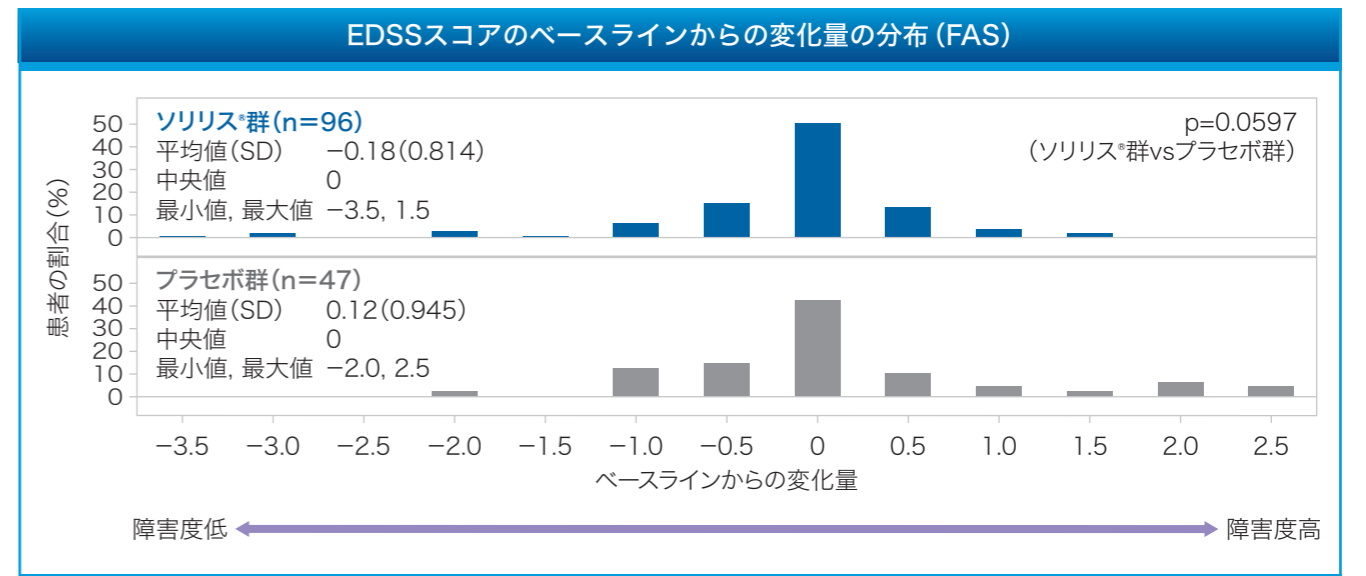
評価方法 定期的な神経学的検査は少なくとも12週間ごとに実施し、再発が疑われた際には神経学的精密検査を行った。試験中再発とは、試験中に発現する急性再発発作 [24時間超持続する神経学的検査上の客観的変化 (臨床徴候) を伴う神経学的症状の新たな発現又は悪化] と定義し (徴候及び症状は視神経脊髄炎に起因するもので、関連する臨床的所見を伴わずMRI又はその他の画像検査所見にのみ異常が認められる場合は試験中再発とはみなさない。試験中再発の前30日以上にわたり臨床的に安定していなければならぬ)、盲検下で再発に関する独立評価委員会 (RAC) が判定した。

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

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

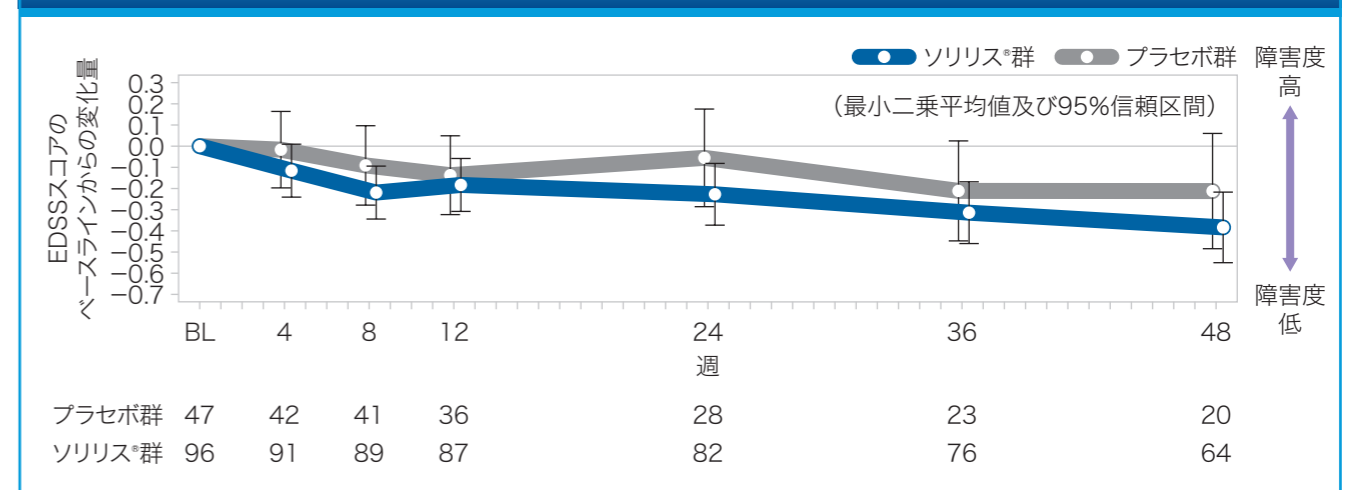
試験終了時におけるEDSSスコアのベースラインからの変化量の中央値 (最小、最大) は、ソリリス®群で0 (-3.5、1.5)、プラセボ群で0 (-2.0、2.5) でした ($p=0.0597$ 、ANCOVA*)。EDSSスコアの変化量が0.5ポイント以上低下した患者の割合はソリリス®群29.2%、プラセボ群29.8%、変化なしの患者がそれぞれ51.0%、42.6%、0.5ポイント以上増加した患者が19.8%、27.7%でした。感度分析の結果は、主要解析の結果と一致していました。

*: ベースラインスコアで調整され、無作為割付けの層別化変数 (ベースラインのEDSSスコア及びIST実施の有無) によって層別化された、無作為化に基づくノンパラメトリック共変量分析



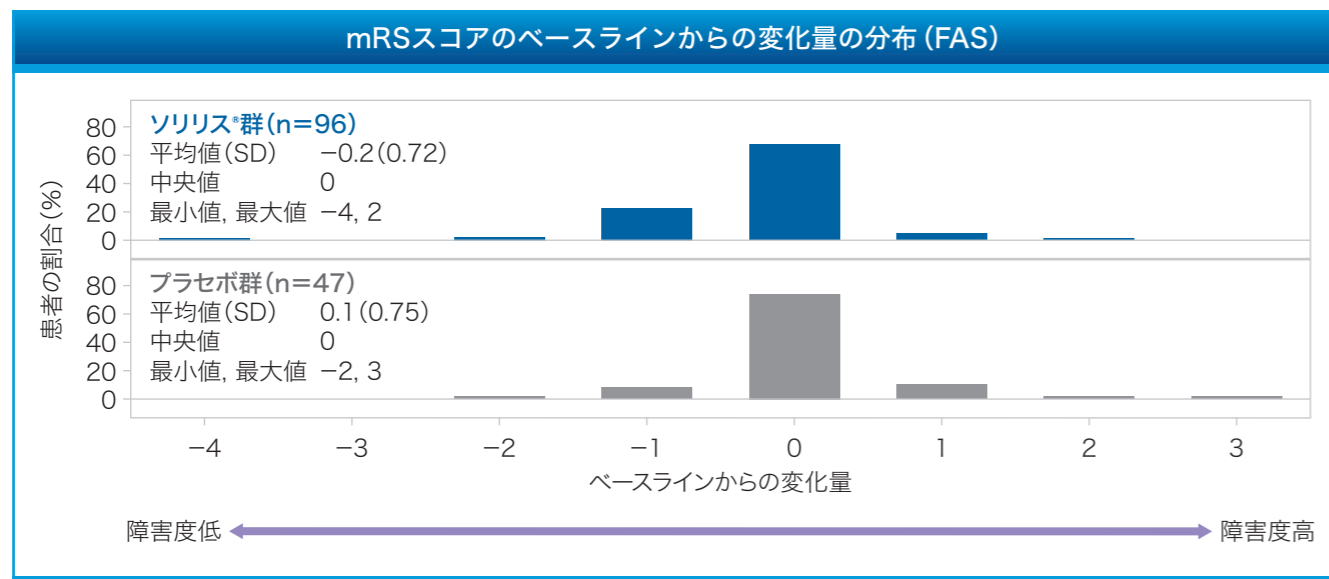
SD: 標準偏差

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



(4)【参考情報】mRSスコアのベースラインからの変化量(副次評価項目)

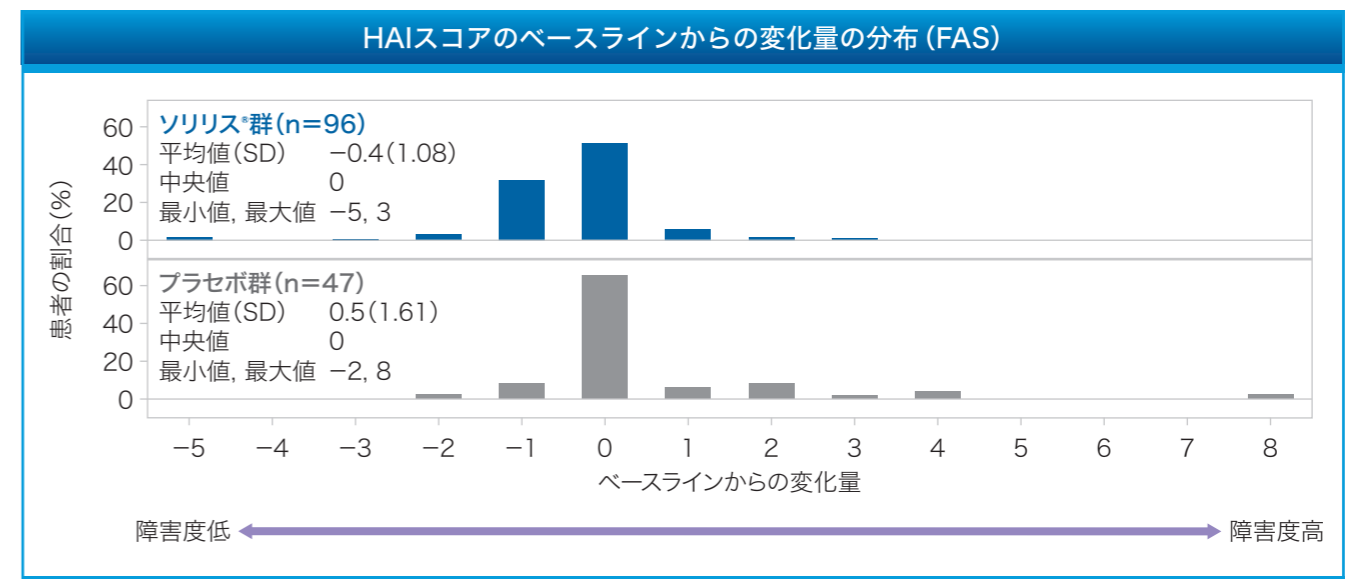
試験終了時におけるmRSスコアのベースラインからの変化量の中央値(最小、最大)は、ソリリス®群で0(-4、2)、プラセボ群で0(-2、3)でした。mRSスコアの変化量が1ポイント以上低下した患者の割合は、ソリリス®群26.0%、プラセボ群10.6%、変化なしの患者がそれぞれ67.7%、74.5%、1ポイント以上増加した患者がそれぞれ6.3%、14.9%でした。感度分析の結果は、主要解析の結果と一致していました。



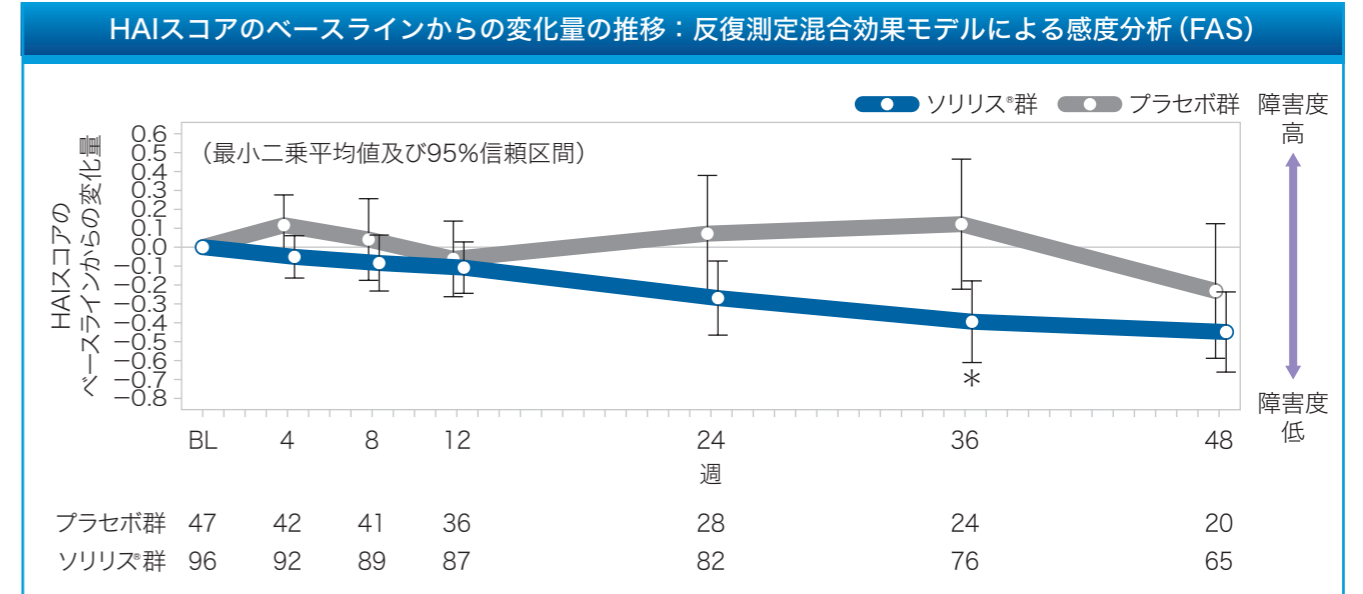
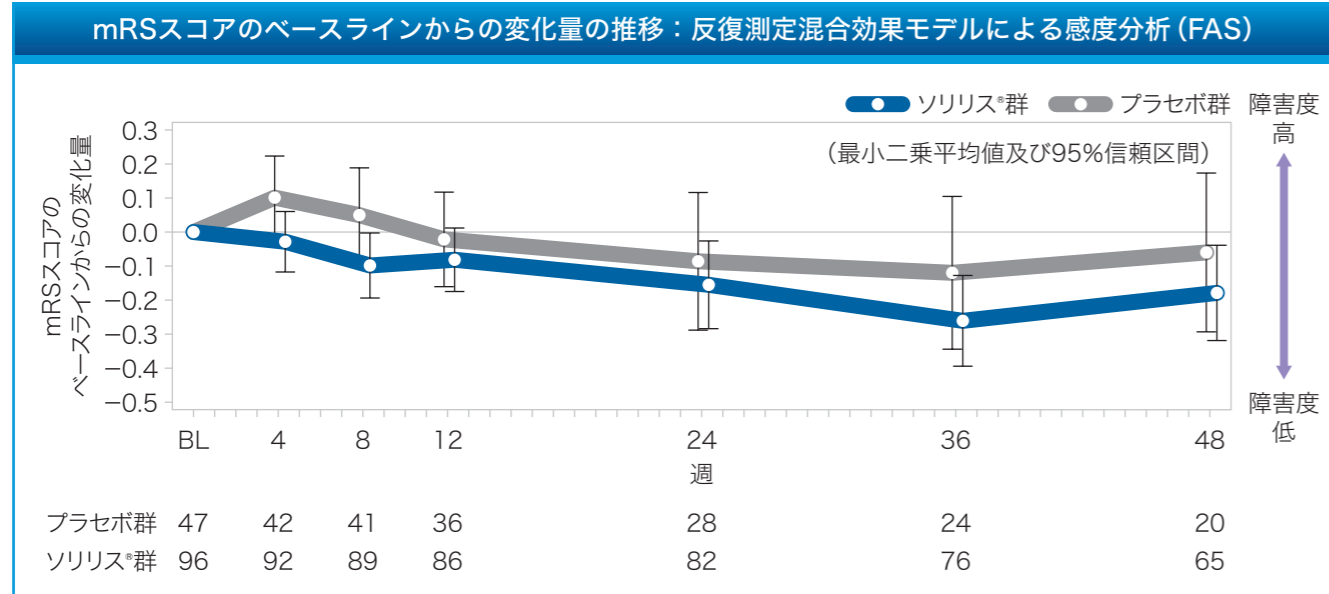
SD: 標準偏差

(5)【参考情報】HAIスコアのベースラインからの変化量(副次評価項目)

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



SD: 標準偏差



安全性

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

重篤な有害事象はソリリス[®]群の30例(31.3%)及びプラセボ群の26例(55.3%)に認められ、視神経脊髄炎スペクトラム障害[ソリリス[®]群：7例(7.3%)、プラセボ群：16例(34.0%)]、肺炎[ソリリス[®]群：3例(3.1%)、プラセボ群：1例(2.1%)]等でした。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で2例(肺炎1例、腎前性腎不全及び汎血球減少症1例)に認められました。試験期間中にソリリス[®]群で1例が副作用(感染性胸水)のために死亡しました。死亡例も含め、ソリリス[®]群、プラセボ群において、注目すべき有害事象(AESI)として定義された髄膜炎菌感染症を発現した例はありませんでした。

注) 治験薬との因果関係「おそらく関連なし(unlikely)」を含む

2. 第Ⅲ相国際共同臨床試験(長期投与試験)

[ECU-NMO-302試験(PREVENT継続試験)]²⁶⁾

(多施設共同非盲検非対照試験：ECU-NMO-301試験の継続試験)

【目的】 NMOSD患者に対するソリリス[®]の長期的な安全性と有効性を評価する。

【対象】 再発のためECU-NMO-301試験を終了したNMOSD患者39例(うち日本人5例)：
(主な選択基準)

・ ECU-NMO-301試験を終了した者(再発後6週目の再発評価のための追跡調査来院又は試験終了来院のいずれかが終了している患者)

【方法】 ECU-NMO-301試験の盲検性を維持するため、全患者が盲検下で投与される移行期を経た上で非盲検維持期に移行した。4週間の盲検下の移行期においては、ECU-NMO-301試験におけるソリリス[®]群にはソリリス[®]1200mg(1回目、3回目)又はプラセボ(2回目、4回目)を週1回投与し、ECU-NMO-301試験におけるプラセボ群にはソリリス[®]900mgを週1回、4週間投与した。初回投与4週間後の維持期には1回1200mgを2週に1回投与した。投与期間は、ソリリス[®]がNMOSD患者に対する治療薬として(各国の規制要件に従って)承認され、市販されるまで、又は最初の患者が登録された時点から最長5.5年後のいずれか早い時期までである。

【評価項目】 主要評価項目：試験担当医師判定による試験中再発^{*}に基づく年間再発率

^{*}試験中再発：試験中に発現する急性再発発作[24時間超持続する神経学的検査上の客観的変化(臨床徴候)を伴う神経学的症状の新たな発現又は悪化]と定義。徴候及び症状は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。

副次評価項目：EDSS、mRS、HAI、EQ-5D-3L及びKFSスコアのベースラインからの変化量

【解析計画】 2018年5月31日をデータカットオフ日とし、中間解析を実施した。安全性及び有効性の解析対象集団は、ECU-NMO-302試験でソリリス[®]を1回以上投与された全患者(継続試験FAS)である。

主要評価項目の主解析は、試験担当医師判定による試験中再発に基づく年間再発率の、過去(ECU-NMO-301試験の24ヵ月前)の年間再発率に対する変化量とし、Wilcoxon符号順位検定を用いて評価した(両側 $\alpha=0.05$)。年間再発率の95%信頼区間及び平均変化量も示した。感度分析として、RAC⁺判定による年間再発率の、過去の年間再発率に対する変化量も解析した。

副次評価項目については、ECU-NMO-301試験及びECU-NMO-302試験のベースラインのデータを用いて要約し、各試験の来院時までの変化量及びその95%信頼区間を示した。

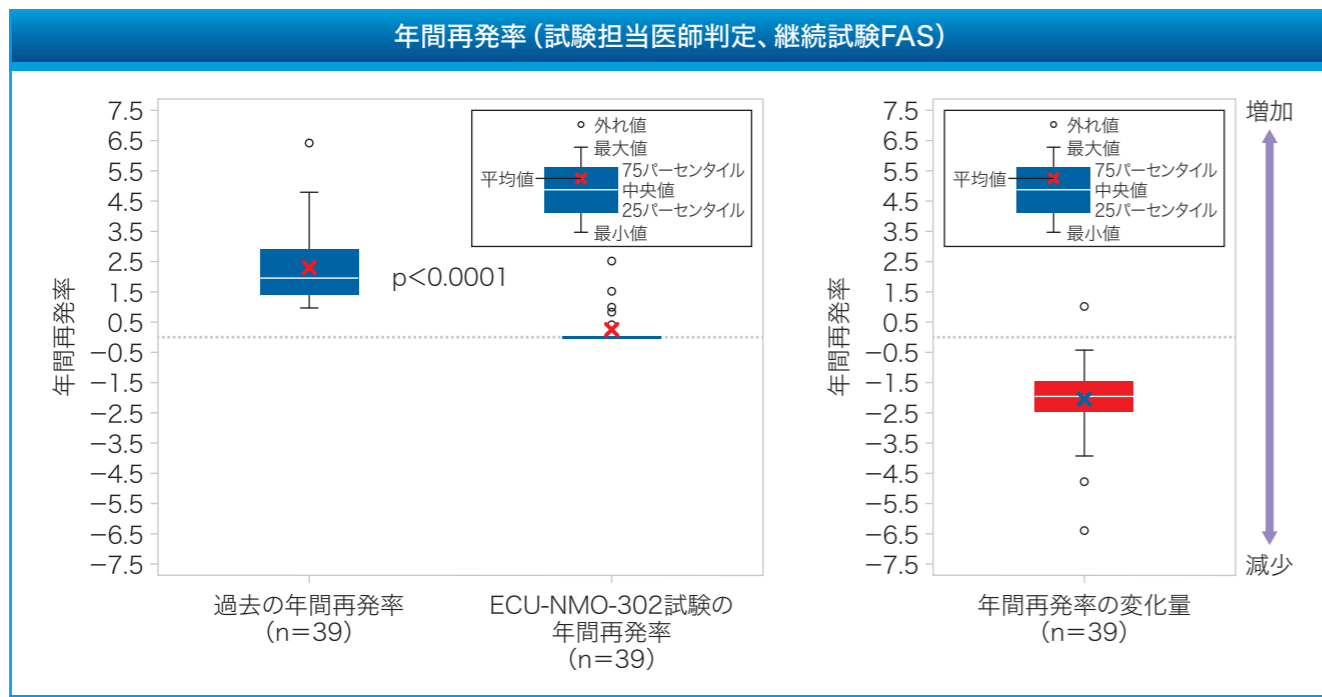
⁺RAC：盲検下の再発に関する独立評価委員会(Relapse Adjudication Committee)

26) 社内資料：第Ⅲ相ECU-NMO-301継続試験(ECU-NMO-302)(承認時評価資料)

有効性

(1) 年間再発率 (試験担当医師判定) (主要評価項目)

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

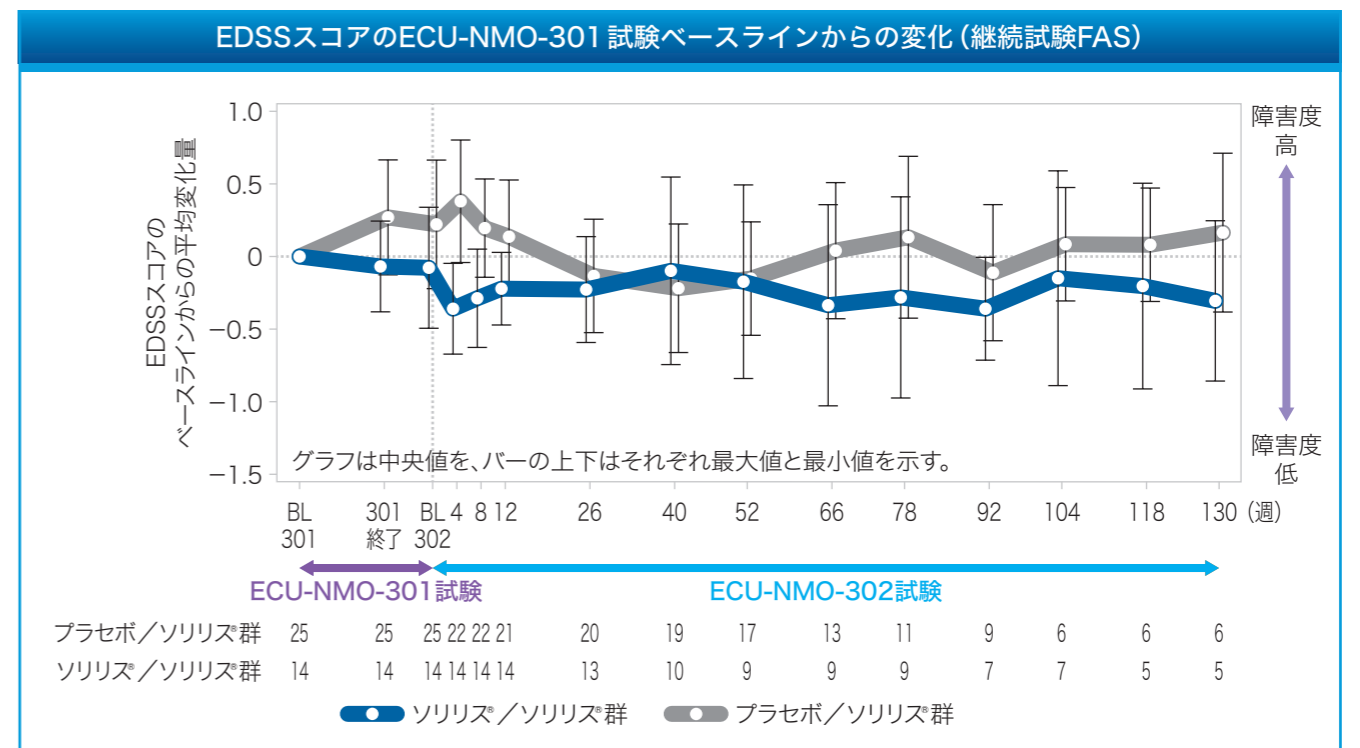


(2) 年間再発率 (RAC判定) (主要評価項目の感度分析)

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

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

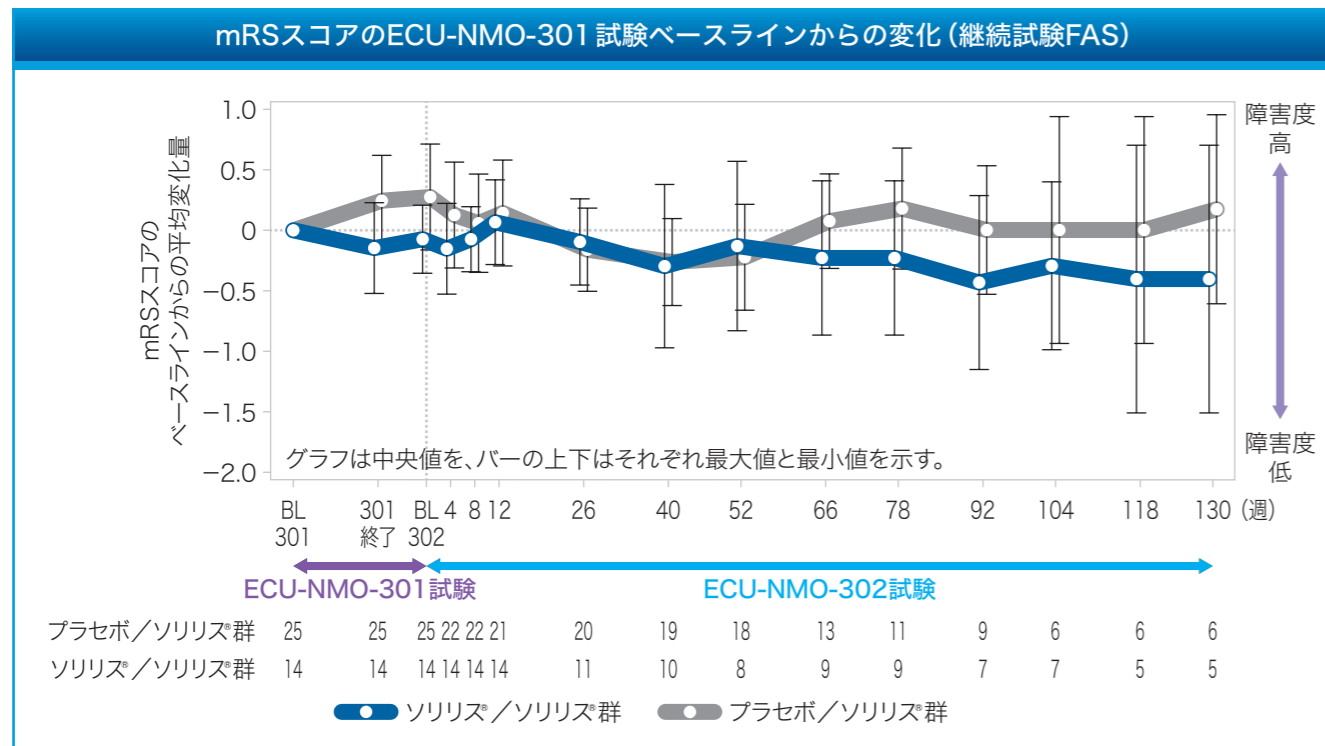
ECU-NMO-302 試験のベースラインからのEDSSスコアの変化量の中央値 (最小、最大) は、26週時0 (-2.5、1.0) 及び52週時0 (-2.5、1.5) であった。



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

(4)【参考情報】mRSスコアのベースラインからの変化量(副次評価項目)

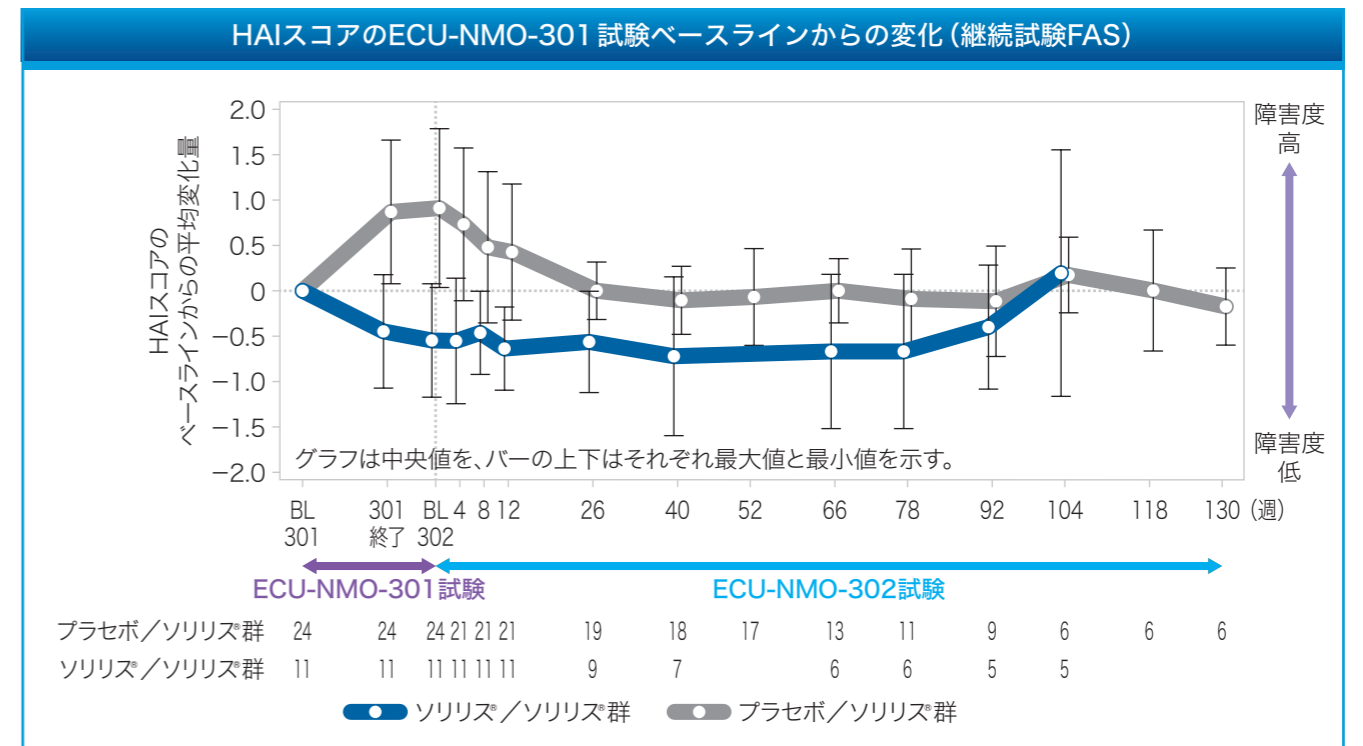
ECU-NMO-302試験ベースラインからのmRSスコアの変化量の中央値(最小、最大)は、全体集団で26週時0(-2、2)及び52週時0(-2、2)でした。



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

(5)【参考情報】HAIスコアのベースラインからの変化量(副次評価項目)

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



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

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

ECU-NMO-302試験ベースラインからのEQ-5D-3L VASスコアの変化量の中央値(最小、最大)は、26週時プラセボ/ソリリス[®]群では5.0(-30、35)、ソリリス[®]/ソリリス[®]群では0(-15、10)、52週時はそれぞれ0(-30、40)及び-3.0(-80、20)でした。

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

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

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

安全性

ECU-NMO-302試験に移行した39例中27例(69.2%)に副作用が認められ、主な副作用は鼻咽頭炎、尿路感染症の各12.8%(各5例)でした。このうち日本人症例では、5例中5例(100%)にソリリス[®]との因果関係が否定できないと判断された副作用が認められ、2例以上に発現したものは白血球減少症2例(40%)でした。

重篤な有害事象は13例(33.3%)に認められ、視神経脊髄炎スペクトラム障害3例(7.7%)、尿路感染及び視神経炎が各2例(各5.1%)等でした。

投与中止に至った有害事象は、プラセボ/ソリリス[®]群で1例(シェーグレン症候群、自己免疫性甲状腺炎及びSLE悪化)に認められ、死亡及び注目すべき有害事象(AESI)として定義された髄膜炎菌感染症を発現した例はありませんでした。

注) 治験薬との因果関係「おそらく関連なし(unlikely)」を含む

3. 副作用

国際共同試験及びそれに続く長期投与試験(効能追加時)

国際共同試験及びそれに続く長期投与試験の121例中68例(56.2%)に副作用が認められ、主な副作用は悪心8例(6.6%)、頭痛および上気道感染各7例(5.8%)、白血球減少症、上咽頭炎および尿路感染各6例(5.0%)等であった。

発現率5%以上の副作用 —NMOSD患者—

副作用	ECU-NMO-301 試験		ECU-NMO-302 試験	いずれかの試験で ソリリス [®] 投与を 受けた症例 (N=121)
	プラセボ群 (N=47)	ソリリス [®] 群 (N=96)	ソリリス [®] 群 (N=39)	
副作用発現率	27 (57.4)	49 (51.0)	23 (59.0)	68 (56.2)
悪心	3 (6.4)	7 (7.3)	1 (2.6)	8 (6.6)
頭痛	2 (4.3)	6 (6.3)	1 (2.6)	7 (5.8)
上気道感染	1 (2.1)	6 (6.3)	2 (5.1)	7 (5.8)
白血球減少症	0	3 (3.1)	3 (7.7)	6 (5.0)
上咽頭炎	1 (2.1)	4 (4.2)	2 (5.1)	6 (5.0)
尿路感染	5 (10.6)	3 (3.1)	3 (7.7)	6 (5.0)
疲労	2 (4.3)	3 (3.1)	2 (5.1)	5 (4.1)
リンパ球減少症	0	2 (2.1)	2 (5.1)	4 (3.3)
咽頭炎	1 (2.1)	2 (2.1)	2 (5.1)	4 (3.3)
肺炎	3 (6.4)	2 (2.1)	1 (2.6)	3 (2.5)
自己免疫性甲状腺炎	0	0	2 (5.1)	2 (1.7)
血圧上昇	0	0	2 (5.1)	2 (1.7)
視神経炎	0	0	2 (5.1)	2 (1.7)
足底筋膜炎	0	0	2 (5.1)	2 (1.7)
嘔吐	3 (6.4)	2 (2.1)	0	2 (1.7)
そう痒症	3 (6.4)	0	0	0

注) 治験薬との因果関係「おそらく関連なし(unlikely)」を含まない

薬物動態

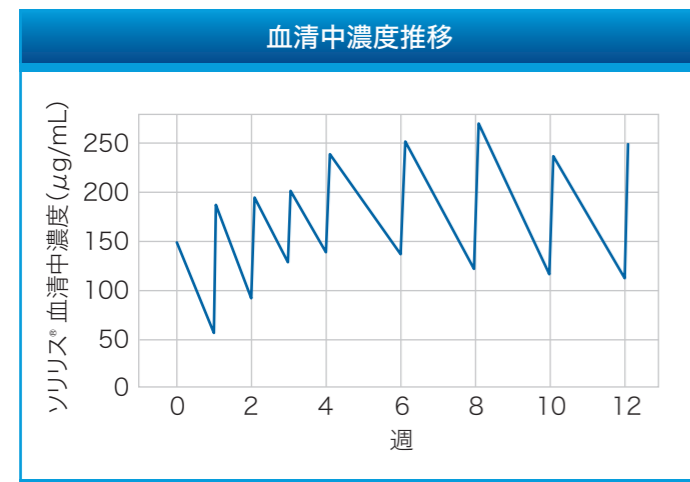
1. 吸収

(1) PNH患者¹⁰⁾

日本人PNH患者におけるソリリス®のクリアランス (CL) は0.0173L/時間、分布容積 (V_d) は6.09L、消失速度定数 (K_{el}) は0.00288 1/時間及び半減期 ($T_{1/2}$) は265.6時間でした (表)。

投与12週後の血清中トラフ濃度の平均値は116.5±10.93 µg/mLでした (図)。

薬物動態パラメータ				
統計量	パラメータ N=29			
	CL (L/h)	V_d (L)	K_{el} (1/h)	$T_{1/2}$ (h)
平均値	0.0173	6.09	0.00288	265.6
±	±	±	±	±
SD	0.00633	1.417	0.000928	83.9



対象 髄膜炎菌ワクチンを接種した日本人PNH患者29例
方法 導入期間：ソリリス®600mgを週1回、計4回投与
 維持期間：その1週間後に900mgを1回、900mgを2週に1回、計4回投与した (投与期間12週間)。標準的な1コンパートメントモデルを用いて反復投与後のPKパラメータを推定した。

(2) aHUS患者²⁷⁾

本剤投与中のaHUS患者3例に本剤1回600mgまたは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ました。

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)

(非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微血管障害の抑制)

通常、エクリズマブ (遺伝子組換え) として、下記の用法・用量で点滴静注する。

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

(3) 全身型MG患者 (日本人及び外国人のデータ)²¹⁾

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±112 µg/mLであり、血清中トラフ濃度は投与4週時373±135 µg/mL、投与26週時341±172 µg/mLでした (n=57~61)。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パーセンタイルの範囲内でした。

(4) 視神経脊髄炎スペクトラム障害 (日本人及び外国人のデータ)

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±103 µg/mLであり、血清中トラフ濃度は投与4週時432±169 µg/mL、投与48週時420±218 µg/mLでした (n=65~94)。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パーセンタイルの範囲内にほぼ含まれていた⁶⁾。

薬効薬理

2. 分布

内因性ヒト抗体は主に血管内腔及び細胞外液に分布するため²⁸⁾、ヒト化モノクローナル抗体であるソリリス[®]も同様の分布を示すと考えられます。

ソリリス[®]は血中に投与される可溶性蛋白質であり、ヒトC5に結合するため、組織分布試験は実施しませんでした。しかし、IgG抗体は胎盤血液関門を通過して母動物から胎児へ移行することが知られており²⁹⁾、ソリリス[®]がG2/G4を定常領域に有することより、胎児も曝露を受けると考えられます。

3. 代謝

ソリリス[®]は通常のアミノ酸を含む蛋白質であるため、代謝試験は実施していません。

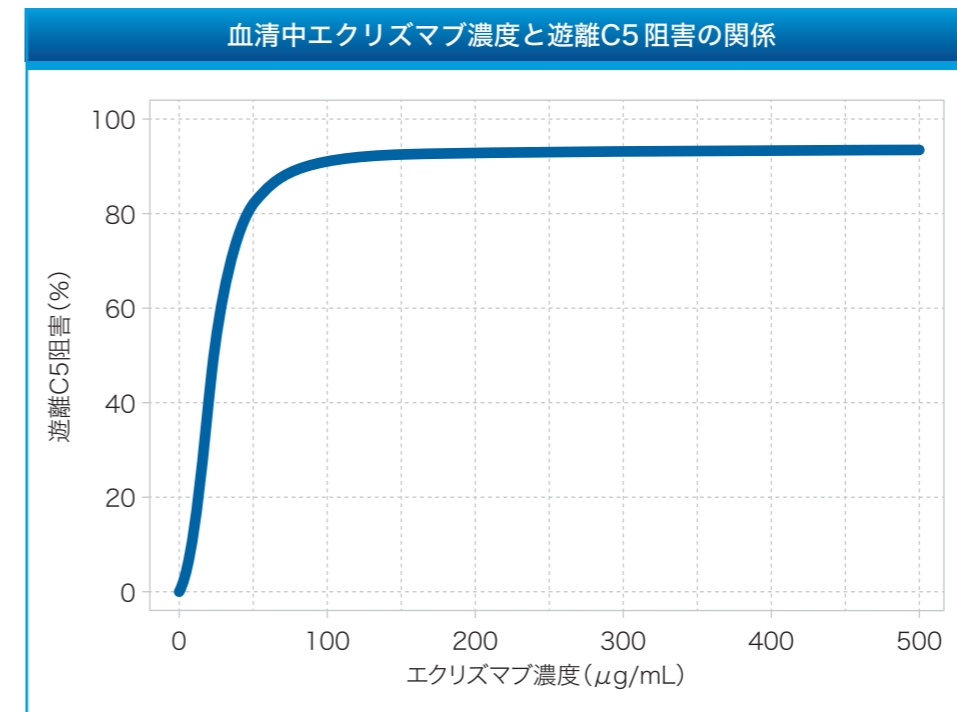
4. 排泄

排泄試験は実施していませんが、ソリリス[®]の分子量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ます。また、抗体は乳汁中に移行すると考えられ、母乳への排泄が予想されます。

1. 臨床薬理試験

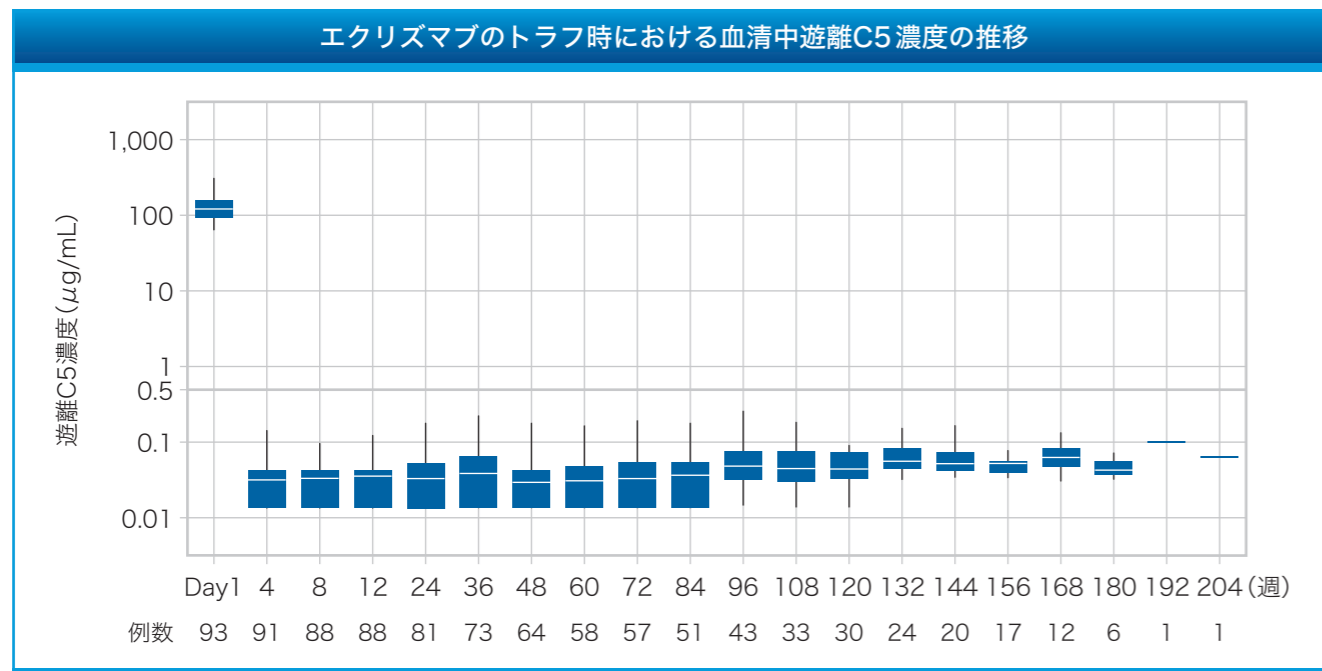
(1) 非典型溶血性尿毒症症候群患者における遊離C5阻害作用 (海外データ)³⁰⁾

非典型溶血性尿毒症症候群患者57例 (C08-002試験17例、C08-003試験20例、C09-001試験20例) において、血清中エクリズマブ濃度と終末補体活性阻害との関連について遊離C5濃度を測定することで検討しました。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、血清中エクリズマブ濃度が50 µg/mLを超え上昇するにつれて遊離C5濃度は低下し、100 µg/mLを超えると遊離C5濃度はゼロに近くなりました。エクリズマブは血清中最小濃度である50~100 µg/mLでC5を阻害し、遊離C5の最大阻害率 (Imax) は93.5%でした。



(2) 視神経脊髄炎スペクトラム障害患者における遊離C5阻害作用³¹⁾

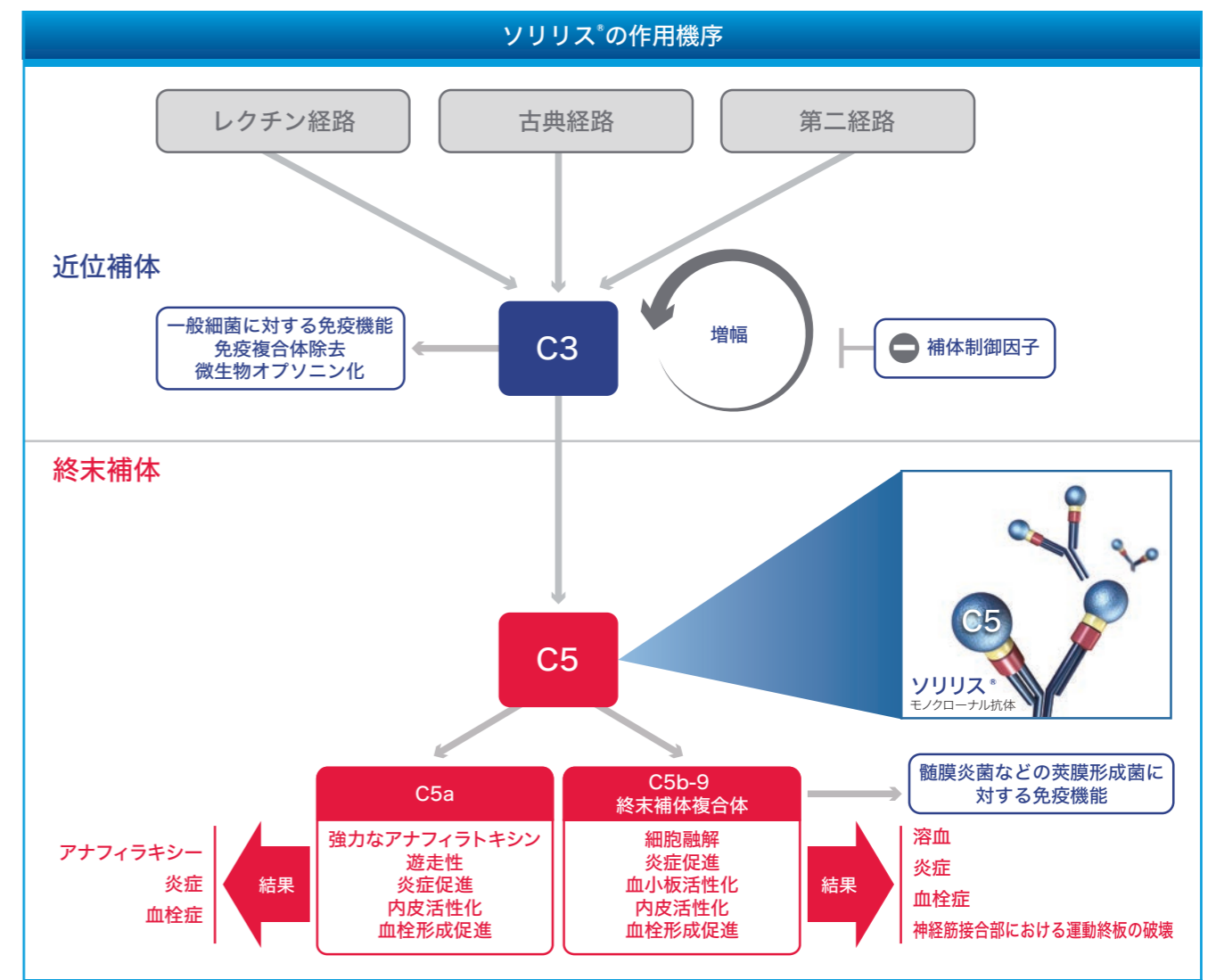
視神経脊髄炎スペクトラム障害患者95例(第Ⅲ相国際共同臨床試験 [ECU-NMO-301 試験]におけるソリリス®投与群)において、ソリリス®初回投与後、95.8%の患者において血清中エクリズマブ トラフ濃度でのC5の完全阻害(血清中遊離C5濃度が0.5 μg/mL未満)が認められ、投与期間を通じて持続的な阻害が示されました。



2. 非臨床薬理試験

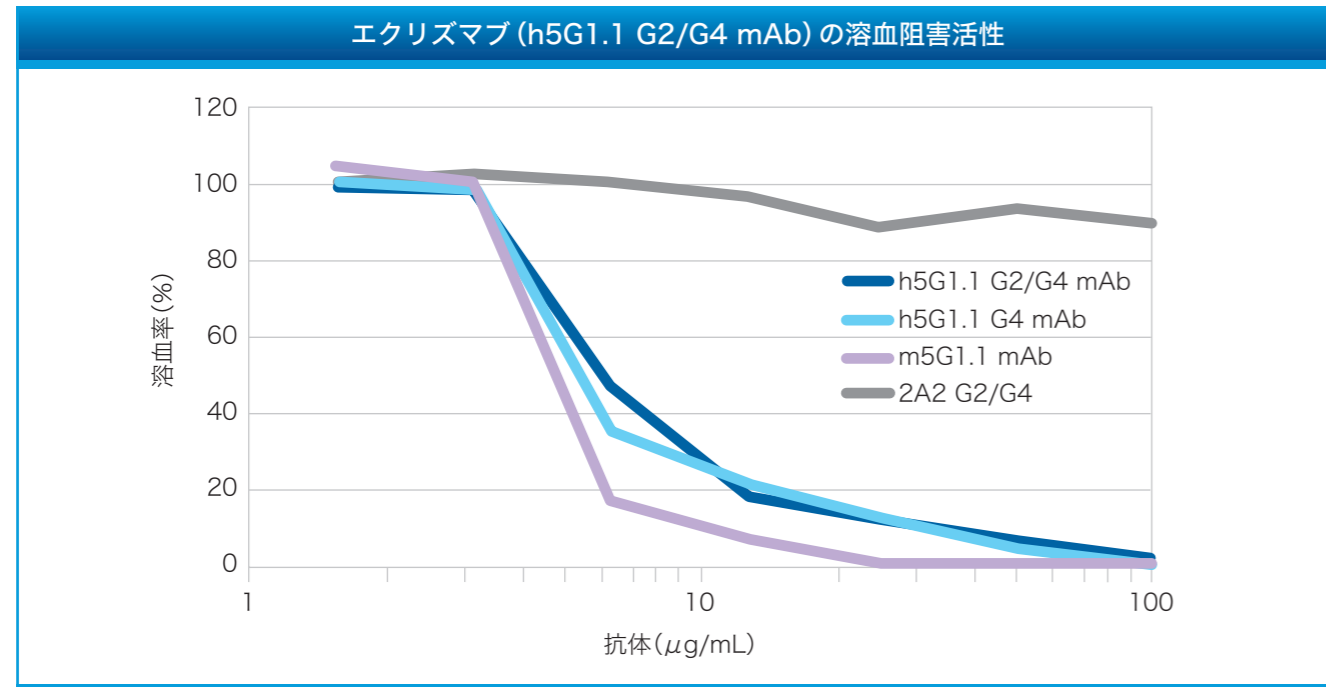
(1) 作用機序

補体C5の開裂によって炎症誘発分子及び細胞溶解分子(C5a及びC5b-9)が生じ、炎症、細胞活性化が起こります。C5b-9が阻害を受けずに赤血球表面に沈着すると赤血球溶解(血管内溶血)が起こります^{32, 33)}。ソリリス®は、ヒト補体タンパクC5に結合し、終末補体複合体生成を特異的に阻害します。C5からC5bの生成を阻害しても、C3bを介したオプソニン化、免疫保護機能及び免疫制御機能は維持されます。



(2) 溶血阻害作用 (*in vitro*)³⁴⁾

エクリズマブ (h5G1.1 G2/G4 mAb) は、補体 (C5b-9) を介した溶血を阻害しました。

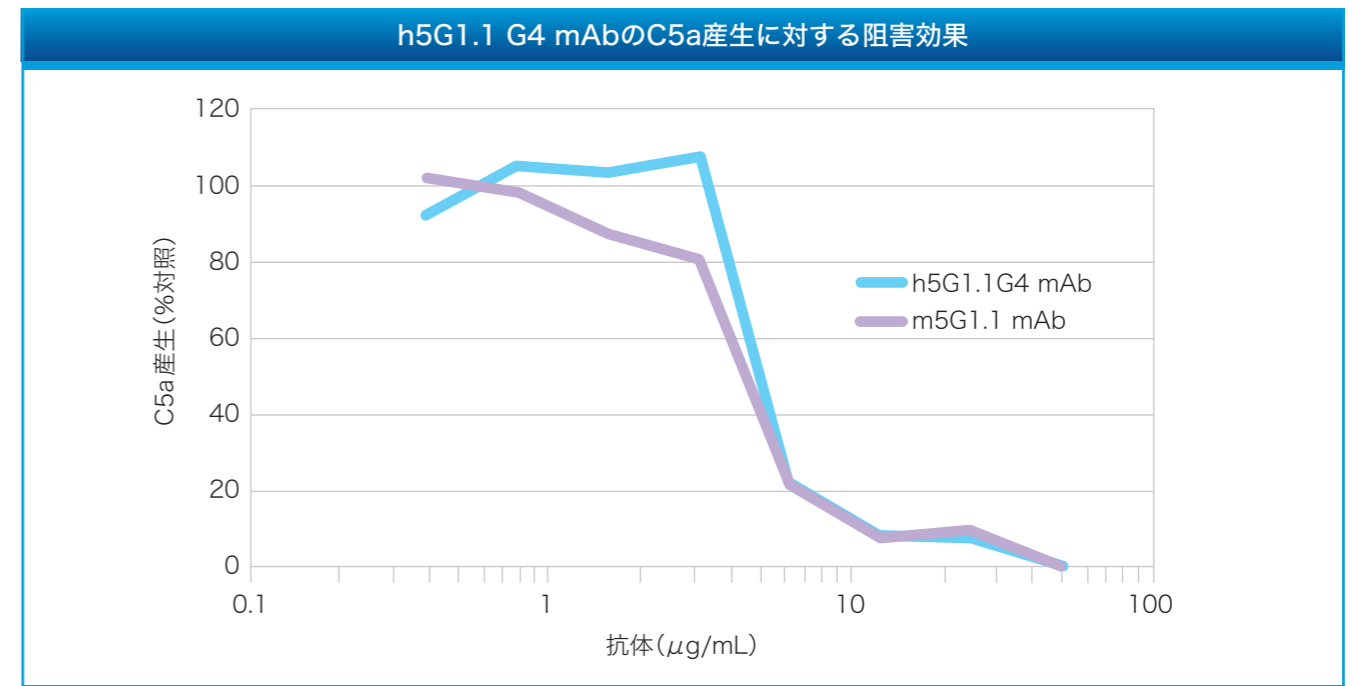


方 法 20%ヒト血清を用いた溶血試験において、補体による溶血に対する阻害能を、ヒト化手順の前段階 (h5G1.1 G4 mAb)、初期段階 (h5G1.1 mAb) 及び非hC5結合抗体 (2A2 G2/G4) と比較した。

結 果 エクリズマブ (h5G1.1 G2/G4 mAb) は強力なC5b-9 阻害活性を示した。

(3) C5aの産生阻害 (*in vitro*)³⁵⁾

- ・エクリズマブの前段階であるh5G1.1 G4 mAbは、C5aの産生を効果的に阻害しました。
- ・C5開裂阻害能は、遺伝子組換えによる影響を受けていないため、ソリリス®も同一の効果を有すると考えられます。



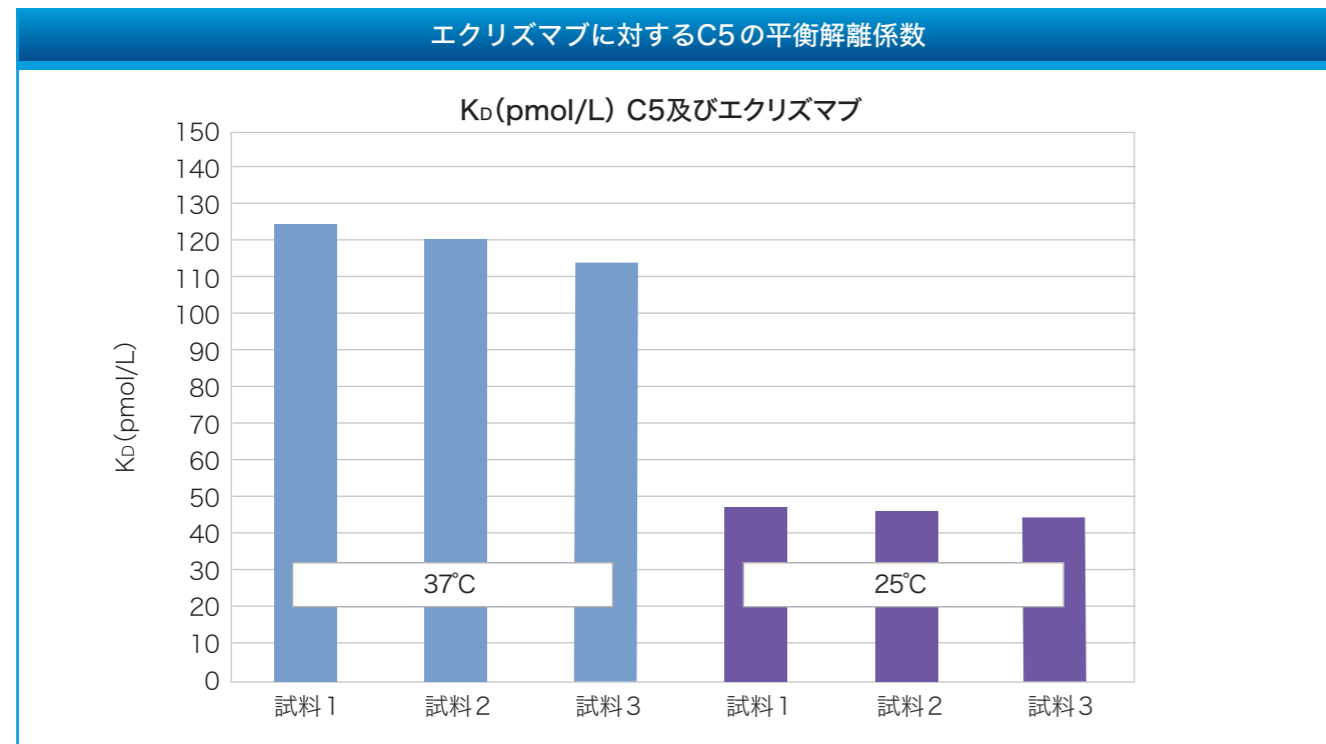
方 法 20%ヒト血清を用いた溶血試験において、細胞上清を採取し、ELISA法によりC5aを定量し、h5G1.1 G4 mAbの機能的活性を親抗体m5G1.1 mAbと比較した。

結 果 両抗体は同一濃度範囲でC5a産生を効果的に阻害した。

安全性薬理試験及び毒性試験

(4) C5 結合親和性 (*in vitro*)³⁶⁾

エクリズマブのヒトC5に対する結合親和性は高く、平衡解離係数 (K_D) は、25°Cでは46 pmol/L、37°Cでは120 pmol/Lでした。



方 法 リアルタイム生体分子相互作用測定法を用い、様々な濃度のヒトC5とエクリズマブとの複合体の形成(結合)及び解離を測定し、Biacore解析を用いて、結合動態を検討した。

結 果 C5とエクリズマブの平衡解離係数は、25°Cでは46 pmol/L、37°Cでは120 pmol/Lであった。

1. 安全性薬理試験

エクリズマブはヒトC5に対して特異的であり、ヒト以外の哺乳動物由来のC5には結合しないため、安全性薬理試験を実施しても、評価が困難であると考えました。また、C5を発現しない正常ヒト組織に対して交差反応を示さないことより、安全性薬理試験は実施しませんでした。

2. 毒性試験 (マウス抗マウスC5モノクローナル抗体 (BB5.1mAb) により実施)

(1) 単回投与毒性試験

実施しませんでした。

(2) 反復投与毒性試験 (マウス)³⁷⁾

<マウスにおける26週間の反復投与毒性試験>

CD-1マウスにBB5.1mAbを週1回または2回(30、60mg/kg/週)、26週間静脈内投与した結果、死亡率、一般状態、体重、摂餌量、眼科検査、臨床検査、病理解剖に基づく毒性パラメータに影響は認められず、無影響量は60mg/kg/週でした。

(3) 生殖発生毒性試験 (マウス)

<マウスにおける受胎能及び着床までの初期胚芽発生に関する試験>³⁸⁾

雄60mg/kg/週投与群では前立腺の絶対重量及び相対重量の平均値がわずかに減少しましたが、精子数及び精子運動能への影響はなく、着床または胚-胎児生存率に対しても影響しませんでした。

雄の無毒性量は60mg/kg/週で、雌ならびに雌雄受胎及び胚-胎児生存における無影響量は60mg/kg/週以上でした。

<マウスにおけるBB5.1mAbの胚-胎児発生に関する試験>^{9, 39)}

胚-胎児の生存率または成長に対する影響は認められませんでした。60mg/kg/週群において、母体毒性及び帝王切開時の所見は認められず、母体毒性及び胚-胎児毒性の無影響量は60mg/kg/週以上でした。

60mg/kg/週群の胎児に、臍帯ヘルニア、網膜形成異常などの胎児軟組織に奇形が認められ、発生毒性の無影響量は30mg/kg/週でした。

(4) 遺伝毒性試験及びがん原性試験

通常使用する動物種(マウス及びラット)由来のC5と交差反応を示さないため、実施しませんでした。

有効成分に関する理化学的知見

一般名

エクリズマブ (遺伝子組換え)

Eculizumab (Genetical Recombination) (JAN)

化学名

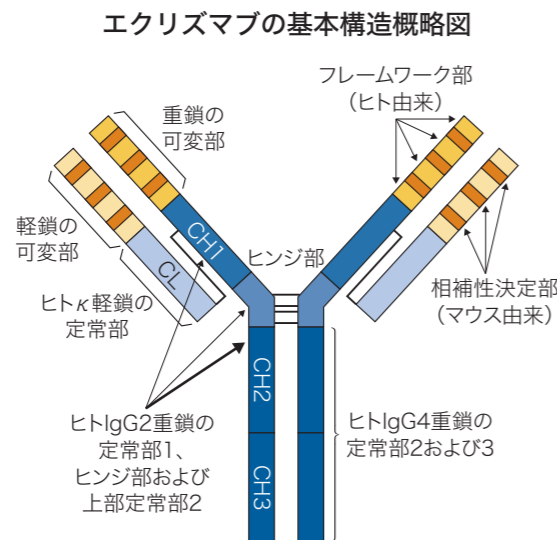
本質：エクリズマブは、遺伝子組換えヒトモノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト補体C5α鎖抗体の相補性決定部及びヒトフレームワーク部からなる改変部、並びにヒトIgG由来定常部からなる。L鎖の定常部はκ鎖に由来する。また、H鎖定常部のCH1部、ヒンジ部及びCH2部の一部はIgG2(γ2鎖)からなり、CH2部の残り及びCH3部はIgG4(γ4鎖)からなる。エクリズマブは、マウス骨髓腫(NS0)細胞により産生される。エクリズマブは、448個のアミノ酸残基からなるH鎖2分子及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖2分子で構成される糖タンパク質(分子量：約145,235)である。

分子式

H鎖の分子式=C₂₂₀₅H₃₃₇₈N₅₇₆O₆₈₃S₁₉ (完全型)

L鎖の分子式=C₁₀₁₆H₁₅₈₃N₂₇₁O₃₃₄S₆ (完全型)

エクリズマブの分子式=C₆₄₄₂H₉₉₁₀N₁₆₉₄O₂₀₃₄S₅₀



製剤学的事項⁴⁰⁾

製剤の安定性

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℃	遮光	30mL ガラスバイアル 正立及び倒立	36ヵ月	36ヵ月まで規格内	
加速試験	20～25℃ 及び 23～27℃	遮光	30mL ガラスバイアル 倒立	12ヵ月	経時変化が認められ、 6ヵ月間以降では 一部の試験項目で 規格値を逸脱した	
苛酷試験	高温	30～35℃ 及び 35～39℃	遮光	30mL ガラスバイアル 正立	いずれも72時間	72時間まで規格内
	低温	-2.5～0.7℃	遮光	30mL ガラスバイアル 正立	7日間	7日間まで規格内
	温度サイクル	2～25℃	遮光	30mL ガラスバイアル 倒立	20～25℃(2日間) →2～8℃(2～3日間) を3サイクル	保存期間中は規格内
		2～38℃	遮光	30mL ガラスバイアル 倒立	34～38℃(2日間) →2～8℃(2～3日間) を3サイクル	保存期間中は規格内
		-25～25℃	遮光	30mL ガラスバイアル 倒立	-10～-25℃(2日間) →20～25℃(24時間) を3サイクル	保存期間中は規格内
	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ヵ月間分 及び窓際太陽光 4日間分に相当	サイズ除クロマト 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
				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、規格内
振動	2～8℃	遮光	30mL ガラスバイアル 倒立	7日間	7日間まで規格内	

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

取扱上の注意 / 包装

取扱上の注意

取扱い上の注意：外箱開封後は遮光して保存すること。

貯 法：凍結を避け、2～8℃で保存

有効期間：30カ月

包装

ソリリス®点滴静注300mg 30mL [1バイアル]

関連情報

承認番号：22200AMX00316000

製造販売承認年月日：2010年4月16日

効能又は効果の追加承認年月日：

- ・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

国際誕生年月日：2007年3月16日(米国)

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

承認条件：

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。

主要文献

〈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。

保険給付上の注意：特になし

再審査期間満了年月：

- ・発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制：2010年4月16日～2020年4月15日(10年)
- ・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～2019年7月12日(5年10か月)
- ・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～2027年12月24日(10年)
- ・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～2029年11月21日(10年)

- 1) Yamashina M, et al. *N Engl J Med* 1990; 323: 1184-1189
- 2) Motoyama N, et al. *Eur J Immunol* 1992; 22: 2669-2673
- 3) Hill A, et al. *Blood* 2006; 108: Abstract 985
- 4) Parker C, et al. *Blood* 2005; 106: 3699-3709
- 5) Caprioli J, et al. *Blood* 2006; 108: 1267-1279
- 6) Jin F, et al. *Hum Immunol* 2005; 66: 403-410
- 7) Wang W, et al. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 84: 548-558
- 8) Fitzpatrick AM, et al. *J Peripher Nerv Syst* 2011; 16: 84-91
- 9) 社内資料：マウスにおける胚-胎児発生に関する試験(承認時評価資料)
- 10) 社内資料：国内第Ⅱ相臨床試験(C07-001)(承認時評価資料)
- 11) Hillmen P, et al. *N Engl J Med* 2006; 355: 1233-1243(承認時評価資料)
- 12) Brodsky RA, et al. *Blood* 2008; 111: 1840-1847(承認時評価資料)
- 13) Hillmen P, et al. *Blood* 2007; 110: 4123-4128(承認時評価資料)
- 14) Hillmen P, et al. *Br J Haematol* 2013;162: 62-73
- 15) 社内資料：国内第Ⅱ相臨床試験(C11-005J)(承認時評価資料)
- 16) Legendre CM, et al. *N Engl J Med* 2013; 368: 2169-2181
- 17) 社内資料：海外臨床試験(C08-002)(承認時評価資料)
- 18) 社内資料：海外臨床試験(C08-003)(承認時評価資料)
- 19) 社内資料：海外レトロスペクティブ試験(C09-001)(承認時評価資料)
- 20) 社内資料：海外第Ⅱ相臨床試験(C08-001)(承認時評価資料)
- 21) 社内資料：第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較臨床試験(ECU-MG-301)(承認時評価資料)
- 22) Howard JF Jr, et al. *Lancet Neurol* 2017; 16: 976-986
- 23) 社内資料：第Ⅲ相ECU-MG-301 継続試験(ECU-MG-302)(承認時評価資料)
- 24) 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)(承認時評価資料)
- 25) Pittock SJ, et al. *N Engl J Med* 2019; 381: 614-625
- 26) 社内資料：第Ⅲ相ECU-NMO-301 継続試験(ECU-NMO-302)(承認時評価資料)
- 27) 社内資料：臨床薬理試験(C11-005J)
- 28) Lobo ED, et al. *J Pharm Sci* 2004; 93: 2645-2668
- 29) Firan M, et al. *Int Immunol* 2001; 13: 993-1002
- 30) 社内資料：aHUSにおける遊離C5濃度測定に関する試験
- 31) 社内資料：NMOSDにおける遊離C5濃度測定に関する試験
- 32) Holguin MH, et al. *J Clin Invest* 1989; 84: 7-17
- 33) Rollins SA and Sims PJ. *J Immunol* 1990; 144: 3478-3483
- 34) 社内資料：溶血性試験(2010年4月16日承認、CTD2.6.2.2)
- 35) 社内資料：h5G1.1 G4 amAbのC5a産生に対する阻害効果
- 36) 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)
- 37) 社内資料：反復投与毒性試験(2010年4月16日承認、CTD2.6.6.3)
- 38) 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)
- 39) 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)
- 40) 社内資料：製剤の安定性
- 41) Kanakura Y, et al. *Int J Hematol* 2011; 93: 36-46

製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)

製造販売元

アレクシオンファーマ合同会社

〒108-0023 東京都港区芝浦3丁目1番1号
田町ステーションタワー N

製造販売元【文献請求先及び問い合わせ先】

アレクシオンファーマ合同会社

メディカル インフォメーション センター

フリーダイヤル：0120-577-657

受付時間：9：00～18：00（土、日、祝日及び当社休業日を除く）

[お問い合わせ先]

アレクシオンファーマ合同会社

メディカル インフォメーション センター

フリーダイヤル:0120-577-657

受付時間:9:00~18:00(土、日、祝日及び当社休業日を除く)

ソリス[®]
(エクリズマブ)

SOL001 (5)-2201
2022年1月作成