

医薬品リスク管理計画
(RMP)

本資料はRMPの一環として位置付けられた資料です

エジアイモ[®]を適正に使用いただくにあたって
—髄膜炎菌感染症・重篤な感染症のリスク管理について—

抗補体(C1s)モノクローナル抗体

薬価基準収載

エジアイモ[®] 点滴静注1.1gEnjaymo[®] for I.V. infusion ステムリマブ(遺伝子組換え)製剤

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 本剤は古典的補体経路を阻害するため、髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌等の莢膜形成細菌による重篤な感染症を発症することがあり、特に髄膜炎菌感染症は急激に重症化し、死亡に至るおそれもあるため、以下の点に十分注意すること。[5.、9.1.1、9.1.2、11.1.1、11.1.2 参照]
 - 1.1.1 本剤の投与に際しては、髄膜炎菌等による感染症の初期徴候(発熱、頭痛、項部硬直等)に注意して観察を十分に行い、髄膜炎菌等の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 原則、本剤投与前に髄膜炎菌及び肺炎球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 髄膜炎菌等の感染症のリスクについて患者に説明し、感染症の初期徴候を確実に理解させ、感染症に関連する症状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、寒冷凝集素症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回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。[5. 参照]

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

エジアイモ[®]電子添文 2023年6月作成(第4版)

CONTENTS

1. はじめに—エジアイモの投与対象患者について—	2
2. CADの病態とエジアイモの作用機序	3
3. エジアイモによる髄膜炎菌感染症を含む重篤な感染症のリスクについて	4
4. エジアイモの投与にあたって	
—髄膜炎菌感染症・重篤な感染症のリスク管理のために必要なステップ—	5
5. エジアイモ投与開始時・投与中の注意点	
(1) ワクチン接種について	7
(2) 感染症について	8

1. はじめに

—エジアイモの投与対象患者について—

寒冷凝集素症 (CAD) は自己抗体の一種である寒冷凝集素 (冷式抗体) により溶血性貧血を呈する、希少血液疾患の一つです。CAD では、寒冷凝集素が体幹部よりも低温を示す体の末端部で活性化し、赤血球凝集を生じた後、古典的補体経路の活性化により溶血をきたします。

エジアイモ® (スチムリマブ) は、古典的補体経路に特異的なセリンプロテアーゼである C1s (補体タンパク C1 のサブコンポーネント) を阻害することにより、古典的補体経路の活性化を抑制し、CAD における溶血を抑制します。一方、補体は感染防御に関与しているため、本剤の使用にあたっては髄膜炎菌感染症を含む重篤な感染症について留意する必要があります。そのため、本書では、髄膜炎菌感染症を含む重篤な感染症のリスク管理を中心に解説しました。

エジアイモの投与にあたっては、最新の電子添文及び本書をよくお読みいただいた上で、適正に使用いただきますようお願いいたします。

CAD : cold agglutinin disease

■エジアイモの投与に関して事前にご確認いただきたいポイント

- ✓ **本剤は古典的補体経路を阻害するため、髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌等の莢膜形成細菌による重篤な感染症を発症することがあります。**
特に髄膜炎菌感染症は急激に重症化し、死亡に至るおそれもあるため、髄膜炎菌感染症を含む重篤な感染症のリスク (p4 参照) や、ワクチン接種 (p7 参照) についてご確認の上、本剤投与の是非を慎重に検討し、適切な対象患者に使用してください。
- ✓ **本剤は、緊急時に十分措置ができる医療施設及び医師のもとで、又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のもとで投与してください。**
- ✓ **本剤は、寒冷凝集素症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回ると判断される場合にのみ投与してください。**
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してください。
投与にあたってのステップは p5 をご参照ください。

エジアイモ®電子添文「1.警告」、「9.特定の背景を有する患者に関する注意」より一部内容を抜粋

■感染症に関する注意点

次の患者には投与しないでください (投与禁忌です)。
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ります)。

次の患者に投与する際は注意してください。

- ・ 髄膜炎菌感染症の既往のある者：髄膜炎菌感染症に罹患しやすくなるおそれがあります。
- ・ 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) による感染症が悪化するおそれがあります。

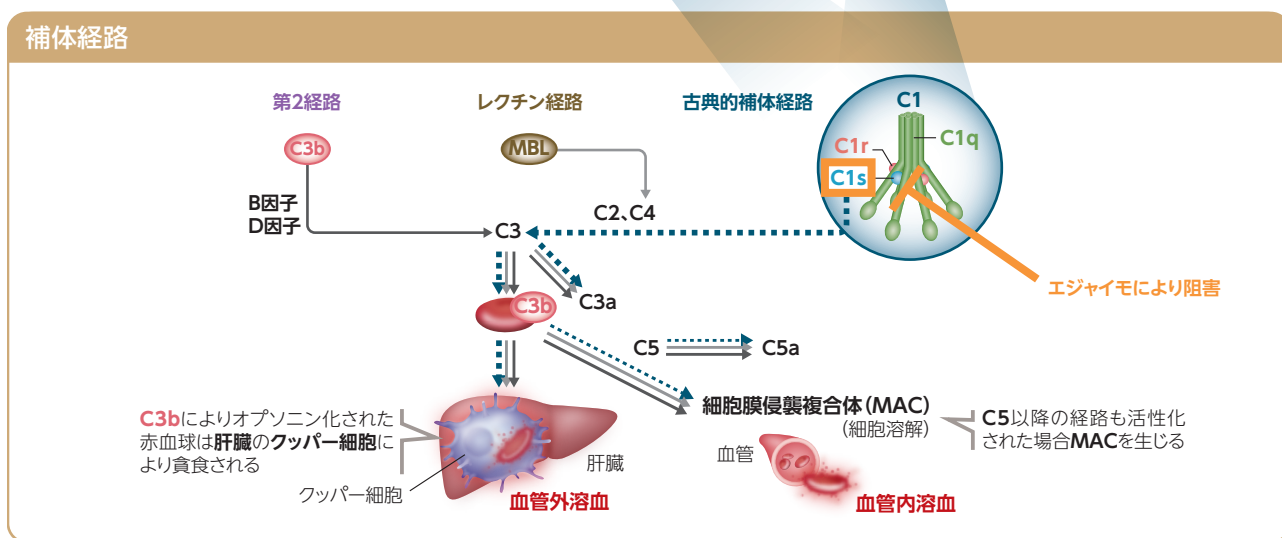
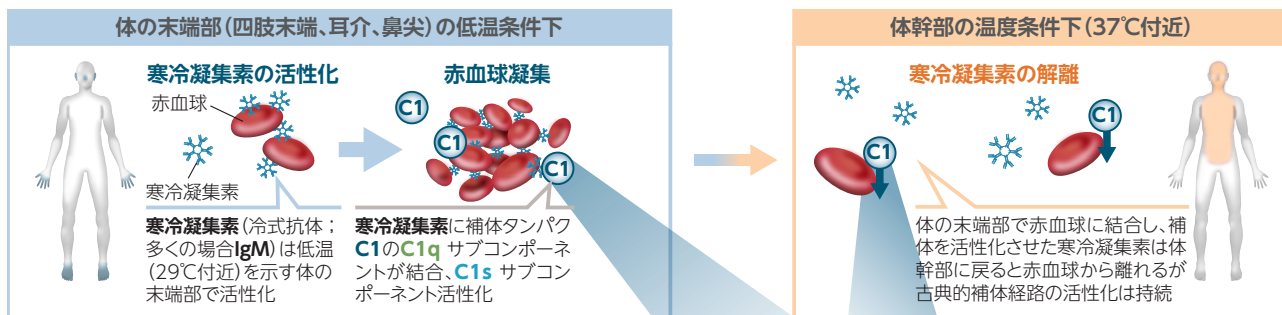
エジアイモ®電子添文「2.禁忌」、「9.特定の背景を有する患者に関する注意」より一部内容を抜粋

2. CADの病態とエジアイモの作用機序

エジアイモは、以下に示す通り、古典的補体経路の活性を阻害することにより、寒冷凝集素症における溶血を抑制します。

■CADの病態とエジアイモの作用機序

監修：大阪大学大学院 医学系研究科 血液・腫瘍内科学 助教(学部内講師) 植田 康敬 先生



MBL : mannose-binding lectin
MAC : membrane-attack complex

CADにおける赤血球凝集

CADでは体幹部よりも低温を示す体の末端部で寒冷凝集素が活性化し、赤血球凝集を生じます¹⁾。これにより血流が障害され(末梢循環障害)、四肢末端の痛みと変色(先端チアノーゼ)をきたします¹⁾。

CADにおける溶血

CADでは寒冷凝集素に補体タンパクC1のC1qサブコンポーネントが結合することにより、古典的補体経路の活性化が開始されます¹⁾。するとC1qに結合しているC1sサブコンポーネントが活性化してC4及びC2を分解し、これらの分解産物で形成された転換酵素がC3をC3aとC3bに分解します¹⁾。C3bが沈着しオプソニン化された赤血球は、主に肝臓のクッパー細胞により貪食され、血管外溶血を引き起こします¹⁾。CADにおける溶血はこのC3bを介した血管外溶血が主であるという報告もあります¹⁾。また、補体が最後まで活性化されて形成される細胞膜侵襲複合体(MAC)によって赤血球膜が破裂し、血管内溶血が生じると考えられています¹⁾。

エジアイモの作用機序

エジアイモはC1sサブコンポーネントを阻害することにより、C4の開裂を阻害して、この古典的補体経路を介した溶血を抑制します。

1) 自己免疫性溶血性貧血診療の参照ガイド 令和4年度改訂版. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 特発性造血障害に関する調査研究班

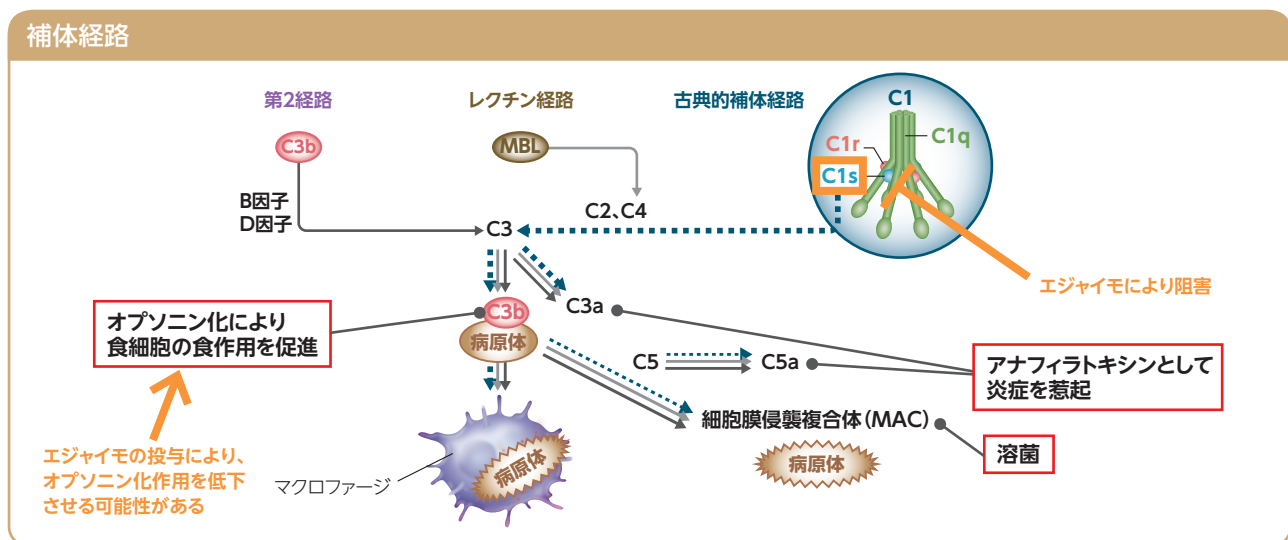
3. エジャイモによる髄膜炎菌感染症を含む重篤な感染症のリスクについて

補体は、古典的補体経路、第2経路、レクチン経路の3つの活性化経路のうち、いずれの経路が活性化されても、C3bによるオプソニン化や、C5以降の後期経路の活性化によって生じたMACによる溶菌作用により、病原微生物の排除に働きます²⁾。補体欠損症では、髄膜炎菌や肺炎球菌などの莢膜を有する細菌による感染症に罹患しやすいことが報告されています²⁾。

エジャイモはC1sを阻害することにより、3つの活性化経路のうちの一つ、古典的補体経路の活性を阻害します。そのため、エジャイモは古典的補体経路の活性化に由来するC3bを介したオプソニン化作用を低下させる可能性があることから、髄膜炎菌、肺炎球菌及びインフルエンザ菌をはじめとする莢膜形成細菌等による重篤な感染症が発症しやすくなると考えられます。

寒冷凝集素症患者を対象とした臨床試験では、エジャイモの投与により重篤な感染症が報告されています。

■ 感染症における補体の役割とエジャイモの作用点



■ エジャイモの臨床試験における感染症に関連した安全性情報

非盲検・単群の国際共同第Ⅲ相臨床試験 Cardinal Study (BIVV009-03試験) Part A³⁾の安全性評価対象24例(日本人3例を含む寒冷凝集素症患者)及び海外第Ⅰ相試験(BIVV009-01試験) Part E⁴⁾の対象4例[過去にエジャイモの臨床試験又は指定患者プログラム(named patient program: NPP)でエジャイモによる治療効果が認められた寒冷凝集素症患者]の2019年7月11日のデータカットオフ時点において、髄膜炎菌感染症の報告はありませんでした。*

重篤な感染症は寒冷凝集素症患者の17.6%(6/34例)に認められました。その内訳は、丹毒、大腸菌性敗血症、肺炎、肺敗血症、気道感染、レンサ球菌性敗血症、尿路感染、ウイルス感染、ブドウ球菌性創感染でした。これらの症例において、得られている情報からは重篤な感染症とエジャイモの因果関係を確認するには不十分でした。

重篤な感染症を発現した患者は、高齢者や、併存疾患を多数もつ患者であり、また多くが免疫調節療法を含む感染症に関する根本的な危険因子をもつ患者でした。

*: エジャイモの臨床試験においては、各地域における補体欠損患者に対するワクチン接種のガイドラインに基づき、髄膜炎菌、肺炎球菌及びインフルエンザ菌b型に対するワクチン接種を必須とした(本邦においては、インフルエンザ菌b型に対する推奨されているワクチンの適応年齢は5歳未満であることから、ワクチンの接種を不要とした)。

2) 西坂浩明, 堀内孝彦: 補体への招待(大井洋之ほか編). メジカルビュー社: 2011; P130-138

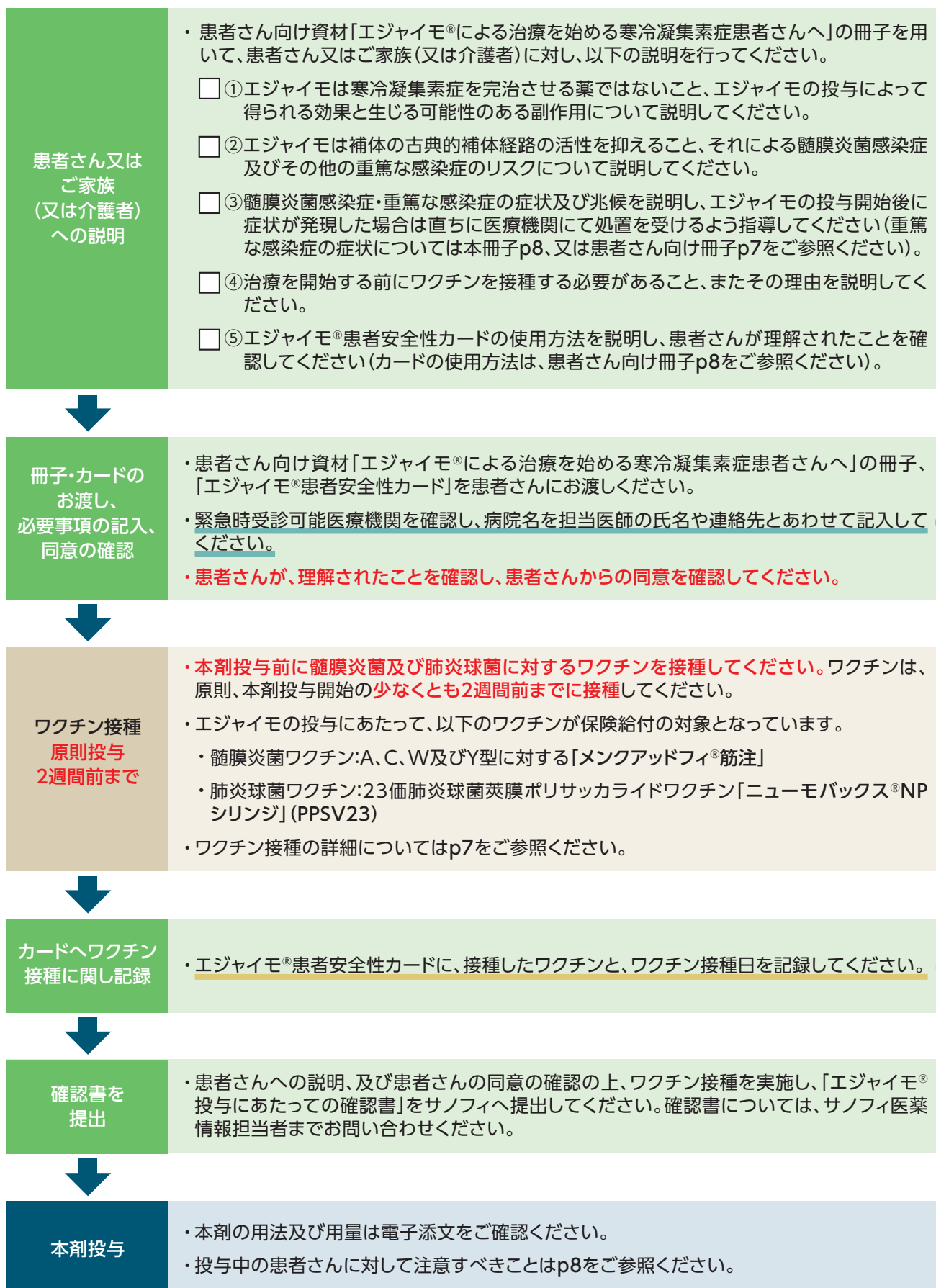
3) 社内資料: 国際共同第Ⅲ相臨床試験Cardinal Study (BIVV009-03試験) Part A(承認時評価資料)

4) 社内資料: 海外第Ⅰ相臨床試験BIVV009-01試験 Part E

4. エジアイモの投与にあたって

—髄膜炎菌感染症・重篤な感染症のリスク管理のために必要なステップ—

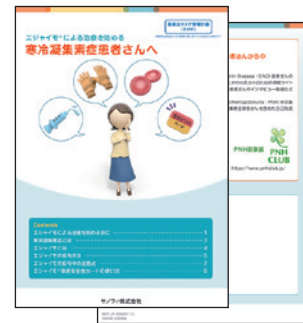
エジアイモの投与を安全に開始するために、次のステップをご確認ください。



エジャイモを投与する患者さんにお渡しする資料

■エジャイモ®による治療を始める寒冷凝集素症患者さんへ

エジャイモを投与する患者さん向けに、寒冷凝集素症の病態、エジャイモの作用機序及び投与中の注意点について解説している冊子です。エジャイモの投与を始める際によくお読みいただくようご指導ください。



■エジャイモ®患者安全性カード

クレジットカードサイズ(三つ折り)のカードです。患者名、寒冷凝集素症の治療病院、担当医師名、緊急時受診可能病院などの必要事項を記入してください。ワクチン接種後は、ワクチン接種日を医療従事者が記入してください。常に携帯して、注意すべき症状が認められた場合には医療機関に提示するようご指導ください。

内側

外側

エジャイモ®患者安全性カード

医師向け情報

! この患者様は、エジャイモ®(スチムリマブ)が処方されており、髄膜炎菌や肺炎球菌などの莢膜形成菌及び一般的な感染症の発症リスクが増加しています。

- 髄膜炎菌感染症は早期の認識及び抗菌薬の治療が行われないと致命的あるいは死亡に至ることがあります。
- 髄膜炎菌感染症や肺炎球菌感染症等の感染症が疑われる場合あるいは否定できない場合には、抗菌薬の投与等の適切な治療を直ちに開始してください。詳しい治療法に関する情報は、最新のガイドラインを参照ください(「細菌性髄膜炎診療ガイドライン」等)。
- 緊急で診察した場合は、エジャイモ®治療病院の担当医師に連絡してください。

感染症の予防のため、ワクチンの接種が必要です。接種したワクチンを下表に記録してください(医師記入)。

ワクチンの種類(接種ワクチンに○をしてください)	接種日
髄膜炎菌ワクチン・肺炎球菌ワクチン・その他()	年 月 日
髄膜炎菌ワクチン・肺炎球菌ワクチン・その他()	年 月 日
髄膜炎菌ワクチン・肺炎球菌ワクチン・その他()	年 月 日
髄膜炎菌ワクチン・肺炎球菌ワクチン・その他()	年 月 日

最新のガイドラインを参照し、必要に応じてワクチンを追加接種してください。

患者名: _____

エジャイモ®治療(かかりつけ)病院: _____

担当医師: _____

電話及びメール: _____

緊急時受診可能医療機関

病院名*: _____

連絡先医師名: _____ 電話: _____

*緊急時受診可能病院をあらかじめ担当医師と相談してください。

RMP **サノフィ株式会社** PV.EJM.RMP.21.014
2022年6月作成

ワクチン接種歴記入欄

病院情報記入欄

エジャイモ®患者安全性カード

! このカードには、エジャイモ®治療を受けている患者様に重要な安全性情報が記載されています。このカードを常に携帯してください。

! 感染症の症状がみられるものの、担当医師または緊急時受診可能医療機関と連絡が取れない場合、すぐに救急車を呼び、エジャイモ®を投与していることを伝え、このカードを救命救急士、救命救急室のスタッフに提示してください。

裏面もご参照いただき、必要事項を記入してください。

本剤治療により、患者様に自然に備わっている感染症に対する抵抗性が低下することがあります。また、髄膜炎菌や肺炎球菌に対するワクチンを接種していたとしても感染症を予防できない場合があります。特に髄膜炎菌感染症の場合は、髄膜炎または敗血症を発症し、急激に重症化し死亡に至ることがあるため、緊急の治療が必要です。

下記の症状のうち、1つでも該当する症状があった場合は、軽度な場合であっても、緊急時に受診可能な医療機関にご連絡ください。

髄膜炎菌感染症・重篤な感染症が疑われる注意が必要な症状

- 吐き気や嘔吐を伴う頭痛
- 首または背中がこわばる頭痛
- 発熱を伴う頭痛
- 発熱
- 寒気

他の症状を併発しない場合もご注意ください

- 発熱と発疹が併発する症状
- インフルエンザのような症状を伴う筋肉痛
- 錯乱(感情や思考が混乱する症状)
- 光に対して目が敏感になる症状
- 咳・呼吸困難

5. エジアイモ投与開始時・投与中の注意点

(1) ワクチン接種について

① エジアイモ投与開始前

- ✓ 原則として、本剤投与前に髄膜炎菌及び肺炎球菌に対するワクチンを接種してください。
- ✓ ワクチンを接種した記録をエジアイモ[®]患者安全性カードにも記録して、適切なタイミングにて追加接種を考慮してください。
- ✓ ワクチンは、本剤投与開始の少なくとも2週間前までに接種してください。
 - ・髄膜炎菌ワクチン:A、C、W及びY型に対する「メンクアッドフィ[®]筋注」
 - ・肺炎球菌ワクチン:23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン「ニューモボックス[®]NPシリンジ」(PPSV23)
- ✓ なお、ワクチンを接種しても、感染症を完全に予防できるわけではありません。

■参考：免疫抑制状態の患者に対する髄膜炎菌ワクチン接種について

- 髄膜炎菌ワクチン(ACWY型)は、免疫抑制状態の患者さんに対しては、8週以上間隔をあけて2回接種することがガイドラインで推奨されています¹⁾。

② エジアイモ投与中

- ✓ 最新のガイドラインを参照し、必要に応じてワクチンを追加接種してください。
- ✓ 追加接種をした際は、ワクチンの接種の記録をエジアイモ[®]患者安全性カード(p6参照)にも記録してください。

■参考：髄膜炎菌ワクチン・肺炎球菌ワクチンの追加接種について

- 髄膜炎菌ワクチンは、5年ごとを目安に追加接種することがガイドラインで推奨されています¹⁾。
- 肺炎球菌ワクチン再接種問題検討委員会によると、23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン(PPSV23)の再接種による臨床的な有効性のエビデンスは明確になっていませんが、症例によっては追加接種を繰り返すことを考慮してもよいと考えられ、初回接種から5年以上経過した者をPPSV23の接種の対象者とする記載されています(注釈：なお、脾摘患者、脾機能不全の小児及び成人に対して初回接種から5年以上経過している場合接種対象者に含める)²⁾。

1) 医療関係者のためのワクチンガイドライン 第3版. 一般社団法人 日本環境感染学会 ワクチン委員会

2) 肺炎球菌ワクチン再接種のガイダンス改訂版2017. 一般社団法人日本感染症学会 肺炎球菌ワクチン再接種問題検討委員会

(2) 感染症について

- ✓ 髄膜炎、敗血症、肺炎などの感染症の初期の兆候と症状について患者を注意深く観察し、感染症が疑われる場合は直ちに診察し、抗菌剤の投与等の適切な処置を行ってください。
- ✓ 患者さんに対し、感染症があると疑われる場合や、以下の症状を発症した場合は、直ちに医師の診察を受けるように指示してください。

■ 髄膜炎感染症・重篤な感染症が疑われる注意が必要な症状

下記の症状が発症した場合は直ちに医師の診察を受けるよう指示してください。
また、医師の診察の際はエジャイモの投与を受けていることを伝えるよう指示してください。

<髄膜炎菌感染症・重篤な感染症が疑われる注意が必要な症状>

1. 吐き気や嘔吐を伴う頭痛
 2. 首または背中がこわばる頭痛
 3. 発熱を伴う頭痛
 4. 発熱
 5. 寒気
 6. 発熱と発疹が併発する症状
 7. インフルエンザのような症状を伴う筋肉痛
 8. 錯乱(感情や思考が混乱する症状)
 9. 光に対して目が敏感になる症状
 10. 咳・呼吸困難
4. 発熱 } 他の症状を併発しない場合もご注意ください
5. 寒気 }

- ✓ エジャイモにより治療を継続している間は、継続的に、感染症についての注意や、エジャイモ®患者安全性カード(p6参照)の携帯・使用方法、感染症の初期症状等について確認してください。
- ✓ 本剤投与に伴う感染症の発症予防のための抗生物質使用に関するベネフィット・リスクは確立していません。

専用アプリ「添文ナビ®」で読み取るによりPMDAホームページに掲載された添付文書、電子化された本資料をご覧ください。紙媒体でご入用の場合には、当社医薬情報担当者又は下記問い合わせ先までご連絡くださいますようお願い申し上げます。



(01)14987199324595



【紙媒体の添付文書請求先】

サノフィ株式会社
カスタマー・サポート・センター（フリーダイヤル0120-852-297）
[受付時間] 月～金 8:45～18:00（祝日・会社休日を除く）



電子化された添付文書を閲覧する

➡専用アプリ「添文ナビ®」を利用する

STEP /
1

専用アプリを
ダウンロードする



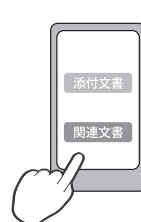
STEP /
2

GS1バーコードを
読み取る



STEP /
3

閲覧したい情報を
選ぶ



製造販売元：サノフィ株式会社

〒163-1488
東京都新宿区西新宿三丁目20番2号