

適正使用ガイド

全身型重症筋無力症（全身型MG）

視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）

抗補体（C5）モノクローナル抗体製剤 薬価基準収載

ソリス[®] 点滴静注 300mg
(エクリズマブ)

一般名：エクリズマブ(遺伝子組換え)

生物由来製品・劇薬・処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)

1. 警告

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

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

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

CONTENTS

■ はじめに	1
■ ソリリス® について	2
■ 髄膜炎菌感染症について	4
1. ソリリス® による髄膜炎菌感染症のリスクについて	4
2. 髄膜炎菌感染症の発現状況について	4
3. 髄膜炎菌感染症の初期症状について	11
4. 髄膜炎菌感染症のリスク管理について	12
5. 髄膜炎菌感染症を発症した場合の治療方法について	13
■ その他の安全性について	14
• 髄膜炎菌感染症（敗血症を含む）	14
• 髄膜炎菌感染症以外の感染症	14
• Infusion reaction	14
■ ソリリス® の投与にあたって	15
■ 効能・効果及び投与対象患者について	17
• 効能又は効果（抜粋）	17
• 用法及び用量（抜粋）	19
• 投与スケジュール	21
• 投与に際しての留意事項	24
• 相互作用	25
■ 臨床試験成績	26
1. 全身型MG	
(1) 成人	
• 第Ⅲ相国際共同臨床試験 [ECU-MG-301 試験 (REGAIN 試験)] (無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相並行群間多施設共同試験)	26
• 第Ⅲ相国際共同臨床試験 [ECU-MG-302 試験 (REGAIN 継続試験)] (非盲検多施設共同試験)	39
(2) 小児	
• 第Ⅲ相国際共同臨床試験 (ECU-MG-303 試験) (非盲検単群多施設共同試験)	42
2. NMOSD	
• 第Ⅲ相国際共同臨床試験 [ECU-NMO-301 試験 (PREVENT 試験)] (多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験)	50
• 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)] (多施設共同非盲検非対照試験)	59
■ Drug Information	66

はじめに

重症筋無力症 (myasthenia gravis : 以下、MG) は、自己抗体である抗アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体の発現を主な原因とする稀な後天性の自己免疫疾患です。MG では、抗AChR抗体が神経筋接合部のAChRに結合することで、アセチルコリンの結合を介した神経伝達が阻害され、筋力低下が生じます。この過程では、神経筋接合部で生じる終末補体活性化を介した細胞傷害と炎症反応が中心的な役割を果たすと考えられています。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、全身型MGの治療薬として2014年6月に米国、2014年7月に欧州、2014年12月に日本で希少疾病用医薬品指定を取得し、全身型MGの治療の適応症として2017年10月に米国、2017年8月に欧州で承認されました。日本では2017年12月に承認され、2023年8月に小児に対する用法及び用量の追加に係る製造販売承認事項一部変更の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 disorders : 以下、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炎症性自己免疫疾患です。NMOSDは、血清中の抗アクアポリン4 (AQP4) 抗体が中樞神経のアストロサイト表面に高発現しているAQP4に結合することで引き起こされる補体依存性の細胞障害が主体と考えられています。ソリリス®は、NMOSDの治療薬として2013年6月に米国、2013年8月に欧州、2014年11月に日本で希少疾病用医薬品指定を取得し、NMOSDの治療の適応症として2019年6月に米国、2019年8月に欧州で承認され、日本では2019年11月に効能又は効果、用法及び用量が追加承認されました。

ソリリス®は現在、発作性夜間ヘモグロビン尿症 (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria : 以下、PNH) の適応として50カ国以上、非典型溶血性尿毒症症候群 (atypical hemolytic uremic syndrome : 以下、aHUS) の適応として50カ国以上、難治性全身型MG又は全身型MGの適応として40カ国以上、NMOSDの適応として40カ国以上で製造販売承認を取得しています (2022年12月時点)。

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

はじめに

ソリリス®について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

ソリリス®の投与
にあたって

効能・効果及び
投与対象患者について

1. 臨床試験成績
全身型MG

2. 臨床試験成績
NMOSD

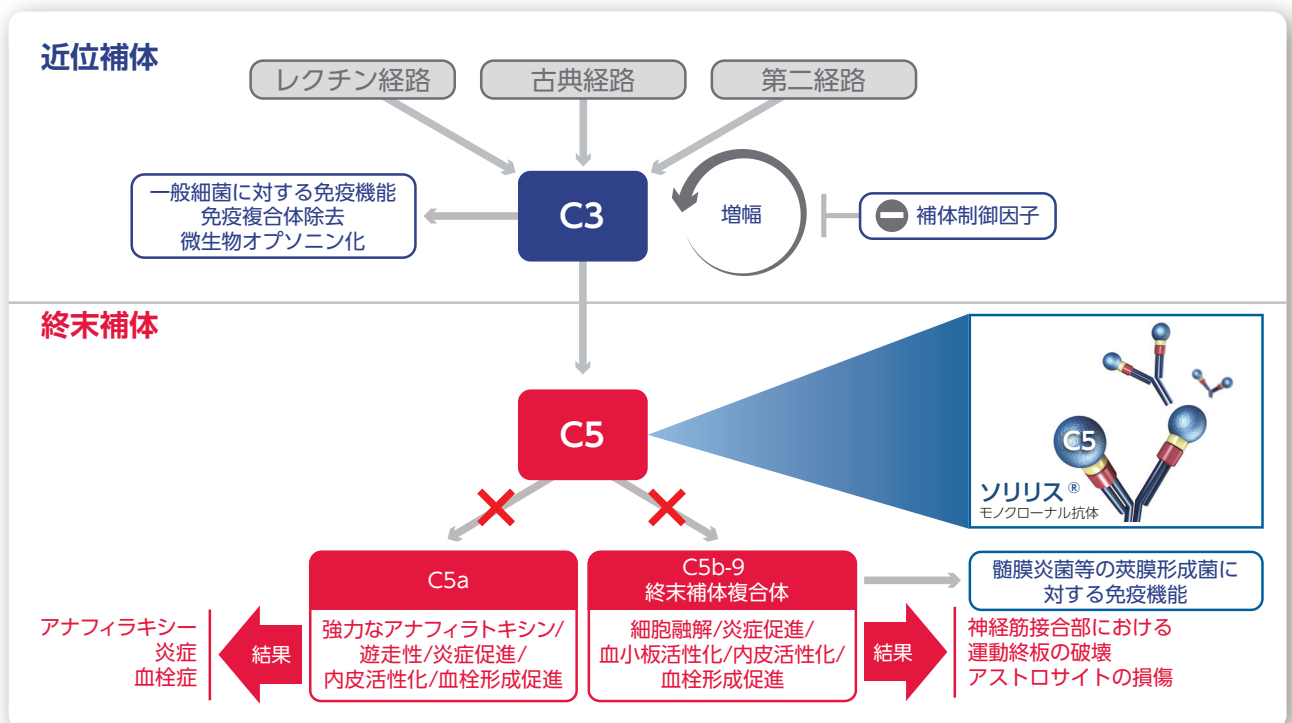
ソリリス[®] について

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

ソリリス[®]の有効成分であるエクリズマブは、補体タンパク質C5に対して高い親和性かつ特異的に結合する終末補体阻害剤で、C5からC5a及びC5bへの開裂を阻害し、終末補体複合体C5b-9産生を抑制することにより、全身型MG患者における終末補体介在性の神経筋伝達障害を、NMOSD患者における終末補体介在性のアストロサイトの損傷と、それに続く細胞傷害作用を抑制します。なお、C5の開裂によるC5a及びC5b-9の産生を阻害しても、C3を介したオプソニン化及び免疫複合体のクリアランスによる免疫保護機能及び免疫制御機能は保持されと考えられます。

ソリリス[®]の作用機序を図1~3に示します。

図1：ソリリス[®]は補体介在性の障害を阻害する



はじめに

ソリリス[®]について

髄膜炎菌感染症

その他の安全性

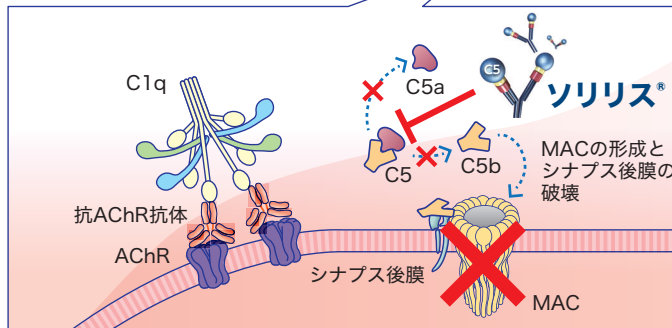
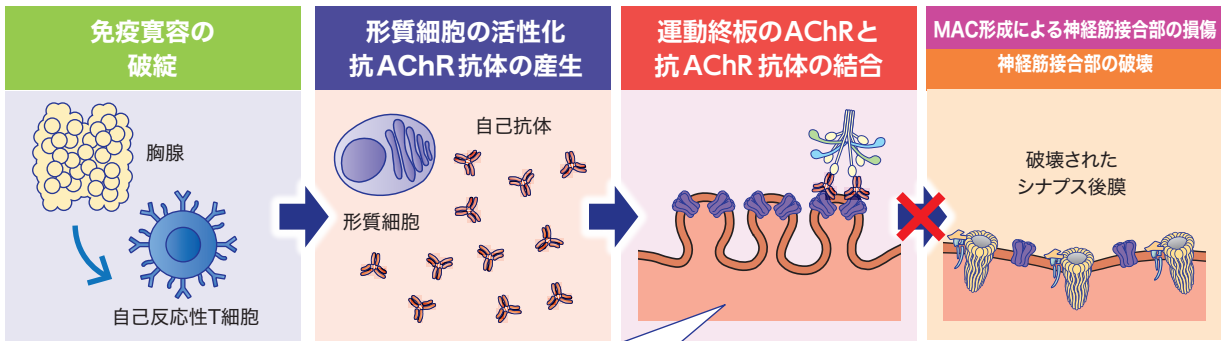
ソリリス[®]の投与にあたって

効能効果及び
投与対象患者について

1. 臨床試験成績
全身型MG

2. 臨床試験成績
NMOSD

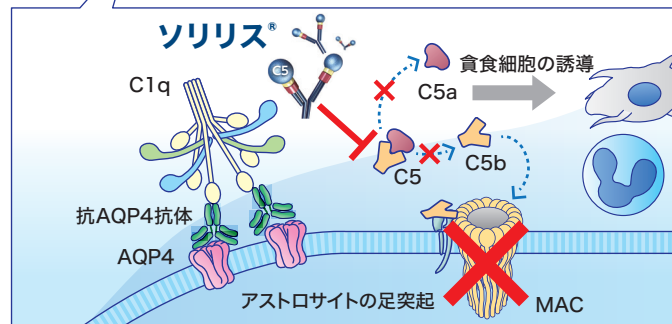
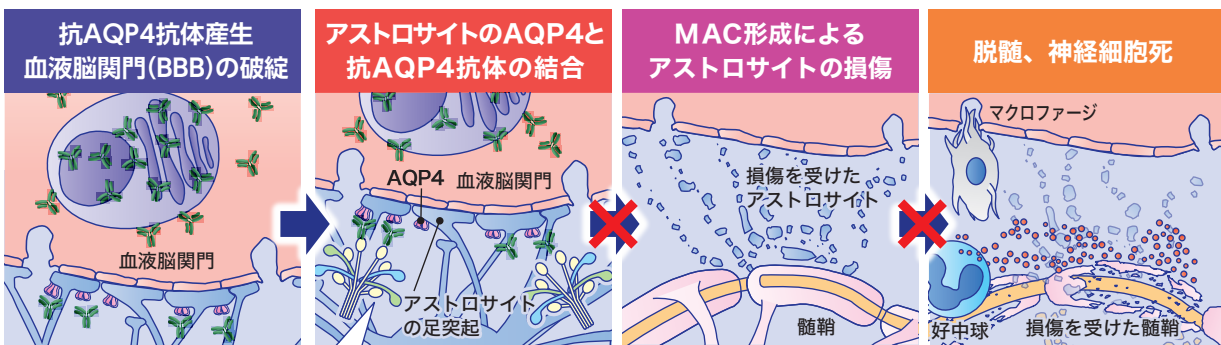
図2：ソリス®は全身型MG患者において神経筋接合部の補体介在性の膜破壊を阻止する



Conti-Fine BM, et al. J Clin Invest 2006; 116: 2843-2854.
Meltzer N, et al. J Neurol 2016; 263: 1473-1494. を参考に作成

AChR：アセチルコリン受容体、MAC：終末補体複合体

図3：ソリス®はNMOSD患者において終末補体複合体の生成を阻害する



Pittock SJ, et al. Ann N Y Acad Sci 2016; 1366: 20-39.
[利益相反：本論文の著者にAlexion Pharmaceuticals, Inc.により資金提供されている者、アドバイザーをしている者が含まれる]
Weinschenker BG, et al. Mayo Clin Proc 2017; 92: 663-679.
[利益相反：本論文はAlexion Pharmaceuticals, Inc.の資金提供のもと執筆された]
Papadopoulos MC, et al. Nat Rev Neurol 2014; 10: 493-506. を参考に作成

AQP4：アクアポリン4、MAC：終末補体複合体

はじめに

ソリス®について

髄膜炎菌感染症について

その他の安全性について

ソリス®の投与にあたって

投与対象患者について

1. 臨床試験成績
全身型MG

2. 臨床試験成績
NMOSD

髄膜炎菌感染症について

1. ソリリス®による髄膜炎菌感染症のリスクについて

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

2. 髄膜炎菌感染症の発現状況について

2022年10月1日時点の製造販売後安全性情報では、ソリリス®への曝露は全世界で約78,416.3人年であり、髄膜炎菌感染症は192例/229件報告されています。これは全世界で100人年あたり0.24の報告率となります。

また、これら髄膜炎菌感染症の報告事象名及び血清型の内訳を表1、表2に示します。

表1：製造販売後において報告された髄膜炎菌感染症の内訳 (MedDRA 基本語別)

MedDRA基本語	報告件数
髄膜炎菌性敗血症	86
髄膜炎菌感染	64
髄膜炎菌性髄膜炎	47
髄膜炎菌性菌血症	26
ウォーターハウス・フリーデリクセン症候群	4
髄膜炎菌性脳炎	2
合計	229

表2：製造販売後において報告された髄膜炎菌感染症の血清型内訳

血清型	A	B	C	Y	X	W	E	Z	Y/W	NC	NG	UNK	Total
症例数	1	41	10	18	1	8	3	3	1	1	16	89	192

NC：非莢膜菌、NG：分類不能、UNK：不明/未報告

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

1) 国立感染症研究所ホームページ
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/405-neisseria-meningitidis.html> (2023年7月アクセス)

はじめに

ソリリス®について

髄膜炎菌感染症

その他の安全性

ソリリス®の投与

投与対象患者について

1. 臨床試験成績

2. 臨床試験成績

【参考情報】

《ソリリス®における製造販売後の症例報告（代表例）》

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

国内で報告された髄膜炎菌感染症の症例概要（代表例）を記載します。

症例 ①

● 髄膜炎菌性敗血症（転帰：死亡）	● 原疾患：発作性夜間ヘモグロビン尿症
● 20歳代、女性	● 投与量：600mg/週（1ヵ月） 900mg/2週（4ヵ月）

症例経過	
約4年4ヵ月前	初診。PNH（発作性夜間ヘモグロビン尿症）と診断。経過観察のみ。
約4ヵ月前	妊娠判明。
約2ヵ月前	4価髄膜炎菌ワクチン接種。
本剤投与開始	PNHに対して本剤（600mg、1回/週）の投与開始。
投与33日目	本剤（900mg、1回/2週）に変更。
投与120日目	妊娠40週5日で出産。
投与127日目	本剤投与（900mg）。体温：36.4℃、心拍数：80、血圧：109/66、SpO2：98%。
投与141日目（最終投与日）	投与前、特に自覚症状なし。体温：36.5℃、血圧：94/73。 本剤投与。帰宅時、特に症状の訴えなし。体温：36.4℃、血圧：91/58。 発現時 ：39.5℃の発熱があり。 発現1時間後 ：ロキソニン服用。 発現1.5時間後 ：産科に電話連絡あり。乳房緊満が強度で硬結あり。帰宅してすぐに授乳し、乳房硬結は消失。感冒症状がなく、乳房由来の発熱と考えた。 発現5.5時間後 ：産科に再度電話あり。発汗著明で水分摂取ままならず。発熱が継続し、悪寒、嘔気、手足のしびれ、倦怠感、頑固な頭痛を認めるため救急外来受診を指示。 発現6時間後 ：救急外来受診。 患者安全性カードは提示されず。 受診時は解熱していたが、著明な倦怠感、吐き気、頑固な頭痛、寒気、手足のしびれ感は持続。嘔吐あり。体温：36.3℃、血圧：95/62、SpO2：98%。 産科診察。本剤投与患者であることから、血液内科に引き継ぎ。 発現7時間後 ：水様性嘔吐、悪寒あり。輸液、制吐剤、解熱剤投与。体温：37.5℃。 発現7.5時間後 ：入院。血液培養採取。再び発熱。
直近投与1日後	発現11時間後 ：左下肢の痺れるような強い痛み。 発現12.5時間後 ：左膝に紫斑発見。血圧：67/46。 全身に紫斑を確認。細菌感染による敗血症ショック、播種性血管内凝固症候群（DIC）を疑った。タゾバクタム・ピペラシリン水和物、ノルアドレナリン、ペンタゾシン投与。 発現15.5時間後 ：救急科に応援要請とともに担当医に連絡。ショックに対する治療開始。 発現16.5時間後 ：自発呼吸停止し、蘇生開始。 発現18.5時間後 ：死亡を確認。 発現24時間後 ：血液培養からグラム陰性球菌を検出。 発現26時間後 ：血液培養から髄膜炎菌を検出。髄膜炎菌血清型はY型であった。

はじめに

ソリリス®について

髄膜炎菌感染症

その他の安全性

ソリリス®の投与にあたって

投与対象患者について

1. 臨床試験成績
全身型M/G

2. 臨床試験成績
N/M/O/S/D

髄膜炎菌感染症について

臨床検査値等

臨床検査値	投与127日目	投与141日目 直近投与時	投与141日目 発現6時間後	直近投与1日後
WBC (/μL)	7,020	4,370	3,200	2,300
Neut (%)	65.5	62.8	89.6	74.4
Lymp (%)	28.3	30.4	8.6	22.6
Mono (%)	4.1	5.5	1.5	0.4
Hb (g/dL)	10.4	10.5	10.8	11.4
PLT (/μL)	204,000	248,000	213,000	3,000
LDH (U/L)	270	190	357	275
CRP (mg/dL)	0.4	0.1以下	0.4	5.4
FDP (μg/mL)	8.2	0.9	—	40以上

はじめに

ソリリス®について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

ソリリス®の投与
にあたって

効能効果及び
投与対象患者について

1. 臨床試験成績
全身型MG

2. 臨床試験成績
NMOSD

CH50：血清補体値、CRP：C反応性タンパク、FDP：フィブリンDダイマー、GLU：グルコース、Hb：ヘモグロビン、Ht：ヘマトクリット、LDH：乳酸脱水素酵素、Lymp：リンパ球、Mono：単球、Neut：好中球、PLT：血小板数、RBC：赤血球数、WBC：白血球数

症例 ②

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

症例経過

	髄膜炎菌感染の既往なし。
投与21日前	シクロスポリン (150mg/日) 投与開始。
投与2日前	プレドニゾロン (30mg/日) 投与開始。
本剤開始日	発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) に対し本剤 (600mg、1回/週) の投与開始。
投与4日目	4価髄膜炎菌ワクチン (血清型 A, C, Y 及び W-135) 接種。
投与29日目	本剤 (900mg、1回/2週) の投与へ変更。
日付不明	シクロスポリン (125mg/日)、プレドニゾロン (2.5mg/日) に投与変更。
投与741日目 (最終投与日)	本剤の直近投与 (900mg)
最終投与4日後	シクロスポリン、プレドニゾロン最終投与。 発現時 ：自覚症状として、頭痛、発熱 (40℃ 台)、倦怠感及び手足の筋肉痛を発現。 発現5時間後 ：救急外来 (時間外) 受診。 患者安全性カードは提示されず。 40.6℃ の発熱のほか、右季肋部～胸部にかけて疼痛あり。胸部レントゲン異常なし。 CRP：0.07、WBC：8,900 と細菌感染所見なし。血圧 140 程度。インフルエンザ迅速検査は陰性であったが、患者の職場で流行していたこともあり抗インフルエンザ薬を処方し帰宅。
最終投与5日後	発現13時間後 ：自宅にて腹痛及び嘔吐を認めたため、再度救急外来 (夜間) 受診し、緊急入院。 患者安全性カードを提示。 血液検査では CRP：4.24 程度、WBC：6,200。DIC 所見なし。血圧 90 程度。胸部レントゲン及び心電図は異常なし。インフルエンザ迅速検査陰性。意識清明。補液にて経過観察とした。 発現18時間後 ：血液培養。意識清明。髄膜炎症状 (頂部硬直、羞明等)、点状出血及び発疹等は認められなかった。セフトリアキソン 1g 点滴開始。その後急激に全身状態悪化 (血圧 70 程度)。 発現22時間後 ：CT では肺にすりガラス陰影あり。肺塞栓の所見なし。 発現23時間後 ：メロペネム 0.5g 点滴追加投与。敗血症による腎機能低下が認められた。 発現23.5時間後 ：呼吸停止。挿管し、経皮的心肺補助 (PCPS) 導入。 発現24時間後 ：胸部レントゲンにて急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) 様の異常陰影を認めた。 発現26.5時間後 ：患者死亡。
最終投与8日後	夕方に血液培養結果入手。髄膜炎菌検出。 髄膜炎菌血清型は B 型であった。 最終診断名：侵襲性髄膜炎菌感染 なお、発現時に以下の徴候なし： 低体温・頸部硬直・羞明・錯乱・悪寒・痙攣・発疹 剖検：肉眼的に肺出血を認めた 脳脊髄液 (CSF) 検査、皮膚生検培養：未実施

臨床検査値等

併用被疑薬：シクロスポリン、プレドニゾロン
併用薬：ファモチジン

はじめに

ソリリス®について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

ソリリス®の投与
にあたって

投与対象患者について
効能効果及び

1. 臨床試験成績
全身型 MG

2. 臨床試験成績
NMOSD

髄膜炎菌感染症について

症例 ③

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

症例経過	
投与6日前	4価髄膜炎菌ワクチン接種。 血清型B髄膜炎菌ワクチン未接種。
日付不明	乾燥ヘモフィルスb型ワクチンを1回投与。
投与4日前	非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) と診断。
投与開始日	aHUSに対して本剤 (600mg、1回/週) 投与開始。 感染症予防目的で使用した抗菌剤投与状況：無。
投与8日目	本剤 (300mg、1回/2週) に変更。
投与217日目	本剤 (300mg、1回/3週) に変更。
投与280日目 (最終投与日)	本剤直近投与。
最終投与4日後	髄膜炎菌性菌血症を発現。 発現時 ：倦怠感及び頭痛あり。 発現30分後 ：嘔吐あり、39.2度の発熱あり。 発現2.5時間後 ：救急外来 (時間外) 受診。発熱 (40.3度)、腹痛、下痢なし。 患者安全性カードを提示。 【入院時所見】 ¹⁾ 全身状態：悪くない、意識：清明、頸部：項部硬直なし、胸部：呼吸音清明・左右差なし、腹部：平坦・軟・蠕動音異常なし、四肢：浮腫なし・冷感なし、皮膚：発疹なし、C3：86mg/dL、C4：17mg/dL、CH50：12U/mL未満、脈拍：180/分、呼吸数28/分、皮膚生検培養未実施。 発現4.5時間後 ：セフォタキシム静注開始 (180mg/kg、3回/日)。 発現12時間後 ：解熱しており表情よし。
最終投与5日後	発現33時間後 ：再び38度以上の発熱、悪寒あり。
最終投与6日後	入院時の血液培養で髄膜炎菌 (Neisseria meningitidis) が検出された。 発現54時間後 ：腰椎穿刺施行 (細胞数2) し、髄膜炎否定。【髄液検査実施】 ¹⁾ セフォタキシム (240mg/kg、4回/日) に増量。
最終投与7日後	発現3日後 ：体温36度台に下がった。
最終投与14日後	全身状態良好。後遺症なく退院。 セフジニル (100mg、3回/日) に変更。
最終投与18日後	セフジニル (100mg、3回/日) 投与終了。
日付不明	髄液培養は陰性であった。
最終投与21日後	本剤 (300mg、1回/4週) にて再開。
日付不明	髄膜炎菌血清型はB型であった。 3ヵ月経過した後遺症はない。本剤投与継続中。

はじめに

ソリリス®について

髄膜炎菌感染症

その他の安全性

ソリリス®の投与にあたって

投与対象患者について
効能効果及び

1. 臨床試験成績
全身型MG

2. 臨床試験成績
NMOSD

臨床検査値等

臨床検査値	投与11日前	最終投与2日後 発現2.5時間後	最終投与4日後 発現2日後
WBC (/μL)	24,300	19,200	10,400
Neut (%)	—	90.3	74.8
RBC (x10 ⁴ /μL)	157	528	—
Hb (g/dL)	—	14.1	13.7
Ht (%)	—	41.4	40.8
PLT (x10 ⁴ /μL)	11.5	27.7	27.7
GLU (mg/dL)	101	117	100
CRP (mg/dL)	—	0.1	5.1

併用薬：なし

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

症例 4

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

症例経過

	髄膜炎菌感染の既往歴：なし リスク因子：免疫抑制剤長期併用中、進学に伴い行動範囲拡大。
本剤開始日	腎移植後の非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) に対して本剤 (600mg、週1回) の投与開始。
投与14日後	本剤の投与量 (900mg、2週に1回) を変更。
投与62日後	4価髄膜炎菌ワクチン初回接種。
投与581日後	朝から発熱、頭痛、食欲不振あり。昼頃来院。 血液培養実施後、テイコプラニン (1バイアル) 及びセフォタキシム投与を開始し、入院加療となる。
日付不明	血液培養の結果、MRSA感染症と判明したため、セフォタキシムは投与中止。
直近投与日	本剤 (900mg) 直近投与。
直近投与4日後	患者回復。テイコプラニンを最終投与し、退院。

はじめに

ソリリス®について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

ソリリス®の投与
にあたって

投与対象患者について
効能・効果及び

1. 臨床試験成績
全身型MG

2. 臨床試験成績
NMOSD

髄膜炎菌感染症について

はじめに

ソリリス®について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

ソリリス®の投与
にあたって

投与対象患者及び
効能効果及び

1. 臨床試験成績
全身型M/G

2. 臨床試験成績
NMOSD

直近投与7日後	<p>発現時：朝、発熱 (37.8℃) し、その後 40℃ 台まで上昇。 カロナール服用にて 37℃ 台に解熱。</p> <p>15:00頃：救急外来受診。血液培養実施。 患者安全性カード提示不要 (電子カルテ上に本剤投与患者であること、血液培養実施及び抗菌薬投与の指示が表示されるよう設定済。また、発熱来院時、血液培養+抗菌薬投与をルーチン化)</p> <p>18:00頃：テイコプラニン及びセフォタキシム (1g/日、16日間) 投与を開始し、入院加療となる。入院期間を通じてバイタルは正常。 髄膜炎菌感染症の症状としては発熱のみ。WBC : 33,000、CRP : 3.1 髄液検査、皮膚生検培養：未実施 本剤に対する処置：一時休薬。</p>			
直近投与8日後	翌日には解熱。以後発熱なし。CRP : 13			
直近投与9日後	髄膜炎菌血清型はY型であった。CRP : 7			
直近投与11日後	血液培養再度実施。			
直近投与16日後	血液培養・CRP : 陰性化。以後、再発なし。			
直近投与25日後	患者回復し、退院。			
直近投与28日後	4価髄膜炎菌ワクチンを追加接種し、本剤 (900mg) の投与再開。			
直近投与117日後/ 投与再開89日後	髄膜炎菌B型ワクチンを接種予定。 本剤投与継続中。			
臨床検査値等				
臨床検査値	直近投与7日後	直近投与8日後	直近投与9日後	直近投与16日後
WBC (/μL)	33,000	—	—	—
CRP (mg/dL)	3.1	13	7	陰性
併用薬：ミコフェノール酸モフェチル、エベロリムス、プレドニゾロン				

3. 髄膜炎菌感染症の初期症状について

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

<髄膜炎菌感染症が疑われる注意が必要な症状>

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

- 発熱
- 頭痛
- 吐き気、嘔吐
- 筋肉の痛み

その他、髄膜炎菌感染症には以下のような症状があります。

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

全身型MG患者さん：乳幼児においては、上記以外に下記の症状にも注意が必要です。

- 手足が冷たい
- 顔色が悪い
- 眠気、低緊張、無反応、目覚めにくい
- 異常な泣き方、うめき、怒りっぽい
- 触られるのを嫌がる
- 抑えられない震え
- 授乳/食事を嫌がる
- 頭部のこわばり/膨らみ（通常軟らかい部分）
- 呼吸促迫、呼吸困難

はじめに

ソリス®について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

ソリス®の投与
にあたって

投与対象患者について
効能・効果及び

1. 臨床試験成績
全身型MG

2. NMOSD
臨床試験成績

髄膜炎菌感染症について

4. 髄膜炎菌感染症のリスク管理について

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

ソリリス®を投与する患者さんに対して

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

免疫抑制剤を使用している患者さんに対して

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

ワクチン接種だけでなく、髄膜炎菌感染症のリスクについて、医療従事者及び患者さんとそのご家族（又は介護者）が十分に理解した上で、初期症状を速やかに発見し、速やかに治療を開始する必要があります。このため、医療従事者はスターターキット（p.16参照）を活用し、患者さんとそのご家族（又は介護者）に対して十分な説明を行うとともに同意説明文書に署名をいただいでください。

※ 2023年7月現在：本邦未承認

※※リツキシマブ、イネビリズマブ、ステロイド、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、カルシニューリン阻害剤等

1) 医療関係者のためのワクチンガイドライン第3版

http://www.kankyokansen.org/uploads/uploads/files/jsipc/vaccine-guideline_03-5.pdf (2023年7月アクセス)

2) General Best Practice Guidelines for Immunization: Best Practices Guidance, Altered Immunocompetence, p.123-148.

<https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf> (2023年7月アクセス)

はじめに

ソリリス®について

髄膜炎菌感染症

その他の安全性

ソリリス®の投与にあたって

投与対象患者及び効能効果及び

1. 臨床試験成績
全身型MG

2. 臨床試験成績
NMOSD

5. 髄膜炎菌感染症を発症した場合の治療方法について

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

髄膜炎菌感染症が疑われる場合あるいは否定できない場合には、「直ちに診察を受け、適切な抗菌薬による治療が必要であること」を患者さん及びご家族（又は介護者）に説明してください。

髄膜炎菌感染症が疑われる場合あるいは否定できない場合には、十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上で治療にあってください。

1) 発症時の管理方法：

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

① 髄膜炎が示唆される身体所見（頭痛、項部硬直等）が認められない場合

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

② 髄膜炎が示唆される身体所見が認められる場合

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

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

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

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

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

用法及び用量については最新の電子添文を参照ください。

- 1) 関連学会よりソリリス®の適正使用に関するお知らせが発出され、PMDAホームページにも掲載されています。
<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/calling-attention/properly-use-alert/0001.html>（2023年7月アクセス）
- 2) 「細菌性髄膜炎診療ガイドライン」作成委員会編、細菌性髄膜炎診療ガイドライン2014
<http://www.neuroinfection.jp/pdf/guideline101.pdf>（2023年7月アクセス）
- 3) 厚生労働省ホームページ、侵襲性髄膜炎菌感染症
<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-09-01.html>（2023年7月アクセス）
- 4) 日本版敗血症診療ガイドライン2020
<https://www.jsicm.org/pdf/jjsicm28Suppl.pdf>（2023年7月アクセス）

はじめに

ソリリス®について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

ソリリス®の投与
にあたって

投与対象患者について
効能・効果及び

1. 臨床試験成績
全身型MG

2. 臨床試験成績
NMOSD

その他の安全性について

髄膜炎菌感染症(敗血症を含む)

「髄膜炎菌感染症について」の項(p.4~13)を参照してください。

髄膜炎菌感染症以外の感染症

【発現機序】

ソリリス[®]は補体C5の開裂を阻害し、終末補体複合体C5b-9の生成を抑制すると考えられます。補体C5b-9は淋菌等の髄膜炎菌以外のナイセリア属細菌への感染防御にも関与していることから、主なリスクとしてナイセリア属細菌、特に髄膜炎菌に感染しやすくなるだけでなく、インフルエンザ菌や肺炎球菌、淋菌等にも感染しやすくなると考えられます。

【臨床試験における発現状況】

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

【製造販売後の報告状況】

2022年10月1日時点の製造販売後安全性情報では、ソリリス[®]への曝露は全世界で約78,416.3人年であり、髄膜炎菌以外のナイセリア属細菌による感染症は44例(淋菌:33件、その他のナイセリア属細菌:13件)報告されています。これは全世界で100人年あたり0.056の報告率となります。肺炎球菌による感染症は47例(肺炎球菌性肺炎:20件、レンサ球菌性肺炎:14件、肺炎球菌感染:14件、肺炎球菌性敗血症:5件、肺炎球菌性菌血症、肺炎球菌性髄膜炎:各1件)報告されています。これは全世界で100人年あたり0.06の報告率となります。ヘモフィルス属細菌による感染症は14例(ヘモフィルス性肺炎:9件、ヘモフィルス感染:7件、ヘモフィルス性敗血症:1件)報告されています。これは全世界で100人年あたり0.018の報告率となります。

Infusion reaction

【発現状況】

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

投与後1時間は患者さんを観察してください。ソリリス[®]投与中に副作用が発現した場合は、医師の判断で投与速度を遅くする又は投与を中止することができます。なお、投与速度を遅くした場合は、投与終了までに2時間を超えないこと。

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

はじめに

ソリリス[®]について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

ソリリス[®]の投与
にあたって

投与対象患者及び
効能効果及び
副作用について

1. 臨床試験成績
全身型MG

2. 臨床試験成績
NMOSD

ソリリス®の投与にあたって

投与開始にあたって注意すべきこと

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

ソリリス®の投与を安全に開始するために、次のステップをご確認ください。

- **全身型MG患者さん**：投与前に、抗AChR抗体陽性であることを確認してください。
- **NMOSD患者さん**：投与前に、抗AQP4抗体陽性であることを確認してください。
- 患者さん及び/又はご家族 (又は介護者) に対し、髄膜炎菌感染症及び他の重篤な感染症のリスクについて十分に説明してください。
 - ▶ 患者さんに治療を開始する前に髄膜炎菌ワクチンを接種する必要があること、また、5年ごとを目安に再接種を行う理由を説明してください。また、ワクチン接種証明書を記載し、提出してください。
 - ▶ 小児患者さんにおいては、インフルエンザ菌b型 (Hib) 感染症、肺炎球菌感染症は重症化する可能性があることから、「予防接種法」において定期接種の対象疾病とされた病気であり、予防接種を受けることが望ましいとされています。ソリリス®の投薬に際しては、接種状況を確認し、未接種の場合には、ワクチンを接種してください。
 - ▶ 重篤な感染症 (又は敗血症) の徴候・症状及び受診する方法について指導してください。
 - ▶ 患者さん及び/又はご家族 (又は介護者) に「患者安全性カード」を提供し、このカードを常に携帯し、医療従事者に提示するよう指導してください。また、治療中止後も髄膜炎菌感染症が発現する可能性があるため、投与終了後も最低3ヵ月間はこのカードを携帯するよう指導してください。
- 患者さんに、提供した情報を**確実に理解していることを確認してください**。患者さん及び/又はご家族 (又は介護者) への説明は、投与開始前だけではなく、ソリリス®による**治療期間中は継続的に実施してください**。
- 投薬予約スケジュールを立て、ソリリス®投与と患者さんの**同意を得てください**。
- 「同意説明文書」を十分に説明していただき、本文書に従って確認をした後、ソリリス®による治療を受けることに患者さんが同意する場合、本文書に署名してもらってください。
- 髄膜炎菌ワクチンは、本邦ではA、C、W-135 (W) 及びY型に対するワクチン (メナクトラ®筋注、メンクアッドフィ®筋注) が承認されています。欧米ではB型に対するワクチン (Trumenba®、Bexsero®)*も承認されています。
- 免疫抑制状態の患者さんに対しては、髄膜炎菌ワクチン (ACWY型) を第1期接種として8週以上間隔をあけて2回接種することがガイドラインで推奨されています¹⁾²⁾。
- 髄膜炎菌ワクチンは5年ごとを目安に追加接種することがガイドラインで推奨されています¹⁾²⁾。
- ソリリス®による治療を行っている医師は、髄膜炎菌感染症の発症又は増悪が認められた場合、速やかに感染症専門医の助言を受けてください。また、必要に応じてICUを有する他医療機関との連携を考慮してください。

※ 2023年7月現在：本邦未承認

1) 医療関係者のためのワクチンガイドライン第3版

http://www.kankyokansen.org/uploads/uploads/files/jsipc/vaccine-guideline_03-5.pdf (2023年7月アクセス)

2) General Best Practice Guidelines for Immunization: Best Practices Guidance, Altered Immunocompetence, p.123-148.

<https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf> (2023年7月アクセス)

はじめに

ソリリス®について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

ソリリス®の投与
にあたって

投与対象患者者について
効能・効果及び

1. 臨床試験成績
全身型MG

2. 臨床試験成績
NMOSD

ソリリス®の投与にあたって

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

スターターキットには以下が含まれます。

- **患者安全性カード**：患者さんがソリリス®による治療を受けていることを知らせます。担当医師の氏名と電話番号及びメール等を記載してください。患者さんは、本カードを常に携帯する必要があります。
- **冊子「ソリリス®・ユルトミリス®治療で気を付けてほしいこと」**：患者さんにソリリス®の情報、副作用、安全性上の注意事項を提供します。

スターターキットの内容

患者安全性カード

ソリリス® 患者安全性カード RMP	ソリリス® 患者安全性カード
<p>+ このカードには、ソリリス®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。</p> <p>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力が低下することがあります。また、髄膜炎に対するワクチンを接種していただいても髄膜炎感染症を予防できない場合があります。特に髄膜炎感染症の場合は、髄膜炎は血液を介し、急速に重篤化し死亡に至ることがあるため、緊急の治療が必要です。</p> <p>以下の症状のいずれかが現れた場合、 1. 直ちに担当医師に連絡してください 2. 担当医師と連絡が取れない場合はすぐに救急車を呼び、このカードを救急救急室のスタッフに提示してください</p> <p><髄膜炎感染症が疑われる注意が必要な症状> 初発症状は、以下のような一般的な風邪やインフルエンザの症状と区別が付きにくい場合があるので注意が必要です。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・発熱 ・頭痛 ・吐き気、嘔吐 ・筋力の痛み <p>その他、髄膜炎感染症には以下のような症状があります。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・顔紅（顔面を赤くする） ・うなじのこわばり（首の後ろが硬直しあごを傾げられない） ・発疹、出血性皮疹（赤や紫色の斑点状の発疹） ・光に対する過剰な感覚（光が異様にキラキラ輝いて見える、異常にまぶしく感じる等） ・手足の痛み <p>注意すべき症状のいずれかが認められた場合は、直ちに医療機関を受診し、このカードを提示してください。 担当医師と連絡が取れない場合、すぐに救急車を呼び、このカードを救急救急室のスタッフに提示してください。</p> <p>本剤治療を中止した場合でも、髄膜炎感染症が発現することがありますので、本剤最終投与から3カ月間、このカードを携帯してください。</p> <p>アレクシオンファーマ合同会社 SOL-003-2308-09</p> 	<p>+ 医師向け情報</p> <p>! この患者様は、ソリリス®（エクシズマブ）が処方されており、髄膜炎感染症（髄膜炎）及び一般的な感染症の発症リスクが増加しています。</p> <p>本剤は終末補体複合活性性を抑制する抗体製剤です。その作用機序のために、本剤を使用すると髄膜炎、その他の免疫形成細菌（肺炎球菌、インフルエンザ菌b型を含む）による感染症に対し患者様の抵抗力が低下します。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・髄膜炎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。 ・髄膜炎感染症が疑われる場合あるいは否定できない場合には、適切な抗菌薬を用いた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、以下の細菌性髄膜炎診療ガイドラインを参照ください。 https://www.neurology-jp.org/guideline/zuimaku_2014.html ・緊急で診察した場合は、ソリリス®治療病院の担当医師に連絡してください。 <p>本剤の最新の添付文書はこちらからご確認ください。 https://soliris.jp/physicians/product</p> <p>+ ソリリス®治療を受けている患者様は、このカードを常に携帯し、患者様の治療にあたる医療従事者にこのカードを提示してください。</p> <p>患者名 _____ ソリリス®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*： _____ 治療： _____ 連絡先電話番号： _____ 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。</p>

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

冊子：ソリリス®・ユルトミリス®治療で気を付けてほしいこと

<p style="font-size: small;">医薬品リスク管理計画 (RMP)</p> <p style="font-size: x-small;">※本冊子はRMPの一部として発行されています。</p> <p style="background-color: #004a7c; color: white; padding: 5px; border-radius: 10px; display: inline-block;">全身型重症筋無力症(全身型MG)患者さんへ</p> <p style="color: white; font-weight: bold; font-size: 1.2em;">ソリリス®・ユルトミリス®治療で 気を付けてほしいこと</p>	<p style="font-size: small;">医薬品リスク管理計画 (RMP)</p> <p style="font-size: x-small;">※本冊子はRMPの一部として発行されています。</p> <p style="background-color: #004a7c; color: white; padding: 5px; border-radius: 10px; display: inline-block;">視神経脊髄炎スペクトラム障害(NMOSD)患者さんへ</p> <p style="color: white; font-weight: bold; font-size: 1.2em;">ソリリス®・ユルトミリス®治療で 気を付けてほしいこと</p>
--	---

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

はじめに

ソリリス®について

髄膜炎感染症

その他の安全性

ソリリス®の投与にあたって

投与対象患者について

1. 臨床試験成績
全身型MG

2. 臨床試験成績
NMOSD

効能・効果及び投与対象患者について

効能又は効果(抜粋)

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

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

5.9 本剤は、抗アセチルコリン受容体抗体陽性の患者に投与すること。

5.10 本剤は、ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に、以下に示す患者への投与を考慮すること。

- ・免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法を施行しても症状の管理が困難な患者
- ・合併症や副作用等により、免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法の施行が困難な患者

〈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〉

5.11 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。

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

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

ソリス®電子添文 2023年8月改訂(第6版、用量変更)

【効能・効果の設定理由】

〈効能共通〉

1) 全身型MG患者及びNMOSD患者を対象とした臨床試験では、少なくとも治験薬初回投与日の2週間前までにワクチンを接種することとしました。また、髄膜炎菌ワクチン接種後2週間未満で治験薬投与を開始する場合には、ワクチン接種2週間後まで、適切な抗菌薬の予防的投与を受けることとしました。また、免疫能の発達していない小児では、肺炎球菌、インフルエンザ菌b型に対する感染リスクが高くなる可能性が示唆されるため、2013年に定期接種化された肺炎球菌、インフルエンザ菌b型に対しては、接種状況を確認し未接種の場合は、ワクチンを接種してください。

はじめに

ソリス®について

髄膜炎菌感染症

その他の安全性

ソリス®の投与にあたって

投与対象患者について

1. 臨床試験成績
全身型MG

2. 臨床試験成績
NMOSD

効能・効果及び投与対象患者について

〈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)〉

2) 抗AChR抗体陽性患者が対象である根拠：

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

3) MGクリーゼ患者への投与：

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

〈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〉

4) ソリリス®の臨床的位置付け：

NMOSDの治療は、臨床上的経験や合意に基づいて、免疫抑制療法 (IST) を含む支持療法が行われてきました。特に、副腎皮質ステロイド、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル等が、NMOSDの再発及び再発による神経障害を予防する目的で長期的に用いられ、また、「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン2017」においても、これら薬剤の投与による再発予防が推奨されています¹⁾。しかしながら、このようなISTの使用は承認されておりません。つまり、ISTを用いても、永続的な神経学的損傷及び障害に至る再発を繰り返す患者さんは多く、重要なアンメット・メディカル・ニーズが存在しています。一方、ソリリス®は標準的なISTとは異なる作用機序を有し、終末補体活性化とそれに付随する炎症を阻害します。そのため、ソリリス®の作用機序に基づく治療は、補体の活性化が疾患発症の主要な決定因子であるNMOSDにおいて合理的と考えられます。

1) 日本神経学会. 多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン2017, p166, 医学書院

5) 補体介在性視神経脊髄炎スペクトラム障害 (抗AQP4抗体陽性視神経脊髄炎スペクトラム障害) の患者が対象である根拠：

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

はじめに

ソリリス®について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

ソリリス®の投与
にあたって

効能効果及び
投与対象患者について

1. 臨床試験成績
全身型MG

2. 臨床試験成績
NMOSD

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及び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)〉

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

〈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。

はじめに

ソリス®について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

ソリス®の投与
にあたって

投与対象患者について
効能・効果及び

1. 臨床試験成績
全身型MG

2. 臨床試験成績
NMOSD

効能・効果及び投与対象患者について

はじめに

ソリリス®について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

ソリリス®の投与
にあたって

効能効果及び
投与対象患者について

1. 臨床試験成績
全身型MG

2. 臨床試験成績
NMOSD

7. 用法及び用量に関連する注意

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

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

〈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 血液浄化療法（透析を除く）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、免疫グロブリン大量静注療法によりエンドソーム内の胎児性Fc受容体（FcRn）のリサイクリング機能が阻害される可能性があることから、本剤投与中に血液浄化療法、新鮮凍結血漿輸注又は免疫グロブリン大量静注療法を施行する必要がある場合は、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。[10.2 参照]

	直近の本剤投与量	本剤の補充用量	補充投与の時期
血液浄化療法	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
免疫グロブリン 大量静注療法	600mg以下	1回につき300mg	施行直後
	900mg以上	1回につき600mg	

ソリリス®電子添文 2023年8月改訂（第6版、用量変更）

投与スケジュール

〈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)〉

● 成人

投与前	ソリリス®用量 (バイアル数)								
	導入期				維持期				
導入期の少なくとも2週間前	1週	2週	3週	4週	5週	6週	7週	8週	9週以降 2週間隔
髄膜炎菌 ワクチン接種	900mg (3)	900mg (3)	900mg (3)	900mg (3)	1200mg (4)	—	1200mg (4)	—	1200mg (4)

● 小児 (18歳未満)

投与前	ソリリス®用量 (バイアル数)									体重 40kg以上
	導入期				維持期					
導入期の少なくとも2週間前	1週	2週	3週	4週	5週	6週	7週	8週	9週以降 2週間隔	
髄膜炎菌 ワクチン接種	900mg (3)	900mg (3)	900mg (3)	900mg (3)	1200mg (4)	—	1200mg (4)	—	1200mg (4)	

投与前	ソリリス®用量 (バイアル数)									体重 30kg以上 40kg未満
	導入期		維持期							
導入期の少なくとも2週間前	1週	2週	3週	4週	5週	6週	7週	8週	9週以降 2週間隔	
髄膜炎菌 ワクチン接種	600mg (2)	600mg (2)	900mg (3)	—	900mg (3)	—	900mg (3)	—	900mg (3)	
	600mg (2)	600mg (2)	600mg (2)	—	600mg (2)	—	600mg (2)	—	600mg (2)	

投与前	ソリリス®用量 (バイアル数)								体重 10kg以上 20kg未満
	導入期	維持期							
導入期の少なくとも2週間前	1週	2週	3週	4週	5週	6週	7週	8週以降	
髄膜炎菌 ワクチン接種	600mg (2)	300mg (1)	—	300mg (1)	—	300mg (1)	—	2週間隔 300mg (1)	
	300mg (1)	300mg (1)	—	—	300mg (1)	—	—	3週間隔 300mg (1)	

はじめに

ソリリス®について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

ソリリス®の投与
にあたって

効能・効果及び
投与対象患者について

1. 臨床試験成績
全身型MG

2. 臨床試験成績
NMJOSD

効能・効果及び投与対象患者について

〈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〉

投与前	ソリリス®用量（バイアル数）								
	導入期				維持期				
導入期の少なくとも2週間前	1週	2週	3週	4週	5週	6週	7週	8週	9週以降 2週間隔
髄膜炎菌 ワクチン接種	900mg (3)	900mg (3)	900mg (3)	900mg (3)	1200mg (4)	—	1200mg (4)	—	1200mg (4)

【用法・用量の設定理由】

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

1) 第Ⅱ相海外臨床試験（C08-001試験）ならびにPNH及びaHUS等における使用経験に基づき、薬物動態/薬力学モデリングを用いて解析した結果、本用法・用量（900/1200mg）で、終末補体の活性化を完全かつ持続的に阻害することが期待され、難治性の全身型MG患者において臨床的ベネフィットが得られると考えられました。

本用法・用量（900/1200mg）を用いて実施された第Ⅲ相国際共同臨床試験 [ECU-MG-301試験 (REGAIN試験)] では、本剤を投与された難治性の全身型MG患者さんの大半（87%）で、終末補体が完全に阻害されることが確認されました。

さらに、C08-001試験、ECU-MG-302試験 (REGAIN継続試験) で得られた有効性及び安全性の成績を含めた全体的なデータに基づき、成人の全身型MG患者さんでの本用法・用量（900/1200mg）の妥当性が確認され、設定されました。

なお、日本人の約3%でソリリス®が結合しないC5遺伝子多型が認められています。

2) 小児の全身型MG患者を対象に、ソリリス®の体重に基づく用法・用量を用いた第Ⅲ相国際共同臨床試験 (ECU-MG-303試験) の結果、良好な有効性及び安全性を示し、これらは成人の全身型MG患者を対象とした臨床試験の結果とも一貫していました。

薬物動態及び薬力学の結果では、全患者で血清中トラフ濃度が目標の閾値である116µg/mL以上で維持され、迅速かつ持続的な終末補体の完全阻害が確認されました。さらに、小児の全身型MG患者さんから得られた薬物動態及び薬力学データを組み込んだ母集団薬物動態/薬力学モデリング及びシミュレーションならびに小児のaHUS患者に対する本剤の投与経験から、本試験に組み入れられなかった体重30kg未満の小児患者でも本試験で得られた結果と同様の有効性及び安全性が期待できると判断されました。したがって、小児の全身型MG患者さんの用法・用量は、aHUS患者さんと同じ体重に基づく用量が適切と判断しました。

投与中止は、成人の全身型MG患者を対象とした臨床試験を元に設定し、成人と同じ内容としました。

はじめに

ソリリス®について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

ソリリス®の投与
にあたって

効能効果及び
投与対象患者について

1. 臨床試験成績
全身型MG

2. 臨床試験成績
NMOSD

〈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〉

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

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

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

なお、日本人の約3%でソリリス®が結合しないC5遺伝子多型が認められています。

〈効能共通〉

4) 血液浄化療法又は新鮮凍結血漿輸注を使用する患者さんにおけるソリリス®の補充投与は、aHUS患者及び成人の全身型MG患者を対象とした臨床試験を元に設定されました。薬物動態シミュレーションの結果、これらの血漿療法の実施により本剤の全身クリアランスの顕著な上昇及び消失半減期の顕著な短縮が認められたことから、薬物動態モデリングに基づいて血液浄化療法後の60分以内、又は新鮮凍結血漿輸注前の60分以内に本剤の補充投与が必要であると考えられました。

IVIgを使用する患者さんにおけるソリリス®の補充投与は、小児を含むaHUS患者及びPNH患者を対象とした臨床試験のデータを用いた薬物動態モデリングとシミュレーションに基づき設定されました。

IVIgの併用によりソリリス®曝露量が低下し、クリアランスが増加することが報告¹⁾²⁾されていることから、IVIg施行直後に本剤の補充投与が必要であると考えられました。

1) Fitzpatrick AM, et al. J Peripher Nerv Syst 2011 ; 16 : 84-91.

2) Misawa S, et al. Lancet Neurol 2018 ; 17 : 519-529.

はじめに

ソリリス®について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

ソリリス®の投与
にあたって

投与対象患者について
効能・効果及び

1. 臨床試験成績
全身型MG

2. 臨床試験成績
NMOSD

効能・効果及び投与対象患者について

投与に際しての留意事項

● 投与禁忌の患者

<input type="checkbox"/>	髄膜炎菌感染症に罹患している患者	禁忌に該当します。
<input type="checkbox"/>	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	

● 投与を留意すべき患者

<input type="checkbox"/>	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ります。
<input type="checkbox"/>	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ります。
<input type="checkbox"/>	妊婦又は妊娠している可能性のある女性	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。
<input type="checkbox"/>	授乳中の女性	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してください。
<input type="checkbox"/>	小児等	<p>〈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）〉 低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼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ません。ECU-MG-303試験は、6歳以上18歳未満を対象として実施しましたが、12歳未満の患者は組み入れられませんでした。</p> <p>〈発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制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〉 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ません。</p>
<input type="checkbox"/>	高齢者	患者の状態を観察しながら、慎重に投与してください。一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下しています。

はじめに

ソリリス®について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

ソリリス®の投与
にあたって

効能効果及び
投与対象患者について

1. 臨床試験成績
全身型MG

2. 臨床試験成績
NMOSD

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) [7.8 参照]	人免疫グロブリン製剤との併用投 与によって本剤の効果が減弱する おそれがあるので、併用する場 合には、本剤の補充投与を考慮す ること。	人免疫グロブリン製剤との継続的 な併用投与により、本剤の血清中 濃度が低下する可能性がある ¹⁾²⁾³⁾ 。
エフガルチギモド アルファ (遺伝子組換え)	本剤の効果が減弱するおそれがあ るので、本剤による治療を開始す る場合には、エフガルチギモド アルファのサイクル投与における最 終投与から2週間後以降に投与す ることが望ましい。	エフガルチギモド アルファによ り、本剤を含む胎児性Fc受容体 (FcRn)に結合する薬剤の血清中 濃度が低下する可能性がある。

ソリリス®電子添文 2023年8月改訂 (第6版、用量変更)

【相互作用の設定理由】

〈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〉

- 1) ソリリス®と人免疫グロブリン製剤の併用を必要とする場合、長期にわたる人免疫グロブリン製剤投与により血清中のエクリズマブ濃度が低下する恐れがあるため、患者さんの状態を慎重に観察する必要があります。人免疫グロブリン製剤の長期投与はエンドソームによるエクリズマブのリサイクル過程を妨害する可能性があり、これにより血清中のエクリズマブ濃度の低下が生じる可能性があります¹⁾²⁾³⁾。そのため、人免疫グロブリン製剤と併用する場合には、本剤の補充投与を考慮してください。

1) Jin F, et al. Hum Immunol. 2005 ; 66 (4) : 403-410.

2) Wang W, et al. Clin Pharmacol Ther. 2008 ; 84 (5) : 548-558.

3) Fitzpatrick AM, et al. J Peripher Nerv Syst. 2011 ; 16 (2) : 84-91.

はじめに

ソリリス®について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

ソリリス®の投与
にあたって

投与対象患者について
効能・効果及び

1. 臨床試験成績
全身型MG

2. 臨床試験成績
NMOSD

臨床試験成績

1. 全身型MG

(1)成人

第Ⅲ相国際共同臨床試験 [ECU-MG-301試験 (REGAIN試験)]^{1,2)} (無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相並行群間多施設共同試験)

- 【目的】** 難治性の全身型MGに対するソリリス[®]の有効性と安全性を評価する。
- 【対象】** 難治性の全身型MG患者125例
- 【方法】** ソリリス[®]投与開始の2週以上前に髄膜炎菌に対するワクチンを接種した。ソリリス[®]900mg又は等量のプラセボを週1回、4回点滴静注し、その1週間後(初回投与から4週間後)からソリリス[®]1200mg又は等量のプラセボを2週に1回の間隔で点滴静注した。

【評価項目】

主要評価項目：26週におけるMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量

副次評価項目：26週におけるQMG総スコアのベースラインからの変化量

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

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

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

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

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

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

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

2) Howard JF, et al. Lancet Neurol 2017; 16: 976-986. [利益相反：本試験はAlexion Pharmaceuticals, Inc.の支援のもと実施された]

はじめに

ソリリス[®]について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

ソリリス[®]の投与
にあたって

効能効果及び
投与対象患者について

1. 臨床試験成績
全身型MG

2. 臨床試験成績
NMOSD

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

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

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

	治験実施計画書	海外規制当局からの指摘を踏まえて改訂した解析方法(SAP第3.0版の主要解析)	事後解析結果(SAP第2.0版修正版の主要解析)
作成された順番	1	2	3
順位付け方法	最も悪い順位を付ける集団	レスキュー治療を行った患者 レスキュー治療までの期間で順位付け	死亡した患者 死亡までの期間で順位付け
	2番目に悪い順位を付ける集団	上記のイベントがなかった患者 Week 26におけるスコア変化量(欠測の場合にはLOCFで補完)で順位付け	MGクリーゼが発現した患者 MGクリーゼまでの期間で順位付け
	3番目に悪い順位を付ける集団		レスキュー治療を行った患者及びレスキュー治療の実施基準に該当したがレスキュー治療を実施せずに治験薬投与を中止した患者 レスキュー治療又は治験薬投与中止までの期間で順位付け
	4番目に悪い順位を付ける集団	上記のイベントがなかった患者 Week 26におけるスコア変化量(欠測の場合にはLOCFで補完)で順位付け	上記のイベントがなかった患者 Week 26におけるスコア変化量(欠測の場合にはLOCFで補完)で順位付け

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)

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

5.9 本剤は、抗アセチルコリン受容体抗体陽性の患者に投与すること。

5.10 本剤は、ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に、以下に示す患者への投与を考慮すること。

- ・免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法を施行しても症状の管理が困難な患者
- ・合併症や副作用等により、免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法の施行が困難な患者

はじめに

ソリス®について

髄膜炎菌感染症

その他の安全性

ソリス®の投与にあたって

投与対象患者について
効能・効果及び

1. 臨床試験成績
全身型MG

2. 臨床試験成績
NMJSD

臨床試験成績

有効性

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

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

● 治験実施計画書の解析方法

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

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

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

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

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

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

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

はじめに

ソリリス®について

髄膜炎菌感染症

その他の安全性

ソリリス®の投与にあたって

投与対象患者について

1. 臨床試験成績
全身型MG

2. 臨床試験成績
NMOSD

●事後解析結果 (SAP 第 2.0 版修正版の主要解析)

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

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

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

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

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

各総スコアの 26 週におけるベースラインからの変化量^{*}

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

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

はじめに

ソリス[®]について

髄膜炎菌感染症

その他の安全性

ソリス[®]の投与にあたって

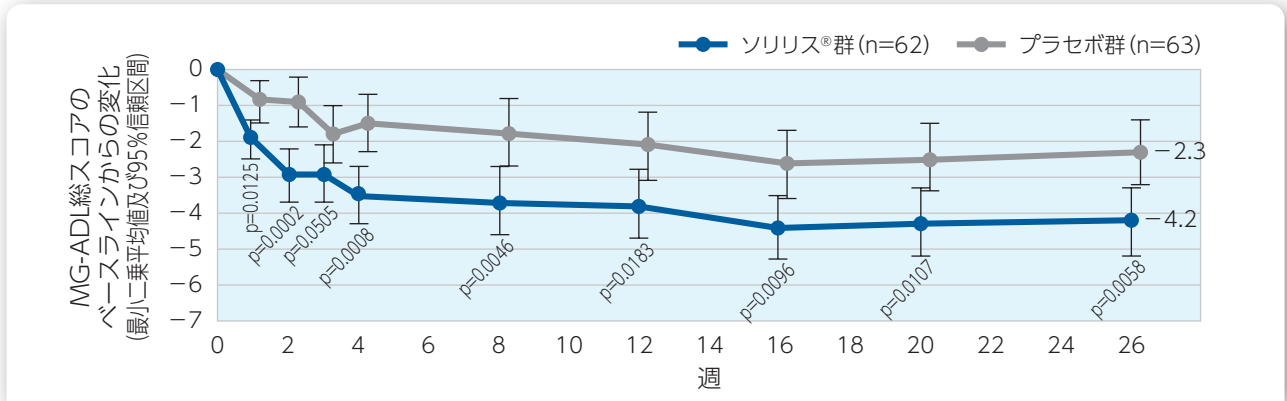
投与対象患者者について
効能・効果及び

1. 臨床試験成績
全身型 MG

2. 臨床試験成績
NMOSD

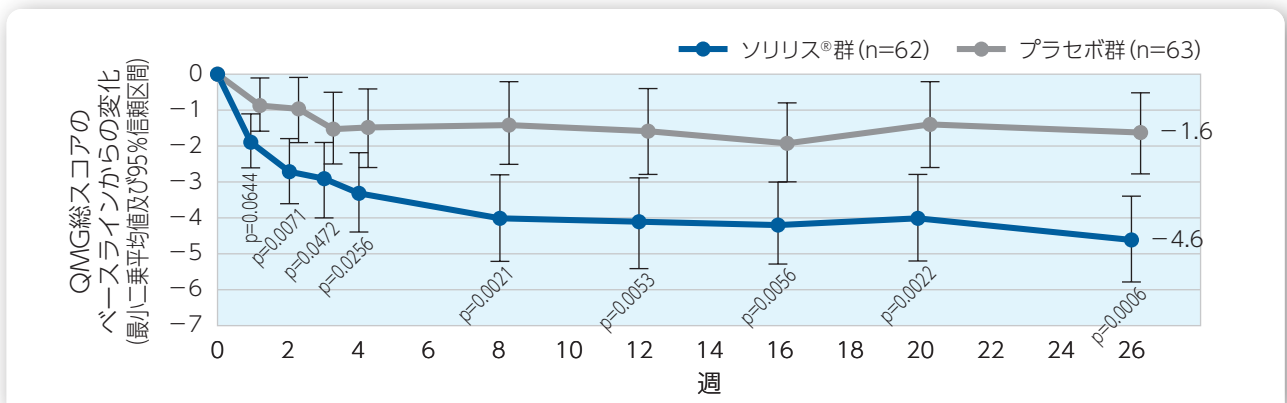
臨床試験成績

ベースラインから26週までのMG-ADL総スコアの変化量の推移*



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

ベースラインから26週までのQMG総スコアの変化量の推移*



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

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

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

MG-ADLの各サブカテゴリーの26週におけるベースラインからの変化量*

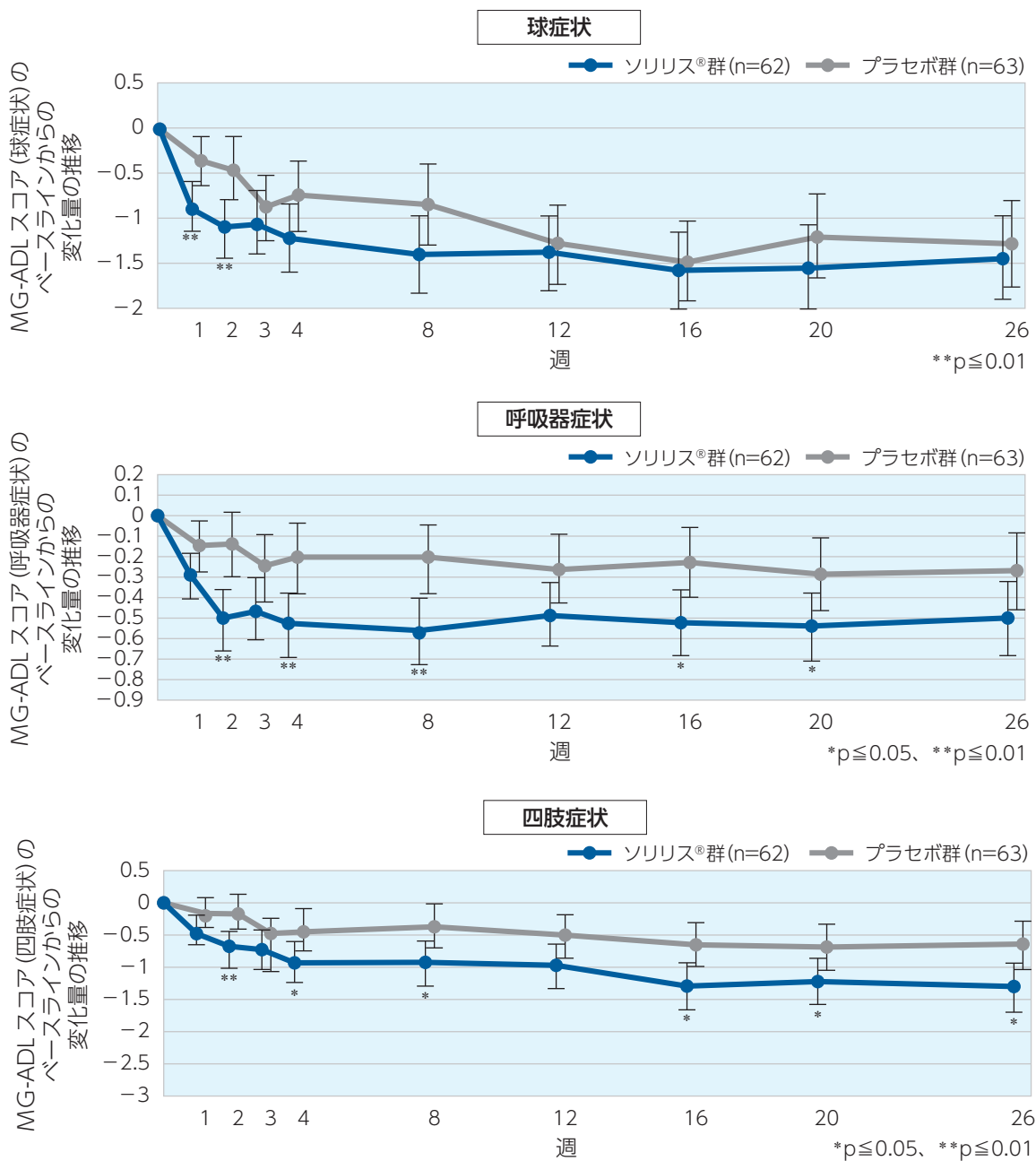
		ソリリス®群 (n=62)	プラセボ群 (n=63)	p値
MG-ADLの各サブカテゴリーの26週におけるベースラインからの変化量 [最小二乗平均値 (標準誤差)]	眼筋	- 1.0 (0.20)	- 0.4 (0.20)	p=0.0033
	四肢筋	- 1.3 (0.18)	- 0.7 (0.18)	p=0.0112
	呼吸筋	- 0.5 (0.09)	- 0.3 (0.10)	p=0.075
	球症状	- 1.4 (0.23)	- 1.3 (0.24)	p=0.642

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

(4) MG-ADLの各サブカテゴリーのベースラインからの変化量の推移

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

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



はじめに

ソリリス®について

髄膜炎菌感染症

その他の安全性

ソリリス®の投与にあたって

投与対象患者について

1. 臨床試験成績
全身型MG

2. 臨床試験成績
NMOSD

臨床試験成績

はじめに

ソリリス®について

髄膜炎菌感染症
について

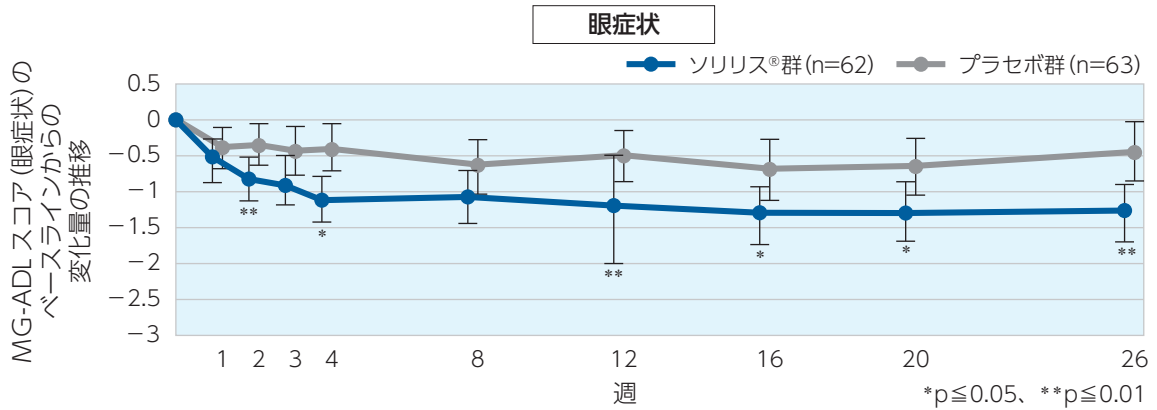
その他の安全性
について

ソリリス®の投与
にあたって

投与対象患者について
効能効果及び

1. 臨床試験成績
全身型MG

2. 臨床試験成績
DNMG

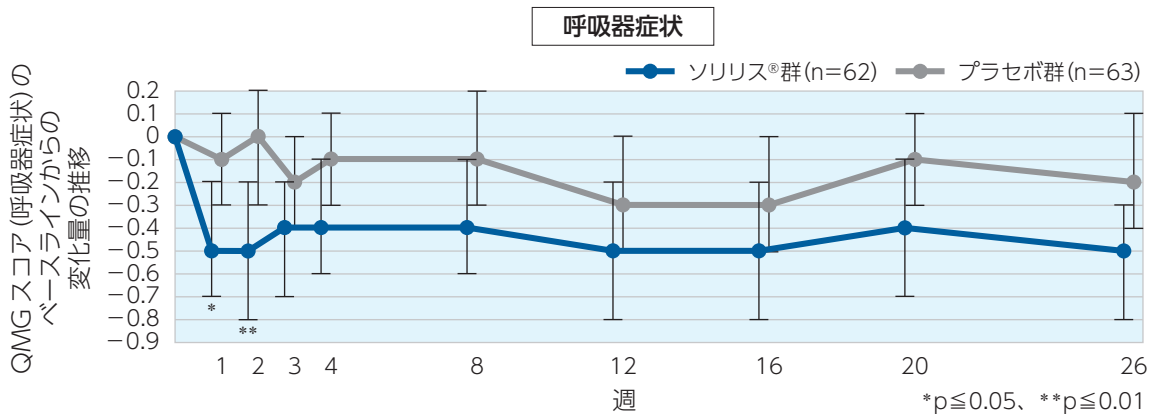
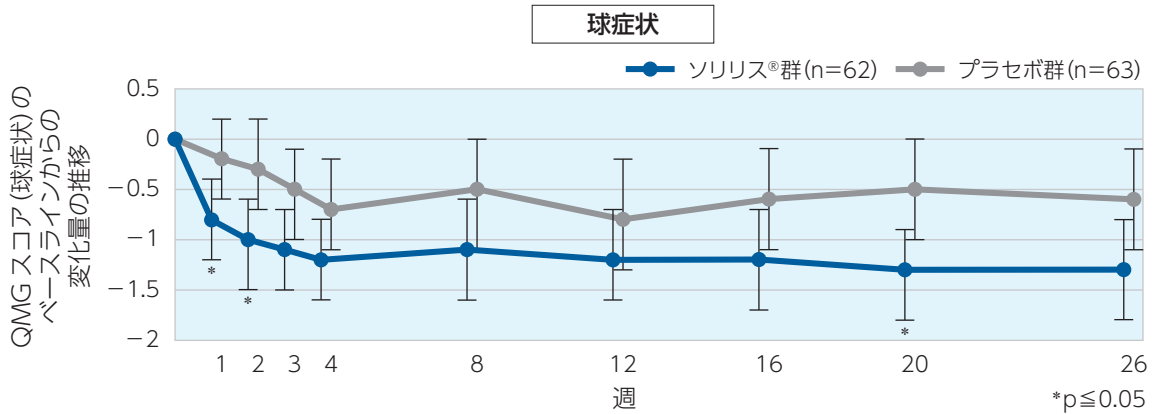


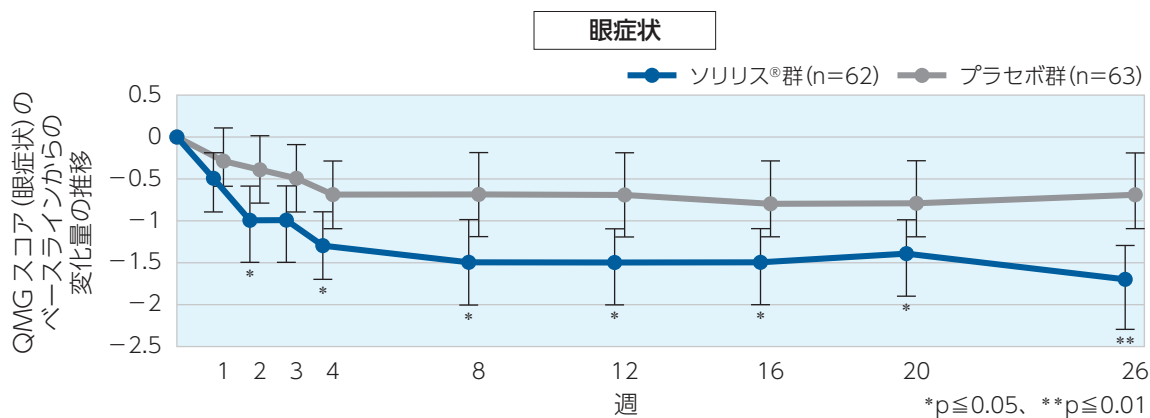
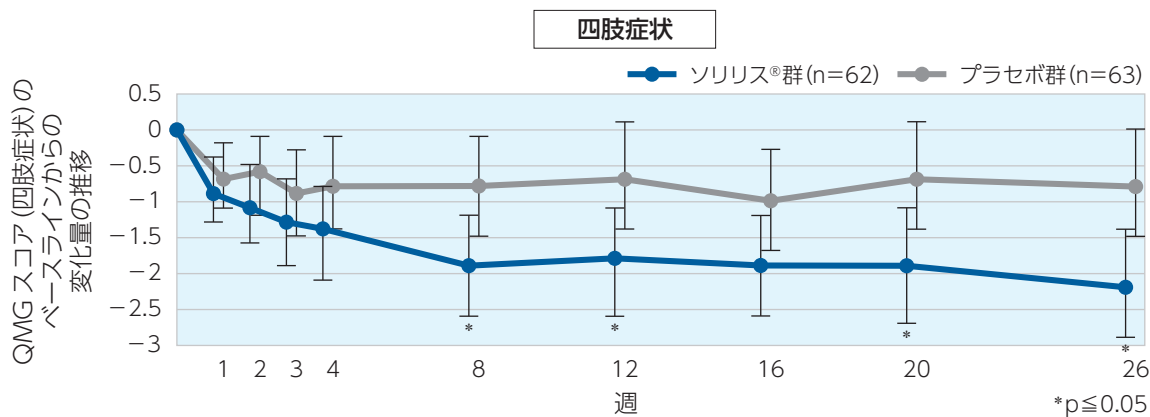
※評価方法：反復測定モデルでは、投与、来院、投与と来院の交互作用及び併合した無作為化時の層別化変数を固定効果、ベースライン時の総スコアを固定共変量とした反復測定モデルを用い、26週におけるMG-ADLの各サブカテゴリーについて、ベースラインからの変化量について解析した。

(5) QMGの各サブカテゴリーのベースラインからの変化量の推移

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

QMGの各サブカテゴリーの26週までのベースラインからの変化量の推移*





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

(6) 臨床的悪化及びレスキュー治療の状況

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

臨床的悪化が認められた患者及びレスキュー治療を26週までに必要とされた患者

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

はじめに

ソリリス®について

髄膜炎・感染症

その他の安全性

ソリリス®の投与にあたって

投与対象患者について
効能・効果及び

1. 臨床試験成績
全身型MG

2. NMO/SID
臨床試験成績

臨床試験成績

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

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

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

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

調整済み平均値±標準誤差 (評価例数)

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

はじめに

ソリリス®について

髄膜炎菌感染症について

その他の安全性について

ソリリス®の投与にあたって

投与対象患者について
効能効果及び

1. 臨床試験成績
全身型MG

2. NMOsD
臨床試験成績

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

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

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

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

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

はじめに

ソリス®について

髄膜炎菌感染症

その他の安全性

ソリス®の投与にあたって

投与対象患者について

1. 臨床試験成績
全身型MG

2. 臨床試験成績
NMOSD

臨床試験成績

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

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

日本人患者における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の推移

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

日本人患者における QMG 総スコアのベースラインからの変化量の推移

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

はじめに

ソリリス®について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

ソリリス®の投与
にあたって

投与対象患者について
効能効果及び

1. 臨床試験成績
全身型 MG

2. 臨床試験成績
NMOSD

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

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

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

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

調整済み平均値±標準誤差 (評価例数)

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

はじめに

ソリリス[®]について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

ソリリス[®]の投与
にあたって

投与対象患者について
効能・効果及び

1. 臨床試験成績
全身型MG

2. 臨床試験成績
NMOSD

臨床試験成績

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

はじめに

ソリリス[®]について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

ソリリス[®]の投与
にあたって

効能効果及び
投与対象患者について

1. 臨床試験成績
全身型MG

2. 臨床試験成績
NMOSD

第Ⅲ相国際共同臨床試験 [ECU-MG-302試験 (REGAIN 継続試験)]¹⁾ (非盲検多施設共同試験)

- 【目的】** ソリリス[®]長期投与時の有効性と安全性を評価する。
- 【対象】** REGAIN 試験を完了した難治性の全身型MG患者 117例
- 【方法】** REGAIN 試験の26週目の来院完了後2週間以内に本試験に移行することとした。REGAIN 試験のソリリス[®]群の患者にはDay1及び2週目にソリリス[®]1200mgを、1週目と3週目にプラセボを投与し、REGAIN 試験のプラセボ群の患者にはDay1及び1～3週目にソリリス[®]900mg＋プラセボを投与した。REGAIN 試験の盲検性を維持するため、4週間は投与及び評価を盲検下で実施した。4週目から試験終了時まで、ソリリス[®]1200mgを2週間に1回投与した。

【評価項目】

主要評価項目：MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量

副次評価項目：・ QMG 総スコアのベースラインからの変化量

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

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

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

はじめに

ソリリス[®]について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

ソリリス[®]の投与
にあたって

投与対象患者について
効能・効果及び

1. 臨床試験成績
全身型MG

2. 臨床試験成績
NMOSD

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)
(全身型重症筋無力症 (免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る))
- 5.9 本剤は、抗アセチルコリン受容体抗体陽性の患者に投与すること。
- 5.10 本剤は、ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に、以下に示す患者への投与を考慮すること。
- ・免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法を施行しても症状の管理が困難な患者
 - ・合併症や副作用等により、免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法の施行が困難な患者

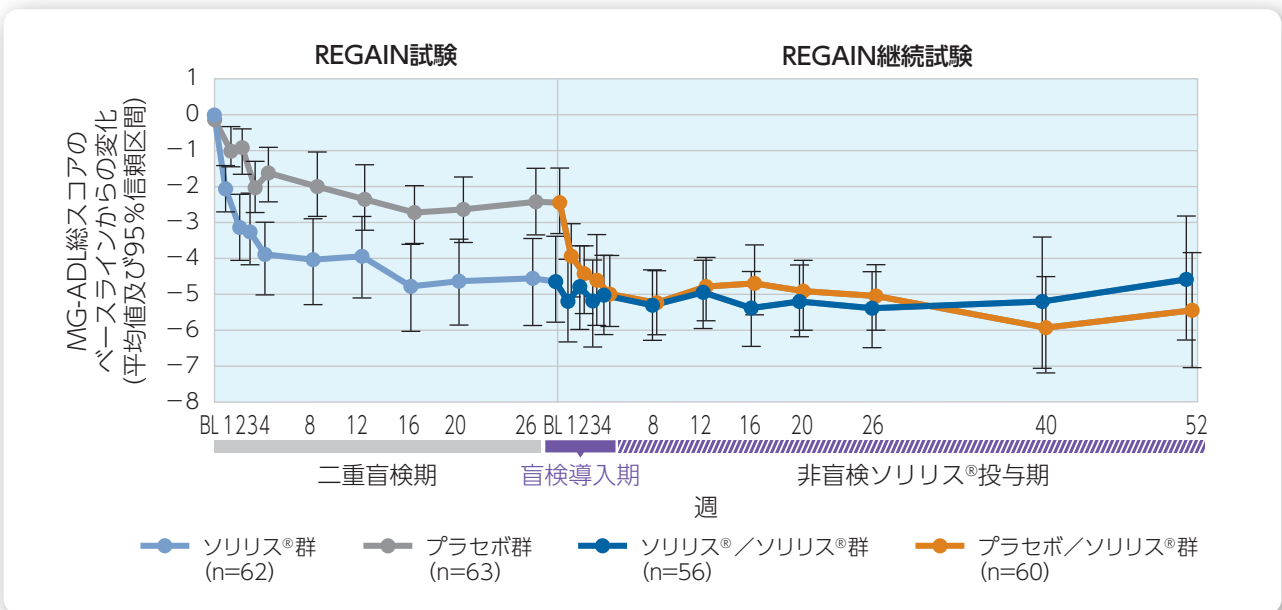
臨床試験成績

有効性

(1) MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量 (主要評価項目)

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

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



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

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

はじめに

ソリリス®について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

ソリリス®の投与
にあたって

投与対象患者について
効能効果及び

1. 臨床試験成績
全身型MG

2. 臨床試験成績
NMOSD

はじめに

ソリリス®について

髄膜炎菌感染症

その他の安全性

ソリリス®の投与にあたって

投与対象患者について

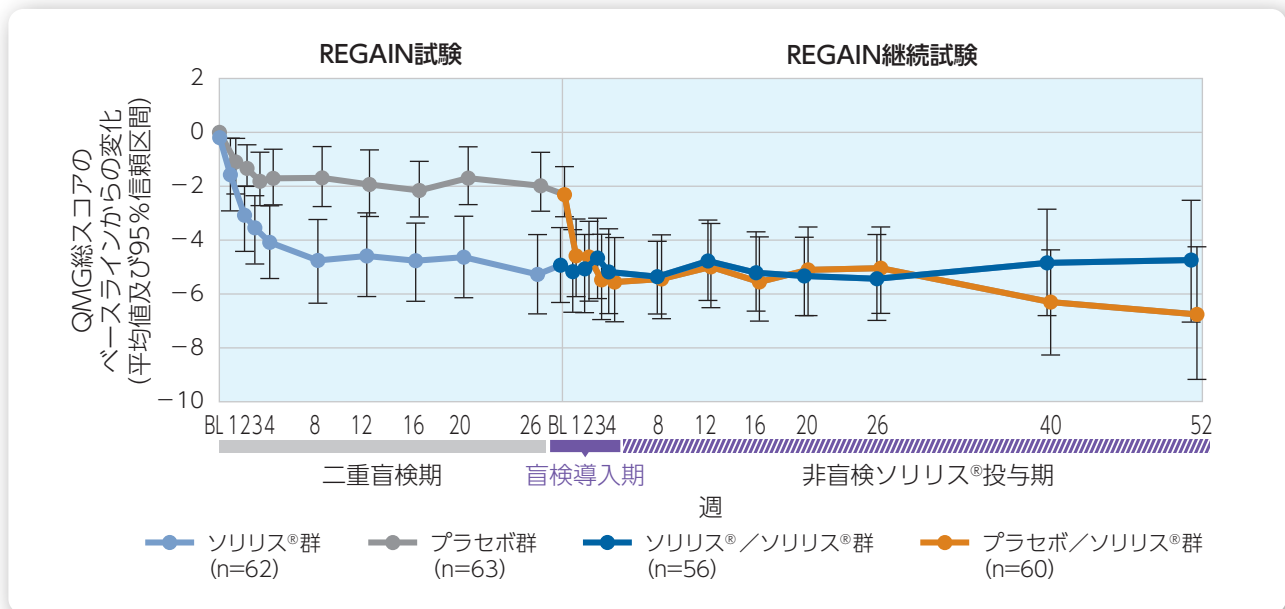
1. 臨床試験成績
全身型MG

2. 臨床試験成績
2.NMOSD

(2) QMG総スコアのベースラインからの変化量 (副次評価項目)

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

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



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

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

安全性

REGAIN継続試験に移行した患者のうち、ソリリス®/ソリリス®群の52例 (92.9%) 及びプラセボ/ソリリス®群の55例 (90.2%) に有害事象が認められました。主な有害事象は、ソリリス®/ソリリス®群では鼻咽頭炎15例 (26.8%)、頭痛11例 (19.6%)、関節痛10例 (17.9%)、下痢9例 (16.1%)、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。

臨床試験成績

(2)小児

第Ⅲ相国際共同臨床試験 (ECU-MG-303試験)¹⁾

(非盲検単群多施設共同試験)

【目的】 難治性の全身型MG小児患者に対するソリリス®の有効性、安全性、薬物動態及び薬力学を評価する。

【対象】 難治性の全身型MG小児患者11例

【方法】 ソリリス®600～900mgを週1回で計1～4回、その1週間後から300～1200mgを2週に1回点滴静注した。

体重*	導入期	維持期
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

なお、IVIg*の維持療法を受けながら本試験に参加する患者には、下表に従いソリリス®の補充投与を行った。

体重*	導入期		維持期	
	補充投与量	総投与量	補充投与量	総投与量
40kg以上	600mg	1500mg	600mg	1800mg
30kg以上40kg未満	300mg	900mg	600mg	1500mg
20kg以上30kg未満	300mg	900mg	300mg	900mg
10kg以上20kg未満	300mg	900mg	300mg	600mg

*各投与日の来院時に測定された体重に基づく

投与期間は、主要評価投与期が26週間、継続投与期が最長208週間(継続中)とした。

※本邦ではIVIgには小児におけるMGの適応はありません。

1) 社内資料：第Ⅲ相ECU-MG-303試験(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)

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

5.9 本剤は、抗アセチルコリン受容体抗体陽性の患者に投与すること。

5.10 本剤は、ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に、以下に示す患者への投与を考慮すること。

- ・免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法を施行しても症状の管理が困難な患者
- ・合併症や副作用等により、免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法の施行が困難な患者

はじめに

ソリリス®について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

ソリリス®の投与
にあたって

投与対象患者及び
効能効果及び

1. 臨床試験成績
全身型MG

2. 臨床試験成績
NMO/MSD

【評価項目】

主要評価項目：QMG総スコアのベースラインからの変化量（主要解析は12週時）

副次評価項目：

- 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
- レスキュー治療の有無によらず、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
- MG-ADL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
- レスキュー治療の有無によらず、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
- MGC総スコアのベースラインからの変化量
- MGFA Postintervention Statusのカテゴリ別患者の割合
- 臨床的悪化（MGクリーゼ）が認められた患者、及びレスキュー治療を要した患者の数及び割合

等

【解析計画】 中間解析として、主要評価投与期での有効性の主要評価項目及び副次評価項目の解析を、ソリリス®を1回以上投与されたすべての患者（FAS）のうち年長の小児患者（12歳以上18歳未満）のみを含むmodified FAS（mFAS）に関して実施した。

主要評価項目であるQMG総スコアのベースラインからの変化量は、ベースライン時点のQMG総スコア及び来院を共変量とした反復測定混合効果モデル（MMRM）に基づく制限付き最尤法により、最小二乗平均値が0に等しいかどうかを検定した（主要解析は12週時）。欠測値は補完しなかった。

ベースラインからの変化量に関連するすべての副次評価項目は、それぞれの項目のベースライン値及び来院を共変量としたMMRMにより、特定の来院時点でのベースラインからの変化量を解析した。

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、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、来院別に要約した。

MGFA Postintervention Statusのカテゴリ別患者の割合、臨床的悪化が認められた患者及びレスキュー治療を要した患者の数及び割合を要約した。

2022年6月1日を52週時のデータカットオフ日として、長期の有効性及び安全性を評価した。

はじめに

ソリリス®について

髄膜炎・感染症について

その他の安全性について

ソリリス®の投与にあたって

投与対象患者について
効能・効果及び

1. 臨床試験成績
全身型MG

2. 臨床試験成績
NMOSD

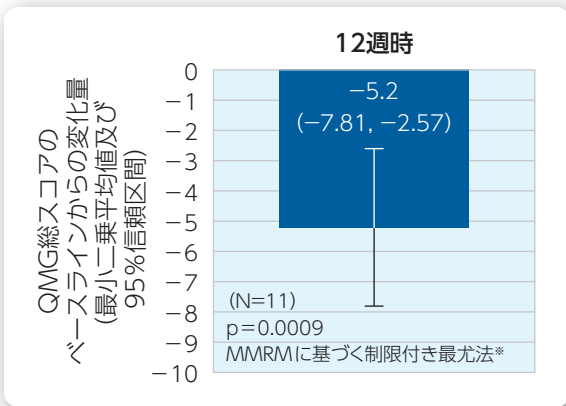
臨床試験成績

有効性

(1) QMG総スコアのベースラインからの変化量 (主要評価項目：主要解析は12週時)

- QMG総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値 (95%信頼区間) は、主要解析時点である12週時に -5.2 ($-7.81, -2.57$) ($p = 0.0009$)、26週時に -5.8 ($-8.40, -3.13$) でした。
- 継続投与期に移行し、ソリリス[®]が投与された継続投与解析対象集団におけるQMG総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値 (95%信頼区間) は、40週時に -6.3 ($-8.10, -4.46$)、52週時に -4.7 ($-6.52, -2.87$) でした (各8例)。

12週時におけるQMG総スコアのベースラインからの変化量 (mFAS)

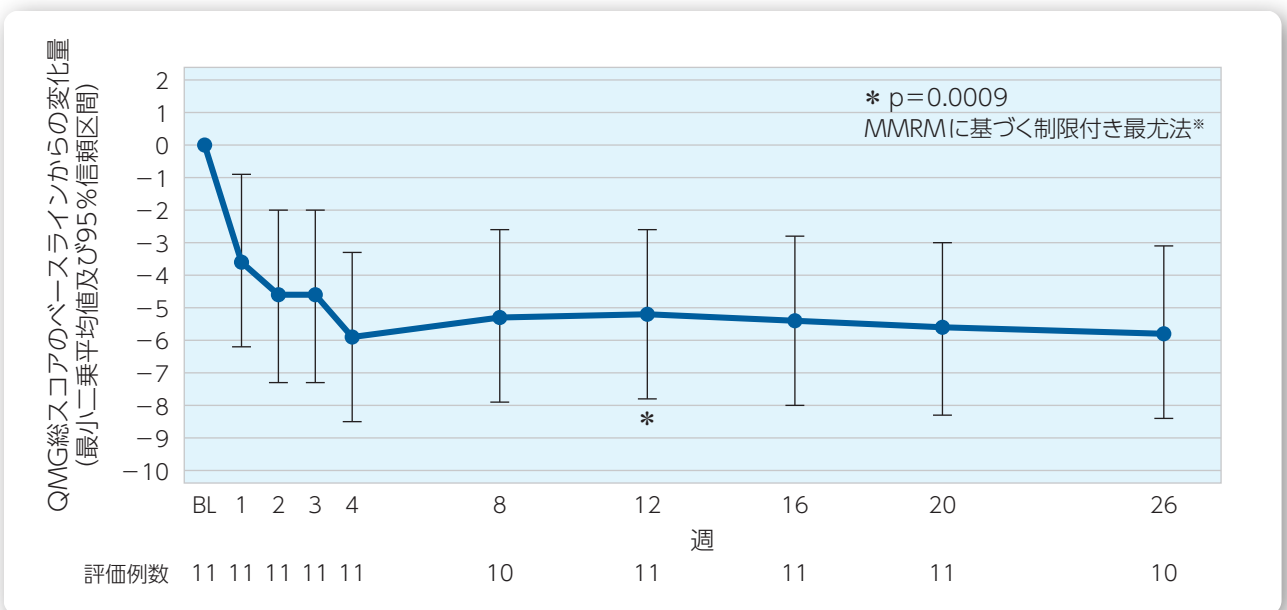


QMG総スコアのベースラインからの変化量 (mFAS)

来院日	評価例数	最小二乗平均値 (SE)	95%信頼区間
1週時	11	-3.6(1.2)	-6.17, -0.94
4週時	11	-5.9(1.2)	-8.54, -3.30
12週時	11	-5.2(1.2)*	-7.81, -2.57
26週時	10	-5.8(1.2)	-8.40, -3.13

* $p=0.0009$ 、ベースライン時点のQMG総スコア及び来院を共変量としたMMRMに基づく制限付き最尤法 (最小二乗平均値が0に等しいかを検定)

主要評価投与期 (26週間) におけるQMG総スコアのベースラインからの変化量 (最小二乗平均値及び95%信頼区間) (mFAS)

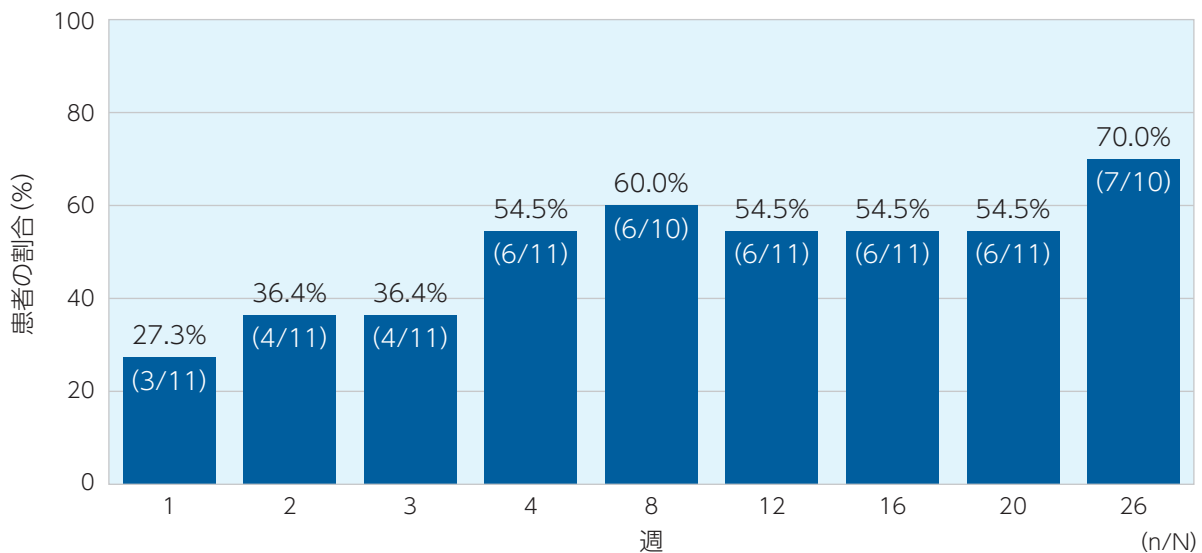


※ ベースライン時点のQMG総スコア及び来院を共変量とし、最小二乗平均値が0に等しいかを検定。
評価方法：ベースライン時点のQMG総スコア及び来院を共変量としたMMRMを用い、QMG総スコアのベースラインからの変化量について解析した。

(2) 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)

- 主要評価投与期において、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は、12週時に54.5% (6/11例)、26週時に70.0% (7/10例) でした。レスキュー治療を受けた患者は1例で (22週と24週の間) に血漿交換療法を実施)、20週以降はQMGが評価されなかったことから、レスキュー治療実施の有無によらず、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、上記の結果と同じでした。
- 継続投与期において、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は、40週時に8例中6例、52週時に8例中5例でした。

主要評価投与期 (26週間) において、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 (mFAS)



評価方法：来院別に、レスキュー治療なしで、又はレスキュー治療実施の有無によらず、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を評価した。

はじめに

ソリス®について

髄膜炎菌感染症

その他の安全性

ソリス®の投与にあたって

投与対象患者について
効能・効果及び

1. 臨床試験成績
全身型MG

2. 臨床試験成績
NMOSD

臨床試験成績

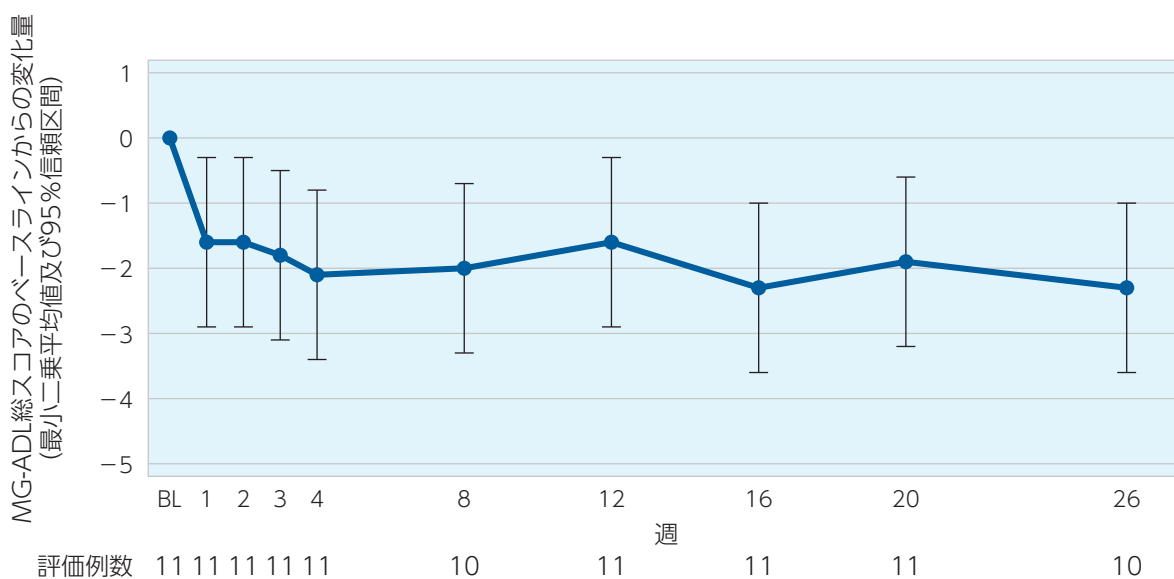
(3) MG-ADL総スコアのベースラインからの変化量 (副次評価項目)

- MG-ADL総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値 (95%信頼区間) は、12週時に-1.6 (-2.92, -0.34)、26週時に-2.3 (-3.63, -1.03) でした。
- 継続投与期に移行し、ソリリス®が投与された継続投与解析対象集団におけるMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値 (95%信頼区間) は、40週時に-2.6 (-3.60, -1.60)、52週時に-1.8 (-2.82, -0.77) でした (それぞれ10例、9例)。

MG-ADL総スコアのベースラインからの変化量 (mFAS)

来院日	評価例数	最小二乗平均値 (SE)	95%信頼区間
1週時	11	-1.6 (0.6)	-2.92, -0.34
4週時	11	-2.1 (0.6)	-3.37, -0.80
12週時	11	-1.6 (0.6)	-2.92, -0.34
26週時	10	-2.3 (0.6)	-3.63, -1.03

主要評価投与期 (26週間) におけるMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量 (最小二乗平均値及び95%信頼区間) (mFAS)



評価方法：ベースライン時点のMG-ADL総スコア及び来院を共変量としたMMRM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。

はじめに

ソリリス®について

髄膜炎菌感染症

その他の安全性

ソリリス®の投与にあたって

投与対象患者について
効能効果及び

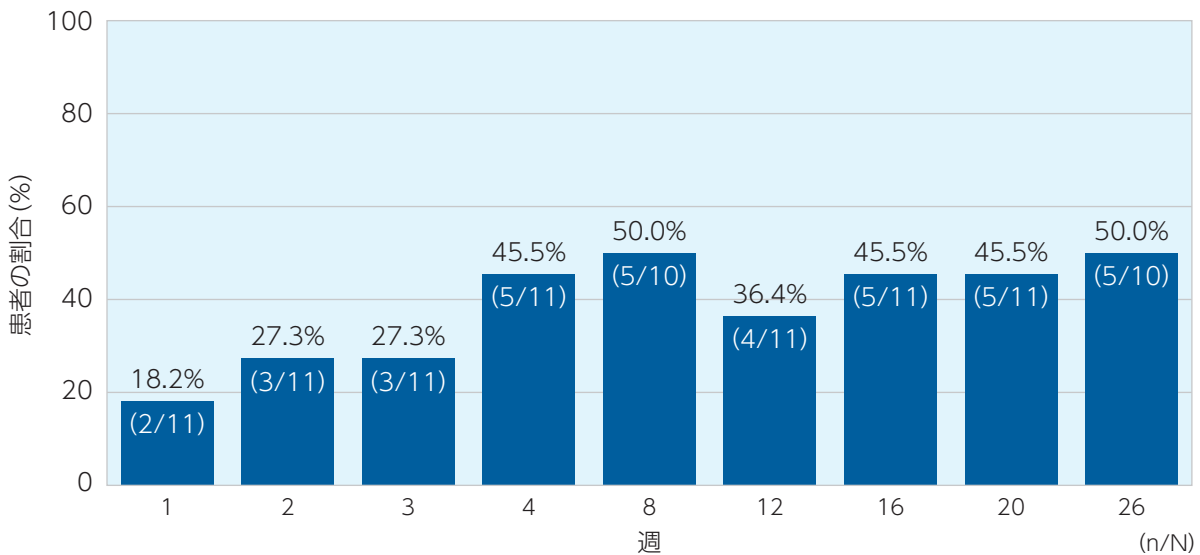
1. 臨床試験成績
全身型MG

2. 臨床試験成績
NMOSD

(4) 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)

- 主要評価投与期において、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は、12週時に36.4% (4/11例)、26週時に50.0% (5/10例) でした。レスキュー治療を受けた患者は1例で (22週と24週の間) に血漿交換療法を実施)、20週以降はMG-ADLが評価されなかったことから、レスキュー治療の有無によらず、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、上記の結果と同じでした。
- 継続投与期において、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は、40週時に10例中5例、52週時に9例中5例でした。

主要評価投与期 (26週) において、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 (mFAS)



評価方法：来院別に、レスキュー治療なしで、又はレスキュー治療実施の有無によらず、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を評価した。

はじめに

ソリス®について

髄膜炎菌感染症

その他の安全性

ソリス®の投与にあたって

投与対象患者について
効能・効果及び

1. 臨床試験成績
全身型MG

2. 臨床試験成績
NMOSD

臨床試験成績

(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)

- MGC総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値 (95%信頼区間) は、12週時に-8.2 (-12.30, -4.10)、26週時に-8.8 (-12.93, -4.69) でした。
- 継続投与期に移行し、ソリリス®が投与された継続投与解析対象集団におけるMGC総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値 (95%信頼区間) は、40週時に-9.2 (-11.08, -7.35)、52週時に-8.4 (-10.26, -6.53) でした (各9例)。

MGC総スコアのベースラインからの変化量 (mFAS)

来院日	評価例数	最小二乗平均値 (SE)	95% 信頼区間
1週時	11	-4.8 (1.9)	-8.94, -0.73
4週時	11	-8.6 (1.9)	-12.66, -4.46
12週時	11	-8.2 (1.9)	-12.30, -4.10
26週時	9	-8.8 (1.9)	-12.93, -4.69

評価方法：ベースライン時点のMGC総スコア及び来院を共変量としたMMRMを用い、MGC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。

(6) MGFA Postintervention Status (副次評価項目)

主要評価投与期を通してMGFA Postintervention Statusが悪化したと判定された患者は認められず、26週では評価した全例 (10/10例、100%) で改善されたと判定されました。

主要評価投与期 (26週間) におけるMGFA Postintervention Statusのカテゴリ別患者の割合 (mFAS)

来院日	評価例数	改善 n (%)	不変 n (%)	悪化 n (%)
4週時*	11	8 (72.7)	3 (27.3)	0 (0.0)
12週時	11	8 (72.7)	3 (27.3)	0 (0.0)
26週時	10	10 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)

※ ベースライン後の初回評価時点

(7) 臨床的悪化及びレスキュー治療の状況 (副次評価項目)

主要評価投与期において1例 (9.1%) に臨床的悪化 (MGクリーゼ) が認められ、レスキュー治療として血液浄化/血漿交換療法が実施されました。

はじめに

ソリリス®について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

ソリリス®の投与
にあたって

投与対象患者について
効果効果及び

1. 臨床試験成績
全身型MG

2. NMOSSD
臨床試験成績

安全性

52週データカットオフ日までに、11例全例(100%)に有害事象が報告されました。主な有害事象(20%以上の発現割合)は、発熱、頭痛及び上咽頭炎各4例(36.4%)、腹痛及び四肢痛各3例(27.3%)でした。重篤な有害事象は3例(27.3%)に認められ、重症筋無力症クリーゼ1例、重症筋無力症及び発熱(重複)1例、扁桃周囲膿瘍1例でした。このうち、扁桃周囲膿瘍は、治験責任医師によりソリリス®との関連性が否定できないと判断されました。死亡及び投与中止に至った有害事象は認められませんでした。注目すべき有害事象*は4例に認められましたが(扁桃周囲膿瘍1例、そう痒性皮疹1例、発疹1例、湿疹・発疹・蕁麻疹1例)、注目すべき有害事象として定義された髄膜炎菌感染、アスペルギルス感染及び敗血症は認められませんでした。

※ 注目すべき有害事象：髄膜炎菌感染、アスペルギルス感染、敗血症、その他の重篤な感染及び注入に伴う反応

はじめに

ソリリス®について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

ソリリス®の投与
にあたって

効能・効果及び
投与対象患者について

1. 臨床試験成績
全身型MG

2. 臨床試験成績
NMOSD

臨床試験成績

2. NMOSD

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

一部承認外のデータが含まれますが、承認時評価資料ですのでご紹介します。

【目的】 NMOSD患者に対するソリリス®の安全性と有効性を評価する。

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

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

【方法】 対象患者をソリリス®群又はプラセボ群に2:1の割合で無作為に割付け、ソリリス®900mg又はプラセボを週1回、4週間投与し、その1週間後からソリリス®1200mg又はプラセボを2週に1回静脈内投与した。本試験はtime-to-event型試験のため、患者ごとに投与期間は異なる。すべての患者が、試験終了時又は早期中止来院時 (再発した患者は、再発後6週時点の追跡来院が試験終了時となる) まで、投与を継続した。
なお、再発又は試験終了のため試験を完了した患者は、非盲検継続試験 (ECU-NMO-302試験) に参加できることとした (非盲検継続試験に参加しない患者は8週間の安全性追跡調査期間に移行した)。

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

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

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

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

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

はじめに

ソリリス®について

髄膜炎菌感染症について

その他の安全性について

ソリリス®の投与にあたって

投与対象患者について
効能効果及び

1. 臨床試験成績
全身型MG

2. NMOSD
臨床試験成績

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〉

5.11 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。

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

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

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

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

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

はじめに

ソリリス[®]について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

ソリリス[®]の投与
にあたって

効能・効果及び
投与対象患者について

1. 臨床試験成績
全身型MG

2. NMO/S/D
臨床試験成績

臨床試験成績

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

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

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

はじめに

ソリリス®について

髄膜炎菌感染症について

その他の安全性について

ソリリス®の投与にあたって

投与対象患者について
効能効果及び

1. 臨床試験成績
全身型MG

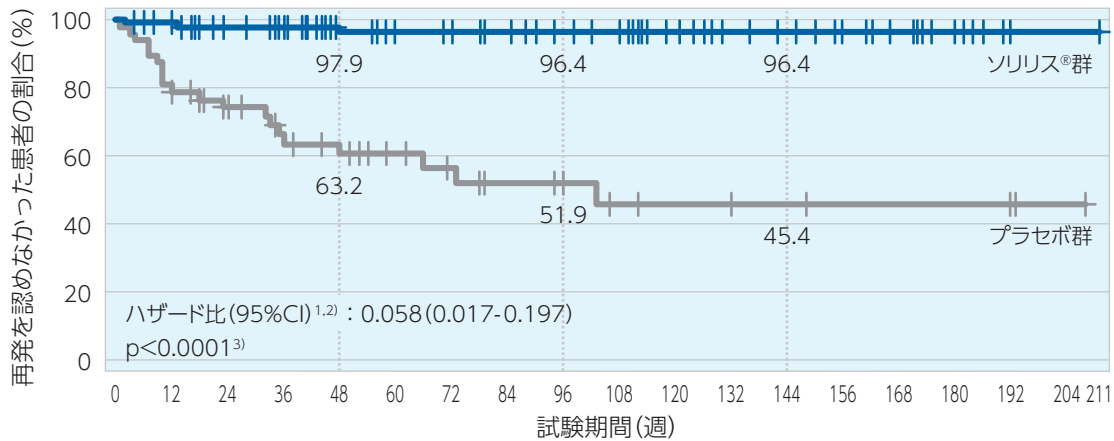
2. NMOSD
臨床試験成績

有効性

(1) 初回の試験中再発までの期間 (RAC 判定) (主要評価項目)

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

初回の試験中再発までの期間 (RAC 判定、FAS)



- 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ない)、盲検下で再発に関する独立評価委員会 (RAC) が判定した。

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

はじめに

ソリリス®について

髄膜炎/菌感染症
について

その他の安全性
について

ソリリス®の投与
にあたって

投与対象患者について
効能効果及び
副作用

1. 臨床試験成績
全身型MG

2. NMOSD
臨床試験成績

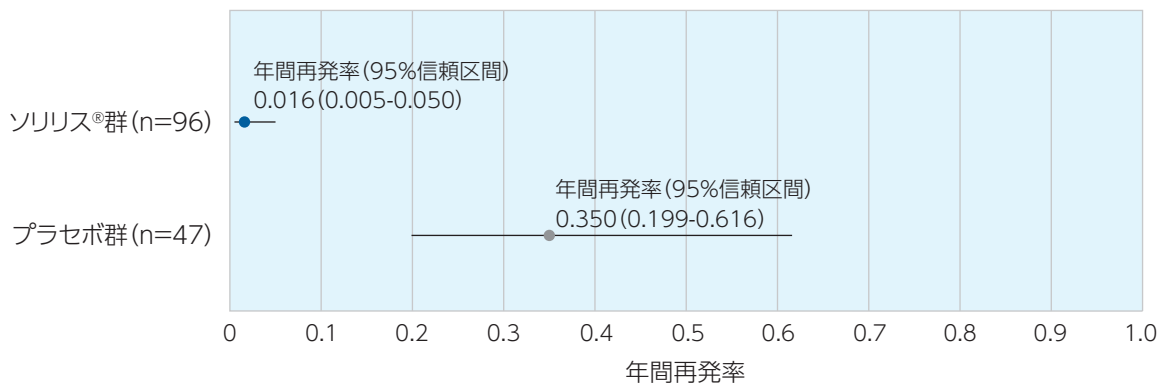
臨床試験成績

(2) 年間再発率 (RAC 判定) (副次評価項目)

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

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

年間再発率 (RAC 判定、FAS)



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

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

はじめに

ソリリス®について

髄膜炎菌感染症について

その他の安全性について

ソリリス®の投与にあたって

投与対象患者及び効能効果及び

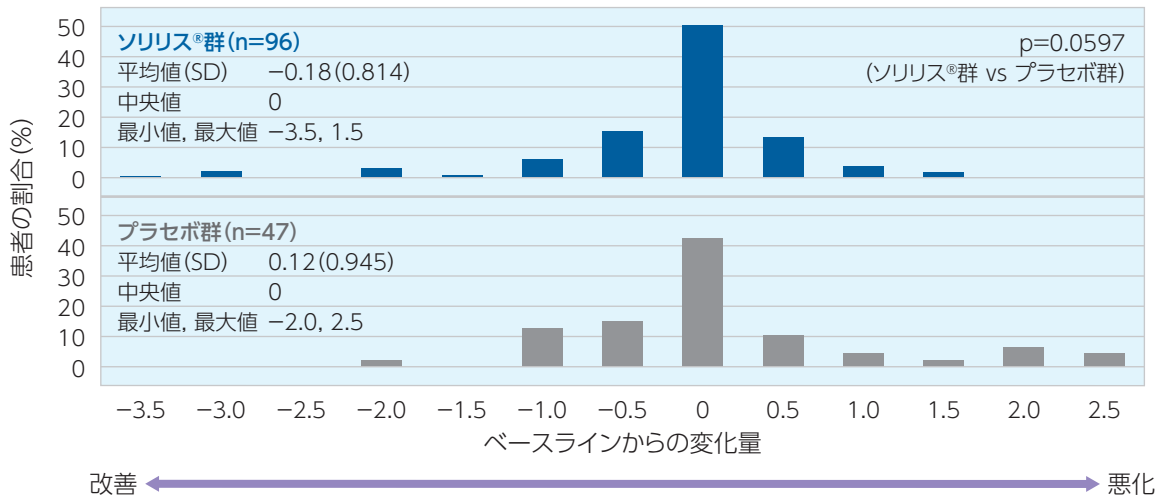
1. 臨床試験成績
全身型 MG

2. NMOSD
臨床試験成績

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

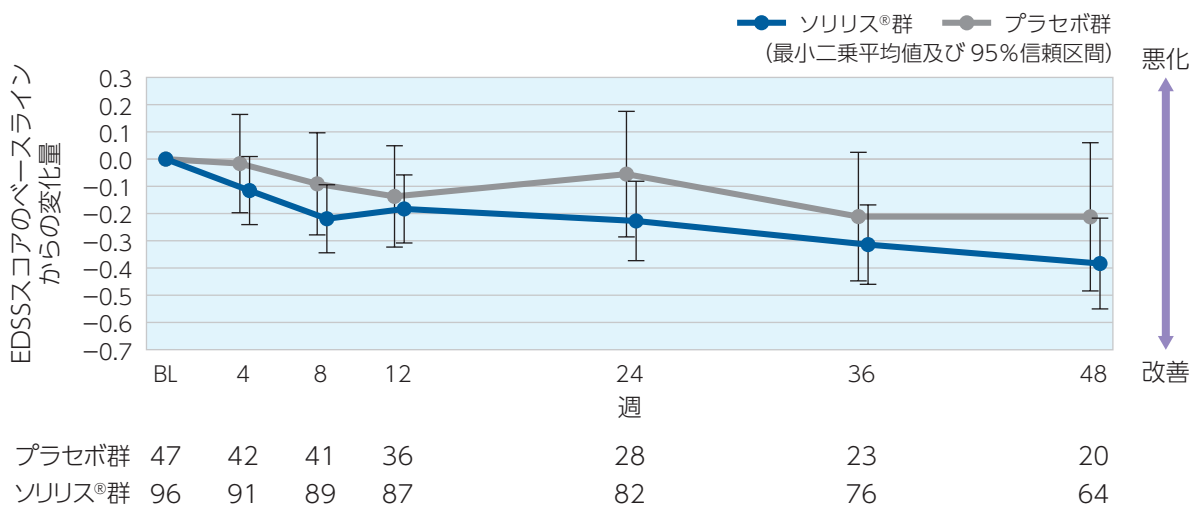
試験終了時におけるEDSSスコアのベースラインからの変化量の中央値 (最小、最大) は、ソリリス®群で0 (-3.5、1.5)、プラセボ群で0 (-2.0、2.5) でした (p = 0.0597、ANCOVA)。EDSSスコアの変化量が0.5ポイント以上改善であった患者の割合はソリリス®群29.2%、プラセボ群29.8%、変化なしの患者がそれぞれ51.0%、42.6%、0.5ポイント以上悪化が19.8%、27.7%でした。感度分析の結果は、主要解析の結果と一致していました。

EDSSスコアのベースラインからの変化量の分布 (FAS)



SD: 標準偏差

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



はじめに

ソリリス®について

髄膜炎菌感染症

その他の安全性

ソリリス®の投与にあたって

投与対象患者について

1. 臨床試験成績
全身型MG

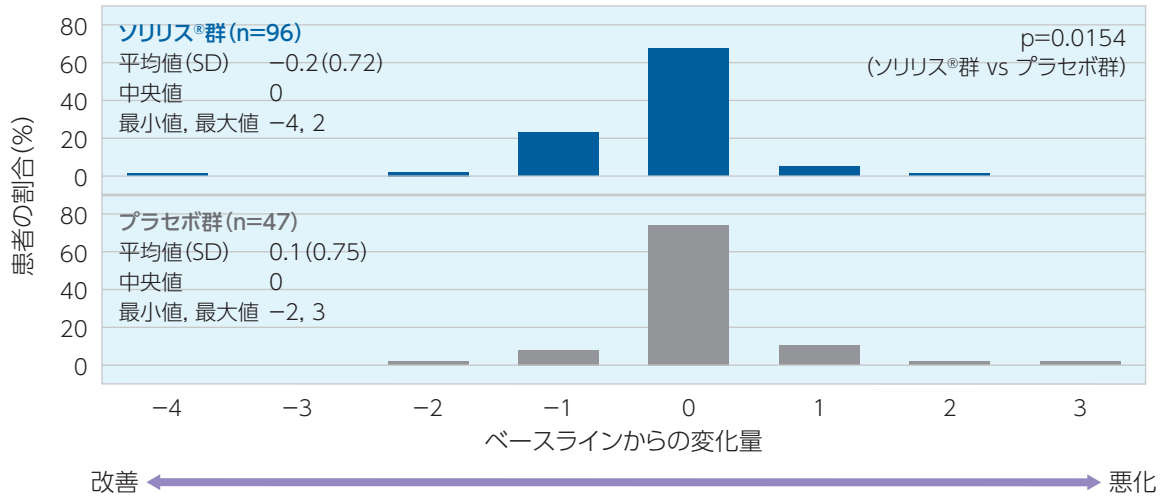
2. NMOSD
臨床試験成績

臨床試験成績

(4)【参考情報】mRSスコアのベースラインからの変化量 (副次評価項目)

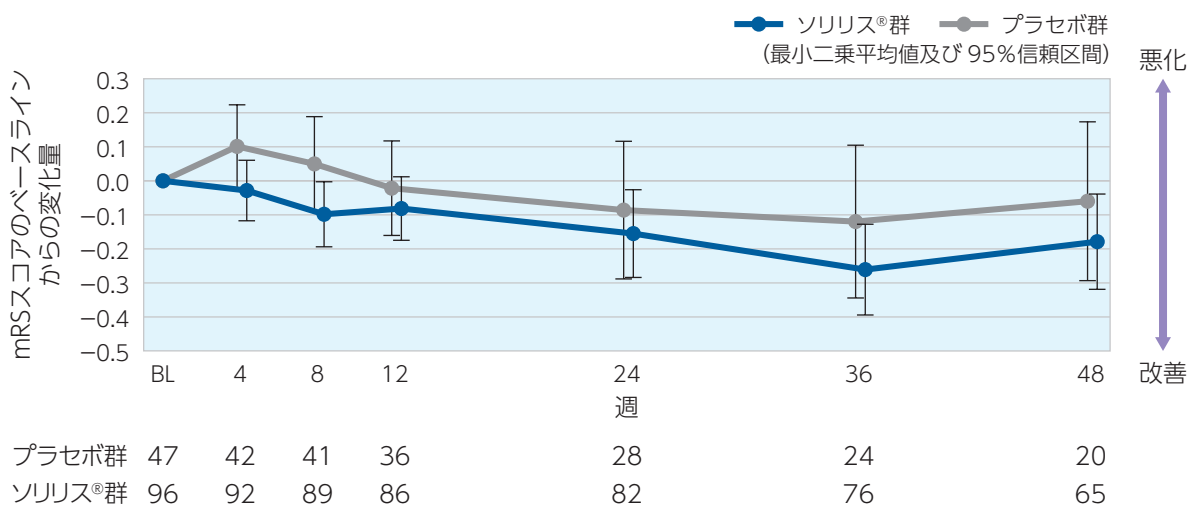
試験終了時におけるmRSスコアのベースラインからの変化量の中央値 (最小、最大) は、ソリリス®群で0 (-4, 2)、プラセボ群で0 (-2, 3) でした (名目上のp=0.0154、ANCOVA)。mRSスコアの変化量が1ポイント以上改善の患者の割合は、ソリリス®群26.0%、プラセボ群10.6%、変化なしの患者がそれぞれ67.7%、74.5%、1ポイント以上悪化が6.3%、14.9%でした。感度分析の結果は、主要解析の結果と一致していました。

mRSスコアのベースラインからの変化量の分布 (FAS)



SD: 標準偏差

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



はじめに

ソリリス®について

髄膜炎菌感染症

その他の安全性

ソリリス®の投与

投与対象患者について

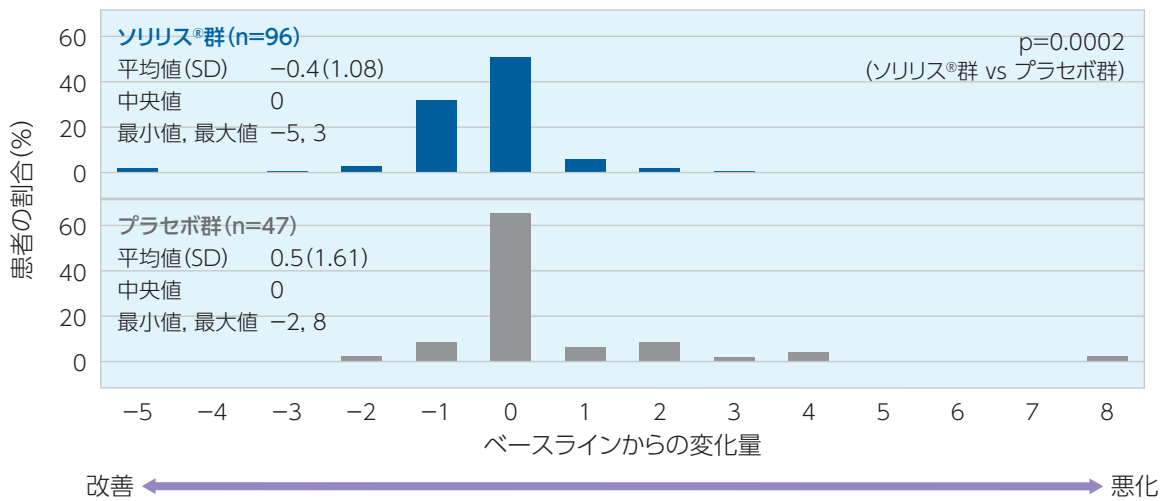
1. 臨床試験成績

2. NMO-SD

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

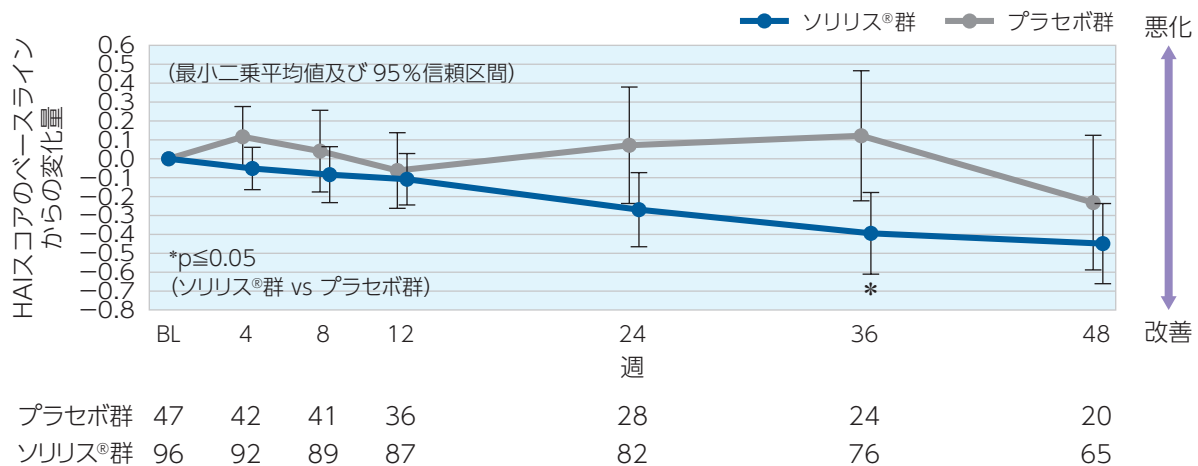
試験終了時におけるHAIスコアのベースラインからの変化量の中央値 (最小、最大) は、ソリリス®群で 0 (-5、3)、プラセボ群で 0 (-2、8) でした (名目上の $p=0.0002$ 、ANCOVA)。HAIスコアの変化量が1ポイント以上改善の患者の割合は、ソリリス®群38.5%、プラセボ群10.6%、変化なしの患者がそれぞれ52.1%、66.0%、1ポイント以上悪化が9.4%、23.4%でした。感度分析の結果は、主要解析の結果と一致していました。

HAIスコアのベースラインからの変化量の分布 (FAS)



SD: 標準偏差

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



はじめに

ソリリス®について

髄膜炎菌感染症

その他の安全性

ソリリス®の投与にあたって

投与対象患者について

1. 臨床試験成績 全身型MG

2. NMOSD 臨床試験成績

臨床試験成績

安全性

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

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

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

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

はじめに

ソリリス[®]について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

ソリリス[®]の投与
にあたって

効能効果及び
投与対象患者について

1. 臨床試験成績
全身型MG

2. NMOSD
臨床試験成績

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

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

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

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

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

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

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

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

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〉

5.11 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。

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

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

はじめに

ソリリス[®]について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

ソリリス[®]の投与
にあたって

投与対象患者について
効能・効果及び

1. 臨床試験成績
全身型MG

2. NMOSD
臨床試験成績

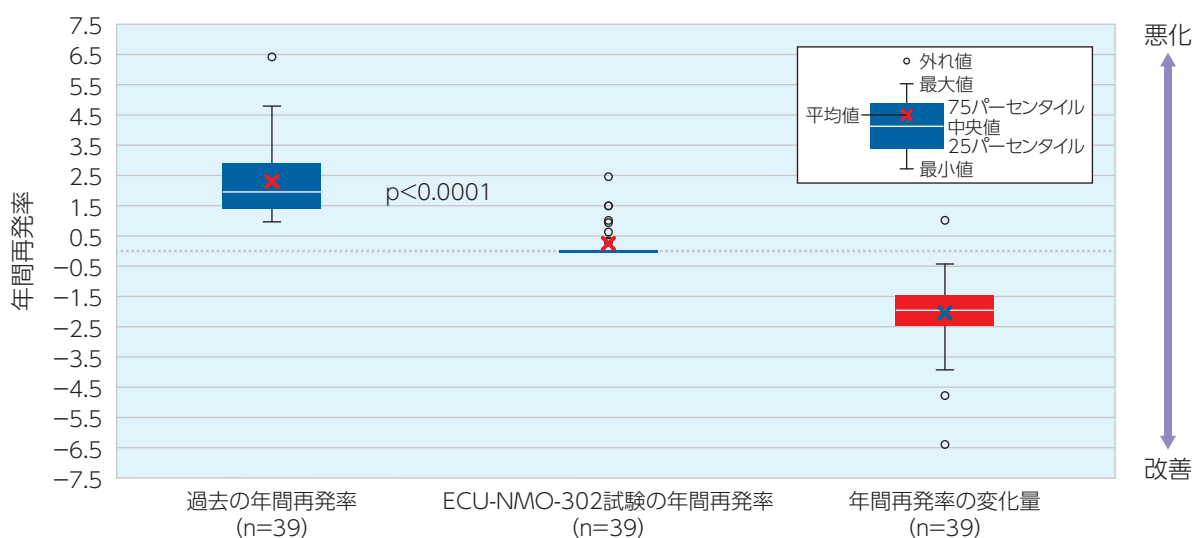
臨床試験成績

有効性

(1) 年間再発率 (試験担当医師判定) (主要評価項目)

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

年間再発率 (試験担当医師判定、継続試験 FAS)



(2) 年間再発率 (RAC 判定) (主要評価項目の感度分析)

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

はじめに

ソリリス®について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

ソリリス®の投与
にあたって

効能効果及び
投与対象患者について

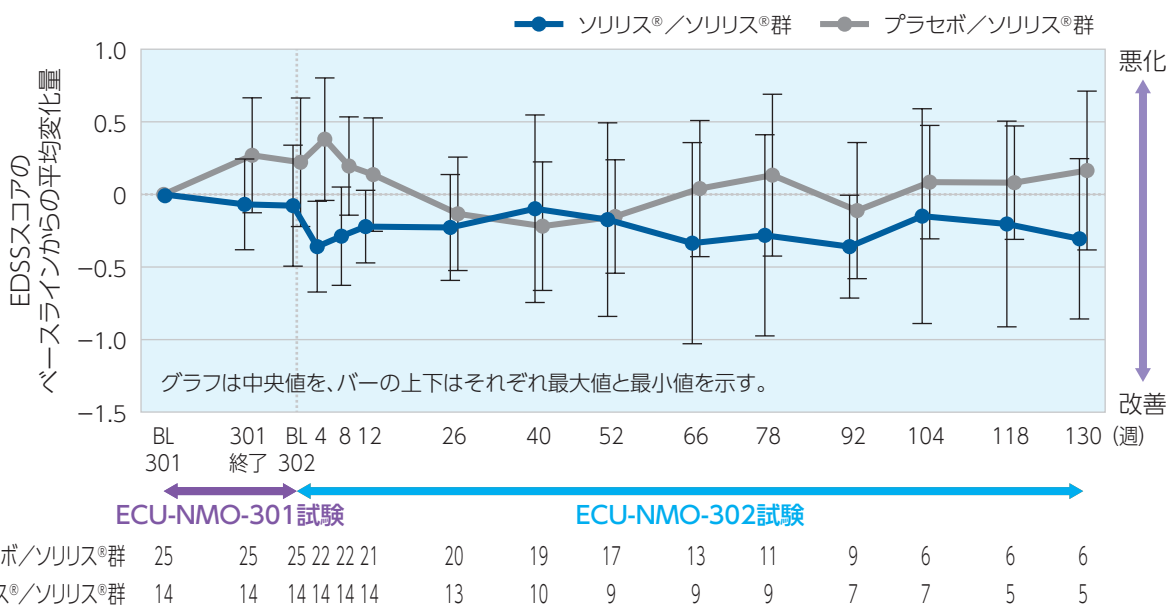
1. 臨床試験成績
全身型MG

2. NMOSD
臨床試験成績

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

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

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



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

はじめに

ソリリス®について

髄膜炎菌感染症

その他の安全性

ソリリス®の投与にあたって

投与対象患者について

1. 臨床試験成績
全身型MG

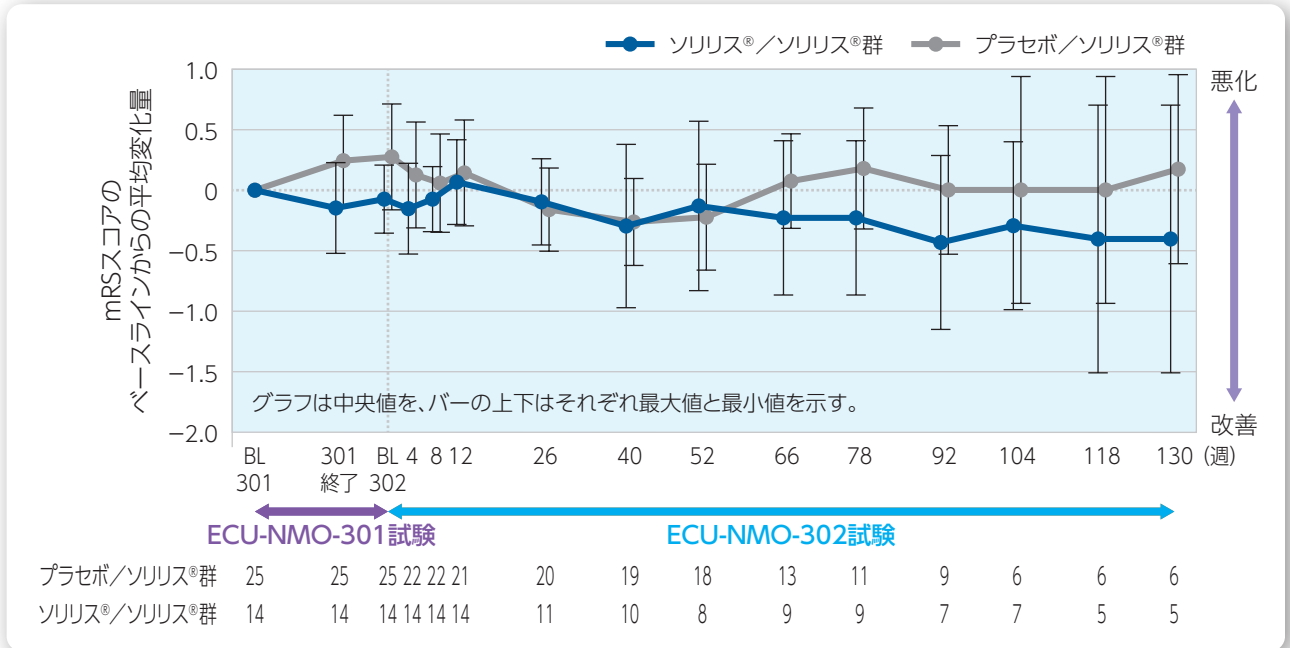
2. NMO/MSD
臨床試験成績

臨床試験成績

(4)【参考情報】mRSスコアのベースラインからの変化量 (副次評価項目)

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

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



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

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

はじめに

ソリリス®について

髄膜炎・感染症

その他の安全性

ソリリス®の投与

投与対象患者について
効能効果及び

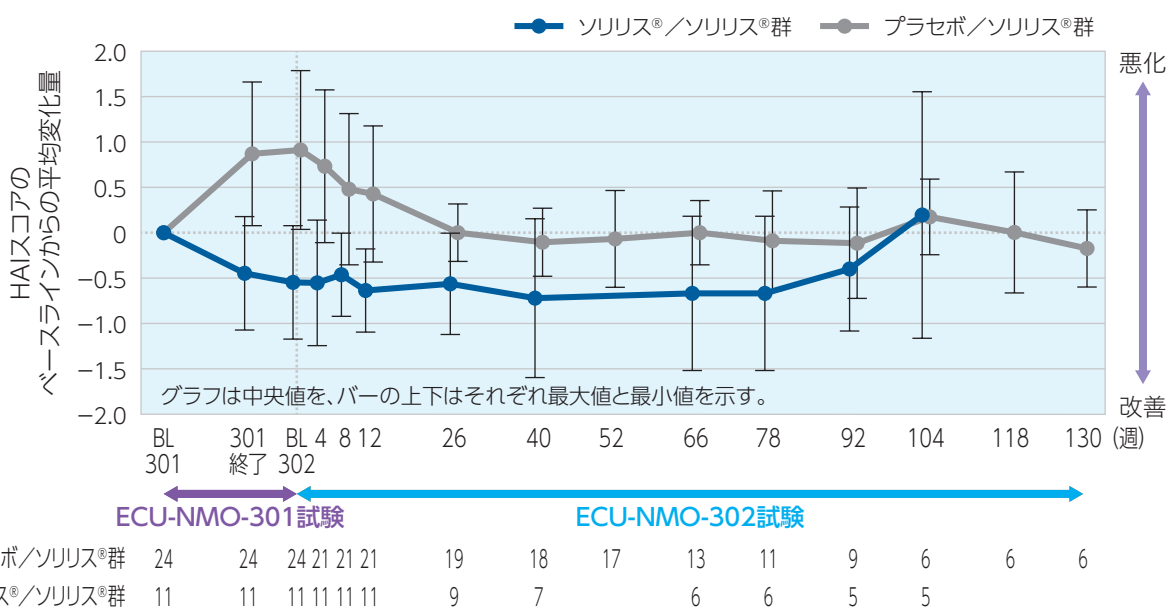
1. 臨床試験成績
全身型MG

2. NMOSD
臨床試験成績

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

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

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



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

はじめに

ソリリス®について

髄膜炎菌感染症

その他の安全性

ソリリス®の投与にあたって

投与対象患者について

1. 臨床試験成績
全身型MG

2. NMO/MSD
臨床試験成績

臨床試験成績

(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 (-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 (-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、死亡及び髄膜炎菌感染症の発現はありませんでした。

はじめに

ソリリス®について

髄膜炎菌感染症
について

その他の安全性
について

ソリリス®の投与
にあたって

効能効果及び
投与対象患者について

1. 臨床試験成績
全身型MG

2. NMOSD
臨床試験成績

はじめに

ソリス®について

髄膜炎・菌感染症
について

その他の安全性
について

ソリス®の投与
にあたって

効能・効果及び
投与対象患者について

1. 臨床試験成績
全身型MG

2. 臨床試験成績
NMOSD

抗補体(C5)モノクローナル抗体製剤 薬価基準収載



一般名：エクリズマブ(遺伝子組換え)

生物由来製品・劇薬・処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること)

日本標準商品分類番号	876399
承認番号	22200AMX00316000
薬価基準収載年月	2010年6月
販売開始年月	2010年6月
効能追加年月	2019年11月

貯法：凍結を避け、2～8℃で保存
有効期間：30ヵ月

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を除いて、原則、本剤投与前に髄膜炎菌に対するワクチンを接種すること。必要に応じてワクチンの追加接種を考慮すること。
- 1.1.3 髄膜炎菌感染症は致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで、あるいは髄膜炎菌感染症の診断及び治療が可能な医療施設との連携下で投与すること。
- 1.1.4 髄膜炎菌感染症のリスクについて患者に説明し、当該感染症の初期徴候を確実に理解させ、髄膜炎菌感染症に関連する副作用が現れた場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。
- 1.2 本剤は、発作性夜間ヘモグロビン尿症、非典型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。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	成分	1バイアル(ストッパー付) 30mL中の分量
ソリリス点滴静注300mg	有効成分 エクリズマブ(遺伝子組換え)	300mg
	添加剤	
	塩化ナトリウム	263.1mg
	リン酸二水素ナトリウム一水和物	13.8mg
	リン酸一水素ナトリウム七水和物	53.4mg
	ポリソルベート80	6.6mg

本剤は、マウス骨髄腫由来細胞を用いて製造される。製造工程において、培地成分としてウシの血清由来成分(アルブミン)及びウシの胎仔由来成分(血清)を使用している。

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

(効能共通)

- 5.1 本剤は補体C5の開裂を阻害し、終末補体複合体C5b-9の生成を抑制すると考えられるため、髄膜炎菌をはじめとする荚膜形成細菌による感染症を発症しやすくなる可能性があることから、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤投与の是非を慎重に検討し、適切な対象患者に対し投与を開始すること。また、本剤投与に際しては、緊急な治療を要する場合を除いて、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、11.1.3参照]
- (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。

- 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)
- * 5.7 補体制御異常による非典型型溶血性尿毒症症候群の患者に使用すること。
※「非典型型溶血性尿毒症症候群(aHUS)診療ガイド2023」(日本腎臓学会・日本小児科学会・日本血液学会・日本補体学会・日本移植学会)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)。
- (全身型重症筋無力症(免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限り))
- 5.9 本剤は、抗アセチルコリン受容体抗体陽性の患者に投与すること。
- 5.10 本剤は、ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に、以下に示す患者への投与を考慮すること。
・免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法を施行しても症状の管理が困難な患者
・合併症や副作用等により、免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法の施行が困難な患者
- (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)
- 5.11 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。
- 5.12 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及び全身型重症筋無力症(免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限り))

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

(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、本剤の投与継続の可否を検討すること。

(非典型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)

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

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

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

(視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)の再発予防)

- 7.6 本剤の血中濃度低下により再発のおそれがあるため、投与間隔を遵守すること。
- 7.7 本剤を一定期間投与後、再発の頻度について検討し、再発の頻度の減少が認められない患者では、本剤の投与中止を検討すること。

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

- ** 7.8 血液浄化療法(透析を除く)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、免疫グロブリン大量静注療法によりエンドソーム内の胎児性Fc受容体(FcRn)のリサイクリング機能が阻害される可能性があることから、本剤投与中に血液浄化療法、新鮮凍結血漿輸注又は免疫グロブリン大量静注療法を施行する必要がある場合は、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。[10.2参照]

	直近の本剤投与量	本剤の補充用量	補充投与の時期
血液浄化療法	300mg	1回につき300mg	施行後60分以内
	600mg以上	1回につき600mg	

	直近の本剤投与量	本剤の補充用量	補充投与の時期
新鮮凍結血漿輸注	300mg以上	1回につき300mg	施行60分前
免疫グロブリン 大量静注療法	600mg以下	1回につき300mg	施行直後
	900mg以上	1回につき600mg	

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赤血球クロームが増加するため、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

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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上ま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〉

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

〈非典型型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制〉

9.7.2 低出生体重児、新生児又は2か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 低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼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。ECU-MG-303試験は、6歳以上18歳未満を対象として実施したが、12歳未満の患者は組み入れられなかった。

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) [7.8参照]	人免疫グロブリン製剤との併用投与によって本剤の効果が減弱するおそれがあるため、併用する場合には、本剤の補充投与を考慮すること。	人免疫グロブリン製剤との継続的な併用投与により、本剤の血清中濃度が低下する可能性がある。
エフガルチギモド アルファ (遺伝子組換え)	本剤の効果が減弱するおそれがあるため、本剤による治療を開始する場合には、エフガルチギモド アルファのサイクル投与における最終投与から2週間後以降に投与することが望ましい。	エフガルチギモド アルファにより、本剤を含む胎児性Fc受容体(FcRn)に結合する薬剤の血清中濃度が低下する可能性がある。

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)

播種性細菌感染症、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、アプタ性口炎、嚥下障害、直腸出血、胃の不快感
全身障害及び投与局所	—	発熱	胸部不快感、疲労、腋窩痛、悪寒、注射部位硬結、倦怠感、末梢性浮腫	インフルエンザ様疾患、無力症、胸痛、注射部位疼痛、溢汗、疼痛、冷感、腫脹

	10%以上	5%~10%未満	5%未満	頻度不明
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、医療機器関連感染症、肺炎、上気道感染症、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、腎臓痛、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、膿血症、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、ヘモグロマトーシス
筋骨格	—	—	筋肉痛、関節痛、四肢痛、背部痛	筋痙攣、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、頭痛不快感、感覚鈍麻、眼振	味覚異常、振戦、失神、嗜眠、片頭痛、知覚障害
生殖系	—	—	陰嚢障害、希発月経	陰道出血
呼吸器	—	—	上気道炎、咳嗽、鼻閉、鼻淵、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、尋麻疹、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、鬱鬱感
血管・心臓	—	—	高血圧、動悸、起立性低血圧	進行性高血圧(ぼたぼた)、血腫、静脈硬化症
腎及び尿路障害	—	—	出血性膀胱炎、腎結石症、尿失禁、尿管白	排尿困難、血尿、腎痛
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、ECU-MG-302及びECU-MG-303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ら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使い、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。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：エクリズマブ(遺伝子組換え)

Eculizumab (Genetical Recombination) (JAN)

本質：エクリズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト補体C5 α 鎖抗体の相補性決定部及びヒトフレームワーク部からなる改変部、並びにヒトIgG由来定常部からなる。L鎖の定常部は κ 鎖に由来する。また、H鎖定常部のCH1部、ヒンジ部及びCH2部の一部はIgG2(γ 2鎖)からなり、CH2部の残り及びCH3部はIgG4(γ 4鎖)からなる。エクリズマブは、マウス骨髄腫(NSO)細胞により産生される。エクリズマブは、448個のアミノ酸残基からなるH鎖2分子及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖2分子で構成される糖タンパク質(分子量:約145,235)である。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制)

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

(非典型型溶血性尿毒症候群における血栓性微血管障害の抑制)

21.3 本剤の投与が、非典型型溶血性尿毒症候群の診断、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))

21.4 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、全身型重症筋無力症の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

(視神経髄炎スペクトラム障害(視神経髄炎を含む)の再発予防)

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。

21.7 本剤の投与が、視神経髄炎スペクトラム障害(視神経髄炎を含む)の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

22. 包装

ソリス点滴静注300mg 30mL[1バイアル]

詳細は電子添文をご参照いただき、改訂にご留意ください。

[お問い合わせ先]

アレクシオンファーマ合同会社

メディカル インフォメーション センター

フリーダイヤル:0120-577657

受付時間:9:00~18:00(土、日、祝日及び当社休業日を除く)

