

審議結果報告書

平成 25 年 9 月 2 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ソリリス点滴静注 300mg
[一 般 名] エクリズマブ (遺伝子組換え)
[申 請 者 名] アレクシオン ファーマ合同会社
[申 請 年 月 日] 平成 24 年 10 月 26 日

[審 議 結 果]

平成 25 年 8 月 22 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目の再審査期間は 5 年 10 ヶ月とされた。

[承 認 条 件]

発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制

1. 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。
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。

非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制

1. 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。
2. 本剤の投与が、非典型溶血性尿毒症症候群の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

(下線部追加)

審査報告書

平成 25 年 8 月 8 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	ソリリス点滴静注 300mg
[一 般 名]	エクリズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名]	アレクシオン ファーマ合同会社
[申請年月日]	平成 24 年 10 月 26 日
[剤形・含量]	1 バイアル（30mL）中にエクリズマブ（遺伝子組換え）を 300mg 含有する 注射剤
[申請区分]	医療用医薬品（4）新効能医薬品及び（6）新用量医薬品
[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第一部

審査結果

平成 25 年 8 月 8 日

[販 売 名] ソリリス点滴静注 300mg
 [一 般 名] エクリズマブ（遺伝子組換え）
 [申 請 者 名] アレクシオン ファーマ合同会社
 [申請年月日] 平成 24 年 10 月 26 日
 [審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の非典型溶血性尿毒症症候群に対する有効性は期待でき、また莢膜形成細菌感染症等に関する適正な安全管理体制のもとで使用することで、認められたベネフィットを踏まえた本剤の安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制
非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制
 (下線部追加)

[用法・用量] 発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制
 通常、成人には、エクリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 600mg から投与を開始する。初回投与後、週 1 回の間隔で初回投与を含め合計 4 回点滴静注し、その 1 週間後（初回投与から 4 週間後）から 1 回 900mg を 2 週に 1 回の間隔で点滴静注する。

非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制
通常、エクリズマブ（遺伝子組換え）として、下記の用法・用量で点滴静注する。

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

未満	計 1 回	2 週に 1 回
5kg 以上 10kg	1 回 300mg を週 1 回で	初回投与 1 週間後から 1 回 300mg を
未満	計 1 回	3 週に 1 回

(下線部追加)

[承認条件]

発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制

1. 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。
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。

非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制

1. 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。
2. 本剤の投与が、非典型溶血性尿毒症症候群の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

(下線部追加)

審査報告 (1)

平成 25 年 7 月 9 日

I. 申請品目

[販 売 名] ソリリス点滴静注 300mg
 [一 般 名] エクリズマブ (遺伝子組換え)
 [申 請 者 名] アレクシオン ファーマ合同会社
 [申請年月日] 平成 24 年 10 月 26 日
 [剤形・含量] 1 バイアル (30mL) 中にエクリズマブ (遺伝子組換え) を 300mg 含有する注射剤
 [申請時効能・効果] 発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制
非典型溶血性尿毒症症候群

(下線部追加)

[申請時用法・用量] 発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制
 通常、成人には、エクリズマブ (遺伝子組換え) として、1 回 600mg から投与を開始する。初回投与後、週 1 回の間隔で初回投与を含め合計 4 回点滴静注し、その 1 週間後 (初回投与から 4 週間後) から 1 回 900mg を 2 週に 1 回の間隔で点滴静注する。

非典型溶血性尿毒症症候群

下記の年齢区分に従い、18 歳未満の患者では体重区分を基にした投与計画に従って投与を開始する。

体重・年齢	導入期用量	維持期用量
18 歳以上	1 週間に 900mg を 4 週間	5 週目に 1200mg とし、以降 2 週間毎に 1200mg
18 歳未満		
40kg 以上	1 週間に 900mg を 4 週間	5 週目に 1200mg とし、以降 2 週間毎に 1200mg
30kg 以上 40kg 未満	1 週間に 600mg を 2 週間	3 週目に 900mg とし、以降 2 週間毎に 900mg
20kg 以上 30kg 未満	1 週間に 600mg を 2 週間	3 週目に 600mg とし、以降 2 週間毎に 600mg
10kg 以上 20kg 未満	1 週間に 600mg を 1 週間	2 週目に 300mg とし、以降 2 週間毎に 300mg
5kg 以上 10kg 未満	1 週間に 300mg を 1 週間	2 週目に 300mg とし、以降 3 週間毎に 300mg

推奨投薬計画の投与予定日の前後 2 日以内に投与すること。

血漿交換又は新鮮凍結血漿輸血の併用下では、ソリリスの補充投与が必要である。

治療の種類	直近のソリス投与量	血漿治療 1 回当たりのソリス補充用量	補充投与のタイミング
血漿交換	300mg	1 回につき 300mg	治療終了後 60 分以内
	600mg 以上	1 回につき 600mg	
新鮮凍結血漿輸血	300mg 以上	1 回につき 300mg	治療の 60 分前

(下線部追加)

II. 提出された資料の概略及び審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

溶血性尿毒症症候群（hemolytic uremic syndrome：以下、「HUS」）は、種々の臓器の微小血管に血小板血栓を生じる血栓性微小血管障害（thrombotic microangiopathy：以下、「TMA」）の病態を示し、溶血性貧血、血小板減少、腎障害を 3 主徴とする疾患である（N Engl J Med 36: 1676-1687, 2009）。HUS 患者の 90%以上は前駆症状として下痢を伴い、志賀毒素を産生する腸管出血性大腸菌 O157 等の感染により発症する。一方、HUS 患者の約 10%では下痢を伴わず、腸管出血性大腸菌等の感染に関連なく発症し、志賀毒素による HUS と血栓性血小板減少性紫斑病が除外された場合に非典型 HUS（atypical HUS：以下、「aHUS」）と診断される。aHUS は極めて稀な疾患であり、全年齢層で認められるが（Orphanet J Rare Dis 6:60, 2011）、多くは 10 歳以前に発病するとされている（Pediatr Nephrol 23:1957-1972, 2008）。aHUS の発症機序は不明な点が多いものの、50%以上の患者で H 因子、I 因子、CD46 等の補体活性化調節因子の遺伝子異常があることが報告されており、また H 因子に対する自己抗体が発現している例も報告されているため、先天性又は後天性に補体の活性化制御機構が破綻し、補体が過剰に活性化される結果、微小血管で血管内皮細胞が障害され、TMA を生じると考えられている（Clin J Am Soc Nephrol 5: 1844-1859, 2010）。aHUS は急性期の死亡率が高く、また約 50%が末期腎不全に至るとされており、予後不良な疾患である（N Engl J Med 36: 1676-1687, 2009）。

aHUS に対する治療法としては、主に血漿療法（血漿交換又は血漿輸注）が行われている。また、ステロイド、アザチオプリン等の免疫抑制剤が投与される場合もあるが（N Engl J Med 36: 1676-1687, 2009）、有効性は検証されておらず、現在本邦で aHUS の効能・効果を有する薬剤はない。

エクリズマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）は、ヒト補体である C5 に対し高い親和性を示すヒト化モノクローナル抗体であり、本邦では 2010 年 4 月に「発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制」の効能・効果で承認されている。本薬はヒト C5 に結合し、C5 の開裂を阻害することで、補体系の活性化による細胞傷害作用を抑制することが期待され、aHUS に対する開発が開始された。

なお、海外では aHUS に対して、2011 年 9 月に米国で承認された後、2013 年 6 月現在、32

カ国で承認されている。

2. 品質に関する資料

品質に関する資料は提出されていない。

3. 非臨床に関する資料

非臨床に関する資料は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

血清中の本薬濃度及びヒト抗ヒト抗体 (human anti-human antibody : 以下、「HAHA」) の測定には、ELISA 法及び電気化学発光免疫測定法が用いられた。

なお、生物薬剤学試験に関する資料は提出されていない。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 国内臨床試験 (5.3.5.2.3 : 試験番号 C11-005J <20 年 月~20 年 月¹ (承認日までの予定で継続中) >)

試験の概略については、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <提出された資料の概略> (3) 国内臨床試験 (C11-005J)」の項参照。

薬物動態²について、血清中本薬濃度は表 1 のとおりであった。

<表 1 血清中本薬濃度 (µg/mL) >

患者番号	年齢 ^{a)}	体重 ^{b)}	ピーク濃度		トラフ濃度	
			4 週目	12 週目	4 週目	12 週目
1	8 歳	27.3kg	520.5	553.6	454.1	352.1
2	6 歳	18.9kg	547.9	524.1	372.4	384.8
3	31 歳	53.9kg	504.6	517.1	315.8	377.1

a) ベースライン時、b) 日本人と の

薬力学的作用について、3 例の溶血活性³は試験期間を通じて 0~6%であった。

HAHA について、陽性例は認められなかった。

(2) 国内レトロスペクティブ調査 (5.3.5.2.2 : 試験番号 C11-004J <20 年 月~20 年 月> (参考資料))

試験の概略については、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <提出された資料の概略> (5) 国内レトロスペクティブ調査 (C11-004J)」の項参照。

薬物動態⁴について、血清中本薬濃度は表 2 のとおりであった。

¹ 最後の患者の 12 週評価完了時 (データカットオフ日)

² ピーク濃度は本薬投与終了 60 分後に測定され、トラフ濃度は本薬投与 5-90 分前に測定された

³ 血清中のヒト終末補体複合体によるニワトリ感作赤血球に対する溶血反応を測定

⁴ 測定時点は厳密には定まっていなかったが、ピーク濃度は本薬投与終了後に測定され、トラフ濃度は本薬投与前に測定された

<表 2 血清中本薬濃度 (µg/mL) >

患者番号 ^{a)}	年齢 ^{b)}	体重 ^{b)}	ピーク濃度					トラフ濃度				
			1日目	1週目	2週目	4週目		1日目	1週目	2週目	4週目	
■1-■	7歳	24kg	366.3	-	357.2	-		-	100.7	178.4	212.4	
■2-■	5歳	14.2kg	488.9	-	-	-	497.8	-	232.8	259.0	476.9	401.6

-: データなし

a) 患者番号 ■1-■ 及び 002-001 は C11-005J 試験の患者番号 ■1-■ 及び ■2-■ と同一症例、b) 初回投与時

薬力学的作用について、2例の溶血活性は試験期間を通じて0~4%であった。

(3) 海外第Ⅱ相臨床試験 (5.3.5.1.1: 試験番号 C08-002A/B <2009年11月~2010年10月 (中間報告⁵⁾) >

試験の概略については、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <提出された資料の概略> (1) 海外第Ⅱ相臨床試験 (C08-002A/B)」の項参照。

薬物動態² について、本薬の血清中ピーク濃度 (平均値±標準偏差) は投与 1 日目で 188.3±47.1µg/mL 並びに本薬の血清中トラフ濃度 (平均値±標準偏差) は投与 4 週目で 152.6±61.8µg/mL 及び投与 26 週目で 194.8±83.1µg/mL であった。

薬力学的作用について、溶血活性 (平均値±標準偏差) は投与 4 週目で 5.0±8.7%及び投与 26 週目で 3.5±4.3%であった。

HAHA について、5.88% (1/17 例) に陽性例が認められたが、中和反応は認められなかった。

(4) 海外第Ⅱ相臨床試験 (5.3.5.1.2: 試験番号 C08-003A/B <2009年7月~2010年11月 (中間報告⁵⁾) >

試験の概略については、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <提出された資料の概略> (2) 海外第Ⅱ相臨床試験 (C08-003A/B)」の項参照。

薬物動態² について、本薬の血清中ピーク濃度 (平均値±標準偏差) は投与 1 日目で 222.7±48.9µg/mL 並びに本薬の血清中トラフ濃度 (平均値±標準偏差) は投与 4 週目で 222.4±53.3µg/mL 及び投与 26 週目で 276.8±101.0µg/mL であった。

薬力学的作用について、溶血活性 (平均値±標準偏差) は投与 4 週目で 1.4±2.5%及び投与 26 週目で 3.2±4.9%であった。

HAHA について、陽性例は認められなかった。

(5) 母集団薬物動態 (以下、「PPK」) 解析

海外臨床試験 (C08-002A/B 及び C08-003A/B) 及び海外レトロスペクティブ調査 (C09-001r) により得られた血清中本薬濃度データを用いて、非線形混合効果モデル (NONMEM、version 6) による PPK 解析が実施された。非典型溶血性尿毒症症候群 (以下、「aHUS」) 患者における PPK モデルは、発作性夜間ヘモグロビン尿症 (以下、「PNH」) 患者を対象とした PPK モデル (クリアランス (以下、「CL」) 及び中央コンパートメント分布容積 (以下、「V_e」) に

⁵ 全ての被験者が投与開始後 26 週間以上となるカットオフ日までに収集したデータで纏められた。当該試験は 2013 年 6 月現在、実施中である。

体重の影響を加えた 1-コンパートメントモデル) (「平成 22 年 2 月 18 日 ソリリス点滴静注 300mg の審査報告書」参照) に血漿交換の影響を含めたモデルを基本モデルとして用いて、2 段階で構築された。

第 1 段階では、海外臨床試験のデータ (C08-002A/B : 17 例、C08-003A/B : 20 例) をデータセットとして CL 及び Vc に対する共変量⁶が検討された結果、基本モデルに含まれている体重及び血漿交換の影響以外に CL 及び Vc に影響する共変量は認められなかった。

第 2 段階では第 1 段階で構築されたモデルに海外レトロスペクティブ調査 (C09-001r) のデータ (20 例) を加え、試験方法 (プロスペクティブ試験とレトロスペクティブ試験) が CL 及び Vc に及ぼす影響について検討された。その結果、いずれに対しても有意な影響を与えないことが確認されたことから、最終的に、C08-002A/B、C08-003A/B 及び C09-001r のデータを用いて最終モデルが構築された。

得られた最終モデルにおける CL (L/h) 及び Vc (L) は、それぞれ $0.0146 \times (\text{体重}/70)^{0.669}$ 及び $6.14 \times (\text{体重}/70)^{0.722}$ であり、CL 及び Vc の個体間変動係数はそれぞれ 33.9% 及び 20.9% であった。

当該モデルを用いた PPK 解析における海外レトロスペクティブ調査 (C09-001r) の導入期及び維持期の推定薬物動態パラメータは、表 3 のとおりであった。

＜表 3 aHUS 患者における本薬の推定薬物動態パラメータ (C09-001r) ＞

体重	症例数		AUC (µg·h/mL)	C _{max} (µg/mL)	C _{min} (µg/mL)
40kg 以上	6	導入期 ^{a)}	23,328.02±7,364.17	181.87±58.43	103.68±32.91
		維持期 ^{b)}	73,766.59±24,219.42	363.04±113.24	120.77±45.75
30kg 以上 40kg 未満	1	導入期 ^{a)}	23,723.37	167.98	117.80
		維持期 ^{b)}	11,891.07	494.64	242.98
20kg 以上 30kg 未満	5	導入期 ^{a)}	32,068.74±3,125.47	230.73±27.10	156.60±15.71
		維持期 ^{b)}	104,967.00±26,238.27	442.50±73.77	212.04±77.74
10kg 以上 20kg 未満	4	導入期 ^{a)}	45,453.47±5,946.35	353.08±55.21	204.90±46.63
		維持期 ^{b)}	63,246.51±27,815.88	292.79±72.25	116.42±79.47
5kg 以上 10kg 未満	4	導入期 ^{a)}	32,699.20±5,785.11	263.91±91.48	141.77±5.24
		維持期 ^{b)}	94,818.72±43,684.74	360.28±50.90	96.48±97.29

平均値±標準偏差

a) 投与 1 週目の値、b) 定常状態における値

c) 海外臨床試験 (C08-002A/B 及び C08-003A/B) と同様にシミュレーションに基づき設定された用法・用量を参考に担当医師が個々の患者に応じて用法・用量を決定した

＜審査の概略＞

(1) 血清中本薬濃度と溶血抑制作用との関連について

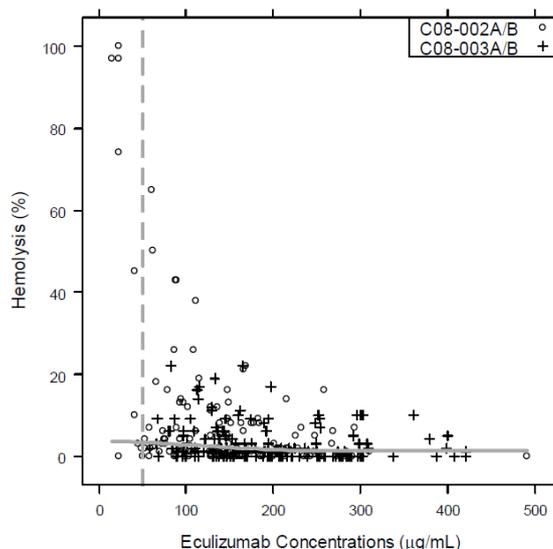
申請者は、aHUS 患者に対する本薬の目標血清中濃度範囲を 50µg/mL 以上 700µg/mL 未満と説明しており、その設定根拠について、以下のように説明した。

PNH 患者においては、本薬の血清中トラフ濃度を大多数の患者で十分な溶血抑制作用が期待できる 35µg/mL 以上となるようシミュレーションを実施し、用法・用量を設定したが、一部の患者では十分な溶血活性の抑制が得られないことがあった (「平成 22 年 2 月 18 日 ソリリス点滴静注 300mg の審査報告書」参照)。aHUS 患者では補体活性化に起因する発作により、

⁶ CL に対する共変量として、年齢、性別、治療期間中の推算糸球体濾過量、疾患設定集団 (慢性血漿療法及び血漿療法抵抗性)、治療期間中の Hb 及びベースライン時の Hb を、Vc に対する共変量として、年齢、性別、疾患設定集団 (慢性血漿療法及び血漿療法抵抗性)、治療期間中の Hb 及びベースラインの Hb が検討された

腎機能が急速かつ不可逆的に障害される可能性があるため、完全かつ持続的な終末補体の障害を維持することがより重要と考えられた。したがって、aHUS 患者の目標血清中トラフ濃度は、PNH 患者よりも高い 50 $\mu\text{g/mL}$ と設定した。また、PNH 患者の臨床試験において認められた最大濃度であり、かつ忍容性が確認されている 700 $\mu\text{g/mL}$ を目標血清中最大濃度と設定した。

海外臨床試験 (C08-002A/B 及び C08-003A/B) の用法・用量は、PPK モデルを用いたシミュレーションに基づき設定した (「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <審査の概略> (5) 用法・用量について」の項参照)。その結果、投与 26 週時点までの血清中本薬濃度は、大部分の患者 (34/37 例) で目標血清中濃度範囲内 (50~700 $\mu\text{g/mL}$) であったことが確認された。海外臨床試験 (C08-002A/B 及び C08-003A/B) における血清中濃度と溶血活性の関連性は図 1 のとおりであり、血清中トラフ濃度が 50 $\mu\text{g/mL}$ 以上の患者の多くが、溶血活性が 20% 未満に抑制される傾向が示された。なお、国内臨床試験 (C11-005J) における 3 例についても、血清中濃度は目標範囲内 (50~700 $\mu\text{g/mL}$) で維持し、溶血活性はほぼ完全に抑制された。また、PPK 解析から得られた海外レトロスペクティブ調査 (C09-001r) における導入期及び維持期の推定薬物動態パラメータ (C_{max} 及び C_{min}) についても、目標血清中濃度範囲内 (50~700 $\mu\text{g/mL}$) であったことが確認された (表 3)



<図 1 aHUS 患者における本薬の血清中濃度と溶血活性との関連性 (C08-002A/B 及び C08-003A/B) >

機構は、以下のように考える。

aHUS 患者を対象とした臨床試験の用法・用量を検討する上で、目標血清中トラフ濃度を 50 $\mu\text{g/mL}$ 以上としたことの妥当性は明確ではないが、aHUS の疾患の重篤性を考慮し PNH 患者よりも高い目標血清中トラフ濃度を設定する考え方自体は理解できる。また、血清中本薬濃度の上限値を PNH 患者で忍容性が確認されている 700 $\mu\text{g/mL}$ としたことは受入れ可能である。

機構は、海外臨床試験 (C08-002A/B 及び C08-003A/B) 及び国内臨床試験 (C11-005J) における 3 例の検討において、大部分の患者で血清中本薬濃度が目標血清中濃度の範囲内であり、溶血活性が 20% 未満であったことを確認した。また、シミュレーションに基づく推定値であることに留意する必要があるが、海外レトロスペクティブ調査 (C09-001r) における導入期及び維持期の推定薬物動態パラメータ (C_{max} 及び C_{min}) は、目標血清中濃度範囲内 (50~700 $\mu\text{g/mL}$)

であったことを確認した。

機構は、aHUS 患者における本薬の血清中濃度と溶血活性との関連性について、必ずしもすべての患者で十分な溶血抑制作用が得られるわけではないことに留意する必要があるが、血清中本薬濃度が 50µg/mL 以上であれば終末補体複合体を介した細胞傷害作用に対する抑制作用は期待できると考える。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

以下の表 4 に示した国内外の臨床試験計 3 試験が評価資料として提出され、国内外のレトロスペクティブ調査 2 試験が参考資料として提出された。また、各試験の有効性評価項目を表 5 に示した。

<表 4 aHUS を対象とした臨床試験等提出資料一覧>

資料区分	地域	試験番号	試験デザイン	対象患者	登録例数	主な評価項目
評価	海外	C08-002A/B	非盲検非対照試験	血漿療法抵抗性 aHUS 患者 18 歳以上 又は 12 歳以上かつ 18 歳未満 で体重 40kg 以上	17 例	有効性 安全性 PK/PD
		C08-003A/B	非盲検非対照試験	血漿療法感受性 aHUS 患者 18 歳以上 又は 12 歳以上かつ 18 歳未満 で体重 40kg 以上	20 例	有効性 安全性 PK/PD
参考		C09-001r	レトロスペクティブ調査	aHUS 患者 (生後 2 ヶ月～)	30 例	安全性 有効性 PK/PD
評価	国内	C11-005J	非盲検非対照試験	aHUS 患者 (6 歳、8 歳、31 歳)	3 例	安全性 PK/PD
参考		C11-004J	レトロスペクティブ調査	aHUS 患者 (6 歳、8 歳) ^{a)}	2 例	安全性 PK/PD

a) C11-005J 試験のそれぞれ 6 歳、8 歳の症例と同一症例

<表 5 有効性に関する主要評価項目の判定基準>

TMA イベントフリー	12 週間以上、以下のいずれのイベントも発生していない状態が持続 ・ベースライン値 ^{a)} からの 25%を超える血小板数の減少 ・血漿療法施行 ・新規透析施行
-------------	---

TMA：血栓性微小血管障害

a) 本薬投与前の PT 前に 1~4 時間空けて測定された 2 回の血小板数の平均値

(1) 海外第 II 相臨床試験 (5.3.5.1.1: 試験番号 C08-002A/B <2009 年 1 月~2010 年 10 月 (中間報告⁵⁾> ; N Engl J Med 368: 2169-2181, 2013)

18 歳以上、又は 12 歳以上 18 歳未満かつ体重 40kg 以上⁷⁾で表 6 の基準に該当する血漿療法 (以下、「PT」) 抵抗性の aHUS 患者 (目標症例数約 15 例) を対象とし、本薬の有効性、安全性、薬物動態及び薬力学的作用を検討する目的で、非盲検非対照多施設共同試験が海外 17 施設で実施された。

⁷⁾ 18 歳以上の aHUS 患者を対象とする C08-002A 試験と 12 歳以上 18 歳未満かつ体重 40kg 以上の aHUS 患者を対象とする C08-002B 試験の 2 つの治験実施計画書から構成されており、データの解析は両実施計画書で併合して実施することとされた

<表 6 aHUS に関する主な選択除外基準>

<p><主な選択基準></p> <p>① スクリーニング前 1 週間に 4 回以上の PT を実施したにもかかわらず、スクリーニング時の血小板数が $15.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ 未満、かつ直近の血栓性微小血管障害（以下、「TMA」）寛解期の 3 回（各測定間隔が 1 ヶ月以上）の平均血小板数から 25% 以上低いこと</p> <p>② 過去の血小板数の測定値がない場合、直近の aHUS 増悪時の血小板数が $7.5 \times 10^4/\mu\text{L}$ 以下、かつスクリーニング前 1 週間に 4 回以上の PT を実施したにもかかわらず、スクリーニング時の血小板数が $10.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ 以下であること</p> <p>③ 血漿交換が実施されていない場合、LDH 値が正常値上限（以下、「ULN」）以上、かつ直近の aHUS 増悪時の LDH 値が ULN 以上であること（スクリーニング時の LDH 値が正常であった場合、進行性の溶血を示す他の指標（ハプトグロビン、破碎赤血球等）を評価し、治験依頼者と協議し、組入れの可否を決定）</p> <p>④ クレアチニン値（年齢で補正）が ULN 以上（急性腎不全のため緊急透析が必要な例も組入れ可）</p> <p><主な除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・血栓性血小板減少性紫斑病（以下、「TTP」）（ADAMTS13 活性 5% 未満） ・典型的 HUS（志賀毒素陽性） ・薬剤関連 HUS、感染（HIV を含む）関連 HUS、骨髄移植関連 HUS、VB12 欠乏関連 HUS ・全身性エリテマトーデス又は抗リン脂質抗体陽性症候群 ・スクリーニング前 8 週間以内に免疫グロブリン静注療法を受けたもの、又はスクリーニング前 12 週間以内にリツキシマブ療法を受けたもの ・免疫抑制療法（ステロイド、mTOR 阻害剤、タクロリムス等）を受けた経験がある場合で、以下のいずれにも該当しないもの 移植後の拒絶反応に対する治療として投与されておりスクリーニング前 4 週間に投与量に変更がないこと、免疫抑制療法が必要な抗 H 因子抗体を呈する患者でスクリーニング前 4 週間に投与量に変更がないこと、又は移植後すぐに急性 aHUS の再発が認められたこと ・赤血球造血刺激因子製剤療法を受けた経験がある場合、スクリーニング前 4 週間で投与量が一定でないもの、又は赤血球造血刺激因子製剤の最終投与から 2 週間以上経過していないもの

最初の来院日から最大 3 日間のスクリーニング期、本薬投与開始後 26 週までの治療投与期、26 週以降の継続投与期、投与終了後 8 週間の追跡期から構成され、治験薬投与期間は各国で本薬が認可されるまで延長することが可能とされた。

用法・用量は、本薬 1 回 900mg を週 1 回で計 4 回、その 1 週間後（初回投与から 4 週間後）から本薬 1 回 1,200mg を 2 週に 1 回で 22 週間、それぞれ約 35 分かけて静脈内投与することとされた。治療期間中は必要に応じて PT を施行することも許容され⁸、血漿アフェレーシス又は血漿交換（以下、「PE」）を施行する場合は、施行後 60 分以内に本薬 600mg を補充投与、新鮮凍結血漿（以下、「FFP」）を輸注する場合は、FFP を 2 単位⁹投与する毎に施行前 60 分以内に本薬 600mg を補充投与することとされた。また、本薬投与の 2 週間以上前に髄膜炎菌ワクチンを接種することとし、髄膜炎菌ワクチンの接種が本薬投与前 2 週間以内となる場合は、接種後 2 週間以上は適切な抗菌薬を投与することとされた。

総投与症例 17 例全例（18 歳以上 16 例及び 18 歳未満 1 例）が Intention To Treat (ITT) 集団及び安全性解析対象集団とされ、ITT 集団が有効性の主たる解析対象集団とされた。なお、2 例は治療投与期を終了したものの、患者の希望により継続投与期に移行せず、1 例は本薬投与後 6 週で有害事象（「腎機能障害・発熱・汎血球減少症」）により投与が中止され、1 例は本薬投与後 1 週で治験実施計画書の除外基準に該当したため（全身性エリテマトーデスと診断された）投与が中止された。

有効性について、主要評価項目はベースライン¹⁰からの血小板数の変化量とされ、ベースライン時及び投与 26 週時の血小板数（平均値±標準偏差）は $10.9 \pm 3.2 \times 10^4/\mu\text{L}$ 及び

⁸ 治療期間中に、(i) 血小板数が PT 前ベースライン設定値から 25% を超える減少が認められ、かつ $15.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ 未満となった場合、(ii) 血小板数が $4.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ 未満となった場合、(iii) 緊急かつ神経系、腎臓系又は各被験者について事前に定義された臨床イベントが発生した場合、のいずれかに該当した場合に PT の施行が許容された。なお、PT のレジメンは本薬投与前に施行していたレジメンと同様とされ、血小板数が PT 前ベースライン設定値を超えるよう施行された。

⁹ 欧米では 1 単位あたり約 240mL の血漿を含む（本邦では 1 単位あたり約 120mL を含む）

¹⁰ スクリーニング期間中の PT 施行前に 1~4 時間空けて測定された 2 回の血小板数測定値の平均値

21.0±6.8×10⁴/μL、26 週時におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均値¹¹ [95%信頼区間] は 7.3×10⁴/μL [4.0×10⁴/μL, 10.5×10⁴/μL] であり、統計学的に有意な血小板数の増加が認められた (p=0.0001、有意水準両側 5%、反復測定分散分析、検定の多重性は調整されていない)。

安全性について、有害事象は 17 例全例に認められ、治験薬と関連があるとされた有害事象 (以下、「副作用」) は 59% (10/17 例) に認められた。2 例以上に認められた有害事象は表 7 のとおりであった。また、2 例以上に認められた副作用は「白血球減少症」、「悪心」、「嘔吐」及び「進行性高血圧」各 2 例であった。

<表 7 2 例以上に認められた有害事象>

有害事象名	発現割合	例数	有害事象名	発現割合	例数	有害事象名	発現割合	例数
全体	100%	17	高血圧	24%	4	関節腫脹	12%	2
頭痛	41%	7	末梢性浮腫	18%	3	咳嗽	12%	2
貧血	35%	6	発熱	18%	3	歯痛	12%	2
下痢	35%	6	疲労	18%	3	進行性高血圧	12%	2
嘔吐	29%	5	呼吸困難	18%	3	悪性高血圧	12%	2
腎機能障害	24%	4	浮動性めまい	18%	3	帯状疱疹	12%	2
悪心	24%	4	血中 LDH 増加	12%	2	紅斑	12%	2
白血球減少症	24%	4	発疹	12%	2	血尿	12%	2
上気道感染	24%	4	筋痙攣	12%	2	低マグネシウム血症	12%	2
尿路感染	24%	4	血尿	12%	2	低カリウム血症	12%	2
不眠症	24%	4	鼻出血	12%	2			

MedDRA ver.11.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 88% (15/17 例) に認められ、2 例以上に認められた重篤な有害事象は、「腎機能障害」が 3 例、「上気道感染」、「進行性高血圧」、「高血圧」及び「悪性高血圧」が各 2 例であった。重篤な副作用は「進行性高血圧」2 例、「高血圧」1 例であった。

(2) 海外第Ⅱ相臨床試験 (5.3.5.1.2 : 試験番号 C08-003A/B <2009 年 7 月～2010 年 10 月 (中間報告⁵) > ; N Engl J Med 368: 2169-2181, 2013)

18 歳以上、又は 12 歳以上 18 歳未満かつ体重 40kg 以上¹²で表 8 の基準に該当する PT 感受性の aHUS 患者 (目標症例数最大約 30 例) を対象とし、本薬の有効性、安全性薬物動態及び薬力学的作用を検討する目的で、非盲検非対照多施設共同試験が海外 13 施設で実施された。

¹¹ ベースライン及び時点を固定効果、被験者を変量効果とした反復測定分散分析モデル (AIC (Akaike Information Criteria) が最小となった共分散構造を選択)

¹² 18 歳以上の aHUS 患者を対象とする C08-003A 試験と 12 歳以上 18 歳未満かつ体重 40kg 以上の aHUS 患者を対象とする C08-003B 試験の 2 つの治験実施計画書から構成されており、データの解析は両実施計画書で併合して実施することとされている

<表 8 aHUS に関する主な選択除外基準>

<主な選択基準> ① 本薬投与前に 2 週間あたり 1 回以上かつ週 3 回以下の頻度で aHUS 治療のための PT が 8 週間以上施行されていること ② PT 前ベースラインの血小板数がスクリーニング期と観察期の PT 前血小板数の平均値の 75% 以内であること ③ スクリーニング時又は直近の aHUS 増悪時の LDH 値が ULN 以上であること (スクリーニング時の LDH 値が正常であった場合、進行性の溶血を示す他の指標 (ハプトグロビン、破碎赤血球等) を評価し、治験依頼者と協議し、組入れの可否を決定) ④ クレアチニン値 (年齢で補正) が ULN 以上 <主な除外基準> C08-002A/B 試験と同様	
--	--

最初の来院日から最大 2 週間のスクリーニング期、本薬投与前 8 週間の観察期、本薬投与開始後 26 週までの治療投与期、26 週以降の継続投与期及び投与終了後 8 週間の追跡期から構成され、治験薬投与期間は各国の本薬が認可されるまで延長することも可能とされた。

用法・用量 (PT 施行前後の本薬の補充投与を含む) 及び髄膜炎菌に対する対応は、C08-002A/B 試験と同様とされた。

総投与症例 20 例全例 (18 歳以上 : 15 例、18 歳未満 : 5 例) が ITT 集団及び安全性解析対象集団とされ、ITT 集団が有効性の主たる解析対象集団とされた。なお、1 例は治療投与期を終了したものの、患者の希望により継続投与期に移行しなかった。

有効性について、主要評価項目である投与 26 週までの TMA イベントフリーの達成割合 [95%信頼区間] は 80% [56%, 94%] (16/20 例) であった。

安全性について、有害事象は 95% (19/20 例) に認められ、副作用は 30% (6/20 例) に認められた。2 例以上に認められた有害事象は表 9 のとおりであった。また、2 例以上に認められた副作用は「白血球減少症」、「リンパ球減少症」、「頭痛」各 2 例であった。

<表 9 2 例以上に認められた有害事象>

有害事象名	発現割合	例数	有害事象名	発現割合	例数	有害事象名	発現割合	例数
全体	95%	19	貧血	15%	3	リンパ球減少症	10%	2
鼻咽頭炎	35%	7	回転性めまい	15%	3	アフタ性口内炎	10%	2
下痢	30%	6	悪心	15%	3	無力症	10%	2
高血圧	25%	5	嘔吐	15%	3	好塩基球数増加	10%	2
腹痛	20%	4	上気道感染	15%	3	背部痛	10%	2
頭痛	20%	4	四肢痛	15%	3	そう痒症	10%	2
咽喉頭疼痛	20%	4	咳嗽	15%	3	尿路感染	10%	2
過敏症	15%	3	白血球減少症	10%	2	腎機能障害	10%	2

MedDRA ver.11.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 25% (5/20 例) に認められ、重篤な副作用は 10% (2/20 例) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象はなく、重篤な副作用は「腹膜炎」及び「静脈障害」各 1 例であった。有害事象による試験中止は認められなかった。

(3) 国内臨床試験 (5.3.5.2.3 : 試験番号 C11-005J <20 年 月 ~ 20 年 月¹ (承認日までの予定で継続中) >)

aHUS と診断され、本薬が投与されていた患者又は新たに aHUS と診断¹³された患者¹⁴ (目標症例数 3 例以上約 5 例以下) を対象とし、本薬の安全性、有効性、薬物動態及び薬力学的作用を検討する目的で、非盲検非対照多施設共同試験が国内 3 施設で実施された。

¹³ スクリーニング時の血小板が施設基準値下限未満、かつ LDH が施設基準値上限の 1.5 倍以上及び Hb が施設基準値下限以下、かつスクリーニング時の血清クレアチニン値が施設基準値上限以上で以下のいずれにも該当しないもの

本薬投与前1週間のスクリーニング期、本薬投与開始後12週までの治療投与期、12週以降の継続投与期及び投与終了後12週間の追跡期から構成され、治験薬投与期間は本薬の製造販売承認日までとされた。

総投与症例3例¹⁵全例(6歳、8歳¹⁶、31歳)が有効性及び安全性の解析対象集団とされた。なお、データカットオフ日の時点で投与を中止した症例は認められていない。

用法・用量は投与時の年齢、体重及び治療期により、表10に基づいて決定され、患者番号■1-■(8歳、体重27.3kg〈ベースライン時、以下同様〉)及び患者番号■2-■(6歳、体重18.9kg)¹⁷は600mgを2週間に1回、それぞれ約1~4時間かけて静脈内投与された。患者番号■3-■(31歳、体重53.9kg)は1,200mgを2週間に1回、約35分かけて静脈内投与された。いずれの患者もデータカットオフ日まで用法・用量は変更されず継続された。なお、髄膜炎菌ワクチンは3例全例が本試験での本薬投与前までに接種済みであった¹⁸。

<表10 国内臨床試験における用法・用量>

	治療期	
	導入期	維持期
成人(18歳以上) ^{a)}	週1回900mgを4回投与	5週目に1,200mg、以降2週毎に1,200mgを投与
小児及び青少年(18歳未満) ^{b)}		
40kg以上	週1回900mgを4回投与	5週目に1,200mg、以降2週毎に1,200mgを投与
30kg以上40kg未満	週1回600mgを2回投与	3週目に900mg、以降2週毎に900mgを投与
20kg以上30kg未満	週1回600mgを2回投与	3週目に600mg、以降2週毎に600mgを投与
10kg以上20kg未満	週1回600mgを1回投与	2週目に300mg、以降2週毎に300mgを投与
5kg以上10kg未満	週1回300mgを1回投与	2週目に300mg、以降2週毎に300mgを投与

a) 約35分かけて静脈内投与、b) 約1~4時間かけて静脈内投与

安全性について、有害事象は全例に認められたが(患者番号■1-■¹⁸:「気管支炎」及び「膀胱炎」、患者番号■2-■:「下痢」、「医療機器関連感染」、「鼻咽頭炎」、「ハプトグロビン減少」、「血中尿素増加」、「血中尿酸増加」、「血中クレアチン増加」、「腎性高血圧」及び「紅色汗疹」、患者番号■3-■:「口内炎」)、副作用は認められなかった。

死亡例は認められず、重篤な有害事象は1例(「医療機器関連感染」)であった。

有効性について、個々の患者の血小板数の推移は表11のとおりであり、治療期間中、いずれの患者でも施設基準値下限を下回らなかった。また、データカットオフ日までにPTを新たに施行した患者は認められず、ベースライン時に透析を施行していなかった2例で新たな透析は施行されなかった。登録時に腹膜透析を施行していた1例ではデータカットオフ日(投与後119日¹⁹)に透析を離脱した。

・ TTP (ADAMTS13 活性 5%未満)

・ 典型的 HUS (志賀毒素陽性)

・ 薬剤関連 HUS、感染 (HIV を含む) 関連 HUS、骨髄移植関連 HUS、VB12 欠乏関連 HUS

¹⁴ 本薬の投与経験の有無にかかわらず組入れ可能とされたが、全例が治験開始前に投与経験を有していた

¹⁵ 患者番号■1-■及び■2-■はC11-004Jで調査対象とされた患者と同一

¹⁶ 日本人と■■■■■■■■■■の■■■■■■■■■■

¹⁷ 1回300mgを投与中に、トラフ付近の血清補体価が検出限界値よりやや高いこと等から、担当医師より用量変更(増量)が要望された

¹⁸ 患者番号■1-■及び■2-■については「5) 国内レトロスペクティブ調査 (C11-004J)」の項参照。患者番号■3-■は本試験に組み入れられる前の本薬初回投与前2週間以上前に髄膜炎菌ワクチンを接種していた。

¹⁹ 国内レトロスペクティブ調査 (C11-004J) を含む総投与期間として69.7週後

* 新薬承認情報提供時に訂正 (訂正前: ■■■)

＜表 11 個々の患者の血小板数＞

患者番号	血小板数 (×10 ³ /μL)		
	施設基準値	ベースライン	治療期間中
1-	12.0-41.0	23.7	19.1～31.1
2-	13.0-35.0	36.2	24.1～41.2
3-	13.1-36.2	25.9	23.6～27.8

(4) 海外レトロスペクティブ調査 (5.3.5.2.1: 試験番号 C09-001r <2009年11月～2012年7月> (参考資料))

aHUS と診断され本薬の投与歴を有する患者²⁰を対象に、本薬の安全性、有効性、薬物動態及び薬力学的作用に関する情報を収集する目的で、レトロスペクティブ調査が海外で実施された。

情報が収集できたのは30例 (2歳未満: 5例、2歳以上12歳未満: 10例、12歳以上18歳未満: 4例、18歳以上: 11例) であり、収集時点で本薬投与の継続例は19例、中止例は11例²¹であった。

用法・用量は表10を参考に担当医師が個々の患者に応じて決定した。

投与期間の平均値±標準偏差 (最小値、最大値) は30.9±23.6週 (1週、94週) であった。

30例中13例は本薬投与の2週間以上前に髄膜炎菌ワクチンが接種されており、髄膜炎菌ワクチンが接種されなかった1例²²及び本薬投与前2週間以内に髄膜炎菌ワクチンが接種された16例のうち14例で抗菌薬²³が予防的に投与されていた。

安全性について、有害事象は73% (22/30例) に認められた。3例以上に認められた有害事象は表12のとおりであった。

＜表 12 3例以上に認められた有害事象＞

有害事象名	発現割合	例数	有害事象	発現割合	例数	有害事象	発現割合	例数
全体	73%	22	上気道感染	20%	6	腹痛	10%	3
発熱	30%	9	頭痛	17%	5	悪心	10%	3
下痢	27%	8	頻脈	13%	4	インフルエンザ ²⁴	10%	3
嘔吐	23%	7	鼻閉	13%	4	鼻咽頭炎	10%	3
咳嗽	23%	7	貧血	10%	3	不眠症	10%	3

MedDRA ver.11.0

死亡例は2例 (「脳血管発作・頸動脈解離」及び「急性腸管移植片対宿主病・気管支肺炎アスペルギルス症・多臓器不全」) 認められたが、本薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象²⁴は7例 (「肺感染」、「肺炎・ステノトロフォモナス感染・急性腸管移植片対宿主病・気管支肺炎アスペルギルス症・多臓器不全」、「レンサ球菌性肺炎」、「気道感染・敗血症・尿路感染・真菌感染・腹膜炎」、「上気道感染」、「発熱・中心静脈カテーテル感染」及び「脳血管発作・頸動脈解離」) に認められ、「肺感染」、「気道感染」、「敗血症」、

²⁰ C08-002A/B 及び C08-003A/B 試験以外で 2007 年から 2009 年 12 月までに本薬を一度でも投与された aHUS 患者

²¹ 中止理由: 有効性欠如 (6 例)、死亡 (2 例)、管理上の判断 (1 例)、血液学的及び腎機能測定値の改善 (1 例)、腎機能の正常化 (1 例)

²² 生後 2 ヶ月であり、髄膜炎菌ワクチンの接種が推奨されないため、接種されなかった

²³ 各地域のガイダンスに従った抗菌薬が投与された

²⁴ 副作用又は注目すべき有害事象 (髄膜炎菌感染、重篤な感染症、死亡、投与中止後の重篤な溶血反応、妊娠、重篤な infusion reaction、免疫原性、悪性腫瘍) でのみ重篤性が報告された

「尿路感染」、「ステノトロフォモナス感染」、「真菌感染」、「腹膜炎」は本薬との因果関係は否定されず、「多臓器不全」は因果関係不明であった。

有効性について、投与 52 週時におけるベースライン²⁵からの血小板数の変化量の最小二乗平均値¹¹ [95%信頼区間] は $8.4 \times 10^4 / \mu\text{L}$ [$3.3 \times 10^4 / \mu\text{L}$, $13.5 \times 10^4 / \mu\text{L}$] であった。TMA イベントフリーの達成割合 [95%信頼区間] は 67% [47%, 83%] (20/30 例) であった。

(5) 国内レトロスペクティブ調査 (5.3.5.2.2 : 試験番号 C11-004J <20■■年■■月~20■■年■■月> (参考資料))

本薬の投与歴を有する 2 例の国内 aHUS 患者²⁶を対象に、本薬の安全性、有効性、薬物動態及び薬力学的作用に関する情報を収集する目的で、レトロスペクティブ調査が実施された。

用法・用量は表 10 を参考に担当医師が個々の患者に応じて決定した。患者番号 ■1-■■■ (本薬初回投与時; 7 歳、体重 24kg) は 600mg 週 1 回 2 週間投与後、3 週目に 600mg が投与され、その後調査期間終了時点まで 600mg を 2 週に 1 回静脈内投与された。患者番号 ■2-■■■ (本薬初回投与時; 5 歳、体重 14.2kg) は 1 週目に 600mg を投与後、2 週目に 300mg、その後 8 週目 (47 日目) まで 300mg を 2 週に 1 回投与、47 及び 49 日目に 300mg、10 週目 (61 日目) 以降調査終了まで 600mg を 2 週に 1 回静脈内投与された¹⁷。総投与期間はそれぞれ 46 週、54 週であった。患者番号 ■1-■■■ は、本薬投与後 10 日目からアモキシシリン水和物が 25 日間投与され、15 日目に髄膜炎菌ワクチンが接種された。患者番号 ■2-■■■ は、本薬初回投与前日に髄膜炎菌ワクチンを接種し、また本薬投与日から 2 週間セフポドキシムプロキセチルが投与された。

安全性²⁷について、有害事象は全例に認められ (患者番号 ■1-■■■* : 「頭痛」、「悪心」、「嘔吐」、「肺炎」、「インフルエンザ」、「体温上昇」、「高アルブミン血症」、「口腔咽頭不快感」、「脱毛症」、「多毛症」及び「高血圧」、患者番号 ■2-■■■ : 「鼻咽頭炎」、「医療機器関連感染」、「紅斑」、「耳鳴」、「下痢」、「腹膜炎」、「水痘」及び「副甲状腺腫瘍」)、このうち副作用は「悪心」、「嘔吐」、「医療機器関連感染」、「鼻咽頭炎」、「体温上昇」、「高アルブミン血症」、「口腔咽頭不快感」、「脱毛症」及び「多毛症」であった。

死亡例は認められなかった。

有効性について、患者番号 ■1-■■■ のベースライン時²⁸の血小板数は $2.4 \times 10^4 / \mu\text{L}$ であり、投与 1 週間後に $15.1 \times 10^4 / \mu\text{L}$ となり、これ以降調査期間を通じて施設基準値下限 ($12.0 \times 10^4 / \mu\text{L}$) 以上で推移した。また、当該患者は TMA イベントフリーを達成した。患者番号 ■2-■■■ のベースライン時の血小板数は $18.9 \times 10^4 / \mu\text{L}$ であり、調査期間を通じて施設基準値下限 ($13.7 \times 10^4 / \mu\text{L}$) 以上で推移した。当該患者では本薬投与後に腹膜透析を中止していたものの、投与 48 日目にクレアチニン上昇により再開され、調査終了時まで継続された。なお、当該患者で本薬投与後に PT は実施されなかった。

²⁵ 本薬初回投与より前に得られた最終測定値

²⁶ C11-005J の患者番号 ■1-■■■ 及び ■2-■■■ と同一

²⁷ 有害事象の重篤性の評価は行われなかった

²⁸ 本薬初回投与日又はそれ以前に得られた最終測定値

* 新薬承認情報提供時に訂正 (訂正前: ■■■)

<審査の概略>

(1) 臨床データパッケージについて

申請者は、海外で実施された臨床試験等を主要な試験成績として、臨床データパッケージを構築することの妥当性について、以下のように説明している。

本邦の aHUS 患者数は極めて限られていること、aHUS は病態進行が急速かつ重篤なこと等から、本邦のみで十分な症例数を確保して臨床試験を実施することは困難である。

aHUS の診断については、日本腎臓学会と日本小児科学会により作成された「非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) 診断基準」と海外臨床試験の選択除外基準はほぼ同様²⁹である。また、本薬以外の治療法については、PT 等の対症療法であり、国内外差はないと考える。

さらに、海外臨床試験と同じ用法・用量で本薬を投与した国内臨床試験において、国内外の患者の曝露量は類似していた。

以上を踏まえ、海外で承認を受けた際の申請資料を中心に臨床データパッケージを構築し、日本人 aHUS 患者における安全性及び有効性については、国内臨床試験成績に加え、既に本薬が投与されていた患者を対象としたレトロスペクティブ調査も含めて可能な限りのデータを集め、評価を行った。

機構は、以下のように考える。

aHUS は欧米では希少疾病に指定されており、国内でも患者が極めて限られていること、発症時には病態進行が急速かつ重篤であること等を考慮すると、有効性及び安全性を十分評価可能な規模の臨床試験を国内で実施することが困難であることは理解できる。また、外因性民族的要因として、aHUS に対する診断基準及び治療方法について、情報は限られているものの、国内外で大きな違いがないことを確認した。一方、内因性民族的要因については、本邦での aHUS の疫学情報に関する公表論文等は乏しく、また日本人 aHUS 患者における本薬の薬物動態及び薬力学データも限られているため、国内外差についての十分な検討は困難である。しかし、3 例のデータではあるものの、日本人における薬物動態及び薬力学的作用は海外と著しい差異は認められていないこと（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要 <審査の概略> (1) 血清中本薬濃度と溶血抑制作用との関連について」の項参照）、aHUS と同様にヒト補体 C5 に対する阻害作用を介して効果を示す PNH に対する本薬の薬物動態及び薬力学的作用における国内外差は大きなものではなく、国内外で同様の用法・用量が設定されていること（「平成 22 年 2 月 18 日 ソリス点滴静注 300mg の審査報告書」参照）等を考慮すると、海外臨床試験成績等を有効性及び安全性を評価する主要な根拠として申請データパッケージを構築したことは受入れ可能と考える。

(2) 有効性の評価について

²⁹ Hb については、国内診断基準では Hb 10g/dL 未満であるが、海外臨床試験では Hb の規定はなく、溶血を呈している患者が対象とされた

機構は、以下の検討を行った結果、海外 C08-002A/B 及び C08-003A/B 試験結果から、本薬の aHUS における TMA の抑制効果は期待できると考える。

本薬の有効性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

1) 試験デザインについて

① 国内外の臨床試験を非盲検非対照試験としたことについて

申請者は、aHUS は非常に希少な疾患であり、組入れ可能な患者数が限られていること、標準的治療法の有効性が確立されていないため、比較対照となる治療法群の設定ができないこと等から、海外 C08-002A/B 試験、C08-003A/B 試験及び国内 C11-005J 試験を非盲検非対照試験としたと説明している。

機構は、aHUS の患者数は極めて少ないこと、標準的治療法の有効性は確立されていないこと、疾患の重篤性等を考慮すると、臨床試験を非盲検非対照試験としたことはやむを得ないと考える。

② 主要評価項目の妥当性について

申請者は、海外 C08-002A/B 試験及び C08-003A/B 試験の主要評価項目の妥当性について、それぞれ以下のように説明している。

海外 C08-002A/B 試験では、PT を施行したにもかかわらず、血小板数減少等が認められる患者を対象とし、ベースラインからの血小板数の変化量を主要評価項目と設定した。aHUS において、血小板数減少は TMA による微小血栓形成に伴う血小板消費に起因し疾患進行経過を反映することから、血小板数の変化量は治療効果を観察する上で鋭敏な指標であり、本薬の有効性評価の指標として適切と考えた。

海外 C08-003A/B 試験では、長期間 PT を施行している患者を対象とし、PT を含む TMA イベントへの影響を検討するために、TMA イベントフリーの達成割合を主要評価項目と設定した。

機構は、以下のように考える。

海外 C08-002A/B 試験で対象とされた患者は PT 抵抗性であり、このような患者では、まず aHUS の主病態である TMA を改善することが治療目的であることから、TMA に関連する指標の推移を評価することは、本薬の有効性を検討する上で妥当と考える。また、溶血を反映する指標とされた LDH は、疾患特異的ではなく他の要因でも変化しうること、腎機能（推定糸球体濾過率、クレアチニン）については対象患者に透析施行例も含まれており評価が困難であったことを考慮すると、血小板数を本試験の主要評価項目と設定したことは受入れ可能と考える。

一方、海外 C08-003A/B 試験の投与対象である PT 感受性の患者における本薬の投与意義は、少なくとも安定した病状を維持し、病態の進行を抑制しつつ PT の離脱をはかることと考えられるため、一定期間にわたり PT や新規透析を施行せず、ベースライン値からの著しい血小板数の減少が認められなかった患者割合を主要評価項目としたことは妥当と考える。

2) 有効性について

PT 抵抗性の患者を対象とした海外 C08-002A/B 試験及び PT に感受性の患者を対象とした海外 C08-003A/B 試験における各種評価項目の成績は表 13 の通りであった。

＜表 13 ベースラインから投与 26 週までの主な有効性評価項目の成績＞

	海外 C08-002A/B 試験 (PT 抵抗性)	海外 C08-003A/B 試験 (PT 感受性)
ベースラインから 26 週までの血小板数の 変化量	7.4×10 ⁴ /μL [4.0×10 ⁴ /μL, 10.5×10 ⁴ /μL] ^{a)} (p=0.0001) ^{b)}	0.5×10 ⁴ /μL [-1.7×10 ⁴ /μL, 2.8×10 ⁴ /μL]
血小板正常化達成割合 ^{c)}	82% [57%, 96%] (14/17 例) ^{c)}	90% [68%, 99%] (18/20 例)
血液学的正常化達成割合 ^{c),d)}	76% [50%, 93%] (13/17 例)	90% [68%, 99%] (18/20 例)
クレアチニン値 25%以上の低下達成割合 ^{e)}	82% [57%, 96%] (14/17 例)	15% [3%, 38%] (3/20 例)
TMA イベントフリー達成割合	88% [64%, 99%] (15/17 例)	80% [56%, 94%] (16/20 例) ^{a), d)}
Hb 2g/dL 以上改善持続達成割合 ^{e)}	65% [38%, 86%] (11/17 例)	45% [23%, 68%] (9/20 例)

[95%信頼区間]

- a) 主要評価項目、b) 有意水準両側 5%、反復測定分散分析、検定の多重性は調整されていない
 c) ベースライン時に血小板数が異常値であった部分集団では 87% (13/15 例) で正常化が認められた
 d) TMA イベントフリーの達成に至らなかった 4 例は、組入れ時の血小板数は正常範囲内であり、試験期間を通じて正常範囲内を維持し、かつ新たな透析や PT も施行されなかったが、血小板数のベースラインからの 25%を上回る減少が認められたため、非達成とされた
 e) 少なくとも 4 週間にわたって 2 回以上の連続した測定で持続した場合
 f) 血小板数の正常化 (15.0×10⁴/μL 以下) かつ LDH の正常化 (ULN 以下)

機構は、海外 C08-002A/B 試験より本薬は PT に抵抗性を示す患者に対して臨床的に意味のある TMA の改善作用を有することが期待できると考える。また、海外 C08-003A/B 試験より長期に PT を施行している患者に対し、本薬を投与することで、TMA が悪化することなく PT を中止できることが期待できると考える。また、例数が限られていることに留意する必要があるものの、国内 C11-005J 試験において本薬の有効性を否定する結果は得られていないことを確認した（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <提出された資料の概略> (3) 国内臨床試験 (C11-005J)」の項参照)。

3) 遺伝子変異又は自己抗体の有無別の有効性について

aHUS 患者の約 50~70%に補体経路に関わる何らかの遺伝子変異や自己抗体が認められ、遺伝子変異の種類によって PT への反応性や予後が異なるとされていることから (N Engl J Med 361: 1676-1687, 2009)、機構は、補体制御因子の遺伝子変異又は自己抗体の有無別の本薬の有効性について検討した。

海外 C08-002A/B 試験における補体制御因子の遺伝子変異又は自己抗体の有無別の血小板数の部分集団解析結果は表 14 のとおりであった。

＜表 14 補体制御因子の遺伝子変異又は自己抗体の有無別の血小板数 (海外 C08-002A/B 試験) >

遺伝子変異 又は自己抗体	例数	血小板数	
		ベースラインから 26 週までの変化量 (×10 ⁴ /μL) [95%信頼区間]	正常化 達成割合 (患者数)
全集団	17 例	7.3 [4.0, 10.5]	82% (14 例)
あり ^{a)}	13 例	7.6 [4.1, 11.1]	85% (11 例)
なし	4 例	11.4 [2.7, 20.0]	75% (3 例)

- a) 内訳: H 因子変異 (4 例)、I 因子 (3 例)、抗 H 因子抗体及び CFHR3-CFHR1 変異、C3 変異、CD46 (MCP) 変異、CFHR1・CFHR3 及び抗 H 因子抗体、H 因子・CFHR1 及び CFHR3 変異、H 因子・I 因子及び CFHR3-CFHR1 変異 (各 1 例)

また、海外 C08-003A/B 試験では主要評価項目の TMA イベントフリーの達成割合について、

遺伝子変異又は自己抗体を有する部分集団（14例³⁰）では86%（12例）であり、遺伝子変異等が認められない部分集団（6例）では67%（4例）であった。

以上より、遺伝子変異又は自己抗体の有無別の有効性を十分検討できる症例数ではなく、また確認された遺伝子変異等の種類は多岐にわたっていたことから、遺伝子変異の種類と本薬の有効性との関連性について結論付けることは困難であるが、遺伝子変異の有無により有効性が大きく異なる傾向は見出されなかった。ただし、機構は、今般提出された試験成績では検討できる症例数が限られていることから、製造販売後調査等において遺伝子変異及び自己抗体の存在が既に判明している症例や新たに測定された症例については遺伝子変異及び自己抗体の有無及び種類別の有効性について情報収集する必要があると考える。

4) 長期投与時の有効性について

機構は、本薬の aHUS に対する投与は長期にわたると想定されるため、長期投与時の有効性について以下のように確認した。

海外 C08-002A/B 試験において、ベースライン時に血小板数が低値（ $15.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ 未満）であり、26 週間の投与期間中に一度でも血小板数が正常化した患者割合は 87%（13/15 例）で、いずれの患者もデータカットオフ日まで血小板数の正常化は持続し、その持続期間の範囲は 98～448 日であった。また、26 週間の投与期間中に TMA イベントフリーを達成した患者割合は 88%（15/17 例）であり、いずれの患者もデータカットオフ日まで TMA イベントフリーが維持され、その持続期間の中央値（範囲）は 264 日（98～448 日）であった。

海外 C08-003A/B 試験において、26 週間の投与期間中に TMA イベントフリーを達成した患者割合は 80%（16/20 例）であり、いずれの患者もデータカットオフ日まで TMA イベントフリーが維持され、その持続期間の中央値（範囲）は 280 日（126～362 日）であった。

国内 aHUS 患者については、患者番号 ■1-■（総投与期間 58 週間）は本薬初回投与 1 週間後に血小板数が正常化し、調査及び試験期間中正常化が持続した。患者番号 ■2-■（総投与期間 69.7 週間）及び ■3-■（総投与期間 34 週間³¹）は本薬初回投与時の血小板数が施設基準値範囲であり、調査及び試験期間中も血小板数は正常範囲内に維持された。患者番号 ■1-■ 及び ■3-■ は調査及び試験期間中、TMA イベントフリーが維持された。患者番号 ■2-■ は本薬投与中に腹膜透析を再開したものの、試験のデータカットオフ日に腹膜透析を離脱した。

以上より、少なくとも試験期間の範囲では本薬の有効性が持続していたことを確認した。しかし、臨床試験の試験期間は限られているため、製造販売後調査等において長期投与例における有効性について検討する必要があると考える。

(3) 安全性について

³⁰ 内訳：H 因子変異（3 例）、I 因子変異（2 例）、抗 H 因子抗体、CD46（MCP）変異、CD46（MCP）及び I 因子変異、CFHR1 及び CFHR3 変異、CFHR3-CFHR1 及び CFHR3 変異並びに抗 H 因子抗体、B 因子変異、H 因子及び C3 変異、H 因子・CFHR1 及び CFHR3 変異、I 因子及び C3 変異（各 1 例）

³¹ C11-005J 試験に組み入れる前の投与期間（18 週間）を含む

機構は、本薬の安全性について、本薬投与時には莢膜形成細菌による感染症リスクが高まる可能性があることが知られており、aHUS では小児の患者への投与が多いと想定されることから、PNH に対する使用時と同様に引き続き十分注意する必要があると考える。また、以下の検討を行った結果、aHUS 患者に対し本薬を使用する際には特に高血圧の発現に注意すべきと考える。これらを踏まえ、莢膜形成細菌感染症の発症リスク低減策をはじめとした PNH と同様の安全管理体制が構築され、かつ高血圧に対し適切な管理等がなされることを前提とすれば、本薬の aHUS 患者に対する安全性は許容可能と考える。ただし、現時点で得られている日本人の安全性情報は極めて限られていることから、本薬が投与された全例を対象とする製造販売後調査を実施の上、継続的な情報収集を行い、その結果を臨床現場に適切に情報提供する必要があると考える。

本薬の安全性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

1) 海外臨床試験及び調査における有害事象の発現状況

① 成人における安全性

海外 C08-002A/B 及び C08-003A/B 試験において、有害事象の発現割合は 100% (17/17 例) 及び 95% (19/20 例) であり、ほとんどの症例で有害事象が認められた。このうち重篤な有害事象はそれぞれ 88% (15/17 例) 及び 25% (5/20 例) に認められ、各事象は表 15 のとおりであった。有害事象により本薬の投与中止に至った症例は、海外 C08-002A/B 試験での「腎機能障害・発熱・汎血球減少症」の 1 例のみであった。死亡例は両試験とも認められなかった。

<表 15 海外臨床試験における重篤な有害事象>

試験名	事象名
C08-002A/B	腎機能障害 (3 例)、進行性高血圧 ^{a)} 、高血圧 ^{b)} 、悪性高血圧、上気道感染 (各 2 例)、白血球減少症、汎血球減少症、徐脈、心嚢液貯留、食道炎、発熱、胆石症、胃腸炎、水痘、呼吸困難、フューム吸引性呼吸障害、背部痛、全身性エリテマトーデス、痙攣、可逆性後白質脳症症候群、血尿 (各 1 例)
C08-003A/B	腹膜炎 ^{c)} 、頭痛、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、カテーテル除去、慢性腎不全、低血圧、移植拒絶反応、静脈障害 ^{c)} (各 1 例)

MedDRA ver.11.0

a) 2 例とも治験薬と関連があるとされた、b) 2 例中 1 例が治験薬と関連があるとされた、c) 治験薬と関連があるとされた

海外 C08-002A/B 及び C08-003A/B 試験の併合解析にて、10%以上に認められた有害事象の時期別発現状況は表 16 のとおりであった。

<表 16 海外臨床試験^{a)}における有害事象の時期別発現状況の概要^{b)}>

発現時期	1~4週	5~8週	9~12週	13~26週	27~52週	全期間
評価例数	37例	37例	36例	35例	34例	37例
全有害事象	78.4% (29例)	56.8% (21例)	52.8% (19例)	85.7% (30例)	67.6% (23例)	97.3% (36例)
重篤な有害事象	18.9% (7例)	13.5% (5例)	13.9% (5例)	17.1% (6例)	11.8% (4例)	54.1% (20例)
下痢	10.8% (4例)	5.4% (2例)	2.8% (1例)	11.4% (4例)	8.8% (3例)	32.4% (12例)
頭痛	13.5% (5例)	8.1% (3例)	5.6% (2例)	17.1% (6例)	8.8% (3例)	29.7% (11例)
高血圧	10.8% (4例)	5.4% (2例)	2.8% (1例)	11.4% (4例)	5.9% (2例)	24.3% (9例)
貧血	13.5% (5例)	10.8% (4例)	0% (0例)	0% (0例)	2.9% (1例)	24.3% (9例)
鼻咽頭炎	0% (0例)	2.7% (1例)	2.8% (1例)	14.3% (5例)	8.8% (3例)	21.6% (8例)
嘔吐	8.1% (3例)	10.8% (4例)	0% (0例)	5.7% (2例)	2.9% (1例)	21.6% (8例)
悪心	10.8% (4例)	10.8% (4例)	0% (0例)	8.6% (3例)	0% (0例)	18.9% (7例)
上気道感染	5.4% (2例)	5.4% (2例)	2.8% (1例)	5.7% (2例)	2.9% (1例)	18.9% (7例)
尿路感染	2.7% (1例)	0% (0例)	2.8% (1例)	14.3% (5例)	5.9% (2例)	16.2% (6例)
腎機能障害	8.1% (3例)	0% (0例)	2.8% (1例)	0% (0例)	5.9% (2例)	16.2% (6例)
白血球減少症	8.1% (3例)	2.7% (1例)	2.8% (1例)	8.6% (3例)	0% (0例)	16.2% (6例)
咽喉頭疼痛	2.7% (1例)	0% (0例)	2.8% (1例)	5.7% (2例)	5.9% (2例)	13.5% (5例)
咳嗽	2.7% (1例)	8.1% (3例)	0% (0例)	2.9% (1例)	0% (0例)	13.5% (5例)
不眠症	5.4% (2例)	0% (0例)	2.8% (1例)	2.9% (1例)	2.9% (1例)	13.5% (5例)
発熱	8.1% (3例)	2.7% (1例)	0% (0例)	5.7% (2例)	0% (0例)	10.8% (4例)
疲労	5.4% (2例)	2.7% (1例)	0% (0例)	5.7% (2例)	2.9% (1例)	10.8% (4例)
四肢痛	5.4% (2例)	0% (0例)	0% (0例)	5.7% (2例)	0% (0例)	10.8% (4例)
回転性めまい	5.4% (2例)	0% (0例)	0% (0例)	8.6% (3例)	0% (0例)	10.8% (4例)
腹痛	2.7% (1例)	5.4% (2例)	0% (0例)	2.9% (1例)	0% (0例)	10.8% (4例)
末梢性浮腫	2.7% (1例)	8.1% (3例)	0% (0例)	0% (0例)	0% (0例)	10.8% (4例)

a) C08-002A/B 及び C08-003A/B 試験の併合解析、b) 併合解析において 10%以上で認められた有害事象

海外臨床試験は非盲検非対照試験であり、また、評価可能な症例数は限られているものの、機構は、以下の点を考慮すると適切な注意喚起を行うことで本薬の安全性は概ね忍容可能と考える。ただし、高血圧については、本薬との因果関係が否定されていない重篤な事象も複数例で認められたため、注意する必要があると考える（「4」高血圧について」の項参照）。

- ・ 海外 C08-002A/B 及び C08-003A/B 試験の併合解析において、半数以上に重篤な有害事象が認められたが、その多くは本薬との因果関係は否定されており、また投与中止に至った症例は 1 例のみで、多くの症例で本薬の投与が継続されたこと
- ・ 「高血圧」以外に認められている主な有害事象は PNH でも認められている副作用であり、忍容可能と考えられること
- ・ 「貧血」や「腎機能障害」については aHUS の病態との関連が考えられること
- ・ 本薬の長期投与に伴い臨床的に問題となる有害事象の発現割合が高まる傾向は認められないこと

② 小児における安全性

申請者は、小児患者に対する安全性について以下のように説明している。

小児患者も調査対象とした海外レトロスペクティブ調査（C09-001r）における年齢別（12歳未満、12歳以上18歳未満、18歳以上）の有害事象の発現状況を検討した結果、各年齢別の有害事象の発現割合はそれぞれ 67%（10/15 例）、100%（4/4 例）及び 73%（8/11 例）であった。また、12歳未満の患者層で他の年齢層よりも 10%以上発現割合が高かった事象は、「発熱」53%（8/15 例）、「上気道感染」、「下痢」及び「咳嗽」が各 33%（5/15 例）、「鼻閉」27%（4/15 例）並びに「頻脈」27%（4/15 例）であった。「発熱」や「上気道感染」は一般的に小児でよく認められる感染症によるものと考える。また、「頻脈」、「咳嗽」及び「鼻閉」についても感染に関連して発現したものと考える。

機構は、海外レトロスペクティブ調査における小児患者数は極めて限られており、当該調査から小児における安全性を評価することには限界があるものの、現時点では小児に対して特段注意喚起すべき事象は見出されていないと考える。しかし、海外レトロスペクティブ調査（C09-001r）では本薬との因果関係が否定できない感染症も認められていること（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <提出された資料の概略> (4) 海外レトロスペクティブ調査（C09-001r）」の項参照）、小児では肺炎球菌及びインフルエンザ菌感染症が重症化する可能性があることから、莢膜形成細菌感染症をはじめとした感染症については注意が必要と考える（「(5) 莢膜形成細菌感染症」の項参照）。

2) PNH における安全性プロファイルとの比較

機構は、今般の aHUS に対する申請用法・用量は、既承認の PNH に対する用法・用量を上回ることも踏まえ、PNH における安全性プロファイルと aHUS における安全性プロファイルを比較し、現在の PNH に対する注意喚起に加え aHUS に対する新たな注意喚起の必要性がないか説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

PNH と aHUS の海外臨床試験における有害事象の発現状況は表 17 のとおりであった。aHUS 患者では、「高血圧」、「腎機能障害」、「疲労」、「浮腫」等の原疾患に関連した事象が多く発現したが、その他の事象については PNH 患者と aHUS 患者において、臨床的に問題となる相違はないと考える。したがって、現行の添付文書の注意喚起に加えて新たな注意喚起を行う必要はないと考える。

<表 17 海外臨床試験における疾患別の有害事象発現状況^{a)}>

疾患 例数	aHUS ^{b)} 37 例	PNH ^{c)} 195 例	疾患 例数	aHUS ^{b)} 37 例	PNH ^{c)} 195 例
発現割合 (例数)			発現割合 (例数)		
全体	97.0% (36 例)	99.0% (193 例)	不眠症	13.5% (5 例)	11.8% (23 例)
下痢	32.4% (12 例)	22.1% (43 例)	発熱	10.8% (4 例)	16.9% (33 例)
頭痛	29.7% (11 例)	51.3% (100 例)	疲労	10.8% (4 例)	9.7% (19 例)
高血圧	24.3% (9 例)	3.6% (7 例)	四肢痛	10.8% (4 例)	14.4% (28 例)
貧血	24.3% (9 例)	3.6% (7 例)	回転性めまい	10.8% (4 例)	0.5% (1 例)
鼻咽頭炎	21.6% (8 例)	42.1% (82 例)	腹痛	10.8% (4 例)	12.8% (25 例)
嘔吐	21.6% (8 例)	16.4% (32 例)	末梢性浮腫	10.8% (4 例)	6.2% (12 例)
悪心	18.9% (7 例)	25.1% (49 例)	背部痛	8.1% (3 例)	20.0% (39 例)
上気道感染	18.9% (7 例)	30.8% (60 例)	浮動性めまい	8.1% (3 例)	15.4% (30 例)
尿路感染	16.2% (6 例)	11.3% (22 例)	関節痛	5.4% (2 例)	15.9% (31 例)
腎機能障害	16.2% (6 例)	1.5% (3 例)	筋肉痛	5.4% (2 例)	10.8% (21 例)
白血球減少症	16.2% (6 例)	0.5% (1 例)	挫傷	2.7% (1 例)	11.3% (22 例)
咽喉頭疼痛	13.5% (5 例)	14.4% (28 例)	ウイルス感染	0% (0 例)	11.3% (22 例)
咳嗽	13.5% (5 例)	15.9% (31 例)	インフルエンザ	0% (0 例)	11.3% (22 例)

- a) 各疾患で発現割合が 10%以上であった有害事象、b) C08-002A/B 及び C08-003A/B 試験の併合解析
c) 初回承認時点の海外臨床試験の併合解析：TRIUMPH、SHEPHERD、C02-001、E02-001、X03-001、X03-001A 及び E05-001

機構は、以下のように考える。

aHUS の症例が限られていることから、PNH との比較には限界があるものの、「高血圧」、「貧血」、「腎機能障害」、「白血球減少症」、「回転性めまい」等の事象は、aHUS 患者で発現割合が高い傾向が認められた。しかし、「貧血」及び「腎機能障害」については、「貧血」の 1 例を除き、いずれも本薬との因果関係は否定されており、多くは原疾患に関連しているとの申請者の説明は了承可能と考える。また、「白血球減少症」及び「回転性めまい」

については、いずれも軽度又は中等度の事象であった。一方、「高血圧」については因果関係が否定されない重篤な例が認められたため、別途検討する必要があると考える（「4) 高血圧」の項参照）。

以上より、臨床試験で用いられた aHUS に対する用法・用量は、既承認の PNH に対する用法・用量を上回るものの、高血圧を除き、aHUS 患者に特徴的で、かつ臨床上特に注意すべき事象は見出されていないと考える。

3) 日本人における安全性

国内レトロスペクティブ調査 (C11-004J) では、2 例に 28 件の有害事象が発現した（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <提出された資料の概略> (5) 国内レトロスペクティブ調査 (C11-004J)」の項参照）。また、C11-005J 試験では、3 例に 12 件の有害事象が発現した（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <提出された資料の概略> (3) 国内臨床試験 (C11-005J)」の項参照）。

機構は、日本人症例数は極めて限られているが、今般提出された試験成績等では、日本人で発現した有害事象はいずれも軽度又は中等度で回復していることから、現時点では日本人に特有の新たな安全対策は必要ないと考える。

4) 高血圧

申請者は、海外臨床試験で認められた高血圧について、以下のように説明している。

海外 C08-002A/B 及び C08-003A/B 試験において、高血圧関連の有害事象が 35% (13/37 例) に認められた。内訳は「高血圧」24% (9/37 例)、「進行性高血圧」5% (2/37 例) 及び「悪性高血圧」5% (2/37 例) であった。また、「悪性高血圧」、「進行性高血圧」及び「高血圧」各 2 例は重篤な有害事象とされ、「進行性高血圧」2 例及び「高血圧」1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。高血圧は aHUS 患者ではよく認められる合併症であり、高血圧関連の有害事象が発現した 13 例は全例高血圧の既往を有していた。このうち 84.6% (11/13 例) では事象発現後に降圧剤投与等の処置がなされたが、いずれの症例でも本薬の用法・用量を変更することなく回復した。したがって、当該事象は原疾患に関連する重度の腎機能障害に関連して発現したものと考えられる。しかし、高血圧の発現状況について、添付文書の「その他の副作用」の項に「進行性高血圧、高血圧」を記載し注意喚起する。また製造販売後調査では血圧のデータを積極的に収集し、血圧に及ぼす影響について検討するとともに、高血圧に関連する有害事象の発現傾向を検討し、必要に応じて適切な注意喚起を行う予定である。

機構は、本薬投与と因果関係の否定されない重篤な高血圧が複数例に発現していること、高血圧関連の有害事象が発現した患者では多くが降圧剤投与等の処置を必要としたことから、高血圧の発現には十分注意する必要があると考える。また、申請者が説明しているように、高血圧の発現状況に関する情報提供及び製造販売後調査による情報収集が必要と考える。

5) 莢膜形成細菌感染症

本薬投与により、終末補体複合体(C5b-9)の形成が阻害されるため、終末補体複合体(C5b-9)により溶菌する莢膜多糖体を有する莢膜形成細菌に対し、易感染性を示すと考えられる。髄膜炎菌感染症は、保菌者からの飛沫感染により容易に伝播すること、発症すると急速な経過を示し致死率及び後遺症の発現頻度が高いことから、本薬投与時の髄膜炎菌感染症発症リスクは重要な問題である（「平成22年2月18日 ソリリス点滴静注300mgの審査報告書」参照）。aHUS患者を対象とした国内外の臨床試験及び調査では莢膜形成細菌感染症は認められていないものの、aHUS患者においてはPNHよりも小児患者が多いと想定されることも考慮し、機構は、莢膜形成細菌感染症に対して以下のように検討した。

① 髄膜炎菌感染

申請者は、aHUSを対象とした臨床試験及び国内外の製造販売後における髄膜炎菌感染の発現状況、並びにそれを踏まえた安全対策について以下のように説明している。

aHUS患者を対象とした海外臨床試験（C08-002A/B及びC08-003A/B）では、髄膜炎菌感染症の発現は認められなかった。両試験では、髄膜炎菌ワクチン接種から十分な免疫応答が得られるまでの時間を考慮し、ワクチン接種後14日間以上経過した後に本薬の投与を開始することとしたが、aHUSは急速に病態が進行するため、ワクチン接種後14日間の抗菌剤の予防投与を実施するのであればワクチンが接種後14日以内でも本薬の投与を開始することが許容された。結果として、対象患者全例に髄膜炎菌ワクチンが接種されたが、髄膜炎菌ワクチン接種後14日以上経過後に本薬が投与された症例は37例中23例であり、10例では髄膜炎菌ワクチン接種後14日以内に本薬投与が開始され、4例では髄膜炎菌ワクチンが接種される前に本薬の投与が開始された。髄膜炎菌ワクチン接種後14日以内又は髄膜炎菌ワクチン接種前に本薬が投与された14例では抗菌剤の予防投与が実施された。

2010年11月30日までに、PNH患者等を対象とした臨床試験では本薬投与例3例³²、海外の市販後報告では15例（うち1例はaHUS患者）、合計18例の髄膜炎菌感染症が報告されている。これら18例のうち、17例で髄膜炎菌ワクチン³³が接種されていた。18例のうち13例で髄膜炎菌の血清型の同定がなされ、そのうち血清型C及びYによる感染を認めた2例は、該当する血清型を含むワクチンを接種されていた。その他の11例はワクチンの血清型とは異なる型の髄膜炎菌感染症を発症していた。18例の転帰は、14例は回復し、本薬の投与が再開された。残る4例のうち、ワクチン未接種の1例は後遺症を認め、3例で髄膜炎菌感染に関連する死亡が認められた。なお、髄膜炎菌感染症の発現割合は臨床試験及び市販後で変化はなく、推定発現率は100人年あたり0.5例未満であった。

国内aHUS患者を対象とした臨床試験等（C11-005J及びC11-004J）では全例で髄膜炎菌ワクチンが接種され、髄膜炎菌感染症の発現は認められていない。また、本邦におけるPNH患者を対象とした特定使用成績調査では、2012年8月31日までに収集された245例において、全身状態が不良のため接種を実施されなかった1例を除く244例（99.6%）にワクチン接種が実施され、髄膜炎菌感染症の発現は認められていない。ワクチン接種がなされなかった1例では抗菌剤の予防投与の下で本薬投与が開始された。

³² 1例は髄膜炎菌ワクチン未接種

³³ 各地域で入手可能なもの

以上を踏まえ、aHUS 患者においても PNH 患者と同様に本薬の薬理作用による髄膜炎菌感染症の発現リスクが否定できないと考える。したがって、現在 PNH 患者に対して実施している、添付文書や患者向け資材による髄膜炎菌感染症の発現、ワクチン接種の必要性に関する注意喚起を aHUS 患者にも実施する。一方、aHUS の治療に際しては、本薬投与の遅延により aHUS 病態の増悪リスクが髄膜炎菌感染症の発症リスクを上回ると判断され、ワクチン未接種又は接種後に十分な抗体価が得られていない段階で本薬投与を考慮しなければならない場合も想定される。このような場合は、「細菌性髄膜炎の診療ガイドライン（神経治療 24:1-64, 2007）」を参考に、少なくともワクチン接種後 14 日間は適切な抗菌剤の予防投与を実施する必要がある旨を情報提供することを検討している。

機構は、aHUS 患者においても PNH 患者と同様に髄膜炎菌感染のリスクがあり、PNH 患者と同等に現在国内で執り得る髄膜炎菌に関する安全対策を aHUS 患者に対しても実施することが必要であると考えます。

② 肺炎球菌及びインフルエンザ菌感染

申請者は肺炎球菌及びインフルエンザ菌感染症について、以下のように説明している。

海外臨床試験において小児患者で肺炎球菌及びインフルエンザ菌感染症は報告されていないが、多くの感染症では原因となる病原体は同定されなかった。また、市販後の安全性データベースにおいて、6 歳の aHUS 患者 1 例に A 群 β 型溶血性レンサ球菌及びインフルエンザ菌による「咽頭扁桃炎」が発現したという報告がある。当該症例では本薬の投与は継続され、抗菌剤投与により回復した。

以上より、現時点で臨床試験及び市販後の安全性データベースでは肺炎球菌又はインフルエンザ菌による感染症の報告は 1 例のみである。しかし、小児ではこれらの感染症を発現した場合に重症化する可能性があるため、現在小児 aHUS 患者を対象に実施している臨床試験（C10-003）³⁴では、選択基準として髄膜炎菌ワクチンに加えて肺炎球菌ワクチン及びインフルエンザ菌 b 型ワクチンの接種を受けるか、抗菌剤の予防投与を受けることを規定している。

本邦においても肺炎球菌ワクチン及びインフルエンザ菌 b 型ワクチンが承認されていることから、小児患者への本薬投与に際しては、肺炎球菌ワクチン及びインフルエンザ菌 b 型ワクチンの接種状況を確認し、未接種の場合には接種を検討することを添付文書にて注意喚起する。また、患者向け資材において、小児患者への肺炎球菌、インフルエンザ菌感染症のリスク及びワクチン接種の必要性の説明を追加することとする。

機構は、以下のように考える。

現時点では小児患者に対して本薬投与により、重篤な肺炎球菌及びインフルエンザ菌感染症リスクが上昇するという明確な傾向は認められない。しかし、本薬の小児への投与経験は

³⁴ 18 歳未満の小児 aHUS 患者を対象として本薬の安全性及び有効性を評価することを目的とした非対照非盲検試験

限られていること、本薬投与により理論的には肺炎球菌及びインフルエンザ菌による感染リスクが上昇する可能性があること、小児では肺炎球菌感染症及びインフルエンザ菌 b 型感染症は重篤化するおそれがあることを踏まえると、小児患者における肺炎球菌及びインフルエンザ菌感染症には特に注意する必要があると考える。小児 aHUS 患者を対象に実施中の臨床試験 (C10-003) では肺炎球菌ワクチン及びインフルエンザ菌 b 型ワクチンの接種又は抗菌剤の予防投与を義務づけていること、海外の添付文書では小児に対して肺炎球菌及びインフルエンザ菌ワクチン接種を行う旨の記載があることを考慮すると、本邦においても肺炎球菌及びインフルエンザ菌 b 型感染症の潜在的リスクを理解した上で、それぞれのワクチンを接種することを検討すべきであることを注意喚起すべきと考える。また、資材等で肺炎球菌やインフルエンザ菌感染症の初期症状及び国内で執り得る安全対策等について情報提供することは重要と考える。

6) 腎移植歴を有する患者について

海外 C08-002A/B 及び C08-003A/B 試験では 41% (15/37 例) の症例が腎移植歴を有しており、いずれの症例も拒絶反応の抑制のため、免疫抑制剤 (ミコフェノール酸モフェチル、タクロリムス、アザチオプリン等) を併用していた。腎移植歴の有無別の安全性について、「血液及びリンパ系障害」³⁵の有害事象は、腎移植歴あり及びなしの集団でそれぞれ 73% (11/15 例) 及び 27% (6/22 例) であり、このうち重篤な有害事象はそれぞれ 13% (2/15 例) 及び 0% (0/22 例) 並びに副作用は 27% (4/15 例) 及び 5% (1/22 例) であった。また、「感染症及び寄生虫症」³⁵の有害事象は腎移植歴あり及びなしの集団でそれぞれ 73% (11/15 例) 及び 59% (13/22 例) であり、このうち重篤な有害事象はそれぞれ 20% (3/15 例) 及び 9% (2/22 例) 並びに副作用は 27% (4/15) 及び 0% (0/22 例) であった。

機構は、海外臨床試験 (C08-002A/B 及び C08-003A/B) の腎移植歴を有する患者では、血球系及び感染症の有害事象等の発現割合が高い傾向であったことから、腎移植歴を有し免疫抑制剤の併用がなされている患者に対する注意喚起の必要性について説明するよう求めたところ、申請者は以下のように説明した。

腎移植歴を有する患者では腎移植歴がない患者と比較して、感染症の有害事象の発現割合が高かったが、認められた感染症からは日和見感染を引き起こす病原体の存在は示唆されなかったため、免疫抑制剤の併用と感染症発現に関連性がある可能性は低いと考える。なお、aHUS 患者を対象とした臨床試験において、腎移植歴を有し、免疫抑制剤の併用がなされている患者に特別な感染症の予防対策は実施していない。また、海外の添付文書においても腎移植歴を有する患者に対する特別な注意喚起等を行っていない。

以上から、腎移植歴を有する患者への特別な注意喚起は必要ないと考える。

機構は、現時点で腎移植歴を有する患者への特別な注意喚起は不要との申請者の説明を了

³⁵ 器官別大分類

承するが、本薬と免疫抑制剤との併用により日和見感染の発現が増加することは否定できず、本薬は腎移植後の免疫抑制剤を投与している患者に併用されることも想定されるため、製造販売後調査等において腎移植歴を有する患者に本薬が投与された場合には特に血球系及び感染症の有害事象の発現状況について情報収集し、安全対策を講じる必要性について検討する必要があると考える。

7) 免疫原性及び抗ヒト抗体 (HAHA) について

申請者は PNH 及び aHUS を対象とした国内外の臨床試験及び国内外の市販後における HAHA の発現状況³⁶について以下のように説明している。

PNH 患者を対象とした海外 E05-001 試験では 3% (5/161 例) で HAHA の発現が認められ、このうち 3 例に中和抗体の発現が認められたが、抗体価は低く有効性の欠如は認められなかった。また、PNH 患者を対象とした国内臨床試験 (29 例) では本薬投与後に HAHA 及び中和抗体の発現は認められず、国内外の市販後のデータベースで HAHA 及び中和抗体発現例は確認されていない。

aHUS 患者を対象とした海外 C08-002A/B 及び C08-003A/B 試験では、3% (1/37 例) に HAHA の発現が認められたが、中和抗体の発現は認められなかった。また、国内 aHUS 患者 (3 例) を対象とした C11-005J 試験では HAHA 及び中和抗体の発現例は認められなかった。

機構は、aHUS を対象とした臨床試験では本薬に対する中和抗体の発現は認められていないものの、PNH 患者を対象とした臨床試験では中和抗体の発現が認められているため、製造販売後に投与時反応が認められた場合、本薬の効果が減弱した場合等には、必要に応じて HAHA 発現に関する情報収集を行い、医療現場へ情報提供することが適切と考える。

(4) 臨床的位置づけ及び効能・効果について

申請者は、申請効能・効果を「非典型溶血性尿毒症症候群」としており、その設定根拠について aHUS 治療における本薬の臨床的位置付けを含めて、以下のように説明している。

現時点での aHUS 患者に対する治療選択肢は極めて限られており、臨床現場では PE、FFP 輸注等の PT が主に実施されているが、長期の PT の有効性を支持する根拠は限られている。また、PT は感染症、アレルギー反応、血栓症等の懸念がある。その他の治療として、ステロイド療法、免疫グロブリン静注療法、免疫抑制剤による治療が試みられる場合もあるが、これらの治療法の aHUS に対する有効性は確立されていない。高度に腎機能が障害された場合は、透析や腎移植が施行されるが、腎移植を施行したとしても 60~90%の患者で aHUS が再発する。

以上より、臨床現場で実施されている既存治療で有効性が確立されているものはないが、本薬は今般提出した海外臨床試験成績から aHUS 患者の補体介在性の TMA を抑制することが期

³⁶ PNH の国内申請時に提出された海外臨床試験で用いられた ELISA 法よりも高感度な測定法である電気化学発光免疫測定法により測定された HAHA の発現状況の概要を記載した。ただし、国内外の市販後のデータベースでは測定方法は統一されていない。

待でき、安全性についても忍容可能であったため、aHUS 患者に対する第一選択薬に位置付けられると考える。

以上を踏まえ、申請効能・効果を「非典型溶血性尿毒症症候群」とした。

機構は、以下のように考える。

今般提出された臨床データパッケージにおける主要な試験は、いずれも PT の施行経験がある患者を対象とした非盲検非対照試験であり、PT の施行経験がない患者に対する試験成績及び PT と直接比較した試験成績は含まれていない。しかし、「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」における検討結果並びに長期的な PT の治療効果は確立されていないこと等を踏まえると、本薬は TMA を呈する aHUS 患者における第一選択薬となりうると考える。また、効能・効果については、本薬は aHUS に対する根治療法ではないこと、海外 C08-002A/B 及び C08-003A/B 試験成績からは、aHUS 患者における TMA の抑制効果が示唆されていることを踏まえて設定すべきと考える。

本薬の臨床的位置付け及び効能・効果については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

(5) 用法・用量について

機構は、以下の検討の結果、本薬の用法・用量を申請用法・用量である体重別に設定することでやむを得ないと考えるが、PT 施行に伴う補充投与については用法及び用量に関連する使用上の注意等で情報提供することが適切と考える。また、本薬投与開始後も定期的に血小板数を測定し、本薬による治療反応性が得られない場合は、投与中止を検討する旨を注意喚起する必要があると考える。

本薬の用法、用量については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

1) 推奨用法・用量の設定について

申請者は、aHUS 患者を対象とした臨床試験における用法・用量の設定根拠、及び申請用法・用量を設定した経緯について、以下のように説明している。

aHUS 患者では、腎機能が急速に失われる可能性があるため、PNH に対する本薬の目標血清中濃度 (35µg/mL 以上) より高い 50µg/mL を目標血清中トラフ濃度と設定し、PNH の臨床試験において安全な濃度であることが示されている最大濃度 700µg/mL を目標血清中最大濃度と設定した（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要 <審査の概略> (1) 血清中本薬濃度と溶血抑制作用との関連について」の項参照）。

PPK モデルを用いたシミュレーションから、表 18 に示す体重別の用量及び投与スケジュールにより、血清中本薬濃度が目標範囲内で維持されることが推測されたことから、aHUS 患者を対象とした臨床試験において当該用法・用量を採用した。最終的に、海外臨床試験 (C08-002A/B 及び C08-003A/B) 及び国内臨床試験 (C11-005J) において、本薬血清中濃度と溶血活性との関係を確認し、本薬の申請用法・用量とした。

＜表 18 aHUS 患者を対象とした臨床試験及び調査に対する本薬投与レジメン＞

	導入期	維持期
成人 (18 歳以上)	週 1 回 900mg を 4 回投与	5 週目に 1,200mg、以降 2 週毎に 1,200mg を投与
小児及び青少年 (18 歳未満)		
40kg 以上	週 1 回 900mg を 4 回投与	5 週目に 1,200mg、以降 2 週毎に 1,200mg を投与
30kg 以上 40kg 未満	週 1 回 600mg を 2 回投与	3 週目に 900mg、以降 2 週毎に 900mg を投与
20kg 以上 30kg 未満	週 1 回 600mg を 2 回投与	3 週目に 600mg、以降 2 週毎に 600mg を投与
10kg 以上 20kg 未満	週 1 回 600mg を 1 回投与	2 週目に 300mg、以降 2 週毎に 300mg を投与
5kg 以上 10kg 未満	週 1 回 300mg を 1 回投与	2 週目に 300mg、以降 2 週毎に 300mg を投与

機構は、以下のように考える。

当該用法・用量が設定された経緯については理解するものの、本薬の血清中濃度が 50µg/mL 以上に維持されたとしても、必ずしもすべての患者で十分な終末補体複合体による溶血反応の抑制作用が得られるわけではないこと（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要 <審査の概略>

(1) 血清中本薬濃度と溶血抑制作用との関連について」の項参照)、aHUS 患者において申請用法・用量以外の用法・用量は検討されていないこと等から、提示された用法・用量の適切性について十分に判断するに足る情報はないと考える。しかし、40kg 以上の aHUS 患者を対象とした本薬の主要な臨床試験である海外臨床試験 (C08-002A/B 及び C08-003A/B) において有効性が示唆されていること、国内臨床試験 (C11-005J) において同じ用法・用量で日本人においても終末補体複合体による溶血反応が抑制されていたこと及び安全性も忍容可能であることから、40kg 以上の aHUS 患者に対する用法・用量として、臨床試験で用いられた用法・用量を設定することはやむを得ないと考える。ただし、特に海外臨床試験の対象外とされた 40kg 未満の患者については、ほぼシミュレーションのみに基づくものであることから、用法・用量の妥当性について、薬物動態及び薬力学的作用、安全性並びに有効性の観点から検討できるよう、製造販売後調査等で情報収集する必要があると考える。

2) 透析又は PT を施行した際の本薬の補充投与について

申請者は、本薬投与中に透析又は PT を施行した際の、本薬の補充投与について以下のよう

に説明している。
海外臨床試験等で本薬投与中に 6 例に透析が施行された。本薬のクリアランスの平均値(範囲)について、透析を実施している患者集団では 0.0200L/h (0.0114~0.0454L/h)、実施していない患者集団では 0.0119 L/h (0.0019~0.0287L/h) であり、両集団で類似していた。この結果は本薬のような抗体製剤は高分子量であるため、透析により除去されにくいという一般的な考え方と一致している。したがって、透析の施行前後に本薬の補充投与は必要ないと考えられる。

一方、PE を施行する場合は、一般的に循環血漿量の約 1~1.5 倍容量が交換されるため、循環血漿に存在する本薬の大部分が除去されると予想される。そのため、本薬投与中に PE を施行した場合は、施行後に本薬を補充する必要があると考えられる。血清中本薬濃度が高い確率で 50µg/mL を下回らないような補充投与レジメンを探索するため、PE による本薬の薬物動態への影響をシミュレーションした結果、申請用法・用量にて規定した補充投与レジメンを設定することとした。なお、海外 C08-002A/B 試験で PE が施行された 1 例では、PE により血清中本薬濃度が 38~49%低下したことから、補充投与の必要性が支持された。

また、FFP には C5 が含まれているため、本薬投与中に FFP を輸注する場合は、投与された C5 を阻害するために、本薬の補充投与をする必要があると考える。内因性 C5 量及び一般的な FFP 輸注量に含まれる外因性 C5 量等を踏まえたシミュレーション結果から、血清中本薬濃度が高い確率で 50µg/mL を下回らないような補充投与レジメンを検討した結果、申請用法・用量にて規定した補充投与レジメンを設定することとした。なお、海外臨床試験で本薬投与中に FFP が輸注された患者はいなかった。

PT の実施状況は国内外で類似していると考えられるため (Peiatr Nephrol 24: 687-696, 2009、J Clin Aphr 25: 83-177, 2010、Clin Engineering 381-387, 2010)、海外の情報を基に設定した補充投与レジメンは日本人においても適用可能と考える。

機構は、以下のように考える。

海外 C08-002A/B 及び C08-003A/B 試験で本薬投与中に PT が施行された患者は、海外 C08-002A/B 試験において PE が施行された 1 例のみであり、申請用法・用量として設定された PT 施行前後における本薬の補充用量の設定根拠は、ほぼシミュレーションのみに基づくものである。そのため、承認事項である用法・用量において、PT 施行前後における本薬の補充投与を明確に設定する根拠としては脆弱と考える。ただし、PE が施行された 1 例では、PE により血清中本薬濃度が 38～49%低下したこと、また健康なドナーの血漿にはヒト C5 が含まれているため、TMA 発作の重篤性を考慮すると、FFP 輸注前にも本薬の補充投与を行うことを考慮する必要性は理論的には理解できる。したがって、PT 前後での患者の状態を慎重に観察する必要があることを注意喚起した上で、シミュレーション結果に基づく補充用法・用量を情報提供することが適切と考える。なお、透析により本薬は除去されないことから、透析後における本薬の補充投与は不要との申請者の考えを了承した。

3) 効果判定時期について

申請者は、本薬の効果判定時期及び判定方法について以下のように説明している。

海外 C08-002A/B 試験における血小板数の推移及び血小板数の正常化 ($15.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ 以上) 達成割合の推移は表 19 及び 20 のとおりであった。血小板数は 26 週時まで継続的に改善する傾向が認められたが、投与 4 週間以内に多くの症例で血小板数の正常化が認められたため、本薬投与後 4 週間における血小板数に応じて投与継続の要否を検討するべきと考える。ただし、血小板数の推移は患者により異なり、血小板数の正常化までにより長期間要する患者もいることに留意する必要があると考える。

<表 19 海外 C08-002A/B 試験における血小板数の推移>

週	0 週	1 週	2 週	4 週	8 週	12 週	26 週
例数	17 例	17 例	16 例	16 例	15 例	14 例	15 例
血小板数 ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	10.9±3.2	16.9±7.2	19.7±8.0	18.8±7.5	20.9±6.3	21.3±7.1	21.0±6.8

平均値±標準偏差

<表 20 海外 C08-002A/B 試験における血小板数の正常化を達成した患者割合の推移>

	例数	0 週	1 週	2 週	4 週	8 週	12 週	26 週
血小板数の正常化 ^{a)} 達成割合 (%)	17	12% (2 例)	53% (9 例)	59% (10 例)	65% (11 例)	65% (11 例)	71% (12 例)	82% (14 例)

a) $15.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ 以上

機構は、以下のように考える。

aHUS は TMA の病態進行が早く、かつ重篤な経過を辿る可能性もあること、本薬の荚膜形成細菌による感染リスク等を考慮すると、本薬による治療反応が得られない場合は、漫然と投与を継続すべきではないと考える。投与継続を判断する時期については、海外 C08-002A/B 試験では血小板数の正常化に至るまでに 4 週間以上を要した症例も認められており、血小板数の正常化の観点から投与 4 週後とする根拠は乏しいと考える。ただし、血小板数は本薬の反応性を早期に評価する上で、有用な指標と考えられるため、本薬投与開始後は血小板数を定期的にモニタリングし、血小板数の改善傾向が得られない場合は、投与を中止するよう注意喚起する必要があると考える。

(6) 本薬投与中止後の観察期間について

申請者は、本薬投与中止後の観察期間について以下のように説明している。

海外 C08-002A/B、C08-003A/B 試験及び海外レトロスペクティブ調査 (C09-001r) において本薬の投与を中止した 18 例中 5 例で高度な TMA 関連症状³⁷が投与中止後 27～80 日に発現し、腎不全等が認められた。

以上を踏まえ、高度な TMA 関連症状の発現に適切に対応するために、臨床試験等の中で認められた本薬中止後の事象発現までの期間をカバーできる 12 週間は少なくとも慎重に観察し、必要に応じて適切な処置を行うことを注意喚起する必要があると考える。

機構は、以下のように考える。

臨床試験等の中で本薬中止後に高度な TMA 関連症状が発現していることから、本薬投与中止に伴うリスク、中止後の経過観察の必要性について、医療現場へ適切に情報提供する必要があると考える。また、本薬中止後の適切な対処法は確立していないため、個々の患者の症状に応じて医師が対応することでやむを得ないと考えるが、製造販売後には本薬中止後の経過と対応について情報を収集し、必要に応じて、医療現場に中止に伴うリスク及び対処法について情報提供することが適切であると考え。

(7) 妊婦への投与について

機構は、本薬の妊婦への投与について以下のように考える。

³⁷ 以下の i) 又は ii) に該当する場合と定義された

i) 以下の①から③のうち、いずれか 2 つ又はいずれか 1 つが繰り返し認められる場合

① 血小板数がベースライン値又は本薬投与中の最大値と比較し 25% 以上低下

② 血清クレアチニンがベースライン値又は本薬投与中の最小値と比較し 25% 以上上昇

③ 血清 LDH がベースライン値又は本薬投与中の最小値と比較し 25% 以上上昇

ii) 精神状態の変化或いは痙攣発作、狭心症或いは呼吸困難又は血栓症のうち、いずれか 1 つが認められる場合

今般提出された aHUS 患者を対象とした臨床試験等では、妊婦に対しての本薬の投与経験は認められなかったが、妊娠は TMA 症状発症のリスク要因と考えられているため、妊婦も本薬の投与対象となり得ると考える。申請者が提示した現時点の安全性データ（製造販売後及び臨床試験）において妊婦への本薬投与例として 113 例（PNH 患者：93 例、aHUS 患者 10 例、その他：10 例）が確認され、8 例で妊娠中絶、10 例で自然流産、2 例で死産が認められた。63 例で出産が確認されたが、胎児への影響に関する情報は乏しく、本薬の催奇形性について検討することは困難であった。現時点で妊婦への本薬投与経験は限られていること、本薬の胎児への影響として、マウス C5 に対するモノクローナル抗体を用いたマウス胚・胎児発生試験において網膜形成異常が認められている（「平成 22 年 2 月 18 日 ソリリス点滴静注 300mg 審査報告書」参照）ことを考慮すると、妊婦又は妊娠している可能性のある aHUS 患者には、PNH と同様に治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与するよう注意喚起することが適切と考える。

(8) 製造販売後調査について

申請者は、表 21 に示した製造販売後調査計画骨子（案）を提示している。

＜表 21 製造販売後調査計画骨子（案）＞

目的	未知の副作用、使用実態下における副作用の発現状況、安全性及び有効性に影響を与えられ得る要因の確認
対象患者	aHUS 患者
目標症例数	aHUS と診断されたすべての患者（本薬の投与有無は問わない ^{a)} ）
調査実施期間	調査期間：承認日から再審査期間終了 1 年前まで 登録期間：承認日から再審査期間終了 1 年 6 ヶ月前まで
観察期間	症例毎に調査期間開始日（確定診断日）から再審査期間終了 1 年前まで
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 患者背景（aHUS と確定診断された理由〈診断根拠〉、遺伝子変異及び自己抗体〈測定している場合〉、既往歴及び合併症〈血栓塞栓症、高血圧症、腎機能障害等〉、髄膜炎菌感染症の既往歴、髄膜炎菌の保菌状態、ワクチン接種状況〈髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌 b 型〉、抗菌剤投与状況、TMA イベント及び合併症に対する処置〈治療薬、PT、透析、輸血〉、移植歴、妊娠、授乳等） ・ 本薬の投与状況 ・ 併用薬剤（降圧剤等） ・ TMA イベント^{b)}、血栓塞栓症及び腎機能悪化の発現状況（処置、転帰、本薬との関連性、重篤性等） ・ PT、透析、輸血、移植の実施状況 ・ 感染症の発現状況 ・ HAHA の発現状況（測定理由、本薬の投与状況等） ・ 臨床検査（血圧、血液学的検査〈血小板数、Hb、ハプトグロビン、破碎赤血球等〉、血液生化学検査〈クレアチニン、LDH 等〉、尿検査） ・ 臨床症状及び病態、患者アンケート〈FACIT-Fatigue Scale、日常生活及び症状〉 ・ 有害事象の有無等 ・ 重点調査項目：TMA イベントの発現状況（発現日、発現時の症状、処置、転帰等）、腎機能障害の発現状況（腎機能悪化日、TMA イベントの関連性、腎機能検査値等）、感染症の発現状況（感染症名、感染症発現日、原因菌の同定等）

a) aHUS に対する一連の診療情報を収集・評価することにより、aHUS の治療における本薬の位置付けを確認し、適正使用状況として活用するため、本薬の投与有無にかかわらず、aHUS と確定診断されたすべての患者を観察対象とする

b) 以下の①又は②のいずれかに該当した場合

① aHUS に関連すると考えられる以下のいずれかの TMA の徴候及び症状を発現した場合

精神症状の変化／痙攣／狭心症／呼吸困難／血栓

② aHUS に関連すると考えられる以下の検査値異常がいずれか 2 項目で 1 回以上又はいずれか 1 項目で複数回認められた場合

・ ベースライン（確定診断時又は本薬投与例においては初回投与直前値）と比較して血小板数が 25%以上減少

・ ベースラインと比較してクレアチニン値が 25%以上増加

・ ベースラインと比較して LDH 値が 25%以上増加

機構は、本邦における本薬の aHUS 患者に対する投与経験は極めて限られていることから、製造販売後には承認条件として本薬が投与された全例を対象とした調査を実施する必要がある

ると考える。また、申請者が提示している主な調査項目に加え、以下の項目についても情報収集・検討する必要があると考える。

- ・ 莢膜形成細菌（髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌 b 型）感染症に関する情報（保菌状態〈測定された場合〉、発症時の起炎菌の血清型〈確認された場合〉）
- ・ PT 施行時の本薬の補充投与の有無及び用法・用量、施行前後の血清中本薬濃度（測定された場合）
- ・ 体重 40kg 未満の患者における体重別の用法・用量の妥当性に関する情報（本薬の用法・用量並びに血清中本薬濃度及び溶血抑制作用〈測定された場合〉等）
- ・ 高血圧に関する発現状況（経過、転帰、処置等）

製造販売後調査の調査方式及び検討事項については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

III. 承認審査資料適合性調査結果及び判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2.3）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、本薬の aHUS 患者に対する有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は C5 に対する抗体であり、既存治療が限られている aHUS における新たな治療選択肢を提供するものであるため、臨床的意義があると考え。機構は、有効性、安全性、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項について、専門協議の議論を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 25 年 8 月 6 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ソリリス点滴静注 300mg
[一 般 名]	エクリズマブ (遺伝子組換え)
[申 請 者 名]	アレクシオン ファーマ合同会社
[申請年月日]	平成 24 年 10 月 26 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。

なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日 20 達第 8 号) の規定により、指名した。

(1) 有効性について

血漿療法 (以下、「PT」) 抵抗性の非典型溶血性尿毒症症候群 (以下、「aHUS」) 患者を対象とした海外 C08-002A/B 試験において、本薬投与により血小板数の増加が認められ、また PT 感受性の aHUS 患者を対象とした海外 C08-003A/B 試験において 80% (16/20 例) で血栓性微小血管障害 (以下、「TMA」) イベントフリーの達成が認められた (表 13)。さらに血液学的正常化達成割合、クレアチニン値 25%以上低下達成割合等のその他の評価項目においても、各試験で本薬の有効性を支持する成績が得られた (表 13)。

また、例数が限られていることに留意する必要があるものの、国内 C11-005J 試験において本薬の有効性を否定する結果は得られていないことを確認した。以上より機構は、本薬の aHUS における TMA の抑制効果は期待できると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

(2) 安全性について

1) 本薬の安全性全般について

海外臨床試験において、半数以上の患者に重篤な有害事象が認められたものの、その多くは本薬との因果関係が否定されていたこと、投与中止に至った症例は 1 例のみで多くの症例で本薬の投与が継続されたこと等から、機構は、本薬の安全性は概ね忍容可能と考えた。ただし、高血圧については、本薬との因果関係が否定されていない重篤な事象が複数例で認められたため、製造販売後調査において引き続き検討することが必要と考えた。また、国内臨床試験等で認められた有害事象はいずれも軽度又は中等度で回復していることから、現時点で日本人に特有の新たな安全対策は必要ないと考えた。

なお、本薬投与時には莢膜形成細菌による感染症リスクが高まる可能性があることが知られているため、発作性夜間ヘモグロビン尿症 (以下、「PNH」) に対する使用時と同様に莢膜

形成細菌感染症に対しては引き続き十分注意する必要があると考えた（「2）莢膜形成細菌感染症について」の項参照）。

2) 莢膜形成細菌感染症について

① 髄膜炎菌感染症

既承認のPNHでは添付文書、資材等を用いた注意喚起及び情報提供並びに髄膜炎菌ワクチン接種体制の構築等の方策が講じられ、その結果、本邦では現時点までに本薬投与中の髄膜炎菌感染症は報告されていない。したがって、機構はPNH患者と同様の方策をaHUS患者に対しても実施する必要があると考えた。

② 肺炎球菌及びインフルエンザ菌感染症

本薬の小児への投与経験は限られていること、本薬投与により理論的には肺炎球菌及びインフルエンザ菌による感染リスクが上昇する可能性があること、小児では肺炎球菌感染症及びインフルエンザ菌感染症は重篤化するおそれがあることを踏まえると、機構は、小児患者では肺炎球菌及びインフルエンザ菌感染症には特に注意する必要があると考えた。

肺炎球菌及びインフルエンザ菌ワクチンに関する海外の添付文書での注意喚起や小児aHUS患者を対象に実施中の海外臨床試験（C10-003）での規定等を考慮すると、本邦においても肺炎球菌及びインフルエンザ菌b型感染症の発症リスクを理解した上で、本薬投与前にそれぞれのワクチン接種を検討すべきであることを注意喚起すべきと考えた。また、資材等で肺炎球菌やインフルエンザ菌感染症の初期徴候に留意することや現在国内で執り得るリスクを低減させるためのその他の方策等について情報提供する必要があると考えた。

以上1)及び2)の検討を行った結果、機構は、莢膜形成細菌感染症の発症リスク低減策をはじめとしたPNHと同様の安全管理体制が構築されれば、本薬のaHUS患者に対する安全性は許容可能と判断した。なお、高血圧については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

以上の機構の判断は、専門委員から支持されたため、莢膜形成細菌感染症の初期徴候や国内で執り得るリスクを低減させるための方策等について、添付文書及び資材において情報提供及び注意喚起するよう申請者に指示したところ、適切に対応されたため、機構はこれを了承した（「高血圧」については、「(5) 製造販売後調査について」の項参照）。

(3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

今般提出された臨床データパッケージにおける主要な試験は、いずれもPTの施行経験がある患者を対象とした非盲検非対照試験であり、PTの施行経験がない患者に対する試験成績及びPTと直接比較した試験成績は含まれていない。しかし、「(1) 有効性について」及び「(2) 安全性について」における検討結果並びに長期的なPTの治療効果は確立されていないこと等を踏まえると、本薬はTMAを呈するaHUS患者における第一選択薬となりうると考えた。

また、効能・効果については、本薬は aHUS に対する根治療法ではないこと、海外 C08-002A/B 及び C08-003A/B 試験において aHUS 患者における TMA の抑制効果が期待できる成績が得られていることを踏まえて設定すべきと考えた。

なお、機構は aHUS の診断にあたっては、日本小児科学会及び日本腎臓学会の診断基準等に基づいて行うべきと考えるが、aHUS と臨床症状等が類似している血栓性血小板減少性紫斑病を除外する目的で実施される ADAMTS13 活性測定のための体外診断用医薬品は本邦では現時点で承認されていない。したがって機構は、申請者に対し、本邦でも適切に aHUS 診断ができるよう支援する体制を構築するよう、申請者に求めたところ、以下のように回答されたため、機構はこれを了承した。

ADAMTS13 活性検査は現時点で体外診断用医薬品として国内で承認されていないものの、本邦では [] 又は複数の臨床検査受託機関において研究用検査として委託可能である。ADAMTS13 活性検査の重要性や委託可能な機関等の情報提供等により、本邦でも適切に aHUS が診断できるよう支援する体制を構築する。

以上の機構の判断は専門委員から支持されたため、機構は、本薬の【効能・効果】及び＜効能・効果に関連する使用上の注意＞について、以下のように設定するよう申請者に求めたところ、適切に対応されたため、機構はこれを了承した。

【効能・効果】

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

(追加部分のみ)

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

本剤の適用にあたっては、日本小児科学会及び日本腎臓学会の診断基準等に基づいて非典型溶血性尿毒症症候群と診断された患者を対象とすること。

(追加部分のみ)

(4) 用法・用量について

機構は、国内外の臨床試験等における用法・用量が設定された経緯については理解するものの、必ずしもすべての患者で十分な終末補体複合体による溶血反応の抑制作用が得られるわけではないこと、aHUS 患者において申請用法・用量以外の用法・用量は検討されていないこと等から、提示された用法・用量の適切性について、必ずしも十分に判断するに足る情報が得られているわけではないと考えた。しかし、体重 40kg 以上の aHUS 患者を対象とした海外臨床試験 (C08-002A/B 及び C08-003A/B) において有効性が示されていること、国内臨床試験

(C11-005J) において同じ用法・用量で日本人においても終末補体複合体による溶血活性が抑制されており、本薬の有効性を否定する結果は得られていないこと、及び安全性も忍容可能であることから、aHUS 患者に対する用法・用量として、臨床試験で用いられた用法・用量を設定することはやむを得ないと考えた。

また、本薬投与中の PT 施行による本薬の補充投与について、その設定根拠はほぼシミュレーション結果のみに基づくものであるため、PT 施行前後における本薬の補充投与を用法・用量として明確に設定する根拠としては脆弱と考えた。ただし、血漿交換が施行された 1 例では血清中本薬濃度の低下が確認されたこと、血漿交換後又は新鮮凍結血漿輸注前に本薬の補充投与を行う必要性は理論的には理解できること、また海外では用法・用量として設定されていることを考慮すると、PT 前後での患者の状態を慎重に観察する必要があることを注意喚起した上で、シミュレーション結果に基づく補充用法・用量を<用法・用量に関連する使用上の注意>にて情報提供することが適切と考えた。

なお、申請時用法・用量の記載のうち、推奨投薬計画の投与予定日の前後 2 日以内に投与する必要がある旨については、用法・用量として明記するための十分な根拠は得られていないと考える。また、効果判定時期に関する注意喚起については、申請者は本薬投与開始 4 週までの血小板数に基づき投与継続の要否を検討する旨を提案しているが、投与 4 週後を効果判定時期とする根拠は乏しいため、具体的な判定時期は記載せずに定期的な検査を行い、血小板数の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旨を注意喚起することが適当であると考えます。

以上の機構の判断は専門委員から支持されたため、機構は、本薬の【用法・用量】及び<用法・用量に関連する使用上の注意>について、以下のように設定するよう申請者に求めたところ、適切に対応されたため、機構はこれを了承した。

【用法・用量】

非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制

通常、エクリズマブ（遺伝子組換え）として、下記の用法・用量で点滴静注する。

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

(追加部分のみ)

<用法・用量に関連する使用上の注意>

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

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

(追加部分のみ)

(5) 製造販売後調査について

機構は、本邦における本薬の aHUS 患者に対する投与経験は極めて限られていることから、製造販売後には承認条件として本薬が投与された全例を対象とした調査を実施する必要があると考えた。また、申請者が提示している製造販売後調査計画の骨子（案）（表 21）の主な調査項目に加え、以下の項目についても情報収集・検討する必要があると考えた。

- ・ 莢膜形成細菌（髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌 b 型）感染症に関する情報（保菌状態〈測定された場合〉、発症時の起炎菌の血清型〈確認された場合〉、対処方法）
- ・ PT 施行時の本薬の補充投与の有無及び用法・用量、施行前後の血清中本薬濃度（測定された場合）
- ・ 体重 40kg 未満の患者における体重別の用法・用量の妥当性に関する情報（本薬の用法・用量並びに血清中本薬濃度及び溶血抑制作用〈測定された場合〉等）
- ・ 高血圧の発現状況（経過、転帰、処置等）

以上の機構の判断は専門委員から支持され、以下のような意見も出された。

- ・ C5 遺伝子多型を有する患者における効果判定時期及び判定方法について検討するべきと考える。
- ・ 本薬の投与中止後は、一定期間のフォローアップをすることが望ましいと考える。

機構は、上記の専門委員の意見を踏まえて製造販売後調査計画を検討するよう申請者に求めたところ、表 22 に示す製造販売後調査計画骨子（案）が提出されたため、機構はこれを了承した。

<表 22 製造販売後調査計画骨子 (案) >

目的	未知の副作用、使用実態下における副作用の発現状況、安全性及び有効性に影響を与えられ得る要因の確認
対象患者	aHUS 患者
目標症例数	aHUS と診断されたすべての患者 (本薬の投与の有無は問わない ^{a)})
調査実施期間	調査期間：承認日から再審査期間終了1年前まで 登録期間：承認日から再審査期間終了1年6ヵ月前まで
観察期間	症例毎に調査期間開始日 (診断日) から再審査期間終了1年前まで
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> 患者背景 (aHUS と診断された理由 (診断根拠)、遺伝子変異及び自己抗体 (測定している場合)、既往歴及び合併症 (血栓塞栓症、高血圧症、腎機能障害等)、莢膜形成細菌感染症の既往歴、莢膜形成細菌の保菌状態、ワクチン接種状況 (髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌 b 型)、抗菌剤投与状況、TMA イベント及び合併症に対する処置 (治療薬、PT、透析、輸血)、移植歴、妊娠、授乳等) 本薬の投与状況 (投与の有無、体重別の用量、PT 前後の補充投与の有無) 併用薬剤 (降圧剤等) TMA イベント^{b)}、血栓塞栓症、腎機能悪化及び高血圧の発現状況 (処置、転帰、本薬との関連性、重篤性、本薬投与中止後の TMA イベント発現の有無等) PT (血漿交換、血漿輸注)、透析、輸血、移植の実施状況 感染症の発現状況 (起炎菌名、起炎菌の血清型等) HAHA の発現状況 (測定理由、本薬の投与状況等) 補体 C5 遺伝子多型 (測定理由、本薬の投与状況等) 本薬血清中濃度 (測定理由等) 臨床検査 (血圧、血液学的検査 (血小板数、Hb、ハプトグロビン、破碎赤血球等)、血液生化学検査 (クレアチニン、LDH 等)、尿検査) 臨床症状及び病態、患者アンケート (FACIT-Fatigue Scale、日常活動及び症状) 有害事象の有無等 重点調査項目：TMA イベントの発現状況 (発現日、発現時の症状、処置、転帰等)、腎機能障害の発現状況 (腎機能悪化日、TMA イベントの関連性、腎機能検査値等)、感染症の発現状況 (感染症名、感染症発現日、原因菌の同定等)

- a) aHUS に対する一連の診療情報を収集・評価することにより、aHUS の治療における本薬の位置付けを確認し、適正使用状況として活用するため、本薬の投与の有無にかかわらず、aHUS と診断されたすべての患者を観察対象とする
- b) 以下の①又は②のいずれかに該当した場合
- ① aHUS に関連すると考えられる以下のいずれかの TMA の徴候及び症状を発現した場合
精神症状の変化/痙攣/狭心症/呼吸困難/血栓
 - ② aHUS に関連すると考えられる以下の検査値異常がいずれか2項目で1回以上又はいずれか1項目で複数回認められた場合
 - ・ベースライン (診断時又は本薬投与例においては初回投与直前値) と比較して血小板数が 25% 以上減少
 - ・ベースラインと比較してクレアチニン値が 25% 以上増加
 - ・ベースラインと比較して LDH 値が 25% 以上増加

III.総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本薬の既承認の効能・効果は希少疾病用医薬品として指定されている発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制のみであることから、再審査期間は5年10ヵ月とすることが適当と判断する。

[効能・効果] 発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制
非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制
(下線部追加)

[用法・用量] 発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制
通常、成人には、エクリズマブ (遺伝子組換え) として、1回 600mg から投与を開始する。初回投与後、週1回の間隔で初回投与を含め合計4回点滴静注し、その1週間後 (初回投与から4週間後) から1回 900mg を2週に1回の間隔で点滴静注する。
非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制

通常、エクリズマブ（遺伝子組換え）として、下記の用法・用量で点滴静注する。

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

（下線部追加）

[承認条件]

発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制

1. 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。
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。

非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制

1. 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。
2. 本剤の投与が、非典型溶血性尿毒症症候群の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

（下線部追加）