エクリズマブ
ソリリス点滴静注 300mg

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はアレクシオンファーマ合同会社にあります。
当該製品の適正使用の利用目的以外の営利目的に本資料を利用することは出来ません。

アレクシオンファーマ合同会社

エクリズマブ
ソリリス点滴静注 300mg

第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

アレクシオンファーマ合同会社

目次

頁
略号一覧表 5
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 6
1.5.1 起原又は発見の経緯 6
1.5.1.1 概要 6
1.5.1.2 難治性全身型重症筋無力症 7
1.5.1.2.1 日本における重症筋無力症治療の現状及び問題点 7
1.5.2 開発の経緯 9
1.5.2.1 非臨床試験成績の概略 9
1.5.2.2 臨床試験成績の概略 9
1.5.2.2.1 ECU-MG-301 試験：第 III 相（有効性、安全性、薬物動態、薬力学） 11
1.5.2.2.2 ECU-MG-302 試験：第 III 相（有効性、安全性、薬物動態、薬力学） 12
1.5.2.2.3 C08-001 試験：第 II 相（有効性、安全性、薬物動態、薬力学） 14
1.5.3 規制当局との協議内容 16
1.5.3.1 医薬品 [redacted] 相談（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日） 16
1.5.3.2 医薬品 [redacted] 相談（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日） 16
1.5.4 臨床開発フローチャート 17
1.5.5 参考文献 18

表一覧

頁
表 1.5.2.2-1　難治性全身型重症筋無力症患者にエクリズマブを投与する臨床試験一覧（完了試験及び進行中の試験）.....10

図一覧

頁

図 1.5.2.2.1-1　ECU-MG-301 試験のデザイン 11
図 1.5.2.2.2-1　ECU-MG-302 試験のデザイン 13
図 1.5.2.2.3-1　C08-001 試験のデザイン 14
図 1.5.4-1　臨床開発フローチャート 17

略号一覧表

略語・用語	内容（英語）	内容（日本語）
aHUS	atypical hemolytic uremic syndrome	非典型溶血性尿毒症症候群
C5	complement component 5	補体成分 C5
CI	confidence interval	信頼区間
CSR	clinical study report	治験総括報告書
EAMG	experimental acquired myasthenia gravis	MG モデル動物
EU	European Union	欧州連合
gMG	generalized myasthenia gravis	全身型重症筋無力症
IP	investigational product	治験薬
IST	immunosuppressant therapy	免疫抑制剤療法
mAb	monoclonal antibody	モノクローナル抗体
MG	myasthenia gravis	重症筋無力症
MG-ADL	Myasthenia Gravis Activities of Daily Living profile	－
MGC	Myasthenia Gravis Composite score	－
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America	米国重症筋無力症研究財団
MGFA-PIS	Myasthenia Gravis Foundation of America Post-Intervention Status	－
MG-QoL15	Myasthenia Gravis Qualify of Life 15-item scale	－
NMJ	neuromuscular junction	神経筋接合部
NMO	neuromyelitis optica	視神経脊髄炎
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
PNH	paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	発作性夜間ヘモグロビン尿症
PSUR	Period Safety Update Report	定期的安全性最新報告
QMG	Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity	－
QoL	quality of life	クオリティオブライフ
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SOC	standard of care	標準治療
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与中に発現した有害事象
wks	weeks	週間

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

1.5.1.1 概要

エクリズマブ（h5G1.1-mAb）は、ヒト補体成分 C5（C5）を認識するマウスモノクローナル抗体（m5G1.1-mAb）から誘導されたヒト化モノクローナル抗体である。エクリズマブはヒト終末補体成分の C5 に高い親和性で特異的に結合することにより、C5 の酵素的切断を阻害する。その結果、終末補体活性化を経由して炎症性反応の転帰をもたらす C5a（炎症誘発／血栓形成促進性の補体活性化産物）及び膜侵襲複合体 C5b-9（炎症誘発／血栓形成促進性で細胞溶解を惹起）の生成が阻害される。神経筋接合部（NMJ）で生じる終末補体活性化を介した細胞障害と炎症反応が、自己免疫疾患である重症筋無力症（MG）の発症過程で中心的な役割を果たすことを踏まえると（Tüzün 2013）、終末補体に対する強力かつ選択的な阻害剤であるエクリズマブの作用機序は、NMJ における自己抗体による補体活性化を介して惹起される難治性全身型重症筋無力症（gMG）の治療のためにエクリズマブを使用することを支持するものである。

エクリズマブは、衰弱性の希少かつ致死的な造血幹細胞疾患である発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）を適応疾患として、米国では 2007 年 3 月 16 日に、欧州では 2007 年 6 月 20 日に、日本では 2010 年 4 月 16 日に承認された（商品名：「ソリリス®点滴静注 300mg」）。

また、エクリズマブは、希少かつ致死的な遺伝的疾患であり、制御不能の補体活性化により血栓性微小血管症を誘発する非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）を適応疾患として、米国では 2014 年 4 月 30 日に、欧州では 2011 年 11 月 24 日に、日本では 2013 年 9 月 13 日に承認された。

PNH 及び aHUS に加え、アレクシオン社は日本において、以下の 2 つの極めて希少かつ重度の補体介在性疾患を適応疾患として、エクリズマブの有効性及び安全性を評価する臨床試験を実施している：

- 難治性 gMG：本開発プログラムは、以下の多施設共同試験 3 試験が含まれる：ECU-MG-301 試験［完了；有効性、安全性及び薬物動態（PK）／薬力学（PD）を評価する第 III 相、無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照試験；米国、欧州及び日本で実施］及び ECU-MG-302 試験（進行中；ECU-MG-301 試験を完了した患者を対象とした第 III 相、非盲検、エクリズマブ継続投与試験；米国、欧州及び日本で実施）、C08-001 試験（完了；第 II 相、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー試験；日本では実施せず）。難治性 gMG を適応疾患としたエクリズマブの開発の詳細は M 1.5.1.2～M 1.5.4 に示す。
- 再発性視神経脊髄炎患者における再発リスクの低減：ECU-NMO-301 試験（進行中；有効性、安全性及び PK／PD を評価する第 III 相、無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照試験；米国、欧州及び日本で実施）及び ECU-NMO-302 試験（進行中；非盲検、ECU-NMO-301 試験の継続試験；米国、欧州及び日本で実施）。

2007 年に PNH、2011 年に aHUS の適応承認を取得して以降のエクリズマブの累積曝露量は、28518 患者年である。PNH 及び aHUS の製造販売後データは、PSUR 第 14 報（データカットオフ日：2016 年 10 月 1 日）に基づき記載した。

エクリズマブは、欧州では 2014 年 7 月 29 日、米国では 2014 年 6 月 12 日に、MG 治療を目的とする希少疾病用医薬品に指定され、日本では 2014 年 12 月 8 日に、gMG 治療を目的とする希少疾病用医薬品に指定された。

1.5.1.2 難治性全身型重症筋無力症

難治性 gMG 患者は深刻な炎症性の神経筋障害を患っており、有効な治療の選択肢が存在しない。難治性 gMG は、患者数が 5 万人に 1 人と定義されている極めて稀な疾患に含まれる。Regulation (EU) No 536/2014 では、有病率は 5 万人あたり 0.39 人［95%信頼区間（CI）：0.32～0.47］と推定されている（Silvestri 2014, Carr 2010）。日本では、全国疫学調査に基づき、MG の有病率は 10 万人あたり 11.8 人と推定されている（Murai 2011）。

難治性 gMG 患者では MG 患者全体と異なり、神経筋の炎症とそれに伴う臨床所見が眼筋に限局されず、また眼筋障害の有無にかかわらず、全ての筋群（延髄、呼吸器、頭頸部、体幹又は末梢）に障害が及ぶ。これらの病状は、既存の最善の MG 治療を受けた場合も持続する。顕著な筋力低下に伴う、発語不明瞭、構音障害、むせ、食物（固いもの、柔らかいもの）の嚥下障害、視覚性見当識障害、息切れ（労作時及び安静時）、重度の四肢の筋力低下、可動制限、日常生活動作能力の顕著な低下、極度の疲労、人工呼吸器を必要とする呼吸不全などが、難治性 gMG の特徴である。難治性 gMG 患者では、MG 患者全体と比較して病状の顕著な増悪と大きな疾病負荷が認められる。

難治性 gMG 患者の定義としては、少なくとも 2 剤の異なる免疫抑制剤療法（IST）に対して無効である場合を言う（Silvestri 2014, Suh 2013）。より高頻度にみられ、依然として希少な従来の治療にて十分に反応性の得られる gMG は既存の療法で制御可能であるが、極めて稀な疾患である難治性 gMG では、既存の治療を受けた場合でも、炎症及び組織破壊が継続し、それに伴い顕著な筋力低下、可動制限、息切れ、極度の疲労、誤嚥リスク、日常生活動作能力の顕著な低下などの深刻な病状を持続的に経験する。

難治性 gMG 患者は女性に多く、通常は成人期に診断される（年齢の中央値は 33 歳）。難治性 gMG 患者は通常、作業遂行不能又は限定的な作業能力を有するのみであり、自身又は他者の世話をすることは困難である。また、日常生活においては会話、食事、歩行、呼吸などの動作に介助を必要とする。

厚生労働省の免疫性神経疾患に関する調査研究班が 2006 年に実施した全国疫学調査では、日本における MG 患者は約 15100 人と報告されている。プログラフ®（2000 年 9 月承認）の審査報告書では、難治性 MG 患者は約 1000 人と報告されている。日本神経学会監修の重症筋無力症診療ガイドライン 2014 年版では、MG 治療における到達目標を「完全寛解が得られにくい疾患であることを踏まえて、経口プレドニゾロン 5 mg/日以下で軽微症状を保てるレベル」としており、また薬物有害反応を考慮し長期にわたる IST を避け、疾患をコントロールするため、積極的な代替療法を繰り返し施行することを推奨している（Utsugisawa 2014）。

現在進行中のエクリズマブ開発プログラムは、既存療法を用いる最善の治療によっても深刻な病状が継続している難治性 gMG 患者のみを対象とする。ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験で用いた選択基準は、文献記載の難治性 gMG の定義に一致しており、全世界的に（特に日本で）、臨床診療で利用されているものである。

1.5.1.2.1 日本における重症筋無力症治療の現状及び問題点

重症筋無力症の診断と治療のための重症筋無力症診療ガイドライン 2014 年版が、日本神経学会により監修されており（日本神経学会 2014）、診断の標準化のために新しい診断基準案が提案された（M 2.7.3.6.1）。また、以下のようないくつかの治療に関する基本原則が提案されている：

- 完全寛解が得られにくいことを踏まえ、副作用を最小限に抑えつつ軽微症状に保つことを目標として治療戦略を立てる。症状コントロールと副作用に対する処置のバランスをとり、クオリティオブライフ（QoL）を最大にすることを治療の目標とする。
- 長期にわたるステロイド投与による副作用を最小限に抑えるため、経口プレドニゾロン 5 mg/日以下を目標とする。
- 症状を短期間に改善するため、IST を早期から積極的に取り入れる。
- 治療は IST が中心であるが、補助的薬剤としてコリンエステラーゼ阻害薬も有効である。

これらの患者では、臨床反応が不十分であるため、炎症及び組織破壊が継続し、それに伴い顕著な筋力低下、可動制限、息切れ及び肺機能障害、極度の疲労、誤嚥リスク、日常生活動作能力の顕著な低下などの深刻な病状を持続的に経験する。

難治性 gMG の患者は女性に多く、通常は成人期に診断される（年齢の中央値は 33 歳；Study ECU-MG-301 CSR）。難治性 gMG 患者は通常、作業遂行不能又は限定的な作業能力を有するのみであり、自身又は他者の世話をすることは困難である。また、日常生活においては会話、食事、歩行、呼吸などの動作に介助を必要とする。

1.5.2 開発の経緯

1.5.2.1 非臨床試験成績の概略

In vitro 試験により、ヒト以外の霊長類において、エクリズマブは高濃度でも血清中溶血活性を効果的に阻害しないことが示された。したがって、マウスにおいて、ヒトにおけるエクリズマブと同じ生物学的活性をもつマウス抗マウス C5 抗体（BB5.1）を、サロゲートとして非臨床評価に用いた。

MG 患者におけるエクリズマブ評価の理論的根拠となる、げっ歯類の実験的重症筋無力症（EAMG）モデルを用いて、C5 の阻害を検討する非臨床試験が実施された（Zhou 2007）。本試験の結果、中和能を有する抗 C5 モノクローナル抗体の投与により C5 機能を阻害した場合、NMJ における補体成分 C9 の沈着が顕著に減少した。抗 C5 モノクローナル抗体の投与により、被験動物において EAMG の発症が完全に抑えられ、また、既に筋力低下が存在する場合にはその進行が完全に抑えられた。さらに、抗 C5 抗体投与により、NMJ の構造破壊の防止、筋肉組織における炎症性細胞の浸潤低下がもたらされた。

本研究が示したデータは、終末補体反応に関わる C5 活性の抗 C5 モノクローナル抗体による阻害が、MG 患者に対する現実的な治療手段であることを裏付けるものである。

1.5.2.2 臨床試験成績の概略

難治性 gMG 患者を対象として、エクリズマブの開発プログラムで実施された臨床試験 3 試験の概略を表 1.5.2.2-1 に示す。

表 1.5.2.2-1　難治性全身型重症筋無力症患者にエクリズマブを投与する臨床試験一覧（完了試験及び進行中の試験）

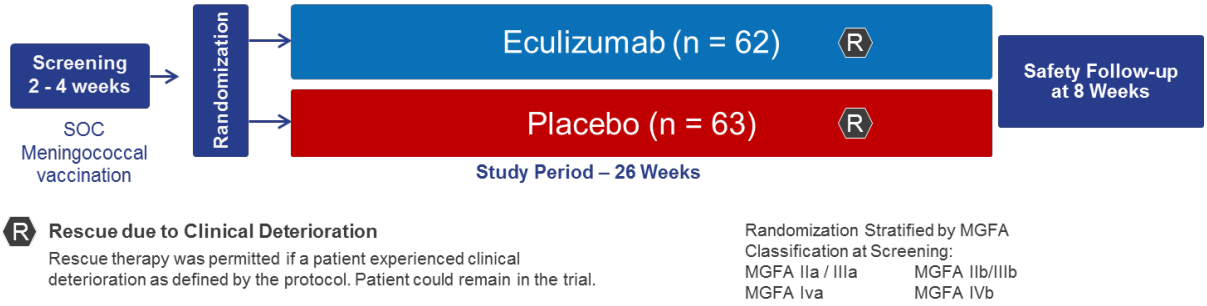
	試験番号		
	ECU-MG-301	**ECU-MG-302**	**C08-001**
試験の相	3	3	2
試験デザイン	多施設共同、国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験 有効性、安全性、PK/PD	多施設共同、国際共同、非盲検、継続試験 有効性、安全性、PK/PD	多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、無作為化、クロスオーバー試験 有効性、安全性、PK/PD
実施国[a]	アルゼンチン、ベルギー、ブラジル、カナダ、チェコ、デンマーク、フィンランド、ハンガリー、イタリア、韓国、オランダ、スペイン、スウェーデン、トルコ、英国、日本、米国	アルゼンチン、ベルギー、ブラジル、カナダ、チェコ、デンマーク、フィンランド、ハンガリー、イタリア、韓国、オランダ、スペイン、スウェーデン、トルコ、英国、日本、米国	米国、英国
進捗状況	完了	進行中	完了
無作為化例数	126 例	該当せず	14 例
投与例数	125 例 （エクリズマブ：62 例、プラセボ：63 例）	エクリズマブ：117 例[b]	14 例 （エクリズマブ：13 例、プラセボ：13 例）
完了例数	118 例	試験進行中（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ時点で 13 例が中止）	11 例
臨床薬理学的解析	あり	なし	あり
用法・用量	導入期：900 mg を週 1 回 維持期：1200 mg を 2 週間に 1 回	導入期：前試験のプラセボ投与患者[c]に 900 mg を週 1 回 維持期：全ての患者に 1200 mg を 2 週間に 1 回	導入期：600 mg を週 1 回 維持期：900 mg を 2 週間に 1 回
中間報告書作成用解析のためのデータカットオフ日	2016 年 2 月 [redacted] 日[d]	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	2011 年 3 月 [redacted] 日[d]

a 患者組入れの実績があった国。
b 本中間報告書データカットオフ時点では 117 例の組入れがあった。全例にエクリズマブを投与し、本中間解析の安全性解析対象とした。このうち 116 例を有効性解析対象とした（スウェーデンの 1 例は、中間解析のための治験実施計画書の改訂をスウェーデン規制当局が承認しなかったため、有効性の解析から除外した）。
c 週 1 回 900 mg の用法・用量は ECU-MG-301 試験でプラセボ投与を受けた患者を対象としたものである。
d 最後の患者の完了日
略語：PD = 薬力学、PK = 薬物動態
出典：M 2.7.3

1.5.2.2.1 ECU-MG-301 試験：第 III 相（有効性、安全性、薬物動態、薬力学）

ECU-MG-301 試験は無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照、多施設共同試験であり、難治性 gMG 患者に対するエクリズマブの安全性及び有効性を評価した。本試験は、2014 年 4 月 [redacted] 日（最初の患者の組入れ日）～2016 年 2 月 [redacted] 日（最後の患者の最終来院日）に実施した。本試験は、スクリーニング期間、治験薬投与期間及び［試験中止又は継続試験（ECU-MG-302 試験）に不参加の患者に対しては］追跡調査期間の 3 期で構成された。

本試験デザインを図 1.5.2.2.1-1 に示す。



略語：MGFA = 米国重症筋無力症研究財団、SOC = 標準治療

図 1.5.2.2.1-1 ECU-MG-301 試験のデザイン

ECU-MG-301 試験の主要目的は、難治性 gMG 患者に対するエクリズマブの有効性を、Myasthenia Gravis Activities of Daily Living profile（MG-ADL）総スコアの改善に基づき、プラセボと比較評価することであった。

本試験の副次目的を以下に示す：

- gMG 患者を対象にエクリズマブの安全性と忍容性をプラセボと比較検討する。
- 以下の指標を用いてエクリズマブの有効性をプラセボと比較評価する。
  - Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity（QMG）
  - Myasthenia Gravis Composite score（MGC）
  - 主な症状の臨床的に意味がある改善
- エクリズマブの効果を、QoL 尺度を用いてプラセボと比較する。
- 難治性 gMG 患者におけるエクリズマブの PK 及び PD を確認する。

ECU-MG-301 試験で得られたエクリズマブの全体的な臨床データ、及び事前に規定した独立かつ相補的な複数の MG 評価指標を用いた包括的な評価より認められたエクリズマブの効果の一貫性から、難治性 gMG 患者に対するエクリズマブ投与の有効性が実証された。

本試験では、プラセボ投与患者と比較してエクリズマブ投与患者で大きな治療効果が認められた。エクリズマブ投与患者では、MG-ADL 及び MGC に関する Worst-Rank 解析を除き、MG-ADL、QMG、MGC 及び Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item scale（MG-QoL15）総スコアに関する事前に規定した主要及び副次評価項目の全解析（感度分析も含む）でプラセボ投与患者より高い効果が示され、$p<0.05$（名目上）であった。MG-ADL 及び QMG において、臨床的に意味がある臨床状態の改善と事前に定義した閾値を達成した responder の割合も、エクリズマブ投与患者の方が高かった。MG-ADL におけるエクリズマブの治療効果には経時的な一貫性が認められ、投与開始

1 週間後の早期からプラセボ投与患者との間に差が認められ［p<0.05（名目上）］、その効果は 26 週間を通じて持続し、更に改善した［Week 3 を除き p<0.05（名目上）］。

エクリズマブの忍容性は良好であり、安全性は既承認の他の適応症における既知の安全性プロファイルと一致するものであった。重篤な有害事象（SAE）の発現件数は、プラセボ投与患者では、エクリズマブ投与患者の 2 倍であった。治験薬投与を受けた患者のうち 7 例が試験を中止した。中止理由は、治験薬投与中に発現した有害事象（TEAE）（エクリズマブ群：4 例、プラセボ群：0 例）又は患者による同意撤回（エクリズマブ群：1 例、プラセボ群：2 例）であった。試験期間中に死亡は報告されなかった。1 例が、エクリズマブ最終投与の 3 ヵ月後に MG クリーゼにより死亡した。

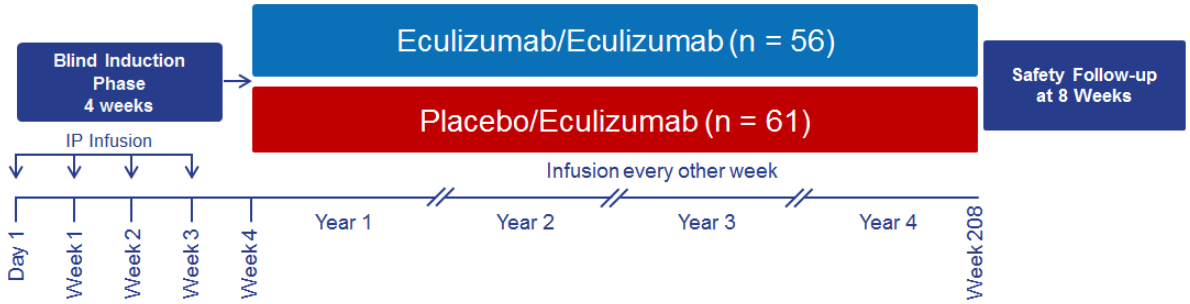
ECU-MG-301 試験で得られたエクリズマブの全体的な臨床データ、及び事前に規定した独立かつ相補的な複数の MG 評価指標を用いた包括的な評価より認められたエクリズマブの効果の一貫性から、IST による治療にもかかわらず深刻な病状が継続している難治性 gMG 患者に対するエクリズマブ投与の有効性が実証された。以上より、本試験の結果から、難治性 gMG 患者に対してエクリズマブが有効であること、また、明らかになったエクリズマブの安全性プロファイルに、既承認の適応症で認められた安全性プロファイルからの変更がないことを裏付ける根拠が得られた。これより、有効な治療選択肢が存在しない極めて稀な深刻な疾患である難治性 gMG 患者に対する治療薬として、エクリズマブのベネフィット−リスクが良好であることが支持された。

1.5.2.2.2 ECU-MG-302 試験：第 III 相（有効性、安全性、薬物動態、薬力学）

ECU-MG-302 試験は、難治性 gMG 患者に対するエクリズマブの長期安全性及び長期有効性を評価するための非盲検多施設共同試験であり、現在進行中である。本試験は、2014 年 11 月 [redacted] 日（最初の患者の初回投与日）から開始した。ECU-MG-301 試験の 26 週間の投与期間を完了した患者を、ECU-MG-302 試験の適格患者とした。本試験は盲検下の導入期、非盲検維持期、及びエクリズマブ投与後に試験中止又はエクリズマブ投与中止（時期、理由不問）に至った患者に対する安全性追跡調査期間の 3 期で構成された。ECU-MG-301 試験の盲検性を維持するため、ECU-MG-302 試験では、全患者が盲検下の導入期を経て、非盲検維持期に移行した。非盲検維持期には、全患者が非盲検でエクリズマブを投与された。

ECU-MG-302 試験では、全患者がエクリズマブを投与された。すなわち、ECU-MG-301 試験でエクリズマブ投与を受けた患者は、ECU-MG-302 試験のエクリズマブ／エクリズマブ群となり、ECU-MG-301 試験でプラセボ投与を受けた患者は、ECU-MG-302 試験のプラセボ／エクリズマブ群となった。

本試験デザインを図 1.5.2.2.2-1 に示す。



略語：IP = 治験薬

図 1.5.2.2.2-1　ECU-MG-302 試験のデザイン

ECU-MG-302 試験の主要目的は、難治性 gMG 患者に対するエクリズマブの長期安全性を評価することである。

本試験の副次目的を以下に示す：

- MG-ADL 総スコアの改善又は維持に基づき、難治性 gMG 患者に対するエクリズマブの長期有効性を評価する。
- 以下の有効性評価指標を用いて、エクリズマブの長期有効性を評価する。
  - QMG 総スコア
  - MGC 総スコア
  - 患者にとって臨床的に最も意味がある主な症状の改善又は維持
- QoL 尺度を用いて、エクリズマブの効果を評価する。
- 難治性 gMG 患者におけるエクリズマブの PK 及び PD を確認する。

エクリズマブの忍容性は良好であり、安全性は既承認の他の適応症における既知の安全性プロファイルと一致するものであった。ECU-MG-302 試験では、全体として 65 例(55.6%)（プラセボ／エクリズマブ群：30 例（49.2%)、エクリズマブ／エクリズマブ群：35 例(62.5%)）に治験薬と関連がある TEAE が認められた。治験薬と関連性があると判定された TEAE で頻度が最も高かった事象は、頭痛(全体として 14 例(12.0%)と下痢(全体として 10 例(8.5%)であった。2016 年 9 月 21 日時点までに、臨床検査パラメータ及び／又はその他の生理学的評価に、ベースラインからの臨床的に関連性のある変化は認められておらず、死亡も報告されなかった。

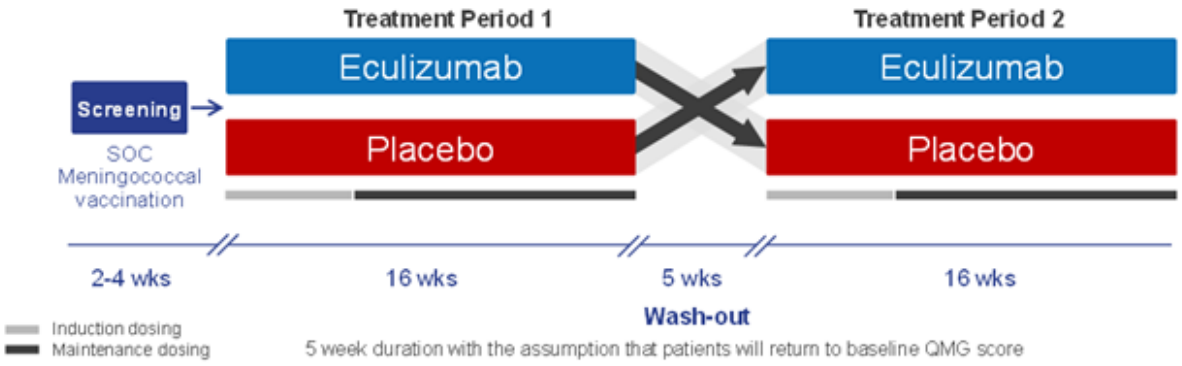
長期継続投与試験である ECU-MG-302 試験の結果から、ECU-MG-301 試験でエクリズマブを投与された患者では、ECU-MG-302 試験でエクリズマブを継続投与した 26 週間を通じて難治性 gMG の改善が持続することが示された。ECU-MG-301 試験でプラセボを投与された患者では、ECU-MG-302 試験でエクリズマブ投与開始後、早期に gMG の改善を示した（Week 1 の MG-ADL、QMG、MGC、Week 4 の MG-QoL15 のいずれも $p<0.01$）。更に 26 週間のエクリズマブ投与を通じてこの改善を維持したことは、重要な意味を有する。特記すべきことは、ECU-MG-301 試験のエクリズマブ群と同様に、ECU-MG-301 試験でプラセボを投与された患者では、盲検下で投与した ECU-MG-302 試験の導入期の 4 週間に改善が認められたことである。26 週以降は評価可能患者が少数であったが、有効性の複数の指標で一貫して、エクリズマブの治療効果が ECU-MG-302 試験で最長 52 週間のエクリズマブ投与期間を通じて持続した。

ECU-MG-302 試験で得られたエクリズマブの全体的な臨床データには、ECU-MG-301 試験で得られたデータとの一貫性が認められた。また、エクリズマブの治療効果は投与開始後早期から認

められ、エクリズマブの継続投与により持続した。データカットオフ時点までに、新たな安全性シグナルは検出されなかった。以上より、本試験の結果から、難治性 gMG 患者に対してエクリズマブが有効であること、また、明らかになったエクリズマブの安全性プロファイルに、既承認の適応症で認められた安全性プロファイルからの変更がないことを裏付ける根拠が得られた。

1.5.2.2.3 C08-001 試験：第 II 相（有効性、安全性、薬物動態、薬力学）

C08-001 試験は、第 II 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー、多施設共同、パイロット試験であり、難治性 gMG 患者 14 例を対象としてエクリズマブの安全性及び有効性を評価した。本試験は、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～2011 年 3 月 [redacted] 日に実施した。本試験デザインを図 1.5.2.2.3-1 に示す。



略語：QMG = Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity、SOC = 標準治療、wks = 週間

図 1.5.2.2.3-1 C08-001 試験のデザイン

主要目的を以下に示す：

- 安全性：TEAE を評価する。
- 有効性：各投与期末時点で QMG 総スコアがベースラインから 3 ポイント以上低下した患者の割合

副次目的を以下に示す：

以下の指標のベースラインからの変化量を評価する：（1）QMG 総スコア、（2）各患者の最も重症度の高い QMG の 2 項目、（3）Myasthenia Gravis Foundation of America Post-Intervention Status（MGFA-PIS）、（4）MG-ADL、（5）呼吸筋への影響の程度を評価するための肺活量測定などを含む呼吸機能検査、（6）QoL 尺度である Short Form (36-item) health survey（SF-36）。

エクリズマブの忍容性は良好であり、有害事象プロファイルはプラセボと同様であった。エクリズマブ投与に関連した中止は認められなかった。1 例に 2 件の SAE が発現し、ウォッシュアウト期の MG の再燃及びプラセボ投与期の MG クリーゼであった。

各投与期の間に 5 週間のウォッシュアウト期間を設けたが、投与期 1 でエクリズマブ投与を受けた患者は、投与期 2 の開始時までに QMG 総スコアがベースライン値に戻っていなかった。このため、エクリズマブの持ち越し効果が示唆されたことから、各投与の解析対象患者数は少なくなるが、エクリズマブの治療効果の評価には投与期 1 の結果がより適していると考えられた。

- 投与期 1 では、エクリズマブ投与患者の 86%（6/7 例）で、QMG 総スコアが 3 ポイント

以上低下した。一方、プラセボ投与患者のうち、QMG 総スコアが 3 ポイント以上低下した患者は 57%（4/7 例）のみであった。エクリズマブ投与の効果は早期から認められ、また持続性が認められた。QMG 総スコアの 3 ポイント以上の低下は投与開始後 3 週間以内に認められ、投与期 1 でエクリズマブを投与された 7 例では、投与開始 12 日後（中央値、範囲：7～21 日）から認められた。

- 投与期 1 の終了時点における QMG 総スコアのベースラインからの平均変化量は、エクリズマブ投与患者（−7.43）でプラセボ投与患者（−2.71）より大きい傾向が認められた（p=0.058：QMG 総スコアのベースライン値を共変量、投与期及び投与順序を効果とした解析）。
- エクリズマブ投与中止後、投与期 1 にエクリズマブを投与された患者では、投与期 2 の Week 16 までに QMG 総スコアの平均値に臨床的な増悪が認められた。これらの患者で、投与期 2 の開始時点に認められた持ち越し効果の平均値は−6.5 であった。投与期 2 の終了時点までに、QMG 総スコアの平均変化量は−4.5 となり、臨床的な増悪が認められた。

1.5.3 規制当局との協議内容

本申請時点までにアレクシオン社と医薬品医療機器総合機構（PMDA）で協議した内容を以下に示す。

1.5.3.1 医薬品 [redacted] 相談（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

[redacted]年[redacted]月[redacted]日、日本における ECU-MG-301 試験開始前に、医薬品[redacted]相談を実施した。[redacted]助言を得た。[redacted]。

1.5.3.2 医薬品 [redacted] 相談（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

[redacted]年[redacted]月に予定している難治性 gMG を適応疾患としたエクリズマブの承認申請に先立ち、アレクシオン社は以下の内容について医薬品[redacted]相談を実施した。

相談事項 1：[redacted]について

1) [redacted]助言を得た。

2) [redacted]。

相談事項 2：[redacted]について

[redacted]。

[redacted]助言を得た。

PMDA からのこれらの助言に基づき、アレクシオン社は本承認申請において、以下の効能・効果案及び用法・用量案を申請する。

［効能・効果案］

全身型重症筋無力症（既存治療で効果不十分または本剤の投与開始前の治療で適切に管理できない難治性患者に限る）

注：希少疾病用医薬品指定時の効能・効果案は「難治性全身型重症筋無力症」

［用法・用量案］

通常、成人（18 歳以上）には、エクリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 900 mg 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 1200 mg を 2 週に 1 回の間隔で点滴静注する。

1.5.4 臨床開発フローチャート

本承認申請に関連する日本及び海外で実施したエクリズマブの臨床試験を図 1.5.4-1 に示す。

試験項目			試験番号
臨床試験	海外	第Ⅱ相試験	C08-001
	国内及び海外	第Ⅲ相試験	MG-ECU-301
		第Ⅲ相試験	MG-ECU-302

[redacted]

---------- ：海外試験
―――――― ：国内及び海外試験

図 1.5.4-1 臨床開発フローチャート

1.5.5 参考文献

Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. BMC Neurol. 2010 Jun 18;10:46.

Murai H et al. Characteristics of myasthenia gravis according to onset-age: Japanese nation-wide survey. J Neurol Sci 305:97-102, 2011.

Silvestri NJ and Wolfe GI. Treatment-refractory myasthenia gravis. J Clin Neuromusc Dis. 2014;15(4):167-178.

Suh J, Goldstein JM, Nowak RJ. Clinical characteristics of refractory myasthenia gravis patients. Yale J Biol Med. 2013 Jun 13;86(2):255-60.

Tüzün E, Christadoss P. Complement associated pathogenic mechanisms in myasthenia gravis. Autoimmun Rev. 2013;12(9):904-911.

Utsugisawa K et al. Health-related quality of life and treatment targets in myasthenia gravis. Muscle Nerve.2014 Feb 18[Epub ahead of print]

Zhou Y, Gong B, Lin F. Anti-C5 antibody treatment ameliorates weakness in experimentally acquired myasthenia gravis. J. Immunol. 2007;179(12):8562-8567.

日本神経学会監修　重症筋無力症診療ガイドライン 2014 （株式会社　南江堂 2014 年 5 月 20 日発行）

エクリズマブ（遺伝子組換え）
ソリリス点滴静注 300mg

第１部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

アレクシオンファーマ合同会社

目次

頁
1.6 外国における使用状況等に関する資料 3
1.6.1 外国における使用状況 3
1.6.2 外国における添付文書 3
1.6.2.1 EU の添付文書及び和訳 3
1.6.2.1.1 EU 添付文書 Summary of Product Characteristic 3
1.6.2.1.2 EU 添付文書 Summary of Product Characteristic 和訳 3
1.6.2.2 米国添付文書及び和訳 3
1.6.2.2.1 FDA 添付文書 3
1.6.2.2.2 FDA 添付文書和訳 3
1.6.3 企業中核データシート（Company Core Data Sheet） 3

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における使用状況

エクリズマブはソリリス®の商品名で欧州、米国及び日本を含む世界各国において、2017 年 9 月 21 日現在、発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）の治療（49 ヵ国）及び非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）の治療（46 ヵ国）の適応症で承認されている。

また本剤は、重症筋無力症の治療を効能・効果として、欧州で 2014 年 7 月 29 日、米国で 2014 年 6 月 12 日に希少疾病用医薬品の指定を受けている。本邦においては、難治性全身型重症筋無力症の治療を効能・効果として、2014 年 12 月 8 日に希少疾病用医薬品の指定を受けた。

本剤は、欧州医薬品庁（EMA）へ中央審査方式で 2016 年 12 月 5 日に申請し、2017 年 8 月 14 日に欧州委員会（EC）によって、抗アセチルコリン受容体（AChR）抗体陽性の難治性全身型重症筋無力症の治療の適応拡大が承認された。アメリカ食品医薬品局（FDA）には 2016 年 12 月 23 日に承認申請し、2017 年 10 月 23 日に抗アセチルコリン受容体（AChR）抗体陽性の全身型重症筋無力症（gMG）成人患者の治療を効能・効果として承認された。

本項では、以下の資料を添付した。

1.6.2 外国における添付文書

1.6.2.1 EU の添付文書及び和訳

1.6.2.1.1 EU 添付文書 Summary of Product Characteristic

1.6.2.1.2 EU 添付文書 Summary of Product Characteristic 和訳

1.6.2.2 米国添付文書及び和訳

1.6.2.2.1 FDA 添付文書

1.6.2.2.2 FDA 添付文書和訳

1.6.3 企業中核データシート（Company Core Data Sheet）

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Soliris 300 mg concentrate for solution for infusion

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Eculizumab is a humanised monoclonal ($IgG_{2/4\kappa}$) antibody produced in NS0 cell line by recombinant DNA technology.

One vial of 30 ml contains 300 mg of eculizumab (10 mg/ml).

After dilution, the final concentration of the solution to be infused is 5 mg/ml.

Excipients with known effect: Sodium (5 mmol per vial)

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Concentrate for solution for infusion.

Clear, colorless, pH 7.0 solution.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indication

Soliris is indicated in adults and children for the treatment of:
- Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH).
  Evidence of clinical benefit is demonstrated in patients with haemolysis with clinical symptom(s) indicative of high disease activity, regardless of transfusion history (see section 5.1).
- Atypical haemolytic uremic syndrome (aHUS) (see section 5.1).

Soliris is indicated in adults for the treatment of:
- Refractory generalized myasthenia gravis (gMG) in patients who are anti-acetylcholine receptor (AChR) antibody-positive (see section 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Soliris must be administered by a healthcare professional and under the supervision of a physician experienced in the management of patients with haematological, renal or neuromuscular disorders.

Posology

Adult Patients:

In Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria (PNH):
The PNH dosing regimen for adult patients (≥18 years of age) consists of a 4-week initial phase followed by a maintenance phase:
- Initial phase: 600 mg of Soliris administered via a 25 – 45 minute intravenous infusion every week for the first 4 weeks.

- Maintenance phase: 900 mg of Soliris administered via a 25 – 45 minute intravenous infusion for the fifth week, followed by 900 mg of Soliris administered via a 25 – 45 minute intravenous infusion every 14 ± 2 days (see section 5.1).

In atypical Haemolytic Uremic Syndrome (aHUS) and refractory generalized Myasthenia Gravis (gMG):
The aHUS and refractory gMG dosing regimen for adult patients (≥18 years of age) consists of a 4 week initial phase followed by a maintenance phase:
- Initial phase: 900 mg of Soliris administered via a 25 – 45 minute intravenous infusion every week for the first 4 weeks.
- Maintenance phase: 1,200 mg of Soliris administered via a 25 – 45 minute intravenous infusion for the fifth week, followed by 1,200 mg of Soliris administered via a 25 – 45 minute intravenous infusion every 14 ± 2 days (see section 5.1).

Paediatric patients in PNH and aHUS:
Paediatric PNH and aHUS patients with body weight ≥ 40 kg are treated with the adult dosing recommendations, respectively.

In paediatric PNH and aHUS patients with body weight below 40 kg, the Soliris dosing regimen consists of:

Patient Body Weight	**Initial Phase**	**Maintenance Phase**
30 to <40 kg	600 mg weekly x 2	900 mg at week 3; then 900 mg every 2 weeks
20 to <30 kg	600 mg weekly x 2	600 mg at week 3; then 600 mg every 2 weeks
10 to <20 kg	600 mg weekly x 1	300 mg at week 2; then 300 mg every 2 weeks
5 to <10 kg	300 mg weekly x 1	300 mg at week 2; then 300 mg every 3 weeks

Soliris has not been studied in patients with PNH who weigh less than 40kg. The posology of Soliris for PNH patients less than 40kg weight is based on the posology used for patients with aHUS and who weigh less than 40kg.

Soliris has not been studied in paediatric patients with refractory gMG.

For adult aHUS and refractory gMG patients and paediatric aHUS patients supplemental dosing of Soliris is required in the setting of concomitant PE/PI (plasmapheresis or plasma exchange, or fresh frozen plasma infusion):

Type of Plasma Intervention	**Most Recent Soliris Dose**	**Supplemental Soliris Dose With Each PE/PI Intervention**	**Timing of Supplemental Soliris Dose**
Plasmapheresis or plasma exchange	300 mg	300 mg per each plasmapheresis or plasma exchange session	Within 60 minutes after each plasmapheresis or plasma exchange
	≥600 mg	600 mg per each plasmapheresis or plasma exchange session	
Fresh frozen plasma infusion	≥300 mg	300 mg per infusion of fresh frozen plasma	60 minutes prior to each infusion of fresh frozen plasma

Treatment monitoring
aHUS patients should be monitored for signs and symptoms of thrombotic microangiopathy (TMA) (see section 4.4 aHUS laboratory monitoring).

Soliris treatment is recommended to continue for the patient's lifetime, unless the discontinuation of Soliris is clinically indicated (see section 4.4).

Elderly
Soliris may be administered to patients aged 65 years and over. There is no evidence to suggest that any special precautions are needed when older people are treated – although experience with Soliris in this patient population is still limited.

Renal impairment
No dose adjustment is required for patients with renal impairment (see section 5.1).

Hepatic impairment
The safety and efficacy of Soliris have not been studied in patients with hepatic impairment.

Method of administration
Do not administer as an intravenous push or bolus injection. Soliris should only be administered via intravenous infusion as described below.

For instructions on dilution of the medicinal product before administration, see section 6.6.
The diluted solution of Soliris should be administered by intravenous infusion over 25 – 45 minutes in adults and 1-4 hours in paediatric patients via gravity feed, a syringe-type pump, or an infusion pump. It is not necessary to protect the diluted solution of Soliris from light during administration to the patient.
Patients should be monitored for one hour following infusion. If an adverse event occurs during the administration of Soliris, the infusion may be slowed or stopped at the discretion of the physician. If the infusion is slowed, the total infusion time may not exceed two hours in adults and adolescents (aged 12 years to under 18 years) and four hours in children aged less than 12 years.

Refractory gMG
Available data suggest that clinical response is usually achieved by 12 weeks of Soliris treatment. Discontinuation of the therapy should be considered in a patient who shows no evidence of therapeutic benefit by 12 weeks.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to eculizumab, murine proteins or to any of the excipients listed in section 6.1.

Soliris therapy must not be initiated in patients (see section 4.4):
- with unresolved *Neisseria meningitidis* infection
- who are not currently vaccinated against *Neisseria meningitidis* unless they receive prophylactic treatment with appropriate antibiotics until 2 weeks after vaccination.

4.4 Special warnings and precautions for use

Soliris is not expected to affect the aplastic component of anaemia in patients with PNH.

Meningococcal Infection
Due to its mechanism of action, the use of Soliris increases the patient's susceptibility to meningococcal infection (*Neisseria meningitidis*). Meningococcal disease due to any serogroup may occur. To reduce the risk of infection, all patients must be vaccinated at least 2 weeks prior to receiving Soliris unless the risk of delaying Soliris therapy outweighs the risks of developing a meningococcal infection. Patients who initiate Soliris treatment less than 2 weeks after receiving a meningococcal vaccine must receive treatment with appropriate prophylactic antibiotics until 2 weeks after vaccination. Vaccines against serogroups A, C, Y, W 135 and B where available, are recommended in preventing the commonly pathogenic meningococcal serogroups. Patients must receive vaccination according to current national vaccination guidelines for vaccination use.

Vaccination may further activate complement. As a result, patients with complement-mediated diseases, including PNH, aHUS and refractory gMG, may experience increased signs and symptoms of their underlying disease, such as haemolysis (PNH), TMA (aHUS) or MG exacerbation (refractory gMG). Therefore, patients should be closely monitored for disease symptoms after recommended vaccination.

Vaccination may not be sufficient to prevent meningococcal infection. Consideration should be given to official guidance on the appropriate use of antibacterial agents. Cases of serious or fatal meningococcal infections have been reported in Soliris-treated patients. All patients should be monitored for early signs of meningococcal infection, evaluated immediately if infection is suspected, and treated with appropriate antibiotics if necessary. Patients should be informed of these signs and symptoms and steps taken to seek medical care immediately. Physicians must discuss the benefits and risks of Soliris therapy with patients and provide them with a patient information brochure and a patient safety card (see Package Leaflet for a description).

Other Systemic Infections

Due to its mechanism of action, Soliris therapy should be administered with caution to patients with active systemic infections. Patients may have increased susceptibility to infections, especially with encapsulated bacteria. Patients should be provided with information from the Package Leaflet to increase their awareness of potential serious infections and the signs and symptoms of them.

Infusion Reactions

Administration of Soliris may result in infusion reactions or immunogenicity that could cause allergic or hypersensitivity reactions (including anaphylaxis), though immune system disorders within 48 hours of Soliris administration did not differ from placebo treatment in PNH, aHUS, refractory gMG, and other studies conducted with Soliris. In clinical trials, no PNH, aHUS, or refractory gMG patients experienced an infusion reaction which required discontinuation of Soliris. Soliris administration should be interrupted in all patients experiencing severe infusion reactions and appropriate medical therapy administered.

Immunogenicity

Infrequent antibody responses have been detected in Soliris-treated patients across all clinical studies. In PNH placebo controlled studies low antibody responses have been reported with a frequency (3.4%) similar to that of placebo (4.8%).
In patients with aHUS treated with Soliris, antibodies to Soliris were detected in 3/100 (3%) by the ECL bridging format assay. 1/100 (1%) aHUS patients had low positive values for neutralizing antibodies.
In a refractory gMG placebo controlled study, none (0/62) of the Soliris treated patients showed antidrug antibody response during the 26 week active treatment.
There has been no observed correlation of antibody development to clinical response or adverse events.

Immunization

Prior to initiating Soliris therapy, it is recommended that PNH, aHUS, and refractory gMG patients initiate immunizations according to current immunization guidelines. Additionally, all patients must be vaccinated against meningococcal infections at least 2 weeks prior to receiving Soliris unless the risk of delaying Soliris therapy outweighs the risks of developing a meningococcal infection. Patients who initiate Soliris treatment less than 2 weeks after receiving a meningococcal vaccine must receive treatment with appropriate prophylactic antibiotics until 2 weeks after vaccination. Vaccines against serogroups A, C, Y, W 135 and B where available are recommended in preventing the commonly pathogenic meningococcal serogroups. (see Meningococcal Infection).

Patients less than 18 years of age must be vaccinated against *Haemophilus influenzae* and pneumococcal infections, and strictly need to adhere to the national vaccination recommendations for each age group.

Vaccination may further activate complement. As a result, patients with complement-mediated diseases, including PNH, aHUS and refractory gMG may experience increased signs and symptoms of their underlying disease, such as haemolysis (PNH), TMA (aHUS) or MG exacerbation (refractory gMG). Therefore, patients should be closely monitored for disease symptoms after recommended vaccination.

Anticoagulant therapy
Treatment with Soliris should not alter anticoagulant management.

Immunosuppressant and anticholinesterase therapies
Patients in refractory gMG clinical trials continued treatment with immunosuppressant and anticholinesterase therapies while on Soliris treatment. Withdrawal of immunosuppressant and anticholinesterase therapies during Soliris treatment for refractory gMG was not assessed in the placebo-controlled studies.
In the open-label extension trial (Study ECU-MG-302), physicians had the option to adjust background immunosuppressant therapies. In this setting, a decrease of the daily dose of at least 1 immunosuppressant was observed in 47% of patients. The most common reason for change in immunosuppressant therapy was improvement in MG symptoms while on eculizumab treatment. When immunosuppressant and anticholinesterase therapies are decreased or discontinued, patients should be monitored closely for signs of disease exacerbation.

PNH Laboratory Monitoring
PNH patients should be monitored for signs and symptoms of intravascular haemolysis, including serum lactate dehydrogenase (LDH) levels. PNH patients receiving Soliris therapy should be similarly monitored for intravascular haemolysis by measuring LDH levels, and may require dose adjustment within the recommended 14±2 day dosing schedule during the maintenance phase (up to every 12 days).

aHUS Laboratory Monitoring
aHUS patients receiving Soliris therapy should be monitored for thrombotic microangiopathy by measuring platelet counts, serum LDH and serum creatinine, and may require dose adjustment within the recommended 14±2 day dosing schedule during the maintenance phase (up to every 12 days).

Treatment Discontinuation for PNH
If PNH patients discontinue treatment with Soliris they should be closely monitored for signs and symptoms of serious intravascular haemolysis. Serious haemolysis is identified by serum LDH levels greater than the pre-treatment level, along with any of the following: greater than 25% absolute decrease in PNH clone size (in the absence of dilution due to transfusion) in one week or less; a haemoglobin level of <5 g/dL or a decrease of >4 g/dL in one week or less; angina; change in mental status; a 50% increase in serum creatinine level; or thrombosis. Monitor any patient who discontinues Soliris for at least 8 weeks to detect serious haemolysis and other reactions.
If serious haemolysis occurs after Soliris discontinuation, consider the following procedures/treatments: blood transfusion (packed RBCs), or exchange transfusion if the PNH RBCs are >50% of the total RBCs by flow cytometry; anticoagulation; corticosteroids; or reinstitution of Soliris. In PNH clinical studies, 16 patients discontinued the Soliris treatment regimen. Serious haemolysis was not observed.

Treatment Discontinuation for aHUS
Thrombotic microangiopathy (TMA) complications have been observed as early as 4 weeks and up to 127 weeks following discontinuation of Soliris treatment in some patients. Discontinuation of treatment should only be considered if medically justified.

In aHUS clinical studies, 61 patients (21 paediatric patients) discontinued Soliris treatment with a median follow-up period of 24 weeks. Fifteen severe thrombotic microangiopathy (TMA) complications in 12 patients were observed following treatment discontinuation, and 2 severe TMA complications occurred in an additional 2 patients that received a reduced dosing regimen of Soliris outside of the approved dosing regimen (See Section 4.2). Severe TMA complications occurred in

patients regardless of whether they had an identified genetic mutation, high risk polymorphism or auto-antibody. Additional serious medical complications occurred in these patients including severe worsening of kidney function, disease-related hospitalization and progression to end stage renal disease requiring dialysis. Despite Soliris re-initiation following discontinuation, progression to end stage renal disease occurred in one patient.

If aHUS patients discontinue treatment with Soliris, they should be monitored closely for signs and symptoms of severe thrombotic microangiopathy complications. Monitoring may be insufficient to predict or prevent severe thrombotic microangiopathy complications in patients with aHUS after discontinuation of Soliris.
Severe thrombotic microangiopathy complications post discontinuation can be identified by (i) any two, or repeated measurement of any one, of the following: a decrease in platelet count of 25% or more as compared to either baseline or to peak platelet count during Soliris treatment; an increase in serum creatinine of 25% or more as compared to baseline or to nadir during Soliris treatment; or, an increase in serum LDH of 25% or more as compared to baseline or to nadir during Soliris treatment; or (ii) any one of the following: a change in mental status or seizures; angina or dyspnoea; or thrombosis.

If severe thrombotic microangiopathy complications occur after Soliris discontinuation, consider reinstitution of Soliris treatment, supportive care with PE/PI, or appropriate organ-specific supportive measures including renal support with dialysis, respiratory support with mechanical ventilation or anticoagulation.

Treatment discontinuation for refractory gMG:
Use of Soliris in refractory gMG treatment has been only studied in the setting of chronic administration. Patients that discontinue Soliris treatment should be carefully monitored for signs and symptoms of deterioration of disease.

Educational materials
All physicians who intend to prescribe Soliris must ensure they are familiar with the physician's guide to prescribing. Physicians must discuss the benefits and risks of Soliris therapy with patients and provide them with a patient information brochure and a patient safety card.
Patients should be instructed that if they develop fever, headache accompanied with fever and/or stiff neck or sensitivity to light, they should immediately seek medical care as these signs may be indicative of meningococcal infection.

Excipients
This medicinal product contains 5 mmol sodium per vial. It should be taken into consideration by patients on a controlled sodium diet.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies have been performed.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential
Women of childbearing potential have to use effective contraception during treatment and up to 5 months after treatment.

Pregnancy
For Soliris, no clinical data on exposed pregnancies are available.
Animal reproduction studies have not been conducted with eculizumab (see section 5.3).
Human IgG are known to cross the human placental barrier, and thus eculizumab may potentially cause terminal complement inhibition in the foetal circulation. Therefore, Soliris should be given to a pregnant woman only if clearly needed.

Breast-feeding
It is unknown whether eculizumab is excreted into human milk. Since many medicinal products and immunoglobulins are secreted into human milk, and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants, breast-feeding should be discontinued during treatment and up to 5 months after treatment.

Fertility
No specific study on fertility has been conducted.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Soliris has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile
Supportive safety data were obtained from 29 completed and one ongoing clinical studies that included 1,407 patients exposed to eculizumab in ten disease populations, including PNH, aHUS, and refractory gMG. The most common adverse reaction was headache, (occurred mostly in the initial phase), and, of all meningococcal infections[a] the most frequently reported serious adverse reaction was meningococcal sepsis.

Tabulated list of adverse reactions
Table 1 gives the adverse reactions observed from spontaneous reporting and in eculizumab completed clinical trials, including PNH, aHUS and refractory gMG studies. Adverse reactions reported at a very common (≥1/10), common (≥1/100 to <1/10), uncommon (≥1/1,000 to <1/100) or rare (≥1/10,000 to <1/1,000) frequency with eculizumab, are listed by system organ class and preferred term. Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 1: Adverse Reactions reported in 1,407 patients included in overall eculizumab clinical trials, including patients with PNH, aHUS, and refractory gMG as well as from postmarketing experience

MedDRA System Organ Class	**Very Common (≥1/10)**	**Common (≥1/100 to <1/10)**	**Uncommon (≥1/1,000 to <1/100)**	**Rare (≥1/10,000 to <1/1,000)**
Infection and infestations		Pneumonia, Upper respiratory tract infection, Nasopharyngitis, Urinary tract infection, Oral Herpes	Meningococcal infection[a], Sepsis, Septic shock, Peritonitis, Lower respiratory tract infection, Fungal infection, Viral infection, Bronchitis, Abscess, Cellulitis, Influenza, Gastrointestinal infection, Cystitis, Infection, Sinusitis, Tooth infection	Aspergillus infection[b], Arthritis bacterial[b], Genitourinary tract gonococcal infection, Haemophilus influenzae infection, Impetigo, Gingivitis
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)				Malignant melanoma, Myelodysplastic syndrome
Blood and lymphatic system disorders		Leukopenia, Anaemia	Thrombocytopenia, Lymphopenia	Haemolysis*, Abnormal clotting factor, Red blood cell agglutination, Coagulopathy
Immune system			Anaphylactic reaction,	

disorders			Hypersensitivity	
Endocrine disorders				Basedow's disease
Metabolism and nutrition disorders			Decreased appetite	
Psychiatric disorders		Insomnia	Depression, Anxiety, Mood swings	Abnormal dreams, Sleep disorder
Nervous system disorders	Headache	Dizziness, Dysgeusia, Tremor	Paraesthesia	Syncope
Eye disorders			Vision blurred	Conjunctival irritation
Ear and labyrinth disorders			Tinnitus, Vertigo	
Cardiac disorders			Palpitation	
Vascular disorders		Hypertension	Accelerated hypertension, Hypotension, Hot flush, Vein disorder	Haematoma
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Cough, Oropharyngeal pain	Dyspnoea, Epistaxis, Throat irritation, Nasal congestion, Rhinorrhoea	
Gastrointestinal disorders		Diarrhoea, Vomiting, Nausea, Abdominal pain	Constipation, Dyspepsia, Abdominal distension	Gastroesophageal reflux disease, Gingival pain
Hepatobiliary disorders				Jaundice
Skin and subcutaneous tissue disorders		Rash, Pruritus, Alopecia	Urticaria, Erythema, Petechiae, Hyperhidrosis, Dry skin	Dermatitis, Skin depigmentation
Musculoskeletal and connective tissue disorders		Arthralgia, Myalgia, Pain in extremity	Muscle spasms, Bone pain, Back pain, Neck pain, Joint swelling	Trismus
Renal and urinary disorders			Renal impairment, Dysuria	Haematuria
Reproductive system and breast disorders			Spontaneous penile erection, Menstrual disorder	
General disorders and administration site conditions		Pyrexia, Chills, Fatigue, Influenza like illness	Oedema, Chest discomfort, Asthenia, Chest pain, Infusion site pain	Extravasation, Infusion site paraesthesia, Feeling hot
Investigations			Alanine aminotransferase increased, Aspartate aminotransferase increased, Gamma-glutamyltransferase increased, Haematocrit decreased, Haemoglobin decreased	Coombs test positive[b]
Injury, poisoning and procedural complication			Infusion related reaction	

**See paragraph Description of selected adverse reactions*

[a]=Meningococcal infection includes the following group of PTs: Meningococcal sepsis, Meningococcal meningitis, Neisseria infection; [b] = Adverse reactions identified in postmarketing reports;

Description of selected adverse reactions

In all clinical studies, including PNH and aHUS clinical trials, the most serious adverse reaction was meningococcal septicaemia (see section 4.4). No meningococcal infections were reported in completed refractory gMG clinical studies.

Antibodies to Soliris were detected in 2% of patients with PNH using an ELISA assay and 3% of patients with aHUS using the ECL bridging format assay. In refractory gMG placebo-controlled studies, no antidrug antibodies were observed. As with all proteins there is a potential for immunogenicity.

Cases of haemolysis have been reported in the setting of missed or delayed Soliris dose in PNH clinical trials (see also Section 4.4).

Cases of thrombotic microangiopathy complication have been reported in the setting of missed or delayed Soliris dose in aHUS clinical trials (see also Section 4.4).

Paediatric population
In children and adolescent PNH patients (aged 11 years to less than 18 years) included in the paediatric PNH Study M07-005, the safety profile appeared similar to that observed in adult PNH patients. The most common adverse reaction reported in paediatric patients was headache.

In aHUS patients, the safety profile in adolescents (patients aged 12 years to less than 18 years) is consistent with that observed in adults. In paediatric aHUS patients (aged 2 months to less than 18 years) included in the aHUS studies C08-002, C08-003, C09-001r and C10-003, the safety profile appeared similar to that observed in adult aHUS patients. The safety profiles in the different paediatric subsets of age appear similar.

Soliris has not been studied in paediatric patients with refractory gMG.

Elderly population
No overall differences in safety were reported between elderly (≥ 65 years) and younger refractory gMG patients (< 65 years) (see section 5.1).

Patients with other diseases
Safety Data from Other Clinical Studies
Supportive safety data were obtained in 13 completed clinical studies that included 856 patients exposed to eculizumab in other disease populations other than PNH, aHUS or refractory gMG. There was an un-vaccinated patient diagnosed with idiopathic membranous glomerulonephropathy who experienced meningococcal meningitis. Adverse reactions reported in patients with disease other than PNH, aHUS, or refractory gMG were similar to those reported in patients with PNH, aHUS, or refractory gMG (see Table 1 above). No specific adverse reactions have emerged from these clinical studies.

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

No case of overdose has been reported.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Selective immunosuppressants, ATC code: L04AA25

Soliris is a recombinant humanised monoclonal $IgG_{2/4k}$ antibody that binds to the human C5 complement protein and inhibits the activation of terminal complement. The Soliris antibody contains human constant regions and murine complementarity-determining regions grafted onto the human framework light- and heavy-chain variable regions. Soliris is composed of two 448 amino acid heavy chains and two 214 amino acid light chains and has a molecular weight of approximately 148 kDa.

Soliris is produced in a murine myeloma (NS0 cell line) expression system and purified by affinity and ion exchange chromatography. The bulk drug substance manufacturing process also includes specific viral inactivation and removal steps.

Mechanism of action

Eculizumab, the active ingredient in Soliris, is a terminal complement inhibitor that specifically binds to the complement protein C5 with high affinity, thereby inhibiting its cleavage to C5a and C5b and preventing the generation of the terminal complement complex C5b-9. Eculizumab preserves the early components of complement activation that are essential for opsonization of microorganisms and clearance of immune complexes.

In PNH patients, uncontrolled terminal complement activation and the resulting complement-mediated intravascular haemolysis are blocked with Soliris treatment.
In most PNH patients, eculizumab serum concentrations of approximately 35 microgram/mL are sufficient for essentially complete inhibition of terminal complement-mediated intravascular haemolysis.
In PNH, chronic administration of Soliris resulted in a rapid and sustained reduction in complement-mediated haemolytic activity.

In aHUS patients, uncontrolled terminal complement activation and the resulting complement-mediated thrombotic microangiopathy are blocked with Soliris treatment.
All patients treated with Soliris when administered as recommended demonstrated rapid and sustained reduction in terminal complement activity. In all aHUS patients, eculizumab serum concentrations of approximately 50 - 100 microgram/mL are sufficient for essentially complete inhibition of terminal complement activity.
In aHUS, chronic administration of Soliris resulted in a rapid and sustained reduction in complement-mediated thrombotic microangiopathy.

In refractory gMG patients, uncontrolled terminal complement activation causes membrane attack complex (MAC) dependent lysis and C5a-dependent inflammation at the Neuromuscular Junction (NMJ) leading to failure of neuromuscular transmission. Chronic administration of Soliris results in immediate, complete, and sustained inhibition of terminal complement activity.

Clinical efficacy and safety

Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria

The safety and efficacy of Soliris in PNH patients with haemolysis were assessed in a randomized, double-blind, placebo-controlled 26 week study (C04-001). PNH patients were also treated with Soliris in a single arm 52 week study (C04-002), and in a long term extension study (E05-001). Patients received meningococcal vaccination prior to receipt of Soliris. In all studies, the dose of eculizumab was 600 mg every 7 ± 2 days for 4 weeks, followed by 900 mg 7 ± 2 days later, then 900 mg every 14 ± 2 days for the study duration. Soliris was administered as an intravenous infusion over 25 – 45 minutes. An observational non-interventional Registry in patients with PNH (M07-001) was also initiated to characterize the natural history of PNH in untreated patients and the clinical outcomes during Soliris treatment.

In study C04-001 (TRIUMPH) PNH patients with at least 4 transfusions in the prior 12 months, flow cytometric confirmation of at least 10% PNH cells and platelet counts of at least 100,000/microliter were randomized to either Soliris (n = 43) or placebo (n = 44). Prior to randomization, all patients underwent an initial observation period to confirm the need for RBC transfusion and to identify the haemoglobin concentration (the "set-point") which would define each patient's haemoglobin stabilization and transfusion outcomes. The haemoglobin set-point was less than or equal to 9 g/dL in patients with symptoms and was less than or equal to 7 g/dL in patients without symptoms. Primary efficacy endpoints were haemoglobin stabilization (patients who maintained a haemoglobin concentration above the haemoglobin set-point and avoid any RBC transfusion for the entire 26 week period) and blood transfusion requirement. Fatigue and health-related quality of life were relevant secondary endpoints. Haemolysis was monitored mainly by the measurement of serum LDH levels, and the proportion of PNH RBCs was monitored by flow cytometry. Patients receiving anticoagulants and systemic corticosteroids at baseline continued these medications. Major baseline characteristics were balanced (see Table 2).

In the non-controlled study C04-002 (SHEPHERD), PNH patients with at least one transfusion in the prior 24 months and at least 30,000 platelets/microliter received Soliris over a 52-week period. Concomitant medications included anti-thrombotic agents in 63% of the patients and systemic corticosteroids in 40% of the patients. Baseline characteristics are shown in Table 2.

Table 2: Patient Demographics and Characteristics in C04-001 and C04-002

	C04-001		**C04-002**
Parameter	**Placebo** N = 44	**Soliris** N = 43	**Soliris** N = 97
Mean Age (SD)	38.4 (13.4)	42.1 (15.5)	41.1 (14.4)
Gender - Female (%)	29 (65.9)	23 (53.5)	49 (50.5)
History of Aplastic Anaemia or MDS (%)	12 (27.3)	8 (18.7)	29 (29.9)
Concomitant Anticoagulants (%)	20 (45.5)	24 (55.8)	59 (61)
Concomitant Steroids/Immunosuppressant Treatments (%)	16 (36.4)	14 (32.6)	46 (47.4)
Discontinued treatment	10	2	1
PRBC in previous 12 months (median (Q1,Q3))	17.0 (13.5, 25.0)	18.0 (12.0, 24.0)	8.0 (4.0, 24.0)
Mean Hgb level (g/dL) at setpoint (SD)	7.7 (0.75)	7.8 (0.79)	N/A
Pre-treatment LDH levels (median, U/L)	2,234.5	2,032.0	2,051.0
Free Haemoglobin at baseline (median, mg/dL)	46.2	40.5	34.9

In TRIUMPH, study patients treated with Soliris had significantly reduced ($p< 0.001$) haemolysis resulting in improvements in anaemia as indicated by increased haemoglobin stabilization and reduced need for RBC transfusions compared to placebo treated patients (see Table 3). These effects were seen among patients within each of the three pre-study RBC transfusion strata (4 - 14 units; 15 - 25 units; > 25 units). After 3 weeks of Soliris treatment, patients reported less fatigue and improved health-related quality of life. Because of the study sample size and duration, the effects of Soliris on thrombotic events could not be determined. In SHEPHERD study, 96 of the 97 enrolled patients completed the study (one patient died following a thrombotic event). A reduction in intravascular haemolysis as measured by serum LDH levels was sustained for the treatment period and resulted in increased transfusion avoidance, a reduced need for RBC transfusion and less fatigue. See Table 3.

Table 3: Efficacy Outcomes in C04-001 and C04-002

	C04-001			C04-002*	
	Placebo N = 44	**Soliris** N = 43	**P – Value**	**Soliris** N = 97	**P – Value**
Percentage of patients with stabilized Haemoglobin levels at end of study	0	49	< 0.001	N/A	
PRBC transfused during treatment (median)	10	0	< 0.001	0	< 0.001
Transfusion Avoidance during treatment (%)	0	51	< 0.001	51	< 0.001
LDH levels at end of study (median, U/L)	2,167	239	< 0.001	269	< 0.001
LDH AUC at end of study (median, U/L x Day)	411,822	58,587	< 0.001	-632,264	< 0.001
Free Haemoglobin at end of study (median, mg/dL)	62	5	< 0.001	5	< 0.001
FACIT-Fatigue (effect size)		1.12	< 0.001	1.14	< 0.001

* Results from study C04-002 refer to pre- versus post-treatment comparisons.

From the 195 patients that originated in C04-001, C04-002 and other initial studies, Soliris-treated PNH patients were enrolled in a long term extension study (E05-001). All patients sustained a reduction in intravascular haemolysis over a total Soliris exposure time ranging from 10 to 54 months. There were fewer thrombotic events with Soliris treatment than during the same period of time prior to treatment. However, this finding was shown in non-controlled clinical trials.

The PNH registry (M07-001) was used to evaluate the efficacy of Soliris in PNH patients with no history of RBC transfusion. These patients had high disease activity as defined by elevated haemolysis (LDH ≥1.5x ULN) and the presence of related clinical symptom(s): fatigue, haemoglobinuria, abdominal pain, shortness of breath (dyspnoea), anaemia (haemoglobin <100 g/L), major adverse vascular event (including thrombosis), dysphagia, or erectile dysfunction.

In the PNH Registry, patients treated with Soliris were observed to have a reduction in haemolysis and associated symptoms. At 6 months, patients treated with Soliris with no history of RBC transfusion had significantly ($p<0.001$) reduced LDH levels (median LDH of 305 U/L; Table 4). Furthermore, 74% of the patients without a history of transfusion and treated with Soliris experienced clinically meaningful improvements in FACIT-Fatigue score (i.e., increase by 4 points or more) and 84% in EORTC fatigue score (i.e., decrease by 10 points or more).

Table 4: Efficacy Outcomes (LDH level and FACIT-Fatigue) in Patients with PNH with No History of Transfusion in M07-001

Parameter	M07-001 Soliris No transfusion
LDH level at baseline (median , U/L)	N=43 1447
LDH level at 6 months (median, U/L)	N=36 305
FACIT-Fatigue score at baseline (median)	N=25 32
FACIT-Fatigue score at last available assessment (median)	N=31 44

FACIT-Fatigue is measured on a scale of 0-52, with higher values indicating less fatigue

Atypical Haemolytic Uremic Syndrome

Data from 100 patients in four prospective controlled studies, three in adult and adolescent patients (C08-002A/B C08-003A/B, C10-004) one in paediatric and adolescent patients (C10-003) and 30 patients in one retrospective study (C09-001r) were used to evaluate the efficacy of Soliris in the treatment of aHUS.

Study C08-002A/B was a prospective, controlled, open-label study which accrued patients in the early phase of aHUS with evidence of clinical thrombotic microangiopathy manifestations with platelet count $\leq 150 \times 10^9$/L despite PE/PI, and LDH and serum creatinine above upper limits of normal. Study C08-003A/B was a prospective, controlled, open-label study which accrued patients with longer term aHUS without apparent evidence of clinical thrombotic microangiopathy manifestations and receiving chronic PE/PI (≥1 PE/PI treatment every two weeks and no more than 3 PE/PI treatments/week for at least 8 weeks before the first dose). Patients in both prospective studies were treated with Soliris for 26 weeks and most patients enrolled into a long-term, open-label extension study. All patients enrolled in both prospective studies had an ADAMTS-13 level above 5%.

Patients received meningococcal vaccination prior to receipt of Soliris or received prophylactic treatment with appropriate antibiotics until 2 weeks after vaccination. In all studies, the dose of Soliris in adult and adolescent aHUS patients was 900 mg every 7 ± 2 days for 4 weeks, followed by 1,200 mg 7 ± 2 days later, then 1,200 mg every 14 ± 2 days for the study duration. Soliris was administered as an intravenous infusion over 35 minutes. The dosing regimen in paediatric patients and adolescents weighing less than 40 kg was defined based on a pharmacokinetic (PK) simulation that identified the recommended dose and schedule based on body weight (see section 4.2).

Primary endpoints included platelet count change from baseline in study C08-002A/B and thrombotic microangiopathy (TMA) event-free status in study C08-003A/B. Additional endpoints included TMA intervention rate, haematologic normalization, complete TMA response, changes in LDH, renal function and quality of life. TMA-event free status was defined as the absence for at least 12 weeks of the following: decrease in platelet count of > 25% from baseline, PE/PI, and new dialysis. TMA interventions were defined as PE/PI or new dialysis. Haematologic normalization was defined as normalization of platelet counts and LDH levels sustained for ≥2 consecutive measurements for ≥4 weeks. Complete TMA response was defined as haematologic normalization and a ≥25% reduction in serum creatinine sustained in ≥ 2 consecutive measurements for ≥ 4 weeks.
Baseline characteristics are shown in Table 5.

Table 5: Patient Demographics and Characteristics in C08-002A/B and C08-003A/B

Parameter	C08-002A/B	C08-003A/B
	Soliris N = 17	**Soliris** N = 20
Time from first diagnosis until screening in months, median (min, max)	10 (0.26, 236)	48 (0.66, 286)
Time from current clinical TMA manifestation until screening in months, median (min, max)	< 1 (<1, 4)	9 (1, 45)
Number of PE/PI sessions for current clinical TMA manifestation, median (min, max)	17 (2, 37)	62 (20, 230)
Number of PE/PI sessions in 7 days prior to first dose of eculizumab, median (min, max)	6 (0, 7)	2 (1, 3)
Baseline platelet count ($\times 10^9$/L), mean (SD)	109 (32)	228 (78)
Baseline LDH (U/L), mean (SD)	323 (138)	223 (70)
Patients without identified mutation, n (%)	4 (24)	6 (30)

Patients in aHUS Study C08-002 A/B received Soliris for a minimum of 26 weeks. After completion of the initial 26-week treatment period, most patients continued to receive Soliris by enrolling into an extension study. In aHUS Study C08-002A/B, the median duration of Soliris therapy was approximately100 weeks (range: 2 weeks to 145 weeks).
A reduction in terminal complement activity and an increase in platelet count relative to baseline were observed after commencement of Soliris. Reduction in terminal complement activity was observed in all patients after commencement of Soliris. Table 6 summarizes the efficacy results for aHUS Study C08-002A/B. All rates of efficacy endpoints improved or were maintained through 2 years of treatment. Complete TMA response was maintained by all responders. When treatment was continued for more than 26 weeks, two additional patients achieved and maintained Complete TMA response due to normalization of LDH (1 patient) and a decrease in serum creatinine (2 patients).
Renal function, as measured by eGFR, was improved and maintained during Soliris therapy. Four of the five patients who required dialysis at study entry were able to discontinue dialysis for the duration of Soliris treatment, and one patient developed a new dialysis requirement. Patients reported improved health-related quality of life (QoL).

In aHUS Study C08-002A/B, responses to Soliris were similar in patients with and without identified mutations in genes encoding complement regulatory factor proteins.

Patients in aHUS study C08-003A/B received Soliris for a minimum of 26 weeks. After completion of the initial 26-week treatment period, most patients continued to receive Soliris by enrolling into an extension study. In aHUS Study C08-003A/B, the median duration of Soliris therapy was approximately 114 weeks (range: 26 to 129 weeks). Table 6 summarizes the efficacy results for aHUS Study C08-003A/B.
In aHUS Study C08-003A/B, responses to Soliris were similar in patients with and without identified mutations in genes encoding complement regulatory factor proteins. Reduction in terminal complement activity was observed in all patients after commencement of Soliris. All rates of efficacy endpoints improved or were maintained through 2 years of treatment. Complete TMA response was maintained by all responders. When treatment was continued for more than 26 weeks, six additional patients achieved and maintained Complete TMA response due to a decrease in serum creatinine. No patient required new dialysis with Soliris. Renal function, as measured by median eGFR, increased during Soliris therapy.

Table 6: Efficacy Outcomes in Prospective aHUS Studies C08-002A/B and C08-003A/B

	C08-002A/B N=17		C08-003A/B N=20	
	At 26 weeks	At 2 years[1]	At 26 weeks	At 2 years[1]
Normalization of platelet count All patients, n (%) (95% CI) Patients with abnormal baseline, n/n (%)	14 (82) (57-96) 13/15 (87)	15 (88) (64-99) 13/15 (87)	18 (90) (68-99) 1/3 (33)	18 (90) (68-99) 1/3 (33)
TMA event-free status, n (%) (95% CI)	15 (88) (64-99)	15 (88) (64-99)	16 (80) (56-94)	19 (95) (75-99)
TMA intervention rate Daily pre-eculizumab rate, median (min, max) Daily during-eculizumab rate, median (min, max) *P*-value	0.88 (0.04, 1.59) 0 (0, 0.31) *P*<0.0001	0.88 (0.04, 1.59) 0 (0, 0.31) *P*<0.0001	0.23 (0.05, 1.09) 0 *P* <0.0001	0.23 (0.05, 1.09) 0 *P*<0.0001
CKD improvement by ≥1 stage, n (%) (95% CI)	10 (59) (33-82)	12 (71) (44-90)	7 (35) (15-59)	12 (60) (36-81)
eGFR change mL/min/1.73 m^2: median (range)	20 (-1, 98)	28 (3, 82)	5 (-1, 20)	11 (-42, 30)
eGFR improvement ≥15 mL/min/1.73 m^2, n (%) (95% CI)	8 (47) (23-72)	10 (59) (33-82)	1 (5) (0-25)	8 (40) (19-64)
Change in Hgb > 20g/L, n (%) (95% CI)	11 (65) (38-86)[2]	13 (76) (50-93)	9 (45) (23-68)[3]	13 (65) (41-85)
Haematologic normalization, n (%) (95% CI)	13 (76) (50-93)	15 (88) (64-99)	18 (90) (68-99)	18 (90) (68-99)
Complete TMA response, n (%) (95% CI)	11(65) (38-86)	13(76) (50-93)	5 (25) (9-49)	11(55) (32-77)

[1] At data cut off (20 April 2012)
[2] Study C08-002: 3 patients received ESA which was discontinued after eculizumab initiation
[3] Study C08-003: 8 patients received ESA which was discontinued in 3 of them during eculizumab therapy

aHUS Study C10-004 enrolled 41 patients who displayed signs of thrombotic microangiopathy (TMA). In order to qualify for enrolment, patients were required to have a platelet count < lower limit of normal range (LLN), evidence of haemolysis such as an elevation in serum LDH, and serum creatinine above the upper limits of normal, without the need for chronic dialysis. The median patient age was 35 (range: 18 to 80 years). All patients enrolled in aHUS Study C10-004 had an ADAMTS-13 level above 5%. Fifty-one percent of patients had an identified complement regulatory factor mutation or auto-antibody. A total of 35 patients received PE/PI prior to eculizumab. Table 7 summarizes the key baseline clinical and disease-related characteristics of patients enrolled in aHUS C10-004.

Table 7: Baseline Characteristics of Patients Enrolled in aHUS Study C10-004

Parameter	aHUS Study C10-004 N = 41
Time from aHUS diagnosis to first study dose (months), median (min, max)	0.79 (0.03, 311)
Time from current clinical TMA manifestation until first study dose (months), median (min, max)	0.52 (0.03, 19)
Baseline platelet count ($\times 10^9$/L), median (, min, max)	125 (16, 332)
Baseline LDH (U/L), median (, min, max)	375 (131, 3318)
Baseline eGFR (mL/min/1.73m^2), median (min, max)	10 (6, 53)

Patients in aHUS Study C10-004 received Soliris for a minimum of 26 weeks. After completion of the initial 26-week treatment period, most patients elected to continue on chronic dosing.

Reduction in terminal complement activity and an increase in platelet count relative to baseline were observed after commencement of Soliris. Soliris reduced signs of complement-mediated TMA activity, as shown by an increase in mean platelet counts from baseline to 26 weeks. In aHUS C10-004, mean (±SD) platelet count increased from 119 ± 66 x10^9/L at baseline to 200 ± 84 x10^9/L by one week; this effect was maintained through 26 weeks (mean platelet count (±SD) at week 26: 252 ± 70 x10^9/L). Renal function, as measured by eGFR, was improved during Soliris therapy. Twenty of the 24 patients who required dialysis at baseline were able to discontinue dialysis during Soliris treatment. Table 8 summarizes the efficacy results for aHUS study C10-004.

Table 8: Efficacy Outcomes in Prospective aHUS Study C10-004

Efficacy Parameter	aHUS Study C10-004 **(N = 41)** At 26-weeks
Change in platelet count through week 26 (10^9/L)	111 (-122, 362)
Hematologic Normalization, n (%) Median duration of hematologic normalization, weeks (range) [1]	36 (88) 46 (10, 74)
Complete TMA response, n (%) Median duration of complete TMA response, weeks (range) [1]	23 (56) 42 (6, 74)
TMA Event-free Status, n (%) 95% CI	37 (90) 77; 97
Daily TMA Intervention Rate, median (range) Before eculizumab On eculizumab treatment	 0.63 (0, 1.38) 0 (0, 0.58)

[1] Through data cut-off (September 4, 2012), with median duration of Soliris therapy of 50 weeks (range: 13 weeks to 86 weeks).

Longer term treatment with Soliris (median 52 weeks ranging from 15 to 126 weeks) was associated with an increased rate of clinically meaningful improvements in adult patients with aHUS. When Soliris treatment was continued for more than 26 weeks, three additional patients (63% of patients in total) achieved Complete TMA response and four additional patients (98% of patients in total)

achieved hematologic normalization. At the last evaluation, 25 of 41 patients (61%) achieved eGFR improvement of ≥ 15 mL/min/1.73 m^2 from baseline.

Refractory Generalized Myasthenia Gravis

Data from 139 patients in two prospective controlled studies (Studies C08-001 and ECU-MG-301), and one open-label extension trial (Study ECU-MG-302) were used to evaluate the efficacy of Soliris in the treatment of patients with refractory gMG.

Study ECU-MG-301 (REGAIN) was a 26-week double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-center Phase 3 study of Soliris in patients who had failed previous therapies and remain symptomatic. One hundred and eighteen (118) of the 125 (94%) patients completed the 26-week treatment period and 117 (94%) patients subsequently enrolled in Study ECU-MG-302, an open-label, multi-center long-term safety and efficacy extension study in which all patients received Soliris treatment.

In Study ECU-MG-301, gMG patients with a positive serologic test for anti-AChR antibodies, MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America) clinical classification class II to IV and MG-ADL total score ≥6 were randomized to either Soliris (n = 62) or placebo (n = 63). All patients included in the trial were refractory gMG patients and met the following predefined criteria:

1) Failed treatment for at least one year with 2 or more immunosuppressant therapies (either in combination or as monotherapy), ie, patients continued to have impairment in activities of daily living despite immunosuppressant therapies

OR

2) Failed at least one immunosuppressant therapy and required chronic plasma exchange or IVIg to control symptoms, ie, patients require PE or IVIg on a regular basis for the management of muscle weakness at least every 3 months over previous 12 months.

Patients received meningococcal vaccination prior to initiating treatment with Soliris or received prophylactic treatment with appropriate antibiotics until 2 weeks after vaccination. In Studies ECU-MG-301 and ECU-MG-302, the dose of Soliris in adult refractory gMG patients was 900 mg every 7 ± 2 days for 4 weeks, followed by 1200 mg at Week 5± 2 days, then 1,200 mg every 14 ± 2 days for the study duration. Soliris was administered as an intravenous infusion over 35 minutes.

Table 9 presents the baseline characteristics of the refractory gMG patients enrolled in Study ECU-MG-301.

Table 9: Patient Demographic and Characteristics in Study ECU-MG-301

	Soliris (n=62)	Placebo (n=63)
Age at MG Diagnosis (years), Mean (min, max)	38.0 (5.9, 70.8)	38.1 (7.7, 78.0)
Female, n (%)	41 (66.1)	41 (65.1)
Duration of MG (years), Mean (min, max)	9.9 (1.3, 29.7)	9.2 (1.0, 33.8)
Baseline MG-ADL Score		
Mean (SD)	10.5 (3.06)	9.9 (2.58)
Median	10.0	9.0
Baseline QMG Score		
Mean (SD)	17.3 (5.10)	16.9 (5.56)
Median	17.0	16.0
≥3 Prior Immunosuppressive Therapies* since diagnosis, n (%)	31 (50.0)	34 (54.0)
Number of patients with prior exacerbations since diagnosis, n (%)	46 (74.2)	52 (82.5)
Number of patients with prior MG crisis since diagnosis, n (%)	13 (21.0)	10 (15.9)
Any prior ventilator support since diagnosis, n (%)	15 (24.2)	14 (22.2)
Any prior intubation since diagnosis (MGFA class V), n (%)	11 (17.7)	9 (14.3)

* Immunosuppressant's included, but are not limited to, corticosteroids, azathioprine, mycophenolate, methotrexate , cyclosporine, tacrolimus, or cyclophosphamide.

The primary endpoint for Study ECU-MG-301 was the change from baseline in the MG Activities of Daily Living Profile (MG-ADL – a patient reported outcome measure validated in gMG) total score at Week 26. The primary analysis of the MG-ADL was a Worst-Rank ANCOVA with a mean rank of 56.6 for Soliris and 68.3 for placebo, based on 125 study patients (p=0.0698).

The key secondary endpoint was the change from baseline in the Quantitative MG Scoring System (QMG – a physician reported outcome measure validated in gMG) total score at Week 26. The primary analysis of the QMG was a Worst-Rank ANCOVA with a mean rank of 54.7 for Soliris and 70.7 for placebo, based on 125 study patients (p=0.0129).

Efficacy outcomes for the pre-specified repeated measures analyses of the primary and secondary endpoints are provided in Table 10.

Table 10: ECU-MG-301 Efficacy Outcomes Change from Baseline to Week 26

Efficacy Endpoints: Total score change from baseline at Week 26	Soliris (n=62) (SEM)	Placebo (n=63) (SEM)	Soliris change relative to placebo – LS Mean Difference (95% CI)	p-value (using repeated measures analysis)
MG-ADL	-4.2 (0.49)	-2.3(0.48)	-1.9 (-3.3, -0.6)	0.0058
QMG	-4.6 (0.60)	-1.6 (0.59)	-3.0 (-4.6, -1.3)	0.0006
MGC	-8.1 (0.96)	-4.8 (0.94)	-3.4 (-6.0, -0.7)	0.0134
MG-QoL-15	-12.6 (1.52)	-5.4 (1.49)	-7.2 (-11.5, -3.0)	0.0010

SEM= Standard Error of the Mean CI= Confidence Interval, MGC= Myasthenia Gravis Composite, MG-QoL15= Myasthenia Gravis Qualtiy of Life 15

In Study ECU-MG-301, a clinical responder in the MG-ADL total score was defined as having at least a 3-point improvement. The proportion of clinical responders at Week 26 with no rescue therapy was 59.7% on Soliris compared with 39.7% on placebo (p=0.0229).
In Study ECU-MG-301, a clinical responder in the QMG total score was defined as having at least a 5-point improvement. The proportion of clinical responders at Week 26 with no rescue therapy was 45.2% on Soliris compared with 19% on placebo (p=0.0018).

Table 11 presents an overview of the patients reporting clinical deterioration and patients requiring rescue therapy over the 26 weeks.

Table 11: Clinical deterioration and rescue therapy in ECU-MG-301

Variable	Statistic	Placebo (N=63)	Soliris (N=62)
Total number of patients reporting clinical deterioration	n (%)	15 (23.8)	6 (9.7)
Total number of patients requiring rescue therapy	n (%)	12 (19.0)	6 (9.7)

Of the 125 patients enrolled in ECU-MG-301, 117 patients subsequently were enrolled in a long-term extension study (Study ECU-MG-302), in which all receive Soliris. Patients that were previously treated with Soliris in Study ECU-MG-301 continued to demonstrate a sustained effect of Soliris on all measures (MG-ADL, QMG, MGC and MG-QoL15) over an additional 52 weeks of treatment with Soliris. Figure 1 presents the change from baseline in both MG-ADL (A) and QMG (B) after 26 weeks of treatment in Study ECU-MG-301 and after 52 weeks of treatment in Study ECU-MG-302.

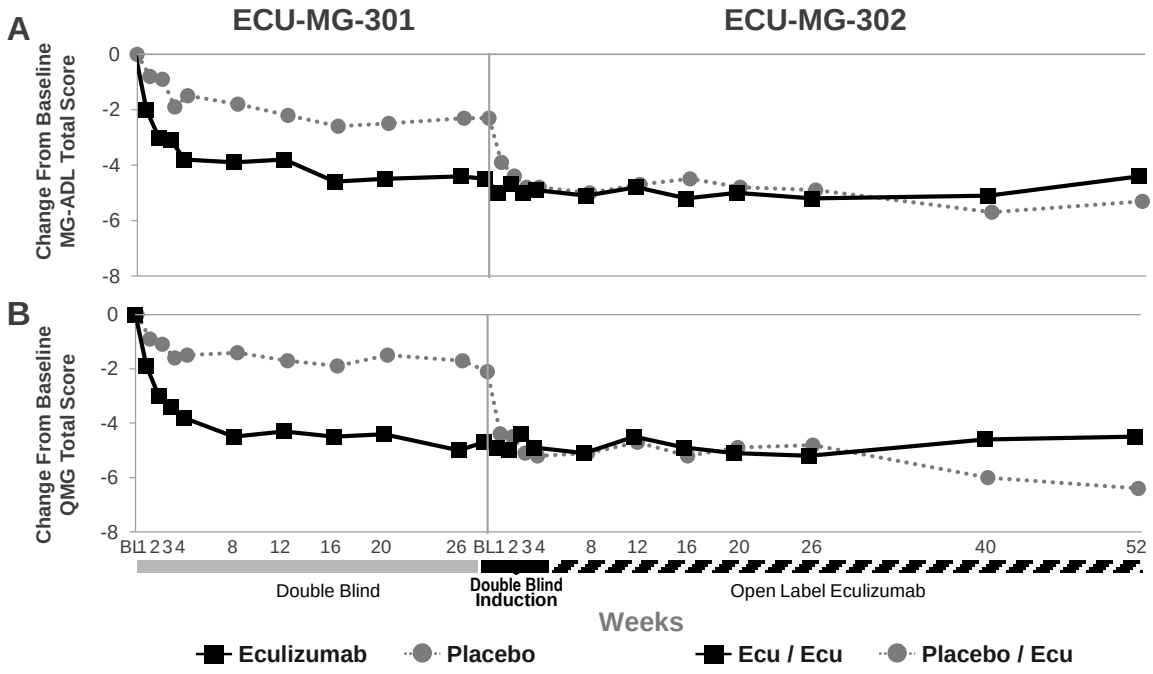


Figure 1: Mean changes from baseline in MG-ADL (1A) and QMG (1B) over Studies ECU-MG-301 and ECU-MG-302

Twenty-two (22) (17.6%) elderly refractory gMG patients (> 65 years of age) were treated with Soliris in the clinical trials. No substantial differences were seen in safety and efficacy related to age.

Paediatric population

Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria

A total of 7 PNH paediatric patients, with a median weight of 57.2 kg (range of 48.6 to 69.8 kg) and aged from 11 to 17 years (median age : 15.6 years), received Soliris in study M07-005.

Treatment with eculizumab at the proposed dosing regimen in the paediatric population was associated with a reduction of intravascular haemolysis as measured by serum LDH level. It also resulted in a marked decrease or elimination of blood transfusions, and a trend towards an overall improvement in general function. The efficacy of eculizumab treatment in paediatric PNH patients appears to be consistent with that observed in adult PNH patients enrolled in PNH pivotal Studies (C04-001 and C04-002) (Table 3 and 12).

Table 12: Efficacy Outcomes in Paediatric PNH Study M07-005

		P – Value	
	Mean (SD)	Wilcoxon Signed Rank	Paired t-test
Change from baseline at 12 weeks of LDH Value (U/L)	-771 (914)	0.0156	0.0336
LDH AUC (U/L x Day)	-60,634 (72,916)	0.0156	0.0350
Change from baseline at 12 weeks in Plasma Free Haemoglobin (mg/dL)	-10.3 (21.13)	0.2188	0.1232
Change from baseline Type III RBC clone size (Percent of aberrant cells)	1.80 (358.1)		
Change from baseline at 12 weeks of PedsQL™4.0 Generic Core scale (patients)	10.5 (6.66)	0.1250	0.0256
Change from baseline at 12 weeks of PedsQL™4.0 Generic Core scale (parents)	11.3 (8.5)	0.2500	0.0737
Change from baseline at 12 weeks of PedsQL™ Multidimensional Fatigue (patients)	0.8 (21.39)	0.6250	0.4687
Change from baseline at 12 weeks of PedsQL™ Multidimensional Fatigue (parents)	5.5 (0.71)	0.5000	0.0289

Atypical Haemolytic Uremic Syndrome

A total of 15 paediatric patients (aged 2 months to 12 years) received Soliris in aHUS Study C09-001r. Forty seven percent of patients had an identified complement regulatory factor mutation or auto-antibody. The median time from aHUS diagnosis to first dose of Soliris was 14 months (range <1, 110 months). The median time from current thrombotic microangiopathy manifestation to first dose of Soliris was 1 month (range <1 to 16 months). The median duration of Soliris therapy was 16 weeks (range 4 to 70 weeks) for children < 2 years of age (n=5) and 31 weeks (range 19 to 63 weeks) for children 2 to <12 years of age (n=10).
Overall, the efficacy results for these paediatric patients appeared consistent with what was observed in patients enrolled in aHUS pivotal Studies C08-002 and C08-003 (Table 6). No paediatric patient required new dialysis during treatment with Soliris.

Table 13: Efficacy Results in Paediatric Patients Enrolled in aHUS C09-001r

Efficacy Parameter	<2 years (n=5)	2 to <12 years (n=10)	<12 years (n=15)
Patients with platelet count normalization, n (%)	4 (80)	10 (100)	14 (93)
Complete TMA response, n (%)	2 (40)	5 (50)	7 (50)
Daily TMA intervention rate, median (range) Before eculizumab On eculizumab treatment	 1 (0, 2) <1 (0, <1)	 <1 (0.07, 1.46) 0 (0, <1)	 <1 (0, 2) 0 (0, <1)
Patients with eGFR improvement ≥15 mL/min/1.73 m^2, n (%)	2 (40)	6 (60)	8 (53)

In paediatric patients with shorter duration of current severe clinical thrombotic microangiopathy (TMA) manifestation prior to eculizumab, there was TMA control and improvement of renal function with eculizumab treatment (Table 13).
In paediatric patients with longer duration of current severe clinical TMA manifestation prior to eculizumab, there was TMA control with eculizumab treatment. However, renal function was not changed due to prior irreversible kidney damage (Table 14).

Table 14: Efficacy Outcomes in Paediatric Patients in Study C09-001r according to duration of current severe clinical thrombotic microangiopathy (TMA) manifestation

	Duration of current severe clinical TMA manifestation	
	< 2 months N=10 (%)	**>2 months N=5 (%)**
Platelet count normalization	9 (90)	5 (100)
TMA event-free status	8 (80)	3 (60)
Complete TMA response	7 (70)	0
eGFR improvement ≥ 15 mL/min/1.73m^2	7 (70)	0*

*One patient achieved eGFR improvement after renal transplant

A total of 22 paediatric and adolescents patients (aged 5 months to 17 years) received Soliris in aHUS Study C10-003.

In Study C10-003, patients who enrolled in the study were required to have a platelet count < lower limit of normal range (LLN), evidence of haemolysis such as an elevation in serum LDH above the upper limits of normal and serum creatinine level ≥97 percentile for age without the need for chronic dialysis. The median patient age was 6.5 years (range: 5 months to 17 years). Patients enrolled in aHUS C10-003 had an ADAMTS-13 level above 5%. Fifty percent of patients had an identified complement regulatory factor mutation or auto-antibody. A total of 10 patients received PE/PI prior to eculizumab. Table 15 summarizes the key baseline clinical and disease-related characteristics of patients enrolled in aHUS Study C10-003.

Table 15: Baseline Characteristics of Paediatric and Adolescents Patients Enrolled in aHUS Study C10-003

Parameter	1 month to <12 years (N = 18)	All Patients (N = 22)
Time from aHUS diagnosis until first study dose (months) median (min, max)	0.51 (0.03, 58)	0.56 (0.03,191)
Time from current clinical TMA manifestation until first study dose (months), median (min, max)	0.23 (0.03, 4)	0.20 (0.03, 4)
Baseline platelet count (x 10^9/L), median (min, max)	110 (19, 146)	91 (19,146)
Baseline LDH (U/L) median (min, max)	1510 (282, 7164)	1244 (282, 7164)
Baseline eGFR (mL/min/1.73 m^2), median (min, max)	22 (10, 105)	22 (10, 105)

Patients in aHUS C10-003 received Soliris for a minimum of 26 weeks. After completion of the initial 26-week treatment period, most patients elected to continue on chronic dosing. Reduction in terminal complement activity was observed in all patients after commencement of Soliris. Soliris reduced signs of complement-mediated TMA activity, as shown by an increase in mean platelet counts from baseline to 26 weeks. The mean (±SD) platelet count increased from 88 ± 42 x10^9/L at baseline to 281 ± 123 x10^9/L by one week; this effect was maintained through 26 weeks (mean platelet count (±SD) at week 26: 293 ± 106 x10^9/L). Renal function, as measured by eGFR, was improved during Soliris therapy. Nine of the 11 patients who required dialysis at baseline no longer required dialysis after Study Day 15 of eculizumab treatment. Responses were similar across all ages from 5 months to 17 years of age. In aHUS C10-003, responses to Soliris were similar in patients with and without identified mutations in genes encoding complement regulatory factor proteins or auto-antibodies to factor H.

Table 16 summarizes the efficacy results for aHUS C10-003.

Table 16: Efficacy Outcomes in Prospective aHUS Study C10-003

Efficacy Parameter	1 month to <12 years (N = 18) At 26-weeks	All Patients (N = 22) At 26-weeks
Complete Hematologic Normalization, n (%) Median Duration of complete hematologic normalization, weeks (range) [1]	14 (78) 35 (13, 78)	18 (82) 35 (13, 78)
Complete TMA response, n (%) Median Duration of complete TMA response, weeks (range)[1]	11 (61) 40 (13, 78)	14 (64) 37 (13, 78)
TMA Event-Free Status, n (%) 95% CI	17 (94) NA	21 (96) 77; 99
Daily TMA Intervention rate, median (range) Before eculizumab treatment, median On eculizumab treatment, median	 NA NA	0.4 (0, 1.7) 0 (0, 1.01)
eGFR improvement ≥15 mL/min/ 1.73•m^2, n (%)	16 (89)	19 (86)

Efficacy Parameter	1 month to <12 years (N = 18) At 26-weeks	All Patients (N = 22) At 26-weeks
Change in eGFR (≥15 mL/min/1.73•m^2) at 26 weeks, median (range)	64 (0,146)	58 (0, 146)
CKD improvement by ≥1 stage, n (%)	14/16 (88)	17/20 (85)
PE/PI Event-Free Status, n (%)	16 (89)	20 (91)
New Dialysis Event-Free Status, n (%)	18 (100)	22 (100)
95% CI	NA	85;100

[1] Through data cut-off (October 12, 2012), with median duration of Soliris therapy of 44 weeks (range: 1 dose to 88 weeks).

Longer term treatment with Soliris (median 55 weeks ranging from 1day to 107 weeks) was associated with an increased rate of clinically meaningful improvements in paediatric and adolescent patients with aHUS. When Soliris treatment was continued for more than 26 weeks, one additional patient (68% of patients in total) achieved Complete TMA Response and two additional patients (91% of patients in total) achieved hematologic normalization. At the last evaluation, 19 of 22 patients (86%) achieved eGFR improvement of ⩾ 15 mL/min/1.73 m^2 from baseline. No patient required new dialysis with Soliris.

Refractory Generalized Myasthenia Gravis
Soliris has not been evaluated in paediatric patients with refractory gMG.
The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Soliris in one or more subsets of the paediatric population in the treatment of refractory gMG (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Pharmacokinetics and Drug Metabolism

Biotransformation
Human antibodies undergo endocytotic digestion in the cells of the reticuloendothelial system. Eculizumab contains only naturally occurring amino acids and has no known active metabolites. Human antibodies are predominately catabolized by lysosomal enzymes to small peptides and amino acids.

Elimination
No specific studies have been performed to evaluate the hepatic, renal, lung, or gastrointestinal routes of excretion/elimination for Soliris. In normal kidneys, antibodies are not excreted and are excluded from filtration by their size.

Pharmacokinetic Parameters
In 40 patients with PNH, a 1-compartmental model was used to estimate pharmacokinetic parameters after multiple doses. Mean clearance was 0.31 ± 0.12 mL/hr/kg, mean volume of distribution was 110.3 ± 17.9 mL/kg, and mean elimination half-life was 11.3 ± 3.4 days. Based on these data, the onset of steady state is predicted to be approximately 49 – 56 days.

In PNH patients, pharmacodynamic activity correlates directly with eculizumab serum concentrations and maintenance of trough levels above ≥ 35 microgram/mL results in essentially complete blockade of haemolytic activity in the majority of PNH patients.

A second population PK analysis with a standard 1 compartmental model was conducted on the multiple dose PK data from 37 aHUS patients receiving the recommended Soliris regimen in studies C08-002A/B and C08-003A/B. In this model, the clearance of Soliris for a typical aHUS patient

weighing 70 kg was 0.0139 L/hr and the volume of distribution was 5.6 L. The elimination half-life was 297 h (approximately 12.4 days).

The second population PK model was applied to the multiple dose PK data from 22 paediatric aHUS patients receiving the recommended Soliris regimen in aHUS C10-003. The clearance and volume of distribution of Soliris are weight dependent, which forms the basis for a weight categorical based dose regimen in paediatric patients (see section 4.2). Clearance values of Soliris in paediatric aHUS patients were 10.4, 5.3, and 2.2 mL/hr with body weight of 70, 30, and 10 kg, respectively; and the corresponding volume of distribution values were 5.23, 2.76, and 1.21 L, respectively. The corresponding elimination half-life remained almost unchanged within a range of 349 to 378 h (approximately 14.5 to 15.8 days).

The clearance and half-life of eculizumab were also evaluated during plasma exchange interventions. Plasma exchange resulted in an approximately 50% decline in eculizumab concentrations following a 1 hour intervention and the elimination half-life of eculizumab was reduced to 1.3 hours. Supplemental dosing is recommended when Soliris is administered to aHUS patients receiving plasma infusion or exchange (see section 4.2).

All aHUS patients treated with Soliris when administered as recommended demonstrated rapid and sustained reduction in terminal complement activity. In aHUS patients, pharmacodynamic activity correlates directly with eculizumab serum concentrations and maintenance of trough levels of approximately 50-100 microgram/ml results in essentially complete blockade of terminal complement activity in all aHUS patients.

PK parameters observed in the refractory gMG population are consistent with what has been observed in PNH and aHUS populations.
Pharmacodynamic activity measured by free C5 concentrations of <0.5 ug/mL, is correlated with essentially complete blockade of terminal complement activity in PNH, aHUS, and refractory gMG patients.

Special Populations

PNH and refractory gMG
Dedicated studies have not been conducted to evaluate the pharmacokinetics of Soliris in special PNH or refractory gMG patient populations identified by gender, race, age (geriatric), or the presence of renal or hepatic impairment.

Paediatric population

The pharmacokinetics of eculizumab was evaluated in Study M07-005 including 7 PNH paediatric patients (aged from 11 to less than 18 years).

Weight was a significant covariate resulting in a lower eculizumab clearance 0.0105 L/h in the adolescent patients. Dosing for paediatric patients <40 kg is based on paediatric patients with aHUS.

aHUS

The pharmacokinetics of Soliris have been studied in aHUS patients with a range of renal impairment and age. There have been no observed differences in pharmacokinetic parameters noted in these subpopulations of aHUS patients.

5.3 Preclinical safety data

The specificity of eculizumab for C5 in human serum was evaluated in two *in vitro* studies.

The tissue cross-reactivity of eculizumab was evaluated by assessing binding to a panel of 38 human tissues. C5 expression in the human tissue panel examined in this study is consistent with published reports of C5 expression, as C5 has been reported in smooth muscle, striated muscle, and renal proximal tubular epithelium. No unexpected tissue cross-reactivity was observed.

In a 26 week toxicity study performed in mice with a surrogate antibody directed against murine C5, treatment did not affect any of the toxicity parameters examined. Haemolytic activity during the course of the study was effectively blocked in both female and male mice.

Animal reproduction studies have not been conducted with eculizumab. No clear treatment-related effects or adverse effects were observed in reproductive toxicology studies in mice with a surrogate terminal complement inhibitory antibody. When maternal exposure to the antibody occurred during organogenesis, two cases of retinal dysplasia and one case of umbilical hernia were observed among 230 offspring born to mothers exposed to the higher antibody dose (approximately 4 times the maximum recommended human Soliris dose, based on a body weight comparison); however, the exposure did not increase foetal loss or neonatal death.

No animal studies have been conducted to evaluate the genotoxic and carcinogenic potential of eculizumab or its effect on fertility.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sodium phosphate, monobasic
Sodium phosphate, dibasic
Sodium chloride
Polysorbate 80
Water for injections

6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

6.3 Shelf life

30 months.

After dilution, the medicinal product should be used immediately. However, chemical and physical stability has been demonstrated for 24 hours at 2°C – 8°C.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C – 8°C).
Do not freeze.
Store in the original package in order to protect from light.
Soliris vials in the original package may be removed from refrigerated storage **for only one single period of up to 3 days**. At the end of this period the product can be put back in the refrigerator.
For storage conditions after dilution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

30 ml of concentrate in a vial (Type I glass) with a stopper (butyl, siliconised), and a seal (aluminium) with flip-off cap (polypropylene).

Pack size of one vial.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Prior to administration, the Soliris solution should be visually inspected for particulate matter and discolouration.

Instructions:
Reconstitution and dilution should be performed in accordance with good practices rules, particularly for the respect of asepsis.

Withdraw the total amount of Soliris from the vial(s) using a sterile syringe.

Transfer the recommended dose to an infusion bag.

Dilute Soliris to a final concentration of 5 mg/ml by addition to the infusion bag using sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection, sodium chloride 4.5 mg/ml (0.45%) solution for injection, or 5% dextrose in water, as the diluent.
The final volume of a 5 mg/ml diluted solution is 60 ml for 300 mg doses, 120 ml for 600 mg doses, 180 ml for 900 mg doses and 240 ml for 1,200 mg doses. The solution should be clear and colourless.

Gently agitate the infusion bag containing the diluted solution to ensure thorough mixing of the product and diluent.

The diluted solution should be allowed to warm to room temperature prior to administration by exposure to ambient air.

Discard any unused portion left in a vial, as the product contains no preservatives.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Alexion Europe SAS
1-15, avenue Edouard Belin
92500 Rueil-Malmaison
FRANCE

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/07/393/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation : 20 June 2007
Date of latest renewal : 20 June 2012

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Date:

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu/ .

欧州製品概要

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

（gMG の効能追加に伴う変更には黄色マーカーを、その他の安全性に関する変更または編集・形式の変更は修正履歴のみで表示しました。）

1　医薬品の名称

輸注用ソリリス 300 mg 濃縮液

2　含量及び組成

エクリズマブは､組換え DNA 技術によって NS0 細胞で生成されるヒト化モノクローナル（$IgG_{2/4\kappa}$）抗体である。

1 バイアル 30 mL 中にエクリズマブ 30 0 mg（10 mg/mL）を含有する。

希釈後溶液の最終濃度は 5 mg/mL である。

作用が既知の添加物：ナトリウム（5 mmol/ バイアル）

全添加物のリストを 6.1 項に示す。

3　剤型

輸注用濃縮液
無色澄明、pH7.0 の溶液

4　臨床的特性

4.1　効能・効果

ソリリス（エクリズマブ；以下、「本剤」）は、成人及び小児の治療に適応する。

- 発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）
  PNH 患者の治療における本剤の臨床的ベネフィットを示す証拠は、輸血歴の有無に関わらず、疾患活動性が高いことを示す臨床症状を伴う溶血患者で認められている（5.1 項参照）。
- 非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）（5.1 項参照）。

ソリリスは、成人の治療に適応する。

- 抗アセチルコリン受容体（AChR）抗体陽性の難治性全身型重症筋無力症（gMG）（5.1 項参照）。

4.2　用法及び用量

本剤は血液疾患、腎疾患または神経筋疾患患者の管理の経験を有する医師の監督下で、医療専門家が投与すること。

用量

成人患者：

発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）：

成人患者（18 歳以上）に対する PNH 投与レジメンは、4 週間の導入期とそれに続く維持期から成る。

- 導入期：初めに本剤 600 mg を 25～45 分の点滴静注により、週 1 回 4 週間投与する。
- 維持期：5 週間目に本剤 900 mg を 25～45 分の点滴静注により投与した後、14±2 日毎に本剤 900 mg を 25～45 分の点滴静注により投与する（5.1 項参照）。

非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）及び難治性全身型重症筋無力症（gMG）：

成人患者（18 歳以上）への aHUS 及び難治性 gMG 投与レジメンは、4 週間の導入期とそれに続く維持期から成る。

- 導入期：初めに本剤 900 mg を 25～45 分の点滴静注により、週 1 回 4 週間投与する。
- 維持期：5 週間目に本剤 1,200 mg を 25～45 分の点滴静注により投与した後、14±2 日毎に本剤 1,200 mg を 25～45 分の点滴静注により投与する（5.1 項参照）。

PNH 及び aHUS の小児患者：

体重 40 kg 以上の PNH 及び aHUS の小児患者には、それぞれの適応症の成人に対して推奨されている用量で投与する。

体重 40 kg 未満の小児の PNH 及び aHUS 患者への本剤投与レジメンは以下の通りである。

患者の体重	導入期	維持期
30 kg 以上 40 kg 未満	600 mg/週×2 回	3 週目に 900 mg；以降 2 週間毎に 900 mg
20 kg 以上 30 kg 未満	600 mg/週×2 回	3 週目に 600 mg；以降 2 週間毎に 600 mg
10 kg 以上 20 kg 未満	600 mg/週×1 回	2 週目に 300 mg；以降 2 週間毎に 300 mg
5 kg 以上 10 kg 未満	300 mg/週×1 回	2 週目に 300 mg；以降 3 週間毎に 300 mg

体重 40 kg 未満の PNH 患者に対する本剤使用については検討されていない。体重 40 kg 未満の PNH 患者の用量は、体重 40 kg 未満の aHUS 患者で使用される用量に基づくものとする。

難治性 gMG の小児患者に対する本剤使用については検討されていない。

aHUS 及び難治性 gMG の成人患者ならびに aHUS の小児患者では、血漿交換/血漿輸注（プラズマフェレーシスまたは血漿交換あるいは新鮮凍結血漿輸注）の併用下で本剤の補充投与が必要である。

血漿介入の種類	直近のソリリス用量	血漿交換/血漿輸注介入 1 回当たりのソリリス補充用量	ソリリス補充投与時期
プラズマフェレーシスまたは血漿交換	300 mg	プラズマフェレーシスまたは血漿交換 1 回につき 300 mg	プラズマフェレーシスまたは血漿交換後 60 分以内
	600 mg 以上	プラズマフェレーシスまたは血漿交換 1 回につき 600 mg	

新鮮凍結血漿輸注	300 mg 以上	新鮮凍結血漿 1 単位につき 300 mg	新鮮凍結血漿 1 単位の輸注開始 60 分前

治療のモニタリング：
aHUS 患者については、血栓性微小血管障害症（TMA）の徴候及び症状をモニタリングすること（4.4 項 aHUS の検査によるモニタリングを参照）。
本剤の中止が臨床的に適応とならない限り、本剤による治療は生涯継続することが推奨される（4.4 項参照）。

高齢者：本剤は 65 歳以上の患者にも投与できる。高齢者の治療に際して、特に注意が必要であることは確認されていないが、高齢者集団における本剤の治療経験は未だ少ない。

腎機能障害：腎機能障害患者に用量調整の必要はない（5.1 項参照）。

肝機能障害：肝機能障害患者における本剤の安全性及び有効性は評価していない。

投与法
静脈への急速注入またはボーラス注入は使用しないこと。本剤は以下の静脈内輸注で投与すること。

投与前の製剤の希釈方法については 6.6 項を参照のこと。
重力供給、シリンジ型ポンプまたは輸液ポンプにより、成人患者には 25～45 分、小児患者には 1～4 時間をかけて本剤の希釈液を静脈内輸注する。投与中の本剤希釈液の遮光は不要である。
投与後 1 時間は患者を観察すること。投与中に有害事象が発生した場合は、医師の判断で注入速度を下げるか、投与を中止する。注入速度を下げた場合、総注入時間は成人及び青少年（12 歳以上 18 歳未満）で 2 時間、12 歳未満の小児で 4 時間を超えないこと。

難治性 gMG：
入手可能なデータから、通常、本剤による治療開始後 12 週間までに臨床的な反応が得られることが示唆されている。12 週間までに治療によるベネフィットを示す根拠が得られない場合は、本剤の投与中止を検討すること。

4.3 禁忌

エクリズマブ、マウスタンパク質または 6.1 項に示す添加剤のいずれかに対する過敏性。
以下に該当する場合は、本剤による治療を開始してはならない（4.4 項参照）：
- 未治癒の髄膜炎菌（*Neisseria meningitidis*）感染症を有する
- 現在、髄膜炎菌（*Neisseria meningitidis*）ワクチンを接種していない（但し、適切な抗生物質による接種後 2 週間の予防療法を受けている場合は除外）

4.4　警告及び使用上の注意

本剤は PNH 患者の再生不良性貧血に影響しないと思われる。

髄膜炎菌感染症：

その作用機序により、本剤の使用によって髄膜炎菌感染症（*Neisseria meningitidis*）への患者の感受性が亢進する。あらゆる血清型による髄膜炎菌感染症が発生しうる。感染症のリスクを減らすため、全患者は本剤投与の少なくとも 2 週間前までにワクチン接種を受けることを義務付けるが、本剤による治療の遅れのリスクが髄膜炎菌感染症の発症リスクを上回る場合は除外するものとする。髄膜炎菌ワクチン接種後 2 週間未満に本剤による治療を開始する患者には、ワクチン接種から 2 週間が経過するまで、必ず適切な抗生物質の予防投与を施行すること。一般的な血清型の病原性髄膜炎菌感染の予防として、血清型 A、C、Y、W-135 及び B（入手可能な場合）に対するワクチンを接種することが推奨される。国内のワクチン接種に関する現行の医療ガイドラインに準じて接種を行うこと。

ワクチン接種によって、補体が更に活性化する可能性がある。そのため、PNH、aHUS 及び難治性 gMG を含む補体介在性疾患患者の場合、PNH 患者では溶血、aHUS 患者では血栓性微小血管症、難治性 gMG 患者では MG の増悪などの、基礎疾患の徴候及び症状が悪化する可能性がある。したがって、推奨されるワクチンの接種後は、患者の病徴を慎重に観察すること。

髄膜炎菌感染症の予防には、ワクチン接種だけでは不十分な可能性がある。抗菌薬の適切な使用に関する公式ガイドラインを参照すること。本剤による治療患者で重篤または致死性の髄膜炎菌感染症が報告されている。髄膜炎菌感染症の早期徴候がないか、全ての患者をモニタリングし、感染が疑われる場合は直ちに検査を行い、必要に応じて適切な抗生物質を用いて治療する。こうした徴候及び症状について患者に説明し、直ちに診察を受けるための手順を指導すること。医師は本剤による治療のベネフィットとリスクについて患者と話し合い、患者向け説明ガイド及び患者安全性カードを患者に提供すること（詳細は添付文書を参照）。

その他の全身感染症：

本剤は、その作用機序から、活動性の全身感染症の患者に対して慎重に投与されるべきである。感染症の中でも、特に莢膜形成細菌による感染症に対する感受性が亢進する場合がある。添付文書の情報を患者に説明し、重篤な感染症の可能性ならびにその徴候と症状に対する患者の認識を高めておく必要がある。

注入反応：

本剤投与には、注入反応、あるいはアレルギーまたは過敏性反応（アナフィラキシーを含む）の原因となり得る免疫原性を引き起こすおそれがあるが、PNH、aHUS 及び難治性 gMG などを対象とした本剤の臨床試験では、本剤投与後 48 時間以内の免疫系障害にプラセボ群との差は認められなかった。臨床試験で本剤の投与を中止する必要がある注入反応を経験した PNH、aHUS または難治性 gMG 患者はなかった。重度の注入反応が発現した場合は本剤の投与を中止し、適切な医学的治療法を適用すること。

免疫原性：
全臨床試験において、低頻度ではあるが、本剤の治療を受けた患者に低力価抗体反応が検出されている。PNH のプラセボ対照試験で報告された低力価抗体反応の発生頻度は 3.4%であり、プラセボ群（4.8%）との差は認められなかった。
本剤による治療を受けた aHUS 患者では、化学発光法（ECL）ブリッジングアッセイにより検出された本剤に対する抗体反応の発生頻度は 3/100（3%）であった。aHUS 患者の 1/100（1%）に中和抗体の低値陽性が認められた。
難治性 gMG のプラセボ対照試験では、26 週間の投与期間中、本剤による治療を受けた患者のいずれにも、本剤に対する抗体反応は検出されなかった（発生頻度 0/62）。
抗体発現と臨床奏効率または有害事象との相関は観察されていない。

予防接種：
本剤による治療の開始に先立ち、現行の予防接種ガイドラインに従い、PNH、aHUS 及び難治性 gMG 患者に予防接種を行うこと。さらに、本剤による治療の遅延によるリスクが髄膜炎菌感染症の発症リスクを上回る場合を除き、本剤投与の 2 週間前までに全患者に髄膜炎菌感染症に対してワクチン接種を実施しなければならない。髄膜炎菌ワクチン接種後 2 週間未満に本剤による治療を開始する患者には、ワクチン接種から 2 週間が経過するまで、適切な抗生物質の予防投与を施行すること。一般的な血清型の病原性髄膜炎菌感染の予防として、血清型 A、C、Y、W-135 及び B（入手可能な場合）に対するワクチンの使用が推奨される（髄膜炎菌感染症の項参照）。

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

ワクチン接種によって、補体が更に活性化する可能性がある。そのため、PNH、aHUS 及び難治性 gMG を含む補体介在性疾患患者では、それぞれ溶血（PNH）、TMA（aHUS）または MG の増悪（難治性 gMG）などの、基礎疾患の徴候及び症状が悪化する可能性がある。したがって、推奨されるワクチンの接種後は、患者の症状を綿密に観察すること。

抗凝固療法：
本剤での治療による抗凝固療法の変更はない。

免疫抑制剤及び抗コリンエステラーゼ薬による治療：
難治性 gMG 患者を対象とした臨床試験では、本剤の投与中も免疫抑制剤及び抗コリンエステラーゼ薬を継続投与した。プラセボ対照試験では、難治性 gMG に対する治療として、本剤投与中に免疫抑制剤及び抗コリンエステラーゼ薬の投与を中止する治療は検討しなかった。
非盲検長期継続試験（ECU-MG-302）では、医師が免疫抑制剤による基礎療法を調節することを可とした。この条件では、患者の 47%が 1 種類以上の免疫抑制剤の 1 日用量を減量した。免疫抑制剤治療を変更した理由としては、本剤投与中の MG 症状の改善が最も多かった。免疫抑制剤及び抗コリンエステラーゼ薬の減量時または中止時には、患者の疾患増悪の徴候を注意深く観察す

ること。

PNH 臨床検査モニタリング：
PNH 患者は血清乳酸脱水素酵素（LDH）値などにより、血管内溶血の徴候及び症状をモニタリングしなければならない。本剤療法中の PNH 患者も、同様に LDH 値を測定して血管内溶血をモニタリングする必要があり、維持期には推奨投与スケジュールの 14±2 日の範囲で用量調整が必要になることもある（12 日毎まで）。

aHUS 臨床検査モニタリング：
本剤による治療中の aHUS 患者は、血小板数、血清 LDH 値及び血清クレアチニン値の測定によって、血栓性微小血管障害症をモニタリングする必要があり、維持期には推奨投与スケジュールの 14±2 日の範囲で用量調整が必要になることもある（12 日毎まで）。

PNH 患者での治療の中止：
PHN 患者が本剤による治療を中止する場合は、重篤な血管内溶血の徴候及び症状を綿密にモニタリングすること。重篤な溶血は、治療開始前からの血清 LDH 値の上昇とともに、1 週間以内の PNH クローンサイズの 25%を超える絶対減少（輸血による希釈がない場合）、ヘモグロビン値<5 g/dL または 1 週間以内の> 4 g/dL の減少、狭心症、精神状態の変化、血清クレアチニン値の 50%増加あるいは血栓症のいずれかによって判定される。本剤による治療を中止した患者は、重篤な溶血及び他の反応を検出するため、8 週間以上モニタリングする。
本剤による治療の中止後に重篤な溶血が発生した場合は、以下の処置または治療を検討する。フローサイトメトリーにより PNH 赤血球が総赤血球数の 50%を超える場合には輸血（濃厚赤血球（PRBC））または交換輸血 ; 抗凝固療法 ; コルチコステロイド ; あるいは本剤の再開である。PNH 臨床試験では 16 例が本剤による治療を中止したが、重篤な溶血は観察されなかった。

aHUS 患者での治療の中止：
一部の患者において、本剤による治療中止後早期の 4 週間から最長 127 週間に血栓性微小血管症（TMA）の合併症が観察された。医学的な正当性が認められた場合のみ、治療の中止を検討すること。

aHUS 臨床試験で、61 例の患者（うち、小児患者 21 例）が本剤による治療を中止し、追跡期間中央値は 24 週間であった。治療中止後に 12 例の患者に 15 件の重度 TMA 合併症が認められ、2 件の重度 TMA 合併症は適応投与量から外れた減量を行った 2 例の患者に生じた（4.2 項参照）。重度 TMA 合併症の発症は、同定されている遺伝子変異、高リスク多型、自己抗体の有無に関係なく起こっている。このような患者に発現したその他の重症合併症は、重度の腎機能悪化、疾患関連性の入院及び透析を要する末期腎臓病への進行であった。本剤を中止後、投与を再開した場合においても、1 例で末期腎臓病への進行が認められた。
aHUS 患者の本剤による治療を中止する場合は、重度 TMA 合併症の徴候及び症状を綿密にモニタリングすること。本剤中止後の aHUS 患者の重度 TMA 合併症の発症を予測・予防する上で、モニタリングだけでは不十分な可能性がある。

治療中止後の重度血栓性微小血管障害合併症は、以下の状態によって判定することができる。

(i) ベースライン値または本剤による治療中のピーク値と比較した血小板数の 25%以上の減少；ベースライン値または本剤による治療中の最小値と比較した血清クレアチニン値の 25%以上の増加；あるいはベースライン値または本剤による治療中の最小値と比較した血清 LDH 値の 25%以上の増加のいずれか 2 つまたはいずれか 1 つの反復測定結果、もしくは、
(ii) 精神状態の変化または発作；狭心症または呼吸困難；あるいは血栓症のいずれか 1 つ。

本剤中止後に重度 TMA 合併症が発現した場合、本剤による治療の再開、PE/PI による支持療法、あるいは、透析による腎代替療法、機械的換気による換気補助、抗凝固薬療法といった適切な臓器特異的支持療法を検討すること。

難治性 gMG 患者での治療の中止：
本剤による難治性 gMG の治療は、長期投与試験のみで検討した。本剤による治療を中止した患者に対しては、疾患悪化の徴候及び症状を慎重に観察すること。

教育用資材：
本剤を処方する医師は、必ず本剤の処方ガイドラインに精通していること。医師は本剤療法のベネフィットとリスクについて患者と話し合い、患者向け説明書及び患者安全性カードを提供すること。発熱、発熱か頚部硬直のいずれかもしくはその両方を伴う頭痛、または光過敏性が表れた場合、髄膜炎菌感染症の徴候の可能性があることから、直ちに診察を受けるよう指導すること。

添加剤：
本製剤は 1 用量（1 バイアル）当たりナトリウム 5 mmol を含有する。ナトリウム制限食を続けている患者は注意すること。

4.5　他の製剤との相互作用及びその他の相互作用

相互作用試験は実施していない。

4.6　生殖機能、妊娠及び授乳

妊娠の可能性のある女性
妊娠の可能性のある女性は治療中及び治療終了後も 5 ヵ月間は有効性の高い避妊法を使用すること。

妊娠
妊婦中の本剤の使用に関する臨床データはない。エクリズマブの動物生殖試験は実施していない（5.3 項参照）。
ヒト IgG はヒト胎盤関門を通過することが知られているため、エクリズマブは胎児循環で終末補体阻害を引き起こすおそれがある。このため、妊婦への本剤の投与は明らかに必要な場合に限ること。

授乳
エクリズマブがヒト母乳に移行するかどうかは不明である。多くの医薬品及び免疫グロブリンがヒト乳汁中に分泌され、哺乳児に重篤な副作用の発生が予想されることから、治療中及び治療終了後も 5 ヵ月間は授乳を控えること。

生殖機能
生殖機能に特化した試験は実施していない。

4.7　運転及び機械の使用に対する影響
本剤による運転及び機械の操作への影響は、全くないか、ごくわずかな影響のみである。

4.8　副作用
安全性プロファイルのまとめ
PNH、aHUS 及び難治性 gMG を含む 10 疾患の患者集団を対象として合計 1,407 例に本剤を投与した臨床試験（29 件が完了、1 件が継続中）から安全性データを得た。最も報告の多かった副作用は頭痛（主に導入期に発現）であり、報告された全ての髄膜炎菌感染 [a] のうち、最も高頻度の重篤な副作用は髄膜炎菌性敗血症であった。

副作用の要約表
自発報告ならびに PNH、aHUS 及び難治性 gMG の試験を含むエクリズマブ臨床試験（完了した試験）で認められた副作用を表 1 に示す。エクリズマブの副作用を発生報告頻度別（高頻度［very common］= 1/10 以上、低頻度［common］= 1/100 以上 1/10 未満、まれ［uncommon］= 1/1,000 以上 1/100 未満、極めてまれ［rare］= 1/10,000 以上 1/1,000 未満のいずれか）に分類し、MedDRA の基本語により器官別大分類ごとに表にまとめる。表中、各頻度別の分類では、重篤度が高い順に副作用を記載している。

表 1　PNH、aHUS 及び難治性 gMG の臨床試験ならびに市販後使用経験の対象患者 1,407 例で報告された副作用

MedDRA 器官別大分類	**高頻度 [very common]（≥1/10）**	**低頻度 [common]（≥1/100 to <1/10）**	**まれ [uncommon]（≥1/1,000 to <1/100）**	**極めてまれ [rare]（≥1/10,000 to <1/1,000）**
感染症及び寄生虫症		肺炎、上気道感染、鼻咽頭炎、尿路感染、口腔ヘルペス	髄膜炎菌感染 [a]、敗血症、敗血症性ショック、腹膜炎、下気道感染、真菌感染、ウイルス感染、気管支炎、膿瘍、蜂巣炎、インフルエンザ、消化管感染、膀胱炎	アスペルギルス感染 [b]、細菌性関節炎 [b]、泌尿生殖器淋菌感染、インフルエンザ菌感染、膿痂疹、歯肉炎

			感染、副鼻腔炎、歯感染	
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）				悪性黒色腫、骨髄異形成症候群
血液及びリンパ系障害		白血球減少症、貧血	血小板減少症、リンパ球減少症	溶血*、凝固因子異常、赤血球凝集、凝血異常
免疫系障害			アナフィラキシー反応、過敏症	
内分泌障害				バセドウ病
代謝及び栄養障害			食欲減退	
精神障害		不眠症	うつ病、不安、気分動揺	異常な夢、睡眠障害
神経系障害	頭痛	浮動性めまい、味覚異常、振戦	錯感覚	失神
眼障害			霧視	結膜刺激
耳及び迷路障害			耳鳴、回転性めまい	
心臓障害			動悸	
血管障害		高血圧	進行性高血圧、低血圧、ほてり、静脈障害	血腫
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽、口腔咽頭痛	呼吸困難、鼻出血、咽喉刺激感、鼻閉、鼻漏	
胃腸障害		下痢、嘔吐、悪心、腹痛	便秘、消化不良、腹部膨満	胃食道逆流性疾患、歯肉痛
肝胆道系障害				黄疸
皮膚及び皮下組織障害		発疹、そう痒症、脱毛症	蕁麻疹、紅斑、点状出血、多汗症、皮膚乾燥	皮膚炎、皮膚色素脱失
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、筋肉痛、四肢痛	筋痙縮、骨痛、背部痛、頚部痛、関節腫脹	開口障害
腎及び尿路障害			腎機能障害、排尿困難	血尿
生殖系及び乳房障害			自発陰茎勃起、月経障害	

一般・全身障害及び投与部位の状態		発熱、悪寒、疲労、インフルエンザ様疾患	浮腫、胸部不快感、無力症、胸痛、注入部位疼痛	溢出、注入部位異常感覚、熱感
臨床検査			アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少	クームス試験陽性 [b]
傷害、中毒及び処置合併症			注入に伴う反応	

*　*「特定の副作用の解説」の段落を参照のこと。*

a = 髄膜炎菌感染には以下の基本語が含まれる：髄膜炎菌性敗血症、髄膜炎菌性髄膜炎、ナイセリア感染。

b = 市販後報告で特定された副作用。

特定の副作用の解説

PNH 及び aHUS の臨床試験を含む全ての臨床試験で最も重篤な副作用は、髄膜炎菌性敗血症であった（4.4.項参照）。難治性 gMG の臨床試験（完了した試験）では、髄膜炎菌感染は報告されなかった。

ELISA 法により PNH 患者の 2%に、また、ECL ブリッジングアッセイにより aHUS 患者の 3%に、本剤に対する抗体を検出した。難治性 gMG のプラセボ対照試験では、本剤に対する抗体は検出されなかった。全てのタンパク質製剤と同様、免疫原性を産生する可能性がある。

PNH 臨床試験では、本剤の投与不備または遅延状況での溶血の症例が報告されている（4.4 項参照）。

aHUS 臨床試験では、本剤の投与不備または遅延状況での血栓性微小血管障害合併症の症例が報告されている（4.4 項参照）。

小児集団

PNH 試験 M07-005 に組入れられた小児及び青少年の PNH 患者（11 歳以上 18 歳未満）の安全性プロファイルは、成人の PNH 患者と同様であった。小児患者に最も頻繁に報告された副作用は、頭痛であった。

aHUS 患者については、青少年の患者（12 歳以上 18 歳未満）と成人 aHUS 患者の安全性プロファイルは一致していた。また、aHUS 試験 C08-002、C08-003、C09-001r、C10-003 に組入れられた小児患者（月齢 2 以上 18 歳未満）の安全プロファイルも、成人患者と同様であった。小児患者の年齢別サブセット間の安全性プロファイルは、類似しているようである。

難治性 gMG の小児患者に対する本剤使用については検討されていない。

高齢者集団
全体的に、難治性 gMG 患者における安全性は、高齢者（65 歳以上）と若年者（65 歳未満）との間に差は認められなかった（5.1 項参照）。

その他の疾患の患者
他の臨床試験からの安全性データ
PNH、aHUS 及び難治性 gMG 以外の疾患の患者集団において、エクリズマブを投与した 856 例を含む 13 件の臨床試験（完了した試験）から支持的な安全性データを得た。予防接種を実施していない特発性膜性糸球体腎症の患者が髄膜炎菌髄膜炎を発症した。PNH、aHUS 及び難治性 gMG 以外の疾患の患者で報告された副作用は、PNH、aHUS または難治性 gMG 患者で報告された副作用と同様であった（表 1 参照）。これらの臨床試験で特定された副作用はなかった。

副作用が疑われる症例の報告
医薬品承認後に副作用が疑われる症例について報告することは重要である。これらの報告を通して、医薬品のベネフィット/リスクのバランスを継続的にモニタリングできる。医療専門家に対し、副作用が疑われる全症例について、付録 V に記載された国内報告制度を介して報告することが求められる。

4.9　過量投与
過量投与の報告はない。

5　薬理学的特性

5.1　薬力学
薬物治療学的分類：選択的免疫抑制薬、ATC コード：L04AA25

本剤は、ヒト補体タンパク質 C5 に結合し、終末補体の活性を阻害する遺伝子組み換えヒト化モノクローナル $IgG_{2/4K}$ 抗体である。本剤は、ヒト定常領域とヒトフレームワークの軽鎖・重鎖可変領域に導入したマウス相補性決定領域から成る。また、2 本の重鎖（アミノ酸 448 個）と 2 本の軽鎖（アミノ酸 214 個）で構成され、分子量はおよそ 148 kDa である。

本剤は、マウス骨髄腫（NS0 細胞株）発現系より産生し、アフィニティー・イオン交換クロマトグラフィーにより精製する。また、バルク原薬の製造過程において、特定のウイルスの不活化及

び除去の工程もある。

作用機序

本剤の有効成分であるエクリズマブは、補体タンパク質 C5 に高い親和性で特異的に結合する終末補体阻害薬である。したがって、C5a と C5b の開裂を阻害し、終末補体複合体 C5b-9 の生成を阻止する。エクリズマブは微生物のオプソニン化と免疫複合体の除去に不可欠な初期の補体活性化を持続させる。

本剤は、PNH 患者において、制御不能な終末補体活性化による補体介在性の血管内溶血の発症を阻止する。多くの場合、血清中のエクリズマブ濃度が約 35 μg/mL で終末補体介在性の血管内溶血を実質的に完全阻害できる。
PNH では、本剤の長期投与により、補体介在性溶血活性の急速かつ持続的な低減がみられた。

aHUS 患者では、制御不能な終末補体活性化による補体介在性 TMA の発症を阻止する。推奨用量の投与を行った全ての aHUS 患者に急速かつ持続的な終末補体活性の低下が見られ、血清中のエクリズマブ濃度が約 50～100 μg/mL で終末補体活性を実質的に完全阻害できる。
aHUS では、本剤の長期投与により、補体介在性 TMA の急速かつ持続的な減少が得られた。

難治性 gMG 患者では、制御不能な終末補体活性化によって、神経筋接合部（NMJ）で膜侵襲複合体（MAC）依存性の細胞溶解及び C5a 依存性の炎症反応が生じ、神経筋伝達障害に至る。本剤の長期投与により、急速かつ持続的で完全な終末補体活性化の阻害が認められた。

臨床的有効性と安全性

PNH

溶血が認められる PNH 患者での安全性と有効性を、26 週間の無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験で評価した（C04-001）。また、52 週間の単群試験（C04-002）と、長期継続試験（E05-001）を実施し、PNH 患者に本剤を投与した。本剤投与前に、試験に組入れた患者に対して髄膜炎菌ワクチンの接種を実施した。これら全ての試験において、本剤 600 mg を 7±2 日毎に 4 週間、続いて 900 mg を 7±2 日後に、以降は 900 mg を 14±2 日毎に試験期間終了まで投与した。本剤は、25～45 分かけて静脈内輸注した。また、未治療の PNH 患者のナチュラルヒストリーと本剤による治療中の臨床的アウトカムの特徴を明らかにするため、PNH 患者を対象とする観察的、非介入レジストリ（M07-001）が開始された。

試験 C04-001（TRIUMPH）では、試験前の 12 ヵ月間に 4 回以上の輸血歴、フローサイメトリー検査で確認された 10%以上の PNH 細胞、及び血小板数が 10 万/μL 以上という条件を満たす PNH 患者をソリリス群（43 例）とプラセボ群（44 例）に無作為で割り当てた。無作為化前に、全患者に対し初期観察期間を設けて、赤血球輸血の必要性を確認し、血中ヘモグロビン濃度（セットポイント）の測定を行い、各患者のヘモグロビンの安定化と輸血の結果を判断した。ヘモグロビン濃度のセットポイントは、有症状の患者では 9g/dL 以下、無症状の患者では 7g/dL 以下とした。
有効性の主要評価項目は、ヘモグロビン安定化（セットポイントを超えるヘモグロビン濃度の維

持及び 26 週間を通して赤血球輸血を回避した患者）と輸血の必要性とした。疲労と健康に関連する生活の質（QOL）は、副次評価項目とした。溶血は、主に血清 LDH 値の測定により、また、PNH 赤血球の比率は、フローサイメトリーで測定した。ベースラインにおいて抗凝固剤と全身性コルチコステロイドを服用中であった患者は、これら薬剤の服用を継続した。患者の主なベースライン特性は、類似していた（表 2 参照）。

非対照試験 C04-002（SHEPHERD）では、試験前の 24 ヵ月以内に少なくとも 1 回の輸血歴があり、血小板数が 3 万/μL 以上を示した PNH 患者に本剤を 52 週間投与した。63%の患者が抗血栓薬を、40%の患者が全身性コルチコステロイドを併用していた。患者のベースライン特性を表 2 に示す。

表 2　C04-001 試験と C04-002 試験における患者特性

患者特性	C004-001		C004-002
	プラセボ群 N=44	ソリリス群 N=43	ソリリス群 N=97
平均年齢（SD）	38.4(13.4)	42.1(15.5)	41.1(14.4)
男女比-女性（%）	29(65.9)	23(53.5)	49(50.5)
再生不良性貧血または骨髄異形性症候群の既往歴（%）	12(27.3)	8(18.7)	29(29.9)
抗血栓薬の併用（%）	20(45.5)	24(55.8)	59 (61)
ステロイド・免疫抑制剤による治療（%）	16 (36.4)	14 (32.6)	46 (47.4)
投与中止	10	2	1
過去 12 ヵ月以内の濃厚赤血球輸血単位数（中央値（Q1, Q3））	17.0 (13.5, 25.0)	18.0 (12.0, 24.0)	8.0 (4.0, 24.0)
セットポイントでの Hgb 平均値（g/dL）（SD）	7.7 (0.75)	7.8 (0.79)	N/A
治療前の LDH 値（中央値、U/L）	2,234.5	2,032.0	2,051.0
ベースラインでの遊離ヘモグロビン（中央値、mg/dL）	46.2	40.5	34.9

TRIUMPH 試験では、プラセボ群と比較したヘモグロビン安定化の増大及び赤血球輸血の必要性の減少によって示されたように、ソリリス群患者は溶血が有意に減少し（p<0.001）、貧血が改善した（表 3 参照）。こうした効果は、3 通りの治療前赤血球輸血状態（4～14 単位；15～25 単位；>25 単位）の各グループにみられた。3 週間の本剤による治療後に疲労の報告は減少し、健康関連 quality of life（QoL）も改善した。血栓性事象に対する本剤の効果は、被験者数及び治験期間の問題により明らかにすることはできなかった。SHEPHERD 試験では、組入れ患者 97 例中 96 例が治験を完了した（1 例は血栓性事象の発生後に死亡した）。血清 LDH 値によって示された血管内溶血の減少は治療期間中持続し、輸血回避が増加し、赤血球輸血の必要性及び貧血は減少した。表 3 を参照のこと。

表 3　C04-001 試験と C04-002 試験における有効性の結果

	C04-001			C04-002*	
	プラセボ群 N=44	ソリリス群 N=43	P 値	ソリリス群 N=97	P 値
試験終了時にヘモグロビン安定化を達成した患者割合	0	49	<0.001	N/A	
治療期間中の濃厚赤血球輸血（中央値）	10	0	<0.001	0	<0.001
治療期間中の輸血回避（%）	0	51	<0.001	51	<0.001
試験終了時の LDH 値（中央値、U/L）	2,167	239	<0.001	269	<0.001
試験終了時の LDH AUC（中央値、U/L x 日）	411,822	58,587	<0.001	-632,264	<0.001
試験終了時の遊離ヘモグロビン（中央値、mg/dL）	62	5	<0.001	5	<0.001
FACIT-Fatigue（効果量）		1.12	<0.001	1.14	<0.001

*C04-002 試験の結果は、試験前後の比較値である。

C04-001 試験、C04-002 試験、及び他の初期試験からの患者 195 例の内、本剤投与患者を長期継続試験（E05-001）に登録した。全ての登録患者が、10～54 ヵ月の本剤投与全期間中に、血管内溶血発現の低減を維持した。本剤投与前の同期間と比較して、投与期間では血栓性事象の発症が少なかった。しかしながら、これは非対照臨床試験で示された結果であった。

PNH レジストリ（M07-001）を利用し、赤血球輸血歴のない PNH 患者に対する本剤の有効性について評価した。当該患者は、疾患活動性が高く（LDH 値が正常値上限の 1.5 倍以上であることを溶血の増加として定義)、関連する臨床症状のいずれか（：疲労、ヘモグロビン尿、腹痛、息切れ（呼吸困難)、貧血（ヘモグロビン値<100 g/L)、主要血管事象（血栓症含む)、嚥下障害、勃起不全）を有していた。
PNH レジストリでは、本剤による治療患者に溶血及び関連症状の減少が認められた。赤血球輸血歴のない患者に対する本剤による治療開始後 6 ヵ月時点で、LDH 値が有意（p<0.001）に低下した（LDH 中央値 305 U/L、表 4)。さらに、本剤による治療を受けた輸血歴のない患者の 74%が FACIT-Fatigue スコアで、また、84%が EORTC Fatigue スコアでそれぞれ臨床的に意味のある改善（FACIT-Fatigue スコアの 4 ポイント以上の上昇、及び EORTC Fatigue スコアの 10 ポイント以上の低下）を呈した。

表 4　M07-001 試験における輸血歴のない PNH 患者の有効性評価項目の結果（LDH 値及び FACIT-Fatigue）

	M07-001
パラメータ	ソリリス 輸血なし

ベースラインでの LDH 値 （中央値、U/L）	N=43 1447
6 ヵ月時の LDH 値 （中央値、U/L）	N=36 305
ベースラインでの FACIT-Fatigue スコア （中央値）	N=25 32
入手可能な最終評価時点での FACIT-Fatigue スコア （中央値）	N=31 44

FACIT-Fatigue は 0～52 のスコアで測定され、値が高いほど疲労度が低いことを示す。

aHUS

aHUS 患者の治療における本剤の有効性について、4 件のプロスペクティブ対照比較試験での患者 100 例（各 C08-002A/B、C08-003A/B、C10-004 試験では成人・青少年患者を対象、C10-003 試験では小児・青少年患者を対象）及び 1 件のレトロスペクティブ試験（C09-001r）での患者 30 例のデータを用いて評価した。

C08-002A/B 試験は、TMA 発症の臨床的エビデンスがあり、PE/PI にもかかわらず血小板数が 150 x 10^9/L 以下、LDH 値及び血清クレアチニン値が正常値上限を上回る初期の aHUS 患者を組入れた、プロスペクティブ、非盲検、対照比較試験である。C08-003A/B 試験は、TMA の明らかな臨床的エビデンスはないが、aHUS 罹患歴が長く、PE/PI を長期にわたり施行している（本剤初回投与前の少なくとも 8 週間に、2 週間に 1 回以上かつ 1 週間に 3 回未満の PE/PI を施行）患者を組入れた、プロスペクティブ、非盲検、対照比較試験である。両プロスペクティブ試験とも、患者には本剤を 26 週間投与し、大部分の患者を長期非盲検継続試験に登録した。これら全患者の ADMTS-13 値は 5%を上回っていた。

患者には、本剤投与前に髄膜炎菌ワクチンの接種、または、ワクチン接種後 2 週間まで適切な抗生物質による髄膜炎菌感染症の予防療法を行った。全試験での成人及び青少年 aHUS 患者に対する本剤の投与量は、900 mg を 7±2 日毎に 4 週間、続いて 1,200 mg をその 7±2 日後に、以降は治験期間終了まで 1,200 mg を 14±2 日毎とした。本剤は、35 分以上かけて静脈内輸注した。体重 40 kg 未満の小児及び青少年患者の用法及び用量については、薬物動態学的（PK）シミュレーションに基づいて推奨用量と体重に基づく投与スケジュールを基準に決定した（4.2 項参照）。

C08-002A/B 試験での主要評価項目は、ベースラインからの血小板数の推移とし、C08-003A/B 試験では、TMA イベントフリーとした。副次評価項目として、TMA インターベンション率、血液学的正常化、TMA の完全寛解、LDH 値の推移、腎機能及び QoL とした。TMA イベントフリーは、次の検査値及び必要性が、少なくとも 12 週間みられない状態とした：ベースラインから 25%超の血小板数減少、PE/PI、新たな透析。TMA インターベンションは、PE/PI または新たな透析の必要性から判断した。血液学的正常化とは、4 週間以上の期間に 2 回以上の連続した検査で持続的に血小板数と LDH 値の正常化が確認されることとした。TMA の完全寛解は、血液学的正常化として定義し、4 週間以上の期間に 2 回以上の連続した検査において、血清クレアチニン値が 25%

以上の減少とした。
患者のベースライン特性を表 5 に示す。

表 5　C08-002A/B と C08-003A/B 試験における患者背景及び特性

パラメータ	C08-002A/B	C08-003A/B
	ソリリス **N=17**	ソリリス **N=20**
初めて aHUS と診断されてからスクリーニングまでの期間、月数中央値（最小，最大）	10 (0.26, 236)	48 (0.66, 286)
TMA の臨床的発症からスクリーニングまでの期間 月数中央値（最小，最大）	<1 (<1, 4)	9 (1, 45)
TMA 有症状での PE/PI 施行回数 中央値（最小，最大）	17 (2, 37)	62 (20, 230)
エクリズマブ初投与前 7 日間の PE/PI 施行回数、中央値（最小，最大）	6 (0, 7)	2 (1, 3)
ベースラインの血小板数（$x10^9$/L）、　中央値（SD）	109 (32)	228 (78)
ベースラインの LDH 値（U/L）、中央値（SD）	323 (138)	223 (70)
遺伝子変異が認められない患者数（%）	4 (24)	6 (30)

C08-002A/B 試験では、本剤を 26 週間以上投与した。初めの 26 週間の治療終了後、大多数の患者を継続試験に組入れ投与を継続した。当該試験での投与期間中央値は、約 100 週間であった（範囲：2～145 週間）。

ベースラインと比較して、本剤投与後に、終末補体活性の低下と血小板数の増加が見られた。終末補体活性の低下は、投与開始後の患者全例に認められた。C08-002A/B 試験での有効性の要約を表 6 に示す。有効性評価項目の全ての割合は、2 年間の治療を経て改善、または、維持された。TMA の寛解が見られた全患者において完全寛解が維持された。治療を 26 週間以上継続した際に、更に 2 例の患者が LDH 値の正常化（1 例）と血清クレアチニン値の低下（2 例）により示される、TMA 完全寛解を達成し、維持した。本剤投与期間中に、eGFR の測定結果から腎機能の改善と維持が認められた。試験開始時に透析を必要とした患者 5 例中 4 例は、本剤投与期間中に透析を中止することができた。1 例に新規透析が必要となった。患者から健康関連 QoL が向上したとの報告を受けた。

C08-002A/B 試験では、補体調節因子蛋白質をコード化する遺伝子変異の有無にかかわらず、本剤に対する患者の反応は同様であった。

C08-003A/B 試験では、本剤を少なくとも 26 週間投与した。試験初期の 26 週間終了後、大多数の患者を継続試験に組入れ、投与を継続した。当該試験での投与期間中央値は約 114 週間であった

（範囲：26～129 週間）。C08-003A/B 試験の有効性についての結果を表 6 に示す。

C08-003A/B 試験では、補体調節因子蛋白質をコード化する遺伝子変異の有無にかかわらず、本剤に対する患者の反応は同様であった。本剤の投与後、患者全例において終末補体活性の減少を認めた。有効性の評価項目は、2 年間の治療を経て全て改善、または、維持された。TMA の寛解が見られた全患者において完全寛解が維持された。治療を 26 週間以上継続した際に、更に 6 例の患者が、血清クレアチニン値の減少により示される TMA の完全寛解を達成かつ維持した。新たに透析を必要とした患者はいなかった。本剤投与期間中、eGFR 中央値により測定した腎機能に改善がみられた。

表 6　プロスペクティブ aHUS 試験 C08-002A/B 及び C08-003A/B における有効性評価項目の結果

	C08-002A/B 試験 N=17		**C08-003A/B 試験 N=20**	
	26 週目	2 年目 [1]	26 週目	2 年目 [1]
患者全例での血小板数の正常 n(%)　(95%CI) ベースライン異常値の患者数、n/n（%）	14 (82) (57-96) 13/15 (87)	15 (88) (64-99) 13/15 (87)	18 (90) (68-99) 1/3 (33)	18 (90) (68-99) 1/3 (33)
TMA イベントフリー、n(%) (CI:95%)	15 (88) (64-99)	15 (88) (64-99)	16 (80) (56-94)	19 (95) (77-99)
一日あたりの TMA 介入率 エクリズマブ投与開始前中央値（最小，最大） エクリズマブ投与後の中央値（最小，最大） P 値	0.88 (0.04, 1.59) 0 (0, 0.31) P<0.0001	0.88 (0.04, 1.59) 0 (0, 0.31) P<0.0001	0.23 (0.05, 1.09) 0 P<0.0001	0.23 (0.05, 1.09) 0 P<0.0001
1 ステージ以上の慢性腎臓病(CKD)の改善 n (%) (95%CI)	10 (59) (33-82)	12 (71) (44-90)	7 (35) (15-59)	12 (60) (36-81)
eGFR 値（mL/分/1.73m^2）の推移: 中央値（範囲）	20 (-1, 98)	28 (3,82)	5 (-1, 20)	11 (-42, 30)
eGFR 値の改善が 15mL/分/1.73m^2 以上、 n (%) (95%CI)	8 (47) (23-72)	10 (59) (33-82)	1 (5) (0-25)	8 (40) (19-64)
ヘモグロビン値の推移が 20g/L 超、n(%) (95%CI)	11 (65) (38-86)[2]	13 (76) (50-93)	9 (45) (23-68)[3]	13 (65) (41-85)
血液学的正常化 n (%) n (%) (95%CI)	13 (76) (50-93)	15 (88) (64-99)	18 (90) (68-99)	18 (90) (68-99)
TMA の完全寛解 n (%) (95%CI)	11 (65) (38-86)	13 (76) (50-93)	5 (25) (9-49)	11 (55) (32-77)

1. データカットオフ（2012 年 4 月 20 日）
2. C08-002 試験：患者 3 例が、エクリズマブ投与後、赤血球造血刺激因子製剤（ESA）の投与を中止した。
3. C08-03 試験：患者 8 例が赤血球造血刺激因子製剤（ESA）の投与を中止し、うち 3 例がエクリズマブ治療中の中止であった。

aHUS 試験 C10-004 は、血栓性微小血管障害（TMA）の徴候が認められる患者 41 例を組入れて実施した。試験では、長期にわたる透析の必要性が無く、血小板数が正常値下限未満、血清 LDH 値の上昇などの溶血のエビデンス、血清クレアチニン値が正常値上限を超える患者を適格例とした。患者の年齢中央値は 35 歳（範囲：18～80 歳）。本試験に組入れた全患者は、ADAMTS-13 値が 5%超であった。患者の 51%に、補体調節因子による遺伝子変異または自己抗体を認めた。計 35 名の患者が、エクリズマブの投与前に PE/PI 療法を受けていた。本試験に組入れた患者のベースラインでの主な臨床的特性及び疾患に関連した特性を表 7 に示す。

表 7　aHUS 試験 C10-004 における登録患者のベースライン特性

パラメータ	aHUS 試験 **C10-004** N=41
aHUS の診断からスクリーニングまでの月数、中央値（最小，最大）	0.79 (0.03, 311)
TMA の臨床的発症からソリリスの初回投与までの月数、中央値（最小，最大）	0.52 (0.03, 19)
ベースラインでの血小板数（$x10^9$/L），中央値（最小，最大）	125 (16, 322)
ベースラインでの LDH 値（U/L）、中央値（最小，最大）	375 (131, 3318)
ベースラインでの eGFR（mL/分/1.73m^2）、中央値（最小，最大）	10 (6, 53)

本試験では、本剤を 26 週間以上投与した。初めの 26 週間の治療終了後、大多数の患者に対して本剤の投与を継続した。

ベースラインと比較して、終末補体活性の減少と血小板数の増加が、本剤投与後に認められた。また、ベースラインから 26 週目までに、平均血小板数の増加により示される補体介在性 TMA の徴候が減少した。本試験において、平均血小板数（±SD）は、ベースラインでの 119±66 $x10^9$/L から、1 週間後の 200±84 x 10^9/L に増加した。この効果は、26 週間を通して維持された（26 週目の平均血小板数（±SD）：252±70 x 10^9/L）。
eGFR 値で測定される腎機能は、本剤投与期間中に改善がみられた。試験開始時に透析を必要とした患者 24 例中 20 例が、本剤投与期間中に透析を中止することができた。aHUS 試験 C10-004 の有効性の結果を表 8 にまとめる。

表 8　aHUS 試験 C10-004 における有効性評価項目の結果

有効性パラメータ	**aHUS 試験 C10-004** **(N=41)** 26 週目
26 週間目までの血小板数の推移（10^9/L）	111 (-122, 362)
血液学的正常化、n（%） 正常化の平均期間、週（範囲）[1]	36 (88) 46 (10, 74)
TMA の完全寛解、n（%） 完全寛解の平均期間、週（範囲）	23 (56) 42 (6, 74)
TMA イベントフリー、n（%） 95%CI	37 (90) 77; 97
一日あたりの TMA 介入率、中央値（範囲） エクリズマブ投与前 エクリズマブ投与期間中	 0.63 (0, 1.38) 0 (0, 0.58)

[1] データカットオフ（2012 年 9 月 4 日）、本剤の治療期間中央値は 50 週（範囲：13～86 週）

本剤による治療期間の長期化（治療期間中央値 52 週、範囲 15～126 週）に伴い、成人 aHUS 患者における臨床的に意味のある改善を呈した割合が増加した。本剤の治療が 26 週を超えた時点で、さらに 3 例の患者（計 63%の患者）が TMA の完全寛解に達し、4 例（計 98%の患者）には血液学的正常化を認めた。最終評価時点では、41 例中 25 例（61%）が eGFR のベースラインから 15 mL/分/1.73 m^2 以上の改善を達成した。

難治性 gMG

難治性 gMG 患者の治療における本剤の有効性について、2 件のプロスペクティブ対照比較試験（C08-001 及び ECU-MG-301）及び 1 件の非盲検長期継続試験（ECU-MG-302）の患者 139 例のデータを用いて評価した。

ECU-MG-301 試験（REGAIN）は、前治療が無効であり、症状が継続している患者を対象とした、26 週間の二重盲検、無作為化、プラセボ対照、多施設共同第 III 相試験であった。125 例中 118 例（94%）が 26 週間の投与期間を完了し、117 例（94%）が ECU-MG-302 試験（全ての患者に本剤を投与し、長期安全性及び有効性を評価する非盲検、多施設共同、長期継続試験）に継続して組入れられた。

ECU-MG-301 試験では、血清学的検査で抗 AChR 抗体陽性、MGFA（Myasthenia Gravis Foundation of America）臨床分類がクラス II～IV、MG-ADL 総スコアが 6 ポイント以上の全てを満たす gMG 患者を、本剤（62 例）またはプラセボ（63 例）のいずれかに無作為化した。当該試験に組入れられた全ての患者が難治性 gMG 患者であり、以下の事前に規定した基準に合致した。

1）1 年以上にわたる 2 種類以上の免疫抑制剤療法（併用療法または単剤療法）が無効な患者（免疫抑制剤療法にもかかわらず日常生活動作障害が持続している患者）

または
2）1 種類以上の免疫抑制剤療法が無効で、症状コントロールに継続的な血漿交換療法（PE）または IVIg による治療を要する患者（過去 12 ヵ月にわたり、筋力低下の管理のために 3 ヵ月に 1 回以上の定期的な PE または IVIg による治療を要した患者）

患者には、本剤の投与開始前に髄膜炎菌ワクチンを接種するか、併せてワクチン接種後 2 週間が経過するまで適切な抗生物質を予防投与した。ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験では、成人難治性 gMG 患者に対して本剤 900 mg を 7±2 日毎に 4 週間、続いて 1,200 mg を 7±2 日後（Week 5）に、以降は 1,200 mg を 14±2 日毎に試験期間終了まで投与した。本剤は 35 分かけて静脈内輸注した。

ECU-MG-301 試験に組入れられた難治性 gMG 患者のベースライン特性を表 9 に示す。

表 9　ECU-MG-301 試験における患者特性

	ソリリス群 (n=62)	**プラセボ群 (n=63)**
MG 診断年齢（歳） 平均値（最小, 最大）	38.0 (5.9, 70.8)	38.1 (7.7, 78.0)
男女比-女性、n (%)	41 (66.1)	41 (65.1)
MG 罹病期間（年） 平均値（最小, 最大）	9.9 (1.3, 29.7)	9.2 (1.0, 33.8)
ベースラインの MG-ADL 総スコア		
平均値（SD）	10.5 (3.06)	9.9 (2.58)
中央値	10.0	9.0
ベースラインの QMG 総スコア		
平均値（SD）	17.3 (5.10)	16.9 (5.56)
中央値	17.0	16.0
診断以降の免疫抑制剤療法*が 3 種類以上、n (%)	31 (50.0)	34 (54.0)
診断以降の再燃、n (%)	46 (74.2)	52 (82.5)
診断以降の MG クリーゼ、n (%)	13 (21.0)	10 (15.9)
診断以降の換気補助、n (%)	15 (24.2)	14 (22.2)
診断以降の挿管（MGFA 分類クラス V）、n (%)	11 (17.7)	9 (14.3)

*　免疫抑制剤にはコルチコステロイド、アザチオプリン、ミコフェノール酸、メトトレキサート、シクロスポリン、タクロリムス、シクロホスファミドなどが含まれるが、これらに限定されない。

ECU-MG-301 試験の主要評価項目は、Week 26 の Myasthenia Gravis Activities of Daily Living profile（MG-ADL）総スコア（gMG でバリデートされた、患者の自己申告による指標）のベースラインからの変化量とした。125 例を対象とした Worst-Rank ANCOVA を用いた MG-ADL の主要解析では、平均順位はソリリス群で 56.6、プラセボ群で 68.3 であった（p=0.0698）。

主な副次評価項目は、Week 26 の Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity（QMG）総スコア（gMG でバリデートされた、医師評価による指標）のベースラインからの変化量とした。125 例を対象とした Worst-Rank ANCOVA を用いた QMG の主要解析では、平均順位はソリリス群で 54.7、プラセボ群で 70.7 であった（p=0.0129）。

事前に規定した反復測定モデルによる、有効性の主要及び副次評価項目の解析結果を表 10 に示す。

表 10　ECU-MG-301 試験における有効性評価項目（Week 26 のベースラインからの変化量）の結果

有効性評価項目：Week 26 のベースラインからの総スコアの変化量	ソリリス群 (n=62) (SEM)	プラセボ群 (n=63) (SEM)	ソリリス群−プラセボ群 最小二乗平均値の差 (95% CI)	p 値（反復測定モデル）
MG-ADL	-4.2 (0.49)	-2.3 (0.48)	-1.9 (-3.3, -0.6)	0.0058
QMG	-4.6 (0.60)	-1.6 (0.59)	-3.0 (-4.6, -1.3)	0.0006
MGC	-8.1 (0.96)	-4.8 (0.94)	-3.4 (-6.0, -0.7)	0.0134
MG-QoL15	-12.6 (1.52)	-5.4 (1.49)	-7.2 (-11.5, -3.0)	0.0010

SEM = 標準誤差、CI = 信頼区間、MGC = Myasthenia Gravis Composite score、
MG-QoL15 = Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item scale

ECU-MG-301 試験では、MG-ADL 総スコアの臨床的な responder を、3 ポイント以上改善した患者と定義した。Week 26 のレスキュー治療を受けていない臨床的な responder の割合は、ソリリス群で 59.7%、プラセボ群で 39.7%であった（p=0.0229）。
ECU-MG-301 試験では、QMG 総スコアの臨床的な responder を、5 ポイント以上改善した患者と定義した。Week 26 のレスキュー治療を受けていない臨床的な responder の割合は、ソリリス群で 45.2%、プラセボ群で 19%であった（p=0.0018）。

26 週間の投与期間中に臨床的悪化が認められた患者及びレスキュー治療を必要とした患者の概要を表 11 に示す。

表 11　ECU-MG-301 試験における臨床的悪化及びレスキュー治療

		プラセボ群 (N=63)	ソリリス群 (N=62)
臨床的悪化が認められた患者の割合	n (%)	15 (23.8)	6 (9.7)
レスキュー治療を必要とした患者の割合	n (%)	12 (19.0)	6 (9.7)

ECU-MG-301 試験に組入れられた 125 例のうち、117 例が長期継続試験（ECU-MG-302）に組入れられ、長期継続試験では全ての患者が本剤を投与された。ECU-MG-301 試験で本剤を投与された患者は、追加で本剤を投与された 52 週間にわたり、全ての指標（MG-ADL、QMG、MGC 及び MG-QoL15）で本剤の効果が持続した。図 1 に、ECU-MG-301 試験（26 週間）及び ECU-MG-302

試験（52 週間）の MG-ADL（A）及び QMG（B）のベースラインからの変化量を示す。

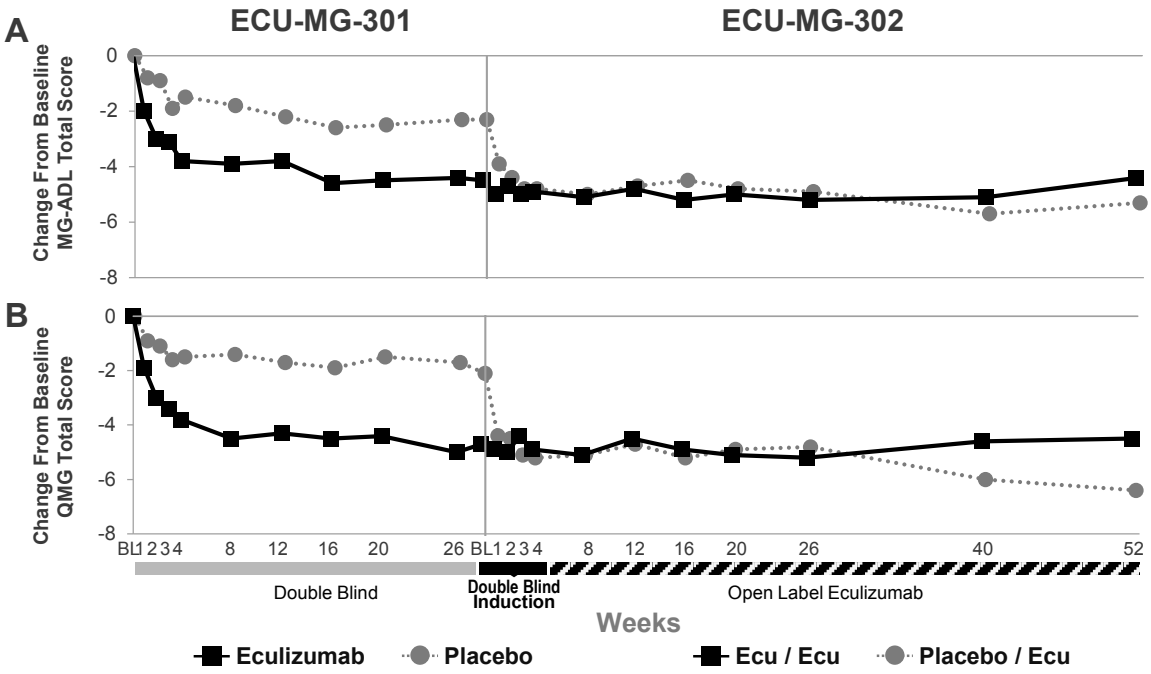


図 1　ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験における MG-ADL（A）及び QMG（B）のベースラインからの平均変化量

臨床試験で本剤を投与された高齢者（65 歳超）の難治性 gMG 患者は 22 例（17.6%）であった。安全性及び有効性に年齢に関連した差は認められなかった。

小児患者

PNH

PNH 試験 M07-005 において、計 7 例の小児患者に本剤を投与した。これら小児例の体重中央値は 57.2 kg（範囲 48.6～69.8 kg）、年齢は 11～17 歳（中央値 15.6 歳）であった。

小児患者に対する用法及び用量に従って本剤による治療を行った例に、血清 LDH 値により測定された血管内溶血の低減がみられた。また、輸血の著明な低減または離脱が認められ、身体機能全般が改善傾向となった。PNH 小児患者での本剤の有効性は、PNH のピボタル試験（C04-001 と C04-002）での成人患者に観察された有効性と一致していた（表 3、表 12）。

表 12　PNH 試験 M07-005：小児患者における有効性評価項目の結果

		p 値	
	平均(SD)	Wilcoxon 順位和検定	対応のある t-検定
ベースラインから 12 週間までの LDH 値の推移（U/L）	-771 (914)	0.0156	0.0336

LDH AUC （U/L x Day）	-60,634 (72,916)	0.0156	0.0350
ベースラインから 12 週間までの血漿遊離ヘモグロビン値の推移（mg/dL）	-10.3 (21.13)	0.2188	0.1232
ベースラインからの赤血球クローンサイズ（PNH タイプ III）の推移　（異常細胞割合）	1.80 (358.1)		
ベースラインから 12 週間までの PedsQL™ 4.0 Generic Core Scale（患者）	10.5 (6.66)	0.1250	0.0256
ベースラインから 12 週間までの PedsQL™ 4.0 Generic Core Scale（保護者）	11.3 (8.5)	0.2500	0.0737
ベースラインから 12 週間までの PedsQL™ 4.0 Multidimensional Fatigue Scale（患者）	0.8 (21.39)	0.6250	0.4687
ベースラインから 12 週間までの PedsQL™ 4.0 Multidimensional Fatigue Scale（保護者）	5.5 (0.71)	0.5000	0.0289

aHUS

aHUS 試験 C09-001r において、計 15 例の小児患者（月齢 2～12 歳）に本剤を投与した。これら小児例の 47%に補体調節因子による遺伝子変異または自己抗体を認めた。aHUS の診断から本剤初投与までの期間の中央値は 14 ヵ月であった（範囲：<1～110 ヵ月）。現存する TMA 症状の発現から本剤初投与までの期間の中央値は 1 ヵ月（範囲：<1～16 ヵ月）であった。本剤の投与期間の中央値は、2 歳未満の患者（n=5）では 16 週間（範囲：4～70 週間）、2 歳以上 12 歳未満の患者（n=10）では 31 週間（範囲：19～63 週間）であった。

これら小児例での本剤の有効性は、aHUS のピボタル試験 C08-002 と C08-003（表 6）での成人患者に観察された有効性と概ね一致していた。本剤投与期間中に新たに透析を必要とした小児患者はいなかった。

表 13　aHUS 試験 C09-001r：小児患者における有効性についての結果

有効性パラメータ	2 歳未満 （N=5）	2 歳以上 12 歳未満 （N=10）	12 歳以上 （N=15）
血小板数の正常化 n (%)	4 (80)	10 (100)	14 (93)
TMA の完全寛解 n (%)	2 (40)	5 (50)	7 (50)
一日当り TMA 介入率、 中央値（範囲） 　エクリズマブ投与開始前 　エクリズマブ投与中	 1 (0, 2) <1 (0, <1)	 <1 (0.07, 1.46) <0 (0, <1)	 <1 (0, 2) 0 (0, <1)
eGFR 値の改善 15 mL/分/1.73 m^2 以上、n (%)	2 (40)	6 (60)	8 (53)

エクリズマブの投与前に、重度 TMA 症状の発現期間が短期であった小児患者に、本剤の投与に

よる、TMA の抑制と腎機能の改善が見られた（表 13）。
同症状の発現期間が長期であった小児患者では、本剤の投与により、TMA の抑制が認められた。しかし、投与前からの不可逆性腎不全のため、腎機能に変化見られなかった（表 14）。

表 14　aHUS 試験 C09-001r：重度 TMA 症状発現期間に準じた小児患者での有効性の結果

	重度の TMA 症状の発現期間	
	2 ヵ月未満 **N=10 (%)**	**2 ヵ月以上** **N=5 (%)**
血小板数の正常化	9 (90)	5 (100)
TMA イベントフリー	8 (80)	3 (60)
TMA の完全寛解	7 (70)	0
eGFR 値の改善 15mL/分/1.73m^2 以上	7 (70)	0*

*1 例が腎移植後に eGFR 値の改善を達成した。

aHUS 試験 C10-003 において総計 22 名の小児・青少年患者（月齢 5～17 歳）に本剤を投与した。

本試験では、血小板数が正常値範囲の下限未満、血清 LDH 値が正常値範囲の上限を超えて上昇するなどの溶血のエビデンス、長期にわたる透析の必要性がない、血清クレアチニン値が年齢の 97 パーセンタイル以上である患者を組入れた。患者の年齢中央値は 6.5 歳（範囲: 5 ヵ月～17 歳）。ADAMTS-13 値は、5%超であった。患者の 50%に、補体調節因子による遺伝子変異または自己抗体を認めた。計 10 名の患者が、エクリズマブの投与前に PE/PI 療法を受けていた。本試験に組入れた患者のベースラインでの主な臨床的特性及び疾患に関連した特性を表 15 に示す。

表 15　aHUS 試験 C10-003 における登録患者のベースライン特性

パラメータ	月齢 1～12 歳未満 （N=18）	全患者 （N=22）
aHUS の診断からスクリーニングまでの月数、 中央値（最小，最大）	0.51 (0.03, 58)	0.56 (0.03,191)
TMA の発症からソリリスの初投与までの月数、中央値（最小，最大）	0.23 (0.03, 4)	0.2 (0.03, 4)
ベースラインでの血小板数（x10^9/L）， 中央値（最小，最大）	110 (19, 146)	91 (19, 146)
ベースラインでの LDH 値（U/L）、 中央値（最小，最大）	1510 (282, 7164)	1244 (282, 7164)
ベースラインでの eGFR 値（mL/分/1.73 m^2）、中央値（最小，最大）	22 (10, 105)	22 (10, 105)

本試験に組入れた全患者に本剤を 26 週間以上投与した。試験初期の 26 週間終了後、大多数の患者は引き続き長期投与へ進むことを選択した。本剤の投与開始後に、終末補体活性の減少が全患者に認められた。ベースラインから 26 週間目までに、平均血小板数の増加で示される補体介在性

TMA 活性の徴候が減少した。平均血小板数（±SD）は、ベースラインでの 88±42 $x10^9$/L から、1 週間目の 281±123 $x10^9$/L に増加した。この効果は、26 週間を通して維持された（26 週間目の平均血小板数（±SD）：293±106 $x10^9$/L）。eGFR 中央値で測定する腎機能は、本剤投与期間中に改善がみられた。ベースライン時に透析を必要とした患者 11 例中 9 例が、本剤の投与間中に透析を中止することができた。本剤への反応は、月齢 5～17 歳の患者全体で同様であった。本試験では、補体調節因子蛋白またはH因子への自己抗体をコード化する遺伝子変異の有無にかかわらず、患者の本剤に対する反応は同様であった。
aHUS 試験 C10-003 における有効性の結果を表 16 に示す。

表 16　プロスペクティブ aHUS 試験 C10-003 における有効性評価項目の結果

有効性パラメータ	月齢 1～12 歳未満 （N=18） 26 週目	全患者 （N=22） 26 週目
血液学的な完全正常化、n（%） 正常化の期間中央値、週（範囲）[1]	14 (78) 35 (13,78)	18 (82) 35 (13,78)
TMA の完全寛解、n（%） 完全寛解の期間中央値、週（範囲）[1]	11 (61) 40 (13, 78)	14 (64) 37 (13, 78)
TMA イベントフリー、n（%） 95%CI	17 (94) NA	21 (96) 77; 99
一日当りの TMA 介入率、中央値（範囲） 　エクリズマブ投与前、期間中央値 　エクリズマブ投与期間中、期間中央値	 NA NA	 0.4 (0, 1.7) 0 (0, 1.01)
eGFR 値の 15 mL/分/1.73 m^2 以上の改善、n (%)	16 (89)	19 (86)
26 週間目の eGFR 値（15 mL/分/1.73 m^2 以上）の推移、中央値	64 (0, 146)	58 (0, 146)
1 ステージ以上の慢性腎臓病(CKD)の改善、n (%)	14/16 (88)	17/20 (85)
PE/PI イベントフリー、n (%) 新たな透析イベントフリー、n (%) 95%CI	16 (89) 18 (100) NA	20 (91) 22 (100) 85; 100

1.　データカットオフ（2012 年 10 月 12 日）、本剤の治療期間中央値は 44 週（範囲：1 回の投与のみ～88 週）

本剤による治療期間の長期化（治療期間中央値 55 週、範囲 1 日～107 週）に伴い、小児及び青少年 aHUS 患者における臨床的に意味のある改善を呈した割合が増加した。本剤の治療が 26 週を超えた時点で、さらに 1 例の患者（計 68%の患者）が TMA の完全寛解に達し、2 例（計 91%の患者）には血液学的正常化を認めた。最終評価時点では、19 例中 22 例（86%）が eGFR のベースラインから 15 mL/分/1.73 m^2 以上の改善を達成した。新たに透析を必要とした患者はいなかった。

難治性 gMG
難治性 gMG の小児患者に対する本剤使用については検討されていない。
欧州医薬品庁により、難治性 gMG の小児患者集団を対象として本剤を投与した試験成績の提出

義務に猶予が与えられた（小児患者に対する本剤の使用に関する情報は 4.2 項参照）。

5.2 薬物動態

薬物動態及び代謝

生体内変化

ヒト抗体は、網内系細胞内でエンドーサイトーシスを受ける。エクリズマブは天然アミノ酸のみを含有し、既知の活性代謝物はない。ヒト抗体は、主に、リソソーム酵素により低分子ペプチドとアミノ酸に異化される。

消失

本剤の肝、腎、肺、消化経路での排泄・消失について、評価を行っていない。正常腎では、抗体は排泄されず、抗体サイズが大きいため濾過されない。

薬物動態パラメータ

PNH 患者 40 例を対象に、1 コンパートメントモデルを用いて、反復投与後の薬物動態パラメータを評価した。平均クリアランスは 0.31±0.12 mL/hr/kg、平均分布容積は 110.3±17.9 mL/kg、平均消失半減期は 11.3±3.4 日であった。これらデータを基に、約 49～56 日で定常状態に到達すると予測する。

PNH 患者での薬力学的反応は、エクリズマブの血清中濃度と直接的に相関しており、大多数の患者において、トラフ値 35 μg/mL 以上を維持することにより、基本的に溶血を完全阻止できる。

更に、同様の方法で、試験 C08-002A/B と C08-003A/B において、推奨の用法及び用量に従い本剤を投与中の aHUS 患者 37 例を対象に薬物動態を解析した。このモデルでは、体重 70 kg の平均的な aHUS 患者のクリアランスは 0.0139 L/hr、分布容積は 5.6L、消失半減期は 297 時間（約 12.4 日）であった。

このモデルを、aHUS 試験 C10-003 において推奨の用法及び用量に従っている aHUS 小児患者 22 例での反復投与の薬物動態データに適用した。本剤のクリアランスと分布容積は、体重により左右されるため、これらの数値を小児患者の体重区分による投薬計画の基礎とした（4.2 項参照）。aHUS 小児患者における本剤のクリアランス値は、体重 70 kg では 10.4 mL/hr、30 kg では 5.3 mL/hr、10 kg では 2.2 mL/hr であった。また、分布容積は、それぞれの体重に対し 5.23 L、2.76 L、1.21 L であった。体重に対応する消失半減期は、349～378 時間（約 14.5～15.8 日）の範囲以内で、体重による変化はほとんど見られなかった。

エクリズマブのクリアランスと半減期は、血漿交換の際においても評価した。血漿交換による介入 1 時間後にエクリズマブ濃度は約 50%に、消失半減期は 1.3 時間に減少した。PE/PI を受ける aHUS 患者に本剤を投与する場合は、本剤の補充投与が推奨される（4.2 項参照）。

推奨の用法及び用量に沿って本剤投与を受けた aHUS 患者全例に、終末補体活性の急速かつ持続

的な低減がみられた。aHUS 患者における本剤の薬力学的反応は、エクリズマブの血清中濃度と直接的な相関があり、トラフ値約 50～100 μg/mL を維持することにより、基本的に溶血が完全阻止できる。

難治性 gMG 患者の薬物動態パラメータは、PNH 患者及び aHUS 患者の薬物動態パラメータと同様であった。
PNH、aHUS 及び難治性 gMG 患者では、遊離 C5 濃度が 0.5 μg/mL 未満の薬力学的反応は、基本的に終末補体活性化の完全阻害に相関していた。

特殊な患者集団
PNH 及び難治性 gMG
性、人種、年齢（高齢者）、腎・肝障害の有無に基づいた特定の PNH 及び難治性 gMG 患者集団において、薬物動態を評価する試験は実施していない。

小児患者集団
試験 M07-005 において、PNH 小児患者 7 例（11～18 歳未満）を組入れて、エクリズマブの薬物動態を評価した。

青少年患者では、体重が薬物動態の有意な共変量因子であり、エクリズマブのクリアランスは 0.0105 L/hr と低値となった。体重 40 kg 未満の小児患者の用量は、aHUS 小児患者に対する用量を基本にした。

aHUS
aHUS 患者における本剤の薬物動態について、腎障害と年齢の範囲を基に検討を行った。これらの aHUS 患者の部分集団において、薬物動態パラメータに顕著な相違は認められなかった。

5.3 非臨床安全性データ

ヒト血清中 C5 に対するエクリズマブの特異性について、2 つの *in vitro* 試験で評価した。

ヒト組織パネルの 38 種類の組織への結合によりエクリズマブのヒト交差反応を評価した。当該試験で検査したヒト組織パネル上の C5 発現は、平滑筋、横紋筋、腎近位尿細管上皮での C5 発現が認められるとする報告と一致する。想定外の組織交差反応は見られなかった。

マウス C5 に対する代替抗体を用いたマウスでの 26 週間毒性試験において、薬剤投与による影響は、いずれの毒性パラメータにもみられなかった。試験中、雄雌マウス共に、溶血活性の効果的な阻害が認められた。

エクリズマブでの動物生殖試験は実施していない。代替抗体を用いたマウスでの生殖毒性試験において、薬剤投与に関連する明らかな効果、または有害事象は観察されていない。器官形成期に母動物が抗体に暴露した際に、高用量の暴露（体重換算をもとに、本剤のヒト推奨最高用量の約

4 倍）があった母動物の出生仔 230 匹中 2 匹に網膜形成異常、1 匹に臍帯ヘルニアが認められた。しかし、抗体暴露による胎仔損失または新生仔死亡はなかった。

エクリズマブの潜在的な遺伝毒性及び発癌性、または受胎能への影響を評価するための動物実験は実施していない。

6　製品特性

6.1　添加物

リン酸一水素ナトリウム
リン酸二水素ナトリウム
塩化ナトリウム
ポリソルベート 80
注射用水

6.2　配合禁忌

本製剤は、6.6 項に記載のある製品以外の医薬品と混合してはならない。

6.3　使用期限

30 ヵ月。

希釈後は直に使用すること。但し、薬剤の化学的及び物理的安定性は、温度 2～8℃ において 24 時間持続する。

6.4　保管上の注意

冷蔵保存すること（2～8℃）
冷凍しないこと
本製品箱に入れ、遮光して保管する
本製品箱中のソリリスバイアルは、**1 回だけ 3 日間まで**冷蔵保存状態から取出すことができる。当該期間終了後は、本製品を冷蔵保存に戻すこと。希釈後の保存については、6.3 項を参照すること。

6.5　容器の性質及び含量

栓（シリコン処理ブチル）及びフリップオフキャップ（ポリプロピレン）付きシール（アルミニウム）を備えたバイアル（タイプ I ガラス）に濃縮液 30 mL。

包装単位：1 バイアル

6.6　廃棄及び使用上の注意

投与前に、ソリリス溶液中に微粒子及び変色がないかを目視にて確認すること。

手順：
適正な定められた手順に従い、特に無菌に留意し、本剤の調整、希釈を行うこと。
滅菌シリンジを使用して全量をバイアルから抜き取る。
推奨用量を輸液バッグに詰め替える。

希釈剤に 9 mg/mL（0.9%）塩化ナトリウム注射液、4.5 mg/mL（0.45%）塩化ナトリウム注射液、または 5%ブドウ糖液を輸液バッグに添加し、最終濃度が 5 mg/mL になるように希釈する。
最終希釈濃度 5 mg/mL のソリリス溶液量は、投与量 300 mg、600 mg、900 mg、1,200 mg に対して、それぞれ 60 mL、120 mL、180 mL、240 mL である。本剤は、無色澄明である。
本剤含有の希釈溶液が入った輸液バッグを静かに反転し、薬剤と希釈液とを十分に混和する。
本剤投与前に、希釈液を外気に曝し、室温にする。

本剤は防腐剤を使用していないため、バイアル中に残存する未使用液は廃棄すること。

未使用剤または廃棄物は、現地の廃棄要件に従って廃棄すること。

7　医薬品市販承認取得者

Alexion Europe SAS
1-15, avenue Edouard Belin
92500 Rueil-Malmaison
FRANCE

8　承認番号

EU/1/07/393/001

9　承認日/ 承認更新日

初承認日　2007 年 6 月 20 日
承認更新日　2012 年 6 月 20 日

10　文書改訂日

日付：14/08/2017
本製剤の詳細な情報は、欧州医薬品庁のインターネットサイトに掲載されている。
http://www.ema.europa.eu/

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use SOLIRIS safely and effectively. See full prescribing information for SOLIRIS.

SOLIRIS® (eculizumab) injection, for intravenous use
Initial U.S. Approval: 2007

WARNING: SERIOUS MENINGOCOCCAL INFECTIONS

See full prescribing information for complete boxed warning

Life-threatening and fatal meningococcal infections have occurred in patients treated with Soliris and may become rapidly life-threatening or fatal if not recognized and treated early (5.1).

- **Comply with the most current Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommendations for meningococcal vaccination in patients with complement deficiencies (5.1).**
- **Immunize patients with meningococcal vaccines at least 2 weeks prior to administering the first dose of Soliris, unless the risks of delaying Soliris therapy outweigh the risks of developing a meningococcal infection. (See *Warnings and Precautions* (5.1) for additional guidance on the management of the risk of meningococcal infection.)**
- **Monitor patients for early signs of meningococcal infections, and evaluate immediately if infection is suspected.**

Soliris is available only through a restricted program under a Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS). Under the Soliris REMS, prescribers must enroll in the program (5.2).

RECENT MAJOR CHANGES

Indications and Usage (1.3)	10/2017
Dosage and Administration (2.3, 2.4)	10/2017

INDICATIONS AND USAGE

Soliris is a complement inhibitor indicated for:

- The treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) to reduce hemolysis (1.1).
- The treatment of patients with atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) to inhibit complement-mediated thrombotic microangiopathy (1.2).

  Limitation of Use
  Soliris is not indicated for the treatment of patients with Shiga toxin E. coli related hemolytic uremic syndrome (STEC-HUS).
- The treatment of adult patients with generalized Myasthenia Gravis (gMG) who are anti-acetylcholine receptor (AchR) antibody positive (1.3).

DOSAGE AND ADMINISTRATION

For intravenous infusion only
PNH Dosage Regimen: (2.1)
aHUS Dosage Regimen: (2.2)
gMG Dosage Regimen (2.3)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 300 mg/30 mL (10 mg/mL) in single-dose vial (3).

CONTRAINDICATIONS

Soliris is contraindicated in:

- Patients with unresolved serious *Neisseria meningitidis* infection (4).
- Patients who are not currently vaccinated against *Neisseria meningitidis*, unless the risks of delaying Soliris treatment outweigh the risks of developing a meningococcal infection (5.1).

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Discontinue Soliris in patients who are being treated for serious meningococcal infections (5.4).
- Use caution when administering Soliris to patients with any other systemic infection (5.2).

ADVERSE REACTIONS

The most frequently reported adverse reactions in the PNH randomized trial (≥10% overall and greater than placebo) are: headache, nasopharyngitis, back pain, and nausea (6.1).

The most frequently reported adverse reactions in aHUS single arm prospective trials (≥20%) are: headache, diarrhea, hypertension, upper respiratory infection, abdominal pain, vomiting, nasopharyngitis, anemia, cough, peripheral edema, nausea, urinary tract infections, pyrexia (6.1).

The most frequently reported adverse reaction in the gMG placebo-controlled clinical trial (≥10%) is: musculoskeletal pain (6.1).

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Alexion Pharmaceuticals, Inc. at 1-844-259-6783 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

Pregnancy: Based on animal data, Soliris may cause fetal harm (8.1).

See 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 10/2017

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*
WARNING: SERIOUS MENINGOCOCCAL INFECTIONS

1 INDICATIONS AND USAGE
1.1 Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)
1.2 Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS)
1.3 Generalized Myasthenia Gravis (gMG)
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Recommended Dosage Regimen – PNH
2.2 Recommended Dosage Regimen – aHUS
2.3 Recommended Dosage Regimen – gMG
2.4 Dose Adjustment in Case of Plasmapheresis, Plasma Exchange, or Fresh Frozen Plasma Infusion
2.5 Preparation and Administration
2.6 Administration
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Serious Meningococcal Infections
5.2 Soliris REMS
5.3 Other Infections
5.4 Monitoring Disease Manifestations after Soliris Discontinuation
5.5 Thrombosis Prevention and Management
5.6 Infusion Reactions
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trial Experience
6.2 Immunogenicity
6.3 Postmarketing Experience

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)
14.2 Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS)
14.3 Generalized Myasthenia Gravis (gMG)
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

***Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.**

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: SERIOUS MENINGOCOCCAL INFECTIONS

Life-threatening and fatal meningococcal infections have occurred in patients treated with Soliris. Meningococcal infection may become rapidly life-threatening or fatal if not recognized and treated early [*see Warnings and Precautions (5.1)*].

- **Comply with the most current Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommendations for meningococcal vaccination in patients with complement deficiencies.**
- **Immunize patients with meningococcal vaccines at least 2 weeks prior to administering the first dose of Soliris, unless the risks of delaying Soliris therapy outweigh the risk of developing a meningococcal infection. [See *Warnings and Precautions (5.1)* for additional guidance on the management of the risk of meningococcal infection].**
- **Monitor patients for early signs of meningococcal infections and evaluate immediately if infection is suspected.**

Soliris is available only through a restricted program under a Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS). Under the Soliris REMS, prescribers must enroll in the program [*see Warnings and Precautions (5.2)*]. Enrollment in the Soliris REMS program and additional information are available by telephone: 1-888-SOLIRIS (1-888-765-4747) or at www.solirisrems.com.

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)

Soliris is indicated for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) to reduce hemolysis.

1.2 Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS)

Soliris is indicated for the treatment of patients with atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) to inhibit complement-mediated thrombotic microangiopathy.

Limitation of Use

Soliris is not indicated for the treatment of patients with Shiga toxin E. coli related hemolytic uremic syndrome (STEC-HUS).

1.3 Generalized Myasthenia Gravis (gMG)

Soliris is indicated for the treatment of adult patients with generalized Myasthenia Gravis (gMG) who are anti-acetylcholine receptor (AchR) antibody positive.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

Healthcare professionals who prescribe Soliris must enroll in the Soliris REMS [*see Warnings and Precautions (5.2)*].

Vaccinate patients according to current ACIP guidelines to reduce the risk of serious infection [*see Warnings and Precautions (5.1) and (5.2)*].

Only administer as an intravenous infusion.

2.1 Recommended Dosage Regimen – PNH

For patients 18 years of age and older, Soliris therapy consists of:

- 600 mg weekly for the first 4 weeks, followed by
- 900 mg for the fifth dose 1 week later, then
- 900 mg every 2 weeks thereafter.

Administer Soliris at the recommended dosage regimen time points, or within two days of these time points *[see Warnings and Precautions (5.4)*].

2.2 Recommended Dosage Regimen – aHUS

For patients 18 years of age and older, Soliris therapy consists of:

- 900 mg weekly for the first 4 weeks, followed by
- 1200 mg for the fifth dose 1 week later, then
- 1200 mg every 2 weeks thereafter.

For patients less than 18 years of age, administer Soliris based upon body weight, according to the following schedule (Table 1):

Table 1: Dosing Recommendations in Patients Less Than 18 Years of Age

Patient Body Weight	Induction	Maintenance
40 kg and over	900 mg weekly x 4 doses	1200 mg at week 5; then 1200 mg every 2 weeks

30 kg to less than 40 kg	600 mg weekly x 2 doses	900 mg at week 3; then 900 mg every 2 weeks
20 kg to less than 30 kg	600 mg weekly x 2 doses	600 mg at week 3; then 600 mg every 2 weeks
10 kg to less than 20 kg	600 mg weekly x 1 dose	300 mg at week 2; then 300 mg every 2 weeks
5 kg to less than 10 kg	300 mg weekly x 1 dose	300 mg at week 2; then 300 mg every 3 weeks

Administer Soliris at the recommended dosage regimen time points, or within two days of these time points.

2.3 Recommended Dosage Regimen – gMG

For patients with generalized Myasthenia Gravis, Soliris therapy consists of:

- 900 mg weekly for the first 4 weeks, followed by
- 1200 mg for the fifth dose 1 week later, then
- 1200 mg every 2 weeks thereafter.

Administer Soliris at the recommended dosage regimen time points, or within two days of these time points.

2.4 Dose Adjustment in Case of Plasmapheresis, Plasma Exchange, or Fresh Frozen Plasma Infusion

For adult and pediatric patients with aHUS and adult patients with gMG, supplemental dosing of Soliris is required in the setting of concomitant plasmapheresis or plasma exchange, or fresh frozen plasma infusion (PE/PI) (Table 2).

Table 2: Supplemental Dose of Soliris after PE/PI

Type of Plasma Intervention	Most Recent Soliris Dose	Supplemental Soliris Dose With Each Plasma Intervention	Timing of Supplemental Soliris Dose
Plasmapheresis or plasma exchange	300 mg	300 mg per each plasmapheresis or plasma exchange session	Within 60 minutes after each plasmapheresis or plasma exchange
	≥600 mg	600 mg per each plasmapheresis or	

		plasma exchange session	
Fresh frozen plasma infusion	≥300 mg	300 mg per infusion of fresh frozen plasma	60 minutes prior to each infusion of fresh frozen plasma

2.5 Preparation

Dilute Soliris to a final admixture concentration of 5 mg/mL using the following steps:

- Withdraw the required amount of Soliris from the vial into a sterile syringe.
- Transfer the recommended dose to an infusion bag.
- Dilute Soliris to a final concentration of 5 mg/mL by adding the appropriate amount (equal volume of diluent to drug volume) of 0.9% Sodium Chloride Injection, USP; 0.45% Sodium Chloride Injection, USP; 5% Dextrose in Water Injection, USP; or Ringer's Injection, USP to the infusion bag.

The final admixed Soliris 5 mg/mL infusion volume is 60 mL for 300 mg doses, 120 mL for 600 mg doses, 180 mL for 900 mg doses or 240 mL for 1200 mg doses (Table 3).

Table 3: Preparation and Reconstitution of Soliris

Soliris Dose	Diluent Volume	Final Volume
300 mg	30 mL	60 mL
600 mg	60 mL	120 mL
900 mg	90 mL	180 mL
1200 mg	120 mL	240 mL

Gently invert the infusion bag containing the diluted Soliris solution to ensure thorough mixing of the product and diluent. Discard any unused portion left in a vial, as the product contains no preservatives.

Prior to administration, the admixture should be allowed to adjust to room temperature [18°-25° C, 64-77° F]. The admixture must not be heated in a microwave or with any heat source other than ambient air temperature.

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit.

2.6 Administration

Do Not Administer As An Intravenous Push or Bolus Injection

Administer the Soliris admixture by intravenous infusion over 35 minutes in adults and 1 to 4 hours in pediatric patients via gravity feed, a syringe-type pump, or an infusion

pump. Admixed solutions of Soliris are stable for 24 h at 2-8° C (36-46° F) and at room temperature.

If an adverse reaction occurs during the administration of Soliris, the infusion may be slowed or stopped at the discretion of the physician. If the infusion is slowed, the total infusion time should not exceed two hours in adults. Monitor the patient for at least one hour following completion of the infusion for signs or symptoms of an infusion reaction.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 300 mg single-dose vials each containing 30 mL of 10 mg/mL sterile, colorless, preservative-free eculizumab solution.

4 CONTRAINDICATIONS

Soliris is contraindicated in:

- Patients with unresolved serious *Neisseria meningitidis* infection
- Patients who are not currently vaccinated against *Neisseria meningitidis*, unless the risks of delaying Soliris treatment outweigh the risks of developing a meningococcal infection [*see Warnings and Precautions (5.1)*].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Serious Meningococcal Infections

Life-threatening and fatal meningococcal infections have occurred in patients treated with Soliris. The use of Soliris increases a patient's susceptibility to serious meningococcal infections (septicemia and/or meningitis).

Vaccinate for meningococcal disease according to the most current Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommendations for patients with complement deficiencies. Revaccinate patients in accordance with ACIP recommendations, considering the duration of Soliris therapy.

Immunize patients without a history of meningococcal vaccination at least 2 weeks prior to receiving the first dose of Soliris. If urgent Soliris therapy is indicated in an unvaccinated patient, administer meningococcal vaccine(s) as soon as possible.

In prospective clinical studies, 75/100 patients with aHUS were treated with Soliris less than 2 weeks after meningococcal vaccination and 64 of these 75 patients received antibiotics for prophylaxis of meningococcal infection until at least 2 weeks after meningococcal vaccination. The benefits and risks of antibiotic prophylaxis for

prevention of meningococcal infections in patients receiving Soliris have not been established.

Vaccination reduces, but does not eliminate, the risk of meningococcal infections. In clinical studies, 2 out of 196 PNH patients developed serious meningococcal infections while receiving treatment with Soliris; both had been vaccinated [*see Adverse Reactions (6.1)*]. In clinical studies among non-PNH patients, meningococcal meningitis occurred in one unvaccinated patient. In addition, 3 out of 130 previously vaccinated patients with aHUS developed meningococcal infections while receiving treatment with Soliris [*see Adverse Reactions (6.1)*].

Closely monitor patients for early signs and symptoms of meningococcal infection and evaluate patients immediately if an infection is suspected. Meningococcal infection may become rapidly life-threatening or fatal if not recognized and treated early. Discontinue Soliris in patients who are undergoing treatment for serious meningococcal infections.

5.2 Soliris REMS

Because of the risk of meningococcal infections, Soliris is available only through a restricted program under a Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS). Under the Soliris REMS, prescribers must enroll in the program.

Prescribers must counsel patients about the risk of meningococcal infection, provide the patients with the REMS educational materials, and ensure patients are vaccinated with meningococcal vaccine(s).

Enrollment in the Soliris REMS program and additional information are available by telephone: 1-888-SOLIRIS (1-888-765-4747) or at www.solirisrems.com.

5.3 Other Infections

Soliris blocks terminal complement activation; therefore patients may have increased susceptibility to infections, especially with encapsulated bacteria. Additionally, Aspergillus infections have occurred in immunocompromised and neutropenic patients. Children treated with Soliris may be at increased risk of developing serious infections due to *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenza* type b (Hib). Administer vaccinations for the prevention of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenza* type b (Hib) infections according to ACIP guidelines. Use caution when administering Soliris to patients with any systemic infection [*see Warnings and Precautions (5.1)*].

5.4 Monitoring Disease Manifestations after Soliris Discontinuation

Treatment Discontinuation for PNH

Monitor patients after discontinuing Soliris for at least 8 weeks to detect hemolysis.

Treatment Discontinuation for aHUS

After discontinuing Soliris, monitor patients with aHUS for signs and symptoms of thrombotic microangiopathy (TMA) complications for at least 12 weeks. In aHUS clinical trials, 18 patients (5 in the prospective studies) discontinued Soliris treatment. TMA complications occurred following a missed dose in 5 patients, and Soliris was reinitiated in 4 of these 5 patients.

Clinical signs and symptoms of TMA include changes in mental status, seizures, angina, dyspnea, or thrombosis. In addition, the following changes in laboratory parameters may identify a TMA complication: occurrence of two, or repeated measurement of any one of the following: a decrease in platelet count by 25% or more compared to baseline or the peak platelet count during Soliris treatment; an increase in serum creatinine by 25% or more compared to baseline or nadir during Soliris treatment; or, an increase in serum LDH by 25% or more over baseline or nadir during Soliris treatment.

If TMA complications occur after Soliris discontinuation, consider reinstitution of Soliris treatment, plasma therapy [plasmapheresis, plasma exchange, or fresh frozen plasma infusion (PE/PI)], or appropriate organ-specific supportive measures.

5.5 Thrombosis Prevention and Management

The effect of withdrawal of anticoagulant therapy during Soliris treatment has not been established. Therefore, treatment with Soliris should not alter anticoagulant management.

5.6 Infusion Reactions

Administration of Soliris may result in infusion reactions, including anaphylaxis or other hypersensitivity reactions. In clinical trials, no patients experienced an infusion reaction which required discontinuation of Soliris. Interrupt Soliris infusion and institute appropriate supportive measures if signs of cardiovascular instability or respiratory compromise occur.

6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are discussed in greater detail in other sections of the labeling:

- Serious Meningococcal Infections [*see Warnings and Precautions (5.1)*]
- Other Infections [*see Warnings and Precautions (5.3)*]
- Monitoring Disease Manifestations After Soliris Discontinuation [*see Warnings and Precautions (5.4)*]
- Thrombosis Prevention and Management [*see Warnings and Precautions (5.5)*]
- Infusion Reactions [*see Warnings and Precautions (5.6)*]

6.1 Clinical Trial Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Meningococcal infections are the most important adverse reactions experienced by patients receiving Soliris. In PNH clinical studies, two patients experienced meningococcal sepsis. Both patients had previously received a meningococcal vaccine. In clinical studies among patients without PNH, meningococcal meningitis occurred in one unvaccinated patient. Meningococcal sepsis occurred in one previously vaccinated patient enrolled in the retrospective aHUS study during the post-study follow-up period [*see Warnings and Precautions (5.1)*].

PNH

The data described below reflect exposure to Soliris in 196 adult patients with PNH, age 18-85, of whom 55% were female. All had signs or symptoms of intravascular hemolysis. Soliris was studied in a placebo-controlled clinical study (PNH Study 1, in which 43 patients received Soliris and 44, placebo); a single arm clinical study (PNH Study 2); and a long term extension study (E05-001). 182 patients were exposed for greater than one year. All patients received the recommended Soliris dose regimen.

Table 4 summarizes the adverse reactions that occurred at a numerically higher rate in the Soliris group than the placebo group and at a rate of 5% or more among patients treated with Soliris.

Table 4: Adverse Reactions Reported in 5% or More of Soliris Treated Patients with PNH and Greater than Placebo in the Controlled Clinical Study

Reaction	Soliris N = 43 N (%)	Placebo N = 44 N (%)
Headache	19 (44)	12 (27)
Nasopharyngitis	10 (23)	8 (18)
Back pain	8 (19)	4 (9)
Nausea	7 (16)	5 (11)
Fatigue	5 (12)	1 (2)
Cough	5 (12)	4 (9)
Herpes simplex infections	3 (7)	0
Sinusitis	3 (7)	0
Respiratory tract infection	3 (7)	1 (2)
Constipation	3 (7)	2 (5)
Myalgia	3 (7)	1 (2)
Pain in extremity	3 (7)	1 (2)
Influenza-like illness	2 (5)	1 (2)

In the placebo-controlled clinical study, serious adverse reactions occurred among 4 (9%) patients receiving Soliris and 9 (21%) patients receiving placebo. The serious reactions included infections and progression of PNH. No deaths occurred in the study and no patients receiving Soliris experienced a thrombotic event; one thrombotic event occurred in a patient receiving placebo.

Among 193 patients with PNH treated with Soliris in the single arm, clinical study or the follow-up study, the adverse reactions were similar to those reported in the placebo-controlled clinical study. Serious adverse reactions occurred among 16% of the patients in these studies. The most common serious adverse reactions were: viral infection (2%), headache (2%), anemia (2%), and pyrexia (2%).

aHUS

The safety of Soliris therapy in patients with aHUS was evaluated in four prospective, single-arm studies, three in adult and adolescent patients (Studies C08-002A/B, C08-003A/B, and C10-004), one in pediatric and adolescent patients (Study C10-003), and one retrospective study (Study C09-001r).

The data described below were derived from 78 adult and adolescent patients with Studies C08-002A/B, C08-003A/B and C10-004All patients received the recommended dosage of Soliris. Median exposure was 67 weeks (range: 2-145 weeks). Table 5 summarizes all adverse events reported in at least 10% of patients in Studies C08-002A/B, C08-003A/B and C10-004 combined.

Table 5: Per Patient Incidence of Adverse Events in 10% or More Adult and Adolescent Patients Enrolled in Studies C08-002A/B, C08-003A/B and C10-004Separately and in Total

	Number (%) of Patients			
	C08-002A/B (n=17)	**C08-003A/B (n=20)**	**C10-004 (n=41)**	**Total (n=78)**
Vascular Disorders				
Hypertension[a]	10 (59)	9 (45)	7 (17)	26 (33)
Hypotension	2 (12)	4 (20)	7 (17)	13 (17)
Infections and Infestations				
Bronchitis	3 (18)	2 (10)	4 (10)	9 (12)
Nasopharyngitis	3 (18)	11 (55)	7 (17)	21 (27)
Gastroenteritis	3 (18)	4 (20)	2 (5)	9 (12)
Upper respiratory tract infection	5 (29)	8 (40)	2 (5)	15 (19)
Urinary tract infection	6 (35.3)	3 (15)	8 (20)	17 (22)
Gastrointestinal Disorders				
Diarrhea	8 (47)	8 (40)	12 (32)	29 (37)
Vomiting	8 (47)	9 (45)	6 (15)	23 (30)
Nausea	5 (29)	8 (40)	5 (12)	18 (23)
Abdominal pain	3 (18)	6 (30)	6 (15)	15 (19)
Nervous System Disorders				
Headache	7 (41)	10 (50)	15 (37)	32 (41)
Blood and Lymphatic System Disorders				
Anemia	6 (35)	7 (35)	7 (17)	20 (26)
Leukopenia	4 (24)	3 (15)	5 (12)	12 (15)
Psychiatric Disorders				

	Number (%) of Patients			
	C08-002A/B (n=17)	**C08-003A/B (n=20)**	**C10-004 (n=41)**	**Total (n=78)**
Insomnia	4 (24)	2 (10)	5 (12)	11 (14)
Renal and Urinary Disorders				
Renal Impairment	5 (29)	3 (15)	6 (15)	14 (18)
Proteinuria	2 (12)	1 (5)	5 (12)	8 (10)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders				
Cough	4 (24)	6 (30)	8 (20)	18 (23)
General Disorders and Administration Site Conditions				
Fatigue	3 (18)	4 (20)	3 (7)	10 (13)
Peripheral edema	5 (29)	4 (20)	9 (22)	18 (23)
Pyrexia	4 (24)	5 (25)	7 (17)	16 (21)
Asthenia	3 (18)	4 (20)	6 (15)	13 (17)
Eye Disorder	5 (29)	2 (10)	8 (20)	15 (19)
Metabolism and Nutrition Disorders				
Hypokalemia	3 (18)	2 (10)	4 (10)	9 (12)
Neoplasms benign, malignant, and unspecified (including cysts and polyps)	1 (6)	6 (30)	1 (20)	8 (10)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders				
Rash	2 (12)	3 (15)	6 (15)	11 (14)
Pruritus	1 (6)	3 (15)	4 (10)	8 (10)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders				
Arthralgia	1 (6)	2 (10)	7 (17)	10 (13)
Back pain	3 (18)	3 (15)	2 (5)	8 (10)

[a.] includes the preferred terms hypertension, accelerated hypertension, and malignant hypertension.

In Studies C08-002A/B, C08-003A/B and C10-004 combined, 60% (47/78) of patients experienced a serious adverse event (SAE). The most commonly reported SAEs were infections (24%), hypertension (5%), chronic renal failure (5%), and renal impairment (5%). Five patients discontinued Soliris due to adverse events; three due to worsening

renal function, one due to new diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus, and one due to meningococcal meningitis.

Study C10-003 included 22 pediatric and adolescent patients, of which 18 patients were less than 12 years of age. All patients received the recommended dosage of Soliris. Median exposure was 44 weeks (range: 1 dose-87 weeks).

Table 6 summarizes all adverse events reported in at least 10% of patients enrolled in Study C10-003.

Table 6: Per Patient Incidence of Adverse Reactions in 10% or More Patients Enrolled in StudyC10-003

	1 month to <12 yrs (n=18)	**Total (n=22)**
Eye Disorders	3 (17)	3 (14)
Gastrointestinal Disorders		
Abdominal pain	6 (33)	7 (32)
Diarrhea	5 (28)	7 (32)
Vomiting	4 (22)	6 (27)
Dyspepsia	0	3 (14)
General Disorders and Administration Site Conditions		
Pyrexia	9 (50)	11 (50)
Infections and Infestations		
Upper respiratory tract infection	5 (28)	7 (32)
Nasopharyngitis	3 (17)	6 (27)
Rhinitis	4 (22)	4 (18)
Urinary Tract infection	3 (17)	4 (18)
Catheter site infection	3 (17)	3 (14)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders		
Muscle spasms	2 (11)	3 (14)
Nervous System Disorders		
Headache	3 (17)	4 (18)
Renal and Urinary Disorders	3 (17)	4 (18)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders		
Cough	7 (39)	8 (36)
Oropharyngeal pain	1 (6)	3 (14)

	1 month to <12 yrs (n=18)	Total (n=22)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders		
Rash	4 (22)	4 (18)
Vascular Disorders		
Hypertension	4 (22)	4 (18)

In Study C10-003, 59% (13/22) of patients experienced a serious adverse event (SAE). The most commonly reported SAEs were hypertension (9%), viral gastroenteritis (9%), pyrexia (9%), and upper respiratory infection (9%). One patient discontinued Soliris due to an adverse event (severe agitation).

Analysis of retrospectively collected adverse event data from pediatric and adult patients enrolled in Study C09-001r (N=30) revealed a safety profile that was similar to that which was observed in the two prospective studies. Study C09-001rincluded 19 pediatric patients less than 18 years of age. Overall, the safety of Soliris in pediatric patients with aHUS enrolled in Study C09-001r appeared similar to that observed in adult patients. The most common (≥15%) adverse events occurring in pediatric patients are presented in Table 7.

Table 7: Adverse Reactions Occurring in at Least 15% of Patients Less than 18 Years of Age Enrolled in Study C09-001r

	Number (%) of Patients			
	< 2 yrs (n=5)	2 to < 12 yrs (n=10)	12 to <18 yrs (n=4)	Total (n=19)
General Disorders and Administration Site Conditions				
Pyrexia	4 (80)	4 (40)	1 (25)	9 (47)
Gastrointestinal Disorders				
Diarrhea	1 (20)	4 (40)	1 (25)	6 (32)
Vomiting	2 (40)	1 (10)	1 (25)	4 (21)
Infections and Infestations				
Upper respiratory tract infection[a]	2 (40)	3 (30)	1 (25)	6 (32)

	Number (%) of Patients			
	< 2 yrs (n=5)	2 to < 12 yrs (n=10)	12 to <18 yrs (n=4)	Total (n=19)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders				
Cough	3 (60)	2 (20)	0 (0)	5 (26)
Nasal congestion	2 (40)	2 (20)	0 (0)	4 (21)
Cardiac Disorders				
Tachycardia	2 (40)	2 (20)	0 (0)	4 (21)

[a.] includes the preferred terms upper respiratory tract infection and nasopharyngitis.

Generalized Myasthenia Gravis (gMG)

In a 26-week placebo-controlled trial evaluating the effect of Soliris for the treatment of gMG (gMG Study 1), 62 patients received Soliris at the recommended dosage regimen and 63 patients received placebo. Patients were 19 to 79 years of age, and 66% were female. Table 8 displays the most common adverse reactions from gMG Study 1 that occurred in ≥5% of Soliris-treated patients and at a greater frequency than placebo.

Table 8: Adverse Reactions Reported in 5% or More of Soliris-Treated Patients in gMG Study 1 and at a Greater Frequency than in Placebo-Treated Patients

Adverse Reaction	Soliris (N=62) n (%)	Placebo (N=63) n (%)
Gastrointestinal Disorders		
Abdominal pain	5 (8)	3 (5)
General Disorders and Administration Site Conditions		
Peripheral edema	5 (8)	3 (5)
Pyrexia	4 (7)	2 (3)
Infections and Infestations		
Herpes simplex virus infections	5 (8)	1 (2)

Adverse Reaction	Soliris (N=62) n (%)	Placebo (N=63) n (%)
Injury, Poisoning, and Procedural Complications		
Contusion	5(8)	2(3)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders		
Musculoskeletal pain	9 (15)	5 (8)

The most common adverse reactions (≥10%) that occurred in Soliris-treated patients in the long-term extension to gMG Study 1, Study ECU-MG-302, that are not included in Table 8 were headache (26%), nasopharyngitis (24%), diarrhea (15%), arthralgia (12%), upper respiratory tract infection (11%), and nausea (10%).

6.2 Immunogenicity

As with all proteins, there is a potential for immunogenicity. The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to eculizumab in the studies described below with the incidence of antibodies in other studies or to other products may be misleading.

The immunogenicity of Soliris has been evaluated using two different immunoassays for the detection of anti-eculizumab antibodies: a direct enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using the Fab fragment of eculizumab as target was used for the PNH indication; and an electro-chemiluminescence (ECL) bridging assay using the eculizumab whole molecule as target was used for the aHUS indication, as well as for additional patients with PNH. In the PNH population, antibodies to Soliris were detected in 3/196 (2%) patients using the ELISA assay and in 5/161 (3%) patients using the ECL assay. In the aHUS population, antibodies to Soliris were detected in 3/100 (3%) patients using the ECL assay. An ECL based neutralizing assay with a low sensitivity of 2 mcg/mL was performed to detect neutralizing antibodies for the 3 patients with aHUS and the 5

patients with PNH with positive samples using the ECL assay. Two of 161 patients with PNH (1.2%) and 1 of 100 patients with aHUS (1%) had low positive values for neutralizing antibodies. None of 62 patients with gMG had antibodies to Soliris detected immediately following the 26-week active treatment.

No apparent correlation of antibody development to clinical response was observed.

6.3 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of Soliris. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to Soliris exposure.

Cases of serious or fatal meningococcal infections have been reported.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Exposure Registry

Alexion's PNH and aHUS disease registries collect pregnancy outcomes in women exposed to Soliris during pregnancy. To enroll or to obtain information, contact www.pnhregistry.com or www.ahusregistry.com, or call (215)-616-3558. In cases where gMG patients become pregnant, call (215)-616-3558.

Risk Summary

There are no available data on Soliris use in pregnant women to inform a drug-associated risk of major birth defects and miscarriage. Soliris, a recombinant IgG molecule (humanized anti-C5 antibody), is expected to cross the placenta. Animal studies using a mouse analogue of the Soliris molecule (murine anti-C5 antibody) showed increased rates of developmental abnormalities and an increased rate of dead and moribund offspring at doses 2-8 times the human dose. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

Adverse outcomes in pregnancy occur regardless of the health of the mother or the use of medications. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Data

Animal Data

Animal reproduction studies were conducted in mice using doses of a murine anti-C5 antibody that approximated 2-4 times (low dose) and 4-8 times (high dose) the recommended human Soliris dose, based on a body weight comparison. When animal exposure to the antibody occurred in the time period from before mating until early gestation, no decrease in fertility or reproductive performance was observed. When maternal exposure to the antibody occurred during organogenesis, two cases of retinal dysplasia and one case of umbilical hernia were observed among 230 offspring born to mothers exposed to the higher antibody dose; however, the exposure did not increase fetal loss or neonatal death. When maternal exposure to the antibody occurred in the time period from implantation through weaning, a higher number of male offspring became moribund or died (1/25 controls, 2/25 low dose group, 5/25 high dose group). Surviving offspring had normal development and reproductive function.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of eculizumab in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. IgG is excreted in human milk, so it is expected that eculizumab will be present in human milk. However, published data suggest that antibodies in human milk do not enter the neonatal and infant circulation in substantial amounts. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for Soliris and any potential adverse effects on the breastfed child from Soliris or from the underlying maternal condition.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of Soliris for the treatment of PNH in pediatric patients have not been established.

The safety and effectiveness of Soliris for the treatment of aHUS have been established in pediatric patients. Use of Soliris in pediatric patients for this indication is supported by evidence from four adequate and well-controlled clinical studies assessing the safety and effectiveness of Soliris for the treatment of aHUS. The studies included a total of 47 pediatric patients (ages 2 months to 17 years). The safety and effectiveness of Soliris for the treatment of aHUS appear similar in pediatric and adult patients [*see Adverse Reactions (6.1), and Clinical Studies (14.2)*].

The safety and effectiveness of Soliris for the treatment of generalized Myasthenia Gravis in pediatric patients have not been established.

Administer vaccinations for the prevention of infection due to *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenza* type b (Hib) according to ACIP guidelines [*see Warnings and Precautions (5.1, 5.2, 5.3)*].

8.5 Geriatric Use

Forty-five patients 65 years of age or older (15 with PNH, 4 with aHUS, and 26 with gMG) were treated with Soliris in clinical trials in the approved indications. Although there were no apparent age-related differences observed in these studies, the number of patients aged 65 and over is not sufficient to determine whether they respond differently from younger patients.

11 DESCRIPTION

Soliris, a complement inhibitor, is a formulation of eculizumab which is a recombinant humanized monoclonal IgG2/4$_\kappa$ antibody produced by murine myeloma cell culture and purified by standard bioprocess technology. Eculizumab contains human constant regions from human IgG2 sequences and human IgG4 sequences and murine complementarity-determining regions grafted onto the human framework light- and heavy-chain variable regions. Eculizumab is composed of two 448 amino acid heavy chains and two 214 amino acid light chains and has a molecular weight of approximately 148 kDa.

Soliris is a sterile, clear, colorless, preservative-free 10 mg/mL solution for intravenous infusion and is supplied in 30-mL single-dose vials. The product is formulated at pH 7 and each vial contains 300 mg of eculizumab, 13.8 mg sodium phosphate monobasic, 53.4 mg sodium phosphate dibasic, 263.1 mg sodium chloride, 6.6 mg polysorbate 80 (vegetable origin) and Water for Injection, USP.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Eculizumab, the active ingredient in Soliris, is a monoclonal antibody that specifically binds to the complement protein C5 with high affinity, thereby inhibiting its cleavage to C5a and C5b and preventing the generation of the terminal complement complex C5b-9.

Soliris inhibits terminal complement-mediated intravascular hemolysis in PNH patients and complement-mediated thrombotic microangiopathy (TMA) in patients with aHUS.

The precise mechanism by which eculizumab exerts its therapeutic effect in gMG patients is unknown, but is presumed to involve reduction of terminal complement complex C5b-9 deposition at the neuromuscular junction.

12.2 Pharmacodynamics

In the placebo-controlled clinical study (PNH Study 1), Soliris when administered as recommended reduced serum LDH levels from 2200 ± 1034 U/L (mean ± SD) at baseline to 700 ± 388 U/L by week one and maintained the effect through the end of the study at week 26 (327 ± 433 U/L) in patients with PNH. In the single arm clinical study (PNH Study 2), the effect was maintained through week 52 [*see Clinical Studies (14)*].

In patients with PNH, aHUS, and gMG, free C5 concentrations of < 0.5 mcg/mL was correlated with complete blockade of terminal complement activity.

12.3 Pharmacokinetics

Following intravenous maintenance doses of 900 mg once every 2 weeks in patients with PNH, the week 26 observed mean ± SD serum eculizumab maximum concentration (C_{max}) was 194 ± 76 mcg/mL and the trough concentration (C_{trough}) was 97 ± 60 mcg/mL. Following intravenous maintenance doses of 1200 mg once every 2 weeks in patients with aHUS, the week 26 observed mean ± SD C_{trough} was 242 ± 101 mcg/mL. Following intravenous maintenance doses of 1200 mg once every 2 weeks in patients with gMG, the week 26 observed mean ± SD C_{max} was 783 ± 288 mcg/mL and the C_{trough} was 341 ± 172 mcg/mL.

Steady state was achieved 4 weeks after starting eculizumab treatment, with accumulation ratio of approximately 2-fold in all studied indications. Population pharmacokinetic analyses showed that eculizumab pharmacokinetics were dose-linear and time-independent over the 600 mg to 1200 mg dose range, with inter-individual variability of 21% to 38%.

Distribution

The eculizumab volume of distribution for a typical 70 kg patient was 5 L to 8 L.

Elimination

The half-life of eculizumab was approximately 270 h to 375 h.

Plasma exchange or infusion increased the clearance of eculizumab by approximately 250-fold and reduced the half-life to 1.26 h. Supplemental dosing is recommended when Soliris is administered to patients receiving plasma exchange or infusion [*see Dosage and Administration (2. 4)*].

Specific Populations

Age, Sex, and Race:

The pharmacokinetics of eculizumab were not affected by age (2 months to 85 years), sex, or race.

Renal Impairment:

Renal function did not affect the pharmacokinetics of eculizumab in PNH (creatinine clearance of 8 mL/min to 396 mL/min calculated using Cockcroft-Gault formula), aHUS (estimated glomerular filtration rate [eGFR] of 5 mL/min/1.73 m^2 to105 mL/min/1.73 m^2 using the Modification of Diet in Renal Disease [MDRD] formula), or gMG patients (eGFR of 44 mL/min/1.73 m^2 to 168 mL/min/1.73 m^2 using MDRD formula).

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Long-term animal carcinogenicity studies of eculizumab have not been conducted.

Genotoxicity studies have not been conducted with eculizumab.

Effects of eculizumab upon fertility have not been studied in animals. Intravenous injections of male and female mice with a murine anti-C5 antibody at up to 4-8 times the equivalent of the clinical dose of Soliris had no adverse effects on mating or fertility.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)

The safety and efficacy of Soliris in PNH patients with hemolysis were assessed in a randomized, double-blind, placebo-controlled 26 week study (PNH Study 1, NCT00122330); PNH patients were also treated with Soliris in a single arm 52 week study (PNH Study 2, NCT00122304) and in a long-term extension study (E05-001, NCT00122317). Patients received meningococcal vaccination prior to receipt of Soliris. In all studies, the dose of Soliris was 600 mg study drug every 7 ± 2 days for 4 weeks, followed by 900 mg 7 ± 2 days later, then 900 mg every 14 ± 2 days for the study duration. Soliris was administered as an intravenous infusion over 25 - 45 minutes.

PNH Study 1:

PNH patients with at least four transfusions in the prior 12 months, flow cytometric confirmation of at least 10% PNH cells and platelet counts of at least 100,000/microliter were randomized to either Soliris (n = 43) or placebo (n = 44). Prior to randomization, all patients underwent an initial observation period to confirm the need for RBC transfusion

and to identify the hemoglobin concentration (the "set-point") which would define each patient's hemoglobin stabilization and transfusion outcomes. The hemoglobin set-point was less than or equal to 9 g/dL in patients with symptoms and was less than or equal to 7 g/dL in patients without symptoms. Endpoints related to hemolysis included the numbers of patients achieving hemoglobin stabilization, the number of RBC units transfused, fatigue, and health-related quality of life. To achieve a designation of hemoglobin stabilization, a patient had to maintain a hemoglobin concentration above the hemoglobin set-point and avoid any RBC transfusion for the entire 26 week period. Hemolysis was monitored mainly by the measurement of serum LDH levels, and the proportion of PNH RBCs was monitored by flow cytometry. Patients receiving anticoagulants and systemic corticosteroids at baseline continued these medications.

Major baseline characteristics were balanced (see Table 9).

Table 9: PNH Study1 Patient Baseline Characteristics

Parameter	Study 1	
	Placebo N = 44	Soliris N = 43
Mean age (SD)	38 (13)	42 (16)
Gender - female (%)	29 (66)	23 (54)
History of aplastic anemia or myelodysplastic syndrome (%)	12 (27)	8 (19)
Patients with history of thrombosis (events)	8 (11)	9 (16)
Concomitant anticoagulants (%)	20 (46)	24 (56)
Concomitant steroids/immunosuppressant treatments (%)	16 (36)	14 (33)
Packed RBC units transfused per patient in previous 12 months (median (Q1,Q3))	17 (14, 25)	18 (12, 24)
Mean Hgb level (g/dL) at setpoint (SD)	8 (1)	8 (1)
Pre-treatment LDH levels (median, U/L)	2,234	2,032
Free hemoglobin at baseline (median, mg/dL)	46	41

Patients treated with Soliris had significantly reduced ($p < 0.001$) hemolysis resulting in improvements in anemia as indicated by increased hemoglobin stabilization and reduced need for RBC transfusions compared to placebo treated patients (see Table 10). These

effects were seen among patients within each of the three pre-study RBC transfusion strata (4 - 14 units; 15 - 25 units; > 25 units). After 3 weeks of Soliris treatment, patients reported less fatigue and improved health-related quality of life. Because of the study sample size and duration, the effects of Soliris on thrombotic events could not be determined.

Table 10: PNH Study 1Results

	Placebo N = 44	Soliris N = 43
Percentage of patients with stabilized hemoglobin levels	0	49
Packed RBC units transfused per patient (median)	10	0
(range)	(2 - 21)	(0 - 16)
Transfusion avoidance (%)	0	51
LDH levels at end of study (median, U/L)	2,167	239
Free hemoglobin at end of study (median, mg/dL)	62	5

PNH Study 2 and Extension Study :

PNH patients with at least one transfusion in the prior 24 months and at least 30,000 platelets/microliter received Soliris over a 52-week period. Concomitant medications included anti-thrombotic agents in 63% of the patients and systemic corticosteroids in 40% of the patients. Overall, 96 of the 97 enrolled patients completed the study (one patient died following a thrombotic event). A reduction in intravascular hemolysis as measured by serum LDH levels was sustained for the treatment period and resulted in a reduced need for RBC transfusion and less fatigue. 187 Soliris-treated PNH patients were enrolled in a long term extension study. All patients sustained a reduction in intravascular hemolysis over a total Soliris exposure time ranging from 10 to 54 months. There were fewer thrombotic events with Soliris treatment than during the same period of time prior to treatment. However, the majority of patients received concomitant anticoagulants; the effects of anticoagulant withdrawal during Soliris therapy was not studied [*see Warnings and Precautions (5.4)*].

14.2 Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS)

Five single-arm studies [four prospective: C08-002A/B (NCT00844545 and NCT00844844), C08-003A/B (NCT00838513 and NCT00844428), C10-003 (NCT01193348), and C10-004 (NCT01194973); and one retrospective: C09-001r (NCT01770951)] evaluated the safety and efficacy of Soliris for the treatment of aHUS. Patients with aHUS received meningococcal vaccination prior to receipt of Soliris or received prophylactic treatment with antibiotics until 2 weeks after vaccination. In all studies, the dose of Soliris in adult and adolescent patients was 900 mg every 7 ± 2 days for 4 weeks, followed by 1200 mg 7 ± 2 days later, then 1200 mg every 14 ± 2 days thereafter. The dosage regimen for pediatric patients weighing less than 40 kg enrolled in Study C09-001r and Study C10-003 was based on body weight [*see Dosage and Administration (2.2)*]. Efficacy evaluations were based on thrombotic microangiopathy (TMA) endpoints.

Endpoints related to TMA included the following:

- platelet count change from baseline
- hematologic normalization *(maintenance of normal platelet counts and LDH levels for at least four weeks)*
- complete TMA response *(hematologic normalization plus at least a 25% reduction in serum creatinine for a minimum of four weeks)*
- TMA-event free status *(absence for at least 12 weeks of a decrease in platelet count of >25% from baseline, plasma exchange or plasma infusion, and new dialysis requirement)*
- Daily TMA intervention rate *(defined as the number of plasma exchange or plasma infusion interventions and the number of new dialyses required per patient per day).*

aHUS Resistant to PE/PI (Study C08-002A/B)

Study C08-002A/B enrolled patients who displayed signs of thrombotic microangiopathy (TMA) despite receiving at least four PE/PI treatments the week prior to screening. One patient had no PE/PI the week prior to screening because of PE/PI intolerance. In order to qualify for enrollment, patients were required to have a platelet count $\leq 150 \times 10^9$/L, evidence of hemolysis such as an elevation in serum LDH, and serum creatinine above the upper limits of normal, without the need for chronic dialysis. The median patient age was 28 (range: 17 to 68 years). Patients enrolled in Study C08-002A/B were required to have ADAMTS13 activity level above 5%; observed range of values in the trial were 70%-121%. Seventy-six percent of patients had an identified complement regulatory factor mutation or auto-antibody. Table 11 summarizes the key baseline clinical and disease-related characteristics of patients enrolled in Study C08-002A/B.

Table 11: Baseline Characteristics of Patients Enrolled in Study C08-002A/B

Parameter	C08-002A/B N = 17
Time from aHUS diagnosis until screening in months, median (min, max)	10 (0.26, 236)
Time from current clinical TMA manifestation until screening in months, median (min, max)	<1 (<1, 4)
Baseline platelet count ($\times 10^9$/L), median (range)	118 (62, 161)
Baseline LDH (U/L), median (range)	269 (134, 634)

Patients in Study C08-002A/B received Soliris for a minimum of 26 weeks. In Study C08-002A/B, the median duration of Soliris therapy was approximately 100 weeks (range: 2 weeks to 145 weeks).

Renal function, as measured by eGFR, was improved and maintained during Soliris therapy. The mean eGFR (± SD) increased from 23 ± 15 mL/min/1.73m^2 at baseline to 56 ± 40 mL/min/1.73m^2 by 26 weeks; this effect was maintained through 2 years (56 ± 30 mL/min/1.73m^2). Four of the five patients who required dialysis at baseline were able to discontinue dialysis.

Reduction in terminal complement activity and an increase in platelet count relative to baseline were observed after commencement of Soliris. Soliris reduced signs of complement-mediated TMA activity, as shown by an increase in mean platelet counts from baseline to 26 weeks. In Study C08-002A/B, mean platelet count (± SD) increased from 109 ± 32 x10^9/L at baseline to 169 ± 72 x10^9/L by one week; this effect was maintained through 26 weeks (210 ± 68 x10^9/L), and 2 years (205 ± 46 x10^9/L). When treatment was continued for more than 26 weeks, two additional patients achieved Hematologic Normalization as well as Complete TMA response. Hematologic Normalization and Complete TMA response were maintained by all responders. In Study C08-002A/B, responses to Soliris were similar in patients with and without identified mutations in genes encoding complement regulatory factor proteins.

Table 12 summarizes the efficacy results for Study C08-002A/B.

Table 12: Efficacy Results for Study C08-002A/B

Efficacy Parameter	aHUS Study 1 at 26 wks[1] N = 17	aHUS Study 1 at 2 yrs[2] N = 17
Complete TMA response, n (%)	11 (65)	13 (77)
Median Duration of complete TMA response, weeks (range)	38 (25, 56)	99 (25, 139)

Efficacy Parameter	aHUS Study 1 at 26 wks[1] N = 17	aHUS Study 1 at 2 yrs[2] N = 17
eGFR improvement ≥15 mL/min/1.73 m^2, n (%) Median duration of eGFR improvement, days (range)	9 (53) 251 (70, 392)	10 (59) ND
Hematologic normalization, n (%) Median Duration of hematologic normalization, weeks (range)	13 (76) 37 (25, 62)	15 (88) 99 (25, 145)
TMA event-free status, n (%)	15 (88)	15 (88)
Daily TMA intervention rate, median (range) Before eculizumab On eculizumab treatment	 0.82 (0.04, 1.52) 0 (0, 0.31)	 0.82 (0.04, 1.52) 0 (0, 0.36)

[1.] At data cut-off (September 8, 2010).
[2.] At data cut-off (April 20, 2012).

aHUS Sensitive to PE/PI (Study C08-003A/B)

Study C08-003A/B enrolled patients undergoing chronic PE/PI who generally did not display hematologic signs of ongoing thrombotic microangiopathy (TMA). All patients had received PT at least once every two weeks, but no more than three times per week, for a minimum of eight weeks prior to the first Soliris dose. Patients on chronic dialysis were permitted to enroll in Study C08-003A/B. The median patient age was 28 years (range: 13 to 63 years). Patients enrolled in Study C08-003A/B were required to have ADAMTS13 activity level above 5%; observed range of values in the trial were 37%-118%. Seventy percent of patients had an identified complement regulatory factor mutation or auto-antibody. Table 13 summarizes the key baseline clinical and disease-related characteristics of patients enrolled in Study C08-003A/B.

Table 13: Baseline Characteristics of Patients Enrolled in Study C08-003A/B

Parameter	Study C08-003A/B N = 20
Time from aHUS diagnosis until screening in months, median (min, max)	48 (0.66, 286)
Time from current clinical TMA manifestation until screening in months, median (min, max)	9 (1, 45)
Baseline platelet count ($\times 10^9$/L), median (range)	218 (105, 421)
Baseline LDH (U/L), median (range)	200 (151, 391)

Patients in Study C08-003A/B received Soliris for a minimum of 26 weeks. In Study C08-003A/B, the median duration of Soliris therapy was approximately 114 weeks (range: 26 to 129 weeks).

Renal function, as measured by eGFR, was maintained during Soliris therapy. The mean eGFR (± SD) was 31 ± 19 mL/min/1.73m^2 at baseline, and was maintained through 26 weeks (37 ± 21 mL/min/1.73m^2) and 2 years (40 ± 18 mL/min/1.73m^2). No patient required new dialysis with Soliris.

Reduction in terminal complement activity was observed in all patients after the commencement of Soliris. Soliris reduced signs of complement-mediated TMA activity, as shown by an increase in mean platelet counts from baseline to 26 weeks. Platelet counts were maintained at normal levels despite the elimination of PE/PI. The mean platelet count (± SD) was 228 ± 78 x 10^9/L at baseline, 233 ± 69 x 10^9/L at week 26, and 224 ± 52 x 10^9/L at 2 years. When treatment was continued for more than 26 weeks, six additional patients achieved Complete TMA response. Complete TMA Response and Hematologic Normalization were maintained by all responders. In Study C08-003A/B, responses to Soliris were similar in patients with and without identified mutations in genes encoding complement regulatory factor proteins.

Table 14 summarizes the efficacy results for Study C08-003A/B.

Table 14: Efficacy Results for Study C08-003A/B

Efficacy Parameter	Study C08-003A/Bat 26 wks[1] N = 20	Study C08-003A/B at 2 yrs[2] N = 20
Complete TMA response, n (%) Median duration of complete TMA response, weeks (range)	5 (25) 32 (12, 38)	11 (55) 68 (38, 109)
eGFR improvement ≥15 mL/min/1.73 m^2, n (%)	1 (5)	8 (40)
TMA Event-free status n (%)	16 (80)	19 (95)
Daily TMA intervention rate, median (range) Before eculizumab On eculizumab treatment	 0.23 (0.05, 1.07) 0	 0.23 (0.05, 1.07) 0 (0, 0.01)
Hematologic normalization[4], n (%) Median duration of hematologic normalization, weeks (range)[3]	18 (90) 38 (22, 52)	18 (90) 114 (33, 125)

1. At data cut-off (September 8, 2010).
2. At data cut-off (April 20, 2012).
3. Calculated at each post-dose day of measurement (excluding Days 1 to 4) using a repeated measurement ANOVA model.
4. In Study C08-003A/B, 85% of patients had normal platelet counts and 80% of patients had normal serum LDH levels at baseline, so hematologic normalization in this population reflects maintenance of normal parameters in the absence of PE/PI.

Retrospective Study in Patients with aHUS (C09-001r)

The efficacy results for the aHUS retrospective study (Study C09-001r) were generally consistent with results of the two prospective studies. Soliris reduced signs of

complement-mediated TMA activity, as shown by an increase in mean platelet counts from baseline. Mean platelet count (± SD) increased from 171 ± 83 $x10^9$/L at baseline to 233 ±109 $x10^9$/L after one week of therapy; this effect was maintained through 26 weeks (mean platelet count (± SD) at week 26: 254 ± 79 $x10^9$/L).

A total of 19 pediatric patients (ages 2 months to 17 years) received Soliris in Study C09-001r. The median duration of Soliris therapy was 16 weeks (range 4 to 70 weeks) for children <2 years of age (n=5), 31 weeks (range 19 to 63 weeks) for children 2 to <12 years of age (n=10), and 38 weeks (range 1 to 69 weeks) for patients 12 to <18 years of age (n=4). Fifty three percent of pediatric patients had an identified complement regulatory factor mutation or auto-antibody.

Overall, the efficacy results for these pediatric patients appeared consistent with what was observed in patients enrolled in Studies C08-002A/B and C08-003A/B (Table 15). No pediatric patient required new dialysis during treatment with Soliris.

Table 15: Efficacy Results in Pediatric Patients Enrolled in aHUS Study 3

Efficacy Parameter	<2 yrs (n=5)	2 to <12 yrs (n=10)	12 to <18 yrs (n=4)	Total (n=19)
Complete TMA response, n (%)	2 (40)	5 (50)	1 (25)	8 (42)
Patients with eGFR improvement ≥ 15 mL/min/1.73 m^2, n (%)[2]	2 (40)	6 (60)	1 (25)	9 (47)
Platelet count normalization, n (%)[1]	4 (80)	10 (100)	3 (75)	17 (89)
Hematologic Normalization, n (%)	2 (40)	5 (50)	1 (25)	8 (42)
Daily TMA intervention rate, median (range)				
Before eculizumab	1 (0, 2)	<1 (0.07, 1.46)	<1 (0, 1)	0.31 (0.00, 2.38)
On eculizumab treatment	<1 (0, <1)	0 (0, <1)	0 (0, <1)	0.00 (0.00 , 0.08)

[1.] Platelet count normalization was defined as a platelet count of at least 150,000 X 10^9/L on at least two consecutive measurements spanning a period of at least 4 weeks.
[2.] Of the 9 patients who experienced an eGFR improvement of at least 15 mL/min/1.73 m^2, one received dialysis throughout the study period and another received Soliris as prophylaxis following renal allograft transplantation.

Adult Patients with aHUS (Study C10-004)

Study C10-004 enrolled patients who displayed signs of thrombotic microangiopathy (TMA). In order to qualify for enrollment, patients were required to have a platelet count < lower limit of normal range (LLN), evidence of hemolysis such as an elevation in serum LDH, and serum creatinine above the upper limits of normal, without the need for

chronic dialysis. The median patient age was 35 (range: 18 to 80 years). All patients enrolled in Study C10-004 were required to have ADAMTS13 activity level above 5%; observed range of values in the trial were 28%-116%. Fifty-one percent of patients had an identified complement regulatory factor mutation or auto-antibody. A total of 35 patients received PE/PI prior to eculizumab. Table 16 summarizes the key baseline clinical and disease-related characteristics of patients enrolled in Study C10-004.

Table 16: Baseline Characteristics of Patients Enrolled in Study C10-004

Parameter	Study C10-004 N = 41
Time from aHUS diagnosis until start of study drug in months, median (range)	0.79 (0.03 – 311)
Time from current clinical TMA manifestation until first study dose in months, median (range)	0.52 (0.03-19)
Baseline platelet count ($\times 10^9$/L), median (range)	125 (16 – 332)
Baseline LDH (U/L), median (range)	375 (131 – 3318)

Patients in Study C10-004 received Soliris for a minimum of 26 weeks. In Study C10-004, the median duration of Soliris therapy was approximately 50 weeks (range: 13 weeks to 86 weeks).

Renal function, as measured by eGFR, was improved during Soliris therapy. The mean eGFR (± SD) increased from 17 ± 12 mL/min/1.73m^2 at baseline to 47 ± 24 mL/min/1.73m^2 by 26 weeks. Twenty of the 24 patients who required dialysis at study baseline were able to discontinue dialysis during Soliris treatment.

Reduction in terminal complement activity and an increase in platelet count relative to baseline were observed after commencement of Soliris. Soliris reduced signs of complement-mediated TMA activity, as shown by an increase in mean platelet counts from baseline to 26 weeks. Study C10-004, mean platelet count (± SD) increased from 119 ± 66 x10^9/L at baseline to 200 ± 84 x10^9/L by one week; this effect was maintained through 26 weeks (mean platelet count (± SD) at week 26: 252 ± 70 x10^9/L). In Study C10-004, responses to Soliris were similar in patients with and without identified mutations in genes encoding complement regulatory factor proteins or auto-antibodies to factor H.

Table 17 summarizes the efficacy results for Study C10-004.

Table 17: Efficacy Results for Study C10-004

Efficacy Parameter	Study C10-004aHUS (N = 41)
Complete TMA response, n (%), 95% CI Median duration of complete TMA response, weeks (range)	23 (56), 40,72 42 (6, 75)
Patients with eGFR improvement ≥ 15 mL/min/1.73 m2, n (%)	22 (54)
Hematologic Normalization, n (%) Median duration of hematologic normalization, weeks (range)	36 (88) 46 (10, 75)
TMA Event-free Status, n (%)	37 (90)
Daily TMA Intervention Rate, median (range) Before eculizumab On eculizumab treatment	 0.63 (0, 1.38) 0 (0, 0.58)

Pediatric and Adolescent Patients with aHUS (Study C10-003)

Study C10-003 enrolled patients who were required to have a platelet count < lower limit of normal range (LLN), evidence of hemolysis such as an elevation in serum LDH above the upper limits of normal, serum creatinine level ≥97 percentile for age without the need for chronic dialysis. The median patient age was 6.5 (range: 5 months to 17 years). Patients enrolled in Study C10-003were required to have ADAMTS13 activity level above 5%;observed range of values in the trial were 38%-121%. Fifty percent of patients had an identified complement regulatory factor mutation or auto-antibody. A total of 10 patients received PE/PI prior to eculizumab. Table 18 summarizes the key baseline clinical and disease-related characteristics of patients enrolled in Study C10-003.

Table 18: Baseline Characteristics of Patients Enrolled in aHUS Study 5

Parameter	Patients 1 month to <12 years (N = 18)	All Patients (N = 22)
Time from aHUS diagnosis until start of study drug in months, median (range)	0.51 (0.03 – 58)	0.56 (0.03-191)
Time from current clinical TMA manifestation until first study dose in months, median (range)	0.23 (0.03 – 4)	0.2 (0.03-4)
Baseline platelet count (x 10^9/L), median (range)	110 (19-146)	91 (19-146)
Baseline LDH (U/L) median (range)	1510 (282-7164)	1244 (282-7164)

Patients in Study C10-003 received Soliris for a minimum of 26 weeks. In Study C10-003, the median duration of Soliris therapy was approximately 44 weeks (range: 1 dose to 88 weeks).

Renal function, as measured by eGFR, was improved during Soliris therapy. The mean eGFR (± SD) increased from 33 ± 30 mL/min/1.73m^2 at baseline to 98 ± 44 mL/min/1.73m^2 by 26 weeks. Among the 20 patients with a CKD stage ≥2 at baseline, 17 (85%) achieved a CKD improvement of ≥1 stage. Among the 16 patients ages 1 month to <12 years with a CKD stage ≥2 at baseline, 14 (88%) achieved a CKD improvement by ≥1 stage. Nine of the 11 patients who required dialysis at study baseline were able to discontinue dialysis during Soliris treatment. Responses were observed across all ages from 5 months to 17 years of age.

Reduction in terminal complement activity was observed in all patients after commencement of Soliris. Soliris reduced signs of complement-mediated TMA activity, as shown by an increase in mean platelet counts from baseline to 26 weeks. The mean platelet count (± SD) increased from 88 ± 42 x10^9/L at baseline to 281 ± 123 x10^9/L by one week; this effect was maintained through 26 weeks (mean platelet count (±SD) at week 26: 293 ± 106 x10^9/L). In Study C10-003, responses to Soliris were similar in patients with and without identified mutations in genes encoding complement regulatory factor proteins or auto-antibodies to factor H.

Table 19 summarizes the efficacy results for Study C10-003.

Table 19: Efficacy Results for Study C10-003

Efficacy Parameter	Patients 1 month to <12 years (N = 18)	All Patients (N = 22)
Complete TMA response, n (%) 95% CI Median Duration of complete TMA response, weeks (range)[1]	11 (61) 36, 83 40 (14, 77)	14 (64) 41, 83 37 (14, 77)
eGFR improvement ≥15 mL/min/ 1.73•m^2•n (%)	16 (89)	19 (86)
Complete Hematologic Normalization, n (%) Median Duration of complete hematologic normalization, weeks (range)	14 (78) 38 (14, 77)	18 (82) 38 (14, 77)
TMA Event-Free Status, n (%)	17 (94)	21 (95)
Daily TMA Intervention rate, median (range) Before eculizumab treatment On eculizumab treatment	0.2 (0, 1.7) 0 (0, 0.01)	0.4 (0, 1.7) 0 (0, 0.01)

[1] through data cutoff (October 12, 2012).

14.3 Generalized Myasthenia Gravis (gMG)

The efficacy of Soliris for the treatment of gMG was established in gMG Study 1 (NCT01997229), a 26-week randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicenter trial that enrolled patients who met the following criteria at screening:

1. Positive serologic test for anti-AChR antibodies,
2. Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) Clinical Classification Class II to IV,
3. MG-Activities of Daily Living (MG-ADL) total score ≥6,
4. Failed treatment over 1 year or more with 2 or more immunosuppressive therapies (ISTs) either in combination or as monotherapy, or failed at least 1 IST and required chronic plasmapheresis or plasma exchange (PE) or intravenous immunoglobulin (IVIg).

A total of 62 patients were randomized to receive Soliris treatment and 63 were randomized to receive placebo. Baseline characteristics were similar between treatment groups, including age at diagnosis (38 years in each group), gender [66% female (eculizumab) versus 65% female (placebo)], and duration of gMG [9.9 (eculizumab) versus 9.2 (placebo) years]. Over 95% of patients in each group were receiving acetylcholinesterase (AchE) inhibitors, and 98% were receiving immunosuppressant

therapies (ISTs). Approximately 50% of each group had been previously treated with at least 3 ISTs.

Soliris was administered according to the recommended dosage regimen [*see Dosage and Administration (2.3)*].

The primary efficacy endpoint for gMG Study 1 was a comparison of the change from baseline between treatment groups in the Myasthenia Gravis-Specific Activities of Daily Living scale (MG-ADL) total score at Week 26. The MG-ADL is a categorical scale that assesses the impact on daily function of 8 signs or symptoms that are typically affected in gMG. Each item is assessed on a 4-point scale where a score of 0 represents normal function and a score of 3 represents loss of ability to perform that function (total score 0-24). A statistically significant difference favoring Soliris was observed in the mean change from baseline to Week 26 in MG-ADL total scores [-4.2 points in the Soliris-treated group compared with -2.3 points in the placebo-treated group (p=0.006)].

A key secondary endpoint in gMG Study 1 was the change from baseline in the Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) total score at Week 26. The QMG is a 13-item categorical scale assessing muscle weakness. Each item is assessed on a 4-point scale where a score of 0 represents no weakness and a score of 3 represents severe weakness (total score 0-39). A statistically significant difference favoring Soliris was observed in the mean change from baseline to Week 26 in QMG total scores [-4.6 points in the Soliris-treated group compared with -1.6 points in the placebo-treated group (p=0.001)].

The results of the analysis of the MG-ADL and QMG from gMG Study 1are shown in Table 20.

Table 20: Analysis of Change from Baseline to Week 26 in MG-ADL and QMG Total Scores in gMG Study 1

Efficacy Endpoints	Soliris-LS Mean (n=62) (SEM)	Placebo-LS Mean (n=63) (SEM)	Soliris change relative to placebo – LS Mean Difference (95% CI)	p-values
MG-ADL	-4.2 (0.49)	-2.3 (0.48)	-1.9 (-3.3, -0.6)	(0.006[a]; 0.014[b])
QMG	-4.6 (0.60)	-1.6 (0.59)	-3.0 (-4.6, -1.3)	(0.001 [a]; 0.005 [b])

SEM= Standard Error of the Mean;

Soliris-LSMean = least square mean for the treatment group;

Placebo-LSMean = least square mean for the placebo group;

LSMean-Difference (95% CI) = Difference in least square mean with 95% confidence interval;

p-values (testing the null hypothesis that there is no difference between the two treatment arms a: in least square means at Week 26 using a repeated measure analysis; b: in ranks at Week 26 using a worst rank analysis).

In gMG Study 1, a clinical response was defined in the MG-ADL total score as at least a 3-point improvement and in QMG total score as at least a 5-point improvement. The proportion of clinical responders at Week 26 with no rescue therapy was statistically significantly higher for Soliris compared to placebo for both measures. For both endpoints, and also at higher response thresholds (≥4-, 5-, 6-, 7-, or 8-point improvement on MG-ADL, and ≥6-, 7-, 8-, 9-, or 10-point improvement on QMG), the proportion of clinical responders was consistently greater for Soliris compared to placebo. Available data suggest that clinical response is usually achieved by 12 weeks of Soliris treatment.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Soliris (eculizumab) is supplied as 300 mg single-dose vials containing 30 mL of 10 mg/mL sterile, preservative-free Soliris solution per vial.

Store Soliris vials in the original carton until time of use under refrigerated conditions at 2-8º C (36-46º F) and protected from light. Soliris vials may be held in the original carton at controlled room temperature (not more than 25° C/77° F) for only a single period up to 3 days. Do not use beyond the expiration date stamped on the carton. Refer to *Dosage and Administration (2)*) for information on the stability and storage of diluted solutions of Soliris.

DO NOT FREEZE. DO NOT SHAKE.

NDC 25682-001-01 Single unit 300 mg carton: Contains one (1) 30 mL vial of Soliris (10 mg/mL).

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

Meningococcal Infection

Prior to treatment, patients should fully understand the risks and benefits of Soliris, in particular the risk of meningococcal infection. Ensure that patients receive the Medication Guide.

Inform patients that they are required to receive meningococcal vaccination at least 2 weeks prior to receiving the first dose of Soliris, if they have not previously been vaccinated. They are required to be revaccinated according to current medical guidelines for meningococcal vaccines use while on Soliris therapy. Inform patients that vaccination may not prevent meningococcal infection *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Signs and Symptoms of Meningococcal Infection

Inform patients about the signs and symptoms of meningococcal infection, and strongly advise patients to seek immediate medical attention if these signs or symptoms occur. These signs and symptoms are as follows:

- headache with nausea or vomiting
- headache and a fever
- headache with a stiff neck or stiff back
- fever
- fever and a rash
- confusion
- muscle aches with flu-like symptoms
- eyes sensitive to light

Inform patients that they will be given a Soliris Patient Safety Information Card that they should carry with them at all times. This card describes symptoms which, if experienced, should prompt the patient to immediately seek medical evaluation.

Other Infections

Inform patients that there may be an increased risk of other types of infections, particularly those due to encapsulated bacteria. Additionally, Aspergillus infections have occurred in immunocompromised and neutropenic patients. Inform parents or caregivers of children receiving Soliris for the treatment of aHUS that their child should be vaccinated against *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenza* type b (Hib) according to current medical guidelines.

Discontinuation

Inform patients with PNH that they may develop hemolysis due to PNH when Soliris is discontinued and that they will be monitored by their healthcare professional for at least 8 weeks following Soliris discontinuation.

Inform patients with aHUS that there is a potential for TMA complications due to aHUS when Soliris is discontinued and that they will be monitored by their healthcare professional for at least 12 weeks following Soliris discontinuation. Inform patients who discontinue Soliris to keep the Soliris Patient Safety Information Card with them for three months after the last Soliris dose, because the increased risk of meningococcal infection persists for several weeks following discontinuation of Soliris.

Manufactured by:

Alexion Pharmaceuticals, Inc.
100 College Street
New Haven, CT 06510 USA

US License Number 1743

This product, or its use, may be covered by one or more US patents, including US Patent No. 6,355,245 in addition to others including patents pending.

添付文書の要旨抜粋
本概要部分には、本剤の安全かつ効果的な使用についての全情報が記載されていない。詳細については、本剤の添付文書全文を参照すること。

ソリリス®（エクリズマブ）注射剤
静注用
米国初承認：2007 年

警告：重篤な髄膜炎菌感染症の発症

添付文書の[枠囲警告]を参照すること。

本剤を投与中の患者に、致命的な髄膜炎菌感染症の発症例が報告されており、早期発見と治療を行わなければ、急速に生命を脅かすもしくは死に至るおそれがある（5.1）。
- **予防接種の実施についての諮問委員会（ACIP）の最新の推奨に従い、補体制御因子が欠損している患者に対するのと同様の髄膜炎菌予防接種を実施する（5.1）。**
- **本剤の初回投与の少なくとも 2 週間前に髄膜炎菌ワクチンの接種を実施する。但し、本剤投与の遅延によるリスクが、髄膜炎菌感染症の発症リスクを上回る場合を除く。（髄膜炎菌感染症のリスク管理についての詳細は、重篤な髄膜炎菌感染症の発症（5.1）を参照すること）**
- **髄膜炎菌感染症の初期徴候を観察し、感染症が疑われた際は、即時に診察すること。**

本剤の投与は、リスク評価・緩和戦略（REMS）の枠組み内での実施に限られ、本剤の処方者は、ソリリス REMS プログラムへの登録が必要である（5.2）。

主な変更点

効能・効果（1.3）	2017 年 10 月
用法・用量（2.3、2.4）	2017 年 10 月

効能・効果

本剤は、以下を適応とする補体阻害剤である。
- 発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）における溶血の抑制（1.1）
- 非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）における補体介在性 TMA（血栓性微小血管障害）の発症阻止（1.2）

使用の制限
本剤は、志賀毒素産生性大腸菌による溶血性尿毒症症候群（STEC-HUS）の治療を適応としない。
- 抗アセチルコリン受容体（AChR）抗体陽性の全身型重症筋無力症（gMG）成人患者の治療（1.3）

用法・用量

静注すること。
PNH における用量及び用法：（2.1）
aHUS における用量及び用法：（2.2）
gMG における用量及び用法：（2.3）

剤型及び力価
注射剤：各単回使用バイアル中に、300mg/30mL（10mg/mL）の溶液を含有（3）。

禁忌

次の患者には投与しないこと。
- 髄膜炎菌感染症に罹患している患者（4）。
- 髄膜炎菌予防接種を実施していない患者。但し、本剤投与の遅延リスクが、髄膜炎菌感染症の発症リスクを上回る場合を除く（5.1）。

警告と使用上の注意

- 重篤な髄膜炎菌感染症の治療中の患者は、本剤の投与を中止すること（5.4）。
- その他の全身性感染症を有する患者には、慎重に投与すること（5.2）。

副作用

PNH 無作為化試験において報告された主な副作用（患者全体で 10%以上に発症し、プラセボ群より発症頻度が高いもの）は、頭痛、鼻咽頭炎、背部痛及び悪心であった（6.1）。

aHUS のプロスペクティブ単群試験において報告された主な副作用（20%以上）は、頭痛、下痢、高血圧、上気道感染症、腹痛、嘔吐、鼻咽頭炎、貧血、咳嗽、末梢性浮腫、悪心、尿路感染症、発熱であった（6.1）。

gMG のプラセボ対照試験において報告された主な副作用（10%以上）は、筋骨格痛であった（6.1）

副作用が疑われる場合は、アレクシオン社[電話：1-844-259-6783、または、FDA 米国食品医薬品局[電話：1-800-FDA-1088、ホームページ: www.fda.gov/medwatch]に連絡すること。

特殊な患者での使用

妊婦：動物試験データから、本剤は胎児に危害を及ぼす可能性が考えられる（8.1）。

患者向け情報と医薬品ガイドを参照すること（17 項）
改訂：2017 年 10 月

本剤添付文書：目次*

警告：重篤な髄膜炎菌感染症
1 効能・効果
1.1 発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）
1.2 非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）
1.3 全身型重症筋無力症（gMG）
2 用法・用量
2.1 推奨投与法 - PNH
2.2 推奨投与法 - aHUS
2.3 推奨投与法 - gMG
2.4 プラズマフェレーシス、血漿交換、または新鮮凍結血漿輸注を施行時の用量調整
2.5 調製
2.6 投与
3 剤型及び力価
4 禁忌
5 警告及び使用上の注意
5.1 重篤な髄膜炎菌感染症の発症
5.2 本剤のリスク評価・緩和戦略（REMS）
5.3 その他の感染症
5.4 本剤投与中止後の疾患兆候のモニタリング
5.5 血栓症の予防と管理
5.6 注入反応
6 副作用
6.1 臨床試験での経験
6.2 免疫原性
6.3 市販後調査成績
8 特殊な患者集団での使用
8.1 妊婦
8.2 授乳婦
8.4 小児への使用
8.5 高齢者への使用
11 組成・性状
12 臨床薬理
12.1 作用機序
12.2 薬力学

12.3 薬物動態
13 非臨床毒性
13.1 発がん性、変異原性、及び生殖機能障害性
14 臨床試験
14.1 PNH
14.2 aHUS
14.3 gMG
16 供給、保管及び取扱い
17 患者向け情報
＊添付文書中の削除項目は、記載していない。

添付文書

警告：重篤な髄膜炎菌感染症の発症

本剤の投与中の患者に、致命的な髄膜炎菌感染症の発症例が報告されている。髄膜炎菌感染症は、早期の発見と治療を行わなければ、急速に生命を脅かすもしくは死に至るおそれがある。［慎重投与及び使用上の注意を参照（5.1）］

- **予防接種の実施についての諮問委員会（ACIP）の推奨に従い、補体欠損患者に髄膜炎菌予防接種を実施する。**
- **本剤の初回投与の少なくとも 2 週間前に髄膜炎菌予防接種を実施する。但し、本剤投与の遅延リスクが、髄膜炎菌感染症の発症リスクを上回る場合を除く。［髄膜炎菌感染症のリスク管理についての詳細は、重篤な髄膜炎菌感染症の発症を参照（*慎重投与及び使用上の注意（5.1）*）］**
- **髄膜炎菌感染症の初期徴候を観察し、感染症が疑われた場合は直ちに診察すること。**

本剤投与は、リスク評価・緩和戦略（REMS）の枠組み内での実施に限られ、ソリリス REMS プログラムへの登録が必要である。［*慎重投与及び使用上の注意（5.2）*参照］より詳細な情報は、電話：1-888-SOLIRIS（1-888-765-4747）、またはホームページ：www.solirisrems.com にて入手可能である。

1 効能・効果

1.1 発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）

発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）における溶血抑制

本剤は、溶血低減のために発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）患者の治療に適用する。

1.2 非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）

非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）における補体介在性 TMA（血栓性微小血管障害）の発症阻止

本剤は、補体媒介性血栓性微小血管障害を阻止するために非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）患者の治療に適用する。

使用の制限

本剤は、志賀毒素産生性大腸菌による溶血性尿毒症症候群（STEC-HUS）の治療を適応としない。

1.3 全身型重症筋無力症（gMG）

本剤は、抗アセチルコリン受容体（AChR）抗体陽性の全身型重症筋無力症（gMG）成人患者の治療に適用する。

2　用法・用量

本剤を処方する医療従事者は、本剤 REMS に登録しなければならない。［*警告と使用上の注意 (5.2)* 参照］

現行の ACIP ガイダンスに従って患者への予防接種を実施し、重篤な感染症のリスクを低減すること。［*警告と使用上の注意（5.1）、(5.2)* 参照］

静脈内注入により投与すること。

2.1　推奨投与法　- PNH

18 歳以上の患者において、本剤は以下のように投与する。

- 1 回 600 mg を週 1 回の間隔で 4 回（4 週間）投与する。引き続き、
- 1 回 900 mg を 5 週目に投与する。次に、
- それ以降、1 回 900 mg を 2 週に 1 回の間隔で投与する。

本剤は、推奨投与法で定められた予定日、または、予定日の 2 日以内に投与すること。［*警告と使用上の注意（5.4）* 参照］

2.2　推奨投与法　- aHUS

18 歳以上の患者において、本剤は以下のように投与する。

- 1 回 900 mg を週 1 回の間隔で 4 回（4 週間）投与する。引き続き、
- 1 回 1200 mg を 5 週目に投与する。次に、
- それ以降、1 回 1200 mg を 2 週に 1 回の間隔で投与する。

18 歳未満の患者では、体重に基づく下記の投与法（表 1）で本剤を投与する。

表 1　18 歳未満の患者に対する推奨投与法

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

本剤は、推奨投与法で定められた予定日、または、予定日の 2 日以内に投与すること。

2.3　推奨投与法　- gMG

gMG 患者において、本剤は以下のように投与する。

- 1 回 900 mg を週 1 回の間隔で 4 回（4 週間）投与する。引き続き、
- 1 回 1200 mg を 5 週目に投与する。次に、
- それ以降、1 回 1200 mg を 2 週に 1 回の間隔で投与する。

本剤は、推奨投与法で定められた予定日、または、予定日の 2 日以内に投与すること。

2.4　プラズマフェレーシス、血漿交換、または新鮮凍結血漿輸注を施行時の用量調整

aHUS 成人患者、aHUS 小児患者及び gMG 成人患者では、プラズマフェレーシスまたは血漿交換、あるいは新鮮凍結血漿輸注（PE/PI）の併用下では、本剤の補充投与が必要である（表 2）。

表 2　血漿交換または血漿輸注（PE/PI）後の本剤の補充投与

血漿介入の種類	直近の本剤用量	血漿介入 1 回当たりの本剤補充用量	本剤補充投与時期
プラズマフェレーシスまたは血漿交換	300 mg	プラズマフェレーシスまたは血漿交換 1 回につき 300 mg	プラズマフェレーシスまたは血漿交換後 60 分以内
	600 mg 以上	プラズマフェレーシスまたは血漿交換 1 回につき 600 mg	
新鮮凍結血漿輸注	300 mg 以上	新鮮凍結血漿 1 単位につき 300 mg	新鮮凍結血漿 1 単位の輸注開始 60 分前

2.5　調製

本剤は最終濃度 5 mg/mL になるように、以下の手順に従い希釈する。

- バイアルから滅菌シリンジに必要量を抜き取る。
- 推奨用量を輸液バッグに移注入する。
- 適量（希釈剤と薬剤は同量）の 0.9%塩化ナトリウム注射液（UPS:米国薬局方）、0.45%塩化ナトリウム注射液（UPS）、5%ブドウ糖注射液（UPS）、またはリンゲル注射液（UPS）を輸液バッグに添加し、最終濃度が 5 mg/mL になるように希釈する。

最終希釈濃度 5 mg/mL の本剤本剤溶液量は、投与量 300 mg、600 mg、900 mg、1200 mg に対して、それぞれ 60 mL、120 mL、180 mL、240 mL である（表 3）。

表 3　本剤の調製

本剤用量	希釈液量	希釈後の最終溶液量
300 mg	30 mL	60 mL
600 mg	60 mL	120 mL
900 mg	90 mL	180 mL
1200 mg	120 mL	240 mL

本剤含有の希釈溶液が入った輸液バッグを静かに反転し、薬剤と希釈液とを十分に混和する。本

剤は防腐剤を使用していないため、バイアル中に残存する未使用液は廃棄すること。
本剤投与前に、希釈液を室温に戻す（18°-25°C；64-77°F）。希釈液は、電子レンジなどの周囲大気温度以外の熱源で加熱してはならない。溶液中に微粒子及び変色がないかを目視にて確認すること。

2.6　投与

急速静注（IV push、ボーラス注入）投与を行わないこと。
本剤の希釈溶液は、重力送り、注射器ポンプ、輸液ポンプを使用し、成人患者では 35 分以上、また、小児患者では 1～4 時間かけて静脈内投与する。希釈溶液は、温度 2～8℃（36～46°F）及び室温で 24 時間安定性が保たれる。
本剤投与中に副作用が発生した場合は、医師の判断により静脈内投与速度を遅くする、または投与を中止する。注入速度を遅くした場合は、成人患者では総注入時間が 2 時間を超えないようにすること。投与中止後は、少なくとも 1 時間は患者の注入反応の徴候を観察すること。

3　剤型及び力価

注射剤：各 300 mg 単回使用バイアル中に、無菌、無色、保存剤未使用の本剤 10 mg/mL 溶液を 30 mL 含有。

4　禁忌

次の患者には本剤を投与しないこと。

- 重篤な髄膜炎菌感染症に罹患し未回復の患者。
- 髄膜炎菌予防接種を実施していない患者。但し、本剤投与の遅延リスクが、髄膜炎菌感染症の発症リスクを上回る場合を除く。［*警告及び使用上の注意（5.1）*を参照］

5　警告及び使用上の注意

5.1　重篤な髄膜炎菌感染症の発症

本剤による治療患者で重篤または致死性の髄膜炎菌感染症が報告されている。本剤の使用により、重篤な髄膜炎菌感染症（敗血症か髄膜炎のいずれか、またはその両方）に罹患しやすくなる恐れがある。

予防接種諮問委員会（ACIP）による最新の推奨に従い、補体欠損患者に対して髄膜炎菌ワクチン接種を行なうこと。本剤投与期間中は、ACIP の推奨に準じてワクチンの再接種を施行すること。

髄膜炎菌ワクチンの接種歴のない患者には、本剤の初回投与の少なくとも 2 週間前までに予防接種を行うこと。未接種の患者に本剤の投与を緊急に行なう場合、できるだけ迅速に髄膜炎菌ワクチンの投与を行なうこと。

プロスペクティブ試験では、aHUS 患者 100 例中 75 例に、髄膜炎菌ワクチン接種から 2 週間が経

過する前に本剤が投与され、この 75 例中の 64 例に対し、ワクチン接種後の少なくとも 2 週間は、当該感染症予防のための抗生物質を投与した。本剤を投与する患者において、髄膜炎菌感染症の予防に対する抗生物質投与のベネフィットとリスクは確立されていない。

予防接種によって髄膜炎菌感染症の罹患リスクを低下させることはできるが、ゼロにはできない。臨床試験において、PNH 患者 196 例中 2 例が本剤による治療期間中に重篤な髄膜炎菌感染症を発症した。両例ともワクチン接種を受けていた。［*副作用（6.1）*参照］また、PNH 以外の患者を対象とした試験において、ワクチン未接種の 1 例に髄膜炎菌感染症が発現した。更に、本剤による治療期間中にワクチン接種歴のある aHUS 患者 130 例中 3 例に髄膜炎菌感染症が発現した。［*副作用（6.1）*参照］
髄膜炎菌感染症の初期徴候を注意深く観察し、感染症が疑われる場合は直ちに検査を行なうこと。髄膜炎菌感染症は、早期の発見と治療を行わなければ、急速に生命を脅かし致死性となる恐れがある。重篤な髄膜炎菌感染症の治療期間中は、本剤の投与を中止すること。

5.2　本剤のリスク評価・緩和戦略（REMS）

本剤は、髄膜炎菌感染症のリスクを伴うので、リスク評価・緩和戦略（REMS）下のプログラムの枠組み内での使用に限られている。処方医は、本剤 REMS のもと、プログラム登録をしなければならない。
処方医は患者に対して、髄膜炎菌感染症のリスクについて説明し、REMS の教育資材を提供し、髄膜炎菌ワクチンの予防接種を確実に実施しなければならない。
本剤 REMS プログラムへの登録とその詳細情報は、電話：1-888-SOLIRIS（1-888-765-4747）、またはホームページ：www.solirisrems.com にて入手可能である。

5.3　その他の感染症

本剤は、終末補体活性を阻害するため、特に莢膜形成細菌による感染症が発症しやすくなる可能性がある。さらに、免疫不全や好中球減少がみられる患者で、アスペルギルス感染症が発現している。本剤投与中の小児患者では、肺炎レンサ球菌やヘモフィルス・インフルエンザ菌 b 型（Hib）に起因する重篤な感染症の発症リスクが増加する恐れがある。予防接種諮問委員会（ACIP）のガイドラインに準じ、肺炎レンサ球菌及び Hib に起因する感染症の予防接種を実施すること。全身性感染症を有する患者への本剤投与は、慎重に行わなければならない。［*警告と使用上の注意 (5.1)*参照］

5.4　本剤投与中止後の疾患兆候のモニタリング

PNH 患者のための投与中止
本剤の投与中止後は、溶血を検出するために、少なくとも 8 週間は観察する。
aHUS 患者のための投与中止
本剤の投与中止後は、少なくとも 12 週間、血栓性微小血管障害（TMA）の徴候及び症状を観察する。aHUS 患者を対象とした臨床試験では、18 例（この内 5 例はプロスペクティブ試験に登録）

が本剤の投与を中止した。5 例が本剤の投薬欠落後に TMA 合併症を呈し、うち 4 例が本剤の投与を再開した。
TMA の臨床的徴候及び症状には、精神状態の変化、発作、狭心症、呼吸困難、血栓症などがある。更に、以下の臨床検査パラメータの変化から TMA の合併を確認できる：ベースライン値または本剤による治療中のピーク値と比較した血小板数の 25%以上の減少；ベースライン値または本剤による治療中の最小値と比較した血清クレアチニン値の 25%以上の増加；あるいはベースライン値または本剤による治療中の最小値と比較した血清 LDH 値の 25%以上の増加のいずれか 2 つまたはいずれか 1 つの反復測定結果。
本剤の投与中止後に TMA 合併症が見られた場合は、本剤の再投与、血漿療法（プラズマフェレーシスまたは血漿交換あるいは新鮮凍結血漿輸注[PE/PI]）または適切な臓器特異的な支持療法を考慮すること。

5.5 血栓症の予防と管理

本剤投与期間中の抗凝固剤の投与中止による影響は確立されていない。従って、本剤投与に当り、抗凝固療法を変更すべきでない。

5.6 注入反応

本剤の投与により、アナフィラキシーまたは過敏性反応などの注入反応が惹き起こされる恐れがある。臨床試験では、本剤投与の中止を必要とする注入反応を呈した患者はいなかった。不安定な循環動態または呼吸不全の徴候が見られた場合は、本剤の投与を中断し、適切な対症療法を行なうこと。

6 副作用

以下の重篤な副作用については、添付文書の他の項で詳細に記載されている。

- 重篤な髄膜炎菌感染症：[*警告と使用上の注意（5.1）*参照]
- その他の感染症：[*警告と使用上の注意（5.3）*参照]
- 本剤投与中止後の疾患兆候のモニタリング：[*警告と使用上の注意（5.4）*参照]
- 血栓症の予防と管理：[*警告と使用上の注意（5.5）*参照]
- 注入反応：[*警告と使用上の注意（5.6）*参照]

6.1 臨床試験での経験

臨床試験は多岐にわたる条件下で行われるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用発現率を他剤の臨床試験で認められたものと直接比較できず、臨床現場で観察される発現率が反映されない可能性がある。
髄膜炎菌感染症は、本剤投与中の患者に発現する最も重要な副作用である。PNH の臨床試験では、髄膜炎菌ワクチンの接種歴を有する 2 例が髄膜炎菌性敗血症を発症した。PNH 以外の患者を対象とした試験では、髄膜炎菌ワクチン未接種の 1 例が髄膜炎菌髄膜炎を発症した。また、試験後のフォローアップ期間中に aHUS のレトロスペクティブ試験に組み入れられた、ワクチン接種済み

の 1 例が髄膜炎菌性敗血症を発症した。[*警告と使用上の注意（5.1）*を参照]

PNH

本剤が投与された 196 例の PNH 成人患者（年齢 18～85 歳、女性 55%）のデータを以下に示す。全例に血管内溶血の徴候及び症状が認められた。プラセボ対照試験（PNH 試験 1、本剤群 43 例、プラセボ群 44 例）、単群試験（PNH 試験 2）及び長期継続試験（E05-001 試験）を実施し、182 例に本剤が 1 年以上投与された。全例が本剤の推奨用量及び用法に準じた投与を受けた。

プラセボ群と比較して本剤群の発現率がより高く、本剤群での発現率が 5%以上であった副作用のまとめを表 4 に示す。

表 4　PNH の対照試験で本剤群の 5%以上で発現し、かつプラセボ群より発現率が高かった副作用

副作用名	本剤群 N=43 N（%）	プラセボ群 N=44 N（%）
頭痛	19（44）	12（27）
鼻咽頭炎	10（23）	8（18）
背部痛	8（19）	4（9）
悪心	7（16）	5（11）
疲労	5（12）	1（2）
咳嗽	5（12）	4（9）
単純ヘルペス感染	3（7）	0
副鼻腔炎	3（7）	0
気道感染	3（7）	1（2）
便秘	3（7）	2（5）
筋痛	3（7）	1（2）
四肢痛	3（7）	1（2）
インフルエンザ様疾患	2（5）	1（2）

プラセボ対照試験では、本剤群 4 例（9%）とプラセボ群 9 例（21%）に重篤な副作用が認められた。重篤な副作用には、感染症及び PNH の進行が含まれている。本剤投与例中に、死亡及び血栓事象はなかったが、プラセボ投与 1 例に血栓事象がみられた。

単群試験または追跡調査において本剤を投与した PNH 患者 193 例に報告された副作用は、プラセボ対照試験からの報告と同様であった。これら試験において、患者の 16%に重篤な副作用が発現した。最も頻繁に報告された副作用は、ウイルス感染（2%）、頭痛（2%）、貧血（2%）及び発熱（2%）であった。

aHUS

aHUS 患者における本剤の安全性を、プロスペクティブ、単群試験 4 試験（成人・青少年患者を対象とした C08-002A/B 試験、C08-003A/B 試験及び C10-004 試験、小児・青少年患者を対象とし

た C10-003 試験）及びレトロスペクティブ試験 1 試験（C09-001r 試験）で評価した。
以下のデータは、成人及び青少年の aHUS 患者 78 例を対象とした C08-002A/B 試験、C08-003A/B 試験及び C10-004 試験から得たものである。全例が、推奨用量で本剤の投与を受けた。投与期間中央値は 67 週間であった（範囲：2~145 週間）。
C08-002A/B 試験、C08-003A/B 試験及び C10-004 試験の対象患者の 10%以上で報告された有害事象のまとめを表 5 に示す。

表 5　C08-002A/B 試験、C08-003A/B 試験、C10-004 試験：成人及び青少年患者の 10%以上で報告された有害事象

患者数（%）

	C08-002A/B（n=17）	C08-003A/B（n=20）	C10-004（n=41）	合計（n=78）
血管障害				
高血圧[a]	10（59）	9（45）	7（17）	26（33）
低血圧	2（12）	4（20）	7（17）	13（17）
感染症及び寄生虫症				
気管支炎	3（18）	2（10）	4（10）	9（12）
鼻咽頭炎	3（18）	11（55）	7（17）	21（27）
胃腸炎	3（18）	4（20）	2（5）	9（12）
上気道感染	5（29）	8（40）	2（5）	15（19）
尿路感染	6（35.3）	3（15）	8（20）	17（22）
胃腸障害				
下痢	8（47）	8（40）	12（32）	29（37）
嘔吐	8（47）	9（45）	6（15）	23（30）
悪心	5（29）	8（40）	5（12）	18（23）
腹痛	3（18）	6（30）	6（15）	15（19）
神経系障害				
頭痛	7（41）	10（50）	15（37）	32（41）
血液及びリンパ系障害				
貧血	6（35）	7（35）	7（17）	20（26）
白血球減少症	4（24）	3（15）	5（12）	12（15）
精神障害				
不眠症	4（24）	2（10）	5（12）	11（14）
腎及び尿路障害				
腎機能障害	5（29）	3（15）	6（15）	14（18）
尿蛋白	2（12）	1（5）	5（12）	8（10）
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	4（24）	6（30）	8（20）	18（23）

患者数（%）

	C08-002A/B (n=17)	C08-003A/B (n=20)	C10-004 (n=41)	合計 (n=78)
全身障害及び投与局所				
疲労	3（18）	4（20）	3（7）	10（13）
末梢性浮腫	5（29）	4（20）	9（22）	18（23）
発熱	4（24）	5（25）	7（17）	16（21）
無力症	3（18）	4（20）	6（15）	13（17）
眼障害	5（29）	2（10）	8（20）	15（19）
代謝及び栄養障害				
低カリウム血症	3（18）	2（10）	4（10）	9（12）
良性、悪性、詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	1（6）	6（30）	1（20）	8（10）
皮膚及び皮下組織障害				
発疹	2（12）	3（15）	6（15）	11（14）
そう痒症	1（6）	3（15）	4（10）	8（10）
筋骨格及び結合組織障害				
関節痛	1（6）	2（10）	7（17）	10（13）
背部痛	3（18）	3（15）	2（5）	8（10）

a. MedDRA 基本語の高血圧、進行性高血圧、悪性高血圧を含む

C08-002A/B 試験、C08-003A/B 試験及び C10-004 試験を合わせて 60%（78 例中 47 例）に重篤な有害事象（SAE）が認められた。最も頻繁に報告された重篤な有害事象は、感染症（24%）、高血圧（5%）、慢性腎不全（5%）、腎機能障害（5%）であった。患者 5 例が有害事象のため投与を中止した（3 例：腎機能の悪化、1 例：全身性エリテマトーデスの新たな診断、1 例：髄膜炎菌性髄膜炎）。

C10-003 試験には、22 例（うち 12 歳未満は 18 例）の小児及び青少年患者を組入れ、全例に本剤の推奨用量を投与した。投与期間中央値は 44 週間（範囲：1 回～87 週間）。

C10-003 試験の対象例の 10%以上で報告された全ての有害事象を表 6 に示す。

表 6　C10-003 試験：10%以上の患者に発現した副作用

	月齢 1～12 歳未満 (n=18)	合計 (n=22)
眼障害	3（17）	3（14）
胃腸障害		
腹痛	6（33）	7（32）
下痢	5（28）	7（32）
嘔吐	4（22）	6（27）

	月齢 1～12 歳未満 （n=18）	合計 （n=22）
消化不良	0	3（14）
全身障害及び投与部位		
発熱	9（50）	11（50）
感染症及び寄生虫症		
上気道感染	5（28）	7（32）
鼻咽頭炎	3（17）	6（27）
鼻炎	4（22）	4（18）
尿路感染	3（17）	4（18）
カテーテル留意部位感染	3（17）	3（14）
筋骨格及び結合組織障害		
筋痙縮	2（11）	3（14）
神経系障害		
頭痛	3（17）	4（18）
腎及び尿路障害	3（17）	4（18）
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
咳嗽	7（39）	8（36）
口腔咽頭痛	1（6）	3（14）
皮膚及び皮下組織障害		
発疹	4（22）	4（18）
血管障害		
高血圧	4（22）	4（18）

C10-003 試験において、59%（22 例中 13 例）の患者に重篤な有害事象（SAE）が認められた。最も頻繁に報告された有害事象は、高血圧（9%）、ウイルス性胃腸炎（9%）、発熱（9%）、上気道感染（9%）であった。患者 1 例が、有害事象（重度の激越）により本剤の投与を中止した。
C09-001r 試験（N=30）に登録した小児及び成人患者からレトロスペクティブに収集した有害事象のデータの解析より、本剤の安全性プロファイルは、2 つのプロスペクティブ試験において観察されたものと同様であった。C09-001r 試験には、19 例の 18 歳未満の小児患者が含まれていた。全体的に見て、C09-001r 試験に登録した小児患者における本剤の安全性は、成人患者での安全性と同様のようであった。小児患者に最も頻繁に発症した（15%以上）有害事象を表 7 に示す。

表 7　C09-001r 試験：18 歳未満の患者の 15%以上に発症した副作用

	患者数（%）		
2 歳未満 （n=5）	2 歳以上 12 歳未満 （n=10）	12 歳以上 18 歳未満 （n=4）	合計 （n=19）

	患者数（%）			
	2 歳未満（n=5）	2 歳以上 12 歳未満（n=10）	12 歳以上 18 歳未満（n=4）	合計（n=19）
全身障害及び投与部位				
発熱	4（80）	4（40）	1（25）	9（47）
胃腸障害				
下痢	1（20）	4（40）	1（25）	6（32）
嘔吐	2（40）	1（10）	1（25）	4（21）
感染症及び寄生虫症				
上気道感染 [a]	2（40）	3（30）	1（25）	6（32）
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	3（60）	2（20）	0（0）	5（26）
鼻閉	2（40）	2（20）	0（0）	4（21）
心障害				
頻脈	2（40）	2（20）	0（0）	4（21）

a. MedDRA 基本語の上気道感染及び鼻咽頭炎を含む

gMG

gMG 患者を対象として本剤の有効性を評価した 26 週間のプラセボ対照試験（gMG 試験 1）では、62 例が推奨用量で本剤の投与を受け、63 例がプラセボの投与を受けた。対象患者の年齢の範囲は 19～79 歳であり、66%が女性であった。gMG 試験 1 において、本剤群の 5%以上で発現し、かつプラセボ群よりも本剤群での発現率が高かった副作用を表 8 に示す。

表 8　gMG 試験 1：本剤群の 5%以上で発現し、かつプラセボ群より発現率が高かった副作用

副作用名	本剤群 N=62 n（%）	プラセボ群 N=63 n（%）
胃腸障害		
腹痛	5（8）	3（5）
一般・全身障害および投与部位の状態		
末梢性浮腫	5（8）	3（5）
発熱	4（7）	2（3）
感染症および寄生虫症		
単純ヘルペスウイルス感染	5（8）	1（2）
傷害、中毒および処置合併症		
挫傷	5（8）	2（3）

筋骨格系および結合組織障害		
筋骨格痛	9（15）	5（8）

gMG 試験 1 の長期継続投与試験（ECU-MG-302 試験）において、本剤の投与を受けた患者の 10%以上で発現した副作用のうち、表 8 に含まれていない事象は、頭痛（26%）、鼻咽頭炎（24%）、下痢（15%）、関節痛（12%）、上気道感染（11%）及び悪心（10%）であった。

6.2　免疫原性

あらゆるタンパク質製剤と同様に、免疫原性が発生する可能性がある。抗体産生の検出は、測定法の感度及び特異性に大きく依存する。また、ある測定法で得られた抗体（中和抗体を含む）陽性の発現率は、測定方法、検体の取り扱い、検体採取時期、併用薬、基礎疾患などのいくつかの因子の影響を受けている可能性がある。これらの理由から、以下に示す試験と他の試験との間、又は他の製剤との間で抗エクリズマブ抗体の発現率を比較することは、誤った理解につながる可能性がある。

本剤の免疫原性は、2 種類の異なる免疫測定法により抗エクリズマブ抗体を検出して評価した。PNH の適応症に対しては、エクリズマブの Fab フラグメントを標的として用いた酵素免疫吸着測定法（enzyme-linked immunosorbent assay :ELISA）を使用し、aHUS の適応症や新たな PNH 患者に対しては、エクリズマブの全分子を標的として用いた電子化学発光（electro-chemiluminescence :ECL）ブリッジング法を使用した。PNH 患者において、ELISA 法では 196 例中 3 例（2%）に、ECL 法では 161 例中 5 例（3%）に、本剤に対する抗体が検出された。aHUS 患者では、ECL 法により 100 例中 3 例（3%）に本剤に対する抗体が検出された。また、ECL 法を基にした 2mcg/mL の低感受性での中和抗体測定により、これら 3 例の aHUS 患者と、ECL 法で抗体陽性となった 5 例の PNH 患者の中和抗体を検出した。PNH 患者 161 例中 2 例（1.2%）と、aHUS 患者 100 例中 1 例（1%）に、中和抗体の低値陽性がみられた。gMG 患者 62 例のうち、26 週間の本剤投与後すぐに本剤に対する抗体が検出された患者はいなかった。

いずれの適応症でも、抗体発現と臨床効果との明らかな相関関係は観察されなかった。

6.3　市販後調査成績

以下の副作用の発現が、本剤承認後の使用時に確認されている。これらの副作用は、症例数が不確定な集団から自発的に報告されたために、必ずしも発現頻度が確実に推計でき、本剤投与との因果関係が立証できるものではない。

複数例の重篤または致死的な髄膜炎菌感染症が報告されている。

8　特殊な患者集団での使用

8.1　妊婦

妊娠中の医薬品使用に関するレジストリ

アレクシオン社は、PNH 及び aHUS の疾患レジストリを用いて、妊娠中に本剤を投与された女性の妊娠に関する転帰を収集する。情報の登録または取得は、ホームページ：www.pnhregistry.com

または www.ahusregistry.com、電話：(215)-616-3558 により可能である。gMG 患者が妊娠した場合は、電話：(215)-616-3558 を使用する。

リスク概要

本剤を投与された妊婦を対象とした、深刻な先天性欠損及び自然流産のリスクに関する利用可能なデータはない。本剤の遺伝子組換え IgG 分子（ヒト化抗 C5 抗体）は、胎盤を通過することが予測される。マウスを用いた（マウス抗 C5 抗体）動物試験では、ヒト用量の 2～8 倍の用量で発育異常や死亡胎児の発生率増加が認められた。妊婦に対しては、胎児に及ぼすリスクの可能性を説明するべきである。

母体の健康または薬剤の使用にかかわらず、妊娠には有害な転帰が発現する。深刻な先天性欠損及び自然流産に関する適応疾患患者での推定背景リスクは不明である。米国一般集団において、臨床的に妊娠が認められた妊婦では、深刻な先天性欠損及び自然流産に関する推定背景リスクは、それぞれ 2～4%及び 15～20%である。

データ

動物データ

マウス抗 C5 抗体を用いて、マウスで動物生殖試験を実施した。本試験では、体重換算を基に、ヒト推奨用量の約 2～4 倍（低用量）と 4～8 倍（高用量）をマウスに投与した。交尾前から妊娠初期までに投与した場合は、受胎能または生殖能の低下はみられなかった。器官形成期に母動物に投与した場合は、高用量を投与した母動物の出生仔 230 匹中 2 匹に網膜形成異常、1 匹に臍帯ヘルニアが認められた。しかし、抗体暴露による胎仔損失や新生仔死亡率の増加はなかった。抗体への暴露が受精卵着床から離乳までの期間であった場合は、雄出生仔の多くに瀕死または死亡が認められた（対照群 25 匹中 1 匹、低用量群 25 匹中 2 匹、高用量群 25 匹中 5 匹）。生存した出生仔の発育と生殖機能は正常であった。

8.2　授乳婦

リスク概要

エクリズマブのヒト乳汁移行性、授乳された乳児に及ぼす影響、乳汁分泌に関する情報はない。IgG 分子がヒトの乳汁に移行することから、エクリズマブも乳汁中に存在すると考えられる。しかし、公表データによると、ヒト乳汁中の抗体は、新生児及び乳児の循環に多量に移行しないことが示唆されている。発育上及び健康上の授乳のベネフィットは、母親の臨床的な本剤の必要性、授乳された子どもに本剤または母体の状態が有害な影響を及ぼす可能性に基づいて検討する必要がある。

8.4　小児への使用

PNH の小児患者の治療において、本剤の安全性と有効性は確立されていない。

aHUS の小児患者の治療では、本剤の安全性と有効性が確立されている。aHUS 小児患者に対する本剤の使用は、aHUS に対する本剤の安全性及び有効性を評価した、適切な対照を置いた 4 つの試験（月齢 2～17 歳の小児患者計 47 例を含む）のエビデンスにより裏付けられている。aHUS 治

療に対する本剤の安全性と有効性は、小児患者と成人患者との間で差が無いものと思われる。[*副作用（6.1）、臨床試験（14.2）*参照]
gMG の小児患者の治療において、本剤の安全性と有効性は確立されていない。
髄膜炎菌、肺炎レンサ球菌及びヘモフィルス・インフルエンザ菌 b 型に対する予防接種を、ACIP のガイドラインに従って実施すること。[*警告と使用上の注意（5.1, 5.2, 5.3）*参照]

8.5　高齢者への使用
承認された適応疾患の臨床試験において、65 歳以上の患者 45 例（PNH 15 例、aHUS 4 例、gMG 26 例）に本剤を投与した。試験では、年齢に関連する明らかな相違は認められなかったが、65 歳以上の患者数が、それより若い患者との薬剤反応の差異を比較判断するには不十分である。

11 組成・性状
補体活性阻害剤である本剤は、マウス骨髄腫細胞培養より産生され、標準的なバイオプロセス技術で精製された遺伝子組換えヒト化モノクローナル IgG2/4$_{\kappa}$ 抗体（エクリズマブ）医薬品である。エクリズマブは、ヒト IgG2/IgG4 配列のヒト定常領域、及びヒトフレームワークの軽鎖・重鎖可変領域に移植したマウス相補性決定領域からなる。また、2 本の重鎖（アミノ酸 448 個）と 2 本の軽鎖（アミノ酸 214 個）で構成され、分子量はおよそ 148kDa である。
本剤は、無菌、無色澄明、保存料無添加の静注用溶液（10 mg/mL）であり、30 mL の単回使用バイアルで提供される。本剤は pH7.0 の溶液であり、各バイアル中に、エクリズマブ 300 mg、リン酸一水素ナトリウム 13.8 mg、リン酸二水素ナトリウム 53.4 mg、塩化ナトリウム 263.1 mg、ポリソルベート 80（植物由来）6.6 mg、米国薬局方注射用水を含む。

12 臨床薬理
12.1　作用機序
本剤の有効成分であるエクリズマブは、補体タンパク質 C5 と高い親和性で特異的に結合するモノクローナル抗体である。従って、C5a と C5b の開裂を阻害し、終末補体複合体 C5b-9 の生成を阻止する。本剤は、PNH 患者における終末補体介在性の血管内溶血を抑制する。また、aHUS 患者においては、補体介在性の血栓性微小血管障害（TMA）の発症を抑制する。
gMG 患者では本剤の治療効果に関する機序の詳細は不明であるが、神経筋接合部での終末補体複合体 C5b-9 の関与が推測されている。

12.2　薬力学
PNH 患者を対象としたプラセボ対照臨床試験（PNH 試験 1）において、推奨用量で本剤を投与した際、ベースラインでの血清 LDH 値 2200±1034 U/L（平均値±SD）が第 1 週目までに 700±388 U/L に減少し、第 26 週目の終わり（327±433 U/L）まで本剤の効果が維持された。PNH 患者を対象とした単群試験（PNH 試験 2）では、本剤の効果が 52 週間持続した。[*臨床試験（14）参照*]
PNH、aHUS 及び gMG 患者での遊離 C5 濃度が 0.5 mcg/mL 未満であったことから、終末補体活性が完全に阻害されたことが示された。

12.3 薬物動態

PNH 患者に対して、本剤の維持用量として 1 回 900 mg を 2 週間毎に静脈内投与したとき、26 週目までに観察されたエクリズマブの最高血清中濃度（C_{max}）の平均値±SD は 194±76 mcg/mL、トラフ濃度（C_{trough}）の平均値±SD は 97±60 mcg/mL であった。aHUS 患者に対して、本剤の維持用量として 1 回 1200 mg を 2 週間毎に投与したとき、26 週目までに観察されたエクリズマブの C_{trough} の平均値±SD は 242±101 mcg/mL であった。また、gMG 患者に対し、本剤の維持用量として 1 回 1200 mg を 2 週間毎に投与したとき、26 週目までに観察されたエクリズマブの C_{max} の平均値±SD は 783±288 mcg/mL、C_{trough} の平均値±SD は、341±172 mcg/mL であった。
本剤の投与開始後 4 週で定常状態に達し、検討した全ての適応症で累積比は約 2 倍であった。ポピュレーション薬物動態解析の結果、本剤の薬物動態パラメータは 600～1200 mg の用量範囲で時間非依存的な用量比例性を示し、個体間変動は 21～38%であった。

分布
体重 70 kg の平均的な患者での分布容積は 5～8 L であった。

消失
エクリズマブの消失半減期は約 270～375 時間であった。
血漿交換又は血漿輸注により、エクリズマブのクリアランスは約 250 倍に上昇し、半減期は 1.26 時間に短縮した。血漿交換又は血漿輸注を受ける患者に本剤を投与する場合は、本剤の補充投与が推奨される［*用法・用量（2.4）を参照*］。

特別な患者集団での薬物動態
年齢、性別及び人種：
年齢（生後 2 ヵ月～85 歳）、性別又は人種は、本剤の薬物動態に影響を及ぼさないことが示された。

腎機能障害患者：
PNH 患者で Cockcroft-Gault 式を用いて推算したクレアチニンクリアランスは 8～396 mL/min であった。また、Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）式を用いて推算した推算糸球体濾過量（eGFR）は、aHUS 患者で 5～105 mL/min/1.73 m^2、gMG 患者で 44～168 mL/min/1.73 m^2 であったことから、腎機能障害の有無は本剤の薬物動態に影響を及ぼさないことが示された。

13 非臨床毒性

13.1 発がん性、変異原性、及び生殖機能障害性

エクリズマブを用いた動物での長期動物発がん性試験、及び遺伝毒性試験は、実施されていない。また、生殖能へのエクリズマブの影響について、動物試験は実施されていない。しかし、本剤のヒト相当用量の 4～8 倍でマウス抗 C5 抗体を静注した雄雌マウスにおいて、交尾または生殖に有

害な作用はみられなかった。

14 臨床試験

14.1 PNH

溶血が認められる PNH 患者での安全性と有効性を 26 週間の無作為化、二重盲検、プラセボ対照
溶血が認められる PNH 患者での安全性と有効性を 26 週間の無作為化、二重盲検、プラセボ対照
試験において評価した（PNH 試験 1：NCT00122330）。また、52 週間の単群試験（PNH 試験 2：NCT00122304）と、長期継続試験（E05-001 試験：NCT00122317）を実施し、PNH 患者に本剤を投与した。本剤投与前に、試験に組入れた患者は髄膜炎菌ワクチンの接種を受けた。これら全ての試験において、本剤 600 mg を 7±2 日毎に 4 週間、続いて 900 mg を 7±2 日後に、以降は 900 mg を 14±2 日毎に試験期間終了まで投与した。本剤は、25～45 分をかけて静脈内注入を行った。

PNH 試験 1：

試験前の 12 ヶ月間に少なくとも 4 回の輸血歴、フローサイメトリー検査にて少なくとも 10%の PNH 細胞を確認、及び血小板数が少なくとも 10 万/μL という条件を満たす PNH 患者を本剤群（43 例）とプラセボ群（44 例）に無作為で割り付けた。無作為化前に、全患者に対し初期観察期間を設けて、赤血球輸血の必要性を確認し、血中ヘモグロビン濃度（「セットポイント」）の測定を行い、各患者のヘモグロビンの安定化と輸血の転帰を判断した。ヘモグロビン濃度のセットポイントは、有症状の患者では 9 g/dL 以下、無症状の患者では 7 g/dL 以下とした。溶血についてのエンドポイントは、ヘモグロビン安定化を達成した患者数、赤血球輸血を施行した患者数、疲労、健康に関連する生活の質（QOL）とした。ヘモグロビン安定化の達成は、セットポイントを超えるヘモグロビン濃度の維持及び 26 週間を通した赤血球輸血の回避とした。溶血は、主に血清 LDH 値の測定により、また、PNH 赤血球の比率は、フローサイメトリーで測定した。ベースラインにおいて抗凝固剤と全身性コルチコステロイドを服用中であった患者は、これら薬剤の服用を継続した。

本剤群とプラセボ群の患者の主なベースライン特性は、類似していた（表 9 参照）。

表 9　PNH 試験 1　患者のベースライン特性

	試験 1	
	プラセボ群	本剤群
パラメータ	N=44	N=43
平均年齢（SD）	38（13）	42（16）
性別　-　女性（%）	29（66）	23（54）
再生不良性貧血または骨髄異形性症候群の既往歴（%）	12（27）	8（19）
血栓症の既往歴（事象数）	8（11）	9（16）
抗凝固剤の併用（%）	20（46）	24（56）
ステロイド・免疫抑制剤による治療（%）	16（36）	14（33）
過去 12 ヵ月以内の患者あたりの濃厚赤血球輸血単位数（中	17（14, 25）	18（12, 24）

央値（Q1,Q3））		
セットポイント（SD）での Hgb 平均値（g/dL）	8（1）	8（1）
治療前の LDH 値（中央値、U/L）	2,234	2,032
ベースラインでの遊離ヘモグロビン（中央値、mg/dL）	46	41

本剤投与群では、プラセボ群と比較して、ヘモグロビンの安定性と赤血球輸血の必要性の低減から判断される溶血が有意に減少し（p＜0.001）、貧血の改善をもたらした（表 10 参照）。この効果は、試験前に、赤血球輸血量により振分けた 3 グループ（4～14 単位、15～25 単位、25 単位超）それぞれで認められた。本剤投与 3 週間後に、疲労の軽減と健康関連の生活の質（QoL）の向上が報告された。被験者数と試験期間の理由から、血栓事象についての本剤の効果は判断できなかった。

表 10　PNH 試験 1 の結果

	プラセボ群 N=44	本剤群 N=43
ヘモグロビン安定化を達成した患者割合	0	49
患者あたりの濃厚赤血球輸血（中央値）	10	0
（範囲）	（2-21）	（0-16）
輸血の回避（%）	0	51
試験終了時の LDH 値（中央値、U/L）	2,167	239
試験終了時の遊離ヘモグロビン値（中央値、mg/dL）	62	5

PNH 試験 2 及び継続試験：

試験前の 24 ヵ月以内に少なくとも 1 回の輸血歴があり、血小板数が最低 30,000/μL を示した PNH 患者に本剤が 52 週間投与された。63%の患者が抗凝固剤を、40%の患者が全身性コルチコステロイドを併用していた。被験者 97 例中 96 例が試験を終了した（1 例は血栓事象により死亡）。血清 LDH 値を基に測定した血管内溶血の減少は、試験期間を通して維持され、赤血球輸血の必要性と疲労度の減少が認められた。本剤を投与された患者 187 例は長期継続試験に組入れられた。本剤での治療の全期間（10～54 ヵ月の範囲）を通じて、全例が血管内溶血の低減を維持した。血栓事象は、本剤投与前の同期間と比較して減少した。しかし、大多数の患者が抗凝固剤を併用しており、抗凝固剤を併用しない場合での本剤の効果については評価されなかった。［*警告と使用上の注意（5.4）参照*］

14.2　aHUS

aHUS 患者における本剤の安全性と有効性を評価するために、5 つの単群試験［4 つのプロスペクティブ試験である C08-002A/B 試験（NCT00844545 及び NCT00844844）、C08-003A/B 試験（NCT00838513 及び NCT00844428）、C10-003 試験（NCT01193348）、C10-004 試験（NCT01194973）］

と、レトロスペクティブ試験である C09-001r 試験（NCT01770951）］を実施した。患者は、本剤投与前に髄膜炎菌ワクチンの接種を受けるか、あるいは接種から 2 週間後まで抗生物質の予防投与を行った。全試験での成人及び青少年患者に対する本剤の投与量は、900 mg を 7±2 日毎に 4 週間、続いて 1200 mg をその 7±2 日後に、以降は 1200 mg を 14±2 日毎とした。体重 40 kg 未満の小児患者を組み入れた C09-001r 試験及び C10-003 試験の用量及び用法は、体重に基づいて設定された。［*用量・用法（2.2）*を参照］本剤の有効性評価は、血栓性微小血管障害（TMA）を評価項目とした。

TMA に関連する評価項目に以下を含めた。

- ベースラインからの血小板数の推移
- 血液学的正常化（血小板数と LDH 値の正常値を最低 4 週間維持）
- TMA の完全寛解（血液の正常化と血清クレアチニン値の 25%減少を最低 4 週間維持）
- TMA イベントフリー(ベースラインから 25%超の血小板数減少が最低 12 週間みられない、血漿交換または血漿輸注が不要、及び新たな透析が不要)
- 1 日あたりの TMA 介入率（1 日 1 患者あたり、血漿交換または血漿輸注、及び新たな透析の必要性が生じた回数と定義）

血漿交換（PE）と血漿輸注（PI）に抵抗性を示す aHUS 患者（C08-002A/B 試験）

C08-002A/B 試験は、スクリーニングの 1 週間前に少なくとも 4 回の PE/PI 療法の実施にもかかわらず、TMA の徴候がみられる患者を対象とした。患者 1 例は PE/PI に不耐容であったため、スクリーニング 1 週間前に当該治療を受けなかった。血小板数が 150 x 10^9/L 以下、血清 LDH の上昇などから確認できる溶血がみられ、血清クレアチニン値が正常値上限を上回るも長期的な透析を必要としない患者を適格とした。患者の年齢中央値は 28 歳（範囲：17~68 歳）で、ADAMTS-13 の活性が 5%を上回ることを要件とし、試験での測定値範囲は 70～121%であった。76%の患者に、補体調節因子に関連する変異または自己抗体が確認された。C08-002A/B 試験の登録患者における臨床・疾患関連の主なベースライン特性を表 11 に示す。

表 11　C08-002A/B 試験における患者のベースライン特性

パラメータ	C08-002A/B N=17
aHUS の診断からスクリーニングまでの期間 月数中央値（月数、範囲）	10（0.26, 236）
TMA の発症からスクリーニングまでの期間 月数中央値（月数、範囲）	<1（<1, 4）
ベースラインでの血小板数（x10^9/L）　中央値（範囲）	118（62, 161）
ベースラインでの LDH 値（U/L）中央値（範囲）	269（134, 634）

C08-002A/B 試験では、本剤を 26 週間以上投与した。投与期間の中央値は、約 100 週間（範囲：2～145 週間）であった。

本剤投与期間中に、腎機能の改善と維持が eGFR 値の測定から認められた。eGFR 平均値（±SD）は、ベースラインの 23±15 mL/分/1.73 m^2 から、26 週間目には 56±40 mL/分/1.73 m^2 に増加した。この効果は、2 年間維持された（56±30 mL/分/1.73 m^2）。ベースライン時に透析を必要とした患者 5 例中 4 例は、透析を中止することができた。
ベースラインと比較して、本剤投与後に、終末補体活性の低下と血小板数の増加が見られた。本剤による補体介在性 TMA 活性の減少徴候を、ベースラインから 26 週間目までの血小板数中央値の増加から確認できた。C08-002A/B 試験では、血小板数がベースラインでの 109±32 x 10^9/L から投与 1 週間目の 169±72 x 10^9/L まで増加した。この効果は、26 週間（210±68 x 10^9/L）、更に 2 年間（205±46 x 10^9/L）維持された。本剤の投与を、26 週間を超えて継続した際に、更に患者 2 例が血液学的正常化及び TMA の完全寛解を達成した。本剤に反応を示した患者全例が、血液学的正常化と TMA の完全寛解を維持した。本試験では、補体調節因子タンパク質をコードする遺伝子の有無にかかわらず、本剤に対する患者の反応は同様であった。
C08-002A/B 試験での有効性の結果についての結果を表 12 に示す。

表 12　C08-002A/B 試験での有効性についての結果

有効性パラメータ	**aHUS 試験 1** **26 週間目 [1]** **N=17**	**aHUS 試験 1** **2 年目 [2]** **N=17**
TMA の完全寛解、n（%）	11（65）	13（77）
TMA の完全寛解の期間中央値、週（範囲）	38（25, 56）	99（25,139）
eGFR 値の改善が 15mL/分/1.73m^2 以上、n（%）	9（53）	10（59）
eGFR 値改善の期間中央値、日数（範囲）	251（70, 392）	N/D
血液学的正常化、n（%）	13（76）	15（88）
血液学的正常化の期間中央値、週（範囲）	37（25, 62）	99（25, 145）
TMA イベントフリー、n（%）	15（88）	15（88）
一日あたりの TMA 介入率、中央値（範囲） エクリズマブ投与開始前 エクリズマブ投与中	 0.82（0.04, 1.52） 0（0, 0.31）	 0.82（0.04, 1.52） 0（0, 0.36）

1. データカットオフ（2010 年 9 月 8 日）
2. データカットオフ（2012 年 4 月 20 日）

PE／PI に感受性のある aHUS 患者（C08-003A/B 試験）

C08-003A/B 試験は、長期にわたり PE・PI 治療を受け、慢性的な TMA の血管徴候がない患者を対象とした。患者全例が、本剤の初回投与前の最低 8 週間までに、血漿療法を 1 週間に 3 回未満であるが 2 週間毎に最低 1 回は受けていた。長期透析中の患者の当該試験への登録を許可した。患者の年齢中央値は 28 歳であった（範囲：13~63 歳）。ADAMTS-13 活性が 5%を上回ることを要件とし、試験での測定値範囲は 37～118%であった。70%の患者に補体調節因子による遺伝子変異

または自己抗体が認められた。本試験に組入れた aHUS 患者における、臨床・疾患関連の主なベースライン特性を表 13 に示す。

表 13　C08-003A/B 試験における患者のベースライン特性

パラメータ	**C08-003A/B 試験** **N=20**
aHUS の診断からスクリーニングまでの期間 月数中央値（月数、範囲）	48（0.66, 286）
TMA の発症からスクリーニングまでの期間 月数中央値（月数、範囲）	9（1, 45）
ベースラインでの血小板数（$x10^9$/L）中央値（範囲）	218（105, 421）
ベースラインでの LDH 値（U/L）中央値（範囲）	200（151, 391）

C08-003A/B 試験では、本剤を 26 週間以上投与した。投与期間中央値は約 114 週間であった（範囲：26~129 週間）。

腎機能は、eGFR の測定結果が示すように、本剤の投与期間中保持された。ベースラインで 31±19 mL/分/1.73 m^2 であった eGFR 平均値（±SD）は、26 週間（37±21 mL/分/1.73 m^2）、及び、2 年間（40±18 mL/分/1.73 m^2）を通して維持された。新たに透析を必要とした患者はいなかった。

本剤の投与開始後に、患者全例において、終末補体活性の低下が観察された。また、ベースラインから 26 週間での平均血小板数の増加が示すように、本剤による補体介在性 TMA 活性の徴候の減少が示された。PI/PE 療法の中止にもかかわらず、血小板数は正常値で維持された。平均血小板数（±SD）は、ベースラインで 228±78 x 10^9/L、26 週間目で 233±69 x 10^9/L、2 年目では 224±52 x 10^9/L であった。本剤の投与を、26 週間を超えて継続した際に、更に 6 例が TMA の完全寛解を達成した。本剤に反応を示した患者全例に TMA の完全寛解と血液学的正常化の維持が認められた。本試験において、補体調節因子タンパク質をコードする遺伝子変異の有無にかかわらず、本剤に対する患者の反応は類似していた。

C08-003A/B 試験の有効性についての結果のまとめを表 14 に示す。

表 14　C08-003A/B 試験での有効性についての結果

有効性パラメータ	C08-003A/B 試験 26 週間目 [1] N=20	C08-003A/B 試験 2 年目 [2] N=20
TMA の完全寛解、n（%） TMA の完全寛解の期間中央値：週（範囲）	5（25） 32（12,38）	11（55） 68（38,109）
eGFR 値の改善が 15 mL/分/1.73 m^2 以上、n（%）	1（5）	8（40）

TMA イベントフリー、n（%）	16（80）	19（95）
一日あたりの TMA 介入率、中央値（範囲） エクリズマブ投与開始前 エクリズマブ投与中	 0.23（0.05,1.07） 0	 0.23（0.05,1.07） 0（0,0.01）
血液学的正常化[4]、n（%） 血液学的正常化の期間中央値：週（範囲）[3]	18（90） 38（22,52）	18（90） 114（33,125）

1. データのカットオフ（2010 年 9 月 8 日）
2. データのカットオフ（2012 年 4 月 20 日）
3. 反復測定 ANOVA モデルを用いて、各投与日後に計算（Day1～4 は除外）
4. C08-003A/B 試験では、ベースラインにおいて、85%の患者の血小板数は正常であり、80%の患者の血清 LDH 値も正常であった。従って、この試験集団における血液学的正常化は、PE/PI 治療を行わずに正常値を維持することにより示される。

aHUS 患者におけるレトロスペクティブ試験（C09-001r 試験）

当該試験における有効性についての結果は､2 つのプロスペクティブ試験の結果と概ね一致した。ベースラインに比べた平均血小板数の増加から示された通り、補体介在性 TMA 活性の徴候は低減した。本剤投与 1 週間後に、平均血小板数（±SD）は、ベースラインでの 171±83 x 10^9/L から 233±109 x 10^9/L に増加した。この効果は、26 週間を通して維持された（26 週目の平均血小板数（±SD）：254±79 x 10^9/L）。

当該試験では、計 19 例の小児患者（月齢 2～17 歳）に本剤を投与した。投与期間の中央値は、2 歳未満の患者（n=5）では 16 週間（範囲 4～70 週間）、2 歳以上 12 歳未満（n=10）では 31 週間（範囲：19～63 週間）、12～18 歳未満（n=4）では 38 週間（範囲：1～69 週間）であった。小児患者の 53%で、補体調節因子による遺伝子変異または自己免疫が確認された。

これら小児患者での本剤の有効性は、C08-002A/B 試験及び C08-003A/B 試験に登録した患者で観察された有効性と概ね一致していた（表 15）。投与期間中に、新たな透析を必要とする小児患者はいなかった。

表 15　C09-001r 試験での小児患者における有効性についての結果

有効性パラメータ	2 歳未満 （N=5）	2 歳以上 12 歳未満 （N=10）	12 歳以上 18 歳未満 （N=4）	合計 （N=19）
TMA の完全寛解、n（%）	2（40）	5（50）	1（25）	8（42）
eGFR 値の改善 15 mL/分/1.73 m^2 以下、 n（%）[2]	2（40）	6（60）	1（25）	9（47）
血小板数の正常化、 n（%）[1]	4（80）	10（100）	3（75）	17（89）
血液学的正常化、n（%）	2（40）	5（50）	1（25）	8（42）
一日当り TMA 介入率、 中央値（範囲）				

エクリズマブ投与開始前	1（0, 2）	<1（0.07, 1.46）	<1（0, 1）	0.31（0.00, 2.38）
エクリズマブ投与中	<1（0, <1）	0（0, <1）	0（0, <1）	0.00（0.00, 0.08）

1. 血小板の正常化の定義は、4 週間以上を通じて最低 2 回の連続測定において血小板数が最低 150,000 x 10^9/L であること。
2. eGFR 値が、少なくとも 15 mL/分/1.73 m^2 に改善した 9 例中 1 例に、試験期間中を通して透析を実施した。別の 1 例には、同種腎移植後の予防療法として本剤が投与された。

aHUS 成人患者（C10-004 試験）

C10-004 試験では、TMA の徴候が認められる患者を登録した。試験では、患者の血小板数が正常値下限未満であり、血清 LDH の上昇などから確認できる溶血がみられ、血清クレアチニン値が正常値上限を上回るも長期的な透析を必要としない患者を適格とした。患者の年齢中央値は 35 歳（範囲：18～80 歳）。本試験に登録した全患者には、ADAMTS-13 値 5%超を要件とした（試験での測定値範囲 28～116%）。患者の 51%に、補体調節因子による遺伝子変異または自己抗体を認めた。総計 35 名の患者が、エクリズマブの投与前に PE/PI 療法を受けていた。本試験での患者のベースラインでの主な臨床的特性及び疾患に関連した特性を表 16 に示す。

表 16　C10-004 試験に登録された患者のベースライン特性

パラメータ	**C10-004 試験 n=41**
aHUS の診断から治験薬投与開始までの月数、中央値（範囲）	0.79（0.03-311）
TMA の発症から治験薬初回投与までの月数、中央値（範囲）	0.52（0.03-19）
ベースラインでの血小板数（x10^9/L）、中央値（範囲）	125（16-332）
ベースラインでの LDH 値（U/L）、中央値（範囲）	375（131-3318）

本試験では、本剤を 26 週間以上投与した。投与期間中央値は約 50 週間であった（範囲：13～86 週間）。

本剤投与期間中、eGFR 値より測定した腎機能に改善が見られた。eGFR 平均値（±SD）は、ベースラインの 17±12 mL/分/1.73 m^2 から、26 週間後には 47±24 mL/分/1.73 m^2 に増加した。ベースラインで透析を必要とした患者 24 例中 20 例が、本剤の投与期間中に、透析を中止することができた。

ベースラインと比較して、本剤投与後に、終末補体活性の低下と血小板数の増加が見られた。本剤による補体介在性 TMA 活性は、ベースラインから 26 週間目までの平均血小板数の増加が示すように、その徴候が減少した。本試験では、平均血小板数（±SD）がベースラインでの 119±66 x 10^9/L から投与 1 週間目までに 200±84 x 10^9/L に増加し、この効果は 26 週間にわたり維持された（26 週間目での平均血小板数（±SD）252±70 x 10^9/L）。本試験において、補体調節因子タンパク質または H 因子への自己抗体をコードする遺伝子の有無にかかわらず、本剤に対する患者の反応は同様であった。

C10-004 試験での有効性の結果を表 17 に示す。

表 17　C10-004 試験における有効性についての結果

有効性パラメータ	C10-004 試験 （N=41）
TMA の完全寛解、n（%） 95%CI TMA の完全寛解の期間中央値：週（範囲）	23（56） 40, 72 42（6, 75）
eGFR 値の改善が 15 mL/分/1.73 m^2 以上、n（%）	22（54）
血液学的正常化、n（%） 血液学的正常化の期間中央値：週（範囲）	36（88） 46（10, 75）
TMA イベントフリー、n（%）	37（90）
一日当り TMA 介入率、中央値（範囲） エクリズマブ投与開始前 エクリズマブ投与中	 0.63（0, 1.38） 0（0, 0.58）

aHUS 小児及び青少年患者（C10-003 試験）

C10-003 試験では、血小板数が正常値下限未満であり、正常値上限を超える血清 LDH 値の上昇などから確認できる溶血がみられ、血清クレアチニン値が年齢の 97 パーセンタイル以上であるも長期の透析を必要としない患者を登録して実施した。患者の年齢中央値は 6.5 歳であった（範囲；月齢 5～17 歳）。

本試験の登録患者では ADAMTS-13 値 5%超を要件とし（試験での測定値範囲 38～121%）、50%の患者で補体調節因子による遺伝子変異または自己抗体が確認された。登録患者の主なベースラインにおける臨床特性と疾患関連特性を表 18 に示す。

表 18　C10-003 試験における患者のベースライン特性

パラメータ	患者 月齢 1 以上 12 歳未満 （n=18）	全患者 （n=22）
aHUS の診断から試験薬の開始までの月数、中央値（範囲）	0.51（0.03-58）	0.56（0.03-191）
罹患中の TMA の臨床的発現から試験薬の初投与までの月数、中央値（範囲）	0.23（0.03-4）	0.2（0.03-4）
ベースラインでの血小板数（$x10^9$/L）、中央値（範囲）	110（19-146）	91（19-146）
ベースラインでの LDH 値（U/L）、中央値（範囲）	1510（282-7164）	1244（282-7164）

C10-003 試験では、本剤を 26 週間以上投与した。本剤の投与期間中央値は約 44 週間（範囲：1 回～88 週間）であった。

本剤投与期間中に、eGFR 値で測定した腎機能に改善が見られた。ベースラインで 33±30 mL/分/1.73 m^2 であった eGFR 平均値（±SD）は、26 週間後には 98±44 mL/分/1.73 m^2 に増加した。ベースラインで CKD ステージ 2 以上であった患者 20 例中 17 例（85%）に、1 ステージ以上の改善が認められた。また、ベースラインで CKD ステージ 2 以上であった月齢 1～12 歳未満の患者 16 例中 14 例（88%）が、1 ステージ以上の改善を達成した。更に、ベースラインで透析を必要とした患者 11 例中 9 例が、本剤投与中に透析を中止することができた。本剤に対する反応は、月齢 5～17 歳の患者全体で同様であった。

本剤投与後に終末補体活性の低下が全患者に見られた。本剤による補体介在性 TMA 活性については、ベースラインから 26 週間目までの平均血小板数の増加から示されたように、その徴候は低減した。平均血小板数（±SD）は、ベースラインでの 88±42 x 10^9/L から投与 1 週間目までに 281±42 x 10^9/L に増加し、この効果は 26 週間維持された（26 週間目の平均血小板数（±SD）293±106 x 10^9/L）。本試験において、補体調節因子タンパク質または H 因子への自己抗体をコードする遺伝子の有無にかかわらず、本剤に対する患者の反応は同様であった。

C10-003 試験での有効性の結果を表 19 に示す。

表 19　C10-003 試験における有効性についての結果

有効性パラメータ	患者 月齢 1 以上 12 歳未満 (n=18)	全患者 (N=22)
TMA の完全寛解、n（%） 95%CI TMA の完全寛解の期間中央値：週（範囲）[1]	11（61） 36, 83 40（14, 77）	14（64） 41, 83 37（14, 77）
eGFR 値の改善が 15 mL/分/1.73 m^2 以上、n（%）	16（89）	19（86）
完全な血液学的正常化、n（%） 完全な血液学的正常化の期間中央値：週（範囲）	14（78） 38（14, 77）	18（82） 38（14, 77）
TMA イベントフリー、n（%）	17（94）	21（95）
一日あたりの TMA 介入率、中央値（範囲） エクリズマブ投与開始前 エクリズマブ投与中	 0.2（0, 1.7） 0（0, 0.01）	 0.4（0, 1.7） 0（0, 0.01）

1. データカットオフ　2012 年 10 月 12 日

14.3　gMG

gMG 患者を対象として本剤を 26 週間投与する、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験［gMG 試験 1（NCT01997229）］において、gMG 患者での本剤の有効性が認められた。スクリーニング時に以下の基準を満たす患者を登録した。

1. 血清学的検査で抗 AChR 抗体が陽性
2. 米国重症筋無力症研究財団（MGFA）分類がクラス II～IV
3. Myasthenia Gravis-Specific Activities of Daily Living profile（MG-ADL）総スコアが 6 ポイント以上
4. 1 年以上にわたる 2 種類以上の免疫抑制剤療法（IST）（併用療法又は単剤療法）が無効、又は 1 種類以上の IST が無効で、症状コントロールに継続的なプラズマフェレーシス、血漿交換療法（PE）又は免疫グロブリン療法（IVIg）を要する

本試験では 62 例が本剤群に、63 例がプラセボ群に割り付けられた。診断時の年齢（両群とも 38 歳）、性別（本剤群で 66%が女性、プラセボ群で 65%が女性）及び gMG の罹病期間（本剤群で 9.9 年、プラセボ群で 9.2 年）などのベースライン特性は投与群間で同様であった。各投与群の 95%を超える患者がアセチルコリンエステラーゼ（AchE）阻害剤を投与されており、98%を超える患者が IST を受けていた。また、各投与群の約 50%の患者が過去に 3 種類以上の IST を受けていた。本試験では、推奨用法・用量に従って本剤を投与した［*用法・用量（2.3）参照*］。

有効性の主要評価項目である、26 週目における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量を投与群間で比較した。MG-ADL は、gMG 症状によって一般的に影響を受ける 8 つの日常活動を評価するカテゴリー尺度である。各項目を、0（正常）～3（当該活動を行う能力がない）の 4 段階で評価する（総スコア：0～24 ポイント）。26 週目における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の平均値は、本剤群で−4.2、プラセボ群で−2.3 であり、両群間に統計学的有意差が認められた（p=0.006）。本試験の主な副次評価項目は、26 週目における Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity（QMG）総スコアのベースラインからの変化量とした。QMG は筋力低下を評価する 13 項目のカテゴリー尺度であり、各項目を 0（筋力正常）～3（高度の筋力低下）の 4 段階で評価する（総スコア：0～39 ポイント）。26 週目における QMG 総スコアのベースラインからの変化量の平均値は、本剤群で−4.6、プラセボ群で−1.6 であり、両群間に統計学的有意差が認められた（p=0.001）。

gMG 試験 1 における MG-ADL 及び QMG の解析結果を表 20 に示す。

表 20　gMG 試験 1：26 週目の MG-ADL 及び QMG 総スコアのベースラインからの変化量

有効性評価項目	本剤群（n=62）最小二乗平均値（SEM）	プラセボ群（n=63）最小二乗平均値（SEM）	本剤群−プラセボ群 最小二乗平均値の差（95% CI）	P 値
MG-ADL	-4.2（0.49）	-2.3（0.48）	-1.9（-3.3, -0.6）	(0.006[a]; 0.014[b])
QMG	-4.6（0.60）	-1.6（0.59）	-3.0（-4.6, -1.3）	(0.001[a]; 0.005[b])

SEM = 平均値の標準誤差

P 値（2 群間に差がないという帰無仮説のもとで検定）
a. 反復測定モデルを用いた 26 週目の最小二乗平均値に基づく P 値
b. Worst-Rank 解析を用いた 26 週目の順位に基づく P 値

MG 試験 1 では、MG-ADL 総スコアは 3 ポイント以上改善した患者、QMG 総スコアは 5 ポイント以上改善した患者を、臨床的な responder と定義した。26 週目のレスキュー治療を受けていない臨床的な responder の割合は、いずれの指標でも、プラセボ群と比較して本剤群で高く、統計学的有意差が認められた。いずれの評価項目でも、responder の閾値をより高くした場合（MG-ADL：4、5、6、7、8 ポイント以上の改善、QMG：6、7、8、9、10 ポイント以上の改善）も、臨床的な responder の割合は、一貫してプラセボ群と比較して本剤群で高かった。入手可能なデータから、通常、本剤による治療開始後 12 週までに臨床的な反応が得られることが示唆されている。

16 供給、保管及び取扱い

本剤（エクリズマブ）は、各バイアルに無菌、保存料無添加の本剤溶液（10 mg/mL）30 mL を含有する 300 mg 単回使用バイアルで提供される。
本剤は、冷蔵温度（2～8ºC；36～46ºF）で本製品箱に入れ、遮光して保管すること。本製品箱中の本剤バイアルは、1 回だけ 3 日間まで制御された室温で（25 ºC／77 ºF 以下）保管できる。外箱に表示された使用期限を過ぎて本剤を使用しないこと。本剤希釈液の安定性と保管について、［*用法・用量（2）*］を参照すること。
冷凍しないこと。激しく振らないこと。
NDC25682-001-01 単一ユニット 300 mg 入り:1 バイアル 30 mL 中に本剤（10 mg/mL）を含有

17 患者向け情報

米国医薬品局（FDA）承認済の患者向け情報（医薬品ガイド）を参照すること。
髄膜炎菌感染症
本剤投与前に、特に髄膜炎菌感染症を含めた本剤のリスクとベネフィットについて、患者の理解を十分に得る必要がある。患者には必ず医薬品ガイドを提供すること。
髄膜炎菌ワクチンの接種歴がない患者には、本剤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接種の必要性があることを伝えること。本剤投与期間中は、現行の治療指針に従い、髄膜炎菌ワクチンの再接種の必要性がある。また、ワクチンを接種しても髄膜炎菌感染症の発症を完全に予防できないことを患者に伝えること。［警告と使用上の注意（5.1）参照］
髄膜炎菌感染症の徴候及び症状
髄膜炎菌感染症の徴候及び症状について患者の理解を得ると共に、これらが発現した際には迅速に診療を受けるように強く助言すること。髄膜炎菌感染症の徴候及び症状を以下に示す。

- 悪心または嘔吐を伴う頭痛
- 頭痛と発熱
- 頸部または背部の硬直を伴う頭痛
- 発熱
- 発熱と発疹

- 錯乱
- インフルエンザ様症状を伴う筋痛
- 羞明

患者に本剤患者安全性カードを供与し、常時携帯するよう伝えること。安全性カードには、疑うべき症状の記載と、その症状が見られた場合には迅速に医師へ連絡の上、診断を仰ぐことを促す記載がなされている。

その他の感染症

髄膜炎菌感染症以外の、特に莢膜形成細菌による感染症のリスクが増加する可能性があることについても患者に知らせること。加えて、これまでに、免疫不全の患者や好中球が減少した患者にアスペルギルス感染症が発現したことがある。本剤で治療中の aHUS 小児患者及びその保護者には、現行の治療指針に従い、肺炎レンサ球菌及びヘモフィルス・インフルエンザ菌 b 型（Hib）のワクチン接種を実施する必要があることを説明すること。

本剤投与の中止

PNH 患者が本剤投与を中止した際、PNH に起因する溶血が発現する恐れがあるので、中止後少なくとも 8 週間は医療専門家によるモニタリングを行なう必要性があることについて知らせること。また、投与を中止した aHUS 患者に TMA 合併症が発現する恐れがあるので、中止後少なくとも 12 週間は医療専門家のモニタリングが必要であることを伝えること。更に、髄膜炎菌感染症の発現リスクの増加は本剤投与中止後も数週間継続するので、本剤の治療を中止する患者には、中止後 3 ヶ月間は患者安全性カードの携帯を指示する必要がある。

製造元：
Alexion Pharmaceuticals, Inc.
100 College Street
New Haven, CT 06510 USA

米国管理番号　1743

本製品または本製品の使用は、米国特許番号 6,355,245 及び特許出願中に関連する特許権を有する。

Company Core Data Sheet

[redacted]

SOLIRIS® (eculizumab) 300 mg Concentrated solution for intravenous infusion

[redacted]

＊非公表のため128～152頁を削除

エクリズマブ（遺伝子組換え）
ソリリス点滴静注 300mg

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7 同種同効品一覧表

アレクシオンファーマ合同会社

目次

頁
1.7 同種同効品一覧表 3
1.7.1 同種同効品について 3

1.7 同種同効品一覧表

1.7.1 同種同効品について

本効能・効果の追加に係る一変申請時点において、効能・効果、用法・用量、化学構造、薬理作用からみて、本薬に類似していると考えられる同種同効品は存在しない。

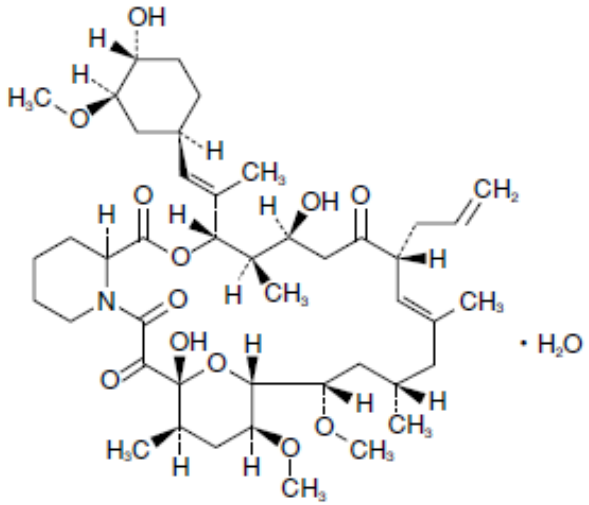
なお、参考として、日本国内において重症筋無力症の治療薬として承認が得られている主な医薬品を表 1.7.1-1、表 1.7.1-2 に示す。

表 1.7.1-1 同種同効品一覧表（エクリズマブ、タクロリムス）

一般的名称	エクリズマブ（遺伝子組換え）	タクロリムス水和物
販売名	ソリリス®点滴静注 300 mg	プログラフ®カプセル 0.5 mg プログラフ®カプセル 1 mg 他
会社名	アレクシオンファーマ合同会社	アステラス製薬株式会社
承認年月日	**【製造販売承認】** **2010 年 4 月 16 日：** 発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制 **【効能・効果追加】** **2013 年 9 月 13 日：** 非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制	**【製造販売承認】** **1993 年 4 月 2 日：** 肝移植における拒絶反応の抑制 **【効能・効果追加】** **1994 年 7 月 1 日：** 骨髄移植における移植片対宿主病の治療 **1996 年 4 月 16 日：** 腎移植における拒絶反応の抑制 **1999 年 4 月 30 日：** 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制 **2001 年 6 月 20 日：** 心移植における拒絶反応の抑制 **2003 年 1 月 31 日：** 肺移植における拒絶反応の抑制 **2005 年 1 月 19 日：** 膵移植における拒絶反応の抑制 **2011 年 7 月 26 日：** 小腸移植における拒絶反応の抑制 **2000 年 9 月 22 日：**

一般的名称	エクリズマブ（遺伝子組換え）	タクロリムス水和物
販売名	ソリリス®点滴静注 300 mg	プログラフ®カプセル 0.5 mg プログラフ®カプセル 1 mg 他
		全身型重症筋無力症（胸腺摘出後の治療において、ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合） **2005 年 4 月 11 日：** 関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る） **2007 年 1 月 26 日：** ループス腎炎（ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合） **2009 年 7 月 7 日：** 難治性（ステロイド抵抗性、ステロイド依存性）の活動期潰瘍性大腸炎（中等症～重症に限る） **2009 年 10 月 16 日：** 重症筋無力症 **2013 年 6 月 14 日：** 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎
再審査年月日 再評価年月日	**再審査**：－	**再審査**： **2008 年 12 月 19 日：** 肝移植、骨髄移植、腎移植 **2012 年 6 月 29 日：** 心移植、肺移植、膵移植 **2012 年 6 月 29 日：** 全身型重症筋無力症（胸腺摘出後の治療において、ステロ

1.7 同種同効品一覧表
エクリズマブ（遺伝子組換え）

一般的名称	エクリズマブ（遺伝子組換え）	タクロリムス水和物
販売名	ソリリス®点滴静注 300 mg	プログラフ®カプセル 0.5 mg プログラフ®カプセル 1 mg 他
	再評価：－	イド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合） **2013 年 9 月 26 日**： 関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る） **2016 年 3 月 25 日**： 重症筋無力症 **再評価**：－
規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品	劇薬、処方箋医薬品
化学構造式または本質	本質：エクリズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト補体 C5α 鎖抗体の相補性決定部及びヒトフレームワーク部からなる改変部、並びにヒト IgG 由来定常部からなる。L 鎖の定常部はκ鎖に由来する。また、H 鎖定常部の CH1 部、ヒンジ部及び CH2 部の一部は IgG2（γ2 鎖）からなり、CH2 部の残りと CH3 部は IgG4（γ4 鎖）からなる。エクリズマブは、マウス骨髄腫（NS0）細胞により産生される。エクリズマブは、448 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 2 分子及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 2 分子で構成される糖タンパク質（分子量：約 145,235）である。	

1.7 同種同効品一覧表
エクリズマブ（遺伝子組換え）

一般的名称	エクリズマブ（遺伝子組換え）	タクロリムス水和物
販売名	ソリリス®点滴静注 300 mg	プログラフ®カプセル 0.5 mg プログラフ®カプセル 1 mg 他
剤型・含量	**注射剤** **1 バイアル（30 mL）中：** エクリズマブ（遺伝子組換え） 300 mg	**硬カプセル剤** **プログラフカプセル 0.5 mg 1 カプセル中：** 日局 タクロリムス水和物 0.51 mg （タクロリムスとして 0.5 mg） **プログラフカプセル 1 mg 1 カプセル中：** 日局 タクロリムス水和物 1.02 mg （タクロリムスとして 1 mg）
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** **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）** **＜効能・効果に関連する使用上の注意＞** **共通**	1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植 2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制 3. 重症筋無力症 4. 関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る） 5. ループス腎炎（ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合） 6. 難治性（ステロイド抵抗性、ステロイド依存性）の活動期潰瘍性大腸炎（中等症～重症に限る） 7. 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎 **＜効能・効果に関連する使用上の注意＞** (1) 骨髄移植時の使用に際し、HLA 適合同胞間移植では本剤を

一般的名称	エクリズマブ（遺伝子組換え）	タクロリムス水和物
販売名	ソリリス®点滴静注 300 mg	プログラフ®カプセル 0.5 mg プログラフ®カプセル 1 mg 他
	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。 **発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制** 1. 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。 2. 本剤を投与開始する際には、溶血のため赤血球輸血が必要と考えられ、今後も輸血の継続が見込まれる患者を対象とすること。 3. 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。 4. 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。	第一選択薬とはしないこと。 (2) 重症筋無力症では、本剤を単独で使用した場合及びステロイド剤未治療例に使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。[本剤の単独使用及びステロイド剤未治療例における使用の経験は少ない。] (3) 関節リウマチでは、過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。 (4) ループス腎炎では、急性期で疾患活動性の高い時期に使用した際の本剤の有効性及び安全性は確立されていない。 (5) 潰瘍性大腸炎では、治療指針等を参考に、難治性（ステロイド抵抗性、ステロイド依存性）であることを確認すること。 (6) 潰瘍性大腸炎では、本剤による維持療法の有効性及び安全性は確立していない。

一般的名称	エクリズマブ（遺伝子組換え）	タクロリムス水和物
販売名	ソリリス®点滴静注 300 mg	プログラフ®カプセル 0.5 mg プログラフ®カプセル 1 mg 他
	5. 本剤投与により PNH 赤血球クローンが増加するため、本剤を中止した場合に重篤な血管内溶血が認められるおそれがあることから、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤投与の是非を慎重に検討し、適切な対象患者に対し投与を開始すること。 **非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制** 1. 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を参考に、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。 **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. 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。	
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 600 mg 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 900 mg 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。	**腎移植の場合** 通常、移植 2 日前よりタクロリムスとして 1 回 0.15 mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。術後初期にはタクロリムスとして 1 回 0.15 mg/kg を 1 日 2 回経口投与し、以後、徐々に減量する。維持量は 1 回 0.06 mg/kg、1 日 2 回経口投与を標準とするが、症状に応じて適宜増減する。 **肝移植の場合** 通常、初期にはタクロリムスとして 1 回 0.15 mg/kg を 1 日 2

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>エクリズマブ（遺伝子組換え）</th><th>タクロリムス水和物</th></tr>
<tr><td>販売名</td><td>ソリリス®点滴静注 300 mg</td><td>プログラフ®カプセル 0.5 mg
プログラフ®カプセル 1 mg
他</td></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><th>年齢又は体重</th><th>導入期</th><th>維持期</th></tr>
<tr><td>18 歳以上</td><td>1 回 900 mg を
週 1 回で計 4 回</td><td>初回投与 4 週間後から
1 回 1200 mg を 2 週に 1 回</td></tr>
<tr><td colspan="3">18 歳未満</td></tr>
<tr><td>40 kg 以上</td><td>1 回 900 mg を
週 1 回で計 4 回</td><td>初回投与 4 週間後から
1 回 1200 mg を 2 週に 1 回</td></tr>
<tr><td>30 kg 以上
40 kg 未満</td><td>1 回 600 mg を
週 1 回で計 2 回</td><td>初回投与 2 週間後から
1 回 900 mg を 2 週に 1 回</td></tr>
<tr><td>20 kg 以上
30 kg 未満</td><td>1 回 600 mg を
週 1 回で計 2 回</td><td>初回投与 2 週間後から
1 回 600 mg を 2 週に 1 回</td></tr>
<tr><td>10 kg 以上
20 kg 未満</td><td>1 回 600 mg を
週 1 回で計 1 回</td><td>初回投与 1 週間後から
1 回 300 mg を 2 週に 1 回</td></tr>
<tr><td>5 kg 以上
10 kg 未満</td><td>1 回 300 mg を
週 1 回で計 1 回</td><td>初回投与 1 週間後から
1 回 300 mg を 3 週に 1 回</td></tr>
</table>

<u>**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）**</u>
<u>通常、成人には、エクリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 900 mg 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 1200 mg を 2 週に 1 回の間隔で点滴静注する。</u></td><td>回経口投与する。以後、徐々に減量し、維持量は 1 日量 0.10 mg/kg を標準とするが、症状に応じて適宜増減する。
心移植の場合
通常、初期にはタクロリムスとして 1 回 0.03～0.15 mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。また、拒絶反応発現後に本剤の投与を開始する場合には、通常、タクロリムスとして 1 回 0.075～0.15 mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減し、安定した状態が得られた後には、徐々に減量して有効最少量で維持する。
肺移植の場合
通常、初期にはタクロリムスとして 1 回 0.05～0.15 mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減し、安定した状態が得られた後には、徐々に減量して有効最少量で維持する。
膵移植の場合
通常、初期にはタクロリムスとして 1 回 0.15 mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。以後、徐々に減量して有効最少量で維持する。
小腸移植の場合
通常、初期にはタクロリムスとして 1 回 0.15 mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。以後、徐々に減量して有効最少量で維持す</td></tr>
</table>

一般的名称	エクリズマブ（遺伝子組換え）	タクロリムス水和物
販売名	ソリリス®点滴静注 300 mg	プログラフ®カプセル 0.5 mg プログラフ®カプセル 1 mg 他
		る。 **骨髄移植の場合** 通常、移植 1 日前よりタクロリムスとして 1 回 0.06 mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。移植初期にはタクロリムスとして 1 回 0.06 mg/kg を 1 日 2 回経口投与し、以後、徐々に減量する。また、移植片対宿主病発現後に本剤の投与を開始する場合には、通常、タクロリムスとして 1 回 0.15 mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。 なお、本剤の経口投与時の吸収は一定しておらず、患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度が低い場合の拒絶反応及び移植片対宿主病の発現を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、トラフレベル（trough level）の血中濃度を参考にして投与量を調節すること。特に移植直後あるいは投与開始直後は頻回に血中濃度測定を行うことが望ましい。なお、血中トラフ濃度が 20 ng/mL を超える期間が長い場合、副作用が発現しやすくなるので注意すること。 **重症筋無力症の場合** 通常、成人にはタクロリムスとして 3 mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与する。

一般的名称	エクリズマブ（遺伝子組換え）	タクロリムス水和物
販売名	ソリリス®点滴静注 300 mg	プログラフ®カプセル 0.5 mg プログラフ®カプセル 1 mg 他
		関節リウマチの場合 通常、成人にはタクロリムスとして 3 mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与する。なお、高齢者には 1.5 mg を 1 日 1 回夕食後経口投与から開始し、症状により 1 日 1 回 3 mg まで増量できる。 **ループス腎炎の場合** 通常、成人にはタクロリムスとして 3 mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与する。 **潰瘍性大腸炎の場合** 通常、成人には、初期にはタクロリムスとして 1 回 0.025 mg/kg を 1 日 2 回朝食後及び夕食後に経口投与する。以後 2 週間、目標血中トラフ濃度を 10～15 ng/mL とし、血中トラフ濃度をモニタリングしながら投与量を調節する。投与開始後 2 週以降は、目標血中トラフ濃度を 5～10 ng/mL とし投与量を調節する。 **多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎の場合** 通常、成人には、初期にはタクロリムスとして 1 回 0.0375 mg/kg を 1 日 2 回朝食後及び夕食後に経口投与する。以後、目標血中トラフ濃度を 5～10 ng/mL とし、血中トラフ濃度をモニタリングしながら投与量を調節する。
	＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ **共通**	**＜用法・用量に関連する使用上の注意＞** (1) 血液中のタクロリムスの多くは赤血球画分に分布するた

一般的名称	エクリズマブ（遺伝子組換え）	タクロリムス水和物
販売名	ソリリス®点滴静注 300 mg	プログラフ®カプセル 0.5 mg プログラフ®カプセル 1 mg 他
	1. 本剤を投与する際には、日局生理食塩液、日局ブドウ糖注射液（5%）又は日局リンゲル液を用いて 5 mg/mL に希釈すること。（「適用上の注意」の項参照） 2. 本剤は独立した点滴ラインより、希釈した液を 18 歳以上では 25～45 分、18 歳未満では 1～4 時間かけて点滴静注するが、患者の年齢、体重に応じて適宜調整すること。 **発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制** 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。 2. 本剤投与開始 2 週までに血清中乳酸脱水素酵素（LDH）活性の低下が認められない場合には、本剤の投与継続の要否を検討すること。 **非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制** 1. 本剤の血中濃度の低下により、血栓性微小血管障害の増悪が懸念されるため、投与間隔を遵守すること。 **全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）** 1. 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。 2. 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	め、本剤の投与量を調節する際には全血中濃度を測定すること。 (2) カプセルを使用するに当たっては、次の点に留意すること。 1) 顆粒とカプセルの生物学的同等性は検証されていない。（顆粒のカプセルに対する C_{max} 比及び AUC 比の平均値はそれぞれ 1.18 及び 1.08） 2) カプセルと顆粒の切り換え及び併用に際しては、血中濃度を測定することにより製剤による吸収の変動がないことを確認すること。なお、切り換えあるいは併用に伴う吸収の変動がみられた場合には、必要に応じて投与量を調節すること。 (3) 高い血中濃度が持続する場合に腎障害が認められているので、血中濃度（およそ投与 12 時間後）をできるだけ 20 ng/mL 以下に維持すること。なお、骨髄移植ではクレアチニン値が投与前の 25%以上上昇した場合には、本剤の 25%以上の減量又は休薬等の適切な処置を考慮すること。 (4) 他の免疫抑制剤との併用により、過度の免疫抑制の可能性があるため注意すること。特に、臓器移植において 3 剤あるいは 4 剤の免疫抑制剤を組み合わせた多剤免疫抑制療法を行う場合には、本剤の初期投与量を低く設定することが可能な場合もあるが、移植患者の状態及び併用される他の

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>エクリズマブ（遺伝子組換え）</th><th>タクロリムス水和物</th></tr>
<tr><td>販売名</td><td>ソリリス®点滴静注 300 mg</td><td>プログラフ®カプセル 0.5 mg
プログラフ®カプセル 1 mg
他</td></tr>
<tr><td></td><td>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。
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）
1. 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。
<table>
<tr><th></th><th>直近の
本剤投与量</th><th>本剤の
補充用量</th><th>補充投与の
時期</th></tr>
<tr><td rowspan="2">血漿交換</td><td>300 mg</td><td>1 回につき 300 mg</td><td rowspan="2">施行後
60 分以内</td></tr>
<tr><td>600 mg 以上</td><td>1 回につき 600 mg</td></tr>
<tr><td>新鮮凍結
血漿輸注</td><td>300 mg 以上</td><td>1 回につき 300 mg</td><td>施行
60 分前</td></tr>
</table></td><td>免疫抑制剤の種類・投与量等を考慮して調節すること。
(5) 肝移植、腎移植及び骨髄移植では、市販後の調査において、承認された用量に比べ低用量を投与した成績が得られているので、投与量設定の際に考慮すること。
(6) 骨髄移植では血中濃度が低い場合に移植片対宿主病が認められているので、移植片対宿主病好発時期には血中濃度をできるだけ 10～20 ng/mL とすること。
(7) 重症筋無力症では、副作用の発現を防ぐため、投与開始 3 カ月間は 1 カ月に 1 回、以後は定期的におよそ投与 12 時間後の血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。また、本剤により十分な効果が得られた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい。
(8) 関節リウマチでは、高齢者には、投与開始 4 週後まで 1 日 1.5 mg 投与として安全性を確認した上で、効果不十分例には、1 日 3 mg に増量することが望ましい。また、増量する場合には、副作用の発現を防ぐため、およそ投与 12 時間後の血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。
(9) ループス腎炎では、副作用の発現を防ぐため、投与開始 3 カ月間は 1 カ月に 1 回、以後は定期的におよそ投与 12 時間後の血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。また、本剤を 2 カ月以上継続投与しても、尿蛋白などの腎</td></tr>
</table>

一般的名称	エクリズマブ（遺伝子組換え）	タクロリムス水和物
販売名	ソリリス®点滴静注 300 mg	プログラフ®カプセル 0.5 mg プログラフ®カプセル 1 mg 他
		炎臨床所見及び免疫学的所見で効果があらわれない場合には、投与を中止するか、他の治療法に変更することが望ましい。一方、本剤により十分な効果が得られた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい。 (10) 肝障害あるいは腎障害のある患者では、副作用の発現を防ぐため、定期的に血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。 (11) 潰瘍性大腸炎では、治療初期は頻回に血中トラフ濃度を測定し投与量を調節するため、入院又はそれに準じた管理の下で投与することが望ましい。 (12) 潰瘍性大腸炎では、原則、1 日あたりの投与量の上限を 0.3 mg/kg とし､特に次の点に注意して用量を調節すること。 1) 初回投与から 2 週間まで ・ 初回投与後 12 時間及び 24 時間の血中トラフ濃度に基づき、1 回目の用量調節を実施する。 ・ 1 回目の用量調節後少なくとも 2 日以上経過後に測定された 2 点の血中トラフ濃度に基づき、2 回目の用量調節を実施する。 ・ 2 回目の用量調節から 1.5 日以上経過後に測定された 1 点の血中トラフ濃度に基づき、2 週時（3 回目）の用量調節を実施する。

一般的名称	エクリズマブ（遺伝子組換え）	タクロリムス水和物
販売名	ソリリス®点滴静注 300 mg	プログラフ®カプセル 0.5 mg プログラフ®カプセル 1 mg 他
		2) 2 週以降 ・ 投与開始後 2 週時（3 回目）の用量調節から 1 週間程度後に血中トラフ濃度を測定し、用量調節を実施する。また、投与開始 4 週以降は 4 週間に 1 回を目安とし、定期的に血中トラフ濃度を測定することが望ましい。 3) 用量調節にあたっては服薬時の食事条件（食後投与/空腹時投与）が同じ血中トラフ濃度を用いる。 (13) 潰瘍性大腸炎への投与にあたってはカプセル剤のみを用い、0.5 mg 刻みの投与量を決定すること。 (14) 潰瘍性大腸炎では、2 週間投与しても臨床症状の改善が認められない場合は、投与を中止すること。 (15) 潰瘍性大腸炎では、通常、3 カ月までの投与とすること。 (16) 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎では、1 日あたりの投与量の上限を 0.3 mg/kg とし、血中トラフ濃度に基づき投与量を調節すること。 (17) 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎への投与にあたってはカプセル剤のみを用い、0.5 mg 刻みの投与量を決定すること。 (18) 本剤を多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に投与する場合、投与開始時は原則としてステロイド剤を併用す

一般的名称	エクリズマブ（遺伝子組換え）	タクロリムス水和物
販売名	ソリリス®点滴静注 300 mg	プログラフ®カプセル 0.5 mg プログラフ®カプセル 1 mg 他
		ること。また、症状が安定した後にはステロイド剤の漸減を考慮すること。
警告	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（＜効能・効果に関連する使用上の注意＞及び「重大な副作用」の項参照）。 (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。 (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。 (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。 (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) 本剤の投与において、重篤な副作用（腎不全、心不全、感染症、全身痙攣、意識障害、脳梗塞、血栓性微小血管障害、汎血球減少症等）により、致死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本剤についての十分な知識と経験を有する医師が使用すること。 (2) 臓器移植における本剤の投与は、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと。 (3) 関節リウマチ患者に投与する場合には、関節リウマチ治療に精通している医師のみが使用するとともに、患者に対して本剤の危険性や本剤の投与が長期にわたることなどを予め十分説明し、患者が理解したことを確認した上で投与すること。また、何らかの異常が認められた場合には、服用を中止するとともに、直ちに医師に連絡し、指示を仰ぐよう注意を与えること。 (4) ループス腎炎における本剤の投与は、ループス腎炎の治療に十分精通している医師のもとで行うこと。 (5) 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎における本剤の投与は、その治療法に十分精通している医師のもとで行

一般的名称	エクリズマブ（遺伝子組換え）	タクロリムス水和物
販売名	ソリリス®点滴静注 300 mg	プログラフ®カプセル 0.5 mg プログラフ®カプセル 1 mg 他
	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、あるいは全身型重症筋無力症に十分な知識を持つ医師のもとで、治療上の有益性が危険性を上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。	うこと。 (6) 顆粒とカプセルの生物学的同等性は検証されていないので、切り換え及び併用に際しては、血中濃度を測定することにより製剤による吸収の変動がないことを確認すること。
禁忌	**（次の患者には投与しないこと）** 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. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	**（次の患者には投与しないこと）** (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) シクロスポリン又はボセンタン投与中の患者（「相互作用」の項参照） (3) カリウム保持性利尿剤投与中の患者（「重要な基本的注意」及び「相互作用」の項参照） (4) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
原則禁忌	－	－
使用上の注意	**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** 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。］ 2) 感染症の患者又は感染症が疑われる患者［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	**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 肝障害のある患者［薬物代謝能が低下し、本剤血中濃度が上昇する可能性がある。］ (2) 腎障害のある患者［腎障害が悪化する可能性がある。］ (3) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

一般的名称	エクリズマブ（遺伝子組換え）	タクロリムス水和物
販売名	ソリリス®点滴静注 300 mg	プログラフ®カプセル 0.5 mg プログラフ®カプセル 1 mg 他
	えられる。特に莢膜形成細菌（髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌等）による感染症に罹患しやすくなる可能性がある。］ **2. 重要な基本的注意** (1) 発作性夜間ヘモグロビン尿症においては、本剤投与によりPNH 赤血球クローンが増加するため、本剤を中止した場合に重篤な血管内溶血が認められるおそれがある。本剤の投与を中止した患者に対しては、最低 8 週間、血管内溶血及びそれに付随する臨床症状の変化を注意深く観察し、必要に応じて適切な処置を行うこと。 (2) 非典型溶血性尿毒症症候群においては、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。	(4) 感染症のある患者［感染症が悪化する可能性がある。］ (5) 関節リウマチに間質性肺炎を合併している患者［間質性肺炎が悪化する可能性がある。（「副作用」の項参照）］ **2. 重要な基本的注意** (1) **腎障害**の発現頻度が高い（「副作用」の項参照）ので、頻回に臨床検査（クレアチニン、BUN、クレアチニンクリアランス、尿中 NAG、尿中 β_2 ミクログロブリン等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。特に投与初期にはその発現に十分注意すること。なお、関節リウマチ患者では、少数例ながら非ステロイド性抗炎症剤を 2 剤以上併用した症例でクレアチニン上昇発現率が高かったので注意すること。また、ループス腎炎患者では病態の進行による腎障害の悪化もみられるので特に注意すること。 (2) 高カリウム血症が発現することがあるので、頻回に血清カリウムの測定を行うこと。なお、カリウム保持性利尿剤（スピロノラクトン、カンレノ酸カリウム、トリアムテレン）の併用あるいはカリウムの過剰摂取を行わないこと。 (3) 高血糖、尿糖等の**膵機能障害**の発現頻度が高い（「副作用」の項参照）ので、頻回に臨床検査（血液検査、空腹時血糖、アミラーゼ、尿糖等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。特に投与初期にはその発現に十分注意すること。

一般的名称	エクリズマブ（遺伝子組換え）	タクロリムス水和物
販売名	ソリリス®点滴静注 300 mg	プログラフ®カプセル 0.5 mg プログラフ®カプセル 1 mg 他
		(4) 本剤投与中に**心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心筋障害**（心機能低下、壁肥厚を含む）等が認められている（「副作用」の項参照）ので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部X線検査を行うなど患者の状態をよく観察すること。なお、ループス腎炎患者では、その基礎疾患である全身性エリテマトーデスにおいて冠動脈疾患の危険因子とされている高脂血症、高血圧症等の疾患を合併する場合が多いことから、それらの疾患の適切な治療を進めながら本剤を投与すること。 (5) 高血圧が発現することがあるので、定期的に血圧測定を行い、血圧上昇があらわれた場合には、降圧剤治療を行うなど適切な処置を行うこと。 (6) **感染症**の発現又は増悪に十分注意すること。 (7) 過度の免疫抑制により**感染に対する感受性の上昇、リンパ腫等の悪性腫瘍発生**の可能性があるので、十分注意すること。 (8) 免疫抑制剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。また、HBs 抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後にB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C 型肝

一般的名称	エクリズマブ（遺伝子組換え）	タクロリムス水和物
販売名	ソリリス®点滴静注 300 mg	プログラフ®カプセル 0.5 mg プログラフ®カプセル 1 mg 他
		炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後に C 型肝炎の悪化がみられることがある。肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化や C 型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。 (9) 重症筋無力症では、胸腺非摘除例に使用する場合、本剤の投与開始前及び投与開始後において、定期的に胸腺腫の有無を確認すること。胸腺腫が確認された場合には、胸腺摘除等の胸腺腫の治療を適切に実施するとともに、治療上の有益性と危険性を慎重に評価した上で本剤を投与すること。（本剤の胸腺腫への影響は明らかになっていない。） (10) 本剤の投与により副腎皮質ホルモン剤維持量の減量が可能であるが、副腎皮質ホルモン剤の副作用の発現についても引き続き観察を十分行うこと。 (11) 移植片対宿主病が発症した場合は速やかに治療を開始することが望ましく、また、シクロスポリンが既に投与されている症例では継続治療が可能かどうかを早期に見極め、困難と判断されれば速やかにシクロスポリンを中止し、本剤に切り換えること。 (12) 潰瘍性大腸炎における本剤の投与は、潰瘍性大腸炎の治療

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>エクリズマブ（遺伝子組換え）</td><td>タクロリムス水和物</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>ソリリス®点滴静注 300 mg</td><td>プログラフ®カプセル 0.5 mg
プログラフ®カプセル 1 mg
他</td></tr>
<tr><td></td><td>3. 相互作用</td><td>法に十分精通している医師のもとで行うこと。
(13) 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者においては、本剤によりニューモシスティス肺炎発現のおそれがあるので、適切な予防措置を考慮すること。
3. 相互作用
本剤は主として薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。
(1) 併用禁忌（併用しないこと）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>生ワクチン
乾燥弱毒生麻しんワクチン
乾燥弱毒生風しんワクチン
経口生ポリオワクチン
等</td><td>類薬による免疫抑制下で、生ワクチン接種により発症したとの報告がある。</td><td>免疫抑制作用により発症の可能性が増加する。</td></tr>
<tr><td>シクロスポリン
（サンディミュン、ネオーラル）</td><td>シクロスポリンの血中濃度が上昇し、副作用が増強されたとの報告がある。なお、シクロスポリンより本剤に切り換える場合はシクロスポリンの最終投与から 24 時間以上経過後に本剤の投与を開始することが望ましい。</td><td>本剤とシクロスポリンは薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝されるため、併用した場合、競合的に拮抗しシクロスポリンの代謝が阻害される。</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>エクリズマブ（遺伝子組換え）</td><td>タクロリムス水和物</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>ソリリス®点滴静注 300 mg</td><td>プログラフ®カプセル 0.5 mg
プログラフ®カプセル 1 mg
他</td></tr>
<tr><td></td><td>併用注意 （併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状･措置方法</th><th>機序･危険因子</th></tr>
<tr><td>人免疫グロブリン製剤</td><td>人免疫グロブリン製剤との併用投与によって本剤</td><td>本剤のエンドソームにおけるリサイクリ</td></tr>
</table></td><td>
<table>
<tr><td>ボセンタン
（トラクリア）</td><td>ボセンタンの血中濃度が上昇し、ボセンタンの副作用が発現する可能性がある。また、本剤の血中濃度が変動する可能性がある。</td><td>本剤とボセンタンは薬物代謝酵素CYP3A4で代謝されるため、併用によりボセンタンの血中濃度が上昇する可能性がある。また、ボセンタンはCYP3A4で代謝されるとともにCYP3A4誘導作用も有するため、併用により本剤の血中濃度が変動する可能性がある。</td></tr>
<tr><td>カリウム保持性利尿剤
スピロノラクトン
（アルダクトンA）
カンレノ酸カリウム
（ソルダクトン）
トリアムテレン
（トリテレン）</td><td>高カリウム血症が発現することがある。</td><td>本剤と相手薬の副作用が相互に増強される。</td></tr>
</table>
(2) 併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>抗生物質
エリスロマイシン</td><td>本剤の血中濃度が上昇し、腎障害等の副作用が</td><td>CYP3A4 で代謝される薬剤又は CYP3A4 の阻</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

一般的名称	エクリズマブ（遺伝子組換え）			タクロリムス水和物		
販売名	ソリリス®点滴静注 300 mg			プログラフ®カプセル 0.5 mg プログラフ®カプセル 1 mg 他		
	（ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン等）	の血清中濃度が低下することがあるので、併用する場合には、患者の状態を十分に観察すること。	ング機構が、人免疫グロブリン製剤との継続的な併用投与により阻害され、本剤の血清中濃度が低下する可能性がある。	ジョサマイシン クラリスロマイシン アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール フルコナゾール ボリコナゾール 等 カルシウム拮抗剤 ニフェジピン ニルバジピン※ ニカルジピン ジルチアゼム 等 HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル サキナビル ネルフィナビル その他の薬剤 ブロモクリプチン ダナゾール エチニルエストラジオール オメプラゾール ランソプラゾール トフィソパム	発現することがある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	害作用を有する薬剤や飲食物との併用により、本剤の代謝が阻害される。

一般的名称	エクリズマブ（遺伝子組換え）	タクロリムス水和物		
販売名	ソリリス®点滴静注 300 mg	プログラフ®カプセル 0.5 mg プログラフ®カプセル 1 mg 他		
		アミオダロン 飲食物 グレープフルーツジュース		
		テラプレビル	テラプレビル 750 mg1 日 3 回 8 日間服用後、本剤を併用したとき、本剤の AUC が 70 倍に上昇したとの報告がある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	
		グラゾプレビル	本剤の血中濃度が上昇し、腎障害等の副作用が発現することがある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	グラゾプレビルの CYP3A 阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
		オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル	オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル（25 mg ・ 150 mg ・ 100 mg）1 日 1 回服用後、本剤を併用したとき、本剤の AUC が 86 倍に上昇したとの報告がある。やむを得ない場合を除き併用は避けること。やむを	リトナビルの CYP 3 A 4 阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。

一般的名称	エクリズマブ（遺伝子組換え）	タクロリムス水和物		
販売名	ソリリス®点滴静注 300 mg	プログラフ®カプセル 0.5 mg プログラフ®カプセル 1 mg 他		
			得ず併用する場合には、本剤の血中濃度のモニタリング及び投与量・投与間隔の調整を行うとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	
		抗てんかん剤 カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン※※ 抗生物質 リファンピシン リファブチン	本剤の血中濃度が低下し、拒絶反応出現の可能性がある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ増量等の処置を行う。	薬物代謝酵素が誘導され、本剤の代謝が促進される。
		飲食物 セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	薬物代謝酵素 CYP3A4 が誘導され、本剤の代謝が促進されるためと考えられている。
		腎毒性のある薬剤 アムホテリシン B アミノ糖系抗生物質 スルファメトキサゾール・トリメ	腎障害が発現することがある。	本剤と相手薬の腎毒性が相互に増強される。

一般的名称	エクリズマブ（遺伝子組換え）	タクロリムス水和物
販売名	ソリリス®点滴静注 300 mg	プログラフ®カプセル 0.5 mg プログラフ®カプセル 1 mg 他

トプリム 非ステロイド性抗炎症剤 等		
不活化ワクチン インフルエンザHAワクチン 等	ワクチンの効果を減弱させることがある。	本剤の免疫抑制作用により、接種されたワクチンに対する抗体産生が抑制される。
免疫抑制作用を有する薬剤 免疫抑制剤 副腎皮質ホルモン剤等 抗リウマチ薬 （DMARD） メトトレキサート等	過度の免疫抑制が起こることがある。（「重要な基本的注意」の項参照）	ともに免疫抑制作用を有する。
エプレレノン	血清カリウム値が上昇する可能性があるので、血清カリウム値を定期的に観察するなど十分に注意すること。	本剤と相手薬の副作用が相互に増強される。

※併用により相互に代謝が阻害され、ニルバジピンの血中濃度も上昇する可能性がある。
※※併用によりフェニトインの血中濃度が上昇したとの報告がある（機序不明）。

一般的名称	エクリズマブ（遺伝子組換え）	タクロリムス水和物
販売名	ソリリス®点滴静注 300 mg	プログラフ®カプセル 0.5 mg プログラフ®カプセル 1 mg 他
	4. 副作用 **発作性夜間ヘモグロビン尿症** 国内臨床試験の 29 例中 27 例（93.1%）に副作用が認められ、主なものは頭痛（51.7%）、鼻咽頭炎（37.9%）及び悪心（20.7%）等であった。（承認時） 海外臨床試験の 195 例中 193 例（99.0%）に有害事象が認められ、主なものは頭痛（51.3%）、鼻咽頭炎（42.1%）、上気道感染（30.8%）、悪心（25.1%）、下痢（22.1%）及び背部痛（20.0%）等であった。（承認時） **非典型溶血性尿毒症症候群** 国内臨床試験及びレトロスペクティブ調査の 3 例中 2 例に副作用が認められた。2 例のうち 1 例に医療機器関連感染及び鼻咽頭炎が複数回認められ、別の 1 例には悪心、嘔吐、体温上昇、高アルブミン血症、口腔咽頭不快感、脱毛症、多毛症が認められた。（効能追加時） 海外臨床試験の 37 例中 16 例（43.2%）に副作用が認められ、主なものは白血球減少症(10.8%)、頭痛（8.1%）等であった。また、海外レトロスペクティブ調査の 30 例中 22 例に有害事象が認められ、主なものは発熱（30%）、嘔吐（23%）、咳嗽（23%）、上気道感染（20%）等であった。（効能追加時） **全身型重症筋無力症**	**4. 副作用** **○移植領域** 承認時までの臨床試験及び市販後の調査において、本剤（カプセル・顆粒・注射液）を投与した肝移植症例 808 例、骨髄移植における移植片対宿主病の治療症例 236 例、骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の予防症例 482 例及び腎移植症例 1,978 例での主な副作用・臨床検査値異常は、感染症、腎障害、高血糖、肝機能異常、高尿酸血症、高カリウム血症であった。なお、承認時までの移植領域における臨床試験において、本剤の投与を中止するに至った主な副作用・臨床検査値異常は、腎障害、高血糖及び胸痛であった（表 1 及び表 2）。 腎機能検査値異常のうち、クレアチニン上昇及び BUN 上昇の多くは本剤投与 4 週間以内に出現した（表 3）。 （肝移植・骨髄移植・腎移植再審査結果通知：2008 年 12 月） 承認時までに国内における心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植での臨床試験成績は得られていない。 市販後の調査において、本剤（カプセル・顆粒・注射液）を投与した心移植症例 20 例、肺移植症例 29 例及び膵移植症例 36 例での主な副作用・臨床検査値異常は、感染症 28.2%（24/85）、腎障害 9.4%（8/85）、高血糖 5.9%（5/85）、高コレステロール血症 5.9%（5/85）、中枢神経系障害 5.9%（5/85）であった。

一般的名称	エクリズマブ（遺伝子組換え）	タクロリムス水和物
販売名	ソリリス®点滴静注 300 mg	プログラフ®カプセル 0.5 mg プログラフ®カプセル 1 mg 他
	海外臨床試験及び国際共同試験の 123 例中（日本人 11 例を含む）中 81 例（65.9%）に副作用が認められ、主なものは頭痛（14.6%）、下痢（12.2%）、上気道感染（12.2%）、悪心（9.8%）、鼻咽頭炎（8.9%）等であった。このうち、国内症例は 11 例中 5 例に副作用が認められ、鼻咽頭炎（27.3%）、頭痛（18.2%）等であった。（効能追加時）	（心移植・肺移植・膵移植再審査結果通知：2012 年 6 月） **○重症筋無力症** 承認時までの臨床試験において、本剤を投与した重症筋無力症患者 100 例（カプセル 100 例）での主な副作用・臨床検査値異常は、鼻咽頭炎 33.0%（33/100）、白血球増多 13.0%（13/100）、高血糖 10.0%（10/100）、下痢 9.0%（9/100）、尿糖 7.0%（7/100）、リンパ球減少 6.0%（6/100）であった。市販後の調査において、本剤を投与した重症筋無力症患者 1,015 例での主な副作用・臨床検査値異常は、高血糖 8.0%（81/1,015）、白血球増多 4.9%（50/1,015）、リンパ球減少 4.2%（43/1,015）、下痢 2.6%（26/1,015）、糖尿病 2.6%（26/1,015）、高コレステロール血症 2.1%（21/1,015）であった。 （再審査結果通知：2016 年 3 月） **○関節リウマチ** 承認時までの臨床試験において、本剤を投与した関節リウマチ患者 509 例（カプセル 509 例）での主な副作用・臨床検査値異常は、BUN 上昇 13.6%（69/506）、クレアチニン上昇 9.3%（47/506）等の腎機能検査値異常 20.8%（105/506）、腹痛 3.7%（19/508）、下痢 2.6%（13/508）、悪心 2.2%（11/508）等の消化管障害 14.8%（75/508）、及び HbA1c 上昇 6.6%（33/498）、血糖上昇 4.4%（22/495）等の耐糖能異常 8.9%（45/505）であった。

一般的名称	エクリズマブ（遺伝子組換え）	タクロリムス水和物
販売名	ソリリス®点滴静注 300 mg	プログラフ®カプセル 0.5 mg プログラフ®カプセル 1 mg 他
		市販後の調査等において、本剤（カプセル）を投与した関節リウマチ患者 3,509 例中 1,336 例（38.1%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は白血球数増加 2.7%（96/3,509）、NAG 上昇 2.2%（78/3,509）、BUN 上昇 1.7%（58/3,509）、悪心 1.5%（51/3,509）、HbA1c 上昇 1.4%（50/3,509）、糖尿病 1.4%（50/3,509）、下痢 1.3%（47/3,509）、腎機能障害 1.3%（46/3,509）、リンパ球数減少 1.3%（44/3,509）、尿中 β_2 ミクログロブリン増加 1.3%（44/3,509）であった。 （再審査結果通知：2013 年 9 月） **〇ループス腎炎** 本剤を投与したループス腎炎患者 65 例（カプセル 65 例）での主な副作用・臨床検査値異常は、尿中 β_2 ミクログロブリン増加 27.3%（12/44）、尿中 NAG 増加 22.2%（14/63）、鼻咽頭炎 15.4%（10/65）、高尿酸血症 14.1%（9/64）、白血球増多 14.1%（9/64）、クレアチニン上昇 12.5%（8/64）、下痢 12.3%（8/65）、血圧上昇 10.8%（7/65）、高血糖 10.9%（7/64）であった。 （効能・効果追加時：2007 年 1 月） **〇潰瘍性大腸炎** 承認時までの臨床試験において、本剤を最長 3 カ月間投与した潰瘍性大腸炎患者 137 例（カプセル 137 例）での主な副作用・臨床検査値異常は、振戦 29.2%（40/137）、低マグネシウム血症

一般的名称	エクリズマブ（遺伝子組換え）	タクロリムス水和物
販売名	ソリリス®点滴静注 300 mg	プログラフ®カプセル 0.5 mg プログラフ®カプセル 1 mg 他
		16.8%（23/137）、ほてり、尿中 NAG 増加各 13.9%（19/137）、感覚異常 12.4%（17/137）、尿蛋白 8.0%（11/137）、高血糖 7.3%（10/137）、悪心 6.6%（9/137）であった。 市販後の調査において、本剤を投与した潰瘍性大腸炎患者 671 例での主な副作用・臨床検査値異常は、振戦 7.5%（50/671）、低マグネシウム血症 6.3%（42/671）、腎機能障害 3.1%（21/671）、肝機能異常 3.0%（20/671）、頭痛、クレアチニン上昇各 2.5%（17/671）であった。　（再審査結果通知：2017 年 3 月） **○多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎** 本剤を投与した多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者 25 例（カプセル 25 例）での主な副作用・臨床検査値異常は、脂質異常症 60.0%（15/25）、血中免疫グロブリン減少 48.0%（12/25）、高血糖 44.0%（11/25）、肝機能障害 40.0%（10/25）、糖尿病 32.0%（8/25）、血圧上昇 32.0%（8/25）、便秘 32.0%（8/25）、腎障害 32.0%（8/25）、間質性肺炎増悪 28.0%（7/25）、振戦 28.0%（7/25）であった。 （効能・効果追加時：2013 年 6 月）

一般的名称	エクリズマブ（遺伝子組換え）	タクロリムス水和物
販売名	ソリリス®点滴静注 300 mg	プログラフ®カプセル 0.5 mg プログラフ®カプセル 1 mg 他

表1　主な副作用（移植領域）

項目	発現率（%）			程度				処置（タクロリムス）						
	肝移植	骨髄移植	腎移植	高度	中等度	軽度	不明	中止	休薬	減量	経路変更	継続	その他	不明
振戦	8/39(20.5)	18/190(9.5)	38/328(11.6)	2	12	50	0	2	2	14	1	43	2	0
胸痛	0/39	11/190(5.8)	34/328(10.4)	5	11	29	0	10	2	7	1	24	1	0
ほてり	1/39(2.6)	18/190(9.5)	18/328(5.5)	1	4	32	0	2	0	4	1	27	3	0
腹部膨満感	0/39	8/190(4.2)	22/328(6.7)	1	9	20	0	1	0	6	0	23	0	0
頭痛	0/39	22/190(11.6)	13/328(4.0)	2	13	20	0	2	1	13	0	18	1	0
嘔吐	2/39(5.1)	31/190(16.3)	9/328(2.7)	2	19	21	0	1	2	15	1	18	5	0
腎障害	–*	–*	77/309(24.9)	5	17	22	33	16	1	37	0	5	0	18
高血糖	–*	–*	79/309(25.6)	4	11	3	61	10	0	17	0	50	0	2

※臨床検査値異常として集計

表2　主な臨床検査値の異常（移植領域）

項目	発現率（%）			悪化の程度 中央値（min～max）	処置（タクロリムス）				
	肝移植	骨髄移植	腎移植		中止	休薬	減量	継続	不明
クレアチニンクリアランス低下	1/1	25/ 40(62.5)	–*	33.5mL/分(6.0～56.1)	4	3	3	9	7
BUN上昇	8/39(20.5)	93/190(48.9)	0/19**	41mg/dL(22～248)	24	13	22	27	15
クレアチニン上昇	3/39(7.7)	96/190(50.5)	0/19**	1.8mg/dL(0.9～5.5)	26	19	20	22	12
高血糖	2/37(5.4)	49/173(28.3)	0/18**	285mg/dL(115～670)	5	0	2	25	19
高カリウム血症	7/39(17.9)	58/188(30.9)	66/327(20.2)	5.8mEq/L(4.4～7.4)	4	7	28	80	12
高尿酸血症	5/37(13.5)	22/143(15.4)	43/325(13.2)	9.9mg/dL(7.0～26.0)	1	1	7	50	11

※副作用として一括集計
※※カプセルから顆粒への切り換え症例以外は副作用として集計

表3　腎機能検査異常値出現時期（移植領域）

項目	測定例数	異常値出現例数	出現時期						異常値出現時期(日) 中央値（min～max）	最悪値出現時期(日) 中央値（min～max）
			～7日	～14日	～28日	～90日	～180日	181日～		
クレアチニン上昇	221	98	19	17	24	29	4	5	24(2～409)	38(2～409)
BUN上昇	221	100	30	17	20	22	8	3	18(1～409)	33(1～409)
クレアチニンクリアランス低下	41	26	0	7	7	12	0	0	28(8～ 86)	48(8～ 86)

・腎移植では投与前より腎機能検査値異常が認められること及び拒絶反応との鑑別が難しいことより本集計から除外した。
・カプセルから顆粒への切り換え試験では同一の有効成分が試験前に投与されていることより本集計から除外した。

(1) 重大な副作用

1) **髄膜炎菌感染症（頻度不明）：** 髄膜炎菌感染症を誘発することがある。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。

(1) 重大な副作用

1) **急性腎不全、ネフローゼ症候群：**急性腎不全（0.1～5%未満）、ネフローゼ症候群（0.1%未満）があらわれることがあるので、頻回に臨床検査（クレアチニン、BUN、クレアチニンクリアランス、尿蛋白、尿中 NAG、尿中 β_2 ミクログロブリン等）を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場

一般的名称	エクリズマブ（遺伝子組換え）	タクロリムス水和物
販売名	ソリリス®点滴静注 300 mg	プログラフ®カプセル 0.5 mg プログラフ®カプセル 1 mg 他
	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。 **2)** 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。発現した場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。	合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。 **2) 心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留、心筋障害**：心筋障害（ST‐T 変化、心機能低下、心内腔拡大、壁肥厚等）、心不全、心室性あるいは上室性の不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留（各 0.1～5%未満）があらわれることがあるので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部X線検査を行うなど患者の状態をよく観察し、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。 3) **可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害**：可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害（0.1～5%未満）があらわれることがあるので、全身痙攣、意識障害、錯乱、言語障害、視覚障害、麻痺等の症状があらわれた場合には、神経学的検査や CT、MRI による画像診断を行うとともに、本剤を減量又は中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等適切な処置を行うこと。 4) **脳血管障害**：脳梗塞、脳出血等の脳血管障害（0.1～5%未満）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、神経学的検査や CT、MRI による画像診断を行うとともに、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。 5) **血栓性微小血管障害**：溶血性尿毒症症候群、血栓性血小板減少性紫斑病等の血栓性微小血管障害（0.1～5%未満）があ

一般的名称	エクリズマブ（遺伝子組換え）	タクロリムス水和物
販売名	ソリリス®点滴静注 300 mg	プログラフ®カプセル 0.5 mg プログラフ®カプセル 1 mg 他
		らわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。 6) **汎血球減少症、血小板減少性紫斑病、無顆粒球症、溶血性貧血、赤芽球癆**：汎血球減少症、血小板減少性紫斑病（各0.1～5%未満）、無顆粒球症、溶血性貧血、赤芽球癆（いずれも頻度不明）があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。 7) **イレウス**：イレウス（0.1～5%未満）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。 8) **皮膚粘膜眼症候群（Stevens - Johnson 症候群）**：皮膚粘膜眼症候群（頻度不明）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。 9) **呼吸困難**：呼吸困難、急性呼吸窮迫症候群（各 0.1～5%未満）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、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。重症筋無力症ではクリーゼ（0.1～5%未満[注 1)]）を起こすことがあるので、使用に際しては患者の状態をよく

一般的名称	エクリズマブ（遺伝子組換え）	タクロリムス水和物
販売名	ソリリス®点滴静注 300 mg	プログラフ®カプセル 0.5 mg プログラフ®カプセル 1 mg 他
		観察し、このような症状があらわれた場合には、人工呼吸等の適切な処置を行うこと。 10) **間質性肺炎**：関節リウマチ患者では、間質性肺炎（0.1～5%未満[注2)]）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状が認められた場合には、本剤の投与を中止するとともに、速やかに胸部レントゲン検査、胸部 CT 検査及び血液検査等を実施し、感染症との鑑別診断を考慮に入れて、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 11) **感染症**：細菌性、ウイルス性、真菌性あるいは原虫性感染症（15%以上）が発現又は増悪することがある。また、B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎や C 型肝炎の悪化があらわれることがある。本剤を投与する場合は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬、抗生物質の投与等の適切な処置を行うこと。 12) **進行性多巣性白質脳症（PML）**：進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRI による画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処

一般的名称	エクリズマブ（遺伝子組換え）	タクロリムス水和物
販売名	ソリリス®点滴静注 300 mg	プログラフ®カプセル 0.5 mg プログラフ®カプセル 1 mg 他
		置を行うこと。 13) **BK ウイルス腎症**：BK ウイルス腎症（頻度不明）があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 14) **リンパ腫等の悪性腫瘍**：Epstein‐Barr ウイルスに関連したリンパ増殖性疾患あるいはリンパ腫（0.1～5%未満）（初期症状：発熱、リンパ節腫大等）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。特に 2 歳未満の乳幼児例又は抗リンパ球抗体の併用例において、発現の可能性が高い。また、過度の免疫抑制により、悪性腫瘍発現の可能性が高まることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。 15) **膵炎**：膵炎（0.1～5%未満）があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。 16) **糖尿病、高血糖**：糖尿病及び糖尿病の悪化（0.1～5%未満）、高血糖（15%以上）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減量・休薬等の適切な処置を行うこと。 17) **肝機能障害、黄疸**：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ‐GTP、

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>エクリズマブ（遺伝子組換え）</td><td>タクロリムス水和物</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>ソリリス®点滴静注 300 mg</td><td>プログラフ®カプセル 0.5 mg
プログラフ®カプセル 1 mg
他</td></tr>
<tr><td></td><td>(2) その他の副作用
以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
<table><tr><td></td><td>10%以上</td><td>5%～10%未満</td><td>5%未満</td><td>頻度不明注1)</td></tr><tr><td>血液</td><td>-</td><td>白血球減少症</td><td>大球性貧血、好中球減少症</td><td>貧血、リンパ球減少症、凝固因子異常</td></tr><tr><td>耳及び迷路障害</td><td>-</td><td>耳鳴</td><td>-</td><td>回転性めまい、耳痛</td></tr><tr><td>眼</td><td>-</td><td>結膜出血</td><td>白内障、強膜出血</td><td>眼痛、結膜炎</td></tr><tr><td>胃腸</td><td>悪心、嘔吐</td><td>-上部腹痛</td><td>腸炎</td><td>下痢、腹痛、便秘、消化不良、腹部膨満、—腹部不快感、歯痛、アフタ性口内炎、嚥下障害、直腸出血、胃の不快感</td></tr></table></td><td>Al‐P、LDH の著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）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、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
注 1) 発現頻度は本剤の重症筋無力症での市販後の調査結果に基づいている。
注 2) 発現頻度は本剤の関節リウマチでの市販後の調査等の結果に基づいている。
(2) その他の副作用
以下のような副作用があらわれた場合には症状に応じて、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
<table><tr><td></td><td>5%以上又は頻度不明</td><td>0.1～5%未満</td><td>0.1%未満</td></tr><tr><td>腎臓</td><td>腎障害(BUN 上昇、クレアチニン上昇、クレアチニンクリアランス低下、尿蛋白）（23.1%）</td><td>尿量減少、血尿、多尿</td><td>頻尿、残尿感</td></tr><tr><td>代謝異常</td><td>高カリウム血症、高尿酸血症、低マグネシウム血症、CK（CPK）上昇注)</td><td>アシドーシス、高コレステロール血症、高リン酸血症、低リン酸血症、高クロール血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、低蛋白血症、</td><td></td></tr></table></td></tr>
</table>

一般的名称	エクリズマブ（遺伝子組換え）					タクロリムス水和物			
販売名	ソリリス®点滴静注 300 mg					プログラフ®カプセル 0.5 mg プログラフ®カプセル 1 mg 他			
	全身障害及び投与局所	発熱	胸部不快感、疲労	腋窩痛、悪寒、注射部位硬結、倦怠感、末梢性浮腫	インフルエンザ様疾患、無力症、胸痛、注射部位疼痛、溢出、疼痛、冷感、腫脹			低ナトリウム血症、低カリウム血症、高トリグリセリド血症、尿糖	
	肝胆道	-	-	高ビリルビン血症	黄疸	**循環器**	血圧上昇	浮腫、頻脈、動悸、心電図異常、血圧低下	徐脈
	感染症	鼻咽頭炎	-インフルエンザ	単純ヘルペス、麦粒腫、口腔ヘルペス、咽頭炎、医療機器関連感染	肺炎、上気道感染、尿路感染、真菌感染、ウイルス感染、気管支炎、膿瘍、蜂巣炎、消化管感染、膀胱炎、感染、副鼻腔炎、歯感染、下気道感染、膿痂疹、気道感染、鼻炎、胃腸炎、ウイルス性胃腸炎、限局性感染、耳部感染、扁桃炎、腹膜炎、帯状疱疹、ＢＫウイルス感染、敗血症	**精神神経系**	振戦、運動失調[注)]、幻覚[注)]	しびれ、不眠、失見当識、せん妄、不安、頭痛、感覚異常	めまい、眼振、外転神経麻痺、四肢硬直、傾眠、意識混濁、うつ病、興奮
	臨床検査	-	ALP 上昇、ビリルビン上昇	C-反応性蛋白増加、肝酵素増加、白血球数増加、尿中白血球陽性	ヘモグロビン減少、ハプトグロビン減少	**消化器**	胸やけ[注)]、消化管出血[注)]	腸管運動障害、食欲不振、下痢、腹痛、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、大腸炎、口内炎、悪心、嘔吐、腹部膨満感	下血
						膵臓		アミラーゼ上昇	
						肝臓	肝機能異常（AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、Al‐P 上昇、LDH 上昇、γ‐GTP 上		

一般的名称	エクリズマブ（遺伝子組換え）	タクロリムス水和物
販売名	ソリリス®点滴静注 300 mg	プログラフ®カプセル 0.5 mg プログラフ®カプセル 1 mg 他

代謝	-	-	食欲減退、糖尿病、高アルブミン血症	低カリウム血症、ヘモクロマトーシス
筋骨格	-	筋肉痛-	関節痛、四肢痛	筋痙縮、背部痛、頸部痛、関節腫脹、筋骨格痛、側腹部痛、筋骨格系胸痛
神経系	頭痛	-	浮動性めまい、頭部不快感、感覚鈍麻	味覚異常、振戦、失神、嗜眠、片頭痛、知覚障害
生殖系	-	-	陰嚢障害	腟出血
呼吸器	-	上気道炎	咳嗽、鼻閉、鼻漏、口腔咽頭不快感	呼吸困難、鼻出血、咽喉頭疼痛、湿性咳嗽、咽喉乾燥
皮膚	湿疹	-発疹	皮膚乾燥、紅斑、多形紅斑、脱毛症、多毛症	そう痒症、蕁麻疹、点状出血、発汗、皮膚炎
免疫系	-	-	-	季節性アレルギー
精神系	-	-	-	不眠症、うつ病、不安、憂鬱感
血管・心臓	-	高血圧、動悸	-	進行性高血圧、ほてり、血腫、静脈硬化症、
腎及び尿路障害	-	-	-	排尿困難、血尿、腎疝痛

	昇）		
血液	好中球減少[注)]	貧血、血小板増多、血小板減少、白血球増多、白血球減少	リンパ球減少
皮膚		発疹、紅斑、そう痒、脱毛	
その他	疼痛[注)]、発赤[注)]、眼痛[注)]、多汗[注)]、口渇[注)]、冷感[注)]、胸痛[注)]	胸水、腹水、喘息、発熱、全身倦怠感、体重減少、ほてり、月経過多	咽喉頭異和感、筋肉痛、関節痛、味覚異常

発現頻度は本剤の肝移植、骨髄移植及び腎移植での成績に基づいている。
注）頻度不明

一般的名称	エクリズマブ（遺伝子組換え）	タクロリムス水和物
販売名	ソリリス®点滴静注 300 mg	プログラフ®カプセル 0.5 mg プログラフ®カプセル 1 mg 他
	傷害 - - - 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 1) 発現頻度は発作性夜間ヘモグロビン尿症を対象とした国内臨床試験 C07-001、非典型溶血性尿毒症症候群を対象とした国内レトロスペクティブ調査研究試験 C11-004J 及び国内臨床試験 C11-005J、ならびに全身型重症筋無力症を対象とした国際共同試験 ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 における日本人患者の結果から集計し、それ以外の海外臨床試験、海外市販後及び国内市販後での報告は頻度不明とした。 **5. 高齢者への投与** 高齢者では一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下しているので、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。 **6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与** **(1) 妊婦** 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。] **(2) 授乳婦** 授乳中の婦人には、授乳を中止させること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。] **7. 小児等への投与** 発作性夜間ヘモグロビン尿症患者及び全身型重症筋無力症患者に	**5. 高齢者への投与** 高齢者では一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。高齢の関節リウマチ患者では、低用量（1 日 1 回 1.5 mg）から投与を開始すること。 **6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与** (1) **妊婦等：**妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[動物実験（ウサギ）で催奇形作用、胎児毒性が報告されている。] (2) **授乳婦：**本剤投与中は授乳を避けさせること。[母乳中へ移行することが報告されている。] **7. 小児等への投与** (1) 骨髄移植及び腎移植では低出生体重児、新生児、乳児、幼

一般的名称	エクリズマブ（遺伝子組換え）	タクロリムス水和物
販売名	ソリリス®点滴静注 300 mg	プログラフ®カプセル 0.5 mg プログラフ®カプセル 1 mg 他
	おいて、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。 非典型溶血性尿毒症症候群患者において、低出生体重児、新生児又は 2 ヵ月未満の乳児に対する安全性は確立されていない（使用経験がない）。	児に対する安全性は確立していない。（使用経験が少ない。） (2) 心移植、肺移植、膵移植、小腸移植、重症筋無力症、関節リウマチ、ループス腎炎、潰瘍性大腸炎及び多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎では小児等に対する安全性は確立していない。（心移植、肺移植、膵移植、小腸移植、重症筋無力症及び潰瘍性大腸炎では使用経験が少なく、関節リウマチ、ループス腎炎、潰瘍性大腸炎及び多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎では使用経験がない。）
		8. 過量投与 **症状：**BUN 上昇、クレアチニン上昇、悪心、手振戦、肝酵素上昇等が報告されている。 **処置：**胃洗浄、活性炭経口投与、フェニトイン投与などが行われているが、十分な経験はない。脂溶性が高く蛋白結合も高いため、血液透析は有用ではない。必要に応じて支持・対症療法を行う。
	8. 適用上の注意 **(1) 調製時** 調製後、微粒子及び変色がないか、目視検査を行うこと。（変色、異物、その他異常を認めたものは使用しないこと。） 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。	**9. 適用上の注意** **薬剤交付時：**PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。［PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］

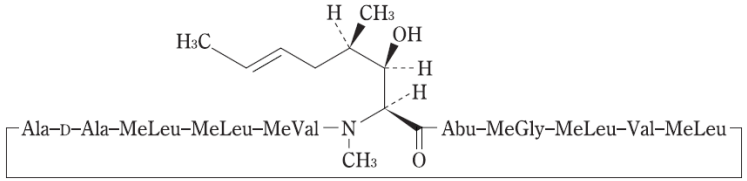
一般的名称	エクリズマブ（遺伝子組換え）	タクロリムス水和物
販売名	ソリリス®点滴静注 300 mg	プログラフ®カプセル 0.5 mg プログラフ®カプセル 1 mg 他
	2) 日局生理食塩液、日局ブドウ糖注射液（5%）又は日局リンゲル液を点滴バッグ等に添加し、本剤を 5 mg/mL に希釈する。（希釈した液の容量は本剤 300 mg の場合 60 mL、600 mg の場合 120 mL、900 mg の場合 180 mL、本剤 1200 mg の場合 240 mL である。） 3) 希釈した液を含有する点滴バッグ等を静かに倒立させるなど、緩やかに溶解し、混和する。（抗体タンパクが凝集するおそれがあるため、決して激しく振らないこと。） 4) 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°C で保存し、24 時間以内に使用すること。 5) 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。） **(2) 投与時** 1) 本剤は点滴静注用としてのみ用い、急速静脈内投与、皮下投与、筋肉内投与をしないこと。 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。 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こと。 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	

一般的名称	エクリズマブ（遺伝子組換え）	タクロリムス水和物
販売名	ソリリス®点滴静注 300 mg	プログラフ®カプセル 0.5 mg プログラフ®カプセル 1 mg 他
	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。 **9. その他の注意** 1) 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。 2) マウスの胚・胎児発生試験（60 mg/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。	**10. その他の注意** (1) 免疫抑制剤による治療を受けた患者では、悪性腫瘍（特にリンパ腫、皮膚癌等）の発生率が高いとする報告がある。 (2) 関節リウマチ患者における本剤とメトトレキサート、他の抗リウマチ薬あるいは抗 TNFα 製剤を併用した際の有効性及び安全性は確立していない。 (3) ループス腎炎患者では、28 週投与によりクレアチニンクリアランスの低下がみられている。28 週を超える臨床試験成績は少なく、長期投与時の安全性は確立されていない。 (4) 関節リウマチでは、人工関節置換術等の手術時における本剤の安全性は確立していない。 (5) ラット（1.0～3.0 mg/kg、皮下投与）で、精子数の減少及び精子運動能の低下が、また高用量群では繁殖能の軽度低下が認められた。
参照した添付文書の作成年月	2017 年 9 月改訂時	2017 年 8 月改訂時

表 1.7.1-2　同種同効品一覧表（ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン、シクロスポリン）

一般的名称	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	シクロスポリン
販売名	献血ヴェノグロブリン IH5%静注 0.5 g /10 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 1 g/20 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 2.5 g/50 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 5 g/100 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 10 g/200 mL	ネオーラル®内用液 10% ネオーラル®10 mg カプセル ネオーラル®25 mg カプセル ネオーラル®50 mg カプセル
会社名	一般社団法人日本血液製剤機構	ノバルティス　ファーマ株式会社
承認年月日	**【製造販売承認】** **1991 年 6 月 28 日：** 低並びに無ガンマグロブリン血症 重症感染症における抗生物質との併用 特発性血小板減少性紫斑病（他剤が無効で，著明な出血傾向があり，外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合） **【効能・効果追加】** **1996 年 1 月 31 日：** 川崎病 **2010 年 10 月 27 日：** 多発性筋炎・皮膚筋炎 **2011 年 2 月 7 日：** 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む） **2011 年 9 月 26 日：** 全身型重症筋無力症	**【製造販売承認】** **初回承認、サンデュミンとして 1985 年 11 月 5 日** 腎移植、骨髄移植 **ネオーラルとして 2000 年 3 月 14 日** 腎移植、骨髄移植 **【効能・効果追加】** **以下サンデュミンとして効能・効果追加** **1987 年 6 月 30 日** ベーチェット病 **1991 年 12 月 3 日** 肝移植 **1992 年 10 月 2 日** 乾癬 **1995 年 9 月 29 日** 再生不良性貧血・赤芽球癆 **1996 年 1 月 31 日** ネフローゼ症候群

一般的名称	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	シクロスポリン
販売名	献血ヴェノグロブリン IH5%静注 0.5 g /10 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 1 g/20 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 2.5 g/50 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 5 g/100 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 10 g/200 mL	ネオーラル®内用液 10% ネオーラル®10 mg カプセル ネオーラル®25 mg カプセル ネオーラル®50 mg カプセル
	2013 年 8 月 5 日： 天疱瘡 **2015 年 2 月 2 日：** IgG2 値低下を伴う、反復する急性中耳炎等 **2016 年 7 月 27 日：** 水疱性類天疱瘡 **2017 年 2 月 8 日：** ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例） **【用法・用量追加】** **2003 年 7 月 1 日：** （川崎病について、2,000 mg/kg 体重、1 回点滴静注の追加） **【用法・用量変更】** **2010 年 5 月 13 日：** （低並びに無ガンマグロブリン血症患者に対する用法・用量の変更）	**以下ネオーラルとして効能・効果追加** **2001 年 6 月 20 日：** 心移植 **2003 年 1 月 31 日：** 肺移植 **2005 年 1 月 26 日：** 膵移植 **2006 年 6 月 15 日：** 全身型重症筋無力症 **2008 年 10 月 16 日：** アトピー性皮膚炎 **2012 年 8 月 20 日：** 小腸移植 **2013 年 3 月 25 日：** 非感染性ぶどう膜炎
再審査年月日 再評価年月日	**再審査**（川崎病） 再審査結果通知年月日：2003 年 6 月 27 日	**再審査**： **1994 年 3 月 4 日：** 腎移植、骨髄移植、ベーチェット病 **1998 年 3 月 12 日：**

一般的名称	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	シクロスポリン
販売名	献血ヴェノグロブリン IH5%静注 0.5 g /10 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 1 g/20 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 2.5 g/50 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 5 g/100 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 10 g/200 mL	ネオーラル®内用液 10% ネオーラル®10 mg カプセル ネオーラル®25 mg カプセル ネオーラル®50 mg カプセル
	再評価（重症感染症における抗生物質との併用） 再評価結果通知年月日：2001 年 8 月 24 日	乾癬 **2008 年 10 月 3 日：** 再生不良性貧血、赤芽球癆 **2008 年 10 月 3 日：** ネフローゼ症候群 **2012 年 10 月 1 日：** 心移植、肺移植、膵移植 **再評価：**－
規制区分	特定生物由来製品、処方箋医薬品	劇薬、処方箋医薬品
化学構造式または本質		 Abu＝(2*S*)-2-アミノ酪酸 MeGly＝*N*-メチルグリシン MeLeu＝*N*-メチルロイシン MeVal＝*N*-メチルバリン

1.7 同種同効品一覧表
エクリズマブ（遺伝子組換え）

一般的名称	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	シクロスポリン
販売名	献血ヴェノグロブリン IH5%静注 0.5 g /10 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 1 g/20 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 2.5 g/50 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 5 g/100 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 10 g/200 mL	ネオーラル®内用液 10% ネオーラル®10 mg カプセル ネオーラル®25 mg カプセル ネオーラル®50 mg カプセル
剤型・含量	**注射剤（溶液）** **500 mg 製剤（10mL）中：** 人免疫グロブリン G 500 mg **1,000 mg 製剤（20mL）中：** 人免疫グロブリン G 1,000 mg **2,500 mg 製剤（50mL）中：** 人免疫グロブリン G 2,500 mg **5,000 mg 製剤（100mL）中：** 人免疫グロブリン G 5,000 mg **10,000 mg 製剤（200mL）中：** 人免疫グロブリン G 10,000 mg	**内用液** **ネオーラル内用液 10% 1 瓶（50 mL）中：** シクロスポリン（日局） 5.0 g **カプセル** **ネオーラル 10 mg カプセル 1 カプセル中：** シクロスポリン（日局） 10 mg **ネオーラル 25 mg カプセル 1 カプセル中：** シクロスポリン（日局） 25 mg **ネオーラル 50 mg カプセル 1 カプセル中：** シクロスポリン（日局） 50 mg
効能・効果	1. 低並びに無ガンマグロブリン血症 2. 重症感染症における抗生物質との併用 3. 特発性血小板減少性紫斑病（他剤が無効で、著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合） 4. 川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合） 5. 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善（ステロイド剤	**1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制** **腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植** **2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制** **3. ベーチェット病（眼症状のある場合）、及びその他の非感染性ぶどう膜炎（既存治療で効果不十分であり、視力低下のおそれのある活動性の中間部又は後部の非感染性ぶどう膜炎に限る）** **4. 尋常性乾癬（皮疹が全身の 30%以上に及ぶものあるいは難**

一般的名称	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	シクロスポリン
販売名	献血ヴェノグロブリン IH5%静注 0.5 g /10 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 1 g/20 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 2.5 g/50 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 5 g/100 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 10 g/200 mL	ネオーラル®内用液 10% ネオーラル®10 mg カプセル ネオーラル®25 mg カプセル ネオーラル®50 mg カプセル
	が効果不十分な場合に限る） 6. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善 7. 全身型重症筋無力症（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限る） 8. 天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合） 9. 血清 IgG2 値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制（ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず、発症を繰り返す場合に限る） 10. 水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合） 11. ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例） (上記 9 は、10,000mg 製剤を除く) **＜効能・効果に関連する使用上の注意＞** （1） **重症感染症における抗生物質との併用に用いる場合**は，適切な抗菌化学療法によっても十分な効果の得られない重症感染症を対象とすること. （2） **川崎病に用いる場合**は，発病後 7 日以内に投与を開始することが望ましい.	**治性の場合）、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、関節症性乾癬** **5. 再生不良性貧血、赤芽球癆** **6. ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイドに抵抗性を示す場合）** **7. 全身型重症筋無力症（胸腺摘出後の治療において、ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合）** **8. アトピー性皮膚炎（既存治療で十分な効果が得られない患者）** **＜効能・効果に関連する使用上の注意＞** (1) ネフローゼ症候群患者に投与する場合には、副腎皮質ホルモン剤に反応はするものの頻回に再発を繰り返す患者、又は副腎皮質ホルモン剤治療に抵抗性を示す患者に限ること。 (2) 再生不良性貧血患者に投与する場合には、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患

一般的名称	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	シクロスポリン
販売名	献血ヴェノグロブリン IH5%静注 0.5 g /10 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 1 g/20 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 2.5 g/50 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 5 g/100 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 10 g/200 mL	ネオーラル®内用液 10% ネオーラル®10 mg カプセル ネオーラル®25 mg カプセル ネオーラル®50 mg カプセル
	(3) **多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の治療に用いる場合**は，原則として，下記に規定するいずれかのステロイド剤による治療を実施しても十分な効果の得られない患者を対象とすること. ［ステロイド剤が効果不十分の判断基準］ ①本剤投与 12 週以上前からの治療歴で判断する場合 本剤投与の 12 週以上前に副腎皮質ステロイドをプレドニゾロン換算で 50 mg/日以上又は 1 mg/kg/日以上のステロイド大量療法にて 1 ヵ月以上治療した治療歴があり，その後も本剤投与開始時までステロイド治療を継続していたにもかかわらず，十分な改善が認められず，血中 CK 値が基準値上限を超えている患者. ②本剤投与前の 12 週未満の治療歴で判断する場合 本剤投与前 6～12 週の時点で副腎皮質ステロイドをプレドニゾロン換算で 50 mg/日以上又は 1 mg/kg/日以上のステロイド大量療法を実施していた治療歴があり，その後も本剤投与開始時までステロイド治療を継続していたにもかかわらず，十分な改善が認められず，血中 CK 値が基準値上限を超えており，4 週間以上の間隔をおいて	者に投与すること。また、寛解例で本剤投与中止後に再燃したため再投与する場合の有効性及び安全性については、十分な評価が確立していないので、患者の状態をみながら治療上の有益性が優先すると判断される場合にのみ投与すること。 (3) 全身型重症筋無力症では、本剤を単独で投与した際の有効性については使用経験がなく明らかでない。 (4) アトピー性皮膚炎患者については、ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の既存治療で十分な効果が得られず、強い炎症を伴う皮疹が体表面積の 30%以上に及ぶ患者を対象にすること。

一般的名称	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	シクロスポリン
販売名	献血ヴェノグロブリン IH5%静注 0.5 g /10 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 1 g/20 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 2.5 g/50 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 5 g/100 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 10 g/200 mL	ネオーラル®内用液 10% ネオーラル®10 mg カプセル ネオーラル®25 mg カプセル ネオーラル®50 mg カプセル
	測定された直近の検査値の比較で，血中 CK 値の低下が認められていない患者. (4) 本剤は多発性筋炎・皮膚筋炎における皮膚症状の改善を目的として投与する薬剤ではない（本剤の皮膚症状に対する有効性は確立していない）. (5) **全身型重症筋無力症に用いる場合**は，ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤による適切な治療によっても十分効果が得られない患者のみを対象とすること．また，本剤による治療を行う前に，胸腺摘除術の実施を考慮すること.（臨床試験では，プレドニゾロン換算で 60 mg/隔日以上若しくは 1.2 mg/kg/隔日以上，又は 30 mg/連日以上若しくは 0.6 mg/kg/連日以上のステロイド剤を 4 週間以上服用した治療歴があり，現在も継続してステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤を服用しているにもかかわらず十分な改善が認められない又は再燃を繰り返す患者に対し，本剤の有効性及び安全性が検討されている. (6) **天疱瘡に用いる場合**は，副腎皮質ホルモン剤による適切な治療によっても十分な効果が得られない患者のみを対象とすること．同種同効製剤（乾燥ポリエチレングリコール処	

一般的名称	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	シクロスポリン
販売名	献血ヴェノグロブリン IH5%静注 0.5 g /10 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 1 g/20 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 2.5 g/50 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 5 g/100 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 10 g/200 mL	ネオーラル®内用液 10% ネオーラル®10 mg カプセル ネオーラル®25 mg カプセル ネオーラル®50 mg カプセル
	理人免疫グロブリン）の臨床試験では，副腎皮質ホルモン剤 20 mg/日（プレドニゾロン換算）以上を 3〜7 日間使用したにもかかわらず，臨床症状の改善が認められなかった患者に対し，当該製剤の有効性及び安全性が検討されている． (7) 腫瘍随伴性天疱瘡，疱疹状天疱瘡，薬剤誘発性天疱瘡に対する有効性及び安全性は確立していない． (8) **血清 IgG2 値の低下を伴う，肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎，急性気管支炎又は肺炎の発症抑制に用いる場合**は，投与開始時に以下のすべての条件を満たす患者にのみ投与すること． ・過去 6 ヵ月間に急性中耳炎として 4 回以上，又は，急性気管支炎若しくは肺炎として 2 回以上の発症を認めること． ・起炎菌として肺炎球菌又はインフルエンザ菌が同定されていること． ・血清 IgG2 値 80 mg/dL 未満が継続していること． (9) **水疱性類天疱瘡に用いる場合**は，副腎皮質ホルモン剤による適切な治療によっても十分な効果が得られない患者のみを対象とすること．同種同効製剤（乾燥ポリエチレングリ	

一般的名称	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	シクロスポリン
販売名	献血ヴェノグロブリン IH5%静注 0.5 g /10 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 1 g/20 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 2.5 g/50 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 5 g/100 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 10 g/200 mL	ネオーラル®内用液 10% ネオーラル®10 mg カプセル ネオーラル®25 mg カプセル ネオーラル®50 mg カプセル
	コール処理人免疫グロブリン）の臨床試験では，副腎皮質ホルモン剤 0.4 mg/kg/日（プレドニゾロン換算）以上を 7～21 日間使用したにもかかわらず，臨床症状の改善が認められなかった患者に対し，本剤の有効性及び安全性が検討されている．	
用法・用量	本剤は効能・効果に応じて以下のとおり投与する．なお，直接静注する場合は，きわめて緩徐に行うこと． **・低並びに無ガンマグロブリン血症：** 通常，1 回人免疫グロブリン G として 200～600 mg（4～12 mL）/kg 体重を 3～4 週間隔で点滴静注又は直接静注する．患者の状態によって適宜増減する． **・重症感染症における抗生物質との併用：** 通常，成人に対しては，1 回人免疫グロブリン G として 2,500～5,000 mg（50～100 mL）を，小児に対しては，1 回人免疫グロブリン G として 100～150 mg（2～3 mL）/kg 体重を点滴静注又は直接静注する．症状によって適宜増量する． **・特発性血小板減少性紫斑病：** 通常 1 日に，人免疫グロブリン G として 200～400 mg（4～8 mL）/kg 体重を点滴静注又は直接静注する．なお，5 日間使用しても	**1. 腎移植の場合** **通常、移植 1 日前からシクロスポリンとして 1 日量 9～12 mg/kg を 1 日 2 回に分けて経口投与し、以後 1 日 2 mg/kg ずつ減量する。維持量は 1 日量 4～6 mg/kg を標準とするが、症状により適宜増減する。** **2. 肝移植の場合** **通常、移植 1 日前からシクロスポリンとして 1 日量 14～16 mg/kg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は 1 日量 5～10 mg/kg を標準とするが、症状により適宜増減する。** **3. 心移植、肺移植、膵移植の場合** **通常、移植 1 日前からシクロスポリンとして 1 日量 10～15 mg/kg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は 1 日量 2～6 mg/kg を標準とするが、症状により**

一般的名称	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	シクロスポリン
販売名	献血ヴェノグロブリン IH5%静注 0.5 g /10 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 1 g/20 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 2.5 g/50 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 5 g/100 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 10 g/200 mL	ネオーラル®内用液 10% ネオーラル®10 mg カプセル ネオーラル®25 mg カプセル ネオーラル®50 mg カプセル
	症状に改善が認められない場合は，以降の投与を中止すること．年齢及び症状に応じて適宜増減する． **・川崎病の急性期：** 通常，人免疫グロブリン G として 1 日に 400 mg（8 mL）/kg 体重を 5 日間点滴静注又は直接静注，若しくは人免疫グロブリン G として 2,000 mg（40 mL）/kg 体重を 1 回点滴静注する．なお，年齢及び症状に応じて適宜減量する． **・多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る）：** 通常，成人には 1 日に人免疫グロブリン G として 400 mg（8 mL）/kg 体重を 5 日間点滴静注する． **・慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善：** 通常，1 日に人免疫グロブリン G として 400 mg（8 mL）/kg 体重を 5 日間連日点滴静注又は直接静注する．なお，年齢及び症状に応じて適宜減量する． **・<u>全身型重症筋無力症</u>（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限る）：** 通常，成人には 1 日に人免疫グロブリン G として 400 mg（8 mL）	**適宜増減する。** **4. 小腸移植の場合** **通常、シクロスポリンとして 1 日量 14～16 mg/kg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は 1 日量 5～10 mg/kg を標準とするが、症状により適宜増減する。ただし、通常移植 1 日前からシクロスポリン注射剤で投与を開始し、内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。** **5. 骨髄移植の場合** **通常、移植 1 日前からシクロスポリンとして 1 日量 6～12 mg/kg を 1 日 2 回に分けて経口投与し、3～6 ヵ月間継続し、その後徐々に減量し中止する。** **6. ベーチェット病及びその他の非感染性ぶどう膜炎の場合** **通常、シクロスポリンとして 1 日量 5 mg/kg を 1 日 2 回に分けて経口投与を開始し、以後 1 ヵ月毎に 1 日 1～2 mg/kg ずつ減量又は増量する。維持量は 1 日量 3～5 mg/kg を標準とするが、症状により適宜増減する。** **7. 乾癬の場合** **通常、1 日量 5 mg/kg を 2 回に分けて経口投与する。効果が**

一般的名称	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	シクロスポリン
販売名	献血ヴェノグロブリン IH5%静注 0.5 g /10 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 1 g/20 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 2.5 g/50 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 5 g/100 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 10 g/200 mL	ネオーラル®内用液 10% ネオーラル®10 mg カプセル ネオーラル®25 mg カプセル ネオーラル®50 mg カプセル
	/kg 体重を 5 日間点滴静注する. **・天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）:** 通常，1 日に人免疫グロブリン G として 400 mg（8 mL）/kg 体重を 5 日間連日点滴静注する．なお，年齢及び症状に応じて適宜減量する. **・血清 IgG2 値の低下を伴う，肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎，急性気管支炎又は肺炎の発症抑制（ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず，発症を繰り返す場合に限る）:** 人免疫グロブリン G として初回は 300 mg（6 mL）/kg 体重，2 回目以降は 200 mg（4 mL）/kg 体重を投与する．投与間隔は，通常，4 週間とする. **・水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）:** 通常，1 日に人免疫グロブリン G として 400 mg(8 mL)/kg 体重を 5 日間連日点滴静注する. **・ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）:** 通常，1 日に人免疫グロブリン G として 400 mg(8 mL)/kg 体重を 5 日間連日点滴静注する.	**みられた場合は 1 ヵ月毎に 1 日 1 mg/kg ずつ減量し、維持量は 1 日量 3 mg/kg を標準とする。なお、症状により適宜増減する。** **8. 再生不良性貧血の場合** **通常、シクロスポリンとして 1 日量 6 mg/kg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減する。また、罹病期間が短い患者の方が良好な治療効果が得られる可能性があることから、目安として罹病期間が 6 ヵ月未満の患者を対象とすることが望ましい。** **9. ネフローゼ症候群の場合** **通常、シクロスポリンとして下記の用量を 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。** **(1) 頻回再発型の症例** **成人には 1 日量 1.5 mg/kg を投与する。また、小児の場合には 1 日量 2.5 mg/kg を投与する。** **(2) ステロイドに抵抗性を示す症例** **成人には 1 日量 3 mg/kg を投与する。また、小児の場合には 1 日量 5 mg/kg を投与する。** **10. 全身型重症筋無力症の場合**

一般的名称	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	シクロスポリン
販売名	献血ヴェノグロブリン IH5%静注 0.5 g /10 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 1 g/20 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 2.5 g/50 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 5 g/100 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 10 g/200 mL	ネオーラル®内用液 10% ネオーラル®10 mg カプセル ネオーラル®25 mg カプセル ネオーラル®50 mg カプセル
	＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ (1) 急速に注射すると血圧降下を起こす可能性がある（低・無ガンマグロブリン血症の患者には注意すること）. (2) **投与速度**： ショック等の副作用は初日の投与開始 1 時間以内，また投与速度を上げた際に起こる可能性があるので，これらの時間帯については特に注意すること. ①初日の投与開始から 1 時間は 0.01 mL/kg/分で投与し，副作用等の異常所見が認められなければ，徐々に速度を上げてもよい．ただし，0.03 mL/kg/分を超えないこと．2 日目以降は，前日に耐容した速度で投与する.	**通常、シクロスポリンとして 1 日量 5 mg/kg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。効果がみられた場合は徐々に減量し、維持量は 3 mg/kg を標準とする。なお、症状により適宜増減する。** **11. アトピー性皮膚炎の場合** **通常、成人にはシクロスポリンとして 1 日量 3 mg/kg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減するが 1 日量 5 mg/kg を超えないこと。** **＜用法・用量に関連する使用上の注意＞** (1) サンディミュンを服用している患者に本剤を切り換えて投与する場合は、原則として 1 ： 1 の比（mg/kg/日）で切り換えて投与するが、シクロスポリンの**血中濃度（AUC、Cmax）が上昇して副作用を発現**するおそれがあるので、**切り換え前後で血中濃度の測定及び臨床検査（血清クレアチニン、血圧等）を頻回に行うとともに患者の状態を十分観察し、必要に応じて投与量を調節**すること。ただし、通常の開始用量（初めてサンディミュンを服用する時の投与量）より高い用量を服用している患者で、一時的に免疫抑制作用が不十分となっても病状が悪化して危険な状態に陥る可能性のない患者で

一般的名称	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	シクロスポリン
販売名	献血ヴェノグロブリン IH5%静注 0.5 g /10 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 1 g/20 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 2.5 g/50 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 5 g/100 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 10 g/200 mL	ネオーラル®内用液 10% ネオーラル®10 mg カプセル ネオーラル®25 mg カプセル ネオーラル®50 mg カプセル
	②**川崎病の患者に対し，2,000 mg（40 mL）/kg を 1 回で投与する場合**は，基本的には①の投与速度を遵守することとするが，急激な循環血液量の増大に注意し，20 時間以上かけて点滴静注すること． (3) **低並びに無ガンマグロブリン血症の用法・用量**は，血清 IgG トラフ値を参考に，基礎疾患や感染症などの臨床症状に応じて，投与量，投与間隔を調節する必要があることを考慮すること． (4) **多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の治療及び全身型重症筋無力症の治療**において，少なくとも本剤投与後 4 週間は本剤の再投与を行わないこと（4 週間以内に再投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない）． (5) **慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）における筋力低下の改善**は，本剤投与終了 1 ヵ月後に認められることがあるので，投与後の経過を十分に観察し，本剤投与終了後 1 ヵ月間においては本剤の追加投与は行わないこと． (6) **天疱瘡及び水疱性類天疱瘡における症状の改善**は，本剤投与終了 4 週後までに認められることがあるので，投与後の	は、**切り換え時の投与量は多くても通常の開始用量とし、血中濃度及び患者の状態に応じて投与量を調節**すること。 (2) 本剤の投与にあたっては**血中トラフ値（trough level）を測定し、投与量を調節**すること。 1) 臓器移植患者に投与する際には、**過量投与による副作用の発現及び低用量投与による拒絶反応の発現等**を防ぐため、血中濃度の測定を移植直後は頻回に行い、その後は 1 ヵ月に 1 回を目安に測定し、投与量を調節すること。 2) ベーチェット病及びその他の非感染性ぶどう膜炎、乾癬、再生不良性貧血、ネフローゼ症候群、全身型重症筋無力症、アトピー性皮膚炎患者に投与する際には、**副作用の発現**を防ぐため、1 ヵ月に 1 回を目安に血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。 (3) 臓器移植において、3 剤あるいは 4 剤の免疫抑制剤を組み合わせた多剤免疫抑制療法を行う場合には、本剤の初期投与量を低く設定することが可能な場合もあるが、移植患者の状態及び併用される他の免疫抑制剤の種類・投与量等を考慮して投与量を調節すること。

一般的名称	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	シクロスポリン
販売名	献血ヴェノグロブリン IH5%静注 0.5 g /10 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 1 g/20 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 2.5 g/50 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 5 g/100 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 10 g/200 mL	ネオーラル®内用液 10% ネオーラル®10 mg カプセル ネオーラル®25 mg カプセル ネオーラル®50 mg カプセル
	経過を十分に観察し，本剤投与終了後 4 週間においては本剤の追加投与は行わないこと． （7）**血清 IgG2 値の低下を伴う，肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎，急性気管支炎又は肺炎の発症抑制に用いる場合**は，本剤の投与は 6 回を目安とすること．なお，投与を再開する場合には，対象患者の条件（「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照）への適合を再度確認し，本剤投与の要否を判断すること．	(4) 再生不良性貧血患者に投与する際には、本剤の投与量及び投与期間について、診療ガイドライン等の最新の情報を参考とし、効果がみられない場合は他の適切な治療法を考慮すること。 (5) ネフローゼ症候群に対する本剤の効果は、通常、1 ～ 3 ヵ月であらわれるが、3 ヵ月以上継続投与しても効果があらわれない場合には投与を中止することが望ましい。また、効果がみられた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい。 (6) ネフローゼ症候群患者に投与する際、本剤の使用前に副腎皮質ホルモン剤が維持投与されている場合は、その維持量に本剤を上乗せすること。症状により、副腎皮質ホルモン剤は適宜減量するが、増量を行う場合には本剤の使用は一旦中止すること。 (7) アトピー性皮膚炎患者に投与する際には投与期間はできる限り短期間にとどめること。本剤の投与中は有効性及び安全性の評価を定期的に行うこと。8 週間の投与でも改善がみられない場合には投与を中止すること。なお、1 回の治療期間は 12 週間以内を目安とする。

一般的名称	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	シクロスポリン
販売名	献血ヴェノグロブリン IH5%静注 0.5 g /10 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 1 g/20 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 2.5 g/50 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 5 g/100 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 10 g/200 mL	ネオーラル®内用液 10% ネオーラル®10 mg カプセル ネオーラル®25 mg カプセル ネオーラル®50 mg カプセル
警告		**1. 臓器移植における本剤の投与は、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと。** **2. アトピー性皮膚炎における本剤の投与は、アトピー性皮膚炎の治療に精通している医師のもとで、患者又はその家族に有効性及び危険性を予め十分説明し、理解したことを確認した上で投与を開始すること。** **3. 本剤はサンディミュン（内用液又はカプセル）と生物学的に同等ではなく、バイオアベイラビリティが向上しているので、サンディミュンから本剤に切り換える際には、シクロスポリンの血中濃度（AUC、Cmax）の上昇による副作用の発現に注意すること。特に、高用量での切り換え時には、サンディミュンの投与量を上回らないようにするなど、注意すること。なお、サンディミュンから本剤への切り換えは、十分なサンディミュン使用経験を持つ専門医のもとで行うこと。** **一方、本剤からサンディミュンへの切り換えについては、シクロスポリンの血中濃度が低下することがあるので、原則として切り換えを行わないこと。特に移植患者では、用量不足によって拒絶反応が発現するおそれがある。**
禁忌	**（次の患者には投与しないこと）**	**（次の患者には投与しないこと）**

一般的名称	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	シクロスポリン
販売名	献血ヴェノグロブリン IH5%静注 0.5 g /10 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 1 g/20 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 2.5 g/50 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 5 g/100 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 10 g/200 mL	ネオーラル®内用液 10% ネオーラル®10 mg カプセル ネオーラル®25 mg カプセル ネオーラル®50 mg カプセル
	（1）本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者 （2）遺伝性果糖不耐症の患者〔本剤の添加物 D-ソルビトールが体内で代謝されて生成した果糖が正常に代謝されず，低血糖症等が発現し，肝不全や腎不全が誘発されるおそれがある.〕	1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 妊婦、妊娠している可能性のある婦人又は授乳婦（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照） 3. タクロリムス（外用剤を除く）、ピタバスタチン、ロスバスタチン、ボセンタン、アリスキレン、アスナプレビル、バニプレビル、グラゾプレビルを投与中の患者（「3 ． 相互作用」の項参照） 4. 肝臓又は腎臓に障害のある患者で、コルヒチンを服用中の患者（「3 ． 相互作用」の項参照）
原則禁忌	**（次の患者には投与しないことを原則とするが，特に必要とする場合には慎重に投与すること）** 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	**（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）** 神経ベーチェット病の患者〔神経ベーチェット病症状の悪化が報告されている。〕
使用上の注意	**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) IgA 欠損症の患者〔抗 IgA 抗体を保有する患者では過敏反応を起こすおそれがある.〕 (2) 腎障害のある患者〔腎機能を悪化させるおそれがある.〕 (3) 脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者〔大量投与による血液粘度の上昇等により脳梗塞又は心筋梗塞等の血栓塞栓	**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) サンディミュン内用液又はカプセルから切り換えて本剤を服用する患者〔血中濃度が上昇して副作用が発現するおそれがある。〕 (2) 腎機能障害のある患者〔腎機能が悪化するおそれがある。〕 (3) 肝機能障害のある患者〔肝機能が悪化し、本剤の代謝あるい

一般的名称	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	シクロスポリン
販売名	献血ヴェノグロブリン IH5%静注 0.5 g /10 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 1 g/20 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 2.5 g/50 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 5 g/100 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 10 g/200 mL	ネオーラル®内用液 10% ネオーラル®10 mg カプセル ネオーラル®25 mg カプセル ネオーラル®50 mg カプセル
	症を起こすおそれがある.〕 (4) 血栓塞栓症の危険性の高い患者〔大量投与による血液粘度の上昇等により血栓塞栓症を起こすおそれがある.〕 (5) 溶血性・失血性貧血の患者〔ヒトパルボウイルス B19 の感染を起こす可能性を否定できない．感染した場合には，発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある.〕 (6) 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者〔ヒトパルボウイルス B19 の感染を起こす可能性を否定できない．感染した場合には，持続性の貧血を起こすことがある.〕 (7) 心機能の低下している患者〔大量投与による急激な循環血液量の増大等によりうっ血性心不全を起こすおそれがある.〕 **2. 重要な基本的注意** **患者への説明：**本剤の使用にあたっては，疾病の治療における本剤の必要性とともに，本剤の製造に際し感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているが，血液を原料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを，患者に対して説明し，理解を得るよう努めること.	は胆汁中への排泄が遅延するおそれがある。〕 (4) 膵機能障害のある患者〔膵機能が悪化するおそれがある。〕 (5) 高血圧症の患者〔血圧の上昇及び症状の悪化が報告されている。〕 (6) 感染症のある患者〔免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある。〕 (7) 悪性腫瘍又はその既往歴のある患者〔免疫抑制により進行又は再発するおそれがある。〕 (8) PUVA 療法を含む紫外線療法中の患者（「3．相互作用」の項参照） (9) 高齢者（「5．高齢者への投与」の項参照） (10) 低出生体重児、新生児又は乳児（アトピー性皮膚炎の適応を除く。「7．小児等への投与」の項参照） **2. 重要な基本的注意** (1) 本剤投与時のシクロスポリンの吸収は患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度の低い場合の拒絶反応の発現等を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、トラフ値を参考にして投与量を調節すること。特に移植直後は頻回に血中濃度測定を行うことが望ま

一般的名称	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	シクロスポリン
販売名	献血ヴェノグロブリン IH5%静注 0.5 g /10 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 1 g/20 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 2.5 g/50 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 5 g/100 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 10 g/200 mL	ネオーラル®内用液 10% ネオーラル®10 mg カプセル ネオーラル®25 mg カプセル ネオーラル®50 mg カプセル
	(1) 本剤の原材料となる献血者の血液については，HBs 抗原，抗 HCV 抗体，抗 HIV-1 抗体，抗 HIV-2 抗体，抗 HTLV-1 抗体陰性で，かつ ALT（GPT）値でスクリーニングを実施している．更に，HBV，HCV 及び HIV について核酸増幅検査（NAT）を実施し，適合した血漿を本剤の製造に使用しているが，当該 NAT の検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する．本剤は，以上の検査に適合した血漿を原料として，Cohn の低温エタノール分画で得た画分からポリエチレングリコール 4000 処理，DEAE セファデックス処理等により人免疫グロブリンを濃縮・精製した製剤であり，ウイルス不活化・除去を目的として，製造工程において 60℃，10 時間の液状加熱処理，ウイルス除去膜によるろ過処理及び pH3.9～4.4 の条件下での液状インキュベーション処理を施しているが，投与に際しては，次の点に十分注意すること． 1）血漿分画製剤の現在の製造工程では，ヒトパルボウイルス B19 等のウイルスを完全に不活化･除去することが困難であるため，本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので，投与後の経過を十分に観察すること．	しい。 (2) 本剤からサンディミュンへの切り換えは、本剤とサンディミュンが生物学的に同等ではないことから**シクロスポリンの血中濃度が低下するおそれがあるため、このような切り換えは行わない**こと。**やむを得ず切り換える場合は、血中濃度の測定を頻回に行うとともに患者の状態を十分観察し、必要に応じて投与量を調節**すること。 (3) **腎・肝・膵機能障害等**の副作用が起こることがあるので、頻回に**臨床検査（血球数算定、クレアチニン、BUN、ビリルビン、AST（GOT）、ALT（GPT）、アミラーゼ、尿検査等）**を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。（「4．副作(1)重大な副作用」の項参照） (4) ネフローゼ症候群患者に投与する場合には、特に腎機能検査値（クレアチニン、BUN 等）の変動に注意すること。 (5) **感染症**の発現又は増悪に十分注意すること。 (6) 免疫抑制剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。また、HBs 抗原陰性の患者において、免疫

一般的名称	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	シクロスポリン
販売名	献血ヴェノグロブリン IH5%静注 0.5 g /10 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 1 g/20 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 2.5 g/50 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 5 g/100 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 10 g/200 mL	ネオーラル®内用液 10% ネオーラル®10 mg カプセル ネオーラル®25 mg カプセル ネオーラル®50 mg カプセル
	2）現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）等が伝播したとの報告はない．しかしながら，製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの，理論的な vCJD 等の伝播のリスクを完全には排除できないので，投与の際には患者への説明を十分行い，治療上の必要性を十分検討の上投与すること． (2) **ショック**等重篤な副作用を起こすことがあるので，注意して使用し，経過を十分観察すること．特に小児等に使用する場合には投与速度に注意するとともに，経過を十分に観察すること．（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照） (3) 本剤は抗 A 及び抗 B 血液型抗体を有する．したがって，血液型が O 型以外の患者に大量投与したとき，まれに**溶血性貧血**を起こすことがある． (4) 本剤による特発性血小板減少性紫斑病の治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること． (5) 小児の急性特発性血小板減少性紫斑病は多くの場合自然寛解するものであることを考慮すること． (6) 川崎病の患者では特に 1 歳未満の乳幼児群に投与した場合，	抑制剤の投与開始後に B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C 型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後に C 型肝炎の悪化がみられることがある。肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化や C 型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。 (7) 他の免疫抑制剤と併用する場合は、**過度の免疫抑制**により感染に対する感受性の上昇、悪性リンパ腫発生の可能性があるので、十分注意すること。 (8) 本剤の投与により副腎皮質ホルモン剤維持量の減量が可能であるが、副腎皮質ホルモン剤の副作用の発現についても引き続き観察を十分に行うこと。 (9) 血圧上昇があらわれることがあり、可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症に至ることがあるので、定期的に血圧測定を行い、血圧上昇があらわれた場合には、降圧剤治療を行うなど適切な処置を行うこと。 (10) 低マグネシウム血症により中枢神経系障害があらわれるこ

一般的名称	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	シクロスポリン
販売名	献血ヴェノグロブリン IH5%静注 0.5 g /10 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 1 g/20 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 2.5 g/50 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 5 g/100 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 10 g/200 mL	ネオーラル®内用液 10% ネオーラル®10 mg カプセル ネオーラル®25 mg カプセル ネオーラル®50 mg カプセル
	AST（GOT），ALT（GPT）上昇等の肝機能障害発現率が高い傾向が認められているので，投与後の観察を十分に行うこと． (7) 川崎病の患者における追加投与は，本剤投与による効果が不十分（発熱の持続等）で，症状の改善がみられないなど必要と判断される場合にのみ行うこと．〔本剤追加投与の有効性及び安全性は確立していない．〕 (8) 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下及び全身型重症筋無力症において，本剤投与後に明らかな臨床症状の悪化が認められた場合には，治療上の有益性と危険性を十分に考慮した上で，本剤の再投与を判断すること（本剤を再投与した場合の有効性及び安全性は確立していない）． (9) 本剤による慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の治療は原因療法ではなく対症療法であること及び反復投与による有効性，安全性は確立していないことに留意すること． (10) 本剤による天疱瘡及び水疱性類天疱瘡の治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること． (11) ギラン・バレー症候群においては，筋力低下の改善が認め	とがあるので、特に移植直後は血清マグネシウム値に注意し、マグネシウム低下がみられた場合にはマグネシウムを補給するなど、適切な処置を行うこと。 (11) ベーチェット病患者において、**神経ベーチェット病症状（頭痛、発熱、情動失禁、運動失調、錐体外路症状、意識障害、髄液細胞増多等）**の誘発又は悪化が報告されているので注意して使用し、経過を十分観察すること。 (12) アトピー性皮膚炎患者においては、リンパ節腫脹を合併することがあるが、通常は自然に消失するか疾患の改善により消失する。患者の状態を定期的に観察し、本剤によってアトピー性皮膚炎が改善された後にリンパ節腫脹が持続している場合は、悪性リンパ腫の除外診断のため生検を実施することが望ましい。 (13) アトピー性皮膚炎患者においては、活動性単純ヘルペス感染は、本剤投与前に治療しておくことが望ましい。また、本剤投与中に黄色ブドウ球菌による皮膚感染を合併した場合は、適切な抗菌剤によってコントロールすること。

一般的名称	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	シクロスポリン
販売名	献血ヴェノグロブリン IH5%静注 0.5 g /10 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 1 g/20 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 2.5 g/50 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 5 g/100 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 10 g/200 mL	ネオーラル®内用液 10% ネオーラル®10 mg カプセル ネオーラル®25 mg カプセル ネオーラル®50 mg カプセル
	られた後，再燃することがあるので，その場合には本剤の再投与を含め，適切な処置を考慮すること. **3. 相互作用**	**3. 相互作用** 多くの薬剤との相互作用が報告されているが、可能性のあるすべての組み合わせについて検討されているわけではないので、他剤と併用したり、本剤又は併用薬を休薬する場合には注意すること。本剤は代謝酵素チトクローム P450 3A4（CYP3A4）で代謝され、また、CYP3A4 及び P 糖蛋白の阻害作用を有するため、これらの酵素、輸送蛋白質に影響する医薬品・食品と併用する場合には、可能な限り薬物血中濃度を測定するなど用量に留意して慎重に投与すること。 **(1) 併用禁忌（併用しないこと）**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン（乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥 BCG 等）	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので併用しないこと。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性をあらわす可能性がある。
タクロリムス（外	本剤の血中濃度が上昇す	本剤の代謝が阻害される

一般的名称	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	シクロスポリン		
販売名	献血ヴェノグロブリン IH5%静注 0.5 g /10 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 1 g/20 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 2.5 g/50 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 5 g/100 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 10 g/200 mL	ネオーラル®内用液 10% ネオーラル®10 mg カプセル ネオーラル®25 mg カプセル ネオーラル®50 mg カプセル		
		用剤を除く） （プログラフ）	ることがある。また、腎障害等の副作用があらわれやすくなるので併用しないこと。	こと及び副作用が相互に増強されると考えられる。
		ピタバスタチン （リバロ） ロスバスタチン （クレストール）	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度が増加するおそれがある。また、横紋筋融解症等の重篤な副作用が発現するおそれがある。	本剤により、これらの薬剤の血漿中の濃度が上昇（ピタバスタチン：C_{max}6.6 倍、AUC4.6 倍、ロスバスタチン：C_{max}10.6 倍、AUC7.1 倍）する。
		ボセンタン （トラクリア）	ボセンタンの血中濃度が急激に上昇したとの報告があり、副作用が発現するおそれがある。また、本剤の血中濃度が約 50%低下したとの報告がある。	本剤が、ボセンタンの CYP3A4 による代謝を阻害すること及び輸送蛋白質を阻害し肝細胞への取り込みを阻害することにより、ボセンタンの血中濃度が上昇すると考えられる。また、ボセンタンは CYP3A4 を誘導するため、本剤の代謝が促進され、血中濃度が低下すると考えられる。
		アリスキレン （ラジレス）	アリスキレンの血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤の P 糖蛋白阻害によりアリスキレンの P 糖蛋

一般的名称	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	シクロスポリン
販売名	献血ヴェノグロブリン IH5%静注 0.5 g /10 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 1 g/20 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 2.5 g/50 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 5 g/100 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 10 g/200 mL	ネオーラル®内用液 10% ネオーラル®10 mg カプセル ネオーラル®25 mg カプセル ネオーラル®50 mg カプセル

	空腹時の併用投与によりアリスキレンの C_{max} が約 2.5 倍、AUC が約 5 倍に上昇した。	白を介した排出が抑制されると考えられる。
アスナプレビル（スンベプラ）	アスナプレビルの治療効果が減少するおそれがある。	本剤の有機アニオントランスポーター阻害により、これらの薬剤の肝取込みが抑制されると考えられる。
バニプレビル（バニヘップ） グラゾプレビル（グラジナ）	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	

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
非経口用生ワクチン ［麻疹ワクチン おたふくかぜワクチン 風疹ワクチン これら混合ワクチン 水痘ワクチン 等］	本剤の投与を受けた者は，生ワクチンの効果が得られないおそれがあるので，生ワクチンの接種は本剤投与後3ヵ月以上延期すること．また，生ワクチン接種後 14 日以内に本剤を投与した場合は，投与後 3 ヵ月以上経過した後に生ワクチンを再接種することが望ましい．なお，特発性血小板減少性紫斑病（ITP），川崎病，多発性筋炎・皮膚筋炎，多巣性運動ニューロパチ	本剤の主成分は免疫抗体であるため，中和反応により生ワクチンの効果が減弱されるおそれがある

(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
PUVA 療法を含む紫外線療法	PUVA 療法を含む紫外線療法との併用は皮膚癌発現のリスクを高める危険性があるため、やむを得ず併用する場合は定期的に皮膚癌又は前癌病変の有無を観察すること。	PUVA 療法により皮膚癌が発生したとの報告があり、本剤併用による免疫抑制下では皮膚癌の発現を促進する可能性がある。
免疫抑制剤 ムロモナブ CD3（OKT3） 抗胸腺細胞免疫グ	過度の免疫抑制が起こることがある。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）	共に免疫抑制作用を有するため。

一般的名称	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン			シクロスポリン		
販売名	献血ヴェノグロブリン IH5%静注 0.5 g /10 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 1 g/20 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 2.5 g/50 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 5 g/100 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 10 g/200 mL			ネオーラル®内用液 10% ネオーラル®10 mg カプセル ネオーラル®25 mg カプセル ネオーラル®50 mg カプセル		
				ロブリン（ATG）製剤等		
				ホスカルネット アムホテリシン B アミノ糖系抗生物質 　ゲンタマイシン 　トブラマイシン 　等 スルファメトキサゾール・トリメトプリム シプロフロキサシン バンコマイシン ガンシクロビル フィブラート系薬剤 　ベザフィブラート 　フェノフィブラート等	腎障害があらわれやすくなるので、頻回に腎機能検査（クレアチニン、BUN 等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。	腎障害の副作用が相互に増強されると考えられる。
				メルファラン注射剤		機序は不明である。

	ー（MMN）を含む慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP），全身型重症筋無力症，天疱瘡，水疱性類天疱瘡，ギラン・バレー症候群に対する大量療法（200 mg/kg 以上）後に生ワクチンを接種する場合は，原則として生ワクチンの接種を 6 ヵ月以上（麻疹感染の危険性が低い場合の麻疹ワクチン接種は 11 ヵ月以上）延期すること．	

1.7 同種同効品一覧表
エクリズマブ（遺伝子組換え）

一般的名称	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	シクロスポリン		
販売名	献血ヴェノグロブリン IH5%静注 0.5 g /10 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 1 g/20 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 2.5 g/50 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 5 g/100 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 10 g/200 mL	ネオーラル®内用液 10% ネオーラル®10 mg カプセル ネオーラル®25 mg カプセル ネオーラル®50 mg カプセル		
		非ステロイド性消炎鎮痛剤 ジクロフェナク ナプロキセン スリンダク インドメタシン 等	腎障害があらわれやすくなるので、頻回に腎機能検査（クレアチニン、BUN等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。	腎障害の副作用が相互に増強されると考えられる。
			高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
		アミオダロン カルシウム拮抗剤 ジルチアゼム ニカルジピン ベラパミル マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン ジョサマイシン 等 キヌプリスチン・ダルホプリスチン クロラムフェニコール	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。 また、本剤の血中濃度が高い場合、腎障害等の副作用があらわれやすくなるので、患者の状態を十分に観察すること。	代謝酵素の抑制又は競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。

一般的名称	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	シクロスポリン		
販売名	献血ヴェノグロブリン IH5%静注 0.5 g /10 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 1 g/20 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 2.5 g/50 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 5 g/100 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 10 g/200 mL	ネオーラル®内用液 10% ネオーラル®10 mg カプセル ネオーラル®25 mg カプセル ネオーラル®50 mg カプセル		
		アゾール系抗真菌剤 フルコナゾール イトラコナゾール等 ノルフロキサシン HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル サキナビル等 コビシスタットを含有する製剤 卵胞・黄体ホルモン剤 ダナゾール ブロモクリプチン アロプリノール フルボキサミン イマチニブ ダサチニブ テラプレビル シメプレビル スチリペントール		
		メトクロプラミド		胃腸運動が亢進し、胃内容

一般的名称	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	シクロスポリン		
販売名	献血ヴェノグロブリン IH5%静注 0.5 g /10 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 1 g/20 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 2.5 g/50 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 5 g/100 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 10 g/200 mL	ネオーラル®内用液 10% ネオーラル®10 mg カプセル ネオーラル®25 mg カプセル ネオーラル®50 mg カプセル		
				排出時間が短縮されるため、本剤の吸収が増加すると考えられる。
		アセタゾラミド カルベジロール ヒドロキシクロロキン メトロニダゾール		機序は不明である。
		グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、本剤服用時は飲食を避けることが望ましい。	グレープフルーツジュースが腸管の代謝酵素を阻害することによると考えられる。
		リファンピシン チクロピジン 抗てんかん剤 　フェノバルビタール 　フェニトイン 　カルバマゼピン モダフィニル デフェラシロクス	本剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。特に、移植患者では拒絶反応の発現に注意すること。	これらの薬剤の代謝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。
		オクトレオチド ランレオチド パシレオチド		これらの薬剤が本剤の吸収を阻害すると考えられる。

一般的名称	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	シクロスポリン		
販売名	献血ヴェノグロブリン IH5%静注 0.5 g /10 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 1 g/20 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 2.5 g/50 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 5 g/100 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 10 g/200 mL	ネオーラル®内用液 10% ネオーラル®10 mg カプセル ネオーラル®25 mg カプセル ネオーラル®50 mg カプセル		
		プロブコール		
		テルビナフィン		機序は不明である。
		エトラビリン	本剤の血中濃度に影響を与える可能性があるため、注意して投与すること。	エトラビリンの代謝酵素誘導作用により、本剤の血中濃度に変化が起こることがある。
		セイヨウオトギリソウ（St.John's Wort，セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウにより誘導された代謝酵素が本剤の代謝を促進すると考えられる。
		副腎皮質ホルモン剤	高用量メチルプレドニゾロンとの併用により本剤の血中濃度上昇及び痙攣の報告がある。また、プレドニゾロンのクリアランスを低下させるとの報告もある。	相互に代謝を阻害すると考えられる。
		ドセタキセル パクリタキセル	本剤又はこれらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性があるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。	代謝酵素を競合することにより、本剤又はこれらの薬剤の代謝が阻害される可能性がある。
		エゼチミブ		機序は不明である。

一般的名称	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	シクロスポリン		
販売名	献血ヴェノグロブリン IH5%静注 0.5 g /10 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 1 g/20 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 2.5 g/50 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 5 g/100 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 10 g/200 mL	ネオーラル®内用液 10% ネオーラル®10 mg カプセル ネオーラル®25 mg カプセル ネオーラル®50 mg カプセル		
		オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル	本剤又はパリタプレビルの血中濃度が上昇する可能性があるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。	リトナビルの CYP3A4 阻害及びパリタプレビルの有機アニオントランスポーター阻害により本剤の血中濃度が上昇すると考えられる。本剤の有機アニオントランスポーター、乳癌耐性蛋白及び P 糖蛋白阻害により、パリタプレビルの血中濃度が上昇すると考えられる。
		コルヒチン	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。	機序は不明である。
			コルヒチンの血中濃度が上昇し、コルヒチンの作用が増強するおそれがあるので、患者の状態を十分に観察すること。なお、肝臓又は腎臓に障害のある患者にはコルヒチンを投与しないこと。	本剤の P 糖蛋白阻害によりコルヒチンの血中濃度が上昇することがある。

一般的名称	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	シクロスポリン		
販売名	献血ヴェノグロブリン IH5%静注 0.5 g /10 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 1 g/20 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 2.5 g/50 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 5 g/100 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 10 g/200 mL	ネオーラル®内用液 10% ネオーラル®10 mg カプセル ネオーラル®25 mg カプセル ネオーラル®50 mg カプセル		
		トルバプタン チカグレロル レンバチニブ	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	本剤の P 糖蛋白阻害によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
		ダビガトラン エドキサバン	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強するおそれがある。	本剤の P 糖蛋白阻害によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
		リファキシミン	リファキシミンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	本剤の P 糖蛋白、CYP3A4、有機アニオントランスポーター阻害によりリファキシミンの血中濃度が上昇することがある。
		リオシグアト	リオシグアトの血中濃度が上昇するおそれがある。	P 糖蛋白及び乳癌耐性蛋白阻害によりリオシグアトの血中濃度が上昇することがある。
		レパグリニド	レパグリニドの血中濃度が上昇し、血糖降下作用が増強するおそれがある。	本剤が、レパグリニドの CYP3A4 による代謝を阻害すること及び輸送蛋白質を阻害し肝細胞への取り込みを阻害することにより、レパグリニドの血中濃度が上昇すると考えられる。

一般的名称	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	シクロスポリン		
販売名	献血ヴェノグロブリン IH5%静注 0.5 g /10 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 1 g/20 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 2.5 g/50 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 5 g/100 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 10 g/200 mL	ネオーラル®内用液 10% ネオーラル®10 mg カプセル ネオーラル®25 mg カプセル ネオーラル®50 mg カプセル		
		カスポファンギン	カスポファンギンの AUC が増加したとの報告がある。また、併用により一過性の AST（GOT）及び ALT（GPT）の増加が認められたとの報告がある。本剤が投与されている患者へのカスポファンギンの投与は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみとし、併用する場合は、肝酵素の綿密なモニタリングを考慮すること。	本剤がカスポファンギンの肝細胞への取り込みを抑制することによると考えられる。
		HMG-CoA 還元酵素阻害剤 シンバスタチン プラバスタチン 等	筋肉痛、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とした急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいので、患者の状態を十分に観察すること。	HMG-CoA 還元酵素阻害剤の血中からの消失が遅延すると考えられる。
		ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が上昇することがあるので、ジゴキシンの血中濃度を参考に投与量を調節する	ジゴキシンの腎からの排泄を抑制すると考えられる。

一般的名称	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	シクロスポリン
販売名	献血ヴェノグロブリン IH5%静注 0.5 g /10 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 1 g/20 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 2.5 g/50 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 5 g/100 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 10 g/200 mL	ネオーラル®内用液 10% ネオーラル®10 mg カプセル ネオーラル®25 mg カプセル ネオーラル®50 mg カプセル

	などジギタリス中毒に注意すること。	
	高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
アンブリセンタン	本剤との併用によりアンブリセンタンの血中濃度が上昇し AUC が約 2 倍になるとの報告がある。	機序は不明である。
テオフィリン	テオフィリンの血中濃度が上昇するとの報告があるので、テオフィリンの血中濃度を参考に投与量を調節すること。	機序は不明である。
不活化ワクチン 不活化インフルエンザワクチン等	ワクチンの効果が得られないおそれがある。	免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
ニフェジピン	歯肉肥厚があらわれやすい。	歯肉肥厚の副作用が相互に増強されると考えられる。
カリウム保持性利尿剤	高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血	高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考

一般的名称	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	シクロスポリン		
販売名	献血ヴェノグロブリン IH5%静注 0.5 g /10 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 1 g/20 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 2.5 g/50 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 5 g/100 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 10 g/200 mL	ネオーラル®内用液 10% ネオーラル®10 mg カプセル ネオーラル®25 mg カプセル ネオーラル®50 mg カプセル		
		スピロノラクトン等 エプレレノン カリウム製剤 ACE 阻害剤 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤 β-遮断剤 ヘパリン	清カリウム値に注意すること。	えられる。
		利尿剤 チアジド系利尿剤 フロセミド等	高尿酸血症及びこれに伴う痛風があらわれやすいので、血中尿酸値に注意すること。	高尿酸血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
		ブロナンセリン ナルフラフィン	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	代謝酵素の競合により、これらの薬剤の代謝が阻害されると考えられる。
		エベロリムス	エベロリムスのバイオアベイラビリティが有意に増加したとの報告がある。本剤の用量を変更する際には、エベロリムスの用量調節も行うこと。	代謝酵素の競合により、エベロリムスの代謝が阻害されると考えられる。
			エベロリムスが本剤の腎毒性を増強するおそれが	機序は不明である。

一般的名称	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	シクロスポリン
販売名	献血ヴェノグロブリン IH5%静注 0.5 g /10 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 1 g/20 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 2.5 g/50 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 5 g/100 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 10 g/200 mL	ネオーラル®内用液 10% ネオーラル®10 mg カプセル ネオーラル®25 mg カプセル ネオーラル®50 mg カプセル
	4. 副作用 **・低並びに無ガンマグロブリン血症※：** 15 例中 4 例（26.7%）に副作用が認められた．主な副作用は，悪心 2 件（13.3%），嘔吐 2 件（13.3%）であった（承認時）． ※ 「通常，成人に対しては，1 回人免疫グロブリン G として 2,500～5,000 mg（50～100 mL）を，小児に対しては，1 回人免疫グロブリン G として 100～150 mg（2～ 3 mL）/kg 体重を点	**4. 副作用** 本剤の国内での臨床試験において、本剤を新規に投与された症例 340 例中、何らかの副作用が報告されたのは 141 例（41.5%）で、臨床検査値異常が報告されたのは 160 例（47.1%）であった。既存のサンディミュンから本剤に切り換えられた症例での臨床試験では、185 例中 29 例（15.7%）で副作用が報告され、臨床検査値異常は 44 例（23.8%）で報告された。報告された症状及び臨床

	ある。	
ミコフェノール酸モフェチル	ミコフェノール酸モフェチルの血中濃度が低下したとの報告がある。	ミコフェノール酸モフェチルの腸肝循環が阻害され血中濃度が低下すると考えられる。
外用活性型ビタミン D_3 製剤 タカルシトール カルシポトリオール	血清カルシウム値が上昇する可能性がある。	本剤による腎機能低下があらわれた場合に、活性型ビタミン D_3 による血清カルシウム値上昇がよりあらわれやすくなると考えられる。
エルトロンボパグ	エルトロンボパグの血中濃度が低下したとの報告及び高値を示したとの報告がある。	機序は不明である。

一般的名称	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	シクロスポリン
販売名	献血ヴェノグロブリン IH5%静注 0.5 g /10 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 1 g/20 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 2.5 g/50 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 5 g/100 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 10 g/200 mL	ネオーラル®内用液 10% ネオーラル®10 mg カプセル ネオーラル®25 mg カプセル ネオーラル®50 mg カプセル
	滴静注又は直接静注する．症状によって適宜増量する.」に従って投与された際の副作用発現状況である. **・重症感染症における抗生物質との併用：** 26 例中副作用は認められなかった（承認時）. **・特発性血小板減少性紫斑病：** 15 例中副作用は認められなかった（承認時）. **・川崎病：** 311 例中 16 例（5.1%）に副作用が認められた．主な副作用は，発熱 7 件（2.3%），悪寒 5 件（1.6%），振戦 3 件（1.0%）であった（承認時）. また，承認後の使用成績調査では，2,044 例中 224 例（11.0%）に副作用が認められた．主な副作用は，悪寒 70 件（3.4%），肝機能異常 40 件（2.0%），AST（GOT）増加 36 件（1.8%），発熱 28 件（1.4%）であった（再審査終了時）. **・多発性筋炎・皮膚筋炎：** 52 例中 27 例（51.9%）に副作用が認められた．主な副作用は，γ-GTP 増加 7 件（13.5%），ALT（GPT）増加 5 件（9.6%），AST（GOT）増加 5 件（9.6%）であった（承認時）. **・<u>全身型重症筋無力症</u>：**	検査値異常は、サンディミュンでの報告と同様の副作用及び異常変動であり、本剤に特異的と考えられる副作用及び臨床検査値異常はみられなかった。 ネオーラル内用液・カプセル、サンディミュン内用液・カプセル・注射液に関する承認時までの臨床試験及びその後の使用成績調査による適応疾患別の副作用発現状況は以下のとおりである。 **腎移植**　2,414 例中、何らかの副作用が報告されたのは 662 例（27.4%）で、主なものは腎障害 219 件（9.1%）、肝障害 118 件（4.9%）、多毛 107 件（4.4%）、振戦 103 件（4.3%）、糖尿・高血糖 87 件（3.6%）、高血圧・血圧上昇 74 件（3.1%）等であった。 （承認時まで及び再審査終了時までの集計） **肝移植**　50 例中、何らかの副作用が報告されたのは 14 例（28.0%）で、主なものは BUN 増加 4 件（8.0%）、多毛 3 件（6.0%）、歯肉肥厚 2 件（4.0%）、高血圧 2 件（4.0%）、血小板減少症 2 件（4.0%）、発熱 2 件（4.0%）等であった。 （承認時まで及び 2003 年 3 月 31 日までの集計） **心移植**　75 例中、何らかの副作用が報告されたのは 39 例（52.0%）で、主なものは腎機能障害 7 件（9.3%）、高血圧 7 件（9.3%）、腎不全 3 件（4.0%）、血中クレアチニン増加 3 件（4.0%）、白血球減

一般的名称	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	シクロスポリン
販売名	献血ヴェノグロブリン IH5%静注 0.5 g /10 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 1 g/20 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 2.5 g/50 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 5 g/100 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 10 g/200 mL	ネオーラル®内用液 10% ネオーラル®10 mg カプセル ネオーラル®25 mg カプセル ネオーラル®50 mg カプセル
	23 例中 14 例（60.9%）に副作用が認められた．主な副作用は，ALT（GPT）増加 7 件（30.4%），AST（GOT）増加 6 件（26.1%），発疹 3 件（13.0%），γ-GTP 増加 3 件（13.0%）であった（承認時）． **・血清 IgG2 値の低下を伴う，肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎，急性気管支炎又は肺炎の発症抑制：** 39 例中 11 例（28.2%）に副作用が認められた．主な副作用は，発熱 9 件（23.1%），蒼白 4 件（10.3%），振戦 3 件（7.7%）であった（承認時）． **・ギラン・バレー症候群：** 21 例中 18 例（85.7%）に副作用が認められた．主な副作用は，頭痛 7 件（33.3%），異汗性湿疹 4 件（19.0%），肝酵素上昇 4 件（19.0%）であった（承認時）． なお，川崎病の急性期を対象とした使用成績調査における副作用の発現率は 11.0%（224 例/2,044 例）で，そのうちショック 0.8%（16 例 18 件），ショック又はショックが疑われる症状（チアノーゼ，血圧低下等）2.7%（56 例 67 件）であり，重篤な副作用の発現率は 2.9%（59 例 84 件）であった．また，川崎病の	少 3 件（4.0%）等であった。　（再審査終了時までの集計） **肺移植**　91 例中、何らかの副作用が報告されたのは 44 例（48.4%）で、主な副作用は肺炎 10 件（11.0%）、サイトメガロウイルス血症 10 件（11.0%）、腎機能障害 7 件（7.7%）、肝機能異常 5 件（5.5%）等であった。　（再審査終了時までの集計） **膵移植**　5 例中、2 例（40.0%）に副作用が報告され、それぞれニューモシスチス・イロベチイ肺炎 1 件（20.0%）、発熱 1 件（20.0%）であった。　（再審査終了時までの集計） **骨髄移植**　218 例中、何らかの副作用が報告されたのは 126 例（57.8%）で、主なものは腎障害 54 件（24.8%）、多毛 47 件（21.6%）、高血圧 9 件（4.1%）、振戦 9 件（4.1%）等であった。 （承認時まで及び再審査終了時までの集計） **ベーチェット病**　442 例中、何らかの副作用が報告されたのは 308 例（69.7%）で、主なものは多毛 83 件（18.8%）、腎障害 64 件（14.5%）、肝障害 44 件（10.0%）、BUN 増加 43 件（9.7%）、熱感 41 件（9.3%）等であった。 （承認時まで及び再審査終了時までの集計） **乾癬**　1,756 例中、何らかの副作用が報告されたのは 454 例（25.9%）で、主なものは高血圧・血圧上昇 129 件（7.3%）、多毛

一般的名称	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	シクロスポリン
販売名	献血ヴェノグロブリン IH5%静注 0.5 g /10 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 1 g/20 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 2.5 g/50 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 5 g/100 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 10 g/200 mL	ネオーラル®内用液 10% ネオーラル®10 mg カプセル ネオーラル®25 mg カプセル ネオーラル®50 mg カプセル
	急性期の再審査期間中に報告された自発報告において，出荷量あたりの重篤な副作用の発現例数は 53 例/1,000 kg（222 例 268 件）で，そのうちショック 17 例/1,000 kg（72 例 79 件），ショック又はショックが疑われる症状（チアノーゼ，血圧低下等）26 例/1,000 kg（111 例 130 件）であった． なお，川崎病の急性期を対象とした使用成績調査における副作用の発現率は 11.0%（224 例/2,044 例）で，そのうちショック 0.8%（16 例 18 件），ショック又はショックが疑われる症状（チアノーゼ，血圧低下等）2.7%（56 例 67 件）であり，重篤な副作用の発現率は 2.9%（59 例 84 件）であった．また，川崎病の急性期の再審査期間中に報告された自発報告において，出荷量あたりの重篤な副作用の発現例数は 53 例/1,000 kg（222 例 268 件）で，そのうちショック 17 例/1,000 kg（72 例 79 件），ショック又はショックが疑われる症状（チアノーゼ，血圧低下等）26 例/1,000 kg（111 例 130 件）であった．	46 件（2.6%）、BUN 増加 35 件（2.0%）、血中クレアチニン増加 24 件（1.4%）等であった。 （承認時まで及び再審査終了時までの集計） **再生不良性貧血、赤芽球癆**　418 例中、何らかの副作用が報告されたのは 204 例（48.8%）で、主なものは腎障害 34 件（8.1%）、血中クレアチニン増加 30 件（7.2%）、BUN 増加 23 件（5.5%）、多毛 21 件（5.0%）等であった。 （承認時まで及び再審査終了時までの集計） 非重症例を含む再生不良性貧血患者を対象としたエルトロンボパグの国内臨床試験において、ATG（抗胸腺細胞免疫グロブリン）、シクロスポリン及びエルトロンボパグの 3 剤を併用した結果、10 例中、何らかの副作用が報告されたのは 8 例（80.0%）で、主なものは悪心 3 例（30.0%）、頭痛 3 例（30.0%）等であった。 （効能又は効果の一変承認時までの集計） **ネフローゼ症候群**　1,477 例中、何らかの副作用が報告されたのは 362 例（24.5%）で、主なものは高血圧・血圧上昇 64 件（4.3%）、多毛 56 件（3.8%）、腎障害 47 件（3.2%）、血中クレアチニン増加 32 件（2.2%）等であった。 （承認時まで及び再審査終了時までの集計）

一般的名称	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	シクロスポリン
販売名	献血ヴェノグロブリン IH5%静注 0.5 g /10 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 1 g/20 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 2.5 g/50 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 5 g/100 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 10 g/200 mL	ネオーラル®内用液 10% ネオーラル®10 mg カプセル ネオーラル®25 mg カプセル ネオーラル®50 mg カプセル
	(1) 重大な副作用 1）**ショック，アナフィラキシー**（0.1～5%未満）：ショック，アナフィラキシーがあらわれることがあるので，観察を十分に行い，呼吸困難，頻脈，喘鳴，喘息様症状，胸内苦悶，血圧低下，脈拍微弱，チアノーゼ等が認められた場合には，直ちに投与を中止し，適切な処置を行うこと． 2）**肝機能障害**（0.1～5%未満），**黄疸**（頻度不明）：AST（GOT），ALT（GPT），Al-P，γ-GTP，LDH，ビリルビンの上昇等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，適切な処置を行うこと．	**全身型重症筋無力症**　122 例中、何らかの副作用が報告されたのは 60 例(49.2%)で、主な副作用は高血圧・血圧上昇 16 例(13.1%)、多毛症 7 例（5.7%)、腎機能障害 4 例（3.3%)、血中クレアチニン増加 4 例（3.3%)、脱毛症 4 例（3.3%）等であった。 （使用成績調査終了時までの集計） **アトピー性皮膚炎**　205 例中、何らかの副作用が報告されたのは 123 例（60.0%）で、主なものは毛包炎 21 例（10.2%)、血中トリグリセリド増加 18 例 (8.8%)、血中ビリルビン増加 18 例 (8.8%)、鼻咽頭炎 11 例（5.4%）等であった。　（承認時までの集計） **小腸移植、非感染性ぶどう膜炎、全身型重症筋無力症**については、国内において承認時までに、副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。 **(1) 重大な副作用** 1) **腎障害：**腎機能障害は本剤の副作用として高頻度にみられる。主な発現機序は用量依存的な腎血管収縮作用によると考えられ、通常、減量又は休薬により回復する。〔BUN 上昇、クレアチニン上昇を示し腎血流量減少、糸球体濾過値の低下がみられる。尿細管機能への影響としてカリウム排泄減少による高カリウム血症、尿酸排泄低下による高尿酸血症、マグ

一般的名称	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	シクロスポリン
販売名	献血ヴェノグロブリン IH5%静注 0.5 g /10 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 1 g/20 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 2.5 g/50 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 5 g/100 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 10 g/200 mL	ネオーラル®内用液 10% ネオーラル®10 mg カプセル ネオーラル®25 mg カプセル ネオーラル®50 mg カプセル
	ALT（GPT），Al-P，γ-GTP，LDH の著しい上昇等を伴う肝機能障害，黄疸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，適切な処置を行うこと． 3）**無菌性髄膜炎**（0.1～5%未満）：大量投与により無菌性髄膜炎（項部硬直，発熱，頭痛，悪心・嘔吐あるいは意識混濁等）があらわれることがあるので，このような場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと． 4）**急性腎障害**（頻度不明）：急性腎障害があらわれることがあるので，投与に先立って患者が脱水状態にないことを確認するとともに，観察を十分に行い，腎機能検査値（BUN，血清クレアチニン等）の悪化，尿量減少が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．なお，急性腎障害の危険性の高い患者においては，適宜減量し，できるだけゆっくりと投与することが望ましい． 5）**血小板減少**（頻度不明）：血小板減少を起こすことがあるので，観察を十分に行い，このような場合には，適切な処置を行うこと． 6）**肺水腫**（頻度不明）：肺水腫があらわれることがあるので，呼吸困難等の症状があらわれた場合には投与を中止し，適切な処	ネシウム再吸収低下による低マグネシウム血症がみられる。〕また、**器質的な腎障害（尿細管萎縮、細動脈病変、間質の線維化等）**があらわれることがある。〔移植後の大量投与や、腎疾患のある患者への使用あるいは腎毒性のある薬剤との併用により起こりやすい。〕（5%以上）なお、腎移植後にクレアチニン、BUN の上昇がみられた場合は、本剤による腎障害か拒絶反応かを注意深く観察し、鑑別する必要がある。 2) **肝障害、肝不全**：肝機能障害、黄疸等の肝障害、肝不全があらわれることがあるので、AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、LDH、ビリルビンの上昇等の異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 （1%～ 5%未満） 3) **可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害**：**可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害**があらわれることがあるので、**全身痙攣、意識障害、失見当識、錯乱、運動麻痺、小脳性運動失調、視覚障害、視神経乳頭浮腫、不眠等**の症状があらわれた場合には、CT、MRI による画像診断を行うとともに、本剤を減量又は中止し、血

一般的名称	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	シクロスポリン
販売名	献血ヴェノグロブリン IH5%静注 0.5 g /10 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 1 g/20 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 2.5 g/50 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 5 g/100 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 10 g/200 mL	ネオーラル®内用液 10% ネオーラル®10 mg カプセル ネオーラル®25 mg カプセル ネオーラル®50 mg カプセル
	置を行うこと. 7）**血栓塞栓症**（頻度不明）：大量投与例で，血液粘度の上昇等により，脳梗塞，心筋梗塞，肺塞栓症，深部静脈血栓症等の血栓塞栓症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，中枢神経症状（めまい，意識障害，四肢麻痺等），胸痛，突然の呼吸困難，息切れ，下肢の疼痛・浮腫等の症状が認められた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと．なお，血栓塞栓症の危険性の高い患者においては，適宜減量し，できるだけゆっくりと投与することが望ましい.〔「慎重投与」(3)（4）及び「高齢者への投与」(2）の項参照〕 8）**心不全**（頻度不明）：主として川崎病への大量投与例で，循環血液量過多により心不全を発症又は悪化させることがあるので，観察を十分に行い，呼吸困難，心雑音，心機能低下，浮腫，尿量減少等が認められた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと．なお，心機能の低下している患者においては，適宜減量し，できるだけゆっくりと投与することが望ましい.〔「慎重投与」(7）の項参照〕	圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等適切な処置を行うこと。（1%未満） 4) **神経ベーチェット病症状**：ベーチェット病患者において神経ベーチェット病症状（頭痛、発熱、情動失禁、運動失調、錐体外路症状、意識障害、髄液細胞増多等）が誘発又は悪化することがあるので、このような場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 （ベーチェット病患者での頻度：1%～ 5%未満） 5) **感染症**：細菌、真菌あるいはウイルスによる重篤な感染症（肺炎、敗血症、尿路感染症、単純疱疹、帯状疱疹等）を併発することがある。また、B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎や C 型肝炎の悪化があらわれることがある。強力な免疫抑制下では急激に重症化することがあるので、本剤を投与する場合は観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。（1%～ 5%未満） 6) **進行性多巣性白質脳症（PML）**：進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれ

一般的名称	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	シクロスポリン
販売名	献血ヴェノグロブリン IH5%静注 0.5 g /10 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 1 g/20 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 2.5 g/50 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 5 g/100 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 10 g/200 mL	ネオーラル®内用液 10% ネオーラル®10 mg カプセル ネオーラル®25 mg カプセル ネオーラル®50 mg カプセル
		た場合は、MRI による画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。（頻度不明） 7) **BK ウイルス腎症**：BK ウイルス腎症があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。（頻度不明） 8) **急性膵炎**：急性膵炎（初期症状：上腹部の激痛、発熱、血糖上昇、アミラーゼ上昇等）があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。（1%未満） 9) **血栓性微小血管障害：溶血性尿毒症症候群**（HUS：血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする）（ 1%未満）、**血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）様症状**（血小板減少、微小血管性溶血性貧血、腎機能障害、精神神経症状を主徴とする）（頻度不明）等の血栓性微小血管障害があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 10) **溶血性貧血、血小板減少**（各 1%未満）：溶血性貧血、血小板減少があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン</th><th>シクロスポリン</th></tr>
<tr><td>販売名</td><td>献血ヴェノグロブリン IH5%静注 0.5 g /10 mL
献血ヴェノグロブリン IH5%静注 1 g/20 mL
献血ヴェノグロブリン IH5%静注 2.5 g/50 mL
献血ヴェノグロブリン IH5%静注 5 g/100 mL
献血ヴェノグロブリン IH5%静注 10 g/200 mL</td><td>ネオーラル®内用液 10%
ネオーラル®10 mg カプセル
ネオーラル®25 mg カプセル
ネオーラル®50 mg カプセル</td></tr>
<tr><td></td><td>(2) その他の副作用
下記のような症状があらわれることがあるので，観察を十分に行い，発現した場合には，適切な処置を行うこと.
<table>
<tr><th>頻度
種類</th><th>5%以上</th><th>0.1～5%未満</th><th>0.1%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>過敏症(注)</td><td></td><td>発疹，蕁麻疹</td><td>顔面潮紅，局所性浮腫</td><td>瘙痒感，全身発赤，汗疱</td></tr>
</table></td><td>11) 横紋筋融解症：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。（1%未満）
12) 悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍（特に皮膚）：他の免疫抑制剤と併用する場合に、過度の免疫抑制により発現の可能性が高まることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。(1%未満)
13) クリーゼ: 全身型重症筋無力症ではクリーゼを起こすことがあるので、使用に際しては患者の状態をよく観察し、このような症状があらわれた場合には人工呼吸器等の適切な処置を行うこと。（頻度不明）
(2) その他の副作用
以下のような副作用があらわれた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><th></th><th>頻度不明</th><th>5%以上</th><th>1%～5%未満</th><th>1%未満</th></tr>
<tr><td>過敏症</td><td>－</td><td>－</td><td>－</td><td>発疹</td></tr>
<tr><td>循環器</td><td>－</td><td>－</td><td>血圧上昇</td><td>－</td></tr>
<tr><td>血液</td><td>－</td><td>－</td><td>－</td><td>貧血、白血球減少</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>－</td><td>－</td><td>悪心・嘔吐</td><td>消化管潰瘍、腹痛、胃</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

1.7 同種同効品一覧表
エクリズマブ（遺伝子組換え）

一般的名称	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	シクロスポリン
販売名	献血ヴェノグロブリン IH5%静注 0.5 g /10 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 1 g/20 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 2.5 g/50 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 5 g/100 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 10 g/200 mL	ネオーラル®内用液 10% ネオーラル®10 mg カプセル ネオーラル®25 mg カプセル ネオーラル®50 mg カプセル

精神神経系注)		振戦，痙攣	傾眠	意識障害，不穏，しびれ
循環器注)		顔色不良，四肢冷感	血圧上昇，徐脈	
肝臓	肝機能検査値の異常〔AST（GOT），ALT（GPT），γ-GTP，Al-P の上昇等〕			
呼吸器			咳嗽	喘息様症状，低酸素血症
消化器		悪心，嘔吐，下痢	腹痛	
血液			好中球減少	白血球減少，好酸球増多，溶血性貧血
その他		頭痛，発熱，悪寒・戦慄，体温低下	四肢痛	倦怠感，関節痛，背部痛，CK（CPK）上昇，ほてり，不機嫌，静脈炎

注）このような場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．

				部不快感、食欲不振、下痢、腹部膨満感
皮膚	－	多毛	－	脱毛、ざ瘡
精神神経系	片頭痛	－	振戦	頭痛、しびれ、めまい、眠気、異常感覚、末梢神経障害
代謝異常	－	－	糖尿・高血糖、高尿酸血症、高脂血症	高カリウム血症、低マグネシウム血症、体液貯留
感覚器	視力障害	－	－	耳鳴、難聴
筋骨格系	下肢痛	－	－	ミオパシー、筋痛、筋脱力、筋痙攣、関節痛
その他	月経障害、良性頭蓋内圧亢進症	－	歯肉肥厚	出血傾向（鼻出血、皮下出血、消化管出血、血尿）、熱感、のぼせ、発熱、けん怠感、浮腫、体重増加、女性化乳房

発現頻度は、ネオーラル内用液・カプセル、サンディミュン内用液・カプセル・注射液に関する承認時までの臨床試験及び使用成績調査の結果を合わせて算出した。

一般的名称	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	シクロスポリン
販売名	献血ヴェノグロブリン IH5%静注 0.5 g /10 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 1 g/20 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 2.5 g/50 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 5 g/100 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 10 g/200 mL	ネオーラル®内用液 10% ネオーラル®10 mg カプセル ネオーラル®25 mg カプセル ネオーラル®50 mg カプセル
	5. 高齢者への投与 (1) 一般に高齢者では生理機能が低下しているので，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること. (2) 一般的に高齢者では脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者がみられ，血栓塞栓症を起こすおそれがあるので，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること. **6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与** 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること.〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない．本剤の投与によりヒトパルボウイルス B19 の感染の可能性を否定できない．感染した場合には胎児への障害（流産，胎児水腫，胎児死亡）が起こる可能性がある.〕 **7. 小児等への投与** 低出生体重児，新生児に対する安全性は確立していない.	**5. 高齢者への投与** 高齢者では一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 **6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与** (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験（ラット）で催奇形作用、また、難産及び周産期死亡が報告されている。〕 (2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔母乳中へ移行するとの報告がある。〕 **7. 小児等への投与** (1) アトピー性皮膚炎については、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する本剤の臨床試験は実施されておらず、用法・用量及び安全性は確立していない（使用経験がない）ので、これらの患者へは本剤投与による治療上の有益性が危険性を上回ると判断されない限り投与しないこと。（【警告】

一般的名称	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	シクロスポリン
販売名	献血ヴェノグロブリン IH5%静注 0.5 g /10 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 1 g/20 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 2.5 g/50 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 5 g/100 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 10 g/200 mL	ネオーラル®内用液 10% ネオーラル®10 mg カプセル ネオーラル®25 mg カプセル ネオーラル®50 mg カプセル
	8. 臨床検査結果に及ぼす影響 本剤には各種感染症の病原体又はその産生物質に対する免疫抗体が含まれており，投与後の血中にこれら免疫抗体が一時検出されることがあるので，臨床診断には注意を要する.	の項参照） なお、他の適応疾患については、低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）ので、適応患者の選択を慎重に行い、投与する際には患者の状態を十分に観察すること。 (2) 一般に小児での多毛の発現率（10～18%）は成人（2～6%）に比べ高い傾向がある。 (3) 一般に小児と成人の副作用の発現率は同程度（35%前後）であるが、ネフローゼ症候群に対する臨床試験の結果（サンディミュン内用液及びカプセルでの成績）では成人（18～32%）に比べ小児（26～41%）で発現率が高い傾向がみられ、特に小児での多毛（10～18%）、ALP 上昇（7%前後）の発現が成人（多毛：2～3%、ALP 上昇：1%前後）に比べ高かった。したがって、小児のネフローゼ症候群患者に投与する際には、これら副作用の発現に十分注意すること。 **8. 過量投与** **徴候、症状**：悪心・嘔吐、傾眠、頭痛、頻脈、血圧上昇、腎機能低下等 **処置**：服用後短時間であれば催吐、活性炭投与、胃洗浄が有効で

一般的名称	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	シクロスポリン
販売名	献血ヴェノグロブリン IH5%静注 0.5 g /10 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 1 g/20 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 2.5 g/50 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 5 g/100 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 10 g/200 mL	ネオーラル®内用液 10% ネオーラル®10 mg カプセル ネオーラル®25 mg カプセル ネオーラル®50 mg カプセル
	9. 適用上の注意 **(1) 調製時：** 1) 他剤との混合注射を避けること. 2) 使用後の残液は，細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと（本剤は細菌の増殖に好適なたん白であり，しかも保存剤が含有されていないため). **(2) 投与時：** 1) 室温程度に戻した後投与すること. 2) 不溶物の認められるもの又は混濁しているものは使用してはならない. 3) 本剤をシリコンオイルが塗布されているシリンジで採取した場合，浮遊物が発生する可能性がある．投与前に薬液中に浮遊物がないか目視で確認すること．浮遊物が認められた場合には投与しないこと. 4) 静脈内投与に際し，薬液が血管外に漏れないよう注意すること．［乳幼児において，点滴静注時に血管外へ漏れ，投与部	ある。シクロスポリンの血中濃度と症状の程度に相関性がみられるので、血中濃度をモニターし、必要により対症療法を行う。シクロスポリンは透析によりほとんど除去されない。 **9. 適用上の注意** (1) 本剤とサンディミュン（内用液又はカプセル）を同時に用いることは避けること。〔本剤はサンディミュンと生物学的に同等ではなく、バイオアベイラビリティが向上しているので、シクロスポリン含有量が同じでも血中濃度に差があるため。〕 (2) **薬剤交付時：**PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）

一般的名称	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	シクロスポリン
販売名	献血ヴェノグロブリン IH5%静注 0.5 g /10 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 1 g/20 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 2.5 g/50 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 5 g/100 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 10 g/200 mL	ネオーラル®内用液 10% ネオーラル®10 mg カプセル ネオーラル®25 mg カプセル ネオーラル®50 mg カプセル
	位を中心に皮膚潰瘍, 皮膚壊死があらわれた例が報告されている.］	**10. その他の注意** (1) 循環器障害：本剤との因果関係は確立されていないが、心不全等の重篤な循環器障害があらわれたとの報告がある。 (2) **長期にわたり PUVA 療法を受けていた乾癬又はアトピー性皮膚炎患者**に本剤を投与する場合、皮膚癌の発現リスクが増大する可能性があるので**患者の皮膚の状態に注意**すること。 (3) サンディミュン注射液の添加剤であるポリオキシエチレンヒマシ油（商品名：クレモホール®EL）によるショックの発現が報告されているので、注射液の使用に際してはその使用上の注意を参照すること。 (4) 海外でネフローゼ症候群の患者において、クレアチニンの上昇を伴わない腎臓の組織変化が報告されているので、本剤を 1 年以上の長期にわたり使用する際には、腎臓の組織学的検査を行うことが望ましい。 (5) **血中濃度測定用採血**：血中濃度測定のための血液採取は**末梢血**を用いること。〔骨髄移植で中心静脈カテーテルによるルート採血を行った場合、その全血中シクロスポリン濃度は、

一般的名称	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	シクロスポリン
販売名	献血ヴェノグロブリン IH5%静注 0.5 g /10 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 1 g/20 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 2.5 g/50 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 5 g/100 mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 10 g/200 mL	ネオーラル®内用液 10% ネオーラル®10 mg カプセル ネオーラル®25 mg カプセル ネオーラル®50 mg カプセル
		末梢血中の濃度に比べて高いとの報告がある。〕 (6) ラットで、精細管障害を示す組織像（40 mg/kg、経口投与）、精子運動能の低下（20 mg/kg、経口投与）、精子数減少、精子運動能及び妊孕性の低下（1 mg/kg、皮下投与）が認められたとの報告がある。
参照した添付文書の作成年月	2017 年 10 月改訂（第 34 版）D29	2017 年 8 月改訂時

エクリズマブ
ソリリス点滴静注 300mg

第１部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

添付文書（案）は審査段階のものであるため、最新の添付文書を参照すること

アレクシオンファーマ合同会社

目次

頁
1.8 添付文書（案） 3
1.8.1.1 添付文書（案） 3
1.8.1.1.1 効能・効果 3
1.8.1.1.2 効能・効果の設定根拠 3
1.8.1.1.2.1 全身型重症筋無力症の概要 3
1.8.1.1.2.2 エクリズマブによる終末補体活性化の阻害 4
1.8.1.1.2.3 アンメットメディカルニーズ 4
1.8.1.1.2.4 国際共同第 III 相試験結果 5
1.8.1.1.3 難治性の患者への限定 8
1.8.1.1.4 効能・効果に関連する使用上の注意（案） 9
1.8.1.1.5 効能・効果に関連する使用上の注意（案）の設定根拠 9
1.8.1.1.6 用法・用量 10
1.8.1.1.7 用法・用量の設定根拠 10
1.8.1.1.8 用法・用量に関する使用上の注意及びその設定根拠 10
1.8.1.1.9 使用上の注意の設定根拠 11
1.8.2 参考文献 16
1.8.3 添付文書（案） 17

1.8 添付文書（案）

1.8.1.1 添付文書（案）

1.8.1.1.1 効能・効果

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）

1.8.1.1.2 効能・効果の設定根拠

1.8.1.1.2.1 全身型重症筋無力症の概要

全身型重症筋無力症（gMG）は極めて稀な疾患で、有病率は 5 万人あたり 0.39 人［95%信頼区間（CI）：0.32～0.47］と推定されている（Carr 2010; Silvestri 2014）。日本人の難治性の gMG 患者数は約 1000 人と推定されている（プログラフ顆粒 審査報告書、2000 年 9 月）。

既存の gMG 療法［コルチコステロイド、アザチオプリン（AZA）、ミコフェノール酸モフェチル（MMF）、メトトレキサート（MTX）、シクロスポリン（CYC）、タクロリムス（TAC）、シクロホスファミドなど］による最善の治療を受けた場合でも、gMG 患者には重度の身体的障害による困難が持続する。この状況は、当該患者集団のアンメットメディカルニーズを明確に示す。

gMG 患者では眼筋型の重症筋無力症（MG）患者と異なり、神経筋接合部（NMJ）の炎症とそれに伴う臨床所見が眼筋に限局されず、また眼筋障害の有無にかかわらず、広く随意筋（延髄、呼吸器、頭頸部、体幹又は末梢）に障害が及ぶ。gMG の患者では、既存の MG 療法で最善の治療を受けた場合も深刻な病状が持続する。顕著な筋力低下に伴い、発語不明瞭、構音障害、むせ、食物（固いもの、柔らかいもの）の嚥下障害、視覚性見当識障害、息切れ（労作時及び安静時）、重度の四肢の筋力低下、顕著な可動制限、日常生活動作能力の顕著な低下、極度の疲労、人工呼吸器を必要とする呼吸不全などが、gMG の特徴である。gMG 患者では、従来の治療にて十分に反応性の得られる gMG 患者と比較して病状の顕著な増悪と大きな疾病負荷が認められる。

gMG の場合、症状悪化による入院が高頻度にみられ、呼吸不全（例えば筋無力症クリーゼ）に対し人工呼吸器を含めて必要な呼吸機能補助、また栄養状態維持と重度の嚥下障害による誤嚥リスクの低減を目的とした経管栄養チューブ留置を伴うことが多い。進行した gMG 患者では、診断後 10 年経過時点で死亡率は 40%に上昇するとの報告がある（Christensen 1998）。

より高頻度にみられ、依然として希少な従来の治療にて十分に反応性の得られる gMG は既存の療法で制御可能であるが、極めて稀な疾患である gMG の患者は、既存の MG 療法による最善の治療を受けた場合でも、深刻な病状を持続的に経験する。gMG の患者の定義としては、少なくとも 2 剤の異なる免疫抑制剤療法（IST）（コルチコステロイド、AZA、MMF、MTX、CYC、TAC、シクロホスファミドなど）に対して無効である場合を言う（Suh 2013; Silvestri 2014）。

重症筋無力症の診断と治療のための重症筋無力症診療ガイドライン 2014 年版が、日本神経学会により監修されており（Murai による概説 2015）、診断の標準化のために新しい診断基準案が提案された（M 2.7.3 Appendix 6.1）。また、以下のようないくつかの治療に関する基本原則が提案されている：

- 完全寛解が得られにくいことを踏まえ、副作用を最小限に抑えつつ軽微症状に保つことを目標として治療戦略を立てる。症状コントロールと副作用に対する処置のバランスをとり、クオリティオブライフ（QoL）を最大にすることを目的として治療戦略を立てる。
- 長期にわたるステロイド投与による副作用を最小限に抑えるため、プレドニゾロン 5 mg/

日以下を目標とする。

- 症状を短期間に改善するため、IST を早期から積極的に取り入れる。
- 治療は IST が中心であるが、補助的薬剤としてコリンエステラーゼ阻害薬も有効である。

このような患者で臨床効果がみられない場合は、強い炎症反応、組織破壊、その結果として顕著な筋力低下、可動制限、呼吸困難、極度の疲労、誤嚥リスク、日常生活動作の顕著な障害などの深刻な状況となる。

gMG の患者は女性に多く、通常は成人期に診断される（ECU-MG-301 試験では診断年齢の中央値は 33 歳；ECU-MG-301 試験 CSR 参照）。gMG 患者は通常、作業遂行不能又は限定的な作業能力を有するのみであり、自身又は他者の世話をすることは困難である。また、日常生活においては会話、食事、歩行、呼吸などの動作に介助を必要とする。

1.8.1.1.2.2 エクリズマブによる終末補体活性化の阻害

エクリズマブ（ソリリス）はヒト化モノクローナル抗体であり、ヒト終末補体成分 C5（C5）に高い親和性で特異的に結合することにより、C5 の酵素的切断を阻害する。その結果、終末補体活性化を経由して炎症性反応の転帰をもたらす C5a（炎症誘発／血栓形成促進性の補体活性化産物）及び膜侵襲複合体 C5b-9（炎症誘発／血栓形成促進性で細胞溶解を惹起）の生成が阻害される。NMJ で生じる終末補体活性化を介した細胞障害と炎症反応が、自己免疫疾患である MG の発症過程で中心的な役割を果たすことを踏まえると（Tüzün 2013）、終末補体に対する強力かつ選択的な阻害剤であるエクリズマブの作用機序は、NMJ における自己抗体による補体活性化を介して惹起される gMG の治療のためにエクリズマブを使用することを裏付ける。

エクリズマブは、従来の IST とは異なる固有の作用機序を有し、終末補体が関与する遠位 NMJ の炎症反応を特異的に阻害する唯一の免疫調節薬である。したがって、既存の IST（コルチコステロイド、AZA、MMF、MTX、CYC、TAC、シクロホスファミドなど）を用いる最善の治療によっても深刻な病状が継続する、gMG 患者に治療上のベネフィットをもたらすと考えられる。

1.8.1.1.2.3 アンメットメディカルニーズ

現在進行中のエクリズマブ開発プログラムは、gMG 患者のみを対象とする。稀な疾患ではあるが、より患者数の多い従来の治療にて十分に反応性の得られる gMG は既存の MG 療法により制御可能である一方で、極めて稀な難治性の gMG 患者では、既存の MG 療法を用いる最善の治療によっても深刻な病状が継続する。

gMG 患者では、随意筋の表層で制御不能の終末補体活性化が生じ、それにより、IST を積極的に行ったとしても NMJ の破壊と顕著な筋力低下が惹起される。その結果、発語不明瞭、嚥下障害、むせ、視覚性見当識障害、息切れを伴う呼吸機能障害、四肢の筋力低下、顕著な可動制限、極度の疲労、人工呼吸器を必要とする呼吸不全などが生じる。

gMG 患者全体を代表する形で、ピボタル試験（ECU-MG-301 試験）の患者は種々の IST が基本的に効果不十分であり、多くの場合、免疫グロブリン療法（IVIg）又は血漿交換療法（PE）を受けていた。患者の半数以上（52%）は 3 種類以上の IST を併用投与されたが無効に終わり、また大半（79.2%）の患者は IVIg を受けていた。さらに、ECU-MG-301 試験のベースライン時患者背景で確認されたように、IST 併用によっても深刻な病状が以下に列記したように持続していた。

- 82%の患者は極度の疲労（日常生活動作の遂行に介助が必要）
- 80%の患者は椅子から立ち上がるのが困難

- 76%の患者は gMG により過去に入院歴あり
- 74%の患者は嚥下障害
- 73%の患者は労作時又は安静時に息切れ（呼吸機能障害を示唆）
- 72%の患者は会話に困難を伴う（発語不明瞭、鼻声又は理解困難）
- 54%の患者は呼吸機能検査異常
- 25%の患者は継続的な視覚異常
- 23%の患者は過去に人工呼吸器を要した

日本では現在、TAC、CYC, および IVIg のみが gMG の治療薬として承認されている。しかしながら、これらを含む既存の gMG 療法（コルチコステロイド、AZA、MMF、MTX、CYC、シクロホスファミド, および IVIg など）による最善の治療を受けた場合でも、効果不十分な gMG 患者には重度の身体的障害による困難が持続する。この状況は、当該患者集団のアンメットメディカルニーズを明確に示す。

1.8.1.1.2.4 国際共同第 III 相試験結果

事前に規定した独立的かつ相補的な複数の指標により得られた ECU-MG-301 試験の全体的で一貫性のあるエクリズマブの臨床データは、ECU-MG-302 及び C08-001 試験の成績とも整合しており、非臨床試験成績及び生物学的な根拠とともに、IST 併用にもかかわらず、深刻な病状が持続する難治性 gMG 患者に対するエクリズマブによる治療の有効性を立証するものである。

ECU-MG-301 試験の統計解析計画書（SAP）第 3.0 版に従って、MG の臨床状態に関するバリデートされた結果とは無関係に、臨床的に意味のある改善を示した 3 例の中止患者（いずれもエクリズマブ群）を含む全ての中止患者を non-informative にレスキュー治療集団に含めて解析した結果、Myasthenia Gravis Activities of Daily Living profile（MG-ADL）の Worst-Rank 主要解析では p=0.0698 であった。

SAP 第 3.0 版の non-informative な Worst-Rank 解析では、MG の臨床状態に関するバリデートされた結果とは無関係に、全ての中止患者をレスキュー治療集団に含めたため、SAP 第 2.0 版で規定した Worst-Rank 感度分析（中止時の gMG の臨床状態を考慮に入れ、治験実施計画書で規定した臨床的悪化基準に該当した患者のみをレスキュー治療集団に含め、該当しなかった患者はレスキュー治療を必要としなかった患者集団に含める informative な解析）も実施した。この Worst-Rank 解析による Week 26 の MG-ADL に関する解析の結果、（名目上の）p 値は 0.0140 となり、gMG 患者に対するエクリズマブの臨床的効果は偶発的に得られたものではないことが示された。SAP 第 2.0 版で事前に規定した Worst-Rank 感度分析は、事前に規定した臨床状態に関するバリデートされ良く知られた客観的な臨床データに基づいている。また、レスキュー治療の有無にかかわらず中止患者の全データを含む反復測定モデルを用いた MG-ADL に関する解析結果も p<0.05（名目上）であり、エクリズマブの有効性が裏付けられた。

Week 26 ANCOVA 及び反復測定モデルを用いた解析で実際の効果が示されたように、事前に規定した感度分析及び副次解析により総合的にエクリズマブの治療効果が確認されていることは重要である。経時的な効果の一貫性も示されており、MG-ADL において、エクリズマブの治療効果は投与開始後早期に認められ［投与開始 1 週間後にプラセボ投与との差が認められ、p<0.05（名目上）］、26 週間を通じて持続及び改善した［Week 3 を除く全評価時点で p<0.05（名目上）］。

医師評価による Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity（QMG）に関する主要解析及び感度分析の結果からも、gMG 患者に対するエクリズマブの効果が裏付けられている［いず

れも p<0.05（名目上）]。QMG において、エクリズマブの治療効果は投与開始後早期に認められ、26 週間を通じて持続及び改善した。QMG の 4 種類の感度分析の全てで改善が示され、gMG 患者でエクリズマブ投与により実際に臨床的な改善が得られることに関して、その頑健性が示された。

エクリズマブの臨床的に意味のある効果は、別の副次評価項目の測定によりさらに裏付けられた：MG-ADL 総スコアの臨床的に意味のある改善（3 ポイント以上）を示した responder の割合（p=0.0229）、QMG 総スコアの臨床的に意味のある改善（5 ポイント以上）を示した responder の割合（p=0.0018）。

疾患特異的で相補的な評価ツールである Myasthenia Gravis Composite score（MGC）では、MG-ADL 及び QMG と一貫したエクリズマブの効果が認められた。

また、Myasthenia Gravis Qualify of Life 15-item scale（MG-QoL15）、Quality of Life in Neurological Disorders Fatigue scale （ Neuro-QoL Fatigue ）、 Myasthenia Gravis Foundation of America Post-intervention Status（MGFA-PIS）に関する事前に規定した解析全てにより、患者の症状及び QoL の改善に対するエクリズマブの効果が強固に裏付けられた。反復測定モデルでは、臨床的悪化を認めた患者に関するレスキュー治療後のデータを含め、入手可能な全ての患者データを盛り込んで解析した。その結果、レスキュー治療がエクリズマブ群よりプラセボ群で上回っていたにもかかわらず、全ての指標で一貫してエクリズマブ投与による治療上のベネフィットが示された。

臨床状態に関して MG-ADL を指標とした場合、事前に規定した閾値に達して臨床的に意味のある改善を示したエクリズマブ投与患者の割合は、閾値が 3、4、5、6、7、8 ポイント以上のいずれの場合でも、プラセボ群を上回った［p<0.05（名目上）]。QMG の場合も同様に、事前に規定した閾値に達して臨床的に意味のある改善を示した患者の割合は、全ての閾値（5、6、7、8、9、10 ポイント以上）でエクリズマブ群がプラセボ群を上回った［p<0.05（名目上）]。MG-ADL の個々の項目についても、プラセボ投与と比較して、エクリズマブ投与により臨床的に意味のある変化が認められた（M 2.7.3.2.1.6.4）。

QoL に関するエクリズマブ投与による有効性は、MG-QoL15 を指標として評価した。エクリズマブ投与患者では MG-QoL15 の特定の項目で障害の程度の顕著な低下が示され、Week 26 に以下に該当する患者数がベースライン時の 2 倍以上となった：歩行に支障がない（Week 26：17 例、ベースライン時：7 例、以下同順）、症状のため行動に制限の必要がない（11 例、0 例）、仕事や立場に悪影響がない（18 例、8 例）、話す際に支障がない（30 例、13 例）。

ECU-MG-301 試験でエクリズマブを投与された 51 例は、長期継続試験（ECU-MG-302 試験）でさらにエクリズマブを投与された 26 週間を通じて、ECU-MG-301 試験で観察された gMG の改善を維持した。先行試験である ECU-MG-301 試験でプラセボを投与された 48 例は、ECU-MG-302 試験でエクリズマブ投与開始後、早期に gMG の改善を示し（Week 1 の MG-ADL、QMG、MGC、Week 4 の MG-QoL15 のいずれも p<0.01）、ECU-MG-302 試験でエクリズマブを投与された 26 週間を通じてこの改善を維持したことは、重要な意味を有する。注目すべきは、ECU-MG-301 試験のエクリズマブ投与患者にみられたように、ECU-MG-301 試験でプラセボを投与された患者では、盲検下で実施した ECU-MG-302 試験の 4 週間の導入期に改善が認められたことである。26 週以降は評価可能患者数が減少したが、いずれの指標でもエクリズマブの治療効果は ECU-MG-302 試験で 52 週に至るまで持続した。

C08-001 試験で得られたデータより、抗 AChR 抗体陽性の gMG に対し、制御不能の終末補体活性化が重要過程として関与すること、重度の患者に対し、エクリズマブを用いた介入治療が臨床的に大きな意味を有することが改めて認識された。本試験は少人数の患者集団を用いたが、エク

リズマブに対する反応は頑健で持続性があり、臨床的に意味のある改善は QMG 及び MG-ADL のいずれの指標についても認められた。

本申請では、エクリズマブを投与された患者 136 例が評価対象となった。ECU-MG-301 試験の患者集団では、エクリズマブの忍容性は良好であった。この試験で示されたエクリズマブの安全性は、ソリリス添付文書の記載内容に一致した。エクリズマブ群又はプラセボ群で高頻度に発現した治験薬投与中に発現した有害事象（TEAE）は、頭痛（それぞれ 16.1%、19.0%）、上気道感染症（16.1%、19.0%）、鼻咽頭炎（14.5%、15.9%）、悪心（12.9%、14.3%）、重症筋無力症（9.7%、17.5%）であった。また、プラセボ群と比較して、エクリズマブ群で重篤な有害事象（SAE）の発現件数が少なかったことは重要な意味をもち、その発現率はエクリズマブ群で 14.5%、プラセボ群で 28.6%であった。重篤な感染症の発現率はプラセボ群（9.5%）よりエクリズマブ群（3.2%）で低かった。全体で 7 例（5.6%）が試験を中止した［エクリズマブ群 : 5 例（8.1%）、プラセボ群 : 2 例（3.2%）］。エクリズマブ群の中止理由は、有害事象が 4 例、同意撤回が 1 例であった。また、プラセボ群の中止理由は 2 例ともに同意撤回であり、いずれも同意撤回時点で 1 件以上の有害事象の発現が認められた。

ECU-MG-301 試験では死亡は報告されず、髄膜炎菌感染の報告もなかった。1 例が MG クリーゼのために ECU-MG-301 試験を中止したが、エクリズマブの最終投与後 3 ヵ月の時点で MG クリーゼの合併症のために死亡した。ECU-MG-302 試験では、今回の中間解析用データカットオフ後に 1 例が死亡した。

ECU-MG-301 試験のエクリズマブ群で重篤な TEAE（入院を必要とした）を経験した患者が、プラセボ群のおよそ半数であったことは注目に値する。この試験で報告された TEAE はほとんどが軽度であり、治験薬を中断することなく回復した。さらに、多くの場合、TEAE は基礎疾患に関連して発現したもの（症状の悪化、誤嚥又は気道分泌物の喀出不全による呼吸器感染、全身状態の悪化、可動制限による深部静脈血栓症又は血栓性静脈炎）、又は併用薬による有害作用の結果であった。

第 III 相試験 2 試験でエクリズマブ投与患者が示した安全性プロファイルは、最初の 26 週間（ECU-MG-301 試験）と継続試験に移行後の 26 週間（ECU-MG-302 試験）で同様であった。したがって、長期継続試験である ECU-MG-302 試験の中間成績からは、gMG 患者を対象としたエクリズマブ長期投与に関して、新たな安全面の問題点は特定されなかった。

gMG 患者に対するエクリズマブ投与の主なリスクは、他の適応症の場合と同様に、エクリズマブの作用機序に基づいて生じる髄膜炎菌感染である。MG を対象とした本開発プログラムの中で、現在まで髄膜炎菌感染の報告はなく、適切なリスク軽減策が講じられている。医薬品リスク管理計画には、エクリズマブ投与を受ける gMG 患者に適用予定の対策を要約している。これらの対策は、既に発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）患者及び非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）患者に適用されているものと同一である。

各臨床試験の観察結果より、持続的かつ制御不能の終末補体活性化を特性とする疾患では、エクリズマブの投与中止により患者が明確な病態悪化のリスクに晒されることが、次の事実により示された：

- ECU-MG-301 試験で、臨床的に改善した患者に MG 症状の再発又は悪化が認められた
- C08-001 試験で、エクリズマブ投与からプラセボ投与へ切り替えた患者に QMG の悪化が認められた

既存の MG 療法による最善の治療にもかかわらず、深刻な病状が持続する gMG 患者に対し、

エクリズマブは忍容性の高い治療選択肢を与え、効果の頑健性を伴った臨床的に意味のある治療ベネフィットを提供すると考えられる。

国際共同臨床試験にて、11 例の日本人患者が ECU-MG-301 試験に組み入れられ、全例が ECU-MG-302 試験に移行した。ECU-MG-301 試験ではこのうち 8 例がプラセボ群に、3 例がエクリズマブ群に割け付けられたが、ECU-MG-302 試験では全例がエクリズマブ投与を受けた。この患者グループでは、総投与日数は 2440 日であり、曝露の総患者年は 6.7 患者年であった。

無作為化の不均衡により、ECU-MG-301 試験ではわずか 3 例の日本人患者がエクリズマブ投与を受けた。これは、治療効果の正確な判定を困難にするが、ECU-MG-302 試験で投与が継続されることによりデータの精度が向上し、日本人患者と非日本人患者の有効性を直接比較することが可能になる。独立的かつ相補的な複数の指標でいずれも同程度の有効性が観察されたことは、海外を含む全体のデータを日本人患者にも適用することが可能であることを示す。

安全性データについても、日本人患者と非日本人患者で比較し、大きな相違点は認められなかった。

エクリズマブの安全性及び有効性に関して、日本人患者集団で同様のデータが得られたことは、海外を含む患者全体で得られた良好なベネフィット・リスクバランスが日本人患者にも適用することが可能であることを裏付ける。

gMG 患者に対する効果的な治療法は、重要なメディカルニーズである。現時点は効果的な治療選択肢がなく、患者は主要な IST を受けても深刻な病状を抱え、視覚、会話、歩行、呼吸、生きがい、生存などが障害される。アレクシオン社は、プラセボと比較した場合のエクリズマブの治療効果を示したデータは確固としたものであり、独立的かつ相補的な複数の評価項目、複数の病像（視覚異常、身体機能及び呼吸機能の障害、日常生活動作能力の低下、疲労など）をとおして、一貫性及び頑健性のある効果が示されたと考えている。エクリズマブ投与による治療ベネフィットとしては、臨床的に意味のある効果として事前に規定した全ての閾値を満たしたこと、エクリズマブ投与に伴い発現した SAE は、プラセボ投与と比較して明らかに発現頻度が低かったことが挙げられる。

エクリズマブの効果を実質的に裏付ける根拠は次のとおりである：

- 臨床的に重要で頑健性のある有効性
- 患者の病態及び QoL に対するベネフィット
- 安全性プロファイルが確立されており、新たに適応を受ける患者集団で新規の懸念事項が認められないこと
- 効果的なリスク管理策が確立されていること

得られたデータを総合すれば、gMG 患者に対するエクリズマブの良好なベネフィット・リスクプロファイルが裏付けられる。

ECU-MG-301 試験のデータと、それをより強固にする ECU-MG-302 試験（進行中の継続試験）及び第 II 相 C08-001 試験（完了）のデータは総体として、極めて稀で深刻な疾患であり、重要なアンメットメディカルニーズを有する gMG に対し、エクリズマブの適応拡大のための強い根拠を与えると考えられる。

1.8.1.1.3 難治性の患者への限定

エクリズマブ開発プログラムでは、難治性 gMG 患者のみを対象とした。より高頻度にみられ、依然として希少な従来の治療にて十分に反応性の得られる gMG は既存の治療で制御可能である

が、極めて稀な疾患である難治性 gMG の患者は、既存の MG 療法による最善の治療を受けた場合でも、深刻な病状を持続的に経験する。

ECU-MG-301 試験の選択基準は、難治性 gMG 患者集団を特定するために慎重に設定しており、公表文献、臨床専門家の知見、世界及び日本の既存診療の難治性 gMG の定義と一致している。

ECU-MG-301 試験には、事前に規定した以下のいずれかに該当する患者を組み入れた。

1) 1 年以上にわたる 2 種類以上の IST（併用療法又は単剤療法）が無効（IST 治療にもかかわらず日常生活動作障害が持続）。
2) 1 種類以上の IST が無効で、症状コントロールに継続的な PE 又は IVIg を要する（過去 12 ヵ月に、筋力低下の管理のために 3 ヵ月に 1 回以上の定期的な PE 又は IVIg を要した）。

また、会話、咀嚼、嚥下、呼吸の障害及び／又は四肢の筋力低下などの深刻な病状（いずれも本疾患の一般的な特徴）の持続している患者を代表する集団とするため、登録時の MG-ADL 総スコアが 6 ポイント以上であることとした。

難治性 gMG 患者を代表する形で、ECU-MG-301 試験の患者は種々の IST が基本的に効果不十分であり、多くの場合、IVIg 又は PE を受けていた。（大半（79.2%）の患者は IVIg を併用しており、半数以上（52%）の患者は 3 種類以上の IST を併用投与されたが無効に終わり、また、IST 併用によっても深刻な病状が持続していた。）

以上より、MG 患者の一部である既存治療で効果不十分な gMG 患者における重要なアンメットメディカルニーズと、公表文献、臨床専門家の知見、世界及び日本の既存診療の「既存治療で効果不十分」の定義と一致する患者集団で実施した ECU-MG-301 試験で示されたエクリズマブの有効性及び安全性の試験結果（M 2.5.6「ベネフィットとリスクに関する結論」も参照）に基づいて、申請する効能・効果案は、「全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）」とした。

1.8.1.1.4 効能・効果に関連する使用上の注意（案）

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. 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。

1.8.1.1.5 効能・効果に関連する使用上の注意（案）の設定根拠

gMG 患者における病態生理学的な補体活性化の役割に基づき、エクリズマブの投与を抗 AChR 抗体陽性の患者に限定する。自己抗体のうち抗筋特異的受容体型チロシンキナーゼ（MuSK）抗体陽性の MG 患者では、抗 AChR 抗体陽性の場合とは異なり、補体活性化の明確な役割は認められていない（Koneczny 2014）。

非臨床試験のデータは、正常な神経筋接合部終板形態の破壊及び AChR を介したシグナル伝達の阻害における、終末補体活性化の役割を裏付けるものであった。抗 AChR 抗体陽性の MG 患者における病態生理学的特徴は、制御不能な補体系の古典経路の活性化である。MG の病因に関する初期の複数の試験で、血清中 C3 及び C4 濃度の低下が示されたことから、補体系の重要性が既に認識されており、補体系の過剰消費が示唆された（Tüzün 2011）。したがって、抗 AChR 抗体陽性の gMG では、補体を介した障害を抑制するため、補体活性化を阻害することが重要な目標となる。

難治性 gMG 患者を対象としたエクリズマブの国際共同第 III 相試験（ECU-MG-301 試験）では、上述の科学的根拠に基づき、「血清学的検査で抗 AChR 抗体が陽性」を選択基準に含め、本基準に従って選択された患者におけるエクリズマブの有効性及び安全性を評価した。したがって、「本剤は、抗アセチルコリン受容体抗体陽性の患者に投与すること。」を 1 項に記載した。

1.8.1.1.6　　用法・用量

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、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。

1.8.1.1.7　　用法・用量の設定根拠

proof of concept 試験（C08-001 試験）及びその他の適応症（承認された適応症である PNH 及び aHUS を含む）におけるエクリズマブの使用経験に基づき、ピボタル試験開始前に難治性 gMG 患者に対する用法・用量を決定するため、薬物動態（PK）／薬力学（PD）モデリングを用いて解析した。本申請の用法・用量案（900/1200 mg）で、終末補体活性化が完全かつ持続的に阻害されることが期待され、難治性 gMG 患者において臨床的ベネフィットが得られると考えられた。

国際共同第 III 相試験である ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験では、本用法・用量（900/1200 mg）を用いた。その結果、ECU-MG-301 試験でエクリズマブを投与された大半（87%、54/62 例）の患者で、本用法・用量で補体が完全に阻害された（溶血活性が 20%未満）。

C08-001、ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験で得られた有効性及び安全性の全体的なデータに基づき、成人の gMG 患者に対する本申請の用法・用量案（900/1200 mg）は妥当であり、定量的モデルに基づく曝露量-反応解析の結果からも十分に裏付けられた。

1.8.1.1.8　　用法・用量に関する使用上の注意及びその設定根拠

本承認申請により新たに追加・変更する箇所へは下線を付記した。

非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制

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

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

1. 本剤の血中濃度低下により症状悪化が認められる可能性があるため、投与間隔を遵守すること。
2. 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。

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）

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

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

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 ）

gMG 患者では、従来療法として PE 又は新鮮凍結血漿（FFP）輸注が施行されることがある。したがって、PE 又は FFP 輸注の施行によりエクリズマブの一部が除去されることから、PE 又は FFP 輸注を併用する場合は、エクリズマブの補充投与を考慮する必要があることを注意喚起するため、使用上の注意として gMG の効能・効果を追記した。補充用量は、「非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）」における補充用量と同一である。

従来 2 項として記載していた以下の記載は、aHUS 患者のみに対する使用上の注意であるため、独立項として記載した。

「非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制

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

「**全身型重症筋無力症 （免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る ）**」に係る用法・用量に関する使用上の注意の 1 項は、 全身型重症筋無力症の患者では、本剤の血中濃度低下により症状悪化が認められる可能性があるため、本剤の作用機序および利用可能な臨床データに基づき、投与間隔を遵守するよう設定した。2 項は、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ため、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投与中止の検討が必要と考え設定した。

1.8.1.1.9 使用上の注意の設定根拠

本承認申請により新たに追加・変更する箇所へは下線を付記した。

警告と使用上の注意（案）	理由
【警告】 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（＜効能・効果に関連する使用上の注意＞及び「重大な副作用」の項参照）。 (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。 (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。 (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。 (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。	既存の記載内容の記載整備及び髄膜炎菌ワクチンに関する米国疾病管理予防センター（Centers for Disease Control and Prevention：CDC の諮問機関である Advisory Committee on Immunization Practices（ACIP）が推奨する補体欠損患者に対するワクチン再接種時期ならびに一般社団法人日本環境感染症学会「医療関係者のためのワクチンガイドライン」の推奨にしたがいワクチンの追加接種に関する記載を追記した。
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、あるいは全身型重症筋無力症に十分な知識を持つ医師のもとで、治療上の有益性が危険性を上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。	全身型重症筋無力症の効能追加により追記した。

<table>
<tr>
<td>

【使用上の注意】

2. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>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）</td><td>人免疫グロブリン製剤との併用投与によって本剤の血清中濃度が低下することがあるので、併用する場合には、患者の状態を十分に観察すること。</td><td>本剤のエンドソームにおけるリサイクリング機構が、人免疫グロブリン製剤との継続的な併用投与により阻害され、本剤の血清中濃度が低下する可能性がある。</td></tr>
</table>

</td>
<td>全身型重症筋無力症患者では、IVIgとの継続的な併用投与により、血清中エクリズマブ濃度が低下する可能性があることから追記した。</td>
</tr>
<tr>
<td>

4. 副作用

全身型重症筋無力症

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

</td>
<td>全身型重症筋無力症患者を対象とした臨床試験（ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験）の結果に基づき、副作用の概要を追記した。</td>
</tr>
<tr>
<td>

(1) 重大な副作用

1) 髄膜炎菌感染症 (頻度不明)：髄膜炎菌感染症を誘発することがある。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。

2) 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。発現した場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

</td>
<td>発現頻度を、発作性夜間ヘモグロビン尿症を対象とした海外臨床試験（C04-001、C04-002、C02-001、E02-001、X03-001、X03-001A 及び E05-001 の併合解析）及び非典型溶血性尿毒症症候群を対象とした海外第Ⅱ相試験（C08-002A/B 及び C08-003A/B の併合解析）ならびに全身型重症筋無力症を対象とした国際共同試験（ECU-MG-301 及び ECU-MG-302）の結果から集計し更新した。</td>
</tr>
</table>

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

	10%以上	5%～10%未満	5%未満	頻度不明[注1)]
血液	-	白血球減少症	大球性貧血、好中球減少症	貧血、リンパ球減少症、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
胃腸	悪心、嘔吐	上腹部痛	腸炎	下痢、腹痛、便秘、消化不良、腹部膨満、腹部不快感、歯痛、アフタ性口内炎、嚥下障害、直腸出血、胃の不快感
全身障害及び投与局所	発熱	胸部不快感、疲労	腋窩痛、悪寒、注射部位硬結、倦怠感、末梢性浮腫	インフルエンザ様疾患、無力症、胸痛、注入部位疼痛、溢出、疼痛、冷感、腫脹
肝胆道	-	-	高ビリルビン血症	黄疸
感染症	鼻咽頭炎	インフルエンザ	単純ヘルペス、麦粒腫、口腔ヘルペス、咽頭炎、医療機器関連感染	肺炎、上気道感染、尿路感染、真菌感染、ウイルス感染、気管支炎、膿瘍、蜂巣炎、消化管感染、膀胱炎、感染、副鼻腔炎、歯感染、下気道感染、膿痂疹、気道感染、鼻炎、胃腸炎、ウイルス性胃腸炎、限局性感染、耳部感染、扁桃炎、腹膜炎、帯状疱疹、BKウイルス感染、敗血症、
臨床検査	-	ALP上昇、ビリルビン上昇	C-反応性蛋白増加、肝酵素増加、白血球数増加、尿中白血球陽性	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	低カリウム血症、ヘモクロマトーシス
筋骨格	-	筋肉痛	関節痛、四肢痛	筋痙縮、背部痛、頸部痛、関節腫脹、筋骨格痛、側腹部痛、筋骨格系胸痛
神経系	頭痛	-	浮動性めまい、頭部不快感、感覚鈍麻	味覚異常、振戦、失神、嗜眠、片頭痛、知覚障害
生殖系	-	-	陰嚢障害	腟出血

その他の副作用情報を一つの表に統合し、全身型重症筋無力症患者を対象とした臨床試験（ECU-MG-301及びECU-MG-302試験）の日本人患者で認められた副作用を、頻度別に表に追記した。

	10%以上	5%～10%未満
呼吸器	-	上気道炎
皮膚	湿疹	発疹
免疫系	-	-
精神系	-	-
血管・心臓	-	高血圧、動悸
腎及び尿路障害	-	-
傷害	-	-
その他	-	皮膚乳頭腫

5%未満	頻度不明[注1)]
咳嗽、鼻閉、鼻漏、口腔咽頭不快感	呼吸困難、鼻出血、咽喉頭疼痛、湿性咳嗽、咽喉乾燥
皮膚乾燥、紅斑、多形紅斑、脱毛症、多毛症	そう痒症、蕁麻疹、点状出血、発汗、皮膚炎
-	季節性アレルギー
-	不眠症、うつ病、不安、憂鬱感
-	進行性高血圧、ほてり、血腫、静脈硬化症
-	排尿困難、血尿、腎疝痛
-	挫傷、擦過傷、転倒・転落、関節捻挫、四肢損傷
	-

注1) 発現頻度は発作性夜間ヘモグロビン尿症を対象とした国内臨床試験C07-001、非典型溶血性尿毒症症候群を対象とした国内レトロスペクティブ調査研究試験 C11-004J、国内臨床試験 C11-005J、ならびに全身型重症筋無力症を対象とした国際共同臨床試験 ECU-MG-301 及びECU-MG-302 における日本人患者の結果から集計し、それ以外の海外臨床試験、海外市販後及び国内市販後での報告は頻度不明とした。

7. 小児等への投与

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者及び全身型重症筋無力症患者において、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

非典型溶血性尿毒症症候群患者において、低出生体重児、新生児又は2ヵ月未満の乳児に対する安全性は確立されていない（使用経験がない）。

全身性重症筋無力症は、小児患者に用いられる可能性があるが臨床試験データにおいては日本人患者の小児等への使用経験ないため本剤の安全性は確立されていないことから、現行の記載に「全身性重症筋無力症」を追記し、発作性夜間ヘモグロビン尿症及び全身型重症筋無力症の使用経験も追記した。

1.8.2 参考文献

Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. BMC Neurol. 2010;10:46.

Christensen PB, Jensen TS, Tsiropoulos I, et al. Mortality and survival in myasthenia gravis: a Danish population based study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1998;64(1):78-83.

Koneczny I, Cossins J, Vincent A. The role of muscle‐specific tyrosine kinase (MuSK) and mystery of MuSK myasthenia gravis. J of Anat. 2014;224:29-35.

Murai H. Japanese clinical guidelines for myasthenia gravis: putting into practice. Clin Exp Neuroimmunol. 2015;6:21-31.

Silvestri NJ and Wolfe GI. Treatment-refractory myasthenia gravis. J Clin Neuromusc Dis. 2014;15(4):167-178.

Suh J, Goldstein JM, Nowak RJ. Clinical characteristics of refractory myasthenia gravis patients. Yale J Biol Med. 2013;86(2):255-260.

Tüzün E, Kürtüncü M, Türkoğlu R, et al. Enhanced complement consumption in neuromyelitis optica and Behçet's disease patients. J Neuroimmunol. 2011;233(1-2):211-215.

Tüzün E, Christadoss P. Complement associated pathogenic mechanisms in myasthenia gravis. Autoimmun Rev. 2013;12(9):904-911.

1.8.3 添付文書（案）

添付文書（案）を次頁以降に示す。

＊＊201X 年 X 月改訂（第 9 版）
＊2017 年 9 月改訂（第 8 版）
貯法：遮光し、凍結を避け、2～8℃で保存すること。
使用期限：製造後 2 年 6 ヵ月（外箱に表示の期限内に使用すること）
注）注意 ― 医師の処方箋により使用すること

抗補体（C5）モノクローナル抗体製剤
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注)

ソリリス®点滴静注 300mg

Eculizumab (Genetical Recombination)
エクリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤

日本標準商品分類番号
876399

承認番号	22200AMX00316000
薬価収載	2010 年 6 月
販売開始	2010 年 6 月
効能追加	2013 年 9 月
** 効能追加	**201X 年 X 月**
国際誕生	2007 年 3 月

【警告】

** 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（<効能・効果に関連する使用上の注意>及び「重大な副作用」の項参照）。

(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。

(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。

(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。

(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。

** 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、あるいは全身型重症筋無力症に十分な知識を持つ医師のもとで、治療上の有益性が危険性を上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。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

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. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1 バイアル（ストッパー付）30 mL 中		
有効成分	エクリズマブ(遺伝子組換え)	300 mg
添加物	塩化ナトリウム	263.1 mg
	リン酸二水素ナトリウム	13.8 mg
	リン酸一水素ナトリウム	53.4 mg
	ポリソルベート80	6.6 mg
性状	無色澄明な液	
pH	pH 6.8～7.2	
浸透圧比 (生理食塩液対比)	約 1（日局生理食塩液により希釈後（5 mg/mL））	

＊ 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。

【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
** **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）**

<効能・効果に関連する使用上の注意>

共通

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（【臨床成績】の項参照）。

発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制

1. 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。
2. 本剤を投与開始する際には、溶血のため赤血球輸血が必要と考えられ、今後も輸血の継続が見込まれる患者を対象とすること。
3. 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。
4. 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. 本剤投与により PNH 赤血球クローンが増加するため、本剤を中止した場合に重篤な血管内溶血が認められるおそれがあることから、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤投与の是非を慎重に検討し、適切な対象患者に対し投与を開始すること。

非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制

1. 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を参考に、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。

** **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. 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。

【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

** **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、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。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

共通

1. 本剤を投与する際には、日局生理食塩液、日局ブドウ糖注射液（5%）又は日局リンゲル液を用いて5mg/mLに希釈すること。（「適用上の注意」の項参照）
2. 本剤は独立した点滴ラインより、希釈した液を18歳以上では25～45分、18歳未満では1～4時間かけて点滴静注するが、患者の年齢、体重に応じて適宜調整すること。

発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制

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。
2. 本剤投与開始2週までに血清中乳酸脱水素酵素（LDH）活性の低下が認められない場合には、本剤の投与継続の要否を検討すること。

** **非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制**

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

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

1. 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。
2. 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。

** **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）**

1. 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

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

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。]

2) 感染症の患者又は感染症が疑われる患者 [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。特に莢膜形成細菌（髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌等）による感染症に罹患しやすくなる可能性がある。]

* **2. 重要な基本的注意**

(1)発作性夜間ヘモグロビン尿症においては、本剤投与によりPNH赤血球クローンが増加するため、本剤を中止した場合に重篤な血管内溶血が認められるおそれがある。本剤の投与を中止した患者に対しては、最低8週間、血管内溶血及びそれに付随する臨床症状の変化を注意深く観察し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

(2)非典型溶血性尿毒症症候群においては、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。

** **3. 相互作用**

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
人免疫グロブリン製剤 （ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン等）	人免疫グロブリン製剤との併用投与によって本剤の血清中濃度が低下することがあるので、併用する場合には、患者の状態を十分に観察すること。	本剤のエンドソームにおけるリサイクリング機構が、人免疫グロブリン製剤との継続的な併用投与により阻害され、本剤の血清中濃度が低下する可能性がある[1)2)3)]。

4. 副作用

発作性夜間ヘモグロビン尿症

国内臨床試験の 29 例中 27 例（93.1%）に副作用が認められ、主なものは頭痛（51.7%）、鼻咽頭炎（37.9%）及び悪心（20.7%）等であった。（承認時）

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

非典型溶血性尿毒症症候群

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

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

** **全身型重症筋無力症**

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

* (1) 重大な副作用

** 1) **髄膜炎菌感染症 (頻度不明)**：髄膜炎菌感染症を誘発することがある。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。

** 2) **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。発現した場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

* (2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

	10%以上	5%～10%未満	5%未満	頻度不明[注1)]
血液	−	白血球減少症	大球性貧血、好中球減少症	貧血、リンパ球減少症、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
胃腸	悪心、嘔吐	上腹部痛	腸炎	下痢、腹痛、便秘、消化不良、腹部膨満、腹部不快感、歯痛、アフタ性口内炎、嚥下障害、直腸出血、胃の不快感
全身障害及び投与局所	発熱	胸部不快感、疲労	腋窩痛、悪寒、注射部位硬結、倦怠感、	インフルエンザ様疾患、無力症、胸痛、注射部位疼痛、溢出、疼痛、冷感、
			末梢性浮腫	腫脹
肝胆道	−	−	高ビリルビン血症	黄疸
感染症	鼻咽頭炎	インフルエンザ	単純ヘルペス、麦粒腫、口腔ヘルペス、咽頭炎、医療機器関連感染	肺炎、上気道感染、尿路感染、真菌感染、ウイルス感染、気管支炎、膿瘍、蜂巣炎、消化管感染、膀胱炎、感染、副鼻腔炎、歯感染、下気道感染、膿痂疹、気道感染、鼻炎、胃腸炎、ウイルス性胃腸炎、限局性感染、耳部感染、扁桃炎、腹膜炎、帯状疱疹、ＢＫウイルス感染、敗血症
臨床検査	−	ALP 上昇、ビリルビン上昇	C-反応性蛋白増加、肝酵素増加、白血球数増加、尿中白血球陽性	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	低カリウム血症、ヘモクロマトーシス
筋骨格	−	筋肉痛	関節痛、四肢痛	筋痙縮、背部痛、頸部痛、関節腫脹、筋骨格痛、側腹部痛、筋骨格系胸痛
神経系	頭痛	−	浮動性めまい、頭部不快感、感覚鈍麻	味覚異常、振戦、失神、嗜眠、片頭痛、知覚障害
生殖系	−	−	陰嚢障害	腟出血
呼吸器	−	上気道炎	咳嗽、鼻閉、鼻漏、口腔咽頭不快感	呼吸困難、鼻出血、咽喉頭疼痛、湿性咳嗽、咽喉乾燥
皮膚	湿疹	発疹	皮膚乾燥、紅斑、多形紅斑、脱毛症、多毛症	そう痒症、蕁麻疹、点状出血、発汗、皮膚炎
免疫系	−	−	−	季節性アレルギー
精神系	−	−	−	不眠症、うつ病、不安、憂鬱感
血管・心臓	−	高血圧、動悸	−	進行性高血圧、ほてり、血腫、静脈硬化症
腎及び尿路障害	−	−	−	排尿困難、血尿、腎疝痛
傷害	−	−	−	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1) 発現頻度は発作性夜間ヘモグロビン尿症を対象とした国内臨床試験 C07-001、非典型溶血性尿毒症症候群を対象とした国内レトロスペクティブ調査研究試験 C11-004J 及び国内臨床試験 C11-005J、ならびに全身型重症筋無力症を対象とした国際共同試験 ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 における日本人患者の結果から集計し、それ以外の海外臨床試験、海外市販後及び国内市販後での報告は頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下しているので、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

(2) 授乳婦

授乳中の婦人には、授乳を中止させること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

**7. 小児等への投与

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者及び全身型重症筋無力症患者において、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

非典型溶血性尿毒症症候群患者において、低出生体重児、新生児又は2ヵ月未満の乳児に対する安全性は確立されていない（使用経験がない）。

8. 適用上の注意

（1）調製時

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

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。
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。）
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。）
4) 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。
5) 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。）

（2）投与時

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

9. その他の注意

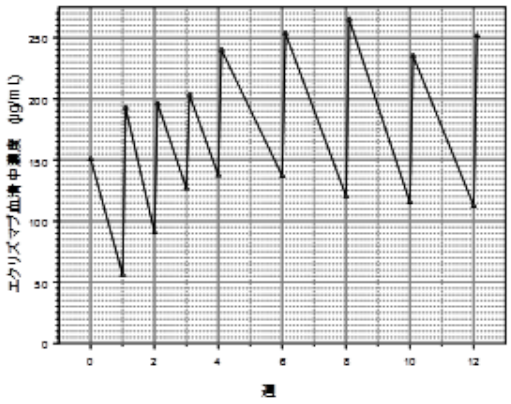
1) 臨床試験において抗体反応が検出された患者が認められたが、抗体発現と臨床効果又は有害事象との相関は認められなかった。
2) マウスの胚・胎児発生試験（60mg/kg を器官形成期に静脈内投与）において、網膜形成異常が認められた[4]。

【薬物動態】

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者

1. 国内臨床試験 C07-001 (AEGIS study[5])

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者に本剤600mgを週1回で計4回、その1週間後から本剤900mgを2週に1回の頻度で計5回静脈内投与した時の血清中濃度は、下図のように推移した。また、投与12週後における血清中トラフ濃度は116.5±10.93μg/mLであった。



図：国内臨床試験におけるエクリズマブの血清中濃度推移

血清中濃度の被験者数は10週のみ28例、他は29例であった。

2. 海外臨床試験

C04-001 (TRIUMPH study[6])

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者（43例）に本剤600mgを週1回で計4回、その1週間後から本剤900mgを2週に1回の頻度で計11回静脈内投与した時の血清中トラフ濃度は、投与1週時45.1±3.81μg/mL、投与4週時113.5±8.70μg/mL、投与6週時104.3±8.65μg/mL、投与12週時96.5±9.38μg/mL、投与26週時101.8±10.84μg/mLであった（n=40～42）。

C04-002 (SHEPHERD study[7])

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者（97例）に本剤600mgを週1回で計4回、その1週間後から本剤900mgを2週に1回の頻度で計24回静脈内投与した時の血清中トラフ濃度は、投与1週時45.8±3.00μg/mL、投与4週時104.5±5.08μg/mL、投与6週時100.6±5.77μg/mL、投与12週時92.6±5.36μg/mL、投与26週時98.4±6.63μg/mL、投与52週時110.3±8.92μg/mLであった（n=92～96）。

非典型溶血性尿毒症症候群

1. 国内臨床試験 C11-005J

本剤投与中の非典型溶血性尿毒症症候群患者3例に本剤1回600mg又は1200mgを2週に1回の頻度で静脈内投与した時の投与12週時の血清中濃度を測定した。

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

a) 10kg以上20kg未満の患者に対する1回あたりの承認用量は300mgである。

2. 海外臨床試験

C08-002A/B

非典型溶血性尿毒症症候群患者（17例）に本剤900mgを週1回で計4回、その1週間後から本剤1200mgを2週に1回の頻度で静脈内投与した時の投与1日目の血清中ピーク濃度は188.3±47.1μg/mLであり、血清中トラフ濃度は投与4週時152.6±61.8μg/mL、投与26週時194.8±83.1μg/mLであった（n=13~16）。

C08-003A/B

非典型溶血性尿毒症症候群患者（20例）に本剤900mgを週1回で計4回、その1週間後から本剤1200mgを2週に1回の頻度で静脈内投与した時の投与1日目の血清中ピーク濃度は222.7±48.9μg/mLであり、血清中トラフ濃度は投与4週時222.4±53.3μg/mL、投与26週時276.8±101.0μg/mLであった（n=18~20）。

** **全身型重症筋無力症**

国際共同試験 ECU-MG-301

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

【臨床成績】

発作性夜間ヘモグロビン尿症

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

1. 国内臨床試験 C07-001 (AEGIS study[5])

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

2. 海外臨床試験 C04-001 (TRIUMPH study[6])

過去1年間に少なくとも4回赤血球輸血を受けており、赤血球中のGPI欠損赤血球クローン（PNHタイプⅢ）の存在比が10%以上の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者87例を対象とし、本剤又はプラセボを投与した。Hb安定化※はプラセボ群で0.0%（0/44例）及び本剤群で48.8%（21/43例）の患者で達成された（p<0.001、Fisherの正確検定）。また、濃厚赤血球輸血単位数（中央値［最小値、最大値］）は、プラセボ群で10単位［2単位、21単位］、本剤群で0単位［0単位、16単位］であった（p<0.001、Wilcoxonの順位和検定）。

※ 各患者において、観察期間中（定義）における輸血時のHb値を輸血設定値とし、投与期間中にHb値が輸血設定値を上回り、かつ輸血を受けなかった場合にHb安定化が達成されたと定義

非典型溶血性尿毒症症候群

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

1. 国内臨床試験 C11-005J

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

年齢	体重	1回投与量	血小板数（×10⁴/μL）		
			施設基準値	ベースライン	投与期間中
8歳	27.3kg	600mg	12.0～41.0	23.7	19.1～31.1
6歳	18.9kg	600mg a)	13.0～35.0	36.2	24.1～41.2
31歳	53.9kg	1200mg	13.1～36.2	25.9	23.6～27.8

a）10kg以上20kg未満の患者に対する1回あたりの承認用量は300mgである。

2. 海外臨床試験

C08-002A/B

18歳以上、又は12歳以上18歳未満かつ体重40kg以上で血漿療法抵抗性の非典型溶血性尿毒症症候群患者17例を対象とした非盲検非対照試験において、本剤900mgを週1回で計4回、その1週間後から本剤1200mgを2週に1回の頻度で静脈内投与した。その結果、血小板数（平均値±標準偏差）は、ベースライン時10.9±3.2×10⁴/μLから投与26週時21.0±6.8×10⁴/μLに増加し、ベースラインから投与26週時の変化量の最小二乗平均値［95%信頼区間］は7.3×10⁴/μL［4.0×10⁴/μL, 10.5×10⁴/μL］であった。

C08-003A/B

18歳以上、又は12歳以上18歳未満かつ体重40kg以上で血漿療法を8週間以上施行されている非典型溶血性尿毒症症候群患者20例を対象とした非盲検非対照試験において、本剤900mgを週1回で計4回、その1週間後から本剤1200mgを2週に1回の頻度で静脈内投与した。その結果、血栓性微小血管障害イベントフリー※1を達成した患者割合は80%（16/20例）であった。

3. 海外レトロスペクティブ調査 C09-001r

本剤の投与歴を有する非典型溶血性尿毒症症候群患者30例（生後2ヵ月以上12歳未満15例、12歳以上15例）を対象としたレトロスペクティブ調査が実施された結果、血小板数の正常化※2を達成した患者割合は、12歳未満93.3%（14/15例）、12歳以上73.3%（11/15例）であった。また、血栓性微小血管障害イベントフリー※1を達成した患者割合は、12歳未満73%（11/15例）、12歳以上60%（9/15例）であった。

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

※2 2回以上の連続した測定で血小板数が15.0×10⁴/μL以上が4週間以上持続した場合と定義

** **全身型重症筋無力症**

全身型重症筋無力症患者を対象とした臨床試験は、すべて髄膜炎菌ワクチン接種下で実施された。

1. 国際共同試験 ECU-MG-301

全身型重症筋無力症患者125例（日本人患者11例を含む）を対象に、プラセボ又は本剤900mgを週1回で計4回、その1週間後からプラセボ又は本剤1200mgを2週に1回の頻度で静脈内投与するプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。その結果、主要評価項目であるベースラインに対する投与26週のMG-ADL総スコアの変化量は下表のとおりであり、プラセボ群と本剤群の間に統計学的に有意な差が認められた。

	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
本剤群	10.3±3.06 (56) 10.0 (5, 18)	5.6±4.11 (56) 5.5 (0, 15)	-4.7±4.20 (56) -4.5 (-15, 4)	95.7±71.50 (6) 99.5 (1, 174)	54.2±4.42 (62)	

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±標準偏差（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

また、重症筋無力症患者の病態及びレスキュー治療を受けずに症状悪化により早期中止した患者の影響を考慮して、事後的に順位付け方法を変更したWorst-Rank解析においても、ベースラインに対する投与26週のMG-ADL総スコアの変化量についてプラセボ群と本剤群の間に統計学的に有意な差が認められた。

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

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

2. 長期投与試験 ECU-MG-302

全身型重症筋無力症患者を対象に実施したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を完了した患者を対象に実施した長期投与試験において、有効性の評価尺度であるMG-ADL総スコアの推移は下表のとおりであった。

	プラセボ-本剤集団			本剤-本剤集団		
	評価例数	総スコア	変化量	評価例数	総スコア	変化量
ベースライン（ECU-MG-301 試験）	60	9.9 ± 2.60		56	10.3 ± 3.03	
1 週	60	6.0 ± 3.85	-3.9 ± 3.75	55	5.3 ± 3.94	-5.0 ± 4.07
4 週	60	5.1 ± 3.74	-4.8 ± 3.73	55	5.5 ± 3.81	-4.9 ± 4.05
12 週	60	5.2 ± 3.25	-4.7 ± 3.39	53	5.3 ± 3.50	-4.8 ± 3.38
26 週	55	4.7 ± 3.20	-4.9 ± 3.20	49	5.1 ± 3.77	-5.2 ± 3.77
40 週	31	3.8 ± 2.76	-5.7 ± 3.55	29	5.2 ± 4.22	-5.1 ± 4.65
52 週	20	4.3 ± 3.06	-5.3 ± 3.24	20	5.8 ± 3.75	-4.4 ± 3.53
最終評価時（LOCF）	60	5.2 ± 3.97	-4.7 ± 4.24	56	6.1 ± 4.36	-4.3 ± 4.11

平均値±標準偏差

**【薬効薬理】

1. 本剤は抗ニワトリ赤血球抗体で感作させたニワトリ赤血球のヒト血清による溶血を抑制した[8]。
2. 本剤のヒト C5 に対する解離定数（平均値±標準偏差）は 46±1.6 pmol/L（25℃）、120±5.5 pmol/L（37℃）であった[9]。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：エクリズマブ（遺伝子組換え）
Eculizumab (Genetical Recombination) (JAN)

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

【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。

【包装】

ソリリス点滴静注 300mg　1 バイアル 30mL

**【主要文献】

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.
4) 社内資料：Benjamin RF, et al. マウスにおける胚−胎児発生に関する試験（2002 年）
5) Kanakura Y. et al. Int J Hematol. 2011; 93: 36-46
6) Hillmen P. et al. N Engl J Med. 2006; 355:1233-1243
7) Brodsky RA. et al. Blood. 2008: 111(4):1840-1847
8) 社内資料：Terrie LU, et al. 溶血性試験（2005 年）
9) 社内資料：Rekha P, et al. ヒト補体 C5 に対する親和性試験（2005 年）

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料に関しても下記にご請求下さい。

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
〒150-0013
東京都渋谷区恵比寿一丁目 18 番 14 号
恵比寿ファーストスクエア
TEL：0120-577657

【製造販売元】

アレクシオンファーマ合同会社
〒150-0013
東京都渋谷区恵比寿一丁目 18 番 14 号
恵比寿ファーストスクエア

エクリズマブ（遺伝子組換え）
ソリリス点滴静注 300mg

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.9 一般的名称に係る文書

アレクシオンファーマ合同会社

目次

頁
1.9 一般的名称に係る文書 3

1.9　　一般的名称に係る文書

該当なし

エクリズマブ（遺伝子組換え）
ソリリス点滴静注 300mg

第１部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

アレクシオンファーマ合同会社

目次

頁
1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ 3
1.10.1 別紙 7

1.10　毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ　［現行］

<table>
<tr><td>化学式・別名</td><td>JAN：エクリズマブ（遺伝子組換え）</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td>アミノ酸配列等は別紙のとおり</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>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</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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 600 mg 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 900 mg 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。
<table>
<tr><th>年齢又は体重</th><th>導入期</th><th>維持期</th></tr>
<tr><td>18 歳以上</td><td>1 回 900 mg を
週 1 回で計 4 回</td><td>初回投与 4 週間後から
1 回 1200 mg を 2 週に 1 回</td></tr>
<tr><td colspan="3">18 歳未満</td></tr>
<tr><td>40 kg 以上</td><td>1 回 900 mg を
週 1 回で計 4 回</td><td>初回投与 4 週間後から
1 回 1200 mg を 2 週に 1 回</td></tr>
<tr><td>30 kg 以上
40 kg 未満</td><td>1 回 600 mg を
週 1 回で計 2 回</td><td>初回投与 2 週間後から
1 回 900 mg を 2 週に 1 回</td></tr>
<tr><td>20 kg 以上
30 kg 未満</td><td>1 回 600 mg を
週 1 回で計 2 回</td><td>初回投与 2 週間後から
1 回 600 mg を 2 週に 1 回</td></tr>
<tr><td>10 kg 以上
20 kg 未満</td><td>1 回 600 mg を
週 1 回で計 1 回</td><td>初回投与 1 週間後から
1 回 300 mg を 2 週に 1 回</td></tr>
<tr><td>5 kg 以上
10 kg 未満</td><td>1 回 300 mg を
週 1 回で計 1 回</td><td>初回投与 1 週間後から
1 回 300 mg を 3 週に 1 回</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>毒劇薬等の指定</td><td>生物由来製品 [1)]、劇薬、処方箋医薬品</td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・分量</td><td>製剤：ソリリス点滴静注 300 mg
（1 バイアル中エクリズマブ（遺伝子組換え）として 300 mg）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>1.　単回投与
<table>
<tr><th>動物種</th><th>被検物質</th><th>投与経路</th><th>無毒性量
(mg/kg)</th></tr>
<tr><td>SD
ラット</td><td>h5 G1.1-scFv *</td><td>静脈内</td><td>≧20</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

2. 4 週間反復投与

動物種	被検物質	投与経路	投与量 (mg/kg/週)	無毒性量 (mg/kg/週)	主な所見
ICR マウス	BB5.1 **	静脈内	30, 60, 90	≧ 90	いずれの用量においても毒性徴候は見られなかった。

3. 26 週反復投与

動物種	被検物質	投与経路	投与量 (mg/kg/週)	無毒性量 (mg/kg/週)	主な所見
ICR マウス	BB5.1 **	静脈内	30, 60	≧ 60	対照群 4 例、BB5.1 60 mg 群 5 例に死亡が認められたが、被検物質との関連性は示されなかった。

*：h5 G1.1-scFv－pexelizumab、一本鎖で定常領域を持たないモノクローナル抗体

**： BB5.1－マウス C5 に対するサロゲート抗体

副作用

発作性夜間ヘモグロビン尿症

国内臨床試験の 29 例中 27 例（93.1%）に副作用が認められた。

主な副作用

頭痛	15 例（51.7%）
鼻咽頭炎	11 例（37.9%）
悪心	6 例（20.7%）等 （承認時）

海外臨床試験の 195 例中 193 例（99.0%）に有害事象が認められた。

主な有害事象

頭痛	100 例（51.3%）
鼻咽頭炎	82 例（42.1%）
上気道感染	60 例（30.8%）
悪心	49 例（25.1%）
下痢	43 例（22.1%）
背部痛	39 例（20.0%）等 （承認時）

非典型溶血性尿毒症症候群

国内臨床試験及びレトロスペクティブ調査の 3 例中 2 例に副作用が認められた。

1 例に医療機器関連感染及び鼻咽頭炎

1 例に悪心、嘔吐、体温上昇、高アルブミン血症、口腔咽頭不快感、脱毛症、多毛症（効能追加時）

海外臨床試験の 37 例中 16 例（43.2%）に副作用が認められた。

主な副作用

白血球減少症	4 例（10.8%）
頭痛	3 例（ 8.1%）等

	海外レトロスペクティブ調査の 30 例中 22 例（73.3%）に有害事象が認められた。 主な有害事象 発熱　9 例（30.0%） 嘔吐　7 例（23.3%） 咳嗽　7 例（23.3%） 上気道感染　6 例（20.0%）等（効能追加時）
会社	アレクシオンファーマ合同会社 製剤：製造販売

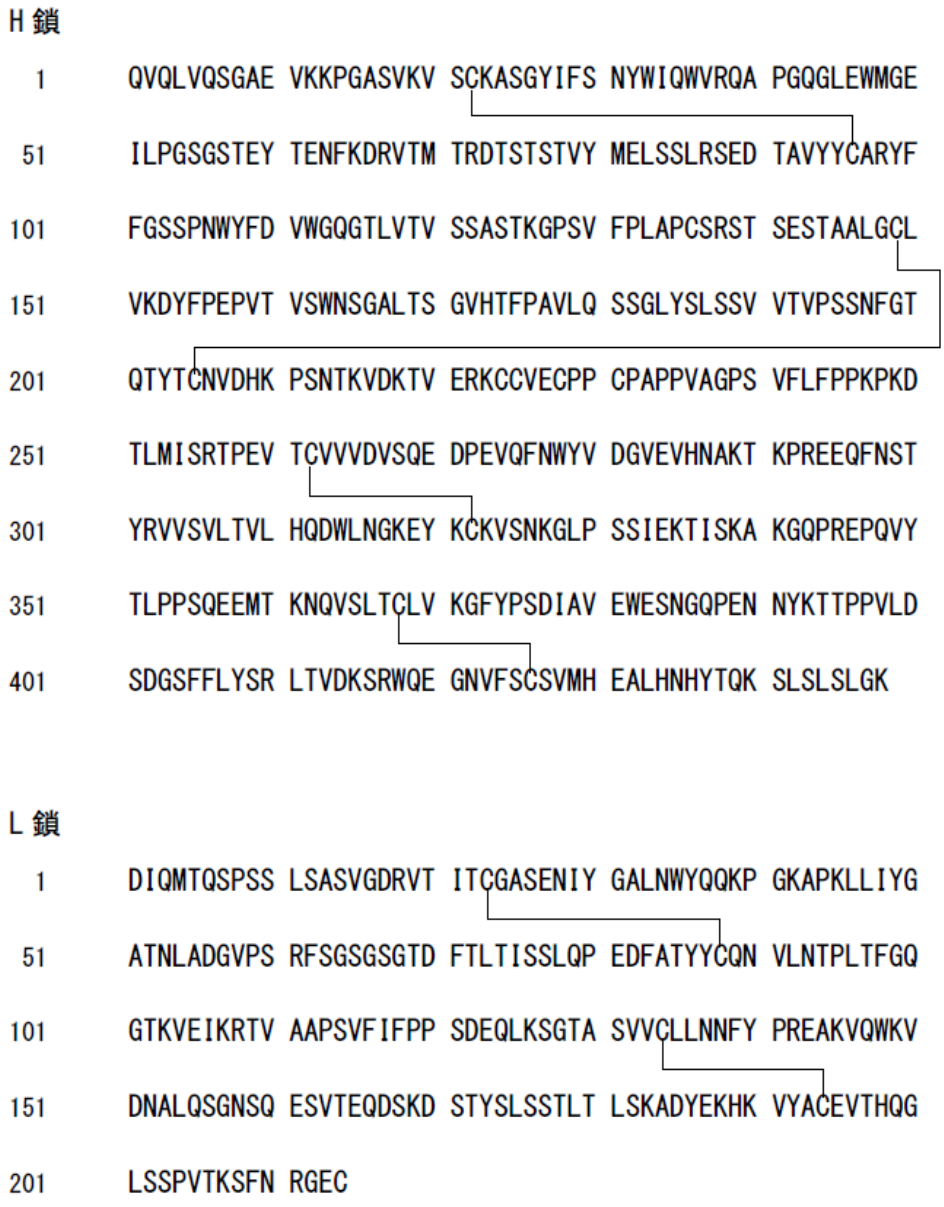
[1)] 平成 22 年 4 月 16 日付 厚生労働省告示第 192 号により指定された。

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ　［追加］

化学式・別名	
構造式	
効能・効果	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）
用法・用量	通常、成人には、エクリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 900 mg 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 1200 mg を 2 週に 1 回の間隔で点滴静注する。
毒劇薬等の指定	
市販名及び 有効成分・分量	
毒性	
副作用	**全身型重症筋無力症** 海外臨床試験及び国際共同試験の 136 例中 88 例（64.7%）に副作用が認められた。 主な副作用 頭痛　21 例（15.4%） 下痢、悪心　15 例（11.0%） 上気道感染　15 例（ 11.0%） 鼻咽頭炎等　11 例（ 8.1%） そのうち国内症例は 11 例中 5 例（45.5%）に副作用が認められた。 鼻咽頭炎　3 例（27.3%） 頭痛　2 例（18.2%）（効能追加時）
会社	

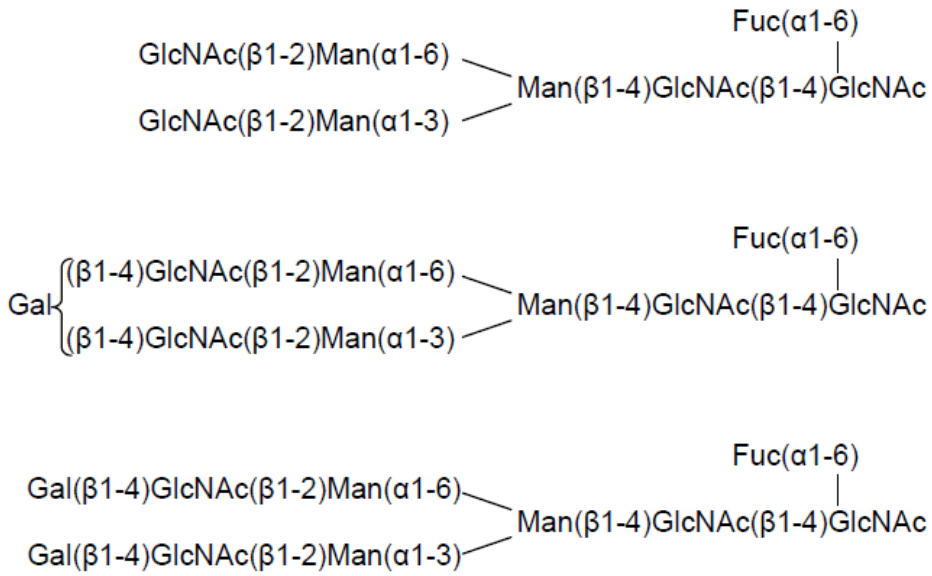
1.10.1 別紙

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：



H 鎖 Q1：ピログルタミン酸；H 鎖 N298：糖鎖結合；H 鎖 K488：部分的プロセシング；H 鎖 C136 - L 鎖 C214，H 鎖 C224 - H 鎖 C224，H 鎖 C225 - H 鎖 C225，H 鎖 C228 - H 鎖 C228，H 鎖 C231 - H 鎖 C231：鎖間ジスルフィド結合；H 鎖 N31～Q35，H 鎖 E50～D66，H 鎖 Y99～V111，L 鎖 G24～N34，L 鎖 G50～D56，L 鎖 Q89～T97：マウス由来相補性決定部（CDR）

主な糖鎖の推定構造：


Fuc(α1-6)
GlcNAc(β1-2)Man(α1-6)
Man(β1-4)GlcNAc(β1-4)GlcNAc
GlcNAc(β1-2)Man(α1-3)
Fuc(α1-6)
Gal
(β1-4)GlcNAc(β1-2)Man(α1-6)
Man(β1-4)GlcNAc(β1-4)GlcNAc
(β1-4)GlcNAc(β1-2)Man(α1-3)
Fuc(α1-6)
Gal(β1-4)GlcNAc(β1-2)Man(α1-6)
Man(β1-4)GlcNAc(β1-4)GlcNAc
Gal(β1-4)GlcNAc(β1-2)Man(α1-3)

CTD No.– 資料番号	著者	表題	試験期間 （報告日）	試験実施 場所	国内／ 海外	掲載誌・その他	資料の 区分
第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧							
該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧							
4.2 試験報告書							
4.2.1 薬理試験							
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験							
4.2.1.4.1	[redacted]	GTR-0303 v1.0: Exploration of Interactions Between Eculizumab and Other Therapeutic Drug *In Vitro*	（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	—	海外	社内資料	参考
4.3 参考文献							
4.3.1	Engel AG, 1977	Immune Complexes (lgG and C3) at the Motor End-Plate in Myasthenia Gravis: Ultrastructural and Light Microscopic Localization and Electrophysiologic Correlations.	—	—	—	Mayo Clin. Proc. 1977 May;52(5):267-80	—
4.3.2	Liu A, 2009	Correlation of C3 Level With Severity of Generalized Myasthenia Gravis.	—	—	—	MUSCLE & NERVE 2009 Nov;40(5):801-8.	—

CTD No.–資料番号	著者	表題	試験期間（報告日）	試験実施場所	国内／海外	掲載誌・その他	資料の区分
4.3.3	Nastuk WL, 1960	Changes in Serum Complement Activity in Patients with Myasthenia Gravis.	—	—	—	Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1960 Oct;105(177-84).	—
4.3.4	Romi F, 2005	The Role of Complement in Myasthenia Gravis: Serological Evidence of Complement Consumption in vivo.	—	—	—	J. Neuroimmunol. 2005 Jan;158(1-2):191-4.	—
4.3.5	Sahashi K, 1980	Ultrastructural Localization of The Terminal and Lytic Ninth Complement Component (C9) at The Motor End-plate in Myasthenia Gravis.	—	—	—	J. Neuropathol. Exp. Neurol. 1980 Mar;39(2):160-72.	—
4.3.6	Zhou Y, 2007	Anti-C5 Antibody Treatment Ameliorates Weakness in Experimentally Acquired Myasthenia Gravis.	—	—	—	J. Immunol. 2007 Dec;179(12):8562-7.	—
第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧							
5.2 全臨床試験一覧表							
5.2.1	—	Tabular Listing of all Clinical Studies	—	—	—	社内資料	評価
5.3 臨床試験報告書							
5.3.1 生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書							

CTD No.- 資料番号	著者	表題	試験期間 （報告日）	試験実施 場所	国内／ 海外	掲載誌・その他	資料の 区分
該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書							
該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書							
該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5.3.1.4.1	[redacted]	1727-097: Fit for Purpose Validation of a Hemolytic Activity Assay for Human Serum Samples	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日 （[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.1.4.2.1	[redacted]	1727-112: Validation of a Ligand Binding Assay to detect Eculizumab in Human Serum	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日 （[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.1.4.2.2	[redacted]	1727-112: Validation of a Ligand Binding Assay to detect Eculizumab in Human Serum (Amendment to the Final Report)	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日 （[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.1.4.3.1	[redacted]	1727-114: Validation of a Ligand Binding Assay to detect Free Complement Factor 5 in Human Serum for Eculizumab Studies	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日 （[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	[redacted]	海外	社内資料	参考

CTD No.– 資料番号	著者	表題	試験期間 （報告日）	試験実施 場所	国内／ 海外	掲載誌・その他	資料の 区分
5.3.1.4.3.2	[redacted]	1727-114: Validation of a Ligand Binding Assay to detect Free Complement Factor 6 in Human Serum for Eculizumab Studies (Amendment to the Final Report)	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日 （[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.1.4.4	[redacted]	1727-117: Validation of a Qualitative Ligand Binding Method to Detect Neutralizing Anti-Eculizumab Antibodies in Human Serum	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日 （[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.1.4.5	[redacted]	1727-118: Validation of a Ligand Binding Assay to detect Anti-Eculizumab Antibodies in Human Serum	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日 （[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.1.4.6.1	[redacted]	1727-131: Bioanalytical Sample Analysis of Eculizumab, Hemolytic Activity, Anti-Drug Antibody and Free Complement Factor 5 in Human Serum: Alexion Pharmaceuticals, Inc. Clinical Protocol Number ECU-MG-301	（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.1.4.6.2	[redacted]	1727-131: Bioanalytical Sample Analysis of Eculizumab, Hemolytic Activity, Anti-Drug Antibody and Free Complement Factor 5 in Human Serum: Alexion Pharmaceuticals, Inc. Clinical Protocol Number ECU-MG-301 (Amendment to the Final Report)	([redacted]年[redacted]月[redacted]日)	[redacted]	海外	社内資料	参考

CTD No.–資料番号	著者	表題	試験期間（報告日）	試験実施場所	国内／海外	掲載誌・その他	資料の区分
5.3.1.4.7	[redacted]	1727-156: Bioanalytical Sample Analysis of Eculizumab, Hemolytic Activity, Free Complement Factor 5, and Anti-Eculizumab Antibodies in Human Serum: Alexion Pharmaceuticals, Inc. Clinical Protocol Number ECU-MG-302	（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.1.4.8	[redacted]	BP-0005.00FR: Final Report for the Assessment of the Long Term Stability of h5G1.1-mAb in Human Serum: Pharmacokinetic Assay	（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	Alexion Pharmaceuticals, Inc	海外	社内資料	参考
5.3.1.4.9	[redacted]	BP-0023.00FR: Final Report for the Laboratory Serum Stability Study for Serum Samples Undergoing Hemolytic Assay on Recreating the Conditions of Transportation from the Clinical Site to the Primary Laboratory	（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	Alexion Pharmaceuticals, Inc	海外	社内資料	参考
5.3.1.4.10	[redacted]	BP-0048.00FR: Bioanalytical Report for a "Bioanalytical Support of Study C08-001: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Cross-Over, Multi-Center Study of Eculizumab in Patients with Generalized Myasthenia Gravis (GMG) who have Moderate to Severe Muscle Weakness Despite Treatment with Immunosuppressants"	（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	Alexion Pharmaceuticals, Inc	海外	社内資料	参考

CTD No.–資料番号	著者	表題	試験期間（報告日）	試験実施場所	国内／海外	掲載誌・その他	資料の区分
5.3.1.4.11	[redacted]	BTM-0010.05: Hemolytic Assay for Human Serum Samples for Eculizumab (h5G1.1-mAb)	（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	Alexion Pharmaceuticals, Inc	海外	社内資料	参考
5.3.1.4.12	[redacted]	BTMV-0023.00FR: Final Report for BTMV-0023.00, Validation of the Quantitation of ALQ Samples in the Elisa for the Analysis of Eculizumab in Human Serum (SOP-G-BTM-0056.01)	（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	Alexion Pharmaceuticals, Inc	海外	社内資料	参考
5.3.1.4.13	—	IM-1727-097: Method IM-1727-097-A-11.0: A Method for the Detection of Hemolytic Activity in Normal Human Serum	—	[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.1.4.14	—	IM-1727-112: Method IM-1727-112-A-8.0: Enzyme Linked Immunosorbent Ligand Binding Method for the Detection of Eculizumab in Human Serum	—	[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.1.4.15	—	IM-1727-114: Method IM-1727-114-A-6.0: Electrochemiluminescent Method for the Detection of Free C5 in C5-Depleted Human Serum using Eculizumab	—	[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.1.4.16	—	IM-1727-117: Method IM-1727-117-A-2.0: Electrochemiluminescence Ligand Binding Method for the Detection of Neutralizing Anti-Eculizumab Antibodies in Human Serum	—	[redacted]	海外	社内資料	参考

CTD No.– 資料番号	著者	表題	試験期間 （報告日）	試験実施 場所	国内／ 海外	掲載誌・その他	資料の 区分
5.3.1.4.17	—	IM-1727-118: Method IM-1727-118-A-5.0: Electrochemiluminescence Ligand Binding Method for the Detection of Anti-Eculizumab Antibodies in Human Serum	—	[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.1.4.18	[redacted]	SOP-LUS-BTM-0048.03: Analysis of Antibodies Against Eculizumab in Human Serum Samples	（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	Alexion Pharmaceuticals, Inc	海外	社内資料	参考
5.3.1.4.19	[redacted]	SOP-G-BTM-0056.01: ELISA for the Analysis of Eculizumab in Human Serum	（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	Alexion Pharmaceuticals, Inc	海外	社内資料	参考
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.3 薬物動態（PK）試験報告書							
該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書							
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							

CTD No.–資料番号	著者	表題	試験期間（報告日）	試験実施場所	国内／海外	掲載誌・その他	資料の区分
5.3.4.2.1	[redacted], et al.	Modeling and Simulation Report of Eculizumab in Patients with Refractory Generalized Myasthenia Gravis: Protocols C08-001and ECU-MG-301	（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	Alexion Pharmaceuticals, Inc	海外	社内資料	参考
5.3.4.2.2	[redacted]	CPR-0013.00: Characterization of C5 - Hemolysis Relationship using in vitro cRBC Hemolysis and Free C5 Data	（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	Alexion Pharmaceuticals, Inc	海外	社内資料	参考
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
5.3.5.1.1	[redacted]	Clinical Study Report ECU-MG-301: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Eculizumab in Subjects with Refractory Generalized Myasthenia Gravis (gMG)	2014年4月[redacted]日～2016年2月[redacted]日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	Alexion Pharmaceuticals, Inc	国内及び海外	社内資料	評価
5.3.5.1.2	—	Clinical Study Report ECU-MG-301: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Eculizumab in Subjects with Refractory Generalized Myasthenia Gravis (gMG): Japanese Patients (Tables and Listing)	2014年4月[redacted]日～2016年2月[redacted]日	Alexion Pharmaceuticals, Inc	国内及び海外	社内資料	評価

CTD No.− 資料番号	著者	表題	試験期間 （報告日）	試験実施 場所	国内／ 海外	掲載誌・その他	資料の 区分
5.3.5.1.3	[redacted]	Clinical Study Report C08-001: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Cross-Over, Multi-Center Study of Eclizumab in Patients with Generalized Myasthenia Gravis (gMG) who have Moderate to Severe Muscle Weakness Despite Treatment with Immunosuppressants	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 2011年3月[redacted]日 （[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	Alexion Pharmaceuticals, Inc	海外	社内資料	評価
5.3.5.2 非対照試験報告書							
5.3.5.2.1	[redacted]	Interim Clinical Study Report ECU-MG-302 (Clinical Study Database Cutoff: [redacted]): ECULIZUMAB ECU-MG-302 A Phase III, Open-Label Extension Trial of ECU-MG-301 to Evaluate the Safety and Efficacy of Eculizumab in Subjects with Refractory Generalized Myasthenia Gravis (gMG)	2014年11月[redacted]日～ 継続中 （[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	Alexion Pharmaceuticals, Inc	国内及び海外	社内資料	評価
5.3.5.2.2	—	Interim Clinical Study Report ECU-MG-302 (Clinical Study Database Cutoff: [redacted]): ECULIZUMAB ECU-MG-302 A Phase III, Open-Label Extension Trial of ECU-MG-301 to Evaluate the Safety and Efficacy of Eculizumab in Subjects with Refractory Generalized Myasthenia Gravis (gMG): Japanese Patients (Tables and Listings)	2014年11月[redacted]日～ 継続中	Alexion Pharmaceuticals, Inc	国内及び海外	社内資料	評価

CTD No.–資料番号	著者	表題	試験期間（報告日）	試験実施場所	国内／海外	掲載誌・その他	資料の区分
5.3.5.2.3	[redacted]	Interim Clinical Study Report ECU-MG-302 (Cutoff: [redacted]): ECULIZUMAB ECU-MG-302 A Phase III, Open-Label Extension Trial of ECU-MG-301 to Evaluate the Safety and Efficacy of Eculizumab in Subjects with Refractory Generalized Myasthenia Gravis (gMG)	2014年11月[redacted]日～継続中（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	Alexion Pharmaceuticals, Inc	国内及び海外	社内資料	評価
5.3.5.2.4	—	Interim Clinical Study Report ECU-MG-302 (Cutoff: [redacted]): ECULIZUMAB ECU-MG-302 A Phase III, Open-Label Extension Trial of ECU-MG-302 to Evaluate the Safety and Efficacy of Eculizumab in Subjects with Refractory Generalized Myasthenia Gravis (gMG): Japanese Patients (Tables and Listings)	2014年11月[redacted]日～継続中（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	Alexion Pharmaceuticals, Inc	国内及び海外	社内資料	評価
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書							
該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.5.4 その他の試験報告書							

CTD No.–資料番号	著者	表題	試験期間（報告日）	試験実施場所	国内／海外	掲載誌・その他	資料の区分
5.3.5.4.1	[redacted]	CPR-0014.01: Report on Eculizumab Pharmacokinetic Variability between the Phase 2 Study C08-001 and Phase 3 Study ECU-MG-301 in Refractory Generalized Myasthenia Gravis (gMG)	（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	Alexion Pharmaceuticals, Inc	海外	社内資料	参考
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書							
5.3.6.1	アレクシオンファーマ合同会社	ソリリス®点滴静注300mg 特定使用成績調査 新医療用医薬品に関する安全性定期報告書（2016年6月14日提出）	2016年6月1日	—	国内	社内資料	参考
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7.1	Alexion Pharaceuticals, Inc	患者データ一覧		—	国内及び海外	社内資料	—
5.3.7.2	Alexion Pharaceuticals, Inc	有害事象が観察された症例の一覧表		—	国内及び海外	社内資料	—
5.3.7.3	Alexion Pharaceuticals, Inc	重篤な有害事象が観察された症例の一覧表		—	国内及び海外	社内資料	—
5.3.7.4	Alexion Pharaceuticals, Inc	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表		—	国内及び海外	社内資料	—

CTD No.–資料番号	著者	表題	試験期間（報告日）	試験実施場所	国内／海外	掲載誌・その他	資料の区分
5.3.7.5	Alexion Pharaceuticals, Inc	臨床検査値の変動を示した図		—	国内及び海外	社内資料	—
5.4 参考文献							
5.4.1	Al-Akash SI, et al.	Eculizumab is an Effective Treatment for Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Patients with or without Identified Genetic Complement Mutations or Complement Factor H Auto-Antibodies.	—	—	—	Blood 2012 120:2085	—
5.4.2	Alshekhlee A, et al.	Incidence and mortality rates of myasthenia gravis and myasthenic crisis in US hospitals.	—	—	—	Neurology. 2009 May 5;72(18):1548-54.	—
5.4.3	Andersen JB, et al.	Total drug treatment and comorbidity in myasthenia gravis: a population-based cohort study.	—	—	—	Eur J Neurol. 2014 Jul;21(7):948-55.	—
5.4.4	Antozzi C, et al.	Validation of The Besta Neurological Institute Rating Scale for Myasthenia Gravis.	—	—	—	Muscle Nerve. 2016 Jan;53(1):32-7.	—
5.4.5	Baggi F, et al.	Complete stable remission and autoantibody specificity in myasthenia gravis.	—	—	—	Neurology. 2013 Jan 8;80(2):188-95.	—
5.4.6	Barnett C, et al.	Changes in quality of life scores with intravenous immunoglobulin or plasmapheresis in patients with myasthenia gravis.	—	—	—	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013 Jan;84(1):94-7.	—

CTD No.–資料番号	著者	表題	試験期間（報告日）	試験実施場所	国内／海外	掲載誌・その他	資料の区分
5.4.7	Barnett C, et al.	A Conceptual Framework for Evaluating Impairments in Myasthenia Gravis.	—	—	—	PLoS One. 2014 May 20;9(5):e98089.	—
5.4.8	Barohn RJ, et al.	Reliability Testing of the Quantitative Myasthenia Gravis Score.	—	—	—	Ann N Y Acad Sci. 1998 May 13;841:769-72.	—
5.4.9	Barohn RJ.	Standards of Measurements in Myasthenia Gravis.	—	—	—	Ann N Y Acad Sci. 2003 Sep;998:432-9.	—
5.4.10	Barth D, et al.	Comparison of IVIg and PLEX in Patients with Myasthenia Gravis.	—	—	—	Neurology. 2011 Jun 7;76(23):2017-23.	—
5.4.11	Basta M, et al.	Increased in Vitro Uptake of The Complement C3b in the Serum of Patients with Guillain–Barrè Syndrome, Myasthenia Gravis and Dermatomyositis.	—	—	—	J Neuroimmunol. 1996 Dec;71(1-2):227-9.	—
5.4.12	Basta I, et al.	Extrathymic Malignancies in a Defined Cohort of Patients with Myasthenia Gravis.	—	—	—	J Neurol Sci. 2014 Nov 15;346(1-2):80-4.	—
5.4.13	Bedlack RS, et al.	Quantitative Myasthenia Gravis Score: Assessment of Responsiveness and Longitudinal Validity.	—	—	—	Neurology. 2005 Jun 14;64(11):1968-70.	—
5.4.14	Benatar M, et al.	Recommendations for Myasthenia Gravis Clinical Trials.	—	—	—	Muscle Nerve. 2012 Jun;45(6):909-17.	—

CTD No.–資料番号	著者	表題	試験期間（報告日）	試験実施場所	国内／海外	掲載誌・その他	資料の区分
5.4.15	Benveniste O, et al.	The Role of Rituximab in the Treatment of Myasthenia Gravis.	—	—	—	European Neurological Review, 2010;5(2):95-100.	—
5.4.16	Brodsky RA	Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria.	—	—	—	Blood. 2014 Oct 30;124(18):2804-11.	—
5.4.17	Burns TM, et al.	Less is More, or Almost As Much: a 15-Item Quality-of-Life Instrument for Myasthenia Gravis.	—	—	—	Muscle Nerve. 2008 Aug;38(2):957-63.	—
5.4.18	Burns TM, et al.	Construction of an Efficient Evaluative Instrument for Myasthenia Gravis: the Mg Composite.	—	—	—	Muscle Nerve. 2008 Dec;38(6):1553-62.	—
5.4.19	Burns TM, et al.	The MG Composite: A Valid and Reliable Outcome Measure for Myasthenia Gravis.	—	—	—	Neurology. 2010 May 4;74(18):1434-40.	—
5.4.20	Burns TM, et al.	Construct and Concurrent Validation of the MG-QOL15 in the Practice Setting.	—	—	—	Muscle Nerve. 2010 Feb;41(2):219-26.	—
5.4.21	Burns TM, et al.	The MG-QOL15 for Following the Health-Related Quality of Life of Patients with Myasthenia Gravis.	—	—	—	Muscle Nerve. 2011 Jan;43(1):14-8.	—

CTD No.− 資料番号	著者	表題	試験期間 （報告日）	試験実施 場所	国内／ 海外	掲載誌・その他	資料の 区分
5.4.22	Burns TM	The MG Composite: an Outcome Measure for Myasthenia Gravis for Use in Clinical Trials and Everyday Practice.	—	—	—	Ann N Y Acad Sci. 2012 Dec;1274:99-106.	—
5.4.23	Buzzard KA, et al.	Induction Intravenous Cyclophosphamide Followed by Maintenance Oral Immunosuppression in Refractory Myasthenia Gravis.	—	—	—	Muscle Nerve. 2015 Aug;52(2):204-10.	—
5.4.24	Cabrera Serrano M, et al.	Causes and Outcomes of Acute Neuromuscular Respiratory Failure.	—	—	—	Arch Neurol. 2010 Sep;67(9):1089-94.	—
5.4.25	Carr AS, et al.	Raes Esayrchs Atreticmle Atic Review of Population Based Epidemiological Studies in Myasthenia Gravis.	—	—	—	BMC Neurol. 2010 Jun 18;10:46.	—
5.4.26	Cavalcante P, et al.	Autoimmune Mechanisms in Myasthenia Gravis.	—	—	—	Curr Opin Neurol. 2012 Oct;25(5):621-9.	—
5.4.27	Centers for Disease Control and Prevention (CDC)	Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) Report Emerging Infections Program Network Neisseria meningitidis, 2014.	—	—	—	https://www.cdc.gov/abcs/ reports-findings/survreports/mening14.pdf	—
5.4.28	[redacted]	Measuring Quality of Life in Neurological Disorders.	—	—	—	Final Report of the Neuro-QOL Study September, 2010.	—

CTD No.–資料番号	著者	表題	試験期間（報告日）	試験実施場所	国内／海外	掲載誌・その他	資料の区分
5.4.29	Cella D, et al.	Neuro-QOL: Brief Measures of Health-Related Quality of Life for Clinical Research in Neurology.	—	—	—	Neurology. 2012 Jun 5;78(23):1860-7.	—
5.4.30	[redacted]	[redacted], Personal Letter.	—	—	—	社内資料	—
5.4.31	Chen YL, et al.	Clinical Features of Myasthenia Gravis Patients with Autoimmune Thyroid Disease in Taiwan.	—	—	—	Acta Neurol Scand. 2013 Mar;127(3):170-4.	—
5.4.32	Christensen PB, et al.	Mortality and Survival in Myasthenia Gravis: a Danish Population Based Study.	—	—	—	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1998 Jan;64(1):78-83.	—
5.4.33	Cohn AC, et al.	Changes in Neisseria meningitidis Disease Epidemiology in the United States, 1998–2007: Implications for Prevention of Meningococcal Disease.	—	—	—	Clin Infect Dis. 2010 Jan 15;50(2):184-91.	—
5.4.34	Collongues N, et al.	Rituximab in Refractory and Non-Refractory Myasthenia: a Retrospective Multicenter Study.	—	—	—	Muscle Nerve. 2012 Nov;46(5):687-91.	—
5.4.35	Conti-Fine BM	Myasthenia Gravis: Past, Present, and Future.	—	—	—	J Clin Invest. 2006 Nov;116(11):2843-54.	—

CTD No.–資料番号	著者	表題	試験期間（報告日）	試験実施場所	国内／海外	掲載誌・その他	資料の区分
5.4.36	Cook KF, et al.	Creating Meaningful Cut-Scores for Neuro-QOL Measures of Fatigue, Physical Functioning, and Sleep Disturbance Using Standard Setting with Patients and Providers.	—	—	—	Qual Life Res. 2015 Mar;24(3):575-89.	—
5.4.37	Dalakas MC.	Polymyositis and Dermatomyositis.	—	—	—	Lancet. 2003 Sep 20;362(9388):971-82.	—
5.4.38	Dalakas MC	Intravenous lmmunoglobulin in Autoimmune Neuromuscular Diseases.	—	—	—	JAMA. 2004 May 19;291(19):2367-75.	—
5.4.39	Diaz BC, et al.	Myasthenia Gravis and Its Comorbidities.	—	—	—	J Neurol Neurophysiol. 2015 Sep;6(5).	—
5.4.40	Drachman DB	Myasthenia Gravis.	—	—	—	N Engl J Med. 1994 Jun 23;330(25):1797-810.	—
5.4.41	Drachman DB, et al.	Rebooting the Immune System with High-Dose Cyclophosphamide for Treatment of Refractory Myasthenia Gravis.	—	—	—	Ann N Y Acad Sci. 2008;1132:305-14.	—
5.4.42	Elsais A, et al.	Fatigue in Myasthenia Gravis: Is It More Than Muscular Weakness?	—	—	—	BMC Neurol. 2013 Oct 3;13:132.	—

CTD No.–資料番号	著者	表題	試験期間（報告日）	試験実施場所	国内／海外	掲載誌・その他	資料の区分
5.4.43	Engel AG, et al.	Immune Complexes (lgG and C3) at the Motor End-Plate in Myasthenia Gravis: Ultrastructural and Light Microscopic Localization and Electrophysiologic Correlations.	—	—	—	Mayo Clin Proc. 1977 May;52(5):267-80.	—
5.4.44	Evoli A, et al.	Extrathymic Malignancies in Patients with Thymoma.	—	—	—	Ann Oncol. 2004 Apr;15(4):692-3.	—
5.4.45	Evoli A, et al.	Poly-Autoimmunity in Patients with Myasthenia Gravis: A Single-Center Experience.	—	—	—	Autoimmunity. 2015;48(6):412-7.	—
5.4.46	Fakhouri F, et al.	Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Adult Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Single-Arm, Open-Label Trial.	—	—	—	Am J Kidney Dis. 2016 Jul;68(1):84-93.	—
5.4.47	Fallah M, et al.	Autoimmune Diseases Associated with Non-Hodgkin Lymphoma: A Nationwide Cohort Study.	—	—	—	Ann Oncol. 2014 Oct;25(10):2025-30.	—
5.4.48	Farrugia ME, et al.	The Modified Rankin Scale to Assess Disability in Myasthenia Gravis: Comparing with Other Tools.	—	—	—	Muscle Nerve. 2014 Oct;50(4):501-7.	—
5.4.49	Finnis MF, et al.	JuvenileMyasthenia Gravis: A Paediatric Perspective.	—	—	—	Autoimmune Dis. 2011;2011:404101.	—

CTD No.–資料番号	著者	表題	試験期間（報告日）	試験実施場所	国内／海外	掲載誌・その他	資料の区分
5.4.50	Fitch JC, et al.	Pharmacology and Biological Efficacy of a Recombinant, Humanized, Single-Chain Antibody C5 Complement Inhibitor in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery with Cardiopulmonary Bypass.	—	—	—	Circulation. 1999 Dec 21-28;100(25):2499-506.	—
5.4.51	Gajdos P, et al.	Intravenous Immunoglobulin for Myasthenia Gravis (Review).	—	—	—	Cochrane Database Syst Rev. 2009;1.	—
5.4.52	Gajdos P, et al.	Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis (Review).	—	—	—	Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD002277.	—
5.4.53	García-Carrasco M, et al.	Therapeutic Options in Autoimmune Myasthenia Gravis.	—	—	—	Autoimmun Rev. 2007 Jun;6(6):373-8.	—
5.4.54	Gattellari M, et al.	A National Epidemiological Study of Myasthenia Gravis in Australia.	—	—	—	Eur J Neurol. 2012 Nov;19(11):1413-20.	—
5.4.55	Gilhus NE, et al.	Myasthenia Gravis: A Review of Available Treatment Approaches.	—	—	—	Autoimmune Dis. 2011;2011:847393.	—
5.4.56	Gilhus NE, et al.	Myasthenia Gravis: Subgroup Classification and Therapeutic Strategies.	—	—	—	Lancet Neurol. 2015 Oct;14(10):1023-36.	—
5.4.57	Godoy DA, et al.	The Myasthenic Patient in Crisis: An Update of The Management in Neurointensive Care Unit.	—	—	—	Arq Neuropsiquiatr. 2013 Sep;71(9A):627-39.	—

CTD No.–資料番号	著者	表題	試験期間（報告日）	試験実施場所	国内／海外	掲載誌・その他	資料の区分
5.4.58	Greco M, et al.	Seropositivity for West Nile Virus Antibodies in Patients Affected by Myasthenia Gravis.	—	—	—	J Clin Med Res. 2016 Mar;8(3):196-201.	—
5.4.59	Greenbaum LA, et al.	Eculizumab is a Safe and Effective Treatment in Pediatric Patients with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome.	—	—	—	Kidney Int. 2016 Mar;89(3):701-11.	—
5.4.60	Grob D, et al.	Lifetime Course of Myasthenia Gravis.	—	—	—	Muscle Nerve. 2008 Feb;37(2):141-9.	—
5.4.61	Gronseth GS, et al.	Practice Parameter: Thymectomy for Autoimmune Myasthenia Gravis (an Evidence-Based Review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology.	—	—	—	Neurology. 2000 Jul 12;55(1):7-15.	—
5.4.62	Ha JC, et al.	Myasthenia Gravis and Related Disorders: Pathology and Molecular Pathogenesis.	—	—	—	Biochim Biophys Acta. 2015 Apr;1852(4):651-7.	—
5.4.63	Hafer-Macko CE, et al.	Immune Attack on the Schwann Cell Stnface in Acute Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy.	—	—	—	Ann Neurol. 1996 May;39(5):625-35.	—
5.4.64	Hansen JS, et al.	Mortality in Myasthenia Gravis: a Nationwide Population–Based Follow-Up Study in Denmark.	—	—	—	Muscle Nerve. 2016 Jan;53(1):73-7.	—

CTD No.–資料番号	著者	表題	試験期間（報告日）	試験実施場所	国内／海外	掲載誌・その他	資料の区分
5.4.65	Hart IK, et al.	Immunosuppressive agents for myasthenia gravis (Review).	—	—	—	Cochrane Database Syst Rev. 2007 Oct 17;(4):CD005224.	—
5.4.66	Hemminki K, et al.	Autoimmune Disease and Subsequent Digestive Tract Cancer by Histology.	—	—	—	Ann Oncol. 2012 Apr;23(4):927-33.	—
5.4.67	Hemminki K, et al.	Effect of autoimmune Diseases on Mortality and Survival in Subsequent Digestive Tract Cancers.	—	—	—	Ann Oncol. 2012 Aug;23(8):2179-84.	—
5.4.68	Hill A	Eculizumab for the Treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria.	—	—	—	Clin Adv Hematol Oncol. 2005 Nov;3(11):849-50.	—
5.4.69	Howard JF Jr	Clinical overview of MG.	—	—	—	Myasthenia Gravis Foundation of America, 2006.	—
5.4.70	Howard JF Jr, et al.	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase II Study of Eculizumab in Patients with Refractory Generalized Myasthenia Gravis.	—	—	—	Muscle Nerve. 2013 Jul;48(1):76-84.	—
5.4.71	Howard JF Jr	Clinical overview of MG.	—	—	—	Myasthenia Gravis Foundation of America, 2015.	—

CTD No.–資料番号	著者	表題	試験期間（報告日）	試験実施場所	国内／海外	掲載誌・その他	資料の区分
5.4.72	Illa I, et al.	Sustained Response to Rituximab in Anti-AChR and Anti-MuSK Positive Myasthenia Gravis Patients.	—	—	—	J Neuroimmunol. 2008 Sep 15;201-202:90-4.	—
5.4.73	Alexion Pharaceuticals, Inc	Investigator Brochure Eculizumab, 2009.	—	—	—	社内資料	
5.4.74	Alexion Pharaceuticals, Inc	Investigator Brochure Eculizumab, 2015.	—	—	—	社内資料	
5.4.75	Jaretzki A 3rd, et al.	Myasthenia Gravis: Recommendations for Clinical Research Standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America.	—	—	—	Neurology. 2000 Jul 12;55(1):16-23.	—
5.4.76	Jasiak-Zatonska M, et al.	The Immunology of Neuromyelitis Optica—Current Knowledge, Clinical Implications, Controversies and Future Perspectives	—	—	—	Int J Mol Sci. 2016 Mar 2;17(3):273.	—
5.4.77	Jones SM, et al.	Quality of Life Measures for Myasthenia Gravis and Evaluation of Non-Motor Symptoms.	—	—	—	Clinical and Experimental Neuroimmunology. 2015;6:32–9.	—
5.4.78	Juel VC, et al.	Myasthenia Gravis.	—	—	—	Orphanet J Rare Dis. 2007 Nov 6;2:44.	—
5.4.79	Kaplan BS, et al.	Current Treatment of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome.	—	—	—	Intractable Rare Dis Res. 2014 May;3(2):34-45.	—

CTD No.–資料番号	著者	表題	試験期間（報告日）	試験実施場所	国内／海外	掲載誌・その他	資料の区分
5.4.80	Karnatovskaia LV, et al.	Sepsis: A Review for the Neurohospitalist.	—	—	—	Neurohospitalist. 2012 Oct;2(4):144-53.	—
5.4.81	Keshavjee S, et al.	A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Complement Inhibition in Ischemia-Reperfusion Injury after Lung Transplantation in Human Beings.	—	—	—	J Thorac Cardiovasc Surg. 2005 Feb;129(2):423-8.	—
5.4.82	Kim JY, et al.	Treatment of Myasthenia Gravis Based on Its Immunopathogenesis.	—	—	—	J Clin Neurol. 2011 Dec;7(4):173-83.	—
5.4.83	Kontoyiannis DP, et al.	Prospective Surveillance for Invasive Fungal Infections in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients, 2001–2006: Overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database.	—	—	—	Clin Infect Dis. 2010 Apr 15;50(8):1091-100.	—
5.4.84	Kozlowski AJ, et al.	Evaluating Individual Change With the Quality of Life in Neurological Disorders (Neuro-QoL) Short Forms.	—	—	—	Arch Phys Med Rehabil. 2016 Apr;97(4):650-4.e8.	—
5.4.85	Kuo CF, et al.	Familial Aggregation of Systemic Lupus Erythematosus and Coaggregation of Autoimmune Diseases in Affected Families.	—	—	—	JAMA Intern Med. 2015 Sep;175(9):1518-26.	—

CTD No.–資料番号	著者	表題	試験期間（報告日）	試験実施場所	国内／海外	掲載誌・その他	資料の区分
5.4.86	Lallana EC, et al.	Toxicities of Immunosuppressive Treatment of Autoimmune Neurologic Diseases.	—	—	—	Curr Neuropharmacol. 2011 Sep;9(3):468-77.	—
5.4.87	Latronico N, et al.	Neuromuscular Disorders and Acquired Neuromuscular Weakness.	—	—	—	Oxford Textbook of Neurocritical Care 2016:282-300.	—
5.4.88	Legendre CM, et al.	Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Atypical Hemolytic–Uremic Syndrome.	—	—	—	N Engl J Med. 2013 Jun 6;368(23):2169-81.	—
5.4.89	Li Y, et al.	Myasthenia gravis: Newer therapies offer sustained improvement.	—	—	—	Cleve Clin J Med. 2013 Nov;80(11):711-21.	—
5.4.90	Licht C, et al.	Efficacy and Safety of Eculizumab in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome from 2-Year Extensions of Phase 2 Studies.	—	—	—	Kidney Int. 2015 May;87(5):1061-73.	—
5.4.91	Liew WK, et al.	Comparison of Plasmapheresis and Intravenous Immunoglobulin as Maintenance Therapies for Juvenile Myasthenia Gravis.	—	—	—	JAMA Neurol. 2014 May;71(5):575-80.	—
5.4.92	Mantegazza R, et al.	Azathioprine as a Single Drug or in Combination With Steroids in the Treatment of Myasthenia Gravis.	—	—	—	J Neurol. 1988 Nov;235(8):449-53.	—

CTD No.–資料番号	著者	表題	試験期間（報告日）	試験実施場所	国内／海外	掲載誌・その他	資料の区分
5.4.93	Mantegazza R, et al.	Current and Emerging Therapies for the Treatment of Myasthenia Gravis.	—	—	—	Neuropsychiatr Dis Treat. 2011;7:151-60.	—
5.4.94	Mao ZF, et al.	Frequency of Autoimmune Diseases in Myasthenia Gravis: A Systematic Review.	—	—	—	Int J Neurosci. 2011 Mar;121(3):121-9.	—
5.4.95	McGrogan A, et al.	The Incidence of Myasthenia Gravis: A Systematic Literature Review.	—	—	—	Neuroepidemiology. 2010;34(3):171-83.	—
5.4.96	Mehta S	Neuromuscular Disease Causing Acute Respiratory Failure.	—	—	—	Respir Care. 2006 Sep;51(9):1016-21.	—
5.4.97	Meriggioli MN, et al.	Autoimmune Myasthenia Gravis: Emerging Clinical and Biological Heterogeneity.	—	—	—	Lancet Neurol. 2009 May;8(5):475-90.	—
5.4.98	Mitsui T, et al.	Beneficial Effect of Tacrolimus on Myasthenia Gravis With Thymoma.	—	—	—	Neurologist. 2007 Mar;13(2):83-6.	—
5.4.99	Miyasaka N, et al.	Pregnancy Outcomes of Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Treated with Eculizumab: A Japanese Experience and Updated Review.	—	—	—	Int J Hematol. 2016 Jun;103(6):703-12.	—
5.4.100	Morgan BP, et al.	Complement, a Target for Therapy in Inflammatory and Degenerative Diseases.	—	—	—	Nat Rev Drug Discov. 2015 Dec;14(12):857-77.	—

CTD No.–資料番号	著者	表題	試験期間（報告日）	試験実施場所	国内／海外	掲載誌・その他	資料の区分
5.4.101	Mullins LL, et al.	Disease-Specific Measure of Quality of Life for Myasthenia Gravis.	—	—	—	Muscle Nerve. 2008 Aug;38(2):947-56.	—
5.4.102	Muppidi S, et al.	MG-ADL: Still A Relevant Outcome Measure.	—	—	—	Muscle Nerve. 2011 Nov;44(5):727-31.	—
5.4.103	Muppidi S	The Myasthenia Gravis-Specific Activities of Daily Living Profile.	—	—	—	Ann N Y Acad Sci. 2012 Dec;1274:114-9.	—
5.4.104	Murai H, et al.	Clinical Features and Treatment Status of Adult Myasthenia Gravis in Japan.	—	—	—	Clinical and Experimental Neuroimmunology. 2014;5:84–91.	—
5.4.105	Muscle Study Group	A Trial of Mycophenolate Mofetil with Prednisone as Initial Immunotherapy in Myasthenia Gravis.	—	—	—	Neurology. 2008 Aug 5;71(6):394-9.	—
5.4.106	Nakayama H, et al.	Eculizumab Dosing Intervals Longer than 17 Days May Be Associated with Greater Risk of Breakthrough Hemolysis in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria.	—	—	—	Biol Pharm Bull. 2016;39(2):285-8	—
5.4.107	Nastuk WL, et al.	Changes in Serum Complement Activity in Patients with Myasthenia Gravis.	—	—	—	Proc Soc Exp Biol Med. 1960 Oct;105:177-84.	—

CTD No.–資料番号	著者	表題	試験期間（報告日）	試験実施場所	国内／海外	掲載誌・その他	資料の区分
5.4.108	National Institute of Neurological Disorders and Stroke	Neuro-QoL Manual-Technical Report Development and Initial Validation of Patient-reported Item Banks for use in Neurological Research and Practice.	—	—	—	Neuro-QoL Technical Report, March 2015	—
5.4.109	Nilsson ME, et al.	Columbia–Suicide Severity Rating Scale Scoring and Data Analysis Guide	—	—	—	Version 2.0 (Finalized February 2013)	—
5.4.110	Noris M, et al.	STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation.	—	—	—	Nat Rev Nephrol. 2012 Nov;8(11):622-33.	—
5.4.111	Nowak RJ, et al.	Response of patients with refractory myasthenia gravis to rituximab: a retrospective study.	—	—	—	Ther Adv Neurol Disord. 2011 Sep;4(5):259-66.	—
5.4.112	Oliveira EF, et al.	Pulmonary function and respiratory muscle strength in myasthenia gravis.	—	—	—	MTP&Rehab Journal 2014, 12:252-9.	—
5.4.113	Owe JF, et al.	Causes of death among patients with myasthenia gravis in Norway between 1951 and 2001.	—	—	—	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006 Feb;77(2):203-7.	—
5.4.114	Padua L, et al.	Health-related quality of life in patients with myasthenia gravis and the relationship between patient-oriented assessment and conventional measurements.	—	—	—	Neurol Sci. 2001 Oct;22(5):363-9.	—

CTD No.− 資料番号	著者	表題	試験期間 （報告日）	試験実施 場所	国内／ 海外	掲載誌・その他	資料の 区分
5.4.115	Pappas PG, et al.	Invasive Fungal Infections among Organ Transplant Recipients: Results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET).	—	—	—	Clin Infect Dis. 2010 Apr 15;50(8):1101-11.	—
5.4.116	Patel MR, et al.	Pexelizumab: a novel therapy for myocardial ischemia-reperfusion.	—	—	—	Drugs of Today (Barc). 2005 Mar;41(3):165-70.	—
5.4.117	Pascuzzi RM, et al.	Long-Term Corticosteroid Treatment of Myasthenia Gravis: Report of 116 Patients.	—	—	—	Ann Neurol. 1984 Mar;15(3):291-8.	—
5.4.118	Pasnoor M, et al.	A randomized controlled trial of methotrexate for patients with generalized myasthenia gravis.	—	—	—	Neurology. 2016 Jul 5;87(1):57-64.	—
5.4.119	Paul RH, et al.	Fatigue and its impact on patients with myasthenia gravis.	—	—	—	Muscle Nerve. 2000 Sep;23(9):1402-6.	—
5.4.120	Paul RH, et al.	Quality of life and well-being of patients with myasthenia gravis.	—	—	—	Muscle Nerve. 2001 Apr;24(4):512-6.	—
5.4.121	Peffault de Latour R, et al.	Assessing complement blockade in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving eculizumab.	—	—	—	Blood. 2015 Jan 29;125(5):775-83.	—

CTD No.−資料番号	著者	表題	試験期間（報告日）	試験実施場所	国内／海外	掲載誌・その他	資料の区分
5.4.122	Peng T, et al.	Role of C5 in the development of airway inflammation, airway hyperresponsiveness, and ongoing airway response.	—	—	—	J Clin Invest. 2005 Jun;115(6):1590-600.	—
5.4.123	Perico N, et al.	Delayed graft function in kidney transplantation.	—	—	—	Lancet. 2004 Nov 13-19;364(9447):1814-27.	—
5.4.124	Phillips LH 2nd	The epidemiology of myasthenia gravis.	—	—	—	Ann N Y Acad Sci. 2003 Sep;998:407-12.	—
5.4.125	Phillips LH	The epidemiology of myasthenia gravis.	—	—	—	Semin Neurol. 2004 Mar;24(1):17-20.	—
5.4.126	Piddlesden SJ, et al.	Soluble complement receptor 1 (sCR1) protects against experimental autoimmune myasthenia gravis.	—	—	—	J Neuroimmunol. 1996 Dec;71(1-2):173-7.	—
5.4.127	Ponseti JM, et al.	Tacrolimus for Myasthenia Gravis: A Clinical Study of 212 Patients.	—	—	—	Ann N Y Acad Sci. 2008;1132:254-63.	—
5.4.128	Posner K, et al.	The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: Initial Validity and Internal Consistency Findings From Three Multisite Studies With Adolescents and Adults.	—	—	—	Am J Psychiatry. 2011 Dec;168(12):1266-77.	—

CTD No.–資料番号	著者	表題	試験期間（報告日）	試験実施場所	国内／海外	掲載誌・その他	資料の区分
5.4.129	Raggi A, et al.	Concordance between severity of disease, disability and health-related quality of life in Myasthenia gravis.	—	—	—	Neurol Sci. 2010 Feb;31(1):41-5.	—
5.4.130	Raggi A, et al.	Validation of the MG-DIS: a disability assessment for myasthenia gravis.	—	—	—	J Neurol. 2016 May;263(5):871-82.	—
5.4.131	Ramos-Fransi A, et al.	Myasthenia gravis: descriptive analysis of life-threatening events in a recent nationwide registry.	—	—	—	Eur J Neurol. 2015 Jul;22(7):1056-61.	—
5.4.132	Sahashi K, et al.	Ultrastructural localization of immune complexes (igg and c3) at the end-plate in experimental autoimmune myasthenia gravis.	—	—	—	J Neuropathol Exp Neurol. 1978 Mar-Apr;37(2):212-23.	—
5.4.133	Sanders DB	A trial of mycophenolate mofetil with prednisone as initial immunotherapy in myasthenia gravis.	—	—	—	Neurology. 2008 Aug 5;71(6):394-9.	—
5.4.134	Sanders DB, et al.	An international, phase III, randomized trial of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis.	—	—	—	Neurology. 2008 Aug 5;71(6):400-6.	—
5.4.135	Sanders DB, et al.	Lessons from Two Trials of Mycophenolate Mofetil in Myasthenia Gravis.	—	—	—	Ann N Y Acad Sci. 2008;1132:249-53.	—
5.4.136	Sanders DB, et al.	International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary.	—	—	—	Neurology. 2016 Jul 26;87(4):419-25.	—

CTD No.–資料番号	著者	表題	試験期間（報告日）	試験実施場所	国内／海外	掲載誌・その他	資料の区分
5.4.137	Sghirlanzoni A, et al.	Myasthenia gravis: Prolonged treatment with steroids.	—	—	—	Neurology. 1984 Feb;34(2):170-4.	—
5.4.138	Sharma R, et al.	Successful pregnancy outcome in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) following escalated eculizumab dosing to control breakthrough hemolysis.	—	—	—	Leuk Res Rep. 2015 May 16;4(1):36-8.	—
5.4.139	Sharshar T, et al.	Validity and reliability of two muscle strength scores commonly used as endpoints in assessing treatment of myasthenia gravis.	—	—	—	J Neurol. 2000 Apr;247(4):286-90.	—
5.4.140	Sieb JP	Myasthenia gravis: an update for the clinician.	—	—	—	Clin Exp Immunol. 2014 Mar;175(3):408-18.	—
5.4.141	Silvestri NJ, et al.	Treatment-Refractory Myasthenia Gravis.	—	—	—	J Clin Neuromuscul Dis. 2014 Jun;15(4):167-78.	—
5.4.142	Skeie GO, et al.	Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders.	—	—	—	Eur J Neurol. 2010 Jul;17(7):893-902.	—
5.4.143	Stallone G, et al.	Addition of Sirolimus to Cyclosporine Delays the Recovery from Delayed Graft Function but Does not Affect 1-Year Graft Function.	—	—	—	J Am Soc Nephrol. 2004 Jan;15(1):228-33.	—

CTD No.–資料番号	著者	表題	試験期間（報告日）	試験実施場所	国内／海外	掲載誌・その他	資料の区分
5.4.144	Stegall MD, et al.	Terminal Complement inhibition Decreases Antibody-Mediated Rejection in Sensitized Renal Transplant Recipients.	—	—	—	Am J Transplant. 2011 Nov;11(11):2405-13.	—
5.4.145	Suh J, et al.	Clinical Characteristics of Refractory Myasthenia Gravis Patients.	—	—	—	Yale J Biol Med. 2013 Jun 13;86(2):255-60.	—
5.4.146	Symonette CJ, et al.	Muscle strength and fatigue in patients with generalized myasthenia gravis.	—	—	—	Muscle Nerve. 2010 Mar;41(3):362-9.	—
5.4.147	Szende A, et al.	Measuring Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D.	—	—	—	An Instrument to value Health from the EuroQol Group 2004	—
5.4.148	Tamer S, et al.	Coexistence of autoimmune diseases and autoantibodies in patients with myasthenia gravis.	—	—	—	Neurol India 2016;64:45-9.	—
5.4.149	Tegla CA, et al.	Membrane attack by complement: the assembly and biology of terminal complement complexes.	—	—	—	Immunol Res. 2011 Oct;51(1):45-60.	—
5.4.150	Termsarasab P, et al.	Opportunistic infections in myasthenia gravis treated with mycophenolate mofetil.	—	—	—	J Neuroimmunol. 2012 Aug 15;249(1-2):83-5.	—
5.4.151	Thieben MJ, et al.	Pulmonary function tests and blood gases in worsening myasthenia gravis.	—	—	—	Muscle Nerve. 2005 Nov;32(5):664-7.	—

CTD No.–資料番号	著者	表題	試験期間（報告日）	試験実施場所	国内／海外	掲載誌・その他	資料の区分
5.4.152	Tiamkao S, et al.	Prevalence of factors associated with poor outcomes of hospitalized myasthenia gravis patients in Thailand.	—	—	—	Neurosciences (Riyadh). 2014 Oct;19(4):286-90.	—
5.4.153	Tindall RS, et al.	A Clinical Therapeutic Trial of Cyclosporine in Myasthenia Gravis.	—	—	—	Ann N Y Acad Sci. 1993 Jun 21;681:539-51.	—
5.4.154	Toth C, et al.	Acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis are associated with greater risk of diabetes and thyroid disease.	—	—	—	Acta Neurol Scand. 2006 Aug;114(2):124-32.	—
5.4.155	Trevisan CBE, et al.	Noninvasive Mechanical Ventilation in Patients with Myastheni Crisis.	—	—	—	Noninvasive Mechanical Ventilation, 2010.	—
5.4.156	Tüzün E, et al.	Complement and cytokine based therapeutic strategies in myasthenia gravis.	—	—	—	J Autoimmun. 2011 Sep;37(2):136-43.	—
5.4.157	Tüzün E, et al.	Complement associated pathogenic mechanisms in myasthenia gravis.	—	—	—	Autoimmun Rev. 2013 Jul;12(9):904-11.	—
5.4.158	Twork S, et al.	Quality of life and life circumstances in German myasthenia gravis patients.	—	—	—	Health Qual Life Outcomes. 2010 Nov 11;8:129.	—
5.4.159	Vakeva AP, et al.	Myocardial infarction and apoptosis after myocardial ischemia and reperfusion: role of the terminal complement components and inhibition by anti-C5 therapy.	—	—	—	Circulation. 1998 Jun 9;97(22):2259-67.	—

CTD No.–資料番号	著者	表題	試験期間（報告日）	試験実施場所	国内／海外	掲載誌・その他	資料の区分
5.4.160	Vincent A, et al.	Myasthenia Gravis.	—	—	—	Adv Neurol. 2002;88:159-88.	—
5.4.161	Wakata N, et al.	Myasthenia gravis and diabetes mellitus: a 35-year retrospective study.	—	—	—	Intern Med. 2007;46(9):557-9.	—
5.4.162	Wang H, et al.	Complement inhibition with an anti-C5 monoclonal antibody prevents hyperacute rejection in a xenograft heart transplantation model.	—	—	—	Transplantation. 1999 Dec 15;68(11):1643-51.	—
5.4.163	Wendell LC, et al.	Myasthenic Crisis.	—	—	—	Neurohospitalist. 2011 Jan;1(1):16-22.	—
5.4.164	Wolfe GI, et al.	Myasthenia gravis activities of daily living profile.	—	—	—	Neurology. 1999 Apr 22;52(7):1487-9.	—
5.4.165	Wolfe GI, et al.	Comparison of outcome measures from a trial of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis.	—	—	—	Muscle Nerve. 2008 Nov;38(5):1429-33.	—
5.4.166	Wolfe GI, et al.	Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis.	—	—	—	N Engl J Med. 2016 Nov 17;375(20):2005-2007.	—
5.4.167	Yeh JH, et al.	Excessive risk of cancer and in particular lymphoid malignancy in myasthenia gravis patients: A population-based cohort study.	—	—	—	Neuromuscul Disord. 2014 Mar;24(3):245-9.	—

CTD No.-資料番号	著者	表題	試験期間（報告日）	試験実施場所	国内／海外	掲載誌・その他	資料の区分
5.4.168	Yeh JH, et al.	Risk of diabetes mellitus among patients with myasthenia gravis.	—	—	—	Acta Neurol Scand. 2015 Aug;132(2):132-8.	—
5.4.169	Yeh JH, et al.	Higher Risk of Myasthenia Gravis in Patients With Thyroid and Allergic Diseases: A National Population-Based Study.	—	—	—	Medicine (Baltimore). 2015 May;94(21):e835.	—
5.4.170	Zebardast N, et al.	Rituximab in the management of refractory myasthenia gravis.	—	—	—	Muscle Nerve. 2010 Mar;41(3):375-8.	—
5.4.171	Zinman L, et al.	IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: A randomized controlled trial.	—	—	—	Neurology. 2007 Mar 13;68(11):837-41.	—
5.4.172	Murai H, et al.	Characteristics of myasthenia gravis according to onset-age: third Japanese nation-wide survey.	—	—	—	J Neurol Sci 305:97-102, 2011.	—
5.4.173	Utsugisawa K et al.	Health-related quality of life and treatment targets in myasthenia gravis .	—	—	—	Muscle Nerve.2014 Feb 18 [Epub ahead of print]	—
5.4.174	Koneczny I, Cossins J, Vincent A. Zinman L, et al.	The role of muscle‐specific tyrosine kinase (MuSK) and mystery of MuSK myasthenia gravis.	—	—	—	J of Anat. 2014;224:29-35.	—
5.4.175	Murai H, et al.	Japanese clinical guidelines for myasthenia gravis: putting into practice.	—	—	—	Clin Exp Neuroimmunol. 2015;6:21-31.	—

CTD No.–資料番号	著者	表題	試験期間（報告日）	試験実施場所	国内／海外	掲載誌・その他	資料の区分
5.4.176	EMA	EMA/CHMP/SAWP/290917/2013, Procedure No.: EMEA/H/SA/515/3/2013/II, Human Medicines Development and Evaluation	—	—	—	社内資料	—
5.4.177	FDA	End of Phase 2 Meeting Minutes	—	—	—	社内資料	—
5.4.178	Gerard C, Gerard NP.	C5A anaphylatoxin and its seven transmembrane-segment receptor.	—	—	—	Annu Rev Immunol. 1994;12:775-808.	—
5.4.179	Matis LA, Rollins SA.	Complement-specific antibodies: Designing Novel Anti-inflammatories.	—	—	—	Nat Med. 1995;1(8):839-842.	—
5.4.180	Prodinger WM, Wurzner R, Erdei A, Dierich MP.	Complement.	—	—	—	Paul WE, ed. Fundamental Immunology. 4th ed. Philadelphia, PA: Lippencott-Raven; 1999:967-995.	—
5.4.181	Berrih-Aknin S, Le Panse R.	Myasthenia gravis: A comprehensive review of immune dysregulation and etiological mechanisms.	—	—	—	J Autoimmun. 2014;52:90-100.	—
5.4.182	Cavalcante P, Cufi P, Mantegazza R, Berrih-Aknin S, Bernasconi P, Le Panse R.	Etiology of myasthenia gravis: Innate immunity signature in pathological thymus.	—	—	—	Autoimmune Rev. 2013;12(9):863-874.	—

CTD No.–資料番号	著者	表題	試験期間（報告日）	試験実施場所	国内／海外	掲載誌・その他	資料の区分
5.4.183	Evoli A, Minisci C, Di Schino C, et al.	Thymoma in patients with MG: characteristics and long-term outcome.	—	—	—	Neurology. 2002;59(12):1844-1850.	—
5.4.184	Marx A, Willcox N, Leite MI, et al.	Thymoma and paraneoplastic myasthenia gravis.	—	—	—	Autoimmunity. 2010;43(5-6):413-427.	—
5.4.185	Masuda M, Utsugisawa K, Suzuki S, et al.	The MG-QoL15 Japanese version: validation and associations with clinical factors.	—	—	—	Muscle Nerve. 2012;46(2):166-173.	—
5.4.186	Meriggioli MN, Sanders DB.	Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity.	—	—	—	Lancet Neurol. 2009 May ; 8(5): 475-490.	—
5.4.187	Tüzün E, Kürtüncü M, Türkoğlu R, et al.	Enhanced complement consumption in neuromyelitis optica and Behçet’s disease patients.	—	—	—	J Neuroimmunol. 2011;233(1-2):211-215	—
5.4.188	日本神経学会監修	重症筋無力症診療ガイドライン 2014	—	—	—	南江堂 2014 年5 月20 日発行	—

提出すべき資料がない項目リスト

第1部（モジュール1）：申請書等行政情報及び添付文書に関する情報
1.9 一般的名称に係る文書

第2部（モジュール2）：CTDの概要（サマリー）
2.3 品質に関する概括資料
2.6 非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.4 薬物動態試験の概要文
2.6.5 薬物動態試験概要表
2.6.6 薬物動態試験の概要文

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書
4.2 試験報告書
4.2.1 薬理試験
4.2.1.1 効力を裏付ける試験
4.2.1.2 副次的薬理試験
4.2.1.3 安全性薬理試験
4.2.2 薬物動態試験
4.2.3 毒性試験

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書
5.3.1 生物薬剤学試験報告書
5.3.1.1　バイオアベイラビィティ（BA）試験報告書
5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
5.3.1.3　In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書
5.3.4.1　健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書
5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書