エクリズマブ（遺伝子組換え）に関する資料

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

TABLE OF CONTENTS

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 2
1 起原又は発見の経緯 2
2 開発の経緯 3
2.1 品質に関する試験の概略 3
2.2 非臨床試験成績の概略 3
2.3 臨床試験成績の概略 3
2.4 規制当局からの助言 3
2.5 申請効能以外での開発 4

LIST OF FIGURES

Figure 1: 開発の経緯図 3

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1 起原又は発見の経緯

エクリズマブ（遺伝子組換え）は、米国 Alexion Pharmaceuticals 社が創製したヒト補体 C5 に対するヒト化モノクローナル抗体の点滴静注製剤である。エクリズマブは、補体 C5 に高い親和性を有し特異的に結合することで、終末補体の活性化を阻害する。国内ではこれまでに、「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）」及び「視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防」を効能・効果として製造販売承認を取得している。

小児期発症の全身型重症筋無力症（gMG）の臨床的・病態生理学的側面及び治療の詳細を M2.5-1.2 項に記載する。小児 gMG の治療にはアンメットメディカルニーズが存在し、症状を長期的にコントロールできる新たな治療法の開発が強く求められている状況を鑑み、小児 gMG を対象とした開発を行った。

本申請は、小児に対する「全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）」の用法・用量の追加に係る製造販売承認事項一部変更承認申請である。

［用法・用量案］

予定する用法及び用量は以下のとおりである。

通常、エクリズマブ（遺伝子組換え）として、患者の年齢及び体重を考慮し、1 回 300～900 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 1～4 回点滴静注し、その 1 週間後（初回投与から 1～4 週間後）から 1 回 300 mg を 3 週に 1 回、又は 300～1200 mg を 2 週に 1 回の間隔で点滴静注する。

1 回あたりのエクリズマブの投与量及び投与間隔を以下のとおりとした。

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

また、血液浄化療法及び血漿交換、新鮮凍結血漿輸注又は免疫グロブリン大量静注療法を使用する患者でのエクリズマブの補充投与の用法・用量を以下のとおりとした。

	直近のエクリズマブ投与量	エクリズマブの補充用量	補充投与の時期
血液浄化療法及び血漿交換	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
免疫グロブリン大量静注療法	600 mg 以下	1 回につき 300 mg	施行直後
	900 mg 以上	1 回につき 600 mg	

2 開発の経緯

2.1 品質に関する試験の概略

品質に関する試験は実施していない。

2.2 非臨床試験成績の概略

新たな非臨床試験は実施していない。

2.3 臨床試験成績の概略

エクリズマブの小児の gMG に関する開発として、Alexion Pharmaceuticals 社では、2018 年 12 月から国際共同第 3 相試験（ECU-MG-303 試験）を開始し、国内からも本試験に参加した。評価可能患者数 10 名が主要評価投与期である 26 週に達した 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にデータカットオフし解析した結果、日本人を含む小児 gMG 患者に対してエクリズマブの良好な有効性及び安全性が示されたことから、製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

開発の経緯図を Figure 1 に示す。臨床での開発の経緯を M2.5-1.3 項に、臨床試験の概略を M2.5-1.4 項に、本剤の有効性を M2.5-4 項に、安全性を M2.5-5 項に、ベネフィットとリスクに関する結論を M2.5-6 項に記載する。

Figure 1: 開発の経緯図

[redacted]

2.4 規制当局からの助言

令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した[redacted]相談にて、医薬品医療機器総合機構より、[redacted]との助言を得た。

2.5 申請効能以外での開発

Alexion Pharmaceuticals 社では、現在、エクリズマブによる 2 歳以上 18 歳未満の小児の視神経脊髄炎スペクトラム障害患者を対象とした国際共同第 2/3 相試験（ECU-NMO-303 試験）を実施中である。当該試験には、国内からも参加している。

TABLE OF CONTENTS

1.6 外国における使用状況等に関する資料 2
1 外国における使用状況 2
2 最新の欧州添付文書（SmPC） 2
2.1 最新の欧州添付文書（和訳） 2
3 最新の米国添付文書 2
3.1 最新の米国添付文書（和訳） 2
4 企業中核データシート（CCDS） 2

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1 外国における使用状況

エクリズマブは、ソリリス®の販売名で 2007 年に米国で承認され、2022 年 12 月現在において、米国、欧州等 50 カ国以上の国又は地域で承認を得ている。

成人の全身型重症筋無力症の治療（Refractory Generalized Myasthenia Gravis (gMG)）の効能・効果については、米国、欧州、並びに本邦で 2017 年に承認され、以降、2022 年 12 月までに 40 カ国以上の国又は地域で承認を得ている。

2018 年には、欧州の Pediatric Investigation Plan（PIP）に基づき小児 gMG 患者を対象とした本剤の有効性、安全性、薬物動態及び薬力学を評価する非盲検、多施設共同、第 3 相試験（ECU-MG-303 試験）を開始し、本邦でも同年に治験を開始した。本試験の結果に基づき、2022 年 11 月に欧州医薬品庁（EMA）へ、小児 gMG 患者に対する用法及び用量の追加を目的とした Type II variation 申請を提出した。

2022 年 12 月現在、小児 gMG 患者に対する用法及び用量が承認されている国はない。

2 最新の欧州添付文書（SmPC）

2.1 最新の欧州添付文書（和訳）

3 最新の米国添付文書

3.1 最新の米国添付文書（和訳）

4 企業中核データシート（CCDS）

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 ($IgG_{2/4κ}$) 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 indications

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).
- Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) in patients who are anti-aquaporin-4 (AQP4) antibody-positive with a relapsing course of the disease (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, neuromuscular or neuro-inflammatory disorders.

Home infusion may be considered for patients who have tolerated infusions well in the clinic. The decision of a patient to receive home infusions should be made after evaluation and recommendation from the treating physician. Home infusions should be performed by a qualified healthcare professional.

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 (35 minutes ± 10 minutes) intravenous infusion every week for the first 4 weeks.
- Maintenance phase: 900 mg of Soliris administered via a 25 – 45 minute (35 minutes ± 10 minutes) intravenous infusion for the fifth week, followed by 900 mg of Soliris administered via a 25 – 45 minute (35 minutes ± 10 minutes) intravenous infusion every 14 ± 2 days (see section 5.1).

In atypical Haemolytic Uremic Syndrome (aHUS), refractory generalized Myasthenia Gravis (gMG) and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD):
The aHUS, refractory gMG and NMOSD 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 (35 minutes ± 10 minutes) intravenous infusion every week for the first 4 weeks.
- Maintenance phase: 1,200 mg of Soliris administered via a 25 – 45 minute (35 minutes ± 10 minutes) intravenous infusion for the fifth week, followed by 1,200 mg of Soliris administered via a 25 – 45 minute (35 minutes ± 10 minutes) 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 or NMOSD.

For adult aHUS, refractory gMG and NMOSD 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 (35 minutes ± 10 minutes) in adults and 1-4 hours in paediatric patients under 18 years of age 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 four hours in paediatric patients under 18 years of age.

There is limited safety data supporting home-based infusions, additional precautions in the home setting such as availability of emergency treatment of infusion reactions or anaphylaxis are recommended. Infusion reactions are described in Sections 4.4 and 4.8 on the SmPC.

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

Traceability
In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

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 tetravalent 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, refractory gMG and NMOSD, may experience increased signs and symptoms of their underlying disease, such as haemolysis (PNH), TMA (aHUS), MG exacerbation (refractory gMG) or relapse (NMOSD). 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. Sepsis is a common presentation of meningococcal infections in patients treated with Soliris (see section 4.8). 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 *Neisseria* and

encapsulated bacteria. Serious infections with Neisseria species (other than *Neisseria meningitidis*), including disseminated gonococcal infections, have been reported.
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. Physicians should advise patients about gonorrhoea prevention.

Infusion Reactions
Administration of Soliris may result in infusion reactions or immunogenicity that could cause allergic or hypersensitivity reactions (including anaphylaxis). In clinical trials, 1 (0.9%) gMG patient experienced an infusion reaction which required discontinuation of Soliris. No PNH, aHUS or NMOSD 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, whereas in a refractory gMG extension study, a total of 2.6% overall were positive for ADAs at any post-baseline visit. Positive ADA results appeared to be transient, as positive titers were not observed at subsequent visits, and there were no clinical findings in these patients suggestive of an effect of positive ADA titers.
In a NMOSD placebo controlled study, 2/95 (2.1%) of the Soliris treated patients showed antidrug antibody response post-baseline. Both patients were negative for neutralizing antibodies. Positive ADA samples were low titer and transient. 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, refractory gMG and NMOSD 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 tetravalent 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, refractory gMG and NMOSD may experience increased signs and symptoms of their underlying disease, such as haemolysis (PNH), TMA (aHUS), MG exacerbation (refractory gMG) or relapse (NMOSD). 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

Refractory gMG
When immunosuppressant and anticholinesterase therapies are decreased or discontinued, patients should be monitored closely for signs of disease exacerbation.

Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder
When immunosuppressant therapy is decreased or discontinued, patients should be monitored closely for signs and symptoms of potential NMOSD relapse.

.
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 studied only in the setting of chronic administration. Patients who discontinue Soliris treatment should be carefully monitored for signs and symptoms of disease exacerbation.

Treatment discontinuation for NMOSD:
Use of Soliris in NMOSD treatment has been studied only in the setting of chronic administration and the effect of Soliris discontinuation has not been characterized. Patients who discontinue Soliris treatment should be carefully monitored for signs and symptoms of potential NMOSD relapse.

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.

Sodium content
Once diluted with sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection, this medicinal product contains 0.88 g sodium per 240 mL at the maximal dose, equivalent to 44.0% of the WHO recommended maximum daily intake of 2 g sodium for an adult.
Once diluted with sodium chloride 4.5 mg/mL (0.45%) solution for injection, this medicinal product contains 0.67 g sodium per 240 mL at the maximal dose, equivalent to 33.5% of the WHO recommended maximum daily intake of 2 g sodium for an adult.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies have been performed. Based on the potential inhibitory effect of eculizumab on complement-dependent cytotoxicity of rituximab, eculizumab may reduce the expected pharmacodynamic effects of rituximab.

Chronic intravenous human immunoglobulin (IVIg) treatment may interfere with the endosomal neonatal Fc receptor (FcRn) recycling mechanism of monoclonal antibodies such as eculizumab and thereby decrease serum eculizumab concentrations.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

The use of adequate contraception to prevent pregnancy and for at least 5 months after the last dose of treatment with eculizumab should be considered for women of childbearing potential.

Pregnancy
There are no well-controlled studies in pregnant women treated with eculizumab. Data on a limited number of pregnancies exposed to eculizumab (less than 300 pregnancy outcomes) indicate there is no increased risk of foetal malformation or foetal-neonatal toxicity. However, due to the lack of well-controlled studies, uncertainties remain. Therefore, an individual risk benefit analysis is recommended before starting and during treatment with eculizumab in pregnant women. Should such a treatment be considered necessary during pregnancy, a close maternal and foetal monitoring according to local guidelines is recommended.

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
No effects on the breastfed newborn / infant are anticipated as limited data available suggest that eculizumab is not excreted in human breast milk. However, due to the limitations of the available data, the developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for eculizumab and any potential adverse effects on the breastfed child from eculizumab or from the underlying maternal condition.

Fertility
No specific study of eculizumab 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 31 completed clinical studies that included 1,503 patients exposed to eculizumab in complement-mediated disease populations, including PNH, aHUS, refractory gMG and NMOSD. The most common adverse reaction was headache, (occurred mostly in the initial phase of dosing), and the most 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, refractory gMG and NMOSD 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 eculizumab clinical trials, including patients with PNH, aHUS, refractory gMG and NMOSD 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, Bronchitis, Nasopharyngitis, Urinary tract infection, Oral Herpes	Meningococcal infection[b], Sepsis, Septic shock, Peritonitis, Lower respiratory tract infection, Fungal infection, Viral infection, Abscess[a], Cellulitis, Influenza, Gastrointestinal infection, Cystitis, Infection, Sinusitis,	Aspergillus infection[c], Arthritis bacterial[c], 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 disorders			Anaphylactic reaction, 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	Paraesthesia, Tremor	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,	Muscle spasms, Bone pain, Back pain, Neck pain, Joint swelling, Pain in extremity	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, Fatigue, Influenza like illness	Edema, Chest discomfort, Asthenia, Chest pain, Infusion site pain, Chills	Extravasation, Infusion site paraesthesia, Feeling hot
Investigations			Alanine aminotransferase increased, Aspartate aminotransferase increased, Gamma-glutamyltransferase increased, Haematocrit decreased, Haemoglobin decreased	Coombs test positive[c]
Injury, poisoning and procedural complication			Infusion related reaction	

Included Studies: Asthma (C07-002), aHUS(C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), Dermatomyositis (C99-006), gMG (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302), Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (ECU-NMO-301), IMG (C99-004, E99-004), PNH (C02-001, C04-001, C04-002, C06-002, C07-001, E02-001, E05-001, E07-001, M07-005, X03-001, X03-001A), Psoriasis (C99-007), RA (C01-004, C97-001, C99-001, E01-004, E99-001), STEC-HUS (C11-001), SLE (C97-002). MedDRA version 21.0.

*See paragraph Description of selected adverse reactions.

[a] Abscess includes the following group of PTs: Abscess limb, Colonic abscess, Renal abscess, Subcutaneous abscess, Tooth abscess, Hepatosplenic abscess, Perirectal abscess, Rectal abscess.

[b] Meningococcal infection includes the following group of PTs: Meningococcal infection, Meningococcal sepsis, Meningitis meningococcal, Neisseria infection.

[c] ADRs identified in postmarketing reports

Description of selected adverse reactions

In all clinical studies, the most serious adverse reaction was meningococcal sepsis which is a common presentation of meningococcal infections in patients treated with Soliris (see section 4.4).
Other cases of *Neisseria species* have been reported including sepsis with *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflava, Neisseria spp* unspecified.

Antibodies to Soliris were detected in 2% of patients with PNH using an ELISA assay, 3% of patients with aHUS and 2% of patients with NMOSD 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 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 or NMOSD.

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 12 completed clinical studies that included 934 patients exposed to eculizumab in other disease populations other than PNH, aHUS, refractory gMG or NMOSD. 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, refractory gMG or NMOSD were similar to those reported in patients with PNH, aHUS, refractory gMG or NMOSD (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 (eculizumab serum concentrations ≥ 116 microgram/ml).

In patients with NMOSD, uncontrolled terminal complement activation caused by autoantibodies against AQP4 leads to the formation of the MAC and C5a-dependent inflammation which results in astrocyte necrosis and increased permeability of the blood brain barrier, as well as death of the surrounding oligodendrocytes and neurons. Chronic administration of Soliris results in immediate, complete, and sustained inhibition of terminal complement activity (eculizumab serum concentrations ≥ 116 microgram/ml).

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 (35 minutes ± 10 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

	M07-001
Parameter	**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 ≤ 150 x 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 enrolled in a long-term extension study (Study ECU-MG-302), in which all received 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 130 weeks of treatment with eculizumab in Study ECU-MG-302. For patients who received placebo in Study ECU-MG-301 (placebo/eculizumab arm of Study ECU-MG-302), improvement occurred after initiating treatment with eculizumab and was maintained for more than 130 weeks in Study ECU-MG-302. 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 130 weeks of treatment (n = 80 patients) in Study ECU-MG-302.

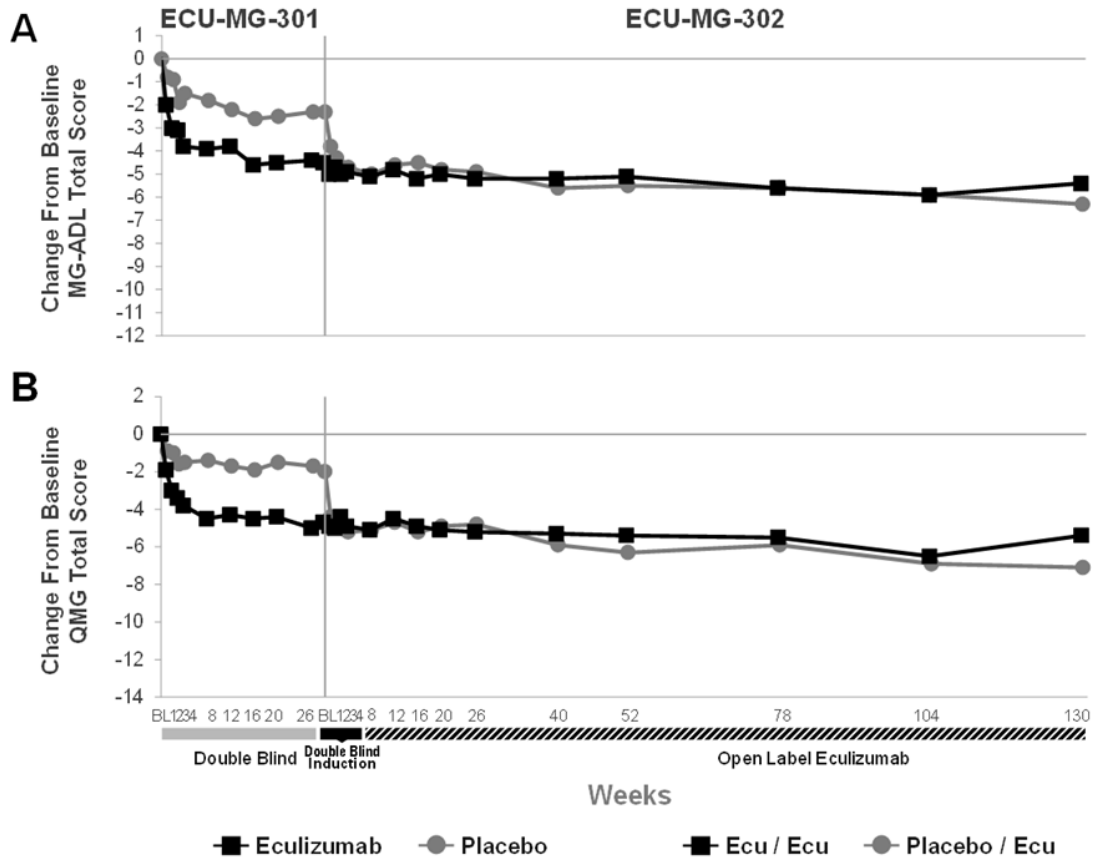


Figure 1: Mean changes from baseline in MG-ADL (1A) and QMG (1B) over Studies ECU-MG-301 and ECU-MG-302

In Study ECU-MG-302, physicians had the option to adjust background immunosuppressant therapies. In this setting, 65.0% of patients decreased their daily dose of at least 1 immunosuppressive therapy (IST); 43.6% of patients stopped an existing IST. The most common reason for change in IST therapy was improvement in MG symptoms.

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.

Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder

Data from 143 patients in one controlled study (Study ECU-NMO-301) and from 119 patients who continued in one open-label extension trial (Study ECU-NMO-302) were used to evaluate the efficacy and safety of Soliris in the treatment of patients with NMOSD.

Study ECU-NMO-301 was a double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-center, Phase 3 study of Soliris in patients with NMOSD.

In Study ECU-NMO-301, patients with NMOSD with a positive serologic test for anti-AQP4 antibodies, a history of at least 2 relapses in last 12 months or 3 relapses in the last 24 months with at least 1 relapse in the 12 months prior to screening and an Expanded Disability Status Scale (EDSS) score ≤ 7, were randomized 2:1 to either Soliris (n = 96) or placebo (n = 47). Patients were permitted to receive background immunosuppressant therapies at stable dose during the study, with the exclusion of rituximab and mitoxantrone.

Patients either received meningococcal vaccination at least 2 weeks prior to initiating treatment with Soliris or received prophylactic treatment with appropriate antibiotics until 2 weeks after vaccination. In the eculizumab NMOSD clinical development program, the dose of Soliris in adult patients with NMOSD was 900 mg every 7 ± 2 days for 4 weeks, followed by 1200 mg at Week 5 ± 2 days, then 1200 mg every 14 ± 2 days for the study duration. Soliris was administered as an intravenous infusion over 35 minutes.

The majority (90.9%) of patients were female. Approximately half were White (49.0%). The median age at first dose of study drug was 45 years.

Table 12: Patient Disease History and Baseline Characteristics in Study ECU-NMO-301

Variable	Statistic	Placebo (N = 47)	Eculizumab (N = 96)	Total (N = 143)
NMOSD History				
Age at NMOSD Initial Clinical Presentation (years)	Mean (SD)	38.5 (14.98)	35.8 (14.03)	36.6 (14.35)
	Median	38.0	35.5	36.0
	Min, Max	12, 73	5, 66	5, 73
Time from NMOSD initial clinical presentation to first dose of study drug (years)	Mean (SD)	6.601 (6.5863)	8.156 (8.5792)	7.645 (7.9894)
	Median	3.760	5.030	4.800
	Min, Max	0.51, 29.10	0.41, 44.85	0.41, 44.85
Historical Annualized Relapse Rate within 24 months prior to Screening	Mean (SD)	2.07 (1.037)	1.94 (0.896)	1.99 (0.943)
	Median	1.92	1.85	1.92
	Min, Max	1.0, 6.4	1.0, 5.7	1.0, 6.4
Baseline characteristics				
Baseline EDSS score	Mean (SD)	4.26 (1.510)	4.15 (1.646)	4.18 (1.598)
	Median	4.00	4.00	4.00
	Min, Max	1.0, 6.5	1.0, 7.0	1.0, 7.0
No IST usage at baseline	n (%)	13 (27.7)	21 (21.9)	34 (23.8)

Abbreviations: ARR = adjudicated relapse rate; EDSS = Expanded Disability Status Scale; IST = immunosupressant therapy; Max = maximum; Min = minimum; NMOSD = neuromyelitis optica spectrum disorder; SD = standard deviation.

The primary endpoint for Study ECU-NMO-301 was the time to first on-trial relapse as adjudicated by an independent committee who were blinded to treatment. A significant effect on the time to first adjudicated On-trial Relapse was observed for eculizumab compared with placebo (relative risk reduction 94%; hazard ratio 0.058; $p<0.0001$) (Figure 2). Soliris-treated patients experienced similar improvement in time to first adjudicated on-trial relapse with or without concomitant IST treatment.

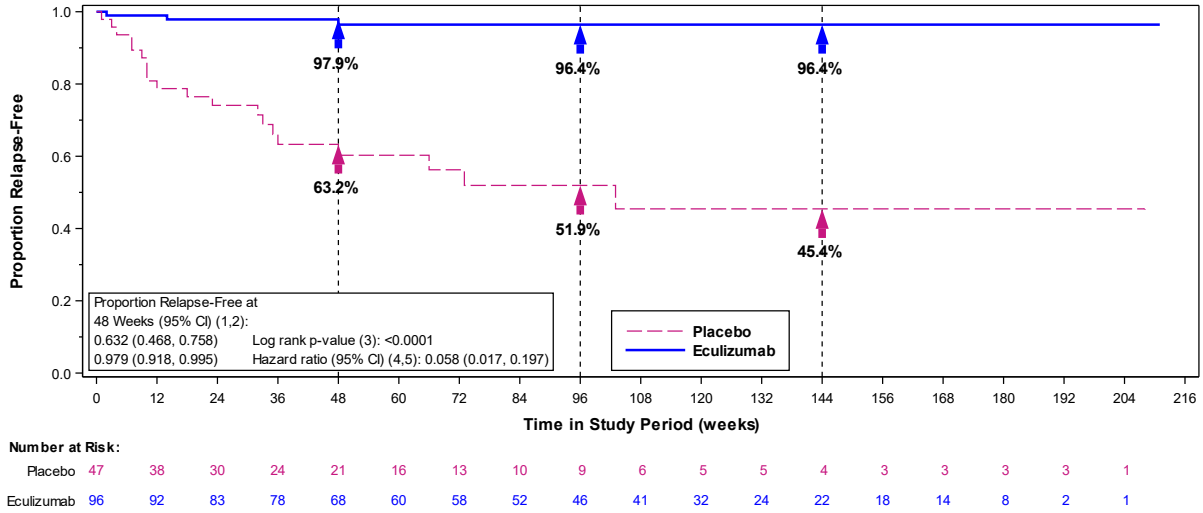


Figure 2: Kaplan-Meier Survival Estimates for Time to First Adjudicated On-Trial Relapse in Study ECU-NMO-301 – Full Analysis Set

Note: Patients who did not experience an adjudicated On-trial Relapse were censored at the end of the Study Period.
Stratified analyses are based on four randomization strata:
(i) low EDSS at randomization (<=2.0), (ii) high EDSS (>=2.5 to <=7) and treatment naive at randomization, (iii) high EDSS (>=2.5 to <=7) and continuing on the same IST(s) since last relapse at randomization, (iv) high EDSS (>=2.5 to <=7) and changes in IST(s) since last relapse at randomization.
1 Based on the Kaplan-Meier product limit method.
2 Based on the complementary log-log transformation.
3 Based on a stratified log-rank test.
4 Based on a stratified Cox proportional hazards model.
5 Wald confidence interval.
Abbreviations: CI = confidence interval; EDSS = Expanded Disability Status Scale; IST = immunosuppressive therapy

The adjudicated on-trial annualized relapse rate (ARR) ratio (95% CI) for eculizumab compared with placebo was 0.045 (0.013, 0.151), representing a 95.5% relative reduction in adjudicated On-trial ARR for patients treated with eculizumab compared with placebo (p<0.0001) (Table 13).

Table 13: Adjudicated On-trial Annualized Relapse Rate in Study ECU-NMO-301 – Full Analysis Set

Variable	Statistic	Placebo (N = 47)	Eculizumab (N = 96)
Total number of relapses	Sum	21	3
Total number of patient-years in study period	n	52.41	171.32
Adjusted adjudicated ARR[a]	Rate	0.350	0.016
	95% CI	0.199, 0.616	0.005, 0.050
Treatment effect[a]	Rate ratio (eculizumab/placebo)	…	0.045
	95% CI	…	0.013, 0.151
	p-value	…	<0.0001

[a] Based on a Poisson regression adjusted for randomization strata and historical ARR in 24 months prior to Screening.
Abbreviations: ARR = annualized relapse rate; CI = confidence interval.

Compared to placebo-treated patients, Soliris-treated patients had reduced annualized rates of hospitalizations (0.04 for Soliris versus 0.31 for placebo), of intravenous corticosteroid administrations to treat acute relapses (0.07 for Soliris versus 0.42 for placebo), and of plasma exchange treatments (0.02 for Soliris versus 0.19 for placebo).

The distribution of changes from Baseline to End of Study on other secondary endpoints favored eculizumab treatment over placebo across all neurologic disability (EDSS score [p=0.0597] and mRS [nominal p=0.0154]), functional disability (HAI [nominal p=0.0002]) and quality of life (EQ-5D VAS [nominal p=0.0309] and EQ-5D Index [nominal p= 0.0077]) measures.

The final analysis of Study ECU-NMO-302 demonstrates a significant and clinically meaningful reduction in On-trial ARR (as determined by the Treating Physician) on eculizumab treatment, based on the median (min, max) change (-1.825 [-6.38, 1.02], p<0.0001) from historical ARR (24 months prior to screening in Study ECU-NMO-301).

In Study ECU-NMO-302, physicians had the option to adjust background immunosuppressant therapies. In this setting, the most common change in immunosuppressant therapy was decreased immunosuppressant therapy dose, which occurred in 21.0% of patients. Further, 15.1% of patients stopped an existing IST.

Soliris (eculizumab) has not been studied for the treatment of acute relapses in NMOSD patients.

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 14).

Table 14: 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 15: 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 15).
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 16).

Table 16: 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 17 summarizes the key baseline clinical and disease-related characteristics of patients enrolled in aHUS Study C10-003.

Table 17: 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 18 summarizes the efficacy results for aHUS C10-003.

Table 18: 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)
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 (%) New Dialysis Event-Free Status, n (%) 95% CI	16 (89) 18 (100) NA	20 (91) 22 (100) 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).

Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder
Soliris has not been evaluated in paediatric patients with NMOSD.
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 NMOSD (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/pharmacodynamic relationship(s) 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. The steady state is achieved by 4 weeks using the PNH adult dosing regimen.

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 are consistent across PNH, aHUS, refractory gMG and NMOSD patient 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, refractory gMG and NMOSD patients.

Special Populations

Dedicated studies have not been conducted to evaluate the pharmacokinetics of Soliris in special patient populations identified by gender, race, age (geriatric), or the presence of renal or hepatic impairment. Population PK analysis on data collected across studies in PNH, aHUS, gMG and NMOSD patients showed that gender, race, age (geriatric), or the presence of renal or hepatic impairment.function do not influence the PK of eculizumab. Body weight was a significant covariate resulting in a lower eculizumab clearance in pediatric patients requiring body weight based dosing in pediatric patients.

Paediatric population

The pharmacokinetics of eculizumab was evaluated in Study M07-005 in PNH paediatric patients (aged from 11 to less than 18 years) and in Studies C08-002, C08-003, C09-001r and C10-003 in aHUS pediatric patients (aged 2 months to less than 18 years) with body-weight based dose regimen.

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

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.

Animal reproduction studies have not been conducted with eculizumab due to lack of pharmacologic activity in non-human species.

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.

No clear treatment-related effects or adverse effects were observed in reproductive toxicology studies in mice with a surrogate terminal complement inhibitory antibody, which was utilized to assess the reproductive safety of C5 blockade. These studies included assessment of fertility and early embryonic development, developmental toxicity, and pre and post-natal development.

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.

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
103-105 rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
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 : 18 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/ .

ANNEX II

A. MANUFACTURERS OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURERS RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A. MANUFACTURERS OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURERS RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturers of the biological active substance

Lonza Biologics Tuas Pte Ltd.
35 Tuas South Avenue 6
Singapore 637377

Lonza Biologics Porriño, S.L.
C/ La Relba, s/n.
Porriño
Pontevedra 36400
Spain

Alexion Pharma International Operations Limited
College Business and Technology Park
Blanchardstown Road North
Dublin 15
D15 R925
Ireland

Name and address of the manufacturers responsible for batch release

Almac Pharma Services
22 Seagoe Industrial Estate
Craigavon BT63 5QD
United Kingdom

Patheon Italia S.p.A
Viale G. B. Stucchi, 110
20900 Monza (MB)
Italy

Alexion Pharma International Operations Limited
College Business and Technology Park
Blanchardstown Road North
Dublin 15
D15 R925
Ireland

The printed package leaflet of the medicinal product must state the name and address of the manufacturer responsible for the release of the concerned batch.

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

Periodic safety update reports (PSURs)
The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

Risk management plan (RMP)
The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation, and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

Additional risk minimisation measures

The MAH shall agree the details of a controlled drug distribution system and educational material including a patient safety card with each National Competent Authority and must implement such programmes nationally to ensure that:

1. All healthcare practitioners who may prescribe eculizumab receive the appropriate educational material.

2. All patients being treated with eculizumab receive a patient safety card.

3. Drug distribution will only be possible after written confirmation that the patient received or will receive meningococcal vaccination and/or antibiotic prophylaxis.

4. Vaccination reminders are sent to the prescribers.

The educational material should be agreed with the National Competent Authority and should contain the following:

- Summary of product characteristics
- Physician's guides to prescribing
- Package leaflet
- Patient's/parent's information brochures
- Patient safety card

The physician's guides to prescribing should be indication specific and contain the following key messages:

- Treatment with eculizumab increases the risk of severe infection and sepsis, especially of *Neisseria meningitidis* and other *Neisseria species*, including disseminated gonorrhoeae.

- All patients must be monitored for signs of meningococcal infection.
- The need for patients to be vaccinated against Neisseria meningitidis two weeks prior to receiving eculizumab and/or to receive antibiotic prophylaxis.
- The requirement to vaccinate children against pneumococcus and *Haemophilus influenzae* before eculizumab treatment.
- There is an important risk of Aspergillus infection in patients treated with eculizumab. The healthcare professionals should be advised to look for risk factors and signs and symptoms of Aspergillus infection. Practical advice should be included to mitigate the risk.
- The risk of infusion reactions including anaphylaxis and advice on post-infusion monitoring.
- The risk of developing antibodies to eculizumab.
- Risk of serious haemolysis following eculizumab discontinuation and postponement of administration, its criteria, the required post-treatment monitoring and its proposed management (PNH only).
- Risk of severe thrombotic microangiopathic complications following eculizumab discontinuation and postponement of administration, its signs, symptoms, monitoring and management (aHUS only).
- Risk of substantial disease exacerbation or relapse following eculizumab discontinuation (refractory gMG)
- The need to explain to and ensure understanding of by patients/carers:
    - the risks of treatment with eculizumab
    - the signs and symptoms of sepsis/severe infection and what action to take
    - the patient's/carer's guides and their contents
    - the need to carry the patient safety card and to tell any healthcare practitioner that he/she is receiving treatment with eculizumab
    - the requirement for vaccinations/antibiotic prophylaxis
    - the enrolment in the registries
- Details of the PNH and aHUS registries and how to enter patients.

The patient's/parent's guides should be indication specific and contain the following key messages:

- Treatment with eculizumab increases the risk of severe infection, especially *Neisseria meningitidis* and other *Neisseria species,* including disseminated gonorrhoeae.
- Signs and symptoms of severe infection and the need to obtain urgent medical care.
- The patient safety card and the need to carry it on their person and tell any treating healthcare professional that they are being treated with eculizumab.
- The importance of meningococcal vaccination prior to treatment with eculizumab and/or to receive antibiotic prophylaxis.
- The need for children to be vaccinated against pneumococcus and *Haemophilus influenzae* before eculizumab treatment.
- The risk of infusion reactions with eculizumab, including anaphylaxis, and the need for clinical monitoring post-infusion.
- Risk of severe thrombotic microangiopathic complications (in aHUS) following discontinuation/postponement of eculizumab administrations, their signs and symptoms and the recommendation to consult the prescriber before discontinuing/postponing eculizumab administrations.
- Risk of serious haemolysis (in PNH) following discontinuation/postponement of eculizumab administrations, their signs and symptoms and the recommendation to consult the prescriber before discontinuing/postponing eculizumab administrations.
- Risk of substantial disease exacerbation or relapse (in refractory gMG) following discontinuation/postponement of eculizumab administrations and recommendation to consult the prescriber before discontinuing/postponing eculizumab administrations.
- Enrolment in the PNH and aHUS registries.

The patient safety card should contain:

- Signs and symptoms of infection and sepsis.
- Warning to seek immediate medical care if above are present.
- Statement that the patient is receiving eculizumab.
- Contact details where a health care practitioner can receive further information.

The MAH shall send annually to prescribers or pharmacists who prescribe/dispense eculizumab, a reminder in order that prescriber/pharmacist checks if a (re)-vaccination against Neisseria meningitidis is needed for his/her patients on eculizumab.

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

Carton Label

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Soliris 300 mg concentrate for solution for infusion
Eculizumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

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

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

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

3. LIST OF EXCIPIENTS

Sodium as chloride, phosphate dibasic, phosphate monobasic, polysorbate 80 and water for injections.

See package leaflet for further information

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Concentrate for solution for infusion
1 vial of 30 ml (10 mg/ml)

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

For intravenous use.
Must be diluted before use.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP
After dilution, the medicinal product should be used within 24 hours.

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator (2°C – 8°C).
Do not freeze.
Store in the original package in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

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

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Marketing Authorisation Holder:
Alexion Europe SAS
103-105 rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
France

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/07/393/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC: {number} [product code]
SN: {number} [serial number]
NN: {number} [national reimbursement number or other national number identifying the medicinal product]

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

Single use Type I glass vial

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Soliris 300 mg concentrate for solution for infusion
Eculizumab
For intravenous use

2. METHOD OF ADMINISTRATION

To be diluted before use.
Read the package leaflet before use.

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

30 ml (10 mg/ml)

6. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the user

Soliris 300 mg concentrate for solution for infusion
Eculizumab

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet:

1. What Soliris is and what it is used for
2. What you need to know before you use Soliris
3. How to use Soliris
4. Possible side effects
5. How to store Soliris
6. Contents of the pack and other information

1. What Soliris is and what it is used for

What is Soliris
Soliris contains the active substance eculizumab and it belongs to a class of medicines called monoclonal antibodies. Eculizumab binds to and inhibits a specific protein in the body that causes inflammation and so prevents your body's systems from attacking and destroying vulnerable blood cells, kidneys, muscles or eye nerves and spinal cord.

What is Soliris used for
Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria
Soliris is used to treat adults and children patients with a certain type of disease affecting the blood system called Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria (PNH). In patients with PNH, their red blood cells can be destroyed which can lead to low blood counts (anaemia), tiredness, difficulty in functioning, pain, dark urine, shortness of breath, and blood clots. Eculizumab can block the body's inflammatory response, and its ability to attack and destroy its own vulnerable PNH blood cells.

Atypical Haemolytic Uremic Syndrome
Soliris is also used to treat adults and children patients with a certain type of disease affecting the blood system and kidney called atypical Haemolytic Uremic Syndrome (aHUS). In patients with aHUS, their kidney and blood cells, including platelets, can be inflamed which can lead to low blood counts (thrombocytopenia and anaemia), reduced or lost kidney function, blood clots, tiredness and difficulty in functioning. Eculizumab can block the body's inflammatory response, and its ability to attack and destroy its own vulnerable blood and kidney cells.

Refractory Generalized Myasthenia Gravis
Soliris is also used to treat adult patients with a certain type of disease affecting the muscles and called generalized Myasthenia Gravis (gMG). In patients with gMG, their muscles can be attacked and damaged by the immune system which can lead to profound muscle weakness, impaired mobility, shortness of breath, extreme fatigue, risk for aspiration, and markedly impaired activities of daily living. Soliris can

block the body's inflammatory response, and its ability to attack and destroy its own muscles to improve muscle contraction, thereby reducing symptoms of the disease and impact of the disease on the activities of daily living. Soliris is specifically indicated for patients who remain symptomatic despite treatment with other existing MG therapies.

Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders
Soliris is also used to treat adult patients with a certain type of disease that predominantly affects the eye nerves and the spinal cord called Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD). In patients with NMOSD, their eye nerve and spinal cord are attacked and damaged by the immune system which can lead to blindness in one or both eyes, weakness or paralysis in the legs or arms, painful spasms, loss of sensation, and markedly impaired activities of daily living. Soliris can block the body's inflammatory response, and its ability to attack and destroy its own eye nerves and spinal cord, thereby reducing symptoms of the disease and impact of the disease on the activities of daily living.

2. What you need to know before you use Soliris

Do not use Soliris

- If you are allergic to eculizumab, proteins derived from mouse products, other monoclonal antibodies, or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
- If you have not been vaccinated against meningococcal infection unless you take antibiotics to reduce the risk of infection until 2 weeks after you have been vaccinated .
- If you have a meningococcal infection.

Warnings and precautions

Meningococcal and other *Neisseria* infections alert
Soliris treatment may reduce your natural resistance to infections, especially against certain organisms that cause meningococcal infection (severe infection of the linings of the brain and sepsis) and other *Neisseria* infections including disseminated gonorrhea.

Consult your doctor before you take Soliris to be sure that you receive vaccination against *Neisseria meningitidis*, an organism that causes meningococcal infection, at least 2 weeks before beginning therapy, or that you take antibiotics to reduce the risk of infection until 2 weeks after you have been vaccinated. Ensure that your current meningococcal vaccination is up to date. You should also be aware that vaccination may not prevent this type of infection. In accordance with national recommendations, your doctor might consider that you need supplementary measures to prevent infection.

If you are at risk of gonorrhoea, ask your doctor or pharmacist for advice before using this medicine.

<u>Meningococcal infection symptoms</u>
Because of the importance of rapidly identifying and treating certain types of infection in patients who receive Soliris, you will be provided a card to carry with you, listing specific trigger symptoms. This card is named: "Patient Safety Card".

If you experience any of the following symptoms, you should immediately inform your doctor:
- headache with nausea or vomiting
- headache with a stiff neck or back
- fever
- rash
- confusion
- severe muscle aches combined with flu-like symptoms

- sensitivity to light

Treatment for meningococcal infection while travelling
If you are travelling in a remote region where you are unable to contact your doctor or in which you find yourself temporarily unable to receive medical treatment, your doctor can make arrangements to issue, as a preventive measure, a prescription for an antibiotic to counter *Neisseria meningitidis* that you keep with you. If you experience any of the symptoms amongst those cited above, you should take the antibiotics as prescribed. You should bear in mind that you should see a doctor as soon as possible, even if you feel better after having taken the antibiotics.

Infections
Before starting Soliris, inform your doctor if you have any infections.

Allergic reactions
Soliris contains a protein and proteins can cause allergic reactions in some people.

Children and adolescents
Patients less than 18 years of age must be vaccinated against *Haemophilus influenzae* and pneumococcal infections

Older people
There are no special precautions needed for the treatment of patients aged from 65 years and over.

Other medicines and Soliris
Tell your doctor or pharmacist if you are using or have recently used or might use any other medicines.

Pregnancy, breast-feeding, and fertility
If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before using this medicine.

Women of childbearing potential
The use of effective contraception during treatment and up to 5 months after treatment should be considered in women who are able to get pregnant.

Pregnancy/ Breast-feeding
If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before using this medicine.

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

Soliris contains sodium
Once diluted with sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection, this medicine contains 0.88g sodium (main component of cooking/table salt) in 240 mL at the maximal dose. This is equivalent to 44 % of the recommended maximum daily dietary intake of sodium for an adult. You should take this into consideration if you are on a controlled sodium diet.
Once diluted with sodium chloride 4.5 mg/mL (0.45%) solution for injection, this medicine contains 0.67g sodium (main component of cooking/table salt) in 240 mL at the maximal dose. This is equivalent to 33.5 % of the recommended maximum daily dietary intake of sodium for an adult. You should take this into consideration if you are on a controlled sodium diet.

3. How to use Soliris

At least 2 weeks before you start treatment with Soliris, your doctor will administer a vaccine against meningococcal infection if it was not previously administered or if your vaccination is outdated. If your child is below the age of vaccination or if you are not vaccinated at least 2 weeks before you start treatment with Soliris, your doctor will prescribe antibiotics to reduce the risk of infection until 2 weeks after you have been vaccinated.
Your doctor will administer a vaccine to your child aged less than 18 years against *Haemophilus influenzae* and pneumococcal infections according to the national vaccination recommendations for each age group.

Instructions for proper use
The treatment will be given by your doctor or other health care provider by infusing a dilution of the Soliris vial from a drip bag through a tube directly into one of your veins. It is recommended that the beginning of your treatments, called the initial phase, will extend over 4 weeks, followed by a maintenance phase.

<u>If you use this medicine to treat PNH</u>
For adults:
- Initial Phase:
  Every week for the first four weeks, your doctor will administer an intravenous infusion of diluted Soliris**.** Each infusion will consist of a dose of 600 mg (2 vials of 30 ml) and will take 25 – 45 minutes (35 minutes ± 10 minutes).

- Maintenance Phase:
  - In the fifth week, your doctor will administer an intravenous infusion of diluted Soliris at a dose of 900 mg (3 vials of 30 ml) over a 25 – 45 minute (35 minutes ± 10 minutes) period.
  - After the fifth week, your doctor will administer 900 mg of diluted Soliris every two weeks as a long-term treatment.

<u>If you use this medicine to treat aHUS, refractory gMG or NMOSD</u>
For adults:
- Initial Phase:
  Every week for the first four weeks, your doctor will administer an intravenous infusion of diluted Soliris**.** Each infusion will consist of a dose of 900 mg (3 vials of 30 ml) and will take 25 – 45 minutes (35 minutes ± 10 minutes).

- Maintenance Phase:
  - In the fifth week, your doctor will administer an intravenous infusion of diluted Soliris at a dose of 1,200 mg (4 vials of 30 ml) over a 25 – 45 minute (35 minutes ± 10 minutes) period.
  - After the fifth week, your doctor will administer 1,200 mg of diluted Soliris every two weeks as a long-term treatment.

Children and adolescents with PNH or aHUS and who are 40 kg weight and over are treated with the adult dosing.

Children and adolescents with PNH or aHUS and who are under 40 kg weight require a lower dose based on how much they weigh. Your doctor will calculate this.

For children and adolescents with PNH and aHUS aged less than 18 years:

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

Subjects who undergo plasma exchange may receive additional doses of Soliris.

Following each infusion, you will be monitored for about one hour. Your doctor's instructions should be carefully observed.

If you receive more Soliris than you should
If you suspect that you have been accidentally administered a higher dose of Soliris than prescribed, please contact your doctor for advice.

If you forget an appointment to receive Soliris
If you forget an appointment, please contact your doctor immediately for advice and see section below "If you stop using Soliris".

If you stop using Soliris for PNH
Interrupting or ending treatment with Soliris may cause your PNH symptoms to come back more severely soon. Your doctor will discuss the possible side effects with you and explain the risks. Your doctor will want to monitor you closely for at least 8 weeks.

The risks of stopping Soliris include an increase in the destruction of your red blood cells, which may cause:
- A significant fall in your red blood cell counts (anaemia),
- Confusion or change in how alert you are,
- Chest pain, or angina,
- An increase in your serum creatinine level (problems with your kidneys), or
- Thrombosis (blood clotting).

If you have any of these symptoms, contact your doctor.

If you stop using Soliris for aHUS
Interrupting or ending treatment with Soliris may cause your aHUS symptoms to come back. Your doctor will discuss the possible side effects with you and explain the risks. Your doctor will want to monitor you closely.

The risks of stopping Soliris include an increase in the inflammation of your platelets, which may cause:
- A significant fall in your platelets (thrombocytopenia),
- A significant rise in destruction of your red blood cells,
- Decreased urination (problems with your kidneys),
- An increase in your serum creatinine level (problems with your kidneys),
- Confusion or change in how alert you are,
- Chest pain, or angina,
- Shortness of breath, or
- Thrombosis (blood clotting).

If you have any of these symptoms, contact your doctor.

If you stop using Soliris for refractory gMG
Interrupting or stopping treatment with Soliris may cause your gMG symptoms to come back. Please speak to your doctor before stopping Soliris. Your doctor will discuss the possible side effects and risks with you. Your doctor will also want to monitor you closely.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist or nurse.

If you stop using Soliris for NMOSD
Interrupting or stopping treatment with Soliris may cause your NMOSD to worsen and relapse to happen. Please speak to your doctor before stopping Soliris. Your doctor will discuss the possible side effects and risks with you. Your doctor will also want to monitor you closely.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them. Your doctor will discuss the possible side effects with you and explain the risks and benefits of Soliris with you prior to treatment.
The most serious side effect was meningococcal sepsis.
If you experience any of the meningococcal infection symptoms (see section 2 Meningococcal and other *Neisseria* infections alert), you should immediately inform your doctor.

If you are not sure what the side effects below are, ask your doctor to explain them to you.

Very common: may affect more than 1 in 10 people: headache.

Common: may affect up to 1 in 10 people:
- infection of the lung (pneumonia), common cold (nasopharyngitis), infection of the urinary system (urinary tract infection),
- low white blood cell count (leukopenia), reduction in red blood cells which can make the skin pale and cause weakness or breathlessness
- inability to sleep
- dizziness, taste disorders (dysgeusia), high blood pressure
- upper respiratory tract infection, cough, throat pain (oropharyngeal pain), bronchitis, cold sores (herpes simplex)
- diarrhea, vomiting, nausea, abdominal pain, rash, hair loss (alopecia), itchy skin (pruritus)
- pain in thejoints (arms and legs)
- fever (pyrexia), feeling tired (fatigue), influenza like illness

Uncommon: may affect up to 1 in 100 people:
- severe infection (meningococcal infection), sepsis, septic shock, viral infection, , lower respiratory tract infection, stomach flu (gastrointestinal infection), cystitis
- infection, fungal infection, collection of pus (abscess), type of infection of the skin (cellulitis), influenza, sinusitis, tooth infection (abscess)
- relatively few platelets in blood (thrombocytopenia), low level of lymphocytes a specific type of white blood cells (lymphopenia), feeling your heartbeat
- serious allergic reaction which causes difficulty in breathing or dizziness (anaphylactic reaction), hypersensitivity
- loss of appetite
- depression, anxiety, mood swings
- tingling in part of the body (paresthesia), shaking
- vision blurred
- ringing in the ears, vertigo
- sudden and rapid development of extremely high blood pressure, low blood pressure, hot flush, vein disorder

- dyspnoea (difficulty breathing), nose bleed, stuffy nose (nasal congestion), throat irritation, runny nose (rhinorrhoea)
- inflammation of the peritoneum (the tissue that lines most of the organs of the abdomen), constipation, stomach discomfort after meals (dyspepsia), abdominal distension
- hives, redness of the skin, dry skin, red or purple spots under the skin, increased sweating
- muscle cramp, muscle aches, back and neck pain, bone pain, joint swelling, pain in the limbs (arms and legs)
- kidney disorder, difficulties or pain when urinating (dysuria), blood in urine
- spontaneous penile erection
- swelling (edema), chest discomfort, feeling of weakness (asthenia), chest pain, infusion site pain, chills
- increase of liver enzymes, decrease of the proportion of blood volume that is occupied by red blood cells, decrease in the protein in red blood cells that carries oxygen
- infusion related reaction

Rare: may affect up to 1 in 1,000 people:
- infection by fungi (Aspergillus infection), infection of the joint (arthritis bacterial), *Haemophilus influenzae* infection, gum infection, impetigo, bacterial sexual transmitted disease (gonorrhea)
- skin tumor (melanoma), bone marrow disorder
- destruction of red blood cells (haemolysis), clumping of cells, abnormal clotting factor, abnormal blood clotting,
- disease with thyroid overactivity (Basedow's disease)
- sleep disorder, abnormal dreams
- fainting
- irritation of eye
- bruise
- unusual backflow of food from stomach, gum pain
- yellowing of the skin and/or eyes (jaundice)
- inflammation of the skin, skin color disorder
- spasm of mouth muscle
- menstrual disorder
- abnormal leakage of the infused drug out of the vein, infusion site abnormal sensation, feeling hot

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V.
By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Soliris

Keep this medicine out of the sight and reach of children.
Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton after "EXP". The expiry date refers to the last day of that month.
Store in a refrigerator (2°C – 8°C).
Do not freeze.
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.
Store in the original package in order to protect from light.
After dilution, the product should be used within 24 hours.

Do not throw away any medicines via wastewater. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Soliris contains

– The active substance is eculizumab (300 mg/30 ml in a vial corresponding to 10 mg/ml).

– The other ingredients are:
  - sodium phosphate monobasic
  - sodium phosphate dibasic
  - sodium chloride
  - polysorbate 80 (vegetable origin)

  Solvent: water for injections

What Soliris looks like and contents of the pack
Soliris is presented as a concentrate for solution for infusion (30 ml in a vial – pack size of 1).
Soliris is a clear and colorless solution.

Marketing Authorisation Holder
Alexion Europe SAS
103-105 rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
France

Manufacturer
Almac Pharma Services
22 Seagoe Industrial Estate
Craigavon BT63 5QD
United Kingdom

Patheon Italia S.p.A
Viale G. B. Stucchi, 110
20900 Monza (MB)
Italy

Alexion Pharma International Operations Limited
College Business and Technology Park
Blanchardstown Road North
Dublin 15
D15 R925
Ireland

This leaflet was last revised in.

Other sources of information
Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu/. There are also links to other websites about rare diseases and treatments.

Instructions for Use for Healthcare Professionals
Handling Soliris

The following information is intended for medical or healthcare professionals only:

1- How is Soliris supplied?
Each vial of Soliris contains 300 mg of active ingredient in 30 ml of product solution.

2- Before Administration
Reconstitution and dilution should be performed in accordance with good practices rules, particularly for the respect of asepsis.
Soliris should be prepared for administration by a qualified healthcare professional using aseptic technique.

- Inspect visually Soliris solution for particulate matter and discolouration.
- Withdraw the required 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 (initial concentration divided by 2) by adding the appropriate amount of diluent to the infusion bag. For 300 mg doses, use 30 ml of Soliris (10 mg/ml) and add 30 ml of diluent. For 600 mg doses, use 60 ml of Soliris and add 60 ml of diluent. For 900 mg doses, use 90 ml of Soliris and add 90 ml of diluent. For 1,200 mg doses, use 120 ml of Soliris and add 120 ml of diluent. The final volume of a 5 mg/ml diluted Soliris solution is 60 ml for 300 mg doses, 120 ml for 600 mg doses, 180 ml for 900 mg doses or 240 ml for 1,200 mg doses.
- Diluents are 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.
- Gently agitate the infusion bag containing the diluted Soliris solution to ensure thorough mixing of the medicinal product and diluent.
- The diluted solution should be allowed to warm to room temperature [18°C – 25°C] prior to administration by exposure to ambient air.
- The diluted solution must not be heated in a microwave or with any heat source other than the prevailing room temperature.
- Discard any unused portion left in a vial as the medicinal product contains no preservatives.
- Diluted solution of Soliris may be stored at 2°C – 8°C for up to 24 hours prior to administration.

3- Administration

- Do not administer Soliris as an intravenous push or bolus injection.
- Soliris should only be administered via intravenous infusion.
- The diluted solution of Soliris should be administered by intravenous infusion over 25 to 45 minutes (35 minutes ± 10 minutes) in adults and 1-4 hours in paediatric patients under 18 years of age 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.

The patient 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 four hours in paediatric patients under 18 years of age.

4- Special Handling and 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.
Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton after 'EXP'. The expiry date refers to the last day of that month.

欧州製品概要

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

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。

バイアル30 mL中にエクリズマブ300 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、以下の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、以下の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）。
- 再発性の経過をたどる抗アクアポリン4（AQP4）抗体陽性の視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）（5.1項参照）。

4.2 用法及び用量

本剤は血液疾患、腎疾患、神経筋疾患または神経炎症性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。

医療機関での点滴静注に対する忍容性が良好な患者には、在宅点滴静注を検討してもよい。
患者が自宅で点滴を受けるかどうかは、担当医の評価及び推奨を受けた後に決定する。

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（35分±10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（35分±10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（35分±10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）、難治性全身型重症筋無力症（gMG）及び視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）：

成人患者（18 歳以上）への aHUS、難治性gMG 及びNMOSD の投与レジメンは、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（35分±10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（35分±10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（35分±10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またはNMOSD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、難治性gMG及びNMOSD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	直近の本剤用量	血漿交換/血漿輸注介入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	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	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、高齢者集団における本剤の治療経験は今だ限られているが、特に注意が必要であることは確認されていない。

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（35分±10分）、18歳未満の小児患者には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、総注入時間は成人で2時間、18歳未満の小児で4時間を超えないこと。

自宅での投与を裏付ける安全性データは限られており、infusion reaction又はアナフィラキシーの緊急治療を利用できるようにするなど、自宅での追加の予防措置が推奨される。infusion reactionはSmPCの4.4項及び4.8項に記載されている。

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）：
- 未回復の髄膜炎菌（*Neisseriameningitidis*）感染症を有する
- 現在、髄膜炎菌（*Neisseriameningitidis*）ワクチンを接種していない（但し、適切な抗菌薬による接種後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

トレーサビリティ
生物学的製剤のトレーサビリティを改善するため、投与した製品名称及びバッチ番号を明確に記録する。

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。4価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、必ず適切な抗菌薬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、難治性gMG及びNMOSD 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、NMOSD患者では再発などの、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、患者の疾患症状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。敗血症は本剤投与患者の髄膜炎菌感染症で多く見られる症状である（4.8項参照）。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菌薬を用いて治療する。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、特にナイセリア及び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。播種性淋菌感染を含むナイセリア属（髄膜炎菌以外）による重篤な感染症が報告されている。
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。医師は淋疾予防について患者に助言すること。

Infusion reaction

本剤投与には、Infusion reaction、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。本剤の臨床試験では、gMG患者1例（0.9%）がinfusion reactionを発現し、本剤の投与中止を要した。臨床試験で本剤の投与を中止する必要があるInfusion reactionを経験したPNH、aHUSまたはNMOSD患者はいなかった。
重度のInfusion reaction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）。
一方、難治性gMGの継続投与試験では、全体の2.6%がベースライン後のいずれかの来院時にADA陽性であった。その後の来院ではADA陽性の抗体価は認められず、これらの患者ではADA陽性の影響を示唆する臨床所見は認められなかったことから、ADA陽性の結果は一過性であると考えられた。NMOSDプラセボ対照試験において、本剤による治療を受けた患者95例中2例（2.1%）に本剤に対する抗体反応が認められた。いずれの患者も中和抗体に対し陰性であった。陽性のADA試料は抗体価が低く、一過性であった。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、難治性gMG及びNMOSD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。4価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、適切な抗菌薬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、難治性gMG及びNMOSD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、NMOSD患者では再発などの、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、患者の疾患症状を慎重に観察すること。

抗凝固療法
本剤の治療により抗凝固療法は変更しないこと。

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
免疫抑制剤及び抗コリンエステラーゼ薬を減量又は中止する場合は、
疾患悪化の徴候について患者を注意深くモニタリングすること。

視神経脊髄炎スペクトラム障害
免疫抑制剤を減量または中止した場合は、NMOSD再発の可能性の徴候及び症状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患者のための投与中止
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患者のための投与中止
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患者のための投与中止：
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。

NMOSD 患者のための投与中止：
NMOSDの治療における本剤の使用は長期投与の設定でしか検討されておらず、本剤の投与中止による影響については明らかにされていない。本剤の投与を中止した患者については、NMOSDの再発の可能性がある徴候や症状がないか慎重に経過観察を行うこと。

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。

ナトリウム含量
本剤は、塩化ナトリウム注射液9 mg/mL（0.9%）で希釈すると、最大投与量240 mLあたり0.88 gのナトリウムを含有する。これは、 WHOが推奨する成人のナトリウムの最大1日摂取量2 gの44.0%に相当する。本剤は、塩化ナトリウム注射液4.5 mg/mL（0.45%）で希釈すると、最大投与量240 mLあたり0.67 gのナトリウムを含有する。これは、 WHOが推奨する成人のナトリウムの最大1日摂取量2 gの33.5%に相当する。

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。リツキシマブの補体依存性細胞傷害に対するエクリズマブの潜在的な阻害作用に基づき、エクリズマブはリツキシマブに予想される薬力学的作用を低減させる可能性がある。

長期にわたるヒト免疫グロブリン（IVIg）静脈内投与により、エンドソームにおける胎児性Fc受容体（FcRn）によるエクリズマブ等モノクローナル抗体のリサイクリング機構が阻害され、血清中のエクリズマブ濃度が低下する可能性がある。

4.6 生殖機能、妊娠及び授乳

妊娠可能な女性は、妊娠予防のためエクリズマブ最終投与後5ヵ月以上にわたり適切な避妊法の使用を検討すること。

妊娠
エクリズマブによる治療を受けた妊娠女性を対象に、適切な対照試験は実施されていない。エク

リズマブに曝露した少数の妊娠に関するデータ（妊娠転帰300例未満）から、胎児奇形及び胎児・新生児毒性のリスク増加は認められないことが示されている。しかし、適切な対照試験は実施されていないため、依然として不確実性は残る。したがって、妊娠女性には、エクリズマブ投与開始前及び投与中の個々のリスクベネフィット分析が推奨される。妊娠中にこのような治療が必要と考えられる場合は、各国のガイドラインに従い慎重に母体及び胎児を観察すること。

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
入手した限られたデータから、エクリズマブはヒトの母乳に排泄されないことが示唆されているため、授乳中の新生児／乳児に対する影響は考えられない。しかし、入手したデータは限られているため、授乳の発達上及び健康上の利益、母体によるエクリズマブの臨床的ニーズ、授乳中の小児におけるエクリズマブまたは母体の基礎疾患からの起こりうる有害事象を考慮する必要がある。

生殖機能

生殖機能に特化したエクリズマブの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、難治性 gMG 及び NMOSD を含む補体介在性疾患の患者集団を対象として合計 1,503 例に本剤を投与した臨床試験（31 試験が終了）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（主に投与の導入期に発現）であり、最も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、難治性 gMG 及び NMOSD 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、難治性 gMG 及び NMOSD の臨床試験ならびに市販後使用経験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）**
感染症および寄生虫症		肺炎、上気道感染、気管支炎、上咽頭炎、尿路感染、口腔ヘルペス	髄膜炎菌感染 [b]、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、膿瘍 [a]、蜂巣炎、インフルエンザ、消化管感染、膀胱炎、感染、副鼻腔炎	アスペルギルス感染 [c]、細菌性関節炎 [c]、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
良性、悪性およ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
血液およびリンパ系障害		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
代謝および栄養障害			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	錯感覚、振戦	失神
眼障害			霧視	結膜刺激
耳および迷路障害			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、胸郭および縦隔障害		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
皮膚および皮下組織障害		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
筋骨格系および結合組織障害		関節痛、筋肉痛	筋痙縮、骨痛、背部痛、頚部痛、関節腫脹、四肢痛	開口障害
腎および尿路障害			腎機能障害、排尿困難、血尿	
生殖系および乳房障害			自発陰茎勃起	月経障害
一般・全身障害およ		発熱、疲労、イ	浮腫、胸部不快感、無力	溢出、注入部位異常感

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）
び投与部位の状態		ンフルエンザ様疾患	症、胸痛、注入部位疼痛、悪寒	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 [c]
傷害、中毒および処置合併症			注入に伴う反応	

含まれる試験：喘息（C07-002）、aHUS（C08-002、C08-003、C10-003、C10-004）、皮膚筋炎（C99-006）、gMG（C08-001、ECU-MG-301、ECU-MG-302）、視神経脊髄炎スペクトラム障害（ECU-NMO-301）、IMG（C99-004、E99-004）、PNH（C02-001、C04-001、C04-002、C06-002、C07-001、E02-001、E05-001、E07-001、M07-005、X03-001、X03-001A）、乾癬（C99-007）、RA（C01-004、C97-001、C99-001、E01-004、E99-001）、STEC-HUS（C11-001）、SLE（C97-002）。MedDRA version 21.0。

*「特定の副作用の解説」の段落を参照のこと。

[a] 膿瘍には以下の基本語が含まれる：四肢膿瘍、結腸膿瘍、腎膿瘍、皮下膿瘍、歯膿瘍、肝脾膿瘍、直腸周囲膿瘍、直腸膿瘍。

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

[c] 市販後報告で特定された副作用。

特定の副作用の解説

本剤投与患者において、全ての臨床試験で最も重篤な副作用は、髄膜炎菌感染症に多い症状である髄膜炎菌性敗血症であった（4.4.項参照）。

Neisseria gonorrhoeae、*Neisseria sicca/subflava*、詳細不明のナイセリア属による敗血症を含め、ナイセリア属のその他の症例が報告されている。

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%及びNMOSD患者の2%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 試験 C08-002、C08-003、C09-001r、C10-003 に組入れられた小児患者（生後2ヵ月 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及びNMOSD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、難治性gMGまたはNMOSD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934例を含む12件の臨床試験（終了した試験）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、難治性gMGまたはNMOSD以外の疾患の患者で報告された副作用は、PNH、aHUS、難治性gMGまたはNMOSD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（エクリズマブの血清中濃度が116μg/mL以上）。

NMOSD 患者では、AQP4 に対する自己抗体により制御不能となった終末補体の活性化により MAC が形成され、C5a 依存性炎症が生じる。その結果、周辺のオリゴデンドロサイト死及び神経細胞死だけでなく、アストロサイトの壊死及び血液脳関門の透過性亢進が起こる。本剤の長期投与により終末補体活性が急速、完全かつ持続的に阻害される（エクリズマブの血清中濃度が116μg/mL以上）。

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（35分±10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 9 g/dL 以下、無症状の患者では 7 g/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	C04-001		C04-002
	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疲労は減少した。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/Lx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 週間まで適切な抗菌薬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）、平均値（SD）	109 (32)	228 (78)
ベースラインの LDH 値（U/L）、平均値（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 (%) (95%CI)	15 (88) (64-99)	15 (88) (64-99)	16 (80) (56-94)	19 (95) (75-99)
一日当たりの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20 g/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 (%) (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, 332)
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/1.73m2）、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 $119 \pm 66 \times 10^9$/L から、1 週間後の $200 \pm 84 \times 10^9$/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）：$252 \pm 70 \times 10^9$/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）[1]	23 (56) 42 (6, 74)
TMA イベントフリー、n（%） 95%CI	37 (90) 77; 97
一日当たりの 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菌薬を予防投与した。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-QoL-15	-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、ECU-MG-302試験で本剤をさらに投与された 130 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。ECU-MG-301試験でプラセボが投与された患者（ECU-MG-302試験のプラセボ/エクリズマブ群）では、ECU-MG-302試験においてエクリズマブ投与開始後に改善が認められ、130週間以上持続した。ECU-MG-301試験の投与26週後及びECU-MG-302試験の投与130週後（80例）におけるMG-ADL（A）及びQMG（B）のベースラインからの変化量を図1に示す。

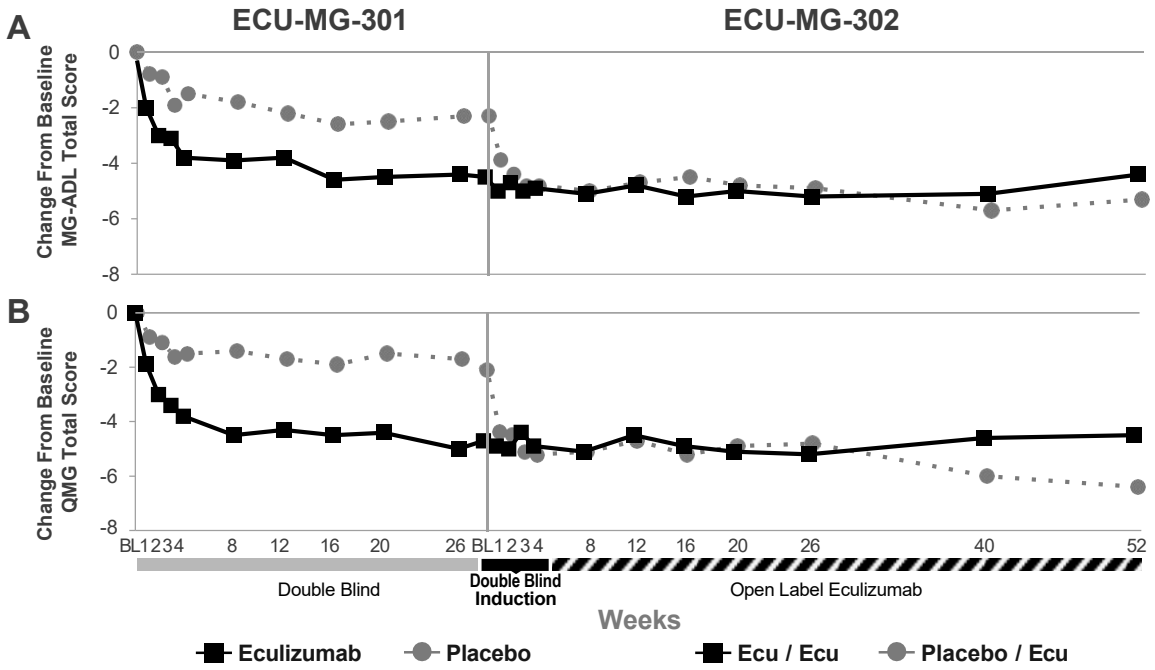


図 1 ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験における MG-ADL（A）及び QMG（B）のベースラインからの平均変化量

ECU-MG-302試験では、医師が免疫抑制剤による基礎治療を調節することを可とした。この状況下で、患者の65.0%が1種類以上の免疫抑制療法（IST）の1日用量を減量し、患者の43.6%が既存のISTを中止した。IST療法の変更理由として最も多かったのはMG症状の改善であった。

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。

視神経脊髄炎スペクトラム障害

対照試験（ECU-NMO-301 試験）の患者 143 例及び非盲検継続試験（ECU-NMO-302 試験）で継続した 119 例のデータを用いて、NMOSD 治療における本剤の有効性及び安全性を評価した。

ECU-NMO-301 試験は、NMOSD 患者を対象とした二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、多施設共同、第 III 相試験であった。

ECU-NMO-301 試験では、抗 AQP4 抗体の血清学的検査陽性、過去 12 ヵ月間に 2 回以上の再発または過去 24 ヵ月間に 3 回以上の再発かつスクリーニング来院以前の 12 ヵ月間に 1 回以上の再発の既往歴、ならびに Expanded Disability Status Scale（EDSS）のスコア 7 以下の NMOSD 患者を 2：1 の比率で本剤（n = 96）またはプラセボ（n = 47）にランダムに割り付けた。

本試験中、患者に基礎療法として一定の用法及び用量で免疫抑制療法を実施することを可能とした。但し、リツキシマブ及びミトキサントロンは除く。

患者には、本剤の投与開始 2 週間以上前に髄膜炎菌ワクチンを接種するか、またはワクチン接種後 2 週間が経過するまで適切な抗菌薬を予防投与するかのいずれかを行った。エクリズマブ NMOSD 臨床開発プログラムでは、NMOSD 成人患者に対して本剤 900 mg を 7 ± 2 日毎に 4 週間、続いて 1200 mg を Week5 ± 2 日に、以降は 1,200 mg を 14 ± 2 日毎に投与した。本剤は 35 分かけて静脈内投与した。

患者の大半（90.9%）が女性であった。約半数が白人（49.0%）であった。本試験薬の初回投与時の年齢の中央値は 45 歳であった。

表 12 ECU-NMO-301 試験：患者の病歴及びベースライン特性

項目	統計量	プラセボ群 （N = 47）	エクリズマブ群 （N = 96）	合計 （N = 143）
NMOSD 歴				
NMOSD の初発臨床症状がみられた年齢（歳）	平均値（SD）	38.5 (14.98)	35.8 (14.03)	36.6 (14.35)
	中央値	38.0	35.5	36.0
	最小値、最大値	12, 73	5, 66	5, 73
NMOSD の初発臨床症状初発がみられてから治験薬の最初の投与を受けるまでの期間（年）	平均値（SD）	6.601 (6.5863)	8.156 (8.5792)	7.645 (7.9894)
	中央値	3.760	5.030	4.800
	最小値、最大値	0.51, 29.10	0.41, 44.85	0.41, 44.85
スクリーニング以前の 24 ヵ月以内の過去の年間再発率	平均値（SD）	2.07 (1.037)	1.94 (0.896)	1.99 (0.943)
	中央値	1.92	1.85	1.92
	最小値、最大値	1.0, 6.4	1.0, 5.7	1.0, 6.4
ベースライン特性				
ベースライン EDSS スコア	平均値（SD）	4.26 (1.510)	4.15 (1.646)	4.18 (1.598)
	中央値	4.00	4.00	4.00
	最小値、最大値	1.0, 6.5	1.0, 7.0	1.0, 7.0
ベースライン時に IST 未実施	n（%）	13 (27.7)	21 (21.9)	34 (23.8)

略語：ARR = 独立評価委員会により判定された再発率、EDSS = Expanded Disability Status Scale、IST = 免疫抑制療法、Max = 最大値、Min = 最小値、NMOSD = 視神経脊髄炎スペクトラム障害、SD = 標準偏差

ECU-NMO-301試験の主要評価項目は、盲検下の独立評価委員会により判定された初回の治験中再発までの期間であった。プラセボ群と比較してエクリズマブ群で、独立評価委員会により判定された初回の治験中再発までの期間に対する有意な効果が認められた（相対リスク減少94%；ハザード比 0.058；$p < 0.0001$）（図 2）。エクリズマブを投与した患者では、併用 IST の有無を問わず、独立評価委員会により判定された初回の治験中再発までの期間に対する改善が同様に認められた。

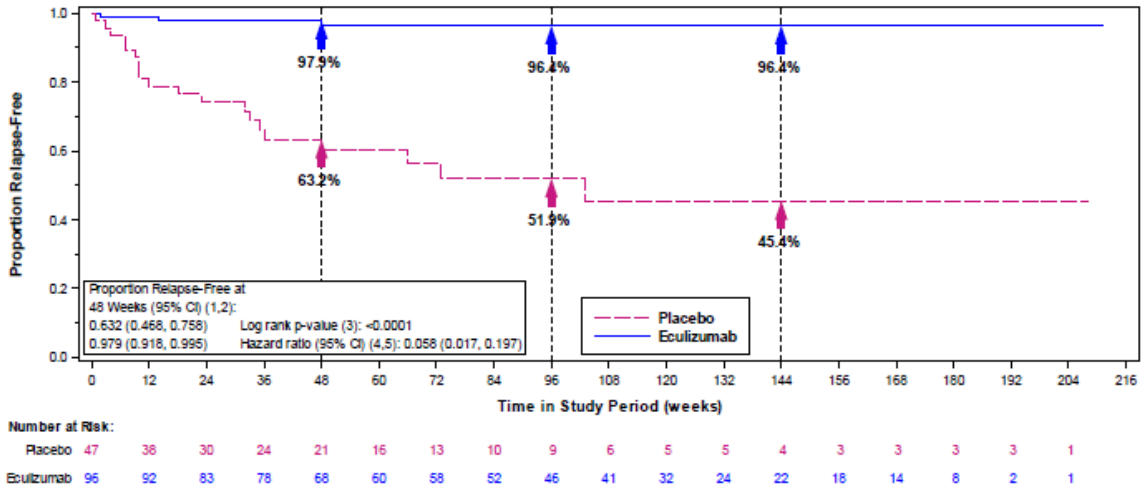


図 2　独立評価委員会により判定された初回の治験中再発までの期間の Kaplan-Meier Survival Estimates ― 最大の解析対象集団（ECU-NMO-301試験）

注：独立評価委員会により判定された治験中再発が認められなかった患者は、試験期間終了時に打ち切りとした。層別解析は、4 つのランダム化割り付けの層別化変数、すなわち（i）ランダム化時点で EDSS 低値（<= 2.0）、（ii）ランダム化時点でEDSS 高値（>= 2.5～<= 7）かつ治療未経験、（iii）ランダム化時でEDSS 高値（>= 2.5～<= 7）かつ最後の再発から同じ IST を継続中、（iv）ランダム化時に高い EDSS（>= 2.5～<= 7）かつ直近の再発以降にIST を変更、に基づいている。
1 Kaplan-Meier 法に基づく。
2 complementary log-log transformation に基づく。
3 層別化ログランク検定に基づく。
4 層別 Cox 比例ハザードモデルに基づく。
5 Wald 信頼区間。
略語：CI = 信頼区間、EDSS = Expanded Disability Status Scale、IST = 免疫抑制療法

プラセボ群に対するエクリズマブ群の独立評価委員会により判定された治験中年間再発率（ARR）の比（95% CI）は 0.045（0.013、0.151）で、これは独立評価委員会により判定された ARR が、プラセボ群と比較してエクリズマブ群で相対的に 95.5%低下することを示している（p < 0.0001）（表13）。

表 13　独立評価委員会により判定された治験中年間再発率 ― 最大の解析対象集団（ECU-NMO-301試験）

項目	統計量	プラセボ群 (N = 47)	エクリズマブ群 (N = 96)
総再発数	Sum	21	3
試験期間中の PY 総数	n	52.41	171.32
独立評価委員会により判定された調整 ARR[a]	Rate	0.350	0.016
	95% CI	0.199, 0.616	0.005, 0.050
治療効果 [a]	Rate ratio (eculizumab/placebo)	…	0.045
	95% CI	…	0.013, 0.151
	p-value	…	< 0.0001

[a] ランダム割り付けの層別化変数及びスクリーニング以前の 24 ヵ月間の過去の ARR について調整したポアソン回帰に基づく。
略語：ARR = 年間再発率、CI = 信頼区間

エクリズマブ投与患者ではプラセボ投与患者に比べて、入院の年間発生率の低下（ソリリス群 0.04 vs. プラセボ群 0.31）、再発の急性期治療のためのコルチコステロイド静脈内投与の年間実

施率の低下（ソリリス群 0.07 vs. プラセボ群 0.42）及び血漿交換療法の年間実施率の低下（ソリリス群 0.02 vs. プラセボ群 0.19）が認められた。

ベースラインから試験終了までのその他の副次評価項目に関する変化量分布は、全ての神経学的障害の指標［EDSS スコア（名目上の $p = 0.0597$）］、mRS（名目上の $p = 0.0154$）］、機能障害の指標［HAI（名目上の $p = 0.0002$）］、クオリティオブライフの指標［EQ-5D VAS（名目上の $p = 0.0309$）及び EQ-5D Index（名目上の $p = 0.0077$）］において、プラセボよりもエクリズマブの方が優れていた。

ECU-NMO-302 試験の最終解析では、過去の ARR（ECU-NMO-301 試験のスクリーニング以前 24 ヵ月間）からの変化量の中央値（最小値、最大値）［-1.825（-6.38, 1.02）, $p < 0.0001$］に基づき、エクリズマブ投与による治験中 ARR の有意かつ臨床的に意義のある低下（治験担当医師により判定）が認められた。

ECU-NMO-302試験では、医師が免疫抑制剤による基礎治療を調節することを可とした。このような状況において、免疫抑制療法の変更として最も多かったのは免疫抑制療法の用量減量であり、患者の21.0%に発現した。さらに、患者の15. 1%が既存のISTを中止した。

本剤（エクリズマブ）は NMOSD 患者の再発に対する急性期治療に関する試験は実施していない。

<u>小児患者</u>

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 14）。

表 14 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™ 4.0Generic 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PedsQLTM 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PedsQLTM 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（生後2ヵ月～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 15 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)
一日当たり 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 15）。

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 16）。

表 16 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 15 mL/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（生後5ヵ月～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 17 に示す。

表 17 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	生後1ヵ月～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)	0.20 (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)

本試験に組み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 x 10^9/Lから、1 週間目の281 ± 123 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 週間目の平均血小板数（± SD）：293 ± 106 x 10^9/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15日後に透析を中止することができた。本剤への反応は、生後5ヵ月～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 18 に示す。

表 18 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	生後1ヵ月～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
一日当たりの 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)
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、22例中19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）。

視神経脊髄炎スペクトラム障害

NMOSDの小児患者に対する本剤の使用は検討されていない。

欧州医薬品庁より、NMOSD小児患者集団を対象とする本剤の試験成績の提出義務には猶予期間が与えられている（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。

薬物排泄
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/薬力学の関係
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。PNHの成人用の投与レジメンを用いて、4週間後までに定常状態に到達する。

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5.6 L、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、基本的に終末補体活性が完全阻止できる。

薬物動態パラメータは、PNH、aHUS、難治性gMG及びNMOSD患者集団において一貫していた。PNH、aHUS、難治性gMG及びNMOSD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

性、人種、年齢（高齢者）、腎・肝障害の有無に基づいた特定の患者集団において、薬物動態を評価する試験は実施していない。PNH、aHUS、gMG及びNMOSD患者を対象とした試験で収集したデータに関するポピュレーションPK解析により、性、人種、年齢（高齢者）、腎・肝障害の有無がエクリズマブのPKに影響を及ぼさないことが示された。小児患者では体重は有意な共変量であることから、小児患者ではエクリズマブのクリアランスは小さく、体重に基づく投与が必

要であった。

小児患者集団

M07-005 試験においてPNH小児患者（11～18歳未満）を、C08-002、C08-003、C09-001r 及び C10-003 試験においてaHUS小児患者（2ヵ月～18歳未満）を対象とし、体重に基づく用法及び用量を用いてエクリズマブの薬物動態を評価した。

PNHの青少年患者では、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。

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。

エクリズマブでの動物生殖試験は、ヒト以外の動物種で薬理活性が認められないため実施していない。

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。

C5阻害の生殖的安全性を評価するため使用した、マウスを用いたマウスC5に対するサロゲート抗体による生殖毒性試験において、薬剤投与に関連する明確な作用や有害反応は観察されていない。これらの試験には、受胎能、初期胚発生、発生毒性ならびに出生前及び出生後発育の評価を含めた。

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七水和物
リン酸二水素ナトリウム一水和物
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。

希釈後は直ちに使用すること。但し、薬剤の化学的及び物理的安定性は、温度2°C～8°C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°C～8°C）
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
103-105 rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
FRANCE

8.　承認番号

EU/1/07/393/001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18日

9.　文書改訂日

日付：

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.)**
- **Vaccination reduces, but does not eliminate, the risk of meningococcal infections. 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 (5.1).

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 generalized myasthenia gravis (gMG) in adult patients who are anti-acetylcholine receptor (AchR) antibody positive (1.3).
- The treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) in adult patients who are anti-aquaporin-4 (AQP4) antibody positive (1.4).

DOSAGE AND ADMINISTRATION

For intravenous infusion only
PNH Dosage Regimen: (2.2)
aHUS Dosage Regimen: (2.3)
gMG and NMOSD Dosage Regimen: (2.4)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 300 mg/30 mL (10 mg/mL) in a 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 (5.1).
- Use caution when administering Soliris to patients with any other systemic infection (5.2).
- Infusion-Related Reactions: Monitor patients during infusion, interrupt for reactions, and institute appropriate supportive measures (5.5)

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).

The most frequently reported adverse reactions in the NMOSD placebo-controlled trial (≥10%) are: upper respiratory infection, nasopharyngitis, diarrhea, back pain, dizziness, influenza, arthralgia, pharyngitis, and contusion (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.

See 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 11/2020

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)
  1.4 Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD)
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
  2.1 Recommended Vaccination and Prophylaxis
  2.2 Recommended Dosage Regimen – PNH
  2.3 Recommended Dosage Regimen – aHUS
  2.4 Recommended Dosage Regimen – gMG and NMOSD
  2.5 Dose Adjustment in Case of Plasmapheresis, Plasma Exchange, or Fresh Frozen Plasma Infusion
  2.6 Preparation
  2.7 Administration
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
  5.1 Serious Meningococcal Infections
  5.2 Other Infections
  5.3 Monitoring Disease Manifestations after Soliris Discontinuation
  5.4 Thrombosis Prevention and Management
  5.5 Infusion-Related 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)
14.4 Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD)
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].**
- **Vaccination reduces, but does not eliminate, the risk of meningococcal infections. 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 (5.1)*]. 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 generalized myasthenia gravis (gMG) in adult patients who are anti-acetylcholine receptor (AchR) antibody positive.

1.4 Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD)

Soliris is indicated for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) in adult patients who are anti-aquaporin-4 (AQP4) antibody positive.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Vaccination and Prophylaxis

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

Provide two weeks of antibacterial drug prophylaxis to patients if Soliris must be initiated immediately and vaccines are administered less than two weeks before starting Soliris therapy.

Healthcare professionals who prescribe Soliris must enroll in the Soliris REMS [*see Warnings and Precautions (5.1)*].

2.2 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)*].

2.3 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 aHUS 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.

2.4 Recommended Dosage Regimen – gMG and NMOSD

For adult patients with generalized myasthenia gravis or neuromyelitis optica spectrum disorder, 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.

2.5 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 or NMOSD, 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	Within 60 minutes after each

		plasma exchange session	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

2.6 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.

2.7 Administration

Only administer as an intravenous infusion.

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-related reaction.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 300 mg/30 mL (10 mg/mL) as a clear, colorless solution in a single-dose vial.

4 CONTRAINDICATIONS

Soliris is contraindicated in:

- Patients with unresolved serious *Neisseria meningitidis* infection [*see Warnings and Precautions (5.1)*].
- 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

Risk and Prevention

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). Soliris is associated with an approximate 2,000-fold increased risk of meningococcal disease in comparison to the general U.S. population annual rate (0.14 per 100,000 population in 2015).

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 and provide patients with two weeks of antibacterial drug prophylaxis.

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.

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.

5.2 Other Infections

Serious infections with *Neisseria* species (other than *N. meningitidis*), including disseminated gonococcal infections, have been reported.

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 influenzae* type b (Hib). Administer vaccinations for the prevention of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* 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)*].

5.3 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.

5.4 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.

5.5 Infusion-Related Reactions

Administration of Soliris may result in infusion-related reactions, including anaphylaxis or other hypersensitivity reactions. In clinical trials, no patients experienced an infusion-related 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 (5.2)*]
- Monitoring Disease Manifestations after Soliris Discontinuation [*see Warnings and Precautions (5.3)*]
- Thrombosis Prevention and Management [*see Warnings and Precautions (5.4)*]
- Infusion-Related Reactions [*see Warnings and Precautions (5.5)*]

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 aHUS in Studies C08-002A/B, C08-003A/B and C10-004. All 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 C10-004 Separately 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 (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)

	Number (%) of Patients			
	C08-002A/B (N=17)	C08-003A/B (N=20)	C10-004 (N=41)	Total (N=78)
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				
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 Study C10-003

	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)
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 C09-001r included 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)
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 [*see Clinical Studies (14.3)*]. 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 on 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

	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)
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, and that are not included in Table 8 were headache (26%), nasopharyngitis (24%), diarrhea (15%), arthralgia (12%), upper respiratory tract infection (11%), and nausea (10%).

Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD)

In a placebo-controlled trial evaluating the effect of Soliris for the treatment of NMOSD (NMOSD Study 1), 96 patients received Soliris at the recommended dosage regimen and 47 patients received placebo [*see Clinical Studies (14.4)*]. Patients were 19 to 75 years of age (mean 44 years of age), and 91% were female. Table 9 displays the most common adverse reactions from NMOSD Study 1 that occurred in ≥5% of Soliris-treated patients and at a greater frequency than on placebo.

Table 9: Adverse Reactions Reported in 5% or More of Soliris-Treated Patients in NMOSD Study 1 and at a Greater Frequency than in Placebo-Treated Patients

	Soliris (N=96) N (%)	**Placebo (N=47) N (%)**
Events/Patients	1295/88	617/45
Blood and lymphatic system disorders		
Leukopenia	5 (5)	1 (2)
Lymphopenia	5 (5)	0 (0)
Eye disorders		
Cataract	6 (6)	2 (4)
Gastrointestinal disorders		
Diarrhea	15 (16)	7 (15)
Constipation	9 (9)	3 (6)

	Soliris (N=96) N (%)	Placebo (N=47) N (%)
General disorders and administration site conditions		
Asthenia	5 (5)	1 (2)
Infections and infestations		
Upper respiratory tract infection	28 (29)	6 (13)
Nasopharyngitis	20 (21)	9 (19)
Influenza	11 (11)	2 (4)
Pharyngitis	10 (10)	3 (6)
Bronchitis	9 (9)	3 (6)
Conjunctivitis	9 (9)	4 (9)
Cystitis	8 (8)	1 (2)
Hordeolum	7 (7)	0 (0)
Sinusitis	6 (6)	0 (0)
Cellulitis	5 (5)	1 (2)
Injury, poisoning and procedural complications		
Contusion	10 (10)	2 (4)
Metabolism and nutrition disorders		
Decreased appetite	5 (5)	1 (2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Back pain	14 (15)	6 (13)
Arthralgia	11 (11)	5 (11)
Musculoskeletal pain	6 (6)	0 (0)
Muscle spasms	5 (5)	2 (4)
Nervous system disorders		
Dizziness	14 (15)	6 (13)
Paraesthesia	8 (8)	3 (6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Oropharyngeal pain	7 (7)	2 (4)

	Soliris (N=96) N (%)	Placebo (N=47) N (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Alopecia	5 (5)	2 (4)

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, gMG, and NMOSD indications, 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. None of the 62 patients with gMG had antibodies to Soliris detected following the 26-week active treatment. Two of the 96 (2%) Soliris-treated patients with NMOSD had antibodies to Soliris detected during the entire treatment period.

An ECL based neutralizing assay with a low sensitivity of 2 mcg/mL was performed to detect neutralizing antibodies for the 5 patients with PNH, the 3 patients with aHUS, and the 2 patients with NMOSD with anti-eculizumab antibody positive samples using the ECL assay. Two of 161 patients with PNH (1.2%) and 1 of 100 patients with aHUS (1%), and none of the 96 patients with NMOSD had low positive values for neutralizing antibodies.

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.

Fatal or serious infections: *Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Neisseria sicca/subflava, Neisseria spp* unspecified

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Limited data on outcomes of pregnancies that have occurred following Soliris use in pregnant women have not identified a concern for specific adverse developmental outcomes (*see Data*). There are risks to the mother and fetus associated with untreated paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) in pregnancy (*see Clinical Considerations*). 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 (*see Data*).

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defect and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Clinical Considerations

Disease-associated maternal and/or fetal/neonatal risk

PNH in pregnancy is associated with adverse maternal outcomes, including worsening cytopenias, thrombotic events, infections, bleeding, miscarriages and increased maternal mortality, and adverse fetal outcomes, including fetal death and premature delivery.

aHUS in pregnancy is associated with adverse maternal outcomes, including pre-eclampsia and preterm delivery, and adverse fetal/neonatal outcomes, including intrauterine growth restriction (IUGR), fetal death and low birth weight.

Data

Human Data

A pooled analysis of prospectively (50.3%) and retrospectively (49.7%) collected data in more than 300 pregnant women with live births following exposure to Soliris have not suggested safety concerns. However, these data cannot definitively exclude any drug-associated risk during pregnancy, because of the limited sample size.

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

Although limited published data does not report detectable levels of eculizumab in human milk, maternal IgG is known to be present in human milk. Available information is insufficient to inform the effect of eculizumab on the breastfed infant. There are no data on the effects of eculizumab on milk production. 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 eculizumab or from the underlying maternal condition.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of Soliris for the treatment of PNH, gMG, or NMOSD 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)*].

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

8.5 Geriatric Use

Fifty-one patients 65 years of age or older (15 with PNH, 4 with aHUS, 26 with gMG, and 6 with NMOSD) 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

Eculizumab, a complement inhibitor, 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 (eculizumab) injection 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 30 mL vial contains 300 mg of eculizumab, polysorbate 80 (6.6 mg) (vegetable origin), sodium chloride (263.1 mg), sodium phosphate dibasic (53.4 mg), sodium phosphate monobasic (13.8 mg), 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.

The precise mechanism by which eculizumab exerts its therapeutic effect in NMOSD is unknown, but is presumed to involve inhibition of aquaporin-4-antibody induced terminal complement C5b-9 deposition.

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, gMG, and NMOSD, 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. Following intravenous maintenance doses of 1200 mg once every 2 weeks in patients with NMOSD, at week 24, the observed mean±SD Cmax was 877±331 and the Ctrough was 429±188 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 414 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 (2.5)*].

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).

Drug Interactions

Intravenous immunoglobulin (IVIg) treatment may interfere with the endosomal neonatal Fc receptor (FcRn) recycling mechanism of monoclonal antibodies such as eculizumab and thereby decrease serum eculizumab concentrations. Drug interaction studies have not been conducted with eculizumab in patients treated with IVIg.

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 10).

Table 10: 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)

Parameter	Study 1	
	Placebo (N=44)	Soliris (N=43)
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 11). 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 11: PNH Study 1 Results

	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 (2.3)*]. 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 ≤150 x 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 12 summarizes the key baseline clinical and disease-related characteristics of patients enrolled in Study C08-002A/B.

Table 12: 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 (× 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 13 summarizes the efficacy results for Study C08-002A/B.

Table 13: Efficacy Results for Study C08-002A/B

Efficacy Parameter	Study C08-002A/B at 26 wks[1] (N=17)	Study C08-002A/B at 2 yrs[2] (N=17)
Complete TMA response, n (%) Median Duration of complete TMA response, weeks (range)	11 (65) 38 (25, 56)	13 (77) 99 (25, 139)
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 14 summarizes the key baseline clinical and disease-related characteristics of patients enrolled in Study C08-003A/B.

Table 14: 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 (× 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 15 summarizes the efficacy results for Study C08-003A/B.

Table 15: Efficacy Results for Study C08-003A/B

Efficacy Parameter	Study C08-003A/B at 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 16). No pediatric patient required new dialysis during treatment with Soliris.

Table 16: Efficacy Results in Pediatric Patients Enrolled in Study C09-001r

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 17 summarizes the key baseline clinical and disease-related characteristics of patients enrolled in Study C10-004.

Table 17: 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 (× 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. In 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 18 summarizes the efficacy results for Study C10-004.

Table 18: Efficacy Results for Study C10-004

Efficacy Parameter	Study C10-004 (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/1.73m^2, 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 C10-003 were 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 19 summarizes the key baseline clinical and disease-related characteristics of patients enrolled in Study C10-003.

Table 19: Baseline Characteristics of Patients Enrolled in Study C10-003

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 20 summarizes the efficacy results for Study C10-003.

Table 20: Efficacy Results for Study C10-003

Efficacy Parameter	Patients	All Patients

	1 month to <12 years (N=18)	(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, multi-center 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 (2.4)*].

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 1 are shown in Table 21.

Table 21: 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.

14.4 Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD)

The efficacy of Soliris for the treatment of NMOSD was established in NMOSD Study 1 (NCT01892345), a randomized, double-blind, placebo-controlled trial that enrolled 143 patients with NMOSD who were anti-AQP4 antibody positive and met the following criteria at screening:

1. History of at least 2 relapses in last 12 months or 3 relapses in the last 24 months, with at least 1 relapse in the 12 months prior to screening,

2. Expanded Disability Status Scale (EDSS) score ≤ 7 (consistent with the presence of at least limited ambulation with aid),
3. If on immunosuppressive therapy (IST), on a stable dose regimen,
4. The use of concurrent corticosteroids was limited to 20 mg per day or less,
5. Patients were excluded if they had been treated with rituximab or mitoxantrone within 3 months or with IVIg within 3 weeks prior to screening.

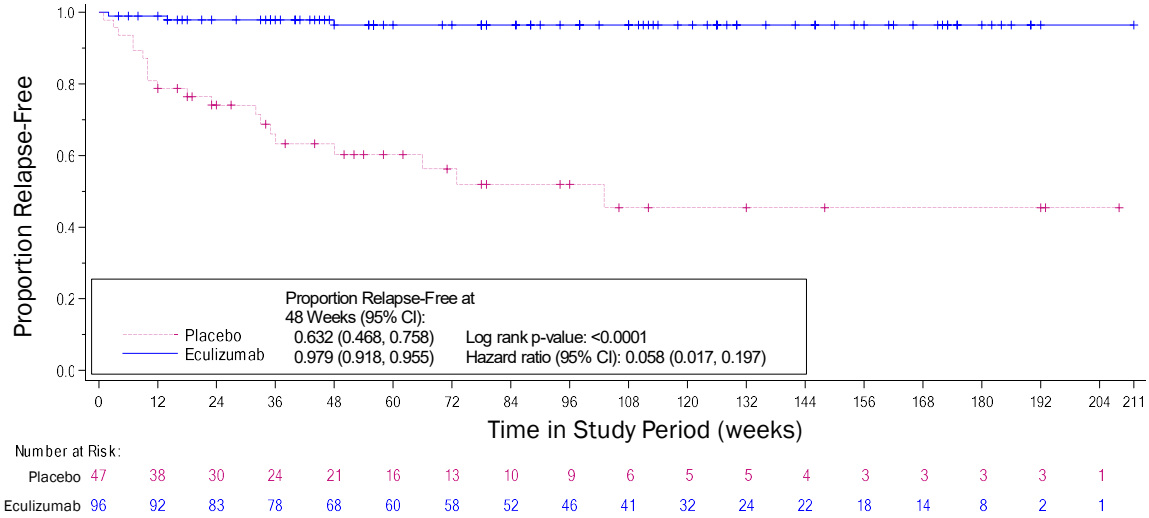
A total of 96 patients were randomized to receive Soliris treatment and 47 were randomized to receive placebo.

The baseline demographic and disease characteristics were balanced between treatment groups. During the treatment phase of the trial, 76% percent of patients received concomitant IST, including chronic corticosteroids; 24% of patients did not receive concomitant IST or chronic corticosteroids during the treatment phase of the trial.

Soliris was administered according to the recommended dosage regimen [*see Dosage and Administration (2.4)*].

The primary endpoint for NMOSD Study 1 was the time to the first adjudicated on-trial relapse. The time to the first adjudicated on-trial relapse was significantly longer in Soliris-treated patients compared to placebo-treated patients (relative risk reduction 94%; hazard ratio 0.058; $p < 0.0001$) (Figure 1).

Figure 1: Kaplan-Meier Survival Estimates for Time to First Adjudicated On-Trial Relapse – Full Analysis Set



Note: Patients who did not experience an adjudicated on-trial relapse were censored at the end of the study period. Abbreviations: CI = confidence interval

Soliris-treated patients experienced similar improvement in time to first adjudicated on-trial relapse with or without concomitant treatment. Soliris-treated patients had a 96% relative reduction in the adjudicated on-trial annualized relapse rate (ARR) compared to patients on placebo, as shown in Table 22.

Table 22: Adjudicated On-trial Annualized Relapse Rate – Full Analysis Set

Variable	Statistic	Placebo (N=47)	Soliris (N=96)
Total number of relapses	Sum	21	3
Adjusted adjudicated ARR[a]	Rate	0.350	0.016
Treatment effect[a]	Rate ratio (eculizumab/placebo)	…	0.045
	p-value	…	<0.0001

[a] Based on a Poisson regression adjusted for randomization strata and historical ARR in 24 months prior to screening.
ARR = annualized relapse rate

Compared to placebo-treated patients, Soliris-treated patients had reduced annualized rates of hospitalizations (0.04 for Soliris versus 0.31 for placebo), of corticosteroid administrations to treat acute relapses (0.07 for Soliris versus 0.42 for placebo), and of plasma exchange treatments (0.02 for Soliris versus 0.19 for placebo).

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Soliris (eculizumab) injection is a sterile, preservative-free, clear, colorless solution supplied as one 300 mg/30 mL (10 mg/mL) single-dose vial per carton (NDC 25682-001-01).

Store Soliris vials refrigerated at 2º-8º C (36º-46º F) in the original carton to protect from light until time of use. Soliris vials may be stored 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.

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

Counsel patients about gonorrhea prevention and advise regular testing for patients at-risk.

Inform patients that there may be an increased risk of other types of infections, particularly those due to encapsulated bacteria.

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 influenzae* type b (Hib) according to current medical guidelines.

Infusion-Related Reactions

Advise patients that administration of SOLIRIS may result in infusion-related reactions.

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.
121 Seaport Boulevard
Boston, MA 02210 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, US Patent No. 9,732,149 and US Patent No.9,718,880 in addition to others including patents pending

MEDICATION GUIDE

SOLIRIS® (so-leer-is)

(eculizumab)

injection, for intravenous use

What is the most important information I should know about SOLIRIS?

SOLIRIS is a medicine that affects your immune system. SOLIRIS can lower the ability of your immune system to fight infections.

- **SOLIRIS increases your chance of getting serious and life-threatening meningococcal infections. Meningococcal infections may quickly become life-threatening and cause death if not recognized and treated early.**

1. You must receive meningococcal vaccines at least 2 weeks before your first dose of SOLIRIS if you have not already had this vaccine.

2. If your doctor decided that urgent treatment with SOLIRIS is needed, you should receive meningococcal vaccination as soon as possible.

3. If you have not been vaccinated and SOLIRIS therapy must be initiated immediately, you should also receive two weeks of antibiotics with your vaccinations.

4. If you had a meningococcal vaccine in the past, you might need additional vaccination before starting SOLIRIS. Your doctor will decide if you need additional meningococcal vaccination.

5. Meningococcal vaccines reduce the risk of meningococcal infection but do not prevent all meningococcal infections. Call your doctor or get emergency medical care right away if you get any of these signs and symptoms of a meningococcal infection:

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

Your doctor will give you a Patient Safety Card about the risk of meningococcal infection. Carry it with you at all times during treatment and for 3 months after your last SOLIRIS dose. Your risk of meningococcal infection may continue for several weeks after your last dose of SOLIRIS. It is important to show this card to any doctor or nurse who treats you. This will help them diagnose and treat you quickly.

SOLIRIS is only available through a program called the SOLIRIS REMS. Before you can receive SOLIRIS, your doctor must:

- enroll in the SOLIRIS REMS program
- counsel you about the risk of meningococcal infection
- give you information about the symptoms of meningococcal infection
- give you a **Patient Safety Card** about your risk of meningococcal infection, as discussed above
- make sure that you are vaccinated with the meningococcal vaccine and, if needed, get revaccinated with the meningococcal vaccine. Ask your doctor if you are not sure if you need to be revaccinated.

SOLIRIS may also increase the risk of other types of serious infections. If your child is treated with SOLIRIS, make sure that your child receives vaccinations against Streptococcus pneumoniae and Haemophilis influenzae type b (Hib). Certain people may be at risk of serious infections with gonorrhea. Talk to your doctor about whether you are at risk for gonorrhea infection, about gonorrhea prevention, and regular testing. Certain fungal infections (aspergillus) may also happen if you take SOLIRIS and have a weak immune system or a low white blood cell count.

What is SOLIRIS?

SOLIRIS is a prescription medicine called a monoclonal antibody. SOLIRIS is used to treat:

- patients- with a disease called Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH).
- adults and children with a disease called atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS). SOLIRIS is not for use in treating people with Shiga toxin E. coli related hemolytic uremic syndrome (STEC-HUS).
- adults with a disease called generalized myasthenia gravis (gMG) who are anti-acetylcholine receptor (AchR) antibody positive
- adults with a disease called neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) who are anti-aquaporin-4 (AQP4) antibody positive.

It is not known if SOLIRIS is safe and effective in children with PNH, gMG, or NMOSD.

Who should not receive SOLIRIS?

Do not receive SOLIRIS if you:

- have a meningococcal infection.
- have not been vaccinated against meningitis infection unless your doctor decides that urgent treatment with SOLIRIS is needed. See “What is the most important information I should know about SOLIRIS?”

Before you receive SOLIRIS, tell your doctor about all of your medical conditions, including if you:

- have an infection or fever.
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if SOLIRIS will harm your unborn baby.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if SOLIRIS passes into your breast milk.

Tell your doctor about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. SOLIRIS and other medicines can affect each other causing side effects.
It is important that you:

- have all recommended vaccinations before you start SOLIRIS.
- receive 2 weeks of antibiotics if you immediately start SOLIRIS.
- stay up-to-date with all recommended vaccinations during treatment with SOLIRIS.

Know the medications you take and the vaccines you receive. Keep a list of them to show your doctor and pharmacist when you get a new medicine.

How should I receive SOLIRIS?

- SOLIRIS is given through a vein (I.V. or intravenous infusion) usually over 35 minutes in adults and 1 to 4 hours in pediatric patients. If you have an infusion-relatedreaction during your SOLIRIS infusion, your doctor may decide to give SOLIRIS more slowly or stop your infusion.
- If you are an adult, you will usually receive a SOLIRIS infusion by your doctor:
  - weekly for five weeks, then
  - every 2 weeks
- **If you** are less than 18 years of age, your doctor will decide how often you will receive SOLIRIS depending on your age and body weight
- After each infusion, you should be monitored for one hour for infusion-related reactions. See "What are the possible side effects of SOLIRIS?"
- If you miss a SOLIRIS infusion, call your doctor right away.
- **If you have PNH, your doctor will need to monitor you closely for at least 8 weeks after stopping SOLIRIS. Stopping treatment with SOLIRIS may cause breakdown of your red blood cells due to PNH.**
  Symptoms or problems that can happen due to red blood cell breakdown include:
  - drop in the number of your red blood cell count
  - kidney problems
  - drop in your platelet counts
  - blood clots
  - confusion
  - difficulty breathing
  - chest pain
- **If you have aHUS, your doctor will need to monitor you closely during and for at least 12 weeks after stopping treatment for signs of worsening aHUS symptoms or problems related to abnormal clotting (thrombotic microangiopathy).**
  Symptoms or problems that can happen with abnormal clotting may include:
  - stroke
  - difficulty breathing
  - confusion
  - kidney problems
  - seizure
  - swelling in arms or legs
  - chest pain (angina)
  - a drop in your platelet count

What are the possible side effects of SOLIRIS?
SOLIRIS can cause serious side effects including:

- See **"What is the most important information I should know about SOLIRIS?"**
- **Serious infusion-related reactions.** Serious infusion-related reactions can happen during your SOLIRIS infusion. Tell your doctor or nurse right away if you get any of these symptoms during your SOLIRIS infusion:
  - chest pain
  - trouble breathing or shortness of breath
  - swelling of your face, tongue, or throat
  - feel faint or pass out

If you have an infusion-relatedreaction to SOLIRIS, your doctor may need to infuse SOLIRIS more slowly, or stop SOLIRIS. See "How will I receive SOLIRIS?"

The most common side effects in people with PNH treated with SOLIRIS include:

- headache
- pain or swelling of your nose or throat (nasopharyngitis)
- back pain
- nausea

The most common side effects in people with aHUS treated with SOLIRIS include:

- headache
- diarrhea
- high blood pressure (hypertension)
- common cold (upper respiratory infection
- stomach-area (abdominal pain)
- vomiting
- pain or swelling of your nose or throat (nasopharyngitis)
- low red blood cell count (anemia)
- cough
- swelling of legs or feet (peripheral edema
- nausea
- urinary tract infections
- fever

The most common side effects in people with gMG treated with SOLIRIS include:

- muscle and joint (musculoskeletal) pain

The most common side effects in people with NMOSD treated with SOLIRIS include:

- common cold (upper respiratory infection)
- pain or swelling of your nose or throat (nasopharyngitis)
- diarrhea
- back pain
- joint pain (arthralgia)
- throat irritation (pharyngitis)
- bruising (contusion)

- dizziness
- flu like symptoms (influenza) including fever, headache, tiredness, cough, sore throat, and body aches

Tell your doctor about any side effect that bothers you or that does not go away. These are not all the possible side effects of SOLIRIS. For more information, ask your doctor or pharmacist.
Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

General information about the safe and effective use of SOLIRIS.
Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use SOLIRIS for a condition for which it was not prescribed. Do not give SOLIRIS to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them. You can ask your pharmacist or doctor for information about SOLIRIS that is written for health professionals.

What are the ingredients in SOLIRIS?
Active ingredient: eculizumab
Inactive ingredients: polysorbate 80 (vegetable origin), sodium chloride, sodium phosphate dibasic, sodium phosphate monobasic, and Water for Injection

Manufactured by Alexion Pharmaceuticals, Inc., 121 Seaport Boulevard, Boston, MA 02210 USA. US License Number 1743
This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration Revised11/2020

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）**
- **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、完全に取り除くことはできない。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（5.1）。

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）
- 抗アクアポリン4（AQP4）抗体陽性の視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）成人患者の治療（1.4）

用法・用量

静注すること。
PNH における用量及び用法：（2.2）
aHUS における用量及び用法：（2.3）
gMG 及び NMOSD における用量及び用法：（2.4）

剤型及び力価

注射剤：各単回使用バイアル中に、300 mg/30 mL（10 mg/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（5.1）。
- 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）。
- infusion-related reaction:注入中は患者を観察し、反応があれば中断し、適切な支持療法を開始すること（5.5）。

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）。

NMOSD 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、上気道感染、上咽頭炎、下痢、背部痛、浮動性めまい、インフルエンザ、関節痛、咽頭炎及び挫傷であった（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。

患者向け情報と医薬品ガイドを参照すること（17 項）
改訂：2020 年 11 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）
1.4 視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）
2 用法・用量
2.1 推奨される予防接種及び予防法
2.2 推奨投与法 - PNH
2.3 推奨投与法 - aHUS
2.4 推奨投与法 - gMG 及び NMOSD
2.5 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
2.6 調製
2.7 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 その他の感染症
5.3 本剤投与中止後の疾患兆候のモニタリング
5.4 血栓症の予防と管理
5.5 Infusion-Related Reactions
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
14.4 NMOSD
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）*）］**
- **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、完全に取り除くことはできない。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（5.1）*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）

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）

本剤は、補体介在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。

1.4 視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD)

本剤は、抗アクアポリン
4（AQP4）抗体陽性の視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）成人患者の治療に適用する。

2　　用法・用量

2.1　　推奨される予防接種及び予防法

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 及び 5.2）*参照］

本剤の投与を直ちに開始する必要がある場合及びワクチン接種後 2 週間待つことなく本剤の投与を開始する場合は、患者に抗菌薬の予防投与を 2 週間実施する。

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。［*警告及び使用上の注意（5.1）参照*］

2.2　　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］

2.3　　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 aHUS 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。

2.4　　推奨投与法　- gMG 及び NMOSD

gMG 又は NMOSD 成人患者において、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。

2.5 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 又は NMOSD 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	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	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

2.6 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（USP：米国薬局方）、0.45%塩化ナトリウム注射液（USP）、5%ブドウ糖注射液（USP）、またはリンゲル注射液（USP）を輸液バッグに添加し、最終濃度が 5mg/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。

2.7 投与

必ず点滴静注で投与すること。

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 infusion-related reaction の徴候を観察すること。

3 剤型及び力価

注射剤：単回使用バイアル中に 300 mg/30 mL（10 mg/mL）の無色澄明溶液を含有。

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。［*警告及び使用上の注意（5.1）を参照*］
- 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

リスク及び予防

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。本剤により、髄膜炎菌感染症のリスクが、一般的な米国人集団の年間発生率（2015 年で人口 10 万人中 0.14 人）に比べ約 2000 倍増加する。

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接種を行ない、患者に抗菌薬の予防投与を 2 週間実施すること。

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菌薬を投与した。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菌薬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、完全に取り除くことはできない。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。

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。

5.2 その他の感染症

播種性淋菌感染症など、ナイセリア属（髄膜炎菌以外）の重篤な感染症が報告されている。

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］

5.3 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。

5.4 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。

5.5 Infusion-Related Reactions

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 infusion-related reactions 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 infusion-related reaction 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（5.2）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（5.3）*参照]
- 血栓症の予防と管理：[*警告と使用上の注意（5.4）*参照]
- Infusion-Related Reactions：[*警告と使用上の注意（5.5）*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。［*警告及び使用上の注意（5.1）を参照*］

<u>PNH</u>

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。

<u>aHUS</u>

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)
感染症および寄生虫症				
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 (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)
血液およびリンパ系障害				
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、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	4 (24)	6 (30)	8 (20)	18 (23)
全身障害および投与局所				
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)
代謝および栄養障害				
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)
皮膚および皮下組織障害				
発疹	2 (12)	3 (15)	6 (15)	11 (14)
そう痒症	1 (6)	3 (15)	4 (10)	8 (10)
筋骨格および結合組織障害				
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

	生後1ヵ月～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)
消化不良	0	3 (14)
全身障害および投与部位		
発熱	9 (50)	11 (50)
感染症および寄生虫症		
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)
筋骨格および結合組織障害		
筋痙縮	2 (11)	3 (14)
神経系障害		
頭痛	3 (17)	4 (18)
腎および尿路障害	3 (17)	4 (18)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	7 (39)	8 (36)
口腔咽頭痛	1 (6)	3 (14)
皮膚および皮下組織障害		
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)**
全身障害および投与部位				
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)
感染症および寄生虫症				
上気道感染 [a]	2 (40)	3 (30)	1 (25)	6 (32)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
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。

<u>gMG</u>

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［*臨床試験（14.3）参照*］。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

	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。

NMOSD

NMOSD 患者に対する本剤の効果を評価するプラセボ対照試験（NMOSD 試験 1）では、96 例の患者が推奨投与法で本剤の投与を受け、47 例がプラセボの投与を受けた［*臨床試験（14.4）参照*］。患者の年齢は 19～75 歳（平均 44 歳）で 91%が女性であった。NMOSD 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発現率が高かった副作用を表 9 に示す。

表 9：　NMOSD 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

	本剤群 (N = 96) N (%)	**プラセボ群 (N = 47) N (%)**
事象／患者	1295/88	617/45
血液およびリンパ系障害		
白血球減少症	5 (5)	1 (2)
リンパ球減少症	5 (5)	0 (0)
眼障害		
白内障	6 (6)	2 (4)
胃腸障害		
下痢	15 (16)	7 (15)
便秘	9 (9)	3 (6)
一般・全身障害および投与部位の状態		
無力症	5 (5)	1 (2)
感染症および寄生虫症		
上気道感染	28 (29)	6 (13)
上咽頭炎	20 (21)	9(19)
インフルエンザ	11 (11)	2 (4)
咽頭炎	10 (10)	3 (6)
気管支炎	9 (9)	3 (6)
結膜炎	9 (9)	4 (9)
膀胱炎	8 (8)	1 (2)
麦粒腫	7 (7)	0 (0)
副鼻腔炎	6 (6)	0 (0)
蜂巣炎	5 (5)	1 (2)
傷害、中毒および処置合併症		
挫傷	10 (10)	2 (4)
代謝および栄養障害		
食欲減退	5 (5)	1 (2)
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	14 (15)	6 (13)
関節痛	11 (11)	5 (11)
筋骨格痛	6 (6)	0 (0)
筋痙縮	5 (5)	2 (4)
神経系障害		
浮動性めまい	14 (15)	6 (13)
錯感覚	8 (8)	3 (6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
口腔咽頭痛	7 (7)	2 (4)
皮膚および皮下組織障害		
脱毛症	5 (5)	2 (4)

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、gMG 及び NMOSD 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。gMG 患者 62 例のうち、26 週間の本剤投与後に本剤に対する抗体が検出された患者はいなかった。全投与期間で、本剤を投与した NMOSD 患者 96 例中 2 例（2%）で本剤に対する抗体が認められた。

また、ECL 法を基にした 2 mcg/mL の低感受性での中和抗体測定により、ECL 法で抗エクリズマブ抗体陽性となった 5 例の PNH 患者、3 例の aHUS 患者及び 2 例の NMOSD 患者の中和抗体を検出した。PNH 患者 161 例中 2 例（1.2%）及び aHUS 患者 100 例中 1 例（1%）に中和抗体の低値陽性がみられたが、NMOSD 患者 96 例に中和抗体の低値陽性は認められなかった。

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 市販後の使用経験

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。

致死的又は重篤な感染症：*Neisseria gonorrhoeae*、*Neisseria meningitidis*、*Neisseria sicca/subflava*、詳細不明の*ナイセリア属*

8 特殊な患者集団での使用

8.1 妊婦

リスク概要

妊婦に対する本剤使用後の妊娠転帰に関するデータは限られているが、生殖発生に関する特定の有害な転帰の懸念は認められなかった（*データの項参照*）。妊娠に関しては、未治療の発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）及び非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）に伴う母体及び胎児へのリスクがある（*臨床的考察の項参照*）。本剤分子のマウスにおける類縁物質（抗マウス C5 抗体）を用いた動物試験では、ヒト用量の 2～8 倍の投与量で発達異常や出生児死亡の割合が増加した（*データの項参照*）。

適応患者集団における主な先天異常及び自然流産に対する推定される背景リスクは不明である。全ての妊娠には、先天異常、流産又はその他の有害な転帰の背景リスクがある。米国では、一般集団において臨床的に認められる妊娠での先天異常及び自然流産の推定背景リスクは、それぞれ 2～4%及び 15～20%である。

臨床的考察

疾患に伴う母体及び／又は胎児／新生児のリスク

妊娠中の PNH により、血球減少症の悪化、血栓性イベント、感染症、出血、自然流産及び母体の死亡率の増加などの母体の有害な転帰、また胎児死亡及び早産などの胎児の有害な転帰が認められている。

妊娠中の aHUS により、子癇前症及び早産などの母体の有害な転帰及び子宮内胎児発育遅延（IUGR）、胎児死亡及び低出生体重などの胎児／新生児の有害な転帰が認められている。

データ

臨床データ

本剤の投与を受けた後に出産した 300 例を超える妊婦のデータをプロスペクティブ（50.3%）及びレトロスペクティブ（49.7%）に収集してプール解析を実施したところ、安全性に関する懸念は示唆されなかった。しかし、これらのデータは被験者数が限られているため、妊娠中の薬剤に関連するリスクを確実に除外することはできない。

動物データ

抗マウス 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

数少ない公表データのうちで乳汁中に検出可能なレベルのエクリズマブを報告するものはないが、母体の IgG はヒトの乳汁中に存在することが知られている。入手可能な情報が不十分なため、授乳児に対するエクリズマブの影響を明らかにすることはできない。乳汁分泌に対するエクリズマブの影響に関するデータはない。発育上及び健康上の授乳のベネフィットは、母親の臨床上の本剤の必要性や、本剤又は根底にある母体の状態が授乳児に及ぼし得る潜在的な有害作用と共に検討する必要がある。

8.4 小児への使用

PNH、gMG、又は NMOSD 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（生後2ヵ月～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]

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（Hib）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）*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 51 例（PNH 15 例、aHUS 4 例、gMG 26 例、NMOSD 6 例）に本剤を投与した。これらの臨床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 歳以上の患者数が不十分なため、それより若い患者と比べて薬剤反応に差があるかどうかを判断することができない。

11 組成・性状

補体活性阻害剤であるエクリズマブは、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 148 kDa である。

本注射剤（エクリズマブ）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 pH 7.0 の溶液であり、各 30 mL バイアル中に、エクリズマブ 300 mg、ポリソルベート 80（6.6 mg）（植物由来）、塩化ナトリウム（263.1 mg）、リン酸一水素ナトリウム七水和物（53.4 mg）、リン酸二水素ナトリウム一水和物（13.8 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 の減少の関与が推測されている。

NMOSD 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、抗 AQP4 抗体により誘発された終末補体複合体 C5b-9 の阻害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、gMG 及び NMOSD 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。NMOSD 患者に対して、本剤の維持用量として 1 回 1200 mg を 2 週間毎に静脈内投与したとき、24 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 877 ± 331 mcg/mL、C_{trough} の平均値 ± SD は 429 ± 188 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 270～414 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（2.5）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/分であった。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/分/1.73 m^2、gMG 患者で 44～168 mL/分/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。

薬物相互作用

免疫グロブリン大量静注療法（IVIg）により、エクリズマブのようなモノクローナル抗体のエンドソームにおける新生児 Fc 受容体（FcRn）のリサイクリング機構が阻害される可能性があり、そのためエクリズマブの血清中濃度が低下する可能性がある。IVIg を投与した患者で、エクリズマブの薬物相互作用の試験は実施されていない。

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 倍で抗マウス 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 10 参照）。

表 10： PNH 試験 1 患者のベースライン特性

パラメータ	試験 1 プラセボ群 (N = 44)	試験 1 本剤群 (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（中央値（Q1,Q3））	17 (14, 25)	18 (12, 24)
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 11 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 11：　　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）（範囲）	10 (2-21)	0 (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 30000/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 週間後まで抗菌薬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（2.3）*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 12 に示す。

表 12： 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（最小、最大）	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（最小、最大）	< 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 13 に示す。

表 13： 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	C08-002A/B 試験 26 週間目 [1] (N = 17)	C08-002A/B 試験 2 年目 [2] (N = 17)
TMA の完全寛解、n（%） TMA の完全寛解の期間中央値、週（範囲）	11 (65) 38 (25, 56)	13 (77) 99 (25, 139)
eGFR 値の改善が 15 mL/分/1.73m2 以上、n（%） eGFR 値改善の期間中央値、日数（範囲）	9 (53) 251 (70, 392)	10 (59) ND
血液学的正常化、n（%） 血液学的正常化の期間中央値、週（範囲）	13 (76) 37 (25, 62)	15 (88) 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 14 に示す。

表 14： 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（最小、最大）	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 （最小、最大）	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 15 に示す。

表 15： 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)
GFR 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)

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)
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。ベースラインからの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（生後2ヵ月～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 16）。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 16：　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 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, 1) 0 (0, < 1)	 0.31 (0.00, 2.38) 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 17 に示す。

表 17：　　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 18 に示す。

表 18：　　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；生後5ヵ月～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 19 に示す。

表 19： 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 生後1ヵ月 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（x 10^9/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 以上であった生後1ヵ月～ 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、生後5ヵ月～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 20 に示す。

表 20： 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 生後1ヵ月 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（%）	14 (78)	18 (82)

完全な血液学的正常化の期間中央値：週（範囲）	38 (14, 77)	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（2.4）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 21 に示す。

表 21：　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。

14.4　NMOSD

抗 AQP4 抗体陽性でスクリーニング時に以下の基準に合致する NMOSD 患者 143 例を対象とした、ランダム化二重盲検プラセボ対照試験である NMOSD 試験 1（NCT01892345）において、NMOSD 患者に対する本剤の有効性が認められた。

1. 過去の再発が、スクリーニング来院前の 12 ヵ月間に 2 回以上認められたか、又はスクリーニング来院前の 24 ヵ月間に 3 回以上認められ、かつ、そのうち少なくとも 1 回はスクリーニング来院前の 12 ヵ月以内に認められた、
2. Expanded Disability Status Scale（EDSS）スコアが 7 以下（少なくとも補助具を用いて限られた距離を歩行できる状態と同等）
3. 免疫抑制療法（IST）を受けている場合は、用法・用量が一定していること
4. コルチコステロイドの併用が 1 日 20 mg 以下に制限されていること
5. スクリーニング来院前の 3 ヵ月以内にリツキシマブ又はミトキサントロン投与を受けた患者、又は 3 週間以内に IVIg 投与を受けた患者は除外した。

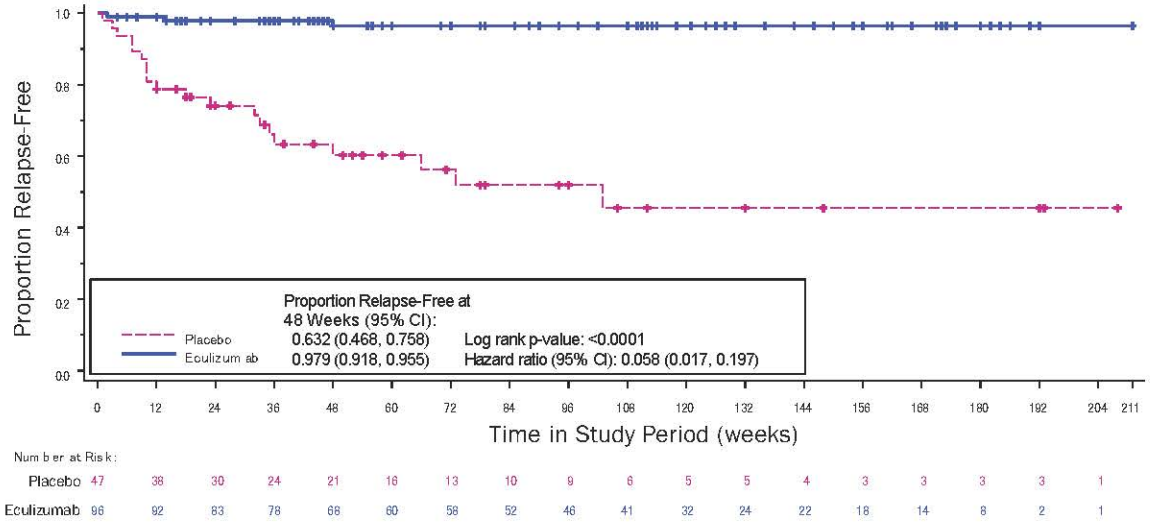
患者 96 例を本剤に、患者 47 例をプラセボにそれぞれランダム割り付けした。

ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は投与群間でバランスが取れていた。本試験の投与期間中、76%の患者には IST 併用（コルチコステロイド長期投与を含む）を行い、24%の患者には IST 又はコルチコステロイド長期投与の併用は行わなかった。

本剤を推奨投与法［*用法・用量（2.4）参照*］に従い投与した。

NMOSD 試験 1 の主要評価項目は、独立評価委員会により判定された初回の治験中再発までの期間であった。初回の治験中再発までの期間は、プラセボ群と比較して本剤群で有意に長かった（相対リスクは 94%低下、ハザード比は 0.058、$p < 0.0001$）（図 1）。

図 1：　独立評価委員会により判定された初回の治験中再発までの期間の Kaplan-Meier Survival Estimates – 最大の解析対象集団



注：独立評価委員会により判定された治験中再発が認められなかった患者は、試験期間終了時に打ち切りとした。

略語：CI = 信頼区間

本剤群では、併用治療の有無にかかわらず、独立評価委員会により判定された初回の治験中再発までの期間に同程度の改善が認められた。本剤群における独立評価委員会により判定された治験中年間再発率（ARR）は、プラセボ群と比較して、相対的に 96%低下した（表 22）。

表 22：　独立評価委員会により判定された治験中年間再発率 – 最大の解析対象集団

項目	統計量	プラセボ群 (N = 47)	本剤群 (N = 96)
再発総数	合計	21	3
独立評価委員会により判定された調整 ARR[a]	再発率	0.350	0.016
治療効果 [a]	再発率の比（エクリズマブ／プラセボ）	…	0.045
	p 値	…	< 0.0001

[a]ランダム割り付けの層別化変数及びスクリーニング以前の24ヵ月間の過去のARRについて調整したポアソン回帰に基づく。

略語：ARR = 年間再発率

本剤投与患者ではプラセボ投与患者に比べて、入院の年間発生率の低下（ソリリス群 0.04 vs プラセボ群 0.31）、再発の急性期治療としてのコルチコステロイド投与率の低下（ソリリス群 0.07 vs プラセボ群 0.42）、及び血漿交換実施率の低下（ソリリス群 0.02 vs プラセボ群 0.19）が認められた。

16　　供給、保管及び取扱い

本注射剤（エクリズマブ）は、無菌、保存料無添加、無色澄明の溶液であり、1 箱に 300 mg/30 mL（10 mg/mL）の単回使用バイアル 1 本入り（NDC 25682-001-01）で提供される。

本剤バイアルは、使用時まで冷蔵温度（2º～8ºC／36º～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（25ºC／77ºF 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。

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

淋疾予防について患者に助言し、危険性のある患者に対しては定期的な検査を受けるように勧めること。

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。

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。

本剤の投与により注入に伴う反応が生じる可能性があることを患者に説明すること。

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。

Infusion-Related Reaction

本剤の投与により infusion-related reactionが生じる可能性があることを患者に説明すること。

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.
121 Seaport Boulevard
Boston, MA 02210 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、米国特許番号 9,732,149 及び米国特許番号 9,718,880 並びに特許出願中に関連する特許権を有す。

COMPANY CORE DATA SHEET

SOLIRIS® (Eculizumab)
300 mg Concentrate for Solution for Infusion

[redacted]

＊非公表のため159～213頁を削除

1.7 同種同効品一覧表

本剤は、全身型重症筋無力症患者において終末補体介在性の神経筋伝達障害を抑制する抗補体（C5）モノクローナル抗体の点滴静注製剤である。

本邦で小児の重症筋無力症又は全身型重症筋無力症に係る効能･効果を有する医薬品､または、重症筋無力症／ランバート･イートン筋無力症候群診療ガイドライン 2022（M5.4.18）で推奨されている医薬品から、カルシニューリン阻害薬（シクロスポリン、タクロリムス水和物)、ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン、ステロイドを同種同効品として一覧（Table 1）に示す。なお、複数の製品が承認されている品目については代表となる品目を示し、その添付文書を添付した。

Table 1: 同種同効品一覧表

販売名	ソリリス点滴静注 300mg	ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル	プログラフカプセル 0.5mg プログラフカプセル 1mg プログラフ顆粒 0.2mg プログラフ顆粒 1mg	献血ヴェノグロブリン IH5%静注 0.5g/10mL, 1g/20mL, 2.5g/50mL, 5g/100mL, 10g/200mL 献血ヴェノグロブリン IH10%静注 0.5g/5mL, 2.5g/25mL, 5g/50mL, 10g/100mL, 20g/200mL	プレドニン錠 5mg
一般名	エクリズマブ（遺伝子組換え）	シクロスポリン	タクロリムス水和物	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	プレドニゾロン
会社名	アレクシオンファーマ合同会社	ノバルティスファーマ株式会社	アステラス製薬株式会社	一般社団法人日本血液製剤機構	シオノギファーマ株式会社
効能又は効果	• 発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制 • 非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制 • 全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る） • 視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防	〈ネオーラル 10mg カプセル〉〈ネオーラル 25mg カプセル〉〈ネオーラル 50mg カプセル〉 ○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 ○骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制 ○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） ○尋常性乾癬（皮疹が全身の	〈プログラフカプセル 0.5mg〉〈プログラフカプセル 1mg〉 ○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 ○骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制 ○重症筋無力症 ○関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る） ○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） ○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	〈献血ヴェノグロブリン IH5%静注 0.5g/10mL, 1g/20mL, 2.5g/50mL, 5g/100mL〉 〈献血ヴェノグロブリン IH10%静注 0.5g/5mL, 2.5g/25mL, 5g/50mL, 10g/100mL, 20g/200mL〉 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	○内科・小児科領域 （1）内分泌疾患：慢性副腎皮質機能不全（原発性、続発性、下垂体性、医原性）、急性副腎皮質機能不全（副腎クリーゼ）、副腎性器症候群、亜急性甲状腺炎、甲状腺中毒症〔甲状腺（中毒性）クリーゼ〕、甲状腺疾患に伴う悪性眼球突出症、ACTH 単独欠損症 （2）リウマチ疾患：関節リウマチ、若年性関節リウマチ（スチル病を含む）、リウマチ熱（リウマチ性心炎を含む）、リウマチ性多発筋痛 （3）膠原病：エリテマトーデス（全身性及び慢性円板

		30%以上に及ぶものあるいは難治性の場合)、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、関節症性乾癬 ○再生不良性貧血、赤芽球癆 ○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） ○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） ○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） ○細胞移植に伴う免疫反応の抑制 〈ネオーラル内用液 10%〉 ○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 ○骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制 ○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） ○尋常性乾癬（皮疹が全身の30%以上に及ぶものあるいは難治性の場合)、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、関節症性乾癬	症～重症に限る） ○多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎 〈プログラフ顆粒 0.2mg〉 〈プログラフ顆粒 1mg〉 ○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 ○骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制 ○重症筋無力症	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. 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）の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合） 8. 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） 9. 天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合） 10. 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） 11. 水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合） 12. ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難	状)、全身性血管炎（高安動脈炎、結節性多発動脈炎、顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症を含む)、多発性筋炎（皮膚筋炎)、強皮症 (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) 腎疾患：ネフローゼ及びネフローゼ症候群 (6) 心疾患：うっ血性心不全 (7) アレルギー性疾患：気管支喘息、喘息性気管支炎（小児喘息性気管支炎を含む)、薬剤その他の化学物質によるアレルギー・中毒（薬疹、中毒疹を含む)、血清病 (8) 重症感染症：重症感染症（化学療法と併用する） (9) 血液疾患：溶血性貧血（免疫性又は免疫性機序の疑われるもの)、白血病（急性白血病、慢性骨髄性白血病の急性転化、慢性リンパ性白血病）(皮膚白血病を含む)、顆粒球減少症（本態性、続発性)、紫斑病（血小板減少性及び血小板非減少性)、再生不良性貧血、凝固因子の障害による出血性素因 (10) 消化器疾患：限局性腸炎、潰瘍性大腸炎 (11) 重症消耗性疾患：重症消耗性疾患の全身状態の改

		○再生不良性貧血、赤芽球癆 ○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） ○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） ○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） ○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） ○細胞移植に伴う免疫反応の抑制		な重症例） 13. 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作 〈献血ヴェノグロブリンIH5%静注 10g/200mL〉 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. 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）の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合） 8. 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）	善（癌末期、スプルーを含む） (12) 肝疾患：劇症肝炎（臨床的に重症とみなされるものを含む)、胆汁うっ滞型急性肝炎、慢性肝炎（活動型、急性再燃型、胆汁うっ滞型）（但し、一般的治療に反応せず肝機能の著しい異常が持続する難治性のものに限る)、肝硬変（活動型、難治性腹水を伴うもの、胆汁うっ滞を伴うもの） (13) 肺疾患：サルコイドーシス（但し、両側肺門リンパ節腫脹のみの場合を除く)、びまん性間質性肺炎（肺線維症）（放射線肺臓炎を含む） (14) 結核性疾患（抗結核剤と併用する）肺結核（粟粒結核、重症結核に限る)、結核性髄膜炎、結核性胸膜炎、結核性腹膜炎、結核性心のう炎 (15) 神経疾患：脳脊髄炎（脳炎、脊髄炎を含む）（但し、一次性脳炎の場合は頭蓋内圧亢進症状がみられ、かつ他剤で効果が不十分なときに短期間用いること)、末梢神経炎（ギランバレー症候群を含む)、筋強直症、重症筋無力症、多発性硬化症（視束脊髄炎を含む)、小舞踏病、顔面神経麻痺、脊髄蜘網膜炎、デ

				9. 天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合） 11. 水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合） 12. ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例） 13. 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作	ュシェンヌ型筋ジストロフィー （16）悪性腫瘍：悪性リンパ腫及び類似疾患（近縁疾患）、多発性骨髄腫、好酸性肉芽腫、乳癌の再発転移 （17）その他の内科的疾患：特発性低血糖症、原因不明の発熱 ○外科領域 副腎摘除、臓器・組織移植、侵襲後肺水腫、副腎皮質機能不全患者に対する外科的侵襲、蛇毒・昆虫毒（重症の虫さされを含む） ○整形外科領域 強直性脊椎炎（リウマチ性脊椎炎） ○産婦人科領域 卵管整形術後の癒着防止、副腎皮質機能障害による排卵障害 ○泌尿器科領域 前立腺癌（他の療法が無効な場合）、陰茎硬結 ○皮膚科領域 △印の付されている効能・効果に対しては、外用剤を用いても効果が不十分な場合あるいは十分な効果を期待し得ないと推定される場合にのみ用いること △湿疹・皮膚炎群（急性湿疹、亜急性湿疹、慢性湿疹、接触皮膚炎、貨幣状湿疹、自家感作性皮膚炎、アトピー皮膚炎、乳・幼・小児湿疹、ビダール苔癬、そ

					の他の神経皮膚炎、脂漏性皮膚炎、進行性指掌角皮症、その他の手指の皮膚炎、陰部あるいは肛門湿疹、耳介及び外耳道の湿疹・皮膚炎、鼻前庭及び鼻翼周辺の湿 疹・皮膚炎など）（但し、重症例以外は極力投与しないこと）、△痒疹群（小児ストロフルス、蕁麻疹様苔癬、固定蕁麻疹を含む）（但し、重症例に限る。また、固定蕁麻疹は局注が望ましい）、蕁麻疹（慢性例を除く）（重症例に限る）、△乾癬及び類症〔尋常性乾癬（重症例）、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、稽留性肢端皮膚炎、疱疹状膿痂疹、ライター症候群〕、△掌蹠膿疱症（重症例に限る）、△毛孔性紅色粃糠疹（重症例に限る）、△扁平苔癬（重症例に限る）、成年性浮腫性硬化症、紅斑症（△多形滲出性紅斑、結節性紅斑）（但し、多形滲出性紅斑の場合は重症例に限る）、IgA 血管炎（重症例に限る）、ウェーバークリスチャン病、粘膜皮膚眼症候群〔開口部びらん性外皮症、スチブンス・ジョンソン病、皮膚口内炎、フックス症候群、ベーチェット病（眼症状のない場合）、リップシュッツ急性陰門潰

					瘍〕、レイノー病、△円形脱毛症（悪性型に限る）、天疱瘡群（尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、Senear-Usher 症候群、増殖性天疱瘡）、デューリング疱疹状皮膚炎（類天疱瘡、妊娠性疱疹を含む）、先天性表皮水疱症、帯状疱疹（重症例に限る）、△紅皮症（ヘブラ紅色粃糠疹を含む）、顔面播種状粟粒性狼瘡（重症例に限る）、アレルギー性血管炎及びその類症（急性痘瘡様苔癬状粃糠疹を含む）、潰瘍性慢性膿皮症、新生児スクレレーマ ○眼科領域 内眼・視神経・眼窩・眼筋の炎症性疾患の対症療法（ブドウ膜炎、網脈絡膜炎、網膜血管炎、視神経炎、眼窩炎性偽腫瘍、眼窩漏斗尖端部症候群、眼筋麻痺）、外眼部及び前眼部の炎症性疾患の対症療法で点眼が不適当又は不十分な場合（眼瞼炎、結膜炎、角膜炎、強膜炎、虹彩毛様体炎）、眼科領域の術後炎症 ○耳鼻咽喉科領域 急性・慢性中耳炎、滲出性中耳炎・耳管狭窄症、メニエル病及びメニエル症候群、急性感音性難聴、血管運動（神経）性鼻炎、アレルギー性鼻炎、花粉症（枯草熱）、副鼻腔炎・鼻茸、

					進行性壊疽性鼻炎、喉頭炎・喉頭浮腫、食道の炎症（腐蝕性食道炎、直達鏡使用後）及び食道拡張術後、耳鼻咽喉科領域の手術後の後療法、難治性口内炎及び舌炎（局所療法で治癒しないもの）、嗅覚障害、急性・慢性（反復性）唾液腺炎
添付文書改訂日	2022 年 9 月改訂（第 4 版）	2022 年 2 月改訂（第 2 版）	〈プログラフカプセル 0.5mg〉〈プログラフカプセル 1mg〉 2020 年 4 月改訂（第 2 版） 〈プログラフ顆粒 0.2mg〉 〈プログラフ顆粒 1mg〉 2019 年 6 月改訂（第 1 版）	〈献血ヴェノグロブリン IH5%静注 0.5g/10mL, 1g/20mL, 2.5g/50mL, 5g/100mL, 10g/200mL〉 2023 年 3 月改訂（第 41 版） 〈献血ヴェノグロブリン IH10%静注 0.5g/5mL, 2.5g/25mL, 5g/50mL, 10g/100mL, 20g/200mL〉 2023 年 3 月改訂（第 9 版）	2022 年 7 月改訂（第 2 版）

＊最新の添付文書を参照すること

＊＊2022年2月改訂（第2版、効能変更、用法及び用量変更）
＊2020年2月改訂（第1版、効能変更、用法及び用量変更）

貯法：室温保存

有効期間：3年

日本標準商品分類番号
873999

免疫抑制剤
（カルシニューリンインヒビター）
シクロスポリン製剤

ネオーラル®内用液10%
ネオーラル®10mgカプセル
ネオーラル®25mgカプセル
ネオーラル®50mgカプセル
Neoral®

	内用液10%	10mgカプセル	25mgカプセル	50mgカプセル
承認番号	22100AMX01780000	21200AMY00062000	21200AMY00063000	21200AMY00064000
販売開始	2000年5月			

劇薬、処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

NOVARTIS

1. 警告

1.1 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。

1.2 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。［9.7.1参照］

1.3 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。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。［7.1、8.2、16.1.1、16.1.2参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 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、ペマフィブラートを投与中の患者［10.1参照］

2.3 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［9.2、9.3、10.2参照］

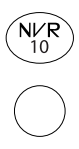
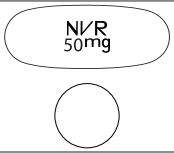
2.4 生ワクチンを接種しないこと［10.1参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ネオーラル内用液10%	ネオーラル10mgカプセル	ネオーラル25mgカプセル	ネオーラル50mgカプセル
有効成分	1瓶（50mL）中シクロスポリン（日局）5.0g［内用液1mLはシクロスポリン100mgに相当する］	1カプセル中シクロスポリン（日局）10mg	1カプセル中シクロスポリン（日局）25mg	1カプセル中シクロスポリン（日局）50mg
添加剤	グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、トコフェロール	グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、トコフェロールカプセル本体にゼラチン、グリセリン、プロピレングリコール、酸化チタン、中鎖脂肪酸トリグリセリド、大豆レシチン含有	グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、トコフェロールカプセル本体にゼラチン、グリセリン、プロピレングリコール、酸化チタン、三二酸化鉄、中鎖脂肪酸トリグリセリド、大豆レシチン含有	グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、トコフェロールカプセル本体にゼラチン、グリセリン、プロピレングリコール、酸化チタン、中鎖脂肪酸トリグリセリド、大豆レシチン含有

3.2 製剤の性状

販売名	ネオーラル内用液10%	ネオーラル10mgカプセル	ネオーラル25mgカプセル	ネオーラル50mgカプセル
性状	微黄色～微黄褐色澄明の油状の液で、粘性があり特異なにおいがある。	帯黄白色の光沢のある軟カプセルで特異なにおいがある。	淡黄色の光沢のある軟カプセルで特異なにおいがある。	帯黄白色の光沢のある軟カプセルで特異なにおいがある。
内容物	－	微黄色～微黄褐色澄明の油状の液で、粘性がある。		
外形	－			
識別コード	－	NVR10	NVR25mg	NVR50mg
大きさ（約）	－	長径：8.9mm 短径：6.7mm 質量：0.2g	長径：14mm 短径：8.2mm 質量：0.4g	長径：21.9mm 短径：8.5mm 質量：0.8g

4. 効能又は効果

〈ネオーラル10mgカプセル〉
〈ネオーラル25mgカプセル〉
〈ネオーラル50mgカプセル〉

○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
○骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制
○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）
○尋常性乾癬（皮疹が全身の30%以上に及ぶものあるいは難治性の場合）、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、関節症性乾癬
○再生不良性貧血、赤芽球癆
○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）

®登録商標

○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）
○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）
＊＊○細胞移植に伴う免疫反応の抑制

〈ネオーラル内用液10%〉
○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
○骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制
○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）
○尋常性乾癬（皮疹が全身の30%以上に及ぶものあるいは難治性の場合）、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、関節症性乾癬
○再生不良性貧血、赤芽球癆
○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）
○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）
○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）
＊○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）
＊＊○細胞移植に伴う免疫反応の抑制

5．効能又は効果に関連する注意
〈再生不良性貧血〉
5.1 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。
〈ネフローゼ症候群〉
5.2 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。
〈全身型重症筋無力症〉
5.3 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。
〈アトピー性皮膚炎〉
5.4 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。
〈川崎病の急性期〉
＊5.5 静注用免疫グロブリン不応例又は静注用免疫グロブリン不応予測例に投与すること。
＊5.6 発病後7日以内に投与を開始することが望ましい。

6．用法及び用量
〈腎移植〉
通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量9～12mg/kgを1日2回に分けて経口投与し、以後1日2mg/kgずつ減量する。維持量は1日量4～6mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。
〈肝移植〉
通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量14～16mg/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5～10mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。
〈心移植、肺移植、膵移植〉
通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量10～15mg/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2～6mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。
〈小腸移植〉
通常、シクロスポリンとして1日量14～16mg/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5～10mg/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。
〈骨髄移植〉
通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量6～12mg/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。
〈ベーチェット病及びその他の非感染性ぶどう膜炎〉
通常、シクロスポリンとして1日量5mg/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1～2mg/kgずつ減量又は増量する。維持量は1日量3～5mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。
〈乾癬〉
通常、1日量5mg/kgを2回に分けて経口投与する。効果がみられた場合は1ヵ月毎に1日1mg/kgずつ減量し、維持量は1日量3mg/kgを標準とする。なお、症状により適宜増減する。
〈再生不良性貧血〉
通常、シクロスポリンとして1日量6mg/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。
〈ネフローゼ症候群〉
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1.5mg/kgを投与する。また、小児の場合には1日量2.5mg/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3mg/kgを投与する。また、小児の場合には1日量5mg/kgを投与する。
〈全身型重症筋無力症〉
通常、シクロスポリンとして1日量5mg/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3mg/kgを標準とする。なお、症状により適宜増減する。
〈アトピー性皮膚炎〉
通常、成人にはシクロスポリンとして1日量3mg/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5mg/kgを超えないこと。
＊〈川崎病の急性期〉
通常、シクロスポリンとして1日量5mg/kgを1日2回に分けて原則5日間経口投与する。
＊＊〈細胞移植に伴う免疫反応の抑制〉
再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。

7．用法及び用量に関連する注意
〈効能共通〉
7.1 サンディミュン（内用液又はカプセル）から本剤に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。[1.3、16.1.1、16.1.2参照]
7.2 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。[8.1参照]
7.2.1 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。

7.2.2 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。

＊**7.2.3** 急性期の川崎病患者に投与する際には、原則として投与3日目に血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。[17.1.18参照]

〈臓器移植〉

7.3 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。

〈再生不良性貧血〉

7.4 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。

〈ネフローゼ症候群〉

7.5 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。

7.6 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。

〈アトピー性皮膚炎〉

7.7 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。

〈川崎病の急性期〉

＊**7.8** 本剤を5日間を超えて投与する場合には、CRP、体温及び患者の状態に応じてその必要性を慎重に判断すること。本剤を5日間投与しても効果が認められない場合は漫然と投与を継続せず、他の適切な治療を検討すること。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 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すること。[7.2参照]

8.2 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（内用液又はカプセル）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原則として行わないこと。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。[1.3、16.1.1、16.1.2参照]

8.3 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おり、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、本剤とサンディミュンを同時に用いることは避けること。[16.1.1、16.1.2参照]

8.4 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、ALT、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。[11.1.1、11.1.2、11.1.7参照]

8.5 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。[11.1.4参照]

8.6 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。[10.2、11.1.11参照]

8.7 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。

8.8 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。[11.1.3参照]

8.9 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。

〈ベーチェット病〉

8.10 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。[9.1.7、11.1.12参照]

〈ネフローゼ症候群〉

8.11 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。

〈アトピー性皮膚炎〉

8.12 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。

8.13 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 膵機能障害のある患者

膵機能が悪化するおそれがある。

9.1.2 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。

9.1.3 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。

9.1.4 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。

9.1.5 PUVA療法を含む紫外線療法中の患者

[10.2参照]

9.1.6 肝炎ウイルスキャリアの患者

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。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。

9.1.7 神経ベーチェット病の患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。[8.10参照]

9.2 腎機能障害患者

腎機能が悪化するおそれがあるため、慎重に投与すること。また、コルヒチンを服用中の患者には投与しないこと。[2.3、10.2参照]

9.3 肝機能障害患者

肝機能が悪化し、本剤の代謝あるいは胆汁中への排泄が遅延するおそれがあるため、慎重に投与すること。また、コルヒチンを服用中の患者には投与しないこと。[2.3、10.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。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。ヒトで胎盤を通過することが報告されている[1～4]。妊娠中に本剤を投与された女性において、早産及び児への影響（低出生体重、先天奇形）の報告がある[5]。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。母乳中へ移行するとの報告がある。

9.7 小児等

＊**9.7.1** アトピー性皮膚炎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る場合にのみ投与すること。小児等に対する本剤の臨床試験は実施されていない。[1.2参照]

川崎病の急性期患者のうち低出生体重児、新生児又は4ヵ月未満の乳児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る場合にのみ、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。低出生体重児、新生児又は4ヵ月未満の乳児に対する臨床試験は実施していない。

なお、他の適応疾患については、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。低出生体重児、新生児又は乳児に対する臨床試験は実施していない。

9.7.2 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。

9.7.3 小児のネフローゼ症候群に投与する際には、副作用の発現に十分注意すること。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。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

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。

10.1 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） [2.4参照]	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（外用剤を除く） （プログラフ） [2.2参照]	本剤の血中濃度が上昇することがある。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。	本剤の代謝が阻害される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） [2.2参照]	これらの薬剤の血中濃度が上昇（ピタバスタチン：Cmax6.6倍、AUC4.6倍、ロスバスタチン：Cmax10.6倍、AUC7.1倍）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する。
ボセンタン （トラクリア） [2.2参照]	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） [2.2参照]	アリスキレンの血中濃度が上昇するおそれがある。空腹時の併用投与によりアリスキレンのCmaxが約2.5倍、AUCが約5倍に上昇した。	本剤のP糖蛋白阻害によりアリスキレンのP糖蛋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） [2.2参照]	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） [2.2参照]	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	
ペマフィブラート （パルモディア） [2.2参照]	ペマフィブラートの血中濃度が上昇したとの報告がある。	本剤の有機アニオントランスポーター及びCYP3A阻害により、ペマフィブラートの血中濃度が上昇すると考えられる。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
PUVA療法を含む紫外線療法 [9.1.5参照]	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） 抗胸腺細胞免疫グロブリン（ATG）製剤等 [8.6参照]	過度の免疫抑制が起こることがある。	共に免疫抑制作用を有するため。
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。
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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 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	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。
メトクロプラミド		胃腸運動が亢進し、胃内容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 プロブコール		これらの薬剤が本剤の吸収を阻害すると考えられる。
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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。
＊レテルモビル		レテルモビルのCYP3A阻害により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また、本剤の有機アニオントランスポーター阻害によりレテルモビルの血中濃度が上昇する可能性がある。
エゼチミブ		機序は不明である。
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 [2.3、9.2、9.3参照]	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。
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。
グレカプレビル・ピブレンタスビル	これらの薬剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。	本剤の有機アニオントランスポーター、P糖蛋白及び乳癌耐性蛋白阻害により、これらの薬剤の血中濃度が上昇すると考えられる。
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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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及びALT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などジギタリス中毒に注意すること。	ジゴキシンの腎からの排泄を抑制すると考えられる。
	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 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	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。
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ある。	機序は不明である。
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。
アメナメビル	アメナメビルの血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。	機序は不明である。
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[6]及び高値を示したとの報告[7]がある。	機序は不明である。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

〈効能共通〉

11.1.1 腎障害（5%以上）

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［10.1、10.2参照］との併用により起こりやすい。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。[8.4参照]

11.1.2 肝障害、肝不全（1%～5%未満）

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、ALT、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。[8.4参照]

11.1.3 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（1%未満）

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。[8.8参照]

11.1.4 感染症（1%～5%未満）

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。アトピー性皮膚炎患者で黄色ブドウ球菌による皮膚感染を併発した場合は、適切な抗菌剤によってコントロールすること。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。[8.5参照]

11.1.5 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

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、適切な処置を行うこと。

11.1.6 BKウイルス腎症（頻度不明）

11.1.7 急性膵炎（1%未満）

初期症状として上腹部の激痛、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。[8.4参照]

11.1.8 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。

11.1.9 溶血性貧血、血小板減少（各1%未満）

11.1.10 横紋筋融解症（1%未満）

筋肉痛、脱力感、CK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。

11.1.11 悪性腫瘍（1%未満）

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悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍（特に皮膚）の発現の可能性が高まることがある。[8.6参照]

〈ベーチェット病〉

11.1.12 神経ベーチェット病症状（1%～5%未満）

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。[8.10参照]

〈全身型重症筋無力症〉

11.1.13 クリーゼ（頻度不明）

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。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1%～5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症	-	-	発疹	-
循環器	-	血圧上昇	-	-
血液	-	-	貧血、白血球減少	-
消化器	-	悪心・嘔吐	消化管潰瘍、腹痛、胃部不快感、食欲不振、下痢、腹部膨満感	-
皮膚	多毛	-	脱毛、ざ瘡	-
精神神経系	-	振戦	頭痛、しびれ、めまい、眠気、異常感覚、末梢神経障害	片頭痛
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	-	-	耳鳴、難聴	視力障害
筋骨格系	-	-	ミオパシー、筋痛、筋脱力、筋痙攣、関節痛	下肢痛
その他	-	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	月経障害、良性頭蓋内圧亢進症

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・注射液に関する使用成績調査を含む。

13. 過量投与

13.1 症状

悪心・嘔吐、傾眠、頭痛、頻脈、血圧上昇、腎機能低下等

13.2 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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。

15.1.2 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。

15.1.3 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。

15.1.4 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、末梢血中の濃度に比べて高いとの報告がある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットで、精細管障害を示す組織像（40mg/kg、経口投与）、精子運動能の低下（20mg/kg、経口投与）、精子数減少、精子運動能及び妊孕性の低下（1mg/kg、皮下投与）が認められたとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 移植後腎機能の安定した18例の腎移植患者に、それまで服用していたサンディミュンと同量の本剤又はサンディミュンをクロスオーバー法で投与した時（1日2回12時間毎）、全血中シクロスポリン濃度をRIA法により測定して比較した結果、単位投与量当たりの薬物動態パラメータは、表のとおりであった[8]。[1.3、7.1、8.2、8.3参照]

パラメータ	ネオーラル	サンディミュン	変化率（%）
$AUC_{0\text{-}12hr}$/Dose (ng·hr/mL/mg)	34.4±11.14	29.4±14.19	22.7±20.8
Cmax/Dose（ng/mL/mg）	11.00±2.944	8.61±4.701	45.6±47.9
Cmin/Dose（ng/mL/mg）	0.749±0.427	0.701±0.420	8.8±17.0
Tmax（hr）	1.1±0.21	1.6±1.57	-12.9±31.0

（平均値±S.D.）

16.1.2 サンディミュンで維持療法中の腎移植患者で、サンディミュンに吸収不良を示す20例に、それまで服用していたサンディミュンと同量の本剤又はサンディミュンをクロスオーバー法で投与した時（1日2回12時間毎）、全血中シクロスポリン濃度をRIA法により測定して比較した結果、単位投与量当たりの薬物動態パラメータは表のとおりであった[9]。（吸収不良例：dose normalized $AUC_{1\text{-}5hr}$が10ng・hr/mL/mg以下を参考基準値として症例検討会で判定）[1.3、7.1、8.2、8.3参照]

パラメータ	ネオーラル	サンディミュン	変化率（%）
$AUC_{0\text{-}12hr}$/Dose (ng·hr/mL/mg)	32.2±8.3	17.4±6.8	105.6±74.5
Cmax/Dose（ng/mL/mg）	10.49±3.00	3.93±1.87	248.6±239.8
Cmin/Dose（ng/mL/mg）	0.77±0.26	0.58±0.23	38.3±26.9
Tmax（hr）	1.4±0.5	2.4±1.1	-32.9±27.8

（平均値±S.D.）

16.2 吸収

本剤はサンディミュンと比較して胆汁分泌量や食事による影響を受けにくいとの報告がある[10,11]。

16.4 代謝

シクロスポリンは主としてチトクロームP450 3A4（CYP3A4）で代謝され、主要代謝物はモノヒドロキシ体、ジヒドロキシ体、N-脱メチル体であった[12~14]（外国人のデータ）。

16.5 排泄

シクロスポリンは主として胆汁を介して排泄される。腎機能が保たれている患者に^{3}H－シクロスポリンを経口投与した場合、尿中排泄率は6%で、未変化体としては投与量の0.1%であった（96時間値）[15]（外国人のデータ）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈腎移植〉

17.1.1 国内臨床試験

新規投与例（生体腎47例、死体腎15例）における1年生着率及び生存率（Kaplan-Meier法）は、生体腎で94.8%及び100%、死体腎で93.3%及び100%であった。拒絶反応が発現した症例は、生体腎では51.1%（24例/47例）、死体腎では53.3%（8例/15例）であった。サンディミュンからの切り換え例では、検討した55例全体で移植腎の生着が維持された[16,17]。

〈肝移植〉

17.1.2 国内臨床試験

サンディミュンではシクロスポリンの血中濃度が不安定な患者12例及びタクロリムスの治療継続に問題がある患者8例を対象とし、それら薬剤からの切り換え試験を実施した結果、本剤の肝移植患者への使用に臨床上問題となる所見はなかった[18~20]。

〈心移植〉

17.1.3 外国臨床試験

ネオーラルとサンディミュンの新規心移植患者を対象とした多施設二重盲検群間比較試験における移植後6ヵ月までの成績では、国際心肺移植学会（ISHLT）の重症度基準でグレード3A以上の拒絶反応発現率は、ネオーラル群42.6%（80例/188例）、サンディミュン群41.7%（80例/192例）であった。また、生存率はネオーラル群93.1%（175例/188例）、サンディミュン群92.7%（178例/192例）であった。移植後6ヵ月までに7.1%（27例/380例）の患者が死亡したが、その主な原因は移植臓器廃絶（12例）、敗血症（4例）、悪性腫瘍（2例）であった[21]。

17.1.4 外国臨床試験

心移植患者139例の3剤併用療法（シクロスポリン＋アザチオプリン＋ステロイド）による長期成績では、急性拒絶反応は21例に25回（患者当たり0.18回）と従来の治療法（シクロスポリン＋ステロイド、患者当たり0.84回）に比べ発現頻度の減少がみられた。また、1年生存率は92%、3年生存率は85%、5年生存率は78%であった。一方、長期の安全性については従来の治療法に比べ、感染症、悪性腫瘍の発現率の低下を認めた[22]。

〈肺移植〉

17.1.5 外国臨床試験

片肺移植患者73例及び両肺移植患者58例の計131例における1年生存率は、それぞれ87%及び76%、2年生存率はそれぞれ87%及び73%であった。入院中に8%（11例/131例）の患者が死亡したが、その原因は敗血症（3例）、心臓病（3例）、アスペルギルス感染（2例）、原因不明の成人呼吸窮迫症候群（2例）、気道合併症（1例）であった[23]。

17.1.6 外国臨床試験

片肺又は両肺移植患者44例をATG（抗胸腺細胞免疫グロブリン）群（シクロスポリン＋アザチオプリン＋ステロイド＋ATG）と非ATG群（シクロスポリン＋アザチオプリン＋ステロイド）に無作為に割り付け比較検討した結果、肺生検によるグレードⅡ以上の急性拒絶反応の発現率は、ATG群で23%（5例/22例）、非ATG群で55%（12例/22例）とATG群で有意（p＝0.03）に少なかった。また、1年及び2年生存率はATG群で68%及び64%、非ATG群では73%及び68%であった。一方、移植後の感染症あるいは悪性腫瘍の発現率は両群で同様であった[24]。

〈膵移植〉

17.1.7 外国臨床試験

膵腎同時移植患者476例の1年、5年及び10年生存率は、それぞれ96.5%、88.9%及び79.5%であった。また、移植膵の1年、5年及び10年生着率は、それぞれ87.9%、78.9%及び68.4%、移植腎では、それぞれ88.4%、81.0%及び63.5%であった。移植後の死亡の主な原因は、心又は脳血管障害（46%）、敗血症（16%）、悪性腫瘍（13%）であった[25]。

17.1.8 外国臨床試験

膵腎同時移植患者50例をATG群（シクロスポリン＋アザチオプリン＋ステロイド＋ATG）と非ATG群（シクロスポリン＋アザチオプリン＋ステロイド）に無作為に割り付け比較検討した結果、移植後1年までの移植膵に対する急性拒絶反応は両群ともなく、移植腎に対する急性拒絶反応はATG群36%（9例/25例）、非ATG群76%（19例/25例）とATG群で有意（p＜0.01）に少なかった[26]。

〈小腸移植〉

17.1.9 外国臨床試験

海外において、小腸移植におけるシクロスポリンの拒絶反応の抑制効果に関して報告されている[27,28]。

〈骨髄移植〉

17.1.10 国内臨床試験

新規投与例に対して、サンディミュン注射剤及び本剤を投与して検討した結果、グレード2以上の急性移植片対宿主反応（GVHD）の累積発症率（Kaplan-Meier法）は血縁での移植で22.3%、非血縁で26.7%であった[29]。

〈ベーチェット病〉

17.1.11 国内臨床試験

新規投与例（16例）での検討では、改善率（「改善」以上）は81.3%（13例/16例）であった[30]。

〈乾癬〉

17.1.12 国内臨床試験

新規投与例（16例）の全例で皮疹の改善効果が認められた。サンディミュンからの切り換え例での検討では、27例全例で効果が維持された[31,32]。

〈再生不良性貧血、赤芽球癆〉

17.1.13 国内臨床試験

重症再生不良性貧血、赤芽球癆患者への新規投与の5例では、再生不良性貧血の1例で「Minimal response」、赤芽球癆の1例で輸血状況に著明改善がみられた。サンディミュンからの切り換え例（19例）では、18例で減量・休薬を要さず臨床効果は維持された[33]。

17.1.14 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

中等症以上のATG未治療の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、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、奏効率は70.0%（7例/10例）であった。なお、奏効率は寛解（輸血非依存かつ血球数の改善）が得られた患者の割合と定義した[34]。

17.1.15 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

中等症以上かつ血小板数30,000/μL未満のATG治療を受けたが治療抵抗性若しくは再発又はATG治療が受けられない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、シクロスポリン投与中の患者の75.0%（6例/8例）に投与開始26週時に血液学的反応率の改善が認められた。なお、血液学的反応率は1系統以上の血球に改善［血小板数が≥20,000/μL増加又は血小板輸血非依存、ヘモグロビン値が≥1.5g/dL増加（投与前値が9g/dL未満の場合）又は赤血球輸血量の減少、好中球数が≥

100%（投与前値が500/μL未満の場合）又は≥500/μL増加のうち、1つ以上該当］を認めた患者の割合と定義した[7]。

〈ネフローゼ症候群〉

17.1.16 国内臨床試験

新規投与例では、頻回再発型患者で改善率（「改善」以上）が69.2%（9例/13例）、ステロイド抵抗性患者で改善率が75.0%（9例/12例）であった。サンディミュンからの切り換え例では、頻回再発型患者の18例、ステロイド抵抗性患者の13例のいずれの症例でも効果が維持された[35]。

〈アトピー性皮膚炎〉

17.1.17 国内第Ⅲ相試験

成人の最重症のアトピー性皮膚炎患者を対象に、ネオーラル3mg/kg/日（2～5mg/kg/日）を1日2回に分けて8週間経口投与するプラセボとの比較試験を実施した。最終重症度スコアのベースラインからの変化率の群間差（ネオーラル群−プラセボ群、以下同様）の平均値（95%信頼区間）は−30.3%（−41.1%～−19.6%）であり、投与群間に有意差が認められた（p＜0.001、対応のないt検定）。また、最終罹病範囲スコアのベースラインからの変化率の群間差の平均値（95%信頼区間）は−21.8%（−32.8%～−10.9%）であり、投与群間に有意差が認められた（p＜0.001、対応のないt検定）。以上より、ネオーラル群のプラセボ群に対する有意な重症度及び罹病範囲スコア改善が検証された[36]。

評価項目 投与群	例数	ベースライン 平均値±S.D.	ベースラインからの変化率 平均値±S.E.	変化率の群間差 平均値	95%信頼区間	p値
重症度スコア						
ネオーラル群	44	54.0±16.30	−63.0±3.43	−30.3	(−41.1～−19.6)	<0.001
プラセボ群	45	51.1±16.13	−32.6±4.18			
罹病範囲スコア						
ネオーラル群	44	74.2±14.60	−41.4±4.08	−21.8	(−32.8～−10.9)	<0.001
プラセボ群	45	69.0±12.75	−19.5±3.71			

重症度スコア：4項目の臨床所見（紅斑・浮腫（浸潤）、丘疹、湿潤、痒疹・苔癬化）を8ヵ所の身体部分ごとに4段階（0−3）で点数化（最大値96）
罹病範囲スコア：8ヵ所の身体部分（全身に対する比率）ごとに4段階（0、1/3、2/3、3/3）で点数化（最大値100）

〈川崎病の急性期〉

＊17.1.18 国内第Ⅲ相試験

川崎病の静注用免疫グロブリン不応予測患者を対象に、免疫グロブリンの静脈内投与とアスピリンの経口投与の併用群（IVIG群）と、IVIG群の治療に加えて、ネオーラル5mg/kg/日（原則として投与3日目の1回目投与直前に血中トラフ値を測定し、60～200ng/mLを目標として投与量の調節を可能とした）を1日2回に分けて5日間経口投与する群（ネオーラル群）との非盲検比較試験を実施した。主要評価項目である冠動脈病変の合併割合は、IVIG群の31.0%（27例/87例）に対し、ネオーラル群は14.0%（12例/86例）であり、ネオーラル群で有意に低かった（Mantel-Haenszel 検定、p=0.0101）。初期治療反応例のうち再燃※例の割合は、IVIG群13.0%（7例/54例）、ネオーラル群32.4%（23例/71例）であった。副作用発現頻度は、ネオーラル群では13.8%（12例/87例）であった。主な副作用は、ネオーラル群では蕁麻疹3.4%（3例/87例）、及び川崎病3.4%（3例/87例）であった[37]。［7.2.3参照］

※IVIG投与の開始時点から48時間後に体温37.5℃未満となった後、再び川崎病の主要症状の発現とともに発熱し、他の発熱性疾患が否定的であった場合

17.2 製造販売後調査等

〈腎移植〉

17.2.1 特別調査

サンディミュンから本剤への切り換え症例における切り換え後の副作用発現率は4.71%（13例/276例）で、特異的な副作用の発現は認めなかった。切り換え後の血中トラフ値測定時の1日平均投与量は174.10±3.38mg/日（3.18±0.07mg/kg/日）から165.55±2.78mg/日（3.00±0.05mg/kg/日）と有意に低下した（p＜0.001）。切り換え後の血中トラフ値も有意に低下した（p＜0.05）が、AUC、Cmaxに有意差は認められなかった。また、切り換え症例における移植腎の生着を有効とした有効率は99.6%（275例/276例）であった[38]。

項目	症例数	切り換え前 （平均値±S.E.）	切り換え後 （平均値±S.E.）
血中トラフ値（ng/mL）	262	97.80±2.56	91.96±2.51※
Cmax（ng/mL）	41	502.91±43.20	546.69±30.41
AUC（ng･h/mL）	10	1,471.46±329.77	1,411.06±235.94

※p＜0.05（t検定：切り換え前と切り換え後の比較）

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤の作用機序は直接的な細胞障害性によるものではなく、リンパ球に対し特異的かつ可逆的に作用し、強力な免疫抑制作用を示す。本剤は主にヘルパーT細胞の活性化を抑制するが、サプレッサーT細胞の活性化を阻害しないことが示されている。

本剤はT細胞においてシクロフィリンと複合体を形成し、T細胞活性化のシグナル伝達において重要な役割を果たしているカルシニューリンに結合し、カルシニューリンの活性化を阻害する。これによって脱リン酸化による転写因子NFATの細胞質成分の核内移行が阻止され、インターロイキン-2に代表されるサイトカインの産生が抑制される。

18.2 マイトジェン刺激によるリンパ球増殖抑制作用

本剤は種々のマイトジェンにより刺激活性化されたリンパ球の増殖反応を抑制する（マウス脾細胞 *in vitro*）。

18.3 インターロイキン-2等のサイトカイン産生抑制作用

本剤はT細胞増殖因子であるインターロイキン-2等のサイトカインの産生を抑制することが示されている（マウス脾細胞 *in vitro*、*ex vivo*）。

18.4 ヘルパーT細胞に対する選択的抑制作用

本剤は主として、ヘルパーT細胞の活性化を抑制するが、サプレッサーT細胞の活性化を阻害しないことが示されている（ヒト末梢血リンパ球 *in vitro*）。

18.5 移植モデルへの作用

本剤は動物において、腎（ウサギ、イヌ）、肝（イヌ）、骨髄（ウサギ、ラット）、心（ブタ）、肺（イヌ）、膵（イヌ）、小腸（イヌ）の同種移植片の生着又は生存期間を延長させ、骨髄移植における移植片対宿主反応の予防（ウサギ）及び治療（ラット）効果を示す。

18.6 実験的自己免疫性ブドウ膜炎（EAU）への作用

本剤は網膜可溶性抗原（S抗原）によって引き起こされる実験的自己免疫性ブドウ膜炎（EAU）の発症及び免疫反応を抑制することが示されている（ラット）。

18.7 乾癬患者皮膚移植ヌードマウスへの作用

乾癬患者の皮膚をヌードマウスに移植すると非投与対照マウスでは錯角化、表皮肥厚、乳頭腫症などの乾癬特有の組織所見を示すのに対し、本剤投与マウスではこれらの組織学的特徴を示さない。

18.8 再生不良性貧血改善作用

再生不良性貧血患者骨髄細胞より樹立したTリンパ球クローンは造血前駆細胞の*in vitro*におけるコロニー形成を抑制し、本剤はこのTリンパ球クローンによるコロニー形成抑制を緩和した。

18.9 抗GBM腎炎モデルへの作用

本剤は抗糸球体基底膜（GBM）抗体投与により作成した腎炎モデルラットにおいて尿中蛋白排泄、尿中NAG活性、血清コレステロール値を低下させ、腎臓の組織所見を改善させる。この作用は白血球サブセットの糸球体浸潤の抑制並びに抗体産生の抑制によることが示唆されている。

18.10 アトピー性皮膚炎モデルへの作用

本剤をアトピー性皮膚炎モデルマウス（NC/Ngaマウス）に経口投与した試験において、対照群に比べて皮膚炎スコアが有意な低値を示した。また、そう痒行動回数は対照群と比較すると本剤投与群で低値を示す傾向が認められた。病理組織学的検査では対照群と比較して表皮のびらん・潰瘍の病変程度が総じて軽度であった。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

シクロスポリン（Ciclosporin）

化学名

cyclo｛-［(*2S*,*3R*,*4R*,*6E*)-3-Hydroxy-4-methyl-2-methylaminooct-6-enoyl］-L-2-aminobutanoyl-*N*-methylglycyl-*N*-methyl-L-leucyl-L-valyl-*N*-methyl-L-leucyl-L-alanyl-D-alanyl-*N*-methyl-L-leucyl-*N*-methyl-L-leucyl-*N*-methyl-L-valyl-｝

分子式

$C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$

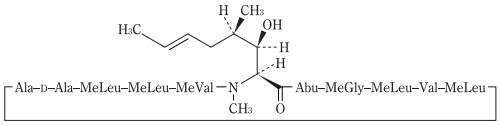
分子量

1202.61

性状

白色の粉末で、アセトニトリル、メタノール又はエタノール（95）に極めて溶けやすく、ジエチルエーテルに溶けやすく、水にほとんど溶けない。

化学構造式



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

20．取扱い上の注意

〈内用液〉

約20℃以下で保存するとゼリー状になることがある。その場合には20℃以上の室温にて溶解後使用すること。

〈カプセル〉

吸湿によりカプセルが軟化したり、含有するエタノールが揮発することがあるので、服用直前までPTP包装のまま保存すること。

22．包装

〈ネオーラル内用液10%〉

50mL［1瓶］

〈ネオーラル10mgカプセル〉

100カプセル［10カプセル（両面アルミニウムPTP）×10］

〈ネオーラル25mgカプセル〉

100カプセル［5カプセル（両面アルミニウムPTP）×20］

〈ネオーラル50mgカプセル〉

100カプセル［5カプセル（両面アルミニウムPTP）×20］

23．主要文献

1）Baxi, L.V. et al.：Am. J. Obstet. Gynecol. 1993;169（1）:33-34 ［20180291］
2）Burrows, D.A. et al.：Obstet. Gynecol. 1988 ;72（3）:459-461 ［20180292］
3）Lowenstein, B.R. et al.：Am. J. Obstet. Gynecol. 1988;158（3）: 589-590 ［20180293］
4）Flechner,S.M. et al.：Am. J. Kidney Dis. 1985 ;5（1）: 60-63 ［19966522］
5）Coscia, L.A. et al.：Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2014;28（8）:1174-1187 ［20180295］
6）社内資料：エルトロンボパグとシクロスポリンの薬物相互作用（201583試験） ［20160747］
7）社内資料：国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（ETB115E1201試験） ［20170501］
8）高原史郎ほか：今日の移植.1999;12（Suppl.）:5-24 ［20000066］
9）高原史郎ほか：今日の移植.1999;12（Suppl.）:25-41 ［20000067］
10）社内資料：肝移植患者における安全性、耐容性及び薬物動態学的プロフィール ［20000085］
11）社内資料：高脂肪食の薬物動態に対する影響 ［20000086］
12）Kronbach,T.et al.：Clin.Pharmacol.Ther.1988;43（6）:630-635 ［20000317］
13）Combalbert,J.et al.：Drug Metab.Dispos.1989;17（2）:197-207 ［19966834］
14）Wood,A.J.et al.：Transplant.Proc.1983;15（4）（Suppl.1/2）:2409-2412 ［20049036］
15）Beveridge,T.：Cyclosporin A；Pharmacokinetics and metabolism of Cyclosporin A.1982;35-44 ［19966455］
16）打田和治ほか：今日の移植.1999;12（Suppl.）:65-77 ［20000069］
17）大島伸一ほか：今日の移植.1999;12（Suppl.）:43-64 ［20000068］
18）橋倉泰彦ほか：今日の移植.1999;12（Suppl.）:99-107 ［20000072］
19）橋倉泰彦ほか：今日の移植.1999;12（Suppl.）:109-115 ［20000073］
20）猪股裕紀洋ほか：今日の移植.1999;12（Suppl.）:117-123 ［20000074］
21）Eisen,H.J.et al.：Transplantation.1999;68（5）:663-671 ［20006172］
22）Olivari,M.T.et al.：Circulation.1990 ;82（5/Suppl.IV）:276-280 ［20006173］
23）Cooper,J.D.et al.：J.Thorac.Cardiovasc.Surg.1994;107（2）:460-471 ［20006174］
24）Palmer,S.M.et al.：Chest.1999;116（1）:127-133 ［20006368］
25）Odorico,J.S.et al.：Clinical Transplants.1997;1998:157-166 ［20006175］
26）Cantarovich,D.et al.：Kidney Int.1998;54（4）:1351-1356 ［20006369］
27）Grant,D.et al.：Lancet.1990 ; 335 :181-184 ［20006176］
28）Jan,D.et al.：J.Pediatr.Surg.1999 ;34（5）:841-844 ［20123825］
29）村田誠ほか：今日の移植.1999;12（Suppl.）:87-98 ［20000071］
30）Fujino,Y.et al.：Jpn.J.Ophthalmol.1999;43（4）:318-326 ［19995252］
31）原田昭太郎ほか：西日本皮膚科.1998;60（6）:832-841 ［19990057］
32）原田昭太郎ほか：西日本皮膚科.1998;60（6）:842-848 ［19990058］
33）溝口秀昭ほか：Biotherapy.1998;12（11）:1459-1472 ［19986782］
34）社内資料：国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（ETB115E1202試験） ［20170502］
35）小山哲夫ほか：腎と透析.1998;45（6）:823-836 ［19990014］
36）ネオーラルによるアトピー性皮膚炎治療研究会：臨床皮膚科.2009;63（1）:73-82 ［20090397］
＊37）社内資料：国内第Ⅲ相臨床試験（CHI-CsA-004試験）［20190564］
38）社内資料：ネオーラルの腎移植に対する特別調査 ［20085663］

24．文献請求先及び問い合わせ先

ノバルティスファーマ株式会社　ノバルティスダイレクト
〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT
0120-003-293
受付時間：月～金 9：00～17：30
（祝日及び当社休日を除く）
www.novartis.co.jp

26．製造販売業者等

26.1 製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門 1－23－1

astellas

＊最新の添付文書を参照すること

＊＊2020年４月改訂（第２版）
＊2019年６月改訂

日本標準商品分類番号
873999

免疫抑制剤
日本薬局方

劇薬、処方箋医薬品
注意－医師等の処方箋により使用すること

タクロリムスカプセル
プログラフ®カプセル0.5mg
プログラフ®カプセル1mg
Prograf® Capsules 0.5mg・1mg

	カプセル0.5mg	カプセル１mg
承認番号	20800AMZ00693	20500AMZ00157
販売開始	1996年８月	1993年６月

貯法：室温保存
有効期間：３年

1.警告

〈効能共通〉

1.1 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。

1.2 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。［16.1.10 参照］

〈臓器移植〉

1.3 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。

〈関節リウマチ〉

1.4 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。

〈ループス腎炎〉

1.5 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。

〈多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎〉

1.6 本剤の投与は、多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎の治療法に十分精通している医師のもとで行うこと。

2.禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 シクロスポリン又はボセンタン投与中の患者［10.1 参照］
2.3 カリウム保持性利尿剤投与中の患者［8.2、10.1 参照］
2.4 生ワクチンを接種しないこと［10.1 参照］

3.組成・性状

3.1 組成

	有効成分（１カプセル中）	添加剤
プログラフカプセル0.5mg	日局 タクロリムス水和物 0.51mg（タクロリムスとして0.5mg）	乳糖水和物、ヒプロメロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム
プログラフカプセル１mg	日局 タクロリムス水和物 1.02mg（タクロリムスとして１mg）	

3.2 製剤の性状

	剤形	色	外形・号数・重量		識別コード
プログラフカプセル0.5mg	硬カプセル剤	淡黄色			607
			号数	重量	
			５号	約93mg	
プログラフカプセル１mg	硬カプセル剤	白色			617
			号数	重量	
			５号	約93mg	

4.効能又は効果

○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
○骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制
○重症筋無力症
○関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）
○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）
○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）
○多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎

5.効能又は効果に関連する注意

〈骨髄移植〉

5.1 HLA適合同胞間移植では本剤を第一選択薬とはしないこと。

〈重症筋無力症〉

5.2 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。

〈関節リウマチ〉

5.3 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。

〈ループス腎炎〉

5.4 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。

〈潰瘍性大腸炎〉

5.5 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。

5.6 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。

6.用法及び用量

〈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0.15mg/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0.15mg/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0.06mg/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。

47813SgK
PRG31102Z31

〈肝移植の場合〉
通常、初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、徐々に減量し、維持量は1日量0.10mg/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0.03～0.15mg/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0.075～0.15mg/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0.05～0.15mg/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0.15mg/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0.15mg/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。
〈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0.06mg/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0.06mg/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0.15mg/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20ng/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3mgを1日1回夕食後に経口投与する。
〈関節リウマチの場合〉
通常、成人にはタクロリムスとして3mgを1日1回夕食後に経口投与する。なお、高齢者には1.5mg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3mg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3mg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0.025mg/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10～15ng/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5～10ng/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0.0375mg/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5～10ng/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。

7.用法及び用量に関連する注意
〈効能共通〉
7.1 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。
7.2 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。
7.2.1 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Cmax比及びAUC比の平均値はそれぞれ1.18及び1.08；16.1.10参照］
7.2.2 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。
7.3 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20ng/mL以下に維持すること。［11.1.1参照］
7.4 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。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免疫抑制剤の種類・投与量等を考慮して調節すること。
〈肝移植、腎移植及び骨髄移植〉
7.5 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。［16.1.1、16.1.2、16.1.4、17.2.1、17.2.2、17.2.6参照］
〈骨髄移植〉
7.6 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。［11.1.1参照］
7.7 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10～20ng/mLとすること。
〈重症筋無力症〉
7.8 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。
〈関節リウマチ〉
7.9 高齢者には、投与開始4週後まで1日1.5mg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3mg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。［9.8参照］
〈ループス腎炎〉
7.10 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。
〈潰瘍性大腸炎〉
7.11 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。
7.12 原則、1日あたりの投与量の上限を0.3mg/kgとし、特に次の点に注意して用量を調節すること。［17.1.12参照］
7.12.1 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。

7.12.2 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。

7.12.3 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。

7.13 カプセル剤のみを用い、0.5mg刻みの投与量を決定すること。

7.14 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。

7.15 通常、3カ月までの投与とすること。

〈多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎〉

7.16 1日あたりの投与量の上限を0.3mg/kgとし、血中トラフ濃度に基づき投与量を調節すること。

7.17 カプセル剤のみを用い、0.5mg刻みの投与量を決定すること。

7.18 投与開始時は原則としてステロイド剤を併用すること。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。[17.1.13参照]

8.重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 腎障害の発現頻度が高いので、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。[8.11、8.12、11.1.1参照]

8.2 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。[2.3、10.1参照]

8.3 高血糖、尿糖等の膵機能障害の発現頻度が高いので、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。[11.1.14、11.1.15参照]

8.4 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。[8.13、11.1.2参照]

8.5 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。

8.6 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。[9.1.1、11.1.10参照]

8.7 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。[10.2、11.1.13参照]

8.8 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行うこと。

〈骨髄移植〉

8.9 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。

〈重症筋無力症〉

8.10 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。

〈関節リウマチ〉

8.11 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腎障害の発現に注意すること。[8.1参照]

〈ループス腎炎〉

8.12 病態の進行による腎障害の悪化がみられるので特に注意すること。[8.1参照]

8.13 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。[8.4参照]

〈潰瘍性大腸炎〉

8.14 本剤の投与は、潰瘍性大腸炎の治療法に十分精通している医師のもとで行うこと。

〈多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎〉

8.15 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。

9.特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症のある患者

感染症が悪化する可能性がある。[8.6、11.1.10参照]

9.1.2 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。[11.1.18参照]

9.1.3 肝炎ウイルスキャリアの患者

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。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。[11.1.10参照]

9.2 腎機能障害患者

腎障害が悪化する可能性がある。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。

9.3 肝機能障害患者

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。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。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。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[1)]。ヒトで胎盤を通過することが報告されている[2)]。妊娠中に本剤を投与された女性において、早産及び児への影響（低出生体重、先天奇形、高カリウム血症、腎機能障害）の報告がある[3)4)]。

9.6 授乳婦

本剤投与中は授乳しないことが望ましい。母乳中へ移行することが報告されている。[16.3.2参照]

9.7 小児等

特に2歳未満の乳幼児例において、リンパ腫等の悪性腫瘍の発現の可能性が高い。[11.1.13参照] 骨髄移植、腎移植、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を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下している。[7.9参照]

10. 相互作用

本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される。[16.4.1参照]

10.1 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 等 [2.4参照]	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。	免疫抑制作用により発症の可能性が増加する。
シクロスポリン （サンディミュン、ネオーラル） [2.2参照]	副作用が増強されたとの報告[5]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。	本剤との併用によりシクロスポリンの血中濃度が上昇したとの報告がある[5]。シクロスポリンは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。
ボセンタン （トラクリア） [2.2参照]	ボセンタンの副作用が発現する可能性がある。	本剤との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。
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） [2.3、8.2参照]	高カリウム血症が発現することがある。	本剤と相手薬の副作用が相互に増強される。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	抗生物質 エリスロマイシン 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 アミオダロン 飲食物 グレープフルーツジュース	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。	CYP3A4で代謝される薬剤又はCYP3A4の阻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、本剤の血中濃度が上昇する。
	テラプレビル	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。	CYP3A4で代謝される薬剤又はCYP3A4の阻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、本剤の血中濃度が上昇する。テラプレビル750mg1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[6]。
*	グラゾプレビル レテルモビル	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。	CYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する。
	オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル	やむを得ない場合を除き併用は避けること。やむを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。	リトナビルのCYP3A4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（25mg・150mg・100mg）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。
	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	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ため、本剤の血中濃度が低下する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。	CYP3A4が誘導され、本剤の代謝が促進されるため、本剤の血中濃度が低下するおそれがある。
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・トリメトプリム 非ステロイド性抗炎症剤 等	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。
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 [8.7 参照]	過度の免疫抑制が起こることがある。	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）。

11.副作用

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

11.1 重大な副作用

〈効能共通〉

11.1.1 急性腎障害（0.1～５％未満）、**ネフローゼ症候群**（0.1％未満）

[7.3、7.6、8.1 参照]

11.1.2 心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留、心筋障害（各0.1～５％未満）

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、心膜液貯留があらわれることがある。[8.4 参照]

11.1.3 中枢神経系障害（0.1～５％未満）

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、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。

11.1.4 脳血管障害（0.1～５％未満）

脳梗塞、脳出血等の脳血管障害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こと。

11.1.5 血栓性微小血管障害（0.1～５％未満）

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があらわれることがある。

11.1.6 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）

11.1.7 イレウス（0.1～５％未満）

11.1.8 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）

11.1.9 呼吸困難、急性呼吸窮迫症候群（各0.1～５％未満）

11.1.10 感染症（15%以上）

細菌性、ウイルス性、真菌性あるいは原虫性感染症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。異常が認められた場合には、減量・休薬、抗生物質の投与等を行うこと。[8.6、9.1.1、9.1.3 参照]

11.1.11 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

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、適切な処置を行うこと。

11.1.12 BKウイルス腎症（頻度不明）

11.1.13 リンパ腫等の悪性腫瘍（0.1～５％未満）

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（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。[8.7、9.7 参照]

11.1.14 膵炎（0.1～５％未満）

[8.3 参照]

11.1.15 糖尿病及び糖尿病の悪化（0.1～５％未満）、**高血糖**（15％以上）

[8.3 参照]

11.1.16 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT、γ-GTP、Al-P、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。

〈重症筋無力症〉

11.1.17 クリーゼ（頻度不明）

症状があらわれた場合には、人工呼吸等を行うこと。

〈関節リウマチ〉

11.1.18 間質性肺炎（頻度不明）

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。[9.1.2 参照]

11.2 その他の副作用

	５％以上	0.1～５％未満	0.1％未満	頻度不明
腎臓	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％）	尿量減少、血尿、多尿	頻尿、残尿感	
代謝異常	高カリウム血症、高尿酸血症、低マグネシウム血症	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、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		CK上昇

	5％以上	0.1～5％未満	0.1％未満	頻度不明
循環器	血圧上昇	浮腫、頻脈、動悸、心電図異常、血圧低下	徐脈	
精神神経系	振戦	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	運動失調、幻覚
消化器		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	胸やけ、消化管出血
膵臓		アミラーゼ上昇		
肝臓	肝機能異常（AST上昇、ALT上昇、Al-P上昇、LDH上昇、γ-GTP上昇）			
血液		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	好中球減少
皮膚		発疹、紅斑、そう痒、脱毛		
その他		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	疼痛、発赤、眼痛、多汗、口渇、冷感、胸痛

発現頻度は本剤の肝移植、骨髄移植及び腎移植での臨床試験及び市販後の調査成績に基づいている。

8 1 3 S 9 K

プログラフ®カプセル0.5mg/1mg

13. 過量投与

13.1 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[7)8)]。

13.2 処置

特異的な解毒薬はない。透析によって除去されない。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

〈効能共通〉

15.1.1 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。

〈関節リウマチ〉

15.1.2 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。

15.1.3 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。

〈ループス腎炎〉

** 15.1.4 承認時までの臨床試験において、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。なお、市販後の調査（1355例）において、5年観察終了時のクレアチニン上昇の発現率は2.9％であった。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラット（1.0～3.0mg/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[9)]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 腎移植［7.5参照］

(1) 承認時までの臨床試験において、成人腎移植患者9例にプログラフカプセル0.16mg/kgを経口投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった[10)]。

Tmax（h）	Cmax（ng/mL）	$AUC_{0\text{-}12h}$（ng·h/mL）	トラフ値※（ng/mL）	F※※（%）
4.2±2.9	44±45	274±198	16±12	20±17.8

※12時間後血中濃度　（平均±S.D.）

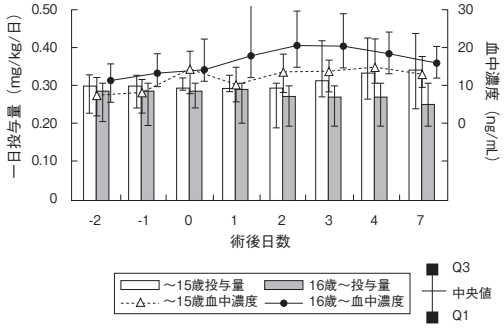
※※生体内利用率

(2) 市販後の調査において、小児腎移植患者5例（平均年齢9歳）にプログラフ（平均投与量0.218mg/kg）を朝食1時間前と朝食直後に投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった[11)]。

	Tmax（h）	Cmax（ng/mL）	$AUC_{0\text{-}12h}$（ng·h/mL）	F※（%）
朝食1時間前	1.6±0.5	51±24	247±85	11.9±3.7
朝食直後	2.8±0.8	28±11	205±78	10.0±3.9

※生体内利用率　（平均±S.D.）

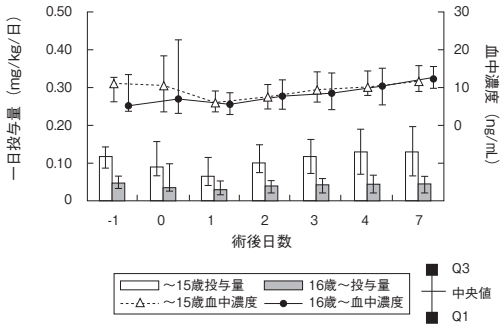
(3) 市販後の調査において得られた移植初期の投与量とトラフ値は次のとおりであった[12)]。



16.1.2 肝移植［7.5参照］

(1) 小児肝移植患者（平均年齢5.3歳）においては、成人に比べ体重換算で2.7～4.4倍の経口投与量で同程度の血清中濃度が得られた[13)]（外国人でのプログラフカプセル投与時のデータ）。

(2) 市販後の調査において得られた移植初期の投与量とトラフ値は次のとおりであった[14)]。

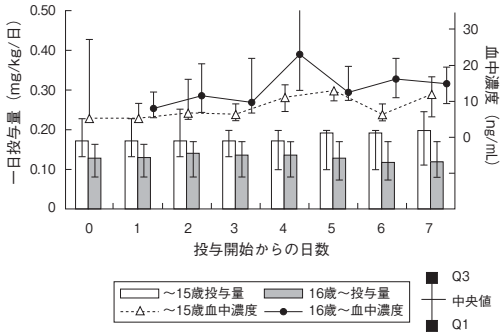


16.1.3 小腸移植

小児小腸移植患者（平均年齢2.9歳）においては、成人に比べ体重換算で1.3～2.5倍の経口投与量で同程度の血漿中濃度が得られた[15]（外国人でのプログラフカプセル投与時のデータ）。

16.1.4 骨髄移植［7.5参照］

治療投与時の投与開始初期の投与量とトラフ値は次のとおりであった[16]。



16.1.5 重症筋無力症

承認時までの臨床試験において、成人重症筋無力症患者90例にプログラフカプセル3mgを経口投与したときの投与8～16時間後の平均血中濃度は4.19ng/mL（0.65ng/mL～22.44ng/mL）であった。なお、平均血中濃度が10ng/mL以上を示した患者は2例であった[17]。

市販後の調査において、プログラフ（カプセル・顆粒）3mgを経口投与した重症筋無力症患者539例の使用実態下における平均血中濃度は4.73ng/mL（検出限界以下～14.2ng/mL）であった。なお、平均血中濃度が10ng/mL以上を示した患者は17例であった[18]。

16.1.6 関節リウマチ

成人関節リウマチ患者12例にプログラフカプセル3mgを経口投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった[19]（外国人データ）。

Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	F※ (%)
1.3±0.58	19.64±6.32	192.88±86.42	34.89±8.69	25.1±14.4

※生体内利用率　（平均±S.D.）

また、国内の成人関節リウマチ患者にプログラフカプセル1.5及び3mgを経口投与したときの血中濃度は用量の増加に伴い増加した[20)21)]。

なお、国内の成人関節リウマチ患者での臨床試験において血中濃度を測定した326例中、本剤投与8～16時間後の平均血中濃度が10ng/mL以上を示した患者は8例のみであった。クレアチニン上昇等の副作用は血中濃度が高い場合に多く認められる傾向にあった。

16.1.7 ループス腎炎

成人ループス腎炎患者25例にプログラフカプセル3mgを経口投与したときの投与8～16時間後の平均血中濃度は4.35ng/mL（1.70～7.30ng/mL）であった[22]。

16.1.8 潰瘍性大腸炎

成人潰瘍性大腸炎患者8例にプログラフカプセル0.05mg/kgを経口投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった[23]。

Tmax（h）	Cmax（ng/mL）	AUC_{0-12h}（ng·h/mL）
2.4±1.4	22±13	136±105

（平均±S.D.）

16.1.9 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎

成人多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者25例にプログラフカプセルを1日2回経口投与したときの平均血中トラフ濃度は6.55ng/mL（2.52～11.40ng/mL）であった。その時の平均投与量は0.0721mg/kg/日（0.030～0.156mg/kg/日）であった。なお、平均血中トラフ濃度が10ng/mL以上を示した患者は3例であった[24]。

16.1.10 プログラフカプセルとプログラフ顆粒の比較

成人腎移植患者9例にプログラフカプセル及びプログラフ顆粒を同用量投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった[25]。［1.2、7.2.1参照］

症例番号	投与量 (mg/kg/回)	カプセル		顆粒		比（顆粒/カプセル）	
		Cmax (ng/mL)	AUC_{0-12h} (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC_{0-12h} (ng·h/mL)	Cmax	AUC_{0-12h}
1	0.03	10	42.7	18	94.4	1.80	2.21
2	0.02	10	70.2	9.3	68.6	0.93	0.98
3	0.06	27	165.4	23	113.3	0.85	0.69
4	0.02	14	105.6	7.2	41.8	0.51	0.40
6	0.02	9.9	61.5	14	69.2	1.41	1.13
7	0.03	13	92.0	13	103.8	1.00	1.13
8	0.02	6.2	36.7	6.8	27.6	1.10	0.75
9	0.02	4.1	32.6	3.8	34.1	0.93	1.05
10	0.04	20	230.8	42	320.0	2.10	1.39
平均値±S.D.	－	－	－	－	－	1.18±0.50	1.08±0.51

16.2 吸収

16.2.1 健康成人にて食事による本剤薬物動態パラメータへの影響を検討したところ、食直後及び食後1.5時間に経口投与した場合は空腹時に比べ有意にCmax及びAUCの低下がみられ、Tmaxは延長した[26]（外国人データ）。

16.2.2 成人潰瘍性大腸炎患者におけるトラフ濃度を用いた母集団薬物動態解析から、本剤を食後投与時の経口吸収性は、平均的に絶食下服薬時の62%と推定された[27]。

16.3 分布

16.3.1 本剤の血漿蛋白結合率は98.8%以上であった。

16.3.2 肝移植後の授乳婦6例にて本剤の乳汁中移行を検討したところ、平均血漿中濃度の約半分の移行が認められた[4]（外国人データ）。［9.6参照］

16.3.3 ラットに^{14}C標識タクロリムス0.32mg/kgを静注したところ、5分後には放射能はほとんどの組織に移行し、特に副腎、肺、心臓、甲状腺に高かった。移行した放射能は血中濃度の低下とともに消失した。なお、大脳、小脳へは低濃度の移行が認められ、放射能の消失は遅かった[28]。

16.4 代謝

16.4.1 本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される。［10.参照］

16.4.2 肝移植患者での血中、尿中及び胆汁中代謝物は主として脱メチル体及び水酸化体であった[29]（外国人データ）。

16.5 排泄

代謝物の大部分は胆汁中に排泄され、未変化体の尿中排泄率は1%以下であった[30]（外国人データ）。なお、本剤の血中濃度は腎機能あるいは透析による影響を受けない。

16.7 薬物相互作用

本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝されるため、CYP3A4で代謝される他の薬物との併用により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また、CYP3A4を誘導する薬物との併用により本剤の血中濃度が低下する可能性がある。一方、本剤がCYP3A4での代謝を阻害することにより、CYP3A4で代謝される他の薬物の血中濃度を上昇させる可能性がある。また、本剤の血漿蛋白結合率は98.8%以上と高いので、血漿蛋白との親和性が強い薬剤との相互作用の可能性がある。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈移植領域〉

17.1.1 腎移植における拒絶反応の抑制

(1) 国内前期第Ⅱ相試験（35例）、国内後期第Ⅱ相試験（69例）、国内第Ⅲ相比較試験（82例）

承認時までの臨床試験（1990～1994年）において、腎移植後の一次治療効果は、186例で検討され、1年累積生存率及び1年累積生着率はそれぞれ97.3%及び93.0%であった。拒絶反応は74/186例（39.8%）で延べ101回みられた[10)31)32)]。

(2) 国内第Ⅲ相試験

救済的治療試験では既存薬による継続治療が困難な症例104例にプログラフ（注射液・カプセル）が投与され、55例（52.9%）で「有効」以上の成績が得られた[33]。

プログラフ顆粒を17例に12週間投与して検討した結果（1996～1998年）、生着率は94.1%（16/17例）、拒絶反応が発現した症例は2/17例（11.8%）であった。プログラフカプセルからの切り換

え例（19例）での検討では、全例で移植腎は生着が維持され、拒絶反応は発現しなかった[25)34)]。

17.1.2 肝移植における拒絶反応の抑制

(1) 国内試験

承認時までの臨床試験（1990～1991年）において、国内で生体部分肝移植手術を受け、プログラフ（注射液・カプセル）が投与された24例の6カ月累積生存率は65.6％であった。このうち8例は救済的治療であった。拒絶反応は4/24例（16.7％）で延べ7回みられたが、いずれも軽度でそのうちの1回を除きステロイドパルス療法により消失ないし軽快した。また、上記の成績を含め、1990～1995年に国内で生体部分肝移植を受け、プログラフ（注射液・カプセル）が投与された120例の6カ月生存率は81.7％であった[35)36)]。

プログラフ顆粒を7例に12週間投与して検討した結果（1997～1998年）、生着率は100％、拒絶反応が発現した症例は4/7例（57.1％）であった。プログラフカプセルからの切り換え例（8例）での検討では、全例で移植肝の生着が維持され、拒絶反応は発現しなかった[37)38)]。

17.1.3 心移植における拒絶反応の抑制

心移植におけるプログラフ（注射液・カプセル）の拒絶反応の抑制効果が確認されている[39)～42)]（外国人データ）。

17.1.4 肺移植における拒絶反応の抑制

肺移植におけるプログラフ（注射液・カプセル）の拒絶反応の抑制効果が確認されている[41)43)44)]（外国人データ）。

17.1.5 膵移植における拒絶反応の抑制

膵移植におけるプログラフ（注射液・カプセル）の拒絶反応の抑制効果が確認されている[45)46)]（外国人データ）。

17.1.6 小腸移植における拒絶反応の抑制

小腸移植におけるプログラフ（注射液・カプセル）の拒絶反応の抑制効果が確認されている[47)～49)]（外国人データ）。

17.1.7 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制

［予防投与］

(1) 国内前期第Ⅱ相試験（21例）、国内後期第Ⅱ相試験（38例）、国内第Ⅲ相比較試験（66例）

承認時までの臨床試験（1991～1996年）において、骨髄移植後の移植片対宿主病（GVHD）の予防を目的にプログラフ（注射液・カプセル）を投与した125例中、予後に影響を及ぼし、治療が必要となるgradeⅡ以上のGVHDの発症は18例（14.4％）であった[50)～52)]。

プログラフ顆粒を9例に投与して検討した結果（1996～1998年）、gradeⅡ以上のGVHDの発現率は33.3％（3/9例）であった[53)]。

［治療投与］

(2) 国内試験

承認時までの臨床試験（1990～1993年）において、骨髄移植後のGVHD39例に対しプログラフ（注射液･カプセル）を投与し､急性GVHD7/13例（53.8％）及び慢性GVHD12/26例（46.2％）が有効以上の効果を示した[54)]。

〈重症筋無力症〉

17.1.8 国内前期第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相比較試験

胸腺摘除後の治療において、ステロイド剤の投与によっても効果不十分、又は副作用によりステロイド剤での治療が困難な全身型重症筋無力症14例に既存薬剤（ステロイド剤、抗コリンエステラーゼ剤等）に加え、プログラフカプセルを投与した結果、10例で筋力等の改善を認めた。また、易疲労感の改善や入院治療を余儀なくされていた症例で職場復帰が可能となった例もみられた[55)]。

ステロイド剤で症状の安定が得られている胸腺摘除後もしくは胸腺非摘除の重症筋無力症患者を対象とした第Ⅲ相試験では、プログラフカプセルを28週間投与し、併用ステロイド剤の投与量をプラセボ群と比較した。本試験では、5mg/隔日/4週の割合でステロイド剤を減量し、症状の安定が維持できない場合には、ステロイド剤の増量を行った。その結果、タクロリムス群では、症状の安定を維持したままステロイド剤の減量を認め、投与終了前12週間及び投与終了前4週間のステロイド平均投与量（プレドニゾロン換算量）は、それぞれ4.91mg/日及び3.81mg/日であった[56)]。

ステロイド平均投与量※（mg/日）の推移

	タクロリムス群［n＝40］	プラセボ群［n＝40］	調整済の平均の差※※［95％信頼区間］
投与開始時	13.78±3.958	13.88±3.545	－
投与終了前12週間	4.91±4.041	6.51±4.889	－1.58［－3.342～0.184］
投与終了前4週間	3.81±4.066	7.23±7.319	－3.48［－6.010～－0.953］

※プレドニゾロン換算量　（平均±S.D.）

※※タクロリムス群－プラセボ群

17.1.9 国内第Ⅲ相非盲検試験

ステロイド剤の投与によっても効果不十分で、胸腺非摘除の重症筋無力症患者10例に、プログラフカプセルを28週間投与した第Ⅲ相試験において、8例で筋力（合計QMGスコア）の改善を認め、9例で併用ステロイド剤が減量された（中間成績）[57)]。

合計QMGスコアの推移

投与開始時［n＝10］	最終時［n＝10］	変化量［n＝10］
13.3±5.17	10.6±6.17	－2.7±2.26

（平均±S.D.）

〈関節リウマチ〉

17.1.10 国内後期第Ⅱ相高齢者試験及び国内第Ⅲ相比較試験

過去の治療において抗リウマチ薬の少なくとも1剤により十分な効果が得られなかった関節リウマチ患者に、プログラフカプセルを後期第Ⅱ相試験では16週間、第Ⅲ相試験では28週間投与した。その結果、プログラフカプセルの第Ⅲ相試験における米国リウマチ学会（ACR）の有効性評価方法での20％改善例の割合（ACR20改善率）は、非高齢者では49.0％（50/102例）、高齢者は50.0％（27/54例）であった[58)～61)]。

ACR20改善率（非高齢者）

試験名	一日投与量※		
	プラセボ	1.5mg	3mg
後期第Ⅱ相用量検索試験	9/64（14.1）	14/57（24.6）	28/58（48.3）
第Ⅲ相比較試験※※	－	－	50/102（49.0）
計	9/64（14.1）	14/57（24.6）	78/160（48.8）

［改善例/症例数（％）］

※非高齢者に対するプログラフカプセルの承認された1日用量は、通常3mgである。

※※実薬対照比較試験

ACR20改善率（高齢者）

試験名	一日投与量※		
	1.5mg	1.5mg開始3mgまで増量可	3mg
後期第Ⅱ相高齢者試験	9/27（33.3）	－	11/25（44.0）
第Ⅲ相高齢者試験	－	27/54（50.0）	－

［改善例/症例数（％）］

※高齢者に対するプログラフカプセルの承認された1日用量は、通常1.5mgであり、症状により3mgまで増量可である。

〈ループス腎炎〉

17.1.11 国内第Ⅲ相比較試験

ステロイド剤だけでは治療困難で持続性腎炎臨床所見及び免疫学的活動性を有するループス腎炎患者63例を対象とし、プログラフカプセル群28例、プラセボ群35例に28週間投与した。プログラフカプセル群における最終時の疾患活動性合計スコア※の変化率は－32.9％であり、持続性腎炎所見、免疫学的活動性の指標である1日尿蛋白量、補体（C3）の実測値の変化率は各々－60.8％、16.4％であった。なお、クレアチニンクリアランス（Ccr）の変化率は－22.0％であった[62)]。

	タクロリムス群［n＝27］	プラセボ群［n＝34］	群間差の95％信頼区間
疾患活動性合計スコア※の変化率（％）mean±S.D.	－32.9±31.0	3.3±38.2	－
1日尿蛋白量の実測値の変化率（％）中央値（第1四分位、第3四分位）	－60.8（－73.7、－37.2）	8.7（－14.0、90.0）	［－115.0～－48.7］
補体（C3）の実測値の変化率（％）中央値（第1四分位、第3四分位）	16.4（10.3、27.5）	－2.8（－11.1、18.2）	［8.5～26.7］
Ccrの実測値の変化率（％）中央値（第1四分位、第3四分位）	－22.0※※（－33.5、－4.2）	－1.4（－19.3、16.9）	［－30.5～－3.4］

※疾患活動性合計スコアは1日尿蛋白量、尿中赤血球数、血清クレアチニン、抗dsDNA抗体、補体（C3）の5項目のスコア（各々0～3点の4段階）からなる。

※※Ccrについてのみタクロリムス群の評価症例数は26例。

〈潰瘍性大腸炎〉

17.1.12 国内第Ⅲ相比較試験及び国内第Ⅲ相非盲検試験［7.12参照］

中等度又は重症の難治性潰瘍性大腸炎患者62例を対象とし、プログラフカプセル群32例、プラセボ群30例に2週間投与した（比較試験）。プログラフカプセル群における改善率（DAIスコアによる改善度）は表1のとおりであった[63)]。また、重症の難治性潰瘍性大腸炎患者11例に、プログラフカプセルを2週間投与した（非盲検試験）。改善率（DAIスコアによる改善度）は45.5％（5/11例）であった[64)]。両試験とも用量は1回0.025mg/kg1日2回を初回用量とし、その後目標トラフ濃度（10～15ng/mL）となるよう用量調節した[注)]。

また、第Ⅲ相比較試験のタクロリムス群患者及び重症の難治性潰瘍性大腸炎患者に、2週以降の目標トラフ濃度を5～10ng/mLとしてプログラフカプセルを最長12週間投与した結果、最終投与時における改善率（DAIスコアによる改善度）は、それぞれ61.9％（13/21例）[63)]及び66.7％（6/9例）[64)]であった。

表1　DAIスコア改善率

	改善例/症例数（%）	
	タクロリムス群	プラセボ群
DAIスコアによる改善度※	16/32（50.0）	4/30（13.3）

※DAIスコアにおいて排便回数、血便、下部消化管内視鏡所見、医師の全般的評価の4項目全てが改善した場合を「改善」とした。

注)第Ⅲ相試験での用量調節法[63)64)]

以下のとおり用量を規定し、少なくとも投与開始日から2週間は服薬時の食事条件（経口食/絶食）は変えず、入院管理下で投与した。全期間を通じ、1日投与量の上限は目標トラフ濃度が得られなくとも0.3mg/kg/日相当とした。

用量調節機会	血中トラフ濃度の測定時期	用量調節方法
1回目※1 原則、投与4日目	投与1日目（12及び24時間値）	$D_{new}=D_{old}\times 12.5/((C_{12h}+C_{24h})/2\times 3)$
2回目※2 原則、投与10日目	1回目の調節から2、3日経過時点（原則、投与7、8日目）で2時点	$D_{new}=D_{old}\times 12.5/C^{\$}$
3回目※3 投与15日目	2回目の調節から1.5日以上経過時点（原則、投与12日目）で1時点	$D_{new}=D_{old}\times 7.5/C^{\#}$
3回目の調節以降随時（必要に応じて）	3、4、6、8、10、12週時又は中止/終了時	$D_{new}=D_{old}\times 7.5/C_{trough}$

D_{old}：調節前の投与量（投与開始時は0.025mg/kg）。算出された値の小数点以下第二位を四捨五入し、0.5mg刻みで最も近い値とする。

投与開始時の投与量

体重(kg)	30≦～<50.0	50.0≦～<70.0	70.0≦～<90.0	90.0≦～≦100.0
投与量（mg/回）	1	1.5	2	2.5

D_{new}：調節後の投与量。算出された値の小数点以下第二位を四捨五入し、0.5mg刻みで最も近い値とする。

※1：C_{12h}が定量下限値未満又は欠測の場合、C_{24h}を用いた式；$D_{new}=D_{old}\times 12.5/(C_{24h}\times 2.5)$より、また$C_{24h}$が定量下限値未満又は欠測の場合、$C_{12h}$を用いた式；$D_{new}=D_{old}\times 12.5/(C_{12h}\times 4)$より2回目の用量を算出する。共に定量下限値未満又は欠測の場合には、定量下限値の半値を代入して表中の式により算出する。

※2：調節後算出された投与量の増加分が1回目増量分の2分の1を超える場合、血中トラフ濃度が既に10ng/mL以上の場合には用量調節せず、また10ng/mL未満の場合には増加分を1回目増量分の2分の1とする。

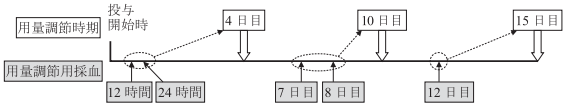
※3：$C^{\#}$が7.5ng/mL以上15ng/mL未満の場合には、直近の用量を単に0.6倍（＝7.5/12.5倍）した用量とする。

$C^{\$}$：1回目の調節から2、3日経過時点における2点の血中トラフ濃度の平均値。

$C^{\#}$：2回目の調節から1.5日以上経過時点における血中トラフ濃度。2点ある場合はその平均値。

C_{trough}：2週以降において、目標濃度域（5～10ng/mL）を逸脱した血中トラフ濃度。

投与2週までの投与量調節・標準スケジュール



〈多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎〉

17.1.13 国内多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に対する医師主導治験（単群の多施設共同オープン試験）［7.18参照］

多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者25例に、ステロイド剤との併用下でプログラフカプセルを52週間投与した。その結果、投与52週後における全生存率及び無増悪生存率はそれぞれ88.0%及び76.4%であった[65)]。

17.2 製造販売後調査等

〈移植領域〉

17.2.1 腎移植における拒絶反応の抑制［7.5参照］

（1）使用成績調査・小児特別調査・長期特別調査

市販後の調査（1996～2006年）における1年累積生存率及び1年累積生着率は、成人（1,233例）ではそれぞれ98.6%及び95.8%、小児（205例）ではそれぞれ99.3%及び97.3%であった[66)]。

17.2.2 肝移植における拒絶反応の抑制［7.5参照］

（1）使用成績調査

市販後の調査（1993～2003年）における6カ月累積生存率は、成人（244例）では74.1%、小児（504例）では87.9%であった[67)]。

17.2.3 心移植における拒絶反応の抑制

（1）使用成績調査・長期特別調査

市販後の調査における心移植一次治療症例（10例）の12週累積生存率及び12週累積生着率はいずれも100%、12週累積拒絶反応発現率は40.0%であった。また、3年累積生存率及び3年累積生着率はいずれも100%、3年累積拒絶反応発現率は50.0%であった[68)]。

17.2.4 肺移植における拒絶反応の抑制

（1）特定使用成績調査

市販後の調査における肺移植一次治療症例（12例）の3年累積生存率及び3年累積生着率はいずれも82.5%、3年累積拒絶反応発現率は75.0%であった[69)]。

17.2.5 膵移植における拒絶反応の抑制

（1）特定使用成績調査

市販後の調査における膵移植一次治療症例（35例）の4年累積生存率は100%、4年累積生着率は78.3%、4年累積拒絶反応発現率は37.7%、4年累積インスリン離脱率は95.5%であった[70)]。

17.2.6 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制［7.5参照］

（1）使用成績調査・小児特別調査

［予防投与］

市販後の調査（1999～2004年）におけるgradeⅡ以上のGVHDの累積発現率（移植後100日時点）は、成人（215例）では44.1%、小児（117例）では40.8%であった[71)]。

なお、承認時までの臨床試験では、HLA適合同胞間移植が64.0%を占めていたのに対し、市販後の調査では2.1%であった。

［治療投与］

市販後の調査（1994～2004年）における急性GVHDに対する有効率は、56.8%（42/74例）であった[71)]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

タクロリムスは、T細胞受容体等からのシグナル伝達を介した免疫亢進作用に重要な酵素であるカルシニューリンを阻害することで、サイトカイン産生抑制及びそれに伴う免疫抑制作用を示す[72)]。

18.2 *In vitro*作用

18.2.1 T細胞刺激によるT細胞からのインターロイキン（IL）-2及びインターフェロン（IFN）-γのみならず、腫瘍壊死因子α、IL-1β及びIL-6等の産生も抑制する[73)～75)]。

18.2.2 免疫系以外の骨髄細胞等の増殖に対する抑制作用は弱く、免疫系細胞に対する選択性が示されている[73)74)]。

18.3 移植に対する作用

18.3.1 同所性肝移植モデル（カニクイザル[76)]、イヌ[77)]、ラット[78)]）における移植臓器拒絶反応を抑制し、生存期間を延長させる。

18.3.2 ラット再生肝の促進及びイヌ門脈結紮による細胞萎縮の回復、分裂細胞数の増加等肝臓に対する増殖促進効果を有する[79)～81)]。

18.3.3 移植片対宿主病モデル（マウス[82)]、ラット[83)]）において、移植片対宿主反応を抑制し、生存期間を延長させる。

18.3.4 腎移植モデル（ヒヒ[84)]、イヌ[85)]、ラット[86)]）、心移植モデル（ラット）[87)]、肺移植モデル（イヌ）[88)]及び膵移植モデル（イヌ）[89)]における移植臓器拒絶反応を抑制し、生存期間を延長させる。

18.4 関節炎に対する作用

関節炎モデル（ラット）における炎症性サイトカイン産生を抑制し、関節炎症及び骨・軟骨病変を改善する[90)～92)]。

18.5 腎炎に対する作用

腎炎モデル（マウス）における抗二重鎖DNA抗体産生及び血中の補体成分の低下を抑制し、糸球体腎炎病変の悪化及び尿蛋白の上昇を抑制する[93)94)]。

18.6 大腸炎に対する作用

炎症性腸疾患モデル（マウス）において、大腸粘膜の活性化T細胞からのIFN-γの産生を抑制し[95)]、大腸炎病態を軽減する[96)]。

18.7 間質性肺炎に対する作用

間質性肺炎モデル（マウス）の肺胞におけるT細胞に起因する炎症反応及び線維化を抑制する[97)]。また、肺傷害モデル（マウス、イヌ）の生存率を改善する[98)99)]。

18.8 重症筋無力症に対する作用

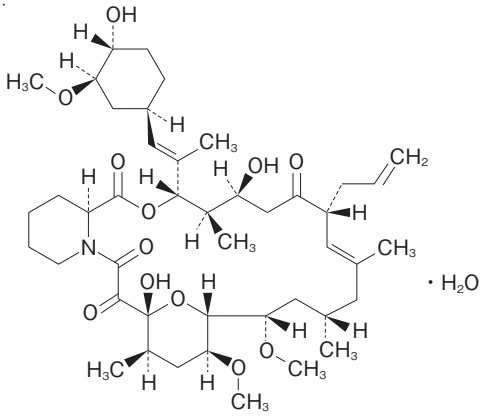
重症筋無力症モデル（ラット）において、抗アセチルコリン受容体抗体の産生を抑制し、自発性微小終板電位の振幅を改善する[100)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：タクロリムス水和物（Tacrolimus Hydrate）

化学名：(3*S*, 4*R*, 5*S*, 8*R*, 9*E*, 12*S*, 14*S*, 15*R*, 16*S*, 18*R*, 19*R*, 26a*S*)-5, 19-Dihydroxy-3-{(1*E*)-2-[(1*R*, 3*R*, 4*R*)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylethenyl}-14, 16-dimethoxy-4, 10, 12, 18-tetramethyl-8-(prop-2-en-1-yl)-15, 19-epoxy-5, 6, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 24, 25, 26, 26a-hexadecahydro-3*H*-pyrido[2, 1-*c*][1, 4]oxaazacyclotricosine-1, 7, 20, 21(4*H*, 23*H*)-tetrone monohydrate

構造式：



分子式：$C_{44}H_{69}NO_{12}・H_2O$
分子量：822.03
融　点：130～133℃
分配係数：1000以上（1-オクタノール/水系）
性　状：タクロリムス水和物は白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノール又はエタノール（99.5）に極めて溶けやすく、*N, N*-ジメチルホルムアミド又はエタノール（95）に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

20. 取扱い上の注意

本品はアルミ袋により品質保持をはかっているので、アルミ袋開封後は湿気を避けて保存すること。

22. 包装

〈プログラフカプセル0.5mg〉
100カプセル（10カプセル×10、乾燥剤入り）
〈プログラフカプセル1mg〉
100カプセル（10カプセル×10、乾燥剤入り）

23. 主要文献

1）Saegusa, T. et al.：基礎と臨床 1992；26（3）：969-981［PRG-01148］
2）Zheng, S. et al.：Br. J. Clin. Pharmacol. 2013；76（6）：988-996［PRG-36798］
3）Coscia, L.A. et al.：Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2014；28（8）：1174-1187［PRG-36799］
4）Jain, A. et al.：Transplantation 1997；64（4）：559-565［PRG-05533］
5）Fung, J. J. et al.：Transplant. Proc. 1990；22（1）Suppl.1：6-12［PRG-00191］
6）Garg, V. et al.：Hepatology 2011；54（1）：20-27［PRG-28255］
7）Curran, C. F. et al.：Transplantation 1996；62（9）：1376-1377［PRG-04546］
8）Mrvos, R. et al.：J. Toxicol. Clin. Toxicol. 1997；35（4）：395-399［PRG-05400］
9）社内報告書：ラット・生殖毒性（DIR940072）
10）石橋道男 他：移植 1994；29（3）：294-313［PRG-02352］
11）社内報告書：小児腎移植患者・薬物動態（DIR080173）
12）社内報告書：腎移植患者・薬物動態（DIR080174）
13）McDiarmid, S. V. et al.：Transplantation 1993；55（6）：1328-1332［PRG-01716］
14）社内報告書：肝移植患者・薬物動態（DIR080175）
15）Jain, A. et al.：Transplant. Proc. 1994；26（3）：1609-1610［PRG-02370］
16）社内報告書：骨髄移植患者・薬物動態（DIR080176）
17）社内報告書：重症筋無力症患者・薬物動態（DIR090173）
18）社内報告書：重症筋無力症患者・薬物動態（DIR160018）
19）社内報告書：関節リウマチ患者・薬物動態（2005年4月11日承認 申請資料概要ヘ－1－2）－（1））（DIR050001）
20）社内報告書：関節リウマチ患者・薬物動態（2005年4月11日承認 申請資料概要ヘ－1－2）－（2））（DIR050002）
21）社内報告書：関節リウマチ患者・薬物動態（2005年4月11日承認 申請資料概要ヘ－1－2）－（3））（DIR050003）
22）社内報告書：ループス腎炎患者・薬物動態（2007年1月26日承認 CTD 2.7.2）（DIR070003）
23）社内報告書：潰瘍性大腸炎患者・薬物動態（DIR090108）
24）社内報告書：多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者・医師主導治験・薬物動態（DIR130021）
25）高原史郎 他：今日の移植 1999；12（5）：537-543［PRG-08414］
26）Dressler, D. et al.：Clin. Pharmacol. Ther. 1996；59（2）：151［PRG-03974］
27）社内報告書：潰瘍性大腸炎患者・薬物動態（2009年7月7日承認 CTD 2.7.2.3.3）（DIR090109）
28）Iwasaki, K. et al.：薬物動態 1998；13（3）：259-265［PRG-06905］
29）Christians, U. et al.：Transplant. Proc. 1991；23（6）：2741-2744［PRG-00688］
30）Venkataramanan, R. et al.：Transplant. Proc. 1991；23（6）：2736-2740［PRG-00687］
31）深尾　立 他：移植 1994；29（6）：614-631［PRG-02754］
32）落合武徳 他：移植 1994；29（6）：650-681［PRG-02756］
33）高橋公太 他：移植 1994；29（6）：682-697［PRG-02757］
34）大島伸一 他：移植 2001；36（1）：20-38［PRG-10222］
35）上本伸二 他：臨床麻酔 1993；17（8）：1087-1089［PRG-01833］
36）Inomata, Y. et al.：Transplantation 1996；61（2）：247-252［PRG-03643］
37）上本伸二 他：今日の移植 1999；12（4）：445-451［PRG-08155］
38）上本伸二 他：今日の移植 2000；13（2）：185-194［PRG-08973］
39）Reichart, B. et al.：J. Heart Lung Transplant. 1998；17（8）：775-781［PRG-07233］
40）Taylor, D. O. et al.：J. Heart Lung Transplant. 1999；18（4）：336-345［PRG-07960］
41）Mentzer, R. M. Jr. et al.：Transplantation 1998；65（1）：109-113［PRG-06237］
42）Pham, S. M. et al.：J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1996；111（4）：764-772［PRG-03803］
43）Keenan, R. J. et al.：Ann. Thorac. Surg. 1995；60（3）：580-585［PRG-03344］
44）Reichenspurner, H. et al.：Transplantation 1999；68（1）：67-71［PRG-08173］
45）Gruessner, R. W. G.：Clin. Transplant. 1997；11（4）：299-312［PRG-05540］
46）Corry, R. J. et al.：Transplant. Proc. 1998；30（2）：521［PRG-06437］
47）Atkison, P. et al.：Pediatr. Transplant. 1997；1（2）：111-118［PRG-08067］
48）古川博之 他：今日の移植 1997；10（4）：527-536［PRG-05378］
49）Kareem, M. A. et al.：Ann. Surg. 2009；250（4）：567-581［PRG-25785］
50）平岡　諦 他：今日の移植 1997；10（4）：593-604［PRG-05380］
51）金丸昭久 他：今日の移植 1998；11（3）：367-380［PRG-06465］
52）平岡　諦 他：今日の移植 1998；11（5）：649-676［PRG-07196］
53）平岡　諦 他：今日の移植 2000；13（3）：277-288［PRG-09279］
54）正岡　徹 他：今日の移植 1993；6（3）：313-320［PRG-01707］
55）社内報告書：全身型重症筋無力症患者・前期第Ⅱ相試験（DIR090168）
56）社内報告書：重症筋無力症患者・第Ⅲ相比較試験（2009年10月16日承認 CTD 2.7.6.1）（DIR090170）
57）社内報告書：重症筋無力症患者・第Ⅲ相非盲検試験（2009年10月16日承認 CTD 2.7.6.2）（DIR090171）
58）Kondo, H. et al.：J. Rheumatol. 2004；31（2）：243-251［PRG-15720］
59）社内報告書：関節リウマチ患者・後期第Ⅱ相高齢者試験（2005年4月11日承認 申請資料概要ト－1－4））（DIR050004）
60）社内報告書：関節リウマチ患者・第Ⅲ相比較試験（2005年4月11日承認 申請資料概要ト－1－5））（DIR050005）
61）Kawai, S. et al.：Rheumatology 2006；45（4）：441-444［PRG-19478］
62）社内報告書：ループス腎炎患者・第Ⅲ相比較試験（2007年1月26日承認 CTD 2.7.6.1、CTD 2.7.3.3）（DIR070004）

63）社内報告書：潰瘍性大腸炎患者・第Ⅲ相比較試験（2009年７月７日承認 CTD 2.7.6.1）（DIR090105）
64）社内報告書：潰瘍性大腸炎患者･第Ⅲ相非盲検試験（2009年７月７日承認 CTD 2.7.6.2）（DIR090106）
65）社内報告書：多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者・医師主導治験（2013年６月14日承認 CTD 2.7.6.1）（DIR130022）
66）社内報告書：腎移植患者・使用成績調査等（DIR080178）
67）社内報告書：肝移植患者・使用成績調査（DIR080177）
68）社内報告書：心移植患者・使用成績調査等（DIR120159）
69）社内報告書：肺移植患者・特定使用成績調査（DIR120160）
70）社内報告書：膵移植患者・特定使用成績調査（DIR120161）
71）社内報告書：骨髄移植患者・使用成績調査等（DIR080179）
72）奥原正國 他：日本農芸化学会誌 1996；70（1）：1-8［PRG-03740］
73）Kino, T. et al.：J. Antibiot. 1987；40（9）：1256-1265［PRG-00003］
74）Sakuma, S. et al.：Br. J. Pharmacol. 2000；130（7）：1655-1663［PRG-09368］
75）Sakuma, S. et al.：Int. Immunopharmacol. 2001；1（4）：749-757［PRG-10660］
76）Monden, M. et al.：Transplant. Proc. 1990；22（1）Suppl.1：66-71［PRG-00207］
77）Todo, S. et al.：Transplant. Proc. 1987；19（5）Suppl.6：64-67［PRG-00039］
78）稲垣和郎：広島大学医学雑誌 1988；36（1）：81-89［PRG-00110］
79）岡村直孝：移植 1991；26（5）：436-444［PRG-00678］
80）Mazzaferro, V. et al.：Transplant. Proc. 1990；22（1）Suppl.1：93-95［PRG-00216］
81）Loreal, O. et al.：Transplant. Proc. 1991；23（6）：2825-2828［PRG-00715］
82）社内報告書：マウス移植片対宿主病モデル・薬理作用（DIR940004）
83）Markus, P. M. et al.：Surgery 1991；110（2）：357-364［PRG-00582］
84）Todo, S. et al.：Surgery 1989；106（2）：444-451［PRG-00091］
85）Ochiai, T. et al.：Transplant. Proc. 1987；19（5）Suppl.6：53-56［PRG-00035］
86）社内報告書：ラット腎移植モデル・薬理作用（DIR960009）
87）Ochiai, T. et al.：Transplantation 1987；44（6）：734-738［PRG-00050］
88）和田洋巳 他：今日の移植 1992；5（4）：387-391［PRG-01270］
89）剣持　敬 他：日本外科学会雑誌 1992；93（6）：626-631［PRG-01169］
90）Sakuma, S. et al.：Inflamm. Res. 2001；50（10）：509-514［PRG-11482］
91）Magari, K. et al.：Inflamm. Res. 2003；52（12）：524-529［PRG-15696］
92）Magari, K. et al.：J. Rheumatol. 2003；30（10）：2193-2200［PRG-15312］
93）社内報告書：マウス腎炎モデル・薬理作用（DIR060209）
94）社内報告書：マウス腎炎モデル・薬理作用（DIR060210）
95）社内報告書：IL10欠損マウス・薬理作用（DIR090125）
96）社内報告書：IL10欠損マウス・薬理作用（DIR090123）
97）Fujiki, M. et al.：Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 1999；21（6）：675-683［PRG-08654］
98）Koshika, T. et al.：Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001；163（1）：79-84［PRG-10109］
99）Koshika, T. et al.：Eur. J. Pharmacol. 2005；515（1-3）：169-178［PRG-18045］
100）Yoshikawa, H. et al.：J. Autoimmun. 1997；10（1）：11-16［PRG-04959］

24.文献請求先及び問い合わせ先

アステラス製薬株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒103-8411　東京都中央区日本橋本町２丁目５番１号
フリーダイヤル　0120-189-371

26.製造販売業者等

26.1 製造販売

アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

astellas　＊最新の添付文書を参照すること

＊2019年6月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号
873999

	顆粒0.2mg	顆粒1mg
承認番号	21300AMZ00031	21300AMZ00032
販売開始	2001年7月	

免疫抑制剤
タクロリムス水和物顆粒

劇薬、処方箋医薬品
注意－医師等の処方箋により使用すること

プログラフ®顆粒0.2mg

劇薬、処方箋医薬品
注意－医師等の処方箋により使用すること

プログラフ®顆粒1mg

Prograf® Granules 0.2mg・1mg

貯法：室温保存
有効期間：3年

1.警告
〈効能共通〉
1.1 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。
1.2 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。［16.1.6参照］
〈臓器移植〉
1.3 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.禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 シクロスポリン又はボセンタン投与中の患者［10.1参照］
2.3 カリウム保持性利尿剤投与中の患者［8.2、10.1参照］
2.4 生ワクチンを接種しないこと［10.1参照］

3.組成・性状
3.1 組成

	有効成分	添加剤
プログラフ顆粒0.2mg	1包（0.1g）中 日局　タクロリムス水和物　0.204mg （タクロリムスとして0.2mg）	乳糖水和物、ヒプロメロース、クロスカルメロースナトリウム
プログラフ顆粒1mg	1包（0.5g）中 日局　タクロリムス水和物　1.02mg （タクロリムスとして1mg）	

3.2 製剤の性状

	剤形	色
プログラフ顆粒0.2mg	顆粒剤	白色
プログラフ顆粒1mg	顆粒剤	白色

4.効能又は効果
○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
○骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制
○重症筋無力症

5.効能又は効果に関連する注意
〈骨髄移植〉
5.1 HLA適合同胞間移植では本剤を第一選択薬とはしないこと。
〈重症筋無力症〉
5.2 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。

6.用法及び用量
〈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0.15mg/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0.15mg/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0.06mg/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0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、徐々に減量し、維持量は1日量0.10mg/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0.03～0.15mg/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0.075～0.15mg/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0.05～0.15mg/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0.15mg/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0.15mg/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。
〈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0.06mg/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0.06mg/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0.15mg/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20ng/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3mgを1日1回夕食後に経口投与する。

7.用法及び用量に関連する注意
〈効能共通〉
7.1 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。
7.2 顆粒を使用するに当たっては、次の点に留意すること。
7.2.1 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Cmax比及びAUC比の平均値はそれぞれ1.18及び1.08；16.1.6参照］
7.2.2 顆粒の使用は、原則として、カプセルの服用ができない場合、あるいは治療上0.5mgカプセル含量以下の投与量調節が必要な場合とすること。
7.2.3 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。
7.3 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20ng/mL以下に維持すること。［11.1.1参照］
7.4 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。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免疫抑制剤の種類・投与量等を考慮して調節すること。
〈肝移植、腎移植及び骨髄移植〉
7.5 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。［16.1.1、16.1.2、16.1.4、17.2.1、17.2.2、17.2.6参照］
〈骨髄移植〉
7.6 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。［11.1.1参照］
7.7 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10～20ng/mLとすること。
〈重症筋無力症〉
7.8 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.重要な基本的注意
〈効能共通〉
8.1 腎障害の発現頻度が高いので、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。［11.1.1参照］
8.2 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。［2.3、10.1参照］
8.3 高血糖、尿糖等の膵機能障害の発現頻度が高いので、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。［11.1.14、11.1.15参照］
8.4 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。［11.1.2参照］
8.5 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。
8.6 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。［9.1.1、11.1.10参照］
8.7 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。［10.2、11.1.13参照］
8.8 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行うこと。
〈骨髄移植〉
8.9 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。
〈重症筋無力症〉
8.10 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。

9.特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 感染症のある患者
感染症が悪化する可能性がある。［8.6、11.1.10参照］
9.1.2 肝炎ウイルスキャリアの患者
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。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。[11.1.10参照]

9.2 腎機能障害患者
腎障害が悪化する可能性がある。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。

9.3 肝機能障害患者
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。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。

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。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[1)]。ヒトで胎盤を通過することが報告されている[2)]。妊娠中に本剤を投与された女性において、早産及び児への影響（低出生体重、先天奇形、高カリウム血症、腎機能障害）の報告がある[3)4)]。

9.6 授乳婦
本剤投与中は授乳しないことが望ましい。母乳中へ移行することが報告されている。[16.3.2参照]

9.7 小児等
特に2歳未満の乳幼児例において、リンパ腫等の悪性腫瘍の発現の可能性が高い。[11.1.13参照] 骨髄移植、腎移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植及び重症筋無力症では小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

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

10. 相互作用
本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される。[16.4.1参照]

10.1 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 等 [2.4参照]	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。	免疫抑制作用により発症の可能性が増加する。
シクロスポリン （サンディミュン、ネオーラル） [2.2参照]	副作用が増強されたとの報告[5)]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。	本剤との併用によりシクロスポリンの血中濃度が上昇したとの報告がある[5)]。シクロスポリンは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。
ボセンタン （トラクリア） [2.2参照]	ボセンタンの副作用が発現する可能性がある。	本剤との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。
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） [2.3、8.2参照]	高カリウム血症が発現することがある。	本剤と相手薬の副作用が相互に増強される。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗生物質 エリスロマイシン 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 アミオダロン 飲食物 グレープフルーツジュース	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。	CYP3A4で代謝される薬剤又はCYP3A4の阻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、本剤の血中濃度が上昇する。
テラプレビル	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。	CYP3A4で代謝される薬剤又はCYP3A4の阻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、本剤の血中濃度が上昇する。テラプレビル750mg1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[6)]。
＊ グラゾプレビル レテルモビル	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。	CYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する。

薬剤名等	臨床症状･措置方法	機序・危険因子
オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル	やむを得ない場合を除き併用は避けること。やむを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。	リトナビルのCYP3A4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(25mg･150mg･100mg) 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。
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	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ため、本剤の血中濃度が低下する。
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。	CYP3A4が誘導され、本剤の代謝が促進されるため、本剤の血中濃度が低下するおそれがある。
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・トリメトプリム 非ステロイド性抗炎症剤 等	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。
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 [8.7 参照]	過度の免疫抑制が起こることがある。	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）。

11.副作用

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

11.1 重大な副作用

〈効能共通〉

11.1.1 急性腎障害（0.1～5％未満）、**ネフローゼ症候群**（0.1％未満）
[7.3、7.6、8.1 参照]

11.1.2 心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留、心筋障害（各0.1～5％未満）
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、心膜液貯留があらわれることがある。[8.4 参照]

11.1.3 中枢神経系障害（0.1～5％未満）
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、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。

11.1.4 脳血管障害（0.1～5％未満）
脳梗塞、脳出血等の脳血管障害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こと。

11.1.5 血栓性微小血管障害（0.1～5％未満）
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があらわれることがある。

11.1.6 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）

11.1.7 イレウス（0.1～5％未満）

11.1.8 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）

11.1.9 呼吸困難、急性呼吸窮迫症候群（各0.1～5％未満）

11.1.10 感染症（15％以上）
細菌性、ウイルス性、真菌性あるいは原虫性感染症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。異常が認められた場合には、減量・休薬、抗生物質の投与等を行うこと。[8.6、9.1.1、9.1.2 参照]

11.1.11 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）
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、適切な処置を行うこと。

11.1.12 BKウイルス腎症（頻度不明）

11.1.13 リンパ腫等の悪性腫瘍（0.1～5％未満）
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（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。[8.7、9.7 参照]

11.1.14 膵炎（0.1～5％未満）
[8.3 参照]

11.1.15 糖尿病及び糖尿病の悪化（0.1～5％未満）、**高血糖**（15％以上）
［8.3 参照］

11.1.16 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）
AST、ALT、γ-GTP、Al-P、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。

〈重症筋無力症〉

11.1.17 クリーゼ（頻度不明）
症状があらわれた場合には、人工呼吸等を行うこと。

11.2 その他の副作用

	5％以上	0.1～5％未満	0.1％未満	頻度不明
腎臓	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％）	尿量減少、血尿、多尿	頻尿、残尿感	
代謝異常	高カリウム血症、高尿酸血症、低マグネシウム血症	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、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		CK上昇
循環器	血圧上昇	浮腫、頻脈、動悸、心電図異常、血圧低下	徐脈	
精神神経系	振戦	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	運動失調、幻覚
消化器		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	胸やけ、消化管出血
膵臓		アミラーゼ上昇		
肝臓	肝機能異常（AST上昇、ALT上昇、Al-P上昇、LDH上昇、γ-GTP 上昇）			
血液		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	好中球減少
皮膚		発疹、紅斑、そう痒、脱毛		
その他		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	疼痛、発赤、眼痛、多汗、口渇、冷感、胸痛

発現頻度は本剤の肝移植、骨髄移植及び腎移植での臨床試験及び市販後の調査成績に基づいている。

13. 過量投与

13.1 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[7)8)]。

13.2 処置
特異的な解毒薬はない。透析によって除去されない。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報
15.1.1 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。

15.2 非臨床試験に基づく情報
15.2.1 ラット（1.0～3.0mg/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[9)]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度
16.1.1 腎移植［7.5 参照］

(1) 承認時までの臨床試験において、成人腎移植患者9例にプログラフカプセル0.16mg/kgを経口投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった[10)]。

Tmax（h）	Cmax（ng/mL）	$AUC_{0\text{-}12h}$（ng·h/mL）	トラフ値※（ng/mL）	F※※（%）
4.2±2.9	44±45	274±198	16±12	20±17.8

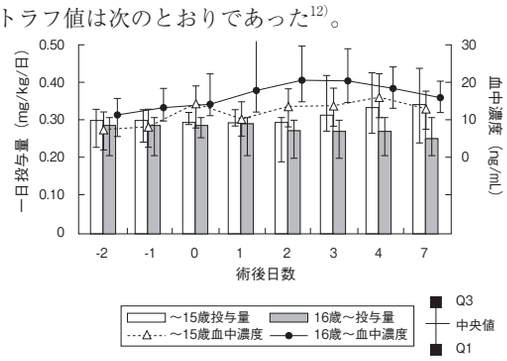
※12時間後血中濃度　（平均±S.D.）
※※生体内利用率

(2) 市販後の調査において、小児腎移植患者5例（平均年齢9歳）にプログラフ（平均投与量0.218mg/kg）を朝食1時間前と朝食直後に投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった[11)]。

	Tmax（h）	Cmax（ng/mL）	$AUC_{0\text{-}12h}$（ng·h/mL）	F※（%）
朝食1時間前	1.6±0.5	51±24	247±85	11.9±3.7
朝食直後	2.8±0.8	28±11	205±78	10.0±3.9

※生体内利用率　（平均±S.D.）

(3) 市販後の調査において得られた移植初期の投与量とトラフ値は次のとおりであった[12)]。

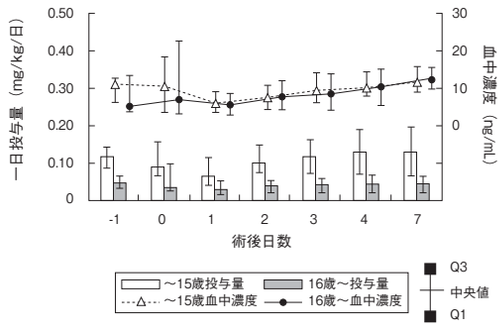


16.1.2 肝移植［7.5 参照］

(1) 小児肝移植患者（平均年齢5.3歳）においては、成人に比べ体重換算で2.7～4.4倍の経口投与量で同程度の血清中濃度が得られた[13)]（外国人でのプログラフカ

プセル投与時のデータ）。

(2) 市販後の調査において得られた移植初期の投与量とトラフ値は次のとおりであった[14]。

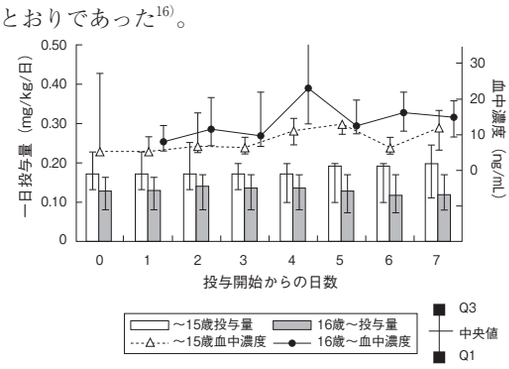


16.1.3 小腸移植

小児小腸移植患者（平均年齢2.9歳）においては、成人に比べ体重換算で1.3～2.5倍の経口投与量で同程度の血漿中濃度が得られた[15]（外国人でのプログラフカプセル投与時のデータ）。

16.1.4 骨髄移植［7.5 参照］

治療投与時の投与開始初期の投与量とトラフ値は次のとおりであった[16]。



16.1.5 重症筋無力症

承認時までの臨床試験において、成人重症筋無力症患者90例にプログラフカプセル３mgを経口投与したときの投与８～16時間後の平均血中濃度は4.19ng/mL（0.65ng/mL～22.44ng/mL）であった。なお、平均血中濃度が10ng/mL以上を示した患者は２例であった[17]。市販後の調査において、プログラフ（カプセル・顆粒）３mgを経口投与した重症筋無力症患者539例の使用実態下における平均血中濃度は4.73ng/mL（検出限界以下～ 14.2ng/mL）であった。なお、平均血中濃度が10ng/mL以上を示した患者は17例であった[18]。

16.1.6 プログラフカプセルとプログラフ顆粒の比較

成人腎移植患者９例にプログラフカプセル及びプログラフ顆粒を同用量投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった[19]。［1.2、7.2.1 参照］

症例番号	投与量 (mg/kg/回)	カプセル		顆粒		比(顆粒/カプセル)	
		Cmax (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}12h}$ (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}12h}$ (ng·h/mL)	Cmax	$AUC_{0\text{-}12h}$
1	0.03	10	42.7	18	94.4	1.80	2.21
2	0.02	10	70.2	9.3	68.6	0.93	0.98
3	0.06	27	165.4	23	113.3	0.85	0.69
4	0.02	14	105.6	7.2	41.8	0.51	0.40
6	0.02	9.9	61.5	14	69.2	1.41	1.13
7	0.03	13	92.0	13	103.8	1.00	1.13
8	0.02	6.2	36.7	6.8	27.6	1.10	0.75
9	0.02	4.1	32.6	3.8	34.1	0.93	1.05
10	0.04	20	230.8	42	320.0	2.10	1.39
平均値 ±S.D.	－	－	－	－	－	1.18 ±0.50	1.08 ±0.51

16.2 吸収

健康成人にて食事による本剤薬物動態パラメータへの影響を検討したところ、食直後及び食後1.5時間に経口投与した場合は空腹時に比べ有意にCmax及びAUCの低下がみられ、Tmaxは延長した[20]（外国人データ）。

16.3 分布

16.3.1 本剤の血漿蛋白結合率は98.8％以上であった。

16.3.2 肝移植後の授乳婦６例にて本剤の乳汁中移行を検討したところ、平均血漿中濃度の約半分の移行が認められた[4]（外国人データ）。［9.6 参照］

16.3.3 ラットに^{14}C標識タクロリムス0.32mg/kgを静注したところ、５分後には放射能はほとんどの組織に移行し、特に副腎、肺、心臓、甲状腺に高かった。移行した放射能は血中濃度の低下とともに消失した。なお、大脳、小脳へは低濃度の移行が認められ、放射能の消失は遅かった[21]。

16.4 代謝

16.4.1 本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される。［10. 参照］

16.4.2 肝移植患者での血中、尿中及び胆汁中代謝物は主として脱メチル体及び水酸化体であった[22]（外国人データ）。

16.5 排泄

代謝物の大部分は胆汁中に排泄され、未変化体の尿中排泄率は１％以下であった[23]（外国人データ）。なお、本剤の血中濃度は腎機能あるいは透析による影響を受けない。

16.7 薬物相互作用

本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝されるため、CYP3A4で代謝される他の薬物との併用により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また、CYP3A4を誘導する薬物との併用により本剤の血中濃度が低下する可能性がある。一方、本剤がCYP3A4での代謝を阻害することにより、CYP3A4で代謝される他の薬物の血中濃度を上昇させる可能性がある。また、本剤の血漿蛋白結合率は98.8％以上と高いので、血漿蛋白との親和性が強い薬剤との相互作用の可能性がある。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈移植領域〉

17.1.1 腎移植における拒絶反応の抑制

(1) 国内前期第Ⅱ相試験（35例）、国内後期第Ⅱ相試験（69例）、国内第Ⅲ相比較試験（82例）

承認時までの臨床試験（1990～1994年）において、腎移植後の一次治療効果は、186例で検討され、１年累積生存率及び１年累積生着率はそれぞれ97.3％及び93.0％であった。拒絶反応は74/186例（39.8％）で延べ101回みられた[10)24)25)]。

(2) 国内第Ⅲ相試験

救済的治療試験では既存薬による継続治療が困難な症例104例にプログラフ（注射液・カプセル）が投与され、55例（52.9％）で「有効」以上の成績が得られた[26]。

プログラフ顆粒を17例に12週間投与して検討した結果（1996～1998年）、生着率は94.1％（16/17例）、拒絶反応が発現した症例は2/17例（11.8％）であった。プログラフカプセルからの切り換え例（19例）での検討では、全例で移植腎は生着が維持され、拒絶反応は発現しなかった[19)27)]。

17.1.2 肝移植における拒絶反応の抑制

(1) 国内試験

承認時までの臨床試験（1990～1991年）において、国内で生体部分肝移植手術を受け、プログラフ（注射液・カプセル）が投与された24例の６カ月累積生存率は65.6％であった。このうち８例は救済的治療であった。拒絶反応は4/24例（16.7％）で延べ７回みられたが、いずれも軽度でそのうちの１回を除きステロイドパル

ス療法により消失ないし軽快した。また、上記の成績を含め、1990～1995年に国内で生体部分肝移植を受け、プログラフ（注射液・カプセル）が投与された120例の6カ月生存率は81.7%であった[28)29)]。
プログラフ顆粒を7例に12週間投与して検討した結果（1997～1998年）、生着率は100%、拒絶反応が発現した症例は4/7例（57.1%）であった。プログラフカプセルからの切り換え例（8例）での検討では、全例で移植肝の生着が維持され、拒絶反応は発現しなかった[30)31)]。

17.1.3 心移植における拒絶反応の抑制
心移植におけるプログラフ（注射液・カプセル）の拒絶反応の抑制効果が確認されている[32)～35)]（外国人データ）。

17.1.4 肺移植における拒絶反応の抑制
肺移植におけるプログラフ（注射液・カプセル）の拒絶反応の抑制効果が確認されている[34)36)37)]（外国人データ）。

17.1.5 膵移植における拒絶反応の抑制
膵移植におけるプログラフ（注射液・カプセル）の拒絶反応の抑制効果が確認されている[38)39)]（外国人データ）。

17.1.6 小腸移植における拒絶反応の抑制
小腸移植におけるプログラフ（注射液・カプセル）の拒絶反応の抑制効果が確認されている[40)～42)]（外国人データ）。

17.1.7 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制
［予防投与］
(1) 国内前期第Ⅱ相試験（21例）、国内後期第Ⅱ相試験（38例）、国内第Ⅲ相比較試験（66例）
承認時までの臨床試験（1991～1996年）において、骨髄移植後の移植片対宿主病（GVHD）の予防を目的にプログラフ（注射液・カプセル）を投与した125例中、予後に影響を及ぼし、治療が必要となるgradeⅡ以上のGVHDの発症は18例（14.4%）であった[43)～45)]。
プログラフ顆粒を9例に投与して検討した結果（1996～1998年）、gradeⅡ以上のGVHDの発現率は33.3%（3/9例）であった[46)]。
［治療投与］
(2) 国内試験
承認時までの臨床試験（1990～1993年）において、骨髄移植後のGVHD39例に対しプログラフ（注射液・カプセル）を投与し、急性GVHD7/13例（53.8%）及び慢性GVHD12/26例（46.2%）が有効以上の効果を示した[47)]。

〈重症筋無力症〉
17.1.8 国内前期第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相比較試験
胸腺摘除後の治療において、ステロイド剤の投与によっても効果不十分、又は副作用によりステロイド剤での治療が困難な全身型重症筋無力症14例に既存薬剤（ステロイド剤、抗コリンエステラーゼ剤等）に加え、プログラフカプセルを投与した結果、10例で筋力等の改善を認めた。また、易疲労感の改善や入院治療を余儀なくされていた症例で職場復帰が可能となった例もみられた[48)]。

ステロイド剤で症状の安定が得られている胸腺摘除後もしくは胸腺非摘除の重症筋無力症患者を対象とした第Ⅲ相試験では、プログラフカプセルを28週間投与し、併用ステロイド剤の投与量をプラセボ群と比較した。本試験では、5mg/隔日/4週の割合でステロイド剤を減量し、症状の安定が維持できない場合には、ステロイド剤の増量を行った。その結果、タクロリムス群では、症状の安定を維持したままステロイド剤の減量を認め、投与終了前12週間及び投与終了前4週間のステロイド平均投与量（プレドニゾロン換算量）は、それぞれ4.91mg/日及び3.81mg/日であった[49)]。

ステロイド平均投与量※（mg/日）の推移

	タクロリムス群［n＝40］	プラセボ群［n＝40］	調整済の平均の差※※［95%信頼区間］
投与開始時	13.78±3.958	13.88±3.545	－
投与終了前12週間	4.91±4.041	6.51±4.889	－1.58［－3.342～0.184］
投与終了前4週間	3.81±4.066	7.23±7.319	－3.48［－6.010～－0.953］

※プレドニゾロン換算量　（平均±S.D.）
※※タクロリムス群－プラセボ群

17.1.9 国内第Ⅲ相非盲検試験
ステロイド剤の投与によっても効果不十分で、胸腺非摘除の重症筋無力症患者10例に、プログラフカプセルを28週間投与した第Ⅲ相試験において、8例で筋力（合計QMGスコア）の改善を認め、9例で併用ステロイド剤が減量された（中間成績）[50)]。

合計QMGスコアの推移

投与開始時［n＝10］	最終時［n＝10］	変化量［n＝10］
13.3±5.17	10.6±6.17	－2.7±2.26

（平均±S.D.）

17.2 製造販売後調査等
〈移植領域〉
17.2.1 腎移植における拒絶反応の抑制［7.5参照］
(1) 使用成績調査・小児特別調査・長期特別調査
市販後の調査（1996～2006年）における1年累積生存率及び1年累積生着率は、成人（1,233例）ではそれぞれ98.6%及び95.8%、小児（205例）ではそれぞれ99.3%及び97.3%であった[51)]。

17.2.2 肝移植における拒絶反応の抑制［7.5参照］
(1) 使用成績調査
市販後の調査（1993～2003年）における6カ月累積生存率は、成人（244例）では74.1%、小児（504例）では87.9%であった[52)]。

17.2.3 心移植における拒絶反応の抑制
(1) 使用成績調査・長期特別調査
市販後の調査における心移植一次治療症例（10例）の12週累積生存率及び12週累積生着率はいずれも100%、12週累積拒絶反応発現率は40.0%であった。また、3年累積生存率及び3年累積生着率はいずれも100%、3年累積拒絶反応発現率は50.0%であった[53)]。

17.2.4 肺移植における拒絶反応の抑制
(1) 特定使用成績調査
市販後の調査における肺移植一次治療症例（12例）の3年累積生存率及び3年累積生着率はいずれも82.5%、3年累積拒絶反応発現率は75.0%であった[54)]。

17.2.5 膵移植における拒絶反応の抑制
(1) 特定使用成績調査
市販後の調査における膵移植一次治療症例（35例）の4年累積生存率は100%、4年累積生着率は78.3%、4年累積拒絶反応発現率は37.7%、4年累積インスリン離脱率は95.5%であった[55)]。

164SgE

17.2.6 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制［7.5参照］

(1) 使用成績調査・小児特別調査

［予防投与］

市販後の調査（1999～2004年）におけるgradeⅡ以上のGVHDの累積発現率（移植後100日時点）は、成人（215例）では44.1%、小児（117例）では40.8%であった[56)]。

なお、承認時までの臨床試験では、HLA適合同胞間移植が64.0%を占めていたのに対し、市販後の調査では2.1%であった。

［治療投与］

市販後の調査（1994～2004年）における急性GVHDに対する有効率は、56.8%（42/74例）であった[56)]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

タクロリムスは、T細胞受容体等からのシグナル伝達を介した免疫亢進作用に重要な酵素であるカルシニューリンを阻害することで、サイトカイン産生抑制及びそれに伴う免疫抑制作用を示す[57)]。

18.2 *In vitro*作用

18.2.1 T細胞刺激によるT細胞からのインターロイキン(IL)-2及びインターフェロン（IFN)-γのみならず、腫瘍壊死因子α、IL-1β及びIL-6等の産生も抑制する[58)~60)]。

18.2.2 免疫系以外の骨髄細胞等の増殖に対する抑制作用は弱く、免疫系細胞に対する選択性が示されている[58)59)]。

18.3 移植に対する作用

18.3.1 同所性肝移植モデル（カニクイザル[61)]、イヌ[62)]、ラット[63)]）における移植臓器拒絶反応を抑制し、生存期間を延長させる。

18.3.2 ラット再生肝の促進及びイヌ門脈結紮による細胞萎縮の回復、分裂細胞数の増加等肝臓に対する増殖促進効果を有する[64)~66)]。

18.3.3 移植片対宿主病モデル（マウス[67)]、ラット[68)]）において、移植片対宿主反応を抑制し、生存期間を延長させる。

18.3.4 腎移植モデル（ヒヒ[69)]、イヌ[70)]、ラット[71)]）、心移植モデル（ラット)[72)]、肺移植モデル（イヌ)[73)] 及び膵移植モデル（イヌ)[74)] における移植臓器拒絶反応を抑制し、生存期間を延長させる。

18.4 重症筋無力症に対する作用

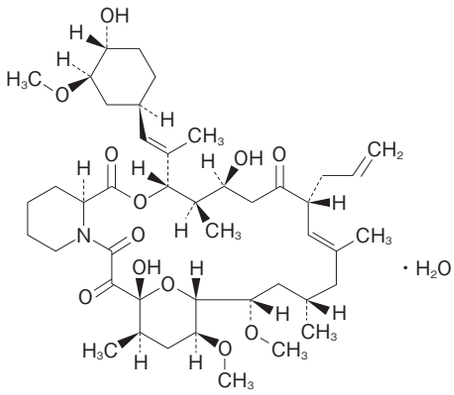
重症筋無力症モデル（ラット）において、抗アセチルコリン受容体抗体の産生を抑制し、自発性微小終板電位の振幅を改善する[75)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：タクロリムス水和物（Tacrolimus Hydrate）

化学名：(3*S*, 4*R*, 5*S*, 8*R*, 9*E*, 12*S*, 14*S*, 15*R*, 16*S*, 18*R*, 19*R*, 26a*S*)-5, 19-Dihydroxy-3-｛(1*E*)-2-[(1*R*, 3*R*, 4*R*)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylethenyl｝-14, 16-dimethoxy-4, 10, 12, 18-tetramethyl-8-(prop-2-en-1-yl)-15, 19-epoxy-5, 6, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 24, 25, 26, 26a-hexadecahydro-3*H*-pyrido[2, 1-*c*][1, 4]oxaazacyclotricosine-1, 7, 20, 21(4*H*, 23*H*)-tetrone monohydrate

構造式：



分子式：$C_{44}H_{69}NO_{12}・H_2O$

分子量：822.03

融　点：130～133℃

分配係数：1000以上（1-オクタノール/水系）

性　状：タクロリムス水和物は白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノール又はエタノール（99.5）に極めて溶けやすく、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド又はエタノール（95）に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

22. 包装

〈プログラフ顆粒0.2mg〉

50包

〈プログラフ顆粒 1 mg〉

50包

23. 主要文献

1) Saegusa, T. et al.：基礎と臨床 1992; 26（3）: 969-981［PRG-01148］
2) Zheng, S. et al.：Br. J. Clin. Pharmacol. 2013; 76（6）: 988-996［PRG-36798］
3) Coscia, L.A. et al.：Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2014; 28（8）: 1174-1187［PRG-36799］
4) Jain, A. et al.：Transplantation 1997; 64（4）: 559-565［PRG-05533］
5) Fung, J. J. et al.：Transplant. Proc. 1990; 22（1）Suppl.1：6-12［PRG-00191］
6) Garg, V. et al.：Hepatology 2011; 54（1）: 20-27［PRG-28255］
7) Curran, C. F. et al.：Transplantation 1996; 62（9）: 1376-1377［PRG-04546］
8) Mrvos, R. et al.：J. Toxicol. Clin. Toxicol. 1997; 35（4）: 395-399［PRG-05400］
9) 社内報告書：ラット・生殖毒性（DIR940072）
10) 石橋道男 他：移植 1994; 29（3）: 294-313［PRG-02352］
11) 社内報告書：小児腎移植患者・薬物動態（DIR080173）
12) 社内報告書：腎移植患者・薬物動態（DIR080174）
13) McDiarmid, S. V. et al.：Transplantation 1993; 55（6）: 1328-1332［PRG-01716］
14) 社内報告書：肝移植患者・薬物動態（DIR080175）
15) Jain, A. et al.：Transplant. Proc. 1994; 26（3）: 1609-1610［PRG-02370］
16) 社内報告書：骨髄移植患者・薬物動態（DIR080176）
17) 社内報告書：重症筋無力症患者・薬物動態（DIR090173）
18) 社内報告書：重症筋無力症患者・薬物動態（DIR160018）
19) 高原史郎 他：今日の移植 1999; 12（5）: 537-543［PRG-08414］
20) Dressler, D. et al.：Clin. Pharmacol. Ther. 1996; 59（2）: 151［PRG-03974］

21）Iwasaki, K. et al.：薬物動態 1998；13（3）：259-265［PRG-06905］
22）Christians, U. et al.：Transplant. Proc. 1991；23（6）：2741-2744［PRG-00688］
23）Venkataramanan, R. et al.：Transplant. Proc. 1991；23（6）：2736-2740［PRG-00687］
24）深尾　立 他：移植 1994；29（6）：614-631［PRG-02754］
25）落合武徳 他：移植 1994；29（6）：650-681［PRG-02756］
26）高橋公太 他：移植 1994；29（6）：682-697［PRG-02757］
27）大島伸一 他：移植 2001；36（1）：20-38［PRG-10222］
28）上本伸二 他：臨床麻酔 1993；17（8）：1087-1089［PRG-01833］
29）Inomata, Y. et al.：Transplantation 1996；61（2）：247-252［PRG-03643］
30）上本伸二 他：今日の移植 1999；12（4）：445-451［PRG-08155］
31）上本伸二 他：今日の移植 2000；13（2）：185-194［PRG-08973］
32）Reichart, B. et al.：J. Heart Lung Transplant. 1998；17（8）：775-781［PRG-07233］
33）Taylor, D. O. et al.：J. Heart Lung Transplant. 1999；18（4）：336-345［PRG-07960］
34）Mentzer, R. M. Jr. et al.：Transplantation 1998；65（1）：109-113［PRG-06237］
35）Pham, S. M. et al.：J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1996；111（4）：764-772［PRG-03803］
36）Keenan, R. J. et al.：Ann. Thorac. Surg. 1995；60（3）：580-585［PRG-03344］
37）Reichenspurner, H. et al.：Transplantation 1999；68（1）：67-71［PRG-08173］
38）Gruessner, R. W. G.：Clin. Transplant. 1997；11（4）：299-312［PRG-05540］
39）Corry, R. J. et al.：Transplant. Proc. 1998；30（2）：521［PRG-06437］
40）Atkison, P. et al.：Pediatr. Transplant. 1997；1（2）：111-118［PRG-08067］
41）古川博之 他：今日の移植 1997；10（4）：527-536［PRG-05378］
42）Kareem, M. A. et al.：Ann. Surg. 2009；250（4）：567-581［PRG-25785］
43）平岡　諦 他：今日の移植 1997；10（4）：593-604［PRG-05380］
44）金丸昭久 他：今日の移植 1998；11（3）：367-380［PRG-06465］
45）平岡　諦 他：今日の移植 1998；11（5）：649-676［PRG-07196］
46）平岡　諦 他：今日の移植 2000；13（3）：277-288［PRG-09279］
47）正岡　徹 他：今日の移植 1993；6（3）：313-320［PRG-01707］
48）社内報告書：全身型重症筋無力症患者・前期第Ⅱ相試験（DIR090168）
49）社内報告書：重症筋無力症患者・第Ⅲ相比較試験（2009年10月16日承認 CTD 2.7.6.1）（DIR090170）
50）社内報告書：重症筋無力症患者・第Ⅲ相非盲検試験（2009年10月16日承認 CTD 2.7.6.2）（DIR090171）
51）社内報告書：腎移植患者・使用成績調査等（DIR080178）
52）社内報告書：肝移植患者・使用成績調査（DIR080177）
53）社内報告書：心移植患者・使用成績調査等（DIR120159）
54）社内報告書：肺移植患者・特定使用成績調査（DIR120160）
55）社内報告書：膵移植患者・特定使用成績調査（DIR120161）
56）社内報告書：骨髄移植患者・使用成績調査等（DIR080179）
57）奥原正國 他：日本農芸化学会誌 1996；70（1）：1-8［PRG-03740］
58）Kino, T. et al.：J. Antibiot. 1987；40（9）：1256-1265［PRG-00003］
59）Sakuma, S. et al.：Br. J. Pharmacol. 2000；130（7）：1655-1663［PRG-09368］
60）Sakuma, S. et al.：Int. Immunopharmacol. 2001；1（4）：749-757［PRG-10660］
61）Monden, M. et al.：Transplant. Proc. 1990；22（1）Suppl.1：66-71［PRG-00207］
62）Todo, S. et al.：Transplant. Proc. 1987；19（5）Suppl.6：64-67［PRG-00039］
63）稲垣和郎：広島大学医学雑誌 1988；36（1）：81-89［PRG-00110］
64）岡村直孝：移植 1991；26（5）：436-444［PRG-00678］
65）Mazzaferro, V. et al.：Transplant. Proc. 1990；22（1）Suppl.1：93-95［PRG-00216］
66）Loreal, O. et al.：Transplant. Proc. 1991；23（6）：2825-2828［PRG-00715］
67）社内報告書：マウス移植片対宿主病モデル・薬理作用（DIR940004）
68）Markus, P. M. et al.：Surgery 1991；110（2）：357-364［PRG-00582］
69）Todo, S. et al.：Surgery 1989；106（2）：444-451［PRG-00091］
70）Ochiai, T. et al.：Transplant. Proc. 1987；19（5）Suppl.6：53-56［PRG-00035］
71）社内報告書：ラット腎移植モデル・薬理作用（DIR960009）
72）Ochiai, T. et al.：Transplantation 1987；44（6）：734-738［PRG-00050］
73）和田洋巳 他：今日の移植 1992；5（4）：387-391［PRG-01270］
74）剣持　敬 他：日本外科学会雑誌 1992；93（6）：626-631［PRG-01169］
75）Yoshikawa, H. et al.：J. Autoimmun. 1997；10（1）：11-16［PRG-04959］

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アステラス製薬株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒103-8411　東京都中央区日本橋本町２丁目５番１号
フリーダイヤル　0120-189-371

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売

アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

＊最新の添付文書を参照すること

＊＊2023年３月改訂（第41版）D36
＊2022年12月改訂

日本標準商品分類番号
8 7 6 3 4 3

血漿分画製剤（液状・静注用人免疫グロブリン製剤）

献血ヴェノグロブリン®IH5%静注0.5g/10mL
献血ヴェノグロブリン®IH5%静注1g/20mL
献血ヴェノグロブリン®IH5%静注2.5g/50mL
献血ヴェノグロブリン®IH5%静注5g/100mL
献血ヴェノグロブリン®IH5%静注10g/200mL

特定生物由来製品
処方箋医薬品注）

生物学的製剤基準
ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン
Venoglobulin®IH5%I.V.0.5g/10mL, 1g/20mL, 2.5g/50mL, 5g/100mL, 10g/200mL

	500mg	1,000mg	2,500mg	5,000mg	10,000mg
承認番号	22100AMX01046	22100AMX01047	22100AMX01048	22100AMX01049	22500AMX00847
薬価収載	2009年９月				2013年５月
販売開始	1992年１月	1996年９月	1992年１月	2002年10月	2013年７月
再評価結果	2001年８月				—
再審査結果	2003年６月				—
効能追加	2019年12月				

貯　　法：凍結を避け10℃以下に保存
有効期間：検定合格の日から２年
（最終有効年月日は外箱及びラベルに表示）
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

本剤は，貴重な人血液を原料として製剤化したものである．原料となった血液を採取する際には，問診，感染症関連の検査を実施するとともに，製造工程における一定の不活化・除去処理を実施し，感染症に対する安全対策を講じているが，人血液を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため，疾病の治療上の必要性を十分に検討の上，必要最小限の使用にとどめること．（「使用上の注意」の項参照）

【警告】
抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に用いる場合は，腎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．

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）
（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．〕

【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

【組成・性状】

		500mg製剤（10mL）	1,000mg製剤（20mL）	2,500mg製剤（50mL）	5,000mg製剤（100mL）	10,000mg製剤（200mL）
有効成分〔１瓶中〕	人免疫グロブリンG	500mg	1,000mg	2,500mg	5,000mg	10,000mg
添加物〔１瓶中〕	D-ソルビトール	474mg	948mg	2,370mg	4,740mg	9,480mg
	水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量
	塩酸	適量	適量	適量	適量	適量
性状・剤形	本剤は1mL中に人免疫グロブリンG50mgを含有する無色ないし淡黄色の澄明な液剤である．					
pH	3.9～4.4					
浸透圧比	約１（生理食塩液に対する比）					
備考	人免疫グロブリンGは，ヒト血液に由来する．（採血国：日本，採血の区別：献血）					

【効能・効果】

●500mg製剤（10mL），1,000mg製剤（20mL），2,500mg製剤（50mL），5,000mg製剤（100mL）
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. 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）の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）
8. 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）
9. 天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）
10. 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）
11. 水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）
12. ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）
13. 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作

●10,000mg製剤（200mL）
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. 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)の運動機能低下の進行抑制(筋力低下の改善が認められた場合)
8. 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)
9. 天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合)
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)
12. 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作

＜参考＞規格別の効能の有無

効能・効果	500mg製剤(10mL)	1,000mg製剤(20mL)	2,500mg製剤(50mL)	5,000mg製剤(100mL)	10,000mg製剤(200mL)
1. 低並びに無ガンマグロブリン血症	効能あり				
2. 重症感染症における抗生物質との併用	効能あり				
3. 特発性血小板減少性紫斑病	効能あり				
4. 川崎病の急性期	効能あり				
5. 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善	効能あり				
6. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(筋力低下の改善)	効能あり				
7. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(進行抑制)	効能あり				
8. 全身型重症筋無力症	効能あり				
9. 天疱瘡	効能あり				
10. IgG2値低下を伴う，反復する急性中耳炎等	効能あり				効能なし
11. 水疱性類天疱瘡	効能あり				
12. ギラン・バレー症候群	効能あり				
13. 腎移植術前脱感作	効能あり				

〈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．

(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50mg/日以上又は1mg/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50mg/日以上又は1mg/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)**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)の運動機能低下の進行抑制に用いる場合**は，「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」に対する本剤の有効性が認められたものの，症状の再発・再燃を繰り返している患者にのみ投与すること．

(6)**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60mg/隔日以上若しくは1.2mg/kg/隔日以上，又は30mg/連日以上若しくは0.6mg/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．〔【臨床成績】6.の項参照〕)

(7)**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20mg/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．

(8)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．

(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80mg/dL未満が継続していること．

(10)**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0.4mg/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，当該製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200～600mg(4～12mL)/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2,500～5,000mg(50～100mL)を，小児に対しては，1回人免疫グロブリンGとして100～150mg(2～3mL)/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200～400mg(4～8mL)/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400mg(8mL)/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2,000mg(40mL)/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400mg(8mL)/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400mg(8mL)/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．

・**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)の運動機能低下の進行抑制(筋力低下の改善が認められた場合)**：
通常，人免疫グロブリンGとして「1,000mg(20mL)/kg体重を1

日」又は「500mg(10mL)/kg体重を2日間連日」を3週間隔で点滴静注する.

・**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)**:
通常，成人には1日に人免疫グロブリンGとして400mg(8mL)/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400mg(8mL)/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300mg(6mL)/kg体重，2回目以降は200mg(4mL)/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400mg(8mL)/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400mg(8mL)/kg体重を5日間連日点滴静注する.

・**抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作**:
通常，人免疫グロブリンGとして，1日あたり1,000mg(20mL)/kg体重を点滴静注する．ただし，患者の年齢及び状態に応じて適宜減量する．なお，総投与量は4,000mg(80mL)/kg体重を超えないこと.

〈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0.01mL/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，0.06mL/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ことができる.
②**川崎病の患者に対し，2,000mg(40mL)/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，12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.

(8)**抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に用いる場合**は，本剤は投与開始から7日間以内を目安に投与を完了するが，患者の年齢及び状態に応じて適宜調節すること.

【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〔大量投与により，心不全を発症または悪化させるおそれがある.〕

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.

(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.
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，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)本剤を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)に対して用いる場合，以下の点に注意すること.
1)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に留意すること.
2)「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」の用法・用量で本剤を反復投与した場合の有効性，安全性は確立していないことに留意する

こと.

3)「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)の運動機能低下の進行抑制」を目的として用いる場合，臨床症状の観察を十分に行い継続投与の必要性を確認すること．また，本剤の投与開始後にも運動機能低下の再発・再燃が繰り返し認められる等，本剤による効果が認められない場合には，本剤の継続投与は行わず，他の治療法を考慮すること.

4)「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)の運動機能低下の進行抑制」を目的として本剤を継続投与した結果，運動機能低下の再発・再燃が認められなくなった場合には，本剤の投与中止を考慮すること.

(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.

(12) 本剤を抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対して用いる場合，大量投与に伴う水分負荷を考慮し，適切な水分管理を行うこと.

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
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，腎移植術前脱感作における大量療法(200mg/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.	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.

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2,500～5,000mg(50～100mL)を，小児に対しては，1回人免疫グロブリンGとして100～150mg(2～3mL)/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.」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).

・全身型重症筋無力症：

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).

・抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作：

17例中11例(64.7%)に副作用が認められた．主な副作用は，頭痛7件(41.2%)，発疹5件(29.4%)，胸部不快感4件(23.5%)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/1,000kg(222例268件)で，そのうちショック17例/1,000kg(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/1,000kg(111例130件)であった.

(1)重大な副作用

1)**ショック，アナフィラキシー**(2.1%)：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**(1.0%)，**黄疸**(頻度不明)：AST(GOT)，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**(0.2%)：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**(1.0%)：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**(0.2%)：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，適切な処置を行うこと.

7)**血栓塞栓症**(0.4%)：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〕

(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.

種類＼頻度	5%以上	0.5～5%未満	0.5%未満	頻度不明
過敏症[注]		発疹，汗疱	蕁麻疹，顔面潮紅，局所性浮腫，瘙痒感	全身発赤，水疱
精神神経系[注]		振戦	不穏	痙攣，傾眠，意識障害，しびれ
循環器[注]		顔色不良，血圧上昇	四肢冷感	徐脈

種類＼頻度	5％以上	0.5～5％未満	0.5％未満	頻度不明
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		白血球減少	好中球減少，好酸球増多	溶血性貧血
その他		頭痛，発熱，悪寒・戦慄，倦怠感，CK(CPK)上昇	体温低下，背部痛，ほてり，静脈炎	四肢痛，関節痛，不機嫌，血管痛

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．

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

（1）抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作

小児等に対する安全性は確立していない．

（2）抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作以外の効能・効果

低出生体重児，新生児に対する安全性は確立していない．

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤には供血者由来の各種抗体(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，自己抗体等)が含まれており，投与後の血中にこれらの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．

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．〕

【薬物動態】

低並びに無ガンマグロブリン血症患者に本剤と乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンを静注し，血中半減期を求めたところ，それぞれ，約27±3日及び28±6日であり，両製剤間に有意な差は認められなかった[1]．

【臨床成績】

1. 低並びに無ガンマグロブリン血症[2]

免疫グロブリン補充療法を受けたX連鎖無ガンマグロブリン血症患者29例を対象としたレトロスペクティブな研究において，高用量の静注用人免疫グロブリン(IVIG)(3週間ごとに350～600mg/kg)の治療を受け，血清IgGトラフ値が500mg/dL以上となった患者の感染症の発症頻度及び入院期間は1.04回/年及び0.70日/年であったが，未治療，筋注用人免疫グロブリンもしくは低用量IVIG(3週間ごとに200mg/kg未満)で治療され，血清IgGトラフ値が151mg/dL以上500mg/dL未満だった患者では1.75回/年及び9.00日/年であったとの報告がある．

2. 重症感染症[3]

再評価に対する市販後臨床試験において，広範囲抗生物質を3日間投与しても感染主要症状の十分な改善が認められない重症感染症の患者682例を対象として，抗生物質と静注用人免疫グロブリン5g/日，3日間との併用群(IVIG群)又は抗生物質単独投与群(対照群)に割り付けた非盲検群間比較試験を行った．

解熱効果，臨床症状の改善効果又は検査所見(炎症マーカーであるCRP値の推移)を評価基準として有効性を評価した結果，IVIG群はいずれにおいても対照群に比べ有意に優れており，有効率はIVIG群61.5％(163/265)，対照群47.3％(113/239)であった．

3. 特発性血小板減少性紫斑病[4]

特発性血小板減少性紫斑病患者15例(評価対象14例)について，5万/mm^{3}以上の血小板数増加及び出血症状の推移を基に評価された有効率は，小児で80.0％(4/5)，成人で66.7％(6/9)，合計71.4％(10/14)であった．

4. 川崎病[5,6]

多施設群間比較試験において，30病日までの冠動脈病変を指標にした400mg/kg体重/日，5日間連日投与群の有効率は，95.4％(145/152)であり，200mg/kg体重/日，5日間連日投与群の87.1％(128/147)に比し，有意に優れていた(差の95％信頼区間4.0～10.8％)[5]．

海外の静注用人免疫グロブリン製剤による400mg/kg体重/日，4日間連日投与群と2g/kg体重単回投与群との比較試験で，登録2週間後及び7週間後での冠動脈病変の相対的発生率(400mg/kg体重/日，4日間連日投与群／2g/kg体重単回投与群)は，登録時に冠動脈病変が認められた症例を含めた場合，それぞれ1.94(p＝0.045)，1.84(p＝0.099)，登録時に冠動脈病変が認められた症例を除外した場合，それぞれ2.33(p＝0.067)，1.67(p＝0.307)であったと報告されている[6]．

上記川崎病に対する効果はいずれもアスピリンとの併用時に得られたものである．

5. 多発性筋炎・皮膚筋炎[7]

ステロイド剤が効果不十分な多発性筋炎・皮膚筋炎を対象とした臨床試験(G群：第1期本剤，第2期プラセボ，P群：第1期プラセボ，第2期本剤)において，400mg/kg体重を5日間投与した．その結果，第1期(8週間)における徒手筋力(MMT)合計スコアは下表のとおりであり，G群(本剤)の最終評価時のMMT合計スコア変化量は投与前に比し有意に改善した(対応のあるt検定，p＝0.0004)．なお，第1期でのMMT合計スコア変化量は，G群(本剤)でP群(プラセボ)の変化量を上回った(本試験では，本剤のプラセボに対する優越性を検証するための検出力は考慮されていない)．

表　第1期のG群(本剤)及びP群(プラセボ)におけるベースラインからの最終評価時のMMT合計スコアの変化量

第1期 投与薬剤群	ベースライン	最終評価時	変化量	群間差 [95％信頼区間]
G群 (本剤，12例)	61.8±10.6	73.6±9.7	11.8±8.0	1.9 [−4.8，8.5]
P群 (プラセボ，14例)	64.7±9.0	74.6±10.9	9.9±8.3	

平均値±標準偏差

6. 全身型重症筋無力症[8]

既存治療(ステロイド剤，ステロイド剤以外の免疫抑制剤又は胸腺摘除術)で症状のコントロールに難渋しており，血液浄化療法の実施が必要と判断される全身型重症筋無力症患者を対象とした血液浄化療法対照非盲検無作為化比較試験を実施した．本剤400mg/kg体重を5日間投与若しくは血液浄化療法を14日間で3～5回実施した結果，最終評価時(4週後又は中止時)の合計QMGスコアのベースラインからの変化量は下表のとおりであり，本剤群の合計QMGスコアの変化量は投与前に比し有意に改善した(対応のあるt検定，p<0.0001)．

なお，最終評価時の合計QMGスコアの変化量は，本剤群と血液浄化療法群で同程度であった(本試験では，本剤の血液浄化療法に対する非劣性を検証するための検出力は考慮されていない)．

表　ベースラインからの最終評価時の合計QMGスコアの変化量

	ベースライン	最終評価時	変化量	群間差 [95％信頼区間]
本剤群 (23例)	18.0±7.3	14.7±6.1	−3.3±3.4	0.2 [−2.1，2.4]
血液浄化療法群 (22例)	17.6±7.5	14.1±6.1	−3.5±4.2	

平均値±標準偏差

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[9]

血清IgG2値が80mg/dL未満で，急性中耳炎，急性気管支炎又は肺炎を反復する患者44例(評価対象33例)に対して，本剤投与期間中の感染症の発症回数を指標とした有効率は78.8％(26/33)であった．また，本剤投与期間中の急性中耳炎，急性気管支炎及び肺炎の発症頻度は本剤投与開始前と比較して有意に減少した．

8. ギラン・バレー症候群[10]

重症のギラン・バレー症候群患者21例に対して本剤400mg/kg体重を5日間連日投与した結果，投与後4週目にHughesの運動機能尺度(Functional Grade)が1段階以上改善した症例の割合(有効率)は71.4％(15/21例)であった．

9. 腎移植術前脱感作[11]

抗ドナー抗体が陽性で腎移植前に脱感作が必要な患者(CDC-T陰性かつFCXM-T陽性)のうち，血液浄化療法では十分に脱感作できない患者を対象に，本剤を1日1回1g/kg体重を7日以内に計4回投与した．その結果，主要評価である本剤4回目投与翌日又は中止時におけるFCXM-Tの陰性化率は47.1％（8/17例)であった．また，本剤投与開始4週後までのFCXM-Tの最終陰性化率は58.8％（10/17例)であった．

【薬効薬理】

1. **抗体活性**[12]
本剤の有効成分である人免疫グロブリンGは，任意多数の健康人血漿をプールしたものより精製された人免疫グロブリンGであるから，ヒトの間に広くまん延している各種細菌，細菌毒素，ウイルスに対する一定量の免疫抗体が濃縮されている．この抗体活性は対照として用いた乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンと同等であった．
2. **オプソニン効果**[13]
本剤のオプソニン効果(食菌促進効果，殺菌促進効果)は，*in vitro*において，対照として用いた乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンと同等であった．
3. **補体共存下の殺菌効果**[13]
本剤はFc部分を完全に保持しているため，補体の正常な活性化能を有する．補体共存下における大腸菌の殺菌効果は乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンと同等であった．
4. **血小板減少抑制効果**[14]
特発性血小板減少性紫斑病(ITP)モデルマウスにおいて，用量依存的に血小板数の減少が抑制された．
5. **マウス川崎病様心動脈炎に対する効果**[15]
LCWE(*Lactobacillus casei*から抽出したcell wall extract)誘導性マウス川崎病様心動脈炎に対し，同種IgGは抑制効果を示した．
6. **筋炎に対する効果**[16]
C protein誘導型マウス筋炎モデルにおいて，プレドニゾロンとの併用により筋組織への炎症細胞浸潤が抑制された．
7. **実験的重症筋無力症に対する効果**[17]
本剤投与により，ラット実験的自己免疫性重症筋無力症モデルにおいて，歩行機能の低下を改善した．
8. **IgG2による細菌数の減少促進効果**[18]
肺炎球菌臨床分離株に対して，4種類のIgGサブクラスの中ではIgG2が最も高い抗体価を示し，好中球の貪食作用を促進するとともに，マウス血液中からの細菌数の減少を早めた．
9. **抗ドナー特異的抗体に対する脱感作効果**[19]
HLA-A2高感作モデルマウスにおいて，本剤は用量依存的に抗HLA-A2抗体量を減少させ，補体依存性細胞傷害を抑制した．

【取扱い上の注意】

記録の保存：本剤は特定生物由来製品に該当することから，本剤を投与した場合は，医薬品名(販売名)，その製造番号(ロット番号)，投与した日，投与を受けた患者の氏名，住所等を記録し，少なくとも20年間保存すること．

＊【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上，適切に実施すること．

1. **川崎病**
急性期川崎病治療における2,000mg/kg体重1回投与での副作用発現，臨床効果等に関するデータを収集する目的で，適切な市販後調査を実施すること．
2. **抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作**
抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作について，国内での治験症例が極めて限られていることから，製造販売後，一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は，全症例を対象に使用成績調査を実施することにより，本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し，本剤の適正使用に必要な措置を講じること．

【包　装】

献血ヴェノグロブリンIH5%静注0.5g/10mL	10mL	1瓶
献血ヴェノグロブリンIH5%静注1g/20mL	20mL	1瓶
献血ヴェノグロブリンIH5%静注2.5g/50mL	50mL	1瓶
献血ヴェノグロブリンIH5%静注5g/100mL	100mL	1瓶
献血ヴェノグロブリンIH5%静注10g/200mL	200mL	1瓶

【主要文献及び文献請求先】

1. **主要文献**

1)兵頭行夫　他：基礎と臨床　1990；**24**(3)：1273-1282
2)Liese J. G, et al.：Am J Dis Child　1992；**146**(3)：335-339
3)正岡　徹　他：日本化学療法学会雑誌　2000；**48**(3)：199-217
4)安永幸二郎　他：基礎と臨床　1990；**24**(3)：1295-1301
5)森川良行　他：Acta Paediatrica Japonica　1994；**36**：347-354
6)Newburger JW, et al.：N. Engl. J. Med. 1991；**324**(23)：1633-1639
7)Nobuyuki Miyasaka, et al.：Mod. Rheumatol. 2012；**22**：382-393
8)日本血液製剤機構：内部資料(全身型重症筋無力症患者における無作為化比較試験)
9)崎山幸雄　他：日本臨床免疫学会会誌　1998；**21**(2)：70-79
10)野村恭一　他：Peripheral Nerve　2018；**29**(1)：56-67
11)Kakuta Y, et al.：Transplant Direct. 2017；**4**：e336
12)土居卓治　他：基礎と臨床　1991；**25**(13)：3999-4004
13)中島常隆　他：基礎と臨床　1991；**25**(13)：4005-4009
14)禿　英樹　他：新薬と臨床　2008；**57**(10)：1632-1640
15)沖津祥子　他：炎症　1996；**16**(6)：395-402
16)日本血液製剤機構：内部資料(マウス筋炎モデル)
17)日本血液製剤機構：内部資料(重症筋無力症モデル)
18)中江　孝　他：日本化学療法学会雑誌　1998；**46**(6)：223-229
19)日本血液製剤機構：内部資料(HLA-A2高感作モデル)

2. **文献請求先**
主要文献に記載の内部資料につきましても下記にご請求下さい．

一般社団法人日本血液製剤機構　くすり相談室
〒108-0023　東京都港区芝浦3－1－1
電話 0120－853－560

この製品は献血血液から製造されています．

製造販売元
一般社団法人
JB 日本血液製剤機構
東京都港区芝浦3−1−1

＊最新の添付文書を参照すること

＊＊2023年３月改訂（第９版）D12
＊2022年12月改訂

日本標準商品分類番号
8 7 6 3 4 3

血漿分画製剤（液状・静注用人免疫グロブリン製剤）

献血ヴェノグロブリン®IH10%静注0.5g/5mL
献血ヴェノグロブリン®IH10%静注2.5g/25mL
献血ヴェノグロブリン®IH10%静注5g/50mL
献血ヴェノグロブリン®IH10%静注10g/100mL
献血ヴェノグロブリン®IH10%静注20g/200mL

特定生物由来製品
処方箋医薬品注）

生物学的製剤基準
ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン

Venoglobulin®IH10%I.V.0.5g/5mL, 2.5g/25mL, 5g/50mL, 10g/100mL, 20g/200mL

	0.5g	2.5g	5g	10g	20g
承認番号	22900AMX00007	22900AMX00008	22900AMX00009	22900AMX00010	22900AMX00011
薬価収載	2018年５月				
販売開始	2018年６月				
再評価結果	2001年８月				
再審査結果	2003年６月				
効能追加	2019年12月				

貯　　法：凍結を避け10℃以下に保存
有効期間：検定合格の日から２年
（最終有効年月日は外箱及びラベルに表示）
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

本剤は，貴重な人血液を原料として製剤化したものである．原料となった血液を採取する際には，問診，感染症関連の検査を実施するとともに，製造工程における一定の不活化・除去処理を実施し，感染症に対する安全対策を講じているが，人血液を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため，疾病の治療上の必要性を十分に検討の上，必要最小限の使用にとどめること．（「使用上の注意」の項参照）

【警告】
抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に用いる場合は，腎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．

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者

【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

【組成・性状】

		0.5g製剤（5mL）	2.5g製剤（25mL）	5g製剤（50mL）	10g製剤（100mL）	20g製剤（200mL）
有効成分〔１瓶中〕	人免疫グロブリンG	0.5g	2.5g	5g	10g	20g
添加物〔１瓶中〕	グリシン 水酸化ナトリウム 塩酸	0.075g 適量 適量	0.38g 適量 適量	0.75g 適量 適量	1.5g 適量 適量	3.0g 適量 適量
性状・剤形	本剤は1mL中に人免疫グロブリンG100mgを含有する無色ないし淡黄色の澄明な液剤である．					
pH	3.9～4.4					
浸透圧比	約0.9（生理食塩液に対する比）					
備考	人免疫グロブリンGは，ヒト血液に由来する． （採血国：日本，採血の区別：献血）					

【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. 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）の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）
8. 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）
9. 天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）
10. 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）
11. 水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）
12. ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）
13. 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作

〈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．
（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50mg/日以上又は1mg/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50mg/日以上又は1mg/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)**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)の運動機能低下の進行抑制に用いる場合**は,「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」に対する本剤の有効性が認められたものの,症状の再発・再燃を繰り返している患者にのみ投与すること.
(6)**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.(献血ヴェノグロブリンIH5%(以下,5%製剤)を用いた臨床試験では,プレドニゾロン換算で60mg/隔日以上若しくは1.2mg/kg/隔日以上,又は30mg/連日以上若しくは0.6mg/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,その有効性及び安全性が検討されている.〔**【臨床成績】** 6.の項参照〕)
(7)**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20mg/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.
(8)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.
(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80mg/dL未満が継続していること.
(10)**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0.4mg/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,当該製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200～600mg(2～6mL)/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2,500～5,000mg(25～50mL)を,小児に対しては,1回人免疫グロブリンGとして100～150mg(1～1.5mL)/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200～400mg(2～4mL)/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400mg(4mL)/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2,000mg(20mL)/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400mg(4mL)/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400mg(4mL)/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.

・**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)の運動機能低下の進行抑制(筋力低下の改善が認められた場合)**:
通常,人免疫グロブリンGとして「1,000mg(10mL)/kg体重を1日」又は「500mg(5mL)/kg体重を2日間連日」を3週間隔で点滴静注する.

・**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)**:
通常,成人には1日に人免疫グロブリンGとして400mg(4mL)/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400mg(4mL)/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300mg(3mL)/kg体重,2回目以降は200mg(2mL)/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400mg(4mL)/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400mg(4mL)/kg体重を5日間連日点滴静注する.

・**抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作**:
通常,人免疫グロブリンGとして,1日あたり1,000mg(10mL)/kg体重を点滴静注する.ただし,患者の年齢及び状態に応じて適宜減量する.なお,総投与量は4,000mg(40mL)/kg体重を超えないこと.

〈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0.01mL/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,0.06mL/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ことができる.
②**川崎病の患者に対し,2,000mg(20mL)/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,6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．
（8）**抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に用いる場合**は，本剤は投与開始から7日間以内を目安に投与を完了するが，患者の年齢及び状態に応じて適宜調節すること．

【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〔大量投与により，心不全を発症または悪化させるおそれがある．〕

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．

（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．
　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，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）本剤を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)に対して用いる場合，以下の点に注意すること．
　1）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に留意すること．
　2）「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」の用法・用量で本剤を反復投与した場合の有効性，安全性は確立していないことに留意すること．
　3）「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)の運動機能低下の進行抑制」を目的として用いる場合，臨床症状の観察を十分に行い継続投与の必要性を確認すること．また，本剤の投与開始後にも運動機能低下の再発・再燃が繰り返し認められる等，本剤による効果が認められない場合には，本剤の継続投与は行わず，他の治療法を考慮すること．
　4）「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)の運動機能低下の進行抑制」を目的として本剤を継続投与した結果，運動機能低下の再発・再燃が認められなくなった場合には，本剤の投与中止を考慮すること．
（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．
（12）本剤を抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対して用いる場合，大量投与に伴う水分負荷を考慮し，適切な水分管理を行うこと．

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
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，腎移植術前脱感作における大量療法(200mg/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．	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．

4. 副作用

以下に，5％製剤の承認時及び使用成績調査における副作用発現状況を示す．

・**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2,500～5,000mgを，小児に対しては，1回人免疫グロブリンGとして100～150mg/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．」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)．

・**全身型重症筋無力症**：
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)．

・**抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作**：
17例中11例(64.7％)に副作用が認められた．主な副作用は，頭痛7件(41.2％)，発疹5件(29.4％)，胸部不快感4件(23.5％)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/1,000kg(222例268件)で，そのうちショック17例/1,000kg(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/1,000kg(111例130件)であった．

(1)重大な副作用

1)**ショック，アナフィラキシー**(2.1％)：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**(1.0％)，**黄疸**(頻度不明)：AST(GOT)，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**(0.2％)：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**(1.0％)：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**(0.2％)：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，適切な処置を行うこと．

7)**血栓塞栓症**(0.4％)：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〕

(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．

種類＼頻度	5％以上	0.5～5％未満	0.5％未満	頻度不明
過敏症[注]		発疹，汗疱	蕁麻疹，顔面潮紅，局所性浮腫，瘙痒感	全身発赤，水疱
精神神経系[注]		振戦	不穏	痙攣，傾眠，意識障害，しびれ
循環器[注]		顔色不良，血圧上昇	四肢冷感	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		白血球減少	好中球減少，好酸球増多	溶血性貧血
その他		頭痛，発熱，悪寒・戦慄，倦怠感，CK(CPK)上昇	体温低下，背部痛，ほてり，静脈炎	四肢痛，関節痛，不機嫌，血管痛

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．

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

(1)抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作

小児等に対する安全性は確立していない．

(2)抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作以外の効能・効果

低出生体重児，新生児に対する安全性は確立していない．

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤には供血者由来の各種抗体(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，自己抗体等)が含まれており，投与後の血中にこれらの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．

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．]

【薬物動態】

低並びに無ガンマグロブリン血症患者に５％製剤と乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンを静注し，血中半減期を求めたところ，それぞれ，約27±３日及び28±６日であり，両製剤間に有意な差は認められなかった[1]．

【臨床成績】

1. **低並びに無ガンマグロブリン血症**[2]
   免疫グロブリン補充療法を受けたX連鎖無ガンマグロブリン血症患者29例を対象としたレトロスペクティブな研究において，高用量の静注用人免疫グロブリン（IVIG）（３週間ごとに350～600mg/kg）の治療を受け，血清IgGトラフ値が500mg/dL以上となった患者の感染症の発症頻度及び入院期間は1.04回/年及び0.70日/年であったが，未治療，筋注用人免疫グロブリンもしくは低用量IVIG（３週間ごとに200mg/kg未満）で治療され，血清IgGトラフ値が151mg/dL以上500mg/dL未満だった患者では1.75回/年及び9.00日/年であったとの報告がある．
2. **重症感染症**[3]
   再評価に対する市販後臨床試験において，広範囲抗生物質を３日間投与しても感染主要症状の十分な改善が認められない重症感染症の患者682例を対象として，抗生物質と静注用人免疫グロブリン5g/日，３日間との併用群（IVIG群）又は抗生物質単独投与群（対照群）に割り付けた非盲検群間比較試験を行った．
   解熱効果，臨床症状の改善効果又は検査所見（炎症マーカーであるCRP 値の推移）を評価基準として有効性を評価した結果，IVIG 群はいずれにおいても対照群に比べ有意に優れており，有効率は IVIG 群 61.5％（163/265），対照群 47.3％（113/239）であった．
3. **特発性血小板減少性紫斑病**[4]
   ５％製剤を用いた臨床試験において，特発性血小板減少性紫斑病患者15例（評価対象14例）について，５万/mm^3以上の血小板数増加及び出血症状の推移を基に評価された有効率は，小児で80.0％（4/5），成人で66.7％（6/9），合計71.4％（10/14）であった．
4. **川崎病**[5,6]
   ５％製剤を用いた多施設群間比較試験において，30病日までの冠動脈病変を指標にした400mg/kg体重/日，５日間連日投与群の有効率は，95.4％（145/152）であり，200mg/kg体重/日，５日間連日投与群の87.1％（128/147）に比し，有意に優れていた（差の95％信頼区間4.0～10.8％）[5]．
   海外の静注用人免疫グロブリン製剤による400mg/kg体重/日，４日間連日投与群と2g/kg体重単回投与群との比較試験で，登録２週間後及び７週間後での冠動脈病変の相対的発生率（400mg/kg体重/日，４日間連日投与群/2g/kg体重単回投与群）は，登録時に冠動脈病変が認められた症例を含めた場合，それぞれ1.94（p＝0.045），1.84（p＝0.099），登録時に冠動脈病変が認められた症例を除外した場合，それぞれ2.33（p＝0.067），1.67（p＝0.307）であったと報告されている[6]．
   上記川崎病に対する効果はいずれもアスピリンとの併用時に得られたものである．
5. **多発性筋炎・皮膚筋炎**[7]
   ステロイド剤が効果不十分な多発性筋炎・皮膚筋炎を対象とした５％製剤を用いた臨床試験（G群：第１期５％製剤，第２期プラセボ，P群：第１期プラセボ，第２期５％製剤）において，400mg/kg体重を５日間投与した．その結果，第１期（８週間）における徒手筋力（MMT）合計スコアは下表のとおりであり，G群（５％製剤）の最終評価時のMMT合計スコア変化量は投与前に比し有意に改善した（対応のあるt検定，p＝0.0004）．なお，第１期でのMMT合計スコア変化量は，G群（５％製剤）でP群（プラセボ）の変化量を上回った（本試験では，５％製剤のプラセボに対する優越性を検証するための検出力は考慮されていない）．

表　第１期のG群（５％製剤）及びP群（プラセボ）におけるベースラインからの最終評価時のMMT合計スコアの変化量

第１期 投与薬剤群	ベース ライン	最終 評価時	変化量	群間差 [95％信頼区間]
G群 （５％製剤，12例）	61.8±10.6	73.6±9.7	11.8±8.0	1.9 [−4.8，8.5]
P群 （プラセボ，14例）	64.7±9.0	74.6±10.9	9.9±8.3	

平均値±標準偏差

6. **全身型重症筋無力症**[8]
   既存治療（ステロイド剤，ステロイド剤以外の免疫抑制剤又は胸腺摘除術）で症状のコントロールに難渋しており，血液浄化療法の実施が必要と判断される全身型重症筋無力症患者を対象とした血液浄化療法対照非盲検無作為化比較試験を５％製剤を用いて実施した．５％製剤400mg/kg体重を５日間投与若しくは血液浄化療法を14日間で３～５回実施した結果，最終評価時（４週後又は中止時）の合計QMGスコアのベースラインからの変化量は下表のとおりであり，５％製剤群の合計QMGスコアの変化量は投与前に比し有意に改善した（対応のあるt検定，p<0.0001）．なお，最終評価時の合計QMGスコアの変化量は，５％製剤群と血液浄化療法群で同程度であった（本試験では，５％製剤の血液浄化療法に対する非劣性を検証するための検出力は考慮されていない）．

表　ベースラインからの最終評価時の合計QMGスコアの変化量

	ベース ライン	最終 評価時	変化量	群間差 [95％信頼区間]
５％製剤群 （23例）	18.0±7.3	14.7±6.1	−3.3±3.4	0.2 [−2.1，2.4]
血液浄化療法群 （22例）	17.6±7.5	14.1±6.1	−3.5±4.2	

平均値±標準偏差

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**[9]
   ５％製剤を用いた臨床試験において，血清IgG2値が80mg/dL未満で，急性中耳炎，急性気管支炎又は肺炎を反復する患者44例（評価対象33例）に対して，５％製剤投与期間中の感染症の発症回数を指標とした有効率は78.8％（26/33）であった．また，５％製剤投与期間中の急性中耳炎，急性気管支炎及び肺炎の発症頻度は５％製剤投与開始前と比較して有意に減少した．
8. **ギラン・バレー症候群**[10]
   重症のギラン・バレー症候群患者21例に対して５％製剤400mg/kg体重を５日間連日投与した結果，投与後４週目にHughesの運動機能尺度（Functional Grade）が１段階以上改善した症例の割合（有効率）は71.4％（15/21例）であった．
9. **腎移植術前脱感作**[11]
   抗ドナー抗体が陽性で腎移植前に脱感作が必要な患者（CDC-T陰性かつFCXM-T陽性）のうち，血液浄化療法では十分に脱感作できない患者を対象に，５％製剤を１日１回１g/kg体重を７日以内に計４回投与した．その結果，主要評価である５％製剤４回目投与翌日又は中止時におけるFCXM-Tの陰性化率は47.1％（８/17例）であった．また，５％製剤投与開始４週後までのFCXM-Tの最終陰性化率は58.8％（10/17例）であった．

【薬効薬理】

1. **抗体活性**[12]
   本剤の有効成分である人免疫グロブリンGは，任意多数の健康人血漿をプールしたものより精製された人免疫グロブリンGであるから，ヒトの間に広くまん延している各種細菌，細菌毒素，ウイルスに対する一定量の免疫抗体が濃縮されている．５％製剤の抗体活性は対照として用いた乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンと同等であった．
2. **オプソニン効果**[13]
   ５％製剤のオプソニン効果（食菌促進効果，殺菌促進効果）は，*in vitro* において，対照として用いた乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンと同等であった．
3. **補体共存下の殺菌効果**[13]
   本剤はFc部分を完全に保持しているため，補体の正常な活性化能を有する．５％製剤の補体共存下における大腸菌の殺菌効果は乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンと同等であった．
4. **血小板減少抑制効果**[14]
   特発性血小板減少性紫斑病（ITP）モデルマウスにおいて，５％製剤は用量依存的に血小板数の減少を抑制した．
5. **マウス川崎病様心動脈炎に対する効果**[15]
   LCWE（*Lactobacillus casei*から抽出したcell wall extract）誘導性マウス川崎病様心動脈炎に対し，同種IgGは抑制効果を示した．
6. **筋炎に対する効果**[16]
   C protein誘導型マウス筋炎モデルにおいて，５％製剤とプレドニゾロンとの併用により筋組織への炎症細胞浸潤が抑制された．
7. **実験的重症筋無力症に対する効果**[17]
   ５％製剤投与により，ラット実験的自己免疫性重症筋無力症モデルにおいて，歩行機能の低下を改善した．
8. **IgG2による細菌数の減少促進効果**[18]
   ５％製剤では，肺炎球菌臨床分離株に対して，４種類のIgGサブクラスの中ではIgG2が最も高い抗体価を示し，好中球の貪食作用を促進するとともに，マウス血液中からの細菌数の減少を早めた．
9. **抗ドナー特異的抗体に対する脱感作効果**[19]
   HLA-A2高感作モデルマウスにおいて，５％製剤は用量依存的に抗HLA-A2抗体量を減少させ，補体依存性細胞傷害を抑制した．

【取扱い上の注意】

記録の保存：本剤は特定生物由来製品に該当することから，本剤を投与した場合は，医薬品名（販売名），その製造番号（ロット番号），投与した日，投与を受けた患者の氏名，住所等を記録し，少なくとも20年間保存すること．

＊【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上，適切に実施すること．

1. **川崎病**
   急性期川崎病治療における2,000mg/kg体重１回投与での副作用発現，臨床効果等に関するデータを収集する目的で，適切な市販後調査を実施すること．
2. **抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作**
   抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作について，国内での治験症例が極めて限られていることから，製造販売後，一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は，全症例を対象に使用成績調査を実施することにより，本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し，本剤の適正使用に必要な措置を講じること．

【包　装】

献血ヴェノグロブリンIH10%静注0.5g/5mL	5mL	１瓶
献血ヴェノグロブリンIH10%静注2.5g/25mL	25mL	１瓶
献血ヴェノグロブリンIH10%静注5g/50mL	50mL	１瓶
献血ヴェノグロブリンIH10%静注10g/100mL	100mL	１瓶
献血ヴェノグロブリンIH10%静注20g/200mL	200mL	１瓶

【主要文献及び文献請求先】

1. **主要文献**

1）兵頭行夫　他：基礎と臨床　1990；**24**（３）：1273-1282
2）Liese J.G，et al.：Am J Dis Child　1992；**146**（３）：335-339
3）正岡　徹　他：日本化学療法学会雑誌　2000；**48**（３）：199-217

4）安永幸二郎　他：基礎と臨床　1990；**24**（3）：1295-1301
5）森川良行　他：Acta Paediatrica Japonica　1994；**36**：347-354
6）Newburger JW, et al.：N. Engl. J. Med. 1991；**324**(23)：1633-1639
7）Nobuyuki Miyasaka, et al.：Mod. Rheumatol.　2012；**22**：382-393
8）日本血液製剤機構：内部資料(全身型重症筋無力症患者における無作為化比較試験)
9）崎山幸雄　他：日本臨床免疫学会会誌　1998；**21**（2）：70-79
10）野村恭一　他：Peripheral Nerve　2018；**29**（1）：56-67
11）Kakuta Y, et al.：Transplant Direct. 2017；**4**：e336
12）土居卓治　他：基礎と臨床　1991；**25**(13)：3999-4004
13）中島常隆　他：基礎と臨床　1991；**25**(13)：4005-4009
14）禿　英樹　他：新薬と臨床　2008；**57**(10)：1632-1640
15）沖津祥子　他：炎症　1996；**16**（6）：395-402
16）日本血液製剤機構：内部資料(マウス筋炎モデル)
17）日本血液製剤機構：内部資料(重症筋無力症モデル)
18）中江　孝　他：日本化学療法学会雑誌　1998；**46**（6）：223-229
19）日本血液製剤機構：内部資料(HLA-A2高感作モデル)

2. 文献請求先

主要文献に記載の内部資料につきましても下記にご請求下さい.

一般社団法人日本血液製剤機構　くすり相談室
〒108-0023　東京都港区芝浦３－１－１
電話 0120－853－560

この製品は献血血液から製造されています.

製造販売元
JB 一般社団法人
日本血液製剤機構
東京都港区芝浦３−１−１

＊最新の添付文書を参照すること

＊＊2022 年 7 月改訂（第 2 版）
＊2020 年 7 月改訂（第 1 版）

日本標準商品分類番号
872456

承認番号	16000AMZ01740000
販売開始	1956 年 3 月

貯　　法：室温保存
有効期間：5 年

合成副腎皮質ホルモン剤

日本薬局方　プレドニゾロン錠

処方箋医薬品注)

プレドニン®錠5mg

PREDONINE® Tablets

SHIONOGI

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される患者についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 デスモプレシン酢酸塩水和物（男性における夜間多尿による夜間頻尿）を投与中の患者［10.1 参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	プレドニン錠 5mg
有効成分	1 錠中 プレドニゾロン 5mg
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	プレドニン錠 5mg		
性状・剤形	うすいだいだい色の素錠である。		
外形	 表面	 裏面	 側面
大きさ	直径 約 5.0mm 厚さ 約 2.3mm		
質量	約 0.05g		
識別コード	341：5		

4. 効能・効果

○ **内科・小児科領域**

(1) 内分泌疾患：慢性副腎皮質機能不全（原発性、続発性、下垂体性、医原性）、急性副腎皮質機能不全（副腎クリーゼ）、副腎性器症候群、亜急性甲状腺炎、甲状腺中毒症〔甲状腺（中毒性）クリーゼ〕、甲状腺疾患に伴う悪性眼球突出症、ACTH 単独欠損症

(2) リウマチ疾患：関節リウマチ、若年性関節リウマチ（スチル病を含む）、リウマチ熱（リウマチ性心炎を含む）、リウマチ性多発筋痛

(3) 膠原病：エリテマトーデス（全身性及び慢性円板状）、全身性血管炎（高安動脈炎、結節性多発動脈炎、顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症を含む）、多発性筋炎（皮膚筋炎）、強皮症

(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) 腎疾患：ネフローゼ及びネフローゼ症候群

(6) 心疾患：うっ血性心不全

(7) アレルギー性疾患：気管支喘息、喘息性気管支炎（小児喘息性気管支炎を含む）、薬剤その他の化学物質によるアレルギー・中毒（薬疹、中毒疹を含む）、血清病

(8) 重症感染症：重症感染症（化学療法と併用する）

(9) 血液疾患：溶血性貧血（免疫性又は免疫性機序の疑われるもの）、白血病（急性白血病、慢性骨髄性白血病の急性転化、慢性リンパ性白血病）（皮膚白血病を含む）、顆粒球減少症（本態性、続発性）、紫斑病（血小板減少性及び血小板非減少性）、再生不良性貧血、凝固因子の障害による出血性素因

(10) 消化器疾患：限局性腸炎、潰瘍性大腸炎

(11) 重症消耗性疾患：重症消耗性疾患の全身状態の改善（癌末期、スプルーを含む）

(12) 肝疾患：劇症肝炎（臨床的に重症とみなされるものを含む）、胆汁うっ滞型急性肝炎、慢性肝炎（活動型、急性再燃型、胆汁うっ滞型）（但し、一般的治療に反応せず肝機能の著しい異常が持続する難治性のものに限る）、肝硬変（活動型、難治性腹水を伴うもの、胆汁うっ滞を伴うもの）

(13) 肺疾患：サルコイドーシス（但し、両側肺門リンパ節腫脹のみの場合を除く）、びまん性間質性肺炎（肺線維症）（放射線肺臓炎を含む）

(14) 結核性疾患（抗結核剤と併用する）
肺結核（粟粒結核、重症結核に限る）、結核性髄膜炎、結核性胸膜炎、結核性腹膜炎、結核性心のう炎

(15) 神経疾患：脳脊髄炎（脳炎、脊髄炎を含む）（但し、一次性脳炎の場合は頭蓋内圧亢進症状がみられ、かつ他剤で効果が不十分なときに短期間用いること）、末梢神経炎（ギランバレー症候群を含む）、筋強直症、重症筋無力症、多発性硬化症（視束脊髄炎を含む）、小舞踏病、顔面神経麻痺、脊髄蜘網膜炎、デュシェンヌ型筋ジストロフィー

(16) 悪性腫瘍：悪性リンパ腫及び類似疾患（近縁疾患）、多発性骨髄腫、好酸性肉芽腫、乳癌の再発転移

(17) その他の内科的疾患：特発性低血糖症、原因不明の発熱

○ **外科領域**
副腎摘除、臓器・組織移植、侵襲後肺水腫、副腎皮質機能不全患者に対する外科的侵襲、蛇毒・昆虫毒（重症の虫さされを含む）

○ **整形外科領域**
強直性脊椎炎（リウマチ性脊椎炎）

○ **産婦人科領域**
卵管整形術後の癒着防止、副腎皮質機能障害による排卵障害

○ **泌尿器科領域**
前立腺癌（他の療法が無効な場合）、陰茎硬結

○ **皮膚科領域**
△印の付されている効能・効果に対しては、外用剤を用いても効果が不十分な場合あるいは十分な効果を期待し得ないと推定される場合にのみ用いること
△湿疹・皮膚炎群（急性湿疹、亜急性湿疹、慢性湿疹、接触皮膚炎、貨幣状湿疹、自家感作性皮膚炎、アトピー皮膚炎、乳・幼・小児湿疹、ビダール苔癬、その他の神経皮膚炎、脂漏性皮膚炎、進行性指掌角皮症、その他の手指の皮膚炎、陰部あるいは肛門湿疹、耳介及び外耳道の湿疹・皮膚炎、鼻前庭及び鼻翼周辺の湿疹・皮膚炎など）（但し、重症例以外は極力投与しないこと）、△痒疹群（小児ストロフルス、蕁麻疹様苔癬、固定蕁麻疹を含む）

（但し、重症例に限る。また、固定蕁麻疹は局注が望ましい）、蕁麻疹（慢性例を除く）（重症例に限る）、△乾癬及び類症〔尋常性乾癬（重症例）、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、稽留性肢端皮膚炎、疱疹状膿痂疹、ライター症候群〕、△掌蹠膿疱症（重症例に限る）、△毛孔性紅色粃糠疹（重症例に限る）、△扁平苔癬（重症例に限る）、成年性浮腫性硬化症、紅斑症（△多形滲出性紅斑、結節性紅斑）（但し、多形滲出性紅斑の場合は重症例に限る）、IgA 血管炎（重症例に限る）、ウェーバークリスチャン病、粘膜皮膚眼症候群〔開口部びらん性外皮症、スチブンス・ジョンソン病、皮膚口内炎、フックス症候群、ベーチェット病（眼症状のない場合）、リップシュッツ急性陰門潰瘍〕、レイノー病、△円形脱毛症（悪性型に限る）、天疱瘡群（尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、Senear-Usher 症候群、増殖性天疱瘡）、デューリング疱疹状皮膚炎（類天疱瘡、妊娠性疱疹を含む）、先天性表皮水疱症、帯状疱疹（重症例に限る）、△紅皮症（ヘブラ紅色粃糠疹を含む）、顔面播種状粟粒性狼瘡（重症例に限る）、アレルギー性血管炎及びその類症（急性痘瘡様苔癬状粃糠疹を含む）、潰瘍性慢性膿皮症、新生児スクレレーマ

○ 眼科領域

内眼・視神経・眼窩・眼筋の炎症性疾患の対症療法（ブドウ膜炎、網脈絡膜炎、網膜血管炎、視神経炎、眼窩炎性偽腫瘍、眼窩漏斗尖端部症候群、眼筋麻痺）、外眼部及び前眼部の炎症性疾患の対症療法で点眼が不適当又は不十分な場合（眼瞼炎、結膜炎、角膜炎、強膜炎、虹彩毛様体炎）、眼科領域の術後炎症

○ 耳鼻咽喉科領域

急性・慢性中耳炎、滲出性中耳炎・耳管狭窄症、メニエル病及びメニエル症候群、急性感音性難聴、血管運動（神経）性鼻炎、アレルギー性鼻炎、花粉症（枯草熱）、副鼻腔炎・鼻茸、進行性壊疽性鼻炎、喉頭炎・喉頭浮腫、食道の炎症（腐蝕性食道炎、直達鏡使用後）及び食道拡張術後、耳鼻咽喉科領域の手術後の後療法、難治性口内炎及び舌炎（局所療法で治癒しないもの）、嗅覚障害、急性・慢性（反復性）唾液腺炎

6. 用法・用量

通常、成人にはプレドニゾロンとして 1 日 5～60mg を 1～4 回に分割経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、悪性リンパ腫に用いる場合、抗悪性腫瘍剤との併用において、1 日量として 100mg/m^2（体表面積）まで投与できる。

川崎病の急性期に用いる場合、通常、プレドニゾロンとして 1 日 2mg/kg（最大 60mg）を 3 回に分割経口投与する。

7. 用法・用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤の投与量、投与スケジュール、漸減中止方法等については、関連学会のガイドライン等、最新の情報を参考に投与すること。

〈川崎病の急性期〉

7.2 有熱期間は注射剤で治療し、解熱後に本剤に切り替えること。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤の投与により、誘発感染症、続発性副腎皮質機能不全、消化管潰瘍、糖尿病、精神障害等の重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては次の注意が必要である。

8.1.1 投与に際しては、特に適応、症状を考慮し、他の治療法によって十分に治療効果が期待できる場合には、本剤を投与しないこと。また、局所的投与で十分な場合には、局所療法を行うこと。

8.1.2 投与中は副作用の発現に対し、常に十分な配慮と観察を行い、また、患者をストレスから避けるようにし、事故、手術等の場合には増量するなど適切な処置を行うこと。

8.1.3 特に、本剤投与中に水痘又は麻疹に感染すると、致命的な経過をたどることがあるので、次の注意が必要である。［11.1.1 参照］

・本剤投与前に水痘又は麻疹の既往や予防接種の有無を確認すること。

・水痘又は麻疹の既往のない患者においては、水痘又は麻疹への感染を極力防ぐよう常に十分な配慮と観察を行うこと。感染が疑われる場合や感染した場合には、直ちに受診するよう指導し、適切な処置を講ずること。

・水痘又は麻疹の既往や予防接種を受けたことがある患者であっても、本剤投与中は、水痘又は麻疹を発症する可能性があるので留意すること。

8.1.4 連用後、投与を急に中止すると、ときに発熱、頭痛、食欲不振、脱力感、筋肉痛、関節痛、ショック等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。離脱症状があらわれた場合には、直ちに再投与又は増量すること。

8.2 本剤の長期あるいは大量投与中の患者、又は投与中止後 6 ヵ月以内の患者では、免疫機能が低下していることがあり、生ワクチンの接種により、ワクチン由来の感染を増強又は持続させるおそれがあるので、これらの患者には生ワクチンを接種しないこと。［11.1.1 参照］

8.3 連用により眼圧上昇、緑内障、後嚢白内障、中心性漿液性網脈絡膜症・多発性後極部網膜色素上皮症を来すことがあるので、定期的に検査をすることが望ましい。［9.1.1、11.1.7 参照］

〈強皮症〉

8.4 強皮症患者における強皮症腎クリーゼの発現率は、副腎皮質ホルモン剤投与患者で高いとの報告がある。本剤を強皮症患者に投与する場合は、血圧及び腎機能を慎重にモニターし、強皮症腎クリーゼの徴候や症状の出現に注意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 以下の患者には治療上やむを得ないと判断される場合を除き投与しないこと。

(1) 有効な抗菌剤の存在しない感染症、全身の真菌症の患者

免疫機能抑制作用により、症状が増悪することがある。［11.1.1 参照］

(2) 消化性潰瘍の患者

肉芽組織増殖抑制作用により、潰瘍治癒（組織修復）が障害されるおそれがある。［11.1.3 参照］

(3) 精神病の患者

大脳辺縁系の神経伝達物質に影響を与え、症状が増悪することがある。［11.1.5 参照］

(4) 結核性疾患の患者

免疫機能抑制作用により、症状が増悪することがある。［11.1.1 参照］

(5) 単純疱疹性角膜炎の患者

免疫機能抑制作用により、症状が増悪することがある。［11.1.1 参照］

(6) 後嚢白内障の患者

症状が増悪することがある。［8.3、11.1.7 参照］

(7) 緑内障の患者

眼圧の亢進により、緑内障が増悪することがある。［8.3、11.1.7 参照］

(8) 高血圧症の患者

電解質代謝作用により、高血圧症が増悪することがある。

(9) 電解質異常のある患者

電解質代謝作用により、電解質異常が増悪することがある。

(10) 血栓症の患者

血液凝固促進作用により、症状が増悪することがある。［11.1.8

参照］

（11）最近行った内臓の手術創のある患者

創傷治癒（組織修復）が障害されることがある。

（12）急性心筋梗塞を起こした患者

心破裂を起こしたとの報告がある。［11.1.9 参照］

9.1.2 感染症の患者（有効な抗菌剤の存在しない感染症、全身の真菌症を除く）

免疫機能抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある。［11.1.1 参照］

9.1.3 糖尿病の患者

糖新生作用等により血糖が上昇し、糖尿病が増悪するおそれがある。［11.1.2 参照］

9.1.4 骨粗鬆症の患者

蛋白異化作用等により、骨粗鬆症が増悪するおそれがある。［11.1.6 参照］

9.1.5 甲状腺機能低下のある患者

血中半減期が延長するとの報告があり、副作用があらわれるおそれがある。

9.1.6 脂肪肝の患者

脂肪分解・再分布作用により、肝臓への脂肪沈着が増大し、脂肪肝が増悪するおそれがある。

9.1.7 脂肪塞栓症の患者

大量投与により脂肪塞栓症が起こるとの報告があり、症状が増悪するおそれがある。

9.1.8 重症筋無力症の患者

使用当初、一時症状が増悪するおそれがある。

9.1.9 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者

B型肝炎ウイルスの増殖による肝炎があらわれることがある。本剤の投与期間中及び投与終了後は継続して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型肝炎ウイルス増殖の徴候や症状の発現に注意すること。なお、投与開始前にHBs抗原陰性の患者において、B型肝炎ウイルスによる肝炎を発症した症例が報告されている。［11.1.1 参照］

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎不全の患者

薬物の排泄が遅延するため、体内蓄積による副作用があらわれるおそれがある。［16.1.1 参照］

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝硬変の患者

代謝酵素活性の低下等により、副作用があらわれやすい。［16.1.1 参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物試験（ラット[1]、マウス[2]、ウサギ[3]、ハムスター[4]）で催奇形作用が報告されており、また、新生児に副腎不全を起こすことがある。

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

9.7.1 観察を十分に行うこと。発育抑制があらわれることがある。

9.7.2 頭蓋内圧亢進症状や高血圧性脳症があらわれることがある。

9.8 高齢者

長期投与した場合、感染症の誘発、糖尿病、骨粗鬆症、高血圧症、後嚢白内障、緑内障等の副作用があらわれやすい。［16.1.2 参照］

10. 相互作用

本剤は、主にCYP3A4で代謝される。

10.1 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
デスモプレシン酢酸塩水和物 ミニリンメルト（男性における夜間多尿による夜間頻尿） ［2.2 参照］	低ナトリウム血症が発現するおそれがある。	機序は不明である。

＊10.2 併用注意（併用に注意すること）

	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	バルビツール酸誘導体 フェノバルビタール フェニトイン リファンピシン	本剤の作用が減弱することが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	バルビツール酸誘導体、フェニトイン、リファンピシンはCYPを誘導し、本剤の代謝が促進される。
	サリチル酸誘導体 アスピリン、アスピリンダイアルミネート、サザピリン等	併用時に本剤を減量すると、サリチル酸中毒を起こすことが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤はサリチル酸誘導体の腎排泄と肝代謝を促進し、血清中のサリチル酸誘導体の濃度が低下する。
	抗凝血剤 ワルファリンカリウム	抗凝血剤の作用を減弱させることが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤は血液凝固促進作用がある。
	糖尿病用薬 ビグアナイド系薬剤 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害剤 GLP-1受容体作動薬 SGLT2阻害剤 インスリン製剤等	糖尿病用薬、インスリン製剤等の効果を減弱させることが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤は肝臓での糖新生を促進し、末梢組織での糖利用を抑制する。
	利尿剤（カリウム保持性利尿剤を除く） フロセミド、アセタゾラミド、トリクロルメチアジド等	低カリウム血症があらわれることがあるので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤は尿細管でのカリウム排泄促進作用がある。
	活性型ビタミンD_3製剤 アルファカルシドール等	高カルシウム尿症、尿路結石があらわれることがあるので、併用する場合には、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。また、用量に注意すること。	機序は不明である。 本剤は尿細管でのカルシウムの再吸収阻害、骨吸収促進等により、また、活性型ビタミンD_3製剤は腸管からのカルシウム吸収促進により尿中へのカルシウムの排泄を増加させる。
	シクロスポリン	他の副腎皮質ホルモン剤の大量投与で、シクロスポリンの血中濃度が上昇するとの報告があるので、併用する場合には用量に注意すること。	副腎皮質ホルモン剤はシクロスポリンの代謝を抑制する。
	エリスロマイシン	本剤の作用が増強されるとの報告があるので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤の代謝が抑制される。
	非脱分極性筋弛緩剤 パンクロニウム臭化物、ベクロニウム臭化物	筋弛緩作用が減弱又は増強するとの報告があるので、併用する場合には用量に注意すること。	機序は不明である。
＊	キノロン系抗菌剤 レボフロキサシン水和物、メシル酸ガレノキサシン水和物等	腱障害のリスクを増加させるとの報告がある。これらの薬剤との併用は、治療上の有益性が危険性を上回る場合のみとすること。	機序は不明である。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異

常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 誘発感染症、感染症の増悪（頻度不明）

B型肝炎ウイルスの増殖による肝炎があらわれることがある。［8.1.3、8.2、9.1.1、9.1.2、9.1.9参照］

11.1.2 続発性副腎皮質機能不全、糖尿病（頻度不明）

［9.1.3参照］

11.1.3 消化管潰瘍、消化管穿孔、消化管出血（頻度不明）

［9.1.1参照］

11.1.4 膵炎（頻度不明）

11.1.5 精神変調、うつ状態、痙攣（頻度不明）

［9.1.1参照］

11.1.6 骨粗鬆症、大腿骨及び上腕骨等の骨頭無菌性壊死、ミオパチー（頻度不明）

［9.1.4参照］

11.1.7 緑内障、後嚢白内障、中心性漿液性網脈絡膜症、多発性後極部網膜色素上皮症（頻度不明）

連用により眼圧上昇、緑内障、後嚢白内障（症状：眼のかすみ）、中心性漿液性網脈絡膜症・多発性後極部網膜色素上皮症（症状：視力の低下、ものがゆがんで見えたり小さく見えたり、視野の中心がゆがんで見えにくくなる。中心性漿液性網脈絡膜症では限局性の網膜剥離がみられ、進行すると広範な網膜剥離を生じる多発性後極部網膜色素上皮症となる。）を来すことがある。［8.3、9.1.1参照］

11.1.8 血栓症（頻度不明）

［9.1.1参照］

11.1.9 心筋梗塞、脳梗塞、動脈瘤（頻度不明）

長期投与を行う場合には、観察を十分に行うこと。［9.1.1参照］

11.1.10 硬膜外脂肪腫（頻度不明）

11.1.11 腱断裂（頻度不明）

アキレス腱等の腱断裂があらわれることがある。

****11.2 その他の副作用**

種類＼頻度	頻度不明
過敏症	発疹
内分泌系	月経異常、クッシング症候群様症状
消化器	下痢、悪心・嘔吐、胃痛、胸やけ、腹部膨満感、口渇、食欲不振、食欲亢進、腸管嚢胞様気腫症
** 循環器	血圧上昇、徐脈
呼吸器	縦隔気腫
精神神経系	多幸症、不眠、頭痛、めまい、易刺激性
筋・骨格	筋肉痛、関節痛
脂質・蛋白質代謝	満月様顔貌、野牛肩、窒素負平衡、脂肪肝
体液・電解質	浮腫、低カリウム性アルカローシス
眼	網膜障害、眼球突出
血液	白血球増多
皮膚	ざ瘡、多毛、脱毛、色素沈着、皮下溢血、紫斑、線条、そう痒、発汗異常、顔面紅斑、脂肪織炎
その他	発熱、疲労感、ステロイド腎症、体重増加、精子数及びその運動性の増減、尿路結石、創傷治癒障害、皮膚・結合組織の菲薄化・脆弱化

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

副腎皮質ホルモン剤を投与中の患者にワクチン（種痘等）を接種して神経障害、抗体反応の欠如が起きたとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 プレドニゾロン静脈内投与

健康成人、慢性肝疾患患者及び慢性腎不全患者に、プレドニゾロン1mgをエタノール0.25mLで溶解し、生理食塩液30mLを加えて単回静注したときのプレドニゾロンの薬物動態パラメータを表16-1に示す[5]。［9.2.1、9.3.1参照］

表16-1 プレドニゾロン薬物動態パラメータ

対象	例数	$T_{1/2}$(hr)	MCR[注1]（L/day・m^2）
健康成人	16	2.5±0.7	75±25
慢性肝疾患患者	20	3.0±0.7	61±14
慢性腎不全患者	16	3.7±1.2[注2]	47±22[注2]

注1：metabolic clearance rate
注2：健康成人と有意差あり $p<0.01$（t検定）
（測定法：RIA）（平均値±標準偏差）

16.1.2 プレドニゾン経口投与

健康成人と高齢者にプレドニゾン※0.8mg/kgを単回経口投与したときのプレドニゾロンの薬物動態パラメータを表16-2に示す[6]（外国人データ）。［9.8参照］

※：プレドニゾンは主として肝で急速にプレドニゾロンに変換され活性型となる。

表16-2 プレドニゾロン薬物動態パラメータ

対象	例数	Cmax（μg/mL）	Tmax（hr）	CL（mL/min・kg）
健康成人	19	0.648±0.115	1.283±0.700	2.74±0.39
高齢者	12	0.735±0.089[注]	1.100±0.800	2.04±0.28[注]

注：健康成人と有意差あり $p<0.01$（t検定）
（測定法：HPLC）（平均値±標準偏差）

16.3 分布

血漿蛋白結合率：90～95%

16.4 代謝

16.4.1 代謝物

(1) 健康成人3例に^{14}C-標識プレドニゾロン30mgを経口投与したとき、尿中に排泄された総放射活性の33～42%が未変化体、12～29%が6β-水酸化体であった[7]。

(2) 強皮症患者1例に^{14}C-標識プレドニゾロン4mgを経口投与したとき、尿中に未変化体、プレドニゾン、20-ジヒドロ体、6β-水酸化体、6β-水酸化-20-ジヒドロ体の存在が確認された[8]（外国人データ）。

16.4.2 代謝酵素

プレドニゾロンの一部はC-6位が代謝され6β-水酸化体になる。その主な代謝酵素はCYP3A4である[9)、10)]。

16.4.3 初回通過効果

慢性肝疾患患者及び肝結紮患者のCmax及びTmaxは健康成人と有意な変化を認めなかった。プレドニゾロン内服時の初回通過効果は臨床上重要ではないことが示唆された[11]（外国人データ）。

16.5 排泄

健康成人3例に^{14}C-標識プレドニゾロン30mgを経口投与したとき、7日間で総放射活性の42～75%が尿中に排泄された[7]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ステロイドは細胞質に存在する熱ショック蛋白質、抑制蛋白質と複合体を形成したステロイド受容体に結合後核内に移行し、ステロイド反応性の遺伝子を活性化させ、その薬理作用を発揮すると考えられている。また、血管内皮細胞やリンパ球等の細胞膜の障害を抑制するような膜の安定性に関与する作用や、フォスフォリパーゼA_2と呼ばれる細胞膜リン脂質からロイコトリエンやプロスタグランジンなど種々の炎症惹起物質を誘導する重要な酵素の機能を抑える作用も知られている。

炎症制御機序としては、単量体のステロイドとその受容体が複合体を形成することで、NFκBやAP-1と呼ばれるサイトカイン産生の誘導や細胞接着分子の発現等を調節している細胞内転写因子

の機能を抑制し、2量体の受容体と結合した場合は、リポコルチン等の誘導を介すると考えられている[12]。一方、免疫抑制機序は多彩である。リンパ組織からTリンパ球の遊出を抑制すると共に、その増殖や活性化に係るIL-2の産生を抑制し、更にアポトーシスを促進すること等により血中Tリンパ球数を低下させ細胞性免疫を障害する。また、好中球の遊走能及び貪食能を障害すると共に、マクロファージの貪食・殺菌能障害、TNF-α、IL-1などの炎症性サイトカイン産生抑制及びリンパ球への抗原提示能障害により液性及び細胞性免疫に影響する。更に、血中Bリンパ球数を低下させ、長期間使用時には免疫グロブリン産生量を低下させる。これら以外にも、好酸球や好塩基球、肥満細胞等にも影響する[13]。

18.2 薬理作用

プレドニゾロンは合成糖質副腎皮質ホルモンで、抗炎症作用、抗アレルギー作用、免疫抑制作用のほか、広範囲にわたる代謝作用を有する。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：プレドニゾロン
(Prednisolone)（JAN）［日局］

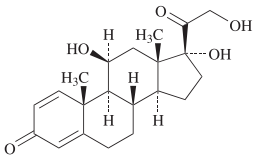
化学名：11β,17,21-Trihydroxypregna-1,4-diene-3,20-dione

分子式：$C_{21}H_{28}O_5$

分子量：360.44

性状：白色の結晶性の粉末である。
メタノール又はエタノール（95）にやや溶けやすく、酢酸エチルに溶けにくく、水に極めて溶けにくい。
結晶多形が認められる。

化学構造式：



融点：約235℃（分解）

分配係数：35.48［pH7、1-オクタノール/緩衝液］

20. 取扱い上の注意

本剤の錠剤表面に斑点が認められることがあるが、これは使用色素によるものである。

22. 包装

500錠［瓶、バラ］
100錠［10錠（PTP）×10］
500錠［10錠（PTP）×50］

23. 主要文献

〔文献請求番号〕
1) Momma,K.et al.:Pediatr Res.1981;15:19-21〔198101672〕
2) Pinsky,L.et al.:Science.1965;147:402-403〔200401965〕
3) Walker,B.E.:Proc Soc Exp Biol Med.1967;125:1281-1284〔196700167〕
4) Shah,R.M.et al.:J Embryol Exp Morph.1976;36:101-108〔200401966〕
5) Kawai,S.et al.:J Clin Endocrinol Metab.1985;60:848-854〔198503953〕
6) Stuck,A.E.et al.:Clin Pharmacol Ther.1988;43:354-362〔198802202〕
7) 中川卓雄:J Kyoto Pref Univ Med.1972;81:145-159〔197200400〕
8) Vermeulen,A.:J Endocrinol.1959;18:278-291〔195900090〕
9) 千葉寛:治療.1994;76:2214-2220〔199401231〕
10) 宮崎達男:ステロイドホルモン（清水直容編）.東京:中外医学社;1988.p48-54
11) Bergrem,H.et al.:Scand J Gastroenterol.1983;18:273-276〔198302390〕
12) 片山一朗:アレルギー.2006;55:1279-1283〔201900450〕
13) 藤井毅:一冊できわめるステロイド診療ガイド（田中廣壽ら編）.東京:文光堂;2015.p160-164〔201900451〕

24. 文献請求先及び問い合わせ先

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター
〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号
電話 0120-956-734
FAX 06-6202-1541
https://www.shionogi.co.jp/med/

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

シオノギファーマ株式会社
大阪府摂津市三島2丁目5番1号

26.2 販売元

塩野義製薬株式会社
大阪市中央区道修町3丁目1番8号

Ⓡ：登録商標

*最新の添付文書を参照すること

**202x年x月改訂（第6版、用量変更）
*2023年6月改訂（第5版）

貯　　法：凍結を避け、2～8℃で保存
有効期間：30ヵ月

抗補体（C5）モノクローナル抗体製剤
エクリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤

ソリリス®点滴静注300mg
SOLIRIS® for Intravenous Infusion 300mg

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注）

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号
876399

承認番号	22200AMX00316000
販売開始	2010年6月

1.警告

1.1 本剤の投与により、髄膜炎菌感染症を発症することがあり、死亡例も認められているため、以下の点に十分注意すること。[5.1、11.1.1参照]

1.1.1 本剤の投与に際しては、髄膜炎菌感染症の初期徴候（発熱、頭痛、項部硬直等）に注意して観察を十分に行い、髄膜炎菌感染症が疑われた場合には、直ちに診察し、抗菌剤の投与等の適切な処置を行うこと。

1.1.2 緊急な治療を要する場合等を除いて、原則、本剤投与前に髄膜炎菌に対するワクチンを接種すること。必要に応じてワクチンの追加接種を考慮すること。

1.1.3 髄膜炎菌感染症は致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで、あるいは髄膜炎菌感染症の診断及び治療が可能な医療施設との連携下で投与すること。

1.1.4 髄膜炎菌感染症のリスクについて患者に説明し、当該感染症の初期徴候を確実に理解させ、髄膜炎菌感染症に関連する副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。

1.2 本剤は、発作性夜間ヘモグロビン尿症、非典型溶血性尿毒症症候群、全身型重症筋無力症あるいは視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）に十分な知識を持つ医師のもとで、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤投与開始に先立ち、本剤は疾病を完治させる薬剤ではないことを含め、本剤の有効性及び危険性を患者又はその家族に十分説明し、同意を得てから投与すること。

2.禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 髄膜炎菌感染症に罹患している患者［症状を悪化させるおそれがある。］

2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3.組成・性状

3.1 組成

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

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

3.2 製剤の性状

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

4.効能又は効果

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

5.効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 本剤は補体C5の開裂を阻害し、終末補体複合体C5b-9の生成を抑制すると考えられるため、髄膜炎菌をはじめとする莢膜形成細菌による感染症を発症しやすくなる可能性があることから、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤投与の是非を慎重に検討し、適切な対象患者に対し投与を開始すること。また、本剤投与に際しては、緊急な治療を要する場合等を除いて、原則、本剤投与開始の少なくとも2週間前までに髄膜炎菌に対するワクチンを接種すること。特に小児への本剤投与に際しては、肺炎球菌、インフルエンザ菌b型に対するワクチンの接種状況を確認し、未接種の場合にはそれぞれのワクチンの接種を検討すること。[1.1、9.1.1、9.1.2、11.1.1、11.1.2、17.1参照]

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制〉

5.2 フローサイトメトリー法等により検査を行い、発作性夜間ヘモグロビン尿症と確定診断された患者に投与を開始すること。

5.3 本剤を投与開始する際には、溶血のため赤血球輸血が必要と考えられ、今後も輸血の継続が見込まれる患者を対象とすること。

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

5.5 本剤の急性溶血発作に対する改善効果は確認されていない。

5.6 本剤投与によりPNH赤血球クローンが増加するため、本剤を中止した場合に重篤な血管内溶血が認められるおそれがあることから、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤投与の是非を慎重に検討し、適切な対象患者に対し投与を開始すること。

〈非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制〉

*5.7 補体制御異常による非典型溶血性尿毒症症候群※）の患者に使用すること。

※）「非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）診療ガイド2023」（日本腎臓学会・日本小児科学会・日本血液学会・日本補体学会・日本移植学会）を参考にすること。

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

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

5.9 本剤は、抗アセチルコリン受容体抗体陽性の患者に投与すること。

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

・免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法を施行しても症状

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

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防〉

5.11 本剤は、抗アクアポリン4抗体陽性の患者に投与すること。

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

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

**6.用法及び用量

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制〉

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

〈非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制及び全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）〉

通常、エクリズマブ（遺伝子組換え）として、下記の用法・用量で点滴静注する。

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

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防〉

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

7.用法及び用量に関連する注意

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制〉

7.1 本剤の血中濃度の低下により急性の溶血発作の発現が懸念されるため、投与間隔を遵守すること。

7.2 本剤投与開始2週までに血清中乳酸脱水素酵素（LDH）活性の低下が認められない場合には、本剤の投与継続の要否を検討すること。

〈非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制〉

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

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

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

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

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防〉

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

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

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

****7.8** 血液浄化療法（透析を除く）により本剤の一部が除去されること、新鮮凍結血漿内には補体C5が含まれること、免疫グロブリン大量静注療法によりエンドソーム内の胎児性Fc受容体（FcRn）のリサイクリング機能が阻害される可能性があることから、本剤投与中に血液浄化療法、新鮮凍結血漿輸注又は免疫グロブリン大量静注療法を施行する必要がある場合は、下表を参考に本剤の補充投与を考慮すること。なお、下表はシミュレーション結果に基づき設定されたものであることから、補充投与後は患者の状態を慎重に観察すること。[10.2参照]

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

8.重要な基本的注意

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉

8.1 本剤投与によりPNH赤血球クローンが増加するため、本剤を中止した場合に重篤な血管内溶血が認められるおそれがある。本剤の投与を中止した患者に対しては、最低8週間、血管内溶血及びそれに付随する臨床症状の変化を注意深く観察し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

〈非典型溶血性尿毒症症候群〉

8.2 本剤投与開始後は血小板数等を定期的にモニタリングし、改善傾向が認められない場合は、本剤の投与継続の要否を検討すること。なお、本剤を中止した場合に重度の血栓性微小血管障害が発現するおそれがあるため、本剤の投与中止後、最低12週間は患者の状態を注意深く観察し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

9.特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 髄膜炎菌感染症の既往のある患者

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

9.1.2 感染症の患者又は感染症が疑われる患者

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

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制及び視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防〉

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

〈非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制〉

9.7.2 低出生体重児、新生児又は2ヵ月未満の乳児を対象とした有効

性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

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

**9.7.3 低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。ECU-MG-303試験は、6歳以上18歳未満を対象として実施したが、12歳未満の患者は組み入れられなかった。

9.8 高齢者

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

**10.相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

11.副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 髄膜炎菌感染症（頻度不明）

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

11.1.2 重篤な感染症（頻度不明）

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

11.1.3 infusion reaction（頻度不明）

ショック、アナフィラキシー等があらわれることがある。

**11.2 その他の副作用

	10%以上	5%~10%未満	5%未満	頻度不明
血液	－	白血球減少症	大球性貧血、好中球減少症、リンパ球減少症、鉄欠乏性貧血	貧血、凝固因子異常
耳及び迷路障害	－	耳鳴	－	回転性めまい、耳痛
眼	－	－	結膜出血、白内障、強膜出血、眼痛、結膜炎、緑内障	－
胃腸	悪心	嘔吐	上腹部痛、腸炎、下痢、腹痛、腹部膨満、胃食道逆流性疾患、舌炎	便秘、消化不良、腹部不快感、歯痛、アフタ性口内炎、嚥下障害、直腸出血、胃の不快感
全身障害及び投与局所	－	発熱	胸部不快感、疲労、腋窩痛、悪寒、注射部位硬結、倦怠感、末梢性浮腫	インフルエンザ様疾患、無力症、胸痛、注射部位疼痛、溢出、疼痛、冷感、腫脹
肝胆道	－	－	高ビリルビン血症、肝機能異常	黄疸
感染症	鼻咽頭炎	インフルエンザ、咽頭炎	単純ヘルペス、麦粒腫、口腔ヘルペス、医療機器関連感染、肺炎、上気道感染、気管支炎、蜂巣炎、膀胱炎、ウイルス性胃腸炎、扁桃炎、帯状疱疹、敗血症、腎膿瘍、アデノウイルス結膜炎、股部白癬、尿道炎、口腔カンジダ症、耳下腺炎、歯周炎	尿路感染、真菌感染、ウイルス感染、膿瘍、消化管感染、感染、副鼻腔炎、歯感染、下気道感染、膿痂疹、気道感染、鼻炎、胃腸炎、限局性感染、耳部感染、腹膜炎、BKウイルス感染、ナイセリア感染（淋菌等）
臨床検査	－	－	ALP上昇、ビリルビン上昇、C-反応性蛋白増加、白血球数増加、肝酵素増加、尿中白血球陽性、尿中血陽性、好酸球百分率増加、好中球百分率増加	ヘモグロビン減少、ハプトグロビン減少
代謝	－	－	食欲減退、糖尿病、高アルブミン血症、高血糖	低カリウム血症、ヘモクロマトーシス
筋骨格	－	－	筋肉痛、関節痛、四肢痛、背部痛	筋痙縮、頸部痛、関節腫脹、筋骨格痛、側腹部痛、筋骨格系胸痛
神経系	頭痛	－	浮動性めまい、頭部不快感、感覚鈍麻、眼振	味覚異常、振戦、失神、嗜眠、片頭痛、知覚障害

	10%以上	5%~10%未満	5%未満	頻度不明
生殖系	－	－	陰嚢障害、希発月経	膣出血
呼吸器	－	－	上気道炎、咳嗽、鼻閉、鼻漏、口腔咽頭不快感	呼吸困難、鼻出血、咽喉頭疼痛、湿性咳嗽、咽喉乾燥
** 皮膚	－	湿疹、発疹	皮膚乾燥、紅斑、多形紅斑、脱毛症、多毛症、接触性皮膚炎	そう痒症、蕁麻疹、点状出血、発汗、皮膚炎
免疫系	－	－	－	季節性アレルギー
精神系	－	－	うつ病、不安	不眠症、憂鬱感
血管・心臓	－	－	高血圧、動悸、起立性低血圧	進行性高血圧、ほてり、血腫、静脈硬化症
腎及び尿路障害	－	－	出血性膀胱炎、腎結石症、尿失禁、尿蛋白	排尿困難、血尿、腎疝痛
傷害	－	－	骨折	挫傷、擦過傷、転倒・転落、関節捻挫、四肢損傷
その他	－	－	皮膚乳頭腫	－

注）発現頻度は発作性夜間ヘモグロビン尿症を対象とした国内臨床試験 C07-001、非典型溶血性尿毒症症候群を対象とした国内レトロスペクティブ調査研究試験 C11-004J及び国内臨床試験 C11-005J、全身型重症筋無力症を対象とした国際共同試験 ECU-MG-301、ECU-MG-302及びECU-MG-303における日本人患者の結果、視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）を対象とした国際共同試験ECU-NMO-301及びECU-NMO-302における日本人患者の結果から集計した。

14.適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 滅菌シリンジでバイアルから全量を抜き取り、必要量を点滴バッグ等に注入する。

14.1.2 日局生理食塩液、日局ブドウ糖注射液（5%）又は日局リンゲル液を点滴バッグ等に添加し、本剤を5mg/mLに希釈する。（希釈した液の容量は本剤300mgの場合60mL、600mgの場合120mL、900mgの場合180mL、1200mgの場合240mLである。）

14.1.3 希釈した液を含有する点滴バッグ等を静かに倒立させるなど、緩やかに溶解し、混和する。（抗体タンパクが凝集するおそれがあるため、決して激しく振らないこと。）

14.1.4 調製後、微粒子及び変色がないか、目視検査を行うこと。（変色、異物、その他異常を認めたものは使用しないこと。）

14.1.5 調製後、希釈した液は速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存する場合は、希釈した液は2～25℃で保存し、24時間以内に使用すること。

14.1.6 希釈した液を投与前に室温になるまで放置すること。（加熱しないこと。）

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は点滴静注用としてのみ用い、急速静脈内投与、皮下投与、筋肉内投与をしないこと。

14.2.2 本剤は独立したラインより投与するものとし、他の注射剤、輸液等と混合しないこと。

14.2.3 希釈した液を18歳以上では25～45分、18歳未満では1～4時間かけて点滴静注するが、患者の年齢、体重に応じて適宜調整すること。

14.2.4 本剤の投与中に副作用が発現した場合は、医師の判断で投与速度を遅くする又は投与を中止し、投与終了後、患者の症状が安定するまで慎重に観察すること。

15.その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

15.2 非臨床試験に基づく情報

マウスの胚・胎児発生試験（60mg/kgを器官形成期に静脈内投与）において、網膜形成異常が認められた[4]。

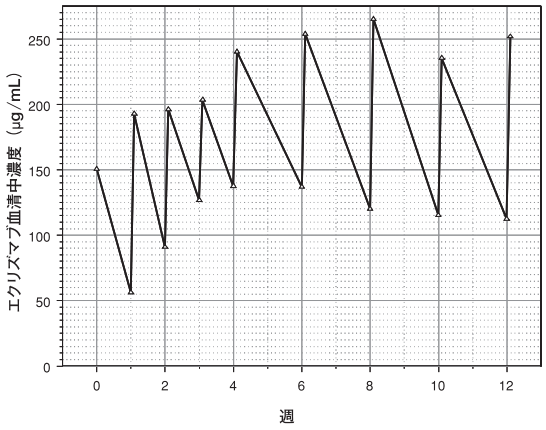
16.薬物動態

16.1 血中濃度

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉

16.1.1 国内第II相試験 C07-001（AEGIS study）

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[5]。



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。

16.1.2 海外第III相試験 C04-001（TRIUMPH study）

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）。

16.1.3 海外第III相試験 C04-002（SHEPHERD study）

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〉

16.1.4 国内第II相試験 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。

16.1.5 海外第II相試験 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）。

16.1.6 海外第II相試験 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〉

16.1.7 第III相国際共同試験 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。

**16.1.8 第III相国際共同試験 ECU-MG-303

12～17歳で体重30kg以上の全身型重症筋無力症患者（11例（日本人患者3例を含む））に体重に基づき本剤600mg又は900mgを週1回で計2又は4回、その1週間後から本剤900mg又は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523±213μg/mLであり、血清中トラフ濃度は投与4週時484±111μg/mL、投与26週時434±172μg/mLであった（n=9～11）。

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防〉

16.1.9 第III相国際共同試験ECU-NMO-301

視神経脊髄炎スペクトラム障害患者（95例（日本人患者9例を含む））に本剤900mgを週1回で計4回、その1週間後から本剤1200mgを2週に1回の頻度で静脈内投与した時の投与1日目の血清中ピーク濃度は359±103μg/mLであり、血清中トラフ濃度は投与4週時432±169μg/mL、投与48週時420±218μg/mLであった（n=65～94）。日本人患者（9例）の血清中ピーク濃度及び血清中トラフ濃度は、外国人患者の5～95パーセンタイルの範囲内にほぼ含まれていた[6]。

17.臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈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。[5.1参照]

17.1.1 国内第II相試験 C07-001（AEGIS study）

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。ベースラインのLDH（中央値［最小値、最大値］）は1,814.0U/L［627.8U/L、3,642.5U/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）[5]。

副作用発現頻度は、本剤投与群で93.1%（27/29例）であった。主な副作用は、頭痛（51.7%）、鼻咽頭炎（37.9%）、悪心（20.7%）であった。

17.1.2 海外第III相試験 C04-001（TRIUMPH study）

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600mg又はプラセボを週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。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）[7]。

副作用発現頻度は、本剤投与群で55.8%（24/43例）であった。主な副作用は、頭痛（32.6%）、腹痛、皮膚乾燥、単純ヘルペス、悪心、上気道感染（各4.7%）であった。

※）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。[5.1参照]

17.1.3 国内第II相試験 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時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（×10^4/μL）		
			施設基準値	ベースライン	投与期間中
8歳	27.3kg	600mg	12.0～41.0	23.7	19.1～31.1
6歳	18.9kg	600mg[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。

副作用は認められなかった。

17.1.4 海外第II相試験 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±3.2×10^4/μLから投与26週時21.0±6.8×10^4/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7.3×10^4/μL［4.0×10^4/μL, 10.5×10^4/μL］であった。

副作用発現頻度は、58.8%（10/17例）であった。主な副作用は、進行性高血圧、白血球減少症、悪心、嘔吐（各11.8%）であった。

17.1.5 海外第II相試験 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。

副作用発現頻度は、30.0%（6/20例）であった。主な副作用は、頭痛、白血球減少症、リンパ球減少症（各10.0%）であった。

17.1.6 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。

有害事象発現頻度は、73.3%(22/30例)であった。主な有害事象は、発熱(30%)、下痢(27%)、嘔吐、咳嗽(各23%)、上気道感染(20%)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$15.0\times10^4/\mu L$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。[5.1参照]

17.1.7 第III相国際共同試験 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±標準誤差(共分散分析モデルに基づく)(評価例数)

e) 上段：群間差、中段：群間差の95%信頼区間、下段：群間比較のp値

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[8)]。

	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)、[2]MG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

副作用発現頻度は、本剤投与群で66.1%(41/62例)であった。主な副作用は、悪心、上気道感染(各12.9%)、下痢(11.3%)であった。

17.1.8 第III相国際共同試験(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[9)]。

	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

副作用発現頻度は、55.6%(65/117例)であり、主な副作用は、頭痛(12.0%)、下痢(8.5%)、上気道感染(7.7%)、鼻咽頭炎(6.8%)であった。

****17.1.9 第III相国際共同試験ECU-MG-303**

6歳以上18歳未満の全身型重症筋無力症患者を対象に、本剤600～900mgを週1回で計1、2又は4回、その1週間後から本剤300～1200mgを2週に1回の頻度で静脈内投与する非盲検非対照試験を実施した[10)]。組み入れられた12歳以上の患者11例(日本人患者3例を含む)における、主要評価項目であるQMG総スコアのベースラインからの変化量は下表のとおりであり、主要解析とした投与12週時のベースラインからの変化量について統計学的に有意な改善が認められた。

	評価例数	QMG総スコア[a]	QMG総スコアのベースラインからの変化量	
			最小二乗平均(SEM[b])	95%信頼区間
ベースライン	11	16.7±5.64	—	—
12週	11	11.5±5.01	-5.2(1.2)[c]	-7.81, -2.57
26週[d]	10	9.5±2. 59	-5.8(1.2)	-8.40, -3.13

a) 平均値±標準偏差
b) 最小二乗平均値の標準誤差
c) p=0.0009、ベースライン時点のQMG総スコア及び時点を共変量とした反復測定混合効果モデル（被験者内相関構造：Compound Symmetry）に基づく制限付き最尤法のp値を示し、最小二乗平均が0に等しいかどうかを検定した。
d) 欧州申請時の主要解析における評価時点として規定された。

52週データカットオフ日※)までの副作用発現頻度は、45.5%（5/11例）であり、発現した副作用は、発疹（18.2%）、湿疹、頭痛、注射部位内出血、白血球減少症、リンパ球増加症、単球増加症、好中球減少症、四肢痛及び扁桃周囲膿瘍（各9.1%）であった。

※) 2022年6月1日

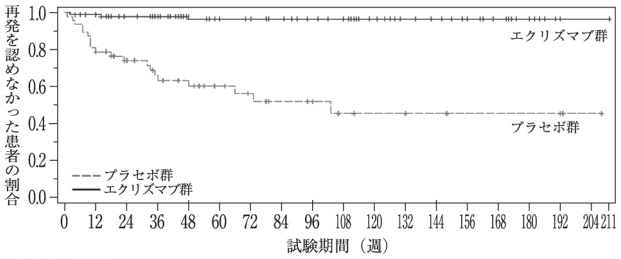
〈視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防〉

視神経脊髄炎スペクトラム障害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。[5.1参照]

17.1.10 第III相国際共同試験 ECU-NMO-301

視神経脊髄炎スペクトラム障害患者※)143例（日本人患者14例を含む）を対象に、プラセボ又は本剤900mgを週1回投与で計4回静脈内投与し、その1週間後からプラセボ又は本剤1200mgを2週に1回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独立評価委員会により判定された初回再発までの期間は次図のとおりであり、プラセボ群と本剤群との間に有意な差が認められた（p<0.0001）[a)]。ハザード比[95%信頼区間][b)c)]は0.058[0.017, 0.197]であった。

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



各時点の患者数:

プラセボ群	47	38	30	24	21	16	13	10	9	6	5	5	4	3	3	3	1
エクリズマブ群	96	92	83	78	68	60	58	52	46	41	32	24	22	18	14	8	2	1

副作用発現頻度は、本剤投与群で63.5%（61/96例）であった。主な副作用は、上気道感染11.5%（11例）、悪心10.4%（10例）、頭痛8.3%（8例）、浮動性めまい7.3%（7例）であった[6)]。

17.1.11 第III相国際共同試験（長期投与試験）ECU-NMO-302

視神経脊髄炎スペクトラム障害患者※)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、年間あたりの再発回数の推移は下表のとおりであった。

	評価例数	過去の年間あたりの再発回数[a)]	試験中の年間あたりの再発回数	過去の年間あたりの再発回数からの変化量
プラセボ－本剤集団	25	2.405±1.2526 1.923(1.442, 2.885)	0.237±0.6067 0.000(0.000, 0.000)	-2.168±1.4830 -1.923(-2.446, -1.442)
本剤－本剤集団	14	2.029±0.9563 1.923(1.442, 2.404)	0.198±0.4206 0.000(0.000, 0.296)	-1.831±0.7522 -1.923(-2.404, -1.442)
全体集団	39	2.270±1.1564 1.923(1.442, 2.885)	0.223±0.5416 0.000(0.000, 0.000)	-2.047±1.2686 -1.923(-2.446, -1.442)

上段：平均値±標準偏差、下段：中央値（第1四分位点、第3四分位点）

a)ECU-NMO-301試験の治験薬投与前24カ月の年間再発回数

副作用発現頻度は69.2%（27/39例）であり、主な副作用は鼻咽頭炎、尿路感染症の各12.8%（各5例）であった[11)]。

※) 2006年の診断基準[12)]に基づき視神経脊髄炎又は2007年の基準[13)]に基づき視神経脊髄炎スペクトラム障害と診断された患者。

18.薬効薬理

18.1 作用機序

エクリズマブは、補体タンパクC5に特異的に結合し、C5のC5a及びC5bへの開裂を阻害することで、終末補体複合体C5b-9の生成を抑制する。

18.2 その他

18.2.1 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[14)]。

18.2.2 本剤のヒトC5に対する解離定数（平均値±標準偏差）は46±1.6pmol/L（25℃）、120±5.5pmol/L（37℃）であった[15)]。

19.有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：

エクリズマブ（遺伝子組換え）
Eculizumab（Genetical Recombination）（JAN）

本質：

エクリズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト補体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。

20.取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21.承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制〉

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

〈非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制〉

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

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

21.4 国内の臨床試験成績は限られていることから、製造販売後一定期間は本剤を投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

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

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防〉

21.6 国内の臨床試験成績は限られていることから、製造販売後一定期間は本剤を投与された全症例を対象に特定使用成績調査を実施し、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

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

22.包装

30mL［1バイアル］

**23.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：マウスにおける胚-胎児発生に関する試験（2010年4月16日承認、CTD2.6.6.6）
5）Kanakura Y, et al. Int J Hematol, 2011; 93: 36-46
6）社内資料：第III相プラセボ対照二重盲検比較臨床試験（ECU-NMO-301試験）（2019年11月22日承認、CTD2.7.2.2、2.7.2.4及び2.7.6.1）
7）Hillmen P, et al. N Engl J Med, 2006; 355: 1233-1243
8）社内資料：第III相プラセボ対照二重盲検比較臨床試験（ECU-MG-301試験）（2017年12月25日承認、CTD2.7.6.2）
9）社内資料：第III相ECU-MG-301継続試験（ECU-MG-302試験）（2017年12月25日承認、CTD2.7.6.3）
10）社内資料：第III相ECU-MG-303試験（20xx年xx月xx日承認、CTD2.7.6.1）
11）社内資料：第III相ECU-NMO-301継続試験（ECU-NMO-302試験）（2019年11月22日承認、CTD2.7.6.2）
12）Wingerchuk DM, et al. Neurology, 2006; 66(10): 1485-1489
13）Wingerchuk DM, et al. Lancet Neurol, 2007; 6(9): 805-815
14）社内資料：溶血性試験（2010年4月16日承認、CTD2.6.2.2）
15）社内資料：ヒト補体C5に対する親和性試験（2010年4月16日承認、CTD2.6.2.2）

24.文献請求先及び問い合わせ先

アレクシオンファーマ合同会社
メディカル インフォメーション センター
〒108-0023
東京都港区芝浦三丁目1番1号
田町ステーションタワーN
TEL：0120-577-657

26.製造販売業者等

26.1 製造販売元

アレクシオンファーマ合同会社
〒108-0023
東京都港区芝浦三丁目1番1号
田町ステーションタワーN

TABLE OF CONTENTS

略号一覧表 2
1.8 添付文書（案） 3
1 効能・効果の設定根拠 3
1.1 効能又は効果に関連する注意の設定根拠 4
2 用法・用量の設定根拠 5
2.1 効能・効果の設定根拠 5
2.1.1 ECU-MG-303 試験での用法・用量の設定根拠 6
2.1.2 全身型重症筋無力症での用法・用量の設定根拠 6
2.1.3 用法・用量に関連する注意の設定根拠 7
2.1.3.1 1 回あたりの本剤の投与量 7
2.1.3.2 投与中止 7
2.1.3.3 補充投与 7
2.1.3.3.1 血液浄化療法及び新鮮凍結血漿輸注の場合 7
2.1.3.3.2 免疫グロブリン静注療法の場合 7
3 使用上の注意（案）の設定根拠 8
4 参考文献 10

略号一覧表

略語	省略しない表現、又は定義（英語）	省略しない表現、又は定義（日本語）
AChR	acetylcholine receptor	アセチルコリン受容体
aHUS	atypical hemolytic uremic syndrome	非典型溶血性尿毒症症候群
CSR	clinical study report	治験総括報告書
gMG	generalized myasthenia gravis	全身型重症筋無力症
IVIg	intravenous immunoglobulin	免疫グロブリン静注
PD	pharmacodynamics	薬力学的作用
PK	pharmacokinetics	薬物動態
QMG	Quantitative Myasthenia Gravis	-

1.8 添付文書（案）

1 効能・効果の設定根拠

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

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

今回の製造販売承認事項一部変更承認申請（一変申請）での補体阻害剤エクリズマブの効能又は効果は、既承認である成人の効能・効果と同じく「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）」と設定した。本効能・効果は、国内からも参加した小児全身型重症筋無力症（gMG）患者対象の国際共同第 3 相試験（ECU-MG-303 試験）での有効性及び安全性の成績などによっても裏付けられた。

ECU-MG-303 試験は、小児 gMG 患者を対象とした、非盲検、多施設共同試験であり、エクリズマブの有効性、安全性を評価した。本試験では、抗アセチルコリン受容体（AChR）抗体陽性で、補体阻害剤による治療経験がない 6 歳以上 18 歳未満の小児を対象とした。また、血液浄化療法、免疫グロブリン静注（IVIg）療法といった gMG の治療経験のある患者を登録した。以下に試験成績の概要を記載する。

有効性

ECU-MG-303 試験の主要評価投与期（26 週間）で、主要評価項目として「レスキュー治療実施の有無によらない Quantitative Myasthenia Gravis（QMG）総スコアのベースラインからの変化量」を評価した結果、全体集団の QMG 総スコアは投与開始 1 週間後（投与開始後の初回評価時点）に速やかに低下し、その後、主要評価投与期を通じて QMG 総スコアに持続的かつ有意な改善が認められた。また、副次評価項目に対しても、主要評価投与期を通じて良好かつ持続的な改善が認められた。これらの結果は、日本人集団でも同様であり、エクリズマブの良好な有効性が認められた（M2.5-4.3 項）。

安全性

ECU-MG-303 試験の結果、エクリズマブは小児 gMG 患者に対して良好な安全性プロファイルを示した。発現した有害事象はエクリズマブの既知の安全性プロファイルと同様であり、新たな安全性上の問題は認められなかった。また、日本人集団でも日本人特有の安全性上の問題は認められなかった（M2.5-5.6 項）。gMG 患者に対するエクリズマブの重要なリスクとしては髄膜炎菌感染があり、現在実施している安全性確保のための対策を適切に推進することでリスクの軽減は可能と考える。

上述した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を考慮すると、有効性、安全性の観点で、既存の小児 gMG 治療でのアンメットメディカルニーズを満たすことから、新しい治療法になりうる。今回の一変申請での効能又は効果は成人と同様の「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。

1.1 効能又は効果に関連する注意の設定根拠

gMG 患者での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し、効能又は効果に関連する注意として、「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。」を設定した。

重症筋無力症では、自己抗体（抗 AChR 抗体）が神経筋接合部の AChR 分子を認識し、補体カスケードの活性化及び膜侵襲複合体の形成により、補体介在性のシナプス後筋膜の融解、神経筋伝達障害を起こす（M2.5-1.2.1.1 項）。一方、自己抗体のうち抗筋特異的受容体型チロシンキナーゼ抗体には、補体活性の明確な役割は認められていない（Koneczny, 2019）。

エクリズマブは補体阻害剤であるため、抗 AChR 抗体を有する患者に投与することが適切と考え、ECU-MG-303 試験でも当該患者を対象に評価したところ、良好な有効性及び安全性が示された。

また、以下の患者にエクリズマブが適切に投与されるために、5.10 項の注意喚起を設定した。

(1) エクリズマブの前に IVIg 又は血液浄化療法を施行したものの、依然として症状の管理が困難な患者
(2) エクリズマブの前に IVIg 又は血液浄化療法の施行を考慮したものの、合併症や副作用等の理由により IVIg 又は血液浄化療法の施行が困難で、エクリズマブによる安全性上のリスクを踏まえても、エクリズマブを投与することが合理的と考えられる患者

2　用法・用量の設定根拠

2.1　効能・効果の設定根拠

6. 用法及び用量（変更箇所は下線及び取消線で示した）

（省略）

〈非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制及び全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）〉

通常、エクリズマブ（遺伝子組換え）として、下記の用法・用量で点滴静注する。

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

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

（省略）

7. 用法及び用量に関連する注意（変更箇所は下線で示した）

（省略）

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

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

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

（省略）

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

7.8 血液浄化療法（透析を除く）により本剤の一部が除去されること、新鮮凍結血漿内には補体 C5 が含まれること、免疫グロブリン大量静注療法によりエンドソーム内の胎児性 Fc

受容体（FcRn）のリサイクリング機能が阻害される可能性があることから、本剤投与中に血液浄化療法、新鮮凍結血漿輸注又は免疫グロブリン大量静注療法を施行する必要がある場合は、下表を参考に本剤の補充投与を考慮すること。なお、下表はシミュレーション結果に基づき設定されたものであることから、補充投与後は患者の状態を慎重に観察すること。［10.2 参照］

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

2.1.1 ECU-MG-303 試験での用法・用量の設定根拠

エクリズマブは終末補体を阻害する作用機序から、抗 AChR 抗体陽性 gMG 患者に対して年齢を問わず治療効果を示すと考えられた。そこで、小児 gMG 患者に対するエクリズマブの効果を検討するために、既承認の成人 gMG 患者を対象とした試験データを用いた薬物動態（PK）／薬力学（PD）モデリング及びシミュレーションを実施したところ、体重に基づく用法・用量で迅速かつ持続的に終末補体が完全阻害されると予測され、小児患者でのエクリズマブの有効性及び安全性が期待された。

2.1.2 全身型重症筋無力症での用法・用量の設定根拠

2.1 項に示したエクリズマブの用法・用量を用いて、ECU-MG-303 試験を実施した結果、日本人を含む小児 gMG 患者に対し、主要評価項目である、レスキュー治療実施の有無によらない QMG 総スコアがベースラインから有意に低下し、他の副次評価項目でも良好な結果が得られた。また、安全性も良好であり、これらの結果は、成人 gMG 患者を対象とした ECU-MG-301 試験の結果とも一貫していた。PK 及び PD の結果では、主要評価投与期全体を通じて全患者で血清中トラフ濃度が目標の閾値である 116 μg/mL 以上で維持され（5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 試験 CSR 5.3 項）、かつ、血清中遊離補体 C5 濃度も 0.5 μg/mL 未満に抑えられ、迅速かつ持続的な終末補体の完全阻害が確認された（5.3.5.2.1 項 ECU-MG-303 試験 CSR 5.4.1 項）。さらに、小児 gMG 患者（ECU-MG-303 試験）から得られた PK 及び PD データを組み込んだ最終的な母集団 PK/PD モデリング及びシミュレーションにより、ECU-MG-303 試験で得られた結果が体重 30 kg 未満の小児患者にも外挿可能であることが確認された。したがって、エクリズマブの小児 gMG 患者での用法・用量は、非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）患者と同じ体重に基づく用量が適切と判断し、2.1 項のとおり設定した。

2.1.3 用法・用量に関連する注意の設定根拠

2.1.3.1 1 回あたりの本剤の投与量

ECU-MG-303 試験では体重に基づく投与量を設定しており、当該投与量を明確にするため、成人と同じ内容とした。

2.1.3.2 投与中止

本注意は、成人 gMG 患者を対象としたエクリズマブの臨床試験（ECU-MG-301 試験及び ECU-MG-302 試験）を元に設定しており、小児 gMG 患者でも中止とする基準を明確にするため、成人と同じ内容とした。

2.1.3.3 補充投与

2.1.3.3.1 血液浄化療法及び新鮮凍結血漿輸注の場合

血液浄化療法（透析を除く）及び新鮮凍結血漿輸注を使用する患者でのエクリズマブの補充投与は、aHUS 患者及び成人 gMG 患者を対象としたエクリズマブの臨床試験を元に設定した。ECU-MG-303 試験の PK/PD データ及びシミュレーションにより、エクリズマブの補充投与によって小児 gMG 患者で迅速かつ持続的な終末補体の完全阻害が達成され、安全性でも問題がないことが確認された。

2.1.3.3.2 免疫グロブリン静注療法の場合

IVIg を使用する 18 歳未満の患者でのエクリズマブの補充投与は、エクリズマブの母集団薬物動態／PD 解析に基づき設定した（5.3.4.2.2 項 Eculizumab Dose Simulation for Pediatric gMG Patients: CP-0015.00 8.3.2 項）。ECU-MG-303 試験の PK/PD データ及びシミュレーションにより、エクリズマブの補充投与によって小児 gMG 患者で迅速かつ持続的な終末補体の完全阻害が達成され、安全性でも問題がないことが確認された。なお、IVIg の小児での用法・用量は未承認である。

3　使用上の注意（案）の設定根拠

本承認申請により新たに追加又は変更する項のみを抜粋し、変更箇所は下線及び取消線で示した。変更点に関しては設定根拠を記載した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.7 小児等
〈発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制及び視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防〉
9.7.1 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。
〈非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制〉
9.7.2 低出生体重児、新生児又は 2 ヵ月未満の乳児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。
〈全身型重症筋無力症(免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る)〉
9.7.3 ~~小児等~~低出生体重児、新生児、乳児又は 6 歳未満の幼児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。ECU-MG-303 試験は、6 歳以上 18 歳未満を対象として実施したが、12 歳未満の患者は組み入れられなかった。

~~〈視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防〉~~
~~9.7.4 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。~~</td><td>9.7 項
「発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制」と「視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む)」が同じ内容となるためまとめて記載し、「視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む)」単独の記載（9.7.4）を削除した（記載整備）。

9.7.3 項
ECU-MG-303 試験の対象患者が 6 歳以上 18 歳未満であるため、試験にあわせて記載を変更した。また、ECU-MG-303 試験の実際の試験成績に基づく情報を追記した。</td></tr>
<tr><td>10. 相互作用
10.2 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>人免疫グロブリン製剤
（ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン等）
［7.8 参照］</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効果が減弱するおそれがあるので、併用する場合には、本剤の補充投与を考慮~~患者の状態~~</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</td></tr></table></td><td>10.2 項
7.8 項に免疫グロブリン大量静注療法を追記したため、[7.8 参照] を表中に追記し、文章の重複部分を変更した（記載整備）。</td></tr>
</table>

	~~を慎重に観察~~すること。	する可能性がある。
エフガルチギモドアルファ（遺伝子組換え）	本剤の効果が減弱するおそれがあるので、本剤による治療を開始する場合には、エフガルチギモド アルファのサイクル投与における最終投与から 2 週間後以降に投与することが望ましい。	エフガルチギモドアルファにより、本剤を含む胎児性 Fc 受容体（FcRn）に結合する薬剤の血清中濃度が低下する可能性がある。

11.2 その他の副作用

	10%以上	5%～10%未満	5%未満	頻度不明
皮膚	－	湿疹、発疹	~~発疹、~~皮膚乾燥、紅斑、多形紅斑、脱毛症、多毛症、接触性皮膚炎	そう痒症、蕁麻疹、点状出血、発汗、皮膚炎

注）発現頻度は発作性夜間ヘモグロビン尿症を対象とした国内臨床試験 C07-001、非典型溶血性尿毒症症候群を対象とした国内レトロスペクティブ調査研究試験 C11-004J 及び国内臨床試験 C11-005J、全身型重症筋無力症を対象とした国際共同試験 ECU-MG-301、~~及び~~ ECU-MG-302 及び ECU-MG-303 における日本人患者の結果、視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）を対象とした国際共同試験 ECU-NMO-301 及び ECU-NMO-302 における日本人患者の結果から集計した。

11.2 項
副作用の発現頻度に ECU-MG-303 試験の安全性データの結果を追加した。また、脚注に ECU-MG-303 試験を追記した。

4 参考文献

Koneczny I, Herbst R. Myasthenia gravis: pathogenic effects of autoantibodies on neuromuscular architecture. Cells. 2019; 8(7): 671.

1.9 一般的名称に係る文書

該当なし