

再審査報告書

令和4年2月8日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ソリリス点滴静注 300 mg																								
有 効 成 分 名	エクリズマブ（遺伝子組換え）																								
申 請 者 名	アレクシオンファーマ合同会社																								
承 認 の 効 能 ・ 効 果	<p>①発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制</p> <p>②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</p> <p>③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）</p> <p>④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</p>																								
承 認 の 用 法 ・ 用 量	<p>①発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制 通常、成人には、エクリズマブ（遺伝子組換え）として、1回 600 mg から投与を開始する。初回投与後、週 1 回の間隔で初回投与を含め合計 4 回点滴静注し、その 1 週間後（初回投与から 4 週間後）から 1 回 900 mg を 2 週に 1 回の間隔で点滴静注する。</p> <p>②非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制 通常、エクリズマブ（遺伝子組換え）として、下記の用法・用量で点滴静注する。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>年齢又は体重</th> <th>導入期</th> <th>維持期</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>18 歳以上</td> <td>1 回 900 mg を 週 1 回で計 4 回</td> <td>初回投与 4 週間後から 1 回 1,200 mg を 2 週に 1 回</td> </tr> <tr> <td>18 歳未満</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>40kg 以上</td> <td>1 回 900 mg を 週 1 回で計 4 回</td> <td>初回投与 4 週間後から 1 回 1,200 mg を 2 週に 1 回</td> </tr> <tr> <td>30kg 以上 40kg 未満</td> <td>1 回 600 mg を 週 1 回で計 2 回</td> <td>初回投与 2 週間後から 1 回 900 mg を 2 週に 1 回</td> </tr> <tr> <td>20kg 以上 30kg 未満</td> <td>1 回 600 mg を 週 1 回で計 2 回</td> <td>初回投与 2 週間後から 1 回 600 mg を 2 週に 1 回</td> </tr> <tr> <td>10kg 以上 20kg 未満</td> <td>1 回 600 mg を 週 1 回で計 1 回</td> <td>初回投与 1 週間後から 1 回 300 mg を 2 週に 1 回</td> </tr> <tr> <td>5kg 以上 10kg 未満</td> <td>1 回 300 mg を 週 1 回で計 1 回</td> <td>初回投与 1 週間後から 1 回 300 mg を 3 週に 1 回</td> </tr> </tbody> </table> <p>③全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る） 通常、成人には、エクリズマブ（遺伝子組換え）として、1回 900 mg から投与を開始する。初回投与後、週 1 回の間隔で初回投与を含め合計 4 回点滴静注し、その 1 週間後（初回投与から 4 週間後）から 1 回 1,200 mg を 2 週に 1 回の間隔で点滴静注する。</p> <p>④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 900 mg から投与を開始する。初回投与後、週 1 回の間隔で初回投与を含め合計 4 回点滴静注し、その 1 週間後（初回投与から 4 週間後）から 1 回 1,200 mg を 2 週に 1 回の間隔で点滴静注する。</p>	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 1,200 mg を 2 週に 1 回	18 歳未満			40kg 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 1,200 mg を 2 週に 1 回	30kg 以上 40kg 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	20kg 以上 30kg 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	10kg 以上 20kg 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	5kg 以上 10kg 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
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 1,200 mg を 2 週に 1 回																							
18 歳未満																									
40kg 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 1,200 mg を 2 週に 1 回																							
30kg 以上 40kg 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																							
20kg 以上 30kg 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																							
10kg 以上 20kg 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																							
5kg 以上 10kg 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																							
承 認 年 月 日	<p>①平成 22 年 4 月 16 日</p> <p>②平成 25 年 9 月 13 日</p> <p>③平成 29 年 12 月 25 日</p> <p>④令和元年 11 月 22 日</p>																								

再審査期間	①10年（平成22年4月16日～令和2年4月15日） ②5年10カ月（平成25年9月13日～令和元年7月12日） ③10年（平成29年12月25日～令和9年12月24日） ④10年（令和元年11月22日～令和11年11月21日）
承認条件	①発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制 ①-1 国内の臨床試験成績は限られていることから、製造販売後一定期間は本剤を投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。 ①-2 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。 <u>②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</u> <u>②-1 国内の臨床試験成績は限られていることから、製造販売後一定期間は本剤を投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。</u> <u>②-2 本剤の投与が、非典型溶血性尿毒症症候群の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。</u> ③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） ③-1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 ③-2 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。 ③-3 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。 ④視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防 ④-1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 ④-2 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。 ④-3 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。
備考	・医薬品リスク管理計画は、全身型重症筋無力症の効能追加時に承認条件として策定された（平成29年12月25日）。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の今回の再審査対象の効能・効果について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、承認条件②-1については、本剤を投与した全症例を対象に特定使用成績調査が実施され、

症例の背景情報の収集をはじめ、製造販売後における安全性及び有効性に関するデータの収集や検討が適切に実施され、添付文書の改訂を行うなどの適正使用に必要な措置が適宜講じられていたことから、承認条件は満たされたものと判断した。承認条件②-2については、本剤の適正使用のため、今後も継続する必要がある。

なお、本剤の特性及び適正使用の観点から、現在策定されている RMP については、今後も継続する必要があるので、承認条件として RMP を引き続き実施する必要があると考える。

[承認条件]

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

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ソリリス点滴静注 300 mg（以下、「本剤」）の今回の再審査対象については、医薬品リスク管理計画が策定される以前に承認された。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査	
目的	本剤が投与された全ての非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）患者を対象として、本剤の長期使用における安全性及び有効性に関する情報を収集する。
重点調査項目	血栓性微小血管障害（TMA）症状の発現状況 腎機能障害の発現状況 感染症の発現状況
調査方法	全例調査方式
対象患者	本剤を投与した aHUS 患者全例
実施期間	平成 25 年 9 月～平成 30 年 7 月
目標症例数	全例
観察期間	TMA 症状の発現から平成 30 年 7 月まで
実施施設数	194 施設
収集症例数	210 例
安全性解析対象症例数	208 例（本剤投与：203 例、本剤未投与：5 例 ^{*1} ）
有効性解析対象症例数	196 例 ^{*2} （本剤投与：191 例、本剤未投与：5 例 ^{*1} ）
備考	^{*1} 本剤未投与理由：TMA 症状の寛解 4 例（他剤による寛解 1 例、血漿交換・血液透析及び輸血による寛解 1 例、無処置 2 例）、死亡 1 例 ^{*2} 安全性解析対象症例 208 例のうち、12 例は本剤承認前の治験に参加あるいは個人輸入によりエクリズマブ製剤を投与していたため、有効性解析対象症例からは除外した。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤の今回の再審査対象については、医薬品リスク管理計画が策定される以前に承認された。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 特定使用成績調査

4.1.1 副作用発現状況

本調査における主な副作用¹⁾は表2のとおりであった。副作用発現割合は40.9%（83/203例）であり、承認時までの臨床試験（C11-004J試験及びC11-005J試験）の副作用発現割合は66.7%（2/3例）であった。

重篤な副作用の発現割合は28.1%（57/203例）で、主な重篤な副作用（基本語別で副作用発現割合が2%以上のもの）は、肺炎2.5%（5/203例）、サイトメガロウイルス感染及び腎機能障害各2.0%

¹⁾ 全体症例で3件以上の発現があった事象について表にまとめた。

(4/203例) であった。

本剤が投与された安全性解析対象症例203例のうち83例に副作用が認められたが、このうち63例(75.9%)の副作用が投与開始後100日までに認められた。

表2 特定使用成績調査における主な副作用発現状況

項目	安全性解析対象症例	初回投与時 15歳以上	初回投与時 15歳未満
症例数	203	137	66
副作用発現症例数	83	51	32
副作用発現割合 (%)	40.9	37.2	48.5
副作用の種類	発現数 (発現割合%)	発現数 (発現割合%)	発現数 (発現割合%)
感染症および寄生虫症	41 (20.2)	22 (16.1)	19 (28.8)
感染	3 (1.5)	2 (1.5)	1 (1.5)
医療機器関連感染	3 (1.5)	1 (0.7)	2 (3.0)
肺炎	5 (2.5)	4 (2.9)	1 (1.5)
上咽頭炎	4 (2.0)	2 (1.5)	2 (3.0)
サイトメガロウイルス感染	4 (2.0)	4 (2.9)	0
神経系障害	10 (4.9)	7 (5.1)	3 (4.5)
脳梗塞	3 (1.5)	2 (1.5)	1 (1.5)
意識変容状態	3 (1.5)	3 (2.2)	0
血管障害	19 (9.4)	14 (10.2)	5 (7.6)
四肢静脈血栓症	3 (1.5)	3 (2.2)	0
本態性高血圧症	3 (1.5)	3 (2.2)	0
高血圧	4 (2.0)	3 (2.2)	1 (1.5)
二次性高血圧	4 (2.0)	1 (0.7)	3 (4.5)
呼吸器、胸郭および縦郭障害	14 (6.9)	5 (3.6)	9 (13.6)
上気道の炎症	5 (2.5)	2 (1.5)	3 (4.5)
皮膚および皮下組織障害	11 (5.4)	4 (2.9)	7 (10.6)
蕁麻疹	6 (3.0)	1 (0.7)	5 (7.6)
腎および尿路障害	7 (3.4)	5 (3.6)	2 (3.0)
腎機能障害	5 (2.5)	3 (2.2)	2 (3.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (6.9)	8 (5.8)	6 (9.1)
発熱	8 (3.9)	3 (2.2)	5 (7.6)
多臓器機能不全症候群	3 (1.5)	3 (2.2)	0
浮腫	3 (1.5)	3 (2.2)	0

MedDRA/J version 22.0

4.1.2 重点調査項目

4.1.2.1 TMA 症状の発現状況

本剤投与後に TMA 症状が発現した症例（発現時期不明も含む）は 12 例（5.9%）であり、本剤との因果関係が否定されなかった TMA 症状は 2 例（1.7%）〔15 歳未満（非重篤）及び 15 歳以上（重篤、転帰：死亡）各 1 例〕であった。2 例のうち、15 歳未満症例は本剤と関連ありと担当医師から判定され（関連ありとした理由は不明）、15 歳以上症例は担当医師の判定は不明であったが、いずれも本剤の投与を継続しているものの、15 歳未満症例では TMA の再発がなく、15 歳以上症例の TMA 症状は回復していることから、申請者としてはいずれも原疾患（aHUS）の影響により発現した可能性があると考えた。

4.1.2.2 腎機能障害の発現状況

本剤投与後に腎機能障害関連の有害事象が発現した症例は 43 例（21.2%）であり、腎機能障害関連の副作用が発現した症例は 7 例 8 件（3.4%）であった。内訳は重篤 5 例 5 件（転帰：回復 2

例、未回復 2 例、死亡 1 例)、非重篤 2 例 3 件である。未回復の 2 例のうち 1 例は原疾患による TMA によるものと判断し、もう 1 例は本剤使用前より胸水・心嚢液貯留及び腎機能障害もあり、本剤以外の要因も考えられた。死亡 1 例は本剤投与開始前より aHUS の状態が悪く、本剤投与開始後にさらに状態の悪化が認められ、感染症の併発もあったことから、感染由来の TMA 増悪に伴う腎機能悪化によるものと考えた。

4.1.2.3 感染症の発現状況

髄膜炎菌や肺炎球菌が同定された症例は 3 例（いずれも回復）であり、インフルエンザ菌 b 型が同定された症例はなかった。3 例の内訳は、肺炎球菌性肺炎 1 例 1 件、肺炎 1 例 2 件、髄膜炎菌性菌血症 1 例 1 件でいずれも重篤であったが、いずれも抗菌剤等の投与により回復した。申請者としては 3 例で認められた事象は、本剤との因果関係が否定されなかったと判断している。

以上より、現時点で新たな安全対策や注意喚起が必要な情報は認められなかった。今後も安全性情報に留意していくこととする。

4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用は、未知²⁾・重篤 75 例 139 件、既知³⁾・重篤 29 例 75 件、未知・非重篤 39 例 58 件であった⁴⁾。感染症報告はなかった。

再審査期間中に収集した副作用報告のうち、再審査申請時の添付文書から未知の主な副作用⁵⁾は表 3 のとおりであった。

表 3 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤症例		非重篤症例	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	181	190	125	132	56	58
感染症および寄生虫症	24	27	22	25	2	2
アシネトバクター感染	2	2	2	2	0	0
コリネバクテリウム感染	2	5	2	5	0	0
腸球菌感染	2	2	2	2	0	0
血液およびリンパ系障害	13	14	12	13	1	1
血栓性微小血管症	4	5	4	5	0	0
播種性血管内凝固	2	2	2	2	0	0
神経系障害	9	11	9	11	0	0
意識変容状態	3	4	3	4	0	0
脳梗塞	3	3	3	3	0	0
痙攣発作	2	3	2	3	0	0
血管障害	15	16	6	7	9	9
二次性高血圧	3	4	1	2	2	2
胃腸障害	12	12	9	9	3	3
消化管壊死	2	2	2	2	0	0
肝胆道系障害	11	11	6	6	5	5
肝障害	4	4	2	2	2	2
筋骨格系および結合組織障害	3	3	3	3	0	0
骨壊死	2	2	2	2	0	0

2) 添付文書の記載から予測できない副作用

3) 添付文書の記載から予測できる副作用

4) 同一症例で同一の副作用を複数回発現している場合は、1 例とした。

5) 重篤な副作用が 2 件以上発現した事象を表にまとめた。

副作用等の種類	総数		重篤症例		非重篤症例	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
腎および尿路障害	19	20	14	14	5	6
腎機能障害	6	7	5	5	1	2
腎障害	2	2	2	2	0	0
末期腎疾患	6	6	6	6	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	19	19	14	14	5	5
死亡	3	3	3	3	0	0
状態悪化	8	8	6	6	2	2
多臓器機能不全症候群	4	4	4	4	0	0
臨床検査	17	17	8	8	9	9
血小板数減少	3	3	2	2	1	1
腎生検異常	2	2	2	2	0	0

MedDRA/J version 22.0

aHUSは単独でも生命予後に大きな影響を及ぼす重大な疾患である。aHUSではTMAや腎不全のような重大な疾患を基礎疾患として有することが多く、これら疾患の経年変化の中で溶血、貧血、慢性腎臓病及び血栓塞栓症等を呈することも多い。併存疾患が増えるにつれて併用薬も副腎皮質ステロイドや免疫抑制剤等の薬剤を用いることが多くなり、結果として感染症や重篤な副作用が発現する可能性が高くなると考える。このような状況から、当該再審査期間中に報告数の多かった上記事象についても基礎疾患、合併症及び併用薬等の影響が大きいと考えた。

本剤との因果関係が否定できない死亡の報告が26例（詳細不明4例）あったが、死亡症例を含めて、これら未知の事象については、本剤との関連が強く示唆される症例はなく、いずれも原疾患・合併症等の本剤以外の要因によるものと考えられ、使用上の注意の改訂等の対応は不要と考えた。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

aHUSにおいて、血小板数減少はTMA症状による微小血栓形成に伴う血小板消費に起因し疾患進行経過を反映することから、血小板数の変化量は治療効果を観察する上での指標になり得ると考え、血小板数の変化を本剤の有効性の指標とした。治験において、ベースラインから182日目まで血小板数の推移を評価していることから、本特定使用成績調査においても、本剤初回投与日から「本剤初回投与日+182日目」又は「本剤投与初回中止日+28日目」のうちいずれか早い日付までに、血小板数が $15 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 以上となった症例を有効例、これ以外の症例を無効例と判定し、本剤初回投与日より後に血小板数を測定しなかった症例を判定不能とした。

5.1 特定使用成績調査

本調査における有効割合は表4のとおりであり、本剤初回投与日から182日後の血小板数の変化量は表5のとおりであった。

表4 有効割合

項目	症例数	有効症例数	無効症例数	判定不能症例数	有効割合
有効性解析対象症例数	187*	114	73	4	61.0%
投与開始時15歳以上	129*	79	50	4	61.2%
投与開始時15歳未満	58	35	23	0	60.3%

*：判定不能症例4例を除いた症例数

表5 本剤初回投与日から182日後の血小板数の変化量

項目	症例数*	ベースライン時	182日後	変化量
		平均値±標準偏差 ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	平均値±標準偏差 ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	平均値±標準偏差 ($\times 10^4/\mu\text{L}$)
有効性解析対象症例数	113	8.03±7.75	21.75±10.48	13.72±11.37
投与開始時15歳以上	79	8.52±7.36	19.41±9.65	10.89±10.19
投与開始時15歳未満	34	6.90±8.61	27.19±10.43	20.30±11.37

*：血小板数が測定された症例数

国内臨床試験（C11-005J）3例において、投与期間中3例とも血小板数が施設基準下限値以上で推移した。海外臨床試験（C08-002A/B）17例においては、血小板数（平均値±標準偏差）はベースライン時 $10.9 \pm 3.2 \times 10^4/\mu\text{L}$ から投与26週時 $21.0 \pm 6.8 \times 10^4/\mu\text{L}$ 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 $7.3 \times 10^4/\mu\text{L}$ [$4.0 \times 10^4/\mu\text{L}$, $10.5 \times 10^4/\mu\text{L}$] で、本調査と同程度の結果であった。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告は6件で、研究報告はなかった（表6）。情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表6 措置及び研究報告の概要

外国の措置報告	① 委託充填工場製造製品の不溶物問題で自主回収、国内ロットには影響なし（4件） ② 米国Centers for Disease Control and Preventionによる、ソリリス投与患者の髄膜炎菌感染の発現状況の報告（平成29年7月） ③ 企業中核データシートの改定（平成30年2月）
研究報告	該当なし
備考	

7. 適正使用を目的とした流通管理

本剤の流通管理について、申請者は以下のように説明した。

申請者はaHUSの診断・治療に精通すると考えられる医師に重点的に情報提供を行っており、原則として、患者登録制度（患者ID番号発行、髄膜炎菌ワクチン接種状況等の確認、患者への注意事項説明及び同意説明書の取得など）及び薬剤発注・納入許可制度（患者IDに基づく薬剤発注及び納入許可制）を導入し、医療機関、申請者及び医薬品卸売販売業者の三者間で文書による連絡体制を取り、本剤の流通を管理している。再審査期間中に、この管理体制による問題事項は発生しなかった。

再審査期間中に髄膜炎菌感染症による死亡例が2例（いずれも発作性夜間ヘモグロビン尿症の患者）あり、いずれの症例も来院時に患者安全性カード（髄膜炎菌感染症発症リスクがあることを

示すカード)の提示がなされておらず、早期に治療が開始されなかったことが救命できなかった要因と考えた。そのため、処方医に対して髄膜炎菌感染症による死亡例が発生したことや、患者に対して患者安全性カードの携行・提示の重要性、自覚症状を認めた場合に直ちに主治医の指示を仰ぐことの重要性、早期治療介入の重要性について担当医から患者へ改めて注意喚起をお願いした(平成30年3月、令和2年2月)。その後、死亡例の報告はない。

また、「非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)診療ガイド2015」⁶⁾では、血栓性微小血管症(以下、「TMA」)の原因となる他の病態によるTMA〔二次性TMA(その他のTMA)〕は含まないとされたことから、本剤の効能・効果の範囲をより明確化すべく添付文書を改訂し、医薬関係者等への情報提供等の必要な措置を講じた(平成31年2月)。なお、当該措置後に問題は生じていない。

今後も本剤の適正使用のための流通管理と安全性に関する情報提供を継続していくこととする。

8. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

承認条件②-1については、本剤を投与した全症例を対象に特定使用成績調査が実施され、症例の背景情報の収集をはじめ、製造販売後における安全性及び有効性に関するデータの収集や検討が適切に実施され、添付文書の改訂を行うなどの適正使用に必要な措置が適宜講じられていたことから、承認条件は満たされたものと判断した。承認条件②-2については、本剤の適正使用のため、今後も継続する必要がある。

なお、本剤の特性及び適正使用の観点から、現在策定されているRMPについては、今後も継続する必要があるので、承認条件としてRMPを引き続き実施する必要があると考える。

以上

⁶⁾ 一般社団法人日本腎臓学会及び公益社団法人日本小児学会による作成