

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 1200 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 1200 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 1200 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	<p>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）</p>
承 認 条 件	<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>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。</p> <p>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。</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>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。</p> <p>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。</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>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</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> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
備 考	<p>・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）。</p>

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①-1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①-2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ため、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、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。

## 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	発作性夜間ヘモグロビン尿症（以下、「PNH」）患者を対象に、本剤を長期使用した患者に対する安全性・有効性を調査する。
重点調査項目	髄膜炎菌保菌状態、髄膜炎菌感染症既往歴、髄膜炎菌ワクチン接種状況、血栓塞栓症の発現状況、頭痛及び感染症の発現状況、PNH赤血球クローンの推移、本剤投与中止による溶血発作の発現状況、乳酸脱水素酵素値の推移、ヘモグロビン値の推移、輸血した濃厚赤血球輸血単位の推移、医師による効果判定、効果不十分の診断根拠、急性溶血発作時の使用効果、ヒト抗ヒト抗体の産生状況、慢性腎臓病の発現状況、QOLの改善効果
調査方法	全例調査方式
対象患者	本剤を投与した PNH 患者全例
実施期間	平成 22 年 6 月～令和元年 8 月
目標症例数	全例
観察期間	令和元年 8 月まで
実施施設数	406 施設
収集症例数	902 例
安全性解析対象症例数	902 例
有効性解析対象症例数	880 例
備考	

## 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<sup>1)</sup>は表2のとおりであった。本調査の副作用発現割合は50.2%（453/902例）であり、承認時までの国内第Ⅱ相臨床試験（C07-001試験、E07-001試験）の副作用発現割合93.1%（27/29例）より高くはなく、問題となるような発現割合の副作用はなかった。

死亡6例のうち、2例は原疾患、合併症等の基礎疾患の進行や本剤以外の要因による死亡が考えられた。他の4例は詳細情報が得られず、本剤との関連性は評価困難であった。

<sup>1)</sup> 全体症例で9例以上、あるいは重篤症例5例以上の発現があった事象について表にまとめた。

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	総計※	重篤	非重篤
症例数	902		
副作用発現症例数	453	264	345
副作用発現割合 (%)	50.2	29.3	38.2
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	187 (20.7)	120 (13.3)	87 (9.6)
気管支炎	9 (1.0)	4 (0.4)	6 (0.7)
蜂巣炎	6 (0.7)	6 (0.7)	0
胃腸炎	9 (1.0)	6 (0.7)	3 (0.3)
带状疱疹	12 (1.3)	3 (0.3)	9 (1.0)
感染	23 (2.5)	10 (1.1)	13 (1.4)
インフルエンザ	15 (1.7)	4 (0.4)	11 (1.2)
上咽頭炎	29 (3.2)	3 (0.3)	27 (3.0)
肺炎	32 (3.5)	31 (3.4)	1 (0.1)
敗血症	15 (1.7)	15 (1.7)	0
敗血症性ショック	5 (0.6)	5 (0.6)	0
上気道感染	10 (1.1)	3 (0.3)	7 (0.8)
血液およびリンパ系障害	102 (11.3)	84 (9.3)	23 (2.5)
貧血	24 (2.7)	16 (1.8)	8 (0.9)
血管外溶血	11 (1.2)	10 (1.1)	1 (0.1)
溶血	55 (6.1)	50 (5.5)	7 (0.8)
骨髄機能不全	7 (0.8)	7 (0.8)	0
神経系障害	161 (17.8)	17 (1.9)	147 (16.3)
頭痛	141 (15.6)	4 (0.4)	138 (15.3)
心臓障害	20 (2.2)	14 (1.6)	8 (0.9)
心房細動	6 (0.7)	6 (0.7)	0
血管障害	19 (2.1)	6 (0.7)	13 (1.4)
高血圧	9 (1.0)	0	9 (1.0)
呼吸器、胸郭および縦郭障害	36 (4.0)	18 (2.0)	21 (2.3)
上気道の炎症	19 (2.1)	7 (0.8)	12 (1.3)
筋骨格系および結合組織障害	43 (4.8)	10 (1.1)	35 (3.9)
関節痛	19 (2.1)	1 (0.1)	18 (2.0)
背部痛	9 (1.0)	2 (0.2)	7 (0.8)
筋肉痛	12 (1.3)	3 (0.3)	9 (1.0)
腎および尿路障害	22 (2.4)	12 (1.3)	10 (1.1)
腎機能障害	6 (0.7)	6 (0.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	70 (7.8)	31 (3.4)	45 (5.0)
状態悪化	18 (2.0)	15 (1.7)	4 (0.4)
死亡	6 (0.7)	6 (0.7)	0
倦怠感	17 (1.9)	2 (0.2)	15 (1.7)
発熱	14 (1.6)	8 (0.9)	7 (0.8)
臨床検査	66 (7.3)	13 (1.4)	56 (6.2)
血中乳酸脱水素酵素増加	13 (1.4)	0	13 (1.4)
外科および内科処置	38 (4.2)	8 (0.9)	30 (3.3)
輸血	33 (3.7)	5 (0.6)	28 (3.1)

MedDRA/J version 22.1

※総計の数字は、同一症例に重篤性に関わらず複数回の副作用が発現した場合でも1症例とカウントした。

#### 4.1.2 重点調査項目

##### 4.1.2.1 髄膜炎菌保菌状態、髄膜炎菌感染症既往歴、髄膜炎菌ワクチン接種状況

本剤投与前時点で髄膜炎菌の保菌状態が測定されたのは15.3% (138/902例) にとどまるが、保菌している症例はならず、髄膜炎菌感染症の既往例もなかった。

ワクチン接種率は、髄膜炎菌ワクチン 99.2% (895/902例)、肺炎球菌ワクチン 13.6% (123/902例)、インフルエンザ菌ワクチン 4.0% (36/902例) であった。髄膜炎菌ワクチンは、主に Mencevax

51.8% (464/895 例)、Menactra 42.8% (383/895 例) が接種されていた。接種された髄膜炎菌ワクチンに応じた再接種推奨期間を経過した 399 症例のうち、84.2% (336/399 例) で再接種が行われ、再接種が行われなかった 63 例のうち 38 例は本剤投与が継続され、このうち 36 例に髄膜炎菌ワクチンが再接種された。

#### 4.1.2.2 血栓塞栓症の発現状況

本剤投与期間中の血栓塞栓症発現割合は5.6% (47/835例)<sup>2)</sup>であった。血栓塞栓症発症のリスク分析を患者背景〔(PNH重症度、年齢、性別、血液凝固阻止剤の治療歴、輸血、基礎疾患、乳酸脱水素酵素 (LDH) 値、血小板数、ヘモグロビン (Hb) 値) 別に解析を行ったところ、血液凝固阻止剤の治療歴がある症例において発現割合が高かった〔血液凝固阻止剤治療歴の有無別の発現割合：あり13.9% (25/180例)、なし3.4% (22/655例)〕。一般的に血液凝固阻止剤の治療歴ありの患者は血栓塞栓症の素因を有しており、また基礎疾患であるPNHの病態による影響も考えられることから、新たな安全対策を講じる必要はないと考える。

#### 4.1.2.3 頭痛の発現状況

頭痛の発現割合は15.6% (141/902例) であり、その持続時間については1～2時間程度が1.7% (15/902例)、1日以内が6.2% (56/902例) となり、合計して7.9% (71/902例) が1日程度の持続であった。発現頻度は、本剤投与初期1～3回目の発現7.3% (66/902例)、本剤投与毎回の発現1.8% (16/902例) であった。頭痛が発現した症例で事前処置が行われていたのは11.3% (16/141例) あった。また、頭痛発現後に治療薬が投与されたものは61.7% (87/141例) であり、主な治療薬は、アセトアミノフェン、ロキソプロフェンナトリウム水和物であった。添付文書には既に頭痛について注意喚起をしているため、新たな安全対策は不要と考えた。

#### 4.1.2.4 感染症の発現状況

髄膜炎菌感染症例は0.3% (3/902例) に認められた (3例とも重篤、1例は抗菌薬の併用により回復、2例は死亡)。各患者背景と感染症発現の関連性について検索を行ったが、関連性のある背景はなかった。

#### 4.1.2.5 本剤投与中止による溶血発作及び離脱症状の発現状況

本剤投与が1回以上中止された症例は27.5% (248/902例) であった。中止理由は有害事象 (副作用) によるもの37.1% (92/248例)、本剤効果不十分によるもの19.0% (47/248例)、患者都合16.9% (42/248例)、死亡6.0% (15/248例)、造血幹細胞移植及び寛解・治癒各5.2% (13/248例) であった。中止時期は4週未満で4.8% (12/248例)、4～26週24.2% (60/248例)、26～52週で13.7% (34/248例) であり、本剤投与開始後26週までに全体の29.0% (72/248例) で本剤中止となった。

本剤中止後の処置としては、66.5% (165/248例) では無処置であり、主な処置は輸血が26.2% (65/248例) で行われているが、本剤中止後8週間の経過観察中に本剤再投与も2.0% (5/248例) で行われている。なお、本剤中止後の時期に関わらず本剤の投与を再開した症例が14.9% (37/248)

<sup>2)</sup> 有効性解析対象症例 880 例のうち、開発治験、個人輸入、1210 治験参加症例 (再審査申請者が開発中の同種同効薬の治験)、他社治験 (同種同効薬) 参加症例、本剤投与開始時のデータのない症例を除いた 835 症例について調べた。

認められた。

本剤中止後8週間の経過観察において、溶血発作の発症は、10.1% (25/248例) であった。また中止日から1週間後の間で3.2% (8/248例)、1週間後から8週間後の間で9.7% (24/248例) の発現が報告された。またその他臨床症状の変化としては、狭心症の発症は0.4% (1/248例)、精神状態の悪化は2.0% (5/248例) であった。

本剤投与中止後 8 週間の経過観察の結果、本剤投与離脱時の安全性には特段の問題は認められず、本剤中止後の溶血発作及び離脱症状については、添付文書で注意喚起しているため、新たな安全対策は不要と考えた。

#### 4.1.2.6 PNH 赤血球クローンの推移

本剤投与前、投与後ともにPNH赤血球クローンサイズが測定された症例数は49症例であった。これらのPNH赤血球クローンサイズ〔平均値±標準偏差 (%)〕は、投与開始前37.66±27.73%、投与開始後46.60±28.92%であり、本剤の投与によりPNH赤血球が破壊されず、PNH赤血球クローンサイズが増加したと考えられた。添付文書には既にPNH赤血球クローンの増加について注意喚起をしているため、新たな安全対策は不要と考えた。

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、現行の情報提供活動を継続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<sup>3)</sup>・重篤 233 例 399 件、既知<sup>4)</sup>・重篤 154 例 230 件、未知・非重篤 183 例 254 件であった<sup>5)</sup>。感染症報告はなかった。

再審査期間中に収集した副作用のうち、未知の主な副作用<sup>6)</sup> は表 3 のとおりであった。PNHでは再生不良性貧血や骨髄異形成症候群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ため、基礎疾患、合併症及び併用薬等の影響があり、本剤以外の要因によるものと考えた。そのため、添付文書の改訂等の特段の対応は不要と判断した。今後も情報収集に努めていくこととする。

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	619	643	369	389	250	254
感染症および寄生虫症	67	68	57	57	10	11
感染性腸炎	4	4	4	4	0	0
肝膿瘍	3	3	3	3	0	0
細菌性敗血症	3	3	3	3	0	0
腎盂腎炎	3	3	3	3	0	0
敗血症性ショック	6	6	6	6	0	0

<sup>3)</sup> 添付文書の記載から予測できない副作用

<sup>4)</sup> 添付文書の記載から予測できる副作用

<sup>5)</sup> 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。

<sup>6)</sup> 総数 PT が 15 件以上、あるいは重篤な副作用 PT が 3 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
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	26	26	26	26	0	0
結腸癌	4	4	4	4	0	0
骨髄異形成症候群	4	4	4	4	0	0
血液およびリンパ系障害	102	119	87	104	15	15
血管外溶血	12	15	11	14	1	1
骨髄機能不全	8	8	8	8	0	0
再生不良性貧血	3	3	3	3	0	0
溶血	61	75	54	68	7	7
耳および迷路障害	7	7	4	4	3	3
突発性難聴	3	3	3	3	0	0
心臓障害	21	22	18	19	3	3
心不全	5	5	5	5	0	0
心房細動	6	6	6	6	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15	16	10	11	5	5
間質性肺疾患	2	3	2	3	0	0
肺塞栓症	3	3	3	3	0	0
肝胆道系障害	35	35	27	27	8	8
急性胆嚢炎	4	4	4	4	0	0
胆管炎	4	4	4	4	0	0
胆管結石	3	3	3	3	0	0
胆石症	8	8	5	5	3	3
胆嚢炎	5	5	5	5	0	0
腎および尿路障害	27	28	17	18	10	10
腎機能障害	8	9	8	9	0	0
発作性夜間血色素尿症	5	5	5	5	0	0
慢性腎臓病	4	4	3	3	1	1
妊娠、産褥および周産期の状態	25	25	15	15	10	10
胎児発育不全	3	3	3	3	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	65	65	32	32	33	33
炎症	15	15	0	0	15	15
死亡	9	9	9	9	0	0
状態悪化	23	23	18	18	5	5
臨床検査	59	59	7	7	52	52
血小板数減少	7	7	4	4	3	3
血中乳酸脱水素酵素増加	17	17	0	0	17	17
外科および内科処置	44	47	11	11	33	36
輸血	35	38	5	5	30	33

MedDRA/J version 23.0

## 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。

### 5.1 特定使用成績調査

#### 5.1.1 有効割合

本剤の効能又は効果である「PNHにおける溶血抑制」の指標として、LDH値を用いた。治験において、ベースラインから12週までのLDHの変化量で評価していることから、本調査においても、本剤初回投与日から「本剤初回投与日+12週」までにLDH値が基準値（223 U/L）以下に1回でも達した症例を有効症例とした。なお、ベースラインのLDH値が測定されなかった症例、12週時又は26週時までに1度もLDH値が測定されなかった症例は判定不能症例として解析対象外とした。

本調査の有効割合は表4のとおりであった。



表 4 有効割合

測定時	症例数*	有効症例数 (構成割合%)	無効症例数 (構成割合%)
投与後 12 週時点	834	337 (40.4%)	497 (59.6%)
投与後 26 週時点	835	390 (46.7%)	445 (53.3%)

\*判定不能症例数を除いた症例数

## 5.1.2 重点調査項目

### 5.1.2.1 乳酸脱水素酵素 (LDH) 値の変化の推移

PNH における溶血抑制の指標である LDH 値 (U/L) の 72 カ月後までの推移は表 5 のとおりであった。本剤投与開始後 1 週後以降、全ての時点にて投与前/開始日の LDH 値と比較し低下が認められ 72 カ月後まで継続した。

承認時までの国内第 II 相臨床試験 (C07-001 試験) においては、ベースラインの LDH 値 (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、本調査結果と大きな違いはないと考えた。

### 5.1.2.2 ヘモグロビン (Hb) 値の変化の推移

貧血の指標である Hb 値 (g/dL) のベースラインからの変化の推移は表 5 のとおりであった。本剤投与開始後 2 週後以降、全ての時点にて投与前/開始日と比較し増加が認められ、72 カ月後まで継続した。

表 5 LDH 及び Hb のベースラインからの変化の推移

項目	LDH測定値		Hb測定値	
	症例数	平均値±標準偏差 (U/L)	症例数	平均値±標準偏差 (g/dL)
投与前/開始日	835	1,371.7±763.6	833	8.11±1.75
1週間後	752	533.8±247.3	757	8.26±1.65
2週間後	733	363.7±232.6	743	8.43±1.72
1カ月後	709	292.2±216.9	712	8.64±1.77
3カ月後	645	308.4±279.0	648	8.95±1.94
6カ月後	608	300.3±315.9	610	9.48±2.03
9カ月後	659	295.5±278.7	659	9.52±2.06
12カ月後	684	276.7±207.6	686	9.64±2.08
18カ月後	621	283.6±226.1	625	9.75±2.11
24カ月後	566	279.1±212.6	568	9.83±2.06
36カ月後	491	271.8±192.0	490	9.83±2.06
48カ月後	404	270.3±163.9	403	9.88±2.15
60カ月後	313	282.5±329.0	313	9.94±2.19
72カ月後	239	257.3±108.3	239	10.10±2.09

### 5.1.2.3 輸血した濃厚赤血球輸血 (PRBC) 単位数のベースラインからの変化の推移

本剤投与開始から 12 カ月以上経過した症例でかつ本剤投与前後 1 年間の輸血状況について報告があった 653 例を解析対象とした。本剤投与による総輸血量 (平均値±標準偏差) は、投与前

1年間では10.4±14.4単位/年、投与後1年間では6.6±19.2単位/年となり、本剤投与により輸血量は減少した。

#### 5.1.2.4 医師による効果判定

最も新しい調査年度に記載された医師による効果判定の結果は、効果あり88.3% (677/880例)、効果不十分11.7% (103/880例)であった。効果不十分の主な理由は、溶血抑制の指標のLDH値の低下不十分5.7% (50/880例)、ヘモグロビン値の上昇不十分8.0% (70/880例)及び輸血(輸血量減少不十分) 5.3% (47/880例)であった。

#### 5.1.2.5 急性溶血発作時に使用された場合の効果<sup>7)</sup>

急性溶血発作発症の後、本剤が投与された症例は9.9% (83/835例、111件)であり、本剤投与の医師による効果判定は、効果あり78.3% (65/83例、85件)、判定不能24.1% (20/83例、23件)、効果なし3.6% (3/83例、3件)であった。

発症原因は、感染症7.3% (61/835例)、投与間隔の延長1.3% (11/835例)、疲労0.5% (4/835例)、その他1.8% (15/835例)<sup>8)</sup>であった。

#### 5.1.2.6 ヒト抗ヒト抗体に関する情報

ヒト抗ヒト抗体(HAHA)の発現が疑われたために、本調査期間中にヒト抗ヒト抗体(HAHA)が測定された症例は累計で6例(6件)であり、測定理由は本剤無効が2例(2件)、有害事象が2例(2件)、その他(効果持続2週間未満)が1例(1件)及び不明(未記載)が1例(1件)であった。いずれの症例においてもヒト抗ヒト抗体(HAHA)は検出されなかった。

#### 5.1.2.7 慢性腎臓病の発現状況

慢性腎臓病の発現状況については、本剤投与後の腎機能悪化あり7.0% (62/880例)、悪化なし93.0% (818/880例)であった。腎機能が悪化した症例は、原疾患(PNH)、基礎疾患や合併症などで有する慢性腎臓病の病勢によるものと考えた。また、PNH発作の発現時に一過性の腎機能悪化を生じる場合があり、病態による影響の可能性も否定できないと考えた。

#### 5.1.2.8 生活の質(QOL)の改善

QOLの改善は、疲労を評価するFACIT-Fatigueスコア<sup>9)</sup>について、患者への質問票を用いて実施した。投与前後で質問票に回答があった症例は65例であった。本剤投与前後のスコアを比較した結果、FACIT-Fatigueスコア(平均値±標準偏差)は、本剤投与開始前31.9±12.7、本剤投与後

<sup>7)</sup> 有効性解析対象症例880例のうち開発治験、個人輸入、1210治験参加症例(再審査申請者が開発中の同種同効薬の治験)、他社治験(同種同効薬)参加症例、本剤投与開始時データのない症例を除いた835例を解析対象とした。

<sup>8)</sup> その他の内訳: 不明4例、原疾患3例、不詳3例、ワラビ摂取、総胆管結石、深部静脈血栓、腰痛及び未記載各1例

<sup>9)</sup> Functional Assessment for Chronic Illness Therapy-Fatigue score、疲労に関する13項目について、「0=全くあてはまらない」から「4=非常によくあてはまる」までのスコアを付ける評価手法で、「7.活力がある」及び「8.普段していることはできる」の2項目以外は、通常は数字が大きくなるほど、重い症状になる。しかしながら、本解析では、分かりやすくするために「7.活力がある」及び「8.普段していることはできる」の2項目以外の11項目について、スコアを逆集計し、数字が大きいかほど改善されたことを示すようにした。

(本剤投与後 3 カ月から 15 カ月のデータ)  $38.9 \pm 9.7$  で、スコアの改善がみられた。

以上より、本剤の有効性については、特に問題となる事項は認められなかった。

## 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の実施はなかった。

再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告は 7 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可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 英国において、長期安定性試験で外観試験不合格品の自主回収が行われた。国内品には影響はなかった。(平成25年8月) ② 米国及び英国において、委託充填工場製造製品の不溶物問題で自主回収が行われた。国内ロットには影響はなかった。(4件) ③ 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に関する報告 (平成29年7月) ④ 企業中核データシートの改訂 (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PNH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。

再審査期間中の特定使用成績調査の症例において、髄膜炎菌感染症による死亡例が 2 例あった。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。

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①-1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①-2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