

Let's talk about complement Vol. 2

抗補体薬の意義と有用性

抗アセチルコリン受容体抗体陽性の重症筋無力症（MG）の病態には、生体防御において役割を果たす補体が深くかかわっています。

そこで本冊子では、鵜沢顕之先生（千葉大学大学院医学研究院脳神経内科学）と、補体研究やMG診療、感染症のリスクマネジメントの分野に精通されている先生方との対談を通して、MGの病態における補体の関与と補体制御の意義、補体抑制によるリスクとそのマネジメントをシリーズで紹介致します。2回目は寒川真先生（近畿大学医学部脳神経内科）をお招きし、抗補体薬の臨床における有効性・安全性についてお話しいたします。



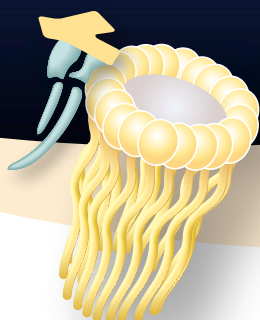
鵜沢 顕之 先生

千葉大学大学院医学研究院
脳神経内科学 診療講師



寒川 真 先生

近畿大学医学部
脳神経内科 講師



シリーズラインナップ

Vol. 1 重症筋無力症と補体 × 木下タロウ 先生（大阪大学）

POINTS

- 1 抗補体薬は、抗アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体陽性の全身型 MG における膜侵襲複合体 (MAC) の形成を阻害し、補体介在性のシナプス後膜傷害を抑制する。
- 2 REGAIN 試験・REGAIN 継続試験において、ソリリス®治療患者では MG-ADL 総スコアの持続的な改善、Minimal manifestations (MM) 達成率の経時的な増加、ステロイドの減量・中止効果などが認められた。
- 3 胸腺腫関連 MG などを含めた日本人の追跡観察研究では、ソリリス®治療患者において MGFA-PIS や社会・日常生活の向上が認められた。
- 4 国内の製造販売後調査 (中間解析) では、ソリリス®治療患者において、免疫グロブリン静注療法 (IVIg) の必要性が低下した※1。
- 5 ソリリス®治療患者では侵襲性髄膜炎菌感染症 (IMD) リスクを軽減するための予防や対策が重要であり、特に免疫抑制状態にある患者では注意が必要である。
- 6 免疫抑制薬などを併用するも年に2回以上レスキュー治療 (IVIg、血漿浄化療法など) が必要な症例のほか、何らかの理由で免疫抑制薬が使用できないなど、難治性で、かつ抗AChR抗体陽性の症例がソリリス®の適応となる※1, ※2。

※1 本邦では一部の免疫グロブリン製剤および免疫抑制薬にはMGの適応はありません。
※2 ソリリス®の効能又は効果(抜粋)は「全身型重症筋無力症(免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限り)」です。

重症筋無力症の病態における補体の関与とソリリス®の作用機序

重症筋無力症の病態における補体の関与

鶴沢: 本日は、寒川先生をお招きし、「抗補体薬の意義と有用性」をテーマにお話を伺いたと思います。まず初めに、重症筋無力症 (MG) の病態に補体がどのように関与しているのか、解説をお願いします。

寒川: MGの病原性自己抗体として、MG患者さんの約85%で検出される抗アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体は、MG治療における重要な治療標的 です^{1,2)}。抗AChR抗体は、胸腺の免疫寛容の破綻が原因で、神経筋伝達障害を引き起こします³⁾。抗AChR抗体が関与する神経筋伝達障害には、アセチルコリン (ACh) とAChRの結合阻害、AChRの内在化・

崩壊促進、そして補体介在性のシナプス後膜傷害の3つのメカニズムが知られています⁴⁾。なかでも補体介在性のシナプス後膜傷害が最も重要とされていますが、これは慢性的で制御不能な補体の活性化により、膜侵襲複合体 (MAC) を介して神経筋接合部のシナプス後膜が破壊され、神経筋伝達が障害されることが原因で起こります⁵⁾。MG患者30例を対象に運動終板における病理を検討した研究⁶⁾では、MAC陽性率は100% (563/563) と、全例とも運動終板にMACの沈着が認められ、MGの病態に補体が強く関与していることがわかりました。

ソリリス®の作用機序

鶴沢: 補体介在性のシナプス後膜傷害が重要とのことですが、抗補体薬はどのように作用するのでしょうか。

寒川: 抗補体薬は、補体介在性のシナプス後膜傷害を抑制する作用を有しています。AChRに抗AChR抗体が結合すると補体の古典経路が活性化し、最終的にC5がC5aとC5bに

開裂します。その後、C5bがC6~C9と結合してMACが形成されると、運動終板が破壊され、神経筋伝達障害が引き起こされると考えられています。抗補体薬のソリリス®はC5に対するモノクローナル抗体であり、C5からC5aとC5bへの開裂を阻害し、MACの形成を抑制します⁷⁾。

新ガイドラインにおける抗補体薬ソリス®の位置づけ

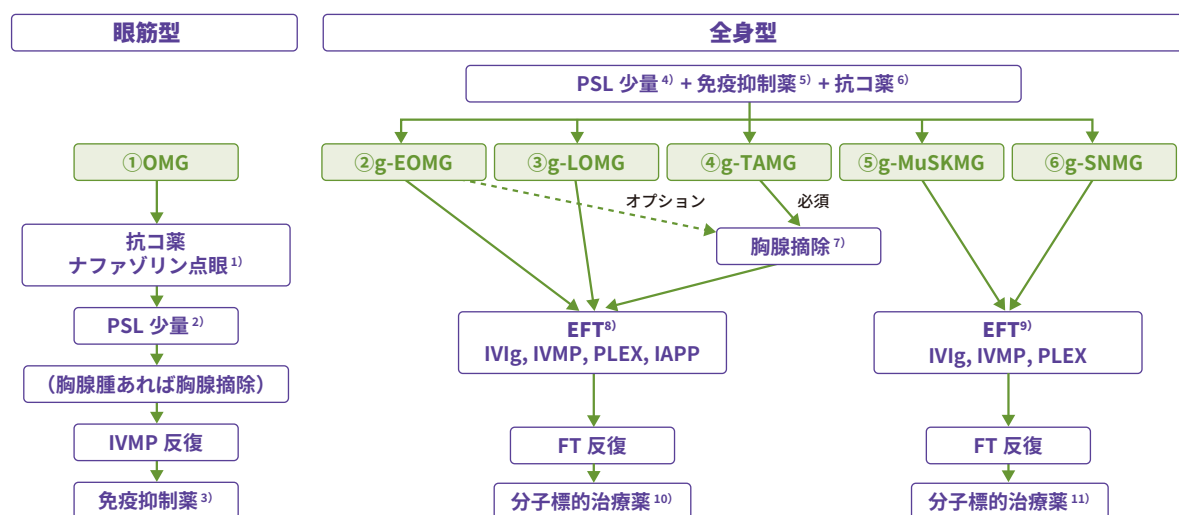
全身型重症筋無力症における治療アルゴリズム

鶴沢：MGの診療ガイドラインが改訂されましたが、抗補体薬はどのような患者さんに推奨されていますか。

寒川：『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』⁸⁾の全身型MGの治療アルゴリズムで

は、まず少量のステロイドと免疫抑制薬による治療を行い^{※1}、コントロールが難しい場合に早い段階から早期速効性治療戦略(EFT)を行うことが推奨されています(図1)。ステロイドパルス療法、免疫グロブリン静注療法(IVIg)、血漿浄化療法を

図1 病型ごとの治療アルゴリズムの概要



各病型(①OMG, ②g-EOMG, ③g-LOMG, ④g-TAMG, ⑤g-MuSKMG, ⑥g-SNMG)についての説明はCQ3-3を参照のこと。

抗コ薬：抗コリンエステラーゼ薬、PSL：プレドニゾン、IVMP：メチルプレドニゾン静脈内投与、EFT：早期速効性治療、IVIg：免疫グロブリン静注療法、PLEX：血漿交換、IAPP：免疫吸着療法、FT：速効性治療

1) ナファゾリン点眼液は表在性充血などに汎用される点眼液である。本邦ではMGに対しての保険適用はない。眼筋型のみならず、全身型の眼瞼下垂にも有効である場合がある。あらかじめ薬剤部などで点眼用の容器に分注しておく必要がある。

2) 眼筋型MGにおける経口ステロイドはプレドニゾン5mg以下を推奨する。

3) 眼筋型MGに対し保険適用になっている免疫抑制薬はタクロリムスのみである。免疫抑制薬の投与開始時期はPSL開始の前後でもよい。

4) 全身型MGにおける経口ステロイドはプレドニゾン10mg以下にとどめることを推奨する。多くても20mgは超えないようにする。

5) 本邦ではタクロリムスとシクロスポリンのみが保険適用である。アザチオプリンは正式な保険適用を有しないが、診療報酬上、原則としてその使用は認められる。

6) 抗コリンエステラーゼ薬としては通常ピリドスチグミンが使用される。症状が改善したら漸減中止を目指す。

7) 胸腺摘除を行う場合、球症状や呼吸苦などを有する症例では術後に症状の急性増悪(クリーゼを含む)をきたしやすいため、術前にEFTなど十分な免疫治療を行う必要がある。ただし、その場合にステロイドパルス療法を単独で行うことは危険である。非胸腺腫MGに対する胸腺摘除の適応についてはCQ 5-2-1を参照のこと。

8) 早期速効性治療は、少量の経口ステロイドと免疫抑制薬で効果が不十分であれば速やかに行う。IVMPはIVIg、PLEX、IAPPと組み合わせて行うことを推奨する。

9) 早期速効性治療をg-MuSKMGやg-SNMGに対して行うときには、IAPPの効果がPLEXよりも劣る場合があるためIAPPを選択しないことを推奨する。

10) AChR抗体陽性MG(②, ③, ④)でEFT/FTを行っても十分な治療効果が得られない場合には、分子標的治療薬としてエクリズマブを用いることが可能である。

11) AChR抗体陰性MG(⑤, ⑥)でEFT/FTを行っても十分な治療効果が得られない場合には、分子標的治療薬としてリツキシマブなどが有効な場合がある。特にMuSK抗体陽性MGに対するリツキシマブの有効性は海外では確立しているが、本邦では保険適用外である。

日本神経学会 監、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作成委員会 編：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, p.47, 2022, 南江堂。より許諾を得て掲載

注1) キャプション中のCQは原典を参照すること。

注2) 本邦では一部の免疫抑制薬および免疫グロブリン製剤、またリツキシマブにはMGの適応はありません。

組み合わせ、ステロイドをできるだけ少量に抑えて症状改善を図ることが重要です※1。これらの治療を行ってもコントロールが難しく、血漿浄化療法やIVIgを繰り返すような患者さんは難治性と定義され(図2)⁸⁾、抗補体薬の適応になります※2。

鶴沢: そのほかに、実臨床で難治性の目安としていることがあれば教えてください。

寒川: 治療を行っても普段の行動・生活が1日の中で半分以上障害されているような場合や、職を有している方では仕事が制限される、部署を替わらなければならない、といった状態は改善が得られていない目安となります。さらに副作用や通院負担が大きく、十分な治療の継続が困難であることも難治性の基準になると考えます。

鶴沢: 一定期間しっかり免疫治療を行ってもMinimal manifestations(MM)が達成・維持できない、あるいは副作用

で治療が継続できないような患者さんでは抗補体薬による治療を検討する意義がありそうですね。

※1 本邦では一部の免疫抑制薬、ステロイドおよび免疫グロブリン製剤にはMGの適応はありません。

※2 ソリリス®の効能又は効果(抜粋)は「全身型重症筋無力症(免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る)」です。



図2 難治性の定義(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)

CQ 5-1-1: 治療上の基本的な考え方は

推奨

- 成人発症MGの長期完全寛解は得難い(推奨提示1C)。治療が多くの場合、生涯にわたることを意識し、health-related quality of life(QOL)やメンタルヘルスを良好に保つように治療戦略を立てる(推奨提示1C)。
- MG治療における最初の治療目標は、「経口プレドニゾロン5mg/日以下でminimal manifestations レベル(MM-5mg)」であり、これを早期達成するよう治療戦略を考える(推奨提示1C)。
- MM-5mgは免疫治療開始から約5年間その達成が増加するが、以後、ほとんど増加しないため、なるべく早期の達成を目指す(推奨提示1C)。
- 経口ステロイドの最高用量や中等量以上の投与期間はMM-5mg達成に関連しない。
- 早期速効性治療戦略(early fast-acting treatment strategy: EFT)はMM-5mgの早期達成に有効である(推奨提示1B)。
- 漸増漸減による高用量経口ステロイド療法は様々な副作用やQOL阻害につながりやすく、かつ、完全寛解や早期MM-5mgに関連しないため推奨されない(推奨提示1B)。
- 難治性MGとは、「複数の経口免疫治療薬による治療」あるいは「経口免疫治療薬と繰り返す非経口速効性治療を併用する治療」を一定期間行っても、「十分な改善が得られない」あるいは「副作用や負担のため十分な治療の継続が困難である」場合である。
- 全身型MGの治療ではあくまで免疫療法が中心であるが、抗コリンエステラーゼ薬は補助的薬剤として有効である(推奨提示1C)。

日本神経学会 監, 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作成委員会 編: 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, p.50, 2022, 南江堂. より許諾を得て掲載

推奨提示1C: エビデンスは弱いながら、強く推奨する。

推奨提示1B: 中程度のエビデンスに基づき、強く推奨する。

注) 本邦では一部のステロイドおよび免疫抑制薬にはMGの適応はありません。

ソリリス®の有効性・安全性：5年間のエビデンス

REGAIN 試験/REGAIN 継続試験

鵜沢：ソリリス®の臨床導入からこの約5年間にエビデンスが蓄積されてきましたが、まず第Ⅲ相国際共同臨床試験（REGAIN試験/REGAIN継続試験）の成績について解説をお願いします※。

寒川：REGAIN試験では、難治性の全身型MG患者125例を対象にソリリス®の有効性および安全性をプラセボと比較検討しました⁹⁻¹²⁾（→p.12～13参照）。主要評価項目である26週におけるMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量はソリリス®群が－4.2、プラセボ群が－2.3で、ソリリス®群では治療開始1週目からスコアの持続的な改善がみられました（→p.12参照）。

鵜沢：REGAIN継続試験で、プラセボからソリリス®に切り替えた場合はいかがでしょうか。

寒川：ソリリス®への切り替え後1～2週目からMG-ADL総スコアが低下し、ソリリス®→ソリリス®群と同様に、観察期間130週まで持続的な効果が認められました。

鵜沢：MM達成率はどうでしょうか。

寒川：ソリリス®→ソリリス®群のMM達成率は4週時が18%、26週時が25%で、26週以降のREGAIN継続試験期間においても徐々に上昇し、130週時では51%でした。プラセボ→ソリリス®群においては4週時が8%、26週時が13%で、ソリリス®への切り替え後の130週時には63%まで上昇しました。初めはなかなか効果が得られない患者さんでも、治療を継続すれば効果が現れてくる可能性を示唆するデータです。

鵜沢：難治性の症例を対象とした臨床試験でMM達成率が

5～6割、Improvedも含めると8～9割という成績は評価できますね。ステロイドの使用状況はいかがでしょうか。

寒川：ベースラインでステロイドが投与されていた94例中45例（47.9%）で減量もしくは中止できました（図3A）。また、ステロイドの投与量が評価できた90例では、10mg/日超を投与していた症例がベースライン時の53例から35例まで減少しました（図3B）。ステロイドの減量効果が期待できることも、ソリリス®処方理由の1つとなります。

鵜沢：どのような有害事象がみられましたか。

寒川：REGAIN継続試験において、117例中113例（96.6%）に有害事象が発現し、主な有害事象は頭痛（37.6%）、鼻咽頭炎（31.6%）などでした（→p.13参照）。重篤な有害事象は117例中52例（44.4%）に発現し、主な事象はMGの悪化（12.8%）などでした。死亡例は3例報告されましたが、ソリリス®との直接的な因果関係は認められませんでした（→p.13参照）。

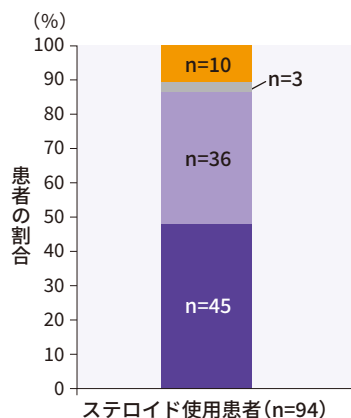
鵜沢：ソリリス®治療下では侵襲性髄膜炎菌感染症（IMD）の発症リスクが増大するとされていますが、発現状況について教えてください。

寒川：REGAIN継続試験では、データカットオフ日までに注目すべき有害事象として定義されているIMDの発現は認められませんでした（→p.13参照）。それ以降に1例報告されましたが、抗菌薬の投与により回復しました。難治性の全身型MGでは免疫抑制状態にある患者さんも多いため、IMDリスクを軽減するためにしっかりと予防や対策を講じることが重要です。

※ 一部承認外のデータが含まれますが、ソリリス®はREGAIN試験の結果をもとに評価され、承認されたことから、本試験の継続試験であるREGAIN継続試験とともにご紹介します。

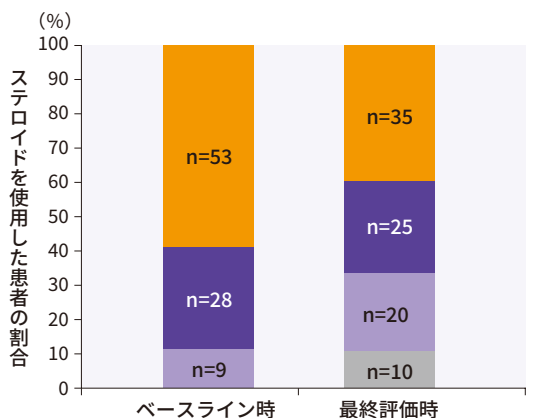
図3 REGAIN継続試験におけるステロイド使用状況[参考]

A. ステロイド使用状況



■ 増量*および/または開始
■ 多様な用量/レジメンの変更
■ 変更なし
■ 減量*および/または中止
*開始用量と最終評価時の用量より算出

B. ベースライン時と最終評価時のステロイド使用状況



■ 10mg/日超
■ 5mg/日超～10mg/日以下
■ 0mg/日超～5mg/日以下
■ 0mg/日

	ベースライン時	最終評価時
1日用量 mg、平均 (SD)	16.0 (9.86)	12.2 (11.24)
ベースラインからの減少率 %、平均 (SD)	—	16.4 (72.12)
1日用量 mg、中央値 (範囲)	15.0 (2.5-60.0)	10.0 (0.0-65.0)
ベースラインからの減少率 %、中央値		13.4

Nowak RJ et al. : Front Neurol. 2020; 11: 556104. [利益相反: 本試験はAlexion Pharmaceuticalsの支援のもと実施された。本論文の著者にAlexion Pharmaceuticalsより研究助成金などを受領している者およびAlexion Pharmaceuticalsの社員が含まれる]

→試験概要、主要評価項目、安全性についてはp.12～13参照

日本人患者における追跡観察研究

鶴沢: 次に日本人の難治性全身型MG患者さんを対象とした追跡観察研究の結果についても教えてください。

寒川: ソリリス®が本邦において全身型MGで使用可能となった直後の2018年1～12月に東京と千葉の7病院を受診した全身型MG患者1,388例のうち、12例がソリリス®投与を開始し、うち26週の投与を完了した11例(早期発症MG 5例、晩期発症MG 1例、胸腺腫関連MG 5例)が対象です¹³⁾。臨床試験では除外されていた胸腺腫関連MGやMGFA分類のクラスV、クリーゼを起こした症例なども含まれていました。QMGOおよびMG-ADL総スコアでは中等症から重症、全例で前治療としてプレドニゾロン(PSL)を5～20mg/日投与されており、年に2～3回はレスキュー治療を実施していた難治性の症例です。

鶴沢: 症状やQOLの変化はいかがでしたか。

寒川: MGFA-PISについては、11例中4例がImproved、7例が

MMを達成し、胸腺腫関連MGにおいても5例中4例がMMを達成しました。QOLについては、「車椅子が不要となり映画会社で働けるようになった」、「バレエ教師の仕事に復帰できた」という、歩行や運動ができるようになったケースがありました。また、「夜勤ができるようになった」、「1日を通してすべての家事がこなせるようになった」という変化もあり*、MGが夕方以降、症状が重くなることを考慮すると、期待のもてる結果だと思います。このように、実際に患者さんが社会・日常生活の向上を実感できることは重要なポイントです。

鶴沢: 有害事象についてもお願いします。

寒川: 2例に頭痛がみられたほか、1例が初回投与直後に悪心と回転性めまいにより投与を中止しましたが、神経学的および耳鼻咽喉科学的検査で異常はみられませんでした。

* 紹介した症例は臨床症例の一部を紹介したもので、すべての症例が同様な結果を示すわけではありません。

国内の製造販売後調査の中間解析

鶴沢: 続いて、国内の製造販売後調査の中間解析結果について教えてください。

寒川: 対象は、2017年12月の承認以降、2019年10月までに実臨床においてソリリス®治療を受け、26週間の症例報告書のある抗AChR抗体陽性の全身型MG患者40例です¹⁴⁾。MG-ADL総スコアの変化量(平均値)は12週時が -3.7、26週時が -4.3、QMG総スコアの変化量はいずれも -5.6でした。これらの変化量は胸腺腫の既往例についても同様の結果でした(MG-ADLは12週時 -4.0、26週時 -4.4; QMGは12週時 -6.8、26週時 -7.3)。

鶴沢: IVIgの回数はどのように変化しましたか※。

寒川: ソリリス®治療開始前の6ヵ月間に1回以上のIVIgを受けた患者さんの割合は59% (20/34例)でしたが、開始後の6ヵ月間では15% (5/34例)に減少しました(図4)。

鶴沢: ソリリス®の投与によりレスキュー治療が不要または減らせる可能性があるということですね。有害事象について

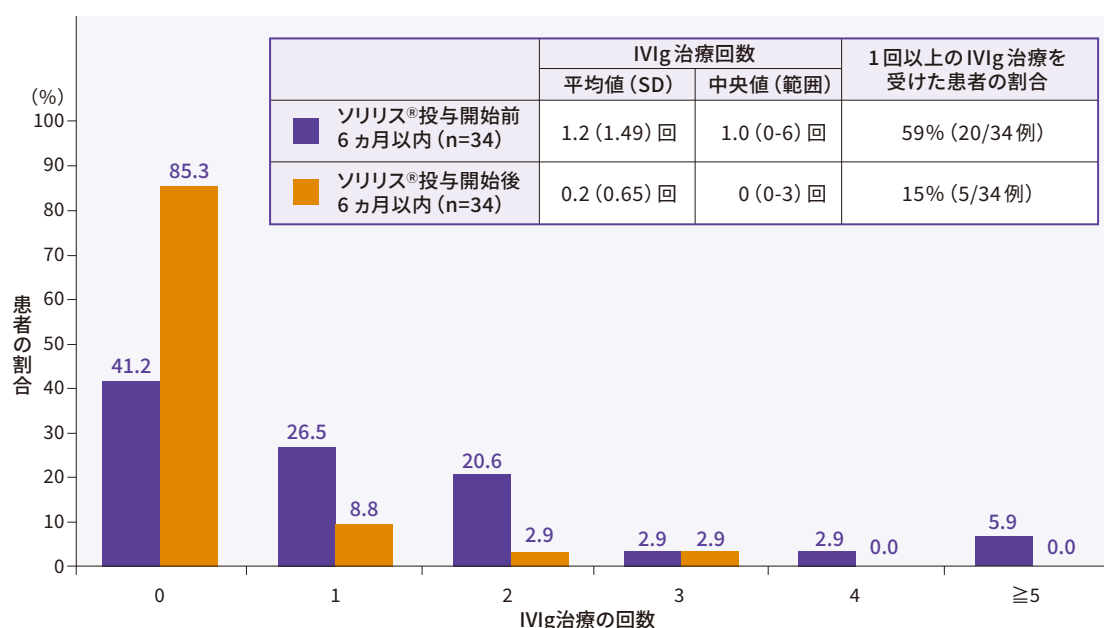
教えてください。

寒川: 重篤な薬物有害反応は10.0% (4/40例)に認められ、その内訳は鼻咽頭炎、インフルエンザ様疾患、腸穿孔、急性心筋梗塞・心室細動が各1例でした。重大な副作用として安全性の重点調査項目とされているIMDの報告はありませんでした。

※ 本邦では一部の免疫グロブリン製剤にはMGの適応はありません。



図4 IVIg治療を受けた患者の割合(ソリリス®製造販売後調査の中間解析)



Murai H et al. : Ther Adv Neurol Disord. 2021; 14: 1-12. (改変) [利益相反: 本試験はAlexion Pharmaceuticalsの支援のもと実施された。本論文の著者にAlexion Pharmaceuticalsのアドバイザーをしている者およびAlexion Pharmaceuticalsの社員が含まれる]

近畿大学におけるソリス®処方例と治療に際しての取り組み

ソリス®処方例における導入時の状態とその後の経過

鶴沢：ご施設でのソリス®処方例について教えてください。

寒川：60歳で発症し、罹病期間が4年7ヵ月の女性です(図5)。ソリス®導入時はPSL 12.5mg/日のほか、タクロリムス

図5 近畿大学におけるソリス®処方例と経過

紹介した症例は臨床症例の一部を紹介したもので、すべての症例が同様な結果を示すわけではありません。

基本情報・病歴等

【罹病期間】4年7ヵ月(60歳発症)女性
 【抗体】抗AChR抗体陽性
 【クレーゼ歴】なし
 【胸腺腫/胸腺摘除術】なし/なし
 【既往歴】関節リウマチ(55歳)
 骨粗鬆症、脂質異常症、高血圧、高血糖
 【MGスコア】MG-ADL 8、QMG 12
 【強化療歴】
 2018年2月 PE 3回+mPSLパルス3クール
 2018年8月 PE 3回+IAPP3+mPSLパルス3クール
 2019年 IVIg*1×3
 2020年1~9月 IVIg*1×2

ソリス®導入前の内服治療

- プレドニゾン*1 12.5mg/日
- タクロリムス 3mg/日
- アンベノニウム 30mg/日

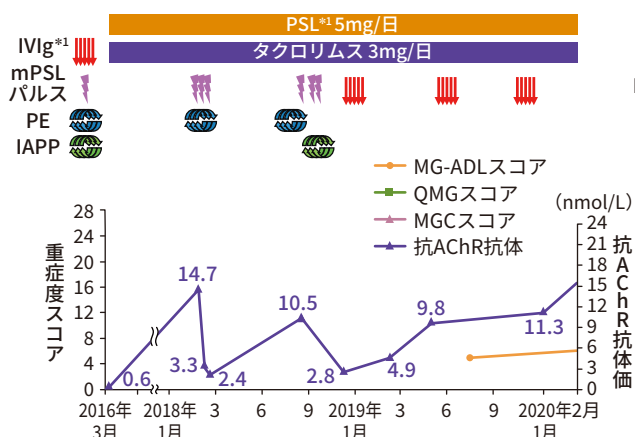
導入時間点

- 3~4ヵ月に1回の頻度でIVIg*1
- 嚥下障害、労作時息切れ、四肢筋力低下
- 骨粗鬆症、脂質異常症、高血圧、高血糖

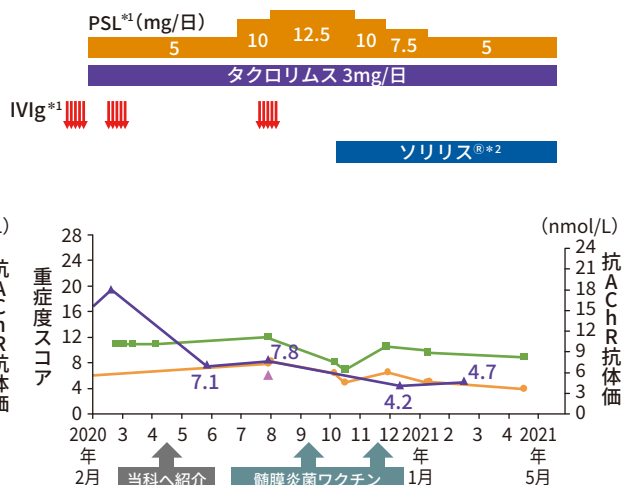
日常生活の支障

- 増悪時は四肢筋力低下によるADL制限(家事、仕事困難)

前医での経過 (2016年3月~2020年4月14日)



当科での経過 (2020年4月15日以降)



*1 本邦では一部のステロイドおよび免疫グロブリン製剤にはMGの適応はありません。

*2 900mgを週1回、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1200mgを2週に1回の間隔で点滴静注した。

寒川 真 先生 提供

なども投与していましたが、MG-ADL総スコアが8、QMGスコアが12と、コントロールが難しく、年に3～4回はレスキュー治療を実施していました。1年の1/3以上は入院しており、家事や仕事も困難な状況でしたので、ソリリス®治療を開始しました。

鶴沢：経過を教えてください。

寒川：当初はコントロールできていましたが、徐々に悪化し、血漿交換とステロイドパルスを繰り返しており、途中からIVIgに切り替えて数ヵ月に1回はIVIgを行っていました*。当院で診療するようになってから、PSLの増量やIVIg

を行いました、なかなか症状が改善されず、PSLも12.5mg/日に達していましたが、ソリリス®治療を開始しました。治療開始後、PSLは5mg/日まで減量でき、1年半近く入院の必要もなく生活されています。MG-ADL総スコアは投与開始前の8から治療開始12週後には3となり、QMG総スコアも同様に12から9に低下し、患者さん自身も日常生活に支障がなくなったと話しています。

最初はさほど反応がよくなくとも、徐々に効果が現れてくるケースがありますので、患者さんにもそのことを説明し、粘り強く治療を継続していただくようにしています。

※ 本邦では一部の免疫グロブリン製剤にはMGの適応はありません。

ソリリス®の処方に適した症例と治療に際しての取り組み

鶴沢：これまでのご経験から、どのような患者さんがソリリス®治療に適していると思われますか。

寒川：当院における2019年2～3月のデータをもとに作成したポジショニングマップをご紹介します(図6)。縦軸はPSLの用量、横軸はレスキュー治療の回数で、全身型MG患者さん96例の治療状況をプロットしました。ほとんどの患者さんがPSL 7.5mg/日以下で、レスキュー治療は実施されていませんでした。一方、なかにはPSL 10mg/日以上で、他の免疫抑制薬などを併用しているにもかかわらず*1、年に2回以上レスキュー治療を必要とするような患者さん(図のピンク色の部分)や、何らかの理由で免疫抑制薬が使用できない患者さんもあり、ソリリス®の適応になると考えています*2。また、臨床試験では除外されていたクリーゼ経験例や胸腺腫関連MG例でも製造販売後調査で効果が得られることが示されましたので、ソリリス®を考慮し得ると思います(図7)。妊婦あるいは妊娠の可能性のある女性に対しては、他に治療法がない場合に限り、検討の余地があるのではないのでしょうか。

鶴沢：レスキュー治療の回数が2回以上をソリリス®の適応の目安にしていらっしゃるとのことですが、その理由について教えてください。

寒川：IVIgや血漿交換を行うと2週間ほど入院し*1、その前

後1～1ヵ月半くらいは体調が悪い時期があり、それが年に2回だと1年に3ヵ月も不自由な期間があることになります。実際に患者さんに伺ったところ、「1年に3～4ヵ月間も動きづらい期間があるのはつらい」という声がありました。

鶴沢：そうですね。レスキュー治療自体は1回でも多いと感じる方もいるでしょうし、ケース・バイ・ケースですね。最後に、ソリリス®治療下におけるIMD対策について、ご施設での取り組みを教えてください。

寒川：ソリリス®治療ではIMDに対する対策が不可欠です。患者さんにはまずIMDのリスクと、適切な対応の重要性を説明した上で髄膜炎菌ワクチンを接種し、ソリリス®治療を開始するようにしています。治療開始後は、必ず患者安全性カードを携帯するようお願いしています。また遠方の方など、発熱時に直ちに受診できない場合には、あらかじめ処方しておいた経口抗菌薬を服用してから受診するように指導しています。

病院全体の取り組みとしては、救急外来で対応する場合などに備えて、他科の先生や、最初に対応する可能性のある看護師にもソリリス®治療中であることと適切な対処法がわかるように、電子カルテを開いたら最初にポップアップ表示で警告が出るようにしています。具体的には「IMDリスクがある薬剤を投与しているので、脳神経内科に連絡

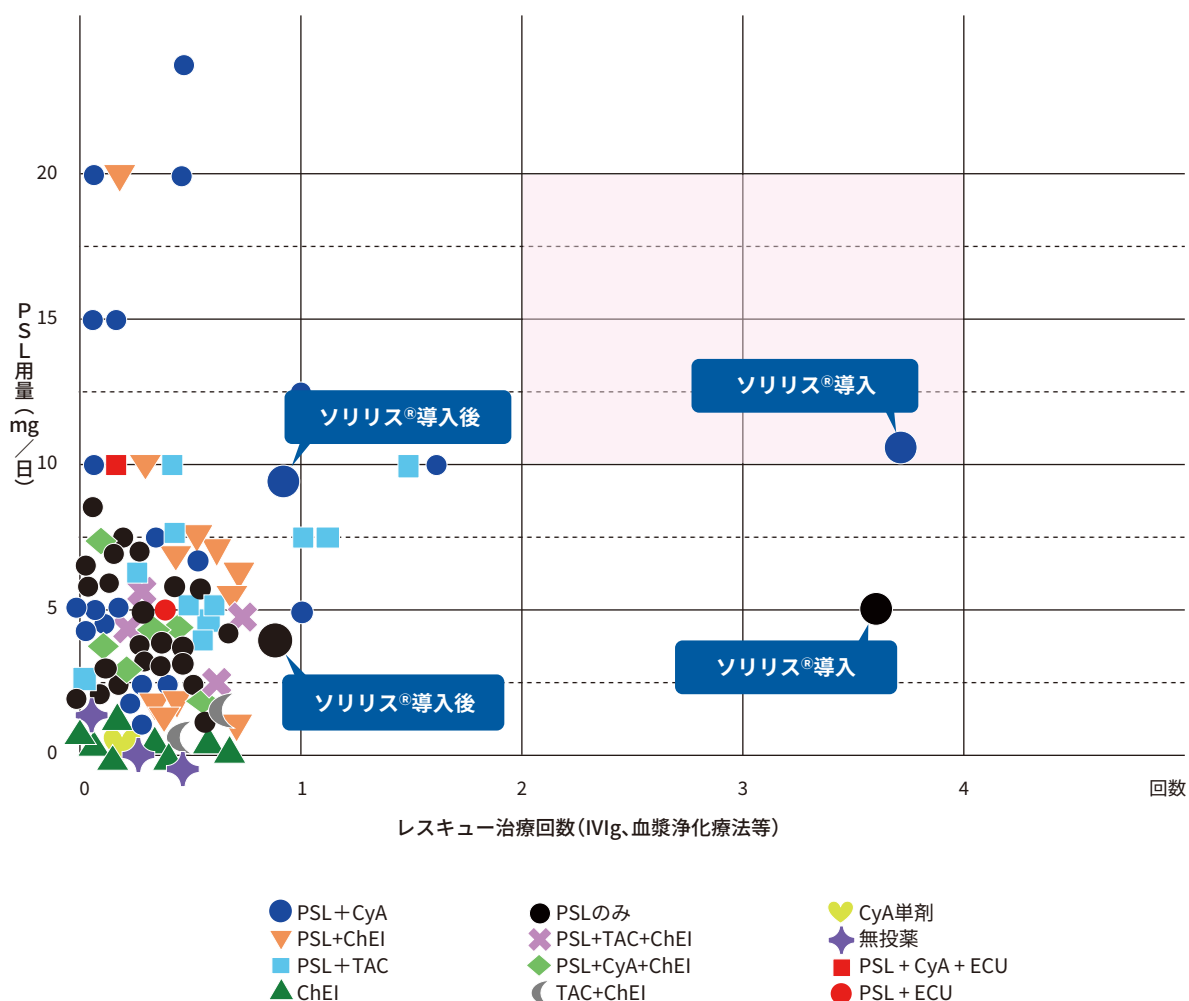
いただくか、血液培養をとって可及的速やかに第3世代セフェム系抗菌剤を投与してください」と記載されています。

鶴沢：IMDのリスクや対策を細かくお話しして、十分納得して治療を受けてもらうことが重要ですね。本日はソリリス®

の臨床試験成績、ソリリス®治療に際しての適応例の目安やご施設での取り組みなどをご解説いただき、実臨床でソリリス®を使用するイメージができました。ありがとうございました。

※1 本邦では一部の免疫グロブリン製剤および免疫抑制薬にはMGの適応はありません。
※2 ソリリス®の効能又は効果(抜粋)は「全身型重症筋無力症(免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限り)」です。

図6 近畿大学におけるMG治療のポジショニングマップ



注) 本邦では一部のステロイドおよび免疫グロブリン製剤にはMGの適応はありません。

寒川 真 先生 ご提供(ご所属施設内データ)

図7 ソリリス®の症例選択における課題

REGAIN 試験の主な選択基準

- 18歳以上
- 抗AChR抗体陽性
- 2種類以上の免疫抑制薬が無効
- 1種類以上の免疫抑制薬とPE/IVIgが無効
- MG-ADL: 6ポイント以上
- MGFA: Class II-IV

ソリリス®による治療が
考慮できるMG患者

- クリーゼ
- 胸腺腫
- 妊娠(育児希望)

注) 本邦では一部の免疫抑制薬および免疫グロブリン製剤にはMGの適応はありません。

4. 効能又は効果(抜粋)

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. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

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。

Oyama M et al. : Ther Adv Neurol Disord. 2020; 13: 1-9. [利益相反: 本論文の著者にAlexion Pharmaceuticalsのアドバイザーをしている者が含まれる]

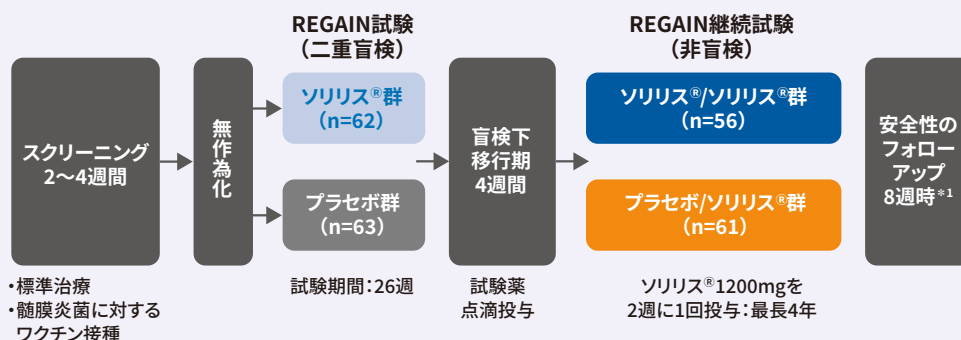
引用文献

- 1) Huijbers MG et al. : J Intern Med. 2014; 275: 12-26.
- 2) Gilhus NE et al. : Net Rev Neurol. 2016; 12: 259-268.
- 3) Meltzer N et al. : J Neurol. 2016; 263: 1473-1494.
- 4) Conti-Fine BM et al. : J Clin Invest. 2006; 116: 2843-2854.
- 5) Rother RP et al. : Nat Biotechnol. 2007; 25: 1256-1264. [利益相反: 本論文の著者にAlexion Pharmaceuticals社より講演料などを受領している者およびAlexion Pharmaceuticalsの社員が含まれる]
- 6) Nakano S and Engel AG. : Neurology 1993; 43: 1167-1172.
- 7) 鈴木則宏 他編, 寒川真, 楠進. Annual Review 神経 2019, 中外医学社, 2019.
- 8) 日本神経学会 監, 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作成委員会 編. 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, 2022, 南江堂.
- 9) Howard JF Jr et al. : Lancet Neurol. 2017; 16: 976-986. [利益相反: 本試験はAlexion Pharmaceuticalsの支援のもと実施された]
- 10) 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)(承認時評価資料).
- 11) Muppidi S et al. : Muscle Nerve 2019; 60: 14-24. [利益相反: 本試験はAlexion Pharmaceuticalsの支援のもと実施された]
- 12) Nowak RJ et al. : Front Neurol. 2020; 11: 556104. [利益相反: 本試験はAlexion Pharmaceuticalsの支援のもと実施された。本論文の著者にAlexion Pharmaceuticalsより研究助成金などを受領している者およびAlexion Pharmaceuticalsの社員が含まれる]
- 13) Oyama M et al. : Ther Adv Neurol Disord. 2020; 13: 1-9. [利益相反: 本論文の著者にAlexion Pharmaceuticalsのアドバイザーをしている者が含まれる]
- 14) Murai H et al. : Ther Adv Neurol Disord. 2021; 14: 1-12. [利益相反: 本試験はAlexion Pharmaceuticalsの支援のもと実施された。本論文の著者にAlexion Pharmaceuticalsのアドバイザーをしている者およびAlexion Pharmaceuticalsの社員が含まれる]



第Ⅲ相国際共同臨床試験 (REGAIN 試験・REGAIN 継続試験)¹⁻³⁾

試験概要



第Ⅲ相国際共同臨床試験 [REGAIN試験]^{1,2)}

(無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相並行群間多施設共同試験)

- 【目的】** 難治性の全身型MG患者に対するソリリス®の有効性と安全性を評価する。
- 【対象】** 難治性の全身型MG患者125例
- 【方法】** ソリリス®投与開始の2週以上前に髄膜炎菌に対するワクチンを接種した。ソリリス®900mg又は等量のプラセボを週1回、4回点滴静注し、その1週間後（初回投与から4週間後）からソリリス®1200mg又は等量のプラセボを2週に1回の間隔で点滴静注した。
- 【主な選択基準】** 18歳以上、抗AChR抗体陽性、次のいずれかに該当「2種類以上の免疫抑制剤*2が奏効しない」「1種類以上の免疫抑制剤と血液浄化療法又はIVIg*2が奏効しない」、MG-ADL総スコア:6ポイント以上、MGFAクラス分類:スクリーニング時にクラスⅡ～Ⅳ
- 【評価項目】** 主要評価項目:26週におけるMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量
副次評価項目:26週におけるQMG総スコアのベースラインからの変化量など
三次評価項目:MGFA-PISなど
- 【解析計画】** MG-ADLについて、Worst-Rank ANCOVAを行った。また、MG-ADL、QMGについて、感度分析の実施を事前に規定した。感度分析では、各来院時のベースラインからの変化量を観察し、投与、来院、投与と来院の交互作用、MGFA分類（クラスⅡa又はⅢa/Ⅳa/Ⅱb又はⅢb/Ⅳb）、総スコアのベースラインを組み込んだ反復測定モデルを用いて解析した。なお、ANCOVAは、26週の欠測値を補完するLOCF解析を用いた。一方、反復測定解析においては、欠測値の補完は考慮しなかった。
- 【有効性】** 主要評価項目 [統計解析計画書第2.0版修正版(事後解析計画)] である「26週におけるMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量」において、ソリリス®群とプラセボ群の間に有意差が認められた [$p=0.0160$, Worst-Rank ANCOVA, 順位を応答変数とした投与群及びMGFA分類（クラスⅡa又はⅢa/Ⅳa/Ⅱb又はⅢb/Ⅳb）を因子、MG-ADL総スコアのベースライン値を共変数とした]。

第Ⅲ相国際共同臨床試験 [REGAIN継続試験]³⁾ (非盲検多施設共同試験)

- 【目的】** ソリリス®長期投与時の有効性と安全性を評価する。
- 【対象】** REGAIN試験を完了した難治性の全身型MG患者117例
- 【方法】** REGAIN試験の26週目の来院完了後2週間以内に本試験に移行することとした。REGAIN試験のソリリス®群の患者にはDay1及び2週目にソリリス®1200mgを、1週目と3週目にプラセボを投与し、REGAIN試験のプラセボ群の患者にはDay1及び1～3週目にソリリス®900mg+プラセボを投与した。REGAIN試験の盲検性を維持するため、4週間は投与及び評価を盲検下で実施した。4週目から試験終了時まで、ソリリス®1200mgを2週間に1回投与した。非盲検下でのソリリス®の投与は最長4年とした。
- 【評価項目】** 主要評価項目:MG-ADL総スコアのベースラインからの変化量
副次評価項目:QMG総スコアのベースラインからの変化量、MG-ADL総スコアがベースラインから3ポイント以上低下した患者の割合、QMG総スコアがベースラインから5ポイント以上低下した患者の割合など
三次評価項目:MGFA-PISなど
- 【中間解析】** 2017年12月31日をデータカットオフ日とし、中間解析を実施した。
- 【解析計画】** 有効性は、継続試験のFAS (REGAIN継続試験でソリリス®を1回以上投与された患者で、治験薬投与後に有効性評価を1回以上受けた全患者)を用い、①REGAIN継続試験ベースライン (Day1の評価)、②REGAIN試験ベースライン [REGAIN試験の有効性の解析で用いたベースライン (Day1の評価)]、以上2つのベースラインを用いて解析した。安全性については、本試験でソリリス®を1回以上投与された患者を用いて解析した。有効性評価項目に関しては、総スコアのベースライン値及び来院を組み込んだ反復測定モデルを用いて比較検討した。臨床的悪化及び入院回数については、イベント件数を従属変数、年数の対数をオフセット変数とし、試験フェーズの指標 (試験開始前、プラセボ又はソリリス®) を複合対称の相関構造をもつ因子と仮定して、一般化推定式に基づく反復測定Poisson回帰モデルにより100人年あたりのイベント発現率を算出した。

*1 ソリリス®を投与開始後、同意撤回又は中止した患者については、ソリリス®最終投与後8週間の安全性のフォローアップとした。

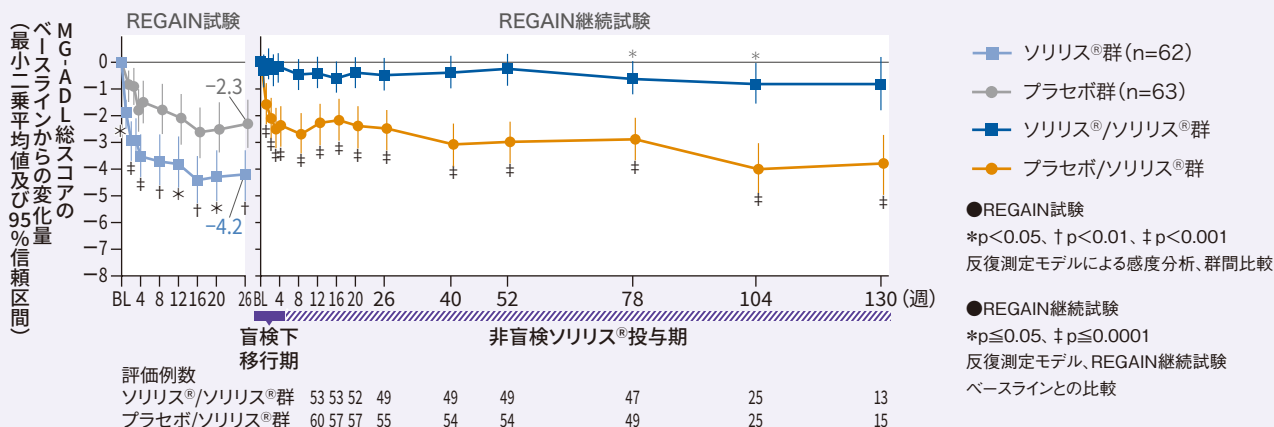
*2 本邦では一部の免疫抑制剤及びIVIgにはMGの適応はない。

1) Howard JF Jr, et al.: Lancet Neurol. 2017; 16: 976-986. [利益相反: 本試験はAlexion Pharmaceuticalsの支援のもと実施された]

2) 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) (承認時評価資料)。

3) Muppidi S, et al.: Muscle Nerve. 2019; 60: 14-24. [利益相反: 本試験はAlexion Pharmaceuticalsの支援のもと実施された]

MG-ADL 総スコアの各試験ベースラインからの変化量 (主要評価項目)



安全性

REGAIN試験^{1,2)}

有害事象はソリリス®群62例中53例(85.5%)及びプラセボ群63例中56例(88.9%)に認められました。ソリリス®群で認められた主な有害事象は頭痛、上気道感染各10例(16.1%)等でした。プラセボ群で認められた主な有害事象は頭痛、上気道感染各12例(19.0%)等でした。重篤な有害事象はソリリス®群の9例(14.5%)及びプラセボ群の18例(28.6%)に認められ、重症筋無力症[ソリリス®群:5例(8.1%)、プラセボ群:8例(12.7%)]、発熱[ソリリス®

群:2例(3.2%)、プラセボ群:0例]及び上気道感染[ソリリス®群:0例、プラセボ群:2例(3.2%)]等でした。投与中止に至った有害事象はソリリス®群の4例に認められ、MGクリーゼ、腸管穿孔、前立腺癌、菌血症でした。試験期間中に死亡した例あるいは注目すべき有害事象に定義されている髄膜炎菌感染症を発現した例はありませんでした。なお、MGクリーゼはソリリス®群で1例に認められました。

主な有害事象(いずれかの投与群で発現率10%以上)

REGAIN 試験

	ソリリス®群(n=62)	プラセボ群(n=63)
頭痛	10(16.1)	12(19.0)
上気道感染	10(16.1)	12(19.0)
鼻咽頭炎	9(14.5)	10(15.9)
悪心	8(12.9)	9(14.3)
下痢	8(12.9)	8(12.7)
重症筋無力症	6(9.7)	11(17.5)

n(%)

MedDRA ver 18.1を用いて「基本語」でコード化

REGAIN継続試験³⁾

有害事象は117例中113例(96.6%)に認められました。主な有害事象は頭痛、鼻咽頭炎、上気道感染でした。重篤な有害事象は117例中52例(44.4%)に認められました。主な重篤な有害事象はMGの悪化12.8%(15/117例)でした。重篤な有害事象による投与中止は6例で、うち2例はMGクリーゼでした。死亡例は3例に認められ、

サイトメガロウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症1例、末期の肝障害1例、肺塞栓症1例でした。データカットオフ日までに注目すべき有害事象に定義されている髄膜炎菌感染症は認められませんでした。データカットオフ日以降、1例に髄膜炎菌感染症が認められましたが、抗菌剤の投与により回復しました。

[中間解析データカットオフ時(2017年12月31日)]

有害事象

継続試験

有害事象	発現件数	発現例数(%)	発現率(件数/100人年)
有害事象	1,816	113(96.6)	800.0
全患者の10%超に認められた有害事象(n=117)			
頭痛	71	44(37.6)	31.3
鼻咽頭炎	76	37(31.6)	33.5
下痢	40	27(23.1)	17.6
上気道感染	55	27(23.1)	24.2
MG*	40	23(19.7)	17.6
関節痛	29	22(18.8)	12.8
悪心	26	21(17.9)	11.5
四肢痛	21	18(15.4)	9.3
咳嗽	21	17(14.5)	9.3
疲労	21	17(14.5)	9.3
尿路感染	32	17(14.5)	14.1
インフルエンザ	24	16(13.7)	10.6
胃腸炎	15	14(12.0)	6.6
気管支炎	22	13(11.1)	9.7
発熱	17	13(11.1)	7.5
転倒	24	12(10.3)	10.6
すべての重篤な有害事象	147	52(44.4)	64.8
MG関連及び感染症関連の重篤な有害事象(2例以上)			
MG*	28	15(12.8)	12.3
死亡	3	3(2.6)	1.3
MGクリーゼ	3	3(2.6)	1.3
発熱	3	3(2.6)	1.3
胃腸炎	3	3(2.6)	1.3
肺炎	3	3(2.6)	1.3
敗血症	3	3(2.6)	1.3
気管支炎	3	2(1.7)	1.3
インフルエンザ	2	2(1.7)	0.9
上気道感染	2	2(1.7)	0.9
尿路感染	3	2(1.7)	1.3
誤嚥性肺炎	2	2(1.7)	0.9

MedDRA ver 20.1を用いて「基本語」でコード化

*現状からの悪化(頻度及び/又は強度)を有害事象とする。

抗補体(C5)モノクローナル抗体製剤 薬価基準収載



一般名：エクリズマブ(遺伝子組換え)
生物由来製品・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)

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(日当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性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荚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。

日本標準商品分類番号		876399
承認番号	22200AMX00316000	販売開始年月 2010年 6月
薬価基準収載年月	2010年 6月	効能追加年月 2019年11月

貯法：凍結を避け、2～8℃で保存
有効期間：30ヵ月

- 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性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2015」(日本腎臓学会・日本小児科学会)を参考にすること。
- 5.8 二次性血性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性性微小血管障害の抑制〉
- 通常、エクリズマブ(遺伝子組換え)として、下記の用法・用量で点滴静注する。

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

- 〈全身型重症筋無力症(免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る)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〉
- 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性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、血性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性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 血漿交換により本剤の一部が除去されること、新鮮凍結血漿内には補体C5が含まれることから、本剤投与中に血漿交換又は新鮮凍結血漿輸注を施行する必要がある場合は、血漿交換の施行後又は新鮮凍結血漿輸注の施行前に、下表を参考に本剤の補充投与を考慮すること。なお、下表はシミュレーション結果に基づき設定されたものであることから、補充投与後は患者の状態を慎重に観察すること。

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

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。

〈非典型性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〉

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。

〈非典型性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。

〈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。

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）	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、患者の状態を十分に観察すること。	本剤のエンドソームにおけるリサイクリング機構が、人免疫グロブリン製剤との継続的な併用投与により阻害され、本剤の血清中濃度が低下する可能性がある。
	** 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、アフラキシア口内炎、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、溢汗、疼痛、冷感、腫脹
肝胆道	—	—	高ビリルビン血症、肝機能異常	黄疸

	10%以上	5%～10%未満	5%未満	頻度不明
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、医療機器関連感染症、肺炎、上気道感染、気管支炎、蜂巣炎、膀胱炎、ウィルス性胃腸炎、扁桃炎、帯状疱疹、敗血症、腎臓痛、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、ヘモグロマトーシス
筋骨格	—	—	筋肉痛、関節痛、四肢痛、背部痛	筋痙攣、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
生殖系	—	—	陰嚢障害、希発月経	陰道出血
呼吸器	—	—	上気道炎、咳嗽、鼻閉、鼻淵、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、非典型性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 日局生食塩水、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添加到、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使い、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。

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鎖抗体の補相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(γ 2鎖)からなり、CH2部の残り、CH3部はIgG4(γ 4鎖)からなる。エクリズマブは、マウス骨髓腫(NSO)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

ソリス点滴静注300mg 30mL[1バイアル]

詳細は電子添文をご参照頂き、改訂にご留意ください。