

Let's talk about complement Vol. 3

C5阻害のMOA： 新たな可能性

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。

3回目は近藤誉之先生(関西医科大学総合医療センター脳神経内科)をお招きし、C5a阻害の新たな可能性として、濾胞性T細胞に及ぼす影響について解説いただきます。



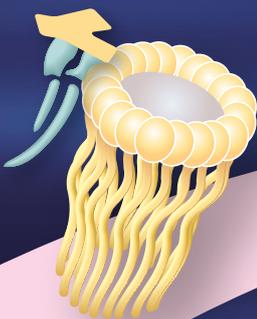
鵜沢 顕之 先生

千葉大学大学院医学研究院
脳神経内科学 診療講師



近藤 誉之 先生

関西医科大学総合医療センター
脳神経内科 教授



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)

Vol. 2 抗補体薬の意義と有用性 × 寒川 真 先生(近畿大学)

POINTS

- 1 MGの病態では、ヘルパー T17 細胞 (Th17) や濾胞性ヘルパー T 細胞 (Tfh) の機能的および量的偏倚を認め、一方、制御性 T 細胞 (Treg) は機能的に低下していると考えられている。
- 2 MG患者では、B細胞の増殖や成熟、および抗体産生を促進する Tfhが増加し、また、Tfhによる炎症性サイトカイン産生が増強している。
- 3 T細胞では自己分泌した C3aと C5aによりエフェクターT細胞への分化が誘導され、一方、抗原提示細胞では C3aと C5aの分泌が促進されることにより、炎症性サイトカインの分泌が亢進している。
- 4 C5a受容体ノックアウトマウスや C5a受容体アンタゴニストを注入したマウスでは Tfhが減少することが示されており、また、MG自験患者ではソリリス®投与後に CD4⁺T細胞中の Tfhの割合が低下した。

重症筋無力症 (MG) の自己抗体産生における T 細胞の役割

MGにおける自己抗体産生の機序

鶴沢：今回は、近藤誉之先生をお招きし、「C5阻害のMOA：新たな可能性」と題し、MGにおけるC5a阻害が濾胞性T細胞に及ぼす影響について、お話を伺います。

MG病態の中心は、抗アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体や抗筋特異的チロシンキナーゼ (MuSK) 抗体など、神経筋接合部のシナプス後膜上の分子を標的とした自己抗体が産生されることと考えられています。

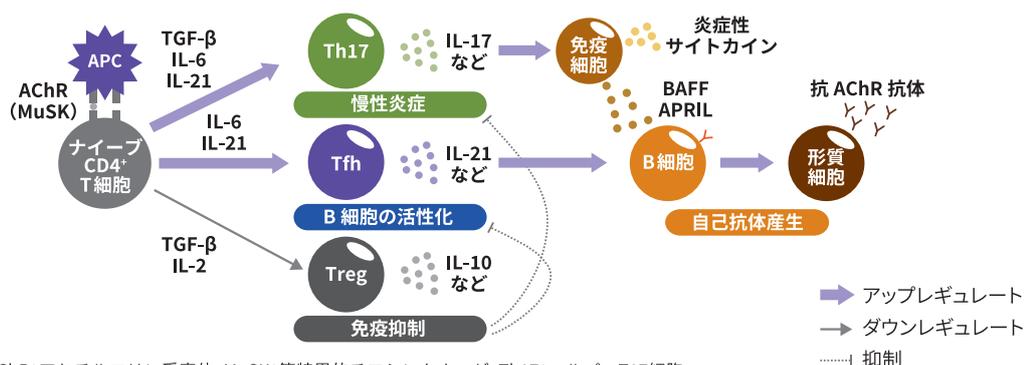
MGにおいて想定されている自己抗体産生の機序では、ナイーブ CD4⁺T細胞に対し、抗原提示細胞によりAChRや MuSKが抗原として提示されると、炎症に関連するヘルパー

T17細胞 (Th17) や、B細胞の活性化に關与する濾胞性ヘルパー T細胞 (Tfh) がアップレギュレートされ、一方、炎症や B細胞活性化の抑制に働く制御性 T細胞 (Treg) がダウンレギュレートされると考えられています (図1)¹⁾。

近藤先生、MGではどのように自己抗体が産生されているのでしょうか。

近藤：MGにおける自己抗体産生は、胸腺の病理に関連します (表)。抗AChR抗体陽性のMGは、胸腺腫を合併した胸腺腫関連MG (TAMG) と胸腺腫のない非胸腺腫MGに分類され、さらに非胸腺腫MGは50歳未満で発症する

図1 MG病態で想定されるリンパ球とサイトカインのネットワーク



APC: 抗原提示細胞、AChR: アセチルコリン受容体、MuSK: 筋特異的チロシンキナーゼ、Th17: ヘルパー T17細胞、Tfh: 濾胞性ヘルパー T細胞、Treg: 制御性 T細胞、BAFF: B細胞活性化因子、APRIL: 増殖誘導リガンド

Zuza A, et al. : Clin Exp Immunol. 2021; 203(3): 366-374 (本論文の著者にAlexion社より講演料等を受領している者が含まれる)。

表

胸腺の病理と疫学的特徴および抗体価との関連(海外データ)

	EOMG/ 胸腺リンパ 濾胞性過形成	TAMG/ 胸腺腫	LOMG/ 胸腺萎縮
MG発症年齢(歳)	10-40 (-50)	15-80	(>40) >50
男性:女性	1:3	1:1	2:1
AIRE発現	正常(+++)	陰性95%	正常(+++)
自己抗体			
チチン	<10%	>90%	30-40%
リアノジン受容体	<5%	50-60%	20%
IFN- α s, IL-12	陰性	70%、~50%	~30%、~20%
IL-17F, IL-22	陰性	5-10%	不明

EOMG:早期発症MG、TAMG:胸腺腫関連MG、LOMG:後期発症MG、AIRE:autoimmune regulator、IFN:インターフェロン

Marx A, et al.: Autoimmun Rev. 2013; 12(9): 875-884.

早期発症MG(EOMG)と、50歳以降に発症する後期発症MG(LOMG)に分類されます。なお、年齢の区切りは絶対的なものではなく、40~60歳あたりはグレーゾーンとなります。これらのうち、抗体産生の観点からみると、LOMGとTAMGは類似の機序を示します。

まず、EOMGは胚中心の形成を伴う胸腺過形成を特徴としています。EOMGにおける自己抗体産生には1型インターフェロン(IFN)の発現が中心的な役割を担っており、何らかの原因で胸腺の形質細胞様樹状細胞などにおいて1型IFNの発現が亢進することで、抗原提示細胞における主要組織適合遺伝子(MHC)クラスIIや共刺激分子の発現が亢進します。さらに、胸腺上皮細胞からのケモカイン(CXCL13およびCCL21)の産生が亢進し、ケモカイン受容体(CXCR5また

はCCR7)陽性のB細胞やT細胞がリクルートされます。加えて、胸腺上皮細胞におけるBAFF(B細胞活性化因子)の発現も亢進し、B細胞の分化・成熟が促進されます。このように、EOMGでは1型IFN産生の亢進により、胸腺内で自己抗体が産生される条件が整えられています。

一方、LOMGとTAMGでは、抗AChR抗体や抗MuSK抗体だけでなく、抗チチン抗体や抗リアノジン受容体抗体といった抗横紋筋抗体、各種サイトカインに対する抗体など、さまざまな抗体が検出されますが²⁾、これらの抗原は胸腺ではあまり発現していないことが知られています。また、中枢性の免疫寛容において重要な分子であるAIRE(autoimmune regulator)の発現が、LOMGでは年齢相応に低下し、TAMGではほとんどの場合、陰性化していることも報告されています²⁾。なお、AIREは、胸腺髄質上皮細胞における組織特異的抗原の発現を誘導することで、T細胞のネガティブセレクションに関与します。さらに、LOMGやTAMGでは、末梢性の免疫寛容の一端を担うTregのマスター転写因子であるFOXP3の発現も低下することが示唆されています。このように、LOMGやTAMGでは免疫寛容が崩れやすい状態にあり、T細胞のポジティブセレクションが起き、それらの攻撃的なT細胞が二次リンパ組織に移行することにより、二次リンパ組織で自己抗体が産生されると考えられます。

鶴沢: 病型によって免疫病態も大きく異なっている可能性があるということですね。

MGにおけるTfhの変化

鶴沢: それでは、最初に述べたように、MGの病態ではさまざまなT細胞がアップレギュレートまたはダウンレギュレートしますが、それらの中

では、特にB細胞の活性化に関与するTfhが役割を果たすと考えられています。Tfhは、MGにおける自己抗体産生にどのように関わっているのでしょうか。

近藤: TfhはCXCR5陽性のCD4⁺T細胞で、B細胞の

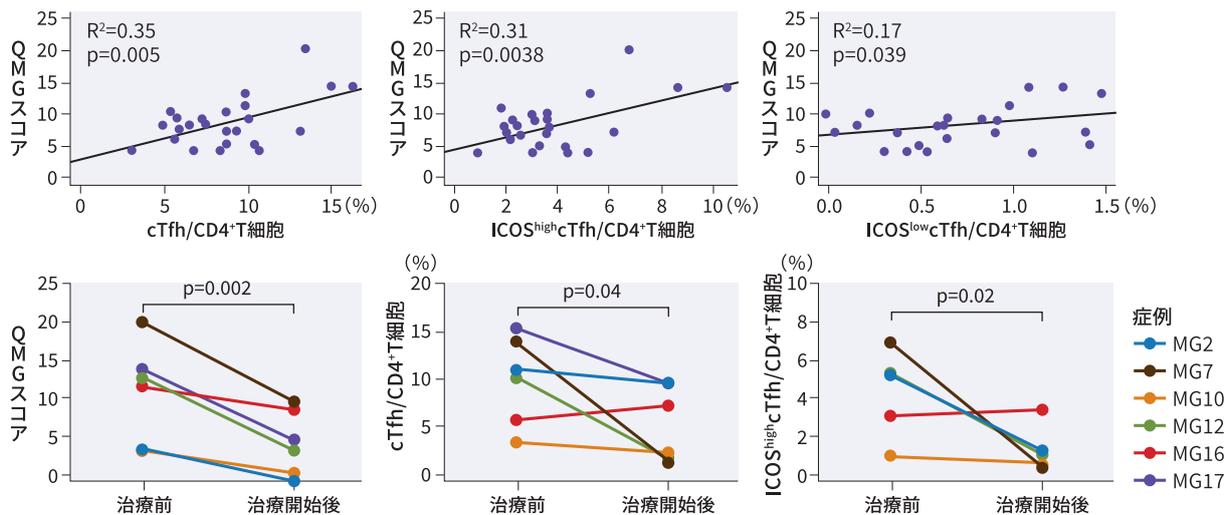
成熟および抗体産生を促進する共刺激分子であるICOS(inducible T-cell costimulator)を発現し、B細胞の増殖と分化を誘導するIL-21を産生することが知られています。

そこでわれわれは、末梢血中の循環Tfh(cTfh)を用いて、MG患者さんにおけるTfhの変化について検討しました。未治療の抗AChR抗体陽性MG患者さん24例と、年齢をマッチさせた健康対照の18例を比較したところ、MG患者さんではCD4⁺T細胞中のcTfhの割合およびICOSを高発現しているcTfh(ICOS^{high}cTfh)の割合が有意に上昇していました(それぞれ $p=0.0015$ 、 $p<0.0001$;Mann-Whitney U test)。また、MG患者さんでは健康対照と比較してcTfh



図2

MG患者におけるcTfhの割合と疾患重症度の相関、および免疫療法が疾患重症度とcTfhの割合に及ぼす影響



cTfh:循環濾胞性ヘルパーT細胞、ICOS:inducible T-cell costimulator

QMGスコア:2~3ポイントの低下(ベースラインの重症度による)が臨床的に意義のある改善とされる。

【試験概要】(上)免疫療法による治療歴のない抗AChR抗体陽性MG患者24例から採血した血液から末梢血単核球(PBMC)を調製した。PBMC中のCD4⁺T細胞に占めるcTfh、ICOS^{high}cTfh、ICOS^{low}cTfhの割合とQMGスコアとの関連について検討した(Spearman rank correlation)。

(下)免疫療法による治療歴のない抗AChR抗体陽性MG患者24例のうち6例については、免疫療法による治療開始前と治療開始2~4週間後に採血した血液からPBMCを調製した。PBMC中のCD4⁺T細胞に占めるcTfh、ICOS^{high}cTfhの割合、およびQMGスコアを治療前後で比較した(paired t test)。

Ashida S, et al. : Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2021; 8(2): e945.

によるIL-4、IL-17A、IL-21の産生が有意に増加していました(それぞれ $p=0.012$ 、 $p=0.037$ 、 $p=0.018$;Mann-Whitney U test)。これらの結果から、MG患者さんではCD4⁺T細胞の中で、MGに特徴的なサイトカインを産生するcTfhが増加していることが示されました³⁾。

さらに、MG患者さんではcTfhおよびICOS^{high}cTfhの割合が疾患重症度と有意に相関すること、免疫療法による治療

後に重症度が改善した6例では、cTfhおよびICOS^{high}cTfhの割合が治療前よりも低下する傾向が認められることも確認されました(図2)³⁾。

鶴沢:治療による症状の改善に伴い、Tfhの割合が低下していることから、胸腺の病態もある程度反映している可能性がありますね。

MGにおけるC5a阻害の意義

C5aの役割とC5aがT細胞に及ぼす影響

鶴沢:それでは次に、近藤先生が研究されている終末補体のC5aについてお伺いしたいと思います。MGの発症機序では、C5bからの膜侵襲複合体(MAC)形成と、それによる神経筋接合部の破壊が重要とされていますが、先生がC5aに着目されたきっかけは何でしょうか。

近藤:最初に抱いた疑問は、MGの神経筋伝達障害がMACによる神経筋接合部の破壊に起因するのなら、なぜ速やかに

MGの症状が改善するのか、ということでした。また、易疲労性の改善も説明しにくいと考えました。さらに、神経筋接合部のターンオーバーの期間も考えると、C5阻害によるMAC形成阻害だけでは即時の効果発現の説明がつかないと思われました。ソリリス®はC5に結合してC5aとC5bの開裂を阻害するので、MAC形成に進むC5bではなく、C5aの方でこの現象を説明できないかと考えました。

鶴沢: そもそもC5aは、免疫機構の中でどのように働いているのでしょうか。

近藤: 近年、補体はほとんどすべての臓器のさまざまな細胞で作られており、C5aやC3aがT細胞の分化に関与していることがわかってきました。免疫細胞自身も補体成分を分泌し、それらの補体がオートクリン的に働くことや、免疫細胞内で機能を果たすことも示唆されています。

T細胞における補体成分の自己分泌では、まずT細胞受容体(TCR)が刺激を受けるとC3、C5が分泌され、T細胞膜上の転換酵素の働きにより開裂します。この開裂によって生じたC3aとC5aが、T細胞膜上のC3a受容体またはC5a受容体にそれぞれ結合すると、エフェクターT細胞への分化が誘導されると考えられています⁴⁾。

また、T細胞内では、もともと細胞内に存在するC3、または細胞外のTick Overで生成されて細胞内に取り込まれたC3(H₂O)が、細胞内のC3分解酵素により開裂します。開裂によって生じたC3aがリソソーム膜上のC3a受容体に結合し、mTORを活性化することにより細胞の生存にかかわると考えられています。細胞内のC5も細胞内のC5分解酵素により開裂し、C5aが細胞内のC5a受容体に結合することで、活性酸素種の生成や細胞の生存に関与すると考えられています⁴⁾。

一方、抗原提示細胞では、C3aやC5aが細胞表面の受容体にそれぞれ結合すると、さまざまな炎症性サイトカインの分泌が誘導されます。同時に、Toll様受容体(TLR)シグナル

によりC3aとC5aの分泌が促進されることにより、炎症性サイトカインの分泌が相乗的に亢進されます。これらのアップレギュレートされたサイトカインの作用で、ナイーブCD4⁺T細胞のTh17やTfhへの分化が誘導され、逆にTregへの分化は抑えられる可能性が考えられています(図3)⁴⁾。

鶴沢: T細胞の分化は抗原提示細胞から放出されるサイトカインの種類に依存し、C3aやC5aが増加すると炎症性サイトカインがアップレギュレートされ、T細胞の分化も炎症性の方向にシフトする可能性があるわけですね。そうすると、C3aやC5aを阻害すれば、T細胞のポピュレーションが変化する可能性も考えられますか。

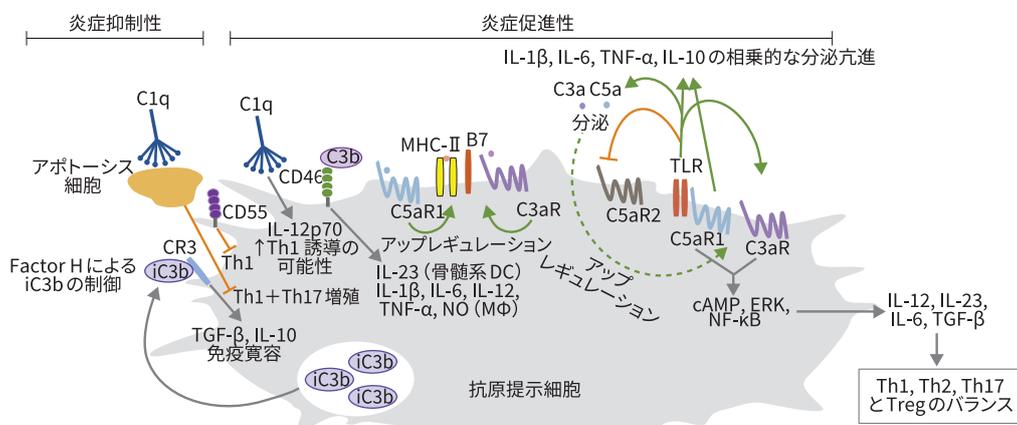
近藤: はい。C5a受容体ノックアウトマウスやC5a受容体アンタゴニストを注入したマウスでは、野生型マウスと比較してTfhが有意に減少することが示されています(図4)⁵⁾。C5aを阻害することによりTregが増加する可能性もありますが、われわれもまだ検討を行っておらず、今後の課題と考えています。

鶴沢: 実際にMG患者さんにおいてC5阻害を行うと、どのような影響がみられるのでしょうか。

近藤: われわれの施設での経験ですが、MG患者さん2例にソリリス®を投与し、治療前後でQMG、CD4⁺T細胞中



図3 抗原提示細胞に対する補体の作用

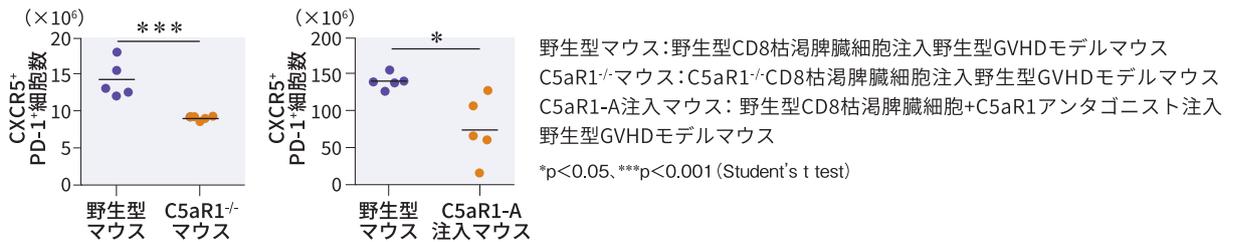


cAMP:環状アデノシンリン酸、C3aR:C3a受容体、C5aR:C5a受容体、CR3:補体受容体3、DC:樹状細胞、ERK:細胞外シグナル調節キナーゼ、iC3b:CR3のリガンド、NF-κB:核因子κB、NO:一酸化窒素、MHC-II:主要組織適合遺伝子クラスII、Mφ:マクロファージ、Th1:ヘルパーT1細胞、Th2:ヘルパーT2細胞、Th17:ヘルパーT17細胞、TLR:Toll様受容体、Treg:制御性T細胞

West EE, et al. : Annu Rev Immunol. 2018; 36: 309-338.

Reproduced with permission from the Annual Review of Immunology, Volume 36 © 2018 by Annual Reviews, <http://www.annualreviews.org>

図4 C5a受容体欠損マウスにおけるTfh細胞数

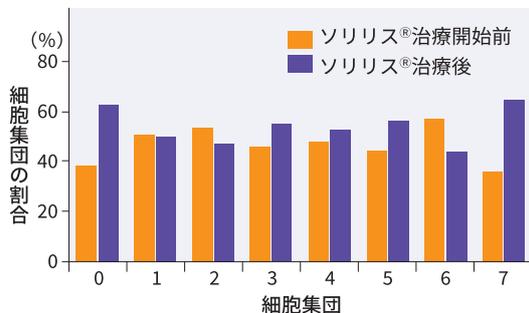


【試験概要】野生型CD8枯渇脾臓細胞を注入した野生型GVHDモデルマウスを対照とし、C5aR1^{-/-}CD8枯渇脾臓細胞を注入したC5a受容体ノックアウトマウス、もしくはC5a受容体アンタゴニスト(C5aR1-A)注入マウスにおいて、14日後のTfh(CXCR5⁺PD-1⁺細胞)数について検討した。

Verghese DA, et al. : JCI Insight. 2018; 3(24): e124646.

図5 ソリリス®がMG患者の獲得免疫に及ぼす影響(海外データ)

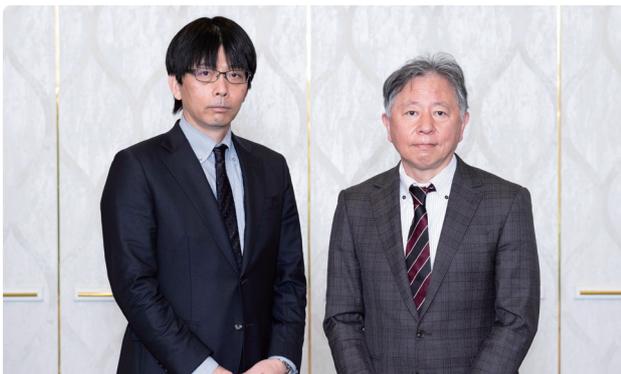
CD4⁺T細胞のUnsupervised cluster analysis



【試験概要】ソリリス®による治療開始後3ヵ月以内にMG-ADLスコアが3以上改善した抗AChR抗体陽性全身型MG患者3例において、ソリリス®治療開始前および3ヵ月以上経過後に採取した血液試料を用い、ソリリス®がリンパ球の表現型の発現に及ぼす影響を検討した。

Li Y, et al. : Clin Immunol. 2021; 231: 108830 (本論文の著者にAlexion社のコンサルタントおよび治験担当医師を務めている者が含まれる).

のcTfhおよびICOS^{high}cTfhの割合について検討したところ、QMGの改善に伴い、cTfhおよびICOS^{high}cTfhの割合が低下することが認められました(関西医科大学総合医療センター 近藤誉之先生症例)。また、別のグループのデータでは、ソリリス®投与により早期に効果が認められたMG患者さん3例において、治療前後でCD4⁺T細胞中のTfhの割合が減少し、Tregが増加したことが報告されています(図5)⁶⁾。いずれも例数が少なく解釈が難しいのですが、ソリリス®によるC5阻害がT細胞のポピュレーションに影響を及ぼす可能性があることが示唆されます。



おそらくC5aにはさまざまな役割があり、その中の1つの機序としてT細胞のポピュレーションに影響を及ぼすことが想定されますが、その影響の大きさがどの程度であるかは今のところわかっていません。しかし、MGの病態においては、C5bによるMAC形成だけではなく、C5aによる機序が少なからず働いている可能性があり、ソリリス®によるC5の開裂阻害がC5bとC5aの作用機序の両方に影響を及ぼす可能性は十分に考えられます。

鶴沢: 本日の近藤先生のお話から、C5a阻害により炎症が抑制され、また、TfhやTregのバランスが変化する可能性が示されました。新しい切り口の知見であり、今後の研究の進展に期待が寄せられます。ありがとうございました。

引用文献

- 1) Uzawa A, et al. : Clin Exp Immunol. 2021; 203(3): 366-374 (本論文の著者にAlexion社より講演料等を受領している者が含まれる).
- 2) Marx A, et al. : Autoimmun Rev. 2013; 12(9): 875-884.
- 3) Ashida S, et al. : Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2021; 8(2): e945.
- 4) West EE, et al. : Annu Rev Immunol. 2018; 36: 309-338.
- 5) Verghese DA, et al. : JCI Insight. 2018; 3(24): e124646.
- 6) Li Y, et al. : Clin Immunol. 2021; 231: 108830 (本論文の著者にAlexion社のコンサルタントおよび治験担当医師を務めている者が含まれる).

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)

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型溶血性尿毒症症候群*の患者に使用すること。
※「非典型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り)〉
- 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。
- 〈非典型型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制〉
通常、エクリズマブ(遺伝子組換え)として、下記の用法・用量で点滴静注する。

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

- 〈全身型重症筋無力症(免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限り)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、本剤の投与継続の可否を検討すること。
- 〈非典型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り)〉
- 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り)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

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現れた場合には、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(日周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り)
- 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、11.1.3参照]
- 〈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。

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、本剤の投与継続の可否を検討すること。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

特に荚膜形成細菌（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ため、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ため、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週間後に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）

播種性細菌感染症、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、菌痛、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、溢血、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、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、菌感染、下気道感染、膿瘍、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、背骨痛	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	—	—	陰囊障害、希発月経	陰道出血
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、ぼたくり血腫、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 日周生理食塩水、日周ブドウ糖注射液（5%）又は日周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。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：エクリスマブ（遺伝子組換え）

Ecuzilumab (Genetical Recombination) (JAN)

本質：エクリスマブは、遺伝子組換えヒト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F1cドメインからなる変異体、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 κ とCH3部はIgG4(γ 4鎖)からなる。エクリズマブは、マウス骨髄腫(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。

