

Let's talk about complement Vol. 4

侵襲性髄膜炎菌感染症 マネジメント

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。

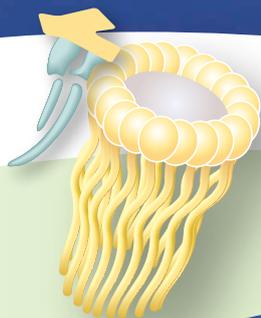
4回目は川口辰哉先生（熊本保健科学大学 保健科学部医学検査学科 教授 / 熊本大学病院 血液内科 客員教授）をお招きし、侵襲性髄膜炎菌感染症（IMD）マネジメントについて解説いただきます。



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

川口 辰哉 先生

熊本保健科学大学
保健科学部医学検査学科 教授 /
熊本大学病院 血液内科 客員教授

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）

Vol. 3 C5阻害のMOA：新たな可能性 × 近藤 誉之 先生（関西医科大学総合医療センター）

POINTS

- 1 侵襲性髄膜炎菌感染症 (IMD) は、初期には発熱、頭痛など非特異的な症状が多く、他の感染症との鑑別が困難であるが、時間経過とともに錯乱やうなじのこわばり、発疹、羞明など特有の症状がみられるようになる。
- 2 ソリリス®治療患者では、溶菌現象に関与する膜侵襲複合体 (MAC) の形成、および貪食作用の強化・増強に働く C5a の生成がいずれも阻害されるため、IMD の発症リスクが増大する。
- 3 IMD では抗菌薬治療の早期開始が重要であるため、ソリリス®治療患者では患者安全性カードの携帯・提示と診療端末における警告表示、地域連携等により、非専門医でも適切な初期対応が行える体制が不可欠である。
- 4 ソリリス®初回投与の少なくとも2週間前に髄膜炎菌ワクチンを接種し、以降、5年ごとに追加接種を行うが、免疫抑制状態にある患者では初回接種から8週間以上あけて2回目のブースター接種を行うことが推奨されている。

侵襲性髄膜炎菌感染症とは

髄膜炎菌と侵襲性髄膜炎菌感染症の特徴

鵜沢：今日は、川口辰哉先生をお招きし、「侵襲性髄膜炎菌感染症 (IMD) マネジメント」をテーマにお話を伺いたと思います。まず初めに、髄膜炎菌について解説をお願いします。

川口：髄膜炎菌はグラム陰性の双球菌であり、多糖体の莢膜に覆われています。この莢膜多糖体の種類によって13種類の血清群に分類され、そのうち6種類 (A、B、C、W135、Y、X) が病原性が高いとされています。国内ではY群が約半数と最も多く、次にB群、C群がそれぞれ8～9%という内訳です¹⁾。

鵜沢：IMDとはどのような疾患なのでしょうか。

川口：無菌材料 (髄液、血液) から髄膜炎菌が検出された場合、IMDと診断されます。全例届出が必要な5類感染症に指定されており、2013～2019年では年間で23～48件の報告がありますが²⁾、最近はCOVID-19の流行により徹底した感染対策が行われている影響で、2020年では14件²⁾、2021年では1件³⁾に激減しています。

致死率は未治療例で70～85%と非常に高く、抗菌薬治療例でも10～15%、敗血症例では40%に上り⁴⁾、いかに早く

図1 IMDの臨床所見 (海外データ)



*時間は発症後の時間 (448例における中央値)

【試験概要】1997年12月～1999年2月に、英国などの0～16歳のIMD患者448例 (うち103例は死亡) における症状や臨床経過を両親へのアンケート調査もしくは入院前の記録から評価した。

Thompson MJ, et al. : Lancet. 2006; 367: 397-403.をもとに作成

治療を行うかが重要です。主な感染経路は飛沫感染であり、通常は口腔、鼻腔、咽頭などの粘膜に定着し、国内の健常者の保菌率は0.4%と報告されています。ほとんどは発症せずに一過性に通過菌で終わりますが、何らかの原因で粘膜のバリア機能が破綻すると、菌が体内に侵入し、敗血症あるいは髄膜炎を起こします。潜伏期間は2～10日とされていますが、Waterhouse-Friderichsen症候群などの劇症型と呼ばれるタイプでは、発症して間もなく急性副腎不全などを起こして発症後1日程度で亡くなることもあります。

鶴沢：IMDではどのような症状がみられますか。

川口：初期には他の感染症と同様、発熱、頭痛、悪心/嘔吐、筋肉痛などが認められますが、症状がみられない場合もあり、IMDに典型的な初期症状はありません。時間が経過し髄膜炎に至ると、38度以上の高熱をはじめ、錯乱やうなじ

のこわばり、発疹、羞明など、特有の症状がみられるようになります。

鶴沢：初期症状だけでは、他の感染症との鑑別は難しいですね。

川口：初期症状はインフルエンザなどと非常に類似しており、診断や治療が遅れる可能性があるため、注意が必要です。16歳以下のIMD患者448例(うち103例は死亡)を対象に、初期症状と経過をレトロスペクティブに調査した報告によると(図1)、初期(4～6時間後)は発熱、頭痛、咽頭痛などの非特異的な症状が多く、8時間後には下肢痛、末梢冷感、皮膚の色調変化などの敗血症関連症状、13～22時間後には出血性発疹、意識障害など、髄膜炎の典型的な症状が認められました⁵⁾。

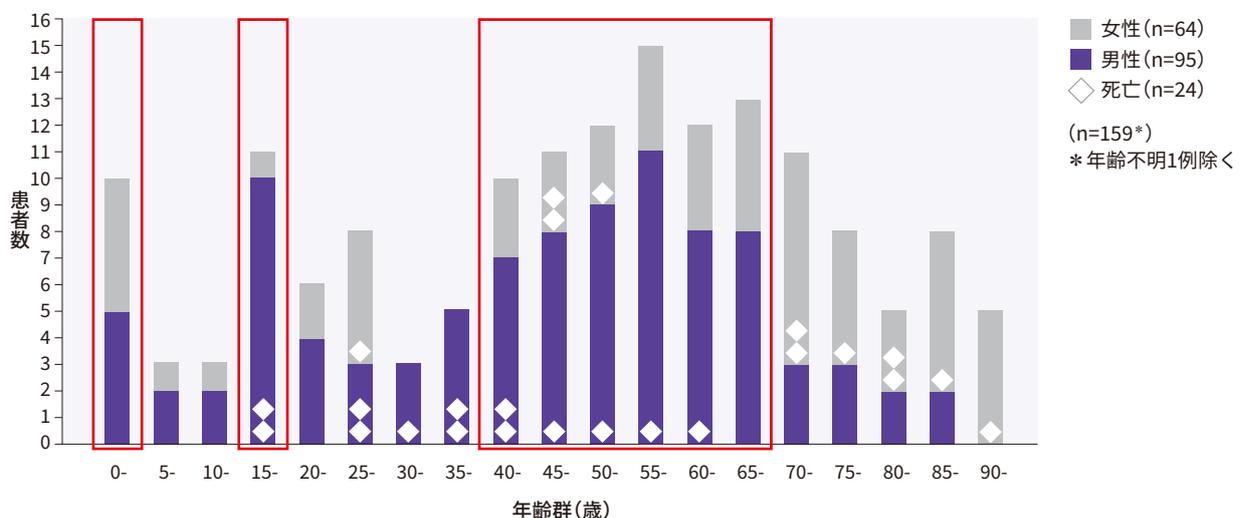
国内におけるIMDの発生状況

鶴沢：国内のIMD発生状況について、年齢や性別との関連もありましたら教えてください。

川口：2013年4月～2017年10月のIMD患者(160例中、年齢

不明の1例を除外した159例)における性別・年齢群別分布によると(図2)、0～4歳、15～19歳、40～70歳に発症のピークがみられます¹⁾。15～19歳のピークはおそらく、高校や

図2 国内におけるIMD患者の性別・年齢群別分布(2013年4月～2017年10月)



(感染症発生動向調査:2017年11月29日現在報告数)

国立感染症研究所:IASR, Vol.39, No.1 (No.455), 2018年1月発行.より改変

学生寮での集団生活において発生するアウトブレイクが反映されているのではないかと思います。この調査では男性の割合が高いのですが、男女に感受性の差はないため、これは生活様式や喫煙などの影響と考えられます。届出時死亡例は160例中24例(15.0%)で、10～50歳代が全体の2/3を占めていました。

鶴沢：若い年齢層からも発症例、死亡例が出ていますので、IMDは高齢者特有の感染症ではないことを意識する必要

がありますね。感染リスクとしては、どのようなものが考えられますか。

川口：宿主要因と環境要因があります。宿主要因には先天性補体欠損症、終末補体阻害薬の使用、先天的および機能的無脾症、HIV感染症などがあります。海外のデータでは、終末補体阻害薬の使用例では健常者の1,000～2,000倍リスクが高いとされています⁶⁾。環境要因には喫煙、密集状態(大規模なイベントなど)、集団生活などがあげられます。

IMDの検査および治療

鶴沢：IMDに対し、ガイドラインではどのような検査・治療が推奨されていますか。

川口：細菌性髄膜炎診療ガイドライン2014⁷⁾においては、標準的な治療薬として第3世代セフェム系抗菌薬のセフトリアキソンまたはセフォタキシムが推奨されています。感受性検査でペニシリンG感受性であればペニシリンGに変更することも可能ですが、一般的には第3世代セフェム系抗菌薬で治療を継続することが多いと思います。投与期間の目安は1週間です。

発熱患者が来院した場合、細菌学的検査を中心に一連の検査(Fever workup)を実施し、特に、確定診断に必要な血液培養は必ず行ってください。最近は、インフルエンザに加えてCOVID-19の簡易迅速検査(POCT)も有用です。通常は、ある程度検査結果が出揃ってからエンピリック治療を開始することが多いと思いますが、ソリリス[®]治療患者さんがIMDを疑う場合は、検査結果を待たずに治療開始を考慮する必要があります。

鶴沢：症状あるいは血液検査の所見で、IMDを疑ったほうがよいという目安はあるのでしょうか。

川口：IMDの場合、最初から高熱が出ることが多いようです。微熱がくすぶるような臨床経過ではIMDの可能性は低く、明らかな鼻咽頭以外の局所症状(尿路感染症など)があればIMDの可能性は低くなると思います。判断が難しい場合は、念のために先ほどお話ししたガイドラインで推奨

されている第3世代セフェム系抗菌薬の点滴を行うのがよいと思います。実際にソリリス[®]治療中にIMDを発症した症例の経過をみると、特にインフルエンザの流行時期は判断が非常に難しくなりますので、あらゆる可能性を念頭に置いて治療を行います。感染初期の血液検査ではCRPや白血球増加の所見は認められず、一見、ウイルス感染と矛盾しないこともあります。これはおそらくIMDの進行スピードが速いためだと考えられますが、発症初期は血液検査を行ったとしても細菌感染を疑うことすら難しい場合もあることを知っておくことは、適切な治療判断に役に立つと思います。

鶴沢：IMDの鑑別には経験も必要ですが、疑わしければ早めに治療を行うことが重要ということですね。



「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等は、DI頁をご参照ください。

ソリリス[®]治療とIMD

ソリリス[®]治療における感染リスク

鶴沢：抗補体薬であるソリリス[®]の使用でIMDの発症リスクが増大する理由を教えてください。

川口：通常、生体防御機能は溶菌と貪食という2つのメカニズムによって成り立っています。体内にバクテリアが侵入すると補体系が活性化され、補体依存性に膜侵襲複合体(MAC; C5b-9)が形成され、溶菌現象が起こります。また、病原菌にC3bが結合してオプソニン化が起こると、マクロファージによる貪食作用(ファゴサイトーシス)によって菌は除去されます。しかし、髄膜炎菌などの莢膜形成菌ではこれらの補体免疫が効きにくく、感染が起こりやすいとされているのに加え、ソリリス[®]治療患者ではソリリス[®]がC5に結合し、C5aとC5bの開裂を阻害するため、MACが形成されず、溶菌現象が起こりにくくなります(図3)。また、貪食作用

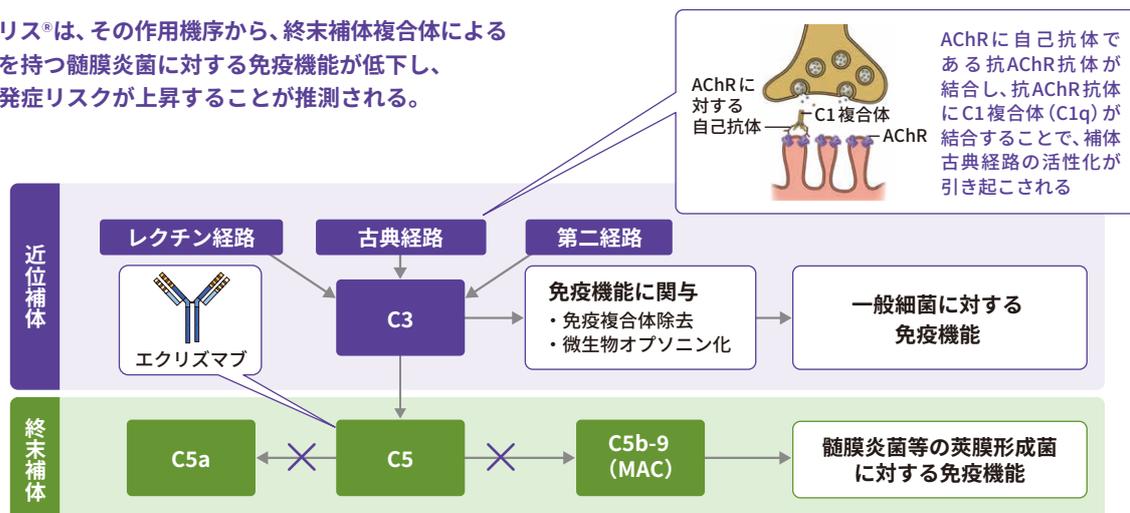
の強化・増強に働くC5aも生成されないため、病原菌の排除機構が二重に低下し、IMDの発症リスクが増大すると考えられています。

鶴沢：ソリリス[®]治療下でのIMD発生状況について教えてください。

川口：全世界における2020年4月1日時点のソリリス[®]への曝露は58,170.5人年で、IMDは173例で200件、100人年あたり0.30と報告されています⁸⁾。4価ワクチンでカバーできないB群が最多ですが、カバーされているA、C、Y群でも発生しています(図4)。またnon groupable(NG)という、病原性が低く、血清群に分類できない分類不能群でも発生していますので、注意が必要です。IMDによる致死率は、ソリリス[®]治療患者で10.5%⁹⁾、一般のIMD患者で8.6%¹⁰⁾

図3 ソリリス[®]投与によるIMD発症リスク

ソリリス[®]は、その作用機序から、終末補体複合体による莢膜を持つ髄膜炎菌に対する免疫機能が低下し、IMD発症リスクが上昇することが推測される。



MACには病原菌の細胞膜を破壊する作用があり、一部のグラム陰性菌(*Neisseria*属)の主な殺傷経路となっている¹⁾。細菌性髄膜炎の一般的な原因菌である*Neisseria meningitidis*(髄膜炎菌)も*Neisseria*属の1つである。

1) Cole DS and Morgan BP, et al.: Clin Sci(Lond), 2003; 104: 455-466.

と報告されています(海外データ)。

鶴沢: 国内での発生状況はいかがですか。

川口: 国内ではソリリス®治療下でのIMDの報告は4件あり[発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)2件、非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)2件]、うち2件が死亡しています⁹⁾。死亡例



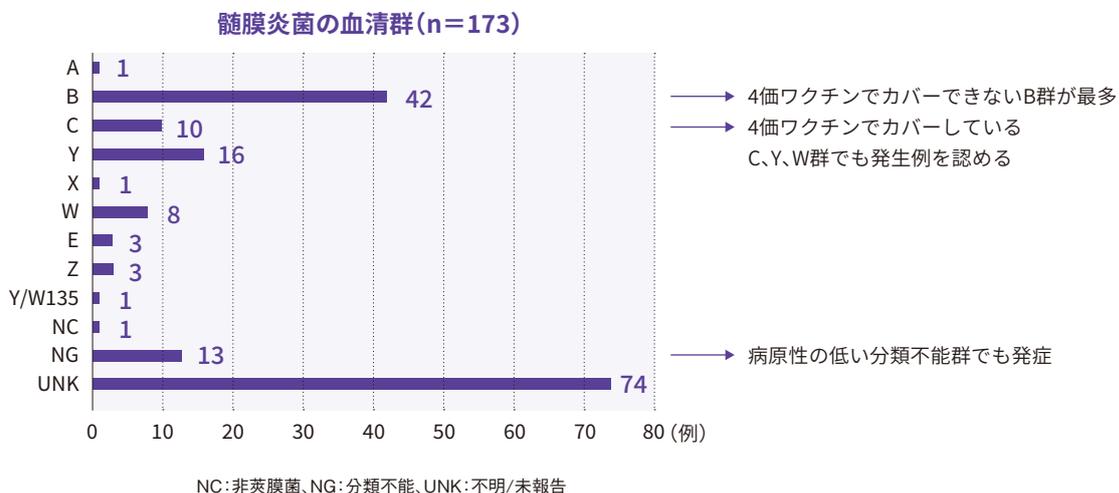
に共通しているのは、患者安全性カードの提示がなく、発熱から抗菌薬を投与するまでに10時間以上経過していることです。一方、国内で報告されたIMDの症例のうち、救命できた2例では患者安全性カードの提示などにより救急外来の医師がIMDのリスクに気づき、症状発現後、適切なタイミングで抗菌薬が投与されていました。

鶴沢: 血清群によって発症率や致死率に違いはありますか。

川口: 病原性が高い血清群間では大きな違いはないと思います。分類不能群は病原性が低いとされていますが、IMDを発症した米国の患者(分類不能群)の例では、ワクチン接種後、抗体価が十分上がらないうちにソリリス®を投与していたことに加え、抗菌薬の予防投与も行わなかったため、劇症型のIMDを発症し、症状発現から12時間後に死亡しました¹¹⁾。これは例外的なケースではありますが、ワクチンの効果がまだ不十分な状態でソリリス®を投与しないよう注意が必要です。

図4 ソリリス®治療中のIMD発生状況(全世界)

- 2020年4月1日時点での製造販売後安全性情報
- ソリリス®への曝露は、全世界で約58,170.5人年
- IMDは173例/200件の報告。100人年あたり0.30の報告率



ソリリス®適正使用ガイド 全身型重症筋無力症(全身型MG), 2021年1月改訂, アレクシオンファーマ合同会社.

ソリリス®治療中のIMDリスク管理のポイント

鶴沢: ソリリス®治療中のIMD(疑いも含む)発症時の初期対応について、重要なポイントを教えてください。

川口: IMDでは、いかに早く抗菌薬治療を開始するかがポイントですので、まず疑うことが大切です。発熱時、患者さんは救急外来に来院することが多いため、非専門医でも適切な初期対応ができる体制を整えておく必要があります。2018年に日本血液学会からソリリス®治療患者に対する注意喚起がなされ、IMDへの対応として確実な診療体制の整備などが推奨されました¹²⁾。

当院では、日本血液学会からの注意喚起に基づき¹²⁾、いくつかの対策を講じています。まず患者教育(患者安全性カードの提示を喚起)を徹底し、診療端末で警告が出るような措置をとっています。患者さんが他の医療機関を受診する場合は、その連携医療機関をあらかじめ定めて対応の依頼や啓発を行うなど、体制の確保も非常に重要です。また、予防・治療に関してはワクチン接種の他に、経口抗菌薬をあらかじめ処方しておき、発熱時に直ちに受診できない状況であれば、まず内服してから受診するよう患者さんに指導しています。例えば、夜間や旅行先など、受診可能な病院を探すのに手間取る場合を想定しています。前述のように、IMDが疑われるソリリス®治療患者さんが受診された時には、血液培養等の採血を行ったら、できるだけ早くエンピリック治療を開始することが重要なポイントです。

鶴沢: 自施設でも、発熱時にはまず第3世代セフェム系抗菌薬を内服するように患者さんに指導していますが、

内服の抗菌薬でも効果は出るのでしょうか。

川口: 予防投与という意味での内服治療と、治療という意味での抗菌薬投与は分けて考える必要があります。治療の場合には、内服薬では十分な血中濃度に達しないため、点滴により早期に十分な量を投与することが重要です。

鶴沢: ソリリス®治療患者さんに推奨されているワクチン接種について教えてください。

川口: 国内では4価のワクチンが接種可能です。ソリリス®初回投与の少なくとも2週間前に接種し、5年ごとを目安に追加接種を行います。免疫抑制状態にある患者さんには、第1期接種として、最初のワクチン接種から8週以上間隔をあけて2回目を接種することが推奨されています¹³⁾。

鶴沢: MGでは、ソリリス®の他にステロイド剤や免疫抑制剤を併用している患者さんも多いと思いますので、2回目のブースター接種が必要ということですね。

川口: そのとおりです。PNH患者21例(20~55歳11例、56歳以上10例)を対象としたソリリス®の国内第Ⅱ相臨床試験において、ワクチン1回接種後の血清群ごとの免疫獲得率(SBA-BR抗体価が1:128以上)はA群では両年齢群とも100%であったのに対し、C群では56歳以上で60.0%、YおよびW群では20~55歳で72.7%でした¹⁴⁾。PNHでも、必要に応じてステロイド剤や免疫抑制剤*を用いますので、それがこの結果に影響している可能性が考えられます。これらのことから、免疫抑制状態の患者さんでは、ワクチンの効果を高めるためのブースター接種が必要だと考えられます。

*免疫抑制剤にPNHの適応はありません。

熊本大学におけるIMDリスク管理

鶴沢: 先生のご施設におけるIMDのリスク管理について教えてください。

川口: 患者さんに対しては、発熱時にはまず担当診療科に連絡するようお願いしています(図5)。患者さんが救急外来を受診したとしても、すでに担当診療科の医師が対応

可能な状況で待機しており、救急医が単独で対応する状況にならないような体制が確立しています。救急外来に直接連絡して受診となると、担当診療科への連絡が遅れる可能性がありますので、まず担当診療科に連絡がいくことが非常に重要だと思います。前述のように、患者安全性カード

の携帯を指導し、発熱時にそなえて経口抗菌薬を処方することも行っています。

また、最もエラーが起こりやすいのは時間外対応時ですので、毎年必ず医局会等でリスク管理の啓発を行い、どのような対応が必要なのかを特に若手の先生方に共有しています。さらに、電子カルテを開くと警告がポップアップ表示されるなど、エラーを減らすような仕組みも非常に重要です。

鶴沢：IMDについて患者さんに正しく理解していただくための工夫や地域連携体制で心がけていることがあれば教えてください。

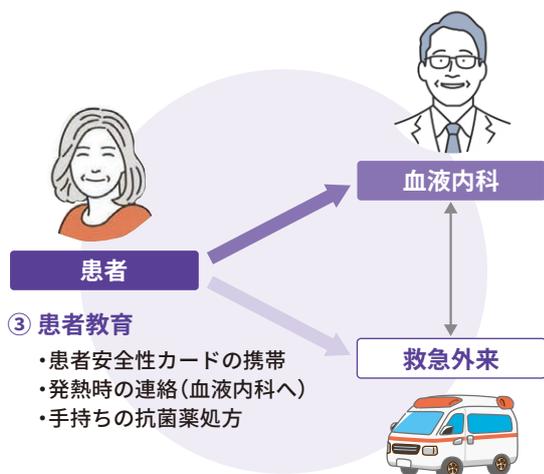
川口：患者さんへの教育も非常に重要です。治療期間が長くなると慣れが生じ、危機感が薄れてくることがありますので、繰り返し説明して注意喚起することが重要だと思います。恐怖心をおおってはいけませんが、国内でIMDによる死亡例の報告があった際は、患者さんにもその事例について

説明するようにしています。

地域連携体制については、熊本は単一の中規模自治体ですので、熊本大学を中心に連携がとれており、電話一本でつながる体制が確立しています。ソリリス®治療患者さんが発熱時に近医を受診する場合がありますので、かかりつけの先生方に主治医から個別に対応をお願いすることも必要かと思います。COVID-19やインフルエンザ流行時に「流行っているから、まず間違いないだろう」という思い込みで治療が遅れることがないようにすることが大切です。

鶴沢：若手の先生を中心に医局員が入れ替わるような施設では、医局会でのリスク管理の啓発は非常に重要だと思います。また、慣れが生じて発熱しても連絡を怠る患者さんもいますので、定期的な患者教育は必要ですね。今回は、髄膜炎菌の基本的知識やソリリス®治療下でのIMDのリスク管理について、川口先生にご解説いただきました。ありがとうございました。

図5 IMDリスク管理(熊本大学)



- ① 毎年1回、医局会でリスク管理の啓発
- ② 電子カルテに警告がポップアップ

ソリリス使用中の患者です。

髄膜炎菌、インフルエンザ桿菌、肺炎球菌など、莢膜を有する細菌への易感染性を示します。特に、髄膜炎菌ワクチンを接種していても侵襲性髄膜炎菌感染症を発症し、短時間で重症化することがあるため注意が必要です。

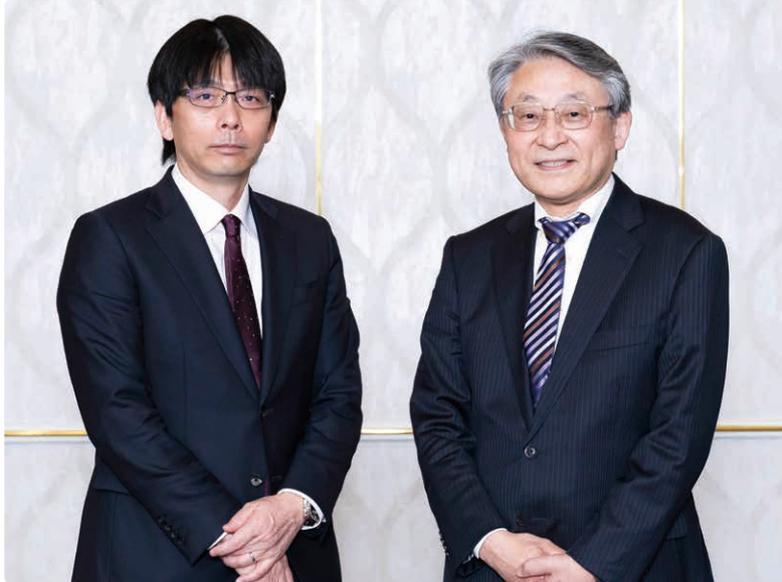
発熱、頭痛、嘔気/嘔吐など体調不良を訴えて来院された場合には髄膜炎菌感染症(髄膜炎様の症状が全くなく、発熱のみのことも多い)を考え担当診療科に直ちに連絡するとともに

1. 血液培養2セット
2. CTRX(セフトリアキソン)の速やかな開始
3. 髄膜炎を疑う場合は、髄液検査で定性・一般細菌培養提出
4. サージカルマスクなどによる飛沫感染対策

◎特に1と2はできるかぎり迅速にお願い致します。

(イメージ図)

川口 辰哉 先生 ご提供



引用文献

- 1) 国立感染症研究所：IASR, Vol.39, No.1 (No.455), 2018年1月発行.
- 2) 国立感染症研究所：感染症発生動向調査，発生動向調査年別報告数一覧（五類感染症；全数）
[<https://www.niid.go.jp/niid/ja/ydata/10410-report-ja2020-30.html> (2022年4月アクセス)].
- 3) 国立感染症研究所：感染症発生動向調査，IDWR 2021年第51,52合併号
[<https://www.niid.go.jp/niid/images/idsc/idwr/IDWR2021/idwr2021-51-52.pdf> (2022年4月アクセス)].
- 4) Centers for Disease Control and Prevention：Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases, Chapter 8: Meningococcal Disease.
- 5) Thompson MJ, et al.：Lancet. 2006; 367: 397-403.
- 6) McNamara LA, et al.：MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2017; 66: 734-737.
- 7) 日本神経学会，日本神経治療学会，日本神経感染症学会監修：細菌性髄膜炎診療ガイドライン2014, 2015, 南江堂.
- 8) ソリリス®適正使用ガイド 全身型重症筋無力症(全身型MG)，2021年1月改訂，アレクシオンファーマ合同会社.
- 9) Socié G, et al.：Br J Haematol. 2019; 185: 297-310.
- 10) Centers for Disease Control and Prevention 2016
- 11) Nolfi-Donagan D, et al.：Emerg Infect Dis. 2018; 24: 1561-1564.
- 12) 日本血液学会：ソリリス®使用時の注意・対応事項(2018年4月24日通知).
- 13) 日本環境感染学会 ワクチン委員会：医療関係者のためのワクチンガイドライン 第3版，環境感染誌. 2020; 35, Suppl. II (令和2年7月27日発行).
- 14) メナクトラ®筋注添付文書，2020年10月改訂(第4版).

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圧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。[1.1.1、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。

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°C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圧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 二次性血圧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。

(非典型型溶血性尿毒症症候群における血圧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圧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、血圧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。

- (非典型型溶血性尿毒症症候群における血圧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、11.1.1.1参照]

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、11.1.1.1、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）

播種性細菌感染症、肺炎球菌感染症、インフルエンザ菌感染症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、フタ性口内炎、嘔下障害、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、膿疱疹、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	腔出血
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、咽喉頭乾燥、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、ぼたけ、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、尿管炎	排尿困難、尿管、腎痛
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、その他異常を認められ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(γ 2鎖)からなり、CH2部の残り及びCH3部はIgG4(γ 4鎖)からなる。エクリスマブは、マウス骨髄腫(NSO)細胞により産生される。エクリスマブは、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。