

Let's talk about complement Vol. 5

重症筋無力症における 補体研究の最新の知見

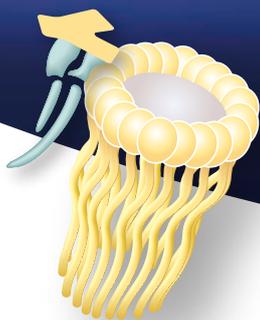
抗アセチルコリン受容体抗体陽性の重症筋無力症(MG)の病態には、生体防御において役割を果たす補体が深くかかわっています。

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。

5回目は小澤由希子先生(成田赤十字病院 脳神経内科)をお招きし、MGにおける補体研究の最新の知見について解説いただくとともに、MGにおいて解明が待たれる課題などについてお話しいただきます。

**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**小澤 由希子 先生**

成田赤十字病院 脳神経内科 医師



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)

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)

Vol. 4 侵襲性髄膜炎菌感染症マネジメント × 川口 辰哉 先生(熊本保健科学大学)

POINTS

- 1 自己免疫疾患では、補体および補体制御因子の発現量や活性化の不均衡により炎症が引き起こされるとされている。
- 2 重症筋無力症 (MG) 患者の血清中では、可溶性の C5b-9 複合体 (sC5b-9) 濃度、および C5b から膜侵襲複合体 (MAC) 形成過程を抑制する ビトロネクチン濃度が上昇し、第二経路の C3 転換酵素を安定化させる プロバジン濃度が低下する傾向が認められる。
- 3 sC5b-9 および ビトロネクチン濃度は治療 1 年後の MG-ADL スコアと関連する傾向がみられ、バイオマーカーとして有用な可能性がある。
- 4 MG の治療目標である MM-5mg 達成は、治療開始後の反応性や抗アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体価減少率と関連することが示されている。
- 5 治療の切り替えにおいてソリリス®の導入を考慮する際には、患者さんごとにリスクとベネフィットのバランスを十分に検討することが大切である*。

* 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。

血中補体価と重症筋無力症 (MG) の病態

MG における血清中の補体と補体制御因子の変化

鶴沢: 本日は、小澤由希子先生をお招きし、「重症筋無力症における補体研究の最新の知見」と題し、今後の課題なども交えてお話を伺います。早速ながら、抗アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体陽性 MG では、主に抗体が介在する古典経路が活性化されて病態が発現するとされています。補体は、自己免疫疾患の発症にどのように関与しているのでしょうか。

小澤: 補体は古典経路、レクチン経路、第二経路の3つの経路によって活性化し、いずれの経路においても補体成分 C3 の分解を経て C5 の開裂が引き起こされます。C5 の開裂により生成された C5b は、C6、C7、C8、C9 を動員し、C5b-9 複合体、すなわち膜侵襲複合体 (MAC) を形成します。一方、こうした補体の活性化は様々な補体制御因子により調節されており、血液など液相で働く因子として、たとえばプロバジンは第二経路の C3 転換酵素を安定化させ、また、

ビトロネクチンおよびクラステリンは C5b から MAC が形成される過程を抑制します(図1)。

自己免疫疾患では、補体および補体制御因子の発現量や活性化の不均衡により炎症が引き起こされることが知られていますが、こうした不均衡がどこでどのように生じるかによって、様々な疾患が発症すると考えられます¹⁾。

鶴沢: MG の病態では MAC 形成が重要とされますが、ビトロネクチンとクラステリンは、どのようにして MAC 形成を抑制するのでしょうか。

小澤: 補体カスケードにおいて、C5b から C5b-7 複合体形成までの反応は液相で速やかに進みます。その後、通常なら C5b-7 複合体の脂質結合部位が病原体の外膜に結合します。しかし、C5b-7 複合体にビトロネクチンやクラステリンが結合すると、病原体の外膜に結合することができなくなり、その状態で C8、C9 が結合して可溶性の C5b-9 複合体

(sC5b-9)となります(図1)。

鶴沢: 抗AChR抗体陽性MGでも、これらの補体や補体制御因子の発現量は変化しているのでしょうか。

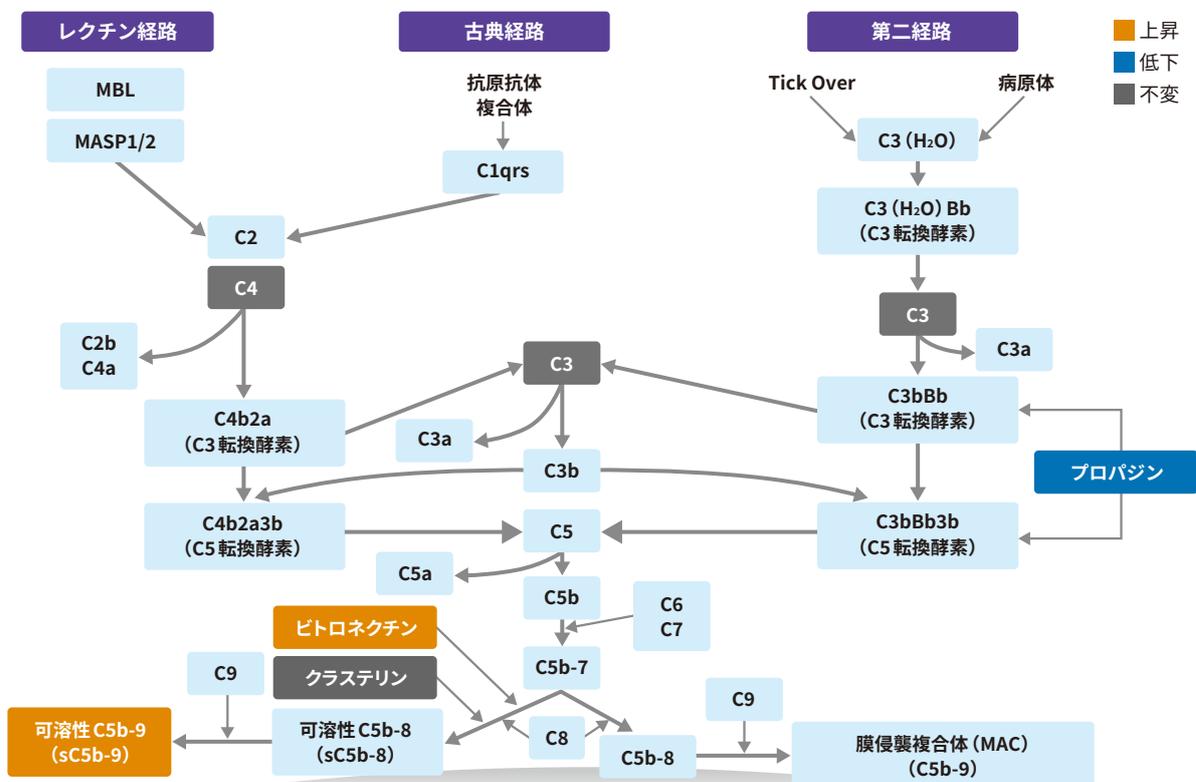
小澤: 全身型抗AChR抗体陽性MGにおける変化を調べるために、44例の患者さんを対象に補体成分のC3、C4、sC5b-9と、補体制御因子のビトロネクチン、クラスτεリンおよびプロパジンの血清中濃度を測定しました²⁾。治療開始前をベースラインとし、非炎症性疾患である多系統萎縮症患者さんおよび筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者さんを対照として比較したところ、C3濃度とC4濃度には差がみられませんでした。sC5b-9濃度はMG群で上昇している傾向がみられました。また、補体制御因子については、MG群でビトロネクチンの有意な上昇[p=0.001、Wilcoxon rank-sum test(以下同)]、およびプロパジンの有意な低下

が認められました(p=0.03)。

そこで、MG群におけるベースラインの患者特性との関連について検討したところ、sC5b-9濃度は女性でより高く(p=0.01)、ビトロネクチン濃度は胸腺腫を合併していない患者さんでより高くなっていました(p=0.0003)。一方、プロパジンは胸腺腫を合併している患者さんおよび球症状を伴う患者さんでより低下していました(p=0.001、p=0.04)。

また、治療前のベースラインにおける補体および補体制御因子の濃度と、抗AChR抗体価および疾患重症度の指標であるMG-ADLスコアとの関連について検討した結果では、プロパジン濃度がMG-ADLスコアと負の相関を示す傾向が認められました(p=0.09、non-parametric correlation test)。

図1 MGにおける補体および補体制御因子の動態



MBL: マンノース結合レクチン、MASP: MBL-associated serine protease

Ozawa Y, et al. : Eur J Neurol. 2021; 28: 314-322.

血清中における補体および補体制御因子濃度の変化の意義

鶴沢: それでは、MG患者さんでのsC5b-9濃度やビトロネクチン濃度の上昇は何を反映しているのでしょうか。

小澤: 推論ですが、MGではMACの形成が亢進していて、それを抑制するためにビトロネクチンの発現が上昇し、それに伴いsC5b-9の形成も亢進しているのではないかと考えています。

鶴沢: 終末補体の反応の亢進によってsC5b-9濃度が上昇するならば、sC5b-9濃度はMACの形成をある程度反映している可能性がありますね。それでは、プロパジン濃度が低下している理由については、どのように考えられるでしょうか。

小澤: プロパジンが関与する第二経路では、C3転換酵素として働くC3(H₂O)Bb複合体が常に少しずつ生成されて

おり、それにより少量のC3bが持続的に供給されています。C3bは病原体が侵入してくると、その表面に結合し、新たにC3bBb複合体を形成しますが、このC3bBb複合体もまたC3転換酵素として働きます。プロパジンはC3bBb複合体に結合し、C3bBb複合体を安定化させることにより活性を持続させます(図1)。

今回の検討で認められたMG患者さんでのプロパジン濃度の低下については解釈が難しいのですが、MGでは古典経路が活性化していて、古典経路のC3転換酵素であるC4b2a複合体がメインで働いているため、第二経路およびC3bBb複合体の活性が抑えられている可能性が考えられます。

鶴沢: あるいは、古典経路の活性化でC3bが大量に供給されることにより第二経路も増幅され、その結果、プロパジンの消費が増えて、血清中濃度が減少している可能性も考えられますね。それでは、C3やC4濃度にはあまり変化がみられなかったのはなぜでしょうか。

小澤: C3やC4はもともと血清中濃度が高いため、神経筋接合部のような狭い範囲の変化を反映できないのではないかと考えています。

鶴沢: 逆に言うと、プロパジンやビトロネクチン、sC5b-9はもともと血清中濃度が低いため、MG患者さんにおける変化をある程度反映しやすいのかもしれませんが。



治療に伴う補体および補体制御因子濃度の変化とバイオマーカーの検討

鶴沢: では、治療を受けたMG患者さんでは、補体および補体制御因子の血清中濃度も変化するのでしょうか。

小澤: 先ほどの44例のうち、40例に経口プレドニゾロン(PSL)を使用し、さらに症状に応じて胸腺摘除術、血液浄化療法、免疫グロブリン静注療法(IVIg)※、ステロイドパルス療法※を追加しました。治療開始6ヵ月後の血液試料が入手可能であった8例において検討したところ、いずれも

MG-ADLスコアと抗AChR抗体価がベースラインから有意に改善し、C3濃度が有意に低下しました。また、ビトロネクチン濃度も低下する傾向がみられました(図2)。

さらに、治療前のベースラインにおける補体および補体制御因子の濃度と、治療開始1年後の抗AChR抗体価およびMG-ADLスコアとの関連を検討した結果では、C3濃度およびビトロネクチン濃度が1年後のMG-ADLスコアと有意

に関連し(いずれも $p=0.03$)、sC5b-9濃度も有意でないものの関連する傾向がみられました($p=0.08$) (いずれも non-parametric correlation test)。

鶴沢: 治療前のベースラインでは、対照群と比べてMG群でビトロネクチン濃度が有意に上昇していたので、ビトロネクチン濃度が1年後のMG-ADLスコアと有意に関連し、かつMGの改善に伴って経時的に低下した点はわかりやすいですね。C3濃度が治療に伴い低下したのは、どのように解釈されますか。

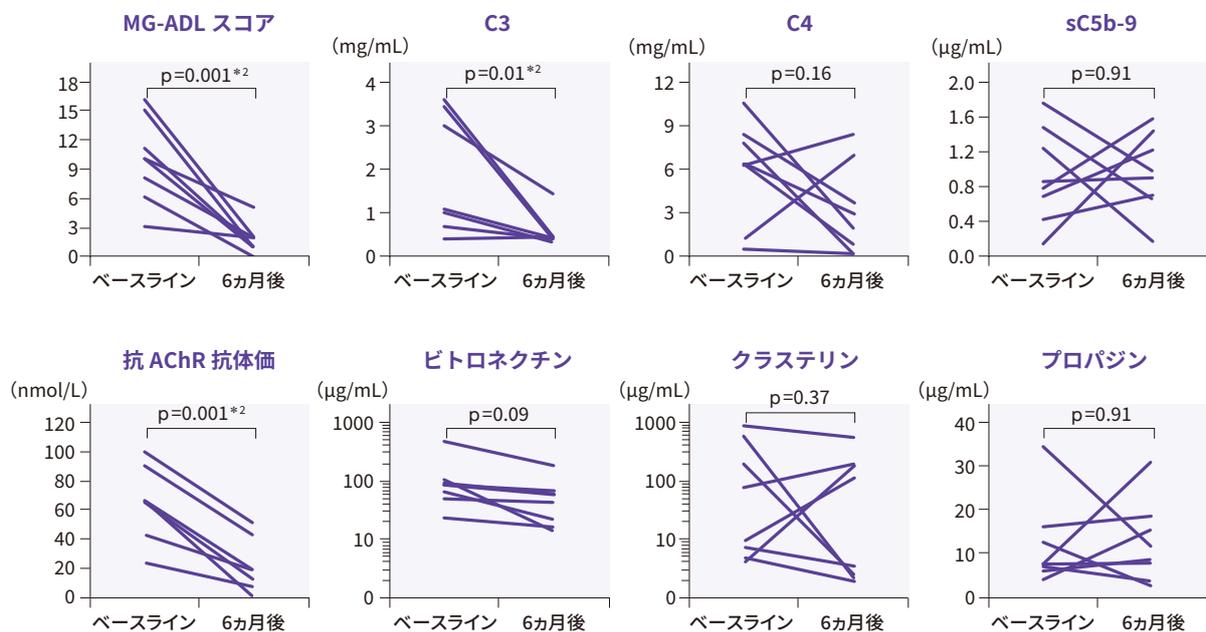
小澤: ベースラインでは対照群とMG群を集団で比較して、C3濃度については群間に差がないという結果を得ましたが、実際には個人差が大きく、MG患者さんを個別に観察

すると、経時変化が見えてくるかもしれません。また、症例数を増やして検討すれば、より明確な解釈ができると考えています。

鶴沢: 今回検討された補体や補体制御因子の中で、バイオマーカーとしての有用性が期待されるものはありますか。

小澤: プロバジンは、ベースラインのMG-ADLスコアと相関が認められた因子なので、重症度の指標として有用かもしれませんが、ベースラインのC3、ビトロネクチン、sC5b-9濃度が治療1年後のMG-ADLスコアと関連する傾向がみられましたが、C3濃度は個人差が大きいことを考えると、MGの長期予後や治療反応性の予測にはビトロネクチンとsC5b-9が利用できる可能性があります。

図2 治療に伴う補体および補体制御因子濃度の変化^{*1}



*1: 治療開始6か月後の血液試料が入手可能であった8例における検討

*2: $p < 0.05$ (p値はWilcoxon signed-rank testによる)

【試験概要】抗AChR抗体陽性MG患者44例を対象に、ベースライン時および治療開始6か月後に、補体[C3、C4、可溶性C5b-9(sC5b-9)]および補体制御因子(ビトロネクチン、クラステリン、プロバジン)の血清中濃度をELISA法により測定し、ベースライン時、6か月後、1年後のMGの臨床的特徴との関連について検討した。

鶴沢: C3よりも下流に位置するピトロネクチンやsC5b-9のほうが、変化をより捉えやすいかもしれません。ピトロネクチンやsC5b-9は、濃度が高いほど予後が不良である可能性があるということですね。

小澤: 今後、症例数を増やして、年齢や性別、病型などの

因子も含めた検討を行いたいところです。また、他の補体や補体制御因子も測定し、補体全体の動態を理解することができれば、患者さんごとに個別化された治療の選択につなげられる可能性があります。

※本邦では一部の免疫グロブリン製剤およびステロイドにはMGの適応はありません。

MGの予後および治療反応性と関連する因子の探索

MGの予後に影響を及ぼす因子

鶴沢: 神経筋接合部の変化を血中濃度で捉えられるようなバイオマーカーの探索に期待が寄せられますが、一般にMGの生命予後に影響を及ぼす因子として明らかになっているものはありますか。

小澤: 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では、MGの長期予後は免疫療法の普及により改善したこと、MG関連の死亡はほとんどなくなっており、これはクリーゼによる死亡が大きく減少した影響が大きいことが記されています。死亡に影響する因子としては、胸腺腫を含めた悪性腫瘍の合併、肺疾患、心疾患、高齢者におけるQOLの低下が挙げられています³⁾。

鶴沢: 確かにクリーゼによる死亡は、あまり経験がありませんね。

小澤: クリーゼそのものよりも、クリーゼからの抜管困難や肺疾患の合併、誤嚥、長期の寝たきり状態による廃用症候群などへの対策が今後の課題になると考えています。

鶴沢: MGの長期予後について、先ほどのガイドラインでは寛解率は20%未満であるものの、生活や仕事に支障がない軽微症状(minimal manifestations:MM)状態にまで改善する頻度は50%以上とされています³⁾。つまり、MGは寛解を達成することが難しい疾患であり、最初の治療目標は、経口PSL5mg/日以下でMMを達成(MM-5mg)することとなります。この治療目標の達成に影響を及ぼす因子はあ

りますか。

小澤: 免疫療法^{*}を受けた抗AChR抗体陽性MG患者さんを対象とした後ろ向きの検討で、治療開始後2年以内にMM-5mgを達成した47例と、達成できなかった29例のベースライン特性を比較したところ、抗AChR抗体価も含めて転帰を予測しえる因子は特定されませんでした。一方、治療開始後の反応については関連が認められ、3ヵ月以内の血液浄化療法施行数が3回以上($p=0.003$;AUC=0.65、ROC解析)、もしくは経口PSL投与量が20mg/日以上($p=0.003$;AUC=0.70、ROC解析)の場合にMM-5mgを達成できない可能性が示されました⁴⁾。

また、別の研究で、免疫療法^{*}開始後の抗AChR抗体価減少率を評価した結果では、抗体価減少率がカットオフ(0.64%/日)より高値であった群は、低値であった群よりも早期にMMを達成できることが示されています($p=0.002$ 、Log-rank test)⁵⁾。

鶴沢: ベースラインの疾患重症度はMM達成に関連があるのではないかと思われがちですが、実際には重症例でも治療反応性が良好であればMMを達成できる場合が多い印象があります。

小澤: そうですね。治療開始後の反応が長期的な予後改善と関連するのは、実際の印象と齟齬はありません。やはり、初期のPSL投与だけでは不十分で、血液浄化療法やステロ

イドパルス療法*を必要とする患者さんほど改善しにくいと感じています。

より早期に予後を予測できると良いのですが、現状では、治療反応性を観察しつつ、反応不良と判断された段階

で、他の治療選択肢を考慮することになります。いずれにしても、早期にしっかり治療することが重要であり、反応性が不良の場合は早めに治療の切り替えを考慮するのが有効と考えます。

※本邦では一部の免疫グロブリン製剤およびステロイドにはMGの適応はありません。

ソリリス®導入にあたってのリスク・ベネフィットの考え方

ソリリス®の使用が考慮される患者とは※1

小澤: 治療の切り替えでは、特にIVIg※2や血液浄化療法による症状の管理が困難な場合はC5を標的としたソリリス®が候補の1つとなりますが、先生はどのような患者さんにソリリス®を使用されていますか。

鶴沢: われわれの施設では、一定期間、具体的には半年または1年間、既存の治療を行ってもMMを達成できない患者さんに対し、ソリリス®の使用を考慮しています。

ソリリス®の使用に関し、われわれの施設で示唆に富む例を経験しましたので、ご紹介します(図3)⁶⁾。この患者さんはソリリス®の第Ⅲ相試験(REGAIN試験)に参加された患者さんで、当初、プラセボ群に割り付けられました。しかし、半年後に全例実薬投与となり、ソリリス®投与を開始したところ、QMGスコア、MG-ADLスコアともに改善し、PSLも漸減してMM-5mgを達成しました。ところが、2017年12月にソリリス®が保険収載されると、ソリリス®の適応が「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」となり、この患者さんはIVIg、血液浄化療法ともまだ実施しておらず、本人の了解を得てソリリス®投与をやむを得ず中止しました。

ソリリス®投与中止から2ヵ月程度は症状も安定していましたが、その後、急速に悪化したため、入院加療にて免疫吸着療法を実施しました。その結果、症状はやや改善しましたが、再度悪化したため、ソリリス®の再投与を決定しました。

ソリリス®の再投与後は、QMGスコア、MG-ADLスコアともに初回導入時と同レベルまで改善しました。この患者さんの特徴として、ソリリス®投与により症状の改善は得られたものの、抗AChR抗体価は高値を維持し続けていました。一般的にMGでは症状の改善とともに抗体価も低下するケースが多いのですが、この患者さんでは病勢は強いまま、ソリリス®投与により症状がマスクされていたと考えられます⁶⁾。

小澤: ソリリス®投与開始後も抗体価が変化しないような患者さんでは、ソリリス®投与の中止により急速に症状が悪化する可能性があるということで、投与間隔の延長や中止については慎重に検討する必要がありますね。

その他、ソリリス®の使用にあたっては髄膜炎菌感染



症などのリスクが伴いますが、ソリリス®の導入を考慮する際、リスクとベネフィットはどのようにお考えでしょうか。

鶴沢：確かに、ソリリス®の使用においては注意すべきリスクとして髄膜炎菌感染症がありますし、2週間に1回という

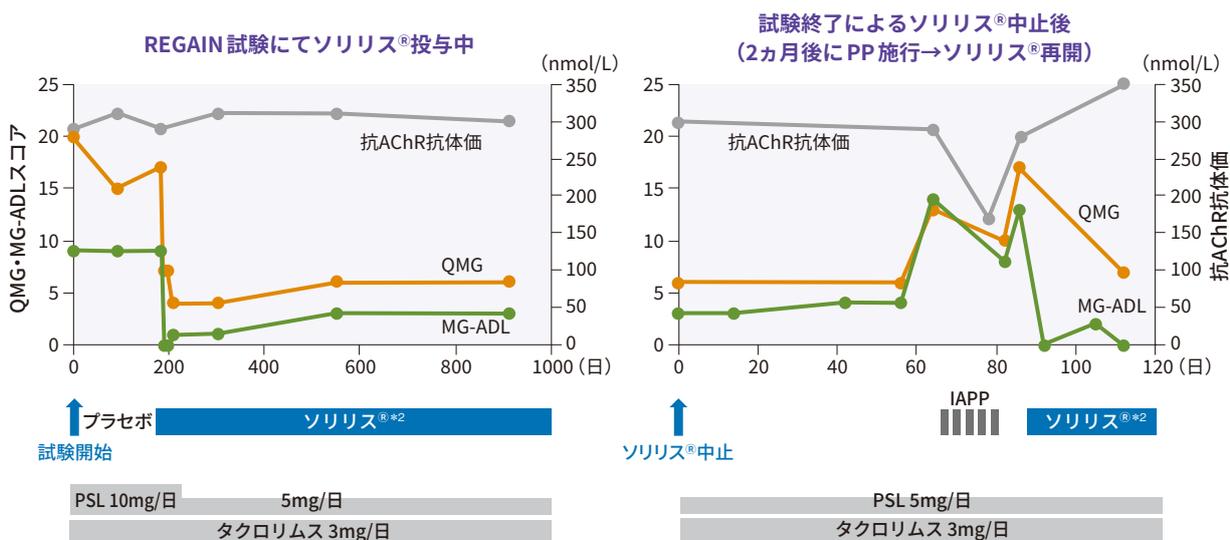
通院頻度も患者さんの生活背景によっては大きな負担になりえます。また、医療経済的な課題もありますが、リスクとベネフィットのバランスは患者さんによって異なります。ソリリス®の導入を考慮する際には、患者さんごとにこのバランスを十分に検討することが大切です。

図3 ソリリス®再導入例の臨床経過

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。

抗AChR抗体陽性MG患者(男性)

- 発症年齢:29歳
- クレーゼ歴:なし
- 胸腺腫/胸腺摘除術:なし/なし
- IVIg*1/PP施行歴:なし/なし
- 経緯:32歳でREGAIN試験参加(試験登録時のMGFA分類:II-IIIa)



MGFA: Myasthenia Gravis Foundation of America. IVIg: 免疫グロブリン静注療法, PP: 血液浄化療法, PSL: プレドニゾン, IAPP: 免疫吸着療法

*1: 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。

*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。

Uzawa A, et al. : J Neuroimmunol. 2020; 349: 577424.

今回は、MGにおける補体研究の最新の知見について、小澤先生に解説いただきました。MGの予後や治療反応性を予測しえる指標の探索が進めば、個々の患者さんに適した

治療法の選択も可能になると期待されます。ありがとうございました。

※1 ソリス®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。
※2 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。



引用文献

- 1) Ricklin D, et al. : Nat Rev Nephrol. 2018; 14: 26-47. [利益相反:本論文の著者にAlexion Pharmaceuticalsより謝礼金を受領している者が含まれる]
- 2) Ozawa Y, et al. : Eur J Neurol. 2021; 28: 314-322.
- 3) 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.
- 4) Ozawa Y, et al. : J Neurol. 2021; 268: 3781-3788.
- 5) Kojima Y, et al. : J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2021; 92: 963-968.
- 6) Uzawa A, et al. : J Neuroimmunol. 2020; 349: 577424.

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栓性微血管障害の抑制)
- 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栓性微血管障害の抑制)

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栓性微血管障害の抑制)

- 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、線内障 | — |
| 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 | 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、ぼたぼた、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%）又は日局リンゴ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）

Eclicuzumab (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。