

薬食審査発 0518第 3 号
平成 27 年 5 月 18 日

一般社団法人 日本渡航医学会 理事長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長
(公 印 省 略)

エクリズマブ製剤の投与を受ける患者への
髄膜炎菌ワクチンの接種について

平素より、薬事行政の推進にご協力下さり、誠にありがとうございます。

エクリズマブ製剤（販売名：ソリリス点滴静注 300mg）については、「発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制」及び「非典型溶血性尿毒症症候群」を効能・効果として、承認されているところですが、本剤については、髄膜炎菌感染症のリスクが高まることが懸念されること等から、その使用にあたっての留意事項を別添 1、2 の写しのとおり社団法人日本血液学会理事長、一般社団法人日本腎臓学会理事長、一般社団法人日本救急医学会代表理事、一般社団法人日本血栓止血学会理事長及び公益社団法人日本小児学会会長あてに通知しておりました。

これまで、本剤の投与に伴う髄膜炎菌感染症のリスクを低減させるための方策の一つとして、国内では承認されていないが、欧米では本剤投与時に接種することとされている髄膜炎菌ワクチンの接種が有用であると考えられることから、本剤投与患者が希望する場合には、当該ワクチンの接種を受けられるよう、所用の措置を講じることとし、別添 3、4 の写しのとおり、当該ワクチンの接種を受ける機会の一つとして、貴会会員が所属し、海外渡航者を対象として当該ワクチンの接種を行っている医療機関において、エクリズマブ製剤の投与患者が、当該ワクチンによる髄膜炎菌感染症の予防の有効性及び安全性に関する情報提供を受けた上で、希望に応じて当該ワクチンの接種を受けることができるよう、ご協力頂いてきたところです。

今般、本邦における髄膜炎菌ワクチンの承認に伴い、別添 5 の写しのとおり、エクリズマブ製剤の使用にあたって留意事項を改訂しましたので、貴会会員あてにご周知願うとともに、引き続きエクリズマブ製剤の適正使用にご協力願います。

薬食審査発 0416 第 1 号
平成 22 年 4 月 16 日

社団法人日本血液学会 理事長 金倉 譲 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

エクリズマブ製剤の使用にあたっての留意事項について

エクリズマブ製剤（販売名：ソリリス点滴静注 300mg）については、本日、「発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制」を効能・効果として、承認したところですが、本剤については、髄膜炎菌感染症の発症のリスクが高まることが懸念されること等から、その投与にあたっては、特に下記の点につきご留意いただきたいことを貴会会員あてに周知願います。

記

1. 本剤については、承認に際し、製造販売業者による全症例を対象とした使用成績調査、適正な流通管理の実施等をその条件として付したこと。

【承認条件】

1. 国内の臨床試験成績は限られていることから、製造販売後一定期間は本剤を投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
 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。
2. 本剤の使用上の注意の警告は以下のとおりであり、髄膜炎菌感染症の発症のリスクには特段の留意をお願いしたいこと。その他の使用上の注意については、添付文書を参照願いたいこと。

【警告】

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、海外では死亡例も認められている。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。なお、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。また、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。（「重大な副作用」の項参照）
2. 本剤は、発作性夜間ヘモグロビン尿症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。
3. 本剤の投与に伴う髄膜炎菌感染症の発症のリスクを低減させるための方策の一つとして、国内では承認されていないが、欧米では本剤投与時に接種することとされている髄膜炎菌ワクチンの接種が有用であると考えられる。

このため、本剤投与患者に対し、本剤投与に伴う髄膜炎菌感染症のリスク、並びに髄膜炎菌感染症の予防及び治療方法とその有効性及び安全性に関する情報提供を行い、当該ワクチンの接種の希望を確認した上で、本剤投与患者が希望する場合には、当該ワクチンの接種を受けられるよう、所用の措置を講じること。

なお、現在、承認取得者である製造販売業者等が、本剤投与患者を対象とする当該ワクチンの治験を準備中である。

また、海外渡航者を対象として当該ワクチンの接種を行っている医療機関において、本剤投与患者が希望に応じて当該ワクチンの接種を受けることができるよう、日本渡航医学会に対して協力依頼を行っているところである。
4. 本剤については、承認取得者である製造販売業者に対し、「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」するよう義務付けたので、その調査の実施にご協力願いたいこと。



別添2

薬食審査発0913第2号
平成25年9月13日

一般社団法人日本血液学会 理事長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長



エクリズマブ製剤の使用に当たっての留意事項について

エクリズマブ製剤（販売名：ソリリス点滴静注 300mg）については、本日、「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」を効能・効果として追加する承認事項一部変更承認を行ったところですが、本剤については、髄膜炎菌感染症の発症のリスクが高まることが懸念されること等から、その投与に当たっては、特に下記の点につきご留意いただきたいことを貴会会員宛てに周知願います。

なお、平成22年4月16日付けで「発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制」を効能・効果として承認した際にも、関係学会宛てに同様の通知を発出していることを申し添えます。

記

1. 本剤については、「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」を効能・効果として追加する承認事項一部変更承認に際し、製造販売業者による全症例を対象とした使用成績調査、適正な流通管理の実施等をその条件として付したこと。

【承認条件】

1. 国内の臨床試験成績は限られていることから、製造販売後一定期間は本剤を投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
2. 本剤の投与が、非典型溶血性尿毒症症候群の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

2. 本剤の使用上の注意の警告は以下のとおりであり、髄膜炎菌感染症の発症のリスクには特段の留意をお願いしたいこと。その他の使用上の注意については、添付文書を参照願いたいこと。

【警告】

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、海外では死亡例も認められている。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。なお、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。また、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。（「重大な副作用」の項参照）
2. 本剤は、発作性夜間ヘモグロビン尿症、あるいは非典型溶血性尿毒症症候群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。
3. 本剤の投与に伴う髄膜炎菌感染症の発症のリスクを低減させるための方策の一つとして、国内では承認されていないが、欧米では本剤投与時に接種することとされている髄膜炎菌ワクチンの接種が有用であると考えられる。

このため、本剤投与患者に対し、本剤投与に伴う髄膜炎菌感染症のリスク、並びに髄膜炎菌感染症の予防及び治療方法とその有効性及び安全性に関する情報提供を行い、当該ワクチンの接種の希望を確認した上で、本剤投与患者が希望する場合には、当該ワクチンの接種を受けられるよう、所要の措置を講じること。

なお、海外渡航者を対象として当該ワクチンの接種を行っている医療機関において、本剤投与患者が希望に応じて当該ワクチンの接種を受けることができるよう、日本渡航医学会に対して協力依頼を行っているところである。
4. 本剤については、承認取得者である製造販売業者に対し、「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」するよう義務付けたので、その調査の実施にご協力願いたいこと。



薬食審査発0913第2号
平成25年9月13日

日本救急医学会 代表理事 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長



エクリズムブ製剤の使用に当たっての留意事項について

エクリズムブ製剤（販売名：ソリリス点滴静注 300mg）については、本日、「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」を効能・効果として追加する承認事項一部変更承認を行ったところですが、本剤については、髄膜炎菌感染症の発症のリスクが高まることが懸念されること等から、その投与に当たっては、特に下記の点につきご留意いただきたいことを貴会会員宛てに周知願います。

なお、平成22年4月16日付けで「発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制」を効能・効果として承認した際にも、関係学会宛てに同様の通知を発出していることを申し添えます。

記

1. 本剤については、「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」を効能・効果として追加する承認事項一部変更承認に際し、製造販売業者による全症例を対象とした使用成績調査、適正な流通管理の実施等をその条件として付したこと。

【承認条件】

1. 国内の臨床試験成績は限られていることから、製造販売後一定期間は本剤を投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
2. 本剤の投与が、非典型溶血性尿毒症症候群の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

2. 本剤の使用上の注意の警告は以下のとおりであり、髄膜炎菌感染症の発症のリスクには特段の留意をお願いしたいこと。その他の使用上の注意については、添付文書を参照願いたいこと。

【警告】

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、海外では死亡例も認められている。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。なお、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。また、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。（「重大な副作用」の項参照）
2. 本剤は、発作性夜間ヘモグロビン尿症、あるいは非典型溶血性尿毒症症候群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。
3. 本剤の投与に伴う髄膜炎菌感染症の発症のリスクを低減させるための方策の一つとして、国内では承認されていないが、欧米では本剤投与時に接種することとされている髄膜炎菌ワクチンの接種が有用であると考えられる。

このため、本剤投与患者に対し、本剤投与に伴う髄膜炎菌感染症のリスク、並びに髄膜炎菌感染症の予防及び治療方法とその有効性及び安全性に関する情報提供を行い、当該ワクチンの接種の希望を確認した上で、本剤投与患者が希望する場合には、当該ワクチンの接種を受けられるよう、所要の措置を講じること。

なお、海外渡航者を対象として当該ワクチンの接種を行っている医療機関において、本剤投与患者が希望に応じて当該ワクチンの接種を受けることができるよう、日本渡航医学会に対して協力依頼を行っているところである。
4. 本剤については、承認取得者である製造販売業者に対し、「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」するよう義務付けたので、その調査の実施にご協力願いたいこと。



薬食審査発0913第2号
平成25年9月13日

一般社団法人日本血栓止血学会 理事長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長



エクリズマブ製剤の使用に当たっての留意事項について

エクリズマブ製剤（販売名：ソリス点滴静注 300mg）については、本日、「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」を効能・効果として追加する承認事項一部変更承認を行ったところですが、本剤については、髄膜炎菌感染症の発症のリスクが高まることが懸念されること等から、その投与に当たっては、特に下記の点につきご留意いただきたいことを貴会会員宛てに周知願います。

なお、平成22年4月16日付けで「発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制」を効能・効果として承認した際にも、関係学会宛てに同様の通知を発出していることを申し添えます。

記

1. 本剤については、「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」を効能・効果として追加する承認事項一部変更承認に際し、製造販売業者による全症例を対象とした使用成績調査、適正な流通管理の実施等をその条件として付したこと。

【承認条件】

1. 国内の臨床試験成績は限られていることから、製造販売後一定期間は本剤を投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
2. 本剤の投与が、非典型溶血性尿毒症症候群の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

2. 本剤の使用上の注意の警告は以下のとおりであり、髄膜炎菌感染症の発症のリスクには特段の留意をお願いしたいこと。その他の使用上の注意については、添付文書を参照願いたいこと。

【警告】

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、海外では死亡例も認められている。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。なお、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。また、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。（「重大な副作用」の項参照）
 2. 本剤は、発作性夜間ヘモグロビン尿症、あるいは非典型溶血性尿毒症症候群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。
3. 本剤の投与に伴う髄膜炎菌感染症の発症のリスクを低減させるための方策の一つとして、国内では承認されていないが、欧米では本剤投与時に接種することとされている髄膜炎菌ワクチンの接種が有用であると考えられる。
- このため、本剤投与患者に対し、本剤投与に伴う髄膜炎菌感染症のリスク、並びに髄膜炎菌感染症の予防及び治療方法とその有効性及び安全性に関する情報提供を行い、当該ワクチンの接種の希望を確認した上で、本剤投与患者が希望する場合には、当該ワクチンの接種を受けられるよう、所要の措置を講じること。
- なお、海外渡航者を対象として当該ワクチンの接種を行っている医療機関において、本剤投与患者が希望に応じて当該ワクチンの接種を受けることができるよう、日本渡航医学会に対して協力依頼を行っているところである。
4. 本剤については、承認取得者である製造販売業者に対し、「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」するよう義務付けたので、その調査の実施にご協力願いたいこと。



薬食審査発0913第2号
平成25年9月13日

公益社団法人日本小児科学会 会長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長



エクリズマブ製剤の使用に当たっての留意事項について

エクリズマブ製剤（販売名：ソリリス点滴静注 300mg）については、本日、「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」を効能・効果として追加する承認事項一部変更承認を行ったところですが、本剤については、髄膜炎菌感染症の発症のリスクが高まることが懸念されること等から、その投与に当たっては、特に下記の点につきご留意いただきたいことを貴会会員宛てに周知願います。

なお、平成22年4月16日付けで「発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制」を効能・効果として承認した際にも、関係学会宛てに同様の通知を発出していることを申し添えます。

記

1. 本剤については、「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」を効能・効果として追加する承認事項一部変更承認に際し、製造販売業者による全症例を対象とした使用成績調査、適正な流通管理の実施等をその条件として付したこと。

【承認条件】

1. 国内の臨床試験成績は限られていることから、製造販売後一定期間は本剤を投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
2. 本剤の投与が、非典型溶血性尿毒症症候群の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

2. 本剤の使用上の注意の警告は以下のとおりであり、髄膜炎菌感染症の発症のリスクには特段の留意をお願いしたいこと。その他の使用上の注意については、添付文書を参照願いたいこと。

【警告】

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、海外では死亡例も認められている。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。なお、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。また、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。（「重大な副作用」の項参照）
2. 本剤は、発作性夜間ヘモグロビン尿症、あるいは非典型溶血性尿毒症症候群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。
3. 本剤の投与に伴う髄膜炎菌感染症の発症のリスクを低減させるための方策の一つとして、国内では承認されていないが、欧米では本剤投与時に接種することとされている髄膜炎菌ワクチンの接種が有用であると考えられる。
このため、本剤投与患者に対し、本剤投与に伴う髄膜炎菌感染症のリスク、並びに髄膜炎菌感染症の予防及び治療方法とその有効性及び安全性に関する情報提供を行い、当該ワクチンの接種の希望を確認した上で、本剤投与患者が希望する場合には、当該ワクチンの接種を受けられるよう、所要の措置を講じること。
なお、海外渡航者を対象として当該ワクチンの接種を行っている医療機関において、本剤投与患者が希望に応じて当該ワクチンの接種を受けることができるよう、日本渡航医学会に対して協力依頼を行っているところである。
4. 本剤については、承認取得者である製造販売業者に対し、「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」するよう義務付けたので、その調査の実施にご協力願いたいこと。



薬食審査発0913第2号
平成25年9月13日

一般社団法人日本腎臓学会 理事長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長



エクリズマブ製剤の使用に当たっての留意事項について

エクリズマブ製剤（販売名：ソリス点滴静注 300mg）については、本日、「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」を効能・効果として追加する承認事項一部変更承認を行ったところですが、本剤については、髄膜炎菌感染症の発症のリスクが高まることが懸念されること等から、その投与に当たっては、特に下記の点につきご留意いただきたいことを貴会会員宛てに周知願います。

なお、平成22年4月16日付けで「発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制」を効能・効果として承認した際にも、関係学会宛てに同様の通知を発出していることを申し添えます。

記

1. 本剤については、「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」を効能・効果として追加する承認事項一部変更承認に際し、製造販売業者による全症例を対象とした使用成績調査、適正な流通管理の実施等をその条件として付したこと。

【承認条件】

1. 国内の臨床試験成績は限られていることから、製造販売後一定期間は本剤を投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
2. 本剤の投与が、非典型溶血性尿毒症症候群の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

2. 本剤の使用上の注意の警告は以下のとおりであり、髄膜炎菌感染症の発症のリスクには特段の留意をお願いしたいこと。その他の使用上の注意については、添付文書を参照願いたいこと。

【警告】

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、海外では死亡例も認められている。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。なお、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。また、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。（「重大な副作用」の項参照）
 2. 本剤は、発作性夜間ヘモグロビン尿症、あるいは非典型溶血性尿毒症症候群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。
3. 本剤の投与に伴う髄膜炎菌感染症の発症のリスクを低減させるための方策の一つとして、国内では承認されていないが、欧米では本剤投与時に接種することとされている髄膜炎菌ワクチンの接種が有用であると考えられる。

このため、本剤投与患者に対し、本剤投与に伴う髄膜炎菌感染症のリスク、並びに髄膜炎菌感染症の予防及び治療方法とその有効性及び安全性に関する情報提供を行い、当該ワクチンの接種の希望を確認した上で、本剤投与患者が希望する場合には、当該ワクチンの接種を受けられるよう、所要の措置を講じること。

なお、海外渡航者を対象として当該ワクチンの接種を行っている医療機関において、本剤投与患者が希望に応じて当該ワクチンの接種を受けることができるよう、日本渡航医学会に対して協力依頼を行っているところである。
 4. 本剤については、承認取得者である製造販売業者に対し、「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」するよう義務付けたので、その調査の実施にご協力願いたいこと。

別添 3

薬食審査発0416第3号
平成22年4月16日

日本渡航医学会 理事長 西山利正 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

エクリズマブ製剤の投与を受ける患者への
髄膜炎菌ワクチンの接種について

平素より、薬事行政の推進にご協力下さり、誠にありがとうございます。

エクリズマブ製剤（販売名：ソリリス点滴静注 300mg）については、本日、「発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制」を効能・効果として、承認したところですが、本剤については、髄膜炎菌感染症のリスクが高まることが懸念されること等から、別添写しのとおり、その使用にあたっての留意事項を社団法人日本血液学会理事長あてに通知しています。

このうち、別添通知の記の3.において、本剤の投与に伴う髄膜炎菌感染症のリスクを低減させるための方策の一つとして、国内では承認されていないが、欧米では本剤投与時に接種することとされている髄膜炎菌ワクチンの接種が有用であると考えられることから、本剤投与患者が希望する場合には、当該ワクチンの接種を受けられるよう、所用の措置を講じることとしております。

ついては、当該ワクチンの接種を受ける機会の一つとして、貴会会員が所属し、海外渡航者を対象として当該ワクチンの接種を行っている医療機関において、エクリズマブ製剤の投与患者が、当該ワクチンによる髄膜炎菌感染症の予防の有効性及び安全性に関する情報提供を受けた上で、希望に応じて当該ワクチンの接種を受けることができるよう、ご協力いただきたく、貴会会員あてに周知願います。

(別添写し)

薬食審査発 0416 第 1 号
平成 22 年 4 月 16 日

社団法人日本血液学会 理事長 金倉 譲 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

エクリズマブ製剤の使用にあたっての留意事項について

エクリズマブ製剤（販売名：ソリリス点滴静注 300mg）については、本日、「発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制」を効能・効果として、承認したところですが、本剤については、髄膜炎菌感染症の発症のリスクが高まることが懸念されること等から、その投与にあたっては、特に下記の点につきご留意いただきたいことを貴会会員あてに周知願います。

記

1. 本剤については、承認に際し、製造販売業者による全症例を対象とした使用成績調査、適正な流通管理の実施等をその条件として付したこと。

【承認条件】

1. 国内の臨床試験成績は限られていることから、製造販売後一定期間は本剤を投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
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。

2. 本剤の使用上の注意の警告は以下のとおりであり、髄膜炎菌感染症の発症のリスクには特段の留意をお願いしたいこと。その他の使用上の注意については、添付文書を参照願いたいこと。

【警告】

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、海外では死亡例も認められている。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。なお、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。また、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。（「重大な副作用」の項参照）
2. 本剤は、発作性夜間ヘモグロビン尿症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。
3. 本剤の投与に伴う髄膜炎菌感染症の発症のリスクを低減させるための方策の一つとして、国内では承認されていないが、欧米では本剤投与時に接種することとされている髄膜炎菌ワクチンの接種が有用であると考えられる。

このため、本剤投与患者に対し、本剤投与に伴う髄膜炎菌感染症のリスク、並びに髄膜炎菌感染症の予防及び治療方法とその有効性及び安全性に関する情報提供を行い、当該ワクチンの接種の希望を確認した上で、本剤投与患者が希望する場合には、当該ワクチンの接種を受けられるよう、所用の措置を講じること。

なお、現在、承認取得者である製造販売業者等が、本剤投与患者を対象とする当該ワクチンの治験を準備中である。

また、海外渡航者を対象として当該ワクチンの接種を行っている医療機関において、本剤投与患者が希望に応じて当該ワクチンの接種を受けることができるよう、日本渡航医学会に対して協力依頼を行っているところである。
4. 本剤については、承認取得者である製造販売業者に対し、「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」するよう義務付けたので、その調査の実施にご協力願いたいこと。



別添4

薬食審査発0913第4号
平成25年9月13日

日本渡航医学会 理事長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長



エクリズマブ製剤の投与を受ける患者への
髄膜炎菌ワクチンの接種について

平素より、薬事行政の推進にご協力いただき、誠にありがとうございます。
エクリズマブ製剤（販売名：ソリス点滴静注 300mg）については、本日、「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」を効能・効果として追加する承認事項一部変更承認を行ったところですが、本剤については、髄膜炎菌感染症のリスクが高まることが懸念されること等から、別添写しのとおり、その使用にあたっての留意事項を一般社団法人日本救急医学会代表理事、一般社団法人日本血液学会理事長、一般社団法人日本血栓止血学会理事長、公益社団法人日本小児科学会会長及び一般社団法人日本腎臓学会理事長宛てに通知しています。

このうち、別添通知の記の3.において、本剤の投与に伴う髄膜炎菌感染症のリスクを低減させるための方策の一つとして、国内では承認されていないが、欧米では本剤投与時に接種することとされている髄膜炎菌ワクチンの接種が有用であると考えられることから、本剤投与患者が希望する場合には、当該ワクチンの接種を受けられるよう、所要の措置を講じることとしています。

については、当該ワクチンの接種を受ける機会の一つとして、貴会会員が所属し、海外渡航者を対象として当該ワクチンの接種を行っている医療機関において、エクリズマブ製剤の投与患者が、当該ワクチンによる髄膜炎菌感染症の予防の有効性及び安全性に関する情報提供を受けた上で、希望に応じて当該ワクチンの接種を受けることができるよう、ご協力いただきたく、貴会会員あてに周知願います。

なお、平成22年4月16日付けで「発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制」を効能・効果として承認した際にも、貴会理事長宛てに同様の通知を発出していることを申し添えます。

別添5

薬食審査発 0518 第 1 号
平成 27 年 5 月 18 日

一般社団法人 日本救急医学会 代表理事 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長
(公 印 省 略)

エクリズマブ製剤の使用に当たっての留意事項の改訂について

エクリズマブ製剤（販売名：ソリリス点滴静注 60mg）（以下「本剤」という。）については、その投与に当たって、髄膜炎菌感染症の発症のリスクが高まることが懸念されること等から、薬食審査発 0416 第 1 号「エクリズマブ製剤の使用にあたっての留意事項について」（平成 22 年 4 月 16 付薬食審査発 0416 第 1 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）及び「エクリズマブ製剤の使用に当たっての留意事項について」（平成 25 年 9 月 13 日付薬食審査発 0913 第 2 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）にて、ご留意いただきたいことの周知をお願いしてきたところです。

今般、髄膜炎菌ワクチンの薬事承認に伴い留意事項を改訂し、本剤の投与に当たっては、特に下記の点につきご留意いただきたいことを貴会会員あてに周知をお願いします。

記

1. 本剤については、承認を取得している「発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制」及び「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」の各効能・効果に際し、製造販売業者による全症例を対象とした使用成績調査等をその条件として付しています。

【承認条件】

<発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制>

1. 国内の臨床試験成績は限られていることから、製造販売後一定期間は本剤を投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、本剤使用患者の背景情報

を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

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>

1. 国内の臨床試験成績は限られていることから、製造販売後一定期間は本剤を投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
2. 本剤の投与が、非典型溶血性尿毒症症候群の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

2. 本剤の警告及び効能・効果に関連する使用上の注意は以下のとおりであるので、特段の留意をお願いすること。なお、その他の使用上の注意については、別添の添付文書を参照いただくようお願いいたします。

【警告】

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、海外では死亡例も認められている。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。緊急な治療を要する場合等を除いて、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。なお、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。また、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。（<効能・効果に関連する使用上の注意>及び「重大な副作用」の項参照）

<効能・効果に関連する使用上の注意>

共通

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莢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（【臨床成績】の項参照）。

3. 本剤については、承認取得者である製造販売業者に対し、「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」するよう義務付けたので、その調査の実施にご協力願います。

薬食審査発 0518 第 1 号
平成 27 年 5 月 18 日

一般社団法人 日本血栓止血学会 理事長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長
(公 印 省 略)

エクリズマブ製剤の使用に当たっての留意事項の改訂について

エクリズマブ製剤（販売名：ソリリス点滴静注 60mg）（以下「本剤」という。）については、その投与に当たって、髄膜炎菌感染症の発症のリスクが高まることが懸念されること等から、薬食審査発 0416 第 1 号「エクリズマブ製剤の使用にあたっての留意事項について」（平成 22 年 4 月 16 付薬食審査発 0416 第 1 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）及び「エクリズマブ製剤の使用に当たっての留意事項について」（平成 25 年 9 月 13 日付薬食審査発 0913 第 2 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）にて、ご留意いただきたいことの周知をお願いしてきたところです。

今般、髄膜炎菌ワクチンの薬事承認に伴い留意事項を改訂し、本剤の投与に当たっては、特に下記の点につきご留意いただきたいことを貴会会員あてに周知をお願いします。

記

1. 本剤については、承認を取得している「発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制」及び「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」の各効能・効果に際し、製造販売業者による全症例を対象とした使用成績調査等をその条件として付しています。

【承認条件】

＜発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制＞

1. 国内の臨床試験成績は限られていることから、製造販売後一定期間は本剤を投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、本剤使用患者の背景情報

を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

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＞

1. 国内の臨床試験成績は限られていることから、製造販売後一定期間は本剤を投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
2. 本剤の投与が、非典型溶血性尿毒症症候群の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

2. 本剤の警告及び効能・効果に関連する使用上の注意は以下のとおりであるので、特段の留意をお願いすること。なお、その他の使用上の注意については、別添の添付文書を参照いただくようお願いいたします。

【警告】

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、海外では死亡例も認められている。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。緊急な治療を要する場合等を除いて、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。なお、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。また、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。（＜効能・効果に関連する使用上の注意＞及び「重大な副作用」の項参照）

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

共通

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莢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（【臨床成績】の項参照）。

3. 本剤については、承認取得者である製造販売業者に対し、「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」するよう義務付けたので、その調査の実施にご協力願います。

薬食審査発 0518 第 1 号
平成 27 年 5 月 18 日

公益社団法人 日本小児科学会 会長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長
(公 印 省 略)

エクリズマブ製剤の使用に当たっての留意事項の改訂について

エクリズマブ製剤（販売名：ソリリス点滴静注 60mg）（以下「本剤」という。）については、その投与に当たって、髄膜炎菌感染症の発症のリスクが高まることが懸念されること等から、薬食審査発 0416 第 1 号「エクリズマブ製剤の使用にあたっての留意事項について」（平成 22 年 4 月 16 付薬食審査発 0416 第 1 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）及び「エクリズマブ製剤の使用に当たっての留意事項について」（平成 25 年 9 月 13 日付薬食審査発 0913 第 2 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）にて、ご留意いただきたいことの周知をお願いしてきたところです。

今般、髄膜炎菌ワクチンの薬事承認に伴い留意事項を改訂し、本剤の投与に当たっては、特に下記の点につきご留意いただきたいことを貴会会員あてに周知をお願いします。

記

1. 本剤については、承認を取得している「発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制」及び「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」の各効能・効果に際し、製造販売業者による全症例を対象とした使用成績調査等をその条件として付しています。

【承認条件】

<発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制>

1. 国内の臨床試験成績は限られていることから、製造販売後一定期間は本剤を投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、本剤使用患者の背景情報

を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

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＞

1. 国内の臨床試験成績は限られていることから、製造販売後一定期間は本剤を投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
2. 本剤の投与が、非典型溶血性尿毒症症候群の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

2. 本剤の警告及び効能・効果に関連する使用上の注意は以下のとおりであるので、特段の留意をお願いすること。なお、その他の使用上の注意については、別添の添付文書を参照いただくようお願いいたします。

【警告】

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、海外では死亡例も認められている。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。緊急な治療を要する場合等を除いて、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。なお、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。また、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。（＜効能・効果に関連する使用上の注意＞及び「重大な副作用」の項参照）

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

共通

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莢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（【臨床成績】の項参照）。

3. 本剤については、承認取得者である製造販売業者に対し、「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」するよう義務付けたので、その調査の実施にご協力願います。

薬食審査発 0518 第 1 号
平成 27 年 5 月 18 日

一般社団法人 日本血液学会 理事長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長
(公 印 省 略)

エクリズマブ製剤の使用に当たっての留意事項の改訂について

エクリズマブ製剤（販売名：ソリリス点滴静注 60mg）（以下「本剤」という。）については、その投与に当たって、髄膜炎菌感染症の発症のリスクが高まることが懸念されること等から、薬食審査発 0416 第 1 号「エクリズマブ製剤の使用にあたっての留意事項について」（平成 22 年 4 月 16 付薬食審査発 0416 第 1 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）及び「エクリズマブ製剤の使用に当たっての留意事項について」（平成 25 年 9 月 13 日付薬食審査発 0913 第 2 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）にて、ご留意いただきたいことの周知をお願いしてきたところです。

今般、髄膜炎菌ワクチンの薬事承認に伴い留意事項を改訂し、本剤の投与に当たっては、特に下記の点につきご留意いただきたいことを貴会会員あてに周知をお願いします。

記

1. 本剤については、承認を取得している「発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制」及び「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」の各効能・効果に際し、製造販売業者による全症例を対象とした使用成績調査等をその条件として付しています。

【承認条件】

<発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制>

1. 国内の臨床試験成績は限られていることから、製造販売後一定期間は本剤を投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、本剤使用患者の背景情報

を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

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＞

1. 国内の臨床試験成績は限られていることから、製造販売後一定期間は本剤を投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
2. 本剤の投与が、非典型溶血性尿毒症症候群の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

2. 本剤の警告及び効能・効果に関連する使用上の注意は以下のとおりであるので、特段の留意をお願いすること。なお、その他の使用上の注意については、別添の添付文書を参照いただくようお願いいたします。

【警告】

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、海外では死亡例も認められている。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。緊急な治療を要する場合等を除いて、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。なお、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。また、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。（＜効能・効果に関連する使用上の注意＞及び「重大な副作用」の項参照）

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

共通

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莢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（【臨床成績】の項参照）。

3. 本剤については、承認取得者である製造販売業者に対し、「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」するよう義務付けたので、その調査の実施にご協力願います。

薬食審査発 0518 第 1 号
平成 27 年 5 月 18 日

一般社団法人 日本腎臓学会 理事長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長
(公 印 省 略)

エクリズマブ製剤の使用に当たっての留意事項の改訂について

エクリズマブ製剤（販売名：ソリリス点滴静注 60mg）（以下「本剤」という。）については、その投与に当たって、髄膜炎菌感染症の発症のリスクが高まることが懸念されること等から、薬食審査発 0416 第 1 号「エクリズマブ製剤の使用にあたっての留意事項について」（平成 22 年 4 月 16 付薬食審査発 0416 第 1 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）及び「エクリズマブ製剤の使用に当たっての留意事項について」（平成 25 年 9 月 13 日付薬食審査発 0913 第 2 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）にて、ご留意いただきたいことの周知をお願いしてきたところです。

今般、髄膜炎菌ワクチンの薬事承認に伴い留意事項を改訂し、本剤の投与に当たっては、特に下記の点につきご留意いただきたいことを貴会会員あてに周知をお願いします。

記

1. 本剤については、承認を取得している「発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制」及び「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」の各効能・効果に際し、製造販売業者による全症例を対象とした使用成績調査等をその条件として付しています。

【承認条件】

<発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制>

1. 国内の臨床試験成績は限られていることから、製造販売後一定期間は本剤を投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、本剤使用患者の背景情報

を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

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＞

1. 国内の臨床試験成績は限られていることから、製造販売後一定期間は本剤を投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
2. 本剤の投与が、非典型溶血性尿毒症症候群の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

2. 本剤の警告及び効能・効果に関連する使用上の注意は以下のとおりであるので、特段の留意をお願いすること。なお、その他の使用上の注意については、別添の添付文書を参照いただくようお願いいたします。

【警告】

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、海外では死亡例も認められている。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。緊急な治療を要する場合等を除いて、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。なお、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。また、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。（＜効能・効果に関連する使用上の注意＞及び「重大な副作用」の項参照）

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

共通

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莢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（【臨床成績】の項参照）。

3. 本剤については、承認取得者である製造販売業者に対し、「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」するよう義務付けたので、その調査の実施にご協力願います。

** 2015年5月改訂(第6版)
* 2014年11月改訂(第5版)

貯法：遮光し、凍結を避け、2～8℃
で保存すること。

使用期限：製造後2年6ヵ月(外箱
に表示の期限内に使用すること)

*注)注意—医師の処方箋により使用
すること

抗補体(C5)モノクローナル抗体製剤
* 生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注)

ソリリス® 点滴静注 300mg

Eculizumab(Genetical Recombination)

エクリズマブ(遺伝子組換え)点滴静注製剤

承認番号	22200AMX00316000
薬価収載	2010年6月
販売開始	2010年6月
効能追加	2013年9月
国際誕生	2007年3月

本剤は、マスターセルバンクとワーキングセルバンクの調製及び保存時、並びに細胞培養時の培地成分として米国産ウシ由来成分(血清アルブミン)を用いて製造されたものである。ウシ成分を製造工程に使用しており、本剤による伝達性海綿状脳症(TSE)伝播の理論的リスクを完全には否定し得ないので、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、本剤を投与すること。(「重要な基本的注意」の項参照)

【警告】

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、海外では死亡例も認められている。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。緊急な治療を要する場合等を除いて、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。なお、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。また、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。(＜効能・効果に関連する使用上の注意＞及び「重大な副作用」の項参照)

2. 本剤は、発作性夜間ヘモグロビン尿症、あるいは非典型溶血性尿毒症症候群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。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

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. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1 バイアル(ストッパー付)30 mL中	
有効成分	エクリズマブ(遺伝子組換え) 300 mg
添加物	塩化ナトリウム 263.1 mg
	リン酸二水素ナトリウム 13.8 mg
	リン酸一水素ナトリウム 53.4 mg
	ポリソルベート80 6.6 mg
性状	無色澄明な液
pH	pH 6.8～7.2
浸透圧比 (生理食塩液対比)	約1(日局生理食塩液により希釈後(5mg/mL))

マスターセルバンクとワーキングセルバンクの保存時の培地成分としてニュージーランド産ウシ胎仔血清、並びにマスターセルバンクとワーキングセルバンクの調製及び保存時、並びに細胞培養時の培地成分として米国産ウシ由来成分(血清アルブミン)及びオーストラリア又はニュージーランド産ヒツジ由来コレステロールを用いて製造されたものである。

【効能・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栓性微小血管障害の抑制

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

共通

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莢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(【臨床成績】の項参照)。

発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制

1. 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。

2. 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こと。

3. 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。

4. 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. 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栓性微小血管障害の抑制

1. 本剤の適用にあたっては、日本小児科学会及び日本腎臓学会の診断基準等を参考に、非典型溶血性尿毒症症候群と診断された患者を対象とすること。

【用法・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

<用法・用量に関連する使用上の注意>

共通

1. 本剤を投与する際には、日局生理食塩液、日局ブドウ糖注射液（5%）又は日局リンゲル液を用いて5mg/mLに希釈すること。（「適用上の注意」の項参照）
2. 本剤は独立した点滴ラインより、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。

発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制

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。
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栓性微小血管障害の抑制

1. 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
	600mg以上	1回につき600mg	60分以内
新鮮凍結血漿輸注	300mg以上	1回につき300mg	施行 60分前

2. 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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 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。〕
- 2) 感染症の患者又は感染症が疑われる患者〔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。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。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の製造工程において使用されている米国産のウシ血清アルブミンは、健康な米国産を含むウシから採取されたものを用いて製造されたものであり、欧州の公的機関である欧州薬局方委員会の評価に適合することが証明されている。また、ウシ血清アルブミンを使用することによる伝達性海綿状脳症（TSE）伝播の理論的なりリスク評価を行い、一定の安全性を確保する目安に達していることを確認している。現在までに本剤の投与により、伝達性海綿状脳症（TSE）がヒトに伝播したとの報告はないが、理論的リスクは完全に否定し得ないため、治療上の必要性を十分に検討した上で、その旨をその他の安全性に関する対策とともに患者へ十分説明すること。
- (2) 発作性夜間ヘモグロビン尿症においては、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。
- (3) 非典型溶血性尿毒症症候群においては、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。

3. 副作用

発作性夜間ヘモグロビン尿症

国内臨床試験の29例中27例（93.1%）に副作用が認められ、主なものは頭痛（51.7%）、鼻咽頭炎（37.9%）及び悪心（20.7%）等であった。（承認時）
海外臨床試験の195例中193例（99.0%）に有害事象が認められ、主なものは頭痛（51.3%）、鼻咽頭炎（42.1%）、上気道感染（30.8%）、悪心（25.1%）、下痢（22.1%）及び背部痛（20.0%）等であった。（承認時）

非典型溶血性尿毒症症候群

国内臨床試験及びレトロスペクティブ調査の3例中2例に副作用が認められた。2例のうち1例に医療機器関連感染及び鼻咽頭炎が複数回認められ、別の1例には悪心、嘔吐、体温上昇、高アルブミン血症、口腔咽頭不快感、脱毛症、多毛症が認められた。(効能追加時)

海外臨床試験の37例中16例(43.2%)に副作用が認められ、主なものは白血球減少症(10.8%)、頭痛(8.1%)等であった。また、海外レトロスペクティブ調査の30例中22例に有害事象が認められ、主なものは発熱(30%)、嘔吐(23%)、咳嗽(23%)、上気道感染(20%)等であった。(効能追加時)

(1) 重大な副作用

- 髄膜炎菌感染症：髄膜炎菌感染症を誘発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。海外において、死亡に至った重篤な髄膜炎菌感染症が認められている。
- infusion reaction：ショック、アナフィラキシー様症状等があらわれることがある。発現した場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

国内臨床試験(発作性夜間ヘモグロビン尿症)

	10%以上	5%~10%未満	5%未満
血液	-	白血球減少症	大球性貧血、好中球減少症
耳	-	耳鳴	-
眼	-	結膜出血	白内障、強膜出血
胃腸	悪心、嘔吐	-	腸炎
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
肝胆道	-	-	高ビリルビン血症
感染症	鼻咽頭炎	-	単純ヘルペス、麦粒腫、インフルエンザ、口腔ヘルペス、咽頭炎
臨床検査	-	ALP上昇、ビリルビン上昇	C-反応性蛋白増加、肝酵素増加、白血球数増加、尿中白血球陽性
代謝	-	-	食欲不振、糖尿病
筋骨格	-	-	関節痛、筋肉痛、四肢痛
神経系	頭痛	-	浮動性めまい、頭部不快感、感覚鈍麻
生殖系	-	-	陰囊障害
呼吸器	-	上気道炎	咳嗽、鼻閉、鼻漏
皮膚	湿疹	-	皮膚乾燥、紅斑、多形紅斑

海外臨床試験(発作性夜間ヘモグロビン尿症)

	10%以上	5%~10%未満	5%未満
感染症	尿路感染、鼻咽頭炎、上気道感染、ウイルス感染	口腔ヘルペス、インフルエンザ、気道感染、副鼻腔炎、鼻炎、気管支炎	胃腸炎、蜂巣炎、咽頭炎、膀胱炎、ウイルス性胃腸炎、限局性感染、下気道感染、耳部感染、消化管感染、歯感染、感染、扁桃炎
精神系	不眠症	-	うつ病、不安、憂鬱感
神経系	めまい、頭痛	-	嗜眠、片頭痛、知覚障害、失神
呼吸器	咳嗽、咽喉頭疼痛	鼻出血、呼吸困難、鼻閉	鼻漏、湿性咳嗽、咽喉乾燥、洞嚢血
胃腸	下痢、悪心、嘔吐、腹痛、便秘	上腹部痛、消化不良	腹部不快感、腹部膨満、歯痛、アフタ性口内炎、嚥下障害、直腸出血、胃の不快感
皮膚	-	発疹、そう痒	皮膚乾燥、紅斑、脱毛症
筋骨格	背部痛、関節痛、四肢痛、筋痛	筋痙攣、筋骨格痛、関節腫脹、頸痛	側腹部痛、筋骨格系胸痛
全身障害及び投与局所	発熱、インフルエンザ様疾患	疲労、胸痛、末梢性浮腫	倦怠感、疼痛、悪寒、冷感、腫脹
傷害	挫傷	-	擦過傷、転倒・転落、関節捻挫、四肢損傷
血液	-	-	貧血、好中球減少症
心臓	-	-	動悸
耳	-	-	耳痛
眼	-	-	眼痛、結膜炎
免疫系	-	-	季節性アレルギー
代謝	-	-	低カリウム血症、ヘモクロマトーシス
腎	-	-	排尿困難、腎疝痛
生殖系	-	-	陰出血
血管	-	血腫	高血圧

国内、海外臨床試験及びレトロスペクティブ調査(非典型溶血性尿毒症症候群)

	10%以上	5%~10%未満	5%未満
血液	白血球減少症	リンパ球減少症、貧血	凝固因子異常
耳	-	回転性めまい	-
胃腸	-	悪心、嘔吐	下痢
全身障害及び投与部位	-	発熱	無力症、溢出
感染症	-	-	鼻咽頭炎、腹膜炎、医療機器関連感染、帯状疱疹、膿痂疹、BKウイルス感染、真菌感染、気道感染、尿路感染、敗血症、

	10%以上	5%～10%未満	5%未満
臨床検査	-	-	ヘモグロビン減少、ハプトグロビン減少
代謝	-	-	高アルブミン血症
神経系	-	頭痛	振戦
腎	-	-	血尿
呼吸器	-	-	口腔咽頭不快感、咳嗽、鼻漏
皮膚	-	脱毛症	多毛症、皮膚炎、紅斑、そう痒症
血管	-	進行性高血圧	高血圧、静脈硬化症

4. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能(腎機能、肝機能、免疫機能等)が低下しているため、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

(2) 授乳婦

授乳中の婦人には、授乳を中止させること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

6. 小児等への投与

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者において、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

非典型溶血性尿毒症候群患者において、低出生体重児、新生児又は2ヵ月未満の乳児に対する安全性は確立されていない(使用経験がない)。

7. 適用上の注意

(1) 調製時

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。)

- 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。
- 2) 日局生理食塩液、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。)
- 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。)
- 4) 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。
- 5) 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。)

(2) 投与時

- 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。
- 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。
- 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こと。
- 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。

8. その他の注意

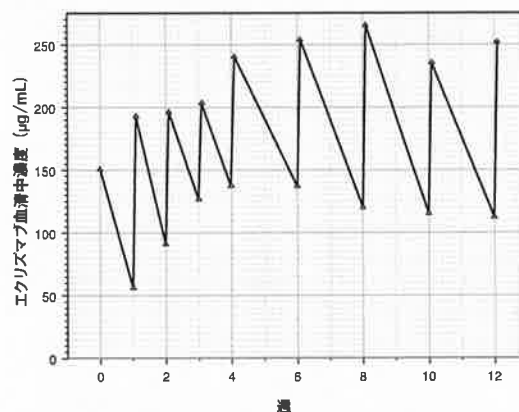
- 1) 臨床試験において抗体反応が検出された患者が認められたが、抗体発現と臨床効果又は有害事象との相関は認められなかった。
- 2) マウスの胚・胎児発生試験(60 mg/kgを器官形成期に静脈内投与)において、網膜形成異常が認められた¹⁾。

【薬物動態】

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者

1. 国内臨床試験 C07-001 (AEGIS study²⁾)

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者に本剤600 mgを週1回で計4回、その1週間後から本剤900 mgを2週に1回の頻度で計5回静脈内投与した時の血清中濃度は、下図のように推移した。また、投与12週後における血清中トラフ濃度は116.5±10.93µg/mLであった。



図：国内臨床試験におけるエクリズマブの血清中濃度推移
血清中濃度の被験者数は10週のみ28例、他は29例であった。

2. 海外臨床試験

C04-001 (TRIUMPH study³⁾)

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者(43例)に本剤600 mgを週1回で計4回、その1週間後から本剤900 mgを2週に1回の頻度で計11回静脈内投与した時の血清中トラフ濃度は、投与1週時45.1±3.81µg/mL、投与4週時113.5±8.70µg/mL、投与6週時104.3±8.65µg/mL、投与12週時96.5±9.38µg/mL、投与26週時101.8±10.84µg/mLであった(n=40～42)。

C04-002 (SHEPHERD study⁴⁾)

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者(97例)に本剤600 mgを週1回で計4回、その1週間後から本剤900 mgを2週に1回の頻度で計24回静脈内投与した時の血清中トラフ濃度は、投与1週時45.8±3.00µg/mL、投与4週時104.5±5.08µg/mL、投与6週時100.6±5.77µg/mL、投与12週時92.6±5.36µg/mL、投与26週時98.4±6.63µg/mL、投与52週時110.3±8.92µg/mLであった(n=92～96)。

非典型溶血性尿毒症症候群

1. 国内臨床試験 C11-005J

本剤投与中の非典型溶血性尿毒症症候群患者3例に本剤1回600mg又は1200mgを2週に1回の頻度で静脈内投与した時の投与12週時の血清中濃度を測定した。

年齢	体重	1回投与量	投与12週時の血清中濃度 (µg/mL)	
			ピーク濃度	トラフ濃度
8歳	27.3kg	600mg	553.6	352.1
6歳	18.9kg	600mg ^{a)}	524.1	384.8
31歳	53.9kg	1200mg	517.1	377.1

a) 10kg以上20kg未満の患者に対する1回あたりの承認用量は300mgである。

2. 海外臨床試験

C08-002A/B

非典型溶血性尿毒症症候群患者 (17例) に本剤 900mg を週1回で計4回、その1週間後から本剤 1200mg を2週に1回の頻度で静脈内投与した時の投与1日目の血清中ピーク濃度は 188.3±47.1µg/mL であり、血清中トラフ濃度は投与4週時 152.6±61.8µg/mL、投与26週時 194.8±83.1µg/mL であった (n=13~16)。

C08-003A/B

非典型溶血性尿毒症症候群患者 (20例) に本剤 900mg を週1回で計4回、その1週間後から本剤 1200mg を2週に1回の頻度で静脈内投与した時の投与1日目の血清中ピーク濃度は 222.7±48.9µg/mL であり、血清中トラフ濃度は投与4週時 222.4±53.3µg/mL、投与26週時 276.8±101.0µg/mL であった (n=18~20)。

【臨床成績】

発作性夜間ヘモグロビン尿症

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした臨床試験は、すべて髄膜炎菌ワクチン接種下で実施された。

1. 国内臨床試験 C07-001 (AEGIS study²⁾)

過去2年以内に赤血球輸血が必要と判断され、赤血球中の GPI 欠損赤血球クローン (PNH タイプⅢ) の存在比が 10% 以上の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者 29 例を対象とし、本剤を投与した。ベースラインの LDH (中央値 [最小値、最大値]) は 1,814.0 U/L [627.8 U/L, 3,642.5 U/L]、投与12週目の LDH は 244.0 U/L [187.0 U/L, 2,715.0 U/L] であり、LDH の低下が認められた (p<0.0001, Wilcoxon の符号付順位検定)。

2. 海外臨床試験 C04-001 (TRIUMPH study³⁾)

過去1年間に少なくとも4回赤血球輸血を受けており、赤血球中の GPI 欠損赤血球クローン (PNH タイプⅢ) の存在比が 10% 以上の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者 87 例を対象とし、本剤又はプラセボを投与した。Hb 安定化^{*}はプラセボ群で 0.0% (0/44 例) 及び本剤群で 48.8% (21/43 例) の患者で達成された (p<0.001, Fisher の正確検定)。また、濃厚赤血球輸血単位数 (中央値 [最小値、最大値]) は、プラセボ群で 10 単位 [2 単位, 21 単位]、本剤群で 0 単位 [0 単位, 16 単位] であった (p<0.001, Wilcoxon の順位和検定)。

^{*}各患者において、観察期間中 (定義) における輸血時の Hb 値を輸血設定値とし、投与期間中に Hb 値が輸血設定値を上回り、かつ輸血を受けなかった場合に Hb 安定化が達成されたと定義

非典型溶血性尿毒症症候群

非典型溶血性尿毒症症候群患者を対象とした臨床試験はすべて髄膜炎菌ワクチン接種下で実施された。また、髄膜炎菌ワクチン接種前又は接種後 14 日以内に本剤が

投与される場合には抗菌剤が予防的に投与された。なお、国内臨床試験 (C11-005J) の小児患者では肺炎球菌ワクチン及びインフルエンザ菌 b 型ワクチンの接種下で実施された。

1. 国内臨床試験 C11-005J

本剤投与中の非典型溶血性尿毒症症候群患者3例を対象とした非盲検非対照試験において、本剤1回600mg又は1200mgを2週に1回の頻度で静脈内投与したときの血小板数の推移は下表のとおりであり、投与期間中3例とも施設基準下限値以上で推移した。また、投与期間中に血漿療法及び新規の透析を実施した患者は認められず、ベースラインから透析を実施していた1例では透析を離脱した。

年齢	体重	1回投与量	血小板数 (×10 ⁴ /µL)		
			施設基準値	ベースライン	投与期間中
8歳	27.3kg	600mg	12.0~41.0	23.7	19.1~31.1
6歳	18.9kg	600mg ^{a)}	13.0~35.0	36.2	24.1~41.2
31歳	53.9kg	1200mg	13.1~36.2	25.9	23.6~27.8

a) 10kg以上20kg未満の患者に対する1回あたりの承認用量は300mgである。

2. 海外臨床試験

C08-002A/B

18歳以上、又は12歳以上18歳未満かつ体重40kg以上で血漿療法抵抗性の非典型溶血性尿毒症症候群患者17例を対象とした非盲検非対照試験において、本剤900mgを週1回で計4回、その1週間後から本剤1200mgを2週に1回の頻度で静脈内投与した。その結果、血小板数 (平均値 ± 標準偏差) は、ベースライン時 10.9±3.2×10⁴/µL から投与26週時 21.0±6.8×10⁴/µL に増加し、ベースラインから投与26週時の変化量の最小二乗平均値 [95% 信頼区間] は 7.3×10⁴/µL [4.0×10⁴/µL, 10.5×10⁴/µL] であった。

C08-003A/B

18歳以上、又は12歳以上18歳未満かつ体重40kg以上で血漿療法を8週間以上施行されている非典型溶血性尿毒症症候群患者20例を対象とした非盲検非対照試験において、本剤900mgを週1回で計4回、その1週間後から本剤1200mgを2週に1回の頻度で静脈内投与した。その結果、血栓性微小血管障害イベントフリー^{*1}を達成した患者割合は80% (16/20例) であった。

3. 海外レトロスペクティブ調査 C09-001r

本剤の投与歴を有する非典型溶血性尿毒症症候群患者30例 (生後2ヵ月以上12歳未満15例、12歳以上15例) を対象としたレトロスペクティブ調査が実施された結果、血小板数の正常化^{*2}を達成した患者割合は、12歳未満93.3% (14/15例)、12歳以上73.3% (11/15例) であった。また、血栓性微小血管障害イベントフリー^{*1}を達成した患者割合は、12歳未満73% (11/15例)、12歳以上60% (9/15例) であった。

^{*1} ベースライン値からの25%を超える血小板数の減少、血漿療法施行、新規透析施行のいずれも認められなかった状態が12週間以上持続した場合と定義

^{*2} 2回以上の連続した測定で血小板数が 15.0×10⁴/µL 以上が4週間以上持続した場合と定義

【薬効薬理】

1. 本剤は抗ニワトリ赤血球抗体で感作させたニワトリ赤血球のヒト血清による溶血を抑制した⁵⁾。
2. 本剤のヒトC5に対する解離定数 (平均値 ± 標準偏差) は 46 ± 1.6 pmol/L (25℃)、120 ± 5.5 pmol/L (37℃) であった⁶⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：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C5 α 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IgG 2 (γ 2鎖)からなり、CH2部の残り及びCH3部はIgG 4 (γ 4鎖)からなる。エクリズマブは、マウス骨髓腫(NS0)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。

【承認条件】

発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制

1. 国内の臨床試験成績は限られていることから、製造販売後一定期間は本剤を投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
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

1. 国内の臨床試験成績は限られていることから、製造販売後一定期間は本剤を投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
2. 本剤の投与が、非典型溶血性尿毒症症候群の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

【包装】

ソリリス点滴静注300 mg 1バイアル30 mL

【主要文献】

- 1) 社内資料：Benjamin RF. et al, マウスにおける胚-胎児発生に関する試験(2002年)
- 2) Kanakura Y. et al, Int J Hematol, 2011 ; 93:36-46
- 3) Hillmen P. et al, New England Journal of Medicine, 2006 ; 355 : 1233-1243
- 4) Brodsky RA et al. Blood 2008 : 111(4) : 1840-1847.
- 5) 社内資料：Terrie LU. et al, 溶血性試験(2005年)
- 6) 社内資料：Rekha P. et al, ヒト補体C5に対する親和性試験(2005年)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料に関しても下記にご請求下さい。

アレクシオン ファーマ合同会社
メディカルインフォメーションセンター

* 〒150-0013
東京都渋谷区恵比寿一丁目18番14号
恵比寿ファーストスクエア
TEL : 0120-577657

(輸入品)

【製造販売元】

アレクシオン ファーマ合同会社

* 〒150-0013
東京都渋谷区恵比寿一丁目18番14号
恵比寿ファーストスクエア