

平成 22 年 3 月 24 日 (水)

薬事分科会：報道発表用

1	販売名	ソリリス [®] 点滴静注 300mg
2	一般名	エクリズマブ (遺伝子組換え)
3	申請者名	アレクシオン ファーマ株式会社
4	成分・含量	1 バイアル (30mL) 中にエクリズマブ (遺伝子組換え) を 300mg 含有する注射剤
5	用法・用量	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。
6	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
7	備考	本剤は発作性夜間ヘモグロビン尿症患者の血管内溶血を抑制するヒト化モノクローナル抗体製剤である。 なお、本剤は平成 20 年 12 月 22 日に希少疾病用医薬品に指定され、指定番号は (20 薬) 第 220 号である。

添付文書(案)

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 — 医師の処方せん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、処方せん医薬品[※]

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

日本標準商品分類番号

87399

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
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、抗生物質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) 30mL 中	
有効成分	エクリズマブ(遺伝子組換え) 300mg
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

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

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. 本剤には、以下の潜在的リスクがあることから、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。(【臨床成績】の項参照)
 - 1) 髄膜炎菌等に対する感染リスクの上昇(本剤は補体C5を阻害するため、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。)
 - 2) 本剤投与中止による重篤な溶血発作の発現(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。)

【用法・用量】

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。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 本剤は独立した点滴ラインより、希釈した液を25~45分かけて点滴静注すること。
2. 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。
3. 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。

【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を阻害する。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。]

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) 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. 副作用

<国内臨床試験成績(承認時)>

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者に対する試験において本剤が投与された29例中27例(93.1%)に報告され、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。

<海外臨床試験成績(承認時)>

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者に対する試験において本剤が投与された195例中193例(99.0%)に報告され、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。

(1) 重大な副作用

- 1) 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、抗生物質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報告されている。
- 2) 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

国内臨床試験

	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

	10%以上	5%～10%未満	5%未満
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

	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、洞鬱血
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	-	擦傷、転倒・転落、関節捻挫、四肢損傷

	10%以上	5%～10%未満	5%未満
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

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

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。

7. 適用上の注意

(1) 調製時

無菌操作により行い、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、日局ブドウ糖液注射液（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600mgの場合120mL、本剤900mgの場合180mL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まで温めること。（加熱しないこと。）

(2) 投与时

- 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25～45分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。

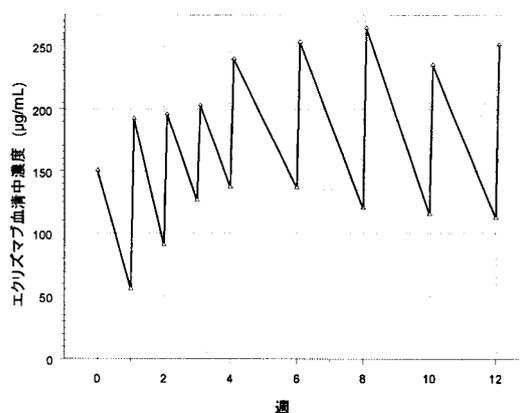
8. その他の注意

- 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（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り。

【薬物動態】

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600mgを週1回で計4回、その1週間後から本剤900mg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±10.93 µg/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600mgを週1回で計4回、その1週間後から本剤900mg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±3.81 µg/mL、投与4週時113.5±8.70 µg/mL、投与6週時104.3±8.65 µg/mL、投与12週時96.5±9.38 µg/mL、投与26週時101.8±10.84 µg/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600mgを週1回で計4回、その1週間後から本剤900mg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±3.00 µg/mL、投与4週時104.5±5.08 µg/mL、投与6週時100.6±5.77 µg/mL、投与12週時92.6±5.36 µg/mL、投与26週時98.4±6.63 µg/mL、投与52週時110.3±8.92 µg/mLであった（n=92～96）。

【臨床成績】

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、総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 study⁹⁾)

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の符号付順位検定)。

^{*} 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

【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⁹⁾。
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°C)、 120 ± 5.5 pmol/L (37°C) であった⁹⁾。

【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)

Ecuzimab (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H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。エクリズマブは、マウス骨髄腫(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】

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。

【包装】

ソリリス点滴静注 300mg 1バイアル 30mL

【主要文献】

- 1) 社内資料：マウスにおける胚-胎児発生に関する試験
- 2) 社内資料：国内第II相試験 (C07-001 AEGIS study)
- 3) Hillmen P. et al, New England Journal of Medicine, 2006; 355:1233-1243

4) Robert A. et al. Blood 2008; 111(4):1840-1847.

5) 社内資料：溶血性試験

6) 社内資料：ヒト補体C5に対する親和性試験

【文献請求先】

アレクシオン ファーマ株式会社

〒150-0012 東京都渋谷区広尾 1-1-39

恵比寿プライムスクエアタワー

TEL :

(輸入品)

【製造販売元】

アレクシオン ファーマ株式会社

〒150-0012 東京都渋谷区広尾 1-1-39

恵比寿プライムスクエアタワー

TEL : 03-6418-0770