

ソリリス[®]点滴静注 300mg の安全性情報

- 第2報 -

【お問い合わせ先】

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
Tel : 0120-577657
受付時間 : 9:00 ~ 18:00
(日、祝日及び当社休業日を除く)

重要な安全性情報について

この度、「ソリリス®点滴静注 300 mgの安全性情報-第2報-」として改めて注意喚起することに致しました。2016年10月の前報（侵襲性髄膜炎菌感染症による死亡1例）以降、新たに髄膜炎菌感染症が2例報告されました。うち1例は、侵襲性髄膜炎菌感染症により急激な経過をたどり死亡されました。

本剤のご使用にあたっては、以下の事項に十分ご注意ください。

以下の事項を患者さんおよびご家族に徹底ください。

- ① 担当医師名および電話番号が記載された患者安全性カードを常に携帯し、受診時には必ず提示すること
- ② 感染症状を自覚した場合には、直ちに担当医師の指示を仰ぐこと

侵襲性髄膜炎菌感染症の病型は、近年、菌血症（敗血症）型が多数を占めることが報告されています¹⁾。

また、侵襲性髄膜炎菌感染症は、発症後24時間以内に死亡に至る可能性があり、今回死亡例が報告されました。

患者さんに感染様症状を認めた場合、症状が軽度（髄膜炎症状なし）であっても侵襲性髄膜炎菌感染症を念頭において必要な検査、早期の抗菌薬による治療を考慮ください。

1) 病原微生物検出情報（IASR）Vol.36 p.179-181: 2015年9月号：

侵襲性髄膜炎菌感染症の発生動向、2013年第13週～2014年第52週

<https://www.niid.go.jp/niid/ja/bac-meningitis-m/bac-meningitis-iasrs/5864-pr4271.html>

<髄膜炎菌感染症を発症した場合の治療方法>

髄膜炎菌感染症は、早期に診断及び抗菌薬の治療を開始しないと致死的な転帰あるいは死亡に至ることがあります。

髄膜炎菌感染症が疑われる場合あるいは否定できない場合には、「直ちに診察を受け、適切な抗菌薬による治療が必要であること」を患者さん又はご家族（又は介護者）に説明してください。

髄膜炎菌感染が疑われる場合あるいは否定できない場合には、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治療にあたってください。

1) 発症時の管理方法：

ソリリス®投与中に発熱等が認められ、髄膜炎菌感染症が否定できない場合には、ワクチン接種の有無にかかわらず、血液培養を含む必要最低限の検査を実施した後、起炎菌の判明を待たずに髄膜炎菌を標的とした抗菌薬²⁾による治療を開始してください。起炎菌が判明した後は適切な抗菌薬に変更してください。また、侵襲性髄膜炎菌感染症の場合には感染症法に基づく届け出が必要³⁾。なお、抗菌薬使用後の血液・髄液培養では、原因菌の同定が困難な場合があることをご留意ください。

① 髄膜炎が示唆される身体所見（頭痛、項部硬直等）が認められない場合：

発症時に症状が軽度であっても髄膜炎菌感染症を念頭において必要な検査、早期の抗菌薬²⁾治療が必要です。敗血症の徴候がある場合には、早期の抗菌薬²⁾治療に加えて日本版敗血症診療ガイドライン 2016⁴⁾等を参考に適切な全身管理、補助療法を実施してください。

② 髄膜炎が示唆される身体所見が認められる場合：

脳圧亢進による脳ヘルニアの徴候がない場合には、髄液検査を実施する等の適切な検査、早期の抗菌薬投与を含めた治療にあたってください。

2) 脳ヘルニアの徴候を認める髄膜炎、あるいは敗血症が示唆される場合には集中治療室（ICU）との連携が必要な場合があることを念頭に置いて治療にあたってください。

2) 細菌性髄膜炎診療ガイドライン 2014 では、第3世代セフェム系抗菌薬（例：セフォタキシム、セフトリアキソン等）の抗菌薬療法が推奨されています。

セフォタキシム：2.0g・4～6時間毎に静注又は点滴静注（1日最大投与量 12g、保険適用は 4g）

セフトリアキソン：2.0g・12時間毎に静注又は点滴静注（1日最大投与量 4g）

用法・用量については、最新の添付文書をご参照ください。

3) 厚生労働省ホームページ、侵襲性髄膜炎菌感染症

<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou11/01-05-09-01.html>

4) 日本版敗血症診療ガイドライン 2016：The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016（J-SSCG2016）

<必読情報>

① 病原微生物検出情報（IASR）Vol.38 p.208: 2017年10月号：

- 本剤使用患者においては髄膜炎菌ワクチン接種を受けていても侵襲性髄膜炎菌感染症に対してハイリスクである

<https://www.niid.go.jp/niid/ja/bac-meningitis-m/bac-meningitis-iasrf/7616-452f02.html>

② 病原微生物検出情報（IASR）Vol.39: 2018年1月号：

- 【特集】侵襲性髄膜炎菌感染症 2013年4月～2017年10月。
- 2013～2017年までの侵襲性髄膜炎菌感染症の国内症例の起炎菌の血清学的および分析疫学的解析
- 飛行機内での感染と考えられた髄膜炎菌感染事例、2015年一大阪市
- 集団生活において発生した侵襲性髄膜炎菌感染症事例
- 急激な経過をたどった侵襲性髄膜炎菌感染症の事例および対応について など

<https://www.niid.go.jp/niid/ja/iasr-vol39/7775-idx455.html>

＜本剤投与にあたって注意すべきこと＞

すべての患者さんはソリリス[®]の初回投与の少なくとも2週間前までに髄膜炎菌ワクチンを接種してください。また、髄膜炎菌ワクチンは5年ごとを目安に追加接種することがガイドラインで推奨されています^{5) 6)}。

なお、免疫抑制状態の患者さんに対しては、髄膜炎菌ワクチン（ACWY型）を第1期接種として8週以上間隔をあけて2回接種することが推奨されています^{5) 6)}。

ソリリス[®]の投与を安全に開始するために、次のステップをご確認ください。

- 患者さん又はご家族（又は介護者）に対し、髄膜炎菌感染症及び他の重篤な感染症のリスクについて十二分に説明してください。
 - － 患者さんに治療を開始する前にワクチンを接種する必要がある、再接種を行う理由を説明してください。また、ワクチン接種証明書を記載し、提出してください。
 - － 重篤な感染症（又は敗血症）の徴候・症状及び受診する方法について指導してください。
 - － 患者さん又はご家族（又は介護者）に「患者安全性カード」を提供し、このカードを常に携帯し、医療従事者に提示するよう指導してください。
- 患者さんに、提供した情報を**確実に理解していることを確認**してください。患者さん又はご家族（又は介護者）への説明は、投与開始前だけではなく、ソリリス[®]による**治療期間中は継続的に実施**してください。
- 投薬予約スケジュールを立て、ソリリス[®]投与患者さんの**同意を得**てください。
- 「患者様 同意説明文書」を十分に説明していただき、本文書に従って確認をした後、ソリリス[®]による治療を受けることに患者さんが同意する場合、本文書に署名してもらってください。
- 髄膜炎菌ワクチンは、本邦ではA、C、W-135及びY型に対するワクチン（メナクトラ[®]筋注）が承認されています。欧米ではB型に対するワクチン（Trumenba[®]、Bexsero[®]）^{*}も承認されています。
- 免疫抑制状態の患者さんに対しては、髄膜炎菌ワクチン（ACWY型）を第1期接種として8週以上間隔をあけて2回接種することがガイドラインで推奨されています^{5) 6)}。
- 髄膜炎菌ワクチンは5年ごとを目安に追加接種することがガイドラインで推奨されています^{5) 6)}。
- ソリリス[®]による治療を行っている医師は、髄膜炎菌感染症の発症又は増悪が認められた場合、速やかに感染症専門医の助言を受けてください。また、必要に応じてICUを有する他医療機関との連携を考慮してください。

※2017年12月現在：本邦未承認

5) 医療関係者のためのワクチンガイドライン 第2版追補版 髄膜炎菌ワクチン・破傷風トキソイド，環境感染誌；32（Suppl），[http://www.kankyokansen.org/uploads/uploads/files/jsipc/tsuiho_1-2\(2\).pdf](http://www.kankyokansen.org/uploads/uploads/files/jsipc/tsuiho_1-2(2).pdf)

6) Centers for Disease Control and Prevention（CDC）. General best practice guidelines for immunization: altered immunocompetence. 2017; 116-140.

<髄膜炎菌感染症の発現状況>

2016年10月1日時点の製造販売後安全性情報では、ソリリス®への暴露は全世界で約28,518人年であり、髄膜炎菌感染症は82症例/92件報告されています。これは全世界で100人年あたり0.29の報告率となります。

また、これら髄膜炎菌感染症の報告事象名および血清型の内訳を表1、表2に示します。

表1 製造販売後において報告された髄膜炎菌感染症の内訳（MedDRA基本語別）

MedDRA基本語	報告件数
髄膜炎菌性敗血症	39
髄膜炎菌感染	29
髄膜炎菌性髄膜炎	16
髄膜炎菌性菌血症	5
髄膜炎菌性脳炎	1
髄膜炎	1
ウォーターハウス・フリーデリクセン症候群	1

表2 製造販売後において報告された髄膜炎菌感染症の血清型内訳

血清型	B	C	Y	X	W	E	Z	NG	UNK	Total
症例数	20	7	10	1	4	1	1	6	32	82

NG：分類不能、UNK：不明/未報告

<髄膜炎菌感染症の初期症状>

髄膜炎菌感染症では**髄膜炎又は敗血症を発症し、急激に重症化し死亡に至ることがあるため**、注意が必要です。また、髄膜炎菌感染症では、以下に示す初期徴候が認められることがあります。これら症状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、抗菌薬の投与等の適切な処置を行ってください。

髄膜炎菌感染症が疑われる注意が必要な症状：

初期症状は、以下のような一般的な風邪やインフルエンザの症状と区別が付きにくい場合があるので注意が必要です。

- 発熱
- 頭痛
- 吐き気、嘔吐
- 筋肉の痛み

その他、髄膜炎菌感染症には以下のような症状があります。

- 錯乱（混乱して考えがまとまらない、物事を理解できない）
- うなじのこわばり（首の後ろが硬直しあごを傾けられない）
- 発疹、出血性皮疹
- 光に対する過剰な感覚（光が異様にキラキラ輝いて見える、異常にまぶしく感じる等）
- 手足の痛み

＜髄膜炎菌敗血症の症例概要＞

新たに報告された2例を紹介いたします。

症例1：侵襲性髄膜炎菌感染症（死亡例）

患者		1日投与量 (投与期間)	副作用	
性・年齢	使用理由 (合併症)		症例経過及び処置	
男性 20代	発作性夜間 ヘモグロビン尿症 (再生不良性貧血、 高血圧)	600mg/週 (1ヵ月) 900mg/2週 (23ヵ月)	髄膜炎菌性敗血症	<p>髄膜炎菌感染の既往なし。 シクロスポリン（150mg/日）投与開始。 プレドニゾロン（30mg/日）投与開始。 発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）に対し本剤（600mg、1回/週）の投与開始。</p> <p>4価髄膜炎菌ワクチン（血清型 A, C, Y 及び W-135）投与。</p> <p>本剤（900mg、1回/2週）の投与へ変更。 シクロスポリン（125mg/日）、プレドニゾロン（2.5mg/日）に投与変更。 本剤の直近投与（900mg）</p> <p>シクロスポリン、プレドニゾロン最終投与。 発現時：自覚症状として、頭痛、発熱（40℃台）、倦怠感及び手足の筋肉痛を発現。 発現5時間後：救急外来（時間外）受診。 患者安全性カードは提示されず。 40.6℃の発熱のほか、右季肋部～胸部にかけて疼痛あり。胸部レントゲン異常なし。CRP：0.07、WBC：8900と細菌感染所見なし。血圧140程度。インフルエンザ迅速検査は陰性であったが、患者の職場で流行していたこともあり抗インフルエンザ薬を処方し帰宅。</p> <p>発現13時間後：自宅にて腹痛及び嘔吐を認めため、再度救急外来（夜間）受診し、緊急入院。 <u>患者安全性カードを提示。</u> 血液検査ではCRP：4.24程度、WBC：6200。DIC所見なし。血圧90程度。胸部レントゲン及び心電図は異常なし。インフルエンザ迅速検査陰性。意識清明。補液にて経過観察とした。</p> <p>発現18時間後：血液培養。意識清明。髄膜炎症状（項部硬直、羞明等）、点状出血および発疹等は認められなかった。セフトリアキソン1g点滴開始。その後急激に全身状態悪化（血圧70程度）。</p> <p>発現22時間後：CTでは肺にすりガラス陰影あり。肺塞栓の所見なし。</p> <p>発現23時間後：メロペネム0.5g点滴追加投与。敗血症による腎機能低下が認められた。</p> <p>発現23.5時間後：呼吸停止。挿管し、PCPS（経皮的心肺補助）導入。</p> <p>発現24時間後：胸部レントゲンにてARDS（急性呼吸窮迫症候群）様の異常陰影を認めた。</p>
			<p>投与21日前 投与2日前 本剤開始日</p> <p>投与4日目</p> <p>投与29日目 日付不明</p> <p>投与741日目 (最終投与日) 最終投与4日後</p> <p>最終投与5日後</p>	

			最終投与 8 日後	発現 26.5 時間後 ：患者死亡。 夕方に血液培養結果入手。髄膜炎菌検出。 Serotype については調査中。 最終診断名：侵襲性髄膜炎菌感染 なお、発現時に以下の徴候なし： 低体温・頸部硬直・羞明・錯乱・悪寒・痙攣・発疹 剖検：肉眼的に肺出血を認めた CSF 検査、皮膚生検培養：未実施
臨床検査値				
併用被疑薬：シクロスポリン、プレドニゾン 併用薬：ファモチジン				

症例 2：髄膜炎菌性菌血症（回復例）

患者		1 日投与量 (投与期間)	副作用	
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		症例経過及び処置	
男性 10 歳 未満	非典型溶血性尿毒症症候群 (血栓性微小血管症、感染、抗体検査陽性)	600mg/週 (1 カ月) 300mg/2 週 (7.5 カ月) 300mg/3 週 (1.5 カ月)	髄膜炎菌性菌血症 投与 6 日前 日付不明 投与 4 日前 投与開始日 投与 8 日目 投与 217 日目 投与 280 日目 (最終投与日) 最終投与 4 日後 最終投与 5 日後 最終投与 6 日後	4 価髄膜炎菌ワクチン接種。 血清型 B 髄膜炎菌ワクチン未接種。 乾燥ヘモフィルス b 型ワクチンを 1 回投与。 非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) と診断。 aHUS に対して本剤 (600mg、1 回/週) 投与開始。 感染症予防目的で使用した抗菌剤投与状況：無。 本剤 (300mg、1 回/2 週) に変更。 本剤 (300mg、1 回/3 週) に変更。 本剤直近投与。 髄膜炎菌性菌血症を発現。 発現時 ：倦怠感および頭痛あり。 発現 30 分後 ：嘔吐あり、39.2 度の発熱あり。 発現 2.5 時間後 ：救急外来 (時間外) 受診。発熱 (40.3 度)、腹痛、下痢なし。 患者安全性カードを提示。 【入院時所見】⁷⁾ 全身状態：悪くない、意識：清明、頸部：項部硬直なし、胸部：呼吸音清明・左右差なし、腹部：平坦・軟・蠕動音異常なし、四肢：浮腫なし・冷感なし、皮膚：発疹なし、C3：86mg/dL、C4：17mg/dL、CH50：12U/mL 未満、脈拍：180/分、呼吸数 28/分、皮膚生検培養未実施。 発現 4.5 時間後 ：セフォタキシム静注開始 (180mg/kg、3 回/日)。 発現 12 時間後 ：解熱しており表情よし。 発現 33 時間後 ：再び 38 度以上の発熱、悪寒あり。 入院時の血液培養で髄膜炎菌 (Neisseria meningitidis) 検出された。 発現 54 時間後 ：腰椎穿刺施行 (細胞数 2) し、髄膜炎否定。 【髄液検査実施】⁷⁾

			最終投与 7 日後 最終投与 14 日後 最終投与 18 日後 日付不明 最終投与 21 日後 日付不明	セフトキシム（240mg/kg、4 回/日）に増量。 発現 3 日後 ：体温 36 度台に下がった。 全身状態良好。後遺症なく退院。 セフジニル（100mg、3 回/日）に変更。 セフジニル（100mg、3 回/日）投与終了。 髄液培養は陰性であった。 本剤（300mg、1 回/4 週）にて再開。 髄膜炎菌血清型は B 型であった。 3 ヶ月経過し後遺症はない。
--	--	--	---	---

臨床検査値

臨床検査値	投与 11 日前	最終投与 2 日後 発現 2.5 時間後	最終投与 4 日後 発現 2 日後
WBC (/ μ L)	24,300	19,200	10,400
Neut (%)	—	90.3	74.8
RBC ($\times 10^4$ / μ L)	157	528	—
Hb (g/dL)	—	14.1	13.7
Ht (%)	—	41.4	40.8
PLT ($\times 10^4$ / μ L)	11.5	27.7	27.7
GLU (mg/dL)	101	117	100
CRP (mg/dL)	—	0.1	5.1

併用薬： なし

- 7) 喜瀬智郎, 吉村仁志, 譜久山滋, 上原正嗣 予防接種後髄膜炎菌菌血症に罹患したエクリズマブ投与中の非典型溶血性尿毒症症候群 日本小児科学会雑誌 121 巻 10 号 1719-1723 (2017 年)