

審議結果報告書

令和元年 11 月 7 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] ソリリス点滴静注300 mg
[一般名] エクリズマブ（遺伝子組換え）
[申請者名] アレクシオンファーマ合同会社
[申請年月日] 平成 31 年 3 月 8 日

[審議結果]

令和元年 10 月 25 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 10 年とされた。

[承認条件]

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。
2. 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。
3. 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。

審査報告書

令和元年 10 月 16 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] ソリリス点滴静注 300 mg
[一 般 名] エクリズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] アレクシオンファーマ合同会社
[申請年月日] 平成 31 年 3 月 8 日
[剤形・含量] 1 バイアル（30 mL）中にエクリズマブ（遺伝子組換え）を 300 mg 含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品
[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（26 薬）第 353 号、平成 26 年 11 月 20 日付け薬食審査発 1120 第 1 号）
[審査担当部] 新薬審査第三部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[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
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
(下線部今回追加)

[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 600 mg 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 900 mg 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

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。

（下線部今回追加）

- [承認条件] 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。
2. 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。
3. 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。

審査報告 (1)

令和元年9月6日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販売名] ソリリス点滴静注 300 mg

[一般名] エクリズマブ (遺伝子組換え)

[申請者] アレクシオンファーマ合同会社

[申請年月日] 平成31年3月8日

[剤形・含量] 1バイアル (30 mL) 中にエクリズマブ (遺伝子組換え) を 300 mg 含有する注射剤

[申請時の効能・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

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

(下線部今回追加)

[申請時の用法・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 600 mg 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 900 mg 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 900 mg を週1回で計4回	初回投与4週間後から1回 1200 mg を2週に1回
18歳未満		
40 kg 以上	1回 900 mg を週1回で計4回	初回投与4週間後から1回 1200 mg を2週に1回
30 kg 以上40 kg 未満	1回 600 mg を週1回で計2回	初回投与2週間後から1回 900 mg を2週に1回
20 kg 以上30 kg 未満	1回 600 mg を週1回で計2回	初回投与2週間後から1回 600 mg を2週に1回
10 kg 以上20 kg 未満	1回 600 mg を週1回で計1回	初回投与1週間後から1回 300 mg を2週に1回
5 kg 以上10 kg 未満	1回 300 mg を週1回で計1回	初回投与1週間後から1回 300 mg 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

通常、成人には、エクリズマブ（遺伝子組換え）として、1回 900 mg 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 1200 mg を 2 週に 1 回の間隔で点滴静注する。

（下線部今回追加）

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	5
7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	5
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	22
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	22

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

NMOSD は中枢神経系の自己免疫性炎症性脱髄疾患である。NMOSD の発症機序として、中枢神経に発現している水チャネルである AQP4 に対する自己抗体が陽性の場合と陰性の場合に大別される。陽性の場合、抗 AQP4 抗体が AQP4 に結合することで活性化される補体カスケードによりアストロサイトが破壊される疾患と考えられている一方、陰性の場合、病因の異なる様々な疾患が含まれると考えられており、発症機序は明確となっていない（多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017. 医学書院; 2017）。NMOSD の典型的な臨床症状は重度の視神経炎又は横断性脊髄炎であり、さらに治療を行わない場合 1 年間に約 1 回の再発が認められると報告されており（J neurol 2004; 251: 47-52、Ann Neurol 2016; 79: 775-83）、再発を繰り返すことで神経障害が段階的に蓄積される。抗 AQP4 抗体陽性の患者については 417 カ月の観察期間において、18%の患者で永続的な視力障害が認められたこと、23%の患者で車椅子が必要となったこと及び 9%の患者で死亡したと報告されている（Brain 2012; 135: 1834-49）。NMOSD の有病率は全世界では 10 万人あたり 0.5~4.4 人（Mult Scler 2015; 21:845-53）、本邦では 10 万人あたり 3.42 人（患者数は約 4290 人）と推定されており、「NMO-IgG 陽性の再発性視神経脊髄炎（NMO）の再発抑制」を予定効能・効果として、本剤は希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（26 薬）第 353 号）。

本剤は、ヒト補体である C5 に対して高い親和性を有するヒト化モノクローナル抗体であり、本邦では 2010 年 4 月に「発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制」、2013 年 9 月に「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」、2017 年 12 月に「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）」の効能・効果で承認されている。

海外では 2019 年 8 月現在、米国、欧州等 50 の国又は地域で承認されており、NMOSD については米国は 2019 年 6 月、欧州は 2019 年 8 月に承認されている。

今般、申請者は、国際共同第 III 相試験等により有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

なお、本邦においては、NMOSD に係る効能・効果を有する薬剤はない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、NMOSD の疾患モデル動物として用いられているラット等の動物種の補体 C5 に対して本薬は反応せず、当該モデルで本薬の薬理作用を評価することは困難なことから、本申請において新たな非臨床薬理試験は実施されていない。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の作用機序について

機構は、NMOSD の発症機序を説明した上で、NMOSD に対する本薬の作用機序について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- NMOSD は自己免疫疾患であり、AQP4 に対する自己抗体が発症に重要な役割を果たしている一方、

抗 AQP4 抗体陰性の患者については複数の疾患群が含まれていると推測されるが詳細は不明である（多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017, 医学書院; 2017）。

- マウス初代培養アストロサイトを NMO 患者由来の血清の存在下で培養することにより、細胞傷害が認められた（J Neuroimmunol 2009; 215: 31-5）。また、NMO 患者由来の血清を腹腔内投与してヒト抗 AQP4 抗体に対し血清反応陽性となったラットの脳実質に損傷を与えると、AQP4、グリア繊維性酸性タンパクの発現の低下等の細胞組織学的変化が認められたが（Acta Neuropathol Commun 2014; 2: 48）、抗 AQP4 抗体及びヒト補体によって誘導された組織学的変化は、AQP4 欠損マウス及び補体 C1 阻害剤の投与下では認められなかったことから、AQP4 及び補体が NMO の病態及びその疾患進行に関与すると考えられている（Brain 2010; 133: 349-61）。さらに、初期及び急性期の NMO 患者の病理組織を用いた検討において、炎症病変部に補体活性化生成物及び免疫グロブリンの沈着が認められるとともに、AQP4 タンパクの消失が認められた（Brain 2007; 130: 1224-34、Brain 2007; 130: 1194-205）。
- 以上より、NMOSD の発症機序について、抗 AQP4 抗体が中枢神経系のアストロサイト上に発現する AQP4 タンパクに結合することで、免疫グロブリン G の 6 量体が集積して補体 C1 の動員及び活性化を誘発し、アストロサイト等への傷害を引き起こすことによると考えられている（Lancet Neurology 2007; 6: 805-15、Nat Rev Neurol 2014; 10: 493-506）。
- NMOSD の本薬の作用機序については、NMOSD 患者における抗 AQP4 抗体を介した補体活性化によるアストロサイトの傷害に対し、本薬が補体 C5 の開裂を阻害することで、それに続く補体系の活性化による細胞傷害作用を抑制すると考えられる。
- なお、本薬の効果が減弱する可能性がある C5 の遺伝子多型を有する患者（N Engl J Med 2014; 370: 632-9、gMG に関する承認時の審査報告書「審査報告（1）3.R.1」）について、当該公表文献以降、同様の内容の公表文献はなく、現時点で本剤の有効性に与える影響は明確になっていないと考える。また、C5 の遺伝子多型を測定するための診断薬は保険償還されていないことから、当該患者を鑑別して除外することは困難である。

機構は、以下のように考える。

本薬の作用機序について、NMOSD の発症機序に基づき現時点で得られている知見から一定の考察はなされている。また、本薬の結合活性が大幅に低下する C5 の遺伝子多型に関する報告について、現時点では C5 の遺伝子多型が本剤の有効性に与える影響について世界的にも検討の途上にあること及び NMOSD の重篤性を考慮すると、シーケンサー等を用いた遺伝子検査等を行わずに本剤の投与を行うことはやむを得ないと考える。また、当該遺伝子多型が本剤の有効性に影響する可能性は否定できないことから、本薬が当該遺伝子多型にほとんど結合しないとの結果が得られた場合には、当該遺伝子多型を有する患者に対する本剤投与の可否、及び本剤投与開始前の C5 の遺伝子多型の確認の要否について速やかに検討を行う必要がある。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

「生物薬剤学試験に関する資料」は提出されていない。

血清中の本薬濃度及び遊離 C5 濃度は、ELISA 法及び電気化学発光免疫測定法（定量下限: 9.38 µg/mL 及び 0.0274 µg/mL）を用いて測定された。また、血清中の抗本薬抗体濃度は、電気化学発光免疫測定法（定量下限: 6.26 ng/mL）を用いて測定された。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、日本人及び外国人患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: ECU-NMO-301 試験）、継続投与試験（CTD 5.3.5.2-1: ECU-NMO-302 試験）及び母集団薬物動態解析（CTD 5.3.4.2.1）の成績が提出された。以下では主な薬物動態試験成績のみを記載する。

6.2.1 患者における検討（CTD 5.3.5.1-1: ECU-NMO-301 試験）

日本人又は外国人 NMO 及び NMOSD 患者（薬物動態評価例数: 95 例）を対象に、本剤（900 mg/回）を週 1 回 4 週間（0、1、2 及び 3 週）反復静脈内投与し、投与 4 週以降に本剤 1200 mg/回を 2 週間に 1 回反復静脈内投与したとき、血清中本薬及び遊離 C5 の濃度は表 1 のとおりであった。その結果、外国人と比較して日本人で血清中本薬トラフ濃度が高く遊離 C5 濃度が低い傾向が認められた。日本人患者の体重が全体集団と比較して低く、母集団薬物動態モデルにより推定した体重補正した血清中本薬トラフ濃度の分布は日本人と外国人の患者で重なっていたことから、血清中本薬濃度の差は体重差に起因すること、血清中本薬濃度が高い傾向にあったことが、遊離 C5 濃度が低い傾向を示した要因であることが示唆された。また、血清中抗本薬抗体が本薬群 2 例で検出されたが、中和反応は検出されず、当該 2 例の抗体力価が低く検体の生物学的変動の影響であることが示唆された。

表 1 日本人又は外国人 NMO 及び NMOSD 患者に本剤を反復静脈内投与したときの血清中本薬及び遊離 C5 の濃度

評価時期	本薬		遊離 C5	
	日本人	外国人	日本人	外国人
0 週目	-	-	104.63 ± 26.81 (9)	127.22 ± 50.12 (86)
4 週目 ^{a)}	577.6 ± 176.80 (9)	415.6 ± 161.17 (83)	0.02 ± 0.02 (9)	2.19 ± 19.54 (82)
24 週目 ^{a)}	459.9 ± 68.04 (7)	425.8 ± 195.60 (74)	0.03 ± 0.02 (7)	2.23 ± 18.83 (74)

平均値 ± 標準偏差 (µg/mL) (評価例数)

a) 本薬: トラフ濃度、遊離 C5: 本薬濃度がトラフ時の C5 濃度

6.2.2 母集団薬物動態解析（CTD 5.3.4.2.1）

国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: ECU-NMO-301 試験）から得られた血清中未変化体濃度データ（94 例、2014 点）を用いて、母集団薬物動態解析が実施された。その結果、本薬の薬物動態は一次消失過程を有する 2-コンパートメントモデルにより記述された。また、最終モデルでは、全身クリアランスについては、体重及び血漿浄化療法/単純血漿交換療法が、コンパートメント間クリアランス、中央コンパートメント及び末梢コンパートメントの分布容積については、体重がそれぞれ共変量として組み込まれた。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 2 に示す臨床試験の成績が提出された。

表2 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名 CTD	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	ECU-NMO-301 試験 5.3.5.1-1	III	再発が認められた NMO 及び NMOSD 患者	143 ^{a)}	プラセボ又は本剤 900 mg/回を週 1 回 4 回 (0、1、2 及び 3 週) 反復静脈内投与した後、投与 4 週以降にプラセボ又は本剤 1200 mg/回を 2 週間に 1 回反復静脈内投与	有効性 安全性 薬物動態
	国際共同	ECU-NMO-302 試験 5.3.5.2-1	III	再発が認められた NMO 及び NMOSD 患者	39	プラセボ又は本剤 1200 mg/回を交互に週 1 回 4 回反復静脈内投与若しくは本剤 900 mg/回を週 1 回 4 回反復静脈内投与した後、投与 5 週以降に本剤 1200 mg/回を 2 週間に 1 回反復静脈内投与	安全性 有効性

a) 無作為化例数

7.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1: ECU-NMO-301 試験<2014 年 4 月~2018 年 7 月>)

日本人及び外国人の NMO (2006 年の診断基準 (Neurology 2006; 66: 1485-9)) 又は NMOSD (2007 年の基準 (Lancet Neurol 2007; 6: 805-15)) と診断された抗 AQP4 抗体陽性の再発性¹⁾の患者 (目標症例数 132 例: 本剤群 88 例、プラセボ群 44 例) を対象に、本剤を投与した際の薬物動態、有効性及び安全性を評価するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が 18 の国又は地域²⁾で実施された (薬物動態については、6.2.1 参照)。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 (900 mg/回) を週 1 回 4 週間 (0、1、2 及び 3 週) 投与し、投与 4 週以降に本剤 1200 mg/回を 2 週間に 1 回反復静脈内投与することとされた³⁾。なお、試験期間は再発が本剤群及びプラセボ群の被験者 24 例にそれぞれ 1 回以上認められるまで、又は登録被験者数が 132 例に達するまでのうち、いずれか早い時期までとされ、本剤の継続投与を希望する患者は、継続試験 (CTD 5.3.5.2-1: ECU-NMO-302 試験) に移行可能とされた。

無作為化症例 143 例 (プラセボ群 47 例、本剤群 96 例、以下同順) 全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団の FAS であった。中止例は 19 例 (3 例、16 例) であり、中止理由は、同意撤回 (1 例、12 例)、追跡不能 (0 例、3 例)、有害事象 (2 例、0 例)、死亡 (0 例、1 例) であった。

主要評価項目である独立評価委員会により判定された初回の治験中再発までの期間⁴⁾は表 3 及び図 1 のとおりであり、本剤群とプラセボ群の間に統計学的な有意差が認められた。

表3 独立評価委員会により判定された初回の治験中再発までの期間 (FAS)

投与群	評価例数	治験中再発例数 (%)	治験中再発までの期間 (週) ^{a)}	144 週時点の無再発例割合 ^{a) b)} [95%信頼区間]	P 値 ^{c)}	ハザード比 ^{d)} [95%信頼区間]
プラセボ群	47	20 (42.6)	103.14	0.454 [0.262, 0.628]	<0.0001	0.058 [0.017, 0.197]
本剤群	96	3 (3.1)	— ^{e)}	0.964 [0.891, 0.988]		

a) 中央値

b) Kaplan-Meier 法により推定

c) 割付因子であるランダム化時点の EDSS スコア (2.0 以下/2.5 以上 7.0 以下) 及びランダム化時点の免疫抑制療法の使用状況 (免疫抑制療法未使用/前回の再発から同一の免疫抑制療法を継続/前回の再発以降免疫抑制療法を変更) を層とした層別 log-rank 検定

d) 割付因子を層とした層別 Cox 回帰モデルに基づく推定値

e) 算出不可

- 過去の再発が、スクリーニング来院前の 12 カ月間に 2 回以上認められた患者又はスクリーニング来院前の 24 カ月間に 3 回以上認められ、そのうち少なくとも 1 回はスクリーニングの来院前 12 カ月以内に認められた患者
- アルゼンチン、米国、チェコ、ドイツ、デンマーク、スペイン、英国、クロアチア、イタリア、ロシア、トルコ、オーストラリア、香港、日本、韓国、台湾、タイ及びマレーシア
- 治験中再発に対して血漿浄化療法又は単純血漿交換療法を実施した場合、終了後 2 時間以内に治験薬 (プラセボ又は本剤 600 mg) を追加投与した。また、規定の治験薬投与日に当該療法を実施した場合、終了後 2 時間以内に、規定の治験薬を追加投与した。
- 試験開始当初は「治験開始後の初回再発までの期間」と設定されていたが、2015 年 7 月より、「独立評価委員会により判定された治験中再発までの期間」に変更された。

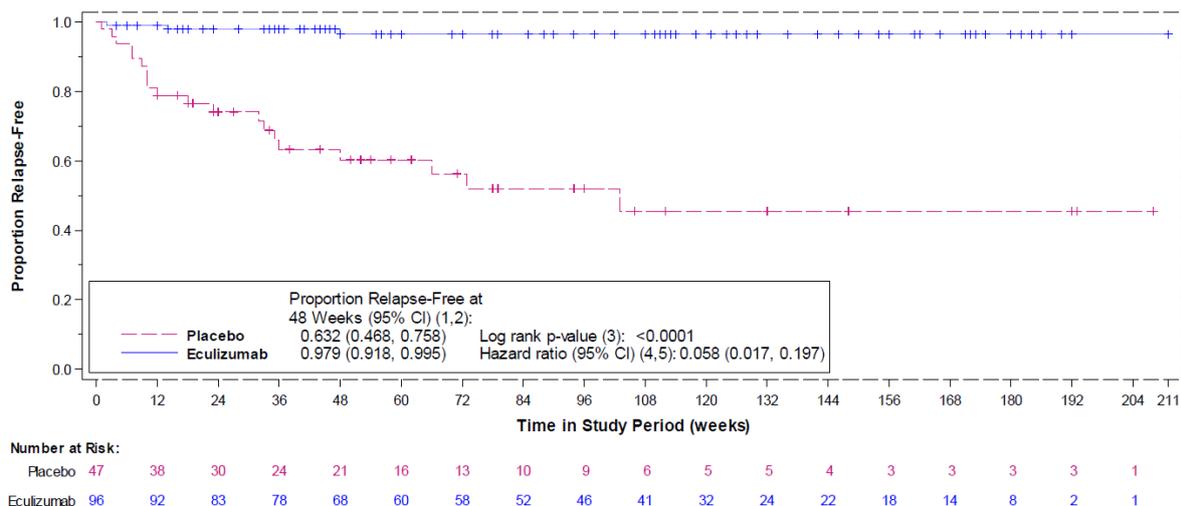


図1 独立評価委員会により判定された初回の治験中再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線 (ECU-NMO-301 試験、FAS)

有害事象（臨床検査値異常を含む）はプラセボ群の 95.7%（45/47 例）、本剤群の 91.7%（88/96 例）に認められた。死亡は本剤群の 1 例（感染性胸水）に認められ、治験薬との因果関係は否定されていない。死亡以外の重篤な有害事象の発現状況は表 4 のとおりであった。

表 4 死亡以外の重篤な有害事象の発現状況

プラセボ群	視神経脊髄炎スペクトラム障害 13 例 ^{a)} 、肺炎球菌感染*・呼吸障害*・肺塞栓症*・心筋虚血*・肺炎*・肺炎*・肺炎*・インフルエンザ*・起立性低血圧*・起立性低血圧・錯乱状態・失神*・パニック発作・回転性めまい・錯感覚*・傾眠・腹痛*、視神経脊髄炎スペクトラム障害・気管支炎*、視神経脊髄炎スペクトラム障害・胸膜炎*、視神経脊髄炎スペクトラム障害・筋力低下、ウイルス性胃腸炎*・血小板減少症*、急性胆嚢炎・带状疱疹*、ウイルス性上気道感染*、汎血球減少症*、横断性脊髄炎、肋骨骨折、腺癌*各 1 例
本剤群	視神経脊髄炎スペクトラム障害 5 例 ^{b)} 、白血球増加症・尿路感染・蜂巣炎*・発熱*、インフルエンザ・静脈閉塞*・嘔気・嘔吐*、視神経脊髄炎スペクトラム障害・敗血症*・腎膿瘍*、急性胆嚢炎*・上腹部痛*・胆嚢蓄膿*、臍ヘルニア・視力障害・視力障害*、視神経脊髄炎スペクトラム障害・上腸間膜動脈症候群*、股関節部骨折・頸椎骨折、蜂巣炎*・白内障*、気管支炎*・肺炎*、背部痛・疼痛、尿閉・血尿、静脈カテーテル留置、バルトリン腺膿瘍*、心房細動*、結膜出血、恥骨骨折、四肢痛*、呼吸困難、尿路感染、肺炎*、挫傷*、虫垂炎、転倒、咳嗽各 1 例

* 治験薬との因果関係が否定されていない事象

a) うち 2 例で治験薬との因果関係が否定されていない

b) うち 1 例で治験薬との因果関係が否定されていない

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群の 57.4%（27/47 例）及び本剤群の 51.0%（49/96 例）に認められ、主な事象は悪心（プラセボ群 3 例、本剤群 7 例、以下同順）、尿路感染（5 例、3 例）、上気道感染（1 例、6 例）、嘔吐（3 例、2 例）、疲労（2 例、3 例）、気管支炎（1 例、4 例）、鼻咽頭炎（1 例、4 例）、肺炎（3 例、2 例）、頭痛（2 例、6 例）、脱毛症（2 例、3 例）であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数及び体温）について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

7.2 継続投与試験 (CTD 5.3.5.2-1: ECU-NMO-302 試験<2015 年 1 月～継続中 (2020 年 1 月データカットオフ) >)

国際共同第Ⅲ相試験 (ECU-NMO-301 試験) を終了した患者 (目標症例数: 最大 132 例) を対象に、本

剤を投与した際の有効性及び安全性を評価するため非盲検非対照試験が15の国又は地域⁵⁾で実施された。本試験は、盲検下導入期と非盲検維持期から構成された。

用法・用量は、盲検下導入期には ECU-NMO-301 試験で本剤群に割り付けられた患者（本剤-本剤集団）には第1週（ECU-NMO-301 試験終了の2週間後）及び第3週に本剤 1200 mg/回、第2週及び第4週にプラセボが投与され、ECU-NMO-301 試験でプラセボ群に割り付けられた患者（プラセボ-本剤集団）には本剤 900 mg/回が週1回4週間（1、2、3及び4週）反復静脈内投与された³⁾。非盲検維持期（第4週以降）には、全患者に対して本剤 1200 mg/回が2週間に1回反復静脈内投与された。なお、試験期間は、本剤が NMOSD 治療薬として承認され使用可能となる時まで、又は最初の被験者が登録された時点から 1 年後のうち、いずれか早い時期までとされた。

総投与症例 39 例（プラセボ-本剤集団 25 例、本剤-本剤集団 14 例、以下同順）の全例が有効性及び安全性解析対象集団の FAS であった。中止例は 6 例（4 例、2 例）であり、中止理由は、同意撤回 3 例（3 例、0 例）、医師判断 2 例（1 例、1 例）、転院（0 例、1 例）であった。

主要評価項目である治験担当医師により判定された年間再発率は表 5 のとおりであった。

表 5 治験担当医師により判定された年間再発率（ECU-NMO-302 試験、FAS）

	評価例数	過去の年間再発率 ^{a)}	試験中の年間再発率	過去の年間再発率からの変化量
プラセボ-本剤集団	25	2.405 ± 1.2526 1.923 (1.442, 2.885)	0.237 ± 0.6067 0.000 (0.000, 0.000)	-2.168 ± 1.4830 -1.923 (-2.446, -1.442)
本剤-本剤集団	14	2.029 ± 0.9563 1.923 (1.442, 2.404)	0.198 ± 0.4206 0.000 (0.000, 0.296)	-1.831 ± 0.7522 -1.923 (-2.404, -1.442)
全体集団	39	2.270 ± 1.1564 1.923 (1.442, 2.885)	0.223 ± 0.5416 0.000 (0.000, 0.000)	-2.047 ± 1.2686 -1.923 (-2.446, -1.442)

上段：平均値 ± 標準偏差、下段：中央値（第1四分位点、第3四分位点）

a) ECU-NMO-301 試験の治験薬投与前 24 カ月の年間再発率

有害事象（臨床検査値異常を含む）はプラセボ-本剤集団の 92.0%（23/25 例）、本剤-本剤集団の 92.9%（13/14 例）に認められた。死亡は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象の発現状況は表 6 のとおりであった。

表 6 死亡以外の重篤な有害事象の発現状況

プラセボ-本剤集団	視神経脊髄炎スペクトラム障害*・腸球菌性尿路感染*・大腿骨頸部骨折*・尿路感染*・血圧上昇*・視神経炎*・菌血症*・骨壊死・腱鞘炎・皮膚炎*・全身性エリテマトーデス*・シェーグレン症候群*・自己免疫性甲状腺炎*・精神的機能障害*・片側錯覚*・真珠腫*・蕁麻疹・失語症*・無力症、カタトニー・尿路感染・譫妄、視神経脊髄炎スペクトラム障害、急性胆嚢炎、肺炎*各 1 例
本剤-本剤集団	大腸菌性腎盂腎炎*・四肢静脈血栓症*・肺塞栓症*・ブドウ球菌性菌血症*・視神経炎*・緑内障*・手首関節骨折・鎖骨骨折・頭部損傷、低リン酸血症*・結節性紅斑*、視神経脊髄炎スペクトラム障害、尿路性敗血症、胃腸炎各 1 例

* 治験薬との因果関係が否定されていない事象

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）はプラセボ-本剤集団の 60.0%（15/25 例）及び本剤-本剤集団の 57.1%（8/14 例）に認められ、主な事象は白血球減少症（プラセボ-本剤集団 2 例、本剤-本剤集団 1 例、以下同順）、尿路感染症（3 例、0 例）、リンパ球減少症（1 例、1 例）、自己免疫性甲状腺炎（2 例、0 例）、疲労（2 例、0 例）、鼻咽頭炎（2 例、0 例）、咽頭炎（2 例、0 例）、上気道感染（1 例、1 例）、血圧上昇（2 例、0 例）、足底筋膜炎（0 例、2 例）、視神経炎（1 例、1 例）であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数及び体温）について、臨床的に問題となる変動は認めなかった。

5) アルゼンチン、米国、チェコ、クロアチア、デンマーク、ドイツ、英国、イタリア、スペイン、ロシア、トルコ、香港、日本、韓国及びタイ

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: ECU-NMO-301 試験）による評価について

7.R.1.1 内因性及び外因性の民族的要因について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: ECU-NMO-301 試験）の実施に際し、本薬の有効性及び安全性に及ぼす内因性及び外因性の民族的要因をどのように考慮したのか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下の点を説明し、本薬の有効性及び安全性に及ぼす内因性及び外因性の民族的要因の影響は小さいと考えられたことから、第Ⅲ相試験を国際共同試験として実施したことは適切であったと考えることを説明した。

- NMOSD は中枢神経系のアストロサイト上に発現している AQP4 に対する自己抗体を介して主に視神経及び脊髄に病変を生じる自己免疫性炎症性疾患であり（3.R.1 参照）、再発を繰り返すことで神経障害が蓄積され、これらの病因及び病態は国内外の NMOSD 患者で一致している（Neurology 2006; 66: 1485-9、多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017. 医学書院; 2017）。
- NMOSD の診断について、ECU-NMO-301 試験及び継続投与試験（CTD 5.3.5.2-1: ECU-NMO-302 試験）で使用された 2006 年の NMO の診断基準（Neurology 2006; 66: 1485-9）及び 2007 年の NMOSD の基準（Lancet Neurol 2007; 6: 805-15）は国際的に認められた診断基準であり、両試験の開始時には国内外で標準的に用いられていた。
- 本剤はヒト化モノクローナル抗体であり、ECU-NMO-301 試験の母集団薬物動態モデルにより推定した体重補正した血清中本薬トラフ濃度の分布は日本人と外国人の患者で重なっていたこと（6.2.1 の項参照）、母集団薬物動態解析により、年齢、性別、人種及び腎機能が本剤の薬物動態に影響を及ぼさないことが示されたため、本剤の薬物動態は日本人と外国人で大きく異ならないと考えられた。

機構は、以上について了承した。

7.R.1.2 国際共同第Ⅲ相試験における有効性及び安全性の国内外差について

機構は、ECU-NMO-301 試験における有効性及び安全性の国内外差について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- ECU-NMO-301 試験における日本人及び全体集団別での独立評価委員会により判定された初回の治験中再発までの期間の解析結果は表 7 のとおりであった。日本人集団は評価例数及び再発例数が限られることから、日本人集団と全体集団の一貫性について十分な検討を行うことは困難であったが、日本人集団と全体集団のいずれも本剤群で再発はほとんど認められておらず、日本人集団と全体集団で大きく異なる傾向は認められなかったと考える。

表 7 独立評価委員会により判定された初回の治験中再発までの期間（ECU-NMO-301 試験、FAS）

	投与群	評価例数	治験中再発例数 (%)	治験中再発までの期間 (週) ^{a) b)}	144 週時点の無再発割合 ^{b)} [95% 信頼区間]
日本人集団	プラセボ群	5	2 (40.0)	— ^{c)}	— ^{c)}
	本剤群	9	1 (11.1)	— ^{c)}	0.889 [0.433, 0.984]
全体集団	プラセボ群	47	20 (42.6)	103.14	0.454 [0.262, 0.628]
	本剤群	96	3 (3.1)	— ^{c)}	0.964 [0.891, 0.988]

a) 中央値

b) Kaplan-Meier 法により推定

c) 算出不可

- ECU-NMO-302 試験における治験担当医師により判定されたすべての治験中再発に基づく年間再発率は表 8 のとおりであり、限られた被験者数での検討結果ではあるものの、長期投与時の有効性について、日本人集団及び全体集団で大きな差異は認められなかった。

表 8 治験担当医師により判定されたすべての治験中再発に基づく年間再発率 (ECU-NMO-302 試験、FAS)

		評価例数	調整前年間再発率 ^{a)} [95%信頼区間 ^{b)}]	患者年間再発率 ^{c)}
プラセボ-本剤集団	日本人集団	4	0.18 [0.03, 1.29]	0.17 ± 0.338
	全体集団	41	0.17 [0.09, 0.33]	0.13 ± 0.467
本剤-本剤集団	日本人集団	8	0.11 [0.02, 0.81]	0.04 ± 0.106
	全体集団	78	0.11 [0.05, 0.25]	0.10 ± 0.449
全体集団	日本人集団	12	0.14 [0.04, 0.56]	0.08 ± 0.206
	全体集団	119	0.14 [0.09, 0.24]	0.11 ± 0.454

- a) (すべての患者におけるすべての再発数) / (試験期間の年人数の総和)
b) 治療群を共変量としたポアソン回帰モデルにより算出
c) 平均値 ± 標準偏差、(各被験者の再発数) / (当該被験者の試験期間の年人数)

- ECU-NMO-301 試験及び ECU-NMO-302 試験における日本人集団及び全体集団別での主な有害事象の発現状況は表 9 のとおりであり、限られた被験者数での検討結果ではあるものの、日本人集団と全体集団で安全性プロファイルに大きな差異は認められなかった。

表 9 ECU-NMO-301 試験及び ECU-NMO-302 試験における日本人集団及び全体集団別での主な有害事象の発現状況

	ECU-NMO-301 試験				ECU-NMO-302 試験	
	日本人集団		全体集団		日本人集団	全体集団
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	本剤群	本剤群
評価例数	5	9	47	96	12	119
すべての有害事象	5 (100.0)	9 (100.0)	45 (95.7)	88 (91.7)	11 (91.7)	92 (77.3)
死亡	0	0	0	1 (1.0)	0	0
死亡以外の重篤な有害事象	3 (60.0)	6 (66.7)	26 (55.3)	30 (31.3)	2 (16.7)	26 (21.8)
主な事象						
頭痛	1 (20.0)	2 (22.2)	11 (23.4)	22 (22.9)	2 (16.7)	19 (16.0)
上気道感染	0	1 (11.1)	6 (12.8)	28 (29.2)	0	10 (8.4)
鼻咽頭炎	2 (40.0)	5 (55.6)	9 (19.1)	20 (20.8)	6 (50.0)	15 (12.6)
尿路感染	0	0	10 (21.3)	13 (13.5)	0	10 (8.4)
悪心	0	0	12 (25.5)	16 (16.7)	0	6 (5.0)
背部痛	0	3 (33.3)	6 (12.8)	14 (14.6)	1 (8.3)	8 (6.7)
四肢痛	0	0	10 (21.3)	11 (11.5)	0	7 (5.9)
挫傷	1 (20.0)	4 (44.4)	2 (4.3)	10 (10.4)	5 (41.7)	7 (5.9)
膀胱炎	0	2 (22.2)	1 (2.1)	8 (8.3)	0	5 (4.2)
結膜炎	0	2 (22.2)	4 (8.5)	9 (9.4)	0	3 (2.5)
咽頭炎	0	2 (22.2)	3 (6.4)	10 (10.4)	1 (8.3)	2 (1.7)
視神経脊髄炎スペクトラム障害	2 (40.0)	3 (33.3)	16 (34.0)	7 (7.3)	1 (8.3)	4 (3.4)

発現例数 (発現割合 (%))

- 以上を踏まえ、国際共同試験として実施された ECU-NMO-301 試験及び ECU-NMO-302 試験の全体集団の成績を基に、日本人の NMOSD 患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考える。

機構は、以上について了承した。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1: ECU-NMO-301 試験) 計画の変更について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1: ECU-NMO-301 試験) の実施中に、主要評価項目を「試験開始後の初回再発までの期間」から「独立評価委員会により判定された治験中再発までの期間」に変

更したことの妥当性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- NMOSD では再発性の視神経炎や脊髄炎の発作によって神経障害が段階的に蓄積されることから、NMOSD の治療は再発予防が最優先されると考える。
- したがって、NMOSD に対する有効性を評価するための試験では治験開始後の初回再発までの期間を主要評価項目とする time-to-event 型の試験とすることが適切と考え、ECU-NMO-301 試験では、主要評価項目を「治験開始後の初回再発までの期間」とした。また、再発は「治験担当医師により確認された 24 時間を超えて持続する神経学的検査上の客観的変化（臨床徴候）を伴う神経学的症状の新たな発現又は悪化」（Neurology 2006; 66: 1485-9、Lancet Neurol 2007; 6: 805-15）と定義した。なお、EDSS 等の定量的な基準は、事前に規定した評価尺度の変化量だけに基づいて再発を診断することは困難と考えることから具体的に定義しなかったものの、治験担当医師は定量的基準を含むあらゆる臨床情報を用いて再発を評価した。
- 治験担当医師による再発の評価が適切に行われるように、すべての治験担当医師に対して再発の定義及び評価に重点を置いた講習の実施、定義を記載した携帯用情報シートの配布を行った。
- しかしながら、ECU-NMO-301 試験における再発のデータを盲検下で評価した結果、施設によって再発の判断に差異が生じている可能性が考えられたことから、再発の判断のばらつきを最小限に抑えるために独立評価委員会を設置し、主要評価項目を治験担当医師による判定から独立評価委員会による判定に変更し、「独立評価委員会により判定された治験中再発までの期間」とした。
- 独立評価委員会では、NMOSD 患者の MRI 画像データの解釈を専門とする中央の神経放射線科医の支援を受けた 3 名の専門家が、治験中再発の各事象について包括的な情報をもとに独立して評価した上で協議し最終判定を行った。
- 主要評価項目を変更する前後で組み入れられた患者の背景情報に大きな差異は認められなかった。また、独立評価委員会により判定された初回の治験中再発までの期間は表 10 のとおりであり、本剤群では主要評価項目を変更する前後で再発の割合は変わらず、有効性に大きな差異は認められなかった。

表 10 主要評価項目を変更する前後で組み入れられた患者の独立評価委員会により判定された初回の治験中再発までの期間（ECU-NMO-301 試験、FAS）

	投与群	評価例数	治験中再発例数 (%)	治験中再発までの期間 (週) ^{a) b)}	144 週時点の無再発例割合 ^{b)} [95%信頼区間]
変更前	プラセボ群	30	15 (50.0)	73.14	0.392 [0.192, 0.588]
	本剤群	61	2 (3.3)	— ^{c)}	0.962 [0.857, 0.990]
変更後	プラセボ群	17	5 (29.4)	— ^{c)}	— ^{c)}
	本剤群	35	1 (2.9)	— ^{c)}	— ^{c)}

a) 中央値

b) Kaplan-Meier 法により推定

c) 算出不可

- 変更前及び変更後（それぞれ治験担当医師及び独立評価委員会の判定）の初回の再発までの期間は表 11 のとおりであり、治験担当医師では再発と判定されたが独立評価委員会では治験中再発と判定されなかった再発はプラセボ群で 32.3%（10/31 件）、本剤群で 78.6%（11/14 件）であった。判断に差異が生じた理由は、神経学的所見における客観的証拠の不足（プラセボ群 8 件、本剤群 10 件、以下同順）、NMOSD と関連しない徴候又は症状（1 件、3 件）及び 30 日以上臨床的安定が認められない（1 件、0 件）であった。当該差異が認められた原因としては、再発が認識されずに速やかな治療が行われなかった場合に生じる臨床的影響が大きいことから、症状又は観察所見から治験

中再発の可能性が示唆された場合に治験担当医師は基本的に再発と判定したと考えられる。したがって、治験担当医師により判定された再発は、独立評価委員会による判定と比較して過剰な報告が含まれていた可能性があると考えられる。

表 11 初回の再発までの期間 (ECU-NMO-301 試験、FAS)

	投与群	評価例数	再発例数 (%)	再発件数	再発までの期間 (週) ^{a) b)}	144 週時点の無再発例割合 ^{b)} [95%信頼区間]	ハザード比 ^{c)} [95%信頼区間]
変更前 (治験担当医師による判定)	プラセボ群	47	29 (61.7)	31	48.57	0.313 [0.169, 0.469]	0.180
	本剤群	96	14 (14.6)	14	— ^{d)}	0.825 [0.717, 0.895]	[0.095, 0.343]
変更後 (独立評価委員会による判定)	プラセボ群	47	20 (42.6)	21	103.14	0.454 [0.262, 0.628]	0.058
	本剤群	96	3 (3.1)	3	— ^{d)}	0.964 [0.891, 0.988]	[0.017, 0.197]

a) 中央値

b) Kaplan-Meier 法により推定

c) 割付因子を層とした層別 Cox 回帰モデルに基づく推定

d) 算出不可

- 以上を踏まえて、ECU-NMO-301 試験の実施中において主要評価項目を変更したことに大きな問題はなかったと考える。

機構は、以下のように考える。

- ECU-NMO-301 試験は検証的位置付けの試験であることから、治験開始後に主要評価項目の変更が必要となることがないよう、十分に検討した上で試験を計画及び実施すべきであった。
- しかしながら、ECU-NMO-301 試験において、治験実施計画書の改訂前後で被験者の背景情報及び有効性を比較し大きな問題がなかったこと、治験担当医師の判定による再発を評価項目とした場合も本剤の有効性に大きな差異がみられなかったこと、NMOSD が希少疾患であることを踏まえると、「独立評価委員会により判定された初回の治験中再発までの期間」を主要評価項目として本剤の有効性を評価することは許容可能であり、当該試験成績から本剤の有効性は示されたと考える。

7.R.2.2 有効性に影響を及ぼす因子について

機構は、本剤の有効性に影響を及ぼす因子について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ECU-NMO-301 試験における独立評価委員会により判定された初回の治験中再発までの期間について、背景因子別での部分集団解析結果は表 12 のとおりであり、いずれの部分集団においても同様に本剤群でプラセボ群と比較して治験中再発が抑制される傾向が認められているため、これら背景因子が本剤の有効性に影響を及ぼす可能性は示唆されなかったことを説明した。

表 12 背景因子別での独立評価委員会により判定された初回の治験中再発までの期間 (ECU-NMO-301 試験、FAS)

		投与群	評価例数	治験中再発例数 (%)	治験中再発までの期間 (週) ^{a) b)}	144 週時点の無再発例割合 ^{b)} [95%信頼区間]	ハザード比 ^{c)} [95%信頼区間]
性別	男性	プラセボ群	5	4 (80.0)	12.57	— ^{d)}	0.000 ^{e)}
		本剤群	8	0	— ^{d)}	1.000 ^{e)}	
	女性	プラセボ群	42	16 (38.1)	103.14	0.492 [0.282, 0.672]	0.077
		本剤群	88	3 (3.4)	— ^{d)}	0.961 [0.882, 0.987]	[0.022, 0.266]
年齢	45 歳未満	プラセボ群	24	14 (58.3)	48.57	0.256 [0.073, 0.492]	0.000 ^{e)}
		本剤群	47	0	— ^{d)}	1.000 ^{e)}	
	45 歳以上	プラセボ群	23	6 (26.1)	— ^{d)}	0.716 [0.469, 0.863]	0.220
		本剤群	49	3 (6.1)	— ^{d)}	0.932 [0.801, 0.978]	[0.055, 0.884]
ベースライン時の免疫抑制療法	有	プラセボ群	34	13 (38.2)	— ^{d)}	0.550 [0.343, 0.716]	0.090
		本剤群	75	3 (4.0)	— ^{d)}	0.954 [0.863, 0.985]	[0.025, 0.316]
	無	プラセボ群	13	7 (53.8)	73.14	0.202 [0.011, 0.568]	0.000 ^{e)}
		本剤群	21	0	— ^{d)}	1.000 ^{e)}	
ベースライン時のコルチコステロイド	有	プラセボ群	23	8 (34.8)	— ^{d)}	0.606 [0.357, 0.783]	0.088
		本剤群	56	2 (3.6)	— ^{d)}	0.964 [0.862, 0.991]	[0.018, 0.423]
	無	プラセボ群	24	12 (50.0)	66.71	0.248 [0.046, 0.531]	0.046
		本剤群	40	1 (2.5)	— ^{d)}	0.966 [0.779, 0.995]	[0.006, 0.355]
NMO 又は NMOSD の発症から投与までの期間	4.8 年未満	プラセボ群	25	11 (44.0)	48.57	0.467 [0.236, 0.670]	0.032
		本剤群	46	1 (2.2)	— ^{d)}	0.978 [0.856, 0.997]	[0.004, 0.256]
	4.8 年以上	プラセボ群	22	9 (40.9)	103.14	0.440 [0.168, 0.685]	0.081
		本剤群	50	2 (4.0)	— ^{d)}	0.951 [0.813, 0.988]	[0.017, 0.376]
過去の年間再発率	1.92 回未満	プラセボ群	20	7 (35.0)	73.14	0.439 [0.124, 0.724]	0.102
		本剤群	50	2 (4.0)	— ^{d)}	0.954 [0.824, 0.988]	[0.021, 0.501]
	1.92 回以上	プラセボ群	27	13 (48.1)	103.14	0.419 [0.196, 0.628]	0.039
		本剤群	46	1 (2.2)	— ^{d)}	0.978 [0.856, 0.997]	[0.005, 0.298]
発症年齢	36 歳未満	プラセボ群	23	11 (47.8)	73.14	0.326 [0.093, 0.590]	0.035
		本剤群	48	1 (2.1)	— ^{d)}	0.978 [0.856, 0.997]	[0.004, 0.274]
	36 歳以上	プラセボ群	24	9 (37.5)	— ^{d)}	0.570 [0.327, 0.754]	0.090
		本剤群	48	2 (4.2)	— ^{d)}	0.951 [0.816, 0.988]	[0.019, 0.422]
ベースライン時の EDSS	4.0 未満	プラセボ群	17	9 (52.9)	48.57	0.248 [0.018, 0.616]	0.000 ^{e)}
		本剤群	47	0	— ^{d)}	1.000 ^{e)}	
	4.0 以上	プラセボ群	30	11 (36.7)	— ^{d)}	0.547 [0.317, 0.729]	0.139
		本剤群	49	3 (6.1)	— ^{d)}	0.931 [0.797, 0.977]	[0.039, 0.502]

a) 中央値

b) Kaplan-Meier 法により推定

c) 割付因子を層とした層別 Cox 回帰モデルに基づく推定

d) 算出不可

e) 95%信頼区間は算出不可

機構は、以上について了承した。

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 既承認効能・効果における安全性プロファイルとの差異について

機構は、NMOSD と既承認効能・効果 (gMG、PNH、aHUS) の対象患者における本剤の安全性プロファイルの差異について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、NMOSD⁶⁾、gMG⁷⁾、PNH⁸⁾及び aHUS 患者⁹⁾を対象とした臨床試験における主な有害事象の発現状況は表 13 のとおりであり、NMOSD に認められた原疾患の悪化を除き、gMG、PNH、aHUS 患者と比較して NMOSD 患者で特異的に認められた事象及び多く認められた事象はなかったこと、NMOSD

6) ECU-NMO-301 試験及び ECU-NMO-302 試験

7) ECU-MG-301 試験 (gMG 承認申請時 CTD 5.3.5.1.1) 及び ECU-MG-302 試験 (gMG 承認申請時 CTD 5.3.5.2.1 及び 5.3.5.2.3)

8) C04-001 試験 (PNH 承認申請時 CTD 5.3.5.1.1)、C02-001 試験 (PNH 承認申請時 CTD 5.3.5.2.1)、E02-001 試験 (PNH 承認申請時 CTD 5.3.5.2.2)、X03-001/X03-001A 試験 (PNH 承認申請時 CTD 5.3.5.2.3)、C04-002 試験 (PNH 承認申請時 CTD 5.3.5.2.4)、E05-001 試験 (PNH 承認申請時 CTD 5.3.5.2.5)、C07-001 試験 (PNH 承認申請時 CTD 5.3.5.2.6) 及び E07-001 試験 (PNH 承認申請時 CTD 5.3.5.2.7)

9) C08-002A/B 試験 (aHUS 承認申請時 CTD 5.3.5.1.1) 及び C08-003A/B 試験 (aHUS 申請時 CTD 5.3.5.1.2)

患者と既承認効能・効果（gMG、PNH、aHUS）の患者の安全性プロファイルに大きな差異はないと考えることを説明した。

表 13 NMOSD、gMG、PNH 及び aHUS 患者を対象とした臨床試験における主な有害事象の発現状況

	NMOSD		gMG		PNH		aHUS
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	本剤群
評価例数	47	137	63	123	44	224	37
すべての有害事象	45 (95.7)	125 (91.2)	56 (88.9)	121 (98.4)	40 (90.9)	223 (99.6)	37 (100.0)
死亡	0	1 (0.7)	0	3 (2.4)	0	4 (1.8)	1 (2.7)
死亡以外の重篤な有害事象	26 (55.3)	50 (36.5)	18 (28.6)	66 (53.7)	9 (20.5)	87 (38.8)	30 (81.1)
主な事象							
頭痛	11 (23.4)	37 (27.0)	12 (19.0)	53 (43.1)	12 (27.3)	126 (56.3)	18 (48.6)
上気道感染	6 (12.8)	35 (25.5)	12 (19.0)	32 (26.0)	10 (22.7)	87 (38.8)	13 (35.1)
上咽頭炎	9 (19.1)	31 (22.6)	10 (15.9)	45 (36.6)	8 (18.2)	120 (53.6)	15 (40.5)
尿路感染	10 (21.3)	23 (16.8)	5 (7.9)	21 (17.1)	4 (9.1)	34 (15.2)	9 (24.3)
悪心	12 (25.5)	22 (16.1)	9 (14.3)	28 (22.8)	5 (11.4)	69 (30.8)	15 (40.5)
下痢	7 (14.9)	21 (15.3)	8 (12.7)	33 (26.8)	5 (11.4)	73 (32.6)	18 (48.6)
背部痛	6 (12.8)	21 (15.3)	7 (11.1)	16 (13.0)	4 (9.1)	51 (22.8)	9 (24.3)
関節痛	5 (10.6)	19 (13.9)	5 (7.9)	24 (19.5)	4 (9.1)	45 (20.1)	4 (10.8)
四肢痛	10 (21.3)	17 (12.4)	2 (3.2)	20 (16.3)	1 (2.3)	40 (17.9)	5 (13.5)
咳嗽	7 (14.9)	16 (11.7)	3 (4.8)	22 (17.9)	4 (9.1)	41 (18.3)	11 (29.7)
発熱	4 (8.5)	13 (9.5)	2 (3.2)	18 (14.6)	2 (4.5)	46 (20.5)	11 (29.7)
嘔吐	8 (17.0)	12 (8.8)	5 (7.9)	13 (10.6)	5 (11.4)	54 (24.1)	18 (48.6)
視神経脊髄炎スペクトラム障害	16 (34.0)	10 (7.3)	0	0	0	0	0
貧血	1 (2.1)	9 (6.6)	0	14 (11.4)	1 (2.3)	13 (5.8)	13 (35.1)

発現例数（発現割合（%））

機構は、以上について了承した。

7.R.3.2 感染症について

7.R.3.2.1 髄膜炎菌感染症について

機構は、NMOSD において、本剤による髄膜炎菌感染症の発現リスクが既承認効能・効果より高くなる可能性はないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 本剤の既承認効能・効果では、本剤の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よう、添付文書で注意喚起しており、当該注意喚起は NMOSD でも行う予定である。なお、NMOSD 患者のほとんどでは免疫抑制剤が投与されており（7.R.1.2 参照）、免疫抑制剤投与中の患者ではワクチンの一時応答が減弱する可能性があるものの、公表文献によると免疫を抑制された患者でも一般的に免疫応答を起こすことが可能と考えられている（Clin Infect Dis 2014; 58: 309-18）。
- 髄膜炎菌感染に関連する有害事象¹⁰⁾は、既承認効能・効果の臨床試験^{7~9)}ではプラセボ群で 0% (0/107 例)、本剤群で 0.8% (3/384 例) に認められたが、NMOSD 患者を対象とした臨床試験⁶⁾では認められなかった。
- 国内外の製造販売後安全性情報¹¹⁾で報告された髄膜炎菌感染症に関連する有害事象の報告は 149 件（PNH が 83 例、aHUS が 47 例、適応外使用が 12 例、gMG が 1 例、適応症の報告なしが 6 例であり、0.30 例/100 人年）であった。なお、NMOSD については米国で 2019 年 6 月に承認されたばかり

10) MedDRA PT 名で「髄膜炎菌」を含む事象及び PT 「ウォータハウス・フリデリクセン症候群」

11) 国内: 集計期間 2010 年 4 月 16 日～2019 年 3 月 31 日、総曝露人年 3559.2 人年、海外: 集計期間 2007 年 4 月 2 日～2019 年 3 月 31 日、総曝露人年 49046.6 人年

であり、NMOSD 患者での報告はなかった。また、国内外の製造販売後安全性情報で報告された髄膜炎菌感染症の血清型は、日本人では血清型 B が 2 件、血清型 Y が 1 件、不明 2 件、世界全体では血清型 B が 38 件、血清型 Y が 17 件、血清型 C が 10 件、分類不能が 13 件であった。

- NMOSD では免疫抑制剤を併用することが想定されるものの、ECU-NMO-301 試験（78.1%（75/96 例）で免疫抑制剤が投与）及び ECU-NMO-302 試験（76.9%（30/39 例）で免疫抑制剤が投与）で髄膜炎菌関連の有害事象は認められなかったこと、免疫抑制剤が併用される gMG を対象とした試験⁷⁾において認められた髄膜炎菌関連の有害事象は 0.8%（1/123 例）であり、免疫抑制剤の併用と髄膜炎菌感染症の発生率との間に特定の関連性は認められないと考える。
- 以上より、現時点で NMOSD 患者において髄膜炎菌感染症の発現リスクが既承認効能・効果より高くなる傾向は示唆されていないと考える。

機構は、髄膜炎菌感染症に対するリスク管理策の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 髄膜炎感染症に対するリスク管理策として、既承認効能・効果では、本剤の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旨の注意喚起、医療従事者向け資材の作成、髄膜炎菌の症状等の患者向け情報及び速やかに投与が必要な薬剤等の医師向け情報を記載した患者安全性カードの提供等を行っている。
- 国内の製造販売後安全性情報において、髄膜炎菌に関連する有害事象で死亡が 2 例に認められたが、1 例では初回医療機関受診時に患者安全性カードが提示されず、インフルエンザを疑われ検査及び抗インフルエンザ薬処方の後一旦帰宅したこと、他の 1 例では髄膜炎菌感染症を疑われたものの血液培養のみ行われ抗生物質の投与が行われなかったことにより、抗生物質投与が敗血症性ショック症状の出現後となった。
- そこで、本邦で gMG の製造販売承認後に死亡例が認められたことを踏まえ、髄膜炎菌感染症が示唆される場合は速やかに適切な抗生物質投与を開始することについて、安全性情報を纏めた資料を配布し、初期症状が認められた場合の速やかな医療機関の受診、発熱時における早期の抗生物質の投与等の対応の周知徹底を図った。
- その結果、当該資料を配布する以前は髄膜炎菌が疑われる患者が 4 例認められ、うち 2 例（上記死亡例）では医療機関を受診してから抗生物質の投与を開始するまでの時間が 11～13 時間を要していたが、当該資料を配布して以降、髄膜炎菌が疑われた患者が 7 例認められたものの、いずれも医療機関受診後、速やかに抗生物質が投与されていた。
- ワクチンの追加接種、髄膜炎菌感染を予防するために必要なワクチン反応に関する抗体価によるモニタリング、抗生物質の予防投与、髄膜炎菌保菌者の除菌について検討を行ったものの、いずれも既承認効能・効果の審査時の検討（gMG に関する承認時の審査報告書「審査報告 (1) 7.R.4.2 参照」）以降に、新たな知見は得られていない。
- 以上より、髄膜炎菌感染症に対するリスク管理策として、既承認効能・効果と同様に、ワクチン接種による基本的な一次予防策を行い、髄膜炎菌感染症が示唆された場合は速やかに適切な抗生物質投与を開始すること、今後も当該対応の周知徹底を継続することが必要と考える。

機構は、以下のように考える。

本剤では補体 C5 の活性を阻害することにより、髄膜炎菌等の重篤な感染のリスクが増大する。本剤の既承認効能・効果の審査時に本剤の髄膜炎菌感染症リスク管理策を設定された後に本剤投与中の髄膜炎菌感染症による死亡例が認められたが、初期症状が認められた場合の速やかな医療機関の受診、発熱時における早期の抗生物質の投与等の対応の周知徹底が図られ、それ以降は髄膜炎菌が疑われた患者で医療機関受診後、速やかに抗生物質が投与されていたことから、継続的にリスク管理策の対応の周知徹底を行うことが必要であると考え。なお、リスク管理策の適切性については専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.3.2.2 その他の莢膜形成細菌感染症について

機構は、本剤投与による髄膜炎菌感染症以外の莢膜形成細菌感染症のリスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- NMOSD⁶⁾、gMG⁷⁾、PNH⁸⁾及び aHUS⁹⁾患者を対象とした臨床試験における髄膜炎菌感染症以外の莢膜形成細菌感染症に関連する有害事象¹²⁾の発現状況は表 14 のとおりであり、NMOSD 患者を対象とした臨床試験ではプラセボ群と本剤群で有害事象の発現割合に大きな差異は認められなかった。また、既承認効能・効果と比較して NMOSD で特に有害事象及び重篤な有害事象の発現割合が高くなる傾向は示唆されなかった。

表 14 髄膜炎菌感染症以外の莢膜形成細菌感染症に関連する有害事象の発現状況

	短期投与試験						長期投与試験			
	NMOSD		gMG		PNH		aHUS	NMOSD	gMG	aHUS
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	本剤群	本剤群	本剤群	本剤群
評価例数	47	96	63	62	44	224	37	119	117	32
すべての有害事象	1 (2.1)	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (2.7)	0	1 (0.9)	1 (3.1)
重篤な有害事象	1 (2.1)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
認められた事象										
ヘモフィルス感染	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (2.7)	0	1 (0.9)	1 (3.1)
肺炎球菌感染	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

発現例数（発現割合（%））

- 本剤の製造販売後安全性情報¹¹⁾において、莢膜形成細菌関連の有害事象が 36 例（0.07 例/100 人年）報告されており、認められた事象は肺炎球菌性肺炎又は肺炎球菌感染症（27 例）、ヘモフィルス感染（10 例）であった。死亡は 4 例（いずれも肺炎球菌性肺炎）に認められたが、死亡例は免疫抑制剤の投与、腎不全、透析等の感染症のリスクを有しており、本剤との因果関係は明確ではなかった。
- 以上より、NMOSD において本剤投与による髄膜炎菌感染症以外の莢膜形成細菌感染症のリスクについて、既承認効能・効果と比べて新たな安全性上の懸念は示唆されていないと考えることから、添付文書における新たな注意喚起は不要と考える。

機構は、以上について了承した。

7.R.3.2.3 その他の感染症について

機構は、本剤投与による莢膜形成細菌以外の感染症のリスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

12) MedDRA HLT「ヘモフィルス感染」、PT「肺炎球菌」又は「インフルエンザ菌」又は「B 型インフルエンザ菌免疫」を含む事象

- NMOSD⁶⁾、gMG⁷⁾、PNH⁸⁾及び aHUS⁹⁾患者を対象とした臨床試験における莢膜形成細菌以外の感染症に関連する主な有害事象¹³⁾の発現状況は表 15 のとおりであり、NMOSD 患者を対象とした臨床試験ではプラセボ群と本剤群で有害事象の発現割合に大きな差異は認められなかった。また、既承認効能・効果と比較して NMOSD 患者で特に有害事象及び重篤な有害事象の発現割合が高くなる傾向は示唆されなかった。

表 15 莢膜形成細菌感染症以外の感染症に関連する主な有害事象の発現状況

	短期投与試験							長期投与試験		
	NMOSD		gMG		PNH		aHUS	NMOSD	gMG	aHUS
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	本剤群	本剤群	本剤群	本剤群
評価例数	47	96	63	62	44	224	37	119	117	32
すべての有害事象	32 (68.1)	73 (76.0)	35 (55.6)	41 (66.1)	31 (70.5)	208 (92.9)	23 (62.2)	53 (44.5)	99 (84.6)	29 (90.6)
死亡以外の重篤な有害事象	6 (12.8)	11 (11.5)	6 (9.5)	2 (3.2)	4 (9.1)	35 (15.6)	5 (13.5)	11 (9.2)	25 (21.4)	12 (37.5)
主な事象										
上気道感染	6 (12.8)	28 (29.2)	12 (19.0)	10 (16.1)	10 (22.7)	87 (38.8)	7 (18.9)	10 (8.4)	28 (23.9)	9 (28.1)
鼻咽頭炎	9 (19.1)	20 (20.8)	10 (15.9)	9 (14.5)	8 (18.2)	120 (53.6)	8 (21.6)	15 (12.6)	42 (35.9)	9 (28.1)
尿路感染	10 (21.3)	13 (13.5)	5 (7.9)	4 (6.5)	4 (9.1)	34 (15.2)	5 (13.5)	10 (8.4)	19 (16.2)	7 (21.9)
インフルエンザ	2 (4.3)	11 (11.5)	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (2.3)	17 (7.6)	2 (5.4)	7 (5.9)	22 (18.8)	3 (9.4)
咽頭炎	3 (6.4)	10 (10.4)	0	2 (3.2)	1 (2.3)	14 (6.3)	0	2 (1.7)	3 (2.6)	1 (3.1)
気管支炎	3 (6.4)	9 (9.4)	1 (1.6)	3 (4.8)	1 (2.3)	14 (6.3)	2 (5.4)	4 (3.4)	15 (12.8)	5 (15.6)
結膜炎	4 (8.5)	9 (9.4)	1 (1.6)	1 (1.6)	0	8 (3.6)	1 (2.7)	3 (2.5)	2 (1.7)	2 (6.3)
膀胱炎	1 (2.1)	8 (8.3)	0	1 (1.6)	1 (2.3)	13 (5.8)	0	5 (4.2)	3 (2.6)	1 (3.1)
麦粒腫	0	7 (7.3)	0	1 (1.6)	0	3 (1.3)	0	0	2 (1.7)	0
副鼻腔炎	0	6 (6.3)	2 (3.2)	1 (1.6)	3 (6.8)	23 (10.3)	1 (2.7)	3 (2.5)	11 (9.4)	4 (12.5)
蜂巣炎	1 (2.1)	5 (5.2)	1 (1.6)	0	1 (2.3)	12 (5.4)	0	1 (0.8)	8 (6.8)	0
口腔ヘルペス	2 (4.3)	4 (4.2)	0	5 (8.1)	0	19 (8.5)	0	5 (4.2)	6 (5.1)	0
肺炎	4 (8.5)	3 (3.1)	1 (1.6)	3 (4.8)	0	11 (4.9)	0	2 (1.7)	12 (10.3)	2 (6.3)
鼻炎	1 (2.1)	3 (3.1)	0	0	0	13 (5.8)	1 (2.7)	0	1 (0.9)	2 (6.3)
胃腸炎	2 (4.3)	1 (1.0)	1 (1.6)	0	2 (4.5)	24 (10.7)	2 (5.4)	1 (0.8)	14 (12.0)	5 (15.6)
気道感染	0	2 (2.1)	0	1 (1.6)	1 (2.3)	17 (7.6)	0	1 (0.8)	4 (3.4)	0

発現例数（発現割合（%））

- 以上より、NMOSD において本剤投与による莢膜形成細菌以外の感染症のリスクについて、既承認効能・効果と比べて新たな安全性上の懸念は示唆されていないと考えることから、添付文書における新たな注意喚起は不要と考える。

機構は、以上について了承した。

なお機構は、その他の本剤の安全性について、特段の問題はないものと判断した。

7.R.4 臨床的位置付けについて

機構は、本剤の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- NMOSD は、主に視神経及び脊髄に関与する、日常生活に障害をもたらす極めて稀な重度の中樞神経系の自己免疫性炎症性疾患である。
- NMOSD の疾患概念は経時的に変化しており、その変化の一部は本剤の開発と同時期に生じている。以前は重度の脊髄炎と視神経炎からなる単相性の疾患として Devic 病の概念が提唱されたが、その後臨床症状の拡がりを踏まえて、NMO の臨床的特徴が 1999 年に提唱された (Neurology 1999; 53:

13) MedDRA HLT 「ヘモフィルス感染」、PT 「肺炎球菌」又は「インフルエンザ菌」又は「B 型インフルエンザ菌免疫」を含む事象

1107-14)。2004年にNMOに特異的な自己抗体として抗AQP4抗体が発見され、2006年にNMOの診断基準が提唱された（Neurology 2006; 66: 1485-9）。抗AQP4抗体が測定可能となったことにより、2007年に当該抗体が関与するスペクトラムが定義され、NMO spectrumと命名された（Lancet Neurol 2007; 6: 805-15）。その後、2015年に国際的パネルであるInternational Panel for NMO Diagnosisにより診断基準がさらに整備された結果、NMOSDを包括的な用語としてNMO及びNMO spectrumの診断の統一が提案された（Neurology 2015; 85: 177-89）。

- 現在、NMOSDに対して承認されている治療薬はない。そのため、臨床上の経験等に基づき、再発予防を目的としてコルチコステロイド、その他免疫抑制剤が投与されているが（多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017. 医学書院; 2017）、多くの患者で神経学的損傷及び障害に至る再発が繰り返されており（Arch Neurol 2009; 66: 1128-33、Arch Neurol 2010; 67: 1131-6）、アンメットメディカルニーズが存在する。
- ECU-NMO-301試験において、免疫抑制療法を含む支持療法の有無に関わらず、抗AQP4抗体陽性のNMO又はNMOSD患者に対して、本剤の有効性及び安全性が示されたことから、本剤はNMOSD患者の再発予防に対する新たな治療選択肢となると考える。

機構は、以上について了承した。

7.R.5 効能・効果について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: ECU-NMO-301試験）が、NMO（2006年の診断基準）又はNMOSD（2007年の基準）と診断された抗AQP4抗体陽性の再発性の患者を対象に実施されたことから、効能・効果をNMOSDとすることの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 抗AQP4抗体陽性の患者を対象としたことについて、本剤は特異的な補体C5阻害剤であり、抗AQP4抗体陰性の患者に存在する既知の抗体（抗ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白抗体等）による補体活性化に対して有効性を支持する科学的な根拠がない（3.R.1参照）。したがって、ECU-NMO-301試験では抗AQP4抗体陽性の患者を対象とし、抗AQP4抗体陰性の患者は含めなかった。
- 再発性の患者を対象としたことについて、ECU-NMO-301試験ではスクリーニング来院前の12カ月間に再発が2回以上認められた患者又はスクリーニング来院前の24カ月間に3回以上認められ、そのうち少なくとも1回はスクリーニングの来院前12カ月以内に認められた患者を対象とした。過去に一定以上の再発が認められた患者を対象とすることにより、一定の期間でプラセボ群と本剤群の適切な評価が可能になると考えたためである。しかしながら、本剤の作用機序としては補体C5の活性化を阻害することによりNMOSDに対して有効性を示すと考えられること（3.R.1参照）を踏まえると、再発の回数に関わらず本剤の有効性は期待できると考える。
- 長期に及ぶ神経障害が初回発作に起因する患者の割合は25%と推定されており（Brain 2019; 142:1310-23）、90%程度の患者で再発が認められること、再発により重篤な神経障害が蓄積すること（Brain 2012; 135: 1834-49）が報告されている。さらに、国内外の診療ガイドラインで速やかな再発予防の治療開始が推奨されている（多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017. 医学書院; 2017、Eur J Neurol 2010; 17: 1019-32）。本剤の投与対象を再発性の患者に限定すると、再発が認められるまで本剤を投与することができず、再発により重篤な神経障害が生じるリスクが想定される。以上より、本剤の投与対象を再発性の患者に限定することは適切ではないと考える。

- 診断基準について、ECU-NMO-301 試験では 2006 年の NMO の診断基準（Neurology 2006; 66: 1485-9）又は 2007 年の NMOSD の基準（Lancet Neurol 2007; 6: 805-15）に基づき NMO 又は NMOSD と診断された患者を対象とした。しかしながら、2015 年に International Panel for NMO Diagnosis による NMOSD 国際診断基準（Neurology 2015; 85: 177-89）が提唱され、現在は、本邦の診療ガイドラインでも当該診断基準が用いられている。
- 2006 年又は 2007 年の基準に基づいて NMO 又は NMOSD と診断された患者は 2015 年の NMOSD 国際診断基準を満たす一方、2015 年の NMOSD の国際診断基準を満たす患者のなかには、過去の臨床症状が視神経炎単独であった抗 AQP4 抗体陽性患者等のように 2006 年又は 2007 年の基準を満たさない患者が存在する。しかしながら、NMOSD の病態生理には抗 AQP4 抗体の結合に起因する補体を介したアストロサイトの損傷が関与すると考えられることから、当該患者疾患の病態生理は 2006 年又は 2007 年の基準に基づいて NMO 又は NMOSD と診断された患者と大きく異ならないと考えられる（Neurology 2015; 85: 177-89）。
- 抗 AQP4 抗体陽性の患者を対象とした ECU-NMO-301 試験において本剤の有効性が認められ、安全性は許容可能であることが確認されたことから、本剤の投与対象は 2015 年の NMOSD 国際診断基準を満たす抗 AQP4 抗体陽性の患者とすることが適切と考える。
- また、NMOSD については、様々な日本語訳が使用されているが、本邦の診療ガイドライン（多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017）に従って「視神経脊髄炎スペクトラム」と記載することが適切と考える。
- 以上より、効能・効果を「視神経脊髄炎スペクトラム」とし、効能・効果に関連する注意として、「本剤は、補体介在性視神経脊髄炎スペクトラム（抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経脊髄炎スペクトラム）の患者に投与すること。」と記載することとした。

機構は、中枢神経系の炎症性脱髄疾患の治療薬では、診療ガイドライン等で急性期治療や再発予防などの治療目的が明記されていることを踏まえ、本剤の効能・効果において、再発予防である旨を明記することの必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- NMOSD の主な治療目的は、再発を予防すること、再発のたびに生じる可能性がある不可逆的な神経障害が蓄積されるのを防ぐことである（Eur J Neurol 2010; 17: 1019-32、Neurology 2015; 85: 177-89）ことから、NMOSD では、効能・効果に再発予防である旨を明記しなくても本剤の目的が再発予防であることは医療現場に理解されたと考える。
- 以上より、効能・効果に再発予防である旨は明記しないことが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

- NMO 及び NMOSD の疾患概念及び診断基準は、2006 年の NMO 診断基準及び 2007 年の NMOSD 基準から 2015 年の NMOSD 国際診断基準にかけて改訂されてきたこと、現在の本邦の診療ガイドラインにおいても 2015 年の NMOSD 国際診断基準が示されていること、及び ECU-NMO-301 試験では本剤の作用機序の観点から抗 AQP4 抗体陽性の患者のみを対象としたことを踏まえると、本剤の投与対象を抗 AQP4 抗体陽性の NMOSD 患者とすることは適切と考える。
- 本剤の投与対象を再発性の患者に限定すると、再発が認められるまで本剤を投与することができず、再発により重篤な神経障害が生じるリスクが想定されることから、本剤の投与対象を再発性の患者

に限定しないとする申請者の見解は妥当であると考える。

- NMOSD の治療は急性増悪期の治療と再発予防に大別され、それぞれ治療方法が異なること（多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017. 医学書院; 2017）から、治療目標を効能・効果に明記することが適切と考える。ECU-NMO-301 試験では主要評価項目を治験中再発までの期間と定義し有効性が評価されたことから、本剤の効能・効果において再発予防である旨を明記することが適切と考える。
- また NMOSD の日本語訳については、MedDRA の訳語である「視神経脊髄炎スペクトラム障害」を用いることが適切と考える。
- 以上を踏まえ、効能・効果を「視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防」とすることが適切と考える。また、効能・効果に関連する使用上の注意において、「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。」と整備した上で注意喚起することが適切と考える。
- これらの判断の適切性については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6 用法・用量について

7.R.6.1 用法・用量の設定について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: ECU-NMO-301 試験）における用法・用量の設定根拠を説明した上で、申請用法・用量の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- ECU-NMO-301 試験の実施前に、NMO を対象に本剤（600 mg/回を週 1 回 4 週間投与した後、5 週目以降に本剤 900 mg/回を 2 週間に 1 回投与）の有効性及び安全性を検討する医師主導治験が行われた結果、■%（■/14 例）で本剤の血清中濃度が■ μg/mL 未満であった。抗ニワトリ赤血球抗体で感作させたニワトリの赤血球の人血清による溶血をほぼ完全に阻害する血清中本薬濃度は 100 μg/mL であったこと¹⁴⁾から、当該用法・用量では終末補体活性化を完全に阻害できない可能性が考えられた。
- aHUS 患者に対する母集団薬物動態解析¹⁵⁾の結果、成人 aHUS 患者に本剤 900 mg/回を週 1 回 4 週間投与した後、5 週目以降に本剤 1200 mg/回を 2 週間に 1 回投与する用法・用量で、終末補体が完全に阻害されることが期待された。
- ECU-NMO-301 試験の治験実施計画を策定した時点で、aHUS を対象とした試験の安全性データから、aHUS の用法・用量に安全性上の大きな問題はないと考えた。
- 以上より、NMO 及び NMOSD 患者に対する ECU-NMO-301 試験の用法・用量を aHUS と同じ用法・用量に設定した。

また申請者は、以下のように説明した。

- ECU-NMO-301 試験において、血清中本薬濃度は■ μg/mL 超であり（6.2.1 参照）、NMOSD 患者でも申請用法・用量で終末補体を阻害することが期待された。
- ECU-NMO-301 試験において、NMOSD に対する本剤の有効性が認められ、安全性に大きな問題は認められなかった。
- 以上より、申請用法・用量は適切と考える。

14) 初回承認時申請資料 CTD 4.2.1.1.4 及び 4.2.1.1.6

15) aHUS に係る効能・効果の承認時申請資料 CTD 5.3.4.2.6

機構は、以上について了承した。

7.R.6.2 本剤の投与中止について

ECU-NMO-301 試験では再発が認められた場合には試験を中止する規定となっていたものの、本剤の継続投与を希望する患者は、ECU-NMO-302 試験に移行可能とされ、本剤投与が継続投与されている。一方、gMG においては、添付文書において、全身型重症筋無力症患者では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ており、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旨が注意喚起されている。

そこで、機構は、本剤の臨床的位置付け及び髄膜炎菌感染症のリスクを踏まえ、本剤投与後に投与中止を検討する必要があるか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- ECU-NMO-301 試験では、治験担当医師により判定された再発が認められること又は独立評価委員会により治験中再発と判定された被験者の数があらかじめ規定した被験者数に達することのいずれかが早く生じた時点で被験者は ECU-NMO-301 試験を終了することとされ、ECU-NMO-301 試験を終了した患者は、希望に応じて継続投与試験（CTD 5.3.5.2-1: ECU-NMO-302 試験）に移行可能とされ本剤投与が継続された。
- gMG では、gMG を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ECU-MG-301 試験）において、投与 26 週でレスポナー¹⁶⁾であった患者のうち、投与開始 12 週でレスポナー¹⁶⁾であった患者の割合は ■■■%（■■■例）であったことを踏まえ、本剤の投与継続の可否を判断する時期として投与開始後 12 週を設定した。
- 本剤投与による NMOSD における感染症のリスクは既承認効能・効果と大きな差異はないと考える（7.R.3 参照）。
- gMG では寛解導入及び維持の目的で本剤が使用されるが、NMOSD に対する本剤の治療目的は再発予防であり、永続的な神経学的損傷及び障害に至る恐れのある再発を防ぐために長期的かつ継続的な投与が必要と考える。
- ECU-NMO-301 試験では有効性の主要評価項目についてプラセボに対する本剤の優越性が示された。さらに、144 週時点で独立評価委員会により判定された初回の治験中再発が認められなかった患者（Kaplan-Meier 法による推定値及びその 95%信頼区間）は、プラセボ群で 45.4 [26.2, 62.8] %、本剤群で 96.4 [89.1, 98.8] %であり、本剤の長期投与による有効性が示唆された。
- 以上より、NMOSD 患者に対しては投与中止に関する注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。

- NMOSD に対する本剤の治療目的が再発予防であることから、長期投与が前提とされることに異論はない。
- 本剤投与により髄膜炎菌等の感染症リスクが高まるものの、NMOSD の病態、経過・予後及び重篤性を考慮すると、再発が認められた患者においても次の再発を予防することに臨床的意義はあり、

16) MG-ADL 総スコアがベースラインと比較して 3 ポイント以上低下した患者

一律に投与を中止する必要はないと考える。

- ただし、本剤投与中に再発が認められた患者において、本剤の投与前と比較して再発の頻度の増加が認められる等、本剤の効果が認められないと考えられる場合は、本剤を継続することのリスク及びベネフィットを考慮した上で投与中止を検討することが必要と考える。
- これらの判断の適切性については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

機構は、提出された臨床試験成績及び国内外製造販売後安全性情報を踏まえると、髄膜炎菌感染症の発現状況、髄膜炎菌ワクチンの第1期2回接種及び再接種の実施状況、髄膜炎菌以外の莢膜形成細菌の感染症の発現状況、莢膜形成細菌以外の感染症の発現状況、並びに本剤の結合活性が低下する遺伝子多型を有する患者における有効性及び安全性について、製造販売後に適切な医薬品安全性監視活動を実施し、情報収集する必要があると考える。

さらに機構は、本剤の髄膜炎菌感染症等のリスクを踏まえて、既承認効能・効果（PNH、aHUS、gMG）では、各疾患の診断に精通し、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本剤投与が行われるように、必要な措置を講じるよう承認条件が付されており、リスク低減のための適切な措置が講じられていることから、NMOSD患者に対する効能追加後にも、同様の措置を講じる必要があると考える。

なお、申請者からは、日本人NMOSD患者での本剤の臨床使用経験が極めて限られることから、本剤の製造販売後調査として、本剤が投与されたすべてのNMOSD患者を対象として登録期間を7年間、観察期間を4年間とする特定使用成績調査を実施することが説明されている。

機構は、製造販売後の検討事項の適切性については、専門協議における議論も踏まえて最終的に判断したいと考える。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1、CTD 5.3.5.2.1）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目のNMOSDの再発予防に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目はNMOSD患者に対する新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。また機構は、髄膜炎菌感染症のリスク管理策、効能・効果、用法・用量、本剤の投与中止及び製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和元年 10 月 15 日

申請品目

[販 売 名] ソリリス点滴静注 300 mg
[一 般 名] エクリズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] アレクシオンファーマ合同会社
[申請年月日] 平成 31 年 3 月 8 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 髄膜炎菌感染症のリスク管理策について

本剤による髄膜炎菌感染症に関するリスク管理の方策について、初期症状が認められた場合の速やかな医療機関の受診、発熱時における早期の抗生物質の投与等の対応の周知徹底を継続的に行うことが必要であると考えた。また、NMOSD 患者に対する効能追加後にも、既承認効能・効果と同様に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本剤投与が行われるように、必要な措置を講じる必要があると考えた。

以上の機構の考え（審査報告 (1) 7.R.3.2.1 及び 7.R.7 参照）は専門委員に支持された。

以上を踏まえ機構は、申請者に対して適切に対応するよう指示し、申請者は適切に対応すると説明した。

1.2 効能・効果について

本剤の投与対象を抗 AQP4 抗体陽性の患者とし、効能・効果に関連する注意において「本剤は、抗アポリン 4 抗体陽性の患者に投与すること。」と注意喚起することが適切と考えた。また、本剤の効能・効果において再発予防である旨を明記し、NMOSD の日本語訳として「視神経脊髄炎スペクトラム障害」を用いることが適切と考えた。さらに、本剤の投与対象を再発性の患者に限定すると、再発が認められるまで本剤を投与することができず、再発により重篤な神経障害が生じるリスクが想定されることから、本剤の投与対象を再発性の患者に限定しないことが適切と考えた。

以上の機構の考え（審査報告 (1) 7.R.5 参照）は専門委員に支持された。

なお、一部の専門委員より、過去の狭い診断基準を思わせる診断名より、最新の診断基準に基づき投与対象を決定することに意義があることから、NMOSD の日本語訳として視神経脊髄炎スペクトラム障

害を用いることは適切と考えるが、難病の患者に対する医療等に関する法律では「視神経脊髄炎」が用いられているため、視神経脊髄炎を含むことがわかるようにすることが重要である旨の意見が示された。

以上を踏まえ機構は、本剤の効能・効果及び添付文書の効能・効果に関連する注意の項に以下の内容を記載するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

[効能・効果]

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

<効能・効果に関連する注意>

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。

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。

1.3 本剤の投与中止について

本剤投与により髄膜炎菌等の感染症リスクが高まるものの、NMOSDの病態、経過・予後及び重篤性を考慮すると、再発が認められた患者においても次の再発を予防することに臨床的意義はあり、一律に投与を中止する必要はないと考えた。ただし、本剤の効果が認められないと考えられる場合は、投与中止を検討することが必要と考えた。

以上の機構の考え（審査報告（1）7.R.6.2参照）は専門委員に支持された。

専門委員から、本剤の投与前と比較して再発の頻度の減少が認められない患者について、本剤の投与中止を検討する旨を注意喚起することが適切であるとの意見が示された。

以上を踏まえ機構は、添付文書の用法・用量に関連する注意の項に以下の内容を記載するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

<用法・用量に関連する注意>

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。

1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの以下の意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表16に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表17に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

- ・ 未治療では再発の頻度は1年に1回程度であるが、本剤投与によって再発の頻度は減少することが想定されることから、観察期間は可能な限り長期間とすることが望ましい。

表 16 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 髄膜炎菌感染症（敗血症を含む） 非典型性溶血性尿毒症症候群患者における本剤投与中止による重度の血栓性微小血管症 infusion reaction 	<ul style="list-style-type: none"> 発作性夜間ヘモグロビン尿症患者における本剤投与中止による重篤な溶血 	<ul style="list-style-type: none"> なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> なし 		

表 17 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査（全例調査） 	<ul style="list-style-type: none"> 医療関係者向け資料の作成と提供 患者向け資料の作成と提供

以上を踏まえ機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査等について実施するよう申請者に求めた。

申請者は、NMOSD 患者を対象として、表 18 に示す特定使用成績調査を実施することを説明した。

表 18 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	本剤の使用実態下における安全性及び有効性について検討する
調査方法	全例調査方式
対象患者	本剤が投与されたすべての NMOSD 患者
観察期間	最長 7 年間（中止例については、最後の投与日から 8 週間の後観察を行う）
予定症例数	本剤を投与した NMOSD 患者全症例
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> 患者背景（性別、体重、年齢、投与前 2 年間の再発、抗 AQP4 抗体（測定方法を含む）、既往歴、合併症、ワクチン接種状況（髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌 b 型）、C5 遺伝子多型等） 本剤の投与状況（投与期間、1 回投与量、投与頻度、用法・用量変更理由） 前治療薬・前治療法、併用薬・併用療法 有害事象の発現状況 感染症が発現した場合、起原因菌（髄膜炎菌については血清型も） 有効性（再発の有無、再発の種類、再発日、機能別障害度等） 臨床検査値

機構は、以上について了承するが、得られた結果について、速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

1.5 現在継続中の国際共同長期継続投与試験の最新の状況について

機構は、現在継続中の継続投与試験（CTD 5.3.5.2-1: ECU-NMO-302 試験）における有害事象の発現状況について、最新の状況を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、20 年 月 日のカットオフ日以降、20 年 月 日までに収集された有害事象として、死亡に至った有害事象は認められなかったこと、その他の重篤な有害事象の発現状況は表 19 のとおりであったことを説明し、これまでに得られた臨床試験における重篤な有害事象の発現状況（表 4 及び表 6）と比較して、現時点で安全性上の新たな懸念は示唆されていないと考えることを説明した。

表 19 死亡以外の重篤な有害事象の発現状況

過敏性腸症候群、胸痛*、末梢性浮腫、発熱、急性胆嚢炎、細菌性敗血症*、医療機器関連感染、淋疾*、感染性腱鞘炎*、骨髄炎、レンサ球菌肺炎*、腰筋膿瘍、急性腎盂腎炎*、大腿骨頸部骨折、椎間板突出、骨壊死、アクロコルドン、視神経脊髄炎スペクトラム障害*、視神経炎、妊娠、慢性閉塞性肺疾患、神経ブロック各 1 例
--

* 治験薬との因果関係が否定されていない事象

a) カットオフ前に因果関係が否定された重篤な有害事象を発現した症例が、新たに因果関係の否定されない同一の重篤な有害事象を発現した

機構は、以上について了承し、本剤を長期投与したときの安全性について、現時点で新たに懸念される問題はないと考える。

2. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
4	4	NMO 患者由来の血清を腹腔内投与してヒト抗 AQP4 抗体に対し血清反応陽性となった	NMO 患者由来の血清から精製した抗 AQP4 抗体を腹腔内投与してヒト抗 AQP4 抗体に対し血清反応陽性となった
6	脚注 4)	2015 年	2016 年
13	脚注 6)	ECU-NMO-301 試験及び ECU-NMO-302 試験	ECU-NMO-301 試験及び ECU-NMO-302 試験 (2014 年 4 月～2015 年 3 月データカットオフ)
18	7	現在、NMOSD に対して承認されている治療薬はない。	現在、NMOSD に対して承認されている治療薬はない。ただし、副腎皮質ホルモン剤には「多発性硬化症 (視束脊髄炎を含む)」の効能又は効果を有するものがあり、医療現場で使用されている。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は希少疾病用医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能・効果の再審査期間は 10 年間と設定することが適切と判断する。

[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
 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

(下線部今回追加)

[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 600 mg 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 900 mg 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 900 mg を週 1 回で計 4 回	初回投与 4 週間後から 1 回 1200 mg を 2 週に 1 回
18 歳未満		
40 kg 以上	1 回 900 mg を週 1 回で計 4 回	初回投与 4 週間後から 1 回 1200 mg を 2 週に 1 回
30 kg 以上 40 kg 未満	1 回 600 mg を週 1 回で計 2 回	初回投与 2 週間後から 1 回 900 mg を 2 週に 1 回
20 kg 以上 30 kg 未満	1 回 600 mg を週 1 回で計 2 回	初回投与 2 週間後から 1 回 600 mg を 2 週に 1 回
10 kg 以上 20 kg 未満	1 回 600 mg を週 1 回で計 1 回	初回投与 1 週間後から 1 回 300 mg を 2 週に 1 回
5 kg 以上 10 kg 未満	1 回 300 mg を週 1 回で計 1 回	初回投与 1 週間後から 1 回 300 mg 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 900 mg 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 1200 mg を 2 週に 1 回の間隔で点滴静注する。

（下線部今回追加）

- [承認条件]
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。
 2. 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。
 3. 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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
aHUS	Atypical Hemolytic Uremic Syndrome	非典型溶血性尿毒症症候群
AQP4	Aquaporin-4	アクアポリン4
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
EDSS	Expanded Disability Status Scale	—
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay	酵素結合免疫吸着測定法
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
gMG	Generalized Myasthenia Gravis	全身型重症筋無力症
HLT	High-Level Terms	高位用語
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MG-ADL	Myasthenia Gravis-Activity of Daily Living Profile	—
MRI	Magnetic Resonance Imaging	核磁共鳴画像
NMO	Neuromyelitis Optica	視神経脊髄炎
NMOSD	Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder	—
PNH	Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria	発作性夜間ヘモグロビン尿症
PT	Preferred Term	基本語
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
診療ガイドライン	—	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「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン」作成委員会 編
プラセボ-本剤集団	—	ECU-NMO-301 試験でプラセボ群に割り付けられ、ECU-NMO-302 試験に組み入れられた患者集団
本剤	—	ソリリス点滴静注 300 mg
本剤-本剤集団	—	ECU-NMO-301 試験で本剤群に割り付けられ、ECU-NMO-302 試験に組み入れられた患者集団
本薬	—	エクリズマブ (遺伝子組換え)