

# エクリズマブ ソリリス点滴静注 300mg

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はアレクシオンファーマ合同会社にあります。

当該製品の適正使用の利用目的以外の営利目的に本資料を利用することは出来ません。

アレクシオンファーマ合同会社

## TABLE OF CONTENTS

|                                     |    |
|-------------------------------------|----|
| 略号一覧表.....                          | 3  |
| 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....           | 4  |
| 1 起原又は発見の経緯.....                    | 4  |
| 1.1 薬剤の特性.....                      | 4  |
| 1.2 視神経脊髄炎スペクトラム障害.....             | 4  |
| 1.3 開発の根拠.....                      | 5  |
| 1.3.1 視神経脊髄炎スペクトラム障害における補体の活性化..... | 5  |
| 1.3.2 エクリズマブによる終末補体活性の阻害.....       | 6  |
| 1.3.3 アンメット・メディカル・ニーズ.....          | 6  |
| 2 開発の経緯.....                        | 7  |
| 2.1 臨床試験成績の概略.....                  | 7  |
| 2.1.1 ECU-NMO-301 試験.....           | 7  |
| 2.1.2 ECU-NMO-302 試験.....           | 8  |
| 3 PMDA との折衝.....                    | 8  |
| 4 臨床開発のフローチャート.....                 | 9  |
| 5 参考文献.....                         | 10 |

## LIST OF FIGURES

|           |                                                  |   |
|-----------|--------------------------------------------------|---|
| Figure 1: | NMOSD の免疫病原性における補体の役割 (Papadopoulos, 2014) ..... | 5 |
| Figure 2: | 臨床試験デザイン .....                                   | 7 |
| Figure 3: | 臨床開発フローチャート .....                                | 9 |

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯  
エクリズマブ - NMOSD

---

略号一覧表

| 略語・用語 | 内容（英語）                                    | 内容（日本語）        |
|-------|-------------------------------------------|----------------|
| Ab    | antibody                                  | 抗体             |
| AQP4  | aquaporin-4                               | アクアポリン 4       |
| ARR   | annual relapse rate                       | 年間再発率          |
| C5    | human complement component 5              | 補体 C5          |
| CI    | confidence interval                       | 信頼区間           |
| CNS   | central nervous system                    | 中枢神経系          |
| EDSS  | expanded disability status scale          | －              |
| IST   | immunosuppressant therapy                 | 免疫抑制療法         |
| NMO   | neuromyelitis optica                      | 視神経脊髄炎         |
| NMOSD | neuromyelitis optica spectrum disorder    | 視神経脊髄炎スペクトラム障害 |
| PD    | pharmacodynamics                          | 薬力学            |
| PK    | pharmacokinetics                          | 薬物動態           |
| PMDA  | pharmaceuticals and medical device agency | 医薬品医療機器総合機構    |
| QoL   | quality of life                           | クオリティオブライフ     |

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

### 1 起原又は発見の経緯

#### 1.1 薬剤の特性

エクリズマブ (h5G1.1-mAb) はマウスの抗ヒト補体 5 (C5) 抗体 (m5G1.1) に由来するヒト化モノクローナル抗体 (mAb) である。エクリズマブは C5 と特異的に結合し、補体活性化における C5 から C5a 及び C5b への開裂を阻害する。C5 での補体カスケードの遮断により、炎症誘発メディエーターの放出及び細胞溶解性細孔形成を阻害する一方で、微生物に対するオプソニン作用及び免疫複合体の除去に不可欠な初期の補体活性化機能は保持される。

エクリズマブは、補体に関与する 3 疾患である発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH)、非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) 及び全身型重症筋無力症 (gMG) に対する治療薬として、日本、欧州連合 (EU)、米国、及びカナダを含む多くの国・地域でソリリス®の商品名で承認を取得している。日本では、希少疾病用医薬品として 2010 年 4 月 16 日に PNH、2013 年 9 月 13 日に aHUS、2017 年 12 月 25 日に gMG に対して承認を取得した。エクリズマブは、「NMO-IgG 陽性の再発性視神経脊髄炎 (NMO) の再発抑制」に対する希少疾病用医薬品としても指定されている [指定年月日: 2014 年 11 月 20 日、指定番号: (26 薬) 第 353 号]。

#### 1.2 視神経脊髄炎スペクトラム障害

視神経脊髄炎スペクトラム障害 (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 (CNS) の自己免疫性炎症性疾患であり、脳への関与は比較的少ない。NMOSD の有病率は 10 万人あたり 0.5~4.4 人と推定されている (Pandit, 2015)。日本の NMO 患者数は、厚生労働省 (MHLW) 研究グループにより約 2500 人と推定されている (難治性疾患研究事業 研究報告書, 2012)。また、日本の NMOSD 患者数は約 4290 人、有病率は 10 万人あたり 3.42 人と推定されている (玉腰, 2014)。日本神経学会は、2017 年に NMOSD の診断と治療に関するガイドラインを発表した (多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン, 2017)。

NMOSD の典型症状として重症の視神経炎又は横断性脊髄炎の再発が特徴的であり、再発を繰り返すことで、不可逆にもなり得る神経障害が段階的に蓄積される (Wingerchuk, 2006)。また、NMOSD 患者には視神経や脊髄以外の病変に起因する兆候・症状が生じることもある (Wingerchuk, 1999; Poppe, 2005; Popescu, 2011; Kremer, 2014; Chitnis, 2016)。一部の患者には脳幹関連の発作が生じ、呼吸不全や死亡に至ることがある (Wingerchuk, 1999; Oh, 2012)。ある試験では、脳幹症状が患者の約 3 分の 1 に認められ、最も多く見られた脳幹症状は、コントロール不良の嘔吐及び難治性の吃逆などであった (Kremer, 2014)。最も初期の症例集積の 1 つによると、5 年以内にそのような患者の 50%超が機能的失明状態 (視力 20/200 未満) に陥るか、或いは歩行に介助を要するようになった (Wingerchuk, 1999)。抗アクアポリン 4 (AQP4) 抗体陽性の NMO 患者を対象とした試験において病的状態は深刻であり、追跡調査期間中 18%の患者に永続的な視力障害、34%に永続的な運動障害が認められ、また 23%が車いす依存であった (Kitley, 2014)。いくつかの試験で、患者 1 人あたり約 1 件の年間再発率で、大多数の患者が再発を経験していることが示唆されている (Jarius, 2012; Flanagan, 2016; Ghezzi, 2004)。死亡率は過去 20 年間で低下しており、考えられる理由として一部はより早期の診断や迅速な再発の急性期治療の結果である。また、再発予防のため支持療法としての免疫抑制療法 (IST) の導入による可能性があると考えられる一方で、複数の報告によると、NMOSD 患者の死亡率は依然として 10%近い (Kitley, 2012; Mealy, 2018)。

したがって、NMOSD の治療を成功させる上で再発を抑制することが最も重要である (Cree,

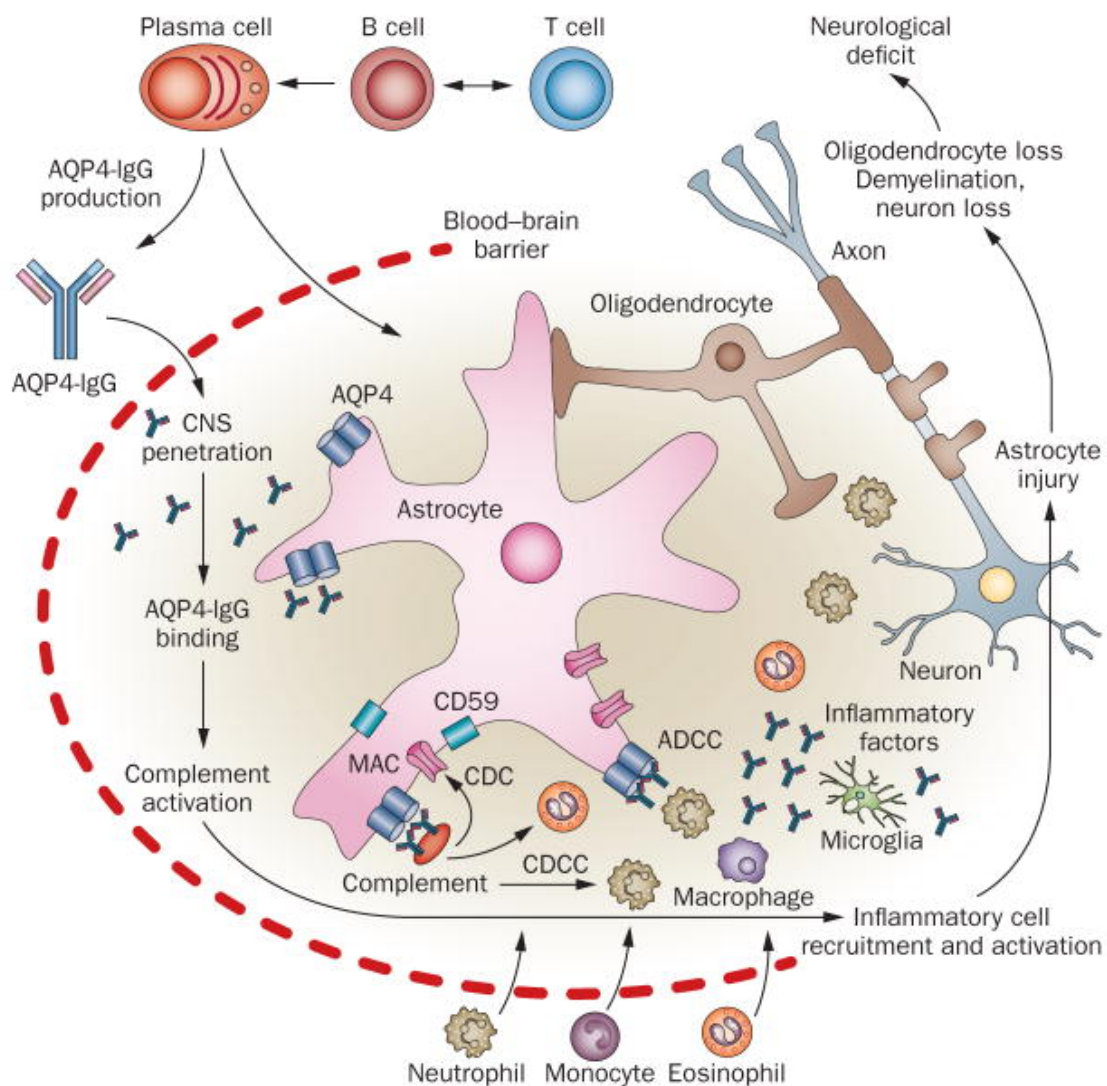
2016)。

### 1.3 開発の根拠

#### 1.3.1 視神経脊髄炎スペクトラム障害における補体の活性化

NMOSD 患者において、補体の活性化は疾患発症の主要な決定因子である (Hinson, 2009; Nytrova, 2014; Papadopoulos, 2012; Verkman 2012)。抗 AQP4 抗体が、CNS のアストロサイト表面に高発現している AQP4 水チャネルに結合すると、IgG の六量体の集積が生じることが明らかにされている。その結果、補体 C1 が動員、活性化され、これが補体カスケード活性化の第一段階となる (Diebolder, 2014)。補体活性化は炎症カスケードを誘起し、血液脳関門の透過性上昇及びアストロサイトの壊死を誘発する。この過程で形成される病変は NMOSD の特徴を示しており、抗 AQP4 抗体及び補体が陽性である (Papadopoulos, 2012)。

Figure 1: NMOSD の免疫病原性における補体の役割 (Papadopoulos, 2014)



Abbreviations: ADCC = antibody-dependent cellular cytotoxicity; AQP4 = aquaporin-4; CDC = complement-dependent cytotoxicity; CDCC = complement-dependent cellular cytotoxicity; MAC = membrane attack complex; NMO = neuromyelitis optica.  
Source: Papadopoulos et al, 2014.

### 1.3.2 エクリズマブによる終末補体活性の阻害

エクリズマブはヒト化モノクローナル抗体であり、ヒト終末 C5 と高い親和性で特異的に結合し、C5 の酵素的開裂を阻害することで、終末補体活性化による炎症に関与する炎症促進性／血栓形成促進性の補体活性化生成物 C5a の産生、並びに細胞溶解性及び炎症促進性／血栓形成促進性の膜侵襲複合体 (MAC) である C5b-9 の産生を抑制する (Rother, 2007)。

エクリズマブは標準的な IST とは明らかに異なる作用機序を有する。終末補体活性化及びそれに付随する炎症の阻害は、生物学的に合理的な治療法であり、標準的な IST にも関わらず再発を繰り返す NMOSD 患者にとってベネフィットをもたらすと見込まれる。

NMOSD に対する潜在的な治療薬としてのエクリズマブの使用は、14 例の NMOSD 成人患者を対象に Mayo Clinic で実施された非盲検医師主導試験から得られたデータによって支持されている (Pittock, 2013)。12 ヶ月間のエクリズマブ投与後、14 例中 12 例 (86%) の抗 AQP4 抗体陽性の NMOSD 患者に再発が認められなかった。治験中再発の年間再発率 (ARR) の中央値は 3 (エクリズマブ投与前、範囲 2~4) から 0 (エクリズマブ投与後、範囲 0~1、 $p < 0.0001$ ) に低下した。さらに、12 ヶ月時点でいずれの評価項目でも障害が悪化した患者はいなかった。Expanded Disability Status Scale (EDSS) スコアの中央値は、4.3 (範囲 1.0~8.0) から治療薬投与後には 3.5 (範囲 0~8.0) に改善した ( $p = 0.0078$ )。これらの結果から、NMOSD に対するエクリズマブの治療効果を示す予備的なエビデンスが得られたため、本患者集団を対象としたエクリズマブの第 III 相開発プログラムを開始した。

### 1.3.3 アンメット・メディカル・ニーズ

現在、NMOSD に対して承認されている治療法はない。そのため、臨床上の経験や合意に基づき、コルチコステロイド及びその他 IST を含む支持療法が使用されている (Trebst, 2014)。IST のうち、コルチコステロイド、アザチオプリン (AZA)、ミコフェノール酸モフェチル (MMF) 及びリツキシマブが再発及び再発による神経障害を防ぐ目的で、長期的な予防療法として最も多く使用されている。NMOSD 患者におけるこのような IST の有効性は確立されておらず、これまでに得られたデータは、ほとんどが裏付けに乏しい小規模なレトロスペクティブ試験のデータである。しかし、IST が標準的な支持療法として使用され続けている。支持療法として IST を使用していても、多数の患者 (> 50%) が再発を繰り返し、さらなる永続的な神経学的損傷及び障害を抱えるに至っている (Jacob, 2009; Bichuetti, 2010; Costanzi, 2011; Kim, 2011; Bichuetti, 2015)。そのため、NMOSD 患者には重要なアンメット・メディカル・ニーズが存在する。

NMOSD 患者集団全体を代表すると考えられる、ECU-NMO-301 試験に組み入れられた患者の初発臨床症状発現時の年齢は 30 代半ばであり、主に女性で (約 90%)、ほぼ全例 (93%) が以前に NMOSD に対して IST による支持療法を受けていた。過去 2 年間で毎年平均約 2 件の再発が認められており、その多く (約 77%) は IST 又は免疫調節剤による支持療法を受けている間に再発が認められていた。再発の急性期治療のため、ほぼ全ての患者 (約 92%) がメチルプレドニゾロン静注療法を受けており、それと同時に、全患者の約半数 (約 47%) が血漿交換を受けていた。

再発に関連する神経学的障害の進行性かつ段階的な蓄積のために患者が経験する深刻な病的状態及び多大な疾患による負担は、ECU-NMO-301 試験のベースライン時に以下のように明らかであった：

- 3 分の 1 超 (37.1%) が少なくとも片眼が機能的失明状態であった

- 約 3 分の 1 (32.9%) が日常活動に障害があり完全な歩行ができなかった
- 約 3 分の 1 (30.1%) が膀胱直腸機能に問題があり、生活様式に影響があった
- 大多数 (80.4%) に、通常業務に支障が生じるような疼痛が認められた
- 半数超 (69.9%) が通常の社会活動を行うことができるが、身体的健康又は感情の問題による影響を受けていた

承認されている治療薬がなく、重要なアンメット・メディカル・ニーズが存在し続けるため、NMOSD 臨床プログラムは、抗 AQP4 抗体陽性の NMOSD 患者の治療において、エクリズマブの有効性及び安全性を確立するようにデザインされた。

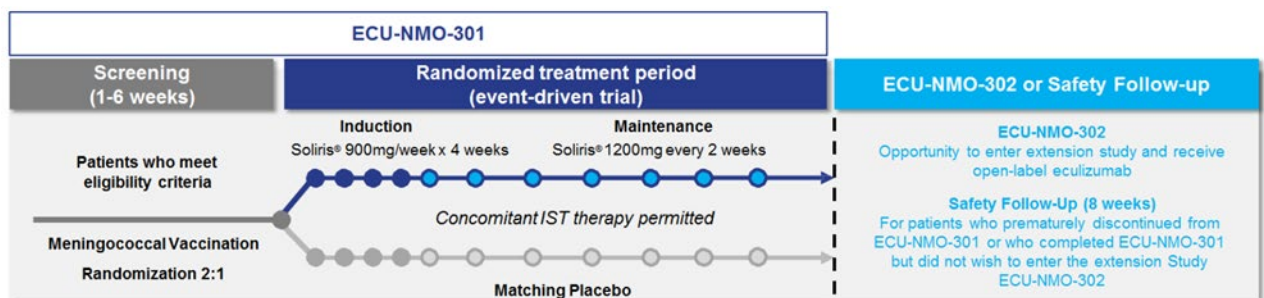
## 2 開発の経緯

### 2.1 臨床試験成績の概略

アレクシオン社は「NMO-IgG 陽性の再発性視神経脊髄炎 (NMO) の再発抑制」に対して、エクリズマブの希少疾病用医薬品の指定を受けた [指定日: 2014 年 11 月 20 日、指定番号: (26 薬) 第 353 号]。

希少疾病用医薬品の指定とともに、アレクシオン社は第 III 相試験 2 試験からなる臨床開発プログラムを開始した。ECU-NMO-301 試験は 2014 年 4 月に開始し、2018 年 7 月に終了した。ECU-NMO-302 試験は 2015 年 1 月に開始し、現在も継続中である。

Figure 2: 臨床試験デザイン



#### 2.1.1 ECU-NMO-301 試験

ECU-NMO-301 試験は、抗 AQP4 抗体陽性の NMOSD 患者に対するエクリズマブの有効性及び安全性を評価する、ピボタル、第 III 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験である。

本試験の主要目的は、NMOSD 患者を対象に、初回の治験中再発までの期間及び再発リスク低下に基づき、エクリズマブによる治療の有効性をプラセボと比較検討することであった。本試験の副次目的は、エクリズマブの全般的な安全性及び忍容性についてプラセボとの比較で明らかにすること、ARR、疾患関連障害、神経学的機能及びクオリティオブライフ (QoL) に基づきエクリズマブの有効性をプラセボとの比較で評価すること、並びに、NMOSD 患者におけるエクリズマブの薬物動態 (PK) 及び薬力学 (PD) について評価することであった。

ECU-NMO-301 試験における有効性の主要評価項目は、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であった。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において、プラセボ群と比較してエクリズマブ群で統計学的に有意で臨床的に意義のある効果が認められた ( $p < 0.0001$ )。プラセボと比較したエクリズマブのハザード比 [95%信頼区間 (CI)]

は 0.058 (0.017, 0.197) であり、再発リスクは 94.2%低下した。48 週時点で再発が認められなかった被験者の割合の推定値 (95% CI) はエクリズマブ群で 0.979 (0.918, 0.995)、プラセボ群で 0.632 (0.468, 0.758) であった。144 週時点で再発が認められなかった被験者の割合の推定値 (95% CI) はエクリズマブ群で 0.964 (0.891, 0.988)、プラセボ群で 0.454 (0.262, 0.628) であった。

エクリズマブの忍容性は良好で、安全性の結果は、既存のエクリズマブの適応症で十分に特徴づけられた安全性プロファイルと一致した。

### 2.1.2 ECU-NMO-302 試験

ECU-NMO-302 試験は、NMOSD 患者の治療に対するエクリズマブの長期の安全性及び有効性について評価するための、第 III 相、非盲検、ECU-NMO-301 試験の継続試験であり、現在継続中である。ECU-NMO-301 試験を終了した被験者を本継続試験への組入れに適格とした。中間解析の臨床データベースカットオフ日 (20 年 月 日) 時点で、ECU-NMO-301 試験で治験中再発が認められた 39 例が ECU-NMO-302 試験に登録され、治験薬の投与を受けた。

NMOSD 患者に対するエクリズマブの長期有効性は、ARR を過去の ARR (ECU-NMO-301 試験のスクリーニング以前の 24 ヶ月間に生じた再発) と比較して測定した。過去の再発は独立評価委員会により判定された再発ではないため、治験担当医師により判定された治験中再発に対して比較を行うこととした。臨床データベースカットオフの時点で、ARR は有意に低下し、過去の ARR と比較した変化量の中央値は -1.923 (95% CI : -2.459, -1.636,  $p < 0.0001$ ) であった。

エクリズマブの忍容性は良好で、安全性の結果は、既存のエクリズマブの適応症で十分に特徴づけられた安全性プロファイルと一致した。

## 3 PMDA との折衝

20 年 月 日に実施した 相談において、次の 2 項目を確認した。

- (1) 試験における について確認し、PMDA より とすることに特に異論はないが、現時点で は十分に検討されていないと思われることから、再度精査した上で と考えるとの見解を得た。
- (2) について確認し、PMDA は とすることが適切と考えとした上で、 については と考えるが、 本剤の潜在的リスク等も踏まえ する必要があるとの助言を得た。

アレクシオン社は本承認申請において、以下の効能・効果案及び用法・用量案を申請する。

[申請する効能・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案]

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。

[用法・用量案]

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

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

### エクリズマブ - NMOSD

間後) から 1 回 1200 mg を 2 週に 1 回の間隔で点滴静注する。

## 4 臨床開発のフローチャート

エクリズマブの本承認申請に関連する日本及び海外で実施したエクリズマブの臨床試験を次の図に示す。

Figure 3: 臨床開発フローチャート

| Study Information |                            |                                         | Study No.   | 2013 | 2014       | 2015         | 2016 | 2017 | 2018      | 2019     |
|-------------------|----------------------------|-----------------------------------------|-------------|------|------------|--------------|------|------|-----------|----------|
| Clinical Study    | Domestic and International | Phase III (Efficacy, Safety, PK and PD) | ECU-NMO-301 |      | April 2014 |              |      |      | July 2018 |          |
|                   |                            | Phase III (Efficacy, Safety, PK and PD) | ECU-NMO-302 |      |            | January 2015 |      |      |           | on-going |

— : Domestic and International Study

## 5 参考文献

- Bichuetti DB, Lobato de Oliveira EM, Oliveira DM, Amorin de Souza N, Gabbai AA. Neuromyelitis optica treatment: analysis of 36 patients. *Arch Neurol*. 2010;67(9):1131-1136.
- Bichuetti DB, Lemos MD, Castro I, et al. Neuromyelitis optica shorter lesion can cause important pyramidal deficits. *J Neurol Sci*. 2015;355(1-2):189-192.
- Chitnis T, Ness J, Krupp L, et al. Clinical features of neuromyelitis optica in children: US Network of Pediatric MS Centers report. *Neurology*. 2016;86(3):245-252.
- Costanzi C, Matiello M, Lucchinetti CF, et al. Azathioprine: tolerability, efficacy, and predictors of benefit in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2011;77(7):659-666.
- Cree BA, Bennett JL, Sheehan M, et al. Placebo-controlled study in neuromyelitis optica-Ethical and design considerations. *Mult Scler*. 2016;22(7):862-872.
- Diebolder CA, Beurskens FJ, de Jong RN, et al. Complement is activated by IgG hexamers assembled at the cell surface. *Science (New York, NY)*. 2014;343(6176):1260-1263.
- Flanagan EP, Cabre P, Weinshenker BG, et al. Epidemiology of aquaporin-4 autoimmunity and neuromyelitis optica spectrum. *Ann Neurol*. 2016;79(5):775-783.
- Ghezzi A, Bergamaschi R, Martinelli V, et al. Clinical characteristics, course and prognosis of relapsing Devic's Neuromyelitis Optica. *J Neurol*. 2004;251(1):47-52.
- Hinson SR, McKeon A, Fryer JP, et al. Prediction of neuromyelitis optica attack severity by quantitation of complement-mediated injury to aquaporin-4-expressing cells. *Arch Neurol*. 2009;66(9):1164-7.
- Jacob A, Matiello M, Weinshenker BG, et al. Treatment of neuromyelitis optica with mycophenolate mofetil: retrospective analysis of 24 patients. *Arch Neurol*. 2009;66(9):1128-1133.
- Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation*. 2012;9:14.
- Kim SH, Kim W, Park MS, Sohn EH, Li XF, Kim HJ. Efficacy and safety of mitoxantrone in patients with highly relapsing neuromyelitis optica. *Arch Neurol*. 2011;68(4):473-479.
- Kitley J, Leite MI, Nakashima I, et al. Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan. *Brain : A Journal of Neurology*. 2012;135(Pt 6):1834-1849.
- Kitley J, Waters P, Woodhall M, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 and myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies: a comparative study. *JAMA Neurol*. 2014;71(3):276-83.
- Kremer L, Mealy M, Jacob A, et al. Brainstem manifestations in neuromyelitis optica: a multicenter study of 258 patients. *Mult Scler Journal*. 2014;20(7):843-847.
- Mealy MA, Kessler RA, Rimler Z, et al. Mortality in neuromyelitis optica is strongly associated with African ancestry. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2018;5(4):e468.
- Nytrova P, Potlukova E, Kemlink D, et al. Complement activation in patients with neuromyelitis optica. *J*

Neuroimmunol. 2014;274(1-2):185-191.

Oh J, Levy M. Neuromyelitis optica: an antibody-mediated disorder of the central nervous system. Neurology research international. 2012;2012:460825.

Pandit L, Asgari N, Apiwattanakul M, et al. Demographic and clinical features of neuromyelitis optica: A review. Mult Scler. 2015;21(7):845-853.

Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. Lancet Neurol. 2012;11(6):535-44.

Pittock SJ, Lennon VA, McKeon A, et al. Eculizumab in AQP4-IgG-positive relapsing neuromyelitis optica spectrum disorders: an open-label pilot study. Lancet Neurol. 2013;12(6):554-562.

Popescu BF, Lennon VA, Parisi JE, et al. Neuromyelitis optica unique area postrema lesions: nausea, vomiting, and pathogenic implications. Neurology. 2011;76(14):1229-1237.

Poppe AY, Lapierre Y, Melancon D, et al. Neuromyelitis optica with hypothalamic involvement. Mult Scler. 2005;11(5):617-621.

Rother RP, Rollins SA, Mojcik CF, Brodsky RA, Bell L. Discovery and development of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Nat Biotechnol. 2007;25(11):1256-1264.

Trebst C, Jarius S, Berthele A, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). J Neurol. 2014;261(1):1-16.

Verkman AS. Aquaporins in clinical medicine. Annu Rev Med. 2012;63:303-16.

Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). Neurology. 1999;53(5):1107-1114.

Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. Neurology. 2006;66(10):1485-1489.

玉腰暁子 他, 全国疫学調査による NMO 患者の疫学像(平成 25 年度 厚生労働省研究報告書)2014  
難治性疾患克服研究事業 免疫性神経疾患に関する調査研究班(平成 24 年度 厚生労働省研究報告書) 2012

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 2017

## TABLE OF CONTENTS

|       |                        |   |
|-------|------------------------|---|
| 1.6   | 外国における使用状況等に関する資料..... | 2 |
| 1     | 外国における使用状況.....        | 2 |
| 2     | 外国における添付文書.....        | 2 |
| 2.1   | EU 添付文書 .....          | 2 |
| 2.1.1 | EU 添付文書.....           | 2 |
| 2.1.2 | EU 添付文書 和訳 .....       | 2 |
| 2.2   | 米国添付文書.....            | 2 |
| 2.2.1 | 米国添付文書.....            | 2 |
| 2.2.2 | 米国添付文書 和訳.....         | 2 |
| 2.3   | 企業中核データシート.....        | 2 |

## 1.6 外国における使用状況等に関する資料

### 1 外国における使用状況

2018 年 10 月 1 日時点において、ソリリス<sup>®</sup>の販売名で、エクリズマブは欧州連合、米国及び日本を含めた 50 カ国において発作性夜間ヘモグロビン尿症の治療、49 カ国において非典型溶血性尿毒症症候群の治療、34 カ国において全身型重症筋無力症の治療の適応症で承認されている。

エクリズマブは、視神経脊髄炎スペクトラムの治療の適応症で米国（2013 年 6 月 24 日）及び EU（2013 年 8 月 5 日）において希少疾病用医薬品の指定を受けており、日本においては「NMO-IgG 陽性の再発性視神経脊髄炎（NMO）の再発抑制」を予定する効果・効能として希少疾病用医薬品の指定を受けている [指定年月日：2014 年 11 月 20 日、指定番号：(26 薬) 第 353 号]。

本剤に対する視神経脊髄炎スペクトラム治療の適応追加の Type II variation 申請を 2019 年 1 月 9 日に欧州医薬品庁（EMA）に中央審査方式で提出し、2019 年 8 月 26 日に承認された。また、生物製剤認可追加申請を 2018 年 12 月 28 日に米国食品医薬品局に提出し、2019 年 6 月 27 日に承認された。

本項では、以下の資料を添付した。

## 2 外国における添付文書

### 2.1 EU 添付文書

#### 2.1.1 EU 添付文書

#### 2.1.2 EU 添付文書 和訳

### 2.2 米国添付文書

#### 2.2.1 米国添付文書

#### 2.2.2 米国添付文書 和訳

### 2.3 企業中核データシート

**ANNEX I**

**SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS**

## **1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Soliris 300 mg concentrate for solution for infusion

## **2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION**

Eculizumab is a humanised monoclonal (IgG<sub>2/4κ</sub>) antibody produced in NS0 cell line by recombinant DNA technology.

One vial of 30 ml contains 300 mg of eculizumab (10 mg/ml).

After dilution, the final concentration of the solution to be infused is 5 mg/ml.

Excipients with known effect: Sodium (5 mmol per vial)

For the full list of excipients, see section 6.1.

## **3. PHARMACEUTICAL FORM**

Concentrate for solution for infusion.

Clear, colorless, pH 7.0 solution.

## **4. CLINICAL PARTICULARS**

### **4.1 Therapeutic indication**

Soliris is indicated in adults and children for the treatment of:

- Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH).  
Evidence of clinical benefit is demonstrated in patients with haemolysis with clinical symptom(s) indicative of high disease activity, regardless of transfusion history (see section 5.1).
- Atypical haemolytic uremic syndrome (aHUS) (see section 5.1).

Soliris is indicated in adults for the treatment of:

- Refractory generalized myasthenia gravis (gMG) in patients who are anti-acetylcholine receptor (AChR) antibody-positive (see section 5.1).
- Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) in patients who are anti-aquaporin-4 (AQP4) antibody-positive with a relapsing course of the disease (see section 5.1).

### **4.2 Posology and method of administration**

Soliris must be administered by a healthcare professional and under the supervision of a physician experienced in the management of patients with haematological, renal, neuromuscular or neuro-inflammatory disorders.

## Posology

### Adult Patients:

#### In Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria (PNH):

The PNH dosing regimen for adult patients ( $\geq 18$  years of age) consists of a 4-week initial phase followed by a maintenance phase:

- Initial phase: 600 mg of Soliris administered via a 25 – 45 minute intravenous infusion every week for the first 4 weeks.
- Maintenance phase: 900 mg of Soliris administered via a 25 – 45 minute intravenous infusion for the fifth week, followed by 900 mg of Soliris administered via a 25 – 45 minute intravenous infusion every  $14 \pm 2$  days (see section 5.1).

#### In atypical Haemolytic Uremic Syndrome (aHUS), refractory generalized Myasthenia Gravis (gMG) and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD):

The aHUS, refractory gMG and NMOSD dosing regimen for adult patients ( $\geq 18$  years of age) consists of a 4 week initial phase followed by a maintenance phase:

- Initial phase: 900 mg of Soliris administered via a 25 – 45 minute intravenous infusion every week for the first 4 weeks.
- Maintenance phase: 1,200 mg of Soliris administered via a 25 – 45 minute intravenous infusion for the fifth week, followed by 1,200 mg of Soliris administered via a 25 – 45 minute intravenous infusion every  $14 \pm 2$  days (see section 5.1).

#### Paediatric patients in PNH and aHUS:

Paediatric PNH and aHUS patients with body weight  $\geq 40$  kg are treated with the adult dosing recommendations, respectively.

In paediatric PNH and aHUS patients with body weight below 40 kg, the Soliris dosing regimen consists of:

| <b>Patient Body Weight</b> | <b>Initial Phase</b> | <b>Maintenance Phase</b>                    |
|----------------------------|----------------------|---------------------------------------------|
| 30 to <40 kg               | 600 mg weekly x 2    | 900 mg at week 3; then 900 mg every 2 weeks |
| 20 to <30 kg               | 600 mg weekly x 2    | 600 mg at week 3; then 600 mg every 2 weeks |
| 10 to <20 kg               | 600 mg weekly x 1    | 300 mg at week 2; then 300 mg every 2 weeks |
| 5 to <10 kg                | 300 mg weekly x 1    | 300 mg at week 2; then 300 mg every 3 weeks |

Soliris has not been studied in patients with PNH who weigh less than 40kg. The posology of Soliris for PNH patients less than 40kg weight is based on the posology used for patients with aHUS and who weigh less than 40kg.

Soliris has not been studied in paediatric patients with refractory gMG or NMOSD.

For adult aHUS, refractory gMG and NMOSD patients and paediatric aHUS patients supplemental dosing of Soliris is required in the setting of concomitant PE/PI (plasmapheresis or plasma exchange, or fresh frozen plasma infusion):

| Type of Plasma Intervention       | Most Recent Soliris Dose | Supplemental Soliris Dose With Each PE/PI Intervention    | Timing of Supplemental Soliris Dose                            |
|-----------------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Plasmapheresis or plasma exchange | 300 mg                   | 300 mg per each plasmapheresis or plasma exchange session | Within 60 minutes after each plasmapheresis or plasma exchange |
|                                   | ≥600 mg                  | 600 mg per each plasmapheresis or plasma exchange session |                                                                |
| Fresh frozen plasma infusion      | ≥300 mg                  | 300 mg per infusion of fresh frozen plasma                | 60 minutes prior to each infusion of fresh frozen plasma       |

#### Treatment monitoring

aHUS patients should be monitored for signs and symptoms of thrombotic microangiopathy (TMA) (see section 4.4 aHUS laboratory monitoring).

Soliris treatment is recommended to continue for the patient's lifetime, unless the discontinuation of Soliris is clinically indicated (see section 4.4).

#### Elderly

Soliris may be administered to patients aged 65 years and over. There is no evidence to suggest that any special precautions are needed when older people are treated – although experience with Soliris in this patient population is still limited.

#### Renal impairment

No dose adjustment is required for patients with renal impairment (see section 5.1).

#### Hepatic impairment

The safety and efficacy of Soliris have not been studied in patients with hepatic impairment.

#### Method of administration

Do not administer as an intravenous push or bolus injection. Soliris should only be administered via intravenous infusion as described below.

For instructions on dilution of the medicinal product before administration, see section 6.6.

The diluted solution of Soliris should be administered by intravenous infusion over 25 – 45 minutes in adults and 1-4 hours in paediatric patients via gravity feed, a syringe-type pump, or an infusion pump. It is not necessary to protect the diluted solution of Soliris from light during administration to the patient. Patients should be monitored for one hour following infusion. If an adverse event occurs during the administration of Soliris, the infusion may be slowed or stopped at the discretion of the physician. If the infusion is slowed, the total infusion time may not exceed two hours in adults and adolescents (aged 12 years to under 18 years) and four hours in children aged less than 12 years.

#### Refractory gMG

Available data suggest that clinical response is usually achieved by 12 weeks of Soliris treatment. Discontinuation of the therapy should be considered in a patient who shows no evidence of therapeutic benefit by 12 weeks.

### **4.3 Contraindications**

Hypersensitivity to eculizumab, murine proteins or to any of the excipients listed in section 6.1.

Soliris therapy must not be initiated in patients (see section 4.4):

- with unresolved *Neisseria meningitidis* infection
- who are not currently vaccinated against *Neisseria meningitidis* unless they receive prophylactic treatment with appropriate antibiotics until 2 weeks after vaccination.

#### **4.4 Special warnings and precautions for use**

Soliris is not expected to affect the aplastic component of anaemia in patients with PNH.

##### Meningococcal Infection

Due to its mechanism of action, the use of Soliris increases the patient's susceptibility to meningococcal infection (*Neisseria meningitidis*). Meningococcal disease due to any serogroup may occur. To reduce the risk of infection, all patients must be vaccinated at least 2 weeks prior to receiving Soliris unless the risk of delaying Soliris therapy outweighs the risks of developing a meningococcal infection. Patients who initiate Soliris treatment less than 2 weeks after receiving a meningococcal vaccine must receive treatment with appropriate prophylactic antibiotics until 2 weeks after vaccination. Vaccines against serogroups A, C, Y, W 135 and B where available, are recommended in preventing the commonly pathogenic meningococcal serogroups. Patients must receive vaccination according to current national vaccination guidelines for vaccination use.

Vaccination may further activate complement. As a result, patients with complement-mediated diseases, including PNH, aHUS, refractory gMG and NMOSD, may experience increased signs and symptoms of their underlying disease, such as haemolysis (PNH), TMA (aHUS), MG exacerbation (refractory gMG) or relapse (NMOSD). Therefore, patients should be closely monitored for disease symptoms after recommended vaccination.

Vaccination may not be sufficient to prevent meningococcal infection. Consideration should be given to official guidance on the appropriate use of antibacterial agents. Cases of serious or fatal meningococcal infections have been reported in Soliris-treated patients. Sepsis is a common presentation of meningococcal infections in patients treated with Soliris (see section 4.8). All patients should be monitored for early signs of meningococcal infection, evaluated immediately if infection is suspected, and treated with appropriate antibiotics if necessary. Patients should be informed of these signs and symptoms and steps taken to seek medical care immediately. Physicians must discuss the benefits and risks of Soliris therapy with patients and provide them with a patient information brochure and a patient safety card (see Package Leaflet for a description).

##### Other Systemic Infections

Due to its mechanism of action, Soliris therapy should be administered with caution to patients with active systemic infections. Patients may have increased susceptibility to infections, especially with *Neisseria* and encapsulated bacteria. Serious infections with *Neisseria* species (other than *Neisseria meningitidis*), including disseminated gonococcal infections, have been reported.

Patients should be provided with information from the Package Leaflet to increase their awareness of potential serious infections and the signs and symptoms of them. Physicians should advise patients about gonorrhoea prevention.

##### Infusion Reactions

Administration of Soliris may result in infusion reactions or immunogenicity that could cause allergic or hypersensitivity reactions (including anaphylaxis), though immune system disorders within 48 hours of Soliris administration did not differ from placebo treatment in PNH, aHUS, refractory gMG, NMOSD and other studies conducted with Soliris. In clinical trials, no PNH, aHUS, refractory gMG or NMOSD patients experienced an infusion reaction which required discontinuation of Soliris. Soliris administration should be interrupted in all patients experiencing severe infusion reactions and appropriate medical therapy administered.

### Immunogenicity

Infrequent antibody responses have been detected in Soliris-treated patients across all clinical studies. In PNH placebo controlled studies low antibody responses have been reported with a frequency (3.4%) similar to that of placebo (4.8%).

In patients with aHUS treated with Soliris, antibodies to Soliris were detected in 3/100 (3%) by the ECL bridging format assay. 1/100 (1%) aHUS patients had low positive values for neutralizing antibodies.

In a refractory gMG placebo controlled study, none (0/62) of the Soliris treated patients showed antidrug antibody response during the 26 week active treatment.

In a NMOSD placebo controlled study, 2/96 (2%) of the Soliris treated patients showed antidrug antibody response post-baseline. Both patients were negative for neutralizing antibodies. Positive ADA samples were low titer and transient. There has been no observed correlation of antibody development to clinical response or adverse events.

### Immunization

Prior to initiating Soliris therapy, it is recommended that PNH, aHUS, refractory gMG and NMOSD patients initiate immunizations according to current immunization guidelines. Additionally, all patients must be vaccinated against meningococcal infections at least 2 weeks prior to receiving Soliris unless the risk of delaying Soliris therapy outweighs the risks of developing a meningococcal infection. Patients who initiate Soliris treatment less than 2 weeks after receiving a meningococcal vaccine must receive treatment with appropriate prophylactic antibiotics until 2 weeks after vaccination. Vaccines against serogroups A, C, Y, W 135 and B where available are recommended in preventing the commonly pathogenic meningococcal serogroups. (see Meningococcal Infection).

Patients less than 18 years of age must be vaccinated against *Haemophilus influenzae* and pneumococcal infections, and strictly need to adhere to the national vaccination recommendations for each age group.

Vaccination may further activate complement. As a result, patients with complement-mediated diseases, including PNH, aHUS, refractory gMG and NMOSD may experience increased signs and symptoms of their underlying disease, such as haemolysis (PNH), TMA (aHUS), MG exacerbation (refractory gMG) or relapse (NMOSD). Therefore, patients should be closely monitored for disease symptoms after recommended vaccination.

### Anticoagulant therapy

Treatment with Soliris should not alter anticoagulant management.

### Immunosuppressant and anticholinesterase therapies

Patients in refractory gMG clinical trials continued treatment with immunosuppressant and anticholinesterase therapies while on Soliris treatment. Withdrawal of immunosuppressant and anticholinesterase therapies during Soliris treatment for refractory gMG was not assessed in the placebo-controlled studies.

In the open-label extension trial (Study ECU-MG-302), physicians had the option to adjust background immunosuppressant therapies. In this setting, a decrease of the daily dose of at least 1 immunosuppressant was observed in 47% of patients. The most common reason for change in immunosuppressant therapy was improvement in MG symptoms while on eculizumab treatment. When immunosuppressant and anticholinesterase therapies are decreased or discontinued, patients should be monitored closely for signs of disease exacerbation.

Patients who entered NMOSD clinical trials while receiving background immunosuppressant therapy continued treatment with immunosuppressant therapy while on Soliris treatment (See section 5.3). Withdrawal of immunosuppressant therapy during Soliris treatment for NMOSD has not been assessed.

When immunosuppressant therapy is decreased or discontinued, patients should be monitored closely for signs and symptoms of potential NMOSD relapse.

#### PNH Laboratory Monitoring

PNH patients should be monitored for signs and symptoms of intravascular haemolysis, including serum lactate dehydrogenase (LDH) levels. PNH patients receiving Soliris therapy should be similarly monitored for intravascular haemolysis by measuring LDH levels, and may require dose adjustment within the recommended 14±2 day dosing schedule during the maintenance phase (up to every 12 days).

#### aHUS Laboratory Monitoring

aHUS patients receiving Soliris therapy should be monitored for thrombotic microangiopathy by measuring platelet counts, serum LDH and serum creatinine, and may require dose adjustment within the recommended 14±2 day dosing schedule during the maintenance phase (up to every 12 days).

#### Treatment Discontinuation for PNH

If PNH patients discontinue treatment with Soliris they should be closely monitored for signs and symptoms of serious intravascular haemolysis. Serious haemolysis is identified by serum LDH levels greater than the pre-treatment level, along with any of the following: greater than 25% absolute decrease in PNH clone size (in the absence of dilution due to transfusion) in one week or less; a haemoglobin level of <5 g/dL or a decrease of >4 g/dL in one week or less; angina; change in mental status; a 50% increase in serum creatinine level; or thrombosis. Monitor any patient who discontinues Soliris for at least 8 weeks to detect serious haemolysis and other reactions.

If serious haemolysis occurs after Soliris discontinuation, consider the following procedures/treatments: blood transfusion (packed RBCs), or exchange transfusion if the PNH RBCs are >50% of the total RBCs by flow cytometry; anticoagulation; corticosteroids; or reinstitution of Soliris. In PNH clinical studies, 16 patients discontinued the Soliris treatment regimen. Serious haemolysis was not observed.

#### Treatment Discontinuation for aHUS

Thrombotic microangiopathy (TMA) complications have been observed as early as 4 weeks and up to 127 weeks following discontinuation of Soliris treatment in some patients. Discontinuation of treatment should only be considered if medically justified.

In aHUS clinical studies, 61 patients (21 paediatric patients) discontinued Soliris treatment with a median follow-up period of 24 weeks. Fifteen severe thrombotic microangiopathy (TMA) complications in 12 patients were observed following treatment discontinuation, and 2 severe TMA complications occurred in an additional 2 patients that received a reduced dosing regimen of Soliris outside of the approved dosing regimen (See Section 4.2). Severe TMA complications occurred in patients regardless of whether they had an identified genetic mutation, high risk polymorphism or auto-antibody. Additional serious medical complications occurred in these patients including severe worsening of kidney function, disease-related hospitalization and progression to end stage renal disease requiring dialysis. Despite Soliris re-initiation following discontinuation, progression to end stage renal disease occurred in one patient.

If aHUS patients discontinue treatment with Soliris, they should be monitored closely for signs and symptoms of severe thrombotic microangiopathy complications. Monitoring may be insufficient to predict or prevent severe thrombotic microangiopathy complications in patients with aHUS after discontinuation of Soliris.

Severe thrombotic microangiopathy complications post discontinuation can be identified by (i) any two, or repeated measurement of any one, of the following: a decrease in platelet count of 25% or more as compared to either baseline or to peak platelet count during Soliris treatment; an increase in serum creatinine of 25% or more as compared to baseline or to nadir during Soliris treatment; or, an increase in serum LDH of 25% or more as compared to baseline or to nadir during Soliris treatment; or (ii) any one of the following: a change in mental status or seizures; angina or dyspnoea; or thrombosis.

If severe thrombotic microangiopathy complications occur after Soliris discontinuation, consider reinstitution of Soliris treatment, supportive care with PE/PI, or appropriate organ-specific supportive measures including renal support with dialysis, respiratory support with mechanical ventilation or anticoagulation.

Treatment discontinuation for refractory gMG:

Use of Soliris in refractory gMG treatment has been studied only in the setting of chronic administration. Patients who discontinue Soliris treatment should be carefully monitored for signs and symptoms of disease exacerbation.

Treatment discontinuation for NMOSD:

Use of Soliris in NMOSD treatment has been studied only in the setting of chronic administration and the effect of Soliris discontinuation has not been characterized. Patients who discontinue Soliris treatment should be carefully monitored for signs and symptoms of potential NMOSD relapse.

Educational materials

All physicians who intend to prescribe Soliris must ensure they are familiar with the physician's guide to prescribing. Physicians must discuss the benefits and risks of Soliris therapy with patients and provide them with a patient information brochure and a patient safety card.

Patients should be instructed that if they develop fever, headache accompanied with fever and/or stiff neck or sensitivity to light, they should immediately seek medical care as these signs may be indicative of meningococcal infection.

Excipients

This medicinal product contains 5 mmol sodium per vial. It should be taken into consideration by patients on a controlled sodium diet.

#### **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

No interaction studies have been performed. Based on the potential inhibitory effect of eculizumab on complement-dependent cytotoxicity of rituximab, eculizumab may reduce the expected pharmacodynamic effects of rituximab.

Chronic intravenous human immunoglobulin (IVIg) treatment may interfere with the endosomal neonatal Fc receptor (FcRn) recycling mechanism of monoclonal antibodies such as eculizumab and thereby decrease serum eculizumab concentrations. Drug interaction studies have not been conducted with eculizumab in patients treated with IVIg.

#### **4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

The use of adequate contraception to prevent pregnancy and for at least 5 months after the last dose of treatment with eculizumab should be considered for women of childbearing potential.

Pregnancy

There are no well-controlled studies in pregnant women treated with eculizumab. Data on a limited number of pregnancies exposed to eculizumab (less than 300 pregnancy outcomes) indicate there is no increased risk of foetal malformation or foetal-neonatal toxicity. However, due to the lack of well-controlled studies, uncertainties remain. Therefore, an individual risk benefit analysis is recommended before starting and during treatment with eculizumab in pregnant women. Should such a treatment be considered necessary during pregnancy, a close maternal and foetal monitoring according to local guidelines is recommended.

Animal reproduction studies have not been conducted with eculizumab (see section 5.3).

Human IgG are known to cross the human placental barrier, and thus eculizumab may potentially cause terminal complement inhibition in the foetal circulation. Therefore, Soliris should be given to a pregnant woman only if clearly needed.

#### Breast-feeding

No effects on the breastfed newborn / infant are anticipated as limited data available suggest that eculizumab is not excreted in human breast milk. However, due to the limitations of the available data, the developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for eculizumab and any potential adverse effects on the breastfed child from eculizumab or from the underlying maternal condition.

#### Fertility

No specific study of eculizumab on fertility has been conducted.

### **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

Soliris has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

### **4.8 Undesirable effects**

#### Summary of the safety profile

Supportive safety data were obtained from 30 completed and one ongoing clinical studies that included 1,503 patients exposed to eculizumab in complement-mediated disease populations, including PNH, aHUS, refractory gMG and NMOSD. The most common adverse reaction was headache, (occurred mostly in the initial phase of dosing), and the most serious adverse reaction was meningococcal sepsis.

#### Tabulated list of adverse reactions

Table 1 gives the adverse reactions observed from spontaneous reporting and in eculizumab completed clinical trials, including PNH, aHUS, refractory gMG and NMOSD studies. Adverse reactions reported at a very common ( $\geq 1/10$ ), common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ) or rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ) frequency with eculizumab, are listed by system organ class and preferred term. Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

**Table 1: Adverse Reactions reported in eculizumab clinical trials, including patients with PNH, aHUS, refractory gMG and NMOSD as well as from postmarketing experience**

| MedDRA System Organ Class                                                       | Very Common (≥1/10) | Common (≥1/100 to <1/10)                                                                                        | Uncommon (≥1/1,000 to <1/100)                                                                                                                                                                                                                             | Rare (≥1/10,000 to <1/1,000)                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infection and infestations</b>                                               |                     | Pneumonia, Upper respiratory tract infection, Bronchitis, Nasopharyngitis, Urinary tract infection, Oral Herpes | Meningococcal infection <sup>b</sup> , Sepsis, Septic shock, Peritonitis, Lower respiratory tract infection, Fungal infection, Viral infection, Abscess <sup>a</sup> , Cellulitis, Influenza, Gastrointestinal infection, Cystitis, Infection, Sinusitis, | Aspergillus infection <sup>c</sup> , Arthritis bacterial <sup>c</sup> , Genitourinary tract gonococcal infection, <i>Haemophilus influenzae</i> infection, Impetigo, Gingivitis |
| <b>Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)</b> |                     |                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                           | Malignant melanoma, Myelodysplastic syndrome                                                                                                                                    |
| <b>Blood and lymphatic system disorders</b>                                     |                     | Leukopenia, Anaemia                                                                                             | Thrombocytopenia, Lymphopenia                                                                                                                                                                                                                             | Haemolysis*, Abnormal clotting factor, Red blood cell agglutination, Coagulopathy                                                                                               |
| <b>Immune system disorders</b>                                                  |                     |                                                                                                                 | Anaphylactic reaction, Hypersensitivity                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                 |
| <b>Endocrine disorders</b>                                                      |                     |                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                           | Basedow's disease                                                                                                                                                               |
| <b>Metabolism and nutrition disorders</b>                                       |                     |                                                                                                                 | Decreased appetite                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                 |
| <b>Psychiatric disorders</b>                                                    |                     | Insomnia                                                                                                        | Depression, Anxiety, Mood swings                                                                                                                                                                                                                          | Abnormal dreams, Sleep disorder                                                                                                                                                 |
| <b>Nervous system disorders</b>                                                 | Headache            | Dizziness, Dysgeusia                                                                                            | Paraesthesia, Tremor                                                                                                                                                                                                                                      | Syncope                                                                                                                                                                         |
| <b>Eye disorders</b>                                                            |                     |                                                                                                                 | Vision blurred                                                                                                                                                                                                                                            | Conjunctival irritation                                                                                                                                                         |
| <b>Ear and labyrinth disorders</b>                                              |                     |                                                                                                                 | Tinnitus, Vertigo                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                 |
| <b>Cardiac disorders</b>                                                        |                     |                                                                                                                 | Palpitation                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                 |
| <b>Vascular disorders</b>                                                       |                     | Hypertension                                                                                                    | Accelerated hypertension, Hypotension, Hot flush, Vein disorder                                                                                                                                                                                           | Haematoma                                                                                                                                                                       |
| <b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>                          |                     | Cough, Oropharyngeal pain                                                                                       | Dyspnoea, Epistaxis, Throat irritation, Nasal congestion, Rhinorrhoea                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                 |
| <b>Gastrointestinal disorders</b>                                               |                     | Diarrhoea, Vomiting, Nausea, Abdominal pain                                                                     | Constipation, Dyspepsia, Abdominal distension                                                                                                                                                                                                             | Gastroesophageal reflux disease, Gingival pain                                                                                                                                  |
| <b>Hepatobiliary disorders</b>                                                  |                     |                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                           | Jaundice                                                                                                                                                                        |
| <b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>                                   |                     | Rash, Pruritus, Alopecia                                                                                        | Urticaria, Erythema, Petechiae, Hyperhidrosis, Dry skin                                                                                                                                                                                                   | Dermatitis, Skin depigmentation                                                                                                                                                 |

|                                                             |  |                                          |                                                                                                                                                             |                                                        |
|-------------------------------------------------------------|--|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| <b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>      |  | Arthralgia, Myalgia,                     | Muscle spasms, Bone pain, Back pain, Neck pain, Joint swelling, Pain in extremity                                                                           | Trismus                                                |
| <b>Renal and urinary disorders</b>                          |  |                                          | Renal impairment, Dysuria, Haematuria                                                                                                                       |                                                        |
| <b>Reproductive system and breast disorders</b>             |  |                                          | Spontaneous penile erection,                                                                                                                                | Menstrual disorder                                     |
| <b>General disorders and administration site conditions</b> |  | Pyrexia, Fatigue, Influenza like illness | Chest discomfort, Asthenia, Chest pain, Infusion site pain, Chills                                                                                          | Extravasation, Infusion site paraesthesia, Feeling hot |
| <b>Investigations</b>                                       |  |                                          | Alanine aminotransferase increased, Aspartate aminotransferase increased, Gamma-glutamyltransferase increased, Haematocrit decreased, Haemoglobin decreased | Coombs test positive <sup>c</sup>                      |
| <b>Injury, poisoning and procedural complication</b>        |  |                                          | Infusion related reaction                                                                                                                                   |                                                        |

Included Studies: Asthma (C07-002), aHUS(C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), Dermatomyositis (C99-006), gMG (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302 data cut as of 31Dec2017), Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (ECU-NMO-301), IMG (C99-004, E99-004), PNH (C02-001, C04-001, C04-002, C06-002, C07-001, E02-001, E05-001, E07-001, M07-005, X03-001, X03-001A), Psoriasis (C99-007), RA (C01-004, C97-001, C99-001, E01-004, E99-001), STEC-HUS (C11-001), SLE (C97-002). MedDRA version 21.0.

\*See paragraph Description of selected adverse reactions.

<sup>a</sup> Abscess includes the following group of PTs: Abscess limb, Colonic abscess, Renal abscess, Subcutaneous abscess, Tooth abscess, Hepatosplenic abscess, Perirectal abscess, Rectal abscess.

<sup>b</sup> Meningococcal infection includes the following group of PTs: Meningococcal infection, Meningococcal sepsis, Meningitis meningococcal, Neisseria infection.

<sup>c</sup>ADRs identified in postmarketing reports

#### Description of selected adverse reactions

In all clinical studies, the most serious adverse reaction was meningococcal sepsis which is a common presentation of meningococcal infections in patients treated with Soliris (see section 4.4).

Other cases of *Neisseria species* have been reported including sepsis with *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflava*, *Neisseria spp* unspecified.

Antibodies to Soliris were detected in 2% of patients with PNH using an ELISA assay, 3% of patients with aHUS and 2% of patients with NMOSD using the ECL bridging format assay. In refractory gMG placebo-controlled studies, no antidrug antibodies were observed. As with all proteins there is a potential for immunogenicity.

Cases of haemolysis have been reported in the setting of missed or delayed Soliris dose in PNH clinical trials (see also Section 4.4).

Cases of thrombotic microangiopathy complication have been reported in the setting of missed or delayed Soliris dose in aHUS clinical trials (see also Section 4.4).

#### Paediatric population

In children and adolescent PNH patients (aged 11 years to less than 18 years) included in the paediatric PNH Study M07-005, the safety profile appeared similar to that observed in adult PNH patients. The most common adverse reaction reported in paediatric patients was headache.

In paediatric aHUS patients (aged 2 months to less than 18 years) included in the aHUS studies C08-002, C08-003, C09-001r and C10-003, the safety profile appeared similar to that observed in adult aHUS patients. The safety profiles in the different paediatric subsets of age appear similar.

Soliris has not been studied in paediatric patients with refractory gMG or NMOSD.

#### Elderly population

No overall differences in safety were reported between elderly ( $\geq 65$  years) and younger refractory gMG patients ( $< 65$  years) (see section 5.1).

#### Patients with other diseases

##### *Safety Data from Other Clinical Studies*

Supportive safety data were obtained in 12 completed clinical studies that included 934 patients exposed to eculizumab in other disease populations other than PNH, aHUS, refractory gMG or NMOSD. There was an un-vaccinated patient diagnosed with idiopathic membranous glomerulonephropathy who experienced meningococcal meningitis. Adverse reactions reported in patients with disease other than PNH, aHUS, refractory gMG or NMOSD were similar to those reported in patients with PNH, aHUS, refractory gMG or NMOSD (see Table 1 above). No specific adverse reactions have emerged from these clinical studies.

#### Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

## **4.9 Overdose**

No case of overdose has been reported.

## **5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

### **5.1 Pharmacodynamic properties**

Pharmacotherapeutic group: Selective immunosuppressants, ATC code: L04AA25

Soliris is a recombinant humanised monoclonal IgG<sub>2/4k</sub> antibody that binds to the human C5 complement protein and inhibits the activation of terminal complement. The Soliris antibody contains human constant regions and murine complementarity-determining regions grafted onto the human framework light- and heavy-chain variable regions. Soliris is composed of two 448 amino acid heavy chains and two 214 amino acid light chains and has a molecular weight of approximately 148 kDa.

Soliris is produced in a murine myeloma (NS0 cell line) expression system and purified by affinity and ion exchange chromatography. The bulk drug substance manufacturing process also includes specific viral inactivation and removal steps.

#### Mechanism of action

Eculizumab, the active ingredient in Soliris, is a terminal complement inhibitor that specifically binds to the complement protein C5 with high affinity, thereby inhibiting its cleavage to C5a and C5b and

preventing the generation of the terminal complement complex C5b-9. Eculizumab preserves the early components of complement activation that are essential for opsonization of microorganisms and clearance of immune complexes.

In PNH patients, uncontrolled terminal complement activation and the resulting complement-mediated intravascular haemolysis are blocked with Soliris treatment.

In most PNH patients, eculizumab serum concentrations of approximately 35 microgram/mL are sufficient for essentially complete inhibition of terminal complement-mediated intravascular haemolysis.

In PNH, chronic administration of Soliris resulted in a rapid and sustained reduction in complement-mediated haemolytic activity.

In aHUS patients, uncontrolled terminal complement activation and the resulting complement-mediated thrombotic microangiopathy are blocked with Soliris treatment.

All patients treated with Soliris when administered as recommended demonstrated rapid and sustained reduction in terminal complement activity. In all aHUS patients, eculizumab serum concentrations of approximately 50 - 100 microgram/mL are sufficient for essentially complete inhibition of terminal complement activity.

In aHUS, chronic administration of Soliris resulted in a rapid and sustained reduction in complement-mediated thrombotic microangiopathy.

In refractory gMG patients, uncontrolled terminal complement activation causes membrane attack complex (MAC) dependent lysis and C5a-dependent inflammation at the Neuromuscular Junction (NMJ) leading to failure of neuromuscular transmission. Chronic administration of Soliris results in immediate, complete, and sustained inhibition of terminal complement activity.

In patients with NMOSD, uncontrolled terminal complement activation caused by autoantibodies against AQP4 leads to the formation of the MAC and C5a-dependent inflammation which results in astrocyte necrosis and increased permeability of the blood brain barrier, as well as death of the surrounding oligodendrocytes and neurons. Chronic administration of Soliris results in immediate, complete, and sustained inhibition of terminal complement activity.

### Clinical efficacy and safety

#### *Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria*

The safety and efficacy of Soliris in PNH patients with haemolysis were assessed in a randomized, double-blind, placebo-controlled 26 week study (C04-001). PNH patients were also treated with Soliris in a single arm 52 week study (C04-002), and in a long term extension study (E05-001). Patients received meningococcal vaccination prior to receipt of Soliris. In all studies, the dose of eculizumab was 600 mg every  $7 \pm 2$  days for 4 weeks, followed by 900 mg  $7 \pm 2$  days later, then 900 mg every  $14 \pm 2$  days for the study duration. Soliris was administered as an intravenous infusion over 25 – 45 minutes. An observational non-interventional Registry in patients with PNH (M07-001) was also initiated to characterize the natural history of PNH in untreated patients and the clinical outcomes during Soliris treatment.

In study C04-001 (TRIUMPH) PNH patients with at least 4 transfusions in the prior 12 months, flow cytometric confirmation of at least 10% PNH cells and platelet counts of at least 100,000/microliter were randomized to either Soliris (n = 43) or placebo (n = 44). Prior to randomization, all patients underwent an initial observation period to confirm the need for RBC transfusion and to identify the haemoglobin concentration (the "set-point") which would define each patient's haemoglobin stabilization and transfusion outcomes. The haemoglobin set-point was less than or equal to 9 g/dL in patients with symptoms and was less than or equal to 7 g/dL in patients without symptoms. Primary efficacy endpoints were haemoglobin stabilization (patients who maintained a haemoglobin concentration above the

haemoglobin set-point and avoid any RBC transfusion for the entire 26 week period) and blood transfusion requirement. Fatigue and health-related quality of life were relevant secondary endpoints. Haemolysis was monitored mainly by the measurement of serum LDH levels, and the proportion of PNH RBCs was monitored by flow cytometry. Patients receiving anticoagulants and systemic corticosteroids at baseline continued these medications. Major baseline characteristics were balanced (see Table 2).

In the non-controlled study C04-002 (SHEPHERD), PNH patients with at least one transfusion in the prior 24 months and at least 30,000 platelets/microliter received Soliris over a 52-week period. Concomitant medications included anti-thrombotic agents in 63% of the patients and systemic corticosteroids in 40% of the patients. Baseline characteristics are shown in Table 2.

**Table 2: Patient Demographics and Characteristics in C04-001 and C04-002**

| Parameter                                             | C04-001           |                   | C04-002           |
|-------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                                                       | Placebo<br>N = 44 | Soliris<br>N = 43 | Soliris<br>N = 97 |
| Mean Age (SD)                                         | 38.4 (13.4)       | 42.1 (15.5)       | 41.1 (14.4)       |
| Gender - Female (%)                                   | 29 (65.9)         | 23 (53.5)         | 49 (50.5)         |
| History of Aplastic Anaemia or MDS (%)                | 12 (27.3)         | 8 (18.7)          | 29 (29.9)         |
| Concomitant Anticoagulants (%)                        | 20 (45.5)         | 24 (55.8)         | 59 (61)           |
| Concomitant Steroids/Immunosuppressant Treatments (%) | 16 (36.4)         | 14 (32.6)         | 46 (47.4)         |
| Discontinued treatment                                | 10                | 2                 | 1                 |
| PRBC in previous 12 months (median (Q1,Q3))           | 17.0 (13.5, 25.0) | 18.0 (12.0, 24.0) | 8.0 (4.0, 24.0)   |
| Mean Hgb level (g/dL) at setpoint (SD)                | 7.7 (0.75)        | 7.8 (0.79)        | N/A               |
| Pre-treatment LDH levels (median, U/L)                | 2,234.5           | 2,032.0           | 2,051.0           |
| Free Haemoglobin at baseline (median, mg/dL)          | 46.2              | 40.5              | 34.9              |

In TRIUMPH, study patients treated with Soliris had significantly reduced ( $p < 0.001$ ) haemolysis resulting in improvements in anaemia as indicated by increased haemoglobin stabilization and reduced need for RBC transfusions compared to placebo treated patients (see Table 3). These effects were seen among patients within each of the three pre-study RBC transfusion strata (4 - 14 units; 15 - 25 units; > 25 units). After 3 weeks of Soliris treatment, patients reported less fatigue and improved health-related quality of life. Because of the study sample size and duration, the effects of Soliris on thrombotic events could not be determined. In SHEPHERD study, 96 of the 97 enrolled patients completed the study (one patient died following a thrombotic event). A reduction in intravascular haemolysis as measured by serum LDH levels was sustained for the treatment period and resulted in increased transfusion avoidance, a reduced need for RBC transfusion and less fatigue. See Table 3.

**Table 3: Efficacy Outcomes in C04-001 and C04-002**

|                                                                           | <b>C04-001</b>            |                           |                  | <b>C04-002*</b>           |                  |
|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|------------------|---------------------------|------------------|
|                                                                           | <b>Placebo<br/>N = 44</b> | <b>Soliris<br/>N = 43</b> | <b>P – Value</b> | <b>Soliris<br/>N = 97</b> | <b>P – Value</b> |
| Percentage of patients with stabilized Haemoglobin levels at end of study | 0                         | 49                        | < 0.001          | N/A                       |                  |
| PRBC transfused during treatment (median)                                 | 10                        | 0                         | < 0.001          | 0                         | < 0.001          |
| Transfusion Avoidance during treatment (%)                                | 0                         | 51                        | < 0.001          | 51                        | < 0.001          |
| LDH levels at end of study (median, U/L)                                  | 2,167                     | 239                       | < 0.001          | 269                       | < 0.001          |
| LDH AUC at end of study (median, U/L x Day)                               | 411,822                   | 58,587                    | < 0.001          | -632,264                  | < 0.001          |
| Free Haemoglobin at end of study (median, mg/dL)                          | 62                        | 5                         | < 0.001          | 5                         | < 0.001          |
| FACIT-Fatigue (effect size)                                               |                           | 1.12                      | < 0.001          | 1.14                      | < 0.001          |

\* Results from study C04-002 refer to pre- versus post-treatment comparisons.

From the 195 patients that originated in C04-001, C04-002 and other initial studies, Soliris-treated PNH patients were enrolled in a long term extension study (E05-001). All patients sustained a reduction in intravascular haemolysis over a total Soliris exposure time ranging from 10 to 54 months. There were fewer thrombotic events with Soliris treatment than during the same period of time prior to treatment. However, this finding was shown in non-controlled clinical trials.

The PNH registry (M07-001) was used to evaluate the efficacy of Soliris in PNH patients with no history of RBC transfusion. These patients had high disease activity as defined by elevated haemolysis (LDH  $\geq 1.5 \times$  ULN) and the presence of related clinical symptom(s): fatigue, haemoglobinuria, abdominal pain, shortness of breath (dyspnoea), anaemia (haemoglobin  $< 100$  g/L), major adverse vascular event (including thrombosis), dysphagia, or erectile dysfunction.

In the PNH Registry, patients treated with Soliris were observed to have a reduction in haemolysis and associated symptoms. At 6 months, patients treated with Soliris with no history of RBC transfusion had significantly ( $p < 0.001$ ) reduced LDH levels (median LDH of 305 U/L; Table 4). Furthermore, 74% of the patients without a history of transfusion and treated with Soliris experienced clinically meaningful improvements in FACIT-Fatigue score (i.e., increase by 4 points or more) and 84% in EORTC fatigue score (i.e., decrease by 10 points or more).

**Table 4: Efficacy Outcomes (LDH level and FACIT-Fatigue) in Patients with PNH with No History of Transfusion in M07-001**

| <b>M07-001</b>                                                                           |                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Parameter</b>                                                                         | <b>Soliris<br/>No transfusion</b> |
| LDH level at baseline<br>(median , U/L)                                                  | N=43<br>1447                      |
| LDH level at 6 months<br>(median, U/L)                                                   | N=36<br>305                       |
| FACIT-Fatigue score at baseline<br>(median)                                              | N=25<br>32                        |
| FACIT-Fatigue score at last available<br>assessment (median)                             | N=31<br>44                        |
| FACIT-Fatigue is measured on a scale of 0-52, with higher values indicating less fatigue |                                   |

#### *Atypical Haemolytic Uremic Syndrome*

Data from 100 patients in four prospective controlled studies, three in adult and adolescent patients (C08-002A/B C08-003A/B, C10-004) one in paediatric and adolescent patients (C10-003 ) and 30 patients in one retrospective study (C09-001r) were used to evaluate the efficacy of Soliris in the treatment of aHUS.

Study C08-002A/B was a prospective, controlled, open-label study which accrued patients in the early phase of aHUS with evidence of clinical thrombotic microangiopathy manifestations with platelet count  $\leq 150 \times 10^9/L$  despite PE/PI, and LDH and serum creatinine above upper limits of normal.

Study C08-003A/B was a prospective, controlled, open-label study which accrued patients with longer term aHUS without apparent evidence of clinical thrombotic microangiopathy manifestations and receiving chronic PE/PI ( $\geq 1$  PE/PI treatment every two weeks and no more than 3 PE/PI treatments/week for at least 8 weeks before the first dose). Patients in both prospective studies were treated with Soliris for 26 weeks and most patients enrolled into a long-term, open-label extension study. All patients enrolled in both prospective studies had an ADAMTS-13 level above 5%.

Patients received meningococcal vaccination prior to receipt of Soliris or received prophylactic treatment with appropriate antibiotics until 2 weeks after vaccination. In all studies, the dose of Soliris in adult and adolescent aHUS patients was 900 mg every  $7 \pm 2$  days for 4 weeks, followed by 1,200 mg  $7 \pm 2$  days later, then 1,200 mg every  $14 \pm 2$  days for the study duration. Soliris was administered as an intravenous infusion over 35 minutes. The dosing regimen in paediatric patients and adolescents weighing less than 40 kg was defined based on a pharmacokinetic (PK) simulation that identified the recommended dose and schedule based on body weight (see section 4.2).

Primary endpoints included platelet count change from baseline in study C08-002A/B and thrombotic microangiopathy (TMA) event-free status in study C08-003A/B. Additional endpoints included TMA intervention rate, haematologic normalization, complete TMA response, changes in LDH, renal function and quality of life. TMA-event free status was defined as the absence for at least 12 weeks of the following: decrease in platelet count of  $> 25\%$  from baseline, PE/PI, and new dialysis. TMA interventions were defined as PE/PI or new dialysis. Haematologic normalization was defined as normalization of platelet counts and LDH levels sustained for  $\geq 2$  consecutive measurements for  $\geq 4$  weeks. Complete TMA response was defined as haematologic normalization and a  $\geq 25\%$  reduction in serum creatinine sustained in  $\geq 2$  consecutive measurements for  $\geq 4$  weeks.

Baseline characteristics are shown in Table 5.

**Table 5: Patient Demographics and Characteristics in C08-002A/B and C08-003A/B**

| Parameter                                                                                 | C08-002A/B        | C08-003A/B        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|
|                                                                                           | Soliris<br>N = 17 | Soliris<br>N = 20 |
| Time from first diagnosis until screening in months, median (min, max)                    | 10 (0.26, 236)    | 48 (0.66, 286)    |
| Time from current clinical TMA manifestation until screening in months, median (min, max) | < 1 (<1, 4)       | 9 (1, 45)         |
| Number of PE/PI sessions for current clinical TMA manifestation, median (min, max)        | 17 (2, 37)        | 62 (20, 230)      |
| Number of PE/PI sessions in 7 days prior to first dose of eculizumab, median (min, max)   | 6 (0, 7)          | 2 (1, 3)          |
| Baseline platelet count ( $\times 10^9/L$ ), mean (SD)                                    | 109 (32)          | 228 (78)          |
| Baseline LDH (U/L), mean (SD)                                                             | 323 (138)         | 223 (70)          |
| Patients without identified mutation, n (%)                                               | 4 (24)            | 6 (30)            |

Patients in aHUS Study C08-002 A/B received Soliris for a minimum of 26 weeks. After completion of the initial 26-week treatment period, most patients continued to receive Soliris by enrolling into an extension study. In aHUS Study C08-002A/B, the median duration of Soliris therapy was approximately 100 weeks (range: 2 weeks to 145 weeks).

A reduction in terminal complement activity and an increase in platelet count relative to baseline were observed after commencement of Soliris. Reduction in terminal complement activity was observed in all patients after commencement of Soliris. Table 6 summarizes the efficacy results for aHUS Study C08-002A/B. All rates of efficacy endpoints improved or were maintained through 2 years of treatment. Complete TMA response was maintained by all responders. When treatment was continued for more than 26 weeks, two additional patients achieved and maintained Complete TMA response due to normalization of LDH (1 patient) and a decrease in serum creatinine (2 patients).

Renal function, as measured by eGFR, was improved and maintained during Soliris therapy. Four of the five patients who required dialysis at study entry were able to discontinue dialysis for the duration of Soliris treatment, and one patient developed a new dialysis requirement. Patients reported improved health-related quality of life (QoL).

In aHUS Study C08-002A/B, responses to Soliris were similar in patients with and without identified mutations in genes encoding complement regulatory factor proteins.

Patients in aHUS study C08-003A/B received Soliris for a minimum of 26 weeks. After completion of the initial 26-week treatment period, most patients continued to receive Soliris by enrolling into an extension study. In aHUS Study C08-003A/B, the median duration of Soliris therapy was approximately 114 weeks (range: 26 to 129 weeks). Table 6 summarizes the efficacy results for aHUS Study C08-003A/B.

In aHUS Study C08-003A/B, responses to Soliris were similar in patients with and without identified mutations in genes encoding complement regulatory factor proteins. Reduction in terminal complement activity was observed in all patients after commencement of Soliris. All rates of efficacy endpoints improved or were maintained through 2 years of treatment. Complete TMA response was maintained by all responders. When treatment was continued for more than 26 weeks, six additional patients achieved and maintained Complete TMA response due to a decrease in serum creatinine. No patient required new dialysis with Soliris. Renal function, as measured by median eGFR, increased during Soliris therapy.

**Table 6: Efficacy Outcomes in Prospective aHUS Studies C08-002A/B and C08-003A/B**

|                                                                                                                                     | <b>C08-002A/B<br/>N=17</b>                      |                                                 | <b>C08-003A/B<br/>N=20</b>            |                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
|                                                                                                                                     | At 26 weeks                                     | At 2 years <sup>1</sup>                         | At 26 weeks                           | At 2 years <sup>1</sup>               |
| Normalization of platelet count<br>All patients, n (%)<br>(95% CI)<br>Patients with abnormal baseline, n/n (%)                      | 14 (82)<br>(57-96)<br>13/15 (87)                | 15 (88)<br>(64-99)<br>13/15 (87)                | 18 (90)<br>(68-99)<br>1/3 (33)        | 18 (90)<br>(68-99)<br>1/3 (33)        |
| TMA event-free status, n (%) (95% CI)                                                                                               | 15 (88)<br>(64-99)                              | 15 (88)<br>(64-99)                              | 16 (80)<br>(56-94)                    | 19 (95)<br>(75-99)                    |
| TMA intervention rate<br>Daily pre-eculizumab rate, median (min, max)<br>Daily during-eculizumab rate, median (min, max)<br>P-value | 0.88<br>(0.04, 1.59)<br>0 (0, 0.31)<br>P<0.0001 | 0.88<br>(0.04, 1.59)<br>0 (0, 0.31)<br>P<0.0001 | 0.23<br>(0.05, 1.09)<br>0<br>P<0.0001 | 0.23<br>(0.05, 1.09)<br>0<br>P<0.0001 |
| CKD improvement by ≥1 stage, n (%) (95% CI)                                                                                         | 10 (59)<br>(33-82)                              | 12 (71)<br>(44-90)                              | 7 (35)<br>(15-59)                     | 12 (60)<br>(36-81)                    |
| eGFR change mL/min/1.73 m <sup>2</sup> : median (range)                                                                             | 20 (-1, 98)                                     | 28 (3, 82)                                      | 5 (-1, 20)                            | 11 (-42, 30)                          |
| eGFR improvement ≥15 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> , n (%) (95% CI)                                                                    | 8 (47)<br>(23-72)                               | 10 (59)<br>(33-82)                              | 1 (5)<br>(0-25)                       | 8 (40)<br>(19-64)                     |
| Change in Hgb > 20g/L, n (%) (95% CI)                                                                                               | 11 (65)<br>(38-86) <sup>2</sup>                 | 13 (76)<br>(50-93)                              | 9 (45)<br>(23-68) <sup>3</sup>        | 13 (65)<br>(41-85)                    |
| Haematologic normalization, n (%) (95% CI)                                                                                          | 13 (76)<br>(50-93)                              | 15 (88)<br>(64-99)                              | 18 (90)<br>(68-99)                    | 18 (90)<br>(68-99)                    |
| Complete TMA response, n (%) (95% CI)                                                                                               | 11(65)<br>(38-86)                               | 13(76)<br>(50-93)                               | 5 (25)<br>(9-49)                      | 11(55)<br>(32-77)                     |

<sup>1</sup> At data cut off (20 April 2012)<sup>2</sup> Study C08-002: 3 patients received ESA which was discontinued after eculizumab initiation<sup>3</sup> Study C08-003: 8 patients received ESA which was discontinued in 3 of them during eculizumab therapy

aHUS Study C10-004 enrolled 41 patients who displayed signs of thrombotic microangiopathy (TMA). In order to qualify for enrolment, patients were required to have a platelet count < lower limit of normal range (LLN), evidence of haemolysis such as an elevation in serum LDH, and serum creatinine above the upper limits of normal, without the need for chronic dialysis. The median patient age was 35 (range: 18 to 80 years). All patients enrolled in aHUS Study C10-004 had an ADAMTS-13 level above 5%. Fifty-one percent of patients had an identified complement regulatory factor mutation or auto-antibody. A total of 35 patients received PE/PI prior to eculizumab. Table 7 summarizes the key baseline clinical and disease-related characteristics of patients enrolled in aHUS C10-004.

**Table 7: Baseline Characteristics of Patients Enrolled in aHUS Study C10-004**

| <b>Parameter</b>                                                                                 | <b>aHUS Study C10-004<br/>N = 41</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Time from aHUS diagnosis to first study dose (months), median ( min, max)                        | 0.79 (0.03, 311)                     |
| Time from current clinical TMA manifestation until first study dose (months), median ( min, max) | 0.52 (0.03, 19)                      |
| Baseline platelet count ( $\times 10^9/L$ ), median (, min, max )                                | 125 (16, 332)                        |
| Baseline LDH (U/L), median (, min, max)                                                          | 375 (131, 3318)                      |
| Baseline eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> ), median (min, max)                                    | 10 (6, 53)                           |

Patients in aHUS Study C10-004 received Soliris for a minimum of 26 weeks. After completion of the initial 26-week treatment period, most patients elected to continue on chronic dosing.

Reduction in terminal complement activity and an increase in platelet count relative to baseline were observed after commencement of Soliris. Soliris reduced signs of complement-mediated TMA activity, as shown by an increase in mean platelet counts from baseline to 26 weeks. In aHUS C10-004, mean ( $\pm$ SD) platelet count increased from  $119 \pm 66 \times 10^9/L$  at baseline to  $200 \pm 84 \times 10^9/L$  by one week; this effect was maintained through 26 weeks (mean platelet count ( $\pm$ SD) at week 26:  $252 \pm 70 \times 10^9/L$ ). Renal function, as measured by eGFR, was improved during Soliris therapy. Twenty of the 24 patients who required dialysis at baseline were able to discontinue dialysis during Soliris treatment. Table 8 summarizes the efficacy results for aHUS study C10-004.

**Table 8: Efficacy Outcomes in Prospective aHUS Study C10-004**

| <b>Efficacy Parameter</b>                                                                   | <b>aHUS Study C10-004<br/>(N = 41)<br/>At 26-weeks</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Change in platelet count through week 26 ( $10^9/L$ )                                       | 111 (-122, 362)                                        |
| Hematologic Normalization, n (%)                                                            | 36 (88)                                                |
| Median duration of hematologic normalization, weeks (range) <sup>1</sup>                    | 46 (10, 74)                                            |
| Complete TMA response, n (%)                                                                | 23 (56)                                                |
| Median duration of complete TMA response, weeks (range) <sup>1</sup>                        | 42 (6, 74)                                             |
| TMA Event-free Status, n (%)<br>95% CI                                                      | 37 (90)<br>77; 97                                      |
| Daily TMA Intervention Rate, median (range)<br>Before eculizumab<br>On eculizumab treatment | 0.63 (0, 1.38)<br>0 (0, 0.58)                          |

<sup>1</sup> Through data cut-off (September 4, 2012), with median duration of Soliris therapy of 50 weeks (range: 13 weeks to 86 weeks).

Longer term treatment with Soliris (median 52 weeks ranging from 15 to 126 weeks) was associated with an increased rate of clinically meaningful improvements in adult patients with aHUS. When Soliris treatment was continued for more than 26 weeks, three additional patients (63% of patients in total) achieved Complete TMA response and four additional patients (98% of patients in total) achieved hematologic normalization. At the last evaluation, 25 of 41 patients (61%) achieved eGFR improvement of  $\geq 15$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> from baseline.

### *Refractory Generalized Myasthenia Gravis*

Data from 139 patients in two prospective controlled studies (Studies C08-001 and ECU-MG-301), and one open-label extension trial (Study ECU-MG-302) were used to evaluate the efficacy of Soliris in the treatment of patients with refractory gMG.

Study ECU-MG-301 (REGAIN) was a 26-week double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-center Phase 3 study of Soliris in patients who had failed previous therapies and remain symptomatic. One hundred and eighteen (118) of the 125 (94%) patients completed the 26-week treatment period and 117 (94%) patients subsequently enrolled in Study ECU-MG-302, an open-label, multi-center long-term safety and efficacy extension study in which all patients received Soliris treatment.

In Study ECU-MG-301, gMG patients with a positive serologic test for anti-AChR antibodies, MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America) clinical classification class II to IV and MG-ADL total score  $\geq 6$  were randomized to either Soliris (n = 62) or placebo (n = 63). All patients included in the trial were refractory gMG patients and met the following predefined criteria:

1) Failed treatment for at least one year with 2 or more immunosuppressant therapies (either in combination or as monotherapy), ie, patients continued to have impairment in activities of daily living despite immunosuppressant therapies

OR

2) Failed at least one immunosuppressant therapy and required chronic plasma exchange or IVIg to control symptoms, ie, patients require PE or IVIg on a regular basis for the management of muscle weakness at least every 3 months over previous 12 months.

Patients received meningococcal vaccination prior to initiating treatment with Soliris or received prophylactic treatment with appropriate antibiotics until 2 weeks after vaccination. In Studies ECU-MG-301 and ECU-MG-302, the dose of Soliris in adult refractory gMG patients was 900 mg every  $7 \pm 2$  days for 4 weeks, followed by 1200 mg at Week  $5 \pm 2$  days, then 1,200 mg every  $14 \pm 2$  days for the study duration. Soliris was administered as an intravenous infusion over 35 minutes.

Table 9 presents the baseline characteristics of the refractory gMG patients enrolled in Study ECU-MG-301.

**Table 9: Patient Demographic and Characteristics in Study ECU-MG-301**

|                                                                           | <b>Soliris (n=62)</b> | <b>Placebo (n=63)</b> |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| <b>Age at MG Diagnosis (years), Mean (min, max)</b>                       | 38.0 (5.9, 70.8)      | 38.1 (7.7, 78.0)      |
| <b>Female, n (%)</b>                                                      | 41 (66.1)             | 41 (65.1)             |
| <b>Duration of MG (years), Mean (min, max)</b>                            | 9.9 (1.3, 29.7)       | 9.2 (1.0, 33.8)       |
| <b>Baseline MG-ADL Score</b>                                              |                       |                       |
| Mean (SD)                                                                 | 10.5 (3.06)           | 9.9 (2.58)            |
| Median                                                                    | 10.0                  | 9.0                   |
| <b>Baseline QMG Score</b>                                                 |                       |                       |
| Mean (SD)                                                                 | 17.3 (5.10)           | 16.9 (5.56)           |
| Median                                                                    | 17.0                  | 16.0                  |
| <b>≥3 Prior Immunosuppressive Therapies* since diagnosis, n (%)</b>       | 31 (50.0)             | 34 (54.0)             |
| <b>Number of patients with prior exacerbations since diagnosis, n (%)</b> | 46 (74.2)             | 52 (82.5)             |
| <b>Number of patients with prior MG crisis since diagnosis, n (%)</b>     | 13 (21.0)             | 10 (15.9)             |
| <b>Any prior ventilator support since diagnosis, n (%)</b>                | 15 (24.2)             | 14 (22.2)             |
| <b>Any prior intubation since diagnosis (MGFA class V), n (%)</b>         | 11 (17.7)             | 9 (14.3)              |

\* Immunosuppressant's included, but are not limited to, corticosteroids, azathioprine, mycophenolate, methotrexate, cyclosporine, tacrolimus, or cyclophosphamide.

The primary endpoint for Study ECU-MG-301 was the change from baseline in the MG Activities of Daily Living Profile (MG-ADL – a patient reported outcome measure validated in gMG) total score at Week 26. The primary analysis of the MG-ADL was a Worst-Rank ANCOVA with a mean rank of 56.6 for Soliris and 68.3 for placebo, based on 125 study patients (p=0.0698).

The key secondary endpoint was the change from baseline in the Quantitative MG Scoring System (QMG – a physician reported outcome measure validated in gMG) total score at Week 26. The primary analysis of the QMG was a Worst-Rank ANCOVA with a mean rank of 54.7 for Soliris and 70.7 for placebo, based on 125 study patients (p=0.0129).

Efficacy outcomes for the pre-specified repeated measures analyses of the primary and secondary endpoints are provided in Table 10.

**Table 10: ECU-MG-301 Efficacy Outcomes Change from Baseline to Week 26**

| <b>Efficacy Endpoints: Total score change from baseline at Week 26</b> | <b>Soliris (n=62) (SEM)</b> | <b>Placebo (n=63) (SEM)</b> | <b>Soliris change relative to placebo – LS Mean Difference (95% CI)</b> | <b>p-value (using repeated measures analysis)</b> |
|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| <b>MG-ADL</b>                                                          | -4.2 (0.49)                 | -2.3(0.48)                  | -1.9<br>(-3.3, -0.6)                                                    | 0.0058                                            |
| <b>QMG</b>                                                             | -4.6 (0.60)                 | -1.6 (0.59)                 | -3.0<br>(-4.6, -1.3)                                                    | 0.0006                                            |
| <b>MGC</b>                                                             | -8.1 (0.96)                 | -4.8 (0.94)                 | -3.4<br>(-6.0, -0.7)                                                    | 0.0134                                            |
| <b>MG-QoL-15</b>                                                       | -12.6 (1.52)                | -5.4 (1.49)                 | -7.2<br>(-11.5, -3.0)                                                   | 0.0010                                            |

SEM= Standard Error of the Mean CI= Confidence Interval, MGC= Myasthenia Gravis Composite, MG-QoL15= Myasthenia Gravis Quality of Life 15

In Study ECU-MG-301, a clinical responder in the MG-ADL total score was defined as having at least a 3-point improvement. The proportion of clinical responders at Week 26 with no rescue therapy was 59.7% on Soliris compared with 39.7% on placebo (p=0.0229).

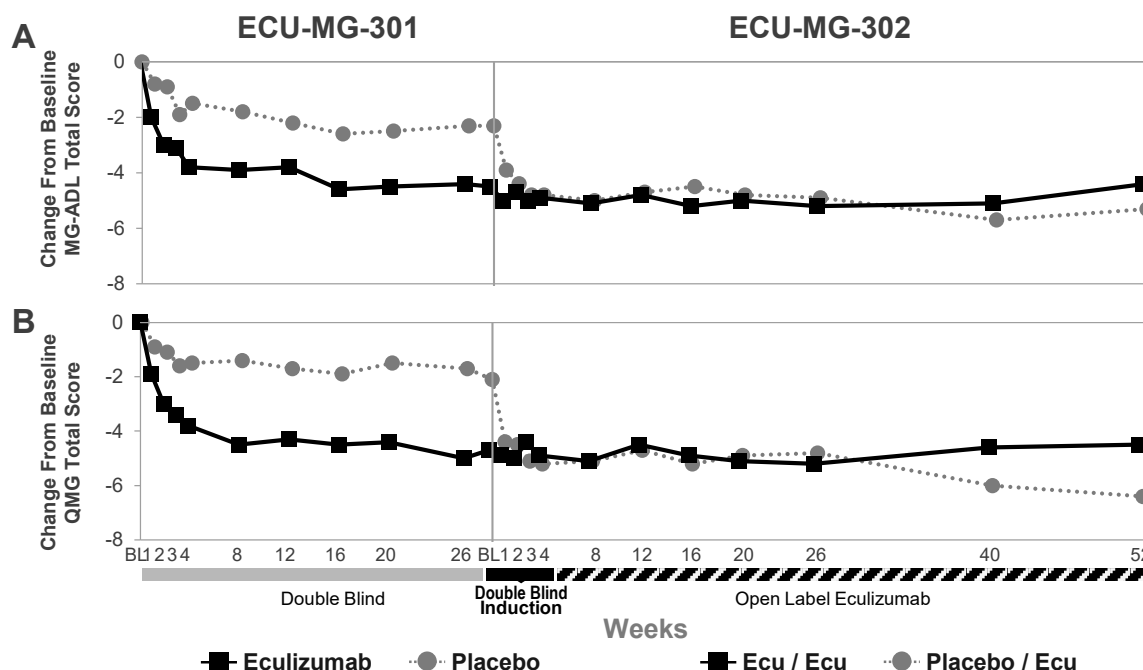
In Study ECU-MG-301, a clinical responder in the QMG total score was defined as having at least a 5-point improvement. The proportion of clinical responders at Week 26 with no rescue therapy was 45.2% on Soliris compared with 19% on placebo (p=0.0018).

Table 11 presents an overview of the patients reporting clinical deterioration and patients requiring rescue therapy over the 26 weeks.

**Table 11: Clinical deterioration and rescue therapy in ECU-MG-301**

| <b>Variable</b>                                           | <b>Statistic</b> | <b>Placebo (N=63)</b> | <b>Soliris (N=62)</b> |
|-----------------------------------------------------------|------------------|-----------------------|-----------------------|
| Total number of patients reporting clinical deterioration | n (%)            | 15 (23.8)             | 6 (9.7)               |
| Total number of patients requiring rescue therapy         | n (%)            | 12 (19.0)             | 6 (9.7)               |

Of the 125 patients enrolled in ECU-MG-301, 117 patients subsequently were enrolled in a long-term extension study (Study ECU-MG-302), in which all receive Soliris. Patients that were previously treated with Soliris in Study ECU-MG-301 continued to demonstrate a sustained effect of Soliris on all measures (MG-ADL, QMG, MGC and MG-QoL15) over an additional 52 weeks of treatment with Soliris. Figure 1 presents the change from baseline in both MG-ADL (A) and QMG (B) after 26 weeks of treatment in Study ECU-MG-301 and after 52 weeks of treatment in Study ECU-MG-302.



**Figure 1: Mean changes from baseline in MG-ADL (1A) and QMG (1B) over Studies ECU-MG-301 and ECU-MG-302**

Twenty-two (22) (17.6%) elderly refractory gMG patients (> 65 years of age) were treated with Soliris in the clinical trials. No substantial differences were seen in safety and efficacy related to age.

### *Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder*

Data from 143 patients in one controlled study (Study ECU-NMO-301) and from 119 patients who continued in one open-label extension trial (Study ECU-NMO-302) were used to evaluate the efficacy and safety of Soliris in the treatment of patients with NMOSD.

Study ECU-NMO-301 was a double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-center, Phase 3 study of Soliris in patients with NMOSD.

In Study ECU-NMO-301, patients with NMOSD with a positive serologic test for anti-AQP4 antibodies, a history of at least 2 relapses in last 12 months or 3 relapses in the last 24 months with at least 1 relapse in the 12 months prior to screening and an Expanded Disability Status Scale (EDSS) score  $\leq 7$ , were randomized 2:1 to either Soliris (n = 96) or placebo (n = 47). Patients were permitted to receive background immunosuppressant therapies at stable dose during the study, with the exclusion of rituximab and mitoxantrone.

Patients either received meningococcal vaccination at least 2 weeks prior to initiating treatment with Soliris or received prophylactic treatment with appropriate antibiotics until 2 weeks after vaccination. In the eculizumab NMOSD clinical development program, the dose of Soliris in adult patients with NMOSD was 900 mg every  $7 \pm 2$  days for 4 weeks, followed by 1200 mg at Week  $5 \pm 2$  days, then 1200 mg every  $14 \pm 2$  days for the study duration. Soliris was administered as an intravenous infusion over 35 minutes.

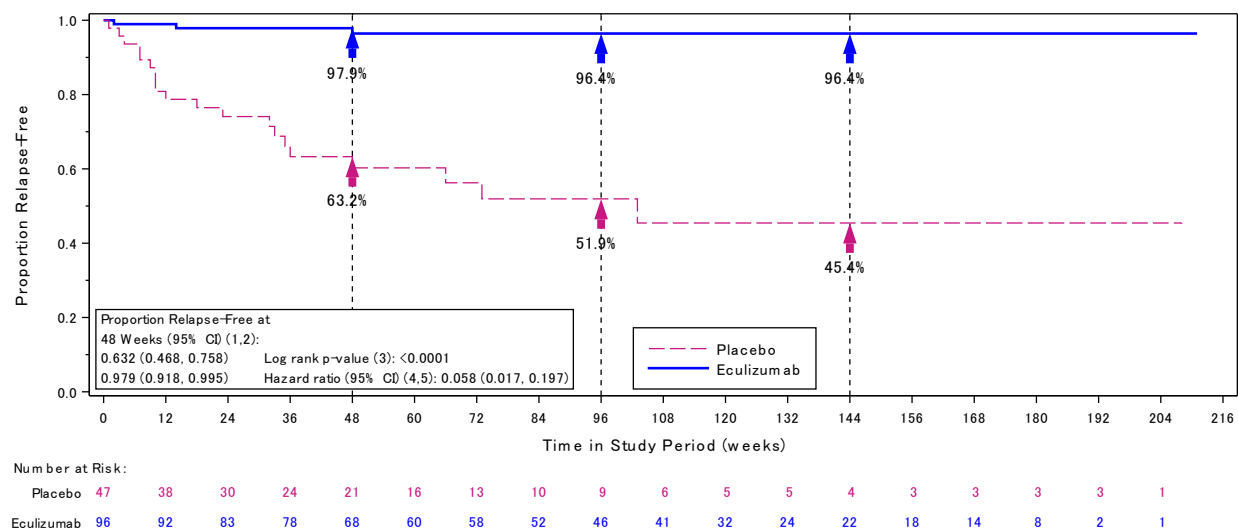
The majority (90.9%) of patients were female. Approximately half were White (49.0%). The median age at first dose of study drug was 45 years.

**Table 12: Patient Disease history and Baseline Characteristics in Study ECU-NMO-301**

| Variable                                                                          | Statistic | Placebo<br>(N = 47) | Ecilizumab<br>(N = 96) | Total<br>(N = 143) |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------|---------------------|------------------------|--------------------|
| <b><i>NMOSD History</i></b>                                                       |           |                     |                        |                    |
| Age at NMOSD Initial Clinical Presentation (years)                                | Mean (SD) | 38.5 (14.98)        | 35.8 (14.03)           | 36.6 (14.35)       |
|                                                                                   | Median    | 38.0                | 35.5                   | 36.0               |
|                                                                                   | Min, Max  | 12, 73              | 5, 66                  | 5, 73              |
| Time from NMOSD initial clinical presentation to first dose of study drug (years) | Mean (SD) | 6.601 (6.5863)      | 8.156 (8.5792)         | 7.645 (7.9894)     |
|                                                                                   | Median    | 3.760               | 5.030                  | 4.800              |
|                                                                                   | Min, Max  | 0.51, 29.10         | 0.41, 44.85            | 0.41, 44.85        |
| Historical Annualized Relapse Rate within 24 months prior to Screening            | Mean (SD) | 2.07 (1.037)        | 1.94 (0.896)           | 1.99 (0.943)       |
|                                                                                   | Median    | 1.92                | 1.85                   | 1.92               |
|                                                                                   | Min, Max  | 1.0, 6.4            | 1.0, 5.7               | 1.0, 6.4           |
| <b><i>Baseline characteristics</i></b>                                            |           |                     |                        |                    |
| Baseline EDSS score                                                               | Mean (SD) | 4.26 (1.510)        | 4.15 (1.646)           | 4.18 (1.598)       |
|                                                                                   | Median    | 4.00                | 4.00                   | 4.00               |
|                                                                                   | Min, Max  | 1.0, 6.5            | 1.0, 7.0               | 1.0, 7.0           |
| No IST usage at baseline                                                          | n (%)     | 13 (27.7)           | 21 (21.9)              | 34 (23.8)          |

Abbreviations: ARR = adjudicated relapse rate; EDSS = Expanded Disability Status Scale; IST = immunosuppressant therapy; Max = maximum; Min = minimum; NMOSD = neuromyelitis optica spectrum disorder; SD = standard deviation.

The primary endpoint for Study ECU-NMO-301 was the time to first on-trial relapse as adjudicated by an independent committee who were blinded to treatment. A significant effect on the time to first adjudicated On-trial Relapse was observed for ecilizumab compared with placebo (relative risk reduction 94%; hazard ratio 0.058;  $p < 0.0001$ ) (Figure 2). Soliris-treated patients experienced similar improvement in time to first adjudicated on-trial relapse with or without concomitant IST treatment.



**Figure 2: Kaplan-Meier Survival Estimates for Time to First Adjudicated On-Trial Relapse – Full Analysis Set**

Note: Patients who did not experience an adjudicated On-trial Relapse were censored at the end of the Study Period. Stratified analyses are based on four randomization strata:

(i) low EDSS at randomization ( $\leq 2.0$ ), (ii) high EDSS ( $\geq 2.5$  to  $\leq 7$ ) and treatment naive at randomization, (iii) high EDSS ( $\geq 2.5$  to  $\leq 7$ ) and continuing on the same IST(s) since last relapse at randomization, (iv) high EDSS ( $\geq 2.5$  to  $\leq 7$ ) and changes in IST(s) since last relapse at randomization.

1 Based on the Kaplan-Meier product limit method.

2 Based on the complementary log-log transformation.

3 Based on a stratified log-rank test.

4 Based on a stratified Cox proportional hazards model.

5 Wald confidence interval.

Abbreviations: CI = confidence interval; EDSS = Expanded Disability Status Scale; IST = immunosuppressive therapy

The adjudicated on-trial annualized relapse rate (ARR) ratio (95% CI) for eculizumab compared with placebo was 0.045 (0.013, 0.151), representing a 95.5% relative reduction in adjudicated On-trial ARR for patients treated with eculizumab compared with placebo ( $p < 0.0001$ ) (Table 13).

**Table 13: Adjudicated On-trial Annualized Relapse Rate – Full Analysis Set**

| Variable                                      | Statistic                          | Placebo<br>(N = 47) | Eculizumab<br>(N = 96) |
|-----------------------------------------------|------------------------------------|---------------------|------------------------|
| Total number of relapses                      | Sum                                | 21                  | 3                      |
| Total number of patient-years in study period | n                                  | 52.41               | 171.32                 |
| Adjusted adjudicated ARR <sup>a</sup>         | Rate                               | 0.350               | 0.016                  |
|                                               | 95% CI                             | 0.199, 0.616        | 0.005, 0.050           |
| Treatment effect <sup>a</sup>                 | Rate ratio<br>(eculizumab/placebo) | ...                 | 0.045                  |
|                                               | 95% CI                             | ...                 | 0.013, 0.151           |
|                                               | p-value                            | ...                 | <0.0001                |

<sup>a</sup> Based on a Poisson regression adjusted for randomization strata and historical ARR in 24 months prior to Screening.

Abbreviations: ARR = annualized relapse rate; CI = confidence interval.

Compared to placebo-treated patients, Soliris-treated patients had reduced annualized rates of hospitalizations (0.04 for Soliris versus 0.31 for placebo), of intravenous corticosteroid administrations to treat acute relapses (0.07 for Soliris versus 0.42 for placebo), and of plasma exchange treatments (0.02 for Soliris versus 0.19 for placebo).

The distribution of changes from Baseline to End of Study on other secondary endpoints favored eculizumab treatment over placebo across all neurologic disability (EDSS score [nominal p=0.0597] and mRS [nominal p=0.0154]), functional disability (HAI [nominal p=0.0002]) and quality of life (EQ-5D VAS [nominal p=0.0309] and EQ-5D Index [nominal p= 0.0077]) measures.

An interim analysis of Study ECU-NMO-302 demonstrates a significant and clinically meaningful reduction in On-trial ARR (as determined by the Treating Physician) on eculizumab treatment, based on the median (min, max) change (-1.829 [-6.38, 1.63], p<0.0001) from historical ARR (24 months prior to screening in Study ECU-NMO-301).

Soliris (eculizumab) has not been studied for the treatment of acute relapses in NMOSD patients.

### Paediatric population

#### *Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria*

A total of 7 PNH paediatric patients, with a median weight of 57.2 kg (range of 48.6 to 69.8 kg) and aged from 11 to 17 years (median age : 15.6 years), received Soliris in study M07-005.

Treatment with eculizumab at the proposed dosing regimen in the paediatric population was associated with a reduction of intravascular haemolysis as measured by serum LDH level. It also resulted in a marked decrease or elimination of blood transfusions, and a trend towards an overall improvement in general function. The efficacy of eculizumab treatment in paediatric PNH patients appears to be consistent with that observed in adult PNH patients enrolled in PNH pivotal Studies (C04-001 and C04-002) (Table 3 and 14).

**Table 14: Efficacy Outcomes in Paediatric PNH Study M07-005**

|                                                                                 | Mean (SD)        | P – Value            |               |
|---------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------|---------------|
|                                                                                 |                  | Wilcoxon Signed Rank | Paired t-test |
| Change from baseline at 12 weeks of LDH Value (U/L)                             | -771 (914)       | 0.0156               | 0.0336        |
| LDH AUC (U/L x Day)                                                             | -60,634 (72,916) | 0.0156               | 0.0350        |
| Change from baseline at 12 weeks in Plasma Free Haemoglobin (mg/dL)             | -10.3 (21.13)    | 0.2188               | 0.1232        |
| Change from baseline Type III RBC clone size (Percent of aberrant cells)        | 1.80 (358.1)     |                      |               |
| Change from baseline at 12 weeks of PedsQL™4.0 Generic Core scale (patients)    | 10.5 (6.66)      | 0.1250               | 0.0256        |
| Change from baseline at 12 weeks of PedsQL™4.0 Generic Core scale (parents)     | 11.3 (8.5)       | 0.2500               | 0.0737        |
| Change from baseline at 12 weeks of PedsQL™ Multidimensional Fatigue (patients) | 0.8 (21.39)      | 0.6250               | 0.4687        |
| Change from baseline at 12 weeks of PedsQL™ Multidimensional Fatigue (parents)  | 5.5 (0.71)       | 0.5000               | 0.0289        |

#### *Atypical Haemolytic Uremic Syndrome*

A total of 15 paediatric patients (aged 2 months to 12 years) received Soliris in aHUS Study C09-001r. Forty seven percent of patients had an identified complement regulatory factor mutation or auto-antibody. The median time from aHUS diagnosis to first dose of Soliris was 14 months (range <1, 110 months). The median time from current thrombotic microangiopathy manifestation to first dose of Soliris was 1 month (range <1 to 16 months). The median duration of Soliris therapy was 16 weeks (range 4 to 70 weeks) for children < 2 years of age (n=5) and 31 weeks (range 19 to 63 weeks) for children 2 to <12 years of age (n=10).

Overall, the efficacy results for these paediatric patients appeared consistent with what was observed in patients enrolled in aHUS pivotal Studies C08-002 and C08-003 (Table 6). No paediatric patient required new dialysis during treatment with Soliris.

**Table 15: Efficacy Results in Paediatric Patients Enrolled in aHUS C09-001r**

| <b>Efficacy Parameter</b>                                                                      | <b>&lt;2 years<br/>(n=5)</b> | <b>2 to &lt;12 years<br/>(n=10)</b> | <b>&lt;12 years<br/>(n=15)</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|
| Patients with platelet count normalization, n (%)                                              | 4 (80)                       | 10 (100)                            | 14 (93)                        |
| Complete TMA response, n (%)                                                                   | 2 (40)                       | 5 (50)                              | 7 (50)                         |
| Daily TMA intervention rate,<br>median (range)<br>Before eculizumab<br>On eculizumab treatment | 1 (0, 2)<br><1 (0, <1)       | <1 (0.07, 1.46)<br>0 (0, <1)        | <1 (0, 2)<br>0 (0, <1)         |
| Patients with eGFR improvement<br>≥15 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> , n (%)                       | 2 (40)                       | 6 (60)                              | 8 (53)                         |

In paediatric patients with shorter duration of current severe clinical thrombotic microangiopathy (TMA) manifestation prior to eculizumab, there was TMA control and improvement of renal function with eculizumab treatment (Table 15).

In paediatric patients with longer duration of current severe clinical TMA manifestation prior to eculizumab, there was TMA control with eculizumab treatment. However, renal function was not changed due to prior irreversible kidney damage (Table 16).

**Table 16: Efficacy Outcomes in Paediatric Patients in Study C09-001r according to duration of current severe clinical thrombotic microangiopathy (TMA) manifestation**

|                                                 | <b>Duration of current severe clinical TMA manifestation</b> |                                 |
|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------|
|                                                 | <b>&lt; 2 months<br/>N=10 (%)</b>                            | <b>&gt;2 months<br/>N=5 (%)</b> |
| Platelet count normalization                    | 9 (90)                                                       | 5 (100)                         |
| TMA event-free status                           | 8 (80)                                                       | 3 (60)                          |
| Complete TMA response                           | 7 (70)                                                       | 0                               |
| eGFR improvement ≥ 15 mL/min/1.73m <sup>2</sup> | 7 (70)                                                       | 0*                              |

\*One patient achieved eGFR improvement after renal transplant

A total of 22 paediatric and adolescents patients (aged 5 months to 17 years) received Soliris in aHUS Study C10-003.

In Study C10-003, patients who enrolled in the study were required to have a platelet count < lower limit of normal range (LLN), evidence of haemolysis such as an elevation in serum LDH above the upper limits of normal and serum creatinine level ≥97 percentile for age without the need for chronic dialysis. The median patient age was 6.5 years (range: 5 months to 17 years). Patients enrolled in aHUS C10-003 had an ADAMTS-13 level above 5%. Fifty percent of patients had an identified complement regulatory factor mutation or auto-antibody. A total of 10 patients received PE/PI prior to eculizumab. Table 17 summarizes the key baseline clinical and disease-related characteristics of patients enrolled in aHUS Study C10-003.

**Table 17: Baseline Characteristics of Paediatric and Adolescents Patients Enrolled in aHUS Study C10-003**

| Parameter                                                                                        | 1 month to <12 years<br>(N = 18) | All Patients<br>(N = 22) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------|
| Time from aHUS diagnosis until first study dose (months) median (min, max )                      | 0.51 (0.03, 58)                  | 0.56 (0.03,191)          |
| Time from current clinical TMA manifestation until first study dose (months), median ( min, max) | 0.23 (0.03, 4)                   | 0.20 (0.03, 4)           |
| Baseline platelet count ( $\times 10^9/L$ ), median ( min, max)                                  | 110 (19, 146)                    | 91 (19,146)              |
| Baseline LDH (U/L) median (min, max )                                                            | 1510 (282, 7164)                 | 1244 (282, 7164)         |
| Baseline eGFR ( $mL/min/1.73 m^2$ ), median (min, max)                                           | 22 (10, 105)                     | 22 (10, 105)             |

Patients in aHUS C10-003 received Soliris for a minimum of 26 weeks. After completion of the initial 26-week treatment period, most patients elected to continue on chronic dosing. Reduction in terminal complement activity was observed in all patients after commencement of Soliris. Soliris reduced signs of complement-mediated TMA activity, as shown by an increase in mean platelet counts from baseline to 26 weeks. The mean ( $\pm$ SD) platelet count increased from  $88 \pm 42 \times 10^9/L$  at baseline to  $281 \pm 123 \times 10^9/L$  by one week; this effect was maintained through 26 weeks (mean platelet count ( $\pm$ SD) at week 26:  $293 \pm 106 \times 10^9/L$ ). Renal function, as measured by eGFR, was improved during Soliris therapy. Nine of the 11 patients who required dialysis at baseline no longer required dialysis after Study Day 15 of eculizumab treatment. Responses were similar across all ages from 5 months to 17 years of age. In aHUS C10-003, responses to Soliris were similar in patients with and without identified mutations in genes encoding complement regulatory factor proteins or auto-antibodies to factor H.

Table 18 summarizes the efficacy results for aHUS C10-003.

**Table 18: Efficacy Outcomes in Prospective aHUS Study C10-003**

| <b>Efficacy Parameter</b>                                                                                                      | <b>1 month to &lt;12 years<br/>(N = 18)<br/>At 26-weeks</b> | <b>All Patients<br/>(N = 22)<br/>At 26-weeks</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Complete Hematologic Normalization, n (%)<br>Median Duration of complete hematologic normalization, weeks (range) <sup>1</sup> | 14 (78)<br>35 (13, 78)                                      | 18 (82)<br>35 (13, 78)                           |
| Complete TMA response, n (%)<br>Median Duration of complete TMA response, weeks (range) <sup>1</sup>                           | 11 (61)<br>40 (13, 78)                                      | 14 (64)<br>37 (13, 78)                           |
| TMA Event-Free Status, n (%)<br>95% CI                                                                                         | 17 (94)<br>NA                                               | 21 (96)<br>77; 99                                |
| Daily TMA Intervention rate, median (range)<br>Before eculizumab treatment, median<br>On eculizumab treatment, median          | NA<br>NA                                                    | 0.4 (0, 1.7)<br>0 (0, 1.01)                      |
| eGFR improvement $\geq 15$ mL/min/ $1.73 \cdot m^2$ , n (%)                                                                    | 16 (89)                                                     | 19 (86)                                          |
| Change in eGFR ( $\geq 15$ mL/min/ $1.73 \cdot m^2$ ) at 26 weeks, median (range)                                              | 64 (0,146)                                                  | 58 (0, 146)                                      |
| CKD improvement by $\geq 1$ stage, n (%)                                                                                       | 14/16 (88)                                                  | 17/20 (85)                                       |
| PE/PI Event-Free Status, n (%)<br>New Dialysis Event-Free Status, n (%)<br>95% CI                                              | 16 (89)<br>18 (100)<br>NA                                   | 20 (91)<br>22 (100)<br>85;100                    |

<sup>1</sup> Through data cut-off (October 12, 2012), with median duration of Soliris therapy of 44 weeks (range: 1 dose to 88 weeks).

Longer term treatment with Soliris (median 55 weeks ranging from 1 day to 107 weeks) was associated with an increased rate of clinically meaningful improvements in paediatric and adolescent patients with aHUS. When Soliris treatment was continued for more than 26 weeks, one additional patient (68% of patients in total) achieved Complete TMA Response and two additional patients (91% of patients in total) achieved hematologic normalization. At the last evaluation, 19 of 22 patients (86%) achieved eGFR improvement of  $\geq 15$  mL/min/ $1.73 m^2$  from baseline. No patient required new dialysis with Soliris.

#### *Refractory Generalized Myasthenia Gravis*

Soliris has not been evaluated in paediatric patients with refractory gMG.

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Soliris in one or more subsets of the paediatric population in the treatment of refractory gMG (see section 4.2 for information on paediatric use).

#### *Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder*

Soliris has not been evaluated in paediatric patients with NMOSD.

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Soliris in one or more subsets of the paediatric population in the treatment of NMOSD (see section 4.2 for information on paediatric use).

## 5.2 Pharmacokinetic properties

### Pharmacokinetics and Drug Metabolism

#### Biotransformation

Human antibodies undergo endocytotic digestion in the cells of the reticuloendothelial system. Eculizumab contains only naturally occurring amino acids and has no known active metabolites. Human antibodies are predominately catabolized by lysosomal enzymes to small peptides and amino acids.

#### Elimination

No specific studies have been performed to evaluate the hepatic, renal, lung, or gastrointestinal routes of excretion/elimination for Soliris. In normal kidneys, antibodies are not excreted and are excluded from filtration by their size.

#### Pharmacokinetic Parameters

In 40 patients with PNH, a 1-compartmental model was used to estimate pharmacokinetic parameters after multiple doses. Mean clearance was  $0.31 \pm 0.12$  mL/hr/kg, mean volume of distribution was  $110.3 \pm 17.9$  mL/kg, and mean elimination half-life was  $11.3 \pm 3.4$  days. The steady state is achieved by 4 weeks using the PNH adult dosing regimen.

In PNH patients, pharmacodynamic activity correlates directly with eculizumab serum concentrations and maintenance of trough levels above  $\geq 35$  microgram/mL results in essentially complete blockade of haemolytic activity in the majority of PNH patients.

A second population PK analysis with a standard 1 compartmental model was conducted on the multiple dose PK data from 37 aHUS patients receiving the recommended Soliris regimen in studies C08-002A/B and C08-003A/B. In this model, the clearance of Soliris for a typical aHUS patient weighing 70 kg was 0.0139 L/hr and the volume of distribution was 5.6 L. The elimination half-life was 297 h (approximately 12.4 days).

The second population PK model was applied to the multiple dose PK data from 22 paediatric aHUS patients receiving the recommended Soliris regimen in aHUS C10-003. The clearance and volume of distribution of Soliris are weight dependent, which forms the basis for a weight categorical based dose regimen in paediatric patients (see section 4.2). Clearance values of Soliris in paediatric aHUS patients were 10.4, 5.3, and 2.2 mL/hr with body weight of 70, 30, and 10 kg, respectively; and the corresponding volume of distribution values were 5.23, 2.76, and 1.21 L, respectively. The corresponding elimination half-life remained almost unchanged within a range of 349 to 378 h (approximately 14.5 to 15.8 days).

The clearance and half-life of eculizumab were also evaluated during plasma exchange interventions. Plasma exchange resulted in an approximately 50% decline in eculizumab concentrations following a 1 hour intervention and the elimination half-life of eculizumab was reduced to 1.3 hours. Supplemental dosing is recommended when Soliris is administered to aHUS patients receiving plasma infusion or exchange (see section 4.2).

All aHUS patients treated with Soliris when administered as recommended demonstrated rapid and sustained reduction in terminal complement activity. In aHUS patients, pharmacodynamic activity correlates directly with eculizumab serum concentrations and maintenance of trough levels of approximately 50-100 microgram/ml results in essentially complete blockade of terminal complement activity in all aHUS patients.

PK parameters are consistent across PNH, aHUS, refractory gMG and NMOSD patient populations.

Pharmacodynamic activity measured by free C5 concentrations of <0.5 ug/mL, is correlated with essentially complete blockade of terminal complement activity in PNH, aHUS, refractory gMG and NMOSD patients.

### Special Populations

Dedicated studies have not been conducted to evaluate the pharmacokinetics of Soliris in special patient populations identified by gender, race, age (geriatric), or the presence of renal or hepatic impairment. Population PK analysis on data collected across studies in PNH, aHUS, gMG and NMOSD patients showed gender, race, age (geriatric), or the presence of renal or hepatic impairment function do not influence the PK of eculizumab. Body weight was a significant covariate resulting in a lower eculizumab clearance in pediatric patients requiring body weight based dosing in pediatric patients.

### Paediatric population

The pharmacokinetics of eculizumab was evaluated in Study M07-005 in PNH paediatric patients (aged from 11 to less than 18 years) and in Studies C08-002, C08-003, C09-001r and C10-003 in aHUS pediatric patients (aged 2 months to less than 18 years) with body-weight based dose regimen.

Weight was a significant covariate resulting in a lower eculizumab clearance 0.0105 L/h in the adolescent PNH patients. Dosing for paediatric patients <40 kg is based on paediatric patients with aHUS.

## **5.3 Preclinical safety data**

The specificity of eculizumab for C5 in human serum was evaluated in two *in vitro* studies.

The tissue cross-reactivity of eculizumab was evaluated by assessing binding to a panel of 38 human tissues. C5 expression in the human tissue panel examined in this study is consistent with published reports of C5 expression, as C5 has been reported in smooth muscle, striated muscle, and renal proximal tubular epithelium. No unexpected tissue cross-reactivity was observed.

Animal reproduction studies have not been conducted with eculizumab due to lack of pharmacologic activity in non-human species.

In a 26 week toxicity study performed in mice with a surrogate antibody directed against murine C5, treatment did not affect any of the toxicity parameters examined. Haemolytic activity during the course of the study was effectively blocked in both female and male mice.

No clear treatment-related effects or adverse effects were observed in reproductive toxicology studies in mice with a surrogate terminal complement inhibitory antibody, which was utilized to assess the reproductive safety of C5 blockade. These studies included assessment of fertility and early embryonic development, developmental toxicity, and pre and post-natal development.

When maternal exposure to the antibody occurred during organogenesis, two cases of retinal dysplasia and one case of umbilical hernia were observed among 230 offspring born to mothers exposed to the higher antibody dose (approximately 4 times the maximum recommended human Soliris dose, based on a body weight comparison); however, the exposure did not increase foetal loss or neonatal death.

No animal studies have been conducted to evaluate the genotoxic and carcinogenic potential of eculizumab.

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

## 6.1 List of excipients

Sodium phosphate, monobasic  
Sodium phosphate, dibasic  
Sodium chloride  
Polysorbate 80  
Water for injections

## 6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

## 6.3 Shelf life

30 months.

After dilution, the medicinal product should be used immediately. However, chemical and physical stability has been demonstrated for 24 hours at 2°C – 8°C.

## 6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C – 8°C).

Do not freeze.

Store in the original package in order to protect from light.

Soliris vials in the original package may be removed from refrigerated storage **for only one single period of up to 3 days**. At the end of this period the product can be put back in the refrigerator.

For storage conditions after dilution of the medicinal product, see section 6.3.

## 6.5 Nature and contents of container

30 ml of concentrate in a vial (Type I glass) with a stopper (butyl, siliconised), and a seal (aluminium) with flip-off cap (polypropylene).

Pack size of one vial.

## 6.6 Special precautions for disposal and other handling

Prior to administration, the Soliris solution should be visually inspected for particulate matter and discolouration.

### *Instructions:*

Reconstitution and dilution should be performed in accordance with good practices rules, particularly for the respect of asepsis.

Withdraw the total amount of Soliris from the vial(s) using a sterile syringe.

Transfer the recommended dose to an infusion bag.

Dilute Soliris to a final concentration of 5 mg/ml by addition to the infusion bag using sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection, sodium chloride 4.5 mg/ml (0.45%) solution for injection, or 5% dextrose in water, as the diluent.

The final volume of a 5 mg/ml diluted solution is 60 ml for 300 mg doses, 120 ml for 600 mg doses, 180 ml for 900 mg doses and 240 ml for 1,200 mg doses. The solution should be clear and colourless.

Gently agitate the infusion bag containing the diluted solution to ensure thorough mixing of the product and diluent.

The diluted solution should be allowed to warm to room temperature prior to administration by exposure to ambient air.

Discard any unused portion left in a vial, as the product contains no preservatives.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

## **7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Alexion Europe SAS  
103-105 rue Anatole France  
92300 Levallois-Perret  
FRANCE

## **8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/07/393/001

## **9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION**

Date of first authorisation : 20 June 2007

Date of latest renewal : 18 June 2012

## **10. DATE OF REVISION OF THE TEXT**

Date:

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu/>.

欧州製品概要

**SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS**

## 1. 医薬品の名称

輸注用ソリリス 300 mg 濃縮液

## 2. 含量及び組成

エクリズマブは、組換えDNA技術によってNS0細胞で生成されるヒト化モノクローナル (IgG<sub>2</sub>/4κ) 抗体である。

バイアル 30 mL 中にエクリズマブ 300 mg (10 mg/mL) を含有する。

希釈後溶液の最終濃度は 5 mg/mL である。

作用が既知の添加物：ナトリウム (5 mmol/バイアル)

全添加物のリストを 6.1 項に示す。

## 3. 剤型

輸注用濃縮液

無色澄明、pH7.0 の溶液

## 4. 臨床的特性

### 4.1 効能・効果

ソリリス (エクリズマブ；以下、「本剤」) は、以下の成人及び小児の治療に適応する。

- 発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH)  
PNH 患者の治療における本剤の臨床的ベネフィットを示す証拠は、輸血歴の有無に関わらず、疾患活動性が高いことを示す臨床症状を伴う溶血患者で認められている (5.1 項参照)。
- 非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) (5.1 項参照)。

ソリリスは、以下の成人の治療に適応する。

- 抗アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体陽性の難治性全身型重症筋無力症 (gMG) (5.1 項参照)。
- 再発性の経過をたどる抗アクアポリン 4 (AQP4) 抗体陽性の視神経脊髄炎スペクトラム (NMOSD) (5.1 項参照)。

### 4.2 用法及び用量

本剤は血液疾患、腎疾患、神経筋疾患または神経炎症性疾患患者の管理の経験を有する医師の監督下で、医療専門家が投与すること。

#### 用量

成人患者：

発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH)：

成人患者 (18歳以上) に対するPNH投与レジメンは、4週間の導入期とそれに続く維持期から成る。

- 導入期：初めに本剤600 mgを25～45分の点滴静注により、週1回4週間投与する。
- 維持期：5週間目に本剤900 mgを25～45分の点滴静注により投与した後、14 ± 2日毎に本剤900 mgを25～45分の点滴静注により投与する (5.1項参照)。

非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）、難治性全身型重症筋無力症（gMG）及び視神経脊髄炎スペクトラム（NMOSD）：

成人患者（18歳以上）へのaHUS、難治性gMG及びNMOSDの投与レジメンは、4週間の導入期とそれに続く維持期から成る。

- 導入期：初めに本剤900 mgを25～45分の点滴静注により、週1回4週間投与する。
- 維持期：5週間目に本剤1,200 mgを25～45分の点滴静注により投与した後、 $14 \pm 2$ 日毎に本剤1,200 mgを25～45分の点滴静注により投与する（5.1項参照）。

PNH及びaHUSの小児患者：

体重40kg以上のPNH及びaHUSの小児患者には、それぞれの適応症の成人に対して推奨されている用量で投与する。

体重40 kg未満の小児のPNH及びaHUS患者への本剤投与レジメンは以下の通りである。

| 患者の体重          | 導入期         | 維持期                      |
|----------------|-------------|--------------------------|
| 30 kg以上40 kg未満 | 600 mg/週×2回 | 3週目に900 mg；以降2週間毎に900 mg |
| 20 kg以上30 kg未満 | 600 mg/週×2回 | 3週目に600 mg；以降2週間毎に600 mg |
| 10 kg以上20 kg未満 | 600 mg/週×1回 | 2週目に300 mg；以降2週間毎に300 mg |
| 5 kg以上10 kg未満  | 300 mg/週×1回 | 2週目に300 mg；以降3週間毎に300 mg |

体重40 kg未満のPNH患者に対する本剤使用については検討されていない。体重40 kg未満のPNH患者の用量は、体重40 kg未満のaHUS患者で使用される用量に基づくものとする。

難治性gMGまたはNMOSDの小児患者に対する本剤使用については検討されていない。

aHUS、難治性gMG及びNMOSDの成人患者ならびにaHUSの小児患者では、血漿交換/血漿輸注（プラズマフェレーシスまたは血漿交換あるいは新鮮凍結血漿輸注）の併用下で本剤の補充投与が必要である。

| 血漿介入の種類           | 直近の本剤用量  | 血漿交換/血漿輸注介入1回当たりの本剤補充用量      | 本剤補充投与時期                |
|-------------------|----------|------------------------------|-------------------------|
| プラズマフェレーシスまたは血漿交換 | 300 mg   | プラズマフェレーシスまたは血漿交換1回につき300 mg | プラズマフェレーシスまたは血漿交換後60分以内 |
|                   | ≥ 600 mg | プラズマフェレーシスまたは血漿交換1回につき600 mg |                         |
| 新鮮凍結血漿輸注          | ≥ 300 mg | 新鮮凍結血漿1単位につき300 mg           | 新鮮凍結血漿1単位の輸注開始60分前      |

治療のモニタリング：

aHUS患者については、血栓性微小血管障害症（TMA）の徴候及び症状をモニタリングすること（4.4項aHUSの検査によるモニタリングを参照）。

本剤の中止が臨床的に適応とならない限り、本剤による治療は生涯継続することが推奨される（4.4項参照）。

高齢者

本剤は65歳以上の患者にも投与できる。高齢者の治療に際して、特に注意が必要であることは確認されていないが、高齢者集団における本剤の治療経験は未だ少ない。

腎機能障害

腎機能障害患者に用量調整の必要はない（5.1項参照）。

## 肝機能障害

肝機能障害患者における本剤の安全性及び有効性は評価していない。

## 投与法

静脈への急速注入またはボールス注入は使用しないこと。本剤は以下の静脈内輸注で投与すること。

投与前の製剤の希釈方法については 6.6 項を参照のこと。

重力供給、シリンジ型ポンプまたは輸液ポンプにより、成人患者には 25～45 分、小児患者には 1～4 時間をかけて本剤の希釈液を静脈内輸注する。投与中の本剤希釈液の遮光は不要である。投与後 1 時間は患者を観察すること。投与中に有害事象が発生した場合は、医師の判断で注入速度を下げるか、投与を中止する。注入速度を下げた場合、総注入時間は成人及び青少年（12 歳以上 18 歳未満）で 2 時間、12 歳未満の小児で 4 時間を超えないこと。

## 難治性 gMG

入手可能なデータから、通常、本剤による治療開始後 12 週間までに臨床的な反応が得られることが示唆されている。12 週間までに治療によるベネフィットを示す根拠が得られない場合は、本剤の投与中止を検討すること。

## 4.3 禁忌

エクリズマブ、マウスタンパク質または 6.1 項に示す添加剤のいずれかに対する過敏性。以下に該当する場合は、本剤による治療を開始してはならない（4.4 項参照）：

- 未治療の髄膜炎菌（*Neisseriameningitidis*）感染症を有する
- 現在、髄膜炎菌（*Neisseriameningitidis*）ワクチンを接種していない（但し、適切な抗菌薬による接種後 2 週間の予防療法を受けている場合は除外）

## 4.4 警告及び使用上の注意

本剤は PNH 患者の再生不良性貧血に影響しないと思われる。

### 髄膜炎菌感染症

その作用機序により、本剤の使用によって髄膜炎菌感染症（*Neisseria meningitidis*）への患者の感受性が亢進する。あらゆる血清型による髄膜炎菌感染症が発生しうる。感染症のリスクを減らすため、全患者は本剤投与の少なくとも 2 週間前までにワクチン接種を受けることを義務付けるが、本剤による治療の遅れのリスクが髄膜炎菌感染症の発症リスクを上回る場合は除外するものとする。髄膜炎菌ワクチン接種後 2 週間未満に本剤による治療を開始する患者には、ワクチン接種から 2 週間が経過するまで、必ず適切な抗菌薬の予防投与を施行すること。一般的な血清型の病原性髄膜炎菌感染の予防として、血清型 A、C、Y、W-135 及び B（入手可能な場合）に対するワクチンを接種することが推奨される。国内のワクチン接種に関する現行の医療ガイドラインに準じて接種を行うこと。

ワクチン接種によって、補体が更に活性化する可能性がある。そのため、PNH、aHUS、難治性 gMG 及び NMOSD を含む補体介在性疾患患者の場合、PNH 患者では溶血、aHUS 患者では血栓性微小血管症、難治性 gMG 患者では MG の増悪、NMOSD 患者では再発などの、基礎疾患の徴候及び症状が悪化する可能性がある。したがって、推奨されるワクチンの接種後は、患者の病徴を慎重に観察すること。

髄膜炎菌感染症の予防には、ワクチン接種だけでは不十分な可能性がある。抗菌薬の適切な使用に関する公式ガイドラインを参照すること。本剤による治療患者で重篤または致死性の髄膜炎菌感染症が報告されている。敗血症は本剤投与患者の髄膜炎菌感染症で多く見られる症状である（4.8 項参照）。髄膜炎菌感染症の早期徴候がないか、全ての患者をモニタリングし、感染が疑われる場合は直ちに検査を行い、必要に応じて適切な抗菌薬を用いて治療する。こうした徴候及び症状について患者に説明し、直ちに診察を受けるための手順を指導すること。医師は本剤によ

る治療のベネフィットとリスクについて患者と話し合い、患者向け説明ガイド及び患者安全性カードを患者に提供すること（詳細は添付文書を参照）。

### その他の全身感染症

本剤は、その作用機序から、活動性の全身感染症の患者に対して慎重に投与されるべきである。感染症の中でも、特にナイセリア及び莢膜形成細菌による感染症に対する感受性が亢進する場合がある。播種性淋菌感染を含むナイセリア属（髄膜炎菌以外）による重篤な感染症が報告されている。

添付文書の情報を患者に説明し、重篤な感染症の可能性ならびにその徴候と症状に対する患者の認識を高めておく必要がある。医師は淋疾予防について患者に助言すること。

### Infusion reaction

本剤投与には、Infusion reaction、あるいはアレルギーまたは過敏性反応（アナフィラキシーを含む）の原因となり得る免疫原性を引き起こすおそれがあるが、PNH、aHUS、難治性gMG及びNMOSDなどを対象とした本剤の臨床試験では、本剤投与後48時間以内の免疫系障害にプラセボ群との差は認められなかった。臨床試験で本剤の投与を中止する必要があるInfusion reactionを経験したPNH、aHUS、難治性gMGまたはNMOSD患者はいなかった。重度のInfusion reactionが発現した場合は本剤の投与を中止し、適切な医学的治療法を適用すること。

### 免疫原性

全臨床試験において、低頻度ではあるが、本剤の治療を受けた患者に低力価抗体反応が検出されている。PNHのプラセボ対照試験で報告された低力価抗体反応の発生頻度は3.4%であり、プラセボ群（4.8%）との差は認められなかった。

本剤による治療を受けたaHUS患者では、化学発光法（ECL）ブリッジングアッセイにより検出された本剤に対する抗体反応の発生頻度は3/100（3%）であった。aHUS患者の1/100（1%）に中和抗体の低値陽性が認められた。

難治性gMGのプラセボ対照試験では、26週間の投与期間中、本剤による治療を受けた患者のいずれにも、本剤に対する抗体反応は検出されなかった（発生頻度0/62）。

NMOSDのプラセボ対照試験では、ベースライン後に本剤による治療を受けた患者96例中2例（2%）に本剤に対する抗体反応が認められた。いずれの患者も中和抗体に対し陰性であった。陽性のADA試料は抗体価が低く、一過性であった。抗体発現と臨床奏効率または有害事象との相関は観察されていない。

### 予防接種

本剤による治療の開始に先立ち、現行の予防接種ガイドラインに従い、PNH、aHUS、難治性gMG及びNMOSD患者に予防接種を行うこと。さらに、本剤による治療の遅延によるリスクが髄膜炎菌感染症の発症リスクを上回る場合を除き、本剤投与の2週間前までに全患者に髄膜炎菌感染症に対してワクチン接種を実施しなければならない。髄膜炎菌ワクチン接種後2週間未満に本剤による治療を開始する患者には、ワクチン接種から2週間が経過するまで、適切な抗菌薬の予防投与を施行すること。一般的な血清型の病原性髄膜炎菌感染の予防として、血清型A、C、Y、W-135及びB（入手可能な場合）に対するワクチンの使用が推奨される（髄膜炎菌感染症の項参照）。

18歳未満の患者にはヘモフィルスインフルエンザ菌及び肺炎球菌感染症のワクチン接種も実施し、それぞれの年齢層に応じた国内ワクチン接種勧告を厳守すること。

ワクチン接種によって、補体が更に活性化する可能性がある。そのため、PNH、aHUS、難治性gMG及びNMOSDを含む補体介在性疾患患者の場合、PNH患者では溶血、aHUS患者では血栓性微小血管症、難治性gMG患者ではMGの増悪、NMOSD患者では再発などの、基礎疾患の徴候及び症状が悪化する可能性がある。したがって、推奨されるワクチンの接種後は、患者の病徴を慎重に観察すること。

### 抗凝固療法

本剤の治療により抗凝固療法は変更しないこと。

### 免疫抑制剤及び抗コリンエステラーゼ薬による治療

難治性gMG患者を対象とした臨床試験では、本剤の投与中も免疫抑制剤及び抗コリンエステラーゼ薬を継続投与した。プラセボ対照試験では、難治性gMGに対する治療として、本剤投与中に免疫抑制剤及び抗コリンエステラーゼ薬の投与を中止する治療は検討しなかった。

非盲検長期継続試験（ECU-MG-302）では、医師が免疫抑制剤による基礎療法を調節することを可とした。この条件では、患者の47%が1種類以上の免疫抑制剤の1日用量を減量した。免疫抑制剤治療を変更した理由としては、本剤投与中のMG症状の改善が最も多かった。免疫抑制剤及び抗コリンエステラーゼ薬の減量時または中止時には、患者の疾患増悪の徴候を注意深く観察すること。

基礎療法としての免疫抑制療法中にNMOSDの臨床試験に組入れられた患者は、本剤を投与中は免疫抑制療法を継続した（5.3項参照）。NMOSDに対する本剤による治療中における免疫抑制療法の中止については評価しなかった。免疫抑制剤を減量または中止した場合は、NMOSD再発の可能性の徴候及び症状を注意深く観察すること。

### PNH臨床検査モニタリング

PNH患者は血清乳酸脱水素酵素（LDH）値などにより、血管内溶血の徴候及び症状をモニタリングしなければならない。本剤療法中のPNH患者も、同様にLDH値を測定して血管内溶血をモニタリングする必要があり、維持期には推奨投与スケジュールの $14 \pm 2$ 日の範囲で用量調整が必要になることもある（12日毎まで）。

### aHUS 臨床検査モニタリング

本剤による治療中のaHUS患者は、血小板数、血清LDH値及び血清クレアチニン値の測定によって、血栓性微小血管障害症をモニタリングする必要があり、維持期には推奨投与スケジュールの $14 \pm 2$ 日の範囲で用量調整が必要になることもある（12日毎まで）。

### PNH患者のための投与中止

PNH患者が本剤による治療を中止する場合は、重篤な血管内溶血の徴候及び症状を綿密にモニタリングすること。重篤な溶血は、治療開始前からの血清LDH値の上昇とともに、1週間以内のPNHクローンサイズの25%を超える絶対減少（輸血による希釈がない場合）、ヘモグロビン値 $< 5$  g/dLまたは1週間以内の $> 4$  g/dLの減少、狭心症、精神状態の変化、血清クレアチニン値の50%増加あるいは血栓症のいずれかによって判定される。本剤による治療を中止した患者は、重篤な溶血及び他の反応を検出するため、8週間以上モニタリングする。

本剤による治療の中止後に重篤な溶血が発生した場合は、以下の処置または治療を検討する。フローサイトメトリーによりPNH赤血球が総赤血球数の50%を超える場合には輸血（濃厚赤血球（PRBC））または交換輸血；抗凝固療法；コルチコステロイド；あるいは本剤の再開である。PNH臨床試験では16例が本剤による治療を中止したが、重篤な溶血は観察されなかった。

### aHUS患者のための投与中止

一部の患者において、本剤による治療中止後早期の4週間から最長127週間に血栓性微小血管症（TMA）の合併症が観察された。医学的な正当性が認められた場合のみ、治療の中止を検討すること。

aHUS 臨床試験で、61例の患者（うち、小児患者21例）が本剤による治療を中止し、追跡期間中央値は24週間であった。治療中止後に12例の患者に15件の重度TMA合併症が認められ、2件の重度TMA合併症は適応投与量から外れた減量を行った2例の患者に生じた（4.2項参照）。重度TMA合併症の発症は、同定されている遺伝子変異、高リスク多型、自己抗体の有無に関係なく起こっている。このような患者に発現したその他の重症合併症は、重度の腎機能悪化、疾患関連性の入院及び透析を要する末期腎臓病への進行であった。本剤を中止後、投与を再開した場合においても、1例で末期腎臓病への進行が認められた。

aHUS患者の本剤による治療を中止する場合は、重度TMA合併症の徴候及び症状を綿密にモニタリングすること。本剤中止後のaHUS患者の重度TMA合併症の発症を予測・予防する上で、モニタリングだけでは不十分な可能性がある。

治療中止後の重度血栓性微小血管障害合併症は、以下の状態によって判定することができる。

- (i) ベースライン値または本剤による治療中のピーク値と比較した血小板数の25%以上の減少；ベースライン値または本剤による治療中の最小値と比較した血清クレアチニン値の25%以上の増加；あるいはベースライン値または本剤による治療中の最小値と比較した血清LDH値の25%以上の増加のいずれか2つまたはいずれか1つの反復測定結果、もしくは、
- (ii) 精神状態の変化または発作；狭心症または呼吸困難；あるいは血栓症のいずれか1つ。

本剤中止後に重度TMA合併症が発現した場合、本剤による治療の再開、PE/PIによる支持療法、あるいは、透析による腎代替療法、機械的換気による換気補助、抗凝固薬療法といった適切な臓器特異的支持療法を検討すること。

#### 難治性gMG患者のための投与中止：

本剤による難治性 gMG の治療は、長期投与試験のみで検討した。本剤による治療を中止した患者に対しては、疾患悪化の徴候及び症状を慎重に観察すること。

#### NMOSD 患者のための投与中止：

NMOSDの治療における本剤の使用は長期投与の設定でしか検討されておらず、本剤の投与中止による影響については明らかにされていない。本剤の投与を中止した患者については、NMOSDの再発の可能性がある徴候や症状がないか慎重に経過観察を行うこと。

#### 教育用資料

本剤を処方する医師は、必ず本剤の処方ガイドラインに精通していること。医師は本剤療法のベネフィットとリスクについて患者と話し合い、患者向け説明書及び患者安全性カードを提供すること。

発熱、発熱か頸部硬直のいずれかもしくはその両方を伴う頭痛、または光過敏性が表れた場合、髄膜炎菌感染症の徴候の可能性があることから、直ちに診察を受けるよう指導すること。

#### 添加剤

本製剤は1用量（1バイアル）当たりナトリウム5 mmolを含有する。ナトリウム制限食を続けている患者は注意すること。

### **4.5 他の製剤との相互作用及びその他の相互作用**

相互作用試験は実施していない。リツキシマブの補体依存性細胞傷害に対するエクリズマブの潜在的な阻害作用に基づき、エクリズマブはリツキシマブに予想される薬力学的作用を低減させる可能性がある。

長期にわたるヒト免疫グロブリン（IVIg）静脈内投与により、エンドソームにおける胎児性Fc受容体（FcRn）によるエクリズマブ等モノクローナル抗体のリサイクリング機構が阻害され、血清中のエクリズマブ濃度が低下する可能性がある。IVIg投与患者を対象にエクリズマブを用いた薬物相互作用試験は実施されていない。

### **4.6 生殖機能、妊娠及び授乳**

妊娠可能な女性は、妊娠予防のためエクリズマブ最終投与後5ヵ月以上にわたり適切な避妊法の使用を検討すること。

#### 妊娠

エクリズマブによる治療を受けた妊娠女性を対象に、適切な対照試験は実施されていない。エクリズマブに曝露した少数の妊娠に関するデータ（妊娠転帰300例未満）から、胎児奇形及び胎児・新生児毒性のリスク増加は認められないことが示されている。しかし、適切な対照試験は実

施されていないため、依然として不確実性は残る。したがって、妊娠女性には、エクリズマブ投与開始前及び投与中の個々のリスクベネフィット分析が推奨される。妊娠中にこのような治療が必要と考えられる場合は、各国のガイドラインに従い慎重に母体及び胎児を観察すること。

エクリズマブの動物生殖試験は実施していない（5.3項参照）。

ヒトIgGはヒト胎盤関門を通過することが知られているため、エクリズマブは胎児循環で終末補体阻害を引き起こすおそれがある。このため、妊婦への本剤の投与は明らかに必要な場合に限ること。

#### 授乳

入手した限られたデータから、エクリズマブはヒトの母乳に排泄されないことが示唆されているため、授乳中の新生児／乳児に対する影響は考えられない。しかし、入手したデータは限られているため、授乳の発達上及び健康上の利益、母体によるエクリズマブの臨床的ニーズ、授乳中の小児におけるエクリズマブまたは母体の基礎疾患からの起こりうる有害事象を考慮する必要がある。

#### 生殖機能

生殖機能に特化したエクリズマブの試験は実施していない。

### **4.7 運転及び機械の使用に対する影響**

本剤による運転及び機械の操作への影響は、全くないか、ごくわずかな影響のみである。

### **4.8 副作用**

#### 安全性プロファイルのまとめ

PNH、aHUS、難治性 gMG 及び NMOSD を含む補体介在性疾患の患者集団を対象として合計 1,503 例に本剤を投与した臨床試験（30 件が終了、1 件が継続中）から安全性データを得た。最も報告の多かった副作用は頭痛（主に投与の導入期に発現）であり、最も重篤な副作用は髄膜炎菌性敗血症であった。

#### 副作用の要約表

自発報告ならびに PNH、aHUS、難治性 gMG 及び NMOSD の試験を含むエクリズマブ臨床試験（完了した試験）で認められた副作用を表 1 に示す。エクリズマブの副作用を発生報告頻度別（高頻度 [very common] = 1/10 以上、低頻度 [common] = 1/100 以上 1/10 未満、まれ [uncommon] = 1/1,000 以上 1/100 未満、極めてまれ [rare] = 1/10,000 以上 1/1,000 未満のいずれか）に分類し、MedDRA の基本語により器官別大分類ごとに表にまとめる。表中、各頻度別の分類では、重篤度が高い順に副作用を記載している。

表1 PNH、aHUS、難治性 gMG 及び NMOSD の臨床試験ならびに市販後使用経験で報告された副作用

| MedDRA<br>器官別大分類              | 高頻度<br>[very<br>common]<br>(≥ 1/10) | 低頻度<br>[common]<br>(≥ 1/100 to<br>< 1/10) | まれ<br>[uncommon]<br>(≥ 1/1,000 to<br>< 1/100)                                                          | 極めてまれ<br>[rare]<br>(≥ 1/10,000 to<br>< 1/1,000)                           |
|-------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 感染症および寄生虫症                    |                                     | 肺炎、上気道感染、気管支炎、上咽頭炎、尿路感染、口腔ヘルペス            | 髄膜炎菌感染 <sup>b</sup> 、敗血症、敗血症性ショック、腹膜炎、下気道感染、真菌感染、ウイルス感染、膿瘍 <sup>a</sup> 、蜂巣炎、インフルエンザ、消化管感染、膀胱炎、感染、副鼻腔炎 | アスペルギルス感染 <sup>c</sup> 、細菌性関節炎 <sup>c</sup> 、泌尿生殖器淋菌感染、インフルエンザ菌感染、膿痂疹、歯肉炎 |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む） |                                     |                                           |                                                                                                        | 悪性黒色腫、骨髄異形成症候群                                                            |
| 血液およびリンパ系障害                   |                                     | 白血球減少症、貧血                                 | 血小板減少症、リンパ球減少症                                                                                         | 溶血*、凝固因子異常、赤血球凝集、凝血異常                                                     |
| 免疫系障害                         |                                     |                                           | アナフィラキシー反応、過敏症                                                                                         |                                                                           |
| 内分泌障害                         |                                     |                                           |                                                                                                        | バセドウ病                                                                     |
| 代謝および栄養障害                     |                                     |                                           | 食欲減退                                                                                                   |                                                                           |
| 精神障害                          |                                     | 不眠症                                       | うつ病、不安、気分動揺                                                                                            | 異常な夢、睡眠障害                                                                 |
| 神経系障害                         | 頭痛                                  | 浮動性めまい、味覚異常                               | 錯感覚、振戦                                                                                                 | 失神                                                                        |
| 眼障害                           |                                     |                                           | 霧視                                                                                                     | 結膜刺激                                                                      |
| 耳および迷路障害                      |                                     |                                           | 耳鳴、回転性めまい                                                                                              |                                                                           |
| 心臓障害                          |                                     |                                           | 動悸                                                                                                     |                                                                           |
| 血管障害                          |                                     | 高血圧                                       | 進行性高血圧、低血圧、ほてり、静脈障害                                                                                    | 血腫                                                                        |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害                 |                                     | 咳嗽、口腔咽頭痛                                  | 呼吸困難、鼻出血、咽喉刺激感、鼻閉、鼻漏                                                                                   |                                                                           |
| 胃腸障害                          |                                     | 下痢、嘔吐、悪心、腹痛                               | 便秘、消化不良、腹部膨満                                                                                           | 胃食道逆流性疾患、歯肉痛                                                              |
| 肝胆道系障害                        |                                     |                                           |                                                                                                        | 黄疸                                                                        |
| 皮膚および皮下組織障害                   |                                     | 発疹、そう痒症、脱毛症                               | 蕁麻疹、紅斑、点状出血、多汗症、皮膚乾燥                                                                                   | 皮膚炎、皮膚色素脱失                                                                |
| 筋骨格系および結合組織障害                 |                                     | 関節痛、筋肉痛                                   | 筋痙縮、骨痛、背部痛、頸部痛、関節腫脹、四肢痛                                                                                | 開口障害                                                                      |
| 腎および尿路障害                      |                                     |                                           | 腎機能障害、排尿困難、血尿                                                                                          |                                                                           |
| 生殖系および乳房障害                    |                                     |                                           | 自発陰茎勃起                                                                                                 | 月経障害                                                                      |
| 一般・全身障害および                    |                                     | 発熱、疲労、イ                                   | 胸部不快感、無力                                                                                               | 溢出、注入部位異常感                                                                |

| MedDRA<br>器官別大分類  | 高頻度<br>[very<br>common]<br>(≥ 1/10) | 低頻度<br>[common]<br>(≥ 1/100 to<br>< 1/10) | まれ<br>[uncommon]<br>(≥ 1/1,000 to<br>< 1/100)                                                                  | 極めてまれ<br>[rare]<br>(≥ 1/10,000 to<br>< 1/1,000) |
|-------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| び投与部位の状態          |                                     | インフルエンザ様<br>疾患                            | 症、胸痛、注入部位<br>疼痛、悪寒                                                                                             | 覚、熱感                                            |
| 臨床検査              |                                     |                                           | アラニンアミノトラ<br>ンスフェラーゼ増<br>加、アスパラギン酸<br>アミノトランスフェ<br>ラーゼ増加、γ-グル<br>タミルトランスフェ<br>ラーゼ増加、ヘマト<br>クリット減少、ヘモ<br>グロビン減少 | クームス試験陽性 <sup>c</sup>                           |
| 傷害、中毒および処<br>置合併症 |                                     |                                           | 注入に伴う反応                                                                                                        |                                                 |

含まれる試験：喘息（C07-002）、aHUS（C08-002、C08-003、C10-003、C10-004）、皮膚筋炎（C99-006）、gMG（C08-001、ECU-MG-301、ECU-MG-302 2017年12月31日時点でデータカット）、視神経脊髄炎スペクトラム（ECU-NMO-301）、IMG（C99-004、E99-004）、PNH（C02-001、C04-001、C04-002、C06-002、C07-001、E02-001、E05-001、E07-001、M07-005、X03-001、X03-001A）、乾癬（C99-007）、RA（C01-004、C97-001、C99-001、E01-004、E99-001）、STEC-HUS（C11-001）、SLE（C97-002）。MedDRA version 21.0。

\*「特定の副作用の解説」の段落を参照のこと。

<sup>a</sup> 膿瘍には以下の基本語が含まれる：四肢膿瘍、結腸膿瘍、腎膿瘍、皮下膿瘍、歯膿瘍、肝脾膿瘍、直腸周囲膿瘍、直腸膿瘍。

<sup>b</sup> 髄膜炎菌感染には以下の基本語が含まれる：髄膜炎菌性感染、髄膜炎菌性敗血症、髄膜炎菌性髄膜炎、ナイセリア感染。

<sup>c</sup> 市販後報告で特定された副作用。

### 特定の副作用の解説

本剤投与患者において、全ての臨床試験で最も重篤な副作用は、髄膜炎菌感染症に多い症状である髄膜炎菌性敗血症であった（4.4項参照）。

*Neisseria gonorrhoeae*、*Neisseria sicca/subflava*、詳細不明のナイセリア属による敗血症を含め、ナイセリア属のその他の症例が報告されている。

ELISA法によりPNH患者の2%に、また、ECLブリッジングアッセイによりaHUS患者の3%及びNMOSD患者の2%に、本剤に対する抗体を検出した。難治性gMGのプラセボ対照試験では、本剤に対する抗体は検出されなかった。全てのタンパク質製剤と同様、免疫原性を産生する可能性がある。

PNH臨床試験では、本剤の投与不備または遅延状況での溶血の症例が報告されている（4.4項参照）。

aHUS臨床試験では、本剤の投与不備または遅延状況での血栓性微小血管障害合併症の症例が報告されている（4.4項参照）。

### 小児集団

PNH試験 M07-005 に組入れられた小児及び青少年のPNH患者（11歳以上18歳未満）の安全性プロファイルは、成人のPNH患者と同様であった。小児患者に最も頻繁に報告された副作用は、頭痛であった。

aHUS試験 C08-002、C08-003、C09-001r、C10-003 に組入れられた小児患者（月齢2歳以上18歳未満）の安全プロファイルも、成人患者と同様であった。小児患者の年齢別サブセット間の安全性プロファイルは、類似しているようである。

難治性gMG及びNMOSDの小児患者に対する本剤使用については検討されていない。

### 高齢者集団

全体的に、難治性gMG患者における安全性は、高齢者（65歳以上）と若年者（65歳未満）との間に差は認められなかった（5.1項参照）。

### その他の疾患の患者

#### 他の臨床試験からの安全性データ

PNH、aHUS、難治性gMGまたはNMOSD以外の疾患の患者集団において、エクリズマブを投与した934例を含む12件の臨床試験（終了した試験）から支持的な安全性データを得た。予防接種を実施していない特発性膜性糸球体腎症の患者が髄膜炎菌髄膜炎を発症した。PNH、aHUS、難治性gMGまたはNMOSD以外の疾患の患者で報告された副作用は、PNH、aHUS、難治性gMGまたはNMOSD患者で報告された副作用と同様であった（表1参照）。これらの臨床試験で特定された副作用はなかった。

### 副作用が疑われる症例の報告

医薬品承認後に副作用が疑われる症例について報告することは重要である。これらの報告を通して、医薬品のベネフィット／リスクのバランスを継続的にモニタリングできる。医療専門家に対し、副作用が疑われる全症例について、付録 V に記載された国内報告制度を介して報告することが求められる。

## **4.9 過量投与**

過量投与の報告はない。

## **5. 薬理学的特性**

### **5.1 薬力学**

薬物治療学的分類：選択的免疫抑制薬、ATC コード：L04AA25

本剤は、ヒト補体タンパク質 C5 に結合し、終末補体の活性を阻害する遺伝子組み換えヒト化モノクローナル IgG2/4K 抗体である。本剤は、ヒト定常領域とヒトフレームワークの軽鎖・重鎖可変領域に導入したマウス相補性決定領域から成る。また、2 本の重鎖（アミノ酸 448 個）と 2 本の軽鎖（アミノ酸 214 個）で構成され、分子量はおよそ 148 kDa である。

本剤は、マウス骨髓腫（NS0 細胞株）発現系より産生し、アフィニティー・イオン交換クロマトグラフィーにより精製する。また、バルク原薬の製造過程において、特定のウイルスの不活化及び除去の工程もある。

### 作用機序

本剤の有効成分であるエクリズマブは、補体タンパク質C5に高い親和性で特異的に結合する終末補体阻害薬である。したがって、C5aとC5bの開裂を阻害し、終末補体複合体C5b-9の生成を阻止する。エクリズマブは微生物のオプソニン化と免疫複合体の除去に不可欠な初期の補体活性化を持続させる。

本剤は、PNH患者において、制御不能な終末補体活性化による補体介在性の血管内容血の発症を阻止する。

多くの場合、血清中のエクリズマブ濃度が約35 µg/mLで終末補体介在性の血管内容血を実質的に完全阻害できる。

PNHでは、本剤の長期投与により、補体介在性溶血活性の急速かつ持続的な低減がみられた。

aHUS患者では、制御不能な終末補体活性化による補体介在性TMAの発症を阻止する。

推奨用量の投与を行った全ての aHUS 患者に急速かつ持続的な終末補体活性の低下が見られ、血清中のエクリズマブ濃度が約 50～100 µg/mL で終末補体活性を実質的に完全阻害できる。

aHUSでは、本剤の長期投与により、補体介在性TMAの急速かつ持続的な減少が得られた。

難治性gMG患者では、制御不能な終末補体活性化によって、神経筋接合部（NMJ）で膜侵襲複合体（MAC）依存性の細胞溶解及びC5a依存性の炎症反応が生じ、神経筋伝達障害に至る。本剤の長期投与により、急速かつ持続的で完全な終末補体活性化の阻害が認められた。

NMOSD 患者では、AQP4 に対する自己抗体により制御不能となった終末補体の活性化により MAC が形成され、C5a 依存性炎症が生じる。その結果、周辺のオリゴデンドロサイト死及び神経細胞死だけでなく、アストロサイトの壊死及び血液脳関門の透過性亢進が起こる。本剤の長期投与により終末補体活性が急速、完全かつ持続的に阻害される。

## 臨床的有効性と安全性

### *PNH*

溶血が認められるPNH患者での安全性と有効性を、26週間の無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験で評価した（C04-001）。また、52週間の単群試験（C04-002）と、長期継続試験（E05-001）を実施し、PNH患者に本剤を投与した。本剤投与前に、試験に組入れた患者に対して髄膜炎菌ワクチンの接種を実施した。これら全ての試験において、本剤600 mgを7 ± 2日毎に4週間、続いて900 mgを7 ± 2日後に、以降は900 mgを14 ± 2日毎に試験期間終了まで投与した。本剤は、25～45分かけて静脈内輸注した。また、未治療のPNH患者のナチュラルヒストリーと本剤による治療中の臨床的アウトカムの特徴を明らかにするため、PNH患者を対象とする観察的、非介入レジストリ（M07-001）が開始された。

試験 C04-001（TRIUMPH）では、試験前の12ヵ月間に4回以上の輸血歴、フローサイメトリー検査で確認された10%以上のPNH細胞、及び血小板数が10万/ $\mu$ L以上という条件を満たすPNH患者をソリリス群（43例）とプラセボ群（44例）に無作為で割り当てた。無作為化前に、全患者に対し初期観察期間を設けて、赤血球輸血の必要性を確認し、血中ヘモグロビン濃度（セットポイント）の測定を行い、各患者のヘモグロビンの安定化と輸血の結果を判断した。ヘモグロビン濃度のセットポイントは、有症状の患者では9 g/dL以下、無症状の患者では7 g/dL以下とした。有効性の主要評価項目は、ヘモグロビン安定化（セットポイントを超えるヘモグロビン濃度の維持及び26週間を通して赤血球輸血を回避した患者）と輸血の必要性とした。疲労と健康に関連する生活の質（QOL）は、副次評価項目とした。溶血は、主に血清LDH値の測定により、また、PNH赤血球の比率は、フローサイメトリーで測定した。ベースラインにおいて抗凝固剤と全身性コルチコステロイドを服用中であった患者は、これら薬剤の服用を継続した。患者の主なベースライン特性は、類似していた（表2参照）。

非対照試験C04-002（SHEPHERD）では、試験前の24ヵ月以内に少なくとも1回の輸血歴があり、血小板数が3万/ $\mu$ L以上を示したPNH患者に本剤を52週間投与した。63%の患者が抗血栓薬を、40%の患者が全身性コルチコステロイドを併用していた。患者のベースライン特性を表2に示す。

表2 C04-001試験とC04-002試験における患者特性

| 患者特性                                | C04-001           |                   | C04-002         |
|-------------------------------------|-------------------|-------------------|-----------------|
|                                     | プラセボ群<br>N = 44   | ソリリス群<br>N = 43   | ソリリス群<br>N = 97 |
| 平均年齢 (SD)                           | 38.4 (13.4)       | 42.1 (15.5)       | 41.1 (14.4)     |
| 男女比-女性 (%)                          | 29 (65.9)         | 23 (53.5)         | 49 (50.5)       |
| 再生不良性貧血または骨髄異形性症候群の既往歴 (%)          | 12 (27.3)         | 8 (18.7)          | 29 (29.9)       |
| 抗血栓薬の併用 (%)                         | 20 (45.5)         | 24 (55.8)         | 59 (61)         |
| ステロイド・免疫抑制剤による治療 (%)                | 16 (36.4)         | 14 (32.6)         | 46 (47.4)       |
| 投与中止                                | 10                | 2                 | 1               |
| 過去12ヵ月以内の濃厚赤血球輸血単位数 (中央値 (Q1, Q3) ) | 17.0 (13.5, 25.0) | 18.0 (12.0, 24.0) | 8.0 (4.0, 24.0) |
| セットポイントでのHgb平均値 (g/dL) (SD)         | 7.7 (0.75)        | 7.8 (0.79)        | N/A             |
| 治療前のLDH値 (中央値、U/L)                  | 2,234.5           | 2,032.0           | 2,051.0         |
| ベースラインでの遊離ヘモグロビン (中央値、mg/dL)        | 46.2              | 40.5              | 34.9            |

TRIUMPH試験では、プラセボ群と比較したヘモグロビン安定化の増大及び赤血球輸血の必要性の減少によって示されたように、ソリリス群患者は溶血が有意に減少し ( $p < 0.001$ )、貧血が改善した (表3参照)。こうした効果は、3通りの治療前赤血球輸血状態 (4~14単位; 15~25単位; > 25単位) の各グループにみられた。3週間の本剤による治療後に疲労の報告は減少し、健康関連quality of life (QoL) も改善した。血栓性事象に対する本剤の効果は、被験者数及び治験期間の問題により明らかにすることはできなかった。SHEPHERD試験では、組入れ患者97例中96例が治験を完了した (1例は血栓性事象の発生後に死亡した)。血清LDH値によって示された血管内容血の減少は治療期間中持続し、輸血回避が増加し、赤血球輸血の必要性及び疲労は減少した。表3を参照のこと。

表3 C04-001試験とC04-002試験における有効性の結果

|                            | C04-001         |                 |         | C04-002*        |         |
|----------------------------|-----------------|-----------------|---------|-----------------|---------|
|                            | プラセボ群<br>N = 44 | ソリリス群<br>N = 43 | p値      | ソリリス群<br>N = 97 | p値      |
| 試験終了時にヘモグロビン安定化を達成した患者割合   | 0               | 49              | < 0.001 | N/A             |         |
| 治療期間中の濃厚赤血球輸血 (中央値)        | 10              | 0               | < 0.001 | 0               | < 0.001 |
| 治療期間中の輸血回避 (%)             | 0               | 51              | < 0.001 | 51              | < 0.001 |
| 試験終了時のLDH値 (中央値、U/L)       | 2,167           | 239             | < 0.001 | 269             | < 0.001 |
| 試験終了時のLDH AUC (中央値、U/Lx日)  | 411,822         | 58,587          | < 0.001 | -632,264        | < 0.001 |
| 試験終了時の遊離ヘモグロビン (中央値、mg/dL) | 62              | 5               | < 0.001 | 5               | < 0.001 |
| FACIT-Fatigue (効果量)        |                 | 1.12            | < 0.001 | 1.14            | < 0.001 |

\*C04-002 試験の結果は、試験前後の比較値である。

C04-001試験、C04-002試験、及び他の初期試験からの患者195例の内、本剤投与患者を長期継続試験（E05-001）に登録した。全ての登録患者が、10～54ヵ月の本剤投与全期間中に、血管内溶血発現の低減を維持した。本剤投与前の同期間と比較して、投与期間では血栓性事象の発症が少なかった。しかしながら、これは非対照臨床試験で示された結果であった。

PNH レジストリ（M07-001）を利用し、赤血球輸血歴のない PNH 患者に対する本剤の有効性について評価した。当該患者は、疾患活動性が高く（LDH 値が正常値上限の 1.5 倍以上であることを溶血の増加として定義）、関連する臨床症状のいずれか（疲労、ヘモグロビン尿、腹痛、息切れ（呼吸困難）、貧血（ヘモグロビン値 < 100 g/L）、主要血管事象（血栓症含む）、嚥下障害、勃起不全を有していた。

PNH レジストリでは、本剤による治療患者に溶血及び関連症状の減少が認められた。赤血球輸血歴のない患者に対する本剤による治療開始後 6 ヶ月時点で、LDH 値が有意（ $p < 0.001$ ）に低下した（LDH 中央値 305 U/L、表 4）。さらに、本剤による治療を受けた輸血歴のない患者の 74% が FACIT-Fatigue スコアで、また、84% が EORTC Fatigue スコアでそれぞれ臨床的に意味のある改善（FACIT-Fatigue スコアの 4 ポイント以上の上昇、及び EORTC Fatigue スコアの 10 ポイント以上の低下）を呈した。

**表4 M07-001試験における輸血歴のないPNH患者の有効性評価項目の結果（LDH値及びFACIT-Fatigue）**

| M07-001                             |                |
|-------------------------------------|----------------|
| パラメータ                               | ソリリス輸血なし       |
| ベースラインでのLDH値<br>(中央値、U/L)           | N = 43<br>1447 |
| 6ヵ月時のLDH値<br>(中央値、U/L)              | N = 36<br>305  |
| ベースラインでのFACIT-Fatigueスコア<br>(中央値)   | N = 25<br>32   |
| 入手可能な最終評価時点でのFACIT-Fatigueスコア (中央値) | N = 31<br>44   |

FACIT-Fatigue は 0～52 のスコアで測定され、値が高いほど疲労度が低いことを示す。

### aHUS

aHUS 患者の治療における本剤の有効性について、4 件のプロスペクティブ対照比較試験での患者 100 例（各 C08-002A/B、C08-003A/B、C10-004 試験では成人・青少年患者を対象、C10-003 試験では小児・青少年患者を対象）及び 1 件のレトロスペクティブ試験（C09-001r）での患者 30 例のデータを用いて評価した。

C08-002A/B 試験は、TMA 発症の臨床的エビデンスがあり、PE/PI にもかかわらず血小板数が  $150 \times 10^9/L$  以下、LDH 値及び血清クレアチニン値が正常値上限を上回る初期の aHUS 患者を組入れた、プロスペクティブ、非盲検、対照比較試験である。

C08-003A/B 試験は、TMA の明らかな臨床的エビデンスはないが、aHUS 罹患歴が長く、PE/PI を長期にわたり施行している（本剤初回投与前の少なくとも 8 週間に、2 週間に 1 回以上かつ 1 週間に 3 回未満の PE/PI を施行）患者を組入れた、プロスペクティブ、非盲検、対照比較試験である。両プロスペクティブ試験とも、患者には本剤を 26 週間投与し、大部分の患者を長期非盲検継続試験に登録した。これら全患者の ADMTS-13 値は 5%を上回っていた。

患者には、本剤投与前に髄膜炎菌ワクチンの接種、または、ワクチン接種後 2 週間まで適切な抗菌薬による髄膜炎菌感染症の予防療法を行った。全試験での成人及び青少年 aHUS 患者に対する本剤の投与量は、900 mg を  $7 \pm 2$  日毎に 4 週間、続いて 1,200 mg をその  $7 \pm 2$  日後に、以降は治

験期間終了まで 1,200 mg を  $14 \pm 2$  日毎とした。本剤は、35 分以上かけて静脈内輸注した。体重 40 kg 未満の小児及び青少年患者の用法及び用量については、薬物動態学的（PK）シミュレーションに基づいて推奨用量と体重に基づく投与スケジュールを基準に決定した（4.2 項参照）。

C08-002A/B 試験での主要評価項目は、ベースラインからの血小板数の推移とし、C08-003A/B 試験では、TMA イベントフリーとした。副次評価項目として、TMA インターベンション率、血液学的正常化、TMA の完全寛解、LDH 値の推移、腎機能及び QoL とした。TMA イベントフリーは、次の検査値及び必要性が、少なくとも 12 週間みられない状態とした：ベースラインから 25% 超の血小板数減少、PE/PI、新たな透析。TMA インターベンションは、PE/PI または新たな透析の必要性から判断した。血液学的正常化とは、4 週間以上の期間に 2 回以上の連続した検査で持続的に血小板数と LDH 値の正常化が確認されることとした。TMA の完全寛解は、血液学的正常化として定義し、4 週間以上の期間に 2 回以上の連続した検査において、血清クレアチニン値が 25% 以上の減少とした。

患者のベースライン特性を表 5 に示す。

表 5 C08-002A/B と C08-003A/B 試験における患者背景及び特性

| パラメータ                                      | C08-002A/B     | C08-003A/B     |
|--------------------------------------------|----------------|----------------|
|                                            | ソリス<br>N = 17  | ソリス<br>N = 20  |
| 初めて aHUS と診断されてからスクリーニングまでの期間、月数中央値（最小、最大） | 10 (0.26, 236) | 48 (0.66, 286) |
| TMA の臨床的発症からスクリーニングまでの期間<br>月数中央値（最小、最大）   | < 1 (< 1, 4)   | 9 (1, 45)      |
| TMA 有症状での PE/PI 施行回数<br>中央値（最小、最大）         | 17 (2, 37)     | 62 (20, 230)   |
| エクリズマブ初投与前 7 日間の PE/PI 施行回数、中央値（最小、最大）     | 6 (0, 7)       | 2 (1, 3)       |
| ベースラインの血小板数 ( $\times 10^9/L$ )、平均値 (SD)   | 109 (32)       | 228 (78)       |
| ベースラインの LDH 値 (U/L)、平均値 (SD)               | 323 (138)      | 223 (70)       |
| 遺伝子変異が認められない患者数 (%)                        | 4 (24)         | 6 (30)         |

C08-002A/B 試験では、本剤を 26 週間以上投与した。初めの 26 週間の治療終了後、大多数の患者を継続試験に組入れ投与を継続した。当該試験での投与期間中央値は、約 100 週間であった（範囲：2～145 週間）。

ベースラインと比較して、本剤投与後に、終末補体活性の低下と血小板数の増加が見られた。終末補体活性の低下は、投与開始後の患者全例に認められた。C08-002A/B 試験での有効性の要約を表 6 に示す。有効性評価項目の全ての割合は、2 年間の治療を経て改善、または、維持された。TMA の寛解が見られた全患者において完全寛解が維持された。治療を 26 週間以上継続した際に、更に 2 例の患者が LDH 値の正常化（1 例）と血清クレアチニン値の低下（2 例）により示される、TMA 完全寛解を達成し、維持した。

本剤投与期間中に、eGFR の測定結果から腎機能の改善と維持が認められた。試験開始時に透析を必要とした患者 5 例中 4 例は、本剤投与期間中に透析を中止することができた。1 例に新規透析が必要となった。患者から健康関連 QoL が向上したとの報告を受けた。

C08-002A/B 試験では、補体調節因子蛋白質をコード化する遺伝子変異の有無にかかわらず、本剤に対する患者の反応は同様であった。

C08-003A/B 試験では、本剤を少なくとも 26 週間投与した。試験初期の 26 週間終了後、大多数の患者を継続試験に組入れ、投与を継続した。当該試験での投与期間中央値は約 114 週間であった（範囲：26～129 週間）。C08-003A/B 試験の有効性についての結果を表 6 に示す。

C08-003A/B 試験では、補体調節因子蛋白質をコード化する遺伝子変異の有無にかかわらず、本剤に対する患者の反応は同様であった。本剤の投与後、患者全例において終末補体活性の減少を認めた。有効性の評価項目は、2 年間の治療を経て全て改善、または、維持された。TMA の寛解が見られた全患者において完全寛解が維持された。治療を 26 週間以上継続した際に、更に 6 例の患者が、血清クレアチニン値の減少により示される TMA の完全寛解を達成かつ維持した。新たに透析を必要とした患者はいなかった。本剤投与期間中、eGFR 中央値により測定した腎機能に改善がみられた。

表 6 プロスペクティブ aHUS 試験 C08-002A/B 及び C08-003A/B における有効性評価項目の結果

|                                                        | C08-002A/B試験<br>N = 17          |                      | C08-003A/B試験<br>N = 20         |                      |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------|--------------------------------|----------------------|
|                                                        | 26週目                            | 2年目 <sup>1</sup>     | 26週目                           | 2年目 <sup>1</sup>     |
| 患者全例での血小板数の正常<br>n (%) (95%CI)                         | 14 (82)<br>(57-96)              | 15 (88)<br>(64-99)   | 18 (90)<br>(68-99)             | 18 (90)<br>(68-99)   |
| ベースライン異常値の患者数、n/n<br>(%)                               | 13/15 (87)                      | 13/15 (87)           | 1/3 (33)                       | 1/3 (33)             |
| TMAイベントフリー、n (%)<br>(95%CI)                            | 15 (88)<br>(64-99)              | 15 (88)<br>(64-99)   | 16 (80)<br>(56-94)             | 19 (95)<br>(75-99)   |
| 一日当たりのTMA介入率<br>エクリズマブ投与開始前中央値<br>(最小、最大)              | 0.88<br>(0.04, 1.59)            | 0.88<br>(0.04, 1.59) | 0.23<br>(0.05, 1.09)           | 0.23<br>(0.05, 1.09) |
| エクリズマブ投与後の中央値<br>(最小、最大)                               | 0 (0, 0.31)                     | 0 (0, 0.31)          | 0                              | 0                    |
| p値                                                     | P < 0.0001                      | P < 0.0001           | P < 0.0001                     | P < 0.0001           |
| 1ステージ以上の慢性腎臓病<br>(CKD) の改善n (%) (95%CI)                | 10 (59)<br>(33-82)              | 12 (71)<br>(44-90)   | 7 (35)<br>(15-59)              | 12 (60)<br>(36-81)   |
| eGFR値 (mL/分/1.73m <sup>2</sup> ) の推移：<br>中央値 (範囲)      | 20 (-1, 98)                     | 28 (3,82)            | 5 (-1, 20)                     | 11 (-42, 30)         |
| eGFR値の改善が15mL/分/1.73m <sup>2</sup><br>以上、n (%) (95%CI) | 8 (47)<br>(23-72)               | 10 (59)<br>(33-82)   | 1 (5)<br>(0-25)                | 8 (40)<br>(19-64)    |
| ヘモグロビン値の推移が20 g/L超、<br>n (%) (95%CI)                   | 11 (65)<br>(38-86) <sup>2</sup> | 13 (76)<br>(50-93)   | 9 (45)<br>(23-68) <sup>3</sup> | 13 (65)<br>(41-85)   |
| 血液学的正常化<br>n (%) (95%CI)                               | 13 (76)<br>(50-93)              | 15 (88)<br>(64-99)   | 18 (90)<br>(68-99)             | 18 (90)<br>(68-99)   |
| TMAの完全寛解<br>n (%) (95%CI)                              | 11 (65)<br>(38-86)              | 13 (76)<br>(50-93)   | 5 (25)<br>(9-49)               | 11 (55)<br>(32-77)   |

<sup>1</sup> データカットオフ (2012 年 4 月 20 日)

<sup>2</sup> C08-002 試験：患者 3 例が、エクリズマブ投与後、赤血球造血刺激因子製剤 (ESA) の投与を中止した。

<sup>3</sup> C08-003 試験：患者 8 例が赤血球造血刺激因子製剤 (ESA) の投与を中止し、うち 3 例がエクリズマブ治療中の中止であった。

aHUS 試験 C10-004 は、血栓性微小血管障害（TMA）の徴候が認められる患者 41 例を組入れて実施した。試験では、長期にわたる透析の必要性が無く、血小板数が正常値下限未満、血清 LDH 値の上昇などの溶血のエビデンス、血清クレアチニン値が正常値上限を超える患者を適格例とした。患者の年齢中央値は 35 歳（範囲：18～80 歳）。本試験に組入れた全患者は、ADAMTS-13 値が 5%超であった。患者の 51%に、補体調節因子による遺伝子変異または自己抗体を認めた。計 35 名の患者が、エクリズマブの投与前に PE/PI 療法を受けていた。本試験に組入れた患者のベースラインでの主な臨床的特性及び疾患に関連した特性を表 7 に示す。

表 7 aHUS 試験 C10-004 における登録患者のベースライン特性

| パラメータ                                               | aHUS 試験 C10-004<br>N = 41 |
|-----------------------------------------------------|---------------------------|
| aHUS の診断からスクリーニングまでの月数、中央値（最小、最大）                   | 0.79 (0.03, 311)          |
| TMA の臨床的発症からソリリスの初回投与までの月数、中央値（最小、最大）               | 0.52 (0.03, 19)           |
| ベースラインでの血小板数 ( $\times 10^9/L$ )、中央値（最小、最大）         | 125 (16, 332)             |
| ベースラインでの LDH 値 (U/L)、中央値（最小、最大）                     | 375 (131, 3318)           |
| ベースラインでの eGFR (mL/分/1.73m <sup>2</sup> )、中央値（最小、最大） | 10 (6, 53)                |

本試験では、本剤を 26 週間以上投与した。初めの 26 週間の治療終了後、大多数の患者に対して本剤の投与を継続した。

ベースラインと比較して、終末補体活性の減少と血小板数の増加が、本剤投与後に認められた。また、ベースラインから 26 週目までに、平均血小板数の増加により示される補体介在性 TMA の徴候が減少した。本試験において、平均血小板数 ( $\pm$  SD) は、ベースラインでの  $119 \pm 66 \times 10^9/L$  から、1 週間後の  $200 \pm 84 \times 10^9/L$  に増加した。この効果は、26 週間を通して維持された（26 週目の平均血小板数 ( $\pm$  SD) :  $252 \pm 70 \times 10^9/L$ ）。

eGFR 値で測定される腎機能は、本剤投与期間中に改善がみられた。試験開始時に透析を必要とした患者 24 例中 20 例が、本剤投与期間中に透析を中止することができた。aHUS 試験 C10-004 の有効性の結果を表 8 にまとめる。

表 8 aHUS 試験 C10-004 における有効性評価項目の結果

| 有効性パラメータ                      | aHUS 試験 C10-004<br>(N = 41)<br>26 週目 |
|-------------------------------|--------------------------------------|
| 26 週間目までの血小板数の推移 ( $10^9/L$ ) | 111 (-122, 362)                      |
| 血液学的正常化、n (%)                 | 36 (88)                              |
| 正常化の平均期間、週 (範囲) <sup>1</sup>  | 46 (10, 74)                          |
| TMA の完全寛解、n (%)               | 23 (56)                              |
| 完全寛解の平均期間、週 (範囲) <sup>1</sup> | 42 (6, 74)                           |
| TMA イベントフリー、n (%)             | 37 (90)                              |
| 95%CI                         | 77; 97                               |
| 一日当たりの TMA 介入率、中央値 (範囲)       |                                      |
| エクリズマブ投与前                     | 0.63 (0, 1.38)                       |
| エクリズマブ投与期間中                   | 0 (0, 0.58)                          |

<sup>1</sup> データカットオフ (2012 年 9 月 4 日)、本剤の治療期間中央値は 50 週 (範囲: 13~86 週)

本剤による治療期間の長期化 (治療期間中央値 52 週、範囲 15~126 週) に伴い、成人 aHUS 患者における臨床的に意味のある改善を呈した割合が増加した。本剤の治療が 26 週を超えた時点で、さらに 3 例の患者 (計 63% の患者) が TMA の完全寛解に達し、4 例 (計 98% の患者) には血液学的正常化を認めた。最終評価時点では、41 例中 25 例 (61%) が eGFR のベースラインから 15 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 以上の改善を達成した。

#### 難治性 gMG

難治性 gMG 患者の治療における本剤の有効性について、2 件のプロスペクティブ対照比較試験 (C08-001 及び ECU-MG-301) 及び 1 件の非盲検長期継続試験 (ECU-MG-302) の患者 139 例のデータを用いて評価した。

ECU-MG-301 試験 (REGAIN) は、前治療が無効であり、症状が継続している患者を対象とした、26 週間の二重盲検、無作為化、プラセボ対照、多施設共同第 III 相試験であった。125 例中 118 例 (94%) が 26 週間の投与期間を完了し、117 例 (94%) が ECU-MG-302 試験 (全ての患者に本剤を投与し、長期安全性及び有効性を評価する非盲検、多施設共同、長期継続試験) に継続して組入れられた。

ECU-MG-301 試験では、血清学的検査で抗 AChR 抗体陽性、MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America) 臨床分類がクラス II~IV、MG-ADL 総スコアが 6 ポイント以上の全てを満たす gMG 患者を、本剤 (62 例) またはプラセボ (63 例) のいずれかに無作為化した。当該試験に組入れられた全ての患者が難治性 gMG 患者であり、以下の事前に規定した基準に合致した。

1) 1 年以上にわたる 2 種類以上の免疫抑制剤療法 (併用療法または単剤療法) が無効な患者 (免疫抑制剤療法にもかかわらず日常生活動作障害が持続している患者)

または

2) 1 種類以上の免疫抑制剤療法が無効で、症状コントロールに継続的な血漿交換療法 (PE) または IVIg による治療を要する患者 (過去 12 ヶ月にわたり、筋力低下の管理のために 3 ヶ月に 1 回以上の定期的な PE または IVIg による治療を要した患者)

患者には、本剤の投与開始前に髄膜炎菌ワクチンを接種するか、併せてワクチン接種後 2 週間が経過するまで適切な抗菌薬を予防投与した。ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験では、成人難治性 gMG 患者に対して本剤 900 mg を 7±2 日毎に 4 週間、続いて 1,200 mg を 7±2 日後（Week 5）に、以降は 1,200 mg を 14±2 日毎に試験期間終了まで投与した。本剤は 35 分かけて静脈内輸注した。

ECU-MG-301 試験に組入れられた難治性 gMG 患者のベースライン特性を表 9 に示す。

表 9 ECU-MG-301 試験における患者特性

|                              | ソリリス群 (n = 62)   | プラセボ群 (n = 63)   |
|------------------------------|------------------|------------------|
| MG 診断年齢 (歳)<br>平均値 (最小, 最大)  | 38.0 (5.9, 70.8) | 38.1 (7.7, 78.0) |
| 男女比-女性、n (%)                 | 41 (66.1)        | 41 (65.1)        |
| MG 罹病期間 (年)<br>平均値 (最小, 最大)  | 9.9 (1.3, 29.7)  | 9.2 (1.0, 33.8)  |
| ベースラインの MG-ADL 総スコア          |                  |                  |
| 平均値 (SD)                     | 10.5 (3.06)      | 9.9 (2.58)       |
| 中央値                          | 10.0             | 9.0              |
| ベースラインの QMG 総スコア             |                  |                  |
| 平均値 (SD)                     | 17.3 (5.10)      | 16.9 (5.56)      |
| 中央値                          | 17.0             | 16.0             |
| 診断以降の免疫抑制剤療法*が 3 種類以上、n (%)  | 31 (50.0)        | 34 (54.0)        |
| 診断以降の再燃、n (%)                | 46 (74.2)        | 52 (82.5)        |
| 診断以降の MG クリーゼ、n (%)          | 13 (21.0)        | 10 (15.9)        |
| 診断以降の換気補助、n (%)              | 15 (24.2)        | 14 (22.2)        |
| 診断以降の挿管 (MGFA 分類クラス V)、n (%) | 11 (17.7)        | 9 (14.3)         |

\* 免疫抑制剤にはコルチコステロイド、アザチオプリン、ミコフェノール酸、メトトレキサート、シクロスポリン、タクロリムス、シクロホスファミドなどが含まれるが、これらに限定されない。

ECU-MG-301 試験の主要評価項目は、Week 26 の Myasthenia Gravis Activities of Daily Living profile (MG-ADL) 総スコア (gMG でバリデートされた、患者の自己申告による指標) のベースラインからの変化量とした。125 例を対象とした Worst-Rank ANCOVA を用いた MG-ADL の主要解析では、平均順位はソリリス群で 56.6、プラセボ群で 68.3 であった ( $p = 0.0698$ )。

主な副次評価項目は、Week 26 の Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity (QMG) 総スコア (gMG でバリデートされた、医師評価による指標) のベースラインからの変化量とした。125 例を対象とした Worst-Rank ANCOVA を用いた QMG の主要解析では、平均順位はソリリス群で 54.7、プラセボ群で 70.7 であった ( $p = 0.0129$ )。

事前に規定した反復測定モデルによる、有効性の主要及び副次評価項目の解析結果を表 10 に示す。

表 10 ECU-MG-301 試験における有効性評価項目（Week 26 のベースラインからの変化量）の結果

| 有効性評価項目：Week 26 のベースラインからの総スコアの変化量 | ソリリス群<br>(n = 62)<br>(SEM) | プラセボ群<br>(n = 63)<br>(SEM) | ソリリス群-プラセボ群<br>最小二乗平均値<br>の差<br>(95%CI) | p 値<br>(反復測定モデル) |
|------------------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------------------|------------------|
| MG-ADL                             | -4.2 (0.49)                | -2.3(0.48)                 | -1.9<br>(-3.3, -0.6)                    | 0.0058           |
| QMG                                | -4.6 (0.60)                | -1.6 (0.59)                | -3.0<br>(-4.6, -1.3)                    | 0.0006           |
| MGC                                | -8.1 (0.96)                | -4.8 (0.94)                | -3.4<br>(-6.0, -0.7)                    | 0.0134           |
| MG-QoL-15                          | -12.6 (1.52)               | -5.4 (1.49)                | -7.2<br>(-11.5, -3.0)                   | 0.0010           |

SEM = 標準誤差、CI = 信頼区間、MGC = Myasthenia Gravis Composite score、MG-QoL15 = Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item scale

ECU-MG-301 試験では、MG-ADL 総スコアの臨床的な responder を、3 ポイント以上改善した患者と定義した。Week 26 のレスキュー治療を受けていない臨床的な responder の割合は、ソリリス群で 59.7%、プラセボ群で 39.7%であった ( $p = 0.0229$ )。

ECU-MG-301 試験では、QMG 総スコアの臨床的な responder を、5 ポイント以上改善した患者と定義した。Week 26 のレスキュー治療を受けていない臨床的な responder の割合は、ソリリス群で 45.2%、プラセボ群で 19%であった ( $p = 0.0018$ )。

26 週間の投与期間中に臨床的悪化が認められた患者及びレスキュー治療を必要とした患者の概要を表 11 に示す。

表 11 ECU-MG-301 試験における臨床的悪化及びレスキュー治療

|                    |       | プラセボ群<br>(N = 63) | ソリリス群<br>(N = 62) |
|--------------------|-------|-------------------|-------------------|
| 臨床的悪化が認められた患者の割合   | n (%) | 15 (23.8)         | 6 (9.7)           |
| レスキュー治療を必要とした患者の割合 | n (%) | 12 (19.0)         | 6 (9.7)           |

ECU-MG-301 試験に組入れられた 125 例のうち、117 例が長期継続試験 (ECU-MG-302) に組入れられ、長期継続試験では全ての患者が本剤を投与された。ECU-MG-301 試験で本剤を投与された患者は、追加で本剤を投与された 52 週間にわたり、全ての指標 (MG-ADL、QMG、MGC 及び MG-QoL15) で本剤の効果が持続した。図 1 に、ECU-MG-301 試験 (26 週間) 及び ECU-MG-302 試験 (52 週間) の MG-ADL (A) 及び QMG (B) のベースラインからの変化量を示す。

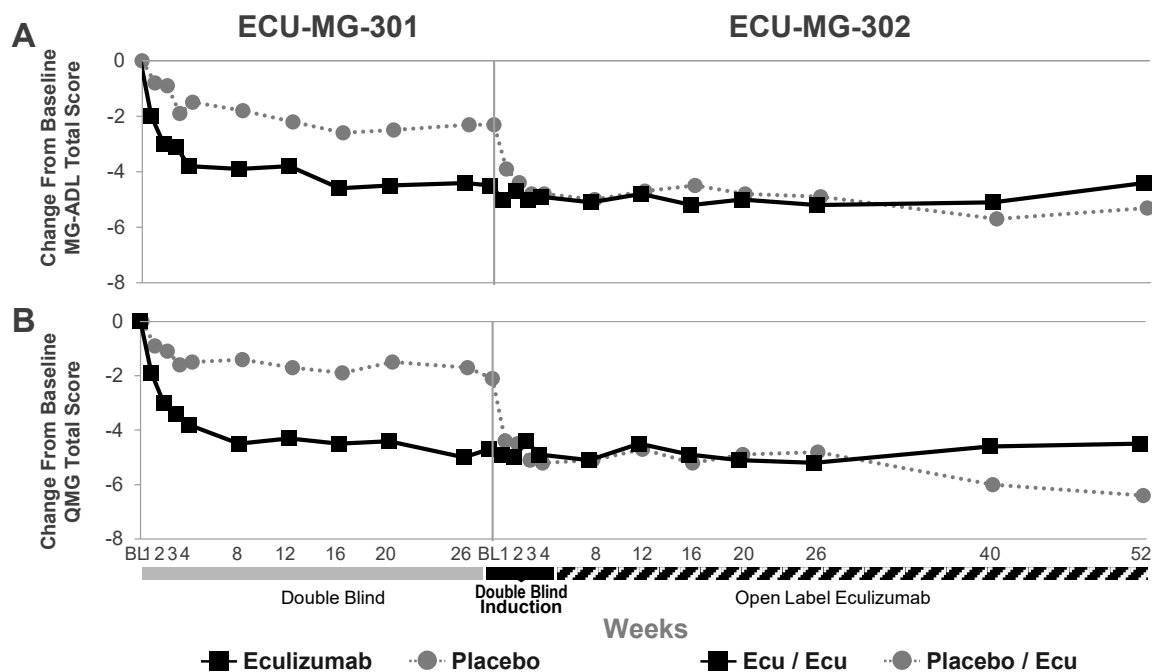


図1 ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験における MG-ADL (A) 及び QMG (B) のベースラインからの平均変化量

臨床試験で本剤を投与された高齢者（65歳超）の難治性 gMG 患者は 22 例（17.6%）であった。安全性及び有効性に年齢に関連した差は認められなかった。

#### 視神経脊髄炎スペクトラム

対照試験（ECU-NMO-301 試験）の患者 143 例及び非盲検継続試験（ECU-NMO-302 試験）で継続した 119 例のデータを用いて、NMOSD 治療における本剤の有効性及び安全性を評価した。

ECU-NMO-301 試験は、NMOSD 患者を対象とした二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、多施設共同、第 III 相試験であった。

ECU-NMO-301 試験では、抗 AQP4 抗体の血清学的検査陽性、過去 12 ヶ月間に 2 回以上の再発または過去 24 ヶ月間に 3 回以上の再発かつスクリーニング来院以前の 12 ヶ月間に 1 回以上の再発の既往歴、ならびに Expanded Disability Status Scale (EDSS) のスコア 7 以下の NMOSD 患者を 2 : 1 の比率で本剤 (n = 96) またはプラセボ (n = 47) にランダムに割り付けた。

本試験中、患者に基礎療法として一定の用法及び用量で免疫抑制療法を実施することを可能とした。但し、リツキシマブ及びミトキサントロンは除く。

患者には、本剤の投与開始 2 週間以上前に髄膜炎菌ワクチンを接種するか、またはワクチン接種後 2 週間が経過するまで適切な抗菌薬を予防投与するかのいずれかを行った。エクリズマブ NMOSD 臨床開発プログラムでは、NMOSD 成人患者に対して本剤 900 mg を 7 ± 2 日毎に 4 週間、続いて 1200 mg を Week5 ± 2 日に、以降は 1,200 mg を 14 ± 2 日毎に投与した。本剤は 35 分かけて静脈内投与した。

患者の大半 (90.9%) が女性であった。約半数が白人 (49.0%) であった。本試験薬の初回投与時の年齢の中央値は 45 歳であった。

表 12 ECU-NMO-301 試験：患者の病歴及びベースライン特性

| 項目                                                           | 統計量         | プラセボ群<br>(N = 47) | エクリズマブ群<br>(N = 96) | 合計<br>(N = 143) |
|--------------------------------------------------------------|-------------|-------------------|---------------------|-----------------|
| <b>NMOSD 歴</b>                                               |             |                   |                     |                 |
| NMOSD の初発臨床<br>症状がみられた年齢<br>(歳)                              | 平均値<br>(SD) | 38.5 (14.98)      | 35.8 (14.03)        | 36.6 (14.35)    |
|                                                              | 中央値         | 38.0              | 35.5                | 36.0            |
|                                                              | 最小値、<br>最大値 | 12, 73            | 5, 66               | 5, 73           |
| NMOSD の初発臨床<br>症状初発がみられて<br>から治験薬の最初の<br>投与を受けるまでの<br>期間 (年) | 平均値<br>(SD) | 6.601 (6.5863)    | 8.156 (8.5792)      | 7.645 (7.9894)  |
|                                                              | 中央値         | 3.760             | 5.030               | 4.800           |
|                                                              | 最小値、<br>最大値 | 0.51, 29.10       | 0.41, 44.85         | 0.41, 44.85     |
| スクリーニング以前<br>の 24 ヶ月以内の過<br>去の年間再発率                          | 平均値<br>(SD) | 2.07 (1.037)      | 1.94 (0.896)        | 1.99 (0.943)    |
|                                                              | 中央値         | 1.92              | 1.85                | 1.92            |
|                                                              | 最小値、<br>最大値 | 1.0, 6.4          | 1.0, 5.7            | 1.0, 6.4        |
| <b>ベースライン特性</b>                                              |             |                   |                     |                 |
| ベースライン EDSS<br>スコア                                           | 平均値<br>(SD) | 4.26 (1.510)      | 4.15 (1.646)        | 4.18 (1.598)    |
|                                                              | 中央値         | 4.00              | 4.00                | 4.00            |
|                                                              | 最小値、<br>最大値 | 1.0, 6.5          | 1.0, 7.0            | 1.0, 7.0        |
| ベースライン時に<br>IST 未実施                                          | n (%)       | 13 (27.7)         | 21 (21.9)           | 34 (23.8)       |

略語：ARR = 独立評価委員会により判定された再発率、EDSS = Expanded Disability Status Scale、IST = 免疫抑制療法、Max = 最大値、Min = 最小値、NMOSD = 視神経脊髄炎スペクトラム、SD = 標準偏差

ECU-NMO-301 試験の主要評価項目は、盲検下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であった。プラセボ群と比較してエクリズマブ群で、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対する有意な効果が認められた（相対リスク減少 94%；ハザード比 0.058； $p < 0.0001$ ）（図 2）。エクリズマブを投与した患者では、併用 IST の有無を問わず、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対する改善が同様に認められた。

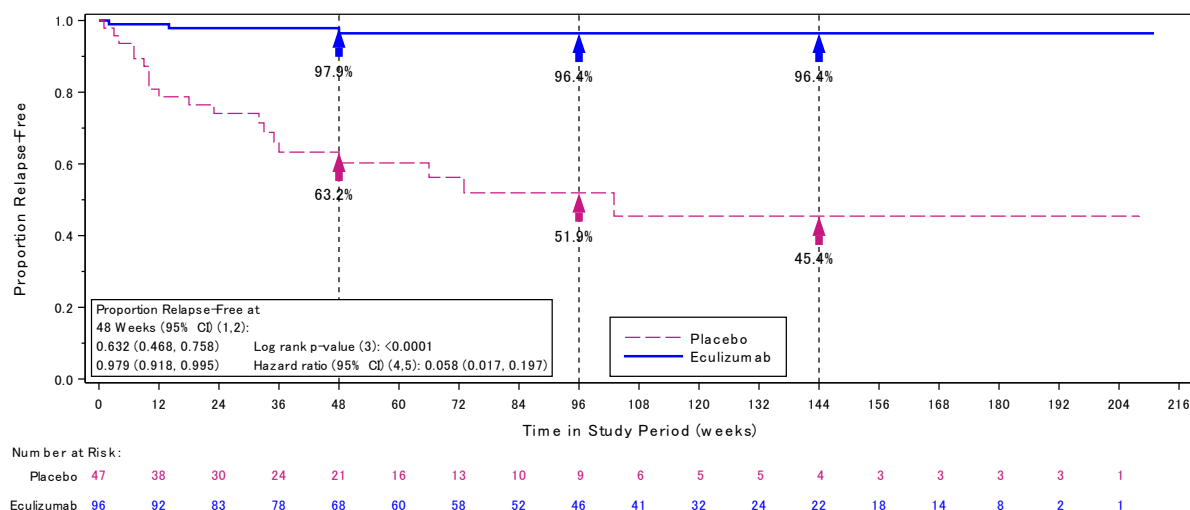


図2 独立評価委員会により判定された初回の治験中再発までの期間の Kaplan-Meier Survival Estimates — 最大の解析対象集団

注：独立評価委員会により判定された治験中再発が認められなかった患者は、試験期間終了時に打ち切りとした。層別解析は、4つのランダム化割り付けの層別化変数、すなわち (i) ランダム化時点で EDSS 低値 ( $\leq 2.0$ )、(ii) ランダム化時点で EDSS 高値 ( $\geq 2.5 \sim \leq 7$ ) かつ治療未経験、(iii) ランダム化時点で EDSS 高値 ( $\geq 2.5 \sim \leq 7$ ) かつ最後の再発から同じ IST を継続中、(iv) ランダム化時に高い EDSS ( $\geq 2.5 \sim \leq 7$ ) かつ直近の再発以降に IST を変更、に基づいている。

1 Kaplan-Meier 法に基づく。

2 complementary log-log transformation に基づく。

3 層別化ログランク検定に基づく。

4 層別 Cox 比例ハザードモデルに基づく。

5 Wald 信頼区間。

略語：CI = 信頼区間、EDSS = Expanded Disability Status Scale、IST = 免疫抑制療法

プラセボ群に対するエクリズマブ群の独立評価委員会により判定された治験中年間再発率 (ARR) の比 (95% CI) は 0.045 (0.013, 0.151) で、これは独立評価委員会により判定された ARR が、プラセボ群と比較してエクリズマブ群で相対的に 95.5%低下することを示している ( $p < 0.0001$ ) (表 13)。

表 13 独立評価委員会により判定された治験中年間再発率 – 最大の解析対象集団

| 項目                                     | 統計量                                | プラセボ群<br>(N = 47) | エクリズマブ群<br>(N = 96) |
|----------------------------------------|------------------------------------|-------------------|---------------------|
| 総再発数                                   | Sum                                | 21                | 3                   |
| 試験期間中の PY 総数                           | n                                  | 52.41             | 171.32              |
| 独立評価委員会により判定された<br>調整 ARR <sup>a</sup> | Rate                               | 0.350             | 0.016               |
|                                        | 95% CI                             | 0.199, 0.616      | 0.005, 0.050        |
| 治療効果 <sup>a</sup>                      | Rate ratio<br>(eculizumab/placebo) | ...               | 0.045               |
|                                        | 95% CI                             | ...               | 0.013, 0.151        |
|                                        | p-value                            | ...               | < 0.0001            |

<sup>a</sup> ランダム割り付けの層別化変数及びスクリーニング以前の 24 ヶ月間の過去の ARR について調整したポアソン回帰に基づく。

略語：ARR = 年間再発率、CI = 信頼区間

エクリズマブ投与患者ではプラセボ投与患者に比べて、入院の年間発生率の低下（ソリリス群 0.04 vs. プラセボ群 0.31）、再発の急性期治療のためのコルチコステロイド静脈内投与の年間実施率の低下（ソリリス群 0.07 vs. プラセボ群 0.42）及び血漿交換療法の年間実施率の低下（ソリリス群 0.02 vs. プラセボ群 0.19）が認められた。

ベースラインから試験終了までのその他の副次評価項目に関する変化量分布は、全ての神経学的障害の指標 [EDSS スコア（名目上の  $p = 0.0597$ ）]、mRS（名目上の  $p = 0.0154$ ）]、機能障害の指標 [HAI（名目上の  $p = 0.0002$ ）]、クオリティオブライフの指標 [EQ-5D VAS（名目上の  $p = 0.0309$ ）及び EQ-5D Index（名目上の  $p = 0.0077$ ）] において、プラセボよりもエクリズマブの方が優れていた。

ECU-NMO-302 試験の中間解析では、過去の ARR（ECU-NMO-301 試験のスクリーニング以前 24 ヶ月間）からの変化量の中央値（最小値、最大値） [-1.829 (-6.38, 1.63),  $p < 0.0001$ ] に基づき、エクリズマブ投与による治験中 ARR の有意かつ臨床的に意義のある低下（治験担当医師により判定）が認められた。

本剤（エクリズマブ）は NMOSD 患者の再発に対する急性期治療に関する試験は実施していない。

## 小児患者

### PNH

PNH 試験 M07-005 において、計 7 例の小児患者に本剤を投与した。これら小児例の体重中央値は 57.2 kg（範囲 48.6～69.8 kg）、年齢は 11～17 歳（中央値 15.6 歳）であった。

小児患者に対する用法及び用量に従って本剤による治療を行った例に、血清 LDH 値により測定された血管内容血の低減がみられた。また、輸血の著明な低減または離脱が認められ、身体機能全般が改善傾向となった。PNH 小児患者での本剤の有効性は、PNH のピボタル試験（C04-001 と C04-002）での成人患者に観察された有効性と一致していた（表 3、表 14）。

表 14 PNH 試験 M07-005 : 小児患者における有効性評価項目の結果

|                                                                        | 平均(SD)              | p値                |               |
|------------------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------|---------------|
|                                                                        |                     | Wilcoxon<br>順位和検定 | 対応のある<br>t-検定 |
| ベースラインから12週間までのLDH値の<br>推移 (U/L)                                       | -771 (914)          | 0.0156            | 0.0336        |
| LDH AUC<br>(U/L x Day)                                                 | -60,634<br>(72,916) | 0.0156            | 0.0350        |
| ベースラインから12週間までの血漿遊離<br>ヘモグロビン値の推移 (mg/dL)                              | -10.3 (21.13)       | 0.2188            | 0.1232        |
| ベースラインからの赤血球クロンサイ<br>ズ (PNHタイプIII) の推移<br>(異常細胞割合)                     | 1.80 (358.1)        |                   |               |
| ベースラインから12週間までのPedsQL™<br>4.0 Generic Core Scale (患者)                  | 10.5 (6.66)         | 0.1250            | 0.0256        |
| ベースラインから12週間までの<br>PedsQL™ 4.0 Generic Core Scale (保護<br>者)            | 11.3 (8.5)          | 0.2500            | 0.0737        |
| ベースラインから12週間までのPedsQL™<br>4.0 Multidimensional Fatigue Scale (患者)      | 0.8 (21.39)         | 0.6250            | 0.4687        |
| ベースラインから12週間までの<br>PedsQL™ 4.0 Multidimensional Fatigue<br>Scale (保護者) | 5.5 (0.71)          | 0.5000            | 0.0289        |

#### aHUS

aHUS 試験 C09-001rにおいて、計 15 例の小児患者（月齢 2～12 歳）に本剤を投与した。これら小児例の 47%に補体調節因子による遺伝子変異または自己抗体を認めた。aHUS の診断から本剤初投与までの期間の中央値は 14 ヶ月であった（範囲：<1～110 ヶ月）。現存する TMA 症状の発現から本剤初投与までの期間の中央値は 1 ヶ月（範囲：<1～16 ヶ月）であった。本剤の投与期間の中央値は、2 歳未満の患者（n = 5）では 16 週間（範囲：4～70 週間）、2 歳以上 12 歳未満の患者（n = 10）では 31 週間（範囲：19～63 週間）であった。

これら小児例での本剤の有効性は、aHUS のピボタル試験 C08-002 と C08-003（表 6）での成人患者に観察された有効性と概ね一致していた。本剤投与期間中に新たに透析を必要とした小児患者はいなかった。

表 15 aHUS 試験 C09-001r : 小児患者における有効性についての結果

| 有効性パラメータ                                               | 2 歳未満<br>(N = 5)         | 2 歳以上 12 歳未満<br>(N = 10)       | 12 歳以上<br>(N = 15)       |
|--------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------|--------------------------|
| 血小板数の正常化 n (%)                                         | 4 (80)                   | 10 (100)                       | 14 (93)                  |
| TMA の完全寛解 n (%)                                        | 2 (40)                   | 5 (50)                         | 7 (50)                   |
| 一日当たり TMA 介入率、中央<br>値 (範囲)<br>エクリズマブ投与開始前<br>エクリズマブ投与中 | 1 (0, 2)<br>< 1 (0, < 1) | < 1 (0.07, 1.46)<br>0 (0, < 1) | < 1 (0, 2)<br>0 (0, < 1) |
| eGFR 値の改善<br>15 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 以上、n (%)      | 2 (40)                   | 6 (60)                         | 8 (53)                   |

エクリズマブの投与前に、重度 TMA 症状の発現期間が短期であった小児患者に、本剤の投与による、TMA の抑制と腎機能の改善が見られた（表 15）。

同症状の発現期間が長期であった小児患者では、本剤の投与により、TMA の抑制が認められた。しかし、投与前からの不可逆性腎不全のため、腎機能に変化見られなかった（表 16）。

**表 16 aHUS 試験 C09-001r：重度 TMA 症状発現期間に準じた小児患者での有効性の結果**

|                                         | 重度の TMA 症状の発現期間      |                     |
|-----------------------------------------|----------------------|---------------------|
|                                         | 2 ヶ月未満<br>N = 10 (%) | 2 ヶ月以上<br>N = 5 (%) |
| 血小板数の正常化                                | 9 (90)               | 5 (100)             |
| TMA イベントフリー                             | 8 (80)               | 3 (60)              |
| TMA の完全寛解                               | 7 (70)               | 0                   |
| eGFR 値の改善 15 mL/分/1.73m <sup>2</sup> 以上 | 7 (70)               | 0*                  |

\*1 例が腎移植後に eGFR 値の改善を達成した。

aHUS試験C10-003において総計22名の小児・青少年患者（月齢5～17歳）に本剤を投与した。

本試験では、血小板数が正常値範囲の下限未満、血清 LDH 値が正常値範囲の上限を超えて上昇するなどの溶血のエビデンス、長期にわたる透析の必要性がない、血清クレアチニン値が年齢の 97 パーセンタイル以上である患者を組入れた。患者の年齢中央値は 6.5 歳（範囲：5 ヶ月～17 歳）。ADAMTS-13 値は、5%超であった。患者の 50%に、補体調節因子による遺伝子変異または自己抗体を認めた。計 10 名の患者が、エクリズマブの投与前に PE/PI 療法を受けていた。本試験に組入れた患者のベースラインでの主な臨床的特性及び疾患に関連した特性を表 17 に示す。

**表 17 aHUS 試験 C10-003 における登録患者のベースライン特性**

| パラメータ                                                  | 月齢 1～12 歳未満<br>(N = 18) | 全患者<br>(N = 22)  |
|--------------------------------------------------------|-------------------------|------------------|
| aHUS の診断からスクリーニングまでの月数、中央値（最小、最大）                      | 0.51 (0.03, 58)         | 0.56 (0.03, 191) |
| TMA の発症からソリリスの初投与までの月数、中央値（最小、最大）                      | 0.23 (0.03, 4)          | 0.20 (0.03, 4)   |
| ベースラインでの血小板数 (x10 <sup>9</sup> /L)、中央値（最小、最大）          | 110 (19, 146)           | 91 (19,146)      |
| ベースラインでの LDH 値 (U/L)、中央値（最小、最大）                        | 1510 (282, 7164)        | 1244 (282, 7164) |
| ベースラインでの eGFR 値 (mL/分/1.73 m <sup>2</sup> )、中央値（最小、最大） | 22 (10, 105)            | 22 (10, 105)     |

本試験に組み入れた全患者に本剤を 26 週間以上投与した。試験初期の 26 週間終了後、大多数の患者は引き続き長期投与へ進むことを選択した。本剤の投与開始後に、終末補体活性の減少が全患者に認められた。ベースラインから 26 週間目までに、平均血小板数の増加で示される補体介在性 TMA 活性の徴候が減少した。平均血小板数 (± SD) は、ベースラインでの 88 ± 42 x 10<sup>9</sup>/L から、1 週間目の 281 ± 123 x 10<sup>9</sup>/L に増加した。この効果は、26 週間を通して維持された（26 週間目の平均血小板数 (± SD) : 293 ± 106 x 10<sup>9</sup>/L）。eGFR 中央値で測定する腎機能は、本剤投与期間中に改善がみられた。ベースライン時に透析を必要とした患者 11 例中 9 例が、本剤の投与 15 日後に透析を中止することができた。本剤への反応は、月齢 5～17 歳の患者全体で同様であっ

た。本試験では、補体調節因子蛋白または H 因子への自己抗体をコード化する遺伝子変異の有無にかかわらず、患者の本剤に対する反応は同様であった。

aHUS 試験 C10-003 における有効性の結果を表 18 に示す。

表 18 プロスペクティブ aHUS 試験 C10-003 における有効性評価項目の結果

| 有効性パラメータ                                                | 月齢 1～12 歳未満<br>(N = 18)<br>26 週目 | 全患者<br>(N = 22)<br>26 週目 |
|---------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------|
| 血液学的な完全正常化、n (%)                                        | 14 (78)                          | 18 (82)                  |
| 正常化の期間中央値、週 (範囲) <sup>1</sup>                           | 35 (13, 78)                      | 35 (13, 78)              |
| TMA の完全寛解、n (%)                                         | 11 (61)                          | 14 (64)                  |
| 完全寛解の期間中央値、週 (範囲) <sup>1</sup>                          | 40 (13, 78)                      | 37 (13, 78)              |
| TMA イベントフリー、n (%)                                       | 17 (94)                          | 21 (96)                  |
| 95%CI                                                   | NA                               | 77; 99                   |
| 一日当たりの TMA 介入率、中央値 (範囲)                                 |                                  |                          |
| エクリズマブ投与前、期間中央値                                         | NA                               | 0.4 (0, 1.7)             |
| エクリズマブ投与期間中、期間中央値                                       | NA                               | 0 (0, 1.01)              |
| eGFR 値の 15 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 以上の改善、n (%)         | 16 (89)                          | 19 (86)                  |
| 26 週間目の eGFR 値 (15 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 以上) の推移、中央値 | 64 (0, 146)                      | 58 (0, 146)              |
| ステージ以上の慢性腎臓病 (CKD) の改善、n (%)                            | 14/16 (88)                       | 17/20 (85)               |
| PE/PI イベントフリー、n (%)                                     | 16 (89)                          | 20 (91)                  |
| 新たな透析イベントフリー、n (%) 95%CI                                | 18 (100)<br>NA                   | 22 (100)<br>85; 100      |

<sup>1</sup> データカットオフ (2012 年 10 月 12 日)、本剤の治療期間中央値は 44 週 (範囲: 1 回の投与のみ～88 週)

本剤による治療期間の長期化 (治療期間中央値 55 週、範囲 1 日～107 週) に伴い、小児及び青少年 aHUS 患者における臨床的に意味のある改善を呈した割合が増加した。本剤の治療が 26 週を超えた時点で、さらに 1 例の患者 (計 68%の患者) が TMA の完全寛解に達し、2 例 (計 91%の患者) には血液学的正常化を認めた。最終評価時点では、22 例中 19 例 (86%) が eGFR のベースラインから 15 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 以上の改善を達成した。新たに透析を必要とした患者はいなかった。

#### 難治性 gMG

難治性 gMG の小児患者に対する本剤使用については検討されていない。

欧州医薬品庁により、難治性 gMG の小児患者集団を対象として本剤を投与した試験成績の提出義務に猶予が与えられた (小児患者に対する本剤の使用に関する情報は 4.2 項参照)。

#### 視神経脊髄炎スペクトラム

NMOSD の小児患者に対する本剤の使用は検討されていない。

欧州医薬品庁より、NMOSD 小児患者集団を対象とする本剤の試験成績の提出義務には猶予期間が与えられている (小児患者に対する本剤の使用に関する情報は 4.2 項参照)。

## 5.2 薬物動態

### 薬物動態及び代謝

#### 生体内変化

ヒト抗体は、網内系細胞内でエンドサイトーシスを受ける。エクリズマブは天然アミノ酸のみを含有し、既知の活性代謝物はない。ヒト抗体は、主に、リソソーム酵素により低分子ペプチドとアミノ酸に異化される。

#### 薬物排泄

本剤の肝、腎、肺、消化経路での排泄・消失について、評価を行っていない。正常腎では、抗体は排泄されず、抗体サイズが大きいため濾過されない。

#### 薬物動態パラメータ

PNH 患者 40 例を対象に、1 コンパートメントモデルを用いて、反復投与後の薬物動態パラメータを評価した。平均クリアランスは  $0.31 \pm 0.12$  mL/hr/kg、平均分布容積は  $110.3 \pm 17.9$  mL/kg、平均消失半減期は  $11.3 \pm 3.4$  日であった。PNH の成人用の投与レジメンを用いて、4 週間後までに定常状態に到達する。

PNH 患者での薬力学的反応は、エクリズマブの血清中濃度と直接的に相関しており、大多数の患者において、トラフ値 35 µg/mL 以上を維持することにより、基本的に溶血を完全阻止できる。

更に、同様の方法で、試験 C08-002A/B と C08-003A/B において、推奨の用法及び用量に従い本剤を投与中の aHUS 患者 37 例を対象に薬物動態を解析した。このモデルでは、体重 70 kg の平均的な aHUS 患者のクリアランスは 0.0139 L/hr、分布容積は 5.6 L、消失半減期は 297 時間（約 12.4 日）であった。

このモデルを、aHUS 試験 C10-003 において推奨の用法及び用量に従っている aHUS 小児患者 22 例での反復投与の薬物動態データに適用した。本剤のクリアランスと分布容積は、体重により左右されるため、これらの数値を小児患者の体重区分による投薬計画の基礎とした（4.2 項参照）。aHUS 小児患者における本剤のクリアランス値は、体重 70 kg では 10.4 mL/hr、30 kg では 5.3 mL/hr、10 kg では 2.2 mL/hr であった。また、分布容積は、それぞれの体重に対し 5.23 L、2.76 L、1.21 L であった。体重に対応する消失半減期は、349～378 時間（約 14.5～15.8 日）の範囲以内で、体重による変化はほとんど見られなかった。

エクリズマブのクリアランスと半減期は、血漿交換の際においても評価した。血漿交換による介入 1 時間後にエクリズマブ濃度は約 50%に、消失半減期は 1.3 時間に減少した。PE/PI を受ける aHUS 患者に本剤を投与する場合は、本剤の補充投与が推奨される（4.2 項参照）。

推奨の用法及び用量に沿って本剤投与を受けた aHUS 患者全例に、終末補体活性の急速かつ持続的な低減がみられた。aHUS 患者における本剤の薬力学的反応は、エクリズマブの血清中濃度と直接的な相関があり、トラフ値約 50～100 µg/mL を維持することにより、基本的に終末補体活性が完全阻止できる。

薬物動態パラメータは、PNH、aHUS、難治性gMG及びNMOSD患者集団において一貫していた。PNH、aHUS、難治性gMG及びNMOSD患者では、遊離C5濃度が0.5 µg/mL未満の薬力学的反応は、基本的に終末補体活性化の完全阻害に相関していた。

#### 特殊な患者集団

性、人種、年齢（高齢者）、腎・肝障害の有無に基づいた特定の患者集団において、薬物動態を評価する試験は実施していない。PNH、aHUS、gMG及びNMOSD患者を対象とした試験で収集したデータに関するポピュレーションPK解析により、性、人種、年齢（高齢者）、腎・肝障害の有無がエクリズマブのPKに影響を及ぼさないことが示された。小児患者では体重は有意な共変

量であることから、小児患者ではエクリズマブのクリアランスは小さく、体重に基づく投与が必要であった。

### 小児患者集団

M07-005 試験において PNH 小児患者（11～18 歳未満）を、C08-002、C08-003、C09-001r 及び C10-003 試験において aHUS 小児患者（2 ヶ月～18 歳未満）を対象とし、体重に基づく用法及び用量を用いてエクリズマブの薬物動態を評価した。

PNH の青少年患者では、体重が薬物動態の有意な共変量因子であり、エクリズマブのクリアランスは 0.0105 L/hr と低値となった。体重 40 kg 未満の小児患者の用量は、aHUS 小児患者に対する用量を基本にした。

## 5.3 非臨床安全性データ

ヒト血清中 C5 に対するエクリズマブの特異性について、2 つの *in vitro* 試験で評価した。

ヒト組織パネルの 38 種類の組織への結合によりエクリズマブのヒト交差反応を評価した。当該試験で検査したヒト組織パネル上の C5 発現は、平滑筋、横紋筋、腎近位尿細管上皮での C5 発現が認められるとする報告と一致する。想定外の組織交差反応は見られなかった。

エクリズマブでの動物生殖試験は、ヒト以外の動物種で薬理活性が認められないため実施していない。

マウス C5 に対する代替抗体を用いたマウスでの 26 週間毒性試験において、薬剤投与による影響は、いずれの毒性パラメータにもみられなかった。試験中、雄雌マウス共に、溶血活性の効果的な阻害が認められた。

C5 阻害の生殖的安全性を評価するため使用した、マウスを用いたマウス C5 に対するサロゲート抗体による生殖毒性試験において、薬剤投与に関連する明確な作用や有害反応は観察されていない。これらの試験には、受胎能、初期胚発生、発生毒性ならびに出生前及び出生後発育の評価を含めた。

器官形成期に母動物が抗体に暴露した際に、高用量の暴露（体重換算をもとに、本剤のヒト推奨最高用量の約 4 倍）があった母動物の出生仔 230 匹中 2 匹に網膜形成異常、1 匹に臍帯ヘルニアが認められた。しかし、抗体暴露による胎仔損失または新生仔死亡はなかった。

エクリズマブの潜在的な遺伝毒性及び発癌性を評価するための動物実験は実施していない。

## 6. 製品特性

### 6.1 添加物

リン酸一水素ナトリウム七水和物  
リン酸二水素ナトリウム一水和物  
塩化ナトリウム  
ポリソルベート 80  
注射用水

### 6.2 配合禁忌

本製剤は、6.6 項に記載のある製品以外の医薬品と混合してはならない。

### 6.3 使用期限

30 ヲ月。

希釈後は直に使用すること。但し、薬剤の化学的及び物理的安定性は、温度 2℃～8℃ において 24 時間持続する。

#### 6.4 保管上の注意

冷蔵保存すること (2℃～8℃)

冷凍しないこと

本製品箱に入れ、遮光して保管する

本製品箱中のソリスバイアルは、1回だけ3日間まで冷蔵保存状態から取出すことができる。当該期間終了後は、本製品を冷蔵保存に戻すこと。希釈後の保存については、6.3項を参照すること。

#### 6.5 容器の性質及び含量

栓 (シリコン処理ブチル) 及びフリップオフキャップ (ポリプロピレン) 付きシール (アルミニウム) を備えたバイアル (タイプIガラス) に濃縮液30 mL。

包装単位 : 1バイアル

#### 6.6 廃棄及び使用上の注意

投与前に、ソリス溶液中に微粒子及び変色がないかを目視にて確認すること。

手順 :

適正な定められた手順に従い、特に無菌に留意し、本剤の調整、希釈を行うこと。

滅菌シリンジを使用して全量をバイアルから抜き取る。

推奨用量を輸液バッグに詰め替える。

希釈剤に 9 mg/mL (0.9%) 塩化ナトリウム注射液、4.5 mg/mL (0.45%) 塩化ナトリウム注射液、または 5%ブドウ糖液を輸液バッグに添加し、最終濃度が 5 mg/mL になるように希釈する。最終希釈濃度5 mg/mLのソリス溶液量は、投与量300 mg、600 mg、900 mg、1,200 mgに対して、それぞれ60 mL、120 mL、180 mL、240 mLである。本剤は、無色澄明である。

本剤含有の希釈溶液が入った輸液バッグを静かに反転し、薬剤と希釈液とを十分に混和する。

本剤投与前に、希釈液を外気に曝し、室温にする。

本剤は防腐剤を使用していないため、バイアル中に残存する未使用液は廃棄すること。

未使用剤または廃棄物は、現地の廃棄要件に従って廃棄すること。

#### 7. 医薬品市販承認取得者

Alexion Europe SAS  
103-105 rue Anatole France  
92300 Levallois-Perret  
FRANCE

#### 8. 承認番号

EU/1/07/393/001

## 9. 承認日/承認更新日

初承認日 2007 年 6 月 20 日

承認更新日 2012 年 6 月 18 日

## 10. 文書改訂日

日付：

本製剤の詳細な情報は、欧州医薬品庁のインターネットサイトに掲載されている。

<http://www.ema.europa.eu/>

**HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION**  
These highlights do not include all the information needed to use SOLIRIS safely and effectively. See full prescribing information for SOLIRIS.

SOLIRIS® (eculizumab) injection, for intravenous use  
Initial U.S. Approval: 2007

**WARNING: SERIOUS MENINGOCOCCAL INFECTIONS**  
*See full prescribing information for complete boxed warning*

Life-threatening and fatal meningococcal infections have occurred in patients treated with Soliris and may become rapidly life-threatening or fatal if not recognized and treated early (5.1).

- Comply with the most current Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommendations for meningococcal vaccination in patients with complement deficiencies (5.1).
- Immunize patients with meningococcal vaccines at least 2 weeks prior to administering the first dose of Soliris, unless the risks of delaying Soliris therapy outweigh the risks of developing a meningococcal infection. (See *Warnings and Precautions* (5.1) for additional guidance on the management of the risk of meningococcal infection.)
- Vaccination reduces, but does not eliminate, the risk of meningococcal infections. Monitor patients for early signs of meningococcal infections, and evaluate immediately if infection is suspected.

Soliris is available only through a restricted program under a Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS). Under the Soliris REMS, prescribers must enroll in the program (5.1).

|                                           |         |
|-------------------------------------------|---------|
| <b>RECENT MAJOR CHANGES</b>               |         |
| Indications and Usage (1.4)               | 06/2019 |
| Dosage and Administration (2.4, 2.5)      | 06/2019 |
| Dosage and Administration (2.5, 2.6, 2.7) | 07/2018 |
| Warnings and Precautions (5.1, 5.2)       | 07/2018 |

**INDICATIONS AND USAGE**

Soliris is a complement inhibitor indicated for:

- The treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) to reduce hemolysis (1.1).
- The treatment of patients with atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) to inhibit complement-mediated thrombotic microangiopathy (1.2).

Limitation of Use  
Soliris is not indicated for the treatment of patients with Shiga toxin E. coli related hemolytic uremic syndrome (STEC-HUS).

- The treatment of generalized myasthenia gravis (gMG) in adult patients who are anti-acetylcholine receptor (AChR) antibody positive (1.3).

- The treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) in adult patients who are anti-aquaporin-4 (AQP4) antibody positive (1.4).

**DOSAGE AND ADMINISTRATION**

For intravenous infusion only  
PNH Dosage Regimen: (2.2)  
aHUS Dosage Regimen: (2.3)  
gMG and NMOSD Dosage Regimen: (2.4)

**DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**

Injection: 300 mg/30 mL (10 mg/mL) in a single-dose vial (3).

**CONTRAINDICATIONS**

Soliris is contraindicated in:

- Patients with unresolved serious *Neisseria meningitidis* infection (4).
- Patients who are not currently vaccinated against *Neisseria meningitidis*, unless the risks of delaying Soliris treatment outweigh the risks of developing a meningococcal infection (5.1).

**WARNINGS AND PRECAUTIONS**

- Discontinue Soliris in patients who are being treated for serious meningococcal infections (5.1).
- Use caution when administering Soliris to patients with any other systemic infection (5.2).

**ADVERSE REACTIONS**

The most frequently reported adverse reactions in the PNH randomized trial (≥10% overall and greater than placebo) are: headache, nasopharyngitis, back pain, and nausea (6.1).

The most frequently reported adverse reactions in aHUS single arm prospective trials (≥20%) are: headache, diarrhea, hypertension, upper respiratory infection, abdominal pain, vomiting, nasopharyngitis, anemia, cough, peripheral edema, nausea, urinary tract infections, pyrexia (6.1).

The most frequently reported adverse reaction in the gMG placebo-controlled clinical trial (≥10%) is: musculoskeletal pain (6.1).

The most frequently reported adverse reactions in the NMOSD placebo-controlled trial (≥10%) are: upper respiratory infection, nasopharyngitis, diarrhea, back pain, dizziness, influenza, arthralgia, pharyngitis, and contusion (6.1).

**To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Alexion Pharmaceuticals, Inc. at 1-844-259-6783 or FDA at 1-800-FDA-1088 or [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).**

**See 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.**  
**Revised: 06/2019**

**FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS\***  
**WARNING: SERIOUS MENINGOCOCCAL INFECTIONS**

|     |                                                |
|-----|------------------------------------------------|
| 1   | INDICATIONS AND USAGE                          |
| 1.1 | Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)      |
| 1.2 | Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS)      |
| 1.3 | Generalized Myasthenia Gravis (gMG)            |
| 1.4 | Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD) |
| 2   | DOSAGE AND ADMINISTRATION                      |
| 2.1 | Recommended Vaccination and Prophylaxis        |
| 2.2 | Recommended Dosage Regimen – PNH               |
| 2.3 | Recommended Dosage Regimen – aHUS              |
| 2.4 | Recommended Dosage Regimen – gMG and NMOSD     |

|     |                                                                                             |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2.5 | Dose Adjustment in Case of Plasmapheresis, Plasma Exchange, or Fresh Frozen Plasma Infusion |
| 2.6 | Preparation                                                                                 |
| 2.7 | Administration                                                                              |
| 3   | DOSAGE FORMS AND STRENGTHS                                                                  |
| 4   | CONTRAINDICATIONS                                                                           |
| 5   | WARNINGS AND PRECAUTIONS                                                                    |
| 5.1 | Serious Meningococcal Infections                                                            |
| 5.2 | Other Infections                                                                            |
| 5.3 | Monitoring Disease Manifestations after Soliris Discontinuation                             |
| 5.4 | Thrombosis Prevention and Management                                                        |
| 5.5 | Infusion Reactions                                                                          |

|      |                             |      |                                                      |
|------|-----------------------------|------|------------------------------------------------------|
| 6    | ADVERSE REACTIONS           | 13   | NONCLINICAL TOXICOLOGY                               |
| 6.1  | Clinical Trial Experience   | 13.1 | Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility |
| 6.2  | Immunogenicity              | 14   | CLINICAL STUDIES                                     |
| 6.3  | Postmarketing Experience    | 14.1 | Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)            |
| 8    | USE IN SPECIFIC POPULATIONS | 14.2 | Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS)            |
| 8.1  | Pregnancy                   | 14.3 | Generalized Myasthenia Gravis (gMG)                  |
| 8.2  | Lactation                   | 14.4 | Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD)       |
| 8.4  | Pediatric Use               | 16   | HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING                    |
| 8.5  | Geriatric Use               | 17   | PATIENT COUNSELING INFORMATION                       |
| 11   | DESCRIPTION                 |      |                                                      |
| 12   | CLINICAL PHARMACOLOGY       |      |                                                      |
| 12.1 | Mechanism of Action         |      |                                                      |
| 12.2 | Pharmacodynamics            |      |                                                      |
| 12.3 | Pharmacokinetics            |      |                                                      |

**\*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.**

## FULL PRESCRIBING INFORMATION

### **WARNING: SERIOUS MENINGOCOCCAL INFECTIONS**

Life-threatening and fatal meningococcal infections have occurred in patients treated with Soliris. Meningococcal infection may become rapidly life-threatening or fatal if not recognized and treated early [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

- Comply with the most current Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommendations for meningococcal vaccination in patients with complement deficiencies.
- Immunize patients with meningococcal vaccines at least 2 weeks prior to administering the first dose of Soliris, unless the risks of delaying Soliris therapy outweigh the risk of developing a meningococcal infection. [See *Warnings and Precautions (5.1)* for additional guidance on the management of the risk of meningococcal infection].
- Vaccination reduces, but does not eliminate, the risk of meningococcal infections. Monitor patients for early signs of meningococcal infections and evaluate immediately if infection is suspected.

Soliris is available only through a restricted program under a Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS). Under the Soliris REMS, prescribers must enroll in the program [see *Warnings and Precautions (5.1)*]. Enrollment in the Soliris REMS program and additional information are available by telephone: 1-888-SOLIRIS (1-888-765-4747) or at [www.solirisrems.com](http://www.solirisrems.com).

## **1 INDICATIONS AND USAGE**

### **1.1 Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)**

Soliris is indicated for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) to reduce hemolysis.

### **1.2 Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS)**

Soliris is indicated for the treatment of patients with atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) to inhibit complement-mediated thrombotic microangiopathy.

#### Limitation of Use

Soliris is not indicated for the treatment of patients with Shiga toxin E. coli related hemolytic uremic syndrome (STEC-HUS).

### **1.3 Generalized Myasthenia Gravis (gMG)**

Soliris is indicated for the treatment of generalized myasthenia gravis (gMG) in adult patients who are anti-acetylcholine receptor (AChR) antibody positive.

### **1.4 Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD)**

Soliris is indicated for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) in adult patients who are anti-aquaporin-4 (AQP4) antibody positive.

## **2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**

### **2.1 Recommended Vaccination and Prophylaxis**

Vaccinate patients according to current ACIP guidelines to reduce the risk of serious infection [see *Warnings and Precautions (5.1 and 5.2)*].

Provide two weeks of antibacterial drug prophylaxis to patients if Soliris must be initiated immediately and vaccines are administered less than two weeks before starting Soliris therapy.

Healthcare professionals who prescribe Soliris must enroll in the Soliris REMS [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

### **2.2 Recommended Dosage Regimen – PNH**

For patients 18 years of age and older, Soliris therapy consists of:

- 600 mg weekly for the first 4 weeks, followed by
- 900 mg for the fifth dose 1 week later, then
- 900 mg every 2 weeks thereafter.

Administer Soliris at the recommended dosage regimen time points, or within two days of these time points [see *Warnings and Precautions (5.4)*].

### **2.3 Recommended Dosage Regimen – aHUS**

For patients 18 years of age and older, Soliris therapy consists of:

- 900 mg weekly for the first 4 weeks, followed by
- 1200 mg for the fifth dose 1 week later, then
- 1200 mg every 2 weeks thereafter.

**For patients less than 18 years of age, administer Soliris based upon body weight, according to the following schedule (Table 1):**

**Table 1: Dosing Recommendations in aHUS Patients Less Than 18 Years of Age**

| Patient Body Weight      | Induction               | Maintenance                                      |
|--------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------|
| 40 kg and over           | 900 mg weekly x 4 doses | 1200 mg at week 5;<br>then 1200 mg every 2 weeks |
| 30 kg to less than 40 kg | 600 mg weekly x 2 doses | 900 mg at week 3;<br>then 900 mg every 2 weeks   |
| 20 kg to less than 30 kg | 600 mg weekly x 2 doses | 600 mg at week 3;<br>then 600 mg every 2 weeks   |
| 10 kg to less than 20 kg | 600 mg weekly x 1 dose  | 300 mg at week 2;<br>then 300 mg every 2 weeks   |
| 5 kg to less than 10 kg  | 300 mg weekly x 1 dose  | 300 mg at week 2;<br>then 300 mg every 3 weeks   |

Administer Soliris at the recommended dosage regimen time points, or within two days of these time points.

## 2.4 Recommended Dosage Regimen – gMG and NMOSD

For adult patients with generalized myasthenia gravis or neuromyelitis optica spectrum disorder, Soliris therapy consists of:

- 900 mg weekly for the first 4 weeks, followed by
- 1200 mg for the fifth dose 1 week later, then
- 1200 mg every 2 weeks thereafter.

Administer Soliris at the recommended dosage regimen time points, or within two days of these time points.

## 2.5 Dose Adjustment in Case of Plasmapheresis, Plasma Exchange, or Fresh Frozen Plasma Infusion

For adult and pediatric patients with aHUS, and adult patients with gMG or NMOSD, supplemental dosing of Soliris is required in the setting of concomitant plasmapheresis or plasma exchange, or fresh frozen plasma infusion (PE/PI) (Table 2).

**Table 2: Supplemental Dose of Soliris after PE/PI**

| Type of Plasma Intervention       | Most Recent Soliris Dose | Supplemental Soliris Dose with Each Plasma Intervention | Timing of Supplemental Soliris Dose |
|-----------------------------------|--------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Plasmapheresis or plasma exchange | 300 mg                   | 300 mg per each plasmapheresis or                       | Within 60 minutes after each        |

|                              |         |                                                           |                                                          |
|------------------------------|---------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
|                              |         | plasma exchange session                                   | plasmapheresis or plasma exchange                        |
|                              | ≥600 mg | 600 mg per each plasmapheresis or plasma exchange session |                                                          |
| Fresh frozen plasma infusion | ≥300 mg | 300 mg per infusion of fresh frozen plasma                | 60 minutes prior to each infusion of fresh frozen plasma |

## 2.6 Preparation

Dilute Soliris to a final admixture concentration of 5 mg/mL using the following steps:

- Withdraw the required amount of Soliris from the vial into a sterile syringe.
- Transfer the recommended dose to an infusion bag.
- Dilute Soliris to a final concentration of 5 mg/mL by adding the appropriate amount (equal volume of diluent to drug volume) of 0.9% Sodium Chloride Injection, USP; 0.45% Sodium Chloride Injection, USP; 5% Dextrose in Water Injection, USP; or Ringer's Injection, USP to the infusion bag.

The final admixed Soliris 5 mg/mL infusion volume is 60 mL for 300 mg doses, 120 mL for 600 mg doses, 180 mL for 900 mg doses or 240 mL for 1200 mg doses (Table 3).

**Table 3: Preparation and Reconstitution of Soliris**

| Soliris Dose | Diluent Volume | Final Volume |
|--------------|----------------|--------------|
| 300 mg       | 30 mL          | 60 mL        |
| 600 mg       | 60 mL          | 120 mL       |
| 900 mg       | 90 mL          | 180 mL       |
| 1200 mg      | 120 mL         | 240 mL       |

Gently invert the infusion bag containing the diluted Soliris solution to ensure thorough mixing of the product and diluent. Discard any unused portion left in a vial, as the product contains no preservatives.

Prior to administration, the admixture should be allowed to adjust to room temperature [18°-25° C, 64°-77° F]. The admixture must not be heated in a microwave or with any heat source other than ambient air temperature.

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit.

## 2.7 Administration

**Only administer as an intravenous infusion.**

*Do not administer as an intravenous push or bolus injection.*

Administer the Soliris admixture by intravenous infusion over 35 minutes in adults and 1 to 4 hours in pediatric patients via gravity feed, a syringe-type pump, or an infusion

pump. Admixed solutions of Soliris are stable for 24 h at 2°-8° C (36°-46° F) and at room temperature.

If an adverse reaction occurs during the administration of Soliris, the infusion may be slowed or stopped at the discretion of the physician. If the infusion is slowed, the total infusion time should not exceed two hours in adults. Monitor the patient for at least one hour following completion of the infusion for signs or symptoms of an infusion reaction.

### **3            DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**

Injection: 300 mg/30 mL (10 mg/mL) as a clear, colorless solution in a single-dose vial.

### **4            CONTRAINDICATIONS**

Soliris is contraindicated in:

- Patients with unresolved serious *Neisseria meningitidis* infection [see *Warnings and Precautions* (5.1)].
- Patients who are not currently vaccinated against *Neisseria meningitidis*, unless the risks of delaying Soliris treatment outweigh the risks of developing a meningococcal infection [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

### **5            WARNINGS AND PRECAUTIONS**

#### **5.1          Serious Meningococcal Infections**

##### Risk and Prevention

Life-threatening and fatal meningococcal infections have occurred in patients treated with Soliris. The use of Soliris increases a patient's susceptibility to serious meningococcal infections (septicemia and/or meningitis). Soliris is associated with an approximate 2,000-fold increased risk of meningococcal disease in comparison to the general U.S. population annual rate (0.14 per 100,000 population in 2015).

Vaccinate for meningococcal disease according to the most current Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommendations for patients with complement deficiencies. Revaccinate patients in accordance with ACIP recommendations, considering the duration of Soliris therapy.

Immunize patients without a history of meningococcal vaccination at least 2 weeks prior to receiving the first dose of Soliris. If urgent Soliris therapy is indicated in an unvaccinated patient, administer meningococcal vaccine(s) as soon as possible and provide patients with two weeks of antibacterial drug prophylaxis.

In prospective clinical studies, 75/100 patients with aHUS were treated with Soliris less than 2 weeks after meningococcal vaccination and 64 of these 75 patients received antibiotics for prophylaxis of meningococcal infection until at least 2 weeks after

meningococcal vaccination. The benefits and risks of antibiotic prophylaxis for prevention of meningococcal infections in patients receiving Soliris have not been established.

Vaccination reduces, but does not eliminate, the risk of meningococcal infections. In clinical studies, 2 out of 196 PNH patients developed serious meningococcal infections while receiving treatment with Soliris; both had been vaccinated [see *Adverse Reactions* (6.1)]. In clinical studies among non-PNH patients, meningococcal meningitis occurred in one unvaccinated patient. In addition, 3 out of 130 previously vaccinated patients with aHUS developed meningococcal infections while receiving treatment with Soliris [see *Adverse Reactions* (6.1)].

Closely monitor patients for early signs and symptoms of meningococcal infection and evaluate patients immediately if an infection is suspected. Meningococcal infection may become rapidly life-threatening or fatal if not recognized and treated early. Discontinue Soliris in patients who are undergoing treatment for serious meningococcal infections.

### REMS

Because of the risk of meningococcal infections, Soliris is available only through a restricted program under a Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS). Under the Soliris REMS, prescribers must enroll in the program.

Prescribers must counsel patients about the risk of meningococcal infection, provide the patients with the REMS educational materials, and ensure patients are vaccinated with meningococcal vaccine(s).

Enrollment in the Soliris REMS program and additional information are available by telephone: 1-888-SOLIRIS (1-888-765-4747) or at [www.solirisrems.com](http://www.solirisrems.com).

## **5.2 Other Infections**

Serious infections with *Neisseria* species (other than *N. meningitidis*), including disseminated gonococcal infections, have been reported.

Soliris blocks terminal complement activation; therefore patients may have increased susceptibility to infections, especially with encapsulated bacteria. Additionally, *Aspergillus* infections have occurred in immunocompromised and neutropenic patients. Children treated with Soliris may be at increased risk of developing serious infections due to *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b (Hib). Administer vaccinations for the prevention of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b (Hib) infections according to ACIP guidelines. Use caution when administering Soliris to patients with any systemic infection [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

## **5.3 Monitoring Disease Manifestations after Soliris Discontinuation**

### Treatment Discontinuation for PNH

Monitor patients after discontinuing Soliris for at least 8 weeks to detect hemolysis.

#### Treatment Discontinuation for aHUS

After discontinuing Soliris, monitor patients with aHUS for signs and symptoms of thrombotic microangiopathy (TMA) complications for at least 12 weeks. In aHUS clinical trials, 18 patients (5 in the prospective studies) discontinued Soliris treatment. TMA complications occurred following a missed dose in 5 patients, and Soliris was reinitiated in 4 of these 5 patients.

Clinical signs and symptoms of TMA include changes in mental status, seizures, angina, dyspnea, or thrombosis. In addition, the following changes in laboratory parameters may identify a TMA complication: occurrence of two, or repeated measurement of any one of the following: a decrease in platelet count by 25% or more compared to baseline or the peak platelet count during Soliris treatment; an increase in serum creatinine by 25% or more compared to baseline or nadir during Soliris treatment; or, an increase in serum LDH by 25% or more over baseline or nadir during Soliris treatment.

If TMA complications occur after Soliris discontinuation, consider reinstitution of Soliris treatment, plasma therapy [plasmapheresis, plasma exchange, or fresh frozen plasma infusion (PE/PI)], or appropriate organ-specific supportive measures.

### **5.4 Thrombosis Prevention and Management**

The effect of withdrawal of anticoagulant therapy during Soliris treatment has not been established. Therefore, treatment with Soliris should not alter anticoagulant management.

### **5.5 Infusion Reactions**

Administration of Soliris may result in infusion reactions, including anaphylaxis or other hypersensitivity reactions. In clinical trials, no patients experienced an infusion reaction which required discontinuation of Soliris. Interrupt Soliris infusion and institute appropriate supportive measures if signs of cardiovascular instability or respiratory compromise occur.

## **6 ADVERSE REACTIONS**

The following serious adverse reactions are discussed in greater detail in other sections of the labeling:

- Serious Meningococcal Infections [*see Warnings and Precautions (5.1)*]
- Other Infections [*see Warnings and Precautions (5.2)*]
- Monitoring Disease Manifestations after Soliris Discontinuation [*see Warnings and Precautions (5.3)*]
- Thrombosis Prevention and Management [*see Warnings and Precautions (5.4)*]

- Infusion Reactions [see *Warnings and Precautions (5.5)*]

## 6.1 Clinical Trial Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Meningococcal infections are the most important adverse reactions experienced by patients receiving Soliris. In PNH clinical studies, two patients experienced meningococcal sepsis. Both patients had previously received a meningococcal vaccine. In clinical studies among patients without PNH, meningococcal meningitis occurred in one unvaccinated patient. Meningococcal sepsis occurred in one previously vaccinated patient enrolled in the retrospective aHUS study during the post-study follow-up period [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

### PNH

The data described below reflect exposure to Soliris in 196 adult patients with PNH, age 18-85, of whom 55% were female. All had signs or symptoms of intravascular hemolysis. Soliris was studied in a placebo-controlled clinical study (PNH Study 1, in which 43 patients received Soliris and 44, placebo); a single arm clinical study (PNH Study 2); and a long term extension study (E05-001). 182 patients were exposed for greater than one year. All patients received the recommended Soliris dose regimen.

Table 4 summarizes the adverse reactions that occurred at a numerically higher rate in the Soliris group than the placebo group and at a rate of 5% or more among patients treated with Soliris.

**Table 4: Adverse Reactions Reported in 5% or More of Soliris Treated Patients with PNH and Greater than Placebo in the Controlled Clinical Study**

| Reaction                    | Soliris<br>(N=43)<br>N (%) | Placebo<br>(N=44)<br>N (%) |
|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Headache                    | 19 (44)                    | 12 (27)                    |
| Nasopharyngitis             | 10 (23)                    | 8 (18)                     |
| Back pain                   | 8 (19)                     | 4 (9)                      |
| Nausea                      | 7 (16)                     | 5 (11)                     |
| Fatigue                     | 5 (12)                     | 1 (2)                      |
| Cough                       | 5 (12)                     | 4 (9)                      |
| Herpes simplex infections   | 3 (7)                      | 0                          |
| Sinusitis                   | 3 (7)                      | 0                          |
| Respiratory tract infection | 3 (7)                      | 1 (2)                      |
| Constipation                | 3 (7)                      | 2 (5)                      |
| Myalgia                     | 3 (7)                      | 1 (2)                      |

|                        |       |       |
|------------------------|-------|-------|
| Pain in extremity      | 3 (7) | 1 (2) |
| Influenza-like illness | 2 (5) | 1 (2) |

In the placebo-controlled clinical study, serious adverse reactions occurred among 4 (9%) patients receiving Soliris and 9 (21%) patients receiving placebo. The serious reactions included infections and progression of PNH. No deaths occurred in the study and no patients receiving Soliris experienced a thrombotic event; one thrombotic event occurred in a patient receiving placebo.

Among 193 patients with PNH treated with Soliris in the single arm, clinical study or the follow-up study, the adverse reactions were similar to those reported in the placebo-controlled clinical study. Serious adverse reactions occurred among 16% of the patients in these studies. The most common serious adverse reactions were: viral infection (2%), headache (2%), anemia (2%), and pyrexia (2%).

### aHUS

The safety of Soliris therapy in patients with aHUS was evaluated in four prospective, single-arm studies, three in adult and adolescent patients (Studies C08-002A/B, C08-003A/B, and C10-004), one in pediatric and adolescent patients (Study C10-003), and one retrospective study (Study C09-001r).

The data described below were derived from 78 adult and adolescent patients with aHUS in Studies C08-002A/B, C08-003A/B and C10-004. All patients received the recommended dosage of Soliris. Median exposure was 67 weeks (range: 2-145 weeks). Table 5 summarizes all adverse events reported in at least 10% of patients in Studies C08-002A/B, C08-003A/B and C10-004 combined.

**Table 5: Per Patient Incidence of Adverse Events in 10% or More Adult and Adolescent Patients Enrolled in Studies C08-002A/B, C08-003A/B and C10-004 Separately and in Total**

|                                    | Number (%) of Patients |                      |                   |                 |
|------------------------------------|------------------------|----------------------|-------------------|-----------------|
|                                    | C08-002A/B<br>(N=17)   | C08-003A/B<br>(N=20) | C10-004<br>(N=41) | Total<br>(N=78) |
| <b>Vascular Disorders</b>          |                        |                      |                   |                 |
| Hypertension <sup>a</sup>          | 10 (59)                | 9 (45)               | 7 (17)            | 26 (33)         |
| Hypotension                        | 2 (12)                 | 4 (20)               | 7 (17)            | 13 (17)         |
| <b>Infections and Infestations</b> |                        |                      |                   |                 |
| Bronchitis                         | 3 (18)                 | 2 (10)               | 4 (10)            | 9 (12)          |
| Nasopharyngitis                    | 3 (18)                 | 11 (55)              | 7 (17)            | 21 (27)         |
| Gastroenteritis                    | 3 (18)                 | 4 (20)               | 2 (5)             | 9 (12)          |
| Upper respiratory tract infection  | 5 (29)                 | 8 (40)               | 2 (5)             | 15 (19)         |
| Urinary tract infection            | 6 (35)                 | 3 (15)               | 8 (20)            | 17 (22)         |
| <b>Gastrointestinal Disorders</b>  |                        |                      |                   |                 |

|                                                                                  | Number (%) of Patients |            |         |         |
|----------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------|---------|---------|
|                                                                                  | C08-002A/B             | C08-003A/B | C10-004 | Total   |
|                                                                                  | (N=17)                 | (N=20)     | (N=41)  | (N=78)  |
| Diarrhea                                                                         | 8 (47)                 | 8 (40)     | 12 (32) | 29 (37) |
| Vomiting                                                                         | 8 (47)                 | 9 (45)     | 6 (15)  | 23 (30) |
| Nausea                                                                           | 5 (29)                 | 8 (40)     | 5 (12)  | 18 (23) |
| Abdominal pain                                                                   | 3 (18)                 | 6 (30)     | 6 (15)  | 15 (19) |
| <b>Nervous System Disorders</b>                                                  |                        |            |         |         |
| Headache                                                                         | 7 (41)                 | 10 (50)    | 15 (37) | 32 (41) |
| <b>Blood and Lymphatic System Disorders</b>                                      |                        |            |         |         |
| Anemia                                                                           | 6 (35)                 | 7 (35)     | 7 (17)  | 20 (26) |
| Leukopenia                                                                       | 4 (24)                 | 3 (15)     | 5 (12)  | 12 (15) |
| <b>Psychiatric Disorders</b>                                                     |                        |            |         |         |
| Insomnia                                                                         | 4 (24)                 | 2 (10)     | 5 (12)  | 11 (14) |
| <b>Renal and Urinary Disorders</b>                                               |                        |            |         |         |
| Renal Impairment                                                                 | 5 (29)                 | 3 (15)     | 6 (15)  | 14 (18) |
| Proteinuria                                                                      | 2 (12)                 | 1 (5)      | 5 (12)  | 8 (10)  |
| <b>Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders</b>                           |                        |            |         |         |
| Cough                                                                            | 4 (24)                 | 6 (30)     | 8 (20)  | 18 (23) |
| <b>General Disorders and Administration Site Conditions</b>                      |                        |            |         |         |
| Fatigue                                                                          | 3 (18)                 | 4 (20)     | 3 (7)   | 10 (13) |
| Peripheral edema                                                                 | 5 (29)                 | 4 (20)     | 9 (22)  | 18 (23) |
| Pyrexia                                                                          | 4 (24)                 | 5 (25)     | 7 (17)  | 16 (21) |
| Asthenia                                                                         | 3 (18)                 | 4 (20)     | 6 (15)  | 13 (17) |
| <b>Eye Disorder</b>                                                              | 5 (29)                 | 2 (10)     | 8 (20)  | 15 (19) |
| <b>Metabolism and Nutrition Disorders</b>                                        |                        |            |         |         |
| Hypokalemia                                                                      | 3 (18)                 | 2 (10)     | 4 (10)  | 9 (12)  |
| <b>Neoplasms benign, malignant, and unspecified (including cysts and polyps)</b> | 1 (6)                  | 6 (30)     | 1 (20)  | 8 (10)  |
| <b>Skin and Subcutaneous Tissue Disorders</b>                                    |                        |            |         |         |
| Rash                                                                             | 2 (12)                 | 3 (15)     | 6 (15)  | 11 (14) |
| Pruritus                                                                         | 1 (6)                  | 3 (15)     | 4 (10)  | 8 (10)  |
| <b>Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders</b>                           |                        |            |         |         |
| Arthralgia                                                                       | 1 (6)                  | 2 (10)     | 7 (17)  | 10 (13) |
| Back pain                                                                        | 3 (18)                 | 3 (15)     | 2 (5)   | 8 (10)  |

<sup>a</sup>. includes the preferred terms hypertension, accelerated hypertension, and malignant hypertension.

In Studies C08-002A/B, C08-003A/B and C10-004 combined, 60% (47/78) of patients experienced a serious adverse event (SAE). The most commonly reported SAEs were infections (24%), hypertension (5%), chronic renal failure (5%), and renal impairment (5%). Five patients discontinued Soliris due to adverse events; three due to worsening renal function, one due to new diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus, and one due to meningococcal meningitis.

Study C10-003 included 22 pediatric and adolescent patients, of which 18 patients were less than 12 years of age. All patients received the recommended dosage of Soliris. Median exposure was 44 weeks (range: 1 dose-87 weeks).

Table 6 summarizes all adverse events reported in at least 10% of patients enrolled in Study C10-003.

**Table 6: Per Patient Incidence of Adverse Reactions in 10% or More Patients Enrolled in Study C10-003**

|                                                                 | 1 month to <12 yrs<br>(N=18) | Total<br>(N=22) |
|-----------------------------------------------------------------|------------------------------|-----------------|
| <b>Eye Disorders</b>                                            | 3 (17)                       | 3 (14)          |
| <b>Gastrointestinal Disorders</b>                               |                              |                 |
| Abdominal pain                                                  | 6 (33)                       | 7 (32)          |
| Diarrhea                                                        | 5 (28)                       | 7 (32)          |
| Vomiting                                                        | 4 (22)                       | 6 (27)          |
| Dyspepsia                                                       | 0                            | 3 (14)          |
| <b>General Disorders and<br/>Administration Site Conditions</b> |                              |                 |
| Pyrexia                                                         | 9 (50)                       | 11 (50)         |
| <b>Infections and Infestations</b>                              |                              |                 |
| Upper respiratory tract infection                               | 5 (28)                       | 7 (32)          |
| Nasopharyngitis                                                 | 3 (17)                       | 6 (27)          |
| Rhinitis                                                        | 4 (22)                       | 4 (18)          |
| Urinary Tract infection                                         | 3 (17)                       | 4 (18)          |
| Catheter site infection                                         | 3 (17)                       | 3 (14)          |
| <b>Musculoskeletal and Connective<br/>Tissue Disorders</b>      |                              |                 |
| Muscle spasms                                                   | 2 (11)                       | 3 (14)          |
| <b>Nervous System Disorders</b>                                 |                              |                 |
| Headache                                                        | 3 (17)                       | 4 (18)          |
| <b>Renal and Urinary Disorders</b>                              | 3 (17)                       | 4 (18)          |
| <b>Respiratory, Thoracic and<br/>Mediastinal Disorders</b>      |                              |                 |
| Cough                                                           | 7 (39)                       | 8 (36)          |
| Oropharyngeal pain                                              | 1 (6)                        | 3 (14)          |
|                                                                 | 13                           |                 |

|                                               | 1 month to <12 yrs<br>(N=18) | Total<br>(N=22) |
|-----------------------------------------------|------------------------------|-----------------|
| <b>Skin and Subcutaneous Tissue Disorders</b> |                              |                 |
| Rash                                          | 4 (22)                       | 4 (18)          |
| <b>Vascular Disorders</b>                     |                              |                 |
| Hypertension                                  | 4 (22)                       | 4 (18)          |

In Study C10-003, 59% (13/22) of patients experienced a serious adverse event (SAE). The most commonly reported SAEs were hypertension (9%), viral gastroenteritis (9%), pyrexia (9%), and upper respiratory infection (9%). One patient discontinued Soliris due to an adverse event (severe agitation).

Analysis of retrospectively collected adverse event data from pediatric and adult patients enrolled in Study C09-001r (N=30) revealed a safety profile that was similar to that which was observed in the two prospective studies. Study C09-001r included 19 pediatric patients less than 18 years of age. Overall, the safety of Soliris in pediatric patients with aHUS enrolled in Study C09-001r appeared similar to that observed in adult patients. The most common ( $\geq 15\%$ ) adverse events occurring in pediatric patients are presented in Table 7.

**Table 7: Adverse Reactions Occurring in at Least 15% of Patients Less than 18 Years of Age Enrolled in Study C09-001r**

|                                                             | Number (%) of Patients |                         |                        |                 |
|-------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|-----------------|
|                                                             | < 2 yrs<br>(N=5)       | 2 to < 12 yrs<br>(N=10) | 12 to <18 yrs<br>(N=4) | Total<br>(N=19) |
| <b>General Disorders and Administration Site Conditions</b> |                        |                         |                        |                 |
| Pyrexia                                                     | 4 (80)                 | 4 (40)                  | 1 (25)                 | 9 (47)          |
| <b>Gastrointestinal Disorders</b>                           |                        |                         |                        |                 |
| Diarrhea                                                    | 1 (20)                 | 4 (40)                  | 1 (25)                 | 6 (32)          |
| Vomiting                                                    | 2 (40)                 | 1 (10)                  | 1 (25)                 | 4 (21)          |
| <b>Infections and Infestations</b>                          |                        |                         |                        |                 |
| Upper respiratory tract infection <sup>a</sup>              | 2 (40)                 | 3 (30)                  | 1 (25)                 | 6 (32)          |
| <b>Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders</b>      |                        |                         |                        |                 |
| Cough                                                       | 3 (60)                 | 2 (20)                  | 0 (0)                  | 5 (26)          |
| Nasal congestion                                            | 2 (40)                 | 2 (20)                  | 0 (0)                  | 4 (21)          |
| <b>Cardiac Disorders</b>                                    |                        |                         |                        |                 |

|             | Number (%) of Patients |               |               | Total<br>(N=19) |
|-------------|------------------------|---------------|---------------|-----------------|
|             | < 2 yrs                | 2 to < 12 yrs | 12 to <18 yrs |                 |
|             | (N=5)                  | (N=10)        | (N=4)         |                 |
| Tachycardia | 2 (40)                 | 2 (20)        | 0 (0)         | 4 (21)          |

<sup>a</sup>. includes the preferred terms upper respiratory tract infection and nasopharyngitis.

### Generalized Myasthenia Gravis (gMG)

In a 26-week placebo-controlled trial evaluating the effect of Soliris for the treatment of gMG (gMG Study 1), 62 patients received Soliris at the recommended dosage regimen and 63 patients received placebo [see *Clinical Studies* (14.3)]. Patients were 19 to 79 years of age, and 66% were female. Table 8 displays the most common adverse reactions from gMG Study 1 that occurred in  $\geq 5\%$  of Soliris-treated patients and at a greater frequency than on placebo.

**Table 8: Adverse Reactions Reported in 5% or More of Soliris-Treated Patients in gMG Study 1 and at a Greater Frequency than in Placebo-Treated Patients**

|                                                             | Soliris<br>(N=62)<br>N (%) | Placebo<br>(N=63)<br>N (%) |
|-------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| <b>Gastrointestinal Disorders</b>                           |                            |                            |
| Abdominal pain                                              | 5 (8)                      | 3 (5)                      |
| <b>General Disorders and Administration Site Conditions</b> |                            |                            |
| Peripheral edema                                            | 5 (8)                      | 3 (5)                      |
| Pyrexia                                                     | 4 (7)                      | 2 (3)                      |
| <b>Infections and Infestations</b>                          |                            |                            |
| Herpes simplex virus infections                             | 5 (8)                      | 1 (2)                      |

**Injury, Poisoning, and  
Procedural Complications**

|           |       |       |
|-----------|-------|-------|
| Contusion | 5 (8) | 2 (3) |
|-----------|-------|-------|

**Musculoskeletal and  
Connective Tissue Disorders**

|                      |        |       |
|----------------------|--------|-------|
| Musculoskeletal pain | 9 (15) | 5 (8) |
|----------------------|--------|-------|

The most common adverse reactions ( $\geq 10\%$ ) that occurred in Soliris-treated patients in the long-term extension to gMG Study 1, Study ECU-MG-302, and that are not included in Table 8 were headache (26%), nasopharyngitis (24%), diarrhea (15%), arthralgia (12%), upper respiratory tract infection (11%), and nausea (10%).

Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD)

In a placebo-controlled trial evaluating the effect of Soliris for the treatment of NMOSD (NMOSD Study 1), 96 patients received Soliris at the recommended dosage regimen and 47 patients received placebo [see *Clinical Studies* (14.4)]. Patients were 19 to 75 years of age (mean 44 years of age), and 91% were female. Table 9 displays the most common adverse reactions from NMOSD Study 1 that occurred in  $\geq 5\%$  of Soliris-treated patients and at a greater frequency than on placebo.

**Table 9: Adverse Reactions Reported in 5% or More of Soliris-Treated Patients in NMOSD Study 1 and at a Greater Frequency than in Placebo-Treated Patients**

|                                             | <b>Soliris</b> | <b>Placebo</b> |
|---------------------------------------------|----------------|----------------|
|                                             | <b>(N=96)</b>  | <b>(N=47)</b>  |
|                                             | <b>N (%)</b>   | <b>N (%)</b>   |
| <b>Events/Patients</b>                      | 1295/88        | 617/45         |
| <b>Blood and lymphatic system disorders</b> |                |                |
| Leukopenia                                  | 5 (5)          | 1 (2)          |
| Lymphopenia                                 | 5 (5)          | 0 (0)          |
| <b>Eye disorders</b>                        |                |                |
| Cataract                                    | 6 (6)          | 2 (4)          |

|                                                             | <b>Soliris</b> | <b>Placebo</b> |
|-------------------------------------------------------------|----------------|----------------|
|                                                             | <b>(N=96)</b>  | <b>(N=47)</b>  |
|                                                             | <b>N (%)</b>   | <b>N (%)</b>   |
| <b>Gastrointestinal disorders</b>                           |                |                |
| Diarrhea                                                    | 15 (16)        | 7 (15)         |
| Constipation                                                | 9 (9)          | 3 (6)          |
| <b>General disorders and administration site conditions</b> |                |                |
| Asthenia                                                    | 5 (5)          | 1 (2)          |
| <b>Infections and infestations</b>                          |                |                |
| Upper respiratory tract infection                           | 28 (29)        | 6 (13)         |
| Nasopharyngitis                                             | 20 (21)        | 9 (19)         |
| Influenza                                                   | 11 (11)        | 2 (4)          |
| Pharyngitis                                                 | 10 (10)        | 3 (6)          |
| Bronchitis                                                  | 9 (9)          | 3 (6)          |
| Conjunctivitis                                              | 9 (9)          | 4 (9)          |
| Cystitis                                                    | 8 (8)          | 1 (2)          |
| Hordeolum                                                   | 7 (7)          | 0 (0)          |
| Sinusitis                                                   | 6 (6)          | 0 (0)          |
| Cellulitis                                                  | 5 (5)          | 1 (2)          |
| <b>Injury, poisoning and procedural complications</b>       |                |                |
| Contusion                                                   | 10 (10)        | 2 (4)          |
| <b>Metabolism and nutrition disorders</b>                   |                |                |
| Decreased appetite                                          | 5 (5)          | 1 (2)          |
| <b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>      |                |                |
| Back pain                                                   | 14 (15)        | 6 (13)         |

|                                                        | <b>Soliris</b> | <b>Placebo</b> |
|--------------------------------------------------------|----------------|----------------|
|                                                        | <b>(N=96)</b>  | <b>(N=47)</b>  |
|                                                        | <b>N (%)</b>   | <b>N (%)</b>   |
| Arthralgia                                             | 11 (11)        | 5 (11)         |
| Musculoskeletal pain                                   | 6 (6)          | 0 (0)          |
| Muscle spasms                                          | 5 (5)          | 2 (4)          |
| <b>Nervous system disorders</b>                        |                |                |
| Dizziness                                              | 14 (15)        | 6 (13)         |
| Paraesthesia                                           | 8 (8)          | 3 (6)          |
| <b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b> |                |                |
| Oropharyngeal pain                                     | 7 (7)          | 2 (4)          |
| <b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>          |                |                |
| Alopecia                                               | 5 (5)          | 2 (4)          |

## 6.2 Immunogenicity

As with all proteins, there is a potential for immunogenicity. The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to eculizumab in the studies described below with the incidence of antibodies in other studies or to other products may be misleading.

The immunogenicity of Soliris has been evaluated using two different immunoassays for the detection of anti-eculizumab antibodies: a direct enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using the Fab fragment of eculizumab as target was used for the PNH indication; and an electro-chemiluminescence (ECL) bridging assay using the eculizumab whole molecule as target was used for the aHUS, gMG, and NMOSD indications, as well as for additional patients with PNH. In the PNH population, antibodies to Soliris were detected in 3/196 (2%) patients using the ELISA assay and in 5/161 (3%) patients using

the ECL assay. In the aHUS population, antibodies to Soliris were detected in 3/100 (3%) patients using the ECL assay. None of the 62 patients with gMG had antibodies to Soliris detected following the 26-week active treatment. Two of the 96 (2%) Soliris-treated patients with NMOSD had antibodies to Soliris detected during the entire treatment period.

An ECL based neutralizing assay with a low sensitivity of 2 mcg/mL was performed to detect neutralizing antibodies for the 5 patients with PNH, the 3 patients with aHUS, and the 2 patients with NMOSD with anti-eculizumab antibody positive samples using the ECL assay. Two of 161 patients with PNH (1.2%) and 1 of 100 patients with aHUS (1%), and none of the 96 patients with NMOSD had low positive values for neutralizing antibodies.

No apparent correlation of antibody development to clinical response was observed.

### **6.3 Postmarketing Experience**

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of Soliris. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to Soliris exposure.

Fatal or serious infections: *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria sicca/subflava*, *Neisseria spp* unspecified

## **8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**

### **8.1 Pregnancy**

#### Risk Summary

Limited data on outcomes of pregnancies that have occurred following Soliris use in pregnant women have not identified a concern for specific adverse developmental outcomes (*see Data*). There are risks to the mother and fetus associated with untreated paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) in pregnancy (*see Clinical Considerations*). Animal studies using a mouse analogue of the Soliris molecule (murine anti-C5 antibody) showed increased rates of developmental abnormalities and an increased rate of dead and moribund offspring at doses 2-8 times the human dose (*see Data*).

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defect and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

## Clinical Considerations

### *Disease-associated maternal and/or fetal/neonatal risk*

PNH in pregnancy is associated with adverse maternal outcomes, including worsening cytopenias, thrombotic events, infections, bleeding, miscarriages and increased maternal mortality, and adverse fetal outcomes, including fetal death and premature delivery.

aHUS in pregnancy is associated with adverse maternal outcomes, including pre-eclampsia and preterm delivery, and adverse fetal/neonatal outcomes, including intrauterine growth restriction (IUGR), fetal death and low birth weight.

## Data

### *Human Data*

A pooled analysis of prospectively (50.3%) and retrospectively (49.7%) collected data in more than 300 pregnant women with live births following exposure to Soliris have not suggested safety concerns. However, these data cannot definitively exclude any drug-associated risk during pregnancy, because of the limited sample size.

### *Animal Data*

Animal reproduction studies were conducted in mice using doses of a murine anti-C5 antibody that approximated 2-4 times (low dose) and 4-8 times (high dose) the recommended human Soliris dose, based on a body weight comparison. When animal exposure to the antibody occurred in the time period from before mating until early gestation, no decrease in fertility or reproductive performance was observed. When maternal exposure to the antibody occurred during organogenesis, two cases of retinal dysplasia and one case of umbilical hernia were observed among 230 offspring born to mothers exposed to the higher antibody dose; however, the exposure did not increase fetal loss or neonatal death. When maternal exposure to the antibody occurred in the time period from implantation through weaning, a higher number of male offspring became moribund or died (1/25 controls, 2/25 low dose group, 5/25 high dose group). Surviving offspring had normal development and reproductive function.

## **8.2 Lactation**

### Risk Summary

Although limited published data does not report detectable levels of eculizumab in human milk, maternal IgG is known to be present in human milk. Available information is insufficient to inform the effect of eculizumab on the breastfed infant. There are no data on the effects of eculizumab on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for Soliris and any potential adverse effects on the breastfed child from eculizumab or from the underlying maternal condition.

## 8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of Soliris for the treatment of PNH, gMG, or NMOSD in pediatric patients have not been established.

The safety and effectiveness of Soliris for the treatment of aHUS have been established in pediatric patients. Use of Soliris in pediatric patients for this indication is supported by evidence from four adequate and well-controlled clinical studies assessing the safety and effectiveness of Soliris for the treatment of aHUS. The studies included a total of 47 pediatric patients (ages 2 months to 17 years). The safety and effectiveness of Soliris for the treatment of aHUS appear similar in pediatric and adult patients [see *Adverse Reactions* (6.1), and *Clinical Studies* (14.2)].

Administer vaccinations for the prevention of infection due to *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b (Hib) according to ACIP guidelines [see *Warnings and Precautions* (5.1, 5.2)].

## 8.5 Geriatric Use

Fifty-one patients 65 years of age or older (15 with PNH, 4 with aHUS, 26 with gMG, and 6 with NMOSD) were treated with Soliris in clinical trials in the approved indications. Although there were no apparent age-related differences observed in these studies, the number of patients aged 65 and over is not sufficient to determine whether they respond differently from younger patients.

# 11 DESCRIPTION

Eculizumab, a complement inhibitor, is a recombinant humanized monoclonal IgG2/4<sub>k</sub> antibody produced by murine myeloma cell culture and purified by standard bioprocess technology. Eculizumab contains human constant regions from human IgG2 sequences and human IgG4 sequences and murine complementarity-determining regions grafted onto the human framework light- and heavy-chain variable regions. Eculizumab is composed of two 448 amino acid heavy chains and two 214 amino acid light chains and has a molecular weight of approximately 148 kDa.

Soliris (eculizumab) injection is a sterile, clear, colorless, preservative-free 10 mg/mL solution for intravenous infusion and is supplied in 30-mL single-dose vials. The product is formulated at pH 7 and each 30 mL vial contains 300 mg of eculizumab, polysorbate 80 (6.6 mg) (vegetable origin), sodium chloride (263.1 mg), sodium phosphate dibasic (53.4 mg), sodium phosphate monobasic (13.8 mg), and Water for Injection, USP.

## 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

### 12.1 Mechanism of Action

Eculizumab, the active ingredient in Soliris, is a monoclonal antibody that specifically binds to the complement protein C5 with high affinity, thereby inhibiting its cleavage to C5a and C5b and preventing the generation of the terminal complement complex C5b-9.

Soliris inhibits terminal complement-mediated intravascular hemolysis in PNH patients and complement-mediated thrombotic microangiopathy (TMA) in patients with aHUS.

The precise mechanism by which eculizumab exerts its therapeutic effect in gMG patients is unknown, but is presumed to involve reduction of terminal complement complex C5b-9 deposition at the neuromuscular junction.

The precise mechanism by which eculizumab exerts its therapeutic effect in NMOSD is unknown, but is presumed to involve inhibition of aquaporin-4-antibody induced terminal complement C5b-9 deposition.

### 12.2 Pharmacodynamics

In the placebo-controlled clinical study (PNH Study 1), Soliris when administered as recommended reduced serum LDH levels from  $2200 \pm 1034$  U/L (mean  $\pm$  SD) at baseline to  $700 \pm 388$  U/L by week one and maintained the effect through the end of the study at week 26 ( $327 \pm 433$  U/L) in patients with PNH. In the single arm clinical study (PNH Study 2), the effect was maintained through week 52 [see *Clinical Studies* (14)].

In patients with PNH, aHUS, gMG, and NMOSD, free C5 concentrations of  $< 0.5$  mcg/mL was correlated with complete blockade of terminal complement activity.

### 12.3 Pharmacokinetics

Following intravenous maintenance doses of 900 mg once every 2 weeks in patients with PNH, the week 26 observed mean  $\pm$  SD serum eculizumab maximum concentration ( $C_{\max}$ ) was  $194 \pm 76$  mcg/mL and the trough concentration ( $C_{\text{trough}}$ ) was  $97 \pm 60$  mcg/mL. Following intravenous maintenance doses of 1200 mg once every 2 weeks in patients with aHUS, the week 26 observed mean  $\pm$  SD  $C_{\text{trough}}$  was  $242 \pm 101$  mcg/mL. Following intravenous maintenance doses of 1200 mg once every 2 weeks in patients with gMG, the week 26 observed mean  $\pm$  SD  $C_{\max}$  was  $783 \pm 288$  mcg/mL and the  $C_{\text{trough}}$  was  $341 \pm 172$  mcg/mL. Following intravenous maintenance doses of 1200 mg once every 2 weeks in patients with NMOSD, at week 24, the observed mean $\pm$ SD  $C_{\max}$  was  $877 \pm 331$  and the  $C_{\text{trough}}$  was  $429 \pm 188$  mcg/mL.

Steady state was achieved 4 weeks after starting eculizumab treatment, with accumulation ratio of approximately 2-fold in all studied indications. Population pharmacokinetic analyses showed that eculizumab pharmacokinetics were dose-linear and time-independent over the 600 mg to 1200 mg dose range, with inter-individual variability of 21% to 38%.

### *Distribution*

The eculizumab volume of distribution for a typical 70 kg patient was 5 L to 8 L.

### *Elimination*

The half-life of eculizumab was approximately 270 h to 414 h.

Plasma exchange or infusion increased the clearance of eculizumab by approximately 250-fold and reduced the half-life to 1.26 h. Supplemental dosing is recommended when Soliris is administered to patients receiving plasma exchange or infusion [see *Dosage and Administration* (2.5)].

### *Specific Populations*

#### Age, Sex, and Race:

The pharmacokinetics of eculizumab were not affected by age (2 months to 85 years), sex, or race.

#### Renal Impairment:

Renal function did not affect the pharmacokinetics of eculizumab in PNH (creatinine clearance of 8 mL/min to 396 mL/min calculated using Cockcroft-Gault formula), aHUS (estimated glomerular filtration rate [eGFR] of 5 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> to 105 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> using the Modification of Diet in Renal Disease [MDRD] formula), or gMG patients (eGFR of 44 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> to 168 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> using MDRD formula).

### *Drug Interactions*

Intravenous immunoglobulin (IVIg) treatment may interfere with the endosomal neonatal Fc receptor (FcRn) recycling mechanism of monoclonal antibodies such as eculizumab and thereby decrease serum eculizumab concentrations. Drug interaction studies have not been conducted with eculizumab in patients treated with IVIg.

## **13 NONCLINICAL TOXICOLOGY**

### **13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility**

Long-term animal carcinogenicity studies of eculizumab have not been conducted.

Genotoxicity studies have not been conducted with eculizumab.

Effects of eculizumab upon fertility have not been studied in animals. Intravenous injections of male and female mice with a murine anti-C5 antibody at up to 4-8 times the equivalent of the clinical dose of Soliris had no adverse effects on mating or fertility.

## 14 CLINICAL STUDIES

### 14.1 Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)

The safety and efficacy of Soliris in PNH patients with hemolysis were assessed in a randomized, double-blind, placebo-controlled 26 week study (PNH Study 1, NCT00122330); PNH patients were also treated with Soliris in a single arm 52 week study (PNH Study 2, NCT00122304) and in a long-term extension study (E05-001, NCT00122317). Patients received meningococcal vaccination prior to receipt of Soliris. In all studies, the dose of Soliris was 600 mg study drug every  $7 \pm 2$  days for 4 weeks, followed by 900 mg  $7 \pm 2$  days later, then 900 mg every  $14 \pm 2$  days for the study duration. Soliris was administered as an intravenous infusion over 25 - 45 minutes.

#### PNH Study 1:

PNH patients with at least four transfusions in the prior 12 months, flow cytometric confirmation of at least 10% PNH cells and platelet counts of at least 100,000/microliter were randomized to either Soliris (n = 43) or placebo (n = 44). Prior to randomization, all patients underwent an initial observation period to confirm the need for RBC transfusion and to identify the hemoglobin concentration (the "set-point") which would define each patient's hemoglobin stabilization and transfusion outcomes. The hemoglobin set-point was less than or equal to 9 g/dL in patients with symptoms and was less than or equal to 7 g/dL in patients without symptoms. Endpoints related to hemolysis included the numbers of patients achieving hemoglobin stabilization, the number of RBC units transfused, fatigue, and health-related quality of life. To achieve a designation of hemoglobin stabilization, a patient had to maintain a hemoglobin concentration above the hemoglobin set-point and avoid any RBC transfusion for the entire 26 week period. Hemolysis was monitored mainly by the measurement of serum LDH levels, and the proportion of PNH RBCs was monitored by flow cytometry. Patients receiving anticoagulants and systemic corticosteroids at baseline continued these medications.

Major baseline characteristics were balanced (see Table 10).

**Table 10: PNH Study1 Patient Baseline Characteristics**

| Parameter                                                  | Study 1           |                   |
|------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|
|                                                            | Placebo<br>(N=44) | Soliris<br>(N=43) |
| Mean age (SD)                                              | 38 (13)           | 42 (16)           |
| Gender - female (%)                                        | 29 (66)           | 23 (54)           |
| History of aplastic anemia or myelodysplastic syndrome (%) | 12 (27)           | 8 (19)            |
| Patients with history of thrombosis (events)               | 8 (11)            | 9 (16)            |

| Parameter                                                                      | Study 1           |                   |
|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|
|                                                                                | Placebo<br>(N=44) | Soliris<br>(N=43) |
| Concomitant anticoagulants (%)                                                 | 20 (46)           | 24 (56)           |
| Concomitant steroids/immunosuppressant treatments (%)                          | 16 (36)           | 14 (33)           |
| Packed RBC units transfused per patient in previous 12 months (median (Q1,Q3)) | 17 (14, 25)       | 18 (12, 24)       |
| Mean Hgb level (g/dL) at setpoint (SD)                                         | 8 (1)             | 8 (1)             |
| Pre-treatment LDH levels (median, U/L)                                         | 2,234             | 2,032             |
| Free hemoglobin at baseline (median, mg/dL)                                    | 46                | 41                |

Patients treated with Soliris had significantly reduced ( $p < 0.001$ ) hemolysis resulting in improvements in anemia as indicated by increased hemoglobin stabilization and reduced need for RBC transfusions compared to placebo treated patients (see Table 11). These effects were seen among patients within each of the three pre-study RBC transfusion strata (4 - 14 units; 15 - 25 units; > 25 units). After 3 weeks of Soliris treatment, patients reported less fatigue and improved health-related quality of life. Because of the study sample size and duration, the effects of Soliris on thrombotic events could not be determined.

**Table 11: PNH Study 1 Results**

|                                                          | Placebo<br>(N=44) | Soliris<br>(N=43) |
|----------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|
| Percentage of patients with stabilized hemoglobin levels | 0                 | 49                |
| Packed RBC units transfused per patient (median)         | 10                | 0                 |
| (range)                                                  | (2 - 21)          | (0 - 16)          |
| Transfusion avoidance (%)                                | 0                 | 51                |
| LDH levels at end of study (median, U/L)                 | 2,167             | 239               |
| Free hemoglobin at end of study (median, mg/dL)          | 62                | 5                 |

#### PNH Study 2 and Extension Study:

PNH patients with at least one transfusion in the prior 24 months and at least 30,000 platelets/microliter received Soliris over a 52-week period. Concomitant medications included anti-thrombotic agents in 63% of the patients and systemic corticosteroids in 40% of the patients. Overall, 96 of the 97 enrolled patients completed the study (one patient died following a thrombotic event). A reduction in intravascular hemolysis as measured by serum LDH levels was sustained for the treatment period and resulted in a reduced need for RBC transfusion and less fatigue. 187 Soliris-treated PNH patients were enrolled in a long term extension study. All patients sustained a reduction in intravascular hemolysis over a total Soliris exposure time ranging from 10 to 54 months. There were fewer thrombotic events with Soliris treatment than during the same period of time prior to treatment. However, the majority of patients received concomitant anticoagulants; the effects of anticoagulant withdrawal during Soliris therapy was not studied [see *Warnings and Precautions* (5.4)].

## 14.2 Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS)

Five single-arm studies [four prospective: C08-002A/B (NCT00844545 and NCT00844844), C08-003A/B (NCT00838513 and NCT00844428), C10-003 (NCT01193348), and C10-004 (NCT01194973); and one retrospective: C09-001r (NCT01770951)] evaluated the safety and efficacy of Soliris for the treatment of aHUS. Patients with aHUS received meningococcal vaccination prior to receipt of Soliris or received prophylactic treatment with antibiotics until 2 weeks after vaccination. In all studies, the dose of Soliris in adult and adolescent patients was 900 mg every  $7 \pm 2$  days for 4 weeks, followed by 1200 mg  $7 \pm 2$  days later, then 1200 mg every  $14 \pm 2$  days thereafter. The dosage regimen for pediatric patients weighing less than 40 kg enrolled in Study C09-001r and Study C10-003 was based on body weight [see *Dosage and Administration* (2.3)]. Efficacy evaluations were based on thrombotic microangiopathy (TMA) endpoints.

Endpoints related to TMA included the following:

- platelet count change from baseline
- hematologic normalization (*maintenance of normal platelet counts and LDH levels for at least four weeks*)
- complete TMA response (*hematologic normalization plus at least a 25% reduction in serum creatinine for a minimum of four weeks*)
- TMA-event free status (*absence for at least 12 weeks of a decrease in platelet count of  $>25\%$  from baseline, plasma exchange or plasma infusion, and new dialysis requirement*)
- Daily TMA intervention rate (*defined as the number of plasma exchange or plasma infusion interventions and the number of new dialyses required per patient per day*).

### **aHUS Resistant to PE/PI (Study C08-002A/B)**

Study C08-002A/B enrolled patients who displayed signs of thrombotic microangiopathy (TMA) despite receiving at least four PE/PI treatments the week prior to screening. One patient had no PE/PI the week prior to screening because of PE/PI intolerance. In order to qualify for enrollment, patients were required to have a platelet count  $\leq 150 \times 10^9/L$ , evidence of hemolysis such as an elevation in serum LDH, and serum creatinine above the upper limits of normal, without the need for chronic dialysis. The median patient age was 28 (range: 17 to 68 years). Patients enrolled in Study C08-002A/B were required to have ADAMTS13 activity level above 5%; observed range of values in the trial were 70%-121%. Seventy-six percent of patients had an identified complement regulatory factor mutation or auto-antibody. Table 12 summarizes the key baseline clinical and disease-related characteristics of patients enrolled in Study C08-002A/B.

**Table 12: Baseline Characteristics of Patients Enrolled in Study C08-002A/B**

| Parameter                                                                                 | C08-002A/B<br>(N=17) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| Time from aHUS diagnosis until screening in months, median (min, max)                     | 10 (0.26, 236)       |
| Time from current clinical TMA manifestation until screening in months, median (min, max) | <1 (<1, 4)           |
| Baseline platelet count ( $\times 10^9/L$ ), median (range)                               | 118 (62, 161)        |
| Baseline LDH (U/L), median (range)                                                        | 269 (134, 634)       |

Patients in Study C08-002A/B received Soliris for a minimum of 26 weeks. In Study C08-002A/B, the median duration of Soliris therapy was approximately 100 weeks (range: 2 weeks to 145 weeks).

Renal function, as measured by eGFR, was improved and maintained during Soliris therapy. The mean eGFR ( $\pm$  SD) increased from  $23 \pm 15$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> at baseline to  $56 \pm 40$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> by 26 weeks; this effect was maintained through 2 years ( $56 \pm 30$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>). Four of the five patients who required dialysis at baseline were able to discontinue dialysis.

Reduction in terminal complement activity and an increase in platelet count relative to baseline were observed after commencement of Soliris. Soliris reduced signs of complement-mediated TMA activity, as shown by an increase in mean platelet counts from baseline to 26 weeks. In Study C08-002A/B, mean platelet count ( $\pm$  SD) increased from  $109 \pm 32 \times 10^9/L$  at baseline to  $169 \pm 72 \times 10^9/L$  by one week; this effect was maintained through 26 weeks ( $210 \pm 68 \times 10^9/L$ ), and 2 years ( $205 \pm 46 \times 10^9/L$ ). When treatment was continued for more than 26 weeks, two additional patients achieved Hematologic Normalization as well as Complete TMA response. Hematologic Normalization and Complete TMA response were maintained by all responders. In Study C08-002A/B, responses to Soliris were similar in patients with and without identified mutations in genes encoding complement regulatory factor proteins.

Table 13 summarizes the efficacy results for Study C08-002A/B.

**Table 13: Efficacy Results for Study C08-002A/B**

| Efficacy Parameter                                            | Study C08-002A/B at 26 wks <sup>1</sup> (N=17) | Study C08-002A/B at 2 yrs <sup>2</sup> (N=17) |
|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Complete TMA response, n (%)                                  | 11 (65)                                        | 13 (77)                                       |
| Median Duration of complete TMA response, weeks (range)       | 38 (25, 56)                                    | 99 (25, 139)                                  |
| eGFR improvement $\geq 15$ mL/min/1.73 m <sup>2</sup> , n (%) | 9 (53)                                         | 10 (59)                                       |
| Median duration of eGFR improvement, days (range)             | 251 (70, 392)                                  | ND                                            |
| Hematologic normalization, n (%)                              | 13 (76)                                        | 15 (88)                                       |
| Median Duration of hematologic normalization, weeks (range)   | 37 (25, 62)                                    | 99 (25, 145)                                  |
| TMA event-free status, n (%)                                  | 15 (88)                                        | 15 (88)                                       |
| Daily TMA intervention rate, median (range)                   |                                                |                                               |
| Before eculizumab                                             | 0.82 (0.04, 1.52)                              | 0.82 (0.04, 1.52)                             |
| On eculizumab treatment                                       | 0 (0, 0.31)                                    | 0 (0, 0.36)                                   |

<sup>1</sup>At data cut-off (September 8, 2010).

<sup>2</sup>At data cut-off (April 20, 2012).

#### **aHUS Sensitive to PE/PI (Study C08-003A/B)**

Study C08-003A/B enrolled patients undergoing chronic PE/PI who generally did not display hematologic signs of ongoing thrombotic microangiopathy (TMA). All patients had received PT at least once every two weeks, but no more than three times per week, for a minimum of eight weeks prior to the first Soliris dose. Patients on chronic dialysis were permitted to enroll in Study C08-003A/B. The median patient age was 28 years (range: 13 to 63 years). Patients enrolled in Study C08-003A/B were required to have ADAMTS13 activity level above 5%; observed range of values in the trial were 37%-118%. Seventy percent of patients had an identified complement regulatory factor mutation or auto-antibody. Table 14 summarizes the key baseline clinical and disease-related characteristics of patients enrolled in Study C08-003A/B.

**Table 14: Baseline Characteristics of Patients Enrolled in Study C08-003A/B**

| Parameter                                                                                 | Study C08-003A/B (N=20) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Time from aHUS diagnosis until screening in months, median (min, max)                     | 48 (0.66, 286)          |
| Time from current clinical TMA manifestation until screening in months, median (min, max) | 9 (1, 45)               |
| Baseline platelet count ( $\times 10^9/L$ ), median (range)                               | 218 (105, 421)          |
| Baseline LDH (U/L), median (range)                                                        | 200 (151, 391)          |

Patients in Study C08-003A/B received Soliris for a minimum of 26 weeks. In Study C08-003A/B, the median duration of Soliris therapy was approximately 114 weeks (range: 26 to 129 weeks).

Renal function, as measured by eGFR, was maintained during Soliris therapy. The mean eGFR ( $\pm$  SD) was  $31 \pm 19$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> at baseline, and was maintained through 26 weeks ( $37 \pm 21$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>) and 2 years ( $40 \pm 18$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>). No patient required new dialysis with Soliris.

Reduction in terminal complement activity was observed in all patients after the commencement of Soliris. Soliris reduced signs of complement-mediated TMA activity, as shown by an increase in mean platelet counts from baseline to 26 weeks. Platelet counts were maintained at normal levels despite the elimination of PE/PI. The mean platelet count ( $\pm$  SD) was  $228 \pm 78 \times 10^9$ /L at baseline,  $233 \pm 69 \times 10^9$ /L at week 26, and  $224 \pm 52 \times 10^9$ /L at 2 years. When treatment was continued for more than 26 weeks, six additional patients achieved Complete TMA response. Complete TMA Response and Hematologic Normalization were maintained by all responders. In Study C08-003A/B, responses to Soliris were similar in patients with and without identified mutations in genes encoding complement regulatory factor proteins.

Table 15 summarizes the efficacy results for Study C08-003A/B.

**Table 15: Efficacy Results for Study C08-003A/B**

| Efficacy Parameter                                                       | Study C08-003A/B<br>at 26 wks <sup>1</sup><br>(N=20) | Study C08-003A/B<br>at 2 yrs <sup>2</sup><br>(N=20) |
|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Complete TMA response, n (%)                                             | 5 (25)                                               | 11 (55)                                             |
| Median duration of complete TMA response, weeks (range)                  | 32 (12, 38)                                          | 68 (38, 109)                                        |
| eGFR improvement $\geq 15$ mL/min/1.73 m <sup>2</sup> , n (%)            | 1 (5)                                                | 8 (40)                                              |
| TMA Event-free status n (%)                                              | 16 (80)                                              | 19 (95)                                             |
| Daily TMA intervention rate, median (range)                              |                                                      |                                                     |
| Before eculizumab                                                        | 0.23 (0.05, 1.07)                                    | 0.23 (0.05, 1.07)                                   |
| On eculizumab treatment                                                  | 0                                                    | 0 (0, 0.01)                                         |
| Hematologic normalization <sup>4</sup> , n (%)                           |                                                      |                                                     |
| Median duration of hematologic normalization, weeks (range) <sup>3</sup> | 18 (90)<br>38 (22, 52)                               | 18 (90)<br>114 (33, 125)                            |

<sup>1</sup>. At data cut-off (September 8, 2010).

<sup>2</sup>. At data cut-off (April 20, 2012).

<sup>3</sup>. Calculated at each post-dose day of measurement (excluding Days 1 to 4) using a repeated measurement ANOVA model.

<sup>4</sup>. In Study C08-003A/B, 85% of patients had normal platelet counts and 80% of patients had normal serum LDH levels at baseline, so hematologic normalization in this population reflects maintenance of normal parameters in the absence of PE/PI.

### **Retrospective Study in Patients with aHUS (C09-001r)**

The efficacy results for the aHUS retrospective study (Study C09-001r) were generally consistent with results of the two prospective studies. Soliris reduced signs of complement-mediated TMA activity, as shown by an increase in mean platelet counts from baseline. Mean platelet count ( $\pm$  SD) increased from  $171 \pm 83 \times 10^9/L$  at baseline to  $233 \pm 109 \times 10^9/L$  after one week of therapy; this effect was maintained through 26 weeks (mean platelet count ( $\pm$  SD) at week 26:  $254 \pm 79 \times 10^9/L$ ).

A total of 19 pediatric patients (ages 2 months to 17 years) received Soliris in Study C09-001r. The median duration of Soliris therapy was 16 weeks (range 4 to 70 weeks) for children <2 years of age (n=5), 31 weeks (range 19 to 63 weeks) for children 2 to <12 years of age (n=10), and 38 weeks (range 1 to 69 weeks) for patients 12 to <18 years of age (n=4). Fifty-three percent of pediatric patients had an identified complement regulatory factor mutation or auto-antibody.

Overall, the efficacy results for these pediatric patients appeared consistent with what was observed in patients enrolled in Studies C08-002A/B and C08-003A/B (Table 16). No pediatric patient required new dialysis during treatment with Soliris.

**Table 16: Efficacy Results in Pediatric Patients Enrolled in Study C09-001r**

| Efficacy Parameter                                                                       | <2 yrs<br>(N=5) | 2 to <12 yrs<br>(N=10) | 12 to <18<br>yrs<br>(N=4) | Total<br>(N=19)   |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------------|---------------------------|-------------------|
| Complete TMA response, n (%)                                                             | 2 (40)          | 5 (50)                 | 1 (25)                    | 8 (42)            |
| Patients with eGFR improvement $\geq$ 15 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> , n (%) <sup>2</sup> | 2 (40)          | 6 (60)                 | 1 (25)                    | 9 (47)            |
| Platelet count normalization, n (%) <sup>1</sup>                                         | 4 (80)          | 10 (100)               | 3 (75)                    | 17 (89)           |
| Hematologic Normalization, n (%)                                                         | 2 (40)          | 5 (50)                 | 1 (25)                    | 8 (42)            |
| Daily TMA intervention rate,<br>median (range)                                           |                 | <1 (0.07,<br>1.46)     |                           |                   |
| Before eculizumab                                                                        | 1 (0, 2)        | 1.46)                  | <1 (0, 1)                 | 0.31 (0.00, 2.38) |
| On eculizumab treatment                                                                  | <1 (0, <1)      | 0 (0, <1)              | 0 (0, <1)                 | 0.00 (0.00, 0.08) |

<sup>1</sup> Platelet count normalization was defined as a platelet count of at least  $150,000 \times 10^9/L$  on at least two consecutive measurements spanning a period of at least 4 weeks.

<sup>2</sup> Of the 9 patients who experienced an eGFR improvement of at least 15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, one received dialysis throughout the study period and another received Soliris as prophylaxis following renal allograft transplantation.

### **Adult Patients with aHUS (Study C10-004)**

Study C10-004 enrolled patients who displayed signs of thrombotic microangiopathy (TMA). In order to qualify for enrollment, patients were required to have a platelet count < lower limit of normal range (LLN), evidence of hemolysis such as an elevation in serum LDH, and serum creatinine above the upper limits of normal, without the need for chronic dialysis. The median patient age was 35 (range: 18 to 80 years). All patients enrolled in Study C10-004 were required to have ADAMTS13 activity level above 5%;

observed range of values in the trial were 28%-116%. Fifty-one percent of patients had an identified complement regulatory factor mutation or auto-antibody. A total of 35 patients received PE/PI prior to eculizumab. Table 17 summarizes the key baseline clinical and disease-related characteristics of patients enrolled in Study C10-004.

**Table 17: Baseline Characteristics of Patients Enrolled in Study C10-004**

| Parameter                                                                                     | Study C10-004<br>(N=41) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Time from aHUS diagnosis until start of study drug in months, median (range)                  | 0.79 (0.03 – 311)       |
| Time from current clinical TMA manifestation until first study dose in months, median (range) | 0.52 (0.03-19)          |
| Baseline platelet count ( $\times 10^9/L$ ), median (range)                                   | 125 (16 – 332)          |
| Baseline LDH (U/L), median (range)                                                            | 375 (131 – 3318)        |

Patients in Study C10-004 received Soliris for a minimum of 26 weeks. In Study C10-004, the median duration of Soliris therapy was approximately 50 weeks (range: 13 weeks to 86 weeks).

Renal function, as measured by eGFR, was improved during Soliris therapy. The mean eGFR ( $\pm$  SD) increased from  $17 \pm 12$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> at baseline to  $47 \pm 24$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> by 26 weeks. Twenty of the 24 patients who required dialysis at study baseline were able to discontinue dialysis during Soliris treatment.

Reduction in terminal complement activity and an increase in platelet count relative to baseline were observed after commencement of Soliris. Soliris reduced signs of complement-mediated TMA activity, as shown by an increase in mean platelet counts from baseline to 26 weeks. In Study C10-004, mean platelet count ( $\pm$  SD) increased from  $119 \pm 66 \times 10^9/L$  at baseline to  $200 \pm 84 \times 10^9/L$  by one week; this effect was maintained through 26 weeks (mean platelet count ( $\pm$  SD) at week 26:  $252 \pm 70 \times 10^9/L$ ). In Study C10-004, responses to Soliris were similar in patients with and without identified mutations in genes encoding complement regulatory factor proteins or auto-antibodies to factor H.

Table 18 summarizes the efficacy results for Study C10-004.

**Table 18: Efficacy Results for Study C10-004**

| <b>Efficacy Parameter</b>                                                                   | <b>Study C10-004<br/>(N=41)</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| Complete TMA response, n (%),<br>95% CI                                                     | 23 (56)<br>40,72                |
| Median duration of complete TMA response, weeks (range)                                     | 42 (6, 75)                      |
| Patients with eGFR improvement $\geq 15$ mL/min/1.73m <sup>2</sup> , n (%)                  | 22 (54)                         |
| Hematologic Normalization, n (%)                                                            | 36 (88)                         |
| Median duration of hematologic normalization, weeks (range)                                 | 46 (10, 75)                     |
| TMA Event-free Status, n (%)                                                                | 37 (90)                         |
| Daily TMA Intervention Rate, median (range)<br>Before eculizumab<br>On eculizumab treatment | 0.63 (0, 1.38)<br>0 (0, 0.58)   |

### **Pediatric and Adolescent Patients with aHUS (Study C10-003)**

Study C10-003 enrolled patients who were required to have a platelet count < lower limit of normal range (LLN), evidence of hemolysis such as an elevation in serum LDH above the upper limits of normal, serum creatinine level  $\geq 97$  percentile for age without the need for chronic dialysis. The median patient age was 6.5 (range: 5 months to 17 years). Patients enrolled in Study C10-003 were required to have ADAMTS13 activity level above 5%; observed range of values in the trial were 38%-121%. Fifty percent of patients had an identified complement regulatory factor mutation or auto-antibody. A total of 10 patients received PE/PI prior to eculizumab. Table 19 summarizes the key baseline clinical and disease-related characteristics of patients enrolled in Study C10-003.

**Table 19: Baseline Characteristics of Patients Enrolled in Study C10-003**

| <b>Parameter</b>                                                                              | <b>Patients<br/>1 month to &lt;12 years<br/>(N=18)</b> | <b>All Patients<br/>(N=22)</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------|
| Time from aHUS diagnosis until start of study drug in months, median (range)                  | 0.51 (0.03 – 58)                                       | 0.56 (0.03-191)                |
| Time from current clinical TMA manifestation until first study dose in months, median (range) | 0.23 (0.03 – 4)                                        | 0.2 (0.03-4)                   |
| Baseline platelet count (x 10 <sup>9</sup> /L), median (range)                                | 110 (19-146)                                           | 91 (19-146)                    |
| Baseline LDH (U/L) median (range)                                                             | 1510 (282-7164)                                        | 1244 (282-7164)                |

Patients in Study C10-003 received Soliris for a minimum of 26 weeks. In Study C10-003, the median duration of Soliris therapy was approximately 44 weeks (range: 1 dose to 88 weeks).

Renal function, as measured by eGFR, was improved during Soliris therapy. The mean eGFR ( $\pm$  SD) increased from  $33 \pm 30$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> at baseline to  $98 \pm 44$

mL/min/1.73m<sup>2</sup> by 26 weeks. Among the 20 patients with a CKD stage  $\geq 2$  at baseline, 17 (85%) achieved a CKD improvement of  $\geq 1$  stage. Among the 16 patients ages 1 month to <12 years with a CKD stage  $\geq 2$  at baseline, 14 (88%) achieved a CKD improvement by  $\geq 1$  stage. Nine of the 11 patients who required dialysis at study baseline were able to discontinue dialysis during Soliris treatment. Responses were observed across all ages from 5 months to 17 years of age.

Reduction in terminal complement activity was observed in all patients after commencement of Soliris. Soliris reduced signs of complement-mediated TMA activity, as shown by an increase in mean platelet counts from baseline to 26 weeks. The mean platelet count ( $\pm$  SD) increased from  $88 \pm 42 \times 10^9/L$  at baseline to  $281 \pm 123 \times 10^9/L$  by one week; this effect was maintained through 26 weeks (mean platelet count ( $\pm$ SD) at week 26:  $293 \pm 106 \times 10^9/L$ ). In Study C10-003, responses to Soliris were similar in patients with and without identified mutations in genes encoding complement regulatory factor proteins or auto-antibodies to factor H.

Table 20 summarizes the efficacy results for Study C10-003.

**Table 20: Efficacy Results for Study C10-003**

| Efficacy Parameter                                                   | Patients                       | All Patients |
|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------|
|                                                                      | 1 month to <12 years<br>(N=18) | (N=22)       |
| Complete TMA response, n (%)                                         | 11 (61)                        | 14 (64)      |
| 95% CI                                                               | 36, 83                         | 41, 83       |
| Median Duration of complete TMA response, weeks (range) <sup>1</sup> | 40 (14, 77)                    | 37 (14, 77)  |
| eGFR improvement $\geq 15$ mL/min/ 1.73•m <sup>2</sup> •n (%)        | 16 (89)                        | 19 (86)      |
| Complete Hematologic Normalization, n (%)                            | 14 (78)                        | 18 (82)      |
| Median Duration of complete hematologic normalization, weeks (range) | 38 (14, 77)                    | 38 (14, 77)  |
| TMA Event-Free Status, n (%)                                         | 17 (94)                        | 21 (95)      |
| Daily TMA Intervention rate, median (range)                          |                                |              |
| Before eculizumab treatment                                          | 0.2 (0, 1.7)                   | 0.4 (0, 1.7) |
| On eculizumab treatment                                              | 0 (0, 0.01)                    | 0 (0, 0.01)  |

<sup>1</sup>. Through data cutoff (October 12, 2012).

### 14.3 Generalized Myasthenia Gravis (gMG)

The efficacy of Soliris for the treatment of gMG was established in gMG Study 1 (NCT01997229), a 26-week randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multi-center trial that enrolled patients who met the following criteria at screening:

1. Positive serologic test for anti-AChR antibodies,

2. Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) Clinical Classification Class II to IV,
3. MG-Activities of Daily Living (MG-ADL) total score  $\geq 6$ ,
4. Failed treatment over 1 year or more with 2 or more immunosuppressive therapies (ISTs) either in combination or as monotherapy, or failed at least 1 IST and required chronic plasmapheresis or plasma exchange (PE) or intravenous immunoglobulin (IVIg).

A total of 62 patients were randomized to receive Soliris treatment and 63 were randomized to receive placebo. Baseline characteristics were similar between treatment groups, including age at diagnosis (38 years in each group), gender [66% female (eculizumab) versus 65% female (placebo)], and duration of gMG [9.9 (eculizumab) versus 9.2 (placebo) years]. Over 95% of patients in each group were receiving acetylcholinesterase (AChE) inhibitors, and 98% were receiving immunosuppressant therapies (ISTs). Approximately 50% of each group had been previously treated with at least 3 ISTs.

Soliris was administered according to the recommended dosage regimen [see *Dosage and Administration* (2.4)].

The primary efficacy endpoint for gMG Study 1 was a comparison of the change from baseline between treatment groups in the Myasthenia Gravis-Specific Activities of Daily Living scale (MG-ADL) total score at Week 26. The MG-ADL is a categorical scale that assesses the impact on daily function of 8 signs or symptoms that are typically affected in gMG. Each item is assessed on a 4-point scale where a score of 0 represents normal function and a score of 3 represents loss of ability to perform that function (total score 0-24). A statistically significant difference favoring Soliris was observed in the mean change from baseline to Week 26 in MG-ADL total scores [-4.2 points in the Soliris-treated group compared with -2.3 points in the placebo-treated group ( $p=0.006$ )].

A key secondary endpoint in gMG Study 1 was the change from baseline in the Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) total score at Week 26. The QMG is a 13-item categorical scale assessing muscle weakness. Each item is assessed on a 4-point scale where a score of 0 represents no weakness and a score of 3 represents severe weakness (total score 0-39). A statistically significant difference favoring Soliris was observed in the mean change from baseline to Week 26 in QMG total scores [-4.6 points in the Soliris-treated group compared with -1.6 points in the placebo-treated group ( $p=0.001$ )].

The results of the analysis of the MG-ADL and QMG from gMG Study 1 are shown in Table 21.

**Table 21: Analysis of Change from Baseline to Week 26 in MG-ADL and QMG Total Scores in gMG Study 1**

| <b>Efficacy Endpoints</b> | <b>Soliris-LS Mean<br/>(N=62)<br/>(SEM)</b> | <b>Placebo-LS Mean<br/>(N=63)<br/>(SEM)</b> | <b>Soliris change relative to placebo – LS Mean Difference<br/>(95% CI)</b> | <b>p-values</b>                            |
|---------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| MG-ADL                    | -4.2 (0.49)                                 | -2.3 (0.48)                                 | -1.9 (-3.3, -0.6)                                                           | (0.006 <sup>a</sup> ; 0.014 <sup>b</sup> ) |
| QMG                       | -4.6 (0.60)                                 | -1.6 (0.59)                                 | -3.0 (-4.6, -1.3)                                                           | (0.001 <sup>a</sup> ; 0.005 <sup>b</sup> ) |

SEM= Standard Error of the Mean;

Soliris-LSMean = least square mean for the treatment group;

Placebo-LSMean = least square mean for the placebo group;

LSMean-Difference (95% CI) = Difference in least square mean with 95% confidence interval;

p-values (testing the null hypothesis that there is no difference between the two treatment arms a: in least square means at Week 26 using a repeated measure analysis; b: in ranks at Week 26 using a worst rank analysis).

In gMG Study 1, a clinical response was defined in the MG-ADL total score as at least a 3-point improvement and in QMG total score as at least a 5-point improvement. The proportion of clinical responders at Week 26 with no rescue therapy was statistically significantly higher for Soliris compared to placebo for both measures. For both endpoints, and also at higher response thresholds ( $\geq 4$ -, 5-, 6-, 7-, or 8-point improvement on MG-ADL, and  $\geq 6$ -, 7-, 8-, 9-, or 10-point improvement on QMG), the proportion of clinical responders was consistently greater for Soliris compared to placebo. Available data suggest that clinical response is usually achieved by 12 weeks of Soliris treatment.

## 14.4 Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD)

The efficacy of Soliris for the treatment of NMOSD was established in NMOSD Study 1 (NCT01892345), a randomized, double-blind, placebo-controlled trial that enrolled 143 patients with NMOSD who were anti-AQP4 antibody positive and met the following criteria at screening:

1. History of at least 2 relapses in last 12 months or 3 relapses in the last 24 months, with at least 1 relapse in the 12 months prior to screening,
2. Expanded Disability Status Scale (EDSS) score  $\leq 7$  (consistent with the presence of at least limited ambulation with aid),
3. If on immunosuppressive therapy (IST), on a stable dose regimen,

4. The use of concurrent corticosteroids was limited to 20 mg per day or less,
5. Patients were excluded if they had been treated with rituximab or mitoxantrone within 3 months or with IVIg within 3 weeks prior to screening.

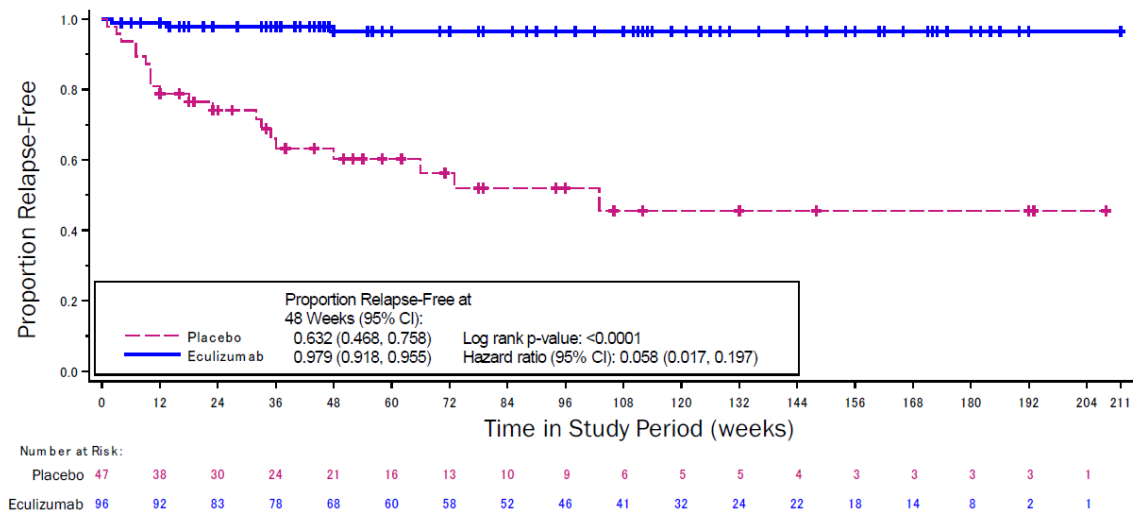
A total of 96 patients were randomized to receive Soliris treatment and 47 were randomized to receive placebo.

The baseline demographic and disease characteristics were balanced between treatment groups. During the treatment phase of the trial, 76% percent of patients received concomitant IST, including chronic corticosteroids; 24% of patients did not receive concomitant IST or chronic corticosteroids during the treatment phase of the trial.

Soliris was administered according to the recommended dosage regimen [see *Dosage and Administration* (2.4)].

The primary endpoint for NMOSD Study 1 was the time to the first adjudicated on-trial relapse. The time to the first adjudicated on-trial relapse was significantly longer in Soliris-treated patients compared to placebo-treated patients (relative risk reduction 94%; hazard ratio 0.058;  $p < 0.0001$ ) (Figure 1).

**Figure 1: Kaplan-Meier Survival Estimates for Time to First Adjudicated On-Trial Relapse – Full Analysis Set**



Note: Patients who did not experience an adjudicated on-trial relapse were censored at the end of the study period.  
 Abbreviations: CI = confidence interval

Soliris-treated patients experienced similar improvement in time to first adjudicated on-trial relapse with or without concomitant treatment. Soliris-treated patients had a 96% relative reduction in the adjudicated on-trial annualized relapse rate (ARR) compared to patients on placebo, as shown in Table 22.

**Table 22: Adjudicated On-trial Annualized Relapse Rate – Full Analysis Set**

| Variable                              | Statistic                          | Placebo<br>(N=47) | Soliris<br>(N=96) |
|---------------------------------------|------------------------------------|-------------------|-------------------|
| Total number of relapses              | Sum                                | 21                | 3                 |
| Adjusted adjudicated ARR <sup>a</sup> | Rate                               | 0.350             | 0.016             |
| Treatment effect <sup>a</sup>         | Rate ratio<br>(eculizumab/placebo) | ...               | 0.045             |
|                                       | p-value                            | ...               | <0.0001           |

<sup>a</sup> Based on a Poisson regression adjusted for randomization strata and historical ARR in 24 months prior to screening.

ARR = annualized relapse rate

Compared to placebo-treated patients, Soliris-treated patients had reduced annualized rates of hospitalizations (0.04 for Soliris versus 0.31 for placebo), of corticosteroid administrations to treat acute relapses (0.07 for Soliris versus 0.42 for placebo), and of plasma exchange treatments (0.02 for Soliris versus 0.19 for placebo).

## 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Soliris (eculizumab) injection is a sterile, preservative-free, clear, colorless solution supplied as one 300 mg/30 mL (10 mg/mL) single-dose vial per carton (NDC 25682-001-01).

Store Soliris vials refrigerated at 2°-8° C (36°-46° F) in the original carton to protect from light until time of use. Soliris vials may be stored in the original carton at controlled room temperature (not more than 25° C/77° F) for only a single period up to 3 days. Do not use beyond the expiration date stamped on the carton. Refer to *Dosage and Administration* (2) for information on the stability and storage of diluted solutions of Soliris.

**DO NOT FREEZE. DO NOT SHAKE.**

## 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Advise the patient to read FDA-approved patient labeling (Medication Guide).*

### Meningococcal Infection

Prior to treatment, patients should fully understand the risks and benefits of Soliris, in particular the risk of meningococcal infection. Ensure that patients receive the Medication Guide.

Inform patients that they are required to receive meningococcal vaccination at least 2 weeks prior to receiving the first dose of Soliris, if they have not previously been vaccinated. They are required to be revaccinated according to current medical guidelines for meningococcal vaccines use while on Soliris therapy. Inform patients that vaccination may not prevent meningococcal infection [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

### Signs and Symptoms of Meningococcal Infection

Inform patients about the signs and symptoms of meningococcal infection, and strongly advise patients to seek immediate medical attention if these signs or symptoms occur. These signs and symptoms are as follows:

- headache with nausea or vomiting
- headache and a fever
- headache with a stiff neck or stiff back
- fever
- fever and a rash
- confusion
- muscle aches with flu-like symptoms
- eyes sensitive to light

Inform patients that they will be given a Soliris Patient Safety Information Card that they should carry with them at all times. This card describes symptoms which, if experienced, should prompt the patient to immediately seek medical evaluation.

### Other Infections

Counsel patients about gonorrhea prevention and advise regular testing for patients at-risk.

Inform patients that there may be an increased risk of other types of infections, particularly those due to encapsulated bacteria.

Aspergillus infections have occurred in immunocompromised and neutropenic patients.

Inform parents or caregivers of children receiving Soliris for the treatment of aHUS that their child should be vaccinated against *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b (Hib) according to current medical guidelines.

### Discontinuation

Inform patients with PNH that they may develop hemolysis due to PNH when Soliris is discontinued and that they will be monitored by their healthcare professional for at least 8 weeks following Soliris discontinuation.

Inform patients with aHUS that there is a potential for TMA complications due to aHUS when Soliris is discontinued and that they will be monitored by their healthcare professional for at least 12 weeks following Soliris discontinuation. Inform patients who discontinue Soliris to keep the Soliris Patient Safety Information Card with them for three months after the last Soliris dose, because the increased risk of meningococcal infection persists for several weeks following discontinuation of Soliris.

Manufactured by:

Alexion Pharmaceuticals, Inc.  
121 Seaport Boulevard  
Boston, MA 02210 USA

US License Number 1743

This product, or its use, may be covered by one or more US patents, including US Patent No. 6,355,245, US Patent No. 9,732,149 and US Patent No. 9,718,880 in addition to others including patents pending

添付文書の要旨抜粋

本概要部分には、本剤の安全かつ効果的な使用についての全情報が記載されていない。詳細については、本剤の添付文書全文を参照すること。

ソリリス®（エクリズマブ）注射剤静注用  
米国承認：2007年

**警告：重篤な髄膜炎菌感染症の発症**  
**添付文書の[枠組警告]を参照すること。**

本剤を投与中の患者に、致命的な髄膜炎菌感染症の発症例が報告されており、早期発見と治療を行わなければ、急速に生命を脅かすもしくは死に至るおそれがある（5.1）。

- 予防接種の実施についての諮問委員会（ACIP）の最新の推奨に従い、補体制御因子が欠損している患者に対するのと同様の髄膜炎菌予防接種を実施する（5.1）。
- 本剤の初回投与の少なくとも2週間前に髄膜炎菌ワクチンの接種を実施する。但し、本剤投与の遅延によるリスクが、髄膜炎菌感染症の発症リスクを上回る場合を除く。（髄膜炎菌感染症のリスク管理についての詳細は、重篤な髄膜炎菌感染症の発症（5.1）を参照すること）
- 予防接種によって髄膜炎菌感染症の罹患リスクを低下させることはできるが、完全に排除することはできない。髄膜炎菌感染症の初期徴候を観察し、感染症が疑われた際は、即時に診察すること。

本剤の投与は、リスク評価・緩和戦略（REMS）の枠組み内での実施に限られ、本剤の処方者は、ソリリス REMS プログラムへの登録が必要である（5.1）。

主な変更点

|                     |         |
|---------------------|---------|
| 効能・効果（1.4）          | 2019年6月 |
| 用法・用量（2.4、2.5）      | 2019年6月 |
| 用法・用量（2.5、2.6、2.7）  | 2018年7月 |
| 警告及び使用上の注意（5.1、5.2） | 2018年7月 |

効能・効果

本剤は、以下を適応とする補体阻害剤である。

- 発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）における溶血の抑制（1.1）
- 非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）における補体介在性TMA（血栓性微小血管障害）の発症阻止（1.2）

使用の制限

本剤は、志賀毒素産生性大腸菌による溶血性尿毒症症候群（STEC-HUS）の治療に適応としない。

- 抗アセチルコリン受容体（AChR）抗体陽性の全身型重症筋無力症（gMG）成人患者の治療（1.3）
- 抗アクアポリン4（AQP4）抗体陽性の視神経脊髄炎スペクトラム（NMOSD）成人患者の治療（1.4）

用法・用量

静注すること。

PNHにおける用量及び用法：（2.2）

aHUSにおける用量及び用法：（2.3）

gMG及びNMOSDにおける用量及び用法：（2.4）

剤型及び力価

注射剤：各単回使用バイアル中に、300 mg/30 mL（10 mg/mL）の溶液を含有（3）。

禁忌

次の患者には投与しないこと。

- 髄膜炎菌感染症に罹患している患者（4）。
- 髄膜炎菌予防接種を実施していない患者。但し、本剤投与の遅延リスクが、髄膜炎菌感染症の発症リスクを上回る場合を除く（5.1）。

警告と使用上の注意

- 重篤な髄膜炎菌感染症の治療中の患者は、本剤の投与を中止すること（5.1）。
- その他の全身性感染症を有する患者には、慎重に投与すること（5.2）。

副作用

PNH 無作為化試験において報告された主な副作用（患者全体で10%以上に発症し、プラセボ群より発症頻度が高いもの）は、頭痛、鼻咽頭炎、背部痛及び悪心であった（6.1）。

aHUS のプロスペクティブ単群試験において報告された主な副作用（20%以上）は、頭痛、下痢、高血圧、上気道感染症、腹痛、嘔吐、鼻咽頭炎、貧血、咳嗽、末梢性浮腫、悪心、尿路感染症、発熱であった（6.1）。

gMG のプラセボ対照試験において報告された主な副作用（10%以上）は、筋骨格痛であった（6.1）。

NMOSD のプラセボ対照試験において報告された主な副作用（10%以上）は、上気道感染、鼻咽頭炎、下痢、背部痛、浮動性めまい、インフルエンザ、関節痛、咽頭炎及び挫傷であった（6.1）。

副作用が疑われる場合は、アレクシオン社[電話：1-844-259-6783、または、FDA 米国食品医薬品局]電話：1-800-FDA-1088、ホームページ：www.fda.gov/medwatch]に連絡すること。

患者向け情報と医薬品ガイドを参照すること（17項）

改訂：2019年6月

本剤添付文書：目次\*

警告：重篤な髄膜炎菌感染症

1 効能・効果

- 1.1 発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）
- 1.2 非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）
- 1.3 全身型重症筋無力症（gMG）
- 1.4 視神経脊髄炎スペクトラム（NMOSD）

2 用法・用量

- 2.1 推奨される予防接種及び予防法
- 2.2 推奨投与方法 - PNH
- 2.3 推奨投与方法 - aHUS
- 2.4 推奨投与方法 - gMG 及び NMOSD
- 2.5 プラズマフェレーシス、血漿交換、または新鮮凍結血漿輸注を施行時の用量調整
- 2.6 調製
- 2.7 投与

3 剤型及び力価

4 禁忌

5 警告及び使用上の注意

5.1 重篤な髄膜炎菌感染症の発症

5.2 その他の感染症

5.3 本剤投与中止後の疾患兆候のモニタリング

5.4 血栓症の予防と管理

5.5 Infusion Reactions

6 副作用

6.1 臨床試験での経験

6.2 免疫原性

6.3 市販後調査成績

8 特殊な患者集団での使用

8.1 妊婦

8.2 授乳婦

8.4 小児への使用

8.5 高齢者への使用

11 組成・性状

12 臨床薬理

12.1 作用機序

12.2 薬力学

12.3 薬物動態

13 非臨床毒性

1.6 外国における使用状況等に関する資料

エクリズマブ（遺伝子組換え）

13.1 発がん性、変異原性、及び生殖機能障害性

14 臨床試験

14.1 PNH

14.2 aHUS

14.3 gMG

14.4 NMOSD

16 供給、保管及び取扱い

17 患者向け情報

\*添付文書中の削除項目は、記載していない。

## 添付文書

### 警告：重篤な髄膜炎菌感染症の発症

本剤の投与中の患者に、致命的な髄膜炎菌感染症の発症例が報告されている。髄膜炎菌感染症は、早期の発見と治療を行わなければ、急速に生命を脅かすもしくは死に至るおそれがある。〔慎重投与及び使用上の注意を参照（5.1）〕

- 予防接種の実施についての諮問委員会（ACIP）の推奨に従い、補体欠損患者に髄膜炎菌予防接種を実施する。
- 本剤の初回投与の少なくとも2週間前に髄膜炎菌予防接種を実施する。但し、本剤投与の遅延リスクが、髄膜炎菌感染症の発症リスクを上回る場合を除く。〔髄膜炎菌感染症のリスク管理についての詳細は、重篤な髄膜炎菌感染症の発症を参照（*慎重投与及び使用上の注意（5.1）*）〕
- 予防接種によって髄膜炎菌感染症の罹患リスクを低下させることはできるが、完全に取り除くことはできない。髄膜炎菌感染症の初期徴候を観察し、感染症が疑われた場合は直ちに診察すること。

本剤投与は、リスク評価・緩和戦略（REMS）の枠組み内での実施に限られ、ソリリス REMS プログラムへの登録が必要である。〔*慎重投与及び使用上の注意（5.1）* 参照〕より詳細な情報は、電話：1-888-SOLIRIS（1-888-765-4747）、またはホームページ：[www.solirisrems.com](http://www.solirisrems.com) にて入手可能である。

## 1 効能・効果

### 1.1 発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）

本剤は、溶血低減のために発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）患者の治療に適用する。

### 1.2 非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）

本剤は、補体介在性血栓性微小血管障害を阻止するために非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）患者の治療に適用する。

#### 使用の制限

本剤は、志賀毒素産生性大腸菌による溶血性尿毒症症候群（STEC-HUS）の治療を適応としない。

### 1.3 全身型重症筋無力症（gMG）

本剤は、抗アセチルコリン受容体（AChR）抗体陽性の全身型重症筋無力症（gMG）成人患者の治療に適用する。

### 1.4 視神経脊髄炎スペクトラム（NMOSD）

本剤は、抗アクアポリン4（AQP4）抗体陽性の視神経脊髄炎スペクトラム（NMOSD）成人患者の治療に適用する。

## 2 用法・用量

### 2.1 推奨される予防接種及び予防法

現行の ACIP ガイダンスに従って患者への予防接種を実施し、重篤な感染症のリスクを低減すること。〔警告と使用上の注意（5.1 及び 5.2）参照〕

本剤の投与を直ちに開始する必要がある場合及びワクチン接種後 2 週間待つことなく本剤の投与を開始する場合は、患者に抗菌薬の予防投与を 2 週間実施する。

本剤を処方する医療従事者は、本剤 REMS に登録しなければならない。〔警告及び使用上の注意（5.1）参照〕

### 2.2 推奨投与法 - PNH

18 歳以上の患者において、本剤は以下のように投与する。

- 1 回 600 mg を週 1 回の間隔で 4 回（4 週間）投与する。引き続き、
- 1 回 900 mg を 5 週目に投与する。次に、
- それ以降、1 回 900 mg を 2 週に 1 回の間隔で投与する。

本剤は、推奨投与法で定められた予定日、または、予定日の 2 日以内に投与すること。〔警告と使用上の注意（5.4）参照〕

### 2.3 推奨投与法 - aHUS

18 歳以上の患者において、本剤は以下のように投与する。

- 1 回 900 mg を週 1 回の間隔で 4 回（4 週間）投与する。引き続き、
- 1 回 1200 mg を 5 週目に投与する。次に、
- それ以降、1 回 1200 mg を 2 週に 1 回の間隔で投与する。

18 歳未満の患者では、体重に基づく下記の投与法（表 1）で本剤を投与する。

表 1： 18 歳未満の aHUS 患者に対する推奨投与法

| 体重                | 導入期用量              | 維持期用量                              |
|-------------------|--------------------|------------------------------------|
| 40 kg 以上          | 1 週間に 900 mg を 4 週 | 5 週目に 1200 mg とし、以降 2 週間毎に 1200 mg |
| 30 kg 以上 40 kg 未満 | 1 週間に 600 mg を 2 週 | 3 週目に 900 mg とし、以降 2 週間毎に 900 mg   |
| 20 kg 以上 30 kg 未満 | 1 週間に 600 mg を 2 週 | 3 週目に 600 mg とし、以降 2 週間毎に 600 mg   |
| 10 kg 以上 20 kg 未満 | 1 週間に 600 mg を 1 週 | 2 週目に 300 mg とし、以降 2 週間毎に 300 mg   |
| 5 kg 以上 10 kg 未満  | 1 週間に 300 mg を 1 週 | 2 週目に 300 mg とし、以降 3 週間毎に 300 mg   |

本剤は、推奨投与法で定められた予定日、または、予定日の 2 日以内に投与すること。

### 2.4 推奨投与法 - gMG 及び NMOSD

gMG 又は NMOSD 成人患者において、本剤は以下のように投与する。

- 1 回 900 mg を週 1 回の間隔で 4 回（4 週間）投与する。引き続き、
- 1 回 1200 mg を 5 週目に投与する。次に、

- それ以降、1回 1200 mg を2週に1回の間隔で投与する。

本剤は、推奨投与法で定められた予定日、または、予定日の2日以内に投与すること。

## 2.5 プラズマフェレーシス、血漿交換、または新鮮凍結血漿輸注を施行時の用量調整

aHUS 成人患者、aHUS 小児患者及び gMG 又は NMOSD 成人患者では、プラズマフェレーシスまたは血漿交換、あるいは新鮮凍結血漿輸注（PE/PI）の併用下では、本剤の補充投与が必要である（表 2）。

表 2： 血漿交換または血漿輸注（PE/PI）後の本剤の補充投与

| 血漿介入の種類               | 直近の本剤用量  | 血漿介入 1 回当たりの本剤補充用量                  | 本剤補充投与時期                          |
|-----------------------|----------|-------------------------------------|-----------------------------------|
| プラズマフェレーシス<br>または血漿交換 | 300 mg   | プラズマフェレーシス<br>または血漿交換 1 回につき 300 mg | プラズマフェレーシス<br>または血漿交換後 60 分<br>以内 |
|                       | ≥ 600 mg | プラズマフェレーシス<br>または血漿交換 1 回につき 600 mg |                                   |
| 新鮮凍結血漿輸注              | ≥ 300 mg | 新鮮凍結血漿 1 単位につき 300 mg               | 新鮮凍結血漿 1 単位の輸注開始 60 分前            |

## 2.6 調製

本剤は最終濃度 5 mg/mL になるように、以下の手順に従い希釈する。

- バイアルから滅菌シリンジに必要量を抜き取る。
- 推奨用量を輸液バッグに移注入する。
- 適量（希釈剤と薬剤は同量）の 0.9%塩化ナトリウム注射液（USP：米国薬局方）、0.45%塩化ナトリウム注射液（USP）、5%ブドウ糖注射液（USP）、またはリンゲル注射液（USP）を輸液バッグに添加し、最終濃度が 5mg/mL になるように希釈する。

最終希釈濃度 5 mg/mL の本剤本剤溶液量は、投与量 300 mg、600 mg、900 mg、1200 mg に対して、それぞれ 60 mL、120 mL、180 mL、240 mL である（表 3）。

表 3： 本剤の調製

| 本剤用量    | 希釈液量   | 希釈後の最終溶液量 |
|---------|--------|-----------|
| 300 mg  | 30 mL  | 60 mL     |
| 600 mg  | 60 mL  | 120 mL    |
| 900 mg  | 90 mL  | 180 mL    |
| 1200 mg | 120 mL | 240 mL    |

本剤含有の希釈溶液が入った輸液バッグを静かに反転し、薬剤と希釈液とを十分に混和する。本剤は防腐剤を使用していないため、バイアル中に残存する未使用液は廃棄すること。

本剤投与前に、希釈液を室温に戻す（18°-25°C；64°-77°F）。希釈液は、電子レンジなどの周囲大気温度以外の熱源で加熱してはならない。

溶液中に微粒子及び変色がないかを目視にて確認すること。

## 2.7 投与

必ず点滴静注で投与すること。

急速静注（IV push、ボラス注入）投与を行わないこと。

本剤の希釈溶液は、重力送り、注射器ポンプ、輸液ポンプを使用し、成人患者では 35 分以上、また、小児患者では 1～4 時間かけて静脈内投与する。希釈溶液は、温度 2°～8°C（36°～46°F）及び室温で 24 時間安定性が保たれる。

本剤投与中に副作用が発生した場合は、医師の判断により静脈内投与速度を遅くする、または投与を中止する。注入速度を遅くした場合は、成人患者では総注入時間が 2 時間を超えないようにすること。投与中止後は、少なくとも 1 時間は患者の infusion reaction の徴候を観察すること。

## 3 剤型及び力価

注射剤：単回使用バイアル中に 300 mg/30 mL（10 mg/mL）の無色澄明溶液を含有。

## 4 禁忌

次の患者には本剤を投与しないこと。

- 重篤な髄膜炎菌感染症に罹患し未回復の患者。〔警告及び使用上の注意（5.1）を参照〕
- 髄膜炎菌予防接種を実施していない患者。但し、本剤投与の遅延リスクが、髄膜炎菌感染症の発症リスクを上回る場合を除く。〔警告及び使用上の注意（5.1）を参照〕

## 5 警告及び使用上の注意

### 5.1 重篤な髄膜炎菌感染症の発症

#### リスク及び予防

本剤による治療患者で重篤または致死性の髄膜炎菌感染症が報告されている。本剤の使用により、重篤な髄膜炎菌感染症（敗血症か髄膜炎のいずれか、またはその両方）に罹患しやすくなる恐れがある。本剤により、髄膜炎菌感染症のリスクが、一般的な米国人集団の年間発生率（2015 年で人口 10 万人中 0.14 人）に比べ約 2000 倍増加する。

予防接種諮問委員会（ACIP）による最新の推奨に従い、補体欠損患者に対して髄膜炎菌ワクチン接種を行なうこと。本剤投与期間中は、ACIP の推奨に準じてワクチンの再接種を施行すること。

髄膜炎菌ワクチンの接種歴のない患者には、本剤の初回投与の少なくとも 2 週間前までに予防接種を行うこと。未接種の患者に本剤の投与を緊急に行なう場合、できるだけ迅速に髄膜炎菌ワクチンの接種を行ない、患者に抗菌薬の予防投与を 2 週間実施すること。

プロスペクティブ試験では、aHUS 患者 100 例中 75 例に、髄膜炎菌ワクチン接種から 2 週間が経過する前に本剤が投与され、この 75 例中の 64 例に対し、ワクチン接種後の少なくとも 2 週間は、当該感染症予防のための抗菌薬を投与した。本剤を投与する患者において、髄膜炎菌感染症の予防に対する抗菌薬投与のベネフィットとリスクは確立されていない。

予防接種によって髄膜炎菌感染症の罹患リスクを低下させることはできるが、完全に取り除くことはできない。臨床試験において、PNH 患者 196 例中 2 例が本剤による治療期間中に重篤な髄膜炎菌感染症を発症した。両例ともワクチン接種を受けていた。〔副作用 (6.1) 参照〕また、PNH 以外の患者を対象とした試験において、ワクチン未接種の 1 例に髄膜炎菌感染症が発現した。更に、本剤による治療期間中にワクチン接種歴のある aHUS 患者 130 例中 3 例に髄膜炎菌感染症が発現した。〔副作用 (6.1) 参照〕

髄膜炎菌感染症の初期徴候を注意深く観察し、感染症が疑われる場合は直ちに検査を行なうこと。髄膜炎菌感染症は、早期の発見と治療を行わなければ、急速に生命を脅かし致死性となる恐れがある。重篤な髄膜炎菌感染症の治療期間中は、本剤の投与を中止すること。

## REMS

本剤は、髄膜炎菌感染症のリスクを伴うので、リスク評価・緩和戦略（REMS）下のプログラムの枠組み内での使用に限られている。処方医は、本剤 REMS のもと、プログラム登録をしなければならない。

処方医は患者に対して、髄膜炎菌感染症のリスクについて説明し、REMS の教育資料を提供し、髄膜炎菌ワクチンの予防接種を確実に実施しなければならない。

本剤 REMS プログラムへの登録とその詳細情報は、電話：1-888-SOLIRIS（1-888-765-4747）、またはホームページ：[www.solirisrems.com](http://www.solirisrems.com) にて入手可能である。

## 5.2 その他の感染症

播種性淋菌感染症など、ナイセリア属（髄膜炎菌以外）の重篤な感染症が報告されている。

本剤は、終末補体活性を阻害するため、特に莢膜形成細菌による感染症が発症しやすくなる可能性がある。さらに、免疫不全や好中球減少がみられる患者で、アスペルギルス感染症が発現している。本剤投与中の小児患者では、肺炎レンサ球菌やヘモフィルス・インフルエンザ菌 b 型（Hib）に起因する重篤な感染症の発症リスクが増加する恐れがある。予防接種諮問委員会（ACIP）のガイドラインに準じ、肺炎レンサ球菌及び Hib に起因する感染症の予防接種を実施すること。全身性感染症を有する患者への本剤投与は、慎重に行わなければならない。〔警告と使用上の注意 (5.1) 参照〕

## 5.3 本剤投与中止後の疾患兆候のモニタリング

### PNH 患者のための投与中止

本剤の投与中止後は、溶血を検出するために、少なくとも 8 週間は観察する。

### aHUS 患者のための投与中止

本剤の投与中止後は、少なくとも 12 週間、血栓性微小血管障害（TMA）の徴候及び症状を観察する。aHUS 患者を対象とした臨床試験では、18 例（この内 5 例はプロスペクティブ試験に登録）が本剤の投与を中止した。5 例が本剤の投薬欠落後に TMA 合併症を呈し、うち 4 例が本剤の投与を再開した。

TMA の臨床的徴候及び症状には、精神状態の変化、発作、狭心症、呼吸困難、血栓症などがある。更に、以下の臨床検査パラメータの変化から TMA の合併を確認できる：ベースライン値または本剤による治療中のピーク値と比較した血小板数の 25%以上の減少；ベースライン値または本剤による治療中の最小値と比較した血清クレアチニン値の 25%以上の増加；あるいはベースライン値または本剤による治療中の最小値と比較した血清 LDH 値の 25%以上の増加のいずれか 2 つまたはいずれか 1 つの反復測定結果。

本剤の投与中止後に TMA 合併症が見られた場合は、本剤の再投与、血漿療法（プラズマフェレーシスまたは血漿交換あるいは新鮮凍結血漿輸注[PE/PI]）または適切な臓器特異的な支持療法を考慮すること。

## 5.4 血栓症の予防と管理

本剤投与期間中の抗凝固剤の投与中止による影響は確立されていない。従って、本剤投与に当り、抗凝固療法を変更すべきでない。

## 5.5 Infusion Reactions

本剤の投与により、アナフィラキシーまたは過敏性反応などの infusion reactions が惹き起こされる恐れがある。臨床試験では、本剤投与の中止を必要とする infusion reaction を呈した患者はいなかった。不安定な循環動態または呼吸不全の徴候が見られた場合は、本剤の投与を中断し、適切な対症療法を行なうこと。

## 6 副作用

以下の重篤な副作用については、添付文書の他の項で詳細に記載されている。

- 重篤な髄膜炎菌感染症：[警告と使用上の注意（5.1）参照]
- その他の感染症：[警告と使用上の注意（5.2）参照]
- 本剤投与中止後の疾患兆候のモニタリング：[警告と使用上の注意（5.3）参照]
- 血栓症の予防と管理：[警告と使用上の注意（5.4）参照]
- Infusion Reactions：[警告と使用上の注意（5.5）参照]

### 6.1 臨床試験での経験

臨床試験は多岐にわたる条件下で行われるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用発現率を他剤の臨床試験で認められたものと直接比較できず、臨床現場で観察される発現率が反映されない可能性がある。

髄膜炎菌感染症は、本剤投与中の患者に発現する最も重要な副作用である。PNH の臨床試験では、髄膜炎菌ワクチンの接種歴を有する 2 例が髄膜炎菌性敗血症を発症した。PNH 以外の患者を対象とした試験では、髄膜炎菌ワクチン未接種の 1 例が髄膜炎菌髄膜炎を発症した。また、試験後のフォローアップ期間中に aHUS のレトロスペクティブ試験に組み入れられた、ワクチン接種済みの 1 例が髄膜炎菌性敗血症を発症した。[警告及び使用上の注意（5.1）を参照]

#### PNH

本剤が投与された 196 例の PNH 成人患者（年齢 18～85 歳、女性 55%）のデータを以下に示す。全例に血管内溶血の徴候及び症状が認められた。プラセボ対照試験（PNH 試験 1、本剤群 43 例、プラセボ群 44 例）、単群試験（PNH 試験 2）及び長期継続試験（E05-001 試験）を実施し、182 例に本剤が 1 年以上投与された。全例が本剤の推奨用量及び用法に準じた投与を受けた。

プラセボ群と比較して本剤群の発現率がより高く、本剤群での発現率が 5%以上であった副作用のまとめを表 4 に示す。

表 4： PNH の対照試験で本剤群の 5%以上で発現し、かつプラセボ群より発現率が高かった副作用

| 副作用名       | 本剤群<br>(N = 43)<br>N (%) | プラセボ群<br>(N = 44)<br>N (%) |
|------------|--------------------------|----------------------------|
| 頭痛         | 19 (44)                  | 12 (27)                    |
| 鼻咽頭炎       | 10 (23)                  | 8 (18)                     |
| 背部痛        | 8 (19)                   | 4 (9)                      |
| 悪心         | 7 (16)                   | 5 (11)                     |
| 疲労         | 5 (12)                   | 1 (2)                      |
| 咳嗽         | 5 (12)                   | 4 (9)                      |
| 単純ヘルペス感染   | 3 (7)                    | 0                          |
| 副鼻腔炎       | 3 (7)                    | 0                          |
| 気道感染       | 3 (7)                    | 1 (2)                      |
| 便秘         | 3 (7)                    | 2 (5)                      |
| 筋痛         | 3 (7)                    | 1 (2)                      |
| 四肢痛        | 3 (7)                    | 1 (2)                      |
| インフルエンザ様疾患 | 2 (5)                    | 1 (2)                      |

プラセボ対照試験では、本剤群 4 例（9%）とプラセボ群 9 例（21%）に重篤な副作用が認められた。重篤な副作用には、感染症及び PNH の進行が含まれている。本剤投与例中に、死亡及び血栓事象はなかったが、プラセボ投与 1 例に血栓事象がみられた。

単群試験または追跡調査において本剤を投与した PNH 患者 193 例に報告された副作用は、プラセボ対照試験からの報告と同様であった。これら試験において、患者の 16%に重篤な副作用が発現した。最も頻繁に報告された副作用は、ウイルス感染（2%）、頭痛（2%）、貧血（2%）及び発熱（2%）であった。

#### aHUS

aHUS 患者における本剤の安全性を、プロスペクティブ、単群試験 4 試験（成人・青少年患者を対象とした C08-002A/B 試験、C08-003A/B 試験及び C10-004 試験、小児・青少年患者を対象とした C10-003 試験）及びレトロスペクティブ試験 1 試験（C09-001r 試験）で評価した。

以下のデータは、成人及び青少年の aHUS 患者 78 例を対象とした C08-002A/B 試験、C08-003A/B 試験及び C10-004 試験から得たものである。全例が、推奨用量で本剤の投与を受けた。投与期間中央値は 67 週間であった（範囲：2～145 週間）。C08-002A/B 試験、C08-003A/B 試験及び C10-004 試験の対象患者の 10%以上で報告された有害事象のまとめを表 5 に示す。

表 5 : C08-002A/B 試験、C08-003A/B 試験、C10-004 試験：成人及び青少年患者の  
10%以上で報告された有害事象

|                                         | 患者数 (%)                |                        |                     | 合計<br>(N = 78) |
|-----------------------------------------|------------------------|------------------------|---------------------|----------------|
|                                         | C08-002A/B<br>(N = 17) | C08-003A/B<br>(N = 20) | C10-004<br>(N = 41) |                |
| <b>血管障害</b>                             |                        |                        |                     |                |
| 高血圧 <sup>a</sup>                        | 10 (59)                | 9 (45)                 | 7 (17)              | 26 (33)        |
| 低血圧                                     | 2 (12)                 | 4 (20)                 | 7 (17)              | 13 (17)        |
| <b>感染症および寄生虫症</b>                       |                        |                        |                     |                |
| 気管支炎                                    | 3 (18)                 | 2 (10)                 | 4 (10)              | 9 (12)         |
| 鼻咽頭炎                                    | 3 (18)                 | 11 (55)                | 7 (17)              | 21 (27)        |
| 胃腸炎                                     | 3 (18)                 | 4 (20)                 | 2 (5)               | 9 (12)         |
| 上気道感染                                   | 5 (29)                 | 8 (40)                 | 2 (5)               | 15 (19)        |
| 尿路感染                                    | 6 (35)                 | 3 (15)                 | 8 (20)              | 17 (22)        |
| <b>胃腸障害</b>                             |                        |                        |                     |                |
| 下痢                                      | 8 (47)                 | 8 (40)                 | 12 (32)             | 29 (37)        |
| 嘔吐                                      | 8 (47)                 | 9 (45)                 | 6 (15)              | 23 (30)        |
| 悪心                                      | 5 (29)                 | 8 (40)                 | 5 (12)              | 18 (23)        |
| 腹痛                                      | 3 (18)                 | 6 (30)                 | 6 (15)              | 15 (19)        |
| <b>神経系障害</b>                            |                        |                        |                     |                |
| 頭痛                                      | 7 (41)                 | 10 (50)                | 15 (37)             | 32 (41)        |
| <b>血液およびリンパ系障害</b>                      |                        |                        |                     |                |
| 貧血                                      | 6 (35)                 | 7 (35)                 | 7 (17)              | 20 (26)        |
| 白血球減少症                                  | 4 (24)                 | 3 (15)                 | 5 (12)              | 12 (15)        |
| <b>精神障害</b>                             |                        |                        |                     |                |
| 不眠症                                     | 4 (24)                 | 2 (10)                 | 5 (12)              | 11 (14)        |
| <b>腎尿路障害</b>                            |                        |                        |                     |                |
| 腎機能障害                                   | 5 (29)                 | 3 (15)                 | 6 (15)              | 14 (18)        |
| 尿蛋白                                     | 2 (12)                 | 1 (5)                  | 5 (12)              | 8 (10)         |
| <b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>                    |                        |                        |                     |                |
| 咳嗽                                      | 4 (24)                 | 6 (30)                 | 8 (20)              | 18 (23)        |
| <b>全身障害および投与局所</b>                      |                        |                        |                     |                |
| 疲労                                      | 3 (18)                 | 4 (20)                 | 3 (7)               | 10 (13)        |
| 末梢性浮腫                                   | 5 (29)                 | 4 (20)                 | 9 (22)              | 18 (23)        |
| 発熱                                      | 4 (24)                 | 5 (25)                 | 7 (17)              | 16 (21)        |
| 無力症                                     | 3 (18)                 | 4 (20)                 | 6 (15)              | 13 (17)        |
| <b>眼障害</b>                              | 5 (29)                 | 2 (10)                 | 8 (20)              | 15 (19)        |
| <b>代謝および栄養障害</b>                        |                        |                        |                     |                |
| 低カリウム血症                                 | 3 (18)                 | 2 (10)                 | 4 (10)              | 9 (12)         |
| <b>良性、悪性、詳細不明の新生物<br/>（嚢胞及びポリープを含む）</b> | 1 (6)                  | 6 (30)                 | 1 (20)              | 8 (10)         |
| <b>皮膚および皮下組織障害</b>                      |                        |                        |                     |                |
| 発疹                                      | 2 (12)                 | 3 (15)                 | 6 (15)              | 11 (14)        |
| そう痒症                                    | 1 (6)                  | 3 (15)                 | 4 (10)              | 8 (10)         |
| <b>筋骨格および結合組織障害</b>                     |                        |                        |                     |                |
| 関節痛                                     | 1 (6)                  | 2 (10)                 | 7 (17)              | 10 (13)        |
| 背部痛                                     | 3 (18)                 | 3 (15)                 | 2 (5)               | 8 (10)         |

<sup>a</sup> MedDRA 基本語の高血圧、進行性高血圧、悪性高血圧を含む。

C08-002A/B 試験、C08-003A/B 試験及び C10-004 試験を合わせて 60%（78 例中 47 例）に重篤な有害事象（SAE）が認められた。最も頻繁に報告された重篤な有害事象は、感染症（24%）、高血圧（5%）、慢性腎不全（5%）、腎機能障害（5%）であった。患者 5 例が有害事象のため投与を中止した（3 例：腎機能の悪化、1 例：全身性エリテマトーデスの新たな診断、1 例：髄膜炎菌性髄膜炎）。

C10-003 試験には、22 例（うち 12 歳未満は 18 例）の小児及び青少年患者を組入れ、全例に本剤の推奨用量を投与した。投与期間中央値は 44 週間（範囲：1 回～87 週間）。

C10-003 試験の対象例の 10%以上で報告された全ての有害事象を表 6 に示す。

表 6： C10-003 試験：10%以上の患者に発現した副作用

|               | 月齢 1～12 歳未満<br>(N = 18) | 合計<br>(N = 22) |
|---------------|-------------------------|----------------|
| 眼障害           | 3 (17)                  | 3 (14)         |
| 胃腸障害          |                         |                |
| 腹痛            | 6 (33)                  | 7 (32)         |
| 下痢            | 5 (28)                  | 7 (32)         |
| 嘔吐            | 4 (22)                  | 6 (27)         |
| 消化不良          | 0                       | 3 (14)         |
| 全身障害および投与部位   |                         |                |
| 発熱            | 9 (50)                  | 11 (50)        |
| 感染症および寄生虫症    |                         |                |
| 上気道感染         | 5 (28)                  | 7 (32)         |
| 鼻咽頭炎          | 3 (17)                  | 6 (27)         |
| 鼻炎            | 4 (22)                  | 4 (18)         |
| 尿路感染          | 3 (17)                  | 4 (18)         |
| カテーテル留意部位感染   | 3 (17)                  | 3 (14)         |
| 筋骨格および結合組織障害  |                         |                |
| 筋痙攣           | 2 (11)                  | 3 (14)         |
| 神経系障害         |                         |                |
| 頭痛            | 3 (17)                  | 4 (18)         |
| 腎および尿路障害      | 3 (17)                  | 4 (18)         |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 |                         |                |
| 咳嗽            | 7 (39)                  | 8 (36)         |
| 口腔咽頭痛         | 1 (6)                   | 3 (14)         |
| 皮膚および皮下組織障害   |                         |                |
| 発疹            | 4 (22)                  | 4 (18)         |
| 血管障害          |                         |                |
| 高血圧           | 4 (22)                  | 4 (18)         |

C10-003 試験において、59%（22 例中 13 例）の患者に重篤な有害事象（SAE）が認められた。最も頻繁に報告された有害事象は、高血圧（9%）、ウイルス性胃腸炎（9%）、発熱（9%）、上気道感染（9%）であった。患者 1 例が、有害事象（重度の激越）により本剤の投与を中止した。

C09-001r 試験（N = 30）に登録した小児及び成人患者からレトロスペクティブに収集した有害事象のデータの解析より、本剤の安全性プロファイルは、2つのプロスペクティブ試験において観察されたものと同様であった。C09-001r 試験には、19 例の 18 歳未満の小児患者が含まれていた。全体的に見て、C09-001r 試験に登録した小児患者における本剤の安全性は、

成人患者での安全性と同様のものであった。小児患者に最も頻繁に発症した（15%以上）有害事象を表 7 に示す。

表 7: C09-001r 試験：18 歳未満の患者の 15%以上に発症した副作用

|                    | 患者数 (%)          |                             |                             | 合計<br>(N = 19) |
|--------------------|------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|
|                    | 2 歳未満<br>(N = 5) | 2 歳以上<br>12 歳未満<br>(N = 10) | 12 歳以上<br>18 歳未満<br>(N = 4) |                |
| 全身障害および投与部位        |                  |                             |                             |                |
| 発熱                 | 4 (80)           | 4 (40)                      | 1 (25)                      | 9 (47)         |
| 胃腸障害               |                  |                             |                             |                |
| 下痢                 | 1 (20)           | 4 (40)                      | 1 (25)                      | 6 (32)         |
| 嘔吐                 | 2 (40)           | 1 (10)                      | 1 (25)                      | 4 (21)         |
| 感染症および寄生虫症         |                  |                             |                             |                |
| 上気道感染 <sup>a</sup> | 2 (40)           | 3 (30)                      | 1 (25)                      | 6 (32)         |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害      |                  |                             |                             |                |
| 咳嗽                 | 3 (60)           | 2 (20)                      | 0 (0)                       | 5 (26)         |
| 鼻閉                 | 2 (40)           | 2 (20)                      | 0 (0)                       | 4 (21)         |
| 心障害                |                  |                             |                             |                |
| 頻脈                 | 2 (40)           | 2 (20)                      | 0 (0)                       | 4 (21)         |

<sup>a</sup> MedDRA 基本語の上気道感染及び鼻咽頭炎を含む。

#### gMG

gMG 患者を対象として本剤の有効性を評価した 26 週間のプラセボ対照試験（gMG 試験 1）では、62 例が推奨用量で本剤の投与を受け、63 例がプラセボの投与を受けた〔臨床試験（14.3）参照〕。対象患者の年齢の範囲は 19～79 歳であり、66%が女性であった。gMG 試験 1 において、本剤群の 5%以上で発現し、かつプラセボ群よりも本剤群での発現率が高かった副作用を表 8 に示す。

表 8: gMG 試験 1：本剤群の 5%以上で発現し、かつプラセボ群より発現率が高かった副作用

|                       | 本剤群<br>(N = 62)<br>N (%) | プラセボ群<br>(N = 63)<br>N (%) |
|-----------------------|--------------------------|----------------------------|
| 胃腸障害                  |                          |                            |
| 腹痛                    | 5 (8)                    | 3 (5)                      |
| 一般・全身障害および投与部位<br>の状態 |                          |                            |
| 末梢性浮腫                 | 5 (8)                    | 3 (5)                      |
| 発熱                    | 4 (7)                    | 2 (3)                      |
| 感染症および寄生虫症            |                          |                            |
| 単純ヘルペスウイルス感染          | 5 (8)                    | 1 (2)                      |
| 傷害、中毒および処置合併症         |                          |                            |
| 挫傷                    | 5 (8)                    | 2 (3)                      |
| 筋骨格系および結合組織障害         |                          |                            |
| 筋骨格痛                  | 9 (15)                   | 5 (8)                      |

gMG 試験 1 の長期継続投与試験（ECU-MG-302 試験）において、本剤の投与を受けた患者の 10%以上で発現した副作用のうち、表 8 に含まれていない事象は、頭痛（26%）、鼻咽頭炎（24%）、下痢（15%）、関節痛（12%）、上気道感染（11%）及び悪心（10%）であった。

## NMOSD

NMOSD 患者に対する本剤の効果を評価するプラセボ対照試験（NMOSD 試験 1）では、96 例の患者が推奨投与法で本剤の投与を受け、47 例がプラセボの投与を受けた〔臨床試験（14.4）参照〕。患者の年齢は 19～75 歳（平均 44 歳）で 91%が女性であった。NMOSD 試験 1 において本剤群の 5%以上で発現し、かつプラセボ群より発現率が高かった副作用を表 9 に示す。

表 9： NMOSD 試験 1：本剤群の 5%以上で発現し、かつプラセボ群より発現率が高かった副作用

|                   | 本剤群<br>(N = 96)<br>N (%) | プラセボ群<br>(N = 47)<br>N (%) |
|-------------------|--------------------------|----------------------------|
| 事象／患者             | 1295/88                  | 617/45                     |
| 血液およびリンパ系障害       |                          |                            |
| 白血球減少症            | 5 (5)                    | 1 (2)                      |
| リンパ球減少症           | 5 (5)                    | 0 (0)                      |
| 眼障害               |                          |                            |
| 白内障               | 6 (6)                    | 2 (4)                      |
| 胃腸障害              |                          |                            |
| 下痢                | 15 (16)                  | 7 (15)                     |
| 便秘                | 9 (9)                    | 3 (6)                      |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 |                          |                            |
| 無力症               | 5 (5)                    | 1 (2)                      |
| 感染症および寄生虫症        |                          |                            |
| 上気道感染             | 28 (29)                  | 6 (13)                     |
| 上咽頭炎              | 20 (21)                  | 9 (19)                     |
| インフルエンザ           | 11 (11)                  | 2 (4)                      |
| 咽頭炎               | 10 (10)                  | 3 (6)                      |
| 気管支炎              | 9 (9)                    | 3 (6)                      |
| 結膜炎               | 9 (9)                    | 4 (9)                      |
| 膀胱炎               | 8 (8)                    | 1 (2)                      |
| 麦粒腫               | 7 (7)                    | 0 (0)                      |
| 副鼻腔炎              | 6 (6)                    | 0 (0)                      |
| 蜂巣炎               | 5 (5)                    | 1 (2)                      |
| 傷害、中毒および処置合併症     |                          |                            |
| 挫傷                | 10 (10)                  | 2 (4)                      |
| 代謝および栄養障害         |                          |                            |
| 食欲減退              | 5 (5)                    | 1 (2)                      |
| 筋骨格系および結合組織障害     |                          |                            |
| 背部痛               | 14 (15)                  | 6 (13)                     |
| 関節痛               | 11 (11)                  | 5 (11)                     |
| 筋骨格痛              | 6 (6)                    | 0 (0)                      |
| 筋痙攣               | 5 (5)                    | 2 (4)                      |
| 神経系障害             |                          |                            |
| 浮動性めまい            | 14 (15)                  | 6 (13)                     |
| 錯感覚               | 8 (8)                    | 3 (6)                      |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害     |                          |                            |
| 口腔咽頭痛             | 7 (7)                    | 2 (4)                      |
| 皮膚および皮下組織障害       |                          |                            |
| 脱毛症               | 5 (5)                    | 2 (4)                      |

## 6.2 免疫原性

あらゆるタンパク質製剤と同様に、免疫原性が発生する可能性がある。抗体産生の検出は、測定法の感度及び特異性に大きく依存する。また、ある測定法で得られた抗体（中和抗体を含む）陽性の発現率は、測定方法、検体の取り扱い、検体採取時期、併用薬、基礎疾患などのいくつかの因子の影響を受けている可能性がある。これらの理由から、以下に示す試験と他の試験との間、又は他の製剤との間で抗エクリズマブ抗体の発現率を比較することは、誤った理解につながる可能性がある。

本剤の免疫原性は、2種類の異なる免疫測定法により抗エクリズマブ抗体を検出して評価した。PNHの適応症に対しては、エクリズマブのFabフラグメントを標的として用いた酵素免疫吸着測定法（enzyme-linked immunosorbent assay: ELISA）を使用し、aHUS、gMG及びNMOSDの適応症や新たなPNH患者に対しては、エクリズマブの全分子を標的として用いた電子化学発光（electro-chemiluminescence: ECL）ブリッジング法を使用した。PNH患者において、ELISA法では196例中3例（2%）に、ECL法では161例中5例（3%）に、本剤に対する抗体が検出された。aHUS患者では、ECL法により100例中3例（3%）に本剤に対する抗体が検出された。gMG患者62例のうち、26週間の本剤投与後に本剤に対する抗体が検出された患者はいなかった。全投与期間で、本剤を投与したNMOSD患者96例中2例（2%）で本剤に対する抗体が認められた。

また、ECL法を基にした2 mcg/mLの低感受性での中和抗体測定により、ECL法で抗エクリズマブ抗体陽性となった5例のPNH患者、3例のaHUS患者及び2例のNMOSD患者の中和抗体を検出した。PNH患者161例中2例（1.2%）及びaHUS患者100例中1例（1%）に中和抗体の低値陽性がみられたが、NMOSD患者96例に中和抗体の低値陽性は認められなかった。

いずれの適応症でも、抗体発現と臨床効果との明らかな相関関係は観察されなかった。

## 6.3 市販後調査成績

以下の副作用の発現が、本剤承認後の使用時に確認されている。これらの副作用は、症例数が不確定な集団から自発的に報告されたために、必ずしも発現頻度が確実に推計でき、本剤投与との因果関係が立証できるものではない。

致死性の又は重篤な感染症：*Neisseria gonorrhoeae*、*Neisseria meningitidis*、*Neisseria sicca/subflava*、詳細不明のナイセリア属

## 8 特殊な患者集団での使用

### 8.1 妊婦

#### リスク概要

妊婦に対する本剤使用後の妊娠転帰に関するデータは限られているが、生殖発生に関する特定の有害な転帰の懸念は認められなかった（データの項参照）。妊娠に関しては、未治療の発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）及び非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）に伴う母体及び胎児へのリスクがある（臨床的考察の項参照）。本剤分子のマウスにおける類縁物質（抗マウスC5抗体）を用いた動物試験では、ヒト用量の2～8倍の投与量で発達異常や出生児死亡の割合が増加した（データの項参照）。

適応患者集団における主な先天異常及び自然流産に対する推定される背景リスクは不明である。全ての妊娠には、先天異常、流産又はその他の有害な転帰の背景リスクがある。米国では、一般集団において臨床的に認められる妊娠での先天異常及び自然流産の推定背景リスクは、それぞれ2～4%及び15～20%である。

## 臨床的考察

### 疾患に伴う母体及び／又は胎児／新生児のリスク

妊娠中の PNH により、血球減少症の悪化、血栓性イベント、感染症、出血、自然流産及び母体の死亡率の増加などの母体の有害な転帰、また胎児死亡及び早産などの胎児の有害な転帰が認められている。

妊娠中の aHUS により、子癇前症及び早産などの母体の有害な転帰及び子宮内胎児発育遅延（IUGR）、胎児死亡及び低出生体重などの胎児／新生児の有害な転帰が認められている。

## データ

### 臨床データ

本剤の投与を受けた後に出産した 300 例を超える妊婦のデータをプロスペクティブ（50.3%）及びレトロスペクティブ（49.7%）に収集してプール解析を実施したところ、安全性に関する懸念は示唆されなかった。しかし、これらのデータは被験者数が限られているため、妊娠中の薬剤に関連するリスクを確実に除外することはできない。

### 動物データ

抗マウス C5 抗体を用いて、マウスで動物生殖試験を実施した。本試験では、体重換算を基に、ヒト推奨用量の約 2～4 倍（低用量）と 4～8 倍（高用量）をマウスに投与した。交尾前から妊娠初期までに投与した場合は、受胎能または生殖能の低下はみられなかった。器官形成期に母動物に投与した場合は、高用量を投与した母動物の出生仔 230 匹中 2 匹に網膜形成異常、1 匹に臍帯ヘルニアが認められた。しかし、抗体暴露による胎仔損失や新生仔死亡率の増加はなかった。抗体への暴露が受精卵着床から離乳までの期間であった場合は、雄出生仔の多くに瀕死または死亡が認められた（対照群 25 匹中 1 匹、低用量群 25 匹中 2 匹、高用量群 25 匹中 5 匹）。生存した出生仔の発育と生殖機能は正常であった。

## 8.2 授乳婦

### リスク概要

数少ない公表データのうちで乳汁中に検出可能なレベルのエクリズマブを報告するものはないが、母体の IgG はヒトの乳汁中に存在することが知られている。入手可能な情報が不十分なため、授乳児に対するエクリズマブの影響を明らかにすることはできない。乳汁分泌に対するエクリズマブの影響に関するデータはない。発育上及び健康上の授乳のベネフィットは、母親の臨床上的本剤の必要性や、本剤又は根底にある母体の状態が授乳児に及ぼし得る潜在的な有害作用と共に検討する必要がある。

## 8.4 小児への使用

PNH、gMG、又は NMOSD の小児患者の治療において、本剤の安全性と有効性は確立されていない。

aHUS の小児患者の治療では、本剤の安全性と有効性が確立されている。aHUS 小児患者に対する本剤の使用は、aHUS に対する本剤の安全性及び有効性を評価した、適切な対照を置いた 4 つの試験（月齢 2～17 歳の小児患者計 47 例を含む）のエビデンスにより裏付けられている。aHUS 治療に対する本剤の安全性と有効性は、小児患者と成人患者との間で差が無いものと思われる。[副作用（6.1）、臨床試験（14.2）参照]

髄膜炎菌、肺炎レンサ球菌及びヘモフィルス・インフルエンザ菌 b 型（Hib）に対する予防接種を、ACIP のガイドラインに従って実施すること。[警告と使用上の注意（5.1, 5.2）参照]

## 8.5 高齢者への使用

承認された適応疾患の臨床試験において、65 歳以上の患者 51 例（PNH 15 例、aHUS 4 例、gMG 26 例、NMOSD 6 例）に本剤を投与した。これらの臨床試験では年齢に関連する明らかな相違は認められなかったが、65 歳以上の患者数が不十分なため、それより若い患者と比べて薬剤反応に差があるかどうかを判断することができない。

## 11 組成・性状

補体活性阻害剤であるエクリズマブは、マウス骨髄腫細胞培養より産生され、標準的なバイオプロセス技術で精製された遺伝子組換えヒト化モノクローナル IgG2/4<sub>k</sub> 抗体である。エクリズマブは、ヒト IgG2/IgG4 配列のヒト定常領域、及びヒトフレームワークの軽鎖・重鎖可変領域に移植したマウス相補性決定領域からなる。また、2 本の重鎖（アミノ酸 448 個）と 2 本の軽鎖（アミノ酸 214 個）で構成され、分子量はおよそ 148 kDa である。

本注射剤（エクリズマブ）は、無菌、無色澄明、保存料無添加の静注用溶液（10 mg/mL）であり、30 mL の単回使用バイアルで提供される。本剤は pH 7.0 の溶液であり、各 30 mL バイアル中に、エクリズマブ 300 mg、ポリソルベート 80（6.6 mg）（植物由来）、塩化ナトリウム（263.1 mg）、リン酸一水素ナトリウム七水和物（53.4 mg）、リン酸二水素ナトリウム一水和物（13.8 mg）、米国薬局方注射用水を含む。

## 12 臨床薬理

### 12.1 作用機序

本剤の有効成分であるエクリズマブは、補体タンパク質 C5 と高い親和性で特異的に結合するモノクローナル抗体である。従って、C5a と C5b の開裂を阻害し、終末補体複合体 C5b-9 の生成を阻止する。

本剤は、PNH 患者における終末補体介在性の血管内溶血を抑制する。また、aHUS 患者においては、補体介在性の血栓性微小血管障害（TMA）の発症を抑制する。

gMG 患者では本剤の治療効果に関する機序の詳細は不明であるが、神経筋接合部での終末補体複合体 C5b-9 の減少の関与が推測されている。

NMOSD 患者では本剤の治療効果に関する機序の詳細は不明であるが、抗 AQP4 抗体により誘発された終末補体複合体 C5b-9 の阻害の関与が推測されている。

### 12.2 薬力学

PNH 患者を対象としたプラセボ対照臨床試験（PNH 試験 1）において、推奨用量で本剤を投与した際、ベースラインでの血清 LDH 値  $2200 \pm 1034$  U/L（平均値  $\pm$  SD）が第 1 週目までに  $700 \pm 388$  U/L に減少し、第 26 週目の終わり（ $327 \pm 433$  U/L）まで本剤の効果が維持された。PNH 患者を対象とした単群試験（PNH 試験 2）では、本剤の効果が 52 週間持続した。[臨床試験 (14) 参照]

PNH、aHUS、gMG 及び NMOSD 患者での遊離 C5 濃度が 0.5 mcg/mL 未満であったことから、終末補体活性が完全に阻害されたことが示された。

### 12.3 薬物動態

PNH 患者に対して、本剤の維持用量として 1 回 900 mg を 2 週間毎に静脈内投与したとき、26 週目までに観察されたエクリズマブの最高血清中濃度（C<sub>max</sub>）の平均値  $\pm$  SD は  $194 \pm 76$

mcg/mL、トラフ濃度（ $C_{trough}$ ）の平均値  $\pm$  SD は  $97 \pm 60$  mcg/mL であった。aHUS 患者に対して、本剤の維持用量として 1 回 1200 mg を 2 週間毎に投与したとき、26 週目までに観察されたエクリズマブの  $C_{trough}$  の平均値  $\pm$  SD は  $242 \pm 101$  mcg/mL であった。また、gMG 患者に対し、本剤の維持用量として 1 回 1200 mg を 2 週間毎に投与したとき、26 週目までに観察されたエクリズマブの  $C_{max}$  の平均値  $\pm$  SD は  $783 \pm 288$  mcg/mL、 $C_{trough}$  の平均値  $\pm$  SD は、 $341 \pm 172$  mcg/mL であった。NMOSD 患者に対して、本剤の維持用量として 1 回 1200 mg を 2 週間毎に静脈内投与したとき、24 週目までに観察されたエクリズマブの  $C_{max}$  の平均値  $\pm$  SD は  $877 \pm 331$  mcg/mL、 $C_{trough}$  の平均値  $\pm$  SD は  $429 \pm 188$  mcg/mL であった。

本剤の投与開始後 4 週で定常状態に達し、検討した全ての適応症で累積比は約 2 倍であった。ポピュレーション薬物動態解析の結果、本剤の薬物動態パラメータは 600～1200 mg の用量範囲で時間非依存的な用量比例性を示し、個体間変動は 21～38% であった。

#### 分布

体重 70 kg の平均的な患者での分布容積は 5～8 L であった。

#### 消失

エクリズマブの消失半減期は約 270～414 時間であった。

血漿交換又は血漿輸注により、エクリズマブのクリアランスは約 250 倍に上昇し、半減期は 1.26 時間に短縮した。血漿交換又は血漿輸注を受ける患者に本剤を投与する場合は、本剤の補充投与が推奨される〔用法・用量（2.5）を参照〕。

#### 特別な患者集団での薬物動態

##### 年齢、性別及び人種：

年齢（生後 2 ヶ月～85 歳）、性別又は人種は、本剤の薬物動態に影響を及ぼさないことが示された。

##### 腎機能障害患者：

PNH 患者で Cockcroft-Gault 式を用いて推算したクレアチニンクリアランスは 8～396 mL/分であった。また、Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）式を用いて推算した推算糸球体濾過量（eGFR）は、aHUS 患者で 5～105 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>、gMG 患者で 44～168 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> であったことから、腎機能障害の有無は本剤の薬物動態に影響を及ぼさないことが示された。

#### 薬物相互作用

免疫グロブリン大量静注療法（IVIg）により、エクリズマブのようなモノクローナル抗体のエンドソームにおける新生児 Fc 受容体（FcRn）のリサイクリング機構が阻害される可能性があり、そのためエクリズマブの血清中濃度が低下する可能性がある。IVIg を投与した患者で、エクリズマブの薬物相互作用の試験は実施されていない。

## 13 非臨床毒性

### 13.1 発がん性、変異原性、及び生殖機能障害性

エクリズマブを用いた動物での長期動物発がん性試験、及び遺伝毒性試験は、実施されていない。

また、生殖能へのエクリズマブの影響について、動物試験は実施されていない。しかし、本剤のヒト相当用量の 4～8 倍で抗マウス C5 抗体を静注した雄雌マウスにおいて、交尾または生殖に有害な作用はみられなかった。

## 14 臨床試験

### 14.1 PNH

溶血が認められる PNH 患者での安全性と有効性を 26 週間の無作為化、二重盲検、プラセボ対照溶血が認められる PNH 患者での安全性と有効性を 26 週間の無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験において評価した（PNH 試験 1：NCT00122330）。また、52 週間の単群試験（PNH 試験 2：NCT00122304）と、長期継続試験（E05-001 試験：NCT00122317）を実施し、PNH 患者に本剤を投与した。本剤投与前に、試験に組入れた患者は髄膜炎菌ワクチンの接種を受けた。これら全ての試験において、本剤 600 mg を 7±2 日毎に 4 週間、続いて 900 mg を 7±2 日後に、以降は 900 mg を 14±2 日毎に試験期間終了まで投与した。本剤は、25～45 分をかけて静脈内注入を行った。

#### PNH 試験 1：

試験前の 12 ヶ月間に少なくとも 4 回の輸血歴、フローサイメトリー検査にて少なくとも 10%の PNH 細胞を確認、及び血小板数が少なくとも 10 万/μL という条件を満たす PNH 患者を本剤群（43 例）とプラセボ群（44 例）に無作為で割り付けた。無作為化前に、全患者に対し初期観察期間を設けて、赤血球輸血の必要性を確認し、血中ヘモグロビン濃度（「セットポイント」）の測定を行い、各患者のヘモグロビンの安定化と輸血の転帰を判断した。ヘモグロビン濃度のセットポイントは、有症状の患者では 9 g/dL 以下、無症状の患者では 7 g/dL 以下とした。溶血についてのエンドポイントは、ヘモグロビン安定化を達成した患者数、赤血球輸血を施行した患者数、疲労、健康に関連する生活の質（QOL）とした。ヘモグロビン安定化の達成は、セットポイントを超えるヘモグロビン濃度の維持及び 26 週間を通した赤血球輸血の回避とした。溶血は、主に血清 LDH 値の測定により、また、PNH 赤血球の比率は、フローサイメトリーで測定した。ベースラインにおいて抗凝固剤と全身性コルチコステロイドを服用中であった患者は、これら薬剤の服用を継続した。

本剤群とプラセボ群の患者の主なベースライン特性は、類似していた（表 10 参照）。

表 10： PNH 試験 1 患者のベースライン特性

| パラメータ                                     | 試験 1              |                 |
|-------------------------------------------|-------------------|-----------------|
|                                           | プラセボ群<br>(N = 44) | 本剤群<br>(N = 43) |
| 平均年齢 (SD)                                 | 38 (13)           | 42 (16)         |
| 性別 - 女性 (%)                               | 29 (66)           | 23 (54)         |
| 再生不良性貧血または骨髄異形性症候群の既往歴 (%)                | 12 (27)           | 8 (19)          |
| 血栓症の既往歴 (事象数)                             | 8 (11)            | 9 (16)          |
| 抗凝固剤の併用 (%)                               | 20 (46)           | 24 (56)         |
| ステロイド・免疫抑制剤による治療 (%)                      | 16 (36)           | 14 (33)         |
| 過去 12 ヶ月以内の患者あたりの濃厚赤血球輸血単位数 (中央値 (Q1,Q3)) | 17 (14, 25)       | 18 (12, 24)     |
| セットポイント (SD) での Hgb 平均値 (g/dL)            | 8 (1)             | 8 (1)           |
| 治療前の LDH 値 (中央値、U/L)                      | 2,234             | 2,032           |
| ベースラインでの遊離ヘモグロビン (中央値、mg/dL)              | 46                | 41              |

本剤投与群では、プラセボ群と比較して、ヘモグロビンの安定性と赤血球輸血の必要性の低減から判断される溶血が有意に減少し（ $p < 0.001$ ）、貧血の改善をもたらした（表 11 参照）。この効果は、試験前に、赤血球輸血量により振分けた 3 グループ（4～14 単位、15～25 単位、25 単位超）それぞれで認められた。本剤投与 3 週間後に、疲労の軽減と健康関連

の生活の質（QoL）の向上が報告された。被験者数と試験期間の理由から、血栓事象についての本剤の効果は判断できなかった。

表 11： PNH 試験 1 の結果

|                            | プラセボ群<br>(N = 44) | 本剤群<br>(N = 43) |
|----------------------------|-------------------|-----------------|
| ヘモグロビン安定化を達成した患者割合         | 0                 | 49              |
| 患者あたりの濃厚赤血球輸血（中央値）（範囲）     | 10 (2-21)         | 0 (0-16)        |
| 輸血の回避（%）                   | 0                 | 51              |
| 試験終了時の LDH 値（中央値、U/L）      | 2,167             | 239             |
| 試験終了時の遊離ヘモグロビン値（中央値、mg/dL） | 62                | 5               |

#### PNH 試験 2 及び継続試験：

試験前の 24 ヶ月以内に少なくとも 1 回の輸血歴があり、血小板数が最低 30000/ $\mu$ L を示した PNH 患者に本剤が 52 週間投与された。63%の患者が抗凝固剤を、40%の患者が全身性コルチコステロイドを併用していた。被験者 97 例中 96 例が試験を終了した（1 例は血栓事象により死亡）。血清 LDH 値を基に測定した血管内容血の減少は、試験期間を通して維持され、赤血球輸血の必要性和疲労度の減少が認められた。本剤を投与された患者 187 例は長期継続試験に組入れられた。本剤での治療の全期間（10～54 ヶ月の範囲）を通じて、全例が血管内容血の低減を維持した。血栓事象は、本剤投与前の同期間と比較して減少した。しかし、大多数の患者が抗凝固剤を併用しており、抗凝固剤を併用しない場合での本剤の効果については評価されなかった。〔警告と使用上の注意（5.4）参照〕

## 14.2 aHUS

aHUS 患者における本剤の安全性と有効性を評価するために、5 つの単群試験 [4 つのプロスペクティブ試験である C08-002A/B 試験 (NCT00844545 及び NCT00844844)、C08-003A/B 試験 (NCT00838513 及び NCT00844428)、C10-003 試験 (NCT01193348)、C10-004 試験 (NCT01194973)] と、レトロスペクティブ試験である C09-001r 試験 (NCT01770951)] を実施した。患者は、本剤投与前に髄膜炎菌ワクチンの接種を受けるか、あるいは接種から 2 週間後まで抗菌薬の予防投与を行った。全試験での成人及び青少年患者に対する本剤の投与量は、900 mg を 7 $\pm$ 2 日毎に 4 週間、続いて 1200 mg をその 7 $\pm$ 2 日後に、以降は 1200 mg を 14 $\pm$ 2 日毎とした。体重 40 kg 未満の小児患者を組み入れた C09-001r 試験及び C10-003 試験の用量及び用法は、体重に基づいて設定された。〔用量・用法（2.3）を参照〕本剤の有効性評価は、血栓性微小血管障害（TMA）を評価項目とした。

TMA に関連する評価項目に以下を含めた。

- ・ ベースラインからの血小板数の推移
- ・ 血液学的正常化（血小板数と LDH 値の正常値を最低 4 週間維持）
- ・ TMA の完全寛解（血液の正常化と血清クレアチニン値の 25%減少を最低 4 週間維持）
- ・ TMA イベントフリー（ベースラインから 25%超の血小板数減少が最低 12 週間みられない、血漿交換または血漿輸注が不要、及び新たな透析が不要）
- ・ 1 日あたりの TMA 介入率（1 日 1 患者あたり、血漿交換または血漿輸注、及び新たな透析の必要性が生じた回数と定義）

#### 血漿交換（PE）と血漿輸注（PI）に抵抗性を示す aHUS 患者（C08-002A/B 試験）

C08-002A/B 試験は、スクリーニングの 1 週間前に少なくとも 4 回の PE/PI 療法の実施にもかかわらず、TMA の徴候がみられる患者を対象とした。患者 1 例は PE/PI に不耐容であったため、スクリーニング 1 週間前に当該治療を受けなかった。血小板数が  $150 \times 10^9/L$  以下、血清 LDH の上昇などから確認できる溶血がみられ、血清クレアチニン値が正常値上限を上回る

も長期的な透析を必要としない患者を適格とした。患者の年齢中央値は 28 歳（範囲：17~68 歳）で、ADAMTS-13 の活性が 5%を上回ることを要件とし、試験での測定値範囲は 70~121%であった。76%の患者に、補体調節因子に関連する変異または自己抗体が確認された。C08-002A/B 試験の登録患者における臨床・疾患関連の主なベースライン特性を表 12 に示す。

表 12： C08-002A/B 試験における患者のベースライン特性

| パラメータ                                    | C08-002A/B<br>(N = 17) |
|------------------------------------------|------------------------|
| aHUS の診断からスクリーニングまでの期間<br>月数中央値（月数、範囲）   | 10 (0.26, 236)         |
| TMA の発症からスクリーニングまでの期間月数中央値<br>（月数、範囲）    | < 1 (< 1, 4)           |
| ベースラインでの血小板数 ( $\times 10^9/L$ ) 中央値（範囲） | 118 (62, 161)          |
| ベースラインでの LDH 値 (U/L) 中央値（範囲）             | 269 (134, 634)         |

C08-002A/B 試験では、本剤を 26 週間以上投与した。投与期間の中央値は、約 100 週間（範囲：2~145 週間）であった。

本剤投与期間中に、腎機能の改善と維持が eGFR 値の測定から認められた。eGFR 平均値（ $\pm$  SD）は、ベースラインの  $23 \pm 15$  mL/分/1.73 m<sup>2</sup> から、26 週間目には  $56 \pm 40$  mL/分/1.73 m<sup>2</sup> に増加した。この効果は、2 年間維持された（ $56 \pm 30$  mL/分/1.73 m<sup>2</sup>）。ベースライン時に透析を必要とした患者 5 例中 4 例は、透析を中止することができた。

ベースラインと比較して、本剤投与後に、終末補体活性の低下と血小板数の増加が見られた。本剤による補体介在性 TMA 活性の減少徴候を、ベースラインから 26 週間目までの血小板数中央値の増加から確認できた。C08-002A/B 試験では、血小板数がベースラインでの  $109 \pm 32 \times 10^9/L$  から投与 1 週間目の  $169 \pm 72 \times 10^9/L$  まで増加した。この効果は、26 週間（ $210 \pm 68 \times 10^9/L$ ）、更に 2 年間（ $205 \pm 46 \times 10^9/L$ ）維持された。本剤の投与を、26 週間を超えて継続した際に、更に患者 2 例が血液学的正常化及び TMA の完全寛解を達成した。本剤に反応を示した患者全例が、血液学的正常化と TMA の完全寛解を維持した。本試験では、補体調節因子タンパク質をコードする遺伝子の有無にかかわらず、本剤に対する患者の反応は同様であった。

C08-002A/B 試験での有効性の結果についての結果を表 13 に示す。

表 13： C08-002A/B 試験での有効性についての結果

| 有効性パラメータ                                       | C08-002A/B 試験<br>26 週間目 <sup>1</sup><br>(N = 17) | C08-002A/B 試験<br>2 年目 <sup>2</sup><br>(N = 17) |
|------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| TMA の完全寛解、n (%)                                | 11 (65)                                          | 13 (77)                                        |
| TMA の完全寛解の期間中央値、週（範囲）                          | 38 (25, 56)                                      | 99 (25, 139)                                   |
| eGFR 値の改善が 15 mL/分/1.73m <sup>2</sup> 以上、n (%) | 9 (53)                                           | 10 (59)                                        |
| eGFR 値改善の期間中央値、日数（範囲）                          | 251 (70, 392)                                    | ND                                             |
| 血液学的正常化、n (%)                                  | 13 (76)                                          | 15 (88)                                        |
| 血液学的正常化の期間中央値、週（範囲）                            | 37 (25, 62)                                      | 99 (25, 145)                                   |
| TMA イベントフリー、n (%)                              | 15 (88)                                          | 15 (88)                                        |
| 一日あたりの TMA 介入率、中央値（範囲）                         |                                                  |                                                |
| エクリズマブ投与開始前                                    | 0.82 (0.04, 1.52)                                | 0.82 (0.04, 1.52)                              |
| エクリズマブ投与中                                      | 0 (0, 0.31)                                      | 0 (0, 0.36)                                    |

<sup>1</sup>データカットオフ（2010 年 9 月 8 日）

<sup>2</sup>データカットオフ（2012 年 4 月 20 日）

### PE/PIに感受性のある aHUS 患者（C08-003A/B 試験）

C08-003A/B 試験は、長期にわたり PE・PI 治療を受け、慢性的な TMA の血管徴候がない患者を対象とした。患者全例が、本剤の初回投与前の最低 8 週間までに、血漿療法を 1 週間に 3 回未満であるが 2 週間毎に最低 1 回は受けていた。長期透析中の患者の当該試験への登録を許可した。患者の年齢中央値は 28 歳であった（範囲：13～63 歳）。ADAMTS-13 活性が 5%を上回ることを要件とし、試験での測定値範囲は 37～118%であった。70%の患者に補体調節因子による遺伝子変異または自己抗体が認められた。本試験に組入れた aHUS 患者における、臨床・疾患関連の主なベースライン特性を表 14 に示す。

表 14： C08-003A/B 試験における患者のベースライン特性

| パラメータ                                    | C08-003A/B 試験<br>(N = 20) |
|------------------------------------------|---------------------------|
| aHUS の診断からスクリーニングまでの期間<br>月数中央値（月数、範囲）   | 48 (0.66, 286)            |
| TMA の発症からスクリーニングまでの期間月数中央値<br>（月数、範囲）    | 9 (1, 45)                 |
| ベースラインでの血小板数 ( $\times 10^9/L$ ) 中央値（範囲） | 218 (105, 421)            |
| ベースラインでの LDH 値 (U/L) 中央値（範囲）             | 200 (151, 391)            |

C08-003A/B 試験では、本剤を 26 週間以上投与した。投与期間中央値は約 114 週間であった（範囲：26～129 週間）。

腎機能は、eGFR の測定結果が示すように、本剤の投与期間中保持された。ベースラインで  $31 \pm 19 \text{ mL/分/1.73 m}^2$  であった eGFR 平均値 ( $\pm \text{SD}$ ) は、26 週間 ( $37 \pm 21 \text{ mL/分/1.73 m}^2$ )、及び、2 年間 ( $40 \pm 18 \text{ mL/分/1.73 m}^2$ ) を通して維持された。新たに透析を必要とした患者はいなかった。

本剤の投与開始後に、患者全例において、終末補体活性の低下が観察された。また、ベースラインから 26 週間での平均血小板数の増加が示すように、本剤による補体介在性 TMA 活性の徴候の減少が示された。PI/PE 療法の中止にもかかわらず、血小板数は正常値で維持された。平均血小板数 ( $\pm \text{SD}$ ) は、ベースラインで  $228 \pm 78 \times 10^9/L$ 、26 週間目で  $233 \pm 69 \times 10^9/L$ 、2 年目では  $224 \pm 52 \times 10^9/L$  であった。本剤の投与を、26 週間を超えて継続した際に、更に 6 例が TMA の完全寛解を達成した。本剤に反応を示した患者全例に TMA の完全寛解と血液学的正常化の維持が認められた。本試験において、補体調節因子タンパク質をコードする遺伝子変異の有無にかかわらず、本剤に対する患者の反応は類似していた。

C08-003A/B 試験の有効性についての結果のまとめを表 15 に示す。

表 15： C08-003A/B 試験での有効性についての結果

| 有効性パラメータ                                         | C08-003A/B 試験<br>26 週間目 <sup>1</sup><br>(N = 20) | C08-003A/B 試験<br>2 年目 <sup>2</sup><br>(N = 20) |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| TMA の完全寛解、n (%)                                  | 5 (25)                                           | 11 (55)                                        |
| TMA の完全寛解の期間中央値：週（範囲）                            | 32 (12, 38)                                      | 68 (38, 109)                                   |
| GFR 値の改善が $15 \text{ mL/分/1.73 m}^2$ 以上、n (%)    | 1 (5)                                            | 8 (40)                                         |
| TMA イベントフリー、n (%)                                | 16 (80)                                          | 19 (95)                                        |
| 一日あたりの TMA 介入率、中央値（範囲）<br>エクリズマブ投与前<br>エクリズマブ投与中 | 0.23 (0.05, 1.07)<br>0                           | 0.23 (0.05, 1.07)<br>0 (0, 0.01)               |

| 有効性パラメータ                         | C08-003A/B 試験<br>26 週間目 <sup>1</sup><br>(N = 20) | C08-003A/B 試験<br>2 年目 <sup>2</sup><br>(N = 20) |
|----------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| 血液学的正常化 <sup>4</sup> 、n (%)      | 18 (90)                                          | 18 (90)                                        |
| 血液学的正常化の期間中央値：週（範囲） <sup>3</sup> | 38 (22, 52)                                      | 114 (33, 125)                                  |

<sup>1</sup>データのカットオフ（2010年9月8日）

<sup>2</sup>データのカットオフ（2012年4月20日）

<sup>3</sup>反復測定 ANOVA モデルを用いて、各投与日後に計算（Day1～4 は除外）

<sup>4</sup>C08-003A/B 試験では、ベースラインにおいて、85%の患者の血小板数は正常であり、80%の患者の血清 LDH 値も正常であった。従って、この試験集団における血液学的正常化は、PE/PI 治療を行わずに正常値を維持することにより示される。

### aHUS 患者におけるレトロスペクティブ試験（C09-001r 試験）

当該試験における有効性についての結果は、2つのプロスペクティブ試験の結果と概ね一致した。ベースラインに比べた平均血小板数の増加から示された通り、補体介在性 TMA 活性の徴候は低減した。本剤投与1週間後に、平均血小板数（±SD）は、ベースラインでの  $171 \pm 83 \times 10^9/L$  から  $233 \pm 109 \times 10^9/L$  に増加した。この効果は、26週間を通して維持された（26週目の平均血小板数（±SD）： $254 \pm 79 \times 10^9/L$ ）。

当該試験では、計19例の小児患者（月齢2～17歳）に本剤を投与した。投与期間の中央値は、2歳未満の患者（n=5）では16週間（範囲4～70週間）、2歳以上12歳未満（n=10）では31週間（範囲：19～63週間）、12～18歳未満（n=4）では38週間（範囲：1～69週間）であった。小児患者の53%で、補体調節因子による遺伝子変異または自己免疫が確認された。

これら小児患者での本剤の有効性は、C08-002A/B 試験及び C08-003A/B 試験に登録した患者で観察された有効性と概ね一致していた（表16）。投与期間中に、新たな透析を必要とする小児患者はいなかった。

表 16： C09-001r 試験での小児患者における有効性についての結果

| 有効性パラメータ                                                       | 2 歳未満<br>(N = 5) | 2 歳以上<br>12 歳未満<br>(N = 10) | 12 歳以上<br>18 歳未満<br>(N = 4) | 合計<br>(N = 19)    |
|----------------------------------------------------------------|------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------|
| TMA の完全寛解、n (%)                                                | 2 (40)           | 5 (50)                      | 1 (25)                      | 8 (42)            |
| eGFR 値の改善 15 mL/分/1.73 m <sup>2</sup><br>以下、n (%) <sup>2</sup> | 2 (40)           | 6 (60)                      | 1 (25)                      | 9 (47)            |
| 血小板数の正常化 n (%) <sup>1</sup>                                    | 4 (80)           | 10 (100)                    | 3 (75)                      | 17 (89)           |
| 血液学的正常化、n (%)                                                  | 2 (40)           | 5 (50)                      | 1 (25)                      | 8 (42)            |
| 一日当たり TMA 介入率、中央値<br>（範囲）                                      |                  |                             |                             |                   |
| エクリズマブ投与開始前                                                    | 1 (0, 2)         | < 1 (0.07, 1.46)            | < 1 (0, 1)                  | 0.31 (0.00, 2.38) |
| エクリズマブ投与中                                                      | < 1 (0, < 1)     | 0 (0, < 1)                  | 0 (0, < 1)                  | 0.00 (0.00, 0.08) |

<sup>1</sup>血小板の正常化の定義は、4週間以上を通じて最低2回の連続測定において血小板数が最低  $150,000 \times 10^9/L$  であること。

<sup>2</sup>eGFR 値が、少なくとも 15 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>に改善した9例中1例に、試験期間中を通して透析を実施した。別の1例には、同種腎移植後の予防療法として本剤が投与された。

### aHUS 成人患者（C10-004 試験）

C10-004 試験では、TMA の徴候が認められる患者を登録した。試験では、患者の血小板数が正常値下限未満であり、血清 LDH の上昇などから確認できる溶血がみられ、血清クレアチニン値が正常値上限を上回るも長期的な透析を必要としない患者を適格とした。患者の年齢

中央値は 35 歳（範囲：18～80 歳）。本試験に登録した全患者には、ADAMTS-13 値 5%超を要件とした（試験での測定値範囲 28～116%）。患者の 51%に、補体調節因子による遺伝子変異または自己抗体を認めた。総計 35 名の患者が、エクリズマブの投与前に PE/PI 療法を受けていた。本試験での患者のベースラインでの主な臨床的特性及び疾患に関連した特性を表 17 に示す。

表 17： C10-004 試験に登録された患者のベースライン特性

| パラメータ                                    | C10-004 試験<br>(N = 41) |
|------------------------------------------|------------------------|
| aHUS の診断から治験薬投与開始までの月数、中央値（範囲）           | 0.79 (0.03-311)        |
| TMA の発症から治験薬初回投与までの月数、中央値（範囲）            | 0.52 (0.03-19)         |
| ベースラインでの血小板数 ( $\times 10^9/L$ )、中央値（範囲） | 125 (16-332)           |
| ベースラインでの LDH 値 (U/L)、中央値（範囲）             | 375 (131-3318)         |

本試験では、本剤を 26 週間以上投与した。投与期間中央値は約 50 週間であった（範囲：13～86 週間）。

本剤投与期間中、eGFR 値より測定した腎機能に改善が見られた。eGFR 平均値 ( $\pm$  SD) は、ベースラインの  $17 \pm 12$  mL/分/1.73  $m^2$  から、26 週間後には  $47 \pm 24$  mL/分/1.73  $m^2$  に増加した。ベースラインで透析を必要とした患者 24 例中 20 例が、本剤の投与期間中に、透析を中止することができた。

ベースラインと比較して、本剤投与後に、終末補体活性の低下と血小板数の増加が見られた。本剤による補体介在性 TMA 活性は、ベースラインから 26 週間目までの平均血小板数の増加が示すように、その徴候が減少した。本試験では、平均血小板数 ( $\pm$  SD) がベースラインでの  $119 \pm 66 \times 10^9/L$  から投与 1 週間目までに  $200 \pm 84 \times 10^9/L$  に増加し、この効果は 26 週間にわたり維持された（26 週間目での平均血小板数 ( $\pm$  SD)  $252 \pm 70 \times 10^9/L$ ）。本試験において、補体調節因子タンパク質または H 因子への自己抗体をコードする遺伝子の有無にかかわらず、本剤に対する患者の反応は同様であった。

C10-004 試験での有効性の結果を表 18 に示す。

表 18： C10-004 試験における有効性についての結果

| 有効性パラメータ                               | C10-004 試験<br>(N = 41) |
|----------------------------------------|------------------------|
| TMA の完全寛解、n (%)                        | 23 (56)                |
| 95% CI                                 | 40, 72                 |
| TMA の完全寛解の期間中央値：週（範囲）                  | 42 (6, 75)             |
| eGFR 値の改善が 15 mL/分/1.73 $m^2$ 以上、n (%) | 22 (54)                |
| 血液学的正常化、n (%)                          | 36 (88)                |
| 血液学的正常化の期間中央値：週（範囲）                    | 46 (10, 75)            |
| TMA イベントフリー、n (%)                      | 37 (90)                |
| 一日当り TMA 介入率、中央値（範囲）                   |                        |
| エクリズマブ投与開始前                            | 0.63 (0, 1.38)         |
| エクリズマブ投与中                              | 0 (0, 0.58)            |

#### aHUS 小児及び青少年患者（C10-003 試験）

C10-003 試験では、血小板数が正常値下限未満であり、正常値上限を超える血清 LDH 値の上昇などから確認できる溶血がみられ、血清クレアチニン値が年齢の 97 パーセンタイル以

上であるも長期の透析を必要としない患者を登録して実施した。患者の年齢中央値は 6.5 歳であった（範囲；月齢 5～17 歳）。本試験の登録患者では ADAMTS-13 値 5%超を要件とし（試験での測定値範囲 38～121%）、50%の患者で補体調節因子による遺伝子変異または自己抗体が確認された。登録患者の主なベースラインにおける臨床特性と疾患関連特性を表 19 に示す。

表 19： C10-003 試験における患者のベースライン特性

| パラメータ                                    | 患者<br>月齢 1 以上 12 歳未満<br>(N = 18) | 全患者<br>(N = 22) |
|------------------------------------------|----------------------------------|-----------------|
| aHUS の診断から試験薬の開始までの月数、中央値（範囲）            | 0.51 (0.03 – 58)                 | 0.56 (0.03-191) |
| 罹患中の TMA の臨床的発現から試験薬の初投与までの月数、中央値（範囲）    | 0.23 (0.03 – 4)                  | 0.2 (0.03-4)    |
| ベースラインでの血小板数 ( $\times 10^9/L$ )、中央値（範囲） | 110 (19-146)                     | 91 (19-146)     |
| ベースラインでの LDH 値 (U/L)、中央値（範囲）             | 1510 (282-7164)                  | 1244 (282-7164) |

C10-003 試験では、本剤を 26 週間以上投与した。本剤の投与期間中央値は約 44 週間（範囲：1 回～88 週間）であった。

本剤投与期間中に、eGFR 値で測定した腎機能に改善が見られた。ベースラインで  $33 \pm 30$  mL/分/1.73 m<sup>2</sup>であった eGFR 平均値 ( $\pm$  SD) は、26 週間後には  $98 \pm 44$  mL/分/1.73 m<sup>2</sup>に増加した。ベースラインで CKD ステージ 2 以上であった患者 20 例中 17 例（85%）に、1 ステージ以上の改善が認められた。また、ベースラインで CKD ステージ 2 以上であった月齢 1～12 歳未満の患者 16 例中 14 例（88%）が、1 ステージ以上の改善を達成した。更に、ベースラインで透析を必要とした患者 11 例中 9 例が、本剤投与中に透析を中止することができた。本剤に対する反応は、月齢 5～17 歳の患者全体で同様であった。

本剤投与後に終末補体活性の低下が全患者に見られた。本剤による補体介在性 TMA 活性については、ベースラインから 26 週間目までの平均血小板数の増加から示されたように、その徴候は低減した。平均血小板数 ( $\pm$  SD) は、ベースラインでの  $88 \pm 42 \times 10^9/L$  から投与 1 週間目までに  $281 \pm 42 \times 10^9/L$  に増加し、この効果は 26 週間維持された（26 週間目の平均血小板数 ( $\pm$  SD)  $293 \pm 106 \times 10^9/L$ ）。本試験において、補体調節因子タンパク質または H 因子への自己抗体をコードする遺伝子の有無にかかわらず、本剤に対する患者の反応は同様であった。

C10-003 試験での有効性の結果を表 20 に示す。

表 20： C10-003 試験における有効性についての結果

| 有効性パラメータ                                        | 患者<br>月齢 1 以上 12 歳未満<br>(N = 18) | 全患者<br>(N = 22) |
|-------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------|
| TMA の完全寛解、n (%)                                 | 11 (61)                          | 14 (64)         |
| 95% CI                                          | 36, 83                           | 41, 83          |
| TMA の完全寛解の期間中央値：週（範囲） <sup>1</sup>              | 40 (14, 77)                      | 37 (14, 77)     |
| eGFR 値の改善が 15 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 以上、n (%) | 16 (89)                          | 19 (86)         |
| 完全な血液学的正常化、n (%)                                | 14 (78)                          | 18 (82)         |
| 完全な血液学的正常化の期間中央値：週（範囲）                          | 38 (14, 77)                      | 38 (14, 77)     |
| TMA イベントフリー、n (%)                               | 17 (94)                          | 21 (95)         |

| 有効性パラメータ               | 患者<br>月齢 1 以上 12 歳未満<br>(N = 18) | 全患者<br>(N = 22) |
|------------------------|----------------------------------|-----------------|
| 一日あたりの TMA 介入率、中央値（範囲） |                                  |                 |
| エクリズマブ投与開始前            | 0.2 (0, 1.7)                     | 0.4 (0, 1.7)    |
| エクリズマブ投与中              | 0 (0, 0.01)                      | 0 (0, 0.01)     |

<sup>1</sup> データカットオフ 2012 年 10 月 12 日

### 14.3 gMG

gMG 患者を対象として本剤を 26 週間投与する、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験 [gMG 試験 1 (NCT01997229)] において、gMG 患者での本剤の有効性が認められた。スクリーニング時に以下の基準を満たす患者を登録した。

1. 血清学的検査で抗 AChR 抗体が陽性
2. 米国重症筋無力症研究財団 (MGFA) 分類がクラス II～IV
3. Myasthenia Gravis-Specific Activities of Daily Living profile (MG-ADL) 総スコアが 6 ポイント以上
4. 1 年以上にわたる 2 種類以上の免疫抑制剤療法 (IST) (併用療法又は単剤療法) が無効、又は 1 種類以上の IST が無効で、症状コントロールに継続的なプラズマフェレーシス、血漿交換療法 (PE) 又は免疫グロブリン療法 (IVIg) を要する

本試験では 62 例が本剤群に、63 例がプラセボ群に割り付けられた。診断時の年齢（両群とも 38 歳）、性別（本剤群で 66%が女性、プラセボ群で 65%が女性）及び gMG の罹病期間（本剤群で 9.9 年、プラセボ群で 9.2 年）などのベースライン特性は投与群間で同様であった。各投与群の 95%を超える患者がアセチルコリンエステラーゼ (AChE) 阻害剤を投与されており、98%を超える患者が IST を受けていた。また、各投与群の約 50%の患者が過去に 3 種類以上の IST を受けていた。

本試験では、推奨用法・用量に従って本剤を投与した [用法・用量 (2.4) 参照]。

有効性の主要評価項目である、26 週目における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量を投与群間で比較した。MG-ADL は、gMG 症状によって一般的に影響を受ける 8 つの日常活動を評価するカテゴリー尺度である。各項目を、0（正常）～3（当該活動を行う能力がない）の 4 段階で評価する（総スコア：0～24 ポイント）。26 週目における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の平均値は、本剤群で -4.2、プラセボ群で -2.3 であり、両群間に統計学的有意差が認められた ( $p = 0.006$ )。

本試験の主な副次評価項目は、26 週目における Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity (QMG) 総スコアのベースラインからの変化量とした。QMG は筋力低下を評価する 13 項目のカテゴリー尺度であり、各項目を 0（筋力正常）～3（高度の筋力低下）の 4 段階で評価する（総スコア：0～39 ポイント）。26 週目における QMG 総スコアのベースラインからの変化量の平均値は、本剤群で -4.6、プラセボ群で -1.6 であり、両群間に統計学的有意差が認められた ( $p = 0.001$ )。

gMG 試験 1 における MG-ADL 及び QMG の解析結果を表 21 に示す。

表 21 : gMG 試験 1 : 26 週目の MG-ADL 及び QMG 総スコアのベースラインからの変化量

| 有効性評価項目 | 本剤群<br>(N = 62)<br>最小二乗平均値<br>(SEM) | プラセボ群<br>(N = 63)<br>最小二乗平均値<br>(SEM) | 本剤群-プラセボ群最<br>小二乗平均値の差<br>(95% CI) | p 値                                           |
|---------|-------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------------|
| MG-ADL  | -4.2 (0.49)                         | -2.3 (0.48)                           | -1.9 (-3.3, -0.6)                  | (0.006 <sup>a</sup> ;<br>0.014 <sup>b</sup> ) |
| QMG     | -4.6 (0.60)                         | -1.6 (0.59)                           | -3.0 (-4.6, -1.3)                  | (0.001 <sup>a</sup> ;<br>0.005 <sup>b</sup> ) |

SEM = 平均値の標準誤差

p 値（2 群間に差がないという帰無仮説のもとで検定。a : 反復測定モデルを用いた 26 週目の最小二乗平均値に基づく p 値、b : Worst-Rank 解析を用いた 26 週目の順位に基づく p 値）。

MG 試験 1 では、MG-ADL 総スコアは 3 ポイント以上改善した患者、QMG 総スコアは 5 ポイント以上改善した患者を、臨床的な responder と定義した。26 週目のレスキュー治療を受けていない臨床的な responder の割合は、いずれの指標でも、プラセボ群と比較して本剤群で高く、統計学的有意差が認められた。いずれの評価項目でも、responder の閾値をより高かった場合（MG-ADL : 4、5、6、7、8 ポイント以上の改善、QMG : 6、7、8、9、10 ポイント以上の改善）も、臨床的な responder の割合は、一貫してプラセボ群と比較して本剤群で高かった。入手可能なデータから、通常、本剤による治療開始後 12 週までに臨床的な反応が得られることが示唆されている。

#### 14.4 NMOSD

抗 AQP4 抗体陽性でスクリーニング時に以下の基準に合致する NMOSD 患者 143 例を対象とした、ランダム化二重盲検プラセボ対照試験である NMOSD 試験 1（NCT01892345）において、NMOSD 患者に対する本剤の有効性が認められた。

1. 過去の再発が、スクリーニング来院前の 12 ヶ月間に 2 回以上認められたか、又はスクリーニング来院前の 24 ヶ月間に 3 回以上認められ、かつ、そのうち少なくとも 1 回はスクリーニング来院前の 12 ヶ月以内に認められた、
2. Expanded Disability Status Scale（EDSS）スコアが 7 以下（少なくとも補助具を用いて限られた距離を歩行できる状態と同等）
3. 免疫抑制療法（IST）を受けている場合は、用法・用量が一定していること
4. コルチコステロイドの併用が 1 日 20 mg 以下に制限されていること
5. スクリーニング来院前の 3 ヶ月以内にリツキシマブ又はミトキサントロン投与を受けた患者、又は 3 週間以内に IVIg 投与を受けた患者は除外した。

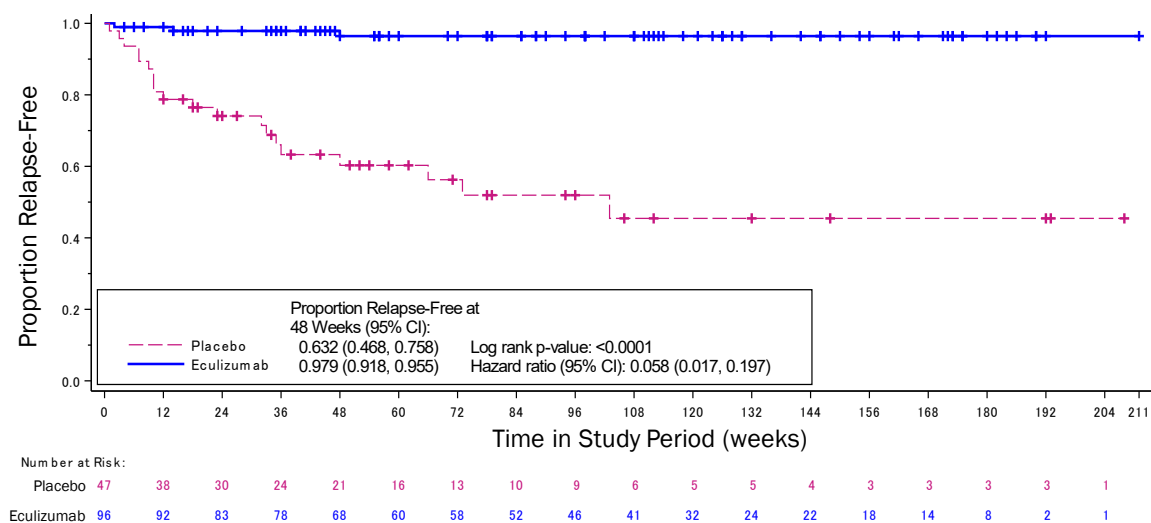
患者 96 例を本剤に、患者 47 例をプラセボにそれぞれランダム割り付けした。

ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は投与群間でバランスが取れていた。本試験の投与期間中、76%の患者には IST 併用（コルチコステロイド長期投与を含む）を行い、24%の患者には IST 又はコルチコステロイド長期投与の併用は行わなかった。

本剤を推奨投与法〔用法・用量（2.4）参照〕に従い投与した。

NMOSD 試験 1 の主要評価項目は、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であった。初回の治験中再発までの期間は、プラセボ群と比較して本剤群で有意に長かった（相対リスクは 94%低下、ハザード比は 0.058、 $p < 0.0001$ ）（図 1）。

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 Survival Estimates – 最大の解析対象集団



注：独立評価委員会により判定された治験中再発が認められなかった患者は、試験期間終了時に打ち切りとした。

略語：CI = 信頼区間

本剤群では、併用治療の有無にかかわらず、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同程度の改善が認められた。本剤群における独立評価委員会により判定された治験中年間再発率（ARR）は、プラセボ群と比較して、相対的に 96%低下した（表 22）。

表 22： 独立評価委員会により判定された治験中年間再発率 – 最大の解析対象集団

| 項目                                 | 統計量                    | プラセボ群<br>(N = 47) | 本剤群<br>(N = 96) |
|------------------------------------|------------------------|-------------------|-----------------|
| 再発総数                               | 合計                     | 21                | 3               |
| 独立評価委員会により判定された調整 ARR <sup>a</sup> | 再発率                    | 0.350             | 0.016           |
| 治療効果 <sup>a</sup>                  | 再発率の比<br>(エクリズマブ/プラセボ) | ...               | 0.045           |
|                                    | p 値                    | ...               | < 0.0001        |

<sup>a</sup>ランダム割り付けの層別化変数及びスクリーニング以前の24ヵ月間の過去のARRについて調整したポアゾン回帰に基づく。

略語：ARR = 年間再発率

本剤投与患者ではプラセボ投与患者に比べて、入院の年間発生率の低下（ソリリス群 0.04 vs プラセボ群 0.31）、再発の急性期治療としてのコルチコステロイド投与率の低下（ソリリス群 0.07 vs プラセボ群 0.42）、及び血漿交換実施率の低下（ソリリス群 0.02 vs プラセボ群 0.19）が認められた。

## 16 供給、保管及び取扱い

本注射剤（エクリズマブ）は、無菌、保存料無添加、無色澄明の溶液であり、1 箱に 300 mg/30 mL（10 mg/mL）の単回使用バイアル 1 本入り（NDC 25682-001-01）で提供される。

本剤バイアルは、使用時まで冷蔵温度（2°～8°C／36°～46°F）で本製品箱に入れ、遮光して保管すること。本製品箱中の本剤バイアルは、1 回だけ 3 日間まで制御された室温で（25°C／77°F 以下）保管できる。外箱に表示された使用期限を過ぎて本剤を使用しないこと。本剤希釈液の安定性と保管について、〔用法・用量（2）〕を参照すること。

冷凍しないこと。激しく振らないこと。

## 17 患者向け情報

米国医薬品局（FDA）承認済の患者向け情報（医薬品ガイド）を参照すること。

### 髄膜炎菌感染症

本剤投与前に、特に髄膜炎菌感染症を含めた本剤のリスクとベネフィットについて、患者の理解を十分に得る必要がある。患者には必ず医薬品ガイドを提供すること。

髄膜炎菌ワクチンの接種歴がない患者には、本剤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接種の必要性があることを伝えること。本剤投与期間中は、現行の治療指針に従い、髄膜炎菌ワクチンの再接種の必要性がある。また、ワクチンを接種しても髄膜炎菌感染症の発症を完全に予防できないことを患者に伝えること。〔警告と使用上の注意（5.1）参照〕

### 髄膜炎菌感染症の徴候及び症状

髄膜炎菌感染症の徴候及び症状について患者の理解を得ると共に、これらが発現した際には迅速に診療を受けるように強く助言すること。髄膜炎菌感染症の徴候及び症状を以下に示す。

- 悪心または嘔吐を伴う頭痛
- 頭痛と発熱
- 頸部または背部の硬直を伴う頭痛
- 発熱
- 発熱と発疹
- 錯乱
- インフルエンザ様症状を伴う筋痛
- 羞明

患者に本剤患者安全性カードを供与し、常時携帯するよう伝えること。安全性カードには、疑うべき症状の記載と、その症状が見られた場合には迅速に医師へ連絡の上、診断を仰ぐことを促す記載がなされている。

### その他の感染症

淋疾予防について患者に助言し、危険性のある患者に対しては定期的な検査を受けるように勧めること。

髄膜炎菌感染症以外の、特に莢膜形成細菌による感染症のリスクが増加する可能性があることについても患者に知らせること。

これまでに、免疫不全の患者や好中球が減少した患者にアスペルギルス感染症が発現したことがある。

本剤で治療中の aHUS 小児患者及びその保護者には、現行の治療指針に従い、肺炎レンサ球菌及びヘモフィルス・インフルエンザ菌 b 型（Hib）のワクチン接種を実施する必要があることを説明すること。

#### 本剤投与の中止

PNH 患者が本剤投与を中止した際、PNH に起因する溶血が発現する恐れがあるので、中止後少なくとも 8 週間は医療専門家によるモニタリングを行なう必要があることについて知らせること。

また、投与を中止した aHUS 患者に TMA 合併症が発現する恐れがあるので、中止後少なくとも 12 週間は医療専門家のモニタリングが必要であることを伝えること。更に、髄膜炎菌感染症の発現リスクの増加は本剤投与中止後も数週間継続するので、本剤の治療を中止する患者には、中止後 3 ヶ月間は患者安全性カードの携帯を指示する必要がある。

製造元：

Alexion Pharmaceuticals, Inc.  
121 Seaport Boulevard  
Boston, MA 02210 USA

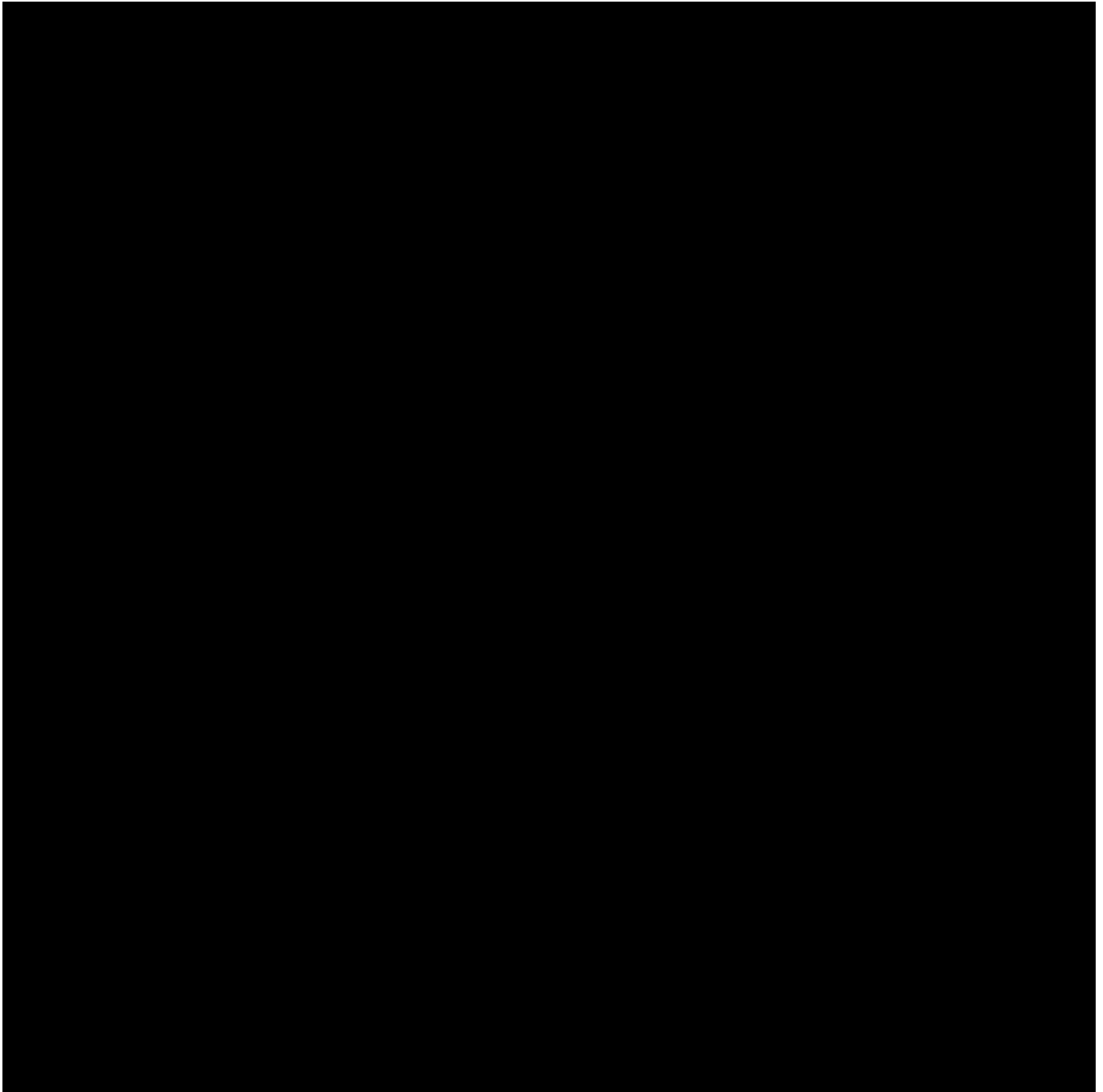
米国管理番号 1743

本製品または本製品の使用は、米国特許番号 6,355,245、米国特許番号 9,732,149 及び米国特許番号 9,718,880 並びに特許出願中に関連する特許権を有す。

# Company Core Data Sheet



**SOLIRIS<sup>®</sup> (eculizumab) 300 mg Concentrated solution for  
intravenous infusion**



## TABLE OF CONTENTS

|     |               |   |
|-----|---------------|---|
| 1.7 | 同種同効品一覧表..... | 2 |
|-----|---------------|---|

## LIST OF TABLES

|          |              |   |
|----------|--------------|---|
| Table 1: | 同種同効品一覧..... | 2 |
|----------|--------------|---|

1.7 同種同効品一覧表  
エクリズマブ - NMOSD

1.7 同種同効品一覧表

Table 1: 同種同効品一覧

|        |                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 販売名    | ソリリス®点滴静注 300 mg                                                                                                                                       | プレドニゾロン錠 1mg (旭化成)<br>プレドニゾロン錠 5mg (旭化成)                                                                                                                                                                                                                                                                          | プレドニン®錠 5 mg                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | プレドニゾロン錠「タケダ」5 mg                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 一般名    | エクリズマブ (遺伝子組換え)                                                                                                                                        | プレドニゾロン                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | プレドニゾロン                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | プレドニゾロン                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 会社名    | アレクシオンファーマ合同会社                                                                                                                                         | 旭化成ファーマ株式会社                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 塩野義製薬株式会社                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 武田テバ薬品株式会社                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 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<br>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<br>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)<br><u>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</u> | ○慢性副腎皮質機能不全 (原発性、続発性、下垂体性、医原性)、急性副腎皮質機能不全 (副腎クリーゼ)、副腎性器症候群、亜急性甲状腺炎、甲状腺中毒症 [甲状腺 (中毒性) クリーゼ]、甲状腺疾患に伴う悪性眼球突出症、ACTH 単独欠損症<br>○関節リウマチ、若年性関節リウマチ (スチル病を含む)、リウマチ熱 (リウマチ性心炎を含む)、リウマチ性多発筋痛<br>○エリテマトーデス (全身性及び慢性円板状)、全身性血管炎 (高安動脈炎、結節性多発動脈炎、顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症を含む)、多発性筋炎 (皮膚筋炎)、強皮症<br>○川崎病の急性期 (重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合) | 1. 内科・小児科領域<br>(1) 内分泌疾患: 慢性副腎皮質機能不全 (原発性、続発性、下垂体性、医原性)、急性副腎皮質機能不全 (副腎クリーゼ)、副腎性器症候群、亜急性甲状腺炎、甲状腺中毒症 [甲状腺 (中毒性) クリーゼ]、甲状腺疾患に伴う悪性眼球突出症、ACTH 単独欠損症<br>(2) リウマチ疾患: 関節リウマチ、若年性関節リウマチ (スチル病を含む)、リウマチ熱 (リウマチ性心炎を含む)、リウマチ性多発筋痛<br>(3) 膠原病: エリテマトーデス (全身性及び慢性円板状)、全身性血管炎 (高安動脈炎、結節性多発動脈炎、顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症を含む)、多発性筋炎 (皮膚筋炎)、強皮症 | ○慢性副腎皮質機能不全 (原発性、続発性、下垂体性、医原性)、急性副腎皮質機能不全 (副腎クリーゼ)、副腎性器症候群、亜急性甲状腺炎、甲状腺中毒症 [甲状腺 (中毒性) クリーゼ]、甲状腺疾患に伴う悪性眼球突出症、ACTH 単独欠損症<br>○関節リウマチ、若年性関節リウマチ (スチル病を含む)、リウマチ熱 (リウマチ性心炎を含む)、リウマチ性多発筋痛<br>○エリテマトーデス (全身性及び慢性円板状)、全身性血管炎 (高安動脈炎、結節性多発動脈炎、顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症を含む)、多発性筋炎 (皮膚筋炎)、強皮症<br>○川崎病の急性期 (重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合) |

1.7 同種同効品一覧表  
エクリズマブ - NMOSD

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>○ネフローゼ及びネフローゼ症候群</p> <p>○うっ血性心不全</p> <p>○気管支喘息、喘息性気管支炎（小児喘息性気管支炎を含む）、薬剤その他の化学物質によるアレルギー・中毒（薬疹、中毒疹を含む）、血清病</p> <p>○重症感染症（化学療法と併用する）</p> <p>○溶血性貧血（免疫性又は免疫性機序の疑われるもの）、白血病（急性白血病、慢性骨髄性白血病の急性転化、慢性リンパ性白血病）（皮膚白血病を含む）、顆粒球減少症（本態性、続発性）、紫斑病（血小板減少性及び血小板非減少性）、再生不良性貧血、凝固因子の障害による出血性素因</p> <p>○限局性腸炎、潰瘍性大腸炎</p> <p>○重症消耗性疾患の全身状態の改善（癌末期、スプルーを含む）</p> <p>○劇症肝炎（臨床的に重症とみなされるものを含む）、胆汁うっ滞型急性肝炎、慢性肝炎（活動型、急性再燃型、胆汁うっ滞型）（但し、一般</p> | <p>(4) 川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合）</p> <p>(5) 腎疾患：ネフローゼ及びネフローゼ症候群</p> <p>(6) 心疾患：うっ血性心不全</p> <p>(7) アレルギー性疾患：気管支喘息、喘息性気管支炎（小児喘息性気管支炎を含む）、薬剤その他の化学物質によるアレルギー・中毒（薬疹、中毒疹を含む）、血清病</p> <p>(8) 重症感染症：重症感染症（化学療法と併用する）</p> <p>(9) 血液疾患：溶血性貧血（免疫性又は免疫性機序の疑われるもの）、白血病（急性白血病、慢性骨髄性白血病の急性転化、慢性リンパ性白血病）（皮膚白血病を含む）、顆粒球減少症（本態性、続発性）、紫斑病（血小板減少性及び血小板非減少性）、再生不良性貧血、凝固因子の障害による出血性素因</p> <p>(10) 消化器疾患：限局性腸炎、潰瘍性大腸炎</p> <p>(11) 重症消耗性疾患：重症消耗性疾患の全身状態の改善（癌末期、ス</p> | <p>○ネフローゼ及びネフローゼ症候群</p> <p>○うっ血性心不全</p> <p>○気管支喘息、喘息性気管支炎（小児喘息性気管支炎を含む）、薬剤その他の化学物質によるアレルギー・中毒（薬疹、中毒疹を含む）、血清病</p> <p>○重症感染症（化学療法と併用する）</p> <p>○溶血性貧血（免疫性又は免疫性機序の疑われるもの）、白血病（急性白血病、慢性骨髄性白血病の急性転化、慢性リンパ性白血病）（皮膚白血病を含む）、顆粒球減少症（本態性、続発性）、紫斑病（血小板減少性及び血小板非減少性）、再生不良性貧血、凝固因子の障害による出血性素因</p> <p>○限局性腸炎、潰瘍性大腸炎</p> <p>○重症消耗性疾患の全身状態の改善（癌末期、スプルーを含む）</p> <p>○劇症肝炎（臨床的に重症とみなされるものを含む）、胆汁うっ滞型急性肝炎、慢性肝炎（活動型、急性再燃型、胆汁うっ滞型）（但し、一般</p> |
|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

1.7 同種同効品一覧表  
エクリズマブ - NMOSD

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>的治療に反応せず肝機能の著しい異常が持続する難治性のものに限る)、肝硬変(活動型、難治性腹水を伴うもの、胆汁うっ滞を伴うもの)</p> <p>○サルコイドーシス(但し、両側肺門リンパ節腫脹のみの場合を除く)、びまん性間質性肺炎(肺線維症)(放射線肺臓炎を含む)</p> <p>○肺結核(粟粒結核、重症結核に限る)(抗結核剤と併用する)、結核性髄膜炎(抗結核剤と併用する)、結核性胸膜炎(抗結核剤と併用する)、結核性腹膜炎(抗結核剤と併用する)、結核性心臓炎(抗結核剤と併用する)</p> <p>○脳脊髄炎(脳炎、脊髄炎を含む)(但し、一次性脳炎の場合は頭蓋内圧亢進症状がみられ、かつ他剤で効果が不十分なときに短期間用いること)、末梢神経炎(ギランバレー症候群を含む)、筋強直症、重症筋無力症、多発性硬化症(視束脊髄炎を含む)、小舞蹈病、顔面神経麻痺、脊髄蜘蛛膜炎、デュシェンヌ型筋ジストロフィー</p> | <p>ブルーを含む)</p> <p>(12) 肝疾患：劇症肝炎(臨床的に重症とみなされるものを含む)、胆汁うっ滞型急性肝炎、慢性肝炎(活動型、急性再燃型、胆汁うっ滞型)(ただし、一般的治療に反応せず肝機能の著しい異常が持続する難治性のものに限る)、肝硬変(活動型、難治性腹水を伴うもの、胆汁うっ滞を伴うもの)</p> <p>(13) 肺疾患：サルコイドーシス(ただし、両側肺門リンパ節腫脹のみの場合を除く)、びまん性間質性肺炎(肺線維症)(放射線肺臓炎を含む)</p> <p>(14) 結核性疾患(抗結核剤と併用する)</p> <p>肺結核(粟粒結核、重症結核に限る)、結核性髄膜炎、結核性胸膜炎、結核性腹膜炎、結核性心臓炎</p> <p>(15) 神経疾患：脳脊髄炎(脳炎、脊髄炎を含む)(ただし、一次性脳炎の場合は頭蓋内圧亢進症状がみられ、かつ他剤で効果が不十分なときに短期間用いること)、末梢神経炎(ギランバレー症候群を含む)、筋強直症、重症筋無力症、多発性硬</p> | <p>的治療に反応せず肝機能の著しい異常が持続する難治性のものに限る)、肝硬変(活動型、難治性腹水を伴うもの、胆汁うっ滞を伴うもの)</p> <p>○サルコイドーシス(但し、両側肺門リンパ節腫脹のみの場合を除く)、びまん性間質性肺炎(肺線維症)(放射線肺臓炎を含む)</p> <p>○肺結核(粟粒結核、重症結核に限る)(抗結核剤と併用する)、結核性髄膜炎(抗結核剤と併用する)、結核性胸膜炎(抗結核剤と併用する)、結核性腹膜炎(抗結核剤と併用する)、結核性心臓炎(抗結核剤と併用する)</p> <p>○脳脊髄炎(脳炎、脊髄炎を含む)(但し、一次性脳炎の場合は頭蓋内圧亢進症状がみられ、かつ他剤で効果が不十分なときに短期間用いること)、末梢神経炎(ギランバレー症候群を含む)、筋強直症、重症筋無力症、多発性硬化症(視束脊髄炎を含む)、小舞蹈病、顔面神経麻痺、脊髄蜘蛛膜炎、デュシェンヌ型筋ジストロフィー</p> |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

1.7 同種同効品一覧表  
エクリズマブ - NMOSD

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>○悪性リンパ腫及び類似疾患（近縁疾患）、多発性骨髄腫、好酸性肉芽腫、乳癌の再発転移</p> <p>○特発性低血糖症</p> <p>○原因不明の発熱</p> <p>○副腎摘除、臓器・組織移植、侵襲後肺水腫、副腎皮質機能不全患者に対する外科的侵襲</p> <p>○蛇毒・昆虫毒（重症の虫さされを含む）</p> <p>○強直性脊椎炎（リウマチ性脊椎炎）</p> <p>○卵管整形術後の癒着防止、副腎皮質機能障害による排卵障害</p> <p>○前立腺癌（他の療法が無効な場合）、陰茎硬結</p> <p>○★湿疹・皮膚炎群（急性湿疹、亜急性湿疹、慢性湿疹、接触皮膚炎、貨幣状湿疹、自家感作性皮膚炎、アトピー皮膚炎、乳・幼・小児湿疹、ビダール苔癬、その他の神経皮膚炎、脂漏性皮膚炎、進行性指掌角皮症、その他の手指の皮膚炎、陰部あるいは肛門湿疹、耳介及び外耳道の湿疹・皮膚炎、鼻前庭及び鼻翼周辺の湿疹・皮膚炎など）（但し、重症</p> | <p>化症（視束脊髄炎を含む）、小舞蹈病、顔面神経麻痺、脊髄蜘蛛膜炎、デュシェンヌ型筋ジストロフィー</p> <p>(16) 悪性腫瘍：悪性リンパ腫及び類似疾患（近縁疾患）、多発性骨髄腫、好酸性肉芽腫、乳癌の再発転移</p> <p>(17) その他の内科的疾患：特発性低血糖症、原因不明の発熱</p> <p>2. 外科領域：副腎摘除、臓器・組織移植、侵襲後肺水腫、副腎皮質機能不全患者に対する外科的侵襲、蛇毒・昆虫毒（重症の虫さされを含む）</p> <p>3. 整形外科領域：強直性脊椎炎（リウマチ性脊椎炎）</p> <p>4. 産婦人科領域：卵管整形術後の癒着防止、副腎皮質機能障害による排卵障害</p> <p>5. 泌尿器科領域：前立腺癌（他の療法が無効な場合）、陰茎硬結</p> <p>6. 皮膚科領域：<br/>△印の付されている効能・効果に対しては、外用剤を用いても効果が不十分な場合あるいは十分な効果を期待し得ないと推定される場合にのみ用いること。<br/>△湿疹・皮膚炎群（急性湿疹、亜急</p> | <p>○悪性リンパ腫及び類似疾患（近縁疾患）、多発性骨髄腫、好酸性肉芽腫、乳癌の再発転移</p> <p>○特発性低血糖症</p> <p>○原因不明の発熱</p> <p>○副腎摘除、臓器・組織移植、侵襲後肺水腫、副腎皮質機能不全患者に対する外科的侵襲</p> <p>○蛇毒・昆虫毒（重症の虫さされを含む）</p> <p>○強直性脊椎炎（リウマチ性脊椎炎）</p> <p>○卵管整形術後の癒着防止、副腎皮質機能障害による排卵障害</p> <p>○前立腺癌（他の療法が無効な場合）、陰茎硬結</p> <p>○★湿疹・皮膚炎群（急性湿疹、亜急性湿疹、慢性湿疹、接触皮膚炎、貨幣状湿疹、自家感作性皮膚炎、アトピー皮膚炎、乳・幼・小児湿疹、ビダール苔癬、その他の神経皮膚炎、脂漏性皮膚炎、進行性指掌角皮症、その他の手指の皮膚炎、陰部あるいは肛門湿疹、耳介及び外耳道の湿疹・皮膚炎、鼻前庭及び鼻翼周辺の湿疹・皮膚炎など）（但し、重症</p> |
|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

1.7 同種同効品一覧表  
エクリズマブ - NMOSD

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>例以外は極力投与しないこと)、★痒疹群（小児ストロフルス、蕁麻疹様苔癬、固定蕁麻疹を含む）（但し、重症例に限る。また、固定蕁麻疹は局注が望ましい）、蕁麻疹（慢性例を除く）（重症例に限る）、★乾癬及び類症〔尋常性乾癬（重症例）、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、稽留性肢端皮膚炎、疱疹状膿痂疹、ライター症候群〕、★掌蹠膿疱症（重症例に限る）、★毛孔性紅色粧糠疹（重症例に限る）、★扁平苔癬（重症例に限る）、成年性浮腫性硬化症、紅斑症（★多形滲出性紅斑、結節性紅斑）（但し、多形滲出性紅斑の場合は重症例に限る）、IgA 血管炎（重症例に限る）、ウェーバークリスチャン病、粘膜皮膚眼症候群〔開口部びらん性外皮症、スチブンス・ジョンソン病、皮膚口内炎、フックス症候群、ベーチェット病（眼症状のない場合）、リップシュッツ急性陰門潰瘍〕、レイノー病、★円形脱毛症（悪性型に限る）、天疱瘡群（尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、Senear-Usher 症候群、増殖性天疱瘡）、デューリ</p> | <p>性湿疹、慢性湿疹、接触皮膚炎、貨幣状湿疹、自家感作性皮膚炎、アトピー皮膚炎、乳・幼・小児湿疹、びんぐー皮膚炎、その他の神経皮膚炎、脂漏性皮膚炎、進行性指掌角皮症、その他の手指の皮膚炎、陰部あるいは肛門湿疹、耳介及び外耳道の湿疹・皮膚炎、鼻前庭及び鼻翼周辺の湿疹・皮膚炎等）（ただし、重症例以外は極力投与しないこと。）、△痒疹群（小児ストロフルス、蕁麻疹様苔癬、固定蕁麻疹を含む）（ただし、重症例に限る。また、固定蕁麻疹は局注が望ましい。）、蕁麻疹（慢性例を除く）（重症例に限る）、△乾癬及び類症〔尋常性乾癬（重症例）、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、稽留性肢端皮膚炎、疱疹状膿痂疹、ライター症候群〕、△掌蹠膿疱症（重症例に限る）、△毛孔性紅色粧糠疹（重症例に限る）、△扁平苔癬（重症例に限る）、成年性浮腫性硬化症、紅斑症（△多形滲出性紅斑、結節性紅斑）（ただし、多形滲出性紅斑の場合は重症例に限る）、IgA 血管炎（重症例に限る）、ウェ</p> | <p>例以外は極力投与しないこと)、★痒疹群（小児ストロフルス、蕁麻疹様苔癬、固定蕁麻疹を含む）（但し、重症例に限る。また、固定蕁麻疹は局注が望ましい）、蕁麻疹（慢性例を除く）（重症例に限る）、★乾癬及び類症〔尋常性乾癬（重症例）、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、稽留性肢端皮膚炎、疱疹状膿痂疹、ライター症候群〕、★掌蹠膿疱症（重症例に限る）、★毛孔性紅色粧糠疹（重症例に限る）、★扁平苔癬（重症例に限る）、成年性浮腫性硬化症、紅斑症（★多形滲出性紅斑、結節性紅斑）（但し、多形滲出性紅斑の場合は重症例に限る）、IgA 血管炎（重症例に限る）、ウェーバークリスチャン病、粘膜皮膚眼症候群〔開口部びらん性外皮症、スチブンス・ジョンソン病、皮膚口内炎、フックス症候群、ベーチェット病（眼症状のない場合）、リップシュッツ急性陰門潰瘍〕、レイノー病、★円形脱毛症（悪性型に限る）、天疱瘡群（尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、Senear-Usher 症候群、増殖性天</p> |
|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

1.7 同種同効品一覧表  
エクリズマブ - NMOSD

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>ング疱疹状皮膚炎（類天疱瘡、妊娠性疱疹を含む）、先天性表皮水疱症、帯状疱疹（重症例に限る）、★紅皮症（ヘブラ紅色粧糠疹を含む）、顔面播種状粟粒性狼瘡（重症例に限る）、アレルギー性血管炎及びその類症（急性痘瘡様苔癬状粧糠疹を含む）、潰瘍性慢性膿皮症、新生児スクレレーマ</p> <p>○内眼・視神経・眼窩・眼筋の炎症性疾患の対症療法（ブドウ膜炎、網脈絡膜炎、網膜血管炎、視神経炎、眼窩炎性偽腫瘍、眼窩漏斗尖端部症候群、眼筋麻痺）、外眼部及び前眼部の炎症性疾患の対症療法で点眼が不適当又は不十分な場合（眼瞼炎、結膜炎、角膜炎、強膜炎、虹彩毛様体炎）、眼科領域の術後炎症</p> <p>○急性・慢性中耳炎、滲出性中耳炎・耳管狭窄症、メニエル病及びメニエル症候群、急性感音性難聴、血管運動（神経）性鼻炎、アレルギー性鼻炎、花粉症（枯草熱）、副鼻腔炎・鼻茸、進行性壊疽性鼻炎、喉頭炎・喉頭浮腫、食道の炎症（腐蝕性食道炎、直達鏡使用後）及び食道拡張</p> | <p>ーバークリスチャン病、粘膜皮膚眼症候群〔開口部びらん性外皮症、スチブンス・ジョンソン病、皮膚口内炎、フックス症候群、ベーチェット病（眼症状のない場合）、リップシユツツ急性陰門潰瘍〕、レイノー病、△円形脱毛症（悪性型に限る）、天疱瘡群（尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、Sencar-Usher 症候群、増殖性天疱瘡）、デューリング疱疹状皮膚炎（類天疱瘡、妊娠性疱疹を含む）、先天性表皮水疱症、帯状疱疹（重症例に限る）、△紅皮症（ヘブラ紅色粧糠疹を含む）、顔面播種状粟粒性狼瘡（重症例に限る）、アレルギー性血管炎及びその類症（急性痘瘡様苔癬状粧糠疹を含む）、潰瘍性慢性膿皮症、新生児スクレレーマ</p> <p>7. 眼科領域：内眼・視神経・眼窩・眼筋の炎症性疾患の対症療法（ブドウ膜炎、網脈絡膜炎、網膜血管炎、視神経炎、眼窩炎性偽腫瘍、眼窩漏斗尖端部症候群、眼筋麻痺）、外眼部及び前眼部の炎症性疾患の対症療法で点眼が不適当又は不十分な場合（眼瞼炎、結膜炎、角膜炎、</p> | <p>疱瘡）、デューリング疱疹状皮膚炎（類天疱瘡、妊娠性疱疹を含む）、先天性表皮水疱症、帯状疱疹（重症例に限る）、★紅皮症（ヘブラ紅色粧糠疹を含む）、顔面播種状粟粒性狼瘡（重症例に限る）、アレルギー性血管炎及びその類症（急性痘瘡様苔癬状粧糠疹を含む）、潰瘍性慢性膿皮症、新生児スクレレーマ</p> <p>○内眼・視神経・眼窩・眼筋の炎症性疾患の対症療法（ブドウ膜炎、網脈絡膜炎、網膜血管炎、視神経炎、眼窩炎性偽腫瘍、眼窩漏斗尖端部症候群、眼筋麻痺）、外眼部及び前眼部の炎症性疾患の対症療法で点眼が不適当又は不十分な場合（眼瞼炎、結膜炎、角膜炎、強膜炎、虹彩毛様体炎）、眼科領域の術後炎症</p> <p>○急性・慢性中耳炎、滲出性中耳炎・耳管狭窄症、メニエル病及びメニエル症候群、急性感音性難聴、血管運動（神経）性鼻炎、アレルギー性鼻炎、花粉症（枯草熱）、副鼻腔炎・鼻茸、進行性壊疽性鼻炎、喉頭炎・喉頭浮腫、食道の炎症（腐蝕性食道炎、直達鏡使用後）及び食道拡張</p> |
|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

1.7 同種同効品一覧表  
エクリズマブ - NMOSD

|             |            |                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                 |
|-------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|             |            | <p>張術後、耳鼻咽喉科領域の手術後の後療法、難治性口内炎及び舌炎（局所療法で治癒しないもの）</p> <p>○嗅覚障害、急性・慢性（反復性）唾液腺炎</p> <p>★印：外用剤を用いても効果が不十分な場合あるいは十分な効果を期待し得ないと推定される場合にのみ用いること。</p> | <p>強膜炎、虹彩毛様体炎）、眼科領域の術後炎症</p> <p>8. 耳鼻咽喉科領域：急性・慢性中耳炎、滲出性中耳炎・耳管狭窄症、メニエル病及びメニエル症候群、急性感音性難聴、血管運動（神経）性鼻炎、アレルギー性鼻炎、花粉症（枯草熱）、副鼻腔炎・鼻茸、進行性壊疽性鼻炎、喉頭炎・喉頭浮腫、食道の炎症（腐蝕性食道炎、直達鏡使用後）及び食道拡張術後、耳鼻咽喉科領域の手術後の後療法、難治性口内炎及び舌炎（局所療法で治癒しないもの）、嗅覚障害、急性・慢性（反復性）唾液腺炎</p> | <p>張術後、耳鼻咽喉科領域の手術後の後療法、難治性口内炎及び舌炎（局所療法で治癒しないもの）</p> <p>○嗅覚障害、急性・慢性（反復性）唾液腺炎</p> <p>注）★印の附されている適応に対しては、外用剤を用いても効果が不十分な場合あるいは十分な効果を期待し得ないと推定される場合にのみ用いることを示す。</p> |
| 添付文書<br>改訂日 | 2019年9月作成案 | 2019年8月改訂（第24版）                                                                                                                              | 2019年8月改訂（第22版）                                                                                                                                                                                                                               | 2019年7月改訂（第26版）                                                                                                                                                 |

## TABLE OF CONTENTS

|       |                             |    |
|-------|-----------------------------|----|
| 1.8   | 添付文書（案） .....               | 3  |
| 1     | 効能又は効果の設定根拠.....            | 3  |
| 1.1   | 効能又は効果（案） .....             | 3  |
| 1.2   | 効能又は効果の設定根拠.....            | 3  |
| 1.2.1 | 視神経脊髄炎スペクトラム障害の概要.....      | 3  |
| 1.2.2 | エクリズマブによる終末補体活性の阻害.....     | 4  |
| 1.2.3 | アンメット・メディカル・ニーズ .....       | 5  |
| 1.2.4 | 国際共同第 III 相試験の結果.....       | 5  |
| 1.2.5 | NMOSD におけるエクリズマブの位置づけ ..... | 8  |
| 1.3   | 効能又は効果に関連する注意.....          | 10 |
| 1.4   | 効能又は効果に関連する注意の設定根拠.....     | 10 |
| 2     | 用法及び用量の設定根拠.....            | 11 |
| 2.1   | 用法及び用量.....                 | 11 |
| 2.2   | 用法及び用量の設定根拠.....            | 11 |
| 2.3   | 用法及び用量に関連する注意.....          | 12 |
| 3     | 警告及び使用上の注意の設定根拠.....        | 13 |
| 4     | 参考文献.....                   | 17 |
| 5     | 添付文書（案） .....               | 19 |

## LIST OF FIGURES

|           |                             |   |
|-----------|-----------------------------|---|
| Figure 1: | NMOSD の免疫病原性における補体の役割 ..... | 4 |
|-----------|-----------------------------|---|

## 1.8 添付文書（案）

### 1 効能又は効果の設定根拠

#### 1.1 効能又は効果（案）

|                                |
|--------------------------------|
| 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 |
|--------------------------------|

#### 1.2 効能又は効果の設定根拠

##### 1.2.1 視神経脊髄炎スペクトラム障害の概要

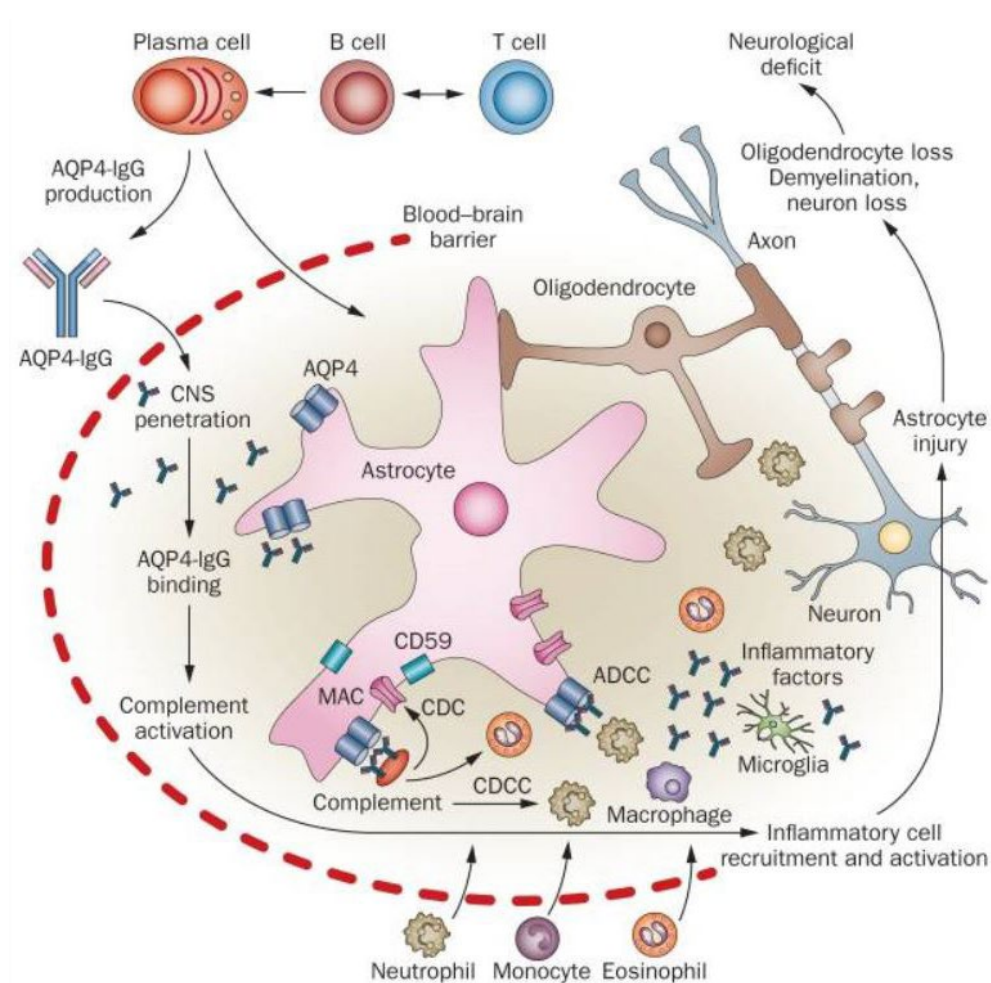
視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）は、主に視神経及び脊髄に関与する、日常生活に障害をもたらす極めて稀な重度の中樞神経系の自己免疫性炎症性疾患であり、脳への関与は比較的少ない。NMOSD の有病率は全世界の人口 10 万人あたり 0.5～4.4 人と推定されている（Pandit, 2015）。日本においては、NMOSD 患者は約 4290 人と推定されており、有病率は人口 10 万人あたり 3.42 人と推定されている（玉腰暁子, 2014; 多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017）。

NMOSD の典型症状として重症の視神経炎又は横断性脊髄炎の再発が特徴的であり、再発を繰り返すことで、不可逆にもなり得る神経障害が段階的に蓄積される（Wingerchuk, 2006）。また、視神経や脊髄以外の病変に起因する兆候・症状が生じることもある（Wingerchuk, 1999; Poppe, 2005; Popescu, 2011; Kremer, 2014; Chitnis, 2016）。一部の患者には脳幹関連の発作が生じ、呼吸不全や死亡に至ることがある（Wingerchuk, 2007; Oh, 2012）。ある試験では、脳幹症状が患者の約 1/3 に認められ、最も多く見られた脳幹症状は、コントロール不良の嘔吐及び難治性の吃逆などであった（Kremer, 2014）。最も初期の症例集積によると、5 年以内にそのような患者の 50%超が機能的失明状態（視力 20/200 未満）に陥るか、或いは歩行に介助を要するようになった（Wingerchuk, 1999）。抗アクアポリン 4（AQP4）抗体陽性の視神経脊髄炎（NMO）患者を対象とした試験において、病的状態は深刻であり、追跡調査期間中 18%の患者に永続的な視力障害、34%に永続的な運動障害が認められ、また 23%が車椅子依存であった（Kitley, 2012）。いくつかの試験で、年間再発率は患者 1 人あたり約 1 件／年であり、大多数の患者に再発が認められることが示唆されている（Ghezzi, 2004; Jarius, 2012; Flanagan, 2016）。死亡率は過去 20 年間で低下しており、より早期の診断や再発時の迅速な治療の結果がその理由の一部として考えられる。また、再発予防のための支持療法として免疫抑制療法（IST）の導入による結果の可能性も考えられる。しかし、近年の複数の報告によると、NMOSD 患者の死亡率は依然として約 10%（99 ヶ月で 9.4%）（Kitley, 2012）、7.0%又は 100 患者年（PY）あたり 0.68（Mealy, 2018）のままであることが示されている。

NMOSD の破壊的な転帰を考えれば、主要な治療目標は再発を予防することであり、神経障害の段階的な蓄積を低減することである（Cree, 2016）。

NMOSD 患者において、補体の活性化は疾患発症の主要な決定因子である（Hinson, 2009; Papadopoulos, 2012; Verkman, 2012; Nytrova, 2014）。抗 AQP4 抗体が、中樞神経系のアストロサイト表面に高発現している AQP4 水チャネルに結合すると、免疫グロブリン G の六量体の集積が生じることが明らかにされている。その結果、補体 C1 が動員、活性化され、これが補体カスケード活性化の第一段階となる（Diebold, 2014）。補体の活性化は炎症カスケードを誘起し、血液脳関門の透過性上昇及びアストロサイトの壊死を誘発する。この過程で形成される病変は NMOSD の特徴を示しており、抗 AQP4 抗体及び補体が陽性である。

Figure 1: NMOSD の免疫病源性における補体の役割



Abbreviations: ADCC = antibody-dependent cellular cytotoxicity; AQP4 = aquaporin-4; CDC = complement-dependent cytotoxicity; CDCC = complement-dependent cellular cytotoxicity; MAC = membrane attack complex; NMO = neuromyelitis optica.

Source: (Papadopoulos, 2014)

### 1.2.2 エクリズマブによる終末補体活性の阻害

エクリズマブ（ソリリス）はヒト化モノクローナル抗体であり、ヒト終末 C5 と高い親和性で特異的に結合し、C5 の酵素的開裂を阻害することで、終末補体活性化による炎症に関与する炎症促進性／血栓形成促進性の補体活性化生成物 C5a の産生、並びに細胞溶解性及び炎症促進性／血栓形成促進性の膜侵襲複合体である C5b-9 の産生を抑制する (Rother, 2007)。

エクリズマブは標準的な IST とは明らかに異なる作用機序を有する。終末補体活性化及びそれに付随する炎症の阻害は、生物学的に合理的な治療法であり、NMOSD 患者にとってベネフィットをもたらすと見込まれる。

NMOSD に対するエクリズマブの使用の概念検証 (PoC) は、14 例の NMOSD 成人患者を対象に Mayo Clinic で実施された非盲検医師主導試験から得られたデータによって支持されている (Pittock, 2013)。エクリズマブ投与 12 ヶ月後、14 例中 12 例 (86%) の抗 AQP4 抗体陽性の NMOSD 患者に再発が認められなかった。治験中再発の年間再発率 (ARR) の中央値は 3 (エクリズマブ投与前、範囲 2~4) から 0 (エクリズマブ投与後、範囲 0~1、 $p < 0.0001$ ) に低下した。これらの結果から、NMOSD に対するエクリズマブの治療効果を示す予備的なエビデンスが得られたため、

本患者集団を対象としたエクリズマブの第 III 相開発プログラムを開始した。

### 1.2.3 アンメット・メディカル・ニーズ

現在、NMOSD に対して承認されている治療薬はない。そのため、臨床上の経験や合意に基づき、コルチコステロイド及びその他 IST を含む支持療法が実施されている（[Trebst, 2014](#)）。IST のうち、コルチコステロイド、アザチオプリン（AZA）、ミコフェノール酸モフェチル（MMF）及びリツキシマブが再発及び再発による神経障害を防ぐ目的で、長期的な予防療法として最も多く使用されている。NMOSD 患者におけるこのような IST の有効性は確立されておらず、これまでに得られたデータは、ほとんどが裏付けに乏しい小規模なレトロスペクティブ試験のデータである。しかし、IST が標準的な支持療法として使用され続けている。支持療法として IST を使用していても、多数の患者（> 50%）が更なる永続的な神経学的損傷及び障害に至る再発を繰り返している（[Jacob, 2009](#); [Bichuetti, 2010](#); [Costanzi, 2011](#); [Kim, 2011](#); [Bichuetti, 2015](#)）。

NMOSD 患者集団全体を代表すると考えられる、ECU-NMO-301 試験に組み入れられた患者の初発臨床症状発現時の年齢は 30 代半ばであり、主に女性で（約 90%）、ほぼ全例（93%）が以前に NMOSD に対して IST による支持療法を受けていた。多くの患者（約 77%）は IST 又は免疫調節剤による支持療法を受けている間に再発を経験しており、過去 2 年間で毎年平均約 2 件／年の再発が認められていた。再発の急性期治療のため、過去 2 年以内に全患者の約半数（約 47%）が血漿交換、ほぼ全ての患者（約 92%）がメチルプレドニゾロン静注療法を受けていた。ベースライン時、約 2/3 の患者が、NMOSD による視力障害、歩行障害、膀胱直腸機能の障害、及び／又は日常生活や生活様式に全般的な制限を有していたことから、将来的な再発の予防及び正常な機能の維持における本患者集団のアンメット・メディカル・ニーズは強く示された。

承認されている治療薬がなく、重要なアンメット・メディカル・ニーズが存在するため、NMOSD 臨床プログラムは、抗 AQP4 抗体陽性の NMOSD 患者の治療において、エクリズマブの有効性及び安全性を確立するようにデザインされた。

### 1.2.4 国際共同第 III 相試験の結果

エクリズマブ（ソリリス®）の有効性及び安全性は、NMOSD 患者を対象とした第 III 相臨床試験 2 試験（終了した 1 試験及び継続中の 1 試験）で評価されている。

ピボタル、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験である ECU-NMO-301 試験の有効性に関する目的は、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及び再発リスク低下に基づき、エクリズマブ投与の有効性をプラセボと比較して評価することであった。さらに、独立評価委員会により判定された治験中の ARR、疾患関連障害、神経学的機能及びクオリティオブライフなどのその他の評価項目に基づきエクリズマブ投与の有効性をプラセボと比較して評価した。ECU-NMO-301 試験の継続試験であり、現在継続中の非盲検 ECU-NMO-302 試験の有効性に関する目的は、治験中 ARR、疾患関連障害、神経学的機能及びクオリティオブライフにより、エクリズマブの長期有効性を評価することである。

ピボタル試験である ECU-NMO-301 試験の有効性解析は成人患者 143 例（96 例にエクリズマブ、47 例にプラセボを盲検下で投与）のデータを対象とした。143 例中 124 例（86.7%）は試験を終了した。ECU-NMO-302 試験の中間解析のデータベースカットオフ日（20██年██月██日）時点で、エクリズマブの投与を受けていた 39 例を有効性解析対象集団に含めている。

ECU-NMO-301 試験は有効性の主要目的を達成し、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おいて、プラセボ群と比較してエクリズマブ群で統計学的に有意で臨床的に意味のある効果が認められ（ $p < 0.0001$ ）、再発リスクは 94.2%低下した（[Module 2.7.3, Section](#)

2.1.4.1)。約 1 年（48 週）後の時点において、エクリズマブ投与被験者の 97.9%で再発が認められず、また、約 3 年（144 週）後の時点でもエクリズマブ投与被験者の 96.4%で再発が認められなかったことから、この効果は約 3 年（144 週）後まで持続した。対照的に、プラセボ投与被験者で 48 週及び約 3 年（144 週）後の時点で再発が認められなかった割合はそれぞれ 63.2%及び 45.4%であった（Module 2.7.3, Section 5.2）。また、独立評価委員会により判定された治験中 ARR についても、エクリズマブの頑健な治療効果が認められ、エクリズマブ投与を受けた被験者ではプラセボ投与を受けた被験者と比較して 95.5%低下した（Module 2.7.3, Section 2.1.4.2.1）。

再発の発現によってのみ障害が引き起こされる疾患において、大部分の患者に再発が認められない場合に予測されるとおり、疾患関連障害 [Expanded Disability Status Scale (EDSS)、modified Rankin Scale (mRS)]、神経学的機能 [Hauser Ambulation Index (HAI)] 及びクオリティオブライフ [European Quality of Life Health 5-item questionnaire (EQ-5D)] の評価における変化はわずかであった。しかし、試験終了時のベースラインからの変化の分布はエクリズマブによる治療を一貫して支持するものであった（Module 2.7.3, Section 2.1.4.2.2）。

全般的に、ECU-NMO-301 試験における予め規定した全ての評価項目、感度分析及び部分集団解析にわたり認められたエクリズマブによる再発リスク低下の一貫性と頑健性は、NMOSD 患者におけるエクリズマブの有効性を示す十分なエビデンスである。

ECU-NMO-301 試験における有効性の結果は、ECU-NMO-302 試験の結果によって支持され、治験中 ARR の低下の中央値（min、max）は過去の ARR（ECU-NMO-301 試験以前の 24 ヶ月間）と比較して -1.923（-6.38、1.02）であった（ $p < 0.0001$ ）（Module 2.7.3, Section 2.2.4）。

ECU-NMO-301 試験及び ECU-NMO-302 試験で得られた結果に基づき、エクリズマブの長期投与の臨床効果は持続し、忍容性の経時的変化を示すエビデンスは得られなかった（Module 2.7.3, Section 5.2）。

エクリズマブ投与を受けた合計 121 例の NMOSD 患者における安全性を本申請資料の一部として評価した。本 NMOSD 臨床プログラムにおけるエクリズマブ投与の忍容性は良好で、安全性プロファイルは、発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）、非典型型溶血性尿毒症症候群（aHUS）及び全身型重症筋無力症（gMG）を対象として実施された臨床試験、並びに市販後調査で示された、十分に特徴づけられた安全性プロファイルと一致していた。

ECU-NMO-301 試験において、治験薬投与中に発現した有害事象（TEAE）の発現率は両投与群間で類似し、エクリズマブ群で 91.7%、プラセボ群で 95.7%であった。TEAE の発現頻度は、エクリズマブ群 [749.3 件/100 患者年 (PY)] でプラセボ群 (1160.9 件/100 PY) よりも低かった。TEAE の大部分は重症度が軽度又は中等度であり、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。エクリズマブ群で最も高頻度に報告された TEAE は、上気道感染（被験者の 29.2%、31.2 件/100 PY）、頭痛（被験者の 22.9%、55.0 件/100 PY）及び上咽頭炎（被験者の 20.8%、28.9 件/100 PY）であった（Module 2.7.4, Section 2.1.2）。治験薬投与中に発現した重篤な有害事象（TESAE）の発現率と発現頻度は、エクリズマブ群 (31.3%、30.7 件/100 PY) でプラセボ群 (55.3%、88.4 件/100 PY) よりも低く、この差は主にプラセボ群で NMOSD の再発が多く認められたことに起因した（Module 2.7.4, Section 2.1.6）。合計 19 例（13.3%）が ECU-NMO-301 試験を中止し、内訳はエクリズマブ群 96 例中 16 例（16.7%）及びプラセボ群 47 例中 3 例（6.4%）であった。曝露期間で調整した後の試験中止は、エクリズマブ群で 9.3 例/100 PY、プラセボ群で 5.6 例/100 PY であった。両投与群間におけるこの差は、主にエクリズマブ群での投与中止被験者数（12 例）がプラセボ群（1 例）よりも多かったことに起因した。

ECU-NMO-302 試験において、TEAE の発現率は 92.3%、発現頻度は 885.4 件/100 PY であった。全エクリズマブ群における TEAE の発現率は 91.7%、発現頻度は 785.4 件/100 PY であった。TEAE の大部分は重症度が軽度又は中等度であった。

解析のデータベースカットオフ日時点で、NMOSD 臨床プログラムにおいて 1 件の死亡が報告されている。本例は ECU-NMO-301 試験でエクリズマブ群にランダム割付けされた患者で、感染性胸水により死亡した（Module 2.7.4, Section 2.1.5）。

中間解析のデータベースカットオフ日時点で、ECU-NMO-301 試験及び ECU-NMO-302 試験において髄膜炎菌感染症は報告されていない。治験薬投与中に発現した注目すべき有害事象は、「その他の重篤な感染症」の分類で最も頻度が高く報告された。ECU-NMO-301 試験において、その他の重篤な感染症はプラセボ群の 11.5%及びエクリズマブ群の 12.8%で認められ、発現頻度はプラセボ群で 8.1 件/100 PY、エクリズマブ群で 15.1 件/100 PY であった。ECU-NMO-302 試験において、その他の重篤な感染症は被験者の 15.4%で認められ、発現頻度は 24.9 件/100 PY であった。全エクリズマブ群におけるその他の重篤な感染症は、被験者の 14.0%で報告され、発現頻度は 9.3 件/100 PY であった。

本臨床プログラム中、エクリズマブの投与期間の中央値 98.43 週（総曝露の合計 232.8 PY）の曝露において、本患者集団ではエクリズマブに関して新たに検出された安全性のシグナルはなかった。NMOSD 患者におけるエクリズマブの主要リスクは、エクリズマブの作用機序に基づき、他の適応症の場合と同様、髄膜炎菌感染症である。これまでに NMOSD の第 III 相臨床試験での髄膜炎菌感染症の報告はなく、適切なリスク軽減策が実施されている。医薬品リスク管理計画には、エクリズマブ投与を受ける NMOSD 患者に対して提案されているリスク軽減策が詳述されており、これらの施策は PNH、aHUS 及び gMG 患者のために既に整備されている施策と同一である。

NMOSD 患者全体で、エクリズマブは、頑健で臨床的に意味のあるベネフィットにより、忍容性が良好な治療選択肢であると考えられる。全てのデータは NMOSD 患者の治療においてエクリズマブのベネフィット・リスクが良好であることを示している。

国際共同試験プログラムには、ECU-NMO-301 試験に組み入れられた日本人被験者 14 例（プラセボ群 5 例、エクリズマブ群 9 例）が含まれた。データベースカットオフ日（20██年██月██日）時点で、日本人被験者 5 例が ECU-NMO-302 試験に引き続き参加していた。ECU-NMO-301 試験及び ECU-NMO-302 試験の安全性併合解析において、日本人被験者 12 例を「全エクリズマブ」群に含めた。本群でのエクリズマブ投与期間の中央値（min、max）は 108.14（48.1、188.1）週（総曝露の合計 25.0 PY）であった。

エクリズマブ投与による再発リスクの低下及び治験中 ARR について、日本人集団と全体集団間で差異を示すエビデンスは得られなかった。また、疾患関連障害（EDSS、mRS）、神経学的機能（HAI）及びクオリティオブライフ（EQ-5D）の評価におけるベースラインからの変化について、日本人集団と全体集団との間に臨床的に意味のある差異は認められなかった。

また、日本人集団と全体集団との間で安全性データを比較したが、大きな差異は認められなかった。

日本人集団及び全体集団における安全性及び有効性データの比較が可能であることから、日本人集団に対して全体集団で認められたエクリズマブ投与の肯定的なベネフィット・リスクバランスを外挿することが支持される。

要約すると、ECU-NMO-301 試験及びその継続試験である ECU-NMO-302 試験に組み入れられ

た被験者は NMOSD 患者集団全体を代表すると考えられた。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。これらの患者は、試験組入れ時に利用可能な最善の治療を受けていたにも関わらず、NMOSD 及びその頻繁な再発により、臨床的に重要な障害を経験し続けており、この患者群におけるアンメット・メディカル・ニーズは強く示された。

エクリズマブの再発リスク低下に対する頑健な治療効果は、予め規定した全ての評価項目、感度分析及び部分集団解析にわたって認められている。作用機序の観点からエクリズマブは NMOSD 治療において強固な根拠を持つことと一致して、これらのデータは抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD 患者全体に対して本臨床プログラムの結果を外挿することを支持するものである。以上より、重大なアンメット・ニーズを伴う極めて稀で破壊的な疾患である NMOSD 治療において、エクリズマブの臨床的に意味のある実質的な治療効果を本データは強く支持している。

NMOSD プログラムにおけるエクリズマブ投与の忍容性は良好で、安全性プロファイルは、承認された適応症における十分に特徴づけられた安全性プロファイルと一致していた。全てのデータは NMOSD 患者の治療においてエクリズマブのベネフィット・リスクが良好であることを示している。

### 1.2.5 NMOSD におけるエクリズマブの位置づけ

日本において、NMOSD の治療に対して承認されている薬剤はない。

ECU-NMO-301 試験において、ベースライン時に大部分の被験者（76.2%）が IST による支持療法を受けていた。作用機序の観点からエクリズマブは NMOSD 治療において強固な根拠を持つことと一致して、エクリズマブの臨床的に意味のある治療効果が、地域、年齢、性別、人種、ランダム化階層（EDSS スコア及び IST 使用状況に基づく）及び支持療法としての IST の使用状況など、規定された部分集団全てで一貫して認められた。試験中に支持療法として IST を受けた被験者では、IST の種類（コルチコステロイドのみ、アザチオプリン及びミコフェノール酸）に関わらず、エクリズマブによる再発リスク低下に対する治療効果が示された。注目すべきことに、支持療法としての IST を併用しなかった被験者でも、エクリズマブ投与はプラセボと比較して顕著な再発リスク低下と関連していた（ $p < 0.0001$ ）（Module 2.7.3, Section 3.2.1）。

したがって、日本の医療分野における NMOSD 治療の第一選択薬としてエクリズマブを承認申請する。

2014 年 11 月 20 日、本剤は「NMO-IgG 陽性の再発性視神経脊髄炎（NMO）の再発抑制」に対する希少疾病用医薬品として指定された〔指定番号（26 薬）第 353 号〕が、今回、視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）に対する承認を申請する。

NMOSD の疾病分類は経時的に変化している。当初、同疾患は急性かつ重度の脊髄炎及び両側性の同時性又は連続性の視神経炎からなる単相性の症候群とみなされ、Devic 病又は Devic 症候群と命名された。その後の報告では幅広い臨床症状が認められており、最初の基準は 1999 年に提唱された（Wingerchuk, 1999）。2004 年の抗 AQP4 抗体の発見は、疾患の理解にとって大きな前進であり、2006 年に診断基準の改訂につながった（Wingerchuk, 2006）。同時に、抗体検査が利用可能となったことでさらに広域の関連疾患が定義され、NMOSD と命名された（Wingerchuk, 2007）。国際的パネルである、International Panel for NMO Diagnosis が 2011～2013 年に 7 回開催され、診断基準が更に整備された。主要な結論としては、研究の進展により 2006 年の基準は古くなり、NMO と NMOSD の区別は削除された。そのため同パネルは NMOSD を包括的な用語として両診

断の統一を提案した（[Wingerchuk, 2015](#)）。この診断の統一は以降の日本国内学会での診療ガイドラインに反映されている（[多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017](#)）。

日本の診療ガイドラインにおける疾患概念及びバイオマーカーに関する記述を抜粋して以下に示した。

疾患概念については、2006 年の Wingerchuk らの診断基準までは、NMO の診断には視神経炎と急性脊髄炎の両方が必須だった。しかし抗 AQP4 抗体陽性症例の中には、脳症候群を呈することも稀ではなく、脳症候群で発症する症例もあることがわかった。それらの結果を踏まえて 2015 年の新たな国際診断基準では、本疾患の総称として視神経脊髄炎スペクトラム（NMO spectrum disorders : NMOSD）を用いることが提唱された（[多発性硬化症・視神経脊髄炎 診療ガイドライン 2017](#)）。

バイオマーカーについては、2004 年に Lennon らにより NMO に特異な自己抗体 NMO-IgG が発表され、その後 NMO-IgG の標的抗原が、中枢神経の主要な水チャンネルでありアストロサイトの endfeet に密に発現する、アクアポリン 4（aquaporin-4 : AQP4）であることが報告された。すなわち、NMO-IgG は抗 AQP4 抗体である（[多発性硬化症・視神経脊髄炎 診療ガイドライン 2017](#)）。

### 1.3 効能又は効果に関連する注意

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防〉

5.10 本剤は、抗アクアポリン 4 抗体陽性の患者に投与すること。

5.11 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。

### 1.4 効能又は効果に関連する注意の設定根拠

Module 1.2.1 に示したとおり、NMOSD 患者において、補体の活性化は疾患発症の主要な決定因子である（[Hinson, 2009](#); [Papadopoulos, 2012](#); [Verkman, 2012](#); [Nytröva, 2014](#)）。抗 AQP4 抗体が、中枢神経系のアストロサイト表面に高発現している AQP4 水チャネルに結合すると、免疫グロブリン G (IgG) の六量体の集積が生じることが明らかにされている。その結果、補体 C1 が動員、活性化され、これが補体カスケード活性化の第一段階となる（[Diebold, 2014](#)）。補体の活性化は炎症カスケードを誘起し、血液脳関門の透過性上昇及びアストロサイトの壊死を誘発する。この過程で形成される病変は NMOSD の特徴を示しており、抗 AQP4 抗体及び補体が陽性である。

エクリズマブは標準的な IST とは明らかに異なる作用機序を有する。終末補体活性化及びそれに付随する炎症の阻害は、生物学的に合理的な治療法であり、NMOSD 患者にとってベネフィットをもたらすと見込まれる。

したがって、アレクシオン社は補体介在性 NMOSD（抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD）患者を第 III 相臨床プログラムに組み入れた。ピボタル、ランダム化、プラセボ対照比較試験である ECU-NMO-301 試験から得られた結果により、重要なアンメット・ニーズが存在する極めて稀で深刻な疾患の NMOSD の治療において、エクリズマブの臨床的に意味のある頑強な効果が裏付けられ、強固なエビデンスが得られた（[Module 2.7.3.2](#)）。

また、ECU-NMO-301 試験及び ECU-NMO-302 試験は、2006 年の診断基準（[Wingerchuk, 2006](#)）に基づき NMO と診断された患者又は 2007 年の基準（[Wingerchuk, 2007](#)）に基づき NMOSD と診断された患者を対象としていた。その後、診断基準は統一が提案され（[Wingerchuk, 2015](#)）、日本国内学会で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](#)）に反映されていることから、エクリズマブ治療の対象とする NMOSD 患者は「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）の診断基準を参考にするよう設定した。

## 2 用法及び用量の設定根拠

### 2.1 用法及び用量

#### **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。

### 2.2 用法及び用量の設定根拠

ECU-NMO-301 試験の開始に先立ち、aHUS 患者を対象とした試験で得られた PK/PD データを用いた定量的モデリング及びシミュレーション法より習得した知識に基づき、900/1200 mg の用法・用量を選択した。提案している用法・用量（900/1200 mg）では、終末補体の急速、完全かつ持続的な阻害により、NMOSD 患者において再発リスクは最小限に抑えられ、不可逆にもなり得る神経障害の段階的な蓄積は抑制されることが予測された。

NMOSD 患者への静脈内投与後に測定したエクリズマブの PK を記述する最終母集団モデルを構築した。gMG 及び aHUS 試験の結果と一致し、体重及び PP/PE 以外に NMOSD 患者のエクリズマブ PK に顕著な影響を及ぼす共変量は認められなかった。特別な集団で用量調整は不要であった。

初回用量の点滴終了時に、ほぼ全ての NMOSD 患者で終末補体は完全阻害され（0.5 µg/mL 未満の遊離型 C5 又は 20%未満の溶血）、投与期間全体にわたり持続した。この結果は gMG 患者を対象とした第 III 相試験の結果と一致した。

有意なエクリズマブ投与効果が有効性の主要評価項目で認められ、有効性の副次評価項目ではプラセボ群を上回る良好な効果がエクリズマブ群で認められた一方、エクリズマブ曝露量増加に伴う有効性の増加のエビデンスはなく、治療用量の使用によりほぼ全ての患者で終末補体活性の完全阻害が達成できることに矛盾が無かった。

探索的曝露量応答分析並びに関連する PK モデリング及び PK/PD 分析を統合して行った結果、概して、ECU-NMO-301 試験で用いられたエクリズマブの用法・用量（900/1200 mg）により、ほぼ全ての NMOSD 患者で急速、完全かつ持続的な終末補体阻害が達成された。さらに、許容可能な安全性と共に有効性が達成されたことで、NMOSD の治療におけるエクリズマブの用法・用量（900/1200 mg）の望ましいベネフィット・リスクが示された。データ全体を踏まえ、成人 NMOSD 患者を対象とした本申請の用法・用量（900/1200 mg）は合理的であり、成人 NMOSD 患者の治療として臨床的に適切である。

## 2.3 用法及び用量に関連する注意

### 〈視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防〉

7.6 本剤の血中濃度低下により再発のおそれがあるため、投与間隔を遵守すること。

7.7 本剤を一定期間投与後、再発の頻度について検討し、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。

### 〈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）及び視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防〉

7.8 血漿交換により本剤の一部が除去されること、新鮮凍結血漿内には補体 C5 が含まれることから、本剤投与中に血漿交換又は新鮮凍結血漿輸注を施行する必要がある場合は、血漿交換の施行後又は新鮮凍結血漿輸注の施行前に、下表を参考に本剤の補充投与を考慮すること。なお、下表はシミュレーション結果に基づき設定されたものであることから、補充投与後は患者の状態を慎重に観察すること。

|          | 直近の本剤投与量  | 本剤の補充用量       | 補充投与の時期    |
|----------|-----------|---------------|------------|
| 血漿交換     | 300 mg    | 1 回につき 300 mg | 施行後 60 分以内 |
|          | 600 mg 以上 | 1 回につき 600 mg |            |
| 新鮮凍結血漿輸注 | 300 mg 以上 | 1 回につき 300 mg | 施行 60 分前   |

下線は変更箇所を示す。

用法及び用量に関連する注意として新たな申請適応症（NMOSD）の記述を追加した。

他の適応症と同様、本剤の血中濃度低下により再発のおそれがあるため、投与間隔を遵守するよう設定した。また、本剤の投与前と比較して再発の頻度の減少が認められず、本剤の効果が認められないと考える場合は、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とから設定した。

### 3 警告及び使用上の注意の設定根拠

本警告及び使用上の注意（案）は、「医療用医薬品の添付文書等の記載要領について（2017年6月8日付薬生発 0608 第1号）」に基づき、本申請資料における臨床試験の結果及びアレクシオン社の企業中核データシートより作成した。

| 警告及び使用上の注意（案）                                                                                                                                                                                                                      | 根拠                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>1. 警告</b><br>1.2 本剤は、発作性夜間ヘモグロビン尿症、非典型溶血性尿毒症症候群、全身型重症筋無力症あるいは視神経脊髄炎スペクトラム障害（ <u>視神経脊髄炎を含む</u> ）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。 | 新たな申請適応症を追加した。                                                        |
| <b>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</b><br><b>9.7 小児等</b><br><u>〈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〉</u><br>9.7.4 <u>小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。</u>                                                                                      | 「医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集（Q&A）について」（2019年1月17日付薬生安事務連絡）のNo. 40に基づく。 |

| 11. 副作用      |       |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                   | 国際共同試験 (ECU-NMO-301 試験、ECU-NMO-302 試験) に参加した日本人被験者のデータを追加し、発現率を再計算した。<br><br>下線：追加事象<br>波線：副作用発現頻度の変更 |
|--------------|-------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 11.2 その他の副作用 |       |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                   |                                                                                                       |
|              | 10%以上 | 5%～10%未満            | 5%未満                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 頻度不明                                                                                              |                                                                                                       |
| 血液           | -     | 白血球減少症              | 大球性貧血、好中球減少症、 <u>リンパ球減少症</u> 、 <u>鉄欠乏性貧血</u>                                                                                                                                                                                                                                                      | 貧血、凝固因子異常                                                                                         |                                                                                                       |
| 耳及び迷路障害      | -     | 耳鳴                  | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 回転性めまい、耳痛                                                                                         |                                                                                                       |
| 眼            | -     | -                   | <u>結膜出血</u> 、白内障、 <u>強膜出血</u> 、 <u>眼痛</u> 、 <u>結膜炎</u> 、 <u>緑内障</u>                                                                                                                                                                                                                               | -                                                                                                 |                                                                                                       |
| 胃腸           | 悪心    | <u>嘔吐</u>           | <u>上腹部痛</u> 、 <u>腸炎</u> 、 <u>下痢</u> 、 <u>腹痛</u> 、 <u>腹部膨満</u> 、 <u>胃食道逆流性疾患</u> 、 <u>舌炎</u>                                                                                                                                                                                                       | 便秘、消化不良、腹部不快感、歯痛、アフタ性口内炎、嚥下障害、直腸出血、胃の不快感                                                          |                                                                                                       |
| 全身障害及び投与局所   | -     | <u>発熱</u>           | <u>胸部不快感</u> 、 <u>疲労</u> 、 <u>腋窩痛</u> 、 <u>悪寒</u> 、 <u>注射部位硬結</u> 、 <u>倦怠感</u> 、 <u>末梢性浮腫</u>                                                                                                                                                                                                     | インフルエンザ様疾患、無力症、胸痛、注射部位疼痛、溢出、疼痛、冷感、腫脹                                                              |                                                                                                       |
| 肝胆道          | -     | -                   | 高ビリルビン血症、 <u>肝機能異常</u>                                                                                                                                                                                                                                                                            | 黄疸                                                                                                |                                                                                                       |
| 感染症          | 鼻咽頭炎  | インフルエンザ、 <u>咽頭炎</u> | <u>単純ヘルペス</u> 、 <u>麦粒腫</u> 、 <u>口腔ヘルペス</u> 、 <u>医療機器関連感染</u> 、 <u>肺炎</u> 、 <u>上気道感染</u> 、 <u>気管支炎</u> 、 <u>蜂巣炎</u> 、 <u>膀胱炎</u> 、 <u>ウイルス性胃腸炎</u> 、 <u>扁桃炎</u> 、 <u>带状疱疹</u> 、 <u>敗血症</u> 、 <u>腎膿瘍</u> 、 <u>アデノウイルス結膜炎</u> 、 <u>股部白癬</u> 、 <u>尿道炎</u> 、 <u>口腔カンジダ症</u> 、 <u>耳下腺炎</u> 、 <u>歯周炎</u> | 尿路感染、真菌感染、ウイルス感染、膿瘍、消化管感染、感染、副鼻腔炎、歯感染、下気道感染、膿痂疹、気道感染、鼻炎、胃腸炎、限局性感染、耳部感染、腹膜炎、BK ウイルス感染、ナイセリア感染（淋菌等） |                                                                                                       |
| 臨床検査         | -     | -                   | <u>ALP 上昇</u> 、 <u>ビリルビン上昇</u> 、 <u>C-反応性蛋白</u>                                                                                                                                                                                                                                                   | ヘモグロビン減少、ハプトグロビン減少                                                                                |                                                                                                       |

## 1.8 添付文書（案）

### エクリズマブ - NMOSD

|         |    |           |                                                                   |                               |
|---------|----|-----------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
|         |    |           | 白増加、白血球数増加、肝酵素増加、尿中白血球陽性、尿中血陽性、 <u>好酸球百分率増加</u> 、 <u>好中球百分率増加</u> |                               |
| 代謝      | -  | -         | 食欲減退、糖尿病、高アルブミン血症、 <u>高血糖</u>                                     | 低カリウム血症、ヘモクロマトーシス             |
| 筋骨格     | -  | -         | <u>筋肉痛</u> 、関節痛、四肢痛、 <u>背部痛</u>                                   | 筋痙縮、頸部痛、関節腫脹、筋骨格痛、側腹部痛、筋骨格系胸痛 |
| 神経系     | 頭痛 | -         | 浮動性めまい、頭部不快感、感覚鈍麻、 <u>眼振</u>                                      | 味覚異常、振戦、失神、嗜眠、片頭痛、知覚障害        |
| 生殖系     | -  | -         | 陰嚢障害、 <u>希発月経</u>                                                 | 膣出血                           |
| 呼吸器     | -  | -         | <u>上気道炎</u> 、咳嗽、鼻閉、鼻漏、口腔咽頭不快感                                     | 呼吸困難、鼻出血、咽喉頭疼痛、湿性咳嗽、咽喉乾燥      |
| 皮膚      | -  | <u>湿疹</u> | <u>発疹</u> 、皮膚乾燥、紅斑、多形紅斑、脱毛症、多毛症、 <u>接触性皮膚炎</u>                    | そう痒症、蕁麻疹、点状出血、発汗、皮膚炎          |
| 免疫系     | -  | -         | -                                                                 | 季節性アレルギー                      |
| 精神系     | -  | -         | <u>うつ病</u> 、 <u>不安</u>                                            | 不眠症、憂鬱感                       |
| 血管・心臓   | -  | -         | <u>高血圧</u> 、 <u>動悸</u> 、 <u>起立性低血圧</u>                            | 進行性高血圧、ほてり、血腫、静脈硬化症           |
| 腎及び尿路障害 | -  | -         | <u>出血性膀胱炎</u> 、 <u>腎結石症</u> 、 <u>尿失禁</u> 、 <u>蛋白尿</u>             | 排尿困難、血尿、腎疝痛                   |
| 傷害      | -  | -         | <u>骨折</u>                                                         | 挫傷、擦過傷、転倒・転落、関節捻挫、四肢損傷        |
| その他     | -  | -         | <u>皮膚乳頭腫</u>                                                      | -                             |

## 1.8 添付文書（案）

### エクリズマブ - NMOSD

|                                                                                                                                                                                                                                                                         |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <p>注) 発現頻度は発作性夜間ヘモグロビン尿症を対象とした国内臨床試験 C07-001、非典型溶血性尿毒症症候群を対象とした国内レトロスペクティブ調査研究試験 C11-004J 及び国内臨床試験 C11-005J、全身型重症筋無力症を対象とした国際共同試験 ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 における日本人患者の結果、<u>視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）を対象とした国際共同試験 ECU-NMO-301 及び ECU-NMO-302 における日本人患者の結果から集計した。</u></p> |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

#### 4 参考文献

- Bichuetti DB, Lobato de Oliveira EM, Oliveira DM, Amorin de Souza N, Gabbai AA. Neuromyelitis optica treatment: analysis of 36 patients. *Arch Neurol*. 2010;67(9):1131-1136.
- Bichuetti DB, Lemos MD, Castro I, et al. Neuromyelitis optica shorter lesion can cause important pyramidal deficits. *J Neurol Sci*. 2015;355(1-2):189-192.
- Chitnis T, Ness J, Krupp L, et al. Clinical features of neuromyelitis optica in children: US Network of Pediatric MS Centers report. *Neurology*. 2016;86(3):245-252.
- Costanzi C, Matiello M, Lucchinetti CF, et al. Azathioprine: tolerability, efficacy, and predictors of benefit in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2011;77(7):659-666.
- Cree BA, Bennett JL, Sheehan M, et al. Placebo-controlled study in neuromyelitis optica-Ethical and design considerations. *Mult Scler*. 2016;22(7):862-872
- Diebolder CA, Beurskens FJ, de Jong RN, et al. Complement is activated by IgG hexamers assembled at the cell surface. *Science (New York, NY)*. 2014;343(6176):1260-1263.
- Flanagan EP, Cabre P, Weinshenker BG, et al. Epidemiology of aquaporin-4 autoimmunity and neuromyelitis optica spectrum. *Ann Neurol*. 2016;79(5):775-783.
- Ghezzi A, Bergamaschi R, Martinelli V, et al. Clinical characteristics, course and prognosis of relapsing Devics Neuromyelitis Optica. *J Neurol*. 2004;251(1):47-52.
- Hinson SR, McKeon A, Fryer JP, et al. Prediction of neuromyelitis optica attack severity by quantitation of complement-mediated injury to aquaporin-4-expressing cells. *Arch Neurol*. 2009;66(9):1164-7.
- Jacob A, Matiello M, Weinshenker BG, et al. Treatment of neuromyelitis optica with mycophenolate mofetil: retrospective analysis of 24 patients. *Arch Neurol*. 2009;66(9):1128- 1133.
- Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation*. 2012;9:14.
- Kim SH, Kim W, Park MS, Sohn EH, Li XF, Kim HJ. Efficacy and safety of mitoxantrone in patients with highly relapsing neuromyelitis optica. *Arch Neurol*. 2011;68(4):473-479.
- Kitley J, Leite MI, Nakashima I, et al. Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan. *Brain : A Journal of Neurology*. 2012;135(Pt 6):1834-1849.
- Kremer L, Mealy M, Jacob A, et al. Brainstem manifestations in neuromyelitis optica: a multicenter study of 258 patients. *Mult Scler Journal*. 2014;20(7):843-847.
- Mealy MA, Kessler RA, Rimler Z, et al. Mortality in neuromyelitis optica is strongly associated with African ancestry. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2018;5(4):e468.
- Nytrova P, Potlukova E, Kemlink D, et al. Complement activation in patients with neuromyelitis optica. *J Neuroimmunol*. 2014;274(1-2):185-191.
- Oh J, Levy M. Neuromyelitis optica: an antibody-mediated disorder of the central nervous system.

Neurology research international. 2012;2012:460825.

Pandit L, Asgari N, Apiwattanakul M, et al. Demographic and clinical features of neuromyelitis optica: A review. *Mult Scler*. 2015;21(7):845-853.

Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*. 2012;11(6):535-44.

Papadopoulos MC, Bennett JL, Verkman AS. Treatment of neuromyelitis optica: state-of-the-art and emerging therapies. *Nat Rev Neurol*. 2014; 10(9): 493–506.

Pittock SJ, Lennon VA, McKeon A, et al. Eculizumab in AQP4-IgG-positive relapsing neuromyelitis optica spectrum disorders: an open-label pilot study. *Lancet Neurol*. 2013;12(6):554-562.

Popescu BF, Lennon VA, Parisi JE, et al. Neuromyelitis optica unique area postrema lesions: nausea, vomiting, and pathogenic implications. *Neurology*. 2011;76(14):1229-1237.

Poppe AY, Lapierre Y, Melancon D, et al. Neuromyelitis optica with hypothalamic involvement. *Mult Scler*. 2005;11(5):617-621.

Rother RP, Rollins SA, Mojcik CF, Brodsky RA, Bell L. Discovery and development of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Nat Biotechnol*. 2007;25(11):1256-1264.

Trebst C, Jarius S, Berthele A, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J Neurol*. 2014;261(1):1-16.

Verkman AS. Aquaporins in clinical medicine. *Annu Rev Med*. 2012;63:303-16.

Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology*. 1999;53(5):1107-1114.

Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*. 2006;66(10):1485-1489.

Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*. 2007;6(9):805-815.

Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015;85(2):177-189.

Tamakoshi A, Zenkokuekigakuchosaniyori NMO kanjyanorinsyouzou. 2014

Clinical practice guidelines for multiple sclerosis and NMO 2017

## 5 添付文書（案）

貯 法：凍結を避け、2～8℃で保存  
有効期間：30 ヶ月  
注) 注意 ― 医師等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<sup>※</sup>  
エクリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤

**ソリリス® 点滴静注 300mg**

Eculizumab (Genetical Recombination)  
SOLIRIS® for Intravenous Infusion 300 mg

日本標準商品分類番号

876399

承認番号

22200AMX00316000

販売開始

2010年6月

## 1. 警告

1.1 本剤の投与により、髄膜炎菌感染症を発症することがあり、死亡例も認められているため、以下の点に十分注意すること。[5.1、11.1.1 参照]

1.1.1 本剤の投与に際しては、髄膜炎菌感染症の初期徴候（発熱、頭痛、項部硬直等）に注意して観察を十分に行い、髄膜炎菌感染症が疑われた場合には、直ちに診察し、抗菌剤の投与等の適切な処置を行うこと。

1.1.2 緊急な治療を要する場合等を除いて、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。必要に応じてワクチンの追加接種を考慮すること。

1.1.3 髄膜炎菌感染症は致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで、あるいは髄膜炎菌感染症の診断及び治療が可能な医療施設との連携下で投与すること。

1.1.4 髄膜炎菌感染症のリスクについて患者に説明し、当該感染症の初期徴候を確実に理解させ、髄膜炎菌感染症に関連する副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。

\* 1.2 本剤は、発作性夜間ヘモグロビン尿症、非典型溶血性尿毒症候群、全身型重症筋無力症あるいは視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）に十分な知識を持つ医師のもとで、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤投与開始に先立ち、本剤は疾病を完治させる薬剤ではないことを含め、本剤の有効性及び危険性を患者又はその家族に十分説明し、同意を得てから投与すること。

## 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 髄膜炎菌感染症に罹患している患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕  
2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

| 販売名                    | 成分   |                                                            | 1バイアル<br>(ストッパー付)<br>30 mL中の分量           |
|------------------------|------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| ソリリス<br>点滴静注<br>300 mg | 有効成分 | エクリズマブ（遺伝子組換え）                                             | 300 mg                                   |
|                        | 添加剤  | 塩化ナトリウム<br>リン酸二水素ナトリウム一水和物<br>リン酸一水素ナトリウム七水和物<br>ポリソルベート80 | 263.1 mg<br>13.8 mg<br>53.4 mg<br>6.6 mg |

本剤は、マウス骨髄腫由来細胞を用いて製造される。製造工程において、培地成分としてウシの血清由来成分（アルブミン）及びウシの胎仔由来成分（血清）を使用している。

### 3.2 製剤の性状

|                   |                            |
|-------------------|----------------------------|
| 販売名               | ソリリス点滴静注 300 mg            |
| 性状                | 無色澄明な液                     |
| pH                | pH6.8～7.2                  |
| 浸透圧比<br>(生理食塩液対比) | 約1（日局生理食塩液により希釈後（5 mg/mL）） |

## \* 4. 効能又は効果

- 発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制  
○非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微血管障害の抑制  
○全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）  
○視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防

## 5. 効能又は効果に関連する注意

### 〈効能共通〉

- 5.1 本剤は補体C5の開裂を阻害し、終末補体複合体C5b-9の生成を抑制すると考えられるため、髄膜炎菌をはじめとする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。[1.1、9.1.2、17.1 参照]

### 〈発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制〉

- 5.2 フローサイトメトリー法等により検査を行い、発作性夜間ヘモグロビン尿症と確定診断された患者に投与を開始すること。  
5.3 本剤を投与開始する際には、溶血のため赤血球輸血が必要と考えられ、今後も輸血の継続が見込まれる患者を対象とすること。  
5.4 本剤による血栓塞栓症の抑制効果、腎機能改善効果及び延命効果は確認されていない。  
5.5 本剤の急性溶血発作に対する改善効果は確認されていない。  
5.6 本剤投与によりPNH赤血球クローンが増加するため、本剤を中止した場合に重篤な血管内溶血が認められるおそれがあることから、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤投与の是非を慎重に検討し、適切な対象患者に対し投与を開始すること。

### 〈非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微血管障害の抑制〉

- 5.7 補体制御異常による非典型溶血性尿毒症症候群<sup>※</sup>の患者に使用すること。  
※「非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）診療ガイド2015」（日本腎臓学会・日本小児科学会）を参考にすること。  
5.8 二次性血栓性微血管症の患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない（使用経験がない）。

〈全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）〉

5.9 本剤は、抗アセチルコリン受容体抗体陽性の患者に投与すること。

\*〈視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防〉

5.10 本剤は、抗アクアポリン4抗体陽性の患者に投与すること。

5.11 視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）※の患者に使用すること。

※「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン2017」（日本神経学会）を参考にすること。

6. 用法及び用量

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制〉

通常、成人には、エクリズマブ（遺伝子組換え）として、1回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<br>週1回で計4回 | 初回投与4週間後から<br>1回1200 mgを2週に1回 |
| 18歳未満              |                      |                               |
| 40 kg以上            | 1回900 mgを<br>週1回で計4回 | 初回投与4週間後から<br>1回1200 mgを2週に1回 |
| 30 kg以上<br>40 kg未満 | 1回600 mgを<br>週1回で計2回 | 初回投与2週間後から<br>1回900 mgを2週に1回  |
| 20 kg以上<br>30 kg未満 | 1回600 mgを<br>週1回で計2回 | 初回投与2週間後から<br>1回600 mgを2週に1回  |
| 10 kg以上<br>20 kg未満 | 1回600 mgを<br>週1回で計1回 | 初回投与1週間後から<br>1回300 mgを2週に1回  |
| 5 kg以上<br>10 kg未満  | 1回300 mgを<br>週1回で計1回 | 初回投与1週間後から<br>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。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制〉

7.1 本剤の血中濃度の低下により急性の溶血発作の発現が懸念されるため、投与間隔を遵守すること。

7.2 本剤投与開始2週までに血清中乳酸脱水素酵素（LDH）活性の低下が認められない場合には、本剤の投与継続の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〉

7.3 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。

〈全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）〉

7.4 本剤の血中濃度低下により症状悪化が懸念されるため、投与間隔を遵守すること。

7.5 本剤の全身型重症筋無力症患者を対象とした臨床試験では、ほとんど

の治療反応例で投与開始後12週までに症状の改善が得られた。全身型重症筋無力症患者で他の免疫抑制剤を併用している患者においては、髄膜炎菌感染症のリスクが高い可能性があることから、リスクベネフィットを考慮し、投与開始後12週までに症状の改善が認められない患者では、本剤の投与中止を検討すること。

\*〈視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防〉

7.6 本剤の血中濃度低下により再発のおそれがあるため、投与間隔を遵守すること。

7.7 本剤を一定期間投与後、再発の頻度について検討し、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。

\*〈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）及び視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防〉

7.8 血漿交換により本剤の一部が除去されること、新鮮凍結血漿内には補体C5が含まれることから、本剤投与中に血漿交換又は新鮮凍結血漿輸注を施行する必要がある場合は、血漿交換の施行後又は新鮮凍結血漿輸注の施行前に、下表を参考に本剤の補充投与を考慮すること。なお、下表はシミュレーション結果に基づき設定されたものであることから、補充投与後は患者の状態を慎重に観察すること。

|              | 直近の<br>本剤投与量 | 本剤の補充用量     | 補充投与の<br>時期  |
|--------------|--------------|-------------|--------------|
| 血漿交換         | 300 mg       | 1回につき300 mg | 施行後<br>60分以内 |
|              | 600 mg以上     | 1回につき600 mg |              |
| 新鮮凍結<br>血漿輸注 | 300 mg以上     | 1回につき300 mg | 施行60分前       |

8. 重要な基本的注意

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉

8.1 本剤投与によりPNH赤血球クローンが増加するため、本剤を中止した場合に重篤な血管内容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、血管内容血及びそれに付随する臨床症状の変化を注意深く観察し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

〈非典型溶血性尿毒症症候群〉

8.2 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 髄膜炎菌感染症の既往のある患者

本剤により髄膜炎菌感染症に罹患しやすくなる可能性がある。

[5.1、11.1.1 参照]

9.1.2 感染症の患者又は感染症が疑われる患者

特に荚膜形成細菌（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。[5.1、11.1.1 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制〉

9.7.1 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

〈非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制〉

9.7.2 低出生体重児、新生児又は2ヵ月未満の乳児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

〈全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限り）〉

9.7.3 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

\* 〈視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防〉

9.7.4 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名等                                   | 臨床症状・措置方法                                                          | 機序・危険因子                                                                                     |
|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| 人免疫グロブリン製剤<br>（ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン等） | 人免疫グロブリン製剤との併用投与によって本剤の血清中濃度が低下することがあるので、併用する場合には、患者の状態を十分に観察すること。 | 本剤のエンドソームにおけるリサイクリング機構が、人免疫グロブリン製剤との継続的な併用投与により阻害され、本剤の血清中濃度が低下する可能性がある <sup>1)2)3)</sup> 。 |

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 髄膜炎菌感染症（頻度不明）

髄膜炎又は敗血症を発症し、急激に重症化することがあるので、本剤の投与に際しては、当該感染症の初期徴候（発熱、頭痛、項部硬直、羞明、精神状態の変化、痙攣、悪心・嘔吐、紫斑、点状出血等）等の観察を十分に行うこと。髄膜炎菌感染症が疑われた場合には、直ちに診察し、抗菌剤の投与等の適切な処置を行うこと。髄膜炎菌に対するワクチンを接種しても発症した例や、死亡に至った例が認められている。[1.1、9.1.1、9.1.2 参照]

11.1.2 infusion reaction（頻度不明）

ショック、アナフィラキシー等があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

|             | 10%以上 | 5%～10%未満 | 5%未満                           | 頻度不明                               |
|-------------|-------|----------|--------------------------------|------------------------------------|
| * 血液        | －     | 白血球減少症   | 大球性貧血、好中球減少症、リンパ球減少症、鉄欠乏性貧血    | 貧血、凝固因子異常                          |
| 耳及び<br>迷路障害 | －     | 耳鳴       | －                              | 回轉性めまい、耳痛                          |
| * 眼         | －     | －        | 結膜出血、白内障、強膜出血、眼痛、結膜炎、緑内障       | －                                  |
| * 胃腸        | 悪心    | 嘔吐       | 上腹部痛、腸炎、下痢、腹痛、腹部膨満、胃食道逆流性疾患、舌炎 | 便秘、消化不良、腹部不快感、歯痛、アフト性口内炎、嚥下障害、直腸出血 |

|                    | 10%以上 | 5%～10%未満    | 5%未満                                                                                                             | 頻度不明                                                                                             |
|--------------------|-------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                    |       |             |                                                                                                                  | 血、胃の不快感                                                                                          |
| 全身障害<br>及び<br>投与局所 | －     | 発熱          | 胸部不快感、疲労、腋窩痛、悪寒、注射部位硬結、倦怠感、末梢性浮腫                                                                                 | インフルエンザ様疾患、無力症、胸痛、注射部位疼痛、溢乳、疼痛、冷感、腫脹                                                             |
| * 肝胆道              | －     | －           | 高ビリルビン血症、肝機能異常                                                                                                   | 黄疸                                                                                               |
| * 感染症              | 鼻咽頭炎  | インフルエンザ、咽頭炎 | 単純ヘルペス、麦粒腫、口腔ヘルペス、医療機器関連感染、肺炎、上気道感染、気管支炎、蜂巣炎、膀胱炎、ウイルス性胃腸炎、扁桃炎、帯状疱疹、敗血症、腎臓炎、アデノウイルス結膜炎、股関節白癰、尿道炎、口腔カンジダ症、耳下腺炎、歯周炎 | 尿路感染、真菌感染、ウイルス感染、膿瘍、消化管感染、感染、副鼻腔炎、歯感染、下気道感染、膿瘍、気道感染、鼻炎、胃腸炎、限局性感染、耳部感染、腹膜炎、BK ウイルス感染、ナイセリア感染（淋菌等） |
| * 臨床検査             | －     | －           | ALP 上昇、ビリルビン上昇、C-反応性蛋白増加、白血球数増加、肝酵素増加、尿中白血球陽性、尿中血陽性、好酸球百分率増加、好中球百分率増加                                            | ヘモグロビン減少、ハプトグロビン減少                                                                               |
| * 代謝               | －     | －           | 食欲減退、糖尿病、高アルブミン血症、高血糖                                                                                            | 低カルシウム血症、ヘモクロマトーシス                                                                               |
| 筋骨格                | －     | －           | 筋肉痛、関節痛、四肢痛、背部痛                                                                                                  | 筋痙攣、頭痛、関節腫脹、筋骨格痛、側腹部痛、筋骨格系胸痛                                                                     |
| * 神経系              | 頭痛    | －           | 浮動性めまい、頭痛不快感、感覚鈍麻、眼振                                                                                             | 味覚異常、振戦、失神、嗜眠、片頭痛、知覚障害                                                                           |
| * 生殖系              | －     | －           | 陰嚢障害、希発月経                                                                                                        | 陰道出血                                                                                             |
| 呼吸器                | －     | －           | 上気道炎、咳嗽、鼻閉、鼻漏、口腔咽頭不快感                                                                                            | 呼吸困難、鼻出血、咽喉頭疼痛、湿性咳嗽、咽喉乾燥                                                                         |
| * 皮膚               | －     | 湿疹          | 発疹、皮膚乾燥、紅斑、多形紅斑、脱毛症、多毛症、接触性皮膚炎                                                                                   | そう痒症、蕁麻疹、点状出血、発汗、皮膚炎                                                                             |
| 免疫系                | －     | －           | －                                                                                                                | 季節性アレルギー                                                                                         |
| 精神系                | －     | －           | うつ病、不安                                                                                                           | 不眠症、憂鬱感                                                                                          |
| * 血管・心臓            | －     | －           | 高血圧、動悸、起立性低血圧                                                                                                    | 進行性高血圧、ほてり、血腫、静脈硬化症                                                                              |
| * 腎及び<br>尿路障害      | －     | －           | 出血性膀胱炎、腎結石症、尿失禁、尿蛋白                                                                                              | 排尿困難、血尿、腎臓痛                                                                                      |
| * 傷害               | －     | －           | 骨折                                                                                                               | 挫傷、擦過傷、転倒・転落、関節捻挫、四肢損傷                                                                           |
| その他                | －     | －           | 皮膚乳頭腫                                                                                                            | －                                                                                                |

注）発現頻度は発作性夜間ヘモグロビン尿症を対象とした国内臨床試験 C07-007、非典型溶血性尿毒症症候群を対象とした国内レトロスペクティブ調査研究試験 C11-004J及び国内臨床試験 C11-005J、全身型重症筋無力症を対象とした国際共同試験CU-MG-301及びBCU-MG-302における日本人患者の結果、視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）を対象とした国際共同試験CU-MG-301及びBCU-MG-302における日本人患者の結果から集計した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 滅菌シリンジでバイアルから全量を抜き取り、必要量を点滴バッグ等に注入する。

14.1.2 日局生理食塩液、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5 mg/mLに希釈する。（希釈した液の容量は本剤300 mgの場合60 mL、600 mgの場合120 mL、900 mgの場合180 mL、1200 mgの場合240 mLである。）

14.1.3 希釈した液を含有する点滴バッグ等を静かに倒立させるなど、緩やかに溶解し、混和する。（抗体タンパクが凝集するおそれがあるため、決して激しく振らないこと。）

- 14.1.4 調製後、微粒子及び変色がないか、目視検査を行うこと。(変色、異物、その他異常を認めたものは使用しないこと。)
- 14.1.5 調製後、希釈した液は速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存する場合は、希釈した液は2～25℃で保存し、24時間以内に使用すること。
- 14.1.6 希釈した液を投与前に室温になるまで放置すること。(加熱しないこと。)

## 14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 本剤は点滴静注用としてのみ用い、急速静脈内投与、皮下投与、筋肉内投与をしないこと。
- 14.2.2 本剤は独立したラインより投与するものとし、他の注射剤、輸液等と混合しないこと。
- 14.2.3 希釈した液を18歳以上では25～45分、18歳未満では1～4時間かけて点滴静注するが、患者の年齢、体重に応じて適宜調整すること。
- 14.2.4 本剤の投与中に副作用が発現した場合は、医師の判断で投与速度を遅くする又は投与を中止し、投与終了後、患者の症状が安定するまで慎重に観察すること。

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において抗体反応が検出された患者が認められたが、抗体発現と臨床効果又は有害事象との相関は認められなかった。

### 15.2 非臨床試験に基づく情報

マウスの胚・胎児発生試験(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<sup>4)</sup>。

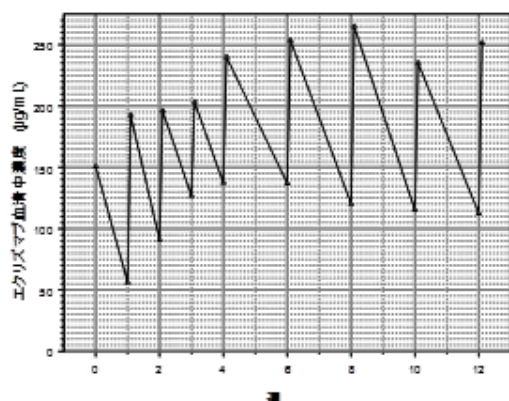
## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉

##### 16.1.1 国内第II相試験C07-001(AEGIS study)

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±10.93 μg/mLであった<sup>5)</sup>。



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。

##### 16.1.2 海外第III相試験C04-001 (TRIUMPH study)

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±3.81 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)。

##### 16.1.3 海外第III相試験C04-002 (SHEPHERD study)

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±3.00 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)。

#### 〈非典型溶血性尿毒症症候群〉

##### 16.1.4 国内第II相試験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600 mg又は1200 mg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  | 27.3 kg | 600 mg               | 553.6               | 352.1 |
| 6歳  | 18.9 kg | 600 mg <sup>a)</sup> | 524.1               | 384.8 |
| 31歳 | 53.9 kg | 1200 mg              | 517.1               | 377.1 |

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

##### 16.1.5 海外第II相試験C08-002A/B

非典型溶血性尿毒症症候群患者(17例)に本剤900 mgを週1回で計4回、その1週間後から本剤1200 mg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±47.1 μg/mLであり、血清中トラフ濃度は投与4週時152.6±61.8 μg/mL、投与26週時194.8±83.1 μg/mLであった(n=13～16)。

##### 16.1.6 海外第II相試験C08-003A/B

非典型溶血性尿毒症症候群患者(20例)に本剤900 mgを週1回で計4回、その1週間後から本剤1200 mg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±48.9 μg/mLであり、血清中トラフ濃度は投与4週時222.4±53.3 μg/mL、投与26週時276.8±101.0 μg/mLであった(n=18～20)。

#### 〈全身型重症筋無力症〉

##### 16.1.7 第III相国際共同試験ECU-MG-301

全身型重症筋無力症患者(62例(日本人患者3例を含む))に本剤900 mgを週1回で計4回、その1週間後から本剤1200 mg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336±112 μg/mLであり、血清中トラフ濃度は投与4週時373±135 μg/mL、投与26週時341±172 μg/mLであった(n=57～61)。日本人患者(3例)の血清中ピーク濃度及び血清中トラフ濃度は、外国人患者の5～95パーセンタイルの範囲内であった。

#### \* 〈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〉

##### 16.1.8 第III相国際共同試験ECU-NMO-301

視神経脊髄炎スペクトラム障害患者(95例(日本人患者9例を含む))に本剤900 mgを週1回で計4回、その1週間後から本剤1200 mg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359±103 μg/mLであり、血清中トラフ濃度は投与4週時432±169 μg/mL、投与48週時420±218 μg/mLであった(n=65～94)。日本人患者(9例)の血清中ピーク濃度及び血清中トラフ濃度は、外国人患者の5～95パーセンタイルの範囲内にほぼ含まれていた<sup>6)</sup>。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 〈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。[5.1 参照]

#### 17.1.1 国内第 II 相試験 C07-001 (AEGIS study)

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。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) <sup>5)</sup>。

副作用発現頻度は、本剤投与群で93.1% (27/29例) であった。主な副作用は、頭痛 (51.7%)、鼻咽頭炎 (37.9%)、悪心 (20.7%) であった。

#### 17.1.2 海外第 III 相試験 C04-001 (TRIUMPH study)

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600 mg又はプラセボを週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。Hb安定化<sup>※</sup>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 ( $p < 0.001$ , 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) <sup>7)</sup>。

副作用発現頻度は、本剤投与群で55.8% (24/43例) であった。主な副作用は、頭痛 (32.6%)、腹痛、皮膚乾燥、単純ヘルペス、悪心、上気道感染 (各4.7%) であった。

※ 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。

[5.1 参照]

#### 17.1.3 国内第 II 相試験 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600 mg又は1200 mgを2週に1回の頻度で静脈内投与した時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 ( $\times 10^4/\mu\text{L}$ ) |        |           |
|-----|---------|----------------------|------------------------------------|--------|-----------|
|     |         |                      | 施設基準値                              | ベースライン | 投与期間中     |
| 8歳  | 27.3 kg | 600 mg               | 12.0~41.0                          | 23.7   | 19.1~31.1 |
| 6歳  | 18.9 kg | 600 mg <sup>a)</sup> | 13.0~35.0                          | 36.2   | 24.1~41.2 |
| 31歳 | 53.9 kg | 1200 mg              | 13.1~36.2                          | 25.9   | 23.6~27.8 |

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

副作用は認められなかった。

#### 17.1.4 海外第 II 相試験 C08-002A/B

18歳以上、又は12歳以上18歳未満かつ体重40 kg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900 mgを週1回で計4回、その1週間後から本剤1200 mg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  $10.9 \pm 3.2 \times 10^4/\mu\text{L}$  から投与26週時  $21.0 \pm 6.8 \times 10^4/\mu\text{L}$  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  $7.3 \times 10^4/\mu\text{L}$  [ $4.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ ,  $10.5 \times 10^4/\mu\text{L}$ ] であった。

副作用発現頻度は、58.8% (10/17例) であった。主な副作用は、進行性高血圧、白血球減少症、悪心、嘔吐 (各11.8%) であった。

#### 17.1.5 海外第 II 相試験 C08-003A/B

18歳以上、又は12歳以上18歳未満かつ体重40 kg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900 mgを週1回で計4回、その1週間後から本剤1200 mg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<sup>※</sup>を達成した患者割合は80% (16/20例) であった。

副作用発現頻度は、30.0% (6/20例) であった。主な副作用は、頭痛、白血球減少症、リンパ球減少症 (各10.0%) であった。

#### 17.1.6 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<sup>※</sup>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<sup>※</sup>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。

有害事象発現頻度は、73.3% (22/30例) であった。主な有害事象は、発熱 (30%)、下痢 (27%)、嘔吐、咳嗽 (各23%)、上気道感染 (20%) 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、新規透析志向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  $15.0 \times 10^4/\mu\text{L}$  以上が4週間以上持続した場合と定義

#### 〈全身型重症筋無力症〉

全身型重症筋無力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。[5.1 参照]

#### 17.1.7 第 III 相国際共同試験 ECU-MG-301

全身型重症筋無力症患者125例 (日本人患者11例を含む) を対象に、プラセボ又は本剤900 mgを週1回で計4回、その1週間後からプラセボ又は本剤1200 mgを2週に1回の頻度で静脈内投与するプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。その結果、主要評価項目であるベースラインに対する投与26週のMG-ADL総スコアの変化量は下表のとおりであり、プラセボ群と本剤群の間に統計的に有意な差が認められた。

|       | MG-ADL総スコア <sup>a)</sup> |                    |                     | 臨床的イベント <sup>b)</sup> |                     | Worst-Rank解析 <sup>c)</sup>           |  |
|-------|--------------------------|--------------------|---------------------|-----------------------|---------------------|--------------------------------------|--|
|       | ベースライン                   | 投与26週              | 変化量                 | レスキュー治療               | 順位 <sup>d)</sup>    | 群間比較 <sup>e)</sup>                   |  |
| プラセボ群 | 9.9 ± 2.64<br>(51)       | 7.0 ± 3.36<br>(51) | -2.8 ± 3.07<br>(51) | 62.2 ± 55.40<br>(12)  | 70.8 ± 4.38<br>(63) | -16.6<br>[-28.90, -4.23]<br>p=0.0089 |  |
| 本剤群   | 10.3 ± 3.06<br>(56)      | 5.6 ± 4.11<br>(56) | -4.7 ± 4.20<br>(56) | 95.7 ± 71.50<br>(6)   | 54.2 ± 4.42<br>(62) |                                      |  |
|       | 9.0 (5, 18)              | 6.0 (2, 16)        | -2.0 (-8, 7)        | 43.5 (7, 178)         |                     |                                      |  |
|       | 10.0 (5, 18)             | 5.5 (0, 15)        | -4.5 (-15, 4)       | 99.5 (1, 174)         |                     |                                      |  |

- a) 上段: 平均値±標準偏差 (評価例数)、下段: 中央値 (最小値, 最大値)、レスキュー治療を必要としなかった患者が評価対象
- b) イベントまでの期間 (日)、上段: 平均値±標準偏差 (該当例数)、下段: 中央値 (最小値, 最大値)
- c) ①レスキュー治療を受けた患者集団 (レスキュー治療実施日までの日数が短い順)、②レスキュー治療を必要としなかった患者 (投与26週のMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量 (LOCF) に基づく改善が小さい順) の順番で患者に対して最悪順位から順位付けを行い、その順位を応答変数とした投与群及びMGFA分類 (クラス2a又は3a/4a/2b又は3b/4b) を因子、MG-ADL総スコアのベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく解析
- d) 順位の調整平均値±標準偏差 (共分散分析モデルに基づく) (評価例数)
- e) 上段: 群間差、中段: 群間差の95%信頼区間、下段: 群間比較のp値

また、重症筋無力症患者の病態及びレスキュー治療を受けずに症状悪化により早期中止した患者の影響を考慮して、事後的に順位付け方法を変更した Worst-Rank 解析においても、ベースラインに対する投与26週のMG-ADL総スコアの変化量についてプラセボ群と本剤群の間に統計的に有意な差が認められた<sup>9)</sup>。

|       | MG-ADL総スコア <sup>a)</sup> |                    |                     | 臨床的イベント <sup>b)</sup> |                           | Worst-Rank解析 <sup>c)</sup> |                                      |
|-------|--------------------------|--------------------|---------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------------|--------------------------------------|
|       | ベースライン                   | 投与26週              | 変化量                 | MGクリーゼ                | レスキュー治療及び中止 <sup>d)</sup> | 順位 <sup>e)</sup>           | 群間比較 <sup>f)</sup>                   |
| プラセボ群 | 9.9 ± 2.64<br>(51)       | 7.0 ± 3.36<br>(51) | -2.8 ± 3.07<br>(51) | 0                     | 62.2 ± 55.40<br>(12)      | 70.2 ± 4.41<br>(63)        | -15.4<br>[-27.80, -2.92]<br>p=0.0160 |
| 本剤群   | 10.2 ± 2.98<br>(55)      | 5.6 ± 4.02<br>(55) | -4.7 ± 4.23<br>(55) |                       | 80.7 ± 76.64<br>(6)       | 54.8 ± 4.46<br>(62)        |                                      |
|       | 9.0 (5, 18)              | 6.0 (2, 16)        | -2.0 (-8, 7)        |                       | 43.5 (7, 178)             |                            |                                      |
|       | 10.0 (5, 18)             | 5.0 (0, 15)        | -4.5 (-15, 4)       |                       | 99.5 (1, 174)             |                            |                                      |

- a) 上段: 平均値±標準偏差 (評価例数)、下段: 中央値 (最小値, 最大値)、MGクリーゼを発現せず、レスキュー治療を必要とせず26週間の治療投与を完了した患者、及び中止例のうちレスキュー治療の実施基準に該当しなかった患者が評価対象
- b) イベントまでの期間 (日)、上段: 平均値±標準偏差 (該当例数)、下段: 中央値 (最小値, 最大値)
- c) ①投与26週までに死亡した患者集団 (死亡した日までの日数が短い順)、②MGクリーゼを発現した患者集団 (MGクリーゼ発現までの日数が短い順)、③レスキュー治療を受けた患者、又は試験を中止した患者のうちレスキュー治療の実施基準に該当する患者集団 (レスキュー治療実施日又は中止日 (両方のイベントがある場合には早く発現した方) までの日数が短い順)、④レスキュー治療を受けなかった患者、又は試験を中止した患者のうちレスキュー治療の実施基準に該当しなかった患者集団 (投与26週のMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量 (LOCF) に基づく改善が小さい順) の順番で患者に対して最悪順位から順位付けを行い、その順位を応答変数とした投与群及びMGFA分類を因子、MG-ADL総スコアのベースライン値を共変量とした共分散分析モデル
- d) 試験を中止した患者のうちレスキュー治療の実施基準に該当する患者集団
- e) 順位の調整平均値±標準偏差 (共分散分析モデルに基づく) (評価例数)
- f) 上段: 群間差、中段: 群間差の95%信頼区間、下段: 群間比較のp値

副作用発現頻度は、本剤投与群で66.1% (41/62例) であった。主な副作用は、悪心、上気道感染 (各12.9%)、下痢 (11.3%) であった。

#### 17.1.8 第III相国際共同試験 (長期投与試験) ECU-MG-302

全身型重症筋無力症患者を対象に実施したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を完了した患者を対象に実施した長期投与試験において、有効性の評価尺度であるMG-ADL総スコアの推移は下表のとおりであった<sup>10)</sup>。

|                       | プラセボ-本剤集団 |          |           | 本剤-本剤集団 |           |           |
|-----------------------|-----------|----------|-----------|---------|-----------|-----------|
|                       | 評価例数      | 総スコア     | 変化量       | 評価例数    | 総スコア      | 変化量       |
| ベースライン (ECU-MG-301試験) | 60        | 9.9±2.60 |           | 56      | 10.3±3.03 |           |
| 1週                    | 60        | 6.0±3.85 |           | 55      | 5.3±3.94  |           |
| 4週                    | 60        | 5.1±3.74 | -4.8±3.73 | 55      | 5.5±3.81  | -4.9±4.05 |
| 12週                   | 60        | 5.2±3.25 | -4.7±3.39 | 53      | 5.3±3.50  | -4.8±3.38 |
| 26週                   | 55        | 4.7±3.20 | -4.9±3.20 | 49      | 5.1±3.77  | -5.2±3.77 |
| 40週                   | 31        | 3.8±2.76 | -5.7±3.55 | 29      | 5.2±4.22  | -5.1±4.65 |
| 52週                   | 20        | 4.3±3.06 | -5.3±3.24 | 20      | 5.8±3.75  | -4.4±3.53 |
| 最終評価時 (LOCF)          | 60        | 5.2±3.97 | -4.7±4.24 | 56      | 6.1±4.36  | -4.3±4.11 |

平均値±標準偏差

副作用発現頻度は、55.6% (65/117例) であり、主な副作用は、頭痛

(12.0%)、下痢 (8.5%)、上気道感染 (7.7%)、鼻咽頭炎 (6.8%) であった。

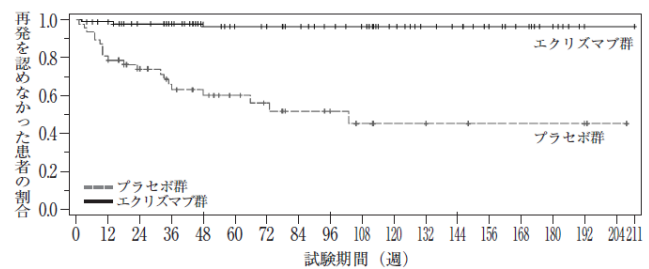
#### \*〈視神経脊髄炎スペクトラム障害 (視神経脊髄炎を含む) の再発予防〉

視神経脊髄炎スペクトラム障害患者を対象とした臨床試験は、すべて髄膜炎ワクチン接種下で実施された。[5.1参照]

#### 17.1.9 第III相国際共同試験 ECU-NMO-301

視神経脊髄炎スペクトラム障害患者<sup>\*</sup>143例 (日本人患者14例を含む) を対象に、プラセボ又は本剤900mgを週1回投与で計4回静脈内投与し、その1週間後からプラセボ又は本剤1200mgを2週に1回静脈内投与するプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。その結果、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再発までの期間は次図のとおりであり、プラセボ群と本剤群との間に有意な差が認められた (p<0.0001)<sup>a)</sup>。ハザード比 [95%信頼区間]<sup>b)</sup>は0.058 [0.017, 0.197] であった。

a) 層別ログランク検定に基づく、b) 層別Cox比例ハザードモデルに基づく、c) Wald信頼区間



各時点の患者数:

|        |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |
|--------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|
| プラセボ   | 47 | 38 | 30 | 24 | 21 | 16 | 13 | 10 | 9  | 6  | 5  | 5  | 4  | 3  | 3  | 3 | 3 | 1 |
| エクリズマブ | 96 | 92 | 83 | 78 | 68 | 60 | 58 | 52 | 46 | 41 | 32 | 24 | 22 | 18 | 14 | 8 | 2 | 1 |

副作用発現頻度は、本剤投与群で63.5% (61/96例) であった。主な副作用は、上気道感染11.5% (11例)、悪心10.4% (10例)、頭痛8.3% (8例)、浮動性めまい7.3% (7例) であった<sup>6)</sup>。

#### 17.1.10 第III相国際共同試験 (長期投与試験) ECU-NMO-302

視神経脊髄炎スペクトラム障害患者<sup>\*</sup>を対象に実施したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を完了した患者を対象に実施した長期投与試験において、年間あたりの再発回数の推移は下表のとおりであった。

|           | 評価例数 | 過去の年間あたりの再発回数 <sup>a)</sup>            | 試験中の年間あたりの再発回数                         | 過去の年間あたりの再発回数からの変化量                        |
|-----------|------|----------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------|
| プラセボ-本剤集団 | 25   | 2.405 ± 1.2526<br>1.923 (1.442, 2.885) | 0.237 ± 0.6067<br>0.000 (0.000, 0.000) | -2.168 ± 1.4830<br>-1.923 (-2.446, -1.442) |
| 本剤-本剤集団   | 14   | 2.029 ± 0.9563<br>1.923 (1.442, 2.404) | 0.198 ± 0.4206<br>0.000 (0.000, 0.296) | -1.831 ± 0.7522<br>-1.923 (-2.404, -1.442) |
| 全体集団      | 39   | 2.270 ± 1.1564<br>1.923 (1.442, 2.885) | 0.223 ± 0.5416<br>0.000 (0.000, 0.000) | -2.047 ± 1.2686<br>-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試験の治療薬投与前24カ月の年間再発回数

副作用発現頻度は69.2% (27/39例) であり、主な副作用は鼻咽頭炎、尿路感染症の各12.8% (各5例) であった<sup>11)</sup>。

※2006年の診断基準<sup>12)</sup>に基づき視神経脊髄炎又は2007年の基準<sup>13)</sup>に基づき視神経脊髄炎スペクトラム障害と診断された患者。

#### 18. 薬効薬理

##### 18.1 作用機序

エクリズマブは、補体タンパクC5に特異的に結合し、C5のC5a及びC5bへの開裂を阻害することで、終末補体複合体C5b-9の生成を抑制する。

##### 18.2 その他

18.2.1 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<sup>14)</sup>。

18.2.2 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<sup>15)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：エクリズマブ（遺伝子組換え）

Ecilizumab (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C5α 鎖抗体の相補性決定部及びヒトフレームワーク部からなる改変部、並びにヒトIgG由来定常部からなる。L鎖の定常部はκ鎖に由来する。また、H鎖定常部のCH1部、ヒンジ部及びCH2部の一部はIgG2（γ2鎖）からなり、CH2部の残りとCH3部はIgG4（γ4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。

## 20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

## 21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制〉

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

21.3 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〉

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

21.5 本剤の投与が、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。

〈全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）〉

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

21.7 本剤の投与が、全身型重症筋無力症の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防〉

## 22. 包装

ソリリス点滴静注 300 mg 30 mL [1バイアル]

## 23. 主要文献

- 1) Jin F, et al. Hum Immunol, 2005; 66(4): 403-410.
- 2) Wang W, et al. Clin Pharmacol Ther, 2008; 84(5):548-558.
- 3) Fitzpatrick AM, et al. J Peripher Nerv Syst, 2011; 16(2):84-91.
- 4) 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)
- 5) Kanakura Y, et al. Int J Hematol, 2011; 93: 36-46
- 6) 社内資料：第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較臨床試験(ECU-NMO-301試験) (20XX年X月X日承認、CTD2.7.2.2、2.7.2.4及び2.7.6.1)
- 7) Hillmen P, et al. N Engl J Med, 2006; 355:1233-1243
- 8) Brodsky RA, et al. Blood, 2008; 111(4):1840-1847
- 9) 社内資料：第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較臨床試験(ECU-MG-301試験) (2017年12月25日承認、CTD2.7.6.2)
- 10) 社内資料：第Ⅲ相 ECU-MG-301 継続試験(ECU-MG-302試験) (2017年12月25日承認、CTD2.7.6.3)
- 11) 社内資料：第Ⅲ相 ECU-NMO-301 継続試験(ECU-NMO-302試験) (20XX年X月X日承認、CTD2.7.6.2)
- 12) Wingerchuk DM, et al. Neurology, 2006; 66(10): 1485-1489
- 13) Wingerchuk DM, et al. Lancet Neurol, 2007; 6(9): 805-815
- 14) 社内資料：Terrie LU, et al. 溶血性試験(2005年)
- 15) 社内資料：Rekha P, et al. ヒト補体C5に対する親和性試験(2005年)

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

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  
〒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

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 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

## TABLE OF CONTENTS

|                     |   |
|---------------------|---|
| 1.9 一般的名称に係る文書..... | 2 |
|---------------------|---|

1.9 一般的名称に係る文書  
エクリズマブ -NMOSD

---

1.9 一般的名称に係る文書  
該当なし

## TABLE OF CONTENTS

|      |                              |   |
|------|------------------------------|---|
| 1.10 | 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ.....        | 2 |
| 1    | 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ　[現行] ..... | 2 |
| 2    | 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ　[追加] ..... | 5 |
| 3    | 別紙.....                      | 6 |

## 1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

### 1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ [現行]

|                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                        |  |        |     |     |        |                             |                                        |        |  |  |          |                             |                                        |                      |                             |                                       |                      |                             |                                       |                      |                             |                                       |                     |                             |                                       |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|--|--------|-----|-----|--------|-----------------------------|----------------------------------------|--------|--|--|----------|-----------------------------|----------------------------------------|----------------------|-----------------------------|---------------------------------------|----------------------|-----------------------------|---------------------------------------|----------------------|-----------------------------|---------------------------------------|---------------------|-----------------------------|---------------------------------------|
| 化学式・別名               | JAN：エクリズマブ（遺伝子組換え）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                        |  |        |     |     |        |                             |                                        |        |  |  |          |                             |                                        |                      |                             |                                       |                      |                             |                                       |                      |                             |                                       |                     |                             |                                       |
| 構造式                  | アミノ酸配列等は別紙のとおり                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                        |  |        |     |     |        |                             |                                        |        |  |  |          |                             |                                        |                      |                             |                                       |                      |                             |                                       |                      |                             |                                       |                     |                             |                                       |
| 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<br>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<br>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）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                        |  |        |     |     |        |                             |                                        |        |  |  |          |                             |                                        |                      |                             |                                       |                      |                             |                                       |                      |                             |                                       |                     |                             |                                       |
| 用法・用量                | <b>発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制</b><br>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。<br><br><b>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</b><br>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。 <table><tr><td>年齢又は体重</td><td>導入期</td><td>維持期</td></tr><tr><td>18 歳以上</td><td>1 回 900 mg を<br/>週 1 回で計 4 回</td><td>初回投与 4 週間後から<br/>1 回 1200 mg を 2 週に 1 回</td></tr><tr><td colspan="3">18 歳未満</td></tr><tr><td>40 kg 以上</td><td>1 回 900 mg を<br/>週 1 回で計 4 回</td><td>初回投与 4 週間後から<br/>1 回 1200 mg を 2 週に 1 回</td></tr><tr><td>30 kg 以上<br/>40 kg 未満</td><td>1 回 600 mg を<br/>週 1 回で計 2 回</td><td>初回投与 2 週間後から<br/>1 回 900 mg を 2 週に 1 回</td></tr><tr><td>20 kg 以上<br/>30 kg 未満</td><td>1 回 600 mg を<br/>週 1 回で計 2 回</td><td>初回投与 2 週間後から<br/>1 回 600 mg を 2 週に 1 回</td></tr><tr><td>10 kg 以上<br/>20 kg 未満</td><td>1 回 600 mg を<br/>週 1 回で計 1 回</td><td>初回投与 1 週間後から<br/>1 回 300 mg を 2 週に 1 回</td></tr><tr><td>5 kg 以上<br/>10 kg 未満</td><td>1 回 300 mg を<br/>週 1 回で計 1 回</td><td>初回投与 1 週間後から<br/>1 回 300 mg を 3 週に 1 回</td></tr></table><br><b>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）</b><br>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。 |                                        |  | 年齢又は体重 | 導入期 | 維持期 | 18 歳以上 | 1 回 900 mg を<br>週 1 回で計 4 回 | 初回投与 4 週間後から<br>1 回 1200 mg を 2 週に 1 回 | 18 歳未満 |  |  | 40 kg 以上 | 1 回 900 mg を<br>週 1 回で計 4 回 | 初回投与 4 週間後から<br>1 回 1200 mg を 2 週に 1 回 | 30 kg 以上<br>40 kg 未満 | 1 回 600 mg を<br>週 1 回で計 2 回 | 初回投与 2 週間後から<br>1 回 900 mg を 2 週に 1 回 | 20 kg 以上<br>30 kg 未満 | 1 回 600 mg を<br>週 1 回で計 2 回 | 初回投与 2 週間後から<br>1 回 600 mg を 2 週に 1 回 | 10 kg 以上<br>20 kg 未満 | 1 回 600 mg を<br>週 1 回で計 1 回 | 初回投与 1 週間後から<br>1 回 300 mg を 2 週に 1 回 | 5 kg 以上<br>10 kg 未満 | 1 回 300 mg を<br>週 1 回で計 1 回 | 初回投与 1 週間後から<br>1 回 300 mg を 3 週に 1 回 |
| 年齢又は体重               | 導入期                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 維持期                                    |  |        |     |     |        |                             |                                        |        |  |  |          |                             |                                        |                      |                             |                                       |                      |                             |                                       |                      |                             |                                       |                     |                             |                                       |
| 18 歳以上               | 1 回 900 mg を<br>週 1 回で計 4 回                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 初回投与 4 週間後から<br>1 回 1200 mg を 2 週に 1 回 |  |        |     |     |        |                             |                                        |        |  |  |          |                             |                                        |                      |                             |                                       |                      |                             |                                       |                      |                             |                                       |                     |                             |                                       |
| 18 歳未満               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                        |  |        |     |     |        |                             |                                        |        |  |  |          |                             |                                        |                      |                             |                                       |                      |                             |                                       |                      |                             |                                       |                     |                             |                                       |
| 40 kg 以上             | 1 回 900 mg を<br>週 1 回で計 4 回                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 初回投与 4 週間後から<br>1 回 1200 mg を 2 週に 1 回 |  |        |     |     |        |                             |                                        |        |  |  |          |                             |                                        |                      |                             |                                       |                      |                             |                                       |                      |                             |                                       |                     |                             |                                       |
| 30 kg 以上<br>40 kg 未満 | 1 回 600 mg を<br>週 1 回で計 2 回                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 初回投与 2 週間後から<br>1 回 900 mg を 2 週に 1 回  |  |        |     |     |        |                             |                                        |        |  |  |          |                             |                                        |                      |                             |                                       |                      |                             |                                       |                      |                             |                                       |                     |                             |                                       |
| 20 kg 以上<br>30 kg 未満 | 1 回 600 mg を<br>週 1 回で計 2 回                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 初回投与 2 週間後から<br>1 回 600 mg を 2 週に 1 回  |  |        |     |     |        |                             |                                        |        |  |  |          |                             |                                        |                      |                             |                                       |                      |                             |                                       |                      |                             |                                       |                     |                             |                                       |
| 10 kg 以上<br>20 kg 未満 | 1 回 600 mg を<br>週 1 回で計 1 回                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 初回投与 1 週間後から<br>1 回 300 mg を 2 週に 1 回  |  |        |     |     |        |                             |                                        |        |  |  |          |                             |                                        |                      |                             |                                       |                      |                             |                                       |                      |                             |                                       |                     |                             |                                       |
| 5 kg 以上<br>10 kg 未満  | 1 回 300 mg を<br>週 1 回で計 1 回                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 初回投与 1 週間後から<br>1 回 300 mg を 3 週に 1 回  |  |        |     |     |        |                             |                                        |        |  |  |          |                             |                                        |                      |                             |                                       |                      |                             |                                       |                      |                             |                                       |                     |                             |                                       |
| 毒劇薬等の指定              | 生物由来製品 <sup>1)</sup> 、劇薬、処方箋医薬品                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                        |  |        |     |     |        |                             |                                        |        |  |  |          |                             |                                        |                      |                             |                                       |                      |                             |                                       |                      |                             |                                       |                     |                             |                                       |
| 市販名及び<br>有効成分・分量     | 製剤：ソリス点滴静注 300 mg<br>(1 バイアル中エクリズマブ（遺伝子組換え）として 300 mg)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                        |  |        |     |     |        |                             |                                        |        |  |  |          |                             |                                        |                      |                             |                                       |                      |                             |                                       |                      |                             |                                       |                     |                             |                                       |

1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ  
エクリズマブ -NMOSD

|            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |      |                  |                   |                                                        |           |                  |     |              |      |             |       |                  |                   |             |            |             |     |                   |      |                          |     |      |      |                  |                   |      |            |          |     |        |      |                                                        |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------------------|-------------------|--------------------------------------------------------|-----------|------------------|-----|--------------|------|-------------|-------|------------------|-------------------|-------------|------------|-------------|-----|-------------------|------|--------------------------|-----|------|------|------------------|-------------------|------|------------|----------|-----|--------|------|--------------------------------------------------------|
| 毒性         | <div>1. 単回投与</div> <table><tr><td>動物種</td><td>被検物質</td><td>投与経路</td><td>無毒性量<br/>(mg/kg)</td></tr><tr><td>SD<br/>ラット</td><td>h5 G1.1-scFv *</td><td>静脈内</td><td>≥20</td></tr></table> <div>2. 4週間反復投与</div> <table><tr><td>動物種</td><td>被検物質</td><td>投与経路</td><td>投与量<br/>(mg/kg/週)</td><td>無毒性量<br/>(mg/kg/週)</td><td>主な所見</td></tr><tr><td>ICR<br/>マウス</td><td>BB5.1 **</td><td>静脈内</td><td>30, 60, 90</td><td>≥ 90</td><td>いずれの用量においても毒性徴候は見られなかった。</td></tr></table> <div>3. 26週反復投与</div> <table><tr><td>動物種</td><td>被検物質</td><td>投与経路</td><td>投与量<br/>(mg/kg/週)</td><td>無毒性量<br/>(mg/kg/週)</td><td>主な所見</td></tr><tr><td>ICR<br/>マウス</td><td>BB5.1 **</td><td>静脈内</td><td>30, 60</td><td>≥ 60</td><td>対照群 4 例、BB5.1 60 mg 群 5 例に死亡が認められたが、被検物質との関連性は示されなかった。</td></tr></table> <div>* : h5 G1.1-scFv－pexelizumab、一本鎖で定常領域を持たないモノクローナル抗体</div> <div>** : BB5.1－マウス C5 に対するサロゲート抗体</div> | 動物種  | 被検物質             | 投与経路              | 無毒性量<br>(mg/kg)                                        | SD<br>ラット | h5 G1.1-scFv *   | 静脈内 | ≥20          | 動物種  | 被検物質        | 投与経路  | 投与量<br>(mg/kg/週) | 無毒性量<br>(mg/kg/週) | 主な所見        | ICR<br>マウス | BB5.1 **    | 静脈内 | 30, 60, 90        | ≥ 90 | いずれの用量においても毒性徴候は見られなかった。 | 動物種 | 被検物質 | 投与経路 | 投与量<br>(mg/kg/週) | 無毒性量<br>(mg/kg/週) | 主な所見 | ICR<br>マウス | BB5.1 ** | 静脈内 | 30, 60 | ≥ 60 | 対照群 4 例、BB5.1 60 mg 群 5 例に死亡が認められたが、被検物質との関連性は示されなかった。 |
| 動物種        | 被検物質                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 投与経路 | 無毒性量<br>(mg/kg)  |                   |                                                        |           |                  |     |              |      |             |       |                  |                   |             |            |             |     |                   |      |                          |     |      |      |                  |                   |      |            |          |     |        |      |                                                        |
| SD<br>ラット  | h5 G1.1-scFv *                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 静脈内  | ≥20              |                   |                                                        |           |                  |     |              |      |             |       |                  |                   |             |            |             |     |                   |      |                          |     |      |      |                  |                   |      |            |          |     |        |      |                                                        |
| 動物種        | 被検物質                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 投与経路 | 投与量<br>(mg/kg/週) | 無毒性量<br>(mg/kg/週) | 主な所見                                                   |           |                  |     |              |      |             |       |                  |                   |             |            |             |     |                   |      |                          |     |      |      |                  |                   |      |            |          |     |        |      |                                                        |
| ICR<br>マウス | BB5.1 **                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 静脈内  | 30, 60, 90       | ≥ 90              | いずれの用量においても毒性徴候は見られなかった。                               |           |                  |     |              |      |             |       |                  |                   |             |            |             |     |                   |      |                          |     |      |      |                  |                   |      |            |          |     |        |      |                                                        |
| 動物種        | 被検物質                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 投与経路 | 投与量<br>(mg/kg/週) | 無毒性量<br>(mg/kg/週) | 主な所見                                                   |           |                  |     |              |      |             |       |                  |                   |             |            |             |     |                   |      |                          |     |      |      |                  |                   |      |            |          |     |        |      |                                                        |
| ICR<br>マウス | BB5.1 **                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 静脈内  | 30, 60           | ≥ 60              | 対照群 4 例、BB5.1 60 mg 群 5 例に死亡が認められたが、被検物質との関連性は示されなかった。 |           |                  |     |              |      |             |       |                  |                   |             |            |             |     |                   |      |                          |     |      |      |                  |                   |      |            |          |     |        |      |                                                        |
| 副作用        | <div>発作性夜間ヘモグロビン尿症</div> <div>国内臨床試験の 29 例中 27 例（93.1%）に副作用が認められた。</div> <div>主な副作用</div> <table><tr><td>頭痛</td><td>15 例（51.7%）</td></tr><tr><td>鼻咽頭炎</td><td>11 例（37.9%）</td></tr><tr><td>悪心</td><td>6 例（20.7%）等（承認時）</td></tr></table> <div>海外臨床試験の 195 例中 193 例（99.0%）に有害事象が認められた。</div> <div>主な有害事象</div> <table><tr><td>頭痛</td><td>100 例（51.3%）</td></tr><tr><td>鼻咽頭炎</td><td>82 例（42.1%）</td></tr><tr><td>上気道感染</td><td>60 例（30.8%）</td></tr><tr><td>悪心</td><td>49 例（25.1%）</td></tr><tr><td>下痢</td><td>43 例（22.1%）</td></tr><tr><td>背部痛</td><td>39 例（20.0%）等（承認時）</td></tr></table> <div>非典型溶血性尿毒症症候群</div> <div>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。</div> <div>1 例に医療機器関連感染及び鼻咽頭炎</div>                                                                                                                                                                                        | 頭痛   | 15 例（51.7%）      | 鼻咽頭炎              | 11 例（37.9%）                                            | 悪心        | 6 例（20.7%）等（承認時） | 頭痛  | 100 例（51.3%） | 鼻咽頭炎 | 82 例（42.1%） | 上気道感染 | 60 例（30.8%）      | 悪心                | 49 例（25.1%） | 下痢         | 43 例（22.1%） | 背部痛 | 39 例（20.0%）等（承認時） |      |                          |     |      |      |                  |                   |      |            |          |     |        |      |                                                        |
| 頭痛         | 15 例（51.7%）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |      |                  |                   |                                                        |           |                  |     |              |      |             |       |                  |                   |             |            |             |     |                   |      |                          |     |      |      |                  |                   |      |            |          |     |        |      |                                                        |
| 鼻咽頭炎       | 11 例（37.9%）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |      |                  |                   |                                                        |           |                  |     |              |      |             |       |                  |                   |             |            |             |     |                   |      |                          |     |      |      |                  |                   |      |            |          |     |        |      |                                                        |
| 悪心         | 6 例（20.7%）等（承認時）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |      |                  |                   |                                                        |           |                  |     |              |      |             |       |                  |                   |             |            |             |     |                   |      |                          |     |      |      |                  |                   |      |            |          |     |        |      |                                                        |
| 頭痛         | 100 例（51.3%）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |      |                  |                   |                                                        |           |                  |     |              |      |             |       |                  |                   |             |            |             |     |                   |      |                          |     |      |      |                  |                   |      |            |          |     |        |      |                                                        |
| 鼻咽頭炎       | 82 例（42.1%）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |      |                  |                   |                                                        |           |                  |     |              |      |             |       |                  |                   |             |            |             |     |                   |      |                          |     |      |      |                  |                   |      |            |          |     |        |      |                                                        |
| 上気道感染      | 60 例（30.8%）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |      |                  |                   |                                                        |           |                  |     |              |      |             |       |                  |                   |             |            |             |     |                   |      |                          |     |      |      |                  |                   |      |            |          |     |        |      |                                                        |
| 悪心         | 49 例（25.1%）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |      |                  |                   |                                                        |           |                  |     |              |      |             |       |                  |                   |             |            |             |     |                   |      |                          |     |      |      |                  |                   |      |            |          |     |        |      |                                                        |
| 下痢         | 43 例（22.1%）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |      |                  |                   |                                                        |           |                  |     |              |      |             |       |                  |                   |             |            |             |     |                   |      |                          |     |      |      |                  |                   |      |            |          |     |        |      |                                                        |
| 背部痛        | 39 例（20.0%）等（承認時）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |      |                  |                   |                                                        |           |                  |     |              |      |             |       |                  |                   |             |            |             |     |                   |      |                          |     |      |      |                  |                   |      |            |          |     |        |      |                                                        |

1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ  
 エクリズマブ -NMOSD

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |        |            |    |            |    |            |    |            |    |            |       |                    |    |             |       |             |       |             |      |             |      |            |    |                   |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|------------|----|------------|----|------------|----|------------|----|------------|-------|--------------------|----|-------------|-------|-------------|-------|-------------|------|-------------|------|------------|----|-------------------|
|        | <p>1 例に悪心、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（効能追加時）</p> <p>海外臨床試験の 37 例中 16 例（43.2%）に副作用が認められた。</p> <p>主な副作用</p> <table> <tr> <td>白血球減少症</td><td>4 例（10.8%）</td></tr> <tr> <td>頭痛</td><td>3 例（8.1%）等</td></tr> </table> <p>海外レトロスペクティブ調査の 30 例中 22 例（73.3%）に有害事象が認められた。</p> <p>主な有害事象</p> <table> <tr> <td>発熱</td><td>9 例（30.0%）</td></tr> <tr> <td>嘔吐</td><td>7 例（23.3%）</td></tr> <tr> <td>咳嗽</td><td>7 例（23.3%）</td></tr> <tr> <td>上気道感染</td><td>6 例（20.0%）等（効能追加時）</td></tr> </table> <p><b>全身型重症筋無力症</b></p> <p>海外臨床試験及び国際共同試験の 136 例中 88 例（64.7%）に副作用が認められた。</p> <p>主な副作用</p> <table> <tr> <td>頭痛</td><td>21 例（15.4%）</td></tr> <tr> <td>下痢、悪心</td><td>15 例（11.0%）</td></tr> <tr> <td>上気道感染</td><td>15 例（11.0%）</td></tr> <tr> <td>鼻咽頭炎</td><td>11 例（8.1%）等</td></tr> </table> <p>そのうち国内症例は 11 例中 5 例（45.5%）に副作用が認められた。</p> <table> <tr> <td>鼻咽頭炎</td><td>3 例（27.3%）</td></tr> <tr> <td>頭痛</td><td>2 例（18.2%）（効能追加時）</td></tr> </table> | 白血球減少症 | 4 例（10.8%） | 頭痛 | 3 例（8.1%）等 | 発熱 | 9 例（30.0%） | 嘔吐 | 7 例（23.3%） | 咳嗽 | 7 例（23.3%） | 上気道感染 | 6 例（20.0%）等（効能追加時） | 頭痛 | 21 例（15.4%） | 下痢、悪心 | 15 例（11.0%） | 上気道感染 | 15 例（11.0%） | 鼻咽頭炎 | 11 例（8.1%）等 | 鼻咽頭炎 | 3 例（27.3%） | 頭痛 | 2 例（18.2%）（効能追加時） |
| 白血球減少症 | 4 例（10.8%）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |        |            |    |            |    |            |    |            |    |            |       |                    |    |             |       |             |       |             |      |             |      |            |    |                   |
| 頭痛     | 3 例（8.1%）等                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |        |            |    |            |    |            |    |            |    |            |       |                    |    |             |       |             |       |             |      |             |      |            |    |                   |
| 発熱     | 9 例（30.0%）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |        |            |    |            |    |            |    |            |    |            |       |                    |    |             |       |             |       |             |      |             |      |            |    |                   |
| 嘔吐     | 7 例（23.3%）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |        |            |    |            |    |            |    |            |    |            |       |                    |    |             |       |             |       |             |      |             |      |            |    |                   |
| 咳嗽     | 7 例（23.3%）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |        |            |    |            |    |            |    |            |    |            |       |                    |    |             |       |             |       |             |      |             |      |            |    |                   |
| 上気道感染  | 6 例（20.0%）等（効能追加時）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |        |            |    |            |    |            |    |            |    |            |       |                    |    |             |       |             |       |             |      |             |      |            |    |                   |
| 頭痛     | 21 例（15.4%）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |        |            |    |            |    |            |    |            |    |            |       |                    |    |             |       |             |       |             |      |             |      |            |    |                   |
| 下痢、悪心  | 15 例（11.0%）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |        |            |    |            |    |            |    |            |    |            |       |                    |    |             |       |             |       |             |      |             |      |            |    |                   |
| 上気道感染  | 15 例（11.0%）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |        |            |    |            |    |            |    |            |    |            |       |                    |    |             |       |             |       |             |      |             |      |            |    |                   |
| 鼻咽頭炎   | 11 例（8.1%）等                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |        |            |    |            |    |            |    |            |    |            |       |                    |    |             |       |             |       |             |      |             |      |            |    |                   |
| 鼻咽頭炎   | 3 例（27.3%）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |        |            |    |            |    |            |    |            |    |            |       |                    |    |             |       |             |       |             |      |             |      |            |    |                   |
| 頭痛     | 2 例（18.2%）（効能追加時）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |        |            |    |            |    |            |    |            |    |            |       |                    |    |             |       |             |       |             |      |             |      |            |    |                   |
| 会社     | <p>アレクシオンファーマ合同会社</p> <p>製剤：製造販売</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |        |            |    |            |    |            |    |            |    |            |       |                    |    |             |       |             |       |             |      |             |      |            |    |                   |

<sup>1)</sup> 平成 22 年 4 月 16 日付 厚生労働省告示第 192 号により指定された。

1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ  
エクリズマブ -NMOSD

2 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ [追加]

|                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |       |             |    |             |    |           |        |            |      |            |       |             |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------------|----|-------------|----|-----------|--------|------------|------|------------|-------|-------------|
| 化学式・別名           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |       |             |    |             |    |           |        |            |      |            |       |             |
| 構造式              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |       |             |    |             |    |           |        |            |      |            |       |             |
| 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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |       |             |    |             |    |           |        |            |      |            |       |             |
| 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 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。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |       |             |    |             |    |           |        |            |      |            |       |             |
| 毒劇薬等の指定          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |       |             |    |             |    |           |        |            |      |            |       |             |
| 市販名及び<br>有効成分・分量 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |       |             |    |             |    |           |        |            |      |            |       |             |
| 毒性               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |       |             |    |             |    |           |        |            |      |            |       |             |
| 副作用              | <p><b>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</b></p> <p>第 III 相国際共同試験 ECU-NMO-301 において本剤投与群患者 96 例中 61 例（63.5%）に副作用が認められ、主な副作用は以下のとおりであった。</p> <p>主な副作用</p> <table> <tr> <td>上気道感染</td><td>11 例（11.5%）</td></tr> <tr> <td>悪心</td><td>10 例（10.4%）</td></tr> <tr> <td>頭痛</td><td>8 例（8.3%）</td></tr> <tr> <td>浮動性めまい</td><td>7 例（7.3%）等</td></tr> </table> <p>国内症例は 9 例中 9 例（100.0%）に副作用が認められ、主なものは咽頭炎 2 例（22.2%）、膀胱炎 2 例（22.2%）、蜂巣炎 2 例（22.2%）、ウイルス性胃腸炎 2 例（22.2%）であった。</p> <p>第 III 相国際共同試験 ECU-NMO-302 において 39 例中 27 例（69.2%）に副作用が認められ、主なものは以下のとおりであった。</p> <table> <tr> <td>鼻咽頭炎</td><td>5 例（12.8%）</td></tr> <tr> <td>尿路感染症</td><td>5 例（12.8%）等</td></tr> </table> <p>国内症例は 5 例中 5 例（100.0%）に副作用が認められ、主なものは白血球減少症 2 例（40.0%）であった。</p> | 上気道感染 | 11 例（11.5%） | 悪心 | 10 例（10.4%） | 頭痛 | 8 例（8.3%） | 浮動性めまい | 7 例（7.3%）等 | 鼻咽頭炎 | 5 例（12.8%） | 尿路感染症 | 5 例（12.8%）等 |
| 上気道感染            | 11 例（11.5%）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |       |             |    |             |    |           |        |            |      |            |       |             |
| 悪心               | 10 例（10.4%）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |       |             |    |             |    |           |        |            |      |            |       |             |
| 頭痛               | 8 例（8.3%）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |       |             |    |             |    |           |        |            |      |            |       |             |
| 浮動性めまい           | 7 例（7.3%）等                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |       |             |    |             |    |           |        |            |      |            |       |             |
| 鼻咽頭炎             | 5 例（12.8%）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |       |             |    |             |    |           |        |            |      |            |       |             |
| 尿路感染症            | 5 例（12.8%）等                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |       |             |    |             |    |           |        |            |      |            |       |             |
| 会社               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |       |             |    |             |    |           |        |            |      |            |       |             |

### 3 別紙

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

#### H 鎖

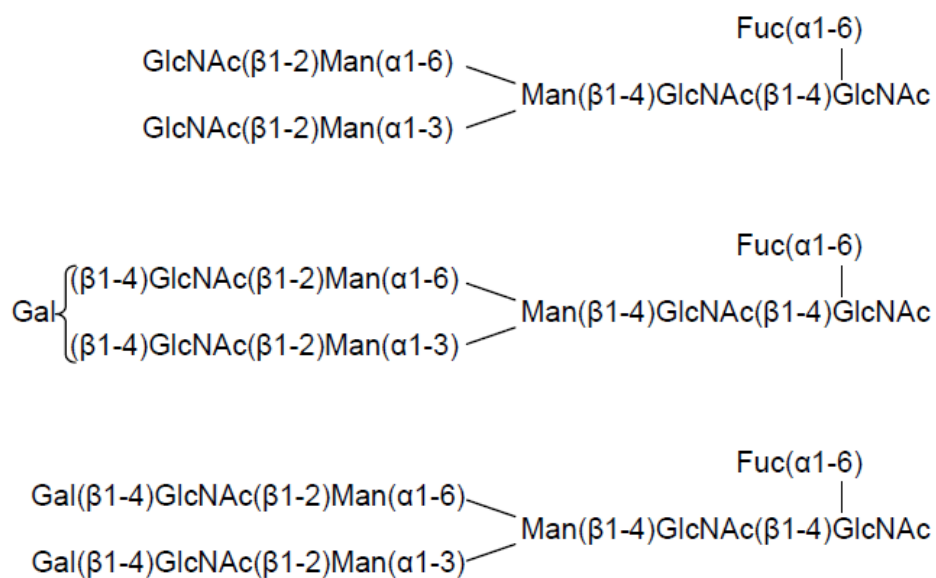
|     |            |            |            |            |            |
|-----|------------|------------|------------|------------|------------|
| 1   | QVQLVQSGAE | VKKPGASVKV | SCKASGYIFS | NYWQWVRQA  | PGQGLEWMGE |
| 51  | ILPGSGSTEY | TENFKDRVIM | TRDTSTSTVY | MELSSLRSED | TAVYYCARYF |
| 101 | FGSSPNWYFD | VWGQGTLLTV | SSASTKGPSV | FPLAPCSRST | SESTAALGCL |
| 151 | VKDYFPEPVT | VSWNSGALTS | GVHTFPAVLQ | SSGLYSLSV  | VTVPSSNFGT |
| 201 | QTYTCNVDPK | PSNTKVDKTV | ERKCCVECPP | CPAPPVAGPS | VFLFPPKPKD |
| 251 | TLNISRTPEV | TCVVVDVSQE | DPEVQFNWYV | DGVEVHNAKT | KPREEQFNST |
| 301 | YRVVSVLTVL | HQDWLNGKEY | KCKVSNKGLP | SSIEKTISKA | KGQPREPQVY |
| 351 | TLPPSQEEMT | KNQVSLTCLV | KGFYPSDIAV | EWESNGQPEN | NYKTTTPVLD |
| 401 | SDGSFFLYSR | LTVDKSRWQE | GNVFSCSVMH | EALHNHYTQK | SLSLSLGK   |

#### L 鎖

|     |            |            |            |            |            |
|-----|------------|------------|------------|------------|------------|
| 1   | DIQMTQSPSS | LSASVGDRVT | ITCGASENIY | GALNWYQQKP | GKAPKLLIYG |
| 51  | ATNLADGVPS | RFGSGSGSTD | FTLTISLQP  | EDFATYYCQN | VLNTPITFGQ |
| 101 | GTKVEIKRTV | AAPSVFIFPP | SDEQLKSGTA | SVVCLLNIFY | PREAKVQWKV |
| 151 | DNALQSGNSQ | ESVTEQDSKD | STYLSSTLT  | LSKADYEKHK | VYACEVTHQG |
| 201 | LSSPVTKSFN | RGEC       |            |            |            |

H 鎖 Q1：ピログルタミン酸；H 鎖 N298：糖鎖結合；H 鎖 K488：部分的プロセッシング；H 鎖 C136 - L 鎖 C214, H 鎖 C224 - H 鎖 C224, H 鎖 C225 - H 鎖 C225, H 鎖 C228 - H 鎖 C228, H 鎖 C231 - H 鎖 C231：鎖間ジスルフィド結合；H 鎖 N31～Q35, H 鎖 E50～D66, H 鎖 Y99～V111, L 鎖 G24～N34, L 鎖 G50～D56, L 鎖 Q89～T97：マウス由来相補性決定部（CDR）

主な糖鎖の推定構造：



1.12 添付資料一覧  
エクリズマブ -NMOSD

| CTD No.-<br>資料番号                   | 著者                       | 表題                                                                                                                                          | 試験期間<br>(報告日) | 試験実施<br>場所 | 国内/<br>海外 | 掲載誌・その他                                   | 資料の<br>区分 |
|------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------|-----------|-------------------------------------------|-----------|
| <b>第3部(モジュール3) 品質に関する文書 添付資料一覧</b> |                          |                                                                                                                                             |               |            |           |                                           |           |
| 該当資料なし                             | —                        | —                                                                                                                                           | —             | —          | —         | —                                         | —         |
| <b>第4部(モジュール4) 非臨床試験報告書 添付資料一覧</b> |                          |                                                                                                                                             |               |            |           |                                           |           |
| <b>4.2 試験報告書</b>                   |                          |                                                                                                                                             |               |            |           |                                           |           |
| 該当資料なし                             | —                        | —                                                                                                                                           | —             | —          | —         | —                                         | —         |
| <b>4.3 参考文献</b>                    |                          |                                                                                                                                             |               |            |           |                                           |           |
| 4.3.1                              | Asavapanumas<br>N,et al. | Neuromyelitis optica pathology in rats<br>following intraperitoneal injection of NMO-<br>IgG and intracerebral needle injury.               | —             | —          | —         | Acta Neuropathol<br>Commun. 2014;2:48.    | —         |
| 4.3.2                              | Hinson SR,et al.         | Prediction of neuromyelitis optica attack<br>severity by quantitation of complement-<br>mediated injury to aquaporin-4-expressing<br>cells. | —             | —          | —         | Arch Neurol.<br>2009;66(9):1164-<br>1167. | —         |
| 4.3.3                              | Hinson SR,et al.         | Pathogenic potential of IgG binding to water<br>channel extracellular domain in neuromyelitis<br>optica.                                    | —             | —          | —         | Neurology.<br>2007;69(24):2221-<br>2231.  | —         |
| 4.3.4                              | Misu T,et al.            | Loss of aquaporin 4 in lesions of<br>neuromyelitis optica: distinction from multiple<br>sclerosis.                                          | —             | —          | —         | Brain. 2007;130(Pt<br>5):1224-1234.       | —         |

1.12 添付資料一覧  
エクリズマブ -NMOSD

| CTD No.-<br>資料番号 | 著者                | 表題                                                                                                                                    | 試験期間<br>(報告日) | 試験実施<br>場所 | 国内/<br>海外 | 掲載誌・その他                                 | 資料の<br>区分 |
|------------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------|-----------|-----------------------------------------|-----------|
| 4.3.5            | Pittock SJ,et al. | Eculizumab in AQP4-IgG-positive relapsing neuromyelitis optica spectrum disorders: an open-label pilot study.                         | —             | —          | —         | Lancet Neurol.<br>2013;12(6):554-562.   | —         |
| 4.3.6            | Roemer SF,et al.  | Pattern-specific loss of aquaporin-4 immunoreactivity distinguishes neuromyelitis optica from multiple sclerosis.                     | —             | —          | —         | Brain.<br>2007;130(5):1194-1205.        | —         |
| 4.3.7            | Saadoun S,et al.  | Intra-cerebral injection of neuromyelitis optica immunoglobulin G and human complement produces neuromyelitis optica lesions in mice. | —             | —          | —         | Brain. 2010;133(Pt 2):349-361.          | —         |
| 4.3.8            | Sabater L,et al.  | Cytotoxic effect of neuromyelitis optica antibody (NMO-IgG) to astrocytes: an in vitro study.                                         | —             | —          | —         | J Neuroimmunol.<br>2009;215(1-2):31-35. | —         |

1.12 添付資料一覧  
エクリズマブ -NMOSD

| CTD No.-<br>資料番号                             | 著者     | 表題                                                                                                          | 試験期間<br>(報告日)                                | 試験実施<br>場所 | 国内/<br>海外 | 掲載誌・その他 | 資料の<br>区分 |
|----------------------------------------------|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------|-----------|---------|-----------|
| <b>第5部(モジュール5) 臨床試験報告書 添付資料一覧</b>            |        |                                                                                                             |                                              |            |           |         |           |
| <b>5.2 臨床試験一覧表</b>                           |        |                                                                                                             |                                              |            |           |         |           |
| 5.2.1                                        | —      | Tabular Listing of all Clinical Studies                                                                     | —                                            | —          | —         | 社内資料    | 評価        |
| <b>5.3 臨床試験報告書及び関連情報</b>                     |        |                                                                                                             |                                              |            |           |         |           |
| <b>5.3.1 生物薬剤学試験報告書</b>                      |        |                                                                                                             |                                              |            |           |         |           |
| <b>5.3.1.1 バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書</b>          |        |                                                                                                             |                                              |            |           |         |           |
| 該当資料なし                                       | —      | —                                                                                                           | —                                            | —          | —         | —       | —         |
| <b>5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書</b>      |        |                                                                                                             |                                              |            |           |         |           |
| 該当資料なし                                       | —      | —                                                                                                           | —                                            | —          | —         | —       | —         |
| <b>5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書</b> |        |                                                                                                             |                                              |            |           |         |           |
| 該当資料なし                                       | —      | —                                                                                                           | —                                            | —          | —         | —       | —         |
| <b>5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書</b>            |        |                                                                                                             |                                              |            |           |         |           |
| 5.3.1.4.1                                    | ██████ | 1727-118: VALIDATION OF A LIGAND<br>BINDING ASSAY TO DETECT<br>ANTI-ECULIZUMAB ANTIBODIES IN<br>HUMAN SERUM | 20██年██月██日～<br>20██年██月██日<br>(20██年██月██日) | ██████     | 海外        | 社内資料    | 参考        |

1.12 添付資料一覧  
エクリズマブ -NMOSD

| CTD No.-<br>資料番号 | 著者 | 表題                                                                                                                           | 試験期間<br>(報告日)                        | 試験実施<br>場所 | 国内/<br>海外 | 掲載誌・その他 | 資料の<br>区分 |
|------------------|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|------------|-----------|---------|-----------|
| 5.3.1.4.2        |    | 1727-117: VALIDATION OF A QUALITATIVE LIGAND BINDING METHOD TO DETECT NEUTRALIZING ANTI-ECULIZUMAB ANTIBODIES IN HUMAN SERUM | 20 年 月 日 ~<br>20 年 月 日<br>(20 年 月 日) |            | 海外        | 社内資料    | 参考        |
| 5.3.1.4.3        |    | 1727-113: VALIDATION OF A LIGAND BINDING ASSAY TO DETECT ECULIZUMAB IN HUMAN CEREBROSPINAL FLUID (CSF)                       | 20 年 月 日 ~<br>20 年 月 日<br>(20 年 月 日) |            | 海外        | 社内資料    | 参考        |
| 5.3.1.4.4        |    | 1727-114: VALIDATION OF A LIGAND BINDING ASSAY TO DETECT FREE COMPLEMENT FACTOR 5 IN HUMAN SERUM FOR ECULIZUMAB STUDIES      | 20 年 月 日 ~<br>20 年 月 日<br>(20 年 月 日) |            | 海外        | 社内資料    | 参考        |
| 5.3.1.4.5        |    | 1727-116: VALIDATION OF A LIGAND BINDING ASSAY TO DETECT FREE COMPLEMENT FACTOR 5 IN HUMAN CEREBROSPINAL FLUID (CSF)         | 20 年 月 日 ~<br>20 年 月 日<br>(20 年 月 日) |            | 海外        | 社内資料    | 参考        |

1.12 添付資料一覧  
エクリズマブ -NMOSD

| CTD No.-<br>資料番号 | 著者 | 表題                                                                                                                                                      | 試験期間<br>(報告日)                       | 試験実施<br>場所 | 国内/<br>海外 | 掲載誌・その他 | 資料の<br>区分 |
|------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|------------|-----------|---------|-----------|
| 5.3.1.4.6        | ■  | 1727-097: FIT FOR PURPOSE<br>VALIDATION OF A HEMOLYTIC<br>ACTIVITY ASSAY FOR HUMAN SERUM<br>SAMPLES                                                     | 20■年■月■日～<br>20■年■月■日<br>(20■年■月■日) | ■          | 海外        | 社内資料    | 参考        |
| 5.3.1.4.7        | ■  | 1727-112: VALIDATION OF A LIGAND<br>BINDING ASSAY TO DETECT<br>ECULIZUMAB IN HUMAN SERUM                                                                | 20■年■月■日～<br>20■年■月■日<br>(20■年■月■日) | ■          | 海外        | 社内資料    | 参考        |
| 5.3.1.4.8        | —  | IM-1727-118:<br>ELECTROCHEMILUMINESCENCE<br>LIGAND BINDING METHOD FOR THE<br>DETECTION OF ANTI-ECULIZUMAB<br>ANTIBODIES IN HUMAN SERUM                  | —                                   | ■          | 海外        | 社内資料    | 参考        |
| 5.3.1.4.9        | —  | IM-1727-117:<br>ELECTROCHEMILUMINESCENCE<br>LIGAND BINDING METHOD FOR THE<br>DETECTION OF NEUTRALIZING ANTI-<br>ECULIZUMAB ANTIBODIES IN HUMAN<br>SERUM | —                                   | ■          | 海外        | 社内資料    | 参考        |

1.12 添付資料一覧  
エクリズマブ -NMOSD

| CTD No.-<br>資料番号 | 著者 | 表題                                                                                                                                   | 試験期間<br>(報告日) | 試験実施<br>場所 | 国内/<br>海外 | 掲載誌・その他 | 資料の<br>区分 |
|------------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------|-----------|---------|-----------|
| 5.3.1.4.10       | —  | IM-1727-113:<br>ELECTROCHEMILUMINESCENCE<br>LIGAND BINDING METHOD FOR THE<br>DETECTION OF ECULIZUMAB IN<br>HUMAN CEREBROSPINAL FLUID | —             | ■■■■■      | 海外        | 社内資料    | 参考        |
| 5.3.1.4.11       | —  | IM-1727-114:<br>ELECTROCHEMILUMINESCENT<br>METHOD FOR THE DETECTION OF<br>FREE C5 IN C5-DEPLETED HUMAN<br>SERUM USING ECULIZUMAB     | —             | ■■■■■      | 海外        | 社内資料    | 参考        |
| 5.3.1.4.12       | —  | IM-1727-116:<br>ELECTROCHEMILUMINESCENT<br>METHOD FOR THE DETECTION OF<br>FREE C5 IN HUMAN CEREBROSPINAL<br>FLUID (CSF)              | —             | ■■■■■      | 海外        | 社内資料    | 参考        |
| 5.3.1.4.13       | —  | IM-1727-097:A METHOD FOR THE<br>DETECTION OF HEMOLYTIC ACTIVITY<br>IN NORMAL HUMAN SERUM                                             | —             | ■■■■■      | 海外        | 社内資料    | 参考        |

1.12 添付資料一覧  
エクリズマブ-NMOSD

| CTD No.-<br>資料番号                         | 著者    | 表題                                                                                                                                                                                    | 試験期間<br>(報告日) | 試験実施<br>場所                         | 国内/<br>海外 | 掲載誌・その他 | 資料の<br>区分 |
|------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------------------------------|-----------|---------|-----------|
| 5.3.1.4.14                               | —     | IM-1727-112: ENZYME LINKED<br>IMMUNOSORBENT LIGAND BINDING<br>METHOD FOR THE DETECTION OF<br>ECULIZUMAB IN HUMAN SERUM                                                                | —             | ■■■■■                              | 海外        | 社内資料    | 参考        |
| <b>5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書</b>      |       |                                                                                                                                                                                       |               |                                    |           |         |           |
| 該当資料なし                                   | —     | —                                                                                                                                                                                     | —             | —                                  | —         | —       | —         |
| <b>5.3.3 薬物動態(PK)試験報告書</b>               |       |                                                                                                                                                                                       |               |                                    |           |         |           |
| 該当資料なし                                   | —     | —                                                                                                                                                                                     | —             | —                                  | —         | —       | —         |
| <b>5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書</b>              |       |                                                                                                                                                                                       |               |                                    |           |         |           |
| <b>5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書</b> |       |                                                                                                                                                                                       |               |                                    |           |         |           |
| 該当資料なし                                   | —     | —                                                                                                                                                                                     | —             | —                                  | —         | —       | —         |
| <b>5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書</b>    |       |                                                                                                                                                                                       |               |                                    |           |         |           |
| 5.3.4.2.1                                | ■■■■■ | POPULATION PHARMACOKINETIC<br>MODELING AND EXPOSURE-RESPONSE<br>ANALYSIS FOR ECULIZUMAB IN<br>PATIENTS WITH NEUROMYELITIS<br>OPTICA SPECTRUM DISORDER<br>(NMOSD):PROTOCOL ECU-NMO-301 | (20■■年■■月■■日) | Alexion<br>Pharmaceuticals<br>Inc. | 海外        | 社内資料    | 評価        |

1.12 添付資料一覧  
エクリズマブ -NMOSD

| CTD No.-<br>資料番号                    | 著者 | 表題                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 試験期間<br>(報告日)                       | 試験実施<br>場所                         | 国内/<br>海外      | 掲載誌・その他 | 資料の<br>区分 |
|-------------------------------------|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|----------------|---------|-----------|
| <b>5.3.5 有効性及び安全性試験報告書</b>          |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                     |                                    |                |         |           |
| <b>5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書</b> |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                     |                                    |                |         |           |
| 5.3.5.1.1                           |    | Clinical Study Report ECU-NMO-301:<br>A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND,<br>PLACEBO-CONTROLLED,MULTI-<br>CENTER TRIAL TO EVALUATE THE<br>SAFETY AND EFFICACY OF<br>ECULIZUMAB IN PATIENTS WITH<br>RELAPSING NEUROMYELITIS OPTICA<br>(NMO)                                                                                                                                     | 20 年 月 日～<br>20 年 月 日<br>(20 年 月 日) | Alexion<br>Pharmaceuticals<br>Inc. | 国内<br>及び<br>海外 | 社内資料    | 評価        |
| 5.3.5.1.2                           |    | CSR 16.1.6 (Erratum)<br>LISTING OF PATIENTS RECEIVING<br>TEST DRUG(S)/INVESTIGATIONAL<br>PRODUCT'(S) FROM SPECIFIC BATCHES<br><br><Clinical Study Report ECU-NMO-301:<br>A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND,<br>PLACEBO-CONTROLLED,MULTI-<br>CENTER TRIAL TO EVALUATE THE<br>SAFETY AND EFFICACY OF<br>ECULIZUMAB IN PATIENTS WITH<br>RELAPSING NEUROMYELITIS OPTICA<br>(NMO)> | 20 年 月 日～<br>20 年 月 日<br>(20 年 月 日) | Alexion<br>Pharmaceuticals<br>Inc. | 国内<br>及び<br>海外 | 社内資料    | 評価        |

1.12 添付資料一覧  
エクリズマブ -NMOSD

| CTD No.-<br>資料番号        | 著者 | 表題                                                                                                                                                                                                                                                                           | 試験期間<br>(報告日)                       | 試験実施<br>場所                         | 国内/<br>海外      | 掲載誌・その他 | 資料の<br>区分 |
|-------------------------|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|----------------|---------|-----------|
| 5.3.5.1.3               |    | CSR<br>RATIONALE AND CORRECTION<br><br><Clinical Study Report ECU-NMO-301:<br>A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND,<br>PLACEBO-CONTROLLED, MULTI-<br>CENTER TRIAL TO EVALUATE THE<br>SAFETY AND EFFICACY OF<br>ECULIZUMAB IN PATIENTS WITH<br>RELAPSING NEUROMYELITIS OPTICA<br>(NMO)> | 20 年 月 日～<br>20 年 月 日<br>(20 年 月 日) | Alexion<br>Pharmaceuticals<br>Inc. | 国内<br>及び<br>海外 | 社内資料    | 評価        |
| <b>5.3.5.2 非対照試験報告書</b> |    |                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                     |                                    |                |         |           |
| 5.3.5.2.1               |    | Interim Clinical Study Report ECU-NMO-302<br>(data cutoff: 20 ): A PHASE III,<br>OPEN-LABEL, EXTENSION TRIAL OF<br>ECU-NMO-301 TO EVALUATE THE<br>SAFETY AND EFFICACY OF<br>ECULIZUMAB IN PATIENTS WITH<br>RELAPSING NEUROMYELITIS OPTICA<br>(NMO)                           | 20 年 月 日～<br>20 年 月 日<br>(20 年 月 日) | Alexion<br>Pharmaceuticals<br>Inc. | 国内<br>及び<br>海外 | 社内資料    | 評価        |

1.12 添付資料一覧  
エクリズマブ -NMOSD

| CTD No.-<br>資料番号           | 著者 | 表題                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 試験期間<br>(報告日)                                       | 試験実施<br>場所                         | 国内/<br>海外      | 掲載誌・その他 | 資料の<br>区分 |
|----------------------------|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------|----------------|---------|-----------|
| 5.3.5.2.2                  |    | <p>CSR 16.1.6 (Erratum)</p> <p>LISTING OF PATIENTS RECEIVING TEST DRUG(S)/INVESTIGATIONAL PRODUCT(S) FROM SPECIFIC BATCHES</p> <p>&lt;Interim Clinical Study Report ECU-NMO-302 (data cutoff: 20 年 月 日): A PHASE III, OPEN-LABEL, EXTENSION TRIAL OF ECU-NMO-301 TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF ECU-LIZUMAB IN PATIENTS WITH RELAPSING NEUROMYELITIS OPTICA (NMO)&gt;</p> | <p>20 年 月 日 ~</p> <p>20 年 月 日</p> <p>(20 年 月 日)</p> | Alexion<br>Pharmaceuticals<br>Inc. | 国内<br>及び<br>海外 | 社内資料    | 評価        |
| 5.3.5.2.3                  |    | <p>CSR<br/>RATIONALE</p> <p>&lt;Interim Clinical Study Report ECU-NMO-302 (data cutoff: 20 年 月 日): A PHASE III, OPEN-LABEL, EXTENSION TRIAL OF ECU-NMO-301 TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF ECU-LIZUMAB IN PATIENTS WITH RELAPSING NEUROMYELITIS OPTICA (NMO)&gt;</p>                                                                                                       | <p>20 年 月 日 ~</p> <p>20 年 月 日</p> <p>(20 年 月 日)</p> | Alexion<br>Pharmaceuticals<br>Inc. | 国内<br>及び<br>海外 | 社内資料    | 評価        |
| 5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書 |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                     |                                    |                |         |           |

1.12 添付資料一覧  
エクリズマブ -NMOSD

| CTD No.-<br>資料番号 | 著者 | 表題                                                 | 試験期間<br>(報告日) | 試験実施<br>場所                         | 国内／<br>海外      | 掲載誌・その他 | 資料の<br>区分 |
|------------------|----|----------------------------------------------------|---------------|------------------------------------|----------------|---------|-----------|
| 5.3.5.3.1        | —  | COMBINED SUMMARY OF SAFETY<br>SOLIRIS (ECULIZUMAB) | —             | Alexion<br>Pharmaceuticals<br>Inc. | 国内<br>及び<br>海外 | 社内資料    | 評価        |

1.12 添付資料一覧  
エクリズマブ -NMOSD

| CTD No.-<br>資料番号             | 著者                                 | 表題                                                   | 試験期間<br>(報告日)         | 試験実施<br>場所 | 国内/<br>海外      | 掲載誌・その他 | 資料の<br>区分 |
|------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------|------------|----------------|---------|-----------|
| <b>5.3.5.4 その他の臨床試験報告書</b>   |                                    |                                                      |                       |            |                |         |           |
| 該当資料なし                       | —                                  | —                                                    | —                     | —          | —              | —       | —         |
| <b>5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書</b> |                                    |                                                      |                       |            |                |         |           |
| 5.3.6.1                      | Alexion<br>Pharmaceuticals<br>Inc. | Periodic Safety Update Report (PSUR 16), ■<br>■ 20■  | 20■年■月■日              | —          | 国内<br>及び<br>海外 | 社内資料    | 参考        |
| 5.3.6.2                      | アレクシオン<br>ファーマ<br>合同会社             | ソリス点滴静注300mg 新医療用医薬品に<br>関する安全性定期報告書(平成■年■月■<br>日提出) | 平成■年■月■日～<br>平成■年■月■日 | —          | 国内             | 社内資料    | 参考        |
| <b>5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録</b>  |                                    |                                                      |                       |            |                |         |           |
| 5.3.7.1-1                    | Alexion<br>Pharaceuticals, Inc     | 患者データ一覧 (ECU-NM0-301)                                |                       | —          | 国内<br>及び<br>海外 | 社内資料    | —         |
| 5.3.7.1-2                    | Alexion<br>Pharaceuticals, Inc     | 患者データ一覧 (ECU-NM0-302)                                |                       | —          | 国内<br>及び<br>海外 | 社内資料    | —         |
| 5.3.7.2-1                    | Alexion<br>Pharaceuticals, Inc     | 有害事象が観察された症例の一覧表<br>(ECU-NM0-301)                    |                       | —          | 国内<br>及び<br>海外 | 社内資料    | —         |
| 5.3.7.2-2                    | Alexion<br>Pharaceuticals, Inc     | 有害事象が観察された症例の一覧表<br>(ECU-NM0-302)                    |                       | —          | 国内<br>及び<br>海外 | 社内資料    | —         |

1.12 添付資料一覧  
エクリズマブ -NMOSD

| CTD No.-<br>資料番号 | 著者                             | 表題                                  | 試験期間<br>(報告日) | 試験実施<br>場所 | 国内/<br>海外      | 掲載誌・その他 | 資料の<br>区分 |
|------------------|--------------------------------|-------------------------------------|---------------|------------|----------------|---------|-----------|
| 5.3.7.3-1        | Alexion<br>Pharaceuticals, Inc | 重篤な有害事象が観察された症例の一覧表 (ECU-NM0-301)   |               | —          | 国内<br>及び<br>海外 | 社内資料    | —         |
| 5.3.7.3-2        | Alexion<br>Pharaceuticals, Inc | 重篤な有害事象が観察された症例の一覧表 (ECU-NM0-302)   |               | —          | 国内<br>及び<br>海外 | 社内資料    | —         |
| 5.3.7.4-1        | Alexion<br>Pharaceuticals, Inc | 臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表 (ECU-NM0-301) |               | —          | 国内<br>及び<br>海外 | 社内資料    | —         |
| 5.3.7.4-2        | Alexion<br>Pharaceuticals, Inc | 臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表 (ECU-NM0-302) |               | —          | 国内<br>及び<br>海外 | 社内資料    | —         |
| 5.3.7.5-1        | Alexion<br>Pharaceuticals, Inc | 臨床検査値の変動を示した図 (ECU-NM0-301)         |               | —          | 国内<br>及び<br>海外 | 社内資料    | —         |
| 5.3.7.5-2        | Alexion<br>Pharaceuticals, Inc | 臨床検査値の変動を示した図 (ECU-NM0-302)         |               | —          | 国内<br>及び<br>海外 | 社内資料    | —         |

1.12 添付資料一覧  
エクリズマブ -NMOSD

| CTD No.-<br>資料番号 | 著者                       | 表題                                                                                                                              | 試験期間<br>(報告日) | 試験実施<br>場所 | 国内/<br>海外 | 掲載誌・その他                                                                 | 資料の<br>区分 |
|------------------|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>5.4 参考文献</b>  |                          |                                                                                                                                 |               |            |           |                                                                         |           |
| 5.4.1            | Asavapanumas<br>N,et al. | Neuromyelitis optica pathology in rats<br>following<br>intraperitoneal injection of NMO-IgG and<br>intracerebral needle injury. | —             | —          | —         | Acta Neuropathol<br>Commun. 2014;2:48.                                  | —         |
| 5.4.2            | Beal SL,et al.           | NONMEM Users Guide -- Part I<br>Users Basic Guide November 1989.                                                                | —             | —          | —         | The Regents of the<br>University of<br>California.<br>1979, 1984, 1989. | —         |
| 5.4.3            | Bichuetti DB,et al.      | Neuromyelitis optica treatment: Analysis of<br>36 patients.                                                                     | —             | —          | —         | Arch Neurol.<br>2010;67(9):1131-<br>1136.                               | —         |
| 5.4.4            | Bichuetti DB,et al.      | Neuromyelitis optica shorter lesion can cause<br>important pyramidal deficits.                                                  | —             | —          | —         | J Neurol Sci.<br>2015;355(1-2):189-<br>192.                             | —         |
| 5.4.5            | Cabre P.                 | Environmental changes and epidemiology of<br>multiple sclerosis in the French West Indies.                                      | —             | —          | —         | J Neurol Sci. 2009;<br>286(1-2):58-61.                                  | —         |

1.12 添付資料一覧  
エクリズマブ -NMOSD

| CTD No.-<br>資料番号 | 著者                  | 表題                                                                                                              | 試験期間<br>(報告日) | 試験実施<br>場所 | 国内/<br>海外 | 掲載誌・その他                                                  | 資料の<br>区分 |
|------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------|-----------|----------------------------------------------------------|-----------|
| 5.4.6            | Cabre P,et al.      | Efficacy of mitoxantrone in neuromyelitis optica spectrum: clinical and neuroradiological study.                | —             | —          | —         | J Neurol Neurosurg Psychiatry.<br>2013;84(5):511-516.    | —         |
| 5.4.7            | Cabre P,et al.      | Relapsing neuromyelitis optica: long term history and clinical predictors of death.                             | —             | —          | —         | J Neurol Neurosurg Psychiatry.<br>2009;80(10):1162-1164. | —         |
| 5.4.8            | Chitnis T,et al.    | Clinical features of neuromyelitis optica in children: US Network of Pediatric MS Centers report.               | —             | —          | —         | Neurology.<br>2016;86(3):245-252.                        | —         |
| 5.4.9            | Collongues N,et al. | Characterization of neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorder patients with a late onset. | —             | —          | —         | Mult Scler.<br>2014;20(8):1086-1094.                     | —         |
| 5.4.10           | Costanzi C,et al.   | Azathioprine: Tolerability, efficacy, and predictors of benefit in neuromyelitis optica.                        | —             | —          | —         | Neurology.<br>2011;77(7):659-666.                        | —         |

1.12 添付資料一覧  
エクリズマブ -NMOSD

| CTD No.-<br>資料番号 | 著者                  | 表題                                                                                   | 試験期間<br>(報告日) | 試験実施<br>場所 | 国内/<br>海外 | 掲載誌・その他                                                  | 資料の<br>区分 |
|------------------|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------|-----------|----------------------------------------------------------|-----------|
| 5.4.11           | Cree BA,et al.      | Placebo-controlled study in neuromyelitis optica-Ethical and design considerations.  | —             | —          | —         | Mult Scler.<br>2016;22(7):862-872.                       | —         |
| 5.4.12           | Diebolder CA,et al. | Complement is activated by IgG hexamers assembled at the cell surface.               | —             | —          | —         | Science (New York, NY).<br>2014;343(6176):1260-1263.     | —         |
| 5.4.13           | Farrell B,et al.    | The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. | —             | —          | —         | J Neurol Neurosurg Psychiatry.<br>1991;54(12):1044-1054. | —         |
| 5.4.14           | Figuerola JE,et al. | Infectious diseases associated with complement deficiencies.                         | —             | —          | —         | Clin Microbiol Rev.<br>1991;4(3):359-395.                | —         |
| 5.4.15           | Flanagan EP,et al.  | Epidemiology of aquaporin-4 autoimmunity and neuromyelitis optica spectrum.          | —             | —          | —         | Ann Neurol. 2016;<br>79(5):775-783.                      | —         |

1.12 添付資料一覧  
エクリズマブ -NMOSD

| CTD No.-<br>資料番号 | 著者               | 表題                                                                                                                                                                 | 試験期間<br>(報告日) | 試験実施<br>場所 | 国内/<br>海外 | 掲載誌・その他                               | 資料の<br>区分 |
|------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------|-----------|---------------------------------------|-----------|
| 5.4.16           | Ghezzi A,et al.  | Clinical characteristics, course and prognosis of relapsing Devic's Neuromyelitis Optica.                                                                          | —             | —          | —         | J Neurol.<br>2004;251(1):47-52.       | —         |
| 5.4.17           | Hamid SHM,et al. | What proportion of AQP4-IgG-negative NMO spectrum disorder patients are MOG-IgG positive? A cross sectional study of 132 patients.                                 | —             | —          | —         | J Neurol.<br>2017;264(10):2088-2094.  | —         |
| 5.4.18           | Hauser SL,et al. | Intensive immunosuppression in progressive multiple sclerosis. A randomized, three-arm study of high-dose intravenous cyclophosphamide, plasma exchange, and ACTH. | —             | —          | —         | N Engl J Med.<br>1983;308(4):173-180. | —         |
| 5.4.19           | Hinson SR,et al. | Prediction of neuromyelitis optica attack severity by quantitation of complement-mediated injury to aquaporin-4-expressing cells.                                  | —             | —          | —         | Arch Neurol.<br>2009;66(9):1164-1167. | —         |
| 5.4.20           | Hooker AC,et al. | Conditional Weighted Residuals (CWRES): A Model Diagnostic for the FOCE Method.                                                                                    | —             | —          | —         | Pharm Res.<br>2007;24(12):2187-2197.  | —         |

1.12 添付資料一覧  
エクリズマブ -NMOSD

| CTD No.-<br>資料番号 | 著者                | 表題                                                                                                                                                                      | 試験期間<br>(報告日) | 試験実施<br>場所 | 国内/<br>海外 | 掲載誌・その他                               | 資料の<br>区分 |
|------------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------|-----------|---------------------------------------|-----------|
| 5.4.21           | Jacob A,et al.    | Treatment of neuromyelitis optica with mycophenolate mofetil: retrospective analysis of 24 patients.                                                                    | —             | —          | —         | Arch Neurol.<br>2009;66(9):1128-1133. | —         |
| 5.4.22           | Jarius S,et al.   | Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients.                                                | —             | —          | —         | J<br>Neuroinflammation.<br>2012;9:14  | —         |
| 5.4.23           | Jarius S,et al.   | Screening for MOG-IgG and 27 other anti-glial and anti-neuronal autoantibodies in ‘pattern II multiple sclerosis’ and brain biopsy findings in a MOG-IgG-positive case. | —             | —          | —         | Mult Scler.<br>2016;22(12):1541-1549. | —         |
| 5.4.24           | Jonsson EN,et al. | Automated Covariate Model Building Within NONMEM.                                                                                                                       | —             | —          | —         | Pharm Res.<br>1998;15(9):1463-1468.   | —         |
| 5.4.25           | Kim SH,et al.     | Efficacy and safety of mitoxantrone in patients with highly relapsing neuromyelitis optica.                                                                             | —             | —          | —         | Arch Neurol.<br>2011;68(4):473-479.   | —         |

1.12 添付資料一覧  
エクリズマブ -NMOSD

| CTD No.-<br>資料番号 | 著者                    | 表題                                                                                                                                                             | 試験期間<br>(報告日) | 試験実施<br>場所 | 国内/<br>海外 | 掲載誌・その他                                              | 資料の<br>区分 |
|------------------|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------|-----------|------------------------------------------------------|-----------|
| 5.4.26           | Kimbrough DJ,et al.   | Treatment of neuromyelitis optica: Review and recommendations.                                                                                                 | —             | —          | —         | Mult Scler Relat Disord.<br>2012;1(4):180-187        | —         |
| 5.4.27           | Kinoshita M,et al.    | Astrocytic necrosis is induced by anti-aquaporin-4 antibody-positive serum.                                                                                    | —             | —          | —         | Neuroreport.<br>2009;20(5):508-512                   | —         |
| 5.4.28           | Kitley J,et al.       | Neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 and myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies: a comparative study.                              | —             | —          | —         | JAMA Neurol.<br>2014;71(3):276-283.                  | —         |
| 5.4.29           | Kitley J,et al.       | Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan. | —             | —          | —         | Brain. 2012;135(Pt 6):1834-1849.                     | —         |
| 5.4.30           | Körtvélyessy P,et al. | ADEM-LIKE PRESENTATION, ANTI-MOG ANTIBODIES, AND MS PATHOLOGY: TWO CASE REPORTS.                                                                               | —             | —          | —         | Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.<br>2017;4(3):e335. | —         |

1.12 添付資料一覧  
エクリズマブ -NMOSD

| CTD No.-<br>資料番号 | 著者               | 表題                                                                                              | 試験期間<br>(報告日) | 試験実施<br>場所 | 国内/<br>海外 | 掲載誌・その他                              | 資料の<br>区分 |
|------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------|-----------|--------------------------------------|-----------|
| 5.4.31           | Kremer L,et al.  | Brainstem manifestations in neuromyelitis optica: a multicenter study of 258 patients.          | —             | —          | —         | Mult Scler.<br>2014;20(7):843-847.   | —         |
| 5.4.32           | Kurtzke JF.      | Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). | —             | —          | —         | Neurology.<br>1983;33(11):1444-1452. | —         |
| 5.4.33           | Lennon VA,et al. | IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel.           | —             | —          | —         | J Exp Med.<br>2005;202(4):473-477.   | —         |
| 5.4.34           | Lennon VA,et al. | A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis.       | —             | —          | —         | Lancet.<br>2004;364(9451):2106-2112. | —         |
| 5.4.35           | Lewis LA,et al.  | Meningococcal disease and the complement system.                                                | —             | —          | —         | Virulence.<br>2014;5(1):98-126.      | —         |

1.12 添付資料一覧  
エクリズマブ -NMOSD

| CTD No.-<br>資料番号 | 著者                 | 表題                                                                                                                                   | 試験期間<br>(報告日) | 試験実施<br>場所 | 国内/<br>海外 | 掲載誌・その他                                                    | 資料の<br>区分 |
|------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------|-----------|------------------------------------------------------------|-----------|
| 5.4.36           | McGeer PL,et al.   | A review of human diseases caused or exacerbated by aberrant complement activation.                                                  | —             | —          | —         | Neurobiol Aging.<br>2017;52:12-22.                         | —         |
| 5.4.37           | McNamara LA,et al. | High risk for invasive meningococcal disease among patients receiving eculizumab (Soliris) despite receipt of meningococcal vaccine. | —             | —          | —         | MMWR Morb<br>Mortal Wkly Rep.<br>2017;66(27):734-<br>737.  | —         |
| 5.4.38           | Mealy MA,et al.    | Mortality in neuromyelitis optica is strongly associated with African ancestry.                                                      | —             | —          | —         | Neurol<br>Neuroimmunol<br>Neuroinflamm.<br>2018;5(4):e468. | —         |
| 5.4.39           | Misu T,et al.      | Loss of aquaporin 4 in lesions of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis.                                         | —             | —          | —         | Brain. 2007;130(Pt<br>5):1224-1234.                        | —         |
| 5.4.40           | Nytrova P,et al.   | Complement activation in patients with neuromyelitis optica.                                                                         | —             | —          | —         | J Neuroimmunol.<br>2014;274(1-2):185-<br>191.              | —         |

1.12 添付資料一覧  
エクリズマブ -NMOSD

| CTD No.-<br>資料番号 | 著者                        | 表題                                                                                                             | 試験期間<br>(報告日) | 試験実施<br>場所 | 国内/<br>海外 | 掲載誌・その他                                    | 資料の<br>区分 |
|------------------|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------|-----------|--------------------------------------------|-----------|
| 5.4.41           | Oh J,et al.               | Neuromyelitis optica: An antibody-mediated disorder of the central nervous system.                             | —             | —          | —         | Neurol Res Int.<br>2012;2012:460825.       | —         |
| 5.4.42           | Pandit L,et al.           | Demographic and clinical features of neuromyelitis optica: A review.                                           | —             | —          | —         | Mult Scler.<br>2015;21(7):845-853.         | —         |
| 5.4.43           | Papadopoulos<br>MC,et al. | Aquaporin 4 and neuromyelitis optica.                                                                          | —             | —          | —         | Lancet Neurol.<br>2012;11(6):535-544.      | —         |
| 5.4.44           | Papadopoulos<br>MC,et al. | Treatment of neuromyelitis optica: state-of-the-art and emerging therapies.                                    | —             | —          | —         | Nat Rev Neurol.<br>2014;10(9):1-14.        | —         |
| 5.4.45           | Peschl P,et al.           | Human antibodies against the myelin oligodendrocyte glycoprotein can cause complement-dependent demyelination. | —             | —          | —         | J<br>Neuroinflammation.<br>2017;14(1):208. | —         |

1.12 添付資料一覧  
エクリズマブ-NMOSD

| CTD No.-<br>資料番号 | 著者                | 表題                                                                                                                                                       | 試験期間<br>(報告日) | 試験実施<br>場所 | 国内/<br>海外 | 掲載誌・その他                                     | 資料の<br>区分 |
|------------------|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------|-----------|---------------------------------------------|-----------|
| 5.4.46           | Pittock SJ,et al. | Eculizumab in AQP4-IgG-positive relapsing neuromyelitis optica spectrum disorders: an open-label pilot study.                                            | —             | —          | —         | Lancet Neurol.<br>2013;12(6):554-562.       | —         |
| 5.4.47           | Popescu BF,et al. | Neuromyelitis optica unique area postrema lesions: nausea, vomiting, and pathogenic implications.                                                        | —             | —          | —         | Neurology.<br>2011;76(14):1229-1237.        | —         |
| 5.4.48           | Poppe AY,et al.   | Neuromyelitis optica with hypothalamic involvement.                                                                                                      | —             | —          | —         | Mult Scler.<br>2005;11(5):617-621.          | —         |
| 5.4.49           | Posner K,et al.   | The Columbia–Suicide Severity Rating Scale: Initial Validity and Internal Consistency Findings From Three Multisite Studies With Adolescents and Adults. | —             | —          | —         | Am J Psychiatry.<br>2011;168(12):1266-1277. | —         |
| 5.4.50           | Qiu W,et al.      | Azathioprine plus corticosteroid treatment in Chinese patients with neuromyelitis optica.                                                                | —             | —          | —         | J Clin Neurosci.<br>2015;22(7):1178-1182.   | —         |

1.12 添付資料一覧  
エクリズマブ -NMOSD

| CTD No.-<br>資料番号 | 著者                   | 表題                                                                                                                                    | 試験期間<br>(報告日) | 試験実施<br>場所 | 国内/<br>海外 | 掲載誌・その他                                      | 資料の<br>区分 |
|------------------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------|-----------|----------------------------------------------|-----------|
| 5.4.51           | Rankin J.            | Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis.                                                            | —             | —          | —         | Scott Med J.<br>1957;2(5):200-215.           | —         |
| 5.4.52           | Roemer SF,et al.     | Pattern-specific loss of aquaporin-4 immunoreactivity distinguishes neuromyelitis optica from multiple sclerosis.                     | —             | —          | —         | Brain. 2007;130(Pt 5):1194-1205.             | —         |
| 5.4.53           | Rosenstein NE,et al. | The changing epidemiology of meningococcal disease in the United States, 1992-1996.                                                   | —             | —          | —         | J Infect Dis.<br>1999;180(6):1894-1901.      | —         |
| 5.4.54           | Rother RP,et al.     | Discovery and development of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.            | —             | —          | —         | Nat Biotechnology.<br>2007;25(11):1256-1264. | —         |
| 5.4.55           | Saadoun S,et al.     | Intra-cerebral injection of neuromyelitis optica immunoglobulin G and human complement produces neuromyelitis optica lesions in mice. | —             | —          | —         | Brain. 2010;133(Pt 2):349-361.               | —         |

1.12 添付資料一覧  
エクリズマブ -NMOSD

| CTD No.-<br>資料番号 | 著者                  | 表題                                                                                                                              | 試験期間<br>(報告日) | 試験実施<br>場所 | 国内／<br>海外 | 掲載誌・その他                                    | 資料の<br>区分 |
|------------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------|-----------|--------------------------------------------|-----------|
| 5.4.56           | Sabater L,et al.    | Cytotoxic effect of neuromyelitis optica antibody (NMO-IgG) to astrocytes: An in vitro study.                                   | —             | —          | —         | J Neuroimmunol.<br>2009;215(1-2):31-35.    | —         |
| 5.4.57           | Szende A,et al.     | Measuring Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D.                                         | —             | —          | —         | EuroQol Group;<br>2004.                    | —         |
| 5.4.58           | Trebst C,et al.     | Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). | —             | —          | —         | J Neurol.<br>2014;261(1):1-16.             | —         |
| 5.4.59           | Van Deuren M,et al. | Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management.                                          | —             | —          | —         | Clin Microbiol Rev.<br>2000;13(1):144-166. | —         |
| 5.4.60           | Verkman AS.         | Aquaporins in clinical medicine.                                                                                                | —             | —          | —         | Annu Rev Med.<br>2012;63:303-316.          | —         |

1.12 添付資料一覧  
エクリズマブ -NMOSD

| CTD No.-<br>資料番号 | 著者                   | 表題                                                                                                                                          | 試験期間<br>(報告日) | 試験実施<br>場所 | 国内/<br>海外 | 掲載誌・その他                              | 資料の<br>区分 |
|------------------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------|-----------|--------------------------------------|-----------|
| 5.4.61           | Vincent T,et al.     | Functional Consequences of Neuromyelitis Optica-IgG Astrocyte Interactions on Blood-Brain Barrier Permeability and Granulocyte Recruitment. | —             | —          | —         | J Immunol.<br>2008;181(8):5730-5737. | —         |
| 5.4.62           | Wingerchuk DM,et al. | A secondary progressive clinical course is uncommon in neuromyelitis optica.                                                                | —             | —          | —         | Neurology.<br>2007;68(8):603-605.    | —         |
| 5.4.63           | Wingerchuk DM,et al. | International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders.                                                    | —             | —          | —         | Neurology.<br>2015;85(2):177-189.    | —         |
| 5.4.64           | Wingerchuk DM,et al. | The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome).                                                                             | —             | —          | —         | Neurology.<br>1999;53(5):1107-1114.  | —         |
| 5.4.65           | Wingerchuk DM,et al. | The spectrum of neuromyelitis optica.                                                                                                       | —             | —          | —         | Lancet Neurol.<br>2007;6(9):805-815. | —         |

1.12 添付資料一覧  
エクリズマブ -NMOSD

| CTD No.-<br>資料番号 | 著者                       | 表題                                                                                     | 試験期間<br>(報告日) | 試験実施<br>場所 | 国内／<br>海外 | 掲載誌・その他                                                      | 資料の<br>区分 |
|------------------|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------|-----------|--------------------------------------------------------------|-----------|
| 5.4.66           | Wingerchuk<br>DM,et al.  | Revised diagnostic criteria for neuromyelitis<br>optica.                               | —             | —          | —         | Neurology.<br>2006;66(10):1485-<br>1489.                     | —         |
| 5.4.67           | Weinshenker BG.          | Placebo Studies should not be Undertaken in<br>Neuromyelitis Optica: Commentary.       | —             | —          | —         | Mult Scler.<br>2015;21(6):693-694                            | —         |
| 5.4.68           | Weinshenker<br>BG,et al. | Challenges and opportunities in designing<br>clinical trials for neuromyelitis optica. | —             | —          | —         | Neurology.<br>2015;84(17):1805-<br>1815.                     | —         |
| 5.4.69           | 玉腰暁子 他                   | 全国疫学調査によるNMO患者の疫学像                                                                     | —             | —          | —         | 免疫性神経疾患に<br>関する調査研究 平<br>成25年度総括・分担<br>研究報告書.<br>2014:80-89. | —         |
| 5.4.70           | 玉腰暁子 他                   | NMOに関する全国疫学調査—患者数推計<br>結果—                                                             | —             | —          | —         | 厚生労働省難治性<br>疾患克服研究事業<br>研究報告書. 2012.                         | —         |

1.12 添付資料一覧  
エクリズマブ -NMOSD

| CTD No.-<br>資料番号 | 著者           | 表題                             | 試験期間<br>(報告日) | 試験実施<br>場所 | 国内／<br>海外 | 掲載誌・その他             | 資料の<br>区分 |
|------------------|--------------|--------------------------------|---------------|------------|-----------|---------------------|-----------|
| 5.4.71           | 日本神経学会監<br>修 | 多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライ<br>ン 2017 | —             | —          | —         | 医学書院<br>2017年6月1日発行 | —         |

## 提出すべき資料がない項目リスト

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 第1部(モジュール1): 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 1.9 一般的名称に係る文書                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 第2部(モジュール2): CTDの概要(サマリー)                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 2.3 品質に関する概括評価<br>2.6 非臨床試験の概要文及び概要表<br>2.6.4 薬物動態試験の概要文<br>2.6.5 薬物動態試験概要表<br>2.6.6 毒性試験の概要文<br>2.6.7 毒性試験概要表                                                                                                                                                                                  |
| 第3部(モジュール3): 品質に関する文書                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 第4部(モジュール4): 非臨床試験報告書                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 4.2 試験報告書                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 第5部(モジュール5): 臨床試験報告書                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 5.3.1 生物薬剤学試験報告書<br>5.3.1.1 バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書<br>5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書<br>5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書<br>5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書<br>5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書<br>5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書<br>5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書<br>5.3.5 有効性及び安全性試験報告書<br>5.3.5.4 その他の試験報告書 |