# TABLE OF CONTENTS

略号一覧表 ..... 5
2.5 臨床に関する概括評価 ..... 7
1 製品開発の根拠 ..... 7
1.1 薬理学的分類 ..... 7
1.2 効能・効果（案） ..... 7
1.3 剤型、投与経路及び用法・用量 ..... 7
1.4 製品開発の根拠 ..... 7
1.4.1 視神経脊髄炎スペクトラム障害の概要 ..... 7
1.4.2 視神経脊髄炎スペクトラム障害における補体の活性化 ..... 8
1.4.3 エクリズマブによる終末補体活性化の阻害 ..... 9
1.4.4 アンメット・メディカル・ニーズ ..... 10
1.5 エクリズマブの NMOSD における臨床開発プログラム ..... 10
1.5.1 ECU-NMO-301 試験の終了 ..... 13
1.6 有効性及び安全性の評価 ..... 13
1.6.1 有効性の評価 ..... 13
1.6.1.1 初回の治験中再発までの期間及び年間再発率 ..... 14
1.6.1.1.1 治験中の再発 ..... 14
1.6.1.1.2 独立再発評価 ..... 14
1.6.1.2 疾患関連障害 ..... 15
1.6.1.2.1 Expanded Disability Status Scale ..... 15
1.6.1.2.2 Modified Rankin Scale ..... 15
1.6.1.3 神経学的機能 ..... 15
1.6.1.3.1 Hauser Ambulation Index ..... 15
1.6.1.3.2 視覚機能評価 ..... 15
1.6.1.4 クオリティオブライフ ..... 16
1.6.1.4.1 European Quality of Life 5-Dimension Questionnaire ..... 16
1.6.2 安全性の評価 ..... 16
2 生物薬剤学に関する概括評価 ..... 17
2.1 剤型に関する詳細 ..... 17
2.2 分析法 ..... 17
3 臨床薬理に関する概括評価 ..... 18
3.1 NMOSD 患者を対象としたエクリズマブの臨床薬理プログラム ..... 18
3.2 エクリズマブの PK 及び補体阻害の要約 ..... 18
3.3 探索的有効性及び安全性曝露量 - 反応解析の要約 ..... 20
3.4 免疫原性 ..... 20
3.5 臨床薬理の概括 ..... 21
4 有効性の概括評価 ..... 22
4.1 ECU-NMO-301 試験 ..... 22
4.1.1 被験者の内訳 ..... 22

4.1.2 被験者の人口統計学的データ、NMOSD 病歴及びベースライン時の疾患特性 ..... 22
4.1.3 有効性の結果 ..... 23
4.1.3.1 主要評価項目：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 ..... 24
4.1.3.1.1 主要解析 ..... 24
4.1.3.1.2 感度分析 ..... 26
4.1.3.1.3 部分集団解析 ..... 26
4.1.3.2 有効性の副次評価項目 ..... 28
4.1.3.2.1 年間再発率 ..... 28
4.1.3.2.2 有効性に関するその他の副次的評価項目 - 疾患関連障害、神経学的機能及びクオリティオブライフ ..... 28
4.1.3.3 有効性に関するその他の評価項目 ..... 29
4.1.3.3.1 再発の重症度 ..... 29
4.1.3.3.2 治験中再発による入院及び再発の治療 ..... 29
4.1.3.4 ECU-NMO-301 試験に関する有効性の結果の要約 ..... 30
4.2 ECU-NMO-302 試験 ..... 31
4.2.1 被験者の内訳 ..... 31
4.2.2 人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性 ..... 31
4.2.3 有効性の結果 ..... 31
4.2.3.1 有効性の主要評価項目 ..... 31
4.2.3.1.1 治験中の年間再発率（治験担当医師による判定） ..... 31
4.2.3.1.2 独立評価委員会により判定された治験中の年間再発率（感度分析） ..... 33
4.2.3.1.3 初回の治験中再発までの期間 ..... 34
4.2.3.2 有効性の副次評価項目 ..... 34
4.2.3.3 ECU-NMO-302 試験の有効性に関する中間解析のまとめ ..... 34
4.3 有効性評価結果のまとめ ..... 34
5 安全性の概括評価 ..... 36
5.1 NMOSD 臨床プログラムの安全性 ..... 36
5.1.1 安全性及び忍容性の評価対象患者集団 ..... 36
5.1.2 エクリズマブ曝露期間 ..... 36
5.1.3 安全性及び忍容性の評価方法 ..... 36
5.1.3.1 治験薬投与中に発現した有害事象 ..... 37
5.1.3.2 死亡 ..... 39
5.1.3.3 治験薬投与中に発現した重篤な有害事象 ..... 39
5.1.3.4 治験薬投与中止に至った有害事象 ..... 39
5.1.4 検査値及び身体的所見 ..... 39
5.2 副作用 ..... 39
5.3 長期安全性 ..... 42
5.4 特別な患者集団又は状況下における安全性 ..... 44
5.4.1 妊娠時の使用 ..... 44
5.4.2 授乳時の使用 ..... 45

5.4.3 高齢者への使用 ..... 45
5.4.4 小児への使用 ..... 45
5.4.5 肝機能障害患者への使用 ..... 45
5.4.6 腎機能障害患者への使用 ..... 45
5.4.7 薬物乱用、依存性及び反跳現象の可能性 ..... 45
5.4.8 自動車運転又は機械操作に対する影響 ..... 45
5.4.9 過量投与 ..... 45
5.5 エクリズマブ投与に伴う重要なリスク ..... 46
5.5.1 ワクチン及び予防的抗生物質の使用 ..... 46
5.5.2 他の重篤な感染症 ..... 47
5.6 安全性に関する結論 ..... 47
6 ベネフィットとリスクに関する結論 ..... 48
7 参考文献 ..... 51

## LIST OF TABLES

Table 1: 視神経脊髄炎スペクトラム障害を対象としたエクリズマブの終了及び継続中臨床試験 ..... 11
Table 2: ECU-NMO-301 試験の visit 時のエクリズマブ群に関する終末補体の完全阻害の評価 ..... 19
Table 3: ECU-NMO-301 試験における被験者の病歴とベースライン特性 ..... 23
Table 4: 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（ECU-NMO-301 試験） ..... 28
Table 5: 有効性のその他の副次評価項目：疾患関連障害、神経学的機能及びクオリティオブライフのベースラインから治験終了までの変化—最大の解析対象集団（ECU-NMO-301 試験） ..... 29
Table 6: 治験担当医師により判定された治験中の年間再発率－継続試験の最大の解析対象集団（ECU-NMO-302 試験） ..... 32
Table 7: 治験担当医師により判定された治験中の年間再発率—継続試験の最大の解析対象集団（ECU-NMO-302 試験） ..... 33
Table 8: 投与群別の治験薬投与中に発現した有害事象の概要—併合安全性解析対象集団 ..... 38
Table 9: 器官別大分類及び基本語別のエクリズマブ投与患者における副作用 ..... 40
Table 10: 継続試験である ECU-MG-302 試験及び ECU-NMO-302 試験並びに NMOSD プログラムの全エクリズマブ群における治験薬投与中に発現した有害事象の概要 ..... 44

## LIST OF FIGURES

Figure 1: NMOSD の免疫病原性における補体の役割 ..... 9
Figure 2: ECU-NMO-301 試験における独立評価委員会により判定された初回の治験中再発が認められなかった被験者割合に関する Kaplan-Meier Survival Plots ..... 20
Figure 3: 独立評価委員会により判定された初回の治験中再発までの期間に関する Kaplan-Meier Survival Estimates—最大の解析対象集団（ECU-NMO-301 試験） ..... 25
Figure 4: ベースライン時 IST 使用状況別（IST 未使用）、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関する Kaplan-Meier Survival Estimates—最大の解析対象集団（ECU-NMO-301 試験） ..... 27
Figure 5: ECU-NMO-302 試験で治験担当医師により判定された治験中の年間再発率の箱ひげ図 - 継続試験の最大の解析対象集団 ..... 32

## 略号一覧表

| 略語・用語 | 内容（英語） | 内容（日本語） |
|---|---|---|
| ADA | antidrug antibodies | 抗薬物抗体 |
| ADR | adverse drug reaction | 副作用 |
| AESI | adverse event of special interest | 注目すべき有害事象 |
| aHUS | atypical hemolytic uremic syndrome | 非典型溶血性尿毒症症候群 |
| AQP4 | aquaporin-4 | アクアポリン 4 |
| ARR | annualized relapse rate | 年間再発率 |
| $AUC_{SS}$ | area under the concentration-time curve within 1 dosing interval at steady state | 定常状態の薬物血中濃度－時間曲線下面積 |
| C5 | complement component 5 | 補体 C5 |
| CL | clearance | クリアランス |
| cRBC | chicken red blood cell | ニワトリ赤血球 |
| CSF | cerebrospinal fluid | 脳脊髄液 |
| C-SSRS | Columbia-Suicide Severity Rating Scale | － |
| $C_{trough}$ | trough concentration | トラフ濃度 |
| ECG | electrocardiogram | 心電図 |
| EDSS | Expanded Disability Status Scale | － |
| EOS | end of study | 治験終了 |
| EQ-5D | European Quality of Life Health 5-item questionnaire | － |
| EUPI | European Union Product Information | 欧州製品概要 |
| FAS | Full Analysis Set | 最大の解析対象集団 |
| gMG | generalized myasthenia gravis | 全身型重症筋無力症 |
| HAI | Hauser Ambulation Index | － |
| IST | immunosuppressive therapy | 免疫抑制療法 |
| IV | Intravenous | 静脈内 |
| JPI | Japanese Package Insert | 日本添付文書 |
| KFS | Kurtzke functional system | － |
| Max | maximum | 最大（値） |
| Min | minimum | 最小（値） |
| mRS | Modified Rankin Scale | － |
| NA | not applicable | 該当せず |
| NAb(s) | neutralizing antidrug antibody(ies) | 中和抗体 |
| Neuro-QoL Fatigue | Quality of Life in Neurological Disorders Fatigue scale | － |
| 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 | pharmacodynamic(s) | 薬力学 |

| 略語・用語 | 内容（英語） | 内容（日本語） |
|---|---|---|
| PK | pharmacokinetic(s) | 薬物動態 |
| PNH | paroxysmal nocturnal hemoglobinuria | 発作性夜間ヘモグロビン尿症 |
| PT | preferred term | 基本語 |
| PY | patient years | 患者人年 |
| RAC | Relapse Adjudication Committee | 独立再発評価委員会 |
| REMS | Risk Evaluation and Mitigation Strategies | － |
| RMP | Risk Management Plan | 医薬品リスク管理計画 |
| SOC | System Organ Class | 器官別大分類 |
| TEAE | treatment-emergent adverse event | 治験薬投与中に発現した有害事象 |
| TESAE | treatment-emergent serious adverse event | 治験薬投与中に発現した重篤な有害事象 |
| USPI | United States Package Insert | 米国添付文書 |
| $V_1$ | volume of distribution in the central compartment | 中央コンパートメントの分布容積 |
| VA | visual acuity | 視力 |
| VAS | visual analogue scale | 視覚アナログスケール |

# 2.5 臨床に関する概括評価

## 1 製品開発の根拠

### 1.1 薬理学的分類

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、ヒト終末補体第 5 成分（C5）に直接結合し、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 1324 個のアミノ酸からなる分子量が約 148 kDa の蛋白質であり、ヒト C5 を認識するマウスモノクローナル抗体（m5G1.1-mAb）に由来する。

薬効分類：選択的免疫抑制薬、ATC コード L04AA25

### 1.2 効能・効果（案）

エクリズマブ（ソリリス®）は、補体介在性の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）の 3 疾患に対する治療薬として、日本、欧州連合、米国及びカナダを含む多くの国・地域で承認を取得している。

日本では以下の追加適応症を申請する。

***[効能・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***

***[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。***

### 1.3 剤型、投与経路及び用法・用量

NMOSD 患者に投与される剤型は、PNH、aHUS 及び gMG に対して承認されている既存剤型と同一である。

NMOSD 患者に対する用法・用量は、aHUS 及び gMG 成人患者（18 歳以上）に対し承認されているものと同一である。用法・用量は、4 週間の導入期とその後の維持期からなる：

- 導入期：1 回 25～45 分かけてエクリズマブとして 900 mg を 4 週間にわたり週 1 回点滴静注（IV）投与する
- 維持期：5 週目（初回投与から 4 週間後）はエクリズマブとして 1200 mg を 25～45 分かけて点滴 IV 投与した後、2 週に 1 回の間隔で 1200 mg を 25～45 分かけて点滴 IV 投与する

本用法・用量は、NMOSD 患者を対象とした第 III 相試験（Study ECU-NMO-301）のデータに基づく薬物動態／薬力学（PK/PD）モデルにより裏付けられる（Section 3）。

### 1.4 製品開発の根拠

#### 1.4.1 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枢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、NMOSD 患者には視神経及び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）。抗 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; 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 ヵ月で 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。

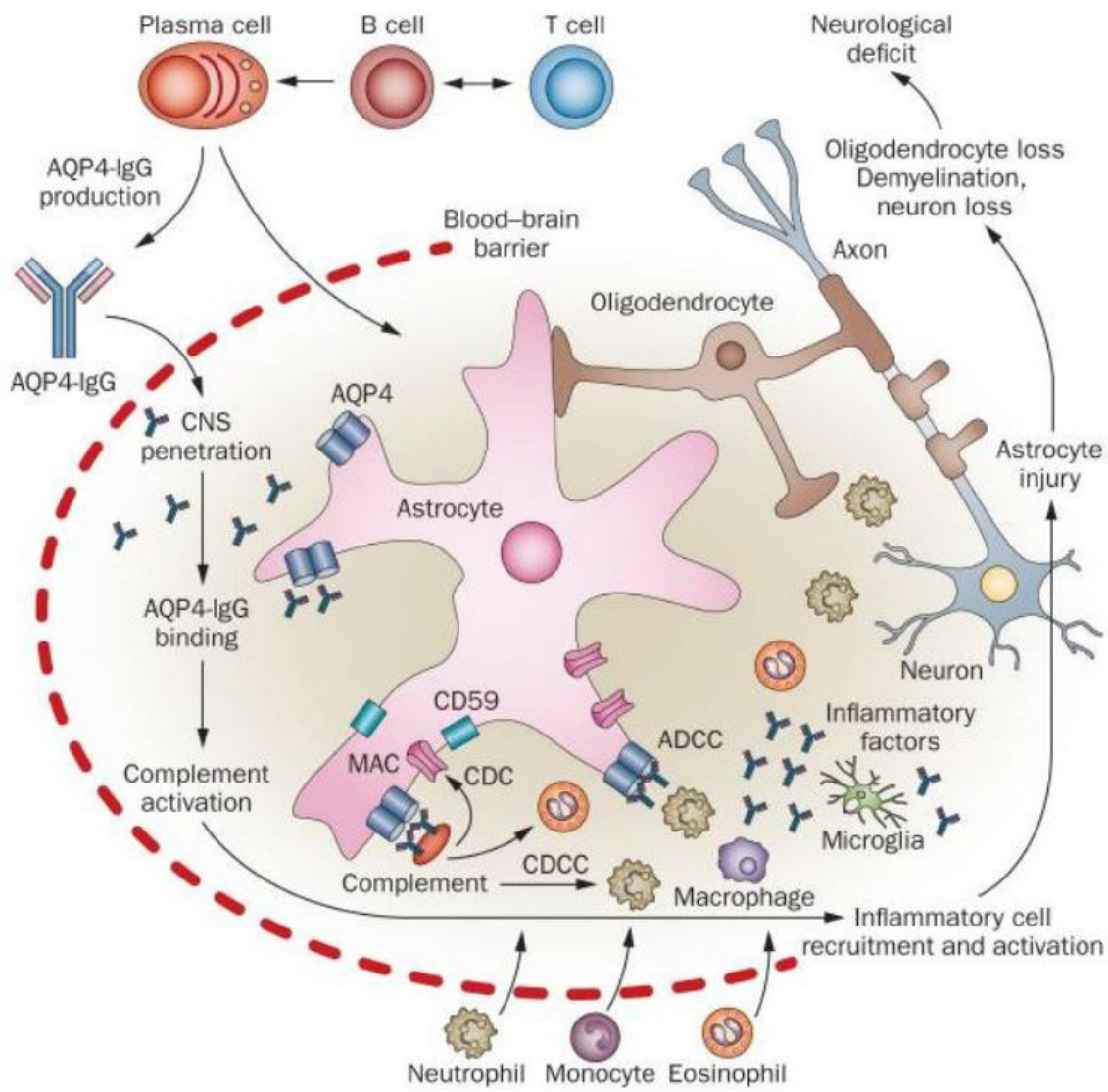
同疾患の疾病分類は、経時的に変化してきており、その変化の一部は本臨床プログラムと同時に生じたため、プログラムの文書間で用語の使用に一部不一致が認められる。当初、同疾患は、急性、重度の脊髄炎及び両側の同時性又は連続性の視神経炎からなる単相性の症候群とみなされ、Devic 病と命名された。その後の報告では幅広い臨床症状が認められており、最初の基準は 1999 年に提唱された（Wingerchuk, 1999）。2004 年の抗 AQP4 抗体の発見は、疾患の理解にとって大きな前進であり、2006 年に診断基準の改定につながった（Wingerchuk, 2006）。同時に、抗体検査が利用可能となったことで更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）。

NMOSD の致死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）。

### 1.4.2 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; Papadopoulos, 2012; Verkman, 2012; Nytrova, 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 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 の免疫病原性における補体の役割




Abbreviations: ADCC = antibody-dependent cellular cytotoxicity; AQP4 = aquaporin-4; 4;CDC = complement-dependent cytotoxicity; CDCC = complement-dependent cellular cytotoxicity; CNS = central nervous system; MAC = membrane attack complex; NMO = neuromyelitis optica.
Source: (Papadopoulos, 2014)

### 1.4.3 エクリズマブによる終末補体活性化の阻害

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 ヵ月後、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。

### 1.4.4 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）。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）。

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。

## 1.5 エクリズマブの NMOSD における臨床開発プログラム

エクリズマブの NMOSD 患者を対象とした臨床開発プログラムは以下の臨床試験 2 試験である（終了した 1 試験及び継続中の 1 試験）：

- ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同第 III 相試験（Study ECU-NMO-301：終了）
- 第 III 相、非盲検、多施設共同、ECU-NMO-301 試験の継続試験（Study ECU-NMO-302：継続中）

両試験は、GCP 基準に準拠するアレクシオン社の標準業務手順書に遵って実施された。両試験は EC 又は IRB の承諾の下で行われた。全ての被験者から同意取得し、両試験は、各試験が行われた時期に適用された版のヘルシンキ宣言に従って実施された。臨床試験実施の承認は当該規制当局より得られた。

エクリズマブの臨床試験は、抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD 成人患者を対象に行われた。ピボタル試験である ECU-NMO-301 試験の結果に加え、継続中の ECU-NMO-302 試験から得られた中間データにより、NMOSD 患者の治療に対するエクリズマブの有効性に関して頑健なエビデンスが得られた。

NMOSD 患者を対象としたエクリズマブの有効性及び安全性を裏付ける臨床試験を Table 1 に要約し、更に詳細は Module 5.2 中に表形式で示す。

Table 1: **視神経脊髄炎スペクトラム障害を対象としたエクリズマブの終了及び継続中臨床試験**

| 項目 | 試験番号 | |
|---|---|---|
| | **ECU-NMO-301** | **ECU-NMO-302** |
| 試験デザイン | ランダム化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照、多施設共同、time to event、第 III 相試験<br>ランダム割付け 2:1（エクリズマブ：プラセボ）<br>評価項目：有効性、安全性、及び PK/PD | 第 III 相、非盲検、ECU-NMO-301 試験の継続試験<br><br>全ての被験者にエクリズマブを投与した。<br>評価項目：長期の有効性、安全性、及び PK/PD |
| 実施国（被験者組入れの実績があった国） | 70 施設、18 ヵ国（アルゼンチン、オーストラリア、クロアチア、チェコ、デンマーク、ドイツ、香港、イタリア、日本、マレーシア、大韓民国、ロシア、スペイン、台湾、タイ、トルコ、英国、及び米国） | データカットオフ時点で、33 施設、15 ヵ国（アルゼンチン、クロアチア、チェコ、デンマーク、ドイツ、香港、イタリア、日本、大韓民国、ロシア、スペイン、タイ、トルコ、英国、及び米国） |
| 進捗状況 | 終了 | 継続中 |
| 症例数 | ランダム化及び投与例数：143 例（エクリズマブ 96 例、プラセボ 47 例）<br>完了例数：124 例（エクリズマブ 80 例、プラセボ 44 例）<br>中止例数：19 例（エクリズマブ 16 例、プラセボ 3 例） | データカットオフ時点<br>投与例数：39 例（エクリズマブ／エクリズマブ 14 例、プラセボ／エクリズマブ 25 例）<br>完了：0 例<br>継続中例数：33 例（エクリズマブ／エクリズマブ 12 例、プラセボ／エクリズマブ 21 例）<br>中止例数：6 例（エクリズマブ／エクリズマブ 2 例、プラセボ／エクリズマブ 4 例） |

Table 1: **視神経脊髄炎スペクトラム障害を対象としたエクリズマブの終了及び継続中臨床試験（続き）**

| | | |
|---|---|---|
| 投与方法 | エクリズマブ群：エクリズマブ 900 mg を週 1 回 4 週間投与に引き続き、1 週間後にエクリズマブ 1200 mg を投与、その後はエクリズマブ 1200 mg を 2 週間間隔で投与<br>プラセボ群：識別不能なプラセボをエクリズマブと同様に投与<br><br>投与は、全て IV 投与した。 | ECU-NMO-301 試験の盲検性を維持するため、全ての被験者は非盲検の維持期間に組入れられる前に、盲検下の導入期間に組入れられた。盲検下導入期間中、全ての被験者に識別不能の治験薬 4 バイアルを週 1 回（±2 日）4 回投与した：<br>● ECU-NMO-301 試験でプラセボが投与されていた被験者に対して：Day 1 及び Week 1～3（Visits 1～4）にエクリズマブ／プラセボ（それぞれ 3 バイアル／900 mg、+ 1 バイアル／0 mg）を投与<br>● ECU-NMO-301 試験でエクリズマブが投与されていた被験者に対して：Day 1 及び Week 2（Visit 1 及び 3）にエクリズマブ（4 バイアル／1200 mg）、並びに Week 1 及び 3（Visit 2 及び 4）にプラセボ（4 バイアル／0 mg）を投与<br>非盲検維持期間：全ての被験者にエクリズマブ 1200 mg 2 週間隔投与を Week 4 より開始<br><br>投与は、全て IV 投与した。 |
| CSR 作成用解析のためのデータカットオフ日 | 終了（最後の被験者の来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日） | 中間データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 |

略語: CSR = clinical study report; IV = intravenous; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics.

### 1.5.1 ECU-NMO-301 試験の終了

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に、ECU-NMO-301 試験は、独立評価委員会により判定された治験中再発 23 件をもって終了した。これは、盲検化された情報全体の厳密な評価に基づいており、独立評価委員会により判定される最終のイベント（すなわち、24 件目の再発）が妥当な時間枠内で達成できるとは考えにくく、一方、独立評価委員会により判定された再発数を 23 件（96%の達成率）で終了することが試験結果に影響を及ぼすリスクは低いとの評価によるものである。加えて、独立評価委員会により判定された再発数を 23 件で試験終了することは、総合的なベネフィット・リスク評価に影響を及ぼさないと考えられた。規制当局（FDA、EU 担当局及び PMDA）及び関連する倫理委員会にこの判断について通知した。

## 1.6 有効性及び安全性の評価

本項は、エクリズマブの NMOSD 臨床開発プログラムから得られた有効性及び安全性の評価について記述する（ピボタル試験 Study ECU-NMO-301 及び継続試験 Study ECU-NMO-302）。NMOSD 臨床開発計画は、特にピボタル試験 ECU-NMO-301 試験のデザインが、FDA、EMA 及び PMDA からのフィードバックに従って策定された。これらの規制当局との折衝結果の詳細は Module 2.7.3.1.3.1 に記載している。

### 1.6.1 有効性の評価

EMA が Scientific Advice（EMA Final Advice Letter、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）及び NMOSD を対象とした臨床試験のデザインに関するワークショップ（EMA Workshop Minutes、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）で、ECU-NMO-301 試験の主要な評価指標として初回の治験中再発までの期間を使用することを承認した。主要評価項目として初回の再発までの期間とすることは Special Protocol Assessment review（SPA [redacted]、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）で FDA によっても支持された。

国際共同試験における治験中再発の確認に関して施設間でばらつきが認められたことから、治験実施計画書の改訂を行い（第 6.0 版、2016 年 7 月 1 日）、ECU-NMO-301 試験の主要評価項目を「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」へ変更した。盲検下で再発に関する独立評価委員会を設置して全ての再発データについて専門家のレビューを実施し、各再発が治験実施計画書で規定された治験中再発の基準を満たしているか否かを確認することで（Section 1.6.1.1.2）、ピボタル試験における主要評価項目データの報告で認められた施設間のばらつきを軽減させた（Module 2.7.3.1.3.2.1.2）。この治験実施計画書の改訂に伴い、統計解析計画書も改訂した。独立評価委員会の設置により、施設間のばらつきが軽減し、主要評価項目の頑健性が強化された。

EMA 及び FDA はともに試験期間中及び再発後に被験者の障害度を評価する指標の使用を提案した。このフィードバックに基づき、臨床開発プログラムでは、NMOSD に特有ではないものの NMOSD の試験及び／又は症状が類似する疾患の試験で使用されてきた、幅広い副次及び三次評価項目を設定した。

このようなアウトカム指標を含めることで、運動性、総合的な障害度、視覚機能、情緒的健康及びクオリティオブライフを測定する指標を用いて疾患状態の総合的な評価が可能になる。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、PMDA との[redacted]相談を実施し、以下の 2 つの相談事項を確認した。

- [redacted]試験における[redacted]について確認し、PMDA より[redacted]とすることに特に異論はないが、現時点で[redacted]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[redacted]と考えるとの見解を得た。

- [redacted]について確認し、PMDA は[redacted]とすることが適切と考えるとした上で、[redacted]については[redacted]と考えるが、[redacted]本剤の潜在的なリスク等も踏まえ[redacted]する必要があるとの助言を得た。

#### 1.6.1.1 初回の治験中再発までの期間及び年間再発率

NMOSD に関連する臨床的障害は、主として再発に関連するものであり、再発するたびに神経障害が段階的に進行し蓄積される。主要な治療目標は、再発を予防し、神経障害の進行性の蓄積を抑制することである。エクリズマブの NMOSD 臨床開発プログラムは、再発を主要評価項目としてデザインされた。

ECU-NMO-301 試験では、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り、プラセボと比較したエクリズマブ投与による再発リスク低下を評価する。本解析を補い、試験期間中に 2 回以上再発を経験した被験者を考慮するため、独立評価委員会により判定された治験中 ARR を階層上第一の副次評価項目とした。ECU-NMO-302 試験では、有効性の主要評価項目は、治験担当医師により判定された治験中 ARR とした。これにより、被験者ごとの ECU-NMO-301 試験参加以前の過去の ARR との直接比較ができる。これは、患者自身がコントロールの役割も担った最初の概念検証（PoC）医師主導型試験の評価項目と同様である（Pittock, 2013）。

##### 1.6.1.1.1 治験中の再発

治験中再発の定義は科学的及び規制上の合意（Wingerchuk, 2006; Wingerchuk, 2007）に基づき、治験実施計画書に以下のように定義した：

「治験中再発とは、治験中に発現する急性再発発作を指す。治験中再発は、治験担当医師により確認された 24 時間超持続する神経学的検査上の客観的変化（臨床徴候）を伴う神経学的症状の新たな発現又は悪化と定義する。徴候及び症状は NMO に起因するものでなければならない（すなわち、感染、過度の運動、過度に高い環境温度などのような鑑別可能な原因により誘発されたものではない）。関連する臨床的所見を伴わず、磁気共鳴イメージング又はその他の画像検査所見にのみ異常が認められる場合には、治験中再発とはみなさない。治験中再発の前 30 日以上にわたり臨床的に安定していなければならない。」

エクリズマブの臨床開発プログラムでは、治験担当医師が行う神経学的検査は、被験者に治験中再発が認められたかどうかを判定するために実施された。ECU-NMO-301 試験の Day 1 に治験担当医師が行う神経学的検査結果を、被験者の神経学的状態のベースラインとした。治験実施計画書に規定した定期的な神経学的検査は少なくとも 12 週間ごとに実施した。再発が疑われた際には神経学的精密検査を行うこととし、再発を示唆する臨床症状は 24 時間以上持続しているものとした。エクリズマブの臨床開発プログラムにおける神経学的検査は、スネレン視力表検査と組み合わせ、NMOSD 再発に伴う重要な機能障害を把握する構造的な検査であった。本検査には、視神経炎に伴う視覚機能、NMOSD 再発の中核症状である横断性脊髄炎に伴う知覚機能及び運動機能の記録が含まれる。最大 30%の患者で再発症状が発現する脳幹機能についても検査した（Kremer, 2014）。これらの検査を、被験者の症状及び既往歴と併用することで、再発に併発する可能性のあるその他の症状の評価を可能とした。

##### 1.6.1.1.2 独立再発評価

治験担当医師により治験中再発と判定された全ての再発を評価するため、再発に関する独立評

価委員会が設置された（Section 1.6.1）。「Case of Interest」は、再発の可能性を示唆するデータベース内の所見あるいは治験担当医師が再発の評価を実施したが治験中再発ではないと判定した所見であり、再発を見落とすリスクを軽減するために独立評価委員会が判定した。

独立評価委員会の構成委員及び手順は、Relapse Adjudication Charter（ECU-NMO-301 CSR Appendix 16.1.13 及び ECU-NMO-302 CSR Appendix 16.1.13）に記載している。

#### 1.6.1.2 疾患関連障害

##### 1.6.1.2.1 Expanded Disability Status Scale

Kurtzke Expanded Disability Status Scale（EDSS）は、多発性硬化症での使用のために当初開発された、障害度を定量化する方法である（Kurtzke, 1983）。EDSS は、0.5 の増分で 0（神経学的検査正常）から 10（死亡）の範囲の臨床評価順序尺度である。Kurtzke 機能系［錐体路機能、小脳機能、脳幹機能、感覚機能、膀胱直腸機能、視覚（眼）機能及び精神機能］及び歩行は標準の神経学的検査の観点から評価され、その後、検査結果及び患者の運動能、歩き方及び EDSS スコアで指定された補助器具の使用に関する情報と組み合わせてこれらの尺度(KFS スコア)を適用する。EDSS の詳細については、Module 2.7.3.1.3.2.2.1 に記載している。

歩行によって強く影響されることに加えて、一部の NMOSD の症状のみしか捉えられないという EDSS の特徴については十分に認識されており、NMOSD 患者に認められる障害の全範囲を捉えるには限界がある。NMOSD に特異的な、バリデートされた障害度の測定法がないことから、他の脱髄性疾患での使用及び NMOSD 患者を対象としたより早期の比較対照のない介入試験での使用に基づき EDSS を選択した（Cabre, 2013; Pittock, 2013; Qiu, 2015）。

本臨床開発プログラムでは、Kurtzke 神経学的評価は、各再発及び再発後の来院を含め試験期間を通して EDSS 評価者が実施した。EDSS 評価者は他の全ての試験データ及び被験者の臨床データに対して盲検下におかれた。

##### 1.6.1.2.2 Modified Rankin Scale

Modified Rankin scale（mRS）は、神経障害を有する患者の日常活動の障害度又は依存度の測定に使用される一般的なスケールである。スケールは 0（まったく症状なし）から 6（死亡）の範囲をとり（Rankin, 1957; Farrell, 1991）、本臨床開発プログラムでは、治験担当医師が測定を行った。mRS の詳細は、ECU-NMO-301 CSR Section 9.5.1.1.3 に記載している。

#### 1.6.1.3 神経学的機能

##### 1.6.1.3.1 Hauser Ambulation Index

Hauser Ambulation Index（HAI）は、患者が 25 フィート（8 m）歩くのにかかる時間と支援の程度に基づき、患者の機能的状態を評価する採点システムとして確立された（Hauser, 1983）。本採点システムは、0（無症候、完全に活動的）から 9（常に車椅子を使う、自分自身で移動することができない）までの範囲である。本臨床開発プログラムでは、治験担当医師が HAI を実施した。HAI の詳細は、ECU-NMO-301 CSR Section 9.5.1.1.4 に記載している。

##### 1.6.1.3.2 視覚機能評価

視覚機能の評価には、視神経乳頭、視野、暗点の有無及び視力の評価が含まれる。視力はスネレン視力表を用いて測定した。スネレン視力表は一般的には視力と距離（20 フィート又は 6 m）の比として記録されるため、視力が正常の場合には 20/20 又は 6/6 と記録される。本臨床開発プログラムでは、視覚機能の評価は治験担当医師及び盲検下の評価医師が実施した。盲検下の評価医師については、EDSS の Visual KFS スコアの一部として記録した。Visual KFS スコアは視覚機能の変化量の統計解析に用いた。

#### 1.6.1.4 クオリティオブライフ

##### 1.6.1.4.1 European Quality of Life 5-Dimension Questionnaire

European Quality of Life Health 5-dimension questionnaire（EQ-5D）は一般的な標準化された患者自身による自己記入式のツールで、簡単な記述プロファイルと、0（死亡）から 1（最も良いであろう状態）の範囲で表す健康状態に関する単一の指数値が得られる（Szende, 2004）。EQ-5D は、移動の程度、身の回りの管理、普段の活動、痛み／不快感及び不安／ふさぎ込みからなる健康に関する 5 項目で構成される。各項目は 3 段階（問題ない、いくらか問題がある、とても問題がある）で構成され、合計 243 の理論的に可能な健康状態が示される。対応期間は評価を実施した日のみである。また EQ-5D 視覚アナログスケール（EQ-5D VAS）も用いて評価を実施した。EQ-5D VAS は、下が 0（想像できる最も悪い健康状態）で上が 100（想像できる最も良い健康状態）となっている視覚的なスケールを用いて、現在の健康状態の自己評価を捉えるものである。被験者は各来院時に他の全ての手順の前に EQ-5D を完了した。EQ-5D の詳細は、ECU-NMO-301 CSR Section 9.5.1.1.5 に記載している。

### 1.6.2 安全性の評価

臨床試験では、標準的な安全性評価法を用いてエクリズマブの安全性及び忍容性を評価した。安全性の解析は、治験薬（エクリズマブ又はプラセボ）投与を 1 回以上受けた全ての被験者を対象に行われた。治験薬投与中に発現した有害事象（TEAE）は、発現割合、発現率、器官別大分類（SOC）、基本語（PT）、重篤性、重症度、治験薬との因果関係、及び投与群別に要約した。併用薬は投与群別に要約した。バイタルサイン、心電図（ECG）、臨床検査結果（血液生化学検査及び血液学的検査）のベースラインからの変化量は、投与群別に要約した。同様に、臨床検査について、投与群別にシフト表を作成した［L（low）、N（normal）、H（high）］。妊娠検査結果は症例一覧に示した。Columbia-Suicide Severity Rating Scale（C-SSRS）のシフト表を投与群別に作成した。

# 2 生物薬剤学に関する概括評価

## 2.1 剤型に関する詳細

エクリズマブは、点滴静注用に、透明ガラスのバイアル（単回使用 30 mL）中にエクリズマブ（遺伝子組換え）を 1 mL あたり 10 mg 含有する無菌で保存剤の入っていない溶液として提供される。販売予定の製剤、剤型及び投与経路は、ECU-NMO-301 試験及び ECU-NMO-302 試験で使用された製剤並びに PNH、aHUS 及び gMG の適応症で現在販売されている製剤（ソリリス®点滴静注 300 mg）と同一である。申請予定の NMOSD に対する用法・用量は、NMOSD の ECU-NMO-301 試験及び ECU-NMO-302 試験で使用されている製剤並びに aHUS 及び gMG の適応症で現在販売されている製剤と同一である。

本製品は、点滴静注で投与されるため、100%のバイオアベイラビリティで即時に全身吸収されると想定しており、他の製剤、剤型、投与経路又は用法・用量を評価する、臨床的な生物薬剤学的試験は実施しなかった。

NMOSD 臨床開発プログラムにおけるエクリズマブの組成、剤型及び投与経路は、ソリリス®の欧州製品概要（EUPI）、添付文書（JPI）及び米国添付文書（USPI）に記載されているそれと同一である。これらの特質については、初回申請の Module 3 に記載されている。

## 2.2 分析法

NMOSD 試験で使用された検証済みの分析法については、Module 2.7.1.1 に記載する。

# 3 臨床薬理に関する概括評価

## 3.1 NMOSD 患者を対象としたエクリズマブの臨床薬理プログラム

第 III 相 ECU-NMO-301 試験のデータを用いた、NMOSD 患者におけるエクリズマブの臨床薬理プログラムの目的は以下のとおりであった。

1. NMOSD 患者での PK/PD の特性を評価し、エクリズマブの PK 又は PK/PD に対して臨床的に意味のある影響を与える内因性要因又は外因性要因を特定する。
2. 予定される用法・用量（900/1200 mg、900 mg 用量を週 1 回の間隔で合計 4 回点滴静注し、その 1 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）でのエクリズマブの有効性及び安全性を裏付ける PK/PD エビデンスを明らかにする。
3. エクリズマブ投与による抗薬物抗体（ADA）及び中和抗体（NAb）の産生並びにそれらの産生の臨床的意義を評価する。

上記目的を達成するために、母集団 PK 解析、探索的 PK/PD 解析［血清中遊離 C5 及びニワトリ赤血球（cRBC）の溶血活性、並びに遊離 C5 濃度］、有効性及び安全性に関する曝露量 - 反応データの探索的解析、並びに ADA/NAb の測定及び解析を実施した。

重要な PK 及び PD 評価項目は血清中総エクリズマブ濃度、血清中遊離 C5 濃度及びニワトリ赤血球の溶血率（%cRBC）として測定した溶血活性であった。血清中遊離 C5 濃度及び溶血活性は、エクリズマブの標的への関与及び薬理作用の指標としてそれぞれ解釈できる二つの PD 評価項目である。重要な免疫原性評価項目は、エクリズマブの ADA と、ADA 陽性の場合は対応する NAb であった。エクリズマブの脳脊髄液（CSF）中への移行を評価するため、CSF 検体の採取に同意を得た被験者で CSF 中総エクリズマブ濃度及び CSF 中遊離 C5 濃度を測定した（N = 8）。PK/PD の測定に用いた方法は Module 2.7.1.1.1 に要約する。

さらに、PK パラメータに対する内因性要因（年齢、性別、人種及び腎／肝機能等）及び外因性要因（IST を含む併用薬等）の評価並びに有効性の主要評価項目、一部の有効性の副次評価項目及び安全性評価項目に関する曝露量 - 反応の探索的解析を以下のように行った。

曝露量-有効性解析は、有効性の主要評価項目（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、エクリズマブ曝露量［母集団 PK モデルから予測される 1 投与間隔内のエクリズマブの定常状態の薬物血中濃度 - 時間曲線下面積（$AUC_{ss}$）の値］であった。選択した有効性の副次評価項目［独立評価委員会により判定された治験中の ARR 並びに EDSS、mRS 及び HAI のベースラインから治験終了（EOS）時の変化量］もエクリズマブの曝露量ごとに評価した。

曝露量-安全性解析は、治験薬投与中に発現した注目すべき有害事象（AESI）及びエクリズマブ投与被験者の 5%以上に発現した TEAE を対象とし、最終母集団 PK モデルを用いて定常状態のエクリズマブ $AUC_{ss}$ 分布について曝露量の四分位ごとに評価した。注目すべき有害事象は、感染症（髄膜炎菌感染症、*アスペルギルス*感染症及びその他重篤な感染症）、敗血症、infusion reaction、重篤な皮膚反応、心臓障害及び血管浮腫であった。

## 3.2 エクリズマブの PK 及び補体阻害の要約

ECU-NMO-301 試験では、エクリズマブの用法・用量（900/1200 mg）で投与後、血清中エクリズマブ濃度は Week 4 までに定常状態に到達し、2 週に 1 回の維持用量（1200 mg）により投与期間全体を通して維持された（Module 2.7.2.2.2.1）。静注後のエクリズマブの PK は線形 2-コンパートメント母集団 PK モデルで良好に記述された（Module 2.7.2.2.2.2.1）。最終母集団 PK モデルのパラメータは、%相対標準誤差が常に 30%未満［中央値（範囲）：13.1%（0.5%～28.7%）］という良

好な精度で推定された。クリアランス（CL）及び中央コンパートメントの分布容積（$V_1$）の変量効果を組み込んだ。ECU-NMO-301 試験データの残差変動は、比例誤差モデルで十分に記述された。PK パラメータは、対象集団の個体間変動を記述可能な体重の時系列推移と投与期間中に認められた体重変動の影響を受けた。また、血漿浄化療法／単純血漿交換療法をモデルに組み込むことにより、血漿浄化療法／単純血漿交換療法中にみられるエクリズマブの CL の一過性の上昇を反映させた。CL 及び $V_1$ のシュリンケージは許容範囲内であり、共変量の影響を検討することの実施可能性を裏付けた。最終母集団 PK モデルパラメータの推定値は、Module 2.7.2 Table 11 に示す。

共変量の包括的評価を検討した、内因性要因又は外因性要因で、被験者の体重及び血漿浄化療法／単純血漿交換療法を除きエクリズマブの PK に臨床的に意味のある影響を及ぼすものはなかった（Module 2.7.2.2.2.2.1）。特別なの集団で用量調整は不要である。評価された共変量には日本人被験者が含まれた（Module J2.7.2.2.2.2.3）。

全ての時点で大部分の被験者（88.4%の被験者）において、投与の合間の終了時点の血清中エクリズマブ濃度（$C_{trough}$）は、常に終末補体の完全阻害が達成される PK の閾値を上回っていた（Table 2; Module 2.7.2 Figure 1）。この閾値は以前、gMG 患者における第 III 相試験結果の PK/PD データ並びにモデリング及びシミュレーションに基づいて確立した（ECU-MG-Adults PK PD Modeling Report Section 6.8.1）。

初回投与の点滴終了時に、血清中遊離 C5 濃度が 0.5 µg/mL 未満（Module 2.7.2 Figure 2）及び cRBC 溶血が 20%未満（Module 2.7.2 Figure 3）として示される終末補体の急速、完全かつ持続的な阻害が達成され、大部分（遊離 C5 で 95.8%、及び溶血活性で 92.6%、Table 2）の被験者で投与期間全体にわたって持続した。血清遊離 C5 及び溶血活性について PK/PD モデルを構築するのに十分なデータはなかった。限られた CSF 検体数にもかかわらず、投与後の CSF 中遊離 C5 濃度は、平均ベースライン値が 262 ng/mL であったのに対して、全て定量下限である 3 ng/mL 未満であった。この結果は CSF 中の終末補体の完全阻害とも一致していた（ECU-NMO-301 Adult PK-PD Modeling Report Figure 19）。

概して、ECU-NMO-301 試験においてエクリズマブで認められた PK 並びに終末補体の急速、完全かつ持続的な阻害は、同じ用法・用量（900/1200 mg）である aHUS 及び gMG プログラムのそれと一致していた。

Table 2: **ECU-NMO-301 試験の visit 時のエクリズマブ群に関する終末補体の完全阻害の評価**

| **Serum Eculizumab (N = 95)** | **Serum Free C5 (N = 95)** | **% cRBC Hemolysis (N = 95)** |
|---|---|---|
| **Patients With All Trough and Study Day 1 Peak Values > 116 µg/mL n (%)** | **Patients With All Trough or Study Day 1 Peak Values < 0.5 µg/mL n (%)** | **Patients With All Trough and Study Day 1 Peak Values < 20% n (%)** |
| 84 (88.4) | 91 (95.8) | 88 (92.6) |

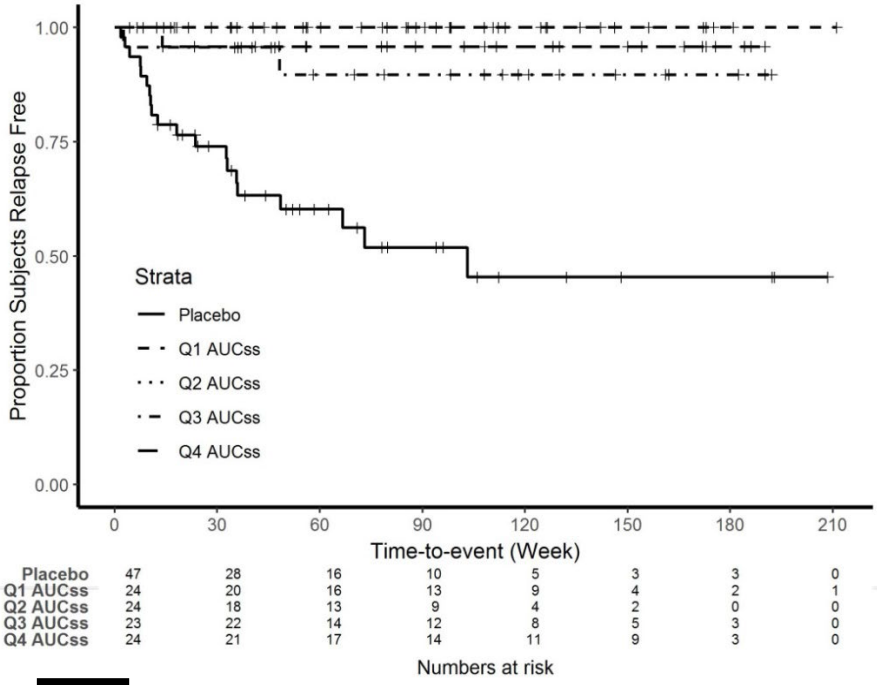
Note: Serum free C5 < 0.5 µg/mL or % cRBC hemolysis < 20% is an indication of complete terminal complement inhibition, which is expected at eculizumab concentrations above the threshold of 116 µg/mL. No PK, serum free C5, or % cRBC hemolysis data were available for Patient [redacted] (with adjudicated On-trial Relapse) per local protocol requirement.
Abbreviations: C5 = complement component 5; cRBC = chicken red blood cell.
Source: ECU-NMO-301 Adult PK-PD Modeling Report Table 9, Table 18, and Table 21

## 3.3 探索的有効性及び安全性曝露量 - 反応解析の要約

解析データセット内（エクリズマブ投与被験者 95 例及びプラセボ投与被験者 47 例）で、エクリズマブ投与被験者 3 例において少なくとも 1 回の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た（ECU-NMO-301 Adult PK-PD Modeling Report Table 23）。

独立評価委員会により判定された初回の治験中再発までの期間について、エクリズマブ群の生存曲線とプラセボ群の生存曲線との間に明確な乖離が認められ、NMOSD 患者に対するエクリズマブ用法・用量（900/1200 mg）の頑健な治療効果が示された（Figure 2）。エクリズマブ投与被験者の曝露量四分位間で、曝露量 - 反応傾向は認められず、ほぼ全ての NMOSD 患者で治療用量使用により終末補体活性が完全阻害されることと一致した。

Figure 2: ECU-NMO-301 試験における独立評価委員会により判定された初回の治験中再発が認められなかった被験者割合に関する Kaplan-Meier Survival Plots




Note: Data for Patient [redacted] were excluded from the population-PK modeling due to an unusual PK profile; no posthoc PK parameters were obtained for this patient and, therefore, data for this patient were also excluded from the efficacy exposure-response analysis.
Abbreviations: $AUC_{SS}$ = area under the concentration-time curve within 1 dosing interval at steady state; Q = quartile.
Source: ECU-NMO-301 Adult PK-PD Modeling Report Figure 21

概して、副次評価項目の結果（独立評価委員会により判定された治験中の ARR 並びに EOS 時の EDSS、mRS 及び HAI のベースラインからの変化量）は、一貫して、プラセボ群と比較してエクリズマブ群により好ましい有効性が示された（Module 2.7.3.2.1.4.2）。エクリズマブ群内で曝露量 - 反応傾向は認められず、治療用量の使用によりほぼ全ての被験者で終末補体活性が完全阻害されることと一致した（Module 2.7.2.2.2.4.2）。

有害事象の発現割合についてエクリズマブ及びプラセボ群間で意味のある差は認められず（Module 2.7.4.2）、エクリズマブ曝露量の増加に伴う安全性に関する傾向は何ら認められなかった（Module 2.7.2.2.2.5）。

## 3.4 免疫原性

合計 2 検体（エクリズマブ投与被験者 2 例でそれぞれ 1 時点）が ADA 陽性であったが、NAb 陽性の検体はなかった。2 例の被験者のうち 1 例は日本人であった（Module 2.7.6.1.4.6）。ADA 陽性であった 2 検体の抗体力価は低く、一過性で、2 例の被験者の PK 及び PD に影響は認められな

かった（Module 2.7.2.4.2）。これらの結果は、PNH 患者を対象とした試験、aHUS 患者を対象とした試験及び gMG 患者を対象とした試験で ADA 及び NAb の陽性率が極めて低かったことと一致した（ソリリス EUPI、JPI 及び USPI）。

## 3.5 臨床薬理の概括

- NMOSD 患者における IV 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。既に報告されている gMG 及び aHUS 試験の結果と一致し、体重及び血漿浄化療法／単純血漿交換療法を除き NMOSD 患者のエクリズマブ PK に顕著な影響を及ぼす共変量［地域、年齢、性別、人種（日本人被験者を含む）、EDSS 及び IST 使用状況に基づくランダム割付けの層別因子、並びに IST 部分集団］は認められなかった。NMOSD 患者で用量調整は不要である。
- 初回投与の点滴終了時に、ほぼ全ての NMOSD 被験者で終末補体は完全阻害され（0.5 µg/mL 未満の遊離 C5 又は 20%未満の溶血活性）、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。
- 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（有効性の主要評価項目）及び独立評価委員会により判定された治験中 ARR（有効性の第一副次評価項目）で、エクリズマブの有意な治療効果が認められた。その他の有効性副次評価項目である疾患関連障害、神経学的機能及びクオリティオブライフの結果において、エクリズマブ群は一貫してプラセボより良好な効果を示した（Module 2.7.3.2.1.4.2）。エクリズマブ曝露量増加に伴う有効性が高まるとのエビデンスはなく、治療用量使用でほぼ全ての被験者において終末補体活性が完全阻害されることと一致した。
- 治験薬投与中に発現した AESI 及び TEAE の発現割合（エクリズマブ投与被験者の 5%以上で発現）は、曝露量四分位間で違いはなかった。したがって、エクリズマブの低曝露量及び高曝露量での安全性は類似していた。
- 母集団 PK モデル、補体の阻害、免疫原性、並びに遊離 C5、溶血活性及び有効性の探索的曝露量 - 反応について、日本人集団と全体集団の間で差異は認められなかった。エクリズマブ投与に対する反応は、PK、PD 及び有効性の曝露量 - 反応解析において、日本人集団と全体集団の間で同等であった（Module J-2.7.2.5）。
- 観察された免疫原性データ（一過性の低い抗体力価の 2 件の ADA 陽性検体及び 0 件の NAb 陽性検体）は、エクリズマブの PNH 患者を対象とした試験、aHUS 患者を対象とした試験及び gMG 患者を対象とした試験で ADA 及び NAb の陽性率が極めて低かったことと一致した（ソリリス EUPI、JPI 及び USPI）。

ECU-NMO-301 試験から得られた PK、PD、有効性及び安全性のデータ全体を踏まえると、NMOSD 成人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、定量モデルに基づく定量的な曝露量 - 反応解析によって良好に支持されるものである。また、本解析により、NMOSD 患者で好ましいベネフィット - リスクバランスを維持する際に、特定の集団でのエクリズマブの用量調整は不要であることが確認された。

# 4 有効性の概括評価

臨床試験の主要目的は、NMOSD 患者におけるエクリズマブの有効性及び安全性を評価することであった。臨床開発プログラムにおける有効性の評価は、ECU-NMO-301 試験（終了）に含まれる NMOSD 被験者 143 例及び臨床データベースカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点で継続中の長期継続 ECU-NMO-302 試験に引き続き参加している被験者 39 例から得られた結果を対象に行われた。

それぞれの試験の有効性に関する全般的な目的は、

第 III 相ピボタル：Study ECU-NMO-301

- NMOSD 患者におけるエクリズマブの有効性の確立

第 III 相：Study ECU-NMO-302

- NMOSD 患者におけるエクリズマブの長期有効性の評価

## 4.1 ECU-NMO-301 試験

### 4.1.1 被験者の内訳

NMOSD 被験者合計 143 例が、プラセボ群（n = 47）又はエクリズマブ群（n = 96）にランダムに割付けられた。本試験でランダム割付けされ、治験薬投与を受けた合計 143 例のうち、124 例（86.7%）が試験を終了した（Module 2.7.3.2.1.1, Table 4）。日本人の被験者は 14 例であった（プラセボ群 5 例及びエクリズマブ群 9 例）（Module J2.7.3.3.2.2.1.1）。合計 19 例（13.3%）の被験者が試験を中止した［エクリズマブ群 16 例（16.7%）及びプラセボ群 3 例（6.4%）］。13 例の日本人被験者が試験を終了し、プラセボ群の 1 例が 2 件の TEAE（腎前性腎不全の TEAE 及び汎血球減少症の TESAE）により中止した（ECU-NMO-301 CSR Listing 16.2.7.2.3.j）。試験期間で調整したところ、プラセボ群の試験中止は 5.6/100 PY の割合で生じ、エクリズマブ群では 9.3/100 PY であった。2 投与群間の差は、主として中止症例数がプラセボ群（1 例）と比較してエクリズマブ群（12 例）で多かったことにより生じた。エクリズマブ群での中止症例の試験期間は 106～835 日の範囲であり、中止理由の大半は試験期間が長期に及ぶことに伴い生活環境が変化したことに起因したものであった（ECU-NMO-301 CSR Table 15）。

2 例（いずれもプラセボ群）が 1 件以上の TEAE により試験を中止し、1 例（エクリズマブ群）が死亡したため試験を中止した。

試験を終了した 124 例のうち、119 例が非盲検の継続試験（ECU-NMO-302 試験）に移行した。

### 4.1.2 被験者の人口統計学的データ、NMOSD 病歴及びベースライン時の疾患特性

人口統計学的データについては、ECU-NMO-301 CSR Table 17 に要約している。NMOSD の患者集団と同様に、被験者の大部分（90.9%）は女性であった。全体の大部分が白人（49.0%）又はアジア人（36.4%）であった。全体の約 1/3 の被験者がそれぞれアメリカ、ヨーロッパ及びアジア・太平洋地域から参加した。

NMOSD 患者集団全体を代表すると考えられる、ECU-NMO-301 試験に組入れられた被験者の NMOSD 初発臨床症状発現時の年齢は 30 歳代半ばであった（Table 3）。初発臨床症状発現から本試験の治験薬の初回投与までの期間の中央値［最小値（min）、最大値（max）］は 4.800（0.41、44.85）年であり、被験者は、過去 2 年間で毎年平均約 2 件／年の再発が認められ、被験者の 56%及び 81%でそれぞれ視神経炎及び横断性脊髄炎の再発が認められた（ECU-NMO-301 CSR Table 20）。

被験者の多く（～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た（Module 2.7.3.2.1.3）。全被験者の約半数（～47%）が単純血漿交換療法を受けており、ほぼ

全ての被験者（～92%）が再発の急性期治療のためスクリーニング以前の 24 ヵ月以内にメチルプレドニゾロン静注療法を受けていた。

全体では、日本人集団の人口統計学的特徴は全体集団と類似していた（Module 2.7.6.1.1.4.1）。ベースラインの NMOSD 病歴及び NMOSD 再発歴に関して、日本人集団と全体集団との間に臨床上意味のある差異は認められなかった（Module 2.7.6.1.1.4.3）。日本人被験者はいずれも再発予防のため支持療法としての IST を使用した経験があり（Module 2.7.6.1 Table 17）、ECU-NMO-301 試験のベースライン時に支持療法として、全被験者が AZA、タクロリムス、シクロスポリン、メトトレキサート及びミゾリビンなど IST を使用していた（Module 2.7.6.1 Table 18）。

Table 3: ECU-NMO-301 試験における被験者の病歴とベースライン特性

| Variable | Statistic | Placebo (N = 47) | Eculizumab (N = 96) | Total (N = 143) |
|---|---|---|---|---|
| ***NMOSD History*** | | | | |
| 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 |
| ***Baseline Characteristics*** | | | | |
| 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: EDSS = Expanded Disability Status Scale; IST = immunosuppressive therapy; max = maximum; min = minimum; NMOSD = neuromyelitis optica spectrum disorder.
Source: ECU-NMO-301 CSR Table 19, Table 20, and Table 21

再発に関連する神経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病負荷は、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：

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

### 4.1.3 有効性の結果

有効性の主要評価項目及び副次評価項目については Section 1.6.1 に記載した。これらの有効性の評価項目を統計解析した結果の詳細を Module 2.7.3.1.3.3.1 に記載した。主要評価項目及び副次評価項目の結果並びにその他の有効性解析の主要な結果は、Module 2.7.3.2.1 に記載し、以下に要

約した。

#### 4.1.3.1 主要評価項目：独立評価委員会により判定された初回の治験中再発までの期間

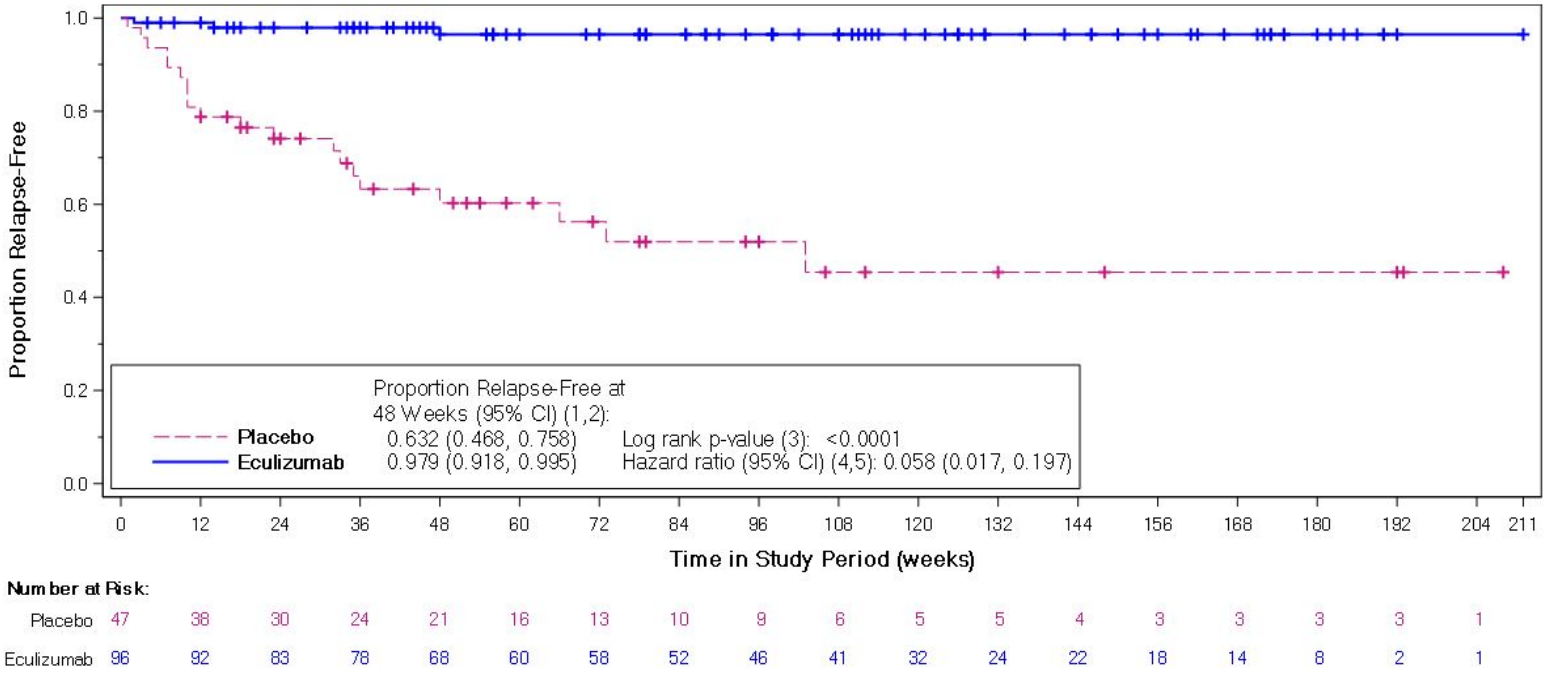
##### 4.1.3.1.1 主要解析

最大の解析対象集団（FAS）における、独立評価委員会により判定された初回の治験中再発までの期間を Figure 3 及び Module 2.7.3.2.1.4.1.1 に示す。FAS において、エクリズマブ群の 3 例（3.1%）及びプラセボ群の 20 例（42.6%）に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、試験期間の中央値（min、max）はエクリズマブ群で 89.43（2.57、211.14）週、プラセボ群で 36.00（1.86、208.57）週であった。

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な効果が認められた（$p < 0.0001$）。プラセボに対するエクリズマブのハザード比（95% CI）は 0.058（0.017、0.197）であり、再発リスクを 94.2%低下させた。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。

エクリズマブ投与を受けた 9 例の日本人被験者のうち 1 例で、独立評価委員会により判定された初回の治験中再発が認められたが、プラセボ群では 5 例の日本人被験者のうち 2 例であった。試験の主要評価項目について、日本人集団と全体集団の間でプラセボと比較したエクリズマブ投与の再発リスク低下について差異が認められたエビデンスはなかった（Module J2.7.3.3.2.2.1.3）。

Figure 3: 独立評価委員会により判定された初回の治験中再発までの期間に関する Kaplan-Meier Survival Estimates—最大の解析対象集団（ECU-NMO-301 試験）




Note: Patients who did not experience an adjudicated On-trial Relapse were censored at the end of the study.
[1] Based on the Kaplan-Meier product limit method.
[2] Based on the log-log transformation.
[3] Based on a stratified log-rank test.
[4] Based on a stratified Cox proportional hazards model.
[5] Wald confidence interval..
Source: Module 2.7.3.2.1.4.1.1

#### 4.1.3.1.2 感度分析

感度分析の結果は、主要解析で得られた結果を支持するものであった。これらには、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の感度分析及び治験担当医師により判定された初回の治験中再発までの期間の感度分析が含まれた。これらの分析全般で認められたエクリズマブ投与の効果の一貫性（各分析で $p < 0.0001$）は、プラセボと比較したエクリズマブの有効性に関する頑健なエビデンスとなっている（Module 2.7.3.2.1.4.1.1 Figure 5）。

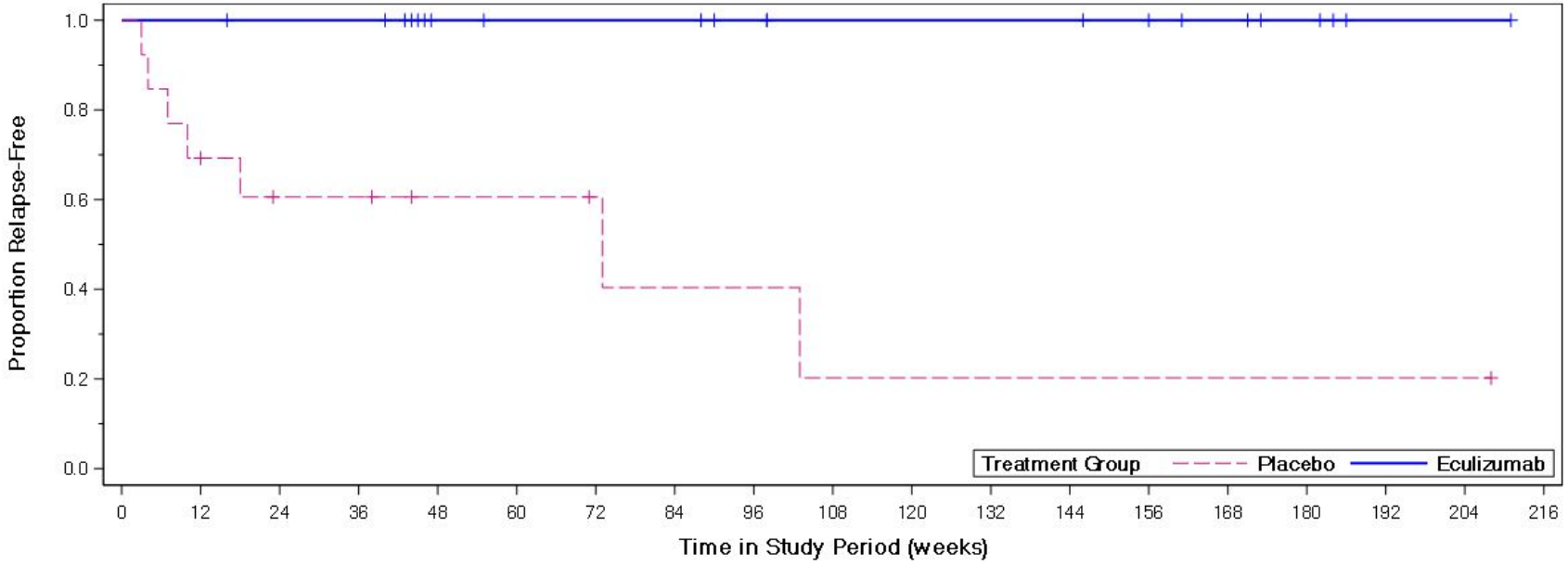
各治験中再発について、その決定を裏付けるために独立評価委員会が作成した再発評価の要約を各被験者の要約に示した（ECU-NMO-301 CSR Section 14.3.5）。再発抑制に対するエクリズマブの治療効果は、再発を評価したのが治験担当医師か独立評価委員会かに関わらず一貫していた。

#### 4.1.3.1.3 部分集団解析

独立評価委員会により判定された治験中再発がエクリズマブ群で 3 件認められた。被験者に対するエクリズマブの治療上のベネフィットが、全ての地域（ECU-NMO-301 CSR Figure 14.2.1.5.1）、年齢群（ECU-NMO-301 CSR Figure 14.2.1.7.1）、性別（ECU-NMO-301 CSR Figure 14.2.1.9.1）、人種（ECU-NMO-301 CSR Figure 14.2.1.11.1）並びに EDSS スコア及び IST 使用状況に基づくランダム割付けの層別因子（ECU-NMO-301 CSR Figure 14.2.1.3.1）にわたり認められた。

ECU-NMO-301 試験において、試験組入れ時に一定の用法及び用量で IST を投与されていた被験者は、試験期間中 IST を一定の用法及び用量で継続することが許容された。ECU-NMO-301 試験に組入れられた大部分の被験者（76.2%）が IST の投与を受けていた。さまざまな IST（コルチコステロイド単独、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル）別の部分集団及び IST 併用療法を受けなかった被験者において、エクリズマブの再発リスク低下について有意な治療効果が認められた（$p < 0.0001$; Figure 4）（ECU-NMO-301 CSR Figure 14.2.1.13.1）。

Figure 4: ベースライン時 IST 使用状況別（IST 未使用）、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関する Kaplan-Meier Survival Estimates—最大の解析対象集団（ECU-NMO-301 試験）




Number at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Placebo | 13 | 9 | 6 | 6 | 4 | 4 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Eculizumab | 21 | 21 | 20 | 20 | 14 | 13 | 13 | 13 | 11 | 9 | 9 | 9 | 9 | 8 | 6 | 4 | 1 | 1 | 0 |

Note: Patients who did not experience an adjudicated On-trial Relapse were censored at the end of the Study Period.
Abbreviation: IST = immunosuppressive therapy.
Source: Module 2.7.3.3.2.1

#### 4.1.3.2 有効性の副次評価項目

##### 4.1.3.2.1 年間再発率

FAS における独立評価委員会により判定された治験中 ARR の要約を Table 4 に示す。 本解析には、試験期間中、独立評価委員会により判定された治験中再発が同一症例に 2 件認められたプラセボ群の 1 例（被験者番号 [redacted]）を含めた。独立評価委員会により判定された治験中再発の総数は、エクリズマブ群及びプラセボ群でそれぞれ 3 件及び 21 件、独立評価委員会により判定された調整後の ARR（95% CI）は、エクリズマブ群及びプラセボ群でそれぞれ 0.016（0.005、0.050）及び 0.350（0.199、0.616）であった。独立評価委員会により判定された ARR のプラセボ群に対するエクリズマブ群の比（95% CI）は、0.045（0.013、0.151：p < 0.0001）であり、プラセボ群と比較してエクリズマブ群では独立評価委員会により判定された ARR が 95.5%低下した（p < 0.0001）。

Table 4: 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（ECU-NMO-301 試験）

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

[a] Based on a Poisson regression adjusted for randomization strata and historical ARR in 24 months prior to Screening.
Abbreviation: ARR = annualized relapse rate
Source: Module 2.7.3.2.1.4.2.1 Table 12

FAS における治験担当医師により判定された ARR に対して行われた感度分析の要約を ECU-NMO-301 CSR Table 14.2.2.1.2.1 に示した。この結果は独立評価委員会により判定された ARR と一貫した結果であった（Table 4）。

##### 4.1.3.2.2 有効性に関するその他の副次的評価項目 - 疾患関連障害、神経学的機能及びクオリティオブライフ

全体的に、これら（EDSS、mRS、HAI、EQ-5D VAS 及び EQ-5D Index）の副次評価項目の結果は、障害度又はクオリティオブライフの悪化を示しておらず、両投与群でベースラインから EOS 時までの変化量の中央値は 0 であった。予測されたとおり、中央値は再発を認めなかった被験者数が多かったことに影響された。それにも関わらず、ベースラインから EOS 時までの変化量の分布は、EDSS スコア（p = 0.0597）、mRS スコア（名目上の p = 0.0154）、HAI スコア（名目上の p = 0.0002）、EQ-5D VAS スコア（名目上の p = 0.0309）及び EQ-5D Index スコア（名目上の p = 0.0077）（Table 5）において、エクリズマブ群が良好な結果であった。

これらの結果は、被験者がそれぞれ異なる期間追跡され、治験中再発から 6 週間後に非盲検継続試験への移行が許容されていたという試験デザインである点を考慮すべきである。また、段階的な障害が特徴の本疾患においては、既存の障害が認められる被験者以外は相対的に無症状のま

まであり、被験者集団全体にわたりベースラインからの変化量の平均値は小さいことが予測される。

Table 5: 有効性のその他の副次評価項目：疾患関連障害、神経学的機能及びクオリティオブライフのベースラインから治験終了までの変化—最大の解析対象集団（ECU-NMO-301 試験）

| Test Score | Statistic | Placebo (N = 47) | Eculizumab (N = 96) | p-value |
|---|---|---|---|---|
| EDSS | Mean (SD)<br>Median<br>Min, Max | 0.12 (0.945)<br>0.00<br>-2.0, 2.5 | -0.18 (0.814)<br>0.00<br>-3.5, 1.5 | 0.0597 |
| mRS | Mean (SD)<br>Median<br>Min, Max | 0.1 (0.75)<br>0.0<br>-2, 3 | -0.2 (0.72)<br>0.0<br>-4, 2 | 0.0154[a] |
| HAI | Mean (SD)<br>Median<br>Min, Max | 0.5 (1.61)<br>0.0<br>-2, 8 | -0.4 (1.08)<br>0.0<br>-5, 3 | 0.0002[a] |
| EQ-5D VAS | Mean (SD)<br>Median<br>Min, Max | 0.6 (16.39)<br>0.0<br>-28, 40 | 5.4 (18.53)<br>0.0<br>-30, 60 | 0.0309[a] |
| EQ-5D Index | Mean (SD)<br>Median<br>Min, Max | -0.04 (0.212)<br>0.00<br>-0.67, 0.41 | 0.05 (0.179)<br>0.03<br>-0.57, 0.56 | 0.0077[a] |

Note: P-values from a randomization-based nonparametric ANCOVA adjusted for Baseline score and stratified by randomization strata. A decrease in EDSS, mRS and HAI represents an improvement; an increase in EQ-5D VAS and Index represents an improvement.
[a] Hypothesis testing comparing eculizumab treatment with placebo treatment for these secondary efficacy analyses were performed using a closed testing procedure in the order presented in the table; based on this testing procedure, all p-values were considered nominal
Abbreviations: EDSS = Expanded Disability Status Scale; EQ-5D = European Quality of Life 5-dimension questionnaire; HAI = Hauser Ambulation Index; max = maximum; min = minimum; mRS = Modified Rankin Scale; VAS = visual analogue scale
Source: Module 2.7.3.2.1.4.2.2

### 4.1.3.3 有効性に関するその他の評価項目

#### 4.1.3.3.1 再発の重症度

再発の重症度（major 又は minor）は、Optic Spinal Impairment Score を用いて分類した。独立評価委員会により判定された治験中再発（主要評価項目）及び治験担当医師により判定された治験中再発（主要評価項目の感度分析）の重症度を投与群別に分類した（Module 2.7.3.2.1.4.3.1）。全体的に、独立評価委員会により判定された治験中再発は、プラセボ投与群の被験者と比べてエクリズマブ投与群の被験者で重症が少なかった： major であると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たのはプラセボ投与群では 20 例中 13 例であったが、エクリズマブ投与群では 3 例中 1 例であった。

#### 4.1.3.3.2 治験中再発による入院及び再発の治療

再発に関連した年間の入院率（$p < 0.0001$）及び再発のための急性期治療率（$p \leq 0.0001$）の減少において、プラセボと比べエクリズマブに大きな治療効果が認められた（Module 2.7.3.2.1.4.3.2）。

#### 4.1.3.4 ECU-NMO-301 試験に関する有効性の結果の要約

NMOSD 患者集団全体を代表すると考えられる、ECU-NMO-301 試験に組入れられた被験者の初発臨床症状発現時の年齢は 30 歳代半ばであり、主に女性で（～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。被験者の多く（～77%）は IST による支持療法を受けている間に再発が認められており、過去 2 年間で毎年平均約 2 件／年の再発が認められ、被験者の 56%及び 81%でそれぞれ視神経炎及び横断性脊髄炎が認められた。再発に関連する進行性の神経障害のために患者が経験する深刻な病的状態及び多大な疾病負荷は、ECU-NMO-301 試験のベースライン時に明らかであり、NMOSD に伴い、被験者全体のほぼ 2/3（65.7%）が、視覚、歩行、膀胱直腸機能又は全身に障害が認められ、日常活動又は生活様式に影響がみられた。

NMOSD の患者にとって、主要な治療目標は再発の予防であり、再発によって生じる神経障害の進行性の蓄積を抑制することである。ECU-NMO-301 試験では、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において、エクリズマブの投与を受けた被験者ではプラセボと比較して統計学的に有意な再発リスクの低下（94.2%）を示した（$p < 0.0001$）。48 週時点で、エクリズマブ群では 97.9%に再発が認められず（プラセボ群は 63.2%）、また、約 3 年後の時点でも 96.4%に再発が認められず（プラセボ群は 45.4%）、有効性が 3 年間を通して持続した。重要なこととして、再発リスク低下に対するエクリズマブの治療効果の一貫性及び頑健性は、治験担当医師により判定された初回の治験中再発までの期間など、予め規定した一連の体系的な感度分析により支持されている。エクリズマブの治療効果の頑健性は、独立評価委員会により判定された治験中の ARR がプラセボ群と比較してエクリズマブ群で 95.5%低下（$p < 0.0001$）したことによっても認められた。

エクリズマブの NMOSD 治療に対する作用機序の観点からの強力な根拠と一致して、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、ランダム割付けの層別因子（EDSS スコア及び IST 使用状況）及び IST の支持療法としての使用など、予め規定した部分集団全般にわたり一貫して認められた。試験期間中に支持療法として IST を受けた被験者では、IST の部分集団（コルチコステロイド単独、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル）全般で、IST を受けなかった部分集団を含め、エクリズマブによる再発リスク低下の治療効果が示された（$p < 0.0001$）。

エクリズマブ群で認められた再発リスク低下と一致して、プラセボ群と比較して、再発に関連した年間の入院率及び再発の急性期治療率の低下も認められた（$p \leq 0.0001$）。

概して、その他の副次評価項目（EDSS、mRS、HAI、EQ-5D VAS 及び EQ-5D Index スコアのベースラインから EOS 時までの変化量）の結果は、疾患関連障害、神経学的機能あるいはクオリティオブライフの悪化が認められず、両投与群ともベースラインからの変化量は中央値が 0 であった。予測したとおり、中央値は再発が認められなかった被験者数が多かったことに影響された。それにも関わらず、ベースラインから EOS 時までの変化量の分布は、全ての評価指標においてエクリズマブ群に良好な効果が認められ、エクリズマブ群の被験者はより改善している傾向であったが、プラセボ群の被験者はより悪化している傾向であった。

以上のことから、本ピボタル、ランダム化、対照試験により得られた結果から、極めて稀で破壊的な疾患であり重要なアンメット・メディカル・ニーズを伴う NMOSD に対する治療において、エクリズマブの臨床的に意味のある頑健な有効性が裏付けられ、強力なエビデンスが示された。

## 4.2 ECU-NMO-302 試験

ECU-NMO-302 試験の中間解析は、NMOSD 患者の治療に対するエクリズマブの承認申請を支持するものである。ECU-NMO-302 試験の中間解析の臨床データベースカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点で、治験中再発のために ECU-NMO-301 試験を終了した被験者のデータのみが解析対象となった。これは、ECU-NMO-301 試験のデザインが time-to-event 型であること、及び ECU-NMO-301 試験の終了と比較した ECU-NMO-302 試験の中間解析の臨床データベースカットオフ日のタイミングの結果である。ECU-NMO-302 試験のさらなる中間解析を実施する場合には、ECU-NMO-301 試験終了後に登録した全被験者が対象となり、ECU-NMO-301 試験で治験中再発が認められなかった被験者も含まれる予定である。

### 4.2.1 被験者の内訳

中間解析の臨床データベースカットオフ日時点で、39 例（全例が ECU-NMO-301 試験で治験中再発が認められた被験者）が ECU-NMO-302 試験に組入れられ、治験薬の投与を受けた（25 例が ECU-NMO-301 試験でプラセボ投与を受けたプラセボ／エクリズマブ群、14 例が ECU-NMO-301 試験でエクリズマブの投与を受けたエクリズマブ／エクリズマブ群）（ECU-NMO-302 CSR Table 14.1.2.1.5）。

合計 6 例（15.4%）［プラセボ／エクリズマブ群 4 例（16.0%）及びエクリズマブ／エクリズマブ群 2 例（14.3%）］が試験を中止した。3 例の被験者が試験の中止を申し出た。理由を ECU-NMO-302 CSR Table 12 に示す。残り 3 例のうち、2 例は医師の判断により中止となり、1 例は別の理由で中止した（被験者が別の病院での治療を希望した）。TEAE により試験を中止した被験者はいなかった。

39 例の被験者のうち 5 例が日本人であった（3 例がプラセボ／エクリズマブ群、2 例がエクリズマブ／エクリズマブ群）。日本人 5 例は全例がデータベースカットオフ日時点で継続中であった（Module 2.7.3.3.2.2.2.1）。

### 4.2.2 人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性

臨床データベースカットオフ日時点で本試験において治験薬の投与を受けた 39 例の被験者の人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性を ECU-NMO-302 CSR Section 11.2 に示した。

### 4.2.3 有効性の結果

有効性の主要評価項目及び副次評価項目は Section 1.6.1 に示した。これらの有効性の評価項目の統計解析の詳細は、Module 2.7.3.1.3.3.2 に示した。主要評価項目及び副次評価項目の結果は、Module 2.7.3.2.2 に示し、以下に要約した。

#### 4.2.3.1 有効性の主要評価項目

##### 4.2.3.1.1 治験中の年間再発率（治験担当医師による判定）

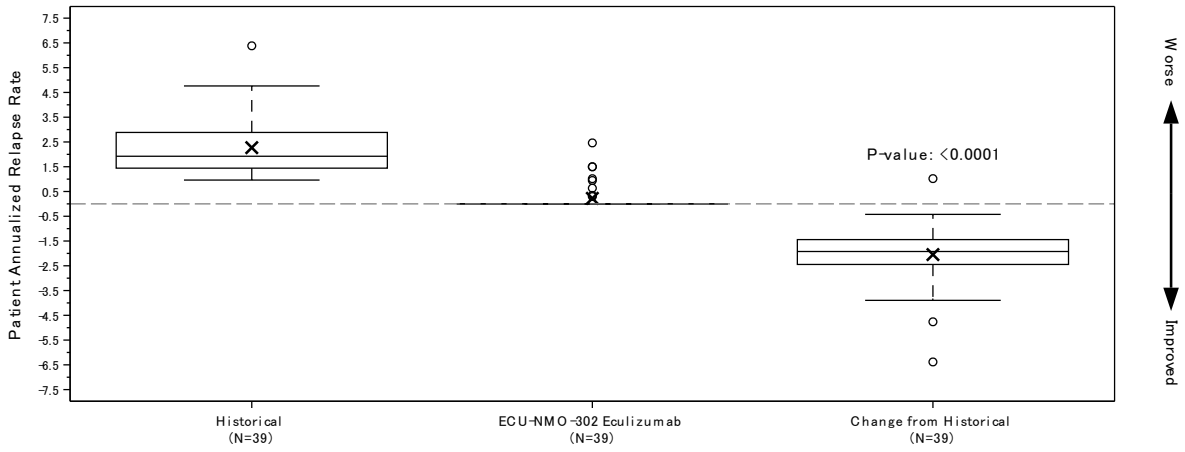
ECU-NMO-302 試験における ARR の低下の中央値（min、max）［-1.923（-6.38、1.02）］は、過去の ARR と比較してエクリズマブの統計学的に有意な治療効果が認められた（$p < 0.0001$）（Table 6 及び Figure 5）。

Table 6: 治験担当医師により判定された治験中の年間再発率－継続試験の最大の解析対象集団（ECU-NMO-302 試験）

| Variable | Statistic | Placebo/Eculizumab (N = 25) | Eculizumab/Eculizumab (N = 14) | Total (N = 39) |
|---|---|---|---|---|
| Historical[a] patient ARR[b] | Mean (SD) | 2.405 (1.2526) | 2.029 (0.9563) | 2.270 (1.1564) |
| | Median | 1.923 | 1.923 | 1.923 |
| | 25th, 75th percentile | 1.442, 2.885 | 1.442, 2.404 | 1.442, 2.885 |
| | Min, max | 0.96, 6.38 | 0.96, 3.96 | 0.96, 6.38 |
| Patient On-trial ARR in ECU-NMO-302 | Mean (SD) | 0.237 (0.6067) | 0.198 (0.4206) | 0.223 (0.5416) |
| | Median | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| | 25th, 75th percentile | 0.000, 0.000 | 0.000, 0.296 | 0.000, 0.000 |
| | Min, max | 0.00, 2.46 | 0.00, 1.50 | 0.00, 2.46 |
| Change in ARR between historical ARR and ECU-NMO-302 On-trial ARR | Mean (SD) | -2.168 (1.4830) | -1.831 (0.7522) | -2.047 (1.2686) |
| | Median | -1.923 | -1.923 | -1.923 |
| | 25th, 75th percentile | -2.446, -1.442 | -2.404, -1.442 | -2.446, -1.442 |
| | Min, max | -6.38, 1.02 | -3.40, -0.62 | -6.38, 1.02 |
| | 95% CI for mean | (-2.780, -1.556) | (-2.266, -1.397) | (-2.459, -1.636) |
| | p-value[c] | <0.0001 | 0.0001 | <0.0001 |

a Based on the 24 months prior to Screening in Study ECU-NMO-301.
b The number of relapses for each patient divided by the number of years in the Study Period for that patient; summary statistics across all patients are presented.
c From Wilcoxon signed-rank test.
Abbreviations: ARR = annualized relapse rate; max = maximum; min = minimum.
Source: Module 2.7.3.2.2.3.1.1, Table 15

Figure 5: ECU-NMO-302 試験で治験担当医師により判定された治験中の年間再発率の箱ひげ図 - 継続試験の最大の解析対象集団




Note: The p-value evaluated the change in patient annualized relapse rate from the patient's relapse rate in the 24 months prior to Screening in Study ECU-NMO-301 (historical rate) to Study ECU-NMO-302 and was determined using the

Wilcoxon signed-rank test. The mean is represented by X. The upper and lower lines of the box represent the 25th and 75th percentile and the median line falls in the middle of the box. The outer lines represent the largest value observed outside the box and no more than 1.5 times distance between the 25th and 75th percentile (the inter-quartile range). Circles represent values that are larger than 1.5 times the inter-quartile range.
Source: Module 2.7.3.2.2.3.1.1, Figure 16

継続試験の FAS における被験者の大部分［31 例（79.5%）］で、試験期間中に治験中再発は認められなかった。治験中再発が認められた 8 例の被験者のうち、5 例に 1 件の再発、1 例に 2 件の再発、2 例に 3 件の再発が認められた（Table 7）。

試験期間中の全 PY 値は 63.11 であり、治験中 ARR は 0.206 であった（95% CI : 0.120、0.355）。

Table 7: 治験担当医師により判定された治験中の年間再発率—継続試験の最大の解析対象集団（ECU-NMO-302 試験）

| Variable<br>Category | Statistic | Placebo/Eculizumab<br>(N = 25) | Eculizumab/Eculizumab<br>(N = 14) | Total<br>(N = 39) |
|---|---|---|---|---|
| Number of patients with a total On-trial relapse count during Study ECU-NMO-302 of the following: | | | | |
| 0 | n (%) | 21 (84.0) | 10 (71.4) | 31 (79.5) |
| 1 | n (%) | 1 (4.0) | 4 (28.6) | 5 (12.8) |
| 2 | n (%) | 1 (4.0) | 0 | 1 (2.6) |
| 3 | n (%) | 2 (8.0) | 0 | 2 (5.1) |
| Total number of On-trial relapses | Sum | 9 | 4 | 13 |
| Total number of PY in the Study Period | Sum | 38.06 | 25.05 | 63.11 |
| Study level On-trial ARR | Rate[a] | 0.236 | 0.160 | 0.206 |
| | 95% CI[b] | (0.123, 0.454) | (0.060, 0.426) | (0.120, 0.355) |

a Calculated as the total number of On-trial Relapses during the Study Period for all patients, divided by the total number of patient-years in the Study Period.
b Wald confidence interval from Poisson regression.
Abbreviations: ARR = annualized relapse rate; PY = patient-years.
Source: Module 2.7.3.2.2.3.1.1, Table 16

本中間解析のデータカットオフ日時点で、日本人被験者 2 例にそれぞれ 1 件の治験中再発が認められた。データには、治験担当医師により判定された ARR について日本人集団と全体集団との間で臨床的に意味のある差異は認められなかった（Module 2.7.3.3.2.2.2.2）。

#### 4.2.3.1.2 独立評価委員会により判定された治験中の年間再発率（感度分析）

感度分析のため、継続試験の FAS における各被験者の独立評価委員会により判定された治験中再発に基づいて、独立評価委員会により判定された治験中 ARR を算出した。

ECU-NMO-302 試験において、独立評価委員会により判定された ARR の過去の ARR からの変化量の中央値（min、max）は有意な改善が認められた［-1.923（-6.38、-0.62）: $p < 0.0001$］（Module 2.7.3.2.2.3.1.2）。

独立評価委員会により判定された治験中再発が 3 例に合計 4 件認められた。3 例の内訳は、プラセボ／エクリズマブ群 2 例、エクリズマブ／エクリズマブ群 1 例で、プラセボ／エクリズマブ群の 1 例では 2 件の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た。試験全体での独立評価委員会により判定された治験中 ARR は 0.063（95% CI : 0.024、0.169）であった（Module 2.7.3.2.2.3.1.2）。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た日本人被験者はいなかった。

#### 4.2.3.1.3 初回の治験中再発までの期間

治験担当医師により判定された初回の治験中再発までの期間を Module 2.7.3.2.2.3.1.3 に示す。ECU-NMO-302 試験において、48 週時点での治験担当医師により判定された治験中再発を認めなかった被験者の割合の推定値（95% CI）は、0.863（0.701、0.941）であった。

ECU-NMO-302 試験において、48 週時点での独立評価委員会により判定された治験中再発を認めなかった被験者の割合の推定値（95% CI）は、0.944（0.793、0.986）であった（Module 2.7.3.2.2.3.1.4）。

これらの結果は、ECU-NMO-301 試験の結果に類似しており、支持するものである（Module 2.7.3 Table 21）。

### 4.2.3.2 有効性の副次評価項目

EDSS、mRS、HAI、EQ-5D 及び Visual KFS スコアの ECU-NMO-301 試験ベースライン及び ECU-NMO-302 試験ベースラインからの変化量をそれぞれ Module 2.7.3.2.2.3.2.1、Module 2.7.3.2.2.3.2.2、Module 2.7.3.2.2.3.2.3、Module 2.7.3.2.2.3.2.4 及び Module 2.7.3.2.2.3.2.5 に要約した。概して、ECU-NMO-301 試験のベースラインから ECU-NMO-302 試験までの期間中、いずれの投与群においてもこれらのスコアに臨床的に意味のある変化は認められなかった。

### 4.2.3.3 ECU-NMO-302 試験の有効性に関する中間解析のまとめ

ピボタル、第 III 相 ECU-NMO-301 試験の継続試験である ECU-NMO-302 試験の本中間解析には、39 例が含まれ、全例が ECU-NMO-301 試験中に治験中再発が認められた症例であった。このうち、25 例は ECU-NMO-301 試験中プラセボの投与を受け、ECU-NMO-302 試験開始時にエクリズマブに変更した症例で、14 例はエクリズマブ投与を継続した症例であった。

過去の ARR と比較した治験中の ARR の低下の中央値（min、max）は-1.923（-6.38、1.02）であった（$p < 0.0001$）。これらの結果は ECU-NMO-302 試験での 48 週間の曝露において再発が認められなかった被験者の割合の推定値（86.3%）によって支持された。全体として、副次評価項目の結果（EDSS、mRS、HAI、EQ-5D VAS、EQ-5D Index 及び Visual KFS に関する ECU-NMO-301 試験のベースラインからの変化量、ECU-NMO-302 試験のベースラインからの変化量とも）で障害度及びクオリティオブライフの悪化は示されなかった。

本中間解析の結果は、再発率の低下が認められ、かつ、再発に伴う障害度及びクオリティオブライフの悪化は認められず、ECU-NMO-301 試験から得られた結果を支持した。

## 4.3 有効性評価結果のまとめ

NMOSD 患者を対象としたプラセボ対照、ランダム化、二重盲検 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関してプラセボ群と比較してエクリズマブ群において統計学的に有意、かつ臨床的に意味のある再発リスクの低下（94.2%）が示された（$p < 0.0001$）。全ての感度分析の結果は主要解析で示された結果を支持し、再発リスク低下におけるプラセボと比較したエクリズマブの大きな治療効果を示すものであった。エクリズマブ投与のベネフィットは、全ての地域、年齢群、性別、人種、並びに EDSS スコア及び IST の使用状況に基づいたランダム割付けの層別因子にわたり認められた。IST を受けていない部分集団を含め、IST の部分集団（コルチコステロイド単独、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル）間で、再発リスク低下に基づくエクリズマブ投与の頑健な有効性が認められた。エクリズマブ投与による同等のベネフィットは、独立評価委員会により判定された治験中 ARR がプラセボ群と比較してエクリズマブ群で 95.5%低下（$p < 0.0001$）したことによっても認められた。予測されたとおり、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関する評価項目の変化量が小さいことは、ECU-NMO-301 試験で再発を認めなかった被験者の数

が多かったことに影響された。しかし、ベースラインから EOS 時までの変化量の分布はプラセボと比較してエクリズマブ投与で有利であった。全体的に、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より、エクリズマブの再発リスク低下における一貫性と頑健性が認められ、NMOSD 患者におけるエクリズマブの有効性に関する十分なエビデンスを示している。

ECU-NMO-302 試験から得られた中間解析（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の結果は、ECU-NMO-301 試験の結果を支持するものであり、過去の ARR と比較して治験中 ARR の有意な低下が認められた。ECU-NMO-302 試験の 48 週時点で、被験者の 86.3%が治験中に再発を認めなかった。

概して、ECU-NMO-301 試験及び ECU-NMO-302 試験における日本人集団の結果により、日本人集団に対するエクリズマブ投与の有効性が全体集団と異なることを支持するエビデンスは認められず、エクリズマブの再発リスク低下に対する臨床的に意味のある実質的な治療効果は頑健であることが示された。

以上のことから、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。エクリズマブの NMOSD 治療に対する作用機序の観点からの強力な根拠と一致して、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。よって、重大なアンメット・メディカル・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。

# 5 安全性の概括評価

エクリズマブの安全性は、44541.7 PY の曝露量に相当する、PNH、aHUS 及び gMG の臨床開発プログラム及び 10 年以上の市販後の経験により既に確立されている。本申請における NMOSD 患者に対するエクリズマブの安全性評価は、ECU-NMO-301 試験の最終データ及び継続中の ECU-NMO-302 試験の臨床データベースカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までの中間データに基づいている。

全体的に、ECU-NMO-301 試験及び ECU-NMO-302 試験で示された安全性プロファイルは、PNH、aHUS 及び gMG の臨床試験、並びに製造販売承認後の使用下で示されたエクリズマブの十分に特徴付けられた安全性プロファイルと一致していた。

## 5.1 NMOSD 臨床プログラムの安全性

### 5.1.1 安全性及び忍容性の評価対象患者集団

本臨床開発プログラムにおける被験者集団は NMOSD 患者 143 例で、そのうち 121 例がエクリズマブに曝露された。安全性データは併合安全性解析対象集団［つまり、ECU-NMO-301 試験で治験薬（エクリズマブ又はプラセボいずれか）を 1 回以上投与された全ての被験者］について示している。

安全性解析は、以下に示した 4 投与群を用いた併合安全性解析対象集団を対象に実施した：

- ECU-NMO-301 プラセボ群：ECU-NMO-301 試験でプラセボ投与を受けた全ての被験者の同試験の結果（n = 47）
- ECU-NMO-301 エクリズマブ群：ECU-NMO-301 試験でエクリズマブ投与を受けた全ての被験者の同試験の結果（n = 96）
- ECU-NMO-302 エクリズマブ群：ECU-NMO-302 試験でエクリズマブ投与を受けた全ての被験者の同試験の結果（n = 39）
- 全エクリズマブ群：エクリズマブ曝露に基づき ECU-NMO-301 試験又は ECU-NMO-302 試験のいずれかでエクリズマブ投与を受けた全ての被験者の ECU-NMO-301 試験及び ECU-NMO-302 試験の結果（n = 121）

概して、併合安全性解析対象集団の被験者は、NMOSD 患者の全体集団の代表である（Module 2.7.4）。

### 5.1.2 エクリズマブ曝露期間

ECU-NMO-301 試験では、投与期間の中央値（min、max）は、プラセボ群［41.29（6.1、208.1）週］と比較して、エクリズマブ群［89.43（3.1、211.1）週］が 2 倍長かった。総曝露は、エクリズマブ群が 170.0 PY、プラセボ群が 51.5 PY であった。

ECU-NMO-302 試験では、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で、投与期間の中央値（min、max）は、80.00（1.0、176.6）週であった。エクリズマブ群の総曝露は 62.4 PY であった。

ECU-NMO-301 試験及び ECU-NMO-302 試験全体では、エクリズマブ群の全投与期間の中央値（min、max）は、98.43（1.0、216.0）週で、エクリズマブ群の総曝露は 232.8 PY であった。

両試験におけるエクリズマブの投与遵守率の中央値は高かった（全体で 98%超、ECU-NMO-301 試験のエクリズマブ群で 99.0%、ECU-NMO-302 試験で 98.6%）。

### 5.1.3 安全性及び忍容性の評価方法

臨床的安全性の概要（Module 2.7.4）内の結果は、投与群別に記述している。全エクリズマブ群のデータには、エクリズマブの初回投与の日付と同日又はその後が開始日である有害事象が含まれる。

#### 5.1.3.1 治験薬投与中に発現した有害事象

ECU-NMO-301 試験の安全性解析対象集団 143 例のうち、133 例（93.0%）で TEAE が報告された。TEAE の発現割合は、エクリズマブ群（91.7%）、プラセボ群（95.7%）で同等であり、発現率は、エクリズマブ群（749.3 件/100 PY）が、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（Study ECU-NMO-301 Table 36）。

ECU-NMO-302 試験の安全性解析対象集団 39 例のうち、36 例（92.3%）で TEAE が報告された。TEAE の発現率は、全体で 885.4 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（Study ECU-NMO-302 Table 31）。

併合安全性解析対象集団（全エクリズマブ群）では、111 例（91.7%）に 785.4 件/100 PY の発現率で TEAE が報告された。併合安全性解析対象集団の TEAE の概要を Table 8 に示す。

全エクリズマブ群において PT 別で最も高頻度に報告された TEAE（20%以上の被験者）は、上気道感染［34 例（28.1%）］、頭痛［32 例（26.4%）］及び上咽頭炎［30 例（24.8%）］であった（Module 2.7.4.2.1.2, Table 5）。これらの多く報告された TEAE は、既存のエクリズマブの適応症で認められたものと一貫している。

Table 8: 投与群別の治験薬投与中に発現した有害事象の概要—併合安全性解析対象集団

| | **ECU-NMO-301 Placebo (N = 47) Patient-Years = 53.1** | | **ECU-NMO-301 Eculizumab (N = 96) Patient-Years = 172.8** | | **ECU-NMO-302 Eculizumab (N = 39) Patient-Years = 64.3** | | **All Eculizumab (N = 121) Patient-Years = 237.3** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Events, n (Rate)** | **Patients, n (%)** | **Events, n (Rate)** | **Patients, n (%)** | **Events, n (Rate)** | **Patients, n (%)** | **Events, n (Rate)** | **Patients, n (%)** |
| Events and Patients with Events | **617 (1160.9)** | **45 (95.7)** | **1295 (749.3)** | **88 (91.7)** | **569 (885.4)** | **36 (92.3)** | **1864 (785.4)** | **111 (91.7)** |
| AEs leading to withdrawal from study drug | 3 (5.6) | 2 (4.3) | 0 | 0 | 4 (6.2) | 1 (2.6) | 4 (1.7) | 1 (0.8) |
| SAEs | **47 (88.4)** | **26 (55.3)** | **53 (30.7)** | **30 (31.3)** | **36 (56.0)** | **13 (33.3)** | **89 (37.5)** | **39 (32.2)** |
| SAEs leading to withdrawal from study drug | 2 (3.8) | 2 (4.3) | 0 | 0 | 1 (1.6) | 1 (2.6) | 1 (0.4) | 1 (0.8) |
| Deaths | | 0 (0.0) | | 1 (1.0) | | 0 (0.0) | | 1 (0.8) |

TEAEs in Study ECU-NMO-301 are AEs with a start date on or after the date of the first dose of study drug in Study ECU-NMO-301 up to the day prior to the first dose date in Study ECU-NMO-302 or for patients who did not enroll in Study ECU-NMO-302, up to the day of last contact.
TEAEs in Study ECU-NMO-302 are AEs with a start date on or after the date of the first dose of study drug in Study ECU-NMO-302. TEAEs in the All Eculizumab group are AEs with a start date on or after the date of the patient's first dose of eculizumab.
Percentages are based on the total number of patients in the Combined Safety Set in the particular treatment group.
Related AEs are defined as possibly, probably, or definitely related, and Not Related AEs are defined as unrelated or unlikely.
If a patient had multiple events for a particular relationship or severity, he/she is counted only once for that relationship or severity.
Abbreviations: AE = adverse event; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Source: Table 14.3.1.2.1.8

#### 5.1.3.2 死亡

本臨床プログラム中、エクリズマブ投与を受けた 1 例が死亡した（ECU-NMO-301 CSR Section 12.3.3.1）。本被験者は ECU-NMO-301 試験に登録され、エクリズマブ群にランダム割付けされた。Day 774 に、同被験者は治験薬投与中に重篤な有害事象（TESAE）として、うっ血性心不全、肺炎、感染性胸水、呼吸不全及び敗血症が発現した。同被験者は Day 777 に死亡した。死因は、感染性胸水とされた。

#### 5.1.3.3 治験薬投与中に発現した重篤な有害事象

ECU-NMO-301 試験の安全性解析対象集団 143 例の被験者のうち、56 例（39.2%）に TESAE が認められた。TESAE の発現割合及び発現率は、プラセボ群（55.3%、88.4 件/100 PY）と比較して、エクリズマブ群（31.3%、30.7 件/100 PY）で低かった。全体で最もよくみられたな TESAE は NMOSD であり、エクリズマブ群（4.1 件/100 PY）と比較して、プラセボ群（33.9 件/100 PY）で多く認められた。いずれかの投与群で 2 例以上の被験者に認められた他の TESAE は、肺炎、気管支炎、蜂巣炎、急性胆嚢炎、インフルエンザ、敗血症及び尿路感染であった（ECU-NMO-301 CSR Table 39）。これらの事象の発現割合及び発現率は両投与群間で同等であった。

ECU-NMO-302 試験の継続安全性解析対象集団 39 例のうち、13 例（33.3%）に TESAE が発現し、発現率は 56.0 件/100 PY であった。最も多く報告された TESAE は、NMOSD、尿路感染及び視神経炎であった。

NMOSD プログラムで髄膜炎菌感染症は報告されなかった。

#### 5.1.3.4 治験薬投与中止に至った有害事象

2 例が TEAE により ECU-NMO-301 試験を中止したが、いずれもプラセボ群であった（ECU-NMO-301 CSR 301 Section 12.3.3.3.2）。

ECU-NMO-302 試験の 1 例（プラセボ／エクリズマブ群）が、全身性エリテマトーデスの悪化 2 件及び新たに診断された自己免疫性甲状腺炎及びシェーグレン症候群により治験薬の投与を中止した（ECU-NMO-301 CSR 302 Section 12.3.3.2.2）。ECU-NMO-302 試験のデータカットオフ時点で、本被験者は EOS／ET 時来院を完了しており、8 週間の安全性追跡調査期間中であった。

### 5.1.4 検査値及び身体的所見

ECU-NMO-301 試験では、全体として、血液学的検査又は血液生化学検査パラメータのベースラインからの変化にはプラセボ群とエクリズマブ群の間で臨床的に意味のある差は認められなかった（Module 2.7.4.3）。

投与群間で、バイタルサイン、ECG パラメータ又は C-SSRS に差は認められなかった（ECU-NMO-301 CSR Section 12.5）。

## 5.2 副作用

これまでの PNH、aHUS 及び gMG を対象とするエクリズマブ臨床開発プログラムに加えて市販後のデータから得られた副作用（ADR）について、ECU-NMO-301 試験の安全性データを含め、報告率、薬剤曝露時期と比べた事象の時期、事象とエクリズマブ薬理作用が一致する程度、他適応症におけるエクリズマブの既知の安全性プロファイル、その事象が原疾患の一部として NMOSD で認められたかどうかなどの要因を踏まえて再評価を行った。NMOSD プログラムで報告された事象の詳細な再検討の結果、新たな ADR は同定されなかった。NMOSD におけるエクリズマブの安全性プロファイルは、承認済みの適応症におけるエクリズマブの安全性プロファイルと一致していた。

30 件の終了した臨床試験及び 1 件の継続中の臨床試験（ECU-MG-302 試験）から得られた安全

性データには、PNH、aHUS、gMG 及び NMOSD など補体介在性疾患集団においてエクリズマブに曝露された 1503 例の被験者が含まれた。最も多かった ADR は頭痛（大部分が投与の初期で発現した）であった。全ての髄膜炎菌感染のうち、最も多く報告された重篤な ADR は髄膜炎菌性敗血症であった。

自発報告及び完了したエクリズマブの臨床試験で認められた ADR の要約を Table 9 に示す。エクリズマブで報告された ADR について、非常に多い（≥ 1/10）、多い（≥ 1/100～< 1/10）、稀（≥ 1/1000～< 1/100）及び非常に稀（< 1/1000）の頻度で SOC 及び PT で分類した。各頻度群内で、ADR を重篤性が低下する順序で示す。

Table 9: **器官別大分類及び基本語別のエクリズマブ投与患者における副作用**

| **MedDRA Primary SOC** | **Very Common (≥ 1/10)** | **Common (≥ 1/100 to < 1/10)** | **Uncommon (≥ 1/1000 to < 1/100)** | **Very Uncommon (< 1/1000)** |
|---|---|---|---|---|
| 感染症および寄生虫症 | 該当せず | 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[b]、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[a]、蜂巣炎、インフルエンザ、胃腸炎感染、膀胱炎、感染、副鼻腔炎 | アスペルギルス感染[c]、細菌性関節炎[c]、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（嚢胞およびポリープを含む） | 該当せず | 該当せず | 該当せず | 悪性黒色腫、骨髄異形成症候群 |
| 血液およびリンパ系障害 | 該当せず | 貧血、白血球減少症 | 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 | 該当せず | 該当せず | アナフィラキシー反応、過敏症 | 該当せず |
| 内分泌障害 | 該当せず | 該当せず | 該当せず | バセドウ病 |
| 代謝および栄養障害 | 該当せず | 該当せず | 食欲減退 | 該当せず |

Table 9: 器官別大分類及び基本語別のエクリズマブ投与患者における副作用（続き）

| **MedDRA Primary SOC** | **Very Common (≥ 1/10)** | **Common (≥ 1/100 to < 1/10)** | **Uncommon (≥ 1/1000 to < 1/100)** | **Very Uncommon (< 1/1000)** |
|---|---|---|---|---|
| 精神障害 | 該当せず | 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 | 該当せず | 該当せず | 霧視 | 結膜刺激 |
| 耳および迷路障害 | 該当せず | 該当せず | 耳鳴、回転性めまい | 該当せず |
| 心臓障害 | 該当せず | 該当せず | 動悸 | 該当せず |
| 血管障害 | 該当せず | 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 | 該当せず | 咳嗽、口腔咽頭痛 | 呼吸困難、鼻出血、咽喉刺激感、鼻閉、鼻漏 | 該当せず |
| 胃腸障害 | 該当せず | 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 | 該当せず | 該当せず | 該当せず | 黄疸 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 該当せず | 脱毛症、そう痒症、発疹 | 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 | 該当せず | 関節痛、筋肉痛 | 背部痛、骨痛、関節腫脹、筋痙縮、頚部痛、四肢痛 | 開口障害 |
| 腎および尿路障害 | 該当せず | 該当せず | 排尿困難、血尿、腎機能障害 | 該当せず |
| 生殖系および乳房障害 | 該当せず | 該当せず | 自発陰茎勃起 | 月経障害 |

Table 9: 器官別大分類及び基本語別のエクリズマブ投与患者における副作用（続き）

| MedDRA Primary SOC | Very Common (≥ 1/10) | Common (≥ 1/100 to < 1/10) | Uncommon (≥ 1/1000 to < 1/100) | Very Uncommon (< 1/1000) |
|---|---|---|---|---|
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 該当せず | 疲労、インフルエンザ様疾患、発熱 | 浮腫、無力症、胸部不快感、胸痛、悪寒、注入部位疼痛 | 溢出、熱感、注入部位異常感覚 |
| 臨床検査 | 該当せず | 該当せず | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少 | クームス試験陽性[c] |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 該当せず | 該当せず | 注入に伴う反応 | 該当せず |

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)], NMOSD (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.

[a] Abscess includes the following group of PTs: Abscess limb, Colonic abscess, Renal abscess, Subcutaneous abscess, Tooth abscess, Hepatosplenic abscess, Perirectal abscess, Rectal abscess

[b] Meningococcal infection includes the following group of PTs: Meningococcal sepsis, Meningitis meningococcal, Neisseria infection, Meningococcal infection

[c] ADRs identified in postmarketing reports

Abbreviations: ADR = adverse drug reaction; aHUS = atypical hemolytic uremic syndrome; gMG = generalized myasthenia gravis; IMG = idiopathic membranous glomerulopathy; NA = not applicable; PNH = paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; PT = preferred term; RA = rheumatoid arthritis; SOC = system organ class; SLE = systemic lupus erythematosus; STEC-HUS = Shiga toxin producing *Escherichia coli* hemolytic uremic syndrome.

## 5.3 長期安全性

エクリズマブは 10 年以上にわたり販売されており、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点での製造販売後曝露の推計値は、44541.7 PY であった（Periodic Safety Update Report 16、2018 年 12 月 3 日）。大部分は PNH 及び aHUS を対象とするこの累積した臨床経験から、長期安全性プロファイルの特徴が十分に明らかにされているため、長期潜伏する稀な事象の評価が可能となった。本期間中、エクリズマブの安全性プロファイルは安定したままであり、新たに同定された安全性の懸念はなかった。

NMOSD におけるエクリズマブの長期安全性プロファイルは、ECU-NMO-302 試験でその特徴が明らかになりつつある。データカットオフ日時点で、39 例の被験者が試験に登録され、投与を受けた。NMOSD 被験者合計 121 例が、ECU-NMO-301 試験及び ECU-NMO-302 試験（全エクリズマブ群）でエクリズマブの投与を受けており、エクリズマブ曝露の中央値は約 2 年［中央値（min、max）98.43（1.0、216.0）週］で、232.8 PY の投与期間であった。最も多く報告された TEAE 及び TESAE は、gMG で観察された内容と一致しており、他の適応症で認められる十分に特徴付けられた安全性プロファイルと一致していた。

市販後調査に加えて、gMG の長期安全性データが ECU-MG-302 試験で一層特徴付けられている。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のカットオフ日であった最も直近の中間解析の時点で、117 例の被験者がエクリズマブ投与を約 2 年間［中央値（min、max）690（1、1134）日］受けていた。TEAE 及び TESAE の発現割合は、それぞれ 96.6%及び 44.4%であった。高頻度で報告された TEAE（15%超の被験者で報告された）は、頭痛（37.6%）、上咽頭炎（31.6%）、下痢（23.1%）、上気道感染（23.1%）、重症筋無力症（19.7%）、関節痛（18.8%）、悪心（17.9%）及び四肢痛（15.4%）であった。最も高頻度で報告された TESAE は SOC の感染症および寄生虫症［22 例（18.8%）］及び神経系障害［20 例（17.1%）］であった。感染症および寄生虫症 SOC 内で最も高頻度で報告された事象は、胃腸炎、肺炎及び敗血症［各 3 例（2.6%）］であり、神経系障害 SOC 内で最も高頻度で報告された事象が MG 低下［16 例（13.7%）］であった。感染症および寄生虫症 SOC 内の事象の発現割合は、経時的に、投与の 0～3 ヵ月、9～12 ヵ月、21～24 ヵ月及び 33～36 ヵ月で、それぞれ 40.2%（47/117 例）、36.7%（40/109 例）、29.2%（28/96 例）及び 20.0%（6/30 例）であった（Study ECU-MG-302 [cutoff date 31 Dec 2017] 3rd interim CSR）。全体的に、gMG 被験者のエクリズマブ安全性プロファイルは、他の既承認の適応症と一致している。

継続試験である ECU-MG-302 試験及び ECU-NMO-302 試験、並びに NMOSD プログラムでエクリズマブが投与された全被験者で認められた TEAE の概要を Table 10 に示す。ECU-NMO-302 試験及び全エクリズマブ群の TEAE 及び TESAE の発現率は ECU-MG-302 試験と一致していた。gMG 及び NMOSD のデータをまとめて提示している。gMG 及び NMOSD は自己免疫性の炎症性神経障害であり、通常患者は IST による治療を受けている。

Table 10: 継続試験である ECU-MG-302 試験及び ECU-NMO-302 試験並びに NMOSD プログラムの全エクリズマブ群における治験薬投与中に発現した有害事象の概要

| | **ECU-MG-302 Third Interim Analysis Database Cut-off 31 Dec 2017 Total Eculizumab (N = 117) PY = 227.0** | | **ECU-NMO-302 First Interim Analysis Database Cut-off 31 May 2018 Total Eculizumab (N = 39) PY = 64.3** | | **All Eculizumab in NMOSD[b] Program (N = 121) PY = 237.3** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Adverse Event Category** | **Events n, (Rate)** | **Patients n (%)** | **Events n (Rate)** | **Patients n (%)** | **Events n (Rate)** | **Patients n (%)** |
| TEAEs | 1816 (800) | 113 (96.6) | 569 (885.44) | 36 (92.3) | 1864 (785.4) | 111 (91.7) |
| Related | 325 (143.2) | 67 (57.3) | 122 (189.8) | 23 (59.0) | 488 (205.6) | 68 (56.2) |
| Not Related | 1491 (656.8) | 111 (94.9) | 447 (695.6) | 36 (92.3) | 1376 (579.8) | 110 (90.9) |
| Mild | 1218 (536.6) | 106 (90.6) | 415 (645.8) | 33 (84.6) | 1487 (626.5) | 108 (89.3) |
| Moderate | 468 (206.2) | 87 (74.4) | 131 (203.9) | 22 (56.4) | 322 (135.7) | 77 (63.6) |
| Severe | 130 (57.3) | 38 (32.5) | 23 (35.8) | 9 (23.1) | 52 (21.9) | 25 (20.7) |
| Unknown severity[a] | …. | ….. | ….. | ….. | 3 (1.3) | 3 (2.5) |
| AEs leading to withdrawal | …. | 7 (6.0) | 4 (6.2) | 1 (2.6) | 4 (1.7) | 1 (0.8) |
| TESAEs | 147 (64.8) | 52 (44.4) | 36 (56.0) | 13 (33.3) | 89 (37.5) | 39 (32.2) |
| Related | 41 (18.1) | 23 (19.7) | 9 (14.0) | 5 (12.8) | 22 (9.3) | 14 (11.6) |
| Not Related | 106 (46.7) | 40 (34.2) | 27 (42.0) | 12 (30.8) | 67 (28.2) | 34 (28.1) |
| SAEs leading to withdrawal | ….. | 6 (5.1) | 1 (1.6) | 1 (2.6) | 1 (0.4) | 1 (0.8) |
| Deaths | ….. | 3 (2.6) | 0 | 0 | … | 1 (0.8) |

[a] Unknown severity was queried and could not be resolved.
[b] All eculizumab: ECU-NMO-301 and ECU-NMO-302 results combined for all patients ever treated with eculizumab in Studies ECU-NMO-301 and/or ECU-NMO-302.
Abbreviations: TEAE = treatment-emergent adverse event; TESAE = treatment-emergent serious adverse event.
Source for the ECU-MG-302 third interim CSR: Table 14.3.1.2.1.3, Table 14.3.1.2.88.3 (data on file); Table 14.3.1.2.89.3 (data on file)
Source for the ECU-NMO-302 first interim CSR: Table 14.3.1.2.1.3
Source for the All Eculizumab: Module 2.7.4, Table 14.3.1.2.1.8

## 5.4 特別な患者集団又は状況下における安全性

### 5.4.1 妊娠時の使用

ECU-NMO-301 試験で登録された妊婦はいなかった。ECU-NMO-301 試験中に 2 件の妊娠が報告された：1 例は治療的流産を選択し、試験を継続した。もう 1 例は男性被験者のパートナーであった。男性被験者のパートナーは妊娠 35 週で帝王切開により女児を出産し、Apgar スコアは第 1 回、第 2 回の検査時に 8 であった。出産時に認められた奇形又は異常はなかった。幼児は、黄疸があり、未熟児であること及び先天性股関節形成不全のリスクにより集中治療室に入院した。幼児に関するこれ以上の情報はない。臨床データベースカットオフ日時点で、ECU-NMO-302 試験

において報告された妊娠はなかった。

臨床試験及び PNH 及び aHUS レジストリを含む製造販売後の状況から、エクリズマブ投与を受けた妊婦のデータは、エクリズマブが PNH 及び aHUS 患者集団で奇形又は胎児・新生児毒性のリスクを増やすとは考えづらいことを示している。しかし、十分に比較対照された試験が実施されていないため、NMOSD の妊婦におけるエクリズマブの安全性を適切に特徴付けるデータが不十分である。個々の妊娠患者においてエクリズマブ投与を開始する前及び投与中にリスクベネフィット分析を行うことが推奨される。

### 5.4.2 授乳時の使用

ECU-NMO-301 試験に登録された授乳中の被験者はいなかった。中間解析のための臨床データベースカットオフ日時点で、ECU-NMO-302 試験に登録された授乳中の被験者もいなかった。

利用可能な限定的なデータでは、ヒト母乳中にエクリズマブが分泌されていないため、母乳で育てられる新生児／乳児への影響はないと考えられる。しかし、利用可能なデータが限定的であるため（授乳中にエクリズマブに曝露された被験者は 31 例）、発育上及び健康上の授乳のベネフィットは、母親の臨床上のエクリズマブの必要性、及びエクリズマブ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（ソリリス EUPI、JPI 及び USPI）。

### 5.4.3 高齢者への使用

NMOSD プログラムで年齢に関連する明らかな相違は認められなかった。65 歳以上の被験者数（n = 9）が不十分なため、65 歳未満の被験者と比較し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。

### 5.4.4 小児への使用

18 歳未満の NMOSD 小児被験者に対するエクリズマブ投与の安全性及び有効性は確立されていない。

### 5.4.5 肝機能障害患者への使用

エクリズマブの安全性及び有効性は肝機能障害患者で検討されていない。

### 5.4.6 腎機能障害患者への使用

腎機能障害患者に対する用量調整は不要である。

### 5.4.7 薬物乱用、依存性及び反跳現象の可能性

エクリズマブの臨床試験では薬物乱用の可能性を検討しておらず、また報告もなかった。しかし、エクリズマブの薬理学的プロファイル及び製造販売後に得られたデータからは、薬物乱用又は依存性を示すエビデンスは認められていない。

NMOSD 患者に対するエクリズマブの投与は、長期投与の状況下でのみ検討されている。エクリズマブ投与中止による影響は、NMOSD 患者において明らかにされていない。エクリズマブ投与を中止した NMOSD 患者は、疾患の悪化及び再発の徴候並びに症状について慎重に観察されるべきである。

### 5.4.8 自動車運転又は機械操作に対する影響

エクリズマブが自動車運転又は機械操作に影響すること、又は精神活動を障害することを示すデータは得られていない。有害事象プロファイルで注意すべき要因がみられなかったことから、これらの問題を評価する試験は実施しなかった。

### 5.4.9 過量投与

NMOSD 臨床試験期間中にエクリズマブの過量投与は報告されなかった。

## 5.5 エクリズマブ投与に伴う重要なリスク

本申請時、エクリズマブは PNH 治療のため 50 ヵ国、aHUS 治療のため 49 ヵ国、難治性 gMG 又は gMG 治療のため 34 ヵ国で承認されている。市販後の経験より、国際開発誕生日（2007 年 3 月 16 日）以降のエクリズマブ曝露の推計値は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までで 44541.7 PY である。10 年に及ぶエクリズマブの市販後の経験より、安全性プロファイルは安定しており（Appended Form 2 of the Periodic Safety Update Report、2018 年 6 月 29 日）、以下の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクが注意深く観察されている：

- 重要な特定されたリスク：髄膜炎菌感染症、重篤な感染症（敗血症を含む）、アスペルギルス感染症、aHUS 患者におけるエクリズマブ投与中止後の重度の血栓性微小血管症の合併、及び infusion reactions
- 重要な潜在的リスク：PNH 患者におけるエクリズマブ投与中止後の重篤な溶血、PNH 患者における悪性腫瘍及び血液学的異常、免疫原性及び母体のエクリズマブ曝露後の新生児における重篤な感染症

これらの重要なリスクは、包括的な医薬品リスク管理計画（RMP）により管理されており、製造販売後の報告率は過去 10 年間にわたり安定している（Periodic Safety Update Report 16、2018 年 12 月 3 日）。

重要な特定されたリスクのうち、最も重要なリスクは髄膜炎菌感染である。これは、十分に特徴が明らかにされたリスクであり、C5 阻害と関連することが知られている（Lewis, 2014）。髄膜炎菌性疾患は稀であるが、エクリズマブ投与により髄膜炎菌性疾患の発現割合が 1000 倍を超えて上昇するとされており（McNamara, 2017）、遺伝性又は持続的な補体欠損症を有する患者のリスクが増大することと類似している（Figueroa, 1991）。このリスクを軽減するため、エクリズマブで承認された、又は開発段階にある全ての適応症について通常及び追加のリスク軽減策が整備されている。

製造販売後の 10 年間に及ぶ期間における髄膜炎菌感染の報告率は、約 0.3/100 PY で安定していた。死亡転帰の報告率も 0.03/100 PY で安定しており、髄膜炎菌感染が認められた被験者の 9.2%に相当し、一般人口の報告率と同等である（10～15%）（Rosenstein, 1999；Van Deuren, 2000）。

### 5.5.1 ワクチン及び予防的抗生物質の使用

エクリズマブの使用により、その作用機序から患者は髄膜炎菌感染に罹患しやすくなる。この感染リスクを軽減するために、全ての患者はソリリスの治療開始遅延によるリスクが髄膜炎菌感染の発現リスクを上回らない限り、ソリリス投与の 2 週間以上前に必ずワクチンを接種しなければならない。髄膜炎菌ワクチン接種後 2 週間以内にソリリス投与を開始した患者には、ワクチン接種後 2 週間まで適切な抗菌薬による予防投与を行わなければならない。ワクチン接種前にエクリズマブ投与を行った場合、全ての接種可能な血清型の *Neisseria meningitidis* に対するワクチン接種を行うか、抗菌薬の予防投与を行わなければならない。患者は国内のワクチン接種に関する現行のガイドラインに準じてワクチンを接種又は再接種しなければならない。

髄膜炎菌感染の予防に対してワクチン接種が十分でない場合がある。抗菌薬の適切な投与に関する公式のガイダンスを考慮すべきである。ソリリス投与患者では、重篤又は致命的な髄膜炎菌感染が報告されている。全ての患者に対して髄膜炎菌感染の初期徴候の観察を行い、感染が疑われる場合は速やかに評価をし、必要に応じて抗菌薬による治療を検討すべきである。患者は、これらの徴候及び症状、並びに速やかに医療的措置を受けるための手段について説明を受ける必要がある。

ソリリス投与を受けた PNH、aHUS 及び gMG 患者では、リスク軽減策が現在整備されている。Risk Evaluation and Mitigation Strategies（REMS）／RMP プログラムの目的は、髄膜炎菌感染に関連する発症及び疾患状態を軽減するために、髄膜炎菌感染のリスク上昇、侵襲性髄膜炎菌感染の早期徴候、並びに髄膜炎菌感染の可能性を示す徴候及び症状を迅速に医学的評価する必要性について、医療関係者及び患者（若しくは介護者又は法的保護者）を教育することである。医師向けの教育資料及び患者向けの説明資料一式（患者安全カード、患者情報パンフレット）など、髄膜炎菌感染リスクを低下させる同一の軽減策が NMOSD 患者にも施行される予定である。

### 5.5.2 他の重篤な感染症

他の重篤な感染症リスクが、PNH 及び aHUS の臨床開発プログラムからの結果に基づいて同定された。しかし、補体の早期段階は阻害されていないため、感染症を排除する能力は存在しており、エクリズマブから他の重篤な感染症（*Neisseria* 属による感染症以外）が生じる機序は不明である。エクリズマブ投与を受けた患者は、原疾患又はその合併症により感染リスクが上昇することが多い。

より近年に行われた gMG 患者の臨床試験では（ECU-MG-301 CSR Table 40）、重篤な感染症の発現割合は、エクリズマブ群（2 例、3.2%）のほうが、プラセボ群（6 例、9.5%）よりも低かった。

ECU-NMO-301 試験では（ECU-NMO-301 CSR Table 40）、重篤な感染症の発現割合は、エクリズマブ群とプラセボ群で同等であったが（プラセボ群 12.8%及びエクリズマブ群 11.5%）、発現率はプラセボ群のほうが高かった（プラセボ群 15.1 件/100 PY 及びエクリズマブ群 8.1 件/100 PY）。感染症および寄生虫症 SOC 内の TESAE の発現割合が継時的に増加したことはなかった（ECU-NMO-301 CSR Table 14.3.2.2.8.3）。

ECU-NMO-302 試験の中間解析では、重篤な感染症の発現割合及び発現率は、ECU-NMO-301 試験のエクリズマブ群よりわずかに高値であり（15.4%及び 12.4 件/100 PY、ECU-NMO-302 CSR Table 34）、本試験は現在継続中である。

## 5.6 安全性に関する結論

エクリズマブは NMOSD 被験者で忍容性に優れ、安全性の結果は既存のエクリズマブ適応症で十分に特徴付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、TEAE 及び TESAE の発現割合はエクリズマブ群とプラセボ群は同等であり、プラセボ群のほうが事象の発現率は高かった。概して、大部分の TEAE の重症度は軽度から中等度であった。重篤な感染症の発現割合は、エクリズマブ群（11.5%）及びプラセボ群（12.8%）で同等であり、ECU-NMO-301 試験ではエクリズマブ群の発現率が低かった。エクリズマブ曝露量が増加しても、重篤な感染症を含む TEAE の全発現割合に増加は認められなかった。1 件以上の TEAE により臨床プログラムを中止した被験者は 2 例であった（いずれもプラセボ群）。試験中、エクリズマブが投与された被験者 1 例が感染性胸水により死亡した。

NMOSD 及び gMG いずれも自己免疫性の炎症性神経障害であり、患者は通常 IST で治療されるため、ECU-NMO-302 試験における TEAE 及び TESAE の発現率を、gMG 長期継続試験の ECU-MG-302 試験と比較した。これらのデータにより、ECU-NMO-302 試験の TEAE 及び TESAE の発現率が ECU-MG-302 試験と一致していることが示された。

概して、第 III 相 NMOSD 試験の日本人集団における併合エクリズマブ群の安全性プロファイルは、全体集団のプロファイルと類似していた。エクリズマブが投与された日本人被験者に特有の安全性の懸念はなかった（Module J-2.7.4.5.1.6.1）。

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。ソリリスの REMS／RMP プログラムには、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、ソリリスの REMS／RMP プログラムは NMOSD 患者にも適応される予定であり、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。

## 6　ベネフィットとリスクに関する結論

ECU-NMO-301 試験に登録された被験者は、抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD の確定診断を受けていた。同疾患は、中枢神経系の終末補体活性を伴う破壊的で極めて稀な疾患であり、主に視神経及び脊髄に関与する。NMOSD 患者は、予測不能で破壊的な疾患経過を経験し、一般的に視神経炎及び／又は横断性脊髄炎として発現する再発が特徴である。臨床的障害はもっぱら再発に関連するものであり、再発するたびに神経障害が段階的に進行して蓄積する。再発時の重症度及び回復の程度が、長期の視覚機能及び運動障害、更には死亡率をも決定する。死亡率は 10～25%の範囲と報告されている（Cabre, 2009; Kitley, 2012; Collongues, 2014; Mealy, 2018）。

本 NMOSD 試験集団は、NMOSD の全体集団の典型例であり、被験者は主に女性で、初発臨床症状発現時は成人期の最盛期であった［30 代半ば、中央値 36 歳（ECU-NMO-301 CSR Table 19）］。被験者の 90%の初発発作は視神経炎及び／又は横断性脊髄炎であった。

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おり、大多数の被験者（約 77%）が IST による支持療法を受けていても再発を経験していた。過去 2 年間で平均して 1 年に約 2 回の再発を経験しており、被験者の 56%及び 81%でそれぞれ視神経炎及び横断性脊髄炎が認められた。全被験者の約半数（約 47%）が再発の急性期治療のため単純血漿交換療法を受けていた一方、ほぼ全ての被験者（約 92%）がメチルプレドニゾロン静注療法を受けていた。

再発に関連する進行性の神経障害のために患者が経験する深刻な病的状態及び多大な疾病負荷は、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：

- 1/3 超（37.1%）が少なくとも片眼が機能的失明状態であった。
- 約 1/3（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 1/3（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ことに加え、本疾患に対するエクリズマブ投与に関する生物学的根拠が強固であるため、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。

NMOSD 患者における主要な治療目標は、再発を予防し、神経障害の進行性の蓄積を抑制することである。

ECU-NMO-301 試験では、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に基づく、エクリズマブ投与による再発リスク低下は統計学的に有意で臨床的に意味のある 94.2%の低下であった（$p < 0.0001$）。48 週時点において、エクリズマブ群の 97.9%（プラセボ群で 63.2%）で再発が認められず、投与のベネフィットの持続期間は 3 年に及んだ（エクリズマブ群の 96.4%が再発しなかったのに対し、プラセボ群は 45.4%）。重要なことは、再発リスク低下に対するエク

リズマブの治療効果の一貫性及び頑健性は、治験担当医師により判定された初回の治験中再発までの期間など、予め規定した一連の体系的な感度分析により支持されており、NMOSD 患者におけるエクリズマブの有効性の十分なエビデンスとなっている。

エクリズマブの NMOSD 治療に対する作用機序の観点からの強力な根拠と一致して、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、ランダム割付けの層別因子（EDSS スコア及び IST 使用状況）及び IST の支持療法としての使用など、予め規定した部分集団全般にわたり一貫して認められた。試験期間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単独、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル）に関わらず、エクリズマブによる再発リスク低下の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、エクリズマブ投与が顕著な再発リスク低下に寄与していた。

Optic Spinal Impairment Score に基づく再発重症度の評価において、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た 13 例（65.0%）のプラセボ投与被験者に Major の再発があった（ECU-NMO-301 CSR Table 33）。対照的に、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たエクリズマブ投与被験者で Major の再発が認められたのは 1 例（33.3%）のみであった。再発リスク低下が認められたのと一致して、再発に関連した年間の入院率及び再発の急性期治療率（メチルプレドニゾロン静脈投与、単純血漿交換療法）もエクリズマブ投与被験者で低下した（$p \leq 0.0001$）。

エクリズマブ投与に関する同様のベネフィットは治験中 ARR でも認められ、独立評価委員会により判定された治験中 ARR が 95.5%低下した（ECU-NMO-301 CSR Table 27）。ARR への効果は更に、治験担当医師により判定された治験中 ARR の低下（85.3%）に関する感度分析により裏付けられた（ECU-NMO-301 CSR Table 28）。

予測されたとおり、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関する評価項目の変化量は、再発を認めなかった被験者の数が多かったことに影響された。それにも関わらず、ベースラインから EOS 時までの変化量の分布は全ての評価指標で一貫してエクリズマブが有利であり、エクリズマブ群の被験者はより改善している傾向であったが、プラセボ群の被験者はより悪化している傾向であった。

ECU-NMO-302 試験から得られた中間解析（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の結果は、ECU-NMO-301 試験を支持するものであり、治験中 ARR の有意な低下も認められ、投与から 1 年後、被験者全体の 86.3%で再発が認められない状態が継続していた。

ECU-NMO-301 試験及び ECU-NMO-302 試験から得られたデータは、抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD 患者に認められる終末補体活性化の中心的役割を強調している。これらのデータも Pittock らにより既に報告されている所見（Pittock, 2013）を裏付けるものであり、更に、多くの部分集団でエクリズマブのベネフィットが示され、より広範な NMOSD 患者集団にこれらのデータを一般化できる可能性が支持される。全体として、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より、エクリズマブの再発リスク低下における一貫性と頑健性が認められたことは、NMOSD との診断直後に将来の再発を予防することが最重要とされる抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD 患者におけるエクリズマブの有効性を示すのに十分なエビデンスである（Wingerchuk, 2015）。

ECU-NMO-301 試験集団におけるエクリズマブの忍容性は良好であった。エクリズマブ群の被験者はプラセボ群よりも 3 倍以上長く試験に参加し、試験期間はエクリズマブ群の 172.8 PY に対しプラセボ群では 53.1 PY であった。本試験におけるエクリズマブの安全性は、既存のエクリズマブの適応症で十分に特徴付けられた安全性プロファイルと一致した。全体で最も多く報告され

た TEAE は、上気道感染、頭痛、上咽頭炎、悪心、NMOSD 及び尿路感染であった。さらに重要なこととして、TESAE の発現率は、プラセボ群（88.4 件/100 PY）と比較してエクリズマブ群（30.7 件/100 PY）で低かった。この違いは、NMOSD の TESAE 発現率がプラセボ群（33.9 件/100 PY）でエクリズマブ群（4.1 件/100 PY）よりも十分に高かったことが原因であった。重篤な感染症の発現率はプラセボ群（15.1 件/100 PY）よりもエクリズマブ群（8.1 件/100 PY）で低かった。エクリズマブ曝露増加に伴う TEAE の全発現割合の増加は、重篤な感染症を含めて認められなかった。TEAE のため 2 例の被験者が ECU-NMO-301 試験を中止したが、両被験者ともプラセボ群であった。エクリズマブ投与を受けていた被験者 1 例が、試験中に感染性胸水により死亡した。

ECU-NMO-302 試験及び全エクリズマブ群の安全性データは、ECU-NMO-301 試験と一致していた。

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。RMP 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。

以上から、探索的な曝露量 - 反応併合解析並びに関連する PK モデリング及び PK/PD 解析により、ECU-NMO-301 試験で用いたエクリズマブの用法・用量（900/1200 mg）で、ほぼ全ての被験者において急速、完全かつ持続的な終末補体阻害を達成されることが明らかとなった。共変量の包括的評価を行った結果、地域、年齢、性別、人種、Expanded Disability Status Scale（EDSS）及び免疫抑制療法（IST）の使用状況に基づくランダム割付けの層別因子及び支持療法としての IST の使用状況は、エクリズマブの PK に臨床的に意味のある影響を与えないことが明らかとなった。。特別な患者集団に用量調整は不要と考えられた。さらに、エクリズマブの用法・用量（900/1200 mg）で有効性が認められ、安全性は許容可能であったことから、NMOSD 患者に対する用法・用量（900/1200 mg）のベネフィット - リスクバランスが好ましいことが支持された。

NMOSD 患者を治療する有効な治療法の必要性は深刻である。ECU-NMO-301 試験で再発したプラセボ群の被験者の割合からも明らかであるが、これらの患者は現在、有効な治療選択肢がなく、大部分が支持療法としての IST を受けている。プラセボと比較したエクリズマブの有効性を示すデータには説得力があり、予め規定した複数の評価項目、感度分析及び部分集団解析にわたり、再発リスクの低下における一貫性と頑健性が認められた。さらに、有効性及び安全性について日本人集団と全体集団を比較した場合に、臨床的に意味のある差は認められなかった。

有効性に関する重要なエビデンスとして以下が含まれる：

- 臨床的意味のある頑健な有効性
- この新たな患者集団で安全性の懸念が新たに認められることはなく、安全性プロファイルが確立された
- 有効なリスクマネジメント戦略が確立されている

以上のことから、ECU-NMO-301 試験から得られたデータは、継続中の継続試験である ECU-NMO-302試験から得られた中間解析データによっても支持され、抗AQP4抗体陽性NMOSD 成人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。

## 7 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 Id, et al. Neuromyelitis optica shorter lesion can cause important pyramidal deficits. J Neurol Sci. 2015;355(1-2):189-192.

Cabre P, Olindo S, Marignier R, et al. Efficacy of mitoxantrone in neuromyelitis optica spectrum: clinical and neuroradiological study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013;84(5):511-516.

Cabre P, Gonzalez-Quevedo A, Bonnan M, et al. Relapsing neuromyelitis optica: long term history and clinical predictors of death. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009;80(10):1162-1164.

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.

Collongues N, Marignier R, Jacob A, et al. Characterization of neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorder patients with a late onset. Mult Scler. 2014;20(8):1086-1094.

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.

Farrell B, Godwin J, Richards S, Warlow C. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1991;54(12):1044-1054.

Figueroa JE, Densen P. Infectious diseases associated with complement deficiencies. Clin Microbiol Rev. 1991;4(3):359-395.

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.

Hauser SL, Dawson DM, Lehrich JR, 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. 1983;308(4):173-180.

Hinson SR, McKeon A, Fryer JP, Apiwattanakul M, Lennon VA, Pittock SJ. Prediction of neuromyelitis optica attack severity by quantitation of complement-mediated injury to aquaporin-4-expressing cells. Arch Neurol. 2009;66(9):1164-1167.

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.

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. 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. 2014;20(7):843-847.

Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). Neurology. 1983;33(11):1444-1452.

Lewis LA, Ram S. Meningococcal disease and the complement system. Virulence. 2014;5(1):98-126.

McNamara LA, Topaz N, Wang X, Hariri S, Fox L, MacNeil JR. High risk for invasive meningococcal disease among patients receiving eculizumab (Soliris) despite receipt of meningococcal vaccine. MMWR

Morb Mortal Wkly Rep. 2017;66(27):734-737.

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. Neurol Res Int. 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):535-544.

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.

Qiu W, Kermode AG, Li R, et al. Azathioprine plus corticosteroid treatment in Chinese patients with neuromyelitis optica. J Clin Neurosci. 2015;22(7):1178-1182.

Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. Scott Med J. 1957;2(5):200-215.

Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, et al. The changing epidemiology of meningococcal disease in the United States, 1992-1996. J Infect Dis. 1999;180(6):1894-1901.

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 Biotechnology. 2007;25(11):1256-1264.

Szende A, Williams A. Measuring Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D. EuroQol Group; 2004.

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.

Van Deuren M, Brandtzaeg P, van der Meer JW. Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management. Clin Microbiol Rev. 2000;13(1):144-166.

Verkman AS. Aquaporins in clinical medicine. Annu Rev Med. 2012;63:303-316.

Wingerchuk DM, Hogancamp WF, OBrien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devics syn drome). 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, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Lennon VA, Weinshenker BG. A secondary progressive clinical course is uncommon in neuromyelitis optica. Neurology. 2007;68(8):603-605.

Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology. 2015;85(2):177-189.

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
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