

## 審議結果報告書

令和 5 年 5 月 1 日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ユルトミリス点滴静注300mg、同HI点滴静注300mg/3mL、同HI  
点滴静注1100mg/11mL  
[一 般 名] ラブリズマブ（遺伝子組換え）  
[申 請 者 名] アレクシオンファーマ合同会社  
[申請年月日] 令和 4 年 8 月 5 日

### [審 議 結 果]

令和 5 年 4 月 26 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 4 年とされた。

### [承 認 条 件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、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早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
3. 本剤の投与が、視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

## 審査報告書

令和5年3月30日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

### 記

[販 売 名] ①ユルトミリス点滴静注 300 mg、②同 HI 点滴静注 300 mg/3 mL、③同 HI 点滴静注 1100 mg/11 mL

[一 般 名] ラブリズマブ（遺伝子組換え）

[申 請 者] アレクシオンファーマ合同会社

[申請年月日] 令和4年8月5日

[剤形・含量] ①1 バイアル（30 mL）中にラブリズマブ（遺伝子組換え）300 mg を含有する注射剤  
②③1 バイアル（3 mL 又は 11 mL）中にラブリズマブ（遺伝子組換え）300 mg 又は 1100 mg を含有する注射剤

[申 請 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第三部

### [審 査 結 果]

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

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

### [効能又は効果]

発作性夜間ヘモグロビン尿症

非典型溶血性尿毒症症候群

全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）

視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防

（下線部追加<sup>1)</sup>）

---

1) 点線部は、令和4年8月24日付けで医薬品製造販売承認事項一部変更承認された。

[用法及び用量]

発作性夜間ヘモグロビン尿症、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、ラブリズマブ（遺伝子組換え）として、患者の体重を考慮し、1回 2,400～3,000 mg を開始用量とし、初回投与 2 週後に 1 回 3,000～3,600 mg、以降 8 週ごとに 1 回 3,000～3,600 mg を点滴静注する。

非典型溶血性尿毒症症候群

通常、ラブリズマブ（遺伝子組換え）として、患者の体重を考慮し、1回 600～3,000 mg を開始用量とし、初回投与 2 週後に 1 回 300～3,600 mg、以降 4 週又は 8 週ごとに 1 回 300～3,600 mg を点滴静注する。

（下線部追加<sup>1)</sup>）

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、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早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
3. 本剤の投与が、視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

## 審査報告 (1)

令和 5 年 2 月 16 日

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

## 申請品目

[販 売 名] ①ユルトミリス点滴静注 300 mg、②同 HI 点滴静注 300 mg/3 mL、③同 HI 点滴静注 1100 mg/11 mL

[一 般 名] ラブリズマブ（遺伝子組換え）

[申 請 者] アレクシオンファーマ合同会社

[申請年月日] 令和 4 年 8 月 5 日

[剤形・含量] ①1 バイアル（30 mL）中にラブリズマブ（遺伝子組換え）300 mg を含有する注射剤

②③1 バイアル（3 mL 又は 11 mL）中にラブリズマブ（遺伝子組換え）300 mg 又は 1100 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果] 発作性夜間ヘモグロビン尿症  
非典型溶血性尿毒症症候群  
視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防  
(下線部追加)

[申請時の用法・用量] 発作性夜間ヘモグロビン尿症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、ラブリズマブ（遺伝子組換え）として、患者の体重を考慮し、1 回 2,400～3,000 mg を開始用量とし、初回投与 2 週後に 1 回 3,000～3,600 mg、以降 8 週ごとに 1 回 3,000～3,600 mg を点滴静注する。

非典型溶血性尿毒症症候群  
通常、ラブリズマブ（遺伝子組換え）として、患者の体重を考慮し、1 回 600～3,000 mg を開始用量とし、初回投与 2 週後に 1 回 300～3,600 mg、以降 4 週又は 8 週ごとに 1 回 300～3,600 mg を点滴静注する。  
(下線部追加)

## [目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....3

|                                                      |    |
|------------------------------------------------------|----|
| 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....                | 3  |
| 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....                     | 4  |
| 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 ..... | 4  |
| 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....          | 7  |
| 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....         | 26 |
| 9. 審査報告（1）作成時における総合評価 .....                          | 26 |

[略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

NMOSD は、重度の視神経炎と横断性脊髄炎を特徴とする中枢神経系の自己免疫性炎症性脱髄疾患であり、本邦では視神経脊髄炎として指定難病とされている。NMOSD の発現機序には、中枢神経系のアストロサイト表面に発現する水チャネルである AQP4 に対する自己抗体（抗 AQP4 抗体）が関与すると考えられており、抗 AQP4 抗体が陽性の場合、抗 AQP4 抗体が AQP4 に結合することで活性化される補体カスケードによりアストロサイトが破壊されることが NMOSD の主たる病態と考えられている（Acta Neuropathol 2013; 126: 699-709）。NMOSD は予測不能な再発を繰り返す疾患であり、再発を繰り返すことで神経障害が段階的に蓄積される。再発時の重症度は重度であることが多く、単回の再発で失明や車椅子生活に至ることもある。NMOSD の有病率は全世界では 10 万人当たり 0.5～5 人、本邦では 10 万人当たり 3.42 人（患者数は約 4290 人）と推計されている（多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017. 医学書院; 2017）。

本薬は、既に NMOSD に対する適応を有するエクリズマブ<sup>2)</sup>の重鎖のアミノ酸を置換したヒト化モノクローナル抗体であり、エクリズマブと同様、補体である C5 に結合してその活性化を阻害する。本薬と補体 C5 の結合体はピノサイトーシス後のエンドソーム内で解離し、本薬は胎児性 Fc 受容体（FcRn）と結合し、再び細胞外にリサイクルされるため、本薬はエクリズマブと比較して終末補体阻害時間が長い。本剤<sup>3)</sup>の適応について、本邦では、2019 年 6 月に「発作性夜間ヘモグロビン尿症」、2020 年 9 月に「非典型溶血性尿毒症症候群」、2022 年 8 月に「全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）」の効能・効果で承認されている。本剤の NMOSD に係る開発について、2019 年 12 月から国際共同第Ⅲ相試験が開始され、今般、申請者は、NMOSD に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

海外では、本薬は、2022 年 12 月現在、欧米を含む 49 の国又は地域で承認されている。NMOSD に係る効能・効果に関しては、米国及び欧州ではいずれも 2022 年 8 月に承認申請され、2023 年 1 月現在、審査中である。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、抗 AQP4 抗体が関連した NMOSD の発症には補体活性化の関与が示唆されており（Lancet Neurol 2007; 6: 805-15、Nat Rev Neurol 2014; 10: 493-506）、本薬の C5 阻害作用に関する試験成績は「非臨床薬理試験に関する資料」として本剤の初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は本剤の初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

2) エクリズマブ（遺伝子組換え）（販売名：ソリリス点滴静注 300 mg）は、2019 年 11 月に「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」の効能・効果で承認されている。

3) エルトミリス点滴静注 300 mg が 2019 年 6 月に承認された後、高濃度製剤であるエルトミリス HI 点滴静注 300 mg/3 mL 及び同 HI 点滴静注 1100 mg/11 mL が 2021 年 8 月に承認されている。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

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

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

「生物薬剤学試験に関する資料」は提出されていない。

血清中本薬濃度は、液体クロマトグラフィータンデム型質量分析法（定量下限：1.00 µg/mL）、血清中遊離 C5 濃度は蛍光測定法（定量下限：0.0183 µg/mL）、本薬に対する結合抗体及び中和抗体は電気化学発光法によりそれぞれ測定された。

### 6.2 臨床薬理試験

評価資料として、日本人及び外国人 NMOSD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1: NMO-307 試験）及び母集団薬物動態／薬力学解析（CTD 5.3.4.2）の成績が提出された。以下では、主な薬物動態試験成績を記載する。

#### 6.2.1 NMOSD 患者における検討

##### 6.2.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1: NMO-307 試験＜2019 年 12 月～実施中、データカットオフ日：2022 年 3 月 15 日<sup>4)</sup>）

抗 AQP4 抗体陽性で過去 12 カ月間に初発又は少なくとも 1 回の再発が認められた 18 歳以上の日本人及び外国人 NMOSD 患者（薬物動態評価例数 58 例）を対象に、本薬を静脈内投与したときの薬物動態及び薬力学が検討された（試験デザインについては、7.1 参照）。

用法・用量は、表 1 に従い、静脈内投与することとされた。

表 1 NMOSD 試験における本剤の用法・用量

| 体重                 | 開始用量<br>(Day 1) | 維持用量<br>(初回投与 2 週 (Day 15) 以降 8 週間隔) |
|--------------------|-----------------|--------------------------------------|
| 40 kg 以上 60 kg 未満  | 2,400 mg        | 3,000 mg                             |
| 60 kg 以上 100 kg 未満 | 2,700 mg        | 3,300 mg                             |
| 100 kg 以上          | 3,000 mg        | 3,600 mg                             |

開始用量投与時（初回投与）及び維持用量投与時（投与 5 回目）の体重区分別の血清中本薬の薬物動態パラメータは、表 2 のとおりであった。

表 2 NMOSD 患者における体重区分別の血清中本薬の薬物動態パラメータ

|         | 体重                      |                        |                         |                        |                        |                       |
|---------|-------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|
|         | 40 kg 以上 60 kg 未満       |                        | 60 kg 以上 100 kg 未満      |                        | 100 kg 以上              |                       |
| 評価時点    | C <sub>max</sub>        | C <sub>trough</sub>    | C <sub>max</sub>        | C <sub>trough</sub>    | C <sub>max</sub>       | C <sub>trough</sub>   |
| 初回投与    | 941.9 ± 167.63<br>(22)  | 475.0 ± 86.67<br>(22)  | 953.0 ± 159.85<br>(31)  | 466.5 ± 86.56<br>(31)  | 796.8 ± 96.49<br>(5)   | 343.2 ± 45.40<br>(5)  |
| 投与 5 回目 | 1899.5 ± 396.25<br>(22) | 877.9 ± 213.78<br>(20) | 1878.3 ± 271.43<br>(29) | 778.7 ± 196.30<br>(30) | 1316.0 ± 153.07<br>(5) | 528.3 ± 138.98<br>(4) |

単位: µg/mL、平均値±標準偏差（評価例数）

抗薬物抗体について、本剤投与後に抗ラブリズマブ抗体が陽性となった被験者<sup>5)</sup>又は抗ラブリズマブ抗体の力価が上昇した被験者<sup>6)</sup>は認められず、中和抗体が陽性となった被験者も認められなかった。

4) 薬物動態、薬力学、免疫原性及び臨床検査のデータカットオフは 20■年■月■日とされた。

5) 本剤投与前の抗ラブリズマブ抗体が陰性又は欠測し、本剤投与後の抗ラブリズマブ抗体が陽性を示す場合と定義された。

6) 本剤投与前の抗ラブリズマブ抗体が陽性を示し、本剤投与後の抗ラブリズマブ抗体の力価がベースラインの 4 倍以上を示す場合と定義された。

薬力学について、本薬を静脈内投与したときの体重区分別の血清中遊離 C5 濃度は、表 3 のとおりであった。いずれの体重区分の NMOSD 患者においても、血清中遊離 C5 濃度は本剤投与により低下し、試験期間をとおして低値であった。

表 3 NMOSD 患者における体重区分別の血清中遊離 C5 濃度 <sup>a)</sup>

|         |     | 体重                 |                     |                    |
|---------|-----|--------------------|---------------------|--------------------|
|         |     | 40 kg 以上 60 kg 未満  | 60 kg 以上 100 kg 未満  | 100 kg 以上          |
| Day 1   | 投与前 | 98.14 ± 42.21 (22) | 128.93 ± 35.33 (30) | 163.80 ± 34.54 (5) |
|         | 投与後 | 2.12 ± 9.618 (21)  | 0.03 ± 0.012 (30)   | 0.03 ± 0.012 (5)   |
| Week 2  | 投与前 | 0.08 ± 0.018 (22)  | 0.11 ± 0.029 (30)   | 0.14 ± 0.025 (5)   |
|         | 投与後 | 0.03 ± 0.011 (22)  | 0.04 ± 0.014 (30)   | 0.04 ± 0.004 (5)   |
| Week 10 | 投与前 | 0.07 ± 0.022 (21)  | 0.11 ± 0.026 (27)   | 0.13 ± 0.042 (5)   |
|         | 投与後 | 0.03 ± 0.013 (21)  | 0.04 ± 0.011 (27)   | 0.05 ± 0.013 (5)   |
| Week 18 | 投与前 | 0.07 ± 0.025 (21)  | 0.10 ± 0.031 (27)   | 0.14 ± 0.044 (5)   |
|         | 投与後 | 0.03 ± 0.014 (21)  | 0.04 ± 0.013 (27)   | 0.05 ± 0.011 (5)   |
| Week 26 | 投与前 | 0.08 ± 0.030 (21)  | 0.09 ± 0.034 (28)   | 0.12 ± 0.029 (5)   |
|         | 投与後 | 0.04 ± 0.014 (22)  | 0.04 ± 0.014 (28)   | 0.05 ± 0.010 (5)   |
| Week 34 | 投与前 | 0.07 ± 0.028 (20)  | 0.08 ± 0.030 (29)   | 0.10 ± 0.034 (4)   |
|         | 投与後 | 0.03 ± 0.016 (20)  | 0.03 ± 0.012 (29)   | 0.04 ± 0.018 (4)   |
| Week 50 | 投与前 | 0.05 ± 0.015 (21)  | 0.08 ± 0.035 (25)   | 0.10 ± 0.034 (4)   |
|         | 投与後 | 0.02 ± 0.009 (21)  | 0.03 ± 0.012 (23)   | 0.03 ± 0.006 (4)   |

単位: µg/mL、平均値±標準偏差 (評価例数)

a) 定量下限 (0.0183 µg/mL) 未満の場合は 0.00915 µg/mL として計算された。

## 6.R 機構における審査の概略

### 6.R.1 日本人及び外国人における薬物動態及び薬力学の比較について

申請者は、本剤の薬物動態及び薬力学の国内外差について、以下のように説明している。

薬物動態について、NMOSD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1: NMO-307 試験) における開始用量投与時 (初回投与) 及び維持用量投与時 (投与 5 回目) の日本人及び外国人患者における体重区分別の血清中本薬の薬物動態パラメータは、表 4 のとおりであり、日本人と外国人との間で明確な差異は認められなかった。

表 4 NMO-307 試験における日本人及び外国人患者の体重区分別の血清中本薬の薬物動態パラメータ

|     | 評価<br>時点   | 体重                       |                             |                                |                               |                          |                             |
|-----|------------|--------------------------|-----------------------------|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------|-----------------------------|
|     |            | 40 kg 以上 60 kg 未満        |                             | 60 kg 以上 100 kg 未満             |                               | 100 kg 以上                |                             |
|     |            | C <sub>max</sub> (µg/mL) | C <sub>trough</sub> (µg/mL) | C <sub>max</sub> (µg/mL)       | C <sub>trough</sub> (µg/mL)   | C <sub>max</sub> (µg/mL) | C <sub>trough</sub> (µg/mL) |
| 日本人 | 初回<br>投与   | 957.6 ± 200.35<br>(7)    | 530.7 ± 77.37<br>(7)        | 1000、1050 <sup>a)</sup><br>(2) | 603、643 <sup>a)</sup><br>(2)  | —                        | —                           |
|     | 投与<br>5 回目 | 1948.6 ± 377.16<br>(7)   | 924.5 ± 56.58<br>(6)        | 2000、2290 <sup>a)</sup><br>(2) | 779、1220 <sup>a)</sup><br>(2) | —                        | —                           |
| 外国人 | 初回<br>投与   | 934.5 ± 157.37<br>(15)   | 449.0 ± 80.16<br>(15)       | 948.1 ± 164.13<br>(29)         | 455.7 ± 78.29<br>(29)         | 796.8 ± 96.49<br>(5)     | 343.2 ± 45.40<br>(5)        |
|     | 投与<br>5 回目 | 1876.6 ± 415.69<br>(15)  | 857.9 ± 253.25<br>(14)      | 1858.5 ± 268.04<br>(27)        | 762.9 ± 184.17<br>(28)        | 1316.0 ± 153.07<br>(5)   | 528.3 ± 138.98<br>(4)       |

平均値±標準偏差 (評価例数)、—: 該当なし

a) 個別値

薬力学について、NMOSD 患者を対象とした NMO-307 試験における日本人及び外国人患者の体重区分別の血清中遊離 C5 濃度は、表 5 のとおりであり、日本人と外国人との間で明確な差異は認められなかった。



表5 NMO-307 試験における日本人及び外国人患者の体重区分別の血清中遊離 C5 濃度<sup>a), b)</sup>

|     |         | 体重                  |                               |                    |
|-----|---------|---------------------|-------------------------------|--------------------|
|     |         | 40 kg 以上 60 kg 未満   | 60 kg 以上 100 kg 未満            | 100 kg 以上          |
| 日本人 | Day 1   | 93.81 ± 19.59 (7)   | 107.0、115.0 <sup>c)</sup> (2) | —                  |
|     | Week 2  | 0.08 ± 0.012 (7)    | 0.09、0.11 <sup>c)</sup> (2)   | —                  |
|     | Week 10 | 0.08 ± 0.022 (7)    | 0.11、0.12 <sup>c)</sup> (2)   | —                  |
|     | Week 18 | 0.07 ± 0.027 (7)    | 0.05、0.06 <sup>c)</sup> (2)   | —                  |
|     | Week 26 | 0.08 ± 0.030 (7)    | 0.05、0.07 <sup>c)</sup> (2)   | —                  |
|     | Week 34 | 0.07 ± 0.027 (6)    | 0.06、0.07 <sup>c)</sup> (2)   | —                  |
|     | Week 50 | 0.05 ± 0.018 (7)    | 0.05、0.06 <sup>c)</sup> (2)   | —                  |
| 外国人 | Day 1   | 100.16 ± 49.94 (15) | 130.21 ± 36.24 (28)           | 163.80 ± 34.54 (5) |
|     | Week 2  | 0.08 ± 0.020 (15)   | 0.11 ± 0.029 (28)             | 0.14 ± 0.025 (5)   |
|     | Week 10 | 0.07 ± 0.024 (14)   | 0.11 ± 0.027 (25)             | 0.13 ± 0.042 (5)   |
|     | Week 18 | 0.08 ± 0.024 (14)   | 0.10 ± 0.030 (25)             | 0.14 ± 0.044 (5)   |
|     | Week 26 | 0.08 ± 0.031 (14)   | 0.09 ± 0.034 (26)             | 0.12 ± 0.029 (5)   |
|     | Week 34 | 0.07 ± 0.029 (14)   | 0.08 ± 0.031 (27)             | 0.10 ± 0.034 (4)   |
|     | Week 50 | 0.05 ± 0.015 (14)   | 0.08 ± 0.036 (23)             | 0.10 ± 0.034 (4)   |

単位: µg/mL、平均値±標準偏差 (評価例数)

a) 定量下限 (0.0183 µg/mL) 未満の場合は 0.00915 µg/mL として計算された。

b) 本剤投与前の血清中遊離 C5 濃度

c) 個別値

以上より、日本人と外国人の薬物動態及び薬力学に特段の差異は認められず、民族的要因が本剤の薬物動態及び薬力学に及ぼす影響は認められていないと考える。

機構は、日本人被験者数は限られているものの、提出された試験成績からは、本剤の薬物動態及び薬力学について、国内外で大きな差異は認められていないと考える。

## 6.R.2 臨床薬理学的観点における本剤の用法・用量の適切性について

機構は、NMOSD に対する本剤の体重区分別の用法・用量の適切性について、既承認効能・効果 (PNH、aHUS 及び gMG) の対象患者と NMOSD 患者における本剤の薬物動態及び薬力学を比較した上で説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- NMOSD に対する本剤の体重区分別の用法・用量は、既承認効能・効果である aHUS 及び gMG と同様に、初回承認の効能・効果である PNH と同一の用法・用量を設定した (7.R.6 参照)。
- NMOSD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1: NMO-307 試験)、PNH 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (PNH 承認申請時 CTD 5.3.5.1.1: ALXN1210-PNH-301 試験)、aHUS 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (aHUS 承認申請時 CTD 5.3.5.2.5 及び 5.3.5.2.7: ALXN1210-aHUS-311 試験) 及び gMG 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (gMG 承認申請時 CTD 5.3.5.1 及び 5.3.5.2: ALXN1210-MG-306 試験) において、補体阻害剤未治療の NMOSD、PNH、aHUS 及び gMG 患者での開始用量投与時 (初回投与) 及び維持用量投与時 (投与 4 回目) の体重区分別の血清中本薬の薬物動態パラメータは、表 6 のとおりであり、各疾患の間で明確な差異は認められなかった。
- NMOSD、PNH、aHUS 及び gMG 患者において、本剤投与後の血清中遊離 C5 濃度はそれぞれの試験期間をとおして、0.5 µg/mL<sup>7)</sup>を下回って推移しており、その濃度の減少の程度は各疾患の間で明確な差異は認められなかった。

7) 本剤の初回承認の効能・効果である PNH における検討において、ニワトリ赤血球溶血活性試験と血清中 C5 濃度の相関性についてシグモイドモデルを用いて本剤による血清中遊離 C5 濃度の閾値を検討した結果、血清中の遊離 C5 濃度が 0.5 µg/mL 以上の場合にニワトリ赤血球の溶血率が 20% 以上になると推測されたことから、0.5 µg/mL 未満が目標閾値とされた (令和元年 5 月 16 日付けユルトミリス点滴静注 300 mg 審査報告書)。

表 6 NMOSD、PNH、aHUS 及び gMG 患者における体重区分別の血清中本薬の薬物動態パラメータ

|                                    | 評価<br>時点   | 体重                      |                        |                         |                        |                                |                              |
|------------------------------------|------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|--------------------------------|------------------------------|
|                                    |            | 40 kg 以上 60 kg 未満       |                        | 60 kg 以上 100 kg 未満      |                        | 100 kg 以上                      |                              |
|                                    |            | C <sub>max</sub>        | C <sub>trough</sub>    | C <sub>max</sub>        | C <sub>trough</sub>    | C <sub>max</sub>               | C <sub>trough</sub>          |
| NMOSD<br>(NMO-307 試験)              | 初回<br>投与   | 941.9 ± 167.63<br>(22)  | 475.0 ± 86.67<br>(22)  | 953.0 ± 159.85<br>(31)  | 466.5 ± 86.56<br>(31)  | 796.8 ± 96.49<br>(5)           | 343.2 ± 45.40<br>(5)         |
|                                    | 投与<br>4 回目 | 1865.0 ± 246.46<br>(20) | 828.9 ± 221.83<br>(21) | 1846.8 ± 286.54<br>(28) | 755.4 ± 161.72<br>(29) | 1416.0 ± 189.16<br>(5)         | 500.0 ± 127.51<br>(5)        |
| PNH<br>(ALXN1210-<br>PNH-301 試験)   | 初回<br>投与   | 846.7 ± 174.3<br>(41)   | 424.15 ± 116.2<br>(41) | 740.3 ± 146.6<br>(79)   | 377.8 ± 146.3<br>(79)  | 645.0 ± 181.3<br>(5)           | 333.6 ± 93.3<br>(5)          |
|                                    | 投与<br>4 回目 | 1528.8 ± 279.5<br>(41)  | 548.3 ± 168.0<br>(41)  | 1292.9 ± 242.8<br>(77)  | 438.8 ± 139.3<br>(77)  | 1450.0 ± 219.0<br>(6)          | 391.8 ± 143.8<br>(6)         |
| aHUS<br>(ALXN1210-<br>aHUS-311 試験) | 初回<br>投与   | 788.0 ± 163.1<br>(12)   | 342.5 ± 104.3<br>(12)  | 747.3 ± 296.6<br>(35)   | 311.4 ± 108.6<br>(38)  | 722.4 ± 266.9<br>(5)           | 256.4 ± 80.7<br>(5)          |
|                                    | 投与<br>4 回目 | 1540.6 ± 218.5<br>(18)  | 564.8 ± 227.4<br>(18)  | 1406.8 ± 278.46<br>(26) | 469.5 ± 210.8<br>(26)  | 1350、1430 <sup>a)</sup><br>(2) | 451、493 <sup>a)</sup><br>(2) |
| gMG<br>(ALXN1210-<br>MG-306 試験)    | 初回<br>投与   | 1054.3 ± 163.57<br>(7)  | 555.7 ± 116.45<br>(7)  | 912.1 ± 170.39<br>(47)  | 438.5 ± 118.11<br>(46) | 778.8 ± 160.96<br>(32)         | 357.8 ± 68.12<br>(32)        |
|                                    | 投与<br>4 回目 | 2015.0 ± 345.40<br>(4)  | 887.3 ± 82.72<br>(4)   | 1645.3 ± 337.63<br>(43) | 635.7 ± 157.28<br>(39) | 1340.1 ± 267.95<br>(29)        | 471.3 ± 109.47<br>(27)       |

単位: µg/mL、平均値±標準偏差 (評価例数)

a) 個別値

以上より、NMOSD 患者と既承認効能・効果 (PNH、aHUS 及び gMG) の対象患者との間で本剤の薬物動態及び薬力学に明確な差異がないことを踏まえると、臨床薬理学的な観点から、NMOSD に対する本剤の体重区分別の用法・用量を既承認効能・効果の用法・用量と同一として設定することは適切と考える。

機構は、以下のように考える。

本剤は、補体 C5 に結合してその活性化を阻害するヒト化モノクローナル抗体であり、抗 AQP4 抗体陽性の NMOSD 患者においても、既承認効能・効果 (PNH、aHUS 及び gMG) と同様に当該作用機序を介して病態の改善が期待できること、NMOSD 患者と既承認効能・効果の対象患者との間で本剤の薬物動態及び薬力学に明確な差異がないことを踏まえると、NMOSD に対する本剤の体重区分別の用法・用量を既承認効能・効果と同一とすることは可能と考える。用法・用量の適切性については、有効性及び安全性の成績も踏まえて、7.R.6 で引き続き議論する。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 7 に示す臨床試験の成績が提出された。

表 7 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

| 資料<br>区分 | 実施<br>地域 | 試験名<br>CTD            | 相   | 対象患者     | 投与<br>例数 | 用法・用量の概略                                                                                               | 主な<br>評価項目         |
|----------|----------|-----------------------|-----|----------|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| 評価       | 国際<br>共同 | NMO-307 試験<br>5.3.5.1 | III | NMOSD 患者 | 58       | 本剤 2,400～3,000 mg を開始用量として静脈内投与、初回投与 2 週後に本剤 3,000～3,600 mg を静脈内投与、以降 8 週ごとに本剤 3,000～3,600 mg を反復静脈内投与 | 有効性<br>安全性<br>薬物動態 |

## 7.1 国際共同第III相試験（CTD 5.3.5.1: NMO-307 試験＜2019 年 12 月～実施中、データカットオフ日：2022 年 3 月 15 日<sup>8)</sup>>）

18 歳以上の抗 AQP4 抗体陽性の NMOSD 患者（目標症例数約 55 例<sup>9)</sup>）を対象に、本剤を投与したときの薬物動態、有効性及び安全性を評価するため、非盲検試験が 11 の国又は地域<sup>10)</sup>で実施された（薬物動態については、6.2.1 参照）。

2015 年の国際コンセンサス診断基準<sup>11)</sup>（Neurology 2015; 85: 177-89）により NMOSD と診断され、スクリーニング前の 12 カ月間に初発又は少なくとも 1 回の再発が発現し、Expanded Disability Status Scale（EDSS）スコア<sup>12)</sup>が 7 以下の患者を組み入れることとされた。

試験参加時に、再発予防のために免疫抑制療法（IST）を受けている患者は、スクリーニング前の一定期間にわたって用法・用量に変更がないこととされ、試験期間中（スクリーニング来院から試験終了まで）は用法・用量を変更しないこととされた。

用法・用量は、体重に基づき、本剤 2,400～3,000 mg を開始用量として静脈内投与し、初回投与 2 週後に本剤 3,000～3,600 mg を静脈内投与したのち、以降 8 週ごとに本剤 3,000～3,600 mg を反復静脈内投与することとされた（表 1）。

本試験は、主要投与期及び延長投与期から構成された。主要投与期は、「独立評価委員会により判定された治験中再発」が 2 例に認められた時点、若しくはすべての患者が 26 週の来院を完了又は早期中止した時点、のいずれか遅い方までとされた。ただし、すべての患者が 50 週の来院を完了又は早期中止した時点までに「独立評価委員会により判定された治験中再発」が 2 例に認められなかった場合には、その時点で主要投与期を終了することとされた。すべての患者が主要投与期を終了した時点で延長投与期が開始され、延長投与期は約 2 年又は承認までのいずれか短い期間までとされた。

治験薬が投与された 58 例（日本人 9 例）全例が安全性解析対象集団及び有効性の主たる解析対象集団である FAS とされた。主要投与期中の中止例は 2 例であり、中止理由は有害事象（1 例）及び医師の判断（1 例）であった。本試験で主要投与期を完了した 56 例が延長投与期に移行した。本試験での治験薬投与期間の中央値は安全性解析対象集団全体で 73.14 週（2.0～117.6 週）であった（2022 年 3 月 15 日データカットオフ<sup>8)</sup>）。

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」とされ、治験中再発は「治験薬投与期間中に発現した神経学的症状の新たな発現又は悪化で、24 時間以上持続する神経学的検査上の客観的変化（臨床徴候）が認められるもの」と定義された。

8) すべての患者が 50 週の来院を完了又は早期中止した時点（主要投与期）

9) 12 カ月後の無再発率を本剤群で 92%、NMO-301 試験のプラセボ群で 63%とし、両側 log-rank 検定で有意水準 5%、脱落率を 2～10%として、算出した。本剤群の患者を約 55 例とした場合、「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」の群間比較での検出力は 90%以上である。

10) オーストラリア、カナダ、デンマーク、ドイツ、イタリア、日本、韓国、ポーランド、スペイン、英国、米国（NMO-301 試験のプラセボ群は、アルゼンチン、オーストラリア、ドイツ、デンマーク、英国、香港、クロアチア、イタリア、日本、韓国、ロシア、トルコ、台湾、米国から組み入れられた被験者で構成された。）

11) 以下の 3 項目をすべて満たす者

1. 次の主要臨床症状を 1 つ以上有する。1) 視神経炎、2) 急性脊髄炎、3) 最後野症候群、4) 急性脳幹症候群、5) NMOSD に典型的な間脳の MRI 病変を伴う症候性ナルコレプシー又は急性間脳症候群、6) NMOSD に典型的な脳の MRI 病変を伴う症候性大脳症候群  
2. 抗 AQP4 抗体陽性  
3. 他疾患の診断を除外できる

12) 中枢神経系の機能（錐体路機能、小脳機能、脳幹機能、感覚機能、膀胱直腸機能、視覚機能、精神機能、その他の機能）や日常生活制限の指標を加えた神経症状を評価する指標であり、0 を神経学的検査正常、10.0 を死亡とした 0.5 刻みの 20 段階で評価がなされた。

主要解析として、本試験の本剤群の主要投与期の主要評価項目の結果とエクリズマブの NMO-301 試験<sup>13)</sup>のプラセボ群の主要評価項目の結果を比較することが事前に規定された。主要評価項目の結果は、表 8 及び図 1 のとおりであり、本剤群と NMO-301 試験のプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた。

表 8 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<sup>a)</sup> (FAS)

|            |       | 評価例数 | 治験中再発例数 (%) | 治験中再発までの期間 (週) <sup>b)</sup> | p 値 <sup>c)</sup> | ハザード比 <sup>d)</sup> [95%信頼区間] |
|------------|-------|------|-------------|------------------------------|-------------------|-------------------------------|
| NMO-307 試験 | 本剤群   | 58   | 0 (0)       | — <sup>e)</sup>              | <0.0001           | 0.014<br>[0.000, 0.103]       |
| NMO-301 試験 | プラセボ群 | 47   | 20 (42.6)   | 103.14                       |                   |                               |

a) 群間での評価期間の均衡を図るため、NMO-307 試験の本剤群よりも追跡期間が長かった NMO-301 試験のプラセボ群の被験者では、本剤群の追跡期間の上限までを評価期間とし、それ以降に認められた再発は解析に含めないこととした。

b) Kaplan-Meier 法により推定した中央値

c) log-rank 検定

d) Cox 比例ハザードモデルに基づき Firth 法で調整した推定値

e) 算出不可

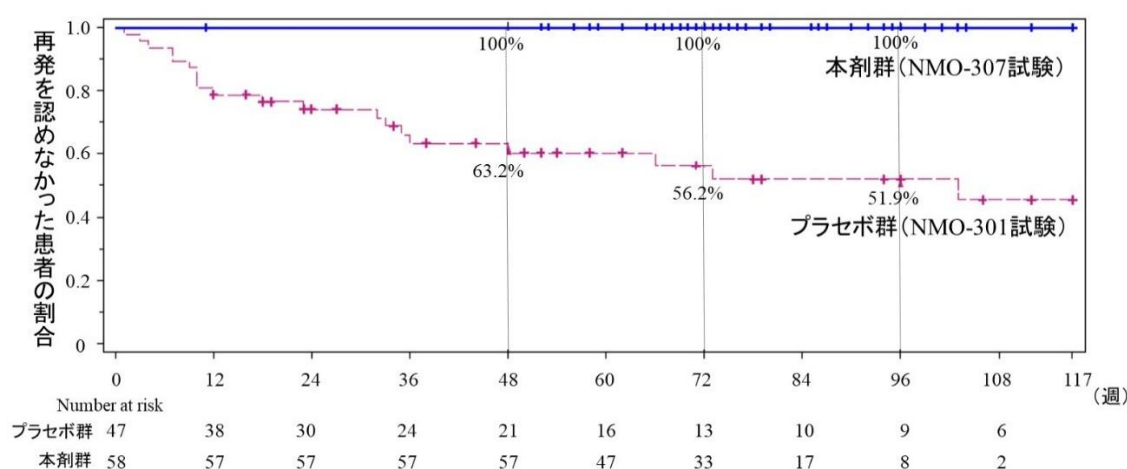


図 1 独立評価委員会により判定された初回の治験中再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線 (FAS)

主要投与期における安全性について、有害事象は 91.4% (53/58 例) に認められ、主な事象は頭痛 (15 例)、COVID-19 (14 例)、背部痛 (7 例)、関節痛 (6 例)、尿路感染 (6 例)、発熱 (5 例)、上気道感染 (5 例)、膀胱炎 (5 例) であった。

死亡は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は 13.8% (8/58 例) に認められ、その内訳は髄膜炎菌性脳炎、感染、椎間板炎、髄膜炎菌性敗血症、肺炎、変形性脊椎症、乳腺浸潤性小葉癌、自殺念慮各 1 例であり、髄膜炎菌性脳炎、髄膜炎菌性敗血症及び肺炎は本剤との因果関係が否定されなかった。

本剤との因果関係が否定されなかった有害事象は 44.8% (26/58 例) に認められ、主な事象は注入に伴う反応 (4 例) 及び頭痛 (3 例) であった。

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

13) Alexion Pharmaceuticals 社が開発し、実施したエクリズマブの国際共同第Ⅲ相試験。抗 AQP4 抗体陽性かつ再発性の日本人及び外国人の NMO 及び NMOSD 患者 143 例 (プラセボ群 47 例 (日本人 5 例)、エクリズマブ群 96 例 (日本人 9 例)) が対象とされ、用法・用量は、プラセボ又はエクリズマブ 900 mg/回を週 1 回 4 回反復静脈内投与した後、投与 4 週以降にプラセボ又はエクリズマブ 1200 mg/回を 2 週間に 1 回反復静脈内投与とされた。試験期間は、再発が本剤群及びプラセボ群の被験者 24 例にそれぞれ 1 回以上認められるまで、又は登録被験者数が 132 例に達するまでのうち、いずれか早い時期までとされた。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」とされ、治験中再発は「治験中に発現した神経学的症状の新たな発現又は悪化で、24 時間以上持続する神経学的検査上の客観的変化 (臨床徴候) が認められるもの」と定義された。なお、試験参加時に、再発予防のために免疫抑制療法 (IST) を受けている患者は、スクリーニング来院前から治験担当医師が決定した一定の維持用量が投与されていなければならない、試験期間中は当該投与量を継続することとされた。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 国際共同試験による評価について

#### 7.R.1.1 内因性及び外因性の民族的要因について

機構は、本剤の第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1: NMO-307 試験）を日本も含む国際共同試験として実施したことの妥当性について、本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす内因性及び外因性の民族的要因を踏まえて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、次の点を説明し、本剤の有効性及び安全性を評価する上で、内因性及び外因性の民族的要因に大きな差異はなく、NMO-307 試験を日本も含む国際共同試験として実施したことは適切であったと考える旨を説明した。

- 本剤の薬物動態及び薬力学について、既承認効能・効果（PNH、aHUS 及び gMG）の対象患者においても日本人と外国人との間で明確な差異は認められておらず（令和元年 5 月 16 日付け及び令和 2 年 8 月 6 日付けユルトミリス点滴静注 300 mg 審査報告書並びに令和 4 年 7 月 14 日付けユルトミリス点滴静注 300 mg、同 HI 点滴静注 300 mg/3 mL、同 HI 点滴静注 1100 mg/11 mL 審査報告書）、NMOSD 患者を対象とした NMO-307 試験の結果においても、日本人と外国人との間で明確な差異は認められなかった（6.R.1 参照）。
- NMOSD の有病率について、本邦では 10 万人当たり 3.42 人とされ、世界の各地域における有病率は 10 万人当たり 0.5～5 人との報告があり、国内外で大きな違いはない（多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017. 医学書院; 2017）。
- NMOSD の診断基準として 2015 年に国際的パネルである International Panel for NMO Diagnosis により国際診断基準が示され（Neurology 2015; 85: 177-89）、本邦でも用いられている（多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017. 医学書院; 2017）。NMO-307 試験においては、国際的に広く用いられている当該国際診断基準が使用された。
- NMOSD の治療法について、欧米では抗 AQP4 抗体陽性の NMOSD 患者に対する治療薬としてエクリズマブ、サトラリズマブ及びイネビリズマブが承認されており、本邦では「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」を効能・効果として、エクリズマブ、サトラリズマブ、イネビリズマブ及びリツキシマブが承認されている。その他の NMOSD の再発予防薬として、欧米では主に免疫抑制剤やリツキシマブ、経口ステロイド剤が使用されており（Mult Scler Relat Disord 2012; 1: 180-7、J Neurol 2014; 261: 1-16）、本邦では主に経口ステロイド剤や免疫抑制剤が使用されている（多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017. 医学書院; 2017）。このように、国内外における NMOSD の治療法は大きく異ならないと考えられる。なお、NMO-307 試験における治療薬の使用歴やベースラインでの治療薬の使用状況については、日本人集団の症例数が少なかったことから比較に限界があるものの、全体集団と日本人集団の間で大きな違いは認められなかった。

機構は、NMO-307 試験の参加国又は地域の間で内因性及び外因性の民族的要因に大きな差異はなく、国際共同試験に本邦からも参加したことに大きな問題はないと考える。

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

機構は、NMOSD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1: NMO-307 試験）における有効性及び安全性の国内外差について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- NMO-307 試験における有効性について、全体集団と日本人集団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の結果は、表 9 のとおりであり、全体集団と日本人集団で異なる傾向は認められなかった。また、日本人集団に加え、北米・南米、欧州及びアジア太平洋の地域別の集団においても、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明らかな差異は認められなかった。

表 9 全体集団と国又は地域別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<sup>a)</sup> (FAS)

|                      | 投与群        |       | 評価<br>例数 | 治験中<br>再発例数 (%) | 治験中再発までの<br>期間 (週) <sup>b)</sup> | ハザード比 <sup>c)</sup><br>[95%信頼区間] | 96 週までの無再<br>発患者の割合 <sup>d)</sup> |
|----------------------|------------|-------|----------|-----------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| 全体                   | NMO-307 試験 | 本剤群   | 58       | 0 (0)           | — <sup>f)</sup>                  | 0.014                            | 100%                              |
|                      | NMO-301 試験 | プラセボ群 | 47       | 20 (42.6)       | 103.14                           | [0.000, 0.103]                   | 51.9%                             |
| 日本                   | NMO-307 試験 | 本剤群   | 9        | 0 (0)           | — <sup>f)</sup>                  | — <sup>f)</sup>                  | — <sup>f)</sup>                   |
|                      | NMO-301 試験 | プラセボ群 | 5        | 2 (40.0)        | — <sup>f)</sup>                  | — <sup>f)</sup>                  | — <sup>f)</sup>                   |
| 北米・南米 <sup>e)</sup>  | NMO-307 試験 | 本剤群   | 21       | 0 (0)           | — <sup>f)</sup>                  | 0.085                            | 100%                              |
|                      | NMO-301 試験 | プラセボ群 | 15       | 3 (20.0)        | — <sup>f)</sup>                  | [0.001, 0.877]                   | 77.8%                             |
| 欧州 <sup>e)</sup>     | NMO-307 試験 | 本剤群   | 17       | 0 (0)           | — <sup>f)</sup>                  | 0.039                            | — <sup>f)</sup>                   |
|                      | NMO-301 試験 | プラセボ群 | 19       | 12 (63.2)       | 36.00                            | [0.000, 0.301]                   | 32.7%                             |
| アジア太平洋 <sup>e)</sup> | NMO-307 試験 | 本剤群   | 20       | 0 (0)           | — <sup>f)</sup>                  | 0.042                            | — <sup>f)</sup>                   |
|                      | NMO-301 試験 | プラセボ群 | 13       | 5 (38.5)        | — <sup>f)</sup>                  | [0.000, 0.378]                   | 56.4%                             |

a) 群間での評価期間の均衡を図るため、NMO-307 試験の本剤群よりも追跡期間が長かった NMO-301 試験のプラセボ群の被験者では、本剤群の追跡期間の上限までを評価期間とし、それ以降に認められた再発は解析に含めないこととした。

b) Kaplan-Meier 法により推定した中央値

c) Cox 比例ハザードモデルに基づき Firth 法で調整した推定値

d) Kaplan-Meier 法により推定した累積確率

e) 北米・南米：米国、アルゼンチン、カナダ、欧州：ドイツ、デンマーク、スペイン、英国、クロアチア、イタリア、ポーランド、ロシア、トルコ、アジア太平洋：オーストラリア、香港、日本、韓国、台湾（各試験で参加した国又は地域は本審査報告（1）の脚注 10 参照）

f) 算出不可

- NMO-307 試験における副次評価項目である Hauser Ambulation Index (HAI)<sup>14)</sup> について、ベースラインから主要投与期終了時点までに臨床的に重要な悪化<sup>15)</sup>を認めた被験者は、全体集団では 2/58 例、日本人集団では 0/9 例、地域別では北米で 0/21 例、欧州で 2/17 例、アジア太平洋で 0/20 例であり、いずれの国又は地域でも明らかな差異は認められなかった。
- NMO-307 試験における安全性（2022 年 7 月 15 日データカットオフ<sup>16)</sup>）について、全体集団及び日本人集団の有害事象の発現状況は、表 10 のとおりであった。日本人で発現した重篤な有害事象は 3 例（感染、変形性脊椎症、乳腺浸潤性小葉癌各 1 例）に認められ、いずれも本剤との因果関係は否定された。個別の事象について、全体集団と比較して日本人集団に特異的な有害事象の発現は認められなかった。このように、全体集団と日本人集団で安全性上大きな問題となるような差異は認められなかった。また、日本人集団に加え、北米、欧州及びアジア太平洋の地域別の集団における有害事象の発現状況について検討した結果、いずれの地域においても安全性上大きな問題となるような差異は認められなかった。

14) 歩行機能について、25 フィート（約 8 m）の歩行に要する時間と介助の程度を 0（無症候性、完全に活動的〔補助なしで完全に歩行可能〕）から 9（常に車椅子を使用〔自身で移動できない〕）のスコアで評価する指標

15) 「ベースラインが 0 点かつ 2 点以上の増加」又は「ベースライン 0 点超かつ 1 点以上の増加」

16) 主要投与期に加えて、延長投与期において本剤が投与されたデータを含めた期間（治験薬投与期間の中央値（範囲）：89.93 週（2.0 ～131.1 週））のデータカットオフ

表 10 NMO-307 試験における全体集団と国又は地域別の有害事象の発現状況  
(安全性解析対象集団、2022 年 7 月 15 日データカットオフ)

|            | 全体        | 日本        | 北米 <sup>a)</sup> | 欧州 <sup>a)</sup> | アジア太平洋 <sup>a)</sup> |
|------------|-----------|-----------|------------------|------------------|----------------------|
| 評価例数       | 58        | 9         | 21               | 17               | 20                   |
| すべての有害事象   | 54 (93.1) | 9 (100.0) | 20 (95.2)        | 16 (94.1)        | 18 (90.0)            |
| 重篤な有害事象    | 11 (19.0) | 3 (33.3)  | 3 (14.3)         | 3 (17.6)         | 5 (25.0)             |
| 中止に至った有害事象 | 1 (1.7)   | 0         | 0                | 1 (5.9)          | 0                    |
| 主な有害事象     |           |           |                  |                  |                      |
| COVID-19   | 20 (34.5) | 0         | 8 (38.1)         | 6 (35.3)         | 6 (30.0)             |
| 頭痛         | 18 (31.0) | 3 (33.3)  | 6 (28.6)         | 7 (41.2)         | 5 (25.0)             |
| 関節痛        | 7 (12.1)  | 1 (11.1)  | 1 (4.8)          | 4 (23.5)         | 2 (10.0)             |
| 背部痛        | 7 (12.1)  | 2 (22.2)  | 1 (4.8)          | 4 (23.5)         | 2 (10.0)             |
| 上気道感染      | 6 (10.3)  | 2 (22.2)  | 0                | 3 (17.6)         | 3 (15.0)             |
| 尿路感染       | 6 (10.3)  | 0         | 4 (19.0)         | 1 (5.9)          | 1 (5.0)              |
| 膀胱炎        | 5 (8.6)   | 2 (22.2)  | 0                | 3 (17.6)         | 2 (10.0)             |
| 発熱         | 5 (8.6)   | 0         | 1 (4.8)          | 2 (11.8)         | 2 (10.0)             |
| 便秘         | 4 (6.9)   | 0         | 1 (4.8)          | 1 (5.9)          | 2 (10.0)             |
| 浮動性めまい     | 4 (6.9)   | 0         | 1 (4.8)          | 2 (11.8)         | 1 (5.0)              |
| 疲労         | 4 (6.9)   | 0         | 2 (9.5)          | 2 (11.8)         | 0                    |
| 注入に伴う反応    | 4 (6.9)   | 0         | 3 (14.3)         | 1 (5.9)          | 0                    |
| 上咽頭炎       | 4 (6.9)   | 0         | 0                | 4 (23.5)         | 0                    |
| 口腔ヘルペス     | 4 (6.9)   | 1 (11.1)  | 0                | 2 (11.8)         | 2 (10.0)             |
| 嘔吐         | 4 (6.9)   | 0         | 2 (9.5)          | 2 (11.8)         | 0                    |

発現例数 (発現割合 (%))

a) 北米：米国、カナダ、欧州：ドイツ、デンマーク、スペイン、英国、イタリア、ポーランド、  
アジア太平洋：オーストラリア、日本、韓国

以上の検討を踏まえ、申請者は、国際共同試験として実施された NMO-307 試験の全体集団の成績に基づき日本人患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは適切である旨を説明した。

機構は、有効性について全体集団と日本人集団で異なる傾向は認められていないこと、日本人特有の本剤投与による安全性上の大きな懸念は示唆されていないことから、NMO-307 試験成績に基づき日本人患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考える。

## 7.R.2 本剤の有効性について

機構は、本剤の NMOSD に対する有効性について、国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1: NMO-307 試験) の結果を NMO-301 試験のプラセボ群と比較して評価することの適切性も含めて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、NMO-307 試験における本剤の NMOSD に対する有効性を、NMO-301 試験のプラセボ群と比較して評価する試験デザインとした根拠について、以下のように説明した。

- NMOSD は再発を繰り返すことにより神経障害が段階的に蓄積するため、NMOSD 患者に対して再発予防のための治療を速やかに開始することが重要であることから、エクリズマブの国際共同第Ⅲ相試験である NMO-301 試験では、主要評価項目が「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」と設定され、エクリズマブの NMOSD に対する再発予防効果が認められた (令和元年 10 月 16 日付けソリリス点滴静注 300 mg 審査報告書)。本剤は、エクリズマブの重鎖のアミノ酸を置換したヒト化モノクローナル抗体であり、エクリズマブと同様に補体 C5 に結合してその活性化を阻害することから、本剤についてもエクリズマブと同様に NMOSD に対する再発予防効果が期待できると考え、主要評価項目を NMO-301 試験と同様に「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」と設定した NMO-307 試験の実施を計画した。

- その上で、NMO-307 試験の計画時には既に NMOSD に対する治療薬としてエクリズマブが欧米で承認されており使用可能であったことから、プラセボ対照試験を実施することは倫理的に困難であった。また、NMOSD は希少な疾患であり、患者数が極めて少ないため、エクリズマブを対照群として有効性の非劣性を評価する試験は試験規模の観点から実施困難であった。
- したがって、NMO-307 試験は本剤群のみを設定した非盲検非対照試験として実施し、本剤の有効性については、NMO-301 試験のプラセボ群のデータとの比較に基づき、主要評価項目である「独立評価委員会により判定された初回の治験中再発までの期間」を評価することとした。

次に申請者は、NMO-307 試験と NMO-301 試験の比較可能性について、以下のように説明した。

- NMO-307 試験及び NMO-301 試験の主要評価項目である「独立評価委員会により判定された初回の治験中再発までの期間」の評価に当たっては、両試験の独立評価委員会が同一の委員（神経内科医 2 名及び神経眼科医 1 名）から構成されるとともに、NMO-307 試験では NMO-301 試験と可能な限り一貫性を保つために同様の再発の判定手順<sup>17)</sup>が設定された。
- NMOSD 患者の診断基準について、試験の実施時期を踏まえ、NMO-301 試験では 2006 年 (Neurology 2006; 66: 1485-9) <sup>18)</sup>の NMO 診断基準又は 2007 年 (Lancet Neurol 2007; 6: 805-15) <sup>19)</sup>の NMOSD 基準を用いていたが、NMO-307 試験では 2015 年の NMOSD 国際診断基準 (Neurology 2015; 85: 177-89) <sup>11)</sup>を用いた。2015 年の国際診断基準を満たす患者の中には、臨床所見の観点から 2006 年又は 2007 年の診断基準を満たさない患者が存在するが、過去の再発<sup>20)</sup>の症状として NMOSD の主な臨床所見である視神経炎又は脊髄炎が認められていた患者は NMO-307 試験で 54/58 例 (93.1%)、NMO-301 試験で 47/47 例 (100.0%) と、両試験の患者集団の臨床所見は大きく異ならなかった。また、両試験に組み入れられた患者は、いずれも抗 AQP4 抗体陽性の NMOSD 患者であった。
- スクリーニング前の再発 <sup>20)</sup>に関する選択基準について、NMO-301 試験では過去 12 カ月間に 2 回以上の再発 <sup>20)</sup>、又は過去 24 カ月間に 3 回以上の再発 <sup>20)</sup> (うち 1 回以上は過去 12 カ月間に発現) が認められた者、NMO-307 試験では過去 12 カ月間に初発又は少なくとも 1 回の再発が認められた者と

17) 治験中再発 (※) 又は再発の判定に際して注目すべき症例 (※※) が認められた場合、独立評価委員会の委員は再発を判定するためのデータに基づき、それぞれ独立して再発の判定を行い、判定に不一致があった場合には全委員が参加する会議において最終的な再発の判定が行われた。

※ 治験中再発を示唆する兆候や症状の発現後に治験担当医師が再発の判定を行い、再発の評価に当たっては、神経学的検査を行い、臨床徴候、症状及び検査所見が治験中再発の定義を満たすか否かを判断した。評価法として、Optic Spinal Impairment Score (OSIS) を用いた視神経炎及び横断性髄膜炎の重症度の評価、Expanded Disability Status Scale (EDSS) スコアを用いた神経症状の評価、Hauser Ambulation Index (HAI) を用いた歩行機能の評価、MRI を用いた評価等が実施された。

※※ 以下の①又は②が再発の判定に際して注目すべき症例とされた。

① 患者から再発の可能性について連絡を受けて実施された再発評価来院において、診察の結果、治験担当医師が「治験中再発」に該当する症状の発現はないと結論づけた症例  
② 再発を示唆する有害事象（脱力、特に皮節に沿って分布する感覚の変化、NMOSD に特徴的な視覚の変化又は NMOSD の偽増悪等の有害事象）が認められ、かつ、同時期に MRI が実施されている、神経学的症状に対して治療が行われている（入院又はメチルプレドニゾロン静脈内投与）又は同時期に治験担当医師が実施した神経学的検査で客観的に悪化が認められている（臨床的に意味のある変化に関する質問の回答が「悪化」である場合と定義）のいずれかに該当する症例

18) 視神経炎及び急性脊髄炎を有し、さらに以下の 3 項目のうち 2 つ以上を満たす者

1. MRI で 3 椎体以上の連続性脊髄病変が観察される
2. 脳 MRI で多発性硬化症の診断基準を満たさない
3. 血清 NMO-IgG 陽性

19) 以下の 5 項目のうち 1 つを満たす者

1. NMO
2. 限局型の NMO
  - 1) 単発あるいは再発性の縦方向に広がる脊髄炎 (MRI で 3 椎体以上に観察される脊髄病変)
  - 2) 視神経炎：再発性又は両側同時発症
3. アジア型視神経脊髄型多発性硬化症
4. 全身性自己免疫疾患を伴う視神経炎又は縦方向に広がる脊髄炎
5. NMO に典型的な脳病変（視床下部、脳梁、脳室周囲、又は脳幹）を伴う視神経炎あるいは脊髄炎

20) 初発の発作を含む。



それぞれ設定されており、スクリーニング前の再発<sup>20)</sup>に関する選択基準は異なっていた。しかしながら、過去2年間の再発回数が今後2年間の再発の頻度に与える影響は限局的であるため、臨床試験では直近の再発頻度にかかわらず被験者を組み入れることは妥当であるとされており（Brain 2019; 142: 1310-23）、過去の再発回数によって病態生理が変化するという知見は得られていない。

- NMO-301 試験において、スクリーニング前12カ月間で認められた再発<sup>20)</sup>回数別に治験薬投与後の再発回数を検討した結果は、表11のとおりであり、プラセボ群及びエクリズマブ群のいずれにおいてもスクリーニング前の再発<sup>20)</sup>回数と試験中の再発回数に明確な関係は認められなかった。

表11 NMO-301 試験におけるスクリーニング前12カ月間で認められた再発<sup>a)</sup>回数別での治験薬投与後の再発回数

| スクリーニング前<br>12カ月間の再発 <sup>a)</sup> 回数 |                               | 1                       | 2                       | 3                       | 4                        | 5               | 6               |
|---------------------------------------|-------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|-----------------|-----------------|
| プラセボ群                                 | 評価例数                          | 9                       | 24                      | 12                      | 2                        | 0               | 0               |
|                                       | 治験薬投与後の<br>再発回数 <sup>b)</sup> | 0                       | 5 (55.6)                | 16 (66.7)               | 6 (50.0)                 | 0               |                 |
|                                       |                               | 1                       | 4 (44.4)                | 7 (29.2)                | 6 (50.0)                 | 2 (100.0)       |                 |
|                                       |                               | 2                       | 0                       | 1 (4.2)                 | 0                        | 0               |                 |
|                                       | 年間再発率 (ARR) <sup>c)</sup>     | 0.472<br>[0.177, 1.258] | 0.307<br>[0.160, 0.589] | 0.425<br>[0.191, 0.946] | 4.272<br>[1.068, 17.081] |                 |                 |
| エクリズマブ群                               | 評価例数                          | 13                      | 52                      | 19                      | 9                        | 2               | 1               |
|                                       | 治験薬投与後の<br>再発回数 <sup>b)</sup> | 0                       | 13 (100.0)              | 51 (98.1)               | 18 (94.7)                | 8 (88.9)        | 2 (100.0)       |
|                                       |                               | 1                       | 0                       | 1 (1.9)                 | 1 (5.3)                  | 1 (11.1)        | 0               |
|                                       |                               | 2                       | 0                       | 0                       | 0                        | 0               | 0               |
|                                       | 年間再発率 (ARR) <sup>c)</sup>     | 0.000<br>[-, -]         | 0.010<br>[0.001, 0.073] | 0.029<br>[0.004, 0.204] | 0.127<br>[0.018, 0.898]  | 0.000<br>[-, -] | 0.000<br>[-, -] |

a) 初発の発作を含む。

b) 例数 (割合 (%))

c) 上段：治験期間中の再発回数と曝露年に基づく年間再発率 (ARR)、下段：95%信頼区間

- NMO-307 試験の本剤群と NMO-301 試験のプラセボ群のベースライン時の患者背景は、表12のとおりであり、初回症状発現から治験薬初回投与日までの期間（中央値（範囲））は、NMO-301 試験のプラセボ群（3.760 年（0.51～29.10 年））よりも NMO-307 試験の本剤群（1.955 年（0.19～24.49 年））で短かった。NMOSD に対する治療薬の使用歴やベースライン時点の治療薬については、罹病期間が NMO-307 試験の本剤群で短かったことから NMO-307 試験の本剤群では NMO-301 試験のプラセボ群と比べて併用薬の使用が少なかったものの、その他のベースライン時の患者背景については両試験で概ね類似していた。

表 12 NMO-307 試験の本剤群と NMO-301 試験のプラセボ群のベースライン時における患者背景

| 背景因子                                              |                      | NMO-307 試験<br>本剤群 (58 例)             | NMO-301 試験<br>プラセボ群 (47 例)           |
|---------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| 年齢 (初回投与時) <sup>a)</sup>                          |                      | 47.4 ± 13.84                         | 45.0 ± 13.29                         |
| 性別 (女性) <sup>b)</sup>                             |                      | 52 (89.7)                            | 42 (89.4)                            |
| 体重 <sup>a)</sup>                                  |                      | 69.85 ± 19.34                        | 69.65 ± 16.44                        |
| 地域 <sup>b)</sup>                                  | 北米・南米 <sup>c)</sup>  | 21 (36.2)                            | 15 (31.9)                            |
|                                                   | 欧州 <sup>c)</sup>     | 17 (29.3)                            | 19 (40.4)                            |
|                                                   | アジア太平洋 <sup>c)</sup> | 20 (34.5)                            | 13 (27.7)                            |
| 初発症状発現時の年齢 <sup>a)</sup>                          |                      | 42.3 ± 15.15                         | 38.5 ± 14.98                         |
| 初発症状 <sup>b)</sup>                                | 視神経炎                 | 30 (51.7)                            | 19 (40.4)                            |
|                                                   | 急性脊髄炎                | 40 (69.0)                            | 23 (48.9)                            |
|                                                   | 最後野症候群               | 10 (17.2)                            | 8 (17.0)                             |
|                                                   | 急性脳幹症候群              | 6 (10.3)                             | 1 (2.1)                              |
|                                                   | 急性間脳症候群              | 2 (3.4)                              | 1 (2.1)                              |
|                                                   | 症候性大脳症候群             | 5 (8.6)                              | 2 (4.3)                              |
|                                                   | その他の症状               | 2 (3.4)                              | 11 (23.4)                            |
| ベースラインの EDSS スコア <sup>d)</sup>                    |                      | 3.30 ± 1.58<br>3.25 (0.0, 7.0)       | 4.26 ± 1.51<br>4.00 (1.0, 6.5)       |
| 過去の再発 <sup>e)</sup> の合計回数 <sup>d)</sup>           |                      | 3.6 ± 4.00<br>2.0 (1, 22)            | 6.3 ± 4.58<br>4.0 (2, 20)            |
| 初発症状発現から治験薬初回投与日までの期間 <sup>d)</sup>               |                      | 5.189 ± 6.376<br>1.955 (0.19, 24.49) | 6.601 ± 6.586<br>3.760 (0.51, 29.10) |
| スクリーニング前 12 カ月間の再発 <sup>e)</sup> 回数 <sup>d)</sup> |                      | 1.4 ± 0.68<br>1.0 (1, 4)             | 2.1 ± 0.78<br>2.0 (1, 4)             |
| スクリーニング前 24 カ月間の再発 <sup>e)</sup> 回数 <sup>d)</sup> |                      | 1.7 ± 0.87<br>1.5 (1, 4)             | 3.2 ± 0.97<br>3.0 (2, 6)             |
| NMOSD に対する<br>治療薬の使用歴 <sup>b)</sup>               | 使用歴あり                | 50 (86.2)                            | 45 (95.7)                            |
|                                                   | コルチコステロイド            | 29 (50.0)                            | 30 (63.8)                            |
|                                                   | リツキシマブ               | 21 (36.2)                            | 20 (42.6)                            |
|                                                   | アザチオプリン              | 13 (22.4)                            | 26 (55.3)                            |
|                                                   | ミコフェノール酸モフェチル        | 7 (12.1)                             | 15 (31.9)                            |
|                                                   | シクロホスファミド            | 0 (0.0)                              | 5 (10.6)                             |
|                                                   | メトトレキサート             | 0 (0.0)                              | 5 (10.6)                             |
| ベースライン時の<br>NMOSD に対する<br>治療薬 <sup>b)</sup>       | あり                   | 28 (48.3)                            | 34 (72.3)                            |
|                                                   | ステロイド単独              | 12 (20.7)                            | 11 (23.4)                            |
|                                                   | アザチオプリン              | 7 (12.1)                             | 13 (27.7)                            |
|                                                   | ミコフェノール酸モフェチル        | 6 (10.3)                             | 8 (17.0)                             |
|                                                   | その他                  | 3 (5.2)                              | 2 (4.3)                              |

a) 平均値±標準偏差

b) 例数 (割合 (%))

c) 北米・南米: 米国、アルゼンチン、カナダ、欧州: ドイツ、デンマーク、スペイン、英国、クロアチア、イタリア、ポーランド、ロシア、トルコ、アジア太平洋: オーストラリア、香港、日本、韓国、台湾 (各試験で参加した国又は地域は本審査報告 (1) の脚注 10 参照)

d) 上段: 平均値±標準偏差、下段: 中央値 (最小値、最大値)

e) 初発の発作を含む。

その上で、申請者は、本剤の有効性について、以下のように説明した。

- NMO-307 試験における本剤の有効性について、主要投与期とされたすべての患者が 50 週の来院を完了又は早期中止した時点 (2022 年 3 月 15 日データカットオフ <sup>8)</sup>) では、治験中の再発例は認められず、主要評価項目である「独立評価委員会により判定された初回の治験中再発までの期間」では、NMO-307 試験の本剤群と NMO-301 試験のプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた (表 8 参照)。また、NMO-307 試験の主要投与期に加えて、延長投与期において本剤が投与された期間を含めたデータ (2022 年 7 月 15 日データカットオフ <sup>16)</sup>) においても、NMO-307 試験の本剤群では治験中の再発例は認められなかった。
- NMO-307 試験の本剤群では治験中の再発例は認められなかったが、次の点から、NMO-307 試験の患者集団は一定の再発が起こる可能性がある集団が組み入れられており、本剤の有効性を過大評価していないと考える。

- 未治療の NMOSD 患者の年間再発率 (ARR) は平均 1~1.5 (多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017. 医学書院; 2017)、免疫抑制剤やリツキシマブで治療されている NMOSD 患者の年間再発率 (ARR) は 0.20~0.63 (JAMA Neurol 2014; 71: 324-30) との報告があり、併用薬の使用がある NMOSD 患者では年間再発率 (ARR) が低い傾向が認められている。また、再発頻度は罹病期間とともに徐々に低下する傾向があるとされている (多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017. 医学書院; 2017)。
- NMO-307 試験の本剤群では、NMO-301 試験のプラセボ群と比べて併用薬の使用が少なく、罹病期間が短かったことから (表 12)、上記の要素により NMO-307 試験の本剤群の対象患者における再発頻度は NMO-301 試験のプラセボ群の対象患者よりも高くなる可能性が考えられる。
- 再発頻度の予測モデルでは過去 2 年間に 1 回以上の再発が発現した患者の 38.7% が 1 年以内に、59.2% が 2 年以内に再発すると予測され (Brain 2019; 142: 1310-23)、また再発後 1~2 年程度は再発が頻繁に起こることも報告されていることから (Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2020; 7: e640)、スクリーニング期間前の過去 12 カ月間に初発又は少なくとも 1 回の再発が発現したことを要する NMO-307 試験の選択基準で組み入れられた患者集団においても、同様に再発が起こる可能性があると考えられる。
- NMOSD の再発予防を目的とした併用薬の使用が許容された NMO-301 試験のプラセボ群の無再発率は 48 週で 63.2% であった (N Engl J Med 2019; 381: 614-25)。また、類薬における臨床試験のプラセボ群における再発状況 (無再発率) は、併用薬の使用が許容されたサトラリズマブの臨床試験での抗 AQP4 抗体陽性患者では 48 週で 60% (N Engl J Med 2019; 381: 2114-24)、併用薬の使用が許容されなかったサトラリズマブの臨床試験での抗 AQP4 抗体陽性患者では 48 週で 55% (Lancet Neurol 2020; 19: 402-12)、イネビリズマブの臨床試験<sup>21)</sup>での抗 AQP4 抗体陽性患者では約 28 週 (197 日) で 56.6% (Lancet 2019; 394: 1352-63)、リツキシマブの臨床試験<sup>22)</sup>での抗 AQP4 抗体陽性患者では 72 週で 63.2% (Lancet Neurol 2020; 19: 298-306) であった。したがって、NMO-301 試験のプラセボ群の再発状況について、既存の情報と大きく異なる傾向は認められなかった。

以上を踏まえ、申請者は、本剤の NMOSD に対する有効性について、NMO-307 試験の結果を NMO-301 試験のプラセボ群との比較に基づき評価することは適切であり、当該評価結果から、本剤の NMOSD に対する再発予防効果は示されたと考える旨を説明した。

機構は、以下のように考える。

- 本剤の NMOSD の有効性評価において、NMO-307 試験は検証的な位置付けの試験であることを踏まえると、バイアスの可能性を最小限に抑え、本剤の有効性を適切に評価するために、本来であれば、プラセボ又はエクリズマブ等の適切な対照薬群を設定したランダム化並行群間比較試験を実施し、有効性を評価することが適切であった。本剤の有効性評価に用いられた外部対照との比較は、無作為化された集団間の比較ではなく、異なる試験間の比較であるため、比較可能性の観点から限界がある評価方法であり、未知の交絡及びバイアスの影響を受ける可能性は否定できない。
- 一方、NMOSD は再発を繰り返すことにより神経障害が段階的に蓄積され、単回の発作でも失明や車椅子生活に至ることもある重篤な疾患であり、エクリズマブが使用可能な状況においてプラセボ

21) 併用薬として副腎皮質ステロイドが使用され、試験開始 3 週間後までに漸減することとされた。

22) 併用薬として副腎皮質ステロイドが使用され、試験開始 8 週間後以降に漸減することとされた。

対照試験を実施することは困難であったことは理解できる。また、NMOSD が希少な疾患であることも考慮すると、エクリズマブ等の実薬対照群を設定した非劣性試験を実施することは、実施可能性の観点から限界があったことも理解できる。

- 上記の点に加え、NMO-307 試験と NMO-301 試験における主要評価項目は、「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、再発の定義を事前に設定した上で独立評価委員会により再発の判定がなされていること、再発の判定手順は両試験で同様であったこと、対象患者はいずれも抗 AQP4 抗体陽性の NMOSD 患者であり、組み入れられた患者が有する臨床所見は大きく異ならなかったこと、さらに NMO-301 試験のプラセボ群の個々の被験者のデータが利用可能であることから両試験の比較可能性に関する詳細な確認が可能であり、患者背景の比較においても両試験で大きく異ならなかったこと等を考慮すると、NMO-307 試験において本剤の NMOSD に対する一定の有効性評価は可能であったと判断できる。
- NMO-307 試験の本剤群で主要投与期における再発例が認められなかったことについて、NMO-301 試験のプラセボ群及び NMO-307 試験の本剤群に組み入れられた患者の患者背景を比較すると、過去の再発<sup>20</sup>回数が NMO-307 試験の本剤群で少なく、NMO-307 試験の本剤群に組み入れられた患者の疾患活動性が NMO-301 試験のプラセボ群よりも低い可能性が懸念された。しかしながら、NMO-301 試験においては過去の再発<sup>20</sup>回数別での治験薬投与後の再発回数に大きな差異はなかったこと、NMOSD 患者における過去の再発回数に関する公表文献等を踏まえると、本剤の有効性が過大評価された可能性は低いとの申請者の説明は了承できる。

以上を踏まえると、NMO-307 試験の本剤群で治験中の再発例は認められておらず、主要評価項目に関して NMO-307 試験の本剤群と NMO-301 試験のプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められており、その差には臨床的な意義があることから、本剤の NMOSD に対する有効性は示されていると判断する。

### 7.R.3 安全性について

機構は、以下の検討を踏まえ、髄膜炎菌感染症をはじめとする感染症の発現には特に注意が必要であるものの、既承認効能・効果（PNH、aHUS 及び gMG）と同様に十分な安全対策を実施することを前提とすれば、NMOSD 患者に対する本剤の安全性は許容可能であり、承認の可否に影響する重大な懸念は認められていないと判断する。

#### 7.R.3.1 既承認効能・効果における安全性プロファイルとの差異について

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

申請者は、以下のように説明した。

NMOSD<sup>23)</sup>、PNH<sup>24)</sup>、aHUS<sup>25)</sup>及び gMG<sup>26)</sup>患者を対象とした臨床試験における主な有害事象の発現状況は、表 13 のとおりであり、PNH、aHUS 及び gMG 患者と比較して NMOSD 患者ですべての有害事象や重篤な有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった。NMOSD 患者で最も発現割合が高い有害事象は「COVID-19」及び「頭痛」であったが、「COVID-19」は臨床試験の実施時期に起因した発現であると考えられ、「頭痛」は他疾患の患者でも最も発現割合が高い有害事象であることから、NMOSD 患者で新たに懸念される事象ではなかった。発現している有害事象の種類や割合は若干異なるが、NMOSD で特徴的な有害事象の発現傾向は認められず、NMOSD、PNH、aHUS 及び gMG 患者での本剤の安全性プロファイルは類似していると考ええる。

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

|            | NMOSD <sup>a)</sup> | PNH <sup>a)</sup> |            | aHUS <sup>a)</sup> | gMG <sup>a)</sup> |            |
|------------|---------------------|-------------------|------------|--------------------|-------------------|------------|
|            | 本剤群                 | 本剤群               | エクリズマブ群    | 本剤群                | プラセボ群             | 本剤群        |
| 評価例数       | 58                  | 436               | 219        | 89                 | 89                | 169        |
| すべての有害事象   | 54 (93.1)           | 379 (86.9)        | 191 (87.2) | 89 (100.0)         | 78 (87.6)         | 150 (88.8) |
| 死亡         | 0                   | 1 (0.2)           | 1 (0.5)    | 3 (3.4)            | 0                 | 4 (2.4)    |
| 重篤な有害事象    | 11 (19.0)           | 50 (11.5)         | 16 (7.3)   | 46 (51.7)          | 14 (15.7)         | 41 (24.3)  |
| 中止に至った有害事象 | 1 (1.7)             | 1 (0.2)           | 1 (0.5)    | 4 (4.5)            | 3 (3.4)           | 3 (1.8)    |
| 主な有害事象     |                     |                   |            |                    |                   |            |
| COVID-19   | 20 (34.5)           | 0                 | 0          | 0                  | 3 (3.4)           | 9 (5.3)    |
| 頭痛         | 18 (31.0)           | 99 (22.7)         | 59 (26.9)  | 30 (33.7)          | 24 (27.0)         | 28 (16.6)  |
| 背部痛        | 7 (12.1)            | 25 (5.7)          | 10 (4.6)   | 9 (10.1)           | 5 (5.6)           | 16 (9.5)   |
| 関節痛        | 7 (12.1)            | 33 (7.6)          | 17 (7.8)   | 17 (19.1)          | 8 (9.0)           | 15 (8.9)   |
| 尿路感染       | 6 (10.3)            | 15 (3.4)          | 5 (2.3)    | 12 (13.5)          | 4 (4.5)           | 15 (8.9)   |
| 上気道感染      | 6 (10.3)            | 70 (16.1)         | 18 (8.2)   | 10 (11.2)          | 2 (2.2)           | 9 (5.3)    |
| 発熱         | 5 (8.6)             | 39 (8.9)          | 18 (8.2)   | 22 (24.7)          | 5 (5.6)           | 6 (3.6)    |
| 便秘         | 4 (6.9)             | 13 (3.0)          | 8 (3.7)    | 13 (14.6)          | 2 (2.2)           | 3 (1.8)    |
| 嘔吐         | 4 (6.9)             | 19 (4.4)          | 8 (3.7)    | 26 (29.2)          | 3 (3.4)           | 4 (2.4)    |
| 疲労         | 4 (6.9)             | 40 (9.2)          | 11 (5.0)   | 12 (13.5)          | 6 (6.7)           | 16 (9.5)   |
| 上咽頭炎       | 4 (6.9)             | 62 (14.2)         | 39 (17.8)  | 18 (20.2)          | 5 (5.6)           | 15 (8.9)   |
| 咳嗽         | 3 (5.2)             | 24 (5.5)          | 18 (8.2)   | 16 (18.0)          | 4 (4.5)           | 6 (3.6)    |
| 下痢         | 3 (5.2)             | 37 (8.5)          | 12 (5.5)   | 27 (30.3)          | 11 (12.4)         | 23 (13.6)  |
| 高血圧        | 3 (5.2)             | 3 (0.7)           | 4 (1.8)    | 21 (23.6)          | 4 (4.5)           | 5 (3.0)    |
| 悪心         | 2 (3.4)             | 34 (7.8)          | 19 (8.7)   | 19 (21.3)          | 9 (10.1)          | 16 (9.5)   |
| 四肢痛        | 2 (3.4)             | 27 (6.2)          | 10 (4.6)   | 9 (10.1)           | 3 (3.4)           | 7 (4.1)    |
| 発疹         | 2 (3.4)             | 10 (2.3)          | 4 (1.8)    | 10 (11.2)          | 2 (2.2)           | 4 (2.4)    |
| 肺炎         | 2 (3.4)             | 4 (0.9)           | 3 (1.4)    | 9 (10.1)           | 0                 | 5 (3.0)    |
| 貧血         | 1 (1.7)             | 21 (4.8)          | 9 (4.1)    | 10 (11.2)          | 0                 | 0          |
| 呼吸困難       | 1 (1.7)             | 15 (3.4)          | 8 (3.7)    | 13 (14.6)          | 3 (3.4)           | 6 (3.6)    |
| 腹痛         | 0                   | 33 (7.6)          | 16 (7.3)   | 15 (16.9)          | 0                 | 9 (5.3)    |
| 末梢性浮腫      | 0                   | 5 (1.1)           | 5 (2.3)    | 10 (11.2)          | 2 (2.2)           | 7 (4.1)    |

発現例数（発現割合（%））

a) 本審査報告（1）の脚注 23～26 参照

機構は、本剤の投与に際して注意を要する髄膜炎菌感染症をはじめとする感染症については 7.R.3.2 で議論するが、本剤を NMOSD 患者に投与したときの感染症以外の有害事象の発現状況（事象の種類、発現割合、重篤度等）は、既承認効能・効果（PNH、aHUS 及び gMG）と比べて大きな差異はないと判断する。

23) 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1: NMO-307 試験）を対象に、主要投与期に加えて、延長投与期において本剤が投与されたデータを含めた 2022 年 7 月 15 日データカットオフ時までの結果

24) ALXN1210-PNH-301 試験（PNH 承認申請時 CTD 5.3.5.1.1）及び ALXN1210-PNH-302 試験（PNH 承認申請時 CTD 5.3.5.1.2）を対象に、エクリズマブ群は無作為化比較期（26 週）、本剤群は本剤投与集団での 52 週のデータカットオフ時までの結果

25) ALXN1210-aHUS-311 試験（aHUS 承認申請時 CTD 5.3.5.2.5 及び 5.3.5.2.7）及び ALXN1210-aHUS-312 試験（aHUS 承認申請時 CTD 5.3.5.2.6 及び 5.3.5.2.8）を対象に、本剤投与集団での 52 週のデータカットオフ時までの結果

26) ALXN1210-MG-306 試験（gMG 承認申請時 CTD 5.3.5.1）を対象に、プラセボ群は無作為化比較期（26 週）、本剤群は本剤投与集団での 60 週のデータカットオフ時までの結果

### 7.R.3.2 感染症について

#### 7.R.3.2.1 髄膜炎菌感染症について

機構は、本剤投与時の NMOSD 患者における髄膜炎菌感染症の発現状況を説明した上で、製造販売後の安全対策の適切性について説明するよう申請者に求めた。

まず、申請者は、本剤投与時の髄膜炎菌感染症関連の有害事象<sup>27)</sup>の発現状況について、以下のように説明した。

- 本剤は、補体 C5 に結合し、髄膜炎菌に対する免疫機能に関与すると考えられる終末補体複合体 (C5b-9) の生成を抑制することから、髄膜炎菌による髄膜炎や敗血症等、重篤な感染症を発症するおそれがある。したがって、NMOSD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1: NMO-307 試験) では、これまでの既承認効能・効果 (PNH、aHUS 及び gMG) に対する臨床試験と同様に、治験薬投与開始前 3 年以内又は投与開始時点の髄膜炎菌ワクチン接種を必須とし、髄膜炎菌感染歴がある患者は除外した。
- NMO-307 試験 (2022 年 7 月 15 日データカットオフ<sup>16)</sup>) では、次のとおり、外国人患者の 2 例に髄膜炎菌感染症として、髄膜炎菌性敗血症及び髄膜炎菌性脳炎が報告された。
  - 髄膜炎菌性敗血症: 4 価髄膜炎菌ワクチン (血清型 A、C、Y 及び W135) 及び血清型 B 型ワクチン接種済みの 10 歳代の女性患者において、本剤投与開始後 483 日目に発熱及び頭痛等の事象や血圧の低下 (85/60 mmHg) が認められたことから、入院及び ICU 入室にて抗菌薬による治療が開始された。髄液検査ではタンパク及び細胞数の増加が認められ、PCR 検査では *Neisseria meningitidis* serogroup DNA が検出されたことから、髄膜炎菌性敗血症と診断 (血清型: B 型) された。本剤との因果関係はありと判断されたが、症状発現後 8 日目に回復し、本剤の投与は中止されることなく、その後も継続された。なお、当該患者は本剤投与開始約 13 カ月前にリツキシマブの治療歴があり、本剤治療中はミコフェノール酸モフェチルが併用され、髄膜炎菌性敗血症の発現時には持続的な B 細胞の減少が認められており、また髄膜炎菌感染症のリスク因子として知られている集団生活を行っていた。
  - 髄膜炎菌性脳炎: 4 価髄膜炎菌ワクチン (血清型 A、C、Y 及び W135) 及び血清型 B 型ワクチン接種済みの 40 歳代の女性患者において、本剤投与開始後 22 日目に胸痛、筋肉痛等を訴え救急外来を受診し、嘔吐、意識レベル低下等が認められたことから、入院及び ICU 入室にて抗菌薬による治療が開始された。髄液検査からはタンパクの増加等が認められ、PCR 検査では *Neisseria meningitidis* serogroup DNA が検出されたことから、髄膜炎菌性脳炎と診断 (血清型: W135) された。本剤との因果関係はありと判断され、本剤の投与は中止された。症状発現後 15 日目に回復した。
- 本剤の臨床試験では、PNH 患者を対象とした臨床試験 (ALXN1210-PNH-103 試験、ALXN1210-PNH-201 試験及び ALXN1210-PNH-301 試験) において、これまで外国人患者の計 4 例に髄膜炎菌感染症が報告されており、このうち 1 例の転帰は死亡であった。なお、現在実施中の小児の NMOSD 患者を対象としたエクリズマブの ECU-NMO-303 試験において、外国人患者 1 例に髄膜炎菌性脳炎が報告されており、転帰は回復であった。
- 本剤はエクリズマブと同様に補体 C5 に結合してその活性化を阻害することから、髄膜炎菌感染症の発現リスクは、本剤とエクリズマブで同程度であると予想される。そのため、両剤の臨床試験に

27) MedDRA「髄膜炎菌」を含む PT 及び「ウォーターハウス・フリーデリクセン症候群」に該当する事象

おける髄膜炎菌感染症の発現割合を適応症ごとに合算して発現率（100 人年当たり）を比較したところ、PNH 患者で 0.22（6/945 例、2,686.24 人年）、aHUS 患者で 0.49（2/192 例、404.33 人年）、gMG 患者で 0.16（1/316 例、634.17 人年）、NMOSD 患者で 0.54（3/200 例、558.87 人年）であり、NMOSD 患者を対象とした臨床試験で髄膜炎菌感染症の発現率が高くなる傾向は示唆されなかった。

- 20■年■月■日時点の本剤の製造販売後安全性情報<sup>28)</sup>において、本邦では髄膜炎菌感染症関連の事象の報告はない。海外では 6 例/4,884.1 曝露人年（10 万人年当たりの発現率：122.85）の報告があり、疾患の内訳は PNH 患者 4 例、aHUS 患者 2 例、原因菌別の内訳は Non-typable/Non-groupable 3 例、不明 3 例であり、転帰の内訳は死亡 1 例、不明 2 例、回復 3 例であった。
- エクリズマブの製造販売後安全性情報<sup>29)</sup>において報告された髄膜炎菌感染症関連の事象の累積発現率は、20■年■月■日時点で、本邦で 7 例/7,453.7 曝露人年（10 万人年当たりの発現率：93.91）の報告があり、疾患の内訳は PNH 患者 4 例、aHUS 患者 2 例、gMG 患者 1 例であり、転帰の内訳は死亡 2 例、回復 5 例であった。また、海外での累積発現率は 173 例/63,225.1 曝露人年（10 万人年当たりの発現率：273.63）であり、疾患の内訳は PNH 患者 94 例、aHUS 患者 55 例、gMG 患者 1 例、NMOSD 患者 3 例、適応外使用 14 例、適応症不明 6 例であった。

その上で、申請者は、本剤の髄膜炎菌感染症に対する製造販売後の安全対策の適切性について、以下のように説明した。

- エクリズマブに関して、本邦では、2010 年 4 月に承認されて以降、薬剤の流通管理の一環として髄膜炎菌ワクチン接種証明書の提出を必須とし、投与前に髄膜炎菌ワクチンの接種状況を確認するとともに、髄膜炎菌ワクチン接種証明書の情報に基づき、処方医に対して定期的にワクチンのブースター接種勧奨を実施している。また、2017 年 12 月の gMG に対するエクリズマブの適応追加以降、医療従事者向け及び患者向け資材において、免疫抑制状態の患者における第 1 期 2 回接種の必要性及び 5 年毎のブースター接種の必要性について情報提供している。
- 本剤についても、2019 年 6 月に PNH の適応で初めて承認されて以降、エクリズマブと同様に本剤の流通管理や髄膜炎菌ワクチン接種に関する情報提供活動を実施しており、本剤の NMOSD に対する適応が承認された後も引き続き同様の対応を行う予定である。
- 上述のとおり、NMOSD 患者において髄膜炎菌感染症の発現が高くなる傾向はないものの、NMOSD 患者を対象とした NMO-307 試験では 2 例の髄膜炎菌感染症が認められたこと、NMOSD 患者に対する本剤の投与経験は限られていることを踏まえ、NMOSD 患者を対象とした製造販売後調査において髄膜炎菌感染症の発現状況について情報収集を行う。また、既承認効能・効果（PNH、aHUS 及び gMG）と同様に、髄膜炎菌感染症に対する安全対策として医療従事者向け資材、患者向け資材、患者安全性カードを使用した情報提供を行い、医療従事者向け資材には NMO-307 試験で認められた髄膜炎菌感染症 2 例の症例経過を記載する予定である。

機構は、以下のように考える。

本剤の作用機序により発現するリスクがある髄膜炎菌感染症は、急激に重症化し死亡に至ることもあることから、本剤の治療開始前には原則として髄膜炎菌感染症ワクチンを接種するとともに、初期症状の発現に注意し、髄膜炎菌感染症が疑われた場合には直ちに適切な処置を行う必要がある。NMOSD 患者を対象とした NMO-307 試験で髄膜炎菌感染症の発現が認められているが、エクリズマブ及び本剤の

28) 20■年■月■日～20■年■月■日の推定曝露量：7,533.2 人年（適応症：PNH 及び aHUS）

29) 20■年■月■日～20■年■月■日の推定曝露量：70,678.8 人年（適応症：PNH、aHUS、gMG 及び NMOSD）

臨床試験における発現状況から、既承認効能・効果（PNH、aHUS 及び gMG）の対象患者と比較して NMOSD 患者で髄膜炎菌感染症の発現が著しく高くなる傾向は認められていない。以上を踏まえると、本剤の NMOSD 患者への投与は、本剤の既承認効能・効果と同様に、適応疾患である NMOSD 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及び医療機関のもとで、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必要があると判断する。また、髄膜炎菌感染症の発現状況等については、製造販売後も引き続き情報収集する必要がある。

#### 7.R.3.2.2 髄膜炎菌以外の莢膜形成細菌による感染症について

機構は、本剤の NMOSD 患者に対する髄膜炎菌以外の莢膜形成細菌による感染症の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 髄膜炎菌以外の莢膜形成細菌感染症関連の有害事象<sup>30)</sup>は、NMOSD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1: NMO-307 試験）（2022 年 7 月 15 日データカットオフ<sup>16)</sup>）、並びに PNH、aHUS 及び gMG 患者を対象とした臨床試験のいずれでも認められていない。
- 本剤の製造販売後安全性情報<sup>29)</sup>において報告された髄膜炎菌以外の莢膜形成細菌感染症関連の有害事象は、20■年■月■日時点で PNH 患者 3 例であり、累積発現率は本邦で 2 例/2,649.1 曝露人年（レンサ球菌性肺炎、肺炎球菌感染各 1 例、10 万人年当たりの発現率 75.50）、海外で 1 例/4,884.1 曝露人年（ヘモフィルス感染、10 万人年当たりの発現率 20.47）であった。このうち、国内 1 例の転帰は死亡であったが、因果関係は否定されている。
- エクリズマブの製造販売後安全性情報<sup>29)</sup>において報告された髄膜炎菌以外の莢膜形成細菌感染症関連の有害事象の累積発現率は、20■年■月■日時点で、本邦では計 11 例<sup>31)</sup>/7,453.7 曝露人年（10 万人年当たりの発現率 147.58）、海外では 60 例/63,225.1 曝露人年（10 万人年当たりの発現率 94.90）であった。
- 莢膜形成細菌による感染症については、既に髄膜炎菌を含め、添付文書の「重大な副作用」、「効能又は効果に関連する注意」及び「特定の背景を有する患者に関する注意」において注意喚起しており、本剤の NMOSD 患者に対する臨床試験成績からも髄膜炎菌以外の莢膜形成細菌感染症関連の有害事象の発現が臨床問題になる可能性は示唆されていないことから、添付文書における新たな注意喚起は不要と考える。

機構は、髄膜炎菌以外の莢膜形成細菌による感染症について、提出された試験成績等を踏まえると、NMOSD 患者に対する本剤の投与において新たな注意喚起が必要な安全性上の問題は認められていないと判断する。

#### 7.R.3.2.3 その他の感染症について

機構は、本剤の NMOSD 患者に対する莢膜形成細菌感染症以外の感染症の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

30) MedDRA HLT「ヘモフィルス感染」に含まれる事象、「レンサ球菌性肺炎」、「肺炎球菌」を含む PT 及び「インフルエンザ菌」を含む PT（B 型インフルエンザ菌免疫）に該当する事象

31) 11 例の内訳は、PNH 患者 8 例（ヘモフィルス感染 5 例、レンサ球菌性肺炎 2 例、肺炎球菌性肺炎 1 例）、aHUS 患者 1 例（肺炎球菌性肺炎）、gMG 患者 1 例（レンサ球菌性肺炎）、NMOSD 患者 1 例（肺炎球菌性肺炎）であった。



- NMOSD<sup>23)</sup>、PNH<sup>24)</sup>、aHUS<sup>25)</sup>及び gMG<sup>26)</sup>患者を対象とした本剤の臨床試験における莢膜形成細菌感染症以外の感染症関連の有害事象<sup>32)</sup>の発現状況は、表 14 のとおりであり、PNH、aHUS 及び gMG 患者と比較して NMOSD 患者で有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった。NMO-307 試験で認められた重篤な有害事象は 3 例（感染、椎間板炎、肺炎各 1 例）、中止に至った有害事象は 1 例（気管支炎・ステノトロフォモナス感染）に認められ、このうち肺炎は本剤との因果関係は否定されなかったものの、転帰は回復であった。

表 14 NMOSD、PNH、aHUS 又は gMG 患者を対象とした臨床試験における莢膜形成細菌感染症以外の感染症関連の有害事象の発現状況

|            | NMOSD <sup>a)</sup> | PNH <sup>a)</sup> |            | aHUS <sup>a)</sup> | gMG <sup>a)</sup> |           |
|------------|---------------------|-------------------|------------|--------------------|-------------------|-----------|
|            | 本剤群                 | 本剤群               | エクリズマブ群    | 本剤群                | プラセボ群             | 本剤群       |
| 評価例数       | 58                  | 436               | 219        | 89                 | 89                | 169       |
| すべての有害事象   | 43 (74.1)           | 211 (48.4)        | 110 (50.2) | 57 (64.0)          | 29 (32.6)         | 87 (51.5) |
| 重篤な有害事象    | 3 (5.2)             | 18 (4.1)          | 5 (2.3)    | 24 (27.0)          | 4 (4.5)           | 20 (11.8) |
| 中止に至った有害事象 | 1 (1.7)             | 0                 | 0          | 0                  | 0                 | 2 (1.2)   |
| 主な有害事象     |                     |                   |            |                    |                   |           |
| COVID-19   | 20 (34.5)           | 0                 | 0          | 0                  | 3 (3.4)           | 9 (5.3)   |
| 上気道感染      | 6 (10.3)            | 70 (16.1)         | 18 (8.2)   | 10 (11.2)          | 2 (2.2)           | 9 (5.3)   |
| 尿路感染       | 6 (10.3)            | 15 (3.4)          | 5 (2.3)    | 12 (13.5)          | 4 (4.5)           | 15 (8.9)  |
| 膀胱炎        | 5 (8.6)             | 9 (2.1)           | 1 (0.5)    | 1 (1.1)            | 1 (1.1)           | 0         |
| 上咽頭炎       | 4 (6.9)             | 62 (14.2)         | 39 (17.8)  | 18 (20.2)          | 5 (5.6)           | 15 (8.9)  |
| 口腔ヘルペス     | 4 (6.9)             | 9 (2.1)           | 8 (3.7)    | 4 (4.5)            | 0                 | 0         |
| 副鼻腔炎       | 3 (5.2)             | 5 (1.1)           | 5 (2.3)    | 4 (4.5)            | 0                 | 5 (3.0)   |
| 肺炎         | 2 (3.4)             | 4 (0.9)           | 3 (1.4)    | 9 (10.1)           | 0                 | 5 (3.0)   |
| 胃腸炎        | 0                   | 10 (2.3)          | 6 (2.7)    | 6 (6.7)            | 0                 | 2 (1.2)   |
| インフルエンザ    | 0                   | 16 (3.7)          | 6 (2.7)    | 5 (5.6)            | 0                 | 2 (1.2)   |
| 咽頭炎        | 0                   | 7 (1.6)           | 3 (1.4)    | 6 (6.7)            | 0                 | 6 (3.6)   |
| ウイルス性上気道感染 | 0                   | 14 (3.2)          | 10 (4.6)   | 5 (5.6)            | 0                 | 0         |

発現例数（発現割合（%））

a) 本審査報告 (1) の脚注 23～26 参照

- 本剤の製造販売後安全性情報<sup>28)</sup>において報告された莢膜形成細菌感染症以外の感染症関連の有害事象の累積発現率は、20 年 月 日時点で、本邦で 90 例/2,649.1 曝露人年（10 万人年当たりの発現率: 3,397.38）、海外で 784 例/4,884.1 曝露人年（10 万人年当たりの発現率: 16,052.09）であった。
- エクリズマブの製造販売後安全性情報<sup>29)</sup>において報告された莢膜形成細菌以外の感染症関連の有害事象の累積発現率は、20 年 月 日時点で、本邦で 912 例/7,453.7 曝露人年（10 万人年当たりの発現率 12,235.53）、海外で 16,765 例/63,225.1 曝露人年（10 万人年当たりの発現率 26,516.37）であった。
- 莢膜形成細菌以外の感染症については、既に添付文書の「重大な副作用」において注意喚起しており、本剤の NMOSD 患者に対する臨床試験成績からも莢膜形成細菌以外の感染症関連の有害事象の発現が臨床上問題になる可能性は示唆されていないことから、添付文書における新たな注意喚起は不要と考える。

機構は、莢膜形成細菌感染症以外の感染症について、提出された試験成績等を踏まえると、NMOSD 患者に対する本剤の投与において新たな注意喚起が必要な安全性上の問題は認められていないと判断する。

32) MedDRA SOC「感染症および寄生虫症」から髄膜炎菌感染症関連の有害事象を含む莢膜形成細菌感染症関連の有害事象に該当する PT を除いた事象

#### 7.R.4 臨床的位置付けについて

機構は、本剤の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- NMOSD は、重度の視神経炎と横断性脊髄炎を特徴とする中枢神経系の自己免疫性炎症性脱髄疾患であり、視神経炎により高度の視力低下、視野欠損を生じて失明に至り、横断性脊髄炎により感覚障害、対麻痺、膀胱直腸障害等を来すとされ、予測不能な再発を繰り返すことで神経障害が段階的に蓄積し、単回の発作で失明や車椅子生活に至ることもある。治療を行わない場合の年間再発率（ARR）は平均 1～1.5 と報告されており（多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017. 医学書院; 2017）、再発を繰り返すことのないよう治療を継続することが NMOSD の治療において重要である。
- 多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017 においては、NMOSD の治療は、急性増悪期の治療と再発予防（進行抑制）の治療に分けられている。急性増悪期の治療（初発を含む。）では、神経症状の回復を促すため、主にステロイドパルス療法が第一選択とされており、ステロイドパルス療法の効果が不十分な場合は、血漿浄化療法等も実施される。再発予防（進行抑制）の治療では、副腎皮質ステロイド剤のほか、免疫抑制剤であるアザチオプリン等を投与することが推奨されているが、これらの薬剤の有効性は十分に検証されておらず、特に副腎皮質ステロイド剤は、長期投与に伴う副作用が問題とされている（多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017. 医学書院; 2017）。
- 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1: NMO-307 試験）において、抗 AQP4 抗体陽性の NMOSD 患者を対象として、本剤の NMOSD に対する再発予防効果が認められ（7.R.2 参照）、また本剤の既承認効能・効果（PNH、aHUS 及び gMG）と比較して臨床上問題となるような新たな安全性の懸念は認められなかった（7.R.3 参照）。
- 近年、本邦では、「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」を効能・効果として、エクリズマブが 2019 年 11 月に、サトラリズマブが 2020 年 6 月に、イネビリズマブが 2021 年 3 月、リツキシマブが 2022 年 6 月にそれぞれ承認されている。本剤と既承認薬（エクリズマブ、サトラリズマブ、イネビリズマブ及びリツキシマブ）との使い分けについて、いずれの薬剤でも NMOSD の再発予防効果が認められており、直接比較した臨床試験は行われていないことから検討には限界があるものの、次の点を考慮した上で、安全性、利便性及び個々の患者背景や状態等に応じて、薬剤が選択されるものと考えられる。
  - エクリズマブは補体 C5 に結合してその活性化を阻害することで、抗 AQP4 抗体を介した補体活性化によるアストロサイトの傷害を抑制することで再発予防が期待される。抗 IL-6 受容体抗体薬であるサトラリズマブは IL-6 受容体に特異的に結合し、IL-6 シグナル伝達を阻害することで、抗 CD19 抗体薬及び抗 CD20 抗体薬であるイネビリズマブ及びリツキシマブは B 細胞特異的表面抗原である CD19 及び CD20 にそれぞれ特異的に結合し、CD19 陽性 B 細胞及び CD20 陽性 B 細胞を減少させることで抗 AQP4 抗体の産生を抑制することから、それぞれ再発予防が期待される。一方で、このような作用機序に基づき安全性プロファイルが異なり、エクリズマブでは髄膜炎菌感染症のリスク、サトラリズマブでは IL-6 シグナル阻害に起因する生体防御反応抑制による感染症の重篤化のリスク、イネビリズマブ及びリツキシマブでは B 細胞減少による感染症のリスクがそれぞれ懸念される。

- 用法・用量について、維持治療の用法は、エクリズマブは2週間に1回の点滴静脈内投与、サトラリズマブは4週間に1回の皮下投与、イネビリズマブは6カ月間に1回の点滴静脈内投与、リツキシマブは6カ月ごとに2週間隔で2回の点滴静脈内投与である。
- 本剤は、エクリズマブと同様の作用機序を有しているが、エクリズマブと比較して血中消失半減期が長いため（令和元年5月16日付けユルトミリス点滴静注 300 mg 審査報告書）、維持治療での投与間隔は、エクリズマブの2週間に1回に対して、8週間に1回である。そのため、エクリズマブよりも投与回数が少なく、治療負担が軽減され、利便性が高いと考えられる。また、本剤の重要なリスクとして、エクリズマブと同様に髄膜炎菌感染症が挙げられるが、これまでと同様に安全対策を適切に実施することで、髄膜炎菌感染症のリスクの低減や重篤化の予防は可能と考える。

以上から、申請者は、本剤は NMOSD 患者の再発予防に対する治療選択肢の一つとなると考える旨を説明した。

機構は、提出された臨床試験成績等を踏まえると、本剤は、NMOSD の再発予防に対する治療選択肢の一つと位置付けられ、既承認の薬剤とは、作用機序の異同による安全性プロファイルの差異や用法・用量等を踏まえて、使い分けられるものと判断する。

#### 7.R.5 効能・効果について

申請者は、申請効能・効果の適切性について以下のように説明した。

- 抗 AQP4 抗体陽性の NMOSD 患者では血清中の抗 AQP4 抗体が中枢神経内に移行し、補体依存性にアストロサイトが傷害されることで中枢神経内に高度な炎症が生じると考えられている（Acta Neuropathol 2013; 126: 699-709）。本剤は補体 C5 に結合し、その活性化を阻害するモノクローナル抗体であることから、抗 AQP4 抗体陽性の NMOSD 患者において再発予防効果が期待される。
- 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1: NMO-307 試験）では、抗 AQP4 抗体陽性の NMOSD 患者を対象に本剤を投与し、エクリズマブの NMO-301 試験のプラセボ群と有効性を比較検討した結果、主要評価項目を治験中再発までの期間と定義したとき、本剤の NMOSD に対する再発予防効果が認められ（7.R.2 参照）、安全性は許容可能であった（7.R.3 参照）。
- 以上を踏まえ、本剤の効能・効果をエクリズマブと同様に「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」とし、添付文書の「効能又は効果に関連する注意」において、「抗アクアポリン4抗体陽性の患者に投与すること。」と注意喚起する。

機構は、提出された臨床試験成績等を踏まえると、申請者が提案するように、本剤の効能・効果を、エクリズマブの効能・効果と同様に「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」とし、効能・効果に関連する注意において、抗 AQP4 抗体陽性の患者に投与する旨を注意喚起することは妥当と判断する。

#### 7.R.6 用法・用量について

機構は、本剤の申請用法・用量の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、次の点を説明し、NMO-307 試験で用いた本剤の用法・用量を、本剤の NMOSD に対する申請用法・用量とすることは適切であると考えた旨を説明した。

- NMOSD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1: NMO-307 試験）における本剤の用法・用量は、次の点から、既承認効能・効果である PNH と同一の用法・用量を設定した。
  - PNH 患者を対象とした本剤の第Ⅲ相試験（ALXN1210-PNH-301 及び ALXN1210-PNH-302 試験）では、健康成人及び PNH 患者を対象とした第Ⅰ相試験（ALXN1210-HV-102 及び ALXN1210-PNH-103 試験）並びに第Ⅱ相試験（ALXN1210-PNH-201 試験）で得られた血清中本薬濃度、血清中遊離 C5 濃度及び血清中乳酸脱水素酵素（LDH）濃度データを用いたシミュレーションから、本剤投与により血清中遊離 C5 濃度が 0.5 µg/mL<sup>7</sup>未満に減少すると推測された用法・用量を体重区分別に設定した（令和元年 5 月 16 日付けユルトミリス点滴静注 300 mg 審査報告書）。
  - NMOSD 患者に対するエクリズマブの有効性及び安全性が確認された国際共同第Ⅲ相試験（NMO-301 試験）における血清中遊離 C5 濃度は 0.5 µg/mL<sup>7</sup>未満に減少していたことを踏まえると、NMOSD 患者に対して本剤を PNH と同一の用法・用量で投与することにより、NMO-301 試験と同程度の血清中遊離 C5 濃度の減少が得られ、有効性が期待できると考えた。
  - なお、本剤の既承認効能・効果である aHUS 及び gMG に対する体重区分別の用法・用量についても、PNH と同様の血清中遊離 C5 濃度の減少が得られることで aHUS 及び gMG に対して有効性が示されるものと考え、PNH と同一の用法・用量が設定されている。
- 上記を踏まえて設定した本剤の用法・用量を用いて NMO-307 試験を実施した結果、NMOSD 患者において、本剤の NMOSD に対する再発予防効果が認められ（7.R.2 参照）、本剤の既承認効能・効果（PNH、aHUS 及び gMG）と比較して臨床上問題となるような安全性の新たな懸念は認められなかった（7.R.3 参照）。また、当該試験において、本剤投与により血清中遊離 C5 濃度は 0.5 µg/mL<sup>7</sup>未満まで減少した（6.R.2 参照）。

機構は、申請者の説明を踏まえると、NMOSD 患者を対象とした NMO-307 試験の本剤の用法・用量を既承認効能・効果（PNH、aHUS 及び gMG）に対する用法・用量と同一とすることは妥当であり、NMO-307 試験の結果、本剤の臨床的に意義のある有効性及び臨床的に許容可能な安全性が示されたことから、本剤の NMOSD に対する用法・用量を申請用法・用量のとおりとすることは妥当と判断する。

#### 7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の使用実態下における安全性等を把握するため、製造販売後調査として、本剤が投与された全症例を対象に目標症例数 200 例、調査期間を 3 年間、1 症例当たりの観察期間を最長 2 年間とする特定使用成績調査を実施予定である旨を説明した。

機構は、以下のように考える。

NMO-307 試験に組み入れられた症例数は限られており、NMOSD 患者における本剤の安全性プロファイルが十分に検討されているとはいえないことから、製造販売後調査を実施し、日本人 NMOSD 患者における本剤の安全性について情報収集する必要がある。また、髄膜炎菌感染症をはじめとする感染症は本剤投与時に特に注意を要する事象であること、髄膜炎菌感染症は急激に悪化し死亡に至ることがあることを踏まえ、製造販売後調査においては、髄膜炎菌感染症をはじめとする感染症の発現状況、髄膜炎菌ワクチンの接種状況、患者背景等の情報を収集し、使用実態下における感染症の発現割合が臨床試験の発現割合と比べて大幅に高くなっていないかを検討するとともに、現在のリスク最小化活動の妥当性

を検討する必要があると判断する。加えて、収集した情報に基づき髄膜炎菌感染症のリスク因子等も検討し、更なる対応の要否を検討する必要があると判断する。

#### 7.R.8 小児開発について

申請者は、小児 NMOSD 患者における本剤の開発について、以下のように説明している。

NMOSD は、小児期に発症することもあり、小児期に NMOSD を発症した患者の年齢の中央値は 10～14 歳である（Front Neurol 2020; 11: 415、Front Pediatr 2020; 8: 339 等）。小児 NMOSD 患者に対し、本邦において有効性及び安全性が確立している治療薬はない。

NMOSD 患者での病態形成には補体の活性化が関与しており、また、NMOSD の病態生理は小児と成人で異なるという知見は得られていないことから、本剤は、成人患者のみならず、小児患者に対しても NMOSD の再発予防効果が期待できると考え、現在、日本人を含む 2 歳以上 18 歳未満の抗 AQP4 抗体陽性の小児 NMOSD 患者を対象に国際共同第 II/III 相試験（ALXN1210-NMO-317 試験）を実施中である。

機構は、小児の NMOSD に関する本剤の開発の必要性はあると判断する。

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

#### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

#### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

### 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の NMOSD の再発予防に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は NMOSD 患者に対する治療選択肢の一つを提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

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

以上

## 審査報告 (2)

令和 5 年 3 月 28 日

### 申請品目

[販 売 名]                    ユルトミリス点滴静注 300 mg、同 HI 点滴静注 300 mg/3 mL、同 HI 点滴静注 1100 mg/11 mL

[一 般 名]                    ラブリズマブ（遺伝子組換え）

[申 請 者]                    アレクシオンファーマ合同会社

[申請年月日]                令和 4 年 8 月 5 日

[略語等一覧]  
別記のとおり。

### 1. 審査内容

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

#### 1.1 本剤の有効性について

機構は、NMOSD 患者に対する本剤の有効性について、NMO-307 試験において本剤の NMOSD に対する有効性を評価することは可能であったと判断でき、NMO-307 試験の本剤群で治験中の再発例は認められておらず、主要評価項目に関して NMO-307 試験の本剤群と NMO-301 試験のプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められており（審査報告 (1) 表 8 参照）、その差には臨床的な意義があることから、本剤の NMOSD に対する有効性は示されていると判断した（審査報告 (1) 7.R.2 参照）。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

#### 1.2 安全性について

機構は、今般提出された臨床試験成績から、NMOSD 患者と既承認効能・効果（PNH、aHUS 及び gMG）の対象患者の間で本剤の安全性プロファイルに大きな差異は認められていないと考えた（審査報告 (1) 7.R.3.1 参照）。

また、本剤の重大なリスクである髄膜炎菌感染症の発現には特に注意が必要であるものの、審査報告 (1) に記載した「7.R.3.2.1 髄膜炎菌感染症について」に関する検討を踏まえ、以下のように考えることから、既承認効能・効果（PNH、aHUS 及び gMG）と同様に十分な安全対策を実施すれば、NMOSD 患者に対する本剤の安全性は許容可能であり、承認の可否に影響する重大な懸念は認められていないと考えた。

- 本剤の作用機序により発現するリスクがある髄膜炎菌感染症は、急激に重症化し死亡に至ることもあることから、本剤の治療開始前には原則として髄膜炎菌感染症ワクチンを接種するとともに、初期症状の発現に注意し、髄膜炎菌感染症が疑われた場合には直ちに適切な処置を行う必要がある。

- 本剤の NMOSD 患者を対象とした NMO-307 試験では、外国人患者の 2 例に髄膜炎菌感染症（髄膜炎菌性敗血症及び髄膜炎菌性脳炎）が報告されているが、エクリズマブ及び本剤の臨床試験における発現状況から、既承認効能・効果（PNH、aHUS 及び gMG）の対象患者と比較して NMOSD 患者で髄膜炎菌感染症の発現が著しく高くなる傾向は認められていない。
- 以上から、NMOSD 患者における本剤の髄膜炎菌感染症に対する製造販売後の安全対策について、本剤の既承認効能・効果（PNH、aHUS 及び gMG）と同様に、本剤の流通管理や髄膜炎菌ワクチン接種に関する情報提供を実施し、髄膜炎菌感染症に対して医療従事者向け資材、患者向け資材及び患者安全性カードを使用した情報提供を行うとする申請者の説明は妥当である。また、本剤の NMOSD 患者への投与は、本剤の既承認効能・効果と同様に、適応疾患である NMOSD 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及び医療機関のもとで、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必要がある。
- なお、本剤投与時の髄膜炎菌感染症を含めた感染症の発現状況に関しては、製造販売後も引き続き情報収集するとともに、製造販売後調査において収集した情報に基づき、髄膜炎菌感染症のリスク因子等も検討し、更なる対応の要否を検討する必要があると考える（審査報告（1）7.R.7 参照）。

専門委員からは以下の意見が示された上で、以上の機構の判断は支持された。

- 感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律の規定に基づく侵襲性髄膜炎菌感染症の国内届出数は、COVID-19 の発生後（2020 年以降）に急激に減少しており、海外でも同様の傾向が認められている（Lancet Digit Health 2021; 3: e360-70）。しかしながら、今後 COVID-19 の感染症対策の緩和が想定されることから、髄膜炎菌感染症の発現リスクが高まることが予想されるため、今後の発現状況については注意が必要である。

### 1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、本剤の臨床的位置付けについて、提出された臨床試験成績等を踏まえると、本剤は、NMOSD の再発予防に対する治療選択肢の一つと位置付けられ、既承認の薬剤とは、作用機序の異同による安全性プロファイルの差異や用法・用量等を踏まえて、使い分けられるものと考えた（審査報告（1）7.R.4 参照）。

また、機構は、本剤の効能・効果について、提出された臨床試験成績等を踏まえると、申請者が提案するように、本剤の効能・効果を、エクリズマブの効能・効果と同様に「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」とし、効能・効果に関連する注意において、抗 AQP4 抗体陽性の患者に投与する旨を注意喚起することは妥当と考えた（審査報告（1）7.R.5 参照）。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

### 1.4 用法・用量について

機構は、本剤の用法・用量について、申請者の説明を踏まえると、NMOSD 患者を対象とした NMO-307 試験の本剤の用法・用量を既承認効能・効果（PNH、aHUS 及び gMG）に対する用法・用量と同一とすることは妥当であり、NMO-307 試験の結果、本剤の臨床的に意義のある有効性及び臨床的に許容可能な安全性が示されたことから、本剤の NMOSD に対する用法・用量を申請用法・用量のとおり、「通常、成人には、ラブリズマブ（遺伝子組換え）として、患者の体重を考慮し、1 回 2,400～3,000 mg を開始用

量とし、初回投与 2 週後に 1 回 3,000～3,600 mg、以降 8 週ごとに 1 回 3,000～3,600 mg を点滴静注する。」とすることは妥当と考えた（審査報告（1）7.R.6 参照）。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

## 1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は、専門委員に支持された。機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 15 に示す安全性検討事項を設定すること、表 16 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施すること、並びに表 17 に示す特定使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 15 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

| 安全性検討事項          |                                                                                                                       |         |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 重要な特定されたリスク      | 重要な潜在的リスク                                                                                                             | 重要な不足情報 |
| ・髄膜炎菌感染症（敗血症を含む） | ・発作性夜間ヘモグロビン尿症患者における本剤投与中止による重篤な溶血<br>・非典型溶血性尿毒症症候群患者における本剤投与中止による重度の血栓性微血管症<br>・infusion reaction<br>・感染症（髄膜炎菌感染症以外） | 該当なし    |
| 有効性に関する検討事項      |                                                                                                                       |         |
| 該当なし             |                                                                                                                       |         |

（変更なし）

表 16 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

| 追加の医薬品安全性監視活動   | 追加のリスク最小化活動                                                                            |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| ・特定使用成績調査（全例調査） | ・医療従事者向け資料（適正使用ガイド、患者安全性カード）の作成と提供<br>・患者向け資料（ソリリス・ユルトミリス治療で気を付けてほしいこと、患者安全性カード）の作成と提供 |

（本申請に関連する追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動のみ記載）

表 17 特定使用成績調査計画の骨子（案）

| 目 的    | 使用実態下における本剤の安全性及び有効性に関する情報を収集する。                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 調査方法   | 全例調査方式                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 対象患者   | 本剤が投与されたすべての NMOSD 患者                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 観察期間   | 最大 2 年間（ただし、投与を中止した場合には、最後の投与日から 8 週間）                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 予定症例数  | 200 例                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 主な調査項目 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・患者背景（性別、年齢、体重、抗 AQP4 抗体、診断時の症状、再発の有無、ワクチン接種状況、C5 遺伝子多型、既往歴、合併症等）</li> <li>・原疾患に対する前治療、原疾患に対する併用治療（薬剤名／療法名）</li> <li>・本剤の投与状況（投与年月日、投与量等）</li> <li>・本剤の補充投与状況（投与年月日、投与量、補充投与の理由等）</li> <li>・有効性（再発の有無、再発日、再発の種類、機能別障害度等）、EDSS</li> <li>・有害事象の発現状況</li> <li>・感染症が発現した場合、起因菌（髄膜炎菌については血清型を含む）</li> </ul> |

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

### 2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

### 2.2 GCP実地調査結果に対する機構の判断



医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は新効能医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能・効果の再審査期間は 4 年間と設定することが適切と判断する。

#### [効能・効果]

発作性夜間ヘモグロビン尿症

非典型溶血性尿毒症症候群

全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）

視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防

（下線部追加<sup>33)</sup>）

#### [用法・用量]

発作性夜間ヘモグロビン尿症、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、ラブリズマブ（遺伝子組換え）として、患者の体重を考慮し、1 回 2,400～3,000 mg を開始用量とし、初回投与 2 週後に 1 回 3,000～3,600 mg、以降 8 週ごとに 1 回 3,000～3,600 mg を点滴静注する。

非典型溶血性尿毒症症候群

通常、ラブリズマブ（遺伝子組換え）として、患者の体重を考慮し、1 回 600～3,000 mg を開始用量とし、初回投与 2 週後に 1 回 300～3,600 mg、以降 4 週又は 8 週ごとに 1 回 300～3,600 mg を点滴静注する。

（下線部追加<sup>33)</sup>）

#### [承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、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早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

---

33) 点線部は、令和 4 年 8 月 24 日付けで医薬品製造販売承認事項一部変更承認された。

3. 本剤の投与が、視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

以上

## [略語等一覧]

| 略語                  | 英語                                                                                                  | 日本語                                                             |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| aHUS                | Atypical Hemolytic Uremic Syndrome                                                                  | 非典型溶血性尿毒症症候群                                                    |
| AQP4                | Aquaporin-4                                                                                         | アクアポリン 4                                                        |
| AUC                 | Area under the concentration-time curve                                                             | 濃度-時間曲線下面積                                                      |
| CD19                | Cluster of Differentiation 19                                                                       | —                                                               |
| CD20                | Cluster of Differentiation 20                                                                       | —                                                               |
| C <sub>max</sub>    | maximum observed Concentration                                                                      | 最高血清中濃度                                                         |
| COVID-19            | Coronavirus Disease 2019                                                                            | —                                                               |
| CTD                 | Common Technical Document                                                                           | コモン・テクニカル・ドキュメント                                                |
| C <sub>trough</sub> | serum Concentration observed prior to start of infusion                                             | 血清中トラフ濃度                                                        |
| C5                  | Complement component C5                                                                             | 補体第 5 成分                                                        |
| EDSS                | Expanded Disability Status Scale                                                                    | —                                                               |
| DNA                 | Deoxyribonucleic Acid                                                                               | デオキシリボ核酸                                                        |
| FAS                 | Full Analysis Set                                                                                   | 最大の解析対象集団                                                       |
| gMG                 | generalized Myasthenia Gravis                                                                       | 全身型重症筋無力症                                                       |
| HLT                 | High-Level Terms                                                                                    | 高位用語                                                            |
| ICH                 | International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use | 医薬品規制調和国際会議                                                     |
| ICU                 | Intensive Care Unit                                                                                 | 集中治療室                                                           |
| Ig                  | Immunoglobulin                                                                                      | 免疫グロブリン                                                         |
| IL-6                | Interleukin 6                                                                                       | インターロイキン 6                                                      |
| MedDRA              | Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version                                       | ICH 国際医薬用語集日本語版                                                 |
| MRI                 | Magnetic Resonance Imaging                                                                          | 核磁気共鳴画像                                                         |
| NMO                 | Neuromyelitis Optica                                                                                | 視神経脊髄炎                                                          |
| NMO-301 試験          | —                                                                                                   | ECU-NMO-301 試験                                                  |
| NMO-307 試験          | —                                                                                                   | ALXN1210-NMO-307 試験                                             |
| NMOSD               | Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder                                                              | 視神経脊髄炎スペクトラム障害                                                  |
| PCR                 | Polymerase chain reaction                                                                           | ポリメラーゼ連鎖反応                                                      |
| PNH                 | Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria                                                                 | 発作性夜間ヘモグロビン尿症                                                   |
| PT                  | Preferred Term                                                                                      | 基本語                                                             |
| SOC                 | System Organ Class                                                                                  | 器官別大分類                                                          |
| イネビリズマブ             | —                                                                                                   | イネビリズマブ（遺伝子組換え）                                                 |
| エクリズマブ              | —                                                                                                   | エクリズマブ（遺伝子組換え）                                                  |
| サトラリズマブ             | —                                                                                                   | サトラリズマブ（遺伝子組換え）                                                 |
| リツキシマブ              | —                                                                                                   | リツキシマブ（遺伝子組換え）                                                  |
| 機構                  | —                                                                                                   | 独立行政法人医薬品医療機器総合機構                                               |
| 本剤                  | —                                                                                                   | ユルトミリス点滴静注 300 mg、同 HI 点滴静注 300 mg/3 mL、同 HI 点滴静注 1100 mg/11 mL |
| 本薬                  | —                                                                                                   | ラブリズマブ（遺伝子組換え）                                                  |