



エンスプリング®皮下注120mgシリンジ 製品概要

中外製薬株式会社
エンスプリング ライフサイクルリーダー
原 克弘

2020年9月作成

薬効分類名： pH依存の結合性ヒト化抗IL-6レセプターモノクローナル抗体

日本標準商品分類番号 876399

pH依存の結合性ヒト化抗IL-6レセプターモノクローナル抗体

薬価基準収載

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^注

製品名/一般名：

インスプリング[®]皮下注120mg シリンジ


ENSPRYNG[®]
satralizumab

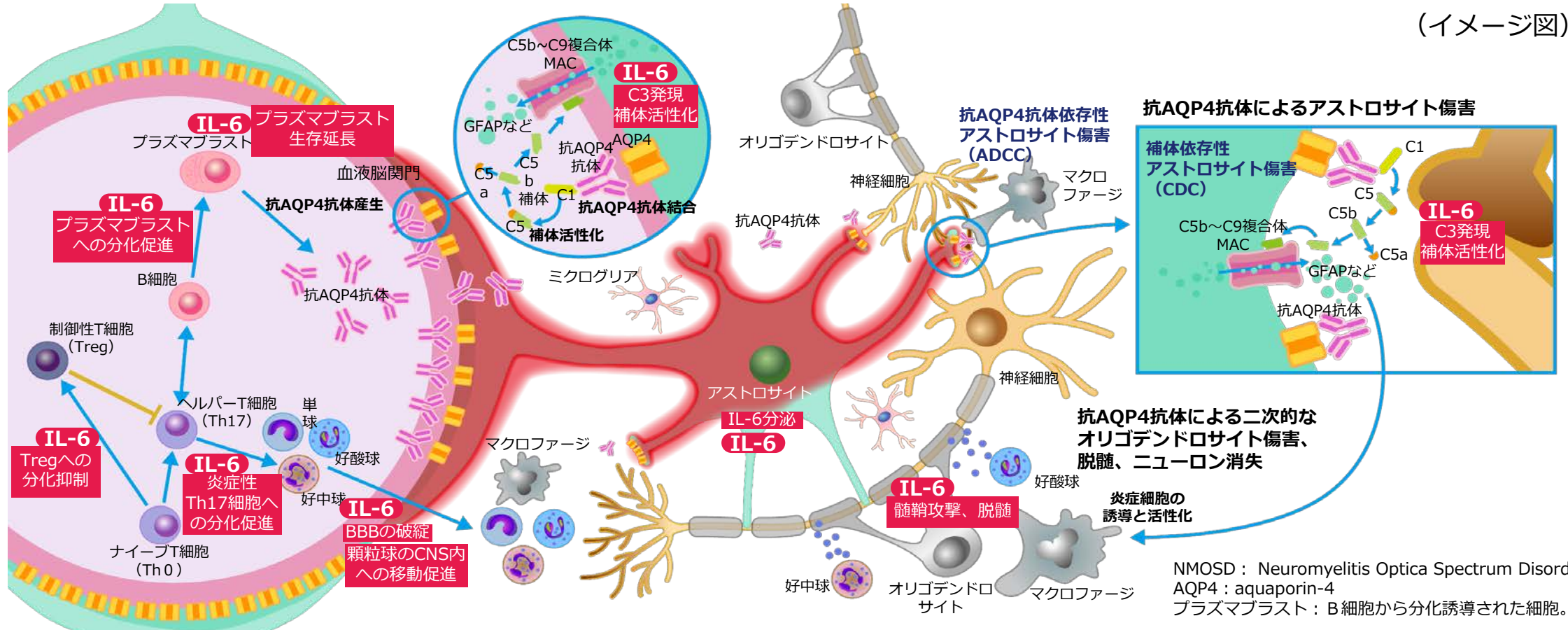
サトラリズマブ(遺伝子組換え)注

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

包装：



(イメージ図)



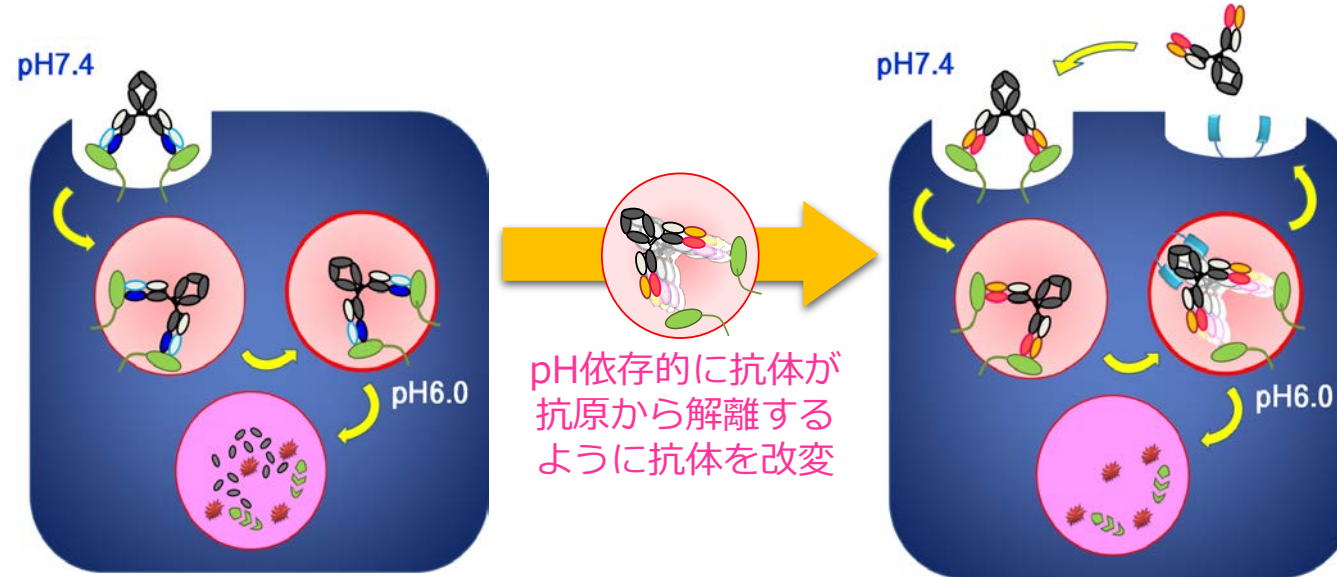
NMOSD : Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders
AQP4 : aquaporin-4
プラズマブラスト : B細胞から分化誘導された細胞。形質芽細胞

- 1) Fujihara K, et al. Clin Exp Neuroimmunol 2012;3:58-73 2) Weinshenker BD & Wingerchuk DM. Mayo Clin Proc 2017;92(4):663-679 3) Chihara N, et al. Proc Natl Acad Sci USA 2011;108:3701-3706 4) Kimura K, et al. Eur J Immunol 2010;40:1830-1835 5) Lin J, et al. Int J Neurosci 2016;126(12):1051-1060 6) Takeshita Y, et al. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2017;4:e311 7) Obermeier B, et al. Nat Med 2013;19:1584-1596 8) Erta M, et al. Int J Biol Sci 2012;8:1254-1266 9) Barnum SR, et al. Glia 1996;18:107-117 10) Papadopoulos MC, et al. Nat Rev Neurol 2014;10:493-506 11) Kaplin AJ, et al. J Clin Invest 2005;115:2731-2741 12) Rothhammer V, et al. Semin Immunopathol 2015;37:625-638 13) Uzawa A, et al. Clin Exp Neuroimmunol 2013;4:167-172

エンズプリングの特性と作用機序

－中外製薬独自のリサイクリング抗体技術を初適用－

- 中外製薬創製のリサイクリング抗体®製剤
- pH依存的に抗体が抗原（IL-6レセプター）から解離するように抗体を改変し、抗体が抗原に何度でも結合できるように設計



- ✓ 抗体は抗原に1回しか結合できない
- ✓ 抗体は抗原に結合して速やかに消失する

- ✓ 抗体は抗原に何度も結合できる
- ✓ 抗体の消失を低減できる

2006年	創薬研究開始
2010年	国内第I相試験開始
2013年	ファストトラック指定（米国）
2014年	第III相国際共同試験開始、オーファンドラッグ指定（米国）
2016年	オーファンドラッグ指定（欧州）
2018年	画期的治療薬（Breakthrough Therapy）指定（米国）
2019年	日・米・欧・台湾で承認申請、希少疾病用医薬品指定（日本）
2020年6月	カナダおよび日本で承認取得
2020年7月	スイスで承認取得
2020年8月	米国で承認取得、日本で薬価基準収載および販売開始

エンズプリングは患者さん、医療関係者の利便性に配慮した、 4週間隔（投与開始4週までは2週間隔）の皮下注射製剤

➤4週間隔の皮下注射製剤のメリット（对患者さん）

- ①身体障害等の理由で来院が困難である患者さんにおいて、来院負担の軽減が期待できる
- ②注射手技が簡便であり、患者さんの負担の軽減に繋がる
- ③就労中の患者さんにとって、皮下注射製剤は利便性が高い

➤4週間隔の皮下注射製剤のメリット（対医療関係者）

- ①診療時間の短縮
- ②外来化学療法室の混雑緩和

エンズプリングの効能又は効果、用法及び用量

【効能又は効果】

視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防

【効能又は効果に関連する注意】

- 視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）※の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。
- 抗アクアポリン4（AQP4）抗体陰性の患者において有効性を示すデータは限られている。本剤は、抗AQP4抗体陽性の患者に投与すること。

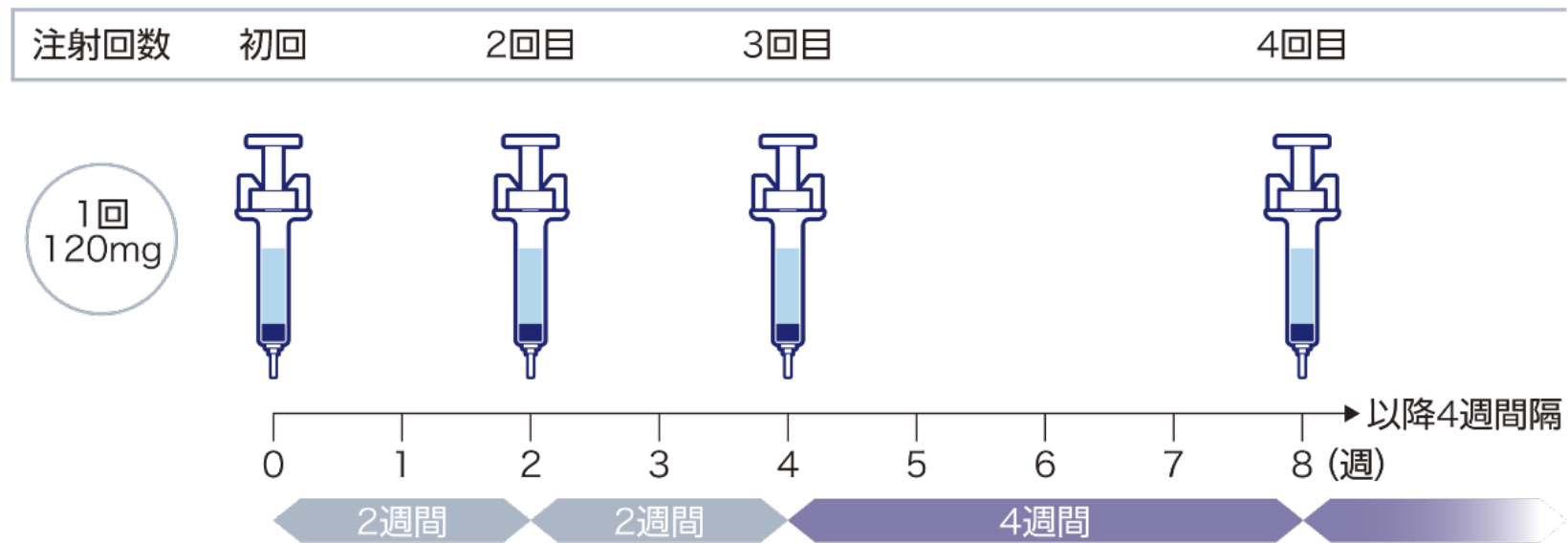
【用法及び用量】

通常、成人及び12歳以上の小児には、サトラリズマブ(遺伝子組換え)として1回120mgを初回、2週後、4週後に皮下注射し、以降は4週間隔で皮下注射する。

エンズプリングの投与スケジュール

【エンズプリング投与スケジュールのイメージ】

通常、1回120mg を初回、2 週後、4 週後に皮下注射し、以降は4 週間隔で皮下注射する。



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、本剤の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。

エンズプリング リスク管理計画書（RMP）の概要

1.1 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】
感染症	過敏症	なし
好中球減少・白血球減少・無顆粒球症	肝機能障害	
血小板減少	B型肝炎ウイルスの再活性化	
	免疫原性	
	心障害	
	悪性腫瘍	
	腸管穿孔	
	間質性肺炎	
1.2 有効性に関する検討事項		
なし		
2. 医薬品安全性監視計画の概要		4. リスク最小化計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動		通常のリスク最小化活動
- 個別症例の収集・評価 - 研究報告：文献等収集及び評価 - 外国措置報告：海外における措置情報の収集及び評価 - 有害事象（死亡を含む）のデータマイニング手法等によるシグナル検出及び評価		- 添付文書 - 患者向医薬品ガイド
追加の医薬品安全性監視活動		追加のリスク最小化活動
- 市販直後調査 - 一般使用成績調査 - 視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験より継続する製造販売後臨床試験：試験番号SA-307JG、JN41468		- 市販直後調査による情報提供 - 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 - 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と配布 - 患者向け資材（エンズプリングを処方された患者さんへ）の作成と配布
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		
なし		

視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD） 治療の現状と エンズプリングへの期待

福島県立医科大学医学部 多発性硬化症治療学講座

藤原 一男

演者氏名： 藤原 一男

所 属： 福島県立医科大学医学部 多発性硬化症治療学講座

講演料： 中外製薬、バイオジェン、ノバルティス、アレクシオン
田辺三菱製薬、バイエル薬品、帝人ファーマ、旭化成メディカル
エーザイ、ユーシービージャパン、Shanghai Roche

視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）の疫学

13

自分の細胞を間違えて攻撃してしまう「自己免疫疾患」のひとつで中枢神経の病気です

日本全国で患者数

約**4,300**人

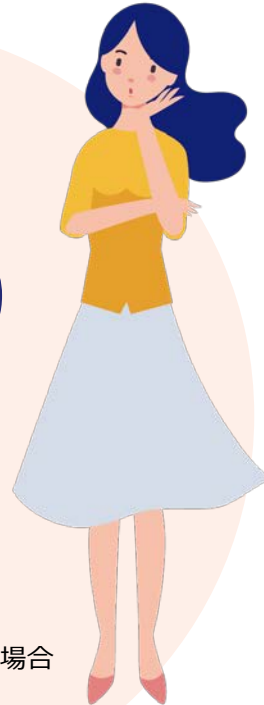
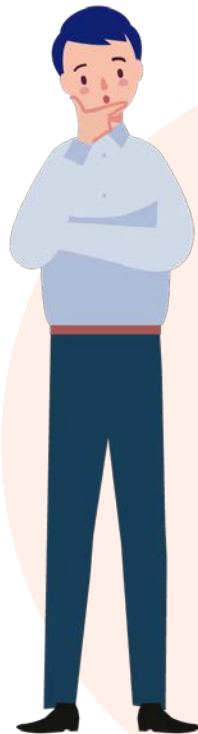


男女比※

1 : 9

(男性)

(女性)



※抗AQP4抗体陽性患者の場合



発症年齢

30~40

発症代後半

代前半が多い

視神経脊髄炎スペクトラム障害について（【監修】東北医科薬科大学 医学部 老年神経内科学教室 教授 中島 一郎 先生）
多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン2017 日本神経学会監修
「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン」作成委員会編

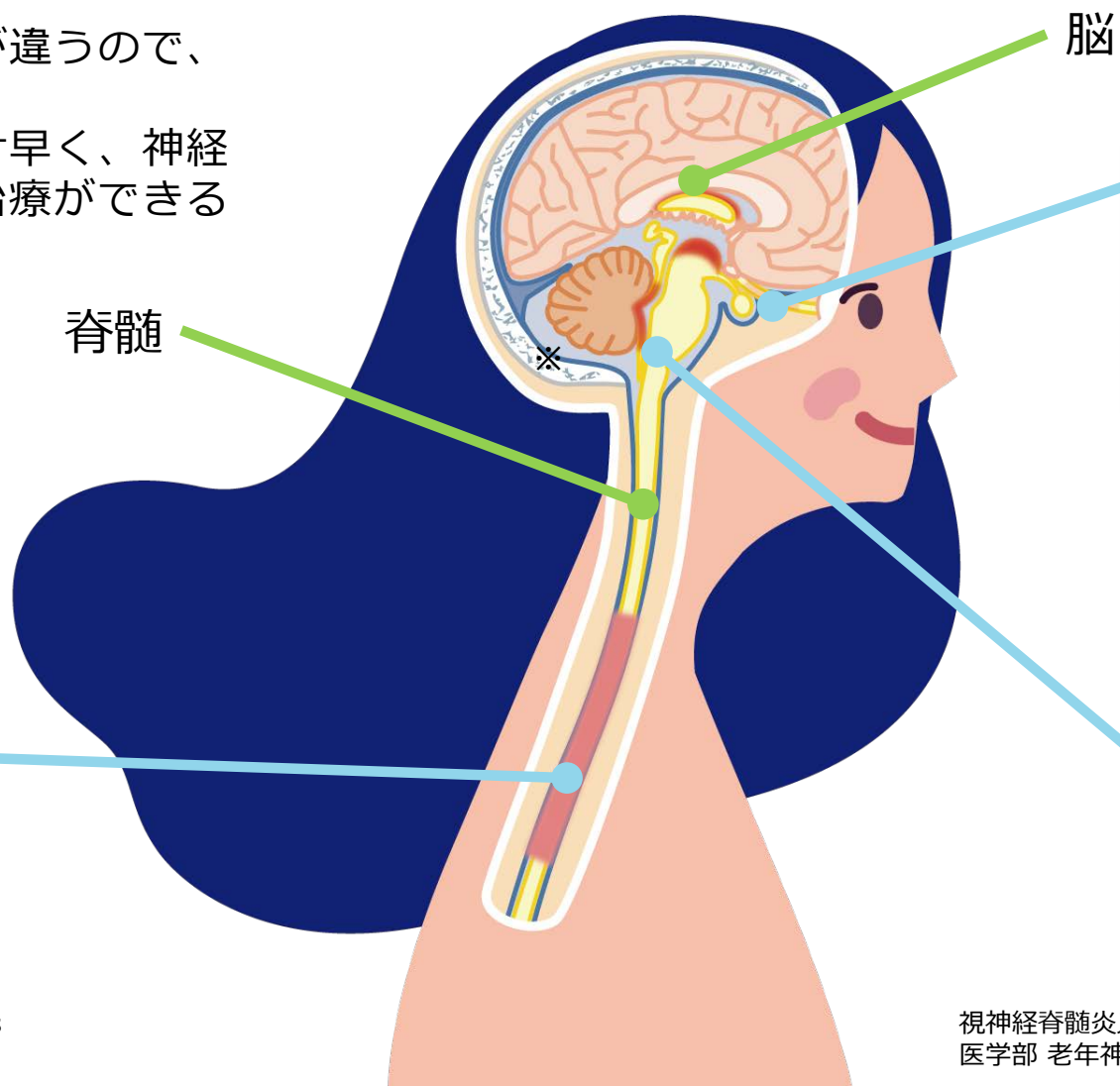
視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）とは

14

主に、脳や脊髄、視神経に炎症が起こるのがこの病気の特徴です。

人によって、炎症が起こる部位が違うので、症状もさまざまです。

症状が急に進むので、できるだけ早く、神経内科などの専門医、または入院治療ができる眼科の受診が望ましいです。



視神経

- 目が見えにくい
- 視野が欠ける
- 目の奥が痛い など

脳

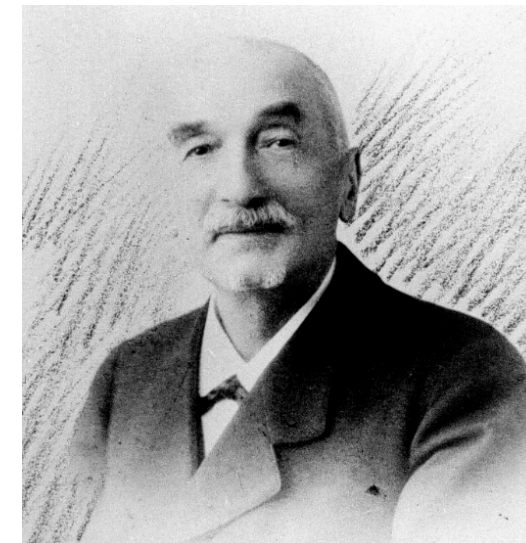
- しゃっくりが止まらない
- 吐き気や嘔吐がある など

脊髄

- 手足や体の一部がしびれる
- 感覚がなくなる
- 強い痛みを感じる など

かつて多発性硬化症（MS）の亜型と考えられてきた視神経脊髄炎（NMO）は、抗アクアポリン4（AQP4）抗体同定により、MSから独立した病態となった

- **1894年** Devic「視神経炎を伴った亜急性脊髄炎」の1例報告
- 1894年 Gault（Devicの弟子）16例のデータ解析、視神経脊髄炎（NMO）の名称提唱
- 1907年 Acchiote NMOをDevic病と記載
Devic病を単相性（再発しない）重症視神経脊髄炎と定義
- **1990年代 MRIの普及により、MSとの相違が話題になる**
 - Mandlerらは、8例の剖検例から、オリゴクローナルIgGバンド陰性、病変が視神経と脊髄に限局を報告（1993年）
 - Wingerchukら71例のデータより、3椎体以上の長い脊髄病変、視神経と脊髄以外の神経症候がみられないなど**NMOの診断基準案報告（1999年）**
 - 日本では、単相性をNMO、再発性で脳病変を持つものをMS、脳病変を持たないものを**OSMS**とした。
- **2004～5年 Lennonと東北大学 NMO自己抗体発見 = NMO-IgG = 抗AQP4抗体**
- 2006年 Wingerchuk NMO診断基準
- 2008年 MSの鑑別診断に関する国際委員会 NMO診断基準
- **2015年 NMOスペクトラムの国際診断基準（2015）の発表**
総称としてNMOSD（Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders）が提唱



Eugène Devic (1858-1930)

MS : Multiple Sclerosis

NMO : Neuromyelitis Optica

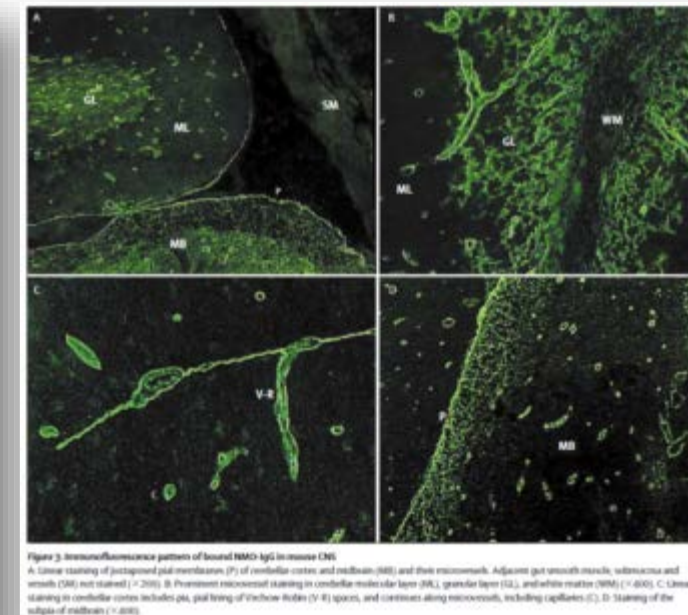
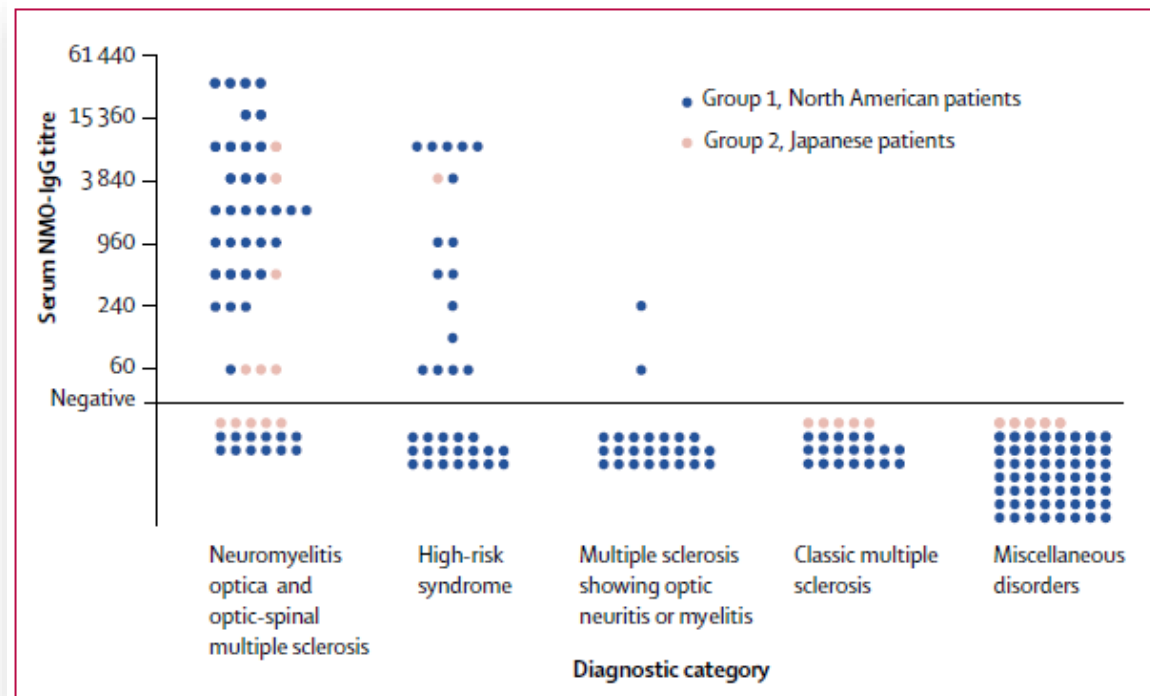
NMOSD : Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders

AQP4 : aquaporin-4

視神経脊髄炎に特異な血中の自己抗体 (NMO-IgG) (脳脊髄の小血管、軟膜、軟膜下組織が染色される) 2004年英医学雑誌ランセットに掲載

A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis

Lancet 2004; 364: 2106–12 Vanda A Lennon, Dean M Wingerchuk, Thomas J Kryzer, Sean J Pittock, Claudia F Lucchinetti, Kazuo Fujihara, Ichiro Nakashima, Brian G Weinshenker



〈試験概要・評価方法〉

視神経脊髄炎または疑わしい症状を持つ北米患者102名、視神経脊髄性多発性硬化症の日本人患者22名を対象に、臨床診断を実施し、その後血清検体を用いてNMO-IgGを測定した。診断分類と血清NMO-IgG濃度を一覧で示した。

視神経脊髄炎（NMO）と多発性硬化症（MS）の関連について

17

	視神経脊髄炎（NMO）	多発性硬化症（MS）
日本の有病率 ¹⁾	3.42人/10万人	7.7人/10万人
日本の患者数 ¹⁾	4,290人（2012年）※	9,900人（2004年）
男性：女性 ²⁾	1:9	1:3
発症年齢 ²⁾	30～40歳代 高齢発症あり	20～30歳代 50歳以上は稀
人種差・地域差 ²⁾	なし（アジア・ラテンアメリカに多い傾向）	白人・高緯度地域に多い
主要病変 ²⁾	両側視神経炎 横断性脊髄炎	散在性 （小脳、脳室周囲）
再発頻度と重症度 ²⁾	1～2回/年 重症	軽症
障害度 ²⁾	再発と相関	慢性進行性
主な合併症 ^{1,2)}	自己免疫疾患 （SjS、SLE、MG、橋本病など）	なし

	視神経脊髄炎（NMO）	多発性硬化症（MS）
視力障害の特徴 ²⁾	両側性障害、重症 水平性半盲	中心暗点
脊髄障害の特徴 ²⁾	3椎体以上、両側 強いしびれ・疼痛	2椎体以下、片側 感覚・運動障害
大脳病変の特徴 ²⁾	吃逆・嘔吐、尿崩症、 過眠症、意識障害	眼振、核間性眼球運動障害、 小脳失調、記憶障害 姿勢時振戦、易疲労など
血清抗AQP4抗体 ²⁾	陽性	陰性
髄液OB ²⁾	陰性（約10%が陽性）	陽性（約80%）
髄液細胞増多 ²⁾	まれ	しばしば
神経病理学的所見 ²⁾	壊死性変化 （アストロサイト傷害）	脱髄、グリオシス
再発予防治療薬 ²⁾	経口ステロイド （MS治療薬で症状増悪）	IFNβ、フィンゴリモド、 ナタリズマブ、 グラチラマー酢酸塩

※視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）の場合

OB：Oligoclonal IgG Bands（オリゴクローナルバンド）

SjS：Sjögren syndrome（シェーグレン症候群）

SLE：systemic lupus erythematosus（全身性エリテマトーデス）

MG：Myasthenia Gravis（重症筋無力症）

1) 多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン2017 日本神経学会監修「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン」作成委員会編

2) 最新アプローチ 多発性硬化症と視神経脊髄炎 吉良潤一専門監修 中山書店 2015年第2刷発行

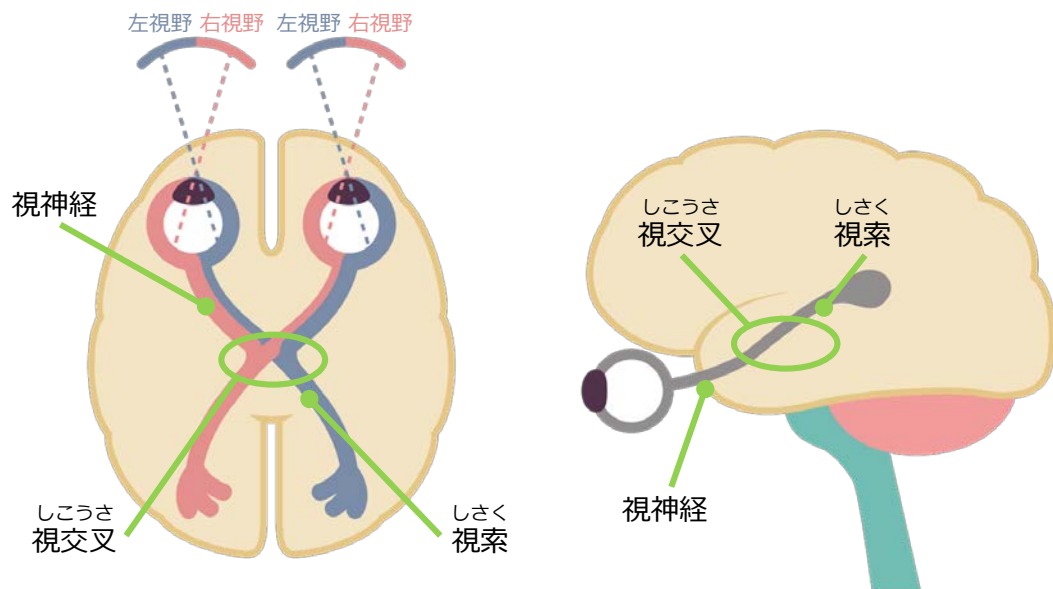
● 視神経の炎症で起こる症状 ●

急な視力の低下、視野が欠けるなどの症状がみられます。

目がかすむ、見えにくくなるといった症状が、数時間～数日間で生活に支障をきたすほど進んでしまうことがあります。視野が欠ける、色の区別がつかない、まぶしい、目の奥が痛いなどの症状がでることもあります。

■ 視神経の位置と視野異常

炎症が起こっている部分によって、視野が欠ける症状が異なります。



■ 視野異常の例



ちゅうしんあんてん
中心暗点



りょうじそくはんもう
両耳側半盲



どうめいせいはんもう
同名性半盲

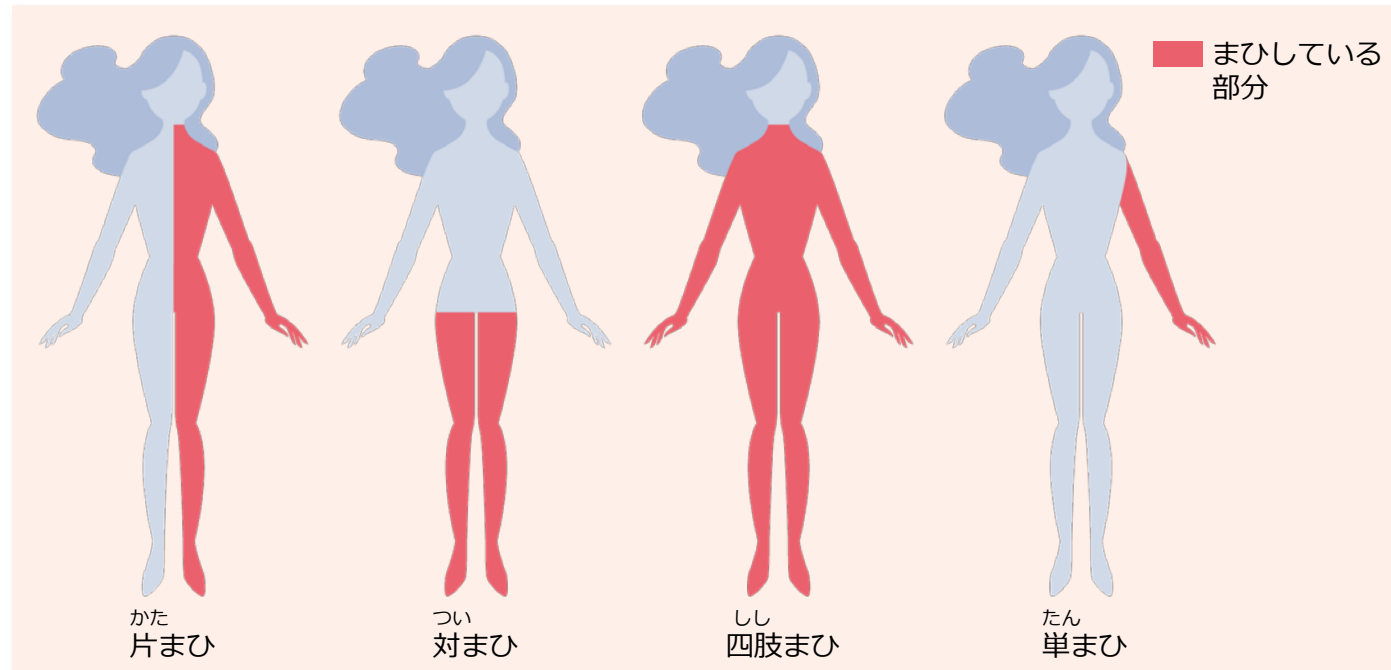


すいへいせいはんもう
水平性半盲

● 脊髄の炎症で起こる症状 ●

まひや脱力（運動機能障害）、しびれや痛み（感覚の障害）などが現れます。

運動障害のひとつ、手足のまひには、体の半分がまひする「片まひ」、両足がまひする「対まひ」、両手両足がまひする「四肢まひ」、片手または片足だけがまひする「単まひ」があります。



排泄障害が起こることもあります。
尿や便が出にくい、回数が増える、
急に排尿したくなる、
排尿後も
すっきりしない、
失禁などの
症状がみられます。



チクチク、ビリビリする痛みやしびれ、また、体を動かすと鋭い痛みがはしり、手足や腹筋が突っ張る「有痛性强直性（ゆうつうせいきょうちょくせい）けいれん」の症状もよくみられます。

● 脳の炎症で起こる症状 ●

止まらないしゃっくり、吐き気、眠気などが特徴的です。

視床下部や延髄、大脳など脳の炎症が起きた部位によって違う症状が現れます。

大脳 は、外部から入ってきた情報を整理して体を動かしたり、記憶や感情をコントロールしたり、考えたり判断したりする高度な活動をしています。

視床下部 は、自律神経系の中樞で、食欲や睡眠、血圧や体温などを調節します。また、尿量を調節するホルモンや乳汁を分泌するホルモンなどを分泌します。

延髄 は、心拍や呼吸、食物を飲み込む機能など生命を維持するために欠かせない部位です。しゃっくりの中樞もこの近くにあります。

延髄の炎症

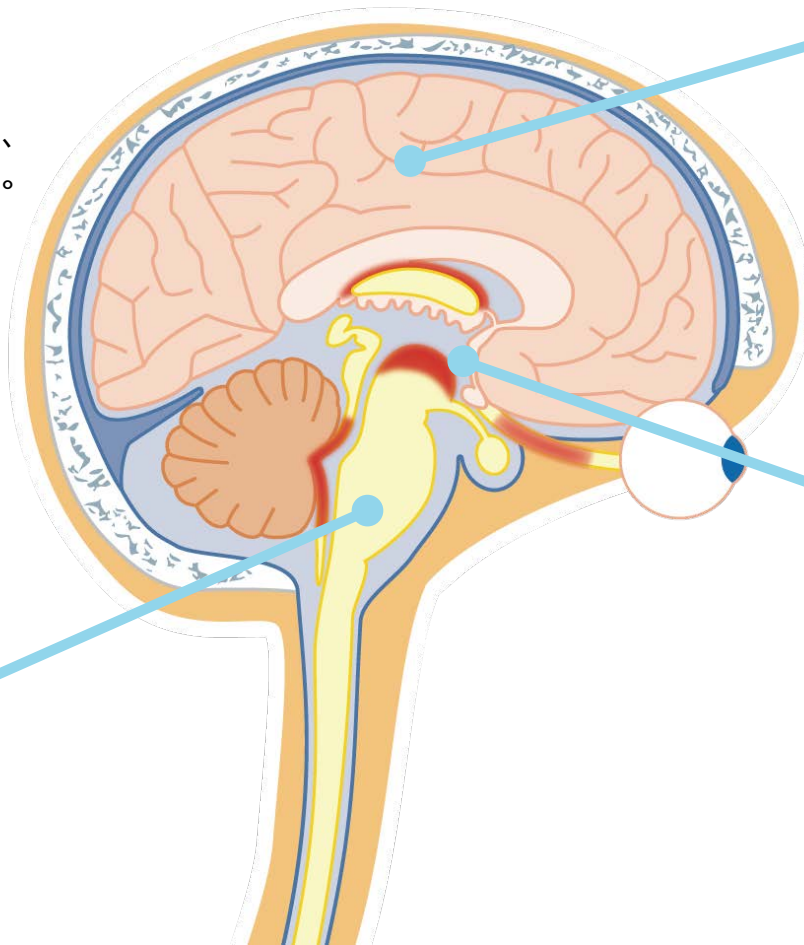
- しゃっくりが、数日～数週間とまらない
- 吐き気や嘔吐など

大脳の炎症

- 意識がぼんやりする
- 判断力や理解力が下がる
- 顔面を含む体の片側がまひする（片まひ）
- 左右どちらかの視野が欠ける（同名性半盲）など

視床下部の炎症

- 昼間に異常な眠気がある（ナルコレプシー）
- 薄い尿が多量にでる（尿崩症）
- 食物を飲み込みにくくなりむせる
- 自力で呼吸ができなくなるなど



疲労や倦怠感が、多くのNMOSD患者さんを悩ませています。

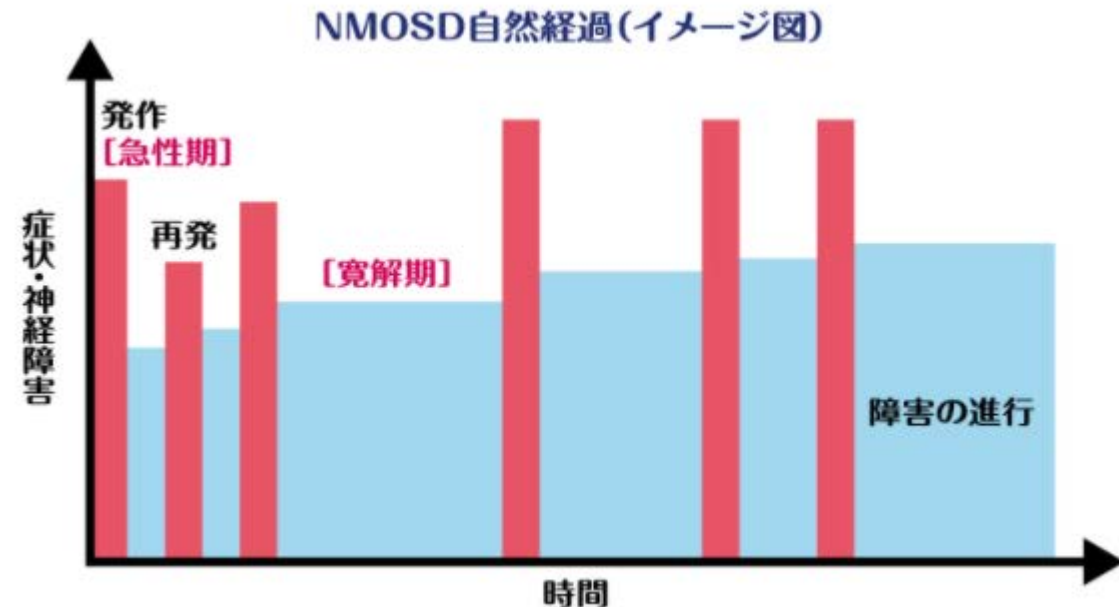
体を動かした後に強い疲労を感じる場合があります（運動疲労）。歩いたり、動いたりするときに、活動する時間とともに体が動きにくくなる状態をいいます。また、活動の有無にかかわらず、強い倦怠感が生じることがあります。起きたばかりなのに疲れていると感じる、全く動けないなど、生活に支障をきたすほどの症状がでることもあります。



無治療では1年以内の再発が多く、障害度は再発ごとに段階的に悪化する

- 再発頻度（未治療時）：1～1.5回/年（MSより高い）
- 単回発作で失明や車いす生活に至ることがある
- 再発の徴候：脳症候群は脊髄炎に先行しやすい
- 再発時急性期治療抵抗性で後遺症がみられることが多い
- 妊娠・出産時：再発リスクが上昇

※日本と英国から106例の抗AQP4抗体陽性患者の臨床転帰と予後特性を調査した。2つのグループを比較する場合は対応のないt検定またはMann-Whitney U検定を使用。Cox比例ハザードモデルを使用し、イベントまでの時間特性を比較。



症例1：36歳、女性

急に両眼が失明（重篤な視神経炎）

3か月後に両下肢が完全麻痺，起立歩行不能，腹部以下の感覚障害，排尿便障害（横断性脊髄炎）。その後改善なし。

症例2：64歳、女性

60歳時に左視神経炎、その後アザチオプリンやステロイド※治療を受けていたが7回再発(視神経炎，脊髄炎，脳病変)し左眼は失明し車いすの生活になった。胸から下の痛みしびれがひどい。

検査：血液検査（抗AQP4抗体検査）、脳脊髄液検査

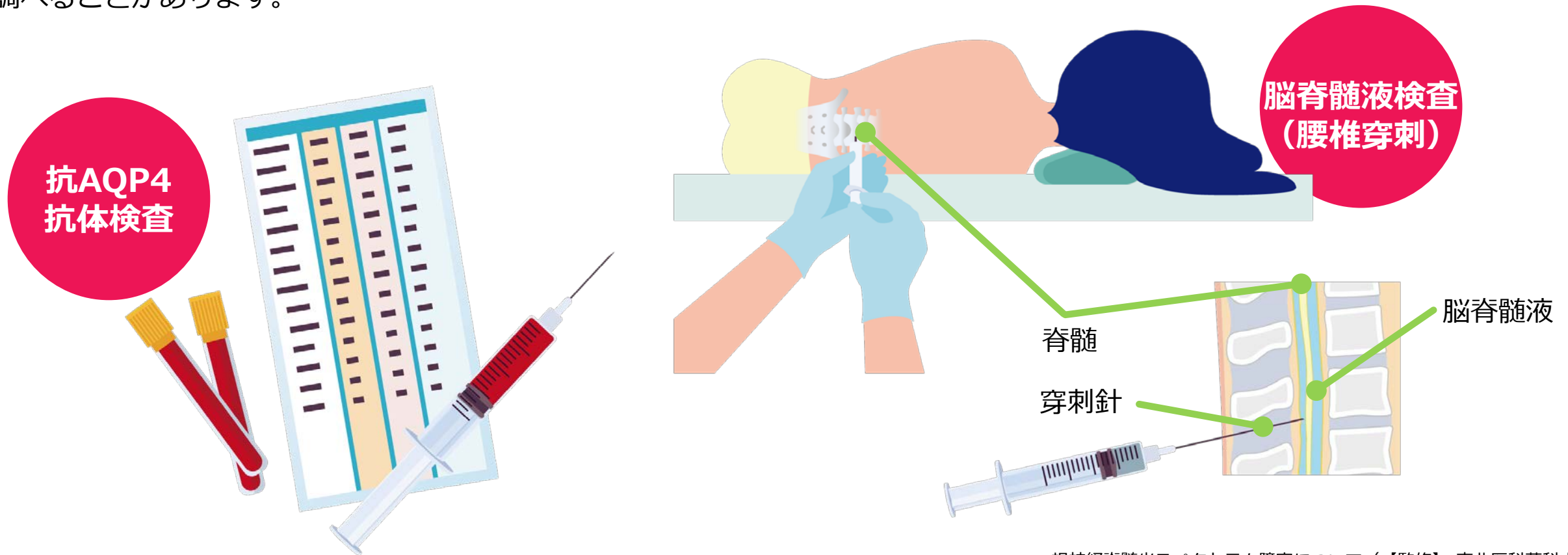
24

血液検査で病気の原因である**抗AQP4抗体**などを調べます。

血液検査による抗AQP4抗体検査は、NMOSDと判断できる検査のひとつです。

検査をする方法や時期によって偽陰性になることがあるため、他の検査法で再度検査を行うこともあります。

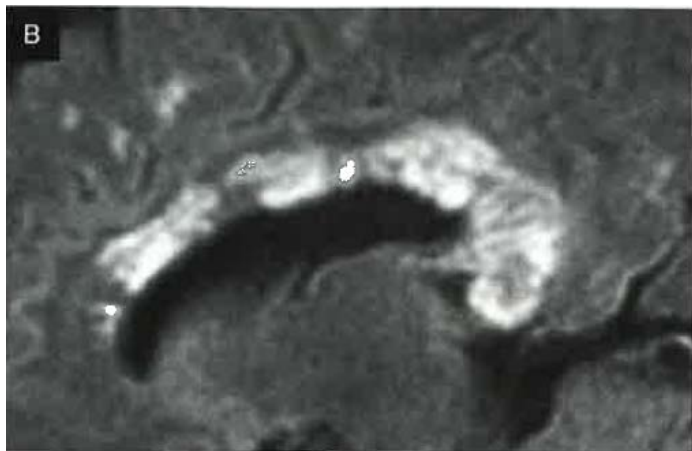
より詳しく調べるために、腰椎穿刺（ようついせんし）をして脳脊髄液を採取して、髄液中の細胞数、総タンパク濃度などを調べることがあります。



NMOSDでは、3椎体以上の長い脊髄病変が観察され、1椎体以下のMSと大きく異なる

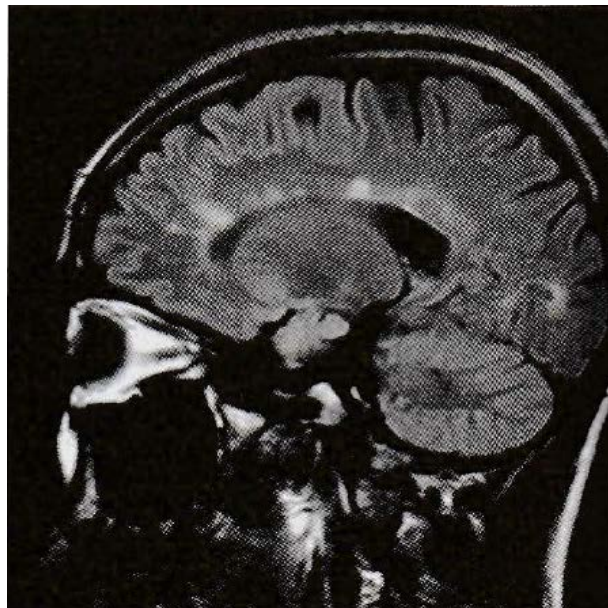
■ NMOSDの脳梁病変 (FLAIR画像 矢状断)

脳梁全体に浮腫を伴う病変で、周囲が高信号、内部が低信号の大理石様パターンを認める
過眠症や失見当識などを発症



■ MSに特徴的なDawson's finger (FLAIR画像 矢状断)

静脈に沿って楕円形の病巣（Ovoid lesion）が脳室から垂直方向に存在

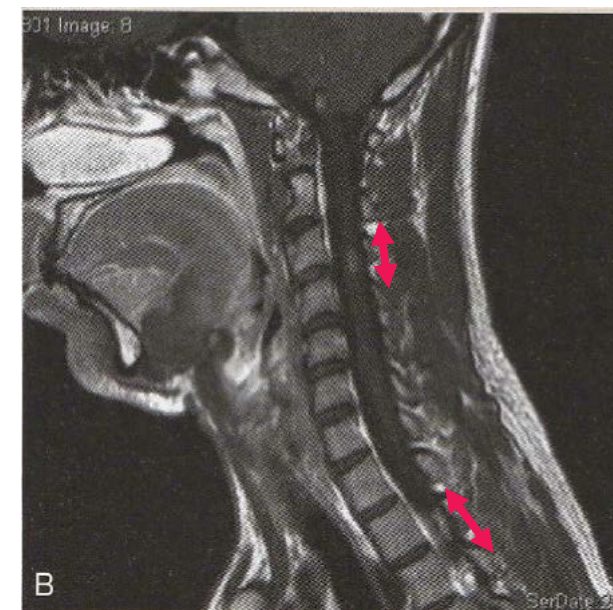


■ NMOSD頸髄病変 (T2強調、矢状断画像)



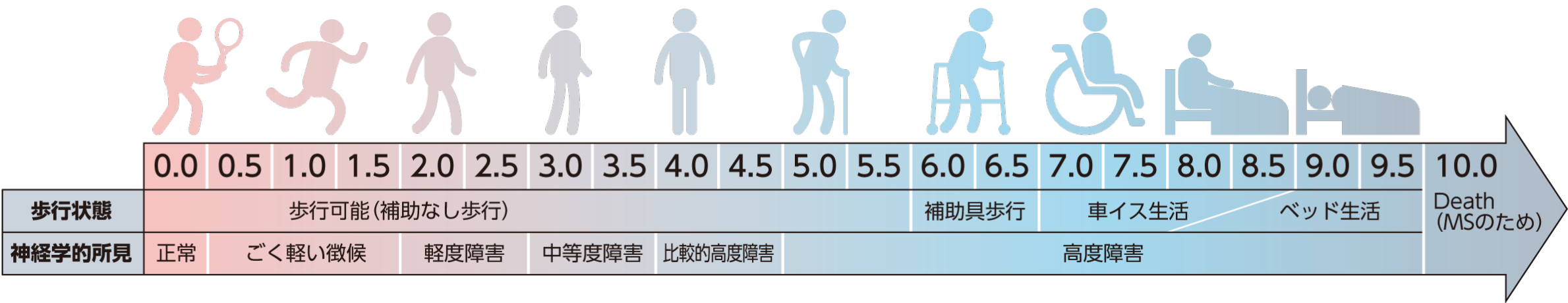
頸髄C3～C6に至る
長大病変

■ MS頸髄活動病変 (Gd造影T1強調、矢状断画像)



MSでは信頼度の高い評価尺度があるが、NMOSDは参考となるエビデンスが少なく、現状では、MSの評価尺度が使用され、身体障害度の評価にはEDSSで行われる

- 身体障害度評価：EDSS（Expanded Disability Status Scale/Kurtzke 総合障害度評価尺度）
神経症候に基づいて障害度を評価する基準で、経時的な症状評価にも有用。
0（正常）～10（MSによる死亡）まで0.5刻みでスコア化したもので、歩行機能を中心とした運動障害度を評価する尺度
3.5未満は正常歩行が可能、5.5以上では歩行障害がある。



成人例におけるNMOSDの診断基準

アクアポリン4抗体陽性NMOSD

1. 少なくとも1つの主要臨床症候がある
2. アクアポリン4抗体陽性（実施可能な最良の検査を用いる、細胞を用いた抗体検査が強く推奨される）
3. 他疾患の除外

アクアポリン4抗体陰性NMOSDあるいはアクアポリン4抗体検査結果不明のNMOSD

1. 1回以上の臨床的増悪で少なくとも2つの主要臨床症候があり、以下の条件をすべて満たす
 - a. 少なくとも1つの主要臨床症候は、視神経炎、3椎体以上の長い横断性急性脊髄炎、あるいは最後野症候群
 - b. 空間的多発（2つ以上の異なる主要臨床症候）
 - c. 該当する病巣のMRI所見が下記の条件も満たす
2. アクアポリン4抗体陰性（実施可能な最良の検査を用いる）あるいはアクアポリン4抗体検査が未実施
3. 他疾患の除外

主要臨床症候

1. 視神経炎
2. 急性脊髄炎
3. ほかの原因では説明できない吃逆あるいは嘔気、嘔吐を起こす最後野症候群のエピソード
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あるいは急性間脳症候群
6. NMOSDに典型的な脳MRI病変を伴う症候性大脳症候群

アクアポリン4抗体陰性NMOSDおよびアクアポリン4抗体検査結果不明のNMOSDのMRI追加要件

1. 急性視神経炎では、脳MRIが（a）正常あるいは非特異的白質病変のみ、または（b）視神経MRIでT2高信号病変あるいはT1強調ガドリニウム造影病変が視神経の1/2以上に伸びている、または視交叉に病変があることが必要である
2. 急性脊髄炎は、これに関連する3椎体以上に連続する髄内MRI病変（長大な横断性脊髄炎の病変）、または急性脊髄炎に合致する既往歴を有する患者において3椎体以上に連続する局所性の脊髄萎縮がみられることが必要である
3. 最後野症候群は、これに関連する背側延髄/最後野病変がみられることが必要である
4. 急性脳幹症候群は、これに関連する脳室上衣周囲の病変がみられることが必要である

1つの所見のみでNMOSDと診断したりあるいはNMOSDを除外したりせずに、臨床症候と経過、MRIおよび検査所見などを総合的に判断してNMOSDの診断をすることが重要である。

多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン2017, p.318 日本神経学会監修「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン」作成委員会編

注：ガイドライン中の「アクアポリン4抗体」は、他のスライドで使用している「抗AQP4抗体」と同一の抗体を意味しています

NMOSDの治療は、「急性期治療」「再発予防治療」「対症療法」の3つからなる

治療の目的		主な治療法
①急性増悪期の症状改善		・ステロイドパルス療法 ・（無効例では）血漿浄化療法または免疫グロブリン大量静注療法
②寛解期の再発予防・進行抑制		・経口ステロイド ・免疫抑制薬（アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、タクロリムスなど） ・モノクローナル抗体（エクリズマブ、サトラリズマブ） ・定期的血漿浄化療法、定期的免疫グロブリン静注療法
③後遺症に対する対症療法	痙性麻痺（痙縮）	・中枢性筋弛緩薬（バクロフェンなど）
	頻尿	・抗コリン薬
	排尿困難	・α ₁ 受容体遮断薬
	有痛性強直性痙攣	・カルバマゼピン
	運動機能の維持	・リハビリテーション

・抗AQP4抗体陰性患者も陽性患者に準じた治療を行うことが望ましいとされている
※視神経脊髄炎スペクトラム障害で適応を取得している薬剤はエクリズマブ、サトラリズマブ

- 適応のついた治療薬が無かったことで、適応外の薬剤に頼った治療が行われてきた
- 重度の障害を残さない為に、再発の抑制が重要となるが、長期に渡り一定量のステロイドを服用しなければならない
- ステロイドによる治療は再発抑制に有効なケースがあるものの、一定量のステロイドを投与しても再発をコントロール出来ない難治例が存在する
- ステロイドの有害事象が多岐に渡り、マネジメントが困難（感染症、骨粗鬆症、糖尿病、満月様顔貌,etc）

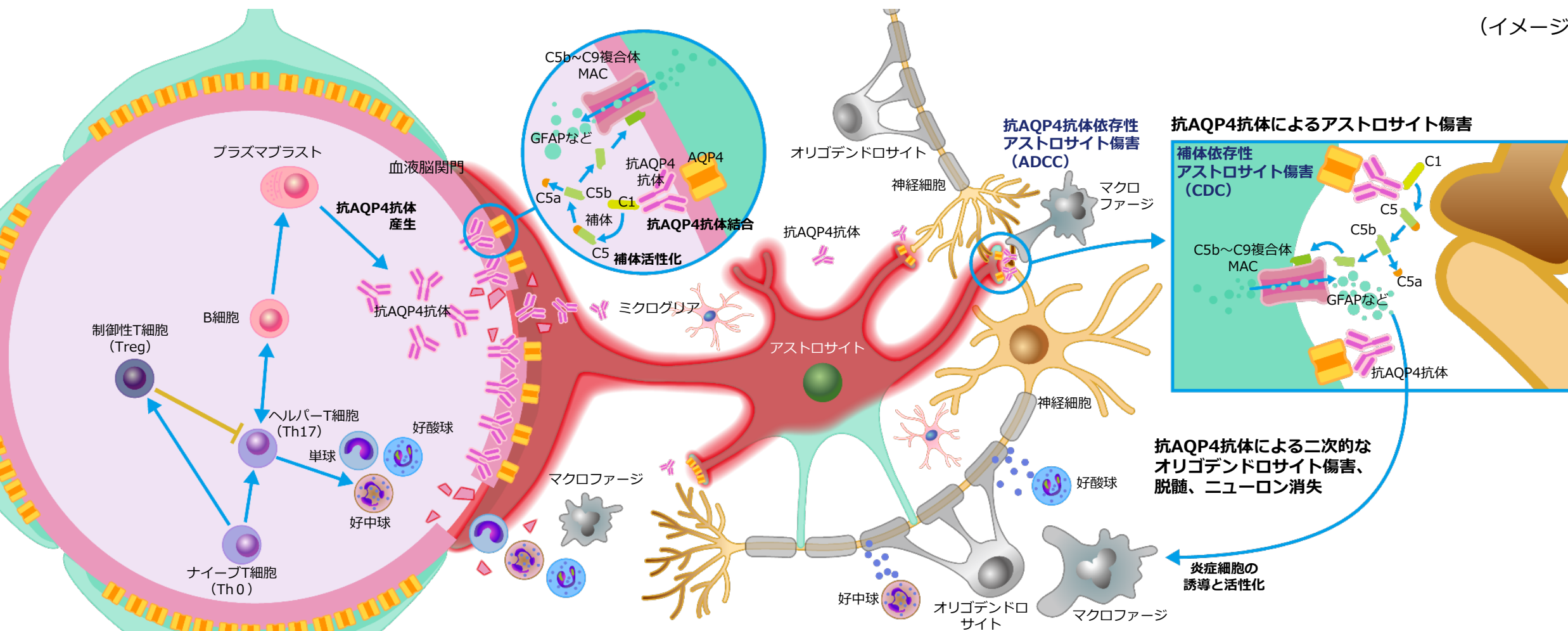
NMOSDとIL-6の関わり

病態：抗AQP4抗体とアストロサイト傷害

31

NMOSDは、AQP4を発現するアストロサイトが一次標的となり、二次的に脱髄と神経軸索傷害が引き起こされる自己免疫性アストロサイトパチーであると考えられている

(イメージ図)

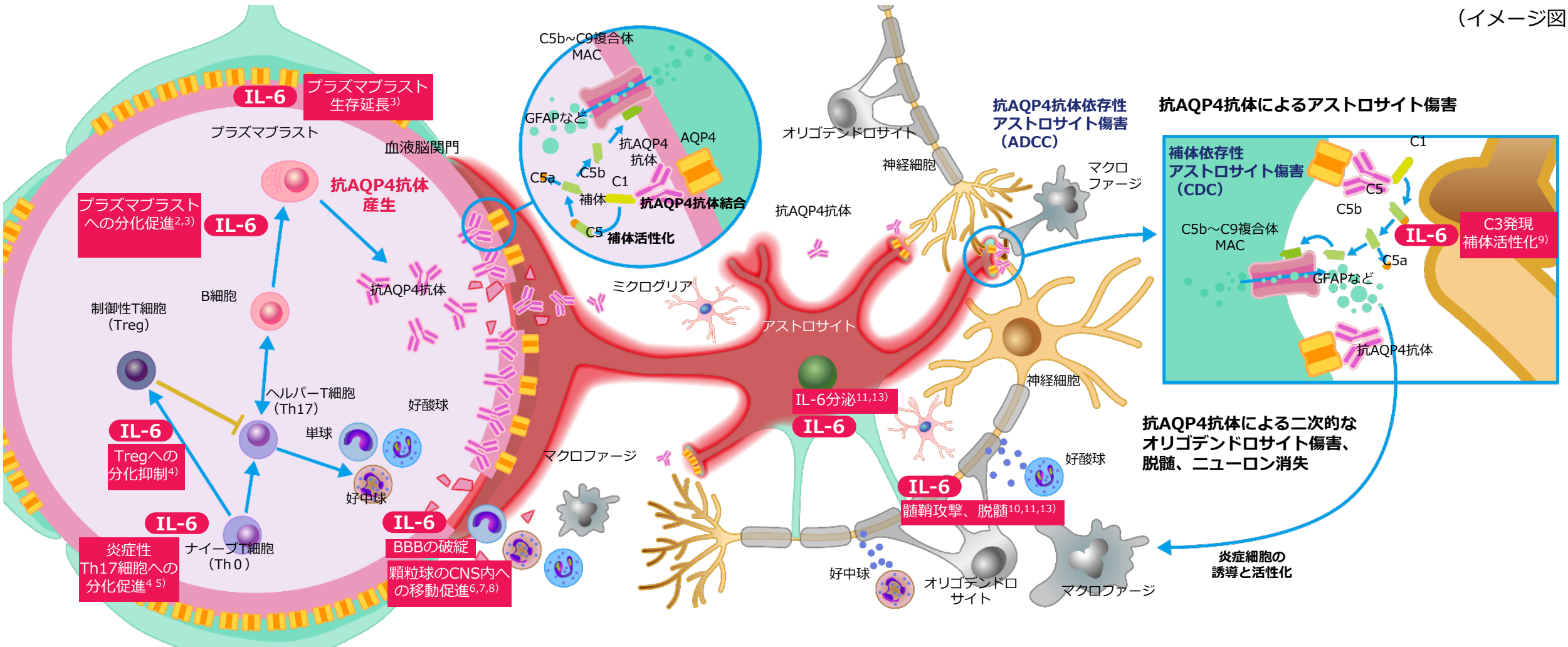


- 1) Fujihara K. et al. Clin Exp Neuroimmunol 2012;3:58-73 2) 最新アプローチ 多発性硬化症と視神経脊髄炎 吉良潤一専門監修 中山書店 2015年第2刷発行
3) Papadopoulos MC, et al. Nat Rev Neurol 2014;10:493-506 4) 多発性硬化症 (MS) と視神経脊髄炎 (NMO) の基礎と臨床 藤原一男編 医薬ジャーナル社 2012年発行

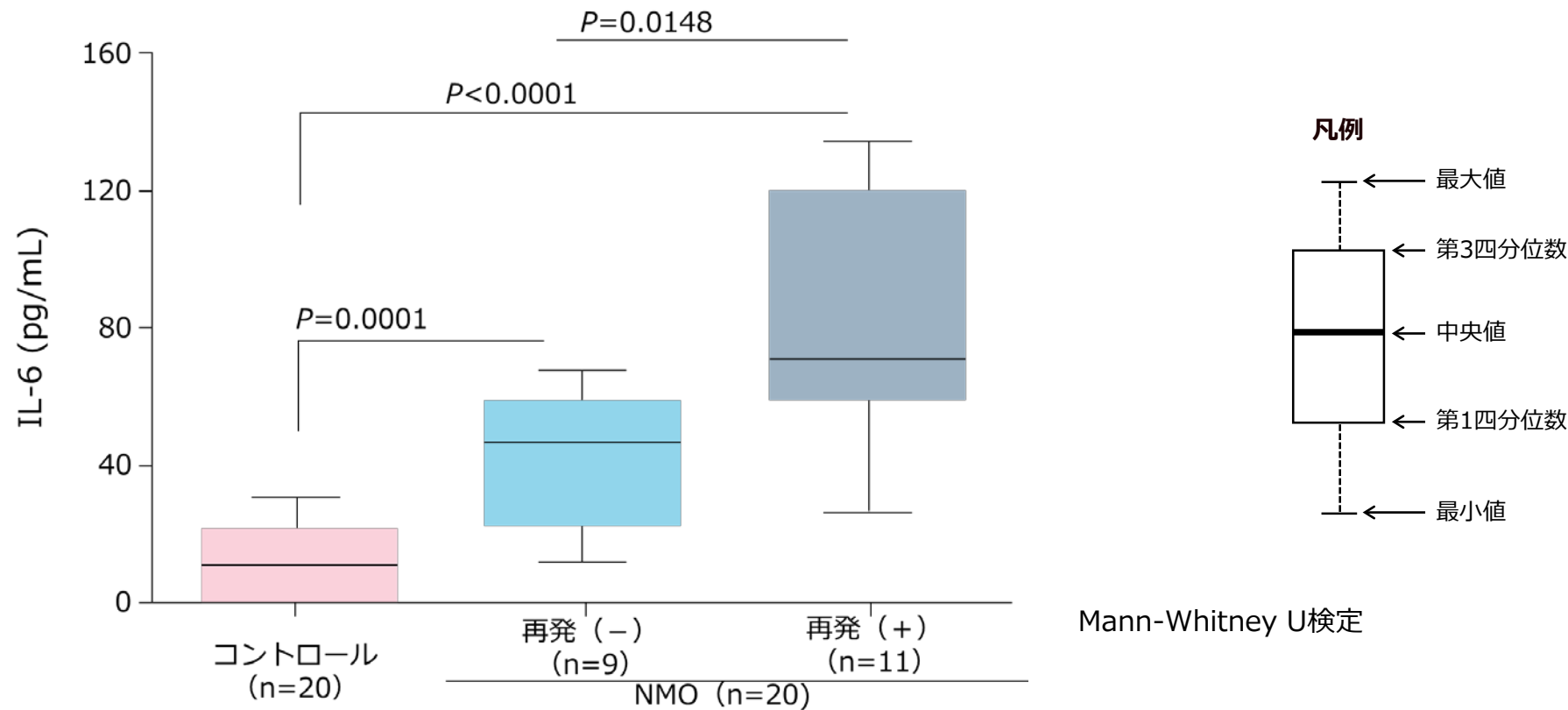
病態：IL-6の自己免疫系活性とアストロサイト傷害¹⁾への関与

32

(イメージ図)



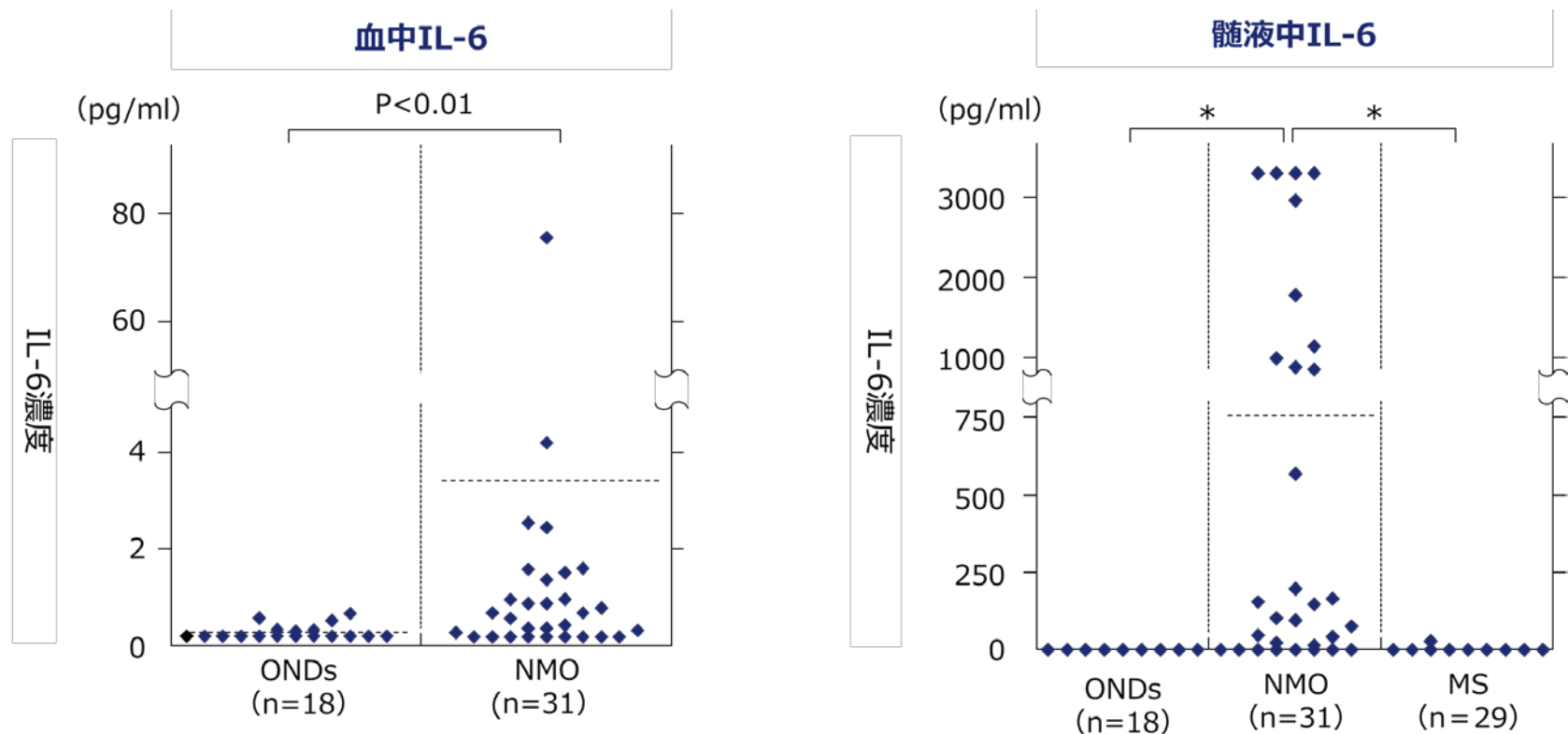
- 1) Fujihara K. et al. Clin Exp Neuroimmunol 2012;3:58-73 2) Weinshenker BD & Wingerchuk DM. Mayo Clin Proc 2017;92(4):663-679 3) Chihara N, et al. Proc Natl Acad Sci USA 2011;108:3701-3706 4) Kimura K, et al. Eur J Immunol 2010;40:1830-1835 5) Lin J, et al. Int J Neurosci 2016;126(12):1051-1060 6) Takeshita Y, et al. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2017;4:e311 7) Obermeier B, et al. Nat Med 2013;19:1584-1596 8) Ertu M, et al. Int J Biol Sci 2012;8:1254-1266 9) Barnum SR, et al. Glia 1996;18:107-117 10) Papadopoulos MC, et al. Nat Rev Neurol 2014;10:493-506 11) Kaplin AJ, et al. J Clin Invest 2005;115:2731-2741 12) Rothhammer V, et al. Semin Immunopathol 2015;37:625-638 13) Uzawa A, et al. Clin Exp Neuroimmunol 2013;4:167-172



NMOの再発患者では、非再発患者に比べて血中IL-6濃度が有意に高くなっていた

〈試験概要・評価方法〉

再発寛解型NMO患者20人を対象に、未治療の寛解期（ベースライン）に血液検体を採取して各種細胞数とサイトカイン値を測定し、その後2年間、再発発現、神経障害の重症度を観察し、その相関をみた。観察期間中に再発した患者では、ベースラインのIL-6値が有意に高かった。また、ベースラインでのIL-6値が中央値（58.5pg/mL）以上であれば再発リスクが8倍になることが相対リスクから計算された。



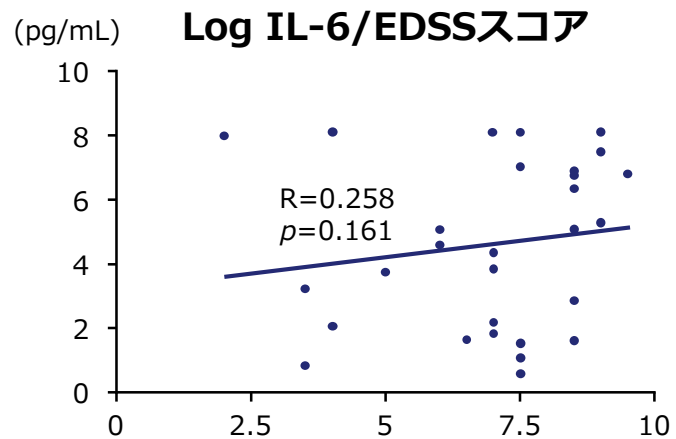
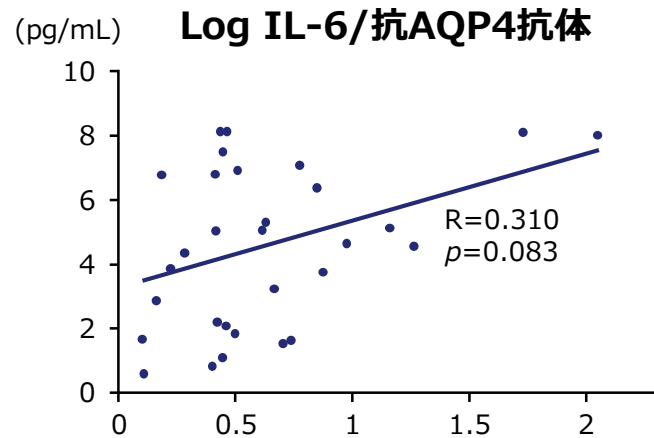
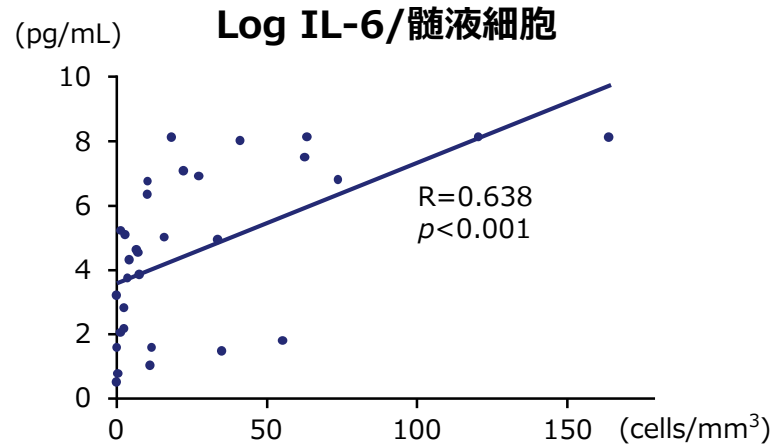
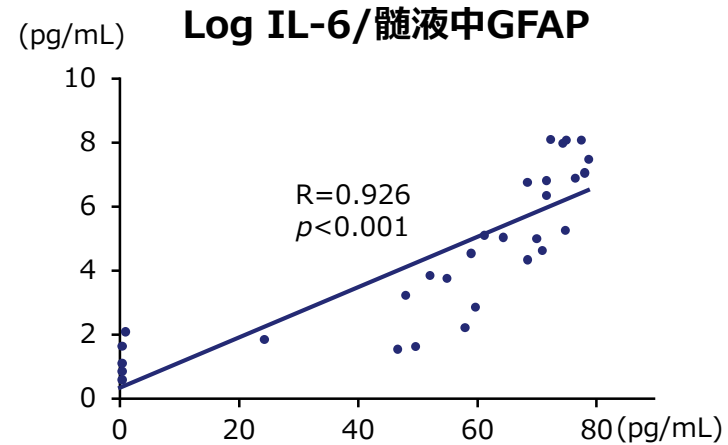
NMO患者では血清IL-6値および髄液（CSF）内のIL-6の値が他の疾患に比して高かった

【試験概要・評価方法】
NMO 31人（抗AQP4抗体陽性）、MS 29人、他の非炎症性神経障害患者（ONDs）18人を対象に、脳脊髄液中の27種のサイトカイン/ケモカイン濃度とTh17細胞関連サイトカイン濃度を測定し（一部は血中濃度も測定）、NMO病態とサイトカイン/ケモカインの影響を検討した。なお、検体採取時に、性別、年齢、疾患期間、拡張障害状態スケール（EDSS）、縦方向に広範な脊髄病変（LESCL）の有無、酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）を用いた血清抗AQP4抗体の有無、免疫抑制剤治療の有無を確認した。各群間はMann-Whitney U検定により比較し、相関については、Spearman順位相関係数を用いた。P<0.05を有意差ありとした。

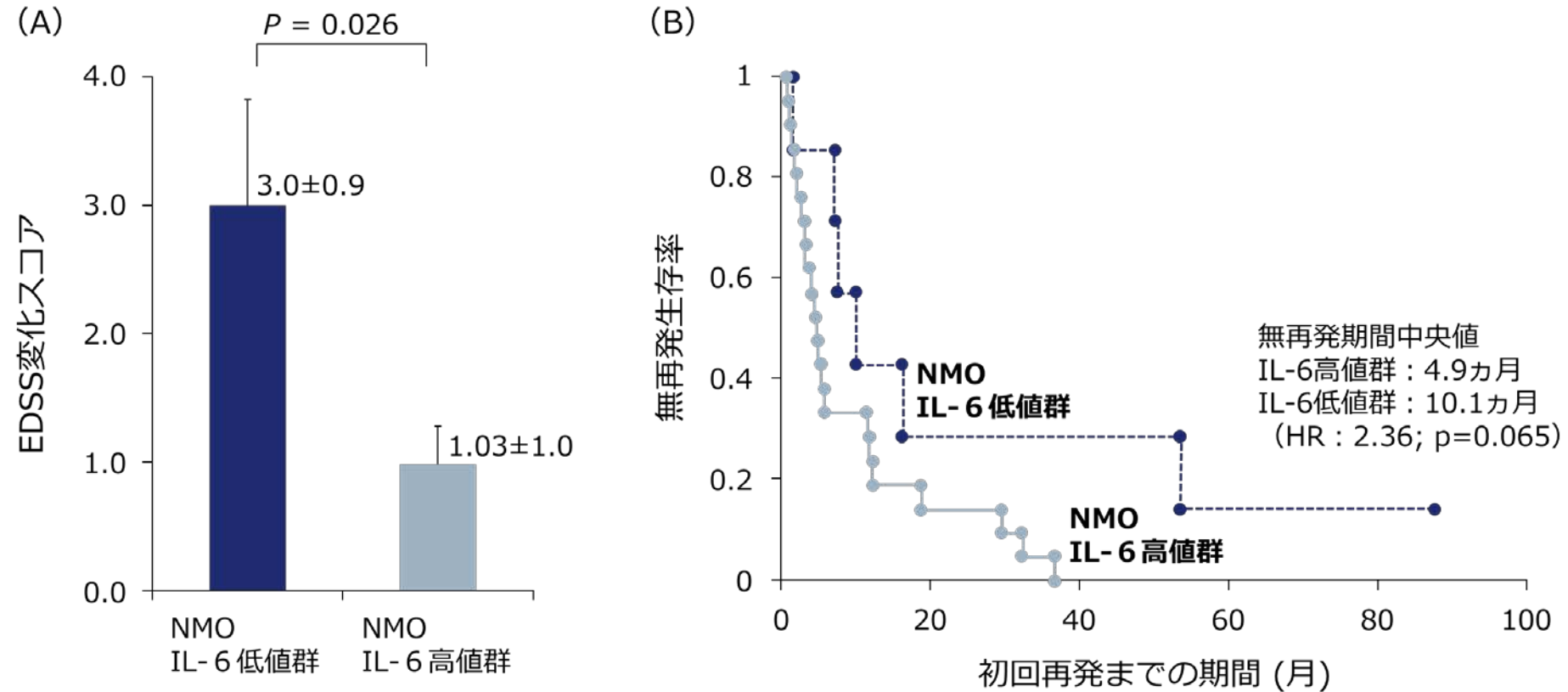
MS：多発性硬化症 (multiple sclerosis) NMO：視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica) OND s：他の非炎症性神経障害 (other non-inflammatory neurological disorders)
*：多重比較調整後、有意差あり (P<0.05) Uzawa A et al.:Mult Scler. 2010; 16(12):1443-1452.

病態：髄液IL-6とNMOの臨床及び検査パラメータの相関

35



髄液IL-6高値NMO群、低値NMO群と予後



〈試験概要・評価方法〉

【方法】NMO患者28人を対象に、髄液IL-6とEDSSの改善度、無再発生存率・期間を検討

【結果】IL-6低値群では高値群と比較してEDSSの改善度が有意に良好で、無再発生存率・期間も高く長い傾向があった。

【統計解析】連続変数に対してMann-Whitney検定を使用。イベント発生は、ログランク検定とCox比例ハザードモデルを使用。



臨床成績

1. 国際共同第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験 (併用試験、SA-307JG試験) 【SakuraSky】

併用薬の効能又は効果（一部抜粋、詳細は各薬剤の添付文書をご参照ください）

AZA：1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制（腎移植、肝移植、心移植、肺移植） 2. ステロイド依存性のクローン病の寛解導入及び寛解維持並びにステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の寛解維持 3. 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患〔全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、結節性多発動脈炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、高安動脈炎等）、全身性エリテマトーデス（SLE）、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び難治性リウマチ性疾患 4. 自己免疫性肝炎

MMF：腎移植後の難治性拒絶反応の治療（既存の治療薬が無効又は副作用等のため投与できず、難治性拒絶反応と診断された場合）、下記の臓器移植における拒絶反応の抑制（腎移植、心移植、肝移植、肺移植、脾移植）、ループス腎炎

OCS：慢性副腎皮質機能不全（原発性、続発性、下垂体性、医源性）、急性副腎皮質機能不全（副腎クリーゼ）、副腎性器症候群、亜急性甲状腺炎、甲状腺中毒症〔甲状腺（中毒性）クリーゼ〕、甲状腺疾患に伴う悪性眼球突出症、ACTH単独欠損症等

4. 効能又は効果

視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防

5. 効能又は効果に関連する注意（抜粋）

5.2 抗アクアポリン4（AQP4）抗体陰性の患者において有効性を示すデータは限られている。本剤は、抗AQP4抗体陽性の患者に投与すること。

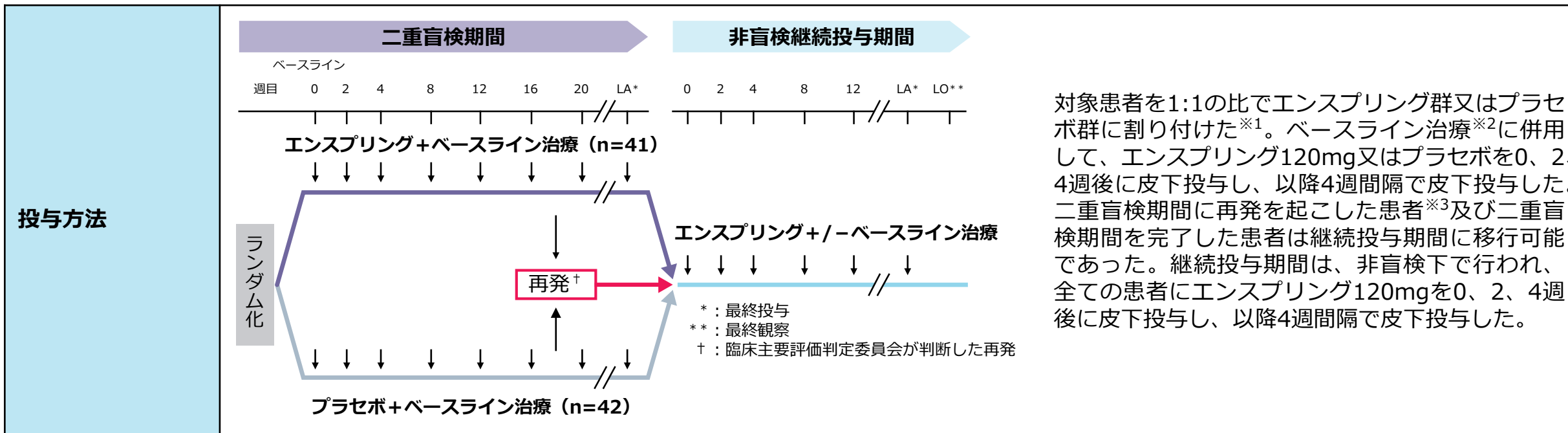
試験概要

目的	NMO及びNMOSD患者における、ベースライン治療にエンスプリングを併用投与した際の有効性及び安全性の評価
デザイン	多施設共同プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験（11カ国34施設）
対象	青少年（12～17歳）及び成人（18～74歳）のNMO/NMOSD患者※ ¹ 主要解析のデータカットオフ時までの割付例数：83例 有効性：83例 安全性：二重盲検期間83例、投与全期間65例
主要評価項目	初回再発※ ² までの期間（TFR:Time to First Relapse）
副次的評価項目	○主要な副次的評価項目（参考情報） ・ベースラインから24週後までの疼痛用Visual Analogue Scale（VAS）スコアの変化量 ・ベースラインから24週後までのFunctional Assessment of Chronic Illness Therapy（FACIT）疲労尺度スコアの変化量 ○その他の副次的評価項目 PDRの無再発患者の割合、年間再発率、Short Form Health Survey 36（SF-36）Version2スコアの変化量、EuroQol-5D 3 Level Version（EQ-5D-3L）変化量、Modified Rankin Scale（mRS）スコアの変化量、Zarit Burden Interview（ZBI）スコアの変化量、Expanded Disability Status Scale（EDSS）スコアの変化量、視力（Snellen視力表）の変化
その他の評価項目	○薬力学 血清中IL-6、sIL-6R、hsCRP濃度 ○薬物動態 血清中サトラリズマブ濃度 ○安全性 有害事象〔重篤な有害事象、特に注目すべき有害事象（AESI）、注目すべき有害事象を含む〕、臨床検査値、バイタルサイン、心電図

※1 2006年基準のNMO及び2007年基準の抗AQP4抗体陽性NMOSD患者
※2 臨床主要評価判定委員会が判断した試験実施計画書に規定された再発

本試験で用いられた併用薬は、NMOSDの再発予防に対し国内未承認です。
各併用薬の効能又は効果は、本試験冒頭のスライドを参照して下さい。
本試験の全体集団には、抗AQP4抗体陰性の患者が含まれています。

試験概要



対象患者を1:1の比でエンズプリング群又はプラセボ群に割り付けた^{※1}。ベースライン治療^{※2}に併用して、エンズプリング120mg又はプラセボを0、2、4週後に皮下投与し、以降4週間隔で皮下投与した。二重盲検期間に再発を起こした患者^{※3}及び二重盲検期間を完了した患者は継続投与期間に移行可能であった。継続投与期間は、非盲検下で行われ、全ての患者にエンズプリング120mgを0、2、4週後に皮下投与し、以降4週間隔で皮下投与した。

※1 割付因子：ベースライン時の年間再発率（1又は1を超える）及び地域（アジア又は欧州/その他）

※2 ベースライン治療は、下記の3つのうち1剤のみ使用可能とした

- ① アザチオプリン（AZA）（3mg/kg/day以下）
 - ② ミコフェノール酸モフェチル（MMF）（3000mg/day以下）
 - ③ 経口副腎皮質ステロイド（OCS）（プレドニゾロンに換算して15mg/day以下）
- ・①②③はNMOSDの再発予防に対し国内未承認である
- ・試験薬投与開始の8週間以上前から併用投与した
- ・12歳以上18歳未満の患者では、①+③及び②+③の併用も可能とした

※3 臨床主要評価判定委員会が判断した試験実施計画書に規定された再発（PDR:Protocol-Defined Relapse）またはPDRの定義に該当しなかったが急性期治療を受けた患者

本試験で用いられた併用薬は、NMOSDの再発予防に対し国内未承認です。
各併用薬の効能又は効果は、本試験冒頭のスライドを参照して下さい。
本試験の全体集団には、抗AQP4抗体陰性の患者が含まれています。

患者背景

	エンズプリング群 (n=41)	プラセボ群 (n=42)	合計 (n=83)
年齢			
平均値 歳 (SD)	40.8 (16.1)	43.4 (12.0)	42.1 (14.2)
18歳未満 例数 (%)	4 (9.8%)	3 (7.1%)	7 (8.4%)
18歳以上	37 (90.2%)	39 (92.9%)	76 (91.6%)
性別 例数 (%)			
男性	4 (9.8%)	2 (4.8%)	6 (7.2%)
女性	37 (90.2%)	40 (95.2%)	77 (92.8%)
人種 例数 (%)			
日本人	11 (26.8%)	10 (23.8%)	21 (25.3%)
アジア人 (日本人以外)	6 (14.6%)	8 (19.0%)	14 (16.9%)
黒人/アフリカ系アメリカ人	0	2 (4.8%)	2 (2.4%)
白人	24 (58.5%)	21 (50.0%)	45 (54.2%)
その他	0	1 (2.4%)	1 (1.2%)
ベースライン時ARR			
平均値 ARR (SD)	1.48 (0.63)	1.50 (0.60)	1.49 (0.61)
ARR>1 例数 (%)	21 (51.2%)	22 (52.4%)	43 (51.8%)

本試験で用いられた併用薬は、NMOSDの再発予防に対し国内未承認です。
各併用薬の効能又は効果は、本試験冒頭のスライドを参照して下さい。
本試験の全体集団には、抗AQP4抗体陰性の患者が含まれています。

	エンズプリング群 (n=41)	プラセボ群 (n=42)	合計 (n=83)
診断名 例数 (%)			
NMO	33 (80.5%)	28 (66.7%)	61 (73.5%)
NMOSD	8 (19.5%)	14 (33.3%)	22 (26.5%)
抗AQP4抗体 例数 (%)			
陽性	27 (65.9%)	28 (66.7%)	55 (66.3%)
陰性	14 (34.1%)	14 (33.3%)	28 (33.7%)
ベースライン時治療 例数 (%)			
アザチオプリン (AZA)	16 (39.0%)	13 (31.0%)	29 (34.9%)
ミコフェノール酸 モフェチル (MMF)	4 (9.8%)	8 (19.0%)	12 (14.5%)
経口副腎皮質ステロイド (OCS)	17 (41.5%)	20 (47.6%)	37 (44.6%)
AZA+OCS	3 (7.3%)	0	3 (3.6%)
MMF+OCS	1 (2.4%)	1 (2.4%)	2 (2.4%)
ベースライン時EDSS			
EDSS平均値 (SD)	3.83 (1.57)	3.63 (1.32)	3.73 (1.45)
体重中央値 kg (範囲)	57.00 (45.3-99.0)	61.35 (39.4-140.4)	58.40 (39.4-140.4)

SD：標準偏差、ARR：年間再発率、EDSS：総合障害度スケール

主要評価項目

初回再発※までの期間

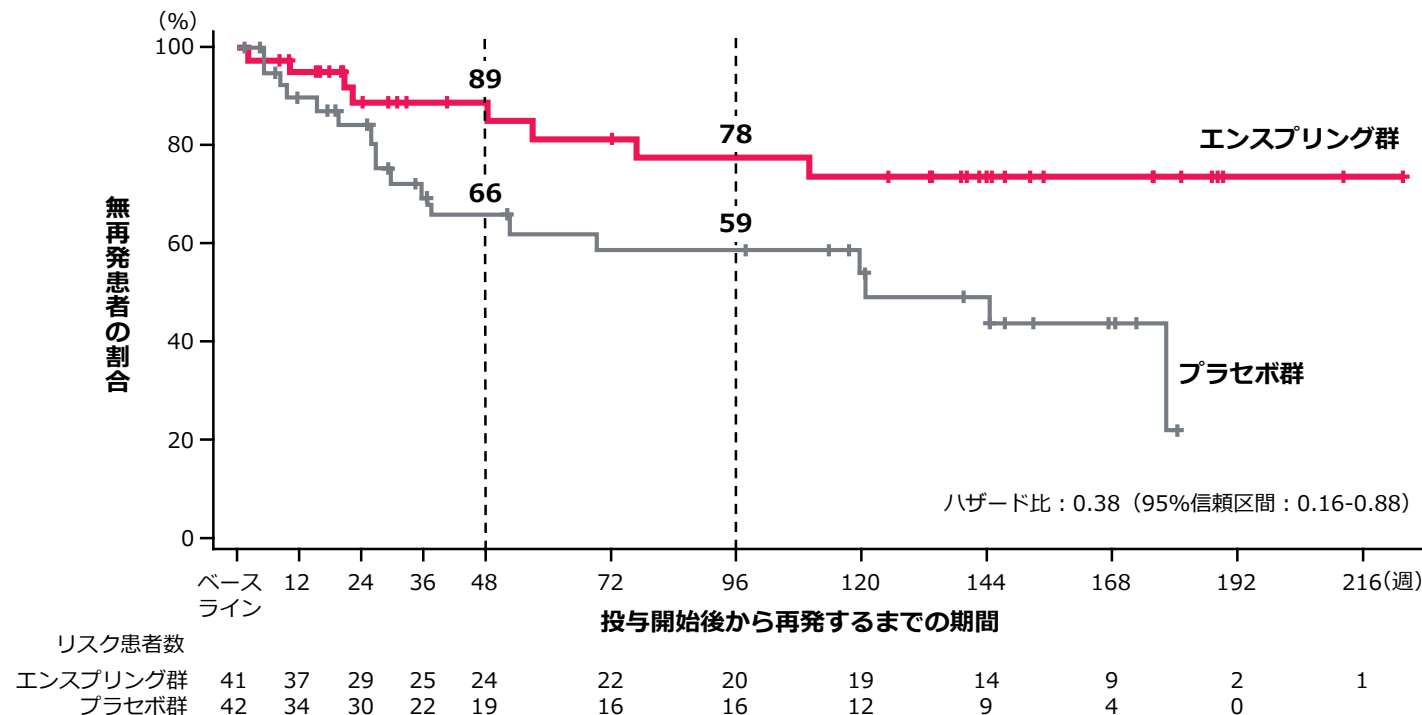
※臨床主要評価判定委員会が判断した治験実施計画書に規定された再発

エンズプリング群のプラセボ群に対する初回再発までの期間のハザード比は0.38であり、優越性が示されました（95%信頼区間：0.16-0.88、P=0.0184、層別log-rank検定）。リスク減少率は62%でした。

二重盲検期間の再発は、エンズプリング群で8例（19.5%）、プラセボ群で18例（42.9%）に認められました。

有効性評価期間の中央値（範囲）はエンズプリング群が115.1週（10～224週）、プラセボ群が42.5週（8～185週）でした。

■初回再発までの期間（全体集団：主要評価項目対象集団）



副次的評価項目 PDRの無再発患者の割合

投与群ごとに、二重盲検期間、非盲検継続投与期間及び全治験期間に再発しなかった被験者の割合を算出しました。PDRの無再発患者の割合はベースライン以降の24週ごとに解析しました。48週後及び96週後の無再発患者の割合は、エンズプリング群でそれぞれ89%及び78%、プラセボ群でそれぞれ66%及び59%でした。

副次的評価項目 年間再発率

各被験者の再発を、治験全体を通じて記録し、治験期間の1年ごとに総再発件数をリスクのある被験者の人年で割った値を年間再発率としました。PDRに基づく年間再発率は、エンズプリング群で0.11、プラセボ群で0.32でした。

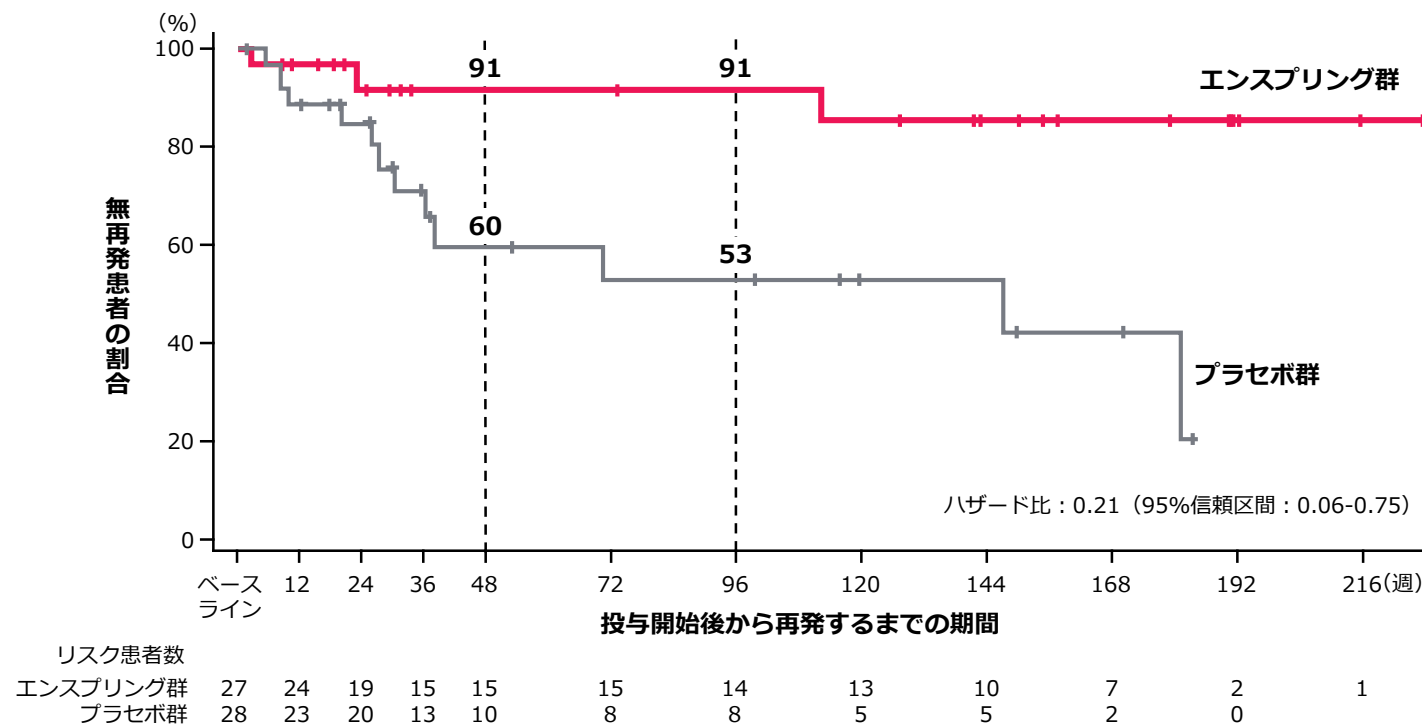
ベースライン時の年間再発率（1又は1を超える）及び地域（アジア又は欧州/その他）を層とした層別log-rank検定。PDRの無再発患者の割合（48週及び96週）は、副次的評価項目である。

サブグループ解析

初回再発までの期間（抗AQP4抗体陽性）

初回再発までの期間に関する結果は下記のとおりでした。エンズプリング群のプラセボ群に対するハザード比は0.21（95%信頼区間：0.06-0.75）でした。

■ 初回再発までの期間（抗AQP4抗体陽性集団）



	エンズプリング群	プラセボ群
抗AQP4抗体陽性患者	27例 (日本人10例)	28例 (日本人9例)
再発発現例数 (%)	3例 (11.1%)	12例 (42.9%)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.21 (0.06-0.75)	
無再発患者 の割合	48週後 (95%信頼区間)	91% (69.64-97.83)
	96週後 (95%信頼区間)	60% (36.25-77.25)
		91% (69.64-97.83)
		53% (29.34-72.38)

ベースライン時の年間再発率（1又は1を超える）及び地域（アジア又は欧州/その他）を層とした層別log-rank検定。
PDRの無再発患者の割合（48週及び96週）は、全体集団の副次的評価項目にあたる。

本試験で用いられた併用薬は、NMOSDの再発予防に対し国内未承認です。
各併用薬の効能又は効果は、本試験冒頭のスライドを参照して下さい。
本試験の全体集団には、抗AQP4抗体陰性の患者が含まれています。

サブグループ解析

日本人及び外国人集団別のPDR発現状況

	全体集団				抗AQP4抗体陽性集団			
	日本人集団		外国人集団		日本人集団		外国人集団	
	エンズプリング群	プラセボ群	エンズプリング群	プラセボ群	エンズプリング群	プラセボ群	エンズプリング群	プラセボ群
例数	11例	10例	30例	32例	10例	9例	17例	19例
PDR発現例数 (%)	0	3例 (30.0%)	8例 (26.7%)	15例 (46.9%)	0	3例	3例 (17.6%)	9例 (47.4%)
ハザード比※ (95%信頼区間)	—		0.51 (0.21-1.24)		—		0.39 (0.10-1.57)	

—：推定不能

※割付因子を層としたCox比例ハザードモデルに基づく

本試験で用いられた併用薬は、NMOSDの再発予防に対し国内未承認です。
各併用薬の効能又は効果は、本試験冒頭のスライドを参照して下さい。
本試験の全体集団には、抗AQP4抗体陰性の患者が含まれています。

安全性評価－二重盲検期間

44

因果関係	エンスプリング群 (n=41)		プラセボ群 (n=42)	
	因果関係を問わない	因果関係を否定できない	因果関係を問わない	因果関係を否定できない
全ての有害事象	37例 (90.2%)	17例 (41.5%)	40例 (95.2%)	20例 (47.6%)
重篤な有害事象	7例 (17.1%)	1例 (2.4%)	9例 (21.4%)	4例 (9.5%)
投与中止に至った有害事象	3例 (7.3%)	2例 (4.9%)	5例 (11.9%)	2例 (4.8%)
死亡例	0	0	0	0

主な副作用はエンスプリング群では、白血球減少症、注射に伴う反応が各5例（12.2%）、リンパ球減少症が3例（7.3%）でした。また、プラセボ群では白血球減少症、リンパ球減少症、貧血、高コレステロール血症、膀胱炎が各3例（7.1%）でした。

重篤な副作用は、エンスプリング群では肺炎が1例でした。プラセボ群では白血球減少症、子宮ポリープ、大腸菌性敗血症、リンパ球減少症、自己免疫性血小板減少症及び虫垂炎が各1例でした。

投与中止に至った副作用は、エンスプリング群ではALT増加及びAST増加が1例、好中球減少が1例でした。プラセボ群ではリンパ球減少症、自己免疫性血小板減少症及び白血球減少症が各1例でした。

本試験では、死亡例は認められませんでした。

本試験で用いられた併用薬は、NMOSDの再発予防に対し国内未承認です。
各併用薬の効能又は効果は、本試験冒頭のスライドを参照して下さい。
本試験の全体集団には、抗AQP4抗体陰性の患者が含まれています。



臨床成績

2. 海外第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験 (単剤試験、SA-309JG試験) 【SAkuraStar】

4. 効能又は効果

視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防

5. 効能又は効果に関連する注意（抜粋）

5.2 抗アクアポリン4（AQP4）抗体陰性の患者において有効性を示すデータは限られている。本剤は、抗AQP4抗体陽性の患者に投与すること。

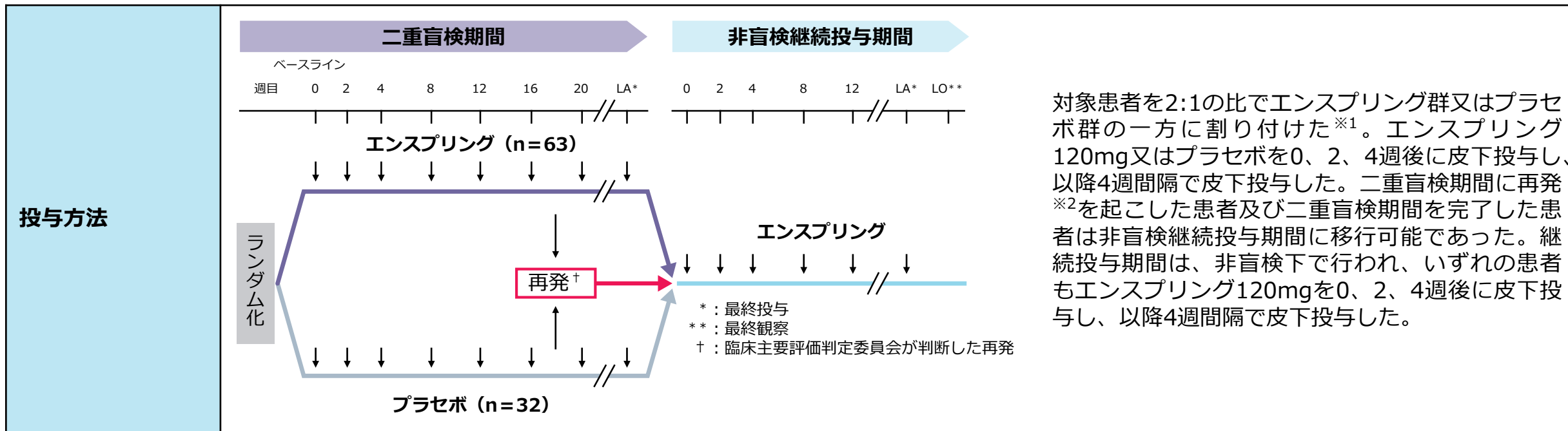
試験概要

目的	NMO及びNMOSD患者における、プラセボと比較した本剤の有効性及び安全性の評価
デザイン	多施設共同プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験（13カ国44施設）
対象	成人（18～74歳）のNMO/NMOSD患者※1 主要解析のデータカットオフ時までの割付例数：95例 有効性：95例 安全性：二重盲検期間95例、投与全期間80例
主要評価項目	初回再発※2までの期間（TFR）
副次的評価項目	○主要な副次的評価項目（参考情報） ・ベースラインから24週後までの疼痛用Visual Analogue Scale（VAS）スコアの変化量 ・ベースラインから24週後までのFunctional Assessment of Chronic Illness Therapy（FACIT）疲労尺度スコアの変化量 ○その他の副次的評価項目 PDRの無再発患者の割合、年間再発率、Short Form Health Survey 36（SF-36）Version 2スコアの変化量、EuroQol-5D 3 Level Version（EQ-5D-3L）変化量、Modified Rankin Scale（mRS）スコアの変化量、Zarit Burden Interview（ZBI）スコアの変化量、EDSSスコアの変化量、視力（Snellen視力表）の変化、Low-contrast Sloan Letter Chart（LCSLC）の変化量、Timed 25-Foot Walk（T25W）の変化量
その他の評価項目	○薬力学 血清中IL-6、sIL-6R、hsCRP濃度 ○薬物動態 血清中サトラリズマブ濃度 ○安全性 有害事象〔重篤な有害事象、特に注目すべき有害事象（AESI）、注目すべき有害事象を含む〕、臨床検査値、バイタルサイン、心電図

※1 2006年基準のNMO及び2007年基準の抗AQP4抗体陽性NMOSD患者

※2 臨床主要評価判定委員会が判断した治験実施計画書に規定された再発

試験概要



対象患者を2:1の比でエンスプリング群又はプラセボ群の一方に割り付けた^{※1}。エンスプリング120mg又はプラセボを0、2、4週後に皮下投与し、以降4週間隔で皮下投与した。二重盲検期間に再発^{※2}を起こした患者及び二重盲検期間を完了した患者は非盲検継続投与期間に移行可能であった。継続投与期間は、非盲検下で行われ、いずれの患者もエンスプリング120mgを0、2、4週後に皮下投与し、以降4週間隔で皮下投与した。

※1 割付因子：NMOSDの再発予防のための前治療（B細胞枯渇製剤又は免疫抑制剤/その他）及びスクリーニング前の直近の発現（初発又は再発）

※2 臨床主要評価判定委員会が判断した治験実施計画書に規定された再発（PDR）

本試験の全体集団には、抗AQP4抗体陰性の患者が含まれています。

患者背景

	エンスプリング群 (n=63)	プラセボ群 (n=32)	合計 (n=95)
年齢			
平均値 歳 (SD)	45.3 (12.0)	40.5 (10.5)	43.7 (11.7)
65歳未満 例数 (%)	62 (98.4%)	32 (100%)	94 (98.9%)
65歳以上	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
性別 例数 (%)			
男性	17 (27.0%)	1 (3.1%)	18 (18.9%)
女性	46 (73.0%)	31 (96.9%)	77 (81.1%)
人種 例数 (%)			
アメリカンインディア 又はアラスカネイティブ	2 (3.2%)	0	2 (2.1%)
アジア人 (日本人以外)	8 (12.7%)	6 (18.8%)	14 (14.7%)
黒人又は アフリカ系アメリカ人	13 (20.6%)	3 (9.4%)	16 (16.8%)
白人	37 (58.7%)	22 (68.8%)	59 (62.1%)
その他	3 (4.8%)	1 (3.1%)	4 (4.2%)

	エンスプリング群 (n=63)	プラセボ群 (n=32)	合計 (n=95)
診断名 例数 (%)			
NMO	47 (74.6%)	24 (75.0%)	71 (74.7%)
NMOSD	16 (25.4%)	8 (25.0%)	24 (25.3%)
抗AQP4抗体 例数 (%)			
陽性	41 (65.1%)	23 (71.9%)	64 (67.4%)
陰性	22 (34.9%)	9 (28.1%)	31 (32.6%)
直近の発作 例数 (%)			
初発	7 (11.1%)	4 (12.5%)	11 (11.6%)
再発	56 (88.9%)	28 (87.5%)	84 (88.4%)
前治療 例数 (%)			
B細胞枯渇製剤	8 (12.7%)	4 (12.5%)	12 (12.6%)
免疫抑制剤/その他	55 (87.3%)	28 (87.5%)	83 (87.4%)
ベースライン時EDSS			
EDSS平均値 (SD)	3.92 (1.50)	3.66 (1.61)	3.83 (1.54)
体重中央値 kg (範囲)	75.30 (45.7-151.0)	69.00 (42.1-117.3)	72.70 (42.1-151.0)

SD : 標準偏差、EDSS : 総合障害度スケール

本試験の全体集団には、抗AQP4抗体陰性の患者が含まれています。

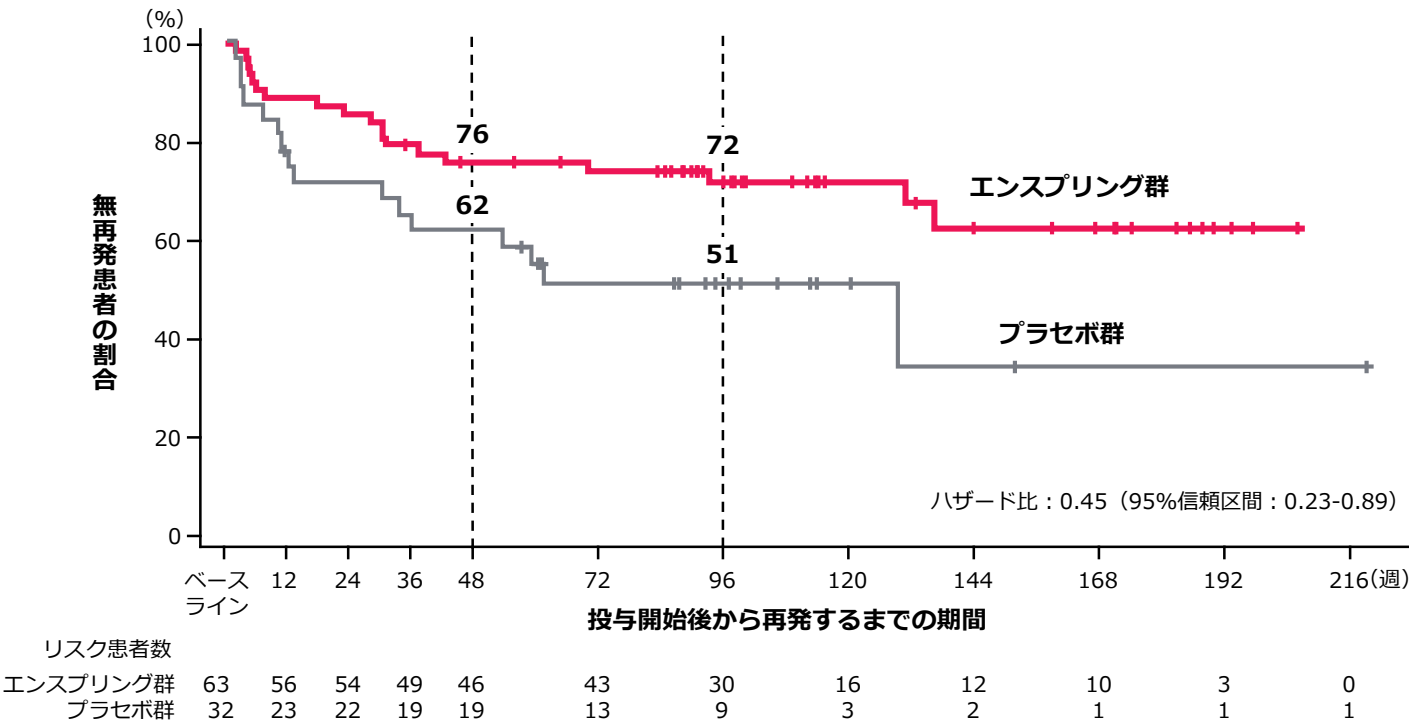
エンスプリング皮下注シリンジ120mg 承認時評価資料

主要評価項目

初回再発※までの期間
※臨床主要評価判定委員会が判断した治験実施計画書に規定された再発

エンスプリング群のプラセボ群に対する初回再発までの期間のハザード比は0.45であり、優越性が示されました（95%信頼区間：0.23-0.89、 $P=0.0184$ 、層別log-rank検定）。リスク減少率は55%でした。
二重盲検期間の再発は、エンスプリング群で19例（30.2%）、プラセボ群で16例（50.0%）に認められました。
有効性評価期間の中央値（範囲）はエンスプリング群が95.4週（8～205週）、プラセボ群が60.5週（7～219週）でした。

■初回再発までの期間（全体集団：主要評価項目対象集団）



副次評価項目 PDRの無再発患者の割合

投与群ごとに、二重盲検期間、非盲検継続投与期間及び全治験期間に再発しなかった被験者の割合を算出しました。PDRの無再発患者の割合はベースライン以降の24週ごとに解析しました。48週後及び96週後の無再発患者の割合は、エンスプリング群でそれぞれ76%及び72%、プラセボ群でそれぞれ62%及び51%でした。

副次評価項目 年間再発率

適格であった各被験者の再発を、治験全体を通じて記録し、治験期間の1年ごとに総再発件数をリスクのある被験者の人年で割った値を年間再発率としました。PDRに基づく年間再発率はエンスプリング群で0.17、プラセボ群で0.41でした。

NMOSDの再発予防のための前治療（B細胞枯渇製剤又は免疫抑制剤/その他）及びスクリーニング前1年間の直近の発現（初発又は再発）を層とした層別log-rank検定。PDRの無再発患者の割合（48週及び96週）は、副次的評価項目である。

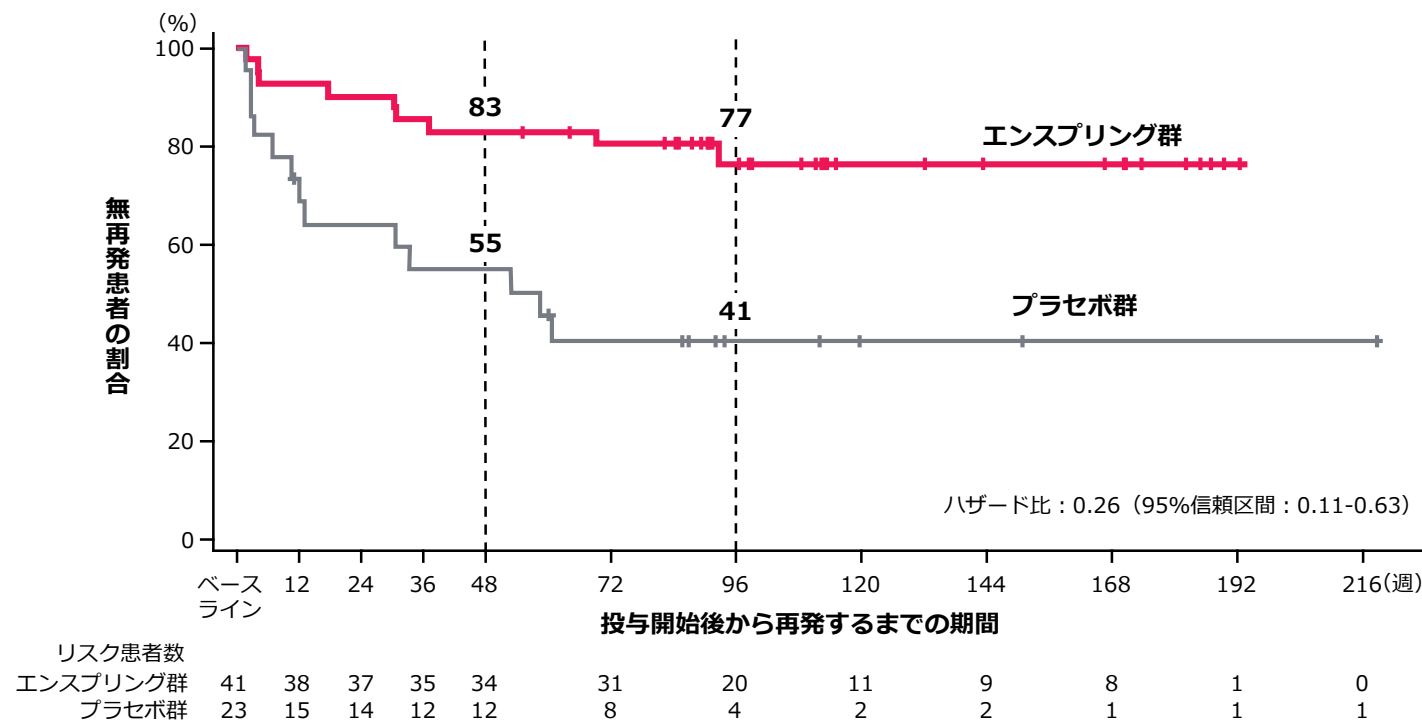
本試験の全体集団には、抗AQP4抗体陰性の患者が含まれています。

サブグループ解析

初回再発までの期間（抗AQP4抗体陽性集団）

初回再発までの期間に関する結果は下記のとおりでした。エンスプリング群のプラセボ群に対するハザード比は0.26（95%信頼区間：0.11-0.63）でした。

■ 初回再発までの期間（抗AQP4抗体陽性集団）



	エンスプリング群	プラセボ群
抗AQP4抗体陽性患者	41例	23例
再発発現例数 (%)	9例 (22.0%)	13例 (56.5%)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.26 (0.11-0.63)	
無再発患者 の割合	48週後 (95%信頼区間)	83% (67.49-91.47)
	96週後 (95%信頼区間)	55% (32.96-73.08)
	48週後 (95%信頼区間)	77% (59.22-87.21)
	96週後 (95%信頼区間)	41% (20.76-60.41)

NMOSDの再発予防のための前治療（B細胞枯渇製剤又は免疫抑制剤/その他）及びスクリーニング前1年間の直近の発現（初発又は再発）を層とした層別log-rank検定。
PDRの無再発患者の割合（48週及び96週）は、副次的評価項目である。

本試験の全体集団には、抗AQP4抗体陰性の患者が含まれています。

安全性評価－二重盲検期間

51

	エンスプリング群 (n=63)		プラセボ群 (n=32)	
因果関係	因果関係を問わない	因果関係を否定できない	因果関係を問わない	因果関係を否定できない
全ての有害事象	58例 (92.1%)	22例 (34.9%)	24例 (75.0%)	11例 (34.4%)
重篤な有害事象	12例 (19.0%)	2例 (3.2%)	5例 (15.6%)	1例 (3.1%)
投与中止に至った有害事象	1例 (1.6%)	1例 (1.6%)	1例 (3.1%)	1例 (3.1%)
死亡例	0	0	0	0

主な副作用はエンスプリング群では、注射に伴う反応が6例（9.5%）、下痢が4例（6.3%）でした。また、プラセボ群では注射に伴う反応が5例（15.6%）、尿路感染が2例（6.3%）でした。

重篤な副作用は、エンスプリング群では肺炎、肺敗血症が各1例でした。プラセボ群では尿路感染が1例でした。

投与中止に至った副作用はエンスプリング群では肺炎1例、プラセボ群では全身性エリテマトーデス1例でした。

本試験では、死亡例は認められませんでした。

効能又は効果

エンスプリング皮下注シリンジ120mg 添付文書（第2版）

- ・ 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

効能又は効果に関連する注意

- ・ 視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）※の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。
- ・ 抗アクアポリン4（AQP4）抗体陰性の患者において有効性を示すデータは限られている。本剤は、抗AQP4抗体陽性の患者に投与すること。

用法及び用量

- ・ 通常、成人及び小児には、サトラリズマブ（遺伝子組換え）として1回120mgを初回、2週後、4週後に皮下注射し、以降は4週間隔で皮下注射する。

用法及び用量に関連する注意

- ・ 本剤の投与が予定から遅れた場合は、可能な限り速やかに投与を行い、以降は、その投与を基点とし、当初の投与間隔どおりに投与すること。
- ・ 本剤を一定期間投与後、再発の頻度について検討し、再発の頻度の減少が認められない等、本剤のベネフィットが期待されないと考えられる患者では、本剤の投与中止を検討すること。
- ・ 小児患者では、臨床試験で組み入れられた患者の体重を考慮して、投与の可否を検討すること。

1. 2つの第III相国際共同治験において証明された、抗AQP4抗体陽性患者への再発抑制効果と安全性プロファイル
2. 4週1回の皮下投与による利便性
3. 少数例だが青少年への成績も含まれ、小児患者にも使用可能

進歩

1. 抗AQP4抗体陽性疾患の概念確立、病態解明
2. エンスプリング等の分子標的療法の登場

課題

1. 診断の留意事項
例外も時にある(3椎体以下の脊髄病変、etc)
抗AQP4抗体検査の精度（擬陽性、偽陰性がある）
2. 病勢の指標や疾患活動性のマーカー
3. 分子標的薬使用中の再発例の特徴と併用薬の減量
4. 抗AQP4抗体陰性NMOSD（抗MOG抗体、etc）

将来見通し

本プレゼンテーションには、中外製薬の事業及び展望に関する将来見通しが含まれていますが、いずれも、既存の情報や様々な動向についての中外製薬による現時点での分析を反映しています。

実際の業績は、事業に及ぼすリスクや不確定な事柄により現在の見通しと異なることもあります。

本プレゼンテーションには、医薬品（開発品を含む）に関する情報が含まれていますが、それらは宣伝・広告や医学的なアドバイスを目的とするものではありません。

お問い合わせ先：広報IR部

報道関係者の皆様：
メディアリレーションズグループ

Tel : 03-3273-0881

e-mail : pr@chugai-pharm.co.jp

担当：清水、荒木、三義、山田、横山

投資家の皆様：
インベスターリレーションズグループ

Tel : 03-3273-0554

e-mail : ir@chugai-pharm.co.jp

担当：笹井、櫻井、島村、吉村