



시신경척수염범주질환에서 Eculizumab의 치료적 역할

김지은^a 안석원^b

이화여자대학교 의과대학 이대서울병원 신경과^a, 중앙대학교 의과대학 신경과^b

Eculizumab Therapy in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder

Jee Eun Kim, MD, PhD^a, Suk-Won Ahn, MD, PhD^b

Department of Neurology, Ewha Womans University Seoul Hospital, Ewha Womans University College of Medicine, Seoul, Korea^a

Department of Neurology, Chung Ang University College of Medicine, Seoul, Korea^b

Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) is a rare autoimmune disease that causes recurrent inflammation in the central nervous system which has poor prognosis without appropriate treatment. Complement activation mediated by aquaporin-4 antibodies play a main role in pathogenicity of NMOSD. Recently, four novel drugs targeting specific pathomechanism of NMOSD, eculizumab, satralizumab, inebilizumab, and ravulizumab, were introduced in worldwide and the results of randomized controlled trial of these rising stars were encouraging. Eculizumab, inhibitor of the complement system (C5 protein), was approved for their use in seropositive NMOSD in Republic of Korea since April 2024. Here, we introduce the mechanism of action of eculizumab, and its clinical data to evaluate its therapeutic value.

J Mult Scler Neuroimmunol 2024;15(2):43-48

Key Words: Neuromyelitis optica spectrum disorder; Eculizumab; Treatment; New drugs

Received

November 11, 2024

Revised

December 17, 2024

Accepted

December 18, 2024

I 서론

시신경척수염범주질환(neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD)은 자가면역 기전에 의한 중추신경계의 반복적인 염증을 유발하는 희귀 질환으로, 특징적으로 시신경, 척수 및 뇌간을 주로 침범한다. NMOSD의 주요한 병리기전에는 항아쿠아포린-4 (anti-aquaporin-4 [AQP4]) 항체가 관여하며, 환자 혈청에서 항아쿠아포린-4 (anti-AQP4) 항체를 확인하는 것은 NMOSD 진단에 중요하다. NMOSD의 세계적 유병률은

10만 명당 1-5명으로 추정되며, 국내 유병률은 인구 10만 명당 약 3.56명(2017년 기준)으로 추정되고 있다.^{1,2} NMOSD는 여성에서 더 흔하며, 동양인에서 상대적으로 유병률이 백인에 비해 높다.¹ 발병 5년 이내 NMOSD 환자의 90%에서 재발이 일어난다고 보고된 연구 결과가 있을 정도로 NMOSD에서 재발은 흔하게 일어나며,¹ 다발성경화증에 비해 상대적으로 심한 임상 증상과 후유증을 남긴다. NMOSD는 반복적인 재발뿐 아니라 단 한번의 재발로도 실명이나 중증 사지마비로 인한 독립 보행이 어려운 상황 등 영구적인 장애를 초래할 수 있기 때문에 재발을 방지하기 위한 적절한 조기 치료가 중요하다.

NMOSD의 기존 재발 방지를 위한 장기 치료제로는 azathioprine, mycophenolate mofetil과 rituximab이 대표적이었다. 하지만 이들 약제는 NMOSD를 대상으로 체계화된 임상 연구를 바탕으로 안정성과 효과가 입증된 약제가 아닌 오프라

Address for correspondence: Suk-Won Ahn, MD, PhD
Department of Neurology, Chung Ang University College of Medicine,
84 Heukseok-ro, Dongjak-gu, Seoul 06974, Korea
Tel: +82-2-6299-2480, Fax: +82-2-6299-3153
E-mail: icandr@cau.ac.kr

벨 약제에 해당된다. 즉, 기존까지 임상에서 NMOSD에서 사용되어 온 약제는 안전성과 효과면에서 불확실한 측면을 가지고 있다. 최근 NMOSD의 발병 기전을 특이적으로 타겟으로 4개의 단클론항체치료제(eculizumab, satralizumab, inebilizumab, ravulizumab)가 개발되었고, 항아쿠아포린-4 (anti-AQP4) 항체 양성의 NMOSD 환자에서의 이들 약제의 효과를 확인한 여러 무작위 임상시험 결과들은 기존 치료제의 재발 방지 효과와 비교할 때 무척 고무적이다. 미국 Food and Drug Administration를 포함 다수 해외 국가에서 항아쿠아포린-4 (anti-AQP4) 항체 양성의 NMOSD 환자에서의 ecilizumab, satralizumab, inebilizumab, ravulizumab 사용이 허가되었으며, 국내에서도 이들 중 일부 약제는 2024년 이후 건강 급여 승인을 받아 임상에서 사용되고 있다.

Ecilizumab은 보체 시스템(C5 단백질을)을 억제함으로 NMOSD의 재발을 줄이는 치료제이다. Ecilizumab은 주요 임상 연구인 PREVENT 연구에서 NMOSD 재발 위험을 94%까지 감소시키는 등 기존 rituximab 대비 월등한 효과를 보였기에 NMOSD의 새로운 치료제로 주목을 받고 있다.^{3,4} Ecilizumab은 2024년 4월 이후 항아쿠아포린-4 (anti-AQP4) 항체 양성의 NMOSD 환자를 대상으로 건강 급여 승인을 받아 국내 임상에서 사용되고 있다. 본 종설에서는 NMOSD의 새로 개발, 국내 도입된 약제인 ecilizumab의 작용 기전, 효과 및 관련 임상시험 내용, 국내 급여 기준 등에 대해 소개하고자 한다.

I 본론

Ecilizumab의 작용 기전

Immunoglobulin G1 하위 부류에 속하는 아쿠아포린-4항체는 NMOSD의 중요한 진단적 바이오마커이자, 질병 발생 기전에서 중요한 역할을 하는 것으로 잘 알려져 있다.⁵ 중추신경계에 대한 아쿠아포린-4항체의 비정상적인 결합 및 염증 반응은 보체계의 활성화를 통해 이루어 진다. 특히 마지막 보체연쇄 반응은 보체 단백질 C5와 관련되는데, ecilizumab은 보체 단백질 C5에 높은 친화력으로 특이적으로 결합하는 단일클론 항체로, C5a와 C5b로의 분열을 억제하여 말단 보체 복합체 C5b-9 (membrane attack complex)와 유리 C5a의 생성을 억제한다.⁶ 즉, ecilizumab은 항아쿠아포린-4 (anti-AQP4) 항체로 유도된 말단 보체 활성화로 인한 염증과 조직 손상을 억제하여, NMOSD 환자에서의 재발 방지 효과를 보이는 것으로 알려졌다.

Ecilizumab관련 주요 임상 연구

PREVENT 연구

PREVENT 연구는 NMOSD 환자에서 ecilizumab의 유효성과 안전성을 평가한 다국적, 무작위, 이중맹검, 위약 대조 3상 연구이다.³ 이 연구는 AQP4-immunoglobulin G (AQP4-IgG) 양성 성인 NMOSD 환자 143명을 대상으로 ecilizumab 치료군(시작 시 4주간 매주 1회 900 mg을 투약하고, 이후 2주마다 유지 용량 1,200 mg을 투약) 또는 위약군으로 2:1 무작위 배정하여 진행되었다.

이 연구에서 ecilizumab 치료군은 1차 평가 변수인 첫 재발까지의 시간(time to first adjudicated on-trial relapse)이 위약군에 비해 유의미하게 연장됨을 보였으며, 재발 위험 감소율은 94% (high-risk [HR], 0.06; 95% confidence interval [CI], 0.02-0.20; $p < 0.001$)였다. 2차 평가 변수 중 expanded disability status scale (EDSS) 점수의 경우, 위약군은 12개월 동안 유의미한 EDSS 증가를 보인 반면, ecilizumab 치료군에서는 EDSS 점수가 유지되었다.

PREVENT 연구에서 주요 이상 반응으로는 두통과 상기도감염이 위약군 대비 흔하게 관찰되었으며, 연구 기간 동안 수막구균 감염 사례는 보고되지 않았다.

PREVENT 공개연장 연구

PREVENT 연구를 완료한 피험자들은 ecilizumab 투여를 받으며 ecilizumab 주의 장기 안전성 및 유효성을 평가하는 공개 연장 연구는 기존 ecilizumab 치료군과 위약군 모두를 포함하여 장기 치료(2주마다 유지 용량 1,200 mg 투약)의 약제 안정성 및 효과에 대해 평가하였다.⁴

PREVENT 연구 피험자들 중 119명의 환자들이 공개연장 연구에 참여하였고, 192주(3.7년) 기간 동안 94.4% (95% CI, 88.6-97.3)의 환자가 재발이 없었다(adjudicated relapse-free). 연간 재발률(adjudicated annualized relapse rate)은 ecilizumab 투여군에서 0.025 (95% CI, 0.013-0.048)인 반면, PREVENT 대조군에서는 0.350 (95% CI, 0.199-0.616)였다. 공개연장 연구 동안 환자의 37% (119명 중 44명)가 기존 면역억제 치료 병행을 중단하거나 병용 투여 용량을 감소할 수 있었다.

PREVENT 공개연장 연구에서 새로운 안전성 이슈는 보고되지 않았으며, 이를 통해 AQP4-IgG 양성 NMOSD 환자에서 ecilizumab의 효과 지속성뿐만 아니라 장기 내약성을 확인하고, 기존 면역억제 치료제의 요구도를 줄일 수 있는 치료 효과를 기대할 수 있음을 확인하였다.

PREVENT에서 아시아 환자를 대상으로 한 하위 그룹 분석 연구

NMOSD는 아시아 인구에서 백인 대비 상대적으로 높은 유병률을 보인다. 아시아 환자 집단에서 치료의 유효성과 안전성을 이해하기 위해, PREVENT 연구에서 아시아 인종에 대한 하위 그룹 분석이 진행되었다.⁷

PREVENT 연구에서 143명의 환자 중 52명(36.4%, eculizumab 치료군 37명 및 위약군 15명)이 아시아 환자였으며, 공개연장 연구에서는 45명의 아시아 환자가 eculizumab을 투여 받았다. PREVENT 연구 기간 동안 아시아 환자 하위 그룹에서의 재발은 eculizumab 치료군에서 1건 발생했고 위약군에서 6건이 발생했다(HR, 0.05; 95% CI, 0.01-0.35; $p=0.0002$). 공개연장 연구 기간 동안 eculizumab 치료를 받은 아시아 환자의 약 95.2%가 144주 후에도 재발 없이 치료 효과가 유지되는 것으로 나타났다.

아시아 환자를 대상으로 한 하위 그룹 분석에서도 eculizumab을 투여 받은 환자들에서 가장 흔한 이상 반응은 상기도 감염, 두통 등이었으며, 이들 안전성 프로파일은 전체 PREVENT 연구와 유사하였다.^{3,7}

PREVENT 연구에서 면역억제 치료 병행 및 리툽시맙의 사용력 있는 환자를 대상으로 한 하위 분석 연구

PREVENT 연구에서 안정 용량의 기존 NMOSD 면역억제제 치료 병용이 허용되었으나, 리툽시맙이나 mitoxantrone 병용 투여는 제외되었다. 다만, PREVENT 연구 등록 조건에 부합되어 연구가 진행된 환자 가운데 리툽시맙 치료 이력이 있는 환자군(즉, 연구 등록 3달 이내가 아닌 시점에 rituximab 투여 병력이 있는 경우)에 대해서는 따로 분류하여 rituximab 투여 병력 여부에 따른 eculizumab 효과 차이를 추가로 분석하였다.⁸ 또한, NMOSD의 기존 면역억제제의 병용 투여가 eculizumab 주의 안전성 프로파일에 미치는 영향을 평가하기 위해 연구 기간 동안 타 면역억제제를 eculizumab과 함께 투여받은 환자들을 대상으로 하위 분석이 진행되었다.⁸

PREVENT 연구에서 환자의 약 1/3 (32.2%; 46/143)에서 eculizumab 투여 이전 리툽시맙을 사용한 적이 있었고(PREVENT 연구에서는 eculizumab 투여 3개월 이내 rituximab 사용력이 있는 환자는 연구 등록부터 제외되었음), 24.5% (35/143)가 연구에 참여 전 1년 이내에 리툽시맙을 사용한 바 있었다. 연구 기간 동안 NMOSD의 기존 면역억제제를 병용 투여받은 환자는 76.2% (109/143)였다.

PREVENT 연구 대상자에 대한 *post hoc* 분석 결과 리툽시맙 이전 투여 병력 또는 NMOSD의 기존 면역억제제 병용 투여

와 상관없이 eculizumab 치료군은 위약군 대비 재발률이 낮았다. 특히, 리툽시맙 치료 이력이 있는 하위 그룹에서 48주차에 재발이 없는 환자의 비율은 eculizumab 치료군에서 100%, 위약군에서 62.5%로 나타났다.

중증 부작용 및 심각한 감염의 비율 또한 리툽시맙 이전 투여 병력 또는 NMOSD의 기존 면역억제제 병용 투여와 상관없이 eculizumab 치료군에서 위약군 대비 유의하게 낮았다.

NMOSD에서 eculizumab 일본 시판 후 조사 데이터

일본에서는 승인 허가를 얻은 약제에 대해 이후 7년간의 post-marketing surveillance (PMS; 시판 후 조사)가 필수적으로 시행된다. Eculizumab은 2019년 11월에 일본에서 승인되었으며, PMS 연구를 통해 AQP4-IgG 양성 NMOSD 환자에 대한 장기적인 실사용 안전성과 효과가 평가되었다.⁹

2019년 11월부터 2022년 4월까지 eculizumab을 투여받은 일본 전수 환자들을 대상으로 안전성과 효과를 평가하기 위해 환자들의 의료 기록에서 환자들의 사전 치료, 재발 이력 그리고 치료 후의 결과를 추적 수집하여 분석하여 2-year interim analysis의 결과가 보고되었다.⁹

71명의 안전성 분석 대상 중 19명(26.8%)이 이상 반응을 경험했으며, 10명(14.1%)에서 약물 관련 부작용이 보고되었다. 중대한 이상 반응은 7명(9.9%)에서 발생했으나, 수막구균 감염 및 사망은 없었다. 68명의 유효성 분석 대상의 치료 전 2년간 평균 재발률은 0.74/환자-년수(patient-year)였으나, eculizumab 투여 후 2년 동안 0.02/환자-년수(patient-year)로 크게 감소하였고, eculizumab 투여 24-20주 전 16.0 mg/day였던 평균 prednisolone 용량은 eculizumab 투여 100-104주 후 5.3 mg/day로, 치료 후 prednisolone 사용량이 현저히 감소하였다. 위 일본 시판 후 조사 데이터는 실제 임상 환경에서도 임상 연구로 확인한 eculizumab의 장기적인 안전성과 효과가 일관성 있게 나타남을 시사한다.

Bayesian network meta-analysis

Eculizumab, inebilizumab, sartralizumab 약제의 허가 임상시험을 기반으로 세 약제의 재발 방지 효과를 비교한 네트워크 메타분석 결과가 보고된 바 있다.¹⁰ 2020년 9월 11일까지 MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled trials 데이터베이스에서 AQP4 양성 NMOSD 성인 환자를 대상으로 한 무작위 대조시험을 식별, 체계적인 문헌 검토를 수행하였고, 식별된 randomized controlled trial 데이터를 기반으로 fixed-effects proportional hazards Bayesian

network meta-analysis를 사용한 상대적 치료 효과를 추정하였다. 네트워크 시나리오는 단독요법, 병용요법, 단독요법 및 병용요법에 대한 다양한 치료 설정을 평가하였다. 분석 결과, eculizumab은 satralizumab (HR, 0.10; 95% CI, 0.01-0.65) 및 inebilizumab (HR, 0.11; 95% CI, 0.02-0.68)과 비교했을 때 첫 재발까지의 위험이 유의하게 낮았다. 면역억제제를 포함한 단독요법 및 병용요법에서도 eculizumab±면역억제제가 satralizumab±면역억제제보다 첫 재발까지의 위험이 낮은 것으로 나타났다(HR, 0.24; 95% CI, 0.06-0.98).¹⁰

Eculizumab 사용 시 주의점

Eculizumab 사용과 관련하여 기회감염의 위험이 증가할 수 있다. 2013년 공개임상 연구에서 수막알균 패혈증 증례가 보고되었으며, 3상 연구에서 폐농양으로 사망한 증례가 1예 있다.^{3,11} 따라서 eculizumab 사용 시작 최소 2주 전에 수막알균 예방 접종이 필요하다. 임상적으로 eculizumab 사용이 시급하여 예방 접종 2주 이내에 eculizumab이 투여된 경우에는 가능한 빨리 수막알균 예방 접종을 시행하고 예방 항생제를 복용하도록 한다. 예방 접종 2주까지는 수막알균 감염 징후가 있는지 모니터링이 필요하다.

Eculizumab 2024년 4월 발표 국내 급여 기준

2024년 4월 건강 보험 급여 승인을 받은 국내 eculizumab 급여 기준은 아래와 같다.¹²

1. 투여 대상: 항아쿠아포린4 (anti-AQP4) 항체 양성인 만 18세 이상의 성인 시신경 척수염 범주 질환 환자로, eculizumab 투여 시점에 확장 장애 상태 척도(EDSS) 점수 ≤7이면서 다음의 조건 중 하나를 만족하는 경우.

가) 최근 1년 이내 적어도 2번의 증상 재발 또는 최근 2년 이내 적어도 3번(최근 1년 이내 1번 포함)의 증상 재발이 있는 경우로서 rituximab 주사제의 급여 기준에 적합하여 3개월 이상 해당 약제를 투여하였음에도 증상 재발이 있거나, 부작용으로 투여를 지속할 수 없는 경우 전체 재발 중 1번이라도 심각한 재발(severe relapse, major relapse=nadir 시기의 단안 visual acuity <0.1 또는 확장 장애 상태 척도[EDSS] 점수 ≥ 6)이 있어야 함.

나) Satralizumab 주사제의 급여 기준에 적합하여 3개월 이상 해당 약제를 투여하였음에도 증상 재발이 있거나, 부작용으로 투여를 지속할 수 없는 경우(※ 투여 소견서 첨부).

2. 평가 방법: 치료 시작 후 매 6개월마다 다음을 모니터링하여 투여유지 여부를 평가함.

가) 최초 투약 시점으로부터 매 4주마다 신경학적 기능검사 확인.

나) 최초 투약 시점으로부터 매 6개월마다 EDSS 확인.

3. 중단 기준 (아래의 어느 하나에 해당하는 경우).

가) 3개월 이상 투여 이후 재발한 경우.

나) 치료제의 부작용으로 치료편익 대비 위험성이 큰 경우.

다) EDSS ≥8인 경우.

라) 치료 효과를 평가하기 위한 6개월 간격 모니터링 자료를 제출하지 않은 경우.

※ 재발: 새로 발병한 신경학적인 증상 또는 기존 신경학적인 증상의 악화가 24시간 유지되는 경우(신경학적인 검사를 통해 확인한 객관적 변화로서 임상적 확인 또는 magnetic resonance imaging [MRI] 결과).

※ 신경학적인 증상: 1) 시신경염. 2) 급성척수염. 3) 설명되지 않는 팔뚝질이나 구역과 구토. 4) 급성뇌간증후군. 5) 증상성 기면증이나 급성간뇌증후군에서 NMOSD 특징 뇌 MRI 병변이 동반. 6) 증상성 뇌증후군에서 NMOSD 특징적 뇌 또는 척수 MRI 병변이 동반.

4. 동 약제는 관련 진료과(신경과, 안과) 전문의가 처방하여야 함.

5. 1) 동 약제의 허가사항 중 '사용상 주의사항(경고 등)'을 참고하여 투여하여야 하며, 투여 대상 및 지속 투여 시 반응 평가에 대한 객관적 자료(신경학적 기능 검사 결과지, EDSS 점수, 진료 기록부 등)를 반드시 제출하여야 함. 2) Eculizumab 주사제는 중대한 수막구균 감염에 대한 감수성을 증가시키므로 모든 환자가 투약 최소 2주전에 수막구균 백신을 투여받아야 하며 최신의 백신 접종지침에 따라 재접종해야 함. 단, eculizumab 주사제를 즉시 투여해야 하는 경우 수막구균 백신을 동시에 투여하며 항생제 치료를 병행할 수 있음. 3) Eculizumab 주사제의 사전 승인을 위한 절차·방법 및 위원회 구성 등에 대한 세부사항은 건강보험심사평가원장이 정하고, 동 약제를 사전 승인함에 있어 의학적 판단이 필요한 사항은 건강보험심사평가원장이 정하는 위원회 결정에 따름(단, 시신경척수염범주질환[NMOSD]의 경우 사전 승인 심사대상에 해당되지 않음.)

I 결론

NMOSD 치료제로 체계화된 임상 연구를 바탕으로 안정성과 효과가 입증된 신약의 임상 도입은 NMOSD와 같이 적은 수의

재발로도 중증의 영구적인 장애를 유발할 수 있는 질환에서 고무적인 일이다. Eculizumab은 NMOSD에서 재발률을 94% 감소시키는 높은 유효성과 안전성을 보이는 약제이다. 보다 효과적인 약제의 조기 사용은 환자 개인의 삶의 질, 경제적인 문제는 물론 사회적인 문제, 전체 의료비 등 경제성 면에서도 유리한 점을 제공한다. NMOSD를 진료하는 임상 의는 신규 약제의 작용 기전, 효과, 부작용, 국내 처방 가능 범위, 약제 투약 전 사전 조치에 대해 충분히 이해하고 치료에 적절히 적용할 수 있어야겠다.

Acknowledgements

Not applicable.

Author Contributions

JEK and SWA had full access to all data in the study and took responsibility for the integrity of the data and accuracy of the data analysis. All authors have approved the final version of the manuscript before submission. Study concept and design: JEK and SWA. Acquisition, analysis, or interpretation of data: JEK and SWA. Drafting of the manuscript: JEK and SWA. Critical revision of the manuscript for important intellectual content: JEK and SWA. Study supervision: JEK and SWA supervised the study and served as the guarantor.

Conflicts of Interest

Dr. Jee Eun Kim, a member of Editorial board of the Journal of Multiple Sclerosis and Neuroimmunology, was not involved in the editorial evaluation or decision to publish this article. And Dr. Suk-Won Ahn, the Editor-in-Chief of the Journal of Multiple Sclerosis and Neuroimmunology, was not involved in the editorial evaluation or decision to publish this article.

Funding Statement

None.

Data availability Statement

This study is review article and reviewed studies can be assessed in each journal.

Ethical Approval

Not applicable.

Patient Consent for Publication

Not applicable.

References

1. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015;85:177-189.
2. Lee HL, Kim JY, Seok JM, Hong YH, Lim NG, Shin HY, et al. Prevalence and incidence of neuromyelitis optica spectrum disorder in Korea: population based study. *J Korean Med Sci* 2020;35:e115.
3. Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, Kim HJ, Levy M, Palace J, et al. Eculizumab in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *N Engl J Med* 2019;381:614-625.
4. Wingerchuk DM, Fujihara K, Palace J, Berthele A, Levy M, Kim HJ, et al. Long-term safety and efficacy of eculizumab in aquaporin-4 IgG-positive NMOSD. *Ann Neurol* 2021;89:1088-1098.
5. Collongues N, Ayme-Dietrich E, Monassier L, de Seze J. Pharmacotherapy for neuromyelitis optica spectrum disorders: current management and future options. *Drugs* 2019;79:125-142.
6. Frampton JE. Eculizumab: a review in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Drugs* 2020;80:719-727.
7. Kim HJ, Nakashima I, Viswanathan S, Wang KC, Shang S, Miller L, et al. Eculizumab in Asian patients with anti-aquaporin-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorder: a subgroup analysis from the randomized phase 3 PREVENT trial and its open-label extension. *Mult Scler Relat Disord* 2021;50:102849.
8. Palace J, Wingerchuk DM, Fujihara K, Berthele A, Oreja-Guevara C, Kim HJ, et al. Benefits of eculizumab in AQP4+ neuromyelitis optica spectrum disorder: subgroup analyses of the randomized controlled phase 3 PREVENT trial. *Mult Scler Relat Disord* 2021;47:102641.
9. Nakashima I, Nakahara J, Yokote H, Manabe Y, Okamura K, Hasegawa K, et al. Long-term safety and effectiveness of eculizumab in patients with aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder: a 2-year interim analysis of post-marketing surveillance in Japan. *Ther Adv Neurol Disord* 2023;16:17562864231181177.
10. Wingerchuk DM, Zhang I, Kielhorn A, Royston M, Levy M, Fujihara K, et al. Network meta-analysis of Food and Drug Administration-approved treatment options for adults with

- aquaporin-4 immunoglobulin G-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neural Ther* 2022;11:123-135.
11. Pittock SJ, Lennon VA, McKeon A, Mandrekar J, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, et al. Eculizumab in AQP4-IgG-positive relapsing neuromyelitis optica spectrum disorders: an open-label pilot study. *Lancet Neurol* 2013;12:554-562.
 12. Ministry of Health and Welfare Announcement. Eculizumab injection (Soliris ® etc.) [Internet]. Sejong: Ministry of Health and Welfare Announcement, 2024 [cited 2024 Nov 1]. Available from: <https://www.hira.or.kr/rc/insu/insuadtcctr/InsuAdtCtrrPopup.do?mtgHmeDd=20241101&sno=1&mtgMtrRegSno=2&brdScnBltno=4&brdBltno=>.