

審議結果報告書

平成 29 年 12 月 6 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ソリリス点滴静注 300 mg
[一 般 名] エクリズマブ（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] 平成 29 年 3 月 22 日

[審 議 結 果]

平成 29 年 12 月 4 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 10 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. 国内の臨床試験成績は限られていることから、製造販売後一定期間は本剤を投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
3. 本剤の投与が、全身型重症筋無力症の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

審査報告書

平成 29 年 11 月 24 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] ソリリス点滴静注 300 mg
[一 般 名] エクリズマブ（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] 平成 29 年 3 月 22 日
[剤形・含量] 1 バイアル（30 mL）中にエクリズマブ（遺伝子組換え）を 300 mg 含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（26 薬）第 358 号、平成 26 年 12 月 8 日付け薬食審査発 1208 第 1 号）
[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）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における溶血抑制
非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制
全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）

（下線部今回追加）

[用法及び用量] **発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制**
通常、成人には、エクリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 600 mg から投与を開始する。初回投与後、週 1 回の間隔で初回投与を含め合計 4 回点滴静注し、その 1 週間後（初回投与から 4 週間後）から 1 回 900 mg を 2 週に 1 回の間隔で点滴静注する。
非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制
通常、エクリズマブ（遺伝子組換え）として、下記の用法・用量で点滴静注する。

年齢又は体重	導入期	維持期
18 歳以上	1 回 900 mg を週 1 回で計 4 回	初回投与 4 週間後から 1 回 1200 mg を 2 週に 1 回
18 歳未満		
40 kg 以上	1 回 900 mg を週 1 回で計 4 回	初回投与 4 週間後から 1 回 1200 mg を 2 週に 1 回
30 kg 以上 40 kg 未満	1 回 600 mg を週 1 回で計 2 回	初回投与 2 週間後から 1 回 900 mg を 2 週に 1 回
20 kg 以上 30 kg 未満	1 回 600 mg を週 1 回で計 2 回	初回投与 2 週間後から 1 回 600 mg を 2 週に 1 回
10 kg 以上 20 kg 未満	1 回 600 mg を週 1 回で計 1 回	初回投与 1 週間後から 1 回 300 mg を 2 週に 1 回
5 kg 以上 10 kg 未満	1 回 300 mg を週 1 回で計 1 回	初回投与 1 週間後から 1 回 300 mg を 3 週に 1 回

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

通常、成人には、エクリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 900 mg から投与を開始する。初回投与後、週 1 回の間隔で初回投与を含め合計 4 回点滴静注し、その 1 週間後（初回投与から 4 週間後）から 1 回 1200 mg を 2 週に 1 回の間隔で点滴静注する。

（下線部今回追加）

[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. 国内の臨床試験成績は限られていることから、製造販売後一定期間は本剤を投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
3. 本剤の投与が、全身型重症筋無力症の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

平成 29 年 10 月 20 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] ソリリス点滴静注 300 mg
 [一 般 名] エクリズマブ（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] 平成 29 年 3 月 22 日
 [剤形・含量] 1 バイアル（30 mL）中にエクリズマブ（遺伝子組換え）を 300 mg 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における溶血抑制
 非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制
全身型重症筋無力症（既存治療で効果不十分または本剤の投与開始前の治療で適切に管理できない難治性患者に限る）

（下線部今回追加）

[申請時の用法・用量] **発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制**
 通常、成人には、エクリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 600 mg から投与を開始する。初回投与後、週 1 回の間隔で初回投与を含め合計 4 回点滴静注し、その 1 週間後（初回投与から 4 週間後）から 1 回 900 mg を 2 週に 1 回の間隔で点滴静注する。
非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制
 通常、エクリズマブ（遺伝子組換え）として、下記の用法・用量で点滴静注する。

年齢又は体重	導入期	維持期
18 歳以上	1 回 900 mg を週 1 回で計 4 回	初回投与 4 週間後から 1 回 1200 mg を 2 週に 1 回
18 歳未満		
40 kg 以上	1 回 900 mg を週 1 回で計 4 回	初回投与 4 週間後から 1 回 1200 mg を 2 週に 1 回
30 kg 以上 40 kg 未満	1 回 600 mg を週 1 回で計 2 回	初回投与 2 週間後から 1 回 900 mg を 2 週に 1 回
20 kg 以上 30 kg 未満	1 回 600 mg を週 1 回で計 2 回	初回投与 2 週間後から 1 回 600 mg を 2 週に 1 回
10 kg 以上 20 kg 未満	1 回 600 mg を週 1 回で計 1 回	初回投与 1 週間後から 1 回 300 mg を 2 週に 1 回
5 kg 以上 10 kg 未満	1 回 300 mg を週 1 回で計 1 回	初回投与 1 週間後から 1 回 300 mg を 3 週に 1 回

全身型重症筋無力症（既存治療で効果不十分または本剤の投与開始前の治療で適切に管理できない難治性患者に限る）

通常、成人（18 歳以上）には、エクリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 900 mg から投与を開始する。初回投与後、週 1 回の間隔で初回投与を含め合計 4 回点滴静注し、その 1 週間後（初回投与から 4 週間後）から 1 回 1200 mg を 2 週に 1 回の間隔で点滴静注する。

（下線部今回追加）

[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	6
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
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
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	30
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	31

[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

本薬は、ヒト補体である C5 に対して高い親和性を有するヒト化モノクローナル抗体であり、本邦では 2010 年 4 月に「発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制」、2013 年 9 月に「非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制」の効能・効果で承認されている。

海外で本剤は 2017 年 9 月現在、米国、欧州等 49 の国又は地域で承認されており、gMG については欧州（28 カ国）で承認されている。

本邦では、20 年 月 から gMG に係る臨床試験が開始され、今般申請者は、有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。なお、本剤は「難治性全身型重症筋無力症」を予定効能・効果として、平成 26 年 12 月 8 日付けで希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（26 薬）第 358 号）。

本邦においては、MG に係る効能・効果を有する薬剤としてステロイド（プレドニゾロン、デキサメタゾン等）、カルシニューリン阻害薬（シクロスポリン、タクロリムス水和物）、ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン G 及びコリンエステラーゼ阻害薬（ピリドスチグミン臭化物、アンベノニウム塩化物等）が承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「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

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、本薬の非臨床薬理試験として、効力を裏付ける試験に係る公表文献及び薬力学的薬物相互作用試験が提出された。なお、本薬はラット C5 には結合しないこと（初回承認申請時 CTD 4.2.1.1.6）から、ラットを用いた検討にはマウス抗ラット C5 モノクローナル抗体が用いられた。

3.1 効力を裏付ける試験（CTD 4.3.6: J Immunol 2007; 179: 8562-7）

ラットにラット抗マウス筋 AChR モノクローナル抗体（0.24 µg/g）を腹腔内投与して MG を誘発し、24 時間後にマウス抗ラット C5 モノクローナル抗体（5 mg）を腹腔内投与して 1 及び 2 日後に筋力の強さを測定した結果、改善が認められた。

ラットにラット抗マウス筋 AChR モノクローナル抗体（0.24 µg/g）を腹腔内投与して MG を誘発し、24 時間後にマウス抗ラット C5 モノクローナル抗体（5 mg）を腹腔内投与して 2 及び 3 日後の血清にヒツジの赤血球を反応させて溶血反応を測定した結果、マウス抗ラット C5 モノクローナル抗体投与群において溶血反応の抑制が認められた。

ラット C9 を免疫蛍光染色して神経筋接合部を顕微鏡で観察した結果、マウス抗ラット C5 モノクローナル抗体投与群において C9 の沈着の減少が認められた。

以上より、マウス抗ラット C5 モノクローナル抗体の投与により血清中の C5 活性が抑制されたと申請者は考察している。また、神経筋接合部を電子顕微鏡で観察した結果、マウス抗ラット C5 モノクローナル抗体非投与群で認められた MG の所見（シナプス後膜のひだ状構造の単純化、シナプス間隙の拡大等）がマウス抗ラット C5 モノクローナル抗体投与群では認められなかった。

1) 以下の 5 段階で評価した。0: ケージの蓋を握り持ち上げることが可能、1: ケージの蓋を握ることは可能だが持ち上げることは不可能、2: ケージの蓋を握ることが不可能、3: ケージの蓋を握ることが不可能で前肢に麻痺が認められる、4: 瀕死

3.2 薬力学的薬物相互作用試験（参考 CTD 4.2.1.4.1）

ニワトリ赤血球を健康なヒト由来の血清下で培養し、溶血反応を指標としてシクロスポリン（1100 ng/mL）、タクロリムス（40 ng/mL）又は IVIG（21 又は 25 mg/mL）が本薬（0、2、4、8 µg/mL）の C5 阻害活性に与える影響を検討した結果、いずれの薬剤においても本薬の活性への影響は認められなかった。また、Daudi 細胞（ヒトバーキットリンパ腫由来細胞株）及び健康なヒトから単離したナチュラルキラー細胞を混合し、本薬（0.2～100 µg/mL）がリツキシマブ（遺伝子組換え）（10 µg/mL）の抗体依存性細胞傷害作用に対する影響を検討した結果、影響は認められなかった。さらに、リツキシマブ（遺伝子組換え）（10 µg/mL）でオプソニン化した Daudi 細胞を用いて本薬が補体依存性細胞傷害作用に与える影響を検討した結果、本薬 ■■■ µg/mL の添加により完全に抑制された。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の作用機序について

機構は、MG の発症機序を踏まえ、本薬の作用機序について、既存薬との差異を含めて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、MG の発症機序について、以下のように考えられていることを説明した。

- MG は神経筋接合部構成要素である AChR、MuSK、Lrp4 等に対する自己抗体が介在する自己免疫疾患である。このうち最も患者数が多い自己抗原は AChR であり、約 90% の患者で抗 AChR 抗体が認められる（CTD 5.4.62: Biochim Biophys Acta 2015; 1852: 651-7）。
- AChR に対する自己抗体の大部分は IgG1 及び IgG3 サブクラスであり、当該抗体が神経筋接合部の AChR を認識し、神経又は筋細胞の表層で制御不能な終末補体活性化が生じ、AChR が消失して神経筋伝達障害が生じる（CTD 5.4.157: Autoimmun Rev 2013; 12: 904-11）。AChR に対する免疫を付与することにより誘発される MG が、正常マウスでは補体 C5 欠損マウスより重症であったこと（J Immunol 1988; 140: 2589-92）、補体 C3 又は C4 欠損マウスは AChR を皮下投与することによる MG 発症に耐性を示すこと（J Immunol 2003; 171: 3847-54）等から、抗 AChR 抗体が関連した MG の発症には補体の古典的経路が関与すると考えられている。
- なお、①抗 MuSK 抗体は IgG4 サブクラスであり、IgG4 は補体を活性化しないこと（Ann Neurol 2004; 55: 580-4）、②抗 MuSK 抗体陽性 MG 患者の神経筋接合部において補体の沈着は認められていないこと（Neurology 2004; 62: 1945-50）、③抗 MuSK 抗体陽性の MG モデル動物では補体が欠損していても症状が発現すること（Am J Pathol 2012; 180: 798-810）から、抗 MuSK 抗体陽性の MG では補体活性化の寄与は認められないと考えられている（J Anat 2014; 224: 29-35）。また、抗 Lrp4 抗体については、発現に補体が関与する可能性が指摘されているが（臨床神経 2012; 52: 1303-5）、当該抗体陽性患者は全 MG 患者の 3% 程度であり（Ann Neurol 2011; 69: 418-22）、その臨床的意義及び病因としての重要性は完全には解明されていない（F1000Res 2016; 5: 1513）。

また申請者は、既存薬であるステロイド、カルシニューリン阻害薬（タクロリムス水和物及びシクロスポリン）及びヒト IgG、並びに補助的に投与されるコリンエステラーゼ阻害薬（ピリドスチグミン臭化物、アンベノニウム塩化物等）の作用機序について、以下のように説明した上で、薬効薬理に関する公表文献（3.1 参照）を踏まえると、本薬は既存薬とは異なり、抗 AChR 陽性の MG 患者において神経筋接合部における補体 C5 の活性化を阻害し、炎症反応を抑制することにより MG の症状を改善すると考えることを説明した。

- ステロイドは、T 細胞の DNA におけるグルココルチコイド応答配列等に結合することで、T 細胞のアポトーシスの誘導、炎症性サイトカインの産生抑制等を引き起こし、免疫抑制作用を示す (CTD 5.4.86: Curr Neuroparmacol 2011; 9: 468-77、Cell Mol Life Sci 2006; 60-72、Science 1995: 270; 283-6)。
- カルシニューリン阻害薬は、活性化 T 細胞核因子の脱リン酸化に必要なカルシニューリンを阻害し、T 細胞の活性化を抑制することにより、免疫抑制作用を示す (Immunol Today 1992; 13: 136-42)。
- ヒト IgG の作用機序は明確には解明されていないが、抗原提示細胞上の受容体に結合することにより、抑制性 Fc 受容体の発現を増加させ、自己反応性抗体の半減期を短縮する (Pediatrics 2002; 110: 467-8) 等の学説が提唱されている。
- コリンエステラーゼ阻害薬は、神経筋接合部でアセチルコリンの濃度を上昇させることで AChR を活性化し、筋肉の活性化及び収縮を促進する (CTD 5.4.143: Eur J Neurol 2010; 17: 893-902)。なお、十分な数の AChR が残存する必要があることから、初期又は軽度の患者においてのみ有効である (CTD 5.4.53: Autoimmun Rev 2007; 6: 373-8)。

なお申請者は、C5 には遺伝子多型が存在しており、本薬の結合活性が大幅に低下する多型 (c.2654G>A、c.2653C>T) を有する患者が日本人では 3%程度認められるとの報告があること (N Engl J Med 2014; 370: 632-9) を説明した上で、当該患者集団では薬理作用の観点から本薬による効果が減弱する可能性を否定できないものの、限られた症例数での検討結果であり、同様の内容の公表文献はなく、遺伝子多型の保有率も低いことから、現時点で本剤の有効性について与える影響は明確になっていないと考えることを説明した。その上で申請者は、現時点では世界的に C5 の遺伝子多型を測定するための診断薬は上市されておらず、測定を行っている臨床検査会社も存在しないことから、一定期間投与しても有効性が認められない場合には本剤の投与中止を検討するよう、添付文書において注意喚起することで、本剤の結合活性が低下する遺伝子多型を有する患者を鑑別・除外しないで本剤投与を開始することは可能と考えることを説明した。なお申請者は、将来的に C5 の遺伝子多型に係る検査が本邦でも利用可能となった段階で、本剤の投与対象患者について再度機構と議論したいと考えることを説明した。

機構は、本剤の臨床的位置付け (7.R.5 参照) を踏まえ、既存薬に本薬を上乗せした場合の薬力学的薬物相互作用について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬の作用機序及び MG 誘発ラットに本薬を投与することで筋力の改善が認められたこと (3.1 参照) から、薬理学的には、本薬は単独でも有効性を示すと考えられるものの、本剤は難治性 gMG 患者を投与対象として他剤と併用して用いる薬剤と位置付けていること (7.R.5 参照) を説明した上で、本薬の作用機序は既存薬とは異なることから、薬理学的には、本薬を既存薬に上乗せした場合に薬力学的薬物相互作用が認められる可能性は低いと考えることを説明した。さらに申請者は、シクロスポリン、タクロリムス水和物及びヒト IgG と本薬との間の薬力学的薬物相互作用の有無について検討したところ、明確な影響は認められなかったこと (参考 CTD 4.2.1.4.1) から、本剤の薬力学的薬物相互作用が临床上大きな問題となる可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、以下のように考える。

本薬の MG に対する作用機序については、非臨床薬理試験成績に基づき適切に考察されている。本薬の作用機序を踏まえると、本剤の投与対象は欧州と同様、抗 AChR 陽性の MG 患者に限定することが適切であり、添付文書で注意喚起する必要がある。また、本薬の結合活性が大幅に低下する C5 の遺伝子多型に関する報告について、現時点では C5 の遺伝子多型が本剤の有効性に与える影響について世界的にも検討の途上にあること及び本剤の対象疾患の重篤性を考慮すると、一定期間投与しても有効性が認

められない場合には本剤の投与中止を検討するよう添付文書で注意喚起することで、シークエンサー等を用いた遺伝子検査等を行わずに本剤の投与を行うことはやむを得ない。しかしながら、当該遺伝子多型が本剤の有効性に影響する可能性は否定できないことから、今後、関連学会等とも連携しながら、C5の遺伝子多型が本薬の結合活性に与える影響について速やかに検討を行った上で、本薬がほとんど結合しないとの結果が得られた場合には、当該遺伝子多型を有する患者に対する本剤投与の可否、及び本剤投与開始前のC5の遺伝子多型の確認の要否について速やかに検討を行う必要がある。

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

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「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。

血清中の本薬濃度及び遊離C5濃度は、ELISA法（定量下限: 9.38～9.4 µg/mL 及び 0.0274 µg/mL）を用いて測定された。また、血清中の抗本薬抗体濃度は、電気化学発光免疫測定法（定量下限: 2～6.26 µg/mL）を用いて測定された。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、外国人患者を対象とした第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1.3: C08-001 試験）、日本人及び外国人患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: ECU-MG-301 試験）及び長期投与試験（CTD 5.3.5.2.1: ECU-MG-302 試験）の成績が提出された。以下では主な薬物動態試験成績のみを記載する。

6.2.1 患者における検討

外国人 gMG 患者（薬物動態評価例数: 13 例）を対象に、本剤 600 mg/回を 1 週ごとに 4 回（0、1、2 及び 3 週）反復静脈内投与した後、投与 4 週以降は本剤 900 mg/回を 2 週ごとに 7 回（4～16 週）反復静脈内投与したとき、投与 4 及び 16 週目における血清中本薬のトラフ濃度はそれぞれ 166±80.1 及び 155±109 µg/mL であった。また、血清中抗本薬抗体は、いずれの患者においても検出されなかった（CTD 5.3.5.1.3: C08-001 試験）。

日本人又は外国人 gMG 患者（薬物動態評価例数: 62 例）を対象に、本剤 900 mg/回を 1 週ごとに 4 回（0、1、2 及び 3 週）反復静脈内投与した後、投与 4 週以降は本剤 1200 mg/回を 2 週ごとに 12 回（4～26 週）反復静脈内投与したとき、血清中本薬及び遊離 C5 のトラフ濃度は表 1 のとおりであり、外国人と比較して日本人で血清中本薬トラフ濃度が高く、遊離 C5 濃度が低くなる傾向が認められた。申請者は、この理由について、日本人患者の体重が全体集団と比較して低かったことが影響した可能性があると考えた上で、日本人患者の血清中本薬及び遊離 C5 のトラフ濃度の分布は外国人患者の分布と重なっていることから、本薬の薬物動態に大きな民族差はないと考察している。また、血清中抗本薬抗体はプラセボ群 3 例及び本薬群 1 例で検出され、うちプラセボ群 1 例で中和反応が検出された。なお、本試験では第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1.3: C08-001 試験）と比較して血清中本薬のトラフ濃度が 2 倍以上高値を

示した理由について、両試験では測定方法が異なったことが影響した可能性があるものの、詳細は不明であると申請者は考察している（CTD 5.3.5.1.1: ECU-MG-301 試験）。

表 1 日本人又は外国人 gMG 患者に本剤を反復静脈内投与したときの血清中本薬及び遊離 C5 のトラフ濃度

評価時期	本薬		遊離 C5	
	日本人	外国人	日本人	外国人
0 週目	-	-	121.0 ± 18.7 (3)	121.8 ± 25.1 (57)
4 週目	475 ± 82 (3)	368 ± 136 (56)	0.025 ± 0.010 (3)	0.95 ± 6.69 (54)
26 週目	445 ± 122 (3)	336 ± 173 (54)	0.019 ± 0.0099 (3)	1.17 ± 6.71 (52)

平均値 ± 標準偏差 (µg/mL) (評価例数)

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 薬物動態学的相互作用について

機構は、本剤の臨床的位置付け（7.R.5 参照）を踏まえると、本剤は他の MG に対する薬剤と併用される可能性があること、本薬はヒト化モノクローナル抗体であることから、他の抗体を減少させる作用があるとされている（CTD 5.4.160: Adv Neurol 2001; 88: 159-88）IVIG を併用したときの薬物動態学的相互作用について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、他の抗体と同様に、本剤でも IVIG の長期投与によりクリアランスが 50%以上増加するとの報告があること（J Peripher Nerv Syst 2011; 16: 84-91）を説明した上で、本剤のクリアランスが仮に 50% 増加した場合、維持投与期における血清中本薬濃度のトラフ値（中央値 [95%信頼区間]）は 33%低下（284 [110, 662] µg/mL から 189 [73, 442] µg/mL に低下）し、血清中遊離 C5 濃度のトラフ値は 489% 上昇（0.0095 [0.0002, 0.61] µg/mL から 0.056 [0.0014, 3.5] µg/mL に上昇）すると推測されたことを説明した。その上で申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: ECU-MG-301 試験）では IVIG の併用は臨床的悪化が認められた場合のみ許容されており、本剤の有効性に対する IVIG の影響は体系的には評価されていないことから、IVIG との併用により本薬の血清中濃度が低下する旨を添付文書に記載して注意喚起する必要があると考えることを説明した。

機構は、以上について了承するが、本剤と IVIG を併用した場合の有効性については、製造販売後に情報収集する必要があると考える。

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 2 に示す臨床試験の成績が提出された。なお、以下では主な試験成績を記載する。

表 2 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名 CTD	相	対象患者	投与例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	海外	C08-001 試験 5.3.5.1.3	Ⅱ	難治性 gMG	14	プラセボ又は本剤 600 mg/回を 1 週ごとに 4 回（0、1、2 及び 3 週）反復静脈内投与した後、投与 4 週以降はプラセボ又は本剤 900 mg/回を 2 週ごとに 7 回（4～16 週）反復静脈内投与	有効性 安全性 薬物動態
	国際共同	ECU-MG-301 試験 5.3.5.1.1	Ⅲ	難治性 gMG	126 ^{a)}	プラセボ又は本剤 900 mg/回を 1 週ごとに 4 回（0、1、2 及び 3 週）反復静脈内投与した後、投与 4 週以降はプラセボ又は本剤 1200 mg/回を 2 週ごとに 12 回（4～26 週）反復静脈内投与	有効性 安全性 薬物動態
	国際共同	ECU-MG-302 試験 5.3.5.2.1	長期投与	難治性 gMG	117	プラセボ又は本剤 900 mg/回を 1 週ごとに 4 回（0、1、2 及び 3 週）反復静脈内投与した後、投与 4 週以降は本剤 1200 mg/回を 2 週ごとに最長 4 年間反復静脈内投与	有効性 安全性 薬物動態

a) 無作為化例数

7.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: ECU-MG-301 試験＜2014 年 4 月～2016 年 2 月＞）

抗 AChR 抗体陽性の難治性 gMG²⁾患者（目標症例数 92 例、各群 46 例）を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が 17 カ国³⁾で実施された（薬物動態については、6.2 参照）。

用法・用量は、プラセボ又は本剤（900 mg/回を 1 週ごとに 4 回投与（0、1、2 及び 3 週）した後、投与 4 週以降は 1200 mg/回を 2 週ごとに 12 回投与）を反復静脈内投与すると設定され、評価期間は 26 週間と設定された。なお、本剤の継続投与を希望する患者は、長期継続投与試験（CTD 5.3.5.2.1: ECU-MG-302 試験）に移行可能とされた。

無作為化症例 126 例（プラセボ群 63 例、本剤群 63 例、以下同順）のうち、治験薬が投与されなかった 1 例（本剤群）を除いた 125 例（63 例、62 例）が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団の FAS であった。中止例は 8 例（2 例、6 例）であり、主な中止理由は有害事象 4 例（0 例、4 例）、同意撤回 3 例（2 例、1 例）等であった。

治験実施計画書で主要評価項目とされた、FAS における投与 26 週の MG-ADL 総スコア⁴⁾のベースラインからの変化量及び臨床的イベント（レスキュー治療）は表 3 のとおりであり、MG-ADL 総スコアの変化量及び臨床的イベントに基づく順位に対する解析において、本剤群とプラセボ群の間に統計学的な有意差が認められた（ $p = 0.0089$ 、共分散分析モデルに基づく Worst-Rank 解析（治験実施計画書・SAP 第 1.0 版）⁵⁾）。

表 3 投与 26 週の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量（FAS、LOCF）

	MG-ADL 総スコア ^{a)}			臨床的イベント ^{b)}	Worst-Rank 解析 ^{c)}	
	ベースライン	投与 26 週	変化量	レスキュー治療	順位 ^{d)}	群間比較 ^{e)}
プラセボ群	9.9 ± 2.64 (51) 9.0 (5, 18)	7.0 ± 3.36 (51) 6.0 (2, 16)	-2.8 ± 3.07 (51) -2.0 (-8, 7)	62.2 ± 55.40 (12) 43.5 (7, 178)	70.8 ± 4.38 (63)	-16.6 [-28.90, -4.23]
本剤群	10.3 ± 3.06 (56) 10.0 (5, 18)	5.6 ± 4.11 (56) 5.5 (0, 15)	-4.7 ± 4.20 (56) -4.5 (-15, 4)	95.7 ± 71.50 (6) 99.5 (1, 174)	54.2 ± 4.42 (62)	$p = 0.0089$

a) 上段：平均値±標準偏差（評価例数）、下段：中央値（最小値、最大値）、レスキュー治療を必要としなかった患者が評価対象

b) イベントまでの期間（日）、上段：平均値±標準偏差（該当例数）、下段：中央値（最小値、最大値）

c) 治験実施計画書及び SAP 第 1.0 版で主要解析として定義された Worst-Rank 解析⁵⁾

d) 順位⁵⁾の調整平均値±標準誤差（共分散分析モデルに基づく）（評価例数）

e) 上段：群間差、中段：群間差の 95%信頼区間、下段：群間比較の p 値

なお、本試験の解析方法に関する FDA からの指摘を踏まえ、開鍵前に SAP を変更して行った（7.R.1 参照）有効性評価項目の解析結果は表 4 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で症状が改善する傾向が認められたが、投与群間に統計学的な有意差は認められなかった（ $p = 0.0698$ 、共分散分析モデルに基づく Worst-Rank 解析（SAP 第 3.0 版）⁶⁾）。

2) 以下(i)又は(ii)のいずれかに該当、スクリーニング時に MGFA クラスⅡ～Ⅳ及び MG-ADL 総スコア 6 以上の MG 患者

(i) 2 種類以上の免疫抑制剤による 1 年以上の治療が無効。

(ii) 1 種類以上の免疫抑制剤による治療が無効で、過去 12 カ月以内に筋力低下のために 3 カ月に 1 回以上の定期的な血漿交換療法又は IVIG 療法が行われており、症状コントロールに血漿交換療法又は IVIG 療法の継続を要する。

3) 米国、カナダ、アルゼンチン、ブラジル、ベルギー、デンマーク、スペイン、フィンランド、英国、イタリア、オランダ、スウェーデン、チェコ、ハンガリー、トルコ、韓国及び日本

4) MG の症状 8 項目（眼筋（2 項目〔複視、眼瞼下垂〕）、球症状（3 項目〔会話、咀嚼、嚥下〕）、呼吸筋（1 項目〔呼吸〕）及び粗大運動又は四肢筋の障害（2 項目〔歯磨き又は櫛使用の障害、椅子からの立ち上がりの障害〕）について、各項目につき 0（正常）～3（最重症）の 4 段階で患者が評価する指標

5) 治験実施計画書及び SAP 第 1.0 版で規定されていた Worst-Rank 解析：①レスキュー治療を受けた患者集団（レスキュー治療実施日までの日数が短い順）、②レスキュー治療を必要としなかった患者（投与 26 週の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量（LOCF）に基づく改善が小さい順）の順番で患者に対して最悪順位から順位付けを行い、その順位を応答変数とした投与群及び MGFA 分類（クラスⅡa 又はⅢa/Ⅳa/Ⅱb 又はⅢb/Ⅳb）を因子、MG-ADL 総スコアのベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく解析

6) SAP 第 3.0 版で規定されていた Worst-Rank 解析：①投与 26 週までに死亡した患者集団（死亡した日までの日数が短い順）、②MG クリーゼを発現した患者集団（MG クリーゼ発現までの日数が短い順）、③レスキュー治療を受けた、又は試験を中止した患者集団（レ

表4 投与26週のMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量（FAS）

	MG-ADL 総スコア ^{a)}			臨床的イベント ^{b)}		Worst-Rank 解析 ^{c)}	
	ベースライン	投与26週	変化量	MG クリーゼ	レスキュー治療 及び中止	順位 ^{d)}	群間比較 ^{e)}
プラセボ群	9.9±2.64 (51) 9.0 (5, 18)	7.0±3.36 (51) 6.0 (2, 16)	-2.8±3.07 (51) -2.0 (-8, 7)	-	62.2±55.40 (12) 43.5 (7, 178)	68.3±4.49 (63)	-11.7 [-24.33, 0.96]
本剤群	10.1±3.00 (52) 10.0 (5, 18)	5.4±4.05 (52) 5.0 (0, 15)	-4.7±4.32 (52) -4.5 (-15, 4)	127.0 (1)	87.9±60.76 (9) 85.0 (1, 174)	56.6±4.53 (62)	p = 0.0698

- a) 上段: 平均値±標準偏差 (評価例数)、下段: 中央値 (最小値, 最大値)、レスキュー治療を必要とせず26週間の治験薬投与を完了した患者が評価対象
b) イベントまでの期間 (日)、上段: 平均値±標準偏差 (該当例数)、下段: 中央値 (最小値, 最大値)
c) SAP 第3.0版で主要解析として定義された Worst-Rank 解析⁶⁾
d) 順位^{e)}の調整平均値±標準誤差 (共分散分析モデルに基づく) (評価例数)
e) 上段: 群間差、中段: 群間差の95%信頼区間、下段: 群間比較のp値

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群の88.9%（56/63例）、本剤群の85.5%（53/62例）に認められた。試験期間中に死亡は認められなかったが、本剤群の中止例1例（投与128日目にMGクリーゼが発現したため中止）が最終投与の89日後に死亡しており、MGクリーゼについては治験薬との因果関係が否定されていない。その他の重篤な有害事象の発現状況は表5のとおりであった。

表5 死亡以外の重篤な有害事象の発現状況

プラセボ群	重症筋無力症5例 ^{a)} 、重症筋無力症・全身健康状態低下*・無呼吸、胃腸炎・リンパ球数減少・細菌性尿路感染、重症筋無力症・上気道感染*、重症筋無力症*・企図的過量投与*、肺塞栓症*、扁桃炎*、高血糖、胃炎*、水痘*、深部静脈血栓症、急性胆嚢炎及び上気道感染各1例（計18例）
本剤群	重症筋無力症4例 ^{a)} 、重症筋無力症・発熱*・リンパ球減少症、菌血症*・心内膜炎*、腸管穿孔*・憩室炎*、前立腺癌・骨転移及び発熱*各1例（計8例）

* 治験薬との因果関係が否定されていない事象

a) 1例では因果関係が否定されていない

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群の52.4%（33/63例）、本剤群の66.1%（41/62例）（以下同順）に認められ、主な事象は悪心（9例、8例）、上気道感染（6例、8例）、下痢（4例、7例）、頭痛（7例、5例）、浮動性めまい（3例、4例）、筋肉痛（2例、4例）、嘔吐（4例、1例）等であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数及び体温）について、臨床的に重要な変動は認められなかった。心電図について、本剤群の1例に左脚前肢ブロックの診断に一致する左軸偏位が認められた。

以上より申請者は、難治性gMG患者において、SAP第3.0版に基づく解析では本剤のプラセボに対する優越性は示されなかったものの、本剤群で症状の改善傾向は認められており、治験実施計画書及びSAP第1.0版に記載された主要解析では本剤のプラセボに対する優越性は示されたことから、本剤の有効性は期待でき、安全性についても大きな問題はないと考えることを説明した。

7.2 長期継続投与試験（CTD 5.3.5.2.1 及び 5.3.5.2.3: ECU-MG-302 試験<2014年11月～継続中（20年 月データカットオフ）>）

国際共同第Ⅲ相試験（ECU-MG-301 試験）を完了した患者（目標症例数約92例）を対象に、本剤を長期投与したときの安全性、有効性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された（薬物動態については、6.2 参照）。

用法・用量は、導入期にはすべての患者に対して盲検下で治験薬を1週ごとに4回（0（ECU-MG-301試験の最終投与の2週後）、1、2及び3週）反復静脈内投与することとし、ECU-MG-301試験で本剤群

スキュー治療実施日又は中止日（両方のイベントがある場合には早く発現した方）までの日数が短い順）、④レスキュー治療を必要とせず26週間の治験薬投与を完了した患者（投与26週のMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量（LOCF）に基づく改善が小さい順）の順番で患者に対して最悪順位から順位付けを行い、その順位を応答変数とした投与群及びMGFA分類を因子（クラスⅡa又はⅢa/Ⅳa/Ⅱb又はⅢb/Ⅳb）、MG-ADL総スコアのベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく解析

に割り付けられた患者（本剤-本剤集団）には0及び2週に本剤1200mg/回、1及び3週にプラセボを投与する、ECU-MG-301試験でプラセボ群に割り付けられた患者（プラセボ-本剤集団）には4回とも本剤900mg/回を投与すると設定された。また、維持期（4週以降）では、すべての患者に対して本剤1200mg/回を2週ごとに反復静脈内投与するとされ、本試験における投与期間は最長で4年間と設定された。

総投与症例117例（プラセボ-本剤集団61例、本剤-本剤集団56例、以下同順）が安全性解析対象集団であり、プラセボ-本剤集団の1例⁷⁾を除外した116例（60例、56例）が有効性解析対象集団のFASであった。安全性解析対象集団のうち中止例は13例（6例、7例）であり、主な中止理由は同意撤回8例（5例、3例）、有害事象2例（1例、1例）等であった。

有効性評価項目である、MG-ADL総スコアの推移は表6のとおりであった。

表6 MG-ADL総スコアの推移（FAS、OC）

	プラセボ-本剤集団			本剤-本剤集団		
	評価例数	総スコア	変化量	評価例数	総スコア	変化量
ベースライン (ECU-MG-301試験)	60	9.9 ± 2.60		56	10.3 ± 3.03	
1週	60	6.0 ± 3.85	-3.9 ± 3.75	55	5.3 ± 3.94	-5.0 ± 4.07
4週	60	5.1 ± 3.74	-4.8 ± 3.73	55	5.5 ± 3.81	-4.9 ± 4.05
12週	60	5.2 ± 3.25	-4.7 ± 3.39	53	5.3 ± 3.50	-4.8 ± 3.38
26週	55	4.7 ± 3.20	-4.9 ± 3.20	49	5.1 ± 3.77	-5.2 ± 3.77
40週	31	3.8 ± 2.76	-5.7 ± 3.55	29	5.2 ± 4.22	-5.1 ± 4.65
52週	20	4.3 ± 3.06	-5.3 ± 3.24	20	5.8 ± 3.75	-4.4 ± 3.53
最終評価時（LOCF）	60	5.2 ± 3.97	-4.7 ± 4.24	56	6.1 ± 4.36	-4.3 ± 4.11

平均値 ± 標準偏差

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ-本剤集団の90.2%（55/61例）、本剤-本剤集団の92.9%（52/56例）に認められた。死亡は本剤-本剤集団の1例（肝不全）に認められ、本剤との因果関係は否定されなかった⁸⁾。その他の重篤な有害事象の発現状況は表7のとおりであった。

表7 死亡以外の重篤な有害事象の発現状況

プラセボ -本剤群	重症筋無力症5例 ^{a)} 、血腫・肺うっ血・呼吸不全・急性心筋梗塞・急性呼吸不全・横紋筋融解症・肺炎・貧血、重症筋無力症・皮膚乳頭腫・無力症・尿路感染、胃腸炎・上気道感染・頭痛・筋力低下、失神・脱水・代謝性脳症、重症筋無力症・意識消失*、重症筋無力症*・胃腸炎*、尿管結石*、脊椎圧迫骨折、扁桃炎*、頭痛*、表皮内悪性黒色腫*、前立腺癌*、肺塞栓症*及び結腸癌各1例（計19例）
本剤 -本剤群	重症筋無力症*・肺炎*・RSウイルス感染*、重症筋無力症*・敗血症*・神経内分泌癌*、重症筋無力症・重症筋無力症クリーゼ、重症筋無力症*・小腸閉塞*、インフルエンザ・胃腸出血、シェーグレン症候群*・急性腎不全*、心筋梗塞、椎間板突出、心房細動*、卵巣嚢腫、頸動脈狭窄、重症筋無力症、腸閉塞、消化不良、気管支炎*及びインフルエンザ*各1例（計16例）

* 治験薬との因果関係が否定されていない事象

a) 1例では因果関係が否定されていない

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ-本剤集団の49.2%（30/61例）、本剤-本剤集団の62.5%（35/56例）（以下同順）に認められ、主な事象は頭痛（9例、5例）、下痢（5例、5例）、上気道感染（3例、6例）、鼻咽頭炎（4例、4例）、注入に伴う反応（6例、1例）、四肢痛（3例、4例）、重症筋無力症（3例、4例）、尿路感染（2例、4例）等であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数及び体温）並びに心電図について、臨床的に重要な変動は認められなかった。

以上より申請者は、難治性gMG患者に対して本剤を長期投与したときの安全性に大きな問題はなく、有効性も維持されると考えることを説明した。

7) スウェーデンで組み入れられて治験薬投与を受けた1例について、中間評価のための治験実施計画書の改訂がスウェーデン規制当局から承認されなかったため、有効性に係る中間評価から除外した。

8) 死亡後の剖検により、サイトメガロウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症と診断され、重篤な有害事象として播種性血管内凝固、サイトメガロウイルス感染、発熱、貪食細胞性組織球症、敗血症が報告された。いずれの事象も本剤との因果関係は否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: ECU-MG-301 試験）における解析方法について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: ECU-MG-301 試験）において、主要解析の方法を変更した解析計画書が開鍵前に作成された経緯について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ECU-MG-301 試験における主要解析について、gMG 患者では症状悪化によるレスキュー治療が必要と考えられたことから、主要評価項目である MG-ADL 総スコアとレスキュー治療の実施を加味して有効性評価を行えるよう、順位に基づく主要解析を計画したことを説明した。また申請者は、試験開始時には、試験中のレスキュー治療が有効性評価に与える影響を調整するため、レスキュー治療を受けた患者についてはレスキュー治療までの期間が短い患者から最悪順位を付けた上で、その他の患者については投与 26 週の MG-ADL 総スコアのベースラインからの改善が大きな患者からより良い順位を付ける Worst-Rank 解析による解析を規定し、治験実施計画書に記載したことを説明した。その上で申請者は、主要解析の方法について、FDA からの指摘を踏まえて開鍵前に以下の検討を行い、SAP を改訂したことを説明した。

- 治験実施計画書及び SAP 第 1.0 版で定めた主要解析に対し、FDA から、
9)
。この指摘を踏まえて申請者にて検討した結果、レスキュー治療を受けずに試験を中止した患者のうちレスキュー治療の実施基準⁹⁾に該当した患者についても、レスキュー治療を受けた患者と同様に、当該基準に該当するまでの期間が短い患者から最悪順位を付ける感度分析を、主要解析に追加して実施するよう SAP を改訂した（SAP 第 2.0 版）。
- SAP 第 2.0 版に対し、FDA から以下の 2 点の見解が示された。この指摘を踏まえて申請者にて検討した結果、より重篤度が高いと考えられる死亡及び MG クリーゼを発現した患者については、レスキュー治療が実施された患者又は試験を中止した患者より優先して、死亡及び MG クリーゼの順にイベント発現までの期間が短い患者から最悪順位を付けることとした。また、本剤の有効性に対して保守的な評価を行えるよう、中止例については、レスキュー治療実施基準への該当有無にかかわらず、レスキュー治療を受けた患者と併せてイベント発現までの期間が短い患者から最悪順位を付けることとした。以上の点を主要解析に含めて解析するよう SAP を改訂した（SAP 第 3.0 版）。
 - ① レスキュー治療の実施基準⁹⁾のうち、基準 i) の MG クリーゼと ii) の MG-ADL スコアの悪化が同等か不明確である。例えば、より重篤度が高い基準により後期に該当した患者とより重篤度が低い基準により早期に該当した患者が存在した場合、評価にバイアスが生じないとする理由を明確にし、必要に応じて感度分析を検討すること。
 - ② 主要解析及び感度分析では、レスキュー治療が実施された患者とレスキュー治療を受けずに中止した患者を同一の尺度で順位付けすること。

機構は、主要解析に関し、試験開始前に十分に検討を行った上で設定すべきであり、また、やむを得ず解析の特徴について大きな変更を行うのであれば、SAP を改訂するだけでなく、治験実施計画書を改訂する必要があったと考える。その上で機構は、SAP 第 3.0 版に基づく解析では本剤のプラセボ群に対する優越性が示されなかったこと（表 4）から、治験実施計画書及び SAP 第 1.0 版に記載された主要解

9) 以下のいずれかの臨床的悪化の基準に該当した場合には、IVIG 及び血漿交換療法によるレスキュー治療が可能とされた。

i) MG クリーゼ

ii) 複視及び眼瞼下垂以外の個別の MG-ADL 項目のいずれかで、スコアが 3 に増悪した場合、又は 2 以上増悪した場合

iii) レスキュー治療を実施しないと患者の健康が危険に晒されると主治医が判断した場合

析（表 3）と SAP 第 3.0 版に基づく解析で異なる結果が得られた理由と、gMG 患者の転帰等を考慮した場合に臨床的に妥当と考えられる順位付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、治験実施計画書・SAP 第 1.0 版と SAP 第 3.0 版の主要解析では、死亡例、MG クリーゼ発現例及び中止例の取扱いが異なること、ECU-MG-301 試験では試験期間中の死亡例は認められておらず、MG クリーゼ発現例も本剤群の 1 例のみであったことから、中止例の取扱いが解析結果に影響したものと考えられたことを説明した。また申請者は、中止例 8 例（プラセボ群 2 例、本剤群 6 例、以下同順）のうち 1 例は誤ってランダム化された症例であり、治験薬は投与されていないことを説明した上で、残り 7 例（2 例、5 例）の中止例について詳細な検討を行った結果、3 例（2 例、1 例）では MG 症状の悪化が認められ、中止後にレスキュー治療が行われていたこと、本剤群の 1 例では中止後にレスキュー治療は行われていなかったが、レスキュー治療の実施基準⁹⁾に該当する MG 症状の悪化が認められたこと、本剤群の 3 例は有害事象のために中止しており、治験薬投与開始後は MG 症状の悪化は認められていなかったことを説明した。

その上で申請者は、より重篤と考えられる死亡例及び MG クリーゼ発現例に対し最悪順位を付けることは臨床的に適切と考えられるものの、SAP 第 3.0 版においてレスキュー治療の実施基準⁹⁾への該当の有無にかかわらず、レスキュー治療を受けた患者とすべての中止例を併せてイベント発現までの期間が短い患者から最悪順位を付けたことについては、MG 症状は改善しているものの有害事象により中止した 3 例の評価にバイアスを生じている可能性があることから臨床的に適切ではなく、当該患者集団については MG-ADL 総スコアの欠測値を補完した上でその他の患者集団と同様に順位付けすることが適切と考えることを説明した。

以上を踏まえ申請者は、順位付けで考慮する臨床的イベントを死亡、MG クリーゼ及びレスキュー治療又はレスキュー治療の実施基準に該当した患者の試験の中止として SAP 第 3.0 版より後に新たに策定した Worst-Rank 解析（SAP 第 2.0 版修正版）¹⁰⁾に基づき、ECU-MG-301 試験の主要評価項目である、FAS における投与 26 週の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量及び臨床的イベントについて解析した結果は表 8 のとおりであり、本剤群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた（ $p = 0.0160$ 、共分散分析モデルに基づく Worst-Rank 解析（SAP 第 2.0 版修正版））と説明した。

表 8 投与 26 週の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量（FAS、LOCF）

	MG-ADL 総スコア ^{a)}			臨床的イベント ^{b)}		Worst-Rank 解析 ^{c)}	
	ベースライン	投与 26 週	変化量	MG クリーゼ	レスキュー治療 及び中止 ^{d)}	順位 ^{e)}	群間比較 ^{f)}
プラセボ群	9.9 ± 2.64 (51) 9.0 (5, 18)	7.0 ± 3.36 (51) 6.0 (2, 16)	-2.8 ± 3.07 (51) -2.0 (-8, 7)	0	62.2 ± 55.40 (12) 43.5 (7, 178)	70.2 ± 4.41 (63)	-15.4 [-27.80, -2.92] $p = 0.0160$
本剤群	10.2 ± 2.98 (55) 10.0 (5, 18)	5.6 ± 4.02 (55) 5.0 (0, 15)	-4.7 ± 4.23 (55) -4.5 (-15, 4)	127.0 (1) 127 (127, 127)	80.7 ± 76.64 (6) 58.0 (1, 174)	54.8 ± 4.46 (62)	

a) 上段：平均値±標準偏差（評価例数）、下段：中央値（最小値、最大値）、MG クリーゼを発現せず、レスキュー治療を必要とせず

26 週間の治験薬投与を完了した患者、及び中止例のうちレスキュー治療の実施基準に該当しなかった患者が評価対象

b) イベントまでの期間（日）、上段：平均値±標準偏差（該当例数）、下段：中央値（最小値、最大値）

c) SAP 第 2.0 版修正版で主要解析として定義された Worst-Rank 解析¹⁰⁾

d) 試験を中止した患者のうちレスキュー治療の実施基準に該当する患者集団

e) 順位¹⁰⁾の調整平均値±標準偏差（共分散分析モデルに基づく）（評価例数）

f) 上段：群間差、中段：群間差の 95%信頼区間、下段：群間比較の p 値

機構は、以下のように考える。

10) ①投与 26 週までに死亡した患者集団（死亡した日までの日数が短い順）、②MG クリーゼを発現した患者集団（MG クリーゼ発現までの日数が短い順）、③レスキュー治療を受けた患者、又は試験を中止した患者のうちレスキュー治療の実施基準に該当する患者集団（レスキュー治療実施日又は中止日（両方のイベントがある場合には早く発現した方）までの日数が短い順）、④レスキュー治療を受けなかった患者、又は試験を中止した患者のうちレスキュー治療の実施基準に該当しなかった患者集団（投与 26 週の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量（LOCF）に基づく改善が小さい順）の順番で患者に対して最悪順位から順位付けを行い、その順位を応答変数として投与群及び MGFA 分類を因子、MG-ADL 総スコアのベースライン値を共変量とした共分散分析モデル

ECU-MG-301 試験の計画時における主要解析（治験実施計画書・SAP 第 1.0 版）における順位付けについて、①イベントの重篤性等に関する情報が考慮されていなかったこと、②レスキュー治療を受けなかったものの MG 症状の悪化により中止した患者が試験完了例と同様に取り扱われていたことは不適切であり、MG の病態及び臨床試験で生じる MG 症状の悪化を十分に考慮した上で主要解析における順位付けを決定する必要がある。また、MG 症状の悪化を考慮して ECU-MG-301 試験の開鍵前に策定された SAP 第 3.0 版では本剤のプラセボに対する優越性が示されていないことから、ECU-MG-301 試験において本剤の有効性が示されたと判断することはできない。しかしながら、ECU-MG-301 試験の開鍵後に策定された Worst-Rank 解析（SAP 第 2.0 版修正版）については、上記①及び②の点並びに個別症例の経過も考慮して、臨床的に適切な順位付けが設定されていることを踏まえると、本剤の有効性については事後的に規定された解析ではあるものの Worst-Rank 解析（SAP 第 2.0 版修正版）の結果も考慮して総合的に評価することが適切である。その上で、（i）Worst-Rank 解析（SAP 第 2.0 版修正版）に基づく MG-ADL 総スコアの変化量及び臨床的イベントに基づく順位解析結果では、探索的な検討結果ではあるものの、本剤群とプラセボ群の間に統計学的な有意差が認められたこと、（ii）治験実施計画書及び SAP 第 1.0 版に記載された主要解析は、必ずしも臨床的には適切な順位付けが行われていないものの、本剤群とプラセボ群の間に統計学的な有意差が認められていること、（iii）MG 症状の悪化を考慮して ECU-MG-301 試験の開鍵前に策定された SAP 第 3.0 版に記載された主要解析では、MG 症状は改善しているものの有害事象により中止した患者を保守的に取り扱ったために本剤の有効性が過小評価された可能性が高いことを踏まえると、本剤の gMG に対する有効性は期待できる。なお、ECU-MG-301 試験において本剤の有効性は検証されていないこと、本剤群に割り付けられた日本人被験者は 3 例と極めて限られていること（7.R.2 参照）から、本剤の有効性については製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。

以上については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.2 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: ECU-MG-301 試験）による評価について

7.R.2.1 内因性及び外因性の民族的要因について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: ECU-MG-301 試験）の実施に際し、本薬の有効性及び安全性に及ぼす内因性及び外因性の民族的要因をどのように考慮したのか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、内因性の民族的要因について、以下の点を説明した上で、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の影響は小さいと考えられたことから、第Ⅲ相試験を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ことを説明した。

- 本剤はヒト化モノクローナル抗体であり、既存効能（PNH 及び aHUS）においても本剤の薬物動態の民族差は認められなかったことから、本剤の薬物動態は日本人と外国人で大きく異ならないと考えられたこと。
- MG の診断は、国内外ともに症状（眼瞼下垂、嚥下障害、四肢筋力低下、呼吸障害等）、病原性自己抗体（抗 AChR 抗体、抗 MuSK 抗体等）及び神経筋接合部障害（塩酸エドロホニウム試験、筋電図等）に基づいて行われていたこと（Clin Exp Neuroimmunol 2015; 6: 21-31、J Clin Invest 2006; 116: 2843-54）。
- MG の国内における有病率は 100 万人あたり 118 人、その内訳は眼筋型 35.7%及び全身型 64.3%であり、MG クリーゼの発現歴を有する患者は 13.3%と報告されている（J Neurol Sci 2011; 305: 97-102）。一方海外では、欧州における疫学研究で有病率は 100 万人あたり 131～278 人（Eur J Neurol

2010; 17: 1445-50、J Intern Med 2015; 277: 594-604 等)、そのうち約 75～90%が全身型であるとされており (J Clin Invest 2006; 116: 2843-54、N Engl J Med 2016; 375: 2570-81)、MG クリーゼの発現歴を有する患者は約 15～20%とされていること (Neurology 1997; 48: 1253-60、J Neurol Sci 2007; 261: 127-33) から、有病率、病型及び MG クリーゼの発現状況等の疫学は国内外で類似していると考えられたこと。

- MG の治療法について、国内では免疫治療が基本となり、補助的にコリンエステラーゼ阻害薬 (ピリドスチグミン臭化物、アンベノニウム塩化物等) を使用するとされており、免疫治療では第一選択として経口ステロイド、第二選択としてカルシニューリン阻害薬 (シクロスポリン及びタクロリムス水和物)、第三選択として IVIG 及び血漿交換療法が推奨されている (重症筋無力症診療ガイドライン 2014. 南江堂; 2014)。一方海外では、本邦とは承認されている薬剤が一部異なるものの、経口ステロイドを含めた免疫治療が推奨されており、無効の場合は IVIG、血漿交換療法等が使用可能とされている (Neurology 2016; 87: 419-25)。国内と海外ではコリンエステラーゼ阻害薬の位置付けがやや異なるものの、いずれにおいても初期治療として使用される薬剤とされている。以上より、gMG に対する薬物治療は大きく異ならないと考えられたこと。

7.R.2.2 国際共同第Ⅲ相試験における有効性及び安全性の国・地域間での差異について

機構は、ECU-MG-301 試験における国・地域間での有効性及び安全性の差異について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ECU-MG-301 試験に組み入れられた患者の背景について、日本人集団では全体集団と比較して体重が軽い傾向が認められたほか、「2 種類以上の免疫抑制剤による 1 年以上の治療が無効」にて難治性 gMG と判断された患者、2 年以内に MG による入院歴がある患者が多い傾向が認められたことを説明した。

その上で申請者は、ECU-MG-301 試験における国・地域別の MG-ADL 総スコア⁴⁾及び臨床的イベントの解析結果は表 9 のとおりであり、日本人患者が偶発的にプラセボ群に偏って割り付けられたため、本剤群における日本人患者数は 3 例と極めて限られており、全体集団と日本人集団の一貫性について十分な検討を行うことは困難であったことを説明した。また申請者は、全体集団と比較して日本人集団でプラセボ群の MG-ADL 総スコアが大きく改善したことについて、全体集団の分布の範囲内であり、MG-ADL 総スコアは患者の自己申告に基づき医師が評価するスコアであるため偶発的に高いプラセボ効果が認められた可能性があることを説明した上で、日本人集団の本剤群における投与 26 週の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量 (ベースライン及び投与 26 週の測定値) は 1 (12, 13)、-3 (15, 12) 及び -2 (10, 8) であり、2 例では投与前と比較して症状の改善が認められたことを説明した。さらに申請者は、長期継続投与試験 (CTD 5.3.5.2.1 及び 5.3.5.2.3: ECU-MG-302 試験) のプラセボ-本剤群において、盲検下で治験薬投与が行われた投与 3 週までの MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は全体集団で -4.8 ± 3.55 (60 例)、日本人集団で -7.6 ± 2.72 (8 例) であり、日本人集団でも一定の改善が認められたことを説明した。以上を踏まえ申請者は、現時点までに本剤の有効性が全体集団と日本人集団で大きく異なる可能性を示唆するデータは得られていないことから、ECU-MG-301 試験の全体集団の成績に基づいて日本人の難治性 gMG 患者における本剤の有効性を評価することは可能と考えることを説明した。

表9 ECU-MG-301 試験における国・地域別の MG-ADL 総スコア及び臨床的イベントの解析結果 (FAS、LOCF)

	投与群	MG-ADL 総スコア ^{a)}			臨床的イベント ^{b)}		Worst-Rank 解析 ^{c)}	
		ベースライン	投与 26 週	変化量	MG クリーゼ	レスキュー治療 及び中止 ^{d)}	順位 ^{e)}	群間差 [95%信頼区間]
全体	プラセボ群	9.9 ± 2.64 (51) 9.0 (5, 18)	7.0 ± 3.36 (51) 6.0 (2, 16)	-2.8 ± 3.07 (51) -2.0 (-8, 7)	-	62.2 ± 55.40 (12) 43.5 (7, 178)	70.2 ± 4.41 (63)	-15.4 [-27.80, -2.92]
	本剤群	10.2 ± 2.98 (55) 10.0 (5, 18)	5.6 ± 4.02 (55) 5.0 (0, 15)	-4.7 ± 4.23 (55) -4.5 (-15, 4)	127.0 (1) 127.0 (127, 127)	80.7 ± 76.64 (6) 58.0 (1, 174)	54.8 ± 4.46 (62)	
日本	プラセボ群	11.0 ± 2.83 (6) 10.5 (8, 16)	5.7 ± 2.58 (6) 5.5 (2, 9)	-5.3 ± 2.42 (6) -5.0 (-8, -2)	-	27.0 ± 5.66 (2) 27 (23, 31)	58.2 ± 41.45 (8) 51 (14, 119.5)	20.5 [-31.6, 72.6]
	本剤群	12.5 ± 3.54 (2) 12.5 (10, 15)	10.0 ± 2.83 (2) 10 (8, 12)	-2.5 ± 0.71 (2) -2.5 (-3, -2)	-	171 (1) 171 (171, 171)	78.7 ± 26.57 (3) 67.5 (59.5, 109)	
アジア 太平洋	プラセボ群	10.3 ± 2.99 (4) 10.0 (7, 14)	7.0 ± 4.16 (4) 7.0 (2, 12)	-3.3 ± 4.03 (4) -3.0 (-8, 1)	-	140.0 (1) 140.0 (140, 140)	68.5 ± 40.48 (5) 79.5 (14.0, 110.0)	-
	本剤群	-	-	-	-	-	-	
欧州	プラセボ群	9.6 ± 1.73 (12) 9 (7, 13)	7.4 ± 2.97 (12) 6.5 (4, 15)	-2.2 ± 2.48 (12) -2 (-7, 2)	-	71 ± 67.69 (6) 45 (7, 178)	83.8 ± 30.00 (18) 79.5 (22.5, 123.0)	-23.7 [-43.8, -3.6]
	本剤群	9.9 ± 2.89 (28) 9.5 (6, 18)	5.4 ± 4.01 (28) 5.5 (0, 14)	-4.5 ± 4.73 (28) -4 (-15, 4)	127.0 (1) 127.0 (127, 127)	72.8 ± 76.41 (4) 58.0 (1, 174)	59.6 ± 40.51 (33) 51 (1.0, 125.0)	
北米	プラセボ群	10 ± 2.97 (22) 9.5 (5, 18)	7.9 ± 3.62 (22) 7.0 (4, 16)	-2.1 ± 3.12 (22) -2 (-7, 7)	-	42.0 ± 17.35 (3) 46.0 (23, 57)	72.3 ± 27.94 (25) 79.5 (22.5, 119.5)	-29.9 [-49.3, -10.5]
	本剤群	10.9 ± 3.01 (20) 10.5 (5, 16)	5.1 ± 3.92 (20) 4.5 (0, 15)	-5.8 ± 3.86 (20) -7 (-12, 0)	-	22 (1) 22.0 (22, 22)	42.4 ± 35.76 (21) 22.5 (3.5, 121.0)	
南米	プラセボ群	9.0 ± 2.89 (7) 8.0 (6, 14)	5.0 ± 2.89 (7) 6.0 (2, 10)	-4.0 ± 3.11 (7) -5.0 (-8, 0)	-	-	51.4 ± 30.56 (7) 40.0 (14.0, 91.5)	9.7 [-29.2, 48.6]
	本剤群	8.2 ± 2.68 (5) 7 (6, 12)	5.2 ± 4.87 (5) 6 (0, 12)	-3.0 ± 2.83 (5) -4.0 (-6, 0)	-	-	61.1 ± 28.60 (5) 51.0 (31.5, 91.5)	

a) 上段: 平均値 ± 標準偏差 (評価例数)、下段: 中央値 (最小値, 最大値)、MG クリーゼを発現せず、レスキュー治療を必要とせず 26 週間の治療投与を完了した患者、及び中止例のうちレスキュー治療の実施基準に該当しなかった患者が評価対象

b) イベントまでの期間 (日)、上段: 平均値 ± 標準偏差 (該当例数)、下段: 中央値 (最小値, 最大値)

c) SAP 第 2.0 版修正版で主要解析として定義された Worst-Rank 解析¹⁰⁾

d) 試験を中止した患者のうちレスキュー治療の実施基準に該当する患者集団

e) 順位¹⁰⁾の調整平均値 ± 標準誤差 (共分散分析モデルに基づく) (評価例数)

次に申請者は、ECU-MG-301 試験及び ECU-MG-302 試験における日本人/外国人別の主な有害事象の発現状況は表 10 のとおりであり、限られた被験者数での検討結果ではあるものの、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とから、ECU-MG-301 試験及び ECU-MG-302 試験の全体集団の成績に基づいて日本人の難治性 gMG 患者における本剤の安全性を評価することは可能と考えることを説明した。

表 10 ECU-MG-301 試験及び ECU-MG-302 における日本人/外国人別の主な有害事象の発現状況

	ECU-MG-301 試験						ECU-MG-302 試験		
	全体		日本人		外国人		全体 (本剤)	日本人 (本剤)	外国人 (本剤)
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群			
評価例数	63	62	8	3	55	59	117	11	106
すべての有害事象	56 (88.9)	53 (85.5)	7 (87.5)	2 (66.7)	49 (89.1)	51 (86.4)	107 (91.5)	11 (100)	96 (90.6)
重篤な有害事象	18 (28.6)	9 (14.5)	2 (25.0)	1 (33.3)	16 (29.1)	8 (13.6)	35 (29.9)	4 (36.4)	31 (29.2)
中止に至った有害事象	0	4 (6.5)	0	0	0	4 (6.8)	3 (2.6)	0	3 (2.8)
主な有害事象									
頭痛	12 (19.0)	10 (16.1)	0	2 (66.7)	12 (21.8)	8 (13.6)	31 (26.5)	3 (27.3)	28 (26.4)
鼻咽頭炎	10 (15.9)	9 (14.5)	3 (37.5)	1 (33.3)	7 (12.7)	8 (13.6)	28 (23.9)	9 (81.8)	19 (17.9)
重症筋無力症	11 (17.5)	6 (9.7)	2 (25.0)	1 (33.3)	9 (16.4)	5 (8.5)	17 (14.5)	2 (18.2)	15 (14.2)
上気道感染	12 (19.0)	10 (16.1)	0	0	12 (21.8)	10 (16.9)	13 (11.1)	0	13 (12.3)
悪心	9 (14.3)	8 (12.9)	0	0	9 (16.4)	8 (13.6)	12 (10.3)	1 (9.1)	11 (10.4)
下痢	8 (12.7)	8 (12.9)	0	0	8 (14.5)	8 (13.6)	17 (14.5)	1 (9.1)	16 (15.1)
背部痛	6 (9.5)	5 (8.1)	2 (25.0)	0	4 (7.3)	5 (8.5)	9 (7.7)	2 (18.2)	7 (6.6)
浮動性めまい	5 (7.9)	5 (8.1)	0	0	5 (9.1)	5 (8.5)	5 (4.3)	0	5 (4.7)
筋肉痛	2 (3.2)	5 (8.1)	0	0	2 (3.6)	5 (8.5)	11 (9.4)	3 (27.3)	8 (7.5)
挫傷	2 (3.2)	5 (8.1)	0	0	2 (3.6)	5 (8.5)	6 (5.1)	1 (9.1)	5 (4.7)
口腔ヘルペス	0	5 (8.1)	0	0	0	5 (8.5)	2 (1.7)	0	2 (1.9)
尿路感染	5 (7.9)	4 (6.5)	1 (12.5)	0	4 (7.3)	4 (6.8)	8 (6.8)	0	8 (7.5)
末梢性浮腫	2 (3.2)	4 (6.5)	1 (12.5)	0	1 (1.8)	4 (6.8)	5 (4.3)	1 (9.1)	4 (3.8)
四肢痛	2 (3.2)	4 (6.5)	0	0	2 (3.6)	4 (6.8)	12 (10.3)	1 (9.1)	11 (10.4)
発熱	2 (3.2)	4 (6.5)	0	0	2 (3.6)	4 (6.8)	6 (5.1)	0	6 (5.7)

発現例数 (発現割合 (%))

以上を踏まえ申請者は、本剤の難治性 gMG 患者における有効性及び安全性に国・地域間で大きな差異が存在する可能性は示唆されていないことから、国際共同試験として実施された ECU-MG-301 試験及び ECU-MG-302 試験の全体集団の成績を基に、日本人の難治性 gMG 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ことを説明した。

機構は、以下のように考える。

ECU-MG-301 試験では、投与群間で参加国・地域の大きな偏りが生じており、日本人集団については本剤群に割り付けられた患者数が 3 例と極めて少数例であったことから、当該試験に基づき全体集団と日本人集団における有効性及び安全性の一貫性について十分に検討することは困難である。本来であれば、国際共同試験として実施したことの適切性及び全体集団と日本人集団の一貫性について検討できるよう、割付因子として参加国を設定する等考慮することが適切であった。しかしながら、ECU-MG-302 試験のプラセボ-本剤群において盲検下で治験薬が投与された投与 3 週までの MG-ADL 総スコアの推移並びに ECU-MG-301 試験及び ECU-MG-302 試験における有害事象の発現状況について、全体集団と日本人集団の間で大きく異なる傾向は示唆されていないこと、本剤の投与対象は重篤な希少疾患である MG の中でも特に難治性の患者集団に限定されていること（7.R.5 参照）を踏まえると、日本人患者における有効性及び安全性について検討するための検証的試験を追加実施する必要性が高いとはいえない。したがって、製造販売後に日本人の難治性 gMG 患者における本剤の安全性及び有効性について十分に検討を行うことを前提とすれば、ECU-MG-301 試験及び ECU-MG-302 試験の全体集団の成績を基に、日本人の難治性 gMG 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である。以上については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.3 有効性について

7.R.3.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: ECU-MG-301 試験）における有効性評価項目について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: ECU-MG-301 試験）の主要評価項目として設定された MG-ADL 総スコア⁴⁾の信頼性及び妥当性について説明した上で、MG-ADL 総スコアを主要評価項目として設定したこと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、MG-ADL 総スコア⁴⁾は日常生活動作に関連する機能障害について患者の申告に基づき評価する指標であり、海外で信頼性及び妥当性が確認されていること（Neurology 1999; 52: 1487-9、Muscle Nerve 2011; 44: 727-31）を説明した。その上で申請者は、MG-ADL 総スコア日本語版の信頼性及び妥当性は確認されていないものの、①スコアの範囲が 4 段階と少なく、差異も明確であること、英語の標記は簡潔で日本語訳も患者に理解しやすいものであることから、国内においても海外と同様に評価可能と考えられること、②評価者間で統一した評価が行われるよう、評価方法に関するトレーニングを実施したこと、③過去にタクロリムス水和物の国内臨床試験で使用された実績があること（Curr Med Res Opin 2004; 20: 1269-73、J Clin Neurosci 2006; 13: 39-44）から、ECU-MG-301 試験の主要評価項目として選択したことは適切であったと考えることを説明した。

また申請者は、ECU-MG-301 試験では副次評価項目として、主に定量的な検査結果に基づく QMG 総スコア¹¹⁾、MG の症状、機能障害及び身体障害に基づき生活の質を評価する MG-QoL15 総スコア¹²⁾が設定されていたことを説明した。その上で申請者は、投与 26 週の QMG 総スコア及び MG-QoL15 総スコアのベースラインからの変化量は表 11 のとおりであり、MG-ADL 総スコアと同様に本剤投与時に改善が認められていることから、MG-ADL 総スコアに基づき MG 症状が適切に評価されたものと考えることを説明した。

表 11 投与 26 週の QMG 総スコア及び MG-QoL15 総スコアのベースラインからの変化量 (FAS、LOCF)

	スコア ^{a)}			臨床的イベント ^{b)}		Worst-Rank 解析 ^{c)}	
	ベースライン	投与 26 週 ^{d)}	変化量 ^{d)}	MG クリーゼ	レスキュー治療 及び中止 ^{e)}	順位 ^{f)}	群間差 [95%信頼区間]
QMG 総スコア							
プラセボ群	16.4 ± 5.76 (51) 15.0 (8, 34)	14.1 ± 5.40 (51) 13.0 (5, 32)	-2.4 ± 3.70 (51) -3.0 (-11, 8)	-	62.2 ± 55.4 (12) 43.5 (7, 178)	71.6 ± 4.42 (63)	-17.7 [-30.14, -5.32]
本剤群	17.2 ± 5.02 (55) 17.0 (6, 31)	12.1 ± 5.97 (55) 12.0 (1, 27)	-5.2 ± 4.79 (55) -5.0 (-16, 2)	127.0 (1) 127.0 (127, 127)	80.7 ± 76.64 (6) 58.0 (1, 174)	53.9 ± 4.46 (62)	
MG-QoL 総スコア							
プラセボ群	30.2 ± 13.10 (51) 30.0 (6, 60)	23.7 ± 13.38 (51) 20.0 (3, 58)	-6.5 ± 9.40 (51) -6.0 (-30, 16)	-	62.2 ± 55.4 (12) 43.5 (7, 178)	70.6 ± 4.48 (63)	-16.0 [-28.62, -3.37]
本剤群	32.0 ± 11.86 (55) 32.0 (6, 59)	19.1 ± 14.88 (55) 17.0 (0, 59)	-12.9 ± 13.94 (55) -10.0 (-44, 19)	127.0 (1) 127.0 (127, 127)	80.7 ± 76.64 (6) 58.0 (1, 174)	54.6 ± 4.52 (62)	

a) 上段: 平均値 ± 標準偏差 (評価例数)、下段: 中央値 (最小値, 最大値)

b) イベントまでの期間 (日)、上段: 平均値 ± 標準偏差 (該当例数)、下段: 中央値 (最小値, 最大値)

c) SAP 第 2.0 版修正版で主要解析として定義された Worst-Rank 解析¹⁰⁾

d) MG クリーゼを発現せず、レスキュー治療を必要とせず 26 週間の治験薬投与を完了した患者、及び中止例のうちレスキュー治療の実施基準に該当しなかった患者が評価対象

e) 試験を中止した患者のうちレスキュー治療の実施基準に該当する患者集団

f) 順位¹⁰⁾の調整平均値 ± 標準誤差 (共分散分析モデルに基づく) (評価例数)

機構は、以上について了承し、ECU-MG-301 試験の主要評価項目として MG-ADL 総スコアを設定したことに大きな問題はなく、MG-ADL 総スコアに基づき MG 症状が適切に評価されたと考える。

7.R.3.2 有効性に影響を及ぼす因子について

機構は、本剤の有効性に影響を及ぼす因子について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ECU-MG-301 試験における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量について、背景因子別の部分集団解析結果は表 12 のとおりであり、胸腺摘除歴のない患者では群間差が縮小する傾向が認められるものの、少数例の部分集団での検討であることから偶発的な結果である可能性があると考え、ECU-MG-302 試験では胸腺摘除ありの患者における投与 26 週の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量 (平均値 ± 標準偏差) はプラセボ-本剤集団 (25 例) で -4.8 ± 3.21 及び本剤-本剤集団 (29 例) で -5.3 ± 4.11、胸腺摘除なしの患者ではプラセボ-本剤集団 (30 例) で -5.0 ± 3.25 及び本剤-本剤集団 (20 例) で -5.2 ± 3.30 であり、胸腺摘除の有無が本剤の有効性に影響を及ぼす可能性は示唆されなかったことを説明した。

11) MG の筋力減弱及び易疲労性について主に定量的な検査結果に基づきスコア化する評価指標であり、眼筋 (2 項目 [複視、眼瞼下垂])、顔面筋 (1 項目 [顔面筋力])、球症状 (2 項目 [4 オンスの水の飲み込み、1~50 まで声に出して数えたときの発話能力])、粗大運動 (6 項目 [左右の握力、腕挙上、脚挙上])、体幹筋 (1 項目 [頭部挙上]) 及び呼吸筋 (1 項目 [努力性肺活量]) の計 13 項目について、各項目を 0 (正常) ~ 3 (最重症) の 4 段階で評価する。

12) MG の症状による日常生活の障害について患者が評価する 15 項目の指標。気分 (3 項目)、視力 (1 項目)、飲食 (1 項目)、会話 (1 項目)、整容 (1 項目)、移動 (3 項目)、家族関係 (1 項目)、社会活動 (4 項目) の各項目を 0 (問題なし) ~ 4 (最も悪い) の 5 段階で評価する。

表 12 背景因子別の投与 26 週における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量 (FAS、LOCF^{a)})

		ベースラインからの変化量		群間差 [95%信頼区間] ^{b)}
		プラセボ群	本剤群	
全体集団		-2.6 ± 0.48 (63)	-4.0 ± 0.48 (62)	-1.4 [-2.77, -0.07]
年齢 ^{c)}	46 歳未満	-2.4 ± 0.70 (30)	-4.9 ± 0.69 (32)	-2.5 [-4.45, -0.51]
	46 歳以上	-2.7 ± 0.65 (33)	-3.1 ± 0.69 (30)	-0.4 [-2.27, 1.54]
性別	男性	-2.0 ± 0.73 (22)	-2.3 ± 0.75 (21)	-0.3 [-2.41, 1.86]
	女性	-2.9 ± 0.60 (41)	-4.8 ± 0.60 (41)	-2.0 [-3.65, -0.26]
体重 ^{c)}	80.7 kg 未満	-2.2 ± 0.72 (30)	-3.4 ± 0.69 (32)	-1.2 [-3.24, 0.75]
	80.7 kg 以上	-3.0 ± 0.65 (33)	-4.5 ± 0.68 (30)	-1.4 [-3.33, 0.49]
診断時の年齢 ^{c)}	32.6 歳未満	-2.4 ± 0.68 (31)	-4.2 ± 0.68 (31)	-1.8 [-3.73, 0.11]
	32.6 歳以上	-2.9 ± 0.69 (32)	-3.8 ± 0.71 (31)	-0.9 [-2.90, 1.11]
罹病期間 ^{c)}	6.9 年未満	-3.1 ± 0.63 (32)	-3.9 ± 0.68 (28)	-0.8 [-2.67, 1.05]
	6.9 年以上	-2.0 ± 0.71 (31)	-4.1 ± 0.68 (34)	-2.1 [-4.06, -0.14]
MGFA 分類	II a 又は III a	-2.3 ± 0.63 (32)	-3.3 ± 0.66 (30)	-1.0 [-2.89, 0.79]
	IV a	-1.1 ± 4.21 (2)	-2.2 ± 2.77 (4)	-1.2 [-18.63, 16.30]
	II b 又は II b	-3.2 ± 0.73 (26)	-4.7 ± 0.75 (25)	-1.5 [-3.56, 0.65]
	IV b	-0.1 ± 3.54 (3)	-6.9 ± 3.54 (3)	-6.8 [-22.88, 9.24]
ベースラインの MG-ADL 総スコア ^{c)}	10 未満	-1.4 ± 0.61 (32)	-3.8 ± 0.70 (24)	-2.4 [-4.32, -0.55]
	10 以上	-3.5 ± 0.74 (31)	-4.4 ± 0.67 (38)	-0.9 [-2.88, 1.14]
難治性の 判断基準	脚注 3(i) ^{d)}	-3.0 ± 0.60 (41)	-3.4 ± 0.61 (42)	-0.4 [-2.11, 1.29]
	脚注 3(ii) ^{e)}	-1.7 ± 0.78 (22)	-5.1 ± 0.83 (20)	-3.4 [-5.75, -1.09]
胸腺摘除	あり	-2.1 ± 0.69 (31)	-4.7 ± 0.63 (37)	-2.6 [-4.48, -0.75]
	なし	-3.0 ± 0.69 (32)	-3.0 ± 0.77 (25)	-0.0 [-2.09, 2.06]

調整済み平均値 ± 標準誤差 (評価例数)

- a) 投与 26 週のスコアについて、レスキュー治療を必要としなかった患者では LOCF により補完し、レスキュー治療を必要とした患者ではレスキュー治療前の直近の値を用いて補完した。
- b) 投与群及び MGFA 分類を因子、MG-ADL 総スコアのベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく
- c) 中央値で層別
- d) 「2 種類以上の免疫抑制剤による 1 年以上の治療が無効。」
- e) 「1 種類以上の免疫抑制剤による治療が無効で、過去 12 カ月以内に筋力低下のために 3 カ月に 1 回以上の定期的な血漿交換療法又は IVIG 療法が行われており、症状コントロールに血漿交換療法又は IVIG 療法の継続を要する。」

機構は、本剤と併用された gMG に対する薬剤等が本剤の有効性に及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ECU-MG-301 試験における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量について、各薬剤の併用有無別の部分集団解析結果は表 13 のとおりであり、部分集団間でプラセボ群と本剤群の群間差に明らかな差異は認められなかったことから、併用薬が本剤の有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考えることを説明した。

表 13 各薬剤の併用有無別の投与 26 週における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量 (FAS、LOCF^{a)})

		ベースラインからの変化量		群間差 [95%信頼区間] ^{b)}
		プラセボ群	本剤群	
全体集団		-2.6 ± 0.48 (63)	-4.0 ± 0.48 (62)	-1.4 [-2.77, -0.07]
経口ステロイド	併用あり	-2.3 ± 0.56 (51)	-3.6 ± 0.57 (47)	-1.2 [-2.84, 0.36]
	併用なし	-3.8 ± 1.06 (12)	-5.3 ± 0.95 (15)	-1.5 [-4.66, 1.59]
経口ステロイド以外の 免疫抑制剤 ^{c)}	併用あり	-2.9 ± 0.52 (53)	-4.0 ± 0.50 (57)	-1.1 [-2.48, 0.36]
	併用なし	-1.3 ± 1.34 (10)	-5.1 ± 2.02 (5)	-3.8 [-9.19, 1.49]
コリンエステラーゼ 阻害薬	併用あり	-2.6 ± 0.53 (53)	-4.1 ± 0.51 (58)	-1.5 [-3.00, -0.09]
	併用なし	-2.5 ± 1.05 (10)	-3.3 ± 1.71 (4)	-0.8 [-5.32, 3.65]

調整済み平均値 ± 標準誤差 (評価例数)

- a) 投与 26 週のスコアについて、レスキュー治療を必要としなかった患者では LOCF により補完し、レスキュー治療を必要とした患者ではレスキュー治療前の直近の値を用いて補完した。
- b) 投与群及び MGFA 分類を因子、MG-ADL 総スコアのベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく
- c) アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、シクロスポリン、タクロリムス水和物、シクロホスファミド、メトトレキサート

機構は、以上について了承するが、本剤の有効性に影響を与える因子（併用薬の種類を含む）については製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

機構は、以上の検討を踏まえ、本剤の有効性について特段の問題はないものと判断した。

7.R.4 安全性について

7.R.4.1 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、難治性の gMG と既承認効能・効果（PNH、aHUS）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、gMG 患者を対象とした臨床試験¹³⁾と PNH 患者を対象とした臨床試験¹⁴⁾及び aHUS 患者を対象とした臨床試験¹⁵⁾における主な有害事象の発現状況は表 14 のとおりであり、gMG 患者では原疾患である重症筋無力症が多く認められたこと、それ以外に PNH 及び aHUS 対象試験と比較して gMG 患者で特異的に認められた事象及び多く認められた事象はなかったことを説明し、gMG 患者と既承認効能・効果（PNH、aHUS）の対象患者の安全性プロファイルに大きな差異はないと考えることを説明した。

表 14 gMG 患者、PNH 患者及び aHUS 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

	gMG		PNH		aHUS (本剤)
	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤	
評価例数	63	123	44	195	37
すべての有害事象	56 (88.9)	116 (94.3)	40 (90.9)	194 (99.5)	37 (100.0)
重篤な有害事象	13 (20.6)	33 (26.8)	9 (20.5)	75 (38.5)	30 (81.1)
主な有害事象					
頭痛	12 (19.0)	39 (31.7)	12 (27.3)	109 (55.9)	18 (48.6)
鼻咽頭炎	10 (15.9)	32 (26.0)	8 (18.2)	97 (49.7)	15 (40.5)
下痢	8 (12.7)	21 (17.1)	5 (11.4)	66 (33.8)	18 (48.6)
重症筋無力症	11 (17.5)	20 (16.3)	0	0	0
悪心	9 (14.3)	19 (15.4)	5 (11.4)	63 (32.3)	15 (40.5)
上気道感染	12 (19.0)	18 (14.6)	10 (22.7)	80 (41.0)	13 (35.1)
四肢痛	2 (3.2)	16 (13.0)	1 (2.3)	39 (20.0)	5 (13.5)
関節痛	3 (4.8)	15 (12.2)	4 (9.1)	43 (22.1)	4 (10.8)
背部痛	6 (9.5)	14 (11.4)	4 (9.1)	49 (25.1)	9 (24.3)
尿路感染	5 (7.9)	12 (9.8)	4 (9.1)	33 (16.9)	9 (24.3)
咳嗽	3 (4.8)	11 (8.9)	4 (9.1)	39 (20.0)	11 (29.7)
発熱	2 (3.2)	10 (8.1)	2 (4.5)	40 (20.5)	11 (29.7)
浮動性めまい	5 (7.9)	10 (8.1)	5 (11.4)	39 (20.0)	6 (16.2)
嘔吐	5 (7.9)	9 (7.3)	5 (11.4)	50 (25.6)	18 (48.6)
口腔咽頭痛	3 (4.8)	9 (7.3)	4 (9.1)	42 (21.5)	6 (16.2)
末梢性浮腫	2 (3.2)	9 (7.3)	1 (2.3)	8 (4.1)	11 (29.7)
貧血	0	7 (5.7)	1 (2.3)	8 (4.1)	13 (35.1)
腹痛	2 (3.2)	3 (2.4)	5 (11.4)	42 (21.5)	7 (18.9)
腎機能障害	0	0	0	4 (2.1)	8 (21.6)

発現例数（発現割合（%））

機構は、以上について了承するが、本剤の投与対象となる gMG 患者のほとんどでは免疫抑制剤が併用されることが考えられること（7.R.5 参照）から、感染症に関するリスクについては 7.R.4.2 で議論することとする。

13) 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: ECU-MG-301 試験）及び長期継続投与試験（CTD 5.3.5.2.1 及び CTD 5.3.5.2.3: ECU-MG-302 試験）

14) C04-001 試験（PNH 承認申請時 CTD 5.3.5.1.1）、C02-001 試験（PNH 承認申請時 CTD 5.3.5.2.1）、E02-001 試験（PNH 承認申請時 CTD 5.3.5.2.2）、X03-001/X03-001A 試験（PNH 承認申請時 CTD 5.3.5.2.3）、C04-002 試験（PNH 承認申請時 CTD 5.3.5.2.4）及び E05-001 試験（PNH 承認申請時 CTD 5.3.5.2.5）*

15) C08-002A/B 試験（aHUS 承認申請時 CTD 5.3.5.1.1）及び C08-003A/B 試験（aHUS 申請時 CTD 5.3.5.1.2）

* 新薬承認情報提供時に修正（修正前: C04-001 試験（PNH 承認申請時 CTD 5.3.5.1.1）・・・C04-002 試験（PNH 承認申請時 CTD 5.3.5.2.4）、E05-001 試験（PNH 承認申請時 CTD 5.3.5.2.5）、C07-001 試験（PNH 承認申請時 CTD 5.3.5.2.6）及び E07-001 試験（PNH 承認申請時 CTD 5.3.5.2.7））

7.R.4.2 感染症について

7.R.4.2.1 髄膜炎菌感染症について

機構は、本剤により C5 が阻害されることで髄膜炎菌感染症のリスクが増加することから、既承認効能・効果である PNH 及び aHUS の患者へ本剤を投与する前に髄膜炎菌ワクチンを接種することが規定されていることについて、本剤の投与対象となる gMG 患者のほとんどでは免疫抑制剤が併用されると考えられること（7.R.5 参照）から、髄膜炎菌ワクチンの接種による免疫獲得が低下し、髄膜炎菌感染症のリスクが高くなる可能性がないか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。

- 髄膜炎菌感染症に対する初期防御機構には、補体介在性溶菌とオプソニン化貪食作用の寄与が知られている（Clin Microbiol Rev 2000; 13: 144-66）。本剤は抗 C5 抗体であり、C5 の活性化を抑制することで髄膜炎菌に対する補体介在性溶菌を抑制する。したがって、本剤投与時にはオプソニン化貪食作用が髄膜炎菌感染に対する重要な防御機構となる。このため、既承認効能・効果（PNH、aHUS）では、本剤の投与開始の少なくとも 2 週間前までに髄膜炎菌に対するワクチンを接種するよう、添付文書の警告欄及び効能・効果に関連する使用上の注意の項で注意喚起している。
- 本剤の投与対象となる gMG 患者のほとんどでは、免疫治療として、本邦での適応外薬も含めて細胞増殖抑制剤（アザチオプリン等）、アルキル化剤（シクロホスファミド等）、カルシニューリン阻害薬（タクロリムス水和物等）が、経口ステロイドと併用されていると考えられ、これらの薬剤は T 細胞及び B 細胞の活性化及びクローン性増殖を抑制するため（Clin Exp Immunol 2014; 175: 408-18）、初回接種ワクチンに対する免疫応答を弱める可能性がある。なお、本剤の投与対象となる gMG 患者の症状の重篤性を考慮すると、免疫治療を中止し、免疫系の賦活を待って髄膜炎菌ワクチンを接種することは現実的ではない。
- 国内外製造販売後安全性情報¹⁶⁾で報告された髄膜炎菌感染症関連の有害事象 99 例のうち 21 例で免疫抑制剤（コルチコステロイド 17 例、カルシニューリン阻害薬 11 例、細胞増殖抑制剤 3 例（重複を含む））が併用されていたが、現在までに免疫抑制剤と髄膜炎菌感染症の関連性については明確になっていない。
- 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: ECU-MG-301 試験）では、既承認効能・効果と同様に本剤投与の 2 週間前までに髄膜炎菌ワクチンを接種する¹⁷⁾よう規定していたが、抗髄膜炎菌抗体価の測定は行わなかったため、ワクチン接種により免疫治療中の gMG 患者でどの程度髄膜炎菌に対する免疫が獲得できたかは不明である。
- gMG 患者を対象とした臨床試験¹³⁾において髄膜炎菌感染症関連の有害事象¹⁸⁾は認められなかった一方で、これまでに実施された臨床試験では本剤投与患者の 0.3%（5/1728 例）に事象が認められた。また、国内外製造販売後安全性情報¹⁶⁾で報告された髄膜炎菌感染症関連の有害事象は 99 例（適応症 PNH 60 例、aHUS 29 例及びその他 10 例）であったが、gMG については海外で 2017 年 8 月に承認されたばかりであり、gMG 患者での報告はなかった。以上より、現時点で gMG 患者において髄膜炎菌感染症の発現リスクが高くなる傾向は示唆されていないと考える。

16) 国内: 集計期間 2010 年 4 月 16 日～ 約7年※ 、総曝露年 2373.5 人年、海外: 集計期間 2007 年 4 月 2 日～ 約10年※ 、総曝露年 29792.1 人年

17) 既にワクチン接種を受け、ワクチン製造販売業者が指定する効果持続期間内の患者及び現行の治療又は各国のガイドラインに従ったワクチン接種を受けている患者は除かれた。

18) MedDRA で「髄膜炎菌」を含む PT 及び PT「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

機構は、申請者の説明を踏まえると、本剤の投与対象となる gMG 患者では通常の髄膜炎菌ワクチン接種によって十分な免疫を獲得できない可能性が想定されることから、髄膜炎菌感染症に係るリスク管理策について再検討した上で説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤投与時に認められた髄膜炎菌感染症の発現状況について、以下のように説明した。

- 髄膜炎菌には 12 の血清型があるが、侵襲型髄膜炎菌感染の大部分は A、B、C、W、X 又は Y 型に起因するとされており（Infect Dis Ther 2016; 5: 89-112）、本邦では Y 型が 42%、C 及び X 型が 18% を占める（Vaccine 2016; 34: 4068-71）とされている。また、髄膜炎菌ワクチンは、本邦では A、C、W-135 及び Y 型に対するワクチン（メナクトラ筋注）が承認されており、欧米では 2014 年以降 B 型に対するワクチンも使用可能となっている。一方で、本剤の国内外製造販売後安全性情報¹⁹⁾で報告された髄膜炎菌感染症 99 例の血清型は、B 型が 23 例と最も多く、次いで Y 型 14 例、C 型 9 例、W-135 型 6 例、その他 47 例となっている。
- 髄膜炎菌ワクチンを接種しているにもかかわらず C、W-135 及び Y 型の感染が一定数認められること、B 型に対するワクチンが欧米で承認された 2014 年以降も、B 型の感染が 7 例報告されていること、現在ワクチンが存在しない血清型の感染も認められることを踏まえると、既承認効能・効果についても、髄膜炎菌ワクチンの接種のみで髄膜炎菌感染症のリスクを完全に抑制することはできないと考える。
- 本剤の国内外製造販売後安全性情報¹⁹⁾で報告された髄膜炎菌感染症による死亡例 10 例では、いずれも抗生物質の投与開始の遅れが報告されていることから、申請者としては、髄膜炎菌ワクチンの接種の徹底に加えて、髄膜炎菌感染症リスクについて、医療従事者に対する注意喚起及び患者とその家族に対する情報提供を十分に行うことが重要と考える。

その上で申請者は、髄膜炎菌感染症のリスク管理策について、以下のような再検討を行ったことを説明した。

- ワクチンの追加接種:** 米国感染症学会のワクチン接種ガイドライン（Clin Infect Dis 2014; 58: 309-18）及び日本環境感染学会のガイドライン（環境感染誌 2017; 32 (suppl): S1-5）では、根拠データは示されていないものの、免疫抑制状態にある患者に対する髄膜炎菌ワクチン接種について、第 1 期接種として 8 週間隔で 2 回接種すること、及び免疫力を持続させるために 5 年ごとに追加接種することが推奨されている。さらに、米国¹⁹⁾及び英国（Immunisation against infectious disease: The green book. Wellington House, 2013）では、本剤を投与されるすべての患者に対し、同様の第 1 期 2 回接種及び追加接種が推奨されていることを踏まえ、ワクチン接種による免疫獲得の可能性を高められるよう、本邦でも gMG 患者に対しては髄膜炎菌ワクチンを第 1 期接種として 8 週間隔で 2 回接種すること、及び免疫力を持続させるために 5 年ごとに追加接種することを推奨することが適切と考える。
- 抗髄膜炎菌抗体価のモニタリング:** 髄膜炎菌感染を予防するために必要な抗体価については諸説あり（Clin Microbiol Rev 1991; 4: 359-95）、現時点で確立しているとはいえない。したがって、本剤投与開始時、髄膜炎菌ワクチン接種後等に抗体価を測定し、必要に応じてワクチンの追加接種を検討する、又は本剤の投与を中止する等の対応を検討するよう注意喚起することは適切ではない。
- 抗生物質の継続的な予防投与:** フランスでは、本剤投与中は継続的に抗生物質を予防投与することが推奨されている。しかしながら、2007 年以降における本剤投与後の髄膜炎菌感染症の報告率はフランス及び全世界でそれぞれ 0.38/100 人年及び 0.31/100 人年と同程度であったことから、現時点で

19) General best practice guidelines for immunization: best practices guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). (<https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/index.html>)（最終確認日：平成 29 年 10 月 6 日）

は継続的な抗生物質の予防投与の意義は明確ではなく、検討するよう注意喚起することは適切ではない。

- **髄膜炎菌保菌者への投与抑制**：髄膜炎菌は健康な人においても咽頭に定着しており、日本人一般集団における保菌割合は0.4%と報告されている（感染症誌 2005; 79: 527-33）が、集団における髄膜炎菌の保菌割合と髄膜炎菌感染症の発症リスクの関連は明確でなく（Lancet 1973; 2: 205、Hum Vaccine Immunother 2012; 8: 1029-35）、本剤投与前に髄膜炎菌の保菌の有無を確認することで髄膜炎菌感染症の発症を予防できるか不明である。したがって、髄膜炎菌保菌者に対する投与を抑制することは適切ではない。

以上を踏まえ申請者は、本剤の投与対象となる gMG 患者における髄膜炎菌感染症に対するリスク管理策として、その実効性・有用性は明確になっていないものの、国内外の関連ガイドラインを参考に、髄膜炎菌ワクチンの追加接種（第1期接種として8週間隔で2回接種すること、及び免疫力を持続させるために5年ごとに追加接種すること）を推奨する旨の情報提供を行うことが有用と考えること、併せて、本剤投与後は注意深く患者の症状を観察し、感染症の徴候を迅速に把握して適切な抗生物質による治療を開始するよう医療従事者及び患者とその家族向けの情報提供資料を作成して情報提供を行うことで、髄膜炎菌感染症のリスクを最小化できると考えることを説明した。

機構は、以下のように考える。

本剤の投与対象となる難治性の gMG 患者では複数の免疫抑制剤を投与されている患者が多いと想定されることを踏まえると、gMG 患者では髄膜炎菌ワクチン接種によって十分な免疫を獲得できない可能性が想定されるため、本来であれば、ECU-MG-301 試験の実施前に gMG 患者における髄膜炎菌感染症に対するリスク管理策について十分に検討した上で、ECU-MG-301 試験においてその実効性・有用性等について確認すべきであった。

gMG 患者におけるその実効性・有用性は現時点では不明であるものの、免疫抑制状態にある患者に対するワクチン接種に係る国内外ガイドライン、及び本剤投与中の患者に対するワクチン接種に係る海外ガイドラインにおいて、髄膜炎菌ワクチンの第1期2回接種及び5年毎の追加接種が推奨されていることを踏まえると、既承認効能・効果を含め、髄膜炎菌ワクチンの追加接種について添付文書で注意喚起する必要がある。

一方、これまでの本剤投与時の髄膜炎菌感染症の発現状況を踏まえるとワクチン接種のみに重点をおく髄膜炎菌感染症のリスク管理には限界があることから、医療従事者及び患者とその家族向けの情報提供を徹底することが必須である。gMG 患者に対しても、既承認効能・効果と同様に、髄膜炎菌感染症の初期徴候を十分に情報提供するとともに、初期徴候が認められた場合には直ちに主治医に連絡するよう指導する必要がある。

また、髄膜炎菌感染症の発現状況並びに髄膜炎菌ワクチンの第1期2回接種及び追加接種の実効性・有用性については、製造販売後に十分に検討するとともに、髄膜炎菌感染症のリスク因子及びリスク管理策について継続して評価を行い、新たな情報が得られた場合には速やかに医療現場に提供する必要がある。

なお、gMG 患者における髄膜炎菌感染症に関するリスク管理策及び本剤の髄膜炎菌感染症に対する注意喚起内容の適切性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.4.2.2 その他の莢膜形成細菌感染症について

機構は、髄膜炎菌以外の莢膜形成細菌に対する感染防御においても補体の活性化が重要であることから、本剤投与による髄膜炎菌以外の莢膜形成細菌感染症のリスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、莢膜形成細菌に対する感染防御機構において、髄膜炎菌では終末補体成分（C5 等）により形成される膜侵襲複合体による溶菌が重要であるが、肺炎球菌等では補体経路上流成分（C3 等）によるオプソニン貪食作用が重要であること（Clin Microbiol Rev 1991; 4: 359-95、Infect Immun 2005; 73: 4245-52）、先天性 C5 欠損症患者においてナイセリア属以外の莢膜形成細菌感染症（肺炎球菌等）との関連は明らかでないこと（Clin Microbiol Rev 2010; 23: 740-80）から、本剤による C5 阻害が髄膜炎菌以外の莢膜形成細菌（肺炎球菌等）感染に及ぼす影響は限定的であると考えることを説明した。

その上で申請者は、髄膜炎菌以外の莢膜形成細菌である肺炎球菌及びインフルエンザ桿菌による感染症（莢膜形成細菌感染症関連の有害事象²⁰⁾）について、gMG 患者を対象とした臨床試験¹³⁾では発現は認められなかったこと、PNH 患者を対象とした試験¹⁴⁾の本剤群において 0.5%（1/195 例）、aHUS 患者を対象とした臨床試験¹⁵⁾（本剤投与）において 2.7%（1/37 例）で認められたことを説明した。また申請者は、国内外製造販売後安全性情報¹⁶⁾において、莢膜形成細菌感染症関連の有害事象は 23 例（0.715 例/1000 人年）で報告されており、そのうち死亡は 5 例（うち日本人は 1 例）で認められたこと、死亡例は免疫抑制剤の投与、腎不全、透析、再生不良性貧血等の感染症のリスク因子を有しており、本剤との因果関係は明確ではなかったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤により gMG 患者において髄膜炎菌以外の莢膜形成細菌による感染症の発現が臨床上大きな問題となる可能性は低く、添付文書で既に注意喚起を行っていることから、新たな注意喚起を追加する必要はないと考えることを説明した。

機構は、以上について了承するが、髄膜炎菌以外の莢膜形成細菌の感染症については、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.4.2.3 その他の感染症について

機構は、本剤投与による莢膜形成細菌以外の感染症のリスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、gMG¹³⁾、PNH¹⁴⁾及び aHUS¹⁵⁾患者を対象とした臨床試験における莢膜形成細菌以外の感染症関連の主な有害事象²¹⁾の発現状況は表 15 のとおりであり、gMG を対象とした ECU-MG-301 試験ではプラセボ群と本剤群で有害事象の発現割合に大きな差異は認められなかったことを説明した。また申請者は、既承認効能・効果（PNH 及び aHUS）と比較して gMG 患者で特に有害事象及び重篤な有害事象の発現割合が高くなる傾向は示唆されなかったことを説明した。

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

21) 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及び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

表 15 gMG、PNH 及び aHUS 患者対象試験における莢膜形成細菌以外の感染症関連の主な有害事象の発現状況

	gMG			PNH		aHUS (本剤)
	プラセボ ^{a)}	本剤 ^{a)}	本剤 (併合) ^{b)}	プラセボ	本剤	
評価例数	63	62	123	44	195	37
莢膜形成細菌以外の感染症関連の有害事象	36 (57.1)	41 (66.1)	89 (72.4)	31 (70.5)	181 (92.8)	34 (91.9)
重篤な有害事象	6 (9.5)	2 (3.2)	14 (11.4)	4 (9.1)	31 (15.9)	13 (35.1)
主な有害事象						
鼻咽頭炎	10 (15.9)	9 (14.5)	32 (26.0)	8 (18.2)	97 (49.7)	15 (40.5)
上気道感染	12 (19.0)	10 (16.1)	18 (14.6)	10 (22.7)	80 (41.0)	13 (35.1)
気管支炎	1 (1.6)	3 (4.8)	13 (10.6)	1 (2.3)	13 (6.7)	6 (16.2)
尿路感染	5 (7.9)	4 (6.5)	12 (9.8)	4 (9.1)	33 (16.9)	9 (24.3)
インフルエンザ	1 (1.6)	1 (1.6)	11 (8.9)	1 (2.3)	15 (7.7)	4 (10.8)
胃腸炎	1 (1.6)	0	8 (6.5)	2 (4.5)	19 (9.7)	6 (16.2)
副鼻腔炎	2 (3.2)	1 (1.6)	5 (4.1)	3 (6.8)	23 (11.8)	5 (13.5)
ウイルス感染	0	0	0	5 (11.4)	31 (15.9)	0

発現例数 (発現割合 (%))

a) ECU-MG-301 試験のプラセボ群及び本剤群

b) ECU-MG-301 試験の本剤群と ECU-MG-302 試験の本剤群の併合

次に申請者は、gMG¹³⁾、PNH¹⁴⁾及び aHUS¹⁵⁾患者を対象とした臨床試験において、敗血症関連の有害事象²²⁾は ECU-MG-301 試験で 2/62 例、ECU-MG-302 試験で 2/123 例、aHUS 患者対象試験で 2/37 例に認められたこと (いずれも本剤群) を説明した。また申請者は、ECU-MG-302 試験では敗血症が認められた 1 例で死亡に至ったことを説明した上で、本剤との因果関係は否定されていないこと、本剤以外の免疫抑制剤 (ステロイド及びアザチオプリン) を使用していた影響も考えられることを説明した。

また申請者は、先天性 C5 欠損症患者では髄膜炎菌以外のナイスセリア属細菌である淋菌感染との関連が指摘されていること (Clin Microbiol Rev 2010; 23: 740-80) を説明した上で、gMG¹³⁾、PNH¹⁴⁾及び aHUS¹⁵⁾患者を対象とした臨床試験では淋菌感染症²³⁾は認められなかったこと、国内外製造販売後安全性情報¹⁶⁾において淋菌感染症が 9 例 (淋菌性敗血症 4 例、播種性淋菌感染 3 例、淋菌による菌血症及び淋疾各 1 例) 報告されており、いずれも適切な抗生物質投与により回復したことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤投与による莢膜形成細菌以外の感染症について、現時点で gMG 患者において新たな安全性上の懸念は示唆されていないことから、添付文書に新たな注意喚起を追加する必要はないと考える。

機構は、以上について了承するが、莢膜形成細菌以外の感染症のリスクについては、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

なお機構は、その他の本剤の安全性について、特段の問題はないものと判断した。

7.R.5 臨床的位置付けについて

機構は、gMG の治療における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、gMG に対する本剤の臨床的位置付けについて言及した国内外ガイドラインは存在しないことを説明した上で、以下のように説明した。

- 既存の gMG に対する治療について、本邦の治療ガイドライン (重症筋無力症診療ガイドライン 2014. 南江堂; 2014) では、gMG に対しては免疫治療が基本となり、補助的にコリンエステラーゼ阻害薬 (ピリドスチグミン臭化物、アンベノニウム塩化物等) を使用することが推奨されている。免疫治

22) MedDRA HLT 「敗血症、菌血症、ウイルス血症および真菌症 NEC」に含まれる事象

23) MedDRA HLT 「ナイスセリア感染」から、「髄膜炎菌」を含む PT 及び PT 「ウォーターハウス・フリーデリクセン症候群」を除外した PT、並びに PT 「ナイスセリア検査陽性」

療の第一選択は経口ステロイドであり、症状の管理が不十分な場合は第二選択としてカルシニューリン阻害薬（シクロスポリン及びタクロリムス水和物）、第三選択として IVIG 及び血漿交換療法が推奨されている。また、胸腺腫合併例及び抗 AChR 抗体陽性例では胸腺摘除術を検討することが推奨されている。なお、海外の治療ガイドラインにおいても、承認されている薬剤の種類が一部異なるものの、本邦と同様の治療法が推奨されている（Neurology 2016; 87: 419-25）。

- 既存の gMG に対する治療としてステロイド及びカルシニューリン阻害薬を行うことで多くの患者で症状の寛解を得られるとされているが、約 10%の患者では症状の寛解が得られないため、IVIG 及び血漿交換療法の実施が必要となる（BMC Neurol 2010; 10: 46-54、J Clin Neuromusc Dis 2014; 15: 167-78）。しかしながら、IVIG 及び血漿交換療法の効果は一時的であり、症状を長期的にコントロールするためには定期的な治療が必要となること、患者の身体的負担も大きいと考えられることから、アンメットメディカルニーズがあると考えた。
- 本剤は、既存の MG に対する治療薬とは異なる作用機序を有していること（3.R.1 参照）から、既存の治療薬では効果不十分な患者においても有効性が期待できると考え、IVIG 及び血漿交換療法と同様の臨床的位置付けで使用することを想定して本剤の開発を行った。なお、作用機序の観点からは、本剤を第一選択薬として単独投与した場合でも有効性は期待できると考えるが、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1: ECU-MG-301 試験）では上記の想定に基づき IVIG 又は血漿交換療法の実施が必要な患者のみを対象として試験を実施しているため²⁾、これ以外の患者集団における本剤の有効性及びベネフィット・リスクについてはデータに基づき説明することが困難である。
- 以上より、IVIG 及び血漿交換療法と同様の臨床的位置付けで使用することを想定して本剤の開発を行ったこと、IVIG 又は血漿交換療法の実施が必要な患者を選択して実施した ECU-MG-301 試験からは、本剤の有効性が期待でき（7.R.2 参照）、安全性についても大きな問題は認められなかったことから、申請者としては、本剤は IVIG 及び血漿交換療法と同様の臨床的位置付けとすることが適切であり、患者の容態等に応じて医師の判断で IVIG 又は血漿交換療法と選択して使用することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

新たな作用機序の薬剤を開発するにあたり、薬剤の安全性プロファイル、リスク・ベネフィットバランス等を考慮した上で、適切な患者集団を選択すべきであり、アンメットメディカルニーズがあることのみを以て安易に投与対象患者を限定した結果、それ以外の患者が治療選択の機会を喪失することは必ずしも適切ではない。しかしながら、本剤では致死的な髄膜炎菌感染症のリスクが知られていること等を勘案すると、本剤の開発において他の治療薬で十分な効果が認められない患者に投与対象を限定したことは適切であった。したがって、得られた試験成績に基づけば、本剤を IVIG 及び血漿交換療法と同様の臨床的位置付けとすることは可能である。

一方で、当該患者集団は本剤が複数の免疫抑制剤と併用されると想定され、髄膜炎菌ワクチンによる免疫を獲得しにくいハイリスク集団と考えられること、当該患者集団における髄膜炎菌感染症に対するリスク管理策の実効性、有用性については臨床試験において確認されておらず、製造販売後に確認する必要が生じていること（7.R.4.2 参照）も踏まえ、本剤の投与対象を IVIG 又は血漿交換療法で十分な効果が認められない患者に限定することも一案である。本剤は難治性の gMG に対する治療において新たな選択肢となるものであるが、その臨床的位置付けについては、本剤のベネフィット・リスクを十分に考慮した上で、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6 効能・効果及び投与対象について

7.R.6.1 効能・効果について

機構は、本剤の臨床的位置付けを踏まえ、本剤の申請効能・効果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、本剤は IVIG 及び血漿交換療法と同様の臨床的位置付けで難治性の患者に対して使用することを想定していること(7.R.5)を説明した上で、難治性患者については、本邦の治療ガイドライン(重症筋無力症診療ガイドライン 2014, 南江堂; 2014)では明確な定義は示されていないものの、日本、米国及び欧州の専門家が作成した治療ガイドライン(Neurology 2016; 87: 419-25)では「患者及び医師の判断により、コルチコステロイド及びその他2種類以上の免疫抑制剤を適切な用量で、適切な期間使用しても、治療後の状態が不変であるか悪化し、機能を制限する症状や副作用が継続する」状態とされていることから、効能・効果において「難治性患者」である旨を明示することが適切と考えたことを説明した。また申請者は、他の免疫抑制剤が効果不十分であるか否かについては、MG の診断以降、過去に使用された薬剤から直前まで使用していた薬剤までを含むことが明確になるよう、「既存治療で効果不十分または本剤の投与開始前の治療で適切に管理できない」旨を効能・効果上に明示することが適切と考え、申請効能・効果を設定したことを説明した。

その上で申請者は、本剤の投与対象及び臨床的位置付けは IVIG と同様であると考えていることを踏まえて再検討した結果、本剤の効能・効果は IVIG と同じく、以下のように設定することが適切と考えることを説明した。

[効能・効果(変更案)]

全身型重症筋無力症(ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る)

機構は、以上について了承し、本剤を IVIG 及び血漿交換療法と同様の臨床的位置付けとすることが可能であれば、効能・効果(変更案)について特段の問題はないものとする。なお、本剤の効能・効果については、専門協議における検討を踏まえて最終的に判断したいと考える。

7.R.6.2 MG クリーゼを発現している患者への投与について

機構は、本剤を MG クリーゼを発現している患者に投与した場合の有効性及び安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、MG クリーゼは gMG において呼吸筋及び球筋の筋力低下が増悪して呼吸不全に陥り、気管内挿管及び人工呼吸器管理が必要になった状態であり、本剤の作用機序(3.R.1 参照)を踏まえると、本剤は MG クリーゼを発現している患者においても有効性を示す可能性があると考えていることを説明した。また申請者は、MG クリーゼの患者は臨床状態が不安定なため、プラセボを対照とした国際共同第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1.1: ECU-MG-301 試験)の評価対象としては適切ではないと考え、組入れから除外したこと、したがって、MG クリーゼの患者に本剤を投与したときの有効性及び安全性に関する試験成績は得られていないことを説明した。その上で申請者は、ECU-MG-301 試験の本剤群で1例、長期継続投与試験(CTD 5.3.5.2.1: ECU-MG-302 試験)で1例に MG クリーゼが認められたものの、①いずれの患者も MG クリーゼに先立ち上気道感染を発現していたこと、上気道感染が補体を活性化すること(Cell Res 2010; 20: 34-50)で MG クリーゼが誘発された可能性があること、②ECU-MG-302 試験で MG クリ

一ゼが認められた患者では、直前の本剤投与から 18 日が経過していたこと（用法・用量は 2 週毎に投与）が影響した可能性も否定できないことを説明し、本剤投与が MG クリーゼ発現の原因となった可能性は高くないと考えることを説明した。さらに申請者は、ECU-MG-301 試験で MG クリーゼが発現した患者では、血漿交換療法と本剤の追加投与が反復して行われたものの安全性上特段の懸念は認められなかったことを説明した。

以上より申請者は、体系的な検討は行われていないものの、作用機序の観点から本剤は MG クリーゼの患者においても有効性を示す可能性があること、現時点では安全性上特段の懸念は認められていないことから、MG クリーゼの患者に対する投与について添付文書で注意喚起する必要はないと考えることを説明した。

機構は、以下のように考える。

ECU-MG-301 試験の対象患者から MG クリーゼの患者を除外したことについて、有効性及び安全性を適切に評価するためにはやむを得ない対応であった。現時点で、MG クリーゼの患者に本剤を投与した場合の有効性及び安全性に関する情報はほとんど得られていないものの、①MG クリーゼの病態及び本剤の作用機序からは、本剤の投与対象から除外すべきとまではいえないこと、②本剤投与中に MG クリーゼを発現した場合に本剤の投与を中止することは本剤の臨床的位置付けを考慮すると現実的ではないことを踏まえると、現時点では MG クリーゼの患者に対する特段の注意喚起は不要である。なお、MG クリーゼの患者に本剤を投与した場合の有効性及び安全性に関する情報はほとんど得られていない旨を情報提供資材等に記載して医療現場に情報提供した上で、MG クリーゼの患者における有効性及び安全性について製造販売後に情報収集する必要がある。

7.R.6.3 胸腺腫の影響について

機構は、ECU-MG-301 試験で胸腺腫の既往を有する患者及び 12 カ月以内に胸腺を摘除した患者を除外した理由を説明した上で、当該患者集団における本剤の有効性及び安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、胸腺は自己抗原に反応する T 細胞を除去し、自己に対する免疫寛容を維持するために重要なリンパ組織であり、50 歳前後までに発症した早期発症 MG では胸腺の濾胞過形成が、それ以降に発症した後期発症 MG では胸腺腫が頻繁（濾胞過形成: 55%、胸腺腫: 23%）に認められること（J Autoimmun 2014; 52: 90-100、Clin Exp Neuroimmunol 2014; 5: 84-91）、MG 患者の一部では胸腺の病理学的変化により免疫寛容の低下を生じ、抗 AChR 抗体の産生につながると考えられていること（Clin Exp Neuroimmunol 2016; 7: 226-37）を説明した。また申請者は、本邦の治療ガイドラインでは胸腺腫すべて、及び早期発症 MG における濾胞過形成は胸腺摘除術の適応とされていること（重症筋無力症診療ガイドライン 2014、南江堂; 2014）を説明した上で、以下の点を考慮し、有効性評価に適した患者集団を選択できるように上記の患者集団を除外したことを説明した。

- 胸腺腫の既往を有する患者：胸腺腫の既往を有する患者では、重症な MG 患者が多いこと、他の自己免疫疾患を併発している場合があること等、胸腺摘除の有無にかかわらず、病態が異なる可能性があるため。
- 12 カ月以内の胸腺摘除の既往を有する患者：胸腺摘除により抗 AChR 抗体の低下が多く、多くの患者で認められるものの（J Autoimmun 2014; 52: 90-100）、その反応は一貫しておらず、臨床効果も遅れ

て発現するとの報告（N Eng J Med 2016; 375: 511-22）があるため。また、胸腺摘出直後は術後合併症のリスクを有するため。

その上で申請者は、胸腺摘除後も抗 AChR 抗体が低下しない患者は一定数存在しており、抗 AChR 抗体陽性 MG 患者は胸腺腫の有無にかかわらず補体結合性の IgG1 サブクラスの抗体を有していること（Reptile Venoms and Toxins. Handbook of Natural Toxins, vol 5. Marcel Dekker; 1991. p362-5）、本剤の投与対象患者は抗 AChR 抗体陽性の患者に限定されること（3.R.1 参照）から、胸腺腫の既往及び胸腺摘除の有無にかかわらず本剤の一定の有効性は期待できると考えることを説明した。

次に申請者は、本剤の ECU-MG-301 試験における胸腺摘除の有無別の有害事象発現割合は、胸腺摘除の既往あり患者ではプラセボ群で 87.1%（27/31 例）、本剤群で 83.8%（31/37 例）、既往なし患者では 90.6%（29/32 例）及び 88.0%（22/25 例）であり、安全性上の懸念は認められなかったことを説明した。また申請者は、本剤は免疫系を抑制する薬剤であること、高齢者等で胸腺腫が摘除されないまま本剤が投与される可能性を否定できないことから、胸腺腫を再発又は悪化させる可能性について検討したところ、海外で実施中の前向き観察研究²⁴⁾における 100 人年当たりの悪性腫瘍発生率 [95%信頼区間] は、PNH 患者の本剤投与例で 1.38 [1.12, 1.69]、非投与例で 3.38 [2.92, 3.92]、aHUS 患者の本剤投与例で 0.22 [0.04, 0.63]、非投与例で 0.81 [0.22, 2.08] であり、本剤が悪性腫瘍を悪化させるリスクは示唆されなかったことから、本剤投与により胸腺腫を悪化させる、又は胸腺腫に伴う胸腺摘除例で悪性腫瘍の再発リスクが高くなる可能性は低いと考えることを説明した。

以上を踏まえ申請者は、胸腺摘除術の有無及び胸腺腫の既往の有無が本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、本剤の臨床的位置付けを踏まえると、胸腺腫の既往を有する患者を本剤の投与対象から除外する必要はないと考えるが、胸腺腫の既往が本剤の有効性及び安全性に与える影響については、製造販売後に情報収集する必要があると考える。

7.R.7 用法・用量について

7.R.7.1 用法・用量の設定について

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、既承認効能・効果における用法・用量について、PNH 患者に対する用法・用量（導入期：毎週 600 mg、維持期：隔週 900 mg）では必ずしもすべての患者において十分な C5 の機能抑制が得られなかったことから、aHUS 患者ではより高用量（導入期：毎週 900 mg、維持期：隔週 1200 mg）を用法・用量に設定したことを説明した（aHUS に係る承認審査時の審査報告書）。また申請者は、本剤が作用するのは血清中の C5 であり、PNH 及び aHUS と gMG とで血清中 C5 濃度が大きく異なるとは考えられなかったことから、PNH 患者及び aHUS 患者に対する用法・用量を参考に gMG 患者に対する用法・用量を設定可能と考えたことを説明した。

その上で申請者は、gMG 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1.3: C08-001 試験）²⁵⁾では、PNH と同様の用法・用量（導入期：毎週 600 mg、維持期：隔週 900 mg）を設定したところ、本剤投与後

24) PNH 患者（M07-001 試験）及び aHUS 患者（M11-001 試験）について、本剤治療患者及び本剤非治療患者を対象とした多施設共同、国際共同、非介入、前向き観察試験。

25) 免疫抑制剤による前治療にもかかわらず中等度又は重度の筋力低下を有する gMG 患者を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態について検討したプラセボ対照無作為化交叉比較試験。試験は投与期 1: 16 週、ウォッシュアウト期: 5 週、投与期 2: 16 週、後観察期: 5 週からなり、各投与期にはプラセボ又は本剤（600 mg/回を 1 週ごとに 4 回投与（0、1、2 及び 3 週）した後、投与 4 週以降は 900 mg/回を 2 週ごとに 7 回投与）を反復静脈内投与することと設定された。

に C5 の活性が 20%以上残存していた患者が 23% (3/13 例) 認められ、より高用量が必要と考えられたことを説明した。よって申請者は、aHUS と同様の用法・用量（導入期：毎週 900 mg、維持期：隔週 1200 mg）を設定して ECU-MG-301 試験を実施したところ、C5 の活性が 20%以上残存していた患者は 13% (8/62 例) であり、C08-001 試験と比較して少なかったこと、また、MG-ADL 総スコアに基づき本剤の有効性が示唆され、有害事象の発現状況も C08-001 試験と比較して大きく異ならなかったことを説明した。

以上より申請者は、申請用法・用量の設定は適切と考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、申請用法・用量に大きな問題はないと考えるが、専門協議における検討を踏まえて最終的に判断したいと考える。

7.R.7.2 本剤の投与中止について

機構は、本剤の臨床的位置付け (7.R.5 参照) 及び髄膜炎菌感染症のリスク (7.R.4.2.1 参照) を踏まえ、本剤投与により gMG 症状の寛解が得られた場合等に、本剤の投与中止を考慮することが適切ではないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、gMG の病態及び現在の IVIG 及び血漿交換療法の使用状況を考慮すると、一定期間症状の寛解が得られた場合等には、本剤の投与中止を考慮することが適切な場合もあると考えることを説明した。一方で申請者は、C08-001 試験の本剤-プラセボ群 6 例における QMG 総スコアの推移は表 16 のとおりであり、2 例では本剤投与により得られた症状改善がプラセボ投与時にも認められたのに対し、3 例ではプラセボ投与時に症状の再燃が認められたことを説明し、本剤により症状改善が認められた場合に短期間で本剤を中止することは必ずしも適切ではないと考えることを説明した。

表 16 C08-001 試験における QMG 総スコアの推移 (LOCF)

患者 ID	ベースライン	投与期 1 (本剤投与時)	投与期 2 (プラセボ投与時)
■-001	16	8 (-8)	8 (-8)
■-002	18	18 (±0)	16 (-2)
■-002	20	8 (-12)	15 (-5)
■-003	26	15 (-11)	20 (-6)
■-002	17	14 (-3)	15 (-2)
■-001	26	11 (-15)	22 (-4)

QMG 総スコア (ベースラインからの変化量)

なお申請者は、ECU-MG-301 試験成績を踏まえると、本剤投与時にも十分な症状寛解が得られない患者は一定数存在すると想定されること、本剤の投与対象となる gMG 患者では特に髄膜炎菌感染症の発現リスクが懸念されること、日本人患者では本薬の結合活性が大幅に低下する C5 の遺伝子多型を有する患者が 3%程度存在すること (3.R.1 参照) から、本剤投与により十分な症状寛解が得られない患者では本剤投与の中止を考慮するよう注意喚起することが適切と考えたことを説明した。また申請者は、本剤の投与継続可否を判断する時期について、ECU-MG-301 試験における反応例²⁶⁾の割合は投与 4 週で 25.8% (16/62 例)、12 週で 35.5% (22/62 例) であったこと等を踏まえ、12 週間程度が適切と考えることを説明した。

以上より申請者は、本剤を投与中止した場合にも gMG 症状の寛解が維持される投与期間は患者によって大きく異なる可能性があることから、長期投与時の投与中止について注意喚起を行うことは適切ではないと考えることを説明した。また申請者は、本剤の投与開始 12 週後に本剤投与による有効性が認

26) MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアについて 3 点以上の改善が認められ、レスキュー治療が実施されていない患者

められなかった患者では、本剤の投与中止を検討するよう注意喚起することが適切と考えることを説明した。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明を踏まえると、本剤により症状寛解が得られた患者において投与中止を考慮するよう添付文書で注意喚起しないことは受入れ可能である。しかしながら、C08-001 試験における本剤-プラセボ群の 2/6 例で本剤の投与中止後にも症状寛解が維持されていることを踏まえると、一部の患者では本剤の投与中止が可能となる場合はある。本剤の髄膜炎菌感染症のリスク（7.R.4.2.1 参照）を踏まえると、本剤の投与は必要最小限とすることが適切であり、C08-001 試験では本剤の投与中止後にも症状寛解が維持された患者が認められたことについては、医療現場に適切に情報提供する必要がある。また、本剤の薬理作用、臨床試験成績及び髄膜炎菌感染症リスクを考慮し、本剤の投与開始 12 週後に本剤投与による有効性が認められなかった患者では、本剤の投与中止を検討するよう注意喚起することは受入れ可能である。

7.R.8 製造販売後の検討事項について

機構は、本剤の gMG に対する有効性は期待できるものの、ECU-MG-301 試験において本剤の有効性は検証されていないこと、本剤群に割り付けられた日本人被験者は 3 例と極めて限られていることから、日本人 gMG 患者における本剤の有効性及び安全性については製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。また機構は、提示された臨床試験成績、国内外製造販売後安全性情報を踏まえると、製造販売後調査において、髄膜炎菌感染症の発現状況並びに髄膜炎菌ワクチンの第 1 期 2 回接種及び再接種の実効性・有用性、髄膜炎菌以外の莢膜形成細菌の感染症、莢膜形成細菌以外の感染症、本剤の結合活性が低下する遺伝子多型を有する患者及び MG クリーゼの患者における有効性及び安全性、胸腺腫の既往が本剤の有効性及び安全性に与える影響、本剤と IVIG を併用した場合の有効性、本剤の有効性に影響を与える因子について情報収集する必要があると考える。

さらに機構は、本剤の髄膜炎菌感染症等のリスクを踏まえて、既承認効能・効果（PNH、aHUS）では、各疾患の診断に精通し、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本剤投与が行われるように、必要な措置を講じるよう承認条件が付されており、リスク低減のための適切な措置が講じられていることから、gMG 患者に対する効能追加後にも、同様の措置を講じる必要があると考える。

なお申請者からは、日本人 gMG 患者での本剤の臨床使用経験が限られることを踏まえ、本剤の製造販売後調査として、本剤が投与されたすべての gMG 患者を対象とした特定使用成績調査を実施予定であること、既承認効能・効果（PNH、aHUS）と同様の措置を講じることが説明されている。

機構は、これらの対応の適切性については、専門協議における議論を踏まえ最終的に判断したいと考える。

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

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書面による調査を実施した。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。

8.2 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 5.3.5.1.1、CTD 5.3.5.2.1、CTD 5.3.5.2.3）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、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。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者において以下の事項が認められたため、治験依頼者に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

治験依頼者

- ・重篤で予測できない副作用等の情報のうち一部が、治験責任医師及び実施医療機関の長に適切に通知されていない

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、gMG 患者における本剤の有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると、髄膜炎菌感染症に対するリスク管理策を適切に設定可能であれば、安全性は許容可能と考える。本剤は、難治性の gMG 患者に対する新たな治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義はあると考える。なお、本剤による髄膜炎菌感染症のリスク、本剤の臨床的位置付け等については、専門協議においてさらに検討する必要があると考える。

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。

審査報告 (2)

平成 29 年 11 月 24 日

申請品目

〔販 売 名〕	ソリリス点滴静注 300 mg
〔一 般 名〕	エクリズマブ（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〕	平成 29 年 3 月 22 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。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は専門委員に支持された。

機構は、下記の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 本剤の有効性について

1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験における有効性評価について

本剤の国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: ECU-MG-301 試験）における有効性評価について、試験計画時の主要解析（治験実施計画書・SAP 第 1.0 版）における順位付けは臨床的な観点からは必ずしも適切ではなく、ECU-MG-301 試験の開鍵後に策定された Worst-Rank 解析（SAP 第 2.0 版修正版）の順位付けがより臨床的な観点に則した評価方法であったと考えられる、との機構の考え（審査報告 (1) 7.R.1 参照）は、専門委員に支持された。また、(i) Worst-Rank 解析（SAP 第 2.0 版修正版）に基づく MG-ADL 総スコアの変化量及び臨床的イベントに基づく順位の解析結果では、探索的な検討結果ではあるものの、本剤群とプラセボ群の間に統計学的な有意差が認められたこと、(ii) 治験実施計画書及び SAP 第 1.0 版に記載された主要解析は、臨床的な観点からは必ずしも適切ではないものの、本剤群とプラセボ群の間に統計学的な有意差が認められていること、(iii) MG 症状の悪化を考慮して ECU-MG-301 試験の開鍵前に策定された SAP 第 3.0 版に記載された主要解析では、MG 症状は改善しているものの有害事象により中止した患者を保守的に取り扱ったために本剤の有効性が過小評価された可能性が高いことを踏まえると、本剤の gMG に対する有効性は期待できる、との機構の考え（審査報告 (1) 7.R.1 参照）についても、専門委員に支持された。

その上で専門委員からは、解析方法により結果が異なることから順位に基づく有効性評価結果は不安定なものであり、当該結果のみに基づき本剤の有効性について論じることには限界があり、MG-ADL 総スコアの変化量等も勘案して有効性評価を行うことが適切であるとの意見が示された。この点について、

表 3、表 4 及び表 8 に記載された MG-ADL 総スコアの変化量は、いずれも本剤群でプラセボ群より大きな改善が認められていることから、本剤の有効性は期待できると結論された。

なお、ECU-MG-301 試験において本剤群の有効性が検証されたとはいえないこと、また、当該試験の本剤群の日本人被験者数は 3 例と極めて限られており、日本人患者における有効性について議論することは困難であることから、本剤の有効性については製造販売後調査で十分な検討が必要である、との機構の考え（審査報告（1）7.R.1 参照）も専門委員に支持されたことから、機構は申請者に対して適切に対応するよう指示し、申請者は適切に対応すると説明した（表 21 参照）。

1.1.2 症状別の有効性について

専門協議では、MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアについて、MG の各症状に関するサブスコアごとの有効性についても慎重に評価すべきであるとの意見が専門委員から示されたことから、機構は、サブスコアごとに解析結果を提示した上で、MG の各症状に対する本剤の有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ECU-MG-301 試験における投与 26 週における MG-ADL スコア及び QMG スコアの各サブスコアのベースラインからの変化量（表 17 及び表 18）を提示し、MG-ADL スコアについては球症状の改善がほとんど認められなかったものの、医師が客観的に症状を評価する尺度である QMG スコアについては球症状についても改善が認められていること、他のサブスコアについても MG-ADL スコアと QMG スコアの少なくとも一方又は両方で症状の改善傾向が認められていることを説明した。

表 17 ECU-MG-301 試験における投与 26 週の MG-ADL スコアの各サブスコアのベースラインからの変化量（FAS、LOCF）

	プラセボ群			本剤群		
	ベースライン	投与 26 週	変化量	ベースライン	投与 26 週	変化量
眼筋 ^{a)}	3.6 ± 1.61 (61) 4.0 (1, 6)	3.1 ± 1.90 (61) 3.0 (0, 6)	-0.5 ± 1.46 (61) 0.0 (-3, 4)	3.7 ± 1.48 (61) 4.0 (1, 6)	2.5 ± 2.04 (61) 2.0 (0, 6)	-1.3 ± 1.70 (61) -1.0 (-4, 4)
粗大運動又は四肢筋 ^{a)}	2.8 ± 1.15 (57) 3.0 (1, 5)	2.1 ± 1.49 (57) 2.0 (0, 5)	-0.7 ± 1.45 (57) -1.0 (-3, 3)	2.9 ± 1.21 (58) 3.0 (1, 5)	1.7 ± 1.65 (58) 1.0 (0, 6)	-1.2 ± 1.58 (58) -1.0 (-4, 1)
呼吸筋 ^{a)}	1.2 ± 0.42 (46) 1.0 (1, 2)	1.0 ± 0.56 (46) 1.0 (0, 2)	-0.2 ± 0.55 (46) 0.0 (-1, 1)	1.3 ± 0.48 (54) 1.0 (1, 2)	0.8 ± 0.70 (54) 1.0 (0, 2)	-0.5 ± 0.82 (54) 0.0 (-2, 1)
球症状 ^{a)}	3.2 ± 1.37 (57) 3.0 (1, 6)	1.9 ± 1.58 (57) 2.0 (0, 6)	-1.3 ± 1.80 (57) -1.0 (-6, 3)	3.1 ± 1.42 (60) 3.0 (1, 6)	1.7 ± 1.90 (60) 1.0 (0, 7)	-1.4 ± 1.82 (60) -1.0 (-6, 2)

上段：平均値±標準偏差（評価例数（レスキュー治療を必要としなかった患者））、下段：中央値（最小値，最大値）

a) 眼筋：複視、眼瞼下垂、球症状：会話、咀嚼、嚥下、呼吸筋：呼吸、粗大運動又は四肢筋の障害：歯磨き又は櫛使用の障害、椅子からの立ち上がりの障害

表 18 ECU-MG-301 試験における投与 26 週の QMG スコアの各サブスコアのベースラインからの変化量（FAS、LOCF）

	プラセボ群			本剤群		
	ベースライン	投与 26 週	変化量	ベースライン	投与 26 週	変化量
眼筋 ^{a)}	3.7 ± 1.78 (63) 4.0 (0, 6)	3.3 ± 2.03 (63) 3.0 (0, 6)	-0.4 ± 1.21 (63) 0.0 (-3, 3)	3.5 ± 1.80 (62) 4.0 (0, 6)	2.6 ± 2.03 (62) 3.0 (0, 6)	-0.9 ± 1.87 (62) -1.0 (-6, 3)
顔面筋 ^{a)}	1.2 ± 0.83 (63) 1.0 (0, 3)	0.9 ± 0.90 (63) 1.0 (0, 3)	-0.3 ± 0.69 (63) -0.3 (-2, 2)	1.3 ± 0.88 (62) 1.0 (0, 3)	0.7 ± 0.87 (62) 0.0 (0, 3)	-0.6 ± 0.73 (62) -1.0 (-3, 1)
球症状 ^{a)}	1.1 ± 1.35 (63) 0.0 (0, 5)	0.9 ± 1.48 (63) 0.0 (0, 6)	-0.1 ± 1.31 (63) 0.0 (-4, 4)	1.2 ± 1.52 (62) 1.0 (0, 6)	0.7 ± 1.29 (62) 0.0 (0, 6)	-0.5 ± 1.29 (62) 0.0 (-6, 2)
粗大運動 ^{a)}	8.5 ± 3.20 (63) 8.0 (2, 18)	7.8 ± 3.43 (63) 8.0 (0, 17)	-0.7 ± 2.35 (63) -1.0 (-5, 4)	8.8 ± 2.96 (62) 9.0 (2, 16)	7.1 ± 3.60 (62) 8.0 (0, 16)	-1.7 ± 2.83 (62) -1.5 (-9, 6)
体幹筋 ^{a)}	1.5 ± 0.78 (63) 2.0 (0, 3)	1.4 ± 0.78 (63) 1.0 (0, 3)	-0.1 ± 0.61 (63) 0.0 (-1, 1)	1.7 ± 0.70 (62) 2.0 (0, 3)	1.3 ± 0.80 (62) 1.0 (0, 3)	-0.4 ± 0.73 (62) 0.0 (-2, 1)
呼吸筋 ^{a)}	0.9 ± 0.95 (63) 1.0 (0, 3)	1.0 ± 1.00 (63) 1.0 (0, 3)	0.1 ± 0.76 (63) 0.0 (-1, 2)	0.8 ± 1.02 (62) 0.0 (0, 3)	0.7 ± 0.89 (62) 0.5 (0, 3)	-0.1 ± 0.70 (62) 0.0 (-2, 2)

上段：平均値±標準偏差（評価例数（レスキュー治療を必要としなかった患者））、下段：中央値（最小値，最大値）

a) 眼筋：複視、眼瞼下垂、顔面筋：顔面筋力、球症状：4 オンスの水の飲み込み、1～50 まで声に出して数えたときの発話能力、粗大運動：左右の握力、腕挙上、脚挙上、体幹筋：頭部挙上、呼吸筋：努力性肺活量

機構は、以上について了承した。

1.2 感染症に関するリスク管理について

1.2.1 髄膜炎菌感染症について

本剤による髄膜炎菌感染症に関するリスク管理の方策について、免疫抑制状態にある患者に対するワクチン接種に係る国内外ガイドライン及び本剤投与中の患者に対するワクチン接種に係る海外ガイドラインにおいて、髄膜炎菌ワクチンの第1期2回接種及び5年毎の追加接種が推奨されていることを踏まえ、既承認効能・効果を含め、必要に応じてワクチンの追加接種を考慮する旨を添付文書で注意喚起した上で、具体的な接種頻度については明確なエビデンスが得られていないことも考慮し情報提供資材に記載することが適切である、との機構の考え（審査報告（1）7.R.4.2.1 参照）は専門委員に支持された。また、ワクチンによる髄膜炎菌感染症の発症予防には限界があると考えられることから、医療従事者及び患者とその家族に対し髄膜炎菌感染症の初期徴候を十分に情報提供すること、初期徴候が認められた場合には直ちに主治医に連絡するよう指導することが必要である、との機構の考え（審査報告（1）7.R.4.2.1 参照）についても、専門委員に支持された。なお、専門委員から、本剤投与時には髄膜炎菌感染による敗血症が認められており、一部の症例では髄膜炎を伴っていなかったことから、髄膜炎菌感染症を早期に発見できるよう、髄膜炎菌感染により敗血症を発症する場合がある旨を添付文書に記載して注意喚起することが適切との意見が示された。

以上を踏まえ機構は、添付文書及び情報提供資材を適切に整備すること、また、既承認効能・効果（PNH、aHUS）と同様の承認条件の下で本剤の適正使用のための体制を整備することについて申請者に指示し、申請者は適切に対応すると説明した。

1.2.2 その他の感染症について

C5 が抑制されることによる易感染性の観点からは、髄膜炎菌以外の感染のうち、淋菌やインフルエンザ菌による感染リスクも十分な検討が必要であり、また、侵襲性インフルエンザ菌感染症については、本邦では、原因菌の多くは莢膜を有さない株に分類されるものの近年年間 300 症例程度の報告があり、髄膜炎菌感染と同様にリスクになる可能性があるとの意見が専門委員から示された。この点について、国内外製造販売後安全性情報¹⁶⁾においてインフルエンザ菌感染症²⁷⁾は7例報告されており、このうち侵襲性感染症であることが疑われる症例は1例であったこと、淋菌感染症²³⁾は9例で報告されていたことから、専門委員からは、現時点では安全性上の明確な懸念はなく、医療従事者に対して情報提供することが適切であり、インフルエンザ菌ワクチンの接種を積極的に勧奨する必要はないとの意見が示された。

以上を踏まえ機構は、髄膜炎菌以外の感染症について情報提供資材を適切に整備するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

1.3 本剤の臨床的位置付け及び効能・効果について

本剤の臨床的位置付けについて、①ECU-MG-301 試験結果からは、本剤の有効性が期待できるとは判断できるものの、本剤の有効性が確認されたとはまではいえないこと、②本剤の投与対象患者となる gMG 患者の多くでは免疫抑制剤が併用されており、髄膜炎菌感染症及び侵襲性のインフルエンザ菌感染症等のその他の重篤な感染症の発現リスクが高くなる可能性が想定されること、③髄膜炎菌感染症については急激に進行して致死的な転帰をたどった患者が報告されていることを踏まえると、本剤を IVIG 及び血液浄化療法と同様の臨床的位置付けとすることは適切ではなく、IVIG 又は血液浄化療法による症状の管理が困難な患者に限定する必要があるとの意見が専門委員から示された。

27) MedDRA HLT「ヘモフィルス感染」に含まれる PT 及び PT で B 型インフルエンザ菌免疫に該当する事象

以上を踏まえ機構は、本剤の効能・効果を以下のように整備するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

〔効能・効果〕（関連箇所のみ）

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）

1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の7.R.8における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、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19に示す安全性検討事項を設定すること、表20に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表19 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） - 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小血管症 - infusion reaction	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	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

表20 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リスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動 ^{a)}	追加のリスク最小化活動 ^{a)}
- 市販直後調査 - 特定使用成績調査	- 市販直後調査による情報提供 - 医療関係者向け資料の作成と提供 - 患者向け資料の作成と提供

a) 本申請効能に関連する追加の安全性監視活動及びリスク最小化活動のみ記載

以上を踏まえ機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。申請者は、gMG患者を対象として、表21に示す特定使用成績調査を実施することを説明した。

表21 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	本剤の使用実態下における安全性及び有効性について検討する。
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gMG患者
観察期間	最長3年間（中止例については8週間の後観察を行う）
予定症例数	200例 ^{a)}
主な調査項目	- 患者背景（性別、年齢、重症度、抗AChR抗体、胸腺腫及び外科手術（胸腺）の既往、既往歴、合併症、ワクチン接種状況、C5遺伝子多型等） - 本剤の投与状況（投与期間、1回投与量、投与頻度、用法・用量変更理由） - 前治療薬・前治療法、併用薬・併用療法 - 有害事象の発現状況 - 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も） - 有効性（MG-ADL総スコア、QMG総スコア等） - 臨床検査値、体重

a) 予定症例数は、国内のgMG患者数及び本剤の投与対象患者を踏まえて、調査期間中の登録症例数が200例前後となると想定されたことに基づき設定されている。なお、本剤の有効性については、本剤投与26週時点におけるMG-ADL総スコア及びQMG総スコアのベースラインからの変化量の平均値の95%信頼区間の上限値がいずれも-3未満となることを確認する計画とされている。なお、本剤投与26週時点におけるMG-ADL総スコア及びQMG総スコアのベースラインからの変化量の平均値と標準偏差がECU-MG-301試験の本剤群の成績（それぞれ -4.4 ± 4.34 及び -5.0 ± 5.17 ）と同程度であると仮定すると、有効性評価可能症例数が100例以上であれば検出力は90%以上となる。

機構は、以上について了承するが、本調査により得られた結果について、速やかに医療現場に情報提供が必要があると考えます。

1.5 現在継続中の国際共同長期継続投与試験の最新の状況について

機構は、現在継続中の国際共同長期継続投与試験（CTD 5.3.5.2.1 及び 5.3.5.2.3: ECU-MG-302 試験）における有害事象の発現状況について、最新の状況を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、20 年 月 日のカットオフ日以降、20 年 月 日までに収集された有害事象として、死亡に至った有害事象は誤嚥性肺炎及び心原性ショック・肺塞栓症・深部静脈血栓症各 1 例が認められ、心原性ショック・肺塞栓症・深部静脈血栓症は本剤との因果関係は否定されなかったことを説明した。また申請者は、その他の重篤な有害事象の発現状況は表 22 のとおりであったことを説明し、これまでに得られた臨床試験における重篤な有害事象の発現状況（表 5 及び表 7）と比較して、現時点で安全性上の新たな懸念は示唆されていないと考えることを説明した。

表 22 死亡以外の重篤な有害事象の発現状況

重症筋無力症 8 件 ^{a)} 、発熱 3 件 ^{a)} 、貧血、アスペルギルス感染 ^{a)} 、気管支炎 ^{a)} 、骨髄異形成症候群、筋炎、誤嚥性肺炎、肺塞栓症および上気道感染各 2 件、嵌頓腹部ヘルニア、急性腎不全、急性呼吸不全、無力症、自己免疫障害*、ブドウ球菌感染性滑液包炎*、心原性ショック*、蜂巣炎*、慢性閉塞性肺疾患、結腸癌、結腸膿瘍*、深部静脈血栓症、脳症、転倒*、胃炎、胃腸炎*、胃瘻管部合併症、ヘモグロビン減少*、入院、低血糖、大腸ポリープ、リンパ腫、重症筋無力症クリーゼ、四肢痛、急性脾炎、肺炎*、処置による疼痛、シュードモナス感染、直腸膿瘍*、肋骨骨折、敗血症、尿路感染*、腔出血、頭位性回転性めまい及び創傷感染各 1 件
--

* 治験薬との因果関係が否定されていない事象

a) 2 件では因果関係が否定されていない

機構は、以上について了承し、本剤を長期投与したときの安全性について、現時点で新たに懸念される問題はないと考える。

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
25	16	IVIG 又は血漿交換療法の実施が必要な患者のみを対象として試験を実施	IVIG 又は血漿交換療法の実施が必要と考えられる患者を対象として試験を実施

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、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は希少疾病用医薬品としての申請であることから、今回追加される効能・効果に対する再審査期間は 10 年と設定することが適切と判断する。

〔効能又は効果〕 発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制
非典型性溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制
全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）

（下線部今回追加）

〔用法及び用量〕 発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制
通常、成人には、エクリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 600 mg から投与を開始する。初回投与後、週 1 回の間隔で初回投与を含め合計 4 回点滴静注し、その 1

週間後（初回投与から 4 週間後）から 1 回 900 mg を 2 週に 1 回の間隔で点滴静注する。

非典型型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制

通常、エクリズマブ（遺伝子組換え）として、下記の用法・用量で点滴静注する。

年齢又は体重	導入期	維持期
18 歳以上	1 回 900 mg を週 1 回で計 4 回	初回投与 4 週間後から 1 回 1200 mg を 2 週に 1 回
18 歳未満		
40 kg 以上	1 回 900 mg を週 1 回で計 4 回	初回投与 4 週間後から 1 回 1200 mg を 2 週に 1 回
30 kg 以上 40 kg 未満	1 回 600 mg を週 1 回で計 2 回	初回投与 2 週間後から 1 回 900 mg を 2 週に 1 回
20 kg 以上 30 kg 未満	1 回 600 mg を週 1 回で計 2 回	初回投与 2 週間後から 1 回 600 mg を 2 週に 1 回
10 kg 以上 20 kg 未満	1 回 600 mg を週 1 回で計 1 回	初回投与 1 週間後から 1 回 300 mg を 2 週に 1 回
5 kg 以上 10 kg 未満	1 回 300 mg を週 1 回で計 1 回	初回投与 1 週間後から 1 回 300 mg を 3 週に 1 回

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

通常、成人には、エクリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 900 mg から投与を開始する。初回投与後、週 1 回の間隔で初回投与を含め合計 4 回点滴静注し、その 1 週間後（初回投与から 4 週間後）から 1 回 1200 mg を 2 週に 1 回の間隔で点滴静注する。

（下線部今回追加）

[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. 国内の臨床試験成績は限られていることから、製造販売後一定期間は本剤を投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
3. 本剤の投与が、全身型重症筋無力症の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

以上

別 記

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AChR	Acetylcholine Receptor	アセチルコリン受容体
aHUS	Atypical Hemolytic Uremic Syndrome	非典型溶血性尿毒症症候群
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
DNA	Deoxyribonucleic Acid	デオキシリボ核酸
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay	酵素結合免疫吸着測定法
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
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
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IVIG	Intravenous Immunoglobulin	経静脈的免疫グロブリン
LOCF	Last Observation Carried Forward	
Lrp4	Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Protein 4	低密度リポタンパク受容体関連タンパク 4
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MG	Myasthenia Gravis	重症筋無力症
MG-ADL	Myasthenia Gravis-Activity of Daily Living Profile	
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America	米国重症筋無力症研究財団
MG-QoL	Myasthenia Gravis-Quality of Life	
MuSK	Muscle-Specific Receptor Tyrosine Kinase	筋特異的受容体型チロシンキナーゼ
NEC	Not Elsewhere Classified	
OC	Observed Case	
PNH	Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria	発作性夜間ヘモグロビン尿症
PT	Preferred Term	基本語
QMG	Quantitative Myasthenia Gravis	
SAP	Statistical Analysis Plan	統計解析計画書
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
プラセボ- 本剤集団		ECU-MG-301 試験でプラセボ群に割り付けられ、 ECU-MG-302 試験に組み入れられた患者集団
本剤		ソリリス点滴静注 300 mg
本剤-本剤 集団		ECU-MG-301 試験で本剤群に割り付けられ、 ECU-MG-302 試験に組み入れられた患者集団
本薬		エクリズマブ（遺伝子組換え）