エクリズマブ
ソリリス点滴静注 300mg

第 2 部 CTD の概要

2.5 臨床に関する概括評価

アレクシオンファーマ合同会社

目次

頁
略語一覧表 10
2.5 臨床に関する概括評価 13
2.5.1 製品開発の根拠 13
2.5.1.1 化学名及び構造 13
2.5.1.2 目標適応症 13
2.5.1.3 剤形、投与経路及び用法・用量 13
2.5.1.4 難治性全身型重症筋無力症の概要 13
2.5.1.5 製品開発の根拠 15
2.5.1.5.1 難治性全身型重症筋無力症患者における補体の活性化 15
2.5.1.5.2 エクリズマブによる終末補体活性化の阻害 15
2.5.1.6 アンメットメディカルニーズ 16
2.5.1.7 臨床開発プログラム 17
2.5.1.7.1 ECU-MG-301 試験のデザイン 19
2.5.1.7.2 ECU-MG-302 試験のデザイン 20
2.5.1.7.3 C08-001 試験のデザイン 21
2.5.1.7.4 規制当局との交渉の要約 22
2.5.1.7.4.1 評価項目の選定及び主要評価項目の統計解析手法に関する EMA の見解 22
2.5.1.7.4.2 FDA との第 II 相試験終了後相談 23
2.5.1.8 エクリズマブの投与用法・用量 23
2.5.1.9 安全性及び有効性の評価 23
2.5.1.9.1 有効性の評価 24
2.5.1.9.2 安全性の評価 25
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 26
2.5.2.1 製剤概要 26
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 27
2.5.3.1 難治性 gMG 患者を対象としたエクリズマブの臨床薬理プログラム 27
2.5.3.2 薬物動態 28
2.5.3.2.1 探索的解析：血清中エクリズマブ濃度の推移 28
2.5.3.2.2 分析法換算係数 29
2.5.3.2.3 母集団 PK 解析 30
2.5.3.2.4 民族的要因の PK への影響：日本人と非日本人の難治性 gMG 患者 30
2.5.3.3 PK/PD 解析 30
2.5.3.3.1 遊離 C5 及び溶血活性の母集団 PK/PD モデリング 30
2.5.3.3.1.1 遊離 C5 31
2.5.3.3.1.2 溶血活性 32
2.5.3.4 有効性の探索的解析 34
2.5.3.4.1 MG-ADL、QMG 及び MGC 34
2.5.3.4.2 臨床的悪化 34

2.5.3.5 安全性に関する曝露－反応関係の探索的解析 35
2.5.3.6 濃度及び投与量に基づいたシミュレーション 35
2.5.3.7 臨床薬理の要約 37
2.5.4 有効性の概括評価 39
2.5.4.1 有効性評価方法 39
2.5.4.1.1 評価項目 39
2.5.4.1.1.1 MG-ADL 40
2.5.4.1.1.2 QMG 40
2.5.4.1.1.3 MGC 40
2.5.4.1.1.4 MG-QoL15 41
2.5.4.1.1.5 有効性の主な三次評価項目 41
2.5.4.1.1.5.1 Neuro-QoL Fatigue 41
2.5.4.1.1.5.2 Myasthenia Gravis Foundation of America Post-Intervention Status（MGFA-PIS） 41
2.5.4.2 ECU-MG-301 試験の概要 45
2.5.4.2.1 対象患者集団 45
2.5.4.2.2 統計手法及び評価項目 45
2.5.4.2.2.1 ECU-MG-301 試験の統計解析計画に関する FDA との協議 45
2.5.4.2.2.2 ECU-MG-301 試験 SAP 第 3.0 版で規定した評価項目 46
2.5.4.2.3 ECU-MG-301 試験の有効性評価結果 48
2.5.4.2.3.1 患者の内訳 48
2.5.4.2.3.2 レスキュー治療及び臨床的悪化 49
2.5.4.2.3.3 人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性 50
2.5.4.2.3.4 主要評価項目：MG-ADL 50
2.5.4.2.3.4.1 日本人患者と非日本人患者の MG-ADL の比較 55
2.5.4.2.3.5 1 番目の副次評価項目：QMG 55
2.5.4.2.3.5.1 日本人患者と非日本人患者の QMG の比較 60
2.5.4.2.3.6 MG-ADL 及び QMG 双方を包含する Responder 解析 61
2.5.4.2.3.7 胸腺摘除の実施の有無が MG-ADL 及び QMG に与える影響 62
2.5.4.2.3.8 その他の副次評価項目 62
2.5.4.2.3.8.1 日本人患者と非日本人患者の MGC の比較 65
2.5.4.2.3.8.2 日本人患者と非日本人患者の MG-QoL15 の比較 69
2.5.4.2.3.9 三次評価項目 70
2.5.4.2.3.10 SAP 第 3.0 版に基づいた有効性解析結果の考察 71
2.5.4.2.3.11 SAP 第 2.0 版で規定した Worst-Rank ANCOVA 感度分析結果 75
2.5.4.2.3.11.1 主要評価項目：MG-ADL 75
2.5.4.2.3.11.2 1 番目の副次評価項目：QMG 76
2.5.4.2.3.11.3 MGC 76
2.5.4.2.3.11.4 MG-QoL15 77
2.5.4.2.4 ECU-MG-301 試験の有効性評価結果のまとめ 79
2.5.4.3 ECU-MG-302 試験の概要 81

2.5.4.3.1 ECU-MG-302 試験の有効性評価結果 81
2.5.4.3.1.1 患者の内訳 81
2.5.4.3.1.2 レスキュー治療及び臨床的悪化 81
2.5.4.3.1.3 主要評価項目：MG-ADL 82
2.5.4.3.1.4 副次評価項目：QMG、MGC、MG-QoL15 84
2.5.4.3.1.5 主な三次評価項目：Neuro-QoL Fatigue 89
2.5.4.3.1.6 ECU-MG-302 試験の IST 併用状況 90
2.5.4.3.1.7 ECU-MG-302 試験の有効性に関する中間解析のまとめ 91
2.5.4.4 C08-001 試験の概要 91
2.5.4.4.1 対象患者集団 91
2.5.4.4.2 C08-001 試験の有効性評価結果 91
2.5.4.5 有効性評価結果のまとめ 93
2.5.4.6 データの妥当性及び関連性 95
2.5.4.7 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 96
2.5.4.7.1 曝露量 96
2.5.4.7.2 推奨用法・用量 96
2.5.4.7.3 用量調整 96
2.5.4.7.4 効果の持続 97
2.5.5 安全性の概括評価 98
2.5.5.1 安全性及び忍容性の評価対象患者集団 98
2.5.5.2 エクリズマブ曝露期間 98
2.5.5.3 安全性及び忍容性の評価方法 99
2.5.5.3.1 有害事象の概括 99
2.5.5.3.2 比較的よくみられる有害事象 101
2.5.5.3.3 治験薬と関連がある有害事象 103
2.5.5.3.4 死亡 109
2.5.5.3.5 治験薬投与中に発現した重篤な有害事象 111
2.5.5.3.6 注目すべき有害事象 111
2.5.5.3.7 投与中止 112
2.5.5.4 臨床検査及び理学的検査所見 117
2.5.5.5 ヒトに関連する非臨床データ 117
2.5.5.6 エクリズマブのクラスエフェクト 117
2.5.5.6.1 髄膜炎菌感染 117
2.5.5.6.1.1 感染症発現率 117
2.5.5.6.1.2 ワクチン及び予防的抗生物質の使用 118
2.5.5.6.2 他の重篤な感染症 118
2.5.5.7 添加物による有害作用 118
2.5.5.8 特別な患者集団又は状況下における安全性 119
2.5.5.8.1 妊娠時の使用 119
2.5.5.8.2 授乳時の使用 119
2.5.5.8.3 高齢者への使用 119

2.5.5.8.4 小児への使用 119
2.5.5.8.5 肝障害患者への使用 119
2.5.5.8.6 腎機能障害患者への使用 119
2.5.5.8.7 胸腺腫を有する患者又は胸腺摘除を実施した患者 119
2.5.5.8.8 薬物乱用、依存性及び反跳現象の可能性 120
2.5.5.8.9 自動車運転及び機械操作に対する影響 123
2.5.5.8.10 過量投与 123
2.5.5.9 市販後データ 123
2.5.5.9.1 製造販売後データ（全体） 123
2.5.5.9.2 製造販売後データ（日本） 125
2.5.5.9.2.1 日本人 PNH 患者における副作用発現率 125
2.5.5.9.2.2 日本人 aHUS 患者における副作用発現率 125
2.5.5.10 安全性に関する結論 125
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 127
2.5.7 参考文献 132

表一覧

頁

表 2.5.1.7-1　難治性全身型重症筋無力症患者にエクリズマブを投与する臨床試験一覧（完了試験及び進行中の試験）.....18
表 2.5.3.3.1.1-1　ECU-MG-301 試験データに適用した最終遊離 C5 モデルのパラメータ推定値..31
表 2.5.3.3.1.2-1　併合データ（C08-001 及び ECU-MG-301 試験）に適用した最終溶血活性モデルのパラメータ推定値.....33
表 2.5.3.4.2-1　ECU-MG-301 試験の臨床的悪化の発現例数.....35
表 2.5.4.1.1.5.2-1　MG 患者を対象としたエクリズマブ臨床開発プログラムで用いた評価ツール.....42
表 2.5.4.2.3.1-1　患者の内訳.....48
表 2.5.4.2.3.2-1　レスキュー治療及び臨床的悪化.....50
表 2.5.4.2.3.4-1　MG-ADL 総スコア解析結果：Worst-Rank ANCOVA（FAS）.....51
表 2.5.4.2.3.4-2　MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量：Week 26 ANCOVA（FAS）.52
表 2.5.4.2.3.4-3　MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量:Week 26 反復測定モデル（FAS）.....52
表 2.5.4.2.3.4-4　Week 26 の MG-ADL の Responder 解析（FAS）.....54
表 2.5.4.2.3.4-5　MG-ADL 総スコア解析結果の概要（FAS）.....55
表 2.5.4.2.3.5-1　QMG 総スコア解析結果：Worst-Rank ANCOVA（FAS）.....56
表 2.5.4.2.3.5-2　QMG 総スコアのベースラインからの変化量：Week 26 ANCOVA（FAS）.....57
表 2.5.4.2.3.5-3　QMG 総スコアのベースラインからの変化量：Week 26 反復測定モデル（FAS）.....57
表 2.5.4.2.3.5-4　Week 26 の QMG の Responder 解析（FAS）.....59
表 2.5.4.2.3.5-5　QMG 総スコア解析結果の概要（FAS）.....60
表 2.5.4.2.3.6-1　Week 26 にレスキュー治療を必要としなかった MG-ADL 及び QMG の 両カテゴリーの responder の割合（FAS）.....62
表 2.5.4.2.3.8-1　MGC 総スコア解析結果：Worst-Rank ANCOVA（FAS）.....63
表 2.5.4.2.3.8-2　MGC 総スコアのベースラインからの変化量：Week 26 ANCOVA（FAS）.....63
表 2.5.4.2.3.8-3　MGC 総スコアのベースラインからの変化量：Week 26 反復測定モデル（FAS）.....64
表 2.5.4.2.3.8-4　MGC 総スコア解析結果の概要（FAS）.....65
表 2.5.4.2.3.8.1-1　MG-QoL15 総スコア解析結果：Worst-Rank ANCOVA（FAS）.....66
表 2.5.4.2.3.8.1-2　MG-QoL15 総スコアのベースラインからの変化量：Week 26 ANCOVA（FAS）.....67
表 2.5.4.2.3.8.1-3　MG-QoL15 総スコアのベースラインからの変化量：Week 26 反復測定モデル（FAS）.....67
表 2.5.4.2.3.8.1-4　MG-QoL15 総スコア解析結果の概要（FAS）.....69
表 2.5.4.2.3.9-1　Neuro-QoL Fatigue 総スコア解析結果：Worst-Rank ANCOVA（FAS）.....70
表 2.5.4.2.3.9-2　Neuro-QoL Fatigue 総スコアのベースラインからの変化量：Week 26 ANCOVA（FAS）.....70
表 2.5.4.2.3.10-1　MG クリーゼ、中止又はレスキュー治療に該当した患者の順位.....74

表 2.5.4.2.3.11.1-1 MG-ADL 総スコア解析結果：SAP 第 2.0 版 Worst-Rank ANCOVA（FAS）..75
表 2.5.4.2.3.11.1-2 MG-ADL 総スコア解析結果の概要：Worst-Rank ANCOVA（FAS）.....76
表 2.5.4.2.3.11.2-1 QMG 総スコア解析結果：SAP 第 2.0 版 Worst-Rank ANCOVA（FAS）.....76
表 2.5.4.2.3.11.2-2 QMG 総スコア解析結果の概要：Worst-Rank ANCOVA（FAS）.....76
表 2.5.4.2.3.11.3-1 MGC 総スコア解析結果：SAP 第 2.0 版 Worst-Rank ANCOVA（FAS）.....77
表 2.5.4.2.3.11.3-2 MGC 総スコア解析結果の概要：Worst-Rank ANCOVA（FAS）.....77
表 2.5.4.2.3.11.4-1 MG-QoL15 総スコア解析結果：SAP 第 2.0 版 Worst-Rank ANCOVA（FAS）.....78
表 2.5.4.2.3.11.4-2 MG-QoL15 総スコア解析結果の概要：Worst-Rank ANCOVA（FAS）.....78
表 2.5.4.2.3.11.4-3 各評価項目の解析結果の概要:SAP 第 3.0 版及び第 2.0 版 Worst-Rank ANCOVA（FAS）.....79
表 2.5.4.2.4-1 Week 26 における主な有効性評価項目のベースラインからの変化量：反復測定モデル（FAS）.....80
表 2.5.4.3.1.4-1 有効性評価項目のベースラインからの変化量（プラセボ／エクリズマブ群） 89
表 2.5.4.7.3-1 血漿交換又は血漿輸血実施患者に対する用量調整.....96
表 2.5.5.3.1-1 TEAE の概要（ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験）－安全性解析対象集団.100
表 2.5.5.3.2-1 発現率 10%以上の TEAE（ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験）－安全性解析対象集団.....102
表 2.5.5.3.3-1 因果関係評価別の SOC「感染症および寄生虫症」の TEAE（ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験）－安全性解析対象集団.....104
表 2.5.5.3.6-1 投与群別の注目すべき重篤な有害事象.....112
表 2.5.5.3.7-1 試験を中止した患者の一覧（ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験）.....116
表 2.5.5.6.1.1-1 血清型別の髄膜炎菌感染の概要.....117

図一覧

頁
図 2.5.1.5.1-1　補体活性化の模式図 15
図 2.5.1.7.1-1　ECU-MG-301 試験のデザイン 20
図 2.5.1.7.2-1　ECU-MG-302 試験のデザイン 20
図 2.5.1.7.3-1　C08-001 試験のデザイン 22
図 2.5.1.9.1-1　独立的相補的指標による難治性 gMG 患者の病状に対する包括的評価 25
図 2.5.3.2.1-1　C08-001 及び ECU-MG-301 試験で難治性 gMG 患者にエクリズマブを投与したときのトラフ濃度及びピーク濃度の中央値及び 90%分布区間の推移 29
図 2.5.3.3.1.1-1　ECU-MG-301 試験のエクリズマブ濃度に対する遊離 C5 濃度のプロット及び 最終モデルによりあてはめた回帰曲線 32
図 2.5.3.3.1.2-1　C08-001 及び ECU-MG-301 試験の溶血%とエクリズマブ濃度の関係 33
図 2.5.3.4.1-1　ECU-MG-301 試験の Week 26 における MG-ADL のベースラインからの変化量を指標とした曝露－反応関係 34
図 2.5.3.6-1　エクリズマブ濃度と遊離 C5 の曝露－反応関係 36
図 2.5.3.6-2　構築したエクリズマブ母集団 PK モデルを用いた PK プロファイルのシミュレーション 37
図 2.5.4.2.3.4-1　ベースライン時から Week 26 までの MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量及び群間差（最小二乗平均値及び 95% CI）：反復測定モデル（FAS） 53
図 2.5.4.2.3.4-2　Week 26 にレスキュー治療を必要としなかった MG-ADL responder の割合：Responder 解析（FAS） 54
図 2.5.4.2.3.5-1　ベースライン時から Week 26 までの QMG 総スコアのベースラインからの変化量及び群間差（最小二乗平均値及び 95% CI）：反復測定モデル（FAS） 58
図 2.5.4.2.3.5-2　Week 26 にレスキュー治療を必要としなかった QMG responder の割合：Responder 解析（FAS） 59
図 2.5.4.2.3.6-1　Week 26 にレスキュー治療を必要としなかった MG-ADL 及び QMG の 両カテゴリーの responder の割合（FAS） 61
図 2.5.4.2.3.8-1　ベースライン時から Week 26 までの MGC 総スコアのベースラインからの変化量及び群間差（最小二乗平均値及び 95% CI）：反復測定モデル（FAS） 64
図 2.5.4.2.3.8.1-1　ベースライン時から Week 26 までの MG-QoL15 総スコアのベースラインからの変化量及び群間差（最小二乗平均値及び 95% CI）：反復測定モデル（FAS） 68
図 2.5.4.3.1.3-1　MG-ADL 総スコアの ECU-MG-301 試験ベースラインから ECU-MG-302 試験 Week 52 までの変化量（平均値及び 95% CI）（継続試験の FAS） 83
図 2.5.4.3.1.3-2　MG-ADL 総スコアの ECU-MG-302 試験ベースラインからの変化量（平均値 ± SEM）の日本人患者と非日本人患者の比較（プラセボ／エクリズマブ群） 84
図 2.5.4.3.1.4-1　QMG 総スコアの ECU-MG-301 試験ベースラインから ECU-MG-302 試験 Week 52 までの変化量（平均値及び 95% CI）（継続試験の FAS） 85
図 2.5.4.3.1.4-2　QMG 総スコアの ECU-MG-302 試験ベースラインからの変化量（平均値 ± SEM）の日本人患者と非日本人患者の比較（プラセボ／エクリズマブ群） 86
図 2.5.4.3.1.4-3　MGC 総スコアの ECU-MG-301 試験ベースラインから ECU-MG-302 試験 Week 52 までの変化量（平均値及び 95% CI）（継続試験の FAS） 87

図 2.5.4.3.1.4-4　MG-QoL15 総スコアの ECU-MG-301 試験ベースラインから ECU-MG-302 試験 Week 52 までの変化量（平均値及び 95% CI）（継続試験の FAS） 88
図 2.5.4.3.1.5-1　Neuro-QoL Fatigue 総スコアの ECU-MG-301 試験ベースラインから ECU-MG-302 試験 Week 52 までの変化量（平均値及び 95% CI）（継続試験の FAS） 90
図 2.5.4.4.2-1　QMG 総スコアが 3～8 ポイント低下した患者の割合 92
図 2.5.5.8.8-1　QMG 及び MG-ADL 総スコアの変化量（患者番号 [redacted]-003） 120
図 2.5.5.8.8-2　QMG 及び MG-ADL 総スコアの変化量（患者番号 [redacted]-001） 121
図 2.5.5.8.8-3　QMG 及び MG-ADL 総スコアの変化量（患者番号 [redacted]-002） 121
図 2.5.5.8.8-4　QMG 及び MG-ADL 総スコアの変化量（患者番号 [redacted]-002） 122
図 2.5.5.8.8-5　QMG 及び MG-ADL 総スコアの変化量（患者番号 [redacted]-001） 122
図 2.5.5.8.8-6　QMG 及び MG-ADL 総スコアの変化量（患者番号 [redacted]-002） 123

略語一覧表

略語・用語	内容（英語）	内容（日本語）
AChR	acetylcholine receptor	アセチルコリン受容体
ADL	activities of daily living	日常生活動作
ADR	adverse drug reactions	副作用
AE	adverse event	有害事象
AESI	adverse event of special interest	注目すべき有害事象
aHUS	atypical hemolytic uremic syndrome	非典型溶血性尿毒症症候群
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
AUC	area under the concentration curve	薬物血中濃度－時間曲線下面積
AZA	azathioprine	アザチオプリン
BL	baseline	ベースライン
BiPap	bilevel positive airway pressure	二相性気道陽圧
C3	complement component 3	補体成分 C3
C5	complement component 5	補体成分 C5
C_{ecu}	eculizumab concentration	エクリズマブ濃度
CH	heavy chain	重鎖
CHF	congestive heart failure	うっ血性心不全
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	欧州医薬品庁ヒト用医薬品委員会
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance	クリアランス
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	－
CMV	Cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
cRBC	chicken red blood cell	ニワトリ赤血球
CSR	clinical study report	治験総括報告書
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺重症度尺度
C_{trough}	trough concentration	トラフ濃度
CYC	cyclosporine	シクロスポリン
DI	distribution interval	分布区間
DIC	disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固
E_0	baseline value	ベースライン値
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
E_{max}	maximum effect	最大効果
EQ-5D	European Quality of Life Health 5-item questionnaire	－
EU	European Union	欧州連合
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	US Food and Drug Administration	米国食品医薬品局

略語・用語	内容（英語）	内容（日本語）
FVC	forced vital capacity	努力性肺活量
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
gMG	generalized myasthenia gravis	全身型重症筋無力症
H	Hill factor	Hill 係数
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
ICU	intensive care unit	集中治療室
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IP	investigational product	治験薬
IST	immunosuppressive therapy	免疫抑制剤療法
IV	intravenous	静脈内
IVIg	intravenous immunoglobulin	免疫グロブリン療法
LOCF	last observation carried forward	－
LS	least squares	最小二乗
mAb	monoclonal antibody	モノクローナル抗体
MAC	membrane attack complex	膜侵襲複合体
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MCID	minimal clinically important difference	臨床的に意義のある最小変化量
MG	myasthenia gravis	重症筋無力症
MG-ADL	Myasthenia Gravis Activities of Daily Living profile	－
MGC	Myasthenia Gravis Composite score	－
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America	米国重症筋無力症研究財団
MGFA-PIS	Myasthenia Gravis Foundation of America Post-intervention Status	－
MG-QoL15	Myasthenia Gravis Qualify of Life 15-item scale	－
MMF	mycophenolate mofetil	ミコフェノール酸モフェチル
MS	multiple sclerosis	多発性硬化症
MTX	methotrexate	メトトレキサート
MuSK	muscle-specific receptor tyrosine kinase	筋特異的受容体型チロシンキナーゼ
NA	Not applicable	適用なし
ND	not determined	該当なし
Neuro-QoL Fatigue	Quality of Life in Neurological Disorders Fatigue scale	－
N. meningitidis	*Neisseria meningitidis*	髄膜炎菌
NIF	negative inspiratory force	陰性吸気力
NMJ	neuromuscular junction	神経筋接合部

略語・用語	内容（英語）	内容（日本語）
PBRER	Periodic Benefit Risk Evaluation Report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学
PE	plasma exchange	血漿交換療法
PIS	post-intervention status	治療後状態
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
PNH	paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	発作性夜間ヘモグロビン尿症
PT	preferred term	基本語
PSUR	Periodic Safety Update report	定期的安全性最新報告
Q	intercompartmental clearance	コンパートメント間クリアランス
QMG	Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity	－
QoL	quality of life	クオリティオブライフ
RSE	relative standard error	相対標準誤差
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SAP	statistical analysis plan	統計解析計画書
SAWP	Scientific Advice Working Party	－
SD	standard deviation	標準偏差
SEM	standard error of the mean	標準誤差
SF-36	Short Form (36-item) health survey	SF-36（健康調査）
SmPC	Summary of Product Characteristics	製品概要
SOC	standard of care	標準治療
SOC	system organ class	器官別大分類
TAC	tacrolimus	タクロリムス
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与中に発現した有害事象
TESAE	treatment-emergent serious adverse event	治験薬投与中に発現した重篤な有害事象
V1	central volume of distribution	中央コンパートメントの分布容積
wk(s)	week(s)	週
σ	residual standard deviation	残差標準偏差
ω	standard deviation of IIV	個体間変動の標準偏差

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 化学名及び構造

エクリズマブ（遺伝子組換え）（販売名：「ソリリス®点滴静注 300mg」、以下、ソリリス）は、ヒト補体成分 C5（C5）を標的とするヒト化モノクローナル抗体（mAb）である。1324 個のアミノ酸からなる分子量約 148 kDa の蛋白質であり、ヒト C5 を認識するマウスモノクローナル抗体（m5G1.1-mAb）から誘導される。すなわち、マウスモノクローナル抗体の相補性決定領域とヒト抗体分子可変領域中の重鎖及び軽鎖フレームワーク領域の融合により、ヒト化抗体が得られる。ヒト化モノクローナル抗体（h5G1.1-mAb）の定常領域にはヒト由来軽鎖（κ 鎖）とキメラ型ヒト免疫グロブリン G（IgG）の重鎖（CH）が含まれる。重鎖中の CH1 領域、ヒンジ部、CH2 領域の最初の 29 アミノ酸はヒト IgG2 由来、CH2 領域の残余部分と CH3 領域はヒト IgG4 由来である。エクリズマブは最初の補体阻害剤として、補体が関与する 2 つの疾患、すなわち、発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）及び非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）に対して、欧州諸国、米国及び日本を含む多数の国及び地域で承認されている。

2.5.1.2 目標適応症

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

2.5.1.3 剤形、投与経路及び用法・用量

エクリズマブはリン酸二水素ナトリウム 13.8 mg、リン酸一水素ナトリウム 53.4 mg、塩化ナトリウム 263.1 mg、ポリソルベート 80（植物性）6.6 mg 及び注射用水を含有し、pH 7 に調整された静脈内（IV）投与用製剤である。エクリズマブは、1 バイアル中、滅菌、無色透明、防腐剤無添加の溶液 30 mL にエクリズマブ 300 mg を含有する溶液（10 mg/mL）として供給される。難治性の全身型重症筋無力症（gMG）患者に使用される製剤は、PNH 及び aHUS の治療用に承認された既存製剤と同一である。

難治性 gMG 患者に対する投与における用法・用量は、導入期には 1 回、約 35 分かけて 900 mg を週 1 回で 4 回、初回投与 4 週間後から始まる維持期には 1 回 1200 mg を 2 週に 1 回投与することを想定する。本用法・用量は aHUS 治療に承認されたものと同一であり、本剤の血清中トラフ濃度が 50 μg/mL 以上になるよう設定した。本用量は、難治性 gMG 患者を対象として実施した第 II 相試験（C08-001 試験）、第 III 相試験（ECU-MG-301 試験）のデータに基づく薬物動態／薬力学（PK/PD）モデルによって裏付けられる。

2.5.1.4 難治性全身型重症筋無力症の概要

難治性 gMG は極めて稀な疾患で、有病率は 5 万人あたり 0.39 人（95% CI : 0.32～0.47）と推定されている（Carr, 2010; Silvestri, 2014）。日本人の難治性 gMG 患者数は約 1000 人と推定されている（プログラフ顆粒　審査報告書、2000 年 9 月）。

既存の gMG 療法［コルチコステロイド、アザチオプリン（AZA）、ミコフェノール酸モフェチル（MMF）、メトトレキサート（MTX）、シクロスポリン（CYC）、タクロリムス（TAC）、シクロホスファミドなど］による最善の治療を受けた場合でも、難治性 gMG 患者には重度の身体的

障害による困難が持続する。この状況は、当該患者集団のアンメットメディカルニーズを明確に示す。

gMG 患者では眼筋型の重症筋無力症（MG）患者と異なり、神経筋接合部（NMJ）の炎症とそれに伴う臨床所見が眼筋に限局されず、また眼筋障害の有無にかかわらず、広く随意筋（延髄、呼吸器、頭頸部、体幹又は末梢）に障害が及ぶ。難治性 gMG の患者では、既存の療法で最善の治療を受けた場合も深刻な病状が持続する。顕著な筋力低下に伴い、発語不明瞭、構音障害、むせ、食物（固いもの、柔らかいもの）の嚥下障害、視覚性見当識障害、息切れ（労作時及び安静時）、重度の四肢の筋力低下、顕著な可動制限、日常生活動作能力の顕著な低下、極度の疲労、人工呼吸器を必要とする呼吸不全などが、難治性 gMG の特徴である。難治性 gMG 患者では、従来の治療にて十分に反応性の得られる gMG 患者と比較して病状の顕著な増悪と大きな疾病負荷が認められる。

難治性 gMG の場合、症状悪化による入院が高頻度にみられ、呼吸不全（例えば筋無力症クリーゼ）に対し人工呼吸器を含めて必要な呼吸機能補助、また栄養状態維持と重度の嚥下障害による誤嚥リスクの低減を目的とした経管栄養チューブ留置を伴うことが多い。進行した難治性 gMG 患者では、診断後 10 年経過時点で死亡率は 40%に上昇するとの報告がある（Christensen, 1998）。

より高頻度にみられ、依然として希少な従来の治療にて十分に反応性の得られるの gMG は既存の療法で制御可能であるが、極めて稀な疾患である難治性 gMG の患者は、既存の MG 療法による最善の治療を受けた場合でも、深刻な病状を持続的に経験する。難治性 gMG の患者の定義としては、少なくとも 2 剤の異なる免疫抑制剤療法（IST）（コルチコステロイド、AZA、MMF、MTX、CYC、TAC、シクロホスファミドなど）に対して無効である場合を言う（Suh, 2013; Silvestri, 2014）。

重症筋無力症の診断と治療のための重症筋無力症診療ガイドライン 2014 年版が、日本神経学会により監修されており（Murai による概説, 2015）、診断の標準化のために新しい診断基準案が提案された（M 2.7.3 Appendix 6.1）。また、以下のようないくつかの治療に関する基本原則が提案されている：

- 成人発症 MG の完全寛解は得難いため、治療が長期にわたることを意識し、健康関連クオリティオブライフ（QoL）やメンタルヘルスを良好に保つように治療戦略を立てる。
- MG 治療における最初の到達目標は、「経口プレドニゾロン 5 mg/日以下」とし、これを早期達成するよう治療戦略を考える。
- gMG では早期から積極的に免疫療法を行い MG 症状はなるべく短期間に改善させる。
- gMG の治療ではあくまで免疫療法が中心であるが、抗コリンエステラーゼ薬は補助的薬剤として有効である。

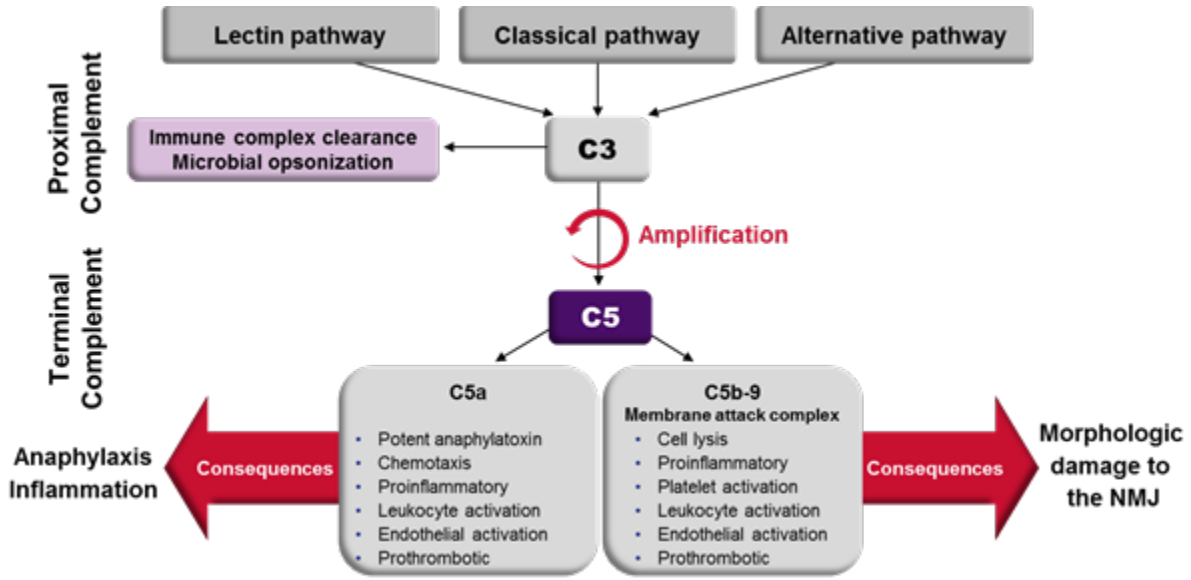
このような患者で臨床効果がみられない場合は、強い炎症反応、組織破壊、その結果として顕著な筋力低下、可動制限、呼吸困難、極度の疲労、誤嚥リスク、日常生活動作の顕著な障害などの深刻な状況となる。

難治性 gMG の患者は女性に多く、通常は成人期に診断される（ECU-MG-301 試験では診断年齢の中央値は 33 歳； ECU-MG-301 試験 CSR 参照）。難治性 gMG 患者は通常、作業遂行不能又は限定的な作業能力を有するのみであり、自身又は他者の世話をすることは困難である。また、日常生活においては会話、食事、歩行、呼吸などの動作に介助を必要とする。

2.5.1.5 製品開発の根拠

2.5.1.5.1 難治性全身型重症筋無力症患者における補体の活性化

自己抗体は標的であるアセチルコリン受容体（AChR）分子を含む神経又は筋細胞を認識し、神経又は筋細胞の表層において制御不能の終末補体活性化をもたらす（Ha, 2015）。制御不能の終末補体活性化は、実験的に自己免疫性の MG を誘発する動物モデル（Sahashi, 1978; Fitch, 1999; Dalakas, 2004; Keshavjee, 2005; Patel, 2005; Zhou, 2007; M 2.4 も参照）及びヒトにおける他の自己免疫性神経障害でもその関与が示唆されている。自己免疫性の制御不能終末補体活性化により膜侵襲複合体（MAC）依存性の細胞溶解過程、さらには NMJ における C5a 依存性の炎症反応が促進され、その結果、AChR が消失し、神経筋伝達障害が起こる。この発症メカニズムモデルに一致して、MG 患者の NMJ 部位に補体成分 C3（C3）の断片及び C5b-9 複合体（MAC）が検出された（Sahashi, 1978; 図 2.5.1.5.1-1）。



略語：C3 = 補体成分 C3、C5 = 補体成分 C5、NMJ = 神経筋接合部
出典：Tegla, 2011; Noris, 2012

図 2.5.1.5.1-1 補体活性化の模式図

以上のデータを総合すると、NMJ における制御不能の終末補体活性化が、後シナプス構造の破壊に重要な役割を果たすことが裏付けられる。したがって、終末補体活性化を早期に完全かつ持続的に阻害することが、難治性 gMG 患者で障害発生を防ぐための生物学的に妥当な方法論であるといえる。

2.5.1.5.2 エクリズマブによる終末補体活性化の阻害

エクリズマブはヒト化モノクローナル抗体であり、ヒト終末補体成分の C5 に高い親和性で特異的に結合することにより、C5 の酵素的切断を阻害する。その結果、終末補体活性化を経由して炎症性反応の転帰をもたらす C5a（炎症誘発／血栓形成促進性の補体活性化産物）及び MAC C5b-9（炎症誘発／血栓形成促進性で細胞溶解を惹起）の生成が阻害される。NMJ で生じる終末補体活性化を介した細胞障害と炎症反応が、自己免疫疾患である MG の発症過程で中心的な役割を果たすことを踏まえると（Tüzün, 2013）、終末補体に対する強力かつ選択的な阻害剤であるエクリズ

マブの作用機序は、NMJ における自己抗体による補体活性化を介して惹起される難治性 gMG の治療のためにエクリズマブを使用することを裏付ける。

エクリズマブは、従来の IST とは異なる固有の作用機序を有し、終末補体が関与する遠位 NMJ の炎症反応を特異的に阻害する唯一の免疫調節薬である。したがって、既存の IST（コルチコステロイド、AZA、MMF、MTX、CYC、TAC、シクロホスファミドなど）を用いる最善の治療によっても深刻な病状が継続する、難治性 gMG 患者に治療上のベネフィットをもたらすと考えられる。

2.5.1.6 アンメットメディカルニーズ

現在進行中のエクリズマブ開発プログラムは、難治性 gMG 患者のみを対象とする。稀な疾患ではあるが、より患者数の多い従来の治療にて十分に反応性の得られる gMG は既存の MG 療法により制御可能である一方で、極めて稀な難治性 gMG 患者では、既存療法を用いる最善の治療によっても深刻な病状が継続する。

難治性 gMG 患者では、随意筋の表層で制御不能の終末補体活性化が生じ、それにより、IST を積極的に行ったとしても NMJ の破壊と顕著な筋力低下が惹起される。その結果、発語不明瞭、嚥下障害、むせ、視覚性見当識障害、息切れを伴う呼吸機能障害、顕著な可動制限をもたらす四肢の筋力低下、極度の疲労、人工呼吸器を必要とする呼吸不全などが生じる。

難治性 gMG 患者全体を代表する形で、ピボタル試験（ECU-MG-301 試験）の患者は種々の IST が基本的に効果不十分であり、多くの場合、免疫グロブリン療法（IVIg）又は血漿交換療法（PE）／プラズマフェレーシスを受けていた。患者の半数以上（52%）は 3 種類以上の IST を併用投与されたが無効に終わり、また大半（79.2%）の患者は IVIg を受けていた。さらに、ECU-MG-301 試験のベースライン時患者背景で確認されたように、IST 併用によっても深刻な病状が以下に列記したように持続していた。

- 82%の患者は極度の疲労（日常生活動作の遂行に介助が必要）
- 80%の患者は椅子から立ち上がるのが困難
- 76%の患者は gMG により過去に入院歴あり
- 74%の患者は嚥下障害
- 73%の患者は労作時又は安静時に息切れ（呼吸機能障害を示唆）
- 72%の患者は会話に困難を伴う（発語不明瞭、鼻声又は理解困難）
- 54%の患者は呼吸機能検査異常
- 25%の患者は継続的な視覚異常
- 23%の患者は過去に人工呼吸器を要した

日本では現在、TAC と CYC のみが MG の治療薬として承認されている。しかしながら、これら及び他の国内未承認の gMG 治療薬（コルチコステロイド、AZA、MMF、MTX、シクロホスファミドなど）による最善の治療を受けた場合でも、難治性 gMG 患者には重度の身体的障害による困難が持続する。この状況は、当該患者集団のアンメットメディカルニーズを明確に示す。

2.5.1.7 臨床開発プログラム

本申請に含めた臨床試験は全て、医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に準拠して実施した。

難治性 gMG を対象とする本臨床開発プログラムには、進行中の 1 試験と完了した 2 試験が含まれている。

- 第 III 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験（ECU-MG-301 試験、完了）
- 第 III 相、非盲検、多施設共同、ECU-MG-301 試験の継続試験（ECU-MG-302 試験、進行中）
- 第 II 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、クロスオーバー試験（C08-001 試験、完了）

これらの試験では、MG 関連文献と整合した難治性 gMG の定義を用い、従来の MG 治療法（アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、IST、長期の PE 又は IVIg）を適切に受けたにもかかわらず、臨床症状が持続する患者を特定した。

第 II 相試験（C08-001 試験）では異なる用量のエクリズマブが投与されたこと、クロスオーバー試験であること、不十分なウォッシュアウト期間設定による交絡効果が認められたことから、本申請では、第 II 相試験と第 III 相 ECU-MG-301 試験のデータ統合は行わなかった。

本申請に記載する臨床試験結果は、難治性 gMG に認められる身体機能、呼吸機能、視覚、日常生活動作、消耗性疲労などに関する一連の深刻な病状に対し、エクリズマブ投与が臨床的に意味のある改善をもたらすことを示している。

難治性 gMG 患者を対象として、エクリズマブの開発プログラムで実施された臨床試験の概略を表 2.5.1.7-1 に示す。

表 2.5.1.7-1　難治性全身型重症筋無力症患者にエクリズマブを投与する臨床試験一覧（完了試験及び進行中の試験）

	試験番号		
	ECU-MG-301	**ECU-MG-302**	**C08-001**
試験の相	3	3	2
試験デザイン	多施設共同、国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験 有効性、安全性、PK/PD	多施設共同、国際共同、非盲検、継続試験 有効性、安全性、PK/PD	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー試験 有効性、安全性、PK/PD
実施国 [a]	アルゼンチン、ベルギー、ブラジル、カナダ、チェコ、デンマーク、フィンランド、ハンガリー、イタリア、韓国、オランダ、スペイン、スウェーデン、トルコ、英国、日本、米国	アルゼンチン、ベルギー、ブラジル、カナダ、チェコ、デンマーク、フィンランド、ハンガリー、イタリア、韓国、オランダ、スペイン、スウェーデン、トルコ、英国、日本、米国	米国、英国
進捗状況	完了	進行中	完了
無作為化例数	126 例	該当せず	14 例
投与例数	125 例 （エクリズマブ：62 例、プラセボ：63 例）	エクリズマブ：117 例 [b]	14 例 （エクリズマブ：13 例、プラセボ：13 例）
完了例数	118 例	試験進行中（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ時点で 13 例が中止）	11 例
臨床薬理学的解析	あり	なし	あり
用法・用量	導入期：900 mg を週 1 回 維持期：1200 mg を 2 週間に 1 回	導入期：先行試験のプラセボ投与患者 [c] に 900 mg を週 1 回 維持期：全患者に 1200 mg を 2 週間に 1 回	導入期：600 mg を週 1 回 維持期：900 mg を 2 週間に 1 回
中間報告書作成用解析のためのデータカットオフ日	2016 年 2 月 [redacted] 日 [d]	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	2011 年 3 月 [redacted] 日 [d]

a 患者組入れの実績があった国。
b 本中間報告書データカットオフ時点では 117 例の組入れがあった。全例にエクリズマブを投与し、本中間解析の安全性解析対象とした。このうち 116 例を有効性解析対象とした（スウェーデンの 1 例は、中間解析のための治験実施計画書の改訂をスウェーデン規制当局が承認しなかったため、有効性の解析から除外した）。
c 週 1 回 900 mg の用法・用量は ECU-MG-301 試験でプラセボ投与を受けた患者を対象としたものである。
d 最後の患者の完了日
略語：PK = 薬物動態、PD = 薬力学
出典：Study C08-001, Study ECU-MG-301 及び Study ECU-MG-302 CSRs

2.5.1.7.1 ECU-MG-301 試験のデザイン

ECU-MG-301 試験は無作為化、二重盲検、プラセボ対照の第 III 相並行群間多施設共同試験であり、本試験で難治性 gMG 患者に対するエクリズマブ投与の安全性と有効性を評価した（図 2.5.1.7.1-1）。

主な選択基準は次のとおり：

- スクリーニング時の米国重症筋無力症研究財団（MGFA）臨床分類がクラス II～IV
- スクリーニング時及び無作為化時（Day 1）の Myasthenia Gravis Activities of Daily Living profile（MG-ADL）総スコアが 6 ポイント以上
- 以下のいずれかに該当する者：
  - 1 年以上にわたる 2 種類以上の IST[a]（併用療法又は単剤療法）を用いた治療が無効
    又は
  - 1 種類以上の IST による治療が無効で、症状コントロールに継続的な PE 又は IVIg による治療を要する

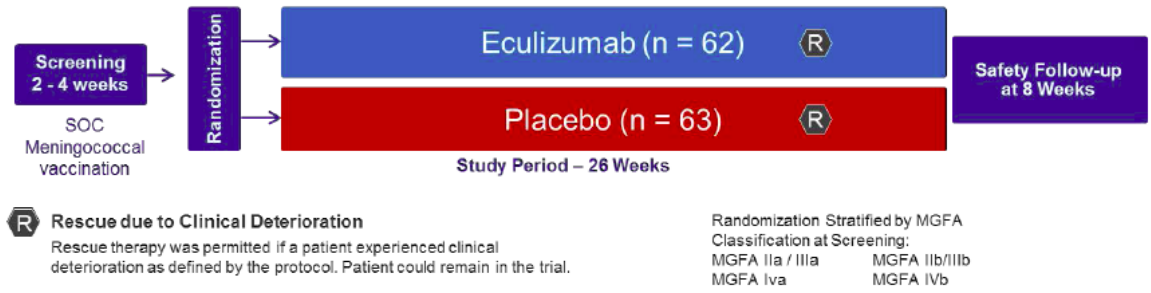
a. IST にはコルチコステロイド、AZA、MMF、MTX、CYC、TAC、シクロホスファミドなどが含まれるが、これらに限定されない。

適格患者は、Day 1 にスクリーニング時の MGFA 分類による層別化のもとで、2 つの投与群（1）エクリズマブ又は（2）プラセボのいずれかの点滴静注群に 1：1 に無作為割付けされた。患者は継続して用量及び種類を固定した IST を受けることが可能とされたが、試験期間中、治験依頼者の許可なく新規 IST の利用及び既存 IST の用量変更は不可とした。リツキシマブ又は定期的に IVIg 又は PE を受けている患者は、試験から除外した。

患者が治験実施計画書に定義されている、下記のような MG の臨床的悪化を呈した場合、レスキュー治療を可とした。

1) MG クリーゼ
2) 重度の症状増悪、すなわち眼筋以外の個別の MG-ADL 項目（例：会話、咀嚼、嚥下、呼吸、四肢の筋力）のいずれかで、スコアが 3 ポイントへ増悪又は 2 ポイント以上の増悪
3) 主治医が、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判断した場合

ECU-MG-301 試験はスクリーニング期間、治験薬投与期間及び（試験中止又は継続投与試験に不参加の患者に対しては）追跡調査期間の 3 期で構成された。患者は、引き続きエクリズマブ投与を受けるため、継続試験（ECU-MG-302 試験）に参加することができた。ECU-MG-301 試験の基本デザインを図 2.5.1.7.1-1 に示す。



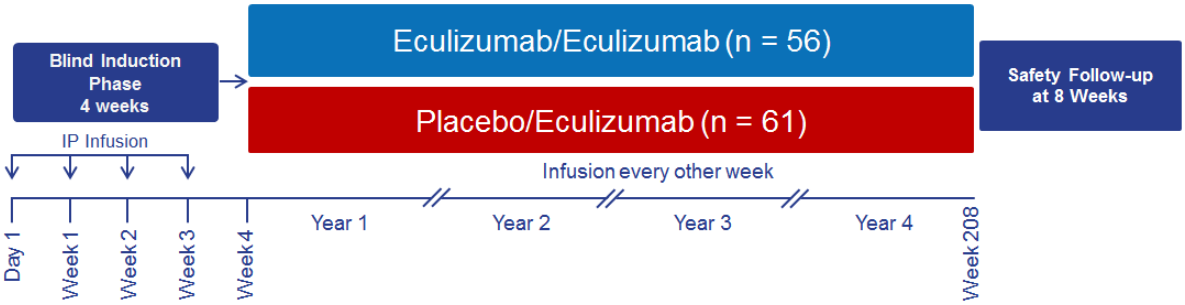
略語：MGFA＝米国重症筋無力症研究財団、SOC＝標準治療

図 2.5.1.7.1-1　ECU-MG-301 試験のデザイン

2.5.1.7.2　　ECU-MG-302 試験のデザイン

ECU-MG-302 試験は、難治性 gMG 患者に対するエクリズマブ投与の安全性及び有効性を評価するために、ECU-MG-301 試験の継続試験として現在進行中の第 III 相非盲検長期継続試験である。ECU-MG-301 試験を完了した患者を本継続試験への移行に適格とした。

患者は、ECU-MG-301 試験の Visit 17（Week 26）終了後 2 週間以内に本試験に移行した（図 2.5.1.7.2-1）。本試験は 3 期で構成され、盲検下の導入期、非盲検維持期、またエクリズマブ投与後に試験中止又はエクリズマブ投与中止（時期、理由不問）に至った患者には、安全性追跡調査期間が設定される。ECU-MG-301 試験の盲検性を維持するため、本試験では、全ての患者が盲検下の導入期を経て、非盲検維持期に移行した。



略語：IP＝治験薬

図 2.5.1.7.2-1　ECU-MG-302 試験のデザイン

- ECU-MG-301 試験の盲検性維持のため、週 1 回盲検下で 3 週までエクリズマブの静注投与；4 週目でエクリズマブ投与、その後はエクリズマブを隔週に投与
- 有効性の評価スケジュールは ECU-MG-301 試験の当初 26 週間と同じ
- 26 週以降の有効性評価は 9 ヵ月時と 12 ヵ月時、その後は半年に 1 回の割合で行う

本試験の主要目的は、難治性 gMG の患者に対するエクリズマブ投与の長期安全性を評価することである。

本試験の副次目的は：

- MG-ADL 総スコアの改善又は維持を指標に、難治性 gMG 患者に対するエクリズマブ投与

の長期有効性を評価すること

- さらに、下記項目を指標に、難治性 gMG 患者に対するエクリズマブ投与の長期有効性を評価すること
  - Quantitative Myasthenia Gravis for disease severity（QMG）総スコア
  - Myasthenia Gravis Composite score（MGC）総スコア
  - 患者にとり臨床的に最も意味のある主症状の改善又は維持
- QoL 尺度に対するエクリズマブの効果を明らかにすること
- 難治性 gMG 患者にエクリズマブを投与したときの PK/PD プロファイルを明らかにすること

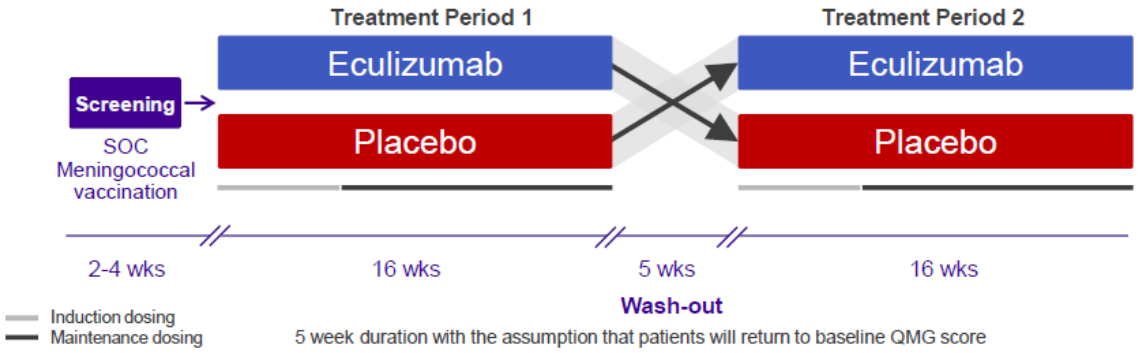
本申請では、ECU-MG-301 試験のデータを裏付けるため、ECU-MG-302 試験の最大の解析対象集団（FAS）を対象に、主要及び副次の全ての有効性評価項目、並びに特定の三次評価項目に関する中間解析結果を提示する。ただし、この中間解析では、治験実施計画書に適合した対象集団及び PK/PD 関連評価項目に関する結果は提示しない。データカットオフ時点（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）でデータベースに入力された安全性データは全て要約した。

実際、中間解析で得られたデータは下記を含め、先行実施された ECU-MG-301 試験の知見を裏付けるものである：

- ECU-MG-301 試験でプラセボ群に割り付けられた患者で、MG-ADL、QMG、MGC、Myasthenia Gravis Qualify of Life 15-item scale（MG-QoL15）、Quality of Life in Neurological Disorders Fatigue scale（Neuro-QoL Fatigue）を指標とした場合の有効性
- ECU-MG-301 試験でエクリズマブ群に割り付けられた患者で、MG-ADL、QMG、MGC、MG-QoL15、Neuro-QoL Fatigue を指標とした場合の有効性の長期持続

2.5.1.7.3 C08-001 試験のデザイン

C08-001 試験は無作為化、二重盲検、プラセボ対照の第 II 相クロスオーバー多施設共同パイロット試験である。本試験では、難治性 gMG 患者 14 例を対象にエクリズマブの安全性と有効性を検討した（Howard, 2013）。患者はスクリーニング期間中 2～4 週間の観察を受けた後、1：1 に無作為割付けされ、治験薬投与期 1（16 週間）にエクリズマブ又はプラセボの投与を受けた。5 週間のウォッシュアウト期を経て、次の 16 週間でクロスオーバー投与を行う治験薬投与期 2 に移行した。（図 2.5.1.7.3-1）。エクリズマブの投与期間は最長 16 週間であった。有効性の主要評価項目は、16 週の各投与期末時点で QMG 総スコアのベースラインからの変化量が 3 ポイント以上の減少を示した患者の割合（%）とした。C08-001 試験で適用された用法・用量は、初期 4 週間ではエクリズマブ 600 mg の週 1 回 IV 投与、5 回目の投与（Week 4）で 900 mg、その後は 2 週間（14 ± 2 日）ごとの 900 mg IV 投与であった。この用法・用量は、PNH を適応疾患として既に承認されているエクリズマブの用量に基づくものである。全ての患者は、安全性調査のため、盲検下の最終投与後 5 週間、医療機関との連絡を維持した。



重度及び難治性の gMG 患者に対するエクリズマブの効果を検討する第 II 相パイロット試験のデザイン：スクリーニング期（30 日）、投与期 1（16 週間）、ウォッシュアウト期（5 週間）、投与期 2（16 週間）。
略語：gMG = 全身型重症筋無力症、QMG = Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity、SOC = 標準治療、wks = 週

図 2.5.1.7.3-1　C08-001 試験のデザイン

2.5.1.7.4　規制当局との交渉の要約

エクリズマブは、PNH 及び aHUS の治療薬として Soliris の商品名で、欧州連合（EU）、米国、日本など複数の地域・国で承認されている。

エクリズマブは、EU（2014 年 7 月 29 日）及び米国（2014 年 6 月 12 日）では MG に対する希少疾病用医薬品の指定を受け、日本（2014 年 12 月 8 日）では難治性 gMG に対する希少疾病用医薬品の指定を受けた。

アレクシオン社は、ピボタル試験の開始前に C08-001 試験の結果に基づき、難治性 gMG に対する適応取得のための臨床開発プログラム、特に ECU-MG-301 試験のデザインについて、欧州医薬品庁（EMA）、米国食品医薬品局（FDA）、医薬品医療機器総合機構（PMDA；日本）と協議した。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に EMA より最終的な Advice Letter（Scientific Advice procedure EMA/CHMP/SAWP/290917/2013）を得た。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に FDA と第 II 相試験終了後相談を行い、さらに [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に PMDA の治験相談を実施した。PMDA は [redacted]。さらに、FDA との協議で [redacted]。FDA との協議内容について、M 2.5.4.2.2.1 に要約した。

2.5.1.7.4.1　評価項目の選定及び主要評価項目の統計解析手法に関する EMA の見解

[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にアレクシオン社は、ECU-MG-301 試験の治験実施計画書に関する助言を求める最終要請を提出した。アレクシオン社は [redacted]

[redacted]。

[redacted]。

結論として、ECU-MG-301 試験の治験実施計画書最終版、そのうち特に評価項目の選定は、EMA による最終助言に沿うものとなった。

2.5.1.7.4.2 FDA との第 II 相試験終了後相談

C08-001 試験の終了後、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に Division of Neurology Products とタイプ B（第 II 相試験終了後）相談を開催し、ECU-MG-301 試験のデザインについて協議した。[redacted]（End of Phase 2 Meeting Minutes）。

結論として、ECU-MG-301 試験の治験実施計画書最終版、そのうち特に評価項目の選定は、FDA が推奨した内容に沿うものとなった。

2.5.1.8 エクリズマブの投与用法・用量

通常、成人には、エクリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 900mg 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 1200mg を 2 週に 1 回の間隔で点滴静注する。

この用法・用量は、aHUS に対して承認されたエクリズマブの用法・用量と同一である。

2.5.1.9 安全性及び有効性の評価

本項では、難治性 gMG 患者を対象とするエクリズマブの臨床開発プログラム（第 III 相ピボタル試験：ECU-MG-301 試験、継続試験：ECU-MG-302 試験、第 II 相試験：C08-001 試験）で評価された、有効性及び安全性のデータについて述べる。

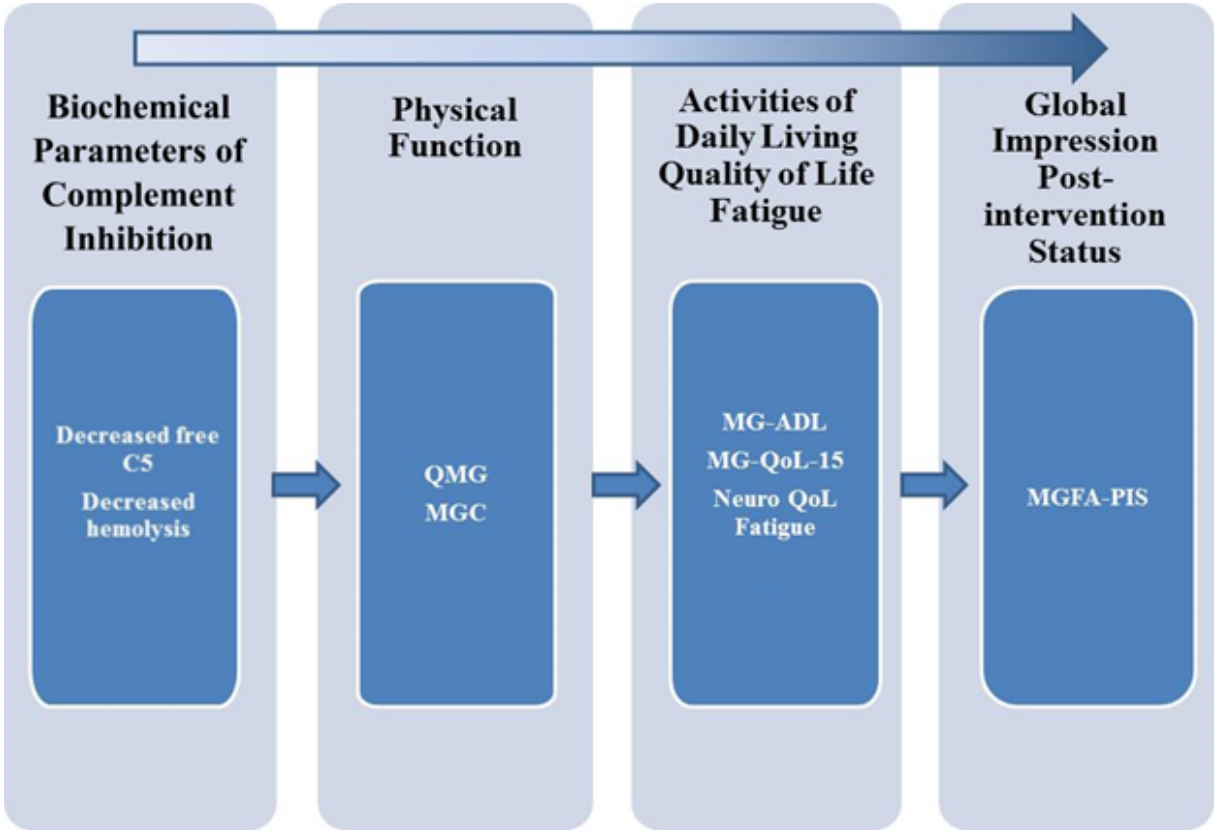
2.5.1.9.1 有効性の評価

ECU-MG-301、ECU-MG-302 及び C08-001 試験では難治性 gMG の患者集団を対象とした。既存の gMG 療法（コルチコステロイド、AZA、MMF、MTX、CYC、TAC、シクロホスファミドなど）で最善の治療を受けた場合でも、難治性 gMG の患者には、重度の身体的障害による困難が持続する。この状況は、当該患者集団のアンメットメディカルニーズを明確に示す。

難治性 gMG 患者にみられる症状は、身体的、精神的また社会的な意味で患者の健康状態及び機能性に影響を及ぼす。MG 患者の疾患重症度及び臨床試験における治療の有効性を評価するため、種々の評価尺度が開発された。ピボタル試験である第 III 相 ECU-MG-301 試験では、難治性 gMG 患者を代表する集団における臨床的に意味のある改善を立証するために、抗 AChR 抗体陽性の成人難治性 gMG 患者 125 例を対象に、以下に記載した患者及び／又は医師判断による MG 固有の指標を用いて、包括的にエクリズマブの有効性を評価した。

- MG-ADL
- QMG
- MGC
- MG-QoL15

ECU-MG-301 試験に用いられた指標は、独立かつ相補的な患者及び／又は医師による評価の組合せになっており、全体としてベースライン時及びエクリズマブ投与中の難治性 gMG 患者の病状について、包括的な評価を提示する（図 2.5.1.9.1-1；詳細は M 2.7.3 参照）。有効性の主要評価項目である MG-ADL、副次評価項目である QMG、MGC、MG-QoL15 により、個々の患者の印象、動作機能、日常生活などを反映する複数の項目を通じて、エクリズマブ投与による有効性と一貫性が評価された。有効性の評価項目は、身体機能及び呼吸機能（MG-ADL、QMG、MGC）、視覚（MG-ADL、QMG）、日常生活動作（MG-ADL）、QoL（MG-QoL15）、MG 関連の疲労（Neuro-QoL Fatigue）とした（図 2.5.1.9.1-1）。



略語：C5 = 補体成分 C5、MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living profile、MGC = Myasthenia Gravis Composite score 、 MGFA-PIS = Myasthenia Gravis Foundation of America Post-intervention Status 、 MG-QoL15 = Myasthenia Gravis Qualify of Life 15-item scale、Neuro-QoL Fatigue = Quality of Life in Neurological Disorders Fatigue scale、QMG = Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity

図 2.5.1.9.1-1　独立的相補的指標による難治性 gMG 患者の病状に対する包括的評価

2.5.1.9.2　　安全性の評価

臨床試験では、標準的な安全性指標を用いてエクリズマブの安全性及び忍容性を評価した。治験薬（エクリズマブ又はプラセボ）を少なくとも 1 回投与された患者全てを安全性解析対象集団とし、この集団について安全性を解析した。試験期間中に報告された有害事象について、発現率、基本語（PT）、器官別大分類（SOC）、重篤度、重症度、治験薬投与との因果関係を投与群別に、また併用薬剤についても投与群別に要約した。バイタルサイン、臨床検査値（生化学検査、血液学的検査）、コロンビア自殺重症度尺度（C-SSRS）については、ベースラインからの変化量を投与群別に要約した。同様に、臨床検査値の変動については、投与群別の臨床検査値シフト表（L：低値、N：正常、H：高値）を作成した。妊娠検査の結果は症例一覧で示し、ECU-MG-301 試験では C-SSRS のシフト表を投与群別及び来院ごとに作成した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 製剤概要

エクリズマブはヒト C5 を標的とするヒト化モノクローナル抗体である。1324 個の天然アミノ酸からなり、分子量は約 148 kDa である。製剤は 10 mg/mL のエクリズマブを含み、防腐剤を含まない点滴静注用の無菌溶液で、単回使用の 30 mL 溶液入りの透明ガラスバイアルで供給される。本申請で提案する製造販売用製剤の組成、剤形及び投与経路は、難治性 gMG 患者を対象とした ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験で用いた治験薬、並びに PNH 及び aHUS を適応症として現在販売している「ソリリス®点滴静注 300mg」と同一である。本申請で提案する用法・用量は、難治性 gMG 患者を対象とした ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験の用法・用量、並びに aHUS の市販薬であるソリリスの用法・用量と同一である。

本剤は点滴静注されるため、投与後速やかに全身へ循環し、バイオアベイラビリティーは 100%であると考えられる。他の処方、剤形、投与経路又は用法・用量を評価する生物薬剤学試験は実施しなかった。

難治性 gMG 患者を対象とした開発プログラムでの本剤の組成、剤形及び投与経路は、欧州の製品概要（SmPC）及び米国添付文書の記載と同一であった。これらの製剤特性は、初回申請時の申請資料（M 3）にも含まれている。

難治性 gMG 患者を対象とした試験で用いた分析法を、本申請資料の M 2.7.1（生物薬剤学及び関連する分析法の概要）に記載する。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 難治性 gMG 患者を対象としたエクリズマブの臨床薬理プログラム

エクリズマブの難治性 gMG の適応追加申請にあたり、臨床薬理プログラムでは、以下の課題を解決することを最終目的とした。

1) 難治性 gMG 患者での PK/PD 関係から、本剤の用法・用量を支持する根拠、並びに有効性及び安全性の根拠が得られるか
2) 臨床的に重要な内因性要因及び外因性要因に基づき、特定の集団に対して、別の用量又は投与間隔を設定する必要があるか
3) PK/PD データ及びモデリングにより、ECU-MG-301 試験の用法・用量、すなわち本申請の用法・用量が支持されるか
4) エクリズマブ投与により、抗薬物抗体や中和抗薬物抗体の臨床的に重要な産生が認められるか

上記目的を達成するために、母集団 PK 解析、母集団 PK/PD 解析［薬理作用の標的として遊離 C5、薬理作用の指標としてニワトリ赤血球（cRBC）の溶血活性］、有効性及び安全性評価項目に関する曝露－反応関係の探索的解析、並びに抗薬物抗体・中和抗薬物抗体の測定及び解析を実施した。

構築した母集団 PK モデル及び母集団 PK/PD モデルを用いたシミュレーションにより、完全に補体を阻害するための目標エクリズマブ濃度を特定した。ECU-MG-301 試験の用法・用量（900/1200 mg）では、目標エクリズマブ濃度の閾値を超えた患者の割合が C08-001 試験の用法・用量（600/900 mg）よりも高く（ECU-MG-301 試験：87%、C08-001 試験：78%）、難治性 gMG 患者での良好な忍容性及び臨床的ベネフィットが示された。本シミュレーションの結果は、ECU-MG-301 試験の方が C08-001 試験よりも終末補体が完全に阻害された患者の割合が高かった結果と一致する。すなわち、トラフ時の来院全てで終末補体が完全に阻害（cRBC 溶血活性が 20%未満）されたエクリズマブ投与患者は、ECU-MG-301 試験では患者の大部分（54/62 例、87%）［57/62 例（92%）で遊離 C5 濃度が 0.5 μg/mL 未満であったことにより支持］であったのに対し、C08-001 試験ではエクリズマブ投与患者 13 例中 10 例（77%）であった。

さらに、曝露－反応関係の探索的解析は、事前に規定した有効性評価項目（MG-ADL 総スコア、QMG 総スコア、MGC 総スコア、臨床的悪化）及び重要な安全性評価項目（感染症や点滴・注射部位反応などの注目すべき有害事象、いずれかの群で 5%超に発現した有害事象）について実施した。MG-ADL、QMG 及び MGC のいずれも、総スコア及びベースラインからの変化量の個体間変動が、エクリズマブ群、プラセボ群ともに認められた（M 2.7.3 参照）。MG-ADL、QMG 及び MGC のいずれも、総スコア及びベースラインからの減少量はプラセボ群よりもエクリズマブ群の方が大きかった。全般的にみると、エクリズマブ曝露量が高いほど有効性が高いことを示す明らかな傾向は認められず、臨床用量で終末補体が完全に阻害されるということと一致していた。（図 2.5.3.6-1）。臨床的悪化の発現率は、プラセボ群よりもエクリズマブ群の方が低かった。エクリズマブ投与患者で、エクリズマブ曝露量と臨床的悪化の発現に関連は認められなかった。また、有害事象の発現率にエクリズマブ群とプラセボ群で大きな差はなく（M 2.7.4 参照）、曝露量増加に伴って安全性に関して何らかの傾向が認められることはなかった。

投与量で補正したエクリズマブ濃度の実測値には、C08-001 試験（600/900 mg 用法・用量）と

ECU-MG-301 試験（900/1200 mg 用法・用量）で約 2 倍の差があった。この理由を明らかにするために、各臨床試験で用いた生体試料中薬物濃度分析法の違いや治験薬のロットの違いなど、考えうる原因を絞り込んで詳細に検討した。その結果、1) 認められた PK の差は曝露量の真の差ではなく、双方の臨床試験で用いた生体試料中薬物濃度分析法の違いによるものであること、2) 治験薬ロットの違いは濃度差の原因でないことが結論された。この結果から、分析法換算係数を母集団 PK モデルに組み込み、上記の分析法の違いを反映させた（ECU-MG-Adult PK-PD Modeling Report 及び ECU-MG PK Variability Assessment）。この分析法換算係数は、難治性 gMG 患者を対象とした C08-001 試験と ECU-MG-301 試験の間に認められたエクリズマブの PK データの差を説明するために使用した。

抗薬物抗体及び中和抗薬物抗体を分析した結果、投与量にかかわらず C08-001 及び ECU-MG-301 試験のいずれでも、エクリズマブ投与患者で検出されなかった。このことは、過去の PNH 患者を対象とした試験及び aHUS 患者を対象とした試験で抗薬物抗体及び中和抗薬物抗体の検出率が極めて低かったことと一致した。

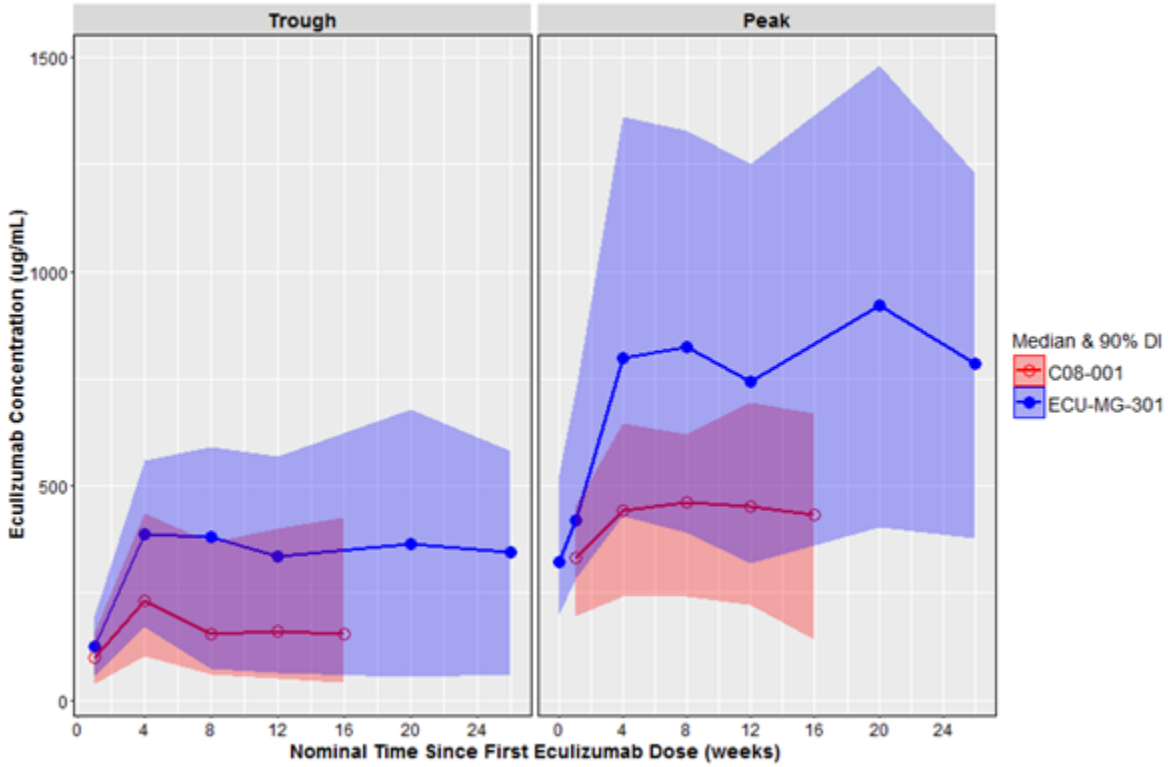
以上より、統合曝露－反応モデル及びシミュレーションの結果から、ECU-MG-301 試験の 900/1200 mg 用法・用量によりエクリズマブを投与された難治性 gMG 患者の大部分で、速やかかつ持続的に終末補体が完全に阻害されたことが確認された。また、900/1200 mg 用法・用量の有効性が認められ、安全性は許容可能であったことから、難治性 gMG に対する 900/1200 mg 用法・用量のベネフィットーリスクバランスが好ましいことが示された。これらの結果に基づくと、成人の難治性 gMG の適応追加申請での申請用法・用量として、ECU-MG-301 試験の用法・用量（900/1200 mg）は臨床的に適切であると考えている。

2.5.3.2 薬物動態

2.5.3.2.1 探索的解析：血清中エクリズマブ濃度の推移

エクリズマブの投与量で補正したトラフ濃度及びピーク濃度の中央値及び 5～95 パーセンタイルを C08-001 試験（第 II 相）と ECU-MG-301 試験（第 III 相）で比較した結果、エクリズマブは、ECU-MG-301 試験では C08-001 試験よりも約 2 倍高濃度で推移した（図 2.5.3.2.1-1）。

この理由を明らかにするために、各臨床試験で用いた生体試料中薬物濃度分析法の違いや治験薬ロットの違いなど、考えうる原因を絞り込んで詳細に検討した。その結果、1) 認められた PK の差は曝露量の真の差ではなく、各臨床試験で用いた生体試料中薬物濃度分析法の違いによるものであること、2) 治験薬ロットの違いは濃度差の原因でないことが結論された。この結果を踏まえ、分析法換算係数を母集団 PK モデルに組み込み、上記の分析法の違いを反映させた（ECU-MG-Adult PK-PD Modeling Report 及び ECU-MG PK Variability Assessment）。



C08-001 試験のエクリズマブのトラフ濃度及びピーク濃度は、導入期投与量を 900 mg、維持期投与量を 1200 mg として補正した。
注：C08-001 試験は、エクリズマブを投与した患者の投与期 1 及び投与期 2 のデータを併合した。
略語：DI = 分布区間
出典：Module 5.3.4.2.1 ECU-MG-Adult PK-PD Modeling Report, Figure 4

図 2.5.3.2.1-1　C08-001 及び ECU-MG-301 試験で難治性 gMG 患者にエクリズマブを投与したときのトラフ濃度及びピーク濃度の中央値及び 90%分布区間の推移

2.5.3.2.2　　分析法換算係数

第 II 相 C08-001 試験では、独立にバリデートしたリガンド結合法を用いて、エクリズマブを投与した 13 例から PK データを得た。第 III 相 ECU-MG-301 試験では、このリガンド結合法を改良した分析法により、エクリズマブ投与患者 62 例から PK データを得た（M 2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要）。改良リガンド結合法は、生体試料中薬物濃度分析法に関する最新の FDA ガイダンスに従ってバリデートした。分析法換算係数は、C08-001 試験の分析法と ECU-MG-301 試験の分析法では、同じエクリズマブ濃度に対して異なる測定値が得られると想定して設定したものである。

分析法換算係数は、上記の各臨床試験でエクリズマブ濃度の測定に用いた 2 種類の生体試料中薬物濃度分析法の違いを反映していると考えられる。いずれの分析法も時間をかけて開発・改良されたものであり、厳格な関連規制に適合し、最新の技術及び品質管理を利用している。また、分析法換算係数は、治験実施医療機関や生体試料中薬物濃度分析機関での検体の取扱いや分析などの分析関連因子の違いもカバーしている。分析法換算係数は非線形であり、血清中エクリズマブ濃度の定量範囲での各分析法の検量線が非線形であることと一致している。

2.5.3.2.3 母集団 PK 解析

難治性 gMG 患者を対象とした第 II 相試験と第 III 相試験の血清中エクリズマブ濃度に差が認められたため（M 2.5.3.2.2）、本適応症の開発プログラムでの母集団 PK 及び母集団 PK/PD の解析計画を改訂し、2 試験間で認められた血清中エクリズマブ濃度差の統計学的有意性及び原因の検討を追加した。その際、1）母集団 PK モデルの構造、2）臨床的に重要であると考えられる共変量、3）各臨床試験で用いたリガンド結合法の違いの 3 要素に着目した。

エクリズマブの PK データは、1 次消失速度過程を含む 2 コンパートメントモデルにより良好に記述された。母集団 PK パラメータ推定の精度は良好であった（M 2.7.2 表 2.7.2.3.3.2.3-1）。クリアランス（CL）及び中央コンパートメントの分布容積（V1）の変量効果をモデルに組み込み、CL と V1 の相関項を推定した。C08-001 試験データの残差変動は、混合誤差モデル（等誤差モデル+比例誤差モデル）により適切に記述された。ECU-MG-301 試験のデータの残差変動は、比例誤差モデルで十分に記述された。PK パラメータはいずれも体重のアロメトリー関数とすることにより、対象集団の個体間変動を記述できた。また、血漿交換をモデルに組み込むことにより、介入中にみられるエクリズマブの CL の一過性の上昇を反映させた。その他に、エクリズマブ曝露量に影響する共変量はなかった。

CL に及ぼす体重の影響はべき関数の指数として表され、1.32 と推定された。この値はアロメトリー理論値（0.75）より大きく、PNH 患者の母集団 PK モデルのパラメータと同様に、エクリズマブの CL は体重に依存することが示された。

C08-001 試験でのエクリズマブ曝露量を ECU-MG-301 試験の実測値レベルに調整するために、M 2.5.3.2.2 に記載した非線形の分析法換算係数を誤差モデルで推定した。共変量探索の結果、分析法換算係数 1.07 をべき関数の指数として累乗することにより、第 II 相試験での実測値を第 III 相試験での実測値レベルに調整できた。母集団 PK 最終モデルのパラメータ推定値を M 2.7.2 表 2.7.2.3.3.2.3-1 に示す。

2.5.3.2.4 民族的要因の PK への影響：日本人と非日本人の難治性 gMG 患者

日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）の E5 ガイドラインに準じて評価した結果、エクリズマブの PK プロファイルは民族的要因の影響を受けにくいことが確認された（ICH E5(R1) 外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針、1998 年）。母集団 PK 解析では日本人患者に注目したところ、ECU-MG-301 試験でエクリズマブを投与された日本人患者数が限られていたため（3 例）、エクリズマブ曝露量が他の部分集団と差がある可能性を適切に評価することはできなかった。全患者及び非日本人患者の主要 PK パラメータの要約及び日本人 3 例の患者ごとの post-hoc 推定値は ECU-MG-Adult PK-PD Modeling Report Section 6.2.4 Table 22 に示す。

日本人 1 例でのコンパートメント間 CL［Q (L/h)］を除き、日本人 3 例のいずれの PK パラメータも非日本人患者の PK パラメータの 5～95%パーセンタイル内であった（M 2.7.2 表 2.7.2.4.2-2）。

2.5.3.3 PK/PD 解析

2.5.3.3.1 遊離 C5 及び溶血活性の母集団 PK/PD モデリング

遊離 C5 及び溶血活性の解析用のデータセットには、ECU-MG-301 試験のエクリズマブ投与患者 62 例から規定の時期に得たエクリズマブ濃度及び遊離 C5 濃度のデータ、並びに C08-001 及び ECU-MG-301 試験のエクリズマブ投与患者 75 例から規定の時期に得たエクリズマブ濃度及び溶血活性のデータが含まれた。ECU-MG-301 試験では、エクリズマブの初回投与後、57/62 例（92%）

で、トラフ時の来院全てで C5 の完全な阻害（遊離 C5 濃度が 0.5 µg/mL 未満）が認められた（M 5.3.4.2.1 ECU-MG-Adult PK-PD Modeling Report Appendix 10.6.2）。cRBC 溶血活性の分析法は半定量分析であり、cRBC 溶血活性が 20%未満であれば終末補体が完全に阻害されたことを示す。ECU-MG-301 試験では、エクリズマブ投与患者の大部分（54/62 例、87%）で、トラフ時の来院全てで終末補体が完全に阻害された。なお、1 例（患者番号：ECU-MG-301-[redacted]-001）の初回投与後の疑わしい検体は除外した。C08-001 試験では、エクリズマブ投与患者 13 例中 10 例（77%）で、トラフ時の来院全てで終末補体が完全に阻害された（M 5.3.4.2.1 ECU-MG-Adult PK-PD Modeling Report Appendix 10.6.7）。

2.5.3.3.1.1 遊離 C5

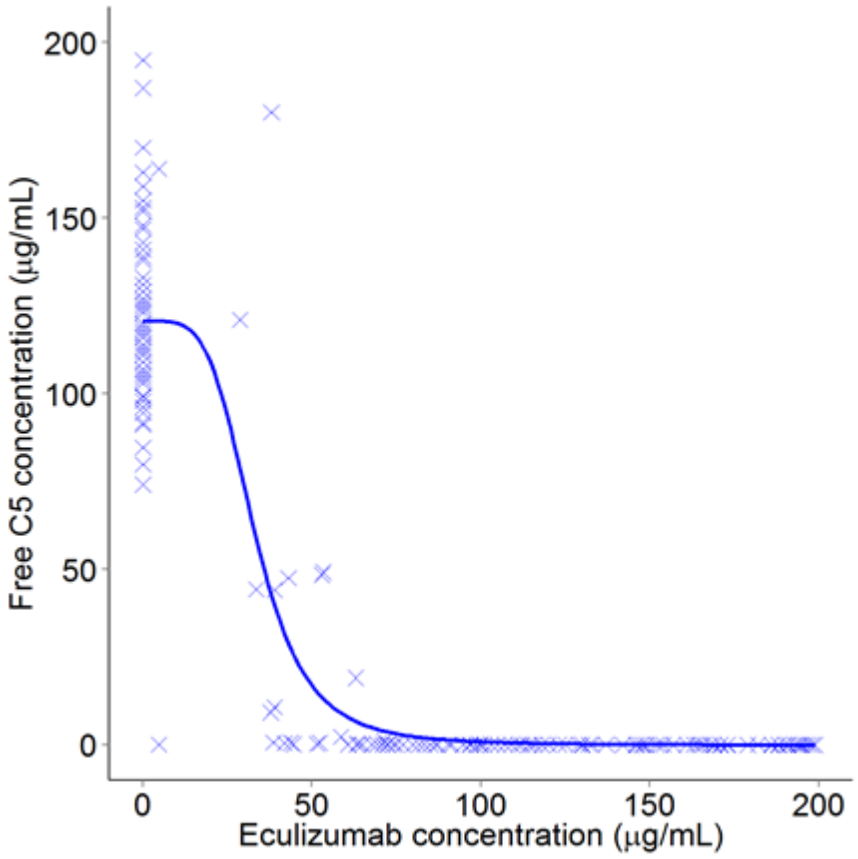
遊離 C5 について種々のモデルを検討した。最終遊離 C5 モデルは、阻害作用のシグモイド最大効果（E_{max}）混合効果モデルである。この E_{max} モデルは、ベースライン（E_0）の個体間変動が組み込まれ、実測値を適切に記述した（図 2.5.3.3.1.1-1）。

最終モデルから、50%阻害濃度（IC_{50}）は 33.1 µg/mL と推定され（表 2.5.3.3.1.1-1）、これはエクリズマブと遊離 C5 の結合キネティクスと一致する（エクリズマブ 1 分子は遊離 C5 2 分子と結合する）。IC_{50}（33.1 µg/mL）では、85.0 µg/mL の遊離 C5 がエクリズマブに結合すると考えられた。これはエクリズマブ投与患者のベースラインの遊離 C5 濃度（範囲：74～195 µg/mL）の中央値（118 µg/mL）の約 70%、最大値の約 44%である（M 5.3.4.2.1 ECU-MG-Adult PK-PD Modeling Report, Table 10.10.1）。

表 2.5.3.3.1.1-1 ECU-MG-301 試験データに適用した最終遊離 C5 モデルのパラメータ推定値

パラメータ	Typical Value (RSE%)	ω (RSE%)
E_0 (µg/mL)	120.7 (2.9)	26.7 (9.5)
IC_{50} (µg/mL)	33.1 (2.0)	NA
IC_{95} (µg/mL)[a]	64.2	NA
IC_{99} (µg/mL)[a]	93.1	NA
H	4.4 (6.3)	NA
誤差モデル		
σ (µg/mL)	6.0 (2.6)	NA

a IC_{50} 及び H 推定値から算出
略語：C5 = 補体成分 C5、E_0 = ベースライン値、H = Hill 係数、IC_X = 最大効果の x%の効果を示す濃度、NA = 適用なし、RSE = 相対標準誤差、σ = 残差標準偏差、ω = 個体間変動の標準偏差
出典：ECU-MG-Adult PK-PD Modeling Report Table 24



出典：ECU-MG-Adult PK-PD Modeling Report, Figure 17

図 2.5.3.3.1.1-1　ECU-MG-301 試験のエクリズマブ濃度に対する遊離 C5 濃度のプロット及び最終モデルによりあてはめた回帰曲線

2.5.3.3.1.2　溶血活性

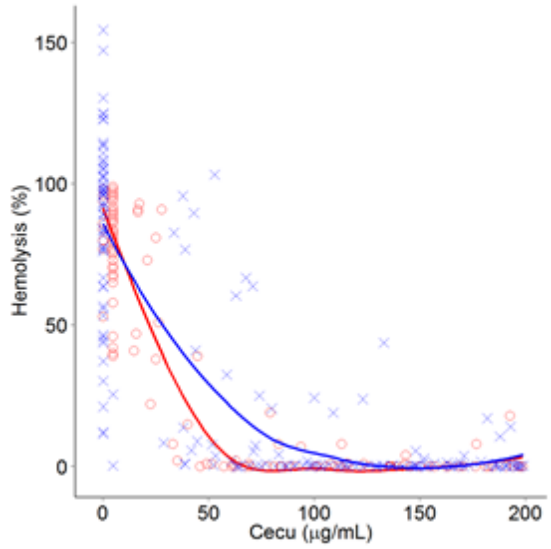
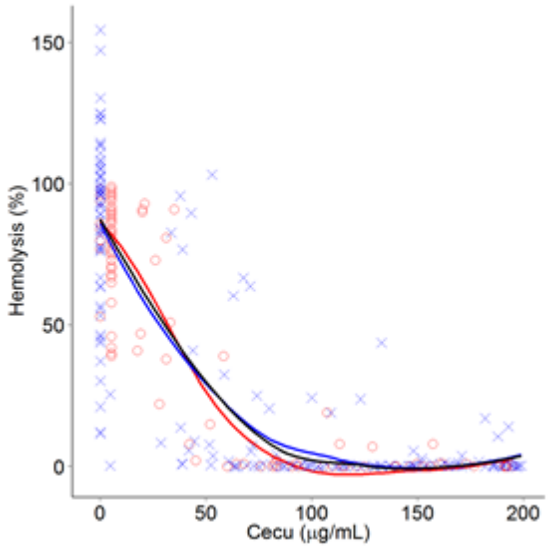
C08-001 試験（赤）及び ECU-MG-301 試験（青）で規定の時期に測定されたエクリズマブ濃度と溶血%の関係を図 2.5.3.3.1.2-1 に示す（実測値を左図、分析法換算係数による補正値を右図）。また、各試験のデータ及び併合データの局所重み付き散布図平滑化曲線を実線で示す。図には、エクリズマブ濃度が 0～200 µg/mL の範囲内における値をプロットした。2 試験間にみられた差（左図）は、分析法換算係数による補正後（右図）に、ノイズレベルにまで顕著に縮小した。

溶血活性について種々のモデルを検討した。最終溶血活性モデルは、阻害作用のシグモイド E_{max} 混合効果モデルである。この E_{max} モデルは、E_0 及び IC_{50} で共通の個体間変動が組み込まれ、実測値を適切に記述した（M 2.7.2 表 2.7.2.3.4.3.3-1）。

最終モデルで推定された IC_{50} は 40.8 µg/mL（RSE：3.1%）、Hill 係数は 4.1（RSE：5.4%）であり、IC_{95} は 83.6 µg/mL、IC_{99} は 124.9 µg/mL と推定される（表 2.5.3.3.1.2-1）。試験固有の IC_{50} 推定値を組み込んだ最終溶血活性モデルは、C08-001 試験のエクリズマブ濃度に分析法換算係数を適用した後の併合データに適用した。

C08-001 試験の IC_{50} に対する ECU-MG-301 試験の IC_{50} の比の推定値から、分析法換算係数の適用後でもみられる 2 試験間の IC_{50} の差（約 20%）は、ランダム誤差のノイズ内にあることが示される（ECU-MG-Adult PK-PD Modeling Report, Figure 16）。このことからも、母集団 PK 解析で設定

した分析法換算係数が支持される。

分析法換算係数による補正前	分析法換算係数による補正後
	
C08-001 試験のエクリズマブ濃度は実測値を示す。	黒の実線は併合データの局所重み付き散布図平滑化曲線を示す。 C08-001 試験のエクリズマブ濃度は分析法換算係数による補正値を示す。

×：ECU-MG-301 試験；〇：C08-001 試験
C08-001 試験（〇）及び ECU-MG-301 試験（×）で規定の時期に測定されたエクリズマブ濃度（C_{ecu}）と溶血%の関係。実線は、C08-001 試験（赤線）、ECU-MG-301 試験（青線）及び両試験を併合したデータ（黒線）の局所重み付き散布図平滑化曲線を示す。エクリズマブ濃度が 0～200 µg/mL の範囲内における値をプロットした。
出典：ECU-MG-Adult PK-PD Modeling Report, Figure 16

図 2.5.3.3.1.2-1　C08-001 及び ECU-MG-301 試験の溶血%とエクリズマブ濃度の関係

表 2.5.3.3.1.2-1　併合データ（C08-001 及び ECU-MG-301 試験）に適用した最終溶血活性モデルのパラメータ推定値

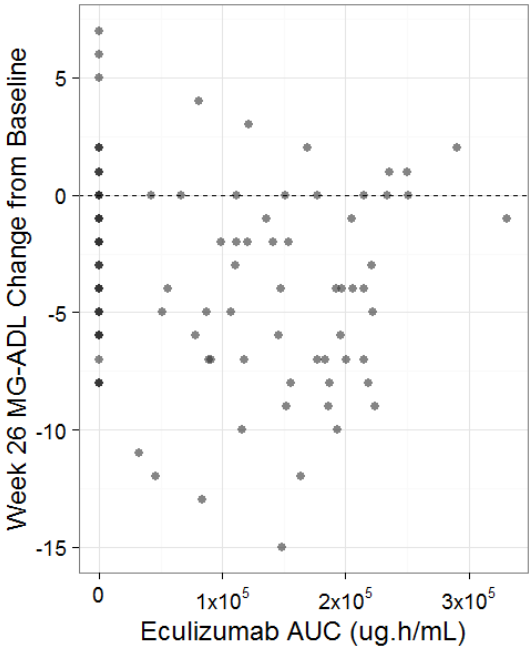
母集団 PD パラメータ	モデル 3	
	Typical Value (RSE%)	ω (RSE%)
E_0 (% hemolysis)	91.7 (3.2)	28.0 (8.8)
IC_{50} (µg/mL)	40.8 (3.1)	18.8
IC_{95} (µg/mL)[a]	83.6	NA
IC_{99} (µg/mL)[a]	124.9	NA
H	4.1 (5.4)	NA
誤差モデル		
σ (% hemolysis)	6.2 (2.3)	NA

a IC_{50} 及び H 推定値から算出
略語：$E_{0=}$ベースライン値、H＝Hill 係数、IC_X＝最大効果の x%の効果を示す濃度、NA＝適用なし、PD＝薬力学、RSE＝相対標準誤差、σ＝残差標準偏差、ω＝個体間変動の標準偏差
出典：ECU-MG-Adult PK-PD Modeling Report Table 25

2.5.3.4 有効性の探索的解析

2.5.3.4.1 MG-ADL、QMG 及び MGC

MG-ADL 総スコア及びベースラインからの変化量には、エクリズマブ群、プラセボ群ともに個体間変動が認められた。MG-ADL 総スコアは、プラセボ群よりもエクリズマブ群の方がベースラインから大きく減少する傾向が認められた（図 2.5.3.4.1-1）。QMG 及び MGC の総スコア及びベースラインからの変化量についても同様の傾向が認められた（ECU-MG-Adult PK-PD Modeling Report, Figure 29）。全般的にみると、エクリズマブ曝露量が高いほど有効性が高いことを示す明らかな傾向は認められず、臨床用量で終末補体が完全に阻害されるということと一致していた。



注：各ポイントは個々の患者の MG-ADL のベースラインからの変化量を示す。AUC は母集団 PK 最終モデルの posthoc パラメータを用いて算出した。
略語：AUC = 薬物血中濃度–時間曲線下面積、MG = 重症筋無力症、MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living profile、MGC = Myasthenia Gravis Composite score、PK = 薬物動態
出典：ECU-MG-Adult PK-PD Modeling Report Figure 29

図 2.5.3.4.1-1 ECU-MG-301 試験の Week 26 における MG-ADL のベースラインからの変化量を指標とした曝露－反応関係

2.5.3.4.2 臨床的悪化

プラセボ群で 16/63 例（25%）、エクリズマブ群で 7/62 例（11%）に 1 件以上の臨床的悪化が認められた。したがって、臨床的悪化の発現率はエクリズマブ群の方がプラセボ群よりも低かった。また、エクリズマブ群で、エクリズマブの曝露量と臨床的悪化の発現に関連は認められなかった（表 2.5.3.4.2-1）。

表 2.5.3.4.2-1　ECU-MG-301 試験の臨床的悪化の発現例数

グループ	全症例数	臨床的悪化発現例数
プラセボ群	63	16 (25.4%)
AUC が中央値未満のエクリズマブ投与患者 [a]	31	3 (9.7%)
AUC が中央値以上のエクリズマブ投与患者 [b]	31	4 (12.9%)

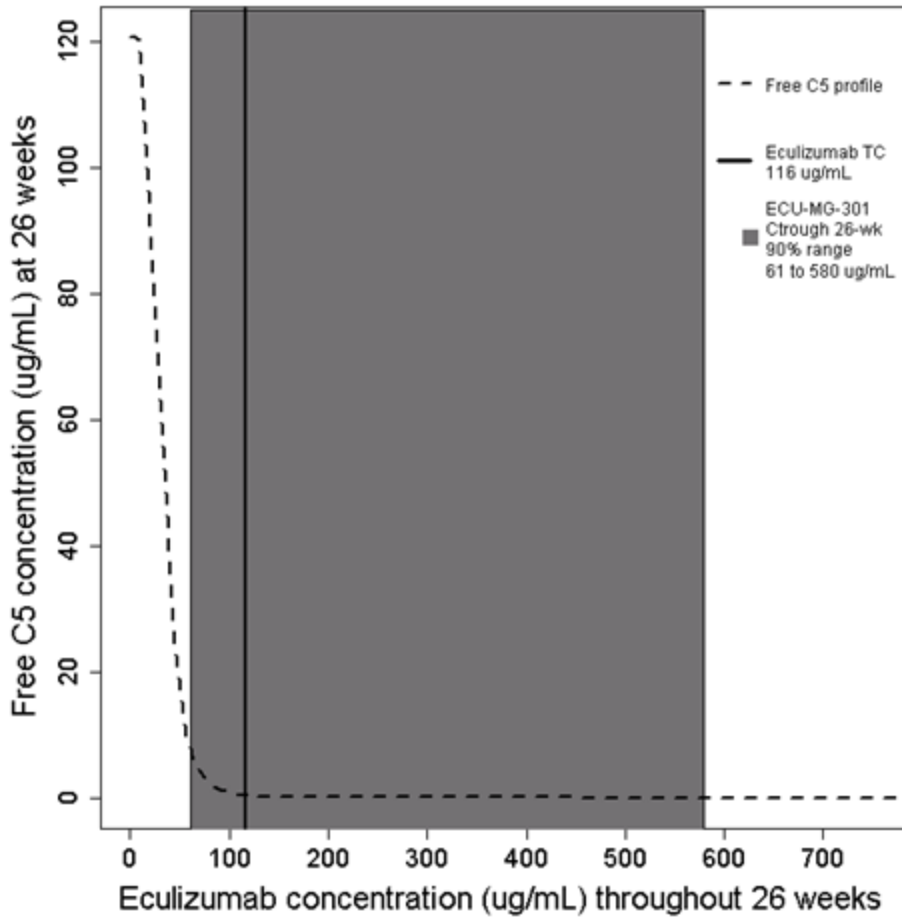
母集団 PK 最終モデルの post-hoc PK パラメータを用いて算出した定常状態の AUC
a 中央値未満の AUC：26784～152414 µg•h/mL
b 中央値以上の AUC：153421～331098 µg•h/mL
略語：AUC = 薬物血中濃度–時間曲線下面積、PK = 薬物動態
出典：ECU-MG-Adult PK-PD Modeling Report, Table 29

2.5.3.5　安全性に関する曝露－反応関係の探索的解析

治験薬投与中に発現した有害事象（TEAE）を、エクリズマブ群（定常状態における AUC の四分位グループ別）及びプラセボ群ごとに要約した。注目すべき有害事象（感染症、点滴・注射部位反応など）の要約を M 5.3.4.2.1 ECU-MG-Adult PK-PD Modeling Report Table 30 に、いずれかの群で5%超に発現した有害事象の要約を M 5.3.4.2.1 ECU-MG-Adult PK-PD Modeling Report Table 31 に示す。エクリズマブ群とプラセボ群で有害事象の発現率は同程度であり、曝露量増加に伴って安全性に関して何らかの傾向が認められることはなかった。

2.5.3.6　濃度及び投与量に基づいたシミュレーション

構築した PK/PD 及び曝露－反応関係の最終モデルを用いてシミュレーションを実施した。その結果、終末補体を完全に阻害する目標エクリズマブ濃度は、遊離 C5 が 0.5 µg/mL 未満となる 116 µg/mL であった。C08-001 試験で用いた旧分析法に換算すると 85 µg/mL であった。

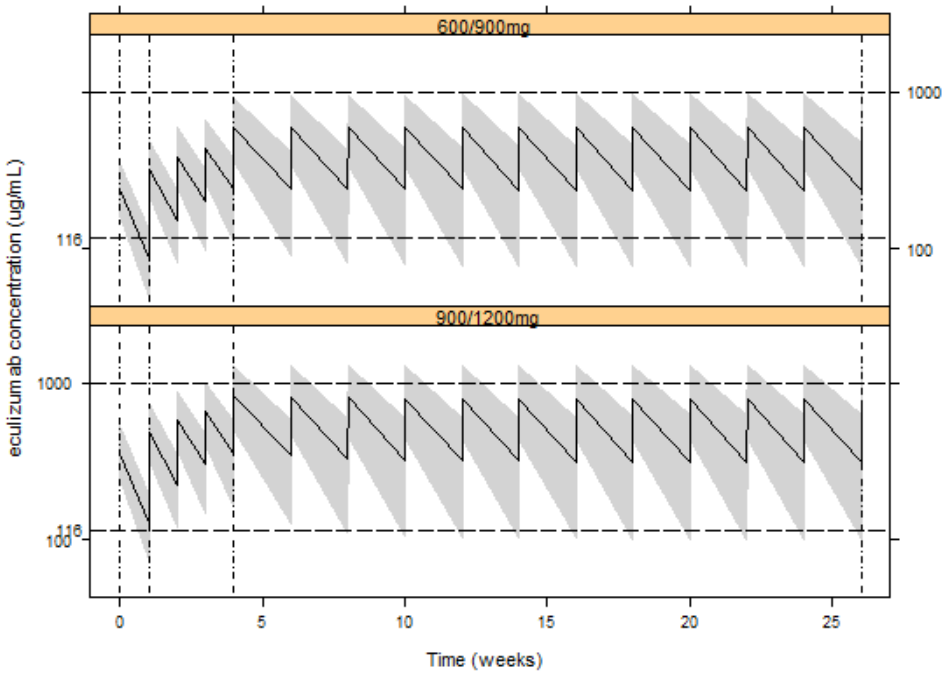


ECU-MG-301 試験の PK 実測値の 90%範囲を網掛けで示す。
略語：C5 = 補体成分 C5、C_{trough} = トラフ濃度、TC = 目標エクリズマブ濃度、wk = 週
出典：Module 5.3.4.2.1 ECU-MG-Adult PK-PD Modeling Report, Figure 31

図 2.5.3.6-1　エクリズマブ濃度と遊離 C5 の曝露－反応関係

投与量別のシミュレーションの結果（図 2.5.3.6-1、図 2.5.3.6-2）から、ECU-MG-301 試験の用法・用量（900/1200 mg）が終末補体を完全に阻害するための十分高い投与量として重要であること、低投与量の用法・用量（C08-001 試験の 600/900 mg）では不完全阻害のリスクがあることが示された。ECU-MG-301 試験の用法・用量は、良好な忍容性及び有効性を示し、難治性 gMG の申請用法・用量として適切であると考えられる。

片対数プロット



注：90%予測区間を網掛けで示す。125 例について 100 回繰り返してシミュレートした濃度推移の中央値を実線で示す。溶血活性を指標としたときのエクリズマブの目標濃度（116 µg/mL）及び視覚化を補助するための高濃度（1000 µg/mL）の参照線を横破線で示す。Day 1 のピーク濃度時点、並びに Week 1、Week 4 及び Week 26 のトラフ濃度時点を縦一点鎖線で示す。
出典：Module 5.3.4.2.1 ECU-MG-Adult PK-PD Modeling Report, Figure 32

図 2.5.3.6-2　構築したエクリズマブ母集団 PK モデルを用いた PK プロファイルのシミュレーション

2.5.3.7　臨床薬理の要約

- C08-001 試験と ECU-MG-301 試験のエクリズマブの PK データの差を補正し、難治性 gMG 患者での濃度推移及び PK を評価するために、母集団 PK 最終モデルを構築した。
- 母集団 PK 最終モデルに分析法換算係数を適用したことにより、C08-001 試験と ECU-MG-301 試験の PK の差及び PK–溶血活性関係の差が説明された。これにより曝露–反応関係の解析がすすみ、本申請の用法・用量が強く支持された。
- トラフ時の全来院において終末補体の完全阻害（溶血活性実測値が 20%未満）が達成されたエクリズマブ投与患者は、ECU-MG-301 試験では患者の大部分（87%、54/62 例）、C08-001 試験では患者の約 77%（10/13 例）であり、900/1200 mg 用法・用量（ECU-MG-301 試験）の方が 600/900 mg 用法・用量（C08-001 試験）よりも終末補体の完全阻害の達成率が高かった。
- エクリズマブ濃度に対する溶血活性及び遊離 C5 の最終 PK/PD モデルをそれぞれ構築した。これらのモデルにより、溶血活性及び遊離 C5 の実測値が適切に記述された。
- 全般的にみて、エクリズマブの曝露量が高いほど有効性（MG-ADL、QMG 及び MGC）が高いことを示す明らかな傾向は認められず、臨床用量で終末補体が完全に阻害されることと一致した。
- 臨床的悪化の発現例数は、エクリズマブ群（7 例）の方がプラセボ群（16 例）よりも低かった。また、エクリズマブ投与患者で、エクリズマブの曝露量と臨床的悪化の発現に関連性は

認められなかった。

- 低用量、高用量のいずれのエクリズマブ曝露下でも、有害事象の発現率は低く、発現状況は同様であった。
- エクリズマブを投与された難治性 gMG 患者で、抗薬物抗体又は中和抗薬物抗体が陽性と結論された検体はなく、PNH 患者を対象とした試験及び aHUS 患者を対象とした試験で各抗体の検出率が極めて低かったことと一致した。
- 曝露－反応関係のシミュレーションにより、遊離 C5 を指標として、終末補体が完全に阻害される目標エクリズマブ濃度（116 μg/mL）を特定した。
- 投与量のシミュレーションにより、ECU-MG-301 試験の用法・用量（900/1200 mg）では C08-001 試験の用法・用量（600/900 mg）と比較して目標濃度への到達率が高いこと（ECU-MG-301 試験：87%、C08-001 試験：78%）、安全性プロファイルは 2 つの用法・用量で同様であったことを踏まえるとベネフィットーリスクバランスが最適化されることが示された。
- 日本人患者の PK プロファイルは患者全体の PK プロファイルと一致した。

C08-001 及び ECU-MG-301 試験から得られた有効性及び安全性の全てのデータを踏まえると、成人難治性 gMG 患者を対象とした本申請の用法・用量（900/1200 mg）は合理的であり、モデルに基づく定量的な曝露－反応解析によって支持されるものである。また、本解析により、難治性 gMG 患者で好ましいベネフィットーリスクバランスを維持する際に、特定の集団でのエクリズマブの用量調節は不要であることが確認された。

2.5.4 有効性の概括評価

臨床試験 3 試験の目的を以下に示す。

第 III 相ピボタル試験：ECU-MG-301 試験

- 難治性 gMG 患者を対象としてエクリズマブを投与したときの有効性及び安全性を評価する。

第 III 相サポート試験：ECU-MG-302 試験

- エクリズマブを長期投与したときの治療効果及び許容可能な安全性が維持されることを確認する。

第 II 相サポート試験：C08-001 試験

- 難治性 gMG 患者に対する治療薬として、エクリズマブの有効性及び安全性を探索的に評価する、仮説提起を目的とした試験。

第 II 相試験（C08-001 試験）では異なる用量のエクリズマブが投与されたこと、クロスオーバー試験であること、不十分なウォッシュアウト期間設定による交絡効果が認められたことから、本申請では、第 II 相試験と第 III 相 ECU-MG-301 試験のデータ統合は行わなかった（試験デザインは M 2.5.1.7 参照）。

2.5.4.1 有効性評価方法

2.5.4.1.1 評価項目

MG 治療薬としてのエクリズマブ臨床開発プログラムでは、難治性 gMG 患者に対する有効性を総合的に比較、評価した。難治性 gMG 患者に対して臨床的に意味のある改善を立証するために、評価には、患者の自己申告及び医師評価による MG 特異的及び非特異的な指標を含む、多岐にわたる検証された評価ツールを用いた。難治性 gMG 患者を対象としたエクリズマブ臨床プログラムの第 III 相試験では、MG-ADL 総スコア（患者の自己申告による指標）のベースラインからの変化量を有効性の主要評価項目とした。MG-ADL は、MG 患者特有の徴候及び症状に関連した重要な日常生活動作（眼筋、球症状、呼吸筋、粗大運動又は四肢筋等）を評価する検査であり、患者の自己申告によるスコア化された評価システムとして妥当性が検証(バリデート)済みである。また、QMG 総スコアは医師が直接評価するスコア化システムとしてバリデート済みであることから、QMG 総スコアのベースラインからの変化量を主な副次評価項目とした。その他の疾患特異的な副次評価項目として、MGC 及び MG-QoL15 を用いて評価した。QoL に関する情報、仕事への影響、家庭生活及び全般的な良好な状態を、MG-QoL15 及び Neuro-QoL Fatigue を指標として評価した。Neuro-QoL Fatigue は、特に難治性 gMG 患者における MG 関連の疲労度の影響を評価するために用いた。

これらの独立的かつ相補的な評価ツールでは、難治性 gMG 患者の身体機能並びに疾患に関連する身体的、精神的及び社会的な制約の総合的な評価が可能である。[redacted]。

主要評価項目及び主な副次評価項目（MG-ADL、QMG、MGC 及び MG-QoL15）に関して、日本人患者と非日本人患者の結果の比較も示す。

2.5.4.1.1.1 MG-ADL

MG-ADL は、患者の自己申告による、8 項目からなるバリデートされた評価ツールであり、MG 関連症状及びその身体機能に与える影響を評価する指標として 1990 年代後半に開発された（Study ECU-MG-301 Protocol Appendix 2; M 2.7.3.1.4.1.1; Wolfe, 1999; Muppidi, 2011）。MG-ADL では、患者自身が眼筋（2 項目）、球症状（3 項目）、呼吸筋（1 項目）及び粗大運動又は四肢筋の障害（2 項目）に伴う機能障害について評価する。各項目は重み付けせず、独立して 0（正常）から 3 ポイント（最も重度）の範囲でスコア化される。したがって、MG-ADL 総スコアは 0～24 ポイントの値を取る。各筋群について医師が直接評価する QMG とは対照的に、MG-ADL は患者の想起（過去 7 日間）に基づく主観的な評価である。QMG では医師が評価した定量的な患者データが得られるのに対して、MG-ADL では日常生活動作に関連する重要な機能的活動に対する主観的な情報が得られるため、両評価ツールは相補的である。この点で、MG-ADL において臨床的に重要な改善を示した患者の割合の解釈は、QMG 及びその他の客観的指標の解釈と関連を持つと考えられる。MG-ADL 総スコアの 2 ポイント以上の変化が、臨床的に意味のある変化に相関するとされている（Muppidi, 2011）。

MG-ADL 総スコアのベースラインから 3 ポイント以上の改善を頑健性のある臨床的に意味のある閾値と設定した。

2.5.4.1.1.2 QMG

QMG は、医師が直接評価するバリデートされたスコア化システムであり、眼筋（2 項目）、顔面筋（1 項目）、球症状（2 項目）、粗大運動（6 項目）、体幹筋（1 項目）及び呼吸筋（1 項目）の 13 項目からなる。各項目は客観的及び定量的に評価され、0 から 3 ポイント（最も重度）の範囲でスコア化される。したがって、QMG 総スコアは 0～39 ポイントの値を取る（Study ECU-MG-301 Protocol Appendix 1; M 2.7.3.1.4.1.2）。QMG は、2000 年に MGFA の Medical Scientific Advisory Board により、MG の治療に伴う臨床上の変化を評価する全ての前向き臨床研究の指標として推奨され、MG を対象とした臨床研究で用いるゴールド・スタンダードとして規定された（Jaretzki, 2000）。QMG 総スコアの 3.5 ポイント以上の変化が、臨床的に意味のある変化に相関するとされている（Zinman, 2007; Barth, 2011）。

QMG 総スコアのベースラインから 5 ポイント以上の改善を頑健性のある臨床的に意味のある閾値として設定した。

2.5.4.1.1.3 MGC

MGC は、MG の症状及び徴候を評価するための、バリデートされた評価ツールである（Study ECU-MG-301 Protocol Appendix 8; M 2.7.3.1.4.1.3; Burns, 2010）。MGC は医師評価及び患者の自己申告による 10 項目を複合した指標であり、MG の徴候及び症状の予期される臨床的影響に応じて重み付けされている点が他の MG 評価ツールと異なっている。MGC 総スコアは 0～50 ポイントの範囲でスコア化され、高スコアは重症を示す。MGC は臨床状態に関する定量的な評価ツールであり、臨床研究で臨床上の変化の評価に用いられる。MGC 総スコアの 3 ポイント以上の改善が、患者にとって臨床的に意味のある改善を信頼性を持って示すものとされている（Burns, 2012）。

2.5.4.1.1.4 MG-QoL15

MG-QoL15 は、バリデートされた疾患特異的評価ツールである（Burns, 2010）。MG-QoL15 は 15 の質問項目からなり、各項目は 0（まったくそうは思わない）から 4 ポイント（とても強くそう思う）の範囲でスコア化される。したがって、MG-QoL15 総スコアは 0～60 ポイントの値を取ることになり、高スコアは、想起期間（直前 4 週間）の QoL が低かったことを示す（Study ECU-MG-301 Protocol Appendix 3; M 2.7.3.1.4.1.4）。MG-QoL15 は、元来 60 項目あった質問表を、管理の簡素化、患者負担の軽減、臨床上の利便性向上を目的として簡易化した評価ツールである。簡易化の過程で、臨床上の変化によく応答し、MG の症状、機能障害及び身体障害に対して最適かつ特異的な項目として 20 項目が選定された。これらの項目について、MMF の有効性評価試験で、QMG の 3 ポイント以上の改善、MMT の 2 ポイント以上の改善、MG-ADL の 3 ポイント以上の改善及び医師による全般的評価の改善と比較し、収束的妥当性を解析した（Burns, 2008）。過去の臨床試験結果から、MG-QoL15 総スコアの 7～8 ポイントの改善が意味のある治療効果であることが示唆されている（Burns, 2010; Barnett, 2013）。

2.5.4.1.1.5 有効性の主な三次評価項目

2.5.4.1.1.5.1 Neuro-QoL Fatigue

Neuro-QoL Fatigue は、患者の自己申告による、19 項目からなるバリデートされた疲労評価ツールである（[redacted], 2010）。Neuro-QoL Fatigue は、特に難治性 gMG 患者における MG 関連の疲労度の影響を評価するために用いた。各項目は 0～5 ポイントの範囲でスコア化され、最大スコアは 95 ポイントとなる。高スコアは、活動に対する MG の影響及び疲労度が大きいことを示す（Study ECU-MG-301 Protocol Appendix 4; M 2.7.3.1.4.1.5）。別の神経系の自己免疫疾患である多発性硬化症（MS）では、MS 患者専門委員会により、45 ポイント未満が問題なし、45～55 ポイントが軽度、55～65 ポイントが中等度、65 ポイント超が重度の疲労と規定されている（Cook, 2015）。

2.5.4.1.1.5.2 Myasthenia Gravis Foundation of America Post-Intervention Status（MGFA-PIS）

MGFA-PIS は疾患特異的評価ツールであり、MG 治療開始後の患者の臨床状態（治療に対する反応）を医師が全般的に評価する（Study ECU-MG-301 Protocol Appendix 9; M 2.7.3.1.4.1.3）。

治験責任医師又は MG 患者の評価に習熟した神経内科医（試験期間を通じて同じ医師）が、ベースライン時からの状態の変化を改善、不変、増悪のカテゴリーで評価し、記録した。

各臨床試験の主要、副次及び三次評価項目の一覧を表 2.5.4.1.1.5.2-1 に示す。

表 2.5.4.1.1.5.2-1　MG 患者を対象としたエクリズマブ臨床開発プログラムで用いた評価ツール

評価項目	第 III 相試験	第 II 相試験	評価者	説明	スコア	備考
MG-ADL （Wolfe, 1999）	主要評価項目	副次評価項目	患者の自己申告	疾患特異的評価項目。日常生活動作プロファイルを評価。	8 項目：各 0～3 ポイント 総スコア：0～24 ポイント 高スコアは重度の機能障害を示す。	想起期間：過去 7 日間 MCID：≥2 ポイント変化（Muppidi, 2012）
QMG （Barohn, 1998）	主な副次評価項目	主要評価項目	医師評価	疾患特異的評価項目。身体機能、筋力及び易疲労感を客観的かつ定量的に評価。	13 項目：各 0～3 ポイント 総スコア：0～39 ポイント 高スコアは重度の筋力低下を示す。	2000 年以降、臨床試験において幅広く使用。 MCID：≥3.5 ポイント（Zinman, 2007; Barth, 2011）
MGC （Burns, 2008）	副次評価項目	使用せず	医師評価及び患者自己申告	疾患特異的評価項目。臨床状態を複合的に評価。	10 項目：各 0～9 ポイント 総スコア：0～50 ポイント 高スコアは重症を示す。	各項目は臨床的重要性に応じて重み付けされる。 MCID：3 ポイント改善（Burns, 2012）
MG-QoL15 （Burns, 2008）	副次評価項目	探索的評価項目	患者の自己申告	疾患特異的評価項目。QoL を評価。	15 項目：各 0～4 ポイント 総スコア：0～60 ポイント 高スコアは機能障害の程度又は不満が大きいことを示す。	想起期間：過去 4 週間
Neuro-QoL Fatigue	三次評価項目	使用せず	患者の自己申告	疲労特異的評価項目。神経系疾患の QoL を評価。	19 項目：各 1～5 ポイント 総スコア：19～95 ポイント 高スコアは活動に対する MG の影響及び疲労度が大きいことを示す。	想起期間：過去 7 日間 特定の疾患における評価及び他の疾患との比較評価が可能。

表 2.5.4.1.1.5.2-1　MG 患者を対象としたエクリズマブ臨床開発プログラムで用いた評価ツール（続き）

評価項目	第 III 相試験	第 II 相試験	評価者	説明	スコア	備考
MGFA-PIS（Jaretzki, 2000）	三次評価項目	副次評価項目	医師評価	疾患特異的評価項目。治療後の臨床状態を評価。	難治性 gMG 患者を対象としたエクリズマブ試験では、ベースライン時の臨床状態と比較し、改善、不変、増悪のカテゴリーで評価。	改善、不変、増悪のカテゴリーを定義するために定量的評価（QMG など）が必要。
EQ-5D	三次評価項目	使用せず	患者の自己申告	健康関連 QoL	各項目を 5 項目法で表現し、合計 243 通りの健康状態で評価。	患者自身が調査票に記入。
FVC	三次評価項目	QMG の 1 項目として評価	医師評価	非疾患特異的評価項目。 呼吸機能を客観的に評価。	スパイロメーターを用いて測定。予備吸気量、1 回換気量及び予備呼気量の合計と等しい（単位は L）。	QMG の 1 項目。
NIF	三次評価項目	副次評価項目	医師評価	非疾患特異的評価項目。 呼吸機能を客観的に評価。	マノメーターを用いて測定（単位は cm H_2O）。	MG 患者は呼吸筋力の低下により NIF が低い（Oliveira, 2014）。
SF-36	使用せず	副次評価項目	患者の自己申告	非疾患特異的評価項目。 QoL を評価。	機能的健康状態及び満足度を 8 項目［身体機能、日常役割機能（身体）、体の痛み、全体的健康感、心の健康、日常役割機能（精神）、社会生活機能及び活力］で評価する、精神測定学に基づく身体及び精神の健康状態を要約した指標。	一般的な評価方法。

表 2.5.4.1.1.5.2-1　MG 患者を対象としたエクリズマブ臨床開発プログラムで用いた評価ツール（続き）

評価項目	第 III 相試験	第 II 相試験	評価者	説明	スコア	備考
MGFA 分類	層別化変数	該当なし	医師評価	疾患特異的な臨床的重症度分類	MG 患者特有の臨床的特徴に応じてクラス I（眼筋）からクラス V（挿管）に分類。優勢な特徴により、さらに（a）四肢筋又は体幹筋の筋力低下、（b）口咽頭筋又は呼吸筋の筋力低下、のサブカテゴリーに分類。	評価項目としては設定されていない（第 III 相試験で層別化変数として使用）。

略語：EQ-5D = European Quality of Life Health 5-item Questionnaire、FVC = 努力性肺活量、NIF = 陰性吸気力、MG = 重症筋無力症、MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living profile、QMG = Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity、MGC = Myasthenia Gravis Composite score、MG-QoL15 = Myasthenia Gravis Qualify of Life 15-item scale、Neuro-QoL Fatigue = Quality of Life in Neurological Disorders Fatigue scale、MGFA-PIS = Myasthenia Gravis Foundation of America Post-intervention Status、SF-36 = Short Form (36-item) health survey

2.5.4.2 ECU-MG-301 試験の概要

2.5.4.2.1 対象患者集団

ECU-MG-301 試験では、抗 AChR 抗体陽性で以下のいずれかに該当する難治性 gMG 成人患者 126 例を無作為に割り付けた。このうち 125 例が二重盲検下で治験薬の投与を受けた。

- 1 年以上にわたる 2 種類以上の IST（併用療法又は単剤療法）が無効。
- 1 種類以上の IST が無効で、症状コントロールに継続的な PE 又は IVIg を要する。

治療での「無効」は、持続的な筋力低下などの日常生活動作（ADL）障害の持続、十分な投与量及び投与期間の治療にもかかわらず発現したクリーゼ、あるいは治療中の重大な副作用発現と定義した。日常生活動作障害の持続は、試験登録時の MG-ADL 総スコアが 6 ポイント以上と定義した。継続的な PE 又は IVIg は、12 ヵ月間に 4 回以上と定義した。また、登録時の MGFA 分類がクラス II～IV であることとした。

患者が一定用量でアセチルコリンエステラーゼ阻害薬及び IST を継続することを条件付きにて許容した。アセチルコリンエステラーゼ阻害薬の場合は、スクリーニング前 2 週間以上、同じ用量で投薬されていること、コルチコステロイド及び AZA を除く IST は、スクリーニング時に 3 ヵ月以上継続投与されており、かつ直近 1 ヵ月以上同じ用量で投薬されていること、AZA は、スクリーニング時に 6 ヵ月以上投与されており、かつ直近 2 ヵ月以上同じ用量で投薬されていることとした。コルチコステロイドは、スクリーニング前 28 日以上、同じ用量で投薬されていることとした。併用可能な免疫抑制剤には、コルチコステロイド、MMF、AZA、MTX、CYC、TAC 及びシクロホスファミドなどが含まれるが、これらに限定されない。また、試験期間中はリツキシマブの併用を禁止し、スクリーニング前 6 ヵ月以内にリツキシマブ投与を受けた患者は除外した。

2.5.4.2.2 統計手法及び評価項目

2.5.4.2.2.1 ECU-MG-301 試験の統計解析計画に関する FDA との協議

ECU-MG-301 試験実施中に、当該試験の統計解析計画書（SAP）の詳細な内容について、アレクシオン社と FDA で協議した。有効性評価に対するレスキュー治療の影響を調整するため、Worst-Rank ANCOVA を選択した。SAP 第 1.0 版では、有効性の主要解析を、Week 26 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量に関する Worst-Rank ANCOVA を用いた解析とした。すなわち、レスキュー治療を必要とした患者には、治験薬の初回投与からレスキュー治療までの期間に基づき、worst-rank をつけた。その他の全患者には、Week 26 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量に基づきより良い順位をつけ、Week 26 のデータが欠測の場合は、last observation carried forward（LOCF）を用いることとした。

これについて、[redacted] FDA より照会を受けたため、アレクシオン社は SAP の改訂（SAP 第 2.0 版）を提案した。SAP 第 2.0 版では、実際のレスキュー治療の実施状況にかかわらず、中止した患者のうち、治験実施計画書で規定した臨床的悪化基準に該当した患者を worst-rank のレスキュー治療集団に含める Worst-Rank ANCOVA 感度分析を追加した。これらの中止患者には、レスキュー治療を実施した患者と同様に、治験薬初回投与から治験実施計画書で規定した臨床的悪化基準に該当した時点までの期間に基づき順位をつけることとした。感度分析では、中止

した患者のうち、治験実施計画書で規定した臨床的悪化基準に該当しなかった患者については、Week 26 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量に基づき順位をつけ、Week 26 のデータが欠測の場合は LOCF を用いた。なお、Worst-Rank ANCOVA に関する CHMP の助言に基づき、標準的な（Week 26）ANCOVA 及び反復測定モデルを用いた解析は、治験実施計画書及び全ての版の SAP に含まれていた。

SAP 第 2.0 版に対する FDA の見解は以下のとおりである。

1) 様々な理由で Week 26 以前に中止した患者で、実際にレスキュー治療の基準に該当していた可能性があったにもかかわらず、レスキュー治療に関する評価のなかった患者の影響を解析する感度分析において、臨床的悪化基準の使用を考慮すること。
2) 臨床的悪化基準を用いて、1 種類以上の感度分析を実施することが可能であるか検討すること。
3) 本試験では last available observation と LOCF が同一であることに異議はない。
4) 感度分析で異なる尺度を用いて順位付けすることによる影響を検出するため、主要解析及び感度分析では、レスキュー治療を必要とし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を推奨する。
5) レスキュー治療集団の中で、臨床症状の悪化の様々な状態に対する順位付けを明確にして感度分析を実施すること。
6) [redacted]。

上記の FDA との協議に従い、データベース固定及び盲検解除の前に、アレクシオン社は再度 SAP を改訂し（SAP 第 3.0 版）、まず死亡及び MG クリーゼを発現した患者に最悪順位をつけることを規定し、主要解析（感度分析ではなく）における中止患者の臨床的悪化の順位付けを明確化した。また、中止患者の取扱いに関する初期の感度分析の提案とは逆に、臨床的悪化基準への該当の有無によらず、中止した全患者を主要解析に含めることとした。この最終改訂版の主要解析では、MG の臨床的にバリデートされた評価項目の改善又は悪化によらず、中止した全患者をレスキュー治療集団に含めて順位をつけた。

事前に規定した解析は全て計画どおりに実施され、治験実施計画書と全ての版の SAP に予め規定された Week26 の ANCOVA 感度分析と反復感度分析も含まれていた。

2.5.4.2.2.2 ECU-MG-301 試験 SAP 第 3.0 版で規定した評価項目

ECU-MG-301 試験で事前に規定した主要及び副次評価項目を以下に示す。

- Week 26 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量（主要評価項目）
- Week 26 における QMG 総スコアのベースラインからの変化量（1 番目の副次評価項目）
- レスキュー治療を受けることなく、Week 26 の MG-ADL 総スコアがベースラインから 3 ポイント以上低下した患者の割合（2 番目の副次評価項目）
- レスキュー治療を受けることなく、Week 26 の QMG 総スコアがベースラインから 5 ポイント以上低下した患者の割合（3 番目の副次評価項目）
- Week 26 における MGC 総スコアのベースラインからの変化量（4 番目の副次評価項目）
- Week 26 における MG-QoL15 総スコアのベースラインからの変化量（5 番目の副次評価項

目）

三次評価項目を以下に示す。

- MG-ADL 総スコアの低下で評価される奏効（ベースラインから 3 ポイントの低下）までの期間
- Week 26 における Neuro-QoL Farigue スコアのベースラインからの変化量
- Week 26 における European Quality of Life Health 5-item questionnaire（EQ-5D）スコアのベースラインからの変化量
- ベースライン時の陰性吸気力（NIF）に異常が認められた患者の、Week 26 における NIF のベースラインからの変化量
- ベースライン時の努力性肺活量（FVC）に異常が認められた患者の、Week 26 における FVC のベースラインからの変化量
- ベースライン時の MG-ADL の特定の項目又はサブカテゴリーのスコアに異常が認められた患者の、Week 26 における該当項目又はサブカテゴリーのベースラインからの変化量[球症状（項目 1、2、3）、呼吸筋（項目 4）、四肢筋（項目 5、6）、眼筋（項目 7、8）]
- Week 26 の MGFA-PIS のベースラインからの変化

MG-ADL、QMG、MGC 及び MG-QoL15 のベースラインからの変化量に関する主要解析では、SAP 第 3.0 版に従い、ベースライン時の MGFA 分類及びベースライン値を共変量に含む Worst-Rank ANCOVA モデルを用いて治療効果を解析した。SAP 第 3.0 版で規定した Worst-Rank ANCOVA を用いた解析では、MG のバリデートされた臨床状態によらず、中止した全患者を non-informative にレスキュー治療集団に含めた。SAP 第 2.0 版で規定した、中止時の MG の臨床状態を考慮した Worst-Rank 感度分析（中止患者のうち、治験実施計画書に規定した臨床的悪化基準に該当した患者のみをレスキュー治療集団に含め、該当しなかった患者はレスキュー治療を必要としなかった患者集団に含める informative な方法）の結果も、M 2.5.4.2.3.11 に示す。

本試験では重度の難治性患者を対象としたため、治験実施計画書に規定した条件に限定してレスキュー治療を可とした。レスキュー治療は有効性パラメータの解析に影響を与えるおそれがあったため、アレクシオン社は有効性評価の解析手法として Worst-Rank ANCOVA を選定した。この方法では、レスキュー治療が有効性評価に与える影響が調整され、レスキュー治療を必要とした場合は否定的な結果とされる。

また、MG-ADL（主要評価項目）、QMG（1 番目の副次評価項目）、MGC（4 番目の副次評価項目）及び MG-QoL15（5 番目の副次評価項目）については、各項目に以下の 4 種類の感度分析を予め設定した。

- Worst-Rank ANCOVA 感度分析：レスキュー治療集団の順位付けを、治験薬投与開始からレスキュー治療／中止までの期間ではなく、レスキュー治療／中止時のベースラインからの変化量に基づき実施した。それ以外の解析手法は主要解析と同一とした。
- Week 26 ANCOVA
- Week 26 反復測定モデル解析
- IST を共変量に含む Week 26 反復測定モデル解析

Responder の閾値を MG-ADL 総スコア（2 番目の副次評価項目）に関しては 3 ポイント以上低下、QMG 総スコア（3 番目の副次評価項目）に関しては 5 ポイント以上低下として解析したが、加えて、より高い閾値（MG-ADL 総スコア：4、5、6、7、8 ポイント以上低下、QMG 総スコア：6、7、8、9、10 ポイント以上低下）とした場合の解析も SAP で規定したとおり実施した。副次評価項目と同様に、Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いて p 値を算出し、群間比較を行った。

2.5.4.2.3 ECU-MG-301 試験の有効性評価結果

有効性評価結果の詳細は M 2.7.3.2.1 に示す。

2.5.4.2.3.1 患者の内訳

合計 126 例の難治性 gMG 患者をプラセボ（63 例）又はエクリズマブ（63 例）に無作為に割り付けた。このうち 125 例が治験薬の投与を受けた。エクリズマブに割り付けられた 1 例が治験薬投与開始前に試験への参加を中止し、事前の規定に従って、本患者は FAS に含めなかった（「その他」による中止と記録された）。また、エクリズマブ群の 5 例（有害事象発現：4 例、患者の意思：1 例）及びプラセボ群の 2 例（いずれも患者の意思）が試験を中止した。90%以上の患者が試験を完了し、死亡例は認められなかった（表 2.5.4.2.3.1-1）。

17 ヵ国 76 施設で患者を組み入れ、大半（約 77%）の患者は北米及び欧州で組み入れられた（Study ECU-MG-301 CSR Table 14.1.2.4.4.1 及び Appendix 16.1.4）。

日本では、8 施設で 11 例の日本人患者が登録され、プラセボ（8 例）、又はエクリズマブ（3 例）に無作為に割り付けられた。全例が試験を完了し、非盲検の継続試験である ECU-MG-302 試験に組み入れられた。

表 2.5.4.2.3.1-1 患者の内訳

内訳	プラセボ群 n (%)	エクリズマブ群 n (%)	全体 n (%)
無作為化	63 (100.0)	63 (100.0)	126 (100.0)
治験薬投与	63 (100.0)	62 (98.4)	125 (99.2)
完了	61 (96.8)	57 (90.5)	118 (93.7)
中止	2 (3.2)	6[a] (9.5)	8[a] (6.3)
有害事象による中止	0 (0.0)	4 (6.3)	4 (3.2)
死亡による中止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
患者の意思による中止	2 (3.2)	1 (1.6)	3 (2.4)
その他の理由による中止	0 (0.0)	1[a] (1.6)	1 (0.8)
非盲検継続試験（ECU-MG-302 試験）への組入れ	61 (96.8)	56 (88.9)	117 (92.9)

a エクリズマブに割り付けられた 1 例が治験薬投与開始前に試験への参加を中止した。事前の規定に従って、本患者は FAS に含めなかった。
略語：FAS = 最大の解析対象集団
出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 6 (Table 14.1.2.3.5); Module 2.7.3.2.1.1

難治性 gMG 患者を対象としたことを反映して、本ピボタル試験（ECU-MG-301 試験）の患者は、2 種類以上の IST が無効、1 種類以上の IST が無効で継続的な IVIg 又は PE を要する、のいずれかに該当した。半数以上（52.0%）の患者が 3 種類以上の IST 治療歴を有するか無効であり、また大半（79.2%）の患者が IVIg 治療歴を有するか無効であった。以下に示す ECU-MG-301 試験のベースライン値より、対象患者は IST の併用にもかかわらず深刻な病状が継続していることが確認された。

- 82%の患者に極度の疲労（日常生活動作の遂行に介助が必要）
- 80%の患者は椅子から立ち上がるのが困難
- 76%の患者は gMG により過去に入院歴あり
- 74%の患者は嚥下障害
- 73%の患者は労作時又は安静時に息切れ（呼吸機能障害を示唆）
- 72%の患者は会話に困難を伴う（発語不明瞭、鼻声又は理解困難）
- 54%の患者は呼吸機能検査異常
- 25%の患者は継続的な視覚異常
- 23%の患者は過去に人工呼吸器を要した

2.5.4.2.3.2 レスキュー治療及び臨床的悪化

プラセボ群では、レスキュー治療を受けた患者の割合がエクリズマブ群より高かった。プラセボ群では 12/63 例（19.0%）、エクリズマブ群では 6/62 例（9.7%）が試験期間中にレスキュー治療を受けた（表 2.5.4.2.3.2-1）。臨床的悪化を示した患者は、プラセボ群では 15 例（うち 11 例は治験実施計画書に規定した基準に該当）であり、エクリズマブ群では 6 例（全例が治験実施計画書に規定した基準に該当）であった。エクリズマブ群の 1 例が MG クリーゼを発現した（患者番号 [redacted]-002 [redacted]）。

日本人患者では、プラセボ群の 2/8 例（25.0%）及びエクリズマブ群の 1/3 例（33.3%）が試験期間中にレスキュー治療を受けた。プラセボ群の 2/8 例（25.0%）に 6 件、エクリズマブ群の 1/3 例（33.3%）に 1 件の臨床的悪化イベントが発現した。全イベントが治験実施計画書に規定した臨床的悪化基準に該当した（Study ECU-MG-301 CSR Table 14.2.4.2.1）。

表 2.5.4.2.3.2-1　レスキュー治療及び臨床的悪化

レスキュー治療		**プラセボ群（N = 63）**	**エクリズマブ群（N = 62）**
レスキュー治療を受けた患者	n (%)	12 (19.0)	6 (9.7)
高用量コルチコステロイド	n (%)	5 (7.9)	0 (0.0)
プラズマフェレーシス／血漿交換	n (%)	4 (6.3)	3 (4.8)
IVIg	n (%)	6 (9.5)	4 (6.5)
その他	n (%)	2 (3.2)	1 (1.6)
レスキュー治療を要する臨床的悪化イベント件数	n	24	13
臨床的悪化			
臨床的悪化が認められた患者	n (%)	15 (23.8)	6 (9.7)
治験実施計画書に規定した臨床的悪化基準に該当した患者 [a]	n (%)	11 (17.5)	6 (9.7)

Week 26 以降の臨床的悪化及びレスキュー治療は含まない。同一の患者が複数のカテゴリーのレスキュー治療を受けた可能性がある。また、同一の患者が複数のカテゴリーの臨床的悪化イベントを発現した可能性がある。
a 治験実施計画書に規定した MG の臨床的悪化は、以下のいずれかに該当した場合とした。
1. MG クリーゼ
2. 重度の症状増悪、すなわち眼筋以外の個別の MG-ADL 項目（例：会話、咀嚼、嚥下、呼吸、四肢の筋力）のいずれかで、スコアが 3 ポイントへ増悪又は 2 ポイント以上の増悪
3. 主治医が、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判断した場合

略語：IVIg = 免疫グロブリン療法、MG = 重症筋無力症、MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living profile
出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 32 (Table 14.2.4.1.1); Module 2.7.3.2.1.5

2.5.4.2.3.3　人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性

ECU-MG-301 試験では、約 2/3 の患者が女性であり、大半の患者が白人であった。治験薬初回投与時の年齢の中央値は 46 歳であった。

ECU-MG-301 試験では、MG と診断された年齢の中央値（33 歳）及び治験薬初回投与時の MG 罹病期間（10 年）は、両投与群で同程度であった。ベースライン時の MGFA 分類がクラス IVa 又は IVb であった患者はそれぞれ全体の 6 例（4.8%）であり、大半の患者がクラス IIa、IIb、IIIa 又は IIIb であった。

人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性について、日本人患者と非日本人患者の比較の詳細は M 2.7.3.2.4.6.2 に示す。

2.5.4.2.3.4　主要評価項目：MG-ADL

MG-ADL 総スコアに関する Worst-Rank ANCOVA を用いた主要解析結果では、エクリズマブ群ではプラセボ群と比較して高い傾向が認められた（p=0.0698）。本解析では、レスキュー治療又は試験の中止（中止時点の臨床的悪化基準への該当の有無を問わない）（又は 1 例に発現した MG クリーゼ）により、プラセボ群の 12 例及びエクリズマブ群の 10 例に worst-rank をつけた（1 例は MG クリーゼの発現のため）。残りの患者に対しては、Week 26（LOCF）における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量に基づき順位をつけた。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（プラセボ群：51 例、エクリズマブ群：52 例）では、Week 26 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量（SD）はエクリズマブ群で−4.7（4.32）、プラセボ群で−2.8（3.07）であり、エクリズマブ群でプラセボ群より大きな改善が認められた。

エクリズマブ群では、Week 4 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量（SD）が−3.6（3.77）で 3 ポイント以上の改善を示し、この改善が Week 26 まで持続した。プラセボ群では 26 週間を通じてエクリズマブ群より改善の程度が低く、いずれの時点でもベースラインからの平均変化量は 3 ポイント未満であった。

- MG-ADL 総スコアはエクリズマブ投与開始後早期に改善し、投与開始後 2 週間以内にエクリズマブ群とプラセボ群の間に差が認められた。
- MG-ADL 総スコアの改善の程度は、エクリズマブ投与開始 8～12 週間後に最大となった。
- エクリズマブ投与による MG-ADL 総スコアの改善は、26 週間を通じて持続した。

以下に SAP 第 3.0 版で規定した MG-ADL 総スコアに関する解析結果を示す。

SAP 第 3.0 版で規定した Worst-Rank ANCOVA（M 2.5.4.2.2.1 参照）を用いた主要解析結果を表 2.5.4.2.3.4-1 に示す。本解析では、レスキュー治療を必要とせず、26 週間の試験を完了した全患者を、MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の実測値に基づき、最高（最大の改善）から最悪（最小の改善／最大の増悪）まで順位付けした。次いで、レスキュー治療を受けた患者又は中止した患者（中止時点の臨床的悪化基準への該当の有無を問わない）に、治験薬初回投与からレスキュー治療又は中止イベントまでの期間に基づき、より悪い順位をつけた。

表 2.5.4.2.3.4-1　MG-ADL 総スコア解析結果：Worst-Rank ANCOVA（FAS）

パラメータ	中止した全患者をレスキュー治療集団に含めた最終解析結果	
順位	プラセボ群（N = 63）	エクリズマブ群（N = 62）
最小二乗平均順位（SEM）	68.3 (4.49)	56.6 (4.53)
95% CI	(59.43, 77.20)	(47.66, 65.61)
最小二乗平均順位付差（95% CI）	−11.7 (−24.33, 0.96)	
p 値	0.0698	

略語：ANCOVA = 共分散分析、CI = 信頼区間、MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living profile、SEM = 標準誤差
出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 14.2.1.1.1.1; Module 2.7.3.2.1.6.1

[redacted] Week 26 ANCOVA を用いた感度分析結果を表 2.5.4.2.3.4-2 に示す。本解析では、全患者を「Week 26 のベースラインからの変化量」に基づき解析し、Week 26 のデータが欠測の場合は LOCF を用いた。Worst-Rank 解析と比較すると治療効果の解釈が容易であり、MG-ADL 総スコアの変化量への感度がより高いことから、本解析を実施した。Week 26 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値［標準誤差（SEM）］は、エクリズマブ群で−4.0（0.48）、プラセボ群で−2.6（0.48）であり、エクリズマブ群でプラセボ群より大きな改善が認められた（p=0.0390）。

表 2.5.4.2.3.4-2　MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量：Week 26 ANCOVA（FAS）

パラメータ	最終解析結果	
ベースラインからの変化量	プラセボ群（N = 63）	エクリズマブ群（N = 62）
最小二乗平均値（SEM）	−2.6 (0.48)	−4.0 (0.48)
95% CI	(−3.52, −1.63)	(−4.96, −3.04)
最小二乗平均値の差（95% CI）	−1.4 (−2.77, −0.07)	
p 値 [a]	0.0390	

a 名目上の p 値
略語：ANCOVA = 共分散分析、CI = 信頼区間、MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living profile、SEM = 標準誤差
出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 11 (Table 14.2.1.19.1); Module 2.7.3.2.1.6.1

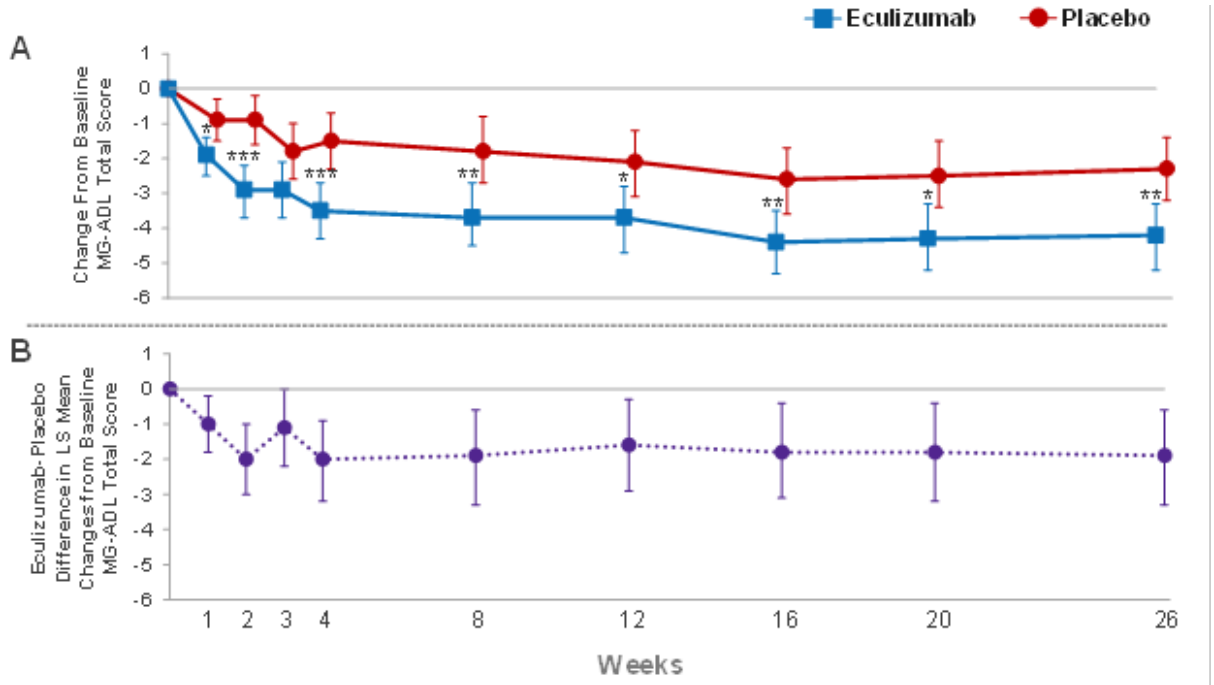
事前に規定した代替的かつ相補的な解析である、反復測定モデルを用いた Week 26 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量に関する解析結果を表 2.5.4.2.3.4-3 に示す。本解析では、各時点の結果をそれ以前の評価時点の値で調整し、治療効果を比較した。したがって、本解析では、Week 26 の結果のみでなく、全時点の結果が統合される。

表 2.5.4.2.3.4-3　MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量：Week 26 反復測定モデル（FAS）

パラメータ	最終解析結果	
ベースラインからの変化量	プラセボ群（N = 60）	エクリズマブ群（N = 57）
最小二乗平均値（SEM）	−2.3 (0.48)	−4.2 (0.49)
95% CI	(−3.2, −1.4)	(−5.2, −3.3)
最小二乗平均値の差（95% CI）	−1.9 (−3.3, −0.6)	
p 値	0.0058 [a]	

a 名目上の p 値
略語：CI = 信頼区間、MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living profile、SEM = 標準誤差
出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 14.2.1.2.1; Module 2.7.3.2.1.6.1

図 2.5.4.2.3.4-1（A）に反復測定モデルを用いて解析した MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量、（B）に群間差の経時変化［最小二乗平均値（95% CI）］を示す。エクリズマブ群では、Week 1 の早期からプラセボ群よりも高い効果が認められ、Week 26 まで継続してプラセボ群との間に明確な差が認められた。

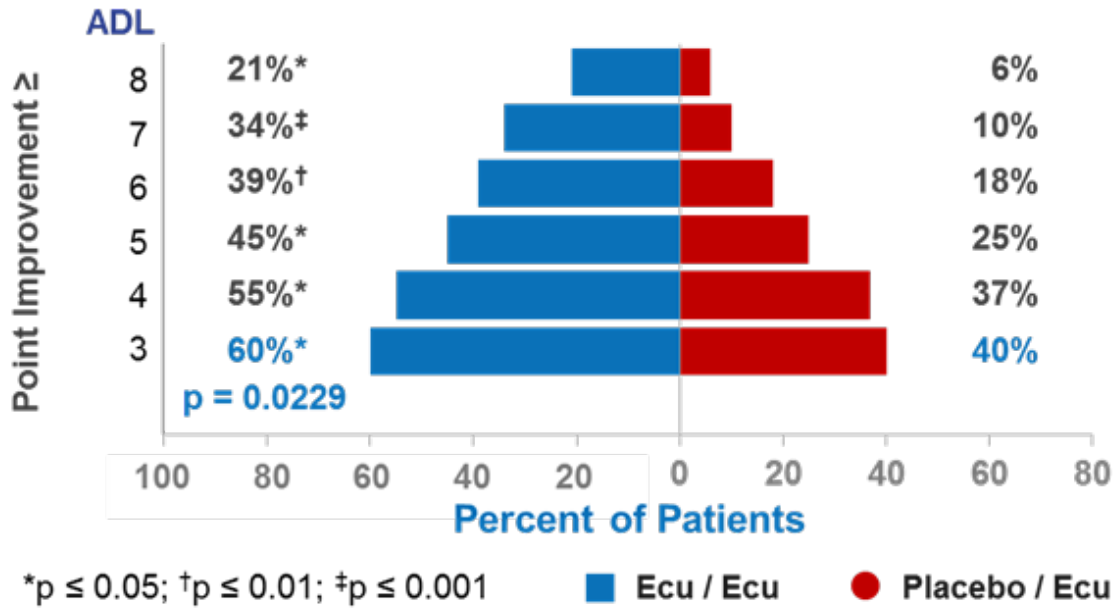


*p < 0.05、**p < 0.01、***p < 0.001：反復測定モデルを用いて、来院日ごとに MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量を群間比較した名目上の p 値（両側検定）。
略語：CI = 信頼区間、LS = 最小二乗、MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living profile
出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 14.2.1.2.1; Module 2.7.3.2.1.6.1

図 2.5.4.2.3.4-1　ベースライン時から Week 26 までの MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量及び群間差（最小二乗平均値及び 95% CI）：反復測定モデル（FAS）

各患者における IST 併用の影響を解析するため、試験期間中の IST 併用状況を共変量に含む反復測定モデルを用いて事前に規定した同様の解析を行った。その結果、IST 併用状況を共変量に含まない反復測定モデルと同様の結果が得られた（Week 26：p=0.0077）。これより、投与期間を通じて、MG-ADL 総スコアの変化に認められたエクリズマブの治療効果に、IST 併用による影響はないことが示された。

5 段階ある副次評価項目の 2 番目の項目として、エクリズマブによる治療に反応し、MG-ADL 総スコアが 3 ポイント以上改善（臨床的に関連性が高いとして事前に定義）した患者の割合を、事前に規定した Responder 解析を用いて評価した。Week 26 にレスキュー治療を必要とせず、かつ MG-ADL 総スコアが 3 ポイント以上改善した患者を responder と定義した。一方、26 週間の投与期間中にレスキュー治療を必要とした患者又は MG-ADL 総スコアの改善が 3 ポイント未満であった患者を non-responder と定義した。文献では患者にとって臨床的に関連性が高い MG-ADL 総スコアの変化は 2 ポイントの改善とされていること（Muppidi, 2011）及び C08-001 試験のデータより「3 ポイント」を閾値としたときに高い特異性が示されたことに基づき、3 ポイントの変化を閾値とした。SAP に規定したとおり、異なる閾値を用いた場合の感度分析も実施した。より高い閾値を用いた場合も、副次評価項目と同様に、CMH 検定を用いて p 値を算出した。6 種類の responder の閾値の定義（MG-ADL 総スコアが 3、4、5、6、7、8 ポイント以上低下）のいずれを用いた場合も、responder の割合は、エクリズマブ群でプラセボ群より一貫して高かった（いずれも p<0.05：図 2.5.4.2.3.4-2 及び表 2.5.4.2.3.4-4）。



Week 26 にレスキュー治療を必要とせず、かつ MG-ADL 総スコアがベースラインから改善した患者の割合。名目上の p 値。
略語：ADL = activities of daily living、Ecu = エクリズマブ、MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living profile
出典：Study ECU-MG-301 CSR Figure 14.2.2.7.1; Module 2.7.3.2.1.6.1.1

図 2.5.4.2.3.4-2　Week 26 にレスキュー治療を必要としなかった MG-ADL responder の割合：Responder 解析（FAS）

表 2.5.4.2.3.4-4　Week 26 の MG-ADL の Responder 解析（FAS）

Responder 解析の閾値（レスキュー治療なし）	**エクリズマブ群（N = 62）**	**プラセボ群（N = 63）**	**p 値 [a]**
≥3 ポイント	59.7%	39.7%	0.0229
≥4 ポイント	54.8%	36.5%	0.0358
≥5 ポイント	45.2%	25.4%	0.0182
≥6 ポイント	38.7%	17.5%	0.0072
≥7 ポイント	33.9%	9.5%	0.0007
≥8 ポイント	21.0%	6.3%	0.0176

a 名目上の p 値
略語：MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living profile
出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 14.2.2.21.1 及び Table 14.2.2.21.1.1; Module 2.7.3.2.1.6.1.1

上述の MG-ADL 総スコアに関する事前に規定した解析結果の概要を表 2.5.4.2.3.4-5 に示す。追加で規定した Worst-Rank 感度分析結果も併せて示す。この感度分析では、レスキュー治療集団について、治験薬投与開始からレスキュー治療／中止までの期間ではなく、レスキュー治療／中止時（LOCF）における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量に基づき順位付けした。

表 2.5.4.2.3.4-5　MG-ADL 総スコア解析結果の概要（FAS）

解析手法	Worst-Rank ANCOVA については、中止した全患者をレスキュー治療集団に含めた最終解析結果（p 値）[a]
Worst-Rank ANCOVA（括弧内は Worst-Rank 感度分析）	0.0698 (0.0800)[b]
Week 26 ANCOVA によるベースラインからの変化量	0.0390
Week 26 反復測定モデルによるベースラインからの変化量（括弧内は IST 併用状況を共変量に含む反復測定モデル）	0.0058 (0.0077)
Responder 解析：Week 26 に 3 ポイント以上の改善（レスキュー治療なし）	0.0229

a　名目上の p 値
b　主要解析と同様に、レスキュー治療を必要とした患者と中止した全患者を同様に取り扱うが、レスキュー治療集団について、治験薬初回投与から該当イベント発現までの期間ではなく、LOCF のベースラインからの変化量に基づき順位付けした。
略語：ANCOVA = 共分散分析、IST = 免疫抑制剤療法、LOCF = last observation carried forward、MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living profile
出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 12 (Table 14.2.1.1.1.1, Table 14.2.1.2.1, Table 14.2.1.5.1, Table 14.2.1.19.1, Table 14.2.1.21.1, Table 14.2.2.21.1); Module 2.7.3.2.1.6.1.1

以上の主要評価項目である Week 26 の MG-ADL 総スコアに関する SAP 第 3.0 版で規定した解析結果から、難治性 gMG 患者に対するエクリズマブの治療効果に頑健性があり、臨床的に関連性があることが示された。患者の IST 併用の有無によらず、臨床状態の改善が Week 1 の早期から認められ、26 週間を通じて持続した。エクリズマブ群では、Week 26 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量が−4.0 であり、文献で臨床的に意味のある改善として報告されている 2 ポイントの 2 倍の変化を示したことは重要である。また、半数以上の患者で MG-ADL 総スコアが 3 ポイント以上改善し、難治性 gMG 患者では、エクリズマブ投与により日常生活動作に臨床的に意味のある改善が得られることが示された。

2.5.4.2.3.4.1　日本人患者と非日本人患者の MG-ADL の比較

日本人患者では、Week 26 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの平均変化量（SD）は、エクリズマブ群で−1.3（2.08）、プラセボ群で−4.4（2.83）であった。非日本人患者では、エクリズマブ群で−4.6（4.38）、プラセボ群で−2.0（3.28）であった（Study ECU-MG-301 Table 14.2.1.33.1）。同様に、Week 26 にレスキュー治療を必要とせず、かつ MG-ADL 総スコアが 3 ポイント以上低下した患者は、日本人患者では、エクリズマブ群で 1/3 例（33.3%）、プラセボ群で 5/8 例（62.5%）であった。非日本人患者では、エクリズマブ群で 32/54 例（59.3%）、プラセボ群で 19/52 例（36.5%）であった（Study ECU-MG-301 Table 14.2.1.28.1.1）。

2.5.4.2.3.5　1 番目の副次評価項目：QMG

1 番目の副次評価項目は、Week 26 における QMG 総スコアのベースラインからの変化量とした。

QMG 総スコアに関する Worst-Rank ANCOVA を用いた解析結果では、エクリズマブ群でプラセボ群より高い効果が認められた［p=0.0129（名目上）］。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（プラセボ群：51 例、エクリズマブ群：52 例）では、Week 26 における

QMG 総スコアのベースラインからの平均変化量（SD）は、エクリズマブ群で−5.4（4.80）、プラセボ群で−2.4（3.70）であり、エクリズマブ群でプラセボ群より大きな改善が認められた。QMG 総スコアの解析結果は、MG-ADL 総スコア（M 2.5.4.2.3.4）と同様であった。

- QMG 総スコアはエクリズマブ投与開始後早期に改善し、投与開始後 2 週間以内にエクリズマブ群とプラセボ群の間に差が認められた。
- QMG 総スコアの改善の程度は、エクリズマブ投与開始 8～12 週間後に最大となった。
- エクリズマブ投与による QMG 総スコアの改善は、26 週間を通じて持続した。

以下に SAP 第 3.0 版で規定した QMG 総スコアに関する解析結果を示す。MG-ADL 総スコア（M 2.5.4.2.3.3）と同一の解析（Worst-Rank ANCOVA、Week 26 ANCOVA、反復測定モデル、Responder 解析）を実施した。

SAP 第 3.0 版で規定した Worst-Rank ANCOVA（詳細は M 2.5.4.2.3.3 及び SAP 第 3.0 版参照）を用いた解析結果を表 2.5.4.2.3.5-1 に示す。MG-ADL 総スコアの結果と同様に、QMG 総スコアにおけるエクリズマブ投与のプラセボ投与に対するベネフィットが明確に示された（p=0.0129）。MG-ADL 総スコアとの重要な相違点は、医師の評価によるツールであることから予測されたように、QMG 総スコアではばらつきが少なかった点である。

表 2.5.4.2.3.5-1　QMG 総スコア解析結果：Worst-Rank ANCOVA（FAS）

パラメータ	中止した全患者をレスキュー治療集団に含めた最終解析結果	
順位	**プラセボ群（N = 63）**	**エクリズマブ群（N = 62）**
最小二乗平均順位（SEM）	70.7 (4.46)	54.7 (4.50)
95% CI	(61.85, 79.51)	(45.82, 63.64)
最小二乗平均順位付差（95% CI）	−16.0 (−28.48, −3.43)	
p 値 [a]	0.0129	

a　名目上の p 値
略語：ANCOVA = 共分散分析、CI = 信頼区間、QMG = Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity、SEM = 標準誤差
出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 13 (Table 14.2.2.1.1.1); Module 2.7.3.2.1.6.2.1

事前に規定した Week 26 ANCOVA を用いた解析結果を表 2.5.4.2.3.5-2 に示す。前述した QMG 総スコアに関する Worst-Rank ANCOVA を用いた解析と同様の結果が得られた。結果は頑健で、MG-ADL 総スコアよりばらつきが少なかった。Week 26 における QMG 総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SEM）はエクリズマブ群で−4.2（0.60）、プラセボ群で−1.6（0.59）であり、エクリズマブ群でプラセボ群より大きな改善が認められた（p=0.0032）。

表 2.5.4.2.3.5-2　QMG 総スコアのベースラインからの変化量：Week 26 ANCOVA（FAS）

パラメータ	最終解析結果	
ベースラインからの変化量	プラセボ群（N = 63）	エクリズマブ群（N = 62）
最小二乗平均値（SEM）	−1.6 (0.59)	−4.2 (0.60)
95% CI	(−2.82, −0.47)	(−5.37, −3.00)
最小二乗平均値の差（95% CI）	−2.5 (−4.21, −0.87)	
p 値 [a]	0.0032	

a　名目上の p 値
略語：ANCOVA = 共分散分析、CI = 信頼区間、QMG = Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity、SEM = 標準誤差
出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 14 (Table 14.2.2.19.1); Module 2.7.3.2.1.6.2.1

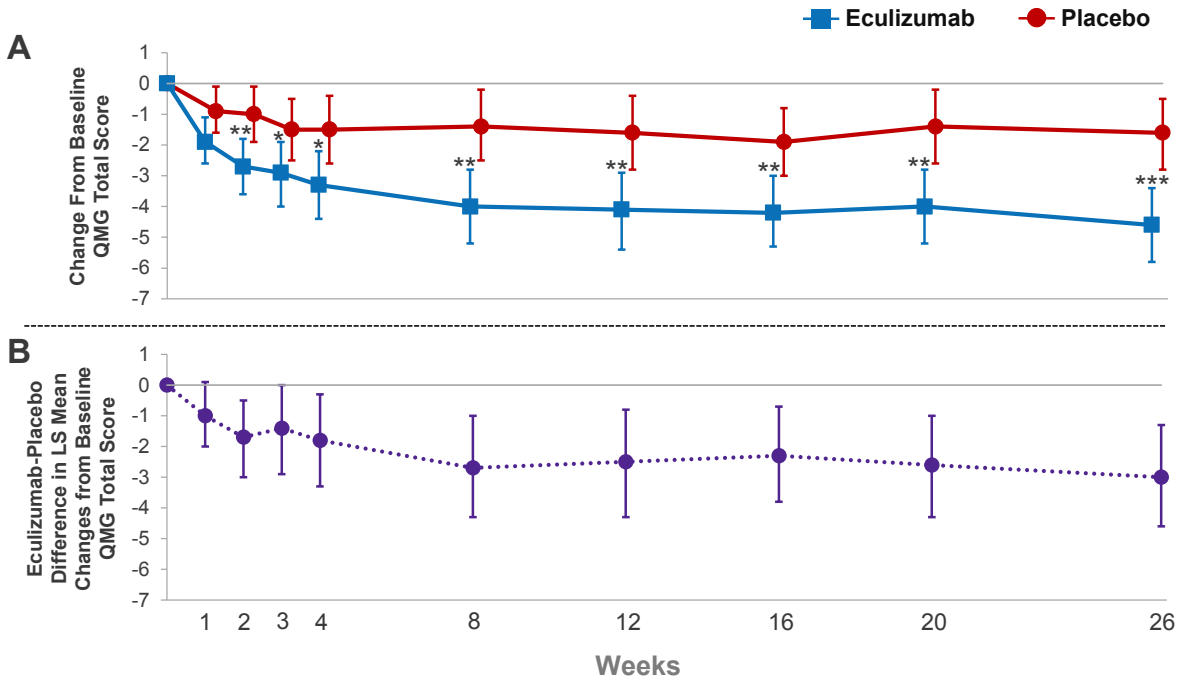
事前に規定した代替的かつ相補的な解析である、反復測定モデルを用いた Week 26 における QMG 総スコアのベースラインからの変化量に関する解析結果を表 2.5.4.2.3.5-3 に示す。

表 2.5.4.2.3.5-3　QMG 総スコアのベースラインからの変化量：Week 26 反復測定モデル（FAS）

パラメータ	最終解析結果	
ベースラインからの変化量	プラセボ群（N = 60）	エクリズマブ群（N = 56）
最小二乗平均値（SEM）	−1.6 (0.59)	−4.6 (0.60)
95% CI	(−2.8, −0.5)	(−5.8, −3.4)
最小二乗平均値の差（95% CI）	−3.0 (−4.6, −1.3)	
p 値 [a]	0.0006	

a　名目上の p 値
略語：CI = 信頼区間、QMG = Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity、SEM = 標準誤差
出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 14.2.2.3.1; Module 2.7.3.2.1.6.2.1

図 2.5.4.2.3.5-1（A）に反復測定モデルを用いて解析した QMG 総スコアのベースラインからの変化量、（B）に群間差の経時変化［最小二乗平均値（95% CI）］を示す。MG-ADL 総スコアと同様に、エクリズマブ群では、プラセボ群より高い効果が投与開始後早期から認められ、Week 26 まで継続してプラセボ群との間に明確な効果の差が認められた。



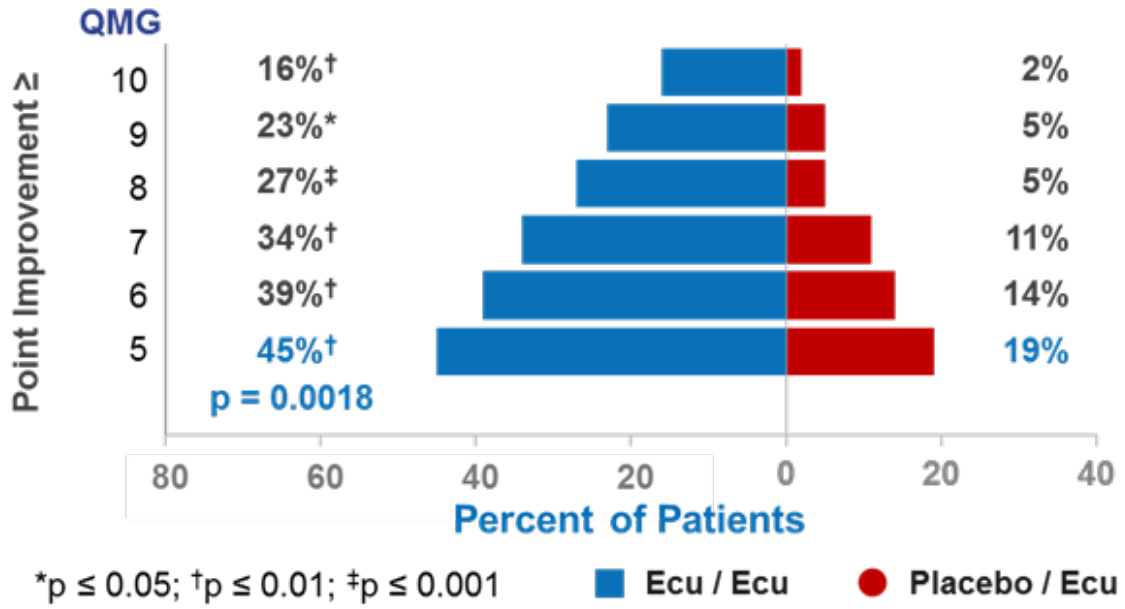
*p < 0.05、**p < 0.01、***p < 0.001：反復測定モデルを用いて、来院日ごとに QMG 総スコアのベースラインからの変化量を群間比較した名目上の p 値（両側検定）。
略語：CI = 信頼区間、LS = 最小二乗、QMG = Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity
出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 14.2.2.3.1; Module 2.7.3.2.1.6.2.1

図 2.5.4.2.3.5-1　ベースライン時から Week 26 までの QMG 総スコアのベースラインからの変化量及び群間差（最小二乗平均値及び 95% CI）：反復測定モデル（FAS）

各患者における IST 併用の影響を解析するため、試験期間中の IST 併用状況を共変量に含む反復測定モデルを用いて事前に規定した同様の解析を行った。その結果、IST 併用状況を共変量に含まない反復測定モデルと同様の結果が得られた（Week 26：p=0.0007）。これより、投与期間を通じて、QMG 総スコアの変化に認められたエクリズマブの治療効果に、IST 併用による影響はないことが示された。

5 段階ある副次評価項目の 3 番目の項目として、エクリズマブによる治療に反応し、QMG 総スコアが 5 ポイント以上改善（臨床的に関連性が高いとして事前に定義）した患者の割合を、Responder 解析を用いて評価した（図 2.5.4.2.3.5-2、表 2.5.4.2.3.5-4）。文献では患者にとって臨床的に関連性が高い QMG 総スコアの変化は 3.5 ポイントの改善とされていること（Zinman, 2007; Barth, 2011）と、難治性 gMG 患者を対象とした最初の第 II 相試験のデータより「5 ポイント」を閾値としたときに高い特異性が示されたことに基づき、5 ポイントの変化を閾値とした。Week 26 までにレスキュー治療を必要とせず、かつ QMG 総スコアが 5 ポイント以上改善した患者を responder と定義した。一方、26 週間の投与期間中にレスキュー治療を必要とした患者又は QMG 総スコアの改善が 5 ポイント未満であった患者を non-responder と定義した。SAP に規定したとおり、異なる閾値を用いた場合の感度分析も実施した。より高い閾値を用いた場合も、副次評価項目と同様に、CMH 検定を用いて p 値を算出した。Week 26 にレスキュー治療を必要とせず、かつ 5 ポイント以上改善した responder の割合は、エクリズマブ群でプラセボ群より高かった（p=0.0018）。6 種類の responder の閾値の定義（QMG 総スコアが 5、6、7、8、9、10 ポイント以上改善）のいずれを用いた場合も、responder の割合は、エクリズマブ群でプラセボ群より一貫し

て高かった（いずれも p<0.05：図 2.5.4.2.3.5-2、表 2.5.4.2.3.5-4）。



Week 26 にレスキュー治療を必要とせず、かつ QMG 総スコアがベースラインから改善した患者の割合。名目上の p 値。
略語：Ecu = エクリズマブ、QMG = Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity
出典：Study ECU-MG-301 CSR Figure 14.2.2.8.1; Module 2.7.3.2.1.6.2.1.1

図 2.5.4.2.3.5-2　Week 26 にレスキュー治療を必要としなかった QMG responder の割合：Responder 解析（FAS）

表 2.5.4.2.3.5-4　Week 26 の QMG の Responder 解析（FAS）

Responder 解析の閾値（レスキュー治療なし）	**エクリズマブ群（N = 62）**	**プラセボ群（N = 63）**	**p 値 [a]**
≥5 ポイント	45.2%	19.0%	0.0018
≥6 ポイント	38.7%	14.3%	0.0021
≥7 ポイント	33.9%	11.1%	0.0024
≥8 ポイント	27.4%	4.8%	0.0005
≥9 ポイント	22.6%	4.8%	0.0036
≥10 ポイント	16.1%	1.6%	0.0043

a 名目上の p 値
略語：QMG = Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity
出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 14.2.2.25.1 及び Table 14.2.2.25.1.1; Module 2.7.3.2.1.6.2.1.1

上述の QMG 総スコアに関する解析結果及び追加の Worst-Rank 感度分析結果の概要（p 値）を表 2.5.4.2.3.5-5 に示す。

表 2.5.4.2.3.5-5　QMG 総スコア解析結果の概要（FAS）

解析手法	Worst-Rank ANCOVA については、中止した全患者をレスキュー治療集団に含めた最終解析結果（p 値）[a]
Worst-Rank ANCOVA（括弧内は Worst-Rank 感度分析）	0.0129 (0.0169)[b]
Week 26 ANCOVA によるベースラインからの変化量	0.0032
Week 26 反復測定モデルによるベースラインからの変化量（括弧内は IST 併用状況を共変量に含む反復測定モデル）	0.0006 (0.0007)
Responder 解析：Week 26 に 5 ポイント以上の改善（レスキュー治療なし）	0.0018

a　名目上の p 値
b　主要解析と同様に、レスキュー治療を必要とした患者と中止した全患者を同様に取り扱うが、レスキュー治療集団について、治験薬初回投与から該当イベント発現までの期間ではなく、LOCF のベースラインからの変化量に基づき順位付けした。
略語：ANCOVA = 共分散分析、IST = 免疫抑制剤療法、LOCF = last observation carried forward、QMG = Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity
出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 15 (Table 14.2.2.1.1.1, Table 14.2.2.3.1, Table 14.2.2.5.1, Table 14.2.2.19.1, Table 14.2.2.25.1, Table 14.2.2.62.1); Module 2.7.3.2.1.6.2.1.1

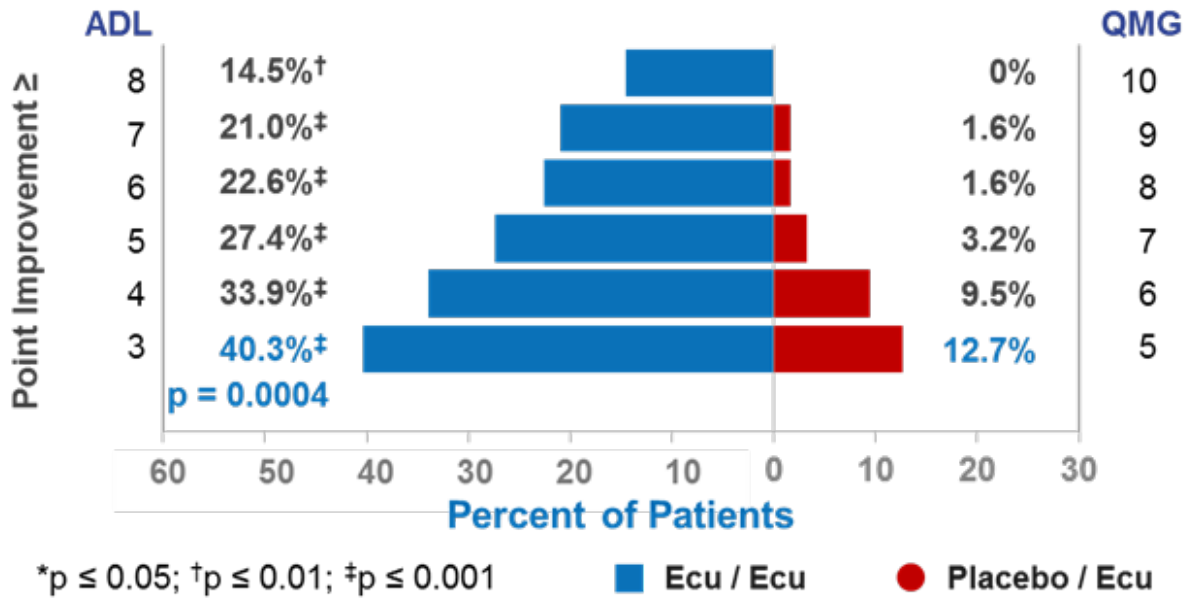
以上の SAP 第 3.0 版で規定した QMG 総スコアに関する 6 種類の解析［Worst-Rank ANCOVA、Worst-Rank ANCOVA 感度分析、Week 26 ANCOVA、Week 26 反復測定モデル（及び IST 併用状況を共変量に含む Week 26 反復測定モデル）、Responder 解析］の結果から、難治性 gMG 患者に対するエクリズマブの治療効果に頑健性があり、臨床的に関連性があることが示された。反復測定モデルを用いた解析では、治験薬投与開始 2 週間後以降の全評価時点において、エクリズマブ群でプラセボ群より高い効果が認められた。これより、エクリズマブの治療効果が早期から認められ、26 週間の投与期間を通じて持続することが示された。エクリズマブ群では Week 26 における QMG 総スコアのベースラインからの平均変化量が−4.2 であり、臨床的に意味のある変化と考えられた［3.5 ポイント以上の変化が臨床的に関連する改善（Zinman, 2007; Barth, 2011）］ことは重要である。これより、難治性 gMG 患者では、エクリズマブ投与により身体機能及び筋力の臨床的に意味のある改善が得られることが示された。

2.5.4.2.3.5.1　日本人患者と非日本人患者の QMG の比較

日本人患者では、Week 26 における QMG 総スコアのベースラインからの平均変化量（SD）は、エクリズマブ群で 2.0（5.20）、プラセボ群で−2.0（4.21）であった。非日本人患者では、エクリズマブ群で−5.4（4.92）、プラセボ群で−1.6（4.07）であった（Study ECU-MG-301 Table 14.2.2.1.1.3）。Week 26 にレスキュー治療を必要とせず、かつ QMG 総スコアが 5 ポイント以上低下した患者は、日本人患者では、エクリズマブ群で 0/3 例、プラセボ群で 1/8 例（12.5%）であった。非日本人患者では、エクリズマブ群で 28/53 例（52.8%）、プラセボ群で 11/52 例（21.2%）であった（Study ECU-MG-301 Table 14.2.2.86.1）。

2.5.4.2.3.6 MG-ADL 及び QMG 双方を包含する Responder 解析

MG-ADL 及び QMG における反応を総合的に理解するために、事後解析を行った。Week 26 に、プラセボ群の 8 例（12.7%）及びエクリズマブ群の 25 例（40.3%）が、レスキュー治療を必要とせず、MG-ADL 総スコアがベースラインから 3 ポイント以上低下し、かつ QMG 総スコアが 5 ポイント以上低下した。レスキュー治療を必要とせず、MG-ADL 総スコアが 3～8 ポイント以上低下し、かつ QMG 総スコアが 5～10 ポイント以上低下した患者の割合を、図 2.5.4.2.3.6-1 及び表 2.5.4.2.3.6-1 にカテゴリー別及び投与群別に示す。エクリズマブ群の responder の割合は、いずれのカテゴリーでもプラセボ群の 3 倍を上回っていた。



Week 26 にレスキュー治療を必要とせず、かつ MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアがベースラインから改善した患者の割合。名目上の p 値。
略語：ADL = activities of daily living、MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living profile、QMG = Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity
出典：Study ECU-MG-301 CSR Figure 14.2.3.37.1 (Table 14.2.3.122.1); Module 2.7.3.2.1.6.2.2

図 2.5.4.2.3.6-1　Week 26 にレスキュー治療を必要としなかった MG-ADL 及び QMG の両カテゴリーの responder の割合（FAS）

表 2.5.4.2.3.6-1　Week 26 にレスキュー治療を必要としなかった MG-ADL 及び QMG の両カテゴリーの responder の割合（FAS）

Responder 解析の閾値	**エクリズマブ群 (N = 62)**	**プラセボ群 (N = 63)**	**p 値 [a]**
MG-ADL≥3 ポイントかつ QMG≥5 ポイント	25 (40.3)	8 (12.7)	0.0004
MG-ADL≥4 ポイントかつ QMG≥6 ポイント	21 (33.9)	6 (9.5)	0.0009
MG-ADL≥5 ポイントかつ QMG≥7 ポイント	17 (27.4)	2 (3.2)	0.0002
MG-ADL≥6 ポイントかつ QMG≥8 ポイント	14 (22.6)	1 (1.6)	0.0003
MG-ADL≥7 ポイントかつ QMG≥9 ポイント	13 (21.0)	1 (1.6)	0.0006
MG-ADL≥8 ポイントかつ QMG≥10 ポイント	9 (14.5)	0 (0.0)	0.0018

a 名目上の p 値
略語：MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living profile、QMG = Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity
出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 14.2.3.122.1; Module 2.7.3.2.1.6.2.2

2.5.4.2.3.7　胸腺摘除の実施の有無が MG-ADL 及び QMG に与える影響

ECU-MG-301 試験では、全体の 68 例（54.4%）に胸腺摘除が実施されており、内訳はプラセボ群が 31 例（49.2%）、エクリズマブ群が 37 例（59.7%）であった。この割合は、難治性 gMG 患者全体でみられる割合と同程度であった。Week 26 における MG-ADL 及び QMG 総スコアのベースラインからの変化量に認められた群間差は、胸腺摘除後に試験に組み入れられた患者と胸腺未摘除の患者で同程度であった。

2.5.4.2.3.8　その他の副次評価項目

MGC

MGC 総スコアに関する Worst-Rank ANCOVA を用いた解析では、エクリズマブ群でプラセボ群と比し高い傾向が認められた［p=0.1026（名目上）］。26 週間の投与期間を完了し、レスキュー治療を必要としなかった患者（プラセボ群：51 例、エクリズマブ群：52 例）では、Week 26 における MGC 総スコアのベースラインからの平均変化量（SD）は、エクリズマブ群で−9.2（8.08）、プラセボ群で−6.0（6.19）であり、エクリズマブ群でプラセボ群より大きな改善が認められた。

MGC 総スコアの解析結果は、MG-ADL 総スコア（M 2.5.4.2.3.4）及び QMG 総スコア（M 2.5.4.2.3.5）と同様であった。

- MGC 総スコアはエクリズマブ投与開始後早期に改善し、投与開始後 2 週間以内にエクリズマブ群とプラセボ群の間に差が認められた。
- MGC 総スコアの改善の程度は、エクリズマブ投与開始 8～12 週間後に最大となった。
- エクリズマブ投与による MGC 総スコアの改善は、26 週間を通じて持続した。

以下に SAP 第 3.0 版で規定した MGC 総スコアに関する解析結果を示す。MGC 総スコアでは Responder 解析は規定しなかった以外は、MG-ADL 総スコア（M 2.5.4.2.3.4）及び QMG 総スコア（M 2.5.4.2.3.5）と同一の解析を実施した。

SAP 第 3.0 版で規定した Worst-Rank ANCOVA（詳細は M 2.5.4.2.3.4 及び SAP 第 3.0 版参照）を用いた解析結果を表 2.5.4.2.3.8-1 に示す。MG-ADL 総スコアに関する Worst-Rank ANCOVA によ

る解析結果と同様に、MGC 総スコアでもエクリズマブ群でプラセボ群と比し高い傾向が認められた。

表 2.5.4.2.3.8-1　MGC 総スコア解析結果：Worst-Rank ANCOVA（FAS）

パラメータ	中止した全患者をレスキュー治療集団に含めた最終解析結果	
順位	プラセボ群（N = 63）	エクリズマブ群（N = 62）
最小二乗平均順位（SEM）	67.7 (4.47)	57.3 (4.52)
95% CI	(58.89, 76.57)	(48.32, 66.21)
最小二乗平均順位付差（95% CI）	−10.5 (−23.07, 2.13)	
p 値 [a]	0.1026	

a 名目上の p 値
略語：ANCOVA = 共分散分析、CI = 信頼区間、MGC = Myasthenia Gravis Composite score、SEM = 標準誤差
出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 18 (Table 14.2.2.30.1); Module 2.7.3.2.1.6.2.3

事前に規定した Week 26 ANCOVA を用いた MGC 総スコアの解析結果を表 2.5.4.2.3.8-2 に示す。Week 26 における MGC 総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SEM）は、エクリズマブ群で−7.8（0.95）、プラセボ群で−5.0（0.94）であり、エクリズマブ群でプラセボ群より大きな改善が認められた（p=0.0406）。

表 2.5.4.2.3.8-2　MGC 総スコアのベースラインからの変化量：Week 26 ANCOVA（FAS）

パラメータ	最終解析結果	
ベースラインからの変化量	プラセボ群（N = 63）	エクリズマブ群（N = 62）
最小二乗平均値（SEM）	−5.0 (0.94)	−7.8 (0.95)
95% CI	(−6.90, −3.17)	(−9.70, −5.93)
最小二乗平均値の差（95% CI）	−2.8 (−5.43, −0.12)	
p 値 [a]	0.0406	

a 名目上の p 値
略語：ANCOVA = 共分散分析、CI = 信頼区間、MGC = Myasthenia Gravis Composite score、SEM = 標準誤差
出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 19 (Table 14.2.2.47.1); Module 2.7.3.2.1.6.2.3

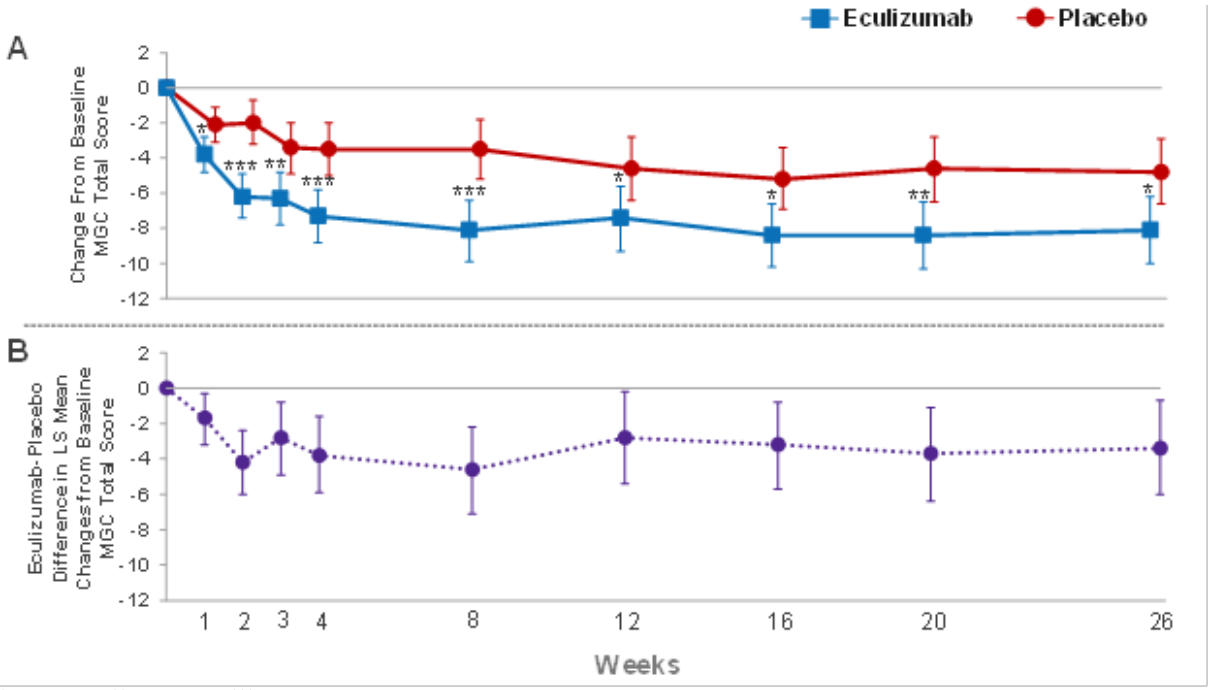
事前に規定した代替的かつ相補的な解析である、反復測定モデルを用いた Week 26 における MGC 総スコアのベースラインからの変化量に関する解析結果を表 2.5.4.2.3.8-3 に示す。

表 2.5.4.2.3.8-3　MGC 総スコアのベースラインからの変化量：Week 26 反復測定モデル（FAS）

パラメータ	最終解析結果	
ベースラインからの変化量	プラセボ群（N = 60）	エクリズマブ群（N = 57）
最小二乗平均値（SEM）	−4.8 (0.94)	−8.1 (0.96)
95% CI	(−6.6, −2.9)	(−10.0, −6.2)
最小二乗平均値の差（95% CI）	−3.4 (−6.0, −0.7)	
p 値 [a]	0.0134	

a　名目上の p 値
略語：CI = 信頼区間、MGC = Myasthenia Gravis Composite score、SEM = 標準誤差
出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 14.2.2.31.1; Module 2.7.3.2.1.6.2.3

図 2.5.4.2.3.8-1（A）に反復測定モデルを用いて解析した MGC 総スコアのベースラインからの変化量、（B）に群間差の経時変化［最小二乗平均値（95% CI）］を示す。MG-ADL 総スコア及び QMG 総スコアと同様に、エクリズマブ群では投与開始後早期から治療効果が認められ、26 週間を通じてプラセボ群との間に明確な効果の差が認められた。



*p < 0.05、**p < 0.01、***p < 0.001：反復測定モデルを用いて、来院日ごとに MGC 総スコアのベースラインからの変化量を群間比較した名目上の p 値（両側検定）。
略語：CI = 信頼区間、LS = 最小二乗、MGC = Myasthenia Gravis Composite score
出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 14.2.2.31.1; Module 2.7.3.2.1.6.2.3

図 2.5.4.2.3.8-1　ベースライン時から Week 26 までの MGC 総スコアのベースラインからの変化量及び群間差（最小二乗平均値及び 95% CI）：反復測定モデル（FAS）

各患者における IST 併用の影響を解析するため、試験期間中の IST 併用状況を共変量に含む反復測定モデルを用いて事前に規定した同様の解析を行った。その結果、IST 併用状況を共変量に含まない反復測定モデルと同様の結果が得られた（Week 26：p=0.0168）。これより、投与期間を通じて、MGC 総スコアの変化に認められたエクリズマブの治療効果に、IST 併用による影響はないことが示された。

上述の MGC 総スコアに関する解析結果の概要（p 値）を表 2.5.4.2.3.8-4 に示す。事前に規定した Worst-Rank 感度分析（MG-ADL 及び QMG 総スコアと同様）の結果も併せて示す。

表 2.5.4.2.3.8-4　MGC 総スコア解析結果の概要（FAS）

解析手法	Worst-Rank ANCOVA については、中止した全患者をレスキュー治療集団に含めた最終解析結果（p 値）[a]
Worst-Rank ANCOVA（括弧内は Worst-Rank 感度分析）	0.1026 (0.1084)[b]
Week 26 ANCOVA によるベースラインからの変化量	0.0406
Week 26 反復測定モデルによるベースラインからの変化量（括弧内は IST 併用状況を共変量に含む反復測定モデル）	0.0134 (0.0168)

a 名目上の p 値
b 主要解析と同様に、レスキュー治療を必要とした患者と中止した全患者を同様に取り扱うが、レスキュー治療集団について、治験薬初回投与から該当イベント発現までの期間ではなく、LOCF のベースラインからの変化量に基づき順位付けした。
略語：ANCOVA = 共分散分析、IST = 免疫抑制剤療法、LOCF = last observation carried forward、MGC = Myasthenia Gravis Composite score
出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 20 (Table 14.2.2.30.1, Table 14.2.2.31.1, Table 14.2.2.33.1, Table 14.2.2.47.1, Table 14.2.2.63.1); Module 2.7.3.2.1.6.2.3

MGC 総スコアに関して、Worst-Rank ANCOVA を用いた主要解析の結果は p=0.1026 であったが、事前に規定した Week 26 ANCOVA 及び反復測定モデルを用いたベースラインからの変化量に関する解析結果より、26 週間の試験期間を通じて、エクリズマブの治療効果の頑健性が示された。反復測定モデルを用いた MGC 総スコアに関する解析結果より、エクリズマブ群では、Week 1 の早期からプラセボ群より高い効果が認められ（p<0.05）、26 週間を通じてさらに改善した（図 2.5.4.2.3.8-1）。

2.5.4.2.3.8.1　日本人患者と非日本人患者の MGC の比較

日本人患者では、Week 26 における MGC 総スコアのベースラインからの平均変化量（SD）は、エクリズマブ群で−0.7（4.16）、プラセボ群で−7.9（6.24）であった。非日本人患者では、エクリズマブ群で−9.0（8.27）、プラセボ群で−4.4（6.85）であった（Study ECU-MG-301 Table 14.2.2.87.1）。

MG-QoL15 スコア

MG-QoL15 総スコアに関する Worst-Rank ANCOVA を用いた解析結果では、エクリズマブ群でプラセボ群より高い効果が認められた［p=0.0281（名目上）］。26 週間の投与期間を完了し、レスキュー治療を必要としなかった患者（プラセボ群：51 例、エクリズマブ群：52 例）では、Week 26 における MG-QoL15 総スコアのベースラインからの平均変化量（SD）は、エクリズマブ群で−13.5（14.07）、プラセボ群で−6.5（9.40）であり、エクリズマブ群でプラセボ群より大きな改善が認められた。

MG-QoL15 総スコアの解析結果は、MG-ADL 総スコア（M 2.5.4.2.3.4）及び QMG 総スコア（M 2.5.4.2.3.5）と同様であった。

- MG-QoL15 総スコアはエクリズマブ投与開始後早期に改善し、投与開始 4 週間後（ベースライン後初回評価時点）でエクリズマブ群とプラセボ群の間に差が認められた。
- MG-QoL15 総スコアの改善の程度は、エクリズマブ投与開始 8〜12 週間後に最大となった。
- エクリズマブ投与による MG-QoL15 総スコアの改善は、26 週間を通じて持続した。

以下に SAP 第 3.0 版で規定した MG-QoL15 総スコアに関する解析結果を示す。MG-QoL15 総スコアでは Responder 解析は規定しなかった以外は、MG-ADL 総スコア（M 2.5.4.2.3.4）及び QMG 総スコア（M 2.5.4.2.3.5）と同一の解析を実施した。

SAP 第 3.0 版で規定した Worst-Rank ANCOVA（詳細は M 2.5.4.2.3.4 及び SAP 第 3.0 版参照）を用いた解析結果を表 2.5.4.2.3.8.1-1 に示す。MG-ADL、QMG 及び MGC 総スコアと同様に、MG-QoL15 総スコアでもエクリズマブ投与のプラセボ投与に対するベネフィットが明確に示された（p=0.0281）。

表 2.5.4.2.3.8.1-1　MG-QoL15 総スコア解析結果：Worst-Rank ANCOVA（FAS）

パラメータ	中止した全患者をレスキュー治療集団に含めた最終解析結果	
順位	プラセボ群（N = 63）	エクリズマブ群（N = 62）
最小二乗平均順位（SEM）	69.7 (4.51)	55.5 (4.55)
95% CI	(60.79, 78.66)	(46.43, 64.47)
最小二乗平均順位付差（95% CI）	−14.3 (−26.98, −1.56)	
p 値 [a]	0.0281	

a 名目上の p 値
略語：ANCOVA = 共分散分析、CI = 信頼区間、MG-QoL15 = Myasthenia Gravis Qualify of Life 15-item scale、SEM = 標準誤差
出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 21 (Table 14.2.2.50.1); Module 2.7.3.2.1.6.2.4

事前に規定した Week 26 ANCOVA を用いた MG-QoL15 総スコアの解析結果を表 2.5.4.2.3.8.1-2 に示す。前述した MG-QoL15 総スコアに関する Worst-Rank ANCOVA を用いた解析と同様の結果が得られた。Week 26 における MG-QoL15 総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SEM）はエクリズマブ群で−11.3（1.50）、プラセボ群で−6.0（1.49）であり、エクリズマブ群でプラセボ群より大きな改善が認められた（p=0.0152）。

表 2.5.4.2.3.8.1-2　MG-QoL15 総スコアのベースラインからの変化量：Week 26 ANCOVA（FAS）

パラメータ	最終解析結果	
ベースラインからの変化量	プラセボ群（N = 63）	エクリズマブ群（N = 62）
最小二乗平均値（SEM）	−6.0 (1.49)	−11.3 (1.50)
95% CI	(−8.99, −3.08)	(−14.24, −8.28)
最小二乗平均値の差（95% CI）	−5.2 (−9.43, −1.03)	
p 値 [a]	0.0152	

a 名目上の p 値
略語：ANCOVA = 共分散分析、CI = 信頼区間、MG-QoL15 = Myasthenia Gravis Qualify of Life 15-item scale、SEM = 標準誤差
出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 22 (Table 14.2.2.59.1); Module 2.7.3.2.1.6.2.4

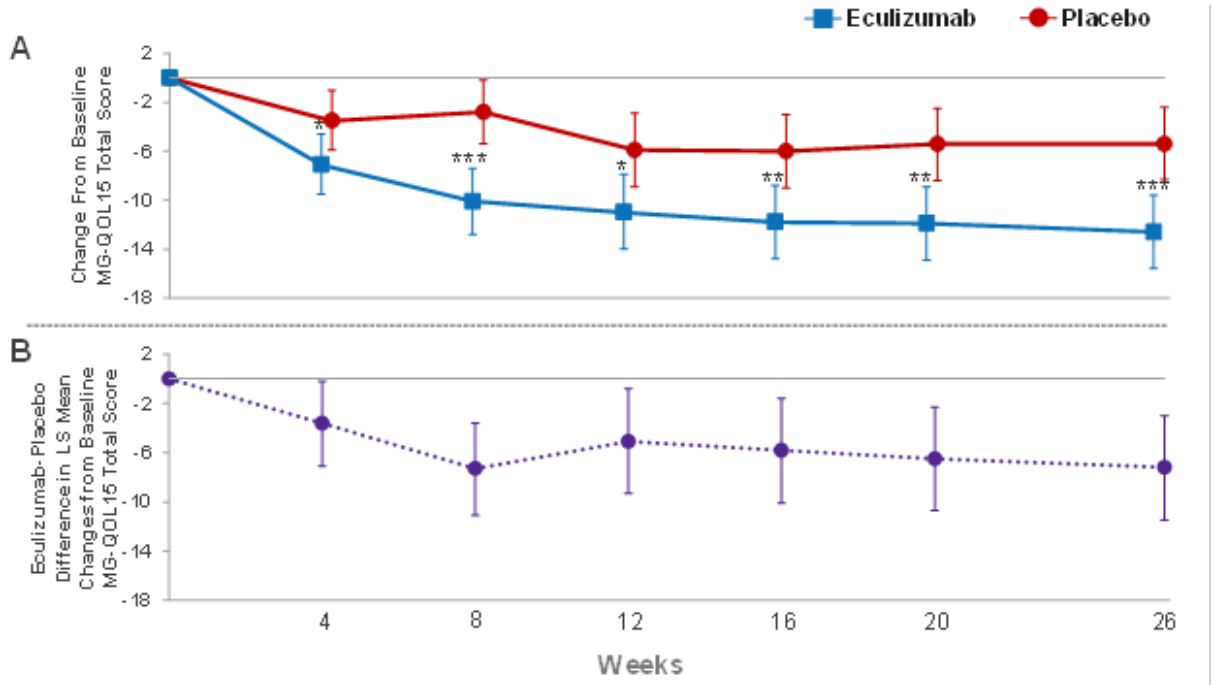
事前に規定した代替的かつ相補的な解析である、反復測定モデルを用いた Week 26 における MG-QoL15 総スコアのベースラインからの変化量に関する解析結果を表 2.5.4.2.3.8.1-3 に示す。

表 2.5.4.2.3.8.1-3　MG-QoL15 総スコアのベースラインからの変化量：Week 26 反復測定モデル（FAS）

パラメータ	最終解析結果	
ベースラインからの変化量	プラセボ群（N = 60）	エクリズマブ群（N = 57）
最小二乗平均値（SEM）	−5.4 (1.49)	−12.6 (1.52)
95% CI	(−8.3, −2.4)	(−15.6, −9.6)
最小二乗平均値の差（95% CI）	−7.2 (−11.5, −3.0)	
p 値 [a]	0.0010	

a 名目上の p 値
略語：CI = 信頼区間、MG-QoL15 = Myasthenia Gravis Qualify of Life 15-item scale、SEM = 標準誤差
出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 14.2.2.51.1; Module 2.7.3.2.1.6.2.4

図 2.5.4.2.3.8.1-1（A）に事前に規定した反復測定モデルを用いて解析した MG-QoL15 総スコアのベースラインからの変化量、（B）に群間差の経時変化［最小二乗平均値（95% CI）］を示す。エクリズマブ群では初回評価時点である Week 4 に治療によるベネフィットが認められ、MG-ADL、QMG 及び MGC 総スコアと同様に、26 週間を通じてプラセボ群との間に明確な効果の差が認められた。



*p < 0.05、**p < 0.01、***p < 0.001：反復測定モデルを用いて、来院日ごとに MG-QoL15 総スコアのベースラインからの変化量を群間比較した名目上の p 値（両側検定）。
略語：CI = 信頼区間、LS = 最小二乗、MG-QoL15 = Myasthenia Gravis Qualify of Life 15-item scale
出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 14.2.2.51.1; Module 2.7.3.2.1.6.2.4

図 2.5.4.2.3.8.1-1　ベースライン時から Week 26 までの MG-QoL15 総スコアのベースラインからの変化量及び群間差（最小二乗平均値及び 95% CI）：反復測定モデル（FAS）

各患者における IST 併用の影響を解析するため、試験期間中の IST 併用状況を共変量に含む反復測定モデルを用いて事前に規定した同様の解析を行った。その結果、IST 併用状況を共変量に含まない反復測定モデルと同様の結果が得られた（Week 26：p=0.0009）。これより、投与期間を通じて、MG-QoL15 総スコアの変化に認められたエクリズマブの治療効果に、IST 併用による影響はないことが示された。

上述の MG-QoL15 総スコアに関する解析結果の概要（p 値）を表 2.5.4.2.3.8.1-4 に示す。Worst-Rank 感度分析（MG-ADL、QMG 及び MGC 総スコアと同様）の結果も併せて示す。

表 2.5.4.2.3.8.1-4　MG-QoL15 総スコア解析結果の概要（FAS）

解析手法	Worst-Rank ANCOVA については、中止した全患者をレスキュー治療集団に含めた最終解析結果（p 値）[a]
Worst-Rank ANCOVA（括弧内は Worst-Rank 感度分析）	0.0281 (0.0328)[b]
Week 26 ANCOVA によるベースラインからの変化量	0.0152
Week 26 反復測定モデルによるベースラインからの変化量（括弧内は IST 併用状況を共変量に含む反復測定モデル）	0.0010 (0.0009)

a 名目上の p 値
b 主要解析と同様に、レスキュー治療を必要とした患者と中止した全患者を同様に取り扱うが、レスキュー治療集団について、治験薬初回投与から該当イベント発現までの期間ではなく、LOCF のベースラインからの変化量に基づき順位付けした。
略語：ANCOVA＝共分散分析、IST＝免疫抑制剤療法、LOCF＝last observation carried forward、MG-QoL15 = Myasthenia Gravis Qualify of Life 15-item scale
出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 23 (Table 14.2.2.50.1, Table 14.2.2.51.1, Table 14.2.2.54.1, Table 14.2.2.59.1, Table 14.2.2.65.1); Module 2.7.3.2.1.6.2.4

SAP 第 3.0 版で規定した MG-QoL15 総スコアに関する 5 種類の主要解析及び感度分析の結果から、難治性 gMG 患者に対するエクリズマブの治療によるベネフィットの頑健性が示された。反復測定モデルを用いた解析結果より、エクリズマブ群では Week 4 の早期に治療効果が認められ、Week 26 の最終評価時点まで継続してさらに改善した（図 2.5.4.2.3.8.1-1）。MG-QoL15 の特定の項目で、障害の程度の顕著な低下が示され、エクリズマブ群では、Week 26 の以下に該当する患者数がベースライン時の 2 倍以上となった：歩行に支障がない（Week 26：17 例、ベースライン時：7 例、以下同順）、症状を理由として行動に制限の必要がない（11 例、0 例）、仕事や立場に悪影響がない（18 例、8 例）、話す際に支障がない（30 例、13 例）。Week 26 における MG-QoL15 総スコアのベースラインからの変化量は、エクリズマブ群で−12.6、プラセボ群で−5.4 であり、エクリズマブ群でプラセボ群より 7.2 ポイント大きな改善が認められた（p=0.0010）。過去の試験（Burns, 2010; Barnett, 2013）から、7～8 ポイントの MG-QoL15 総スコア改善が意味のある治療効果とされている。

MG-QoL15 総スコアとその全般的な整合性［プラセボ群と比較した p<0.05（名目上）］を考慮すると、その改善により難治性 gMG 患者の QoL に対するエクリズマブの効果に頑健性があり、臨床的に意味があることが強く示唆された。

2.5.4.2.3.8.2　日本人患者と非日本人患者の MG-QoL15 の比較

日本人患者では、Week 26 における MG-QoL15 総スコアのベースラインからの平均変化量（SD）は、エクリズマブ群で−1.3（11.02）、プラセボ群で−8.8（6.80）であった。非日本人患者では、エクリズマブ群で−13.5（14.12）、プラセボ群で−4.7（9.70）であった（Study ECU-MG-301 Table 14.2.2.88.1）。

2.5.4.2.3.9 三次評価項目

Neuro-QoL Fatigue スコア

ECU-MG-301 試験の三次評価項目である Neuro-QoL Fatigue は、疲労度評価ツールのうち疾患特異的な領域を用いて事前に規定した解析を行った。本評価ツールは、特に難治性 gMG 患者における疾患関連の疲労度の影響を評価するために用いた。

ECU-MG-301 試験の Neuro-QoL Fatigue 総スコアに関する解析結果を表 2.5.4.2.3.9-1 及び表 2.5.4.2.3.9-2 に示す。

表 2.5.4.2.3.9-1 Neuro-QoL Fatigue 総スコア解析結果：Worst-Rank ANCOVA（FAS）

パラメータ	中止した全患者をレスキュー治療集団に含めた最終解析結果	
順位	**プラセボ群（N = 63）**	**エクリズマブ群（N = 62）**
最小二乗平均順位（SEM）	68.7 (4.44)	53.5 (4.45)
95% CI	(59.92, 77.51)	(44.68, 62.28)
最小二乗平均順位付差（95% CI）	−15.2 (−27.68, −2.79)	
p 値 [a]	0.0168	

a 名目上の p 値
略語：ANCOVA = 共分散分析、CI = 信頼区間、Neuro-QoL Fatigue = Quality of Life in Neurological Disorders Fatigue scale、SEM = 標準誤差
出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 26 (Table 14.2.3.4.1); Module 2.7.3.2.1.6.3.1

表 2.5.4.2.3.9-2 Neuro-QoL Fatigue 総スコアのベースラインからの変化量：Week 26 ANCOVA（FAS）

パラメータ	最終解析結果	
ベースラインからの変化量	**プラセボ群（N = 63）**	**エクリズマブ群（N = 62）**
最小二乗平均値（SEM）	−8.3 (2.20)	−15.3 (2.22)
95% CI	(−12.61, −3.91)	(−19.72, −10.93)
最小二乗平均値の差（95% CI）	−7.1 (−13.24, −0.88)	
p 値 [a]	0.0254	

a 名目上の p 値
略語：ANCOVA = 共分散分析、CI = 信頼区間、Neuro-QoL Fatigue = Quality of Life in Neurological Disorders Fatigue scale、SEM = 標準誤差
出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 14.2.3.7.1; Module 2.7.3.2.1.6.3.1

以上の SAP 第 3.0 版で規定した Neuro-QoL Fatigue 総スコアに関する主要解析（Worst-Rank ANCOVA）及び感度分析（Week 26 ANCOVA）の結果から、難治性 gMG 患者に対するエクリズマブの効果が一貫して示された。

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（プラセボ群：49 例、エクリズマブ群：51 例）では、Week 26 における Neuro-QoL Fatigue 総スコアのベースラインからの平均変化量（SD）は、エクリズマブ群で−18.2（19.60）、プラセボ群で−9.1（14.58）であり、エクリズマブ群でプラセボ群より大きな改善が認められた。

ベースライン時の Neuro-QoL Fatigue 総スコアの中央値より、半数以上（>50%）の患者に中等度から重度の疲労感が認められ、難治性疾患を対象としていることを反映していた。エクリズマ

ブ投与開始後、Neuro-QoL Fatigue 総スコアの中央値は、ベースライン時の重度から軽度の範囲へ減少した。26 週間のエクリズマブ投与終了後の Neuro-QoL Fatigue 総スコアの中央値は 46 であり、ベースライン時の重度の状態からほぼ問題なしとされる範囲に低下した。Neuro-QoL Fatigue 尺度を開発した研究者の研究によれば、Neuro-QoL Fatigue 総スコアについて臨床的に意味のある変化は 5 ポイント以上と推定されている（[redacted] – Personal Communication）。

MGFA-PIS

無作為割付け時の層別因子である MGFA 分類で調整した CMH 検定を用いて解析した Week 4、12、26 の MGFA-PIS がベースラインから改善した患者の割合は、エクリズマブ群でプラセボ群より高かった［それぞれ p=0.0006、p=0.0361、p=0.0178（いずれも名目上）］。これらの結果から、MG-ADL、QMG、MGC、MG-QoL15 及び Neuro-QoL Fatigue 総スコアの反復測定モデルを用いた経時的な解析結果と一致したエクリズマブ投与による改善が示された。

2.5.4.2.3.10 SAP 第 3.0 版に基づいた有効性解析結果の考察

事前に規定した解析のうち、p<0.05（名目上）を満たさなかった解析は、MG-ADL 及び MGC 総スコアに関する SAP 第 3.0 版で規定した Worst-Rank 解析のみであった。Worst-Rank ANCOVA を用いた主要解析（SAP 第 3.0 版）では、中止時点の臨床的悪化基準への該当の有無によらず、中止した全患者をレスキュー治療集団に含めた。SAP 第 3.0 版では、前版からの変更により、中止した全患者に対して、MG の臨床状態によらず（有効な臨床データを棄却して）臨床的悪化に該当するレスキュー治療集団に含める解析手法とした。

このことは、中止時に治験実施計画書で規定した臨床的悪化基準に該当せず、レスキュー治療を受けず、かつ MG の臨床的に関連性がある改善の基準に該当した 3 例の解析に影響した（これらの患者に関する詳細は M 2.5.5.3.7 参照）。

SAP 第 3.0 版では、この 3 例の臨床的改善を示した中止患者をレスキュー治療集団に含めて解析したにもかかわらず、MG-ADL 総スコアにおけるエクリズマブの効果に頑健性が認められた。本試験で対象とした高いアンメットメディカルニーズを有する患者において、副次評価項目でも一貫してエクリズマブの臨床的に関連性があるベネフィットが認められた［事前に規定した主要解析及び副次解析の合計 22 解析中 18 解析で p<0.05（名目上）］ことは重要である。

治験薬投与を中止した患者は 7 例であった。なお、このほかに 1 例が治験薬投与開始前に試験を中止したが、事前の規定に従っていずれの解析にも含めなかった。

- 3 例は治験薬投与を中止し、レスキュー治療を受けた（患者番号 [redacted]-002[redacted]、患者番号 [redacted]-002[redacted]、患者番号 [redacted]-002[redacted]）。
  - プラセボ群の 2 例は、同意撤回により中止し、レスキュー治療を受けた（患者番号 [redacted]-002[redacted]、患者番号 [redacted]-002[redacted]）。
  - エクリズマブ群の 1 例は、MG クリーゼにより中止し、レスキュー治療を受けた（患者番号 [redacted]-002[redacted]）。
- 4 例は治験薬投与を中止し、レスキュー治療を受けなかった。
  - エクリズマブ群 1 例は、同意撤回により中止し、レスキュー治療を受けなかったが、事前に規定した MG の臨床的悪化基準に該当した（患者番号 [redacted]-002[redacted]）。
    患者番号 [redacted]-002[redacted]：本患者は、[redacted] 年から [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの試験登録前 4 年

間にわたり、2 週間ごとに IVIg を受けており、無作為割付けの 30 日前に最終の IVIg を受けていた。スクリーニング時の MG-ADL 総スコアは 9 であったが、29 日後の無作為割付け時のベースライン値は 16 に悪化しており、咀嚼、会話、嚥下、四肢の筋力低下、息切れ、並びに複視及び眼瞼下垂の眼症状の悪化が認められた。Week 3（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に MG-ADL 総スコアが 1 ポイント悪化しており、同日にエクリズマブ最終投与を受けた。 Week 4* に、本患者は IVIg を受けるため、試験を中止した。本患者はベースラインから 2 ポイント以上の MG-ADL 総スコア悪化は認められなかったが、Week 3 の上肢の筋力低下に関するスコアが 3（歯磨き又は櫛使用のいずれかができない）、下肢の筋力低下に関するスコアが 3（椅子からの立ち上がりに介助を要する）でるため、MG の臨床的悪化基準に該当した。

- エクリズマブ群の 3 例は有害事象により中止したが、医師によりレスキュー治療が必要とは判断されず、レスキュー治療を受けなかった。事前に規定した臨床的悪化基準にも該当しなかったため、レスキュー治療が必要と判断されなかった。3 例とも、事前に規定した臨床的に関連性がある改善の基準に該当していた。この 3 例は臨床的改善を示したが、中止患者であるため、SAP 第 3.0 版では臨床的悪化に該当するレスキュー治療集団に含めた（患者番号[redacted]-004[redacted]、患者番号[redacted]-003[redacted]、患者番号[redacted]-001[redacted]）。

  患者番号[redacted]-004[redacted]：本患者の MG-ADL 総スコアのベースライン値は 14 であり、会話、咀嚼、視覚及び嚥下に障害が認められ、息切れ及び上肢の筋力低下も認められた。Week 4 までに MG-ADL 総スコアは 5 ポイント改善しており、同日にエクリズマブ最終投与を受けた。 Day 41* に治験薬と関連がある重篤な有害事象（SAE）を 2 件（*Moraxella* 属による菌血症及び心内膜炎の疑い）発現し、いずれも Day 70* に回復した。合併症の発現にもかかわらず、 Day 80* の試験中止時点の MG-ADL 総スコアは、ベースラインから 3 ポイントの改善を維持していた。本患者は事前に規定した MG の臨床的改善基準に該当した。また、事前に規定した MG の臨床的悪化基準には該当しなかったため、レスキュー治療を受けなかった。

  患者番号[redacted]-003[redacted]：本患者の MG-ADL 総スコアのベースライン値は 13 であり、会話、咀嚼、視覚及び嚥下に障害が認められ、息切れ並びに四肢及び顔面の筋力低下も認められた。Week 8 に MG-ADL 総スコアは 6 ポイント改善していた。本患者は、2 週間後の Day 70* にエクリズマブ最終投与を受け、 Day 84* に転移性前立腺癌と診断された。合併症の発現にもかかわらず、 Day 85* の試験中止時点の MG-ADL 総スコアはベースラインから 7 ポイントの改善を維持していた。本患者は事前に規定した MG の臨床的改善基準に該当し、また臨床的悪化基準には該当しなかった。

  患者番号[redacted]-001[redacted]：本患者の MG-ADL 総スコアのベースライン値は 10 であり、会話、咀嚼及び嚥下に障害が認められ、息切れ、上肢の筋力低下、下肢の障害及び顔面の筋力低下も認められた。Week 12 に MG-ADL 総スコアは 3 ポイント改善していた。本患者は、2 週間後の Day 99* にエクリズマブ最終投与を受け、 Week 18* に SAE（憩室炎の増悪及び腸穿孔）により試験を中止した。合併症の発現にもかかわらず、最終来院日の MG-ADL 総スコアはベースラインから 7 ポイントの改善を維持していた。本患者は事前に規定した MG の臨床的改善基準に該当し、臨床的悪化基準には該当しなかった。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

MG の臨床状態によらず、中止した全患者をレスキュー治療集団に含めた場合（SAP 第 3.0 版）の、worst-rank の患者一覧を表 2.5.4.2.3.10-1 に示す。中止した患者のうち、治験実施計画書に規定した MG の臨床的悪化基準に該当した患者のみをレスキュー治療集団に含めた場合（SAP 第 2.0 版で規定した informative な Worst-Rank 感度分析）の順位も併せて示す。一覧には、レスキュー治療を受けた患者（MG クリーゼの 1 例を含む）及びレスキュー治療集団として解析し、中止した全患者が含まれる。SAP 第 2.0 版及び第 3.0 版に基づく worst-rank の患者に関する詳細な一覧は、それぞれ Study ECU-MG-301 CSR Listings 16.2.6.1.2.1.2 及び 16.2.6.1.2.1.1 に示す。

4 例のレスキュー治療を受けなかった中止患者を太字で示した。また、治験実施計画書に規定した MG の臨床的悪化基準に該当しなかった 3 例（患者番号 [redacted]-004[redacted]、患者番号 [redacted]-003[redacted]、患者番号 [redacted]-001[redacted]）を網掛けで示した。表 2.5.4.2.3.10-1 に示すとおり、これらの患者は、臨床的に関連性がある改善を示したがレスキュー治療集団に含められたため（SAP 第 3.0 版）、中止時の MG の臨床状態に基づき順位付けされた場合（SAP 第 2.0 版）よりかなり悪い順位となる。SAP 第 2.0 版で規定した Worst-Rank 感度分析を用いた各評価項目の解析結果は M 2.7.3.2.1.6.6 に示す。

表 2.5.4.2.3.10-1　MG クリーゼ、中止又はレスキュー治療に該当した患者の順位

患者番号	投与群	順位付けの際のコホート	中止した全患者をレスキュー治療集団に含めた場合の順位（SAP 第 3.0 版）[a]	中止患者のうち、臨床的悪化基準に該当した患者のみをレスキュー治療集団に含めた場合の順位（SAP 第 2.0 版 Worst-Rank 感度分析）[b]
[redacted]	エクリズマブ群	MG クリーゼ	125	112
	エクリズマブ群	レスキュー治療	124	125
	プラセボ群	レスキュー治療	123	124
	プラセボ群	レスキュー治療	122	123
	プラセボ群	レスキュー治療	120.5	120.5
	プラセボ群	レスキュー治療	120.5	120.5
	エクリズマブ群	レスキュー治療	119	119
	プラセボ群	レスキュー治療	118	118
	エクリズマブ群	**中止**	**117**	**122**
	プラセボ群	レスキュー治療	116	117
	プラセボ群	レスキュー治療	115	116
	プラセボ群	レスキュー治療	114	115
	プラセボ群	レスキュー治療	113	114
	エクリズマブ群	**中止**	**112**	**59.5**
	エクリズマブ群	**中止**	**111**	**22.5**
	エクリズマブ群	レスキュー治療	110	113
	エクリズマブ群	**中止**	**109**	**22.5**
	プラセボ群	レスキュー治療	108	111
	プラセボ群	レスキュー治療	107	110
	エクリズマブ群	レスキュー治療	106	109
	エクリズマブ群	レスキュー治療	105	108
	プラセボ群	レスキュー治療	104	107

太字：中止した患者、網掛け：治験実施計画書に規定した MG の臨床的悪化基準に該当しない、中止した患者。
a SAP 第 3.0 版は [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に有効となり、SAP 第 2.0 版から更新された。
b SAP 第 2.0 版は [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に有効となり、SAP 第 1.0 版から更新された。
略語：MG = 重症筋無力症、SAP = 統計解析計画書
出典：ECU-MG-301 CSR Listing 16.2.6.1.2.1.1 及び Listing 16.2.6.1.2.1.2; Module 2.7.3.2.1.6.5

代替方法（SAP 第 2.0 版で規定）を用いた解析結果を次項（M 2.5.4.2.3.11）に示す。SAP 第 2.0 版で規定した Worst-Rank ANCOVA 感度分析では、中止した患者のうち、治験実施計画書に規定した臨床的悪化基準に該当した患者を、レスキュー治療を受けていない場合でも、worst-rank のレスキュー治療集団に含めた。

2.5.4.2.3.11 SAP 第 2.0 版で規定した Worst-Rank ANCOVA 感度分析結果

本項では、SAP 第 2.0 版で申請者が提案し、規定した Worst-Rank 感度分析を用いた解析結果を示す。SAP 第 3.0 版で規定した Worst-Rank 解析では、MG の臨床状態によらず、中止した全患者を non-informative にレスキュー治療集団に含めたため、SAP 第 2.0 版で規定した Worst-Rank 感度分析の結果も示した。SAP 第 2.0 版では、中止した全患者に対して MG の臨床状態を考慮に入れた informative な解析を行った。すなわち、中止患者のうち、治験実施計画書で規定した MG の臨床的悪化基準に該当した患者のみをレスキュー治療集団に含め、該当しなかった患者は中止時の各スコアのベースラインからの変化量に基づき順位付けした。したがって、SAP 第 2.0 版で規定した Worst-Rank 感度分析では、中止した全患者を non-informative にレスキュー治療集団に含めなかった点が SAP 第 3.0 版と異なっている。

M 2.5.4.2.3.1～M 2.5.4.2.3.8 と同様に、Worst-Rank ANCOVA を用いた各評価項目（MG-ADL、QMG、MGC 及び MG-QoL15）の解析結果を示す。中止患者を治験実施計画書に規定した臨床的悪化基準への該当の有無に基づき informative にレスキュー治療集団に含めた場合も、全評価項目の Worst-Rank 解析結果で一貫して難治性 gMG 患者に対するエクリズマブの頑健な効果が認められ、Week 26 ANCOVA、反復測定モデル並びに MG-ADL 及び QMG に関する Responder 解析の結果との一貫性も認められた。

2.5.4.2.3.11.1 主要評価項目：MG-ADL

ECU-MG-301 試験の MG-ADL 総スコアに関する、SAP 第 2.0 版で規定した Worst-Rank 感度分析（中止患者のうち、治験実施計画書に規定した MG の臨床的悪化基準に該当した患者のみをレスキュー治療集団に含め、該当しなかった患者はレスキュー治療を必要としなかった患者集団に含める informative な方法）の結果を表 2.5.4.2.3.11.1-1 に示す。

表 2.5.4.2.3.11.1-1 MG-ADL 総スコア解析結果：SAP 第 2.0 版 Worst-Rank ANCOVA（FAS）

パラメータ	**中止患者のうち、臨床的悪化基準に該当した患者のみをレスキュー治療集団に含めた解析結果（SAP 第 2.0 版 Worst-Rank 感度分析）**	
順位	**プラセボ群（N = 63）**	**エクリズマブ群（N = 62）**
最小二乗平均順位（SEM）	70.3 (4.41)	54.6 (4.45)
95% CI	(61.56, 79.01)	(45.83, 63.46)
最小二乗平均順位付差（95% CI）	−15.6 (−28.06, −3.22)	
p 値	0.0140	

略語：ANCOVA = 共分散分析、CI = 信頼区間、MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living profile、SAP = 統計解析計画書、SEM = 標準誤差
出典：ECU-MG-301 CSR Table 14.2.1.1.1.2; Module 2.7.3.2.1.6.6.1

中止患者を non-informative に集計した SAP 第 3.0 版と informative に集計した第 2.0 版の MG-ADL 総スコア解析結果の比較を表 2.5.4.2.3.11.1-2 に示す。本解析結果でも M 2.5.4.2.3.4 に提示した MG-ADL 総スコアの解析結果が裏付けられた。

表 2.5.4.2.3.11.1-2　MG-ADL 総スコア解析結果の概要：Worst-Rank ANCOVA（FAS）

Worst-Rank 解析	Worst-Rank ANCOVA（p 値）
SAP 第 3.0 版 Worst-Rank ANCOVA	0.0698
SAP 第 2.0 版 Worst-Rank ANCOVA 感度分析	0.0140

略語：ANCOVA = 共分散分析、MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living profile、SAP = 統計解析計画書
出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 14.2.1.1.1.1 及び Table 14.2.1.1.1.2; Module 2.7.3.2.1.6.6.1

2.5.4.2.3.11.2　1 番目の副次評価項目：QMG

ECU-MG-301 試験の QMG 総スコアに関する、SAP 第 2.0 版で規定した Worst-Rank 感度分析（中止した患者のうち、治験実施計画書に規定した MG の臨床的悪化基準に該当した患者のみをレスキュー治療集団に含め、該当しなかった患者はレスキュー治療を必要としなかった患者集団に含める informative な方法）の結果を表 2.5.4.2.3.11.2-1 に示す。

表 2.5.4.2.3.11.2-1　QMG 総スコア解析結果：SAP 第 2.0 版 Worst-Rank ANCOVA（FAS）

パラメータ	中止患者のうち、臨床的悪化基準に該当した患者のみをレスキュー治療集団に含めた解析結果（SAP 第 2.0 版 Worst-Rank 感度分析）	
順位	プラセボ群（n = 63）	エクリズマブ群（n = 62）
最小二乗平均順位（SEM）	71.7 (4.41)	53.7(4.45)
95% CI	(63.01, 80.47)	(44.91, 62.54)
最小二乗平均順位付差（95% CI）	−18.0 (−30.41, −5.63)	
p 値	0.0047	

略語：ANCOVA = 共分散分析、CI = 信頼区間、QMG = Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity、SAP = 統計解析計画書、SEM = 標準誤差
出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 14.2.2.1.1.2; Module 2.7.3.2.1.6.6.2

中止患者を non-informative に集計した SAP 第 3.0 版と informative に集計した第 2.0 版の QMG 総スコア解析結果の比較を表 2.5.4.2.3.11.2-2 に示す。MG-ADL と同様に、本解析結果でも M 2.5.4.2.3.5 に提示した QMG 総スコアの解析結果が裏付けられた。

表 2.5.4.2.3.11.2-2　QMG 総スコア解析結果の概要：Worst-Rank ANCOVA（FAS）

Worst-Rank 解析	Worst-Rank ANCOVA（p 値）
SAP 第 3.0 版 Worst-Rank ANCOVA	0.0129 [a]
SAP 第 2.0 版 Worst-Rank ANCOVA 感度分析	0.0047

a 名目上の p 値
略語：ANCOVA = 共分散分析、QMG = Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity、SAP = 統計解析計画書
出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 14.2.2.1.1.1 及び Table 14.2.2.1.1.2; Module 2.7.3.2.1.6.6.2

2.5.4.2.3.11.3　MGC

ECU-MG-301 試験の MGC 総スコアに関する、SAP 第 2.0 版で規定した Worst-Rank 感度分析（中止患者のうち、治験実施計画書に規定した MG の臨床的悪化基準に該当した患者のみをレスキュ

一治療集団に含め、該当しなかった患者はレスキュー治療を必要としなかった患者集団に含める informative な方法）の結果を表 2.5.4.2.3.11.3-1 に示す。

表 2.5.4.2.3.11.3-1　MGC 総スコア解析結果：SAP 第 2.0 版 Worst-Rank ANCOVA（FAS）

パラメータ	中止患者のうち、臨床的悪化基準に該当した患者のみをレスキュー治療集団に含めた解析結果（SAP 第 2.0 版 Worst-Rank 感度分析）	
順位	**プラセボ群（N = 63）**	**エクリズマブ群（N = 62）**
最小二乗平均順位（SEM）	69.1 (4.39)	55.9 (4.44)
95% CI	(60.44, 77.84)	(47.14, 64.74)
最小二乗平均順位付差（95% CI）	−13.2 (−25.60, −0.80)	
p 値	0.0371	

略語：ANCOVA = 共分散分析、CI = 信頼区間、MGC = Myasthenia Gravis Composite score、SAP = 統計解析計画書、SEM = 標準誤差
出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 14.2.2.30.1.1; Module 2.7.3.2.1.6.6.3

中止患者を non-informative に集計した SAP 第 3.0 版と informative に集計した第 2.0 版の MGC 総スコア解析結果の比較を表 2.5.4.2.3.11.3-2 に示す。MG-ADL 及び QMG 総スコアと同様に、本解析結果でも M 2.5.4.2.3.8 に提示した MGC 総スコアの解析結果が裏付けられた。

表 2.5.4.2.3.11.3-2　MGC 総スコア解析結果の概要：Worst-Rank ANCOVA（FAS）

Worst-Rank 解析	**Worst-Rank ANCOVA（p 値）**
SAP 第 3.0 版 Worst-Rank ANCOVA	0.1026 [a]
SAP 第 2.0 版 Worst-Rank ANCOVA 感度分析	0.0371

a 名目上の p 値
略語：ANCOVA = 共分散分析、MGC = Myasthenia Gravis Composite score、SAP = 統計解析計画書
出典： Study ECU-MG-301 CSR Table 14.2.2.30.1 及び Table 14.2.2.30.1.1; Module 2.7.3.2.1.6.6.3

2.5.4.2.3.11.4　MG-QoL15

ECU-MG-301 試験の MG-QoL15 総スコアに関する、SAP 第 2.0 版で規定した Worst-Rank 感度分析（中止患者のうち、治験実施計画書に規定した MG の臨床的悪化基準に該当した患者のみをレスキュー治療集団に含め、該当しなかった患者はレスキュー治療を必要としなかった患者集団に含める informative な方法）の結果を表 2.5.4.2.3.11.4-1 に示す。

表 2.5.4.2.3.11.4-1　MG-QoL15 総スコア解析結果：SAP 第 2.0 版 Worst-Rank ANCOVA（FAS）

パラメータ	中止患者のうち、臨床的悪化基準に該当した患者のみをレスキュー治療集団に含めた解析結果（SAP 第 2.0 版 Worst-Rank 感度分析）	
順位	**プラセボ群（N = 63）**	**エクリズマブ群（N = 62）**
最小二乗平均順位（SEM）	70.7 (4.47)	54.4 (4.52)
95% CI	(61.84, 79.55)	(45.49, 63.37)
最小二乗平均順位付差（95% CI）	−16.3 (−28.87, −3.66)	
p 値	0.0119	

略語：ANCOVA = 共分散分析、CI = 信頼区間、MG-QoL15 = Myasthenia Gravis Qualify of Life 15-item scale、SAP = 統計解析計画書、SEM = 標準誤差
出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 14.2.2.50.1.1; Module 2.7.3.2.1.6.6.4

中止患者を non-informative に集計した SAP 第 3.0 版と informative に集計した第 2.0 版の MG-QoL15 総スコア解析結果の比較を表 2.5.4.2.3.11.4-2 に示す。MG-ADL 及び QMG 総スコアと同様に、本解析結果でも M 2.5.4.2.3.8 に提示した MG-QoL15 総スコアの解析結果が裏付けられた。

表 2.5.4.2.3.11.4-2　MG-QoL15 総スコア解析結果の概要：Worst-Rank ANCOVA（FAS）

Worst-Rank 解析	**Worst-Rank ANCOVA（p 値）**
SAP 第 3.0 版 Worst-Rank ANCOVA	0.0281 [a]
SAP 第 2.0 版 Worst-Rank ANCOVA 感度分析	0.0119

a 名目上の p 値
略語：ANCOVA = 共分散分析、MG-QoL15 = Myasthenia Gravis Qualify of Life 15-item scale、SAP = 統計解析計画書
出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 14.2.2.50.1 及び Table 14.2.2.50.1.1; Module 2.7.3.2.1.6.6.4

M 2.5.4.2.3.11 に提示した MG-ADL、QMG、MGC 及び MG-QoL15 総スコアに関する代替的な Worst-Rank 解析結果を表 2.5.4.2.3.11.4-3 にまとめて示す。これらの解析結果では、M 2.5.4.2.3.4、M 2.5.4.2.3.5、M 2.5.4.2.3.6 及び M 2.5.4.2.3.8 に示した結果（特に Week 26 ANCOVA、反復測定モデル並びに MG-ADL 及び QMG に関する Responder 解析の全結果）との一貫性が示された。

表 2.5.4.2.3.11.4-3　各評価項目の解析結果の概要：SAP 第 3.0 版及び第 2.0 版 Worst-Rank ANCOVA（FAS）

評価項目	中止した全患者をレスキュー治療集団に含めた最終解析結果（SAP 第 3.0 版）（p 値）[a]	中止患者のうち、臨床的悪化基準に該当した患者のみをレスキュー治療集団に含めた解析結果（SAP 第 2.0 版 Worst-Rank 感度分析）（p 値）[a]
MG-ADL Worst-Rank ANCOVA	0.0698	0.0140
QMG Worst-Rank ANCOVA	0.0129	0.0047
MGC Worst-Rank ANCOVA	0.1026	0.0371
MG-QoL15 Worst-Rank ANCOVA	0.0281	0.0119

a 名目上の p 値
略語：ANCOVA = 共分散分析、MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living profile、MGC = Myasthenia Gravis Composite score、MG-QoL15 = Myasthenia Gravis Qualify of Life 15-item scale、QMG = Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity、SAP = 統計解析計画書
出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 14.2.1.1.1.1, Table 14.2.1.1.1.2, Table 14.2.2.1.1.1, Table 14.2.2.1.1.2, Table 14.2.2.30.1, Table 14.2.2.30.1.1, Table 14.2.2.50.1 及び Table 14.2.2.50.1.1; Module 2.7.3.2.1.6.6.4

2.5.4.2.4　ECU-MG-301 試験の有効性評価結果のまとめ

難治性 gMG 患者を対象としたプラセボ対照、無作為化、二重盲検試験である ECU-MG-301 試験で得られたエクリズマブの全般的な臨床データと、事前に規定した主要、副次及び三次評価項目並びに複数の感度分析で認められたエクリズマブの治療効果の一貫した結果から、既存の IST による最善の治療を受けたにもかかわらず深刻な病状が継続している難治性 gMG 患者に対するエクリズマブの有効性が示された。

MG-ADL 総スコアにおける難治性 gMG 患者に対するエクリズマブの臨床的に意味のある効果は、他の複数の MG に特異的で相補的な評価項目において全般的に一貫した結果であった。これは、病態生理学的な終末補体の役割及びヒト終末補体を特異的に阻害するエクリズマブの作用機序に基づいた治療根拠を裏付ける結果であった。エクリズマブの効果は投与開始 1 週間後の早期から認められ、26 週間を通じて持続した。MG-ADL 総スコアにおけるエクリズマブの治療効果は、全ての副次評価項目の解析結果により裏付けられた。

MG-ADL 総スコアに関する Worst-Rank ANCOVA を用いた主要解析では、SAP 第 3.0 版の中止患者を non-informative に集計する方法の影響がみられたが（p=0.0698）、標準的な Week 26 ANCOVA 及び反復測定モデル（IST 併用状況を共変量に含む解析及び含まない解析）を用いたベースラインからの変化量並びに Responder 解析の結果では、難治性 gMG 患者に対するエクリズマブの効果が一貫した結果であった。26 週間の投与期間の MG-ADL 総スコアより、治療効果は投与開始後早期から認められ、26 週間を通じて持続することが示された。エクリズマブ群とプラセボ群の差は Week 1 の早期から認められ、その後は Week 3（p=0.0505）を除き、26 週間までの全評価時点で差が認められた（p<0.05）（図 2.5.4.2.3.4-1）。Week 26 におけるエクリズマブ群のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、プラセボ群より 1.9 ポイント大きかった。エクリズマブ群の半数以上の患者で、レスキュー治療を受けずに MG-ADL 総スコアが 3 ポイント以上改善したことは重要であり、難治性 gMG 患者に対するエクリズマブの臨床的に関連性がある治療効果が示された。

さらに、SAP 第 3.0 版に規定した Worst-Rank 解析では、MG の臨床状態によらず、中止した全患者をレスキュー治療集団に含めたため、SAP 第 2.0 版で規定した Worst-Rank 感度分析を用いて、中止時の MG の臨床状態を考慮に入れた評価も実施した。全ての評価項目の Worst-Rank 解析の結果は、中止患者のうち、治験実施計画書に規定した MG の臨床的悪化基準に該当した患者のみをレスキュー治療集団に含めた informative な解析を用いた場合でも、難治性 gMG 患者に対するエクリズマブの頑健な効果を裏付けており、Week 26 ANCOVA、反復測定モデル並びに MG-ADL 及び QMG に関する Responder 解析の結果との一貫性も認められている。

反復測定モデルは、臨床的に患者の時間経過のデータを考慮する重要な指標である。表 2.5.4.2.4-1 に、反復測定モデルを用いて、Week 26 における各評価項目のベースラインからの変化量を解析した結果を p 値と併せて示す。

表 2.5.4.2.4-1　Week 26 における主な有効性評価項目のベースラインからの変化量：反復測定モデル（FAS）

有効性評価項目	エクリズマブ群（N = 62）	プラセボ群（N = 63）	エクリズマブ群の変化量−プラセボ群の変化量	p 値 [a]
Week 26 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量［最小二乗平均値（SEM）］	−4.2 (0.49)	−2.3(0.48)	−1.9	0.0058
Week 26 における QMG 総スコアのベースラインからの変化量［最小二乗平均値（SEM）］	−4.6 (0.60)	−1.6 (0.59)	−3.0	0.0006
Week 26 における MGC 総スコアのベースラインからの変化量［最小二乗平均値（SEM）］	−8.1 (0.96)	−4.8 (0.94)	−3.4	0.0134
Week 26 における MG-QoL15 総スコアのベースラインからの変化量［最小二乗平均値（SEM）］	−12.6 (1.52)	−5.4 (1.49)	−7.2	0.0010

a 反復測定モデルを用いた最小二乗平均値（名目上の p 値）
略語：MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living profile 、MGC = Myasthenia Gravis Composite score、MG-QoL15 = Myasthenia Gravis Qualify of Life 15-item scale 、QMG = Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity 、SEM = 標準誤差
出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 14.2.1.2.1, Table 14.2.2.3.1, Table 14.2.2.31.1 及び Table 14.2.2.51.1; Module 2.7.3.2.1.7

ピボタル試験で、事前に規定した複数の相補的な評価ツールを用いて整合性のある一貫したエクリズマブの臨床データが得られたことから、難治性 gMG 患者ではエクリズマブ投与により臨床的に意味のある有効性及び QoL の改善が得られることが示された。

日本人患者では、患者数が少なかった（11 例）ことと、各治験薬へ無作為割付けされた患者数に偏りがあった（エクリズマブ群：3 例、プラセボ群：8 例）ことから、部分集団解析は困難である。疾患の稀少性より、各治験実施施設で登録された患者数が少なかったため、治験実施施設ごとに層別割付けをすることができなかった（詳細は M 2.7.3.2.1.2 参照）。このため、患者の登録時

期により、各施設の割付比に偏りが生じた。M 2.5.4.3 に示す継続試験（ECU-MG-302 試験）の結果は、ECU-MG-301 試験のデータを補足するものであり、11 例の日本人患者部分集団についてより多くの情報が得られる。これらの補足的な継続試験の結果も考慮に入れると、日本人患者での総合的な成績は、全患者集団から得られた難治性 gMG 患者に対するエクリズマブ投与の効果に関する結論と一貫性が認められる。

2.5.4.3 ECU-MG-302 試験の概要

ECU-MG-302 試験は、難治性 gMG 患者を対象にエクリズマブの長期投与の安全性及び有効性データを収集するために、ECU-MG-301 試験を完了した患者にエクリズマブを投与する非盲検試験である。本試験の主要目的は、エクリズマブの長期安全性を評価することである。ECU-MG-301 試験の盲検性を維持するため、ECU-MG-302 試験では全患者が盲検下で投与される導入期を経たうえで非盲検維持期に移行した。本試験の副次目的は、有効性の長期維持を評価することである。

ECU-MG-302 試験は進行中であるため、本申請では [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日をカットオフ日とした中間データを示す。日本人難治性 gMG 患者のデータは、ECU-MG-301 試験の 26 週間を完了した 11 例（プラセボ群：8 例、エクリズマブ群：3 例）を対象とした。全日本人患者が [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフによる解析に含まれた。エクリズマブ／エクリズマブ群の日本人患者は 3 例のみであったため、日本人患者については、より信頼性のあるプラセボ／エクリズマブ群の結果を中心に記載する。

2.5.4.3.1 ECU-MG-302 試験の有効性評価結果

ECU-MG-302 試験では、事前に規定した相補的な疾患活動性の指標を用いて、エクリズマブの長期投与による効果を評価した。有効性評価項目は、MG-ADL、QMG、MGC 及び MG-QoL15 とした。ECU-MG-301 試験でプラセボを投与された患者は、ECU-MG-302 試験移行後にエクリズマブ投与が開始されるため、Week 52 の有効性は、ECU-MG-302 試験の中間解析データより評価した。進行中の本継続試験のデータでは、無作為化、プラセボ対照、第 III 相ピボタル試験である ECU-MG-301 試験と一貫性のあるエクリズマブの良好な治療効果が示唆されている。

2.5.4.3.1.1 患者の内訳

ECU-MG-301 試験を完了した 118 例のうち、117 例が継続試験である ECU-MG-302 試験に登録された。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の ECU-MG-302 試験の中間解析データカットオフ時点で、ECU-MG-302 試験でのエクリズマブ投与を受けた患者は 117 例であり、本申請では、このうち 116 例を中間解析の有効性解析対象に含めた。スウェーデン規制当局が中間解析のための治験実施計画書の改訂を承認しなかったため、スウェーデンで組み入れられた 1 例を有効性解析対象から除外した。

データカットオフ日*時点で、合計 13 例（プラセボ／エクリズマブ群：6 例、エクリズマブ／エクリズマブ群：7 例、以下同順）が試験を中止した（中止に関する詳細は M 2.7.4.2.1.13 参照）。ECU-MG-302 試験で治験薬を投与され、安全性解析対象集団に含まれた 117 例（61 例、56 例）のうち、116 例（60 例、56 例）が FAS に含まれ、有効性の解析対象となった。

2.5.4.3.1.2 レスキュー治療及び臨床的悪化

ECU-MG-302 試験では、23/117 例（19.7%）に 38 件の臨床的悪化イベントが発現し、このうち 21 例に対してレスキュー治療が必要であった（Study ECU-MG-302 Table 14.2.4.1.3）。ECU-MG-301

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

試験でプラセボを投与され、ECU-MG-302 試験でエクリズマブを投与された患者の臨床的悪化イベント発現率（100 患者年あたり）は、86.8 件から 32.0 件に低下した。レスキュー治療実施率（100 患者年あたり）は、77.2 件から 29.0 件に低下した。エクリズマブ／エクリズマブ群の臨床的悪化イベント発現率及びレスキュー治療実施率（100 患者年あたり）は、いずれも 25.1 件であり、ECU-MG-302 試験への移行前と同様に低かった（M 2.7.3.2.2.3）。

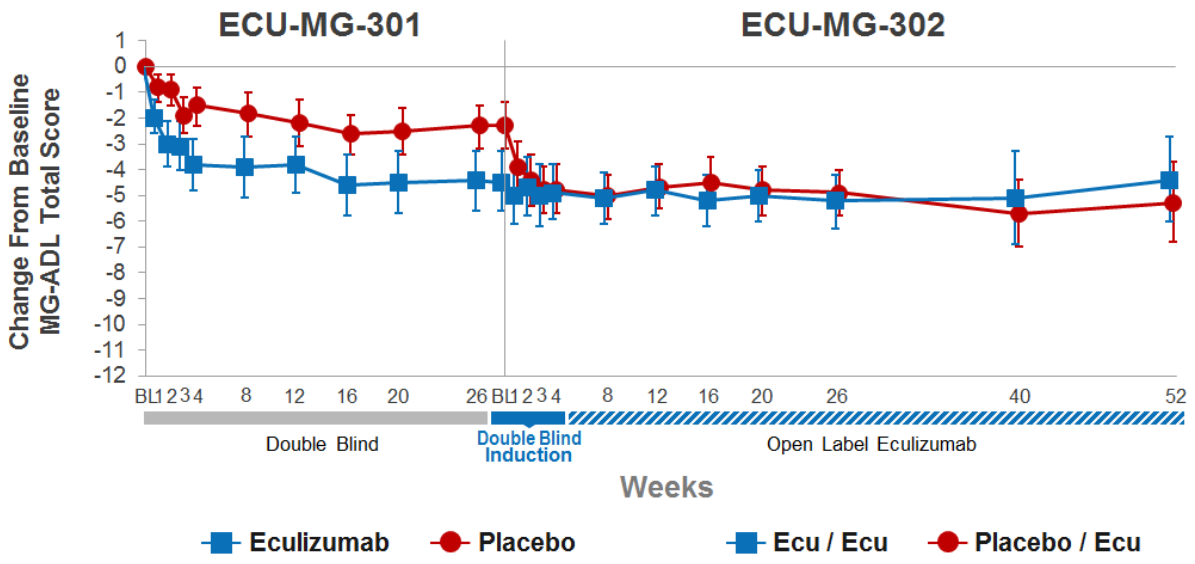
日本人患者では、ECU-MG-302 試験期間中に 2/11 例（18.2%）に臨床的悪化イベントが発現した。いずれの患者もプラセボ／エクリズマブ群であり、レスキュー治療を必要とした（Study ECU-MG-302 Table 14.2.4.1.3）。

非日本人患者では、臨床的悪化イベントがプラセボ／エクリズマブ群の 12/53 例（22.6%）に 16 件、エクリズマブ／エクリズマブ群の 9/53 例（17.0%）に 20 件認められた。このうち 3 例は、治験実施計画書に規定した臨床的悪化基準に該当せず、また 2 例はレスキュー治療を必要としなかった（Study ECU-MG-302 CSR Table 14.2.4.1.3）。

2.5.4.3.1.3　　主要評価項目：MG-ADL

先行試験（ECU-MG-301 試験）でエクリズマブ投与により MG-ADL 総スコアがベースラインから改善した患者は、ECU-MG-302 試験でもエクリズマブ投与によるベネフィットが持続した（図 2.5.4.3.1.3-1）。ECU-MG-302 試験では 52 週間のエクリズマブ投与期間（エクリズマブの総投与期間 78 週間）を通じて、エクリズマブ／エクリズマブ群では MG-ADL 総スコアのベースラインからの改善が一貫して認められ、改善の程度は ECU-MG-301 試験の Week 26 と同程度であった。

ECU-MG-301 試験でプラセボを投与され、ECU-MG-302 試験でエクリズマブを投与された患者（プラセボ／エクリズマブ群）では、ECU-MG-301 試験のエクリズマブ群と同様に、MG-ADL 総スコアに ECU-MG-302 試験ベースラインからの臨床的に意味のある改善が Week 1 の早期から認められた（図 2.5.4.3.1.3-1）。



95% CI は、各来院日の投与群ごとの t 分布に基づく。
略語：BL＝ベースライン、CI＝信頼区間、Ecu＝エクリズマブ、MG-ADL＝Myasthenia Gravis Activities of Daily Living profile
出典：Study ECU-MG-302 CSR Figure 4 (Table 14.2.1.3.1 及び Figure 14.2.1.1.1.1); Module 2.7.3.2.2.4.1

図 2.5.4.3.1.3-1　MG-ADL 総スコアの ECU-MG-301 試験ベースラインから ECU-MG-302 試験 Week 52 までの変化量（平均値及び 95% CI）（継続試験の FAS）

ECU-MG-301 試験でプラセボを投与された患者集団で、ECU-MG-302 試験開始後の治療によるベネフィットの程度（プラセボ／エクリズマブ群の ECU-MG-302 試験ベースラインからの改善）を評価するため、別の反復測定モデルを用いた解析も実施した。プラセボ／エクリズマブ群では、MG-ADL 総スコアの ECU-MG-302 試験ベースラインからの改善が Week 1 の早期から認められた［−1.6（−2.28, −0.89）、p<0.0001］。治療効果の大部分は盲検下で投与した導入期の Week 4 までに認められ［−2.4（−3.19, −1.71）、p<0.0001］、Week 52 まで持続した［−2.7（−3.73, −1.63）、p<0.0001］。治療効果が認められた時期及び程度は、いずれも ECU-MG-301 試験のエクリズマブ群と同様であった。特記すべきことは、盲検下で投与された ECU-MG-302 試験の導入期の 4 週間に、プラセボ／エクリズマブ群で実際に改善が認められたことである（Study ECU-MG-302 Table 14.2.1.5.1）。

各評価時点までにレスキュー治療を必要とせず、かつ MG-ADL 総スコアが ECU-MG-301 試験ベースラインから 3 ポイント以上改善した responder の割合は、以下のとおりである。

エクリズマブ／エクリズマブ群では、ECU-MG-302 試験の Week 26 における responder の割合は 65.3%（32/49 例）であり、ECU-MG-301 試験の Week 26 における responder の割合［58.9%（33/56 例）］と同程度であり、治療効果の持続が示された。

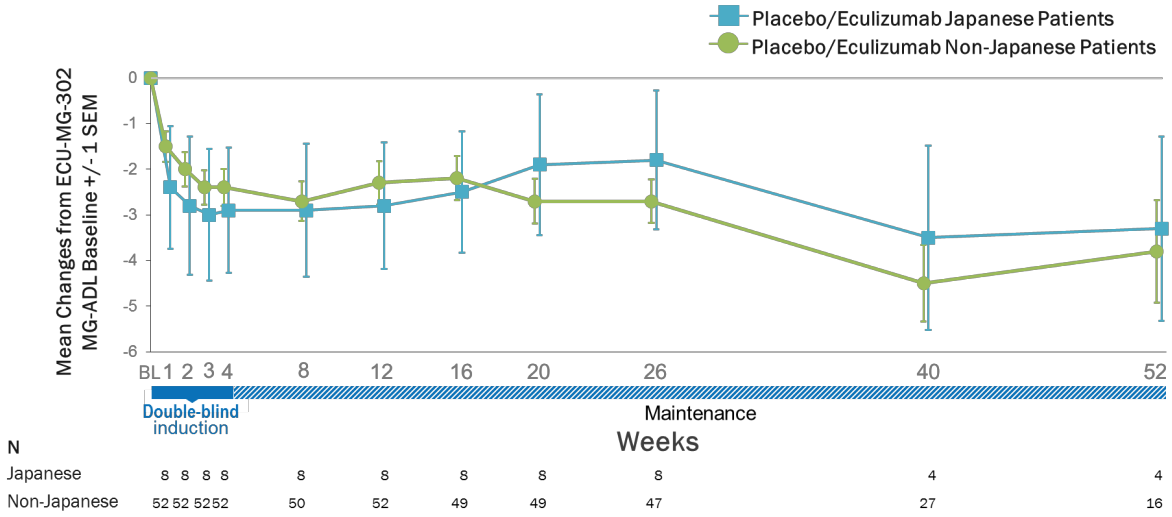
プラセボ／エクリズマブ群では、ECU-MG-301 試験の Week 26 における responder の割合は 40.7%（24/59 例）であった。ECU-MG-302 試験に移行し、エクリズマブ投与を開始した時点から responder の割合が漸増し、ECU-MG-302 試験の Week 4 では、responder の割合は 80.0%（48/60 例）であった。本治療効果は持続し、プラセボ／エクリズマブ群の 69.1%（38/55 例）が ECU-MG-302 試験の 26 週間の投与期間を通じて responder であった（Study ECU-MG-302 CSR Table 14.2.1.13.1.2）。

エクリズマブ／エクリズマブ群では、日本人患者及び非日本人患者のいずれの部分集団でも、各評価時点で MG-ADL 総スコアに ECU-MG-302 試験ベースラインからの変化は認められなかっ

た（Table 14.2.1.5.1）。このことから、全体集団の結果と同様に、エクリズマブ投与を継続することによって、ECU-MG-301 試験で得られた効果が持続することが示された（M 2.7.3）。

プラセボ／エクリズマブ群では、MG-ADL 総スコアの ECU-MG-302 試験ベースラインからの平均変化量（SD）に Week 1 の早期から改善が認められ、日本人患者［−2.4（3.81）］と非日本人患者［−1.5（2.41）］とで同程度であった。全体集団の結果と同様に、日本人患者及び非日本人患者のいずれの部分集団でも治療効果の大部分は盲検下で投与した導入期の Week 4 までに認められ［日本人患者：−2.9（3.87）、非日本人患者：−2.4（2.95）］、Week 52 まで持続した［日本人患者：−3.3（4.03）、非日本人患者：−3.8（4.51）］（Study ECU-MG-302 CSR Table 14.2.1.5.1、図 2.5.4.3.1.3-2）。

治療効果が認められた時期及び程度は、いずれも ECU-MG-301 試験のエクリズマブ群と同様であった。特記すべきことは、盲検下で投与された ECU-MG-302 試験の導入期の 4 週間に、プラセボ／エクリズマブ群で実際に改善が認められたことである（図 2.5.4.3.1.3-2）。



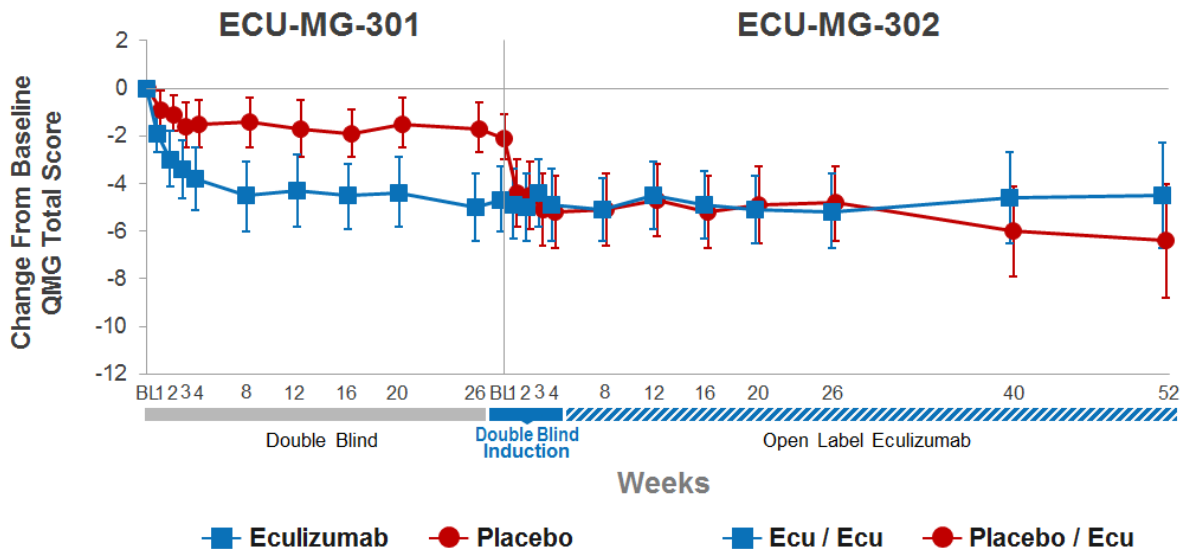
略語：MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living profile
出典：Study 302 CSR Table 14.2.1.5.1

図 2.5.4.3.1.3-2　MG-ADL 総スコアの ECU-MG-302 試験ベースラインからの変化量（平均値 ± SEM）の日本人患者と非日本人患者の比較（プラセボ／エクリズマブ群）

2.5.4.3.1.4　副次評価項目：QMG、MGC、MG-QoL15

先行試験（ECU-MG-301 試験）でエクリズマブ投与により QMG 総スコアがベースラインから改善した患者は、ECU-MG-302 試験でもエクリズマブ投与によるベネフィットが持続した。ECU-MG-302 試験では 52 週間のエクリズマブ投与期間を通じて QMG 総スコアのベースラインからの改善が一貫して認められ、改善の程度は ECU-MG-301 試験の Week 26 と同程度であった（図 2.5.4.3.1.4-1）。

ECU-MG-301 試験でプラセボを投与され、ECU-MG-302 試験でエクリズマブを投与された患者（プラセボ／エクリズマブ群）では、ECU-MG-301 試験のエクリズマブ群と同様に、QMG 総スコアに ECU-MG-302 試験ベースラインからの臨床的に意味のある改善が Week 1 の早期から認められた（図 2.5.4.3.1.4-1）。



95% CI は、各来院日の投与群ごとの t 分布に基づく。
略語：BL = ベースライン、CI = 信頼区間、Ecu = エクリズマブ、QMG = Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity
出典：Study ECU-MG-302 CSR Figure 6 (Table 14.2.2.3.1 及び Figure 14.2.2.1.1.1); Module 2.7.3.2.2.4.2

図 2.5.4.3.1.4-1　QMG 総スコアの ECU-MG-301 試験ベースラインから ECU-MG-302 試験 Week 52 までの変化量（平均値及び 95% CI）（継続試験の FAS）

ECU-MG-301 試験でプラセボを投与された患者集団で、ECU-MG-302 試験開始後の治療によるベネフィットの程度（プラセボ／エクリズマブ群の ECU-MG-302 試験ベースラインからの改善）を評価するため、別の反復測定モデルを用いた解析も実施した。プラセボ／エクリズマブ群では、QMG 総スコアの ECU-MG-302 試験ベースラインからの改善が Week 1 の早期から認められた［−2.3（−3.31, −1.37）、p<0.0001］。治療効果の大部分は盲検下で投与した導入期の Week 4 までに認められ［−3.1（−4.15, −1.99）、p<0.0001］、Week 52 まで持続した［−4.6（−6.06, −3.12）、p<0.0001］。治療効果が認められた時期及び程度は、いずれも ECU-MG-301 試験のエクリズマブ群と同様であった。特記すべきことは、盲検下で投与された ECU-MG-302 試験の導入期の 4 週間に、プラセボ／エクリズマブ群で実際に改善が認められたことは重要である（Study ECU-MG-302 Table 14.2.2.15.1）。

各評価時点までにレスキュー治療を必要とせず、かつ QMG 総スコアが ECU-MG-301 試験ベースラインから 5 ポイント以上改善した responder の割合は、以下のとおりである。

エクリズマブ／エクリズマブ群では、ECU-MG-302 試験の Week 26 における responder の割合は 43.8%（21/48 例）であり、ECU-MG-301 試験の Week 26 における responder の割合［50.9%（28/55 例）］と同程度であり、治療効果の持続が示された。

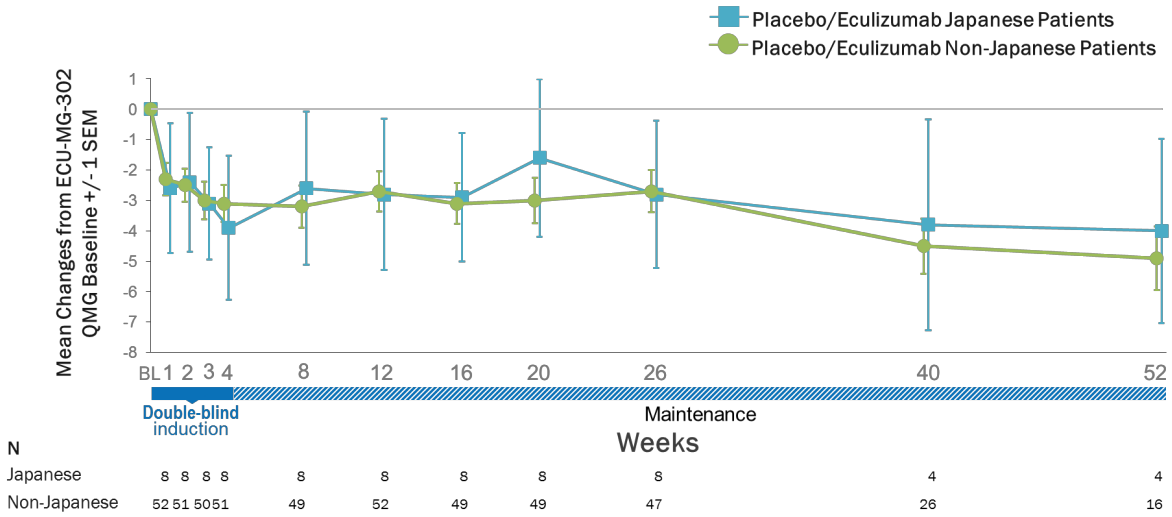
プラセボ／エクリズマブ群では、ECU-MG-301 試験の Week 26 における responder の割合は 20.3%（12/59 例）であった。ECU-MG-302 試験に移行し、エクリズマブ投与を開始した時点から responder の割合が漸増し、ECU-MG-302 試験の Week 4 では、responder の割合は 54.2%（32/59 例）であった。本治療効果は持続し、プラセボ／エクリズマブ群の 47.3%（26/55 例）が ECU-MG-302 試験の 26 週間の投与期間を通じて responder であった。

エクリズマブ／エクリズマブ群では、日本人患者及び非日本人患者のいずれの部分集団でも、

各評価時点で QMG 総スコアに ECU-MG-302 試験ベースラインからの変化は認められなかった（Study ECU-MG-302 CSR Table 14.2.2.15.1）。このことから、全体集団の結果と同様に、エクリズマブ投与を継続することによって、ECU-MG-301 試験で得られた効果が持続することが示された（M 2.7.3）。

プラセボ／エクリズマブ群では、QMG 総スコアの ECU-MG-302 試験ベースラインからの平均変化量（SD）は、Week 1 の早期から改善が認められ、日本人患者［−2.6（6.02）］と非日本人患者［−2.3（3.84）］とで同程度であった。全体集団と同様に、日本人患者と非日本人患者のいずれの部分集団でも、治療効果の大部分は盲検下で投与した導入期の Week 4 までに認められ［日本人患者：−3.9（6.71）、非日本人患者：−3.1（4.36）］、Week 52 まで持続した［日本人患者：−4.0（6.06）、非日本人患者：−4.9（4.19）］（Study ECU MG 302 CSR Table 14.2.2.15.1）。

治療効果が認められた時期及び程度は、いずれも ECU-MG-301 試験のエクリズマブ群と同様であった。特記すべきことは、盲検下で投与された ECU-MG-302 試験の導入期の 4 週間に、プラセボ／エクリズマブ群で実際に改善が認められたことである（図 2.5.4.3.1.4-2）。

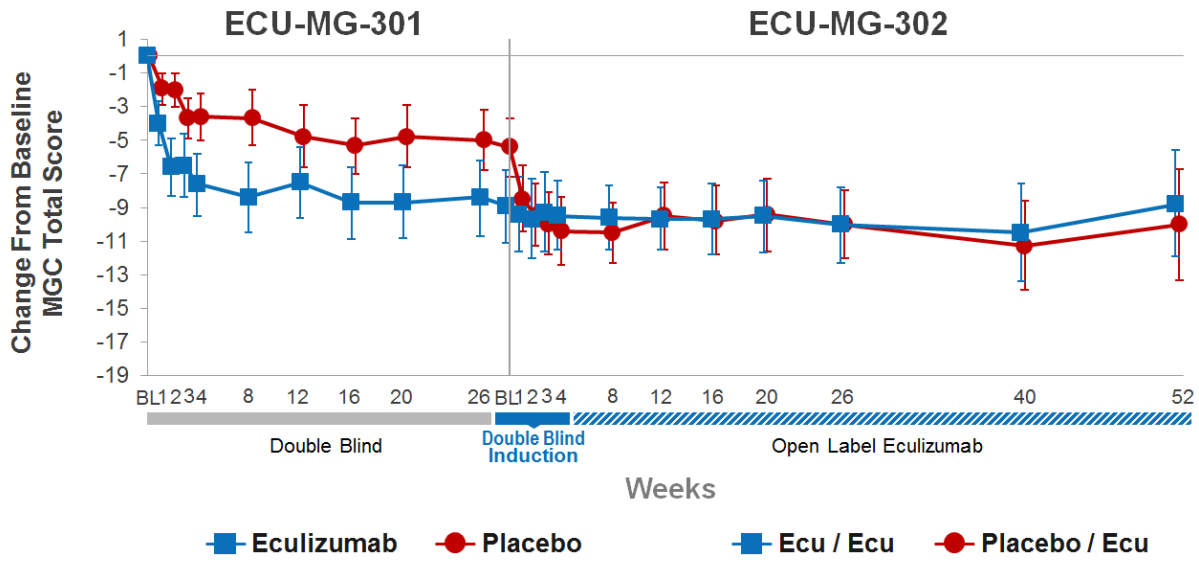


略語：QMG = Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity
出典：Study 302 CSR Table 14.2.2.15.1

図 2.5.4.3.1.4-2　QMG 総スコアの ECU-MG-302 試験ベースラインからの変化量（平均値 ± SEM）の日本人患者と非日本人患者の比較（プラセボ／エクリズマブ群）

先行試験（ECU-MG-301 試験）でエクリズマブ投与により MGC 総スコアがベースラインから改善した患者は、ECU-MG-302 試験でもエクリズマブ投与によるベネフィットが持続した。ECU-MG-302 試験では 52 週間のエクリズマブ投与期間を通じて MGC 総スコアのベースラインからの改善が一貫して認められ、改善の程度は ECU-MG-301 試験の Week 26 と同程度であった（図 2.5.4.3.1.4-3）。

ECU-MG-301 試験でプラセボを投与され、ECU-MG-302 試験でエクリズマブを投与された患者（プラセボ／エクリズマブ群）では、ECU-MG-301 試験のエクリズマブ群と同様に、MGC 総スコアに臨床的に意味のある改善が認められた（図 2.5.4.3.1.4-3）。



95% CI は、各来院日の投与群ごとの t 分布に基づく。
略語：BL = ベースライン、CI = 信頼区間、Ecu = エクリズマブ、MGC = Myasthenia Gravis Composite score
出典：Study ECU-MG-302 Figure 8 (Table 14.2.2.7.1); Module 2.7.3.2.2.4.2

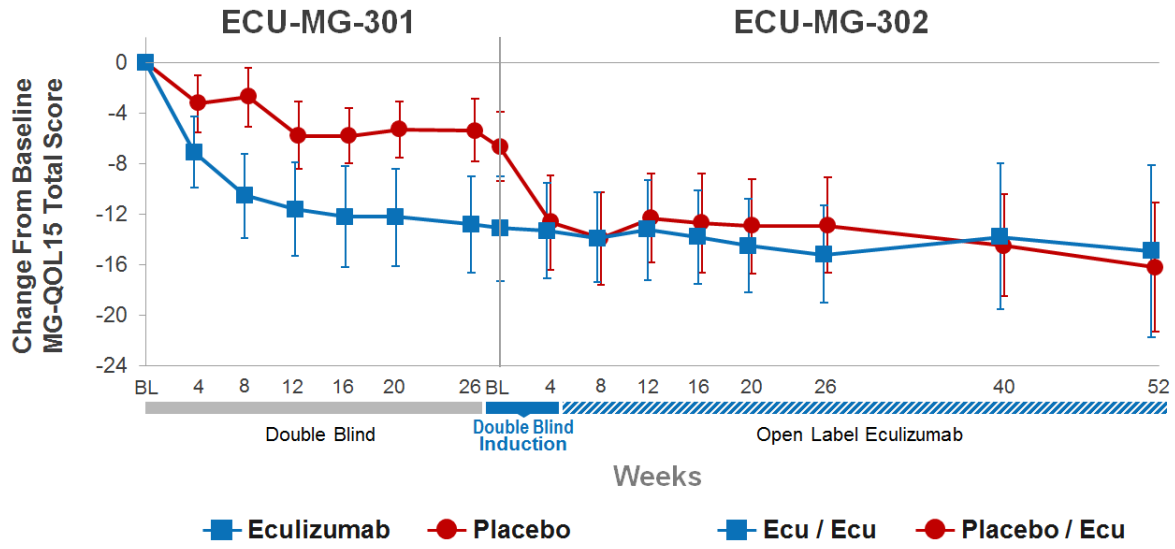
図 2.5.4.3.1.4-3　MGC 総スコアの ECU-MG-301 試験ベースラインから ECU-MG-302 試験 Week 52 までの変化量（平均値及び 95% CI）（継続試験の FAS）

ECU-MG-301 試験でプラセボを投与された患者集団で、ECU-MG-302 試験開始後の治療によるベネフィットの程度（プラセボ／エクリズマブ群の ECU-MG-302 試験ベースラインからの改善）を評価するため、別の反復測定モデルを用いた解析も実施した。プラセボ／エクリズマブ群では、MGC 総スコアの ECU-MG-302 試験ベースラインからの改善が Week 1 の早期から認められた［−3.0（−4.25, −1.71）、p<0.0001］。治療効果の大部分は盲検下で投与した導入期の Week 4 までに認められ［−4.8（−6.16, −3.35）、p<0.0001］、Week 52 まで持続した［−5.1（−7.38, −2.85）、p<0.0001］（Study ECU-MG-302 Table 14.2.2.17.1）。治療効果が認められた時期及び程度は、いずれも ECU-MG-301 試験のエクリズマブ群と同様であった。特記すべきことは、盲検下で投与された ECU-MG-302 試験の導入期の 4 週間に、プラセボ／エクリズマブ群で実際に改善が認められたことである（Study ECU-MG-302 CSR Table 14.2.2.17.1）。

日本人患者のプラセボ／エクリズマブ群では、MGC 総スコアの ECU-MG-302 試験ベースラインからの平均変化量（SD）に Week 1 の早期から改善が認められ日本人患者［−4.4（6.67）］と非日本人患者［−2.8（5.34）］とで同程度であった。全体集団と同様に、日本人患者と非日本人患者のいずれの部分集団でも、治療効果の大部分は盲検下で投与した導入期の Week 4 までに認められ［日本人患者：−5.1（6.77）、非日本人患者：−4.8（6.57）］、Week 52 まで持続した［日本人患者：−5.5（7.55）、非日本人患者：−6.4（6.98）］（Study ECU-MG-302 Table 14.2.2.18.1）。治療効果が認められた時期及び程度は、いずれも ECU-MG-301 試験のエクリズマブ群と同様であった。

先行試験（ECU-MG-301 試験）でエクリズマブ投与により MG-QoL15 総スコアがベースラインから改善した患者は、ECU-MG-302 試験でもエクリズマブ投与によるベネフィットが持続した。ECU-MG-302 試験では 52 週間のエクリズマブ投与期間を通じて MG-QoL15 総スコアのベースラインからの改善が一貫して認められ、改善の程度は ECU-MG-301 試験の Week 26 と同程度であった（図 2.5.4.3.1.4-4）。

ECU-MG-301 試験でプラセボを投与され、ECU-MG-302 試験でエクリズマブを投与された患者（プラセボ／エクリズマブ群）では、ECU-MG-301 試験のエクリズマブ群と同様に、MG-QoL15 総スコアに臨床的に意味のある改善が認められた（図 2.5.4.3.1.4-4）。



95% CI は、各来院日の投与群ごとの t 分布に基づく。
略語：BL = ベースライン、CI = 信頼区間、Ecu = エクリズマブ、MG-QoL15 = Myasthenia Gravis Qualify of Life 15-item scale
出典：Study ECU-MG-302 CSR Figure 10 (Table 14.2.2.11.1 及び Figure 14.2.2.3.1.3); Module 2.7.3.2.2.4.2

図 2.5.4.3.1.4-4　MG-QoL15 総スコアの ECU-MG-301 試験ベースラインから ECU-MG-302 試験 Week 52 までの変化量（平均値及び 95% CI）（継続試験の FAS）

ECU-MG-301 試験でプラセボを投与された患者集団で、ECU-MG-302 試験開始後の治療によるベネフィットの程度（プラセボ／エクリズマブ群の ECU-MG-302 試験ベースラインからの改善）を評価するため、別の反復測定モデルを用いた解析も実施した。プラセボ／エクリズマブ群では、MG-QoL15 総スコアの ECU-MG-302 試験ベースラインからの改善が初回評価時点の Week 4 から認められた［−5.6（−8.10, −3.17）、p≤0.0001］。治療効果の大部分は盲検下で投与した導入期の Week 4 までに認められ、Week 52 まで持続した［−5.7（−8.85, −2.64）、p=0.0005］。治療効果が認められた時期及び程度は、いずれも ECU-MG-301 試験のエクリズマブ群と同様であった。特記すべきことは、盲検下で投与された ECU-MG-302 試験の導入期の 4 週間に、プラセボ／エクリズマブ群で実際に改善が認められたことである（Study ECU-MG-302 Table 14.2.2.19.1）。

エクリズマブ／エクリズマブ群では、日本人患者及び非日本人患者のいずれの部分集団でも、各評価時点で MG-QoL15 総スコアに ECU-MG-302 試験ベースラインからの変化は認められなかった。このことから、全体集団の結果と同様に、エクリズマブ投与を継続することによって、

ECU-MG-301 試験で得られた効果が持続することが示された（M 2.7.3）。

プラセボ／エクリズマブ群では、MG-QoL15 総スコアの ECU-MG-302 試験ベースラインからの平均変化量（SD）は、初回評価時点の Week 4 から改善が認められ、日本人患者［−10.9（16.21）］と非日本人患者［−4.9（9.12）］とで同程度であった。全体集団と同様に、日本人患者と非日本人患者のいずれの部分集団でも、治療効果の大部分は盲検下で投与した導入期の Week 4 までに認められ、Week 52 まで持続した［日本人患者：−6.8（8.34）、非日本人患者：−9.0（12.55）］。

主要及び副次評価項目に関して、プラセボ／エクリズマブ群の ECU-MG-302 試験ベースラインからの変化量の比較を表 2.5.4.3.1.4-1 に示す。日本人患者と非日本人患者の難治性 gMG 患者に対するエクリズマブ投与の効果に一貫性が認められた。

表 2.5.4.3.1.4-1　有効性評価項目のベースラインからの変化量（プラセボ／エクリズマブ群）

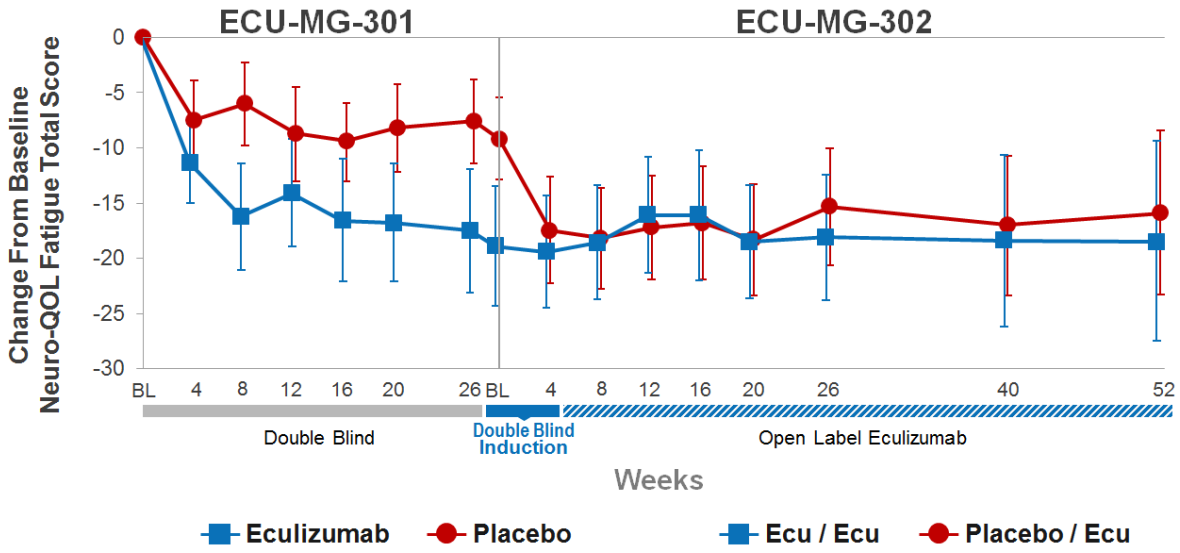
有効性評価項目	Week 1（MG-QoL15 は Week 4）における総スコアのベースラインからの平均変化量（SEM）		Week 52 における総スコアのベースラインからの平均変化量（SEM）	
	プラセボ／エクリズマブ群 [a] 日本人患者 (N=8)	プラセボ／エクリズマブ群 [a] 非日本人患者 (N=52)	プラセボ／エクリズマブ群 [a] 日本人患者 (N=4)	プラセボ／エクリズマブ群 [a] 非日本人患者 (N=6)
MG-ADL	−2.4 (1.35)	-1.5(0.33)	−3.3 (2.02)	−3.8 (1.13)
QMG	−2.6 (2.13)	-2.3(0.53)	−4.0 (3.03)	−4.9 (1.05)
MGC	−4.4 (2.36)	-2.8(0.74)	−5.5 (3.78)	−6.4 (1.75)
MG-QoL-15	-10.9(5.73)	-4.9(1.30)(N=49)	−6.8 (4.17)	−9.0 (3.14)

a プラセボ（ECU-MG-301 試験で投与した治験薬）／エクリズマブ（ECU-MG-302 試験で投与した治験薬）
SEM = SD/SQRT(N)
略語：MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living profile、MGC = Myasthenia Gravis Composite score、MG-QoL15 = Myasthenia Gravis Qualify of Life 15-item scale、QMG = Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity
出典：Study ECU-MG-302 Table14.2.1.5.1, Table14.2.2.15.1, Table14.2.2.18.1, Table14.2.2.19.1

2.5.4.3.1.5　主な三次評価項目：Neuro-QoL Fatigue

先行試験（ECU-MG-301 試験）でエクリズマブ投与により Neuro-QoL Fatigue 総スコアがベースラインから改善した患者は、ECU-MG-302 試験でもエクリズマブ投与によるベネフィットが持続した。ECU-MG-302 試験では 52 週間のエクリズマブ投与期間を通じて Neuro-QoL Fatigue 総スコアのベースラインからの改善が一貫して認められ、改善の程度は ECU-MG-301 試験と同程度であった（図 2.5.4.3.1.5-1）。

ECU-MG-301 試験でプラセボを投与され、ECU-MG-302 試験でエクリズマブを投与された患者（プラセボ／エクリズマブ群）では、ECU-MG-301 試験のエクリズマブ群と同様に、Neuro-QoL Fatigue 総スコアに臨床的に意味のある改善が認められた（図 2.5.4.3.1.5-1）。



95% CI は、各来院日の投与群ごとの t 分布に基づく。
略語：BL = ベースライン、CI = 信頼区間、Ecu = エクリズマブ、Neuro-QoL Fatigue = Quality of Life in Neurological Disorders Fatigue scale
出典：Study ECU-MG-302 CSR Table 14.2.3.3.1 及び Figure 14.2.3.4.1; Module 2.7.3.2.2.4.3.1

図 2.5.4.3.1.5-1 Neuro-QoL Fatigue 総スコアの ECU-MG-301 試験ベースラインから ECU-MG-302 試験 Week 52 までの変化量（平均値及び 95% CI）（継続試験の FAS）

ECU-MG-301 試験でプラセボを投与された患者集団で、ECU-MG-302 試験開始後の治療によるベネフィットの程度（プラセボ／エクリズマブ群の ECU-MG-302 試験ベースラインからの改善）を評価するため、別の反復測定モデルを用いた解析も実施した。プラセボ／エクリズマブ群では、Neuro-QoL Fatigue 総スコアの ECU-MG-302 試験ベースラインからの改善が初回評価時点の Week 4 から認められた［−8.3（−11.83, −4.86）、p<0.0001］。治療効果の大部分は盲検下で投与した導入期の Week 4 までに認められ、Week 52 まで持続した［−7.2（−12.08, −2.24）、p=0.0054］。治療効果が認められた時期及び程度は、いずれも ECU-MG-301 試験のエクリズマブ群と同様であった。特記すべきことは、盲検下で投与された ECU-MG-302 試験の導入期の 4 週間に、プラセボ／エクリズマブ群で実際に改善が認められたことである（Study ECU-MG-302 Table 14.2.2.21.1）。

2.5.4.3.1.6 ECU-MG-302 試験の IST 併用状況

ECU-MG-302 試験開始後の患者の IST 併用状況の変化を調査した結果、1 種類の IST を減量した患者は 55 例（47.0%）、2 種類以上の IST を減量又は中止した患者は 2 例（1.7%）であり、増量した患者（0 例、0.0%）又は新たに開始した患者（5 例、4.3%）より多かった。主な IST 変更理由は、MG 症状の改善であった。ECU-MG-301 試験では、試験期間中に併用する IST の種類及び用量は一定としていたため、ECU-MG-302 試験開始後の IST 併用状況の変化は ECU-MG-301 試験中の改善を反映している可能性がある（Study ECU-MG-302 Table 13 [Table 14.1.5.5.3]）。

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

- ECU-MG-301 試験でエクリズマブを投与され、ECU-MG-302 試験でエクリズマブを継続投与された患者（エクリズマブ／エクリズマブ群）では、ECU-MG-302 試験の 52 週間を通じて、ECU-MG-301 試験期間中に得られた頑健な治療効果が持続した。
- ECU-MG-301 試験でプラセボを投与された患者では、ECU-MG-302 試験のエクリズマブ投与開始後、早期に難治性 gMG の臨床的に意味のある改善が認められ、統計学的に有意な差が認められた。この改善は、ECU-MG-302 試験の 52 週間のエクリズマブ投与期間を通じて持続した。特記すべきことは、盲検下で投与された ECU-MG-302 試験の導入期の 4 週間に実際に改善が認められたことである。
- 事前に規定した複数の相補的な指標を用いた評価結果より、ECU-MG-302 試験で 52 週に至るまでのエクリズマブ投与期間を通じて、エクリズマブの治療効果が持続することが示された。
- 疾患活動性及び身体機能の臨床的に意味のある改善が患者個人レベルで認められた［詳細は各患者情報に示す（Study ECU-MG-302 Interim CSR Section 14.3.5）］。
- ECU-MG-301 試験では、治験薬への割付比に偏りがあったため、11 例の日本人患者については、継続試験の結果からより多くの情報が得られた。ECU-MG-301 試験でプラセボ投与を受けた日本人患者では、全評価項目（MG-ADL、QMG、MGC 及び MG-QoL15）にて一貫した改善が認められた。改善はエクリズマブ投与開始後早期に認められ、改善の程度は非日本人患者と同程度であった。特記すべきことは、盲検下で投与された ECU-MG-302 試験の導入期の 4 週間に、プラセボ／エクリズマブ群で実際に改善が認められたことである。

2.5.4.4 C08-001 試験の概要

2.5.4.4.1 対象患者集団

C08-001 試験は、難治性 gMG 患者 14 例を対象として、エクリズマブの安全性及び有効性を評価する、第 II 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー、多施設共同パイロット試験であった（Howard, 2013）。

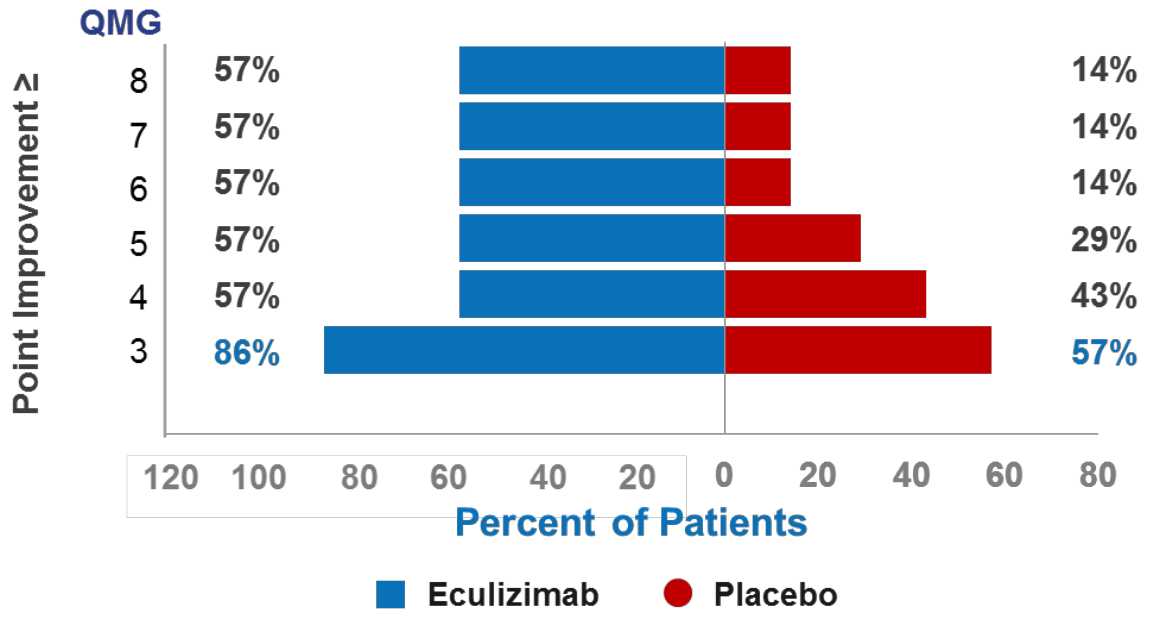
2.5.4.4.2 C08-001 試験の有効性評価結果

本試験はプラセボ対照クロスオーバー試験であり、主要評価項目は、16 週間の各投与期終了時点の QMG 総スコアがベースラインから 3 ポイント以上低下した患者の割合とした。各投与期の間に 5 週間のウォッシュアウト期間を設けたが、投与期 1 でエクリズマブ投与を受けた患者は、投与期 2 の開始時までに QMG 総スコアがベースライン値に戻っていなかった。このため、エクリズマブの持ち越し効果が示唆されたことから、各投与群の解析対象患者数は少なくなるが、エクリズマブの治療効果の評価には投与期 1 の結果がより適していると考えられた。

- 投与期 1 では、エクリズマブ投与患者の 86%（6/7 例）で、QMG 総スコアが 3 ポイント以上低下した。一方、プラセボ投与患者では、57%（4/7 例）のみで QMG 総スコアが 3 ポイント以上低下した（図 2.5.4.4.2-1）。エクリズマブの効果は投与開始後に早期から認められ、その後の投与期間中も持続した。QMG 総スコアの 3 ポイント以上の低下は、投与開始後 3 週間以内に認められ、投与期 1 のエクリズマブ投与患者 7 例の奏功までの期間

の中央値は 12 日（範囲：7～21 日）であった。

- 投与期 1 の終了時点における QMG 総スコアのベースラインからの平均変化量はエクリズマブ投与患者（−7.43）とプラセボ投与患者（−2.71）で差が認められた（p=0.058：QMG 総スコアのベースライン値を共変量、投与期及び投与順序を効果とした解析）。
- エクリズマブ投与中止後、投与期 1 のエクリズマブ投与患者では、投与期 2 の Week 16 までに QMG 総スコアの平均値が悪化した。これらの患者では、投与期 2 開始時における QMG 総スコアのベースラインからの平均変化量は−6.5 であり、持ち越し効果が認められた。投与期 2 終了時では、QMG 総スコアのベースラインからの平均変化量は−4.5 であり、悪化が認められた。



Week 16 に QMG 総スコアがベースラインから改善した患者の割合。
略語：QMG = Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity
出典：Study C08-001 CSR Tables 14.2.1.5.1 ～ 14.2.1.5.24; Module 2.7.3.2.3.4

図 2.5.4.4.2-1　QMG 総スコアが 3～8 ポイント低下した患者の割合

- 主な副次評価項目として、プラセボ投与と比較した QMG 総スコアの改善の程度により、エクリズマブの臨床的なベネフィットを評価した。最終来院日（両投与期を合わせたデータを反映）における QMG 総スコアのベースラインからの平均変化量は、エクリズマブ投与患者で−7.92、プラセボ投与患者で−3.67 であり、エクリズマブ投与患者でプラセボ投与患者より大きな改善が認められた（p=0.014）。
- 投与期 2 では投与期 1 と同様の結果が得られた。投与期 1 のプラセボ投与患者では、投与期 2 でエクリズマブ投与開始後早期から MG 徴候及び症状の改善が認められ、その後の投与期間中も持続した。投与期 2 のプラセボ投与患者では経時的に悪化した。
- 投与期 2 のエクリズマブ投与患者では、投与期 1 のエクリズマブ投与患者と同様の QMG 総スコアの変化を示した。投与期 2 では、エクリズマブ投与患者のうち QMG 総スコアが 6 ポイント以上改善した患者は 4/6 例であった。

- QMG 総スコアの変化は、MG-ADL 総スコアの臨床的に意味のある変化を伴っていた。投与期 1 の終了時点における MG-ADL 総スコアは、エクリズマブ投与患者（4.29、SD=1.8）でプラセボ投与患者（7.86、SD=3.7）より低く、統計学的に有意な差が認められた（p=0.041）。
- 投与期 1 のエクリズマブ投与患者では、MG-ADL 総スコアの平均値が 4 ポイント以上改善し（−4.14、SD=3.12）、プラセボ投与患者（−1.43、SD=3.10）より改善の程度が大きかった。

この第 II 相試験の結果より、エクリズマブ投与による難治性 gMG 患者に対する明確な臨床効果は QMG により実証できるという仮説が立てられた（Sutdy C08-001 CSR）。

2.5.4.5 有効性評価結果のまとめ

難治性 gMG 患者を対象としたプラセボ対照、無作為化、二重盲検試験である ECU-MG-301 試験で得られたエクリズマブの全般的な臨床データと、有効性の主要、副次及び三次評価項目で認められたエクリズマブの一貫した治療効果は、IST 併用にもかかわらず深刻な病状が継続している難治性 gMG 患者に対するエクリズマブの有効性を立証するものである。

ECU-MG-301 試験では、SAP 第 3.0 版の non-informative な Worst-Rank 解析（MG の臨床状態によらず、中止した全患者をレスキュー治療集団に含める解析）による Week 26 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量に関する主要解析の結果、p 値は 0.0698 であった。なお、中止患者のうち、3 例は臨床的に関連性がある改善を示していたが、全てエクリズマブ群であった。SAP 第 3.0 版の non-informative な Worst-Rank 解析では、MG の臨床状態によらず、中止した全患者をレスキュー治療集団に含めたため、SAP 第 2.0 版で規定した Worst-Rank 感度分析（中止時の MG の臨床状態を考慮に入れ、治験実施計画書で規定した臨床的悪化基準に該当した患者のみをレスキュー治療集団に含め、該当しなかった患者はレスキュー治療を必要としなかった患者集団に含める informative な解析）も実施した。この中止患者を informative に集計する Worst-Rank 解析による Week 26 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量に関する解析の結果、（名目上の）p 値は 0.0140 となり、難治性 gMG 患者に対するエクリズマブの臨床的効果は偶発的に得られたものではないことが示された。SAP 第 2.0 版で事前に規定した informative な感度分析は、事前に規定した臨床状態に関するバリデートされ良く知られた客観的な臨床データに基づいている。また、中止患者の全データ及びレスキュー治療前後の全データを含む反復測定モデルを用いた MG-ADL 総スコアの解析結果も p<0.05（名目上）であり、エクリズマブの有効性を裏付けている。

Week 26 ANCOVA 及び反復測定モデルを用いた解析で実際の効果が示されたように、事前に規定した感度分析及び副次解析により総合的にエクリズマブの治療効果が確認されていることは重要である。経時的な効果の一貫性も示されており、MG-ADL 総スコアにおいて、エクリズマブの治療効果は投与開始後早期に認められ［投与開始 1 週間後にプラセボ投与との差が認められ、p<0.05（名目上）］、26 週間を通じて持続及び改善した［Week 3 を除く全評価時点で p<0.05（名目上）］。QMG 総スコアの主要解析及び感度分析の結果からも、難治性 gMG 患者に対するエクリズマブの効果が裏付けられている。経時的な効果の一貫性も示され、QMG 総スコアにおいて、エクリズマブの治療効果は投与開始後早期に認められ、26 週間を通じて持続した。QMG 総スコアの 4 種類の感度分析の全てで改善が示され、難治性 gMG 患者でエクリズマブ投与により実際に臨床的な改善が得られることに関して、その頑健性が示された。

その他の疾患特異的で相補的な評価ツール（MGC 及び MG-QoL15）では、MG-ADL 及び QMG と一貫したエクリズマブの効果が認められた。

事前に規定した副次評価項目（臨床的に意味のある改善を示した患者の割合：レスキュー治療を必要とせず MG-ADL 総スコアが 3 ポイント以上改善した患者の割合、レスキュー治療を必要とせず QMG 総スコアが 5 ポイント以上改善した患者の割合）の結果からも、エクリズマブにより臨床的に意味のある改善が得られることが裏付けられている。さらに、事前に規定した Neuro-QoL Fatigue 及び MGFA-PIS の解析により、エクリズマブが患者の症状の改善に実際に有効であることが立証されている。

また、中止患者の臨床的にバリデートされた観察データ及びレスキュー治療後のデータを含む患者の全データを対象として反復測定モデルを用いて解析した結果では、プラセボ群でエクリズマブ群より多数のレスキュー治療を必要とするイベントが発現し、全評価スケールで一貫してエクリズマブ投与によるベネフィットが認められている。エクリズマブ群で MG-ADL 総スコアにおいて、事前に規定した閾値に達して臨床的に意味のある改善を示した患者の割合は、全ての閾値でプラセボ群より高かった［3、4、5、6、7、8 ポイントのいずれの閾値を用いた場合も $p<0.05$（名目上）］。同様に、エクリズマブ群で QMG 総スコアにおいて事前に規定した閾値に達して臨床的に意味のある改善を示した患者の割合も、全ての閾値でプラセボ群より高かった［5、6、7、8、9、10 ポイント以上のいずれの閾値を用いた場合も $p<0.05$（名目上）］。MG-ADL の各項目について、エクリズマブ投与ではプラセボ投与より臨床的に意味のある改善が認められた（M 2.7.3.2.1.6.4）。

QoL に関してもエクリズマブ投与によるベネフィットが認められた［MG-QoL15：$p<0.05$（名目上）］。MG-QoL15 の特定の項目で障害の程度の顕著な低下が示され、エクリズマブ群では Week 26 で以下に該当する患者数がベースライン時の 2 倍以上となった：歩行に支障がない（Week 26：17 例、ベースライン時：7 例、以下同順）、症状を理由として行動に制限の必要がない（11 例、0 例）、仕事や立場に悪影響がない（18 例、8 例）、話す際に支障がない（30 例、13 例）。

ECU-MG-302 試験の成績は、ECU-MG-301 試験で認められたエクリズマブ投与の実際の効果を裏付けている。先行の ECU-MG-301 試験のエクリズマブ群の患者で、ECU-MG-302 試験でエクリズマブを継続投与された患者では、ECU-MG-302 試験の 52 週間を通じて難治性 gMG の改善が持続したことが認められている。ECU-MG-301 試験のプラセボ群の患者では、ECU-MG-302 試験のエクリズマブ投与開始後早期に難治性 gMG の改善が認められ（Week 1 の MG-ADL、QMG 及び MGC、Week 4 の MG-QoL15 のいずれも $p<0.01$）、ECU-MG-302 試験の 52 週間のエクリズマブ投与期間を通じて改善が持続したことは重要である。特筆すべき点は、ECU-MG-301 試験でプラセボ投与を受けた患者では、盲検下で投与された ECU-MG-302 試験の導入期の 4 週間の早期に改善が認められたことである。この結果は、ECU-MG-301 試験の Week 26 で認められたエクリズマブの効果を裏付けるものである。26 週以降は評価可能患者は減少したが、ECU-MG-302 試験で 52 週に至るまでのエクリズマブ投与期間を通じて、いずれの指標を用いた評価においても治療効果が持続することが示された。

第 III 相試験に組み入れられた日本人患者 11 例のデータから、全体で認められた効果との一貫性が示唆される。ECU-MG-301 試験では、26 週間の投与期間にエクリズマブを投与された日本人患者は 3 例のみであるため、ECU-MG-302 試験のデータを補足的に提示する。ECU-MG-302 試験では全患者がエクリズマブ投与を受けた。この継続試験では、導入期に二重盲検下で治験薬を投

与したこと、並びに主要及び副次評価項目の評価スケジュールが ECU-MG-301 試験と同一であったことから、主な結果について比較が可能である。日本人患者 11 例（プラセボ群：8 例、エクリズマブ群：3 例）の全例が継続試験に参加し、データカットオフ時点で有効性データが得られていた。エクリズマブ／エクリズマブ群で得られているデータは少なかったため、プラセボ／エクリズマブ群の 8 例の結果を中心に記載した。独立的かつ相補的な医師評価及び患者の自己申告による評価項目で一貫して、全例に Week 1 の早期から改善が認められ、ベースラインからの変化量にて改善が認められた。特記すべきことは、盲検下で投与された ECU-MG-302 試験の導入期の 4 週間に、プラセボ／エクリズマブ群で実際に改善が認められたことである。Week 52 におけるベースラインからの平均変化量は、日本人患者と非日本人患者で同程度であり、全体のデータより得られた結論を日本人患者にも外挿可能であることが示唆された。

C08-001 試験の結果からも、抗 AChR 抗体陽性の gMG 患者では補体活性化が中心的役割を果たしており、重症の難治性患者に対するエクリズマブを用いた介入治療が臨床的な意味を持つことが認識される。C08-001 試験でも、ECU-MG-301 試験で認められたエクリズマブ投与のベネフィットを裏付ける結果が得られた。対象患者は少数であったが、QMG 及び MG-ADL 総スコアの結果から、エクリズマブ投与による効果の頑健性、持続性及び臨床的に意味のある改善が示された。

ECU-MG-301 試験における全体的で一貫性のあるエクリズマブの臨床データは、事前に規定した相補的な指標による包括的評価により得られたものであり、進行中の ECU-MG-302 試験及び最初の第 2 相試験である C08-001 試験の有効性データとも整合しており、難治性 gMG 患者にエクリズマブを投与することにより臨床的ベネフィットと QoL の改善が得られることを立証するものである。

2.5.4.6 データの妥当性及び関連性

進行中のエクリズマブ開発計画は、IST 治療にもかかわらず深刻な病状が継続しており、それゆえに高いアンメットメディカルニーズを有する難治性 gMG 患者のみをターゲットとしている。難治性 gMG 患者では、随意筋の細胞表層で終末補体活性化が制御不能となることにより、NMJ の破壊及び神経筋伝達機能の障害が起きる。難治性 gMG 患者では、IST 治療にもかかわらず、顕著な筋力低下が認められ、発語不明瞭、構音障害、食物（固いもの、柔らかいもの）の嚥下障害、むせ、視覚性見当識障害、呼吸困難、四肢の筋力低下による顕著な動作障害、極度の疲労、並びに人工呼吸器を必要とする呼吸不全をきたす。

NMJ で生じる終末補体を介した細胞障害と炎症反応が、自己免疫疾患である MG の発症過程で中心的な役割を示すことを踏まえ（Tüzün, 2013）、終末補体に対する強力かつ選択的な阻害剤であるエクリズマブの作用機序は、NMJ における自己抗体による補体活性化を介して惹起される難治性 gMG を診療するためにエクリズマブを使用することを裏付ける。

エクリズマブは、標準的な IST と異なる特徴的な作用機序をもち、末梢の NMJ で生じる終末補体による炎症を特異的に標的とする唯一の免疫調節薬である。IST 治療にもかかわらず筋力低下及び疲労感の徴候及び症状を有する難治性 gMG 患者に対して、エクリズマブは有用である。

臨床開発プログラムで対象とした患者集団は、本申請で提案する以下の適応疾患を有する患者集団を代表している。

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）

2.5.4.7 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.5.4.7.1 曝露量

難治性 gMG 患者を対象とした試験で用いたエクリズマブの用量は、PNH 及び aHUS を対象疾患とした過去の臨床試験で測定した、広範なエクリズマブ濃度の PK/PD 解析に基づき設定した。

C08-001 試験で用いた用法・用量は、第 II 相試験開始時に唯一既承認の適応症であった PNH に対する用法・用量に基づき設定した。ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験で用いた用法・用量は、既承認の aHUS を適応症とした用法・用量に基づき設定した。全般的に、統合曝露－反応モデル及び関連するシミュレーションより、ECU-MG-301 試験の用量（900/1200 mg）では、ほぼ全ての難治性 gMG 患者で終末補体が速やかかつ持続的に完全に阻害されることが示された。これらのデータから、ECU-MG-301 試験の用量（900/1200 mg）は、成人難治性 gMG 患者に対して提案する推奨用量として臨床的に適切であると考えられる。日本人患者の PK プロファイルは、全体のプロファイルと同様であった。

PK の結果は M 2.5.3.2 に示す。

2.5.4.7.2 推奨用法・用量

通常、成人には、エクリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 900mg 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 1200mg を 2 週に 1 回の間隔で点滴静注する。

この用法・用量は、aHUS に対して承認されたエクリズマブ用法・用量と同一である。

2.5.4.7.3 用量調整

- プラズマフェレーシス又は血漿交換施行後 60 分以内にエクリズマブを投与する。
- 新鮮凍結血漿輸血施行 60 分前にエクリズマブを投与する。

表 2.5.4.7.3-1 血漿交換又は血漿輸血実施患者に対する用量調整

血漿療法	直近のソリリス用量	各血漿療法実施時のソリリス補充用量	ソリリス補充投与の時期
プラズマフェレーシス又は血漿交換	300 mg	1回のプラズマフェレーシス又は血漿交換につき 300 mg	プラズマフェレーシス又は血漿交換施行後 60 分以内
	≥600 mg	1回のプラズマフェレーシス又は血漿交換につき 600 mg	
新鮮凍結血漿輸注	≥300 mg	1回の新鮮凍結血漿輸注につき 300 mg	新鮮凍結血漿輸注施行 60 分前

2.5.4.7.4 効果の持続

エクリズマブの長期投与による臨床反応の持続性が示され、耐薬性は認められなかった。また、評価に用いた重要な臨床的及び機能的指標より、エクリズマブの継続投与によるベネフィットはECU-MG-302 試験の中間解析カットオフ時点（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）まで持続することが示された。ECU-MG-302 試験の投与期間の中央値（範囲）は、プラセボ／エクリズマブ群では 281.0（85～672）日、エクリズマブ／エクリズマブ群では 284.5（1～645）日であった。ECU-MG-302 試験で 26 週間以上治験薬を投与された患者は 108 例（プラセボ／エクリズマブ群：57 例、エクリズマブ／エクリズマブ群：51 例）であった（Study ECU-MG-302 Table 14.3.1.1.3 及び Table 14.1.4.3.3）。エクリズマブへの曝露は M 2.7.4 に、反応の持続時間は M 2.7.3 に示す。

難治性 gMG 患者を対象としたプラセボ対照試験では、26 週間のエクリズマブ投与期間に、抗エクリズマブ抗体を発現した患者は認められなかった。抗エクリズマブ抗体の発現と臨床効果又は有害事象の間に関連性は認められていない。

2.5.5 安全性の概括評価

エクリズマブの安全性は、PNH 及び aHUS を対象としたこれまでの開発プログラムで確立されている。難治性 gMG 患者を対象としたエクリズマブの安全性は、本申請書に含めた全臨床試験の各データカットオフ日までのデータに基づいて評価した。

2.5.5.1 安全性及び忍容性の評価対象患者集団

本開発プログラムには、合計 139 例の難治性 gMG 患者が組み入れられ、そのうち 136 例がエクリズマブ投与を受けた。安全性データは安全性解析対象集団［治験薬（エクリズマブ又はプラセボ）を 1 回以上投与された全ての患者］を用いて提示する。本項では、ECU-MG-301 試験に組み入れられた患者及び本開発計画の一環として治療した難治性 gMG 患者の大部分が組み入れられている非盲検継続試験である ECU-MG-302 試験の患者を中心に記載した。

ECU-MG-301 試験では、スクリーニング時の MGFA 分類の最大スコアが、患者の大多数においてクラス IIIa 以上であり、各投与群の 20%超の患者には人工呼吸器の使用歴があった。

また、患者の大多数（84.0%）が MG の再燃又はクリーゼを 1 回以上経験しており、47.2%が試験組入れ前 2 年以内に MG のために入院を要した。

ECU-MG-301 試験の患者は、過去に 2 種類以上の IST が無効であったか、1 種類以上の IST が無効で IVIg 又は PE を要した。患者の過半数（52.0%）は過去に 3 種類以上の IST を受けたか又はその治療が無効であり、大多数（79.2%）は過去に IVIg を受けたか又はその治療が無効であった。試験組入れ前の IST で多く使用されたのは、コルチコステロイド［120 例（96.0%）］及び AZA［94 例（75.2%）］であった。また、患者の約半数［60 例（48.0%）］に PE、過半数［68 例（54.4%）］に胸腺摘除の施行歴があった。

本開発プログラムで対象とした患者は、既存の gMG 療法による最善の治療（コルチコステロイド、AZA、MMF、MTX、CYC、TAC、シクロホスファミドなど）を受けたにもかかわらず深刻な病状が持続し、高いアンメットメディカルニーズを示している難治性 gMG 患者集団を代表するものである。

2.5.5.2 エクリズマブ曝露期間

ECU-MG-301 試験の安全性解析対象集団における試験期間は、両投与群で同程度であった。エクリズマブ群の投与期間の中央値（範囲）は、183.0 日（22～197 日）であった。ECU-MG-302 試験においても、試験期間及び投与期間は、両投与群で同程度であった。プラセボ／エクリズマブ群の投与期間の中央値（範囲）は 281.0 日（85～672 日）であり、エクリズマブ／エクリズマブ群では 284.5 日（1～645 日）であった。データカットオフ（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点で、試験継続中の全患者（合計 108 例、プラセボ／エクリズマブ群：57 例、エクリズマブ／エクリズマブ群：51 例）が ECU-MG-302 試験の一環としてエクリズマブを 26 週間以上投与された（Study ECU-MG-302 Table 14.1.4.3.3）。

ECU-MG-302 試験におけるエクリズマブ総投与量の中央値（範囲）は、プラセボ／エクリズマブ群が 26100 mg（9600～60600 mg）、エクリズマブ／エクリズマブ群が 25800 mg（1200～56400 mg）であり、両投与群で同程度であった。ECU-MG-301 試験のエクリズマブ群では、18000 mg（3550～19200 mg）であった。

ECU-MG-302 試験の両投与群における曝露の患者年（プラセボ／エクリズマブ群：56.3、エクリズマブ／エクリズマブ群：49.9）は、ECU-MG-301 試験のエクリズマブ群（29.6）と比較して

長かった。ECU-MG-302 試験のエクリズマブ／エクリズマブ群の患者と、ECU-MG-301 試験のエクリズマブ群のうち ECU-MG-302 試験に移行しなかった患者に関して、ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験を合算した曝露の総患者年は、79.6 であった。

日本人患者の ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験におけるエクリズマブ総投与日数は、データカットオフ（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点で 4462 日であった。また、日本人患者における曝露の総患者年は 12.2 患者年であった（Study ECU-MG-301 Table 14.3.1.1.2.3 及び Study ECU-MG-302 Table 14.3.1.1.2.3）。

2.5.5.3 安全性及び忍容性の評価方法

臨床的安全性の概要（M 2.7.4）では、各試験の結果を個別に提示している。第 II 相試験（C08-001 試験）の結果は単独で、第 III 相試験（ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験）の結果は並べて示した。

ECU-MG-302 試験は ECU-MG-301 試験の継続試験であるため、第 III 相試験の併合解析結果は示していない。解析対象集団は ECU-MG-301 試験から移行した患者集団である。

第 II 相試験（C08-001 試験）のデータは、試験の規模が小さいこと（14 例）、クロスオーバーデザインであること、エクリズマブが低用量（600/900 mg）であることから、第 III 相試験との併合解析は実施しなかった。

曝露及び安全性の併合解析結果は M 5 に表で示す。

製造販売後データは、定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）第 14 報（データロックポイント：2016 年 10 月 1 日）に基づいている。

2.5.5.3.1 有害事象の概括

ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験における有害事象の概要を表 2.5.5.3.1-1 に並べて示す。

全体として、ECU-MG-301 試験で示された安全性プロファイルは、PNH 及び aHUS の臨床試験並びに製造販売後調査で報告されたエクリズマブの安全性プロファイルと一致しており、IST を受けている難治性 gMG 患者で得られた安全性プロファイルとも一致すると考えられた。安全性解析対象集団の 125 例中 109 例（82.7%）に、合計 767 件の TEAE が報告された。TEAE の発現率は、エクリズマブ群［53 例（85.5%）、361 件］と比較してプラセボ群［56 例（88.9%）、406 件］で高かった。両投与群ともに、TEAE の約半数で治験薬との因果関係は「関連なし」と判断され、重症度は軽度又は中等度が多かった。試験期間中に合計 50 件（エクリズマブ群：17 件、プラセボ群：33 件）の SAE が報告された。SAE の発現例数（割合）は、エクリズマブ群［9 例（14.5%）］と比較してプラセボ群［18 例（28.6%）］で多かった。4 例（全てエクリズマブ群）が有害事象発現のため試験を中止した。

ECU-MG-302 試験に移行した患者のうち、107 例（91.5%）に TEAE が発現した。治験薬と関連がある有害事象の発現例数は 65 例（55.6%）であった。ECU-MG-301 試験の結果と同様に、ECU-MG-302 試験における有害事象の大半は軽度又は中等度であった。治験薬投与中に発現した重篤な有害事象（TESAE）は 35 例（29.9%）に 69 件発現した。3 例が有害事象発現のため試験を中止した。

日本人患者における有害事象の発現率及び種類は、全体の患者集団の結果と同様であった。日本人患者と非日本人患者における有害事象の詳細な比較は、M 2.7.4.5.1.3.1 に示す。

表 2.5.5.3.1-1　TEAE の概要（ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験）－安全性解析対象集団

有害事象カテゴリー	ECU-MG-301 試験				ECU-MG-302 試験					
	プラセボ N = 63		エクリズマブ N = 62		プラセボ／エクリズマブ N = 61		エクリズマブ／エクリズマブ N = 56		全体 N=117	
	件数 n	例数 n (%)	件数 n	例数 n (%)	件数 n	例数 n (%)	件数 n	例数 n (%)	件数 n	例数 n (%)
AE	406	56 (88.9)	361	53 (85.5)	476	55 (90.2)	449	52 (92.9)	925	107 (91.5)
関連あり	210	33 (52.4)	177	41 (66.1)	185	30 (49.2)	197	35 (62.5)	382	65 (55.6)
関連なし	196	48 (76.2)	184	45 (72.6)	291	49 (80.3)	252	47 (83.9)	543	96 (82.1)
軽度	280	52 (82.5)	264	49 (79.0)	322	52 (85.2)	314	47 (83.9)	636	99 (84.6)
中等度	98	34 (54.0)	74	26 (41.9)	123	30 (49.2)	98	35 (62.5)	221	65 (55.6)
重度	28	16 (25.4)	23	8 (12.9)	31	14 (23.0)	37	13 (23.2)	68	27 (23.1)
中止に至った AE	ND	0 (0.0)	ND	4 (6.5)	ND	1 (1.6)	ND	2 (3.6)	ND	3 (2.6)
SAE	33	18 (28.6)	17	9 (14.5)	37	18 (29.5)	32	17 (30.4)	69	35 (29.9)
関連あり	10	8 (12.7)	10	5 (8.1)	10	9 (14.8)	21	8 (14.3)	31	17 (14.5)
関連なし	23	12 (19.0)	7	5 (8.1)	27	10 (16.4)	11	9 (16.1)	38	19 (16.2)
中止に至った SAE	ND	0 (0.0)	ND	4 (6.5)	ND	1 (1.6)	ND	2 (3.6)	ND	3 (2.6)
死亡	ND	0 (0.0)	ND	0 (0.0)	ND	0 (0.0)	ND	1 (1.8)	ND	1 (0.9)

注：発現率は、個々の投与群又は全体の患者数を分母として算出した。TEAE はエクリズマブの初回投与中又は投与後に発現した有害事象である。「関連あり」に含まれる有害事象の定義には日本の定義を用いた；「関連あり（definitely）」、「おそらく関連あり（probably）」、「関連があるかもしれない（possibly）」及び「おそらく関連なし（unlikely related）」と判断された有害事象が「関連あり」に含まれ、「関連なし（not related）」と判断された有害事象が「関連なし」に含まれる。
略語：AE = 有害事象、ND = 該当なし、SAE = 重篤な有害事象
出典：Study ECU-MG-301 Table 14.3.1.2.2.3.2; Study ECU-MG-302 Table 14.3.1.2.2.3; Module 2.7.4.2.1.1

2.5.5.3.2 比較的よくみられる有害事象

ECU-MG-301 又は ECU-MG-302 試験のいずれかの投与群で 10%以上に発現した TEAE を表 2.5.5.3.2-1 に示す。エクリズマブ投与患者に多く認められた TEAE は、頭痛、鼻咽頭炎、下痢、上気道感染及び重症筋無力症であった。それらの TEAE の ECU-MG-301 試験における発現率は、重症筋無力症のみプラセボ群で高かったことを除き、両投与群で同程度であった。中間解析データカットオフ（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、ECU-MG-302 試験期間中（エクリズマブ投与中）に、ECU-MG-301 試験のプラセボ群から継続試験（ECU-MG-302 試験）に移行した患者で TEAE として発現した MG の発現率は、エクリズマブ／エクリズマブ群における結果と同程度であった。

エクリズマブ長期投与による TEAE の発現率又は種類に対する影響は報告されなかった。ECU-MG-302 試験のエクリズマブ／エクリズマブ群の患者（第 III 相試験全体のエクリズマブ投与期間が通算 52 週間以上の患者が 82.3%、通算 78 週間以上の患者が 32.3%）における TEAE の発現率及び種類は、投与期間が短い患者［ECU-MG-301 試験のエクリズマブ群（26 週間エクリズマブを投与）又は ECU-MG-302 試験のプラセボ／エクリズマブ群（52 週間エクリズマブを投与された患者が 34.4%)］における結果と同様であった。

詳細は M 2.7.4.2.1.3 に示す。

表 2.5.5.3.2-1　発現率 10%以上の TEAE（ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験）－安全性解析対象集団

	ECU-MG-301 試験		ECU-MG-302 試験		
	プラセボ N = 63	エクリズマブ N = 62	プラセボ／エクリズマブ N = 61	エクリズマブ／エクリズマブ N = 56	全体 N = 117
曝露の患者年	31.1	29.6	56.3	49.9	106.2
基本語, n (%)					
関節痛	3 (4.8)	1 (1.6)	4 (6.6)	10 (17.9)	14 (12.0)
背部痛	6 (9.5)	5 (8.1)	7 (11.5)	2 (3.6)	9 (7.7)
気管支炎	1 (1.6)	3 (4.8)	4 (6.6)	6 (10.7)	10 (8.5)
咳嗽	3 (4.8)	1 (1.6)	4 (6.6)	7 (12.5)	11 (9.4)
下痢	8 (12.7)	8 (12.9)	8 (13.1)	9 (16.1)	17 (14.5)
頭痛	12 (19.0)	10 (16.1)	20 (32.8)	11 (19.6)	31 (26.5)
インフルエンザ	1 (1.6)	1 (1.6)	4 (6.6)	6 (10.7)	10 (8.5)
筋肉痛	2 (3.2)	5 (8.1)	7 (11.5)	4 (7.1)	11 (9.4)
重症筋無力症	11 (17.5)	6 (9.7)	8 (13.1)	9 (16.1)	17 (14.5)
鼻咽頭炎	10 (15.9)	9 (14.5)	13 (21.3)	15 (26.8)	28 (23.9)
悪心	9 (14.3)	8 (12.9)	8 (13.1)	4 (7.1)	12 (10.3)
四肢痛	2 (3.2)	4 (6.5)	7 (11.5)	5 (8.9)	12 (10.3)
上気道感染	12 (19.0)	10 (16.1)	5 (8.2)	8 (14.3)	13 (11.1)

注：TEAE は治験薬の初回投与以降に発現した AE である。同一患者に特定の SOC に分類される TEAE が複数回発現した場合は、当該 SOC について 1 例として集計した。PT についても同様に集計した。発現率は、個々の投与群又は全体の患者数を母数として算出した。
略語：AE = 有害事象、SOC = 器官別大分類、TEAE = 治験薬投与中に発現した有害事象
出典：Study ECU-MG-301 Table 36 (Table 14.3.1.2.8.3.1); Study ECU-MG-302 Table 21 (Table 14.3.1.2.4.3); Module 2.7.4.2.1.3

2.5.5.3.3 治験薬と関連がある有害事象

ECU-MG-301 試験では、治験薬と関連がある TEAE の発現例数及び割合が、プラセボ群［33 例（52.4%）］と比較してエクリズマブ群［41 例（66.1%）］で高かった。これに関して、「感染症および寄生虫症」を除く他の SOC では、治験薬と関連がある TEAE で両群間に臨床的に問題となる差は認められなかった。「感染症および寄生虫症」の TEAE の総発現例数は両投与群で同程度であったが［プラセボ群：35 例（55.6%）、エクリズマブ群：41 例（66.1%）］、そのうち治験薬と関連がある TEAE は、エクリズマブ群［25 例（40.3%）］と比較してプラセボ群［14 例（22.2%）］で少なかった（表 2.5.5.3.3-1）。エクリズマブ群で認められた治験薬と関連がある有害事象の多くは、軽度又は中等度、かつ非重篤であり、エクリズマブの中断を必要としなかった。

ECU-MG-302 試験では、合計 65 例（55.6%）に治験薬と関連がある有害事象が認められた［プラセボ／エクリズマブ群：30 例（49.2%）、エクリズマブ／エクリズマブ群：35 例（62.5%）］。全体として、治験薬と関連がある有害事象で多くみられたのは、頭痛［14 例（12.0%）］及び下痢［10 例（8.5%）］であった。

いずれの試験でも髄膜炎菌感染は報告されておらず、PNH 及び aHUS で確立された安全性プロファイルを参照した場合、SOC「感染症および寄生虫症」の治験薬と関連がある TEAE から、エクリズマブ又は難治性 gMG 患者への使用における新たな問題点として特定されたものはなかった。

詳細は M 2.7.4.2.1.5 を参照。

表 2.5.5.3.3-1　因果関係評価別の SOC「感染症および寄生虫症」の TEAE（ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験）－安全性解析対象集団

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	ECU-MG-301 試験				ECU-MG-302 試験					
	プラセボ (N = 63)		エクリズマブ (N = 62)		プラセボ／エクリズマブ (N = 61)		エクリズマブ／エクリズマブ (N = 56)		全体 (N = 117)	
	関連あり n (%)	関連なし n (%)	関連あり n (%)	関連なし n (%)	関連あり n (%)	関連なし n (%)	関連あり n (%)	関連なし n (%)	関連あり n (%)	関連なし n (%)
感染症および寄生虫症	14 (22.2)	26 (41.3)	25 (40.3)	22 (35.5)	17 (27.9)	29 (47.5)	19 (33.9)	33 (58.9)	36 (30.8)	62 (53.0)
ダニ皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
菌血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体部白癬	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
気管支炎	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (3.2)	0 (0.0)	4 (6.6)	2 (3.6)	4 (7.1)	2 (1.7)	8 (6.8)
カンジダ感染	0 (0.0)	2 (3.2)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蜂巣炎	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	3 (2.6)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜炎	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)
サイトメガロウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
医療機器関連感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
憩室炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	2 (1.7)
耳感染	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
眼感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)
心内膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸菌性尿路感染	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.5.5.3.3-1　因果関係評価別の SOC「感染症および寄生虫症」の TEAE（ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験）－安全性解析対象集団（続き）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	ECU-MG-301 試験				ECU-MG-302 試験					
	プラセボ (N = 63)		エクリズマブ (N = 62)		プラセボ／エクリズマブ (N = 61)		エクリズマブ／エクリズマブ (N = 56)		全体 (N = 117)	
	関連あり n (%)	関連なし n (%)	関連あり n (%)	関連なし n (%)	関連あり n (%)	関連なし n (%)	関連あり n (%)	関連なし n (%)	関連あり n (%)	関連なし n (%)
真菌感染	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	3 (5.4)	4 (3.4)	4 (3.4)
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	3 (4.9)	3 (5.4)	0 (0.0)	3 (2.6)	3 (2.6)
消化管感染	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
陰部単純ヘルペス	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉炎	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘリコバクター性胃炎	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
帯状疱疹	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)
麦粒腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)
感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
インフルエンザ	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	3 (4.9)	3 (5.4)	3 (5.4)	4 (3.4)	6 (5.1)
喉頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
下気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
マイコプラズマ感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
細菌性爪床感染	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	3 (4.8)	7 (11.1)	3 (4.8)	6 (9.7)	4 (6.6)	9 (14.8)	4 (7.1)	11 (19.6)	8 (6.8)	20 (17.1)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	ECU-MG-301 試験				ECU-MG-302 試験					
	プラセボ (N = 63)		エクリズマブ (N = 62)		プラセボ／ エクリズマブ (N = 61)		エクリズマブ ／エクリズマブ (N = 56)		全体 (N = 117)	
	関連あり n (%)	関連なし n (%)	関連あり n (%)	関連なし n (%)	関連あり n (%)	関連なし n (%)	関連あり n (%)	関連なし n (%)	関連あり n (%)	関連なし n (%)
食道カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
口腔カンジダ症	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
口腔真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (8.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)
口腔感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外耳炎	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
慢性中耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
爪囲炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	2 (3.6)	1 (0.9)	2 (1.7)
肺炎	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (3.2)	2 (3.2)	1 (1.6)	2 (3.3)	2 (3.6)	0 (0.0)	3 (2.6)	2 (1.7)
処置後感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
前立腺感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
シュードモナス性敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
歯髄炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
腎盂腎炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
ＲＳウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	ECU-MG-301 試験				ECU-MG-302 試験					
	プラセボ (N = 63)		エクリズマブ (N = 62)		プラセボ／ エクリズマブ (N = 61)		エクリズマブ ／エクリズマブ (N = 56)		全体 (N = 117)	
	関連あり n (%)	関連なし n (%)	関連あり n (%)	関連なし n (%)	関連あり n (%)	関連なし n (%)	関連あり n (%)	関連なし n (%)	関連あり n (%)	関連なし n (%)
気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	2 (3.6)	1 (0.9)	2 (1.7)
敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)
敗血症性ショック	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
副鼻腔炎	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (3.6)	1 (1.8)	3 (2.6)	2 (1.7)
細菌性副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
ブドウ球菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
皮下組織膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
白癬感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
扁桃炎	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	2 (1.7)
歯膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (3.3)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)	3 (2.6)
歯感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
上気道感染	6 (9.5)	7 (11.1)	8 (12.9)	4 (6.5)	3 (4.9)	2 (3.3)	6 (10.7)	2 (3.6)	9 (7.7)	4 (3.4)
尿路感染	3 (4.8)	3 (4.8)	2 (3.2)	2 (3.2)	2 (3.3)	2 (3.3)	4 (7.1)	1 (1.8)	6 (5.1)	3 (2.6)
細菌性尿路感染	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腟感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
水痘	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
外陰部腟カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	ECU-MG-301 試験				ECU-MG-302 試験					
	プラセボ (N = 63)		エクリズマブ (N = 62)		プラセボ／エクリズマブ (N = 61)		エクリズマブ／エクリズマブ (N = 56)		全体 (N = 117)	
	関連あり n (%)	関連なし n (%)	関連あり n (%)	関連なし n (%)	関連あり n (%)	関連なし n (%)	関連あり n (%)	関連なし n (%)	関連あり n (%)	関連なし n (%)
外陰腟真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
創傷感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)

注：TEAE は治験薬の初回投与以降に発現した AE である。「関連あり」の AE は、治験薬との因果関係を「関連あり（definitely）」、「おそらく関連あり（probably）」、「関連があるかもしれない（possibly）」又は「おそらく関連なし（unlikely related）」と判断された AE と定義した。「関連なし」の AE は、治験薬との因果関係を「関連なし（not related）」と判断された AE と定義した。同一患者に特定の SOC 及び因果関係判定に分類される TEAE が複数回発現した場合は、当該 SOC 及び因果関係について 1 例として集計した。PT についても同様に集計した。発現率は、個々の投与群又は全体の患者数を母数として算出した。
略語：AE = 有害事象、SOC = 器官別大分類、TEAE = 治験薬投与中に発現した有害事象
出典：Study ECU-MG-301 Table 14.3.1.4.1.3.2; Study ECU-MG-302 Table 14.3.1.4.2.3; Module 2.7.4.2.1.5

2.5.5.3.4 死亡

開発プログラムでは、エクリズマブ投与を受けた 3 例が死亡した。

1 例目は、ECU-MG-301 試験のエクリズマブ群に割り付けられた 7[redacted] 歳白人女性（患者番号[redacted]-002[redacted]）であり、投与中止後に死亡した。本患者は Day 128 に MG クリーゼのために試験中止となった。Day 112、患者は MG の増悪により入院した。12 日間（Day 113 から 124）に 5 回の PE／プラズマフェレーシスが施行され、5 回中 4 回では施行後に治験薬の追加投与が行われた。患者は入院を継続したが、Day 126 に MG クリーゼ発現のために集中治療室（ICU）に移された。ICU 管理下で IVIg 治療が数回行われ、入院中に複数の有害事象が発現した。患者が死亡した[redacted]年[redacted]月[redacted]日（試験中止の 90 日後）時点で、肺炎、敗血症及びクロストリジウム・ディフィシレ感染は回復していたが、無気肺、処置後瘻孔及び重症疾患ミオパチーの転帰は未回復であった。これらの有害事象発現時に使用していた併用薬は、以下のとおりである：アルプラゾラム、citalopram、ファモチジン、human mixtard、ヒトインスリン、MMF、pantoprazole sodium sesquihydrate、塩化カリウム、ピリドスチグミン、スクラルファート及びサルブタモール硫酸塩。治験責任医師は、治験薬と有害事象（MG 及び MG クリーゼ）の因果関係を「関連があるかもしれない」と判断した。本患者の叙述は M5 Study ECU-MG-301 Appendix 14.3.3 に示す。

2 例目は、ECU-MG-302 試験のエクリズマブ／エクリズマブ群に割り付けられた 2[redacted]歳白人女性（患者番号[redacted]-001[redacted]）である。本患者は[redacted]年[redacted]月[redacted]日の中間解析データカットオフ時点より前に死亡した。本患者は、有害事象を発現することなく ECU-MG-301 試験を完了し、[redacted]年[redacted]月[redacted]日、ECU-MG-302 試験のエクリズマブ初回投与を受けた。ECU-MG-302 試験期間中は、併用薬としてアザチオプリン（1 日量 175 mg）、メチルプレドニゾロン（1 日おきに 16～28 mg）及びピリドスチグミン臭化物（60 mg を 1 日 5 回）を投与された。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 71）にエクリズマブを投与された後、発熱、悪心、下痢及び関連する頭痛が数日間続いたため、[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 81）に入院した。発熱により、治験薬の投与を中断した。感染の可能性があったため、[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 83）から[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 84）にセフトリアキソンを投与したが、感染症専門家によりウイルス感染の可能性が高いことが提言され、投与を中止し、[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 88）にセフトリアキソン投与を再開した。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 89）、本患者は脱力、関節痛及び息切れを発現し、Neuro subintensive care unit に移動した。肝酵素、総ビリルビン及び C 反応性タンパクが顕著に上昇していた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 90）、体温は平常に戻ったが、呼吸困難／頻呼吸及び頻脈が継続し、ICU に移動した。頻脈に対して、低用量の β ブロッカー（ビソプロロールフマル酸塩）が投与された。同日に実施したコンピュータ断層撮影検査では、両側性肺炎、肝腫大、無石性胆嚢炎及び腹水が認められた。血小板減少症の悪化が続き、白血球減少症及び貧血が発現し、肝機能検査値の上昇が続いた。抗生物質（バンコマイシン及びイミペネム／シラスタチン）の投与を開始した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 91）、患者は黄疸を伴う肝不全を発現し、抗ウイルス剤の投与を開始した。翌日、検査結果から、急性サイトメガロウイルス（CMV）感染と診断された。この時点で、本患者は挿管され、鎮静状態に保たれていた。播種性血管内凝固（DIC）を発現したため、数種類の輸液を投与した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 93）、胆嚢が感染源である可能性が考えられたため、腹腔鏡下胆嚢摘出術を実施した。胆嚢摘出術後、血小板減少症及び持続中の DIC に続発した凝固因子欠乏が原因で持続的な出血が認められた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 94）、腎不全の治療のため、持続的静静脈血液透析を開始した。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 95）時点で、持続性出血の結果、血液量減少性ショック、並びに心不

全及び低潅流を含む多臓器不全を発現していた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 96）、徐脈を発現し、心静止に至った。心肺蘇生法を実施したが、蘇生しなかった。死因は、CMV 肝炎及び CMV 誘発 DIC に起因する多臓器不全（主に肝不全）であった。剖検後の症例検討、追加の血液検体検査及び末梢血液塗抹標本から、死因として CMV 関連血球貪食性リンパ組織球症の診断が支持された。治験責任医師により、SAE である発熱、貪食細胞性組織球症及び肝不全とエクリズマブとの因果関係は「関連があるかもしれない」と判断された。また、SAE である敗血症及び CMV 感染とエクリズマブとの因果関係は「おそらく関連あり」と判断された。DIC とエクリズマブとの因果関係は、治験責任医師により「おそらく関連なし」と判断された。本患者は、[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 71）の Week 10 の投与以降、エクリズマブ投与を再開することはなかった。これらの有害事象の発現時点で、患者は以下の併用薬を使用していた：アザチオプリン、メタミゾールナトリウム、メチルプレドニゾロン、ナプロキセン、アセトアミノフェン。治験依頼者の意見として、これらの臨床症候群に関連する事象とエクリズマブとの因果関係は、臨床像が複雑であり、複数の交絡因子が関与していることから、断定することは困難と考える。本患者の剖検に関する詳細は、M5 Study ECU-MG-302 Appendix 14.3.3 に示す。

3 例目（患者番号 [redacted]-002[redacted]）は、[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点より後に死亡した。本患者は 5[redacted]歳白人男性であり、15年前*年に MG（MGFA 分類：クラス IVb）と診断された。既往歴は、MG 再燃（6 回）、高血圧、気管支拡張症及び重度の喫煙習慣（1 日 20 本）であった。本患者は、プラセボ／エクリズマブ群に割り付けられ、有害事象を発現することなく ECU-MG-301 試験を完了した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、ECU-MG-302 試験のエクリズマブ初回投与を受け、データカットオフ日*までに SAE の発現はなかった。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 464）、Week 68 の来院でエクリズマブ最終投与を受けた。この時点で呼吸困難及び両下肢の圧痕浮腫が認められ、また胸部 X 線画像でうっ血性心不全（CHF）の所見が得られ、治療を必要とした。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 468）、CHF が悪化し、低酸素症が発現した。低血圧、白血球増加症、好中球増加症、腎不全、凝血異常、高ビリルビン血症及び新たに発現したトランスアミナーゼ上昇のため、本患者は挿管され ICU に入院した。短期で norepinephrine を投与し、初期に心肺の状態が改善した。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 469）、膿性痰、左右下葉の浸潤影及び肺間質浮腫が発現した。ICU で測定した心エコー図では、右心負荷を伴う右室拡張の所見が得られた。静脈内抗生物質治療としてメロペネム投与を開始した。本患者は ICU に留まり、[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 471）に抜管した。肺は改善したが、臨床的に関連性が高い肝機能障害及び腎機能障害の徴候は継続していた。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 479）、左下肢に疼痛が生じた。ドップラーエコー検査で、膝窩及び腓腹筋に深部静脈血栓症の所見が得られ、抗凝固療法として bemiparin sodium 及びヘパリンを投与した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 480）、転倒した後、意識レベルが低下し、無反応となった。心肺蘇生法を実施し、一時的に安定した。

数時間後、悪心、低血圧に伴う嘔吐及び低酸素症が発現し、挿管された。胸部／腹部コンピュータ断層撮影検査で、両肺に高レベルの血栓症に基づく肺塞栓症の所見が認められ、線溶療法を実施した。血栓溶解療法にもかかわらず、低血圧が継続し、無脈性電気活動を呈し、心肺蘇生法及びノルアドレナリン投与を要した。血漿及び赤血球濃厚液パックなどを用いた延命治療を実施したが、難治性ショックが継続し、収縮期血圧は 40 mmHg であった。家族からの延命治療中止の申し出を受け、午後 8 時 40 分に死亡が宣告された。死因は広範肺血栓症と考えられた。家族は剖検を勧められたが辞退した。SAE である深部静脈血栓症及び肺塞栓症とエクリズマブとの因果

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

関係は、治験責任医師により「おそらく関連なし」と判断された。また、SAE である心原性ショックとエクリズマブの因果関係は「関連があるかもしれない」と判断された。

2.5.5.3.5 治験薬投与中に発現した重篤な有害事象

ECU-MG-301 試験の 125 例中 27 例（21.6%）に、合計 50 件（プラセボ群：33 件、エクリズマブ群：17 件）の SAE が報告された。治験薬投与中に発現した重篤な有害事象（TESAE）の発現例数（割合）は、エクリズマブ群が 9 例（14.5%）であるのに対して、プラセボ群は 18 例（28.6%）であった。これと一致して、入院を要した 27 例のうち、18 例がプラセボ群であり、9 例がエクリズマブ群であった。SOC 別では、「感染症および寄生虫症」で SAE の報告が最も多く、プラセボ群で 6 例（9.5%）、エクリズマブ群で 3 例（4.8%）に認められた。

SAE として、MG がプラセボ群の 8 例（12.7%）、エクリズマブ群の 5 例（8.1%）に報告された。MG クリーゼは、エクリズマブ群の 1 例（1.6%）に報告された。

ECU-MG-302 試験の結果は、ECU-MG-301 試験の結果と同様であった。データカットオフ日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、新たな安全性シグナルは検出されなかった。詳細は M 2.7.4.2.1.10 を参照。

2.5.5.3.6 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象（AESI）は、エクリズマブの他の適応症の臨床試験及び製造販売後データ、並びに難治性 gMG の開発プログラムから得られたデータに基づき、医薬品安全性担当医師及び臨床試験チームの医師によって特定された。AESI には、感染症（髄膜炎菌感染、アスペルギルス感染、その他重篤な感染）、敗血症、注入に伴う反応、重篤な皮膚反応、心障害及び血管浮腫が含まれた。ECU-MG-301 試験における AESI の報告件数は、プラセボ群が 19 件［11 例（17.5%）］、エクリズマブ群が 6 件［4 例（6.5%）］であった。最も多く報告された AESI の SOC は「感染症および寄生虫症」であり、次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」であった。

ECU-MG-301 試験における重篤な感染症の発現率は、プラセボ群（9.5%）と比較して、エクリズマブ群（3.2%）で低かった（表 2.5.5.3.6-1）。

SOC「感染症および寄生虫症」の TEAE は大部分が非重篤であり、SAE はエクリズマブ群の 3 例（4 件）及びプラセボ群の 6 例（7 件）に認められた。難治性 gMG の開発プログラムでは、現在までに髄膜炎菌感染は報告されていない。

本臨床開発プログラムで報告された AESI の詳細は、M 2.7.4.2.1.12 に示す。

表 2.5.5.3.6-1　投与群別の注目すべき重篤な有害事象

	プラセボ (N = 63)		エクリズマブ (N = 62)		全体 (N = 125)	
器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	**件数 n**	**例数 n (%)**	**件数 n**	**例数 n (%)**	**件数 n**	**例数 n (%)**
発現件数及び例数	7	6 (9.5)	4	2 (3.2)	11	8 (6.4)
感染症および寄生虫症	7	6 (9.5)	4	2 (3.2)	11	8 (6.4)
菌血症	0	0 (0.0)	1	1 (1.6)	1	1 (0.8)
憩室炎	0	0 (0.0)	2	1 (1.6)	2	1 (0.8)
心内膜炎	0	0 (0.0)	1	1 (1.6)	1	1 (0.8)
胃腸炎	2	1 (1.6)	0	0 (0.0)	2	1 (0.8)
扁桃炎	1	1 (1.6)	0	0 (0.0)	1	1 (0.8)
上気道感染	2	2 (3.2)	0	0 (0.0)	2	2 (1.6)
細菌性尿路感染	1	1 (1.6)	0	0 (0.0)	1	1 (0.8)
水痘	1	1 (1.6)	0	0 (0.0)	1	1 (0.8)

出典：Study ECU-MG-301 CSR Table 14.3.2.1.1.7.3; Module 2.7.4.2.1.12

2.5.5.3.7　投与中止

ECU-MG-301 試験では、7 例（プラセボ群 : 2 例、エクリズマブ群 : 5 例）が試験を中止した（表 2.5.5.3.7-1）。エクリズマブ群の中止理由は、4 例が有害事象、1 例が同意撤回であった。有害事象を理由に投与中止した患者の叙述は、M5 Study ECU-MG-301 Appendix 14.3.3 に示す。また、投与中止に至った有害事象及び治験依頼者の因果関係評価を含む簡単な叙述を以下に示す。

- 患者番号 [redacted]-002[redacted]（SAE：筋無力症クリーゼ、因果関係：おそらく関連なし）
  [redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 112）に MG の悪化を認め、患者は PE／プラズマフェレーシスを目的に入院した。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 127）、筋無力症クリーゼ発現のため、ICU に移された。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 128）、患者は試験を中止した。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（治験薬最終投与の 89 日後、また初回投与の 215 日後）、臨床状態はさらに悪化し、徐脈及び心静止を呈した後、患者は死亡した。剖検は実施されず、死亡証明書は提供されなかった。治験薬（エクリズマブ）は有害事象（MG クリーゼ）のために投与中止となった。最終投与日は、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 126）であった。

- 患者番号 [redacted]-001[redacted]（SAE：腸管穿孔、因果関係：おそらく関連なし）
  [redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 107）、憩室炎及び腸管穿孔が発現し、いずれも治験中に再発を認めた（10年前*年初めの登録時、憩室炎の病歴あり）。治験期間中、患者には prednisone 及びアスピリンが投与された（MMF は、憩室炎及び腸管穿孔の初回発現後に中止された）。患者は、抗生物質（メトロニダゾール及びピペラシリン・タゾバクタムの IV 投与、並びにアモキシシリン及びメトロニダゾールの経口投与）による保存的治療を受けるために入院した。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 112）、患者は退院し、有害事象は回復したと判断された。治験薬（エクリズマブ）は腸管穿孔のために投与中止となった。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

ステロイド療法及び MMF により消化管潰瘍及び消化管穿孔の発現リスクが増大することは、既に明らかにされている。これと同様に、アスピリン又は非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）の常用と憩室炎又は憩室出血の発現リスク増大との関連性も指摘されている。

投与中止後の追跡調査

患者（[redacted]-001[redacted]）は、 Day 127* にクリニックでナース・プラクティショナーに面会した際、複視が「8 月以降は基本的に改善し、眼も開くようになった」と報告した。また、過去 3 ヵ月間は二相性気道陽圧（BiPap）の装着を夜間のみとしており、下肢筋力はまだ「少し弱い」ために杖を使用しているが、腕の筋肉は「強くなった」と報告した。翌年* 年 2 月、主治医の神経科医に面会した。その際、患者は「状態が再び悪くなった」と述べ、1 日 12～13 時間の BiPap 装着、下肢の筋力低下、頻回の複視、断続的な嚥下障害を報告した。この時、患者はミコフェノール酸中止のまま、prednisone 25 mg/日を継続していた。4 月初旬、患者は継続試験に参加するため評価を受けたが、呼吸筋力低下のためにスクリーニングで組入れ不可となった。翌年* 年 5 月、prednisone 40 mg/日に増量された。患者は神経筋トレーニングを専門とする神経科医のいる近医の大病院に紹介されたが、5 月下旬の時点で患者は来院しなかった。患者は憩室炎及び腸管穿孔が再発したために、5 月に入院していたと報告された。

- 患者番号 [redacted]-003[redacted]（SAE：前立腺癌、因果関係：関連なし）

患者には良性前立腺肥大症の病歴があった。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 84）、腹部コンピュータ断層撮影が施行され、以下の所見が得られた：軟部組織の肥大（9 × 7 cm 左）を伴う骨盤骨の巨大な溶骨性病変、前立腺腫大、膀胱浸潤及び後腹膜、骨盤下部並びに鼠径部のリンパ節症。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（投与 85 日目）に骨シンチグラフィが施行され、骨転移を伴う前立腺腺癌（前立腺癌）と診断された。治験薬（エクリズマブ）は、有害事象（前立腺癌）のために投与中止となった。データベースロック時点で、有害事象（前立腺癌及び骨転移）の転帰はいずれも未回復であった。

投与中止後の追跡調査

患者（[redacted]-003[redacted]）は、癌治療のため試験を中止した後に MG が悪化し、発語及び食事の状態が試験開始前のベースライン水準に戻った。試験中止後、臨床的悪化も認められ、IVIg を受けた。眼瞼下垂が再発し、午後になると会話や嚥下ができず、流動食を必要とし、50 m 以上歩行できない状態であった。また、呼吸が弱く、横になって眠れない状態であった。MG に対する治療薬の増量が必要であり、ミコフェノール酸追加投与（1000 mg を 1 日 2 回）及びレスキュー治療である IVIg などを受けた。本患者は緩和ケアに移った。中止から約 15 ヵ月後にエクリズマブの例外的使用を開始したところ、急速に症状が改善した。前年の QMG 総スコアは 12 付近で安定していた。エクリズマブの例外的使用開始後、4 週間の導入期が終了するまでに QMG 総スコアは 5 に改善した。以前は 50 m 以上歩行できなかったが、概ね 50 分間継続して歩行できるようになった。また、以前はできなかったが、横になって眠れるようになった。再び固形物を摂取できるようになり、3 ヵ月経たずに体重が 15 kg 増加した。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

- 患者番号 [redacted]-004[redacted]（SAE：菌血症、因果関係：おそらく関連あり）

  [redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 41）、患者は発熱（39.0°C）、悪寒、頻脈、多汗症、習慣性咳嗽、白色痰の喀出及び頭痛のために救命救急室を受診した。精査入院となり、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 41）から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 70）まで抗生物質の IV 投与が行われた。血液培養の結果は、*Moraxella lacunata* 陽性であった。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 58）、血液培養を再度実施した結果、*Moraxella lacunata* 陰性であった。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 62）、患者は退院した。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 80）、治験薬（エクリズマブ）最終投与の 48 日後、有害事象（菌血症）のために患者は試験を中止した。

  gMG は呼吸筋の障害と関連しており、本患者においても安静時の息切れが認められた。また、喫煙と慢性閉塞性肺疾患との因果関係も確立しており、本患者ではベースライン時に喫煙による慢性咳嗽及び白色痰の喀出が認められた。*Moraxella* 感染の発現に深くかかわる呼吸障害・疾患の悪化に関して、本患者では難治性 gMG 及び喫煙がともに相当なリスクであったと考えられる。

  投与中止後の追跡調査

  試験前、患者（[redacted]-004[redacted]）は家から出られず、ほとんど歩けない状態であり、動作の多くに介助を要した。患者の社会生活には著しい制限があった。複視の問題も大きく、特に筋力低下と疲労が強い夕方は、本を読んだり、テレビを見たりすることができなかったが、試験中止時点では、新聞を読む、テレビを見る、介助なしに自分でシャワーを浴びる又は着替えることができるようになっていた。下肢筋力も改善し、居住する村落を歩くことができた。ECU-MG-301 試験中止後、患者の状態は進行性に悪化したため、prednisone を 60 mg/日に増量した。さらに、TAC 3 mg/12 時間を投与開始した。その後、TAC 投与により症状が著明に改善したため、prednisone の用量を 15 mg 隔日投与に漸減した。翌年*年 4 月 7 日、患者は治験責任医師に対して、抜歯後に抗生物質治療（ストレプトマイシン及びメトロニダゾール）を受けたところ、臨床症状が悪化したと報告した。患者は治験責任医師の診察を受け、IVIg を目的に入院した。現在、患者の状態は軽快しており、TAC 3 mg/12 時間及び prednisone 15 mg 隔日投与を継続している。

同意撤回したエクリズマブ群の 1 例（患者番号 [redacted]-002[redacted]）は、中止理由について「改善が得られなかったことに対する不満」と述べた。

プラセボ群では、2 例（患者番号 [redacted]-002[redacted] 及び [redacted]-002[redacted]）が同意を撤回した。いずれの患者も、同意撤回前 1 週間以内に MG 悪化により入院していた。

ECU-MG-302 試験では、データカットオフ（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点で、合計 13 例（エクリズマブ／エクリズマブ群：7 例、プラセボ／エクリズマブ群：6 例）が試験を中止した（表 2.5.5.3.7-1）。そのうち、エクリズマブ／エクリズマブ群の 1 例（患者番号 [redacted]-001[redacted]）は死亡を理由に試験を中止した（M 2.5.5.3.4）。2 例（各群 1 例ずつ）は有害事象を理由に試験を中止した。これら 3 例の叙述は、M5 Study ECU-MG-302 Appendix 14.3.3 に示し、有害事象を理由に試験を中止した 2 例の試験中止に至った有害事象、治験依頼者の因果関係評価及び投与中止後の追跡調査を含む簡単な叙述を以下に示す。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

- 患者番号 [redacted]-001[redacted]（SAE：重症筋無力症、因果関係：関連なし）
  [redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 146）、患者は入院し、MG クリーゼに伴う急性呼吸不全発現のため ICU 管理下に置かれ、気管内挿管などの呼吸補助を受けた。その前の週の規定来院日、患者は風邪／インフルエンザによる咽頭炎のために来院していなかった。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 149）、治験担当医師は同施設の神経内科医に相談し、IVIg 及びメチルプレドニゾロンの IV 投与を行うことを決めた。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 156）、気管切開が施行された。[redacted] 年[redacted] 年[redacted] 日（Day 176）、患者は退院し、有害事象は回復と判断された。患者は本事象のために試験を中止した。

  投与中止後の追跡調査
  試験中止以降、タクロリムスを増量し、毎月 IVIg を受けた。翌年*年 8 月に臨床的悪化が認められ、4 日間 IVIg を受けた。治験責任医師は、本患者がエクリズマブ投与中止以降、安定した状態であると判断した。

- 患者番号 [redacted]-001[redacted]（SAE：重症筋無力症、因果関係：関連なし）
  Day 248 に SAE である MG の臨床的悪化が発現し、Day 252～272 に血漿交換を 5 回受けたが、回復しなかった。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 280）、本事象のため試験を中止した。データカットオフ日時点で、本事象は未回復であった。

  投与中止後の追跡調査
  同年*年 3 月～11 月に、本患者はレスキュー治療（血漿交換を 6 回、IVIg を 2 回）を受けるため入院した。同年*年 11 月、MMF 投与を開始した。また、3～4 週に 1 回の IVIg と毎日の prednisone 投与を継続した。翌年* 年 4 月時点で、重度の球症状悪化（重度の嚥下障害、発声障害及び易疲労感）が認められ、MMF を 4 ヵ月投与した後も臨床的に安定しなかった。

8 例（プラセボ／エクリズマブ群：5 例、エクリズマブ／エクリズマブ群：3 例）が同意を撤回した。患者番号 [redacted]-001[redacted]（プラセボ／エクリズマブ群）は、疲労及び傾眠を発現し、効果不十分のため試験を中止した。患者番号 [redacted]-001[redacted] 及び [redacted]-001[redacted]（いずれもプラセボ／エクリズマブ群）は、SAE である MG 悪化を発現し、同意を撤回した。患者番号 [redacted]-001[redacted]（プラセボ／エクリズマブ群）は、継続中の脊椎圧迫骨折が悪化し、退院翌日に試験を中止した。4 例（プラセボ／エクリズマブ群：患者番号 [redacted]-001[redacted]、エクリズマブ／エクリズマブ群：患者番号 [redacted]-001[redacted]、[redacted]-002[redacted]、[redacted]-002[redacted]）の同意撤回理由は不明であった。
患者番号 [redacted]-001[redacted]（エクリズマブ／エクリズマブ群）は、医師の判断に基づき試験を中止した。患者番号 [redacted]-001[redacted]（エクリズマブ／エクリズマブ群）は、「その他」の理由で試験を中止した。
C08-001 試験の投与期 1 にエクリズマブを投与された患者は、クロスオーバーの試験デザインに従ってエクリズマブを中止し、ウォッシュアウト期を経て、投与期 2 にプラセボを投与された。当該患者らに関する記述は、M 2.5.5.8.8 に示す。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.5.5.3.7-1　試験を中止した患者の一覧（ECU-MG-301 及び ECU-MG-302 試験）

試験名	患者番号	投与中止日（Day）[a]	中止理由	投与群
ECU-MG-301	[redacted]-002	37 (37/37)	効果不十分を理由とした同意撤回	エクリズマブ
ECU-MG-301	[redacted]-004	80 (80/32)	SAE（菌血症）	エクリズマブ
ECU-MG-301	[redacted]-001	127 (127/99)	SAE（腸管穿孔）	エクリズマブ
ECU-MG-301	[redacted]-002	128 (128/126)	SAE（MG；筋無力症クリーゼ）	エクリズマブ
ECU-MG-301	[redacted]-003	85 (85/70)	SAE（前立腺癌；骨転移）	エクリズマブ
ECU-MG-301	[redacted]-002	28 (28/0)	同意撤回	プラセボ
ECU-MG-301	[redacted]-002	71 (71/0)	同意撤回	プラセボ
ECU-MG-302	[redacted]-001	108 (300/300)	同意撤回	エクリズマブ／エクリズマブ
ECU-MG-302	[redacted]-001 [b]	183 (379/379)	医師の判断	エクリズマブ／エクリズマブ
ECU-MG-302	[redacted]-001	192 (387/324)	SAE（MG）	エクリズマブ／エクリズマブ
ECU-MG-302	[redacted]-001	161 (356/356)	その他	エクリズマブ／エクリズマブ
ECU-MG-302	[redacted]-002	62 (258/197)	同意撤回	エクリズマブ／エクリズマブ
ECU-MG-302	[redacted]-001	96 (292/292)	死亡	エクリズマブ／エクリズマブ
ECU-MG-302	[redacted]-002 [b]	183 (379/379)	同意撤回	エクリズマブ／エクリズマブ
ECU-MG-302	[redacted]-001	113 (309/113)	同意撤回	プラセボ／エクリズマブ
ECU-MG-302	[redacted]-001	98 (293/98)	同意撤回	プラセボ／エクリズマブ
ECU-MG-302	[redacted]-001	544 (740/544)	同意撤回	プラセボ／エクリズマブ
ECU-MG-302	[redacted]-001	280 (478/280)	SAE（MG）	プラセボ／エクリズマブ
ECU-MG-302	[redacted]-001	154 (359/154)	同意撤回	プラセボ／エクリズマブ
ECU-MG-302	[redacted]-001	178 (374/178)	同意撤回	プラセボ／エクリズマブ

a 試験中止時に参加していた試験における Study Day。括弧内は、（中止時における両試験の通算 Study Day／エクリズマブ総投与日数）とした。
b 日本人患者
略語：MG = 重症筋無力症、SAE = 重篤な有害事象
出典：Study ECU-MG-301 CSR Listings 16.2.1.1.5, 16.2.5.1.1.3.1 及び 16.2.7.2.3; Study ECU-MG-302 CSR Listings 16.2.1.1.2, 16.2.5.1.1.3.1 及び 16.2.7.2.3

2.5.5.4 臨床検査及び理学的検査所見

全体として、血液学的検査及び生化学検査パラメータのベースラインからの変化量に関して、プラセボ群とエクリズマブ群の間に臨床的に重要な差は認められなかった（M 2.7.4）。

心電図のパラメータに関しても、各投与群の間に差は認められなかった。

2.5.5.5 ヒトに関連する非臨床データ

エクリズマブの遺伝毒性試験及び動物を用いた長期発がん性試験は、いずれも実施しなかった。

エクリズマブの生殖機能への影響を検討した動物を用いた試験は実施しなかった。雌雄のマウスにソリリス臨床用量の 8 倍等量のネズミ抗 C5 抗体を IV 投与したが、交配及び受胎への有害な作用は認められなかった。

エクリズマブの非臨床試験の結果を M 2.4 に示す。

2.5.5.6 エクリズマブのクラスエフェクト

2.5.5.6.1 髄膜炎菌感染

2.5.5.6.1.1 感染症発現率

難治性 gMG 患者を対象とした本開発プログラムでは、髄膜炎菌感染は報告されなかった。

臨床試験及び製造販売後調査からの累積データでは、2016 年 10 月 1 日時点で、合計 87 件の髄膜炎菌感染が報告された：自発報告 57 件（文献報告 2 件、規制当局経由の報告 1 件を含む）、非自発報告（使用成績調査など）19 件、製造販売後サーベイランス試験 5 件、企業治験 5 件、医師主導治験 1 件。

疾患別では、PNH 患者が 54 例、aHUS 患者が 26 例、糸球体腎炎患者が 3 例、適応症不明が 2 例、視神経脊髄炎患者が 1 例、悪性高血圧が 1 例であった。

髄膜炎菌血清型の累積解析を表 2.5.5.6.1.1-1 に要約する。

表 2.5.5.6.1.1-1 血清型別の髄膜炎菌感染の概要

血清型	B	C	Y	A	X	W135	Z (29E)	不明 [a]
件数	18	7	10	2	1	2	1	46

a 分類不能、判定不能、陰性、結果待ち又は不明の血清型を含む

累積データでは、8 例が髄膜炎菌感染により死亡した。その他の転帰は、47 件が後遺症なく回復、15 件が転帰不明又は報告なし、10 件が軽快又は改善、4 件が回復したが後遺症あり、3 件が未回復であった。

製造販売後の累積曝露量（28518 患者年）及び髄膜炎菌感染の報告件数（82 件）に基づき、髄膜炎菌感染の報告率を 0.29/100 患者年と推定した。致命的な髄膜炎菌感染の発現率は、0.03/100 患者年未満である。

製造販売後、日本人患者に 2 件の髄膜炎菌感染が報告された（M 2.5.5.9.2）。

全体として、製造販売後の髄膜炎菌感染の報告率は一定して低く、約 0.5/100 患者年又はそれ以下であった。アレクシオン社は、髄膜炎菌感染に対して現在実施中のリスク軽減対策は適切かつ有効であると判断している。

2.5.5.6.1.2 ワクチン及び予防的抗生物質の使用

ソリリス投与患者では、その作用機序により髄膜炎菌（*N. meningitidis*）感染に対する感受性が上がる。いずれの血清型を有する菌グループも髄膜炎の原因菌になりうるが、ソリリス投与患者では、稀な血清型（X など）を有する菌グループに感染するリスクが高くなる。この感染リスクを軽減するために、全ての患者はソリリス投与の 2 週間以上前に必ずワクチンを接種しなければならない（ただし、ソリリスの治療開始遅延によるリスクが髄膜炎菌感染の発現リスクを上回る場合を除く）。また、髄膜炎ワクチン接種後 2 週間以内にソリリス投与を開始した患者には、ワクチン接種後 2 週間まで適切な予防的抗生物質を投与しなければならない。可能であれば、髄膜炎の原因菌として一般的な血清型 A、C、Y、W135 及び B に対するワクチン接種が望ましい。各国の最新のワクチンガイドラインに従って、患者には必ずワクチン接種又は再接種をしなければならない。

現在の医薬品リスク管理計画（M 1.11）は、ソリリス投与を受けた PNH 及び aHUS 患者を対象に作成されたものである。この医薬品リスク管理計画には、髄膜炎菌感染のリスク軽減対策に向けた方策が記載されている。難治性 gMG 患者に対しても、これと同様の対策を導入する予定であり、医師向けの教育資材及び患者向けのツールキット（安全性情報カード、患者向け情報パンフレット）の配布、ワクチン接種状況の確認などを実施予定である。

2.5.5.6.2 他の重篤な感染症

終末補体活性の阻害によって、髄膜炎菌（*N. meningitidis*）以外の莢膜形成細菌による重篤な感染症も発現リスクが高まる可能性があるが、このようなリスクは PNH 及び aHUS の臨床開発プログラムでは認められず、製造販売後調査及びレジストリーでも報告されなかった。

本臨床開発プログラムでは様々な感染症が報告されたが、大部分は非重篤であった。ECU-MG-301 試験のエクリズマブ群の患者では、以下の重篤な感染症が報告された：*Moraxella lacunata* 菌血症及び心内膜炎疑いが各 1 件（同一患者に発現）、並びに憩室炎が 2 件（同一患者に発現）。両患者とも、感染症を理由に投与中止となり、いずれの事象も薬物療法又は非薬物療法によって回復した。ECU-MG-302 試験では、以下の重篤な感染症が報告された：扁桃炎、胃腸炎、シュードモナス性敗血症が各 1 件（それぞれ別患者に発現）、肺炎及び RS ウイルス感染が各 1 件（同一患者に発現）、並びにインフルエンザが 2 例。これらの有害事象は、いずれも薬物療法又は非薬物療法によって回復した。シュードモナス性敗血症の症例のみ、エクリズマブの投与中断を要した。

2.5.5.7 添加物による有害作用

本剤は、1 バイアル中にナトリウム 5 mmol を含有している。食事で塩分摂取制限をしている患者に投与する場合には注意が必要である。このほかの添加物に関する既知の作用は知られていない。

2.5.5.8 特別な患者集団又は状況下における安全性

2.5.5.8.1 妊娠時の使用

gMG を有する妊婦とその胎児では妊娠中及び産褥期の罹患率が高いが、妊婦を対象としたエクリズマブの適切な対照を置いた比較試験は実施していない。遺伝子組換え型 IgG 分子（ヒト化抗 C5 抗体）であるエクリズマブは胎盤を通過することが想定される。

2.5.5.8.2 授乳時の使用

エクリズマブのヒト乳汁中への移行は明らかにされていない。IgG はヒト乳汁中に分泌されるため、エクリズマブもヒト乳汁に移行することが想定される。しかし、文献報告では乳汁中の抗体は多量であっても新生児及び乳児の血液循環に到達しないことが示唆されている。エクリズマブを授乳婦に投与する場合には注意が必要である。乳児においては、エクリズマブの消化管又は特定の身体部位に対する曝露による未知のリスクを、母乳保育のベネフィットより重視すべきである。

2.5.5.8.3 高齢者への使用

難治性 gMG 患者を対象とした試験では、年齢による明らかな差は認められなかった。65 歳以上の年齢群が少なかったことから、若年層に対する作用との違いを検討することはできなかった。

2.5.5.8.4 小児への使用

小児（18 歳未満）の gMG 患者におけるエクリズマブの安全性及び有効性は確立していない。

2.5.5.8.5 肝障害患者への使用

肝障害患者を対象にエクリズマブの安全性及び有効性を検討した試験は実施していない。

2.5.5.8.6 腎機能障害患者への使用

腎機能障害患者に対する用量調整は必要ない。

2.5.5.8.7 胸腺腫を有する患者又は胸腺摘除を実施した患者

ECU-MG-301 試験では、全体の 68 例（54.4%）に胸腺摘除が実施されており、内訳はプラセボ群が 31 例（49.2%）、エクリズマブ群が 37 例（59.7%）であった。この割合は、難治性 gMG 患者全体でみられる割合と同程度であった。ECU-MG-301 試験及び ECU-MG-302 試験の安全性プロファイルは、既承認のエクリズマブの適応における安全性プロファイルと同様であり、胸腺摘除を実施した患者に関して安全性に問題はみられなかった。

胸腺腫を有し、胸腺摘除を実施している難治性 gMG 患者 1 例（非日本人患者）が、ECU-MG-301 試験及び ECU-MG-302 試験でエクリズマブを投与された。本申請のデータカットオフ時点（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で、本患者は 943 日間エクリズマブを投与されており、本申請までに規定された最終評価来院日［[redacted]年[redacted]月[redacted]日：Day 754（Week 106）］時点で ECU-MG-302 試験を継続していた。いずれの試験でも本患者に SAE は報告されなかった。

胸腺腫の病因及びエクリズマブの作用機序に基づき、胸腺腫若しくは胸腺新生物の有無、又は胸腺摘除の実施の有無がエクリズマブの安全性プロファイルに影響するとは考えられない。

2.5.5.8.8 薬物乱用、依存性及び反跳現象の可能性

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

難治性 gMG 患者の治療を目的としたソリリスの使用に関して、長期投与による試験が実施されてきた。C08-001 試験でエクリズマブ投与を中止した患者に QMG 及び MG-ADL スコアの悪化が認められたように、持続的かつ制御不能の終末補体活性化を特徴とする疾患では、補体活性阻害療法の中断により患者の病態に深刻な悪化をもたらす危険性が示された。

C08-001 試験のクロスオーバーデザインに従って、エクリズマブ群の 7 例は 5 週間のウォッシュアウト期を経て、プラセボ群に移行する予定であった。投与期 1 でエクリズマブを投与された 7 例全例が投与期 1 を完了し、そのうち 6 例が投与期 2 のプラセボ投与に移行した。投与期 1 のエクリズマブ投与患者では、投与期 2 の Week 16（プラセボ投与中）までに平均 QMG 総スコアの悪化が認められた。投与期 2 開始時点の持ち越し効果による QMG 総スコアの平均変化量は−6.5 ポイントであったが、投与期 2 終了時点の QMG 総スコアの平均変化量は−4.5 ポイントであった。投与期 1 の各患者の QMG 及び MG-ADL スコアは参照可能である（Study C08-001 Table 14.2.1.3.1, Table 14.2.1.3.4, Table 14.2.2.3.2.1 及び Table 14.2.2.3.2.4）。

投与期 1 のエクリズマブ投与から投与期 2 のプラセボ投与に移行した 6 例：

- 1 例（**患者番号 [redacted]-003**）は、投与期 1 のエクリズマブ投与で改善を認めたが（Week 16 の QMG 及び MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量：−11 及び−9 ポイント）、エクリズマブ投与中止後すぐに再燃し（5 週間のウォッシュアウト期間中）、投与期 2 のプラセボ投与中に筋無力症クリーゼを発現した（図 2.5.5.8.8-1 参照）。



出典：Study C08-001 CSR Tables 14.2.1.3.1, 14.2.1.3.4, 14.2.2.3.2.1 及び 14.2.2.3.2.4

図 2.5.5.8.8-1 QMG 及び MG-ADL 総スコアの変化量（患者番号 [redacted]-003）

- 1 例（**患者番号 [redacted]-001**）は、投与期 1 のエクリズマブ投与で改善を認めたが（Week 16 の QMG 及び MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量 : −14 及び−8 ポイント）、エクリズマブ投与中止から 6 週後の投与期 2（プラセボ投与中）に臨床的悪化を認めた（投与期 2 における Week 16 の QMG 及び MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量 : + 10 及び+ 6 ポイント）（図 2.5.5.8.8-2 参照）。



出典：Study C08-001 CSR Tables 14.2.1.3.1, 14.2.1.3.4, 14.2.2.3.2.1 及び 14.2.2.3.2.4

図 2.5.5.8.8-2　QMG 及び MG-ADL 総スコアの変化量（患者番号 [redacted]-001）

- 1 例（**患者番号 [redacted]-002**）は、投与期 1 のエクリズマブ投与で改善を認めたが（Week 16 の QMG 及び MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量 : −12 及び−4 ポイント）、エクリズマブ投与中止から 6 週後の投与期 2（プラセボ投与中）に臨床的悪化を認めた（投与期 2 における Week 16 の QMG 及び MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量:+ 4 及び+ 0 ポイント）（図 2.5.5.8.8-3 参照）。



出典：Study C08-001 CSR Tables 14.2.1.3.1, 14.2.1.3.4, 14.2.2.3.2.1 及び 14.2.2.3.2.4

図 2.5.5.8.8-3　QMG 及び MG-ADL 総スコアの変化量（患者番号 [redacted]-002）

- 1 例（**患者番号 [redacted]-002**）は、投与期 1 のエクリズマブ投与で著明な改善は認められず（Week 16 の QMG 及び MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量：−3 及び−2 ポイント）、投与期 2（プラセボ投与中）では一定のスコアを維持した（投与期 2 における Week 16 の QMG 及び MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量：いずれも変化なし）（図 2.5.5.8.8-4 参照）。



図 2.5.5.8.8-4　QMG 及び MG-ADL 総スコアの変化量（患者番号 [redacted]-002）

- 1 例（**患者番号 [redacted]-001**）は、投与期 1 のエクリズマブ投与で改善を認め（Week 16 の QMG 及び MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量：−8 及び−3 ポイント）、投与期 2（プラセボ投与中）でも一定のスコアを維持した（投与期 2 における Week 16 の QMG 及び MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量：0 及び−2 ポイント）（図 2.5.5.8.8-5 参照）。



図 2.5.5.8.8-5　QMG 及び MG-ADL 総スコアの変化量（患者番号 [redacted]-001）

- 1 例（**患者番号 [redacted]-002**）は、投与期 1 のエクリズマブ投与で改善が認められなかった（図 2.5.5.8.8-6 参照）。



図 2.5.5.8.8-6　QMG 及び MG-ADL 総スコアの変化量（患者番号 [redacted]-002）

ECU-MG-301 試験の試験中止患者に関する詳細は、M 2.5.5.3.7 を参照のこと。

試験の観察結果より、持続的かつ制御不能の終末補体活性化を特徴とする疾患では、補体活性阻害療法の長期中断により、以下に示すように、患者の病態に深刻な悪化をもたらす危険性があることが示された：

- ECU-MG-301 試験で改善を認めた患者における MG 症状の再燃／悪化
- C08-001 試験でエクリズマブ投与からプラセボ投与に移行した患者における QMG の悪化

2.5.5.8.9　自動車運転及び機械操作に対する影響

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

2.5.5.8.10　過量投与

臨床試験中にエクリズマブの過量投与は報告されなかった。

2.5.5.9　市販後データ

2.5.5.9.1　製造販売後データ（全体）

製造販売後データから、ソリリスが初めて製造販売承認を取得した 2007 年 3 月から 2016 年 10 月 1 日までの曝露量は、28518 患者年（PNH : 21016 患者年、aHUS : 7502 患者年）と推定された。

アレクシオン社では、ソリリスに関して以下のリスクを慎重に観察している：

- 重要な特定されたリスク：髄膜炎菌感染、敗血症、重篤な感染症、アスペルギルス感染、aHUS 患者におけるエクリズマブ中止後の重度の血栓性微小血管症合併、注入に伴う反応
- 重要な潜在的リスク：PNH 患者におけるエクリズマブ中止後の重篤な溶血、PNH 患者に

おける悪性腫瘍及び血液学的異常、免疫原性、エクリズマブ母体内曝露による新生児における重篤な感染症

- 重要ではない潜在的リスク：心障害、致命的な転帰の有害事象、血管浮腫に一致する反応、腎盂腎炎
- 不足情報：妊婦及び授乳婦、小児、肝障害患者における使用

ソリリス投与患者では、その作用機序から髄膜炎菌感染（*N. meningitidis*）に対する感受性が上がる。この感染リスクを軽減するために、全ての患者はソリリス投与の 2 週間以上前に必ずワクチンを接種しなければならない（ただし、ソリリスの治療開始遅延によるリスクが髄膜炎菌感染の発現リスクを上回る場合を除く）。また、髄膜炎ワクチン接種後 2 週間以内にソリリス投与を開始した患者には、ワクチン接種後 2 週間まで適切な予防的抗生物質を投与しなければならない。可能であれば、髄膜炎の原因菌として一般的な血清型 A、C、Y、W135 及び B に対するワクチン接種が望ましい。各国の最新のワクチンガイドラインに従って、患者には必ずワクチン接種又は再接種をしなければならない。髄膜炎菌感染の予防に対してワクチン接種が十分であるとはいえず、抗生物質の適正使用に関する公式ガイドラインなども勘案すべきである。ソリリス投与患者では、重篤又は致命的な髄膜炎菌感染が報告されている。全ての患者に対して髄膜炎菌感染の初期徴候の観察を行い、感染が疑われる場合は速やかに評価をし、必要に応じて抗生物質治療を検討すべきである。患者は、髄膜炎菌感染の徴候・症状を認めた場合は速やかに申告し、医療的措置を受けるための手段を講じるべきである。

EU では、ソリリスの医薬品リスク管理計画に特別なリスク軽減策を導入している。それらのリスク軽減策には、医療従事者向け調査、ワクチン接種証明書、医師及び患者向け教育資材及び患者向け安全性情報カードなどが含まれる。

製造販売後の 28518 患者年に及ぶ累積曝露量及び 82 件の髄膜炎菌感染の報告に基づき、髄膜炎菌感染の報告率を 0.29/100 患者年と推定した。致命的な髄膜炎菌感染の発現率は、0.03/100 患者年未満である。

全体として、製造販売後の髄膜炎菌感染の報告率は一定であった。アレクシオン社は、髄膜炎菌感染のリスク軽減対策が適切かつ有効であると判断している。

エクリズマブ投与患者では、その作用機序が直接の原因となって *Neisseria* 属に易感染であることはよく知られているが、同じ機序によって他の重篤な感染症を惹起する可能性については明らかにされていない。元々の病態又はそれに伴う合併症により、エクリズマブ投与患者では感染症のリスクが高いことが多い。PNH 及び aHUS のレジストリー・データを用いて、エクリズマブ投与患者と非投与患者を比較したが、*Neisseria* 感染を除き、エクリズマブと感染症との関連性は認められない。全ての重篤な感染症データの累積解析からは、新たな安全性の問題点は明らかになっていない。重篤な感染症及び敗血症（莢膜形成細菌と同様の細菌、ウイルス、真菌によるもの）のリスクは、EU 版医薬品リスク管理計画、医師及び患者向けの教育資材、並びに欧州の SmPC に記載されている。

また、あらゆる情報源から入手した安全性データの累積解析の結果、アレクシオン社はアスペルギルス感染に関して特段の懸念はないと判断し、本剤のベネフィットーリスクバランスに対する影響や患者の健康を害する可能性はなく、安全面での新たな対策を講じる必要はないと考えている。

悪性腫瘍発生リスクはソリリスの重要な潜在的リスクであり、積極的に監視されている。2016

年 10 月 1 日時点で、悪性腫瘍例の報告割合は、2007 年にソリリスが最初に製造販売承認を受けて以来、全体として比較的安定している。PNH 及び aHUS 登録プログラム並びに Alexion 社の安全性データベースに収集されたその他の製造販売後データからは、エクリズマブへの長期曝露後でも、新たなシグナルの発生は観察されていない。固形腫瘍の製造販売後報告発生率は、約 0.6/100 患者年、血液腫瘍は約 0.74/100 患者年である。

全体として、製造販売後調査の累積解析から、エクリズマブのベネフィットーリスクプロファイルは従来同様、良好であると考えられた。

2.5.5.9.2 製造販売後データ（日本）

2.5.5.9.2.1 日本人 PNH 患者における副作用発現率

日本人 PNH 患者 466 例中 174 例（37.3%）に合計 349 件の副作用（ADR）が報告された。3 件以上報告された重度の ADR は、肺炎（10 件）、敗血症（4 件）、血管外溶血（4 件）及び結腸癌（3 件）であり、髄膜炎菌感染は報告されなかった（新医療用医薬品に関する安全性定期報告書（2016 年 6 月 14 日提出））。しかし、この安全性定期報告書のカットオフ以降に、エクリズマブ投与を受けた 1 例の日本人 PNH 患者が髄膜炎菌感染を発現し、その後死亡した。

2.5.5.9.2.2 日本人 aHUS 患者における副作用発現率

日本人 aHUS 患者 67 例中 21 例（31.3%）に合計 51 件の ADR が報告された。

最も多く報告された SOC は「感染症および寄生虫症」（14.9%、10/67 件）であり、次いで「血管障害」（13.4%、9/67 件）であった。PT 別で最も多く報告された有害事象は高血圧（7.5%、5/67 例）であり、次いで高尿酸血症、不眠症、血栓症、蕁麻疹、発熱（各 3.0%、2/67 件）であった（新医療用医薬品に関する安全性定期報告書（2016 年 6 月 14 日提出））。この安全性定期報告書のカットオフ以降に、エクリズマブ投与を受けた 1 例の日本人 aHUS 患者に髄膜炎菌感染が報告された。

2.5.5.10 安全性に関する結論

本開発プログラムでは、エクリズマブの安全性評価に以下の 3 臨床試験の結果を用いた：第 III 相ピボタル、無作為化、二重盲検試験（ECU-MG-301 試験、エクリズマブ投与患者 62 例）、第 III 相 ECU-MG-301 試験の継続試験（ECU-MG-302 試験、エクリズマブ投与患者 117 例）及び第 II 相クロスオーバー試験（C08-001 試験、エクリズマブ投与患者 13 例）。本申請の評価対象となったエクリズマブ投与患者は、合計 136 例であった。ECU-MG-301 試験では、エクリズマブの良好な忍容性が示された。本試験で得られたエクリズマブの安全性に関する知見は、ソリリスの他の適応症の添付文書の記載と一致していた。エクリズマブ又はプラセボの投与患者で多く認められた有害事象は、頭痛（エクリズマブ群：16.1%、プラセボ群：19.0%、以下同順）、上気道感染（16.1%、19.0%）、鼻咽頭炎（14.5%、15.9%）、重症筋無力症（9.7%、17.5%）及び悪心（12.9%、14.3%）であった。特筆すべきは、SAE の報告件数に関して、エクリズマブ群がプラセボ群を下回った点であり、その発現率はそれぞれ 14.5%及び 28.6%であった。全体として、7 例（5.6%）が試験を中止した［エクリズマブ群：5 例（8.1%）、プラセボ群：2 例（3.2%）］。エクリズマブ群の中止理由は、有害事象が 4 例、同意撤回が 1 例であった。また、プラセボ群の中止理由は 2 例ともに同意撤回であり、いずれも同意撤回時点で 1 件以上の有害事象の発現が認められた。

本開発プログラムでは、3 例が死亡した。1 例目（エクリズマブ群）は、ECU-MG-301 試験中

止の 90 日後に筋無力症クリーゼにより死亡した。2 例目（エクリズマブ／エクリズマブ群）は、ECU-MG-302 試験中に CMV 肝炎及び CMV 誘発 DIC に起因する多臓器不全（主に肝不全）により死亡した。事後の追加検査から、死因として CMV 関連血球貪食性リンパ組織球症の診断が支持された。3 例目（プラセボ／エクリズマブ群）は、ECU-MG-302 試験中に CHF 及び慢性閉塞性肺疾患を発現し、死亡したが、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の中間解析データカットオフ後の死亡であった。本患者は、健康状態が悪化した 2 週間後に深部静脈血栓症を発現し、その翌日に広範肺塞栓症により死亡した。

ECU-MG-301 試験における TESAE（入院を必要とした）の発現例数は、プラセボ群がエクリズマブ群の 2 倍であった点に注目すべきである。本試験の TEAE はほとんどが軽度であり、治験薬を投与中断することなく回復した。また、TEAE の多くは、原疾患に関連する症状（症状の悪化、誤嚥又は気道分泌物の喀出不全による呼吸器感染、全身状態の悪化、可動制限による深部静脈血栓症又は血栓性静脈炎）又は併用薬による有害作用であった。データカットオフ日（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点で、本開発プログラムの患者に髄膜炎菌感染の発現が認められていないことは重要である。

第 III 相試験全体のエクリズマブ投与例の安全性プロファイルは、最初の 26 週（ECU-MG-301 試験）と継続試験に移行後の 26 週（ECU-MG-302 試験）のいずれも同様であった。このため、継続試験（ECU-MG-302 試験）の中間成績からは、難治性 gMG 患者を対象としたエクリズマブ長期投与に関して、新たな安全面の問題点は特定されなかった。ECU-MG-302 試験の 2 回目の中間成績（データカットオフ日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）からは、報告された有害事象の種類及びその頻度に、新たな安全面の問題点を示唆するような大きな変化は認められなかった。

試験の観察結果より、持続的かつ制御不能の終末補体活性化を特徴とする疾患では、補体活性阻害療法の中断により、以下に示すように、患者の病態に深刻な悪化をもたらす危険性があることが示された：

- ECU-MG-301 試験で臨床的改善を認めた患者における MG 症状の再燃／悪化
- C08-001 試験でエクリズマブ投与からプラセボ投与に移行した患者における QMG の悪化

難治性 gMG 患者に対するエクリズマブ投与の主なリスクは、他の適応症の場合と同様に、その作用機序から髄膜炎菌感染である。現在までに、完了した難治性 gMG の試験においては髄膜炎菌感染は報告されておらず、適切なリスク軽減に向けた方策を整備している。医薬品リスク管理計画では、PNH 及び aHUS 患者に対して実施中のリスク最小化活動と同様の対策を難治性 gMG 患者に対して導入予定である。

既存の MG 治療による最善の治療を受けたにもかかわらず、深刻な病状が持続する難治性 gMG 患者にとって、エクリズマブ治療は高い効果とベネフィットを享受できる忍容性に優れた治療選択肢となりうる。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

ECU-MG-301 試験は難治性 gMG の患者を対象としたが、難治性 gMG は、制御不能の終末補体活性化により惹起される深刻かつ極めて稀な疾患であり、IST を積極的に行っても、NMJ の運動終板の破壊により、患者に顕著な筋力低下、発語不明瞭、構音障害、むせ、食物の嚥下障害、視覚性見当識障害、息切れ（労作時及び安静時）、四肢の脱力、可動制限、日常生活動作遂行能力の顕著な低下、極度の疲労、人工呼吸器を必要とする呼吸不全などが生じる。

ECU-MG-301 試験の患者は女性が多く、また人生の成人期に診断された（診断時年齢の中央値は 33 歳）という意味で、難治性 gMG 患者の全体集団を代表するといってよい。難治性 gMG 患者は入院を要する場合が多く、また呼吸不全により死の危険に晒される（Christensen, 1998）。本試験の患者集団は、筋無力症クリーゼにより人工呼吸器が必要になるなど、難治性 gMG の悪化により試験参加前に入院したものが多い。進行した gMG 患者では、診断後 10 年経過時点で死亡率は 40%に上昇することが報告された（Christensen, 1998）。難治性 gMG 患者は多くの場合、まったく働けない、能力相応に働けない、又は自身で身の回りのことができないなどの状況にあり、会話、食事、歩行、呼吸などの日常生活動作の遂行に介助を必要とする。

ECU-MG-301 試験の患者は全体的に難治性 gMG 患者を代表する集団であり、2 種類以上の IST が無効であったか、1 種類以上の IST が無効で、継続的な IVIg 又は PE を要した。半数以上（52.0%）の患者は 3 種類以上の IST を試みたが無効に終わり、大半（79.2%）の患者は IVIg を試みたが無効に終わった。ECU-MG-301 試験のベースライン時の患者背景データが示すように、患者は IST を試みたにもかかわらず、深刻な症状が持続していた。

- 82%の患者は極度の疲労（日常生活動作の遂行に介助が必要）
- 80%の患者は椅子から立ち上がるのが困難
- 76%の患者は gMG により過去に入院歴あり
- 74%の患者は嚥下障害
- 73%の患者は労作時又は安静時に息切れ（呼吸機能障害を示唆）
- 72%の患者は話す際に支障が生じる（発語不明瞭、鼻声又は理解困難）
- 54%の患者は呼吸機能検査異常
- 25%の患者は継続的な視覚異常
- 23%の患者は過去に人工呼吸器を要とした

ECU-MG-301 試験における全体的で一貫性のあるエクリズマブの臨床データは、事前に規定された独立かつ相補的な一連の指標を用いて得られたもので、ECU-MG-302 及び C08-001 試験の成績とも整合しており、非臨床試験成績及び生物学的な根拠とともに、過去に複数の IST 併用治療を受けたにもかかわらず、深刻な疾患症状が持続する難治性 gMG 患者の治療に対するエクリズマブの効果を強固に裏付けるものと考えられる。

ECU-MG-301 試験の SAP 第 3.0 版では、MG の臨床状態に関するバリデートされた結果とは無関係に、臨床的に意味のある改善を示した 3 例の中止患者（いずれもエクリズマブ群）を含む全ての中止患者を non-informative にレスキュー治療集団に含めて解析したが、MG-ADL の Worst-Rank 主要解析では p=0.0698 であった。

SAP 第 3.0 版の Worst Rank 解析では、臨床的にバリデートされた難治性 gMG の臨床状態とは無関係に、全ての中止患者を non-informative にレスキュー治療集団に含めたことを踏まえ、先に

SAP 第 2.0 版に規定した Worst-Rank 感度分析も行った。第 2.0 版の解析手法では、中止時の臨床状態データを知ったうえで、試験実施計画書に規定される臨床的悪化基準を満たす中止患者のみを informative にレスキュー治療集団に含め、この基準に合致しない中止患者はレスキュー治療を必要としなかった患者集団に含めて評価した。中止患者に関するこの解析手法を規定したことにより、MG-ADL の Worst-Rank 解析で p=0.0140（名目上）を得た。この結果は、難治性 gMG 患者に対するエクリズマブの臨床的有効性が偶発的に得られたものではないことを示す。SAP 第 2.0 版で事前に規定した Worst-Rank 感度分析は、臨床状態に関してバリデートされ良く知られた客観的臨床データを反映するものである。さらに、レスキュー治療前及び治療中に使用した併用薬を含む中止患者に関する全てのデータを組み込んで行った反復測定モデルによる解析結果から、MG-ADL 評価項目について有意性［p<0.05（名目上）］をもってエクリズマブ投与の効果が確認された。

Week 26 における ANCOVA 解析だけでなく、反復測定モデルによる解析のいずれによっても、エクリズマブの有効性が強固に示されたことにより、規定の感度分析及び副次的な解析の全体をとおして、エクリズマブ投与の効果が確認されたことは重要な意味を持つ。効果の一貫性は時間的にも示され、MG-ADL に対する早期（1 週間時点）のエクリズマブの治療効果が観察された［プラセボ投与に対して p<0.05（名目上）］。その効果は 26 週間にわたり持続し、その間更なる改善が認められた［Week 3 を除いて各来院で p<0.05（名目上）］。

さらに、医師評価による QMG に関する主要解析及び感度分析は、難治性 gMG 患者に対するエクリズマブの有効性を裏付けた［全て p<0.05（名目上）］。この客観的な QMG 指標に対するエクリズマブの早期効果は、26 週間にわたり持続し、その間更なる改善が認められた。QMG について評価されたように、難治性 gMG 患者の臨床状態に対するエクリズマブの顕著な改善効果は、QMG に関して追加的に行われた 4 種類の感度分析全てで認められた改善効果により、その頑健性が示された。

エクリズマブの臨床的に意味のある効果は、別の副次評価項目の測定によりさらに裏付けられた： MG-ADL 総スコアの改善（3 ポイント以上）を示した患者の割合（p=0.0229）、QMG 総スコアの改善（5 ポイント以上）を示した患者の割合（p=0.0018）。

疾患特異的で相補的な評価ツールである MGC では、MG-ADL 及び QMG と一貫したエクリズマブの効果が認められた。

また、MG-QoL15、Neuro-QoL Fatigue、MGFA-PIS に関する事前に規定した解析全てにより、患者の症状及び QoL の改善に対するエクリズマブの効果が強固に裏付けられた。反復測定モデルでは、中止患者に関するレスキュー治療後のデータを含め、入手可能な全ての患者データを盛り込んで解析したが、レスキュー治療の患者数がエクリズマブ群よりプラセボ群で上回り、全ての指標で一貫してエクリズマブ投与による治療上のベネフィットが示された。

臨床状態に関して MG-ADL を指標とした場合、事前に規定した閾値に達して臨床的に意味のある改善を示したエクリズマブ投与患者の割合は、閾値が 3、4、5、6、7、8 ポイント以上のいずれの場合でも、プラセボ群を上回った［p<0.05（名目上）］。QMG スケールの場合も同様に、事前に規定した閾値に達して臨床的に意味のある改善を示した患者の割合は、全ての閾値（5、6、7、8、9、10 ポイント以上）でエクリズマブ群がプラセボ群を上回った［p<0.05（名目上）］。MG-ADL の個々の項目についても、プラセボ投与と比較して、エクリズマブ投与により臨床的に意味のある変化が認められた（M 2.7.3.2.1.6.4）。

QoL に関するエクリズマブ投与による有効性は、MG-QoL15 を指標として評価した。エクリズ

マブ投与患者では明確に臨床的に意味のある改善が認められ、Week 26 に以下に該当する患者数がベースライン時の 2 倍以上となった：歩行に支障がない（Week 26：17 例、ベースライン時：7 例、以下同順）、症状のため行動に制限の必要がない（11 例、0 例）、仕事や立場に悪影響がない（18 例、8 例）、話す際に支障がない（30 例、13 例）。

先行試験の ECU-MG-301 試験でエクリズマブを投与された 56 例は、さらに ECU-MG-302 試験での 52 週間のエクリズマブ投与を通じて、先行試験で観察された難治性 gMG の改善を維持した。先行試験でプラセボを投与された 60 例は、ECU-MG-302 試験でエクリズマブ投与開始後、早期に gMG の改善を示し（Week 1 の MG-ADL、QMG、MGC、Week 4 の MG-QoL15 のいずれも $p<0.01$）、さらに 52 週間のエクリズマブ投与を通じてこの改善を維持したことは、重要な意味を有する。注目すべきは、先行試験でプラセボを投与された患者が、盲検下で実施した ECU-MG-302 試験の 4 週間の導入期に、先行試験でエクリズマブを投与された患者にみられたものと同様の改善を示したことである。いずれの指標でもエクリズマブの投与効果は ECU-MG-302 試験で 52 週に至るまで持続した。

C08-001 試験で得られたデータより、抗 AChR 抗体陽性の gMG に対し、制御不能の終末補体活性化が重要過程として関与すること、重度の難治性患者に対し、エクリズマブを用いた介入治療が臨床的に大きな意味を有することが改めて認識された。本試験は少人数の患者集団を用いたが、エクリズマブに対する反応性は頑健であり、臨床的に意味のある改善は QMG 及び MG-ADL のいずれの指標についても認められた。

本申請では、エクリズマブを投与された患者 136 例が評価対象となった。ECU-MG-301 試験の患者集団では、エクリズマブの忍容性は良好であった。この試験で示されたエクリズマブの安全性は、ソリリス添付文書の記載内容に一致した。ECU-MG-301 試験でエクリズマブ又はプラセボの投与患者に高頻度に発現した TEAE は、頭痛（それぞれ 16.1%、19.0%）、上気道感染症（16.1%、19.0%）、鼻咽頭炎（14.5%、15.9%）、悪心（12.9%、14.3%）、重症筋無力症（9.7%、17.5%）であった。また、プラセボ投与患者と比較して、エクリズマブ投与患者で重篤な有害事象の発現件数が少なかったことは、重要な意味をもち、その発現率はエクリズマブ群で 14.5%、プラセボ群で 28.6%であった。重篤な感染症の発現率はプラセボ群（9.5%）よりエクリズマブ群（3.2%）で低かった。全体で 7 例（5.6%）が試験を中止した［エクリズマブ群：5 例（8.1%）、プラセボ群：2 例（3.2%）］。エクリズマブ群の中止理由は、有害事象が 4 例、同意撤回が 1 例であった。また、プラセボ群の中止理由は 2 例ともに同意撤回であり、いずれも同意撤回時点で 1 件以上の有害事象の発現が認められた。

本開発プログラムでは、3 例が死亡した。1 例（エクリズマブ群）は、ECU-MG-301 試験中止の 90 日後に死亡した。その他の 2 例（エクリズマブ／エクリズマブ群及びプラセボ／エクリズマブ群で各 1 例）は ECU-MG-302 試験期間中に死亡した。詳細は M 2.5.5.10 及び M 2.7.4.2.1.9 に示す。

ECU-MG-301 試験のエクリズマブ群で重篤な TEAE（入院を必要とした）を経験した患者が、プラセボ群のおよそ半数であったことは注目に値する。この試験で報告された TEAE はほとんどが軽度であり、治験薬を中断することなく回復した。さらに、多くの場合、TEAE は基礎疾患に関連して発現したもの（症状の悪化、誤嚥又は気道分泌物の喀出不全による呼吸器感染、全身状態の悪化、可動制限による深部静脈血栓症又は血栓性静脈炎）、又は併用薬による有害作用の結果であった。データカットオフ日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、本開発プログラムの患者に髄膜炎菌感染の発現が認められていないことは重要である。

第 III 相試験 2 試験でエクリズマブ投与患者が示した安全性プロファイルは、継続試験に移行後の 52 週間の投与期間（ECU-MG-302 試験期間中）と最初の 26 週間の投与期間（ECU-MG-301 試験）で類似した。ECU-MG-302 試験の中間解析では、難治性 gMG 患者に対するエクリズマブの長期投与に伴って、安全性に関わる新たな懸念事項は認められなかった。

難治性 gMG 患者に対するエクリズマブ投与の主なリスクは、他の適応症に対する使用で予想されるリスクと同様に、エクリズマブの作用機序に基づいて生じる髄膜炎菌感染である。MG を対象とした本開発プログラムの中で、現在まで髄膜炎菌感染の報告はなく、適切なリスク軽減策が講じられている。医薬品リスク管理計画には、エクリズマブ投与を受ける難治性 gMG 患者に適用予定の対策を要約している。これらの対策は、既に PNH 患者及び aHUS 患者に適用されているものと同一である。

各臨床試験の観察結果より、持続的かつ制御不能の終末補体活性化反応を特性とする疾患では、エクリズマブの中断により患者が明確な病態悪化のリスクに晒されることは、次の事実により示された：

- ECU-MG-301 試験で臨床的に改善した患者が、筋無力症症状の再発又は悪化を示したこと
- C08-001 試験で、患者の QMG がエクリズマブ投与からプラセボ投与への切り替えに伴い悪化したこと

既存の MG 療法による最善の治療にもかかわらず、深刻な病状にある難治性 gMG 患者に対し、エクリズマブは忍容性の高い治療選択肢を与え、効果の頑健性を伴った臨床的に意味のある治療ベネフィットを提供すると考えられる。

国際共同臨床試験にて、11 例の日本人患者が ECU-MG-301 試験に組み入れられ、全例が ECU-MG-302 試験に移行した。ECU-MG-301 試験ではこのうち 8 例がプラセボ群に、3 例がエクリズマブ群に割け付けられたが、ECU-MG-302 試験では全例がエクリズマブ投与を受けた。

日本人患者の ECU-MG-302 試験の総曝露期間は 3913 日であり、曝露の総患者年は 10.7 患者年であった。日本人患者の ECU-MG-301 試験と ECU-MG-302 試験を合計した総曝露期間は 4462 日であり、曝露の総患者年は 12.2 患者年であった。

無作為化の不均衡により、ECU-MG-301 試験ではわずか 3 例の日本人患者がエクリズマブ投与を受けた。これは、投与効果の正確な判定を困難にするが、ECU-MG-302 試験で投与が継続されることによりデータの精度が向上し、日本人患者と非日本人患者についての有効性を直接比較することが可能になった。一連の独立的かつ相補的な評価項目を通じて同程度の有効性が観察されたことは、海外を含む全体のデータを日本人患者にも適用することが可能であることを示す。

安全性データについても、日本人患者と非日本人患者で比較し、大きな相違点は認められなかった。

エクリズマブの安全性及び有効性に関して、日本人患者集団で同様のデータが得られたことは、海外を含む患者全体で得られた良好なベネフィット・リスクバランスが日本人にも適用することが可能であることを裏付ける。

難治性 gMG 患者に対する効果的な治療法は、重要なメディカルニーズである。現時点は効果的な治療法がなく、患者は主要な IST を受けても深刻な病状を抱え、視覚、会話、歩行、呼吸、生きがい、生存など、患者自身の能力・可能性が大きく障害される。アレクシオン社は、プラセボと比較した場合のエクリズマブの効果を示したデータは確固としたものであり、独立的かつ相

補的な各評価項目、複雑な病像（視覚異常、身体機能及び呼吸機能の障害、日常生活動作能力の低下、疲労など）をとおして、一貫性及び頑健性のある効果が示されたと考えている。エクリズマブ投与による治療ベネフィットとしては、臨床的に意味のある効果として事前に規定した全ての基準閾値を満たしたこと、エクリズマブ投与に伴い発現した重篤な有害事象は、プラセボ投与と比較して明らかに発現頻度が低かったことが挙げられる。

エクリズマブの効果を実質的に裏付ける根拠は次のとおりである：

- 臨床的に重要で頑健性のある有効性
- 患者の病態及び QoL に対するベネフィット
- 安全性プロファイルが確立されており、新たに適応を受ける患者集団で新規の懸念事項が認められないこと
- 効果的なリスク管理策が確立されていること

得られたデータを総合すれば、難治性 gMG 患者に対するエクリズマブの良好なベネフィット・リスクプロファイルが裏付けられる。

ECU-MG-301 試験のデータと、それをより強固にする ECU-MG-302 試験（進行中）及び第 II 相 C08-001 試験（完了）のデータは総体として、極めて稀で深刻な疾患であり、重要なアンメットメディカルニーズを有する難治性 gMG に対し、エクリズマブの適応拡大のための強い根拠を与えると考えられる。

2.5.7 参考文献

Barnett C, Wilson G, Barth D, Katzberg HD, Bril V. Changes in quality of life scores with intravenous immunoglobulin or plasmapheresis in patients with myasthenia gravis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013;84(1):94-97.

Barohn RJ, McIntire D, Herbelin L, Wolfe GI, Nations S, Bryan WW. Reliability testing of the quantitative myasthenia gravis score. Ann NY Acad Sci. 1998; 841:769-772.

Barth D, Nabavi Nouri M, Ng E, New P, Bril V. Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis. Neurology. 2011;76:2017-2023.

Burns TM, Conaway MR, Cutter GR, Sanders DB, Muscle Study Group. Less is more, or almost as much: A 15-item quality-of-life instrument for myasthenia gravis. Muscle Nerve. 2008; 38:957-963.

Burns TM, Conaway M, Sanders DB. The MG Composite: A valid and reliable outcome measure for myasthenia gravis. Neurology 2010;74(18):1434-1440.

Burns TM, Grouse CK, Conaway MR, Sanders DB; MG Composite and MG-QoL15 Study Group. Construct and concurrent validation of the MG-QoL15 in the practice setting. Muscle Nerve 2010;41(2):219-226.

Burns, TM. The MG composite: an outcome measure for myasthenia gravis for use in clinical trials and everyday practice. Ann. NY Acad. Sci. 2012; 1274:99-106

Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. BMC Neurol. 2010;10:46.

[redacted]. Measuring Quality of Life in Neurological Disorders; Final Report of the Neuro-QoL Study September 2010.

[redacted]– Personal communication, [redacted].

Christensen PB, Jensen TS, Tsiropoulos I, et al. Mortality and survival in myasthenia gravis: a Danish population based study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1998;64(1):78-83.

Cook KF, Victorson DE, Cella D, Schalet BD, Miller D. Creating meaningful cut-scores for Neuro-QoL measures of fatigue, physical functioning, and sleep disturbance using standard setting with patients and providers. Qual Life Res. 2015;24(3):575-589.

Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in autoimmune neuromuscular diseases. JAMA 2004;291(19):2367-75.

EMA/CHMP/SAWP/290917/2013, Procedure No.: EMEA/H/SA/515/3/2013/II, Human Medicines Development and Evaluation

End of Phase 2 Meeting Minutes (FDA)

Fitch JC, Rollins S, Matis L, et al. Pharmacology and biological efficacy of a recombinant, humanized, single-chain antibody C5 complement inhibitor in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery with cardiopulmonary bypass. Circulation 1999;100(25):2499-2506.

Ha JC and Richman DP. Myasthenia gravis and related disorders: Pathology and molecular pathogenesis. Biochimica et Biophys Acta 2015;1852(4):651-657.

Howard JF, Jr., Barohn RJ, Cutter GR, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase II study of eculizumab in patients with refractory generalized myasthenia gravis. Muscle Nerve. 2013; 48(1):76-84.

Jaretzki A, Barohn RB, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keesey JC, et al. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. Myasthenia gravis. Recommendations for clinical research standards. Neurology. 2000;55:16-23.

Keshavjee S, Davis RD, Zamora MR, de PM, Patterson GA. A randomized, placebo-controlled trial of complement inhibition in ischemia-reperfusion injury after lung transplantation in human beings. J Thorac Cardiovasc Surg 2005;129(2):423-428.

Muppidi S, Wolfe GI, Conaway M, Burns TM; Mg Composite and Mg-QoL15 Study Group. MG-ADL: still a relevant outcome measure. Muscle Nerve. 2011;44(5):727-731.

Muppidi S. The myasthenia gravis-specific activities of daily living profile. Ann NY Acad Sci. 2012;1274:114-119.

Murai H. Japanese clinical guidelines for myasthenia gravis: putting into practice. Clin Exp Neuroimmunol. 2015;6:21-31.

Noris M, Mescia F, Remuzzi G. STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation. Nat Rev Nephrol. 2012;8(11):622-633.

Oliveira EF, Nacif SR, Fonseca NT, et al. Pulmonary function and respiratory muscle strength in myasthenia gravis. MTP & Rehab Journal. 2014;12:252-259.

Patel MR, Granger CB. Pexelizumab: a novel therapy for myocardial ischemia-reperfusion. Drugs of Today (Barc) 2005;41(3):165-170.

Sahashi K, Engel AG, Linstrom JM, Lambert EH, Lennon VA. Ultrastructural localization of immune complexes (IgG and C3) at the end-plate in experimental autoimmune myasthenia gravis. J Neuropathol Exp Neurol 1978;37(2):212-223.

Silvestri NJ and Wolfe GI. Treatment-refractory myasthenia gravis. J Clin Neuromusc Dis. 2014;15(4):167-178.

Suh J, Goldstein JM, Nowak RJ. Clinical characteristics of refractory myasthenia gravis patients. Yale J Biol Med. 2013;86(2):255-260.

Tegla CA, Cudrici C, Patel S, et al. Membrane attack by complement: the assembly and biology of terminal complement complexes. Immunol Res. 2011;51(1):45-60.

Tüzün E, Christadoss P. Complement associated pathogenic mechanisms in myasthenia gravis. Autoimmun Rev. 2013;12(9):904-911.

Wolfe GI, Herbelin L, Nations SP, Foster B, Bryan WW, Barohn RJ. Myasthenia gravis activities of daily living profile. Neurology. 1999;52(7):1487-1489.

Zhou Y, Gong B, Lin F. Anti-C5 antibody treatment ameliorates weakness in experimentally acquired myasthenia gravis. J. Immunol. 2007;179(12):8562-8567.

Zinman L, Ng E, Bril V. IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: a randomized controlled trial. Neurology. 2007;68:837-841.